

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書

アセチルコリン塩化物

冠攣縮性狭心症が疑われる患者に対し、診断を確定するために施行する冠攣縮薬物誘発負荷試験時の冠動脈内投与

1. 要望内容の概略について

| | | |
|----------|----------------------------|--|
| 要望された医薬品 | 一般名：アセチルコリン塩化物 | |
| | 販売名：オビソート注射用 0.1 g | |
| | 会社名：第一三共株式会社 | |
| 要望者名 | 日本循環器学会 | |
| 要望内容 | 効能・効果 | 冠攣縮性狭心症が疑われる患者に対し、診断を確定するために施行する冠攣縮薬物誘発負荷試験時の冠動脈内投与 |
| | 用法・用量 | 冠攣縮薬物誘発負荷試験時に、左冠動脈内には生理食塩水に溶解したアセチルコリン 20、50、100 µg の各量を 20 秒間で注入する。右冠動脈内には生理食塩水に溶解したアセチルコリン 20、50 µg の各量を 20 秒間で注入する。 |
| | 効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等) | 該当なし |
| 備考 | | |

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

要望内容は、薬剤により冠攣縮を誘発し、狭心症の病態としての冠攣縮の診断において有用な情報を与えるものである。的確な診断がなされていない冠攣縮性狭心症は、適切な内科治療が施されないことにより突然死をきたす可能性があることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

国内で承認されている既存の評価法では冠攣縮性狭心症を十分に評価できないことから、検討会議は、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

| | |
|----------------------|----------------------------|
| 1) 米国 | |
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | |
| 承認年月（または米国における開発の有無） | |
| 備考 | 要望内容に関する承認はない（2016年3月1日現在） |
| 2) 英国 | |
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | |
| 承認年月（または英国における開発の有無） | |
| 備考 | 要望内容に関する承認はない（2016年3月1日現在） |
| 3) 独国 | |
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | |
| 承認年月（または独国における開発の有無） | |
| 備考 | 要望内容に関する承認はない（2016年3月1日現在） |
| 4) 仏国 | |
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | |
| 承認年月（または仏国における開発の有無） | |
| 備考 | 要望内容に関する承認はない（2016年3月1日現在） |
| 5) 加国 | |
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | |
| 承認年月（または加国における開発の有無） | |

| | |
|----------------------|----------------------------|
| 備考 | 要望内容に関する承認はない（2016年3月1日現在） |
| 6) 豪州 | |
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | |
| 承認年月（または豪州における開発の有無） | |
| 備考 | 要望内容に関する承認はない（2016年3月1日現在） |

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

| | |
|-------------------------------|---|
| 1) 米国 | |
| ガイドライン名 | 2012 ACCF/AHA Focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. ¹⁾ |
| 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | 冠攣縮性狭心症の診断（冠攣縮薬物誘発試験） |
| 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | 記載なし |
| ガイドラインの根拠論文 | 記載なし |
| 備考 | |
| 2) 英国 | |
| ガイドライン名 | 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. ²⁾ |
| 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | 冠攣縮性狭心症の診断（冠攣縮薬物誘発試験） |
| 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | 間隔を空けながら最大 200 µg まで漸増する(左又は右冠動脈内投与) |
| ガイドラインの根拠論文 | Circ J. 2010;74(8):1745-62. |
| 備考 | |
| 3) 独国 | |

| | |
|-------------------------------|-------|
| ガイドライン名 | 英国と同じ |
| 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | 英国と同じ |
| 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | 英国と同じ |
| ガイドラインの根拠論文 | 英国と同じ |
| 備考 | |
| 4) 仏国 | |
| ガイドライン名 | 英国と同じ |
| 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | 英国と同じ |
| 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | 英国と同じ |
| ガイドラインの根拠論文 | 英国と同じ |
| 備考 | |
| 5) 加国 | |
| ガイドライン名 | 不明 |
| 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | |
| ガイドラインの根拠論文 | |
| 備考 | |
| 6) 豪州 | |
| ガイドライン名 | 不明 |
| 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |

| | |
|-----------------------------------|--|
| 連のある記載箇所) | |
| 用法・用量 (または用法・用量に関 連のある記載箇所) | |
| ガイドラインの根拠 論文 | |
| 備考 | |

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について、企業側で実施した海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

なし

<日本における臨床試験等>

1) Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. (J Am Coll Cardiol. 1988;12(4):883-8.)³⁾ (冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン (2013年改訂版)⁴⁾の引用文献番号 47)

感度を検討するため、冠攣縮性狭心症患者 (安静時に ST 上昇に関連する胸痛発作を有する患者) 70 例に対し、左冠動脈内にアセチルコリン 20、50、100 µg を 5 分以上の間隔をあけて、各用量を段階的に 20 秒間で投与した。造影後に、右冠動脈内に 20、50 µg を左冠動脈と同様に投与した。冠攣縮は冠動脈の 90% 以上の狭窄と定義した。63/70 例で冠攣縮が誘発された (感度 90%)。血管本数では、自然発作時の心電図所見、自然発作時あるいは過換気負荷又は運動負荷により誘発された発作時の二次元エコー、²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィから、冠攣縮の発生が予測された 92 本中 82 本 (89%) (左冠動脈 38/43 本、右冠動脈 44/49 本) で冠攣縮が誘発された。

冠攣縮性狭心症又は安静狭心症ではない患者 93 例 (ニトログリセリン舌下錠抵抗性の非定型胸痛を有する患者 40 例、心筋症患者 16 例、不整脈患者 14 例、弁膜症患者 11 例、安定労作性狭心症患者 7 例、先天性心疾患患者 3 例、本態性高血圧患者 2 例) に対して、同様の手順で特異度の検討を行った。労作性狭心症であった 7 例を除く 86 例において、冠攣縮が誘発された症例はなかった (特異度 100%)。

- 2) Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. (Am J Cardiol. 2000;85(3):391-4.)⁵⁾ (2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease.²⁾の引用文献番号 250)

1991年4月～1997年6月にアセチルコリンを用いた負荷試験が実施された715例(左主幹部狭窄、冠動脈三枝病変等を有する症例を除く)を対象に、当該試験に関連する合併症について評価した。右冠動脈内にアセチルコリン20、50、80 µgを、左冠動脈内に20、50、100 µgを、最低3分の間隔をあけて、各用量を20秒間で投与した。合併症として、心室頻拍7例(1.0%) (持続性心室頻拍1例を含む)、ショック2例(0.3%)、心タンポナーデ1例(0.1%)、除細動(direct current)1例(0.1%)が認められた。重篤な合併症は4例(0.56%) (持続性心室頻拍1例、ショック2例、心タンポナーデ1例)に認められた。死亡や非可逆性の合併症は認められなかった。

- 3) Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. (Eur Heart J. 2013;34(4):258-67.)⁶⁾ (2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease.²⁾の引用文献番号 249)

日本冠攣縮研究会で実施されたレジストリー試験において、2003年4月1日～2008年12月31日に冠攣縮性狭心症と診断され、登録された1244例を評価した。冠攣縮誘発負荷試験は、アセチルコリン単独で713例、エルゴノビン単独で497例に実施され、両方を用いて実施された患者は23例であった。アセチルコリンは左冠動脈内に20～100 µgを、右冠動脈内に20～50 µgを、3～5分の間隔をあけ、各用量を20秒間で投与した。アセチルコリン単独の負荷試験実施中の不整脈は9.3% (66/713例)に認められ、その内訳は心室性期外収縮0.7% (5例)、心室頻拍/心室細動4.9% (35例)、房室ブロック0.4% (3例)、徐脈/洞停止3.6% (26例)であった。

- 4) Serious cardiac complications in coronary spasm provocation tests using acetylcholine or ergonovine: analysis of 21512 patients from the diagnosis procedure combination database in Japan. (Clin Cardiol. 2015;38(3):171-7.)⁷⁾

本研究はDPCデータを用いた横断的研究である。2010年7月1日～2013年3月31日に602の医療機関でアセチルコリン又はエルゴノビンを用いた冠攣縮薬物誘発試験を実施した21512例について、「除細動、胸部圧迫、大動脈バルーンパンピング(以下、「IABP」)、膜型肺による体外酸素加法(以下、「ECMO」)、誘発試験実施日の死亡」により定義される「重篤な状況」に陥った頻度を評価した。アセチルコリンを用いた負荷試験を実施した被験者のうち、「重篤な状況」に陥った頻度は0.9% (96/10628例)であり、その内訳は除細動0.8% (86例)、胸部圧迫0.1% (14例)、IABP0.01% (1例)、ECMO0% (0例)、死亡0% (0例)であった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Provocative testing for coronary reactivity and spasm. (J Am Coll Cardiol. 2014;63(2):103-9.)⁸⁾

複数の著者による負荷試験の手法及び各国のガイドラインでの推奨をまとめた、冠攣縮診断での負荷試験の役割に関する総説である。症状が一過性であることから、冠攣縮の確定診断は困難であり、負荷試験による診断が必要とされる。様々な薬剤が使用されており、エルゴノビンやアセチルコリンのエビデンスが比較的多い。冠攣縮薬物誘発負荷試験は、設備の整った医療機関で、経験のある医師によって、非閉塞性冠動脈疾患で狭心症の疑いのある患者に対して行われることが推奨されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine 9th Ed.⁹⁾

冠攣縮性狭心症の診断法の1つとして、アセチルコリン 10、25、50、100 µg を5分間隔で、各用量を段階的に1分間以上かけて冠動脈内に投与し、冠攣縮の有無を確認することが記載されている。

<日本における教科書等>

1) 内科学¹⁰⁾

冠攣縮性狭心症の診断法として、アセチルコリンの冠動脈内投与による冠攣縮薬物誘発試験が記載されている。また、アセチルコリンの半減期は非常に短く、エルゴノビンによる攣縮とは異なり、自然寛解する（硝酸薬を必要としない）ことから、多枝冠攣縮の診断に有用であるとされている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. (Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003.)²⁾

冠攣縮性狭心症の診断の項に、以下の記載がある。

- ・ 冠動脈内誘発性試験は、冠動脈造影では正常の所見又は狭窄部位がないが、冠攣縮の臨床像を呈する患者において、冠攣縮を診断し、冠攣縮の部位と性状を明らかにするために実施を考慮すべきである（推奨度クラス II a : Should be considered、エビデンスレベル C : Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.)。
- ・ アセチルコリンの冠動脈投与は冠攣縮誘発負荷試験として近年広く用いられており、間隔を空けながら最大 200 µg まで漸増して投与する。
- ・ アセチルコリン又はエルゴタミンを用いた冠攣縮誘発負荷試験は安全な検査であり、

当該薬剤は左又は右冠動脈を選択して投与される。

- 2) 2012 ACCF/AHA Focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. (J Am Coll Cardiol. 2013;61(23):e179-347.)¹⁾

冠攣縮性狭心症の診断の項に、以下の記載がある。

- ・ 冠攣縮誘発試験は、臨床的に明らかな冠攣縮に関連する症状を有するものの、冠動脈造影で冠動脈疾患の特徴を示さず、一時的な ST 上昇も認められない患者に対して実施を考慮してもよい（推奨度クラス II b： May be considered、エビデンスレベル C： Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care）
- ・ 冠攣縮誘発試験は、冠動脈造影により高度に閉塞した狭窄のある患者に対して推奨されない。（推奨度クラス III： no benefit or harm、エビデンスレベル B： data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies）
- ・ アセチルコリンとメタコリンは、近年、主に冠攣縮性狭心症における冠攣縮の診断目的で使用される。冠攣縮はニトログリセリンの冠動脈内又は静脈内投与により迅速に軽減されるが、ときにはニトログリセリンやその他の血管拡張薬による治療に対して抵抗性を示したり、同一セグメントやその他の冠動脈セグメントで攣縮が繰り返し認められ、結果的に虚血状態が長引いたり、心筋梗塞や最悪の場合死に至ることがあるかもしれない。このような理由により、現在、冠攣縮誘発試験は、冠攣縮性狭心症を示唆する症状を有するものの他の検査方法では診断できない患者、硝酸薬及びカルシウム拮抗薬による治療が有効ではない患者、生命を脅かす程の重篤な疾患の患者（医師が治療の有効性を明らかにしたいと考える場合）等、いくつかの適応に限られる。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン（2013 年改訂版）（http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_ogawah_h.pdf）⁴⁾

アセチルコリン負荷試験は、「狭心症の病態としての冠攣縮を診断する負荷試験（誘発試験）として確立されている」との記載があり、「症候から冠攣縮性狭心症が疑われるが、非侵襲的評価法により病態としての冠攣縮が診断されない例」については推奨度クラス I（評価法、治療が有用、有効であることについて証明されているか、あるいは見解が広く一致している）とされている。「非侵襲的評価法により、病態としての冠攣縮が診断された患者で、薬剤による治療の効果が確認されていないか、または効果が十分でない例」については推奨度クラス II a（データ、見解から有用、有効である可能性が高い）、「非侵襲的評価法により病態としての冠攣縮が診断され、かつ薬剤による治療効果が有効であることが判明している例」については推奨度クラス II b（見解により有用性、有効性がそれほど確立されていない）とされている。また、誘発された冠攣縮により致命的となりうる重症の合併症が強く予測される例（左冠動脈主幹部病変例、閉塞病変を含む多枝冠動脈病変例、高度心

機能低下例、未治療のうっ血性心不全例等) 及び急性冠症候群例に対する使用は推奨されていない(推奨度クラスⅢ)。ただし、高度心機能低下例、うっ血性心不全例の原因として冠攣縮の関与が考慮される場合は推奨度Ⅱbに準じるとされている。

アセチルコリン負荷試験法の手順は、1. 右心室内への一時的ペーシング電極の挿入、2. 左右の冠動脈のコントロール造影、3. 左冠動脈内アセチルコリン注入、4. 右冠動脈内アセチルコリン注入、5. 硝酸薬投与後の左右の冠動脈造影、の順に記載されている。また、冠動脈内へのアセチルコリン注入の手順は以下のようにされている。

- ・ 左冠動脈内アセチルコリン注入 : 37°Cの生理食塩液に溶解したアセチルコリン 20、50、100 µg (それぞれ 5 mL 溶液となるように濃度を調整する) の各量を左冠動脈内に 20 秒間で注入する。各量の注入開始 1 分後に冠動脈造影を行う。心電図の虚血性変化や胸痛が出現した場合は、その時点で造影を行う。各量のアセチルコリン投与は 5 分間隔で行う。
- ・ 右冠動脈内アセチルコリン注入 : 20、50 µg (それぞれ 5 mL 溶液) の各量を右冠動脈内に 20 秒間で注入する。造影のタイミングは左冠動脈と同様である。
- ・ アセチルコリン投与量に関しては、自然発作回数が多く活動性が高いと考えられる例では少量 (20 µg) で冠攣縮が誘発されることが多い。自然発作時に血圧低下や高度の徐脈が認められ、広範囲かつ高度に虚血の発生が予測される例では、さらに少量(10 µg) から投与開始することが奨められる。

6. 本邦での開発状況(経緯)及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況(経緯)等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

代表的な公表文献について、以下に概要を示す。

- 1) Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. (J Am Heart Assoc. 2013;2(4):e000227)¹¹⁾

1991年1月～2010年12月に胸痛を有し、アセチルコリン負荷試験が実施された1877例のうち、急性心筋梗塞、心筋症、ブルガダ症候群等を除く1760例を評価した。負荷試験は国内ガイドライン⁴⁾の手法で実施した。冠攣縮陽性例(一過性の虚血性ST変化を伴う心外膜冠動脈の完全又は亜完全閉塞が観察された症例)は873例であった。アセチルコリン負荷試験中の心臓死と非致死的心筋梗塞は認められなかった。

- 2) Coronary abnormal response has increased in Japanese patients: analysis of 17 years' spasm

provocation tests in 2093 cases. (J Cardiol. 2010;55(3):354-61.)¹²⁾

1991年1月～2007年12月に、アセチルコリン又はエルゴノビン負荷試験が実施された2093例を評価した。右冠動脈内にアセチルコリン20、50、80 µgを、左冠動脈内に20、50、100 µgを、最低3分間隔で、各用量を20秒間かけて投与した。アセチルコリン負荷投与試験が実施された1198例のうち、冠攣縮陽性例（冠動脈内腔の90%以上の狭窄が認められた症例）は515例であった。

3) Higher serum uric acid and lipoprotein(a) are correlated with coronary spasm. (Heart Vessels. 2014;29(2):186-90.)¹³⁾

2002年1月～2010年8月に、冠攣縮性狭心症が疑われる441例を対象にアセチルコリン負荷試験が実施された。右冠動脈内にアセチルコリン20、50 µgを、続いて左冠動脈内に20、50、100 µgを投与した。冠攣縮陽性例（胸痛や虚血性ST変化のような心筋虚血症状を伴う心外膜冠動脈の完全又は亜完全閉塞が観察された症例）は197例だった。

4) Evaluation of coronary flow reserve in patients with vasospastic angina. (J Cardiol. 2000;36(1):17-27.)¹⁴⁾

1996年6月～1998年7月に、狭心症が疑われる患者188例に対してアセチルコリン負荷試験が実施された。そのうち、冠血流予備能に影響を与えると思われる基礎疾患を持つ症例を除外し、72例を評価した。左冠動脈内にアセチルコリン20、50、100 µgを、右冠動脈内に20、50 µgを、各用量を段階的に、約20秒間かけて投与した。冠攣縮陽性例（冠動脈本幹の近位から中間部の90%以上の狭窄、又は遠位部の造影遅延を伴う99%以上の狭窄が認められた症例）は38例であった。

5) Impact of high-density lipoprotein cholesterol level in patients with variant angina pectoris. (Int J Cardiol. 2010;140(2):175-81.)¹⁵⁾

2002年4月～2007年3月に、アセチルコリン負荷試験が実施された冠攣縮性狭心症が疑われる179例のうち、急性冠動脈疾患等を除く174例を評価した。左冠動脈内にアセチルコリン20、50、100 µgを、右冠動脈内に20、50 µgを段階的に投与した。冠攣縮陽性例（胸痛及び（又は）心筋虚血を示す心電図変化を伴う冠動脈の完全又は亜完全閉塞が認められた症例）は103例であった。

6) Coronary microvascular dysfunction in patients with microvascular angina: analysis by TIMI frame count. (J Cardiovasc Pharmacol. 2005;46(5):622-6.)¹⁶⁾

1995年1月～2000年7月に、胸痛を有し、アセチルコリン負荷試験が実施された131例を評価した。心外膜冠攣縮（ES）の診断にはアセチルコリン10、30、100 µgを、冠微小血管攣縮（MVS）の診断には10、30 µgを冠動脈内に投与した。ES陽性（MVS陰性）例（正常時の75%以上の閉塞が認められた症例）は53例、MVS陽性（ES陰性）例（ESを除く

心筋虚血症状の誘発が認められた症例) は 35 例、ES と MVS がいずれも陽性の症例は 16 例、正常 27 例であった。

7) Early repolarization and positive T-wave alternans as risk markers for life-threatening arrhythmias in patients with vasospastic angina. (Int J Cardiol. 2015;196:7-13.)¹⁷⁾

2010 年 7 月～2014 年 4 月に、安静時胸痛を有し、冠攣縮性狭心症の診断のためにアセチルコリン負荷試験が実施された 116 例を評価した。左冠動脈内にアセチルコリン 20、50、100 μg を段階的に投与し、続いて右冠動脈内に 20、50、70 μg を段階的に投与した。冠攣縮陽性例 (胸痛及び (又は) 虚血性 ST 変化を伴う冠動脈の完全又は亜完全閉塞が観察された症例) は 66 例であった。

8) Myocardial bridging increases the risk of coronary spasm. (Clin Cardiol. 2003;26(8):377-83.)¹⁸⁾

胸痛のために初めてアセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験が実施された 114 例を評価した。左冠動脈にアセチルコリン 3、30、100 $\mu\text{g}/\text{min}$ を、各用量を 5 分間隔で 2 分間かけて投与し、冠攣縮が誘発されなかった被験者には、左冠動脈にエルゴメトリン 10、20、30 $\mu\text{g}/\text{min}$ を、各用量を 1 分間隔で 1 分間かけて投与した。左冠動脈で冠攣縮が誘発されなかった被験者には、右冠動脈にエルゴメトリン 15、50 $\mu\text{g}/\text{min}$ を左冠動脈と同様に投与した。冠攣縮陽性例 (典型的胸痛及び (又は) ST 変化を伴う動脈径の 50%以上の縮小が観察された症例) は 59 例であり、その内訳はアセチルコリン 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ で 15 例、100 $\mu\text{g}/\text{min}$ で 32 例、エルゴメトリンで 12 例であった。

9) Elevated cystatin C levels predict the incidence of vasospastic angina. (Circ J. 2011;75(10):2439-44.)¹⁹⁾

2008 年 6 月～2010 年 10 月に、冠攣縮性狭心症が疑われる患者 136 例にアセチルコリン負荷試験が実施され、そのうち冠狭窄症、拡張型心筋症等を除く 110 例が評価された。右冠動脈内にアセチルコリン 20 μg 又は 50 μg を投与し、左冠動脈内に 50 μg 又は 100 μg を、各用量を 20 秒間かけて投与した。冠攣縮陽性例 (胸痛及び (又は) 虚血性 ST 変化を伴う冠動脈の完全又は亜完全閉塞 (90%以上の狭窄) が観察された症例) は 59 例であった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験に関する無作為化比較試験は報告されていないものの、アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験の感度及び特異度はそれぞれ 90%及び 100%であったことが報告されており³⁾、アセチルコリンは、冠攣縮性狭心症患者における冠攣縮の診断に必要とされる冠攣縮の誘発効果を有することが示されている。

また、当該報告等に基づき、国内ガイドライン⁴⁾では、アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験は、狭心症の病態としての冠攣縮を診断する負荷試験（誘発試験）として確立された検査法とされ、冠攣縮性狭心症の診断法として推奨されている。加えて、国内外の教科書及び海外ガイドライン^{1),2),9),10)}においても、アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験は冠攣縮性狭心症の診断法と位置付けられている。

さらに、本邦において、国内ガイドライン⁴⁾に記載された用法・用量とほぼ同様の用法・用量で幅広く使用されている実態が公表文献から確認できる。

以上より、アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験の有効性が報告されており、国内外の教科書及びガイドラインでは冠攣縮性狭心症の診断法と位置付けられていること、並びに国内ガイドラインに記載された用法・用量において、相当数の国内使用実態が報告されていることから、検討会議は、日本人において、アセチルコリンを用いた冠動脈造影検査時の冠攣縮薬物誘発試験に対する有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験における合併症の検討⁵⁾では、715例のうち重篤な合併症として持続性心室頻拍1例（0.1%）、ショック2例（0.3%）、心タンポナーデ1例（0.1%）が認められたものの、死亡や非可逆性の合併症は認められなかったことが報告されている。また、レジストリー研究⁶⁾におけるアセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験中の不整脈の発現割合は9.3%（66/713例）で、その内訳は心室性期外収縮0.7%（5例）、心室頻拍/心室細動4.9%（35例）、房室ブロック0.4%（3例）、徐脈/洞停止3.6%（26例）であったことが報告されており、これらの報告に基づき、欧州ガイドライン²⁾では、アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験は安全な検査であるとされている。

重篤な心合併症を検討することを目的としたDPCデータを用いた横断研究⁷⁾では、アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験を実施した10628例のうち「除細動、胸部圧迫、IABP、ECMO、誘発試験実施日の死亡」により定義される「重篤な状況」に陥った頻度は0.9%（96/10628例）であり、その内訳は除細動0.8%（86例）、胸部圧迫0.1%（14例）、IABP0.01%（1例）、ECMO及び試験実施日の死亡0%（0例）であった。

アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験を用いた患者（717例）の16.2%の患者で発作性の心房細動が認められたが、71.6%の患者では自然に消失したとの報告がある²⁰⁾。

また、1996年11月1日から2016年12月20日までに「オピソート注射用」（以下、「本剤」）の重篤な副作用（冠動脈内投与又は冠攣縮薬物誘発試験実施時に認められた副作用）として企業から報告された国内副作用報告は6例7件（心室頻拍及び心室細動各2件、冠動脈解離、小脳梗塞及び心原性ショック各1件）であったが、転帰は、小脳梗塞（転帰不明）を除きいずれの事象も回復であった。上記期間において報告された非重篤な副作用のうち、冠動脈内投与時に認められた主な事象は胸痛及びST上昇各2件であり、いずれも本剤投与直後に発現し、処置により直ちに回復した。

国内ガイドライン⁴⁾では、アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験の安全性について、「冠攣縮活動性が高い例や多枝冠攣縮例では高度かつ広範な冠攣縮が誘発されたり、誘発された冠攣縮が遷延することがあり、血圧低下や心原性ショック、重症不整脈、心停止など危険な状態が起こりうる。このような場合、硝酸薬（ニトログリセリンまたは硝酸イソソルビド）の冠動脈内注入により攣縮を解除する必要がある。また血圧低下に対しては昇圧薬（ノルアドレナリン）の投与も必要となる。重篤な不整脈にも電氣的除細動など、ただちに対応しなければならない。」と記載されており、誘発された冠攣縮により致死的となりうる重症の合併症が強く予測される例（左冠動脈主幹部病変例、閉塞病変を含む多枝冠動脈病変例、高度心機能低下例、未治療のうっ血性心不全例等）及び急性冠症候群例に対する使用は推奨されていない。米国のガイドライン⁵⁾でも、心筋梗塞等の致死的な有害事象の発現の可能性について言及されている。

以上より、アセチルコリンの冠動脈投与によって、心室頻拍、心室細動、心原性ショック、房室ブロック、徐脈等の有害事象が報告されていること、国内外のガイドラインにおいても致死的な有害事象が発現する可能性があり、有害事象発現時の適切な対応が必要である旨記載されていることから、アセチルコリン投与中及び投与後の安全性については十分留意する必要があると考えるが、冠攣縮薬物誘発試験時に発現する有害事象の多くは、アセチルコリンで誘発された冠攣縮による心筋虚血に基づく事象である。また、本邦では既に幅広い使用実態があることが報告されているが、これらの報告及び企業が入手した副作用報告では、アセチルコリンの冠攣縮に関連する死亡例を含めて、重大な安全性上の懸念は報告されていないと考える。したがって、冠攣縮薬物誘発試験の対象患者は本剤の既承認の効能・効果では「禁忌」とされている「重篤な心疾患のある患者」であるが、冠攣縮性狭心症に対する診断及び治療に対して十分な経験のある医師及び緊急時に十分な対応が可能な施設のもとで副作用の発現に注意しながら慎重に投与することで、アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験における安全性は管理可能なものとする。

以上より、検討会議は、日本人において、冠動脈造影検査時の冠攣縮薬物誘発試験における本剤投与の安全性は忍容可能であるとする。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験は、冠攣縮性狭心症患者における冠攣縮の診断に必要とされる冠攣縮の誘発に関する有効性が示されており（7.（1）参照）、安全性については、アセチルコリンで誘発された冠攣縮に関連する重篤な事象が報告されているものの、冠攣縮性狭心症に対する診断及び治療に対して十分な経験のある医師及び緊急時に十分な対応が可能な施設のもとで副作用の発現に注意しながら慎重に投与されるのであれば忍容可能と考える（7.（2）参照）。また、国内外の教科書及びガイドラインでは、当該検査は冠攣縮性狭心症の診断法と位置付けられており、国内においてアセチルコリンの冠動脈造影検査時の冠攣縮薬物誘発試験としての相当の使用実態が報告されている。以上より、検討会議は、要望内容の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験により、冠攣縮性狭心症患者において冠攣縮が誘発されることが示されている³⁾。また、本邦における使用実態、並びに国内外の教科書及びガイドラインの記載内容から、冠動脈造影検査時のアセチルコリン投与による冠攣縮の誘発は、狭心症の病態としての冠攣縮を診断する負荷試験（誘発試験）として確立した検査法であり、冠攣縮性狭心症の診断法として位置付けられているものと判断する。

以上より、検討会議は、本剤の効能・効果は、以下のとおりとすることが妥当と考える。

[効能・効果]

冠動脈造影検査時の冠攣縮薬物誘発試験における冠攣縮の誘発

なお、国内ガイドライン⁴⁾の記載内容を踏まえると、左冠動脈主幹部病変例、閉塞病変を含む多枝冠動脈病変例、高度心機能低下例及び未治療のうっ血性心不全例等については、誘発された冠攣縮により致死的となりうる重症の合併症の発現が強く予測されるため、本剤の投与は原則として推奨されないと考えることから、「効能・効果に関連する使用上の注意」において、以下のような注意喚起を行うことが必要と考える。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- 冠攣縮薬物誘発試験における冠攣縮の誘発に本剤を使用する際は、最新の関連するガイドラインを参考に投与の適否を検討すること。特に左冠動脈主幹部病変例、閉塞病変を含む多枝冠動脈病変例、高度心機能低下例及び未治療のうっ血性心不全例等では、誘発された冠攣縮により致死的となりうる重症の合併症の発現が強く予測されるため、本剤を用いた冠攣縮誘発試験の適応の可否の判断は慎重に行うこと。

(2) 用法・用量について

要望された用法・用量は、アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発試験の感度及び特異度の検討³⁾で用いられた用法・用量及び国内ガイドライン⁴⁾で標準的とされている使用方法と同一であり、国内使用実態においても概ね国内ガイドラインと同一の用法・用量で用いられていることが確認された。したがって、要望された用法・用量は医学薬学上公知と判断可能であり、検討会議は、本邦における本剤の用法・用量は、以下のとおりとすることが妥当と考える。

[用法・用量]

冠攣縮薬物誘発試験には、アセチルコリン塩化物を生理食塩液に溶解し、冠動脈内に注入する。左冠動脈への注入から開始し、アセチルコリン塩化物として通常、20、50、100 µg を冠攣縮が誘発されるまで5分間隔で段階的に各20秒間かけて注入する。また、右冠動脈には通常、20、50 µg を冠攣縮が誘発されるまで5分間隔で段階的に各20秒間かけて注入する。

また、冠攣縮薬物誘発試験に用いるアセチルコリン塩化物溶液は極めて低濃度であり、本剤を2段階で希釈する必要があることから、「用法・用量に関連する使用上の注意」に、希釈溶液の具体的な調整方法を記載する必要がある。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤の希釈は以下の表を参考にし、投与には投与液1から3を用いること。

<本剤の希釈方法>

| 希釈液 | 操作 | アセチルコリン塩化物濃度 |
|-----|---|--------------|
| A | 本剤0.1 g (1アンプル) に日局生理食塩液1 mLを加え、溶解する。アンプル中の溶解液をとり、日局生理食塩液100 mLに希釈する。 | 1000 µg/mL |
| B | 希釈液A 2 mLをとり、日局生理食塩液100 mLに希釈する。 | 20 µg/mL |
| 投与液 | 操作 | アセチルコリン塩化物濃度 |
| 1 | 注射器で日局生理食塩液4 mLをとり、希釈液B 1 mLを加え、20 µg 投与用として用いる。 | 20 µg/5 mL |
| 2 | 注射器で日局生理食塩液2.5 mLをとり、希釈液B 2.5 mLを加え、50 µg投与用として用いる。 | 50 µg/5 mL |
| 3 | 注射器で希釈液B 5 mLをとり、100 µg投与用として用いる。 | 100 µg/5 mL |

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

7. (2) に示したとおり、アセチルコリンの冠動脈内投与により誘発された冠攣縮による致死的な合併症を引き起こす可能性が否定できないことを踏まえ、冠攣縮性狭心症に対す

る診断及び治療に対して十分な経験のある医師及び緊急時に十分な対応が可能な施設のもとで副作用の発現に注意しながら慎重に投与する必要がある。また、国内ガイドライン⁴⁾では、特に右冠動脈内投与により一時的に高度徐脈が発現することがあるため、右室内への一時的ペーシング電極の挿入を行うこと、及び冠攣縮による致死的な合併症が生じた場合の処置が注意喚起されている。

以上を踏まえ、添付文書には、以下のような注意喚起を行うことが必要と判断する。また、添付文書の副作用の項目に、冠動脈内投与時の副作用として、公表文献等で報告されている事象を注意喚起する必要があると判断する。

[警告]

- ・ 本剤の冠動脈内への投与は、緊急時に十分措置できる医療施設において、冠攣縮性狭心症の診断及び治療に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ行うこと。
- ・ 冠攣縮の誘発により、血圧低下や心原性ショック、重症不整脈（心室頻拍、心室細動、心房細動、房室ブロック、徐脈等）、心筋梗塞、心停止等が生じる可能性があるため、蘇生処置ができる準備をしておくこと。冠攣縮薬物誘発試験中は血圧及び心電図等の継続した監視を行い、注意深く患者を観察すること。また、検査の継続が困難と判断した場合には検査を中断すること。

[重要な基本的注意]

- ・ 冠攣縮の誘発により、血圧低下や心原性ショック、重症不整脈（心室頻拍、心室細動、心房細動、房室ブロック、徐脈等）、心筋梗塞、心停止等が生じる可能性があるため、使用に際して以下の点に留意すること。
 - 1) 冠攣縮薬物誘発試験中は、バックアップペーシングを行い、血圧、心拍数、心電図及び自他覚所見等の観察を注意深く行うこと。
 - 2) これらの事象が生じた際に、適切な処置（冠攣縮の寛解に対するニトログリセリン等の硝酸薬の投与、血圧低下に対するドパミン塩酸塩等の昇圧薬の投与、重症不整脈に対する電氣的除細動等）を速やかに行うことができるよう十分な準備をすること。
 - 3) 検査の継続が困難と判断した場合には検査を中断すること。

また、本剤の投与対象は重篤な心疾患患者であることから、「禁忌」の記載は以下のように記載を整備することが必要と考える。

[禁忌]

3. 重篤な心疾患のある患者（冠攣縮薬物誘発試験に使用する場合を除く） [心拍数、心拍出量の減少により、症状が悪化するおそれがある。]

(下線部追記)

10. 備考

| |
|-------|
| 特になし。 |
|-------|

11. 参考文献一覧

| | |
|-----|---|
| 1) | 2012 ACCF/AHA Focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2013;61(23):e179-347. |
| 2) | 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003. |
| 3) | Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. J Am Coll Cardiol. 1988;12(4):883-8. |
| 4) | 日本循環器学会, 日本冠疾患学会, 日本胸部外科学会, 他編. 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン (2013年改訂版). Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_ogawah_h.pdf |
| 5) | Sueda S, Saeki H, Otani T, et al. Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. Am J Cardiol. 2000;85(3):391-4. |
| 6) | Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, et al. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. Eur Heart J. 2013;34(4):258-67. |
| 7) | Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Serious cardiac complications in coronary spasm provocation tests using acetylcholine or ergonovine: analysis of 21512 patients from the diagnosis procedure combination database in Japan. Clin Cardiol. 2015;38(3):171-7. |
| 8) | Zaya M, Mehta PK, Merk CN. Provocative testing for coronary reactivity and spasm. J Am Coll Cardiol. 2014;63(2):103-9. |
| 9) | Zipes P, Libby P, Bonow R, et al. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 9th ed: Elsevier Saunders; 2010. |
| 10) | 矢崎義雄総編集. 内科学 第10版. 朝倉書店; 2013. |
| 11) | Sato K, Kaikita K, Nakayama N, et al. Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years. J Am Heart Assoc. 2013;2(4):e000227. |
| 12) | Sueda S, Kohno H, Oshita A, et al. Coronary abnormal response has increased in Japanese patients: analysis of 17 years' spasm provocation tests in 2093 cases. J Cardiol. 2010;55(3):354-61. |

| | |
|-----|--|
| 13) | Nishino M, Mori N, Yoshimura T, et al. Higher serum uric acid and lipoprotein(a) are correlated with coronary spasm. <i>Heart Vessels</i> . 2014;29(2):186-90. |
| 14) | Anzai H, Saijo T, Nakajima R, et al. Evaluation of coronary flow reserve in patients with vasospastic angina. <i>J Cardiol</i> . 2000;36(1):17-27. |
| 15) | Sugano Y, Anzai T, Yagi T, et al. Impact of high-density lipoprotein cholesterol level in patients with variant angina pectoris. <i>Int J Cardiol</i> . 2010;140(2):175-81. |
| 16) | Sun H, Fukumoto Y, Ito A, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with microvascular angina: analysis by TIMI frame count. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> . 2005;46(5):622-6. |
| 17) | Inamura Y, Nishizaki M, Shimizu M, et al. Early repolarization and positive T-wave alternans as risk markers for life-threatening arrhythmias in patients with vasospastic angina. <i>Int J Cardiol</i> . 2015;196:7-13. |
| 18) | Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K et al. Myocardial bridging increases the risk of coronary spasm. <i>Clin Cardiol</i> . 2003;26(8):377-83. |
| 19) | Funayama A, Watanabe T, Tamabuchi T, et al. Elevated cystatin C levels predict the incidence of vasospastic angina. <i>Circ J</i> . 2011;75(10):2439-44. |
| 20) | Sueda S, Kohno H, Ochi T, et al Overview of the Acetylcholine Spasm Provocation Test. <i>Clin. Cardiol</i> . 2015;38(7):430-8. |