

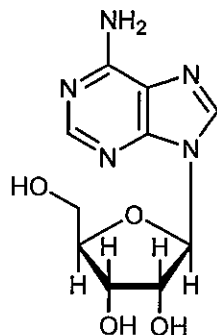
審査報告書

平成 17 年 2 月 8 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] アデノスキャン 60、同 90 (アデノスキャン注 60mg、同 90mg に変更予定)
- [一般名] アデノシン
- [申請者] サントリー株式会社 (現、第一サントリーファーマ株式会社)
- [申請年月日] 平成 11 年 10 月 4 日 (輸入承認申請)
- [剤型・含量] 1 バイアル 20mL 中アデノシンを 60mg 又は 30mL 中アデノシンを 90mg 含有する注射液
- [申請区分] 医療用医薬品(1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式 : $C_{10}H_{13}N_5O_4$

分子量 : 267.24

化学名 : (日本名) 6-アミノ-9-β-D-リボフラノシル-9H-プリン
(英名) 6-Amino-9-β-D-ribofuranosyl-9H-purine

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 17 年 2 月 8 日

[販 売 名] アデノスキャン 60、同 90 (アデノスキャン注 60mg、同 90mg に変更予定)
[一 般 名] アデノシン
[申 請 者] サントリー株式会社 (現、第一サントリーファーマ株式会社)
[申請年月日] 平成 11 年 10 月 4 日 (輸入承認申請)

[審査結果] 本剤の有効性については、第Ⅲ相臨床試験において、運動負荷試験と同程度の有効性を示したことの他、国内外の成書、ガイドラインにも広く記載されているものであることから、十分に運動負荷をかけられない患者への有効性はあるものと判断する。また、安全性についても、対象患者の選択や有害事象発生時の対応準備等を慎重に行う必要があるが、本剤が適切な対象及び環境で使用されるという前提の下で、申請用法・用量においては承認の可否に影響するような安全性に関する重大な懸念は認められないと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

<効能・効果>

十分に運動負荷をかけられない患者において心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断を行う場合の負荷誘導

<用法・用量>

1 分間当たりアデノシンとして 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 6 分間持続静脈内投与する (アデノシン総投与量 0.72mg/kg)

審査報告 (1)

平成 17 年 1 月 7 日作成

1. 品目の概要

[申請時販売名]	アデノスキャン 60、アデノスキャン 90
[一般名]	アデノシン
[申請者]	サントリー株式会社 (現、第一サントリーファーマ株式会社)
[申請年月日]	平成 11 年 10 月 4 日
[剤型・含量]	1 バイアル (20mL) 中に、アデノシン 60mg を含有する注射剤 1 バイアル (30mL) 中に、アデノシン 90mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	十分に運動負荷をかけられない患者において心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断を行う場合の負荷誘導
[申請時用法・用量]	1 分間当たりアデノシンとして 120 μ g/kg を 6 分間持続静脈内投与する (アデノシン総投与量 0.72mg/kg)
[特記事項]	なし

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター (以下、審査センター) と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 (以下、医薬品機構) 等とが統合され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会、判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等

虚血性心疾患の診断及び病態把握のために、冠動脈造影法、心筋シンチグラフィ、心エコー、心電図等の各種検査が行われ、それらの結果を総合して治療方針が立てられている。

冠動脈造影法では、冠動脈病変の検出、冠動脈の狭窄度等の解剖学的な評価は得られるが、心筋血流や心筋バイアビリティ (生存性) は十分に評価できず、また、侵襲的な方法であるため、患者にかかる身体的、経済的負担は大きい。一方、非侵襲的な方法には、心エコー、心電図検査があるが、心エコーは画質や術者の経験に影響されやすく、心電図検査は診断能が劣る等の問題がある。

心筋シンチグラフィは、心筋虚血の検出のみならず虚血の程度並びに心筋バイアビリティを評価できるという利点を有し、虚血性心疾患の診断法として、また、冠動脈造影に先立ち行う心筋虚血のスクリーニング検査、冠動脈疾患の予後推定因子として虚血性心疾患の治療法（経皮的冠動脈形成術（PTCA）、ステント、冠動脈バイパス術（CABG）等）の選択及び効果の判定に重要な役割を果たしており、虚血性心疾患の診断及び病態把握に不可欠な検査法とされている。心筋シンチグラフィは、放射性医薬品であるタリウム（以下、 ^{201}Tl ）あるいはテクネチウム（以下、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ）標識製剤を用いて ^{201}Tl や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ が冠動脈血流量に比例して心筋細胞に取り込まれることに基づき評価することから、診断能向上のためには正常領域と虚血領域の心筋血流量の差を顕著にする必要があり、このため運動負荷による心筋シンチグラフィが行われている。しかし、運動負荷心筋シンチグラフィには十分な運動負荷をかけられない場合は診断能が低下するという欠点がある。

虚血性心疾患患者には高齢者が多く、十分に運動負荷をかけられない患者が少なくなく、また、閉塞性動脈硬化症、大動脈瘤、閉塞性肺疾患、脳血管障害、術後の運動制限を有する患者等では十分な運動負荷をかけられない。このような患者においても心筋シンチグラフィによる虚血性心疾患の診断を可能にするのが薬剤負荷法である。

アデノシンは生体内に存在するプリンヌクレオシドの一つで、アデノシン受容体を介して多様な生理（薬理）作用を発現する。心臓においては、心筋及び心房にアデノシン A_1 受容体が、冠動脈平滑筋にはアデノシン A_2 受容体が存在し、 A_1 受容体が刺激されると心拍数減少、房室伝導抑制及び心収縮力抑制が生じ、 A_2 受容体が刺激されると冠動脈は拡張し、冠血流量が増加する。

冠動脈に狭窄あるいは閉塞が生じ、心筋が虚血状態に陥ると、アデノシン三リン酸（以下、ATP）の合成・利用のバランスが崩れ細胞間隙にアデノシンが増加する。アデノシンは冠動脈血流量を規定する抵抗血管である細い冠動脈を選択的に拡張させるため、狭窄（閉塞）部支配領域では増加した内因性のアデノシンにより既に細動脈は拡張した状態にある。この時、外部よりアデノシンを投与すると正常部位の細動脈は拡張するが、虚血部位の細動脈はほとんど拡張しないため、両者の間に顕著な血流量の差が生じる。

こうしたアデノシンの作用を利用することで、運動負荷が禁忌あるいは十分に運動負荷をかけられない患者においても、アデノシン負荷心筋シンチグラフィにより精度の高い虚血診断が可能となることが期待された。

米国の（株）は、十分に運動負荷をかけられない患者における ^{201}Tl 心筋シンチグラフィを施行する際の診断補助剤として、アデノシン製剤を昭和 年 に開発した。本邦では、サントリー株式会社（現、第一サントリーファーマ株式会社）により米国の（株）の製剤を用いて開発がなされ、心筋シンチグラフィ診断の際の負荷誘導に有用であるとして、平成 11 年 10 月に、「十分に運動負荷をかけられない患者において心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断を行う場合の負荷誘導」を効能・効果とし、「アデノスキャン 60、アデノスキャン 90」の輸入承認申請がなされた。

申請後、運動負荷と薬剤負荷の診断の一致性を示す必要があるとの判断から、追加第Ⅲ相試験（第Ⅲ相試験(2)）が実施され、その成績を踏まえた資料が提出され、本剤負荷心筋シンチグラフィは、十分な運動負荷をかけられない患者において冠動脈造影を基準として十分な診断能を示すとともに、運動負荷心筋シンチグラフィと同様の診断結果をもたらすことが確認されたとしている（詳細については、ト、項参照）。なお、販売名については、平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号通知に則り、「アデノスキャン注 60mg、アデノスキャン注 90mg」に変更されることになっており、関係資料等は修正されている。

アデノシン製剤は心筋シンチグラフィにおける負荷誘導剤として、平成 4 年、カナダで発売されたのをはじめ、平成 16 年 12 月現在、米国、英国、香港において販売されており、相互認証方式で欧州 14 ヶ国において承認されている。また、発作性上室性頻拍における発作停止剤として、米国、英国をはじめ 51 ヶ国で販売されており、（株）が、（株）と

して、米国、カナダ、アルゼンチンで開発中とのことである。

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

原薬であるアデノシンの構造は元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル等で確認された。

性状は白色の結晶性粉末でにおいはなかった。吸湿性はなく、粉末 X 線回折において結晶多形は認められなかった。原薬の強制劣化試験では、熱、湿度、光のいずれの条件でも分解は起こらなかった。水溶液についての強制劣化試験では、熱により既知物質 3 種、未同定物質 3 種が生成し、条件下で既知物質 2 種、未同定物質 4 種が生成したが、光による分解はなかった。

原薬の規格は、 に準じて、含量、確認試験（赤外吸収スペクトル）、 、純度試験（ 、重金属、類縁物質）、乾燥減量及び定量法（ ）が設定された。純度試験の類縁物質は HPLC を用いた面積百分率法により、個々の類縁物質 %以下、総量 %以下と設定された。

製剤については、規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル）、エンドトキシン試験、無菌試験、試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、定量法（HPLC 内標準法）が設定された。

機構は主に以下の点について検討した。

機構は、日局に収載されている成分等の規格が日局と異なる点については、可能な限り日局に準拠すること、準拠できない場合にはその理由を示すとともに外国薬局方に準拠するとの記載ではなく、試験方法や試薬試液等も含めて具体的に記載する必要があることを申請者に指示した。申請者は以下のように回答した。

1. 塩化ナトリウムの規格については、 において合意に達しており、その規格を記載する。
2. 注射用水については、 規格を設定する。
3. アデノスキャン標準品については 薬局方に収載されているが、その規格は公表されていないため、 設定する。
4. その他の部分についても適宜を修正する。

機構は回答を了承した。

さらに機構は、原薬及び製剤について、概要中に記載はあるが規格としては設定していない項目について設定の必要がないか説明すること、製造法の記載について更に詳しく説明すること、規格値が実測値からみて妥当とは言えない項目があることについて見直すこと等を申請者に求め、これらに対しては、最終的に申請者から妥当な回答及び対応がなされたと機構は判断した。

ハ. 安定性に関する資料

安定性について、申請時には原薬の安定性データが添付されていなかったため、機構はその資料を提出するよう申請者に求めた。新たに提出された資料によると、原薬の苛酷試験（熱、光、湿度）及び長期保存試験が行われ、苛酷試験では $^{\circ}\text{C}$ で色の変化が見られた他はほぼ安定であり、光及び湿度に対しても安定であった。長期保存試験では、類縁物質のわずかな増加がみられたが、60 ヶ月の試験でほぼ安定であった。

機構は新たに実施された原薬の加速試験の結果も提示するよう求めたところ、資料が提示され、機構はこれらの結果について特段の問題はないと判断した。

製剤については、申請時に 30mL 製剤について苛酷試験、長期保存試験、加速試験の成績が提出されており、20mL 製剤については 30mL 製剤に対する相対比較試験が実施されていた。また、30mL 製剤については倒立試験も行われていた。苛酷試験の結果、60℃、3 ヶ月の保存において、分解物のわずかな増加が認められた他は安定であった。また、光に対して安定であった。長期保存試験及び加速試験では、36 ヶ月間及び 6 ヶ月間ほぼ安定であった。また、倒立状態での試験においても、長期保存試験（正立状態保存）での結果と差はなく、36 ヶ月間安定であった。機構は 20mL 製剤の長期保存試験を、承認後実施するよう申請者に求めたところ、申請者より実施する旨の回答があり了承した。

以上、機構は原薬及び製剤の安定性に関して、特段の問題はないと判断した。

二. 急性（単回投与）毒性、亜急性毒性、慢性（反復投与）毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて静脈内投与により実施された。

ラットでは設定された投与量（30、60mg/kg）において、いずれの投与群にも死亡例はなかったことから、概略の致死量は 60mg/kg 超と推察された。一般状態に関する所見としては、蒼白等がみられたが、投与後 15 分以内にほぼ回復した。また、イヌでも、設定された投与量（30、100mg/kg）において、いずれの投与群にも死亡例はなかったことから、概略の致死量は 100mg/kg 超と推察された。一般状態に関する所見としては、100mg/kg 投与群で活動減少等がみられたが、投与後 20 分以内に回復した。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて静脈内投与により実施された。

ラット 4 週間反復投与試験の投与量は 4、15 及び 60mg/kg/day と設定された。60mg/kg/day で雄 1 例が死亡し、15mg/kg/day 以上の投与群に蒼白等がみられたため、無毒性量は 4 mg/kg/day と推察された。なお、蒼白等の所見は 2 週間の休薬により回復した。

一方、イヌ 4 週間反復投与試験の投与量は 4、20 及び 100mg/kg/day と設定された。20mg/kg/day 以上の投与群に活動減少等がみられたため、無毒性量は 4 mg/kg/day と推察された。なお、2 週間の休薬後、心臓の限局性の線維化が認められたが、その他の所見は認められていない。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて静脈内投与により実施された。

ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験（4、15 及び 60mg/kg/day）では、親動物において 15mg/kg/day 以上の投与群に蒼白等がみられたため無毒性量は 4mg/kg/day と推察された。一方、受胎能及び初期胚発生に関しては、いずれの用量においてもアデノシンに起因すると思われる異常はみられなかったことから、無毒性量は 60mg/kg/day と推察された。ラット胚・胎児発生に関する試験（4、15 及び 60mg/kg/day）では、母動物において 15mg/kg/day 以上の投与群に蒼白等がみられたため無毒性量は 4mg/kg/day と推察された。一方、胚・胎児発生に関しては、いずれの用量においてもアデノシンに起因すると思われる異常はみられなかったことから、無毒性量は 60mg/kg/day と推察された。ウサギ胚・胎児発生に関する試験（5、15 及び 30mg/kg/day）では、母動物において 15mg/kg/day 以上の投与群に呼吸緩徐がみられたため無毒性量は 5mg/kg/day と推察された。一方、胚・胎児発生に関しては、いずれの用量においてもアデノシンに起因すると思われる異常はみられなかったことから、無毒性量は 30mg/kg/day と推察された。ラット出生前・後の発生及び母動物の機能に関する試験（4、15 及び 60mg/kg/day）では、母動物において 15mg/kg/day 以上の投与群に呼吸緩徐等がみられたため無毒性量は 4mg/kg/day と推察された。一方、母動物の生殖機能及び出生児の発育に関しては、いずれの用量においてもアデノシンに起因すると思われる異常はみられなかったことから、無毒性量は 60mg/kg/day と推察された。なお、依存性については、臨床での使用が原則として検査時のみの単

回投与であること等の理由から試験は実施されていない。

抗原性については、モルモットを用いた試験で、アデノシン単独では免疫原性及びアレルギー原性は認められなかった。また、マウスを用いた試験においても、当該試験条件下では、アデノシンはPCA反応陰性で抗原性を示さなかった。

遺伝毒性試験は、サルモネラ菌を用いた復帰変異試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験が実施された。染色体異常試験では、S-9 Mixによる代謝活性化を行わない直接法において、アデノシン濃度 78 µg/mL 以上の群は媒体対照群（ジメチルスルホキシド：DMSO）と比較して構造異常細胞の出現頻度が上昇したが、小核試験では 60 mg/kg の静脈内投与でも陰性であり、740 mg/kg の腹腔内投与における小核試験でも陰性との報告（Mutation Res., 301, 45-49, 1993）があることから、アデノシンが生体で染色体異常を誘発する可能性は低いと考えられ、さらに、細菌を用いた復帰変異試験において、アデノシンに復帰変異原性はみられなかったことから、アデノシンが臨床使用において遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられている。

局所刺激性試験では、ウサギを用いた血管刺激性試験が実施され、6mg/mL（0.5mL/min、6分間持続耳介後静脈投与）までの濃度では血管に対して問題となる刺激性は認められなかった。

機構は、米国で実施された大規模臨床試験（参ト-8）において、140µg/kg/min×6min（単回；0.84mg/kg/day）の投与群で潮紅 34.7%（8,916/25,663例）、息切れ／呼吸困難 32.5%（8,346/25,663例）の有害事象が認められていること、ラット4週間反復毒性試験では4mg/kg以上で用量相関をもって潮紅及び呼吸緩徐がみられていることから、4mg/kgを無毒性量とした妥当性及びヒトへの安全性について申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

潮紅は主薬効である血管拡張作用によって体表の末梢血管が拡張したために生じたものと考えられ、投与終了後速やかに回復し、血管の器質的な異常も認められなかったことから毒性変化とは考えなかった。一方、呼吸緩徐は中枢性呼吸抑制作用により生じたものと推測され、期待される薬効とは異なる副次的な薬理作用によるものであることから毒性変化と考えた。呼吸緩徐等の毒性変化が15mg/kg以上の群にみられたことから、ラット4週間反復投与試験の無毒性量を4mg/kgと判断した。米国の臨床試験においては、140µg/kg/minの6分間投与で34.7%の被験者に潮紅が発現した。潮紅は投与中にみられる一過性的な変化であり、それに伴って生じる有害事象もみられなかった。一方、呼吸器系に対しては、140µg/kg/minの6分間投与で32.5%の被験者に息切れ／呼吸困難がみられ、呼吸窮迫や喘息といった重篤な有害事象が各1例にみられた。このように、アデノシンはヒトの呼吸器系に対して重篤な有害事象を起こし得ること、中枢性の呼吸抑制作用以外にも末梢性の呼吸刺激作用や気管支収縮作用を有することから、呼吸器系に対する作用は安全性上注意すべき事象と考えられ、添付文書（案）には、喘息等の気管支攣縮性肺疾患患者には禁忌とすること、肺気腫、気管支炎等の患者には慎重投与することを記載して注意を喚起している。

また、資料概要では、アデノシンの受容体及びその生体への作用として、心臓についての説明はされていたが、現時点でアデノシン受容体には、A₁、A_{2A}、A_{2B}、A₃というサブタイプが存在し、その作用（分布）も、心臓のみに限らず、神経系、免疫系、呼吸器系にも認められることが文献的にも知られていることから、機構は申請者に対して、これらの点に関し、①アデノシンが心臓以外への作用を有することの概略を概要の該当部分にも記載するよう検討すること、②アデノシンが、心臓以外への作用を有することを考慮に入れた臨床時の用量設定の妥当性についての総合的な考察を薬理、毒性、臨床の各試験結果を踏まえて概要に記載することを求めた。申請者は以下のように回答した。

①について、アデノシンは中枢神経系においてはA₁、A₂、A_{2A}受容体を介し、鎮静作用、自発運動低下作用、神経伝達促進作用などを発現する。循環器系においては心臓のA₁受容体を介し、徐脈作用、房室伝導抑制作用、心筋収縮力抑制作用を発現する。また、冠血管や末梢血管のA_{2A}/A_{2B}受容体を介し、血管拡張作用を発現する。呼吸器系においては中枢のA₂受容体を介し呼吸抑制作用を、末

梢の A₁/A₂ 受容体を介し、呼吸興奮作用を発現する。さらに、A₁ 及び A₂ 受容体を介し、それぞれ気管支収縮作用、拡張作用を発現する。泌尿器系においては A₁ 受容体を介し、糸球体濾過率抑制作用、レニン分泌抑制作用を発現する。以上の内容を資料概要に記載する。

また、②について、心循環器系に対しては、麻酔イヌに 35~560 μ g/kg/min を 6 分間持続静脈内投与した結果、35 μ g/kg/min 以上で血圧低下や心拍数増加作用が、140 μ g/kg/min 以上では主薬効である冠動脈血流量増加作用が用量依存的にみられた。また、麻酔モルモットに 1mg/kg 以上を、麻酔ラットに 3mg/kg 以上を急速静脈内投与すると、房室伝導抑制作用に基づく II 度の房室ブロックが認められた。さらに、ラットを用いた毒性試験では、4mg/kg 以上の急速静脈内投与で末梢血管拡張作用に基づく潮紅が認められた。これらの作用は、いずれも投与終了後には速やかに消失するかあるいは 15 分以内には回復する一過性のものであった。しかしながら、イヌに 100mg/kg を 4 週間反復静脈内投与すると限局性の軽度心筋変性が認められ、ウサギに 30mg/kg 以上を、ラットに 60mg/kg 以上を急速静脈内投与すると、投与後 20 分以内に死亡例がみられた。

呼吸器系に対しては、麻酔イヌに 200 μ g/kg/min を 6 分間持続静脈内投与すると呼吸数の増加が認められた。この作用には末梢性の A₁ あるいは A₂ 受容体を介した呼吸刺激作用が関与しているものと考えられた。一方、ラットに 15mg/kg 以上を急速静脈内投与すると呼吸緩徐が認められた。この作用には中枢性の A₂ 受容体を介した呼吸抑制作用が関与しているものと考えられた。これらの呼吸器系への作用は、いずれも投与終了後には速やかに消失するかあるいは 15 分以内には回復する一過性のものであった。

心循環器系と呼吸器系以外には、ラットの毒性試験における散瞳 (4mg/kg 以上の急速静脈内投与)、イヌの毒性試験における口腔・鼻鏡の乾燥 (4mg/kg 以上の急速静脈内投与) といった自律神経系への影響を示唆する変化がみられたが、いずれも投与後の一過性の変化であった。

以上のように、アデノシンは 35 μ g/kg/min 以上の持続静脈内投与で心循環器系に、200 μ g/kg/min 以上の持続静脈内投与で呼吸器系に種々の薬理作用を発現し、4mg/kg 以上の急速静脈内投与では自律神経系に影響することが示された。また、ウサギに 30mg/kg 以上を、ラットに 60mg/kg を急速静脈内投与すると死亡例がみられたが、アデノシンの血漿中からの消失は極めて速いことから、ヒトにおいて高用量のアデノシンを急速に投与しなければ死亡に到る可能性は低いものと考えられた。

麻酔イヌにおいて、主薬効である冠動脈血流量増加作用が 140 μ g/kg/min で認められ、米国におけるアデノシンの承認用法・用量が 140 μ g/kg/min の 6 分間持続静脈内投与であることから、アデノシンの臨床試験における投与量は、140 μ g/kg/min の 6 分間持続静脈内投与を目安として設定することが適切と考えられた。以上の内容を資料概要に記載する。

さらに機構は、心電図検査において、QT 間隔の延長及び心室性期外収縮が認められていることから、アデノシンとの関連性及びヒトにおける安全性について申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

イヌの 4 週間反復投与試験における QT 間隔の延長はアデノシンによる心拍数減少に伴って生じた現象で、心臓の刺激伝達や心筋の機能異常を反映したものではないと考えられた。また、発現機序は不明であるものの、イヌで心室性期外収縮の増加がみられ、臨床でも心室性期外収縮を含む不整脈が有害事象として観察されていることから、不整脈については注意すべき有害事象と考えており、使用上の注意に心電図や心拍数の観察を注意深く行うように記載し、注意を喚起している。

機構は、毒性試験のまとめとして、単回及び反復投与毒性試験において認められた種々の所見を踏まえ、アデノシンのヒトにおける安全性について考察するよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

心循環器系への影響は、急性期の変化として、ラットの 4mg/kg/day 以上で潮紅が、イヌの 4mg/kg/day 以上で心拍動増強が、ラットの 15mg/kg/day 以上とイヌの 20mg/kg/day 以上で蒼白がみ

られた。イヌの 100mg/kg/day では更に心拍数減少と血圧低下が認められた。潮紅はアデノシンの主要効果である血管拡張作用を反映した変化であり、心拍動増強は血管拡張に対する代償性反応と考えられた。蒼白と心拍数減少は、いずれもアデノシンの心機能抑制作用を反映した変化と考えられた。イヌに 100mg/kg/day を 4 週間反復投与すると心筋変性と心室性期外収縮の増加が認められた。心筋変性はアデノシンによる心機能抑制によって心臓の冠血流量が低下し、一部の心筋が酸欠を来して障害を受けたものと考えられた。心室性期外収縮が増加する機序は明らかでない。臨床試験の全安全性評価例においては、AV ブロックが 436 例中 31 例 (7.1%) に、QTc 延長等の心電図異常が 436 例中 25 例 (5.7%) に、心室性期外収縮等の不整脈が 436 例中 26 例 (6.0%) に、血圧低下が 436 例中 52 例 (11.9%) にみられたが、いずれも投与終了後速やかに回復した。このように、アデノシンの心循環器系に対する影響は臨床においても起こり得るものである。アデノシンは血漿中からの消失が極めて速いことから、発現する症状は投与を終了または中止することによって速やかに回復するが、ラット反復投与試験では死亡例がみられていることから、投与中及び投与後しばらくの間は心循環器系の変化について慎重な観察が必要であると考えられた。

呼吸器系への影響としては、ラットの 15mg/kg/day 以上で呼吸緩徐が、イヌの 20mg/kg/day 以上では呼吸促進が認められた。ラットとイヌで呼吸器系への作用が異なる原因は明らかでないが、アデノシンは呼吸器系に対して、A₂ 受容体を介した中枢性の呼吸抑制作用と、A₁ または A₂ 受容体を介した末梢性の呼吸刺激作用という相反する作用を併せ持つことが知られていることから、ラットでは中枢性の呼吸抑制作用が、イヌでは末梢性の呼吸刺激作用がそれぞれ優位に働いて上記の症状を呈したものと推測された。臨床試験においては、呼吸困難感が 436 例中 28 例 (6.4%) に認められた。この症状は投与終了後速やかに回復したが、米国臨床試験においては呼吸窮迫や喘息等の重篤な呼吸障害を示した例もみられたことから、臨床での投与に際しては呼吸の変化を注意深く観察すべきと考えられた。

自律神経系への影響として、ラットの 15mg/kg/day 以上投与群で、生殖発生毒性試験の結果から、散瞳が発現すると推測された。イヌの 4mg/kg/day 以上投与群では口腔・鼻鏡粘膜の乾燥が認められた。いずれの症状も器質的な変化を伴わない一過性の変化であった。

また、ラットの 4 週間反復投与試験の 15mg/kg/day 以上でみられた脾臓重量と好中球数の減少は器質的な変化や二次的な影響を伴わない軽度な変化であり、臨床で問題となる可能性は低いと考えられた。ラットの 15mg/kg/day 以上及びイヌの 20mg/kg/day 以上で活動減少がみられ、臨床試験では全身倦怠感が 436 例中 4 例 (0.9%) にみられたが、投与終了後速やかに回復する変化であり、問題となるものではないと考えられた。ラットの 4 週間反復投与試験の 60mg/kg/day でみられた死亡は、心機能抑制作用が過度に現れたために生じたものと考えられた。同例にみられた肝小葉中心性水腫変性も心機能抑制によって肝血流量が低下した結果、肝小葉の中心部が酸欠による障害を受けたものと考えられた。肝細胞の変性は高用量 (60mg/kg) でのみ認められたこと、アデノシンの作用が一過性で検査時の単回使用に限られていることから、臨床で同様の変化が引き起こされる可能性は低いと考えられた。

以上のように、一般毒性試験でみられた種々の変化のうち、心循環器系と呼吸器系にみられた急性期の変化は臨床でも起こり得る変化であり、重篤な有害事象に結びつく可能性があるものと考えられることから、臨床においては本剤の投与中及び投与直後に心循環器系及び呼吸器系の変化について慎重な観察を行うべきである。

機構は、アデノシンが受容体を介して循環器系等に多様な作用を発現することから、本剤を臨床使用するには、この点に関して十分に留意する必要があると考える。なお、これらの作用については添付文書 (案) の警告・禁忌の項に上記内容が記載され、適切に注意喚起がなされているが、機構は、本剤に関する注意喚起、情報提供については、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したいと考える。(ト. 項参照)

ホ. 薬理作用に関する資料

(1) 薬効を裏付ける試験

冠動脈血流量増加作用及び心電図に及ぼす影響

麻酔開胸イヌにおいて、アデノシンを 35~560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 6 分間持続静脈内投与したときの、冠動脈血流量速度、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす作用が検討された (n=6)。対照薬としてジピリダモール (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、6 分間持続静脈内投与、n=3) が用いられた。アデノシンは、140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上で用量依存的に冠動脈血流量速度を増加させた。その作用は投与開始 3 分以内に最大に達し、投与中継続し、投与を中止すると 3~5 分以内に消失した。また、用量依存的に血圧を低下させ反射性に心拍数を上昇させたが、心電図には影響を及ぼさなかった。一方、ジピリダモールは、冠動脈血流量速度に対する作用発現が緩徐であり、投与終了後の作用消失までに 30 分以上を要した。また、血圧を低下させたが心拍数にはほとんど影響を与えなかった。アデノシンとジピリダモールは共に A₁ 受容体を介する心拍数低下作用を有するが、A_{2A}/A_{2B} 受容体を介する血圧低下作用の発現速度が異なるため、反射性頻脈の程度が異なり、その結果として心拍数に与える影響が異なったものと考察された。

冠動脈拡張作用

麻酔開胸イヌの拍動下でアデノシン 140~560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、3 分間持続静脈内投与したときの、心内膜側及び心外膜側の冠細動脈径に及ぼす作用が検討された (n=3~9)。測定にはニードル型 CCD (charge coupled device) 生体顕微鏡が用いられた。アデノシンは、心内膜側、心外膜側ともに血管径 110 μm 以下の冠細動脈を用量依存的に拡張し (ただし、心外膜側における 280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与時と 560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与時の作用は同程度)、その作用はいずれの用量においても細い血管ほど強く発現した。一方、血管径 110 μm 以上の心外膜側の冠細動脈拡張作用には明確な用量依存性は認められず、その拡張効果も血管径 110 μm 以下の冠細動脈に対する作用と比較して弱かった。

冠動脈狭窄下における心筋組織血流量に対する作用

麻酔イヌの左冠動脈回旋枝 (LCx) を狭窄させ、アデノシンを 280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、6 分間持続静脈内投与したときの、LCx 支配領域の血行動態及び心筋組織血流量変化に及ぼす作用が左冠動脈前下行枝 (LAD) 支配領域 (正常領域) を対照として比較検討された (n=7)。アデノシン投与により LCx 支配領域の冠動脈血流量は変化しなかったが、LAD 支配領域の冠動脈血流量は有意に増加した (約 3 倍)。このとき、血圧は低下し、心拍数は軽度上昇した。また、LCx 支配領域の心筋壁運動は軽度に低下したが、正常領域の心筋壁運動は亢進した。さらに、心外膜側及び心内膜側ともに、LCx 支配領域の心筋組織血流量はほとんど変化しなかったが、LAD 支配領域の心筋組織血流量は有意に増加した (約 3 倍)。

冠動脈に狭窄が存在する場合、アデノシンは狭窄血管支配領域と正常領域との間で心筋組織血流量に有意な差を生じさせるが、本試験系では LCx 支配領域の心筋組織血流量は有意な減少を示さず、局所壁運動の低下も軽度であったことから、LCx 支配領域において、心筋虚血といえるほどの血流量低下は生じさせていないものと推察された。

(2) 一般薬理試験

一般症状及び中枢神経系に及ぼす影響について、ラット又はマウスにアデノシンを静脈内投与したとき (1~30 mg/kg 、n=6~15)、10 mg/kg 以下ではすべての試験項目で影響が認められなかったが、30 mg/kg 投与のラットでは、体温の軽度低下、活動性の低下、散瞳及び皮膚の蒼白等が認められ、また、30 mg/kg 投与のマウスでは、自発運動量が抑制されたが、いずれも一過性であった。

呼吸・循環器系に及ぼす影響について、アデノシンを麻酔イヌに 6 分間持続静脈内投与 (20~200 μ g/kg/min, n=4) したとき、80 μ g/kg/min 以上で血圧低下、心拍数増加及び総頸動脈血流量の一過性増加が認められ、200 μ g/kg/min 投与群の 1 例では呼吸数の増加が認められた。心電図には影響しなかった。また、麻酔モルモットに静脈内投与 (0.3~3mg/kg, n=3) 及び麻酔ラットに静脈内投与 (1~10 mg/kg, n=3) したとき、麻酔モルモット (1mg/kg 以上) 及び麻酔ラット (3mg/kg 以上) では、II 度の房室ブロックが発現したが、投与終了後速やかに消失した。

平滑筋に及ぼす影響については、モルモット摘出回腸を用いてアセチルコリン (ACh)、ヒスタミン (His) 及び塩化バリウム (BaCl₂) による収縮作用に対する影響が検討され (アデノシン濃度: 10⁻⁶~10⁻⁴g/mL, n=5)、ACh 及び His 10⁻⁴g/mL で収縮抑制が、BaCl₂ 10⁻⁵g/mL 以上で収縮抑制が認められた。また、ラット摘出胃を用いたセロトニン惹起収縮作用に対する影響が検討され (アデノシン濃度: 10⁻⁶~10⁻⁴g/mL, n=5)、10⁻⁴g/mL で収縮を抑制した。ウサギ摘出血管を用いた塩化カリウム (KCl) による収縮作用に対する影響が検討されたが (アデノシン濃度: 27 \times 10⁻⁹~27 \times 10⁻⁶g/mL, n=8)、試験された濃度範囲において影響は認められなかった。

消化器系に及ぼす影響について、ラットにアデノシンを静脈内投与 (1~30mg/kg, n=6) したとき、すべての用量において小腸の炭末輸送能に影響しなかった。

泌尿器系に及ぼす影響について、ラットにアデノシンを静脈内投与 (1~30mg/kg, n=6) したときの腎機能 (尿量、尿中電解質排泄、尿酸排泄) への作用に関して検討され、30mg/kg 投与において尿中ナトリウムイオン排泄量減少及び尿酸排泄量低下を認めた。

機構は、非臨床試験においてアデノシンは虚血下の心機能に影響を与えていることより、本剤が冠動脈狭窄を有する患者に対して不整脈を誘発又は悪化させる可能性がないか申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

冠動脈閉塞下のイヌの冠動脈内に直接アデノシンを投与した場合、期外収縮や心室頻拍等が増加し、不整脈を誘発するとの報告があり (Eur. J. Pharmacol., 145, 183-194, 1988)、アデノシンの不整脈誘発作用メカニズムについては明確ではないが、外因性に投与されたアデノシンによって、正常部位と虚血部位での血流のアンバランスが助長されることがその原因であると推測される。したがって、冠動脈狭窄下の患者に本剤を投与した場合、同様の機序で不整脈が誘発される可能性がある。一方、第 II 相及び第 III 相臨床試験における狭心症及び不整脈の有無別による不整脈及び房室ブロック等 (PR 間隔延長、洞房ブロック、右脚ブロックを含む) の副作用発現状況について解析した結果、狭心症有群の不整脈及び房室ブロック等の発現率は、それぞれ 6.5% (21/325 例) 及び 8.3% (27/325 例)、狭心症無群の発現率は、それぞれ 6.8% (5/73 例) 及び 5.5% (4/73 例) であり、冠動脈狭窄 (狭心症) が存在する場合には、房室ブロック等を含め不整脈が若干高くなる可能性が考えられる。また、不整脈有群の不整脈及び房室ブロック等の発現率は、それぞれ 13.5% (10/74 例) 及び 5.4% (4/74 例)、不整脈無群で、それぞれ 4.9% (16/324 例) 及び 8.3% (27/324 例) であり、不整脈有群で不整脈の発現率が高いことから、不整脈を悪化させる可能性が考えられる。以上のことから、本剤の添付文書 (案) において、警告の項に、負荷試験中は心電図の継続モニターを行い、検査室には蘇生処置ができる準備をしておく旨、慎重投与及び重要な基本的注意の項には、不整脈等が出現し、検査の継続が困難と判断された場合には、検査を中断し、本剤投与中であれば直ちに投与を中止する旨を記載した。

機構は、添付文書 (案) の警告の項に上記内容を記載して注意喚起する等適切な対応がなされたと判断した。

へ、吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

動物における成績

(1) 吸収

ラットにアデノシン (420~1680 $\mu\text{g}/\text{kg}$) または生理食塩液を急速静脈内投与したとき、動脈血漿中のアデノシン濃度はいずれの投与量においても投与直後 (投与後 1 分) も含めて生理食塩液投与時と差はなかった。また、麻酔イヌにアデノシンを漸増法により 6 分間持続静脈内投与 (20~200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $n=3$) したとき、動脈及び静脈血漿中のアデノシン濃度は用量に依存して増大した。いずれの用量においても、動脈血漿中のアデノシン濃度は投与開始後 3 分と 5 分とはほぼ同程度であった。80、140、200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与時の定常状態の動脈血漿中アデノシン濃度は、生理食塩液投与時のアデノシン濃度 (0.0121~0.0123 nmol/mL) のそれぞれ約 8、11 及び 14 倍であった ($p<0.05$, t -検定)。また、静脈血漿中においても濃度上昇が認められ、その程度は動脈血漿における上昇濃度の約 1/3~2/3 であった。投与終了後の動脈血漿中アデノシン濃度は、いずれの用量においても投与終了後 1 分以内に各投与開始前のレベルに戻り、半減期は約 10 秒と推測された。

(2) 分布

ラットに [^{14}C] -アデノシン (840 $\mu\text{g}/3.63\text{MBq}/\text{kg}$) を急速静脈内投与し全身オートラジオグラフィを行ったとき、1 分後では心臓、肺、腎皮質部及び副腎皮質に血液より高い放射能が、肝臓、顎下腺、舌及び骨に血液と同程度の放射能が認められた。投与後 1 時間では多くの組織・臓器で放射能濃度の減少が認められたが、肺、心臓、副腎皮質、消化管粘膜及び顎下腺には明らかな放射能の減少は認められなかった。また、膀胱内 (尿) には放射能の蓄積が認められた。さらに、投与後 24 時間においても肺及び心臓には高い放射能が認められ、副腎皮質、顎下腺、骨にも血液よりも高濃度の放射能が認められたが、肝臓、腎臓及び脾臓の放射能濃度は血液と同程度であった。

雌雄ラットに [^{14}C] -アデノシン (830 $\mu\text{g}/1.3\text{MBq}/\text{kg}$) を急速静脈内投与したとき (雌雄各 $n=3$)、雄ラットにおいて、投与後 5 分の血漿中濃度は $6.42 \pm 0.05 \text{nmol}$ アデノシン当量/ mL であり、肺で最も高く血漿の 4.2 倍 ($26.98 \pm 4.85 \text{nmol}$ アデノシン当量/ g) の濃度を示し、次いで腎臓及び心臓が血漿中濃度の 1.6~1.8 倍 ($11.60 \pm 2.58 \text{nmol}$ アデノシン当量/ g 及び $9.97 \pm 0.72 \text{nmol}$ アデノシン当量/ g)、血液、甲状腺、肝臓及び腎臓でも血漿より高い放射能濃度を示した。また、組織からの放射能の消失はいずれも血漿より遅く、投与後 24 時間では採取した全組織において血漿中濃度よりも高い値を示し、投与後 168 時間では投与放射能の約 15% が体内に残存していた。血球への分布については、血液中の放射能は投与後 5 分では血球と血漿中にほぼ同程度の濃度で分布したが、血球からの放射能の消失は血漿に比べて遅く、時間の経過に伴って血球分配率 (血球中放射能濃度/血漿中放射能濃度) が上昇した。一方、雌ラットにおいては、投与後 5 分で、卵巣及び子宮に血漿中濃度と同程度分布したが (卵巣: $7.19 \pm 1.11 \text{nmol}$ アデノシン当量/ g 、子宮: $6.77 \pm 2.53 \text{nmol}$ アデノシン当量/ g 、血漿: 7.24 ± 0.36 アデノシン nmol 当量/ mL)、その他の各組織内の放射能濃度及びそれらの経時的変化は雄ラットで得られた成績とほぼ同様であった。なお、胎児及び乳汁移行性については、ラットへのアデノシン静脈内投与試験 (代謝の項参照) において、血液中的アデノシン及びその代謝物の内因性レベルにほとんど影響を与えなかったことから検討されていない。

(3) 代謝

ラットに [^{14}C] -アデノシン (1680 $\mu\text{g}/2.07\text{MBq}/\text{kg}$) を急速静脈内投与し腹大動脈血液、肺及び心臓の放射性アデノシン並びに放射性代謝物が測定された。投与後 3 分において、腹大動脈血液中には [^{14}C] -アデノシンに由来するアデノシンデアミナーゼ系代謝物 (ヒポキサンチン、キサンチン、尿酸、アラントイン) (73.4%) とアデノシン三リン酸 (ATP) (15.7%) が、肺にはアデノシンデアミナーゼ系代謝物 (27.2%)、アデニル酸 (AMP) (31.1%) と ATP (13.1%) が、心臓にはアデノシンデアミナーゼ系代謝物 (26.7%)、アデノシン二リン酸 (ADP) (22.5%) と ATP (33.0%) が高濃度で認められた (数値は各組織の総放射能に対する各代謝物の割合)。投与後 3 分で既に血液、肺及び

心臓中の放射能は大部分が代謝物であり、さらに $[^{14}\text{C}]$ -アデノシンの濃度はいずれの臓器でも極めて低いことから、投与したアデノシンは速やかに代謝されたものと考えられた。一方、アデノシン及びその代謝物の内因性濃度は、投与した $[^{14}\text{C}]$ -アデノシンに由来する放射性アデノシン及び放射性代謝物濃度よりはるかに高い値であった。また、アデノシン投与時の血液、肺及び心臓試料中の総アデノシン及び総代謝物濃度は生理食塩液投与時と比較して明瞭な差は認められないことから、 $1680\mu\text{g}/\text{kg}$ のアデノシンの静脈内投与は、内因性の血液、肺及び心臓中のアデノシン並びにその代謝物の体内動態にほとんど影響を与えないものと推察されている。

(4) 排泄

ラットに $[^{14}\text{C}]$ -アデノシン ($840\mu\text{g}/1.34\text{MBq}/\text{kg}$) を急速静脈内投与し、呼気、尿及び糞中への放射能の排泄率を測定したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の $80.6\pm 3.9\%$ が尿中に、 $2.8\pm 1.3\%$ が糞中に、 $0.3\pm 0.2\%$ が呼気中に、計 $83.7\pm 2.5\%$ が回収され、約 16% が体内に残存していた。また、総回収放射能の約 89% が投与後 24 時間以内に排泄され、投与後 0~24 時間の尿中からは投与放射能の 0.4% が $[^{14}\text{C}]$ -アデノシンとして回収されたにすぎず、投与した放射能の大部分はアラントイン (投与放射能の 60.2%) や尿酸 (投与放射能の 7.4%) として尿中排泄された。

ヒトにおける成績

健康成人男子にアデノシンを 6 分間持続静脈内投与 ($60\sim 140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、 $n=5\sim 7$) した時のアデノシン、ヒポキサンチン、キサンチン及び尿酸の血漿中濃度は、 $100\sim 140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与群で投与開始後 3 分よりヒポキサンチン濃度が上昇し、投与開始後 4.5~8 分のヒポキサンチン濃度は投与前及び生理食塩液投与群と比べて高いが ($p<0.05$ 、 t -検定)、いずれの用量においてもアデノシン、キサンチン及び尿酸濃度に生理食塩液投与群との差は認められなかった。また、投与後 0~12 及び 12~24 時間までのアデノシン及びその代謝物であるイノシン、ヒポキサンチン、キサンチン及び尿酸の尿中排泄量 (クレアチニン量で補正) は、用量依存的な変化を示さず、投与前及び生理食塩液投与時と比べて差がなく、アデノシン投与による影響は認められなかった。

機構は主に以下の点について検討した。

1) アデノシンの半減期について

機構は、アデノシンの半減期を約 10 秒とした根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。イヌの単回投与試験成績から、投与したアデノシンの血漿中濃度が内因性アデノシン濃度よりも最も高くなる $200\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与時の成績を用いて半減期を推定した。すなわち、アデノシンの持続投与開始後 3 及び 5 分の血漿中濃度はほぼ同程度であったことから、投与開始後 3 分以降の血漿中濃度は定常状態に達していると考え、投与開始後 6 分 (投与終了後) の濃度として投与後 5 分の濃度を用いた。投与終了後の血漿中濃度は投与後 7 分 (投与終了後 1 分) の血漿中濃度を用いた。これら 2 時点の血漿中濃度から投与前値 (投与開始前 5 分の濃度) を差し引き半減期を求めた。その結果、3 頭のビーグル犬の半減期はそれぞれ 12 秒、13 秒以下及び 20 秒であり、平均値は 15 秒以下であった。これらの半減期は 2 時点の濃度から求めた値であり、実際の半減期は計算された半減期よりも短い可能性があることを考慮し、イヌでのアデノシンの半減期を約 10 秒と推定した。

機構は、アデノシンについては、ヒト血液に加えた際の *in vitro* における血液及び血漿からの消失半減期はそれぞれ 10 秒及び 1 秒前後と、非常に早く消失することが報告されていることから (Eur. J. Pharmacol., 93, 21-26, 1983, Am. J. Physiol., 256, C799-C806, 1989)、以上の回答を了承した。

2) 胎児及び乳汁移行性に関して

機構は、アデノシンの胎児及び乳汁移行性に関して、ラットへの $1680\mu\text{g}/\text{kg}$ アデノシン投与が血液中的アデノシン及びその代謝物等の内因性濃度に影響を与えないことから、胎児及び乳汁移行性につ

いて検討しなかったとした妥当性について、雌ラットへ $[^{14}\text{C}]$ -アデノシン (830 $\mu\text{g}/1.3\text{MBq}/\text{kg}$) を急速静脈内投与したとき、卵巣及び子宮の放射能濃度が增大していることを踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。ラットにアデノシン (1680 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を投与したときの血漿中アデノシン濃度の消失は速やかで、投与後 1 分には内因性濃度 (0.69nmol/mL) まで低下した。また、ラットに 1680 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の $[^{14}\text{C}]$ -アデノシンを静脈内投与したとき、投与後 3 分で血液中に放射性代謝物 (イノシン : 0.1nmol/mL、ADP : 0.2nmol/mL、ATP : 1.4nmol/mL) が検出されたが、この放射能濃度は内因性代謝物濃度 (イノシン : 12.1nmol/mL、ADP : 85.6nmol/mL、ATP : 660.4nmol/mL) と比較して低く、アデノシンを投与しても血液を介して全身組織に移行するアデノシン及びその代謝物量は、生理的な変動範囲内であると考えられる。また、アデノシン投与後 3 分の時点で肺及び心臓の放射性 ATP 濃度は内因性濃度のそれぞれ 0.3%及び 0.1%であり、アデノシンの静脈内投与は肺及び心臓の内因性代謝物濃度にほとんど影響しない。ラット子宮の内因性 ATP 濃度は 800nmol/g とされており、アデノシン投与後に子宮から胎児にアデノシン及びその代謝物が移行してもその寄与率は低く、胎児中のアデノシン及びその代謝物の濃度はほとんど変化しないと考えられる。また、ラット乳腺の内因性 ATP 濃度は 548-659nmol/g とされており、ラットに 830 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の $[^{14}\text{C}]$ -アデノシンを静脈内投与したときの放射能は、肺を除いてほぼ均一に分布したことから、アデノシン及びその代謝物を含む乳腺の放射能濃度を測定していないものの 10-20nmol/g と推察される。この放射能濃度は乳腺の内因性 ATP 濃度の 1.5~3.6%であり、乳腺に分布する放射性代謝物の濃度は内因性 ATP 濃度よりも低いことから、アデノシン投与後に乳腺から乳汁にアデノシン及び代謝物が移行しても、乳汁中のアデノシン及びその代謝物の濃度はほとんど変化しないと考えられる。以上のことから、アデノシン投与により子宮及び乳腺の内因性アデノシン及び代謝物濃度が影響を受ける可能性は低いと考え、標識化合物を用いた胎児及び乳汁移行性試験は行わなかった。

機構は以上の回答を了承し、薬物動態試験成績及び申請者の回答から本薬の体内動態に関しては大きな問題はないと判断した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 提出された資料の概略

第 I 相臨床試験 (ト-1)、第 II 相臨床試験 (ト-2)、第 III 相臨床試験 2 試験 (ト-3、ト-4) の 4 試験が評価資料として提出された。なお、第 III 相臨床試験 1 試験 (参ト-1) は参考資料として提出された。

なお、冠動脈の狭窄度は以下の AHA(American Heart Association)により示された程度を評価する基準が用いられた。(Normal:正常、AHA25% : 実測狭窄率 25%以下、AHA50% : 実測狭窄率 26%以上 50%以下、AHA75% : 実測狭窄率 51%以上 75%以下、AHA90% : 実測狭窄率 76%以上 90%以下、AHA99%:90%を越すもので、狭窄部が線状に造影される、又は前方への血流はあるが狭窄部が途切れて見えない、AHA100% : 完全閉塞)

評価資料の概略

第 I 相試験 (添付資料ト-1)

健康成人男子 30 名を対象に、本剤 60、100、120 及び 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与時の安全性及び薬物動態について検討することを目的とした単盲検試験が実施された。本試験の用法・用量は 60、100、120 及び 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の 6 分間持続静脈内投与とされた。当初は 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与も予定されていたが、140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与において II 度房室ブロックを 2 例認めたため 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ が最終的に最大投与量と設定され、当初は設定されていなかった 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 群が加えられた。実施例数内訳は 60、100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 各 8 例 (うちプラセボ 2 例)、120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 7 例 (うちプラセボ 2 例)、140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 各 7 例 (うちプラセボ 1 例)であった。平均年齢は 26.4 歳 (22-36 歳) で平均体重は 64.0kg (50.0-80.8kg)

であった。

自覚症状及び他覚所見については、全ての用量において発現を認め、自覚症状及び他覚所見の発現率は用量依存的に増加し、120及び140 µg/kg/minでは、全例に発現した。主な内容は、顔のほてり等の熱感、胸痛等の胸部症状、呼吸困難感等であった。いずれの症状も軽度又は中等度であり、無処置にて投与終了後数分以内に回復した。

血圧について、60 µg/kg/minでは拡張期血圧でプラセボに比し差を認めたが、変化は僅かで、臨床問題となるものではないとされた。100 µg/kg/min以上では、投与中から投与終了直後にかけて5～10mmHg程度の低下がみられた。

心拍数は、120及び140 µg/kg/minにおいて投与中（3分後の心拍数増分それぞれ 13.8 ± 5.6 、 19.8 ± 3.7 /分[平均±SE]）から投与終了直後にかけて有意な増加がみられたが、投与終了後に速やかに回復した。

呼吸数及び体温は、臨床問題となる変化を認めなかった。

心電図パラメータは、120 µg/kg/minにおいて、投与中に有意な変化としてQTcの延長（3分後の投与前値との差の平均±SE： 0.04 ± 0.01 sec、 $p < 0.05$ Dunnettのt検定）が認められたが特に臨床問題となるものではなかった（3分後のQTc： 0.43 ± 0.01 sec）。また、PRには変化を認めなかった。120及び140 µg/kg/minにおいてそれぞれ2例ずつII度房室ブロックを認めた。このうち120 µg/kg/minの2例（2：1及び2-3：1伝導房室ブロック）及び140 µg/kg/minの1例（2：1房室ブロック）の計3例は、無処置にて速やかに回復し洞調律に復した。140 µg/kg/minの1例では投与終了直前に5-6：1伝導の高度房室ブロックを認め、投与終了直後に回復したが、心房細動に移行した。心房細動は無処置にて約3時間後に回復した。なお、プラセボの1例において一過性のI度房室ブロックを認めた。

臨床検査値については、本剤との関連性が認められる異常変動はなかった。

重篤な有害事象は認めなかった。

薬物動態については、項参照のこと。

第II相試験（添付資料ト-2）

第II相試験として、Step1試験及びStep2試験の2試験が実施された。同一の治験実施計画書にて実施されたため、添付資料としてはト-2としてまとめられているものの、試験内容は異なっていることから、本審査報告においては2試験として記載する。

Step 1 試験

右冠動脈（RCA）又は左前下行枝（LAD）に1枝病変（AHA基準90%以上の狭窄[完全閉塞を除く]、他枝病変についてはAHA基準50%未満）を有し心筋梗塞の既往のない労作性狭心症患者20例を対象に、本剤の持続静脈内投与により生じる正常及び異常冠動脈の冠血流速度の増加を検討し、負荷用量を設定する目的で、漸増法を用いた非盲検試験が実施された。本剤は漸増法により80→100→120→140 µg/kg/minを、各用量間に2分間以上の休薬をはさみ各3分間ずつ持続静脈内投与された。冠血流速度の計測については、正常及び異常冠動脈において、各用量の投与前（休薬時）及び1分毎にドップラーフローワイヤーによってフローパラメータの測定がなされた。フローパラメータと安全性の検討から、可能であれば140 µg/kg/minは6分間持続静脈内投与することとされた。同用量が投与できないと判断された場合は、漸増法にて検討した用量のうち最大反応が得られかつ安全性に問題ないと判断された用量が、6分間持続静脈内投与された。また、可能な症例については、上記最大反応が得られかつ安全性に問題ないと判断された用量での本剤負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィが施行され、虚血検出に関する有効性及び安全性が検討された。

労作性狭心症患者20例（65歳以上40.0%（8/20例）、75歳以上5.0%（1/20例）を含む）に本剤が投与され、全例が安全性評価対象とされた。このうち正常側冠動脈の末梢にAHA基準90%狭窄を認めた症例及び冠攣縮を認め併用禁止薬である硝酸剤が投与された症例の各1例は、正常冠動脈にお