

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 コアベータ静注用12.5mg

〔一 般 名〕 ランジオロール塩酸塩

〔申 請 者〕 小野薬品工業株式会社

〔申請年月日〕 平成22年7月29日

〔審 議 結 果〕

平成 23 年 6 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 23 年 5 月 18 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]	コアベータ静注用 12.5 mg（コアベータ注射用 12.5 mg（申請時）から変更）
[一 般 名]	ランジオロール塩酸塩
[申 請 者]	小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 7 月 29 日
[剤形・含量]	1 バイアル中、ランジオロール塩酸塩として 12.5 mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤型追加に係る医薬品 （再審査期間中のもの）
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 23 年 5 月 18 日

[販 売 名] コアベータ静注用 12.5 mg (コアベータ注射用 12.5 mg (申請時) から変更)

[一 般 名] ランジオロール塩酸塩

[申 請 者] 小野薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 7 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、コアベータ静注用 12.5 mg のコンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善効果は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、使用実態下での安全性及び有効性に係る情報を幅広く収集すること、例えば、造影剤及び本剤との併用に注意すべき薬剤との併用時の安全性、肝・腎機能障害患者の安全性、気管支喘息の患者における安全性の情報を収集することが重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、コアベータ静注用 12.5 mg について、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善

[用法・用量] ランジオロール塩酸塩として、1 回 0.125 mg/kg を 1 分間で静脈内投与する。

審査報告 (1)

平成 23 年 4 月 11 日

I. 申請品目

- [販 売 名] コアベータ注射用 12.5 mg (コアベータ静注用 12.5 mg に変更予定)
- [一 般 名] ランジオロール塩酸塩
- [申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 22 年 7 月 29 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中、ランジオロール塩酸塩として 12.5 mg を含有する注射剤
- [申請時効能・効果] コンピューター断層撮影による冠動脈造影における冠動脈描出能の改善
- [申請時用法・用量] ランジオロール塩酸塩として、1 回 0.125 mg/kg を 1 分間で静脈内投与する
- [特 記 事 項] なし

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

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

ランジオロール塩酸塩（以下、「本薬」）は、小野薬品工業株式会社により開発された短時間作用型 β_1 遮断薬であり、交感神経系の β_1 受容体に選択的に結合し、カテコールアミンの作用に拮抗することにより心拍数を低下させる。

本邦では、1 バイアル中に本薬として 50 mg を含有する注射剤が「注射用オノアクト 50」として、2002 年 7 月に「手術時の下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の効能・効果で承認されている。また、2006 年 10 月に「手術後の循環動態監視下における下記の頻脈性不整脈に対する緊急処置：心房細動、心房粗動、洞性頻脈」の効能・効果が「注射用オノアクト 50」に追加承認されている。

一方、海外では、本薬の発売、承認取得、承認申請のいずれについても行われていない。

本薬の、コンピューター断層撮影による冠動脈造影（以下、「冠動脈 CT」）における冠動脈描出能の改善に関する開発は、2000 年以降、小野薬品工業株式会社により開始された。冠動脈 CT は冠動脈造影（以下、「CAG」）よりも非侵襲的であり、虚血性心疾患あるいはそれが疑われる患者の管理において重要な位置を占めるが、心拍数の高い患者においては、冠動脈狭窄の程度が診断可能な画像を得るため、冠動脈 CT 時の一時的な心拍数の低減が必要となっており（Giesler T et al. *Am J Roentgenol* 179:911-6, 2002、Nieman K et al. *Heart* 88:470-4, 2002、Shim SS et al. *Am J Roentgenol* 184:649-54, 2005）、「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（2005 年改訂版）」（2004 年度合同研究班報告）、「冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン」（*Circulation Journal* 73 Suppl III:1019-89, 2009）及び「冠動脈（心臓）CT 検査のための SCCT ガイドライン」（日本心臓 CT 研究会）（以下、「SCCT ガイドライン」）には、 β 遮断薬投与の必要性が明記されている。しかしながら、冠動脈 CT 時に使用する β 遮断薬として効能・

効果を有する薬剤はない。

今般、国内臨床試験成績に基づき、「コンピューター断層撮影による冠動脈造影における冠動脈描出能の改善」を効能・効果として、既承認の「注射用オノアクト 50」より本薬の含量が低いコアベータ注射用 12.5 mg（以下、「本剤」）の製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、1 バイアル中に本薬（分子式 $C_{25}H_{39}N_3O_8 \cdot HCl$ 、分子量 546.05）12.5 mg を含有する注射剤である。

(1) 原薬

原薬は、既承認製剤「注射用オノアクト 50」と同一である。

(2) 標準品又は標準物質

標準物質は、既承認製剤「注射用オノアクト 50」と同一である。

(3) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、1 バイアル中に原薬、XXXXXXXXXX（D-マンニトール）、XXXXXXXXXX（水酸化ナトリウム）を含有する凍結乾燥注射剤である。

2) 製造方法

本剤は、下記の 6 工程により製造される。

第一工程（XXXXXXXXXX工程）：XXXXXXXXXXにXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXを入れ、攪拌後XXXXXXXXXXを溶解する。XXXXXXXXXXを用いてXXXXXXXXXXされたXXXXXXXXXX溶液によりXXXXXXXXXXをXXXXXXXXXX後、XXXXXXXXXXを添加してXXXXXXXXXXを調整する。

第二工程（XXXXXXXXXX・XXXXXXXXXX工程）：第XXXXXX工程で調製したXXXXXXXXXXをXXXXXXXXXX（XXXXXXum）でXXXXXXXXXXし、XXXXXXXXXX・XXXXXXXXXXバイアルにXXXXXXXXXXをXXXXXXXXXX後、XXXXXXXXXX・XXXXXXXXXXでXXXXXXXXXXする。

第三工程（凍結乾燥工程）：XXXXXXXXXXされたバイアルをXXXXXXXXXXにてXXXXXXXXXXした後、XXXXXXXXXXでXXXXXXXXXXしながらXXXXXXXXXXする。XXXXXXXXXXにてXXXXXXXXXXし、XXXXXXXXXX後、XXXXXXXXXXまでXXXXXXXXXXする。

第四工程（巻き締め工程）：XXXXXXXXXX後のバイアルにアルミキャップを巻き締めする。

第五工程（包装工程、表示）：ラベルを貼付し、紙箱で包装して製品とする。

第六工程（試験・保管）：製品の出荷判定試験、保管を行う。

第XXXXXX工程、第XXXXXX工程及び第XXXXXX工程が重要工程とされ、第XXXXXX工程、第XXXXXX工程、第XXXXXX工程及び第XXXXXX工程に工程管理項目が設定されている。

3) 製剤の管理

本剤の規格（試験方法）として、性状（目視観察）、確認試験（XXXXXXXXXX）とのXXXXXXXXXX、紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィー）、pH（pH 測定法）、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、エンドトキシン（光学的測定法（1）比濁法）、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物（不溶性異物検査法の第2法）、不溶性微粒子（不溶性微粒子試験法の第1法）、無菌（メンブランフィルター法）、含量（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

パイロットスケールで製造されたロットを用いて表1に示した安定性試験が実施された。

表1：製剤の安定性試験における保存条件、包装形態、保存期間及び測定項目

試験	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目
長期保存試験	25℃/60%RH	ガラスバイアル/紙箱	0、3、6、9、12、18、 24、30、36 ヶ月 24 ヶ月まで終了し、 現在継続中	性状 pH 類縁物質 不溶性異物 不溶性微粒子 含量 エンドトキシン ^{a)} 無菌 ^{a)}
加速試験	40℃/75%RH	ガラスバイアル/紙箱	0、1、3、6 ヶ月	
苛酷試験	50℃	ガラスバイアル/紙箱	0、1、2、3 ヶ月	
光安定性試験	2,500 lx (D65 ランプ) 25℃	ガラスバイアル	0、10、20 日	

a) 長期保存試験では0、12、24、36 ヶ月、加速試験では0、6 ヶ月のみ実施

長期保存試験及び光安定性試験では、いずれの測定項目においても経時的な変化は認められなかった。また、加速試験及び苛酷試験では、類縁物質の経時的な増加が認められた。

以上の試験結果から、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日付医薬審査発0603004号）に基づき、本剤の有効期間は36 ヶ月間と設定された。なお、実生産スケールでの製造ロットを用いて長期保存試験及び加速試験が実施される予定である。

<審査の概要>

機構は、提出された資料に基づき本剤の品質について審査を行った結果、特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本薬のβ₁受容体に対する選択的遮断作用等は既承認時に評価されている。今回の申請に当たって、

効力を裏付ける試験として、本薬の急速静脈内投与による頻脈抑制作用とその作用時間を検討した試験の成績が、また、薬力学的薬物相互作用試験として、本薬と冠動脈 CT で使用される非イオン性造影剤との薬力学的薬物相互作用を検討した試験の成績等が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用持続性 (*in vivo*) (添付資料 4.2.1.1-1)

頸部の両側迷走神経を切断しイソプロテレノール 0.1 µg/kg の静脈内投与により頻脈を誘発した雄ビーグルイヌ (9.4~11.7 kg) に、本薬 0、10、30、100 及び 300 µg/kg、エスモロール 0、100、300 及び 1,000 µg/kg 又はプロプラノロール 0、30 及び 100 µg/kg を急速静脈内投与し、被験物質投与 2、7、17、32、47 及び 62 分後にイソプロテレノールを静脈内投与し、イソプロテレノール投与前後の心拍数を測定した。心拍数増加抑制率は、以下の式で算出した。
心拍数増加抑制率 = $[1 - (\text{被験物質投与後各時点でのイソプロテレノール投与後の最大心拍数} - \text{被験物質投与後各時点でのイソプロテレノール投与直前 10 秒間の最大心拍数}) / (\text{被験物質投与前でのイソプロテレノール投与後の最大心拍数} - \text{被験物質投与前でのイソプロテレノール投与直前 10 秒間の最大心拍数})] \times 100$

また、最大の心拍数増加抑制率を示した時点から、心拍数増加抑制率が最大の心拍数増加抑制率の 50%となるまでの時間（抑制作用が 50%回復する時間）を作用消失半減期とした。なお、本薬及びエスモロールについては、同一個体にすべての検討用量を低用量から順に投与し、各検討用量の被験物質の最終評価ポイント終了後 15 分以上の間隔をあけてから、次の用量を検討する度にイソプロテレノールを投与し、最大心拍数等を計測した (n=5)。プロプラノロールについては、頻脈抑制作用が持続することが予想されたため、一用量を一個体に投与した (n=5)。

本薬群では、いずれの用量においても、投与 2 分後に最大の心拍数増加抑制率を示し、本薬 10、30、100 及び 300 µg/kg 投与時の心拍数増加最大抑制率（個体毎に最大の心拍数増加抑制率を示した時点の心拍数増加抑制率の平均値）は、33.1、50.7、70.9 及び 82.6%であった。また、本薬 10、30 及び 100 µg/kg 投与時の作用消失半減期は 12.0、9.4 及び 9.2 分であった。なお、予備試験にて本薬 300 µg/kg 投与時では頻脈抑制作用が飽和していたため、本試験では本薬 300 µg/kg 投与時の作用消失半減期を正確に算出できないと考え、算出しなかった。エスモロール 100、300 及び 1,000 µg/kg 投与時の心拍数増加最大抑制率はそれぞれ 39.8、59.1 及び 78.6%であり、いずれの用量においても、投与 2 分後に最大の心拍数増加抑制率を示した。また、エスモロール 100、300 及び 1,000 µg/kg 投与時の作用消失半減期は 8.3、8.6 及び 9.7 分であった。一方、プロプラノロール群では、いずれの用量においても、投与 2 分後に最大の心拍数増加抑制率を示し、30 及び 100 µg/kg 投与時の心拍数増加最大抑制率は、60.1 及び 76.7%であった。いずれの用量においても、被験物質投与 62 分後まで持続的な頻脈抑制作用が認められたため、作用消失半減期は算出できなかった。

(2) 副次的薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用

1) 本薬と非イオン性造影剤との薬力学的薬物相互作用 (添付資料 4.2.1.4-1)

雄ビーグルイヌ (9.6~12.9 kg, n=10) に、本薬 10 µg/kg/min 又は媒体を静脈内持続投与下、投与開始 35 分後にイオパミドール 2.04 g/kg (ヨウ素濃度として 1 g/kg) 又は媒体を急速静脈内投与した。イオパミドール又は媒体の投与前から投与 10 分後まで、経時的に心拍数、心電図 (PR 時間及び補正 QT 時間)、血圧及び左心室内最大立ち上がり速度 (以下、「LVdP/dt_{max}」) を測定した。各項目について、イオパミドール又は媒体投与後 10 分間における最大又は最小値 (以下、「上昇最大変化値」又は「下降最大変化値」) を指標に、非イオン性造影剤の併用が本薬の作用に及ぼす影響を評価した。なお、上昇最大変化値又は下降最大変化値と本薬又は本薬の対照である媒体投与前値 (Pre 値) との差の Pre 値に対する割合を最大変化率とし、各パラメータの最大変化率の算出には、血圧及び LVdP/dt_{max} については上昇最大変化値及び下降最大変化値を、心拍数については下降最大変化値を、PR 時間及び補正 QT 時間については上昇最大変化値を用いた。

本薬単独投与群の心拍数の最大変化率 (-19.3%)、血圧の上昇最大変化率 (-2.0%) 及び下降最大変化率 (-3.8%) 並びに LVdP/dt_{max} の上昇最大変化率 (-31.1%) 及び下降最大変化率 (-33.8%) は、媒体群での心拍数の最大変化率 (-3.7%)、血圧の上昇最大変化率 (3.2%) 及び下降最大変化率 (0.6%) 並びに LVdP/dt_{max} の上昇最大変化率 (3.7%) 及び下降最大変化率 (-2.9%) に比し有意に低く、本薬単独投与群の PR 時間の最大変化率 (20.7%) は媒体群 (3.0%) に比し有意に高く、本薬単独投与群の補正 QT 時間の最大変化率 (5.1%) に、媒体群 (2.5%) との有意差は認められなかった。

本薬及びイオパミドールの併用投与群における血圧の上昇最大変化率 (3.7%) は、本薬単独投与群 (-2.0%) に比して有意に高く、本薬及びイオパミドールの併用投与群での血圧低下作用は、本薬単独投与群に比して減弱していた。しかしながら、血圧以外の循環動態パラメータの最大変化率については、本薬及びイオパミドールの併用投与群と本薬単独投与群との間に有意差は認められなかった。

イオパミドール単独投与群では、PR 時間の最大変化率 (14.5%) は媒体群 (3.0%) に比し有意に高く、その他のパラメータの最大変化率に媒体群との有意差は認められなかった。

本薬及びイオパミドールの併用投与群の心拍数の最大変化率 (-19.9%) 及び LVdP/dt_{max} の上昇最大変化率 (-18.4%) 及び下降最大変化率 (-26.9%) は、イオパミドール単独投与群での心拍数の最大変化率 (-8.4%) 及び LVdP/dt_{max} の上昇最大変化率 (5.4%) 及び下降最大変化率 (-5.2%) に比し有意に低く、PR 時間の最大変化率 (25.6%) は、イオパミドール単独投与群 (14.5%) に比して有意に高かった。また、本薬及びイオパミドールの併用投与群の血圧の上昇最大変化率 (3.7%) はイオパミドール単独投与群 (6.9%) に比し有意に低く、補正 QT 時間の最大変化率 (5.1%) にイオパミドール単独投与群 (4.3%) との有意差は認められなかった。

2) ヒスタミンの作用に及ぼす本薬の影響、及びヒスタミンの作用に対する対処薬の作用に及ぼす本薬の影響

①ヒスタミンの作用に及ぼす本薬の影響 (添付資料 4.2.1.4-2)

雄ビーグルイヌ (10.71~12.90 kg) の各個体に、媒体並びに本薬 3、10 及び 30 µg/kg/min

を順次静脈内持続投与し (n=6)、媒体又は各用量の本薬投与開始 20 分後以降にヒスタミン 2 $\mu\text{g/kg}$ 、さらにその 15 分後にヒスタミン 6 $\mu\text{g/kg}$ をそれぞれ急速静脈内投与した。媒体投与開始 1 分前、媒体又は本薬投与開始 20 分後及びヒスタミン投与 40 秒後の平均血圧、心拍数及び $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ を測定した。本薬単独投与時には、平均血圧、心拍数及び $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ は、本薬の用量依存的に低下し、本薬 30 $\mu\text{g/kg/min}$ 投与時の媒体投与前値からの変化量は、-8.2 mmHg、-45.3 bpm 及び -2,580.2 mmHg/s であった。ヒスタミンと本薬の併用投与時の平均血圧の変化量は、それぞれの単独投与時に比し低く、平均血圧の変化量には有意差が認められ、ヒスタミン 6 $\mu\text{g/kg}$ と本薬 30 $\mu\text{g/kg/min}$ の併用投与時の媒体投与前値からの変化量は、-64.0 mmHg であった。ヒスタミン及び本薬のいずれの用量においても、ヒスタミンと本薬の併用投与時の心拍数は、ヒスタミン単独投与時に比し減少し、心拍数の変化量には有意差が認められた。ヒスタミン 6 $\mu\text{g/kg}$ と本薬 30 $\mu\text{g/kg/min}$ の併用投与時の心拍数は、本薬 30 $\mu\text{g/kg/min}$ 単独投与時に比し減少し、併用投与時の心拍数の変化量 (-47.3 bpm) と本薬単独投与時の心拍数の変化量 (-45.3 bpm) の間には有意差が認められたが、その他の用量のヒスタミンと本薬の併用投与時の心拍数の変化量は、本薬単独投与時と大きく異ならなかった。ヒスタミン及び本薬のいずれの用量においても、ヒスタミンと本薬の併用投与時の $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ は、ヒスタミン単独投与時に比し低く、 $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ の変化量には有意差が認められたが、本薬単独投与時との間に有意差は認められなかった。

②ヒスタミンの作用に対するエピネフリンの作用に及ぼす本薬の影響 (添付資料 4.2.1.4-3)

雄ビーグルイヌ (10.75~14.34 kg, n=6) の各個体に、媒体を静脈内持続投与し、媒体投与開始 20 分後以降に、ヒスタミン 6 $\mu\text{g/kg}$ と、エピネフリン 0、0.3、1 及び 3 $\mu\text{g/kg}$ を各用量でそれぞれ同時投与 (急速静脈内投与) し、各々の単回同時投与を約 20 分間隔 (20~23 分) で行った。続いて、本薬 10 $\mu\text{g/kg/min}$ の静脈内持続投与を開始し、本薬投与開始 20 分後以降に、ヒスタミン 6 $\mu\text{g/kg}$ と、エピネフリン 0、0.3、1 及び 3 $\mu\text{g/kg}$ を各用量でそれぞれ同時投与 (急速静脈内投与) し、各々の単回同時投与を約 20 分間隔 (20~21 分) で行った。媒体投与開始 1 分前、媒体又は本薬投与開始 20 分後及びヒスタミンとエピネフリンとの同時投与 40 秒後の平均血圧、心拍数及び $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ を測定した。本薬持続投与下及び非投与下において、ヒスタミンにより低下した平均血圧は、エピネフリンの用量依存的に上昇し、エピネフリン 1 及び 3 $\mu\text{g/kg}$ 併用投与時では、ヒスタミン単独投与時に比し高く、平均血圧の変化量には有意差が認められた。本薬持続投与下におけるヒスタミンとエピネフリン 1 及び 3 $\mu\text{g/kg}$ 併用投与時の平均血圧は、本薬非投与下に比し低く、平均血圧の変化量には有意差が認められた。本薬持続投与下におけるヒスタミンとエピネフリン 3 $\mu\text{g/kg}$ 併用投与時の平均血圧は、本薬持続投与開始 20 分後のヒスタミン投与前の値より高かった。ヒスタミンと本薬との併用投与時及び本薬単独投与時の $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ は媒体投与前値に比し低下した。本薬持続投与下及び非投与下において、 $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ はエピネフリンの用量依存的に上昇し、エピネフリン 1 及び 3 $\mu\text{g/kg}$ 併用投与時では、ヒスタミン単独投与時に比し高く、 $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ の変化量には有意差が認められた。本薬持続投与下におけるヒスタミンとエピネフリン併用投与時の $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ は、本薬非投与下に比し低く、 $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ の変化量には有意差が認められた。本薬持続投与下におけるヒスタミンとエピネフリン 3 $\mu\text{g/kg}$ 併用投与時の $\text{LVdP/dt}_{\text{max}}$ は、媒体投与前値より高かった。ヒスタミンと本薬との併用投与時及び本薬単独投与時の心

拍数は媒体投与前値に比し低下した。本薬持続投与下におけるヒスタミンとエピネフリン併用投与時の心拍数は、本薬非投与下に比し低く、心拍数の変化量には有意差が認められた。本薬持続投与下でのヒスタミンとエピネフリン 3 µg/kg の併用投与時の心拍数は、ヒスタミン単独投与時に比し高く、心拍数の変化量には有意差が認められたが、本薬非投与下でのヒスタミンとエピネフリン 3 µg/kg の併用投与時に比し有意に低く、媒体投与前値よりも低かった。

③ヒスタミンの作用に対するグルカゴンの作用に及ぼす本薬の影響（添付資料 4.2.1.4-4）

雄ビーグルイヌ (11.60~14.37 kg, n=6) に、グルカゴン及び本薬の用量が 0 及び 0 µg/kg/min、0.3 及び 0 µg/kg/min、0.3 及び 3 µg/kg/min、3 及び 3 µg/kg/min、30 及び 3 µg/kg/min となるように、順次静脈内持続投与しながら、各投与段階開始 10 分後にヒスタミン 6 µg/kg を急速静脈内投与し、グルカゴン 0 µg/kg/min 及び本薬 0 µg/kg/min 投与開始 1 分前及びヒスタミン投与 40 秒後の心拍数及び LVdP/dt_{max} を測定した。ヒスタミン単独投与により低下した LVdP/dt_{max} は、グルカゴン 0.3 µg/kg/min 投与により増加し、ヒスタミン単独投与時 (-688.8 mmHg/s) と、ヒスタミンとグルカゴン併用投与時 (515.7 mmHg/s) の LVdP/dt_{max} の変化量には有意差が認められた。本薬持続投与下において、ヒスタミンとグルカゴン併用投与時の LVdP/dt_{max} は、グルカゴンの用量依存的に増加した。本薬持続投与下でのヒスタミンとグルカゴン 0.3 µg/kg 併用投与時の LVdP/dt_{max} は、本薬非投与下におけるヒスタミンとグルカゴン 0.3 µg/kg/min 併用投与時に比し低く、LVdP/dt_{max} の変化量について、本薬持続投与下 (-394.8 mmHg/s) 及び非投与下 (515.7 mmHg/s) の間には有意差が認められたが、本薬持続投与下でのヒスタミンとグルカゴン 3 及び 30 µg/kg/min 併用投与時の LVdP/dt_{max} は、グルカゴン 0 µg/kg/min 及び本薬 0 µg/kg/min 投与前値より高かった。ヒスタミン単独投与は心拍数に対してほとんど影響を及ぼさなかった。本薬持続投与下において、ヒスタミンとグルカゴン併用投与時の心拍数は、ヒスタミン単独投与時に比し高かったが、グルカゴンの用量依存的に増加することはなかった。本薬非投与下では、ヒスタミンとグルカゴン 0.3 µg/kg 併用投与時の心拍数は、ヒスタミン単独投与時に比して増加し、心拍数の変化量には有意差が認められたが、本薬持続投与下及び非投与下の間には有意差は認められなかった。

<審査の概要>

機構は、本薬がヒスタミンによる血圧降下作用を増強すること、本薬持続投与下のヒスタミン投与による血圧降下をグルカゴンが回復させるか否かを検討した非臨床薬理試験の成績がないことを踏まえ（「3. (i) <提出された資料の概略> (4) 2) ①ヒスタミンの作用に及ぼす本薬の影響」の項参照）、本薬との併用により増強されたヒスタミンの血圧降下作用はグルカゴンの投与によって減弱されるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。グルカゴンは、臨床では心収縮力増強作用を介した血圧上昇を期待してショック時に用いられること（Stephen N Davis. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed Chap 60: 2101-4, 2007）に加え、イヌを用いたヒスタミンの作用に対するグルカゴンの作用に及ぼす本薬の影響の検討（「3. (i) <提出された資料の概略> (4) 2) ③ヒスタミンの作用に対するグルカゴンの作用に及ぼす本薬の影響」の項参照）において、グルカゴンは本薬との併用下でも心収縮力を増強したことから、ヒトにおいてもグル

カゴン投与による心収縮力増強作用を介した血圧上昇が期待できることが示唆されている。また、 β 遮断薬（アテノロール）の服用中にアナフィラキシーショックが起きた症例において、ノルエピネフリンの投与で血圧が十分に回復しなかったが、グルカゴン 1 mg/kg の追加投与で血圧が上昇したことが報告されている（Javeed N et al. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 39: 383-4, 1996）。以上より、本薬との併用により増強されたヒスタミンの血圧降下作用はグルカゴンの投与により減弱されることが考えられる。

機構は、以下のように考える。提出された効力を裏付ける試験の成績から、作用発現及び持続時間の短い β 遮断薬であるという本薬の特徴は示されていると考える。また、ヒトにおいて冠動脈 CT 時に本剤を用いる際には、造影剤が必ず投与されるが、本薬と非イオン性造影剤との薬力学的薬物相互作用を検討した試験成績（「3. (i) <提出された資料の概略> (4) 1) 本薬と非イオン性造影剤との薬力学的薬物相互作用」の項参照）から、冠動脈 CT 時に併用される造影剤が、本薬の徐拍化効果を減弱することは示唆されていないと考える。ただし、イヌを用いた薬力学的薬物相互作用試験の成績から、本薬処置時には、造影剤によるショック発生時の血圧低下がより重篤化する可能性、造影剤のショック時の対処薬であるエピネフリンが奏功しない可能性が示唆されていること、また、重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー（平成 20 年 3 月 厚生労働省）で β 遮断薬服用中のアナフィラキシーショックに有効とされているグルカゴンの作用を、本薬が減弱させる可能性が示唆されている（「3. (i) <提出された資料の概略> (4) 2) ヒスタミンの作用に及ぼす本薬の影響、及びヒスタミンの作用に対する対処薬の作用に及ぼす本薬の影響」の項参照）ことから、造影剤によるショック時の対応を適切に行えるよう注意喚起することが必要である。本薬使用中のアナフィラキシーショックに対する適切な注意喚起の内容については、臨床の項において検討する（「4. (iii) <審査の概要> (5) 3) その他の注意喚起」の項参照）。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本薬の非臨床薬物動態は、既承認時に検討されている。今回の申請に当たって、冠動脈 CT に使用される非イオン性造影剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響についてイヌを用いて検討した試験の成績が提出された。なお、血漿中本薬濃度はバリデートされた HPLC-UV 法により測定された（定量範囲：0.0500～20.0 $\mu\text{g/mL}$ ）。

（1）薬物動態学的薬物相互作用

1) 本薬と非イオン性造影剤との薬物動態学的薬物相互作用（添付資料 4.2.1.4-1、4.2.2.6-1）

麻酔下の雄性イヌ（ $n=10$ ）に、本薬 10 $\mu\text{g/kg/min}$ を静脈内持続投与下、血漿中本薬濃度が定常状態になると予測される投与開始 35 分後にイオパミドール 2.04 g/kg（ヨウ素濃度として 1 g/kg）を急速静脈内投与したとき、イオパミドール投与前の血漿中本薬濃度に比べイオパミドール投与後の血漿中本薬濃度は 12.2%低下した。イオパミドールのかわりに生理食塩液を 2.7 mL/kg 投与したとき、生理食塩液投与前の血漿中本薬濃度に比べ生理食塩液投与後の血漿中本薬濃度は 3.4%低下した。

<審査の概要>

機構は、イヌを用いた本薬の血漿中濃度に及ぼすイオパミドールの影響を検討した試験での血漿中本薬濃度がイオパミドール投与後に最も大きく減少（0.222→0.148 µg/mL）した個体（以下、「個体 A」とする。）における心拍数、PR 時間、補正 QT 時間、血圧、LVdP のイオパミドール投与前後の変化について、イオパミドール併用群の他の個体に比べて差がみられていないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。イオパミドール投与前後の各パラメータの変化をイオパミドール投与前からの変化率（%）として個体毎に算出したところ、個体 A におけるイオパミドール投与による心拍数、PR 時間、補正 QT 時間、血圧及び LVdP/dt_{max} の変化率は、それぞれ-4.0、8.4、2.8、0.0～3.9 及び 7.2～26.8%であり、残りの 9 例の変化率（それぞれ-4.6～-0.7、-2.1～10.0、1.5～5.0、-4.8～7.4 及び-0.5～27.1%）の範囲内に含まれたことから、個体 A とそれ以外の個体の各パラメータの変化に差がみられていないと考える。

機構は、本薬単独投与群（生理食塩液併用群）と比較したイオパミドール併用群での循環動態パラメータの最大変化率は、血圧低下作用が減弱した以外には有意差は認められなかったこと（「3.

（i）<提出された資料の概要>（4）1）本薬と非イオン性造影剤との薬力学的薬物相互作用」の項参照）及び血漿中濃度の変動が最も大きかった個体においても循環器系の指標に影響を及ぼしていないことから、イオパミドールの併用が本薬の薬物動態に及ぼす影響が、臨床的に問題となる可能性は低いと判断した。

（iii）毒性試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

（ii）臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に当たって、冠動脈 CT 時に本剤と併用される可能性がある造影剤との薬物相互作用を検討した *in vitro* 試験及び健康成人を対象とした臨床薬理試験（ONO-1101-25 試験）の成績が提出された。*In vitro* 試験では本薬濃度は HPLC 法により測定された（定量下限：ヒト血漿中：0.500 µg/mL、肝ホモジネート中：0.250 µg/mL）。ONO1101-25 試験では本薬は HPLC 法により測定された（定量下限：0.0500 µg/mL）。

（1）ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1）本薬の代謝に及ぼす造影剤の影響（添付資料 5.3.2.2-1）

ヒト血漿に本薬（最終濃度：10 µg/mL）を添加してインキュベートしたとき、本薬の消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は、造影剤非共存下で 4.1 分、各種非イオン性造影剤（イオプロミド、イオベルソール、イオメプロール、イオヘキソール及びイオパミドール、以下同順）の 15 mg/mL 共存下で 4.0、4.2、4.6、4.5 及び 4.3 分、50 mg/mL 共存下で 4.6、4.6、5.0、5.0 及び 4.6 分であった。また、ヒト肝ホモジネートに本薬（最終濃度：5 µg/mL）を添加してインキュベートした

とき、本薬の $t_{1/2}$ は、造影剤非共存下で 10 分、各種非イオン性造影剤の 15 mg/mL 共存下でいずれも 11 分、50 mg/mL 共存下で 14、14、13、12 及び 13 分であった。

(2) 健康成人における薬物動態及び薬力学

1) 急速静脈内投与時の薬物動態及び薬力学（ONO-1101-25 試験、添付資料 5.3.3.1-1、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月）

日本人健康成人男性 32 例（各本薬投与群 6 例、プラセボ投与群 8 例）にプラセボ又は本薬 0.5、1.0、1.5 及び 2.0 mg/kg を 1 分間かけて静脈内投与する方法で 2 日間投与し、1 日目に本薬の薬物動態、2 日目に本薬投与による心拍数への影響が検討された。

本薬 0.5、1.0、1.5 及び 2.0 mg/kg 群の本薬未変化体の全血中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{inf} 」）（平均値±標準偏差）は 14.2 ± 4.8 、 28.3 ± 5.2 、 43.5 ± 6.8 及び $68.9 \pm 19.6 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 3.5 ± 0.2 、 3.7 ± 0.2 、 3.7 ± 0.2 及び 3.7 ± 0.3 分、全身クリアランス（以下、「 CL_{tot} 」）は 38.0 ± 10.3 、 36.3 ± 6.5 、 35.1 ± 4.6 及び $31.1 \pm 8.8 \text{ mL/min/kg}$ 、定常状態時分布容積（以下、「 V_{ss} 」）は 159 ± 59 、 147 ± 36 、 144 ± 26 及び $130 \pm 57 \text{ mL/kg}$ であった。

0.5 及び 2.0 mg/kg 群の本薬未変化体の尿中への排泄は、いずれも投与 6 時間後までにはほぼ終了した。投与後 24 時間までの本薬の尿中累積排泄率は、 9.9 ± 0.9 及び $10.3 \pm 1.2\%$ であった。

本薬投与前、投与終了 1 分後に運動負荷試験（2 分安静、3 分負荷、2 分安静）を行ったとき、運動負荷試験時の心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び Rate Pressure Product（以下、「RPP」）の平均値は、安静時に比べて運動負荷によりいずれも上昇した。心拍数、RPP では、ともに全ての用量で本薬による有意な低下が認められ、プラセボ群での心拍数及び RPP の投与前の運動負荷時最大値に対する投与終了 1 分後の変化率は心拍数で 0.65%、RPP で -1.05% と投与前後で有意差は認められなかった一方、本薬 0.5、1.0、1.5 及び 2.0 mg/kg 群では心拍数で -20.54、-18.08、-23.28 及び -24.20%、RPP で -34.49、-32.72、-45.00 及び -41.56% であった。

<審査の概要>

(1) 申請時用法・用量投与時の薬物動態について

機構は、申請時用法・用量である本薬 0.125 mg/kg を 1 分間で静脈内投与したときの薬物動態を検討しなかった理由及び妥当性、並びに本薬 0.125 mg/kg を 1 分間で静脈内投与したときの薬物動態を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ONO-1101-25 試験の用法・用量の下限を 0.5 mg/kg と設定した理由は、既承認時の健康成人男性を対象とした第 I 相試験（急速静注+静脈内持続投与試験）において、0.5 mg/kg までの安全性及び薬物動態を既に検討しており、0.5 mg/kg 以下の用量での安全性及び薬物動態を改めて検討する必要はないと判断したためである。

ONO-1101-25 試験において、0.5～2.0 mg/kg の用量範囲では、本薬の血中濃度は一相性の消失を示し、 $t_{1/2}$ は 3.5～3.7 分と投与量によらず一定であった。また、 AUC_{inf} は投与量にほぼ比例した増加を示し、 CL_{tot} 及び V_{ss} は、投与量によらず一定であった。すなわち、本薬の薬物動態は 0.5～2.0 mg/kg の範囲で線形であり、本薬の申請用法・用量である 0.125 mg/kg でも線形と考えられた。したがって、0.125 mg/kg 投与時の血中濃度や曝露量等の薬物動態の情報がなくとも、投与量との関係で本薬の薬力学的反応や安全性についての考察が可能と判断し、申請時用法・用量である本薬 0.125 mg/kg 1 分間投与時の薬物動態を検討しなかった。

本薬 0.125 mg/kg を 1 分間で投与したときの投与開始 2 分後の血中濃度（以下、「 C_{2min} 」）は、0.5～2.0 mg/kg 投与時の C_{2min} を投与量比で換算（各用量の C_{2min} /投与量×0.125）した 0.5～0.6 µg/mL、 $t_{1/2}$ は 0.5～2.0 mg/kg と同様に 3.5～3.7 分と考えられた。

機構は、以下のように考える。0.5 mg/mL 未満の用量範囲における本薬の薬物動態の線形性を評価することはできないものの、本薬は静脈内投与であり吸収過程はないこと、1 分間静脈内投与後の本薬の消失過程に、用量に依存する違いが示唆されていないこと、及び既承認時には、持続投与ではあるが 0.125 mg/kg 1 分間投与時の薬物動態の検討も行い、血中濃度は 0.5 mg/mL 未満の範囲で本薬の薬物動態が線形と仮定して外挿した血中濃度と同程度であったと判断できることから、今回の申請に当たって、申請時用法・用量における本薬の薬物動態の検討を行わなかったことは、了承可能と判断した。

(2) 非イオン性造影剤が本薬の代謝に及ぼす影響について

機構は、ヒト血漿中及び肝ホモジネート中の本薬の代謝に及ぼす非イオン性造影剤の影響を検討した *in vitro* 試験における本薬の濃度と、臨床用量をヒトに投与した時の血漿中濃度の関係を踏まえ、当該 *in vitro* 試験成績より造影剤は本薬の代謝に影響を及ぼさないと結論することは妥当であるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト血漿での本薬の代謝に及ぼす非イオン性造影剤の影響を検討した *in vitro* 試験での本薬濃度（10 µg/mL）は、推定される 0.125 mg/kg 1 分間急速静脈内投与時の C_{2min} （0.5～0.6 µg/mL）の 17～20 倍であったが、ヒト血漿での本薬の代謝に対するミカエリス定数（ K_m ）45.9 µg/mL（84 µmol/L）の約 1/5 であり、ほぼ線形性が成り立つ薬物濃度範囲内にあると考えられた。また、ヒト血漿での本薬の代謝に及ぼす非イオン性造影剤の影響を検討する *in vitro* 試験を実施するに当たり、条件設定を目的とした予備検討の結果からも 10 µg/mL 以下の濃度では本薬の消失半減期（消失速度定数）は本薬濃度に関わらず一定と考えられた。一般に、基質濃度が線形領域より高い場合、代謝反応による基質濃度の経時的な低下に伴い基質の消失は早くなる（消失速度定数は大きくなる）が、そのような現象は認められなかった。基質濃度が線形領域の場合、拮抗阻害における代謝能の阻害率は基質濃度に関係なく、阻害剤の濃度に依存する。当該試験での非イオン性造影剤の添加濃度は臨床における最高血漿中濃度付近（15 mg/mL）とその 3 倍を超える濃度（50 mg/mL）であることから、本薬の代謝に及ぼす非イオン性造影剤の影響を評価できると判断した。

また、ヒト肝ホモジネートでの本薬の代謝に及ぼす非イオン性造影剤の影響を検討した *in vitro* 試験での本薬濃度は 5 µg/mL であり、推定される 0.125 mg/kg 1 分間急速静脈内投与時の C_{2min} の 8.3～10 倍であったが、ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験と同様に、ヒト肝ホモジネートを用いた *in vitro* 試験を実施するに当たり行った予備検討の結果、5 µg/mL 以下の濃度では本薬の消失半減期（消失速度定数）は本薬濃度に関わらず一定と考えられたことから、*in vitro* 試験より得られた結果から本薬の代謝に及ぼす非イオン性造影剤の影響を評価することができると判断した。

以上、*in vitro* 試験の結果から、本薬の代謝に及ぼす非イオン性造影剤の影響を正しく評価できており、造影剤は本薬の代謝に影響を及ぼさないと結論することは妥当であると考えた。

機構は、提出された *in vitro* 試験の成績より、非イオン性造影剤が血漿中及び肝ミクロゾーム中の本薬の代謝には影響を及ぼすことは示唆されていないと判断した。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内で実施された前期第Ⅱ相試験 1 試験、後期第Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 1 試験及び一般臨床試験 1 試験の計 4 試験の成績が提出された。

(1) 前期第Ⅱ相試験（ONO-1101-24 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 20()年()月～20()年()月)

症状、理学的所見又は非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ、CAG が必要な患者を対象に、本薬の至適用量及び安全性を探索的に検討する目的で、本薬 0.125、0.25 及び 0.5 mg/kg を 1 分間で静脈内投与する非盲検試験が国内の計 7 施設で実施された（目標症例数：各群 30 例、計 90 例）。冠動脈 CT は SIEMENS 社の Sensation Cardiac64 及び Sensation64（いずれも X 線管球 1 回転当たり 64 スライスの断面を撮影できる CT（以下、「64 列 CT」））を用いて撮像された。

治験薬の投与方法は、治験薬に生理食塩液を加えて総量 10 mL としたものを 1 分間かけて静脈内投与するとされ、冠動脈 CT の撮像は、治験薬投与終了 3～7 分後の間に実施することとされた。治験薬の投与は 0.125 mg/kg 群→0.25 mg/kg 群→0.5 mg/kg 群の順に移行することとされ、0.5 mg/kg 群への用量移行時には、治験依頼者と医学専門家が 0.125 及び 0.25 mg/kg 群の安全性の成績を評価した上で 0.5 mg/kg 群への移行の妥当性を協議することとされた。非イオン性造影剤の種類は規定されなかった。

仮登録時の主な組入れ基準は、20～74 歳で、問診による症状の聴取、理学的検査、標準 12 誘導心電図、胸部 X 線検査及び心エコー図法のいずれかの検査により虚血性心疾患が疑われ、

(1) 胸痛の自覚症状があり、運動負荷心電図が陽性又は (2) 負荷心筋血流イメージ又は負荷心エコー図検査が陽性のいずれかを満たした患者とされ、そのうち検査室入室時の心拍数が 70 回/分以上 90 回/分以下の患者が本登録された。

本試験に本登録された 90 例（0.125 mg/kg 群 30 例、0.25 mg/kg 群 30 例、0.5 mg/kg 群 30 例）全例に治験薬が投与されたため、全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、治験実施計画書からの逸脱（選択基準違反 2 例、評価データ不完備 1 例）があった 3 例を除いた 87 例（0.125 mg/kg 群 29 例、0.25 mg/kg 群 28 例、0.5 mg/kg 群 30 例）が Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止、脱落例はなかった。

主な有効性の評価項目として、冠動脈 CT 撮影時の心電図記録（約 10～15 秒）から換算された平均心拍数（以下、「撮影時心拍数」）、各測定時点における心拍数、冠動脈描出能が設定された。

0.125、0.25 及び 0.5 mg/kg 群における治験薬投与直前心拍数は 76.2 ± 12.1 、 75.8 ± 9.2 及び 80.1 ± 11.0 回/分（平均値±標準偏差、以下同様）、撮影時心拍数は 63.9 ± 7.8 、 64.0 ± 8.1 及び 62.8 ± 9.4 回/分であり、撮影時心拍数が各閾値（60、65、70 回/分）未満に到達した割合（以下、「閾値到達率」）は、60 回/分未満では 24.1%（7/29 例）、28.6%（8/28 例）及び 43.3%（13/30 例）、65 回/分未満では 58.6%（17/29 例）、60.7%（17/28 例）及び 63.3%（19/30 例）、70 回/分未満では 75.9%（22/29 例）、78.6%（22/28 例）及び 73.3%（22/30 例）であった。心拍数 60、65 及び 70 回/分未満のいずれの閾値到達率についても、3 群間で実施されたそれぞれの対比較（ χ^2 検定）で有意差は認められず、また 3 群間の用量反応パターンの検討（Cochran-Armitage 傾向

検定)では(-2 1 1)、(-1 0 1)、(-1 -1 2)のいずれの対比においても有意差は認められなかった。

治験薬投与直前心拍数に対する各測定時の心拍数の変化率(以下、「徐拍化率」)は「徐拍化率= { (各測定時の心拍数) - (治験薬投与直前心拍数) } / 治験薬投与直前心拍数 × 100」として算出され、撮影時の徐拍化率は、0.125 mg/kg 群-15.55±6.56%、0.25 mg/kg 群-16.48±7.80%、0.5 mg/kg 群-21.49±6.13%であり、3 群間で実施されたそれぞれの対比較では、0.125 mg/kg 群と0.5 mg/kg 群及び0.25 mg/kg 群と0.5 mg/kg 群の間に有意差が認められ(それぞれ p=0.0008 及び p=0.0109 : t 検定)、0.125 mg/kg 群と0.25 mg/kg 群の間には有意差は認められなかった。撮影時の徐拍化率の3 群間の用量反応パターンの検討では(-2 1 1)、(-1 0 1)、(-1 -1 2)のいずれの対比においても有意差が認められた(それぞれ p=0.0159、p=0.0007、p=0.0004 : 対比の t 検定)。

心拍数の推移は、図1のとおりであった。

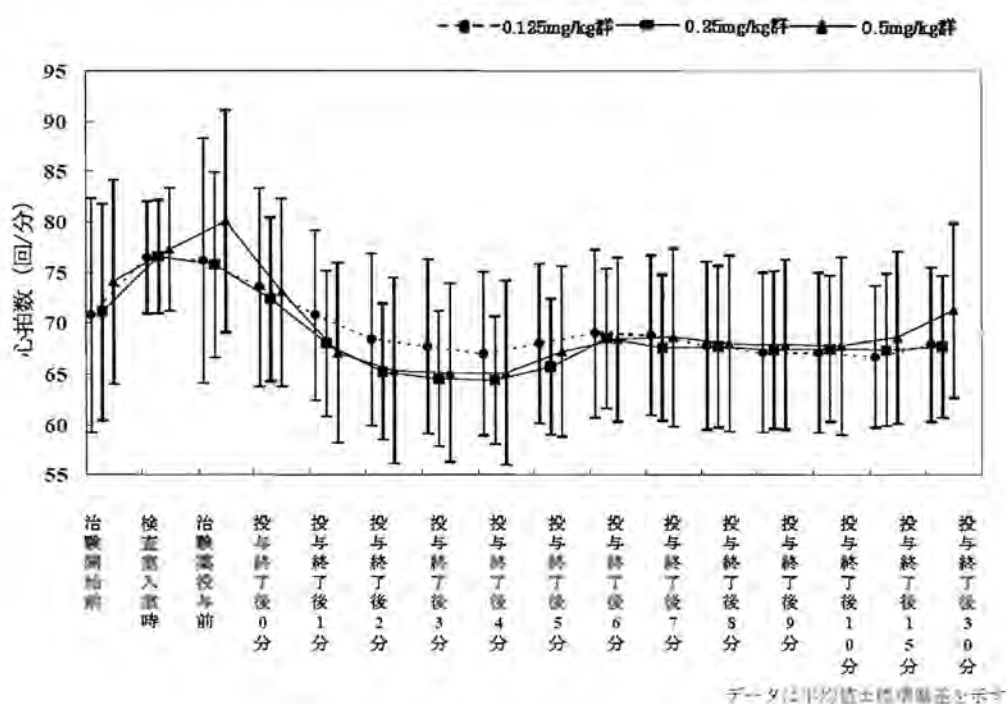


図1：心拍数の推移(提出資料一部改変)

冠動脈描出能は、各治験実施施設から提出された RR 間隔の 70%をトリガーとし再構成した画像(以下、「70%画像」)及び各施設における最適な方法で再構成した画像(以下、「最適画像」)を基に、中央画像処理を行う医師が、Volume Rendering 画像(以下、「VR 画像」)及び multi-planar reformations 画像(以下、「MPR 画像」)(curved MPR 画像並びに直交断面画像)を盲検下で作成し、American Heart Association(以下、「AHA」)の冠動脈分類に準拠して15セグメントに分類した。中央判定委員は、VR 画像を参考として利用し、MPR 画像を用いて、盲検下で冠動脈描出能を評価した。冠動脈描出能は全セグメントに対して3段階(3:アーチファクトがなく診断は可能(モーションアーチファクトなし、診断可能な画像)、2:アーチファクトはあるが診断は可能(モーションアーチファクトあり、診断可能な画像)、1:

アーチファクトがあり診断は不能（モーションアーチファクトあり、診断不能な画像））で評価された。

最適画像の冠動脈描出能の分布は表 2 のとおりであった。症例毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能（冠動脈描出能 2 以上、以下同様）な症例の割合は、0.125 mg/kg 群 61.5%（16/26 例）、0.25 mg/kg 群 44.4%（12/27 例）及び 0.5 mg/kg 群 55.2%（16/29 例）であり、3 群間で実施されたそれぞれの対比較（Wilcoxon 順位和検定）で有意差は認められず、また 3 群間の用量反応パターンの検討（Cochran-Mantel-Haenszel 検定）では（-2 1 1）、（-1 0 1）、（-1 -1 2）のいずれの対比も有意ではなかった。冠動脈毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能な血管の割合は、0.125 mg/kg 群 82.2%（83/101 本）、0.25 mg/kg 群 76.7%（79/103 本）及び 0.5 mg/kg 群 77.4%（89/115 本）であり、3 群間で実施されたそれぞれの対比較（Wilcoxon 順位和検定）で 0.125 mg/kg 群と 0.25 mg/kg 群の間にのみ有意差が認められた（ $p=0.0384$ ）。また、3 群間の用量反応パターンの検討（Cochran-Mantel-Haenszel 検定）では（-2 1 1）、（-1 0 1）、（-1 -1 2）のいずれの対比も有意ではなかった。セグメント毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能なセグメントの割合は、0.125 mg/kg 群 93.9%（290/309 セグメント）、0.25 mg/kg 群 89.9%（293/326 セグメント）及び 0.5 mg/kg 群 91.3%（327/358 セグメント）であり、3 群間で実施されたそれぞれの対比較（Wilcoxon 順位和検定）では 0.125 mg/kg 群と 0.25 mg/kg 群の間にのみ有意差が認められた（ $p=0.0080$ ）。また、3 群間の用量反応パターンの検討（Cochran-Mantel-Haenszel 検定）では（-2 1 1）、（-1 0 1）、（-1 -1 2）のいずれの対比も有意ではなかった。

表 2：最適画像における冠動脈描出能の分布（提出資料一部改変）

解析単位	冠動脈描出能 ^{d)}	0.125 mg/kg 群	0.25 mg/kg 群	0.5 mg/kg 群
症例毎 ^{a)}	3	0 例	0 例	0 例
	2	16 例 (61.5%)	12 例 (44.4%)	16 例 (55.2%)
	1	10 例 (38.5%)	15 例 (55.6%)	13 例 (44.8%)
	計	26 例	27 例	29 例
冠動脈毎 ^{b)}	3	16 本 (15.8%)	5 本 (4.9%)	14 本 (12.2%)
	2	67 本 (66.3%)	74 本 (71.8%)	75 本 (65.2%)
	1	18 本 (17.8%)	24 本 (23.3%)	26 本 (22.6%)
	計	101 本	103 本	115 本
セグメント毎 ^{c)}	3	58 セグメント (18.8%)	41 セグメント (12.6%)	55 セグメント (15.4%)
	2	232 セグメント (75.1%)	252 セグメント (77.3%)	272 セグメント (76.0%)
	1	19 セグメント (6.1%)	33 セグメント (10.1%)	31 セグメント (8.7%)
	計	309 セグメント	326 セグメント	358 セグメント

a) 各症例における全セグメントの評価の最低値

b) 各主要冠動脈（右冠動脈、左冠動脈主幹部、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝）分類に含まれるそれぞれのセグメントの評価の最低値の合算

c) 全セグメントの評価の合算

d) 3：アーチファクトがなく診断は可能（モーションアーチファクトなし、診断可能な画像）、2：アーチファクトはあるが診断は可能（モーションアーチファクトあり、診断可能な画像）、1：アーチファクトがあり診断は不能（モーションアーチファクトあり、診断不能な画像）

バンディングアーチファクトを除いた最適画像（以下、「最適画像（バンディングアーチファクトを除く）」）により心拍数の影響により発生するモーションアーチファクトのみが含まれる画像を評価したところ、冠動脈狭窄の程度が診断可能な症例の割合は、バンディングアーチファクトを除いた場合と除かない場合で同様の結果であった。また、冠動脈毎及びセグメント毎の狭窄の程度が診断可能な割合も、バンディングアーチファクトを除いた場合と除かない場合で同様の結果であった。

70%画像において、症例毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能な症例の割合は、0.125 mg/kg 群 46.2% (12/26 例)、0.25 mg/kg 群 50.0% (14/28 例)、0.5 mg/kg 群 40.7% (11/27 例) であり、最適画像と同様に、3 群間で実施されたそれぞれの対比較（Wilcoxon 順位和検定）で有意差は認められず、また 3 群間の用量反応パターンの検討（Cochran-Mantel-Haenszel 検定）では (-2 1 1)、(-1 0 1)、(-1 -1 2) のいずれの対比も有意ではなかった。

冠動脈 CT の結果と CAG (治験薬投与前後 30 日以内に実施) の結果を比較することにより、冠動脈 CT の診断能が評価された。冠動脈 CT 及び CAG の結果が得られた 36 例 (0.125 mg/kg 群 16 例、0.25 mg/kg 群 10 例、0.5 mg/kg 群 10 例) を対象とし、治験責任医師又は治験分担医師が、冠動脈 CT については各セグメントを 1. 狭窄無、2. 50%以上狭窄、3. 判定不能のいずれかに、CAG については各セグメントを 1. 狭窄無、2. 25%狭窄、3. 50%狭窄、4. 75%

狭窄、5. 90%狭窄、6. 99%狭窄、7. 100%狭窄のいずれかに判定し、それぞれ狭窄ありを「陽性」、狭窄なしを「陰性」、判定不能の場合を「判定不能」として集計した。CAG に対する冠動脈 CT の診断能（セグメント毎）について、感度は、0.125 mg/kg 群 70.8%（34/48 セグメント）、0.25 mg/kg 群 64.7%（22/34 セグメント）、0.5 mg/kg 群 66.7%（10/15 セグメント）、特異度は、0.125 mg/kg 群 91.9%（171/186 セグメント）、0.25 mg/kg 群 89.5%（102/114 セグメント）、0.5 mg/kg 群 93.6%（131/140 セグメント）、陽性的中率は、0.125 mg/kg 群 79.1%（34/43 セグメント）、0.25 mg/kg 群 73.3%（22/30 セグメント）、0.5 mg/kg 群 62.5%（10/16 セグメント）、陰性的中率は、0.125 mg/kg 群 94.0%（171/182 セグメント）、0.25 mg/kg 群 91.9%（102/111 セグメント）、0.5 mg/kg 群 97.8%（131/134 セグメント）であった。

有害事象の発現割合は、0.125 mg/kg 群 6.7%（2/30 例）、0.25 mg/kg 群 6.7%（2/30 例）、0.5 mg/kg 群 3.3%（1/30 例）であり、その内訳はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、血小板数減少（0.125 mg/kg 群各 1 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」）増加、血圧低下（0.25 mg/kg 群各 1 例）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GTP」）増加（0.5 mg/kg 群 1 例）であった。死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬投与前後の収縮期血圧の推移（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、治験薬投与前、投与終了 0、1、5、10 及び 30 分後において、0.125 mg/kg 群 134.2 $\pm$ 18.6、128.4 $\pm$ 19.1、123.2 $\pm$ 20.2、122.3 $\pm$ 14.8、128.2 $\pm$ 13.6 及び 128.0 $\pm$ 14.5 mmHg、0.25 mg/kg 群 132.0 $\pm$ 16.8、125.7 $\pm$ 20.0、127.4 $\pm$ 19.3、123.8 $\pm$ 22.1、127.3 $\pm$ 17.6 及び 126.3 $\pm$ 17.0 mmHg、0.5 mg/kg 群 136.1 $\pm$ 16.3、128.4 $\pm$ 14.8、126.4 $\pm$ 15.5、127.7 $\pm$ 14.2、132.9 $\pm$ 16.2 及び 134.1 $\pm$ 15.0 mmHg であった。

(2) 後期第Ⅱ相試験（ONO-1101-26 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月）

症状、理学的所見又は非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ、CAG が必要な患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、本薬 0.06 及び 0.125 mg/kg 又はプラセボを 1 分間で静脈内投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内の計 18 施設で実施された（目標症例数：各群 55～60 例、計 165～180 例）。冠動脈 CT は、SIEMENS 社の SOMATOM Sensation Cardiac64、Sensation64 及び Sensation64-Slice configuration（いずれも 64 列 CT）を用いて撮像された。

治験薬の投与方法は、治験薬に生理食塩液を加えて総量 10 mL としたものを 1 分間かけて静脈内投与するとされ、また冠動脈 CT の撮像は、治験薬投与終了 4～7 分後の間に実施することとされた。非イオン性造影剤は、原則としてイオパミドールが用いられた。

主な組入れ基準について、20 歳以上で、問診による症状の聴取、理学的検査、標準 12 誘導心電図、胸部 X 線検査及び心エコー図法のいずれかの検査により虚血性心疾患が疑われ、(1) 胸痛の自覚症状があり、運動負荷心電図が陽性又は (2) 負荷心筋血流イメージ又は負荷心エコー図検査が陽性のいずれかを満たす患者、かつ冠動脈 CT の実施後に CAG を施行する予定の患者が仮登録され、検査室入室時及び硝酸薬投与直前の心拍数が 70 回/分以上 90 回/分以下の患者が本登録された。本登録された被験者は、冠動脈 CT の実施後 30 日以内に CAG を実施することとされた。

本試験に本登録された計 183 例（プラセボ群 64 例、0.06 mg/kg 群 58 例、0.125 mg/kg 群 61

例) 全例に治験薬が投与されたため、全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、治験実施計画書からの逸脱(前治療及び処置違反 2 例、評価データ不完備 18 例)があった 20 例を除く 163 例(プラセボ群 58 例、0.06 mg/kg 群 50 例、0.125 mg/kg 群 55 例)が PPS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止、脱落例はなかった。

有効性の主要評価項目は、冠動脈描出能(70%画像(バンディングアーチファクトを除く))とされた。冠動脈描出能は、各治験実施施設から提出された 70%画像、及び最適画像を基に、マルチスライス CT(以下、「MSCT」)中央画像処理者が VR 画像及び MPR 画像(curved MPR 画像並びに直交断面画像)を盲検下で作成した。また、MSCT 中央画像処理者は、CAG 中央判定委員により作成された CAG 画像を参考として、AHA の冠動脈分類に準拠して作成された CAG 画像と同様に、冠動脈を 15 セグメントに盲検下で分類した。MSCT 中央判定委員が、MPR 画像を用いて盲検下で冠動脈描出能を評価した。冠動脈描出能は、前期第 II 相試験と同様の 3 段階の判定基準によって評価された。

70%画像(バンディングアーチファクトを除く)の冠動脈描出能の分布は表 3 のとおりであった。症例毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能(冠動脈描出能スコア 2 以上、以下同様)な症例の割合は、プラセボ群 25.9% (15/58 例)、0.06 mg/kg 群 52.0% (26/50 例)、0.125 mg/kg 群 63.6% (35/55 例)であり、主要解析として、プラセボと本薬各用量の対比較を実施した結果、プラセボ群と 0.125 mg/kg 群及びプラセボ群と 0.06 mg/kg 群の間に有意差が認められた(それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0053$: χ^2 検定(閉手順))。冠動脈毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能な血管の割合は、プラセボ群 57.7% (123/213 本)、0.06 mg/kg 群 73.1% (136/186 本)、0.125 mg/kg 群 84.2% (170/202 本)であり、プラセボと本薬各用量の対比較の結果、プラセボ群と 0.125 mg/kg 群及びプラセボ群と 0.06 mg/kg 群の間に有意差が認められた(それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0013$: χ^2 検定)。セグメント毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能なセグメントの割合は、プラセボ群 70.6% (436/618 セグメント)、0.06 mg/kg 群 81.3% (391/481 セグメント)、0.125 mg/kg 群 89.9% (533/593 セグメント)であり、プラセボと本薬各用量の対比較の結果、プラセボ群と 0.125 mg/kg 群及びプラセボ群と 0.06 mg/kg 群の間に有意差が認められた(いずれも $p<0.0001$: χ^2 検定)。

表 3：70%画像（バンディングアーチファクトを除く）における
冠動脈描出能の分布（提出資料一部改変）

解析単位	冠動脈描出能 ^{d)}	プラセボ群	0.06 mg/kg 群	0.125 mg/kg 群
症例毎 ^{a)}	3	0 例	0 例	0 例
	2	15 例 (25.9%)	26 例 (52.0%)	35 例 (63.6%)
	1	43 例 (74.1%)	24 例 (48.0%)	20 例 (36.4%)
	計	58 例	50 例	55 例
冠動脈毎 ^{b)}	3	21 本 (9.9%)	27 本 (14.5%)	28 本 (13.9%)
	2	102 本 (47.9%)	109 本 (58.6%)	142 本 (70.3%)
	1	90 本 (42.3%)	50 本 (26.9%)	32 本 (15.8%)
	計	213 本	186 本	202 本
セグメント毎 ^{c)}	3	63 セグメント (10.2%)	47 セグメント (9.8%)	83 セグメント (14.0%)
	2	373 セグメント (60.4%)	344 セグメント (71.5%)	450 セグメント (75.9%)
	1	182 セグメント (29.4%)	90 セグメント (18.7%)	60 セグメント (10.1%)
	計	618 セグメント	481 セグメント	593 セグメント

- a) 各症例における全セグメントの評価の最低値
b) 各主要冠動脈（右冠動脈、左冠動脈主幹部、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝）分類に含まれるそれぞれのセグメントの評価の最低値の合算
c) 全セグメントの評価の合算
d) 3：アーチファクトがなく診断は可能（モーションアーチファクトなし、診断可能な画像）、2：アーチファクトはあるが診断は可能（モーションアーチファクトあり、診断可能な画像）、1：アーチファクトがあり診断は不能（モーションアーチファクトあり、診断不能な画像）

最適画像（バンディングアーチファクトを除く）における症例毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能な割合は、プラセボ群 43.1% (25/58 例)、0.06 mg/kg 群 48.0% (24/50 例) 及び 0.125 mg/kg 群 69.1% (38/55 例) であり、プラセボと本薬各用量の対比較の結果、プラセボ群に比較して 0.125 mg/kg 群で有意に高かった ($p=0.0054$; χ^2 検定)。冠動脈毎では、プラセボ群 69.7% (147/211 本)、0.06 mg/kg 群 78.3% (144/184 本) 及び 0.125 mg/kg 群 87.5% (175/200 本) であり、プラセボと本薬各用量の対比較の結果、プラセボ群に比較して 0.125 mg/kg 群で有意に高かった ($p<0.0001$; χ^2 検定)。セグメント毎では、プラセボ群 85.3% (518/607 セグメント)、0.06 mg/kg 群 89.7% (428/477 セグメント) 及び 0.125 mg/kg 群 93.9% (553/589 セグメント) であり、プラセボと本薬各用量の対比較の結果、プラセボ群に比較して 0.06 mg/kg 及び 0.125 mg/kg 群で有意に高かった（それぞれ $p=0.0314$ 、 $p<0.0001$ ； χ^2 検定）。

有効性の副次評価項目は、冠動脈診断能（感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、診断精度）、冠動脈 CT 撮影時の心拍数、徐拍化率、各測定時点における心拍数とされた。

CAG 上の有意狭窄の判定（CAG 中央判定委員が盲検下で、QCA 法により冠動脈狭窄率 50% 以上と計測又は目視判定により AHA の狭窄度分類 75%狭窄と判定）の有無と、冠動脈 CT 上

の有意狭窄の判定（MSCT 中央判定委員が盲検下で、冠動脈狭窄率 50%以上と判定）の有無の比較から、冠動脈 CT の冠動脈診断能（CAG に対する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率及び診断精度並びに冠動脈 CT における判定不能率）が評価された。CAG を基準とした冠動脈 CT の冠動脈診断能の結果は表 4 のとおりであった。

表 4：冠動脈診断能（70%画像）（提出資料一部改変）

分類	冠動脈 CT と CAG の比較	プラセボ群	0.06 mg/kg 群	0.125 mg/kg 群
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
症 例 毎 a)	感度	6/6 (100.0)	5/7 (71.4)	7/11 (63.6)
	特異度	9/9 (100.0)	17/20 (85.0)	22/24 (91.7)
	陽性的中率	6/6 (100.0)	5/10 (50.0)	7/13 (53.8)
	陰性的中率	9/9 (100.0)	17/17 (100.0)	22/22 (100.0)
	診断精度 ^{d)}	15/15 (100.0)	22/27 (81.5)	29/35 (82.9)
	判定不能率	43/58 (74.1)	23/50 (46.0)	19/54 (35.2)
各 冠 動 脈 部 位 の 合 算 b)	感度	11/12 (91.7)	13/15 (86.7)	24/26 (92.3)
	特異度	106/111 (95.5)	118/121 (97.5)	134/139 (96.4)
	陽性的中率	11/17 (64.7)	13/18 (72.2)	24/31 (77.4)
	陰性的中率	106/106 (100.0)	118/118 (100.0)	134/134 (100.0)
	診断精度 ^{d)}	117/123 (95.1)	131/136 (96.3)	158/165 (95.8)
	判定不能率	88/211 (41.7)	45/181 (24.9)	28/193 (14.5)
全 セ グ メ ン ト の 合 算 c)	感度	17/17 (100.0)	18/19 (94.7)	30/30 (100.0)
	特異度	395/403 (98.0)	360/365 (98.6)	479/486 (98.6)
	陽性的中率	17/25 (68.0)	18/23 (78.3)	30/37 (81.1)
	陰性的中率	395/395 (100.0)	360/361 (99.7)	479/479 (100.0)
	診断精度 ^{d)}	412/420 (98.1)	378/384 (98.4)	509/516 (98.6)
	判定不能率	172/592 (29.1)	85/469 (18.1)	50/566 (8.8)

- a) 各撮像結果では、全セグメントのうち、1つでも狭窄ありと判定されたセグメントがあれば、その症例は狭窄ありとし、結果を陽性とする。
- b) 各撮像結果では、各冠動脈分類内のセグメントのうち、1つでも狭窄ありと判定されたセグメントがあれば、その冠動脈分類は狭窄ありとし、結果を陽性とする。
- c) 各撮像結果では、該当セグメントで狭窄ありと判定されれば、そのセグメントは狭窄ありとし、結果を陽性とする。
- d) 冠動脈 CT 上の有意狭窄の有無の判定における、CAG 上の有意狭窄の有無の判定との一致割合

なお、70%画像及び最適画像における、全セグメント合算時の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、診断精度はいずれも 3 群間で同程度の数値であった。また、全セグメント合算時の判定不能率は、70%画像ではプラセボ群に比較して 0.06 及び 0.125 mg/kg 群で低かった。

プラセボ、0.06 及び 0.125 mg/kg 群における治験薬投与直前心拍数（平均値±標準偏差、以下同様）は 79.1±9.2、79.4±10.1 及び 78.3±10.1 回/分、撮影時心拍数は、73.7±11.8、67.6±8.7 及び 62.6±7.8 回/分であった。プラセボ、0.06 及び 0.125 mg/kg 群における閾値到達率は、60 回/分未満では 8.6%（5/58 例）、20.0%（10/50 例）及び 36.4%（20/55 例）、65 回/分未満では 20.7%

(12/58 例)、38.0% (19/50 例) 及び 70.9% (39/55 例)、70 回/分未満では 37.9% (22/58 例)、62.0% (31/50 例) 及び 76.4% (42/55 例) であった。

徐拍化率は、プラセボ群 $-6.77 \pm 10.44\%$ 、0.06 mg/kg 群 $-14.49 \pm 8.32\%$ 、0.125 mg/kg 群 $-19.24 \pm 9.30\%$ であった。

心拍数の推移は、図 2 のとおりであった。

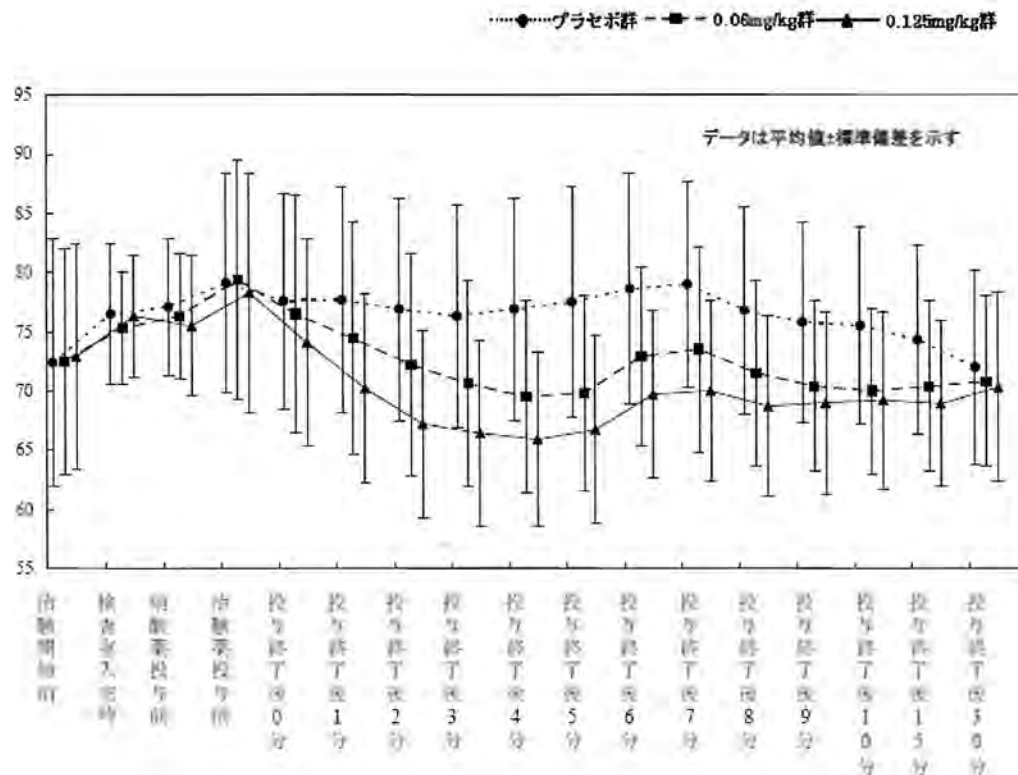


図 2：心拍数の推移（提出資料一部改変）

有害事象の発現割合は、プラセボ群 9.4% (6/64 例)、0.06 mg/kg 群 10.3% (6/58 例)、0.125 mg/kg 群 14.8% (9/61 例) であり、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、血中 CK 増加（プラセボ群 1 例、0.06 mg/kg 群 1 例、0.125 mg/kg 群 2 例）及び血圧低下（0.125 mg/kg 群 2 例）であった。軽度の血圧低下が 0.125 mg/kg 群 2 例で認められたが、無処置にてそれぞれ発現 3 及び 7 分後に消失した。

重篤な有害事象として、急性心筋梗塞が 0.06 mg/kg 群 1 例に認められ、試験薬投与終了 2 日後に発現しており、試験担当医師により試験薬との因果関係は関連無なしと判断された。死亡例はなかった。

試験薬投与前後の収縮期血圧の推移（平均値±標準偏差）は、試験薬投与前、投与終了 0、1、5、10 及び 30 分後において、プラセボ群 135.3 ± 21.7 、 136.9 ± 20.5 、 135.3 ± 21.7 、 136.9 ± 22.3 、 142.5 ± 20.3 及び 141.6 ± 19.3 mmHg、0.06 mg/kg 群 138.6 ± 21.4 、 140.2 ± 23.1 、 137.2 ± 22.3 、 135.1 ± 23.0 、 141.0 ± 21.0 及び 144.3 ± 23.4 mmHg、0.125 mg/kg 群 131.4 ± 18.9 、 130.1 ± 16.1 、 129.5 ± 20.6 、 129.2 ± 21.6 、 135.6 ± 21.2 及び 137.0 ± 22.9 mmHg であった。

(3) 第Ⅲ相試験 (ONO-1101-27 試験、添付資料 5.3.5.1-3、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月)

症状、理学的所見又は非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ CAG が必要な患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討し、冠動脈描出能について、プラセボに対する本薬 0.125 mg/kg の優越性を検証する目的で、本薬 0.125 mg/kg 又はプラセボを 1 分間で静脈内投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内の計 33 施設で実施された (目標症例数: 各群 105～115 例、計 210～230 例)。冠動脈 CT は、SIEMENS 社の SOMATOM Sensation Cardiac64、Sensation64 及び Sensation64-Slice configuration、東芝メディカルシステムズ株式会社 (以下、「東芝社」) の Aquillion64、GE 横河メディカルシステムズ株式会社 (以下、「GE 社」) の LightSpeed VCT、株式会社フィリップスエレクトロニクスジャパン (以下、「フィリップス社」) の Brilliance64 (以上、64 列 CT)、並びに東芝社の Aquillion ONE (320 列 CT) を用いて撮像された。

治験薬の投与方法は、治験薬に生理食塩液を加えて総量 10 mL としたものを 1 分間かけて静脈内投与するとされ、また冠動脈 CT の撮像は、治験薬投与終了後 240～420 秒の間に実施することとされた。非イオン性造影剤は、原則としてイオパミドールが用いられた。

主な組入れ基準について、20 歳以上で、問診による症状の聴取、理学的検査、標準 12 誘導心電図、胸部 X 線検査及び心エコー図法のいずれかの検査により虚血性心疾患が疑われ、(1) 胸痛の自覚症状があり、運動負荷心電図が陽性又は (2) 負荷心筋血流イメージ又は負荷心エコー図検査が陽性のいずれかを満たす患者が仮登録され、検査室入室時及び硝酸薬投与直前の心拍数が 70 回/分以上 90 回/分以下の患者が本登録された。

本試験に本登録された計 258 例 (本薬群 130 例、プラセボ群 128 例) のうち、治験薬が投与された 256 例 (本薬群 129 例、プラセボ群 127 例) が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、安全性及び有効性の主要な解析対象集団とされた。中止、脱落例は本薬群 3 例、プラセボ群 1 例の計 4 例であり、その理由は CT 機器の故障 (本薬群 2 例)、医師の判断による治験薬未投与 (本薬群 1 例) 及び治験薬の溶解後に不適格が判明したため、本登録されたものの治験薬未投与 (プラセボ群 1 例) であった。

有効性の主要評価項目は、冠動脈描出能 (70%画像 (バンディングアーチファクトを除く)) とされた。冠動脈描出能は、MSCT 中央判定委員会により盲検下で前期第Ⅱ相試験と同様の 3 段階の判定基準によって評価された。

70%画像 (バンディングアーチファクトを除く) の冠動脈描出能の分布は、表 5 のとおりであった。症例毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能 (冠動脈描出能スコア 2 以上、以下同様) な症例の割合は、本薬群 68.2% (75/110 例) 及びプラセボ群 38.2% (42/110 例) であり、プラセボ群と本薬群との間に有意差が認められた ($p<0.0001$: χ^2 検定 (主要解析))。冠動脈毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能な血管の割合は、本薬群 87.8% (360/410 本) 及びプラセボ群 74.8% (308/412 本) であり、群間に有意差が認められた ($p<0.0001$: χ^2 検定)。セグメント毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能なセグメントの割合は、本薬群 92.9% (1,169/1,259 セグメント) 及びプラセボ群 84.5% (1,084/1,283 セグメント) であり、群間に有意差が認められた ($p<0.0001$: χ^2 検定)。

表 5：70%画像（バンディングアーチファクトを除く）における
冠動脈描出能の分布（提出資料一部改変）

解析単位	冠動脈描出能 ^{d)}	本薬群	プラセボ群
症例毎 ^{a)}	3	0 例	0 例
	2	75 例 (68.2%)	42 例 (38.2%)
	1	35 例 (31.8%)	68 例 (61.8%)
	計	110 例	110 例
冠動脈毎 ^{b)}	3	44 本 (10.7%)	38 本 (9.2%)
	2	316 本 (77.1%)	270 本 (65.5%)
	1	50 本 (12.2%)	104 本 (25.2%)
	計	410 本	412 本
セグメント毎 ^{c)}	3	166 セグメント (13.2%)	122 セグメント (9.5%)
	2	1,003 セグメント (79.7%)	962 セグメント (75.0%)
	1	90 セグメント (7.1%)	199 セグメント (15.5%)
	計	1,259 セグメント	1,283 セグメント

- a) 各症例における全セグメントの評価の最低値
b) 各主要冠動脈（右冠動脈、左冠動脈主幹部、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝）分類に含まれるそれぞれのセグメントの評価の最低値の合算
c) 全セグメントの評価の合算
d) 3：アーチファクトがなく診断は可能（モーションアーチファクトなし、診断可能な画像）、2：アーチファクトはあるが診断は可能（モーションアーチファクトあり、診断可能な画像）、1：アーチファクトがあり診断は不能（モーションアーチファクトあり、診断不能な画像）

最適画像（バンディングアーチファクトを除く）の冠動脈狭窄の程度が診断可能な症例の割合は、本薬群 81.4% (96/118 例)、プラセボ群 54.2% (64/118 例) であり、本薬群で有意に高かった ($p<0.0001$: χ^2 検定)。冠動脈狭窄の程度が診断可能な血管の割合は、本薬群 94.3% (413/438 本)、プラセボ群 84.3% (371/440 本) であり、本薬群で有意に高かった ($p<0.0001$: χ^2 検定)。冠動脈狭窄の程度が診断可能なセグメントの割合は、本薬群 97.9% (1,326/1,354 セグメント)、プラセボ群 93.9% (1,270/1,353 セグメント) であり、本薬群で有意に高かった ($p<0.0001$: χ^2 検定)。

有効性の副次的評価項目は、撮影時心拍数、徐拍化率、各測定時点における心拍数とされた。

治験薬投与直前の心拍数は、本薬群 77.6±9.5 回/分、プラセボ群 76.9±8.9 回/分であった。撮影時心拍数は、本薬群 62.6±8.5 回/分、プラセボ群 72.9±12.0 回/分であった。本薬群及びプラセボ群の閾値到達率は、60 回/分未満では 36.5% (46/126 例) 及び 7.9% (10/127 例)、65 回/分未満では 66.7% (84/126 例) 及び 23.6% (30/127 例)、70 回/分未満では 86.5% (109/126 例) 及び 46.5% (59/127 例) であった。

徐拍化率は、本薬群-19.13±8.10%、プラセボ群-5.91±9.66%であった。
心拍数の推移は、図3のとおりであった。

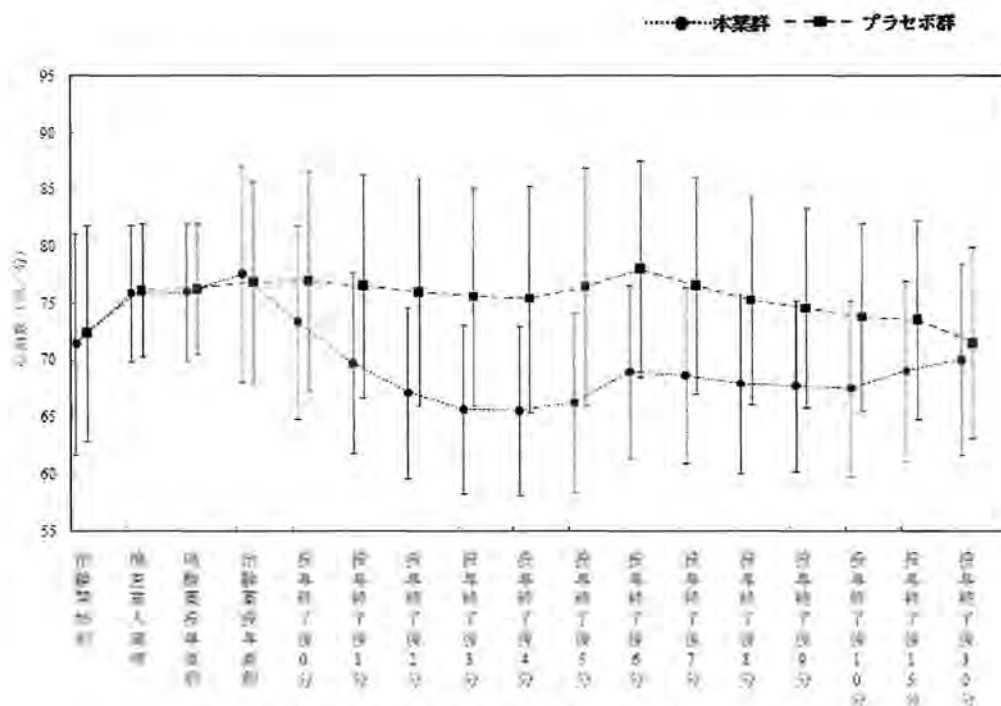


図3：心拍数の推移（平均値±標準偏差）（提出資料一部改変）

有害事象の発現割合は、本薬群 9.3% (12/129 例)、プラセボ群 3.1% (4/127 例) であった。その内訳は、血中 CK 増加（本薬群 2 例）、発疹（本薬群 2 例、プラセボ群 1 例）、白血球数増加（本薬群 1 例、プラセボ群 1 例）、悪心、ALT 増加・AST 増加・血中ビリルビン増加・ γ -GTP 上昇、ALT 増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、血圧低下、湿疹（本薬群各 1 例）、総蛋白減少・血中アルブミン減少・血圧低下、くしゃみ（プラセボ群各 1 例）であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬投与前後の収縮期血圧（平均値±標準偏差）は、治験薬投与前、投与終了 0、1、5、10 及び 30 分後において、本薬群 129.3±20.0、127.7±18.9、125.8±19.2、125.3±21.4、131.2±19.6 及び 132.8±19.2 mmHg、プラセボ群 131.1±20.2、132.4±20.1、130.8±19.6、132.3±19.8、134.8±17.7 及び 134.3±18.9 mmHg であった。

(4) 一般臨床試験（ONO-1101-28 試験、添付資料 5.3.5.2-1、実施期間 2011 年 1 月～2011 年 12 月）

症状、理学的所見又は非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ、CAG が必要な患者を対象に、16 列 CT を用いた冠動脈 CT における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、本薬 0.125 mg/kg を 1 分間で静脈内投与する非盲検非対照試験が国内の計 9 施設で実施された（目標症例数：評価可能例数として 30 例）。また、冠動脈 CT は、SIEMENS 社の SOMATOM Sensation Cardiac 及び Sensation16、東芝社の Aquilion16、GE 社の LightSpeed Ultra16 及び LightSpeed Pro16（いずれも 16 列 CT）を用いて撮像された。

治験薬の投与方法は、治験薬に生理食塩液を加えて総量 10 mL としたものを 1 分間かけて静脈内投与するとされ、また冠動脈 CT の撮像は、治験薬投与終了後 240～420 秒の間に実施することとされた。非イオン性造影剤は原則としてイオパミドールが用いられた。

主な組入れ基準について、20 歳以上で、問診による症状の聴取、理学的検査、標準 12 誘導心電図、胸部 X 線検査及び心エコー図法のいずれかの検査により虚血性心疾患が疑われ、(1) 胸痛の自覚症状があり、運動負荷心電図が陽性又は (2) 負荷心筋血流イメージ又は負荷心エコー図検査が陽性のいずれかを満たす患者が仮登録され、検査室入室時及び硝酸薬投与直前の心拍数が 70 回/分以上 90 回/分以下の患者が本登録された。

本試験に本登録された 39 例全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS として採用され、安全性及び有効性の主要な解析対象集団とされた。中止、脱落例は 2 例であり、その理由は除外基準違反及び CT 機器の故障であった。

有効性の評価項目は、冠動脈描出能、撮影時心拍数、徐拍化率及び各測定時点における心拍数とされた。冠動脈描出能は、MSCT 中央判定委員会により盲検下で前期第Ⅱ相試験と同様の 3 段階の判定基準によって評価された。

70%画像（バンディングアーチファクトを除く）の冠動脈描出能は、表 6 のとおりであり、冠動脈狭窄の程度が診断可能（冠動脈描出能 2 以上、以下同様）な症例の割合は、56.0%（14/25 例）、血管の割合は 84.2%（80/95 本）、セグメントの割合は 92.3%（264/286 セグメント）であった。

表 6：冠動脈描出能（70%画像（バンディングアーチファクトを除く））
（提出資料一部改変）

解析単位	冠動脈描出能 ^{d)}	本薬 0.125 mg/kg 群
症例毎 ^{a)}	3	0 例
	2	14 例 (56.0%)
	1	11 例 (44.0%)
	計	25 例
冠動脈毎 ^{b)}	3	3 本 (3.2%)
	2	77 本 (81.1%)
	1	15 本 (15.8%)
	計	95 本
セグメント毎 ^{c)}	3	6 セグメント (2.1%)
	2	258 セグメント (90.2%)
	1	22 セグメント (7.7%)
	計	286 セグメント

- a) 各症例における全セグメントの評価の最低値
b) 各主要冠動脈（右冠動脈、左冠動脈主幹部、左冠動脈前下行枝、左冠動脈回旋枝）分類に含まれるそれぞれのセグメントの評価の最低値の合算
c) 全セグメントの評価の合算
d) 3：アーチファクトがなく診断は可能（モーションアーチファクトなし、診断可能な画像）、2：アーチファクトはあるが診断は可能（モーションアーチファクトあり、診断可能な画像）、1：アーチファクトがあり診断は不能（モーションアーチファクトあり、診断不能な画像）

最適画像（バンディングアーチファクトを除く）の冠動脈描出能について、冠動脈狭窄の程度が診断可能な症例の割合は 65.4%（17/26 例）、血管の割合は 90.9%（90/99 本）、セグメントの割合は 96.3%（286/297 セグメント）であった。

治験薬投与直前心拍数は 77.1±9.8 回/分、撮影時心拍数は 65.4±8.0 回/分であった。閾値到達率は、60 回/分未満では 29.4%（10/34 例）、65 回/分未満では 50.0%（17/34 例）、70 回/分未満では 73.5%（25/34 例）であった。徐拍化率は、-14.46±8.40%であった。

心拍数の推移は、図 4 のとおりであった。

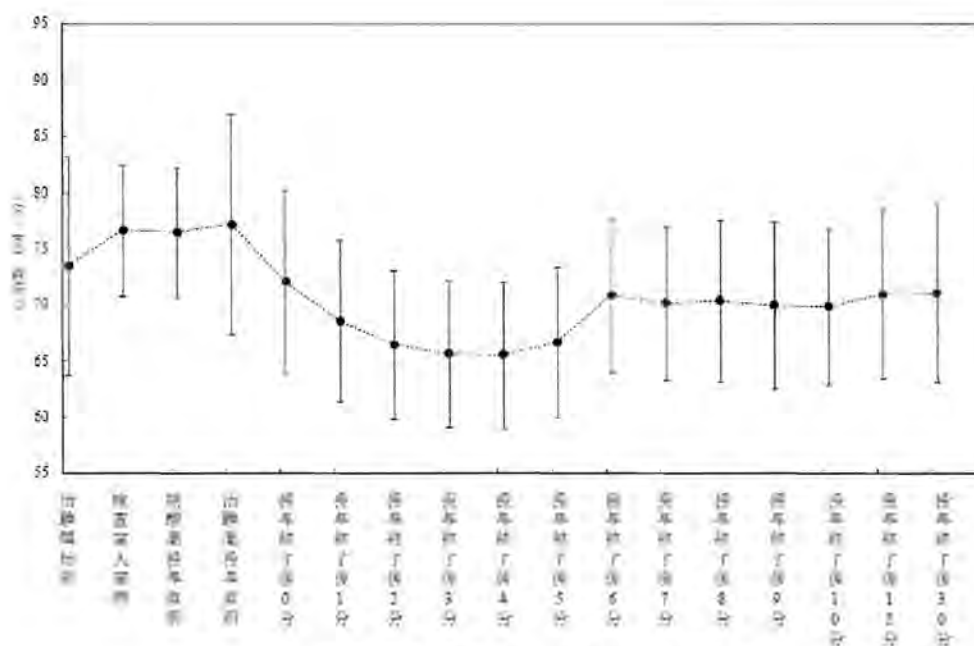


図4：心拍数の推移（平均値±標準偏差）

本試験において、有害事象は認められなかった。

治験薬投与前後の収縮期血圧（平均値±標準偏差）は、治験薬投与前、投与終了0、1、5、10及び30分後において、 128.9 ± 15.3 、 128.6 ± 15.4 、 126.8 ± 15.3 、 129.2 ± 20.3 、 130.1 ± 17.8 及び 134.6 ± 17.3 mmHgであった。

<審査の概要>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤を投与した上で撮像する冠動脈CTの臨床的位置付けについて、CAGの現在の位置付けとの関係も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は、心拍数の高い患者において、冠動脈CT時の心拍数を減少させ、心拍動によるモーションアーチファクトを軽減する。また、CAGを基準としたとき、冠動脈CTは、陰性的中率が高いことから、冠動脈CTにおいて有意狭窄が認められなかった場合にはCAGを回避することができる。冠動脈疾患においては、従来、CAGが最終診断法とされてきたが、CAGは動脈を穿刺し、カテーテルを末梢の血管から心臓まで挿入して、直接、冠動脈内に造影剤を注入し、血管造影を行う検査であり、通常は入院を必要とし、頻度は少ないが、脳血管障害、心筋梗塞等の重篤な合併症、あるいは出血等の合併症もある。「冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン」（日本循環器学会2007-2008年度合同研究班報告）には、胸痛を有する患者での心血管疾患発症リスクに応じた診断方法の記載があり、冠動脈CTは、CAGと同様に冠動脈病変の形態異常の有無を提供する診断法であり、運動負荷心電図、負荷心筋血流シンチグラフィ、負荷心エコー等で中等度の心血管疾患発症リスクと診断された患者に適用されると考える。したがって本剤は、ガイドラインでは冠動脈CTの適応とされている患者であるものの、心拍数が高いためにCAGを実施せざるを得ない患者において冠動脈CTによる冠動脈狭窄の診断を可能にさせる薬剤という臨床的位置付けにあるものとする。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験の成績において、冠動脈の狭窄度等を画像で評価する必要がある患者で心拍数の高い場合において、本剤を投与することにより心拍数を減少させた上で冠動脈 CT を行うことで、冠動脈描出能が向上することが示されており、本剤が臨床現場に提供されれば、心拍数の高い患者に本剤が投与されることにより冠動脈描出能の評価で「診断可能」と判定される患者が増加すると考える。また、限られた症例数での検討ではあるものの、後期第Ⅱ相試験において、CAG での有意狭窄の評価に対する冠動脈 CT の評価の陰性的中率は、本剤を使用しても 100%であることが示されており、「診断可能」でかつ冠動脈狭窄率の評価で「陰性（狭窄率 50%未満）」と判定された場合、CAG を行わなくて済む可能性がある。以上より、心拍数の高い患者に冠動脈 CT を施行する際に本剤を投与することには、一定の臨床的意義があると考ええる。なお、冠動脈描出能の評価で「診断可能」と判定され、かつ冠動脈狭窄率の評価で「陽性（狭窄率 50%以上）」と判定された場合にも、CAG の難易度が上がるような冠動脈の起始異常等を事前に評価しておくことや、冠動脈の狭窄病変部位、病変数や石灰化等の病変性状を把握した上で CAG を行うことが可能となる患者が増えるといったメリットがあると考ええる。

SCCT ガイドラインにおいて「心臓 CT の検査時に一時的に心拍数を低下させるため、一般に β 遮断薬が使用される。薬剤投与経路として経口、静脈内、または双方の経路で用いられる。」と記載されていることから、機構は、本邦の臨床現場において、既に冠動脈 CT 時に徐拍効果を有する他の薬剤が使用されていると考え、申請者が想定する、本剤が臨床現場に提供された場合の臨床的位置付けについて見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は静脈内投与であり、投与後に速やかな心拍数減少効果が得られることが国内臨床試験成績で示された。そのため、検査 1～2 時間前に投与する必要がある経口剤とは異なり、冠動脈 CT の直前に患者の心拍数を確認して投与することが可能であることから、従来用いられてきた経口剤よりも本剤が優先して使用されることが考えられる。また、本薬は半減期が 4 分と短いことから、冠動脈 CT の検査終了後に β 遮断作用が遷延せず、検査施行に必要な撮影時のみ心拍数を減少させることが可能であり、検査後に長時間の安全性のモニタリングが不要となることから、本剤が優先して使用されることが考えられる。

機構は、以下のように考える。冠動脈 CT 時に高い心拍数が想定される患者では、撮像中の心拍数を適切に抑制することにより、良好な画像が得られる可能性が高まる。静脈内に 1 分間で投与された後速やかに薬効を示し、また、半減期が短いという本薬の特徴は、撮像の間だけ心拍数の抑制が必要となる冠動脈 CT の撮像補助剤として合目的的である。

以上より、機構は、本剤が、心拍数の高い患者において、冠動脈 CT 時の心拍数を減少させることにより、冠動脈 CT による冠動脈狭窄の診断を可能とすることが試験成績で示されており、それらの患者では本剤の投与によって、侵襲性が冠動脈 CT より高い CAG が回避できる可能性が高まることが期待でき、心拍数の高い患者における冠動脈 CT の前処置に用いる薬剤として、本剤を第一選択薬と位置付けることは可能と考える。

(2) 有効性について

本薬の有効性について、申請者は、以下のように説明した。各臨床試験において、症状、理学

的所見又は非侵襲的検査により虚血性心疾患が疑われ、CAG が必要な患者を対象に、冠動脈描出能の改善等を評価項目として、本薬の有効性を検討した。前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験における、本薬の心拍数減少作用の用量反応関係及び冠動脈描出能の改善効果の検討結果から、本薬の推奨用量は 0.125 mg/kg であると判断し、第Ⅲ相試験における検討用量とした。第Ⅲ相試験における、撮影時心拍数は、本薬群 62.6±8.5 回/分、プラセボ群 72.9±12.0 回/分であり、プラセボ群に比較して本薬群で有意に低かった ($p<0.0001$: t 検定)。撮影時心拍数の閾値到達率は、60 回/分未満では本薬群 36.5% (46/126 例)、プラセボ群 7.9% (10/127 例)、65 回/分未満では 66.7% (84/126 例)、23.6% (30/127 例)、70 回/分未満では 86.5% (109/126 例)、46.5% (59/127 例) であり、いずれの閾値到達率についても、プラセボ群と本薬群の間に有意差が認められた (いずれも $p<0.0001$: χ^2 検定)。主要評価項目である冠動脈描出能としては、症例毎の冠動脈狭窄の程度が診断可能な症例の割合が、本薬群 68.2% (75/110 例)、プラセボ群 38.2% (42/110 例) であり、プラセボ群に比して本薬群で有意に高かった ($p<0.0001$: χ^2 検定)。

また、本薬の有効性と CT の検出器列数の関係については、以下のように検討した。第Ⅲ相試験では、後期第Ⅱ相試験で用いた SIEMENS 社の 64 列 CT に加えて、東芝社の 64 列 CT、GE 社の 64 列 CT、フィリップス社の 64 列 CT 及び東芝社の 320 列 CT も用いて、冠動脈描出能を検討した。その結果、MSCT 機器毎の冠動脈描出能について、冠動脈狭窄の程度が診断可能な症例の割合は、本薬群及びプラセボ群で、SIEMENS 社の 64 列 CT が 64.6% (42/65 例) 及び 37.3% (25/67 例)、東芝社の 64 列 CT が 80.0% (8/10 例) 及び 40.0% (4/10 例)、GE 社の 64 列 CT が 60.0% (6/10 例) 及び 27.3% (3/11 例)、フィリップス社の 64 列 CT が 72.7% (8/11 例) 及び 36.4% (4/11 例) 及び東芝社の 320 列 CT が 78.6% (11/14 例) 及び 54.5% (6/11 例) であり、いずれの機器でも本薬群はプラセボ群を上回る結果であった。一般臨床試験では、16 列 CT が用いられ、冠動脈狭窄の程度が診断可能な症例の割合は 56.0% (14/25 例) であり、64 列 CT 等を用いた他の試験の成績とほぼ同様であった。

以上の結果から、心拍数が高いために従来は冠動脈 CT で診断可能な画像が撮影できず、CAG が行われていた患者において、本薬は、機器の性能に関わらず、冠動脈 CT 時の心拍数を減少させ、心拍動によるモーションアーチファクトの影響を軽減し、冠動脈描出能を改善させることが示された。

機構は、以下のように考える。今回提出された臨床試験成績から、本薬 0.125 mg/kg 投与時には、プラセボ投与時に比し、冠動脈描出能が改善することは示されていると考える。一方、本薬の直接的な効果は徐拍化であり、撮影時心拍数を冠動脈 CT に適した心拍数に到達させることが必要である。この点に関して、まず、第Ⅲ相試験において、SCCT ガイドラインに従い、撮影時心拍数の閾値を 65 回/分未満とした場合の閾値到達率を確認したところ、プラセボ群 23.6% (30/127 例)、本薬群 66.7% (84/126 例) であった。第Ⅲ相試験において、65 回/分未満となった患者の冠動脈描出能は、「診断可能」の症例の割合で、本薬群 81.1% (60/74 例)、プラセボ群 84.6% (22/26 例) であり、65 回/分以上であった患者では、本薬群 41.7% (15/36 例)、プラセボ群 23.8% (20/84 例) であった。これらの結果から、本薬による心拍数抑制により、良好な冠動脈描出能が得られたものと考えられる。また、臨床試験では 16 列、64 列及び 320 列の複数の機種 CT が用いられており、いずれの CT を用いても本薬の有効性は期待できるものと考えられた。

機構は、本薬を用いた冠動脈 CT における陽性的中率と陰性的中率を示した上で、本剤を冠動脈 CT 検査に用いるメリットについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。後期第Ⅱ相試験において、冠動脈 CT の冠動脈診断能を CAG による評価結果と比較した結果、冠動脈 CT の 70%画像における陽性的中率は本薬 0.125 mg/kg 群 81.1% (30/37 セグメント)、プラセボ群 68.0% (17/25 セグメント)、陰性的中率は本薬 0.125 mg/kg 及びプラセボ群でいずれも 100% (479/479 セグメント、395/395 セグメント) であり、本薬の投与は冠動脈 CT の陽性的中率及び陰性的中率に影響を与えないと考える。したがって、国内臨床試験における陰性的中率の成績を踏まえると、冠動脈 CT において陰性（有意狭窄無）と診断されれば CAG の回避が可能と考えられることから、本剤により冠動脈 CT で診断可能な患者数が増加することにより、CAG を回避できる患者数は増加するものとする。

機構は、以下のように考える。本薬の投与により、冠動脈 CT における診断可能な症例の割合が増加する、また本薬の投与は冠動脈 CT の陽性的中率及び陰性的中率に影響を与えない、との申請者の考えは受入れ可能と判断する。

以上より、本剤は、冠動脈 CT により CAG よりも低侵襲に冠動脈狭窄に関する診断を行う上で、有用であるとする。

(3) 効能・効果について

1) 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意について、以下のように説明した。後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の結果より、本薬は心拍数の高い患者の冠動脈 CT 時に投与することにより、撮影時心拍数を減少させる薬剤であり、冠動脈 CT の診断精度に影響を及ぼすことなく、冠動脈狭窄の程度が診断可能な被験者を増加させる（冠動脈診断能の改善）ことが示されたことから、本剤の申請時効能・効果を「コンピューター断層撮影による冠動脈造影における冠動脈描出能の改善」と設定した。また、冠動脈 CT を施行する上で本剤の投与が必要な患者を明確にするために、添付文書（案）の効能・効果に関連する使用上の注意に「本剤はコンピューター断層撮影による冠動脈造影（冠動脈 CT）時の心拍数を減少させることにより冠動脈描出能を改善することから、コンピューター断層撮影（CT）検査室の入室後に患者の心拍数を確認し、本剤投与による心拍調節が必要な場合に限り使用すること。」と記載した。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験の主要評価項目とされた「冠動脈描出能」は、1. アーチファクトがあり診断は不能、2. アーチファクトはあるが診断は可能、3. アーチファクトが無く診断は可能、の3段階スコアで判定された。その結果について、「症例毎の冠動脈描出能の分布」を示し、2. 又は 3. と判断された症例の割合を、「症例毎の冠動脈狭窄の程度が評価可能な症例の割合」として、有効性の評価をしている。つまり、この有効性評価に基づき冠動脈描出能の改善を示したことは、冠動脈 CT を撮影したにもかかわらず結果が評価不能な患者を減少させることを示したことになり、臨床的意義はあると考える。SCCT ガイドラインでは、冠動脈 CT は心拍数 65 回/分以下で撮像されることが望ましい旨明記されており、第Ⅲ相試験においても、本薬はプラセボに比し、より多くの症例で心拍数を下げること、また、冠動脈描出能を改善することが示されている。一方、本薬は、冠動脈 CT による診断を困難にしている原因が、心拍数が高いことである場合に有用であり、石灰化病変等他の要因で診断が困難な場合には本薬を

投与しても冠動脈描出能の改善は期待できない。したがって、本剤の効能・効果に関連する使用上の注意に「本剤は、コンピューター断層撮影（CT）検査室の入室後に患者の心拍数を確認し、心拍数の減少が必要な場合に限り使用すること。」とした上で、効能・効果は以下のように、心拍数の高い患者が対象であることを明示することが適切と考えるが、詳細については、専門協議における議論を踏まえて判断したい。

効能・効果（案）

コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善

2) 心拍数が 90 回/分を超える患者への投与について

機構は、患者を対象とした 4 試験では、検査室入室時の心拍数が 70 回/分以上 90 回/分以下の患者が対象とされていたことを踏まえ、心拍数が 90 回/分を超える患者への、本剤の投与について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。冠動脈 CT 前の心拍数が 100 回/分以上の患者では、通常、冠動脈 CT が実施されないこと、及び既承認時の試験成績を参考に、検査前の心拍数が 90 回/分を超える患者は、一般に冠動脈 CT 時の目標心拍数とされる 65 回/分前後まで徐拍化させることが困難と判断したこと、検査前の心拍数が 90 回/分を超える患者は国内臨床試験の対象から除外した。しかしながら、一般に相対的な時間分解能の向上により画質の改善が期待されることから、検査前の心拍数が 90 回/分を超える患者においても、臨床現場では、医師の判断により本剤が投与される可能性があると考え。第Ⅲ相試験に本登録された後、治験薬投与直前の心拍数が 90 回/分超に上昇した患者はごく少数であったものの存在した。当該患者の目標心拍数を 65 回/分未満としたときの閾値到達率及び冠動脈描出能は、本薬 0.125 mg/kg 群で 21.4% (3/14 例) 及び 30.8% (4/13 例)、プラセボ群で 0% (0/10 例) 及び 0% (0/10 例) と、数値上、本薬群がプラセボ群を上回る成績であった。

機構は、投与前の心拍数が 90 回/分を超える患者や、検査直前に心拍数が上昇して 90 回/分を超える患者は、臨床現場でも少なからず存在すると考えるが、これらの患者に対する本剤の投与について、以下のように考える。第Ⅲ相試験において、治験薬投与直前の心拍数が 90 回/分を超えていた患者が存在したが、当該患者における成績を踏まえると、投与前の心拍数が 90 回/分超であることは、本剤の投与の適否を判断する基準として、絶対的な指標とまでは言えず、具体的な本剤投与前の心拍数を効能・効果として規定することは困難であると判断した。しかしながら、今回実施された臨床試験で示された本薬の有効性及び安全性は、検査室入室時の心拍数が 70 回/分以上 90 回/分以下の患者における成績であることから、本剤投与前の心拍数がより高い場合は、十分な心拍数低下及び冠動脈描出能が得られない可能性があり、添付文書において適切に情報提供が必要であると考え。

3) 心房細動を有する患者への投与について

機構は、臨床現場では、心房細動を有する患者であっても、冠動脈 CT を撮影するような状況も否定できないと考え、心房細動を有する患者に対する本剤の投与の適切性について、申請者に見解を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。今回実施された全ての臨床試験において、心房細動を有す

る患者は除外されており、今回の効能・効果について、心房細動を有する患者での有効性及び安全性に関する臨床試験成績はない。しかしながら、臨床現場においては、心房細動を有する患者でも、CT 機器や画像再構成アプリケーション等の改良により撮像可能となる場合があり、本剤投与による相対的時間分解能の向上に意義はある。なお、既承認製剤「注射用オノアクト 50」の承認時の臨床試験で得られていた成績では、非周術期の心房細動患者の安全性に特段の懸念は認められていない。

機構は、以下のように考える。SCCT ガイドラインでは、心拍数が 80 回/分以上の心房細動を有する患者には冠動脈 CT が推奨されていないこと等を踏まえると、本剤開発時の臨床試験において心房細動を有する患者について評価が行われるべきであったとは考えていない。一方で、今後、臨床現場で心房細動を有する患者に本剤が使用される可能性があるにもかかわらず、当該患者に本薬を投与した際の有効性及び安全性については、全く試験成績が得られていないことから、効能・効果に関連する使用上の注意で、臨床試験においては、心房細動を有する患者に使用した場合の本薬の有効性及び安全性は確認されていないことを情報提供する必要がある。

上記「(1) 本剤の臨床的位置付け」の項でも議論したように、機構は、本剤の適切な対象患者を効能・効果として規定することは重要であると考え。以上の機構の判断が妥当であるか、また、効能・効果に関連する使用上の注意の詳細については、専門協議における議論も踏まえて総合的に判断したい。

(4) 用法・用量について

機構は、各臨床試験における徐拍化率と用量、及び冠動脈描出能と用量のそれぞれの関係を説明した上で、本薬の推奨用量として 0.125 mg/kg が妥当と判断した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。前期第Ⅱ相試験において、徐拍化率は、本薬 0.125 mg/kg 群-15.55±6.56%、0.25 mg/kg 群-16.48±7.80%、0.5 mg/kg 群-21.49±6.13%であり、0.5 mg/kg 群は 0.125 mg/kg 群及び 0.25 mg/kg 群に比較して高い徐拍化率を示した。一方で、冠動脈描出能（冠動脈狭窄の程度が診断可能な症例の割合）は 0.125～0.5 mg/kg の用量範囲で同程度であった。後期第Ⅱ相試験において、徐拍化率はプラセボ群-6.77±10.44%、本薬 0.06 mg/kg 群-14.49±8.32%、0.125 mg/kg 群-19.24±9.30%であり、本薬群はプラセボ群に比較して有意に高い徐拍化率を示し、0.125 mg/kg 群の徐拍化率は 0.06 mg/kg 群を上回る結果であった。冠動脈描出能についても、プラセボ群 25.9%（15/58 例）、本薬 0.06 mg/kg 群 52.0%（26/50 例）、0.125 mg/kg 群 63.6%（35/55 例）であり、本薬 0.06 及び 0.125 mg/kg 群はプラセボ群に比較して有意に高く、また 0.125 mg/kg 群が 0.06 mg/kg 群を上回る結果であった。検証試験である第Ⅲ相試験において、徐拍化率は、本薬 0.125 mg/kg 群-19.13±8.10%、プラセボ群-5.91±9.66%であり、本薬 0.125 mg/kg 群はプラセボ群に比較して有意に高く、冠動脈描出能も本薬 0.125 mg/kg 群 68.2%（75/110 例）、プラセボ群 38.2%（42/110 例）と、本薬 0.125 mg/kg 群はプラセボ群に比較して有意に高かった。

以上より、本薬 0.06 及び 0.125 mg/kg はプラセボに比較して有意に高い徐拍効果を示し、0.25 及び 0.5 mg/kg は 0.125 mg/kg に比較して高い徐拍効果を示したものの、有効性の評価項目である冠動脈描出能（冠動脈狭窄の程度が診断可能な症例の割合）については 0.125～0.5 mg/kg の用量範囲で同程度であったことから、0.125 mg/kg を超える本薬の投与が冠動脈描出能の改善に寄与するとは判断できず、本薬の推奨用量を 0.125 mg/kg と判断した。

機構は、以下のように考える。今回の申請効能・効果において重要視すべき有効性の評価指標は冠動脈描出能である。各臨床試験では検査室入室時の心拍数が 70 回/分以上 90 回分以下の患者が対象とされ、前期第Ⅱ相試験では、本薬 0.125、0.25 及び 0.5 mg/kg 群で、徐拍化率には用量依存性が認められたものの、冠動脈狭窄の程度が診断可能な症例の割合に群間差は認められなかった。この成績を踏まえ、後期第Ⅱ相試験では、本薬 0.125 mg/kg 群に加えて、より低用量である本薬 0.06 mg/kg 群が設定され、本薬 0.125 mg/kg 群の冠動脈狭窄の程度が診断可能な症例の割合は、本薬 0.06 mg/kg 群を上回った。冠動脈 CT 時の目標心拍数を 65 回/分未満とした場合の閾値到達率についても、前期第Ⅱ相試験で本薬 0.125、0.25 及び 0.5 mg/kg 群で群間差は認められず、後期第Ⅱ相試験においては、本薬 0.125 mg/kg 群の成績は、本薬 0.06 mg/kg 群を上回った。

以上より、本剤の臨床的意義を踏まえると、徐拍化率より冠動脈描出能の結果を重視して、第Ⅲ相試験の用量として 0.125 mg/kg を選択したことは妥当であり、第Ⅲ相試験の成績より、0.125 mg/kg を推奨用量とすることは妥当と考える。

(5) 安全性について

1) 臨床試験における安全性の成績について

① 血圧について

第Ⅲ相試験における各群の治験薬投与直前の収縮期血圧は、本薬 0.125 mg/kg 群及びプラセボ群で 129.3 ± 20.0 mmHg 及び 131.1 ± 20.2 mmHg であり、投与終了 1 分後では、それぞれ、 125.8 ± 19.2 mmHg 及び 130.8 ± 19.6 mmHg、投与終了 5 分後では、 125.3 ± 21.4 mmHg 及び 132.3 ± 19.8 mmHg、投与終了 10 分後では、 131.2 ± 19.6 mmHg 及び 134.8 ± 17.7 mmHg、投与終了 30 分後では、 132.8 ± 19.2 mmHg 及び 134.3 ± 18.9 mmHg であった。「血圧低下」の有害事象は、前期第Ⅱ相試験では、本薬 0.125 mg/kg 群 0.0% (0/30 例)、0.25 mg/kg 群 3.3% (1/30 例)、0.5 mg/kg 群 0.0% (0/30 例)、後期第Ⅱ相試験では、プラセボ群 0.0% (0/64 例)、本薬 0.06 mg/kg 群 0.0% (0/58 例)、0.125 mg/kg 群 3.3% (2/61 例)、第Ⅲ相試験では、本薬 0.125 mg/kg 群 0.8% (1/129 例)、プラセボ群 0.8% (1/127 例)、一般臨床試験では、本薬 0.125 mg/kg 群 0.0% (0/39 例) であった。いずれの事象も軽度であり、血圧低下に伴う自覚症状は認められず、無処置にて回復した。ただし、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び一般臨床試験では、硝酸薬投与直前の収縮期血圧が 110 mmHg 未満の患者は除外されていたことから、当該患者への本剤投与について、申請者の見解を確認した。

申請者は、以下のように回答した。後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、「硝酸薬投与直前」に収縮期血圧 110 mmHg 超であったものの、「治験薬投与直前」に 110 mmHg 未満になった被験者と「治験薬投与直前」も 110 mmHg 超であった被験者を比較検討した。本薬 0.125 mg/kg 群で「治験薬投与直前」に 110 mmHg 未満になった被験者及び 110 mmHg 超であった被験者の数は、それぞれ、後期第Ⅱ相試験で 8 例及び 53 例、第Ⅲ相試験で 22 例及び 107 例であった。これら 2 試験において、本薬 0.125 mg/kg 群で認められた血圧低下 3 例のうち 2 例は、「治験薬投与直前」に 110 mmHg 未満の被験者であった。添付文書（案）においては、低血圧症の患者を慎重投与とする等、注意喚起を行っている。

機構は、以下のように考える。臨床試験で評価された範囲で認められた血圧低下は、軽度かつ一過性と考えられた。一方、患者対象の主な国内臨床試験において、硝酸薬投与直前の収縮期血圧が 110 mmHg 未満の患者を除外していたことから、当該患者における安全性については不明で

ある。血圧が低い患者への本剤の使用は、臨床試験で評価されていないものの、具体的な血圧値で投与対象を限定することも困難であるため、各々の患者でリスクとベネフィットのバランスを考慮して、使用の可否を判断する必要があると考える。また、本薬は降圧作用を有することから、血圧低下は、最も注意すべき副作用の1つであり、血圧低下に対するリスク管理は、本剤が投与された患者全般において行われるべきである。その具体的方策については、次項「2) 本剤投与時及び投与後のリスク管理について」にて検討する。

② 過度の徐脈の発現について

患者を対象とした4試験において、徐脈性不整脈の有害事象、40 bpm未満の徐脈は認められなかったが、本薬0.125 mg/kgを投与後に50 bpm未満の心拍数が記録された症例は5例であった。

申請者は、当該症例における所見は、いずれも無症状で一過性であり、また共通の患者背景も見出せなかったとし、特段の注意喚起を要するものではないと説明した。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、心拍数が50 bpm未満となった症例は、発現時点はほとんどが撮影時であり、投与15分後では、いずれも50 bpm以上となっていた。しかしながら、本薬の副作用として、過度の徐脈が生じる可能性はあり、徐脈性不整脈のリスクのある患者で使用される場合には、特に注意が必要である。本剤投与後の冠動脈CT時には、心拍数はモニタリングされていることから、臨床現場での使用に際しては、本剤の投与後一定期間、心拍数を監視することにより、過度の徐脈の発現に関して、対応が可能なものとする。（「4.

(iii) <審査の概要> (5) 2) 本剤投与時及び投与後のリスク管理について」の項参照)

③ 高齢者への投与について

後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び一般臨床試験において、被験者の半数以上が65歳以上の高齢者であった。第Ⅲ相試験において、有害事象の発現割合は、本薬0.125mg/kg群では、65歳未満で7.5% (4/53例)、65歳以上で10.5% (8/76例)、プラセボ群では、それぞれ、3.1% (2/64例)、3.2% (2/63例)であった。いずれかの年齢層で本薬群に2例以上に認められた有害事象は、ALT増加は、65歳未満0.0% (0/53例)、65歳以上2.6% (2/76例)、発疹は、0.0% (0/53例)、2.6% (2/76例)であった。

申請者は、これらの試験成績について、非高齢者と比較して高齢者で有害事象の発現割合が増加する一定の傾向はないと説明した上で、高齢者への一般的な注意喚起として、添付文書(案)の使用上の注意の「高齢者への投与」において「高齢者では十分に患者の状態を観察しながら投与すること」と記載することとしている。

機構は、限られた試験成績から高齢者における明らかなリスクは見出されておらず、通常、一般的に必要なと考えられる高齢者への注意喚起を行うとの方針で差し支えないと考える。

④ β遮断薬が既に投与されている患者について

申請者は、以下のように説明した。冠動脈CT時に徐拍化が必要な場合、β遮断薬が基礎疾患の治療等で既に投与されている患者に本剤が投与されることも想定される。そのため、第Ⅲ相試験では、β遮断薬を服用中の患者も組入れ可能とした。第Ⅲ相試験における本薬群の当該患者の成績から、β遮断薬を服用中の患者における本薬の安全性への影響を示唆する結果は得られていない。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験において、本薬群の有害事象発現割合は、β遮断薬内服患者で 0.0% (0/14 例)、非併用患者で 10.4% (12/115 例) であった。既に患者の基礎疾患等の治療のために β 遮断薬が投与されている患者における本薬の投与についても、明らかに安全性に問題があることを示唆する結果は得られていないものの、極めて少数例の被験者の成績に基づく考察である。したがって、製造販売後調査における、使用実態下での併用薬の情報から、経口 β 遮断薬との併用について何らかの問題が見出された場合には、対応する必要があると考える。

以上より、機構は、以下のように判断した。提出された臨床試験成績によると、血圧低下の発現は、軽度であり、速やかに回復したものの、本薬の作用から予想しうる副作用であり、患者対象の主な国内臨床試験において、硝酸薬投与直前の収縮期血圧が 110 mmHg 未満の患者を除外していたことから、当該患者及び血圧がより低い患者における安全性については不明である。一方、血圧低下に対するリスク管理は、本剤が投与された患者全般において行われるべきである。また、過度の徐脈の発現についても、十分な対応ができるよう、脈拍数についても、本薬投与前後で適切にモニタリングされるべきである。その具体的方策については、次項「2) 本剤投与時及び投与後のリスク管理について」にて検討する。高齢者及び β 遮断薬が既に投与されている患者に対する本剤投与についての申請者の対応については、差し支えないと考える。

2) 本剤投与時及び投与後のリスク管理について

機構は、冠動脈 CT 中は検査室内には患者のみとなることを踏まえ、本剤投与後、撮影が終了するまでの間の患者の安全性をどのように担保するのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は β 遮断薬であることから、患者の安全性を担保する上で、β 遮断作用による心機能抑制に伴う事象と考えられる「過度の徐脈」及び「血圧低下（低血圧）」の回避並びにこれらを回避するための適切なモニタリングが重要であると考えている。

冠動脈 CT は、心電図同期法が用いられることから、本剤投与前から冠動脈 CT 終了後まで、患者の心拍数は常にモニタリング可能な状況下にある。また、冠動脈 CT では、通常、冠動脈拡張による造影能向上を目的に硝酸薬が投与されることから、冠動脈 CT 前に血圧が測定されている。さらに、通常、数秒から数十秒間の撮影中は検査室内が通常患者のみとなるが、医師が隣室から検査室内の患者を観察しているため、外観的な異常が確認可能な状況であり、患者の安全性は担保できると考えている。また、本剤の添付文書（案）においても、患者の安全性を担保するため、効能・効果に関連する使用上の注意において「本剤はコンピューター断層撮影による冠動脈造影（冠動脈 CT）時の心拍数を減少させることにより冠動脈描出能を改善することから、コンピューター断層撮影（CT）検査室の入室後に患者の心拍数を確認し、本剤投与による心拍調節が必要な場合に限り使用すること。」、用法・用量に関連する使用上の注意において「（4）冠動脈 CT の前に硝酸薬を投与する場合は、硝酸薬投与による一過性の循環動態の変動が安定化し、過度の血圧低下等がないことを確認した後に、本剤を投与することが望ましい。」、使用上の注意の慎重投与の項において「（4）低血圧症の患者（心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。）」、重要な基本的注意の項において「（1）本剤投与により血圧低下あるいは過度の心拍数減少が生じた場合、並びに心不全の徴候又は症状が見られた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。」、「（3）本剤の心拍数の減少効果は、投与終了後、速やかに減弱するものの、この効果の消失には投与終了後 30 分を要することに留意すること。」と注意喚起し

ている。

以上より、検査終了直後は医療従事者の慎重な観察が必須と考えるが、検査室退室時に血圧を確認することで、患者の安全性を担保できる。

機構は、以下のように考える。今回実施された臨床試験では、本薬と関連すると考えられる低血圧等の有害事象は認められたものの、いずれも非重篤であり、転帰も良好であったことから、患者に対し、臨床試験に準じた管理や観察を行えば、少なくとも臨床試験の対象となったような患者背景を有する患者では、安全性の面で臨床上的大きな問題は起こらないものとする。しかしながら、現在、冠動脈 CT は、本邦においては比較的広く普及しており、本剤上市後は、血圧が低い等の様々な背景の患者にも投与される状況が想定されることから、本薬の作用機序を踏まえ、十分なリスク管理下で使用されるよう対策を講じる必要があると考える。また、申請者が主張するように、冠動脈 CT 時にはモニタリングされている心拍数を注意深く観察する必要があると考える。さらに、本剤投与前後の血圧変動等については、十分な注意が必要であり、撮像後にも血圧を確認する必要があると考える。これらも踏まえ、具体的な注意喚起の内容及びその方法については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

3) その他の注意喚起

申請者は、 β 遮断薬の投与中に、他の薬剤によるアナフィラキシー反応の増悪やエピネフリンによる治療に抵抗性を示したとの報告 (Newman BR et al. *Annals of Allergy* 47: 35-36, 1981 等) があることから、添付文書 (案) の重要な基本的注意に「 β 遮断剤投与中に造影剤によるアナフィラキシー様反応が生じた場合、通常用量のエピネフリンによる治療に抵抗性を示す可能性があることから、グルカゴンを準備することが望ましい」、その他の注意に「 β 遮断剤 (プロプラノロール塩酸塩、アテノロール等) 服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のエピネフリンによる治療に抵抗するとの報告がある」と記載した。

機構は、以下のように考える。冠動脈 CT 時には造影剤が併用されるため、本剤投与時にアナフィラキシー反応が発現することも想定される。 β 遮断薬投与時にアナフィラキシー反応が発現した場合は、申請者が示すように、非臨床試験の成績や臨床報告から、アナフィラキシー反応が増悪する可能性、治療に使用されるエピネフリンが奏功しない可能性があることが示唆されており、これらについて、情報提供することは必要と考える。その場合の対応については、申請者が示すようにグルカゴンが有効であったとの報告 (Javed N. et al. *Cathet Cardilvasc Diagn* 39:383-384, 1996) 等があり、臨床効果の確実性については必ずしも明らかではないが、当該患者に取り得る選択肢として情報提供することは必要と考える。情報提供の詳細に関しては、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(6) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査等について、以下のように説明した。本剤と有効成分が同一の既承認製剤「注射用オノアクト 50」が上市されているが、今回の申請に当たり実施した国内臨床試験で本薬が使用された症例が 570 例 (第 I 相試験を含めない) であったこと、使用実態下では様々な背景を有する患者で使用され得ることから、主に使用実態下での安全性を確認するための使用

成績調査を実施する予定である。調査の目的は、本剤の製造販売後の副作用の発生状況を把握し、主に安全性に影響を与えると考えられる要因について解析を行うことであり、肝・腎機能障害患者等の特別な背景を有する症例に関しても、可能な限り検討する。調査項目は、患者背景、薬剤使用状況、バイタルサイン、有害事象とし、重点調査事項は、造影剤及び添付文書上併用に注意すべき薬剤との薬物相互作用に留意した情報収集、並びに肝・腎機能障害患者の安全性に留意した情報収集とする。本調査の実施予定期間は3年とし、本使用成績調査において製造販売後の副作用の発生状況を把握するため、3,000例を収集目標とする。観察期間は、検査当日及び原則として検査翌日以降の結果報告等の経過観察時までとする。

機構は、医療現場で本剤が使用される患者の背景は、臨床試験より多様であることが想定されることから、使用実態下での安全性及び有効性に係る情報を幅広く収集する必要があると考える。申請者が提示した製造販売後調査等の概要は概ね妥当であると考えているが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料にかかる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

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を実施した。その結果、特に問題はなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて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（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（使用（併用）禁止薬の wash out 規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断し、提出された承認申請資料に基づいて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。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、心拍数の高い患者に対する本剤の冠動脈 CT における冠動脈描出能の改善に関する有効性及び安全性は示されていると考える。なお、製造販売後には、本剤の使用実態下での安全性及び有効性について、より広く適切に情報収集するとともに、必要に応じて臨床現場に適正使用のための情報を提供する必要があると考える。本剤の効能・効果及び用法・用量、循環動態の監視等も含めた本剤の適正使用のために必要な注意喚起並びに製造販売後調査等の具体的な内容については、さらに専門協議で検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 5 月 18 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕 コアベータ静注用 12.5 mg (コアベータ注射用 12.5 mg (申請時) から変更)
〔一 般 名〕 ランジオロール塩酸塩
〔申 請 者〕 小野薬品工業株式会社
〔申請年月日〕 平成 22 年 7 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

提出された臨床試験成績において、冠動脈 CT 撮像前の患者が心拍数が高い場合に、本薬は、心拍数を低下させることにより冠動脈描出能を向上させることが示されており、本薬投与により冠動脈 CT で冠動脈の狭窄等が評価可能な患者が増加した結果、冠動脈 CT より侵襲性が高い CAG が回避できる患者が増えることが期待できるメリットもあり、冠動脈 CT の検査時に一時的に心拍数を低下させるための β 遮断薬として、静脈内に 1 分間で投与された後、薬効が速やかに現れた後、短期間で消失するという本薬の特徴は、撮像の間だけ心拍数の抑制が必要となる冠動脈 CT の撮像補助剤として合目的であることから、本剤を臨床現場に提供することには意義があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、心拍数が高い患者における冠動脈 CT の前処置に用いる薬剤として、本剤を第一選択薬と位置付けることは可能とした機構の判断について、専門委員より、鮮明な画像を得るために 60～65 回/分未満の心拍数を得ることは重要であり、従来は適応外である経口 β 遮断薬による前処置をしていたが、即効性があり作用時間が短い本薬は有益であり、第一選択薬と位置付けることは妥当との意見、本薬投与による心拍数の低下は、最新の CT 装置を用いた場合でも、より良好な冠動脈 CT 像の撮影、CT 撮影時の放射線被曝の低減の 2 つの点で有用性があるとの意見、受診日に直ちに検査をするような状況では経口 β 遮断薬による前処置は困難であり本薬は有用であるとの意見等の機構の判断を支持する意見が出された。一方で、予約で冠動脈 CT 検査を行うのであれば、経口 β 遮断薬による前処置も可能であり、本剤を第一選択薬とまでは位置付けられないとの意見も出されたが、機構は、現時点では、医療現場で使用されている経口及び静脈内投与の β 遮断薬を含め、冠動脈 CT 時の冠動脈描出能の向上に関する適応を有する薬剤はないことから、日本人を対象とした臨床試験において臨床推奨用量を決定した上で、有効性及び安全性を検証した本剤を本邦での第一選択薬と位置付けることは可能であるとする旨説明し、最終的に機構の判断は妥当とのことで専門委員の意見は一致した。

(2) 効能・効果について

心拍数が高い患者が本剤の投与対象であることを効能・効果において明確に規定すべきとした機構の判断、心拍数の明確な基準を規定することは難しいものの、患者を対象とした臨床試験で有効性及び安全性が確認された範囲を重視し、効能・効果に関連する使用上の注意として、検査室入室時の心拍数が90回/分超の患者における有効性及び安全性は確認されていないこと並びに心房細動を有する患者における有効性及び安全性が確認されていないことを情報提供する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を以下のとおりとすることが妥当と判断し、申請者に修正するよう求めた。

効能・効果

コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は、コンピューター断層撮影（CT）検査室の入室後に患者の心拍数を確認し、心拍数の減少が必要な場合に限り使用すること。
- (2) 心拍数90回/分を超える患者における有効性及び安全性は確認されていない。
- (3) 心房細動を有する患者における有効性及び安全性は確認されていない。

申請者は、上記のとおり修正する旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 用法・用量について

本剤の臨床的意義を踏まえると、徐拍化率より冠動脈描出能の結果を重視して、第Ⅲ相試験の用量として0.125 mg/kgを選択したことは妥当であり、第Ⅲ相試験の成績より、0.125 mg/kgを推奨用量とし、用法・用量を「ランジオロール塩酸塩として、1回0.125 mg/kgを1分間で静脈内投与する。」とすることは妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

また、本薬の用法・用量が体重換算であることを考慮し、用法・用量に関連する使用上の注意の項には、具体的な本剤の体重毎の調製方法を一覧表で記載することが望ましいのではないかと機構は判断し、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえて、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に本剤の調製方法を記載するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に、参考として、本剤の溶解液量を体重換算が容易な10 mLに調製する場合の体重別投与量を一覧表で例示する旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

(4) 安全性について

1) 血圧低下及び過度の徐脈について

臨床試験で認められた血圧低下、徐脈等の有害事象の発現状況から、臨床試験に準じた管理や観察を行えば、少なくとも臨床試験の対象となったような患者背景を有する患者では、安全性の面で臨床上の大きな問題は起こらないと考えられるものの、患者を対象とした主な臨床試

験では、硝酸薬投与直前の収縮期血圧が 110 mmHg 未満の患者は除外されていたこと、本剤上市後は、臨床試験の対象より徐脈性不整脈や血圧低下のリスクがある患者にも本剤が投与される状況が想定されることから、冠動脈 CT 中は検査室内には患者のみとなることも踏まえ、本剤投与時及び投与後の血圧及び心拍数に関するリスク管理が重要であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。具体的には、冠動脈 CT 時には、心拍数を注意深く観察する必要があること、本剤投与前や撮像後の血圧も確認する必要があることを注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上を踏まえ、添付文書における本剤投与時及び投与後の血圧低下及び過度の徐脈に係る注意喚起を追加、修正するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項、重要な基本的注意の項を機構の指摘に沿って修正する旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

2) アナフィラキシー反応を示した際の対応について

本剤投与時にアナフィラキシー様反応が発現した場合の注意喚起として、β 遮断薬投与時にはアナフィラキシー反応が増悪する可能性、治療に使用されるエピネフリンが奏功しない可能性があることを情報提供することは妥当と考えるものの、申請者が提示しているグルカゴンの臨床効果については必ずしも明らかではないことから、グルカゴン投与は、アナフィラキシー反応が発現した患者に対する処置として取り得る選択肢の一つであると情報提供することにとどめることが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書におけるアナフィラキシー様反応を示した際の注意喚起を修正するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の重要な基本的注意の項、その他の注意の項を、機構の指摘に沿って修正する旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

(5) 製造販売後調査等について

医療現場における本剤の使用実態下での安全性及び有効性に係る情報を幅広く収集する必要があり、申請者が提示した製造販売後調査計画案は概ね妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員より、気管支喘息患者における安全性を確認する必要があるとの意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、製造販売後調査において、気管支喘息患者における安全性に係る情報も収集できるような製造販売後調査の計画及び調査票を作成することを申請者に求めた。

申請者は、機構の指摘に沿って調査項目等を修正した製造販売後調査計画案を提出した。

機構は、申請者の示した製造販売後調査計画案の詳細については、今後検討する必要があるものの、概要は概ね妥当であると判断した。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	27	調整	調製
12	12	$t_{1/2}$ は 3.5 ± 0.2 、	$t_{1/2}$ は 3.5 ± 0.6 、
13	39	血漿中及び肝ミクロゾーム	血漿中及び肝ホモジネート
28	6	10 及び 30 分後において、 128.9 ± 15.3 、	10 及び 30 分後において、 128.7 ± 15.3 、

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のようにした上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は 4 年と設定することが妥当であり、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果] コンピューター断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善

[用法・用量] ランジオロール塩酸塩として、1 回 0.125 mg/kg を 1 分間で静脈内投与する。