

ける冠血流速度等のフローパラメータの評価には適さないと判断され、有効性評価（フローパラメータ及び負荷用量の評価）から除外された。有効性評価例 18 例のうち正常及び異常冠動脈とも 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 6 分間投与まで漸増された症例は 14 例であった。その他の 4 例は副作用の発現あるいは漸増途中の用量において冠血流速度が十分に増加したと担当医師が判断したために、漸増プロトコールが完全には実施されなかった。有効性評価例は男性 17 例、女性 1 例で、年齢は、 59.4 ± 9.8 歳（平均 \pm 標準偏差、以下同様）、体重は $63.7 \pm 7.8\text{kg}$ 、責任病変の狭窄度は AHA 基準 99% が 3 例、AHA 基準 90% が 15 例であった。

本剤 80、100、120 及び 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与中の投与前（休薬時）に対する最大冠血流速度比の平均は、正常冠動脈でそれぞれ 1.69、2.81、2.98 及び 3.18 であり、異常冠動脈では 1.34、1.64、1.68 及び 1.85 であった。正常冠動脈における冠血流速度の安定性については、周期的に冠血流速度が変動する Cyclic Variation を示す場合（冠血流速度が 20% 以上変動する場合「あり」と判定）を不安定、示さない場合を安定とすると、冠血流速度が増加した症例のうち冠血流速度が安定と判定された症例の率は用量依存的に増加し、80 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ではそれぞれ 33.3% (3/9 例) 及び 46.7% (7/15 例) と 50% 未満であったのに対し、120 及び 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ではそれぞれ 61.5% (8/13 例) 及び 75.0% (9/12 例) であった。

有害事象発現率は、80、100、120 及び 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ において、それぞれ 35.0% (7/20 例)、70.0% (14/20 例)、84.2% (16/19 例) 及び 88.9% (16/18 例) であった。本剤との関連性が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、それぞれ 25.0% (5/20 例)、60.0% (12/20 例)、57.9% (11/19 例) 及び 66.7% (12/18 例) であった。主な症状は胸痛、胸部不快感等の胸部症状、呼吸困難感、房室ブロック等であり、副作用発現症例のうち 90% (36/40 例) が軽度又は中等度であった。高度とされた症状は、胸痛及び血圧低下で、120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 2 例（血圧低下 (45/20mmHg) 1 例、胸痛 1 例）、140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 2 例（2 例とも胸痛）であった。血圧低下は投与中止により、胸痛は無処置にて、投与終了後 3 分以内に回復した。胸部不快感 (120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) の 1 例を除く 97.5% (39/40 例) の症例が投与終了後 10 分以内に回復した。また、90.0% (36/40 例) の症例が無処置にて回復した。

II 度房室ブロックが 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 1 例、140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 3 例（Wenckebach 型 2 例、高度房室ブロック 1 例）で認められたが、いずれも 15 秒以内に回復した。

重篤な有害事象が、120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ において 1 例（血圧低下）認められた。本症例は正常部位での測定において、120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与開始 2 分で中等度の胸痛、高度の血圧低下 (45/20mmHg)、軽度の ST 低下が発現したため投与中止とされた。血圧は 1 分後に 117/65 mmHg に回復し、いずれの症状も投与中止 1 分後に消失した。その他、心タンポナーデが 1 例に 3 件認められたが、偶発症であるとされた。本症例は本剤投与前に、徐脈発現に対処するため挿入されたペーシングカテーテルによる心臓損傷に起因するものと考えられた。経皮的ドレナージにより対応し出血消失を確認後、心嚢ドレーンを抜去し、本剤投与の 7 日後に軽快し退院した。（機構註：申請者は、心タンポナーデについて、当該事象を重篤な有害事象として取り扱うことは却って実態から遠ざかるものと判断し、偶発症（関連性のない有害事象）として集計している。）

なお、全 20 例中 8 例で本剤負荷心筋シンチグラフィが実施されたが、同検査を実施する基準等は定められていなかった。

Step 2 試験

RCA 又は 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 44 例を対象に、本剤の持続静脈内投与による心筋シンチグラフィにおける有効性及び安全性を確認する目的で、本剤 120 及び 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を投与する非盲検試験が実施された。使用された用量は Step 1 試験で設定した負荷用量の中で正常冠動脈において異常冠動脈に比し有意に冠血流を増加させ、増加した冠血流が安定的であったと考えられた 120 及び 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ とされた。負荷用量について無作為化は行われておらず、用量の選択にも特に基準等は設けられていなかった。用法は既に各国で承認され汎用されている 6 分間

持続静脈内投与とされた。既に確立された心筋シンチグラフィの撮像方法に従い、本剤投与開始3分後に²⁰¹Tlを急速静脈内投与した後、初期像及び晩期像が撮像された。有効性の評価は、冠動脈造影を基準として有意狭窄のある患者において虚血を検出する率により評価された。

投与例44例(65歳以上59.1%(26/44例)、75歳以上13.6%(6/44例)を含む)における用量別の内訳は、120 µg/kg/minが23例及び140 µg/kg/minが21例であり、全例が安全性評価対象とされた。このうち120 µg/kg/minの4例(2枝病変2例、AHA基準75%狭窄1例、心筋梗塞の既往1例)及び140 µg/kg/minの2例(完全閉塞1例、胸痛のため投与開始3分後に投与中止された1例)が、対象基準違反、除外基準違反あるいは投与中止のため有効性評価から除外され、有効性評価例は38例(120 µg/kg/min 19例、140 µg/kg/min 19例)であった。

有効性評価例の症例背景は、男性29例、女性9例で、年齢は、65.4±9.0歳、体重は57.0±10.2kg、責任病変の狭窄度はAHA基準99%が18例、AHA基準90%が20例であった。用量間に特に偏りは認められなかった。

本剤負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィ所見と診断に係わる他の検査所見から得られた情報を参考に、本剤負荷の有効性は担当医師により、1. 極めて有効(虚血部位、範囲等が同定できる)、2. 有効(虚血部位の検出ができる)、3. やや有効(虚血部位の検出はできないが、画質は鮮明)、4. 有効とはいえない(虚血部位の検出ができず、画質も不十分)、5. 判定不能の5段階で判定された。結果はそれぞれ30例、4例、4例、0例、0例であり、真陽性に該当するものを「有効」以上とすると、冠動脈造影を基準とした感度は89.5%(34/38例)となった。用量別では120及び140 µg/kg/minでそれぞれ94.7%(18/19例)及び84.2%(16/19例)であった。

収縮期及び拡張期血圧は、投与中徐々に低下した。投与前と投与開始6分後の収縮期血圧は、120 µg/kg/minではそれぞれ135.4mmHg(平均値、以下同様)及び127.3mmHg、140 µg/kg/minでは141.7mmHg及び127.7mmHgであり、140 µg/kg/minで投与開始3分後及び6分後に有意な低下が認められた。拡張期血圧においては120 µg/kg/minではそれぞれ74.1mmHg及び67.5mmHg、140 µg/kg/minでは76.1mmHg及び69.6mmHgであった。心拍数は、投与中から投与終了直後にかけて投与前値に比し10~15拍/分程度の有意な増加を示したが、投与終了3分後にはほぼ投与前値に復した。この変化は2用量とも同様であった。投与中から投与終了直後にかけて、RR(両用量群合わせて投与前0.98±0.18secから6分後に0.82±0.14secへ)の変化を認めなかったが、QTc(両用量群合わせて投与前0.40±0.03secから6分後に0.42±0.03secへ)の増加が認められた。PRの延長に関しては、投与前からI度房室ブロックがみられた2例(両症例とも投与前PR0.22sec)で投与中にPRがそれぞれ0.32及び0.28secまで延長した。

安全性評価対象における有害事象発現率は81.8%(36/44例)であり、副作用の発現率は、77.3%(34/44例)であった。主な副作用は胸痛等の胸部症状と熱感等であり、いずれの症状も軽度又は中等度で、高度とされたものはなかった。副作用発現例のうち91.2%(31/34例)の症例は投与終了後10分以内に回復し、94.1%(32/34例)の症例は無処置にて回復した。処置を要した症例は、中等度の胸痛の2例であり、それぞれニトログリセリンの舌下噴霧と投与中止により数分で回復した。用量別の副作用発現率は120 µg/kg/min及び140 µg/kg/minでそれぞれ73.9%(17/23例)及び81.0%(17/21例)であったが、140 µg/kg/minで呼吸困難感及び血圧低下をそれぞれ2例(9.5%)認めた。

II度房室ブロックが120、140 µg/kg/minで1例ずつ(2例ともWenckebach型)に認められた。

本剤との関連性が否定できない臨床検査値異常変動は6例12件であり、発現率は13.6%(6/44例)であった。内容は赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、GPT上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、総コレステロール上昇、CK上昇であり、すべて軽度であり回復した。用量別では、120及び140 µg/kg/minでそれぞれ21.7%(5/23例)10件及び4.8%(1/21例)2件であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本剤負荷心筋シンチグラフィにおいてはいずれの用量とも80%以上の有効性(冠動脈造影を基準と

した感度)を示した。また、安全性については大きな差はないものの、120 µg/kg/min で血圧低下に対する影響が小さいと考えられた。申請者は、より安全性が高く、負荷中止の懸念の少ない用量が望ましいと考え、至適用量を 120 µg/kg/min と判断した。

第Ⅲ相試験

試験(1)：冠動脈造影を基準とした診断能(感度、特異度及び診断精度)を検討した試験(添付資料ト-3)

十分に運動負荷をかけられない労作性狭心症及びそれが疑われる患者 207 例を対象として、本剤負荷心筋シンチグラフィの診断能及び安全性を検討することを目的として、本剤 120 µg/kg/min を 6 分間持続静脈内投与する非盲検試験が実施された。今回対象となった「十分に運動負荷をかけられない患者」とは、「最大運動負荷の阻害因子のために運動負荷プロトコールにおける負荷の終点に到達できないもの」と定義された。

診断能の評価にあたり、本邦では心筋シンチグラフィ施行時の負荷誘導剤として承認されている薬剤がないため、冠動脈造影を基準とした診断能(感度、特異度及び診断精度)が検討された。冠動脈造影は、主要冠動脈(RCA,LAD,LCX)ごとにAHA基準90%以上の狭窄がある場合が「有意狭窄あり」と判定され、それ以外を「有意狭窄なし」と判定された。心筋シンチグラフィの画像所見(シンチグラム所見)については、冠動脈造影所見等の症例に関する情報を開示しない条件下で、読影委員が視覚的に冠動脈領域毎の虚血の有無を判定し、これが主要評価項目とされた。冠動脈造影での狭窄の有無とシンチグラム所見での虚血の有無の一致により感度、特異度及び診断精度が算出された。感度については、i) 有意狭窄のある冠動脈を有する患者において、有意狭窄冠動脈の支配領域で、シンチグラム上「虚血あり」と判定された場合を真陽性、「虚血なし」とされた場合を偽陰性とする(算出方法 1) 及び ii) 有意狭窄のある冠動脈を有する患者において、有意狭窄冠動脈の支配領域にかかわらず、いずれかの領域においてシンチグラム上「虚血あり」と判定された場合を真陽性とし、シンチグラム上虚血を検出できなかった場合を偽陰性として算出する(算出方法 2) の 2 通りの方法で求められた。なお、有効性の主たる評価としては、算出方法 1 による感度が用いられた。

用法・用量は、第Ⅱ相試験で異常冠動脈に比し正常冠動脈において安定的で高い冠血流の増加を示し、本剤負荷心筋シンチグラフィによる虚血検出において高い感度を示したとして、120 µg/kg/min の 6 分間持続静脈内投与とされた。投与開始 3 分後に ^{201}Tl が急速静脈内投与され、その後初期像及び晩期像が撮像された。

投与例全 207 例(65 歳以上 66.2% (137/207 例)、75 歳以上 24.6% (51/207 例)を含む)が安全性評価例とされ、有効性評価例は 187 例とされた。有効性除外例は冠動脈造影と心筋シンチグラフィの間隔が 1 ヶ月を超えた 7 例、急性心筋梗塞発症から 2 週間以内の症例 1 例、心筋シンチグラフィ未実施 2 例、冠動脈造影未実施 3 例、初期像撮像の時間が 1 時間を超えた 3 例、併用禁止薬であるジピリダモールを当日投与していた 3 例及び本剤の負荷時間不足 1 例の計 20 例であった。

なお、心筋シンチグラフィの初期像または晩期像の撮像時間が治験実施計画書に規定された撮像時間から逸脱した症例がそれぞれ 22 例、33 例発生したが、上述の「初期像撮像の時間が 1 時間を超えた 3 例」以外(初期像において投与後 10 分未満あるいは 30 分を越えて 60 分未満の間、晩期像において 4 時間以上)は一般的に行われている撮像時間の範囲内であると症例検討会にて判定され、除外されなかった。同様に規定量外の ^{201}Tl 投与量(149MBq、166.5MBq、185MBq)が使用された計 15 例も一般的に使用される Tl 投与量から大きく逸脱していないとして除外されなかった(機構註：承認用量は 74MBq 適宜増減である)。

また、安全性評価例のうち、投与前後の検査のいずれかが投与日から 1 ヶ月を超えて実施された症例、血液学的検査(5 項目)、血液生化学的検査(9 項目)のいずれかにおいて検査項目数の過半数を測定していない症例については、臨床検査の評価に不適切と考えられ、臨床検査評価から除外された。但し、そのうち担当医師により臨床検査値異常変動「あり」と判定された症例は、臨床検査評価対象

とされた。

症例背景は、有効性評価例（187例）に関して、男性 64.2%、女性 35.8%で、年齢 67.2 ± 9.3 歳（80歳以上を 11 名含む）、体重は 59.5 ± 11.5 kg であった。来院時の診断名は労作性狭心症、労作性狭心症の疑いがそれぞれ 118 例（63.1%）、69 例（36.9%）であり、心筋梗塞の既往のある症例が 89 例（47.6%）、ない症例が 98 例（52.4%）であった。病変枝数が 1 枝、2 枝、3 枝及びなしの症例が、それぞれ 73 例（39.0%）、41 例（21.9%）、10 例（5.3%）及び 63 例（33.7%）であった。確定診断については、労作性狭心症、その他の狭心症（冠攣縮性狭心症、異型狭心症、不安定狭心症、梗塞後狭心症）及び狭心症以外の疾患等（陳旧性心筋梗塞、冠動脈硬化症、心筋症、心不全、大動脈弁狭窄症等）と確定診断された症例が、それぞれ 139 例（74.3%）、9 例（4.8%）、39 例（20.9%）であった。

本剤負荷心筋シンチグラフィの読影委員会判定に基づく診断能は、感度、特異度及び診断精度が、それぞれ 76.6%（95/124 例）、46.0%（29/63 例）及び 66.3%（124/187 例）であった。冠動脈造影上の有意狭窄（AHA 基準 90%以上）の有無とシンチグラム所見上の虚血の有無の一致の度合いを示す κ 係数は 0.231 であった。

表 冠動脈造影と本剤負荷心筋シンチグラフィ（算出方法 1、申請者作成）

冠動脈造影 シンチグラフィ	有意狭窄 あり	有意狭窄 なし	合計	κ 係数 [95%信頼区間]
虚血検出あり	95	34	129	
虚血検出なし	29	29	58	
合計	124	63	187	0.231 [0.085~0.377]

算出方法 2 により算出した診断能スクリーニング検査として求められる基準について、感度、特異度及び診断精度はそれぞれ 87.1%（108/124 例）、46.0%（29/63 例）及び 73.3%（137/187 例）であった。

血圧は本剤投与中徐々に低下した。投与前及び投与開始 6 分後の収縮期血圧は、平均でそれぞれ 140.4mmHg 及び 131.9mmHg であり、拡張期血圧は 76.6mmHg 及び 69.9mmHg であった。血圧は投与開始 2 分以降から晩期像撮像まで投与前に比し有意に低下したものの、初期像撮像後には収縮期及び拡張期血圧がそれぞれ 136.7mmHg 及び 74.4mmHg まで復していた。

心拍数は、本剤投与中徐々に増加した。投与前及び投与開始 5 分後（投与中の最大変化時）の心拍数は、平均それぞれ 66.2 拍/分及び 75.1 拍/分であった。投与開始 9 分後には 69.2 拍/分とほぼ投与前値まで復していた。

本剤投与中から投与終了後にかけて、有意な RR の短縮（投与前 0.92 ± 0.16 sec から 6 分後に 0.82 ± 0.14 sec）、PR の延長（投与前 0.17 ± 0.03 sec から 6 分後に 0.18 ± 0.03 sec）及び QTc の増加（投与前 0.42 ± 0.03 sec から 6 分後に 0.43 ± 0.03 sec）が認められた。

有害事象は、207 例中 144 例（69.6%）にみられ、このうち副作用は 138 例（66.7%）であった。主な内容は、胸痛等の胸部症状、熱感、血圧低下、心室性期外収縮等の不整脈等であった。副作用症例のうち、軽度と判定されたものが 68.8%（95/138 例）、中等度が 27.5%（38/138 例）、高度が 3.6%（5/138 例）であり、多くが軽度又は中等度であった。高度と判定された 5 例の症状は、胸部症状、熱感、血圧低下、呼吸困難感、嘔気であり、このうちの血圧低下の 1 例が重篤と判定された。これら高度の症状においても全例が、無処置、投与中止、アミノフィリン投与あるいはニトログリセリン投与にて回復した。重篤の 1 例は投与中止により回復した。副作用症例の症状の 92.8%（128/138 例）の症例が投与終了後 10 分以内に回復した。また、94.2%（130/138 例）の症例が無処置にて回復した。処置を要した 8 例の内訳は胸痛、II 度房室ブロック等に対して投与中止が 6 例、胸痛に対してニトログリセリン舌下投与が 1 例、息苦しさ及び胸部不快感に対して投与中止・アミノフィリン投与・ニトログリセリ

ン舌下投与が1例であった。

臨床検査値の異常変動は、193例中95例に174件みられ、このうち本剤との関連性が否定されなかったものは16例(8.3%)22件であった。その内容は、赤血球数減少、ヘモグロビン量減少、ヘマトクリット値減少、血小板数減少等の血液学的検査値に変動が多くみられたが、すべて軽度であり回復した。

重篤な有害事象とされた血圧低下の症例は88歳の女性で、投与前から血圧は100/52mmHg(触診)とやや低目であった。投与開始2分後より血圧が測定しにくくなり、Ⅱ度房室ブロック(中等度)を発現、投与開始3分後の血圧は収縮期血圧が60mmHgと低下したため本剤を中止した。中止後10秒程度で血圧の測定も可能となり、2分後には収縮期血圧が122mmHgと回復した。

試験(2)：運動負荷心筋シンチグラフィとの一致率を検討した試験(添付資料ト-4)

労作性狭心症並びに労作性狭心症が疑われる患者29例及び健康成人10例の計39例を対象に、本剤負荷心筋シンチグラフィの有用性及び安全性を、負荷方法として確立されている運動負荷と比較して検討することを目的として、本剤120µg/kg/minを6分間持続静脈内投与する非盲検試験が実施された。

試験デザインは、米国で実施された臨床第Ⅲ相試験(参考資料ト-4、5)と同様に、各被験者に本剤負荷及び運動負荷心筋シンチグラフィの両負荷検査を実施するクロスオーバー試験とされた。主要評価項目は、本剤負荷及び運動負荷心筋シンチグラフィによる虚血診断の一致率とされた。虚血の有無は、治験責任医師及び治験分担医師とは独立した心臓核医学・循環器の専門医である読影委員が、負荷方法及び被験者に関する情報を一切開示しない条件下で判定した。症例数は、放射性医薬品を用いた検査を繰り返し実施することから実施可能性を考慮した上で、米国で実施された試験を参考に、本剤負荷及び運動負荷心筋シンチグラフィの虚血診断の一致率を85%程度と仮定し、97.5%の確率で一致率が70%を下回らないために必要な例数(約30例)に脱落・中止等を考慮し約40例と設定された。

41例が登録され、同意の撤回及び他院に入院したとの理由で治験開始に至らなかった2例を除く39例(65歳以上23.1%(9/39例)を含む、75歳以上はなし)が安全性評価例とされた。さらに狭心症の不安定化と同意の撤回を理由に、2例が第1回負荷検査(本剤負荷及び運動負荷各1例)実施後に試験を中止している。この2例を除く37例が有効性評価例とされた。

症例背景は、有効性評価例について男性70.3%、女性29.7%で、年齢50.7±18.0歳(健康成人22.7±2.2歳、患者61.0±5.7歳)、体重は61.2±10.1kg(健康成人60.4±12.7kg、患者61.6±9.2kg)であった。来院時の診断名は労作性狭心症が14例(37.8%)、労作性狭心症の疑いが13例(35.1%)、健康成人が10例(27.0%)であった。心筋梗塞の既往のある例が10例(27.0%)であった。

虚血診断については、被験者に関する情報と負荷方法について開示されていない読影委員による心筋シンチグラフィ画像の視覚的評価により、初期像及び晩期像の²⁰¹Tl集積所見に基づき、2段階(0. 虚血なし 1. 虚血あり)で判定された。本剤負荷及び運動負荷心筋シンチグラフィの虚血診断の一致率は、97.3%(36/37例)であった。また、κ係数は0.9068であった。

表 本剤負荷及び運動負荷心筋シンチグラフィ(申請者作成)

本剤負荷 \ 運動負荷	運動負荷		合計	κ係数 [95%信頼区間]
	虚血あり	虚血なし		
虚血あり	6	1	7	0.9068 [0.7274~1.0862]
虚血なし	0	30	30	
合計	6	31	37	

虚血診断が一致しなかった1例は56歳の女性で体重51kg、頻度は少ないものの労作により誘発される胸痛を訴えた症例で、労作性狭心症の疑いとして本試験に登録された。本剤負荷心筋シンチグラフィ

フィでは「虚血あり」、運動負荷心筋シンチグラフィでは「虚血なし」と判定された。基礎疾患は高血圧のみで心疾患も含め特に既往歴もないことから、不一致の理由を特定するには至っていない。なお、運動負荷の終点の事象は、呼吸困難と下肢の疲労で、rate-pressure product が 25000 を超えていたことから、運動負荷により十分な負荷がかかっていたことが確認されている。

血圧について本剤負荷では、健康成人及び患者において負荷前及び負荷開始 6 分後の収縮期血圧はそれぞれ、健康成人で 117.3mmHg 及び 113.2mmHg、患者で 139.0mmHg 及び 133.9mmHg と、わずかに低下した。また、拡張期血圧も、健康成人 65.3mmHg 及び 61.6mmHg、患者 81.6mmHg 及び 77.6mmHg と、本剤負荷中わずかに低下した。負荷前収縮期血圧が 140mmHg を超える症例は健康成人 (0/10 例) に比し、患者において多かった (15/28 例)。さらに負荷中収縮期血圧の変動は健康成人では 1/10 例 (上昇) なのに対し患者では 5/28 例 (低下 3 例、上昇 2 例) であり、拡張期血圧の変動は健康成人では認めなかったのに対し患者では 8/28 例において上昇を認めた。

運動負荷では、収縮期血圧は負荷前、負荷開始 6 分後、12 分後、16 分後の収縮期血圧は、健康成人でそれぞれ 117.1mmHg、156.0mmHg、182.0mmHg 及び 189.0mmHg、患者で 140.0mmHg、181.9mmHg、186.0mmHg 及びデータなしと、負荷開始後すぐに上昇し、負荷中は時間の経過とともに上昇を続けた。負荷前、負荷開始 6 分後、12 分後、16 分後の拡張期血圧は、健康成人 67.6mmHg、75.4mmHg、77.8mmHg 及び 69.0mmHg であり、患者 85.5mmHg、97.8mmHg、80.0mmHg 及びデータなしであった。

心拍数について、本剤負荷前及び負荷開始 6 分後の心拍数はそれぞれ、健康成人 62.0 拍/分及び 72.5 拍/分、患者 68.8 拍/分及び 79.4 拍/分であり、負荷中徐々に増加し、初期像撮像後には健康成人 59.6 拍/分、患者 66.6 拍/分と負荷前値に復していた。

運動負荷では負荷前、負荷開始 6 分後、12 分後、16 分後の心拍数はそれぞれ、健康成人 72.6 拍/分、127.4 拍/分、152.0 拍/分及び 150.0 拍/分、患者 71.0 拍/分、113.1 拍/分、144.0 拍/分及びデータなしであり、負荷開始後すぐに増加し、負荷中は時間の経過とともに増加を続けた。

本剤負荷では負荷中に心拍数の増加に伴う RR の短縮及び QTc の増加を認めた。運動負荷では負荷中に心拍数の増加に伴う RR の短縮、PR の短縮、QRS の短縮、QTc の増加を認めた。

有害事象は、患者において本剤負荷及び運動負荷でそれぞれ 42.9% (12/28 例) 及び 67.9% (19/28 例) にみられ、副作用はそれぞれ 42.9% (12/28 例) 及び 67.9% (19/28 例) にみられた。主な内容は、本剤負荷では血圧低下、熱感、頭痛等であり、運動負荷では ST 低下、呼吸困難、胸部症状であった。健康成人においては本剤負荷及び運動負荷でそれぞれ 50.0% (5/10 例) 及び 10.0% (1/10 例) にみられ、副作用はそれぞれ 50.0% (5/10 例) 及び 10.0% (1/10 例) にみられた。主な内容は、本剤負荷では熱感、頭痛等であり、運動負荷では立ちくらみのみであった。

患者において本剤負荷では、副作用症例のうち軽度と判定されたものが 83.3% (10/12 例)、中等度が 16.7% (2/12 例) と、全例が軽度又は中等度で、高度のものはなかった。これに対し運動負荷では、副作用症例のうち軽度と判定されたものが 31.6% (6/19 例)、中等度が 52.6% (10/19 例)、高度が 15.8% (3/19 例) であった。運動負荷で発現した高度の副作用はいずれも ST 低下で、無処置にて消失した。健康成人においては、本剤負荷及び運動負荷ともに全例が軽度であった。

本剤負荷、運動負荷とも処置を要した症例は 1 例のみであり健康成人であった (本剤負荷の症状: 疲労 程度:軽度 処置: 休息 持続時間: 30 分。運動負荷の症状: 立ちくらみ 程度:軽度 処置: 安静 持続時間: 10 分。)

本剤負荷及び運動負荷とも臨床検査値の異常変動は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

参考資料の概略

第Ⅲ相試験

99mTc 心筋シンチグラフィによる安全性を検討した試験 (添付資料参ト-1)

^{99m}Tc は、 ^{201}Tl と同じく血流に比例して心筋に取り込まれるため、心筋シンチグラフィにおける核種として臨床応用されている。本試験は当初、第Ⅲ相試験(1)と同様に、冠動脈造影を基準として心筋シンチグラフィにおける診断能を検討する試験として実施されたが、計画書に規定のなかった撮像方法を用いた症例がみられ、治験として統一された撮像方法が必ずしも実施されていなかった。しかし、撮像方法に関する不統一は、有効性評価にのみ関わるものであると考えられたことから、安全性のみ検討が行われ参考資料として提出された。

十分に運動負荷をかけられない労作性狭心症及びそれが疑われる患者 63 例を対象として、本剤負荷心筋シンチグラフィの診断能及び安全性を検討することを目的として、本剤 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を 6 分間持続静脈内投与する非盲検試験が実施された。しかし、上述の理由より安全性に関する成績のみ検討された。

アデノシン使用禁忌である喘息の症例に投与された 1 例を除く 62 例(65 歳以上 67.7% (42/62 例)、75 歳以上 24.2% (15/62 例) を含む) が安全性評価例とされた。

また、安全性評価例のうち、投与前後の検査のいずれかが投与前から 1 ヶ月を超えて実施された症例、血液学的検査 (5 項目)、血液生化学的検査 (9 項目)のいずれかにおいて検査項目数の過半数を測定していない症例については、臨床検査の評価に不適切と考えられ、臨床検査評価から除外された。但し、そのうち担当医師により臨床検査値異常変動「あり」と判定された症例は、臨床検査評価対象とされた。

症例背景は、安全性評価例について男性 59.7%、女性 40.3%で、年齢 68.9 ± 7.7 歳 (80 歳以上を 5 名含む)、体重は $55.1 \pm 9.6\text{kg}$ であった。来院時の診断名は労作性狭心症、労作性狭心症の疑いがそれぞれ 29 例 (46.8%)、33 例 (53.2%)であり、心筋梗塞の既往のある症例が 31 例 (50.0%)、ない症例が 31 例 (50.0%)であった。病変枝数が 1 枝、2 枝、3 枝及びなしの症例が、それぞれ 27 例 (43.5%)、6 例 (9.7%)、3 例 (4.8%)及び 24 例 (38.7%)であった。確定診断については、労作性狭心症、その他の狭心症(冠攣縮性狭心症、異型狭心症、不安定狭心症、梗塞後狭心症)及び狭心症以外の疾患等(陳旧性心筋梗塞、冠動脈硬化症、心筋症、心不全、大動脈弁狭窄症等)と確定診断された症例が、それぞれ 29 例 (46.8%)、5 例 (8.1%)、28 例 (45.2%)であった。

血圧は本剤投与中徐々に低下した。投与前及び投与開始 6 分後の収縮期血圧は、平均でそれぞれ 141.6mmHg 及び 131.1mmHg であり、拡張期血圧は 74.3mmHg 及び 68.8mmHg であった。血圧は投与開始 2 分以降から晩期像撮像まで投与前に比し有意に低下したものの、初期像撮像後には収縮期及び拡張期血圧がそれぞれ 136.1mmHg 及び 71.6mmHg まで復していた。

心拍数は、本剤投与中徐々に増加した。投与前及び投与開始 5 分後(投与中の最大変化時)の心拍数は、平均それぞれ 68.3 拍/分及び 77.3 拍/分であった。投与開始 9 分後には 70.9 拍/分とほぼ投与前値まで復していた。

本剤投与中から投与終了後にかけて、有意な RR の短縮(投与前 $0.89 \pm 0.14\text{sec}$ から 6 分後に $0.81 \pm 0.14\text{sec}$)及び QTc の増加(投与前 $0.42 \pm 0.04\text{sec}$ から 6 分後に $0.43 \pm 0.04\text{sec}$)が認められた。

有害事象は、62 例中 37 例 (59.7%) にみられ、このうち副作用は 35 例(56.5%)であった。主な内容は、胸痛等の胸部症状、熱感、房室ブロック、血圧低下、心電図異常であった。副作用症例のうち、軽度と判定されたものが 57.1% (20/35 例)、中等度が 37.1% (13/35 例)、高度が 5.7% (2/35 例)であり、多くが軽度又は中等度であった。高度と判定された 2 例の症状は、胸痛、嘔気・嘔吐であったが、胸痛は無処置にて、また、嘔気・嘔吐は投与中止により回復した。副作用症例の症状の 94.3% (33/35 例)の症例が投与終了後 10 分以内に回復した。また、94.3% (33/35 例)の症例が無処置にて回復した。なお、アデノシンの使用禁忌である喘息のため完全除外とされた 1 例は、投与開始 4 分後に喘息発作を発現した。程度は中等度で重篤には至らず、アミノフィリンの静脈内投与により投与開始 20 分後に回復した。

臨床検査値の異常変動は、57 例中 29 例に 55 件みられ、このうち本剤との関連性が否定されなかったものは 7 例 (12.3%)11 件であった。その内容は、赤血球数減少、ヘモグロビン量減少、ヘマト

クリット値減少等の血液学的検査値に変動が多くみられたが、すべて軽度であり回復した。
重篤な有害事象は認めなかった。

(2) 審査の概要

臨床データパッケージについて

審査の過程において、当初評価資料として提出されていた第Ⅲ相試験に関しては、治験実施計画書逸脱例が多く、試験の質が問題となった。特に、^{99m}Tc 心筋シンチグラフィによる第Ⅲ相試験（参考資料ト-1）では治験実施計画書逸脱例が多数あることから、試験の質が問題となり、評価資料とすることは困難であると考えられたこと、及び運動負荷とアデノシン負荷を比較検討した海外第Ⅲ相試験（参考資料ト-4、ト-5）は申請当時で既に10年以上を経過した試験であり、GCP調査の実施可能性等を考慮すると評価資料とすることは困難であると考えられたこと等から、提出された資料から本剤の虚血診断に関する有効性を評価することは困難であると考えられた。

これに対し申請者は、評価資料として残った冠動脈造影を基準とした診断能を検討した ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィによる第Ⅲ相試験(1)（添付資料ト-3）は検証的試験としては必ずしも十分な信頼性を備えているとは言えないものであるとして、平成 年 月より、本剤負荷心筋シンチグラフィの運動負荷に対する一致性を検討する試験である第Ⅲ相試験(2)（添付資料ト-4）を追加で実施した上で、^{99m}Tc 心筋シンチグラフィによる第Ⅲ相試験(1)（参考資料ト-1）を主に安全性評価のための参考資料とし、海外第Ⅲ相試験（参考資料ト-4、ト-5）も参考資料として、臨床データパッケージを構成した。

1) 本剤の臨床的位置づけについて

国内外のガイドラインである、

1. American College of Cardiology and the American Heart Association(ACC/AHA)

2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina
(<http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1044991838085StableAnginaNewFigs.pdf>)

2. ACC/AHA Guideline Update on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery (http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1013454973885perio_update.pdf)

3. 非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン（Circ J 67(suppl IV), 1175-1237,2003）

のいずれにおいても、アデノシンとジピリダモールに関し、運動が出来ない患者に対する負荷心筋シンチグラフィに用いる薬剤としての有用性が述べられている。また、

4. 慢性虚血性心疾患の診断と病態把握のための検査法の選択基準に関するガイドライン（Jpn Circ J 64(suppl V),1285-1387,2000）

においては、ジピリダモールと ATP についてのみ記載されている。したがって、運動負荷が行えない患者に対する薬剤負荷心筋シンチグラフィにおける本剤の有用性については、ジピリダモールと同様に既に一定の評価があるものと判断される。

6th Edition of Braunwald's Heart Disease, 2001 では、アデノシンは心筋シンチグラフィに併用する薬物負荷としてジピリダモールと同様に用いられるが、血管拡張作用はより強力かつ安定しているものの、副作用もジピリダモールの 50%（低強度運動併用時）より多く 75%程度とあり、房室伝導異常がまれならず起こるのが懸念されるが、半減期が短い為、中止すれば直ちに副作用から回復すると記載されている。房室ブロックに関しては二つの臨床研究（Circulation 81,1205-1209, 1990. Circulation 82,80-87,1990.）を引用して、ジピリダモールでは 0%、アデノシンでは 10%に発現していた旨が例示されている。申請者が回答中に引用した Updated Imaging Guidelines For Nuclear Cardiology Procedures, part 1(J Nucl Cardiol 8(1),G1-G58,2001) にも同様に、副作用は軽度のものであるがジピリダモールで 50%以上に対してアデノシンでは 80%に発現すると記載されており、房

室ブロックに関してはジピリダモールで2%、アデノシンでは7%に発現すると記載されている。

以上、ガイドライン及び成書の記載からは、本剤はジピリダモールよりも血管拡張作用が強力で副作用もやや多いが、負荷心筋シンチグラフィに用いた時の有用性としては同程度であると考えられる。

2) 治験実施計画書逸脱例について

機構は、第Ⅲ相試験(1)において治験実施計画書逸脱等が多数見られていたことから、追加実施された第Ⅲ相試験(2)の計画及び実施にあたり、第Ⅲ相試験(1)と比較して考慮された点について具体的に説明することを求めた。申請者は以下のように回答した。

第Ⅲ相試験(1)において指摘された治験実施計画書からの主な逸脱は、心筋シンチグラフィの撮像条件（撮像時間、²⁰¹Tlの投与量）に関するものであった。心筋シンチグラフィの撮像条件は、科学的には、比較的柔軟な幅を持ち得るものと考えている。第Ⅲ相試験(1)の治験実施計画書では目安として撮像条件を示したが、臨床の現場では施設の実情（撮像環境や患者数等）に対応するため、科学的に妥当と考えられる撮像条件幅の全体をつかって、日常の医療に対応している施設もあった。第Ⅲ相試験(2)では、このことを踏まえて、科学的に妥当な撮像条件を治験実施計画書上に規定した。

機構は、第Ⅲ相試験(1)の計画時に「科学的に妥当な撮像条件」が適切に設定されていなかったことは、臨床試験としては、好ましくないと考える。治験実施計画書での規定以上に²⁰¹Tlが投与された症例が15例（全投与例207例）あったことや併用禁止であったジピリダモールが3例に併用されていたこと等から、仮に本剤が承認された場合には、臨床現場への適切な情報提供及び心筋シンチグラフィの実施状況も把握しえる市販後調査が必要と考えており、これらについては専門協議を踏まえて、更に検討したい。

3) 有効性について

第Ⅲ相臨床試験(1)（添付資料ト-3）について

本試験において示された本剤の有効性は、冠動脈造影でのAHA 90%以上の有意狭窄と、本剤負荷心筋シンチグラフィによる虚血検出との一致率の指標は、感度76.6%（95/124例）、特異度46.0%（29/63例）、診断精度66.3%（124/187例）及びκ係数0.231であり、必ずしも高くなかった。

本試験は、本剤の使用対象である十分に運動負荷のできない患者を対象とした試験ではあるものの、治験実施計画書からの逸脱も多く、少なくとも検証的な試験としての有効性の評価は困難と考える。

第Ⅲ相臨床試験(2)（添付資料ト-4）について

a) 虚血診断の対象について

本試験においては、第Ⅲ相臨床試験(1)の対象症例における虚血の有無の割合を参考に、健康成人志願者も組み入れることにより「虚血あり」例及び「虚血なし」例の比率を1:1にすることを計画していたが、実際には運動負荷試験を基準とした場合に「虚血あり」例は6例と、「虚血なし」例31例と比較して少なかった。機構は、1:1で組み入れることを計画した理由及び想定と異なる組み入れ割合であった理由について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

本試験の計画においては、「虚血あり」例と「虚血なし」例の割合が異なっていると予想されると、読影委員が虚血診断の評価をする際の判定に影響する可能性があると考えて、症例数が1:1となるよう配慮した。実際には、本試験においては侵襲的な冠動脈造影を必須としなかったこと、運動負荷可能な患者が対象であったこと、両負荷検査の一致率を評価するために負荷検査間の虚血に対する治療が禁じられていたことから、「虚血あり」の割合が想定以上に低くなったと考えている。

さらに機構は、実際に本剤負荷試験の対象となる患者における虚血の有無の比率について説明するとともに、本試験の対象症例における評価が妥当なものであるか説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

実際の医療において狭心症の診断のために心筋シンチグラフィを実施した際に「虚血あり」と判定

される症例の割合について、試験実施医療機関に調査を行ったところ、5施設において10%~25%、1施設において50%との結果であった。各施設の性質（患者が初期に訪れる施設か、又は精査のため紹介されて訪れる施設か）や診断スキームに対する考え方により、対象患者の「虚血あり」の率は異なると考えられるものの、本試験の「虚血あり」の割合は患者の中では22.2%（6/27例）、全体では16.2%（6/37例）であり、今回の調査結果から想定される対象と大きな相違はないと考えている。また、参考までに本試験を実施する際に参考とした米国の臨床第Ⅲ相試験（参ト-4*試験[参考資料ト-4]、参ト-5*試験[参考資料ト-5]）における「虚血あり」の割合を求めた。これらの試験においても健康成人志願者が組み入れられており、再分布を「虚血あり」として比率（アデノシン負荷、運動負荷ともに再分布ありと判定された比率）を算出すると、全例（健康成人も含んだ場合）に対してはそれぞれ12.7%（17/134例）及び16.0%（26/163例）、患者のみでは、20.2%（17/84例）及び22.9%（25/109例）であった。以上より、「虚血あり」の症例が計画した割合と比較して少なかったことが、本試験の結果の評価に影響を与えることは少ないと考えている。

b) 海外との評価方法の差異について

機構は、本試験計画時に参考にしたとされる米国の臨床第Ⅲ相試験（参考資料ト-4、5）においては主要評価項目が²⁰¹Tl集積の一致率とされていたことから、海外と本邦の試験における評価方法の差異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。

米国の臨床第Ⅲ相試験における画像の評価は、各症例の負荷方法ごとに初期像と晩期像を比較の上、0：欠損なし、1：完全可逆性欠損、2：部分的可逆性欠損、3：不可逆性欠損の4段階の判定を行い、主要評価としてはこれを、「0：欠損なし」、「1~3：欠損」の2段階に分類の上、画像描出の一致率を求めている。この2段階の分類では、「1~3：欠損」に、再分布、持続性集積低下、逆再分布等が含まれることから、虚血のみならず、梗塞あるいは非虚血疾患（高血圧性心肥大、心筋症、弁膜症、心筋炎等）による心筋障害及び単なるアーチファクト等、非虚血性のもの及び病的要因ではない集積低下も含まれる内容となっている。一方、狭心症の診断上、本負荷試験に求められる臨床的意義は、本負荷試験によって虚血の診断ができるということにあると考えたことから、国内第Ⅲ相試験(2)（添付資料ト-4）においては主要評価項目を虚血診断とし、現在広く有用性が認められ汎用されている運動負荷との一致率を求めることで、本剤負荷の有用性を示し得ると判断した。

さらに機構は、国内臨床第Ⅲ相試験(2)における²⁰¹Tl集積の結果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。

当該臨床試験の²⁰¹Tl集積所見については、虚血診断と同様、読影委員が被験者に関する情報と負荷方法について一切開示されない条件下で、初期像及び晩期像について22分画（短軸面断層像心基部寄り8分画、心尖部寄り8分画及び垂直面長軸像6分画）全てにおける²⁰¹Tl集積の程度を、視覚的に5段階（0. 正常 1. 軽度集積低下 2. 高度集積低下 3. 欠損 9. 判定不能）で判定している。初期像及び晩期像それぞれの22分画において、両負荷の²⁰¹Tl集積所見の完全一致率はいずれも80%以上、差が1段階以内の一致率は90%を超えていた。また、参考までに海外臨床試験と類似した方法として、初期像から晩期像にかけてすべてで集積低下が認められなかったものを「0：集積低下なし」とし、それ以外との2段階に機械的に分類した場合には、一致率は86.5%（32/37例）となり、米国臨床試験における88.8%（119/134例）及び82.8%（135/163例）と同様な成績であった。

機構は、以上の回答を踏まえ、本剤負荷試験と運動負荷試験とでは²⁰¹Tlの集積に大きな差異を認めないこと、海外試験と同様な評価方法においても両者に大きな差異を認めないことから、本剤負荷試験と運動負荷試験との有効性には大きな違いはないと考える。また、虚血の検出率については、症例数は少ないが運動負荷とほぼ一致しており、本剤負荷の有効性を否定するものではないと考える。

4) 効能・効果について

申請された効能・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」の「十分に運動負荷をかけられない患者」に関して、その

定義が提出された資料中に明確に示されていないことから、機構は、「十分に運動負荷をかけられない患者」の定義を明確に示すとともに、心疾患を有する患者が含まれる可能性を含め、臨床試験が適切な患者を対象として実施されていたのかについて、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

十分に運動負荷をかけられない患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(1)を実施するにあたり、「十分に運動負荷をかけられない患者」とは「最大運動負荷の阻害因子のために運動負荷プロトコールにおける負荷の終点*に到達できないもの」と定義した。最大運動負荷阻害因子とは、下肢障害、整形外科疾患等のように運動能力の低いもの、慢性呼吸器疾患等のように原疾患の悪化が懸念されるもの、あるいは日常生活動作（ADL）が低い等のために検査の目的を達成し得ないもの等、多岐にわたるが、心疾患患者が組み入れられる比率は低いと考える。また、患者の安全性確保の観点から、急性心筋梗塞、不安定狭心症、重篤な心不全、心不全を伴う弁疾患、コントロール不能な不整脈、重篤な高血圧症、重篤な低血圧症の症例は本剤投与により安全性が懸念されたため除外基準に設定した。結果として、第Ⅲ相臨床試験(1)の全投与症例 270 例中、247 例（91.5%）の症例は心疾患以外の症例で、主なものは、変形性膝関節症、関節炎等の下肢運動障害が 40.7%（110/270 例）と最も多く、高齢者が 23.7%（64/270 例）、閉塞性動脈硬化症等の動脈疾患が 18.1%（49/270 例）、運動負荷の終点に達し得ない患者が 13.3%（36/270 例）であった。心疾患によるものは 8.5%（23/270 例）であり、期外収縮、心不全、ペースメーカー装着が主な理由だった。なお、これらの症例はいずれも除外基準に抵触していなかった。

機構は、申請者の定義する「十分に運動負荷をかけられない患者」は妥当なものと判断し、この回答を了承した。

機構は、「十分に運動負荷をかけられない患者」への使用における本剤の有効性及び安全性はある程度確認されていると考えるが、本剤投与は、運動負荷とは異なり途中で中止できないこと、認められた有害事象の内容も重大なもの（房室ブロック、低血圧等）であることから、本剤は「十分に運動負荷をかけられない患者」にのみ使用されるよう適切な情報提供等が行われる必要があると考える。なお、臨床試験で有効性が確認されたと言える心筋シンチグラフィは ^{201}Tl を用いた場合のみであることから、効能・効果等で核種を規定する必要性については、専門協議における議論を踏まえて判断したいと考える。

*：運動負荷の終点：狭心症様胸部症状、ST 低下、ダブルプロダクト（収縮期血圧×心拍数）25000 以上、予測最大心拍数の 80～85%、下肢疲労

5) 用法・用量について

本剤は米国等で「十分に運動負荷をかけられない患者に ^{201}Tl 心筋シンチグラフィを施行する際の負荷誘導剤」等の適応症で承認されているが、いずれも用法・用量は「140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の 6 分間持続静脈内投与」である。本申請では、第Ⅱ相試験 step 1 において、80→100→120→140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ という漸増デザインのもとで、フローパラメータを基に 120 及び 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ という用量が選択されている。step 2 においてはこの 2 用量間での比較が行われたが、冠動脈造影を基準とした感度は、120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 94.7%（18/19）、140 で 84.2%（16/19）であり大きな差がなく、120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で血圧低下に対する影響が小さかったことから最終的に 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ が推奨用量として選択されている。一方、同様の作用機序に基づくジピリダモール、ATP の国内での適応外使用における事実上の指針となっている成書、ガイドライン等の記載においては、海外での用量と比較して差異を認めない。この点に関して機構は科学的な説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

本剤の海外での承認用量が 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ であるのに対し、本申請における申請用量が 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ であることについて、以下のように考えている。米国では参ト-3*試験（参考資料ト-3）において国内の第Ⅱ相 Step1 試験と同様に、本剤の冠血流に与える影響を漸増法により検討し、用量設定を行っている。第Ⅱ相 Step1 試験との相違点は、国内第Ⅱ相 Step1 試験では 80、100、120、

*新薬承認情報提供時に置換えた

140 μ g/kg/min の 4 用量が検討されたのに対し、米国参ト-3*試験では 35、70、100、140 μ g/kg/min の 4 用量が検討されたという点である。両試験で本剤の冠血流増加作用が示され、その用量反応性は、米国、国内いずれの試験でも 100 μ g/kg/min 以上では用量によらず一定という結果であった。ただし、米国では、120 μ g/kg/min 用量が検討されておらず、100 μ g/kg/min と 140 μ g/kg/min の比較において増加した冠血流の安定性の高い 140 μ g/kg/min が選択された。国内においては、100 μ g/kg/min 以上の 3 用量の比較で、米国と同様 100 μ g/kg/min は選択せず、120 及び 140 μ g/kg/min のいずれも有効性の観点からは臨床使用可能と判断した。用量反応性に関して、米国及び国内の試験の結果は一致するものであり、民族差があるものとは考えていない。

機構は、海外で用いられている用量が 140 μ g/kg/min なのに対し、本邦のみ 120 μ g/kg/min を選択したことについて、用量設定が検討された用量幅は異なるものの同様な用量設定試験に基づいていること、当該試験において得られた本剤の用量反応性に関する結果が、100 μ g/kg/min 以上の用量では効果が用量によらず一定であるという観点からは同様であったことを理由とすることは、科学的な根拠に乏しいと考える。また、海外では 120 μ g/kg/min における検討がなされていないことから、申請用量での有効性及び安全性の比較も困難である。しかしながら、第 II 相 step1 試験において冠血流速度が増加した症例のうち、冠血流速度が安定と判定された症例の率が、120 μ g/kg/min では 61.5% (8/13 例)、140 μ g/kg/min では 75.0% (9/12 例) であり、140 μ g/kg/min の方がやや高かったという結果はあるものの、第 II 相 step2 試験においては、120 μ g/kg/min と 140 μ g/kg/min とでは有効性に大きな差が認められず、安全性においても 120 μ g/kg/min で血圧低下の程度が小さかったことから、本成績から 120 μ g/kg/min を選択したことは容認可能と考えるが、本申請用量の妥当性については専門委員の意見を踏まえ判断したいと考える。

6) 安全性について

本剤の薬理作用等を踏まえると、安全性の観点から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ものとする。

本剤の薬理作用及び臨床成績から本剤で最も問題となる副作用は血圧低下及び房室ブロックであると考えられ、これは特に高齢者において注意が必要と考える。

血圧低下

提出された第 II/III 相臨床試験において、起立性低血圧等の症状を起こす可能性が考えられる 20mmHg 以上の低下を認めた症例の率は、120 μ g/kg/min で 36.3% (120/331 例) であったのに対し、140 μ g/kg/min では 53.8% (14/26 例) と、120 μ g/kg/min の方が血圧への影響は小さかった。また、第 II/III 相臨床試験全体において副作用として認められた血圧低下は 11.5% (50/436 例) であり、そのうち 1 例が重篤と判定された (投与中止により回復)。

機構は、添付文書案に「警告」として血圧低下の危険性及び血圧の監視の必要性に関して記載されていることを妥当と考える。しかし、上記のように 120 μ g/kg/min 投与において 20mmHg 以上の血圧低下が約 4 割の症例に認めており、英国の添付文書においても「高度の低血圧」は禁忌とされていることから、「高度な低血圧のある患者」に関する注意喚起も必要と考えており、専門協議における議論を踏まえ判断したい。

房室ブロック

第 II/III 相臨床試験全体において副作用として認められた房室ブロックは 6.6% (29/436 例) であり、その内訳は、II 度房室ブロック 3.7% (16 例)、I 度房室ブロック 2.3% (10 例)、洞房ブロック 0.5% (2 例)、PR 間隔延長 0.5% (2 例)、完全房室ブロック 0.2% (1 例)、完全右脚ブロック 0.2% (1 例) であった。いずれも症状は回復している。なお、申請用量の 120 μ g/kg/min の副作用として認められた房室ブロックは 7.4% (25/339 例) であり、その内訳は、II 度房室ブロック 3.5% (12 例)、I 度房

*新薬承認情報提供時に置換えた

室ブロック 3.2% (11 例)、洞房ブロック 0.6% (2 例)、PR 間隔延長 0.6% (2 例)、完全房室ブロック 0.3% (1 例)、完全右脚ブロック 0.3% (1 例) であった。添付文書案において、Ⅱ及びⅢ度房室ブロックのある患者は「禁忌」とされ、Ⅰ度房室ブロックのある患者は「慎重投与」とされ、注意喚起されているものの、房室ブロックに関して症状は回復しているとはいえ 7%程度の出現頻度を認めていることから、機構は、海外と同様に「警告」としての記載も必要と考えているが、専門協議における議論を踏まえ判断したい。

75 歳以上の高齢者について

評価資料として提出された第Ⅱ相以降の試験での対象において、75 歳以上の高齢者は 21.4% (58/271 例) しか含まれていない。当該試験の 75 歳以上の対象症例中には治療を要するような臨床的に問題となる房室ブロック、血圧低下は発現していないが、市販後に運動負荷が出来ない症例に本剤が使用されることを考えると、75 歳以上を含む高齢者への使用も多いことが予想され、高齢者の安全性については、臨床試験での検討のみでは十分ではないと機構は考えている。したがって、仮に本剤が上市された場合は市販後において、高齢者、特に 75 歳以上の高齢者を対象とした本剤の安全性を確認するための適切な市販後調査が必要であると機構は考える。

警告の設定について

機構は、本剤投与における房室ブロック出現のリスク因子を考察した上で、本剤の投与対象患者の制限や本剤投与時の注意喚起の徹底等について申請者の見解を尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本剤投与中から心筋シンチグラフィ施行まで心電図及び血圧の継続した監視を行い、仮に異常が出現した場合に対処できるような準備を行うことを添付文書の警告欄及び重要な基本的注意事項に記載し、房室ブロック等の発現を直ちに発見、処置できるように注意喚起を図り、添付文書による警告等の注意喚起は市販開始直後から周知徹底し、市販後調査により副作用症例の収集・解析を行って、速やかに医療機関にフィードバックを行うことで適正使用の推進に努める。

機構は回答を了承した。

また、本邦の治験で死亡例はないが、米国で販売されている同一製品で本剤との因果関係を否定できない死亡例が報告されていること、米国市販後調査において、喘息患者への投与で呼吸停止に至る重篤な呼吸困難を発現したとの報告がなされていることから、米国の同一製品の警告を参考に、本剤投与により致死的心停止、心室頻拍、心室細動、非致死性心筋梗塞を発症する危険性から負荷試験中には心電図監視を行い、蘇生処置の準備をしておくこと、並びに気管支喘息のある患者及びその既往のある患者等への投与を避ける旨の警告が設定されている。機構は、前述のとおり、房室ブロック等に関しては「警告」とすることも必要と考えており、設定の妥当性については専門協議の議論を踏まえて判断したいと考える。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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、一部に治験実施計画書逸脱例が見られたが、その他特に重大な違反は認められなかった。また、試験の質に問題のあった資料は参考資料とされたことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品機構ならびに審査センターにより提出された承認申請資料に対する GCP 実地調査を行った

結果、治験審査委員会の議事録が作成されていなかった、症例報告書の誤記等が認められたものの、重大な問題はないものと判断し、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

機構は、提出された承認申請資料について以上のような検討を行った結果、以下のように判断する。

本剤の有効性については、運動負荷との一致性が認められたとされる第Ⅲ相臨床試験(2)は比較的限られた対象及び例数で実施されていることから、実際に投与される対象となる患者への一般化には注意が必要である。しかしながら、本剤の有効性については、同試験において、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、上市後の有効性はある程度担保されるものと判断しているが、本申請用量(120 μ g/kg/min)の妥当性等についての専門協議における議論を踏まえ検討したい。安全性についても、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が、本剤を安全に使用するための情報提供等については専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

審査報告（２）

平成 17 年 2 月 8 日作成

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

1. 審査内容

機構は審査報告（１）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 効能・効果の妥当性について

申請された効能・効果は「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」であり、「十分に運動負荷をかけられない患者」に関する申請者の説明を踏まえて、効能・効果として妥当であるとする機構の判断は専門委員から支持された。

また、本剤の有効性を示す臨床試験成績は、放射性核種として ^{201}Tl を使用した場合の成績のみしかないが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ も広く心臓領域の診断に使用されており、効能・効果において放射性核種を規定する必要はないとの意見が出された。ただし、有効性が評価できた臨床試験成績は ^{201}Tl を使用した場合のみである点を、添付文書上で適切に情報提供することが必要であるとの意見が出された。機構は添付文書上で適切に情報提供するように申請者に求めた。

申請者は、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項及び「臨床成績」の項に本剤の臨床試験成績は放射性核種として ^{201}Tl を使用した場合の成績である旨を追記すると回答した。

機構は、これを了承した。

また、機構は市販後調査において放射性核種ごとの心筋シンチグラフィの実施状況等も把握できるような市販後調査計画を立案し、その骨子を提出するように申請者に求めた。

申請者は、使用成績調査の計画案の骨子を提出し、調査項目として使用された放射性核種の種類、投与開始日時及び投与量を設定することにより、各放射性核種使用下での本剤の安全性、有効性が確認できるものと考えていること、また、各放射性核種使用下での本剤の安全性、有効性に問題が認められた場合には、使用上の注意による注意喚起、あるいは新たな特別調査等を実施することを検討すると回答した。

機構は、使用された放射性核種毎のデータが収集されること、調査項目として患者背景、診断経過、臨床経過、有害事象、併用薬に関する情報等が設定されており、患者背景別の本剤の安全性や有効性等が確認できるものと考えられ、市販後調査の計画案の骨子としては妥当であると判断した。

(2) 用法・用量の妥当性について

本剤の用法・用量を「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」と設定することについて、第 II 相 step2 試験で、 $120 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の両用量間では有効性に差が認められていないこと、安全性においては、起立性低血圧等の症状を起こ

す可能性が考えられる 20mmHg 以上の低下を認めた症例率は、120 μ g/kg/min で 26.1% (6/23 例) であったのに対し、140 μ g/kg/min では 52.4% (11/21 例) と、120 μ g/kg/min の方が血圧への影響は小さかったことから、海外で承認されている本剤の心筋シンチグラフィにおける負荷誘導剤としての用法・用量は「アデノシンとして 140 μ g/kg/min を 6 分間持続静脈内投与する」であるが、本邦での用量として 120 μ g/kg/min を選択したことは容認可能とする機構の判断は専門委員より支持された。

(3) 禁忌・警告の追加設定について

1) 禁忌の追加について

本剤 120 μ g/kg/min 投与において 20mmHg 以上の血圧低下が 36.3% (120/331 例) 認められており、英国の添付文書においても「高度の低血圧」は禁忌とされていることから、「高度な低血圧のある患者」についても禁忌とすべきであるとする機構の判断は専門委員により支持された。機構は、申請者に「高度な低血圧のある患者」を禁忌とするように求めた。

申請者は、「高度な低血圧のある患者」を禁忌とし、臨床試験での本剤による降圧の数値を重要な基本的注意の項に記載すると回答し、機構はこれを了承した。

2) 警告の追加について

「房室ブロック」に関して、Ⅱ度及びⅢ度房室ブロックの患者は禁忌とされ、Ⅰ度房室ブロックの患者は慎重投与とされているが、臨床試験において、症状は回復しているとはいえ 7% 程度の房室ブロックの発現が認められていることから、海外と同様に「房室ブロック」が発現する可能性についても警告とする必要があるとの機構の判断は、専門委員により支持された。

また、「慢性閉塞性肺疾患の患者（肺気腫、気管支炎等）」を慎重投与としているが、米国の添付文書では警告として記載されており、これを警告として一層の注意喚起を行う必要があるとの機構の判断は、専門委員により支持された。また、「気管支炎」については「慢性気管支炎」にすべきであるとの意見が出された。

機構は、申請者に「房室ブロック」及び「慢性閉塞性肺疾患の患者（肺気腫、慢性気管支炎等）」について、警告として注意喚起するように求めた。

申請者は、警告として設定すると回答し、機構はこれを了承した。

(4) 高齢者を対象とした市販後調査等の必要性について

第Ⅱ相以降の臨床試験の対象において、75 歳以上の高齢者は 21.4% (58/271 例) しか含まれていないが、市販後には運動負荷が出来ない 75 歳以上を含む高齢者への使用も多いことが予想される。臨床試験では治療を要するような臨床的に問題となる房室ブロックや血圧低下は発現していないが、高齢者の安全性については、臨床試験の検討のみでは十分ではないと考えられたことから、市販後において高齢者、特に 75 歳以上の高齢者を対象とした本剤の安全性を確認するための適切な市販後調査が必要であるとする機構の判断は、専門委員により支持され、機構は市販後調査基本計画書案の骨子を提出するように申請者に求めた。

申請者は、市販後調査実施前までに対象患者数の推定を行うための調査を市販前に実施する等、市販後調査計画を確定するには準備が必要な状況ではあるものの、市販後に義務付けられている市販直後調査で 75 歳以上の高齢者で発現した全有害事象について精査し、非高齢者等と比較して検討する予定であると回答した。また、海外大規模臨床試験において、房室ブロック、血圧低下等の発現率が加齢に伴い漸増することが報告されており、市販後には 75 歳以上の高齢者への使用が多くなると予測されることから、使用成績調査において副作用発現頻度を非高齢者群、65 歳以上 75 歳未満の高齢者群及び 75 歳以上の高齢者群の 3 群間で、患者背景（性別、基礎疾患、既往歴）や使用放射性核種の種類を因子に含めて解析することを考えてい

る。また、調査結果を早期に得ることにより、75歳以上の高齢者及び加齢に伴う影響について新たな問題点や疑問点を生じた場合、必要に応じて速やかに使用上の注意の改訂等により75歳以上の高齢者への投与に対する注意喚起、あるいは特別調査等を実施すると回答した。

機構は、市販後調査の細部については、今後検討すべきところがあるが、基本的にこの回答を了承した。

(5) 本剤に関する情報提供、注意喚起等について

専門委員から添付文書上の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「適応上の注意」について、より適切な注意喚起となるよう、必要事項はまとめて記載する等記載を整備すべきとの意見が出された。機構は申請者に記載の整備を求めた。

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意として、本剤を原液のまま使用し、インフュージョンポンプ等により持続静脈内投与すること、並びに本剤が体内に急速に注入されることを防ぐために、本剤と放射性診断薬は別々の投与経路を確保することが望ましいことを追加記載する等の記載整備について回答したことから、機構はこれを了承した。

(6) その他

専門委員から、日本人の体重を踏まえ、90mg製剤の必要性に疑問が呈されたことから、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、60mg製剤は体重83.3kg以下の患者の投与に対応できるが、臨床試験の対象患者では90mg製剤を必要とする患者が2%程度存在したこと、また、日常診療の場で、肥満が原因で運動負荷が困難な患者や、体格がよくても外傷等で運動負荷が困難な患者がいることも想定され、意見聴取した医師から90mg製剤が必要であるとの意見もあったことから、90mg製剤の必要性がないと明確には判断できず、今後上市に向けて、実際の診療現場の意見を聴取し、十分に検討を重ねた上で判断すると回答した。

機構は、少数ではあるが、60mg製剤では対応できない患者が存在し、臨床現場の医師の意見もあることから、現時点で90mg製剤の必要性がないとは断定はできないと考え、この回答を了承した。

(7) 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない(下線部は訂正箇所、頁及び行は修正前)。

4頁、29行目	昭和 年 → <u>平成 年</u>
5頁、10行目	未同定物質3種が生成し、 → 未同定物質3種が生成し、 <u>条件下で既知物質1種が生成し、</u>
6頁、42行目	15mg/kg/day以上の投与群に呼吸緩徐等 → <u>4mg/kg/day以上の投与群に活動減少等</u>
6頁、43行目	4mg/kg/day → <u>4mg/kg/day未滿</u>
6頁、45行目	なお、依存性については → なお、 <u>がん原性及び依存性については</u>
7頁、5行目	サルモネラ菌 → <u>ネズミチフス菌及び大腸菌</u>
7頁、18行目	ラット4週間反復毒性試験 → <u>ラット4週間反復投与毒性試験</u>
9頁、7行目	436例中31例(7.1%) → 436例中 <u>28例(6.4%)</u>
11頁、18行目	尿酸排泄量低下 → <u>尿酸排泄量増加</u>
11頁、32行目	不整脈が若干高くなる → <u>不整脈の発現率が若干高くなる</u>
12頁、26行目	肝臓及び腎臓でも → <u>気管及び副腎でも</u>

- 12 頁、33 行目 血漿：7.24±0.36 アデノシン nmol 当量/mL
→ 血漿：7.24±0.36nmol アデノシン当量/mL
- 16 頁、25 行目 140 μg/kg/min で 3 例（Wenckebach 型 2 例、高度房室ブロック 1 例）
→ 140 μg/kg/min で 2 例（Wenckebach 型 1 例、高度房室ブロック 1 例）
- 17 頁、28 行目 変化を認めなかったが → 短縮
- 17 頁、29 行目 増加が認められた。
→ 増加が認められたが、それぞれ初期像撮像後、投与終了 2 分後にはほぼ投与前値に復した。
- 20 頁、4 行目 すべて軽度であり回復した
→ すべて軽度であり、回復もしくは临床上問題となるものではないと判断された症例であった
- 21 頁、45 行目 添付資料参ト-1 → 参考資料ト-1
- 22 頁、23 行目 冠攣縮性狭心症、異型狭心症、不安定狭心症、梗塞後狭心症
→ 冠攣縮性狭心症、異型狭心症、梗塞後狭心症
- 22 頁、24 行目 陳旧性心筋梗塞、冠動脈硬化症、心筋症、心不全、大動脈弁狭窄症等
→ 陳旧性心筋梗塞、冠動脈硬化症、心筋症、心不全等
- 22 頁、28 行目 初期像撮像後には → 投与 9 分後には
- 23 頁、1 行目 すべて軽度であり回復した
→ すべて軽度であり、回復もしくは临床上問題となるものではないと判断された症例であった。
- 26 頁、13 行目 第Ⅲ相臨床試験(1)
→ 第Ⅲ相臨床試験(1)及び ^{99m}Tc 心筋シンチグラフィによる安全性を検討した試験
- 26 頁、22 行目 途中で中止できないこと → 投与中止による対応が難しいこと
- 26 頁、23 行目 重大なもの（房室ブロック、低血圧等）であることから
→ 重大なもの（房室ブロック、低血圧等）も含まれることから
- 27 頁、32 行目 血圧低下は 11.5%（50/436 例）であり、そのうち 1 例が重篤と判定された（投与中止により回復）
→ 血圧低下は 11.9%（52/436 例） であり、そのうち 2 例 が重篤と判定された（投与中止により回復）

2. 総合評価

以上のような審査の結果、機構は、平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号に則り、販売名を「アデノスキャン注 60mg、アデノスキャン注 90mg」と変更した上で、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年とすることが適当であると判断する。なお、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、また、原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しないと判断する。