

## 再審査報告書

平成 26 年 1 月 28 日

医薬品医療機器総合機構

|              |  |
|--------------|--|
| 販 売 名        | ① シグマート注 2 mg<br>② シグマート注 12 mg<br>③ シグマート注 48 mg  |
| 有効成分名        | ニコランジル   |
| 申請者名         | 中外製薬株式会社   |
| 承認の<br>効能・効果 | 1. 不安定狭心症<br>2. 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）  |
| 承認の<br>用法・用量 | 1. 不安定狭心症<br>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 2 mg 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 6 mg までとする。<br>2. 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）<br>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 0.2 mg/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 0.2 mg/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 0.05～0.2 mg/kg の範囲で調整する。 |
| 承認年月日        | 1. ①② 平成 5 年 7 月 2 日<br>③ 平成 8 年 12 月 5 日<br>2. ①②③ 平成 19 年 10 月 19 日  |
| 再審査期間        | 1. ①② 6 年<br>③ ①②の残余期間（平成 8 年 12 月 5 日～平成 11 年 7 月 1 日）<br>再審査結果通知：平成 14 年 8 月 8 日<br>2. ①②③ 4 年   |

下線部：再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、シグマート注 2 mg、同注 12 mg 及び同注 48 mg（以下、「本剤」）について、使用実態下での副作用の発生状況を把握するとともに、未知の副作用（特に重要な副作用）の検出、安全性及び有効性に影響を与える要因を把握すること並びに本剤使用患者の生命予後に関連する追跡調査を実施することを目的とし、目標収集症例数を 1,000 例、標準観察期間を 7 日間（予後調査では 30 日後及び 6 ヶ月後まで調査する）として平成 20 年 1 月から平成 22 年 12 月までの期間に連続調査方式にて実施され、国内 153 施設から 1,000 例が収集された。

また、承認審査時に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、製造販売後に検討する必要があると判断されたことに基づき、製造販売後臨床試験として、急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）患者を対象に既存治療を対照として本剤投与 30 日後までの予後を比較することを目的とした非盲検並行群間比較試験が実施された（実施期間：平成 22 年 6 月～平成 23 年 11 月）。

なお、特定使用成績調査は実施されていない。

## 2. 使用成績調査の概要

## 2-1 安全性

安全性については、収集された 1,000 例から、6 例（本剤の投与状況が未記載の症例、投与状況・

有害事象情報未入手症例、有害事象の有無が未記載の症例各 2 例) を除外した 994 例が解析対象とされた。副作用発現症例率 (以下、「副作用発現率」) は 10.5% (104/994 例、130 件) であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は、承認時までの臨床試験 (前期第 II 相試験 (単回)、前期第 II 相試験 (単回+持続)、後期第 II 相試験、第 III 相試験 (プラセボ比較)、第 III 相試験 (長時間投与)) での副作用発現率 25.9% (50/193 例、79 件) と比較して高くなかった。本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用発現率は、臨床検査 7.5% (75/994 例、内訳: 血圧低下 66 件、血中ビリルビン増加、尿量減少各 4 件等)、神経系障害 2.0% (20/994 例、内訳: 頭痛 19 件等) であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、妊娠の有無、年齢、体重、アレルギー歴の有無、合併症の有無、診療区分 (入院・外来)、静注パターン (単回静注のみ、持続静注のみ、単回静注と持続静注をともに施行 (以下、「単回静注+持続静注」))、初回単回静注投与量 (mg)、初回単回静注投与量 (mg/kg)、持続静注積算投与量 (mg)、初回持続静注投与時の持続静注投与速度 (以下、「持続静注投与速度」) (mg/kg/h)、併用薬の有無及び投与日数が検討された。その結果、静注パターン、初回単回静注投与量 (mg)、初回単回静注投与量 (mg/kg) 及び持続静注投与速度 (mg/kg/h) により副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

静注パターン別の副作用発現率は、単回静注のみの患者 16.7% (1/6 例)、持続静注のみの患者 7.4% (44/598 例)、単回静注+持続静注の患者 15.1% (59/390 例) であった。本剤の持続静注速度が 0.2 mg/kg を超えると副作用発現率が高くなることが認められており (本項にて後述)、副作用発現率が低い持続静注投与速度 0.2 mg/kg/h 以下の患者が持続静注のみの患者に多く、副作用発現率が高い持続静注投与速度 0.2 mg/kg/h 超の患者が単回静注+持続静注の患者に多かったことが要因の一つと考えられた。一方、持続静注のみの患者と単回静注+持続静注の患者の副作用発現率を、既承認用法・用量で定められている持続静注投与速度の上限である 0.2 mg/kg/h で 2 つの層に分けて比較すると、持続静注のみの患者では 0.2 mg/kg/h 以下 7.3% (34/464 例) 及び 0.2 mg/kg/h 超 17.9% (5/28 例) であり、単回静注+持続静注の患者では 0.2 mg/kg/h 以下 16.2% (44/271 例) 及び 0.2 mg/kg/h 超 24.5% (12/49 例) であった。持続静注のみの患者で単回静注を施行しなかった理由が明らかでないことから、単回静注+持続静注の患者で副作用発現率が高くなる要因は明らかにできなかった。なお、単回静注のみの症例は 6 例と少ないため、当該症例での検討は困難であった。

初回単回静注投与量別 (mg/kg) の副作用発現率は、初回単回静注未実施の患者 7.4% (45/608 例)、0.2 mg/kg 以下の患者 17.1% (39/228 例)、0.2 mg/kg 超の患者 19.8% (17/86 例) であった。初回単回静注未実施の患者で副作用発現率が低かった要因の一つは、副作用発現率が低い持続静注投与速度 0.2 mg/kg/h 以下の患者が多く、副作用発現率が高い持続静注投与速度 0.2 mg/kg/h 超の患者が少なかったことと考えられた。初回単回静注投与量別 (mg) の副作用発現率は、初回単回静注未実施の患者 7.4% (45/608 例)、4 mg 以下の患者 6.3% (2/32 例)、4 mg 超 8 mg 以下の患者 21.0% (17/81 例)、8 mg 超 12 mg 以下の患者 15.9% (33/207 例)、12 mg 超 16 mg 以下の患者 15.2% (7/46 例)、16 mg 超の患者 0% (0/15 例) であり、有意差は認められたものの、用量依存性は認められなかった。

持続静注投与速度別の副作用発現率は、持続静注未実施の患者 16.7% (1/6 例)、0.02 mg/kg/h 以下の患者 6.7% (1/15 例)、0.02 mg/kg/h 超 0.05 mg/kg/h 以下の患者 7.3% (9/123 例)、0.05 mg/kg/h 超 0.2 mg/kg/h 以下の患者 11.4% (68/597 例)、0.2 mg/kg/h 超 0.3 mg/kg/h 以下の患者 23.2% (16/69 例)、0.3 mg/kg/h 超 0.4 mg/kg/h 以下の患者 0% (0/4 例)、0.4 mg/kg/h 超の患者 25.0% (1/4 例) であった。持続静注速度 0.2 mg/kg/h 超及び 0.2 mg/kg/h 以下の患者の副作用発現率は、それぞれ 22.1% (17/77 例) 及び 10.6% (78/735 例) であり、持続静注投与速度 0.2 mg/kg/h 超の患者で副作用発現率が高かった。持続静注投与速度 (mg/kg/h) が既承認用法・用量の上限を超えた場合等大きくなった際に副作用発現率が高くなる可能性が示唆されたことから、適正使用を推奨し、本調査結果等をリーフレットにして配布し、引き続き注意喚起を行うことが必要と考えられた。また、「2-1 安全性」の項で検討されたその他の結果において、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、申請者の対応を妥当なものとして判断した。

## 2-2 有効性

### 2-2-1 有効率

有効性については、安全性解析対象症例 994 例から適応外使用の 4 例（虚血性心疾患、経皮的冠動脈形成術（以下、「PCI」）時の slow flow、冠動脈バイパス術（以下、「CABG」）、右心房内血栓手術後の心不全各 1 例）を除いた 990 例が解析対象とされた。本剤の有効性は、本剤投与開始日から 7 日時点において、心行動態の推移、臨床症候等を勘案し、「著効、有効、やや有効、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で主治医により判定され、「著効、有効」と判定された症例が有効例とされた。有効性解析対象例 990 例から「判定不能」とされた 42 例を除いた 948 例の有効症例率（以下、「有効率」）は 65.0% (616/948 例) であった。なお、承認時までの臨床試験では、肺動脈 楔入圧が有効性の主要評価項目とされており、使用成績調査と承認時までの臨床試験における有効率の比較はできなかった（肺動脈 楔入圧の比較は「2-2-2-3 血行動態」の項参照）。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、診療区分（入院・外来）、入院区分、使用理由（新規発症の急性心不全、慢性心不全の急性増悪期）、合併症の有無、静注パターン、初回単回静注投与量 (mg)、初回単回静注投与量 (mg/kg)、持続静注積算投与量 (mg)、持続静注投与速度 (mg/kg/h) 及び併用薬の有無が検討された。その結果、持続静注積算投与量により有効率に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した。

持続静注積算投与量別の有効率は、持続静注未実施の患者 40.0% (2/5 例)、100 mg 以下の患者 50.9% (58/114 例)、100 mg 超 200 mg 以下の患者 65.5% (93/142 例)、200 mg 超 300 mg 以下の患者 73.5% (83/113 例)、300 mg 超 400 mg 以下の患者 65.9% (56/85 例) であった。100 mg 以下の患者で有効率が低い傾向が認められた理由を検討するため、持続静注積算投与量が 100 mg 以下の患者と 100 mg 超の患者の背景因子別有効率を比較した。その結果、持続静注積算投与量が 100 mg 以下の患者のうち体重 40 kg 未満の患者では有効率が 11.1% (1/9 例) と特に低く、体重の影響が推察されたため、更に体重 40 kg 未満症例において有効率が低い患者背景を検討したが、有意差が認められた要因はなかった。持続静注積算投与量が 100 mg 以下かつ体重 40 kg 未満の症例 10 例において特定の背景に偏っている傾向は認められず、現時点で特段の対応は必要ないものとして考

えた。

## 2-2-2 臨床症状

### 2-2-2-1 自他覚症状

本剤投与 30 日後までの自他覚症状が検討された。各評価時期における症例数の分布は表 1 のとおりであった。

表 1：自他覚症状の推移

| 評価時期  | 投与開始前 | 投与 2 時間後 | 投与 6 時間後 | 投与 24 時間後 | 投与 7 日後 | 投与 30 日後 |
|-------|-------|----------|----------|-----------|---------|----------|
| 呼吸困難  |       |          |          |           |         |          |
| 重度    | 338   | 71       | 33       | 24        | 17      | 5        |
| 中等度   | 301   | 213      | 116      | 54        | 16      | 0        |
| 軽度    | 172   | 265      | 238      | 207       | 111     | 27       |
| なし    | 75    | 123      | 188      | 310       | 586     | 322      |
| 計     | 886   | 672      | 575      | 595       | 730     | 354      |
| 肺ラ音   |       |          |          |           |         |          |
| 重度    | 249   | 69       | 36       | 18        | 13      | 4        |
| 中等度   | 326   | 252      | 136      | 78        | 20      | 2        |
| 軽度    | 189   | 247      | 245      | 222       | 122     | 19       |
| なし    | 120   | 116      | 172      | 285       | 574     | 334      |
| 計     | 884   | 684      | 589      | 603       | 729     | 359      |
| 頸静脈怒張 |       |          |          |           |         |          |
| 重度    | 166   | 50       | 27       | 11        | 8       | 3        |
| 中等度   | 255   | 183      | 97       | 62        | 20      | 3        |
| 軽度    | 229   | 251      | 239      | 192       | 106     | 22       |
| なし    | 181   | 168      | 193      | 301       | 545     | 312      |
| 計     | 831   | 652      | 556      | 566       | 679     | 340      |
| 四肢浮腫  |       |          |          |           |         |          |
| 重度    | 132   | 74       | 45       | 28        | 12      | 3        |
| 中等度   | 239   | 170      | 126      | 93        | 34      | 8        |
| 軽度    | 250   | 217      | 205      | 213       | 146     | 40       |
| なし    | 262   | 221      | 212      | 266       | 535     | 304      |
| 計     | 883   | 682      | 588      | 600       | 727     | 355      |
| 四肢冷感  |       |          |          |           |         |          |
| 重度    | 89    | 32       | 15       | 7         | 6       | 0        |
| 中等度   | 169   | 112      | 66       | 28        | 10      | 3        |
| 軽度    | 239   | 203      | 171      | 143       | 75      | 22       |
| なし    | 366   | 329      | 327      | 414       | 617     | 327      |
| 計     | 863   | 676      | 579      | 592       | 708     | 352      |

### 2-2-2-2 バイタルサイン

本剤投与 7 日後までのバイタルサインが検討され、結果は表 2 のとおりであった。

表 2 : バイタルサイン

| 評価時期         | 投与開始前   | 単回静注直後  | 1 時間後   | 6 時間後   | 24 時間後  | 投与終了日   | 投与 7 日後 |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 脈拍数 (回/分)    |         |         |         |         |         |         |         |
| 症例数          | 742     | 284     | 412     | 458     | 488     | 605     | 531     |
| 平均           | 94.799  | 93.377  | 90.257  | 85.094  | 85.27   | 81.643  | 75.52   |
| 標準偏差         | 25.099  | 22.27   | 21.166  | 19.221  | 18.288  | 16.294  | 14.423  |
| 収縮期血圧 (mmHg) |         |         |         |         |         |         |         |
| 症例数          | 912     | 341     | 554     | 622     | 638     | 794     | 683     |
| 平均           | 140.645 | 140.188 | 127.074 | 116.577 | 114.473 | 115.229 | 117.848 |
| 標準偏差         | 33.603  | 32.662  | 26.486  | 20.503  | 19.161  | 19.152  | 18.176  |
| 拡張期血圧 (mmHg) |         |         |         |         |         |         |         |
| 症例数          | 906     | 339     | 544     | 615     | 633     | 786     | 677     |
| 平均           | 79.758  | 79.245  | 71.059  | 63.805  | 61.852  | 62.361  | 64.716  |
| 標準偏差         | 21.574  | 21.917  | 18.743  | 14.279  | 13.261  | 13.544  | 12.111  |
| 呼吸回数 (回/分)   |         |         |         |         |         |         |         |
| 症例数          | 580     | 219     | 350     | 385     | 390     | 409     | 305     |
| 5%点          | 12      | 12      | 12      | 12      | 11      | 11      | 11      |
| 25%点         | 18      | 18      | 16      | 16      | 15      | 14      | 14      |
| median       | 21      | 21      | 20      | 19      | 18      | 18      | 16      |
| 75%点         | 27      | 26      | 23      | 22      | 20      | 20      | 20      |
| 95%点         | 35.5    | 35      | 30      | 28      | 28      | 28      | 25      |
| 体温 (°C)      |         |         |         |         |         |         |         |
| 症例数          | 512     | 166     | 192     | 257     | 295     | 376     | 344     |
| 平均           | 36.473  | 36.575  | 36.609  | 36.668  | 36.804  | 36.69   | 36.422  |
| 標準偏差         | 0.76    | 0.791   | 0.721   | 0.672   | 0.752   | 0.623   | 0.532   |

### 2-2-2-3 血行動態

本剤投与 7 日後までの血行動態の推移が検討され、結果は表 3 のとおりであった。

表 3 : 血行動態の推移

| 評価時期                        | 投与開始前 | 単回静注直後 | 1 時間後 | 6 時間後 | 24 時間後 | 投与終了日 | 投与 7 日後 |
|-----------------------------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|---------|
| 肺動脈 楔入圧 (mmHg)              |       |        |       |       |        |       |         |
| 症例数                         | 46    | 3      | 6     | 4     | 6      | 6     | 1       |
| 5%点                         | 9     | 15     | 8     | 8     | 9      | 11    | 11      |
| 25%点                        | 15    | 15     | 14    | 11    | 12     | 11    | 11      |
| median                      | 21    | 30     | 19.5  | 14    | 14.5   | 13.5  | 11      |
| 75%点                        | 26    | 35     | 25    | 15    | 16     | 14    | 11      |
| 95%点                        | 33    | 35     | 31    | 16    | 20     | 15    | 11      |
| 心係数 (L/min/m <sup>2</sup> ) |       |        |       |       |        |       |         |
| 症例数                         | 53    | 5      | 16    | 12    | 13     | 10    | 1       |
| 5%点                         | 1.70  | 2.07   | 1.84  | 1.15  | 1.90   | 1.40  | 1.40    |
| 25%点                        | 2.21  | 2.26   | 2.15  | 2.20  | 2.50   | 2.80  | 1.40    |
| median                      | 2.54  | 2.79   | 2.40  | 2.69  | 2.90   | 3.10  | 1.40    |
| 75%点                        | 2.90  | 2.90   | 3.00  | 3.00  | 3.28   | 3.50  | 1.40    |
| 95%点                        | 4.17  | 2.90   | 3.50  | 3.40  | 4.20   | 5.61  | 1.40    |

この他に血行動態として、右心房圧、収縮期肺動脈圧、拡張期肺動脈圧、心拍出量、心カテーテル心拍数、心カテーテル収縮期血圧及び心カテーテル拡張期血圧が検討された。いずれについても評価症例数は少ないものの、右心房圧、収縮期肺動脈圧、拡張期肺動脈圧、心カテーテル収縮期血圧及び心カテーテル拡張期血圧は本剤投与後で投与前に比べ低く安定した推移を示し、心拍出量及び心カテーテル心拍数は投与前後で大きな変動は認められなかった。

申請者は、臨床症状の推移について以下のように説明した。自他覚症状の推移については、いずれの項目でも本剤投与後に有意な改善が認められた。心行動態の推移については、心カテーター検査未実施の症例も多く少数例からの情報ではあるものの、評価可能であった症例においては、急性心不全の改善の指標となる肺動脈楔入圧の低下傾向及び心係数の上昇傾向が認められた。投与期間、観察期間、患者背景等が異なるため、直接比較することは困難であるが、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相プラセボ比較試験及び長時間投与試験）の臨床症候の効果と比較して、本調査で効果が弱い傾向は認められなかった。本調査結果から、有効性に関し特段の対応は必要ないものと考えた。

機構は、「2-2 有効性」の項の申請者の説明を了承した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（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）及び本剤を7日間以上長期投与された患者が使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれについて安全性及び有効性が検討された。なお、小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

**高齢者（65歳以上）：**安全性解析対象として791例、有効性解析対象として756例が収集された。高齢者における副作用発現率は10.2%（81/791例）であり、非高齢者の11.5%（23/200例）との間に有意差は認められなかった。発現した副作用のうち重篤な副作用の割合は、高齢者では29.5%（31/105件）と非高齢者12.0%（3/25件）の約2倍であり、高齢者では主なものは血圧低下（14件）であった。また、発現した副作用の転帰が「死亡」又は「未回復」であった副作用は全て高齢者で発現しており、転帰「死亡」の副作用は、血圧低下3件、心不全、心臓死各1件であり、「未回復」の副作用は、血圧低下3件、血中クレアチニン増加2件、肝機能異常、腎機能障害、血中尿素増加各1件であった。高齢者における有効率は64.6%（488/756例）であり、非高齢者での66.7%（126/189例）との間に有意差は認められなかった。申請者は、高齢者については、現行の添付文書の「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項において、副作用が発現しやすい旨、血圧低下が発現しやすい旨の注意喚起を行っており、現時点で新たな対応は必要ないと考えたと説明した。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象として351例、有効性解析対象として350例が収集された。腎機能障害を有する患者における副作用発現率は10.5%（37/351例）であり、腎機能障害を有さない患者での10.4%（67/642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の有効率は60.8%（206/339例）であり、腎機能障害を有さない患者での67.3%（409/608例）に比べて有意に低かった。なお、患者背景因子別に腎機能障害「有」の患者と「無」の患者の有効率の比較検討を行った結果、年齢「65歳以上」、診療区分「外来」、入院区分「外来」、入院区分「集中治療室搬入なし」、使用理由「慢性心不全の急性増悪期」、静注パターン「持続静注のみ」、初回単回静注投与量（mg）「未実施」、初回単回静注投与量（mg/kg）「未実施」、持続静注投与速度（mg/kg/hr）「0.02超0.05以下」では腎機能障害「有」の患者で有効率が低かったが、腎機能障害

「有」の患者の有効率に影響を与える特異的な因子を特定するには至らなかった。申請者は、腎機能障害を有する患者について、現時点で新たな対応は必要ないと考えると説明した。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象として 176 例、有効性解析対象として 175 例が収集された。肝機能障害を有する患者における副作用発現率は 12.5% (22/176 例) であり、肝機能障害を有さない患者での 10.0% (82/817 例) との間に有意差は認められなかった。発現した副作用の転帰が「死亡」又は「未回復」であった副作用の割合は、肝機能障害「有」でそれぞれ 7.1% (2/28 件)、10.7% (3/28 件) であり、肝機能障害「無」での 2.9% (3/102 件)、4.9% (5/102 件) の約 2 倍であったが、肝機能障害「有」のみに認められた転帰が「死亡」の副作用は心不全 1 件、「未回復」の副作用は肝機能異常 1 件であり、これらは同一症例であった。肝機能障害を有する患者における有効率は 66.5% (111/167 例) であり、肝機能障害を有さない患者での 64.6% (504/780 例) との間に有意差は認められなかった。申請者は、肝機能障害を有する患者について、現時点で新たな対応は必要ないと考えると説明した。

**長期投与された患者（投与日数 7 日以上）：**安全性解析対象として 149 例が収集された。また、使用成績調査の全有効性解析対象症例 990 例のうち投与期間が 7 日以上であった 149 例から長期投与での有効性判定が不能であった 5 例を除いた 144 例が有効性解析対象とされた。長期投与された患者における副作用発現率は 11.4% (17/149 例) であり、長期投与されなかった患者での 10.7% (84/784 例) との間に有意差は認められなかった。安全性解析対象全体で発現した副作用 132 件中、投与 7 日目以降に発現した副作用は血圧低下 3 件、心不全、心室性期外収縮、心室性頻脈、血管炎、血小板数減少各 1 件の計 8 件であり、調査全体で 1 件のみの報告であった心室性期外収縮を除いて、いずれも投与期間 7 日未満でも発現していることから、長期投与の影響による副作用発現とは考えられなかった。144 例における有効率は 59.0% (85/144 例) であり、長期投与されなかった患者での 65.9% (492/747 例) との間に有意差は認められなかった。申請者は、長期投与された患者（投与日数 7 日以上）について、特段の対応は必要ないと考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、特別な背景を有する患者（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）及び長期投与について、安全性及び有効性において現時点で新たな対応等の必要はないと判断した。

## 2-4 重点調査項目

### 2-4-1 予後調査

投与開始から 30 日後及び 6 ヶ月後の生存、死亡、死因、急性心不全の再発等の二次イベントの発現の有無、発現したイベントの詳細が調査された。

本剤投与開始日から投与開始 30 日後までの情報を記入する調査票及び当該調査票提出後から投与開始 6 ヶ月後までの情報を記入する調査票に予後観察記録がある症例は 981 例及び 980 例であり、それぞれの調査票において「予後不明」が選択されていた症例 50 例及び 183 例を除外した 931 例及び 797 例が予後調査の評価症例とされた。評価症例における観察日数の中央値 (25-75 パーセンタイル値) は 186 (77.5-208.0) 日、最長観察日数は 904 日、最長投与日数は 76 日であった。

#### 2-4-1-1 生存率

投与開始日から死亡日までの日数及び死亡症例数から死亡率の推定値を算出し、評価症例数を

100%として、死亡率の推定値を減じた数値を生存率の推定値とした。

投与開始から 30 日、180 日及び予後観察期間終了時までの累積死亡症例数は 63 例、133 例及び 140 例であり、累積死亡率の推定値 (95%信頼区間、以下同様) は 6.63 (5.22~8.41) %、15.07 (12.86~17.63) %及び 20.54 (15.83~26.42) %であった。予後観察期間終了時の生存率の推定値は 79.46 (73.58~84.17) %であった。

予後観察期間中の死亡例 140 例の死因の内訳 (死亡例に占める割合) は、心不全 52 例 (37.1%)、心不全以外の心血管死 18 例 (12.9%)、その他 63 例 (45.0%)、複数選択 7 例 (5.0%) であった。主なその他の死因の内訳は、肺炎 28 件、腎不全 6 件、敗血症 4 件、多臓器不全 3 件、心房細動及び肺癌各 2 件であった。

#### **2-4-1-2 入院を伴う心不全の無再発率**

入院を伴う心不全の無再発率は、生存率と同様の方法により算出した。

投与開始から 30 日、180 日及び予後観察終了時までの累積入院を伴う心不全の再発症例数は 15 例、97 例及び 117 例であり、累積再発率の推定値 (95%信頼区間、以下同様) は 1.68 (1.01~2.77) %、12.99 (10.75~15.64) %及び 27.48 (19.89~37.22) %であった。予後観察期間終了時の無再発率の推定値は 72.52 (62.78~80.11) %であった。

#### **2-4-1-3 心不全の再発を含めた冠循環器系の二次イベントの無発現率**

転帰が生存、死亡に係わらず、入院を伴う心不全の再発、急性心筋梗塞、その他の虚血性心疾患、心停止、PCI 又は CABG の施行、脳血管障害等が二次イベントとされた。二次イベントの無発現率は生存率と同様の方法により算出した。

投与開始から 30 日、180 日及び観察期間終了時までの累積二次イベント発現症例数は 40 例、151 例及び 180 例であり、累積発現率の推定値 (95%信頼区間、以下同様) は 4.36 (3.22~5.90) %、19.41 (16.76~22.41) %及び 35.72 (28.64~43.93) %であった。予後観察期間終了時の無発現率の推定値は 64.28 (56.07~71.36) %であった。

予後観察期間中に発現した二次イベントの内訳と症例数 (二次イベント発現例に占める割合) は入院を伴う心不全の再発 117 例 (65.0%)、急性心筋梗塞 5 例 (2.8%)、その他の虚血性心疾患 7 例 (3.9%)、心停止 13 例 (7.2%)、PCI 又は CABG の施行 32 例 (17.8%)、脳血管障害 14 例 (7.8%)、その他 15 例 (8.3%) であった。

#### **2-4-1-4 腎機能の推移**

血中尿素窒素 (以下、「BUN」) 及び血清クレアチニン値の推移が検討された。本剤投与開始前、投与 30 日後及び 6 ヶ月後の BUN (平均値±標準偏差、以下同様) (症例数) は 25.76±20.53 (893 例)、29.84±21.73 (375 例) 及び 26.14±15.70 (267 例) mg/dL、血清クレアチニン値は 1.35±1.26 (899 例)、1.54±1.48 (377 例) 及び 1.41±1.39 (274 例) mg/dL であった。BUN は治療開始後に高くなる傾向が認められたが、血清クレアチニン値に有意な変動は認められなかった。

申請者は、本剤投与症例の予後について以下のように説明した。本調査では、生存率、心不全の無再発率、二次イベント無発現率を調査したが、比較試験から得られたものではないため、本調査で得られた成績のみから予後を評価することは困難であり、疫学データとの比較等が必要と考える。しかしながら、本邦ではこれまでに本格的な急性心不全の疫学調査の結果は公表されていない。そこで、本邦及び欧米における大規模研究 (Sato N et al. *Am Heart J* 159: 949-955, 2010;

Hashiguchi S et al. *Circ J*73: 2084-2090, 2009; Fonarow GC et al. *Am Heart J*153: 1021-1028, 2007; Gheorghiadu M et al. *JAMA* 296: 2217-2226, 2006; Harjola V-P et al. *Eur J Heart Fail* 12: 1239-1248, 2010) の結果から類似情報を抽出し、可能な範囲で比較検討したところ、本調査症例の生命予後に関しては大規模研究と大きな違いはないと考えた。一方、心不全の無再発率、二次イベント無発現率及び腎機能の推移に関しては、詳細な情報及び集計結果がなく検討できなかったが、最終的な評価である生命予後に大きな問題が認められなかったと判断できることから、現時点では特段の対応は必要ないものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 2-4-2 治療終了後の治療実態調査

本剤投与終了後の治療実態を把握するため、投与終了後に追加投与された薬剤について検討された。以下の検討においては、本剤投与終了後に使用理由が原疾患治療である薬剤の追加がなかった症例を「心不全薬追加なし症例」とし、あった症例を「心不全薬追加あり症例」とした。

有効性解析対象 990 例のうち、冠動脈疾患集中治療室（以下、「CCU」）への入院症例数は 417 例であり、発症日から一般病棟への移動（以下、「CCU 退室」）までの日数（平均値±標準偏差、以下同様）は 13.69±19.89 日、本剤投与開始日から CCU 退室までの日数は 12.86±19.68 日、本剤投与終了日から CCU 退室までの日数は 11.53±20.70 日であった。病棟の種類によらない入院症例数（CCU、一般病棟及びその他病棟への入院）は 846 例（死亡退院は除外）であり、発症日から退院日までの日数は 30.34±24.70 日、本剤投与開始日から退院日までの日数は 28.34±23.35 日、本剤投与終了日から退院日までの日数は 24.15±22.38 日であった。

##### 2-4-2-1 安全性

安全性解析対象 994 例中、心不全薬追加なし症例は 526 例、心不全薬追加あり症例は 468 例であった。心不全薬追加なし症例及び心不全薬追加あり症例の本剤投与終了後の有害事象発現症例率（以下、「有害事象発現率」）は 5.7%（30/526 例）及び 8.3%（39/468 例）であり、有意差は認められなかった。また、心不全薬追加あり症例を追加投与された医薬品の種類（医薬品コード上 4 桁）で区分し、使用頻度上位 10 位までの医薬品について、本剤投与終了後の有害事象発現率を算出したところ、有害事象発現率は 3.8～12.8%であり、95%信頼区間の幅も考慮すると有害事象発現率に明らかな差が認められた医薬品の種類はなかった。

##### 2-4-2-2 有効性

急性心不全に対する有効症例 616 例中、心不全薬追加なし症例で、投与終了日の New York Heart Association（以下、「NYHA」）心機能分類の評価がある症例は 275 例、投与終了日以降の NYHA 心機能分類の評価がある症例は 278 例であった。また、心不全薬追加あり症例で、投与終了日の NYHA 心機能分類の評価がある症例は 245 例、投与終了日以降の NYHA 心機能分類の評価がある症例は 253 例であった。NYHA 心機能分類 I 度の患者を 1、II 度の患者を 2、III 度の患者を 3、IV 度の患者を 4 として各集団の平均値±標準偏差を算出し、心不全追加薬なし症例、心不全追加薬あり症例それぞれについて NYHA 心機能分類を比較したところ、投与終了日以降では投与終了日に比べ、いずれも有意に減少しており、改善が認められた。また、心不全薬追加あり症例を追加投与された医薬品の種類（医薬品コード上 4 桁）で区分し、使用頻度上位 10 位までの医薬品につい

て本剤投与終了後の NYHA 心機能分類を比較したところ、いずれの薬剤も投与終了日に対し、投与終了日以降で有意に減少しており、改善が認められた。

申請者は、本剤投与終了後の有効性及び安全性について以下のように説明した。本剤投与終了後の治療実態調査において、本剤を用いて急性期の治療を行った症例の約半数では特段の追加治療もなく順調な予後経過が得られたと考えられた。また、安全性について、心不全薬の追加投与があった症例となかった症例で大きな違いは認められなかった。これまでに本邦では、これらの結果と比較できるような急性心不全の疫学調査結果は公表されていないが、急性心不全に係る本邦の大規模研究 (Hashiguchi S et al. *Circ J* 73: 2084-2090, 2009) の 2.4 年のフォローアップ期間において累積死亡率 21.2% という結果が得られており、本剤の予後調査における観察期間終了時までの累積死亡率の推定値 (20.54%) と大きな違いは認められなかった (「2-4-1-1 生存率」の項参照)。以上より、本調査の結果からは、急性心不全に本剤を投与した症例の投与終了後の治療について新たな対応の必要性はないものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 2-4-3 有害事象/副作用

承認時までの臨床試験や不安定狭心症の効能・効果において高頻度に発現している副作用 (血小板数減少、頭痛、血圧低下) が重点調査項目とされた。

#### 2-4-3-1 血小板数減少

本調査における血小板数減少の副作用発現率は 0.2% (2/994 例) であり、承認時までの臨床試験での 5.7% (11/193 例) に比べて高くなかった。いずれも非重篤であり、処置なしで回復した。本剤投与中に発現した 1 例は投与継続が可能な症例、投与終了後に発現した 1 例は本剤以外に併用薬の影響も考えられる症例であった。

#### 2-4-3-2 頭痛

本調査における頭痛の副作用発現率 (以下、「頭痛発現率」) は 1.9% (19/994 例) であり、承認時までの臨床試験での 5.2% (10/193 例) に比べて高くなかった。頭痛発現症例 19 例中 17 例は本剤投与開始 3 日以内に発現した。重篤な副作用は 1 例に発現 (投与開始 1 日目) し、本剤投与中止及び鎮痛剤投与により回復した。その他の症例では、本剤の継続、減量・中止、解熱鎮痛薬投与により軽快又は回復した。

頭痛発現率に及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討された因子と同じ因子が検討され、年齢 (65 歳以上、65 歳未満) 及び持続静注速度 (mg/kg/h) により頭痛発現率に有意差が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

65 歳未満の患者の頭痛発現率 4.5% (9/200 例) が 65 歳以上の患者の 1.3% (10/791 例) に比べて高かった。65 歳未満の患者で特徴的に頭痛発現率が高くなる項目がないか検討した結果、持続静注投与速度及び併用薬の有無で有意差が認められたが、併用薬「無」の症例は 1 例のみであり、併用薬の有無別についてこれ以上の検討は困難であった。一方、持続静注投与速度 0.05 mg/kg/h 以下の 65 歳未満の患者 36 例に頭痛の副作用発現例はなく、持続静注投与速度 0.2mg/kg/h 超の患者の頭痛発現率が 18.2% (2/11 例) であった。0.2mg/kg/h 超の患者の数は少なかったものの、持続静

注速度が頭痛発現率に影響する可能性が示唆された。

持続静注投与速度 (mg/kg/h) 別の検討では、頭痛発現例が 0 例又は 1 例の層が多かったことから 0.2 mg/kg/h 超及び以下の患者に再分類したところ、頭痛発現率は、0.2 mg/kg/h 超の患者 5.2% (4/77 例)、0.2 mg/kg/h 以下の患者 1.9% (14/735 例) であり、0.2 mg/kg/h 超の患者で頭痛発現率が高い傾向が認められた。

### 2-4-3-3 血圧低下

本調査における血圧低下の副作用発現率 (以下、「血圧低下発現率」) は 6.8% (68/994 例) であり、承認時までの臨床試験での 3.6% (7/193 例) に比べて高かった。血圧低下発現症例 68 例中 62 例では本剤投与開始 3 日以内に血圧低下が発現した。重篤な副作用は 15 例 (16 件) に発現した。転帰は 68 例中 62 例が本剤の継続・減量又は中止、昇圧剤の投与等の処置で軽快又は回復した。他の 6 例の転帰は死亡 3 例、未回復 3 例であった。68 例中 51 例では本剤以外の要因として原疾患、合併症、併用薬等が考えられたが、残りの 17 例では本剤以外の要因は「無」と評価された。

承認時までの臨床試験と比較して血圧低下発現率が高かったことについて、申請者は以下のように説明した。承認時までの臨床試験における血圧低下発現率は、臨床試験の総症例数を母数とした発現率であり、この中には用法用量が承認用量よりも少ない試験も含まれる。これらのうち、第Ⅲ相臨床試験 (長時間投与試験) の用法用量は「0.2 mg/kg/5min 単回静注+0.2 mg/kg/hr 持続静注」で、治療上変更が必要と判断された場合は 0.05~0.2 mg/kg/hr の範囲で変更可能というものであり、承認された用法用量に最も近いと考えられるが、第Ⅲ相臨床試験での血圧低下発現率は 27.3% (6/22 例) と、本調査における血圧低下発現率より高い傾向が認められた。以上より、本調査で血圧低下が特段高い発現率を示したものではないと考えた。

血圧低下発現例の転帰死亡例について、申請者は以下のように説明した。急性心不全発症後に本剤投与を開始 (単回静注 4.8 mg/5 mL、持続点滴 0.96 mg/mL、10 mL/h) した 1 例 (86 歳、女性) は、その後心臓カテーテル及びカルペリチド持続点滴を開始したが、3 時間後に血圧低下を発現したため昇圧剤を併用した。本剤を減量 (0.96 mg/mL、5 mL/h) し、翌日に本剤の投与を中止したが、投与中止 7 日後に死亡した。報告医師は、本剤との関連性についておそらく関連ありとしたが、本剤以外に考えられる要因として併用薬であるカルペリチドを挙げている。慢性心不全の急性増悪に対して本剤投与を開始 (持続点滴 2 mg/mL、2 mL/h) した 1 例 (81 歳、男性) は、投与開始 7 日後に血圧低下を発現したため、処置としてドパミンを投与した。発現 6 日後に本剤の投与量を 1 mg/mL、2 mL/h に減量し、発現 12 日後にさらに 1 mg/mL、1 mL/h に減量したが、同日死亡した。報告医師は、血圧低下による死亡ではなく、治療が奏功せず、自然経過による死亡とコメントし、本剤以外の要因として原疾患である大動脈弁狭窄及び併用薬である利尿剤 (フロセミド、スピロラクトン) を挙げている。急性心不全発症 3 日後より本剤投与を開始 (持続点滴 2.88 mg/mL、5.76 mL/h) した 1 例 (78 歳、男性) は、投与開始 5 日後に血圧低下を発現し、本剤の投与を中止したが、その後死亡した。本剤との関連性について、報告医師は関連あるかもしれないとしたが、本剤以外の要因として合併症である感染症に伴う敗血症性ショックを挙げている。

血圧低下発現率に及ぼす背景因子として、安全性に影響を及ぼす背景因子として検討された因子と同じ因子が検討され、性別、静注パターン、初回単回静注投与量 (mg)、初回単回静注投与量 (mg/kg)、持続静注積算投与量 (mg) 及び持続静注投与速度により血圧低下発現率に有意差が認められた。

持続静注投与速度について 0.2 mg/kg/h 超及び以下の患者に分類したところ、0.2 mg/kg/h 超の患者での血圧低下発現率 14.3% (11/77 例)、0.2 mg/kg/h 以下の患者 6.9% (51/735 例) であり、0.2 mg/kg/h 超の患者で血圧低下発現率が高く、本剤の用法・用量の上限 (0.2 mg/kg/h) を超えて投与する場合には血圧低下発現率が高くなる可能性が示唆された。

この他、初回単回静注投与量 (mg/kg) 0.2mg 以下と 0.2mg 超の患者では初回単回静注未実施の患者に比べて、また、単回静注のみ又は単回静注+持続静注の患者では持続静注のみの患者に比べて、血圧低下発現率が高かった。女性でも男性に比べて血圧低下発現率が高かったが、いずれの差の理由も不明であった。また、初回単回静注投与量 (mg)、持続静注積算投与量 (mg) により血圧低下発現率に有意差が認められたものの、投与量の増加に伴う血圧低下発現率の上昇は認められなかった。

申請者は、重点調査項目として検討された、以上の有害事象について、以下のように説明した。血小板数減少及び頭痛については、それぞれ添付文書の重大な副作用及びその他の副作用の項に既に記載し注意喚起を行っており、使用調査の結果から新たな対応は不要と考える。血圧低下についても既に添付文書で注意喚起を行っているが、承認時までの臨床試験に比べ発現率が増加したこと、持続静注のみに比べ単回静注+持続静注で血圧低下発現率が 5%以上高かったこと、持続静注投与速度に関する検討では本剤の用法・用量の上限 (0.2 mg/kg/h) を超えて投与した場合に、血圧低下発現率が高くなる可能性が示唆されたこと及び本調査において本剤との因果関係が否定できない転帰死亡例が認められたことから、情報提供資料を用いて、製造販売後調査における血圧低下の発現頻度が高かったこと、その一因として本剤の用法・用量の上限を超える持続静注投与速度が示唆されたこと等を情報提供し、引き続き注意喚起を行うことが必要と考えた。

機構は、以上の申請者の対応を妥当なものと判断した。

### 3. 製造販売後臨床試験の概要

急性心不全 (慢性心不全の急性増悪期を含む) 患者を対象とし、本剤による治療を行わない群 (以下、「コントロール群」) を比較対照として、本剤投与 30 日後までの予後について検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 12 施設で実施された。

主な組入れ基準は、急性心不全 (慢性心不全の急性増悪期を含む) と診断された 20 歳以上の男女とされた。本剤群では、本剤の用法・用量に従い、本剤 0.2 mg/kg が 5 分間程度かけて静脈内投与され、引き続き 0.2 mg/kg/h で持続静脈内投与された。投与速度は、血圧の推移や患者の病態に応じて 0.05~0.2 mg/kg/h の範囲で調整された。投与期間は原則として 24 時間以上とされ、患者の病態に応じて投与が継続された。なお、本剤群では被験者の病態に応じて静注血管拡張薬 (急性心不全治療薬) の追加投与も可能とされた。コントロール群では、本剤以外の静注血管拡張薬 (急性心不全治療薬) が、各製剤の用法・用量及び添付文書における使用上の注意等に従って投与された。

目標症例数は各群 30 例とされた。登録された 68 例が無作為化され、本剤群に 36 例、コントロール群に 32 例が割り付けられた。このうち、試験薬未投与例 3 例 (本剤群 : 1 例、コントロール群 : 2 例、以下同順) を除外した 65 例 (35 例、30 例) が、Full Analysis Set として有効性及び安

全性の解析対象とされた。

コントロール群 30 例で使用された静注血管拡張薬（急性心不全治療薬）の内訳は、注射用カルペリチド 23 例、硝酸イソソルビド注射液 5 例、ニトログリセリン注射液 2 例であった。本剤の投与期間は、24 時間未満 5 例、24 時間以上 48 時間未満 8 例、48 時間以上 96 時間未満 15 例、96 時間以上 7 例であり、コントロール群の静注血管拡張薬（急性心不全治療薬）投与時間は 24 時間未満 2 例、24 時間以上 48 時間未満 11 例、48 時間以上 96 時間未満 10 例、96 時間以上 7 例であった。

有効性の主要評価項目は、投与開始 30 日後までの死亡及び死亡以外の二次心血管イベント（入院を伴う急性心不全の再発、急性心筋梗塞、心停止及び入院を伴う脳血管障害）の発現率とされた。なお、死亡及び死亡以外の二次心血管イベントを集計する際、死亡以外の二次心血管イベントを発現しその後死亡した場合には、1 例として集計した。投与開始 30 日後までの死亡及び死亡以外の二次心血管イベント発現率（95%信頼区間）は、本剤群で 2.9%（1/35 例）（0.1～14.9%）、コントロール群で 6.7%（2/30 例）（0.8～22.1%）であった。死亡は、本剤群には認められず、コントロール群で 3.3%（1/30 例）（0.1～17.2%）に認められた。本剤群では死亡以外の二次心血管イベントが 1 例に認められ、この症例は投与開始 1 日後に入院を伴う脳血管障害を起こした症例であった。コントロール群では死亡以外の二次心血管イベントが 2 例に認められた。このうち 1 例は投与開始 1 日後に心停止し、2 日後に死亡した症例であり、他の 1 例は投与開始 20 日後に急性心不全が再発した症例であった。

副次評価項目は、試験薬投与開始 180 日後までの死亡及び死亡以外の二次心血管イベントの発現率及び腎機能の推移とされた。

投与開始 180 日後までの死亡及び死亡以外の二次心血管イベント発現率（95%信頼区間）は、本剤群で 25.7%（9/35 例）（12.5～43.3%）、コントロール群で 20.0%（6/30 例）（7.7～38.6%）であった。本剤群で、投与開始 30 日超で死亡及び死亡以外の二次心血管イベントを発現した 8 例のうち、死亡例は 2 例であり、それぞれ急性心不全の再発により投与 45 及び 124 日後に死亡した。その他の 6 例はいずれも急性心不全の再発であり、投与開始 34～103 日後に再発した。コントロール群では、投与開始 30 日超で死亡及び死亡以外の二次心血管イベントを発現した 4 例のうち、死亡例は 1 例であり、投与開始 61 日後に急性心不全が再発し、173 日後に死亡した。その他の 3 例はいずれも急性心不全の再発であり、投与開始 127、147 及び 158 日後に再発した。

腎機能に関する検討項目のうち、投与前、投与 3、7、30 日後、投与終了日及び退院日の血清クレアチニン及び推定糸球体濾過量の推移は、表 4 のとおりであった。

表 4：血清クレアチニン及び推定糸球体濾過量の推移

|  |      | 投与前    | 投与 3 日後 | 投与 7 日後 | 投与 30 日後 | 投与終了日  | 退院日    |
|--|------|--------|---------|---------|----------|--------|--------|
| 血清クレアチニン (mg/dL)                       |      |        |         |         |          |        |        |
| 本剤群                                    | 平均   | 1.152  | 1.307   | 1.291   | 1.166    | 1.288  | 1.163  |
|  | 標準偏差 | 0.5475 | 0.8135  | 0.7315  | 0.6289   | 0.7181 | 0.5830 |
|  | 症例数  | 35     | 35      | 34      | 33       | 35     | 33     |
| コントロール群                                | 平均   | 1.137  | 1.145   | 1.172   | 1.218    | 1.139  | 1.188  |
|  | 標準偏差 | 0.4365 | 0.4757  | 0.4361  | 0.5010   | 0.4287 | 0.4752 |
|  | 症例数  | 30     | 28      | 28      | 28       | 28     | 28     |
| 推定糸球体濾過量 (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) |      |        |         |         |          |        |        |
| 本剤群                                    | 平均   | 51.7   | 51.3    | 50.9    | 54.8     | 50.9   | 52.9   |
|  | 標準偏差 | 17.32  | 24.03   | 22.58   | 22.38    | 23.58  | 20.20  |
|  | 症例数  | 35     | 35      | 34      | 33       | 35     | 33     |
| コントロール群                                | 平均   | 50.0   | 49.0    | 47.7    | 47.2     | 48.8   | 47.9   |
|  | 標準偏差 | 18.27  | 17.12   | 18.03   | 19.26    | 17.26  | 19.19  |
|  | 症例数  | 30     | 28      | 28      | 28       | 28     | 28     |

収縮期血圧及び拡張期血圧の推移は、表 5 のとおりであった。

表 5：収縮期血圧及び拡張期血圧の推移

|              |      | 投与前  | 投与 24 時間後 | 投与 3 日後 | 投与 5 日後 | 投与 7 日後 | 投与終了日 | 退院日  |
|--------------|------|------|-----------|---------|---------|---------|-------|------|
| 収縮期血圧 (mmHg) |      |      |           |         |         |         |       |      |
| 本剤群          | 平均   | 132  | 111       | 111     | 98      | 102     | 112   | 114  |
|              | 標準偏差 | 22.9 | 18.6      | 14.6    | 13.9    | 22.2    | 23.9  | 16.6 |
|              | 症例数  | 35   | 35        | 17      | 8       | 8       | 28    | 33   |
| コントロール群      | 平均   | 135  | 116       | 117     | 107     | 107     | 115   | 116  |
|              | 標準偏差 | 22.8 | 17.6      | 17.9    | 16.0    | 11.4    | 16.0  | 15.8 |
|              | 症例数  | 30   | 30        | 9       | 5       | 3       | 27    | 28   |
| 拡張期血圧 (mmHg) |      |      |           |         |         |         |       |      |
| 本剤群          | 平均   | 73   | 58        | 59      | 58      | 60      | 61    | 64   |
|              | 標準偏差 | 18.8 | 14.4      | 12.8    | 9.0     | 9.8     | 13.8  | 13.1 |
|              | 症例数  | 35   | 35        | 17      | 8       | 8       | 28    | 33   |
| コントロール群      | 平均   | 78   | 64        | 63      | 56      | 62      | 65    | 64   |
|              | 標準偏差 | 12.6 | 13.6      | 12.6    | 10.8    | 10.0    | 11.1  | 10.3 |
|              | 症例数  | 30   | 30        | 9       | 5       | 3       | 27    | 28   |

安全性について、本剤群及びコントロール群の有害事象発現率は、100% (35/35 例) 及び 90.0% (27/30 例) であった。いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象及びその発現率は、便秘 (本剤群 25.7%、コントロール群 10.0%、以下同順)、頭痛 (25.7%、0.0%)、発熱 (22.9%、10.0%)、不眠症 (22.9%、6.7%)、心不全 (20.0%、20.0%) であった。

重篤な有害事象の発現率は、本剤群で 37.1% (13/35 例)、コントロール群で 23.3% (7/30 例) であった。このうち死亡例は、本剤群で予後観察期間中に慢性心不全、関節リウマチ及び心不全により死亡した 2 例、コントロール群で投与期間中及び予後観察期間中に心不全で死亡した 2 例で

あった。いずれかの投与群で発現率が5%以上の重篤な有害事象及びその発現率は、うっ血性心不全（本剤群 11.4%、コントロール群 3.3%、以下同順）、慢性心不全（8.6%、10.0%）、心不全（8.6%、6.7%）であった。

有害事象により投与中止に至った症例割合は、本剤群で 14.3%（5/35 例）、コントロール群で 10.0%（3/30 例）であり、発現した事象は本剤群で心不全 2 例、頭痛、脳梗塞、異常感各 1 例、コントロール群で血圧低下 2 例、心不全 1 例であった。

申請者は、以上の製造販売後臨床試験の成績から、以下のように説明した。本剤は既存治療に比して、急性心不全（慢性心不全急性期を含む）患者における投与開始 30 日後までの予後（死亡及び死亡以外の二次心血管イベント（入院を伴う急性心不全の再発、急性心筋梗塞、心停止及び入院を伴う脳血管障害）の発現率）を悪化させることはないと考えられた。また、安全性に関しても、本試験でこれまでに明らかとなっていた本剤の安全性のプロファイルと異なる所見はみられないことから、特段の対応は必要ないものと考えた。

機構は、以下のように判断した。製造販売後臨床試験で検討できた範囲では、投与 30 又は 180 日後までのいずれにおいても、死亡及び死亡以外の二次心血管イベントの発現率について、本剤群でコントロール群と比較して明らかな悪化は認められなかった。また、本剤群ではコントロール群と比較して腎機能が悪化するとの結果も得られていないことから、長期的な腎機能への悪影響も特に示唆されなかった。以上より、現時点で本試験の成績を踏まえた新たな対応をとる必要はないと考える。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は、使用成績調査 23 例 38 件、自発報告 1 例 1 件、文献学会情報 1 例 1 件の計 25 例 40 件であり、いずれも重篤な副作用であった。これらのうち、再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 18 例 24 件であり、転帰は回復 9 件、軽快 9 件、未回復 6 件であった。発現した副作用は血圧低下 16 件、心室性頻脈 3 件、頭痛、心室性期外収縮、嘔吐、肝機能異常、ヘモグロビン減少各 1 件であった。再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 12 例 16 件であり、転帰は回復 6 件、軽快 4 件、未回復 1 件、死亡 3 件、不明 2 件であった。発現した副作用は心不全、腎機能障害各 2 件、アナフィラキシーショック、意識レベルの低下、一過性脳虚血発作、緑内障、心房細動、上室性頻脈、肺うっ血、呼吸抑制、腎障害、腎不全、心臓死、尿量減少各 1 件であった。申請者は、転帰が死亡であった重篤な副作用を発現した症例について、以下のように説明した。

心不全の 1 例（80 歳、女性）は、急性心不全に対して本剤投与を開始（持続点滴 1 mg/mL、2 mL/h）した 4 日後に腎機能障害が発現したため、本剤を休薬した。翌日肝機能障害が発現し、その翌日に本剤の持続静注投与を再開した。投与開始 12 日後に心不全発現のため本剤の投与を中止したが、同日心不全のため死亡した。報告医師は、本剤との関連性について、関連あるかもしれないとした。本剤投与中に心不全を発現しており本剤との因果関係は否定できないが、原疾患による影響も否定できないこと、経過等の情報が不足していることから評価は困難であり、本剤との直接的な関連性が強く疑われるものではないことも踏まえて、現時点での特段の対応は不要と考える。腎不全の 1 例（88 歳、男性）は、急性心不全を発症し本剤投与を開始（持続点滴 1 mg/mL、

2 mL/h) したが、投与開始 6 日後に腎機能障害が発現し、その 5 日後には腎機能障害の軽快が認められたものの、その後腎不全により死亡した。報告医師は、来院時より腎不全状態であり、経過より慢性腎不全状態と考えられること、本剤投与開始より一旦血清クレアチニン、BUN の上昇がみられ、継続使用の間もデータは改善していたため、合併症である腎不全の経過による変動と考えられることから、結果的には尿量減少等がみられ、腎不全の悪化により死亡に至ったと考えられ、原因は明らかではないものの本剤の直接関与の可能性は低いとした。以上のように、本剤との因果関係を強く示唆する情報は得られていないことから、現時点で特段の対応の必要はないと考える。心臓死の 1 例 (91 歳、女性) は、慢性心不全の急性増悪を発症した翌日より本剤の投与を開始し (持続点滴 0.96 mg/mL、4 mL/h)、その翌日に PCI を施行された。投与開始 4 日後、徐脈を認め、本剤投与を中止したが、心肺停止の後死亡に至った。報告医師は、詳細は不明であるものの、死亡は虚血性心疾患によることが疑われ、本剤との因果関係は低いと思われるとコメントした。心臓死は本剤投与後に発現しており両者の因果関係は否定できないが、本症例は左主幹部を含む 3 枝の重症冠動脈硬化症症例であり、死亡には原疾患の心不全や虚血性心疾患の影響があると示唆される。その他の副作用についても、本剤との関連が強く示唆される症例は認められないことから、現時点では特に対処の必要はないと考える。

再審査期間中に収集された再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用は 46 例 57 件であった。5 件以上収集された副作用は発熱 (6 例 6 件) であったが、いずれも非重篤で、転帰は 5 件が回復、1 件が不明であった。このうち 5 例 5 件では、副作用として発熱が添付文書に記載されている薬剤 (フロセミド、ヘパリン等) が併用されていた。他の 1 例については本剤投与中に発現し中止により回復しており本剤との関連は否定できないが、患者の状態、症例経過、併用薬等の情報が得られず本剤との関連は不明であり、現時点では特に対処の必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 5. 相互作用

再審査期間中に収集された本剤に関連する薬物相互作用によると思われる症例はフロセミドとの相互作用が疑われる収縮期血圧低下の 1 例であった。相互作用の疑いはあるが、原疾患の影響も考えられ、また集積件数が 1 件と少ないため、現時点では特段の対応は不要と考えると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 23 年 2 月時点で、海外では韓国で狭心症の効能・効果で承認・販売されている。急性心不全 (慢性心不全の急性増悪期を含む) の承認を有する国は日本のみである。再審査期間中、国内において緊急安全性情報、回収、販売中止等の適正使用確保措置がとられたことはなかった。

再審査期間中に機構に報告された措置報告は安全性に関する 13 報であり、いずれも本薬の経口製剤での報告であった。申請者は措置報告から得られた情報に対する新たな対応の必要性について以下のように説明した。

1 報は、中国 SFDA より本薬の錠剤の禁忌の項の「本品、ニコチン酸、ニコチンに過敏な患者に禁用」を「本品、ニコチン酸に過敏な患者に禁用」に修正することを指示され、中国 SFDA に申

請、許可書を取得したことについての報告（報告年月：2008年5月、以下同様）であった。もともとニコチン酸、ニコチンに過敏な患者を禁忌に設定していたのは、平成18年の中国での承認時に、本剤の分解物に過敏な患者を禁忌に入れるのは通常のことであるとの中国 SFDA の指示に基づくものである。中国以外のいずれの販売国にも禁忌欄に過敏症に関する記載はなく、これまでにニコチン酸、ニコチン過敏症の患者に対する本剤の影響についての報告は得られていない。当該患者を禁忌とする科学的な根拠がないため、国内においては対応不要と判断した。

他の12報は、①ドイツ Merck 社の Master Data Sheet（以下、「MDS」）/Core Safety Data Sheet（以下、「CSDS」）の改訂（2008年5月）、②英国医薬品庁が Drug Safety Update Volume 1, Issue11, June 2008 において医療関係者へアドバイスを行ったこと（2008年6月）、③ドイツ Merck 社の MDS/CSDS の改訂とそれに伴うスイス、オーストリア Summary of Product Characteristics（以下、「SmPC」）の改訂（2009年2月）、④フランス Sanofi Aventis 社の Company Core Safety Information（以下、「CCSI」）の改訂とそれに伴うオーストラリア、ニュージーランド、イギリス、アイルランド SmPC の改訂（2009年4月）、⑤韓国添付文書の改訂（2010年2月）、⑥ドイツ Merck 社の MDS/CSDS の改訂に伴うポルトガル SmPC の改訂（2010年3月）、⑦フランス Sanofi Aventis 社の CCSI の改訂に伴うデンマーク SmPC の改訂（2010年3月）、⑧オーストリアでの効能追加時のオーストリア SmPC の改訂（2011年8月）、⑨アイルランド SmPC の改訂（2011年9月）、⑩デンマーク SmPC の改訂（2011年9月）、⑪英国 SmPC の改訂（2011年9月）、⑫オランダ SmPC の改訂（2011年9月）に関する報告であった。以上12報の内容は、本薬投与時に消化管潰瘍や皮膚潰瘍が報告され、本薬の経口製剤の服用中は難治と考えられることから、潰瘍が持続する場合には本薬投与を中止すべきとの注意喚起、コルチコステロイドとの併用時に消化管穿孔が報告されていることから、併用時には注意すべきとの注意喚起、小児において有効性、安全性が確立していないことから本薬の投与は推奨されないとの注意喚起、授乳婦を禁忌とすること、肝機能障害（肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等）の副作用の項への追記等であった。これらのうち、国内添付文書に記載されていない事項について、以下のように考える。

「授乳婦」が禁忌とされたことについては、動物実験で乳汁移行が確認されているが、当該データは本剤の承認申請時に提出済みであり、新たな動物実験の成績等はないこと、ヒトにおいて乳汁移行による有害事象も報告されていないことから、早急な対応は必要ないと考える。相互作用として本剤とコルチコステロイドの併用による消化管穿孔が注意喚起されたこと、消化管潰瘍や皮膚潰瘍が注意喚起されたことについては、いずれも経口剤での報告に基づくものであり、注射剤での副作用は国内外で収集されていないこと、発現時期を考慮すると注射剤の使用期間中又は使用後にこれらの事象が発現する危険性は少ないと考えられることから、現時点でさらなる注意喚起は必要ないと考える。副作用として「血管浮腫」及び「直腸出血」が注意喚起されたことについては、国内での報告がないことから対応の必要はないと考える。血液循環量が低下している患者、収縮期血圧が低い患者（100 mmHg 未満）、高齢者、血圧低下作用を示す他の薬剤を服用している患者への投与を避けることが望ましいと注意喚起されたことについては、本剤は血管拡張作用を有するため血圧低下のおそれがあるものの、血圧低下を発現しやすいこれらの患者に本剤を投与した場合に血圧低下作用が増強することは予測可能であり、現在までにこれらの患者において重篤な血圧低下の発現が増加したとの報告はないことから、現時点では特段の対応の必要はないと考える。ラットを用いた実験で胎盤移行、乳汁移行が認められた旨が注意喚起されたこと

については、本邦での本剤の承認申請時に提出された動物実験データと同一の成績に基づく措置であるため、早急な対応を行う必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な事項はないと判断した。

## 7. 研究報告

再審査期間中に機構に提出された研究報告は、本剤の安全性に関する 2 報であった。申請者は研究報告から得られた情報に対する新たな対応の必要性について以下のように説明した。

1 報は国内の学会発表によるものであった。心血管病にて低用量アスピリンの治療を受けた連続 907 例を対象として、症候性の上部消化管粘膜傷害の発現率についてレトロスペクティブに解析し、各消化器症状の増悪因子をロジスティック回帰分析にて検討した。21±8 ヶ月の追跡期間中 147 例が上部消化管症状を呈して上部消化管内視鏡検査を受け、40 例で上部消化管出血が認められた。上部消化管出血は本薬の投与と有意に関連しており、オッズ比 (95%信頼区間) は 2.13 (1.11～4.09) であった。本剤では、上部消化管潰瘍、上部消化管粘膜傷害、上部消化管出血について、いずれも国内において副作用としての報告はなく、現時点で対応の必要はないと考える。もう 1 報は文献情報によるもので、憩室瘻を有する患者群及び合併症のない憩室瘻を有する対照群で本薬を服用したことがある患者の割合を比較したところ、結腸瘻を有する患者群では 16%が本薬を服用していたが、対照群では 2%であった (オッズ比 7.8、95%信頼区間 1.5～39.1)。本薬投与量、投与期間、発現時期、併用薬及び心疾患の診断、程度等の詳細が記載されておらず、情報が不十分であると判断した。また、国内において副作用報告がないことから、現時点で特段の対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 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、カテゴリー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