

以上の結果、本薬は 25mg/kg/day 群で母動物の死亡数が増加し、10mg/kg/day 群で胎児毒性が認められ、本試験条件下では、無毒性量は妊娠動物で 10mg/kg/day、胚・胎児発生で 5mg/kg/day と判断された。

③ ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

④ ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びに出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は実施されておらず、本薬錠剤申請時の資料から静脈内投与時の安全性が考察された。本薬経口投与による「受胎能及び一般生殖試験」並びに「周産期及び授乳期投与試験」では、親動物、胎児及び出生児に対する無毒性量はいずれも 30mg/kg/day であった。一方、ラットにおける本薬の AUC_{0-24h} は、36mg/kg 静脈内 24 時間投与時と 30mg/kg 単回経口投与時ではほぼ同等であり、経口投与時に血漿中で認められた活性代謝物である DEA は本薬 36mg/kg/day 静脈内投与時には検出されなかったことを踏まえると、親動物の一般毒性所見が認められる 36mg/kg/day の静脈内投与は、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生並びに出生前及び出生後の発生、母体の機能に対して影響を及ぼさないものと推定された。

6) 局所刺激性試験

ラット、イヌ及びヒヒにおける 1 カ月静脈内投与試験で観察された投与部位の変化より本剤の刺激性が検討された。プラセボ又はプラセボと同一濃度のポリソルベート 80 を含む溶液の投与部位に、ラットでは肉芽組織の増生、炎症性細胞浸潤、イヌでは血管周囲の出血、線維化、炎症、ヒヒでは血管周囲の出血・線維化、血管内線維化・血栓、皮下出血・線維化、壊死、炎症が観察された。これらの変化の発現例数は本薬群で投与量に依存して増加する傾向が認められた。プラセボ又はプラセボと同一濃度のポリソルベート 80 を含む溶液を投与した動物でも軽度ながら同様な変化が認められたことから、局所刺激性の一部は注射剤に含まれるポリソルベート 80 に起因すると考えられた。これらの投与部位における変化は休薬により軽減あるいは消失した。

7) 抗原性試験

抗原性試験は、モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応及び受動的皮膚アナフィラキシー反応に関する試験、マウス及びラットを用いた受動的皮膚アナフィラキシー反応に関する試験で、いずれも陰性であった。

<機構における審査の概要>

機構は、甲状腺に対する本剤の影響について、動物で認められる適応性変化とヒトで認められる変化との関連性、及び毒性学的意義の説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。ラット、イヌ及びヒヒ反復投与毒性試験では、ラットでの静脈内投与が 24 時間持続投与であったのに対し、イヌ及びヒヒでは約 5 分間の急速静注であった。イヌでは 30mg/kg/day 投与 1 時間後の血漿中濃度は雄雌でそれぞれ 5,792 及び 8,491ng/mL であり、ほぼ同用量であるラットでの 36mg/kg/day 静脈内投与 24 時間後の血漿中濃度（雄雌でそれぞれ 537.7 及び 543.9ng/mL）の 10 倍以上であった。ヒヒについては剖検時の血漿中濃度のみを測定しているため比較できなかったが、投与速度の違いによる曝露量の推移の差がラットとイヌ及びヒ

ヒで甲状腺の適応性変化 (T_4 及び T_3/T_4 比、甲状腺重量及び病理組織学的所見) に差異が認められたことの一因となった可能性がある。一方、 T_4 結合グロブリンの欠如、甲状腺ホルモンの消失半減期及び甲状腺の恒常性の乱れに対する感受性等、ラットの甲状腺及び甲状腺ホルモンパラメータが他の動物やヒトと異なること (Regul Toxicol Pharmacol 39: 348-362, 2004) が理由の一つになる可能性はあるが、本所見の作用機序の詳細は不明であること、甲状腺が本薬の毒性発現の標的臓器であること、及び臨床においても甲状腺検査値異常が発現することがよく知られていることから、動物で認められた甲状腺に対する本剤の影響について、毒性学的意義は少ないが全く否定することは不適切と考えられた。

ヒトへの影響について、本薬を不整脈患者 24 症例に、投与 1 日目は 20mg/kg/day、2 日目は 10mg/kg/day を持続静脈内投与し、その後 7~10 日間は 600mg/day を経口投与し、甲状腺ホルモン及び本薬の血清中濃度を投与開始後 2 日間は 12 時間ごとに、その後は 1 日 1 回測定することにより、本薬の甲状腺機能への急性作用が検討されている (J Clin Endocrinol Metab 82: 275-80, 1997)。本薬は投与開始後 12~36 時間で最高血清中濃度 (1,250ng/mL 以上) を示し、その後、徐々に減少して約 730ng/mL で定常状態に達した。甲状腺ホルモンについては、イヌ及びヒトでの反復静脈内投与試験結果と同様に T_4 及び遊離 T_4 が増加した。また、甲状腺刺激ホルモン及び逆位 T_3 (rT_3) が増加し、遊離 T_3 には変化は認められなかったものの、 T_3 が減少した。これは本薬により I 型 5'-脱ヨウ素化が阻害された結果、肝臓及びその他の末梢組織での T_4 から T_3 への変換及び rT_3 代謝クリアランスの減少が起こるためとされている。本薬の用法は持続点滴静注であるが、初期急速投与の結果、一過性に高濃度の本薬に曝露されることから、イヌやヒトでの結果と同様に T_4 の増加が認められた可能性が考えられた。なお、臨床においては、本薬による甲状腺検査値異常及び甲状腺機能低下が報告されており (資料 2.7.4.3.4 及び 2.7.4.6)、添付文書 (案) の原則禁忌、使用上の注意及びその他の副作用において、注意喚起している。

機構は、以上の回答を了承した。

機構は、イヌ 1 カ月間静脈内投与試験において、7.5mg/kg/日群で認められた肝臓の肥大、退色、脆弱化及び心臓内の血塊について本剤との関連性を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。肝臓における変化 (肥大、退色及び脆弱化) の発現頻度に用量依存性はなく、病理組織学的検査においても 30mg/kg/day 以上で胆汁うっ滞が見られたのみで、7.5mg/kg/day では特記すべき所見は認められなかった。また、肝臓重量に有意差はみられず、血液生化学的検査においても、7.5mg/kg/day では総コレステロールの変化が認められたのみであったことから、7.5mg/kg/日群で認められた肝臓での変化は本剤の関連性は否定できないものの毒性学的意義はほとんどないものとする。

心臓での変化は 7.5mg/kg/day から観察されているが、用量依存性は認められなかった。イヌ頸静脈内にカテーテルを挿入したときに心臓血管系に傷害を生じるとの報告 (Vet Pathol 25: 492-502, 1988) もあり、今回の心臓での所見は、カテーテルの先端による物理的な刺激に本剤の刺激性が加わった結果と考えられ、心臓での変化は本剤との関連性は否定できないものの毒性学的意義はほとんどないものと考えられる。

機構は、以上の回答を了承した。

機構は、反復投与毒性試験において、本剤は刺激性を有すると考えられることから、添付文書中に本剤の刺激性に関して注意喚起する必要性について見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤は局所刺激性が強いため、添付文書において既に用法及

び用量に関する使用上の注意に、「注射部位反応を避けるため、可能な限り本剤は中心静脈より投与する。」と記載しているが、さらに使用上の注意の重要な基本的事項に「本剤の投与には必ず容量型の持続注入ポンプを使用すること。本剤溶液の表面特性の変化により、液滴サイズが縮小することがあり、滴下型の注入セットを用いた場合、過少投与となるおそれがある。また、注射部位反応を避けるため、可能な限り本剤は中心静脈より投与すること。」を追加記載する。

機構はこの回答を了承した。

以上の結果、毒性試験でみられた本薬の主たる作用は、本薬の薬理作用に起因するものであるが、局所刺激性が強いこと及び甲状腺への影響では毒性所見に種差が認められ、現時点ではその作用機序に不明な点もあり、臨床使用では注意が必要であると考えられた。（「4. (2) <機構における審査の概要> 5) ④甲状腺への影響」の項参照）

4. 臨床試験に関する資料

(1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概要>

1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験（参考資料 5.3.2.1-1、5.3.2.2-1、-2）

本薬のヒト血清蛋白との結合率は 96 % であり、主に ALB と結合し、一部 β -lipoprotein 等の高分子蛋白と結合した。

ヒト肝ミクロソーム画分を用いた試験で、CYP1A1 により代謝される 7-ethoxyresorufin 及び CYP3A4 により代謝される nifedipine 又は erythromycin の併用で本薬の DEA への代謝は濃度依存的に阻害された。一方、ketoconazole（CYP3A4 阻害剤）は低濃度で本薬の代謝を阻害し、quinidine（CYP2D 阻害剤）及び α -naphthoflavone（CYP1A の阻害剤）による阻害の程度は弱かった。また、CYP1A1、1A2、2A3、2B6、2D6、2E1 又は 3A4 を発現させたヒト肝細胞株を用いた *in vitro* 試験の結果、CYP1A1 及び CYP3A4 は対照群に比して、それぞれ約 10 及び 5.6 倍の DEA を生成した。CYP1A1 はヒト肝臓中にはわずかしかな存在しないこと及び DEA の生成は ketoconazole 及び nifedipine 存在下で阻害されたことから、ヒトにおける本薬の代謝には CYP3A4 の関与が大きいものと考えられた（参考資料 5.3.2.2-1：Drug Metab Dispos 21: 978-985, 1993）。

種々のヒト CYP 分子種を発現させた β -リンパ芽球細胞のミクロソームを用いて本薬及び DEA の酵素活性阻害について検討した結果、本薬は CYP2C9、2D6 及び 3A4 活性を阻害したが、 K_i 値は 45.1～271.6 μ M であり、DEA は CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 活性を阻害し、 K_i 値は 1.5～18.8 μ M であった（参考資料 5.3.2.2-2：Br J Clin Pharmacol 49: 244-253, 2000）。

2) 日本人における薬物動態

① 健康成人における薬物動態（AMDiv-01 試験、資料 5.3.3.1-1、-3）

日本人健康成人男性を対象に、1.25（6 例）、2.5（10 例）及び 5mg/kg（10 例）を 15 分間で静脈内投与した時の本薬の C_{max} は 2.9 ± 0.6 （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、 7.1 ± 1.5 及び $13.7 \pm 3.4 \mu$ g/mL、 AUC_{0-96h} は 3.6 ± 0.7 、 8.1 ± 1.6 及び $16.6 \pm 4.3 \mu$ g $\cdot$ h/mL、DEA の C_{max} は 9.0 ± 0.8 、 23.8 ± 3.3 及び 41.2 ± 7.0 ng/mL であり、用量に比例して増加した。投与 77 日後まで測定された 5mg/kg 群における本薬の血清中濃度は、ほぼ 4 相性にて消失した。本薬及び DEA の最終消失半減期は 14.6 及び 14.2 日であった。

国内用法・用量は、日本人と米国人の体重差を考慮して、米国での承認用法・用量（15mg/min

で 10 分間、1mg/min で 6 時間注入後、0.5mg/min で 7 日間持続注入) の 5/6 (12.5mg/min で 10 分間、0.83mg/min で 6 時間、0.42mg/min で 7 日間持続注入) に設定し、日本人における血清中本薬濃度のシミュレーションを行った結果、理論的濃度曲線は、薬効を発現し、かつ毒性を最小限にする本薬の血清中濃度範囲 (1.0~2.5µg/mL) を推移していた。

② 致死性の心室性不整脈患者における薬物動態 (資料 5.3.3.5-1)

国内第Ⅱ相試験 (AMDiv-02) において、初期急速投与 (0~10 分、125mg)、負荷投与 (10 分~6 時間、300mg) 及び維持投与 (6~24 時間 450mg + 24~48 時間 600mg) の 3 段階注入法による本剤の薬物動態が検討され (投与方法の詳細については、「4. (2) <提出された資料の概要> 2) 国内第Ⅱ相試験 (AMDiv-02)」の項参照)、投与前、初期急速投与開始 10 分後 (初期急速投与終了時)、初期急速投与終了 (負荷投与開始) 後 10~30 分間に 1 又は 2 時点、1、6、12、24、48 時間後、最大 7 日間の継続投与終了時、投与終了 1 カ月後に採血された。解析対象症例は、採血実施例 45 例中 40 例であった。

i) ノンコンパートメントモデル解析

初期急速投与直後の本薬の C_{max} は最大で 13,406ng/mL であった。投与量で標準化した C_{24h} 及び AUC_{0-24h} の平均値は 1.15ng/mL/mg 及び 31.8ng・h/mL/mg、投与量で標準化した C_{48h} 及び AUC_{0-48h} の平均値は 0.842ng/mL/mg 及び 37.2ng・h/mL/mg、AUC_{0-24h} 及び AUC_{0-48h} の個体間変動は 23.2 及び 24.6% であった。DEA が検出されなかった 2 例を除いた 38 例について DEA の薬物動態パラメータを算出した。DEA の C_{max} は最大で 514.9ng/mL で、投与量で標準化した C_{24h} 及び AUC_{0-24h} の平均値は 0.0854 ng/mL/mg 及び 1.29ng・h/mL/mg で、投与量で標準化した C_{48h} 及び AUC_{0-48h} の平均値は 0.08ng/mL/mg 及び 2.30ng・h/mL/mg であった。AUC_{0-24h} 及び AUC_{0-48h} の個体間変動は 59.4% 及び 47.1% であった。24 時間及び 48 時間までに DEA に代謝された比率 (AUC_{0-24h} 及び AUC_{0-48h} の比率) は、0.042 及び 0.066 であった。

ii) 母集団薬物動態解析

日本人患者における母集団薬物動態パラメータを求めること及び本薬の薬物動態に影響を与える因子を明らかにすることを目的として、解析対象症例 40 例 (男性 28 例、女性 12 例) における 251 点の血清中濃度データの解析を行った。薬物動態解析ソフトとしては NONMEM ver.V を用いた。母集団解析の対象となった患者の平均年齢は 66 歳 (70 歳未満 25 例、70 歳以上 15 例)、体重は 59kg (42~72kg) (平均値 (5~95%点)、以下同様)、ALB は 34.4g/L (25.0~43.0g/L)、ALP は 236IU/L (119~378IU/L)、ALT は 81.5IU/L (13.0~356IU/L)、AST は 16IU/L (16.0~84IU/L)、総ビリルビン (TBILI) は 18.2µM (6.5~62.4µM)、LDH は 572IU/L (172~1,725IU/L)、CREA は 122µM (46.0~359µM)、クレアチニンクリアランスは 57.1mL/min (13.5~131.2mL/min)、左心室駆出率 (LVEF) 38.2% (13.4~73.0%) であった。以上の背景因子を共変量とし、薬物動態に与える影響を検討した。

血中濃度推移は 3-コンパートメントモデル (FOCE interaction) に合致し、これを薬物動態解析に用いる基本モデルとした。影響因子のスクリーニングの結果、クリアランス (CL) には TBILI、体重及び CREA の、中央コンパートメントの分布容積 (V_c) には体重の有意 (p<0.05) な影響が認められた。これら 4 因子を共変量として基本モデルに組み入れたフルモデルに変数減少法

(backward elimination 法) を適用し、各因子の母集団モデルへの寄与を検討した結果、有意 (p<0.001) とされる共変量因子は残らず、基本モデルが最終モデルとなった。最終モデルから得

られた母集団のCLは15.4L/h、定常状態の分布容積 (Vss) は806L、終末相半減期 ($t_{1/2}$) は56hであった。CLの個体間変動は27.5 %、3つのコンパートメントの分布容積の個体間変動は19.5～44.2%であり、残差変動は14.8 %であった。最終モデルを用いたベイズ推定による症例毎の推定薬物動態パラメータの平均値 (5～95%点、以下同様) は、CL: 15.7L/h (11.2～23.3L/h) Vss: 804L (516～1014L)、 $t_{1/2}$: 58h (35-87h) であった。最終モデルについて、ブートストラップ法を用いたモデルバリデーションを行い、3,000のリサンプリングデータセットのうち共分散行列を求めることができた1,634データセットから算出された母集団薬物動態パラメータと、モデルから最終的に推定されたパラメータとの比較により、構築されたモデルの頑健性が確認された。

3) 日本人と外国人の薬物動態の比較 (参考資料 5.3.5.1-1～3)

治療抵抗性のVT又はVFを有する患者を対象とした米国の3試験(585BC-300-US、585C-301-US及び585C-309-US)で得られた血清中本薬濃度に基づき母集団解析を行った結果、母集団平均CLは0.22～0.44L/h/kg、Vcは0.29～0.32L/kgであった。性別、年齢、人種、血清CREA、血清BILI及びLVEFの因子で残差プロットを検討した結果、これらの因子が個体内変動に寄与しないことが示唆された。585BC-300-US試験で求めた母集団平均CL (0.22L/h/kg) は体重当たりで算出されていたため平均体重77.9kgを乗じた値 (17.1L/h) と比較すると、日本人患者における母集団平均CL (15.4L/h) と同様の値であった。

日本人健康成人において算出が可能であった本薬5mg/kgを15分間で静脈内投与した時の本薬及びDEAのCmax及びAUC_{0-∞}は、米国585C-101-US試験で健康成人 (21～35歳の成人16例) に本薬5mg/kgを15分間で静脈内投与した時のパラメータとほぼ同様の値 (AUC_{0-∞}及びCmaxの日本人に対する米国人の比は1.2及び0.9) であり、投与77日後付近までの本薬及びDEAの血清中濃度推移も、日本人と米国人で類似していた。

4) 外国人における薬物動態に影響を及ぼす因子の検討

① 左心室機能不全者と正常心機能者における単回静脈内投与時の薬物動態の比較 (585C-100-US試験: 参考資料 5.3.3.2-1)

正常心機能者 (平均LVEF67%) 11例 (男性/女性: 10例/1例、以下同順)、NYHA心機能分類Ⅱ又はⅢ群の中程度のうっ血性心不全患者 (30 < LVEF ≤ 45%) 6例 (5例/1例) 及びNYHA心機能分類Ⅱ又はⅢ群の高度うっ血性心不全患者 (LVEF ≤ 30%) 6例 (6例/0例) に本薬5mg/kgを15分間静脈内投与した時の薬物動態パラメータを比較した。対象被験者の年齢は29～66歳であった。本薬のCmax、 $t_{1/2}$ 、CL、Vss、AUC及び平均滞留時間 (MRT) は各群で有意差は認められず、DEAの $t_{1/2}$ は、正常心機能者 (18.9±6.5日) 及び中程度のうっ血性心不全患者 (20.8±3.6日) に比して高度のうっ血性心不全患者 (32.1±8.8日) で有意に延長したが、Cmax、最高血中濃度時間 (tmax)、見かけのCL、見かけのVss、AUC及びMRTに有意差は認められなかった。

② 単回静脈内投与時の薬物動態に及ぼす年齢の影響 (585C-101-US試験: 参考資料 5.3.3.1-4)

登録された健康成人43例のうち3例が潮紅、呼吸困難、蕁麻疹等の有害事象のため投与を中止されたため、被験者40例を21～35歳 (平均26歳、男性/女性: 15例/1例、以下同順)、36～64歳 (平均47歳、8例/0例)、65～74歳 (平均69歳、4例/4例)、75～83歳 (平均80歳、4例/4例) の4群に分け、本薬5mg/kgを15分間静脈内投与した時の薬物動態が比較検討された。本薬の薬

物動態パラメータは、65 歳以上の高齢者群では、21～35 歳群に対して有意なC_{max}増加、t_{1/2}延長、AUC増加、MRT増加（65～74 歳のみ）及びCL低下が認められ、64 歳以下の非高齢者群に対しては有意なt_{1/2}延長及びMRT増加（65～74 歳のみ）が認められた。また、65 歳以上の高齢者群のV_{ss}は、64 歳以下群より大きい傾向がみられたが、個体差が大きく有意差は認められなかった。DEAについては、75 歳以上の高齢者群で、64 歳以下の非高齢者群に対して有意なC_{max}の低下及びt_{1/2}の延長が認められた。65 歳以上の被験者では性別による影響はみられなかった。単回静脈内投与時の薬物動態パラメータを用いた血中濃度推移シミュレーションより、年齢に関係なく同様の 3 段階注入法による投与が開始できることが示唆された。

③ 腎機能障害者と腎機能正常者における単回静脈内投与時の薬物動態の比較（585C-102-US 試験：参考資料 5.3.3.2-2）

正常腎機能者（腎糸球体濾過率（GFR）>70mL/min/1.73m²、以下単位を省略）12 例（男性/女性：9 例/3 例、以下同順、試験途中で男性 1 例脱落）、軽度腎機能低下者（GFR30～70）3 例（2 例/1 例）、中等度腎機能低下者（GFR<30）6 例（5 例/1 例）及び透析患者（末期腎機能障害者）10 例（7 例/3 例）に、本薬 5mg/kgを 15 分間で静脈内投与した時の薬物動態が検討された。なお、透析患者群は投与前日に透析をした患者（inter-Hemodialysis、IHD）6 例（4 例/2 例）及び投与開始 4 時間目から 4 時間透析をした患者（pre-Hemodialysis、PHD）4 例（3 例/1 例）に分けられた。各群のデータ数が少なく 4 群比較が困難であったため、正常腎機能者群と腎機能低下者群（GFR≤70）について比較した結果、両群間で本薬及びDEAの薬物動態パラメータに有意差は認められなかった。IHD群の本薬のAUC_{4-8h}（2.7±0.7μg・h/mL）は正常腎機能者群（5.5±1.9μg・h/mL）に比較して有意に低かったが、IHD群とPHD群（3.5±2.2μg・h/mL）の間で有意差は認められなかった。なお、尿中に排泄された本薬及びDEAの量は微量であり、血液透析液中には本薬及びDEAはほとんど検出されなかった。

④ 肝硬変患者と肝機能正常者における単回静脈内投与時の薬物動態の比較（TPK1026 試験：参考資料 5.3.3.2-3）

肝生検で肝硬変と診断され、血中ALB<30g/L、血中BILI>30mg/L、ビタミンK投与前のPT>2 秒、病的¹⁴Cアミノピリン呼吸を示す患者及び腹水がある患者（40～60 歳）10 例と、血中ALB>35g/L、血中BILI<10mg/L、ビタミンK投与前のPT<2 秒及び正常¹⁴Cアミノピリン呼吸の肝機能正常者（35～60 歳）6 例に、本薬 5mg/kgを 20 分かけて静脈内投与した時の薬物動態が検討された。肝硬変患者と肝機能正常者で本薬のt_{1/2}、AUC_{0-72h}及びCLに差は認められなかったが、DEAのAUC_{0-72h}に違いが認められ、肝硬変患者の本薬とDEAのAUC_{0-72h}の比率（AUC_{DEA}/AUC_{AMD}=0.056±0.027）は肝機能正常者（0.170±0.027）に対して有意に小さかったことから、肝硬変患者では本薬の代謝機能が抑制されることが示唆された。なお、急性期の効果を発現するのは本薬であり、本剤の用量調整は不要と考えられた。

5) 薬物相互作用

本薬経口投与時の *in vivo* での相互作用について、海外の公表論文が参考資料として提出された。

① ワルファリンの作用に与える影響（参考資料 5.3.2.2.-3：Eur J Clin Pharmacol 28: 257-61,1985）

本薬とワルファリン併用により治療を受けている患者を、ワルファリン単独投与後本薬を併用

投与した患者群（第Ⅰ群）及び本薬とワルファリンの併用投与期のみの患者群（第Ⅱ群）に分け、PTを一定にした場合のワルファリンの投与量を検討し、ワルファリンのみを投与した患者群（第Ⅲ群）と比較検討した。本薬の経口投与量は $280 \pm 115 \text{ mg/kg}$ であり、PTを28.4%に維持するためのワルファリン投与量は、第Ⅰ群ではワルファリン単独投与期で $37 \pm 14 \text{ mg/week}$ 、本薬との併用期で $24 \pm 12 \text{ mg/week}$ であり、本薬との併用期にはワルファリンの減量が必要であった。また、第Ⅱ群での投与量は $21 \pm 6 \text{ mg/week}$ であり、Ⅰ群の併用期と同程度であり、Ⅰ群のワルファリン単独投与期に比べ有意に低かった。第Ⅲ群（ $38 \pm 14 \text{ mg/week}$ ）と第Ⅰ群のワルファリン単独投与期は同様の投与量であった。PTを一定にした場合、本薬の投与量とワルファリンの減量の割合とは、高い正の相関性を示した。ワルファリン減量後の血漿中ワルファリン濃度は本薬の投与の有無にかかわらず 1.5 ± 0.7 （併用）及び $1.2 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ （単独）と差異が認められなかった。

② フェニトインの血清中濃度に及ぼす影響（参考資料 5.3.2.2.-4: Am J Cardiol 65: 1252-1257, 1990）

健康成人男性 7 例にフェニトイン（ $2 \sim 4 \text{ mg/kg/day}$ ）と本薬（ 200 mg/day 経口投与）の併用投与時のフェニトインの $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 、 C_{max} 及び投与 24 時間後の濃度（ $\text{C}_{24\text{h}}$ ）は、フェニトイン単独投与時より有意に増加した（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}: 208 \pm 82.8 \rightarrow 292 \pm 108 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ 、 $\text{C}_{\text{max}}: 10.75 \pm 3.75 \rightarrow 14.26 \pm 3.97 \mu\text{g/L}$ 、 $\text{C}_{24\text{h}}: 6.67 \pm 3.51 \rightarrow 10.27 \pm 4.67 \mu\text{g/L}$ ）。また、フェニトインの主代謝物 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin の尿中排泄量はフェニトイン単独に比べ本薬併用時に有意に減少した（ $149 \pm 39.7 \rightarrow 99.3 \pm 40.0 \text{ mg/day}$ ）。一方、血清中のフェニトインの蛋白結合率及び遊離フェニトインの割合は変化しなかった。

③ キニジン及びプロカインアミドとの相互作用（参考資料 5.3.2.2.-5: Am J Cardiol 53: 1264-1267, 1984）

キニジン（11 例）又はプロカインアミド（12 例）を服用している患者に本薬（維持用量： 600 mg/day 経口投与）を併用投与した時、キニジン又はプロカインアミドの血清中濃度が上昇し、キニジン又はプロカインアミドの 1 日投与量が減量された（キニジン： $2,119 \pm 825 \rightarrow 1,875 \pm 794 \text{ mg}$ （フリー体換算）、プロカインアミド： $3,708 \pm 1,391 \rightarrow 2,958 \pm 1,501 \text{ mg/day}$ ）が、減量調節にもかかわらず、キニジン及びプロカインアミドの血清中濃度はそれぞれ $4.4 \rightarrow 5.8 \mu\text{g/mL}$ 及び $6.8 \pm 1.8 \rightarrow 10.6 \pm 9.8 \mu\text{g/mL}$ と本薬併用前に比べて上昇した。

④ シクロスポリンとの相互作用（参考資料 5.3.2.2.-6: J Heart Lung Transplant 11: 564-568, 1992）

シクロスポリン $5.4 \sim 5.8 \text{ mg/kg/day}$ を服用していた心臓移植患者に本薬（維持用量： 400 mg/day ）を経口投与した時、本薬投与前に比べてシクロスポリンの CL が 50%以上減少し、本薬併用開始 16 日後に最小値となった。本薬投与中止後、シクロスポリンの CL は速やかに回復した。

⑤ フレカイニドとの相互作用（参考資料 5.3.2.2.-7: J Am Coll Cardiol 7: 1127-1130, 1986）

フレカイニドを服用している患者に本薬（維持用量： 600 mg/day ）を経口投与した時、フレカイニドの投与量を $1/3 \sim 1/2$ 減量したが、血漿中濃度の平均値は併用前と併用後で同様であり、フレカイニドの投与量当たりの血漿中濃度（血漿中濃度/投与量）は、併用前に比べて上昇した（ $2.3 \pm 0.8 \rightarrow 3.4 \pm 0.9 \text{ (ng/mL) / (mg/day)}$ ）。

⑥ ジゴキシンの相互作用（参考資料 5.3.2.2.-8: J Am Coll Cardiol 5: 108-112, 1985）

本薬 400 mg を 21～25 日間経口投与後ジゴキシシン 1.0 mg を静脈内投与した時とジゴキシシンのみを投与した時のジゴキシシンの薬物動態を比較した結果、ジゴキシシンの全身 CL は本薬の併用により減少した（ $234 \pm 72 \rightarrow 172 \pm 33 \text{ mL/min}$ ）。これは腎 CL の減少（ $105 \pm 39 \rightarrow 84 \pm 15 \text{ mL/min}$ ）及び腎外 CL の減少（ $130 \pm 38 \rightarrow 88 \pm 20 \text{ mL/min}$ ）によるものであった。ジゴキシシンの半減期は延長した

($34 \pm 13 \rightarrow 40 \pm 16$ h) が、分布容積には有意な変化は認められなかった ($9.7 \pm 3.0 \rightarrow 8.6 \pm 3.8$ L/kg)。クレアチニンクリアランスに変化がないことから、ジゴキシンの腎 CL の減少は糸球体濾過率の変化によるものでなく、本薬によりジゴキシンの尿細管分泌が阻害されるためと考えられた。

<機構における審査の概要>

1) 有効血中濃度について

機構は、本薬の有効血中濃度が $1 \sim 2.5 \mu\text{g/mL}$ との主張の根拠及び本剤に期待される効果が急性効果と慢性効果のいずれ（又は両方）によるものなのかを考察し、本薬の血中薬物動態と急性効果及び慢性効果との関係について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤投与後の短期間の血清中濃度と臨床効果の関係は必ずしも明らかではないが、本薬錠剤を長期間投与し定常状態となったときの血清中濃度について、 $1 \mu\text{g/mL}$ を境に発作発現率が低下したこと及び副作用発現は濃度依存性に増加し、特に肝臓関連の副作用発現率が $2.5 \mu\text{g/mL}$ を境として増加したこと (Ann Intern Med 101: 462-9, 1984) から、 $1 \sim 2.5 \mu\text{g/mL}$ が、抗不整脈効果が認められ、毒性にも問題がない濃度として、米国における本剤の添付文書に記載されている。国内臨床試験における有効例では、投与開始 6 時間後までは血清中濃度が $1 \sim 2.5 \mu\text{g/mL}$ の範囲であり、また、投与開始 48 時間後においてもほとんどの症例がこの濃度範囲であることが確認された。一方、無効例（初期急速投与終了後 48 時間以内に血行動態不安定な心室頻拍 (HDVT) / VF 発作が再発した例）では、この濃度範囲にない症例が認められており、血清中濃度と効果にはある程度の関連性があると考えられる。本薬に期待される抗不整脈作用は、Vaughan Williams 分類第Ⅲ群の電気生理学的特徴である活動電位持続時間と有効不応期の延長作用以外に、第Ⅰ群 (Na チャネル抑制)、第Ⅱ群 (β 受容体遮断) 及び第Ⅳ群 (Ca チャネル抑制) の作用にも基づいており、投与初期に認められる急性効果（主に Na チャネル、Ca チャネル及び K チャネル（特に I_{Kr} 、 I_{K} 、 I_{ACh} ）の抑制）と長期間投与による慢性効果（K チャネル（特に I_{Ks} 、 I_{to} ）の抑制）がある。本剤に期待する効果は、本薬の初期投与段階での急性効果であり、非臨床試験成績と国内 AMDiv-02 試験での C_{max} の値から、 C_{max} 付近ではマルチチャネル抑制作用及び β 遮断作用により第Ⅰ群から第Ⅳ群の電気生理学的作用を示すと考えられ、また、静脈内投与後 48 時間の維持投与時の血清中濃度では、本薬は主に K チャネル抑制作用、軽度から中等度の Na チャネル及び Ca チャネルの抑制作用、並びに β 遮断作用を示すと考えられる。

機構は、日本人と米国人の体重差から国内の投与量を米国の投与量の $5/6$ とした妥当性について、本薬の薬物動態を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 AMDiv-02 試験は、米国の臨床試験成績を参考として利用するため、米国試験と同様に固定用量で実施することとし、日本人と米国人の体内動態の類似性を確認した国内第Ⅰ相試験 (AMDiv-01 試験) は体重あたりの投与 (5 mg/kg) であったことから、日本人と米国人の体重差を考慮する必要があると考えた。国民調査結果によると日本人の体重は米国人の体重の約 0.8 (0.77) 倍であったこと、また、点滴用に 3 mL アンプル製剤を希釈する時の利便性も考慮し、 $5/6$ (0.83) ($2.5 \text{ mL} / 3 \text{ mL}$) の割合を用いることとした。AMDiv-01 試験で得られた本薬の血清中濃度を用いて、国内 AMDiv-02 試験の投与方法による血清中濃度推移のシミュレーションを行った結果、米国承認用量と同量でも、米国承認用量の $5/6$ の用量でも、目標としていた血清中濃度である $1 \sim 2.5 \mu\text{g/mL}$ の範囲に入ると推定されたため、安全性の観点から米国承認用量の $5/6$ とした。

機構は、国内外の薬物動態の比較は、日本人健康成人で薬物動態パラメータの算出が可能であった 5mg/kg の 1 用量しか検討されていないこと、本剤の初期急速投与時の C_{max} と有効性及び安全性との関係については明らかにされていないこと、及び国内 AMDiv-02 試験の投与方法による血清中濃度推移のシミュレーションを行った結果では、米国承認用量と同量及び 5/6 の用量いずれも、目標血清中濃度の範囲に入ると推定されたことから、日本人と米国人の体重差に基づき、米国用量の 5/6 とする投与量の設定根拠は必ずしも十分ではないと考える。しかしながら、致死性の心室性不整脈患者を対象とした母集団薬物動態解析から得られた薬物動態パラメータは日本人と外国人でほぼ同様と考えられたこと、米国用量の 5/6 の投与量で実施された国内臨床試験において本剤の有効性が示されたこと、及び国内臨床試験における有効例での静注後 48 時間までのシミュレーションによる血中濃度範囲と有効血中濃度範囲とされた 1~2.5µg/mL に齟齬はなかったことから、機構は、設定された投与量には一応の妥当性はあるものとする。一方で、低体重の患者等に対しては、必要に応じ、減量等の対応が必要であり、その旨の注意喚起が必要と考える。用量に関しては、関連する注意喚起も含め、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。（「4. (2) <機構における審査の概略> 4) 用法・用量について」参照）

2) 日本人患者における母集団薬物動態 (PPK) 解析について

機構は、米国試験 (585C-101-US) において 65 歳以上の高齢者群で CL の低下が見られたが、日本人患者における PPK 解析では CL に対する年齢の影響が認められなかった理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。日本人患者 40 例のうち、65 歳以上は 27 例、65 歳未満は 13 例であり、約 7 割が 65 歳以上であった。米国試験の年齢区分に合わせた場合の日本人患者の CL は 0.26 ± 0.04 (65 歳以上) 及び 0.28 ± 0.07 L/h/kg (65 歳未満) であり、有意差は認められなかった。米国試験 (585BC-300-US) における PPK 解析結果も、日本人患者の結果と同様に年齢は影響因子としてあがっていない。65 歳以上の高齢者群で CL の低下が見られた米国試験 (585C-101-US) では、年齢 21~34 歳が 16 例、34~64 歳が 8 例、65~74 歳が 8 例と分布していたのに対し、PPK 解析を行った日本人患者及び外国人患者では、年齢層が高い側にシフトしていたため、年齢が影響因子とならなかったと考える。

機構は、日本人患者では、年齢の影響を検出できるほど広い年齢層を対象としていなかったこと及び年齢の影響が認められた米国試験 (585C-101-US) においても、個体差が大きく、年齢以外の要因が考えられることから、日本人患者における PPK 解析において年齢が影響因子とならなかったことは、解釈可能と判断した。

機構は、本薬が主に肝臓で代謝を受けることから、肝機能を示す臨床検査値のモデル化の方法及びそれが有意な因子とならなかった理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。共変量因子として検討した肝機能を示す種々の臨床検査値についてスクリーニングした結果、CL について、TBILI に有意な影響 ($p < 0.05$) が見られた (資料 5.3.3.1)。そこで、TBILI をフルモデルに組み入れ、共変量の母集団モデルへの寄与を確認するため、変数減少法 (backward elimination 法) にて検証した結果、TBILI は影響因子として残らなかった。そこで、推定した個別の CL について TBILI との相関を検討したところ、TBILI 値の上昇に伴って CL が上昇する傾向が見られたが、この CL の上昇は TBILI の施設正常値の 1.5 倍以上であった 5 例のみに起因するものと考えられた。PPK 解析では、薬物解析対象が 40 例とサンプル

サイズとして小さかったこと及びばらつきが大きかったことから、TBILI が最終モデルの影響因子として残らなかったものと考えられた。

機構は、TBILI を含む種々の肝機能を示す臨床検査値が CL に有意な影響を及ぼさなかったことは理解でき、本薬錠剤や海外における本剤の使用において、肝機能低下による用量の調節は不要とされており、回答を了承するが、症例は少ないものの、本薬の CL は TBILI が高い患者において高い傾向があると考えられ、製造販売後に情報収集を行う必要性があるとする。

機構は、米国試験に基づいて構築された PPK モデルの CL は体重で補正されているのに対し、日本人では体重の影響を考慮しなかった理由を説明した上で、CL 以外の薬物動態パラメータについても日本人と米国人の比較検討を行うよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人患者における PPK 解析において体重が最終モデルの影響因子として残らなかったのは、日本人の体重範囲 (41.9~102.7kg) は米国人 (37~160kg) に比べて小さく、また、症例数も米国人の 15 % (40/267) であったためと考えられる。しかし、日本人患者で推定した個別の CL と体重との相関を検討したところ、体重が CL に影響を与える傾向は見られており、日本人患者の症例数が多ければ、日本人患者のモデルにおいても体重が共変量となる可能性は考えられる。また、米国人患者における PPK 解析において、CL 以外に推定されたパラメータとしては V_{ss} があり、米国人 (585BC-300-US 試験) の V_{ss} (802 L) は、日本人 (806 L) と同様であった。

機構は、この回答を了承した。

機構は、ブートストラップ法を利用したモデルバリデーションの結果、3,000 のリサンプリングデータセットのうち 1,634 のデータセットにおいて推定されたパラメータから、モデルの頑健性が確認されたとの主張の詳細を説明するよう求めた。

申請者は、目的関数の最小化に成功したすべての試行 (2,751 データセット) で得られた平均パラメータと基本モデルから推定されたパラメータとを比較して同様であった旨回答した。

機構は、目的関数の最小化に成功したのみの試行の評価では、推定されたパラメータの信頼性が乏しく、この回答は妥当ではないと考えるが、解析結果の信頼性並びにモデルの妥当性については、共分散行列が得られた 1,634 データセットから算出した各パラメータの平均値及び 2.5~97.5%点の範囲が基本モデルから推定されたパラメータ及びその 95%信頼区間と同様であったこと、並びに予測値と実測値との間の重み付き残差が投与後時間及びモデル予測値に依存していなかったことから、ある程度示されていると判断した。

3) 肝硬変患者における薬物動態

機構は、肝硬変患者では DEA の AUC が肝機能正常者と比較して低下したにもかかわらず、本薬の AUC は同様であった理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。DEA の濃度は本薬に比べて低く (血清中 DEA の AUC_{0-72h} と本薬の AUC_{0-72h} の比率は肝機能正常者と肝硬変患者でそれぞれ 16 及び 5%)、DEA への変換率が低いことが示唆される。本薬は DEA 以外の代謝経路の存在が明らかとなっており、DEA の代謝速度の変化がそのまま本薬の CL に反映されるわけではないと推察される。なお、DEA を介する N-脱アルキル化の代謝経路のほか、O-脱アルキル化、脱ヨウ素化、及び水酸化反応が確認されており、本薬のトータルクリアランスはすべての代謝クリアランスの総和にほぼ等しいと考えられる。肝硬変患者のトータルクリアランスの値は肝機能正常者と比較すると 79%と減少傾向が見られてい

るが、未変化体のAUCには明確な影響を与えなかったものとする。

機構は、肝機能低下症例においても本剤の用量調節は不要との結論を導いた肝硬変患者における薬物動態試験（TPK1026）において、投与時間が15分ではなく20分であったことから、肝機能低下患者において投与速度を下げる必要性はないか尋ねた。

申請者は、ベルギーで実施されたTPK1026試験の正常肝機能群の20分点滴終了時の本薬の血中濃度（ $9.46 \pm 3.73 \mu\text{g/mL}$ ）は、米国で実施された585BC-101-US試験（15分点滴投与）の健康成人の C_{max} （ $16.0 \pm 6.2 \mu\text{g/mL}$ ）と比較して低かったが、PKパラメータは肝機能正常者と肝硬変患者で差は認められず、投与初期に心血管系の有害事象が認められない場合、肝機能低下者において特別に投与速度を下げる必要はないと考えると回答した。

機構は、肝障害が本薬の薬物動態に与える影響については、申請者の説明を了承するが、基礎疾患に肝機能障害のある患者での肝機能障害の発現率は、肝機能障害のない患者より高かったことから、基礎疾患として肝機能障害を有する患者における本薬投与については十分に留意する必要があると考える。肝機能のモニタリングの頻度を含めた注意喚起については専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。（「4.（2）＜機構における審査の概要＞ 5）③ 肝機能障害について」の項参照）

4) 高齢者における薬物動態

機構は、本薬とDEAの薬物動態において、高齢の影響は統計的に有意であったにもかかわらず、3段階静注療法に年齢による用量調節の必要はないとの主張の根拠としたPKシミュレーションの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。585C-101-US試験で年齢層別に得られた本薬の血清中濃度を用いて3段階注入法での血清中濃度のシミュレーションを行った結果、21～35歳群以外では投与開始1日後に約 $1.5 \mu\text{g/mL}$ となったが、初期急速投与後の血清中濃度は65～74歳と74歳を超える群で高く、36～64歳、21～35歳の群で低い値を示した。しかし、いずれの年齢層群においても急速投与終了後の最高濃度は $2.5 \mu\text{g/mL}$ を超えず、安全性の面からは問題のない範囲で推移すると予測された。したがって、統計的な差は認められたものの、3段階注入法の投与開始時に投与量の調節が必要となる差ではないと考えられる。

機構は、3段階注入法シミュレーションによると、6時間の負荷投与中及び24時間の維持投与中の個体差が各年齢層内でも大きいことから、このような個体差が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の血清中濃度推移には個体差が認められているが、どの濃度推移もほぼ目標濃度範囲（ $1 \sim 2.5 \mu\text{g/mL}$ ）内であり、安全性について特に問題となる成績はなく、585C-101-US試験での個体差は安全性に影響していないと考える。また、本試験は健康成人を対象とした試験であったことから、有効性に対する個体差の影響を検討することはできないが、国内臨床試験（AMDiv-02）の無効症例では、血清中濃度の差以外の要因も推察されたことから、3段階注入法により投与した場合、本薬の血清中濃度の個体差は、有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考える。

機構は、本薬について、有効血中濃度として $1 \sim 2.5 \mu\text{g/mL}$ との目安が示されているものの、有効性と安全性の血中濃度の関係は必ずしも明確ではなく、血中濃度以外の要因の影響も大きいと考えられることから、高齢における用量調節が必要とまでは言えないと考えるが、高齢者への投

与における注意喚起の必要性については、専門協議での議論を踏まえ、更に検討したい。

5) DEA の薬物動態の変動が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性

機構は、臨床試験（585C-100-US 及び TPK1026）結果より、左心室機能不全及び肝硬変で認められる DEA の薬物動態パラメータの変動が臨床効果及び有害事象発現に及ぼす影響を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は錠剤と異なり短期間での効果発現が期待される。585C-100-US 及び TPK1026 試験での本薬の C_{max} は、DEA の C_{max} のそれぞれ約 350～500 倍及び 500～1,000 倍である。DEA は本薬と同程度の hERG チャンネル抑制活性（ IC_{50} 値でそれぞれ 1.13 及び 1.36 $\mu\text{mol/L}$ ）を示し、ほぼ同様の薬理作用を示すことから、本薬を長期経口投与した場合に蓄積される DEA も抗不整脈効果に重要と考えられるが、本剤の投与初期においては、DEA は有効性にほとんど寄与していないと考えられる。また、これら 2 試験において左心室機能の程度あるいは肝機能の違いによって有害事象の発現に差は認められなかった。以上から、本剤においては主要代謝物である DEA の薬物動態パラメータの変動は臨床効果及び有害事象の発現に影響を及ぼさないと考えるが、症例数が少ないため明確には結論付けられない。

機構は、本剤投与後短期間では DEA の影響は小さいと判断し、回答を了承した。

(2) 臨床的有效性及び安全性の概要

<提出された資料の概要>

評価資料として、国内 AMDiv-01 試験及び国内 AMDiv-02 試験の 2 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外の薬物動態試験 4 試験、第Ⅱ相試験（用量設定）2 試験、及び第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

1) 国内第Ⅰ相試験（AMDiv-01） 試験期間 20 年 月～20 年 月

本剤単回静脈内投与時の安全性及び血中動態を検討する目的で、日本人健康成人男性 32 例（組み入れ基準：体重 50～80kg、Body Mass Index 17.6 以上 26.4 未満）に、本薬 1.25mg/kg（6 例）、2.5mg/kg（10 例）、5mg/kg（10 例）又は 5%ブドウ糖溶液（6 例）が、7mL/min の速度で 15 分間静脈内持続投与され、投与後 77 日目までの検査等が規定された。2.5mg/kg 投与群の 1 例が、投与 18 分目に徐脈及び血圧低下が発現したため中止とされた。有害事象は 9 例に発現したが、本薬投与に起因した重篤な有害事象は認められなかった。本薬との関連性ありとされた有害事象は、2.5mg/kg 投与群 1 例及び 5mg/kg 投与群 2 例の軽度の注射部位血管痛、2.5mg/kg 投与群 1 例の軽度の顔面蒼白及び気分不良、2.5mg/kg 投与群 1 例の中等度の血圧低下及び徐脈であった。臨床検査、12 誘導心電図、角膜検査（細隙灯顕微鏡検査）及び胸部単純 X 線（正面及び側面）では、いずれの被験者においても本薬に起因すると考えられる異常は認められなかった。

2) 国内第Ⅱ相試験（AMDiv-02） 試験期間 20 年 月～20 年 月

再発性の致死性心室性不整脈患者（①同意取得前 1 日以内に 2 回以上の HDVT あるいは VF 発作が確認されている患者、②同意取得前 3 日以内に塩酸リドカインあるいは塩酸プロカインアミド注射剤が無効あるいは忍容性がないこと又は使用できないことが確認されている患者、③20 歳以上、④入院患者）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。本試験は当初、100 例を目標に開始したが 年 月 日、機構と 相談を実施し、

治験薬投与症例数 47 例で終了した。

初期急速投与終了後 2 日目までの 48 時間が有効性評価期間とされ、主要評価項目は HDVT あるいは VF の発作非発現率（Kaplan-Meier 推定値）とされた。有効性の副次評価項目は、Failure イベント（HDVT あるいは VF の発作発現及びそれ以外のイベントによる中止脱落）非発現率、HDVT/VF 発作発現回数、被験者の転帰等とされた。

本薬の投与方法を下表に示す。

投与方法					
必須投与期間	投与期間			投与量	投与速度
	1 日目	初期急速投与	10 分間	125mg	10mL/min (12.5mg/min)
		負荷投与	6 時間	300mg	33mL/h (49.5mg/h)
		維持投与	18 時間	450mg	17mL/h (25.5mg/h)
	2 日目		24 時間	600mg	
	1～2 日目の発作時	追加投与	10 分間	125mg	10mL/min (12.5mg/min)
	3～9 日目	継続投与	投与量、調製法、投与速度は医師が決定。 1 日量として最大 1,750mg までとし、投与濃度 2.5mg/mL を超えない。		

- ・本剤（1 管＝150mg /3mL）は、投与時に規定された濃度にブドウ糖液で調製。
- ・容量型の持続注入ポンプを用いて、可能な限り中心静脈より投与。
- ・2 日目までは必須投与期間（初期急速投与 10 分＋48 時間の持続点滴静注）。
- ・治験責任医師又は治験分担医師が本薬の投与を必要と判断した場合は、更に最大 1 週間（9 日目）までの継続投与が可能。
- ・初期急速投与終了後 2 日目まで（有効性評価期間中）に HDVT あるいは VF が再発した場合には、125mg の追加投与が可能。

治験薬が投与された 47 例のうち、初期急速投与完了前に、連続的な電氣的除細動が必要となった 1 例と初期急速投与中に HDVT 発作を発現し、初期急速投与完了後、発作が止まらないまま中止に至った 1 例を除外した 45 例が Full Analysis Set（FAS）採用症例とされた。FAS 採用 45 症例のうち、有効性に影響を与える治験実施計画書からの違反があった 4 例（用法・用量違反 1 例、併用薬違反 3 例）を除外した 41 例が Per Protocol Set 1（PPS1）採用症例とされた。

治験中止・脱落は 16 例（34.0%）にみられ、その理由は、有害事象の発現 8 例、症状悪化 5 例、治験責任医師又は治験分担医師の判断 2 例、死亡（脱落）1 例であった。

患者背景（PPS1）に関しては、不整脈の種類は、VF 9/41 例（22.0%）、HDVT 及び VF 9/41 例（22.0%）及び HDVT 23/41 例（56.1%）、基礎疾患は、急性心筋梗塞 11/41 例（26.8%）、陳旧性心筋梗塞 12/41 例（29.3%）、拡張型心筋症 3/41 例（7.3%）、肥大型心筋症 3/41 例（7.3%）及び弁膜疾患 13/41 例（31.7%）、NYHA 心機能分類は、I：13/41 例（31.7%）、II：9/41 例（22.0%）、III：5/41 例（12.2%）、IV：7/41 例（17.1%）及び不明 7/41 例（17.1%）、LVEF（左心室駆出率）（%）は、 ≥ 40 ：15/41 例（36.6%）、 $30 < 40$ ：6/41 例（14.6%）、 $20 < 30$ ：9/41 例（22.0%）、 < 20 ：7/41 例（17.1%）及び不明 7/41 例（17.1%）であった。

有効性の主要解析集団 PPS1（41 例）において、主要評価項目である HDVT/VF 発作非発現率は、初期急速投与終了から 6 時間で 72.1%（95%信頼区間：58.0～86.1%、以下同様）、12 時間で 64.3%（49.3～79.3%）、24 時間で 56.6%（41.1～72.2%）及び 48 時間で 53.9%（38.2～69.6%）であった。FAS における HDVT/VF 発作非発現率は、6 時間で 74.6%（61.7～87.6%）、12 時間で 67.6%（53.7～81.6%）、24 時間で 58.3%（43.6～73.0%）及び 48 時間で 55.8%（40.9～70.7%）であった。

有効性の副次評価項目である Failure イベント非発現率は、PPS1 において、初期急速投与終了から 6 時間で 68.3% (51.9～81.9%)、12 時間で 61.0% (44.5～75.8%)、24 時間で 51.2% (35.1～67.1%) 及び 48 時間で 48.8% (32.9～64.9%) であった。有効性評価期間を通しての HDVT/VF 発作発現回数は、PPS1 から 0 時点で試験を中止した 1 例を除外した 40 例において 0.362±1.089 回/時間 (平均値±標準偏差) であった。投与終了 1 ヶ月後又は中止時の被験者の転帰については、死亡が 7 例 (17.1%)、生存が 34 例 (82.9%) で、生存 34 例の内訳は不整脈コントロール良好が 28 例 (82.4%)、不良が 6 例 (17.6%) であった。

安全性について、投与 1 ヶ月後まで胸部 X 線、甲状腺機能検査等の臨床検査を含めて経過観察が行われたが、有害事象は治験薬が投与された 47 例全例で発現し、副作用は 35/47 例 (74.5%) に発現した。2 例以上に発現した有害事象は、不眠症 10/47 例 (21.3%)、背部痛 7/47 例 (14.9%)、発熱、貧血、処置後局所反応及び便秘が各 6/47 例 (12.8%)、徐脈、嘔吐及び下痢が各 4/47 例 (8.5%)、胃腸出血、心房粗動、心房細動、VF、心不全、頭痛、落ち着きのなさ、筋痛、鼻出血、紅斑、熱傷及び創合併症が各 3/47 例 (6.4%)、悪心、腹痛、肛門周囲炎、心室性頻脈、注入部位紅斑、胸痛、擦過傷、処置後痛、尿道損傷、咯血、肺炎、敗血症、ブドウ球菌感染、褥瘡性潰瘍、血管障害、血腫、播種性血管内凝固、低アルブミン血症、肝毒性であった。

死亡は以下の 8 例で、いずれも本薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

死亡に至った有害事象の内容

症例番号	有害事象の内容
X42*	6□歳男性、拡張型心筋症及び慢性心不全の症例で、本薬の継続投与終了 1 日後に「心原性ショック」により死亡 (投与開始 10 日後)
X45*	8□歳男性、陳旧性心筋梗塞のある急性心筋梗塞の症例で、本薬の継続投与終了日に高 K 血症による「心停止」により死亡 (投与開始 7 日後)
X46*	7□歳男性、陳旧性心筋梗塞の症例で、本薬の継続投与中に中止され、陳旧性心筋梗塞部位の「心筋断裂」により死亡 (投与開始 2 日後)
X82*	5□歳女性、レックリング・ハウゼン病のある WPW 症候群の症例で、本薬の継続投与終了 14 日後に「敗血症」により死亡
X83*	6□歳女性、急性心筋梗塞の症例で、負荷投与 1 時間後に VT/VF の出現のために投与を中止されたが、VT/VF を繰り返し治療抵抗性となり、PCPS (経皮的人工心肺補助装置) の合併症による出血によって PCPS による加療を断念した後「VF」により本薬中止 5 日後に死亡
Y93*	6□歳男性、急性心筋梗塞の症例で、本薬の継続投与終了 4 日後に「敗血症」及び心室中隔穿孔による「肺うっ血」の増悪により死亡 (投与開始 14 日後)
Z42*	7□歳女性、弁膜症 (大動脈弁及び僧帽弁置換術後、三尖弁吊り上げ術後) 及び慢性心不全の症例で、本薬の継続投与終了約 1 ヶ月後に心不全が増悪し「心臓死」に至った
Z91*	2□歳男性、基礎心疾患のない VF の症例で、本薬の投与終了 9 日目に「VF」により突然死

死亡以外の重篤な有害事象は 8 例 13 件に認められ、その内容は、四肢壊死、うっ血性心不全、肺炎 (症例番号: X31*、以下同様)、肝機能検査値異常 (X41*)、胃腸出血 (X82*)、大脳動脈塞栓症及び出血性胃潰瘍 (Y21*)、心室性頻脈 (Y41*)、VF (Y72*)、尿量減少、血中 CREA 増加、血中尿素増加 (Z42*)、及びトランスアミナーゼ上昇 (Z92*) であった。これらのうち本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、3 例 3 件 (心室性頻脈、VF 及びトランスアミナーゼ上昇) で、いずれも投与中止後に回復した。

投与中止に至った重篤以外の有害事象は 8 例 14 件に認められ、その内訳は、QTc 延長 (W71*、X81*)、投与部位反応 (X21*)、徐脈 (X41*)、血中 K 増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロ

*: 症例番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

ビン減少、血小板数減少、赤血球数減少及び白血球数増加（X46*）、血圧低下（X71*）、低拍出量症候群及び心室性期外収縮（X83*）、心室性頻脈（Y71*）であった。

臨床検査では、血圧低下が 11/47 例（23.4%）、白血球数増加及びQT延長が各 7/47 例（14.9%）、血中尿素増加及び血中甲状腺刺激ホルモン増加が各 5/47 例（10.6%）、血中CREA増加が 4/47 例（8.5%）、血小板数減少、QTc延長、血中K増加、AST増加、血中BILI増加、ヘモグロビン減少、血液検査異常、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）増加及び肝機能検査値異常が各 3/47 例（6.4%）、血中ALP増加、血中LDH増加、血中Na増加、血中トリグリセリド増加、好酸球数増加、尿中蛋白陽性、遊離T₄増加、遊離T₃減少、尿潜血陽性及び白血球数減少が各 2/47 例（4.3%）であった。

バイタルサインについては、心拍数が 50bpm 以下でベースラインから 15bpm 以上減少した症例が 5/47 例、収縮期血圧が 90mmHg 以下でベースラインから 20mmHg 以上減少した症例が 18/47 例であった。ECG のパラメータについては、QRS 延長（ $\geq 120\text{ms}$ ）が 36/47 例、QT 延長（ $\geq 500\text{ms}$ ）が 17/47 例、QTc は男性で 431～450ms が 3/33 例、 $>450\text{ms}$ が 26/33 例、女性で 451～470ms が 1/14 例、 $>470\text{ms}$ が 12/14 例、QTc 間隔の延長は 30～60ms が 8/47 例、 $>60\text{ms}$ が 19/47 例であった。

3) 海外における試験（参考資料）

① 中等度及び高度左心室機能不全者と正常心機能者における単回投与試験（585C-100-US） 実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月

本剤単回静脈内投与時の本薬及び DEA に対する種々の程度の左心室機能不全（正常心機能、中等度から重症の左心室機能不全）の影響を検討する目的で、5 %ブドウ糖で希釈した本薬 5mg/kg を容量型の持続注入ポンプにて 15 分間点滴静注する非盲検並行群間比較試験が実施された。不整脈（上室性、心室性）の薬物治療を行っている者、病的洞症候群や症候性徐脈の既往歴を有する者、永久的ペースメーカーがなければ心拍数が 60 拍/分未満の者、QTc 間隔が 0.44 を超える者、6 ヶ月以内に心筋梗塞を起こした者等は除外された。LVEF が $>30\%\sim\leq 45\%$ で、NYHA 心機能分類Ⅱ又はⅢ群の中等度のうっ血性心不全患者各 6 例、LVEF $\leq 30\%$ で、NYHA 心機能分類Ⅱ又はⅢ群の高度のうっ血性心不全患者 6 例及び健康成人 12 例が登録された。体重は 58～98kg であった。健康成人 1 例はプロトコル違反及び有害事象のため試験から除外された。

安全性について、有害事象が 16 例（正常群 9 例、中等度左心室機能不全群 4 例、高度左心室機能不全群 3 例）に発現し、その全事象について本薬との関連があると判断された。ほとんどの事象は軽度であり、無治療で消失した。最も多く見られたのは血管拡張 9 件、注射部位反応 6 件であった。重篤な副作用並びにバイタルサイン、ECG 間隔及び臨床検査パラメータの臨床重大な変化はなかったとされた。（薬物動態については、「4. (1) <提出された資料の概要> 4) ① 左心室機能不全者と正常心機能者における単回静脈内投与時の薬物動態の比較」の項参照）

② 年齢の影響を評価するための単回投与試験（585C-101-US） 実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月

本剤単回静脈内投与時の薬物体内動態に及ぼす年齢の影響を検討する目的で、5 %ブドウ糖で希釈した本薬 5mg/kg を容量型の持続注入ポンプにて 15 分間点滴静注する、非盲検並行群間比較試験が実施された。健康成人 43 例が登録され、3 例が潮紅、呼吸困難、蕁麻疹等の有害事象のため投与を中止された。被験者 40 例の内訳は、21～34 歳 16 例（平均 26 歳、男性/女性：15 例/1 例、

*：症例番号は新薬承認情報提供時に置き換えた。

以下同順)、36～64 歳 8 例 (平均 47 歳、8 例/0 例)、65～74 歳 8 例 (平均 69 歳、4 例/4 例)、75～83 歳 8 例 (平均 80 歳、4 例/4 例) であった。有害事象は 24 例に発現したが、すべて軽度か中等度であった。(薬物動態については、「4. (1) <提出された資料の概要> 4) ② 単回静脈内投与時の薬物動態に及ぼす年齢の影響」の項参照)

③ 腎機能障害者と腎機能正常者における単回投与試験 (585C-102-US) 実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月

本薬及びDEAの薬物動態に腎機能の程度が及ぼす影響を検討する目的で、5 %ブドウ糖で希釈した本薬 5mg/kgを容量型の持続注入ポンプにて 15 分間点滴静注する非盲検並行群間比較試験が実施された。被験者は、正常腎機能者 (GFR >70mL/min/1.73m²、以下単位を省略) 12 例、軽度の腎機能低下者 (GFR 30～70) 3 例、透析を必要としない中等度の腎機能低下者 (GFR <30) 6 例及び透析患者 (末期腎機能障害者) 10 例の 4 群計 31 例で、透析患者群はさらに、投与前透析群 6 例及び投与後透析群 4 例に分けられた。試験途中で腎機能正常者 1 例が軽度の腎機能障害者として脱落した。

安全性について、13/31 例に有害事象が認められた。高度な事象が発現した症例は 4 例であり、透析患者に発現した血小板減少症 (投与後 2 日) は本薬との因果関係が否定されなかったが、頭痛 (投与後 6 日、正常腎機能者)、低血糖症 (投与後 1 日、中等度腎障害患者) 及び大発作痙攣 (投与後 59 日、中等度腎障害患者) の 3 例では本薬との関係は否定された。これらの事象はすべて自然経過又は治療後に消失した。バイタルサイン、臨床検査結果及び心電図に臨床的に重大な変化はなかった。(薬物動態については、「4. (1) <提出された資料の概要> 4) ③ 腎機能障害者と腎機能正常者における単回静脈内投与時の薬物動態の比較」の項参照)

④ 肝硬変患者における単回投与試験 (TPK1026) 実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月

本剤を肝硬変及び肝機能不全患者に単回投与した時の薬物動態を肝機能正常者と比較検討し、忍容性を評価する目的で、肝硬変患者 10 例と肝機能正常者 6 例を対象として、本薬 5mg/kgを 20 分間かけて点滴静注する非盲検比較試験が実施された。肝硬変及び肝機能不全患者の主な選択基準は、肝生検で肝硬変と診断された 40～60 歳の患者で、肝機能不全の診断基準 (血中ALB<30g/L、血中BILI>30mg/L、ビタミンK投与前のPT>2 秒、病的¹⁴Cアミノピリン呼吸を示す患者、腹水がある等) を満たすものとされた。

安全性について、肝硬変患者 2 例に有害事象が認められ、そのうち 1 例は食道裂傷で、特に処置はなされなかった。他の 1 例は、投与 7 分後にアナフィラキシー反応が起こり、軽度の呼吸困難、ほてり及び低血圧を伴う不快が発現し、ソル・メドロール 125mg にて回復した。後者は本剤との因果関係が考えられた。なお、肝機能正常者 1 例に投与後 5 時間目と 10 時間目に頭痛が認められたが、処置することなく回復した。(薬物動態については、「4. (1) <提出された資料の概要> 4) ④ 肝硬変患者と肝機能正常者における単回静脈内投与時の薬物動態の比較」の項参照)

⑤ 治療抵抗性の心室頻拍又は心室細動を有する患者における救急救命使用試験 (585BC-300-US) 実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月 (J Am Coll Cardiol 27: 67-75, 1996)

治療抵抗性の HDVT 又は VF を有する患者 273 例を対象として、本薬の用量相関性を検討する二重盲検並行群間比較試験が施行された。本薬 525mg (L 群 88 例)、1,050mg (M 群 92 例) 又

は 2,100mg (H 群 93 例) が 24 時間かけて投与された。

選択基準は、登録前 72 時間以内にリドカイン、プロカインアミド又はブレチリウムに抵抗性又は不耐性を示し、登録前 24 時間以内にインセサント型 HDVT 又は HDVT もしくは VF の発作を少なくとも 2 回呈した患者とされた。本試験の中止及び脱落症例は 185/273 例 (67.8%) で、その理由は、有害事象 (8 例)、死亡 (129 例)、患者要求 (16 例)、効果不十分 (9 例)、プロトコール違反 (5 例)、及びその他 (18 例) であった。

有効性の主要評価項目である維持投与期間 (投与 6~24 時間) に HDVT/VF 発作が認められなかった、又は重篤な有害事象が認められなかった患者の割合 (治療成功率) は、L 群 32/78 例 (41%)、M 群 36/80 例 (45%) 及び H 群 42/79 例 (53%) であり、有意差は認められなかった。

安全性について、237/273 例 (86.8%) に有害事象が発現し、151/273 例 (55.3%) で本薬との因果関係ありと判断された。有害事象により本剤投与が中止された 15 例で、最も多くにみられた有害事象は低血圧 (5 例) であり、他に完全房室ブロック、VF、心室性頻脈、心不全、陰性心筋変力作用等がみられた。10% 以上にみられた有害事象は、心房細動、心停止、うっ血性心不全、VF、心室性頻脈、悪心、発熱及び敗血症であった。10% 以上にみられた臨床検査値異常変動は、尿量減少及び低血圧であった。

本試験全体の治療成功率において有意な用量相関は認められなかったことから、585BC-309-US 試験では、同じ患者選択基準を用い、より低用量の 125mg/日群を含む 3 群の用量群で用量相関性を検討することとされた。

⑥ 治療抵抗性の心室頻拍又は心室細動を有する患者における用量設定試験 (585BC-309-US) 実施期間 1995 年 1 月~1995 年 12 月 (Circulation 92: 3264-3272, 1995)

治療抵抗性の HDVT 又は VF を有する患者 342 例を対象として、本薬の用量相関性を検討する二重盲検並行群間比較試験が施行された。本薬 125mg (L 群 117 例)、525mg (M 群 119 例) 又は 1050mg (H 群 106 例) が投与開始から 24 時間投与され、引き続きそれぞれ 90、375 又は 750mg が 24 時間で投与された。いずれの群も初期急速投与 (10 分間)、負荷投与 (10 分~6 時間)、維持投与 (6~48 時間) の 3 段階の用法が用いられた。HDVT/VF の持続又は発作がみられた場合、150mg の追加投与が可とされた。選択基準は、585BC-300-US と同様とされた。本試験の中止及び脱落症例は 170/342 例 (49.7%) で、その理由は、死亡 (151 例)、患者要求 (2 例)、プロトコール違反 (2 例)、来院ができず (13 例)、その他 (2 例) であった。

有効性の主要評価項目である 48 時間の本薬投与期間中に、初期急速投与後発現した 1 時間あたりの HDVT/VF 発作発現数の中央値は、L 群 0.07 回/h、M 群 0.04 回/h、H 群 0.02 回/h であり、用量に従い減少したが有意差は見られなかった ($p=0.067$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (心肺蘇生法実施の有無により調整))。副次評価項目である二重盲検期間 (投与 10 分~48 時間) における HDVT/VF 発作の初回発現までの時間の中央値は、L 群 9.8 時間、M 群 16.4 時間、H 群 13.7 時間であり、全体で有意な差 ($p=0.0247$ 、Log-rank 検定) が示された。二重盲検期間 (投与 10 分~48 時間) の Failure イベント発現までの時間の中央値は、L 群 5.6 時間、M 群 6.2 時間、H 群 9.7 時間、48 時間以内に行った追加平均投与回数は、L 群 2.44 回、M 群 2.49 回、H 群 1.75 回であった。48 時間生存率は L 群 102/117 例 (87.2%)、M 群 109/119 例 (91.6%)、H 群 95/106 例 (89.6%) であり、30 日生存率は L 群 78/117 例 (66.7%)、M 群 84/119 例 (70.6%)、H 群 72/106 例 (67.9%) であった。

安全性について、281/342 例（82.2%）に有害事象が発現し、179/342 例（52.3%）は本薬との因果関係ありと判断された。

有害事象により本剤投与が中止された 20 例で、最も多くにみられた有害事象は低血圧（6 例）であり、他に電気収縮解離、心原性ショック、心室性頻脈、徐脈、肝障害等がみられた。10%以上にみられた有害事象は、心原性ショック及び発熱であり、10%以上にみられた臨床検査値異常変動は、低血圧であった。

585C-301-US 試験では、同じ患者選択基準を用い、本薬 125 及び 1,050mg/日について用量相関性の検討も行うこととされた。

⑦ 治療抵抗性の血行動態の不安定な心室頻拍又は心室細動を有する患者におけるブレチリウムとの二重盲検比較試験（585C-301-US） 実施期間 1995 年 1 月～1995 年 12 月 （Circulation 92: 3255-3263, 1995）

治療抵抗性の HDVT 又は VF を有する患者 302 例を対象として、本薬（2 投与量群）及びブレチリウムの有効性及び安全性を比較検討することを目的として、二重盲検並行群間比較試験が施行された。選択基準は、585BC-300-US と同様とされた。対象患者は、本薬低用量（L 群：初期 24 時間 125mg、次の 24 時間 90mg、94 例）、高用量（H 群：初期 24 時間 1,050mg、次の 24 時間 750mg、105 例）又はブレチリウム（初期 24 時間 2,500mg、次の 24 時間 2,100mg、103 例）の 3 群に割り付けられた。いずれの群も初期急速投与（10 分間）、負荷投与（10 分～6 時間）及び維持投与（6～48 時間）の 3 段階の用法が用いられた。48 時間の二重盲検期間中に持続的な HDVT/VF 発作が起こった患者に追加二重盲検投与（本薬 150mg 又はブレチリウム 100mg）を 5 回まで行うことが可とされた。

本試験のブレチリウム群を除いた中止及び脱落症例は 66/199 例（33.2%）で、その理由は有害事象（2 例）、死亡（59 例）、来院できず（4 例）及びその他（1 例）であった。

有効性の主要評価項目である二重盲検期間（投与 10 分～48 時間）の 1 時間あたりの HDVT/VF 発作発現率の中央値は、48 時間後では、本薬 L 群 0.07%、H 群 0.02%、ブレチリウム群 0.04%であり、群間に有意な差は認められなかったが（ $p=0.237$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）、6 時間後では本薬 L 群 0.17%、H 群 0.00%、ブレチリウム群 0.00%と差がみられ（ $p=0.049$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）、12 時間後では L 群 0.08%、H 群 0.00%、ブレチリウム群 0.08%であった（ $p=0.091$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

副次評価項目の一つである初回 HDVT/VF 発作発現までの時間の中央値は、L 群 4.55 時間、H 群 15.25 時間、ブレチリウム群 25.23 時間であり、各群間に有意差は認められなかった。二重盲検期間の Failure イベントまでの時間は、本薬 L 群 3.98 時間、H 群 8.08 時間、ブレチリウム群 3.55 時間であり、各群間に差はなかった。投与 6 時間までの Failure イベント非発現率は、本薬 L 群 39%、H 群 55%、ブレチリウム群 44%であった。二重盲検期間に追加投与した回数の平均値は、L 群 2.11 回、H 群 1.58 回、ブレチリウム群 1.21 回であった。

安全性について、全体では 259/302 例に有害事象が発現した。有害事象により本剤投与が中止されたのは 10 例で、心室性頻脈、心電図 QRS 延長、心停止、低血圧（各 2 例）、不整脈（2 例）、心原性ショック（2 例）及び徐脈であった。10%以上にみられた有害事象はなく、10%以上にみられた臨床検査値異常変動は、低血圧であった。

＜機構における審査の概要＞

1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、致死性の心室性不整脈の治療の現状及び本剤の臨床的必要性について以下のように説明した。日本では、経験的に緊急治療を要するVFやVT等に対して塩酸リドカイン注が第一選択薬とされているが、頻繁に繰り返すVF及びVTで塩酸リドカインが奏効しない患者も多い。この場合にはIa群（Vaughan Williams分類）の塩酸プロカインアミドが静脈内投与されるが、塩酸プロカインアミドの催不整脈作用によるインセサント型VTの発生、陰性変力作用による心不全の増悪等の理由で使用は極めて制限されている。塩酸ニフェカランは、選択的なKチャンネル（ I_{Kr} ）抑制作用により、TdPを惹起しやすい、交感神経緊張やカテコラミンにより効果が減弱する等の問題点があり、第二選択薬と考えられている。本薬は、第Ⅲ群に分類されているが、塩酸リドカインと同様のNaチャンネル抑制作用（第I群作用）、塩酸ニフェカランと同様のKチャンネル抑制作用（第Ⅲ群作用）、更にCaチャンネル抑制作用（第Ⅳ群作用）と β 受容体遮断作用（第Ⅱ群作用）を有しており、塩酸ニフェカランと異なり逆頻度依存性を示さない点からもVT及びVFに対する薬物療法において重要な位置付けとなると考えられる。ただし、本薬の血管拡張作用等により血圧が低下する可能性があるため、塩酸ニフェカラン適用患者すべてに本薬が使用できるとは限らず、患者の状態によって使い分けは必要と考える。

海外でのARREST試験（N Engl J Med 341: 871-878, 1999）、ALIVE試験（N Engl J Med 346: 884-890, 2002）において、二次救命処置の電氣的除細動に抵抗性を示すVF患者を対象に無作為化盲検試験が実施され、本剤は、病院に搬送されるまでの生命維持について、プラセボ及びリドカインより有意に優れることが示されている。

AHAのガイドライン「Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care」において、本剤は難治性のVT及びVFに対して除細動やエピネフリン投与後に有効と評価され、第一選択薬として推奨されている。この国際ガイドラインに基づき作成された本邦の「[改訂版] 救急蘇生法の指針－医師用－」（日本救急医療財団監修、心肺蘇生法委員会編著 東京：へるす出版, 2002）においても、電氣的除細動抵抗性のVFや無脈性VTの治療薬として推奨されている。本剤は、本邦の「不整脈薬物治療に関するガイドライン」（2002－2003年度合同研究班報告 Circ J 68: 981-1053, 2004）においても、多形性VT・VFが自然停止しない場合に推奨されている。

機構は、「the 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care」では、今回の申請用法・用量とは異なる使用法であるが、HDVT/VFによる心停止時の心肺蘇生においては、本剤が用いられない場合にリドカインが考慮されると記載されており、国際的にも本剤の有用性は確認されているものとする。また、現在、本邦で致死性の心室頻拍に対して静脈内投与可能な製剤は、塩酸リドカイン、塩酸ニフェカラン及び塩酸プロカインアミドのみであり、これらとは異なる作用機序を有する本剤の臨床的意義は大きく、臨床現場での必要性は高いと考える。

2) 有効性について

① 国内臨床試験における評価時間の設定について

申請者は、国内AMDiv-02試験において、評価時間を48時間に設定した理由を以下のように説明した。米国での用量検討試験（585C-309-US）及びプレチリウムとの比較試験（585C-301-US）

では投与後の発作非発現率を 48 時間まで評価しており、これらと有効性を比較するため評価時間を 48 時間とした。米国試験で、ほとんどの発作発現例は初期急速投与終了時から 24 時間以内に新たな発作を認め、24 時間以降 48 時間までの発作非発現率はわずかに低下するに留まっていた。また、国内 AMDiv-02 試験の発作発現例の多くが 24 時間以内に新たな発作を発現していたため、より効果が安定していると考えられる 48 時間で評価を行ったことは妥当と考えている。

機構はあらかじめ評価時間を 48 時間に設定した根拠は十分とは言えないものの、本薬の有効性の評価において大きな問題はないと考える。

② 国内及び米国試験の有効性の比較

国内 AMDiv-02 試験と米国 585C-309-US、585C-301-US 試験における本薬の HDVT/VF 発作非発現率を下表に示す。

HDVT/VF 発作非発現率（国内及び米国試験の比較）

	試験	投与量 (mg/day)	症例数 (例)	HDVT/VF 発作非発現率 (%)		
				12 時間	24 時間	48 時間
日本	AMDiv-02	875	45*	68 [54~82]	58 [44~73]	56 [41~71]
米国	585C-309-US	125	117	46	33	24
		525	119	53	42	35
		1050	106	55	45	40
	585C-301-US	125	94	40	36	33
		1050	105	56	45	41

[] : 95 %信頼区間, * : FAS

申請者は、国内 AMDiv-02 試験における 48 時間の評価期間中の HDVT/VF 発作非発現率（Kaplan-Meier 推定値[Greenwood の式による 95 %信頼区間]）は 56 % [41~71 %] で、点推定値は米国試験での 1,050mg/日投与時を上回る値であり、また、この非発現率は、当該試験開始前に想定した非発現率 40 %、95 %信頼区間の下限 24 % も上回っており、本邦においても米国と同等の有効性が期待できると考えられると説明した。また、Failure イベント非発現率は、国内試験では初期急速投与終了時から 48 時間時点において、PPS1 で 49 % [95 %信頼区間: 33~65%、以下同様]、FAS で 49 % [34~64 %] であり、米国 2 試験（いずれも 30 %）と比較して高かった。

機構は、国内 AMDiv-02 試験では NYHA 心機能分類 I / II 65 %、III / IV 35 % であったのに対し、米国 585C-301-US 試験では I / II 54 %、III / IV 46 %、585C-309-US 試験では I / II 55 %、III / IV 45 % と、国内試験では軽症例の割合が高い傾向にあったため、このような患者背景の違いが試験成績の相違に影響した可能性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。国内 AMDiv-02 試験は 47 例と症例数が少なく、NYHA 心機能分類の構成率の差が日本人一般を示しているとは判断していない。今回認められた国内試験及び米国試験の NYHA 心機能分類の構成割合の違いは両国間の差ではなく、試験間の差と考えられる。NYHA 心機能分類による心機能の程度と発作非発現率（有効性）との間には国内試験、米国試験ともに一定の傾向は認められていない。

機構は、国内 AMDiv-02 試験では、米国試験に比して心筋梗塞の既往のない症例の比率が多いことが、試験成績の相違に影響した可能性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。初期急速投与終了後 48 時間の HDVT/VF 発作非発現率は、米