

(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-31.2 |
| | 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。) | 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。 |
| | 用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。) | ・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。 |
| | 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 (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 <input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 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)} 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。 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 <input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない <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。) | <input checked="" type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 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。 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。 「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。 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。 (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)」 ^{企業-3)} 以上のことより、医療上の有用性は高いと考える。 |
| 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 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 | 販売名 (企業名) | |
| | 効能・効果 | |
| | 用法・用量 | |
| | 備考 | |
| 英国 | 販売名 (企業名) | |
| | 効能・効果 | |
| | 用法・用量 | |
| | 備考 | |
| 独国 | 販売名 (企業名) | |
| | 効能・効果 | |
| | 用法・用量 | |
| | 備考 | |
| 仏国 | 販売名 (企業名) | |
| | 効能・効果 | |
| | 用法・用量 | |
| | 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 | |
| 欧米等 6 か国での標準的使用状況 (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み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を) | <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に下線) | |
| 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 | |

| | | | | |
|--------|----|-------------------------------|--|--|
| 記載する。) | | (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>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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

1)

(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^{45),46),54),64)}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^{39)~44),47~53),55)~63),65~67)}159 例（総症例数 170 例）において効果が認められた。

厚美等⁶⁰⁾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 20ppm 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。

2) <学会要望書より>吸入用 NO 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、EU では 2011 年 3 月承認され、米国でも保険支払い対象として使用されている。本邦においても同じ用途で主に工業用 NO を用いた吸入療法が広く施行されている。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^{企業-3)}。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

以下の文献は本文中に記載されていたが、参考文献一覧に記載する。

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

