

審議結果報告書

平成 19 年 9 月 18 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 シグマート注 2mg、同注 12mg、同注 48mg

〔一 般 名〕 ニコランジル

〔申 請 者〕 中外製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 15 年 6 月 6 日

〔審 議 結 果〕

平成 19 年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 19 年 8 月 21 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〕	シグマート注 2mg、同 12mg、同 48mg
〔一 般 名〕	ニコランジル
〔申 請 者〕	中外製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 15 年 6 月 6 日
〔剤型・含量〕	1 バイアル中にニコランジルとして、それぞれ 2mg、12mg 又は 48mg を含む凍結乾燥注射剤
〔申請区分〕	1-(4), (6) 新効能・新用量に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
〔特記事項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 19 年 8 月 21 日

[販 売 名] シグマート注 2mg、同 12mg、同 48mg
[一 般 名] ニコランジル
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 6 月 6 日
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

提出された資料から、急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）に関するニコランジル注射剤（以下、本剤）の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験において、主要評価項目とした「肺動脈楔入圧の投与直前値に対する最終観察時の変化率」に関し、本剤群のプラセボ群に対する優越性が確認された。

安全性については、臨床試験において発現した有害事象とその頻度及び重症度に関し、本剤の承認に際して重大な問題は認められず、本剤で起こりうる有害事象の発現に注意し、必要に応じて適切に減量・中止等を行うことにより対応可能であると考えられた。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本申請品目について、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

不安定狭心症

急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）（下線部今回追加）

【用法・用量】

不安定狭心症

本剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で溶解して、0.01～0.03%溶液とする。通常、成人には、ニコランジルとして 1 時間あたり 2mg の点滴静注から投与を開始する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 時間あたり 6mg までとする。

急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）

本剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で溶解して、0.04～0.25%溶液とする。通常、成人には、ニコランジルとして 0.2mg/kg を 5 分間程度かけて静脈内投与し、引き続き 1 時間あたり 0.2mg/kg で持続静脈内投与を開始する。投与量は血圧の推移や患者の病態に応じて、1 時間あたり 0.05～0.2mg/kg の範囲で調整する。（下線部今回追加）

I. 申請品目

[販売名]	シグマート注 2mg、同 12mg、同 48mg
[一般名]	ニコランジル
[申請年月日]	平成 15 年 6 月 6 日
[申請者]	中外製薬株式会社
[申請時効能・効果]	不安定狭心症 <u>急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）（下線部今回追加）</u>
[申請時用法・用量]	不安定狭心症 本剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で溶解して、0.01～0.03%溶液とする。通常、成人には、ニコランジルとして 1 時間あたり 2mg の点滴静注から投与を開始する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 時間あたり 6mg までとする。 <u>急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）</u> 本剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で溶解して、0.04～0.25%溶液とする。通常、成人には、ニコランジルとして体重 1kg あたり 0.2mg を 5 分間程度かけて静脈内投与し、引き続き 1 時間に体重 1kg あたり 0.2mg を点滴静注する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 時間に体重 1kg あたり 0.25mg までとする。（下線部今回追加）

II. 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、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・研究振興調査機構等が統合され、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

ニコランジル（以下、本薬）は、中外製薬株式会社において開発された、サイクリックグアノシン 3',5'-リン酸（cyclic guanosine 3',5'-monophosphate、以下、cGMP）産生亢進作用とアデノシン三リン酸（adenosine triphosphate、以下、ATP）感受性カリウム（以下、K）チャネル開口作用を有する血管拡張薬であり、1983 年 9 月に本薬の錠剤（シグマート錠）が「狭心症」の効能で承認され、1993 年 7 月に本薬の注射剤（シグマート注、以下、本剤）が「不安定狭心症」の効能で承認された。本剤については、19■■年■■月に、「くも膜下出血後の脳血管攣縮に伴う脳虚血症状の改善」の効能を追加する申請がなされたが、19■■年■■月に申請が取り下げられた。

本剤は、その作用機序に鑑み、急性心不全治療に用いられる既存の血管拡張薬にない特長を

有する薬剤になり得るとの考えから、開発が進められ、2003年6月に当該効能に関する承認申請がなされた。なお、本剤は、海外では韓国でのみ不安定狭心症の効能で2000年に承認されているが、本申請効能については、2007年7月現在、承認されている国はない。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ハ．安定性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ニ．毒性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ホ．薬理作用に関する資料

1．提出された資料の概略

(1) 効力を裏付ける試験

1) 心不全モデルにおける循環動態改善作用

① 冠動脈塞栓モデル（添付資料ホー1）

麻酔開胸イヌの左冠動脈内に直径50 μ mの非放射性マイクロスフェアを繰り返し投与して作製した冠動脈塞栓心不全モデル（正常時に比べ心拍出量が約50%低下、左室拡張末期圧が約26mmHgに上昇）に、本薬10、20及び40 μ g/kg/minを持続静脈内投与した。本薬は、10 μ g/kg/minから右房圧及び左室拡張末期圧を低下させ、20 μ g/kg/min以上で総末梢血管抵抗を低下、心拍出量及び一回拍出量を増加させ、左室収縮能を改善した。40 μ g/kg/minでは、血圧（収縮期、平均、拡張期）の有意な低下がみられた。いずれの用量においても左室拡張能に有意な変化はみられなかった。一方、ニトログリセリン2.5、5及び10 μ g/kg/minの持続静脈内投与は、2.5 μ g/kg/minから有意に収縮期血圧、右房圧及び左室拡張末期圧を低下させ、5 μ g/kg/min以上では拡張期血圧を低下させ、左室収縮能を改善した。平均血圧は10 μ g/kg/minで低下した。いずれの用量においても、心拍出量、総末梢血管抵抗、左室拡張能及び一回拍出量に有意な変化はみられなかった。また、クロマカリム（ATP感受性Kチャンネル開口薬）0.25、0.5及び1 μ g/kg/minの持続静脈内投与では、0.25 μ g/kg/minから有意な血圧（平均、拡張期）及び総末梢血管抵抗の低下、並びに心拍出量の増加がみられ、0.5 μ g/kg/minから収縮期血圧及び左室拡張末期圧の低下がみられた。1 μ g/kg/minにおいては左室収縮能及び左室拡張能の改善がみられたが、右房圧に有意な変化は認められなかった（n=5）。

② 心筋傷害モデル（添付資料ホー2）

麻酔開胸イヌの左冠動脈内にサポニンを投与して心筋を傷害した後、生理食塩液の静脈内投与による容量負荷及びメトキシサミン（ α_1 受容体作動薬）の持続静脈内投与により作製した急性心不全モデルにおいて、本薬4、10、40及び100 μ g/kg/minの持続静脈内投与に

より、血圧、総末梢血管抵抗及び左室拡張末期圧の低下、左室収縮能及び左室拡張能の改善並びに大動脈血流量増加が認められた。また、本薬の血圧及び総末梢血管抵抗の低下作用並びに大動脈血流量増加作用は、グリベンクラミド（ATP 感受性 K チャネル阻害薬、3mg/kg 静脈内投与）前投与により抑制された（n=6~7）。

2) 作用機序

① ATP 感受性 K チャネル開口に基づく血管拡張作用（添付資料ホー3、4、参考資料ホー3、4）

i) 摘出ラット胸部大動脈弛緩作用

カリウムイオン (K^+ , 30mmol/L) で収縮させた摘出ラット胸部大動脈標本において、本薬 0.1~300 μ mol/L による濃度依存的な弛緩作用（50%有効濃度（以下、 EC_{50} ）：約 10 μ mol/L、 EC_{50} の負の対数値（以下、 pD_2 ）：5.00 $\pm$ 0.05）がみられ、この作用は、グリベンクラミド（1 μ mol/L）処置により抑制された（n=8）。なお、前期第Ⅱ相試験における投与（200 μ g/kg 単回投与後、200 μ g/kg/hr 持続投与）開始 6 時間後の血漿中本薬濃度（平均約 1.7 μ mol/L）に近い、2 μ mol/L の添加により、明らかな弛緩作用が認められた。

ii) 細胞膜 K 電流への影響

単離ラット腸間膜動脈平滑筋細胞において、本薬 0.1~1,000 μ mol/L により持続的内向き電流（whole cell patch clamp 法）の濃度依存的な増加がみられ、この電流はグリベンクラミド（1 μ mol/L）で抑制された。また、本薬 3 μ mol/L が、平滑筋タイプ ATP 感受性 K チャネルを強制発現させた HEK239T 細胞における K 電流を明らかに増加させることから、本薬の血管弛緩作用には ATP 感受性 K チャネル開口作用が寄与していると推測された。

② グアニル酸シクラーゼ活性亢進作用に基づく血管拡張作用（添付資料ホー3、5）

K^+ (30mmol/L) で収縮させた摘出ラット胸部大動脈標本において、本薬 0.1~300 μ mol/L の血管弛緩作用は、メチレンブルー（グアニル酸シクラーゼ阻害薬、3 μ mol/L）存在下で抑制された（n=8）。また、内皮細胞を除去した摘出ラット胸部大動脈標本に本薬 1~1,000 μ mol/L を 10 分間適用すると、血管組織中 cGMP 濃度は 10 μ mol/L 以上で有意に上昇したが、血管組織中サイクリックアデノシン 3',5'-リン酸 (cAMP) 濃度は 1,000 μ mol/L でも変化しなかった（n=6）。これらの結果から、本薬の血管弛緩作用にはグアニル酸シクラーゼの活性化に伴う血管平滑筋組織内 cGMP 濃度の上昇が関与すると考えられた。

③ 心臓に対する作用

i) 変力、変時作用（添付資料ホー6、参考資料ホー4、5）

摘出モルモット右心室乳頭筋標本において、本薬により濃度依存的な発生張力の減弱（陰性変力作用）が認められた（ EC_{50} ：約 500 μ mol/L、 pD_2 ：3.32 $\pm$ 0.02、n=6）。摘出モルモット右心房筋標本において、本薬 3,000 μ mol/L 以上の高濃度により自発収縮頻度の低下（陰性変時作用）が認められた（n=6）。本薬の心臓に対する直接作用（変力作用、変時作用及び変伝導作用（参考資料ホー5））は血管弛緩作用に比較して明らかに弱く、

電気生理学的手法を用いた検討（参考資料ホー4）からも同様の傾向が示されている。第Ⅲ相試験（長時間投与試験）における本薬の最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）が約 $13\mu\text{mol/L}$ （約 $2,633\text{ng/mL}$ ）であること（添付資料トー7）から、申請用法・用量の範囲内で本薬が心臓に対して直接作用を示す可能性は極めて低いと考えられた。

ii) 心筋エネルギー代謝に対する作用（添付資料ホー7、参考資料ホー6）

麻酔ラットにおいて、本薬 $50\mu\text{g/kg/min}$ の持続静脈内投与は、心筋の ATP 及びクレアチンリン酸含量に影響を及ぼさなかった（ $n=11\sim12$ ）。また、麻酔下正常ブタにおいて、本薬 $100\mu\text{g/kg}$ を 3 分かけて単回静脈内投与後、 $25\mu\text{g/kg/min}$ で持続静脈内投与した時、正常心筋のクレアチンリン酸/ATP 比を変化させないことから、本薬が心筋エネルギー代謝に影響を与える可能性は低いと考えられた。

④ 腎機能及び自律神経系に対する作用（添付資料ホー8、参考資料ホー7）

本薬は、無麻酔ラットの腎機能に対して、また、麻酔イヌの自律神経系に対して影響を及ぼさなかった。

以上より、本薬の急性心不全に対する作用機序は、主に血管平滑筋ATP感受性Kチャネル開口作用と硝酸薬様の作用が関与する血管拡張作用に基づく心臓の負荷軽減と考えられ、既存の急性心不全治療薬の作用機序（心筋に対する陽性変力・変時作用、心筋エネルギー代謝に対する作用、自律神経系に対する作用、腎機能に対する作用）とは異なると考えられる。

3) 薬剤耐性誘導能（添付資料ホー9～11、参考資料ホー8）

K^+ （ 30mmol/L ）で収縮させた摘出ラット胸部大動脈標本において、本薬 $0.1\sim300\mu\text{mol/L}$ による弛緩作用は、本薬 $100\mu\text{mol/L}$ の前処置では抑制されず、ニトログリセリン $100\mu\text{mol/L}$ の前処置によりわずかに抑制された。ニトログリセリン $0.001\sim240\mu\text{mol/L}$ による弛緩作用は、ニトログリセリン $100\mu\text{mol/L}$ の前処置により抑制されたが、本薬 $100\mu\text{mol/L}$ の前処置では抑制されなかった（ $n=7$ ）。

ノルエピネフリン $10\mu\text{mol/L}$ で収縮させた摘出ウサギ大腿静脈標本において、本薬 $0.1\sim300\mu\text{mol/L}$ による弛緩作用は、本薬 $100\mu\text{mol/L}$ の前処置では抑制されず、ニトログリセリン $100\mu\text{mol/L}$ の前処置によりわずかに抑制された。ニトログリセリン $0.001\sim240\mu\text{mol/L}$ による弛緩作用は、ニトログリセリン $100\mu\text{mol/L}$ の前処置により抑制されたが、本薬 $100\mu\text{mol/L}$ の前処置では抑制されなかった（ $n=8$ ）。

イソプロテレノール 150mg/kg の単回皮下投与の2週間後に左室拡張末期圧の上昇が確認されたラットにおいて、本薬 $50\mu\text{g/kg/min}$ あるいはニトログリセリン $10\mu\text{g/kg/min}$ を6時間静脈内持続注入した。左室拡張末期圧低下作用について、ニトログリセリンの作用は薬物持続投与中にもかかわらず経時的に減衰し、投与開始3時間後には生理食塩液投与群と同程度となり、薬剤耐性の発現が確認された。一方、本薬の作用は、6時間の持続投与中ほとんど減衰しなかった（ $n=6$ ）。

なお、麻酔イヌの冠血管拡張作用において、本薬とニトログリセリンとの交叉耐性は認められなかった。

以上より、申請者は、急性心不全患者に本薬を持続投与した場合の肺動脈楔入圧の低下作用についても薬剤耐性は生じにくいと推定した。

4) 正常動物の循環動態に対する作用（添付資料ホー12～14）

麻酔下、閉胸イヌに本薬10、20及び40 μ g/kg/minを持続静脈内投与した。投与開始後20分の時点で平均血圧の下降及び心拍数の上昇、並びに腎動脈、腸間膜動脈及び大腿動脈血管抵抗の低下が認められた。一方、当該投与量の本薬は、これらの血管における血流量に有意な影響を及ぼさなかった（n=5）。

無麻酔イヌに本薬200 μ g/kgを5分かけて単回静脈内投与後、200 μ g/kg/hrで72時間持続静脈内投与した。本薬投与直後から36時間までに軽度の血圧下降及び心拍数の増加が認められたが、呼吸数、体温、心電図に異常所見は認められなかった（n=4）。なお、血漿中本薬濃度は、投与開始後6時間以降定常状態で推移した。

2. 機構における審査の概要

機構は、心不全モデルにおける循環動態改善作用の検討において、各種血圧に対する本薬、ニトログリセリン及びクロマカリムの作用に相違がみられたことを踏まえ、ヒトにおいて急性心不全を治療する目的で本薬を投与する場合のメリットについて、硝酸薬又は ATP 感受性 K チャネル開口薬と比較して、薬理学的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。イヌ冠動脈塞栓モデルにおいて本剤は後負荷及び前負荷を軽減し、動脈・静脈拡張作用と、循環動態の改善を介した二次的な作用によると考えられる心拍出量の増大及び左室の収縮能の改善も認められた。ATP 感受性 K チャネル開口薬であるクロマカリムは後負荷及び前負荷を軽減し心拍出量を増加させたが、前負荷に対する作用は比較的弱かった。ATP 感受性 K チャネル開口薬は主として動脈を拡張させるが静脈には作用せず (Cardiovasc Drugs Ther 3: 507-515, 1989)、心筋に対する作用も非常に弱い (Br J Pharmacol 97: 753-762, 1989) ことから、クロマカリムの作用は後負荷軽減及びそれに伴う心筋収縮力の改善を介した二次的な作用によると考えられる。硝酸薬であるニトログリセリンは前負荷を軽減したが、後負荷軽減作用及び心拍出量増加作用はみられなかった。ニトログリセリンの動脈への作用は比較的弱く (Br J Pharmacol 60: 155-160, 1977)、主として静脈を拡張させることから、静脈還流量が減少し (Jpn J Pharmacol 30: 449-461, 1980)、心拍出量が増加しなかったと推察される。以上より、本剤は、硝酸薬様作用により静脈を拡張し、ATP 感受性 K チャネル開口作用が関与して心機能改善及び心拍出量増加させることにより、前・後負荷の両方を軽減して心機能の改善し、心拍出量を増加させると考えられる。したがって、本剤は現在急性心不全治療薬として用いられている硝酸薬の作用に加え、ATP 感受性 K チャネル開口作用を併せ持つ新しい薬剤として有用性が期待される。

機構は、以下のように判断した。血圧に関与する各血管平滑筋における ATP 感受性 K チャネル及びグアニル酸シクラーゼの発現量並びに各血管平滑筋に対する本薬の移行性の異同は検討されておらず、各血管の本薬に対する反応性の詳細は検討されていないものの、本剤に

よる前負荷及び後負荷全体への作用は申請者の説明のように認められており、薬理学的に急性心不全に対する有効性は期待できる。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1) 非臨床薬物動態試験成績

本申請に際し、新たな非臨床薬物動態試験は実施されていない。

(2) 臨床薬物動態試験成績

本申請に際し、ヒトチトクローム P450（以下、CYP）発現系ミクロソームを用いた *in vitro* 試験成績、健康成人において単回投与時及び単回投与に引き続く持続投与時の薬物動態及び安全性を検討した第Ⅰ相試験成績、並びに患者において血漿中本薬濃度を測定した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験成績が提出された（臨床試験の試験デザインの詳細は、「ト. 1. 提出された資料の概略」の項参照）。

1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

① *in vitro* 酵素阻害実験（添付資料へ-23）

ヒト CYP 発現系ミクロソームを用い、CYP1A2、CYP2C9*1、CYP2C19、CYP2D6*1、CYP2E1 及び CYP3A4 の各分子種に対する本薬及び主代謝物（本薬の硝酸エステル部分が代謝された代謝物 SG-86）の阻害作用（可逆的代謝酵素阻害）及び還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸塩（NADPH）生成系補酵素を含むミクロソーム反応液とのプレインキュベーション（10 分間）が阻害作用に及ぼす影響（不可逆的酵素阻害）が検討された。可逆的代謝酵素阻害については、各 CYP 分子種に対する特異的阻害剤（陽性対照）の 50%阻害濃度（以下、 IC_{50} ）値は $0.01\sim 3.8\mu\text{mol/L}$ であったのに対し、本薬及び SG-86 の IC_{50} 値はすべて $100\mu\text{mol/L}$ （本薬 $21.1\mu\text{g/mL}$ 及び SG-86 $16.6\mu\text{g/mL}$ ）以上であった。また、不可逆的酵素阻害については、陽性対照での IC_{50} 値は $0.01\sim 3.9\mu\text{mol/L}$ であったのに対し、本薬及び SG-86 の各 CYP 分子種に対する IC_{50} 値はすべて $100\mu\text{mol/L}$ 以上であった。これら IC_{50} 値は、急性心不全患者において本薬を持続静脈内投与した時の本薬 C_{max} $12.6\mu\text{mol/L}$ ($2.663\mu\text{g/mL}$ 、添付資料ト-7) の 7.9 倍以上であり、通常到達し難い濃度と考えられた。したがって、本薬及び SG-86 が各 CYP 分子種の代謝阻害を介して、これら CYP 分子種により代謝される他の併用薬物の代謝に影響を及ぼす可能性は少ないものと推察された。

2) 健康成人における薬物動態（国内試験）

① 単回静脈内投与（添付資料ト-1）

健康成人男性 6 例に本剤 6、12、18 及び 24mg を 5 分間かけて単回静脈内投与した時、本薬の C_{max} はそれぞれ 199.6 ± 82.5 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 502.5 ± 291.7 、 761.0 ± 421.8 及び $888.2\pm 487.6\text{ng/mL}$ 、並びに血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、AUC）は 187.7 ± 53.8 、 422.0 ± 105.3 、 766.2 ± 118.8 及び $993.0\pm 182.5\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ であった。また、 β 相の消失半減期（以下、 $T_{1/2(\beta)}$ ）は $1.10\sim 2.52$ 時間であり、投与量の増加による $T_{1/2(\beta)}$ の変化はほとんど見

られなかった。全身クリアランス（以下、 CL_{total} ）はそれぞれ 34.5、30.5、24.0 及び 24.9 L/hr と、投与量の増加に伴い減少したことから、本薬の体内動態は非線形であることが示された。主代謝物である SG-86 の血漿中濃度は、投与 0.5～2 時間後に C_{max} に到達した。本剤 6、12、18 及び 24mg 投与時の SG-86 の C_{max} は、それぞれ 23.7 ± 9.4 、 53.7 ± 20.5 、 84.0 ± 27.1 及び 135.3 ± 42.0 ng/mL であった。その後、未変化体と比較して緩慢に血漿中より消失し、8 時間以降はいずれの投与量においても検出されなかった。SG-86 の AUC は、それぞれ 82.7 ± 64.1 、 173.8 ± 96.9 、 386.3 ± 132.5 及び 592.3 ± 206.4 ng·hr/mL であり、投与量の増加割合より大きな増加を示した。

本薬及び SG-86 の投与 24 時間後までの平均尿中排泄率は、それぞれ投与量の 0.2～0.3% 及び 6.8～9.0% であった。

② 単回+持続静脈内投与（添付資料ト-2）

健康成人男性 6 例に本剤 12mg を 5 分間かけて単回静脈内投与した後、6、9 又は 12mg/hr の投与速度で 235 分間持続静脈内投与した時、血漿中本薬濃度は静脈内投与直後に C_{max} を示した後、投与開始 1 又は 2 時間後まで減少し、その後、持続投与速度に応じて増加した。AUC はそれぞれ $1,994.4 \pm 394.7$ 、 $2,274.8 \pm 530.7$ 及び $3,549.9 \pm 651.5$ ng·hr/mL と総投与量に比例したのに対し、 CL_{total} は 17.1～21.8 L/hr、持続静脈内投与終了後の本薬の $T_{1/2} (\beta)$ は、1.72～2.01 時間と投与速度による差は認められなかった。なお、投与 24 時間後までの本薬の平均尿中排泄率は、投与量の 0.28～0.35% であった。

3) 患者における薬物動態（国内試験）

① 前期第Ⅱ相試験（単回静脈内投与）（添付資料ト-3）

急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）31 例に本剤 4、8、12 及び 18mg を 1～5 分間かけて単回静脈内投与した時、投与 5 分後の血漿中本薬濃度は、それぞれ 134.7 ± 59.4 （平均値±標準偏差、以下同様）、 271.9 ± 115.8 、 503.7 ± 220.9 、 978.3 ± 147.0 ng/mL であり、その後、速やかに減少し、投与 15 分後ではすべての群で投与 5 分後の 50%以下に、投与 30 分後では投与 5 分後の約 20%まで減少した。各投与量における CL_{total} は、それぞれ 80.2 ± 21.4 、 91.7 ± 44.4 、 69.9 ± 27.5 及び 62.3 ± 12.8 L/hr、無限大時間までの AUC（以下、 $AUC_{0-\infty}$ ）は 52.6 ± 12.6 、 104.0 ± 43.7 、 207.8 ± 112.1 及び 301.8 ± 74.1 ng·hr/mL であった（18mg 投与時のパラメータは、1 時間までの血漿中濃度より算出）。

一方、投与 5、15、30 分後及び 1 時間後の血漿中本薬濃度と循環動態指標の変化率との関係が検討され、投与 5 及び 15 分後の血漿中本薬濃度と肺動脈楔入圧の変化率の相関係数は、それぞれ -0.671 及び -0.741 であり、投与 5 分後の血漿中本薬濃度と心係数の変化率の相関係数は、0.441 であった。（ト項参照）

② 前期第Ⅱ相試験（単回+持続静脈内投与）（添付資料ト-4）

急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）51 例に本剤 200µg/kg を 5 分かけて単回静脈内投与した後、50、100、150、200 及び 250µg/kg/時の投与速度で 6 時間持続静脈内投与した時、投与 1 時間後の血漿中本薬濃度はそれぞれ 93.1 ± 36.5 、 440.1 ± 696.4 、 140.5 ± 81.4 、 525.3 ± 1040.4 及び 389.1 ± 267.9 ng/mL、投与 6 時間後では 34.0 ± 13.2 、 116.3 ± 93.8 、 $163.0 \pm$

113.8、 364.7 ± 178.0 及び 567.7 ± 418.3 ng/mL と個体差が大きかったが、投与 6 時間後では投与量の増加に伴い、血漿中本薬濃度の増加が認められた。なお、本試験では、より厳密に薬効を評価するために患者の体重あたりの投与量が用いられた。

投与 1 及び 6 時間後の血漿中本薬濃度と循環動態指標の変化率との関係が検討され、投与 1 及び 6 時間後の血漿中本薬濃度と収縮期肺動脈圧の変化率の相関係数は、それぞれ -0.384 及び -0.524 であり、投与 6 時間後の血漿中本薬濃度と拡張期肺動脈圧、平均肺動脈圧、並びに肺動脈楔入圧の変化率との相関係数は、それぞれ -0.336、-0.542 及び -0.356 であった。

③ 第Ⅲ相試験（長時間投与）（添付資料ト-7）

急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）に本剤 200 µg/kg を 5 分かけて単回静脈内投与した後、50～200 µg/kg/時の投与速度で 48 時間持続静脈内投与した時、持続投与速度が持続投与開始 48 時間後まで 200 µg/kg/時で一定であった患者（14 例）の血漿中本薬濃度は、投与開始 12 時間後で 482.22 ± 203.97 ng/mL、48 時間後で 649.97 ± 711.88 ng/mL であり、最も高い被験者では 2,663.23 ng/mL であった。血漿中本薬濃度の変動係数（CV）は 109.52%と、血漿中本薬濃度の個体間差が大きいことが示された。また、投与期間中に、血圧低下又は頭痛により本剤の用量を 50～200 µg/kg/時の範囲内で減量した症例（7 例）において、血圧低下又は頭痛の発現と血漿中本薬濃度との間に関連性は見出せなかった。

4) 患者における薬物動態（海外試験）

① 臨床薬理試験（参考資料ト-8）

うつ血性心不全患者 24 例において、投与開始 3 時間以内に肺動脈楔入圧を投与前値から少なくとも 30%低下させる本剤の用量を決定し、その後同一用量にて 24 時間後まで持続静脈内投与（投与量範囲：122.71～461.85 µg/kg/hr、平均：281.25 µg/kg/hr）した時、投与 6 及び 24 時間後の血漿中本薬濃度は 711.67 ± 244.39 （平均値±標準偏差、以下同様）及び $1,020.91 \pm 349.83$ ng/mL であった。

2. 機構における審査の概略

(1) 大きな個体間変動が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性について

機構は、健康成人及び患者の両方で薬物動態に大きな個体間変動が認められること、及び第Ⅲ相試験（長時間投与）では、同用量で持続投与されていたにもかかわらず、一部の症例で 48 時間後の血漿中本薬濃度の顕著な上昇が認められていることを踏まえ、この大きな個体間変動がみられる理由及び個体間変動が本剤の安全性に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の薬物動態に大きな個体間変動が認められる原因については不明であるものの、前期第Ⅱ相試験（単回+持続静脈内投与）において、投与開始 1 時間後では、血漿中本薬濃度が 2,107.12 及び 3,459.59 ng/mL、6 時間後では 1,253.88 及び 1,297.27 ng/mL と高値を示した症例が認められた。これらの症例ではいずれも副作用は発現せず、血漿中本薬濃度と副作用発現との関連性は認められなかった。また、第Ⅲ相試験（長時間投与）における安全性評価対象 22 例中、有害事象として血圧低下、頭痛はともに 7 例 9

件にみられたが、症例毎の治験薬投与状況、収縮期血圧、肺動脈楔入圧、血漿中本薬濃度、有害事象（血圧低下又は頭痛）の推移より、各症例における有害事象（血圧低下又は頭痛）の発現と血漿中本薬濃度との間には一定の傾向は認められなかった。有害事象（血圧低下又は頭痛）が発現した症例における有害事象発現時の最も低い血漿中本薬濃度は 56.93ng/mL であり、有害事象（血圧低下又は頭痛）が発現しなかった症例における投与期間中最も高い血漿中本薬濃度は 814.03ng/mL であった。したがって、血圧低下又は頭痛の発生と血漿中本薬濃度との間に関連性は見いだせなかった。一方、第Ⅲ相試験（長時間投与）において、同用量で持続投与されていたにもかかわらず、48 時間後に血漿中本薬濃度が 1,500 ng/mL 以上であった症例は 2 例存在し、それぞれ 2,663 及び 1,593ng/mL であった。本薬の代謝には CYP が関与していないと推察されており、薬物相互作用の可能性も考えにくく、当該 2 例の肝・腎機能に重篤な異常は認められていないことから、血漿中本薬濃度が上昇した理由については不明である。

機構は、以下のように考える。有害事象発現例における血漿中本薬濃度には共通の範囲が認められないこと、及び血漿中本薬濃度の個体間変動は非常に大きいにもかかわらず、その原因が明らかになっていないことから、本剤の安全性を担保するための血漿中濃度範囲を特定することは困難であることは理解できる。しかしながら、薬物濃度上昇時あるいは上昇後に血圧低下又は頭痛が見られている症例も存在することから、個々の症例においては、本薬の曝露量の推移に応じた有害事象の発現が認められる可能性がある。また、48 時間持続投与時に、投与速度が一定であるにもかかわらず、血漿中濃度が上昇し続ける症例も存在し、48 時間後の血漿中濃度の個体差が非常に大きくなっていることから、48 時間以上投与を継続することとの可否については、慎重に判断すべきと考える（臨床「用法・用量」の項参照）。

(3) 血漿中濃度と有効性の関係について

機構は、以下のように考える。前期第Ⅱ相試験等の患者を対象とした臨床試験において、患者の薬物動態情報が得られたことの意義はあり、前期第Ⅱ相試験（単回静脈内投与）における投与 5 及び 15 分後の血漿中本薬濃度と肺動脈楔入圧との間にはある程度の相関関係が示されたものの、本剤の薬物動態には大きな個体間変動が認められ、本剤の有効血中濃度の範囲を明確に示すことは困難である。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

評価資料として国内第Ⅰ相試験 2 試験、国内前期第Ⅱ相試験 2 試験、国内後期第Ⅱ相試験 1 試験及び国内第Ⅲ相試験 2 試験、海外臨床薬理試験 1 試験の成績が提出された。海外臨床薬理試験は、審査の途中で参考資料に変更された。

1. 提出された資料の概略

(1) 国内第Ⅰ相試験

1) 第Ⅰ相単回静脈内投与試験（以下、第Ⅰ相試験（単回）：添付資料ト-1<19 年 月>）

健康成人男性 9 例を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討する目的で、本剤及びプラセボを単回静脈投与する単盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。同一被験者に対し、漸増法により、本剤 [第Ⅰ期：6mg（6 例、うち 1 例中止）、第Ⅱ期：12mg（5 例）、第Ⅲ期：18mg（5 例）及び第Ⅳ期：24mg（5 例）]、又はプラセボ（各期 3 例）が 5 分間かけて

静脈内投与され、各期の間隔は 48 時間とされた。第Ⅰ期で頭重感及び頭痛が各 1 例、第Ⅱ期で頭重感が 2 例、嘔気、嘔吐、ふらつき、食欲不振、頭痛が各 1 例、第Ⅲ期で頭重感が 2 例、ふらつき、食欲不振、頭痛が各 1 例、第Ⅳ期で頭重感が 2 例、ほてりが 1 例に認められた。6mg 投与 1 時間後から数分間、洞房ブロックが観察された症例は、本剤との因果関係を否定できなかったため治験が中止された。臨床検査値異常については、24mg 投与で白血球増加が 1 例でみられた。なお、重篤な有害事象は認められず、死亡症例もみられなかった。

2) 第Ⅰ相単回+持続静脈内投与試験（以下、第Ⅰ相試験（単回+持続）：添付資料ト-2<19■年■月>）

健康成人男性を対象に、本剤を単回静脈内投与に引き続き持続静脈内投与（4 時間）したときの安全性及び薬物動態を検討する目的で、単盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。同一被験者での漸増法で、第Ⅰ期：12mg+6mg/時、第Ⅱ期 12mg+9mg/時、第Ⅲ期 12mg+12mg/時（各群 6 例、ただし第Ⅲ期は後述する第Ⅱ期での 2 例の脱落・中止のため 4 例）及びプラセボ（各 3 例）が投与された。

第Ⅱ期で 2 例（1 例は頭痛により本人が治験続行を辞退、もう 1 例は赤沈高値及び発熱により中止）が脱落・中止した。第Ⅰ期で頭重感が 4 例、頭痛が 2 例、肩こりが 1 例に発現した。第Ⅱ期では頭重感が 4 例、頭痛が 3 例、立ちくらみが 1 例に発現した。第Ⅲ期では頭痛が 3 例、頭重感が 2 例、動悸が 1 例、嘔気が 1 例に発現した。臨床検査値異常変動として、第Ⅰ期で白血球増加等が 1 例、第Ⅲ期で投与前にアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）の上昇が認められた。申請者は、本剤 12mg+6～12mg/時の用量で本剤の薬理作用に基づくと考えられる軽度から中等度の自他覚症状が認められたと説明している。

(2) 国内第Ⅱ相試験

1) 前期第Ⅱ相単回静脈内投与試験（以下、前期第Ⅱ相試験（単回）：添付資料ト-3<19■年■月～19■年■月>）

急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪を含む）（目標症例数各群 10 例、計 40 例）を対象に、本剤単回投与時の安全性及び有効性の確認並びに血漿中の本剤濃度と循環動態指標について検討する目的で、非盲検群間比較試験が国内 7 施設で実施された。

本剤 4mg、8mg、12mg 及び 18mg をそれぞれ 1～5 分で静脈内投与した。本剤を投与された 31 例のうち、用法・用量違反、除外基準違反によりそれぞれ 1 例除外され、さらに選択基準違反・併用禁止薬違反により 1 例除外された計 28 例（4mg 群 7 例、8mg 群 7 例、12mg 群 8 例、18mg 群 6 例）が安全性及び有効性評価対象とされた。

有効性について、主要評価項目である全般改善度において「改善」以上と判断された症例の割合は、4mg 群 14.3%（1/7 例）、8mg 群 14.3%（1/7 例）、12mg 群 62.5%（5/8 例）、18mg 群 100%（6/6 例）であった。各血行動態指標については、下表の通りであった。

表：肺動脈楔入圧の推移

	投与直前	5分後	15分後	30分後	1時間後
4mg	25.3±6.0	25.6±6.1 (2.7±18.4)	25.3±6.1 (1.1±14.7)	23.9±6.9 (-5.6±14.2)	23.7±7.4 (-6.6±15.2)
8mg	26.9±5.6	25.0±5.5 (-6.8±8.5)	24.9±7.4 (-8.5±13.5)	27.9±5.8 (5.1±16.7)	26.9±5.9 (0.6±15.1)
12mg	25.3±7.9	18.1±11.3 (-30.8±21.8)	18.6±8.8 (-27.7±16.2)	22.4±7.4 (-10.9±10.9)	23.0±6.5 (-7.0±15.0)
18mg	26.3±7.3	18.2±6.4 (-31.4±16.3)	17.8±7.8 (-34.3±15.3)	21.3±7.5 (-19.3±19.4)	26.0±6.4 (0.2±14.9)

平均値±標準偏差 (mmHg)、括弧内：投与直前値に対する変化率 (%)

表：収縮期血圧及び拡張期血圧の推移

		投与直前	5分後	15分後	30分後	1時間後
4mg	収縮期血圧	132.3±17.3	137.1±13.7	138.1±13.6	139.0±15.4	142.0±11.7
	拡張期血圧	72.7±7.9	72.1±9.7	75.3±8.4	74.6±8.9	79.3±9.6
8mg	収縮期血圧	135.7±20.9	128.9±18.0	131.9±13.5	137.0±20.5	134.3±14.9
	拡張期血圧	76.1±21.9	74.0±24.5	76.4±24.3	77.1±24.7	76.7±26.5
12mg	収縮期血圧	158.6±26.2	153.9±23.7	160.1±26.7	159.8±21.1	164.1±25.6
	拡張期血圧	91.1±26.6	89.5±24.8	92.6±26.7	94.0±24.8	100.0±36.1
18mg	収縮期血圧	130.3±31.1	120.3±24.2	126.8±30.3	124.5±27.5	126.5±28.0
	拡張期血圧	75.2±17.7	63.8±18.7	67.5±13.2	71.5±14.0	73.2±15.4

平均値±標準偏差 (mmHg)

有害事象の発現頻度は、4mg 群 85.7% (6/7 例)、8mg 群 57.1% (4/7 例)、12mg 群 50.0% (4/8 例)、18mg 群 83.3% (5/6 例) であり、有害事象として、血圧低下や低血圧は認められなかった。なお、安全性評価対象で重篤な有害事象はなく、死亡例もみられなかったが、選択基準違反（治験開始直前の肺動脈楔入圧 13mmHg）により安全性評価対象から除外された 1 例に重篤な血圧低下がみられた。この症例は、48 歳女性で、僧帽弁閉鎖不全症の診断を受け、通院中であった。動悸等を自覚した 5 日後に治験実施施設に入院し、3 日後の右心カテーテル検査で肺動脈楔入圧 23mmHg であり、治験に組み入れられた。本剤 18mg を 2 分間で静脈内投与した 5 分後に、血圧が 138/92mmHg（収縮期血圧/拡張期血圧、以下同様）→ 90/- mmHg に低下し、15 分後には 40/- mmHg となり、脱力感、意識障害、冷汗が出現したため、ノルアドレナリン 0.05mg が静脈内投与され、血圧が 110-120/60mmHg に回復した。治験終了 5 分後、再び脱力感、気分不良があり、血圧 66/-mmHg に低下したため、再びノルアドレナリン 0.05mg が静脈内投与され、血圧が 110/66mmHg に回復した。

2) 前期第Ⅱ相単回+持続静脈内投与試験（以下、前期第Ⅱ相試験（単回+持続）：添付資料ト-4<19■年■月～19■年■月>）

急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪を含む）（目標症例数：各群 10 例、計 50 例）を対象に、本剤単回静脈内投与に引き続き持続静脈内投与時（6 時間以上）の安全性、有効

性及び本剤血中濃度と循環動態の関連性を検討する目的で、多施設共同非盲検群間比較試験が国内 14 施設で実施された。

本剤 200 μ g/kg を 5 分間かけて静脈内投与した後、50～250 μ g/kg/時（A 群：50 μ g/kg/時、B 群：100 μ g/kg/時、C 群：150 μ g/kg/時、D 群：200 μ g/kg/時、E 群：250 μ g/kg/時）で持続静脈内投与した。なお、単回投与量は前期第Ⅱ相試験（単回）の 12mg 群の平均体重（約 60kg）より、200 μ g/kg と設定された。また、持続投与量については、同様に体重換算すると 6mg/時は 100 μ g/kg/時となるが、安全性を考慮して初回投与量は 50 μ g/kg/時とされ、250 μ g/kg/時まで安全性を確認しつつ順次増量し検討された。投与時間は、原則として 6 時間とし、24 時間まで継続可能とした。ただし A 群から D 群で 6 時間を超えて投与された症例が 2 例と少数であったため、E 群は 6 時間投与とされた。本剤が投与された 51 例（A 群 7 例、B 群 10 例、C 群 11 例、D 群 11 例、E 群 12 例）が安全性評価対象とされ、さらに選択基準違反により 2 例、併用禁止薬違反により 2 例、ウォッシュアウト期間不十分により 1 例が除外された 46 例（A 群 6 例、B 群 10 例、C 群 9 例、D 群 11 例、E 群 10 例）が有効性評価対象とされた。なお、A 群は目標症例数 10 例に満たなかったが、6 例実施検討段階で不変 5 例、悪化 1 例の途中経過より、これ以上の追加は不要であると治験総括医師が判断し、B 群に移行された。実際の投与時間が 6 時間未満であった症例は、A 群 2 例（増悪 1 例、改善無し 1 例）、B 群 1 例（肺動脈圧低下無し）、C 群 1 例（心拍出量低下）、D 群 0 例、E 群 1 例（Washout 期間不十分）であり、6 時間を超えた症例は、A、C 及び E 群で各 0 例、B 及び D 群で各 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である全般改善度において、「改善」以上と判断された症例の割合は、A 群 0.0%（0/6 例）、B 群 40.0%（4/10 例）、C 群 55.6%（5/9 例）、D 群 81.8%（9/11 例）、E 群 70.0%（7/10 例）であった。

有害事象としていずれかの群で 2 例以上認められたものは下表の通りであり、血圧低下や低血圧は認められなかった。なお、重篤な有害事象は認められず、死亡症例はみられなかった。

表：いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象

	A 群	B 群	C 群	D 群	E 群	全体
安全性評価対象	7	10	11	11	12	51
発現症例数	5	6	10	7	9	37
発現頻度 (%)	71.4	60.0	90.9	63.6	75.0	72.5
貧血	1	2	7	4	4	18
低蛋白血症	1	4	3	3	4	15
血小板減少（症）	1	1	3	2	2	9
BUN 上昇	0	0	4	1	4	9
白血球増多（症）	0	1	0	4	1	6
CK 上昇	0	1	1	2	2	6
低 K 血症	0	2	1	1	2	6
高密度リポ蛋白低下	0	1	0	2	1	4

NPN 上昇	1	0	0	0	3	4
ビリルビン血症	1	0	2	0	0	3
低コレステロール血症	1	2	0	0	0	3

発現症例数、BUN：血液尿素窒素、CK：クレアチンキナーゼ、NPN：非蛋白窒素

3) 後期第Ⅱ相試験（添付資料ト-5<19■年■月～20■年■月>）

急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪を含む）（目標症例数：各群 25 例、計 75 例）を対象に、本剤単回静脈内投与に引き続き、持続静脈内投与した際の有効性及び安全性に関し、臨床推奨用量及び用量反応関係を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験が国内 20 施設で実施された。

本剤 200μg/kg を 5 分間かけて静脈内投与した後、50～200μg/kg/時（L 群：50μg/kg/時、M 群：100μg/kg/時、H 群：200μg/kg/時）で 6 時間持続静脈内投与した。

割り付けられた総症例数 77 例（L 群 25 例、M 群 28 例、H 群 24 例）のうち、未投薬の 2 例及び用法・用量違反の 3 例を除外した 72 例（L 群 22 例、M 群 27 例、H 群 23 例）が安全性評価対象及び Intention-To-Treat（以下、ITT）対象とされた。さらに、選択基準違反の 2 症例、同意撤回の 1 例、併用可能薬の規定違反の 1 例、循環動態検査観察時期のズレの 1 例を除外した 67 例（L 群 21 例、M 群 25 例、H 群 21 例）が Protocol Compatible（PC）対象とされた。有効性の主要な解析対象は ITT 対象とされた。

有効性について、主要評価項目である「肺動脈楔入圧の投与前に対する最終観察時の変化率」は、L 群-15.5±19.0%（平均値±標準偏差、以下同様）、M 群-17.3±19.2%、H 群-21.1±20.5%であり、すべての群において投与前値に対し有意に低下したが、群間に有意差は認められなかった。また、用量反応性も認められなかった。

有害事象の発現頻度は、下表の通りであった。重篤な有害事象は認められず、死亡症例はみられなかった。用法・用量違反（治験薬 4mL を 5 分間かけて投与すべきところ、24mL（約 1.2mg/kg）を投与）により安全性評価対象から除外された症例で、重篤な血圧低下が認められた（87 歳女性の慢性心不全の急性増悪；体重：41.3kg、基礎疾患：大動脈閉鎖不全症及び陳旧性心筋梗塞を合併、カテコラミン製剤等の投与により血圧回復）。

表：いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象

	L 群	M 群	H 群	全体
安全性評価対象	22	27	23	72
発現症例数	7	16	13	36
発現頻度（%）	31.8	59.3	56.5	50.0
血小板減少（症）	3	4	1	8
CK 上昇	1	6	0	7
ビリルビン血症	2	3	2	7
AST 上昇	1	4	0	5
低蛋白血症	2	2	1	5
貧血	1	3	0	4

頭痛	0	2	2	4
ALT 上昇	1	2	0	3
高 K 血症	0	2	1	3
蛋白尿	0	1	2	3
状態悪化	0	2	1	3
NPN 上昇	0	1	1	2
低 K 血症	1	0	1	2
低血圧	0	1	1	2
BUN 上昇	1	1	0	2

発現症例数、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

(3) 第Ⅲ相試験

1) 第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（以下、第Ⅲ相プラセボ対照試験：添付資料ト-6 <20 年 月～20 年 月>）

急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪を含む）（目標症例数：各群 22 例、計 44 例）を対象に、本剤単回静脈内投与に引き続き、持続静脈内投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 14 施設で実施された。

選択基準として、肺動脈カテーテルを挿入・留置可能な 20 歳以上の入院患者で、かつ観察期に 2 回（投与 30～15 分前と投与直前）測定した肺動脈楔入圧（測定できない場合は拡張期肺動脈圧）がいずれも 18mmHg 以上で、その変動が投与直前値を基準に 20%以内の患者と規定された。

前観察期より投与終了時まで、血管拡張薬（ヒドララジン、 α 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬、硝酸薬、ニコランジル等）、利尿薬、ジギタリス製剤以外の強心薬（ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬、カテコールアミン等）、スルフォニル尿素系血糖降下薬、ヒト心房性ナトリウム（以下、Na）利尿ペプチド製剤、 β 遮断薬、抗不整脈薬、モルヒネ類の併用を禁止した。また、後観察期の本剤の使用は禁止した。併用可能薬として、ジギタリス製剤は、前観察期以前より継続して投与している場合には、投与期間中は用法・用量を変更することなく継続することとし、新規の使用は禁止した。各種輸液の使用は特に制限せず、投与期は原則として用法・用量を変更しないものとした。従来から使用している薬剤は、投与期は原則として用法・用量を変更することなく継続することとした。

用法・用量は、本剤 200 μ g/kg [(体重 (kg) $\times$ 0.1) mL] を 5 分間かけて静脈内投与した後、200 μ g/kg/時で 2 時間持続静脈内投与した。プラセボも本剤と同様の用法 [それぞれ、5 分当たり (体重 (kg) $\times$ 0.1) mL 及び 1 時間あたり (体重 (kg) $\times$ 0.1) mL] で投与した。

総症例（治験薬投与例）44 例（本剤群 20 例、プラセボ群 24 例）のうち、中止基準違反及び投与規定違反の 1 例を除外した 43 例（本剤群 20 例、プラセボ群 23 例）が安全性評価対象及び Full Analysis Set（以下、FAS）とされ、更に、併用禁止薬の規定違反 1 例、除外基準違反 2 例、選択基準違反 1 例を除外した 39 例（本剤群 20 例、プラセボ群 19 例）が

Per Protocol Set (PPS) とされた。有効性の主要な解析対象は FAS とされた。

患者背景として、主たる基礎疾患は、虚血性心疾患（本剤群 10 例、プラセボ群 8 例、以下同順）、弁膜疾患（3 例、4 例）、高血圧性心疾患（1 例、1 例）、拡張型心筋症（2 例、8 例）、その他（4 例、2 例）であった。

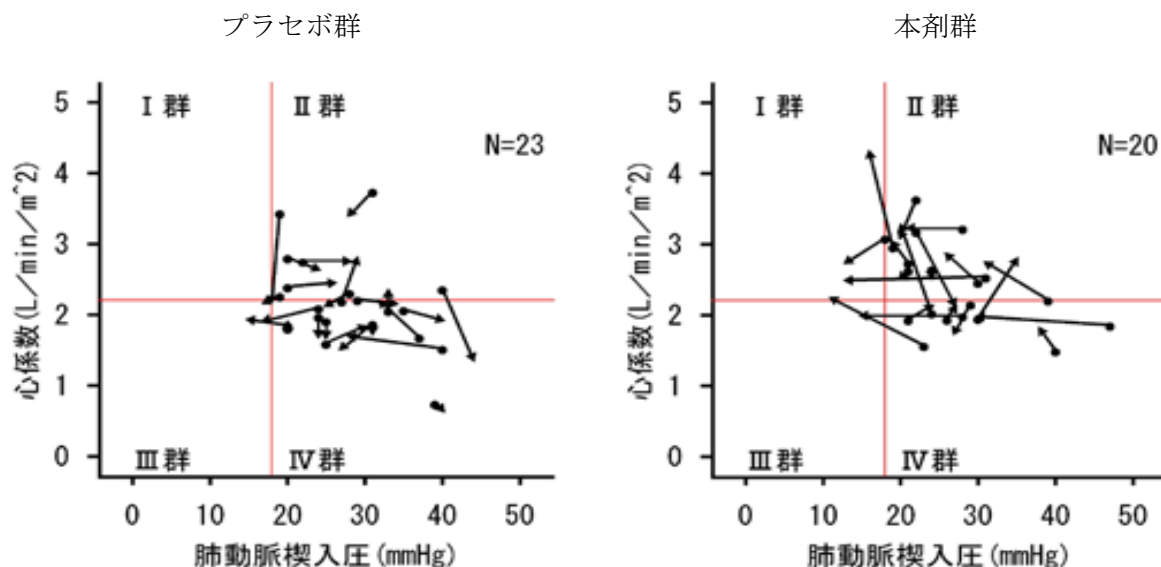
有効性について、主要評価項目である「肺動脈楔入圧の投与直前値に対する最終観察時の変化率」は、本剤群 $[-14.5 \pm 22.0\%$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）] がプラセボ群 $(0.1 \pm 16.8\%)$ に比し有意に低下した（ $p=0.018$ 、Student の t 検定）。肺動脈楔入圧の推移は、下表のようであった。心係数の実測値は、本剤群で投与直前 $2.42 \pm 0.59 \text{ L/min/m}^2$ 、最終観察時 $2.59 \pm 0.62 \text{ L/min/m}^2$ 、プラセボ群で投与直前 $2.16 \pm 0.62 \text{ L/min/m}^2$ 、最終観察時 $2.04 \pm 0.56 \text{ L/min/m}^2$ であった。

表：肺動脈楔入圧の推移及び変化率

	投与直前	15分後	30分後	1時間後	2時間後	最終観察時
本剤群	27.2 ± 7.6	23.6 ± 7.4 (-11.8 ± 21.0)	23.2 ± 7.3 (-13.5 ± 20.6)	23.4 ± 7.2 (-12.4 ± 20.9)	22.9 ± 7.4 (-14.5 ± 22.0)	22.9 ± 7.4 (-14.5 ± 22.0)
プラセボ群	27.8 ± 7.1	26.7 ± 7.2 (-3.5 ± 15.2)	26.2 ± 6.8 (-4.8 ± 17.4)	27.7 ± 7.3 (1.3 ± 20.1)	27.6 ± 7.8 (0.5 ± 17.0)	27.6 ± 7.6 (0.1 ± 16.8)

平均値 $\pm$ 標準偏差（mmHg）、括弧内：投与直前値に対する変化率（%）

各症例の投与直前から最終観察時の肺動脈楔入圧と心係数の推移は下図のようであった。



図：各症例の肺動脈楔入圧、心係数の推移

矢印の始点が投与直前値、終点が最終観察時の値を示し、I～IV群は Forrester 分類を示す。

また、副次評価項目として、心係数の投与直前値に対する最終観察時の変化率、循環動態指標の推移及び心不全に関する臨床症候（「なし」から「高度」の4段階）が検討された。

心係数の投与直前値に対する最終観察時の変化率は、プラセボ群 $-3.8 \pm 16.9\%$ 、本剤群

9.8±23.8%であり、群間に有意差が認められた。

循環動態指標の推移について検討された項目のうち、プラセボ群に対し、本剤群で有意な低下を示した項目は肺動脈楔入圧、拡張期血圧、収縮期肺動脈圧、拡張期肺動脈圧、全末梢血管抵抗、肺血管抵抗であり、有意な上昇を示した項目は心係数・心拍出量、1 回拍出量・1 回拍出係数であった。

臨床症候について、自覚症状（呼吸困難、胸部圧迫感、動悸）及び身体所見（肺ラ音、頸静脈怒張、チアノーゼ、過剰心音、四肢浮腫、肝腫大）は、いずれの項目も投与直前と最終観察時で有意な変化は認められなかった。

循環動態検査、自覚症状、身体所見、12 誘導心電図等は、投与終了時（投与後 2 時間の時点）又は投与中止時が最終の観察・評価時であり、それ以降のデータは収集されなかった。臨床検査（血液検査、尿検査）は投与開始 24 時間後までに実施され、それ以降のデータは収集されなかった。

有害事象は本剤群で 9/20 例（45.0%）、プラセボ群で 15/23 例（65.2%）にみられた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、以下の表の通りである。なお、重篤な有害事象は、プラセボ群で脳梗塞が 1 例みられたが、死亡例はなかった。

表：いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象

	本剤群（n=20）	プラセボ群（n=23）
心室性期外収縮	0%（0）	21.7%（5）
背部痛	10.0%（2）	13.0%（3）
低カリウム血症	0%（0）	13.0%（3）
不眠症	0%（0）	13.0%（3）
頭痛	5.0%（1）	8.7%（2）
AST 増加	5.0%（1）	8.7%（2）
乳酸脱水素酵素増加	5.0%（1）	8.7%（2）
白血球数増加	5.0%（1）	8.7%（2）
ヘマトクリット減少	0%（0）	8.7%（2）
ヘモグロビン減少	0%（0）	8.7%（2）
血清総蛋白減少	0%（0）	8.7%（2）
血中 CK 増加	0%（0）	8.7%（2）
血中ビリルビン増加	10%（2）	0%（0）

括弧内：症例数、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

2) 長時間投与試験（以下、第Ⅲ相（長時間投与）試験：ト-7<20 年 月～20 年 月>）

急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪を含む）（目標症例数 20 例）を対象に、本剤単回静脈内投与に引き続き、持続静脈内投与した際の安全性及び薬物動態並びに併用療法を制限しないときの有効性を検討する目的で、非盲検試験が国内 10 施設で実施された。

本剤 200μg/kg を 5 分間かけて静脈内投与後、200μg/kg/時で 48 時間持続静脈内投与した

が、持続投与量は 50～200 μ g/kg/時で変更可能とした。

同意取得例 23 例全例のうち、投与期間逸脱により GCP 不適合とされた 1 例を除く 22 例が安全性評価対象とされ、選択基準逸脱、有効性データ未測定及び単回投与が過量であった 1 例を除く、21 例が FAS とされた。さらに、選択基準逸脱 1 例及び単回投与未実施 1 例の合計 2 例を除く 19 例が PPS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

減量を必要とした症例は FAS 対象 21 症例中 7 例であり、その理由の内訳は、血圧低下 5 例、頭痛 2 例であった。最終投与量は、50 μ g/kg/時 4 例、100 μ g/kg/時 2 例、107 μ g/kg/時 1 例、200 μ g/kg/時 14 例であった。

有効性の評価項目として、①循環動態（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均右房圧、収縮期肺動脈圧、拡張期肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍出量、心係数、1 回拍出量、1 回拍出係数、全末梢血管抵抗、肺血管抵抗、pressure rate product）の経時的変化、②心不全に関する臨床症候（自覚症状「呼吸困難、胸部圧迫感、動悸」、身体所見「肺ラ音、頸静脈怒張、チアノーゼ、過剰心音（ギャロップ）、四肢浮腫、肝腫大」）の経時的変化、及び③投与開始 1 ヶ月後の転帰・NYHA 心機能分類が検討された。

肺動脈楔入圧の投与直前値からの変化率（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）は、2 時間後 -25.8 $\pm$ 22.4%、24 時間後 -45.1 $\pm$ 18.4%、48 時間後 -37.6 $\pm$ 31.0%であった。心係数の変化率は、2 時間後 31.7 $\pm$ 55.8%、24 時間後 36.0 $\pm$ 53.0%、48 時間後 40.1 $\pm$ 61.8%であった。収縮期血圧の変化率は、2 時間後 -3.2 $\pm$ 16.4%、24 時間後 -13.9 $\pm$ 11.6%及び 48 時間後 -8.9 $\pm$ 17.5%であり、拡張期血圧の変化率は、2 時間後 -10.8 $\pm$ 16.4%、24 時間後 -24.5 $\pm$ 10.2%、48 時間後 -23.9 $\pm$ 14.1%であった。心不全に関する臨床症候（自覚症状及び身体所見）については、呼吸困難、動悸、肺ラ音、頸静脈怒張、四肢浮腫において有意な改善が認められた。

投与開始 1 ヶ月後の転帰及び NYHA 心機能分類の調査が可能であった 8 施設 21 例の集計では、退院 16/21 例（76.2%）、入院中 4/21 例（19.0%）、死亡 1/21 例（4.8%）であった。また、死亡及び重症肺炎のため挿管中であった 2 例を除く 19 例について 1 ヶ月後の NYHA 心機能分類評価が行われ、投与前に対して改善した症例は 73.7%（14/19 例）、不変症例は 21.1%（4/19 例）、悪化症例 5.2%（1/19 例）と、有意な改善が認められた。

有害事象は 21/22 例（95.5%）に認められた。10%以上の患者に認められた有害事象は、頭痛、血圧低下及び血清総蛋白減少が各 7 例（31.8%）と最も多く、次いで、血中乳酸脱水素酵素増加、血小板数減少及び白血球数増加が各 6 例（27.3%）、不眠症が 5 例（22.7%）、発熱及び血中ビリルビン増加が各 4 例（18.2%）、心室性頻脈及び背部痛が各 3 例（13.6%）であった。なお、試験期間中では重篤な有害事象は認められず、死亡例も見られなかったが、投与終了 3 日後にうっ血性心不全の増悪により死亡した症例が 1 例あった。

(4) 海外臨床薬理試験（以下、海外臨床薬理試験）：参考資料ト-1<19■■年■■月～19■■年■■月>）

（注：本試験で対象とされた慢性うっ血性心不全患者は、申請効能・効果には含まれない）

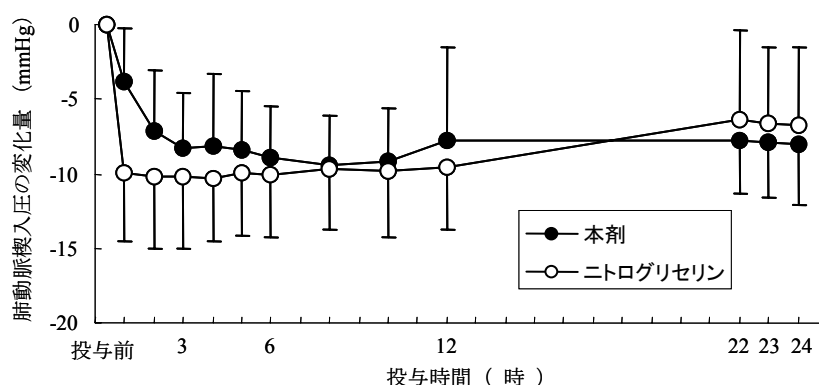
うっ血性心不全患者を対象に、本剤とニトログリセリンの 24 時間持続静脈内投与時の循環動態作用を比較する目的で、無作為化クロスオーバー二重盲検試験が実施された。選択基準として、洞調律又は規則的心房細動が認められた患者、収縮機能不全による慢性うっ血性心不全患者で、(i) 無作為割付け前少なくとも 12 週間、臨床経過（NYHA III 度）が安定した

患者、(ii) 無作為割付け前少なくとも 12 週間安定した心血管療法を受けている患者、(iii) 過去 6 カ月以内に実施された心臓核医学検査で左室駆出率が 40%未満の患者が規定された。

用法・用量は、1993 年 4 月 16 日までは本剤は 0.288mg/mL、ニトログリセリンは 0.2mg/mL、それ以降は 0.576mg/mL、ニトログリセリンは 0.4mg/mL とし、5mL/時の速度で静脈内投与を開始し、投与速度を 2~3mL/時ずつ漸増した。本剤及びニトログリセリンの時間最大投与量は、1993 年 4 月 16 日より前はそれぞれ 18.72mg/時、13mg/時、その後は 23mg/時、16mg/時とした。結果的な投与量(平均値±標準偏差)は、本剤群で 20.68±4.71mg/時 (281.25±68.35µg/kg/時)、ニトログリセリン群で 8.21±4.86mg/時 (109.91±62.06µg/kg/時)であった。

同意取得 24 例(各群 12 例)が FAS 及び安全性評価対象とされた。さらに、治験実施計画書からの重要な逸脱があった 4 例を除く 20 例が PPS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

主要評価項目は、肺動脈楔入圧の投与前から最終評価時までの変化量とされ、本剤投与期では 22.75±6.73mmHg (平均値±標準偏差、以下同様)から 14.79±4.84mmHg (変化量：-7.96±3.84mmHg)、ニトログリセリン投与期では 25.00±6.55mmHg から 18.27±6.74mmHg (変化量：-6.73±5.13mmHg)と低下し、ニトログリセリンと比較して、本剤は最終評価時の肺動脈楔入圧を有意に低下させた (p=0.002：肺動脈楔入圧の投与前値を共変量とし、期間、順序、治験薬、順序内の症例を要因とした共分散分析)。また、本剤投与期において、最終的に投与速度を一定にした時間時間 (T_{const}) から投与後 6 時間までの肺動脈楔入圧の最大低下値は 13.21±4.77mmHg で、最終評価値は 14.79±4.84mmHg であった (変化量：1.58±2.62mmHg)。一方、NTG 投与期における測定値はそれぞれ 13.42±4.31mmHg、18.27±6.74mmHg であり (変化量：4.85±3.46mmHg)、変化量の治療間における差は有意であった (P<0.001：肺動脈楔入圧の最大低下時の値を共変量とし、期間、順序、治験薬、順序内の症例を要因とした共分散分析) ことから、本薬はニトログリセリンに比べて薬剤耐性が生じにくいと考えられた。



図：肺動脈楔入圧の経時的変化 (平均値±標準偏差)

有害事象は、本剤投与期に 19 例 (79.2%)、ニトログリセリン投与期に 20 例 (83.3%) が認められた。主な有害事象(発現率 5%以上)は、本剤投与期で関節痛 (50.0%)、頭痛 (45.8%)、悪心 (12.5%)、背部痛 (8.3%)、ニトログリセリン投与期で関節痛 (54.2%)、頭痛 (33.3%)、下痢 NOS (8.3%)、徐脈 NOS (8.3%)、不眠症 (8.3%) であった。重篤な有害事象は 1 例 [股関節部骨折 (ニトログリセリン投与期) と低血圧 (本剤投与期)] で認められ、死亡例はなか

った。

2. 機構における審査の概略

(1) 急性心不全治療における本剤の位置付け

機構は、本剤の位置付けを検討するに当たり、急性心不全患者のうち、本剤の適応対象と考えられる患者集団について申請者に尋ねた。

申請者は、心原性ショックを除く急性心不全患者であると回答した。

機構は、「心原性ショックを除く急性心不全」には、肺うっ血のない、肺動脈楔入圧が高値でない患者も含まれ、また、病態によって血管拡張薬投与が望ましくない患者も含まれる可能性があるため、回答は適切でないと考え、以下のように考察した。今般、実施された前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相プラセボ対照試験はいずれも肺動脈楔入圧 18mmHg 以上が組み入れ基準になっており、第Ⅲ相(長時間投与)試験のみ 15mmHg 以上とされていた。心係数についての規定は設けられていなかったことから、主な投与対象患者は Forrester 分類のⅡ及びⅣ群に該当し、本剤の有効性及び安全性が確認されたのは一義的には Forrester 分類のⅡ及びⅣ群であると考えられる。しかし、実臨床においては全例に肺動脈楔入圧の測定が実施されるわけではなく、Forrester 分類のⅡ及びⅣ群と確定できた患者以外であっても、臨床症状や各種検査所見から、これらの患者と同様であると判断された患者については適用対象に含めることが適当であると考え。急性心不全及び慢性心不全の急性増悪期の病態は、基礎疾患、発症経過、合併症その他、極めて多くの因子が関与し、また、経時的に変化するため、厳密に規定することはできず、本剤のリスク・ベネフィットを考慮した上で、個々の患者において判断されるべきであると考え。

申請者は、急性心不全治療における本剤の位置付けについて、以下のように説明した。血管拡張薬は、急性心不全治療ガイドライン(日本循環器学会、2006年改訂版)や Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure—The task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology. 2005(以下、欧州心臓病学会ガイドライン)で急性心不全治療に優先度の高い選択肢である。本剤は、第Ⅲ相プラセボ対照試験の結果等を踏まえ、前後負荷を軽減する血管拡張薬として、肺動脈楔入圧の低下と心拍出量の増加をもたらし、血行動態を早期に改善し安定化させる薬剤と位置付けられる。

機構は、これらの主張について以下のように考察した。第Ⅲ相プラセボ対照試験では、全末梢血管抵抗は投与15分後から投与120分後まで一貫してプラセボ群に比し本剤群で低下しており、心係数は増加していた。海外臨床薬理試験では、本剤群はニトログリセリン群と比較し、心拍出量及び心係数は有意に増加し、収縮期血圧、全末梢血管抵抗及び全末梢血管抵抗係数は有意に減少していた。これらの試験成績は、本剤が前負荷軽減に加えて、後負荷軽減にも寄与することを示唆している。また、耐性については、対象患者が急性心不全ではなく、用法・用量も異なるため、厳密な比較検討はできないものの、海外臨床薬理試験成績を踏まえると、本剤がニトログリセリンに比べて薬剤耐性が生じにくい可能性はある。

機構は、本剤がプラセボと比較して肺動脈楔入圧を有意に低下させること、肺動脈楔入圧の低下が急性心不全の病態の改善に関与すると考えられること、及び既存の血管拡張薬と異なる作用機序を介して効果を発揮すると考えられることから、急性心不全の薬剤治療における選択肢を増やす意味もあると考える。

(2) 有効性及び効能・効果について

1) 主要評価項目の妥当性について

機構は、急性心不全の初期治療においては、症状、症候及び血行動態を早期に改善し、その安定を維持することが目標とされていること、急性期には救命が優先されるが、同時に、重要臓器保護、更に長期予後についても有用な管理方法が求められていることから、そのような中で、主要評価項目を投与直前値に対する最終観察時の肺動脈楔入圧の変化率としたことの妥当性を申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。急性心不全の主要な身体所見である肺うっ血は、主に左房圧上昇（前負荷上昇）に基づく症状であり、初期には労作性の息切れや動悸、易疲労感が（ただし、安静時には無症状）、重症化すると夜間発作性呼吸困難や起座呼吸が生じ、安静時でも動悸や息苦しさを伴うようになるので、肺動脈楔入圧は、血行動態（主として前負荷）を直接的に、症状や症候については間接的にモニタリングでき、また客観性が高いことから治療法の選択やその評価をする上で有用な指標であると考ええる。

機構は、以下のように考える。前述のように、一般的に、Forrester 分類Ⅱ及びⅣ群の心不全患者では、治療の一環として血管拡張薬が投与される。また、肺動脈楔入圧が 18mmHg 以上になると肺うっ血をきたすとされており、肺うっ血の改善は心不全治療において重要である。しかし、近年、急性心不全治療の目標が、短期的な血行動態の改善にとどまらず、症状・症候の改善、重要臓器保護、死亡率や再入院率の低下を含めた長期予後改善にまで視野を広げて論じられていることを踏まえると、申請効能・効果に関する本剤の有効性を肺動脈楔入圧のみを基に評価することには限界がある。急性期治療目標である血行動態改善において、肺動脈楔入圧が重要な病態指標の 1 つであるとの理解に誤りはなく、臨床所見とも密接な関わりがあることは明らかであることから、サロゲートエンドポイントとして、肺動脈楔入圧の変化率を評価したことは了承できるが、市販後に本剤の長期的な影響に関しても評価する臨床試験が必要であると考ええる。（「(5) 製造販売後臨床試験及び製造販売後使用成績調査について」参照）。

2) 有効性について

機構は、第Ⅲ相プラセボ対照試験で、肺動脈楔入圧の低下は示されているにもかかわらず、症状改善が明らかではなかった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。後期第Ⅱ相試験のうち本剤の臨床推奨用量が投与された H 群（23例）及び第Ⅲ相プラセボ対照試験の本剤群（20例）について、肺動脈楔入圧変化率と症状の関連性を検討した結果、後期第Ⅱ相試験の H 群で肺動脈楔入圧が20%以上低下した12例中、症状が改善した症例は8例、不変症例は4例であった。一方、第Ⅲ相プラセボ対照試験では7例中、症状改善例は2例、不変例は5例であり、肺動脈楔入圧の低下にも関わらず症状が改善しない症例の多かった理由として、プラセボ対照とされたことから、倫理的に臨床症候の重症例が登録されず軽症例が組み入れられる傾向にあったため、症状改善を観察することが困難であったことが考えられた。後期第Ⅱ相試験の H 群及び第Ⅲ相プラセボ対照試験の本剤群の症状不変例（9例）と改善症例（10例）を比較したとき、症状不変例において入院から投与開始までの時間が長く（平均87.4時間対6.2時間）、投与時間が短く（同3.3時間対5.2時間）、投与直前の症状スコアが軽度（同1.6対6.9）であった。これら

の差異は、投与直前の臨床症候が軽度なため評価自体が困難だったことのほか、入院後投与開始までの時間が長かったため、入院から投与開始前までに行われた治療によりある程度病態が安定したこと、投与時間が短かったこと等が関与していると考えられた。

機構は、以下のように判断した。上記 1) で述べたとおり、肺動脈楔入圧と肺うっ血には関連があると考えられ、肺動脈楔入圧の低下を示した本剤は、急性心不全治療における肺うっ血改善について有用性が期待できる。第Ⅲ相プラセボ対照試験の組み入れ時の臨床症候は、呼吸困難あり 14 例、なし 27 例であり、組み入れ時期は発症 1 日目 8 例、2～4 日目 14 例、5～7 日目 11 例、8 日目以降 10 例であり、これらの症例は、治験薬投与終了時（投与開始 2 時間後）に症状が評価された。当該試験では、前観察期より投与終了時まで、利尿薬、強心薬等の併用禁止が規定されている等、超急性期の重症心不全患者の組み入れが難しく、投与期間も限定した試験デザインとなっていたことにより、得られる結果に限界があることが推察され、申請者の考察は理解可能である。

3) 効能・効果

機構は、効能・効果について以下のように考える。本剤は、第Ⅲ相プラセボ対照試験において、プラセボ群に対して肺動脈楔入圧の有意な低下が認められたことから、急性心不全患者に対する本剤の有効性は認められると判断した。本来、肺動脈楔入圧の低下だけでなく、臨床症状、死亡率においてもプラセボ群に対して有意な改善が認められることが期待されるが、このうち臨床症状の改善については、1) 及び 2) でも述べたように、肺動脈楔入圧の低下から推定可能と考える。しかしながら、重要臓器保護、死亡率改善、長期予後改善に関しては、今回提出された臨床試験成績の中には示されていないことから、製造販売後臨床試験において評価される必要があると考える。以上を踏まえ、機構は、効能・効果を「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」とすることで妥当と判断するが、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(3) 用法・用量について

申請時の用法・用量について、機構は以下のように検討した。

1) 初回単回投与量について

申請者は、初回投与量（200 μ g/kg）の設定根拠について、以下のように説明した。前期第Ⅱ相試験（単回）において、本剤 12mg 以上を単回投与した時、肺動脈楔入圧が投与前値に比べ有意に低下し、心係数が有意に増加した。しかしながら、18mg 群では拡張期血圧の有意な低下が認められたことから、初回投与の臨床推奨用量は血圧への影響が少なく肺動脈楔入圧の低下がみられた 12mg と考えた。なお、12mg 群の収縮期及び拡張期血圧の投与直前値は他の群より高かったが、投与直前収縮期血圧（140mmHg 以上、140mmHg 未満）による層別解析を行った結果、肺動脈楔入圧、有害事象発現率ともに投与直前血圧値による影響は認められなかったことも踏まえると、臨床推奨用量の決定に特別な影響は及ぼしていないと考える。さらに、より厳密に薬効評価するために患者の体重差を考慮して投与量を体重換算して用いることとし、初回投与量は 12mg 群の平均体重約 60kg より 200 μ g/kg と設定した。

機構は、以下のように考える。前期第Ⅱ相試験（単回）において、肺動脈楔入圧が 12

及び18mg 群で、12mg 未満の用量群と比べ大きく低下していること、用量依存的な副作用が発現する可能性があることを考慮すると、12mg の用量を選択することは理解できる。さらに、前期第Ⅱ相試験（単回+持続）、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相プラセボ対照試験及び第Ⅲ相（長時間投与）試験における初回投与量は全て200µg/kg であり、これらの試験において、本剤の有効性が示され、安全性についても、低血圧の有害事象の発現は、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相（長時間投与）試験の本剤投与群において9/95例生じているが、発現時期が投与開始1時間以内であった症例は2例であり、このうち投与開始6分で低血圧が生じた1例は初回投与の用量を間違えて規定の2.7倍投与された症例であったことから、初回投与量を200µg/kg とすることは了承できると考える。初回投与量については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

2) 持続投与量について

申請者は、第Ⅲ相プラセボ対照試験における持続投与量を 200µg/kg/時とした理由を以下のように説明した。後期第Ⅱ相試験において、肺動脈楔入圧の変化率に有意な用量反応性は認められなかった。しかしながら、肺動脈楔入圧の低下率と正常化率は H 群で最も高く、さらに肺動脈楔入圧が30%以上低下した症例数も H 群で最も多かったこと等から、H 群の循環動態改善作用は他の 2 群よりも強いことが示唆された。なお、L 群では単回静脈内投与による肺動脈楔入圧の低下を持続静脈内投与において維持できなかったことから、50µg/kg /時は不十分であると考えた。また、安全性に関しては L 群に比べ M 群及び H 群で有害事象・副作用発現率が高かったが、全ての群において治験期間中の死亡及び重篤な副作用はなく、また、高度な副作用も認められなかったことから、対象となる急性心不全が緊急性を要する疾患であることを考慮し、少しでも高い有効性が期待される H 群の 200µg/kg /時を持続投与の推奨用量として選択した。

機構は、第Ⅲ相（長時間投与）試験の持続投与の用量が 50～200µg/kg/時の間で変更できるように設定されており、200µg/kg/時未満に減量された症例があるにもかかわらず、申請時の持続投与量が 200µg/kg/時に限定されていたことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。後期第Ⅱ相試験の結果、200µg/kg/時が最も心不全治療効果が高いとして、200µg/kg を5分間かけて静脈内投与した後、200µg/kg/時で持続静脈内投与する用法・用量が臨床推奨用法・用量であると判断し、第Ⅲ相プラセボ対照試験において、その有効性及び安全性を検証した。一方、第Ⅲ相（長時間投与）試験では、急性心不全の併用療法に制限を設けずに本剤の有用性を検討する目的としたため、200µg/kg/時の持続投与を開始後、50～200µg/kg/時の範囲で投与量を調節できることとした。その結果、減量を必要とした症例は FAS では21症例中7例であり、最終投与量は、50µg/kg/時4例、100µg/kg/時2例、107µg/kg/時1例、200µg/kg/時14例であった。これらの結果をもとに、持続投与に関する申請用法・用量を200µg/kg/時と規定し、さらに患者の病態に応じて適宜増減する旨記載したが、より具体的な表現が好ましいと考える。また、最高用量については、前期Ⅱ相試験（単回+持続）の結果から設定したが、12例のみの検討であるので削除する。以上を踏まえ、持続投与に係る用法・用量を以下のように改める。

<変更後の用法・用量>

ニコランジルとして0.2mg/kg を5分間程度かけて静脈内投与し、引き続き1時間あたり0.2mg/kg で持続静脈内投与を開始する。投与量は血圧の推移や患者の病態に応じて1時間あたり0.05～0.2mg/kg の範囲で調整する。

機構は、変更された維持用量について次のように考える。第Ⅲ相（長時間投与）試験では、50～200μg/kg/時の範囲で調整が行われ、持続投与の開始用量（200μg/kg/時）からの減量の理由は有害事象であったものの、後期Ⅱ相試験では、維持用量 50μg/kg/時（L 群）、100μg/kg/時（M 群）、200μg/kg/時（H 群）の 3 群について検討され、最終観察時の投与前値に対する肺動脈楔入圧の変化率は、それぞれ-15.5%、-17.3%、-21.1%であり、L 群でも低下を認めたこと、この 3 群において肺動脈楔入圧の変化率の用量反応性は明らかで無かったこと、第Ⅲ相（長時間投与）試験では、最終的に 50μg/kg/時で投与されていた 4/21 例（19%）のうち 3 例で、投与終了時の肺動脈楔入圧は投与直前値より低下していたこと（1 例は欠測）を考慮すると、50μg/kg/時でも有効性を期待できると考える。以上より、本剤は、0.05～0.2mg/kg/時の範囲で使用されることが妥当と考えるが、持続投与量の妥当性については専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

3) 投与期間について

機構は、持続投与の適切な投与期間について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相プラセボ対照試験では、本剤を 2 時間投与した実薬群 20 例中、治験薬投与終了後に血管拡張薬（ニトログリセリン又はカルペリチド）の持続静脈内投与が必要だった症例は 14 例（70%）であった。したがって、治療上、持続投与を 2 時間で終了させることは不十分な場合があると考えられる。一方、48 時間の持続投与を行った第Ⅲ相（長時間投与）試験では、FAS において 21 例中 3 例（14.3%）で治験薬投与終了後に血管拡張薬（ニトログリセリン又はカルペリチド）の持続投与が必要であった。また、安全性の面では、第Ⅲ相（長時間投与）試験において、累積投与量に依存した有害事象の増加は認められなかった。ただし、48 時間を越える長時間投与については、慎重に行う必要があると考え、添付文書の重要な基本的注意で注意喚起した。

機構は、急性心不全治療においては、治療上の必要性から血管拡張薬が 2 日間を超えて使用されることは十分考え得ること、また、(1)で述べたように、本剤は長時間投与された場合に硝酸剤よりも耐性が少ないことが期待されることから、臨床試験では 48 時間までの成績しか確認されていないものの、臨床試験で投与された投与時間を投与期間の限度として設定することは必ずしも適切ではないと考え、添付文書において注意喚起することで、投与期間の上限を設けないとする回答を了承した。

4) 不安定狭心症に対する用法・用量との差異に関する情報提供について

機構は、不安定狭心症に対して使用される本剤の濃度が「0.01～0.03%溶液」であるのに対し、本申請効能に対する本剤の濃度は「0.04～0.25%溶液」であること、また、本申請効能では、既承認時の用法・用量と異なり体重当たりの投与量となることから、医療現場での混乱を招かないための方策について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本申請効能の承認取得後、本剤が既に納入されている全施設に対して医薬情報担当者より添付文書の改訂を案内するとともに、可能な限り医師、看護師及び薬剤師に対する説明会を開催して情報提供し、体重換算と患者当たりの用法・用量の相互換算表を携帯可能な資材（ポケットカード）として作成して配布する等の対応を計画している。

機構は、本剤は、既承認効能及び本申請効能とも、急性期医療現場で同じ医療従事者により使用される可能性が高いこと、本剤の過量投与は急激な血圧低下等の致命的な結果をもたらす可能性があることから、本剤の使用方法については、適切で具体的な情報提供が必要と考える。さらに、臨床現場の投与実態として、必ずしも「0.01～0.03%溶液」として投与されていない可能性が高く、この点についても留意が必要である。上記の対策の十分性については専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(4) 安全性について

安全性全般に関して、本剤の既承認効能である不安定狭心症に対する用法・用量は、「本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で溶解して、0.01～0.03%溶液とする。通常、成人には、ニコランジルとして1時間あたり2mgの点滴静注から投与を開始する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、最高用量は1時間あたり6mgまでとする。」であるのに対し、本申請用法・用量は、ボラス投与が設定され、持続投与量も体重60kgで換算した場合1時間あたり3～12mgと、既承認時の用量よりも多くなる。投与対象が異なるため、直接外挿はできないものの、既承認効能での情報も参考に、副作用、特に用量依存的に発現する可能性がある副作用については十分に注意する必要がある。各項目についての検討は、以下のとおりである。

1) 血圧低下について

機構は、本剤の作用機序から血圧の低下が生じる可能性が高く、第Ⅲ相（長時間投与）試験においても30%以上の症例で血圧低下の有害事象が認められていることから、血圧低下について検討した。

① 低血圧及び低血圧関連有害事象について

申請者は、臨床試験における低血圧関連の有害事象の発現状況について以下のように説明した。第Ⅲ相プラセボ対照試験の本剤群では低血圧及び低血圧関連有害事象は認められず、第Ⅲ相（長時間投与）試験では22例中8例で認められた。血圧低下は7例に認められ、うち5例では本剤が減量され、2例では昇圧薬が使用された。急速投与の量が誤って多く投与された1例（規定の2.7倍）では、投与終了6分後に血圧低下が認められ、下肢挙上で対応された。低血圧関連有害事象として挙げられた意識消失は、投与終了後17時間30分後に発現し、体位性のものとされ、因果関係は否定された。

血圧低下は、患者を対象とした国内臨床試験の安全性評価対象（本剤投与例）（以下、安全性評価対象）193例中9例で発現し、規定の方法で投与された症例における低血圧の発現時期は、持続静脈内投与に移行した後であり、発現時間は25分～45時間、発現時総投与量は13.3～662.9mgで症例毎に異なっており、一定の傾向は認められなかった。なお、有害事象の重症度は、軽度が1例、中等度が7例、高度が1例であった。

機構は、本剤使用時には、血圧、心拍数等、循環動態の指標を頻回に観察する必要がある、血圧低下に関連するリスクが本剤投与のベネフィットを上回った場合には、速やかに減量・中止されるべきあると考えることから、申請者に適切な注意喚起を求めた。

申請者は、重要な基本的注意に、「急性心不全に対して本剤を用いる場合には、血圧、心拍数、尿量、体液及び電解質、また、可能な場合には肺動脈楔入圧、心拍出量及び血液ガス分析等の患者の全身状態を十分管理しながら投与すること。」を追加すると回答した。

機構は、了承した。

② 低血圧症例に対する投与について

機構は、血圧が低い症例に対する本剤投与の妥当性についての懸念から、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。前期第Ⅱ相試験以降の5試験において、治験薬投与直前の収縮期血圧が100mmHg以下であった症例は17例であり、そのうち、本剤投与により収縮期血圧が10mmHg以上低下した症例は3例で、いずれも一過性の変化であった。その内訳は後期第Ⅱ相試験1例（32mmHg 低下）、第Ⅲ相プラセボ対照試験2例（10mmHg、20mmHg 低下）であった。なお、最大の血圧低下を示した後期第Ⅱ相試験の1例は一過性迷走神経緊張によるものと診断され、治験薬との因果関係は否定された。本剤の有効性については、肺動脈楔入圧、心係数ともに収縮期血圧が100mmHg以上の症例と同様の改善がみられていた。一方、本剤により低血圧及び低血圧関連症状が発現した症例は、安全性評価対象193例中11例であり、これらのうち、投与前の収縮期血圧が100mmHg以下であった症例は2例で、9例は100mmHg超の症例であった。本剤投与前の収縮期血圧にかかわらず、低血圧が発現していることから、投与前血圧によらず、定期的に患者の血行動態をモニターし、必要に応じて投与量を調節することが必要と考える。なお、添付文書（案）では血圧が低い患者に対する本剤投与について注意喚起している。

機構は、投与前の血圧は診療上重要な情報であり、治療薬選択とも密接に関わると考えるが、血圧測定値のみが一義的に投与の可否を規定するものではなく、経時的な循環動態の観察を行い、個々の症例で判断されるべきであると考え。血圧の低い患者に対する本剤投与の注意喚起として、添付文書（案）において、重篤な低血圧を禁忌とし、低血圧の患者を慎重投与としていることから、大きな問題はないと考える。

③ 血圧低下を来しやすい特殊患者集団について

機構は、血圧低下を来しやすい患者の背景に関する考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。評価資料とされた試験のうち、低血圧及び低血圧関連症状の発現症例が見られた後期Ⅱ相試験及び第Ⅲ相（長時間投与）試験について、年齢、心係数、性別により発現状況を比較した結果、高齢による発現頻度においてのみ顕著な差が認められた。具体的には、後期Ⅱ相試験では、75歳未満は1/49例（2.0%）、75歳以上は1/23例（4.3%）であり、第Ⅲ相（長時間投与）試験では、75歳未満は3/14例（21.4%）、75歳以上は5/8例（62.5%）であった。更に、安全性評価対象では、75歳未満は4/138例（2.9%）、75歳以上は6/55例（10.9%）であった。以上のように、限られた症例数での検討であるものの、高齢者では低血圧が生じやすい可能性が示唆されたことから、添付文

書（案）において注意喚起を行う（「(4) 6 高齢者に対する投与について」参照）。
機構は、以上の回答を了承した。

2) 腎機能について

① 本剤による腎機能低下について

申請者は、本剤による腎機能悪化の可能性について以下のように説明した。腎機能障害（有害事象）の発現率は、安全性評価対象 193 例中 2 例（1.0%）であった。腎機能に関連した臨床検査値の有害事象発現率は、血中クレアチニン増加 7 例（3.6%）、血中 K 減少 8 例（4.1%）、血中 K 増加 3 例（1.6%）、血中 Na 減少 4 例（2.1%）、血中尿素減少 2 例（1.0%）、血中尿素増加 16 例（8.3%）、尿中蛋白陽性 9 例（4.7%）であった。既承認効能に対する本剤の使用成績調査で腎機能に関連した有害事象の発現率は、血中クレアチニン上昇 4 例（0.12%）、血尿 1 例（0.03%）、腎機能異常 1 例（0.03%）、腎機能障害 1 例（0.03%）、腎不全悪化 1 例（0.03%）、蛋白尿 4 例（0.12%）、尿蛋白増加 1 例（0.03%）、血液尿素窒素（以下、BUN）上昇 1 例（0.03%）であった。これらの成績から本剤は腎機能を悪化させる可能性は低いと考えられるが、本申請における安全性評価対象症例は 193 例と限られていることから、現行の添付文書に記載されているように、血中クレアチニン上昇、尿中蛋白陽性、血中 K 上昇の副作用が認められた場合には減量・休薬等、適切な処置を行うことが望ましいと考える。

機構は、急性心不全治療薬の腎機能に対する影響は、中長期的な臓器保護の観点からも重大な関心事であり、投与終了後も含めて十分な検討が必要であると考え。現時点では、申請者の対応は了承できるものの、製造販売後臨床試験において、本薬の腎機能に対する影響については更に評価する必要があると考えるが、詳細については、専門協議を踏まえて判断したい。

② 腎機能障害者に対する投与について

腎機能障害者に対する本剤の有効性や安全性を検討する目的の試験は実施されておらず、また、患者を対象とした国内臨床試験では、組み入れ基準に腎機能に関する検査値による具体的な規定がなかったことから、機構は、申請者に投与前の腎機能について示すとともに、有害事象の発現率について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。背景因子別の有害事象発現頻度について、腎機能障害ありの症例が62.9%（22/35例）、腎機能障害なしの症例が63.3%（100/158例）であり、有害事象の内容に関しても特に違いは認められなかった。更に、安全性評価対象症例を腎機能のマーカーである BUN 及びクレアチニンの投与前値を基に施設基準値上限以下とそれを超える群に層別し、有害事象の発現頻度、発現率への影響、有害事象内容について比較したものの、特に違いは認められなかった。なお、重篤な腎機能障害のある患者については禁忌とし、腎機能障害のある患者を慎重投与とする。

機構は、了承した。

3) 肝機能障害について

機構は、肝機能障害関連の有害事象として、ALT 増加 7/193 例（3.6%）、AST 増加 12/193

例（6.2%）、血中ビリルビン増加 19/193 例（9.8%）の発現があり、このうち ALT 増加、AST 増加各 3 例（1.6%）、血中ビリルビン増加 7 例（3.6%）が副作用とされていることから、本剤による肝機能障害の可能性について更に検討を求めた。

申請者は、異常変動の原因について、肝うっ血、原疾患、心不全に伴う変化が 12 例、併用薬による影響が 3 例等であったと説明した。さらに、急性心不全においては、うっ血肝又は原疾患の病態変化により肝機能検査項目に異常を発現する可能性もあり、治療の過程で薬剤によるか否かの判断は難しいとし、引き続き、重大な副作用として注意喚起することが適切であるとした。

機構は、これを了承した。

4) 血小板減少について

機構は、本剤投与後の血小板減少の可能性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。安全性評価対象193例中、治験薬投与後に血小板数10万/ μ L 以下の症例は29例であり、そのうち14例は投与前から認められていた。血小板数の異常変動が11例に認められ、そのうち5例は因果関係が否定できなかった。プラセボ投与例では23例中2例に血小板低下が認められた。血小板減少は、投与中に発現し、中止後に回復している症例もあることから、本剤によって発現したことを否定しきれないが、肺動脈カテーテルによる血小板数減少は報告されており（*Anesthesiology* 51: S161, 1979、53: 261-262, 1980）、本試験における血小板減少も肺動脈カテーテル留置に起因している可能性は高いと考えられる。なお、血小板減少については、既に添付文書中に重大な副作用として記載されており、引き続き注意を喚起していく。

機構は、申請者の対応を了承するが、本剤による血小板減少の可能性も否定できず、製造販売後調査により更なる情報収集が必要と考える。

5) 貧血について

機構は、臨床検査値の推移について、赤血球、ヘモグロビン（以下、Hb）、ヘマトクリット値は、いずれもプラセボ群に比し本剤群で減少していることから、本剤による貧血の可能性を検討するために、Hb10.0g/dL 以下の症例の詳細を説明した上で、注意喚起の妥当性について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。安全性評価対象 193 例中、Hb10.0g/dL 以下が認められた症例は 37 例であり、27 例は投与前から認められていた。一方、異常変動とされた 3 例は治験薬との因果関係は「なし」又は「ほとんどなし」と判定された。Hb 低下の原因としては、入院時の採血、輸液、カテーテル処置時の出血に伴うもの、血管内脱水が是正された結果の希釈効果によるものとされた。なお、プラセボ投与例においては 23 例中 4 例に Hb 低下が認められた。以上より、本剤により貧血が起きる可能性は低いと考えられるが、現在の添付文書にも注意喚起しているとおり、貧血が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うことが適切であるとする。

機構は、了承した。

6) 高齢者に対する投与について

機構は、本剤の高齢者に対する投与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。患者を対象とした国内臨床試験の安全性評価対象例（本薬投与例）における有害事象の発現率について、65歳以上と未満で比較した結果、有害事象発現頻度は、65歳以上59.3%（73/123例）、65歳未満70.0%（49/70例）であった。65歳以上の群で65歳未満の群に比べ発現件数の差が大きかった主な有害事象は、血小板減少（65歳以上23件、65歳未満7件、以下同順）、CK増加（13件、3件）、AST増加（9件、3件）、BUN増加（11件、5件）、血中ビリルビン増加（12件、7件）、赤血球数減少（10件、5件）、血圧低下（7件、2件）、尿中タンパク陽性（7件、2件）、ヘマトクリット減少（7件、2件）、発熱（6件、1件）であった。これらの有害事象は加齢に伴う生理機能の低下によることも考えられることから、現行の添付文書に記載されているとおり、高齢者への投与に関しては慎重に行う旨注意喚起する。

機構は、これを了承した。

7) 長期予後に及ぼす影響について

機構は、長期予後に及ぼす本剤の影響について、以下のように考察した。本剤投与後の病態評価については、第Ⅲ相（長時間投与）試験の21例について、投与開始1ヵ月後の転帰及びNYHA心機能分類の調査が可能であり、退院16例（76.2%）、入院中4例（19.0%）、死亡1例（原疾患による、4.8%）であった。また、死亡例及び重症肺炎を発症し挿管中、鎮静中であった症例の2例を除いた19例でNYHA心機能分類が評価され、投与前に対して改善した症例は14例（73.7%）、不変例が4例（21.1%）、悪化例が1例（5.2%）であった。第Ⅲ相プラセボ対照試験においては、長期予後は調査されておらず、プラセボ群との比較はできなかった。

急性心不全の治療薬に関しては、急性心不全治療ガイドライン（日本循環器学会、2006年改訂版）にも記載されているように、短期的な血行動態改善効果が認められても、必ずしも入院期間の短縮や予後の改善をもたらすわけではないとの報告がミルリノン（ホスホジエステラーゼⅢ阻害剤）についてなされ（JAMA 287: 1541-1547, 2002）、急性心不全治療の段階から、中・長期的な予後の改善に向けた治療戦略が重要視されている。米国等で販売されている急性心不全治療薬であるNesiritide（B型ナトリウム利尿ペプチド、国内未承認）については、販売後に、対照群と比較して、投与30日後の腎機能悪化、死亡率の上昇の可能性があることが指摘され（N Engl J Med 353: 113-116, 2005、JAMA 293: 1900-1905, 2005）、長期予後の確認に関しては、更に重視される状況にある。本剤については、長期予後の影響について適切な対照と比較したデータはないが、上記二剤とは作用機序が異なること、本剤は不安定狭心症の効能で、異なる用法・用量ではあるものの、既に国内で使用経験が積まれている薬剤であること等を考慮すると、本剤の長期予後に対する影響を製造販売後臨床試験で評価することで、本剤の承認は可能と考える。専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(5) 製造販売後臨床試験及び製造販売後使用成績調査について

機構は、本剤の短期的な有効性及び安全性は臨床試験において検討されているが、長期予後に関する本剤の有効性及び安全性についての情報が不足しており、市販後に検討すること

が必要であると考え、市販後にプラセボを対照とした比較を行うことは実現可能性が乏しいと考えられることから、本剤による治療が既存治療に比して長期予後を悪化させることが無いことを確認するための製造販売後臨床試験の実施が必要であると考え。この中で、中・長期予後について、適切に評価される必要があると考え、詳細に関しては、試験の実施の是非も含め、専門協議における議論も踏まえ、更に検討したい。

また、申請者は使用成績調査として1,000例を対象に3年間の調査を実施するとしている。当該調査においては、臨床試験において比較的発現頻度の高かった血小板減少、血圧低下、頭痛等の副作用を中心に安全性の調査し、有効性については急性心不全に関連した臨床症状及び検査所見に加え、心行動態を確認する調査を行うとしており、機構は計画の概要は適当であると考え、詳細に関しては、専門協議における議論も踏まえ、更に検討したい。

Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、治験実施計画書からの逸脱が認められたが治験依頼者により適切に対応されており、治験実施計画書からの逸脱に関する事項の記載の不備等が認められたが、結果の評価に大きな影響を及ぼさない重大な問題は認められないことから、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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（ト-3～7）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、被験者の選択に関する事項と薬剤の投与に関する事項に治験実施計画書からの逸脱が認められたことから、当該3症例を GCP 不適合とし、承認申請資料からの削除等の措置を講じることとした。また、継続審査等に関する治験審査委員会の運営の標準業務手順書の記載不備及び不遵守、検査の未実施等の治験実施計画書からの逸脱等（以上、治験実施医療機関）、治験の契約書の記載すべき事項の記載不備、被験薬に関する新たな副作用情報等が直ちに医療機関の長及び治験責任医師に通知されていない事例報告の不備、治験実施医療機関の治験審査委員会の運営の不備に関するモニタリング業務の不備、モニタリング報告書の記載不備等（以上、治験依頼者）が認められた。以上の結果から、また、添付資料ト-3、ト-5 及びト-7 において、それぞれ選択基準違反、用法・用量違反及び投与期間違反（各1例）が認められたが、GCP 不適合とした当該症例を削除する等した上で、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は支障ないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、本剤の急性心不全若しくは慢性心不全急性増悪時の肺動脈楔入圧低下の作用は示されており、急性心不全及び慢性心不全急性増悪時に対する有効性は認められると判断する。安全性については、今回の臨床試験で、既得効能における副作用と特段異なる新たな副作用は見いだされず、症状並びに各種心行動態指標を評価しながら適切に使用することで、本申請を承認して差し支えないと考える。なお、製造販売後に必要な情報収集等に関しては、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告（2）

平成 19 年 8 月 21 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕 シグマート注 2mg、同 12mg、同 48mg
〔一 般 名〕 ニコランジル
〔申 請 者〕 中外製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 15 年 6 月 6 日
〔特 記 事 項〕 なし

II. 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。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 有効性について

肺動脈楔入圧の変化率を主要評価項目とした第Ⅲ相プラセボ対照試験（以下、第Ⅲ相試験）において、プラセボ群に対して有意な肺動脈楔入圧の低下が認められたことから、本剤の急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）に対する有効性は示されたものとする機構の判断は専門協議において支持された。

なお、今回、提出された臨床試験成績では検討されていない長期予後について、市販後に長期予後を検討する試験を実施する必要があるとする機構の判断は専門協議において支持された（「5. 長期予後に及ぼす影響について」参照）。

2. 効能・効果について

「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」とすることが適当であるとする機構の判断は、専門協議において妥当であるとされたものの、具体的な記載について、以下のような議論がなされた。

国内臨床試験の対象は、肺動脈楔入圧が 18mmHg 以上の Forrester 分類Ⅱ及びⅣ群の急性心不全患者であり、効能・効果を「急性うっ血性心不全」とする方がより適切ではないかとする意見が出された。しかし、うっ血の有無について客観的な判断が困難な症例もあり、類薬の効能・効果との整合性の観点から、最終的に、効能・効果を「急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）」とすることで、専門委員の見解は一致した。なお、この際、重篤な血圧低下が起こり得る可能性について十分に注意喚起し（「4. 安全性について」参照）、臨床試験で対象とした患者について情報提供することが必要であるとの意見が出された。

臨床試験で対象とした患者の情報提供については、添付文書の臨床成績の項に臨床試験の対象患者の肺動脈楔入圧を追記することとした。

3. 用法・用量について

(1) 初回用量及び持続投与量について

初回投与量を 0.2mg/kg/5 分とし、持続投与は 0.2mg/kg/時で開始後、血圧の推移や患者の病態に応じて、0.05～0.2mg/kg/時の用量範囲で調節して使用されることが妥当であるとした機構の判断は、専門協議において支持された。

(2) 投与期間について

専門委員から、急性心不全治療においては、治療上の必要性から血管拡張薬が 2 日間を超えて使用されることは十分想定されるとの意見、長時間投与においては、本剤はニトログリセリンに比べて耐性が生じにくいことが期待されることから、臨床試験では 48 時間までの成績しか確認されていないものの、臨床試験での投与時間を投与期間の上限として設定することは適切ではないとの意見、漫然と投与されることのないように注意喚起すべきであるとの意見が出された。添付文書（案）において、急性心不全に対する 48 時間を超える使用経験が少ないので、これを超えて投与する必要がある場合には、血行動態及び全身状態等を十分に管理しながら慎重に投与する旨記載し注意喚起することで、投与期間の上限を設けなくとする機構の判断は専門協議において支持された。

(3) 不安定狭心症に対する用法・用量との差異に関する情報提供について

既承認効能及び本申請効能ともに、急性期医療現場で同じ医療従事者により使用される可能性が高いこと、本剤の過量投与は急激な血圧低下等の致命的な結果をもたらす可能性があることから、本剤の使用方法については、適切で具体的な情報提供が必要であるとした機構の判断は専門協議において支持された。さらに、専門委員から、本剤は既承認効能と本申請効能で、溶解後の本薬濃度を含む用法・用量が異なるために誤投与する恐れがあるとの意見、本剤には含有量の異なる 3 種類（2、12、48mg 製剤）の製剤が存在し、それらを適用効能毎に異なる濃度に調製する必要があることから、用法・用量に規定されている調整後の%濃度表示だけではなく、具体的かつわかりやすい注射液の調製法についても情報提供すべきであるとの意見があった。さらに、本剤の用法・用量が不安定狭心症及び急性心不全で異なるという認識が医療関係者に十分周知されることによって、初めてポケットカード等の配布資料が有効になるとの指摘があり、そのためには効能・効果により用法・用量が異なる旨について、臨床現場において定期的に講習会を開催する等の積極的かつ広範な情報提供を行う必要があるとの意見等が出された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果によって用法・用量が異なることについての情報提供の具体的な方策、及び含有量の異なる 3 種類の製剤から適切に注射液を調製するために資する情報提供資材の作成等について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。医療現場における誤用を避けるためには、第一に本剤の用法・用量が効能・効果により異なることを医師、看護師及び薬剤師に認知してもらうことが最も重要であり、具体的な方策として、医学専門誌や医療関係者向け新聞等を通じて広告し、お知らせ文書、ポケットカード及び適正使用ガイドを医薬情報担当者（MR）を通じて医療機関へ提供していく。次に、実際の投与に際しては、急性心不全に対する薬剤調製方法及び投与方法を十分に理解してもらうことが重要と考える。したがって、各医療機関にて

医師だけでなく看護師及び薬剤師を含めた説明会を開催し、有効性・安全性に加えて薬剤調製及び投与方法に関する説明を行う予定である。さらに、施設毎に調製方法及び投与方法の手引きをオーダーメイドで作成することも積極的に対応する。今後も幾つかの医療現場の意見聴取を行い、さらに効果的な方法があれば積極的に採用していく予定である。

機構は、申請者の回答は基本的に妥当であると判断した。

4. 安全性について

(1) 低血圧について

既に、低血圧のある患者は慎重投与とされており、また、重要な基本的注意において、「(2) 投与中に血圧低下等の異常が観察された場合や血圧低下の可能性のある患者には、減量又は投与を中止すること。また、必要に応じて下肢挙上、昇圧剤（カテコラミン製剤）投与等の適切な処置を行うこと。」と記載されているが、専門委員から、第Ⅲ相（長時間投与）臨床試験において、症例の30%以上で血圧低下が認められていることから、本剤により低血圧が発現することがあることをより積極的かつ具体的に注意喚起すべきであるとの意見、高齢者において低血圧を発現しやすい旨をより積極的に注意喚起すべきであるとの意見が出された。これに基づいて機構は申請者に、使用上の注意事項の改訂を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。重要な基本的注意に、「(5) 急性心不全に対して本剤を用いた場合、重篤な血圧低下が起こる可能性がある。本剤投与中は血圧測定を頻回に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」を記載し、高齢者への投与の項に、「特に血圧低下は、高齢の急性心不全患者に発現しやすいので注意すること。」を追記する。

機構は、回答を了承した。

(2) その他

専門委員より、急性心不全治療においては薬剤性肝障害と原疾患による肝うっ血によるビリルビン上昇の鑑別は困難な症例も想定されるが、臨床試験において血清ビリルビン増加が19/193例（9.8%）で認められていることから、製造販売後も注意深く観察するべきであるとの意見が出された。

機構は、今回の臨床試験で認められた肝機能関連の臨床検査値に関する有害事象36例のうち、多くの症例は担当医により本剤との関連性が否定（関連なし・なさそう・ほとんど関係なしが28例。あり・ありそうは1例）されているものの、限られた症例、限られた投与期間での検討であることから、製造販売後調査においても引き続き、血清ビリルビン値を含めた肝機能関連の臨床検査値に関して情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査の調査項目に含める旨回答し、機構は了承した。

5. 長期予後に及ぼす影響について

第Ⅲ相試験及び第Ⅲ相（長時間投与）試験においては、短期的な有効性（肺動脈楔入圧の低下）は確認されているものの、長期予後に及ぼす本剤の影響については、十分に検討されておらず、急性心不全治療では、短期的な血行動態の改善にとどまらず、症状・症候の改善、重要臓器保護、死亡率や再入院率の低下等も望まれることを踏まえ、本剤が長期予後にどのように

影響するかを確認することが必要であるとする機構の判断は専門協議において支持された。〔6. 製造販売後調査等について〕 参照〕。

6. 製造販売後の調査等について

(1) 長期予後に与える影響を検討するための製造販売後臨床試験について

本剤による治療が既存の治療法に比して長期予後を悪化させることがないことを確認するために、本剤投与開始 30 日後、6 ヶ月後の死亡率及び腎機能の推移等の長期予後について評価する製造販売後臨床試験の実施を検討することが必要であるとする機構の判断は専門協議において支持された。

さらに、試験の内容について専門委員より、急性心不全治療薬の 30 日後あるいは 1 年後の死亡率、再入院率及び腎機能の推移等に関する国内データが十分に得られていないことから、まず、製造販売後調査から本剤の長期予後についてのデータを収集し分析した上で、長期予後を検討する臨床試験の実施可能性を検討してはどうかとの意見が出された。

以上の議論の結果、製造販売後調査を通じて、本剤が長期予後に与える影響を検討するための製造販売後臨床試験の計画に必要なデータを収集し、その結果に基づいて既存の治療法と長期予後を比較する製造販売後臨床試験について具体的に検討することで、専門委員の見解は一致した。

以上の結果を踏まえて、機構は製造販売後臨床試験の実施方針について申請者の見解を求めた。

申請者は、製造販売後臨床試験は、他の薬剤を含め日本における急性心不全治療実施後の予後に関する報告が不足しており、現時点においては適切な評価項目の設定、症例規模の算出は困難であることから、製造販売後調査等において 30 日後及び 6 ヶ月後の予後等に関する情報を収集し、再審査期間中に適切な製造販売後臨床試験を立案・実施すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(2) 製造販売後調査について

専門委員より、製造販売後調査において、上記の製造販売後臨床試験を立案する際に必要なデータを収集することの他に、今回提出された臨床試験では検討されていない 48 時間以上の投与例についての有効性及び安全性のデータも収集する必要があるとの意見が出された。

これらの議論を踏まえて、機構は製造販売後調査の骨子の見直しを求めた。

申請者は、以下のように回答した。安全性情報として有害事象関連情報（発現日、重篤度、処置等）を、有効性として急性心不全に関連した臨床症状、検査所見及び測定可能な場合には心行動態情報を収集する。本調査では、調査予定症例数を 1,000 例、調査期間を 3 年間とし、投与終了後の治療実態を調査する目的で、急性期を脱するまでの経過（経口治療薬への切替日等）、本剤による治療開始 30 日後及び 6 ヶ月後の予後等についても観察する予定である。

機構は、回答を了承した。

6. 審査報告書(1)の訂正

審査報告書(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）。

- 5 頁 11 行目 約10 μ mol/L → 10 μ mol/L
- 7 頁 34 行目 心機能の改善し、 → 心機能を改善し、
- 8 頁 29 行目 本薬 C_{max} 12.6 μ mol/L → 本薬の C_{max} 12.6 μ mol/L
- 10 頁 21 行目 参考資料ト-8 → 参考資料ト-1
- 11 頁 23 行目 (3)血漿中濃度と → (2)血漿中濃度と
- 12 頁 28 行目、13 頁 40 行目、15 頁 7 行目、16 頁 15 行目、18 頁 36 行目
慢性心不全の急性増悪を含む → 慢性心不全の急性増悪期を含む
- 16 頁 表 NPN 上昇、低 K 血症、低血圧、BUN 上昇の項 削除
白血球増多 (症) L 群 0 例、M 群 2 例、H 群 0 例、全体 2 例 追加
- 17 頁 28 行目 検討 (「なし」から「高度」の 4 段階) された → 検討された
- 24 頁 6 行目 9/95 例 → 9/94 例
- 25 頁 3 行目 病態に応じて 1 時間 → 病態に応じて、1 時間
- 31 頁 16-17 行目 対応されており、治験実施計画書からの逸脱に関する事項の記載の不備等が認められたが、結果の評価に大きな影響を及ぼさない重大な問題は → 対応されており、重大な問題は
- 31 頁 25 行目 委員会の運営の標準業務手順書の記載不備及び不遵守、検査の未実施等
→ 委員会の運営の不備、検査の未実施等
- 31 頁 27 行目 事例報告の不備、治験実施医療機関 → 事例、治験実施医療機関
- 31 頁 28-29 行目 業務の不備、モニタリング報告書の記載不備等 → 業務の不備等
- 31 頁 29-31 行目 以上の結果から、また、添付資料ト-3、ト-5 及びト-7 において、それぞれ選択基準違反、用法・用量違反及び投与期間違反 (各 1 例) が認められたが、GCP 不適合とした → 以上の結果から、GCP 不適合とした

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本申請品目の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断した。

【効能・効果】

不安定狭心症

急性心不全 (慢性心不全の急性増悪期を含む) (下線部今回追加)

【用法・用量】

不安定狭心症

本剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で溶解して、0.01～0.03%溶液とする。通常、成人には、ニコランジルとして 1 時間あたり 2mg の点滴静注から投与を開始する。投与量は患者の病態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 時間あたり 6mg までとする。

急性心不全 (慢性心不全の急性増悪期を含む)

本剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で溶解して、0.04～0.25%溶液とする。通常、成

人には、ニコランジルとして 0.2mg/kg を 5 分間程度かけて静脈内投与し、引き続き 1 時間あたり 0.2mg/kg で持続静脈内投与を開始する。投与量は血圧の推移や患者の病態に応じて、1 時間あたり 0.05～0.2mg/kg の範囲で調整する。（下線部今回追加）