

再審査報告書

平成 21 年 11 月 1 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	①アデール NK ②アデール点滴静注用 5mg* ③アデール点滴静注用 10mg*
有効成分名	塩酸コルホルシン ダロパート
申請者名	日本化薬株式会社
承認の 効能・効果	①医薬品の製造原料として用いる。 ②③急性心不全で他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合
承認の 用法・用量	①医薬品の製造原料として用いる。 ②③本剤は、用時生理食塩液等で溶解し、塩酸コルホルシン ダロパートとして通常成人には 1 分間あたり 0.5µg/kg を点滴静脈内投与する。なお、点滴投与量は、病態に応じて 1 分間あたり 0.75µg/kg を上限として心血行動態、心電図をモニターしながら適宜増減する。
承認年月日	平成 10 年 10 月 16 日（旧販売名「アデール注」の承認）
再審査期間	6 年
備考	*医療事故防止対策に基づく販売名変更のための代替新規申請が行われ、平成 21 年 7 月 1 日付で承認された。

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、アデール注（アデール点滴静注用 5mg、同 10mg に販売名変更、以下、「本剤」という。）の使用実態下での副作用の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報その他の適正使用情報の把握を目的として、平成 11 年 1 月から平成 14 年 5 月まで連続調査方式により実施され、国内 65 施設から 551 例が収集された。なお、目標症例数は、調査開始時には 3,000 例と設定されたが、平成 13 年 3 月 5 日に、実現可能性等を理由に目標症例数を 800 例に変更する旨の変更届が医薬品医療機器審査センター（現、医薬品医療機器総合機構、以下「機構」という。）に提出された。

また、承認条件**に従い、本剤投与によるアデニル酸シクラーゼに関連する各種ホルモン作用への影響を検討することを目的とした市販後臨床試験が、健康成人男性 10 例を対象として、平成 12 年 10 月から平成 12 年 11 月まで実施された。

なお、特別調査は実施されていない。

機構は、申請者が収集可能性を踏まえて目標症例数の変更を行ったにもかかわらず目標症例数に達しなかった理由及び目標症例数に達しなかったことは、当該調査の成績を評価する上で問題とならなかったのかを申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。本調査は、約 1 年間の調査を 3 回実施し、調査毎の目標症例数は 1,000 例、合計 3,000 例を目標としていた。しかしながら、1 回目と 2 回目の合計収集数が約 300 例であったことから、平成 13 年 3 月 5 日に市販後調査基本計画書（変更届）を提出し、第 3 回目の目標症例数を 1,000 例から 500 例（第 1 回目と 2 回目との 3 回の合計としては 800 例）に変更し、登録期間の終了を 3 ヶ月間延長した。調査実施施設の選定については、1 回目の調査では本剤が採用された施設から順次調査を依頼し、2 回目の調査では当初 5 例以上の契約が見込める施設を対象に調査を依頼する等の方法により契約促進及び登録促進を行ったが、本剤の主な使用先は救急救命科等であり、多忙な科が多かったため、契約促進は難渋した。

** 承認条件：本薬によるアデニル酸シクラーゼの活性化に伴う各種ホルモン作用への影響について検討するため、適切な計画による市販後臨床試験を実施すること。

3 回目の調査では、過去 2 回の調査の実績から、目標症例数を 500 例に減らしたものの、過去実績と比べてかなり多いことから、納入実績のある全施設を対象に全例調査に近い方法で調査を実施した。以上のように最終的には、調査対象施設をほぼ全納入施設にまで拡大し、調査期間も延長したが、551 例の回収に終わった。しかし、本調査の目的である安全性と有効性の評価は可能であったと考える。その理由は、本剤は急性心不全の入院患者に、医師の管理下において投与されており、医師や看護師が直接患者の状態を観察し、種々の機器測定も行える状態で 500 例以上の症例を集積することができたことから、本症例数により調査成績を評価しても問題ないと考える。

また、申請者は、使用成績調査中に本剤の品質に関する苦情はなく、再審査期間中に調査対象施設以外からの品質に関する苦情もなかったことから、本剤の品質に関する問題はなかったと考えると説明した。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

収集された 551 例のうち、重複症例 2 例、本剤未投与の症例 1 例の計 3 例が除外され、548 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、21.4%（117/548 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 50.6%（117/231 例）より高くなかった。発現した主な器官別大分類別副作用の発現率とその内訳は、心臓障害 12.8%（70 例、内訳：心室性頻脈 27 件、心房細動 11 件、洞性頻脈及び心室性期外収縮各 8 件、上室性頻脈 7 件、頻脈 6 件、上室性期外収縮 5 件等）、臨床検査 9.5%（52 例、内訳：血中乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」という。）増加 19 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」という。）増加 15 件、血圧低下 10 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」という。）増加及び血小板数減少各 8 件、血中尿素増加 6 件、血中ビリルビン増加及び白血球数増加各 5 件等）、血管障害 1.6%（9 例、内訳：低血圧 8 件等）であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、NYHA 心機能分類、基礎疾患の有無及び種類、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、前治療（急性心不全治療薬）の有無、総投与量、総投与時間、初回投与速度、平均投与速度、薬剤併用療法の有無、心不全治療薬の有無、医療機器併用療法の有無及び投与前心電図異常の有無が検討された。その結果、基礎疾患の種類（急性心筋梗塞、陳旧性心筋梗塞、弁疾患、高血圧性心疾患、拡張型心筋症及びその他）、合併症の有無、腎機能障害の有無、総投与量（中央値 170.0 μ g/kg 以下及び中央値超）、並びに総投与時間（6 時間以下、6 時間超 18 時間以下、18 時間超 54 時間以下及び 54 時間超）により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。基礎疾患ごとの副作用発現率では、拡張型心筋症 40.0%（16/40 例）が、陳旧性心筋梗塞 23.5%（35/149 例）、弁疾患 22.9%（36/157 例）、高血圧性心疾患 20.0%（11/55 例）、急性心筋梗塞 17.6%（9/51 例）及びその他 17.0%（30/176 例）に比べ高い傾向であった。拡張型心筋症の患者で副作用の発現が認められた 16 例の主な副作用は心室性頻脈の 9 件であった。本調査において、心室性頻脈の発現率は総投与量及び総投与時間に依存して高くなる傾向が認められた。拡張型心筋症の患者で心室性頻脈が認められた 9 例の総投与量の中央値は 393.9 μ g/kg、総投与時間の中央値は 43.5 時間であり、全症例におけるそれぞれの中央値の 2 倍以上であった。これらのことが、拡張型心筋症の患者において、他の基礎疾患の患者より副作用発現率が高い傾向を示した原因の一つと考えられた。なお、投与量や投与時間に関しては、既に添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において注意喚起を行っている。合併症の有無では、合併症「有」の患者の副作用発現率は 26.6%（80/301 例）であり、合併症「無」の患者の 15.0%（37/247 例）より高かった。合併症「有」の患者の主な合併症は糖尿病 90 件、高血圧症 78 件、高脂血症 47 件、心房細動 30 件、慢性腎不全 12 件、肺炎 10 件であった。各合併症の副作用の種類及び頻度は同様であり、新たな対応は必要ないと考える。腎機能障害の有無では、腎機能障害「有」の患者の副作用発現率が 36.8%（14/38 例）と、腎機能障害「無」の患者 20.2%（103/510 例）より高かった（「2-3 特別な背景を有する患者」の項において後述）。総投与量では、中央値（170.0 μ g/kg）以下の患者の副作用発現率は 25.6%（70/274 例）と中央値超の患者の 17.2%（47/273 例）より高かった。中央値以下の患者で副作用の発現率が高かった理由は、総投与時間が最も短い 6 時間以下の患者で副作用の発現率が最も高かったことに起因すると考えられる。また、中央値以下の患者に比べ

中央値超の患者で心室性頻脈の発現率が高かったが、用法・用量に関連する使用上の注意において、0.5μg/kg/分以上の投与量で3時間以上投与することにより動悸、頻脈、不整脈等の副作用の発現頻度が高まる旨注意喚起しており、0.5μg/kg/分で3時間投与すると総投与量が90μg/kgとなり、本調査の総投与量の中央値170μg/kg以上の危険性について容易に推測できることから、新たな対応は必要ないと考える。総投与時間別の副作用発現率は6時間以下31.3%（47/150例）、6時間超18時間以下15.8%（19/120例）、18時間超54時間以下17.44%（30/172例）及び54時間超20.0%（21/105例）であり、6時間以下の患者で高く、その後一度低下した後、経時的に高くなった。本剤は投与開始後早期（投与開始30分後）に薬効を発現すると報告されている（臨床と研究 74, 955－974, 1997）。本調査において副作用発現率は、投与開始後早期である総投与時間6時間以下の患者で最も高く、本剤では薬効の発現と同様に、副作用発現のリスクも投与開始後早期に高まることが示唆された。また、6時間以下の患者で高頻度に認められた副作用は、全症例で高頻度に認められた副作用の種類と同様の傾向であり、6時間以下の患者において特筆すべき副作用はなかった。これらのことから、本剤は投与開始初期から長時間投与後まで、副作用の発現に注意して投与する必要があることが示された。なお、添付文書の重要な基本的注意及び用法・用量に関連する使用上の注意において、本剤の投与は、血圧、心拍数、心電図、尿量、体液及び電解質、また可能な限り肺動脈楔入圧、心拍出量及び血液ガス等患者の状態を観察しながら行う旨、及び0.5μg/kg/分以上の投与量で3時間以上投与することにより動悸、頻脈、不整脈等の副作用の発現頻度が高まる旨等を記載して注意を喚起していることから、新たな対応は必要ないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で本剤の安全性について、新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例548例のうち、登録の連続性が認められない症例25例、調査期間外投与症例8例の計33例が除外され、515例が有効性解析対象症例とされた。急性心不全における臨床症状である自覚症状（呼吸困難、四肢冷感）及び身体所見（肺湿性ラ音、浮腫）は、投与開始前と投与終了（中止）時においていずれも4段階（なし、軽度、中等度、重度）で担当医師により判定され、「軽度」→「なし」等、一段階以上改善した場合が「改善」と定義された。これら臨床症状並びに血行動態及び心電図所見に基づいた全般改善度が「著明改善、改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の5段階6区分で担当医師により評価された。判定不能症例を除いた464例のうち全般改善度が「改善」以上と判定された症例の割合（以下、「改善率」という。）は61.6%（286/464例）であり、承認時までに実施された試験（前・後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、一般臨床試験、臨床薬理試験の合算）での全般改善度の改善率55.1%（109/198例）より低くなかった。

急性心不全の主な自覚症状のうち、本剤投与前に呼吸困難ありとされた症例151例（軽度41例、中等度44例、重度66例）において、呼吸困難が「軽度→なし」等、一段階以上下がった症例の割合は75.5%（114/151例）、本剤投与前に四肢冷感ありとされた症例205例（軽度123例、中等度47例、重度35例）において、四肢冷感が「軽度→なし」等、一段階以上下がった症例の割合は72.2%（148/205例）であった。また、急性心不全の主な身体所見のうち、本剤投与前に肺湿性ラ音が認められた症例171例（軽度77例、中等度49例、重度45例）において、肺湿性ラ音が「軽度→なし」等、一段階以上下がった症例の割合は68.4%（117/171例）、本剤投与前に浮腫が認められた症例184例（軽度102例、中等度56例、重度26例）において、浮腫が「軽度→なし」等、一段階以上下がった症例の割合は59.2%（109/184例）であった。

血行動態の指標として本剤投与前後の心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、肺動脈楔入圧、肺動脈拡張期圧、心拍出量、平均右房圧が測定された。本剤投与により心拍出量は有意に増加し、肺動脈楔入圧及び肺動脈拡張期圧は有意に低下した。拡張期血圧は有意に低下したが、収縮期血圧に有意な変化は認められなかった。これら血行動態に対する作用は本剤が陽性変力作用及び血管拡張作用を併せ持つことによるものと申請者は説明した。なお、平均右房圧（中心静脈圧）はわずかに低下したが、心拍数は有意に増加した。また、本剤投与前に心電図異常「有」とされた205例のうち、投与後異常「無」となった症例は30例（全体の6.4%（30/468例））で、投与前異常「無」とされた263例のうち、投与後異常「有」となった症例は14例（全体の3.0%、14/468例）であった。

有効性解析対象症例から判定不能症例を除外した 464 例について、有効性に影響を及ぼす因子について検討が行われた。患者背景因子として、性別、年齢、NYHA 心機能分類、基礎疾患の有無及び種類、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、前治療（急性心不全治療薬）の有無、総投与量、総投与時間、初回投与速度、平均投与速度、薬剤併用療法の有無、心不全治療薬の有無、医療機器併用療法の有無及び投与前心電図異常の有無が検討された。その結果、年齢、基礎疾患の種類、前治療（急性心不全治療薬）の有無、総投与量、総投与時間、初回投与速度及び医療機器併用療法の有無により全般改善度における改善率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。年齢では、中央値 68 歳（0～92 歳）以下の患者の改善率 56.2%（132/235 例）より中央値超の患者の改善率 67.2%（154/229 例）が高かった。年齢の中央値以下の患者においては、医療機器併用療法「有」の患者の割合が高く（78.7%、185/235 例 vs 63.3%、145/229 例）、本調査において、医療機器併用療法「有」の患者は、「無」の患者に比べて重症例が多く、改善率が低かった（後述）ことから、年齢の中央値以下の患者で改善率が低かった原因の一つとして、医療機器を併用する重症例が多かったことが考えられた。なお、高齢者については、既に添付文書の高齢者への投与の項において、注意喚起を行っている。基礎疾患別の改善率は、陳旧性心筋梗塞 66.7%（86/129 例）、高血圧性心疾患 65.2%（30/46 例）、拡張型心筋症 66.7%（18/27 例）及びその他疾患 65.6%（99/151 例）と比較し、急性心筋梗塞 50.0%（22/44 例）及び弁疾患 53.4%（70/131 例）での改善率が低かったが、新たな対応を必要とするほどの差ではないと判断した。前治療（急性心不全治療薬）の有無では、急性心不全治療薬による前治療「無」の患者の改善率は 64.0%（144/225 例）であり前治療「有」の患者の 58.9%（139/236 例）より高かったが、新たな対応を必要とするほどの差ではないと判断した。なお、本剤の効能・効果は「急性心不全で他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合」とされているが、本調査では、前治療「無」の患者も本剤の適応の範囲と判断し、有効性評価の対象とした。本邦の急性心不全治療ガイドライン（2006 年改訂版）によると、「急性心不全は、既に心停止や心原性ショックとなっていたり、急速にショックに移行する場合がある。初期治療では、まず症状、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なる。」とされている。急性心不全の初期治療においては、先行する強心剤の効果が不十分な場合、直ちにもう 1 剤追加投与することがあり、このような場合、追加薬剤からみた先行薬剤との関係は、「先行する心不全治療薬有（前治療有）」又は「併用する心不全治療薬有（心不全治療薬有）」と判断される。したがって、本剤の効能・効果である「急性心不全で他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合」には、前治療「有」又は心不全治療薬「有」が該当すると考える。本調査において、心不全治療薬「有」は 436 例で、「無」が 28 例であった。本剤に心不全治療薬が併用された症例の割合は、94.0%（436/464 例）であり、ほとんどの症例で心不全治療薬が併用されていた。併用された主な心不全治療薬は、ドパミン塩酸塩 236 件、ドブタミン塩酸塩、ニトログリセリン各 156 件等であった。以上のことから、前治療「無」の患者を本剤の適応の範囲として解析しても、これらのほとんどの症例で心不全治療薬が併用されていたことから、妥当であると考ええる。総投与量では、総投与量が高いほど改善率が高かった。中央値 167.8 μ g/kg で分けて比較すると、中央値以下 51.5%（120/233 例）に比し中央値超で 72.2%（166/230 例）であった。改善率は用量依存的であることが確認され、新たな対応は必要ないと判断した。総投与時間では、総投与時間が長いほど改善率が高かった。中央値 18.1 時間で分けて比較すると中央値以下 52.6%（122/232 例）に比し中央値超で 71.0%（164/231 例）であった。一方で、副作用が増加する危険性も高まるが、既用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤の投与により臨床症状が改善し、患者の状態が安定した場合（急性期を脱した場合）には、他の治療法に変更すること。」と記載していることから、新たな対応は必要ないと判断した。初回投与速度では、初回投与速度が高いほど改善率が高かった。中央値 0.250 μ g/kg/分 で分けて比較すると中央値以下 57.6%（174/302 例）に比し中央値超で 69.1%（112/162 例）であった。総投与量と同じく、本剤の改善率は用量依存的であることが確認された。医療機器併用療法の有無では、人工呼吸あるいは大動脈内バルーンポンピング法等の併用療法「有」の患者の改善率は 57.6%（190/330 例）であり、併用療法「無」の患者の 71.6%（96/134 例）より低かった。併用療法「有」では、NYHA 心機能分類Ⅳの患者（重篤例）が 67.0%（69/103 例）、「無」では 33.0%（34/103 例）であった。併用療法「有」の患者で重症例が多かったことが、改善率の低さに影響したと考えられた。本剤を投与しても改善が得られない場合に関しては、既に添付文書の重要な基本的注意の項において「本剤の投

与によっても、期待された改善がみられない場合には投与を中止し、他剤に切り替えるなどの必要な処置を行うこと。」と記載し、漫然とした投与について注意喚起を行っており、新たな対応は必要ないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で本剤の有効性について、新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期投与された患者）について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。なお、妊産婦の症例は収集されなかった。

小児（15歳未満）の症例は17例収集され、副作用は認められなかった。体重の中央値は19.0kg（3.6～37.0kg）、本剤の平均投与速度の中央値は0.250μg/kg/分（0.100～0.400μg/kg/分）、本剤の総投与時間の中央値は7.5時間（25分～27日）であった。なお、使用成績調査における安全性解析対象症例における本剤の平均投与速度の中央値は0.200μg/kg/分（0.013～0.800μg/kg/分）、本剤の総投与時間の中央値は18.3時間（12分～99日）であった。一方、小児の改善率は53.8%（7/13例）で、15歳以上の61.9%（279/451例）との間に有意差は認められなかった。

高齢者（65歳以上）の症例は355例収集され、副作用発現率は21.7%（77/355例）であり、65歳未満の症例の20.7%（40/193例）との間に有意差は認められなかった。高齢者において認められた主な器官別大分類別の副作用発現率は、心臓障害12.7%（45/355例）、臨床検査9.9%（35/355例）、血管障害1.4%（5/355例）等であり、非高齢者において認められた器官別大分類別の副作用と同様の発現状況であった。一方、高齢者（65歳以上）の症例の改善率は63.5%（193/304例）であり、65歳未満の症例の58.1%（93/160例）との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者は38例収集され、副作用発現率は36.8%（14/38例）であり、腎機能障害「無」の患者の20.2%（103/510例）より有意に高かった。器官別大分類別の副作用発現率では、心臓障害の発現率が腎機能障害「有」の患者で29.0%（11/38例）であり、腎機能障害「無」の患者の11.6%（59/510例）より有意に高かった。心臓障害が発現した11例の副作用の種類は心室性頻脈及び心房細動各3件、洞性頻脈2件、心室性期外収縮、心室性不整脈及び徐脈各1件であった。これらを踏まえ、再審査申請後の平成17年6月、使用上の注意の慎重投与の項に「腎機能障害の患者」が追記され、副作用（心室性頻拍、心房細動等）の発現率が高くなる旨の注意が喚起されている。一方、腎機能障害「無」の患者の改善率は62.9%（275/437例）で、腎機能障害「有」の患者の40.7%（11/27例）との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者は12例収集され、副作用発現率は33.3%（4/12例）であり、肝機能障害「無」の患者の21.1%（113/536例）との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者の器官別大分類別の副作用は、心臓障害及び臨床検査各2例であった。一方、肝機能障害「有」の患者の改善率は77.8%（7/9例）で、肝機能障害「無」の患者の61.3%（279/455例）との間に有意差は認められなかった。

長期投与について、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意を踏まえ、総投与期間が72時間超の投与症例における安全性が検討された。総投与時間が72時間以下の症例は467例収集され、使用成績調査において72時間を超える症例は80例収集された。72時間超の患者の、副作用発現率は21.3%（17/80例）であり、72時間以下の患者の21.4%（100/467例）との間に有意差は認められなかった。72時間超の患者に発現した主な副作用は、心室性頻脈8件、血中アルカリフォスファターゼ（以下、ALP）増加3件、心房細動、血中乳酸脱水素酵素増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、γ-GTP）増加各2件であった。また、重篤な副作用の発現率は8.8%（7/80例）であり、調査全体の発現率8.4%（46/548例）とほぼ同様であった。申請者は、長時間投与の調査症例数は少なく、引き続き注意喚起は必要と考えるが、用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤は長時間投与の使用経験は少なく、長時間投与における安全性は確認されていないことから、原則として72時間を超える長時間投与は避けること。十分な効果が得られ、やむを得ず長時間投与が必要と判断される場合には、効果が認められた用量を長く維持することなく、血行動態等を観察しながら漸減すること。」と記載しているため、新たな対応は必要ないと考えたと説明した。

以上より、機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎

機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期投与された患者）における本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

2-4 重点調査項目

重大な副作用である心室性頻拍に関して重点的に調査が行われた。安全性解析対象症例における心室性頻脈の発現率は4.9%（27/548例）であった。本剤の投与開始から心室性頻脈発現までの時間の中央値は11時間40分で、平均投与速度の中央値は0.200 μ g/kg/分であった。背景別要因（性別、年齢、NYHA心機能分類、基礎疾患の有無及び種類、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、前治療（急性心不全治療薬）の有無、総投与量、総投与時間、初回投与速度、平均投与速度、薬剤併用療法の有無、心不全治療薬の有無、医療機器併用療法の有無及び投与前心電図異常の有無）のうち、基礎疾患の種類、総投与量及び投与前心電図異常の有無により心室性頻脈の発現率に有意差が認められた。基礎疾患別の心室性頻脈の発現率は、拡張型心筋症が22.5%（9/40例）と高く、次いで陳旧性心筋梗塞が8.1%（12/149例）であり、急性心筋梗塞が7.8%（4/51例）、弁疾患が0.6%（1/157例）、高血圧性心疾患が0%（0/55例）、その他が4.6%（8/176例）であった。また、総投与量が増加すると心室性頻脈の発現が増加する傾向が認められたが、総投与時間、初回投与速度及び平均投与速度の違いにより心室性頻脈の発現率に有意差は認められなかった。投与前心電図異常では、異常「有」の患者の心室性頻脈発現率が8.0%（19/239例）で、異常「無」の患者の1.4%（4/277例）より高かった。投与前心電図の異常「有」の患者で、投与後に心室性不整脈を発現した19例における投与前心電図異常の内訳は心室性期外収縮、左脚ブロック、心房細動が各3件、ST異常、左室肥大が各2件、心房粗動、心室性不整脈、心室頻脈、洞性頻脈、ペーシング、異常Q波、QSV1-3、V1-4poorが各1件であった（重複あり）。

申請者は、以下のように説明した。総投与量と心室性頻脈の発生率との間には、用量依存性が認められており、拡張型心筋症の患者で心室性頻脈の発現率が高かった理由の一つとして、拡張型心筋症の患者では総投与量が全症例に比べて2倍以上であった（「2-1.安全性」の項において前述）ことが考えられた。総投与量に関しては、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において「0.5 μ g/kg/分以上の投与量で3時間以上投与することにより動悸、頻脈、不整脈等の副作用の発現頻度が高まるので、本剤を0.5 μ g/kg/分以上の投与量で3時間以上投与する場合には副作用発現に留意し、必要により減量又は投与を中止すること。」及び「本剤は長時間投与の使用経験は少なく、長時間投与における安全性は確認されていないことから、原則として72時間を超える長時間投与は避けること。十分な効果が得られ、やむを得ず長時間投与が必要と判断される場合には、効果が認められた用量を長く維持することなく、血行動態等を観察しながら漸減すること。」と注意喚起を行っているので、新たな対応は必要ないと考える。また、投与前心電図異常「有」の患者の心室性頻脈発生率は、「無」の患者に比べて高かったが、添付文書の重要な基本的注意の項において、「投与前に心房細動等の心電図異常のある患者では、動悸・頻脈、不整脈の発現が高まる可能性があるので注意すること」と記載し、注意喚起を行っているので、新たな対応は必要ないと考える。以上のように、心室性頻脈は本剤の注目すべき副作用の一つであるが、既に添付文書の「使用上の注意」において、上記のごとく注意喚起を行っているので、新たな対応は必要ないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 市販後臨床試験について

20歳以上35歳以下の日本人健康成人男性10例を対象とし、本剤投与によるアデニル酸シクラーゼに関連する各種ホルモン作用への影響を検討することを目的とした、単盲検試験が実施された。各被験者に、1日目は生理食塩液（対照）が、2日目は本剤が0.5 μ g/kg/分の投与速度で3時間持続投与された（なお、2例については、試験薬投与中に心拍数が110回/分に達した時点で投与速度が半分に減速された）。10例中、嘔吐が発現した1例を除く9例でアデニル酸シクラーゼに関連する各種ホルモン作用が検討され、10例全例でその他の安全性評価が実施された。

主要な解析として、本剤投与後のアデニル酸シクラーゼに関連する臨床検査値の95%信頼区間と実施施設における基準値の範囲との比較及び投与前後の臨床検査値のpaired t testによる比較が行われた。

(1) アデニル酸シクラーゼに関連する各種検査項目の評価（95%信頼区間法による評価）

血液生化学的検査及び内分泌学的検査の検査時期は、1日目は投与前及び投与開始後1及び3（終了時）時間目、2日目は投与前及び投与開始後1、3（投与終了時）及び24時間目とされた。

血液生化学的検査項目は、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、クレアチンキナーゼ、血糖、中性脂肪、遊離脂肪酸、グリセロール、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、ALP、ロイシンアミノペプチダーゼ（LAP）、Na、K、Cl、Ca及びPとされ、内分泌学的検査項目は、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、コルチゾール、甲状腺ホルモン（TSH）、遊離サイロキシシン（FT₄）、遊離トリヨードサイロニン（FT₃）、バソプレシン、副甲状腺ホルモン（PTH）-I（インタクト）、グルカゴン、インスリン、アルドステロン、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート、テストステロン、黄体化ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、血漿レニン活性、cAMP及びカテコラミン（ドパミン、アドレナリン、ノルアドレナリン）とされた。

本剤投与時のみ95%信頼区間の上限が施設基準値の上限を超えたのは、本剤投与3時間後の遊離脂肪酸及びアルドステロン、本剤投与1時間後のバソプレシン、DHEA並びに本剤投与1及び3時間後の血漿レニン活性であった。一方、本剤投与時のみ95%信頼区間の下限が施設基準値の下限を超えたのは、本剤投与1及び3時間後のPTH-I、並びに本剤投与24時間後のノルアドレナリンであった。それ以外の検査項目については、生理食塩液投与時にも基準値を超えていたか、本剤投与時は基準値以内であることが確認できた。

尿定量検査は、1日目は投与開始直前～投与開始後3（投与終了時）時間目までの尿及び投与開始後3時間目～2日目の投与開始直前までの尿、2日目は投与開始直前～投与開始後3（終了時）時間目までの尿及び投与開始後3時間目～投与開始後24時間目までの尿が採取され、Ca、P、Na、cAMP、クレアチニン及び浸透圧が測定された。

浸透圧については、95%信頼区間は施設基準値の範囲内であった。一方、尿Ca、尿P、尿Na、尿cAMP、尿クレアチニンについては、施設基準値がないため、3時間尿における濃度を生理食塩液投与時と本剤投与時とで比較したところ、本剤投与時の尿P、尿cAMP及び尿クレアチニンで生理食塩液投与時と比較し低下する傾向がみられたが、それぞれ尿量で換算した絶対量では、ほぼ同程度であった。

(2) アデニル酸シクラーゼに関連する各種検査項目の評価（paired t testによる評価）

血液生化学的検査項目のうち、本剤投与時のみ投与前に比べ投与後で有意に上昇したのは、Ca、ALP、総蛋白、アルブミン、遊離脂肪酸及びグリセロールであり、本剤投与時のみ有意に減少したのは、Kであった。内分泌学的検査項目では、本剤投与時のみ投与前に比べ投与後で有意に上昇したのは、ACTH、アルドステロン、テストステロン、インスリン、DHEA、FT₃、FSH、血漿レニン活性、cAMP及びノルアドレナリンであり、本剤投与時のみ投与前に比べ投与後で有意に減少したのはPTH-Iであった。

申請者は、本試験におけるアデニル酸シクラーゼに関連する各種ホルモンの影響について、以下のように説明した。本剤は各種臓器に存在するアデニル酸シクラーゼに作用し、生理作用に類似する作用を表す可能性が示唆された。その主たる作用は、交感神経－副腎系に関連する生理作用に類似するものであるが、いずれもほぼ基準値の範囲内の軽微又は軽度（血漿レニン活性のみ）な変化であり、しかも一過性で回復性のある変化であることから臨床上問題にはならないと結論された。

有害事象は10例中9例（30件）に発現し、頭痛が7例（7件）、嘔気が4例（4件）、眩暈、ほてり、洞性頻脈が各3例（各3件）、動悸、もうろう状態、倦怠（感）が各2例（各2件）、嘔吐、脈拍数増加、冷汗、関節痛が各1例（各1件）であり、いずれも本剤の減量又は投与終了後に回復した。

申請者は、市販後臨床試験について、以下のように説明した。本剤は β 受容体を介さず、cAMPの合成酵素であるアデニル酸シクラーゼを活性化する作用機序を有し、ACTH、コルチゾール、PTH等のホルモンもアデニル酸シクラーゼを活性化することから、これらのホルモンと同様な作用、例えば血糖値の上昇、NEFA（遊離脂肪酸）の上昇、血中Caの上昇等が本剤投与により発現する可能性がある。なお、本試験で急性心不全患者を対象としなかった理由は、心不全患者ではTSH、PTH、バソプレシンのように心不全の重症度にしたがって上昇が報告され

ているホルモンがあること、糖代謝、脂質代謝等を検討するためには食事の影響を除く必要があり、通常、絶食で行われるが、急性心不全の治療は1日の中でいつ開始されるかわからず、食事、栄養剤の点滴の影響を除けないこと、さらにプラセボ投与が困難で薬剤の影響をみることが困難なことからであった。本試験の結果、本剤により影響を受ける可能性のあるアデニル酸シクラーゼに関連する検査項目は、(1)糖代謝に関連する項目としてはアドレナリン、インスリン、ACTH 及びコルチゾール (いずれも上昇)、(2)脂肪代謝に関連する項目としては、NEFA、血清グリセロール及び FT3 (いずれも上昇)、(3)骨・Ca 代謝に関連する項目としては血清 Ca、ALP、総蛋白、アルブミン、血中 cAMP (いずれも上昇)、血清 P 及び PTH-I (いずれも減少)、(4)腎臓の水吸収に関連する項目としては血清 K (減少)、(5)生殖に関連する項目としてはテストステロン及び FSH (いずれも上昇)、(6)その他カテコラミン類に関連する項目としてはアドレナリン、ノルアドレナリン及び血漿レニン活性 (いずれも上昇) であった。これらの変化は、本剤の陽性変時作用、陽性変力作用及び血管拡張作用による循環変動と、それに伴うホルモン分泌誘導作用、並びにそれに介在する恒常性維持機構により説明できるものと考えられた。アデニル酸シクラーゼの活性化に伴う各種ホルモン作用の発現に関しては、重要な基本的注意の項において既に注意喚起を行っており、本試験の結果、新たな注意喚起の必要性はないと考える。

以上より、機構は、承認条件「本薬によるアデニル酸シクラーゼの活性化に伴う各種ホルモン作用への影響について検討するため、適切な計画による市販後臨床試験を実施すること。」を満たしたものと判断した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告された重篤な副作用は、69 例 82 件であり、転帰は回復又は軽快 48 件、後遺症あり 2 件、副作用によると疑われる死亡 13 件、副作用によらない死亡 14 件及び不明 5 件であった。そのうち既知・重篤な副作用は 67 例 80 件であり、主な副作用は、心室性頻脈 37 件、心室細動 7 件、洞性頻脈 5 件、頻脈、血圧低下各 4 件であった。また、未知・重篤な副作用は 2 例 2 件であり、心電図 QT 延長 1 例 1 件、劇症肝炎 1 例 1 件であった。

重篤な副作用 69 例 82 件のうち、副作用による死亡は 10 例 13 件であった。既知の副作用による死亡は、9 例 12 件であり、その内訳は、心室性頻脈 8 件、心室細動 4 件であった。これらの中には、原疾患等の悪化により、心室性頻脈並びに引き続いて心室細動が出現した症例もあったが、死亡例の経過より、心室性頻脈並びに心室細動と本剤との関連性が否定できないと申請者は説明した。なお、承認時 (平成 10 年 10 月 16 日) より、使用上の注意の重大な副作用に「心室性頻拍」が記載され、注意喚起されているが、「心室細動」は再審査期間中の平成 12 年 3 月、「使用上の注意」の「重大な副作用」に新たに記載された。また、未知の副作用による死亡は、1 例 1 件で、劇症肝炎による死亡であった。慢性 C 型肝炎による肝硬変のある患者で、人工心肺による肝の循環障害がおこり、ショック肝状態となり死亡した可能性があるとして申請者は説明した。さらに、薬剤関与の可能性も完全には否定できないが、種々の薬剤も使用されており、原因薬剤の特定はできないため、使用上の注意の改訂は必要ないと申請者は説明した。なお、承認時 (平成 10 年 10 月 16 日) より、使用上の注意のその他の注意の項に、劇症肝炎の報告について記載され、注意が喚起されている。

再審査期間中に収集された未知の副作用は、18 例 58 件であった。主な副作用はレニン増加 10 件、ノルアドレナリン変動 6 件、上室性期外収縮、N 遊離脂肪酸増加及びアドレナリン変動各 5 件、血中インスリン増加 3 件であった。上室性期外収縮は 5 件中 3 件は人工心肺の離脱時に本剤を使用して発現したが、人工心肺の離脱時にしばしば見られる事象であり、本剤との関連を特定できず、他の 1 件は詳細が不明で、関連は不明、他の 1 件は虚血性心筋症にて死亡する前の事象であり、病態の影響が大きいと考えられ、再審査申請後は上室性期外収縮の収集はなかったことから、本剤との関連の可能性のある症例はなく、新たな対応は必要ないと考えるとして申請者は説明した。

再審査期間中に報告された感染症症例はなかった。

また、申請者は、再審査申請後から平成 21 年 8 月 28 日までに、自発報告 1 件、文献・学会情報 9 件を収集したが、重篤な副作用及び使用上の注意から予測できない副作用の収集はなか

ったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用について

再審査期間中の使用成績調査において、循環器用剤の併用の有無により副作用発現率に有意差は認められなかった。また、本剤の使用上の注意の相互作用の項において、強心剤（カテコラミン系強心剤、PDE 阻害剤、c-AMP 製剤）、利尿薬（フロセミド等）は心室性期外収縮等の不整脈の発現を助長させるおそれがある旨記載されているため、重大な副作用である心室性頻脈の発現率が、強心剤併用の有無、血管拡張剤併用の有無及び利尿剤併用の有無に分けて検討された。強心剤併用有無及び血管拡張剤併用有無については、心室性頻脈の発現率に有意差はみられなかった。一方、利尿剤併用の有無では、利尿剤併用「有」の患者での心室性頻脈の発現率は 10.7%（13/121 例）であり、併用「無」での 3.3%（14/427 例）より有意に高かった。なお、相互作用の併用注意の項には、フロセミド等の利尿薬は「心室性期外収縮等の不整脈の発現を助長させるおそれがある。」と記載され、注意が喚起されている。

6. 重大な措置、海外からの情報について

平成 21 年 8 月現在、本剤は海外において承認・販売されていない。

再審査期間中及び再審査申請後現時点までの間に、国内において、緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかった。

7. 研究報告について

再審査期間中に安全性に関する研究報告及び有効性に影響を及ぼす研究報告は収集されなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上