

衛研発第 2937 号  
平成 14 年 6 月 20 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品に係る医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

[販売名] アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg、アーチスト錠 10mg

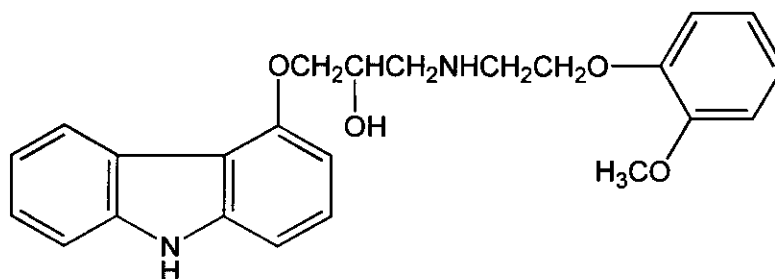
[一般名] カルベジロール

[申請者] 第一製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 4 月 19 日 (アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg : 製造承認申請、アーチスト錠 10mg : 製造承認事項一部変更承認申請)

[申請区分] (アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg)  
1-(4)、(6)、(7) 新効能・新用量・剤型追加医薬品  
(アーチスト錠 10mg)  
1-(4)、(6)、(8) 新効能・新用量医薬品

[化学構造式]



分子式：C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：406.47

[化学名] 英名：(±)-1-(carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(*o*-methoxyphenoxy)ethyl]-amino]-2-propanol  
日本名：(±)-1-(カルバゾール-4-イルオキシ)-3-[[2-(*o*-メトキシフェノキシ)エチル]アミノ]-2-プロパノール

[審査担当部] 審査第二部

## 審査結果

平成 14 年 6 月 20 日作成

[販 売 名] アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg、アーチスト錠 10mg

[一 般 名] カルベジロール

[申 請 者] 第一製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 4 月 19 日（アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg：製造承認申請、アーチスト錠 10mg：製造承認事項一部変更承認申請）

### [審査結果]

本剤の慢性心不全に対する有効性・安全性は、国際的に標準とされる教科書における記載、日本循環器学会等の 7 学会によるガイドラインを初めとする診療ガイドラインの記載、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説の記載内容等からみて、医学薬学上公知であると判断できる。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

#### <効能・効果>

（アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg）

次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者

虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全

（アーチスト錠 10mg：下線部は今回追加部分）

本態性高血圧症（軽症～中等症）

腎実質性高血圧症

狭心症

次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者

虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全

#### <用法・用量>

（アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg）

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 1.25mg、1 日 2 回から開始する。1 回 1.25mg、

1日2回の用量に忍容性がある場合には、1週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に1回2.5mg、5mg、10mg、1日2回に増量する。忍容性がない場合は減量し、維持量として1回2.5～10mgを1日2回食後経口投与する。なお、年齢、症状により、さらに低用量から開始してもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

(アーチスト錠 10mg：下線部は今回追加部分)

本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症：

カルベジロールとして、通常、成人1回10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

狭心症：

カルベジロールとして、通常、成人1回20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全：

カルベジロールとして、通常、成人1回1.25mg、1日2回から開始する。1回1.25mg、1日2回の用量に忍容性がある場合には、1週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に1回2.5mg、5mg、10mg、1日2回に増量する。忍容性がない場合は減量し、維持量として1回2.5～10mgを1日2回食後経口投与する。なお、年齢、症状により、さらに低用量から開始してもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

# 審査報告(1)

平成 14 年 3 月 1 日

## 1. 申請品目

[販 売 名] アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg、アーチスト錠 10mg

[一 般 名] カルベジロール

[申 請 者] 第一製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 4 月 19 日 (アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg：製造承認申請、アーチスト錠 10mg：製造承認事項一部変更承認申請)

[剤型・含量] 錠剤 (フィルムコーティング錠) ・1 錠中、カルベジロールとして 1.25、2.5 又は 10mg 含有

[申請時効能・効果]

(アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg)

次の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合：

虚血性または拡張型心筋症に基づく慢性心不全 (軽症～中等症)

(アーチスト錠 10mg：下線部は今回追加部分)

本態性高血圧症 (軽症～中等症)

腎実質性高血圧症

狭心症

次の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合：

虚血性または拡張型心筋症に基づく慢性心不全 (軽症～中等症)

[申請時用法・用量]

(アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg)

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 1.25mg、1 日 2 回から開始し、以後 1 週間以上の間隔で忍容性をみながら倍量に増量し、維持量として 1 回 2.5mg～10mg を 1 日 2 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(アーチスト錠 10mg：下線部は今回追加部分)

本態性高血圧症 (軽症～中等症)、腎実質性高血圧症：

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

狭心症：

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

虚血性または拡張型心筋症に基づく慢性心不全 (軽症～中等症)：

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 1.25mg、1 日 2 回から開始し、以後 1 週間以上の間隔で忍容性をみながら倍量に増量し、維持量として 1 回 2.5mg～10mg を 1 日 2 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

## 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略

### 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

本薬カルベジロール [(±)-1-(carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(*o*-methoxyphenoxy)ethyl]-amino]-2-propanol] はドイツのベーリンガー・マンハイム社 (現ホフマン・ラ・ロシュ社。以下、ホフマン・ラ・ロシュ社) で開発された血管拡張作用 (主に $\alpha_1$ 遮断作用による) を有する非選択性 $\beta$ 遮断薬で、本邦では「本態性高血圧症 (軽症～中等症)、腎実質性高血圧症、狭心症」を効能・効果として 1993 年 1 月 19 日に承認された。 $\beta$ 遮断薬は陰性変力・変時作用を有することから、心不全に対して禁忌とされてきた。しかし、1970 年代から慢性心不全に対する $\beta$ 遮断薬療法が報告され始めた (Br Heart J 37: 1022-1036, 1975 等)。本薬に関しては、ホフマン・ラ・ロシュ社及びスミスクライン・ピーチャム社 (現グラクソ・スミスクライン社) により米国において拡張型及び虚血性心筋症に基づく慢性心不全を対象に臨床試験が 19 年から開始され、1995 年 12 月にメキシコで承認されたのを初め、2002 年 2 月現在、74 カ国で慢性心不全に係る効能で承認されている。ドイツでは 1997 年 3 月に「慢性的な心機能低下に対して、利尿薬、ジギタリス、ACE 阻害薬、及び/又は血管拡張薬による治療に加えて用いる」との効能で、また、米国では 1997 年 5 月に「うっ血性心不全」、すなわち「虚血もしくは心筋症を原因とする軽症～中等症心不全 (NYHA 心機能分類 II もしくは III)」との効能で、それぞれ承認されている。

本申請は当初、国内臨床試験 7 試験 (薬物動態試験 3 試験、製剤間の生物学的同等性試験 1 試験、後期第 II 相試験 1 試験、一般臨床試験 2 試験)、外国臨床試験 8 試験 (米国薬物動態試験 1 試験、米国第 II 相試験 2 試験、米国第 III 相試験 4 試験、豪州第 III 相試験 1 試験) を評価資料とし、外国臨床試験成績を日本人へ外挿、評価する臨床データパッケージをもって申請された。

医薬品医療機器審査センター (以下、審査センター) は、申請時の臨床データパッケージでは、国内ブリッジング試験と海外ブリッジング対象試験との間において、使用している製剤が異なり、かつ製剤間の生物学的同等性が確認されていないことに加え、対象患者の重症度や主要評価項目の設定が異なっているなど、両試験間で試験デザインの相違が大きく、外国臨床試験成績の外挿可能性を判断する資料としては不十分であると判断した (へ項参照のこと)。しかし、①本薬の特発性心筋症に対する効果は、厚生科学研究オーファンドラッグ開発研究事業「難治疾患・希少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」平成 9 年度研究報告書において、「1a: 無作為化比較試験のメタアナリシスによるエビデンス」と評価されていたこと、②軽症から中等症慢性心不全を対象として本薬とプラセボを比較した大規模臨床試験結果 (N Engl J Med 334: 1349-1355, 1996, US Carvedilol study) に加え、重症慢性心不全を対象とした大規模長期プラセボ対照無作為化臨床試験 (The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study: COPERNICUS) において、本薬投与により死亡のリスクを 35% 減少させるとの結果が報告されていること (N Engl J Med 344: 1651-1658, 2001) 等、本申請を「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日、研第 4 号・医薬審第 104 号。以下、適応外通知) に基づく申請とすることが可能ではないかと、厚生労働省医薬局審査管理課との検討も踏まえて申請者に指摘した。これに対して、申請者は、本通知に基づく申請とすることが可能と判断し、新たに参考文献等を参考資料として提出する等、申請資料の整備を行った。こ

れを踏まえて、審査センターは、本薬の慢性心不全に係る効能・効果が医学薬学上公知であるとして承認が可能であるかどうか、特に着目して審査を行った。

#### 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

今回新たに申請された製剤であるアーチスト錠 1.25mg（以下、1.25mg 錠）及び同 2.5mg（以下、2.5mg 錠）の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（紫外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質）、含量均一性試験、溶出試験及び定量法が設定された。

アーチスト錠 10mg（以下、10mg 錠）に関しては、既承認の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（呈色反応、紫外吸収スペクトル）、崩壊試験及び定量法が設定されていたが、確認試験の一部及び崩壊試験が削除され、新たに含量均一性試験及び溶出試験が設定された。また、定量法に関しては、1.25mg 錠及び 2.5mg 錠の定量法に合わせて全面的に改められた。

審査センターは、製剤の含量規格値の設定根拠の妥当性に関して、①含量規格値は、開発が進んで工程がバリデートされた段階での製品の実測値のばらつきを基に、実際に実施された期間の長期保存試験成績（本品の場合、1.25mg 錠及び 2.5mg 錠で 12 カ月）を考慮に入れて設定することが基本であるにもかかわらず、本品の含量規格値の設定に際して、12 カ月保存時の長期保存試験成績を外挿して得られた 36 カ月における推定値を反映させていること、②12 カ月保存の時点での長期保存試験成績では主薬含量に経時的な変化はほとんどみられておらず、安定性試験成績を含量規格値に反映させる必要性が認められないこと、③12 カ月保存時の長期保存試験成績から 36 カ月保存時の推定値を得る際に用いた統計的手法及びその手法選択の妥当性が不明であること、④12 カ月保存の時点での長期保存試験成績において、ほとんど分解の兆候が認められず、分解がどのような速度で進むのか明確でないにもかかわらず、著しく離れた 36 カ月の結果を推定すれば、得られた推定値の信頼性は非常に低いと考えられること、⑤実測値の統計的取扱いに関して、「平均値  $\pm 3\sigma$ (mg)」の形ではなく「 $100 \pm 3\sigma$ (%)」の形でデータを取り扱っていること、の 5 点がいずれも不適切であることから、適切なデータに基づいて含量規格値を再度設定するよう申請者に求めた。これに対して、申請者により、適切な規格値設定根拠に基づく妥当な規格値が再設定されたことから、審査センターはこれを了承した。また、18 カ月保存後の長期保存試験成績がその後提出されたが、18 カ月保存後においても、主薬含量の変化はほとんどみられていない。

さらに、審査センターは、製剤の純度試験（類縁物質）における規格値の設定根拠の妥当性に関して、上記の含量規格に関する①と同様、類縁物質の規格値についても、開発が進んで工程がバリデートされた段階での製品の実測値のばらつきを基に、実際に実施された期間の長期保存試験成績を考慮に入れて設定することが基本であるにもかかわらず、本品の類縁物質規格値は、カルベジロール mg を含有する製剤（以下、mg 錠）を苛酷条件下に保存して主薬含量を大幅に低下させた製剤（規格外製剤）中の類縁物質を基に設定されており、不適切であることから、適切なデータに基づいて類縁物質の規格値を再度設定するよう申請者に求めた。これに対して、申請者により、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日、医薬審発第 568 号）を参考にしながら、18 カ月保存時点での長期保存試験成績及び安全性試験に使用した製剤の類縁物質を含

めた適切な規格値設定根拠に基づき、主要な類縁物質質量、その他の類縁物質質量及び類縁物質総量のそれぞれについて妥当な規格値が再設定されたことから、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、1.25mg錠及び2.5mg錠で規格試験項目として設定されている純度試験（類縁物質）を10mg錠では設定していない理由について、申請者に尋ねた。それに対して、申請者から、製造直後の10mg錠及びで～保管された10mg錠について、1.25mg錠及び2.5mg錠の規格試験項目である純度試験（類縁物質）の試験方法（液体クロマトグラフ法）に準じて分析した結果が示され、保管品においても各類縁物質質量はいずれも0.10%未満であったことから、10mg錠では純度試験（類縁物質）を規格試験項目として設定する必要はないと考えるとの回答が得られた。審査センターは、これを了承した。

以上の審査を踏まえて、審査センターは、製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、製剤の規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。

#### ハ. 安定性に関する資料

1.25mg錠及び2.5mg錠の安定性試験に関しては、性状（外観）、確認試験（紫外吸収スペクトル）、溶出試験、純度試験（類縁物質）、含量、硬度及び水分を測定項目として苛酷試験[50℃、シャーレ（開放）、2カ月；40℃、75%RH、シャーレ（開放）、2カ月；40℃、75%RH、PTP包装、6カ月；30℃、92%RH、PTP包装、3カ月；D<sub>65</sub>ランプ照射、シャーレ（開放）、120万lux・h]が、並びに性状（外観）、確認試験（紫外吸収スペクトル）、含量均一性試験、溶出試験、純度試験（類縁物質）、含量、硬度及び水分を測定項目として加速試験（40℃、75%RH、アルミ袋入りPTP包装又はポリエチレン瓶、6カ月）及び長期保存試験（25℃、60%RH、アルミ袋入りPTP包装又はポリエチレン瓶、36カ月、現在継続中）が実施された。長期保存試験成績に関して、申請時には12カ月保存時までのデータが提出されたが、その後、18カ月保存時のデータが追加提出された。

温度条件下での苛酷試験では、類縁物質質量の経時的増加及びそれに見合う含量の経時的低下が確認された。その他の項目では変化は認められなかった。温湿度条件下での苛酷試験では、40℃、75%RHで2カ月間の開放条件下及び30℃、92%RHで3カ月間のPTP包装の条件において、水分の増加に伴う硬度の経時的な低下及び類縁物質質量の僅かな増加が認められた。また、40℃、75%RHで6カ月間のPTP包装での保存により、水分の増加に伴う類縁物質質量の経時的増加及びそれに見合う含量の経時的低下が確認された。光条件下での苛酷試験では、いずれの測定項目においても問題となる変化は認められず、本剤は光に対して安定であった。

加速試験において、類縁物質質量の経時的増加が認められた。また、PTP包装については、アルミ袋入りの完全防湿包装とすることにより、ポリエチレン瓶と同様、水分の増加及び硬度の低下を防止できることが確認された。その他の測定項目においては、経時的な変化はほとんど認められなかった。

長期保存試験において、1.25mg錠及び2.5mg錠とも、18カ月保存中、類縁物質質量の経時的増加が認められたが、その他の測定項目においては経時的な変化はほとんど認められなかった。



以上の安定性試験成績から、審査センターは、1.25mg錠及び2.5mg錠について、現時点における貯蔵方法及び有効期間は室温保存、18カ月が適切であると考えます。

なお、既承認の10mg錠については、初回承認時に提出された長期保存試験において、薄層クロマトグラフ法による類縁物質の測定が実施されており（上記1.25mg錠及び2.5mg錠の安定性試験では液体クロマトグラフ法を採用）、36カ月の保存により特段の変化は認められていない（の液体クロマトグラフ法による分析結果は口頭参照のこと）。その結果、10mg錠の貯蔵方法及び有効期間は、室温保存、3年以上とされている。

## 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

1.25mg錠及び2.5mg錠の安定性試験において、製剤中の類縁物質の増加が認められたため、本薬の類縁物質の安全性を確認する試験として、一般毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された。

一般毒性に関しては、規格内製剤（mg錠）と強制劣化品である規格外製剤（mg錠）を用いたラット2週間経口反復投与毒性試験が実施された。その結果、規格外製剤では規格内製剤と比較して明らかな毒性の増強又は新たな毒性変化はみられなかった。

遺伝毒性に関しては、規格外製剤酢酸エチル抽出物の細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験並びに規格外製剤のラットを用いた小核試験が実施された。その結果、復帰突然変異試験と小核試験は陰性であったが、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の代謝活性化系存在下においてのみ陽性結果が得られた。但し、規格内製剤では陰性であったこと、染色体異常の発現濃度と規格上限値から推定される類縁物質の臨床曝露量には少なくとも940倍と大きな開きがあること、及び規格外製剤のラットを用いた小核試験が陰性であることを考慮すると、本薬が生体内で染色体異常を誘発する可能性は低いと推察された。

## ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の薬理作用として、初回承認時（1993年、イ項参照のこと）に、交感神経β受容体遮断作用（非選択的）、降圧作用、 $\alpha_1$ 受容体を介した血管拡張作用、血行動態改善作用、腎機能に対する作用、抗狭心症作用、虚血心筋保護作用、膜安定化作用等が報告されている（Drugs 45: 232-258, 1993, Eur J Clin Pharmacol 38 (Suppl 2), S82-S88, 1990）。また、内因性交感神経刺激作用（ISA）は認められないとされている（J Cardiovasc Pharmacol 9: 317-327, 1987）。

今回、慢性心不全の効能・効果の追加に関して、本薬の効力を裏付ける薬理試験及び作用機序に関する薬理的検討として、以下の各種心不全モデルにおける検討が行われた。

- ① Dahl食塩感受性ラット（以下、DSラット）を用いた生存率及び心機能改善効果に関する検討
- ② アドリアマイシン誘発ラット心筋症モデルを用いた心機能改善効果に関する検討
- ③ ラット心筋梗塞後心不全モデルを用いた心機能改善効果に関する検討
- ④ イヌ心不全モデルを用いた心機能改善効果に関する検討

なお、今回新たに実施された以下の薬理的検討において、類薬との比較はなされていない。また、用量の漸増についても、検討されていない。

上記①～④の薬理試験成績から、申請者は、非虚血性及び虚血性の心不全モデル動物に

おける心機能低下に対して本薬が改善作用を示したとしている。また、本薬の作用機序に関しては、申請者は以下のように考察した。DS ラット心不全モデルにおける結果等から、 $\beta$ 遮断作用に基づく心拍数低下及びエネルギー需要の低減による心臓の負荷を軽減し心不全における心機能改善作用を示していると考えられ、また、イヌ心不全モデルでの成績から、本薬の心筋細胞に対する肥大及び線維化抑制作用による心臓リモデリングの抑制効果が心機能改善に寄与している可能性もある。さらに、本薬は他の $\beta$ 遮断薬とは異なり、*in vitro*において抗酸化作用を示すなどの報告（Free Radic Res 29: 377-387, 1998 等）もあり、生体内でこのような作用が発現すれば心不全改善効果に寄与する可能性もあると考えている。本薬の $\alpha_1$ 遮断作用は $\beta$ 遮断作用に比べ弱いこと（初回承認時資料）から、本薬の慢性心不全に対する改善効果は $\beta$ 遮断作用によると考える。

審査センターは、例えば DS ラットに高食塩餌を負荷したモデルにおいては、11 週齢から本薬又は溶媒が投与されているが、13 週齢の当該モデルは Dahl 食塩抵抗性ラットと比較して当日薬剤投与前の心拍出量は低下しているものの、心拍数、左室内径短縮率及び LVEF は低下しておらず、心不全期に移行していないと考えた。今回新たに実施された薬理試験に用いられたモデルの妥当性については、申請者から、下記①～④のように説明されている。すなわち、①DS ラットに高食塩餌を負荷したモデルは、高血圧から代償性心肥大を経て心不全へ至る非虚血性心不全モデルであり、心不全時には収縮障害が生じている（Am J Physiol 267: H2471-H2482, 1994）。今回の試験においては、約 11 週齢より代償性心肥大期から徐々に心不全期に移行し、最終的に心不全の病態が成立するまでの全過程を通じて、心不全モデルとして用いている。②アドリアマイシン誘発ラット心筋症モデルは、心筋症患者と類似の心筋の変化を示すモデルである（Am J Physiol 260: H909-H916, 1991、Pathology 5: 99-105, 1973）。③ラット冠動脈結紮モデルは、左冠動脈を永久結紮することにより、左心室に心筋梗塞が形成され、左心室機能低下を補うために心肥大が進行して最終的には心機能が低下し、心不全に移行するモデルである（Br J Pharmacol 112: 837-842, 1994）。④イヌ冠動脈塞栓モデルの慢性心不全モデルは、冠動脈に塞栓を注入して血流を永久結紮することにより虚血性心細胞障害を誘発し、LVEF が 30～40%になった時点で心不全状態となり、作製後 3 カ月において、心不全患者と同様な症状（心機能低下、リモデリング等）を呈するモデルである（Am J Physiol 260: H1379-H1384, 1991）。審査センターは、これらの動物モデルは心不全モデルとして適切と判断するが、いずれのモデルにおいても心不全期に移行する前から本薬の投与を行っており（すなわち、①は代償性心肥大を発症しているが心不全に移行していない時期からの投与、②はアドリアマイシン処理前からの投与、③は結紮後約 2 日目からの投与、④は塞栓注入後 14 日目の投与）、心不全に対する本薬の作用を検証するには不適切と考えられることから、今回提出された薬理試験のみからでは、慢性心不全に対する本薬の薬理学的効果は不明であると考えられる。また、本薬の慢性心不全に対する作用機序についても、上記の通り本薬の投与時期を含めた試験系の妥当性が不明な点があることなどからも、今回提出された薬理試験成績からでは作用機序が証明されているとは言い難いと考えられる。本薬を含めた $\beta$ 遮断薬（bisoprolol, metoprolol）による慢性心不全患者の心症状、心機能、運動耐容能等の改善に関しては様々な作用機序が提唱されているものの（Circulation 94: 2689-2693, 1996、*ibid* 101: 558-569, 2000、Drug Therapy 339:

1759-1765, 1998, JAMA 287: 883-889, 2002, Poatgrad Med 108: 103-106, 2000 等)、①これら薬剤が他のβ遮断薬と異なり慢性心不全に有効性を示す作用機序は現在明らかにされていないこと (Cardiovasc Drug Rev 19: 152-171, 2001, Curr Cardiol Rep 3: 124-129, 2001, N Engl J Med 344: 1651-1658, 2001, Poatgrad Med 108: 103-106, 2000)、②本申請は審査の過程において適応外通知に基づく申請に変更されたことから、審査センターは、現時点でこれ以上の薬理的検討を申請者に求めなくとも審査上問題にはならないと判断した。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、下記のヒトにおける成績が今回新たに提出された。

本薬の薬物動態は、国内及び外国において健康成人男性及び慢性心不全患者を対象に検討された。薬物動態の検討には、国内試験では錠剤が、外国試験ではカプセル剤が用いられ、また、ヒト血漿中未変化体及び光学異性体濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー質量分析-質量分析 (LC/MS/MS) 法及び高速液体クロマトグラフィー蛍光検出法が用いられた。

#### 日本人及び米国人の健康成人男性を対象とした薬物動態試験 (試験 No.39: 資料へ-3)

日本在住の日本人 9 例 (20~38 歳) 及び日本在住の米国人 10 例 (21~35 歳) の健康成人男性を対象とし、同一被験者に本薬 (錠剤) 10、20 及び 40mg のうち 2 用量を 2 週間の休薬期間を空けて空腹時単回経口投与したとき、*R*(+)体及び *S*(-)体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-36}$  は日本人、米国人ともに投与量にほぼ比例して増加した。また、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-36}$  の *R* 体と *S* 体の比 (*R* 体/*S* 体) は日本人及び米国人ともに約 2~3 であった。薬物動態パラメータの両民族比 (米国人/日本人) は、*R* 体の  $C_{max}$  でそれぞれ 0.97、1.67、0.85 (10、20、40mg 投与時の各平均値)、*S* 体の  $C_{max}$  でそれぞれ 0.99、1.14、0.74 (同)、*R* 体の  $AUC_{0-36}$  でそれぞれ 1.04、2.34、1.06 (同)、*S* 体の  $AUC_{0-36}$  でそれぞれ 1.30、1.29、0.89 (同) であった。各投与量における  $T_{max}$  及び消失半減期は、日本人ではそれぞれ 0.6~1.1 及び 1.76~14.5 時間、米国人ではそれぞれ 0.6~1.0 及び 2.25~10.3 時間であった。また、各投与量における  $CL/F$  及び  $V_d/F$  は、日本人においてそれぞれ 215~1,046L/h/kg 及び 1,144~4,231L、米国人においてそれぞれ 223~536L/h/kg 及び 988~4,089L であった。

#### 日本人の健康成人男性を対象とした 1 日 2 回 8 日間反復投与時の薬物動態試験 (試験 No.40: 資料へ-4)

日本人健康成人男性 8 例 (20~26 歳) を対象に、摂食下で本薬 (錠剤) 20mg/日・分 2 を 8 日間反復投与したとき、 $C_{max}$  及び  $AUC$  (投与 1 日目は  $AUC_{0-\infty}$ 、8 日目は  $AUC_{0-12}$ ) は、投与 1 日目で  $15.4 \pm 7.1$ ng/mL (平均値 ± 標準偏差。以下同) 及び  $56.9 \pm 26.4$ ng·h/mL (*R* 体)、 $5.7 \pm 2.8$ ng/mL 及び  $20.4 \pm 8.0$ ng·h/mL (*S* 体)、投与 8 日目で  $16.4 \pm 7.8$ ng/mL 及び  $57.4 \pm 20.8$ ng·h/mL (*R* 体)、 $6.5 \pm 4.6$ ng/mL 及び  $23.6 \pm 8.5$ ng·h/mL (*S* 体) であった。血漿中濃度のトラップ値の推移 (2→4→6→8 日目) は、*R* 体及び *S* 体で  $0.09 \pm 0.24 \rightarrow 1.14 \pm 0.92 \rightarrow 1.62 \pm 1.57 \rightarrow 1.33 \pm 1.10$ ng/mL 及び  $0.00 \pm 0.00 \rightarrow 0.70 \pm 0.32 \rightarrow 0.92 \pm 0.60 \rightarrow 0.68 \pm 0.34$ ng/mL であり、血漿中濃度は投与 4 日目には定常状態に達するものと考えられた。

#### 日本人の慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験（試験 No.38：資料ト-3）

日本人慢性心不全患者 10 例（NYHA 心機能分類 II 度、44～71 歳）を対象に、摂食下で漸増法（開始用法・用量＝2.5mg/日・分 2、増量＝1～2 週間隔で 1 回 5、10、20mg/日・分 2）により本薬（錠剤）を反復経口投与し、各用量開始 7 日目に降に血漿中濃度を測定した。1 回用量 2.5、5、10mg 投与時、*R* 体の  $C_{max}$  はそれぞれ  $7.2 \pm 4.1$ 、 $17.8 \pm 11.4$ 、 $37.1 \pm 23.8$ ng/mL、*S* 体の  $C_{max}$  はそれぞれ  $2.9 \pm 1.2$ 、 $7.2 \pm 3.7$ 、 $15.8 \pm 7.9$ ng/mL、*R* 体の  $AUC_{0-12}$  はそれぞれ  $41.2 \pm 25.8$ 、 $101.5 \pm 66.7$ 、 $205.2 \pm 148.8$ ng·h/mL、*S* 体の  $AUC_{0-12}$  はそれぞれ  $16.4 \pm 9.2$ 、 $43.9 \pm 20.3$ 、 $91.9 \pm 51.4$ ng·h/mL であった。1 回 10mg×1 日 2 回反復投与時の薬物動態パラメータを健康成人男性（試験 No.40）と慢性心不全患者で比較すると、患者では  $C_{max}$  が約 2 倍、 $AUC_{0-12}$  が約 4 倍、 $CL/F$  は約 1/4、 $V_d/F$  は約 1/2 であり、 $T_{max}$  は同様な値であった。

#### 米国人の慢性心不全患者及び健康成人男性を対象とした薬物動態試験（試験 No.233：参考へ-1）

米国人の NYHA 心機能分類 III 度の慢性心不全患者 6 例（43～60 歳）及び同 IV 度の慢性心不全患者 6 例（42～66 歳）及び健康成人男性 13 例（47～68 歳）を対象に、本薬（カプセル剤）12.5mg/日・分 2 を 8 日間反復経口投与したとき、NYHA 心機能分類 IV 度の患者では、*R* 体及び *S* 体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  は投与 1 及び 8 日目ともに健康成人男性の約 1.5～2 倍であった。また、NYHA 心機能分類 III 度の患者では、投与 1 日目の *R* 体及び *S* 体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  は健康成人男性の約 1.5～2 倍であったが、投与 8 日目ではこれらの差は明確ではなかった。一方、 $T_{max}$  には健康成人との間に違いは認められなかった。

#### 生物学的同等性試験（試験 No.54：資料へ-5～8）

今回新たに申請された製剤（1.25mg 錠及び 2.5mg 錠）は既承認の 10mg 錠の剤型追加に係る製剤であり、10mg 錠と 2.5mg 錠との間の生物学的同等性は日本健康成人男性 44 例での生物学的同等性試験により、また、2.5mg 錠と 1.25mg 錠との間の生物学的同等性は溶出試験により確認された。

審査センターは、ヒトにおける本薬の代謝に関与する酵素に関し、初回承認時以降明らかになった知見について、申請者に説明を求め、これに対して、申請者は以下のように説明した。すなわち、①本薬の代謝酵素として、数種のチトクローム P450（以下、CYP）、硫酸転移酵素及びグルクロン酸転移酵素の関与が報告されている（Drug Metab Dispos 26: 958-969, 1998、Xenobiotica 20, 1025-1034, 1990、Drug Metab Dispos 25, 970-977, 1997）。ヒト肝ミクロソームを用いた検討から、本薬は主に水酸化及び *O*-脱メチル化を受け *S* 体は *R* 体より速く代謝されること、*R* 体及び *S* 体の 4' 及び 5' 位の水酸化に関与する主要な酵素は CYP2D6 であるが、CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2E1 も関与すること、CYP2C9 は *S* 体の *O*-脱メチル化に関与する主要な酵素であることなどが推定されている。②CYP2D6 の PM（poor metabolizer）7 例及び EM（extensive metabolizer）9 例を対象とした米国での臨床薬理試験（Clin Pharmacol Ther 57: 518-524, 1995）では、PM における *R* 体の血中濃度は EM と比較して 2～3 倍高かったが、*S* 体の血中濃度は約 30% 程度の上昇であった。本薬の非選

拮抗的β遮断作用はS体にのみ認められていることから、CYP2D6の遺伝多型に起因する本薬の有効性への影響は小さいことが示唆される。

本回答に対して、審査センターはさらに、臨床現場において本薬と併用される可能性がある薬物との相互作用について、ACC/AHA 心不全治療ガイドライン（Circulation 92: 2764-2784, 1995）も参考にしながら考察するよう申請者に求めた。申請者は、ACC/AHA 心不全治療ガイドラインにおける収縮障害を有する心不全の治療におけるClass Iの治療薬（通常適応になり、常に容認される薬剤）のうちβ遮断薬を除いた薬剤、すなわち、ACE阻害薬、ヒドララジン及び硝酸薬、ジゴキシン、利尿薬並びに抗凝固薬、さらに、本邦の慢性心不全治療ガイドライン（Jap Circ J 64(Suppl IV): 1023-1079, 2000）で示されているアミオダロンとの併用について、薬物動態及び有効性・安全性の面から、文献及び海外添付文書を基に考察を行い、これら知見について、引用文献も含めて申請資料に反映すると回答した。審査センターは、本回答について了承した。

審査センターは、①健康成人を対象とした単回投与試験（試験 No.39）において、R体20mg 投与時のみ薬物動態パラメータの民族比が大きく異なっている点、②生物学的同等性試験以外の全ての薬物動態試験（試験 No.38～40、233）で中止例及び脱落例がみられることから、これら症例について、得られている薬物動態情報も含め詳細を説明するよう申請者に求め、これに対して、申請者は以下のように説明した。

① 本試験では、検討した3用量のうち、各被験者がいずれか2用量を服薬する方法で実施されたが、血漿中濃度が高い値であった日本人2例には10mg及び40mgが投与されていたことから、20mg投与群の値が相対的に低くなったと考える。本薬の薬物動態には4～5倍程度の個体間差があることが報告されており（J Cardiovasc Pharmacol 10: S85-S88, 1987、Jpn J Clin Pharmacol Ther 21: 415-424, 1990）、3用量中2用量を服薬する試験方法をとったことにより個人差によるバラツキの影響が顕著に現れたものと考えられる。

② 薬物動態解析除外例・部分除外例は4試験62例中8例みられたが、これら症例において著しく薬物濃度がかけ離れた症例はなく、8例中4例に有害事象（めまい(感)2件、肩痛、背痛、そう痒感、頭痛、軟便、感冒、血圧低下、呼吸困難、発疹、筋肉痛、白血球数低下、空腹時血糖上昇、尿糖上昇各1件）が発現したが、それらはいずれも非重篤・既知の事象であった。

審査センターは以上の回答について了承した。

本申請は申請時には外国臨床試験成績とのブリッジングに基づくこととされ、提出された資料において申請者は日本人患者と米国人患者の間で本薬の薬物動態は類似していると主張していたことから、審査センターは、「完全な臨床データパッケージ」における患者を対象とした薬物動態試験（試験 No.38、233）について、被験者のNYHA心機能分類、使用製剤等、両試験間での試験デザインの異同を明らかにした上で、これらの異同が日本人患者と米国人患者間での薬物動態の類似性の評価に影響する可能性はないか申請者に尋ねた。これに対して、申請者は以下の通り回答した。すなわち、①NYHA心機能分類については、国内試験ではII度、米国試験ではIII度及びIV度の患者を対象としており、米国試験の方が重症度が高いこと、②使用製剤については、国内試験では1.25mg錠、2.5mg錠及び10mg錠を、米国試験ではカルベジロール6.25mgカプセルを使用していること等、試験デザイ

ンの相違はあるものの、いずれの点についても、これらの試験デザインの相違が薬物動態の類似性の評価に及ぼす影響は小さいと考え、国内及び米国で実施した薬物動態試験結果は比較可能と判断した。本回答に対して、審査センターは、例えば、上記①に関しては、慢性心不全の重症度の違いが本薬の薬物動態に及ぼす影響について不明であること、上記②に関しては、各試験での使用製剤の剤型、有効成分含有量及び添加物等の製剤処方異なり、かつ錠剤とカプセル剤との間で溶出試験や生物学的同等性試験が実施されておらず、製剤の違いが薬物動態に及ぼす影響が不明であること等の理由により、今回提出された試験成績をもって日本人患者と米国人患者との薬物動態の類似性について結論することはできないと考える。この点も踏まえて、審査センターは、本申請を適応外通知に基づく申請に変更することが可能ではないかと申請者に指摘した（イ項参照のこと）。

審査センターは、以上の試験成績から本薬の薬物動態が健康成人と心不全患者では異なることが示されており、特に、日本人患者を対象とした薬物動態試験（試験 No.38）から得られた薬物動態情報は臨床上有用な情報であると考え。そのため、申請者に対して、添付文書等によりそれらの情報の詳細を臨床現場に提供するように求めたところ、申請者から、添付文書の薬物動態欄に当該試験成績を詳しく明示するとの回答が得られたことから、審査センターは、これを了承した。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

### 1. 提出された臨床試験の概略

国内で実施された4試験が評価資料として提出され、他は全て参考資料として提出された。当該参考資料は、国内前期第II相試験成績、米国における慢性心不全の効能追加に関する申請資料の一部、公表学術論文、及び教科書・治療ガイドラインである。

#### 国内後期第II相試験（資料ト-1）

##### 1) 試験方法

慢性心不全に対する本薬の有効性、安全性及び用量反応関係を検討するため、拡張型心筋症（DCM）又は虚血性心筋症（ICM）に基づく症状の安定した慢性心不全患者（左室駆出率（LVEF）40%以下、NYHA心機能分類II<sub>M</sub>～III度）を対象として試験が実施された。本試験は、試用期（2.5mg/日・分2を1～2週間投与した後5mg/日・分2にて2週間以上投与）、用量設定期（2～4週間）、固定期（24～48週）及び離脱期（1～2週間ごとに半量へ減量）の4期に分かれ、試用期において5mg/日・分2の忍容性が良好であると判断された患者が、プラセボ群（P群）、5mg/日群（B群）、（5～）20mg/日群（A群）に無作為割付けされ、用量設定期以降のプラセボ対照二重盲検3群間比較試験に組み込まれた。主要評価項目は固定期終了時の全般改善度とされた。これは、自覚症状改善度（主としてNYHA心機能分類の変化で規定される）及び他覚所見改善度（主として左室駆出率の変化で規定される）を総合して判定される。本薬の有効性は、二重盲検期間中の用量設定期から固定期終了まで、安全性は用量設定期から離脱期までの期間において評価された。

##### 2) 患者の内訳

本試験の総症例数は197例、試用期開始例は190例、このうち174例（P群49例、B群

47例、A群78例)が二重盲検期に移行し、126例(P群29例、B群39例、A群58例)が固定期を完了、117例(P群28例、B群37例、A群52例)が離脱期まで含めた試験を完了した。

試用期における中止脱落率は8.4%(16/190例)、このうち有害事象の発現による中止が11例みられた。二重盲検期移行後の中止脱落率は、用量設定期終了時点でP群6%(3/49例)、B群2%(1/47例)、A群9%(7/78例)、固定期終了時点でP群41%(20/49例)、B群17%(8/47例)、A群26%(20/78例)であった。用量設定期又は固定期に有害事象発現のため中止した症例はP群12例、B群4例、A群10例、離脱期に有害事象発現のため中止した症例はA群1例であった。

安全性解析対象例及びFAS(Full Analysis Set)解析対象例は173例(P群49例、B群47例、A群77例)、PPS(Per Protocol Set)解析対象例は153例(P群43例、B群41例、A群69例)とされ、割付後に治験薬を全く服用しなかった1例が二重盲検期間の完全解析除外例とされた。なお、A群のFAS解析対象例における用量設定期終了時の到達用量は、5mg/日3例(4%)、10mg/日17例(22%)、20mg/日57例(74%)であった。用量設定期から固定期終了までの平均投与期間±標準偏差は、全体で308±107日、P群279±125日、B群341±78日、A群307±106日であった。

### 3) 二重盲検期移行例の心不全の病態に関する情報

二重盲検期移行例174例において、基礎疾患はDCM128例(74%)、ICM46例(26%)であり、NYHA心機能分類はII<sub>M</sub>度136例(78%)、III度38例(22%)、平均LVEFは29.8±7.1%であった。平均年齢は60.3±10.9歳であった。また、慢性心不全の基礎治療薬として、利尿薬が86%(150例)、ACE阻害薬が76%(132例)、ジギタリスが64%(112例)の症例で併用されていた。

### 4) 有効性の検討

A群及びB群を統合した本薬群(C群)についても解析を行った。

主要評価項目である「FASを対象とした固定期終了時の全般改善度」において、「中等度改善」以上と判定された症例の割合は、P群37%(18/49例)、B群45%(21/47例)、A群60%(46/77例)であり、3群間で用量依存的な改善率の上昇が認められ(Cochran-Armitage検定、 $p=0.010$ )、P群とA群の間には有意な差がみられた( $\chi^2$ 検定、 $p=0.012$ )が、P群とB群の間には有意な差は認められなかった( $\chi^2$ 検定、 $p=0.428$ )。PPS解析でも同様の結果が得られ、主要評価項目の結論の安定性が示されたとされた。

自覚症状改善度及びNYHA心機能分類の改善においては、いずれも用量反応関係は認められず(Cochran-Armitage検定。それぞれ $p=0.112$ 、 $p=0.422$ )、P群とC群との間に有意差は認められていない( $\chi^2$ 検定。それぞれ $p=0.124$ 、 $p=0.459$ )。他覚所見改善度及びLVEFの推移(P群6.6±15.7%、B群8.7±12.5%、A群13.2±12.4%)においては用量に依存した改善(Cochran-Armitage検定、 $p=0.004$ ；回帰分析、 $p=0.018$ )が、心不全悪化による入院の発現率[P群20%(10例)、B群2%(1例)、A群3%(2例)]、全心血管系の原因による入院の発現率[P群25%(12例)、B群4%(2例)、A群4%(3例)]、全死亡又は全心血管系の原因による入院の発現率[P群25%(12例)、B群9%(4例)、A群5%(4例)]

においては用量に依存した発現率の低下が認められた (Cochran-Armitage 検定。それぞれ  $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.001$ )。このうち、他覚所見改善度、心不全悪化による入院の発現率、全心血管系の原因による入院の発現率、全死亡又は全心血管系の原因による入院の発現率においては、P 群と C 群との比較で有意差が認められた ( $\chi^2$  検定。それぞれ、 $p = 0.005$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ )。なお、全死亡の発現率は、P 群 0% (0 例)、B 群 4% (2 例)、A 群 3% (2 例)、C 群 3% (4 例) で用量反応関係は認められず (比例ハザードモデルを用いた score 検定、 $p = 0.422$ )、P 群と各群間との間にも有意差は認められなかった (log rank 検定。それぞれ  $p = 0.155$ 、 $p = 0.273$ 、 $p = 0.217$ )。

#### 5) 安全性の検討

本試験における死亡は 5 例 (P 群 1 例、B 群 2 例、A 群 2 例) であった。P 群の 1 例は胃癌による死亡 (治験終了後)、B 群の 2 例 (1 例: 固定期 5mg 内服中、1 例: 用量設定期 5mg 内服中) 及び A 群の 1 例 (20mg 内服中、固定期) は突然死、A 群のもう 1 例は本薬 20mg 内服中 (用量設定期) に脳梗塞を発症して本薬が中止され、4 日後に心不全で死亡した症例であった。なお、試用期から離脱期終了までの平均投与期間±標準偏差は、P 群 336 ± 136 日、B 群 399 ± 89 日、A 群 373 ± 118 日であった。

##### [試用期における安全性の検討]

有害事象は 18% (33/189 例)、副作用は 11% (20/189 例) に認められた。重篤な有害事象は 5 例に認められ、心不全 2 例、皮疹 1 例以外は本薬との因果関係が否定された。有害事象による中止例は 11 例にみられ、心不全の増悪 4 例、徐脈及び低血圧、徐脈、息切れ、消化管出血、胃不快感・全身倦怠・下痢、肝機能障害、腎機能障害が各 1 例であった。主な副作用は、心不全 4 例 (2.1%)、徐脈 3 例 (1.6%)、立ちくらみ 3 例 (1.6%)、息切れ (1.1%)、胃不快感 (1.1%) 各 2 例であり、主な臨床検査値異常変動は腎機能又は肝機能値の上昇であった。

##### [二重盲検期移行後の安全性の検討]

有害事象は P 群 63% (31/49 例)、B 群 51% (24/47 例)、A 群 60% (46/77 例)、副作用は P 群 41% (20/49 例)、B 群 36% (17/47 例)、A 群 47% (36/77 例) にみられた。重篤な有害事象は P 群 15 例、B 群 5 例、A 群 14 例にみられ、このうち因果関係が否定されなかったのは P 群における心不全 8 例、めまい、心室頻拍各 2 例、糖尿病の悪化、狭心症、嘔気、失神、心室性期外収縮、心房粗動、息切れ各 1 例、B 群における心不全、糖尿病の悪化、起立性低血圧各 1 例、A 群における心不全 4 例、糖尿病の悪化 2 例、1 度房室ブロック、左脚ブロック、右脚ブロック、急性腎不全、腎障害各 1 例であった。最も高頻度に発現した副作用は心不全で、P 群 8 例 (16%)、B 群 1 例 (2%)、A 群 9 例 (12%) に認められた。A 群では離脱期に重篤な心不全が 2 例 (3.1%)、中止を要した心不全が 1 例 (1.5%) みられた。

#### 国内一般臨床試験 (資料ト-2~4)

##### 1) 血行動態に及ぼす影響 (資料ト-2)

慢性心不全患者の血行動態に及ぼす本薬の影響を探索的に検討するため、DCM 又は ICM に基づく症状の安定した慢性心不全患者 (LVEF 40%以下、NYHA 心機能分類 II~III 度)



31例を対象として、本薬2.5~30mg/日を漸増法にて投与する非対照非盲検試験が実施された。用量設定期と固定期は併せて26~52週間と設定された。主要評価項目はLVEF及びA/E比〔パルスドプラー法を用い、僧帽弁口部血流から計測した心房収縮期波の最大速度(A)と拡張早期波の最大速度(E)の比〕とされた。27例が安全性解析対象、24例が有効性解析対象とされた。解析対象例は全例がNYHA II度の症例であり、最終到達用量は25% (6/24例)が10mg/日、33% (8/24例)が20mg/日、38% (9/24例)が30mg/日であった。

有効性の評価では、LVEFは観察期と比較して固定期終了時では $12.8 \pm 11.2\%$ と有意に改善したが(対応のあるt検定、 $p < 0.001$ )、A/E比の変化量に有意な変化はみられなかった(対応のあるt検定、 $p = 0.801$ )とされた。安全性の評価では、重篤な有害事象が4例にみられ、「肺炎」、「徐脈」、「心不全」が各1例、「顔面紅潮」及び「糖尿病悪化」が1例であった。有害事象は22例にみられ、このうち14例が副作用とされた。主な副作用は、「立ちくらみ」4例、「めまい」3例、「ふらつき」、「心不全」、「心房細動」各2例であったとされた。

## 2) 慢性心不全患者を対象とした薬物動態試験(資料ト-3)

慢性心不全患者における本薬の薬物動態の検討を主目的とし、副次的に有効性、安全性について検討するため、DCM又はICMに基づく症状の安定した慢性心不全患者(LVEF 40%以下、NYHA心機能分類II~III度)10例を対象として、本薬2.5~20mg/日を漸増法にて投与する非対照非盲検試験が実施された。固定期は12~16週間と設定された。10例全例が安全性解析対象とされ、9例が有効性及び薬物動態解析対象とされた。

有効性の評価では、全般改善度、自覚症状改善度及び他覚所見改善度において「中等度改善」以上と判定された症例の割合は、各々3例、0例、4例であった。安全性の評価では、死亡例及び重篤な有害事象はなかった。有害事象(臨床検査値異常変動を除く)は9例にみられ、そのうち4例でみられた8件が副作用とされ、めまい、動悸が各2件、灼熱感、心室頻拍、関節痛、不眠(症)が各1件であった。

なお、薬物動態に関する成績はへ項参照のこと。

## 3) 神経体液性因子に及ぼす影響(資料ト-4)

慢性心不全患者に対する本薬の有効性、安全性及び神経体液性因子に及ぼす影響を検討するため、DCM又はICMに基づく症状の安定した慢性心不全患者(心胸郭比(CTR) 55%以上、LVEF 45%以下、内径短縮率(%FS) 25%未満のうち少なくとも1つを満たし、NYHA心機能分類II<sub>M</sub>~III度)11例を対象として、本薬2.5~30mg/日を漸増法にて投与する非対照非盲検試験が実施された。用量設定期と固定期は併せて48~52週間と設定された。11例全例が安全性解析対象とされ、10例が有効性解析対象とされた。

有効性の評価では、全般改善度、自覚症状改善度及び他覚所見改善度のいずれにおいても「中等度改善」以上と判定された症例はなく、悪化と判定された症例が各評価項目においてそれぞれ3症例認められた。神経体液性因子〔エピネフリン、ノルエピネフリン、ドパミン、hANP(心房性ナトリウム利尿ペプチド)、BNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド)〕においても本薬投与前後で変化は認められなかった。安全性の評価では、死亡例はなく、

重篤な有害事象は2例にみられ、1例は「気管支炎」で本薬との因果関係はないとされたが、「心不全」の発現により入院した1例は副作用とされた。有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は9例にみられ、このうち副作用と判断されたものは6例で、5例は「心不全」、1例は「血圧低下」であった。症状の悪化又は有害事象の発現による中止例が4例（症状の悪化3例、気管支炎1例）にみられた。臨床検査値異常変動が4例にみられたが、いずれも重篤なものはなかった。

本試験では、本薬の有効性、安全性及び神経体液因子に及ぼす影響に関して、明確な結論を得ることはできなかつたとされた。

#### 参考資料として提出された臨床試験の概略

1) 米国 FDA への申請資料の概略（米国 FDA への申請資料が参考資料として提出されたもの）

##### <米国第 III 相 4 試験>

米国で実施された4つの第 III 相プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験（参考ト-4~7）は、実施期間、対象（選択基準及び除外基準）、試験手順、データ安全性モニタリング委員会及び事前に設定した死亡率エンドポイントが共通であり、単一の試験プログラムとして計画されたものである。

利尿薬及び ACE 阻害薬による治療を受けている LVEF 35%以下の虚血性又は非虚血性拡張型心筋症（ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy）に基づく慢性心不全患者（NYHA 心機能分類 II~IV 度）を対象とし、投与開始前の6分間廊下歩行テストの結果から重症度別に4つの試験に振り分けられた〔150m 未満=重症心不全を対象とした試験（試験 No. 239：参考ト-6）、150~450m=用量設定試験（試験 No. 220：参考ト-4）又は中等症心不全を対象とした試験（試験 No. 221：参考ト-5）、450~550m=軽症心不全を対象とした試験（試験 No. 240：参考ト-7）〕。いずれの試験も本薬 12.5mg/日・分2 から開始し、忍容性が認められた患者が二重盲検期に移行した（但し、開始用量で低血圧症状などが発現した場合には 6.25mg/日・分2 を1週間投与し、忍容性が認められれば 12.5mg/日に戻すとされていた）。試験ごとに主要評価項目が設定されていたが、試験開始前に FDA との協議により大規模臨床試験プログラム全体の目的は、本薬の死亡率に及ぼす影響を評価することとし、プロスペクティブに統合解析が計画された。各試験及び4試験合計の解析は intent-to-treat の原則に基づき行われた（但し、死亡率の評価を除き固定期移行後2カ月以上の投与がなされた症例を対象としている）。データ安全性モニタリング委員会において、全死亡及び主要な罹患率が定期的に審査され、1995年2月、1094例がエントリーされた時点で本薬の延命効果が著明であるためプラセボ群の患者の倫理性が保てないとの理由から中止勧告が出され、その時点で進行中であった2試験（参考ト-6、7）が中止された。

① 軽症心不全を対象とした試験（試験 No.240：参考ト-7、公表論文は Circulation 94: 2800-2806, 1996）

本薬によるうっ血性心不全の進展抑制効果を検討するため、NYHA 心機能分類 II~III 度の慢性心不全患者 389 例（試用期移行例）を対象として、プラセボ（P）又は本薬（C）12.5~50mg/日・分2（体重 85kg 以上の患者では最大 100mg/日・分2）を投与（1週間ごと

に増量)するプラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。固定期は12カ月、主要評価項目は心不全の臨床的進展(心不全による死亡又は入院、あるいは心不全治療薬の持続的な増量又は新規追加の複合的評価)とされた。スクリーニングがなされた症例は456例で、そのうち389例が試用期に移行した。試用期に23例が中止になり、366例(P群134例、C群232例)が二重盲検期に移行し無作為化されたが、データ安全性モニタリング委員会の勧告により試験が中止されたため、二重盲検期中に224例(P群82例、C群142例)が中止扱いとなった。有効性解析対象は少なくとも2カ月の固定期を完了した症例284例(P群104例、C群180例)、安全性解析対象は試用期に移行した389例とされた。

心不全の臨床的進展はP群で27例(26.0%)、C群で23例(12.8%)であり、本薬投与によりリスクは48%減少し、両群間に有意差が認められた(施設を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定、 $p=0.003$ )。

重篤な有害事象は試用期において18/389例(4.6%)にみられ、主なものは、心不全、徐脈、低カリウム血症、低血圧であった。二重盲検期においてはP群28/134例(20.9%)、C群45/232例(19.4%)に重篤な有害事象が発現し、主なものは心不全(P群8.2%、C群3.4%)であった。

② 中等症心不全を対象とした用量設定試験(試験No.220:参考ト-4、公表論文はCirculation 94: 2807-2816, 1996、MOCHA trial)

本薬の用量反応関係を検討するため、NYHA心機能分類II~IV度の慢性心不全患者376例を対象として、プラセボ(P)又は本薬12.5mg/日・分2(L群)、25mg/日・分2(M群)、50mg/日・分2(H群)を投与(1週間ごとに増量)するプラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。固定期は6カ月、主要評価項目は、6分間廊下歩行テストと9分間自カトレッドミル歩行テストにおける歩行距離の固定期終了時における観察期からの変化を指標とした亜最大運動能の改善度とされた。スクリーニングがなされた症例は575例で、そのうち376例が試用期に移行した。試用期に31例が中止になり、345例が二重盲検期に移行し無作為化された(P群84例、L群83例、M群89例、H群89例)。有効性解析対象は少なくとも2カ月の固定期を完了した症例322例、安全性解析対象は、試用期に移行した376例とされた。

6分間廊下歩行テストと9分間自カトレッドミル歩行テストによる歩行距離データを用いた解析(P群72例、L群78例、M群78例、H群82例、計310例を対象)では、本薬投与による有意な効果は認められなかった(施設、投与群及びこれらの交互作用の効果を含めた多変量分散分析、 $p=0.356$ )。2種類の歩行テスト各々における解析においても、用量に依存した有意な延長は認められなかった[施設、投与群及びこれらの交互作用の効果を含めた分散分析モデルによる線形傾向性検定。但し、線形傾向はP群、L群、M群、H群に対し等間隔(-7, -3, 1, 9)の対比をとった解析。6分間歩行 $p=0.503$ 、9分間歩行 $p=0.272$ ]。全心血管系の原因による入院率、NYHA心機能分類、QOL及び心不全症状の患者評価においても用量相関性は認められなかった。一方、LVEFでは、用量に依存した増加が認められた(分散分析モデルによる線形傾向性検定、 $p=0.0001$ )。また、二重盲検期に移行した全症例を対象とした全死亡に関する解析では、用量に依存した有意な死亡率の低下が認められた[粗死亡率に関する線形傾向性の $\chi^2$ 検定、 $p=0.001$ 。Cox比例ハザードモデルによ

る解析、 $p=0.0014$ 。但し、後者については投与量と等しいスコア（0, 6.25, 12.5, 25）を用いた解析]。

主な副作用は、疲労、呼吸困難、心不全であり、めまいは用量に依存して高率であった。主な重篤な有害事象は心不全であり、用量に依存して増加傾向を示すものはなかった。

③ 中等症心不全を対象とした試験（試験 No.221：参考ト-5、公表論文は *Circulation* 94: 2793-2799, 1996、PRECISE trial）

NYHA 心機能分類 II～IV 度の慢性心不全患者 301 例（試用期移行例）を対象として、プラセボ（P）又は本薬（C）12.5～50mg/日・分2（体重 85kg 以上の患者では最大 100mg/日・分2）を投与（1 週間ごとに増量）するプラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。固定期は 6 カ月、主要評価項目は、6 分間廊下歩行テストと 9 分間自力トレッドミル歩行テストにおける歩行距離の固定期終了時における観察期からの変化を指標とした亜最大運動能の改善度とされた。スクリーニングがなされた症例は 419 例でそのうち 301 例が試用期に移行した。試用期に 23 例が中止になり、278 例が二重盲検期に移行し無作為化された（P 群 145 例、C 群 133 例）。有効性解析対象は少なくとも 2 カ月の固定期を完了した症例（255 例）、安全性解析対象は、試用期に移行した全症例 301 例とされた。

6 分間廊下歩行テストと 9 分間自力トレッドミル歩行テストが規定通り実施された 248 例における歩行距離データの多変量分散分析では、両群間に有意差は認められなかった（ $p=0.301$ ）。2 種類の歩行テスト各々における解析においても、両群間に有意差は認められなかった（分散分析、6 分間歩行  $p=0.162$ 、9 分間歩行  $p=0.728$ ）。QOL スコア及び心不全症状の患者評価においても両群間で有意差は認められなかった。一方、全心血管系の原因による入院率は、P 群 24.4%、C 群 14.5%であり、本薬により入院のリスクが 46%減少し、両群間に有意差が認められた（ $p=0.029$ ）。また、NYHA 心機能分類（観察期のクラスを層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p=0.014$ ）、患者及び医師による総合評価、並びに LVEF においても、C 群において有意な改善が認められた（施設を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。それぞれ  $p=0.002$ 、 $p<0.001$ 。LVEF については分散分析、 $p<0.001$ ）。

主な副作用はめまい、疲労であり、主な重篤な有害事象は心不全であった。

④ 重症心不全を対象とした試験（試験 No.239：参考ト-6、公表論文は *J Card Fail* 3: 173-179, 1997）

NYHA 心機能分類 III～IV 度の慢性心不全患者 131 例（試用期移行例数）を対象として、プラセボ（P）又は本薬（C）12.5～50mg/日・分2を投与（1 週間ごとに増量）するプラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。固定期は 6 カ月、主要評価項目は、Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire による QOL 評価とされた。スクリーニングがなされた症例は 178 例で、そのうち 131 例が試用期に移行した。試用期に 26 例が中止になり 105 例（P 群 35 例、C 群 70 例）が二重盲検期に移行し無作為化されたが、データ安全性モニタリング委員会の勧告により試験が中止されたため、試用期に 16 例、二重盲検期に 80 例（P 群 26 例、C 群 54 例）が中止扱いとなった。早期中止の影響を受けて主要評価項目に関する統計学的検出力が低下したとされた。

固定期移行後 2 カ月以上投与された症例 61 例（P 群 21 例、C 群 40 例）が有効性解析対

象とされた。主要評価項目である QOL 評価〔解析対象：56 例（P 群 20 例、C 群 36 例）〕では両群間に有意差は認められなかった。全心血管系の原因による入院、NYHA 心機能分類、及び心不全症状の患者評価においても、両群間に有意差は認められなかった。患者及び医師による総合評価、並びに LVEF においては、C 群において有意な改善が認められた（Cochran-Mantel-Haenszel 検定、それぞれ  $p=0.032$ 、 $p=0.023$ 。LVEF については t 検定、 $p=0.004$ ）。

主な副作用はめまい、疲労、心不全、低血圧、高血糖であり、主な重篤な有害事象は心不全であった。

⑤ 米国第 III 相 4 試験の統合解析（参考ト-10、公表論文は N Engl J Med 334: 1349-1355, 1996、US Carvedilol study）

米国で実施された 4 つの第 III 相試験については、4 試験合計で全死亡率の群間比較を行うことが事前に計画されていた。4 試験合計で 1,094 例が無作為にプラセボ群（398 例）又は本薬群（696 例）に割付けられた。

全死亡率についての解析にあたっては、試験を層にした Cox 比例ハザード回帰モデルにより相対危険度を算出し、log-rank 検定により群間比較が行われた。全死亡は、プラセボ群 31 例（7.8%）、本薬群 21 例（3.0%）であり、本薬投与により全死亡のリスクは 67%低下した（相対危険度 0.332、 $p<0.001$ ）。

全死亡率に関する個々の試験のサブグループ解析については、試験 220 においてはプラセボ群に比べ本薬群では死亡のリスクが 75%低下し（相対危険度 0.247、 $p<0.001$ ）、試験 240 では 78%低下した（相対危険度 0.221、 $p=0.048$ ）。早期終了の影響を受けたとされた試験 239 では死亡のリスクは本薬群において 46%の低下が認められ（相対危険度 0.541、 $p=0.533$ ）、試験 221 では 43%低下した（相対危険度 0.569、 $p=0.261$ ）。

全死亡又は全心血管系の原因による入院の発現率（用量設定期開始から固定期終了までの期間を対象）は、プラセボ群 24.6%（98/398 例）、本薬群 15.9%（111/696 例）であり、本薬群において 35%のリスク減少が認められた（ $\chi^2$  検定、 $p<0.001$ ）。

心血管系の原因による入院の発現率（固定期投与を 2 カ月以上完了した症例の固定期間を対象）は、プラセボ群 20.7%（69/334 例）、本薬群 12.8%（75/588 例）であり、本薬群において 38%のリスク減少が認められた（ $\chi^2$  検定、 $p=0.001$ ）。

⑥ 米国臨床試験における安全性のまとめ（参考ト-11）

米国におけるプラセボ対照盲検試験における安全性は上記 4 試験（①～④）に加え、パイロット試験として実施された 2 試験（試験 No.033、参考ト-2、公表論文は J Am Coll Cardiol 25: 1225-1231, 1995；試験 No.035、参考ト-3、公表論文は Circulation 92: 1499-1506, 1995）の結果を統合して検討された。

〔試用期における安全性の検討〕

試用期における安全性の解析対象とされたのは 1,313 例〔試験 No.033（60 例）、035（56 例）、220（376 例）、221（301 例）、239（131 例）、240（389 例）〕で、819 例（62.4%）で有害事象がみられた。重篤な有害事象は、心不全 30 例（2.3%）、胸痛 10 例（0.8%）、低血圧 9 例（0.7%）、呼吸困難 7 例（0.5%）、肺炎 7 例（0.5%）、心停止 6 例（0.5%）等であっ

た。有害事象のため投与中止に至った症例は、心不全 18 例 (1.4%)、めまい 13 例 (1.0%)、呼吸困難 9 例 (0.7%)、疲労 8 例 (0.6%)、低血圧 6 例 (0.5%)、等であった。本薬との関連性がある又は多分あるとされた有害事象は、めまい 144 例 (11.0%)、疲労 139 例 (10.6%)、呼吸困難 105 例 (8.0%)、低血圧 54 例 (4.1%)、心不全 52 例 (4.0%) 等であった。試用期における死亡例は 14/1313 例 (1.1%) であり、11 例が投与期間中、1 例が投与期間後、2 例が投与後 30 日以降の死亡であった。全例が心血管系 (うっ血性心不全等) の事象が死因とされた。

#### [二重盲検移行後の安全性の検討]

二重盲検期間中の安全性の解析対象とされたのは、本薬群 (C 群) 765 例、プラセボ群 (P 群) 437 例であった [試験 No.033 (C 群: 36 例、P 群: 23 例)、035 (C 群: 33 例、P 群: 16 例)、220 (C 群: 261 例、P 群: 84 例)、221 (C 群: 133 例、P 群: 145 例)、239 (C 群: 70 例、P 群: 35 例)、240 (C 群: 232 例、P 群: 134 例)]。C 群 498 例 (65.1%)、P 群 249 例 (57.0%) で有害事象が発現した。

重篤な有害事象は、心不全 [C 群 43 例 (5.6%)、P 群 40 例 (9.2%) ]、呼吸困難 [C 群 14 例 (1.8%)、P 群 8 例 (1.8%) ]、失神 [C 群 14 例 (1.8%)、P 群 8 例 (1.8%) ]、胸痛 [C 群 13 例 (1.7%)、P 群 9 例 (2.1%) ]、徐脈 [C 群 12 例 (1.6%)、P 群 1 例 (0.2%) ] 等であった。治験薬に関連性がある又は多分あるとされた有害事象は、二重盲検期間中において、めまい [C 群 173 例 (22.6%)、P 群 48 例 (11.0%) ]、疲労 [C 群 112 例 (14.6%)、P 群 47 例 (10.8%) ]、呼吸困難 [C 群 68 例 (8.9%)、P 群 42 例 (9.6%) ]、徐脈 [C 群 61 例 (8.0%)、P 群 4 例 (0.9%) ]、心不全 [C 群 60 例 (7.8%)、P 群 39 例 (8.9%) ]、低血圧 [C 群 48 例 (6.3%)、P 群 9 例 (2.1%) ] であった。 $\beta$ 遮断薬の作用によると考えられる「めまい」、「低血圧」、「徐脈」等は、P 群に比べ C 群で発現頻度が高かった。

二重盲検期間中において、有害事象のため投与中止に至った症例は、C 群 41 例 (5.4%)、P 群 35 例 (8.0%) であった。このうち心不全による投与中止例は C 群 12 例 (1.6%)、P 群 10 例 (2.3%) その他投与中止理由になった有害事象は C 群では徐脈 6 例 (0.8%)、疲労 5 例 (0.7%) 等で、P 群においては心筋梗塞、呼吸困難がそれぞれ 4 例 (0.9%) 等であった。

二重盲検試験期間中の死亡例は C 群 18 例 (2.4%)、P 群 24 例 (5.5%) であり、C 群 12 例 (1.6%)、P 群 15 例 (3.4%) がうっ血性心不全による死亡であった。

#### [用量と有害事象の関連]

有害事象と本薬の用量の関係は試験 No.220 (参考ト-4) で検討された。二重盲検期間中の主な有害事象はめまい [P 群 19/84 例 (22.6%)、L 群 20/83 例 (24.1%)、M 群 29/89 例 (32.6%)、H 群 34/89 例 (38.2%) ]、呼吸困難 [P 群 26/84 例 (31.0%)、L 群 21/83 例 (25.3%)、M 群 26/89 例 (29.2%)、H 群 21/89 例 (23.6%) ]、疲労 [P 群 26/84 例 (31.0%)、L 群 15/83 例 (18.1%)、M 群 31/89 例 (34.8%)、H 群 22/89 例 (24.7%) ]、心不全 [P 群 19/84 例 (22.6%)、L 群 11/83 例 (13.3%)、M 群 23/89 例 (25.8%)、H 群 22/89 例 (24.7%) ]、上気道感染 [P 群 18/84 例 (21.4%)、L 群 17/83 例 (20.5%)、M 群 16/89 例 (18.0%)、H 群 17/89 例 (19.1%) ] 等であった。本薬の用量の増加に伴って、めまいの頻度に僅かな増加傾向が認められた他、用量の増加に伴う発現頻度の増加は、視覚異常 [P 群 1/84 例 (1.2%)、L 群 3/83 例 (3.6%)、M 群 4/89 例 (4.5%)、H 群 8/89 例 (9.0%) ] で認められたのみで、他に用量と発現頻度に

相関がある有害事象はなかった。

<オセアニアにおける第 III 相試験> [試験 No.223 (ANZ heart failure trial) : 参考ト 8、9、公表論文は各々 *Circulation* 92: 212-218, 1995、*Lancet* 349: 375-380, 1997]

虚血性心疾患（心筋梗塞、典型的な狭心症、運動負荷心電図で虚血所見陽性、タリウム心筋シンチ異常又は冠動脈造影で証明された冠動脈疾患）の病歴を有する慢性心不全患者（NYHA 心機能分類 II～III 度の症状を有する患者又は NYHA 心機能分類 II～IV 度の既往があり現在 I 度の患者で、左室駆出率 45%未満の患者）443 例を対象として、プラセボ又は本薬 6.25～50mg/日・分 2 を投与（1～2 週間ごとに増量）するプラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。固定期は 18～24 カ月、主要評価項目は無作為化後 6 カ月及び 12 カ月における左室機能（LVEF）、左室容積（左室拡張末期径）、運動能力（6 分間廊下歩行距離）の観察期からの変化とされた。また、長期評価項目（18～24 カ月）は、全死亡又は全心血管系の原因による入院とされた。

6.25mg/日・分 2 で開始された試用期において、12.5mg/日・分 2 の投与で忍容性が認められた 415 例が二重盲検期に移行し無作為化された（P 群 208 例、C 群 207 例）。心筋梗塞の既往のある患者が約 90%組み込まれており[P 群 89.4% (186/208 例)、C 群 87.9% (182/207 例)]、約 85%の患者で ACE 阻害薬が併用されていた[P 群 85.1% (177/208 例)、C 群 86.0% (178/207 例)]。

主要評価項目に関しては、6 カ月、12 カ月とも C 群では LVEF が増加したが（変化量いずれも 5%）、P 群では変化がみられず、両群間に有意差が認められた（t 検定、いずれも  $p=0.001$ ）。6 カ月、12 カ月ともに、C 群の左室拡張末期径の縮小は P 群に比して大きく、有意差が認められた（t 検定、それぞれ  $p=0.047$ 、 $p=0.030$ ）。6 カ月後の 6 分間廊下歩行距離の観察期からの変化において、両群間で有意差は認められなかった（t 検定、 $p=0.314$ ）。12 カ月後の評価においても有意差は認められなかった（t 検定、 $p=0.649$ ）。

長期的評価に関しては、intent-to-treat の原則に基づき無作為化から後観察期（固定期終了後 2 週間）までに発現した全死亡又は全心血管系の原因による入院は、P 群 46.6% (97/208 例)、C 群 35.7% (74/207 例) であり、29%のリスク減少が C 群において認められた（相対危険度 0.71、95%信頼区間 0.53-0.96。log-rank 検定、 $p=0.027$ ）。全死亡はプラセボ群 29 例（13.9%）、本薬群 21 例（10.1%）であり、本薬群でリスクが 29%減少したが、両群間に有意差は認められなかった（log-rank 検定、 $p=0.231$ ）。全心血管系の原因による入院はプラセボ群 84 例（40.4%）、本薬群 64 例（30.9%）であり、本薬群でリスクが 28%減少し、有意差が認められた（log-rank 検定、 $p=0.044$ ）。

主な副作用は、呼吸困難、めまい、心不全、起立性低血圧であり、主な重篤な有害事象は、心不全、狭心症悪化、心筋梗塞であった。

2) COPERNICUS [参考資料としての提出は公表論文のみ : *Circulation* 104(Suppl): II-717, 2001、*N Engl J Med* 344: 1651-1658, 2001]

虚血性又は非虚血性心筋症（ischemic or nonischemic cardiomyopathy）に基づく重症慢性心不全患者（利尿薬と ACE 阻害薬又は AT-II 受容体拮抗薬による治療にもかかわらず、安静時又は軽労作で心不全症状が出現し、LVEF 率が 25%未満の患者）2,289 例（プラセボ群

1,133 例、本薬群 1156 例) を対象として、プラセボ又は本薬 6.25~50mg/日・分 2 (2 週間ごとに増量) を投与するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。主要評価項目は全死亡とされた。なお、本試験においては、試用期は設定されなかった。

データ安全性モニタリング委員会において、本薬の延命効果が明らかであると判断され、試験は中止された。平均フォローアップ期間は 10.4 カ月、本薬群における平均投与量は 37mg/日 (4 カ月の時点で、本薬群の 65.1% が 50mg/日の投与を受けていた) であった。

全死亡は、プラセボ群 190 例、本薬群 130 例であり、本薬投与により、全死亡のリスクは 35% 低下し (95% 信頼区間 19~48%、 $p=0.00013$ )、全死亡及び全入院の複合的リスクにおいても、24% の低下が認められた (95% 信頼区間 13~33%、 $p<0.001$ )。また、有害事象による中止あるいは死亡以外の他の理由により恒久的に本薬投与が中止された症例は本薬群で少なく、脱落のリスクは本薬群で 23% 低かった (95% 信頼区間 4~38%、 $p=0.02$ )。Kaplan-Meier 解析では 1 年の累積脱落率は、本薬群で 14.8%、プラセボ群で 18.5% であり、忍容性がよかったとされた。

有害事象の発現率は両群で差が認められず、重篤な有害事象はプラセボ群で本薬群より高頻度にみられた ( $p=0.0016$ )。本薬群では徐脈、めまい、頭痛、低血圧、presyncope が、プラセボ群では心不全の悪化、心原性ショック、心房細動、心室頻拍、心室細動などが比較的多く発現したとされた。

## 2. 審査センターにおける審査の概要

本申請が医学薬学上公知であるか審査するにあたり参考とした論文等については、最後に「参考文献」として記載し、本報告書中に引用している。

### 本薬の臨床的位置づけについて

#### 1) 慢性心不全における $\beta$ 遮断薬の臨床的位置づけ

1970 年代から慢性心不全に対する $\beta$ 遮断薬療法が報告され始め (Br Heart J 37: 1022-1036, 1975 等)、メトプロロール、ピソプロロール、及び本薬においては、死亡率を有意に低下させ、心不全の進展を抑制するなどの結果が大規模臨床試験で得られてきている<sup>1)-12)</sup>。慢性心不全に対する $\beta$ 遮断薬の使用については、複数のガイドライン<sup>4)-6)</sup>及び教科書<sup>2)-1)-6)</sup>において推奨されているが、これらは、メトプロロール、ピソプロロール、及び本薬について得られた臨床試験結果を主な根拠として記載している。これらの薬物において得られた効果が、全ての $\beta$ 遮断薬において普遍的に認められる効果であると判断できる根拠は現時点ではない。 $\beta_1$  受容体に対する選択性の有無にかかわらず、死亡率減少効果が認められるとするメタアナリシスの結果<sup>5)-1)</sup>がある一方で、xamoterol においては重症心不全患者の死亡率をプラセボに比較して有意に高める臨床試験結果<sup>1)-13)</sup>が得られたり、本薬と同じく第 3 世代 $\beta$ 遮断薬に分類されている bucindolol<sup>2)-1)</sup> の慢性心不全に対する死亡率改善効果を検討した BEST においては、死亡率でプラセボとの間に有意差が認められなかった<sup>1)-14)</sup> など、臨床試験成績は一樣でない。このように、 $\beta$ 遮断薬のカテゴリーに分類されている薬物、さらには同じ第 3 世代 $\beta$ 遮断薬に分類されている薬物においても、慢性心不全に対する有用性について薬物ごとに異なった臨床試験結果が得られていること、及び各種アドレナリン受容体に対する選択性は薬物ごとに異なり、受容体遮断効果以外の薬理学的作用



が認められる薬物もある (Cardiovasc Drug Rev 19: 152-171, 2001 等) との薬理的な違いも踏まえ、現時点においては、慢性心不全に対する有用性を、 $\beta$ 遮断薬としてのカテゴリーで統一的に評価することは適切でないと判断する。従って、今回の申請においては、 $\beta$ 遮断薬としてではなく、カルベジロールとしての慢性心不全に対する有用性を医学薬学上の公知として判断できるか否かを審査した。

## 2) 慢性心不全における本薬の臨床的位置づけ

### 2.1 諸外国における承認状況

#### 2.1.1 米国における承認状況

米国においては、前述の第 III 相試験 5 試験 [米国 4 試験 (参考ト-4~7)、オセアニア 1 試験 (参考ト-8、9)] を含む申請資料が FDA に提出され、1997 年に虚血又は心筋症に基づく軽症~中等症心不全の治療薬 (the treatment of mild or moderate heart failure of ischemic or cardiomyopathic origin) としての効能が承認された。さらに、前述の COPERNICUS<sup>1)-8,9</sup> のデータに基づき、2001 年に重症心不全治療薬としての追加効能が承認されるとともに、生存率を高め入院のリスクを減らすことが明記された (<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2001/nov01.htm#coreg>)。現在の indication は以下の通りである。

Coreg (carvedilol) is indicated for the treatment of mild to severe heart failure of ischemic or cardiomyopathic origin, usually in addition to diuretics, ACE inhibitor, and digitalis, to increase survival and, also, to reduce the risk of hospitalization

#### 2.1.2 欧州における承認状況

本剤の心不全に関する効能は、欧州においては、1996 年 5 月にデンマークで承認されたのを初めとして、現在までに 35 カ国において承認されている。初回承認時に心不全重症度が中等症までとされていた英国、フランス、オランダ等においては、COPERNICUS<sup>1)-8,9</sup> のデータに基づき、2001~2002 年に重症心不全治療薬としての追加効能が承認されている。

### 2.2 国際的に標準とされる教科書における記載状況

Braunwald: Heart Disease 6<sup>th</sup> ed., 584-590, 2001<sup>2)-1</sup>

Hurst's The Heart 10th ed., 697-700, 2001<sup>2)-2</sup>

Kelley's Textbook of Internal Medicine 4th ed., 380, 2000<sup>2)-3</sup>

Cecil: Textbook of Medicine, 21<sup>st</sup> ed., 220-221, 2000<sup>2)-4</sup>

Noble: Textbook of Primary Care Medicine, 3<sup>rd</sup> ed., 593-594, 2001<sup>2)-5</sup>

Conn's Current Therapy 2001, 53<sup>rd</sup> ed., 312-313, 2001<sup>2)-6</sup>

上記の教科書においては、軽症~中等症の慢性心不全の治療における本薬の有用性が確立していることを示唆する記述が認められる。但し、本薬に限らず $\beta$ 遮断薬を重症慢性心不全の治療に使用することを推奨する記述は上記教科書では認められず、現時点ではルーチン的に使用すべきではないとする記載も認められる<sup>2)-1,6</sup>。なお、上記の教科書はいずれも COPERNICUS<sup>1)-8,9</sup> の結果が明らかになる前又は明らかになった直後に出版されたものである。

また、本薬に限らず $\beta$ 遮断薬は ACE 阻害薬、利尿薬に加えて使用するものである<sup>2)-1,3~5</sup>

と位置づけているものが多い。

### 2.3 国際的に信頼できる学術雑誌の総説における記載状況

Chatterjee K: Heart failure therapy in evolution. *Circulation* 94: 2689-2693, 1996<sup>3)-1</sup>

Frishman WH: Carvedilol. *N Engl J Med* 339: 1759-1765, 1998<sup>3)-2</sup>

Bristow MR:  $\beta$ -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 101: 558-569, 2000<sup>3)-3</sup>

Foody JM:  $\beta$ -blocker Therapy in Heart Failure. *JAMA* 287: 883-889, 2002<sup>3)-4</sup>

上記の総説においては、軽症～中等症の慢性心不全の治療における本薬の有用性が確立していることを示唆する記述が認められる。

### 2.4 診療ガイドラインにおける記載状況

Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 22: 1527-1560, 2001<sup>4)-1</sup>

ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. 2001. American College of Cardiology Web site. Available at: [http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf\\_index.htm](http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf_index.htm)<sup>4)-2</sup>

慢性心不全治療ガイドライン. *Jpn Circ J* 64(Suppl IV): 1023-1079, 2000<sup>4)-3</sup>

上記の欧米のガイドライン 2 つはいずれも COPERNICUS<sup>1)-8, 9</sup>の結果が報告された後に改訂されたものである。

欧州の慢性心不全治療ガイドライン<sup>4)-1</sup>では、症状の安定した軽症～重症慢性心不全（虚血性又は非虚血性心筋症を基礎疾患とし、LVEF が低下している NYHA II～IV 度の症例）に対する $\beta$ 遮断薬の使用を推奨している（エビデンスレベル A）。さらに、現時点においては、本薬、ピソプロロール及びメトプロロールが、慢性心不全における死亡及び入院を減少させる $\beta$ 遮断薬として推奨されるとしている。

ACC/AHA のガイドライン<sup>4)-2</sup>では、有症状の慢性左室収縮機能障害に対する Class I（conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given procedure/therapy is useful and effective）の治療として $\beta$ 遮断薬を挙げ、安定している全ての患者に対する使用を推奨している（エビデンスレベル A）。また、通常使用する $\beta$ 遮断薬として、本薬、ピソプロロール及びメトプロロールを挙げている。

2000 年に出された日本循環器学会等の 7 学会によるガイドライン<sup>4)-3</sup>では、慢性左室収縮機能障害に対する Class I（通常適応され、常に容認される）の治療として、有症状の患者に対し予後の改善を目的とした $\beta$ 遮断薬の導入を推奨し、その根拠として本薬、ピソプロロール及びメトプロロールの大規模臨床試験結果を挙げている。また、NYHA IV 度の症例に対しても、状態の安定が得られたら、 $\beta$ 遮断薬の導入を試みることを推奨している。

以上のように、慢性心不全治療ガイドラインにおいては、症状の安定した軽症～重症の慢性心不全の治療における本薬の使用を推奨する記述が認められる。さらに、3 つのガイドラインいずれにおいても、本薬に限らず $\beta$ 遮断薬は、ACE 阻害薬及び利尿薬（又はジギタリス）に追加して使用することを推奨している。

## 国内における本薬の使用状況

国内における本薬の慢性心不全に対する適応外使用の実態について、申請者は以下の通り説明した。

1997年から2001年10月までの期間に、軽症～中等症については55医療機関から延べ122報、重症については13医療機関から延べ32報の学会あるいは論文報告が行われている<sup>6)・1～7)</sup>等。これらの報告の中には、本薬の導入が困難であった症例や本薬が効果を示さなかったと考えられる症例も含まれているが、ほとんどの報告が本薬の慢性心不全に対する有効性を示唆する内容又は併用療法、忍容性予測因子に関する内容であった。報告されている投与量を医療機関ごとに集計した結果、軽症～中等症例については、開始用量を2.5mg/日未満とした施設が55% (18/33施設) にみられ、1mg/日が15%、1.25mg/日が27%、2mg/日が12%であり、維持用量(目標用量)を20mg/日以下とした施設は89% (40/45施設) であった。重症例については、開始用量を2.5mg/日未満とした施設が50% (3/6施設) にみられ、1mg/日が1施設、1.25mg/日が2施設であり、維持用量は9施設全てにおいて、20mg/日以下であった。

対象とする心不全の基礎疾患としては、拡張型心筋症が最も多く、次いで虚血性心疾患が多かった。

## 提出された国内臨床試験の評価

### 1) 試験デザインについて

国内において、慢性心不全に対する本薬の有用性を検討した無作為化割付プラセボ対照二重盲検試験で論文発表されているものは見つからなかった(データベース=JMEDICINE及びMEDLINE、対象期間=2002年2月27日まで)。従って、提出された国内後期第II相試験が無作為化割付プラセボ対照二重盲検3群間比較試験として実施されたことは評価できる。特に、国内後期第II相試験から得られた有効性及び安全性の情報は、国内用量を判断する上で非常に重要であることから詳細に評価した。

なお、国内後期第II相試験では、心不全の基礎治療をプロトコールで規定していなかったが、結果として、二重盲検移行例の86%が利尿薬、76%がACE阻害薬による治療を受けていた。

### 2) 用法・用量の設定根拠について

申請者は高血圧における本薬の国内承認用量の上限が海外の1/2.5用量であり、海外臨床試験(参考ト-4)では開始用量6.25mg/日、維持量12.5～50mg/日で慢性心不全に対する有用性が示されていることから、国内後期第II相試験における開始用量を2.5mg/日(海外試験における開始用量6.25mg/日の1/2.5用量)、最高投与量を20mg/日(海外試験における最高投与量50mg/日の1/2.5用量)に設定したとしている。なお、国内前期第II相試験(参考ト-1)の結果から、30mg/日・分2は安全性の面から問題があると申請者は判断し、後期第II相試験での検討用量として30mg/日・分2を選択しなかったとの経緯がある。しかしながら、審査センターとしては、総症例22例中10例の最終到達用量が30mg/日であること、及び、このうち3例に副作用(「ふらつき」、「徐脈」、「立ちくらみ」各1例)が発現しているものの、20mg/日への減量を必要とした1例を除き、2例については継続投与され

ていることから、前期Ⅱ相試験結果に基づいて、30mg/日の投与が安全性に問題があると結論づけることについては早計であったと判断している。但し、結果として国内後期第Ⅱ相試験で設定された用量は、国内の使用状況（前述）と大きく異なるものではなかった。

### 3) 有効性について

国内後期第Ⅱ相試験において、サロゲートエンドポイントではあるものの、①心不全悪化による入院、②全心血管系の原因による入院、③全死亡又は全心血管系の原因による入院、④心不全悪化によるイベント、の4つの評価項目で、本薬の各用量群はプラセボ群と比較して有意に発現率を低下させる結果が認められたことは評価に値すると審査センターは判断した。本試験においては、入院及び死亡の絶対数が少なく、本薬の異なる用量間でのイベント数の比較を行うことは困難で、用量反応関係については不明確な部分があるものの、上記の試験結果は本薬の心不全に対する進展抑制効果を示唆するものであると審査センターは判断した。

### 4) 安全性について

国内4試験（資料ト-1~4）において認められた有害事象は以下の通りであった。

死亡例は後期第Ⅱ相試験で認められた5例であり、他の3試験では認められなかった。有害事象は54%（128/237例）にみられ、このうち本薬との因果関係が否定できない有害事象が39%（92/237例）にみられた。比較的高頻度に認められた重篤な副作用は、心不全4%（10/237例）、糖尿病の悪化2%（4/237例）であった。因果関係が否定できない臨床検査値異常変動が認められた主な項目は、血糖上昇と肝機能障害であった。

離脱期に20mg/日群の3例に重篤又は中止を必要とした心不全がみられたが、1例は10mg/日から5mg/日に減量して20日目に、もう1例は、20mg/日から10mg/日に減量して25日目に心不全の増悪を来したものであり、残る1例は、2週間ごとに20→10→5mg/日→プラセボと減量し、プラセボ投与2日目に心不全の発現を認めたものであり、特に、減量速度に問題があったと言える症例ではなかった。

### 5) 国内試験の評価のまとめ

提出された国内臨床試験では、軽症～中等症の慢性心不全患者を対象として、本薬を2.5mg/日・分2で開始し、1～2週間ごとに増量して維持量5～20mg/日・分2で投与することにより、心不全の進展抑制効果が期待できる結果が得られ、忍容性及び安全性に重大な問題は認められなかった。対象患者の大部分は、ACE阻害薬、利尿薬又はジギタリスによる治療を受けていた。この結果は、海外における臨床試験成績及び国内における臨床試験成績・症例報告の内容と大きく矛盾するものではないと審査センターは判断した。

## 医学薬学上の公知の内容について

### 1) 海外における評価

#### 1.1 対象患者について

##### 1.1.1 慢性心不全の重症度について

心不全の重症度については、慢性心不全における本薬の臨床的位置づけの項に記載した

ように、複数の教科書<sup>2)-1~6</sup>及び慢性心不全治療ガイドライン<sup>4)-1, 2, 4~6</sup>では、海外大規模試験の結果を根拠として、軽症～中等症に対しては本薬の使用を推奨している。海外における承認状況においても、複数の国において、まず軽症～中等症の心不全に対する本薬の効能が承認されている。

今回の申請には含まれていないが、重症の慢性心不全については、COPERNICUS<sup>1)-8, 9</sup>の結果が得られた後に改訂されたガイドライン<sup>4)-1, 2</sup>においては、いずれも重症例に本薬の使用を推奨する記述となっており、承認状況においても、COPERNICUS<sup>1)-8, 9</sup>の結果に基づき、複数の国において重症慢性心不全に対する効能が追加承認された（イ項参照のこと）。但し、重症慢性心不全の中でも、体液貯留の著明な患者や強心薬の静脈内投与を受けている患者については禁忌としているものが多い。

#### 1.1.2 慢性心不全の基礎疾患について

US Carvedilol study（参考ト-10）<sup>1)-5</sup>及びCOPERNICUS<sup>1)-8, 9</sup>において検討された慢性心不全の基礎疾患は、虚血性心筋症及び非虚血性（拡張型）心筋症であり、基礎疾患でサブグループ化した解析において、本薬群全体でみられた有効性の結果に基礎疾患の影響は認められなかった（US Carvedilol study<sup>1)-5</sup>では全死亡、全心血管系の原因による入院に関して、COPERNICUS<sup>1)-8, 9</sup>では全死亡、全死亡又は全入院の複合的リスクに関して）。一方、ANZ heart failure trial<sup>1)-6, 7</sup>では虚血性心疾患の病歴を有する慢性心不全を対象として良好な結果が得られており、CAPRICORN<sup>1)-10</sup>では、心不全の有無にかかわらず、本薬が急性心筋梗塞後の左室収縮機能障害患者の死亡率を低下させるとの結果が得られている。

心不全に対する本薬の有用性を検討するとの観点からすると、生命予後について良好な結果が認められている本薬の大規模臨床試験に共通していることは、左室収縮機能障害による慢性心不全を対象としていることである。これは、MERIT HF<sup>1)-11</sup>及びCIBIS II<sup>1)-12</sup>の対象患者にも共通していることであり、ACC/AHAのガイドライン<sup>4)-2</sup>でも心不全の基礎疾患を規定した記述はない。

#### 1.1.3 併用薬について

海外で実施された本薬の大規模臨床試験<sup>1)-1~5, 8, 9</sup>では利尿薬及びACE阻害薬での治療を受けている症例が対象とされており、ガイドライン<sup>4)-1~3</sup>や教科書<sup>2)-1, 3~5</sup>の記述も同様である。Kelley's Textbook of Internal Medicine<sup>2)-3</sup>においては、β遮断薬はACE阻害薬の代用と考えるべきではないと明記されている。

#### 1.1.4 海外における対象疾患のまとめ

海外においては、左室収縮機能障害による慢性心不全で、強心薬の静脈内投与を必要とせず、著明な体液貯留がなく、かつACE阻害薬及び利尿薬での治療を受けている患者に対する本薬の有用性は医学薬学上の公知であると審査センターは判断した。

### 1.2 慢性心不全に対する有用性の内容について

本薬が心機能の悪化や左室リモデリングの進展を抑制させる、又は改善させることについては複数の報告があり<sup>5) 2~6</sup>、本薬に限らずβ遮断薬は左室リモデリングを改善する唯一

の薬物であるとの記述も認められる<sup>2)-2,3)-3</sup>。しかしながら、運動耐容能・心不全症状又は QOL の改善について、臨床試験から得られている結果は一様ではなく、著明な症状の改善は期待できない<sup>3)-1</sup>とされている。本薬が死亡又は入院のリスクを低下させることについては、US Carvedilol study<sup>1)-5</sup> 及び COPERNICUS<sup>1)-8,9</sup>以降、国際的に広く認められている。

以上より、審査センターは、本薬が慢性心不全患者の心機能の悪化を抑制あるいは心機能を改善させ、心不全の進展を抑制し、死亡率を低下させるという有用性は海外において確立していると判断した。

### 1.3 用法用量について

慢性心不全を対象として海外で実施された大規模臨床試験における開始用量は 6.25mg/日・分 2<sup>1)-6~10</sup> 又は 12.5mg/日・分 2<sup>1)-1~5</sup>、維持量は 12.5~50mg/日・分 2<sup>1)-1~10</sup>とされている。但し、開始用量を 12.5mg/日・分 2 に設定している試験においても、この用量で低血圧症状などが発現した場合には 6.25mg/日・分 2 を 1 週間投与し、忍容性が認められれば 12.5mg/日・分 2 に戻すとされている。教科書<sup>2)-4~6</sup> 及び総説<sup>3)-2</sup>では、開始用量を 6.25mg/日・分 2 としており、維持量について記述しているものは少ないが、12.5~50mg/日・分 2<sup>2)-4</sup>、又は 50mg/日・分 2 との記述<sup>2)-6</sup>がみられた。また、増量速度については、1~2 週間隔で増量するように設定されており<sup>1)-1~9,2)-1,6,3)-2</sup>、これは欧州のガイドライン<sup>4)-1</sup>においても、β遮断薬の種類にかかわらず推奨されている。

以上より、用量としては、6.25mg/日・分 2 で投与を開始し、1~2 週間ごとに増量して 12.5~50mg/日・分 2 を維持量とするのが海外で推奨されている用法・用量であると審査センターは判断した。

なお、本薬の用量依存的な効果については、中等症心不全患者を対象とした MOCHA<sup>1)-2</sup>で検討されており、LVEF の増加及び死亡率の低下において、用量に依存した効果が認められているが、MOCHA<sup>1)-2</sup>以外で用量依存的な効果についての十分な検討は行われておらず、審査センターは、有効性の用量依存性、特に死亡や心不全の進展に関する用量依存的な効果について、国際的な結論はまだ出ていないと理解している。

## 2) 国内における評価

### 2.1 国内外での用法用量の違いについて

今回申請された用法・用量は「1 回 1.25mg 1 日 2 回から開始し、以後 1 週間以上の間隔で忍容性をみながら倍量に増量し、維持量として 1 回 2.5mg~10mg を 1 日 2 回食後投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。これは、国内における本薬の適応外使用の実態と大きく異なるものではない（国内における本薬の使用状況<sup>6)-1~7</sup>等）。しかしながら、この用量は、海外で推奨されている用量（前述）と大きく異なることから、審査センターは、国内における用量で海外と同じ有用性が得られると判断できるかどうか最も重要な問題点であると考えた。

#### 2.1.1 民族の違いによる本薬の有用性の違いについての考察

Bucindolol の重症心不全に対する有用性を検討した BEST<sup>1)-14</sup>において、白人と比較して黒人では bucindolol の効果が認められないとの成績が得られたと報告されている。民族に

よる薬力学の違いは重要な問題である<sup>3)3</sup>。しかしながら、本薬においては、軽症～中等症の心不全を対象としたUS Carvedilol study<sup>1)1~5</sup>を解析した結果、黒人と白人で同様の効果が得られたと報告された<sup>5)7</sup>。本薬に対する反応性の違いを日本人又はアジア人と白人とで検討した臨床試験はない。

アドレナリン受容体の遺伝子多型の頻度は、白人、黒人及びアジア人の間で非常に異なっている<sup>5)8</sup>ことがわかってきている。また、 $\beta$ 受容体を介した薬物の反応に民族的な差が認められることは、よく知られていることであり、白人、東アジア人及びアフリカ系黒人において広く調べられている<sup>5)9</sup>。例えば、中国人男性においては、白人男性と比較して、プロプラノロールに対する反応性が高く、平均血圧を低下させる効果や運動によって誘発された頻脈を徐拍化する効果、さらには運動によって誘発される血漿レニンの分泌を抑制する効果において、より高い効果がみられている<sup>5)9</sup>。

上記の知見は、慢性心不全に本薬を使用した場合の反応性には民族的な差があることを示唆するものであると審査センターは理解している。

#### 2.1.2 国内での臨床試験・臨床研究及び症例報告からの考察

本薬が死亡率を低下させることを検討したエビデンスレベルの高い臨床試験は、国内では未だ実施されていない。プラセボ対照無作為化二重盲検試験である国内後期第II相試験（資料ト-1）においても、死亡数が少なく、死亡率についての検討を十分に行えるものではないと審査センターは考えている。しかしながら、上記（ト項「国内臨床試験の評価」の項参照のこと）のように、国内後期第II相試験の結果は、軽症～中等症の慢性心不全患者に対して、申請された用法・用量で本薬を投与した場合に心不全の進展抑制効果が得られることを示唆するものであり、海外において確立している本薬の心不全に対する有用性（前述）に矛盾するものではないと審査センターは判断した。

また、軽症～中等症の慢性心不全を対象とした国内における多数の臨床研究の公表論文や症例報告においても、海外で確立している本薬の心不全に対する有用性（前述）を否定すべきものはないと審査センターは判断した。

#### 2.2 国内における評価のまとめ

審査センターは、以下の3つの理由から、軽症～中等症の慢性心不全に対して本薬を使用する場合、国内では海外用量よりも低い申請用量（初期投与量 2.5mg/日、維持量 5～20 mg/日）で、心不全の進展抑制効果が期待できると判断した。①国内臨床試験においても申請用量内で心不全進展抑制効果が示唆され、国内で軽症～中等症慢性心不全患者に本薬を適応外使用した場合に得られた臨床研究成績・症例報告の結果及び海外臨床試験成績とも大きく矛盾しない。② $\beta$ 遮断薬に対する反応性に民族的な差があることを示唆する報告が多い。③死亡や心不全の進展に対する本薬の用量依存的な効果についての結論は国際的にも出ていない。

なお、今回の申請には含まれていないが、重症の慢性心不全に対する本薬の有用性については、1～20mg/日の用量で有用であったとする国内臨床研究成績及び症例報告はあるものの、報告数はそれほど多くない。

### 3) 効能・効果の記載について

申請者は、本薬の追加効能・効果を以下の通り設定した。

「次の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合：虚血性または拡張型心筋症に基づく慢性心不全（軽症～中等症）」

審査センターは、重症慢性心不全に対する本薬の適応について申請者に見解を求め、以下の回答を得た。

今回申請を行った時点では、重症慢性心不全を対象とした COPERNICUS の結果は公表されておらず、諸外国において重症例は本薬投与の禁忌とされていた。しかし、COPERNICUS の結果が論文発表された後の海外における本薬の承認状況、ガイドラインの記述、及び国内における適応外使用の状況を踏まえ、本薬の効能・効果に重症慢性心不全を追加したいと考える。

審査センターは、今回の申請効能・効果は慢性心不全ということであったため、慢性心不全に対する本薬の有用性が医学薬学上の公知であるか否かを評価するという視点で審査を行い、以下のような見解をもつに至った。

効能・効果は「左室収縮機能障害に基づく慢性心不全」とし、強心薬の静脈内投与を必要とする心不全患者、及び著明な心原性の体液貯留を伴う心不全患者を原則禁忌あるいは禁忌とするのが妥当と考える。基礎疾患については特に規定する必要はなく、心不全の基礎治療については、ACE 阻害薬も明記した上で、効能・効果とは別に記載すべきであると判断している。これに関しては、専門委員の意見を参考にして最終的に判断したい。さらに、申請効能・効果とされていない無症状ではあるが、左室収縮機能障害が認められる症例を効能・効果に含めるか否かについても専門委員の意見を参考にして最終的に判断したい。

### 4) 用法・用量の記載について

審査センターは、申請用法・用量の範囲における本薬の慢性心不全に対する有用性は認められると判断する。但し、国内における最高至適用量の検討が十分でないこと、日本循環器学会等の 7 学会による慢性心不全治療ガイドライン<sup>4)・3)</sup>においても、用量をできるだけ増加した方がよいとの意見もあるが、用量依存性についての結論は出ていないとすることに関して、審査センターは申請用法・用量が「適宜増減」となっていることから対応可能と考えるが、用法・用量の記載ぶりについては、専門委員の意見を参考にして最終的に判断したい。

## 安全性について

### 1) 本薬を慢性心不全に使用した場合の安全性

本薬を慢性心不全患者に使用した場合の海外安全性情報（1994 年 1 月から 2001 年 12 月に申請者が入手した CIOMS 報告に基づく）について、申請者は以下のように説明した。

死亡例は 232 例報告され、その内訳は、突然死 48 件（突然死 47 件、心突然死 1 件）、心停止 21 件、心不全 39 件 [心不全増悪 15 件、心不全 NOS (not otherwise specified) 10 件、うっ血性心不全 5 件、左室不全 2 件、右室不全 2 件、肺水腫 NOS2 件、心拍出量低下 2 件、急性心不全 1 件]、心筋梗塞 10 件であった。重篤な有害事象例は 1,351 例報告され、最も



多い重篤な有害事象は、心不全 615 件(心不全増悪 392 件、心不全 NOS80 件、肺水腫 NOS89 件、うっ血性心不全 28 件、左室不全 17 件、右室不全 3 件、心拍出量低下 4 件、急性心不全 1 件、急性肺水腫 1 件)であった。次いで多いのは徐脈 171 件(徐脈 NOS 145 件、洞性徐脈 12 件、洞不全症候群 11 件、洞停止 3 件)、低血圧 114 件、呼吸困難 112 件であった。また、発現件数は多くはないものの、完全房室ブロック 14 件、房室ブロック NOS 27 件が認められており、房室ブロック NOS の 1 件を除いて全て本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬に限らず、β遮断薬を慢性心不全に使用した場合の一般的な副作用として、心不全の増悪、低血圧、徐脈、疲労などが挙げられる<sup>4)-1,5)-10</sup>等が、上記の海外安全性情報の内容及び本薬の複数の臨床試験における副作用の内容もこれと矛盾するものではなく、本邦に特異的な重篤な有害事象は認められないと審査センターは判断する。

## 参考文献

### 1) 大規模臨床試験

[カルベジロール]

- 1)-1 Circulation 94: 2800-2806, 1996 (米国第 III 相試験、試験 No.240)
- 1)-2 Circulation 94: 2807-2816, 1996 (米国第 III 相試験、試験 No.220、MOCHA trial)
- 1)-3 Circulation 94: 2793-2799, 1996 (米国第 III 相試験、試験 No.221、PRECISE trial)
- 1)-4 J Card Fail 3: 173-179, 1997 (米国第 III 相試験、試験 No.239)
- 1)-5 N Engl J Med 334: 1349-1355, 1996 (米国第 III 相 4 試験の統合解析、US Carvedilol study)
- 1)-6 Circulation 92: 212-218, 1995 (試験 No.223、ANZ heart failure trial)
- 1)-7 Lancet 349: 375-380, 1997 (試験 No.223、ANZ heart failure trial)
- 1)-8 N Engl J Med 344: 1651-1658, 2001 (COPERNICUS)
- 1)-9 Circulation 104 (Suppl): II-717, 2001 (COPERNICUS)
- 1)-10 Lancet 357: 1385-1390, 2001 (CAPRICORN)

[他のβ遮断薬]

- 1)-11 Lancet 353: 2001-2007, 1999 (metoprolol succinate、MERIT-HF)
- 1)-12 Lancet 353: 9-13, 1999 (bisoprolol、CIBIS-II)
- 1)-13 Lancet 336: 1-6, 1990 (xamoterol)
- 1)-14 N Engl J Med 344: 1659-1667, 2001 (bucindolol、BEST)

### 2) 教科書

- 2)-1 Braunwald: Heart Disease 6<sup>th</sup> ed. The Textbook of Cardiovascular Medicine Vol. 1, 584-590, 2001
- 2)-2 Hurst's The Heart 10<sup>th</sup> ed., 697-700, 2001
- 2)-3 Kelley's Textbook of Internal Medicine 4<sup>th</sup> ed., 380, 2000
- 2)-4 Cecil: Textbook of Medicine 21<sup>st</sup> ed., 220-221, 2000
- 2)-5 Noble: Textbook of Primary Care Medicine 3<sup>rd</sup> ed., 593-594, 2001
- 2)-6 Conn's Current Therapy 2001, 53<sup>rd</sup> ed., 312-313, 2001

3) 総説

- 3)-1 Circulation 94: 2689-2693, 1996
- 3)-2 N Engl J Med 339: 1759-1765, 1998
- 3)-3 Circulation 101: 558-569, 2000
- 3)-4 JAMA 287: 883-889, 2002

4) 診療ガイドライン

- 4)-1 Eur Heart J 22: 1527-1560, 2001 (欧州慢性心不全治療ガイドライン)
- 4)-2 [http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf\\_index.htm](http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf_index.htm) (ACC/AHA ガイドライン)
- 4)-3 Jpn Circ J 64 (Suppl IV): 1023-1079, 2000 (日本循環器学会等の7学会による慢性心不全治療ガイドライン)
- 4)-4 J Am Coll Cardiol 26: 1376-1398, 1995 (旧 ACC/AHA ガイドライン)
- 4)-5 Eur Heart J 18: 736-753, 1997 (旧欧州慢性心不全治療ガイドライン)
- 4)-6 J Card Fail 5: 357-381, 1999 (米国心不全学会治療ガイドライン)

5) その他の論文 (国内の適応外使用を除く)

- 5)-1 Ann Intern Med 134: 550-560, 2001 (メタアナリシス)
- 5)-2 J Am Coll Cardiol 29: 1060-1066, 1997
- 5)-3 Am J Cardiol 78: 779-784, 1996
- 5)-4 J Am Coll Cardiol 25: 1225-1231, 1994
- 5)-5 Circulation 92: 1499-1506, 1995
- 5)-6 J Am Coll Cardiol 24: 1678-1687, 1995
- 5)-7 N Engl J Med 344: 1358-1365, 2001
- 5)-8 N Engl J Med 344: 1392-1393, 1393-1396, 2001
- 5)-9 Annu Rev Pharmacol Toxicol 41: 815-850, 2001
- 5)-10 JAMA 287: 890-897, 2002

6) 国内の適応外使用

- 6)-1 循環制御 21: 372-376, 2000
- 6)-2 Am Heart J 141: 925-931
- 6)-3 J Am Coll Cardiol 37: 2086-2092, 2001
- 6)-4 Ultrasound Med Biol 27: 1079-1086, 2001
- 6)-5 Jpn Circ J 64: 731-735, 2000
- 6)-6 J Cardiol 38: 35-40, 2001
- 6)-7 J Cardiol 36: 183-189, 2000

(その他、多数の学会報告及び症例報告あり)

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

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（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等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して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 実地調査においては特に問題となる事項は認められず、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. 総合評価**

以上の審査を踏まえ、審査センターは本剤の慢性心不全に係る有用性は、医学薬学上の公知であり、本剤を承認して差し支えないと考える。しかしながら、本剤の効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の記載については、専門協議の議論を踏まえて、さらなる整備を行う必要があると考える。

## 審査報告(2)

平成 14 年 6 月 20 日

### 1. 申請品目

- [販 売 名] アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg、アーチスト錠 10mg  
[一 般 名] カルベジロール  
[申 請 者] 第一製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 13 年 4 月 19 日 (アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg：製造承認申請、アーチスト錠 10mg：製造承認事項一部変更承認申請)

### 2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1) 効能・効果について

本剤の効能・効果に関しては、申請者の見解は申請時には「次の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が認められない場合：虚血性または拡張型心筋症に基づく慢性心不全(軽症～中等症)」と設定されており、その後 COPERNICUS 試験 [N Engl J Med 344: 1651-1658, 2001、Circulation 104 (Suppl): II-717, 2001] の結果が発表された後の海外における承認状況、ガイドラインの記載、及び国内における適応外使用の状況を踏まえて、効能・効果に重症慢性心不全も追加したいと回答していた。

一方、審査センターが提出された資料より本剤の有用性が医学薬学上の公知であるとして設定可能と考えた効能・効果は「左室収縮機能障害に基づく慢性心不全」であった。

以上の経緯から、専門協議においては、効能・効果の設定における重症慢性心不全、基礎疾患及び基礎治療の扱いに関して、主に議論がなされた。

#### 重症慢性心不全について

本剤の重症慢性心不全を対象として実施された試験は COPERNICUS のみであることから、重症慢性心不全の取扱いに関しては、試験の質を十分確認した上で慎重に判断すべきではないかとの意見が専門委員から出された。審査センターは専門委員の意見を踏まえて、COPERNICUS に関する米国 FDA への申請資料 (Final Study Report) の提出を申請者に求めた。

審査センターは、提出された Final Study Report からも、COPERNICUS の試験の質は高く、結果の確実性は高いと考える。また、試験結果から判断すると、本剤の重症慢性心不全に対するプラセボ対照二重盲検比較試験を再度実施するのは倫理的に困難であると考えられることから、新たな臨床試験の結果によって COPERNICUS の結果の確実性を検証することは事実上難しいと考える。また、当該試験結果の確実性は、当該試験結果をもって米国を初めとする外国における重症慢性心不全の効能が承認され、ACC/AHA ガイドライン及び欧州の慢性心不全治療ガイドラインにおける重症慢性心不全に対する治療方針が改訂されたことから、十分評価されていると考える。一方、日本循環器学会等の 7 学会に

よる慢性心不全治療のガイドラインにおいては、COPERNICUSの結果が公表される以前に、本剤を含むβ遮断薬の慢性心不全に対する使用はNYHA IV度の症例に対しても症状が安定すれば導入を試みることを推奨しており、国内における重症慢性心不全に対する症例報告、臨床研究報告も存在する。

以上の検討を行った結果、審査センターは、本剤の重症慢性心不全に対する有用性は医学薬学上の公知であると判断した。

さらに、効能・効果において重症度による規定を行うことについては、①心不全の重症度分類を具体的に規定しない限り、個々の医師において重症度の判断基準が一定にはならない懸念があること、②本剤の対象とならない患者については、重症度で一律に規定するよりも禁忌又は原則禁忌として具体的に記載する方が望ましいと考えることの2点から、重症度による規定の必要はないと判断する。専門協議の議論も踏まえて、強心薬又は血管拡張薬の静脈内投与を必要とする心不全患者、及び非代償性の心不全患者については禁忌にするのが妥当であると判断する。

#### 慢性心不全の基礎疾患について

専門委員から、効能・効果の記載においては、慢性心不全の基礎疾患について具体的に記載する方がわかりやすいのではないかとの意見が出された。審査センターは専門委員の意見も踏まえて、具体的な基礎疾患名の記載について検討した結果、「虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全」と設定するのが妥当と判断する。

#### 慢性心不全の基礎治療について

専門委員から、慢性心不全に本剤を使用するにあたっては、ACE阻害薬等による基礎治療が行われていることが前提であることから、効能・効果又は用法・用量において、その旨具体的に規定することが望ましいとの意見が出された。審査センターは専門委員の意見も踏まえて、ACE阻害薬も含めた心不全の基礎治療について、具体的に効能・効果の中に記載することが妥当と判断した。

以上の検討を踏まえて、審査センターは、本剤の効能・効果を、ACE阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等による基礎治療を受けている患者が対象であることを前提とした上での「虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全」と設定することが妥当であるとの見解を申請者に伝えた。これに対して申請者は、強心薬又は血管拡張薬の静脈内投与を必要とする心不全患者及び非代償性の心不全患者を禁忌とした上で、効能・効果を「次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者：虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全」と設定すると回答した。審査センターは、この回答を了承した。

#### 2) 用法・用量について

申請用法・用量の範囲における本剤の慢性心不全に対する有用性は認められるとの審査センターの判断は、専門協議においても支持された。用量の調節に関して、本剤の慢性心不全に対する用量依存性について結論が出ておらず、かつ至適用量に個人差があることが

ら、申請用法・用量中の「年齢、症状により適宜増減する」との記載により、医療現場では個別の患者ごとの対応が可能と審査センターが考えたことについて、専門委員からも基本的には支持されたが、特に安全性の観点からみて本剤は導入時の titration 及びその後の用量調節が最も重要であることから、その旨「用法・用量に関連する使用上の注意」等において可能な限り注意喚起を行うことが望ましいとの意見が出された。審査センターは専門委員の意見も踏まえて、申請者に対して、本剤の米国添付文書も参考として、本剤を慢性心不全に対して使用する場合は導入時の titration 及びその後の用量調節が最も重要であり、至適用量に個人差が大きい旨、使用上の注意等で具体的な情報提供及び注意喚起を行うよう求めた。それに対して申請者は、用法・用量において、導入時の titration を詳細に記載するとともに、開始用量 1 日 2.5mg 未満の投与も可能であること〔審査報告(1)ト項「国内における本薬の使用状況」参照〕及び維持用量に個人差があることを明確にする目的で「なお、年齢、症状により、さらに低用量から開始してもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。」と記載すると回答した。さらに、「用法・用量に関連する使用上の注意」には、本剤の投薬を中止する場合の本剤の減量方法及び中止後再開する場合の増量方法の目安を記載すると回答した。審査センターは、これらの回答を了承した。

### 3) 安全性について

慢性心不全に対する本剤の使用は、これまで禁忌とされてきた患者に対する使用であり、特に重症慢性心不全に対して使用する場合には、本剤に対する反応性や忍容性の個人差への対応も含めて、慎重な管理下におかれる必要があるのではないかとの意見が専門委員から出された。審査センターは専門協議の議論も踏まえて、本剤の慢性心不全に対する使用は、慢性心不全治療の経験が十分にある医師によって使用され、特に重症の場合には慎重な管理下におかれるような注意喚起をすることが適切であると判断し、申請者にその旨を伝えた。これに対して申請者は、使用上の注意の警告欄に「慢性心不全患者に使用する場合には、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること」と記載し、併せて「重要な基本的注意」として、「重症慢性心不全患者に対する本剤の投与は特に慎重な管理を要するので、本剤の投与初期および増量時は入院下で行うこと」と記載することによって注意喚起を図ると回答した。審査センターは、この回答を了承した。

### 4) その他

#### 市販後調査基本計画について

本剤の市販後調査基本計画書の骨子が申請者から提出された。本剤については使用成績調査を実施することとされ、重点調査項目として合併症（肝障害、腎障害、糖尿病）を有する患者に対する本剤の安全性、本剤不耐容例における患者背景等を調査する予定であることを審査センターは確認した。また、慢性心不全患者における重症度別の安全性及び有効性の把握を主な目的とした特別調査を実施することとされ、当該調査において血中脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値が本剤導入の有益な指標になるか検討するための解析・評価が行われることとされた。

### 安定性について

1.25mg 錠及び 2.5mg 錠の長期保存試験について、24 カ月までの試験成績が追加提出され、24 カ月までの室温保存による安定性が確認された。これより 1.25mg 錠及び 2.5mg 錠の有効期間は 24 カ月と設定された。

### 薬理作用について

審査センターは、審査報告(1)において、本薬の薬理試験に用いられた 4 種類のモデルは慢性心不全モデルとしては妥当であるが本薬の投与が心不全発症前から行われていると指摘した。これに対して申請者から、3 種類のラットのモデルについては心不全発症前からの投与であるが、イヌ冠動脈塞栓モデルについては、塞栓最終注入時は既に初回注入時から 2~3 カ月を経ており、LVEF、左室容積及び左室形状等の測定から収縮機能低下及び左室リモデリングが起きていることを確認したことから、心不全発症後からの投与であると考えられるとの追加説明があり、審査センターはこれを妥当と判断した。以上の説明を含めて、各試験における本薬の投与時期、投与期間、観察時期、測定した項目等を中心に資料概要の記載が全面的に整備され、投与量の妥当性についての考察等も新たに追記された。

### 3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、本剤の慢性心不全に係る有用性は医学薬学上の公知であり、提出された申請内容について、慢性心不全に係る効能・効果及び用法・用量を以下のように改めた上で本申請を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本申請は新効能医薬品であることから、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断する。

#### <変更後の効能・効果>

次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者

虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全

#### <変更後の用法・用量>

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 1.25mg、1 日 2 回から開始する。1 回 1.25mg、1 日 2 回の用量に忍容性がある場合には、1 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に 1 回 2.5mg、5mg、10mg、1 日 2 回に増量する。忍容性がない場合は減量し、維持量として 1 回 2.5~10mg を 1 日 2 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により、さらに低用量から開始してもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

平成 14 年 8 月 2 日  
医薬局審査管理課

## 審査報告書(2)

[販 売 名] アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg、アーチスト錠 10mg  
[一 般 名] カルベジロール  
[申 請 者] 第一製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 13 年 4 月 19 日（アーチスト錠 1.25mg、アーチスト錠 2.5mg：製造承認申請、アーチスト錠 10mg：製造承認事項一部変更承認申請）

### [審 査 結 果]

平成 14 年 7 月 5 日開催の医薬品第一部会における審議内容を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意をより明確にするため、以下のように改訂した上で、承認して差し支えないと判断した。

### [用法・用量]

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 1.25mg、1 日 2 回食後経口投与から開始する。1 回 1.25mg、1 日 2 回の用量に忍容性がある場合には、1 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1 回投与量は 1.25mg、2.5mg、5mg または 10mg のいずれかとし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。通常、維持量として 1 回 2.5～10mg を 1 日 2 回食後経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

### [用法・用量に関連する使用上の注意]

慢性心不全患者に投与する場合には、必ず 1 回 1.25mg またはさらに低用量の、1 日 2 回投与から開始し、忍容性および治療上の有効性を基に個々の患者に応じて維持量を設定すること。