

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会	エア・ウォーター株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II -30.1
	成分名 (一般名)	一酸化窒素
	販売名	アイノフロー吸入用 800 ppm
	未承認薬・適応外薬 の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	成人、新生児、乳児、幼児、小児（小児の年齢は0-17歳）の心臓手術の周術期及び術後の肺動脈圧を低下させ、右心室機能を改善させ、酸素化を改善する目的で使用する。
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	0～17歳（小児） ・本剤は吸入濃度 10 ppm で吸入を開始する。 ・十分な効果が得られなかった場合、20 ppm まで増量できる。 ・酸素化の改善に伴い、5 ppm に減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	

企業としての開発の意思	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p>
「医療上の必要性に係る基準」への該当性(該当するものにチェックし	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>心室中隔欠損症に代表される肺高血圧症を合併する先天性心疾患患児の根治術後に生じる重要な合併症に、肺高血圧クライシス(PHC)があげられる。PHCは気管吸引などによる交感神経刺激あるいは低酸素に起因する急激な肺血管の攣縮を契機として、右心系の急激な後負荷増大から急性右心不全と低酸素血症を併発する病態である。ひとたび生じると致死的な循環不全・低酸素血から心停止に至ることもまれではない重篤な合併症である。1991年の報告では、PHCの発生率は7%であり、ひとたび発生した場合の致死率は50%をこえると報告されている^{企業-1)}。(肺高血圧症を伴う先天性心疾患患者の周術期管理を再考する 一酸化窒素吸入療法を中心として;志馬伸朗 Cardiovascular Anesthesia10 巻1号 2006.05:47-52) ^{企業-2)}</p> <p>重症のPHCが術後超急性期の覚性時あるいは浅麻酔下で発生することがあり、全身循環の急激な悪化を惹起して急死の原因となることも知られている。</p> <p>以上より、適応疾病の重篤性は、「ア. 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>

、分類した根拠について記載する。)	<p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>本邦においては、心臓手術の周術期及び術後の肺高血圧の治療のため、肺動脈圧の低下、右室機能の改善、酸素化の改善を目的として承認を取得した薬剤はないが、適応外薬である一酸化窒素（NO）吸入が広く使用されている。既に、EU では 2011 年 3 月に承認され、米国でも使用（保険支払い対象）されている。</p> <p>また、日本小児循環器学会は平成 22 年に厚労省に対し保険適用の要望を提出しているため、以下に内容を抜粋する。</p> <p>「我が国には、新生児のみならず、新生児以降の小児、成人の肺高血圧患者（特に先天性心疾患にともなう肺高血圧患者）が多数おられます。わが国では、1993 年頃よりこれまで、先天性心疾患にともなう肺高血圧に対して、手術前、手術中、および手術後の急性期肺高血圧治療に一酸化窒素吸入療法が施行されてきました。日本先天性心臓血管外科データベースの調査では、2008 年 8 月から 11 月までの 4 ヶ月間に施行された先天性心疾患心臓手術 2795 例のうち、540 例（19%）に一酸化窒素吸入療法が施行されております。これは工業用一酸化窒素ガスを用いて本治療を行ったものであり、各施設の倫理委員会で承認を受け、患者家族の承諾のもとに、費用も施設負担で実施されてきたのが実態です。</p> <p>小児肺高血圧症、特に先天性心疾患にともなう肺高血圧症は、きわめて速やかな治療の開始を必要とし、その遅れは予後をきわめて悪化させます。一日も早く、新生児以降の小児、成人の肺高血圧症も本治療法の恩恵を享受できるよう、小児、成人の肺高血圧患者、特に先天性心疾患にともなう肺高血圧患者への一酸化窒素吸入療法の保険適用拡大を要望いたします。</p> <p>（一酸化窒素吸入療法の保険適用拡大に関する要望より抜粋 平成 22 年 6 月 14 日 日本小児循環器学会 理事長 中西敏雄）」<small>企業-2)</small></p> <p>以上のことより、医療上の有用性は高いと考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州								
	[欧米等 6 か国での承認内容]								
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)							
	米国	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>INOMax (INO Therapeutics LLC)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td> INOMax is a vasodilator, which, in conjunction with ventilatory support and other appropriate agents, is indicated for the treatment of term and near-term (>34 weeks) neonates with hypoxic respiratory failure associated with clinical or echocardiographic evidence of pulmonary hypertension, where it improves oxygenation and reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation. INOMax は血管拡張剤であり、人工換気療法及び他の適切な薬剤と併用して、正期産又はそれに近い新生児 (>34 週) における臨床的又は心エコーによって診断された肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療に適用され、酸素化を改善し、体外式膜型人工肺 (ECMO) の必要性を低下させる。 </td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td> The recommended dose of INOMax is 20 ppm. Treatment should be maintained up to 14 days or until the underlying oxygen desaturation has resolved and the neonate is ready to be weaned from INOMax therapy. INOMax の推奨吸入濃度は 20 ppm である。治療は 14 日まで使用を継続するか、酸素不飽和状態が改善し、新生児の INOMax 療法 (一酸化窒素 (NO) 吸入療法) からの離脱が十分に可能であると判断されるまで継続する。 </td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td> 1999 年 12 月 23 日上記適応で承認。現時点では心臓手術に関する適応は申 </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	INOMax (INO Therapeutics LLC)	効能・効果	INOMax is a vasodilator, which, in conjunction with ventilatory support and other appropriate agents, is indicated for the treatment of term and near-term (>34 weeks) neonates with hypoxic respiratory failure associated with clinical or echocardiographic evidence of pulmonary hypertension, where it improves oxygenation and reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation. INOMax は血管拡張剤であり、人工換気療法及び他の適切な薬剤と併用して、正期産又はそれに近い新生児 (>34 週) における臨床的又は心エコーによって診断された肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療に適用され、酸素化を改善し、体外式膜型人工肺 (ECMO) の必要性を低下させる。	用法・用量	The recommended dose of INOMax is 20 ppm. Treatment should be maintained up to 14 days or until the underlying oxygen desaturation has resolved and the neonate is ready to be weaned from INOMax therapy. INOMax の推奨吸入濃度は 20 ppm である。治療は 14 日まで使用を継続するか、酸素不飽和状態が改善し、新生児の INOMax 療法 (一酸化窒素 (NO) 吸入療法) からの離脱が十分に可能であると判断されるまで継続する。	備考
販売名 (企業名)	INOMax (INO Therapeutics LLC)								
効能・効果	INOMax is a vasodilator, which, in conjunction with ventilatory support and other appropriate agents, is indicated for the treatment of term and near-term (>34 weeks) neonates with hypoxic respiratory failure associated with clinical or echocardiographic evidence of pulmonary hypertension, where it improves oxygenation and reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation. INOMax は血管拡張剤であり、人工換気療法及び他の適切な薬剤と併用して、正期産又はそれに近い新生児 (>34 週) における臨床的又は心エコーによって診断された肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療に適用され、酸素化を改善し、体外式膜型人工肺 (ECMO) の必要性を低下させる。								
用法・用量	The recommended dose of INOMax is 20 ppm. Treatment should be maintained up to 14 days or until the underlying oxygen desaturation has resolved and the neonate is ready to be weaned from INOMax therapy. INOMax の推奨吸入濃度は 20 ppm である。治療は 14 日まで使用を継続するか、酸素不飽和状態が改善し、新生児の INOMax 療法 (一酸化窒素 (NO) 吸入療法) からの離脱が十分に可能であると判断されるまで継続する。								
備考	1999 年 12 月 23 日上記適応で承認。現時点では心臓手術に関する適応は申								

		請されていないが、実地医療の面から使用の必要性が求められており、保険の支払いが行われている。
英国	販売名（企業名）	INOMax (INO Therapeutics AB)
	効能・効果	<p>INOMax, in conjunction with ventilatory support and other appropriate active substances, is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> - for the treatment of newborn infants ≥ 34 weeks gestation with hypoxic respiratory failure associated with clinical or echocardiographic evidence of pulmonary hypertension, in order to improve oxygenation and to reduce the need for extracorporeal membrane oxygenation. - <u>as part of the treatment of peri- and post-operative pulmonary hypertension in adults and newborn infants, infants and toddlers, children and adolescents, ages 0-17 years in conjunction to heart surgery, in order to selectively decrease pulmonary arterial pressure and improve right ventricular function and oxygenation.</u> <p>INOMax は、人工換気療法及び他の適切な薬剤と併用して、</p> <ul style="list-style-type: none"> - 正期産又はそれに近い新生児（在胎期間 > 34 週）における臨床的又は心エコーによって診断された肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療に適用され、酸素化を改善し、体外式膜型人工肺（ECMO）の必要性を低下させる。 - <u>新生児、乳児、幼児、小児、青年期（年齢は 0-17 歳）の心臓手術の周術期及び術後の肺高血圧の治療の一環として適用。肺動脈圧を低下させ、右室機能を改善させ、酸素化を改善する目的で使用する。</u>
	用法・用量	<p><i>Newborn infants, infants and toddlers, children and adolescents, ages 0-17 years</i></p> <p>The starting dose of inhaled nitric oxide is</p>

			<p>10 ppm(part per million) of inhaled gas. The dose may be increased up to 20 ppm if the lower dose has not provided sufficient clinical effects. The lowest effective dose should be administered and the dose should be weaned down to 5 ppm provided that the pulmonary artery pressure and systemic arterial oxygenation remain adequate at this lower dose.</p> <p>新生児、乳児、幼児、小児、青年期（年齢は0-17歳）に対する用法用量 本剤は吸入濃度10 ppmで吸入を開始する。十分な効果が得られなかった場合、20 ppmまで増量できる。酸素化の改善に伴い、5 ppmに減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。</p>
		備考	<p>2001年8月1日：「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療」を適応として承認。</p> <p>2011年3月：新生児・小児・成人に対する適応拡大承認。</p>
独国	販売名（企業名）	中央審査方式による承認のため、英国と同様	
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様	
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様	
	備考		
仏国	販売名（企業名）	中央審査方式による承認のため、英国と同様	
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様	
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様	
	備考		
加国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン	

		の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
用法・用量 (または用 法・用量に関連			

	のある記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

学会の調査内容に関し以下を補足する。

1) EMA への承認申請資料より、心臓手術の周術期肺高血圧 (PH) 治療に関する臨床試験を抜粋した。^{企業-4)}

<海外における臨床試験等>

安全性を採用 (GCP 準拠)

1) 小児における吸入 NO、O₂ 及び NO+100%O₂ の肺血管に対する効力比較 ^{企業-5)}

[CSR: INO22]

先天性心疾患を有し、左心カテーテル法施行を予定している小児 PH 患者 109 例において、吸入 NO、100%O₂ 及び NO+100%O₂ の PH に対する抑制効果を発揮した患者数について検討した。その結果、NO、100%O₂ 併用群は 100%O₂ 単独群に比べ有意に高い抑制率を示した (25.7% : 14.7%)。以上より、NO と O₂ の併用は、各々の単独投与と比べより強い肺血管拡張作用を示すと考えられた。

その他

2) 心臓手術後の PH に対する吸入 NO と静注シルデナフィルの効力比較 ^{企業-6)}

[Intensive Care Med 2003; 29: 1996-2003]

97~171 日齢の小児患者において、心臓手術後早期に発現した PH に対する吸入 NO の抑制効果を静注シルデナフィルと比較検討した。

その結果、静注シルデナフィルは吸入 NO の肺血管抵抗低下作用を増強し、吸入 NO は静注シルデナフィルの肺血管抵抗低下作用を同様に増強した。しかし、静注シルデナフィルは有意な全身性低血圧及び酸素化障害を誘発したが、吸入 NO ではこれらの作用は見られず選択的な肺血管抵抗低下作用が示唆された。

3) 心臓手術前後における NO の肺血管拡張作用比較^{企業-7)}

[Scand Cardiovasc 2000; 34: 46-52]

2.6~48 ヶ月齢の先天性心疾患のある小児患者 11 例（心室中隔欠損、房室中隔欠損、動脈管開存等）において、心臓手術前後の肺血管拡張作用を比較検討し、術前の血管拡張検査により術後の血管反応又は PH の発症が予測できるか評価した。その結果、肺血管抵抗が上昇した場合、吸入 NO に対する術後の反応からは、心臓バイパス術後の肺血管拡張薬の必要性を予測できなかつた。術後に肺血管抵抗が上昇していることから、心臓バイパス術直後の NO 治療は妥当であることが示唆された。

4) 心肺バイパスによって生じた損傷と呼気中 NO 濃度との関係^{企業-8)}

[Ann Thorac Surg 1998; 66: 532-534]

1~146 ヶ月齢の心肺バイパスを施した小児 30 例で、心肺バイパス術前及び 30 分後に呼気中 NO を測定した。その結果、心肺バイパス術 30 分後の呼気中 NO 濃度は 27.6%減少した。これは呼気中 NO 濃度の低下は肺血管内皮又は肺上皮の損傷の結果、NO 産生が減少したことを示唆している。すなわち、術後 PH の治療に吸入 NO が有効であり、内皮機能不全を最小限に抑え心肺バイパス中の NO 産生を増大させることは、術後 PH の発現が減少すると考えられる。

5) 小児 PH に対する NO、O₂ 及びプロスタサイクリンの効果比較^{企業-9)}

[Heart 1998; 79: 169-174]

0.3~16.5 歳の先天性心疾患のある PH 患者 20 例（4 例は他の原因の PH）で、吸入 NO の PH に対する血管拡張作用について吸入 O₂ 及び静注 PGI₂ と比較検討した。その結果、NO は 40 ppm で選択的に肺血管抵抗及び血圧を低下させた。O₂ は肺血管抵抗を減少させ、NO は全身循環に影響することなく、この減少を増強した。PGI₂ は肺及び全身の血管を拡張した。

6) 心臓手術後の PH に対する NO と PGI₂ の効果比較^{企業-10)}

[Ann Thorac Surg 1995; 60: 300-305]

3 日~12 ヶ月齢の術後重度 PH 小児患者 13 例において、吸入 NO の PH に対する抑制効果を静注 PGI₂ と比較検討した。その結果、吸入 NO、静注 PGI₂ 共に肺血圧を効果的に低下させ、吸入 NO の平均肺血圧 (28.5 Hg) は静注 PGI₂ (35.4 Hg) より有意に低かった。吸入 NO の全身血圧に対する肺血圧の割合は、静注 PGI₂ より有意に低く、より選択的であった。

7) 先天性心疾患手術後の PH に対する NO の効果^{企業-11)}

[J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 1129-1135]

小児患者 17 例の先天性心疾患（肺静脈還流異常、心室中隔欠損、総動脈幹症、大動脈弓離断症、房室管欠損、Senning 手術後の左房障害）手術後の重篤な PH

に対する吸入 NO の効果について検討した。その結果、全身動脈圧の変化なしで肺動脈圧が 34%低下した。動脈サチュレーションは 9.7%、静脈サチュレーションは 37%まで増加した。従って、吸入 NO は先天性心疾患小児患者の全身動脈圧を低下させることなく肺血管を拡張することが示唆された。静脈血サチュレーション及び尿量の増加は、肺血管抵抗の低下による全身血行動態の改善により生じたと考えられる。

8) 心疾患手術後の小児患者に投与した低用量 NO の血行動態に対する効果^{企業-12)}
[J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108: 487-492]

2~21 ヶ月齢の先天性心疾患小児患者 10 例(房室中隔欠損、全肺静脈還流異常、心室中隔欠損、両大血管右室起始症)の根治手術後、低用量吸入 NO (2-20 ppm) による血行動態への効果について検討した。その結果、術後の PH は吸入 NO (2-20 ppm) に対し選択的な肺血管拡張作用を示した。極低用量 (2 ppm) NO は毒性を最小限にするため重要と考えられた。従って、吸入 NO 療法は小児先天性心疾患の術後の PH に有用と考えられる。

9) 上昇した肺血管抵抗に対する吸入 NO の効果^{企業-13)}
[Br Heart J 1994; 71: 282-286]

3~32 ヶ月齢の先天性心疾患のある小児患者 22 例において、上昇した肺血管抵抗に対する短時間 (10 分間) の NO 吸入の効果について検討した。その結果、吸入 NO は全身循環に影響を及ぼさず、重大な副作用を起こさず、上昇した肺血管抵抗を 34%低下させた。

10) 先天性心疾患に対する吸入 NO の効果^{企業-14)}
[Circulation 1993; 87: 447-453]

3 ヶ月齢~6.5 歳の先天性心疾患小児患者 10 例 (心房中隔欠損、心室中隔欠損等) の心臓カテーテル検査で誘発される肺血管収縮に対する吸入 NO の効果について検討した。その結果、吸入 NO は PH を誘発する先天性心疾患の小児患者に対し強力で選択的な肺血管拡張作用を有する。さらに吸入 NO は、心臓カテーテル検査時に PH における肺血管収縮を確認することを可能にする。

11) PH 及び肺内皮機能の評価における NO 及び Acetylcholine の影響^{企業-15)}
[Circulation 1993; 88: 2128-2138]

1 日齢~5 歳の先天性心疾患のある小児患者 43 例において、心肺バイパスが肺の内皮機能不全に関与し、術後の PH 発現の一因となるかについて検討した。その結果、10-6M Acetylcholine (Ach) は術前の患者で肺血管を拡張させたが、術後の作用は著しく減弱した。肺血管抵抗は術前で 46%減少したが、術後では 11%の減少であった。しかし、術後に Ach 投与後 80 ppm NO を吸入すると肺血管抵抗は 33%まで低下した。cGMP の血漿レベルは Ach 投与後も変化しなかったが、

NOによる肺血管拡張の間3倍以上上昇した。

<日本における臨床試験等>

1) 検索した範囲では、無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献はなし。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

学会の調査内容に関し以下を補足する。

1) 心臓血管外科領域における NO 吸入療法 (「一酸化窒素吸入療法」国立循環器病センター外科系集中治療科医長 公文啓二編著、メディカルレビュー社 (1999)) 企業-16)

NO 吸入療法は、欧米では 1991 年頃から、日本では 1993 年頃から肺高血圧症並びに呼吸不全の治療に使用されてきている。心臓血管外科領域での NO 吸入療法について経験した症例を通じてその手法、適応病態、効果並びに追跡調査などについて検討した結果の報告である。

心臓血管外科患者において 1996 年まで経験した NO 吸入療法施行 216 例 (肺高血圧 74 例、右心バイパス手術 42、高肺血管抵抗 13、右心不全 10、左心補助心臓 5、右左シャント心内遺残 1、低酸素性呼吸不全 71) の適応病態のうち 80 例について NO 吸入療法の追跡調査 (2~4.3 年、平均 3.1 年) を実施した。追跡調査において高度の肺高血圧症が残存していた 1 例において喘息様症状が認められたが、NO 吸入療法 (10 ppm 以下) は心臓手術後の様々な病態に対し、合併症もなく簡便で有効な手段であった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

学会の調査内容に関し以下を補足する。

<海外における教科書等>

1) Johns Hopkins Manual of Cardiothoracic Surgery, McGraw-Hill 2007 企業-17)

小児心臓手術の管理の項(p.1019-1039)で、心臓手術後の全身的合併症である肺高血圧の治療方針の記載(p.1033-1034)に、一般的に使用される肺動脈血管拡張剤の一つとして NO 吸入をあげている。

引用文献：

- Gothberg S, Edberg KE Inhaled nitric oxide to newborns and infants after congenital heart surgery on cardiopulmonary bypass: a dose response study. *Scand Cardiovasc Journal* 2000; 34(2): 154-158 企業-18)

心肺バイパス術後 PH を発症した先天性心臓疾患患者 12 例 (中央値 3.8 カ月齢) に、吸入 NO 治療を施し、循環器及び呼吸器に対する作用について検討した。平均肺血圧は 33 ± 2 mmHg から 28 ± 2 mmHg ($p < 0.001$) へ低下した。動脈血酸素分圧は 13.3 ± 2.3 kPa から 16.7 ± 2.7 kPa ($p < 0.05$) へ増加した。動脈血酸素分圧の平

均変動は $29.8 \pm 6.3\%$ ($p < 0.05$)であった。その反応は高用量で初期の 0 から 3 又は 5 ppm でのみ有意であり、平均肺動脈圧又は酸素化のさらなる有意な変動は見られなかった。平均肺動脈圧の減少は、動脈血酸素分圧の有意な増加と同時に発現した。用量を 80 ppm まで増量したが、用量反応性は認められなかった。

2) Heart Transplantation, Churchill Livingstone 2002 企業-19)

Management of the Recipient During the transplant Hospitalization の項(p.375-389)で、右室機能不全に付随して起こる著しい肺高血圧ではまず肺血管抵抗を減少させなければならない。NO 吸入は、全身的抵抗なしに肺血管抵抗を下げる最も特異的で顕著な効果がある薬剤である、と記載している(p.379-380)。

引用文献

- Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarek R Nitric oxide is an effective pulmonary vasodilator in cardiac transplant candidates with pulmonary hypertension [abstract] *Journal Heart Lung Transplant* 1993; 12:S67 企業-20)

心臓移植患者の肺血管抵抗の増加は、急性右心室不全及び死亡の予知因子となる。NO は吸入後急速にヘモグロビンと結合し、肺循環中で不活化される肺血管拡張薬である。心臓移植患者を含む 9 例の心不全患者 (NYHA クラス III 又は IV) において、吸入 NO 及び静注ニトロプルシド (NTP) の血行動態に対する作用について比較検討した。

100%O₂、NO 又は NTP で心拍出量の変化は見られなかった。動脈血酸素飽和度は NO で変化しなかった。

結論：(1) NO は肺血管抵抗を減少させた。(2) NO の効果は全身血圧低下に制限されないが、NTP は制限される。(3) 心臓移植患者において、NO は周術期の右心室不全を治療すると共に、可逆的血管収縮を特定するために有用と考えられる。

<日本における教科書等>

1) 「循環器疾患と NO」今泉勉 編著 1998 (南山堂) 企業-21)

肺高血圧と NO の項に、肺高血圧の治療における NO 吸入療法の有効性に関し概説している。有効とされる疾患群として、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)、心疾患に伴う肺高血圧症、原発性肺高血圧症、肺高血圧を伴う右心不全について述べている。

PPHN については、従来は ECMO しか救命手段のなかった重症例でも NO 吸入により ECMO を使用せず救命できる。PPHN は病因が単一ではなく、alveolar capillary dysplasia 合併例では NO 吸入を行っても予後の改善は困難な場合もあるが、多くの例では劇的な改善が見られることから、第一選択の治療法となりつつある。

心疾患に伴う肺高血圧症は、臨床で使用される対象として最も多い領域である。体外循環直後の肺血管に対しても NO 吸入は有効であり、右心不全により

体外循環からの離脱困難例にも応用できる。肺高血圧症を合併する先天性心疾患の術後の右心不全や肺高血圧クライシスは成績向上の大きな障害であるが、NOは劇的な効果を発揮しうる。原発性肺高血圧症では、NO吸入の目的は現在のところ右心不全の改善であろう。肺移植後の肺高血圧を伴う右心不全や心臓移植後の肺高血圧に対してNO吸入を行い、肺高血圧、酸素化不全の改善を見たとする報告がある。

2) 「NO吸入療法の生理学と歴史的背景」市瀬史 著 (臨床麻酔、Vol.33, No.6 959-965, 2009-6) 企業-22)

NOが血管内皮由来の血管拡張分子であることが発見されて以来、広く研究され、吸入NOは新生児肺高血圧ばかりでなく周術期における肺高血圧の治療と診断に広く用いられている。本稿ではNO吸入が臨床的な転帰にもたらす生理学的な効果に関する様々な研究を調査し、選択的肺血管拡張薬としてのNO吸入の生理学及び肺以外の臓器に与える影響について記述している。

吸入NOが肺血管に高い選択性を持つ理由は、NOが血管内に入るとヘモグロビンと結合して不活性化されることにある。更に吸入NOが抹消血管・臓器にも生理作用を及ぼす可能性が報告され、どのようなメカニズムで抹消臓器に運搬されるか議論されている。

3) 「小児での使用 (新生児を除く)」山崎ゆか 著 (臨床麻酔、Vol.33, No.6 1002-1008, 2009-6) 企業-23)

肺血管拡張効果を期待した先天性心疾患患者への使用、呼吸不全患者への使用等について、新生児を除く小児領域でのNO吸入療法の臨床での使用状況と有効性を文献的エビデンスに関し概説している。

肺高血圧を伴う先天性心疾患については、現在のところ肺高血圧クライシス予防目的での使用についてのエビデンスは明確でなく、NO吸入療法の使用は危機的肺高血圧症に対するレスキュー的使用に限定されるであろうとしている。右心バイパス術後の症例にもNO吸入療法が使用されてきたが、肺血管の低形成により肺血管抵抗の高い症例、術後に中心静脈圧が高い、もしくは肺血流が不十分で酸素化が不良であるような症例では循環不全の危険性のある症例に対してはNO吸入が効果的な治療法になる可能性があるとしている。

4) 「心臓手術の実際」許俊鋭 編 (学研メディカル秀潤社) 企業-24)

小児の症例の場合について心臓手術の現場における術式を記載し、NO吸入療法の実際の対応についても記載している。

5) 「エキスパートをめざす循環器診療 6. 先天性心疾患、全身疾患と心血管異常」井上博、増山理 総編集 (南江堂) 企業-25)

先天性心疾患の内科治療として、小児心不全薬物治療ガイドライン (2002) か

ら抜粋した治療薬一覧表（NO ガス含む）と NO ガス吸入療法の用語解説を記載している。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

学会の調査内容に関し以下を補足する。

＜海外におけるガイドライン等＞

1) Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines(2004) 企業—26)

多くのエビデンスの調査に基づいてまとめられた肺動脈性肺高血圧症の治療に関するガイドラインである。特発性肺動脈性肺高血圧症の患者に対して診断方法として、NO 吸入を含め短時間作用薬剤を使用した急性血管拡張薬による検査を行うべきであることを推奨している。エビデンスレベルは fair、ベネフィットは substantial、勧告グレードは A である。また、吸入 NO は、新生児肺高血圧、小児先天性心疾患、手術後肺高血圧、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺移植等の多様な病態に有効な肺血管拡張薬であることが示されたと記している。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版；IV 吸入麻酔薬—一酸化窒素（2009；日本麻酔科学会） 企業—27)

一酸化窒素ガスは、平成 20 年 7 月に新薬として承認されたが、平成 20 年 10 月 1 日時点（本ガイドライン公表時）で販売されていない状況であった。心疾患の術中術後の適応としては、先天性心疾患の術中術後の肺高血圧症、心移植もしくは肺移植の術中術後の肺高血圧症について次のように記載している。

「先天性心疾患の術中術後の肺高血圧症に対して、海外では NO 吸入療法はその有効性を認められている。また、肺高血圧症ではないが、Glenn 手術など Fontan 型手術の術後には肺血管抵抗を低く保つ必要があるため、NO 吸入療法の適応となる。しかし、肺高血圧クライシスクリーズ（PHC）に関連した死亡率の改善については、エビデンスが示されていない。これはむしろ、NO の効果が十分に認識されているがために、死亡率の減少を示すための無作為化比較試験が倫理的に行えないためであると考えられる。

心移植もしくは肺移植の術中術後の肺高血圧症に対する NO 療法は、その効果について賛否両論がある。心移植もしくは肺移植の術後の肺高血圧症に対して NO 療法を行うと、他の外科手術後の肺高血圧や内科的疾患に起因する低酸素血症に NO を使用した場合と比較して死亡率を改善するとの報告がある。また、肺移植時の再灌流障害に対して有効であるとの報告がある一方で、肺移植の再灌流直後から NO 吸入療法を開始しても酸素化や人工呼吸時間、30 日後の死亡率に差がないとする報告もある。現時点では、右心負荷の改善と危機的な低酸

素血症の改善を目的とした使用が妥当であると考えられる。」

使用法（用法・用量）、注意点については、平成 20 年 10 月 1 日時点で公表されている「アイノフロー吸入用」の添付文書から引用している。

2) 小児心不全薬物治療ガイドライン（2002；日本小児循環器学会学術委員会「小児心不全薬物治療ガイドライン」作成班）^{企業-28)}

心不全治療薬の小児薬用量を表にまとめて示し、NO ガスの薬用量は 1～40 ppm 程度吸入と記載し、注意点として、窒素酸化物の発生、換気に注意、血小板機能低下、メトヘモグロビン血症をあげている。さらに次のとおり説明している。

「吸入された NO ガスは代謝半減期が数秒であるため、その血管拡張作用は肺循環に限定され全身の血圧低下作用がきわめて少ない。新生児遷延性肺高血圧、術後（フォンタン術後を含む）の肺高血圧、原発性肺高血圧などの治療に用いられる。」

（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

学会の調査内容に関し以下を補足する。

医学中央雑誌（1983-）で、“NO（一酸化窒素）AND 肺高血圧 AND 手術”に絞って検索（2011 年 7 月 7 日）し、レビューを行った。得られた報告について、NO 吸入療法の有用性の記述がある文献を選択した。

1) 小児開心術後の NO 吸入療法^{企業-29)}

[東邦医学会雑誌 1999; 46(5・6): 367-376]

小児開心術後の NO 吸入療法を施行した 5 例を対象に、NO 吸入療法の有用性を検討した。

5 例中 2 例は肺動脈圧、血管抵抗ともに正常であったが、他の 3 例では PH の平均 Pp/Ps が 0.85、肺血管抵抗が 9.0 Um²であった。吸入後早期に肺血管抵抗の低下によると考えられる心拍数の低下、平均動脈圧の上昇、有意な中心静脈の低下を認め、PaO₂/FiO₂ が有意に増加した。5 例中 4 例は臨床症状が改善し、呼吸器から離脱可能となったが、1 例は術後 20 日後に死亡した。本療法は広範囲の重症な先天性疾患開心術後の管理に、非常に有用であった。

2) 小児開心術後 PHC に対する NO 吸入療法^{企業-30)}

[日本胸部外科学会雑誌 1996; 44: 2123-2129]

小児開心術による根治手術後急性期に PH クリーゼ（PHC）と診断した被験者について治療方法及び治療成績を検討した。

PGE₁ 及びアムノリンでは改善せず NO 吸入療法を施行した 4 例のうち 2 例は

30 ppm で改善がみられ、他の 2 例は気道出血を合併しており、40 ppm で改善が一時的にみられたが、呼吸不全により死亡した。NO は PGE₁、アムノリンで改善できない PHC に対しても効果がみられたが、気道出血を来した症例では効果は一時的であったため、PHC のリスクが高いと考えられる症例では、肺胞、気道の状態を良好に保つと共に、早期の NO 開始が重要と考えられた。

3) 小児開心術後 PHC に対し NO 吸入療法が有効であった心内膜床欠損症症例
企業-31) [胸部外科 1996;49:729-732]

PGE₁ 及びアムノリンの静注でコントロール不良であった完全型心内膜床欠損症患者 (2 歳 2 ヶ月) に 10 ppm NO 吸入を開始した。

投与後、肺動脈圧は低下し、体血圧が上昇した。NO 吸入を中止し、肺動脈圧に変化がないことを確認して抜管し、術後 1 ヶ月で退院した。PGE₁ 及びアムノリンの静注でコントロール不良であった心内膜床欠損症術後 PHC に対し、NO 吸入療法を行い良好な結果を得た。

4) NO 吸入から経口 sildenafil citrate への移行により人工呼吸器から離脱した乳児開心術後 PH 企業-32)

[胸部外科 2005; 13: 1136-1139]

開心術後に PH が発現した患者 (3 ヶ月齢) に肺動脈圧と体血圧が等しくなる等圧発作及び吸入 NO 中止後の肺動脈圧の高度再上昇の予防、並びに吸入 NO の早期離脱を目的とし、手術翌日に経鼻胃管より sildenafil citrate の投与を開始した。

経口 sildenafil citrate と吸入 NO との併用により乳児開心術後 PH に対する吸入 NO 終了時に生じる著しい肺動脈圧上昇 (リバウンド現象) を抑え、かつ吸入 NO に依存した長期挿管状態の防止が可能であった。

5) 開心術後の PH に対する NO 吸入療法 企業-33)

[新潟医学会雑誌 1996; 110(12): 577-583]

先天性心疾患敬治術後の PHC 2 例 (7 ヶ月齢及び 1 歳) に対して NO 吸入療法を施行した。

体血圧低下を来さない肺動脈圧の低下及び酸素化能の改善を認め、それぞれ 2 日目、10 日目に離脱し、救命し得た。現時点での臨床使用に制約はあるが、開心術後などの各種可逆性 PH 及び呼吸促迫症候群などに有用と考えられる。

6) NO 吸入が著効した重症 PH を伴う先天性心疾患 企業-34)

[ICU と CCU: 1994; 18(12): 1193-1197]

NO 吸入が著効し救命した先天性心疾患の 2 例について報告する。

1 例目は完全大血管転位症 (I 型) の男児であり、18 日齢時の Jatene 手術中、左室心筋梗塞を発症し左心不全に陥った。左心補助ポンプ装着後 ICU に入室し

たが、気管内吸引をきっかけに PH 発作が発症し心停止に陥った。通常の心肺蘇生には全く反応がみられなかったが NO 吸入が著効し循環動態が回復した。2 例目は偽性総動脈幹症の男児であり、17 ヶ月齢時に右室流出路形成術を施行したが、26 ヶ月齢時に肺動脈弁及び吻合部再狭窄が指摘され解除術を行った。体外循環終了時に低酸素血症、低血圧を起し離脱が困難であったが、NO 吸入により酸素化が改善し次いで循環動態が安定し人工心肺からの離脱に成功した。NO の吸入は先天性心疾患術後の致命的な一過性の重症 PH に著効を示すと考えられる。

7) 先天性心疾患周術期における NO 吸入療法^{企業-35)}

[日本小児循環器学会雑誌 2000; 16: 349]

先天性心疾患周術期に NO 吸入療法を施行した 32 例 (1~12 歳) で NO 吸入療法の有用性を検討した。

臨床所見より NO が有効であったと判断された症例は Fontan 手術 14 例、Glenn 手術 2 例、乳児 PH 2 例であった。年長時の PH 及び Norwood 手術例では NO の効果は認められなかった。

8) 体外循環、術後急性期管理の向上^{企業-36)}

[日本小児循環器学会雑誌 2000; 16: 349]

開心術の成績向上の鍵は体外循環の侵襲の低減及び良好な肺循環と考え、開心根治術を行った 68 例 (18 ヶ月齢未満) を対象に検討した。

体外循環中の心房成功利尿ホルモン及び術後の NO 吸入を行った群と行わなかった群を比較した結果、行った群で体外循環中の最高血圧、水バランス及び挿管日数が有意に低かった。このことより、体外循環中の心房成功利尿ホルモン及び術後の NO 吸入を含む周術期管理の工夫により成績向上が認められた。

9) 先天性心疾患に対する外科治療周術期における NO 吸入療法^{企業-37)}

[厚生省循環器病研究委託費による研究報告集 1998; 1997: 343]

重症 PH を呈する総肺静脈還流異常に対して、修復手術術後急性期に NO 吸入を施行した被験者 (4~47 日齢) における有用性と問題点を検討した。

乳児期早期における総肺静脈還流異常の修復術後の急性期に、これまで使用してきた濃度の範囲において問題となる大きな副作用はなく、平均肺動脈圧を低下させることにより循環動態を安定化し、しかも PH 発作の予防・対処に迅速で極めて有効なため、安全かつ有用な療法と考えられた。

10) NO 吸入による先天性心疾患手術後の酸素化能の改善^{企業-38)}

[日本集中治療医学会雑誌 2001; 8: 211]

先天性心疾患手術後に低酸素血症を認めた症例に対し、NO 吸入による酸素化能の改善を検討した。

NO 吸入前後で中心静脈圧に低下傾向が認められたが、有意ではなかった。酸素化に対しては有意に改善した。Fontan 手術の患者は先天性心疾患根治術の患者と比較して酸素化の改善が軽度であった。これは NO 吸入により肺血管は拡張するが、Fontan 手術では右心系のポンプ作用がないためと考えられた。

1 1) 乳児心臓手術後の PHC への NO 吸入療法^{企業-39)}

[茨城県農村医学会雑誌 1999; 12: 11-13]

2ヶ月齢の男児への心室中隔欠損根治術の施術後に発現した PHC に対してアムリノン及びミリスロールを投与したが改善がみられないため NO 吸入を施行した。

NO 吸入により PCO₂ が著明に低下した。NO 吸入は高濃度、長期間の使用での問題点が明らかになっているが肺高血圧に対して著明な降圧効果が期待できる治療法である。

1 2) 開心術後の PH に対する NO 吸入療法^{企業-40)}

[日本小児科学会雑誌 2003; 107: 712-713]

開心術後の PH に対する NO 吸入療法を 13 例に施行した。NO 吸入前と比較して吸入 1~2 時間後の平均肺動脈圧は有意に減少し、大動脈収縮期圧は有意に増加した。副作用は認められなかった。NO 吸入療法は、開心術後急性期の肺動脈圧を下げ、血行動態を安定させるのに有効である。

1 3) 手術後 PHC に対し NO 吸入療法が著効を示した心房中隔欠損、心室中隔欠損、PH^{企業-41)}

[日本小児循環器学会雑誌 2000; 16 :823]

PHC については近年選択的肺動脈拡張法としての NO 吸入により救命率は著しく向上した。NO 吸入は肺動脈圧が体血圧を凌駕し、ショックに陥った患児を 5 ppm の低濃度で速やかに回復させた。PHC に対しては時期をのがさない NO の使用が重要である。

1 4) 小児開心術後 PHC に対する NO 吸入療法^{企業-42)}

[日本心臓血管外科学会雑誌 2000; 29:163]

小児開心術後 PHC に対する NO 吸入療法を施行した被験者 (8 例) の治療効果を検討した。

生存例 (5/8 例) では NO 吸入後、Pp/Ps は直ちに低下し持続した。1 例反跳現象を示したが dipyridamole 投与により良好な結果を得た。死亡例 (3/8) のうち 2 例は肺出血からの呼吸不全、1 例は PHC のコントロールができなかったため死亡した。NO 吸入療法は低濃度でも強力な選択的肺血管拡張作用を示すが、気体という性質上、肺胞障害が発現した後では薬理作用を発揮できない。

1 5) 小児開心術後 PH に対する NO 吸入療法の有効性^{企業-43)}

[日本心臓血管外科学会雑誌 1998; 27: 198]

小児開心術後 PH に対する NO 吸入療法の有効性を先天性疾患患者 7 例 (9 ヶ月齢～2 歳 10 ヶ月) で心内修復前後の血行動態を比較し検討した。心内修復が行われた後、肺血管抵抗及び肺動脈圧が有意に低下した。メトヘモグロビン濃度は有意に上昇したが、副作用を示すほどではなかった。このことより、血行動態からみた NO 吸入療法は有効性と考えられた。

1 6) PH を伴う心疾患の術後管理^{企業-44)}

[日本小児外科学会雑誌 1997; 33: 583]

PH を伴う心疾患の NO 吸入による術後管理について検討した。

NO 吸入を施行した患者は 16 例であり、そのうち 2 例は PH により死亡した。NO 吸入は平均 6.8 日であった。高濃度酸素吸入時間及び挿管時間の平均値は NO 投与例で 50.7 時間及び 7.2 日であり、NO 非投与例で 107 時間及び 8 日であった。

1 7) 開心術後の PHC に対する NO 吸入療法の有効性^{企業-45)}

[日本小児外科学会雑誌 1997; 33: 583]

開心術後の PHC に対する NO 吸入療法を施行した 3 例についての有効性と問題点を検討した。

NO 吸入により肺動脈圧が速やかに改善する例、効果発揮まで時を要する例、効果が一時的で著しく不安定な例と様々であった。全例血中メトヘモグロビンは 2% 未満であり、NO₂ 濃度は 0.6 ppm 以下で副作用は認められなかった。

1 8) 先天性心疾患根治術後 PH に対する NO 吸入の有効性^{企業-46)}

[日本小児外科学会雑誌 1997; 33: 521]

術後 PH を有する心内修復後の NO 吸入による循環動態を先天性心疾患患者 4 例 (9 ヶ月齢～2 歳 10 ヶ月) で検討した。

平均大動脈圧、体肺動脈圧比及び動脈血酸素分圧に有意差は認められなかったが、平均肺動脈圧及び肺血管抵抗が有意に低下した。このことより、血行動態からみた NO 吸入療法の有効性が示された。

1 9) NO 吸入療法による開心術後 PH の治療経験^{企業-47)}

[新潟医学会雑誌 1996; 110: 536]

心室中隔欠損及び完全房室弁口の 2 例であり、術前より高度の PH を合併、根治術施行後も PH が残存した症例である。NO の吸入濃度は 20 ppm より開始し PH の軽減を指標に濃度を漸減した。

それぞれ 45 時間及び 264 時間吸入時間で改善がみられた。経過中、過剰な NO₂ 及びメトヘモグロビンの産生は認めず、室内環境汚染もなかった。これらによ

り開心術後 PH 治療における NO の有用性及び安全性が示された。

20) 心室中隔欠損+PH の術後 PHC に対する NO 吸入療法^{企業-48)}

[新潟医学会雑誌 1996; 110: 299]

術後 PHC に対する NO 吸入療法について PH を有する心室中隔欠損患者 (7 ヶ月齢) に NO 吸入を施行して検討した。

術後 NO 吸入を開始し、血行動態及び血液ガスの改善がみられた。一病日に 6 ppm まで漸減し、中止を試みたが、血圧低下、肺動脈圧上昇がみられ、NO 吸入を再開した。NO の早期離脱を目的にアムリノン¹を投与し、二病日に離脱した。メトヘモグロビン及び呼気ガス中の NO₂ に問題はなかった。

21) PGE₁、アムリノンの静注で制御できなかった開心術後 PHC に対する NO 吸入療法^{企業-49)}

[日本小児循環器学会雑誌 1996; 12: 232]

PGE₁、アムリノンの静注で制御できなかった開心術後 PHC に対して NO 吸入療法を施行した 3 例について検討した。

2 例は肺動脈圧が安定し抜管が可能であったが、1 例は肺出血を併発し、PAP が上昇、NO を投与したが十分な効果現れず呼吸不全のため死亡した。換気不全の症例では NO が無効であったため重症例では開始時期の決定が重要と考えられた。

22) 開心術後 PH に対する NO 吸入効果^{企業-50)}

[日本心臓血管外科学会雑誌 1995; 25: 90]

開心術後の PH に対し、NO 吸入療法を行い、その効果を検討した。

1 例が病院死亡した。収縮期肺動脈圧及び Pp/Ps は 1 例を除き有意に低下した。根治手術後 PH に対して NO 吸入は、即効性で有効な治療と考えられた。

23) 小児開心術後 PH に対する NO 吸入療法^{企業-51)}

[日本小児循環器学会雑誌 1994; 10: 112]

小児開心術後の PH10 例 (18 日~7 歳) に NO 吸入療法を施行した。

7 例に肺動脈圧低下を認め、特に新生児に有効であった。また、換気血流比の改善による動脈血酸素分圧の上昇も 4 例認めた。

24) PH を伴う先天性心疾患の術後管理における NO 吸入療法^{企業-52)}

[日本小児循環器学会雑誌 1994; 10: 112]

PH を有する患児 3 例 (1 歳) の術後管理に NO 吸入療法を試みた。

術前トラゾリン²負荷に反応した 2 例で肺動脈圧が低下し、3 例で PaO₂ の改善をみた。NO 吸入療法は開心術後の肺循環動態の改善に有用と考えられる。

25) 人工心肺離脱時の PHC に NO 吸入療法が奏効した心室中隔欠損症^{企業-53)}
[日本胸部外科学会雑誌 2002; 50: 68]

心室中隔欠損及び PH の患者 (4 ヶ月齢) にパッチ手術を施行した。
体外循環離脱時、PH が発現し、離脱困難となったため NO 吸入を施行したところ肺動脈圧は速やかに低下し、体外循環から離脱した。

26) 部分肺静脈還流異常の術後 PH に対する PGI₂・NO 併用療法^{企業-54)}
[日本小児循環器学会雑誌 2001; 17: 486]

部分肺静脈還流異常の乳児の 1 ヶ月齢時に心内修復手術が施行された。
6 ヶ月齢時に気道感染を契機に PHC をきたし、呼吸管理、PGI₂ の静注と NO 吸入療法などの併用で一時的有意な改善がみられたが、繰り返す PHC と低栄養のため死亡した。

27) NO 吸入療法からの離脱に難渋した総肺静脈還流異常症の術後 PH^{企業-55)}
[北海道外科雑誌 2001; 46: 95]

患者 (4 ヶ月齢) に総肺静脈還流異常症に対する開心術を施行後、PHC を発現し、NO 吸入を開始したところ著効した。NO 吸入投与 3 日目よりウィーニングをはかり 4、5、6 日に中止するもリバウンドを生じた。リバウンドの原因には、1. 外因性 NO 投与による内因性 NO の抑制、2. 外因性 NO 投与による血管収縮因子の産生及び活性化あるいは血管拡張因子の減少などが考えられる。そこで、リバウンドを繰り返す場合は、NO を長期漸減していく必要がある。

28) 長期間の NO 吸入療法を行った開心術後の重症 PH^{企業-56)}
[日本臨床麻酔科学会誌 1995; 15: S123]

重症 PH を伴う心室中隔欠損の欠損孔閉鎖術後患者 (1 歳) に対し、長期間の NO 吸入療法を施行した。
NO 吸入開始直後、呼吸循環動態の著しい改善はみられなかったが、NO 濃度を上げることで徐々に肺循環は安定し、PaO₂ は上昇した。このことは、肺血管病変の重症度により NO の効果に差があることが示唆されたが、肺動脈圧の上昇は抑制され、PaO₂ は上昇し、術後急性期の肺循環の安定化に有効であった。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 本邦における使用状況を、医学中央雑誌 (1983 年以降) で、“NO (一酸化窒素) AND 肺高血圧 AND 手術”に絞って検索 (2011 年 7 月 7 日) した文献についてレビューを行った。

新生児・小児に使用した 29 報について調査したところ、術中を含め周術期に使用した 4 報^{要望-16), 企業-35), 企業-43), 企業-53)} 118 例 (総症例数 132 例) について効果が認められ、術後に使用した 25 報^{企業-29~34), 企業-36~42), 企業-44~52), 企業-54~56)} 159 例 (総

症例数 170 例) において効果が認められた

厚美等^{企業-49)}は開心術後肺高血圧クライシスで薬物治療により制御できなかった 3 例中 1 例は呼吸不全のため死亡したが、NO 吸入を行い 2 例を救命し、低濃度で換気血流比の改善による酸素化の改善が見られたことから、重症例では NO 吸入開始時期の決定が重要であると言及している。

以上のことより、本邦においても学会の要望を尊重し、EU で承認された効能・効果と同様に「新生児、小児の心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療において肺動脈圧を選択的に低下させ、右室機能の負担を軽減し、かつ酸素化を改善する。」ことを目的に使用できることを要望する。

<要望用法・用量について>

1) 上述の検索文献について、新生児・小児に使用した 29 報について調査を行った。用量記載のなかった 5 報及び一部用量記載のなかった 2 報については不明として集計した。

29 報の総被験者数 302 例から、無効例を除いた 277 例について最大用量で集計し、用量別に分類すると以下の結果が得られた。

無効例を除いた被験者数

NO 濃度(ppm)	被験者数	%
不明	110	39.7%
4~5	51	18.4%
9~10	37	13.4%
15	2	0.7%
18~20	39	14.1%
30	22	7.9%
40	1	0.4%
45	1	0.4%
50	2	0.7%
75	1	0.4%
80	10	3.6%
87	1	0.4%
合計	277	100.0%

不明を除いた被験者数

NO 濃度(ppm)	被験者数	%
4~5	51	30.5%
9~10	37	22.2%
15	2	1.2%

18～20	39	23.4%
30	22	13.2%
40	1	0.6%
45	1	0.6%
50	2	1.2%
75	1	0.6%
80	10	6.0%
87	1	0.6%
合計	167	100.0%

不明を除いた被験者数のうち、52.7%が 10 ppm 以内で 77.3%が 20 ppm 以内で投与されていることから、本邦においても EU で承認された用法・用量と同等の用量が使用可能であると考えられ、EU の承認用量である「本剤は吸入濃度 10 ppm で吸入を開始する。」「十分な効果が得られなかった場合、20 ppm まで増量できる。」「酸素化の改善に伴い、5 ppm に減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。」と同様にするのが適切であると考えられる。なお、20 ppm を超える投与については、現在承認を得ている新生児での市販後調査のデータ（2011 年 7 月末粗集計）の結果から、359 例中 20 ppm を超えて投与された症例が 88 例（24.5%）あり、文献症例に占める逸脱の割合（22.7%）から大きく乖離していないことが示されている。

以上の本邦における新生児・幼児の心臓手術における NO 吸入療法の使用実績を踏まえて、学会の要望を尊重し、EU において 2011 年 3 月に公表論文評価により承認された以下の用法・用量と、同様の用法・用量で使用できることを要望する。

- ・本剤は吸入濃度 10 ppm で吸入を開始する。
- ・十分な効果が得られなかった場合、20 ppm まで増量できる。
- ・酸素化の改善に伴い、5 ppm に減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

<臨床的位置づけについて>

1) 吸入用 NO は、本邦においても上述の文献検索の結果から明らかにされたように、新生児・小児に使用した 29 報について調査したところ 277 例（総被験者数 302 例）において心臓手術後に使用して効果が認められたと報告されており、心臓手術の周術期及び術後の肺高血圧の治療に広く使用されていることが確認された。また、学会要望書に記述されているように、肺高血圧クライシスはひとたび発症した場合の致死率が高いこと、他に有効な治療法がないことから臨床上の重要性は極めて高いといえる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) EU で 2011 年 3 月に公表文献に基づき公知申請による承認が与えられたこと、今回要望する適応に関してランダム化比較試験の実施が困難であること等から、EU の承認内容を踏まえて、本邦における臨床試験は実施することなく承認申請を認めて頂きたいと考えます。

5. 備考

<その他>

1) 患者数

日本心臓血管外科手術データベース（日本心臓血管外科手術データベース機構）によれば、国内において新生児＋小児の手術数の 2 割である約 2000 例／年に肺高血圧が発症し NO が使用されている。

また、日本先天性心臓血管外科データベースの調査では、2008 年 8 月から 11 月までの 4 ヶ月間に施行された先天性心疾患心臓手術 2795 例のうち、540 例（19%）に NO 吸入療法が施行されている。

6. 参考文献一覧

企業 - 1) Hopkins RA, ;Eur J Cardiothorac Surg 1991;5:628-34

企業 - 2) 肺高血圧症を伴う先天性心疾患患者の周術期管理を再考する 一酸化窒素吸入療法を中心として;志馬伸朗 Cardiovascular Anesthesia10 巻 1 号 2006.05:47-52

企業 - 3) 一酸化窒素吸入療法の保険適用拡大に関する要望 平成 22 年 6 月 14 日 日本小児循環器学会 理事長 中西敏雄)

http://jspccs.umin.ac.jp/top_link/2010/20100728.html

企業 - 4) European Medicines Agency Assessment report for INOmax

企業 - 5) Nitric oxide for inhalation, INOmax®.INOT22. Comparison of supplemental oxygen and nitric oxide for inhalation plus oxygen in the evaluation of the reactivity of the pulmonary vasculature during acute pulmonary vasodilator testing. September 18, 2008 [Clinical Study Report]

企業 - 6) Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. Intensive Care Med 2003; 29: 1996-2003

企業 - 7) Turanlahti MI, Laitinen PO, Pesonen EJ. Preoperative and postoperative response to inhaled nitric oxide. Scand Cardiovasc 2000; 34: 46-52

企業 - 8) Beghetti M, Silkoff PE, Caramori M, Holtby HM, Slutsky AS, Adatia I. Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. Ann Thorac Surg 1998; 66: 532-534

- 企業 - 9) MI Turanlahti, POLaitinen, SJ Sarna, E Pesonen
Nitric oxide, oxygen, and prostacyclin in children with pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 79: 169-174
- 企業 - 10) Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, Macrae DJ. Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 300-305
- 企業 - 11) Journois D, Pouard P, Mauriat P, Malhère T, Vouhé P, Safran D. Inhaled nitric oxide as a therapy for pulmonary hypertension after operations for congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1129-1135
- 企業 - 12) Miller OJ, Celermajer DS, Deanfield JE, Macrae DJ. Very-low-dose inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator after operations for congenital heart disease *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 487-492
- 企業 - 13) Winberg P, Lundell BP, Gustafsson LE. Effect of inhaled nitric oxide on raised pulmonary vascular resistance in children with congenital heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 282-286
- 企業 - 14) Roberts Jr JD, Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WM. Inhaled Nitric Oxide in Congenital Heart Disease. *Circulation* 1993; 87: 447-453
- 企業 - 15) Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, Thompson JE, Kulik TJ. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993; 88: 2128-2138
- 企業 - 16) 心臓血管外科領域における NO 吸入療法（「一酸化窒素吸入療法」国立循環器病センター外科系集中治療科医長 公文啓二編著、メディカルレビュー社（1999））
- 企業 - 17) *Johns Hopkins Manual of Cardiothoracic Surgery*, McGraw-Hill 2007
- 企業 - 18) Gothberg S, Edberg KE Inhaled nitric oxide to newborns and infants after congenital heart surgery on cardiopulmonary bypass: a dose response study. *Scand Cardiovasc Journal* 2000; 34(2): 154-158
- 企業 - 19) *Heart Transplantation*, Churchill Livingstone 2002
- 企業 - 20) Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarek R Nitric oxide is an effective pulmonary vasodilator in cardiac transplant candidates with pulmonary hypertension [abstract] *Journal Heart Lung Transplant* 1993; 12:S67
- 企業 - 21) 「循環器疾患と NO」今泉勉 編著 1998（南山堂）
- 企業 - 22) 「NO 吸入療法の生理学と歴史的背景」市瀬史 著（臨床麻酔、Vol.33, No.6 959-965, 2009-6）
- 企業 - 23) 「小児での使用（新生児を除く）」山崎ゆか 著（臨床麻酔、Vol.33, No.6 1002-1008, 2009-6）
- 企業 - 24) 「心臓手術の実際」許俊鋭 編（学研メディカル秀潤社）
- 企業 - 25) 「エキスパートをめざす循環器診療 6. 先天性心疾患、全身疾患と心血管異常」井上博、増山理 総編集（南江堂）

企業 - 26) Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension:ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004;126:35S-62S

企業 - 27) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版;IV吸入麻酔薬—一酸化窒素(2009;日本麻酔科学会)

(<http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-4.pdf>)

企業 - 28) 小児心不全薬物治療ガイドライン(2002;日本小児循環器学会学術委員会「小児心不全薬物治療ガイドライン」作成班)

企業 - 29) 藤井毅郎、吉原克則、小山信彌、渡邊善則、塩野則次、川崎宗泰ら.小児開心術後のNO吸入療法.東邦医学会雑誌.1999;46:367-376

企業 - 30) 厚美直孝、五味聖吾、金本真也、他.小児開心術後肺高血圧クリーゼの治療—一酸化窒素吸入療法の適応と効果に関する考察.日本胸部外科学会雑誌.1996;44:2123-2129

企業 - 31) 厚美直孝、金本真也、寺田康ら.術後肺高血圧クリーゼに対しNO吸入療法が有効であった心内膜床欠損症の1治験例.胸部外科.1996;49:729-732

企業 - 32) 中津太郎、根本慎太郎、池田義、佐地嘉章、中島博之、仁科健ら.術前・術後管理—一酸化窒素吸入から経口 sildenafil citrate への移行により人工呼吸器から離脱した乳児開心術後肺高血圧.胸部外科.2005;58:1136-1139

企業 - 33) 山本和男、渡辺弘、宮村治男、他.開心術後の肺高血圧症に対するNO吸入療法.新潟医学会雑誌.1996;110:577-583

企業 - 34) 池田恵、松岡由里子、藤野裕士、他.一酸化窒素吸入が著効した重症肺高血圧症をともなう先天性心疾患の2症例.ICUとCCU.1994;18:1193-1197

企業 - 35) 芳村直樹、山口鼻弘、大嶋義博、岡威光、大瀧義郎、長谷川智巳、島津親志、鄭輝男、黒江兼司、城戸佐知子.先天性心疾患周術期における一酸化窒素(NO)吸入療法.日本小児循環器学会雑誌 2000; 16: 349

企業 - 36) 新保秀人、早川豪俊、三谷義英、九山一男、高林新、梶本政樹ら.体外循環、術後急性期管理の向上を目指して—ANP、低容量NOの導入—.日本小児循環器学会雑誌 2000; 16: 349

企業 - 37) 上村秀樹.先天性心疾患に対する外科治療周術期における一酸化窒素吸入療法に関する研究.厚生省循環器病研究委託費による研究報告集 1998; 1997: 343

企業 - 38) 福田靖、黒田泰弘、佐藤由美子、岸史子、飯富貴之、阿部正ら.一酸化窒素吸入による先天性心疾患術後の酸素化能の改善.日本集中治療医学会雑誌 2001; 8: 211

企業 - 39) 広岡一信、下山武彦、大貫雅裕、岡崎洋雄、稲垣雅春、船越尚哉ら.乳児心臓手術後の肺高血圧クリーゼに一酸化窒素(NO)吸入療法が有効であった1例.茨城県農村医学会雑誌.1999;12:11-13

企業 - 4 0) 長嶋光樹、 富野哲夫、 佐藤晴瑞、 中田達広、 大谷享史、 齊藤博之ら.開心術後の肺高血圧症に対する一酸化窒素吸入療法.日本小児科学会雑誌.2003;107:712-713

企業 - 4 1) 杉本智、 高木伸之、 山内昭彦、 大澤久慶、 鉢呂芳一、 安倍十三夫.手術後肺高血圧クリーゼに対し一酸化窒素吸入療法が著効を示した心房中隔欠損、 心室中隔欠損、 肺高血圧の 1 治験例.日本小児循環器学会雑誌.2000;16:823

企業 - 4 2) 清田純、 厚美直孝、 平松祐司、 徳永千穂、 内藤和寛、 三原和平ら.小児開心術後肺高血圧クリーゼに対する NO 吸入療法.日本心臓血管外科学会雑誌.2000;29:163

企業 - 4 3) 近田正英、 他.どのような症例に術後 NO 吸入療法が必要であったか? VSD、 PH 症例における検討.日本心臓血管外科学会雑誌.1998;27 卷:198

企業 - 4 4) 鈴木政夫、 他.肺高血圧を伴う心疾患の術後管理 一酸化窒素吸入療法の臨床経験を含めて.日本小児外科学会雑誌.199;33:583

企業 - 4 5) 高橋昌、 他.開心術後の PH Crisis に対する一酸化窒素(NO)吸入療法の有効性の検討.日本小児外科学会雑誌.1997;33:583

企業 - 4 6) 小野隆志、 他.先天性心疾患根治術後肺高血圧に対する一酸化窒素(NO)吸入の有効性に関する検討.日本小児外科学会雑誌.1997;33:521

企業 - 4 7) 佐藤一範、 他.一酸化窒素吸入療法による開心術後肺高血圧症の治療経験.新潟医学会雑誌.1996;110:536

企業 - 4 8) 山本和男、 他.心室中隔欠損+肺高血圧症の術後 PH crisis に対する NO 吸入療法の経験.新潟医学会雑誌.1996;110:299

企業 - 4 9) 厚美直孝、 他.PGE₁、 Amrinone の静注で制御できなかった開心術後肺高血圧クリーゼに対する NO 吸入療法の効果と適応について.日本小児循環器学会雑誌.1996;12:232

企業 - 5 0) 原修二、 他.開心術後肺高血圧に対する NO 吸入効果.日本心臓血管外科学会雑誌.1995;25:90

企業 - 5 1) 福田宏嗣、 他.小児開心術後肺高血圧に対する一酸化窒素(NO)吸入療法.日本小児循環器学会雑誌.1994;10:112

企業 - 5 2) 新保秀人、 他.肺高血圧を伴う先天性心疾患の術後管理における Nitric Oxide 吸入療法の試み.日本小児循環器学会雑誌.1994;10:112

企業 - 5 3) 本田克彦、 大岩博、 戸成邦彦、 石田良一、 須藤憲一.人工心肺離脱時の PH crisis に NO 吸入療法が奏効した心室中隔欠損症の 1 例.The Japanese Journal of THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY.2002;50:68

企業 - 5 4) 村上卓、 中尾朋平、 雪竹義也、 堀米仁志、 松井陽、 平松祐司ら.部分肺静脈還流異常の術後肺高血圧に対して PGI₂・NO 併用療法を行った乳児例.日本小児循環器学会雑誌.2001.05;17 卷:486

企業 - 5 5) 枝長充隆、 四十物摩呼、 豊島由希、 川名信.NO(一酸化窒素)吸入療法からの離脱に難渋した総肺静脈還流異常症の術後肺高血圧症.北海道外

科雑誌.2001;46:95

企業 - 56) 田中裕之ら.長期間の一酸化窒素吸入療法を行った開心術後の重症肺高血圧症の1例.日本臨床麻酔学会誌.1995;15:S123