

再審査報告書

平成 26 年 5 月 12 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アデノスキャン注 60 mg
有効成分名	アデノシン
申請者名	第一三共株式会社
承認の 効能・効果	十分に運動負荷をかけられない患者において心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断を行う場合の負荷誘導
承認の 用法・用量	1分間当たりアデノシンとして120 µg/kgを6分間持続静脈内投与する（アデノシン総投与量0.72 mg/kg）
承認年月日	平成17年4月11日
再審査期間	8年*
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成19年4月1日付薬食発第0401001号）に基づき、再審査期間が6年から8年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、アデノスキャン注 60 mg（以下、「本剤」という。）の未知の副作用、使用実態下での副作用の発生状況、安全性・有効性等に影響を与えると考えられる要因、及びその他の適正使用情報を把握することを目的に実施された。予定症例数は 1,200 例とされ、平成 18 年 4 月から平成 20 年 3 月まで連続調査方式にて実施され、国内 166 施設から 2,161 例の症例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 安全性

収集された 2,161 例から、契約期間外投与の 3 例を除外した 2,158 例が安全性解析対象症例とされた。本調査における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 15.9%（343/2,158 例、うち器官別大分類「臨床検査」の発現率は 3.0%（65/2,158 例））であり、承認時までの国内臨床試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）の結果（自覚症状・他覚所見 61.7%（269/436 例）、臨床検査値異常変動 8.6%（30/349 例））と比較して高くなかった。0.5%以上に発現した器官別大分類別の副作用とその発現率は、「全身障害および投与局所様態」7.8%（168/2,158 例、内訳：「胸部不快感」105 件、「胸痛」42 件、「熱感」10 件、「異常感」8 件、「口渇」5 件等）、「臨床検査」3.0%（65/2,158 例、内訳：「心電図 ST 部分下降」22 件、「血圧低下」20 件、「心電図 QT 延長」13 件、「血圧上昇」及び「心電図 PQ 間隔延長」各 5 件、「心拍数増加」4 件等）、「心臓障害」2.7%（58/2,158 例、内訳：「第二度房室ブロック」24 件、「房室ブロック」及び「徐脈」各 7 件、「心室性期外収縮」6 件、「完全房室ブロック」5 件、「動悸」4 件等）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」1.7%（37/2,158 例、内訳：「呼吸困難」30 件、「口腔咽頭不快感」3 件等）、「神経系障害」1.1%（23/2,158 例、内訳：「頭痛」20 件等）、「血管障害」0.9%（20/2,158 例、内訳：「ほてり」13 件、「低血圧」4 件、「潮紅」3 件）、「胃腸障害」0.8%（18/2,158 例、内訳：「悪心」

7件、「腹痛」3件等）であり、承認時までと比較して高くなかった。

重篤な副作用は1例で3件（内訳：「意識消失」、「第二度房室ブロック」及び「筋力低下」各1件）発現した。当該症例は、78歳の男性で、大動脈瘤、高血圧、便秘症を合併しており、本剤投与3分後に上記症状が発現したが、本剤を中止することなく1分後に回復した。「意識消失」については、添付文書のその他の副作用の項に追記すると申請者は説明した（「3. 副作用及び感染症」の項参照）。「第二度房室ブロック」及び「筋力低下」については、時間的経過から本剤との関連は否定できないが、「第二度房室ブロック」は使用上の注意にすでに記載されていること、「筋力低下」は累積例数が少ないことより、申請者は、調査・試験等の追加実施及び使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

承認時までの臨床試験での成績と比較し、本調査における副作用の種類別発現傾向には特記すべき事項を認めなかったと申請者は説明した。

なお、安全性解析除外症例3例において、副作用は発現しなかった。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、体重、入院・外来、心筋血流シンチグラフィの検査目的、虚血診断の原疾患、合併症、アレルギーの既往、検査当日の併用薬、本剤の使用理由、本剤投与量、本剤投与時間、心筋血流シンチグラフィの使用核種、検査当日の食事状況が検討された。その結果、性別、年齢（15歳未満）、アレルギー既往の有無、検査当日のジピリダモールの併用の有無、本剤の使用理由のうち神経・筋疾患の有無、本剤の使用理由のうちその他の有無、本剤投与量、及び本剤投与時間により副作用発現率に有意差が認められた。これらの背景因子について、申請者は以下のように説明した。なお、年齢（15歳未満）の影響については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項にて後述する。

性別の副作用発現率は、「男性」の患者 13.5%（169/1,248 例）に比べて「女性」の患者 19.1%（174/910 例）で高かった。承認時までの臨床試験においても、「男性」の患者 58.7%に比べて「女性」の患者 68.7%で高かった。男女間で副作用発現率に比較的大きな差異が認められた副作用は、「胸部不快感」（男性 3.8%（47/1,248 例）、女性 6.4%（58/910 例））、「胸痛」（男性 1.4%（17/1,248 例）、女性 2.7%（25/910 例））等であり、「全身障害および投与局所様態」の合計は、「男性」5.4%（67/1,248 例）に対し「女性」11.1%（101/910 例）であった。本剤において女性の副作用発現率が高かった明確な原因は不明であるが、男女差が大きかった副作用はいずれも重篤なものではなく、本剤の投与中止例も含め一過性に発現し回復したことから、安全性について新たな対応が必要な問題はないと判断した。

アレルギー既往の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 14.7%（273/1,853 例）に比べて「有」の患者 25.4%（17/67 例）で高かった。「有」の患者で発現した主な副作用は、「呼吸困難」4例、「胸部不快感」3例、「第二度房室ブロック」及び「異常感」各2例であり、いずれも使用上の注意から予測できる非重篤な副作用であった。これらの事象は本剤投与時に一般的に認められる副作用であり、アレルギー体質に基づくと思われるような特徴的な事象ではなかったこと、及び症状の発現は一過性で、本剤の投与を中止することなく短時間で回復・軽快したことから、安全性について新たな対応が必要な問題はないと判断した。

検査当日のジピリダモールの併用有無別の副作用発現率は、「無」の患者 15.8%（339/2,150 例）

に比べて「有」の患者 50.0% (4/8 例) で高かった。「有」の患者で発現した副作用は「完全房室ブロック」、「第二度房室ブロック」、「狭心症」及び「頭痛」の各 1 例であり、いずれもジピリダモールとの併用により、アデノシンの薬理作用が増強されたために発現したものと考えられた。ジピリダモールは血中アデノシン濃度を増大させることが知られており、本剤及びジピリダモールの添付文書の使用上の注意に併用禁忌として記載されているため、引き続きこれらの薬剤の併用状況を注視し、併用禁忌に関する注意喚起を適宜実施する。

本剤の使用理由のうち神経・筋疾患の有無別の副作用発現率は、「有」の患者 0% (0/23 例) に比べて「無」の患者 16.1% (343/2,135 例) で高かった。具体的な理由は不明ではあるが、「有」の患者で副作用が認められなかったことから、安全性について新たな対応が必要な問題はないと判断した。

本剤の使用理由のうちその他の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 14.4% (238/1,653 例) に比べて「有」の患者 20.8% (105/505 例) で高かった。その他の「有」の患者では、その他の「無」の患者の患者背景と比較して副作用発現に影響を及ぼすと考えられる特記すべき差異は認められなかった。また、その他の「無」の患者に比べて「有」の患者で発現が多い副作用は「胸部不快感」、「胸痛」及び「頭痛」であった。本剤の使用理由のうちその他の「有」の患者で副作用発現率が高かった要因は特定されなかったが、その他の有無別で「胸部不快感」、「胸痛」及び「頭痛」以外で特記すべき副作用発現傾向は認められなかったこと、並びに、その他の「有」の患者で発現した「胸部不快感」、「胸痛」及び「頭痛」はいずれも既知で非重篤であり、症状は回復又は軽快していることから、新たな対応が必要な問題はないと判断した。

本剤投与量別の副作用発現率は、「120 µg/kg/min 未満」の患者 7.4% (2/27 例) 及び「120 µg/kg/min 超」の患者 7.4% (6/81 例) に比べて「120 µg/kg/min」の患者 16.3% (335/2,050 例) で高かったが、用量依存性は認められず、安全性について特に対応が必要な問題はないと判断した。なお、本剤の承認用法・用量に規定された投与速度である 120 µg/kg/min を超える投与速度で投与された症例が認められたが、これらの患者で認められた副作用はいずれも軽度であり、本剤の投与を中止することなく、発現後 5~7 分に回復した。今後も引き続き適正使用を推奨するとともに、120 µg/kg/min を超える症例の副作用発現状況を注視し、必要に応じ対応を検討する。

本剤投与時間別の副作用発現率は、「6 分間投与」の患者 14.9% (310/2,074 例) に比べて「5 分間未満投与」の患者 95.5% (21/22 例) 及び「5 分間投与」の患者 20.0% (12/60 例) で高かった。本剤投与中に副作用が発現し、その処置として本剤の投与を中止したためと考えられ、安全性について特に対応が必要な問題はないと判断した。

以上より、安全性について、申請者は、添付文書のその他の副作用への「意識消失」の追記以外に、新たな調査・試験の実施、添付文書の使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断したと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、これを了承した。

2-1-2 重点調査項目

承認時までの臨床試験における高齢者の症例数が少なかったため、高齢者（65 歳以上）、特に 75 歳以上の後期高齢者の安全性が重点調査項目とされた。

使用成績調査において、安全性解析対象症例として1,661例（うち75歳以上は937例）が収集された。65歳以上の患者の副作用発現率は15.9%（264/1,661例）であり、65歳未満の患者の副作用発現率15.9%（79/497例）と同程度であった。65歳以上75歳未満の患者及び75歳以上の患者の副作用発現率は、17.1%（124/724例）及び14.9%（140/937例）であった。65歳未満の患者及び65歳以上の患者の2集団間、並びに、65歳未満の患者、65歳以上75歳未満の患者及び75歳以上の患者の3集団間のいずれにおいても副作用発現率に有意差は認められなかった。副作用の種類別発現傾向にも特筆すべき相違点は認められなかった。

重篤な副作用の発現率は、65歳未満の患者0%（0/497例）、65歳以上75歳未満の患者0%（0/724例）、75歳以上の患者0.1%（1/937例）であった。重篤な副作用は75歳以上の患者の1例で3件（内訳：「意識消失」、「第二度房室ブロック」及び「筋力低下」各1件）発現したが、加齢に伴う重篤な副作用の発現率の増加を示唆するものではないと申請者は説明した。

転帰別副作用発現率は、65歳未満の患者では、回復14.1%（70/497例）、軽快1.6%（8/497例）、不明0.2%（1/497例）、65歳以上75歳未満の患者では、回復15.6%（113/724例）、軽快1.4%（10/724例）、未回復0.1%（1/724例）、75歳以上の患者では、回復14.2%（133/937例）、軽快0.6%（6/937例）、不明0.1%（1/937例）で、各年齢層ともそのほとんどが回復ないし軽快しており、加齢に伴って転帰が悪化する傾向は認められなかった。65歳以上75歳未満の患者の未回復の1例（心電図PR延長）、及び75歳以上の患者の不明の1例（心電図ST部分下降）はいずれも心電図異常であった。

以上の結果から、高齢者の安全性について、新たな問題はないと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-1-3 心筋血流シンチグラフィの使用核種別の副作用発現状況

承認時までの臨床試験における本剤負荷によるテクネチウム（以下、「^{99m}Tc」という。）心筋血流シンチグラフィを実施した症例数が少なかったため、本剤負荷^{99m}Tc心筋血流シンチグラフィと本剤負荷タリウム（以下、「²⁰¹Tl」という。）心筋血流シンチグラフィとの副作用発現状況の比較を行った。安全性解析対象2,158例のうち、核種未投与の3例を除いた2,155例における副作用の発現状況を検討した。核種別の副作用発現率は、²⁰¹Tl使用例で16.1%（199/1,239例）、^{99m}Tc使用例で15.4%（141/916例）であり、2集団間に有意差は認められなかった。また、副作用の種類別発現傾向にも2集団間に特筆すべき差異は認められなかった。

以上の結果から、心筋血流シンチグラフィの使用核種別の副作用発現状況について、申請者は安全性に新たな問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

2-1-4 バイタルサインの経時的推移

本調査における血圧、心拍数、12誘導心電図パラメーターの推移を検討した。血圧及び心拍数の結果は表1のとおりである。

表1 バイタルサイン（血圧、心拍数）の経時的推移

測定時期	投与直前	1分後	2分後	3分後	6分後*又は中止時	9分後	撮像前
収縮期血圧 (mmHg)							
症例数	1,947	1,336	1,398	1,562	1,884	1,027	705
平均値	141.3	140.1	135.7	133.3	130.8	131.8	133.6
標準偏差	24.6	27.0	26.5	26.7	26.4	24.9	23.6
拡張期血圧 (mmHg)							
症例数	1,931	1,289	1,351	1,511	1,835	977	665
平均値	75.7	74.7	71.2	69.8	68.6	70.5	71.1
標準偏差	14.2	14.8	15.0	14.8	15.2	14.1	13.1
心拍数 (拍/分)							
症例数	1,952	1,362	1,426	1,588	1,897	1,028	737
平均値	69.1	71.3	73.9	75.4	76.3	72.0	70.7
標準偏差	13.3	14.1	14.3	14.6	14.8	13.4	12.7

*6分後の値は5分後又は7分後の値を含む

2-1-4-1 血圧

本剤投与直前の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値±標準偏差は、 141.3 ± 24.6 及び 75.7 ± 14.2 mmHg であり、本剤投与中に徐々に低下し、投与2分後には 135.7 ± 26.5 及び 71.2 ± 15.0 mmHg と有意に低下した。その後も投与直前と比べて有意な低下が撮像前まで継続し、本剤の投与終了後、回復傾向が認められた。血圧の低下は本剤の血管拡張作用によるものと推察されると申請者は説明した。

2-1-4-2 心拍数

本剤投与直前の心拍数の平均値±標準偏差は 69.1 ± 13.3 (拍/分) であった。本剤投与中に徐々に上昇し、投与1分後に 71.3 ± 14.1 (拍/分) と有意に上昇した。投与6分後(又は中止時)に 76.3 ± 14.8 (拍/分) と最大値を示した。その後も有意な上昇傾向が継続したものの徐々に回復し、撮像前には 70.7 ± 12.7 (拍/分) となった。心拍数の上昇は血圧低下に伴う反射性の反応であると申請者は説明した。

2-1-4-3 12誘導心電図パラメーター

本剤投与後に変動が認められたものの、いずれも一過性で正常範囲内の変動であった。

RR 間隔: 本剤投与直前の RR 間隔の平均値±標準偏差は 0.9010 ± 0.1716 秒であり、本剤投与中に徐々に短縮し、投与1分後に 0.8180 ± 0.1598 秒と本剤投与直前に比較し有意に短縮した。投与6分後(又は中止時)には 0.8180 ± 0.1598 秒と最小値を示した。その後、徐々に回復し、撮像前には 0.8764 ± 0.1633 秒であった。

PQ 間隔: 本剤投与直前の PQ 間隔の平均値±標準偏差は 0.1688 ± 0.0361 秒であり、本剤投与中に徐々に延長し、投与1分後に 0.1701 ± 0.0388 秒と本剤投与直前に比較し有意に延長した。投与6分後(又は中止時)には 0.1752 ± 0.0399 秒と最大値を示した。その後、徐々に回復し、撮像前には、 0.1715 ± 0.0365 秒と有意差はあるもののほぼ投与直前の水準に回復した。PQ 間隔の延長は、本剤の房室伝導抑制作用によるものと推測されるが、その変動は一過性かつ正常範囲内であると申請者は説明した。

QRS 幅：本剤投与直前の QRS 幅の平均値±標準偏差は 0.0919 ± 0.0271 秒であり、本剤投与中に若干の変動を示したが、投与 6 分後（又は中止時）は 0.0921 ± 0.0277 秒、撮像前は 0.0942 ± 0.0454 秒であり、投与直前値との間に有意差は認められなかった。

QT 時間：本剤投与直前の QT 時間の平均値±標準偏差は 0.4020 ± 0.0532 秒であり、その後若干の変動を示し、3 分後は 0.4009 ± 0.0480 秒、6 分後（又は中止時）は 0.3958 ± 0.0521 秒、撮像前には 0.4019 ± 0.0500 秒であった。いずれの時点でも投与直前との間に有意差が認められたものの、正常範囲内の変動であると申請者は説明した。

QTc：本剤投与直前の QTc の平均値±標準偏差は 0.4278 ± 0.0450 秒であったが、本剤投与中に徐々に延長し、投与 1 分後に 0.4321 ± 0.0483 秒と有意に延長した。投与 6 分後（又は中止時）には 0.4398 ± 0.0476 秒と最大値を示した。その後、徐々に回復し、撮像前には 0.4286 ± 0.0518 秒であった。

ST 変化：本剤投与直前の ST の平均値±標準偏差は -0.34 ± 0.89 mm であったが、本剤投与 2 分後に -0.36 ± 0.94 mm と有意に下降した。投与 6 分後（又は中止時）には -0.46 ± 0.96 mm と最小値を示した。その後、徐々に回復し、撮像前には -0.29 ± 0.68 mm であった。

以上、2-1-4 項で示された結果から、申請者は、バイタルサインの経時的推移について安全性に新たな問題はないと説明し、機構はそれを了承した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性

安全性解析対象 2,158 例のうち、全例が有効性解析対象症例とされた。承認時までの臨床試験では、本剤負荷心筋血流シンチグラフィについて、①冠動脈造影（以下、「CAG」という。）を真のスタンダード（以下、「SOT」という。）とした診断能（感度、特異度及び診断精度）、及び②運動負荷心筋血流シンチグラフィとの一致率を有効性評価の指標とし、本剤負荷心筋血流シンチグラフィが、運動負荷心筋血流シンチグラフィと同等の有効性を有することを示していたが、①については、使用実態下の調査では CAG 検査を必須とすることができないこと、②については、本剤の適応が十分に運動負荷をかけられない患者であることから、本調査においては、担当医師の主観的な評価である「本剤負荷に対する有効性評価」を評価項目とし、当該評価に影響を及ぼす要因の検討を行った（2-2-1-1 項参照）。また、心筋血流シンチグラフィと総合的な臨床診断の結果との一致率、及び CAG 検査実施症例における CAG 検査を対照とした一致率及び診断能を検討した（2-2-1-2 及び 2-2-1-3 項参照）。

2-2-1-1 本剤負荷に対する評価

本剤負荷が、検査目的の達成に寄与したかを担当医師が 4 段階で評価し、結果は表 2 のとおりである。A 又は B と判定された症例の割合（以下、「有効率」という。）は 97.9%（2,112/2,158 例）で、本剤負荷の有効性が確認された。また、副作用等により途中で本剤の投与を中止・減量した症例（B+D）の割合は 1.4%（31/2,158 例）で、本剤による負荷を完遂した症例（A+C）の割合は 98.6%（2,127/2,158 例）であった。

表 2 本剤負荷に対する有効性評価分類及び評価結果

評価	分類	内容	例数	割合 (%)	
有効	A	本剤の負荷検査により、検査目的の達成に寄与した。	2,084	96.6	97.9
	B	本剤を中止・減量したものの、本剤負荷検査により検査目的の達成に寄与した。	28	1.3	
無効	C	本剤の負荷検査は実施できたが、検査目的の達成に寄与できなかった。	43	2.0	2.1
	D	本剤の副作用等により、負荷検査ができなかった。	3	0.1	
合計			2,158	100	100

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因として、安全性の背景因子別解析で解析された要因と同じ要因が検討された。その結果、虚血診断の原疾患のうち「狭心症の疑い」の有無、本剤の使用理由のうち「閉塞性動脈硬化症」の有無、及び本剤投与時間により有効率に有意差が認められた。これらの背景因子について、申請者は以下のように説明した。

狭心症の疑いの有無別の有効率は、「無」の患者 98.6% (1,022/1,036 例) に比べて「有」の患者 97.1% (1,090/1,122 例) で低かったが、臨床的には十分な有効率を示した。

閉塞性動脈硬化症の有無別の有効率は、「無」の患者 98.1% (1,979/2,018 例) に比べて「有」の患者 95.0% (133/140 例) で低かったが、臨床的には十分な有効率を示した。

本剤投与時間別の有効率は、「6 分間投与」の患者 97.9% (2,031/2,074 例) に比べて「5 分間未満投与」の患者 86.4% (19/22 例) で低かった。この理由として、「5 分間未満投与」の症例数が少なく、このうち 3 例が、副作用発現のために本剤の投与を 5 分未満で中止し、心筋血流シンチグラフィが実施できず無効と判定されたためと考えられる。

以上、有効性に影響を及ぼす要因について、申請者は、いずれの要因も临床上問題となる要因ではなかったと説明した。

2-2-1-2 本剤負荷心筋血流シンチグラフィ結果と総合的な臨床診断結果との一致率

本剤負荷心筋血流シンチグラフィを含む各種検査（心電図、心臓超音波、CAG 検査、X 線 CT 等）により、担当医師が「虚血に対する総合的な臨床診断」を確定し得た 2,137 例について、本剤負荷心筋血流シンチグラフィでの虚血検出の有無と「虚血に対する総合的な臨床診断」での虚血の有無の結果との一致率を検討した。その結果、本剤負荷心筋血流シンチグラフィでの虚血検出の有無と「虚血に対する総合的な臨床診断」での虚血の有無の結果との一致率は 91.0% (1,945/2,137 例) であった。また、使用核種別の一致率は、²⁰¹Tl が 92.0% (1,132/1,230 例)、^{99m}Tc が 89.6% (813/907 例) と同程度であった。本剤負荷心筋血流シンチグラフィでの虚血検出の有無と「虚血に対する総合的な臨床診断」での虚血の有無の結果との一致症例と不一致症例の患者背景を比較検討したところ、不一致となることを説明可能な特異的な要因は認められなかったと申請者は説明した。

2-2-1-3 CAG 検査との比較

本剤負荷心筋血流シンチグラフィ前後に CAG 検査を実施した症例は 33.5% (722/2,158 例) であった。なお、CAG 検査を実施しなかった理由は「心筋血流シンチグラフィ検査所見及び他の検査所見を考慮し、CAG 不要と判断したため」が 80.1% (1,150/1,436 例) と最も多かった。

CAG 検査を実施した 722 例中、本剤負荷心筋血流シンチグラフィ実施前後 31 日以内に CAG 検査を実施した 608 例において、本剤負荷心筋血流シンチグラフィで「虚血あり」と診断された症

例（陽性例）のうち、CAG 検査においても「有意狭窄あり」と診断された症例の割合は 66.6%（233/350 例）であり、使用核種別には、 ^{201}Tl で 67.5%（135/200 例）、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で 65.3%（98/150 例）であった。また、CAG を SOT とした本剤負荷心筋血流シンチグラフィの診断能を検討した結果、感度、特異度及び診断精度は、全体では 70.8%（233/329 例）、58.1%（162/279 例）及び 65.0%（395/608 例）であった。使用核種別では、 ^{201}Tl で 78.5%（135/172 例）、57.5%（88/153 例）及び 68.6%（223/325 例）、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で 62.4%（98/157 例）、58.7%（74/126 例）及び 60.8%（172/283 例）であり、感度についてのみ ^{201}Tl と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の間に有意差が認められた。これまでの海外の報告（*Eur J Nucl Med* 2002; 29: 1608-1616）では、 ^{201}Tl と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の虚血診断能はほぼ同等と考えられている。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤には tetrofosmin と sestamibi があり、製剤による違いが影響した可能性があるが、本調査ではどちらの製剤が使用されたのかについて調査しておらず、明確な原因は不明であると申請者は説明した。なお、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相）の成績では、本剤負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィにおける感度、特異度及び診断精度は 76.6%（95/124 例）、46.0%（29/63 例）及び 66.3%（124/187 例）であり、本調査において ^{201}Tl を使用した症例の成績は、承認時までの臨床試験の成績と比べて低くなかった。

以上、2-2 項で示された結果から、申請者は、本剤の有効性に関する新たな調査・試験の実施、使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断したと説明し、機構は、これを了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者）が、使用成績調査において収集された症例より抽出され、本剤の安全性及び有効性が検討された。

なお、本調査において妊産婦の症例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：安全性及び有効性解析対象症例として 21 例が収集された。小児の副作用発現率は 42.9%（9/21 例）で、15 歳以上の患者の副作用発現率 15.6%（334/2,137 例）と比較して高かった。副作用の内訳は、「頭痛」が 3 例、「悪心」が 2 例、「咳嗽」、「胸部不快感」、「腹痛」、「嘔吐」、「胸痛」、「血圧低下」及び「心電図 ST 部分下降」が各 1 例であった。副作用が発現した 9 例中 4 例で投与を中止し、全例が 10 分以内に回復又は軽快した。申請者は、収集した症例数が少数であるため、小児において副作用発現率が高かった理由は特定されなかったが、発現した副作用はいずれも既知で症状は軽度又は中等度であり、自発報告及び文献情報からも新たな問題点は認められていないことから、調査・試験等の追加実施、使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断したと説明した。

有効性解析対象症例の 21 例全例が有効であった。小児の有効率は 100%（21/21 例）で、15 歳以上の患者の有効率 97.8%（2,091/2,137 例）と同程度であったことから、申請者は、小児における有効性に新たな問題はないと説明した。

機構は、小児の安全性及び有効性に関する申請者の説明を了承した。

高齢者（65歳以上）：高齢者の安全性については、2-1-3 重点調査項目に記載したとおりである。

有効性解析対象症例として 1,661 例が収集された。高齢者の有効率は 98.1%（1,630/1,661 例）で、65 歳未満の患者の有効率 97.0%（482/497 例）と同程度であったことから、申請者は、高齢者における有効性に新たな問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 245 例が収集された。腎疾患を有する患者の副作用発現率は 16.7%（41/245 例）で、腎疾患を有さない患者の副作用発現率 15.7%（297/1,887 例）と差異はなかった。また、腎疾患を有する患者で重篤な副作用が発現した症例はなかった。転帰別には、副作用を発現した 41 例のうち回復が 36 例、軽快が 4 例、不明が 1 例であり、不明の 1 例は「心電図 QT 延長」であった。申請者は、自発報告及び文献情報からも新たな問題は認められておらず、追加の調査及び試験、使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

有効性解析対象症例のうち、腎疾患を有する患者の有効率は 99.2%（243/245 例）で、腎疾患を有さない患者の有効率 97.7%（1,843/1,887 例）と同程度であったことから、申請者は、腎疾患を有する患者における有効性に新たな問題はないと説明した。

機構は、腎機能障害を有する患者に関する申請者の説明を了承した。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 57 例が収集された。肝疾患を有する患者の副作用発現率は 22.8%（13/57 例）で、肝疾患を有さない患者の副作用発現率 15.7%（325/2,075 例）と差異はなかった。また、肝疾患を有する患者で重篤な副作用が発現した症例はなかった。転帰別には、副作用を発現した 13 例全てが回復した。申請者は、自発報告及び文献情報からも新たな問題は認められておらず、追加の調査及び試験、使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

有効性解析対象症例のうち、肝疾患を有する患者の有効率は 98.2%（56/57 例）で、肝疾患を有さない患者の有効率 97.8%（2,030/2,075 例）と同程度であったことから、申請者は、肝疾患を有する患者における有効性に新たな問題はないと説明した。

機構は、肝機能障害を有する患者に関する申請者の説明を了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は 26 例 45 件（使用成績調査 1 例 3 件、自発報告及び文献調査等 25 例 42 件）であった。また、重篤な有害事象が 1 例（「ショック」1 件）報告されたが、本剤負荷後 10 分以上経過して発現していたため因果関係は否定された。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 19 例 23 件であり、その内訳は、「血圧低下」が 3 件、「呼吸停止」、「完全房室ブロック」、「第二度房室ブロック」、「心停止」、「洞停止」及び「心室細動」が各 2 件、「急性心筋梗塞」、「心室性頻脈」、「徐脈」、「喘息」、「咳嗽」、「胸痛」、「呼吸困難」及び「上気道性喘鳴」が各 1 件であった。いずれも回復又は軽快しており、現時点で新たな安全対策は不要であると申請者は説明した。

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 14 例 22 件であり、器官別大分

類別副作用の種類とその発現例数は、「免疫系障害」1例（「アナフィラキシー様反応」1件）、「神経系障害」6例（内訳：「意識消失」5件、「意識レベルの低下」1件）、「眼障害」1例（内訳：「黄斑浮腫」、「視力低下」及び「変視症」各1件）、「心臓障害」4例（内訳：「狭心症」2件、「冠動脈攣縮」及び「急性心不全」各1件）、「血管障害」2例（「ショック」2件）、「筋骨格系および結合組織障害」1例（「筋力低下」1件）、「一般・全身障害および投与部位の状態」2例（「異常感」2件）及び「臨床検査」2例（内訳：「心電図 ST 部分下降」2件、「心電図 ST 部分上昇」1件）であり、転帰は回復13件、軽快6件、回復したが後遺症あり3件であった。回復したが後遺症が認められた1例3件（内訳：「黄斑浮腫」、「視力低下」及び「変視症」各1件）に関しては、本剤負荷心筋血流シンチグラフィ後に黄斑症をきたしていることから本剤との因果関係は否定できないものの、高齢、かつ基礎疾患・合併症の影響が考慮されること、及び今回認められた事象は片眼（左眼）のみであることから、本剤との関連性は小さいと申請者は説明した。なお、当該症例の原疾患、合併症及び既往歴は、糖尿病、糖尿病性網膜症、視力障害、硝子体出血であった。使用上の注意から予測できない重篤な副作用について、申請者は、累積例数が少ないこと等から、現時点では使用上の注意の改訂等、新たな安全対策は不要と判断した。

再審査期間中に収集した重篤な副作用について、申請者は、使用上の注意から予測できること、累積が少ないこと、及び二次的事象であること等から、現時点では使用上の注意の改訂等、新たな安全対策は不要と判断した。

再審査期間中に収集された使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は16例16件であり、主な副作用は「意識消失」4件、「悪寒」3件であった。「意識消失」は重篤5件、非重篤4件の計9件であり、関連副作用として「意識レベルの低下」が重篤1件、非重篤2件の計3件収集された。検討の結果、非重篤1件を除き全ての症例が房室ブロック等による二次的な事象と考えられた。「意識消失」は米国の Post Marketing Experience に追記されており（「5. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）、再審査期間中に本邦で発現が認められたことを踏まえ、添付文書のその他の副作用の項に意識消失を追記すると申請者は説明した。また、「悪寒」は非重篤の3件が収集されたが、本剤との因果関係が疑われる症例が少ないため、申請者は、現時点では使用上の注意の改訂等、新たな安全対策は不要と判断した。

なお、再審査期間中に本剤による感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に薬物相互作用として報告された症例はなかったが、併用禁忌であるジピリダモール併用時に副作用を認めた18例32件、併用禁忌であるメチルキサントシン類（テオフィリン）併用時に副作用を認めた2例3件を収集した。ジピリダモール併用時の副作用の転帰は、転帰不明の非重篤な副作用1例3件（内訳：「冷汗」、「血圧低下」及び「脳血管障害」各1件）を除いては、いずれも軽快あるいは回復であった。また、テオフィリン併用時の副作用の転帰はいずれも回復であった。申請者は、引き続きこれらの薬剤の併用状況を注視し、併用禁忌に関する注意喚起を適宜実施すると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に、緊急安全性情報の配布等、安全性に係る重大な措置は実施されなかった。また、措置報告に至った海外における措置情報は3件あり、いずれも米国における措置であった。

1件は、ある1ロットを使用した3施設で重篤な副作用（血圧低下、発熱、振戦、悪寒等）が合計8例収集され、自主回収を行った措置である。3施設のうち、フロリダの施設において開栓後の本剤のバイアルに *E.coli* が見つかり、病院側も *E.coli* の混入を認めた。FDAにより当該ロットが製造された工場の立ち入り調査が実施されたが、製造に問題点は確認されなかった。申請者は、本邦への輸入ロットに使用された原材料全てについて、回収対象ロットとは異なることを確認し、本邦において回収等の措置は不要と判断した。

他の1件は、市販後の副作用情報の収集状況から、アデノスキャン Package Insert の改訂（Post Marketing Experience のセクションを追加（表3））がFDAに承認された措置である。追記された副作用のうち、注射部位反応、発作及び意識消失については本邦の添付文書の使用上の注意に記載のないものであるが、注射部位反応及び発作はこれまで本邦で認められていない副作用であるため、現時点では追記等の措置は不要と考えており、今後の収集状況により改訂等の措置を講じる、と申請者は説明した。意識消失については、再審査期間中に本邦で発現が認められたことを踏まえ、添付文書のその他の副作用の項に意識消失を追記すると申請者は説明した（「3. 副作用及び感染症」の項参照）。

表3 Post Marketing Experience セクション追加事項

全身	注射部位反応
中枢神経系	強直性間代性てんかん発作（大発作）を含む発作、意識消失 (Seizure activity, including tonic clinic (grand mal) seizures, and loss of consciousness)
消化器	嘔気、嘔吐
呼吸器	呼吸停止

他の1件は、アデノシン製剤であるアデノスキャン及びアデノカードの Package Insert の改訂（警告（WARNINGS）への追加）が行われた措置である。アデノスキャンにおいては「心房細動」が、また、アデノカードにおいては「正常洞調律への復帰時の不整脈（Arrhythmias at Time of Conversion）」の項に記載された各種不整脈に「心房細動（Atrial fibrillation）」が追加された。申請者は、すでに本邦の添付文書では、慎重投与の項に「心房細動のある患者における増悪に対する注意」が、また、その他の副作用の項に「心房細動」が記載されており、新たな措置は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に機構へ報告が行われた研究報告は1報で、申請者は以下のように説明した。

当該報告は、運動負荷とアデノシン負荷の心筋血流 SPECT（single photon emission computed tomography）正常患者において、平均10.2年の長期死亡リスクの検討を行ったものである。運動負荷群とアデノシン負荷群のサブグループを年齢、性別、症状及び冠血管リスク因子別にプロペンシティブマッチングにて傾向を対応させた後の死亡率は、運動負荷患者に比べてアデノシン負荷

患者で約 2 倍高いことが示唆された。申請者は、当該報告ではプロスペクティブに患者背景の類似した群を選定せず、プロペンシティマッチングを利用しており、予後に対する各群の非心臓性疾患の合併の寄与について評価されていないこと、及び今後アデノシン負荷された非虚血性（正常）患者における死亡率の上昇の根拠について更なる検討が必要と当該報告中で考察されていることから、今後の情報の蓄積が必要と判断したが、現時点での注意喚起等の対応は不要であると説明した。

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