

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

肺血管拡張剤（吸入用ガス）

劇薬、処方箋医薬品

一酸化窒素吸入用 800ppm 「ALJ」

Inhaled Nitric Oxide 800ppm

剤形	吸入ガス剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	有効成分：一酸化窒素 800 ppm 添加物：窒素 999,200 ppm
一般名	和名：一酸化窒素（JAN） 洋名：Nitric Oxide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023 年 9 月 14 日 薬価基準収載年月日：薬価基準対象外 販売開始年月日：2024 年 2 月 1 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本エア・リキード合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本エア・リキード合同会社 TEL 06-6481-7855 FAX 06-6481-7928

本 IF は 2026 年 3 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	8
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	8
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 用法及び用量	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	9
6. RMP の概要	2		
II. 名称に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 一般名	3	2. 薬理作用	12
3. 構造式又は示性式	3		
4. 分子式及び分子量	3	VII. 薬物動態に関する項目	13
5. 化学名（命名法）又は本質	3	1. 血中濃度の推移	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2. 薬物速度論的パラメータ	13
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	14
III. 有効成分に関する項目	4	4. 吸収	14
1. 物理化学的性質	4	5. 分布	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	6. 代謝	14
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	7. 排泄	15
		8. トランスポーターに関する情報	15
IV. 製剤に関する項目	5	9. 透析等による除去率	15
1. 剤形	5	10. 特定の背景を有する患者	15
2. 製剤の組成	5	11. その他	15
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力価	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	1. 警告内容とその理由	16
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	2. 禁忌内容とその理由	16
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	16
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	16
9. 溶出性	6	5. 重要な基本的注意とその理由	16
10. 容器・包装	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	16
11. 別途提供される資材類	7	7. 相互作用	17
12. その他	7	8. 副作用	18
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
		10. 過量投与	19
		11. 適用上の注意	20
		12. その他の注意	21

IX. 非臨床試験に関する項目	22
1. 薬理試験	22
2. 毒性試験	22
X. 管理的事項に関する項目	23
1. 規制区分	23
2. 有効期間	23
3. 包装状態での貯法	23
4. 取扱い上の注意	23
5. 患者向け資材	24
6. 同一成分・同効薬	24
7. 国際誕生年月日	24
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	24
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	24
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
11. 再審査期間	24
12. 投薬期間制限に関する情報	24
13. 各種コード	24
14. 保険給付上の注意	25
X I. 文献	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26
X II. 参考資料	27
1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	28
X III. 備考	30
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	30
2. その他の関連資料	30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

一酸化窒素（NO）は、医療用ガスであり、本邦では 2008 年 7 月に「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」の効能・効果で製造販売承認され、その後、2015 年 8 月に「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」の効果・効能が追加承認されている。

一酸化窒素吸入用 800ppm「ALJ」（以下、本剤）は、日本エア・リキード合同会社が後発医薬品として開発を企画した。本剤は、EU 及び EU 外の数カ国において 3 種類の規格（225ppm、450ppm 及び 800ppm）と 2 種類の容器サイズ（2L 及び 11L）、カナダで 2 種類の規格（100ppm 及び 800ppm）と 2 種類の容器サイズ（2.82L 及び 15.73L）、米国で 1 種類の規格（800ppm）と 2 種類の容器サイズ（2.82L 及び 15.73L）で承認されている。本剤の剤形は吸入ガス剤であり、ヒト生物学的同等性試験（BE 試験）の実施が困難な製剤である。しかしながら、本剤の物理化学的性質及び本剤と先発医薬品の比較の 2 点から、本剤と先発医薬品は製剤学的に同等と考えられたため、バイオウエーバー（BE 試験免除）を適用して製造販売承認申請を行い、2023 年 9 月に「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善」の効能又は効果で承認を取得した。

その後、2026 年 2 月に「心臓手術の周術期における肺高血圧の改善」の効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は血管平滑筋を弛緩させることにより、肺血管が拡張し、肺動脈圧を低下させる。（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
2. 重大な副作用としてメトヘモグロビン血症、徐脈、心停止、重篤なビリルビン血症、気胸が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤は専用の一酸化窒素ガス管理システムを用いて投与する吸入用ガス製剤である。（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）
2. 容器容量 11L 及び 2L の 2 規格を有し、2L は手術室から集中治療室等、あるいは病院間において、医師同伴の医療搬送時に使用することができる。（「Ⅳ. 10. (2) 包装」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：心臓手術の周術期において一酸化窒素吸入用 800ppm「ALJ」をより安全に使用いただくために （「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	（「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・メトヘモグロビン血症 ・うっ血性心不全、肺水腫 ・本剤投与の突然の中止による肺高血圧のリバウンド ・重篤なビリルビン血症 ・気胸	・出血 ・低血圧 ・NO₂濃度の上昇	・心臓手術前の患者への投与における安全性（心臓手術患者） ・肺低形成又は重度の肺疾患を有している患者への安全性（心臓手術患者）
有効性に関する検討事項		
なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画		リスク最小化計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）		通常のリスク最小化活動 ・電子添文による適正使用推進
追加の医薬品安全性監視活動 なし		追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（心臓手術の周術期において一酸化窒素吸入用 800ppm「ALJ」をより安全に使用いただくために）の提供
有効性に関する調査・試験の計画		
なし		

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

一酸化窒素吸入用 800ppm 「ALJ」

(2) 洋名

Inhaled Nitric Oxide 800ppm

(3) 名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

一酸化窒素（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Nitric Oxide（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

示性式：NO（構造式なし）

4. 分子式及び分子量

分子式：NO

分子量：30.01

5. 化学名（命名法）又は本質

一酸化窒素

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

室温で無色・無臭の気体。水素と共に熱したときのみ燃焼する。

(2) 溶解性

20℃、101kPa で、1 容量が約 21 容量の水に溶解する。

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：-161℃（101.3kPa）

沸点：-151.77℃（101.3kPa）

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

比重：1.04

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験

保存条件	保存形態	保存期間	結果
-20℃	耐圧金属製密封容器	6 ヶ月	規格内
30℃			規格内
50℃			規格内

試験項目：純度試験

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定 量 法：物質収支方程式

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

吸入ガス剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色透明のガス

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分：一酸化窒素 800ppm

添 加 剤：窒素 999,200ppm

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験

<2L シリンダー>

200bar で充てんしたシリンダー

保存条件	保存形態	保存期間	結果
-20℃	耐圧金属製密封容器 (2L)	36 ヶ月	規格内
30℃			規格内
50℃			規格内

試験項目：定量及び純度試験

200bar で充てん後、50bar に減圧したシリンダー

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃	耐圧金属製密封容器 (2L)	36 ヶ月	規格内

試験項目：定量及び純度試験

<11L シリンダー>

200bar で充てんしたシリンダー

保存条件	保存形態	保存期間	結果
50℃	耐圧金属製密封容器 (11L)	36 ヶ月	規格内

試験項目：定量及び純度試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

耐圧金属製密封容器（ボンベ内容積 2L、11L）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バルブ：ステンレススチール

シリンダー：アルミニウム合金

パッキン類：PTFE（テフロン）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

本剤を用いる場合は、専用の一酸化窒素ガス管理システム（SoKINOX ソキノクス又は SoKINOX ソキノクスと同等以上の性能を有する装置）を用いること。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善
- 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 肺低形成を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。
- 5.2 重度の多発奇形を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。

〈新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善〉

- 5.3 本剤は臨床的又は心エコーによって診断された、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者にのみ使用すること。
- 5.4 先天性心疾患を有する患者（動脈管開存、微小な心室中隔欠損又は心房中隔欠損は除く）における安全性及び有効性は確立していない。

〈心臓手術の周術期における肺高血圧の改善〉

- 5.5 在胎期間 34 週未満の早産児における安全性及び有効性は確立していない。
- 5.6 術前投与時の安全性及び有効性は確立していないため、リスク・ベネフィットを勘案し、本剤適用の可否を慎重に判断すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善〉

- ・ 出生後 7 日以内に吸入を開始し、通常、吸入期間は 4 日間までとする。なお、症状に応じて、酸素不飽和状態が回復し、本治療から離脱可能となるまで継続する。
- ・ 本剤は吸入濃度 20ppm で開始し、開始後 4 時間は 20ppm を維持する。
- ・ 酸素化の改善に従い、5ppm 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。

〈心臓手術の周術期における肺高血圧の改善〉

- ・ 小児：本剤は吸入濃度 10ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 20ppm まで増量することができる。
- ・ 成人：本剤は吸入濃度 20ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 40ppm まで増量することができる。
- ・ 症状に応じて、血行動態や酸素化が改善し、本治療から離脱可能となるまで継続する。なお、吸入期間は 7 日間程度までとする。
- ・ 離脱の際には、血行動態及び酸素化の改善に従い、5ppm まで漸減する。その後さらに漸減し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤を用いる場合は、専用の一酸化窒素ガス管理システム (SoKINOX ソキノクス又は SoKINOX ソキノクスと同等以上の性能を有する装置) を用いること。[14.1.2、14.1.3、14.2.4、14.2.6 参照]

7.2 本剤の吸入濃度は、小児では 20ppm、成人では 40ppm を超えないこと。吸入濃度がこれらを超えると、メトヘモグロビン血症発生及び吸入二酸化窒素 (NO_2) 濃度増加の危険性が増加する。

7.3 本剤の投与を急に終了又は中止すると、肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化がみられることがある。肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化は本剤に反応しない患者においてもみられることがある。

〈新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善〉

7.4 本剤吸入開始時の吸入酸素濃度 (FiO_2) は 1.0 である。

7.5 吸入開始後 4 時間以降に動脈血酸素分圧 (PaO_2) $> 60\text{mmHg}$ 又は経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2) $> 92\%$ になれば本剤の吸入濃度を 5ppm に減量していく。

7.6 FiO_2 を減量し、 $\text{FiO}_2=0.4\sim 0.6$ で $\text{PaO}_2 > 70\text{mmHg}$ になるまで本剤の吸入濃度は 5ppm で維持する。

7.7 離脱の際は、臨床的に安定していることを確認し、本剤を徐々に減量しながら慎重に終了する。終了前には FiO_2 を 0.1 増量してもよい。[8.3、8.4 参照]

7.8 投与中止の際は、本剤の吸入濃度を 1ppm まで徐々に減量すること。1ppm 投与中、酸素化に変化がみられない場合は FiO_2 を 0.1 増量のうえ、本剤を中止し、患者の状態を十分に観察すること。酸素化が悪化する場合は本剤を 5ppm で再開し、12～24 時間後に本治療の中止を再考すること。

〈心臓手術の周術期における肺高血圧の改善〉

7.9 本剤の効果は速やかに発現し、投与後 5～20 分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善がみられる。用いた用量で十分な効果が得られない場合、投与後 10 分間以上あけて、増量することができる。本剤投与後 30 分間経過し、血行動態や酸素化の改善がみられない場合は、本剤の投与中止を検討すること。

7.10 離脱の際は、本剤の吸入濃度を 1ppm まで徐々に減量すること。1ppm で血行動態及び酸素化が安定している場合、12 時間毎に離脱を試みること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善〉

①国内第Ⅲ相試験

在胎期間 34 週以上で生後 7 日未満の、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者 11 例を対象に、臨床試験 (INOT12 試験) を実施した。一酸化窒素 20ppm を 4 時間吸入させ、吸入開始後 4 時間以降に $\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$ 又は $\text{SpO}_2 > 92\%$ の条件を満たした場合は一酸化窒素吸入濃度を 5ppm に減量した。また、 $\text{FiO}_2 = 0.4 \sim 0.6$ で $\text{PaO}_2 > 70\text{mmHg}$ になるまで 5ppm で維持した。臨床的に安定していることが確認されれば NO 吸入濃度を徐々に減量しながら終了し、終了前には FiO_2 を 0.1 増量してもよいこととした。投与期間は最長 14 日間とした。

その結果、有効性解析対象例となった 10 例において、吸入後 30 分、1 時間及び 24 時間の酸素化指数 (OI) の変動 (平均値 $\pm$ SD) はそれぞれ -21.3 ± 37.0 、 -19.7 ± 37.9 及び -27.2 ± 33.0 であり、海外臨床試験と同様酸素化の改善を示した¹⁾。本試験では NO 吸入開始後、除外基準に抵触していることが明らかになった 1 例が死亡したが、一酸化窒素吸入による副作用は認められなかった。[9.7 参照]

②海外第Ⅲ相試験

在胎期間 34 週以上で生後 4 日以内の新生児遷延性肺高血圧症患者 186 例 (プラセボ吸入群: 89 例、一酸化窒素吸入群: 97 例) を対象に、プラセボ対照無作為割付比較試験 (CINRGI 試験) を実施した。一酸化窒素を 20ppm より開始し、4 時間以降 24 時間までに $\text{PaO}_2 \geq 60\text{mmHg}$ かつ $\text{pH} 7.35 \sim 7.55$ であれば吸入濃度を 5ppm に減量し、 FiO_2 が 0.7 未満となるか、96 時間又は生後 7 日までのいずれか早い時期まで吸入を継続した。ただし、吸入中止後に $\text{PaO}_2 \geq 60\text{mmHg}$ を維持するために $\text{FiO}_2 > 0.8$ にする必要がある場合には、NO 吸入を再開した。最初の吸入開始後 24 時間以内に再開する場合は 20ppm で、24 時間以降の場合は 5ppm で再開した。NO 吸入を再開しても効果がみられない場合や ($\text{FiO}_2 = 1.0$ で $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$)、血中 MetHb $> 4\%$ 又は吸気中 NO_2 濃度 $> 5\text{ppm}$ の場合は NO 吸入を中止した。

その結果、ECMO 適用例は、プラセボ吸入群 (57.3%) に比較して一酸化窒素吸入群 (30.9%) で有意に少なかった ($P = 0.001$)^{2), 3)}。

ECMO 適用率

	プラセボ 吸入群	一酸化窒素 吸入群	P 値
ECMO 適用	51/89 例 (57.3%)	30/97 例 (30.9%)	0.001 (Cochran-Mantel- Haenszel 検定)
ECMO 非適用	38/89 例 (42.7%)	67/97 例 (69.1%)	

さらに、一酸化窒素吸入群ではプラセボ吸入群に比べ、OI、 PaO_2 、肺泡気・動脈血酸素分圧較差 (A-aDO_2)、動脈血・肺泡気酸素分圧比 (a/A) を指標とした酸素化の有意な改善がみられた (いずれも分散分析で $P \leq 0.001$)。

安全性解析対象例 110 例中 61 例に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症 19 例 (17.3%)、低カリウム血症 10 例 (9.1%)、無気肺 8 例 (7.3%)、ビリルビン血症 7 例 (6.4%) 及び低血圧 6 例 (5.5%) であった⁴⁾。[9.7 参照]

〈心臓手術の周術期における肺高血圧の改善〉

③国内第Ⅲ相試験

心臓手術の周術期における肺高血圧を有する小児患者（0～10 歳、12 例）及び成人患者（19～57 歳、6 例）を対象に臨床試験（IK-3001-CVS-301 試験）を実施した。小児患者は、グレン手術、フォンタン手術又はその他の先天性心疾患手術を受ける患者、成人患者は左心補助人工心臓（LVAD）装着手術を受ける患者を対象とした。一酸化窒素の開始用量は小児では 10ppm、成人では 20ppm とした。医師の判断により、小児は 20ppm、成人では 40ppm までの増量を可能とした。臨床的に離脱が可能になるまで投与を継続した。なお、一酸化窒素の投与期間は 1.18～55.18 時間であった。成人患者における平均肺動脈圧（mPAP）のベースラインから最終評価時点（24 時間以内）までの変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は -6.0 ± 6.686 mmHg であった。小児患者における補正中心静脈圧（CVP）のベースラインから最終評価時点（24 時間以内）までの変化量は -3.1 ± 2.15 mmHg であった。PaO₂/FiO₂ 比のベースラインから最終評価時点（24 時間以内）までの変化量は、成人患者では -7.53 ± 95.856 、小児患者では 35.49 ± 99.215 であった^{5)・6)}。安全性解析対象例 18 例中 3 例に 4 件（出血、気胸、血液量減少症、血中ブドウ糖増加）の副作用が認められた。[9.7 参照]

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査

〈新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善〉

総症例 1441 症例中、一酸化窒素との因果関係が否定できない副作用は、63 例 84 件（副作用発現症例率 4.4%）であった。主な副作用は、メトヘモグロビン血症 17 例（1.2%）、脳室内出血 12 例（0.8%）、肺出血 9 例（0.6%）であった⁷⁾。[9.1.1 参照]

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

一酸化窒素は血管平滑筋細胞の cGMP 濃度を増加させ、その結果、血管平滑筋を弛緩させることにより、肺血管が拡張し、肺動脈圧を低下させる⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

NO は吸入投与によりラット (5~40ppm)⁹⁾、ヒツジ (8~512ppm)¹⁰⁾、イヌ (17~47ppm)¹¹⁾ 及びブタ (5~40ppm)¹²⁾ を用いた *in vivo* 低酸素性肺血管収縮モデル、ヒツジを用いた U-46619 誘発肺血管収縮モデル (5~80ppm)¹³⁾ 並びにラットモノクロタリン誘発肺高血圧症モデル (20~100ppm)¹⁴⁾ において、いずれも最低濃度から迅速かつ濃度依存的な肺血管拡張作用を示した。また、ヒツジ新生児遷延性肺高血圧症モデル (6~100ppm)¹⁵⁾ においても NO 吸入は最低濃度より濃度依存的な血管拡張作用を示し、細菌及び LPS 注入によるブタ敗血症／エンドトキシンショックモデルに対しても二相性の肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した^{16)、17)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈効能共通〉

吸入された NO は肺血管から血中に移行すると、速やかにヘモグロビンと結合しニトロシルヘモグロビンを形成し、酸化により硝酸塩及び亜硝酸塩に代謝不活化される¹⁸⁾。吸入量の $73 \pm 5\%$ が硝酸塩として尿中に排泄される¹⁹⁾。形成されたニトロシルヘモグロビンも酸化により、速やかに MetHb に変換される。このように NO の代謝は速やかにおこるため、NO 自体の血中濃度を直接測定するのは困難である。しかし、NO により産生される血中 MetHb 濃度が NO の代替指標となると考えられ、海外及び国内の試験では、血中 MetHb 濃度が測定されている⁸⁾。

〈新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善〉

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の国内臨床試験では一酸化窒素を 20ppm から開始したが、血中 MetHb 濃度は全 11 例で 2%を超えることはなかった¹⁾。

新生児遷延性肺高血圧症と診断された新生児患者では一酸化窒素の吸入濃度が高いほど血中 MetHb 濃度は増加し、一酸化窒素を 80ppm 吸入した 36 例中 13 例 (36%) で血中 MetHb 濃度が 7%を超えた。血中 MetHb 濃度が 7%を超えた患者から得られた血中 MetHb 濃度のピーク到達時間は平均 10.5 ± 9.5 時間であった^{20)、21)} (外国人データ)。

〈心臓手術の周術期における肺高血圧の改善〉

心臓手術の周術期における肺高血圧の治療のため 10~20ppm の用量で実施した国内臨床試験では、血中 MetHb 濃度は全 18 例で 2%を超えることはなかった⁵⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

生命維持のために右－左シャントに完全に依存している心疾患を有する患者〔右－左シャントの血流を減少させることにより血行動態が悪化し、致命的になるおそれがある。〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は、肺高血圧の治療に十分な経験を持つ医師が使用すること。投与に際しては緊急時に十分な措置ができる医療機関で行うこと。

8.2 本剤の効果を最大限に発揮するため、十分な呼吸循環管理等を行うこと。

8.3 離脱の際には、吸気中 NO 濃度、吸気中 NO₂ 濃度、PaO₂、血中メトヘモグロビン（MetHb）濃度等のモニタリング項目の評価を参考にする。〔7.7 参照〕

〈新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善〉

8.4 離脱の際には、心エコー検査による右－左シャント消失の確認等、血行動態の評価も参考にする。〔7.7 参照〕

8.5 本剤の使用によっても酸素化の改善が認められない場合は、体外式膜型人工肺（ECMO）等の救命療法を考慮すること。

〈心臓手術の周術期における肺高血圧の改善〉

8.6 本剤による治療は、循環動態及び酸素化の緻密なモニタリング下で行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 在胎期間 34 週未満の患者

脳室内出血、肺出血があらわれることがある。〔17.2.1 参照〕

（2）腎機能障害患者

設定されていない

（3）肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善〉

国内臨床試験では、出生後 21 日齢未満（出生後 7 日未満に吸入開始し、最長 14 日まで）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について試験が行われた¹⁾。海外臨床試験では、出生後 7 日まで（生後 96 時間以内に開始し、最長 96 時間又は生後 7 日までのどちらか早い時期まで）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について²⁾、及び出生後 17 日齢未満（出生後 72 時間以内に開始し最長 14 日間）の新生児について²⁰⁾ 試験が行われた。[17.1.1、17.1.2 参照]

〈心臓手術の周術期における肺高血圧の改善〉

国内臨床試験では、10 歳以下の心臓手術を受ける小児患者について試験が行われた⁵⁾。[17.1.3 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
低酸素性呼吸不全の治療に用いられ NO を供給する薬剤 ニトロプルシドナトリウム ニトログリセリン スルフォンアミド	血中 MetHb 濃度が増加し、血液の酸素運搬能が低下する可能性がある。併用する場合、血中 MetHb 濃度を十分観察すること。	相加作用により血中 MetHb 濃度を増加させる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 メトヘモグロビン血症（頻度不明）

11.1.2 徐脈（0.9%）

11.1.3 心停止（0.4%）

11.1.4 重篤なビリルビン血症（0.4%）

11.1.5 気胸（0.4%）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	1%未満
一般全身障害		発熱 全身性浮腫 多臓器不全 周産期障害 過量投与 炎症 ^{注)}
心臓・血管系障害	徐脈 高血圧症 低血圧	不整脈 二段脈 心血管障害 心停止 出血 頻脈
消化器系障害		胆汁うっ滞性黄疸 胃腸障害 吐血 メレナ 胃潰瘍 嘔吐 腹腔内出血 ^{注)}
血液・リンパ球障害	白血球増加症 メトヘモグロビン血症 血小板減少症	貧血 凝固障害 白血球減少症 血小板血症
代謝・栄養障害	ビリルビン血症 浮腫 高血糖 低カリウム血症	アシドーシス 高カルシウム血症 高カリウム血症 低カルシウム血症 低マグネシウム血症

		低ナトリウム血症 NPN（非蛋白性窒素）増加
神経系障害	痙攣	脳出血 脳梗塞 脳血管障害 高血圧 頭蓋内出血
呼吸器系障害	無気肺 低酸素血症	喘息 過換気 肺障害 肺水腫 肺出血 胸水 気胸 喘鳴
皮膚・付属器官障害		発疹 皮膚硬化症 ^{注)}
特殊感覚障害		ろう 耳の障害 聴覚過敏 網膜障害 未熟児網膜症 ^{注)}
泌尿・生殖器障害	血尿	腎尿細管壊死 ミオグロビン尿 ^{注)}

注) 特定使用成績調査でのみ認められた副作用。頻度は当該調査結果より算出した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与により、血中 MetHb 濃度の増加に伴う血液の酸素運搬能低下及び吸気中 NO₂ 濃度の増加により急性の肺損傷をきたすことがある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤治療の不慮の中断を避け、適時に交換できるように本剤の容器残圧を表示し、予備の薬剤を用意しておくこと。吸引、患者の搬送及び救急蘇生法などの用手換気でも本剤を使用できるようにしておくこと。

14.1.2 NO₂ の吸入を防ぐため、使用開始時には必ず圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システム等の中の空気を本剤で置換すること。圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システムの使用にあたっては、それぞれの取扱説明書や添付文書を参照すること。[7.1 参照]

14.1.3 停電や一酸化窒素ガス管理システムの故障に備え、補助発電機による電力供給や予備の医療機器が利用できるようにしておくこと。[7.1 参照]

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 バルブの開閉は静かに行い、使用時は全開にすること。バルブを全開にして使用しない場合、本剤消費に伴い供給圧が低下し、ボンベ残量が十分であっても本剤の供給が停止することがある。

14.2.2 本剤は、吸気中 NO 濃度、吸気中 NO₂ 濃度、PaO₂、血中 MetHb 濃度をモニターしながら投与すること。

14.2.3 血中 MetHb 濃度は、本剤吸入開始後 1 時間以内に測定し、以降 12 時間以内は頻回に測定すること。また、24 時間以降は少なくとも 1 日毎に測定すること。

14.2.4 本剤の吸入濃度は吸気回路の患者近位で測定すること。吸気中 NO₂ 濃度及び吸気中酸素濃度についても同じ場所であらうアラームがついたモニタリング装置を用いて測定すること。[7.1 参照]

14.2.5 血中 MetHb 濃度が 2.5%を超える場合は、本剤吸入濃度の減量又は投与を中止すること。その後も改善がみられない場合には、必要に応じてビタミン C、メチレンブルー又は輸血で対処すること。

14.2.6 吸気中 NO₂ 濃度は、可能な限り定常状態において 0.5ppm 未満を維持すること。濃度が 0.5ppm を超えた場合は、一酸化窒素ガス管理システムを点検し、原因を精査すること。可能であれば本剤又は FiO₂ を減量すること。[7.1 参照]

14.2.7 本剤使用中の医療従事者への NO 及び NO₂ 曝露について試験が行われ、NO 及び NO₂ 曝露は短時間かつ米国の労働安全衛生局 (OSHA) 等の基準値より十分に低かったと報告されているが²²⁾、本剤投与中室内の換気には十分に注意すること。

14.2.8 医療従事者が本剤に曝露すると、胸部不快感、めまい、のどの渇き、呼吸困難、頭痛があらわれることがある。

14.2.9 容器からガス漏れのある場合は直ちにバルブを閉じてガスの使用を中止すること。

14.2.10 安全弁からのガス噴出の場合は、通風の良い安全な場所に容器を移動すること。

14.3 薬剤投与後の注意

使用後はバルブを閉じ、アウトレットキャップをつけること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

生後 4 週から 18 歳までの特発性肺動脈性肺高血圧症、心筋症、先天性心疾患の患者を対象とした海外臨床試験において、左心不全の既往のある患者では、肺水腫等を伴う心不全が発症するおそれがあると報告されている²³⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ウサギを対象とした試験で、出血時間の延長が報告されている^{24)、25)、26)}。ヒト成人を対象とした試験では一貫したデータが得られておらず^{27)、28)}、新生児遷延性肺高血圧症におけるプラセボ対照二重盲検比較試験では、出血性合併症が増加することはなかった^{2)、20)}。

15.2.2 細菌を用いた復帰突然変異試験では、5,000ppm で有意な復帰変異体数の増加がみられ²⁹⁾、チャイニーズハムスター卵巢細胞を用いた染色体異常試験では 1,650ppm 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した³⁰⁾。また、マウスリンフォーマ TK 試験では、4.23mM (2,062ppm) 以上で濃度依存性のある突然変異頻度の増加がみられた³¹⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：一酸化窒素 劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

40℃以下

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本剤は、高圧ガスの状態で充てんされているので、高圧ガス保安法に則り下記のことに注意すること。

20.1 取扱い時の注意

20.1.1 容器は転落・転倒、打撃などの衝撃を与えないよう静かに取扱うこと。

20.1.2 本剤の有効成分である NO は空気中の酸素と結合し、人体に有害な NO₂に変化するため、本剤の使用及び保管に際しては換気等に十分注意すること。

20.1.3 本剤を他の医療用ガスの代わりに使用しないこと。

20.1.4 容器が転落、転倒しないようロープ等で固定して使用すること。

20.1.5 容器の授受に際しては、あらかじめ容器を管理する者を定め、その者が立会い、容器の記号番号による管理を行うこと。

20.1.6 使用に当たっては、ラベル等により本剤であることを確かめること。

20.1.7 使用に先立って、ガス漏れ、その他異常のないことを確認すること。

20.1.8 NO に適した材質の圧力調整器を使用すること。

20.1.9 バルブ、圧力調整器、一酸化窒素ガス管理システム、呼吸器の回路等、本剤と接触する部分に油脂類、または塵埃等の付着がないことを確かめること。

20.1.10 パッキン類は所定のものを使用すること。

20.1.11 パッキン等を破損する恐れがあるため、バルブや継ぎ手を工具等で締めないこと。

20.2 保管（貯蔵）時の注意

20.2.1 容器は、「高圧ガス容器置場」であることを明示した所定の場所に、充填容器と空容器に区別し、直立させ、固定して保管すること。

20.2.2 容器は、直射日光を避け、通風・換気のよいところに貯蔵し、常に 40℃以下に保つこと。

20.2.3 容器置場には作業に必要な用具以外のものは置かないこと。

20.2.4 容器置場には関係者以外の立ち入りを禁止すること。

20.2.5 容器は湿気水滴等による腐食を防止する措置を講じること。

20.2.6 バルブは損傷を防止する措置を講じること。

20.2.7 使用済みの容器は販売業者が回収するため廃棄しないこと。

20.3 搬送時の注意

容器は、直射日光を避け 40℃以下に保ち、固定して安全に運搬すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アイノフロー®吸入用 800ppm

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2004 年 7 月 30 日（フランス）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
一酸化窒素吸入用 800ppm「ALJ」	2023 年 9 月 14 日	30500AMX00237000	薬価基準対象外	2024 年 2 月 1 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：2026 年 2 月 25 日

効能又は効果

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

用法及び用量

- ・ 小児：本剤は吸入濃度 10ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 20ppm まで増量することができる。
- ・ 成人：本剤は吸入濃度 20ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 40ppm まで増量することができる。
- ・ 症状に応じて、血行動態や酸素化が改善し、本治療から離脱可能となるまで継続する。なお、吸入期間は 7 日間程度までとする。
- ・ 離脱の際には、血行動態及び酸素化の改善に従い、5ppm まで漸減する。その後さらに漸減し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
一酸化窒素吸入用 800ppm「ALJ」	薬価基準対象外	21907A2G1023	薬価基準対象外	薬価基準対象外

14. 保険給付上の注意

「診療報酬 J045-2 一酸化窒素吸入療法（1 日につき）」により算定できる。（令和 4 年 厚生労働省告示第 54 号）

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 国内第Ⅲ相臨床試験（アイノフロー吸入用：2008年7月16日承認、申請資料概要 2.7.6.3.4）
- 2) Clark RH, et al. New Eng J Med. 2000 ; 342 (7) : 469-74. (PMID : 10675427)
- 3) 第Ⅲ相臨床試験（アイノフロー吸入用：2008年7月16日承認、申請資料概要 2.7.3.1、2.7.3.2）
- 4) 有害事象の解析（アイノフロー吸入用：2008年7月16日承認、申請資料概要 2.7.4.2）
- 5) 国内第Ⅲ相臨床試験（アイノフロー吸入用：2015年8月24日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1）
- 6) 全般的な暴露状況（アイノフロー吸入用：2015年8月24日承認、申請資料概要 2.7.4.1.2）
- 7) 特定使用成績調査（アイノフロー吸入用：2020年2月17日、再審査報告書）
- 8) 背景及び概観（アイノフロー吸入用：2008年7月16日承認、申請資料概要 2.7.2.1）
- 9) Kouyoundjian C, et al. J Clin Invest. 1994 ; 94 : 578-84. (PMID : 8040313)
- 10) Young JD, et al. Br J Anaesth. 1994 ; 73 : 511-6. (PMID : 7999494)
- 11) Romand JA, et al. J Appl Physiol. 1994 ; 76 : 1350-5. (PMID : 8005882)
- 12) Jacob TD, et al. J Appl Physiol. 1994 ; 76 : 1794-801. (PMID : 8045861)
- 13) Frostell C, et al. Circulation. 1991 ; 83 : 2038-47. (PMID : 2040056)
- 14) Katayama Y, et al. Respir Physiol. 1994 ; 97 : 301-7. (PMID : 7973134)
- 15) Zayek M, et al. J Pediatr. 1993 ; 122 : 743-50. (PMID : 8496755)
- 16) Berger JI, et al. Am Rev Respir Dis. 1993 ; 147 : 1080-6. (PMID : 8484613)
- 17) Ogura H, et al. Surgery. 1994 ; 116 : 313-21. (PMID : 8047999)
- 18) Wennmalm A, et al. Br J Pharmacol. 1992 ; 106 (3) : 507-8. (PMID : 1504736)
- 19) Westfelt UN, et al. Br J Pharmacol. 1995 ; 114 : 1621-4. (PMID : 7599931)
- 20) Davidson D, et al. Pediatrics 1998 ; 101 (3) : 325-34. (PMID : 9480993)
- 21) メトヘモグロビン血症（アイノフロー吸入用：2008年7月16日承認、申請資料概要 2.7.4.2）
- 22) Phillips ML, et al. Pediatrics. 1999 ; 104 (5) : 1095-100. (PMID : 10545553)
- 23) Barst RJ, et al. Pediatr Cardiol. 2010 ; 31 (5) : 598-606. (PMID : 20405117)
- 24) Huang QW, et al. Biol Neonate. 1999 ; 76 (6) : 374-82. (PMID : 10567766)
- 25) Hedenstierna G, et al. Abstract A657 Anaesthesiology. 1993 ; 78 : 1.
- 26) Högman M, et al. Acta Physiol Scand. 1994 ; 151 : 125-9. (PMID : 8048332)
- 27) Radomski MW, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1990 ; 87 (13) : 5193-7. (PMID : 1695013)
- 28) 臨床薬力学試験（アイノフロー吸入用：2008年7月16日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1）
- 29) 復帰突然変異試験（アイノフロー吸入用：2008年7月16日承認、申請資料概要 2.6.7.8）
- 30) 染色体異常試験（アイノフロー吸入用：2008年7月16日承認、申請資料概要 2.6.7.8）
- 31) マウスリンフォーマ TK 試験（アイノフロー吸入用：2008年7月16日承認、申請資料概要 2.6.7.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、フランスをはじめとする欧州及びアルゼンチン、オーストラリア等で承認されている。

外国における承認状況（2025 年 6 月時点）

国名	濃度	承認年月日	製造販売業者名	適応
アルゼンチン	450ppm	2011 年 9 月 7 日	Air Liquide Argentina S.A.	PPHN、PHT
オーストラリア	450ppm	2017 年 1 月 16 日	Air Liquide Healthcare Pty. Ltd.	PHT
オーストリア	450ppm	2014 年 3 月 21 日	Air Liquide Santé International	PPHN/PHT
	800ppm	2017 年 6 月 27 日		
ベルギー	450ppm	2008 年 7 月 14 日	Air Liquide Santé International	PPHN/PHT
	800ppm	2017 年 6 月 7 日		
デンマーク	450ppm	2013 年 4 月 3 日	Air Liquide Santé International	PPHN/PHT
	800ppm	2017 年 6 月 15 日		PPHN/PHT
カナダ	100ppm 800ppm	2016 年 1 月 25 日	Airgas Therapeutics LLC	PPHN
フランス*	225ppm 450ppm 800ppm	2004 年 7 月 30 日 2009 年 7 月 30 日* 2023 年 11 月 16 日	Air Liquide Santé International	PPHN/PHT
ドイツ	450ppm	2014 年 5 月 23 日	Air Liquide Santé International	PPHN、PHT
	800ppm	2017 年 12 月 5 日		
イタリア	450ppm	2009 年 10 月 29 日	Air Liquide Santé International	PPHN、PHT
	800ppm	2018 年 1 月 13 日		
ルクセンブルグ	450ppm	2009 年 3 月 31 日	Air Liquide Santé International	PPHN、PHT
	800ppm	2018 年 1 月 1 日		
オランダ	450ppm	2015 年 12 月 22 日	Air Liquide Santé International	PPHN、PHT
	800ppm	2017 年 9 月 15 日		
ノルウェー	450ppm	2015 年 12 月 11 日	Air Liquide Santé International	PPHN、PHT
	800ppm	2017 年 6 月 13 日		
ポーランド	450ppm	2014 年 6 月 2 日	Air Liquide Santé International	PPHN、PHT
ポルトガル	450ppm	2008 年 7 月 14 日	Air Liquide Santé International	PPHN、PHT
	800ppm	2017 年 6 月 29 日		
スペイン	450ppm	2008 年 5 月 5 日	Air Liquide Santé International	PPHN、PHT
	800ppm	2018 年 3 月 9 日		
スウェーデン	450ppm	2016 年 2 月 11 日	Air Liquide Santé International	PPHN、PHT
	800ppm	2017 年 6 月 13 日		
スイス	800ppm	2018 年 5 月 17 日	Carbagas AG	PPHN
南アフリカ	800ppm	2021 年 8 月 17 日	Air Liquide (Pty) Ltd	PPHN、PHT
米国	800ppm	2023 年 7 月 27 日	Airgas Therapeutics LLC	PPHN

*フランスでは、最初に 225ppm の規格が承認され、450ppm の規格は一部変更申請で承認された。

PPHN：新生児遷延性肺高血圧症、PHT：心臓手術の周術期における肺高血圧

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

○新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

○心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

6. 用法及び用量

〈新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善〉

- ・ 出生後 7 日以内に吸入を開始し、通常、吸入期間は 4 日間までとする。なお、症状に応じて、酸素不飽和状態が回復し、本治療から離脱可能となるまで継続する。
- ・ 本剤は吸入濃度 20ppm で開始し、開始後 4 時間は 20ppm を維持する。
- ・ 酸素化の改善に従い、5ppm 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。

〈心臓手術の周術期における肺高血圧の改善〉

- ・ 小児：本剤は吸入濃度 10ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 20ppm まで増量することができる。
- ・ 成人：本剤は吸入濃度 20ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 40ppm まで増量することができる。
- ・ 症状に応じて、血行動態や酸素化が改善し、本治療から離脱可能となるまで継続する。なお、吸入期間は 7 日間程度までとする。
- ・ 離脱の際には、血行動態及び酸素化の改善に従い、5ppm まで漸減する。その後さらに漸減し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、EU 添付文書、カナダ添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

EU 添付文書の記載

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy:

There are no or limited amount of data from the use of nitric oxide in pregnant-women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

VasoKINOX is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding:

It is unknown whether nitric oxide/metabolites are excreted in human milk. The excretion of VasoKINOX in milk has not been studied in animals.

A risk to the newborn/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from VasoKINOX therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility:

No fertility studies have been performed.

(2025 年 2 月時点)

カナダ添付文書の記載

PRECAUTIONS

Bleeding Time

Animal models have shown that nitric oxide may interact with homeostasis, resulting in an increased bleeding time. Data in adult humans are conflicting. Inhaled nitric oxide has been found to approximately double bleeding time in a limited study in rabbits and humans. However, there has been no statistically significant increase in bleeding complications in randomized controlled trials in term and late pre-term neonates with hypoxic respiratory failure.

Use in Pregnancy

Animal reproduction studies have not been conducted with inhaled nitric oxide. It is not known if nitric oxide can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Passive exposure to nitric oxide during pregnancy and lactation should be avoided. Nitric oxide is not intended for use in adults.

Nursing Mothers

Nitric oxide is not indicated for use in the adult population, including nursing mothers. It is not known whether nitric oxide is excreted in human milk.

(2024 年 3 月時点)

小児等に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、EU 添付文書、カナダ添付文書、FDA（米国添付文書）とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

〈新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善〉

国内臨床試験では、出生後 21 日齢未満（出生後 7 日未満に吸入開始し、最長 14 日まで）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について試験が行われた¹⁾。海外臨床試験では、出生後 7 日まで（生後 96 時間以内に開始し、最長 96 時間又は生後 7 日までのどちらか早い時期まで）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について²⁾、及び出生後 17 日齢未満（出生後 72 時間以内に開始し最長 14 日間）の新生児について²⁰⁾ 試験が行われた。[17.1.1、17.1.2 参照]

〈心臓手術の周術期における肺高血圧の改善〉

国内臨床試験では、10 歳以下の心臓手術を受ける小児患者について試験が行われた⁵⁾。[17.1.3 参照]

EU 添付文書の記載

4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

The safety and efficacy of VasoKINOX in premature infants less than 34 weeks of gestation have not yet been established; no recommendation on posology can be made.

(2025 年 2 月時点)

カナダ添付文書の記載

PRECAUTIONS

Pediatric Use

Nitric oxide for inhalation has been studied in a neonatal population up to 14 days of age who were ≥ 34 weeks gestational age. No information about its effectiveness in other age populations is available. Although clinical studies are ongoing, the efficacy and safety of nitric oxide for neonates less than 34 weeks gestational age has not been established. Nitric oxide is not indicated for neonates less than 34 weeks gestational age.

(2024 年 3 月時点)

FDA（米国添付文書）の記載

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of nitric oxide for inhalation has been demonstrated in term and near-term neonates with hypoxic respiratory failure associated with evidence of pulmonary hypertension [*see Clinical Studies (14.1)*]. Additional studies conducted in premature neonates for the prevention of bronchopulmonary dysplasia have not demonstrated substantial evidence of efficacy [*see Clinical Studies (14.3)*]. No information about its effectiveness in other age populations is available.

(2023 年 9 月時点)

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

- ・ 心臓手術の周術期において一酸化窒素吸入用 800ppm 「ALJ」をより安全に使用いただくために
https://www.pmda.go.jp/RMP/www/580692/2c18cbe5-af80-42a2-a5fb-ed427ecd75cf/580692_21907A2G1023_01_001RMPm.pdf

日本エア・リキード合同会社

2026 年 5 月改訂
ALJ-MGRA-NO-003-R01