

平成 11 年 10 月 20 日

審査報告書

[審査品目]: 販売名 サンリズム注射液 50
一般名 塩酸ピルジカイニド
[申請年月日]: 平成 10 年 3 月 26 日 (製造承認申請)
[申請者]: サントリー株式会社
[審査担当部]: 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査第二部
[調査会]: 新医薬品第二調査会

[審査結果]

医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第二調査会における審議の結果、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

緊急治療を要する頻脈性不整脈（上室性及び心室性）

[用法・用量]

○期外収縮

通常、成人には 1 回 0.075mL/kg (塩酸ピルジカイニドとして 0.75mg/kg) を必要に応じて日本薬局方生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液などで希釈し、血圧ならびに心電図監視下に 10 分間で徐々に静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

○頻拍

通常、成人には 1 回 0.1mL/kg (塩酸ピルジカイニドとして 1.0mg/kg) を必要に応じて日本薬局方生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液などで希釈し、血圧ならびに心電図監視下に 10 分間で徐々に静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

平成 11 年 6 月 22 日

審査概要書 (その 1)

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

[販売名]: サンリズム注射液 50

[一般名]: 塩酸ピルジカイニド

[申請年月日]: 平成 10 年 3 月 26 日 (製造承認申請)

[申請者]: サントリー株式会社

[剤型・含量]: 1 管 (5mL) 中、塩酸ピルジカイニド 50mg を含有する注射剤

[効能・効果]: 頻脈性不整脈

[用法・用量]: ○期外収縮

通常、成人には 1 回 0.075mL/kg (塩酸ピルジカイニドとして 0.75mg/kg) を必要に応じて日本薬局方生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液などで希釈し、血圧ならびに心電図監視下に 10 分間で徐々に静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

○頻拍

通常、成人には 1 回 0.1mL/kg (塩酸ピルジカイニドとして 1.0mg/kg) を必要に応じて日本薬局方生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液などで希釈し、血圧ならびに心電図監視下に 10 分間で徐々に静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、1981 年に本邦で合成された Vaughan Williams らによる抗不整脈薬分類のクラス Ic に属する抗不整脈薬であり、まず経口剤として開発が進められた。1991 年 3 月 29 日に「頻脈性不整脈 (心室性)」を効能・効果として承認され、その後、「上室性不整脈」の効能追加申請が行われ、1993 年 1 月 19 日に「頻脈性不整脈」を効能・効果として承認された。

注射剤としての開発は、速やかな発作停止を必要とする各種頻脈性不整脈に対し即効性が期待できる製剤として開発が計画され、1990 年 4 月より臨床試験が開始された。

なお、本薬に関して海外での開発、販売は行われていない。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

規格及び試験方法に関しては、

規格設定された。また、

を示すよう求めたところ、問題がないことが確認された。その他の部分を含め規格

及び試験方法は適切に設定されたと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

温度に対する苛酷試験 (60°C) では pH がわずかに低下したが、長期保存試験及び加速試験の結果、いずれも外観、浸透圧比、pH 及び含量に変化はなく、また、分解物の生成も認められなかったことから、本剤は室温保存で 3 年間安定であることが確認された。

配合変化試験に関して、臨床での実際の使用方法を考慮し、輸液とのより高濃度での配合変化試験及び用法として記載されている 5%ブドウ糖注射液との配合変化試験を実施するよう求めた。追加試験が実施された結果、試験に使用した 15 品目では配合後 24 時間まで外観及び pH に変化はなく、含量の低下もなかった。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験はラット及びイヌを用いて実施された。

単回静脈内投与による LD₅₀ 値はラットでは、雄で 18mg/kg、雌で 20mg/kg であり、イヌでは 18mg/kg であった。

亜急性毒性試験はラット及びイヌを用いて 4 週間反復静脈内投与にて実施された。ラットでは 9mg/kg 投与群で、投与直後に自発運動の低下及び呼吸数の増加が認められた。亜急性毒性試験における無毒性量はラットでは 1mg/kg/日、イヌでは 3mg/kg/日であった。

面接審査会ではラットの亜急性毒性試験における無毒性量が臨床用量と同量であることから安全性について説明を求め、血漿中濃度において約 2 倍の安全域が認められることから用法・用量を遵守すれば重篤な副作用が発現する可能性は低いとの回答を得た。この回答の妥当性について、調査会の意見を伺いたい。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて実施された。

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、親動物において投与直後に呼吸数増加及び自発運動低下が、胎児において頭蓋骨の骨化遅延が認められたが、生殖能・初期胚発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は親動物及び胎児に対して 2mg/kg/日と推定された。

ラット胎児器官形成期投与試験では、母動物において呼吸数の増加が認められたが胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物に対して 4mg/kg/日、胎児及び出生児に対して 8mg/kg/日と推定された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では、母動物において不規則呼吸及び自発運動の低下が認められたが、胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物に対して 2mg/kg/日、胎児に対して 4mg/kg/日と推定された。

ラット周産期及び授乳期投与試験における無毒性量は母動物及び出生児に対して 4mg/kg/日と推定された。

局所刺激性試験はウサギを用いて実施された。

血管刺激性試験では刺激性が認められなかったが、筋肉刺激性試験では 12mg/mL 群で軽度な筋線維の変性・壊死が認められた。無毒性量は血管に対して 12mg/mL、筋肉に対して 6mg/mL であった。

マウスを用いた代謝物 M-2 (キシリジン環 2 位メチル基への水酸基導入体) の急性毒性試験における LD₅₀ 値は雄で 49mg/kg、雌で 60mg/kg であった。

ホ. 薬理作用に関する資料

今回、カリウム (K) チャネル電流への影響、代謝物の影響、冠動脈二段結紮心室性不整脈に対する作用並びに心機能及び心電図に対する作用が検討された。また、参考として経口剤承認時提出資料のうち、電気生理学的作用及び実験的不整脈に対する作用の検討結果が添付された。

心房筋、乳頭筋 (モルモット) 及びプルキンエ線維 (イヌ) における本薬のナトリウム (Na) チャネル活性の指標である 0 相最大立ち上がり速度 (\dot{V}_{max}) の抑制は、心房筋では 1 μ g/mL 以上、それ以外では 10 μ g/mL でみられた。洞房結節 (ウサギ) では、カルシウムチャネル活性の指標である \dot{V}_{max} は影響を受けず、周期長及び活動電位持続時間の延長並びに緩徐拡張期脱分極勾配の低下が 10 μ g/mL でみられた。乳頭筋では、 \dot{V}_{max} は本薬により刺激頻度依存的に抑制され、その抑制の発現速度及び抑制からの回復はジソピラミド、塩酸メキシレチンよりも遅かった。心房筋及びプルキンエ線維において、本薬は有効不応期 (ERP) と活動電位持続時間 (APD₉₀) との比 (ERP/APD₉₀) を増大させた。イヌ心室では、期外刺激の心室内伝導時間に対して用量依存的 (0.3~3 mg/kg, *i. v.*) に延長作用が示された。またプルキンエ線維において、強心配糖体アセチルストロファンチジン存在下で電気刺激により誘発される遅延後脱分極及び自発性期外収縮が本薬により抑制された。モルモット単一心房筋細胞における、アセチルコリンで惹起される K チャネル電流に対する抑制作用の IC₅₀ 値は、本薬 29 μ M、ジソピラミド 1.7 μ M であった。本薬のイヌでの主代謝物 M-1 (キシリジン環 3 位水酸化体) 及びヒトでの主代謝物 M-2 は、プルキンエ線維及び乳頭筋において本薬と同様に静止膜電位にほとんど影響を与えることなく \dot{V}_{max} を抑制し、その効力は本薬とほぼ同程度及び約 1/4 であった。本薬を麻酔イヌに静脈内持続投与したとき、アコニチンで誘発される上室性不整脈 (心房細動) を抑制 (1.5mg/kg) し、洞調律の回復は 2.5mg/kg でみられた。本薬は冠動脈二段結紮で誘発される心室性不整脈を抑制した。本薬の心機能抑制作用はジソピラミドと同程度であった。また、心電図の PQ 間隔及び QRS 幅を延長させた。

以上の成績から、本薬は心筋の Na チャネルを選択的に阻害し、 \dot{V}_{max} 抑制作用の発現速度及びその回復速度のキネティクス解析から、いわゆる slow キネティクスの性質を有するクラス Ic 型の抗不整脈薬であることが示唆された。心房筋及びプルキンエ線維における ERP/APD₉₀ の増大作用及び期外刺激伝導の遅延作用を有することからリエントリー性不整脈に有効であること、遅延後脱分極及び自発性期外収縮の抑制作用を有することから自発性期外収縮に基づく不整脈に有効であること並びに心房でのアセチルコリン誘発 K チャネル電流抑制作用 (抗コリン作用) は弱く自動能に影響しにくいことが示唆された。更に上室性及び心室性不整脈モデルにおいて静脈内投与で有効であることが示された。

面接審査会では、薬理試験における投与量及び血中濃度を臨床用量と比較し評価することを求めた。臨床用量は 0.75 あるいは 1mg/kg/10 分で、イヌ冠動脈二段結紮不整脈モデルでの有効用量は 2.5~5mg/kg/10 分であり、有効血漿中濃度に関してはヒト頻脈性不整脈治療では期外収縮消失時あるいは頻拍発作停止時の平均血漿中濃度が 0.6~1.1 μ g/mL であるのに対して、

動物モデルでは不整脈比を 50%以下に低下させる濃度は 3.1~7.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。動物モデルに比べ臨床有効濃度が低い傾向は、他の代表的なクラス I 型抗不整脈薬と同様であり、その理由として、動物モデルが必ずしもヒト不整脈の病態を反映しているものではないことが一因であるという回答を了承した。また催不整脈作用について説明を求めた。QTc 延長に基づく Torsades de pointes の発生や抗コリン作用に基づく頻脈の悪化の可能性はジソピラミドに比べ軽度であり、QRS 幅延長作用はみられるもののその程度は临床上重大な問題となるものではないとの回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

ヒトにおける成績

健康成人に本薬 0.25, 0.50, 0.75 mg/kg をそれぞれ 10 分間かけて静脈内投与した時、血漿中濃度はほぼ用量依存的に増加し、最高血漿中濃度はそれぞれ 0.28, 0.65, 1.10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。投与終了後の血漿中濃度は二相性の消失を示し、 β 相の半減期は 4.3~5.7 時間であり、定常状態の分布容積は 1.3~2.0L/kg であった。尿中には投与量の 90%以上の未変化体が回収された。また、ヒト肝マイクロゾームによる M-1 及び M-2 の生成能はいずれも観察されなかった。これらのことから、ヒトにおいて本薬はほとんど代謝を受けないものと考えられた。なお、10 種の発現系のヒトチトクローム P-450 分子種を用いて M-1 及び M-2 の生成を測定したところ、CYP2D6 において M-1 及び M-2 の生成がわずかに観察された。血漿蛋白に対する結合率は 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で約 35%であったが、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では約 25%に低下した。ヒト血漿での弱い非線形性の結合は α_1 -酸性糖蛋白との結合によるものと推察された。

動物における成績

ラット及びイヌに本薬の [^{14}C] 標識体を単回静脈内投与した時、血漿中未変化体はいずれも一相性の速やかな消失を示した。ラットにおける本薬の半減期 ($T_{1/2}$) は 0.25 時間、分布容積 (V_d) は 4.12 L/kg であった。イヌにおいては $T_{1/2}$ は 0.88 時間、 V_d は 1.81L/kg であった。分布としては、肝臓及び腎臓に血漿中濃度のそれぞれ約 20 倍及び 15 倍の放射能が観察され、次いで脳下垂体、前立腺、顎下腺及び肺臓の濃度が高かった。組織中放射能濃度の消失は速やかで、投与 24 時間後には肝臓、腎臓髄質外層外帯を除く組織の放射能濃度は痕跡量まで低下した。ラットに本薬の [^{14}C] 標識体を 2 週間反復静脈内投与した時、放射能の組織への蓄積性及び残留性は示さないものと考えられた。本薬の血漿蛋白結合率はラットで 10~15%、サルで 20~25% と低く、イヌでは非線形性の結合が観察された (結合率; 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で 80~85%、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では 20%以下)。妊娠 19 日目のラットに本薬の [^{14}C] 標識体を静脈内投与したとき、胎児組織中に母獣血漿の 0.9~1.7 倍程度の放射能濃度が検出された。胎児組織の放射能は投与後 24 時間にはごく低い濃度にまで減少した。

投与された本薬は未変化体のまま尿中に排泄されるほか、肝臓のチトクローム P-450 により M-1 及び M-2 に代謝された。M-1 は主にグルクロン酸抱合体として尿及び胆汁中に、M-2 は主にグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。本薬の [^{14}C] 標識体の投与試験や肝マイクロゾームを用いた代謝試験から、代謝には種差が認められ、ラット及びイヌでは M-1 及び M-3 が、サル

では M-2 が主に同定された。一方、ヒト肝ミクロゾームでは M-1 及び M-2 は検出されなかった。ラットに本薬を反復投与した時、肝の薬物代謝酵素系に対する誘導作用は認められなかった。

ラットに本薬の¹⁴C標識体を静脈内投与後 96 時間までに、尿中に 62%及び糞中に 38%が排泄された。投与後 24 時間までに胆汁中に投与量の 51%が排泄され、その構成成分のほとんどが代謝物であり、一部は腸肝循環することが示唆された。本薬は主に尿細管分泌を受け、その腎排泄はプロベネシド（酸性薬物）、N-メチルニコチンアミド及びテトラエチルアンモニウム（塩基性薬物）並びにフロセミド及びマンニトール（利尿剤）によりほとんど影響されなかった。分娩後 8 日目のラットに本薬の¹⁴C標識体を静脈内投与した時、投与後 3 時間までの乳汁中放射能は血漿とほぼ同様の濃度を示し、その後の推移は血漿中よりも緩やかであった。

面接審査会では、本薬の体内動態及び有効血漿中濃度をふまえた作用持続時間について説明を求めた。発作性上室性頻拍、発作性心室頻拍及び発作性心房細動・粗動停止時の本薬の血漿中濃度と臨床第 I 相試験の薬物動態パラメータからの推定値を比較したところ、投与開始 5 分程度でほぼ有効血漿中濃度に達し、頻拍症を抑制することが期待された。しかし、発作性頻拍症の多くはリエントリー回路を介し発現するため、薬剤が一度リエントリー回路を遮断すれば次に新しいトリガーが入るまで頻拍は停止するので、作用持続時間は必ずしも血漿中濃度に相関しないと考えられることが説明された。一方、心室性期外収縮に対しては、投与後早期に血漿中濃度を高め、期外収縮を抑制する濃度以上に維持することが必要であるとされ、臨床薬理試験成績では本薬投与開始後約 2 時間まで期外収縮抑制効果が持続していたことが説明され、この回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

第 I 相試験は健常成人男子 12 例を対象に、0.125, 0.25, 0.50, 0.75mg/kg を 10 分間で静注する試験で実施された。0.50mg/kg 以上で心電図パラメータの PQ 時間延長が認められ、0.75mg/kg では PQ 時間が 0.21 秒以上に延長した例が 6 例中 3 例に見られた。そのため、健常人を対象とした 0.75mg/kg を超える投与量の検討はされていない。

前期第 II 相試験は上室性期外収縮 1 例、心室性期外収縮 14 例、発作性上室性頻拍 23 例及び発作性心房細動・粗動 29 例を対象に 0.25mg/kg～0.75mg/kg 及び第 I 相試験では未検討であった 1.0mg/kg を 10 分間で静注する非盲検試験で行われた。心室性期外収縮に対しては 0.50mg/kg 以上で 50%以上の期外収縮抑制効果が認められたが、一旦消失した期外収縮は比較的短時間に再出現した。心電図の PQ 時間は用量依存的に延長した。発作性上室性頻拍及び発作性心房細動・粗動においては用量依存的に発作停止率の上昇傾向があり、0.5mg/kg 以上で発作を停止させる可能性が示唆された。安全性の面では心室性期外収縮の 0.75mg/kg の 1 例に軽度の気分不快感が、発作性心房細動・粗動の 1.0mg/kg の 1 例に QRS 幅の延長と心室性不整脈が出現した。

後期第 II 相試験として心室性期外収縮 101 例を対象とした 0.25, 0.50, 0.75mg/kg の 3 用量二重盲検群間比較試験及び発作性上室性頻拍 73 例を対象にした 0.50, 1.0mg/kg の 2 用量二重盲検群間比較試験の 2 試験が行われた。そのほかに発作性心房細動・粗動 63 例、発作性上室性頻拍 20 例、発作性心室頻拍 9 例を対象に 1.0mg/kg を 10 分間あるいは 20 分間で静注する非盲検試験が実施された。心室性期外収縮を対象とした試験では、観察期に安定して期外収縮が 10

個/分以上あることが確認された症例を対象に、0.25, 0.50, 0.75mg/kg がそれぞれ 10 分間で全量投与されている。期外収縮を 50%以上減少させた割合は 0.25mg/kg 群で 51.4%(19/37 例)、0.50mg/kg 群で 55.2%(16/29 例)、0.75mg/kg 群では 78.6%(22/28 例)であった。0.25mg/kg 群で 1 例連発が出現、0.50mg/kg 群で 2 例期外収縮の増加が認められ、悪化と判定されている。PQ 時間及び QRS 時間はいずれの投与量でも有意に延長させた。発作性上室性頻拍を対象とした試験における発作停止率は 0.50mg/kg 群で 51.4%(18/35 例)、1.0mg/kg 群で 74.1%(20/27 例)であった。頻拍発作停止に要した時間の中央値は 0.50mg/kg 群 12 分、1.0mg/kg 群 5.5 分であり、Log Rank 検定で差が認められた ($p=0.035$)。心電図では平均値においても PQ 時間、QRS 幅の延長が認められたが、PQ 時間が実測値 0.21 秒以上で非発作時に比べて 0.05 秒以上変動した症例は 0.50mg/kg 群で 35 例中 1 例、1.0mg/kg 群で 27 例中 4 例に認められ、QRS 幅が実測値 0.11 秒以上で投与直前値に比べて 0.03 秒以上変動した症例は 0.50mg/kg 群で 35 例中 1 例、1.0mg/kg 群で 27 例中 3 例に認められた。発作性心房細動・粗動における発作停止率は 1.0mg/kg を 10 分間投与した群で 30.4%(14/46 例)、1.0mg/kg を 20 分間投与した群では 27.3% (3/11 例)であった。心電図の異常変動では、10 分間投与群において QRS 幅延長 (0.12→0.20 秒) 1 例、QTc の増大 (0.43→0.52) 1 例が認められた。PQ 時間が実測値 0.21 秒以上で非発作時に比べて 0.05 秒以上変動した症例は、10 分間投与群において 50 例中 1 例、20 分間投与群において 11 例中 1 例に認められ、QRS 幅が実測値 0.11 秒以上で投与直前値に比べて 0.03 秒以上変動した症例はそれぞれ 50 例中 10 例、11 例中 3 例に認められた。発作性心室頻拍症例では 88.9%(8/9 例)、発作性上室性頻拍症例では 88.9%(16/18 例)で、1.0mg/kg 10 分間投与による発作の停止を認めた。

第Ⅲ相試験としては、心室性期外収縮 163 例を対象にジソピラミド 1.50mg/kg を対照とし本剤 0.75mg/kg を 10 分間で投与する二重盲検比較試験と発作性上室性頻拍 63 例、発作性心房細動・粗動 85 例を対象とした本剤 1.0mg/kg の 10 分間投与によるプラセボ対照二重盲検比較試験 2 試験が実施された。心室性期外収縮に対する試験では期外収縮を 50%以上減少させた率は本剤群が 76.6%(59/77 例)、ジソピラミド群は 69.4%(50/72 例)であった。心電図パラメータの平均値の経時的な推移では、本剤群は PQ 時間の延長が、ジソピラミド群は QTc の増大が他群に比し有意に大きかった。発作性上室性頻拍を対象とした試験ではプラセボ群 20.0%(5/25 例)に比して本剤 1.0mg/kg 群は 89.3%(25/28 例)の発作停止率を示した。発作性心房細動・粗動を対象とした試験では、プラセボ群 2.9%(1/34 例)に比して本剤 1.0mg/kg 群は 37.5%(15/40 例)の発作停止率を示した。両試験とも本剤群で PQ 時間、QRS 幅の延長、軸偏位などの心電図パラメータの変動が認められている。

一般臨床試験として他剤無効例 21 例 (上室性期外収縮 1 例、心室性期外収縮 1 例、発作性上室性頻拍 4 例、発作性心室頻拍 1 例、発作性心房細動・粗動 14 例) を対象とした非盲検試験が行われた。うち I 群以外の抗不整脈薬無効例 6 例及び抗不整脈薬としての評価が定まっていない ATP が投与された 1 例は有効性評価から除外され、有効性は 14 例で評価された。本剤 1.0mg/kg での I 群無効例に対する効果は、心室性期外収縮 75%以上減少 1/1 例、発作性上室性頻拍停止 0/1 例、発作性心室頻拍停止 1/1 例、発作性心房細動・粗動停止 0/11 例であった。開心術中または術後 1 週間以内に出現した緊急治療を要する頻脈性不整脈を対象に本剤

1.0mg/kg を用いた非盲検試験では、有効性評価症例 13 例に対する有効性は、心室性期外収縮 75%以上減少 1/1 例、上室性期外収縮 75%以上減少 2/2 例、発作性上室性頻拍停止 1/4 例、発作性心房細動・粗動停止 1/4 例、発作性心室頻拍 0/2 例であった。臨床薬理試験として発作性上室性頻拍 9 例を対象に心行動態試験、電気生理学的検査、頻拍誘発刺激試験が行われ、有効性解析対象 8 例のうち 4 例で本剤 1.0mg/kg は頻拍誘発抑制効果を認めている。

心室頻拍及び発作性上室性頻拍を対象とした臨床電気生理学的及び心行動態に及ぼす影響を検討した非盲検試験では心室頻拍 9 例、発作性上室性頻拍 5 例が有効性解析対象とされた。心室頻拍 9 例の投与量別内訳は 0.25mg/kg 1 例(腎機能障害合併例)、0.50mg/kg 2 例、0.75mg/kg 2 例、0.83mg/kg 1 例、1.0mg/kg 3 例で、発作性上室性頻拍 5 例の内訳は、0.50mg/kg 1 例、0.75mg/kg 1 例、1.0mg/kg 3 例であった。心室頻拍の 9 例中 6 例、発作性上室性頻拍の 5 例中 4 例に頻拍誘発抑制効果が認められた。心行動態試験において発作性上室性頻拍では肺動脈楔入圧など前負荷指標に正常範囲内の上昇が認められたのみであったが、心室頻拍では前負荷指標の上昇に加え、一回拍出量の減少とそれに伴う心拍数の増加が認められた。心室頻拍における心機能に及ぼす影響を症例の背景について検討した結果、心血管系合併症のない症例(1 例)では、本剤投与前の心機能は正常に保たれており、本剤投与により前負荷指標の正常範囲内での軽微な上昇のみが認められた。一方、心血管系合併症を有する症例(5 例)では、本剤投与前より心機能の低下が認められ、本剤投与により前負荷指標の上昇、一回拍出量の減少及び心拍数の上昇が顕著に認められた。

本剤は PQ 時間及び QRS 時間を用量依存性に延長させ、特に QRS 幅が 0.2 秒を超える症例もみられていることから、1.0mg/kg、10 分間投与は安全に投与可能な最大の投与量と考えられ、1.0mg/kg における有効性が本剤の期待できる最大の有効率であり、追加投与は危険であると予想される。なお、追加投与に関して考察を求めたところ、用法・用量に関連する使用上の注意に「初回用量が最大用量の半量以下の場合を除き再投与は行わないこと。再投与時には 1 日総投与量として 1 回最大用量を超えないこと。」が記載された。また、本剤無効例に対しては、「他の治療方法に切り替えること。他の抗不整脈薬の投与が必要な場合には十分注意すること。」が重要な基本的注意に記載されたが、他剤無効時に本剤を追加投与した場合あるいは逆に本剤無効時に他剤追加投与した場合の安全性には未知の部分がある。

他剤無効例に対する本剤の有効性について、申請者は臨床試験の症例票に記載された他剤の使用経験に基づき有効性を主張している。しかし、審査センターとしては少数例の一般臨床試験成績ではあるが、他の I 群薬が無効であった症例に対する発作性心房細動・粗動停止例が 11 例中 0 例であったことから、他剤無効症例に対する有効性があると判断することは提出された資料からは困難であると判断している。

さらに、抗不整脈静注剤の役割として期待される心室頻拍などの致死性不整脈に対する投与経験は 23 例(うち有効性評価対象 21 例中 15 例で心室頻拍停止)に留まっている。心室性期外収縮を減少させる効果を持ち、心室頻拍を停止させる効果があると考えられるが、心機能を低下させることを考慮すると臨床上の有用性が明確であるとは判断し難い。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）があったが、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、前治療薬が wash out されているか確認できなかった 8 症例について不適合とされ承認審査資料から除外された。これに関連し、臨床試験成績全般の信頼性を確認するための調査が申請者により実施され、信頼性を損なう重大な事項はみられなかった旨が報告された。以上より、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは提出された資料について以上のような検討を行った結果、調査会において効能・効果、用法・用量に関して、以下の点を議論した上で本剤の承認は可能と判断した。

- 1) 本剤の効能・効果は「頻脈性不整脈」とされているが、本剤は心機能を抑制するためすべての心室性期外収縮を適応症とすることは適当でなく、「緊急治療を必要とする頻脈性不整脈」とすることが妥当ではないかと考えられる点について。
- 2) 発作性上室性頻拍及び発作性心房細動・粗動に関する有効性はプラセボ対照試験のみで評価されており、本剤の薬効は認められている。しかしながら、発作性上室性頻拍に対する本剤の発作停止率は既承認薬に比して遜色のない結果を示していると考えられるが、発作性心房細動・粗動に対する発作停止率は既承認薬と同等であるかどうか明確でない点について。
- 3) 本剤は投与量に依存して PQ 時間、QRS 幅の増大も認められ、本剤 1.0mg/kg、10 分間投与が最大投与量と考えられるが、用法・用量に記載されている通り心電図監視下での投与では安全性の確保は可能と考える。しかし、本剤無効時あるいは他剤無効時における追加投与の安全性評価に関して現行で十分であるかどうかについて。

平成 11 年 9 月 20 日

調査会における審議概要

新医薬品第二調査会

1. 審議経過

調査会開催日：平成 11 年 7 月 5 日（1 回目）

平成 11 年 9 月 20 日（2 回目）

調査会の結論：

提出された資料よりみて、効能・効果を整備した上で承認して差し支えない。

2. 調査会報告書

ラット 4 週間反復投与試験の無毒性量が臨床用量と同一であることについては、ヒトとラットの血漿中濃度には約 2 倍の差があり、「用法・用量を遵守すれば重篤な副作用が発現する可能性は低い」としている。このことに関して、投与速度が遵守されない場合に血漿中濃度が急激に上昇する可能性があることについて安全性の観点からの説明を求めた。また、使用上の注意などに投与時間を厳密に遵守する必要があること及び臨床用量と毒性量が近いことを記載するよう検討を求めた。その結果、短時間に投与した場合には血漿中濃度が急激に上昇することが考えられることから、用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤を急速に静注した場合には、血漿中濃度が急激に上昇するので、本剤の投与に際しては投与時間を厳守すること。」が記載された。また、添付文書の薬物動態の項に臨床用量と毒性量が近いことが記載され、これらを了承した。

生殖発生毒性試験に関して、ラット周産期及び授乳期投与試験において雌親動物に毒性所見がみられなかったことから、十分に評価可能な投与量を用いたかどうかについて説明を求めたところ、本試験の高用量である 4mg/kg では毒性変化がみられなかったが、ラット 4 週間反復投与毒性試験では 3mg/kg 投与群で死亡例がみられたことから、4mg/kg は毒性発現用量であると考えられることが説明され、これを了承した。また、ラット周産期及び授乳期投与試験において 1 群当たり 25 匹の交尾成立雌ラットを用いたにもかかわらず、対照群及び本薬 4mg/kg 投与群の動物数が 20 匹以下となっている点について説明を求めたところ、妊娠率の低値によるものであることが説明された。これは、試験実施施設の背景データと比較しても低値であるが、いずれの群でも 20 匹前後の妊娠動物数が得られていることから、試験結果の評価は可能であるとの見解が示され、これを了承した。

吸収、分布、代謝、排泄に関して、本薬は腎機能障害患者や高齢者に対して慎重に投与することが求められていることについて、患者の年齢や腎機能と本薬のクリアランスの関係について説明を求めた。その結果、本薬は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害患者及び腎機能が低下している高齢者ではクレアチニンクリアランスの低下に伴い消失半減期が延長することから血漿中濃度は腎機能正常者に比し持続することが考えられることが説明された。なお、本剤は

単回投与が原則であることから、経口剤と異なり、腎機能障害患者や腎機能が低下している高齢者の最高血漿中濃度は腎機能正常者と同程度と推測されることも説明され、これを了承した。

審査センターから議論を求められた点に関しては、

- 1) 効能・効果が「頻脈性不整脈」とされていることについて、本剤は注射剤であることから「緊急治療を要する頻脈性不整脈」とするよう申請者に検討を求めたところ、「緊急治療を要する頻脈性不整脈（上室性及び心室性）」に改められた。
- 2) 発作性心房細動・粗動に対しては、発作停止率からみると概ね他剤と遜色のない結果を示していると考えられることから有効であると判断したが、他剤との直接比較試験は実施されていないので、効能・効果の「緊急治療を要する」を厳守することが望まれる。
- 3) 他剤あるいは本薬の追加投与時の安全性に関しては、使用上の注意の重要な基本的注意の項が整備され、用法・用量に関連する使用上の注意には、すでに審査センターの指摘により追加投与量の規定がなされている。なお、これらの情報については適正使用の徹底を図ることが約束された。

以上のような審議の結果、承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。

平成 11 年 10 月 12 日

審査概要書 (その 2)

医薬品医療機器審査センター

審査結果

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査及び新医薬品第二調査会における審議の結果、本剤を承認して差し支えないと判断する。

販売名	申請会社	有効成分又は本質、薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
サンリズム注射液50	サントリー(株)	<p>1管(5mL)中、塩酸エドカイトを50mg含有する注射剤</p> <p>新投与経路医薬品 (静脈内投与：従来は経口投与)</p> <p>効能・効果は 「緊急治療を要する頻脈性不整脈(上室性及び心房性)」 (不整脈用剤：212)</p>	<p>6年</p> <p>規制区分</p> <p>劇薬 指定医薬品 要指示医薬品</p>	

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。