

一酸化窒素

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：一酸化窒素 商標名：アイノマックス
b. 剤型	吸入製剤（高圧ガス）
c. 現在の剤型で対応可能か	はい・いいえ
d. 対象年齢	1. 在胎週数 34W以上の新生児で日齢 7 日以内 2. 34W 未満の未熟児
e. 効能・効果、対象疾患	成人と同一か否か はい・いいえ ※成人に対する効能は承認されていない
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	現在なし。 米国 INOtherapeutics 社が外国製造承認、住友精化が輸入元、エア・ウォーターが販売元の予定
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有・無 承認年月日 なし 小児での承認 有・無 なし 開発状況（製剤追加の場合も含む）3 4 週以上の新生児で PPHN を伴う低酸素血症について臨床試験が計画されている。3 4 週未満児については未着手
c. 海外での開発・販売企業	INOtherapeutics Inc.
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 なし 1999 12 月 USA 3 4 週以上の新生児の PPHN を伴う低酸素性呼吸不全に対して承認 2001 8 月 EU にて USA と同じ適応にて承認 現在開発中・・・ 3 4 週未満児の PPHN への適応、周術期の PH、PH を主訴とする慢性呼吸不全等
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	なし
b. 効能・効果、対象疾患	
c. 用法・用量	
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況：新生児の適応のみ承認あり 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 3 4 週以上の新生児の PPHN を伴う低酸素性呼吸不全 用法・用量：初期用量 20ppm 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌：右—左シャントに依存している患者 NO ₂ 、MetHb の上昇には注意
ヨーロッパの状況	承認状況：米国と同じ 米国との違いは 製剤の規格が異なり、400ppm となっていること（投与用量は希釈後投与されるので同一） 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 3 4 週以上の新生児の PPHN を伴う低酸素性呼吸不全 用法・用量 米国と同一 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 禁忌：極度の左—右シャントまたは体循環が右—左シャントに依存している患者
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価 （全文は資料として別添）	1. 3 4 W以上の新生児（full term or near term） 8 報のランダム化比較試験を元に評価 死亡率又は ECMO の適用率の減少の面で有用であるが、死亡率そのものは減少していなかった。 治療開始から 3 0 ～ 6 0 分以内に酸素化指数（OI）は 15.1 減少し、動脈血酸素飽和度は平均 53mmHg 上昇した。 PPHN の有無による結果の差は明らかでない。 横隔膜ヘルニアには効果がない。

	2.3 4 週未満の未熟児での報告 3 報のランダム化比較試験を元に評価 死亡率又は気管支異形成の発症率においては有意差がない。ひとつの試験では人工呼吸器の装着期間が短縮された。頭蓋内出血の頻度が増えるという根拠はない。長期の神経発達学的な予後に関するデータはない。短期の酸素化は改善された。 3.小児及び大人の急性呼吸不全に対する効果 5 報のランダム化比較試験にて評価 (5 3 5 例) 全ての結果について説明するための十分なデータが揃っていない。死亡率に関しても一時的な酸素化の改善に関しても統計的に有意な効果は得られていない。用量変更による効果を示すデータも得られていない。	
Cochrane Review の採用文献	(別添可)	
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載		
教科書(雑誌)名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー	
N I C Uマニュアル(改訂第3版)編 新生児医療連絡会金原出版	P P H Nの治療法としてNO吸入療法を紹介している。	
人工呼吸療法: 最近の進歩(2000年)編 千葉大学麻酔科西野卓克誠堂出版	近年医療現場で行われている人工呼吸管理方法を列挙しその中で、NO吸入療法の原理から対象となる疾患、取扱方法までを説明している。	
新生児診療マニュアル(第3版) 編 神奈川県立こども医療センター 東京医学社	処置の項目の中で、在宅酸素療法やECMO療法などと並んでNO吸入療法を解説	
Care of the high-risk neonate, 5 版, p296、2001, WB Saunders Company	NO 使用により、ECMO の対象例減少する。	
Textbook of Pediatrics, 16 版, p275-276, 2000, WB Saunders Company	重症の低酸素性呼吸不全小児に対してNOの20 ppmの投与で酸素化を改善させる	
Rudolph's Pediatrics, 21 版, p215-217, 2003, McGraw-Hill Medical Publishing Division	吸入NO療法について、病態生理、臨床での使用及び使用に関する問題点について総説している。	
Neonatology, 5 版, p1392-1393,1999, Lilppincott Williams & Wilkins	肺血管拡張薬としてのNO治療対象疾患、病態生理、使用量が説明されている。	
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
一酸化窒素吸入療法 国立循環器病センター 公文啓二 メディカルレビュー社	1996 年から3年間にわたり行われた厚生省循環器病研究委託による「NO吸入療法の確立に関する研究」の研究成果を中軸としてNO吸入療法の現況をまとめた1冊。	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	現在、シビアな肺高血圧症を伴う呼吸不全に対しては、施設の倫理委員会の承諾の下、工業用ガスと研究用機材を使いルーチンに近い状況で患者に投与されている。施設によっては年間10例程度実施されている病院もある。一刻も早い医薬品化が現場の混乱を解消するためにも必要。	
開発が行われなかった理由	34W以上については承認に向けた準備が進められているが、時間がかかっているようである。34W未満については、海外でも未だ承認がとれていないため、日本での開発に弾みがついていない。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
国内での臨床試験をできる限り少なくして海外での2重盲検試験活用	数多くの施設で使用している現状を踏まえると患者にプラセボを与える二重盲検試験は国内では不可能である。海外では数百例のコントロールスタディーが実施されており、有効活用を図るべきである。NOはHbとの親和性が高く血中濃度を測ることができないため通常のPKはできない。そのためブリッジング試験というよりは国内のオープン試験の実施しその結果が欧米の試験と類似していることを確認する。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進捗状況
未熟児新生児学会	厚生労働省	厚生労働大臣に嘆願書を提出(平成13年11月30日付け) → 大きな反応なし
新生児NO吸入療法研究会	開発会社	W以上の適応に対して開発協力を行っている。→臨床試験の準備中