

審査報告書

平成 20 年 1 月 22 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ワソラン錠 40mg
[一 般 名]	ベラパミル塩酸塩
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 1 月 30 日
[剤型・含量]	糖衣錠：1 錠中、ベラパミル塩酸塩 40mg 含有
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	「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 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 20 年 1 月 22 日

[販 売 名] ワソラン錠 40mg
[一 般 名] ベラパミル塩酸塩
[申 請 者 名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 30 日（医薬品製造承認事項一部変更承認申請）

[審査結果]

ワソラン錠40mg（以下、本剤）について、心房細動及び発作性上室性頻拍に対する有効性及び安全性は、国際的に標準的とされる教科書、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説、国内外の治療ガイドライン等の記載、及び国内外における本剤の使用実態等から医学薬学上公知であると判断した。また、心房粗動についても、本剤の作用機序及び心房細動及び粗動の発生機序より、心房細動に対する投与時に準じた本剤の有効性が臨床的に期待でき、国際的に標準とされる教科書、国内外の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臨床報告、海外の承認状況等も踏まえると、本剤の投与対象とすることが適切であると考えられた。用法・用量に関しては、安全性上の懸念から240mg/日を上限とし、患者の状態により適宜調節することが妥当であると考えられた。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会に報告することが妥当と判断した。

[効能・効果]（下線部今回追加）

頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）

狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患

[用法・用量]（下線部今回追加）

頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）

ベラパミル塩酸塩として、通常成人 1 回 40～80mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患

ベラパミル塩酸塩として、通常成人 1 回 40～80mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

審査報告（１）

平成 19 年 12 月 21 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕 ワソラン錠 40mg

〔一 般 名〕 ベラパミル塩酸塩

〔申請者名〕 エーザイ株式会社

〔申請年月日〕 平成 19 年 1 月 30 日

〔剤型・含量〕 糖衣錠：1 錠中、ベラパミル塩酸塩 40mg 含有

〔申請時効能・効果〕 （下線部今回追加）

狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患

頻脈性不整脈（心房細動、発作性上室性頻拍）

〔申請時用法・用量〕 ベラパミル塩酸塩として、通常成人 1 回 40～80mg を 1 日 3 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〔特記事項〕 「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日付研第4号及び医薬審第104号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 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

ベラパミル塩酸塩（以下、本薬）は、フェニルアルキルアミン系のCa拮抗薬であり、1962年に強力な冠血管拡張作用を有することが報告され、1963年に本薬錠剤（以下、本剤）が冠拡張剤・抗狭心症剤として、クノール社（現在、アボット社）より西ドイツ（当時）で発売されたのを始めとして、2007年12月現在、本剤は欧米主要国及び日本を含む93の国又は地域で承認されており、本薬注射剤は81の国又は地域で承認されている。日本では、本剤は「急性・慢性冠不全、動脈硬化症、老人性心機能不全、脳循環障害、偏頭痛の治療及び心筋梗塞の予防」の適応で1965年6月に承認され、医薬品再評価結果（1978年3月24日及び1998年3月12日）を経て、効能・効果が「狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患」に変更されている。本薬が抗不整脈作用を有することは、1966年に報告され、本剤については1985年以降、本薬注射剤については1966年以降、米国、英国、ドイツ、フランスを含む世界諸国で不整脈に対する適応が承認されている。日本では、本薬注射剤が「頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）」の効能・効果で1985年11月に承認されているものの、本剤は不整脈に対する適応を有していない。なお、本薬はVaughan Williams分類（Clin Pharmacol; 24: 129-47. 1984）においてクラスIV、Sicilian Gambit提唱の分類

（Circulation; 84: 1831-51. 1991）において強力なCaチャネル抑制作用を有する抗不整脈剤として位置付けられており、日本のInnovation of Medical Service 処方統計（2005年7月～2006年6月）によると、処方件数のうち、74%が不整脈に対して適応外使用されていた。

申請者は、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・稀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」（1998年）を踏まえた厚生省健康政策局研究開発振興課からの不整脈に対する適応追加の検討依頼及び日本心電学会及び日本心電学会抗不整脈薬ガイドライン委員会の連名により提出された「塩酸ベラパミル錠の上室性不整脈に対する効能追加の要望書」を受けて、1999年2月1日付「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（研第4号・医薬審第104号）」に基づき、今般、欧米主要国での心房細動、発作性上室性頻拍に対する効能・効果での本剤の承認状況及び使用状況、並びに国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された論文等を科学的根拠として、「頻脈性不整脈（心房細動、発作性上室性頻拍）」の効能・効果の追加に関して、新たに臨床試験を実施することなく、承認事項の一部変更を申請した。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

（i）臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

（ii）臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、本剤による頻脈性不整脈（心房細動、発作性上室性頻拍）の治療を医学薬学上公知であると判断した根拠として、国際的に標準的とされる教科書、診療ガイドライン及び国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された海外臨床報告に関する公表論文、国内臨床報告に関する公表論文*等が参考資料として提出された。

*公表論文の調査方法

海外臨床報告について、「verapamil×atrial fibrillation」及び「verapamil×supraventricular tachycardia」をキーワードとして、1966年以降の英文記載の文献をMEDLINEで検索（2006年■月■日実施）し、得られた文献から、慢性心房細動患者、発作性心房細動患者及び発作性上室性頻拍患者において、本剤とプラセボ又は他の抗不整脈薬との比較がされた文献を抽出した。国内臨床報告について、「ベラパミル×心房細動」「ベラパミル×発作性上室性頻拍」をキーワードとして、1981年以降の日本語記載の文献をJMED plusで検索（2006年■月■日実施）し、得られた文献から、慢性心房細動患者、発作性心房細動患者及び発作性上室性頻拍患者を対象とし、症例数が5例以上の臨床報告を抽出した。

（1）医学薬学上公知の根拠

1) 国際的に標準的とされる教科書

- ①Harrison's Principles of Internal Medicine (16th Edition, 2006)、p1342-1358（添付資料5.4.2.5-3）

頻脈性不整脈の治療に用いられるCa拮抗薬（クラスIV抗不整脈剤）として本剤が挙げ

られ、臨床効果又は適応は、早期興奮を伴わない心房細動・心房粗動及び他の心房頻拍の心拍数低下、投与量は240～480mg/日とされている。

②Braunwald's Heart Disease (7th edition, 2004)、p713-66、803-63（添付資料5.4.2.5-4）

頻脈性不整脈の治療に用いられるCa拮抗薬（クラスIV抗不整脈剤）として本剤が挙げられ、本剤は、房室結節リエントリー性頻拍、Wolff-Parkinson-White syndrome（以下、WPW症候群）での房室回帰性頻拍の再発を抑制し、副伝導路を有さない患者において、心房細動時又は心房粗動時の心拍数を低下させるとされ、投与量は240～480mg/日とされている。

③Hurst's The Heart (11th edition, 2004)、p825-53, Chapter 30, Supraventricular tachycardia: AV nodal reentry and Wolf-Parkinson-White syndrome、949-73（添付資料5.4.2.5-5）

慢性心房細動の心拍数コントロールには、ジゴキシン、β遮断薬及びCa拮抗薬が用いられ、ジゴキシンの比、β遮断薬及びCa拮抗薬は運動時の心拍数コントロールにも優れるとされている。本剤については、上室性頻拍の治療に有用で、心房細動又は心房粗動患者の心拍数を低下させ、房室結節リエントリー性頻拍を抑制し予防するとされている。

④Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. (11th edition, 2006)、p899-932（添付資料5.4.2.5-6）

心筋のCaチャンネル抑制に基づく電気生理学的作用は、主に遅い立ち上がり速度の活動電位を持つ組織、すなわち洞房結節と房室結節で生じ、本薬、ジルチアゼム塩酸塩（以下、ジルチアゼム）及びベプリジル塩酸塩水和物（以下、ベプリジル）のみが臨床使用量で心筋のCaチャンネルを抑制するとされ、これらの薬剤は房室結節の不応期を延長するため、房室結節リエントリー性頻拍のような房室結節をリエントリー回路に含むリエントリー不整脈に有効であるとされている。また、これらの薬剤のもう一つ重要な抗不整脈作用は心房細動又は粗動の患者の心室応答の数を減らすことであるとされている。一方、本薬の静脈内投与による主な副作用である血圧低下は、本剤では軽くなる傾向があるものの、便秘が起こりやすくなるとされている。

2) 海外の診療ガイドライン

①ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation.（添付資料5.4.2.5-12）

持続性又は永続性心房細動患者では、β遮断薬又は非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬による心拍数コントロールが推奨されている（推奨レベルクラスI、根拠レベルB）。運動時に心房細動による症状を伴う患者では、生理的な範囲に心拍数が収まるように、必要に応じて薬物療法を調節することが推奨されている（推奨レベルクラスI、根拠レベルC）。また、ジゴキシンとβ遮断薬又は非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の併用は、安静時及び運動時の心房細動患者の心拍数コントロールに推奨されている（推奨レベルクラスII

a、根拠レベル B)。

②ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias. (添付資料5.4.2.5-13)

本剤は発作性上室性頻拍の長期治療に推奨されており、そのうち、房室結節リエントリー性頻拍については、「再発性の症候性の症例」及び「頻度が少なく血行動態が安定している症例」は推奨レベルクラスI、根拠レベルB、「電気生理学的検査で房室結節の二重経路又は単一エコーのみが確認されたもので、他に不整脈の原因を有さない症例」は推奨レベルクラスI、根拠レベルC、「血行動態が不安定な症例」は推奨レベルクラスII a、根拠レベルCとされている。また、房室回帰性頻拍については、「発作頻度の少ない房室回帰性頻拍（早期興奮症候群の合併なし）」は推奨レベルクラスI、根拠レベルBとして推奨されている。一方、「WPW症候群（早期興奮症候群，症候性）で血行動態安定な症例」及び「血行動態不安定（早期興奮症候群の合併なし）な症例」に関しては、本剤は推奨されていない（推奨レベルクラスIII、根拠レベルC）。

3) 国内の診療ガイドライン

①抗不整脈薬ガイドライン、CD-ROM 版ガイドラインの解説とシシリアンガンビットの概念（2000年3月、抗不整脈薬ガイドライン委員会）（添付資料5.4.2.5-10）

②不整脈薬物治療に関するガイドライン（日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心電学会、日本心臓ペースング・電気生理学会、日本小児循環器学会 2002-2003 年度合同研究班報告 Circ J; 68: 981-1053. 2004）（添付資料5.4.2.5-11）

心房細動の治療方針は、デルタ波がない場合、房室結節が心拍数コントロールのターゲットとなり、心機能が中等度以上に低下している例では、ジゴキシンが選択されるが、心機能が正常又は軽度低下例では、Ca拮抗薬やβ遮断薬が選択され、必要に応じてジゴキシンが併用されるとされている。

発作性上室性頻拍の予防として、顕性 WPW 症候群（洞調律時にデルタ波のあるもの）以外の、頻拍中の P 波が見えないか、QRS の直後に出現の場合（房室結節リエントリー性頻拍、房室回帰性頻拍）で、心機能が正常～軽度低下例に対する薬物療法として、房室伝導抑制薬が第1選択薬となるとされ、本薬はβ遮断薬、ジゴキシン、ジルチアゼム（適応外）及びベプリジル（適応外）と共に、選択薬の一つとされている。

4) 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説

①Segal JB, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract*; 49: 47-59. 2000（添付資料5.4.2.5-14）

1998 年 5 月以前に公表された、慢性心房細動の成人患者における心拍数コントロールに関する無作為化比較試験に関する英文の公表論文について、74 報の要旨が収集され、そのうちの 17 薬剤に関する 45 論文が検討された総説である。本剤に関する 5 試験及びジルチアゼムに関する 3 試験では、プラセボに比較して、安静時及び運動負荷時のいずれについても心拍数の有意な低下が認められている。また、運動耐容能が検討された 7 試験（本剤 4 試験、ジルチアゼム 3 試験）では、運動耐容能の低下がみられた本剤に関

する 1 試験を除き、6 試験で、運動耐容能が同等であるか、又は改善することが認められている。以上より、Ca 拮抗薬である本剤及びジルチアゼムは、心房細動患者における安静時及び運動負荷時の心拍数コントロールに関して有効であり、臨床的に意味のある運動耐容能の低下は伴わないとされている。

5) 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された海外臨床報告

①慢性心房細動

①-1 Lang R, et al. Verapamil improves exercise capacity in chronic atrial fibrillation:

Double-blind crossover study. *Am Heart J*; 105: 820-5. 1983 (添付資料5.3.5.1-1)

ジゴキシンを投与中の慢性心房細動患者 (20 例) を対象に、非盲検の漸増投与期で本剤の至適用量を検討後、本剤 240~360mg/日 (分 3) 2 週間投与のジゴキシן併用時における有用性を二重盲検クロスオーバー法でプラセボ投与時と比較した。本剤は、安静時及び運動負荷時の心拍数を有意に低下させ、運動耐容能 (ergometry により、300kilopound-meter ずつ負荷を増加して最大運動耐容能を求める) を改善させた。安全性に関して、症状悪化例は認められなかった。本剤の投与量は、240mg/日 (分 3) が 18 例、360mg/日 (分 3) が 2 例であった。

①-2 Panidis IP, et al. Effectiveness and safety of oral verapamil to control exercise-induced tachycardia in patients with atrial fibrillation receiving digitalis. *Am J Cardiol*; 52: 1197-201. 1983 (添付資料 5.3.5.1-2)

ジゴキシן又はジギトキシンを投与中の慢性心房細動・粗動患者 (30 例) を対象に、非盲検の用量設定期で本剤の至適用量を検討後、二重盲検クロスオーバー法で本剤 240~480mg/日 (分 3~4) 2 週間投与のジゴキシן又はジギトキシן併用時における有用性をプラセボ投与時と比較した。本剤は、安静時及び運動負荷時の心拍数を有意に低下させた。安全性に関して、本剤は、ジゴキシンの血中濃度を有意に上昇させたが、ジギタリス中毒の徴候は認められなかった。二重盲検期の有効性評価対象 27 例における本剤の投与量は、240mg/日 (分 3) が 18 例、320mg/日 (分 4) が 6 例、480mg/日 (分 4) が 3 例であった。

①-3 Stern EH, et al. Clinical use of oral verapamil in chronic and paroxysmal atrial fibrillation. *Chest*; 81: 308-11. 1982 (添付資料5.3.5.1-3)

ジゴキシンを投与中の慢性心房細動患者 (9 例) を対象に、非盲検の用量設定期で本剤の至適用量を検討した後、二重盲検クロスオーバー法で本剤 240~480mg/日 (分 3~4) 2 週間投与のジゴキシן併用時における有用性をプラセボ投与時と比較した。本剤は、安静時及び運動負荷時の心拍数を有意に低下させた。また、二重盲検期終了後 1~12 ヶ月間 (平均 7 ヶ月) の長期フォローアップで効果の持続が確認された。二重盲検期における本剤の投与量は、240mg/日 (分 3) が 7 例、320mg/日 (分 4) が 1 例、480mg/日 (分 4) が 1 例であった。

ジゴキシンを投与中の発作性心房細動患者 (4 例) を対象に、本剤 240~480mg/日 (発作時の心拍数を 100 拍/分未満に低下させる最低用量) を平均 8 ヶ月間投与した時の有用

性を非盲検下で検討した。本剤投与後の発作時の心拍数は、投与前に比べ有意に低かった。

①-4 Lewis RV, et al. Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: the effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem. *Eur Heart J*; 9: 777-81. 1988 (添付資料5.3.5.1-4)

慢性心房細動患者（6例）を対象に、心拍数（安静時及び運動負荷時）、心拍出量（安静時及び運動負荷時）並びに運動耐容能（トレッドミルによる平均最大歩行距離）に対するジゴキシン 0.25mg、ジルチアゼム 60 及び 120mg、ジルチアゼム 120mg+ジゴキシン 0.25mg、本剤 80mg 並びにプラセボのそれぞれ単回投与時の作用を二重盲検 6 元クロスオーバー法で比較検討した。ジゴキシンの心拍数低下作用は他剤と比較し弱かった。ジルチアゼム及び本剤は安静時及び運動負荷時の心拍数を同程度低下させたが、運動耐容能に対する影響は認められなかった。心拍出量に対する作用については、薬剤間に差は認められなかった。

①-5 Lewis RV, et al. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*; 13: 1-6. 1989 (添付資料5.3.5.1-5)

ジゴキシンの投与中の慢性心房細動患者（15例）を対象に、本剤 160mg/日（分2）、アテノロール 100mg/日（分2）、ザモテロール 400mg/日（分2）（β遮断薬）及びプラセボをそれぞれ4週間投与した時の心拍数及び運動耐容能に対する作用を二重盲検4元クロスオーバー法にて比較検討した（いずれの群でもジゴキシンを併用）。安静時の心拍数は、プラセボに比較して、アテノロール及び本剤の投与時に有意に低かった。運動負荷時の心拍数は、プラセボに比較して、アテノロール、本剤及びザモテロールの投与時に有意に低く、実薬間に有意差は認められなかった。運動耐容能（トレッドミルによる最大歩行距離）は、プラセボ投与時に比べて本剤の投与時には改善を示した。なお、アテノロールの投与時では、プラセボ及び本剤投与時より、ザモテロールの投与時では、本剤投与時より最大歩行距離は有意に短かった。

①-6 Pomfret SM, et al. Relative efficacy of oral verapamil and digoxin alone and in combination for the treatment of patients with chronic atrial fibrillation. *Clin Sci*; 74: 351-7. 1988 (添付資料5.3.5.1-6)

慢性心房細動患者（8例）を対象に、本剤 120 及び 240mg/日（分3）又はジゴキシン 0.25～0.5mg/日の単独投与並びに本剤 120mg/日（分3）及びジゴキシン 0.25mg/日の併用投与をそれぞれ2週間実施した時の有効性について、二重盲検4元クロスオーバー法で比較した。安静時心拍数低下について、各投与期間に有意差は認められなかった。運動負荷時心拍数については、ジゴキシン単独投与時に比較して、本剤+ジゴキシン併用及び本剤の単独投与時に有意に低かった。また、運動耐容能（運動負荷時の予想最大心拍数の80%における酸素消費量）についても、ジゴキシン単独投与時と比較して、本剤単独及び本剤+ジゴキシン併用投与時の方がより改善した。

①-7 Lewis R, et al. A comparison of verapamil and digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Eur Heart J*; 8: 148-53. 1987 (添付資料5.3.5.1-7)

慢性心房細動患者（12 例）を対象に、本剤（120→240→360mg/日への漸増投与、各 2 週間）とジゴキシン（投与 4～6 時間後の血中濃度が 1.3～2.6nmol/L になる用量）をそれぞれ 6 週間投与した時の有効性を、二重盲検クロスオーバー法で比較した。運動負荷時心拍数は、ジゴキシン及び本剤 120mg/日投与時に比較し、本剤 240mg/日投与時で有意に低かった。運動耐容能（トレッドミル運動負荷試験）については各投与期間に差は認められなかった。本剤投与期間中に、副作用が末梢性浮腫 1 例、疲労及び嗜眠 1 例の計 2 例に発現したが、いずれも重篤なものではなかった。

①-8 Ahuja RC, et al. Digoxin or verapamil or metoprolol for heart rate control in patients with mitral stenosis - a randomised cross-over study. *Int J Cardiol*; 25: 325-31. 1989 (添付資料5.3.5.1-8)

僧帽弁狭窄症を有する正常洞調律患者（10 例）及び心房細動合併患者（10 例）を対象に、ジゴキシン 0.25 及び 0.5mg/日、メトプロロール 100 及び 200mg/日（分 2）及び本剤 120 及び 240mg/日（分 3）を各々低用量から 2 週間ずつ計 4 週間投与し、非盲検 3 元クロスオーバー法によって自覚症状改善率、安静時及び運動負荷時の心拍数コントロール、並びに運動耐容能（トレッドミル運動負荷試験）に対する相対的有効性を比較検討した。心房細動合併患者において、自覚症状改善率が 50%以上であった患者の割合は、ジゴキシン、メトプロロール及び本剤投与時でそれぞれ 30、40 及び 80%であった。安静時心拍数は、ジゴキシン、メトプロロール及び本剤投与ともベースライン値より有意に低く、運動負荷時心拍数はメトプロロール及び本剤投与でベースライン値より有意に低かった。また、運動耐容能は、メトプロロール及び本剤投与時にベースライン値と比較して改善した。安全性に関しては、いずれの薬剤についても投与の中止を要する副作用がみられた患者はなかった。また、トレッドミル運動負荷試験において、疲労、めまい又は急激な血圧低下のために試験の早期中止を要した患者もなかった。

①-9 Lang R, et al. Superiority of oral verapamil therapy to digoxin in treatment of chronic atrial fibrillation. *Chest*; 83: 491-9. 1983 (添付資料5.3.5.1-9)

慢性心房細動患者（52 例）を対象に、本剤 240mg/日（分 3）の有用性を、ジゴキシン 0.25 mg/日併用及び非併用の場合について検討した。投与開始 2 週間後の安静時及び運動負荷時の心拍数は、ジゴキシンの併用投与の有無にかかわらず本剤により有意に低下し、その効果は 4 ヶ月間維持された。また、投与開始 2 週間後の運動耐容能（ergometry bicycle 又は Master step test）は、ジゴキシンの併用投与の有無にかかわらず本剤によって改善した。投与開始 1 ヶ月後の安静時及び運動負荷時の心拍数は、ジゴキシン併用の有無にかかわらず、本剤により有意に低下した。

①-10 Channer KS, et al. Towards improved control of atrial fibrillation. *Eur Heart J*; 8: 141-7. 1987 (添付資料5.3.5.1-10)

慢性心房細動患者(14例)を対象に、本剤120mg/日とジゴキシン標準量(0.125~0.5mg/日)1ヶ月間併用投与の有用性をジゴキシン標準量単独、ジゴキシン倍量単独との非盲検クロスオーバー法で比較検討した。本剤+ジゴキシン標準量併用及びジゴキシン倍量単独投与時では、ジゴキシン標準量単独投与時に比べ、最大心拍数、最小心拍数は有意に低かった。また、本剤+ジゴキシン標準量併用投与時には、ジゴキシン倍量単独及びジゴキシン標準量単独投与時に比べ、24時間の心拍数の日内変動が有意に小さかった。運動耐容能(6分間歩行距離)には各投与期間に差は認められなかった。

②発作性心房細動

②-1 Patten M, et al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias – results of the SOPAT trial. *Eur Heart J*; 25: 1395-1404. 2004 (添付資料 5.3.5.1-14)

発作性心房細動患者(1,033例)を対象に、キニジン硫酸塩(以下、キニジン)480mg/日及び本剤240mg/日(分3)併用(以下、キニジン+本剤(高用量))、キニジン320mg/日及び本剤160mg/日(分2)併用(以下、キニジン+本剤(低用量))、ソタロール(1日目80mg/日(分1)、2及び3日目240mg/日(分3)、4日目以降320mg/日(分2))又はプラセボを1年間投与して、有効性を二重盲検試験で比較検討した。症候性発作性心房細動初回再発までの期間又は試験中止までの期間は、キニジン+本剤(高用量)群、キニジン+本剤(低用量)群、ソタロール群ではプラセボ群と比較して、各々有意に長く、また、キニジン+本剤(高用量)、キニジン+本剤(低用量)の効果はソタロールの効果に劣らなかった。有害事象発現頻度及び重篤な有害事象発現頻度について、群間に差は認められなかった。死亡例がキニジン+本剤(高用量)の2例、ソタロールの2例に認められ、そのうちキニジン+本剤(高用量)の1例は心停止に伴う脳障害によるもので、治験薬との関連性ありと判定された。

②-2 Chen D, et al. Drug therapy of paroxysmal atrial fibrillation in the elderly over 75 years old. *Chin Med Sci J*; 21: 16-9. 2006 (添付資料5.3.5.1-15)

75歳以上の発作性心房細動患者(264例、平均年齢82歳)を対象に、本薬(2.5~5mg 静脈内投与、0.5~1時間後に最大10mg/日まで追加静脈内投与、24時間後に120mg/日(分3)又は240mg/日(分1)経口投与)、セジラニド(0.2~0.4mg 静脈内投与(無効の場合、0.2mg追加)、投与後も心室レートが90拍/分以上の場合はジゴキシン0.125~0.25mg/日(分1)経口投与)、アミオダロン塩酸塩(以下、アミオダロン)(75~150mg 静脈内投与、0.5~1時間後に150mg 静脈内投与、24時間後に200mg/日(分1)経口投与)、プロパフェノン塩酸塩(以下、プロパフェノン)(75mg 静脈内投与、30分以内に追加静脈内投与(最大200mg/日まで)、その後300~450mg/日(分3)経口投与)又はキニジン(1日目は1g/日(分5)、2日目は1.5g/日(分5)経口投与)を投与して48時間観察し、コントロール(非投与)及び各薬剤の除細動効果、心拍数コントロール効果を非盲検試験にて比較した。各薬剤群における除細動率はコントロールと比較して有意に高く、キニジン及びアミオダロンでは、本薬、セジラニド及びプロパフェノンと比較して有意に高かった。心拍数コントロール効果(投与後2時間の平均心室レートが90拍/分未満であった場合を「有効」と判定)は本薬、セジラニド、アミオダロン及びプロパフェノンで

コントロールと比較して有意に高く、アミオダロン及びセジラニドで本薬、プロパフェノン及びキニジンと比較して有意に高かった。重篤な副作用は、いずれの群でも認められなかったが、本薬群では徐脈が 1 例、洞性徐脈が 1 例認められた。

②-3 Shenasa M, et al. Effect of intravenous and oral calcium antagonists (diltiazem and verapamil) on sustenance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*; 62: 403-7. 1988 (添付資料 5.3.5.1-16)

発作性心房細動患者 (35 例 : 発作性心房細動の既往有 18 例、既往無 17 例) を対象に、本薬 (0.15mg/kg 静脈内投与後、必要に応じて 320~480mg/日経口 (分 4) 投与) 又はジルチアゼム (0.25mg/kg 静脈内投与後、必要に応じて 4mg/kg/日経口投与) の投与前、静脈内投与後、及び経口投与 1 日後に電気生理学的検査を行い、発作性心房細動の持続時間に及ぼす作用を検討した。両群とも投与前と比較して、Ca 拮抗薬静脈内投与後、経口投与後に発作性心房細動の持続時間が有意に延長した。

③発作性上室性頻拍

③-1 Midtbø K. Verapamil in the prophylactic treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Curr Ther Res*; 30: 372-7. 1981 (添付資料 5.3.5.1-18)

発作性上室性頻拍患者 (13 例) を対象に、本剤 240mg/日 (分 3) 8 週間投与の有用性を二重盲検クロスオーバー法でプラセボと比較した。本剤投与時における、総発作回数、1 週間当たり・患者 1 例当たりの発作回数は、プラセボ投与時と比較して有意に少なかった。副作用は両投与期を通して 6 件みられ、重篤な副作用は認められなかった。

③-2 Mauritsen DR, et al. Oral verapamil for paroxysmal supraventricular tachycardia: A long-term, double-blind randomized trial. *Ann Intern Med*; 96: 409-12. 1982 (添付資料 5.3.5.1-19)

発作性上室性頻拍患者 (11 例) を対象に、本剤 240 又は 480mg/日 (分 3) の有用性を二重盲検クロスオーバー法でプラセボと比較 (本剤及びプラセボについて各 1 ヶ月間を 1 クールとし、2 クール (計 4 ヶ月間) 投与) した。本剤投与時における、患者日誌で記録した発作回数及び発作持続時間、24 時間ホルター心電図で記録した発作回数及び発作持続時間はプラセボ投与時に比し有意に減少した。本剤の投与量は 240mg/日が 1 例、480mg/日が 10 例であった。本剤投与時に 5 例で便秘、1 例で頭痛がみられたがいずれも軽度で、本剤の投与中止又は減量に至る副作用は認められなかった。

③-3 Pritchett ELC, et al. Life-table methods for evaluating antiarrhythmic drug efficacy in patients with paroxysmal atrial tachycardia. *Am J Cardiol*; 52: 1007-12. 1983 (添付資料 5.3.5.1-20)

発作性上室性頻拍患者 (20 例) を対象に、本剤 360mg/日 (分 3) ~480mg/日 (分 3~4) 3 ヶ月間投与の有用性を二重盲検クロスオーバー法でプラセボと比較した。発作再発がみられなかった患者の割合については、本剤とプラセボの両投与期間に有意差は認められなかったが、発作性上室性頻拍が発現した患者 10 例における発作時の心拍数を比

較すると、発作の再発の出現時期が本剤投与期であった患者の方が、プラセボ投与期の患者に比較して有意に低かった。

③-4 Winniford MD, et al. Long-term therapy of paroxysmal supraventricular tachycardia: A randomized, double-blind comparison of digoxin, propranolol and verapamil. *Am J Cardiol*; 54: 1138-9. 1984 (添付資料5.3.5.1-21)

発作性上室性頻拍患者（11例）を対象に、本剤 480mg/日（分3）の1ヵ月間投与の有効性を二重盲検3元クロスオーバー法でジゴキシン 0.375mg/日及びプロプラノロール塩酸塩（以下、プロプラノロール）240mg/日（分3）と比較した。患者日誌で記録した発作回数及び発作持続時間、24時間ホルター心電図で記録した発作回数及び発作持続時間について、3薬剤の効果に有意差は認められなかった。また、いずれの薬剤についても忍容性は良好であった。

③-5 Dorian P, et al. A randomized comparison of flecainide versus verapamil in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*; 77: 89A-95A. 1996 (添付資料5.3.5.1-22)

発作性上室性頻拍患者（121例）を対象に、本剤 240mg/日（分3）～480mg/日（分3又は分4）1年間投与の有効性を非盲検試験でフレカイニド 100mg/日（分2）～300mg/日（分2）と比較した。投与終了時点において、有効かつ安全に投与を継続できた症例の割合は、本剤群及びフレカイニド群でそれぞれ 81 及び 89%、悪化例はそれぞれ 12 及び 18%であり、両群間に有意差は認められなかった。

6) 国内外の学術雑誌に掲載された国内臨床報告

①慢性心房細動

①-1 Tsuneda T, et al. Rate control and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation.-The quality of life and atrial fibrillation (QOLAF) study-. *Circ J*; 70: 965-70. 2006 (添付資料 5.3.5.1-11)

慢性心房細動患者（29例）を対象に、心拍数（安静時及び運動負荷時）、運動耐容能（トレッドミル運動負荷試験）並びに Quality of Life（以下、QOL）に対するジギタリス（ジゴキシン 0.162～0.167mg/日、メチルジゴキシン 0.1mg/日）、β遮断薬（ビソプロロール 3.75mg/日、アテノロール 30mg/日、メトプロロール 40mg/日）及び Ca 拮抗薬（本剤 120mg/日）投与時の効果を非盲検試験にて比較した。ジギタリスを6ヵ月以上服用した患者に、β遮断薬又は Ca 拮抗薬がそれぞれ1ヵ月以上投与され、一部の患者では後者2剤がクロスオーバー投与された。運動耐容能及び QOL については、本剤はジギタリスと比較して改善した。運動負荷時心拍数については、両剤間に差は認められなかった。

①-2 Matsuda M, et al. Effects of digoxin, propranolol, and verapamil on exercise in patients with chronic isolated atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*; 25: 453-7. 1991 (添付資料 5.3.5.1-12)

慢性心房細動患者（10例）を対象に、心拍数（安静時及び運動負荷時）並びに運動耐容能（ergometry による運動負荷試験）に対するジゴキシン 0.25mg/日、プロプラノロー

ル 60mg/日（分 3）及び本剤 240mg/日（分 3）を 1 週間以上投与した際の作用について非盲検下で検討され、投与前後の比較がなされた。本剤及びプロプラノロールは、安静時及び運動負荷時の心拍数を低下させた。また、本剤及びジゴキシンは運動耐容能を改善させたが、プロプラノロールでは運動耐容能の改善は認められなかった。

①-3 板井勉 他. 慢性心房細動の心拍数調節における digoxin, propranolol および verapamil の効果の比較. 心電図; 6: 273-82. 1986 (添付資料 5.3.5.1-13)

慢性心房細動患者（23 例）を対象に、ジゴキシン 0.25～0.375mg/日 単独を 1 週間以上投与後、心拍数コントロール不良の 16 例に対しジゴキシン＋プロプラノロール 30～60mg/日を 1 週間以上投与し、うち任意の患者 10 例に対しジゴキシン＋本剤 120～240mg/日を 2 週間以上投与した際の心拍数（安静時及び運動負荷時）及び運動耐容能（運動持続時間）に対する効果を非盲検試験で比較した。ジゴキシン単独投与時と比較して、プロプラノロール併用時及び本剤併用時では、安静時及び運動負荷時の心拍数は低下し、運動耐容能は改善した。夜間心拍数はジゴキシン単独投与時と比較して、本剤併用時で低下した。

①-4 安井昭二 他. 不整脈に対する Verapamil の臨床的検討. 臨床と研究; 55: 4069-74. 1978 (添付資料 5.3.5.2-1)

各種不整脈患者 147 例（上室性期外収縮 38 例、心室性期外収縮 73 例、洞性頻脈 9 例、心房細動 19 例、心房粗動 2 例及び発作性上室性頻拍 6 例）を対象に、本剤 1～4 週間投与による抗不整脈作用を非盲検試験で検討した。心房細動患者に対する本剤 120～480mg/日（分 3～4）投与群の徐脈作用改善率（20%以上の徐脈を示したものを「改善」と判定）は 84.2%（16/19 例）で、自覚症状の改善等も考慮した総合判定評価での有効率は 89.5%（17/19 例）であった。また、発作性上室性頻拍に対する本剤の徐脈作用改善率及び総合判定評価での有効率はともに 100%（6/6 例）であった。肝腎機能検査、血清電解質検査及び末梢血検査等では本剤によると思われる異常変動はみられなかった。副作用は 147 例中 22 例（15.0%）に認められ、その内訳は、便秘 12 例（8.2%）、胃もたれ感 3 例（2.0%）、息切れ及び胸苦しさ各 2 例（1.3%）下痢、悪心、浮動性めまい、立ちくらみ、動悸、頭痛、排尿困難及び胸痛各 1 例（0.7%）であった。副作用による中止例は悪心、胃もたれ感の 1 例であった。

② 発作性心房細動

②-1 川瀬綾香 他. 発作性心房細動予防に抗不整脈薬とベラパミルの併用は有用か.

Ther Res; 23: 865-7. 2002 (添付資料 5.3.5.1-17)

発作性心房細動患者（38 例）を対象に、ピルジカイニド 150～200mg/日 単独又はピルジカイニド 150～200mg/日＋本剤 120mg/日を平均 10±12 ヶ月間投与して、自覚症状及び心電図から有効性（症候性患者では自覚症状の明らかな改善があり、かつ外来受診時の 12 誘導心電図で洞調律が確認された例、無症候性患者ではホルター心電図により洞調律の維持が確認された例を「有効」と判定）を非盲検試験で評価した。ピルジカイニド単独投与群及び本剤併用群における有効例は、12/20 例（60%）及び 8/12 例（67%）

であった。

②-2 大野安彦 他. 発作性心房細動予防における単剤および併用治療の効果について. *Prog Med*; 13: 2277-80. 1993 (添付資料 5.3.5.4-1)

発作性心房細動患者 (38 例) を対象に、各種抗不整脈剤の単剤又は併用投与による臨床効果をレトロスペクティブに調査した。発作性心房細動に対する予防効果は、単剤、併用投与ともクラス I 抗不整脈剤 (ジソピラミド、プロパフェノン、シベンゾリン、アプリンジン、フレカイニド及びピルジカイニド) 投与群で高かった。クラス II 抗不整脈剤、クラス IV 抗不整脈剤 (本剤及びジルチアゼム) 及びジギタリスでは、単剤で有効な例はなく、クラス IV 抗不整脈剤、ジギタリスは併用投与において有効例が認められた。なお、(1) 投与開始後、以前認められた自覚症状が消失した (2) 経過観察中に記録し得た心電図又はホルター心電図で心房細動が認められなかった、を共に満たした場合に「有効」と判定された。

③発作性上室性頻拍

③-1 安井昭二 他. 不整脈に対する Verapamil の臨床的検討. *臨床と研究*; 55: 4069-74. 1978 (添付資料 5.3.5.2-1)

「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 6) ①-4」参照

③-2 土岡由紀子 他. 発作性上室性頻拍症に対する verapamil および disopyramide phosphate の頻拍停止、誘発予防および長期予防効果についての検討. *呼吸と循環*; 38: 243-8. 1990 (添付資料 5.3.5.1-23)

発作性上室性頻拍患者 (32 例) を対象に、本薬及びジソピラミドの頻拍停止効果、誘発予防 (本薬 0.15mg/kg、ジソピラミド 1.5mg/kg 静脈内投与) 及び長期予防効果 (本薬 120~240mg/日、ジソピラミド 300~600mg/日経口投与 (平均 18 ヶ月間)) を非盲検試験で比較した。本薬 (静脈内投与) により、電気生理学的に誘発させた発作 17 例中 15 例に発作停止効果がみられ、その 15 例全例で発作誘発予防効果がみられた。本薬を長期経口投与した 13 例中 7 例で発作が消失し、4 例で発作が減少した。ジソピラミド (静脈内投与) では電気生理学的に誘発させた発作 15 例中 10 例に発作停止効果がみられ、15 例中 5 例に発作誘発予防効果がみられた。ジソピラミドを長期経口投与した 11 例中 4 例で発作が消失し、1 例で発作が減少した。

③-3 伊東敏弘 他. 発作性上室性頻拍に対する治療薬選定における電気生理学的検査の有用性の検討. *循環器科*; 38: 84-7. 1995 (添付資料 5.3.5.1-24)

発作性上室性頻拍患者 (132 例) を対象に、発作の予防及び治療薬剤の選定における電気生理学的検査法の有用性を非盲検試験で検討した。各種抗不整脈薬を経口投与後、電気生理学的検査で発作性上室性頻拍誘発の有無を検討した結果、112 例で発作誘発予防薬を決定できた。クラス IV 抗不整脈剤 (本剤 120~320mg/日及びジルチアゼム 180~240mg/日) の有効率 73.9% (65/88 例) は、クラス Ia 抗不整脈剤 (ジソピラミド 300~600mg/日及びシベンゾリン 300~450mg/日) の 38.2% (13/34 例)、クラス Ic 抗不整脈剤 (フレ

カイニド 200～300mg/日、プロパフェノン 450～600mg/日及びピルジカイニド 225～300mg/日)の56.1%、(37/66 例)より有意に高かったが、発作性上室性頻拍の発生機序別では差が認められなかった。112 例中 108 例に有効薬剤を長期投与(1～158 ヶ月間、平均 27.6 ヶ月間)した結果、最終的な非再発率はクラス Ia 抗不整脈剤 81.3%、クラス Ic 抗不整脈剤 85.5%、クラスIV抗不整脈剤 84.1%、併用群 87.5%で、各群間に差は認められなかった。

③-4 沖重薫 他. 発作性“上室”性頻拍症に対するaprinidine, verapamilの併用療法.-経食道心房ペーシング法による評価-. *Progress in Medicine*; 9: 2717- 21. 1989 (添付資料 5.3.5.1-25)

発作性上室性頻拍患者(22 例)を対象に、本剤 120 又は 160mg/日及びアプリンジン 40 又は 60mg/日単独投与並びに両剤併用投与の電気生理学的効果を非盲検試験で検討した。両剤単独投与及び併用投与は、投与前値と比較して、房室伝導を抑制し、房室結節不応期を延長し、エコーゾーンを縮小し、発作性上室性頻拍のサイクル長を延長したが、これらの効果は併用群で単独群より有意に大きかった。

③-5 戸叶隆司 他. 発作性上室性頻拍症に対する薬物療法の効果.-Verapamil, disopyramide を中心に-. *循環器科*; 38: 104-8. 1995 (添付資料 5.3.5.1-26)

発作性上室性頻拍患者(30 例)を対象に、本薬(0.1mg/kg の静脈内投与及び 120～240mg/日又は 180mg 頓用の経口投与)及びジソピラミド(1.0mg/kg の静脈内投与及び 300～450mg/日又は 100mg 頓用の経口投与)を含む薬物療法の有効性を非盲検試験で検討した。電気生理学的検査(EPS)で本薬静脈内投与は 16 例中 12 例で有効であり、有効例のうち 9 例は本薬単独の長期経口投与が有効であった。EPS で無効であった本薬静脈内投与の 4 例中 3 例は本薬単独の長期経口投与で有効であり、残りの 1 例もジソピラミド併用で有効であった。EPS による薬効評価を行わなかった症例についても長期投与を行い、それらを含めた長期投与薬の内訳は、症状が著明に改善した 26 例のうち本剤単独投与は 15 例と最も多く、本剤と他剤の併用が 4 例であり、中等度改善の 3 例のうち 2 例は本剤とジソピラミドの併用であった。

③-6 Sakurai M et al. Acute and chronic effects of verapamil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am Heart J*; 105: 619-628. 1983 (添付資料 5.3.5.2-2)

発作性上室性頻拍患者(15 例)を対象に、本薬(10mg 静脈内投与及び 320mg/日経口投与、分 4)が電気生理学的パラメータに及ぼす作用及び発作性上室性頻拍の再発抑制効果を非盲検試験で検討した。本薬静脈内投与及び経口投与は房室結節の有効不応期及び機能的な不応期を延長し、心房エコー誘発ゾーン及び上室性頻拍誘発ゾーンを縮小した。また、14 例に本薬(240～320mg/日)を長期経口投与(平均 15 ヶ月間)した結果、8 例で再発抑制、5 例で著明な発作頻度の減少と発作持続時間の短縮が認められた。長期経口投与時の副作用は軽度の便秘が 4 例、倦怠感が 1 例であった。

<審査の概要>

(1) 本剤の上室性頻脈性不整脈治療における臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、国内における上室性頻脈性不整脈に対する既存の治療法と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。心房細動の治療における本剤の臨床的位置付けについて、心房細動の治療方針は洞調律の維持と心拍数コントロールに大別されるが、本剤は心拍数コントロールに用いる薬剤に位置付けられ、国内の「不整脈薬物治療に関するガイドライン（2004年）」によると、デルタ波がない場合は、房室結節が心拍数コントロールのターゲットとなり、そのうち、心機能が中等度以上低下している例では、ジゴキシンが選択されるが、心機能が正常から軽度低下例では、本剤を含む Ca 拮抗薬又は β 遮断薬が選択され、必要に応じてジゴキシンが併用される。慢性心房細動及び発作性心房細動に対して本剤は、どちらの疾患に対しても心拍数コントロールの目的で用いられるものの、慢性心房細動では長期間投与されるのに対し、発作性心房細動では短期間投与（頓用を含む）されることが多く、クラス I 抗不整脈薬とも併用される。

発作性上室性頻拍の治療における本剤の臨床的位置付けについて、不整脈薬物治療に関するガイドライン（2004 年）では、発作性上室性頻拍症の予防のための薬物療法として、顕性 WPW 症候群（洞調律時にデルタ波のあるもの）以外の頻拍中の P 波が見えないか、QRS の直後に出現の場合（房室結節リエントリー性頻拍、房室回帰性頻拍）において、心機能が正常又は軽度低下例では、房室伝導抑制薬である本剤は、 β 遮断薬、ジゴキシン、ジルチアゼム（適応外）及びベプリジル（適応外）と共に、第 1 選択薬の一つとして挙げられている。

機構は、本剤の特徴である房室伝導抑制作用と陰性変力作用を踏まえた臨床的位置付けについての申請者の説明を妥当と判断した上で、本薬注射剤と本剤との使い分けについて、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。心房細動発作の発生時に速やかに心拍数を減少させる場合は本薬注射剤を選択し、一方、血行動態が安定しており、早急に心拍数をコントロールしなくとも問題がない状況下で緩徐に心拍数を減少させる場合は本剤を選択する。したがって、概ね、本薬注射剤は、発作性心房細動における緊急時の心拍数コントロールの目的で用いられ、本剤は、慢性心房細動における心拍数コントロールの目的で用いられる。発作性心房細動では、本薬注射剤投与後、心拍数コントロールが必要な場合は本剤が用いられる。また、発作性上室性頻拍では、主に発作の停止の目的で本薬注射剤が用いられ、慢性期の再発予防の目的で本剤が用いられる。

機構は、以上の回答を妥当と判断した。

(2) 有効性について

1) 本剤の有効性について

機構は、心房細動治療における本薬の有効性について、代替エンドポイントである心拍数の低下、運動耐容能の改善及び QOL の改善等の指標、並びに真のエンドポイントである生命予後の改善のそれぞれに対する本薬の影響について、国内外のエビデンスを基に説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。1966 年以降の英文記載の、本剤とプラセボ又は他の抗不整脈薬との比較がなされた海外臨床報告及び、1981 年以降の日本語記載の症例数が 5 例以上

の国内臨床報告を検討した。本剤による慢性心房細動患者の安静時心拍数減少が、海外臨床報告 8/10 報 (CTD5.3.5.1-1～5 及び 5.3.5.1-8～10) 及び国内臨床報告 3/4 報 (CTD5.3.5.1-12、13 及び 5.3.5.2-1) で報告され、海外のプラセボ対照二重盲検試験 5 報 (CTD5.3.5.1-1～5) 全てにおいて、本剤による、プラセボに対する安静時心拍数の減少が示されていた。本剤による慢性心房細動患者の運動負荷時心拍数の減少が、海外臨床報告 10 報 (CTD5.3.5.1-1～10) 全て、及び国内臨床報告 2/3 報 (CTD5.3.5.1-12 及び 13) で報告され、海外のプラセボ対照二重盲検試験 5 報 (CTD5.3.5.1-1～5) 全てで、本剤による、プラセボに対する運動負荷時心拍数の減少が示されていた。本剤による慢性心房細動患者の運動耐容能の改善が、海外臨床報告の 4/8 報 (CTD5.3.5.1-1、6、8 及び 9) 及び国内臨床報告 3 報 (CTD5.3.5.1-11～13) 全てで報告され、プラセボ対照二重盲検試験 1/3 報 (CTD5.3.5.1-1) で、本剤による、プラセボに対する運動耐容能の改善が示されていた。以上より、慢性心房細動患者の安静時心拍数、運動負荷時心拍数及び運動耐容能に対する本剤の効果は、国内外で同様に認められていると考えられる。慢性心房細動患者の QOL については、海外臨床報告 10 報のいずれでも検討されておらず、国内臨床報告では 1/4 報 (CTD5.3.5.1-11) で検討され、本剤投与時の SF-36 の日常役割機能 (身体)、心房細動関連 QOL 質問票の Q1-6 (症状の多様性、頻度) に関する QOL 改善がジギタリス投与時に比較して有意に大きかった。

発作性心房細動における心拍数コントロールについては、海外臨床報告 1/3 報 (CTD5.3.5.1-15) で検討され、本剤を含む各種抗不整脈剤 (セジラニド、アミオダロン及びプロパフェノン) による心拍数コントロールはプラセボと比較し、有意に良好であった。国内の発作性心房細動患者の臨床報告 (CTD5.3.5.1-17 及び 5.3.5.4-1) では、心拍数コントロールの検討はなされていなかった。

真のエンドポイント (生命予後の改善) に対する本剤の効果に関しては、心房細動を対象として、本剤のみを用いて生命予後の改善効果を検討した臨床試験は行われていない。しかし AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) 試験 (N Engl J Med; 324: 1825-33. 2002) では、心房細動患者 4,060 例を対象に、ジゴキシン、 β 遮断薬及び Ca 拮抗薬 (本剤又はジルチアゼム) による心拍数コントロール療法、又はアミオダロン、ソタロール、プロパフェノン、その他の抗不整脈薬による洞調律維持療法を施行した後の生命予後が比較検討され、一次エンドポイントである全死亡率 (5 年間) は心拍数コントロール群 25.9% (310/2,027 例)、洞調律維持群 26.7% (356/2,033 例) であり、両群間に有意差は認められなかった。また、発作性心房細動 885 例と持続性心房細動 180 例を対象に、心拍数コントロール療法又は洞調律維持療法を施行した後の生命予後が比較検討された国内の J-RHYTHM (Japanese Rhythm Management Trial on Atrial Fibrillation) 試験 (Ther Res; 28: 291-2. 2007) では、一次エンドポイント (全ての原因による死亡率、有症候性脳梗塞、全身性塞栓症、入院・輸血を必要とする大出血 (脳出血を含む)、静注用利尿剤を必要とする心不全による入院、被験者の基本的治療法に対する認容性) の無イベント生存率は、発作性心房細動症例では、洞調律維持群の方が心拍数コントロール群より有意に高く、持続性心房細動症例では、心拍数コントロール群の方が高い傾向にあったが、有意差はみられなかった。生存率については、発作性心房細動及び持続性心房細動共に、洞調律維持群と心拍数コントロール群との間に違いは認められなかった。

機構は、心房細動の治療における洞調律維持と心拍数コントロールの生命予後に与える影

響の異同については、現在明確な結論が示されておらず、本剤が生命予後に与える影響についても明らかなエビデンスは存在しないが、国内外臨床報告から、本剤による安静時及び運動時心拍数の低下、運動耐容能の改善は示されており、QOL の改善に有効であることが示されていると判断できることから、心房細動治療における本剤の臨床的な意義は十分に確立しているものと考ええる。

機構は、発作性上室性頻拍における本薬の有効性について、代替エンドポイントである発作回数や発作持続時間の減少及び発作の再発の有無等の指標、並びに真のエンドポイントである生命予後の改善のそれぞれに対する本薬の影響を、国内外のエビデンスを基に説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。発作性上室性頻拍患者における、本剤による発作回数の減少について、海外臨床報告の 3/4 報 (CTD5.3.5.1-18, 19 及び 22) 及び国内臨床報告の 2 報 (CTD5.3.5.1-23 及び 5.3.5.2-2) いずれにおいても報告され、海外のプラセボ対照二重盲検試験 2 報 (5.3.5.1-18 及び 19) で、本剤による、プラセボに対する有意な減少が示された。発作性上室性頻拍患者における、本剤による再発抑制作用については、海外臨床報告の 2 報 (CTD5.3.5.1-20 及び 22) 及び国内臨床報告の 4 報 (CTD5.3.5.1-24~26 及び 5.3.5.2-2) 全てにおいて有効性が報告された。以上より、本剤による発作性上室性頻拍の発作回数抑制効果、発作の再発抑制効果は、国内外で同様に認められていると考えられる。一方、発作性上室性頻拍患者を対象とし、本剤による生命予後の改善効果を検討した臨床報告はなかった。

機構は、発作性上室性頻拍が発作性の疾患であり、治療の主体は発作の抑制であること、及び疾患が重篤であることを考慮すると、本剤は国内外臨床報告から発作の抑制効果が明確に示されており、本剤の有効性は臨床的に確立しているものと考ええる。

2) 本剤による上室性不整脈治療における国内外差について

欧米主要国における上室性不整脈に関する本剤の適応症とそれぞれに対する用法・用量を例示すると、①米国：ジギタリスとの併用下での慢性心房細動及び粗動の安静時及び運動時における心室レート（心拍数）のコントロール（240～320mg/日、分 3～4）、並びに反復性の発作性上室性頻拍の予防（240～480mg/日、分 3～4）、②英国：心房細動及び粗動の心室レートの低下、並びに発作性上室性頻拍の治療及び予防（120～360mg/日、分 3）、③ドイツ：頻脈を伴った心房細動及び粗動、並びに発作性上室性頻拍（240～480mg/日、分 3～4）、④フランス：発作性上室性頻拍の予防及び治療（120～240mg/日、分 3）等である。

機構は、頻脈性不整脈（心房細動、発作性上室性頻拍）治療時の本剤の投与量に関して、海外の承認用量及び臨床報告における本剤投与量には、国内臨床報告及び投与状況よりも高用量が含まれていることを踏まえて、本薬の有効性について民族差が存在する可能性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の代謝に関与する CYP3A4 の発現レベルに民族差を示唆する報告はなく、Ca チャネルに対する本薬の感受性についても民族差に関する報告はなかった。その他の内因性要因（年齢、体重等の患者背景を含む）及び外因性要因（医療環境等）を検討した結果、海外の承認用量及び臨床報告における本剤投与量に、国内の臨床報告及び投与実態よりも高用量が含まれる理由について、以下の 3 点が考えられた。

①本申請に際して検討した国内外臨床報告では、患者体重の記載がなかったため、国内外

の症例の体重を比較できなかったが、発作性心房細動及び粗動を対象とした国内外におけるフレカイニド酢酸塩の臨床試験（タンボコール錠 50mg、タンボコール錠 100mg 医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請資料（2004 年 12 月 24 日申請））の対象患者の平均体重を比較すると、海外症例の体重が国内症例の体重よりも約 23%重かったことから、本剤についても、海外では患者の体重が重いため国内の患者より高用量が用いられたことが推測された。

②本剤 240mg/日を超えた用量が用いられた試験は、海外臨床報告では、慢性心房細動 4 試験（CTD5.3.5.1-1～3 及び 7）、発作性心房細動 1 試験（CTD5.3.5.1-16）及び発作性上室性頻拍 4 試験（5.3.5.1-19～22）の計 9 試験あり、国内臨床報告では、慢性心房細動 1 試験（CTD5.3.5.2-1）及び発作性上室性頻拍 2 試験（CTD5.3.5.2-1 及び 2）の計 3 試験であった。このうち海外 7 試験はプラセボ又は他の抗不整脈剤対照の二重盲検比較試験であり、本剤の有効性について、対照に対する優越性を示す必要があったため、本剤の効果が確実に発揮される高めの投与量が設定され、対照に対する優越性を検討する試験ではなかった国内臨床報告と比較して高用量が用いられた可能性が推測された。

③本剤 240mg/日を超えた用量が用いられた試験のうち、海外臨床報告の 8/9 試験（CTD5.3.5.1-1～3、7、16 及び 19～21）、国内臨床報告の 2/3 試験（CTD5.3.5.1-1、2 試験は同一の臨床報告）は 1980 年以前に実施されたものであり、全て単剤での効果を検討したものであった。これらの臨床試験では、他剤と併用して治療することも考慮する現在の医療実態下で使用される本剤投与量より高用量が用いられた可能性が考えられる。

機構は、申請者の主張には推測が多く、不明確な点があるものの、日本人と欧米人の体重差や、実臨床と臨床試験の目的等の相違に基づき、国内外臨床報告において投与量の差が生じた可能性は否定できないことも踏まえ、本剤の日本人における有効性及び安全性の評価に際して、国内外差に留意する必要があるものの、海外の有効性及び安全性のデータを参考とすることは可能と考える。

(3) 効能・効果について

機構は、本剤は、慢性心房細動、発作性心房細動及び発作性上室性頻拍のいずれに対しても同様に推奨され得るのか考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤は慢性心房細動、発作性心房細動及び発作性上室性頻拍のいずれに対しても推奨されているが、本申請に際して提出した国内外の治療ガイドラインの記載、国内外臨床報告、国内での使用実態等を総合すると、心房細動では、発作性心房細動よりも慢性心房細動に対しての方が推奨レベルが高いものと考えられる。一方、発作性上室性頻拍に対しては慢性心房細動と同様に推奨されるものと考えられる。

機構は、慢性心房細動、発作性心房細動及び発作性上室性頻拍の各不整脈について、臨床報告等のエビデンスレベルには相違があり、また、発作性心房細動患者では発作の持続時間が延長したとの報告（CTD5.5.5.1-16）があり、電気的リモデリングの進行した発作性心房細動では発作の持続時間が延長する可能性が否定できないものの、本剤投与時に主として期待される心拍数コントロール効果は、発作性心房細動も含め、いずれの不整脈においても示されているものとする。さらに、国際的に標準的とされる教科書、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載さ

れた総説、国内外の治療ガイドライン等の記載、及び国内外における本剤の使用実態等を総合的に考慮すると、いずれの不整脈に関しても本剤の投与は医学薬学上公知と判断され、効能・効果としてこれらの不整脈を含めることが臨床的に妥当と判断する。

機構は、申請者が効能・効果を頻脈性不整脈のうち心房細動、発作性上室性頻拍としたことに関連して、国内のガイドラインにおいて心房粗動についても本剤が推奨されており、実臨床における使用実態があると考えられることを踏まえて、心房細動及び発作性上室性頻拍以外の上室性不整脈に対する本剤の投与について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本申請では、医学薬学上公知の根拠の判断に際して、公表論文については、プラセボ又は他の抗不整脈剤との比較がなされた海外臨床報告、及び症例数が5例以上の国内臨床報告を検索した。その結果、心房細動及び発作性上室性頻拍については医学薬学上公知であると判断できた。心房粗動については、プラセボ又は他の抗不整脈剤を対照とした臨床試験として、慢性心房細動（27例）及び心房粗動（3例）を対象とした二重盲検試験1試験（下記2）i）参照）、非盲検比較試験は3試験（下記2）ii）並びに3）i）及びii）参照）がみられたが、日本人のデータが少なかったことから、申請時の効能・効果（案）に心房粗動は含めなかった。

しかしながら、以下の理由から本剤の心房粗動に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断し、追加する効能・効果（案）を「頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）」に変更する。

- ①本剤は主として房室結節の伝導抑制、不応期延長により抗不整脈作用を発揮するため、房室結節が関与する上室性不整脈に有効であり、心房粗動の心室レートは房室伝導に依存するため、房室結節に作用する本剤は心房粗動に対しても心拍数コントロール薬として有効と考えられる。
- ②国際的に標準的とされる教科書（「4.（ii）＜提出された資料の概略＞（1）1）国際的に標準的とされる教科書）参照）及び以下の1）に示す国内外ガイドラインにおいて、本剤は心房粗動に対する心拍数コントロール薬として推奨されている。
- ③以下の2）及び3）に示す国内外の公表論文において、心房粗動に対する検討症例は少ないが、「心房細動又は心房粗動」に対する本剤の有効性及び安全性が検討され、心拍数コントロール薬として有効であると報告されている。
- ④英国、ドイツ、米国における本剤の適応症としては、心房細動、発作性上室性頻拍以外の上室性不整脈では、心房粗動が含まれている。

1) 国内外の診療ガイドライン

i) ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias. (添付資料 5.4.2.5-13)

血行動態が安定している心房粗動患者では、心室レートコントロール目的で、房室結節抑制薬（Ca拮抗薬、β遮断薬、ジギタリス製剤）が投与される。

ii) 不整脈薬物治療に関するガイドライン（日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心電学会、日本心臓ペースング・電気生理学会、日本小児循環器学会 2002-2003 年度合同研究班報告 Circ J; 68: 981-1053. 2004）（添付資料 5.4.2.5-11）

血行動態が安定している心房粗動患者で、心室レートが 100 拍/分以上の場合は、まず心室レートコントロールを目的として、房室結節抑制薬（Ca 拮抗薬、 β 遮断薬、ジギタリス製剤）を投与する。洞調律復帰及び再発予防を目的として Na チャネル遮断薬を投与する場合は、投与後に粗動周期の延長などにより心室レートが増加する可能性があるため、房室結節抑制薬を併用する。

2) 心房粗動についても検討された海外臨床報告

i) Panidis IP, et al. Effectiveness and safety of oral verapamil to control exercise-induced tachycardia in patients with atrial fibrillation receiving digitalis. *Am J Cardiol*; 52: 1197-1201. 1983

ジギタリス投与中の慢性心房細動（27 例）及び粗動（3 例）の患者を対象に、本剤 240～480mg/日（分 3～4）の心拍数コントロール効果をプラセボ対照二重盲検比較試験で検討した。本剤は、ジゴキシン投与中の慢性心房細動及び粗動患者の安静時及び運動負荷時心拍数をプラセボより低下させた。本剤はプラセボよりジゴキシンの血中濃度を上昇させたが、ジギタリス中毒の兆候及び症状を示した患者は認められなかった。

ii) Mølgaard H, et al. 24-hour antiarrhythmic effect of conventional and slow-release verapamil in chronic atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol*; 33: 447-453. 1987.

慢性心房細動（8 例）及び慢性心房粗動（1 例）の患者を対象に、本剤の通常製剤（120～240mg/日、分 3～4）と徐放製剤（120～240mg/日、分 1）による心拍数コントロール効果を比較検討した。いずれの製剤も 24 時間にわたり、慢性心房細動及び粗動患者の心拍数コントロールに有効であった。

3) 心房粗動についても検討された国内臨床報告

i) 笠尾昌史 他. Pirmenol 心房粗動に Verapamil の追加投与が洞調律維持に有効であった治療抵抗性発作性心房細動の 2 例. *Ther Res* ;23: 859-864. 2002

ピルメノールを投与したところ心房粗動に移行した治療抵抗性の発作性心房細動の患者 2 例に対して、本剤（160～200mg/日）を追加投与したところ、洞調律に復帰し、その後ピルメノールと本剤の併用投与にて洞調律が維持された。

ii) 安井 昭二 他. 不整脈に対する Verapamil の臨床的検討. *臨床と研究*; 55: 4069-74. 1978

不整脈患者（上室性期外収縮、心室性期外収縮、洞性頻脈及び発作性上室性頻拍等の 147 例：心房粗動 2 例を含む）に対する本剤（120～480mg/日、分 3～4）の抗不整脈効果を検討した。心房粗動患者 2 例のうち、1 例は徐脈作用（心拍数の 20% 以下の低下）がみられ総合判定で「有効」、他の 1 例は徐脈作用はみられず「無効」と判定された。

機構は、以下のように考える。本剤はその作用機序から、房室伝導の抑制作用を介して、心

室の心拍数コントロールを目的として投与される薬剤と考えられ、ベラパミル感受性特発性心室頻拍のような特殊な心室性不整脈を除くと、頻脈性の上室性不整脈が投与対象とするのが妥当である。心房粗動患者には心房細動の合併例が多く、相互の移行がみられること、本剤の作用機序及び両不整脈の発生機序より、心房細動に対する投与時に準じた本剤の有効性が、臨床的に心房粗動に対しても期待できること、国際的に標準とされる教科書、国内外の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臨床報告の成績、海外の承認状況等から、本剤の効能・効果は、「頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、発作性上室性頻拍）」とすることが適切であると考えるが、専門委員の意見も踏まえて最終的に判断したい。

(4) 用法・用量について

1) 標準用量について

機構は、本剤の申請用法・用量を1回1～2錠（1回40～80mg）を1日3回経口投与とした根拠及びその妥当性について、それぞれの不整脈毎に、国内臨床報告及び国内での使用実態等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。申請用法・用量は、国内臨床報告（慢性心房細動に関する4報、発作性心房細動に関する2報及び発作性上室性頻拍に関する6報）を基に、投与量別の症例数から、本剤の有効性及び安全性を考慮して設定した。慢性心房細動に関する国内臨床報告4報において、本剤120mg/日が34/61例（56%）、240mg/日が26/61例（43%）、480mg/日が1/61例（2%）に投与されており、症例全体の98%（60/61例）における投与量は120～240mg/日であった。また、これらの報告では、本剤による有効性（安静時及び運動時心拍数減少、運動耐容能増加及びQOL改善等）が認められ、かつ有害事象による中止例がなかったことから、日本人の慢性心房細動患者に対しては本剤120～240mg/日の用量で有用性が期待できると考えられた。

発作性心房細動患者に対する有効性が示された国内臨床報告2報のうち、投与量の記載のあった1報（CTD5.3.5.1-17）において、投与された本剤の用量は120mg/日であり、120～240mg/日の範囲に入っていた。

発作性上室性頻拍に関する国内臨床報告6報（CTD5.3.5.1-23～26、5.3.5.2-1及び2）のうち、本剤投与症例があった5報において、本剤120～480mg/日が少なくとも76例に投与され、その内訳は、投与量の範囲のみ記載があった120～160mg/日が22例（29%）、120～240mg/日が34例（45%）、120～480mg/日が6例（8%）、240～320mg/日が14例（18%）であり、症例全体の少なくとも74%に（56/76例）本剤120～240mg/日が投与されていた。本剤による有効性（心拍数減少、発作回数減少及び再発抑制等）が認められ、かつ有害事象による中止症例がなかったことから、日本人の発作性上室性頻拍患者に対しては本剤120～240mg/日の用量で有用性が期待できると考えられた。

また、心房粗動に推奨される本剤の用法・用量については、心房粗動に対する本剤による心拍数コントロールは心房細動と同様に房室結節がターゲットになること、本剤が心房粗動に対する効能・効果を有する英国、ドイツ及び米国での用法・用量は心房細動と同一であること、臨床報告では症例数は少ないが、心房粗動患者で使用された用量は心房細動に対する用量範囲内であること等から、心房細動と心房粗動は同一の用法・用量でよいと判断した。

機構は、頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、発作性上室性頻拍）における本剤の用量に

は、Ca チャネル遮断薬や β 遮断薬が選択され、効果不十分な場合にはジゴキシンが併用されること、及びこれらの薬剤の組み合わせによる治療が記載されている。

以上のように、本剤単剤で効果が不十分な場合には、他剤との併用により治療が可能であること、及び、高用量投与時の本剤による副作用発現リスクの増大を考慮すると、心房細動及び発作性上室性頻拍に対する本剤の投与量は 120～240mg/日の範囲で臨床的に十分な有効性が期待できると判断される。よって上限を 240mg/日に設定し、頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）に本剤を投与する際の用法・用量の記載を「年齢、症状により適宜減量する。」と変更する。

機構は、申請者の説明も踏まえ、以下のように考える。現在の医療実態として 240mg 超の本剤の必要性は高くないと考えられること、また、本剤高用量投与時には心臓関係の有害事象発現リスクが高まることが予想されること、各不整脈の治療に際して本剤 240mg/日の効果が不十分と判断された場合には心拍数コントロール作用を有する他剤の併用が可能であること等から、本剤の投与量の上限を 240mg/日と設定することが妥当である。また 120mg 未満の少量投与については、高齢者、低体重患者、夜間心拍数の過度な低下が危惧される場合等において、標準用量からの減量が必要な患者層の存在も考えられることから、用法・用量で「年齢、症状により適宜減量する。」と規定することが妥当と考えられるが、本剤の用法・用量の詳細については、専門委員の意見も踏まえて最終的に判断したい。

機構は、本剤投与量の増減の判断基準について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤の増量を行い、増量時の判断基準に関する記載があった国内外臨床報告は 6 報（慢性心房細動 4 報、発作性上室性頻拍 2 報）で、慢性心房細動では、安静時心拍数が 15%減少しない場合（CTD5.3.5.1-1）、運動負荷時最大心拍数が 15%減少しない場合（CTD5.3.5.1-2 及び 3）、十分な効果（心拍数 20%低下、自覚症状の改善）が得られない場合（CTD5.3.5.2-1）に増量され、増量の時期はいずれも投与開始 2 週間後とされていた。発作性上室性頻拍では、発作が認められた時点（CTD5.3.5.1-20）、発作頻度、持続時間又は発作重症度により必要に応じて（CTD5.3.5.1-22）増量されていた。心房細動では、効果の判断基準は心拍数低下、自覚症状の改善、ポンプ機能改善（運動耐容能の改善）と考えられ、心拍数については、国内の「不整脈薬物治療に関するガイドライン」では、安静時に心室レート 80 拍/分以下、中等度の運動時の心室レート 115 拍/分以下を目標とすることが勧められている。発作性上室性頻拍では、本剤は発作再発の予防の目的で使用されるため、効果の判定基準は発作の消失又は発作回数の減少、発作持続時間の短縮、自覚症状の改善と考える。1 回 40mg と 80mg の使い分けの判断基準については、通常、低用量の 40mg から投与を始め、効果が認められないか不十分と判断される場合に増量して 80mg を用いる。

機構は、本剤投与量の増減の判断基準についての申請者の説明は妥当であり、用法・用量の規定を「年齢、症状により適宜減量する。」とすることで臨床的に大きな問題はないものとするが、用法・用量の調節に関連する情報提供の詳細については、専門委員の意見も踏まえて最終的に判断したい。

3) 1 日の投与回数について

機構は、1 日の投与回数について、1 日 3 回投与の妥当性及び臨床現場でそれ以外の投与

回数が選択される可能性について、国内外の臨床報告及び国内での使用実態等を踏まえ、また、薬効の持続時間等の観点からの考察も含めて、それぞれの不整脈について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床報告では、本剤 120～240mg/日は、慢性心房細動では全て、発作性上室性頻拍でもほとんどが 1 日 3 回に分けて投与されており、申請用量 120～240mg/日の 1 日投与回数は 3 回が妥当であると考えられる。国内臨床報告では、1 日投与回数が 1 回又は 2 回の報告はなく、1 日 3 回を超える投与回数については、慢性心房細動（61 例）において 480mg/日が 1 日 4 回に分けて投与された例（1 例）、発作性上室性頻拍（76 例）において 120～480mg/日が 1 日 3～4 回に分けて投与された例（6 例）、320mg/日が 1 日 4 回に分けて投与された例（240～360mg/日として 14 例）がみられた。海外臨床報告では、1 日投与回数が 2 回については、慢性心房細動（159 例）において 160mg/日が投与された例（8 例）、発作性心房細動（587 例）において 160mg/日が投与された例（263 例）があり、1 日 3 回を超える投与回数については、慢性心房細動において 320mg 又は 480mg/日が 1 日 4 回に分けて投与された例（11 例）、発作性心房細動において 320～480mg/日が 1 日 4 回に分けて投与された例（17 例）、発作性上室性頻拍において 480mg/日が 1 日 3～4 回に分けて投与された例（360～480mg/日として 17 例）、320mg/日が 1 日 3～4 回に分けて投与された例（19 例）、480mg/日が 1 日 3～4 回に分けて投与された例（8 例）がみられた。

前述の国内処方実態アンケートでは、本薬注射剤から本剤へ移行する際の本剤の基本投与回数と基本投与量について、慢性心房細動に対しては 1 日 1 回投与が 1%（1/72 名、120mg/日未満）、1 日 2 回投与が 14%（10/72 名、120mg/日未満 8 名、120～240 mg/日 2 名）、及び 1 日 3 回投与が 83%（60/72 名、120mg/日未満 5 名、120～240mg/日 52 名、240～360 mg/日 3 名）、発作性心房細動に対しては 1 日 1 回投与が 5%（4/77 名、120mg/日未満 2 名、120～240mg/日 2 名）、1 日 2 回投与が 16%（12/77 名、120mg/日未満 10 名、120～240mg/日 2 名）及び 1 日 3 回投与が 75%（58/77 名、120mg/日未満 10 名、120～240mg/日 46 名、240～360mg/日 2 名）、発作性上室性頻拍に対しては 1 日 1 回投与が 5%（5/92 名、120mg/日未満 3 名、120～240mg/日 2 名）、1 日 2 回投与が 13%（12/92 名、120mg/日未満 8 名、120～240mg/日 4 名）、及び 1 日 3 回投与が 79%（73/77 名、120mg/日未満 11 名、120～240mg/日 60 名、240～360mg/日 2 名）であった

本薬の半減期は、米国及び英国の添付文書では、半減期は単回投与時では 2.8～7.4 時間、10 回以上の投与では 4.5～12.0 時間と記載されていることから、1 日 3 回投与とすることは妥当と考えられ、慢性心房細動を対象に本剤 240mg/日（分 3）を 1 ヶ月間投与したところ、最終投与後の心拍数コントロール効果（運動負荷時心拍数及び安静時心拍数の持続時間）は、14 例中 8 例では少なくとも投与後 10 時間、2 例では 8 時間、4 例では 5 時間持続したと報告されている（CTD5.3.5.1-9）。また、運動負荷時及び安静時の平均心拍数は最終投与後の初期値に比べ、投与後 10 時間で有意に増加していた。これらの結果から、本剤 240mg/日（分 3）の心拍数コントロール効果は、最終投与後 8～10 時間持続すると考えられる。

以上、本剤は反復経口投与の際の血中半減期から 3～4 回投与で一定の血中濃度が維持されると考えられまた、国内臨床報告においても、申請用量の 120～240mg/日は多くの症例で、1 日 3 回で投与されていた。これらのことから、1 日投与回数の 3 回は妥当と考えられた。また、1 日 1 回又は 2 回の投与回数は国内臨床報告では認められなかったが、国内で実施し

たアンケート調査の結果にはみられ、海外臨床報告でも発作性心房細動で1回又は2回の投与回数が認められた。一方、3回を超える投与回数については、国内外の臨床報告では240mg/日を超える投与量で認められたが、国内処方実態アンケートでは240mgを超える投与量（上限360mg/日）でも1日3回を超える投与回数はみられなかった。

機構は、本剤の標準用量である120～240mg/日は、心房細動、発作性上室性頻拍のいずれの不整脈においても、国内臨床報告において、ほとんどの患者で1日3回投与がなされており、国内処方実態アンケートの結果でも3/4以上の医師が1日3回投与で処方していることから、また、本剤投与後の薬効持続時間に関する報告も踏まえ、頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、発作性上室性頻拍）の治療における本剤の1日投与回数は基本的には3回が妥当であると考ええる。

(5) 安全性について

1) 器質的心疾患及び心機能低下例における危険性について

機構は、頻脈性不整脈の治療に際して、器質的心疾患（弁膜症、肥大型心筋症及び高血圧等）の有無及び心機能の相違（NYHA分類及び左室駆出率等）が本剤の安全性に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤は陰性変力作用を有しているため、器質的心疾患を有する症例や心機能低下例では、心臓関連の副作用が発現する可能性がある。特に、左室流入障害を伴う弁膜症、左室拡張障害を認める肥大型心筋症や高血圧では、本剤がさらに心機能を低下させる可能性があることから、本剤の安全性に影響を与えると考えられる。そこで、国内外の臨床報告から、器質的心疾患及び心機能と、発現した心臓関連の副作用の関係を報告毎に検討した。慢性心房細動（海外10報、国内3報）計227例の臨床報告では、器質的心疾患として、弁膜症（リウマチ性心疾患、僧帽弁狭窄症、僧帽弁置換術後、僧帽弁逸脱、心房中隔欠損症治療後及び僧帽弁交連切開）、肥大型心筋症、高血圧及び虚血性心疾患等が含まれ、NYHA心機能分類Ⅰ～Ⅲ度の心機能の症例が含まれていたが、本剤による心臓関連の副作用の記載があったのは、動悸と息切れの1例のみであった。発作性心房細動（海外3報、国内2報）計866例の臨床報告では、器質的心疾患として、弁膜症（リウマチ性心疾患及び弁膜性心疾患）、高血圧、虚血性心疾患及び冠動脈疾患等が含まれていたが、本剤により発現した心臓関連の副作用は、心房粗動1例、心室性頻脈1例、心房粗動4例、心房性二段脈1例、徐脈1例及び洞性徐脈1例であった。発作性上室性頻拍（海外5報、国内5報）計404例の臨床報告では、基礎心疾患の記載があるのは高血圧症24%、心肥大7%にみられた1報のみで、この報告では、心臓関連の有害事象として、頻脈10%、心不全（発現率不明）が記載され、その他の基礎心疾患不明の報告でみられた心臓関連の有害事象は、洞停止7例及び高度房室ブロック3例であった。以上のように、国内外臨床報告において、頻脈性不整脈の治療に際する本剤投与時の、器質的心疾患の有無と心臓関係の副作用の関連を検討したが特徴的な関係は見出せなかった。

機構は、心房細動及び粗動では、弁膜症、肥大型心筋症及び高血圧等の器質的心疾患を合併している可能性が高く、国内外臨床報告からは明確ではなかったものの、器質的心疾患を有する症例や心機能が低下した症例では、本剤の陰性変力作用により、心不全増悪のリスクが高まる可能性が考えられることを踏まえ、それらに関連する添付文書上の注意喚起が十分

と考えられるのか申請者の見解を尋ねた。

申請者は、添付文書（案）の「使用上の注意」の「1. 慎重投与」の「(5) 心筋症のある患者」を「(5) 基礎心疾患（心筋症、弁膜症、高血圧性心疾患等）のある患者〔本剤は陰性変力作用を有し、心機能を悪化させることがある。〕」と変更し、弁膜症及び高血圧等の器質的心疾患を有する症例に対する注意喚起を行うこととすると回答した。

機構は、申請者の対応を妥当と考えるが、頻脈性上室性不整脈患者、特に心房細動及び粗動患者の背景として器質的心疾患等の合併が多いと予想されることから、このような本剤投与時に有害事象の発現リスクの高いことが予想される集団に対する添付文書上の注意喚起を十分に行う必要があると考え、詳細については、専門委員の意見も踏まえて最終的に判断したい。

2) 洞機能不全の危険性について

機構は、発作性心房細動患者では、洞不全症候群を合併する可能性が考えられることから、発作性心房細動患者における本薬投与時の洞停止のリスクについて、国内外臨床報告等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。Harrison's Principles of Internal Medicine (16th Edition)及び国内の心房細動治療（薬物）ガイドライン（2006年改訂版）（http://plaza.umin.ac.jp/%7Ecirc/guideline/JCS2006_ogawa_h.pdf）では、発作性心房細動患者では洞不全症候群の合併例が多く、洞機能が低下した症例ではCa拮抗薬、強心配糖体、β遮断薬及び他の抗不整脈剤の投与により洞機能不全が増強されると記載されている。発作性心房細動に対する臨床報告（海外3報、国内2報）において、洞不全症候群の合併例を対象に含んでいたのは、1報（CTD5.3.5.1-15）のみで、残り4報では患者背景に洞不全症候群を有する患者はなく、洞不全症候群及び洞房ブロックの患者は除外基準に設定されていた報告（CTD5.3.5.1-14）もあった。米国、フランス、ドイツ及び英国の本剤の添付文書では、洞不全症候群のある患者は禁忌とれている。

現在、本剤の国内における既承認の添付文書では、「禁忌」に「第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞房ブロックのある患者〔本剤は房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。〕」、「慎重投与」に「高度の徐脈（50 拍/分未満）、又は第Ⅰ度の房室ブロックのある患者〔本剤は房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。〕」、「重大な副作用」の「循環器障害」に「心不全、洞停止、房室ブロック、徐脈、意識消失があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載している。

機構は、添付文書（案）において、本剤は洞結節を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがあること、洞停止、徐脈及び意識消失のリスクがあることは記載されているものの、発作性心房細動患者に高頻度に合併が予想される洞不全症候群では、本剤投与に伴い洞機能不全が増強されるリスクがあることをより具体的に情報提供する必要があると考える。添付文書上の記載の詳細については、専門委員の意見も踏まえて更に検討したい。

3) 副伝導路を有する例における不整脈増悪の危険性について

機構は、顕性 WPW 症候群における心房細動や、順行性の房室結節回帰性頻拍（AVRT）等の、順行性に伝導する性質を有する副伝導路が存在する症例では、本剤投与により不整脈

が増悪する危険性があることを踏まえて、これらの患者に対する注意喚起を含め、効能・効果の追加により新たに必要となる添付文書上の情報提供について検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤は房室結節を抑制する作用を有するが、副伝導路を抑制する作用を有さないことから、副伝導路を順行性に伝導する副伝導路が存在する場合に、本剤を用いると副伝導路の順行性伝導がより優位になり、心室応答がより速くなり心室細動が生じるリスクが増大すると考える。添付文書（案）では、「慎重投与」に「(4) WPW、LGL 症候群（機構注：Lown-Ganong-Levine syndrome）を伴う心房細動、心房粗動のある患者〔本剤の房室伝導抑制作用により、心房興奮が副伝導路を通りやすくなる結果として心室細動を生じることがある。〕」と記載していたが、申請効能・効果の発作性上室性頻拍に含まれる房室結節回帰性頻拍のうち副伝導路を順行性に伝導する症例に対しても注意喚起を広げるため、「心房細動、心房粗動のある患者」を削除し、「(4) WPW、LGL 症候群のある患者〔本剤の房室伝導抑制作用により、心房興奮が副伝導路を通りやすくなる結果として心室細動を生じることがある。〕」と変更する。また、心電図等を定期的に測定することの注意喚起は必要であると考え、「重要な基本的注意」に、「本剤の投与に際しては、心電図、脈拍、血圧を定期的に調べる。PQ の延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。」を追記して注意喚起することとする。

機構は、申請者の説明は了承するものの、副伝導路が存在する症例のみならず、本剤の投与対象である頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、発作性上室性頻拍）全てにおいて、心電図等のモニタリングは重要と考えており、添付文書における、心電図の測定等に関する具体的な注意喚起については、専門委員の意見も踏まえて最終的に判断したい。

3) 併用薬について

機構は、心房細動・粗動、発作性上室性頻拍等の頻脈性不整脈の治療目的で本剤を投与する際には、他の抗不整脈薬（クラス Ia 及び Ic 抗不整脈薬等）、ジギタリス製剤及び β 遮断薬等との併用が多く予想されることから、これらの薬剤を併用した際の本剤の安全性について、国内外臨床報告等を踏まえて説明し、添付文書上の注意喚起の必要性についても検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。ジギタリス製剤は、本剤と併用して慢性心房細動患者の心拍数コントロールに使用されることが多く、併用時には、高度の徐脈及び房室ブロック等の徐脈性不整脈があらわれることがあり、また、本薬は P-糖蛋白質の阻害作用を有しており、ジギタリスの腎排泄抑制によるものと考えられるジギタリスの血中濃度上昇が認められていることから、ジギタリスによる中毒症状（悪心・嘔吐、食欲不振、頭痛、疲労及び倦怠感等）があらわれることがあるので注意を要する。慢性心房細動の臨床報告 14 報（海外 10 報、国内 4 報）のうち、血中ジゴキシン濃度を測定したものが 7 報（海外 6 報、国内 1 報）あり、6 報（CTD5.3.5.1-1、2、3、9、10 及び 13）で本剤併用により血中（血清中）ジゴキシン濃度の上昇がみられていたが、ジギタリス中毒の徴候及び症状の発現の報告例はなかった。

国内外の発作性心房細動又は発作性上室性頻拍に関する臨床報告 4 報（CTD5.3.5.1-14、17、26 及び 5.3.5.4-1）において、クラス Ia 抗不整脈薬（キニジン及びジソピラミド）と本剤の併用、クラス Ic 抗不整脈薬（ピルジカイニド及びフレカイニド）と本剤の併用の検討がなされ、4 報中 3 報で有効性が示されたが、安全性については、死亡例がキニジン（480mg/日）

+本剤（240mg/日）併用の2例（CTD5.3.5.1-14）にみられ、そのうち1例は心停止に伴う脳障害によるもので、治験薬との関連性ありと判定された。

本剤は陰性変力作用、房室結節及び洞結節を抑制する作用を有しており、心房細動及び発作性上室性頻拍の治療目的で本剤とジギタリス製剤、クラス Ia 及び Ic 抗不整脈剤又は β 遮断薬と併用される際、両剤の作用が増強され、心抑制や不整脈を生じることがあり、注意喚起が必要であると考え。添付文書（案）では「重要な基本的注意」に、「クラス I 抗不整脈剤、 β 遮断薬との併用により、心機能低下、高度の徐脈、房室ブロックがあらわれることがある。また、ジギタリスとの併用により、高度の徐脈、房室ブロックがあらわれることがある。これらの薬剤と併用する場合は、自覚症状に注意するとともに、定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、本剤または相手薬剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと（「相互作用」の項参照）。」を新たに記載し、これら薬剤と併用する場合の注意喚起を徹底することとしている。また現行の添付文書（2006年6月改訂版）では、「相互作用」の「併用注意」の項にジギタリス製剤、抗不整脈剤、 β 遮断薬について記載し、本剤との併用時の注意喚起をしているが、クラス Ic 抗不整脈剤に対する注意喚起も明確に行う目的で、添付文書（案）ではクラス Ic 抗不整脈剤の成分名としてピルジカイニド塩酸塩、フレカイニド酢酸塩を追記することとしている。

機構は、これらの添付文書上の注意喚起の記載について、妥当なものとする。

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

Ⅳ．総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、頻脈性不整脈（心房細動、心房粗動、発作性上室性頻拍）に対する本薬の有効性及び安全性については医学薬学上公知であり、本剤は承認可能と判断する。なお、効能・効果及び用法・用量の設定並びに安全性に関する情報提供等について、専門委員の意見も踏まえて最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 20 年 1 月 22 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ワソラン錠 40mg
[一 般 名] ベラパミル塩酸塩
[申 請 者 名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 30 日 (医薬品製造承認事項一部変更承認申請)
[特 記 事 項] 「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 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員に求めた意見を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 医学薬学上公知との判断及び効能・効果について

慢性心房細動、発作性心房細動及び発作性上室性頻拍の各不整脈について、専門委員から、本剤は既に、心房細動の心拍数コントロールや発作性上室性頻拍の予防に広く臨床使用されている実態があり、本薬を用いることなくこれら頻脈性不整脈の治療は不可能と言っても過言ではない旨の意見等が出された。機構は、臨床報告等のエビデンスレベルに差異はあるものの、本剤投与時に主として期待される心拍数コントロール効果は、いずれの不整脈においても示されているものと考えており、国際的に標準的とされる教科書、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説、国内外の治療ガイドライン等の記載、及び国内外における本剤の使用実態等を総合的に考慮すると、これらの不整脈に対する本剤による治療効果は医学薬学上公知であると判断した。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

一方、心房粗動に関しては、専門委員から、心房細動以上にジギタリスや β 遮断薬では心拍数コントロールが難しい頻脈であり、比較的高用量の本薬が有効であるとの意見、本剤は既に、心房細動、心房粗動、発作性上室性頻拍に対して多くの施設で使用されており、心機能と徐脈や房室ブロックに注意すれば副作用も少ない等の意見が出された。その上で、心房細動及び発作性上室性頻拍の治療と比較して本剤投与時の有効性及び安全性に関する情報は少ないが、本剤の作用機序及び心房細動及び粗動の発生機序から心房粗動に対しても心房細動に準じた本剤の有効性が臨床的に期待できること、心房粗動患者には心房細動の合併例が多く相互の移行がみられることから、また、国際的に標準とされる教科書、国内外の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臨床報告の成績、海外の承認状況等も踏まえ、本剤の効能・効果は、「頻脈性不整脈 (心房細動・粗動、発作性上室性頻拍)」とすることが適切であるとした機構の判断は専門委員から支持された。

2. 用法・用量について

専門委員から、高体重患者や本薬に対して低感受性の患者等、240mg/日以上用量が必要な場合もあり得る旨の意見、起床後から午前中でのみ心拍数が高い患者や夜間はむしろ徐脈となる患者もあり、そのような例では症状や心拍数の日内変動をみて投与回数を調節してもよいとの意見等が出されたが、発作性上室性頻拍で通常量の効果が認められない症例は、心房頻拍や機序が自動能亢進である等の特殊な症例であり、高用量を投与しても副作用のみが出現して危険であること、及び本剤の有用性が報告されていた時代と現在では不整脈治療が大きく変化しており、他の選択肢もあることから、120～240mg/日 1日3回投与でよいとの意見も出された。その上で、国内臨床報告、現時点の国内における使用実態及び海外承認状況等を踏まえて、本剤の標準用量を120～240mg/日とすること、本剤の陰性変力作用、陰性変時作用、血管拡張作用並びに房室結節及び洞結節を抑制する作用が用量に応じて増強され、心臓障害に関する副作用増加が予想されること、及び本剤単剤で十分な効果が得られない場合、他の抗不整脈の併用が可能であること等に鑑み、投与量の上限を240mg/日とし、患者の症状及び発作の状況に応じて投与量を調節するよう規定すること、国内使用実態並びに本剤経口投与時の薬物動態及び薬効の持続に関する臨床研究の成績を踏まえ、1日3回投与を基本とすることが妥当であるとした機構の判断はいずれの専門委員からも支持された。

3. 安全性について

(i) 器質的心疾患及び心機能低下例について

器質的心疾患を有する症例や心機能が低下した症例では、本剤の陰性変力作用により、心不全増悪のリスクが高まる可能性に関する注意喚起が必要であるとした機構の判断及びそれを踏まえた添付文書の修正は専門委員から支持された。

(ii) 洞機能不全について

本剤投与時の洞機能不全について、発作性心房細動患者では、洞不全症候群を高頻度に合併する可能性が考えられるため、本剤が洞結節を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがあること、洞停止、徐脈及び意識消失のリスクがあることに加え、本剤投与に伴い洞機能不全が増強されるリスクがあることをより具体的に情報提供する必要があるとした機構の判断に対し、本剤使用時のアダムス・ストークス発作の最も多い原因は、発作性心房細動症例における心房細動停止時の洞停止であり、発作性心房細動症例に合併する洞不全症候群について十分な注意喚起が必要との意見、具体的な臨床報告等は少ないが機構の判断は妥当との意見、頻度は低いものの、発作性心房細動だけでなく心房粗動や、発作性上室性頻拍にも合併するため、注意喚起が必要との意見等が専門委員から出された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の重要な基本的な注意に「頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）患者に投与する場合には、洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性が高くなるので、十分に注意すること。」と追記するよう求めた。

申請者は、了承した。

(iii) 副伝導路を有する例における不整脈増悪について

順行性に伝導する性質を有する副伝導路が存在する症例では、本剤投与により不整脈が増悪する危険性があることの注意喚起が必要であるとした機構の判断及びそれを踏まえた添付文書の修正は専門委員から支持された。

また、副伝導路が存在する症例のみならず、本剤の投与対象である頻脈性不整脈（心房細動、

心房粗動、発作性上室性頻拍) 全てにおいて、心電図等のモニタリングが重要とした機構の判断は専門委員から支持され、さらに、問題なく経過していた症例においても、他の併用薬を加えることで副作用が新たに出現する可能性もあることにも留意し、本剤投与例では定期的な心電図モニタリングが必要との意見も出された。

機構は、これらの意見も踏まえ、可能な限り具体的な注意喚起とすることが基本ではあるものの、臨床現場での本薬の投与状況等も鑑みると、具体的な心電図のモニタリング頻度等を規定することは現実的ではなく、申請者が審査の過程で提出した添付文書(案)で、重要な基本的注意に本剤の投与中は定期的に心電図、脈拍、血圧の検査をするよう追記されたことで、適切な注意喚起がなされているものと判断した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (下線部今回追加)

頻脈性不整脈(心房細動・粗動、発作性上室性頻拍)

狭心症、心筋梗塞(急性期を除く)、その他の虚血性心疾患

[用法・用量] (下線部今回追加)

頻脈性不整脈(心房細動・粗動、発作性上室性頻拍)

ベラパミル塩酸塩として、通常成人1回40～80mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

狭心症、心筋梗塞(急性期を除く)、その他の虚血性心疾患

ベラパミル塩酸塩として、通常成人1回40～80mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。