

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

心臓疾患診断補助剤

処方箋医薬品

アデノシン注

アデノスキャン[®]注60mg

ADENOSCAN[®] INJECTION

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル（20mL）中にアデノシン 60mg を含有
一般名	和名：アデノシン（JAN） 洋名：Adenosine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2005年4月11日 薬価基準収載年月日：2005年6月3日 販売開始年月日：2005年6月21日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp

本 IF は 2023 年 10 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987081488756

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	7
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	7
3. 製品の製剤学的特性	1	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	7
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	8
6. RMP の概要	2	12. その他	8
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	9
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	9
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	9
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	10
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	10
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	10
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	10
III. 有効成分に関する項目	4	2) 安全性試験	12
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	12
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	12
(2) 溶解性	4	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	12
(3) 吸湿性	4	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	13
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7) その他	13
(5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(6) 分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
(7) その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	14
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	19
1. 剤 形	6	VII. 薬物動態に関する項目	20
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	20
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	20
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	20
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	21
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	21
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	21
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	21
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	21
(3) 熱 量	6	(3) 消失速度定数	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力 価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	7		

(4) クリアランス	21	(1) 臨床使用に基づく情報	40
(5) 分布容積	21	(2) 非臨床試験に基づく情報	40
(6) その他	21		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	21	IX. 非臨床試験に関する項目	41
(1) 解析方法	21	1. 薬理試験	41
(2) パラメータ変動要因	21	(1) 薬効薬理試験	41
4. 吸収	21	(2) 安全性薬理試験	41
5. 分布	21	(3) その他の薬理試験	42
(1) 血液－脳関門通過性	21	2. 毒性試験	43
(2) 血液－胎盤関門通過性	21	(1) 単回投与毒性試験	43
(3) 乳汁への移行性	22	(2) 反復投与毒性試験	43
(4) 髄液への移行性	22	(3) 遺伝毒性試験	43
(5) その他の組織への移行性	22	(4) がん原性試験	43
(6) 血漿蛋白結合率	24	(5) 生殖発生毒性試験	43
6. 代謝	24	(6) 局所刺激性試験	44
(1) 代謝部位及び代謝経路	24	(7) その他の特殊毒性	44
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	24	X. 管理的事項に関する項目	45
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24	1. 規制区分	45
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	24	2. 有効期間	45
7. 排泄	25	3. 包装状態での貯法	45
8. トランスポーターに関する情報	25	4. 取扱い上の注意	45
9. 透析等による除去率	25	5. 患者向け資材	45
10. 特定の背景を有する患者	25	6. 同一成分・同効薬	45
11. その他	25	7. 国際誕生年月日	45
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	45
1. 警告内容とその理由	26	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	45
2. 禁忌内容とその理由	27	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	45
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28	11. 再審査期間	45
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28	12. 投薬期間制限に関する情報	46
5. 重要な基本的注意とその理由	28	13. 各種コード	46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29	14. 保険給付上の注意	46
(1) 合併症・既往歴等のある患者	29	XI. 文 献	47
(2) 腎機能障害患者	30	1. 引用文献	47
(3) 肝機能障害患者	30	2. その他の参考文献	47
(4) 生殖能を有する者	30	XII. 参考資料	48
(5) 妊婦	30	1. 主な外国での発売状況	48
(6) 授乳婦	30	2. 海外における臨床支援情報	50
(7) 小児等	30	XIII. 備 考	52
(8) 高齢者	31	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	52
7. 相互作用	31	(1) 粉碎	52
(1) 併用禁忌とその理由	31	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	52
(2) 併用注意とその理由	32	2. その他の関連資料	52
8. 副作用	32		
(1) 重大な副作用と初期症状	32		
(2) その他の副作用	33		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38		
10. 過量投与	39		
11. 適用上の注意	39		
12. その他の注意	40		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アデノシンは生体内に存在するプリンヌクレオシドの一つで、アデノシン受容体を介して多様な生理（薬理）作用を発現する。循環器においては、心臓の A₁ 受容体を介し、徐脈作用、房室伝導抑制作用、心筋収縮力抑制作用を発現する。また、冠血管や末梢血管の A_{2a}/A_{2b} 受容体を介し、血管拡張作用を発現する。

冠動脈に狭窄あるいは閉塞が生じ心筋が虚血状態に陥ると、ATP の合成・利用のバランスが崩れ細胞間隙にアデノシンが増加する。アデノシンは冠動脈血流量を規定する抵抗血管である細い冠動脈を選択的に拡張させるため、狭窄（閉塞）部支配領域では増加した内因性のアデノシンにより既に細動脈は拡張した状態にある。この時、外部よりアデノシンを投与すると正常部位の細動脈は拡張するが、虚血部位の細動脈はほとんど拡張しないため、両者の間に顕著な血流量の差が生じる。こうしたアデノシンの作用を利用することで、運動負荷が禁忌あるいは十分に運動負荷をかけられない患者においても、アデノシン負荷心筋シンチグラフィにより精度の高い虚血診断が可能となる。さらにアデノシンの作用発現・消失が極めて速やかであることから使いやすい薬剤負荷方法となりうることが期待された。

米国では十分に運動負荷をかけられない患者における ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィを施行する際の診断補助剤として開発され、アデノシン負荷心筋シンチグラフィが運動負荷と同等の診断精度を持ち、安全性上の問題も認められなかったことより、1995 年に FDA の承認を取得し、すでに実用に供されている。本邦においても 1994 年より開発が進められ、2005 年 4 月に「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」を効能又は効果として承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1)有効性

- 1) 運動負荷が禁忌あるいは十分に運動負荷をかけられない患者において心筋シンチグラフィによる診断が可能である。
- 2) 作用発現が早く、負荷誘導時間が短時間である。 （「V.治療に関する項目」参照）

(2)安全性

重大な副作用として、心停止、心室頻拍、心室細動、心筋梗塞、過度の血圧低下、洞房ブロック、完全房室ブロック、呼吸障害、肺浮腫、脳血管障害、アナフィラキシーがあらわれることがある。

（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

(3)薬理作用

- 1) 冠細動脈を拡張させ、冠動脈血流量を増加させる。
- 2) 冠動脈狭窄下において正常領域と狭窄血管支配領域の心筋組織血流量に差を生じさせる。
- 3) 作用発現及び消失が早い。 （「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

アデノスキャン[®]注 60mg

(2)洋名

ADENOSCAN[®] INJECTION 60mg

(3)名称の由来

Adeno-は、Adenosine に、scan は scan 「走査する」に由来する。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

アデノシン (JAN)

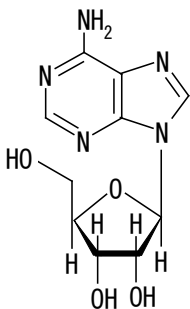
(2)洋名(命名法)

Adenosine (JAN)

(3)ステム

不明(公知の化合物)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{10}H_{13}N_5O_4$

分子量: 267.24

5. 化学名(命名法)又は本質

6-Amino-9- β -D-ribofuranosyl-9H-purine (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SUN Y4001

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

水又はエタノール（95）に溶けにくい。

<参考> 各種溶媒に対する溶解性（20±5℃）

溶 媒	溶解度（mg/mL）	溶解性の日局表現
酢酸（100）	174.3	溶けやすい
ジエチルエーテル	<0.1	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

pH1.2～13.0 の緩衝液を用いた時のアデノシンの飽和溶液の pH は 3.0～12.5 であり、溶解度は 5.6～32.0mg/mL である。強酸性及び強アルカリ性で溶解度が高く、弱酸性～中性で溶解度が低い。

各種 pH 溶液に対する溶解性（25℃）

用いた緩衝液の pH	飽和溶液の pH	溶解度（mg/mL）	用いた緩衝液の pH	飽和溶液の pH	溶解度（mg/mL）
1.2	3.0	32.0	6.0	6.0	5.9
2.0	3.5	14.8	7.0	6.6	8.3
3.0	3.9	8.4	9.0	7.3	12.9
4.0	4.2	7.0	11.0	11.0	15.1
5.0	5.1	5.6	13.0	12.5	29.4

(3) 吸湿性

10～93%RH（25℃）で吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：233～238℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：3.5（アデニン骨格のプロトン化に由来）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光性： $[\alpha]_D^{20} = -70.7 \sim -71.1^\circ$ （1.0g、5%水酸化ナトリウム試液、50mL、100mm、20℃）

pH：6.1～6.2（0.3W/V%水溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

アデノシン原薬の安定性

試験	温度	光	保存期間	保存形態	結果	
苛酷試験	温度	100℃	—	28 日	ガラス瓶 (密栓)	安定
	湿度	40℃/ 90%RH	—	28 日	ガラス瓶 (開放)	安定
	光	25℃	1000lx (D65 ランプ)	28 日	ガラスシャーレ	安定
			遮光* (対照)	28 日	ガラスシャーレ*	安定
		30℃	800lx (白色蛍光灯)	28 日	ガラスシャーレ	安定
遮光* (対照)			28 日	ガラスシャーレ*	安定	
長期保存試験	20.5～ 23.5℃/ 50～60%RH	—	60～62 ヶ月	ポリエチレン袋 2 重包装 (ファイバードラム)	安定	
	25℃/ 60%RH	—	60 ヶ月	ポリエチレン袋 2 重包装 (ファイバードラム)	安定	
加速試験	40℃/ 75%RH	—	6 ヶ月	ポリエチレン袋 2 重包装 (ファイバードラム)	安定	

— : 制御せず * : アルミ箔で包み遮光した。

アデノシン水溶液の安定性

試料	保存条件		保存期間	クロマトグラム所見	残存率 (%)
				液体クロマトグラフ法	
水溶液	熱	100℃	7 日	DFAP、アデニン、イノシン及び他に 3 種のピークを認めた。	93.3
	光 1	25℃、1000lx (D65 ランプ)	8 日 ²⁾	アデノシン以外のピークを認めず。	100.2
		25℃、遮光 ¹⁾	8 日	アデノシン以外のピークを認めず。	100.2
	光 2	30℃、8000lx (白色蛍光灯)	8 日 ³⁾	アデノシン以外のピークを認めず。	99.7
		30℃、遮光 ¹⁾	8 日	アデノシン以外のピークを認めず。	100.1
	酸	0.1mol/L 塩酸試液、 25℃	8 日	アデニンのピークを認めた。	95.5
	アルカリ	1mol/L 水酸化ナトリウム 試液、25℃	8 日	アデニン、イノシン及び他に 4 種のピークを認めた。	87.4

1) アルミ箔で包み遮光した。2) 総照度 18.7 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー 56.2W・h/m²

3) 総照度 154 万 lx・h

DFAP : 4,6-Diamino-5-(formylamino)pyrimidine

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法 : 日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」による

定量法 : 日局一般試験法「滴定終点検出法 (電位差滴定法)」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状
アデノスキャン注 60mg	無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)
アデノスキャン注 60mg	4.5～7.5	約 1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
	1 バイアル中	
アデノスキャン注 60mg	アデノシン 60mg/20mL	等張化剤

(2) 電解質等の濃度

1 バイアル (20mL) 中 : Na⁺ 3.1mEq、Cl⁻ 3.1mEq

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の各種条件下における安定性では熱、湿度及び光のいずれの条件でも分解物は生成しなかったが、水溶液の安定性では熱、酸及びアルカリにより分解物が生じた（「Ⅲ.2.有効成分の各種条件下における安定性」参照）。混入する可能性のある夾雑物としてはこれら分解物である DFAP:4,6-Diamino-5-(formylamino)pyrimidine、アデニン、イノシンが考えられる。

6. 製剤の各種条件下における安定性

苛酷試験、加速試験、長期保存試験及び倒立状態での試験は同一の成分及び同一の組成で用量のみが異なる製

剤であるアデノシン 30mL 注射剤（未発売）で実施し、アデノシン 20mL 注射剤については加速条件下でアデノシン 30mL に対する相対比較試験を実施した。

検体	試験	温度	光	保存期間	保存形態	結果	
アデノシン 30mL 注射剤	苛酷試験	温度	60℃	—	3 ヶ月	無色ガラスバイアル（紙箱）	外観、浸透圧比及び pH に変化はなかった。分解物としては DFAP、アデニン及びイノシンがわずかに増加したが、含量の低下はほとんど認められず、安定であった。
		光	25℃	1000lx	8 週	無色ガラスバイアル	外観、浸透圧比、pH 及び分解物に変化はなく、含量低下も認められず安定であった。
	遮光* (対照)			8 週			
	長期保存試験	25℃	—	36 ヶ月	無色ガラスバイアル（紙箱）	外観、浸透圧比及び pH に変化はなかった。分解物としては DFAP がわずかに増加したが、含量は残存率 99.8～100.6%を示し、安定であった。	
	加速試験	40℃	—	6 ヶ月	無色ガラスバイアル（紙箱）	外観、浸透圧比及び pH に変化はなかった。分解物としては DFAP がわずかに増加したが、含量は残存率 99.5～100.6%を示し、安定であった。	
アデノシン 20mL 注射剤	相対比較試験	40℃	—	6 ヶ月	無色ガラスバイアル（紙箱）	アデノシン 20mL 注射剤はアデノシン 30mL 注射剤と同等の安定性であった。	
アデノシン 30mL 注射剤	倒立状態での試験	25℃	—	36 ヶ月	無色ガラスバイアル（紙箱）／倒立	対象となる長期保存試験（正立状態での保存）との間に差はなく、安定であった。	

—：制御せず。*：アルミ箔で包み遮光した。

DFAP：4,6-Diamino-5-(formylamino)pyrimidine

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

20mL 5 バイアル

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

バイアル：ガラス（無色）

栓：ブチルゴム

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の国内承認前の臨床試験成績は ^{201}Tl を使用した成績である。

5.2 本剤の使用は心筋シンチグラフィ施行時に限ること。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

1分間当たりアデノシンとして $120\ \mu\text{g}/\text{kg}$ を6分間持続静脈内投与する(アデノシン総投与量 $0.72\text{mg}/\text{kg}$)。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

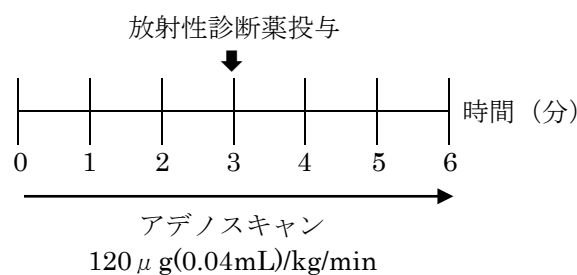
4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 シリンジポンプにより持続静脈内投与すること。また、本剤が体内に急速に注入されることを防ぐために、原則として本剤及び放射性診断薬は別々の投与経路を確保すること。

7.2 本剤の持続静脈内投与開始3分後に放射性診断薬を静脈内投与する。本剤の持続静脈内投与は放射性診断薬投与時も継続し、合計6分間行うこと。

7.3 本剤を急速に静脈内投与するとⅡ度又はⅢ度房室ブロック、徐脈及び血圧低下等の発現が増強するおそれがあるので、投与時間を遵守すること。



解説：

7.1 アデノシンは血漿中から速やかに消失するため、一定の投与速度を維持する必要がある。また、三方活栓等を使用した場合、放射性診断薬の投与時に、本剤が急速に静脈内投与され、有害事象が発生するおそれがあるため、可能な限り、本剤及び放射性診断薬は別々の投与経路を確保する必要がある。

7.2 本剤の投与開始2分以降に正常冠動脈血流の増加が認められている。正常冠動脈と異常冠動脈が支配する各心筋領域で血流較差が十分に生じるまでの時間を考慮し、放射性診断薬の投与時期は本剤投与開始3分後に設定した。また、正常冠動脈と異常冠動脈が支配する各心筋領域で生じた核種の取り込み差異が確実に画像に反映されるよう、放射性診断薬投与後も継続して本剤を投与する必要がある。

7.3 本剤が急速に静脈内投与された場合、アデノシンの心臓刺激伝導系抑制作用、陰性変時作用及び末梢血管拡

張作用等が強く発現することにより、Ⅱ度又はⅢ度房室ブロック、徐脈及び血圧低下等が発現するおそれがある。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験

第Ⅰ相臨床試験¹⁾

健康成人男子を対象にアデノシン 60、100、120 及び 140 μ g/kg/min の 4 用量の 6 分間持続静脈内投与における忍容性を検討した。その結果、全ての用量で顔のほてり等の自覚症状及び他覚所見がみられ、120 及び 140 μ g/kg/min で、心拍数の有意な増加、Ⅱ度房室ブロック及び心房細動を認めた。これらの事象は、いずれも無処置にて回復した。これらより、アデノシンは、健康成人男子において 140 μ g/kg/min までの用量で忍容性を認めた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は 1 分間当たりアデノシンとして 120 μ g/kg を 6 分間持続静脈内投与である(アデノシン総投与量 0.72mg/kg)。

(3)用量反応探索試験

第Ⅱ相 Step 1 試験²⁾

右冠動脈あるいは左前下向枝に一枝病変を有する労作性狭心症患者 20 例を対象に、漸増法にてアデノシンの 80、100、120 及び 140 μ g/kg/min を投与し、冠血流速度及び血行動態に及ぼす影響からアデノシン負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの至適用量を検討した。健常及び狭窄部冠血流速度を測定し、安静時との比を求めた結果、100、120 及び 140 μ g/kg/min では健常部でそれぞれ 2.8、3.0 及び 3.2 と狭窄部に比し有意に増加した。また、健常部では 120 及び 140 で冠血流速度増加が安定的であった。副作用の発現率は、80、100、120 及び 140 μ g/kg/min でそれぞれ 25.0% (5/20 例)、60.0% (12/20 例)、57.9% (11/19 例) 及び 66.7% (12/18 例) であり、100 μ g/kg/min 以上で用量によらずほぼ一定であった。これらより、アデノシン負荷心筋シンチグラフィの至適用量は 120~140 μ g/kg/min と推察された。

注) 本剤の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に対して承認されている用法及び用量は 1 分間当たりアデノシンとして 120 μ g/kg を 6 分間持続静脈内投与である(アデノシン総投与量 0.72mg/kg)。

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

第Ⅱ相 Step 2 試験³⁾

アデノシン負荷 ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの有効性(虚血検出能)及び安全性を右冠動脈あるいは左前下向枝に一枝病変を有する労作性狭心症患者 44 例を対象に検討した。アデノシンの負荷用量は第Ⅱ相 Step1 試験の結果から 120 又は 140 μ g/kg/min の 6 分間持続静脈内投与とした。その結果、冠動脈病変検出率(虚血検出率)は 120 μ g/kg/min で 94.7% (18/19 例)、140 μ g/kg/min で 84.2% (16/19 例)で、副作用は 120 μ g/kg/min で 73.9% (17/23 例)、140 μ g/kg/min で 81.0% (17/21 例)であった。血圧に及ぼす影響は、140 μ g/kg/min が 120 μ g/kg/min より大きかった。これらより、至適用量は 120 μ g/kg/min と推察された。

注) 本剤の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に対して承認されている用法及び用量は1分間当たりアデノシンとして120 μ g/kgを6分間持続静脈内投与である(アデノシン総投与量0.72mg/kg)。

② 比較試験

第Ⅲ相試験

a) アデノシン負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィの虚血診断能及び安全性⁴⁾

十分に運動負荷をかけられない労作性狭心症及び労作性狭心症が疑われる207例の患者において、アデノシン負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィの虚血診断能及び安全性を検討した。アデノシン120 μ g/kg/min6分間持続静脈内に投与し、投与開始3分後に²⁰¹Tlを投与した。初期像及び後期像を撮像した。AHA基準(American Heart Associationにより冠動脈狭窄の程度を評価する基準)90%狭窄以上を有意狭窄と定義して求めた虚血診断能は、感度が87.1%(108/124例)、特異度が46.0%(29/63例)であった。負荷に伴う主な症状(副作用)は胸痛及び胸部不快感30.4%(63/207例)、熱感及び潮紅22.2%(46/207例)、血圧低下17.4%(36/207例)等であり、全体の副作用発現率は66.7%(138/207例)であったものの、発現した症状のほとんどは軽度～中等度であり、投与終了後速やかに消失した。これらより、アデノシンは十分に運動負荷をかけられない患者に²⁰¹Tl心筋シンチグラフィを施行する場合有用な薬剤と考えられた。

b) ²⁰¹Tl心筋シンチグラフィにおける負荷法の臨床第Ⅲ相試験⁵⁾

労作性狭心症及び労作性狭心症が疑われる31例の患者及び健康成人志願者10例*を対象にアデノシン負荷(120 μ g/kg/min)及び運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィを実施し、心筋虚血の有無を判定した。アデノシン負荷及び運動負荷による臨床成績は下表のとおりであり、虚血診断の一致率は97.3%(36/37例)であった。

運動負荷心筋シンチグラフィとの虚血診断一致率を検討した臨床試験成績

運動負荷 アデノシン負荷	虚血あり	虚血なし	合計(例)
虚血あり	6	1	7
虚血なし	0	30	30
合計(例)	6	31	37

本剤負荷に伴う主な症状(副作用)は、血圧低下7.9%(3/38例)及び顔のほてり7.9%(3/38例)であった。運動負荷に伴う主な症状は、ST低下31.6%(12/38例)、呼吸困難10.5%(4/38例)、胸痛等の胸部症状10.5%(4/38例)であった。負荷方法間で有害事象発現率に有意差は認められず、重篤な有害事象も認められなかった。これらの結果、アデノシン負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィは運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィと同等の虚血診断能及び安全性を有することが確認された。

*有効性評価対象37例、安全性評価対象38例

<参考>

^{99m}Tc 心筋シンチグラフィによる試験（安全性）

十分に運動負荷が適用できない労作性狭心症及び労作性狭心症が疑われる 63 例の患者において、アデノシン負荷 ^{99m}Tc 心筋シンチグラフィの安全性を検討した。その結果、副作用の発現率は 56.5%（35/62 例）であり、主な内容は胸痛等の胸部症状、熱感、房室ブロック、血圧低下、心電図異常等であり、ほとんどが軽度又は中等度で無処置にて投与終了後 10 分以内に回復した。

なお、この試験でのアデノシン負荷 ^{99m}Tc 心筋シンチグラフィの冠動脈造影を基準とした診断能は、感度、特異度及び診断精度がそれぞれ 68.6%（24/35 例）、75.0%（18/24 例）、71.2%（42/59 例）であった。

感 度：冠動脈造影で有意狭窄を有する症例において心筋シンチグラフィで「虚血あり」と判定されたものの率

特 異 度：冠動脈造影で有意狭窄のない症例において心筋シンチグラフィで「虚血なし」と判定されたものの率

診断精度：冠動脈造影による有意狭窄を有する症例においては心筋シンチグラフィで「虚血あり」と判定され、有意狭窄のない症例においては心筋シンチグラフィで「虚血なし」と判定されたものの率

注）本剤の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に対して承認されている用法及び用量は 1 分間当たりアデノシンとして 120 μ g/kg を 6 分間持続静脈内投与である（アデノシン総投与量 0.72mg/kg）。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

調査期間：2006 年 4 月 1 日～2008 年 3 月 31 日

症 例 数：国内 166 施設から 2,158 例を安全性及び有効性解析対象とした。

対象患者：十分に運動負荷をかけられない患者のうち、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に本剤を用いた患者

使用実態下での、安全性及び有効性に関する問題点・疑問点を把握することを目的として使用成績調査を実施し、166 施設から 2,161 例の調査票が収集された。

安全性評価対象 2,158 例における副作用発現率は 15.9%（343/2,158 例）であった。主な副作用は胸部不快感 4.9%、胸痛 1.9%、房室ブロック関連 1.8%、呼吸困難 1.4%、心電図 ST 部分下降 1.0%などであった。重篤な副作用は 1 例 3 件（意識消失、第二度房室ブロック及び筋力低下）であった。年齢別の副作用発現率は、非高齢者（65 歳未満）15.9%、前期高齢者（65～74 歳）17.1%、後期高齢者（75 歳以上）14.9%と、3 群間で有意差はなかった（P=0.4800）。核種（²⁰¹Tl、^{99m}Tc）別の副作用発現頻度は、²⁰¹Tl が 16.1%、^{99m}Tc が 15.4%と群間で有意差はなかった（P=0.7199）。バイタルサイン（血圧、心拍数、

12誘導心電図)の経時的な変動はわずかであり、投与終了に伴い回復する傾向であった。

有効性評価対象 2,158 例における有効率(アデノスキャン負荷により検査目的の達成に寄与できたか否かを主治医が主観的に評価)は 97.9% (2,112/2,158 例)であった。アデノスキャン負荷心筋血流シンチグラフィ結果と、心電図、心臓超音波、X線 CT、MRI、CAG 検査などから総合的に確定した虚血に対する臨床診断結果との一致率は 91.0%であった。CAG 検査を実施した 722 例中、アデノスキャン負荷心筋血流シンチグラフィ実施前後 31 日までに CAG 検査を実施した 608 例について核種 (^{201}Tl 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$) 別に診断能を検討した結果、感度、特異度及び診断精度は、 ^{201}Tl は各々 78.5%、57.5%及び 68.6%、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は各々 62.4%、58.7%及び 60.8%であった。

注) 感度、特異度、診断精度の定義については、12 頁参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

外国成績⁶⁾

冠動脈疾患患者 213 例及び健康被験者 106 例 (計 319 例) に対し、本剤 $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の 6 分間持続静脈内投与による負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィ及び運動負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィを施行し、両負荷法による診断結果を比較した。アデノシン負荷と運動負荷について診断上の一致率は 88.8%、82.8%であった。

また、冠動脈疾患患者 193 例における臨床成績は下表のとおりであり、アデノシン負荷は運動負荷と同等であることが認められた。

冠動脈造影所見 (>75%狭窄を有意狭窄とした) を対照としたアデノシン負荷と運動負荷との診断能の比較 (米国臨床成績)

診断能 負荷方法	感度	特異度	診断精度
アデノシン負荷	68.3% (82/120 例)	52.1% (38/73 例)	62.2% (120/193 例)
運動負荷	70.8% (85/120 例)	61.6% (45/73 例)	67.4% (130/193 例)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は 1 分間当たりアデノシンとして $120 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 6 分間持続静脈内投与である (アデノシン総投与量 $0.72\text{mg}/\text{kg}$)。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物、ジピリダモール

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

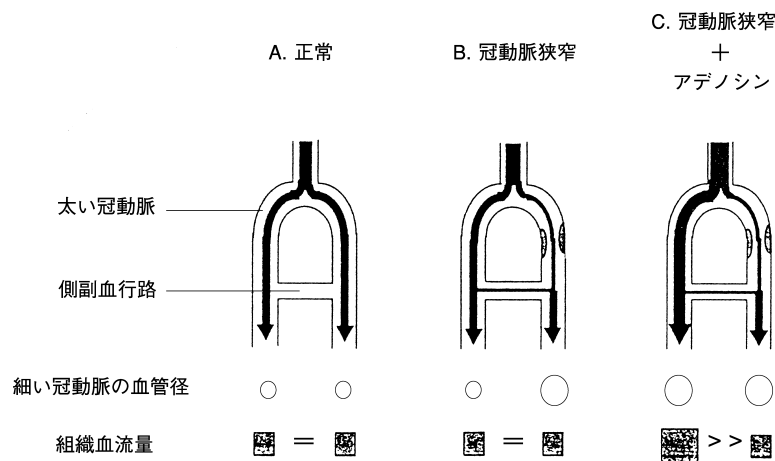
(1)作用部位・作用機序

作用部位：冠動脈

作用機序：アデノシンは生体内に存在するプリンヌクレオシドのひとつで、冠循環の生理的調節因子と考えられている⁷⁾。アデノシン受容体 (A₁、A_{2a}、A_{2b} 及び A₃) は生体内に広く分布し、多様な生理作用を有する⁸⁾。心血管系においては A₁ 受容体を介して心拍数低下、房室伝導抑制、心筋収縮力抑制等を A_{2a}/A_{2b} 受容体を介し、冠動脈や末梢動脈の拡張作用を惹起する。また、これまでにアデノシンは冠動脈において 100～150 μm 以下の細い冠動脈を拡張させることが報告されている^{9,10)}。

アデノシンは、冠動脈に狭窄を有するイヌにおいて、280 μg/kg/min の持続静脈内投与で狭窄血管支配領域の心筋組織血流量をほとんど変化させず、正常領域の心筋組織血流量を 3 倍に増加させた¹¹⁾。すなわち、アデノシンの投与により、正常領域と狭窄血管支配領域との間で心筋組織血流量に顕著な差が生じた。冠動脈に狭窄が存在する場合、その末梢側の細い冠動脈は、血流不足を補うために内因性にアデノシンが産生され十分拡張した状態にあり、側副血行路を介して血液が供給され血流量は維持されている。この状態においてアデノシンを投与すると、正常部の細い冠動脈は拡張するが、狭窄側の細い冠動脈はそれ以上拡張しない。その結果、血液は正常部に多く流れ込み、正常領域と狭窄血管支配領域との間で、心筋組織血流量に差が生じる。

心筋シンチグラフィは、心筋虚血巣の検出や viability (生存能) の判定に用いられている画像診断法であるが、その時に使用されるタリウム (201Tl) やテクネチウム (99mTc) 標識心筋血流製剤は、血流量に比例して心筋細胞内に取り込まれる^{12,13)}。従って、アデノシンの投与により虚血心筋と正常心筋との間で血流量に差が生じると、201Tl や 99mTc 標識心筋血流製剤の分布にも差が生じるために、心筋虚血巣の検出が可能となる。以上より、アデノシンは細い冠動脈をより強く拡張させて冠動脈血流量を増加させるが、冠動脈に狭窄が存在する場合、狭窄血管支配領域と正常領域との間で心筋組織血流量に明瞭な差を生じさせることから、心筋シンチグラフィを行う際の有用な診断補助剤となる。



アデノシン投与による冠血流量及び組織血流量の変化

- A. 正常状態では、左右の細い冠動脈の血管径は同じであり、等圧であるために側副血行路は機能的に役割を果たしていない。
- B. 狭窄が存在する場合は、狭窄部以下の血流は減少するが、細い冠動脈は虚血により産生が亢進した内因性のアデノシンの作用で最大に拡張するため、側副血行路を介して血液が供給され、組織血流量は正常部とほぼ等しくなる。
- C. 狭窄が存在する場合にアデノシンを投与すると、狭窄部の細い冠動脈はもはや拡張しえず、正常部の細い冠動脈が拡張するため、正常部により多くの血流が流れ込み、正常領域と狭窄血管支配領域との間で血流量に差が生じる。

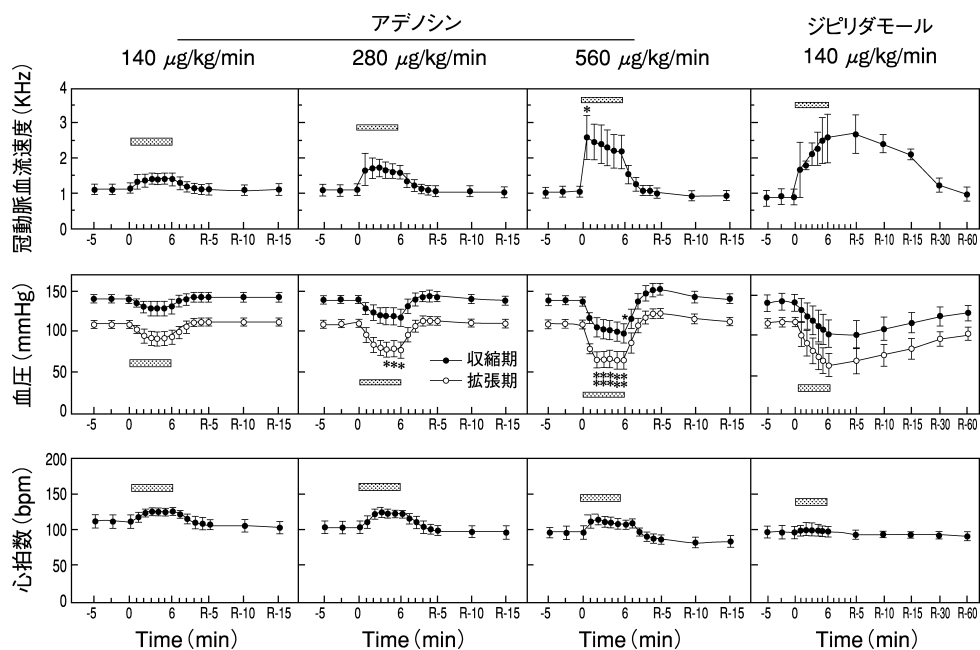
(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 冠動脈血流増加作用及び心電図に及ぼす影響 (イヌ) ¹⁴⁾

麻酔イヌにアデノシンを $35\sim 560\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与速度で 6 分間持続静脈内投与したときの冠動脈血流速度、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす作用を検討した。

① 冠動脈血流速度、血圧及び心拍数に対する作用 (イヌ)

アデノシンは、 $140\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上で用量依存的に冠動脈血流速度を増加させ、最高用量である $560\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ では 2 倍以上に増加させた。また、血圧を低下させ心拍数を上昇させた。一方、ジピリダモールは、冠動脈血流速度を約 3 倍に増加させ、血圧を著明に低下させたが、心拍数にはほとんど影響を及ぼさなかった。



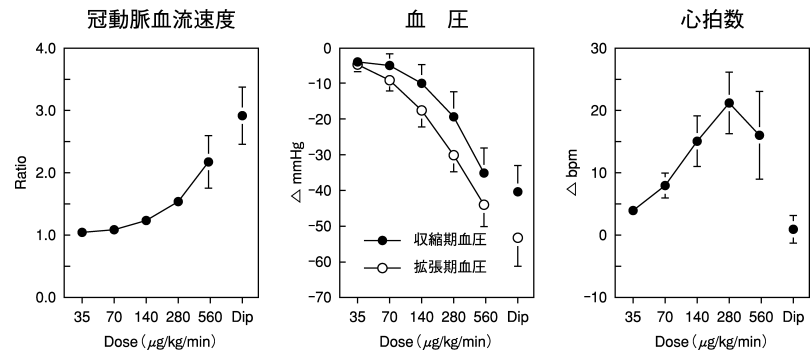
アデノシン及びジピリダモールの冠動脈血流速度、血圧及び心拍数に対する作用の経時変化

— 麻酔イヌ —

各ポイントは 6 例 (ジピリダモールは 3 例) の平均値 ± 標準誤差

R-5~R-60 : アデノシンあるいはジピリダモール投与終了後の時間 (分)

■ : 被験薬持続静脈内投与 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs 0 time (Dunnett の多重比較検定)



アデノシンの冠動脈血流速度、血圧及び心拍数に対する作用 — 麻酔イヌ —

各ポイントは6例の平均値±標準誤差

Dip : ジピリダモール 140 μg/kg/min (n=3)

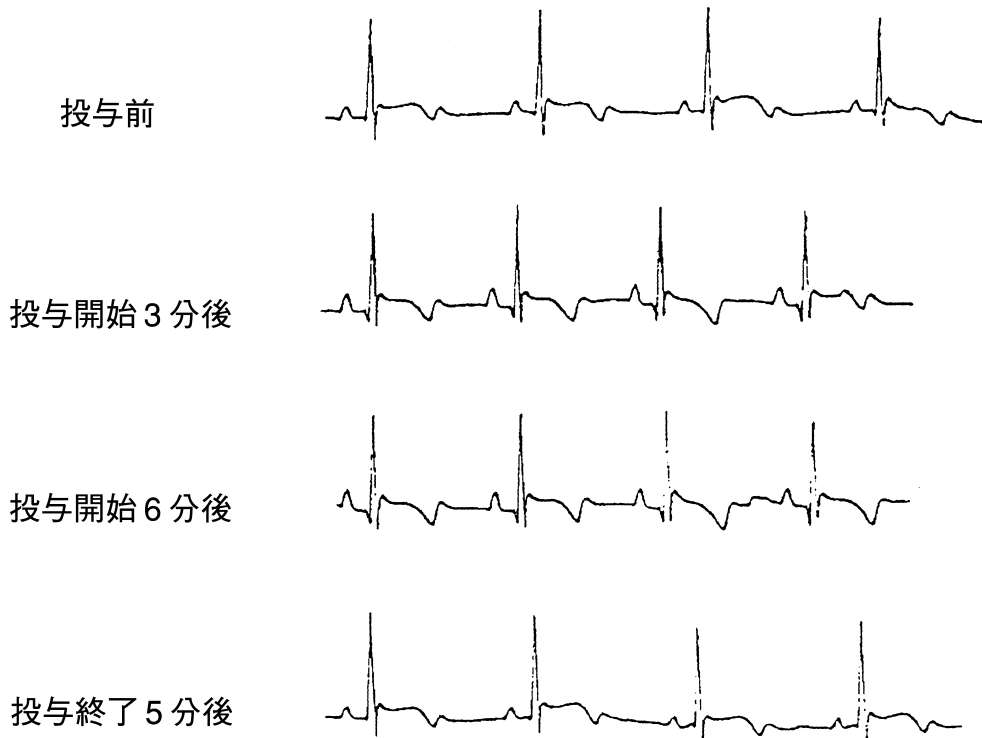
Ratio : 投与前値と投与開始3分後の値の比 (ジピリダモールは6分後)

ΔmmHg、Δbpm : 投与開始3分後の値と投与前値との差 (ジピリダモールは6分後)

アデノシンの作用は、投与開始後直ちに発現し数分以内に最大反応に達し、投与中その作用は維持され、投与を終了すると5分以内に作用は消失した。一方、ジピリダモールの作用発現は緩徐で、投与終了後の作用持続も長く、投与前のレベルに回復するまでに30分以上を要した。

② 心電図に及ぼす影響 (イヌ)

イヌを用いた実験において、アデノシン (35~560 μg/kg/min、6分間持続静脈内投与) は、いずれの用量においても、房室ブロックは発現せず PR 時間、QRS 幅、QTc にはほとんど影響を及ぼさなかった。



アデノシンの心電図に及ぼす影響 — 麻酔イヌ —

最高用量である 560 μg/kg/min を持続静脈内投与した時の心電図変化

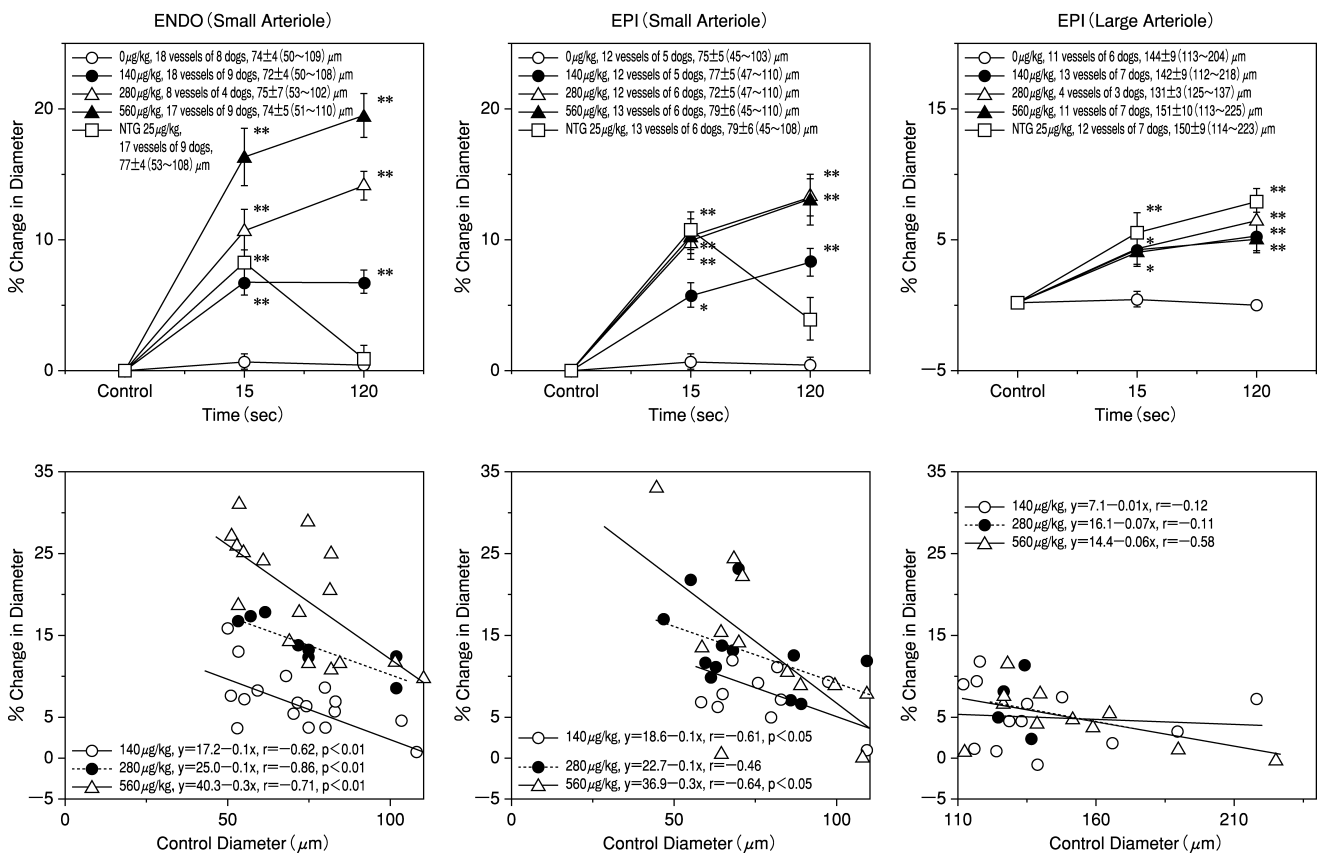
これらの結果、アデノシンの持続静脈内投与は、冠動脈血流量を増加させるとともに、血圧を低下させ心拍数を増加させるが、その作用発現は速く 3 分以内に最大に達し、作用の消失も投与終了後 3~5 分と速やかであった。また、心電図にはほとんど影響を及ぼさなかった。

2) 冠動脈拡張作用 (イヌ) ¹⁵⁾

麻酔開胸イヌの拍動下での心内膜側及び心外膜側の冠細動脈径に対するアデノシンの作用を検討した。アデノシン (140~560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、3 分間持続静脈内投与) は、心内膜側、心外膜側ともに 110 μm 以下の冠細動脈を用量依存的に拡張させた (上段) が、その作用は何れの用量においても細い冠動脈ほど顕著であった (下段)。

これらの結果より、アデノシンの冠動脈拡張作用は 110 μm 以下より細い血管に対して強く発現することが確認された。

End-diastolic Diameter (Intravenous)



アデノシンの冠動脈拡張末期血管径に及ぼす作用 — 静脈内持続投与 —

ENDO (Small Arteriole) : 心内膜側の細い冠細動脈 ($\leq 110 \mu\text{m}$ ϕ) に対する作用

EPI (Small Arteriole) : 心外膜側の細い冠細動脈 ($\leq 110 \mu\text{m}$ ϕ) に対する作用

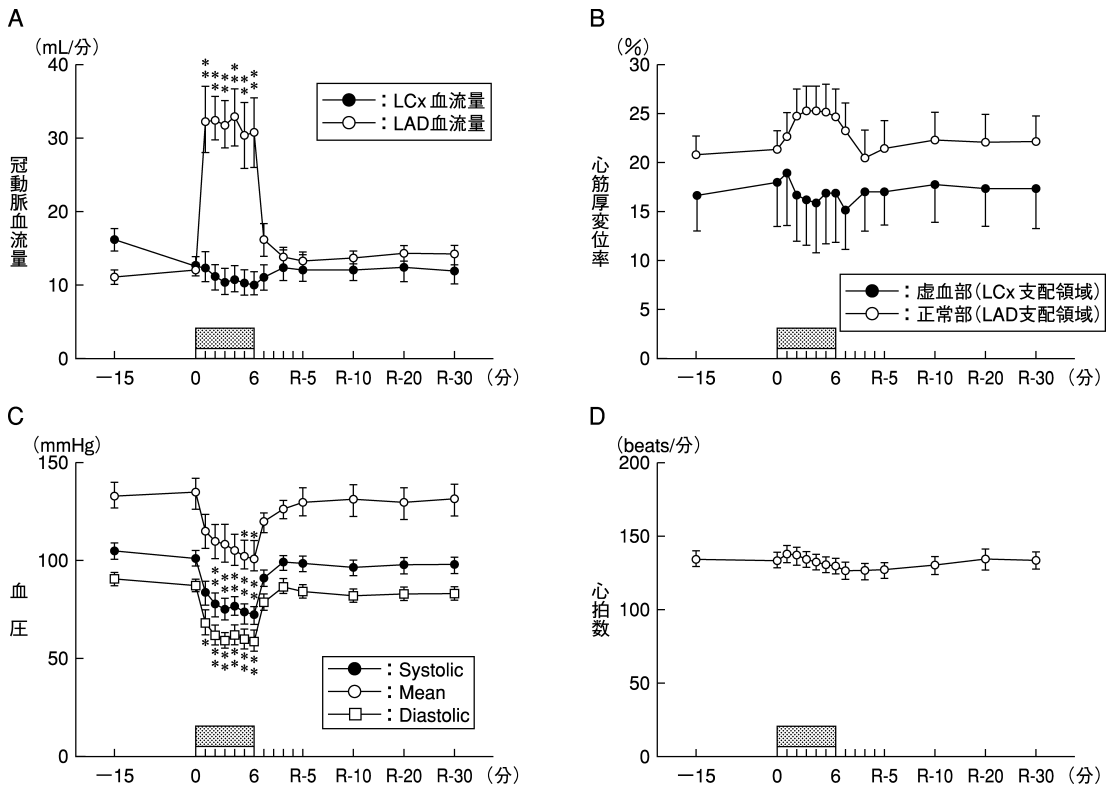
EPI (Large Arteriole) : 心外膜側の太い冠細動脈 ($> 110 \mu\text{m}$ ϕ) に対する作用

上段にアデノシン 140、280、560 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 冠静脈内持続投与開始 15 秒、120 秒後の血管拡張の変化率 (%) を、下段に 120 秒後の変化率を血管サイズ別にプロットし、血管径が細いものほど、アデノシンによる血管拡張作用が強く発現することを示した。NTG : ニトログリセリン 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (bolus) 投与
* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ vs 0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (Dunnett の多重比較検定)

3) 冠動脈狭窄下での心筋組織血流量に対する作用 (イヌ) ¹¹⁾

① 血行動態に対する作用 (イヌ)

左冠動脈回旋枝 (LCx) を狭窄した麻酔イヌを用いアデノシン 280 μ g/kg/min を 6 分間持続静注し、正常部の左冠動脈前下行枝 (LAD) と比較した。アデノシン投与により、狭窄血管 LCx 血流量はほとんど変化せず、正常血管 LAD 血流量は投与開始 1 分後には約 3 倍に増加し、投与中ほぼ一定の値を維持した (A)。心筋壁運動の指標である心筋厚変位率は正常血管 (LAD) 支配領域では上昇傾向を示し、狭窄血管 (LCx) 支配領域では低下する傾向を示したがいずれも有意な変化ではなかった (B)。血圧はアデノシン投与開始直後より、収縮期及び拡張期ともに低下した (C)。心拍数はアデノシン投与開始直後に一過性のわずかな上昇が認められたのみでほとんど変化しなかった (D)。なお、アデノシンによる LAD 血流量の増加及び血圧の低下作用は、投与終了 1 分後には消失した。



冠動脈狭窄犬における血行動態に対する作用

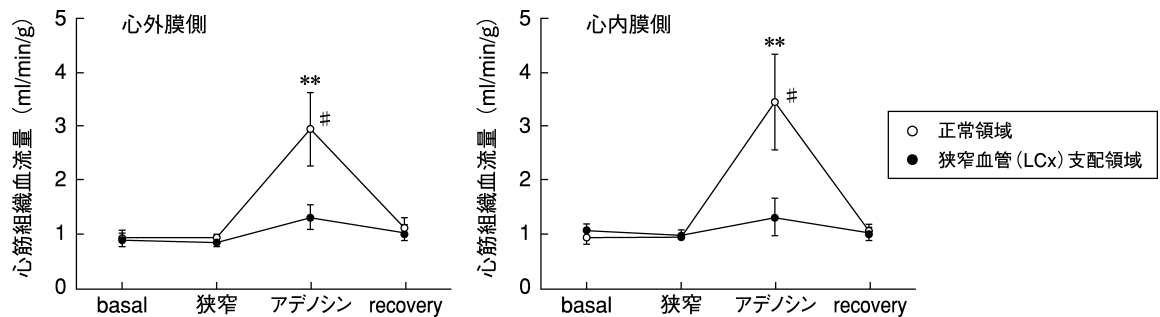
A : 冠動脈血流量、B : 心筋壁運動 (心筋厚変位率)、C : 血圧、D : 心拍数

* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ vs 0 time (Dunnett の多重比較検定)、各ポイントは 7 例の平均値 \pm 標準誤差

■ : アデノシン持続静脈内投与 (280 μ g/kg/min)

② 心筋組織血流量に対する作用（イヌ）

アデノシン（ $280 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、6 分間持続静脈内投与）投与により、心外膜側及び心内膜側ともに狭窄血管（LCx）支配領域の心筋組織血流量はほとんど変化しなかったが、正常領域（LAD 支配領域）の心筋組織血流量は約 3 倍に増加した。その結果、正常領域と狭窄血管支配領域との間で心筋組織血流量に有意な差が生じた。



アデノシンの心筋組織血流量に対する作用

心筋組織血流量は 4 種類のカラードマイクロスフェアを、LCx 狭窄前 (basal)、狭窄 15 分後 (狭窄)、アデノシン投与開始 3 分後 (アデノシン) 及び投与終了 10 分後 (recovery) に左心房内に注入して測定した。

各ポイントは 7 例の平均値 ± 標準誤差

* * $p < 0.01$ vs 狭窄 (Dunnett の多重比較検定)

$p < 0.05$ vs 狭窄血管 (LCx) 支配領域 (対応のない t 検定)

以上のように、アデノシンは狭窄部支配領域の心筋組織血流量には明確な作用を及ぼさないが、正常部支配領域の心筋組織血流量を顕著に増加させるために、正常部と狭窄部支配領域の心筋組織血流量の間で明瞭な差を生じさせることが明らかとなった。また、作用発現及び消失が速やかであった。

(3)作用発現時間・持続時間

上記「VI.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

健康成人

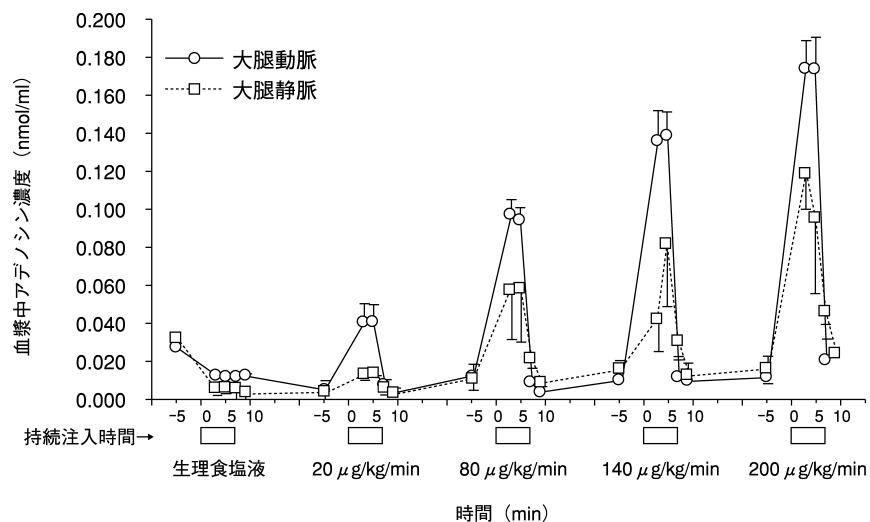
健康成人男性 23 例にアデノシン 60~140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を 6 分間持続静脈内投与したとき、いずれの用量でもアデノシン投与群の血漿中アデノシン濃度は生理食塩液投与群と差は認められなかった。アデノシンの細胞への取り込み及び代謝が非常に速いため、静脈血中の内因性アデノシン濃度には殆ど影響を及ぼさなかったものと推察された。アデノシンをヒト血液に加えたときの血液及び血漿からの消失半減期はそれぞれ 10 秒¹⁶⁾及び 1 秒前後¹⁷⁾と、非常に早く消失することが報告されている (*in vitro*)。アデノシンの代謝物のうち、血漿中ヒポキサンチン濃度は投与中僅かに上昇したが、血漿中キサンチン及び尿酸濃度には投与中も影響は認められなかった¹⁾。

注) 本剤の承認用量はアデノシン 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ である。

<動物データ>

① イヌ単回投与

麻酔下のビーグル犬にアデノシンを暫増法により 20、80、140、200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 6 分間持続静脈内投与した時の動脈及び静脈血漿中アデノシン濃度は用量に依存して増加した。静脈血漿中濃度は動脈血漿中濃度の約 1/3~2/3 であった。投与終了後の動脈血漿中アデノシン濃度はいずれの用量においても投与終了後 1 分以内に各投与開始前のレベルにもどり、半減期は約 10 秒と推定された。



アデノシンを 6 分間持続静脈内投与した際のイヌ動脈及び静脈の血漿中アデノシン濃度推移

各データは平均値±標準誤差 (n=3)

ペントバルビタール麻酔下、大腿動脈及び大腿静脈より採血

② ラット単回投与

ラットにアデノシンを急速静脈内投与（420、840 及び 1,680 μ g/kg）した場合、いずれの投与量でも投与直後（投与後 1 分）を含めて動脈血漿中アデノシン濃度は生理食塩液投与時の濃度と大きな差はなかった。投与したアデノシンは速やかに細胞内への取り込みや代謝を受けたため、動脈血漿中にアデノシン濃度の上昇が検出されなかったと考えられる。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」参照

2. 薬物速度論的パラメータ**(1)解析方法**

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当しない

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析**(1)解析方法**

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

該当しない

5. 分 布**(1)血液－脳関門通過性**

<動物データ>

雄のラットに $[^{14}\text{C}]$ -アデノシン（830 μ g/1.3MBq/kg）を急速静脈内単回投与すると 5 分後に脳の放射能分布は最大となり、その程度は血漿の 1/10 以下であった。以後、時間の経過とともに消失した。なお、雌ラットにおいて同僚のアデノシンを投与したときの分布は雄ラットのそれとほぼ同様であった。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

<動物データ>

雌雄ラットに $[^{14}\text{C}]$ -アデノシン ($830 \mu\text{g}/1.3\text{MBq}/\text{kg}$) を急速静脈内単回投与し、組織内の放射能濃度を測定した。雄ラットでは5分後に肺に最も高濃度分布して、血漿の4.2倍 ($26.98 \pm 4.85\text{nmol}$ アデノシン当量/g) の濃度を示し、次いで腎臓及び心臓が血漿中より1.6~1.8倍高く、血液、甲状腺、気管及び副腎でも血漿より高い放射能濃度を示した。投与後5分の脳下垂体、顎下腺、肝臓及び膀胱では血漿と同程度かその1/2程度、大脳、小脳、精巣及び白色脂肪では血漿の1/10以下の濃度であった。

組織からの放射能の消失はいずれも血漿より遅く、投与24時間では全組織において血漿濃度より高かった。投与後168時間では投与放射能の約15%が体内に残存していたが、これは、投与されたアデノシンの一部がプリンヌクレオチドに変換され、内因性のものと共に体内で再利用されているためと考えられた。雌ラットにおいて同量のアデノシンを投与したときの分布は雄ラットのそれとほぼ同様であった。

雄性ラットにおける $[^{14}\text{C}]$ -アデノシン急速静脈内投与後の組織内放射能濃度

臓器・組織	放射能濃度 (nmol アデノシン当量/mL 又は g) 投 与 後 時 間				
	5 分	15 分	4 時間	24 時間	168 時間
血漿	6.42±0.05	3.63±0.07	0.19±0.02	0.06±0.03	0.01±0.00
血液	7.19±0.20	5.06±0.13	3.03±0.27	2.06±0.09	1.79±0.11
大脳	0.41±0.12	0.16±0.01	0.16±0.02	0.10±0.02	0.06±0.01
小脳	0.35±0.07	0.18±0.01	0.15±0.02	0.11±0.02	0.08±0.01
脳下垂体	4.55±0.30	2.27±0.25	1.40±0.31	2.29±1.07	0.85±0.09
眼球	1.79±0.15	1.27±0.05	0.72±0.05	0.52±0.16	0.35±0.04
ハーダー氏腺	2.00±0.19	1.62±0.09	0.99±0.11	1.19±0.47	0.70±0.21
気管	7.36±3.38	2.69±0.12	0.49±0.07	0.78±0.28	0.30±0.08
甲状腺	7.78±2.57	2.98±0.65	1.85±0.35	2.98±0.97	1.09±0.33
舌下腺	2.84±0.44	2.56±0.19	1.66±0.37	1.12±0.45	0.55±0.19
顎下腺	3.44±0.29	3.20±0.34	1.85±0.16	1.46±0.59	0.90±0.38
胸腺	1.50±0.04	0.78±0.04	0.41±0.02	0.35±0.11	0.09±0.02
肺	26.98±4.85	32.97±3.61	35.67±2.75	38.24±17.78	7.64±0.65
心臓	9.97±0.72	5.51±0.84	3.73±0.41	5.94±2.33	5.34±0.60
動脈血管	1.87±0.37	1.62±0.37	0.75±0.03	0.67±0.16	—
肝臓	5.18±1.41	3.78±0.12	0.69±0.16	0.74±0.19	0.23±0.01
脾臓	2.80±0.37	2.19±0.05	0.92±0.68	2.29±0.08	0.88±0.10
膵臓	2.65±0.30	2.10±0.14	0.61±0.33	1.71±0.66	0.64±0.20
腎臓	11.60±2.58	9.04±0.19	1.35±0.05	1.81±0.95	0.77±0.03
副腎	7.19±1.98	4.92±1.58	0.92±0.29	5.66±2.18	2.82±0.44
精巣	0.61±0.15	0.50±0.09	0.39±0.09	0.15±0.03	0.11±0.02
精巣上体	1.35±0.16	1.30±0.18	1.73±0.33	0.21±0.11	0.08±0.01
精囊	1.47±0.04	1.42±0.03	0.36±0.03	0.34±0.04	0.19±0.05
前立腺	1.42±0.05	0.78±0.07	0.96±0.18	0.73±0.28	0.24±0.05
腸間膜リンパ節	2.21±0.15	1.24±0.11	0.85±0.19	0.75±0.09	0.28±0.01
膀胱	5.28±1.70	5.59±1.54	1.26±0.36	0.21±0.02	0.19±0.05
皮膚	2.47±0.10	1.94±0.07	0.26±0.03	0.21±0.07	0.10±0.01
筋肉	1.95±0.36	1.25±0.22	0.72±0.10	0.73±0.32	0.44±0.14
褐色脂肪	1.81±0.03	1.31±0.07	0.19±0.06	0.24±0.02	0.15±0.02
白色脂肪	0.53±0.03	0.46±0.04	0.07±0.01	0.15±0.05	0.04±0.01
大腿骨	2.91±0.21	1.09±0.13	0.37±0.08	0.59±0.25	0.39±0.08
骨髄	2.08±0.21	1.49±0.27	0.59±0.03	0.43±0.08	0.20±0.05
胃	1.93±0.11	1.64±0.21	0.42±0.07	1.19±0.45	0.13±0.02
小腸	2.39±0.06	2.51±0.12	0.64±0.03	0.75±0.21	0.27±0.09
大腸	1.91±0.07	1.18±0.09	0.35±0.01	0.23±0.01	0.09±0.00

各データは平均値±標準誤差 (n=3)

投与量：830 μ g/1.3MBq/kg、—：測定せず

<動物データ (血球分配)>

ラットに $[^{14}\text{C}]$ -アデノシン (830 μ g/1.3MBq/kg) を急速静脈内単回投与したとき、血液中の放射能は投与後 5 分では血球と血漿中にほぼ同程度の濃度で分布したが、血球からの放射能の消失は血漿に比べて遅く、時間の経過に伴って血球分配率が上昇する傾向が認められた。これは、血球に取り込まれたアデノシンがプリンヌクレオチドに変換されて利用されているためと考えられた。

[¹⁴C]-アデノシン急速静脈内投与後のラット血球中における放射能の分布

性	投与後時間	血球中放射能濃度* (nmol アデノシン当量/mL)	血球分配率**
雄	5分	8.01±0.33	1.2±0.0
	15分	6.86±0.24	1.9±0.1
	1時間	5.74±0.35	4.4±0.4
	4時間	5.86±0.41	31.2±1.3
	24時間	4.55±0.25	113.5±38.4
	168時間	3.96±0.31	728.9±235.9
雌	5分	8.80±0.62	1.2±0.0
	15分	8.04±0.34	1.8±0.0
	1時間	7.40±0.09	7.9±0.3
	4時間	5.89±0.10	36.0±12.5
	24時間	5.46±0.28	298.2±32.0
	168時間	3.92±0.80	702.1±311.5

各データは平均値±標準誤差 (n=3)

* : ([血液中放射能濃度] - [血漿中放射能濃度] × [1-ヘマトクリット値])
/ヘマトクリット値

** : 血球中放射能濃度/血漿中放射能濃度の比

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

アデノシンの生体内運命^{18,19,20} : プリン化合物の中間代謝物であるアデノシンの産生経路は、*S*-アデノシルホモシステインからの異化作用によるもの (正常時) と 5'-ヌクレオチダーゼによる AMP の加水分解によるもの (酸素需要増大時や供給不足時) であることが知られている。細胞内に増加したアデノシンは拡散により細胞膜を通して速やかに細胞外に放出され作用を発現する一方、細胞外アデノシンの一部はヌクレオチド輸送系により細胞内に取り込まれアデノシンデアミナーゼによりイノシンに代謝されることが知られている。

健康成人男性 23 例にアデノシン 60~140 μg/kg/min を 6 分間持続静脈内投与したとき、血漿中にはアデノシン及びその代謝物であるヒポキサンチン、キサンチン及び尿酸が検出されたが、イノシンについてはほとんどの例で検出限界以下であった¹⁾。

注) 本剤の承認用量はアデノシン 120 μg/kg/min である。

(2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

(1)排泄部位及び経路

主として尿中排泄

(2)排泄率

健康成人男性 23 例にアデノシン 60～140 μ g/kg/min を 6 分間持続静脈内投与したとき、投与後 0～12 及び 12～24 時間までのアデノシン及び代謝物であるイノシン、ヒポキサンチン、キサンチン及び尿酸をクレアチニン量で補正した尿中排泄量は、投与前及び生理食塩液投与群と比べていずれも用量依存的変化を示さず、アデノシン投与による影響は認められなかった¹⁾。

注) 本剤の承認用量はアデノシン 120 μ g/kg/min である。

<動物データ>

ラットに¹⁴C-アデノシン (840 μ g/1.34MBq/kg) を急速静脈内単回投与したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の 80.6%が尿中に、2.8%が糞中に、0.3%が呼気中に排泄された (計 83.7%)。

8. トランスポーターに関する情報^{19,21)}

ヌクレオシドトランスポーターにより細胞内に取り込まれることが知られている。

(「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」参照)

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1.警告

- 1.1 本剤投与により下記の副作用等が発現するおそれがあるので、蘇生処置ができる準備をしておくこと。負荷試験中（本剤投与開始から心筋シンチグラフィ施行終了時まで）は血圧及び心電図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し、本剤投与中であれば直ちに投与を中止すること。
- 1.1.1 致死的心停止、心室頻拍、心室細動、非致死性心筋梗塞を発現することがある。特に不安定狭心症患者では、その危険性が增大するおそれがあるので、薬物治療によっても安定化しない不安定狭心症の患者には投与しないこと。[2.1、9.1.1 参照]
- 1.1.2 房室ブロックが発現することがある。特に房室ブロックを有している患者では、症状が増悪するおそれがある。[2.2、9.1.3 参照]
- 1.1.3 過度の血圧低下を起こすことがある。特に交感神経機能異常、狭窄性心臓弁疾患、心膜炎や心膜滲出、脳血流不全を伴う狭窄性頸動脈疾患、未処置の循環血液量減少等の患者では症状が増悪するおそれがある。[9.1.5 参照]
- 1.1.4 呼吸困難が発現することがある。特に慢性閉塞性肺疾患（肺気腫、慢性気管支炎等）のある患者ではその危険性が增大するおそれがあり、負荷試験後の回復期間も含め、注意深く観察すること。[9.1.6 参照]
- 1.2 喘息等の気管支攣縮性肺疾患のある患者、その既往のある患者あるいはその疑いのある患者に本剤が投与された場合、呼吸停止を含む重篤な呼吸障害を発症することがあるので、これらの疾患に関する病歴調査を必ず行い、疑わしい場合は本剤を投与しないこと。[2.7 参照]

解説：

- 1.1 以下 1.1.1～1.1.4 の副作用等の発現に備え、本剤投与による検査に際しては、蘇生処置の準備、血圧及び心電図の継続的視察、患者の状態の注意深い観察が必要である。
- 1.1.1 本邦の承認前の臨床試験において、致死的心停止、心室頻拍、心室細動、非致死性心筋梗塞の発現は認めない。なお、米国での大規模臨床試験^{*}（25,663 例）では、心停止 0.1%未満（2 例）、心室頻拍 0.1%未満（3 例）、心室細動 0.1%未満（2 例）、心筋梗塞 0.1%未満（2 例）を認め、死亡例も報告されている。特に薬物治療によっても安定化しない不安定狭心症の患者、代償不全状態にある心不全の患者には本剤の使用を避けること。

※ 【海外の用法及び用量】

	用法及び用量	総投与量
国内	120 μ g/kg/min を 6 分間持続静脈内投与	0.72mg/kg
海外	140 μ g/kg/min を 6 分間持続静脈内投与	0.84mg/kg

- 1.1.2 アデノシンは心臓の刺激伝導系（洞房及び房室結節等）に対する抑制作用がある。本邦の承認前の臨床試験において、房室ブロック（PR 間隔延長を含む I 度：3.2%、高度を含む II 度：3.7%、III 度：0.2%）、洞房ブロック 0.5%、完全右脚ブロック 0.2%の発現を認め、ほとんどの場合、一過性で特に治療を要さなかった。米国での大規模臨床試験（25,663 例）における発現率は、房室ブロック 6.5%、完全房室ブロック、洞房ブロック及び脚ブロックは 0.1%未満であった。

もともと基礎疾患に房室ブロックを有する患者に本剤を投与した場合、その症状が増悪するおそれがある。

- 1.1.3 アデノシンは末梢血管拡張作用があり、交感神経機能異常、狭窄性心臓弁疾患、心膜炎や心膜滲出、脳血流不全を伴う狭窄性頸動脈疾患、未処置の循環血液量減少等の患者においては、過度の血圧低下を発現するおそれがある。本邦の承認前の臨床試験において 11.9%（52 例）に血圧低下の副作用を認め、そのうち重篤と判定された 2 例は本剤の投与中止により速やかに回復した。米国での大規模臨床試験（25,663 例）では、重篤と判定された 2 例を含め 3.1%（793 例）に血圧低下を認めた。
- 1.1.4 アデノシンは呼吸刺激作用がある。分時換気量を増加させ、動脈血 Paco_2 を低下させて呼吸性アルカローシスを生じ、息切れや呼吸困難感を発現することがある。本邦の承認前の臨床試験では 6.4%に呼吸困難を認めたが、重篤な症例はなく、ほとんどが一過性で処置を要さなかった。米国での大規模臨床試験（25,663 例）では重篤 1 例を含め、32.4%に息切れ・呼吸困難が認められた。
- 1.2 アデノシンはアデノシン A_1 受容体を介した気管支収縮作用がある。本邦の承認前の臨床試験において、喘息患者 1 例に本剤が投与され、喘息症状が発現した（アミノフィリン静脈内投与により回復）。また、米国の市販後調査において、喘息患者に投与し、呼吸停止に至る重篤な呼吸困難を発現したとの報告がある。

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 薬物治療によっても安定化しない不安定狭心症の患者〔刺激伝導抑制作用及び陰性変力作用が増強され、症状が増悪するおそれがある。〕〔1.1.1、9.1.1 参照〕
- 2.2 II 度又は III 度房室ブロックのある患者（人工ペースメーカーが装着されている患者を除く）〔症状が増悪するおそれがある。〕〔1.1.2 参照〕
- 2.3 洞不全症候群又は症候性の著しい洞性徐脈のある患者（人工ペースメーカーが装着されている患者を除く）〔刺激伝導抑制作用により、症状が増悪するおそれがある。〕
- 2.4 QT 延長症候群の患者〔刺激伝導抑制作用により、徐脈が発現した場合、Torsade de pointes を惹起させるおそれがある。〕
- 2.5 高度な低血圧のある患者〔末梢血管拡張作用により、症状が増悪するおそれがある。〕
- 2.6 代償不全状態にある心不全の患者〔陰性変力作用により心不全の急性増悪を来すおそれがある。〕
- 2.7 喘息等の気管支攣縮性肺疾患のある患者、その既往のある患者あるいはその疑いのある患者〔呼吸停止を含む重篤な呼吸障害を発症することがある〕〔1.2 参照〕
- 2.8 アデノシンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.9 ジピリダモール、メチルキサンチン類（無水カフェイン・カフェイン水和物、テオフィリン、アミノフィリン水和物）を投与中又はカフェインを含む飲食物を摂取した患者〔8.6、10.1 参照〕

解説：

- 2.1 アデノシンはアデノシン A_1 受容体への作用に基づく刺激伝導抑制作用及び陰性変力作用がある。薬物治療によっても安定化しない不安定狭心症の患者に本剤を投与した場合、急性増悪を来すおそれがあるので、これらの患者では本剤の使用を避ける。
- 2.2、2.3 アデノシンは刺激伝導抑制作用を有しているため、II 度又は III 度房室ブロック及び洞不全症候群又は症候性の著しい洞性徐脈のある患者では本剤の使用を避ける（「VIII. 1. 警告内容とその理由」参照）。なお、II 度又は III 度房室ブロックのある患者のうち人工ペースメーカー装着患者は、装着していない患者に比べて症状の増悪等の危険性が低いことから、禁忌症例からは除外した。
- 2.4 本剤投与により洞房及び房室ブロックに伴う徐脈が発現することがある。ほとんどの場合は速やかに回復するが、重度の徐脈が発現した場合、QT 延長症候群の患者では Torsade de pointes を惹起させるおそれがある。

る。英国において QT 延長症候群の患者に対するアデノシンによる上室性頻拍治療時（本邦では上室性頻拍に対する治療薬としての承認は有していない）に Torsade de pointes を認めたとの報告があり、同国のアデノシン製剤の添付文書では「禁忌」の項に「QT 延長症候群の患者」が記載されている。本邦においても注意喚起する目的で、同様に QT 延長症候群の患者を禁忌とした。

2.5 アデノシンは末梢血管拡張作用があり、交感神経機能異常、狭窄性心臓弁疾患、心膜炎や心膜滲出、脳血流不全を伴う狭窄性頸動脈疾患、未処置の循環血液量減少等の患者においては、過度の血圧低下を発現するおそれがある。高度の低血圧のある患者では本剤の使用を避ける。本邦の承認前の臨床試験において 11.9%（52 例）に血圧低下の副作用を認め、そのうち重篤と判定された 2 例は本剤の投与中止により速やかに回復した。米国での大規模臨床試験（25,663 例）では、重篤と判定された 2 例を含め 3.1%（793 例）に血圧低下を認めた。

2.6 アデノシンはアデノシン A₁ 受容体への作用に基づく陰性変力作用がある。代償不全状態にある心不全の患者に本剤を投与した場合、急性増悪を来すおそれがあるため、これらの患者では本剤の使用を避ける。

2.7 アデノシンはアデノシン A₁ 受容体を介した気管支収縮作用がある。本邦の承認前の臨床試験において、1 例の喘息患者に本剤が投与され、喘息症状が発現した（アミノフィリン静脈内投与により回復）。

また、米国の市販後調査において、喘息患者に投与し、呼吸停止に至る重篤な呼吸困難を発現したとの報告がある。喘息等の気管支攣縮性肺疾患のある患者、その既往のある患者又はその疑いのある患者では本剤の使用を避ける。

2.8 本剤の成分（有効成分又は添加剤）に対して過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用が発現するおそれがあるため、本剤を投与しないこと。

2.9 アデノシンは受容体を介して作用するので、その拮抗作用を有するメチルキサンチン類（カフェイン、テオフィリン等）により作用は減弱し、細胞内へのアデノシンの取り込みを阻害するジピリダモールにより作用が増強されると考えられる。また、米国でジピリダモール併用患者において、一過性のⅢ度房室ブロック及び心停止が報告されている（「Ⅷ.7.相互作用」参照）。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与前に患者の病歴を確認し、薬剤負荷心筋シンチグラフィの実施可否について判断するとともに、検査実施中に何らかの異常を認めた場合には速やかに訴えるように患者に指導すること。

8.2 本剤投与開始から心筋シンチグラフィ施行終了時まで、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。また、負荷を行う検査室には除細動器を含めた救急備品を準備すること。

[11.1.1-11.1.6 参照]

8.3 胸痛、房室ブロック、不整脈等が出現し、検査の継続が困難と判断した場合には検査を中断し、本剤投与中であれば直ちに投与を中止すること。必要に応じてアミノフィリン水和物静脈内投与、硝酸剤舌下投与等の処置を行うこと。[11.1.3 参照]

8.4 本剤の末梢血管拡張作用により過度の血圧低下を発現することがあるので、検査の継続が困難と判断

した場合には検査を中断し、本剤投与中であれば直ちに投与を中止すること。承認前の国内臨床試験では収縮期血圧 80mmHg 未満の患者は対象から除外とした。また、国内臨床試験で 120 μ g/kg/min を投与された症例のうち 36.3% (120/331 例) で 20mmHg 以上の収縮期血圧の低下を認めた。 [11.1.2 参照]

8.5 本剤投与により血圧（収縮期及び拡張期）が上昇することがあるので、本剤投与開始から投与終了まで注意深く血圧を監視すること。

8.6 患者にはコーヒー、紅茶、日本茶、コーラ、チョコレート等カフェインを含む飲食物は検査の 12 時間前から摂取しないよう指示すること。また、検査の 2 時間前から食事や喫煙をやめるように指示すること。 [2.9、10.1 参照]

解説：

8.1 本剤負荷による心筋シンチグラフィ検査を安全に実施する上で、検査前に患者の病歴を確認する（「VIII.2. 禁忌」参照）。また、アデノシンは血漿中から速やかに消失するため、有害事象が発現した場合、そのほとんどが投与中止等の適切な処置により速やかに回復する。検査中に異常を認めた場合に、投与中止等の適切な処置を可能とするため、検査を受ける患者には速やかに異常を訴えるよう指導すること。

8.2 まれに致死的心停止、心室頻拍、心室細動等が発現することから、本剤による負荷心筋シンチグラフィの実施にあたっては除細動等の実施が可能なるよう準備し、これらの副作用が発現した際には適切な処置を行う。

8.3～8.5 負荷試験中（本剤投与開始から心筋シンチグラフィ施行終了時まで）は継続して心電図や血圧を監視し、検査の継続が困難と判断した場合には検査を中断し、本剤投与中であれば直ちに投与を中止する。

8.6 アデノシンは受容体を介して作用するので、その拮抗作用を有するメチルキサンチン類（カフェイン、テオフィリン等）により作用は減弱する。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 不安定狭心症の患者（薬物治療によっても安定化しない不安定狭心症の患者は除く）

[1.1.1、2.1 参照]

9.1.2 心筋梗塞急性期の患者

本剤の刺激伝導抑制作用及び陰性変力作用により、症状の悪化又は不整脈を発現するおそれがある。

9.1.3 I 度房室ブロックや脚ブロックのある患者

伝導障害をさらに悪化させるおそれがある。 [1.1.2 参照]

9.1.4 心房細動や心房粗動のある患者及び副伝導路のある患者

状態が増悪するおそれがある。

9.1.5 交感神経機能異常、狭窄性心臓弁疾患、心膜炎や心膜滲出、脳血流不全を伴う狭窄性頸動脈疾患、未処置の循環血液量減少の患者

過度の血圧低下を来すおそれがある。 [1.1.3 参照]

9.1.6 慢性閉塞性肺疾患（肺気腫、慢性気管支炎等）の患者

[1.1.4 参照]

解説：

9.1.1～9.1.4 アデノシンの陰性変時作用、刺激伝導抑制作用及び陰性変力作用により、不安定狭心症の患者、急性心筋梗塞発症後まもない患者、I度房室ブロックや脚ブロックのある患者では、症状が増悪するおそれがある。また、心房内での伝導遅延、心房筋活動電位持続時間の短縮が報告されており、心房細動や心房粗動の患者、副伝導路のある患者では、心房内の広範囲での興奮伝導異常による多発性のリエントリーの発現により、心房細動や心房粗動を誘発するおそれがある。

9.1.5 アデノシンは末梢血管拡張作用があり、交感神経機能異常、狭窄性心臓弁疾患、心膜炎や心膜滲出、脳血流不全を伴う狭窄性頸動脈疾患、未処置の循環血液量減少等の患者においては、過度の血圧低下を発現するおそれがある。本邦の承認前の臨床試験において 11.9%（52 例）に血圧低下の副作用を認め、そのうち重篤と判定された 2 例は本剤の投与中止により速やかに回復した。米国での大規模臨床試験（25,663 例）では、重篤と判定された 2 例を含め 3.1%（793 例）に血圧低下を認めた。

9.1.6 アデノシンは呼吸刺激作用がある。分時換気量を増加させ、動脈血 Paco_2 を低下させて呼吸性アルカローシスを生じ、息切れや呼吸困難感を発現することがある。本邦の承認前の臨床試験では 6.4%に呼吸困難を認めたが、重篤な症例はなく、ほとんどが一過性で処置を要さなかった。米国での大規模臨床試験（25,663 例）では 32.4%に息切れ・呼吸困難が認められ、重篤な症例も含まれていた。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤の負荷心筋シンチグラフィによる診断の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

解説：

動物試験において胚胎毒性及び催奇形性は認められていないが、女性を対象にした臨床試験は実施されておらず、妊婦に投与した場合の安全性については確立していない。また、本剤は放射線の被曝を伴う心筋シンチグラフィ施行時の負荷誘導剤であり、診断上の有益性があると判断される場合にのみ使用すること。

(6)授乳婦

設定されていない

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

小児等においては主として先天性心疾患の診断に心筋シンチグラフィが適用されるが、本邦及び米国において小児等を対象にした臨床試験は実施されていない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

本剤投与開始から心筋シンチグラフィ施行終了時まで注意深く心電図及び血圧を監視すること。海外において加齢とともに房室ブロック、血圧低下、不整脈、ST-T 変化の発現率が漸増することが報告されている。

解説：

本邦の承認前の臨床試験及び米国の大規模臨床試験成績において、高齢者と非高齢者での有害事象発現率及びその程度に差は認められなかった。しかしながら、米国の大規模臨床試験成績で、加齢とともに房室ブロック、血圧低下、不整脈、ST-T 変化の発現率の漸増が認められた。外因性アデノシンの分解に腎臓及び肝臓は関与しないので、高齢者において腎臓及び肝臓の機能が低下している場合でも代謝に影響はないと考えられるが、一般的に高齢者では循環動態や刺激伝導系の機能の低下が考えられる。

米国の大規模臨床試験での年齢別副作用発現頻度

	65 歳未満	65 歳以上		計
			75 歳以上	
総症例数	10,117	14,918	5,996	25,035
副作用発現例数	8,566 (84.7%)	11,533 (77.3%)	4,447 (74.2%)	20,099 (80.3%)
房室ブロック	565 (5.6%)	1,088 (7.3%)	467 (7.8%)	1,653 (6.6%)
ST-T 変化	458 (4.5%)	778 (5.2%)	300 (5.0%)	1,236 (4.9%)
不整脈	309 (3.1%)	635 (4.3%)	273 (4.6%)	944 (3.8%)
低血圧	254 (2.5%)	525 (3.5%)	235 (3.9%)	779 (3.1%)

発現例数（発現頻度）

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジピリダモール ペルサンチン [2.9 参照]	完全房室ブロック、心停止等が発現することがある。ジピリダモールの投与を受けた患者に本剤を投与する場合には少なくとも 12 時間の間隔をおくこと。もし完全房室ブロック、心停止等の症状が現れた場合は本剤の投与を中止すること。	ジピリダモールは体内でのアデノシンの血球、血管内皮や各臓器での取り込みを抑制し、血中アデノシン濃度を増大させることによりアデノシンの作用を増強する。
メチルキサンチン類 無水カフェイン・カフェイン水和物 テオフィリン（テオドル） アミノフィリン水和物（ネオフィリン） カフェインを含む飲食物 コーヒー、紅茶、日本茶、コーラ、 チョコレート等 [2.9、8.6 参照]	メチルキサンチン類によりアデノシンによる冠血流速の増加及び冠血管抵抗の減少を抑制し、虚血診断に影響を及ぼすことがある。本剤を投与する場合は 12 時間以上の間隔をあげること。	メチルキサンチン類はアデノシン受容体に拮抗するため、アデノシンの作用を減弱させる。

解説：

アデノシンは受容体を介して作用するので、その拮抗作用を有するメチルキサンチン類（無水カフェイン・カフェイン水和物、テオフィリン等）により作用は減弱し、細胞内へのアデノシンの取り込みを阻害するジピリダモールにより作用が増強されると考えられる。また、米国でジピリダモール併用患者において、一過性のⅢ度房室ブロック及び心停止が報告されている。

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心停止（頻度不明）、心室頻拍（頻度不明）、心室細動（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）

[8.2 参照]

11.1.2 過度の血圧低下（0.5%）

[8.2、8.4 参照]

11.1.3 洞房ブロック（頻度不明）、完全房室ブロック（頻度不明）

必要に応じてアミノフィリン水和物静脈内投与を行うこと。 [8.2、8.3 参照]

11.1.4 呼吸障害（頻度不明）

呼吸停止に至る重篤な呼吸障害が認められることがある。重篤な呼吸障害が発現した場合は直ちに本剤の投与を中止すること。 [8.2 参照]

11.1.5 肺浮腫（頻度不明）

重篤な肺浮腫が発現した場合は直ちに本剤の投与を中止すること。 [8.2 参照]

11.1.6 脳血管障害（頻度不明）

脳血管障害の発現が疑われた場合は、直ちに本剤の投与を中止すること。 [8.2 参照]

11.1.7 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシーショックに至った例も報告されている。

解説：

11.1.1 本邦の承認前の臨床試験において、致死的心停止、心室頻拍、心室細動、非致死性心筋梗塞の発現は認めなかった。米国での大規模臨床試験（25,663例）では、心停止0.1%未満（2例）、心室頻拍0.1%未満（3例）、心室細動0.1%未満（2例）、心筋梗塞0.1%未満（2例）を認めた。

11.1.2 本邦の承認前の臨床試験において11.9%（52例）に血圧低下の副作用を認め、そのうち重篤と判定された2例は、本剤の投与中止により速やかに回復した。米国での大規模臨床試験（25,663例）では、重篤と判定された2例を含め3.1%（793例）に血圧低下を認めた。

11.1.3 本邦の承認前の臨床試験において洞房ブロック0.5%（2例）、完全房室ブロック0.2%（1例）を認めた。米国での大規模臨床試験（25,663例）では、洞房ブロック0.1%未満（2例）、完全房室ブロック0.1%未満（1例）を認めた。

11.1.4 本邦の承認前の臨床試験においては、重篤な呼吸障害の発現は認めなかった。米国での大規模臨床試験

(25,663 例) では 0.1%未満 (1 例) に発現を認めた。

11.1.5 本邦の承認前の臨床試験においては、肺浮腫の発現は認めなかった。米国での大規模臨床試験 (25,663 例) では 0.1%未満 (1 例) に発現を認めた。

11.1.6 本邦の承認前の臨床試験においては、脳血管障害の発現は認めなかった。米国の市販後調査において脳出血、小脳症候群等の脳血管障害症例が報告されている。

11.1.7 アデノシン製剤で「アナフィラキシー」の症例が集積したことから設定した。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
循環器	胸痛・胸部不快感・心窩部不快感 (36.9%)、血圧低下、ST-T変化、房室ブロック	胸部・心窩部圧迫感、頻脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、動悸、血圧上昇、QT延長	洞停止、心房細動、洞房ブロック、脚ブロック、冠動脈攣縮、徐脈、QRS幅拡大	
呼吸器	息切れ・呼吸困難		頻呼吸	鼻炎、気管支痙攣、咳
過敏症			皮疹	紅斑
精神神経系			めまい、あくび	不安・神経過敏、異常感覚、振戦、傾眠、意識消失
消化器		口渇、腹痛、腹部不快感、嘔気・嘔吐	歯痛	嚥下困難、胃腸不快感
血液		赤血球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値低下	白血球増加、白血球減少、血小板増加	
肝臓		ALT上昇	ALP上昇、総ビリルビン上昇	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇		
全身	熱感 (16.7%)、頭痛・頭重感	潮紅、喉・首・顎の不快感、倦怠感、異常感	背部痛、発汗・冷汗	無力症、背部不快感、上肢不快感、下肢不快感、気分不良
その他			眼のかすみ、鼻腔・口内異常感覚、総コレステロール上昇、総コレステロール減少、CK上昇	弱視、眼痛、耳痛、味覚倒錯

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現頻度

副作用発現状況一覧表

時 期	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	38	166	187
調査症例数	436	2,158	2,594
副作用の発現症例数	269	343	612
副作用の発現件数	551	409	960
副作用の発現症例率(%)	61.70	15.89	23.59
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
時 期	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
神経系障害	26 (5.96)	23 (1.07)	49 (1.89)
浮動性めまい	1 (0.23)	1 (0.05)	2 (0.08)
味覚異常	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
頭痛	26 (5.96)	20 (0.93)	46 (1.77)
意識消失	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
眼障害	1 (0.23)	0 (0.00)	1 (0.04)
霧視	1 (0.23)	0 (0.00)	1 (0.04)
耳及び迷路障害	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
耳不快感	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
心臓障害	58 (13.30)	58 (2.69)	116 (4.47)
狭心症	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
冠動脈攣縮	1 (0.23)	0 (0.00)	1 (0.04)
心房細動	1 (0.23)	1 (0.05)	2 (0.08)
房室ブロック	0 (0.00)	7 (0.32)	7 (0.27)
完全房室ブロック	2 (0.46)	5 (0.23)	7 (0.27)
第一度房室ブロック	13 (2.98)	2 (0.09)	15 (0.58)
第二度房室ブロック	17 (3.90)	24 (1.11)	41 (1.58)
徐脈	1 (0.23)	7 (0.32)	8 (0.31)
右脚ブロック	1 (0.23)	0 (0.00)	1 (0.04)
動悸	6 (1.38)	4 (0.19)	10 (0.39)
洞房ブロック	2 (0.46)	0 (0.00)	2 (0.08)
洞停止	2 (0.46)	0 (0.00)	2 (0.08)
洞性徐脈	1 (0.23)	0 (0.00)	1 (0.04)
上室性期外収縮	13 (2.98)	1 (0.05)	14 (0.54)
心室性期外収縮	18 (4.13)	6 (0.28)	24 (0.93)

副作用の種類		副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
時 期		承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
血管障害		56 (12.84)	20 (0.93)	76 (2.93)
	潮紅	8 (1.83)	3 (0.14)	11 (0.42)
	低血圧	0 (0.00)	4 (0.19)	4 (0.15)
	ほてり	53 (12.16)	13 (0.60)	66 (2.54)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		41 (9.40)	37 (1.71)	78 (3.01)
	息詰まり感	2 (0.46)	0 (0.00)	2 (0.08)
	咳嗽	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
	呼吸困難	32 (7.34)	30 (1.39)	62 (2.39)
	過換気	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
	咽喉頭疼痛	1 (0.23)	0 (0.00)	1 (0.04)
	呼吸深度増加	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
	頻呼吸	1 (0.23)	1 (0.05)	2 (0.08)
	咽喉刺激感	0 (0.00)	2 (0.09)	2 (0.08)
	あくび	1 (0.23)	0 (0.00)	1 (0.04)
	鼻腔内異常感覚	1 (0.23)	0 (0.00)	1 (0.04)
	口腔咽頭不快感	7 (1.61)	3 (0.14)	10 (0.39)
胃腸障害		9 (2.06)	18 (0.83)	27 (1.04)
	腹部不快感	1 (0.23)	2 (0.09)	3 (0.12)
	腹部膨満	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
	腹痛	1 (0.23)	3 (0.14)	4 (0.15)
	悪心	4 (0.92)	7 (0.32)	11 (0.42)
	胃不快感	0 (0.00)	2 (0.09)	2 (0.08)
	歯の障害	1 (0.23)	0 (0.00)	1 (0.04)
	嘔吐	2 (0.46)	2 (0.09)	4 (0.15)
	心窩部不快感	2 (0.46)	0 (0.00)	2 (0.08)
	口の錯感覚	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
皮膚及び皮下組織障害		3 (0.69)	1 (0.05)	4 (0.15)
	冷汗	2 (0.46)	0 (0.00)	2 (0.08)
	発疹	1 (0.23)	1 (0.05)	2 (0.08)
筋骨格系及び結合組織障害		3 (0.69)	3 (0.14)	6 (0.23)
	背部痛	2 (0.46)	0 (0.00)	2 (0.08)
	筋力低下	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.04)
	筋骨格不快感	2 (0.46)	2 (0.09)	4 (0.15)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類		副作用の種類別発現症例(件数)率(%)				
時 期		承認時迄 の状況		使用成績調査 の累計		合 計
全身障害及び投与局所様態		152	(34.86)	168	(7.78)	320 (12.34)
	胸部不快感	88	(20.18)	105	(4.87)	193 (7.44)
	胸痛	71	(16.28)	42	(1.95)	113 (4.36)
	疲労	1	(0.23)	0	(0.00)	1 (0.04)
	異常感	4	(0.92)	8	(0.37)	12 (0.46)
	熱感	20	(4.59)	10	(0.46)	30 (1.16)
	倦怠感	4	(0.92)	1	(0.05)	5 (0.19)
	口渇	4	(0.92)	5	(0.23)	9 (0.35)
臨床検査		106	(24.31)	65	(3.01)	171 (6.59)
	血圧低下	54	(12.39)	20	(0.93)	74 (2.85)
	血圧上昇	7	(1.61)	5	(0.23)	12 (0.46)
	心電図 QRS 群延長	2	(0.46)	1	(0.05)	3 (0.12)
	心電図 QT 延長	18	(4.13)	13	(0.60)	31 (1.20)
	心電図 ST 部分下降	34	(7.80)	22	(1.02)	56 (2.16)
	心電図 ST 部分上昇	1	(0.23)	0	(0.00)	1 (0.04)
	心電図 T 波逆転	5	(1.15)	2	(0.09)	7 (0.27)
	心拍数減少	0	(0.00)	2	(0.09)	2 (0.08)
	心拍数増加	6	(1.38)	4	(0.19)	10 (0.39)
	心電図 PQ 間隔延長	0	(0.00)	5	(0.23)	5 (0.19)
	心電図 PR 延長	2	(0.46)	1	(0.05)	3 (0.12)

MedDRA/J Ver.11.1

SOC は発現症例数、PT は発現件数（PT 毎の発現症例数）を集計した。

本剤は承認時迄の臨床試験では、副作用・感染症は自覚症状・他覚所見と臨床検査値に分けて集計しており、臨床検査値の評価例数が自覚症状・他覚所見による副作用・感染症例の評価数と異なるため、承認時迄の臨床検査値異常変動は本表に含めず、次ページの表「承認時迄の状況（臨床検査値異常変動）」に集計した。したがって、承認時迄の臨床検査値異常変動は承認時迄の状況欄及び合計欄には含まれていない。

承認時迄の状況（臨床検査値異常変動）

臨床検査実施症例数	349		
臨床検査値異常変動発現例数	30		
臨床検査値異常変動発現症例率(%)	8.60		
検査項目	異常発現件数	測定実施例数	異常発現件数 /測定実施例数(%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	346	(0.87)
血中ビリルビン増加	1	311	(0.32)
血中コレステロール減少	1	315	(0.32)
血中コレステロール増加	1	315	(0.32)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	306	(0.65)
血中クレアチニン増加	3	346	(0.87)
血中乳酸脱水素酵素減少	1	343	(0.29)
血中尿素増加	6	346	(1.73)
ヘマトクリット減少	6	342	(1.75)
ヘモグロビン減少	5	343	(1.46)
血小板数減少	3	342	(0.88)
赤血球数減少	8	343	(2.33)
白血球数減少	2	342	(0.58)
白血球数増加	2	342	(0.58)
血小板数増加	1	342	(0.29)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	309	(0.32)

MedDRA/J Ver.11.1

本剤は承認時迄の臨床試験では、副作用・感染症は自覚症状・他覚所見と臨床検査値に分けて集計しており、臨床検査値の安全性評価対象例数が自覚症状・他覚所見の安全性評価対象例数と異なる。承認時迄の臨床検査値異常変動を本表に示した。

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度（承認時）

背景別副作用発現頻度

		安全性評価例数	副作用 発現例数 (%)	副作用 発現件数
性別	男	305	179 (58.7)	342
	女	131	90 (68.7)	209
年齢 (歳)	20～49	32	17 (53.1)	39
	50～59	86	51 (59.3)	116
	60～69	167	100 (59.9)	189
	70～79	131	90 (68.7)	186
	80～88	20	11 (55.0)	21
体重 (kg)	32.5～40未満	13	8 (61.5)	19
	40～50未満	62	40 (64.5)	87
	50～60未満	145	97 (66.9)	191
	60～70未満	143	80 (55.9)	161
	70～80未満	56	30 (53.6)	69
	80～90未満	14	11 (78.6)	21
	90～100未満	2	2 (100.0)	2
	100～102	1	1 (100.0)	1
心筋梗塞 の既往	あり	141	82 (58.2)	167
	なし	295	187 (63.4)	384
冠動脈 病変数	1枝	234	150 (64.1)	324
	2枝	51	29 (56.9)	59
	3枝	14	11 (78.6)	24
	なし	95	60 (63.2)	122
	不明	42	19 (45.2)	22
確定診断	労作性狭心症	310	199 (64.2)	431
	その他の狭心症	15	10 (66.7)	22
	狭心症以外の疾患	73	43 (58.9)	78
	未確認*	38	17 (44.7)	20
用量 (μ g/kg/min)	80	20	5 (25.0)	6
	100	21	13 (61.9)	21
	120	350	219 (62.6)	457
	140	45	32 (71.1)	67
核種	^{201}Tl	296	193 (65.2)	398
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	62	35 (56.5)	71
	核種未投与	78	41 (52.6)	82
試験	第Ⅱ相 step 1 試験	85	45 (52.9)	87
	第Ⅱ相 step 2 試験	44	34 (77.3)	78
	第Ⅲ相試験 (冠動脈造影、核種 ^{201}Tl)	207	138 (66.7)	295
	第Ⅲ相試験 (運動負荷との比較)	38	17 (44.7)	20
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ を用いた試験	62	35 (56.5)	71
合計		436	269 (61.7)	551

*：第Ⅲ相試験（運動負荷との比較）においては、症例報告書上確定診断のデータを収集していない。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

アデノシンの半減期は 10 秒未満であることから、本剤の投与を終了あるいは中止すれば速やかに回復することが考えられるが、本邦及び米国において、僅かながら遅延性あるいは持続性の症状発現も認められている。

13.2 処置

アデノシン受容体拮抗作用のあるアミノフィリン水和物を静脈内投与する。

解説：

本邦の承認前の臨床試験における薬物動態の検討では、外因性アデノシンの動態をとらえることはできなかった。アデノシンは体内の全ての細胞中に様々な形で存在し、エネルギー産生及び利用系で重要な役割を担っている。そのサルベージ系及びリサイクル系は主として赤血球及び血管内皮細胞に存在しており、*in vitro*での半減期は 10 秒未満、*in vivo*の半減期はさらに短いものと推察される。これらのことから、過量投与により副作用が発現した場合でも投与終了又は中止により速やかに回復すると考えられる。しかしながら、本邦及び米国において、わずかながら頭痛、嘔気・嘔吐、胸痛、不整脈（期外収縮等）、呼吸困難等の遅延性あるいは持続性の副作用が発現しており、重篤な呼吸困難等が発現した場合には、アデノシン受容体拮抗作用を有するアミノフィリン水和物等の静脈内投与が有効と考えられる。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は注射用液剤としてバイアルに充填されており、原液のまま使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 薬剤負荷開始とともに本剤が確実に静脈内に注入されるように、予め本剤を投与経路（チューブ内）に充填しておくこと。

14.2.2 体重あたりの投与速度換算表は次のとおりである。

体重 (kg)	投与速度 (mL/min)
40	1.6
50	2.0
60	2.4
70	2.8
80	3.2

解説：

14.1.1 本剤のアデノシン含有濃度は 3mg/mL であり、体重 50～80kg の患者に 120 μ g/kg/min を 6 分間持続静脈内投与する場合、注入される薬液量は 12～19.2mL である。本剤を希釈して使用すると、単位時間当たりに注入する薬液量が増加し、注射部位での違和感等の有害事象が発現するおそれがあるので、原液のまま使用すること。

14.2.1 持続静脈内投与を開始してから実際に本剤が静脈内に注入されるまでの時間の損失をなくし、薬剤負荷が不十分とならないよう設定した。

14.2.2 本剤は原液のまま使用するため、投与量は投与速度により調節する。各体重における投与速度を示した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

1) 一般症状及び中枢神経系に及ぼす影響

ラットに 30mg/kg を静脈内投与した場合、一般症状観察で活動性の低下、散瞳及び皮膚の蒼白等が投与直後から 3 分以内に認められたが、その後は速やかに消失した。また、30mg/kg の静脈内投与でマウスの自発運動量を抑制し、ラット体温を軽度低下させたが、いずれも一過性であった。痙攣、睡眠時間及び痛覚には 30mg/kg の静脈内投与でも影響は認められなかった。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

① 呼吸数、血圧、心拍数、総頸動脈血流量及び心電図

麻酔イヌに 80 μ g/kg/min 以上を 6 分間持続静脈内投与した場合、投与開始直後から投与中に血圧の低下、心拍数の上昇及び総頸動脈血流量の一過性の増加がみられたが、投与終了後速やかに回復した。また、200 μ g/kg/min では呼吸数の増加した例もあった。心電図にはいずれの投与量においても明らかな影響は認められなかった。

② 心電図

麻酔モルモットに 1mg/kg 以上、麻酔ラットに 3mg/kg 以上を静脈内投与した場合、II 度の房室ブロックが発現し、投与終了後には速やかに消失した。

3) 平滑筋に及ぼす影響

モルモット摘出回腸を用いたアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮に対して 10^{-4} g/mL でアセチルコリン、ヒスタミンによる収縮を、 10^{-5} g/mL 以上で塩化バリウムによる収縮をそれぞれ抑制した。また、ラット摘出胃底標本のセロトニンによる収縮を 10^{-4} g/mL で抑制した。ウサギ大動脈の KCl による収縮に対しては 27×10^{-6} g/mL においても影響を及ぼさなかった。

4) 消化器系に及ぼす影響

ラットに 30mg/kg を静脈内投与しても小腸の炭末輸送能に影響は認められなかった。

5) 泌尿器系に及ぼす影響

ラットに 30mg/kg を静脈内投与すると尿中ナトリウムイオン排出量の減少及び尿酸排泄量の増加が認められた。その他項目には 30mg/kg においても明らかな影響は認められなかった。

一般薬理試験成績

試験項目	動物種等 (例数)	投与量 (mg/kg) 処理濃度	投与 経路	試験結果	
一般症状及び 中枢神経系	1. 一般症状 (Irwin 法) 及び 行動観察	ラット (6)	1, 3, 10, 30	静脈内	10mg/kg 以下: 影響なし 30mg/kg で活動性の低下、散 瞳、皮膚色蒼白等
	2. 自発運動量	マウス (15)	1, 3, 10, 30	静脈内	10mg/kg 以下: 影響なし 30mg/kg で抑制
	3. ヘキソバルビタール誘発 睡眠	マウス (8)	1, 3, 10, 30	静脈内	影響なし
	4. 痙攣 a. 電撃痙攣 b. ペンテトラゾール誘発	マウス (8) マウス (8)	1, 3, 10, 30 1, 3, 10, 30	静脈内 静脈内	影響なし 影響なし
	5. 痛覚 (Haffner 法)	マウス (8)	1, 3, 10, 30	静脈内	影響なし
	6. 正常体温	ラット (6)	1, 3, 10, 30	静脈内	10mg/kg 以下: 影響なし 30mg/kg で軽度低下
呼吸・循環 器系	1. 呼吸数、血圧、心電図、心 拍数、総頸動脈血流量	麻酔イヌ (4)	20, 80, 140, 200 μ g/kg/min \times 6min.	持 続 静脈内	80 μ g/kg/min 以上で血圧低 下、心拍数増加及び総頸動脈 血流量の一過性増加 200 μ g/kg/min で呼吸数増加 (1/4 例) 心電図には影響なし
	2. 心電図	麻酔 モルモット (3)	0.3, 1, 3	静脈内	1mg/kg 以上で房室ブロック (II度)
		麻酔ラット (3)	1, 3, 10	静脈内	3mg/kg 以上で房室ブロック (II度)
平 滑 筋	1. アセチルコリン、ヒスタミ ン及び塩化バリウムによ る収縮	モルモット 摘出回腸 (5)	10^{-6} ~ 10^{-4} g/mL	<i>in vitro</i>	10^{-4} g/mL でヒスタミン、アセ チルコリンによる収縮抑制 10^{-5} g/mL 以上で Ba ⁺⁺ による 収縮抑制
	2. セロトニンによる収縮	ラット 摘出胃 (5)	10^{-6} ~ 10^{-4} g/mL	<i>in vitro</i>	10^{-4} g/mL で収縮抑制
	3. KCl による収縮	ウサギ 摘出血管 (8)	0.027~ 27×10^{-6} g/mL	<i>in vitro</i>	影響なし
消化器 系	腸管輸送能	ラット (6)	1, 3, 10, 30	静脈内	影響なし
泌尿器 系	腎機能 a. 尿量 b. 尿中電解質排泄 c. 尿酸排泄	ラット (6)	1, 3, 10, 30	静脈内	10mg/kg 以下: 影響なし 30mg/kg で Na イオン排泄量 減少、尿酸排泄量増加

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

アデノシンをラットに 30mg/kg 及び 60mg/kg、イヌに 30mg/kg 及び 100mg/kg を単回静脈内投与したが、死亡は認められなかった。症状としてはラット (30 及び 60mg/kg) で投与直後より蒼白、呼吸緩徐、活動減少が、イヌ (100mg/kg) で活動減少、口腔粘膜蒼白、呼吸促迫、心拍数減少等がそれぞれ見られたが、ラットでは投与後 15 分以内にほぼ回復し、イヌでは 20 分以内に回復した。

アデノシン LD₅₀ 値

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	
		雄	雌
ラット	静脈内	>60 (n=5)	>60 (n=5)
イヌ	静脈内	>100 (n=1)	>100 (n=1)

(n : 例数)

(2)反復投与毒性試験

雌雄ラットにアデノシン 4、15 及び 60mg/kg を 4 週間反復静脈内投与したところ、60mg/kg で雄 1 例 (15 例中) が死亡した。15mg/kg 以上では蒼白、呼吸緩徐、脾臓重量の減少及び好中球の減少等がみられ、60mg/kg では活動減少も認められた。無毒性量は 4mg/kg であった。これら変化は 2 週間の休薬で回復した。

雌雄イヌにアデノシン 4、20 及び 100mg/kg を 4 週間反復静脈内投与したところ、20mg/kg 以上で活動減少、口腔粘膜蒼白、呼吸速迫等がみられ、100mg/kg では心拍数の減少、血圧の低下、体温の低下、心臓の限局性単核細胞浸潤、心筋線維の軽度変性等がみられた。無毒性量は 4mg/kg であった。2 週間の休薬後は心臓に限局性の線維化がみられた。その他の変化はいずれも回復した。

(3)遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰変異原性試験 (313~5,000 μ g/plate)、培養細胞を用いた染色体異常試験 (39~156 μ g/mL : 代謝活性化系非存在下、313~1250 μ g/mL : 代謝活性化系存在下)、マウスを用いた小核試験 (15、30、60mg/kg) を実施した。その結果、染色体異常試験の代謝活性化系非存在下において構造異常細胞の出現頻度が軽度上昇したが、細菌を用いた復帰変異原性試験及びマウスを用いた小核試験では異常はみられなかった。

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

1) ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験 :

アデノシン 4、15、60mg/kg を雌雄の交配前 (雄 : 28 日間、雌 : 14 日間) 及び交配期間、さらに雌の妊娠初期 (妊娠 7 日まで) に静脈内投与したところ、親動物の 15mg/kg 以上に蒼白、散瞳、活動減少が、60mg/kg に呼吸緩徐がみられた。妊娠の成立及び初期胚発生への影響はいずれの用量においても認められなかった。親動物の無毒性用量は 4mg/kg、受胎能及び初期胚発生に関する無毒性量は 60mg/kg であった。

2) ラットの胚・胎児発生に関する試験 :

アデノシン 4、15、60mg/kg を妊娠ラットの胎児器官形成期 (妊娠 7~17 日) に静脈内投与したところ、母動物の 15mg/kg 以上に蒼白、散瞳、活動減少、呼吸緩徐がみられた。いずれの用量においても母動物の妊娠及び胎児の致死作用、催奇形性は認められず、親動物の無毒性用量は 4mg/kg、胚・胎児の発生に関する無毒性量は 60mg/kg であった。

3) ラットの出生前・後の発生及び母動物の機能に関する試験：

アデノシン 4、15、60mg/kg を妊娠ラットの胎児の器官形成期から周産期及び出産後の授乳期（妊娠 7～出産後 20 日）に静脈内投与したところ、母動物の 4mg/kg 以上に散瞳、活動減少が、15mg/kg 以上に呼吸緩徐、眼瞼下垂、運動失調、不規則呼吸がみられた。母動物の妊娠維持、分娩及び哺育行動並びに出生児の発育及び生殖機能への影響はいずれの用量においても認められなかった。母動物の無毒性用量は 4mg/kg 未満、母動物の生殖機能及び出生児の発育に関する無毒性量は 60mg/kg であった。

4) ウサギの胚・胎児発生に関する試験：

アデノシン 5、15、30mg/kg を妊娠ウサギの胎児器官形成期（妊娠 6～18 日）に静脈内投与したところ、母動物の 15mg/kg 以上に呼吸緩徐がみられ、30mg/kg では死亡（4 例／18 例）が認められた。いずれの用量においても胎児の致死作用、催奇形性は認められず、母動物の無毒性用量は 5mg/kg、胚・胎児の発生に関する無毒性量は 30mg/kg であった。

(6)局所刺激性試験

ウサギの耳介静脈に対する血管刺激性試験（3、6mg/kg）の結果、血管に対する刺激性は認められなかった。

(7)その他の特殊毒性

抗原性

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応及びモルモット受身皮膚アナフィラキシー反応並びにマウスを用いたラット受身皮膚アナフィラキシー反応において抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間

3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

低温下（0℃付近）では結晶が析出することがあるので、このような場合には体温付近まで加温し、溶解した後に使用すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1989年10月30日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2005年4月11日

承認番号：21700AMY00166

薬価基準収載年月日：2005年6月3日

販売開始年月日：2005年6月21日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2014年6月27日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年（2005年4月11日～2013年4月10日）

X. 管理的事項に関する項目

12.投薬期間制限に関する情報

該当しない

13.各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	レセプト電算処理 システム用コード
アデノスキャン 注 60mg	1166583020101	7990402A1029	7990402A1029	620002496

14.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Uematsu T, et al. : Br J Clin Pharmacol 2000;50(2):177-181 (PMID : 10930971)
- 2) 梶谷定志ほか : 呼吸と循環 2004;52(5):529-535
- 3) 坂田泰史ほか : 核医学 2004;41(2):123-132 (PMID : 15354725)
- 4) 山崎純一ほか : 核医学 2004;41(2):133-142 (PMID : 15354726)
- 5) 西村重敬ほか : 核医学 2004;41(2):143-154 (PMID : 15354727)
- 6) 社内資料 : 心筋シンチグラフィ (SPECT 診断) による冠動脈疾患の非侵襲的評価におけるアデノシン負荷及び運動負荷の比較
- 7) Berne R M : Circ Res 1980;47(6):807-813 (PMID : 6254686)
- 8) Belardinelli L, et al. : Prog Cardiovasc Dis 1989;32(1):73-97 (PMID : 2664879)
- 9) Kanatsuka H, et al. : Circ Res 1989;65(5):1296-1305 (PMID : 2805245)
- 10) Habazettl H, et al. : J Appl Physiol 1994;76(5):1951-1960 (PMID : 8063655)
- 11) 高木弘光ほか : Pharma Medica 2003;21(12):121-128
- 12) Nishiyama H, et al. : J Nucl Med 1982;23(12):1093-1101 (PMID : 7150424)
- 13) Chu A, et al. : Am J Cardiol 1982;50(5):1141-1144 (PMID : 7137042)
- 14) 日高寿範ほか : Pharma Medica 2003;21(11):161-167
- 15) 矢田豊隆ほか : 臨床と研究 2003;80(8):1555-1566
- 16) Klabunde R E : Eur J Pharmacol 1983;93(1-2):21-26 (PMID : 6628545)
- 17) Möser G H, et al. : Am J Physiol 1989;256(4 Pt 1):C799-806 (PMID : 2539728)
- 18) Fox I H and Kelley W N : Annu Rev Biochem 1978;47:655-686 (PMID : 209731)
- 19) 梅村 敏ほか : 日本臨床 1992;50(12):2962-2970 (PMID : 1491449)
- 20) Faulds D, et al. : Drugs 1991;41(4):596-624 (PMID : 1711962)
- 21) グッドマン・ギルマン著, 高折修二ほか監訳 薬理書 第12版—薬物治療の基礎と臨床—〔上巻〕2013:1056, 廣川書店

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アデノシン製剤の主な販売国(又は地域)は以下のとおりである。

米国、英国^{*}、フランス^{*}、ドイツ^{*}、イタリア^{*}、スペイン^{*}、オランダ^{*}、スイス^{*}、ロシア^{*}、カナダ^{*}、オーストラリア^{*}等

(※Martindale 40th ed. 2020)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容												
米国の添付文書 (ADENOSINE - adenosine injection, solution, AuroMedics Pharma LLC, 2021年11 月)	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Adenosine injection, USP is indicated as an adjunct to thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy in patients unable to exercise adequately.</p> <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>The recommended adenosine injection, USP dose is 0.14 mg/kg/min infused over six minutes (total dose of 0.84 mg/kg) (Table 1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administer adenosine injection, USP only as a continuous peripheral intravenous infusion • Inject Thallium-201 at the midpoint of the adenosine infusion (i.e., after the first three minutes of adenosine injection, USP) • Thallium-201 is physically compatible with adenosine injection, USP and may be injected directly into the adenosine infusion set • Inject Thallium-201 as close to the venous access as possible to prevent an inadvertent increase in the dose of adenosine injection, USP (the contents of the intravenous tubing) being administered <p>Visually inspect adenosine injection, USP for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not administer adenosine injection, USP if it contains particulate matter or is discolored.</p> <p>There are no data on the safety or efficacy of alternative adenosine infusion protocols. The safety and efficacy of adenosine injection, USP administered by the intracoronary route have not been established.</p> <p style="text-align: center;">Table 1 Dosage Chart for Adenosine Injection, USP</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patient Weight (kilograms)</th> <th>Infusion Rate (mL per minute over 6 minutes for total dose of 0.84 mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>45</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>2.3</td> </tr> <tr> <td>55</td> <td>2.6</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>65</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	Patient Weight (kilograms)	Infusion Rate (mL per minute over 6 minutes for total dose of 0.84 mg/kg)	45	2.1	50	2.3	55	2.6	60	2.8	65	3
Patient Weight (kilograms)	Infusion Rate (mL per minute over 6 minutes for total dose of 0.84 mg/kg)												
45	2.1												
50	2.3												
55	2.6												
60	2.8												
65	3												

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>70</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>80</td> <td>3.8</td> </tr> <tr> <td>85</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>4.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>The nomogram displayed in Table 1 was derived from the following general formula:</p> $\frac{0.14(\text{mg/kg/min}) \times \text{total body weight}(\text{kg})}{\text{Adenosine injection concentration}(3\text{mg/mL})} = \text{Infusion rate (mL/min)}$	70	3.3	75	3.5	80	3.8	85	4	90	4.2				
70	3.3														
75	3.5														
80	3.8														
85	4														
90	4.2														
<p>英国の SPC (Adenoscan 30 mg/10 ml, solution for infusion, SANOFI, 2023 年 8 月)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications Intravenous (IV) Adenoscan is a coronary vasodilator for use in conjunction with radionuclide myocardial perfusion imaging in patients who cannot exercise adequately or for whom exercise is inappropriate.</p> <p>4.2 Posology and method of administration Adenoscan is intended for use in hospitals with monitoring and cardio-respiratory resuscitation equipment available for immediate use if necessary. It should be administered following the same procedure as for exercise testing where facilities for cardiac monitoring and cardio-respiratory resuscitation are available. During administration of Adenoscan continuous ECG control is necessary as life-threatening arrhythmia might occur. Heart rate and blood pressure should be monitored every minute.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Adults</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Adenoscan should be administered undiluted as a continuous peripheral intravenous infusion at a dose of 140µg/kg/min for six minutes using an infusion pump. Separate venous sites for Adenoscan and radionuclide administration are recommended to avoid an adenosine bolus effect. After three minutes of Adenoscan infusion, the radionuclide is injected to ensure sufficient time for peak coronary blood flow to occur. The optimal vasodilator protocol is achieved with six minutes of Adenoscan infusion. To avoid an adenosine bolus effect, blood pressure should be measured in the arm opposite to the Adenoscan infusion. <p>The table below is given as a guide for adjustment of the infusion rate of undiluted Adenoscan, in line with bodyweight (total dose 0.84 mg/kg).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patient Weight (kg)</th> <th>Infusion Rate (ml/min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>45 - 49</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>50 - 54</td> <td>2.3</td> </tr> <tr> <td>55 - 59</td> <td>2.6</td> </tr> <tr> <td>60 - 64</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>65 - 69</td> <td>3.0</td> </tr> <tr> <td>70 - 74</td> <td>3.3</td> </tr> </tbody> </table>	Patient Weight (kg)	Infusion Rate (ml/min)	45 - 49	2.1	50 - 54	2.3	55 - 59	2.6	60 - 64	2.8	65 - 69	3.0	70 - 74	3.3
Patient Weight (kg)	Infusion Rate (ml/min)														
45 - 49	2.1														
50 - 54	2.3														
55 - 59	2.6														
60 - 64	2.8														
65 - 69	3.0														
70 - 74	3.3														

	75 - 79	3.5
	80 - 84	3.8
	85 - 89	4.0
	90 - 94	4.2
	95 - 99	4.4
	100 - 104	4.7
<p><u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of adenosine in children aged 0-18 years old have not been established. Currently available data are described in section 5.1 but no recommendation on a posology can be made.</p> <p><u>Elderly</u> See dosage recommendations for adults.</p>		

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分 類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	B2 (ADENOSCAN, sanofi-aventis australia pty ltd, 2022年8月)	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

妊婦、授乳婦等に関する記載

出 典	記載内容
米国の添付文書 (ADENOSINE - adenosine injection, solution, AuroMedics Pharma LLC, 2021年11 月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Category C.</u> Animal reproduction studies have not been conducted with adenosine; nor have studies been performed in pregnant women. Because it is not known whether adenosine injection can cause fetal harm when administered to pregnant women, adenosine injection should be used during pregnancy only if clearly needed.</p> <p>8.3 Nursing Mothers It is not known whether adenosine injection is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions from adenosine injection in nursing infants, the decision to interrupt nursing after administration of adenosine injection or not to administer adenosine injection, should take into account the importance of the drug to the mother.</p>
英国の SPC	4. Clinical particulars

(Adenoscan 30 mg/10 ml, solution for infusion, SANOFI, 2023 年 8 月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no or limited amount of data from the use of adenosine in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity. Adenosine is not recommended during pregnancy unless the physician considers the benefits to outweigh the potential risks.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether adenosine metabolites are excreted in human milk. Adenoscan should not be used during breast-feeding.</p>
--	---

本邦における本剤の使用上の注意「9.5 妊婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤の負荷心筋シンチグラフィによる診断の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p>
--

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (ADENOSINE - adenosine injection, solution, AuroMedics Pharma LLC, 2021 年 11 月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of adenosine injection in patients less than 18 years of age have not been established.</p>
英国の SPC (Adenoscan 30 mg/10 ml, solution for infusion, SANOFI, 2023 年 8 月)	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of adenosine in children aged 0-18 years old have not been established. Currently available data are described in section 5.1 but no recommendation on a posology can be made.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132