

《原 著》

アデノスキャン® 注 60 mg の使用成績調査結果

引田 篤* 大北 理子* 河合 正倫* 諏訪 充**
飯塚 智子***

要旨〔目的〕心臓疾患診断補助剤アデノスキャン® 注 60 mg (有効成分アデノシン：以下、本剤) の使用実態下における安全性および有効性の問題点を把握することを目的とした。〔方法〕連続調査方式による使用成績調査を全国 166 施設にて実施した。〔結果〕副作用発現率は 16.0% (343 例/2,150 例) で、主な副作用は胸部不快感 4.9%、胸痛 2.0%、房室ブロック 1.8% および呼吸困難 1.4% 等であった。高齢者と非高齢者間での副作用発現率に差異は認められなかった。主治医の主観的な有効性評価による有効率は 97.9% (2,104 例/2,150 例) であり、冠動脈造影を実施した 608 例における心筋血流シンチグラフィの感度、特異度および診断精度は各々 70.8%、58.1% および 65.0% であった。放射性診断薬の使用核種別での検討でも臨床的に問題となる差異は認められなかった。〔結論〕本剤は十分に運動負荷をかけられない患者に対する薬剤負荷心筋血流シンチグラフィにおいて安全に使用でき、「心臓疾患の診断補助薬」として有用な薬剤と考えられた。

(核医学 47: 463-478, 2010)

1. はじめに

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、冠動脈に狭窄または閉塞が生じ心筋が虚血状態に陥ると、アデノシン 5'-三リン酸(ATP)の合成・利用のバランスが崩れ、細胞間隙に増加する。また、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するため、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すで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、両者間に顕著な血流量の差が生じる。そこで、冠動脈血流量に比例して心筋細胞に取り込まれる ^{201}Tl または $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識製剤を投与することにより、アデノシン負荷心筋血流シンチグラフィでの精度の高い虚血診断が可能となる。

心臓核医学検査ガイドラインとして、米国では 2003 年に American College of Cardiology/American Heart Association/American Society of Nuclear Cardiology (ACC/AHA/ASNC) により改訂版が公表され¹⁾、本邦では 2005 年に日本循環器学会により、わが国の実情に即したガイドラインが公表された²⁾。本ガイドラインによると、心筋 Single Photon Emission Computed Tomography (以下、SPECT) において、運動負荷が可能である場合には、生理的負荷として日常活動時の心肺機能、血行動態、

* アスピオファーマ株式会社 医薬情報部
(現 第一三共株式会社 安全性情報部)

** アスピオファーマ株式会社 医薬情報部
(現 アスピオファーマ株式会社
研究開発管理ファカルティ)

*** 第一三共株式会社 安全性情報部

受付：22 年 2 月 1 日

最終稿受付：22 年 6 月 1 日

別刷請求先：東京都中央区日本橋本町 3-5-1

(☎ 103-8426)

第一三共株式会社 安全性情報部

引 田 篤

運動耐容能および症状等に関する情報が得られることから、その選択が最適であるとしている。その一方で、高齢者、脳血管障害者、下肢運動障害者、閉塞性動脈硬化症患者および幼児・小児等のような運動負荷が禁忌または十分にかけられない患者については、アデノシンを始めとした薬剤負荷の選択を推奨しており、その心筋虚血の検出感度は十分な運動負荷による場合と同等であるとされている。

米国では、Medco Research 社が心筋血流シンチグラフィを施行する際の診断補助剤としてアデノシンの開発に着手し、運動負荷との比較試験により同等の診断能が確認されたことから、1995年に Food and Drug Administration (FDA) の承認を取得したほか、それと相前後してカナダおよび欧州等でも承認、上市されている。以来、アデノシン負荷心筋血流シンチグラフィは世界各国で汎用され、その安全性および有効性が広く確認されている。

一方、本邦では、米国よりアデノシンを導入したサントリー株式会社(現アスピオファーマ株式会社)が1994年から第I相臨床試験を開始し³⁾、さらに第II相、第III相臨床試験を順次実施した結果⁴⁻⁶⁾、2005年に効能・効果を「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」とする本邦初の薬剤(販売名: アデノスキャン® 注 60 mg)として承認を取得し販売を開始した。なお、欧米での標準的な用法・用量は140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の6分間持続静脈内投与であるのに対し、本邦で承認された用法・用量は120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の6分間持続静脈内投与である。この理由は、本邦での臨床試験において、用量間に有効性と安全性に大きな差がなかったものの、血圧低下への影響が相対的に小さかった120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を選択したためである。

製造販売後調査としてアデノスキャン® 注 60 mg 使用成績調査(以下、本調査)は、本邦における使用実態下での安全性および有効性に関する問題点・疑問点の把握、特に承認時までには十分な症

例数による評価ができなかった75歳以上の高齢者に対する安全性の検討等を目的として、全国166施設の専門医療機関において2006年4月から2008年3月にわたり実施された。今般、本調査により収集された2,000例を超える多数例の成績がまとまったことから、その調査結果を速やかに医療関係者に提供することは、本剤のさらなる適正使用を推進する上で有用と考え、ここに公表することとした。

II. 調査方法

1. 対象患者および調査方式

調査対象は、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とした。調査方式は、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成16年厚生労働省令第171号)を遵守し、症例抽出の偏りを排除するため連続調査方式(契約例数分を投与開始順に連続して患者を登録する方法)とした。

2. 目標症例数および調査期間

75歳以上の高齢者症例、放射性診断薬の使用核種として^{99m}Tcを選択した症例および心筋血流シンチグラフィ前後での冠動脈造影(以下、CAG)検査を施行した症例を各々一定数確保し、安全性・有効性を評価するため、目標症例数を1,200例とした。調査期間は2006年4月から2008年3月までとした。

3. 使用薬剤および用法・用量

本剤は1バイアル中にアデノシン60 mgを含む注射剤であり、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し、本剤投与開始3分後に放射性診断薬(²⁰¹Tl または^{99m}Tc)を静脈内投与することを原則とした。

4. 観察時期および調査項目

観察時期は、本剤投与開始直前、投与開始1, 2, 3分後、投与終了(中止)時、9分後および薬剤負荷時撮像前とした。調査項目は、患者背景(性、年齢、体重、検査目的、原疾患、合併症、

アレルギーの既往および併用薬剤等), 本剤負荷状況 (本剤負荷の選択理由, 投与量, 投与時間および放射性診断薬の使用核種に関する情報等), 臨床経過 (血圧, 心拍数および十二誘導心電図パラメータ等), 検査結果 [心筋血流シンチグラフィ所見: 少なくとも 1 領域における虚血検出の有無, CAG 検査所見: 少なくとも 1 領域における 90% 狭窄以上の有無, その他の検査 (心電図, 心臓超音波, MRI および X 線 CT 等) 所見: 虚血所見の有無] および副作用であった。副作用は, 日常診療で把握している方法 (主に患者への聞き取り) で収集された。

5. 評価項目

- 1) 虚血に対する総合的な臨床診断:
すべての検査結果等を踏まえた虚血の有無に関する主治医による総合的な臨床診断 (虚血なし, 虚血あり, 判定不能)
- 2) 本剤負荷に対する評価:
本剤負荷により検査目的の達成に寄与できたか否かについての主治医による主観的な有効性判定 (有効, 無効, 判定不能)

6. 解析方法

安全性および有効性に係る患者背景間の解析には Fisher の直接確率検定を, 血圧, 心拍数および心電図パラメータに関する本剤投与前後の各時点の解析には Bonferroni 補正法を用いた。

III. 調査結果

1. 症例構成

本調査では, 全国 166 施設から 2,161 例の調査票を収集し, そのうち契約期間外投与の 3 例を除いた 2,158 例を安全性および有効性解析対象とした。しかし, 本論文公表にあたり, 参加施設側の規定により, 8 例については除外するよう要請があったことから, 結果的に本論文における安全性および有効性解析対象は 2,150 例となった。なお, 除外した 8 例に副作用は認められなかった。

患者背景および本剤負荷状況の内訳は, 男性が 57.7%, 65 歳以上の高齢者が 76.9% (うち, 75 歳以上の高齢者は全体の 43.4%) であり, 原疾患で

は狭心症疑いありの患者が 52.0% および狭心症の患者が 22.0% を占めた (Table 1)。合併症の主な内訳は, 高血圧 64.5%, 高脂血症 36.7% および糖尿病 31.2% であった。検査目的では, 「疾病の診断および治療方針の決定」が 79.0%, 「治療効果の判定または経過観察」が 19.2% であった。本剤選択の理由では, 「高齢」が 45.1% と最も多く, 次いで「下肢運動障害」27.7%, 「末梢動脈疾患」7.3%, 「脳血管障害」5.3% および「大動脈瘤」4.9% 等であり, 「その他」の理由としては, 重症の心疾患あるいは術前・術後のため運動負荷が困難等であった。本剤投与速度および投与時間は, 120 μ g/kg/分が 95.3%, 6 分間投与が 96.1% と大部分が承認用法・用量を遵守したものであった。放射性診断薬の使用核種では, ^{201}Tl が 57.6% に対し, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ が 42.2% であり, 0.1% (3 例) は本剤投与開始 3 分以内に発現した副作用のため核種投与に至らなかった。

2. 安全性

1) 副作用発現状況

安全性解析対象 2,150 例の副作用発現率は 16.0% (343 例/2,150 例) で, その主な内訳は胸部不快感 4.9% (105 件), 胸痛 2.0% (42 件), 房室ブロック 1.8% (38 件) (うち, 第一度房室ブロック 2 件, 第二度房室ブロック 24 件, 完全房室ブロック 5 件および病型分類不明の房室ブロック 7 件), 呼吸困難 1.4% (30 件), 心電図 ST 部分下降 1.0% (22 件), 血圧低下および頭痛が 0.9% (20 件) であり, いずれも本剤の薬理作用に基づく副作用であった (Table 2)。重篤な副作用は 1 例 3 件で, 75 歳以上の高齢者の男性が本剤投与 3 分後に重篤な意識消失, 第二度房室ブロックおよび筋力低下を発現したが, 投与中止することなく 1 分後に回復した。

2) 患者背景別副作用発現状況

患者背景別の副作用発現率は, 性, アレルギーの既往の有無, 検査当日の併用薬剤 (ジピリダモール) の有無および本剤投与時間に統計学的な有意差を認めしたが, 年齢あるいは放射性診断薬の使用核種等による相違はなかった (Table 3)。

Table 1 Characteristics of patients

Characteristics		Number of patients (%)
Total		2,150
Gender	Male Female	1,240 (57.7) 910 (42.3)
Age (years)	< 65 65 ~ < 75 75	496 (23.1) 720 (33.5) 934 (43.4)
Weight (kg)	< 40 40 ~ < 60 60 ~ < 80 80 ~ < 100 100	97 (4.5) 1,161 (54.0) 805 (37.4) 79 (3.7) 7 (0.3)
Object	Diagnosis and treatment policy Effectiveness of treatment or follow-up Others	1,699 (79.0) 413 (19.2) 38 (1.8)
Primary disease (multiple selection)	Angina pectoris Angina pectoris suspected Myocardial infarction Myocardial infarction suspected	474 (22.0) 1,117 (52.0) 351 (16.3) 65 (3.0)
Complication (multiple selection)	Hypertension Hyperlipemia Diabetes mellitus Hepatic disorder Renal disorder	1,386 (64.5) 790 (36.7) 671 (31.2) 57 (2.7) 240 (11.2)
Allergic history	Present	67 (3.1)
Concomitant drug on the examination day	Dipyridamole Methylxanthines*	8 (0.4) 3 (0.1)
Reasons for application of adenosine (multiple selection)	Elderly Disturbance of lower extremity Peripheral arterial disease** Cerebral vascular disturbance Aortic aneurysm Neuromuscular disorder Others	970 (45.1) 595 (27.7) 156 (7.3) 115 (5.3) 106 (4.9) 23 (1.1) 505 (23.4)
Infusion rate of adenosine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$)	< 120 120 120 <	27 (1.3) 2,050 (95.3) 73 (3.4)
Duration of adenosine infusion (minute)	< 5 5 6 6 <	22 (1.0) 60 (2.8) 2,066 (96.1) 2 (0.1)
Radioisotope	^{201}Tl $^{99\text{m}}\text{Tc}$	1,239 (57.6) 908 (42.2)

*: Caffeine, theophylline and aminophylline

**: including arteriosclerosis obliterans

Table 2 Incidences of adverse drug reactions

Adverse drug reactions	Number of patients (%)
Total	2,150
Number of patients with adverse drug reactions	343 (16.0)
Nervous system disorders	23 (1.1)
Dizziness	1
Dysgeusia	1
Headache	20 (0.9)
Loss of consciousness	1
Ear and labyrinth disorders	1
Ear discomfort	1
Cardiac disorders	58 (2.7)
Angina pectoris	1
Atrial fibrillation	1
Atrioventricular block	7 (0.3)
Atrioventricular block complete	5 (0.2)
Atrioventricular block first degree	2 (0.1)
Atrioventricular block second degree	24 (1.1)
Bradycardia	7 (0.3)
Palpitations	4 (0.2)
Supraventricular extrasystoles	1
Ventricular extrasystoles	6 (0.3)
Vascular disorders	20 (0.9)
Flushing	3 (0.1)
Hypotension	4 (0.2)
Hot flush	13 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	36 (1.7)
Cough	1
Dyspnea	30 (1.4)
Hyperventilation	1
Respiratory depth increased	1
Tachypnea	1
Throat irritation	1
Oropharyngeal discomfort	3 (0.1)
Gastrointestinal disorders	18 (0.8)
Abdominal discomfort	2 (0.1)
Abdominal distension	1
Abdominal pain	3 (0.1)
Nausea	7 (0.3)
Stomach discomfort	2 (0.1)
Vomiting	2 (0.1)
Paraesthesia oral	1

Skin and subcutaneous tissue disorders	1
Rash	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (0.1)
Muscular weakness	1
Musculoskeletal discomfort	2 (0.1)
General disorders and administration site conditions	169 (7.9)
Chest discomfort	105 (4.9)
Chest pain	42 (2.0)
Feeling abnormal	8 (0.4)
Feeling hot	11 (0.5)
Malaise	1
Thirst	5 (0.2)
Investigations	65 (3.0)
Blood pressure decreased	20 (0.9)
Blood pressure increased	5 (0.2)
Electrocardiogram QRS complex prolonged	1
Electrocardiogram QT prolonged	13 (0.6)
Electrocardiogram ST segment depression	22 (1.0)
Electrocardiogram T wave inversion	2 (0.1)
Heart rate decreased	2 (0.1)
Heart rate increased	4 (0.2)
Electrocardiogram PQ interval prolonged	5 (0.2)
Electrocardiogram PR prolongation	1

MedDRA/J Ver.11.1

性別では、男性群の副作用発現率が 13.6% (169 例/1,240 例) に対して、女性群が 19.1% (174 例/910 例) と高かった。副作用の種類別では、「全身障害および投与局所様態」(胸部不快感、胸痛、異常感および熱感等の自覚症状) が、男性群 5.5% (68 例/1,240 例) に対し、女性群 11.1% (101 例/910 例) と最も差異が大きく、次に「臨床検査」(血圧低下および各種心電図異常等) が、男性群 2.2% (27 例/1,240 例) に対し、女性群 4.2% (38 例/910 例) であった。上記の副作用が女性群により高頻度に発現する理由は不明であるが、いずれも一過性に発現したものであった。

Table 3 Incidences of adverse drug reactions in characteristics of patients

Characteristics		Adverse drug reactions (%)		P value*	
Total		343/2,150 (16.0)			
Gender	Male	169/1,240 (13.6)		0.0007	
	Female	174/910 (19.1)			
Age (years)	< 65	79/496 (15.9)		0.4712	
	65 ~ < 75	124/720 (17.2)			
	75	140/934 (15.0)			
Weight (kg)	< 40	19/97 (19.6)		0.2866	
	40 ~ < 60	175/1,161 (15.1)			
	60 ~ < 80	134/805 (16.6)			
	80 ~ < 100	12/79 (15.2)			
	100	3/7 (42.9)			
	Unknown	0/1 (0.0)			
Primary disease (multiple selection)	Angina pectoris	Absent	277/1,676 (16.5)		0.1778
		Present	66/474 (13.9)		
	Angina pectoris suspected	Absent	161/1,033 (15.6)		0.6800
		Present	182/1,117 (16.3)		
	Myocardial infarction	Absent	285/1,799 (15.8)		0.7501
		Present	58/351 (16.5)		
	Myocardial infarction suspected	Absent	336/2,085 (16.1)		0.3031
		Present	7/65 (10.8)		
Others	Absent	310/1,993 (15.6)		0.0885	
	Present	33/157 (21.0)			
Complication	Absent	30/195 (15.4)		0.9182	
	Present	308/1,929 (16.0)			
	Unknown	5/26 (19.2)			
Complication (multiple selection)	Hypertension	Absent	117/738 (15.9)		1.0000
		Present	221/1,386 (15.9)		
	Hyperlipemia	Absent	207/1,334 (15.5)		0.5395
		Present	131/790 (16.6)		
	Diabetes mellitus	Absent	240/1,453 (16.5)		0.2784
		Present	98/671 (14.6)		
	Hepatic disorder	Absent	325/2,067 (15.7)		0.1449
		Present	13/57 (22.8)		
	Renal disorder	Absent	297/1,884 (15.8)		0.5752
		Present	41/240 (17.1)		
	Others	Absent	179/1,060 (16.9)		0.2356
		Present	159/1,064 (14.9)		
Allergic history	Absent	273/1,848 (14.8)		0.0235	
	Present	17/67 (25.4)			
	Unknown	53/235 (22.6)			
Concomitant drug on the examination day	Absent	177/1,204 (14.7)		0.0754	
	Present	166/946 (17.5)			
	Dipyridamole	Absent	339/2,142 (15.8)		0.0262
		Present	4/8 (50.0)		
	Methylxanthines**	Absent	342/2,147 (15.9)		0.4065
		Present	1/3 (33.3)		

Infusion rate of adenosine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$)	< 120	2/27 (7.4)	0.0892
	120	335/2,050 (16.3)	
	120 <	6/73 (8.2)	
Duration of adenosine infusion (minute)	< 5	21/22 (95.5)	< 0.0001
	5	12/60 (20.0)	
	6	310/2,066 (15.0)	
	6 <	0/2 (0.0)	
Radioisotope	^{201}Tl	199/1,239 (16.1)	0.7650
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	141/908 (15.5)	
	Non administration	3/3 (100.0)	

*: Fisher's exact test **: Caffeine, theophylline and aminophylline

アレルギーの既往の有無別では、既往なし群の副作用発現率が 14.8% (273 例/1,848 例) に対して、アレルギーの既往あり群は 25.4% (17 例/67 例) と高かった。アレルギーの既往あり群 67 例の主な内訳は、薬物過敏症、造影剤アレルギー、食物アレルギーおよびアレルギー性鼻炎等であった。発現した副作用は、呼吸困難 4 例、胸部不快感 3 例、第二度房室ブロックおよび異常感各 2 例等であり、いずれもアレルギー体質に基づくと思われるような特徴的な事象ではなかった。

検査当日の併用薬剤としてジピリダモール使用の有無別では、併用なし群の副作用発現率が 15.8% (339 例/2,142 例) に対して、併用あり群は 50.0% (4 例/8 例) と高かった。併用あり群で発現した 4 例の副作用の内訳は、頭痛、狭心症、完全房室ブロックおよび第二度房室ブロックであり、アデノシンの薬理作用により発現したと考えられる事象であった。ジピリダモールは、血球および血管内皮等へのアデノシンの取り込みを抑制することにより、血中アデノシン濃度が増大することが知られており、併用禁忌として、本剤およびジピリダモール両剤の添付文書の「使用上の注意」に記載されている。

また、本剤投与時間別では、承認された投与時間である 6 分間持続静脈内投与群の副作用発現率 15.0% (310 例/2,066 例) に対して、5 分間未満群および 5 分間群では、各々 95.5% (21 例/22 例) および 20.0% (12 例/60 例) と高かった。その理由としては、本剤投与中に副作用が発現した場合、そ

の処置として投与を中止したためと考えられた。

3) 年齢区分別副作用種類別発現頻度

65 歳未満の非高齢者、65 歳以上～75 歳未満の高齢者および 75 歳以上の高齢者の副作用発現率は、各々 15.9% (79 例/496 例)、17.2% (124 例/720 例) および 15.0% (140 例/934 例) であり、3 群間の発現率および副作用の種類に特に差異を認めなかった (Table 4)。

4) バイタルサインの経時的推移

収縮期および拡張期血圧は、本剤投与直前に各々 141.3 ± 24.6 および 75.7 ± 14.2 mmHg であったものが投与中に徐々に低下し、投与 6 分後 (または中止時) には各々 130.9 ± 26.4 および 68.6 ± 15.2 mmHg に低下したが、その変動は軽微であった (Fig. 1)。

心拍数は、本剤投与直前に 69.1 ± 13.3 拍/分であったものが投与中に徐々に上昇し、投与 6 分後 (または中止時) には 76.2 ± 14.8 拍/分とピークを示し、その後は徐々に回復した (Fig. 2)。

各心電図パラメータは、本剤投与開始後に軽微な変動を認めたが、投与終了に伴い回復する傾向にあった (Fig. 3)。

3. 有効性

1) 本剤負荷に対する評価

本剤負荷心筋血流シンチグラフィにより、検査目的の達成に寄与できたか否かの有効性を主治医が主観的に A～D の 4 群に分類し評価した (Table 5)。有効性解析対象 2,150 例のうち、本剤負荷を中断することなく完遂できた症例 (A 群および C

Table 4 Incidences of adverse drug reactions according to age

Adverse drug reactions	Number of patients(%)		
	< 65 years	65 ~ < 75 years	75 years
Total	496	720	934
Number of patients with adverse drug reactions	79 (15.9)	124 (17.2)	140 (15.0)
Nervous system disorders	7 (1.4)	5 (0.7)	11 (1.2)
Dizziness	0	1 (0.1)	0
Dysgeusia	0	0	1 (0.1)
Headache	7 (1.4)	4 (0.6)	9 (1.0)
Loss of consciousness	0	0	1 (0.1)
Ear and labyrinth disorders	0	0	1 (0.1)
Ear discomfort	0	0	1 (0.1)
Cardiac disorders	14 (2.8)	13 (1.8)	31 (3.3)
Angina pectoris	0	1 (0.1)	0
Atrial fibrillation	0	0	1 (0.1)
Atrioventricular block	2 (0.4)	0	5 (0.5)
Atrioventricular block complete	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.2)
Atrioventricular block first degree	0	0	2 (0.2)
Atrioventricular block second degree	6 (1.2)	7 (1.0)	11 (1.2)
Bradycardia	2 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.4)
Palpitations	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)
Supraventricular extrasystoles	0	0	1 (0.1)
Ventricular extrasystoles	2 (0.4)	0	4 (0.4)
Vascular disorders	5 (1.0)	7 (1.0)	8 (0.9)
Flushing	0	2 (0.3)	1 (0.1)
Hypotension	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
Hot flush	4 (0.8)	4 (0.6)	5 (0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (2.2)	13 (1.8)	12 (1.3)
Cough	1 (0.2)	0	0
Dyspnea	8 (1.6)	12 (1.7)	10 (1.1)
Hyperventilation	1 (0.2)	0	0
Respiratory depth increased	0	0	1 (0.1)
Tachypnea	1 (0.2)	0	0
Throat irritation	0	0	1 (0.1)
Oropharyngeal discomfort	0	2 (0.3)	1 (0.1)
Gastrointestinal disorders	6 (1.2)	3 (0.4)	9 (1.0)
Abdominal discomfort	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Abdominal distension	0	0	1 (0.1)
Abdominal pain	1 (0.2)	0	2 (0.2)
Nausea	3 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.2)
Stomach discomfort	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Vomiting	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Paraesthesia oral	0	0	1 (0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (0.1)	0
Rash	0	1 (0.1)	0

Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
Muscular weakness	0	0	1 (0.1)
Musculoskeletal discomfort	1 (0.2)	1 (0.1)	0
General disorders and administration site condition	38 (7.7)	67 (9.3)	64 (6.9)
Chest discomfort	22 (4.4)	44 (6.1)	39 (4.2)
Chest pain	10 (2.0)	18 (2.5)	14 (1.5)
Feeling abnormal	1 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.4)
Feeling hot	3 (0.6)	3 (0.4)	5 (0.5)
Malaise	1 (0.2)	0	0
Thirst	2 (0.4)	0	3 (0.3)
Investigations	11 (2.2)	27 (3.8)	27 (2.9)
Blood pressure decreased	1 (0.2)	11 (1.5)	8 (0.9)
Blood pressure increased	0	3 (0.4)	2 (0.2)
Electrocardiogram QRS complex prolonged	0	0	1 (0.1)
Electrocardiogram QT prolonged	4 (0.8)	4 (0.6)	5 (0.5)
Electrocardiogram ST segment depression	5 (1.0)	9 (1.2)	8 (0.9)
Electrocardiogram T wave inversion	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Heart rate decreased	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Heart rate increased	3 (0.6)	0	1 (0.1)
Electrocardiogram PQ interval prolonged	1 (0.2)	0	4 (0.4)
Electrocardiogram PR prolongation	0	1 (0.1)	0

MedDRA/J Ver.11.1

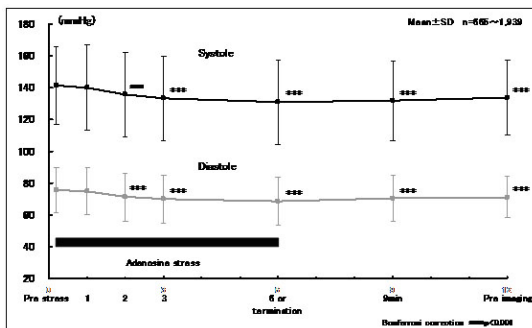


Fig. 1 Blood pressure changes in Adenosine stress.

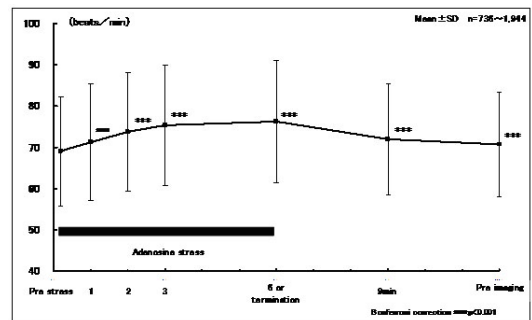


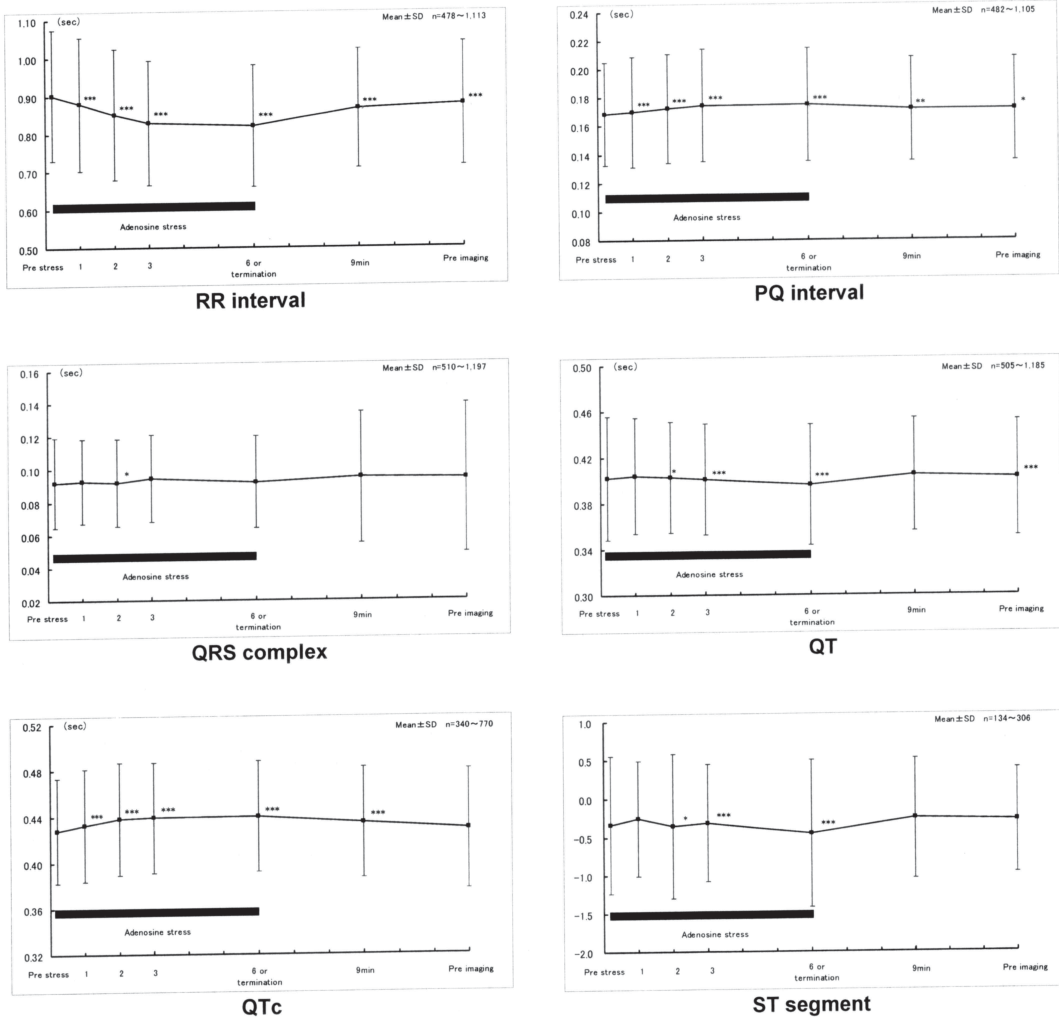
Fig. 2 Pulse changes in Adenosine stress.

群)は2,119例で、副作用等により途中で中止・減量を余儀なくされた症例(B群およびD群)は31例であったことから、98.6%(2,119例/2,150例)が完全に負荷できたことが確認された。また、「本剤負荷に対する評価」における有効率は、97.9%(2,104例/2,150例)と高い評価が得られた。

2) CAG 検査による検討

(1) CAG 検査の実施率

有効性解析対象2,150例中、本剤負荷心筋血流シンチグラフィ実施前後にCAG検査を実施した割合は33.6%(722例/2,150例)であった(Table 6)。CAG検査未実施1,428例の理由は、「心筋血流シンチグラフィ等の検査所見により主治医がCAG



Bonferroni correction *: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001

Fig. 3 Electrocardiogram changes in Adenosine stress.

検査不要と判断」が 80.3% と最も高く、次いで「高齢」6.9% および「腎機能障害」5.4% であった。

(2) 診断能(感度, 特異度, 診断精度)

CAG 検査を実施した 722 例中, 本剤負荷心筋血流シンチグラフィ実施前後 31 日までに CAG 検査を実施した 608 例で診断能を検討した結果, 感度, 特異度および診断精度は, 各々 70.8%, 58.1%

および 65.0% であった (Table 7). 使用核種別の感度, 特異度および診断精度を比較すると, ²⁰¹Tl 群が各々 78.5%, 57.5% および 68.6% に対し, ^{99m}Tc 群が各々 62.4%, 58.7% および 60.8% であり, 両群間の感度に統計学的な有意差を認めた (p = 0.0016).

Table 5 Evaluation of adenosine stress

Clinical evaluation			Number of patients	Efficacy rate
Total			2,150	
Effective	A	Adenosine stress was effective in achieving the goal of the test.	2,076	97.9% (2,104/2,150)
	B	Although adenosine was reduced or discontinued, adenosine stress was effective in achieving the goal of the test.	28	
Ineffective	C	Adenosine stress was successfully performed, but not effective in achieving the goal of the test.	43	
	D	Adenosine stress could not be performed due to side effects associated with adenosine.	3	

Table 6 Coronary angiography examination

Examination and basis	Number of patients (%)
Total	2,150
Coronary angiography: performed	722 (33.6)
not performed	1,428 (66.4)
Reasons for not performed (Multiple selection):	
Physician's judgment	1,146 (80.3)
Elderly	98 (6.9)
Renal dysfunction	77 (5.4)
Others	173 (12.1)

Table 7 Correlation of diagnostic performance between adenosine stress myocardial scintigraphy and coronary angiography

			Adenosine stress myocardial scintigraphy						Fisher's exact test
			²⁰¹ Tl		^{99m} Tc		Total		
			Ischemia		Ischemia		Ischemia		
			Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	
Coronary angiography*	Stenosis	90% or more	135	37	233	96	233	96	P value
		Less than 90%	65	88	117	162	117	162	
Sensitivity			78.5%		62.4%		70.8%		0.0016
Specificity			57.5%		58.7%		58.1%		0.9031
Diagnostic accuracy			68.6%		60.8%		65.0%		0.0500

* Coronary angiography was performed within ± 31 days of adenosine infusion day.

Table 8 Other examinations
(except coronary angiography)

Examinations (multiple selection)	Number of patients (%)
Total	2,150
Electrocardiogram (ECG)	1,758 (81.8)
Cardiac ultrasound	1,455 (67.7)
Magnetic resonance imaging (MRI)	24 (1.1)
X-ray computed tomography	71 (3.3)
Others	44 (2.0)

3) 本剤負荷心筋血流シンチグラフィ結果と「虚血に対する総合的な臨床診断」との一致率
主治医による「虚血に対する総合的な臨床診断」は、本剤負荷心筋血流シンチグラフィを含む各種検査(心電図, 心臓超音波, Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI) および CAG 検査等) 結果から総合的に虚血の有無を診断したものである。総合的な臨床診断が可能であった 2,129 例中, 本剤負荷心筋血流シンチグラフィ結果と虚血に対する総合的な臨床診断結果が合致したものは 1,937 例, 合致しなかったものは 192 例であり, 一致率は 91.0% (1,937 例/2,129 例) と高値を示した。

なお, 本剤負荷心筋血流シンチグラフィ前後に施行したその他の検査 (CAG 検査以外) としては, 心電図検査が 81.8% と最も実施率が高く, 次いで心臓超音波検査が 67.7% であった (Table 8)。

IV. 考 察

心筋血流シンチグラフィにおいて運動負荷が禁忌または十分にかけられない患者については, 本剤を始めとする薬剤負荷法が有用であることは, 国内外の心臓核医学ガイドライン等が示す通りである^{1,2,7)}。また, Mahmarian JJ らは, INSPIRE trial において, 急性心筋梗塞後の急性期にアデノシン負荷 sestamibi SPECT により判明した虚血領域と梗塞範囲の程度に応じて, インターベンション治療が必要な高リスク群, 不要な低リスク群等を早期にリスク層別分類し, 各々の適切な治療方針を

示すことが医療経済効果的にも有益であることを明らかにした⁸⁻¹⁰⁾。

しかしながら, これまで本邦における本剤の使用実態の中で様々な背景を有する多数の症例についての報告はなく, 本剤負荷に係る論拠の多くは海外での臨床成績に依存していたことから, 解析対象が 2,000 例を超える本調査での安全性および有効性の検討結果は医療上有益な情報であると考えられた。

本調査で対象とした症例の年齢分布は, 65 歳以上の高齢者が 76.9% (75 歳以上では 43.4%) と大半を占め, さらに本剤選択の使用理由を頻度順にみると, 「高齢」45.1%, 「下肢運動障害」27.7%, 「末梢動脈疾患」7.3%, 「脳血管障害」5.3% および「大動脈瘤」4.9% であった。このことから, 心筋血流シンチグラフィによる心臓疾患の診断を要し, 身体, 運動能力の低下あるいは循環器系疾患等のため, 運動負荷が禁忌または十分にかけられない患者は, 相対的に高齢者に多いことが改めて確認された。なお, 本邦の用法・用量 (アデノシンとして 120 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を 6 分間持続静脈内投与) により, 投与を中断することなく確実に負荷できた症例が本調査では 98.6% に上ったことは, 欧米での標準用量 (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を 6 分間持続静脈内投与) による 9,256 例を対象とした報告¹¹⁾ での投与中止・減量例が 20% にみられたことを考慮すれば, 安全性上評価すべき結果であるものと考えられた。

本調査での副作用発現率は 16.0% であり, 承認時までの臨床試験での発現率 61.7% と比べ 4 分の 1 程度であった。一般に, 「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP) 下で収集された承認前の治験薬の副作用発現率は, 使用実態下での調査で収集された市販薬の副作用発現率より高い場合が多く, 今回も同様であったと考えられた。また, 発現した主な副作用は, アデノシンの薬理作用に基づくと考えられる胸部不快感, 胸痛, 房室ブロック, 呼吸困難, 心電図 ST 部分下降, 血圧低下および頭痛等であり, 承認時までの結果と大きな差異がなかった。また, 重篤な副作用は 1 例 3 件

(意識消失，第二度房室ブロックおよび筋力低下)のみであり，本剤を中止することなく1分後に回復したことから，全般的な安全性に新たな問題はないものと考えられた。

高齢者，特に75歳以上の高齢者における安全性は，承認時までの使用経験が少なく，本調査で最も着目した課題の一つであった。一般に高齢者では，肝・腎機能が低下していることが多く，副作用が発現しやすいが，*in vitro*におけるアデノシンのヒト血液および血漿からの消失半減期が各々10秒および1秒前後と，消失速度がきわめて速いことが報告されており^{12,13)}，肝・腎機能低下の影響は問題にならないものと推測される。今回の調査において，非高齢者，65歳以上～75歳未満の高齢者および75歳以上の高齢者の副作用発現率は，各々15.9%，17.2%および15.0%と加齢に伴う増加は認められず，副作用の種類および重篤性においても差異がないことから，高齢者において新たな問題はないものと考えられた。

患者背景別の副作用発現率に統計学的な有意差があった性別では，男性群の副作用発現率13.6%に対し，女性群19.1%と有意に高く，承認時までの臨床試験でも，男性群58.7%に対し，女性群68.7%と同様の傾向が認められた。発現した副作用のうち，胸部不快感，胸痛，異常感および熱感等を含む自覚症状（全身障害および投与局所様態）の発現率は，男性群5.5%に対して女性群11.1%とその差異が最も大きかった。Cerqueiraらは，Regadenoson（本邦未承認）とアデノシンの二重盲検比較試験における忍容性において，胸痛，消化器症状および頭痛等の自覚症状の発現率が，両剤ともに男性群に比べ，女性群に有意に高いことを報告しており¹⁴⁾，今回の調査結果と合致するものであったが，その原因については言及していない。また，その他の一部薬剤においても，副作用発現率が相対的に女性に高いとの報告が散見され^{15,16)}，その原因として体格，薬物動態・薬力学の相違あるいは性ホルモンの影響等，様々な可能性が示唆されているものの，いずれも明らかにはない。こうした状況から，本剤に係る

性差の機序は明確ではないものの，発現した副作用の多くは一過性の自覚症状であり，本剤の投与終了または中止により速やかに軽快・回復することから，特に臨床応用上の問題はないものと考えられた。

以上の通り，本調査において安全性に大きな問題は認められなかったが，本剤の投与にあたっては，添付文書（「警告」欄と「使用上の注意」欄）にも記載の通り，致死的不整脈，過度の血圧低下，重篤な呼吸障害を発現する恐れがあるため，蘇生処置ができる準備をした上，負荷誘導中は血圧，心拍数，心電図および自他覚所見等の注意深い観察が重要と考えられた。

本剤の有効性は，あくまで心臓疾患の診断における補助的な役割を担う薬剤負荷を的確に達成することにある。しかしながら，診断補助剤としての評価は，必ずしも心筋SPECTに対する機能評価と連動しない場合も想定されることから，本調査ではいくつか異なる観点から複眼的に評価した。

まず，本剤が心筋血流シンチグラフィにおける診断補助剤として，検査目的の達成に寄与したか否かの主治医による主観的な評価では，97.9%（2,104例/2,150例）の有効率が得られたことから，十分に運動負荷がかけられない患者に対し，ほとんどの症例において必要かつ十分な薬剤負荷が達成されたことが示唆された。

CAG検査は心臓疾患の診断におけるGold standardとされているものの，本調査においては，本剤負荷心筋血流シンチグラフィ等の検査所見により主治医がCAG検査を不要と判断した症例を多数に認めたほか，高齢または腎機能障害等の理由によりCAG検査が困難な症例を認めたことから，結果的に評価可能なCAG検査実施症例は608例に留まった。これらCAG検査実施症例を対象とした本剤負荷心筋血流シンチグラフィの感度，特異度および診断精度は，各々70.8%，58.1%および65.0%であり，承認時までの成績^{201TIを用いた第III相臨床試験⁵⁾}において，各々76.6%，46.0%および66.3%）とほぼ同様の結果が得られた。

放射性診断薬の使用核種として ^{201}Tl または $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の選択は、実際の医療現場ではその特性を考慮する以上に施設事情によることが多いものと考えられる。核種間に物質特性および手技上の違いがあり、非臨床試験での薬物動態に相違を認めるとの報告もあるが^{17,18)}、これまでの海外での臨床報告¹⁹⁾では、 ^{201}Tl および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の虚血診断能はほぼ同等であり、有意な差異はないと考えられている。本邦での本剤承認時までの調査では、 ^{201}Tl に比べ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を用いた本剤負荷心筋血流シンチグラフィの検討が十分でなかったことから、本調査において使用核種別の検討を行ったところ、感度に統計学的な有意差を認めた。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤には tetrofosmin と sestamibi があるが、本調査ではどちらの製剤が使用されたのかについて調査をしていない。今回、有意差を認めた要因として、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤の内訳や施設事情等が考えられるが詳細は不明であり、無作為割付された臨床試験での検討が待たれる。なお、特異度、診断精度については核種間に有意差を認めず、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は ^{201}Tl と同様に有用であることが確認された。

また、主治医による確定診断(虚血に対する総合的な臨床診断)ができた2,129例において、本剤負荷心筋血流シンチグラフィ結果とその確定診断との一致率は91.0%(1,937例/2,129例)と良好な成績が得られたことから、いずれの評価方法においても、本剤の心臓疾患の診断補助剤としての高い有効性が改めて確認できた。

これらの結果を総括すると、本剤は高齢者を含む安全性および有効性に新たな問題は認められず、運動負荷が十分にかけられない患者において、薬剤負荷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として有用であることが認められた。

V. まとめ

アデノスキャン®注60mg使用成績調査の結果は、以下の通りであった。

副作用発現率は16.0%(343例/2,150例)であった。主な副作用は胸部不快感4.9%、胸痛

2.0%、房室ブロック1.8%、呼吸困難1.4%、心電図ST部分下降1.0%であったが、重篤な副作用は1例3件(意識消失、二度房室ブロックおよび筋力低下)のみであった。

年齢別の副作用発現率は、65歳未満の非高齢者15.9%、65歳以上~75歳未満の高齢者17.2%、75歳以上の高齢者15.0%であり、3群間で同様の結果であった。

本剤投与におけるバイタルサイン(血圧、心拍数、十二誘導心電図)の経時的な変動は軽微であり、投与終了に伴い回復する傾向を示した。

主治医による「本剤負荷に対する評価」での有効率は97.9%(2,104例/2,150例)であった。

本剤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例における感度、特異度および診断精度は、各々70.8%、58.1%および65.0%であった。

本剤負荷心筋血流シンチグラフィ結果と「虚血に対する総合的な臨床診断」結果との一致率は、91.0%(1,937例/2,129例)であった。

使用核種(^{201}Tl および $^{99\text{m}}\text{Tc}$)別の安全性および有効性を検討した結果、両核種とも特に臨床的に問題を認めなかった。

以上より、アデノスキャン®注60mgは、運動負荷が十分にかけられない患者において、薬剤負荷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として安全に使用でき、「心臓疾患の診断補助薬」として有用であると考えられた。

謝辞：本稿を終えるにあたり、アデノスキャン®注60mg使用成績調査に多大なるご協力を賜りました先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al: ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

- Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003; 108: 1404–1418.
- 2) 玉木長良, 日下部きよ子, 久保敦司, 隈崎達夫, 島本和明, 千田彰一, 他: 心臓核医学検査ガイドライン. *Circ J* 2005; 69: 1125–1202.
 - 3) Uematsu T, Kozawa O, Matsuno H, Niwa M, Nagashima S, Kanamaru M, et al: Pharmacokinetics and tolerability of intravenous infusion of adenosine (SUNY4001) in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50 (2): 177–181.
 - 4) 坂田泰史, 西村恒彦, 山崎純一, 西村重敬, 梶谷定志, 児玉和久, 他: SUNY4001 (アデノシン) 負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの虚血検出に関する検討 労作性狭心症を対象とした第II相試験. *核医学* 2004; 41 (2): 123–132.
 - 5) 山崎純一, 西村恒彦, 西村重敬, 梶谷定志, 児玉和久, 加藤和三: SUNY4001 (アデノシン) 負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの虚血診断能および安全性 臨床第III相試験. *核医学* 2004; 41 (2): 133–142.
 - 6) 西村重敬, 西村恒彦, 山崎純一, 土井 修, 小西得司, 岩崎忠昭, 他: ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィにおける SUNY4001 負荷法の臨床第III相試験 運動負荷法とのクロスオーバーによる比較. *核医学* 2004; 41 (2): 143–154.
 - 7) Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Flint PJ, Flint EJ, Harbinson M, et al: Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 261–291.
 - 8) Mahmarian JJ, Shaw LJ, Olszewski GH, Pounds BK, Frias ME, Pratt CM: Adenosine sestamibi SPECT post-infarction evaluation (INSPIRE) trial: A randomized, prospective multicenter trial evaluating the role of adenosine Tc-99m sestamibi SPECT for assessing risk and therapeutic outcomes in survivors of acute myocardial infarction. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 458–469.
 - 9) Mahmarian JJ, Shaw LJ, Filipchuk NG, Dakik HA, Iskander SS, Ruddy TD, et al: A Multinational Study to Establish the Value of Early Adenosine Technetium-99m Sestamibi Myocardial Perfusion Imaging in Identifying a Low-Risk Group for Early Hospital Discharge After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2448–2457.
 - 10) Mahmarian JJ, Dakik HA, Filipchuk NG, Shaw LJ, Iskander SS, Ruddy TD, et al: An Initial Strategy of Intensive Medical Therapy Is Comparable to That of Coronary Revascularization for Suppression of Scintigraphic Ischemia in High-Risk But Stable Survivors of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2458–2467.
 - 11) Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS: Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 384–389.
 - 12) Klabunde RE: Dipyridamole inhibition of adenosine metabolism in human blood. *Eur J Pharmacol* 1983; 93: 21–26.
 - 13) Möser GH, Schrader J, Deussen A: Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood. *Am J Physiol* 1989; 256: 799–806.
 - 14) Cerqueira MD, Nguyen P, Staehr P, Underwood SR, Iskandrian AE: Effect of Age, Gender, Obesity, and Diabetes on the Efficacy and Safety of the Selective A_{2A} Agonist Regadenoson Versus Adenosine in Myocardial Perfusion Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2008; 1: 307–316.
 - 15) Domecq C, Naranjo CA, Ruiz I, Busto U: Sex-related variations in the frequency and characteristics of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980; 18: 362–366.
 - 16) Kando JC, Yonkers KA, Cole JO: Gender as a Risk Factor for Adverse Events to Medications. *Drugs* 1995; 50: 1–6.
 - 17) Meleca MJ, McGoron AJ, Gerson MC, Millard RW, Gabel M, Biniakiewicz D, et al: Flow versus uptake comparisons of thallium-201 with technetium-99m perfusion tracers in a canine model of myocardial ischemia. *J Nucl Med* 1997; 38: 1847–1856.
 - 18) Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Arai T, Araki T: Technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 uptake in rat myocardial cells. *J Nucl Med* 1998; 39: 266–271.
 - 19) Kapur A, Latus KA, Davies G, Dhawan RT, Eastick S, Jarritt PH, et al: A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST study. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 1608–1616.

Summary

The Drug Use Results Survey of Adenoscan® Injection 60 mg

Atsushi HIKITA*, Yoshiko OKITA*, Masanori KAWAI*, Mitsuru SUWA**
and Tomoko IIZUKA***

**Pharmacovigilance & Clinical Safety Department, Asubio Pharma Co., Ltd.*

(current position: Pharmacovigilance Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd.)

***Pharmacovigilance & Clinical Safety Department, Asubio Pharma Co., Ltd.*

(current position: Faculty of R&D Administration, Asubio Pharma Co., Ltd.)

****Pharmacovigilance Department, Daiichi Sankyo Co., Ltd.*

To investigate the safety and efficacy of Adenoscan® injection 60 mg (adenosine), a pharmacologic stress agent that can be used for coronary vasodilation in patients unable to exercise adequately, the drug use results survey was conducted by consecutive patients-survey method in 166 nationwide medical institutes from 2006 to 2008.

Adverse drug reactions (ADRs) occurred at the rate of 16.0% (343/2,150 patients), most of which disappeared shortly with no need for treatment. Major ADRs were chest discomfort at the rate of 4.9%, chest pain 2.0%, atrioventricular block 1.8% and dyspnea 1.4%. There were no differences in the incidences of ADRs between the elderly and the non-elderly.

The overall efficacy rate was 97.9% (2,104/2,150 patients) according to the efficacy judgment of each primary physician.

The sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of myocardial perfusion scintigraphy in 608 patients who underwent coronary angiography were 70.8%, 58.1% and 65.0%, respectively.

We conclude that adenosine stress is safe and useful for myocardial perfusion scintigraphy to detect ischemic heart disease for patients who are unable to exercise adequately.

Key words: Adenoscan, Adenosine, Drug use results survey, Myocardial perfusion scintigraphy, Coronary artery disease.