

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	第一三共株式会社	
要望された医薬品	要望番号	III-③-24
	成分名 (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
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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 (要望された用法・用量について記載する。)	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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 20,000 人 <推定方法> 2013 年 1 年間の主要循環器施設の統計結果による。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等) </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし アセチルコリンを用いた冠攣縮薬物誘発負荷試験は、既に 2008 年には、日本循環器学会等、循環器関連学会 6 学会の合同で「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」が策定され^{要望 1)}、2013 年には、日本心臓血管内視鏡学会を加えた 7 学会でガイドライン改訂されており^{要望 3)}、本邦で確立している診断検査法であると考え。また成書（内科学）にも冠動脈造影検査時の冠攣縮の評価を目的とした検査法として記載されている^{要望 14)}。 近年の包括医療費支払い制度（DPC）データを用いた横断研究^{企業 1)}によると、2010 年 7 月～2013 年 3 月までの、2 年 9 ヶ月間に、アセチルコリン負荷試験 10 628 件、エルゴノビン負荷試験 10 884 件が実施されている。（DPC の捕捉率等を考慮すると、日本循環器学会からの要望書にある 20 000 件/年と大きな矛盾はない。）この研究で、重篤な心血管イベントについては「除細動（0.8%）、胸部圧迫（0.1%）、大動脈バルーンパンピング（IABP）（0.01%）、膜型肺による体外酸素加法（ECMO）（0%）、死亡（0%）」により定義される「重篤な状況」は 0.9%とエルゴノビンの 0.4%より高かったものの、内訳は除細動が多くを占め、ECMO を要した患者、死亡の患者は認められておらず、安全性は確認されている。また、学会要望にもある如く、既に検査法の診断精度（感度 89～93%、特異度 100%）は検討されており^{要望 7)}、「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」で推奨されている用法・用量、あるいは検査法（薬）としての精度（感度、特異度）について改めて検証の必要はないと考える。 改めて検査法（薬）としての精度（感度、特異度）について検証的試験を実施するには、陽性及び陰性対象を設定する必要があるとあり、臨床現場で困難を伴う。冠動脈薬物負荷試験は心臓カテーテル検査を伴う侵襲的検査法であり、倫理的な配慮が不可欠で検証的試験の実施は現実的でないと考え。新たな臨床試験 </p>

	を伴わず、既に本邦の学会及び専門医により検討されているガイドラインを主たる根拠として審査が可能な場合については、開発の可能性があると考えている。
「医療上の必要性に係る基準への該当性（該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p>□イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p><要望書の記載内容></p> <p>冠攣縮発作は、適切な内科治療が施されないと突然死をきたす可能性があるため、当該疾患の診断を確定するため、アセチルコリンによる薬物誘発負荷試験が有用となる。</p> <p><企業の見解（適応疾患の重篤性の判断根拠）></p> <p>追加なし</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>□ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>■エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p><要望書の記載内容></p> <p>アセチルコリンによる薬物誘発負荷試験は、日本人に多い冠攣縮性狭心症を診断する有用な試験であり、当試験の代替試験はない。</p> <p><企業の見解（医療上の有用性の判断根拠）></p> <p>冠攣縮性狭心症の確定診断（侵襲的検査）では標準検査に用いる検査薬である。同じく適応外薬ではあるがエルゴメトリンもエルゴノビン負荷試験に用いられている。</p>
備考	本品目は、2004年及び2006年薬価改定時に2度にわたり、不採算算定を受けている品目である。

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>米国 <input checked="" type="checkbox"/>英国 <input checked="" type="checkbox"/>独国 <input checked="" type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input checked="" type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>1.要望書に記載されたガイドライン International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. <small>要望 8)</small></td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	ガイドライン名	1.要望書に記載されたガイドライン International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. <small>要望 8)</small>																																																			
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																																																									
米国	ガイドライン名	1.要望書に記載されたガイドライン International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. <small>要望 8)</small>																																																								

<p>的使用内容を記載する。)</p>		<p>2.企業が追加したガイドライン</p> <p>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.^{企業 2)}</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>1.要望書に記載されたガイドライン</p> <p>冠攣縮性狭心症が疑われる患者における冠攣縮の誘発。</p> <p>2.企業が追加したガイドライン</p> <p>記載なし</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>1.要望書に記載されたガイドライン</p> <p>詳細な用法、用量に関しては記載なし</p> <p>2.企業が追加したガイドライン</p> <p>記載なし</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>1.要望書に記載されたガイドライン</p> <p>0.362、3.62、36.2 µg のアセチルコリンを段階的に3分間で投与する。^{要望 9)}</p> <p>2.企業が追加したガイドライン</p> <p>記載なし</p>
	<p>備考</p>	<p>2.企業が追加したガイドライン</p> <p>Acetylcholine and methacholine are now predominantly used for this diagnostic purpose. Although the spasm is usually promptly relieved with NTG administered intracoronarily or intravenously, it may at times be refractory to therapy with NTG and other vasodilators and may be recurrent in the same segment or in other coronary artery segments, resulting in prolonged ischemia, MI, or occasionally, death. For these reasons, <u>provocative tests are now rarely used and are limited to a few indications</u>, such as patients with suggestive symptoms that could be helped by an appropriate diagnosis not otherwise reached, patients in whom treatment with nitrates and calcium channel blockers has failed, and patients with a life-threatening disease in whom the physician wants to verify the efficacy of the</p>

			treatment.
	英国	ガイドライン名	<p>1.要望書に記載されたガイドライン Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology.^{要望 10)}</p> <p>2.企業が追加したガイドライン 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease.^{企業 3)}</p>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>1.要望書に記載されたガイドライン 冠攣縮性狭心症が疑われる患者における冠攣縮の誘発。Class IIa (エビデンスレベルB) であり、有用性が示されている。</p> <p>2.企業が追加したガイドライン Hyperventilation and the cold pressor test have only a rather limited sensitivity for the detection of coronary spasm. Thus, <u>acetylcholine injections into the coronary artery are nowadays used in most centres</u> for provocation of coronary spasm.^{企業 3)}</p>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>1.要望書に記載されたガイドライン 詳細な用法、用量に関しては記載無し。</p> <p>2.企業が追加したガイドライン Thus, acetylcholine injections into the coronary artery are nowadays used in most centres for provocation of coronary spasm. Acetylcholine is injected in incremental doses up to 200 µg, separated by intervals.^{企業 3)}</p>
		ガイドラインの根拠論文	<p>1.要望書に記載されたガイドライン 左冠動脈内には 2、20、100、200 µg のアセチルコリンを段階的に 3 分間で投与する。右冠動脈内には 80 µg を投与する。^{要望 11)}</p> <p>2.企業が追加したガイドライン Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine.</p>

		(Am J Cardiol. 2000;85:391-4.) ^{企業 4)}
		備考
独国	ガイドライ ン名	1.要望書に記載されたガイドライン Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. ^{要望 10)} 2.企業が追加したガイドライン 英国と同様
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	1.要望書に記載されたガイドライン 冠攣縮性狭心症が疑われる患者における冠攣縮 の誘発。Class IIa (エビデンスレベルB) であり、 有用性が示されている。 2.企業が追加したガイドライン 英国と同様
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	1.要望書に記載されたガイドライン 詳細な用法、用量に関しては記載無し。 2.企業が追加したガイドライン 英国と同様
	ガイドライン の根拠論文	1.要望書に記載されたガイドライン 左冠動脈内には 2、20、100、200 µg のアセチル コリンを段階的に 3 分間で投与する。右冠動脈 内には 80 µg を投与する。 ^{要望 11)} 2.企業が追加したガイドライン 英国と同様
		備考
仏国	ガイドライ ン名	1.要望書に記載されたガイドライン Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. ^{要望 10)} 2.企業が追加したガイドライン 英国と同様

	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>1.要望書に記載されたガイドライン 冠攣縮性狭心症が疑われる患者における冠攣縮の誘発。Class IIa (エビデンスレベルB) であり、有用性が示されている。</p> <p>2.企業が追加したガイドライン 英国と同様</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>1.要望書に記載されたガイドライン 詳細な用法、用量に関しては記載無し。</p> <p>2.企業が追加したガイドライン 英国と同様</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>1.要望書に記載されたガイドライン 冠動脈インターベンション後の非閉塞性冠動脈疾患患者における血管反応性の評価。左冠動脈内に 2.16、21.6、108 µg のアセチルコリンを段階的に 3 分間で投与する。^{要望 12)}</p> <p>2.企業が追加したガイドライン 英国と同様</p>
	備考	
加国	ガイドライン名	不明
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
豪州	ガイドライン	1.要望書に記載されたガイドライン International

	ン名	standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. 要望 8)
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	1.要望書に記載されたガイドライン 冠攣縮性狭心症が疑われる患者における冠攣縮の誘発。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1.要望書に記載されたガイドライン 詳細な用法、用量に関しては記載なし
	ガイドラインの根拠論文	1.要望書に記載されたガイドライン 左冠動脈内に 2.16、21.6、108 µg のアセチルコリンを段階的に 3 分間で投与する。 要望 12)
	備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

(5) 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で示した検索式により検索された DPC データの解析の論文は^{企業 1)}、レトロスペクティブであるが大規模な横断研究のため、本項において概要を示す。

また、国内のガイドラインは要望書に記載されたガイドラインに企業からの追加はない。海外のガイドラインとして企業が追加する European Society of Cardiology のガイドライン^{企業 3)}に、アセチルコリン冠攣縮誘発負荷試験が有用であるとする報告が引用されている。本項において概要を示す。

PubMed を使用して、以下の検索式により、主要な臨床医学雑誌に掲載されたアセチルコリンを用いた冠攣縮誘発負荷試験に関する無作為化比較試験の報告を検索したところ抽出された報告は 3 報だった。(検索対象期間は設定せず[検索日 2015 年 12 月 3 日])

検索式 : (("acetylcholine"[MeSH Terms] OR "acetylcholine"[All Fields]) OR ("acetylcholine"[MeSH Terms] OR "acetylcholine"[All Fields])) AND (provocation[All Fields] AND ("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "coronary"[All Fields]) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields]))

3報のうち、アセチルコリン冠攣縮誘発負荷試験を評価する無作為化比較試験の結果として評価可能と考えられる報告はなかった。医学中央雑誌 Web を使用して、以下の検索式により同様に検索したところ、抽出された報告はなかった。

検索式：((Acetylcholine/TH or acetylcholine/AL) or (Acetylcholine/TH or Acetylcholine/AL) or (Acetylcholine/TH or アセチルコリン/AL)) and (provocation/AL or 誘発試験/AL) and ((([Coronary]/JN or coronary/AL) or (冠れん縮/TH or 冠攣縮/AL)) and (randomized/AL or ((ランダム化比較試験/TH or 無作為化/AL) or (ランダム割付け/TH or 無作為化/AL))))

<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) Serious cardiac complications in coronary spasm provocation tests using acetylcholine or ergonovine: analysis of 21 512 patients from the diagnosis procedure combination database in Japan. (Clin Cardiol. 2015;38:171-7.)^{企業 1)}

DPC データを用いた横断的研究。2010年7月1日～2013年3月31日に602の医療機関で21 512名に実施されたアセチルコリンもしくはエルゴノビンの冠攣縮誘発負荷試験により、「除細動、胸部圧迫、大動脈バルーンパンピング、膜型肺による体外酸素加法、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。アセチルコリンのみの負荷試験は10 628名に実施された。投与量あるいは負荷試験の結果はデータに含まれていない。

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

済生会西条病院で、1991年4月～1997年6月にアセチルコリン負荷試験が実施された連続715名を評価した。アセチルコリンは右冠動脈内に20 µg、50 µg、80 µgを投与し、左冠動脈内には20 µg、50 µg、及び100 µgを投与した。重篤な合併症として持続性心室性頻脈7名(1.0%)、ショック2名(0.3%)、心タンポナーデ1名(0.1%)が認められた。死亡や非可逆性イベントはなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

PubMed を使用して、以下の検索式により、主要な臨床医学雑誌に掲載されたアセチルコリンを用いた冠攣縮誘発負荷試験に関する peer-reviewed journal の報告を検索したところ抽出された報告は7報、メタ・アナリシスの報告はなかった。(検索対象期間は設定せず[検索日2015年12月3日]) なお、医学中央雑誌 Web を使用して同様に

検索したところ、抽出された報告はなかった。

検索式 1 : (("acetylcholine"[MeSH Terms] OR "acetylcholine"[All Fields]) OR ("acetylcholine"[MeSH Terms] OR "acetylcholine"[All Fields])) AND (provocation[All Fields] AND ("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "coronary"[All Fields]) AND ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields]))

検索式 2 : ("acetylcholine"[MeSH Terms] OR "acetylcholine"[All Fields]) AND provocation[All Fields] AND ("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "coronary"[All Fields]) AND ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields])

7 報のうち、システマティックレビューの結果に相当する報告は 2 報だった。以下に要旨を示す。

1. 要望書に記載された総説

1) Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. (Circ J. 2010;74:1745-62.)^{要望 2)}

2) Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2013): digest version. (Circ J. 2014;78;2779-801.)^{要望 4)}

上記 2 文献は、日本循環器学会が作成した冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドラインであり、ダイジェスト版の英語版である。

2. 企業が追加した総説

1) Some observations on and controversies about coronary arterial spasm. (Int J Cardiol. 2015;181:389-98.)^{企業 5)}

冠動脈疾患の分類により治療が大きく異なるため、客観的な診断は重要である。発作時の心電図は有用であるが、多くの場合心電図変化を捉えることは難しい。胸部痛があり運動負荷試験で陰性の場合にも、薬物負荷試験は米国ではほとんど実施されない。

2) Provocative testing for coronary reactivity and spasm. (J Am Coll Cardiol. 2014;63:103-9.)^{企業 6)}

複数の著者による負荷試験の手法、各局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。冠攣縮の確定診断は、症状が一過性であることから困難であり、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患者に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

追加なし

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(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. 要望書に記載された海外ガイドライン

要望書「3.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」には海外におけるガイドライン等は「該当なし」と記載されている。一方で要望書「2.要望内容に係る欧米での承認等の状況」において以下の2つが記載されている。

1) Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. (Eur. Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv351.)^{要望 8)}

The gold standard method for provocative spasm testing involves the administration of a provocative stimulus (typically intracoronary acetylcholine but alternatively intracoronary or intravenous ergonovine may be used) during invasive coronary angiography with the monitoring of patient symptoms, ECG and angiographic documentation of coronary artery spasm.

冠動脈攣縮負荷試験のゴールドスタンダードな手法としてアセチルコリン冠動脈投与、もしくはエルゴノビンの冠動脈あるいは静脈内投与が用いられることが記載されている。要望医薬品のエビデンスレベル、推奨グレードについては記載されていない。

2) 欧州心臓病学会

Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force on the management of stable angina pectoris of the European society of cardiology. (Eur. Heart J. 2006;27:1341-1381.)^{要望 10)}

Thus, acetylcholine injections into the coronary artery are used in most centres today but intracoronary ergonovine provocation gives similar results.

要望医薬品のエビデンスレベル：B

要望医薬品の推奨グレード：Class IIa

アセチルコリンは冠動脈攣縮薬物誘発負荷試験として広く使われているが、エルゴノビンの冠動脈負荷試験も同様の結果が得られると記載されている。アセチルコリンの用法・用量は記載されていない。

2. 企業が追加した海外ガイドライン

1) 欧州心臓病学会

2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. (Eur. Heart J. 2013;34:2949-3003.)^{企業 3)}

Thus, acetylcholine injections into the coronary artery are nowadays used in most centres for provocation of coronary spasm. Acetylcholine is injected in incremental doses up to 200 µg, separated by intervals.

要望医薬品のエビデンスレベル：C

要望医薬品の推奨グレード：Class IIa

アセチルコリンは冠動脈攣縮薬物誘発負荷試験として広く使われており、間隔を置きながら最大 200 µg まで漸増して用いると記載されている。

2) 米国心臓病学会財団/米国心臓協会

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:e179-347.)^{企業 2)}

Acetylcholine and methacholine are now predominantly used for this diagnostic purpose. Although the spasm is usually promptly relieved with NTG administered intracoronarily or intravenously, it may at times be refractory to therapy with NTG and other vasodilators and may be recurrent in the same segment or in other coronary artery segments, resulting in prolonged ischemia, MI, or occasionally, death. For these reasons, provocative tests are now rarely used and are limited to a few indications, such as patients with suggestive symptoms that could be helped by an appropriate diagnosis not otherwise reached, patients in whom treatment with nitrates and calcium channel blockers has failed, and patients with a life-threatening disease in whom the physician wants to verify the efficacy of the treatment.

要望医薬品のエビデンスレベル：C

要望医薬品の推奨グレード：Class IIb

現在、冠攣縮性狭心症の診断目的に主に用いられるものの、その危険性も高いため、他の検査法で診断がつかない患者等、負荷試験の適応は限定されると記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

追加なし

(5) 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（上記（1）以外）について

PubMed を使用して、以下の検索式により、アセチルコリンを用いた冠攣縮誘発負荷試験に関する報告を検索したところ抽出された報告は 209 報だった。（検索対象期間は設定せず[検索日 2015 年 12 月 3 日]）

検索式 : ("acetylcholine"[MeSH Terms] OR "acetylcholine"[All Fields]) AND provocation[All Fields] AND ("heart"[MeSH Terms] OR "heart"[All Fields] OR "coronary"[All Fields])

医学中央雑誌 Web を使用して、以下の検索式により同様に検索したところ、抽出された報告は 127 報だった。(検索対象期間は設定せず[検索日 2015 年 12 月 3 日])

検索式 : ((Acetylcholine/TH or acetylcholine/AL) or (Acetylcholine/TH or アセチルコリン/AL)) and (provocation/AL or 誘発試験/AL) and (([Coronary]/JN or coronary/AL) or (冠れん縮/TH or 冠攣縮/AL))

抽出された報告の中から、本邦での臨床使用実態として、50 名以上でのアセチルコリン負荷試験を報告した論文について、以下に要旨を示す。著者の所属が重複するものについては、評価期間を考慮し、評価期間が重複する場合には、広く使用実態を記述していると考えられる報告を選択した。

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:e000227)^{要望 6)}

熊本大学で 1991 年 1 月～2010 年 12 月にアセチルコリン負荷試験が実施された連続 1877 名のうち、急性心筋梗塞、心筋症、ブルガダ症候群等を除く 1760 名を評価した。陽性は 873 名であった。

Coronary abnormal response has increased in Japanese patients: analysis of 17 years' spasm provocation tests in 2093 cases. (J Cardiol. 2010;55:354-61.)^{企業 7)}

済生会西条病院で 1991 年 1 月～2007 年 12 月に、アセチルコリンあるいはエルゴノビン負荷試験が実施された 2093 名を評価した。アセチルコリンは右冠動脈内に 20 µg、50 µg、及び 80 µg を投与し、左冠動脈内には 20 µg、50 µg、及び 100 µg を投与した。エルゴノビンは右冠動脈内に最大 40 µg、左冠動脈内に最大 64 µg を投与した。アセチルコリン負荷投与試験が実施された 1198 名の内、陽性は 515 名であった。

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;34:258-67.)^{要望 5)}

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 日に異型狭心症と診断され、登録された 1244 名を評価した。アセチルコリン単独での冠攣縮誘発負荷試験は 713 名に実施された。アセチルコリンは左冠動脈内には 20 µg から 100 µg を投与し、右冠動脈内には 20 µg から 50 µg を投与した。

冠攣縮誘発試験における重大な合併症についての検討. (J Cardiol. 2001;38S:343.)^{企業 8)}

福山循環器病院で 1997 年 10 月～2000 年 10 月に、冠攣縮誘発試験が実施された 1010

名を評価した。アセチルコリンは左冠動脈に最大 100 µg、右冠動脈に最大 50 µg の順に投与し、可能であればエルゴノビンも左右冠動脈に 40 µg 追加投与した。アセチルコリンは全 1010 名に投与し、エルゴノビンの追加投与は 744 名に行った。全体の陽性率は 48.9%であった。

Higher serum uric acid and lipoprotein(a) are correlated with coronary spasm. (Heart Vessels. 2014;29:186-90.)^{企業 9)}

大阪労災病院で 2002 年 1 月～2010 年 8 月に、アセチルコリン負荷試験が実施された 441 名を評価した。アセチルコリンは右冠動脈内に 20 µg 及び 50 µg を投与し、左冠動脈内には 20 µg、50 µg、及び 100 µg を投与した。陽性は 197 名だった。

アセチルコリン、エルゴノビン両負荷試験施行例における冠血管反応性の相違。(呼吸と循環. 1995;43:583-7.)^{企業 10)}

昭和大学で 1990 年 1 月～1993 年 12 月に、アセチルコリン及びエルゴノビン負荷試験の両方が実施された連続 246 名を評価した。アセチルコリンは右冠動脈内に 20 µg 投与し、冠攣縮が誘発されない場合には 50 µg を追加投与した。左冠動脈内には 50 µg を投与し、誘発されない場合には 100 µg を追加投与した。アセチルコリン負荷試験の陽性率は 42%であった。

冠動脈疾患に対する冠攣縮誘発と治療薬別の誘発率。(日本内科学会雑誌. 2005;94S:186.)^{企業 11)}

昭和大学藤が丘病院で 2003 年 1 月から冠動脈造影が実施された 902 名のうち、アセチルコリン負荷試験を行った 281 名を評価した。陽性率は 63%であった。

Evaluation of coronary flow reserve in patients with vasospastic angina. (J Cardiol. 2000;36:17-27.)^{企業 12)}

富士重工業健康保険組合総合太田病院で 1996 年 6 月～1998 年 7 月に、アセチルコリン負荷試験が 188 名に実施された。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 名を評価した。アセチルコリンは左冠動脈内には 20 µg、50 µg、及び 100 µg を投与し、右冠動脈内には 20 µg 及び 50 µg を投与した。陽性は 38 名だった。

Impact of high-density lipoprotein cholesterol level in patients with variant angina pectoris. (Int J Cardiol. 2010;140:175-81.)^{企業 13)}

済生会宇都宮病院で 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 179 名のうち、急性冠動脈疾患等を除く 174 名を評価した。アセチルコリンは左冠動脈内には 20 µg、50 µg、及び 100 µg を投与し、右冠動脈内に 20 µg 及び 50 µg を投与した。陽性は 103 名だった。

Coronary microvascular dysfunction in patients with microvascular angina: analysis by TIMI frame count. (J Cardiovasc Pharmacol. 2005;46:622-6.)^{企業 14)}

九州大学で 1995 年 1 月～2000 年 7 月に、アセチルコリン負荷試験が実施された連続 131 名を評価した。アセチルコリンは 10 µg、30 µg、及び 100 µg を投与した。

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.)^{企業 15)}

横浜南共済病院で 2010 年 7 月～2014 年 4 月に、アセチルコリン負荷試験が実施された連続 116 名を評価した。陽性は 66 名だった。

Myocardial bridging increases the risk of coronary spasm. (Clin Cardiol. 2003;26:377-83.)^{企業 16)}

広島大学で冠攣縮薬物誘発負荷試験が実施された 114 名を評価した。アセチルコリンは左冠動脈に 3 µg/min、30 µg/min、及び 100 µg/min を 2 分間投与し、冠攣縮が誘発されなかった被験者には、エルゴメトリンを左冠動脈に 10 µg/min、20 µg/min、及び 30 µg/min を 1 分間投与した。陽性はアセチルコリン 30 µg/min で 15 名、100 µg/min で 32 名、エルゴメトリンで 12 名の 59 名だった。

Elevated cystatin C levels predict the incidence of vasospastic angina. (Circ J. 2011;75:2439-44.)^{企業 17)}

山形大学で 2008 年 6 月～2010 年 10 月に、アセチルコリン負荷試験が 110 名に実施された。アセチルコリンは右冠動脈内に 20 µg あるいは 50 µg を投与し、左冠動脈内には 50 µg あるいは 100 µg を投与した。陽性は 59 名だった。

冠動脈内アセチルコリン注入試験時に見られる冠動脈収縮の臨床的意義について. (脈管学.1993;33:836.)^{企業 18)}

富山医科薬科大学でアセチルコリン負荷試験が異型狭心症 69 名に実施された。アセチルコリンは虚血責任冠動脈に 20 µg、陰性時に 50 µg、次いで対側冠動脈にも投与した。陽性は 65 名だった。

冠攣縮誘発試験におけるエルゴノビン・アセチルコリン併用の意義. (日本冠疾患学会雑誌. 1998;4:224.)^{企業 19)}

安城更生病院で 1996 年 6 月～1998 年 7 月に、冠攣縮薬物誘発負荷試験が実施された 59 名を評価した。エルゴノビン 0.2 mg の全身投与または選択的に 0.01 mg の冠動脈投与を行い、エルゴノビン投与で冠攣縮が誘発されなかった被験者にアセチルコリンを左冠動脈内に 100 µg まで、右冠動脈内に 50 µg までを投与した。陽性率はエルゴノビン単独投与で 35.6%、アセチルコリンの追加で 91.5%だった。

アセチルコリン(Ach)とエルゴノビン(EM)の両薬剤を負荷した 56 症例の検討. (脈管学.

1992;32:979.)^{企業 20)}

信州大学でアセチルコリン及びエルゴノビンの両薬剤を負荷した、連続 56 名を評価した。アセチルコリンは左冠動脈内に 20 µg、50 µg、及び 100 µg を投与し、右冠動脈内に 20 µg 及び 50 µg を投与した。攣縮が誘発されない場合はエルゴノビンを 20 µg から最大 60 µg まで冠動脈投与した。陽性はアセチルコリンで 18 名だった。

また、冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン (JCS2008)^{要望 1)}に引用されている、診断の精度 (感度・特異度) を示した報告を以下に記載する。

JCS2008 文献番号 40^{要望 7)} Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. (J Am Coll Cardiol. 1988;12:883-8.)

感度の検討を異型狭心症の患者 70 名で行った。90%以上の狭窄を陽性と判断した。70 名中 63 名で冠攣縮が誘発された (陽性率 90%)。血管本数では、左冠動脈 43 本中 38 本、右冠動脈 49 本中 44 本に冠攣縮が誘発された (陽性率 89%)。

特異度の検討を異型狭心症あるいは安定性狭心症を持たない 93 名の患者で行った。93 名中、7 名は労作性狭心症であったため、86 名を評価した。86 名中、陽性の定義である 90%以上の狭窄に該当する症例はなかった (特異度 100%)。

JCS2008 文献番号 176^{企業 21)} Provocative tests for coronary spasm and its therapy. (J Cardiol.1993;23Suppl:27-34.)

異型狭心症患者 107 名にアセチルコリン投与を行った。99 名に冠攣縮が誘発された (陽性率 93%)。血管本数では、自然発作時あるいは運動負荷または過換気負荷により誘発された発作時の心電図所見より、冠攣縮の発生が予測された 146 本中 129 本 (88%) において攣縮が誘発された。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

要望の通り「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」が妥当と考える。

< 要望用法・用量について >

要望の通り「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。」が妥当と考える。

< 臨床的位置づけについて >

追加なし

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

既に検査法の診断精度（感度 89～93%、特異度 100%）は検討されており^{要望 7)}、「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」で推奨されている用法・用量、あるいは検査法（薬）としての精度（感度、特異度）について改めて検証の必要はないと考える。改めて検査法（薬）としての精度（感度、特異度）について検証的試験を実施するには、陽性及び陰性対象を設定する必要があるとあり、臨床現場で困難を伴う。冠動脈薬物負荷試験は心臓カテーテル検査を伴う侵襲的検査法であり、倫理的な配慮が不可欠で検証的試験の実施は現実的でないと考ええる。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 要望 1) 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン Circ J. 2008;72 Suppl IV:1195-252.
- 要望 2) JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. Circ J. 2010;74:1745-62.
- 要望 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). Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_ogawah_h.pdf
- 要望 4) JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2013): digest version. Circ J. 2014;78:2779-801.
- 要望 5) 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;34:258-67.
- 要望 6) 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:e000227.
- 要望 7) 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;12:883-8.
- 要望 8) Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. Coronary vasomotion disorders international study group. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. Eur Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv351.

- 要望 9) Wei J, Mehta PK, Johnson BD, et al. Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:646-653.
- 要望 10) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J.* 2006;27:1341-1381.
- 要望 11) Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation.* 2014;129:1723-30.
- 要望 12) ENCORE investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function). *Circulation.* 2003;107:422-8.
- 要望 13) Zipes P, Libby P, Bonow R, et al. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 9th ed: Elsevier Saunders; 2010.
- 要望 14) 朝倉書店「内科学」
- 企業 1) Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Serious cardiac complications in coronary spasm provocation tests using acetylcholine or ergonovine: analysis of 21 512 patients from the diagnosis procedure combination database in Japan. *Clin Cardiol.* 2015;38:171-7.
- 企業 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:e179-347.)
- 企業 3) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003.
- 企業 4) Sueda S, Saeki H, Otani T, et al. Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol.* 2000;85:391-4.
- 企業 5) MacAlpin RN. Some observations on and controversies about coronary arterial spasm. *Int J Cardiol.* 2015;181:389-98.
- 企業 6) Zaya M, Mehta PK, Merk CN. Provocative testing for coronary reactivity and spasm. *J Am Coll Cardiol.* 2014;21:103-9.
- 企業 7) 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;55:354-61.
- 企業 8) 谷口学, 河野浩貴, 一瀬博之, 他. 冠攣縮誘発試験における重大な合併症についての検討. *J. Cardiol.* 2001;38S:343.
- 企業 9) Nishino M, Mori N, Yoshimura T, et al. Higher serum uric acid and lipoprotein(a) are

- correlated with coronary spasm. *Heart Vessels*. 2014;29:186-90.
- 企業 10) 鈴木洋, 嶽山陽一, 濱寄裕司, 他. アセチルコリン, エルゴノビン両負荷試験施行例における冠血管反応性の相違. *呼吸と循環*. 1995;43:583-7.
- 企業 11) 嶽山陽一, 清水信行, 若林公平, 他. 冠動脈疾患に対する冠攣縮誘発と治療薬別の誘発率. *日本内科学会雑誌*. 2005;94S:186.
- 企業 12) Anzai H, Saijo T, Nakajima R, et al. Evaluation of coronary flow reserve in patients with vasospastic angina. *J Cardiol*. 2000;36:17-27.
- 企業 13) Sugano Y, Anzai T, Yagi T, et al. Impact of high-density lipoprotein cholesterol level in patients with variant angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2010;140:175-81.
- 企業 14) Sun H, Fukumoto Y, Ito A, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with microvascular angina: analysis by TIMI frame count. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46:622-6.
- 企業 15) 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. *Int J Cardiol*. 2015;196:7-13.
- 企業 16) Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K et al. Myocardial bridging increases the risk of coronary spasm. *Clin Cardiol*. 2003;26:377-83.
- 企業 17) Funayama A, Watanabe T, Tamabuchi T, et al. Elevated cystatin C levels predict the incidence of vasospastic angina. *Circ J*. 2011;75:2439-44.
- 企業 18) 三羽邦久, 井川晃彦, 吉田尚弘, 他. 冠動脈内アセチルコリン注入試験時に見られる冠動脈収縮の臨床的意義について. *脈管学*. 1993;33:836.
- 企業 19) 築瀬正伸, 堀部秀樹, 松原史朗, 他. 冠攣縮誘発試験におけるエルゴノビン・アセチルコリン併用の意義. *日本冠疾患学会雑誌*. 1998;4:224.
- 企業 20) 田口敦史, 治田精一, 唐沢光治, 他. アセチルコリン(Ach)とエルゴノビン(EM)の両薬剤を負荷した 56 症例の検討. *脈管学*. 1992;32:979.
- 企業 21) Okumura K, Yasue H, Morikami Y, et al. Provocative tests for coronary spasm and its therapy. *J Cardiol*. 1993;23Suppl:27-34.