衛 研 発 第 2 9 2 5 号
平 成 1 2 年 9 月 2 1 日

厚生省医薬安全局長　殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

［販　売　名］　冠動注用ミリスロール 0.5㎎/10㎖

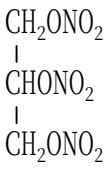
［一　般　名］　ニトログリセリン

［申　請　者］　日本化薬株式会社

［申請年月日］　平成 10 年 12 月 25 日

［申 請 区 分］　1-(3), (4)　新投与経路・新効能医薬品

［化学構造式］



分子式：$C_3H_5N_3O_9$

分子量：227.09

［化　学　名］　glyceryl trinitrate 又は 1,2,3-propanetriol trinitrate

［特 記 事 項］　なし

［審査担当部］　審査第一部

審査結果

平成 12 年 9 月 21 日作成

［販　売　名］　冠動注用ミリスロール 0.5㎎/10㎖

［一　般　名］　ニトログリセリン

［申　請　者］　日本化薬株式会社

［申請年月日］　平成 10 年 12 月 25 日

［審 査 結 果］　(1)有効性について、第Ⅲ相比較試験の成績より血管拡張作用に関して硝酸イソソルビドに対する同等性が示された。

(2) 安全性について、0.2㎎ までの投与では第Ⅱ相試験（68 例）では有害事象はみられず、第Ⅲ相試験では 1/51 例に血圧低下、徐脈がみられたのみであった。

(3)本薬の薬理作用は明確であり、臨床試験の結果から、安全性において新たな有害事象はみられていない。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

［効能・効果］　冠動脈造影時の冠攣縮寛解

［用法・用量］　通常成人には、冠動脈造影時に本剤を注射液そのまま、ニトログリセリンとして 0.2㎎ をカテーテルを通し速やかに冠動脈内に投与する。

なお、投与量は患者の症状に応じて適宜増減する。

審査報告（1）

平成 12 年 6 月 13 日作成

1．申請品目

［販　売　名］	ミリスロール CAG 注
［一　般　名］	ニトログリセリン
［申　請　者］	日本化薬株式会社
［申請年月日］	平成 10 年 12 月 25 日
［剤型・含量］	１アンプル 10mL 中ニトログリセリン 0.5mg を含有
［申請時の効能・効果］	冠動脈造影時の冠攣縮寛解
［申請時の用法・用量］	通常成人には、冠動脈造影時ニトログリセリンとして 0.2mg を、カテーテルを通し冠動脈内に投与する。 なお、投与量は患者の症状に応じて適宜増減する。

2．提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、ミリスロール注のニトログリセリンの濃度が 1/10 の製剤であり、ニトログリセリンの水溶性注射剤である。ミリスロール注は静脈内投与において手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の緊急措置、急性心不全及び不安定狭心症に対してそれぞれ、1984 年、1986 年及び 1990 年に承認されている。当初ミリスロール注に対して冠動脈造影時の冠攣縮寛解の有用性が検討されたが、投与に際して希釈する必要性があるため、冠攣縮発生時に速やかに対処しなければならない薬剤としては不便であることから、ニトログリセリン濃度を 1/10 とし、使用上の不便性を改良した製剤を開発し承認申請されたものである。

冠動脈造影法による検査では、認められた狭窄が冠動脈拡張作用を有する薬剤で拡張するか否かをみることにより、冠動脈の異常が器質的狭窄によるものなのか、あるいは攣縮であるかを判別するために冠動脈造影が実施され、攣縮性の狭心症を疑った患者では引き続きエルゴメトリン（エルゴノビン）等を用いた攣縮誘発試験が実施される。この試験で攣縮性の狭心症の患者に認められる冠動脈の攣縮（攣縮性の狭窄あるいは閉塞）は速やかに寛解される必要があり、ニトログリセリンの舌下錠投与や静脈内投与が行われていたが、1982 年に Buxton らにより、強度の攣縮を起こした患者のうち攣縮が寛解されない患者に対してニトログリセリンの冠動脈内投与が有効であったという報告がされ、それ以降、冠動脈内投与が広く行われ、硝酸イソソルビドは 1989 年 1 月に「冠動脈造影時の冠攣縮寛解」の効能・効果を取得した。

ロ．物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は、既承認品目である「ミリスロール注」のニトログリセリン濃度を 1/10 にした製剤であり、原薬は　　である。本剤の規格及び試験方法は、「ミリスロール注」の規格及び試験方法を参考に設定された。

規格試験項目として、申請時には、性状（　　）、確認試験（　　）、純

度試験（類縁物質）、エンドトキシン試験、実容量試験、不溶性異物試験、無菌試験及び含量（　　）が設定されていた。

審査センターは、浸透圧比及び不溶性微粒子試験の規格設定の必要性について、申請者に説明を求めたところ、申請者から、本剤は冠動脈内に投与される製剤であること及び本剤の浸透圧は　　に主に依存することから、浸透圧比を規格化する必要はないと考えるが、不溶性微粒子試験については規格化するとの回答を得たことから、これを了承した。

また、エンドトキシン試験の規格値設定における安全性面での考慮について、申請者に説明を求めたところ、申請者から、設定した規格値は、日本薬局方参考情報（第十三改正第一追補）の記載方法に従って本剤のヒトへの臨床最大投与量から求めた値であることから、この規格上限値の製剤でも、安全性上、問題はないと考えるとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

さらに、審査センターは、申請者に対して、含量、pH 及び類縁物質総量の規格値について、実測値に基づいて、規格値設定根拠を詳細に説明するよう求めたところ、申請者から、36 箇月目までの長期保存試験成績が追加提出され、その成績も踏まえて、いずれの項目についても、規格値の変更を含めた適切な対応及び説明がなされたので、これらを了承した。

以上の回答も含めて検討した結果、本剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。

ハ．安定性に関する資料

本剤について、最終包装形態（無色ガラスアンプル／紙箱）での長期保存試験（36 箇月）が、25℃、60%RH の条件で実施された。その結果、pH が 0.5 上昇したが、その上昇は本剤の有効性・安全性に影響を及ぼすと考えられるものではなく、また、その他の試験項目においては、変化が認められず安定であったことから、本剤は、通常の流通条件において、最終包装形態で長期間安定であると判断された。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

今回新たに提出された資料はない。

ホ．薬理作用に関する資料

ニトログリセリンは NO として平滑筋細胞の可溶型グアニレートシクラーゼを活性化し、細胞内の cGMP の濃度を高め、結果的に平滑筋を弛緩させると考えられている。イヌから摘出した心臓の冠動脈を用い、らせん状標本を作成した後、40mM KCl 収縮に対する nitroglycerin（ニトログリセリン、GTN）及びその代謝産物である glyceryl 1,2-dinitrate(1,2-GDN), glyceryl 1,3-dinitrate（1,3-GDN)、glyceryl mononitrate（GMN）の弛緩作用を検討した結果、GTN 及び各代謝産物は KCl 収縮に対して濃度依存的な弛緩作用を示し、GTN、1,2-GDN、1,3-GDN 及び GMN の ED_{50} 値（動脈標本を 50%弛緩させる被験薬の濃度）は、それぞれ 4.5×10^{-8}、1.9×10^{-6}、2.1×10^{-6} 及び 10^{-4}M であった。

イヌから摘出した冠動脈、腸間膜動脈及び伏在動脈を用い、リング標本を作成した後、各標本

の 3×10^{-5}M プロスタグランジン $F_2\alpha$（$PGF_2\alpha$）収縮に対する GTN の弛緩作用を硝酸イソソルビド（ISDN）と比較した結果、GTN 及び ISDN は冠動脈、腸間膜動脈及び伏在動脈標本の $PGF_2\alpha$ 収縮に対して濃度依存的な弛緩作用を示した。GTN 及び ISDN は共に腸間膜動脈及び伏在動脈に比べ、冠動脈に対して強い弛緩作用を示し、その弛緩作用における選択性は GTN の方が高かった。

麻酔イヌに GTN 及び ISDN を冠動脈内投与した結果、冠動脈血流量は GTN では 30μg 以上から、ISDN では 300μg 以上から用量依存的に増加し、血圧も用量依存的に低下した。また、GTN の心電図に対する作用については、投与量 100μg 以上で PR 間隔の短縮、300μg で R 波高の低下、1000μg で QT 間隔の延長及び T 波高の低下等一過性の変化がみられた。

GTN 3μg の冠動脈内投与では、ニコランジル 300μg 及びクロマカリム（K^+チャンネルオープナー）30μg の冠動脈内投与と同様にトロンボキサン A_2 類似の冠血管攣縮を引き起こすとされている U46619（トロンボキサンの安定化誘導体）の冠動脈内投与により誘発した麻酔イヌの冠血管攣縮をほぼ完全に寛解した。また、GTN 及びニコランジルによるこの寛解効果は K^+チャンネルの拮抗薬であるグリベンクラミド 3mg/kg 静脈内投与の前処置に影響されなかったとの報告がなされている。

麻酔イヌに GTN 100μg/kg を冠動脈内又は静脈内投与し、血行動態及び心電図に対する作用並びに血漿中濃度の推移を比較したところ、GTN の冠動脈内又は静脈内投与により血圧低下作用及び心拍数増加作用がみられたが、心電図には異常所見は認められなかった。冠動脈内投与後の血漿中未変化体、1,2-GDN 及び 1,3-GDN の濃度は静脈内投与後とほぼ同様の推移を示し、両投与経路の薬物動態パラメーターに有意な差は認められなかった。

審査センターは、薬理作用の検討でみられた本薬（GTN）の冠動脈に対する弛緩作用、冠血流量への影響及び薬物誘発性冠攣縮に対する作用について、臨床用量と比較して考察するよう求めた。その結果、①冠動脈に対する弛緩作用については、ヒトに臨床用量（200μg）を冠動脈内投与したときの最高血漿中濃度は 170ng/mL（7.3×10^{-7}M）程度と推定され、この濃度におけるイヌの摘出血管の弛緩率は、冠動脈で約 90%、腸間膜動脈は約 80%、伏在動脈は約 50%であり、臨床においても投与直後の冠動脈に対する選択性は期待できること、また、投与１分後の本薬の血漿中濃度は 10ng/mL（4.4×10^{-8}M）程度と推定され、この濃度におけるイヌの摘出血管の弛緩率は、冠動脈で約 80%、腸間膜動脈は約 50%、伏在動脈は約 15%になることから、投与１分後における冠動脈での選択性は投与直後よりも高まるものと推定できること、②本薬の冠血流量への影響については、本薬は 30μg の用量からイヌにおいて冠血流量の増加がみられており、この用量はイヌの平均体重に換算すると約 2.7μg/kg となり、臨床用量を体重換算した場合には約 3.2μg/kg であることから、イヌの冠動脈において冠血流量の増加が認められた用量とほぼ同用量であること、③イヌにおいて認められた本薬 3μg の用量による薬物誘発性冠攣縮の寛解作用はエルゴノビンにより誘発した冠攣縮に対する本薬の用量設定試験（後期第Ⅱ相試験）の成績から考察した場合、本薬の投与終了 1 分後にコントロール造影時の冠動脈径の平均値と同程度までに回復し、効果持続の面で不十分であった 0.01mg（体重換算：約 0.16μg/kg）投与群と同程度と考えられる旨の説明がなされたことから、臨床においてもこれらの作用は期待できるものと審査センターは判断し、回答を了承した。

審査センターは、本薬と ISDN との効力の比較試験において、冠血管に選択性が認められてい

ることから、その理由について説明を求めた。その結果、動物種、用いた血管収縮薬あるいは血管等の実験条件の違いにより、効力比で本薬は ISDN より約 10～200 倍強いとされているが、血管弛緩作用と cGMP の増加量には相関関係があり、本薬による cGMP 増加量は ISDN よりも多いことから、血管拡張作用が強いと考えられること、また、血管平滑筋の種類により cGMP 依存性プロテインキナーゼの活性の違いや cGMP の局在化等が考えられることから冠血管選択性が認められたものと考えられる旨の回答がなされ、これを了承した。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回新たに提出された資料はない。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

（1）提出された資料のまとめ

今回の申請資料中には、後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の２試験、計 227 症例（うち本剤投与 176 症例）の結果が提出された．ニトログリセリンの冠動脈内投与量は 0.01mg～0.6mg であり、安全性については、投与終了後 24 時間までフォローアップされている。

［ 第Ⅰ相、前期第Ⅱ相 ］

ニトログリセリンの冠動脈内投与に関する報告は多く、有効性及び安全性は確認されているとして、第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験はおこなわれていない。

［ 後期第Ⅱ相試験 ］

後期第Ⅱ相用量設定試験は、冠動脈造影下にエルゴノビン（右冠動脈は 5μg/分、左冠動脈は 8μg/分で 4 分間の投与）により攣縮が誘発された患者を対象に、単盲検にて実施された。用量群として 0.01mg 群、0.2mg 群、0.6mg 群の 3 群が設定された。各群に対しては、国内外におけるニトログリセリンの冠動脈造影時の冠攣縮寛解に対する使用状況に基づき、既承認のニトログリセリン（ミリスロール注）を生理食塩液でそれぞれ 0.01mg/4mL、0.2mg/4mL、0.6mg/4mL に希釈したものが、4ml ずつ投与された。

最終評価は、冠動脈径改善度にその他の検査項目の結果を加味した医師の判断による有効率（「有効」以上）が 0.01mg 群、0.2mg 群、0.6mg 群でそれぞれ、77.1%（27/35）、93.9%（31/33）、97.1%(33/34)であり、0.2mg 群、0.6mg 群は 0.01mg 群に対し有意差が認められた（それぞれ P=0.049、P=0.003、Steel-Dwass の多重比較）。安全率（「安全である」）はそれぞれ 100%（35/35）、100%（33/33）、91.2%（31/34）であった。また、有用率（「有用」以上）はそれぞれ 77.1%（27/35）、93.9%（31/33）、97.1%（33/34）であった。以上より、0.01mg 群と比較して 0.2mg 群と 0.6mg 群が冠攣縮に対して有用であるとされた。

なお、各群とも治験薬投与後１分で冠動脈径はほぼ攣縮負荷前の値に復したが、0.01mg 群では、５分後に冠動脈が再び収縮する例が１例認められた。

以上の結果から、第Ⅲ相試験での臨床推奨用量は 0.2mg とされた。

［ 第Ⅲ相試験 ］

第Ⅲ相試験は、冠動脈造影下にエルゴノビンにより攣縮が誘発された患者を対象に、新たに開発された 0.5mg/10mL の注射薬（本剤）を用い、本剤群（ニトログリセリンとして 0.2mg）と対照薬群（硝酸イソソルビドとして 5mg）の単盲検比較試験として実施された。

最終評価は、冠動脈径改善度及び狭心症症状改善度を総合して評価された有効率（「有効」以上）が本剤群及び対照薬群それぞれ 97.9%（47/48）、95.6%（43/45）、安全率（「安全である」）はそれぞれ 98.0%（50/51）、96.1%（49/51）、有用率（「有用」以上）はそれぞれ 95.8%（46/48）、91.1%（41/45）であった。両群の有効率の差の 90%信頼区間は－5.88%～10.60%であった。

副作用は本剤群 1 例、対照薬群 2 例に認められた。内容は、本剤、対照薬とも血圧低下と徐脈で、血圧低下は補液あるいはノルアドレナリンの投与で、徐脈は硫酸アトロピンの投与で回復した。

（2）審査センターにおける審査の概要

審査センターは、 臨床試験全体（本剤の臨床的位置づけ、試験のデザインと質等）、有効性（用量設定の妥当性、比較試験結果の評価等）、安全性（有害事象、臨床検査値異常変動、使用上の注意（案）における記載の妥当性等）について、検討を行った。

［ 臨床試験全体 ］

1）本剤の臨床的位置づけ

審査センターは、文献的考察としてニトログリセリンの冠動脈内投与が冠動脈造影時の冠攣縮に対して有効であるという報告（Buxton A *et al*. Am J Cardiol. 1980; 46: 329, Pepine CJ *et al*. Circulation. 1982; 65: 411）（引用文献： ）について検討を行った。いずれも舌下あるいは静脈内投与が無効な冠攣縮に対しニトログリセリンの冠動脈内投与が有効であるというもので、Pepine の報告では 0.025～0.100mg を投与している。Buxton の報告では、ニトログリセリンの冠動脈内投与が無効で死亡した症例も認められたが、今回申請された試験と比べると誘発試験におけるエルゴノビン投与量が著しく多かったなど、直接の比較は難しいと考えられる。

国内外の教科書等における記載の検討では、「誘発試験で冠攣縮が誘発されたときは冠動脈内に直接 0.2mg のニトログリセリンを注入して治療しなければならない」（グロスマン著、杉本恒明監訳：心臓カテーテル検査：原書３版、南江堂、1988）、「冠攣縮誘発試験の前にはニトログリセリンを注射器に用意しておかなければならない。攣縮が起きた場合、術者は速やかにニトログリセリン 0.3～0.5mg を冠動脈内に注入する。」（Bashore : Invasive Cardiology : B.C.Decker Inc. (Tronto, Philadelphia), 1990）など、冠動脈の攣縮は速やかに解除されるべきであること、及び、ニトログリセリンの冠動脈内注射が効果的とされていることが広く知られていると判断した。しかし、用量については記載が一様ではなく、攣縮の程度等に大きく影響を受けるものと考えられ、本剤の場合には臨床試験結果と合わせて十分な検討が必要と考えられる。

2）臨床試験のデザイン

申請者は、当初、第Ⅰ相試験、前期第Ⅱ相試験を実施しなかった理由について、ニトログリセリンの冠動脈内投与に関する報告は多く、有効性及び安全性は確認されているためとしていた。これに対して審査センターは、より詳細な説明を求めたところ、第Ⅰ相試験については、本剤の投与経路がカテーテルを通した冠動脈投与であり、健常人に実施することは倫理的な面から困難であり実施しなかったこと、前期第Ⅱ相試験を実施しなかった理由としては、ニトログリセリンの冠動脈内投与の臨床報告を参考にしたとの回答がなされ、これを了承した。

対象患者としては、選択的冠動脈造影施行時、器質的狭窄病変が存在する場合には、一般に亜硝酸剤投与（ニトログリセリンの舌下投与等）により冠動脈を弛緩させた状態で狭窄度が評価される。今回行われた臨床試験は、本剤の有効性を評価する為に、冠攣縮誘発試験において、冠攣縮が誘発された患者を対象に行われており、審査センターは、冠攣縮誘発試験について、詳細な説明を求めたところ、申請者は、エルゴノビン、アセチルコリン等一般に攣縮の誘発に用いられる薬剤の種類と特徴について回答するとともに、誘発試験のプロトコールについて説明した。これについて、審査センターは、攣縮誘発前後の状況を考慮すると、症例の組み入れ、割付け、取扱い等について、検査開始前に十分な検討がなされる必要があったと考える。

評価項目については、申請者は後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、項目別改善度として冠動脈径改善度（5 段階評価）の評価が示されたが、最終評価は冠動脈径改善度に医師の判断でその他の結果を加味した、有効性評価（4 段階評価）としていた。これについて審査センターは、両試験とも単盲検試験であることから、主観的評価項目である最終評価（有効性）はどのように判定されたかについて説明を求めたところ、申請者は、医師の判断により検査項目等の結果を加味することとしていたが、加味する方法については特に基準を設けていなかったとした上で、実際の判定結果からは冠動脈径改善度と最終評価（有効性）は同様の結果を示し、客観指標の結果が強く反映されたと回答した。さらに審査センターは、冠動脈径判定基準に従った冠動脈改善度（5 段階評価）の客観性について説明を求めたところ、申請者は、定量的冠動脈造影法（QCA 法）により治験終了後に盲検下で一括して再計測した結果を別添資料として提出し、冠動脈径判定基準に従った判定結果は、QCA 法により計測された冠動脈径平均値（mean）及び最狭値（minimal）と同様であったと説明した。また、症例数設定根拠について、第Ⅲ相試験の症例数設定根拠として「軽度改善以上」の有効率を参考に設定したにもかかわらず、実際には「中等度改善以上」で比較されたことの経緯及びその妥当性について、申請者に説明を求めたところ、本剤の後期第Ⅱ相試験成績と対照薬の臨床成績を文献的に比較すると、客観的指標である冠動脈径の平均値については同様の成績であったが、主観的指標である有効率については基準が異なっていたため、基準が同様と考えられた「軽度改善以上」で設定したとの回答がなされた。以上の点をふまえ、最終評価（有効性）は当初から医師の主観が入ることのない客観指標を用いて試験を計画、実施することが望ましかったとの申請者の見解が示され、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、第Ⅲ相比較試験では、対照薬である硝酸イソソルビドが 5mg 冠動脈内投与されていることから比較試験における対照薬の用法・用量の妥当性について申請者に照会したところ、申請者は、対照薬の承認用法・用量はバルサルバ洞への 5mg 投与であるが、硝

酸イソソルビドの選択的冠動脈内投与は広く臨床で用いられており、文献的にもバルサルバ洞内投与で第Ⅲ相試験結果と同様の良好な有効性及び安全性が示されていること等から、対照薬の用法・用量は妥当であったとの見解を示した。これについて、審査センターは、冠動脈内 5mg 投与とバルサルバ洞内 5mg 投与では冠動脈に分布する硝酸イソソルビド量が全く異なること、実際、副作用発現率では冠動脈内投与 3.9%に対しバルサルバ洞内投与 0.8%と差があること、申請者が示した文献でも、冠動脈内投与での報告では硝酸イソソルビドの投与量はより少ないことから、第Ⅲ相試験の対照薬の投与量設定には問題があったと考える。従って、比較試験の結果をもって対照薬との比較をしている部分（全身血圧への影響や薬効についての比較）については、今回提出された資料からは評価が困難と考えられ、血管拡張作用のみの評価を行った。

3）臨床試験の質

提出された資料のうち、後期第Ⅱ相試験において、無効と判定された症例が６例であったが、治験継続困難として他治療にて改善された症例は５例であったことから、審査センターは残りの１例の詳細についての説明を求めたところ、申請者は、症例番号　　は、治験薬 0.01mg 投与で一旦スパズムが寛解したが、投与後５分で再攣縮が確認されたため、有効性判定は「無効」、安全性判定は「安全である」、有用性判定は「禁使用」とされたとの説明がなされた。審査センターは、この症例が適切にフォローアップされたかどうか確認を求めたところ、ニトログリセリン 4mg を冠動脈内投与して寛解が得られ、経過は良好であったと回答された。

審査センターは、後期第Ⅱ相試験での施設毎の有効性において、0.01mg 群では施設間で有効率が異なることについて説明を求めたところ、申請者は、とくに大きな差の見られた 2 施設では比較的重症である「完全閉塞」の症例数に違いがあり、完全閉塞例の多い施設で有効率が低かったことが理由と考えられると回答した。審査センターは、有効率の差の理由としてはこの回答を了承したが、完全閉塞例の取り扱いが施設間で異なることは当初より予想することができたのではないかと考える。

審査センターは、インフォームド・コンセントの取得時期について説明を求めるとともに、負荷試験により攣縮が誘発されなかった症例の取扱いについて説明を求めたところ、申請者は、同意取得は冠動脈造影の前に行われたが、負荷試験で攣縮が誘発され、試験薬が投与された段階で治験開始としたと説明した。審査センターは、同意取得されたが攣縮が誘発されず治験開始とされなかった症例（後期Ⅱ相試験 1 例、第Ⅲ相試験 35 例）について、適切なフォローアップが行われたかどうか、申請者に確認を求めた。これに対して、死亡、重篤な有害事象など、問題となる症例は認められなかったとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、攣縮が誘発された症例であっても、除外された症例があることについて申請者に説明を求めたところ、申請者は完全閉塞が誘発された場合（第Ⅲ相試験 6 例）など、いずれもプロトコールに従い「医師の判断により」除外された症例であったとの回答がなされた。審査センターは、完全閉塞例では攣縮が解除されるまで高用量の亜硝酸剤を投与する必要があることから、高度冠攣縮症例を治験に組み込まなかったことは理解できるが、事前に予想できる事象でもあり、更に、高度冠攣縮症例の取扱いが群間で偏っている場合、有効性評価に影響を与える恐れがあるため、除外規定として事前にプロトコールに明記すべきであった

と考える。

［ **有効性について** ］

1）非臨床について

亜硝酸剤の効力比については、提出された資料では、第Ⅲ相比較試験において冠動脈内投与で用いられた量は、硝酸イソソルビド 10mL（5mg）に対して本剤 4mL（0.2mg）で、重量比で 25 倍であった。一方、薬理試験ではニトログリセリンと硝酸イソソルビドの血管拡張作用を比較したところ、摘出冠血管弛緩作用で 89 倍、イヌ冠血流量増加作用で 67 倍、摘出腸間膜動脈弛緩作用で 51 倍、摘出伏在動脈弛緩作用で 41 倍、血圧低下作用で 29～53 倍としている。審査センターは、臨床用量における効力比と異なる記載が目立つことから、誤解を招くのではないかとの指摘を行ったところ、申請者は実験条件を明記するとともに、資料概要での記載もより明確なものに変更すると回答した。

申請者は、血管選択性について、ニトログリセリンと硝酸イソソルビドは、両薬剤とも、腸間膜動脈及び伏在動脈に比べ冠動脈に対して強い弛緩作用を示すが、ニトログリセリンの方が冠動脈選択性が高く、血圧低下などの副作用を来し難いとしていたが、審査センターは、実験条件により結果が異なること、ヒトでの冠選択性についてはデータが示されていないこと、臨床試験でも血圧低下例が認められることなどから、記載の妥当性についての説明を求めたところ、申請者は、本剤は硝酸イソソルビドと比して全身血圧に与える影響が少ない、との表現は言い過ぎであるとの回答がなされ、これを了承した。

2）用量設定について

後期第Ⅱ相試験では 0.01mg、 0.2mg、 0.6mg の３用量で行われた。申請者は、開始用量の設定根拠については、当初、ニトログリセリン冠動脈内投与の有効性及び安全性は確認されているため、国内外の臨床報告を参考に設定したと説明した。これについて、審査センターは、より具体的な説明を求めたところ、申請者は、文献的には投与量として 0.005mg～1mg までがみられたが、0.15mg で最大反応が認められたこと、0.25mg 以上では増量効果がなく全身の血圧降下作用のみが増大したこと等を示し、これらの文献を参考資料として追加提出した。さらに、申請者はニトログリセリンと硝酸イソソルビドの「不安定狭心症」（静脈内注射）における承認用量比は 1:30 であるが、後期第Ⅱ相の中間用量（0.2mg）は硝酸イソソルビドの「冠動脈造影時の冠攣縮の寛解」における承認用量（5mg）の 1/30 である 0.17mg と近いので妥当であったと説明した。これについて審査センターは、硝酸イソソルビドの承認用量はバルサルバ洞内投与に対してのものであり、冠動脈内投与の場合はより少量で同等の攣縮寛解効果が得られると考える。硝酸イソソルビドについて、臨床現場では冠動脈内投与もされているとの説明は理解できるものの、海外での冠動脈内投与での承認用量は、イギリスで 1mg、フランスで 2～3mg であり、上記の用量比（1:30）をあてはめると、ニトログリセリンとして 0.04～0.12mg となる。したがって、厳密な意味では、ニトログリセリン冠動脈内投与については、0.2mg 以下の用量での検討が不十分であった可能性は否定できないと考える。

審査センターは、後期第Ⅱ相試験で、エルゴノビン負荷時からの冠動脈径の回復で見る限り、

0.01mg もコントロール群と差がないことをふまえて、0.2mg を臨床推奨用量とすることの妥当性について説明を求めたところ、申請者は、治験薬投与１分ではコントロール造影と同程度まで拡張しているが、その後の冠動脈径の推移では、0.01mg 群ではそれ以上の拡張が得られず、さらに再攣縮をきたした症例も認められたため、0.01mg は有効性の面から推奨できないとの回答がなされ、これを了承した。

当初申請された用法・用量では、「適宜増減」と記載されていたが、類薬である硝酸イソソルビドで明記されている最大投与量は記載されていなかったため、審査センターは、その必要性について説明を求めたところ、0.6mg 群でも無効例があったこと、無効例では増量されることも想定して、最大投与量は明記しなかったとの説明がなされた。しかしながら、0.01mg、0.2mg 群に比べて 0.6mg 群では副作用が多いこと、副作用はいずれも回復可能であったが、補液、昇圧剤投与等の処置が必要であったものもあり、高用量投与時の安全性の確保の観点から、最大投与量を 0.6mg とするとの回答がなされた。審査センターは、類薬である硝酸イソソルビドでの記載からみて、単回投与量としての最大投与量を明記することは妥当と考える。しかし、特に完全閉塞例では攣縮が寛解するまで投与する必要があること、薬剤耐性その他の問題があり、ニトログリセリンとしての至適投与量を設定することが困難であることも事実であり、冠動脈造影に熟練した医師が使用することを明記した上で、特に投与量の上限を設定しないことも可能であると考える。

3）有効性のまとめ

効能・効果については、本剤は、冠動脈造影時に使用される用量範囲に合わせた濃度で調製されたニトログリセリンの注射剤である。審査センターは、臨床試験結果、臨床での使用実績、教科書（BraunWald *et al.* Heart Disease, 5th edition）・文献的検討、類薬の効能・効果の記載から、冠動脈拡張作用は示されたと考える。従って、審査センターは、「冠動脈造影時の冠攣縮寛解」の効能・効果は妥当であると考える。

用法・用量については、「冠動脈造影時にニトログリセリンとして 0.2mg を、カテーテルを通して冠動脈内に投与する」としており、審査センターは、今回提出された資料から 0.2mg 投与で対照薬と臨床的に同等の冠動脈拡張作用が示されたと考える。0.2mg より低用量について必ずしも十分な検討がなされたとは言えず、審査センターは、0.01mg では投与量としては不十分であったと考える。

新投与経路としての「冠動脈内投与」については、類薬での「バルサルバ洞内投与」とは異なるものの、今回臨床試験結果及び臨床での使用実績、国内外の教科書や文献等の情報から考えて、審査センターは、妥当であると考えられる。

［ 安全性について ］

1）非臨床について

今回申請された資料では、投与経路として冠動脈内となるが、単回適用であること、製剤濃度はミリスロール注の 1/10 であること、文献的にニトログリセリンの冠動脈内投与の使用実績が 0.005～1mg の範囲内であること等から、新たな毒性試験の追加は行われていない。

2）除外例の理由及び安全性評価

審査センターは、後期第Ⅱ相試験において、安全性解析対象から除外された症例のうちで、高度の血圧低下、高度の徐脈が出現した症例（症例　　）について、安全性解析から除外した理由、安全性評価結果など、詳細な説明を求めたところ、申請者は、適格症例を用いて安全性の評価判定を行うことは後期第Ⅱ相試験後の症例検討会で決定されたこと、当該症例は年齢違反のため解析から除外されたが、副作用の項で記述することとしたと回答した。また、症例の詳細については、冠攣縮を確認後、治験薬 0.6mg が投与されたが、投与１分後徐脈及び血圧低下（102/50 > 68/40）の副作用が認められ、硫酸アトロピン及びノルアドレナリン投与により速やかに回復したと説明し、本剤との因果関係は「あり」とされたが、安全性の解析からは除外したと説明した。これについて、審査センターは、安全性評価が「問題あり」の症例が安全性評価対象から除外されていることは問題ではないかと指摘したところ、申請者は、本症例を安全性の評価・判定に加えた解析を追加検討し、安全性評価に関する結論は変わらなかったと回答した。

3）死亡例について

今回の臨床試験では、治験薬を投与された症例での死亡例は報告されていない。文献的には、攣縮誘発試験後、ニトログリセリンの冠動脈内投与が無効で死亡した症例も報告されているが、誘発試験におけるエルゴノビン投与量が著しく多いなど、直接の比較は難しいと考えられる。

4）重篤な有害事象、臨床検査値異常について

提出された資料では、安全性情報は、有害事象としてではなく副作用として報告されている。副作用発現例は、後期第Ⅱ相、第Ⅲ相を通じて、153 例中 4 例、5 件で、主なものは徐脈、血圧低下であった。なお、解析除外症例において、副作用が 1 例、2 件（高度の徐脈、高度の血圧低下）発生している。ほとんどの症例は高用量群（0.6mg）であり、これらの副作用の発現について用量依存性が示唆される。また、臨床検査値異常変動については、因果関係が不明、どちらとも言えない、多分ありとされたものが 153 例中 4 例 7 件、解析除外例においては、1 例 3 件であった。申請者は、赤血球数減少、白血球数増加については、治験薬との因果関係についても否定はできないが、カテーテル検査の影響も考えられるとしている。

審査センターは、0.6mg 群では血圧低下が比較的大きいことについて考察を求めたところ、申請者から収縮期血圧では 10%程度の低下であったが、他効能（不安定狭心症、急性心不全）での臨床試験における静脈内投与でのデータと比較したうえで特別大きいものではなかったとの回答がなされた。審査センターは、類薬と比べて冠動脈選択性が高く全身の血圧低下が少なく安全であるとの主張については問題があると考える。

5）過量投与について

後期第Ⅱ相試験において、治験薬 0.01mg 投与で投与５分後に再攣縮が確認された症例で、検査終了後に 4mg のニトログリセリンを冠動脈内投与したされた症例に関連して、審査センタ

ーは、検査終了後に投与されたニトログリセリン量は申請用量の 20 倍にあたる量であるにも関わらず、その事実及びその後の経過が記載されていなかったのは問題であると考える。

なお、今回申請では、本剤の過量投与についての議論は行われていない。海外では過量投与の症状として「過量投与の症状は頭痛、めまい、皮膚の紅潮、嘔吐、血圧の著明な低下、メトヘモグロビン血症、昏睡」等が添付文書に記載されており、対処としては、血圧低下及び関連する症状は持続時間が短いため通常は追加処置を要しないか、輸液や昇圧剤の投与にて軽快するとされている。審査センターは、有効性の議論、特に最大用量設定の是否と関連して、攣縮解除のために大量に使用される可能性があるとするならば、過量投与時の症状、対処についての情報提供は必要であると考える。なお、今回臨床試験では、メトヘモグロビン血症は報告されていないが、審査センターよりミリスロール注の承認時及び使用成績調査時等の副作用についても示すことを求めたところ、使用成績調査 5,742 例中で 1 例の報告が認められたと回答された。海外の添付文書では、メトヘモグロビン血症は稀であり、通常は約 1㎎/kg 程度投与しないと起きないとしたうえで、症状（impaired oxygen delivery）、対処法（メチレンブルー 1g/kg i.v.）等についての記載がなされている。

6）添付文書について

添付文書の記載については、基本的には既承認のニトログリセリン（ミリスロール注）に準じて整備がなされた。主な点は次のとおり。

①過敏症の既往歴のある患者、閉塞隅角緑内障の患者、高度な貧血の患者等は、禁忌とされた。

②頭部外傷又は脳出血、著しい低血圧、メトヘモグロビン血症、高齢者、肝障害の患者は、慎重投与とされた。

申請者は、当初、硝酸イソソルビドと比べて冠動脈選択性が高く、血圧低下作用が少ないとの主張を強調していたが、審査センターは、臨床試験では高用量で副作用発現率が高いことを踏まえて、添付文書の記載について検討を求めたところ、重要な基本的注意に、「血圧低下に十分注意すること」との記載が追加された。

ニトログリセリンの耐性は、臨床用量に影響がみられることから、審査センターは、類薬（経口薬、貼付剤）の添付文書、及び、海外のニトログリセリンの添付文書と同様に明記する必要があると考える。

また審査センターは、類薬（ニトロール注）の使用上の注意で血圧低下、再灌流障害等の記載があることを踏まえて、申請者の見解を求めたところ、「硝酸イソソルビドにおいて、完全閉塞寛解時に reperfusion injury によると考えられる心室細動などの危険な不整脈を起こすとの報告がある」との記載を添付文書に行うとの回答がなされた。審査センターは、今回臨床試験で、本剤群では高度冠攣縮症例は治験に組み込まれておらず、完全閉塞例については評価が行われていないことに注意する必要があると考える。

7）安全性のまとめ

今回申請用量である 0.2mg においては、重篤な有害事象は認められなかった。後期第Ⅱ相試験において、0.6mg 群では有害事象の発生率が増大したが、いずれも一過性のものであった。しかし、0.6mg 群では平均 20mmHg の収縮期血圧低下が認められたことから、高用量を投与する際には血圧低下等の副作用に十分注意する必要があると考えられる。今回提出された資料では、既承認の投与量を越える用量範囲での投与経験が１例みられている。

［ 臨床のまとめ ］

本剤の薬理作用は明確であり、臨床試験の結果についても、限界はあるが解釈は可能であると考えられる。また、安全性においては、新たな有害事象等もみとめられていないと考えられる。

３．医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1）適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

2）GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

４．総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、ニトログリセリン濃度を 1/10 とした製剤である本剤は、冠攣縮発生時に速やかに対処しなければならない医療現場では、有用であると判断した。審査センターは、有効性及び安全性について以下の点について専門協議での結果を踏まえた上で、本剤は承認できるのではないかと考えている。

①本剤はミリスロール注の 1/10 の濃度であるが、

別濃度製剤誤投与で事故発生の懸念があるため、表示、包装を工夫、名称も考慮し識別性を高める必要があると考えられること。

②最大用量（投与量の上限）の設定については、冠動脈造影に経験豊富な医師のもとで使用することとすれば、最大用量の設定は必要ないと考えられること。

③高用量を投与する（過量投与も含む）際の症状、対処情報及び安全性に関する情報を添付文書に記載すべきと考えられること。

④本剤、既承認のミリスロール、経口、貼付剤のニトログリセリン及び海外の添付文書について、安全性情報の記載が必ずしも一致していないことから、基本的には整合性をとるべきであると考えられること。

⑤ニトログリセリンの耐性について添付文書への記載が必要であると考えられること。

審査報告（2）

平成 12 年 9 月 21 日作成

1．申請品目

［販　売　名］　冠動注用ミリスロール 0.5mg/10mL
［一　般　名］　ニトログリセリン
［申　請　者］　日本化薬株式会社
［申請年月日］　平成 10 年 12 月 25 日

2．審査内容

審査報告（1）をもとに専門に関わる委員へ意見を求めた。本剤の用量設定の妥当性及び医療現場での誤使用を防止するための方策等についての審査結果を報告する。

1）審査センターは、原薬及び製剤の規格及び試験方法について、現在の要求水準に合わせた記載とすることを求めた。

これに対し申請者より、現在の規格の考え方に基づいて記載を修正するとともに、原薬の類縁物質規格に関する規格値の見直し等、記載の修正に際して新たな試験の実施が必要となる個所については、それらの試験成績がそろい次第、承認事項一部変更承認申請を行うとの回答がなされ、これを了承した。

2）審査センターは、至適用量の決定において、20 倍の差のある 0.01mg と 0.2mg の比較で決定されたことについて、その中間用量を検討する必要性について回答を求めた。

これに対し申請者より、文献報告によると、冠動脈内累積投与による冠動脈拡張作用について、0.205mg の累積投与後に冠血管径の最大拡張が起こり、さらに 0.25mg を追加投与してもそれ以上の拡張は起こらず、全身の血圧降下作用のみ増大したとの報告があるとの回答が提出された。また、後期第Ⅱ相試験において、0.01mg 及び 0.2mg では副作用がみられず、0.6mg では徐脈、血圧低下等がみられたこと、本剤の使用場面では冠攣縮の速やかで確実な寛解が求められるため、安全性が確保されていることを前提に、より有効性の高い用量を至適用量とすることが妥当である、との回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

3）審査センターは、ミリスロール注と本剤はともに心カテーテル室に置かれる可能性があることから、医療現場で取り違えが起こらないよう、名称、形態の変更等を検討すること求めた。

これに対し申請者より、申請時の名称は「ミリスロール CAG 注」であったが、本剤の投与方法を明確にするため及びニトログリセリン濃度を明確にするために「冠動注用ミリスロール注 0.5mg/10mL」と名称を変更するとの回答が提出された。また、形態については、製造工程上、形状を替えることは困難であるが、ミリスロール注の茶アンプルに替えて無色透明アンプルとすること、製品ラベル及び化粧箱等に「冠動注用」が明確になるよう表記を工夫することに加

え、ミリスロール注のラベルにも「静注用」との表記をより明確にすること及び含有量（1mg/2mL、5mg/10mL、25mg/50mL、50mg/100mL）をより明確に記載すること等の取り違えが起こらないような措置を講じるとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

4）最大投与量を臨床試験の成績から「0.6mg まで」と設定する必要性について、審査センターが専門の委員に意見を求めたところ、0.6mg 投与で効果のない症例もあること、ニトログリセリン耐性の問題もあることなどから、血圧低下に関する注意喚起を十分に行うことにより、専門医が使用する限りにおいては適宜増量時の最高用量を「用法・用量」に明記しなくてもよいのではないか、との意見が出された。

これについて申請者の意見を求めたところ、冠攣縮の速やかな寛解を求めるためには上限を設けるのはむしろ不適切と考えられるため、「使用上の注意」の重要な基本的注意欄に冠動脈造影に十分な経験を持つ医師が使用することを明記した上で、用法・用量における投与量の上限に関する記載を削除するとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

5）審査センターは、高用量を投与（過量投与も含む）した際の症状、対処情報及び安全性に関する情報を添付文書に記載するよう求めた。

これに対し申請者より、添付文書の「使用上の注意」の重要な基本的注意欄に過量投与による血圧低下に関する注意喚起及びその対処方法について記載するとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

6）審査センターは、医療現場で問題が起きないよう、既承認の注射剤や経口剤、貼付剤等の他のニトログリセリン製剤における添付文書の記載と整合をとるとともに、それらを参考に添付文書の記載を充実させるよう求めた。

これに対し申請者より、既承認の製剤については各メーカー間で剤型毎に異なる部分を除いた基本的な部分の統一は行われていること、本剤の添付文書についてミリスロール注との整合をとること、臨床成績、薬効・薬理及び薬物動態の項目について記載を追加すること、ニトログリセリン耐性についてメカニズム等を記載することなど添付文書の記載を見直すとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

3．医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1）適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、除外基準違反や併用薬違反、観察・検査漏れなどの治験実施計画書からの違反症例がみられたものの、解析結果の採用の可否について適切に行われていると思われることから、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないと判断した。

2）GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、一部不適合がみられたものの、不適合であるとされた事項について申

請資料から削除する等の措置がとられたことから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないと判断した。

４．総合評価

以上のような検討を行った結果、審査センターは、本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本申請は新投与経路・新効能医薬品としてなされているが、審査報告書（１）に述べた理由から、投与経路の変更、追加される効能・効果ともに本質的に大きな変更ではないことから、医薬品第一特別部会に報告することが妥当であると判断した。

また、毒薬及び劇薬の指定の要否については、毒薬に該当すると判断した。

５．審査報告（１）の訂正

・3 頁 17 行目、「緊急措置」を「救急処置」と訂正する。
・3 頁下から 9 行目、「1982 年」を「1980 年」と訂正する。
・6 頁下から 12 行目、「0.6mg/4mL」を「0.6mg/12mL」と訂正する。
・6 頁下から 11 行目、「4mL ずつ」を「それぞれ 4mL、4mL、6mL×2 回」と訂正する。
・11 頁 5 行目、「既承認の投与量」を「既承認のミリスロール注の投与量」と訂正する。

（了）