

## 審査報告書

平成 29 年 7 月 11 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] オビソート注射用 0.1 g  
[一 般 名] アセチルコリン塩化物  
[申 請 者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 3 月 30 日  
[剤形・含量] 1 アンプル中にアセチルコリン塩化物 0.1 g を含有する用時溶解注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品  
[特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 29 年 3 月 2 日付け薬生薬審発 0302 第 2 号) に基づく承認申請  
「薬事・食品衛生審議会が事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査  
[審査担当部] 新薬審査第二部  
[審 査 結 果]

別紙のとおり、平成 29 年 3 月 2 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：アセチルコリン塩化物冠攣縮性狭心症が疑われる患者に対し、診断を確定するために施行する冠攣縮薬物誘発負荷試験時の冠動脈内投与」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の冠動脈造影検査時の冠攣縮薬物誘発試験における冠攣縮の誘発に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [効能又は効果]

麻酔後の腸管麻痺、消化管機能低下のみられる急性胃拡張

円形脱毛症

冠動脈造影検査時の冠攣縮薬物誘発試験における冠攣縮の誘発

(下線部追加)

#### [用法及び用量]

麻酔後の腸管麻痺、消化管機能低下のみられる急性胃拡張には、アセチルコリン塩化物として、通常成人 1 回 0.1 g を 1～2 mL の 日本薬局方注射用水に使用のたびごとに溶解し、1 日 1～2 回皮下又は筋肉内に注射する。

円形脱毛症には、アセチルコリン塩化物として、通常成人1回0.1gを5mLの日本薬局方注射用水に使用のたびごとに溶解し、局所皮内の数ヵ所に毎週1回ずつ注射する。

冠攣縮薬物誘発試験には、アセチルコリン塩化物を日本薬局方生理食塩液で溶解及び希釈し、1回5mLを冠動脈内に注入する。左冠動脈への注入から開始し、アセチルコリン塩化物として通常、20、50、100 µgを冠攣縮が誘発されるまで5分間隔で段階的に各20秒間かけて注入する。また、右冠動脈には通常、20、50 µgを冠攣縮が誘発されるまで5分間隔で段階的に各20秒間かけて注入する。

(下線部追加、波線部変更)

## 審査報告

平成 29 年 7 月 10 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] オビソート注射用 0.1 g

[一般名] アセチルコリン塩化物

[申請者] 第一三共株式会社

[申請年月日] 平成 29 年 3 月 30 日

[剤形・含量] 1 アンプル中にアセチルコリン塩化物 0.1 g を含有する注射剤

[申請時の効能又は効果] 麻酔後の腸管麻痺、消化管機能低下のみられる急性胃拡張  
円形脱毛症

冠動脈造影検査時の冠攣縮薬物誘発試験における冠攣縮の誘発

(下線部追加)

[申請時の用法及び用量] 麻酔後の腸管麻痺、消化管機能低下のみられる急性胃拡張には、アセチルコリン塩化物として、通常成人 1 回 0.1 g を 1～2 mL の注射用水に使用のたびごとに溶解し、1 日 1～2 回皮下又は筋肉内に注射する。  
円形脱毛症には、アセチルコリン塩化物として、通常成人 1 回 0.1 g を 5 mL の注射用水に使用のたびごとに溶解し、局所皮内の数ヵ所に毎週 1 回ずつ注射する。

冠攣縮薬物誘発試験には、アセチルコリン塩化物を生理食塩液に溶解し、冠動脈内に注入する。左冠動脈への注入から開始し、アセチルコリン塩化物として通常、20、50、100 µg を冠攣縮が誘発されるまで 5 分間隔で段階的に各 20 秒間かけて注入する。また、右冠動脈には通常、20、50 µg を冠攣縮が誘発されるまで 5 分間隔で段階的に各 20 秒間かけて注入する。

(下線部追加、波線部変更)

## [目次]

申請品目 .....	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	4
4. 総合評価 .....	4

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の 該当性報告 書	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：アセチルコリン塩化物 冠攣縮性狭心症が疑われる患者に対し、診断を確定するために施行する冠攣縮薬物誘発負荷試験時の冠動脈内投与
本剤	—	オビソート注射用 0.1 g

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アセチルコリンは神経末端から放出される神経伝達物質であり、副交感神経を刺激して脈拍数の減少等を引き起こす。また、骨格筋、心筋及び内臓筋のアセチルコリン受容体に結合して筋肉の収縮を促進する。アセチルコリンは1867年にBaeyerにより初めて化学合成され、1926年に初めて治療に用いられた。本邦において、アセチルコリン塩化物を有効成分とする注射剤である本剤は、第一製薬株式会社（現第一三共株式会社）により開発され、1939年に「円形脱毛症、尋常性白斑」、「平滑筋臓器のアトニー、特に麻酔後の腸管麻痺症」、「Raynaud 氏病や閉塞性血栓性血管炎、閉塞性動脈硬化症などの血管性疾患」の効能又は効果で承認されたが、1983年4月の再評価結果に基づき、効能又は効果は「麻酔後の腸管麻痺、消化管機能低下のみられる急性胃拡張、円形脱毛症」とされた。なお、本剤は、2017年5月現在、海外では20以上の国又は地域で承認されているが、冠攣縮薬物誘発試験に関する効能又は効果で承認されている国又は地域はない。

本申請は、本剤を冠攣縮薬物誘発試験に使用するための適応追加に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。日本循環器学会より当該適応に関する要望が提出され、平成28年2月3日開催の第26回検討会議において医療上の必要性が高いと判断されたことを踏まえ、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成28年2月23日付け医政研発0223第2号・薬生審査発0223第2号）により申請者に対して開発要請がなされた。その後、平成29年2月15日開催の第30回検討会議において公知申請の該当性報告書が取り纏められた。当該報告書には、次の内容が記載されている。アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験は、国内外の教科書（内科学 第10版. 朝倉書店; 2013、Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9<sup>th</sup> ed: Elsevier Saunders; 2010）及びガイドライン（冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン（2013年改訂版）（循環器病の診断と治療に関するガイドライン, 2012年度合同研究班報告）、Eur Heart J. 2013; 34(38): 2949-3003等）において、狭心症の病態としての冠攣縮を診断する負荷試験（誘発試験）として確立された検査法とされ、冠攣縮性狭心症の診断法と位置付けられている。また、冠攣縮薬物誘発試験の対象患者は本剤の既承認の効能又は効果では禁忌とされている「重篤な心疾患のある患者」に該当するが、冠攣縮薬物誘発試験時に発現する有害事象の多くは、アセチルコリンで誘発された冠攣縮による心筋虚血に基づく事象であり、冠攣縮性狭心症に対する診断及び治療に対して十分な経験のある医師及び緊急時に十分な対応が可能な施設のもとで副作用の発現に注意しながら慎重に投与することで、アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験における安全性は管理可能なものと考えられた。

当該報告書に基づき、平成29年3月2日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われた結果、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成29年3月2日付け薬生薬審発0302第2号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付け事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付け薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

## 2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

### 2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）等について、更に追加・修正すべき点はないか検討した。

#### 2.R.1 添付文書（案）について

機構は、公知申請の該当性報告書において冠攣縮薬物誘発試験時に発現する副作用として注意喚起が必要と判断された点について、国内外で得られている安全性情報を示した上で、添付文書（案）における対応を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。平成29年5月9日までに得られた国内副作用報告のうち、冠動脈内投与後に発現した重篤な副作用は6例で7件認められ、その内訳は心室頻拍及び心室細動各2件、冠動脈乖離、小脳梗塞及び心原性ショック各1件であった。このうち、冠動脈乖離は本剤による冠攣縮又は冠動脈造影時の手技が誘発した可能性が考えられ、小脳梗塞は詳細不明であるがカテーテル検査時の血栓等の影響が考えられたことから、現時点では添付文書での注意喚起は不要と考えた。以上の副作用報告状況、国内ガイドライン（冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン（2013年改訂版）（循環器病の診断と治療に関するガイドライン，2012年度合同研究班報告））及び冠攣縮薬物誘発試験時の主要な有害事象に関する報告（Circulation. 1988; 77(3): 535-42、Am J Cardiol. 1999; 83(8): 1186-90等）の内容から、冠攣縮薬物誘発試験時に発現する可能性のある副作用として、血圧低下、心原性ショック、重症不整脈、心筋梗塞、心停止について、添付文書（案）において新たに注意喚起を行った。

機構は、以上の申請者の説明は妥当であり、提出された添付文書（案）について更に追加・修正すべき点はないと判断した。

## 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成29年3月2日付け薬生薬審発0302第2号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

## 4. 総合評価

平成29年3月2日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能又は効果、用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

麻酔後の腸管麻痺、消化管機能低下のみられる急性胃拡張

円形脱毛症

冠動脈造影検査時の冠攣縮薬物誘発試験における冠攣縮の誘発

(下線部追加)

[用法及び用量]

麻酔後の腸管麻痺、消化管機能低下のみられる急性胃拡張には、アセチルコリン塩化物として、通常成人1回0.1gを1～2mLの日本薬局方注射用水に使用のたびごとに溶解し、1日1～2回皮下又は筋肉内に注射する。

円形脱毛症には、アセチルコリン塩化物として、通常成人1回0.1gを5mLの日本薬局方注射用水に使用のたびごとに溶解し、局所皮内の数ヵ所に毎週1回ずつ注射する。

冠攣縮薬物誘発試験には、アセチルコリン塩化物を日本薬局方生理食塩液で溶解及び希釈し、1回5mLを冠動脈内に注入する。左冠動脈への注入から開始し、アセチルコリン塩化物として通常、20、50、100µgを冠攣縮が誘発されるまで5分間隔で段階的に各20秒間かけて注入する。また、右冠動脈には通常、20、50µgを冠攣縮が誘発されるまで5分間隔で段階的に各20秒間かけて注入する。

(下線部追加、波線部変更)

以上