

審査報告書

平成 19 年 5 月 11 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]	タンボコール錠 50mg、タンボコール錠 100mg
[一 般 名]	酢酸フレカイニド
[申 請 者]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 12 月 24 日
[剤型・含量]	錠剤：1 錠中、酢酸フレカイニドとして 50mg 又は 100mg 含有
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 19 年 5 月 11 日

[販 売 名] タンボコール錠 50mg、タンボコール錠 100mg
[一 般 名] 酢酸フレカイニド
[申 請 者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 12 月 24 日（医薬品製造承認事項一部変更承認申請）

[審査結果]

提出された資料より、酢酸フレカイニド（以下、本薬）の頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）に対する有効性及び安全性は示されたと判断した。

有効性については、日本人発作性心房細動・粗動患者を対象とし、本薬（50、100及び200mg/日）の用量反応を検討したプラセボ対照二重盲検比較試験が実施され、主要評価項目とされた「症候性の発作性心房細動・粗動非再発率」について、有意な用量反応性及び本薬200mg/日のプラセボに対する優越性は示されたが、50及び100mg/日のプラセボに対する優越性は示されなかった。一方、100mg/日を開始用量とし、300mg/日までの増量を可能とした任意漸増法による国内長期投与試験では、一度も増量せずに28週間の投与を完了した患者も認められ（12/40例）、100mg/日が有効である患者群が存在することが示唆された。

安全性については、国内用量反応及び長期投与試験において心臓障害の有害事象発現率が投与量の増加に伴い上昇し、さらに国内長期投与試験では200mg/日群で洞停止及び洞不全症候群が各1例に認められた。以上を含む国内外の臨床試験成績より、開始用量は100mg/日（1日2回投与）とし、効果が不十分な場合には200mg/日を上限として増量することができるよう、用法・用量で規定することが妥当と判断した。

発作性心房細動・粗動患者に対する投与時の安全性及び有効性について、市販後の情報収集は必要であるが、添付文書において、既承認の心室性不整脈に係る注意喚起とは別に、心房細動停止時の洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性が高くなること等について適切に追記されており、適正に使用されれば、承認の可否に影響するような重大な懸念は認められないと判断した。

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]（下線部追加又は変更）

下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合
頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、心室性）

[用法・用量]（下線部今回追加）

頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）

通常、成人には酢酸フレカイニドとして 1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

頻脈性不整脈（心室性）

通常、成人には酢酸フレカイニドとして 1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

審査報告（１）

平成 19 年 4 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名] タンボコール錠 50mg、タンボコール錠 100mg

[一 般 名] 酢酸フレカイニド

[申 請 者 名] エーザイ株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 12 月 24 日（医薬品製造承認事項一部変更承認申請）

[剤型・含量] 錠剤：1 錠中、酢酸フレカイニドとして 50mg 又は 100mg 含有

[申請時効能・効果]（下線部今回追加）

下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合

頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、心室性）

[申請時用法・用量]

通常、成人には酢酸フレカイニドとして1日100mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は200mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、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

酢酸フレカイニド（以下、本薬）は、米国 3M 社で合成されたナトリウム（以下、Na）チャネル抑制作用及び比較的弱いカリウム（以下、K）チャネル抑制作用を有する抗不整脈薬であり、本邦では、タンボコール錠 50mg 及びタンボコール錠 100mg（以下、本剤）が「他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の頻脈性不整脈（心室性）」に係る効能・効果で平成 3 年 6 月 28 日に承認され、注射剤「タンボコール注 50mg」が緊急治療を要する頻脈性不整脈（症候性の発作性心房細動・粗動、発作性上室性頻拍、心室頻拍、及び医師が生命に関わると判定した重症の心室性期外収縮）に係る効能・効果で平成 10 年 9 月 30 日に承認され、市販されている。

上記効能取得に際し、申請者は「上室性不整脈を含む頻脈性不整脈」を効能・効果として申請したが、上室性不整脈に対する至適用量の検討が不十分であったことから、承認効能・効果では上室性不整脈は除外された。本申請は、新たに実施した用量反応試験及び長期投与試験の結果に基づき、「発作性心房細動・粗動」の効能・効果を追加する承認事項の一部変更申請がなされたものである。なお、本剤は、米国及び欧州を含む 80 カ国で承認され、63 カ国で販売されており、発作性心房細動・粗動の適応は米国、欧州等で承認されている。

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

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、今回の申請で参考資料とされた既承認効能取得時に提出された *in vivo* 薬理試験はすべて静脈内投与による検討であり、申請用法とは異なるものの、本薬が心房筋の活動電位の最大立ち上がり速度 (V_{max}) を抑制することは示されていると判断した。

また、申請者は、薬理作用を発現する有効血中濃度に関して以下のように考察している。イヌにおける検討で、aconitine 及び methacholine 誘発心房性不整脈モデルにおける本薬単回静脈内投与時の有効量 (1~3 及び 2.5~5mg/kg) 並びに adrenaline、ouabain 及び冠動脈結紮誘発心室性不整脈モデルにおける本薬単回静脈内投与時の有効量 (1~3mg/kg) は、ほぼ同用量であり、aconitine 誘発心房性不整脈における最小有効血漿中本薬濃度 (1~3 μ g/mL) は、上記イヌ心室性不整脈モデルにおける最小有効血漿中本薬濃度 (1~2 μ g/mL) と同程度であった。また、イヌ冠動脈結紮誘発心室性不整脈モデルにおいて不整脈の完全抑制例が認められる本薬 10mg/kg 経口投与時のピーク時血漿中本薬濃度は 0.9~2.8 μ g/mL であり、イヌ心室性不整脈モデルにおける静脈内投与時の最小有効血漿中本薬濃度と同程度と考えられた。更に、主要代謝物の薬効に対する寄与率が低いことが示されていること等から、本薬は、経口投与でも静脈内投与時と同様、心房性不整脈抑制効果を示すと考えられる。なお、臨床における本薬の不整脈抑制効果は血漿中の未変化体薬物濃度とよく相関し、心室性期外収縮に対する最小有効血漿中本薬濃度は、本剤投与時で約 200~300ng/mL、注射剤投与時で 233ng/mL と算出された。

機構は、本薬静脈投与による心房性不整脈モデルにおける効果は経口投与によっても認められる可能性は高いと考え、既存の薬効薬理試験成績から臨床における本剤の発作性心房細動・粗動に対する有用性について推定し得るものと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

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

<提出された資料の概略>

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験として 2 試験、健康成人男性及び症候性の発作性心房細動・粗動患者における薬物動態試験の成績として、国内 2 試験 (既承認効能申請時に提出済み) 及び海外 5 試験の成績が、評価資料として提出された。なお、患者における臨床試験の試験デザインの詳細については、4 (ii) <提出された資料の概略> (2) の項を参照すること。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) ヒト肝ミクロソーム中チトクローム P450 (以下、CYP) に対する本薬及びその光学活性

体の阻害作用（添付資料 5.3.2.2-1）

ヒト肝ミクロソーム中の8種CYP分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4）の典型基質の代謝に対する本薬のラセミ体（以下、(±) 体）及び光学活性体（以下、(-) 体及び (+) 体）の阻害作用について検討された。本薬の (±)、(-) 及び (+) 体100 $\mu\text{mol/L}$ によるCYP2D6阻害率（基質は30 $\mu\text{mol/L}$ ブフラロール）は69.3、74.5及び52.6%、阻害定数（以下、 K_i ）は29.1、18.3及び47.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。CYP2D6以外では (-) 体によるCYP3A4への阻害率（基質は6 $\mu\text{mol/L}$ ニフェジピン）は34.4%と最も高かった。血清蛋白結合率を約50%（既承認時資料では58.2～63.8%）と仮定して臨床における最高血漿中非結合濃度を算出すると、0.7 $\mu\text{mol/L}$ であり、 K_i 値と比べて十分低いことから、本薬がCYP分子種の阻害に基づく薬物相互作用を起こす可能性は低いと申請者は考察している。

2) 本薬とその光学活性体のヒト肝ミクロソーム反応液における結合（添付資料5.3.2.2-2）

本薬の (±)、(-) 及び (+) 体のヒト肝ミクロソーム反応液における結合率を限外ろ過法により測定し、ヒト肝ミクロソーム中の CYP 分子種に対する本薬の非結合率に基づく阻害定数（以下、 $K_{i,u}$ ）を求めた。ヒト肝ミクロソーム反応液（1mg 蛋白/mL）における本薬の (±)、(-) 及び (+) 体の結合の飽和は、0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ の範囲で認められず、結合率の平均は、それぞれ 5.8～16.6、8.1～19.0 及び 8.1～15.0%と低く、光学活性体間で差は認められなかった。10 $\mu\text{mol/L}$ 添加時の結合率を用いて得た (±)、(-) 及び (+) 体の $K_{i,u}$ は、それぞれ 24.3、14.8 及び 40.4 $\mu\text{mol/L}$ であり、臨床における推定最高血漿中非結合濃度（0.7 $\mu\text{mol/L}$ ）よりも十分高いことから、ヒト肝ミクロソーム反応液に対する結合を考慮しても、本薬が CYP 分子種の阻害に基づく薬物相互作用を起こす可能性は低いと申請者は考察している。

(2) 健康成人における薬物動態

1) 単回投与試験

① 国内第 I 相単回投与試験（臨床薬理 19: 563-572, 1998、添付資料 5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性（1 群 8 例）を対象に、A群には本薬 25mg（step 1）、100mg（step 3）及び 200mg（step 5）を、B群には本薬 50mg（step 2）、150mg（step 4）及び 250mg（step 6）を絶食下で経口投与した。各stepで各群 2 例にプラセボを投与した。最高濃度到達時間（以下、 $t_{\max}$ ）及び血漿中消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）はそれぞれ約 2 時間及び 10～12 時間であり、投与量によらずほぼ一定であった。本薬 25、50、100、150、200 及び 250mg投与時の最高血漿中濃度（以下、 $C_{\max}$ ）は 0.047 ± 0.002 、 0.095 ± 0.014 、 0.202 ± 0.010 、 0.308 ± 0.031 、 0.474 ± 0.029 及び $0.631 \pm 0.073 \mu\text{g/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、AUC）は、 0.703 ± 0.082 、 1.253 ± 0.176 、 2.843 ± 0.235 、 4.422 ± 0.557 、 8.009 ± 0.716 及び $8.835 \pm 1.005 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。平均尿中排泄率は、未変化体が 30～40%、メタ位のO-脱アルキル化体（M-1）が 10～20%、メタ位のO-脱アルキル化及びピペリジン環の酸化的ラクタム化が起こったもの（M-2）が 10～20%であった。

② 海外第 I 相単回投与試験（R-818-005-01 試験（以下、海外 005 試験）、添付資料 5.3.3.1-2、-3）

米国人健康成人男性（1 群 4 例）を対象に、A群には本薬 60mgを経口投与し、7 日後に 60mgを静脈内投与、B群には本薬 120mgを経口投与し、7 日後に 120mgを静脈内投与、C群には本薬 180mgを経口投与し、6 週後に 200mgを経口投与、D群には本薬 240mgを経口投与

した。 $C_{\max}$ 及びAUCは投与量にほぼ比例して増加した。本薬 60、120、180 及び 240mg経口投与時の $C_{\max}$ は、それぞれ 0.069～0.136、0.175～0.243、0.256～0.463 及び 0.262～0.329 $\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 11.2～18.7、7.2～15.6、9.5～22.0 及び 12.0～19.4 時間であった。であった。経口及び静脈内投与を行った 8 例について、静脈内投与時に対する経口投与時のAUC比として算出した生物学的利用率は 70%以上であった。本薬投与後 24 時間以内の尿中排泄率は、投与量の約 25%であった。

2) 反復投与試験

① 国内第 I 相反復投与試験（臨床薬理, 19: 563-572, 1998、添付資料 5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性（各群 7 例、うち 2 例はプラセボ投与）に本薬 50 及び 100mgを 1 日 2 回食後に 7 日間反復投与した時、本薬の平均血漿中濃度は投与開始 4 日目にほぼ定常状態に達し、定常状態における本薬の $C_{\max}$ は初回投与時の約 2 倍であった。

② 海外第 I 相反復投与試験 (R-818-018-01 試験 (以下、海外 018 試験)、添付資料 5.3.3.1-4)

米国人健康成人男性（各群 4 例）に 80、120、150 及び 180mgを 1 日 2 回食後に 7 日間（1 及び 7 日目は 1 日 1 回空腹時）反復投与した時、本薬の平均血漿中濃度は投与開始 4～5 日目にほぼ定常状態に達し、投与 7 日目の本薬の最高血漿中濃度は投与 1 日目の約 2 倍であった。投与 1 及び 7 日目の $t_{1/2}$ は、それぞれ 12.9 $\pm$ 3.0 及び 16.2 $\pm$ 4.5 時間であった。

(3) 患者における薬物動態

1) 海外用量反応試験 (R-818-074 試験 (以下、海外 074 試験)、添付資料 5.3.5.1-2)

本薬 50、100、200 又は 300mg/日若しくはプラセボを 1 日 2 回投与する治療期 1～5 からなるすべての期間治験薬が投与され、かつ有効性データの欠測、併用薬剤の用量変更及び服薬不良がなかった（有効性解析対象）、18 歳以上の症候性発作性心房細動・粗動患者 28 例の最終投与終了 8～16 時間後の本薬の血漿中濃度（トラフ値）は、50mg/日で 0.094 $\pm$ 0.054 $\mu\text{g/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、100mg/日で 0.152 $\pm$ 0.089 $\mu\text{g/mL}$ 、200mg/日で 0.299 $\pm$ 0.194 $\mu\text{g/mL}$ 、300mg/日で 0.564 $\pm$ 0.374 $\mu\text{g/mL}$ であった。なお、最終投与終了 8～16 時間後の血漿中濃度が測定された検体は、全検体の 62.6%（97/155 検体）であった。また、各用量における平均投与日数は 23.1～25.9 日（5～31 日）であり、定常状態に達していないと考えられる投与後 3 日未満の検体はなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験 (R-818-065 試験 (以下、海外 065 試験)、添付資料 5.3.5.1-3)

18 歳以上の症候性発作性心房細動・粗動患者に本薬を 200mg/日から開始し、副作用がなければ、1 週間毎に 300 及び 400mg/日に漸次増量し、200mg/日で安全性に問題があった場合は投与 2 週目に 100mg/日に減量する用量設定期と、本薬の最大耐量又はプラセボを 8 週間投与後、薬剤を交叉し更に 8 週間投与する二重盲検期からなる投与期が設定され、二重盲検期において本薬とプラセボの両方が投与された有効性解析対象（29 例）のうち、症候性発作性心房細動・粗動患者（用量設定期 14 例、二重盲検期 8 例）の投与終了 8～16 時間後の血漿中濃度（トラフ値）が測定された。用量設定期における本薬 200、300 及び 400mg/日投与後の本薬の血漿中濃度はそれぞれ 0.39 $\mu\text{g/mL}$ （1 例）、0.28 $\mu\text{g/mL}$ （1 例）及び 0.675 $\pm$ 0.238 $\mu\text{g/mL}$ （12 例）、二重盲検期における本薬の血漿中濃度はそれぞれ 0.478 $\pm$ 0.170 $\mu\text{g/mL}$ （4 例）、0.49 及び 0.82 $\mu\text{g/mL}$ （2 例）並びに 0.52 及び 0.77 $\mu\text{g/mL}$ （2 例）であった。なお、最終投与終了 8～16 時間後の血漿中濃度が測定された検体は、全検体の 42.4%（28/66 検体）であった。また、有

効性解析対象（29 例）の本薬投与時の平均投与日数は 48.3 日（10～69 日）であった。

3) 海外第Ⅲ相試験（R-818-066 試験（以下、海外 066 試験）、添付資料 5.3.5.1-4）

投与量及び投与方法が海外 065 試験と同様に設定され、有効性解析対象（19 例）のうち、18 歳以上の症候性発作性心房細動・粗動患者（用量設定期 8 例、二重盲検期 12 例）の投与終了 8～16 時間後の血漿中濃度（トラフ値）が測定された。用量設定期における本薬 100 及び 400mg/日投与後の血漿中濃度はそれぞれ $0.24\mu\text{g/mL}$ （1 例）及び $0.914\pm 0.268\mu\text{g/mL}$ （7 例）、二重盲検期における本薬 200、250、300 及び 400mg/日投与後の血漿中濃度はそれぞれ $0.810\pm 0.468\mu\text{g/mL}$ （3 例）、 $0.86\mu\text{g/mL}$ （1 例）、 $0.670\pm 0.256\mu\text{g/mL}$ （5 例）及び $0.513\pm 0.170\mu\text{g/mL}$ （3 例）であった。なお、最終投与終了 8～16 時間後の血漿中濃度が測定された検体は、全検体の 65.0%（26/40 検体）であった。また、有効性解析対象の本薬投与時（19 例）の平均投与日数は 49.9 日（18～63 日）であった。

<審査の概要>

機構における審査の概要は以下の通りである。なお、国内単回及び反復投与試験成績は既承認時に評価済みであるが、海外臨床試験成績の利用にあたり、日本人と欧米人の薬物動態比較は必要と考え、提出された資料を参考に検討した。なお、海外臨床試験の利用の可能性については、「(ii) 臨床的有効性及び安全性の概要<審査の概要>（2）海外臨床試験の利用可能性について」の項を参照。

1) 国内外の薬物動態比較について

申請者は、健康成人男性を対象とした国内外の単回及び反復投与試験成績より、日本人及び欧米人における薬物動態の異同を以下のように説明した。投与量 100mg あたりで補正した場合、 $C_{\max}$ は単回及び反復投与試験ともに日本人の方がやや高く、AUC は単回投与試験では同程度、反復投与試験では日本人の方がやや高かった。日本人の体重（ $62.95\pm 6.49\text{kg}$ ；10 例の平均値±標準偏差）が、欧米人（ $74.37\pm 8.73\text{kg}$ ；16 例の平均値±標準偏差）に比べて平均値で 15% 低値であったことを考慮し、体重当たりの投与量で補正した場合、単回及び反復投与試験ともに $C_{\max}$ は日本人と欧米人で同程度となった。日本人の AUC は欧米人に比べて 4～18% 小さく、 $t_{\max}$ については、単回投与試験では日本人の方が短かったが、反復投与試験では同程度であった。 $t_{1/2}$ については日本人（11～12 時間）の方が欧米人（15～16 時間）より約 4～5 時間短かったことより、今回の比較に用いた試験に参加した被験者については体重当たりのクリアランスは日本人でやや高値であったと考えられた。

機構は、海外 005 試験では、180mg と 240mg の用量間で、用量の増加に伴う $C_{\max}$ 及び AUC の増加が認められず、非線形の動態が示唆され、 $C_{\max}$ 及び AUC を投与量で調整して比較することは妥当ではないと考える。機構は、国内外第Ⅰ相単回及び反復投与試験 4 試験の各用量における薬物動態パラメータを評価し、申請用量を含む 50～200mg の範囲では、国内外とも用量の増加と対応して $C_{\max}$ 及び AUC の増加が認められ、それらの値に国内外で大きな相違はないこと、反復投与により定常状態に到達する日数が国内外でほぼ同様であり、定常状態血中濃度が国内外とも初回投与時の 2 倍程度で推移していること、日本及び欧米における薬物動態に関する公表論文を含めた比較では、日本人の薬物動態パラメータ値は欧米人の値の範囲に包含されていること等から、日本人と欧米人の薬物動態には投与量を調整するほどの差はないと考える。

2) 有効血漿中濃度について

機構は、患者における血漿中濃度と本薬の有効性及び安全性との関係、並びに有効血漿中濃度を心室性頻脈性不整脈（既承認効能）と同様の 200～1,000ng/mL とすることの妥当性について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。発作性心房細動・粗動に対する有効用量における本薬の血漿中濃度について、

- ①海外 074 試験では、有効量であった 100～300mg/日投与時の有効性解析対象例における血漿中濃度は $0.152 \pm 0.089 \mu\text{g/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）であった。
- ②海外 065 試験では、有効量であった 200～400mg/日投与時の有効性解析対象例における血漿中濃度は、用量設定期では $0.626 \pm 0.252 \mu\text{g/mL}$ 、二重盲検期では $0.564 \pm 0.182 \mu\text{g/mL}$ であった。
- ③海外 066 試験では、有効量であった 200～400mg/日投与時の有効性解析対象例における血漿中濃度は、用量設定期では $0.830 \pm 0.344 \mu\text{g/mL}$ 、二重盲検期では $0.682 \pm 0.290 \mu\text{g/mL}$ であった。
- ④国内で本剤市販後に各種上室性不整脈患者（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍他）における有効血漿中濃度は $0.3 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ と報告されている（J Pharm Pharmacol 57: 47-51, 2005）。
- ⑤国内で本剤市販後に心房細動患者の血漿中濃度は 100、150 及び 200mg/日投与時で分布範囲にばらつきはあるが、ほぼ $0.1 \sim 0.8 \mu\text{g/mL}$ に分布していたと報告されている（診断と治療 93: 1307-1310, 2005）。

以上のことから、発作性心房細動・粗動患者における有効用量投与時の血漿中濃度は約 $0.2 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ と考えられた。

一方、安全性について、200mg/日投与時に本薬の血漿中濃度が $1 \mu\text{g/mL}$ を超えた 2 例で失神が認められたこと（診断と治療 93: 1307-1310, 2005）、200mg/日を投与され、呼吸困難が発現し、その後ショック状態となった腎不全及び心不全を合併する心房細動患者における血漿中濃度は $1.24 \mu\text{g/mL}$ であったこと（循環器科 61: 196-200, 2007）、海外において、血漿中濃度が $1 \mu\text{g/mL}$ を超えると、心室性不整脈等の重篤な有害事象が発現する危険性が高まること（Am J Cardiol 53: 89B-94B, 1984、N Engl J Med 315: 36-41, 1986）等が報告されている。

以上より、有効血漿中濃度は $0.2 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ （200～1,000ng/mL）とするのが妥当と考える。

機構は、海外 074 試験、海外 065 試験及び海外 066 試験において測定された血漿中濃度のうち、最終投与終了 8～16 時間後の血漿中濃度をトラフ値とみなして集計対象としたことの妥当性について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。海外 3 試験の投与間隔は 12 時間であるため、本来は最終投与終了 12 時間後前後をトラフ値とすべきであるが、本薬の血漿中消失半減期が 16.17 ± 4.46 時間（平均値 $\pm$ 標準偏差）（海外 018 試験）と長いことを考慮して、本試験では最終投与終了 8～16 時間後の血漿中濃度をトラフ値とみなして集計が行われた。そこで、トラフ値とすることに科学的にも妥当と考えられる時間帯として、最終投与 11～13 時間後を設定し、最終投与終了から 11～13 時間経過した時点と最終投与から 8～16 時間経過した時点での血漿中濃度を、試験毎に投与量別で比較したところ、評価可能な測定点数には限りがあった

ものの、最終投与終了 11～13 時間と最終投与終了 8～16 時間の血漿中濃度には大きな違いはなく、最終投与終了から 8～16 時間経過した時点での血漿中濃度をトラフ値とみなすことに對する妥当性について確認できたと考える。

機構は、以下のように考える。海外臨床試験において患者の血漿中濃度が測定されているが、個々の症例における投与期間及び血漿中濃度の測定時期にばらつきがあり、用量間での血漿中濃度を厳密に比較することは困難である。しかしながら、患者における血漿中濃度は、定常状態に到達していると考えられる投与 4 日後以降で測定されていること、最終投与終了 8～16 時間後をトラフ値とみなして評価したことは申請者の説明により概ね妥当と判断できること、日本人健康成人の $t_{1/2}$ (11～12 時間) 及び本剤の用法 (1 日 2 回投与) から、最高血漿中濃度と最低血漿中濃度の差は投与後日数の経過に伴い小さくなることが予想されること等から、測定された血漿中濃度を定常状態における平均血漿中濃度の近似値とみなして評価することは可能と考える。有効血漿中濃度については、海外 074 試験、海外 065 試験及び海外 066 試験において有効例と無効例での血漿中濃度の比較が行われておらず、日本人心房細動・粗動患者に本薬を投与した時、動悸有りの症例に比べ動悸無しの症例における血漿中濃度が高かった旨の報告もある (J Pharm Pharmacol 57: 47-51, 2005) ことから、同用量を投与されても血漿中濃度が低い患者群では有効率が低い可能性は否定できない。しかし、海外 074 試験において、50～300mg/日の用量範囲で、用量の増加に伴う血漿中濃度の増加が認められており、臨床推奨用量の 200mg/日以上で血漿中濃度 0.2 μ g/mL以上であったこと、海外 065 試験及び海外 066 試験においては用量の増加に伴った血漿中濃度の増加が認められていないものの、有効用量であった 200～400mg/日の用量範囲で、血漿中濃度 0.2～1 μ g/mLの範囲に入ることが確認されていること、さらには国内市販後に報告された臨床研究における有効血漿中濃度と、これらの海外臨床試験における有効血漿中濃度との間に大きな相違は認められないこと等から総合的に判断すると、日本人発作性心房細動・粗動患者における血漿中濃度が臨床試験において測定されていないものの、有効血漿中濃度を 0.2～1 μ g/mLとすることは概ね妥当と考える。なお、本薬の用量調節の方法について血漿中濃度を指標に判断することは難しいと考えられ、用量調節の判断基準及び調節方法については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい (4 (ii) <審査の概要> (5) 3) 投与量の調節方法についての項参照)。

(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>

機構は、国内の用量反応試験 (E0735-J081-831 試験)、国内長期投与試験 (E0735-J081-832 試験) の 2 試験を評価資料、また、国内の上室性期外収縮の用量反応試験 (E0735-J081-931 試験)、海外の用量反応試験 (R-818-074 試験)、第Ⅲ相試験 (R-818-065 試験及び R-818-066 試験) 及び長期投与試験 (R-818-065/066-L 試験、R-818-065/066/074 試験) 5 試験を参考資料と位置付けた。

(1) 国内臨床試験

1) 国内用量反応試験 (E0735-J081-831 試験 (以下、国内 831 試験)、添付資料 5.3.5.1-1)

試験期間 20■■年■■月～20■■年■■月

本薬の用量反応性及び安全性を検討する目的で、症候性の発作性心房細動・粗動患者を対象にプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 31 施設で実施された。

用法・用量は本薬 50、100 又は 200mg/日若しくはプラセボの 1 日 2 回経口投与とされた。また、投与期間（治療期）は 31 日間とされたが、投与開始後 3 日目以前に発現した発作性心房細動・粗動が 4 日目も持続していた場合は、正常な洞調律に回復した日を有効性評価対象期間の開始日として 28 日間の観察が終了するまで、最大で 35 日間投与することとされた。

総登録症例 218 例のうち、観察期中止・脱落例 75 例を除く 143 例（プラセボ群 38 例、50mg/日群 32 例、100mg/日群 36 例、200mg/日群 37 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち選択基準違反 5 例及び中止例のうち中止時までには症候性発作性心房細動・粗動の再発が認められなかった 2 例の合計 7 例を除く 136 例（プラセボ群 35 例、50mg/日群 31 例、100mg/日群 34 例、200mg/日群 36 例）が Full Analysis Set（以下、FAS）とされた。FAS のうち、選択基準違反 8 例、除外基準違反 1 例及び併用禁止薬に関する逸脱 4 例の合計 13 例を除く 123 例（プラセボ群 32 例、50mg/日群 26 例、100mg/日群 32 例、200mg/日群 33 例）が Per Protocol Set（以下、PPS）とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

主要評価項目は、PPS における有効性評価期間内に症候性の発作性心房細動・粗動が再発しなかった割合（以下、発作性心房細動・粗動非再発率）とされ、再発は被験者からの自覚症状の訴えがあり、かつ心電図（携帯型電話伝送心電図等）で発作性心房細動・粗動が確認された場合と規定された。

主な選択基準は、発作性心房細動・粗動で以下の条件を満たす 20 歳以上の患者とされた。①28 日間の観察期に症候性の発作性心房細動・粗動が異なる日に 2 回以上心電図で確認されること、②発作の間に無症候性期間があること、③症候性発作のうち 1 回は 1 分間以上持続することが自覚症状より確認されること、④治療期開始直前は洞調律であること。また、主な除外基準として、①NYHA 心機能分類Ⅲ又はⅣのうっ血性心不全がある例、②心筋梗塞の合併又は既往がある例、③抗不整脈薬（β 遮断剤、ベラパミル、ジルチアゼムを含む）による治療継続が必要で投与中止が困難な例が除外された。なお、ジギタリス製剤（観察期開始時に 14 日間以上投与されており、用法・用量を変更しない場合は併用可）、抗不整脈薬（β 遮断剤、ベラパミル、ジルチアゼムを含む）等は併用禁止とされ、治験開始前に併用禁止薬を使用していた場合は観察期の 1 週間以上前から投与を中止（アミオダロンは 3 ヶ月以上前から投与中止）することとされた。

被験者背景（PPS）は下表の通りである。なお、基礎疾患・合併症の内訳は、高血圧 47 例、糖尿病 10 例、弁膜疾患 8 例等であった。

表：被験者背景

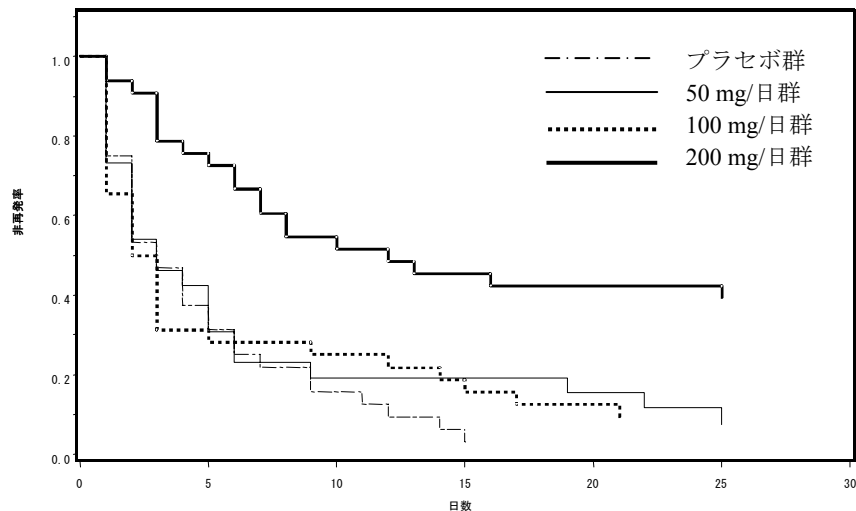
項目	分類	プラセボ群 32例	50mg/日群 26例	100mg/日群 32例	200mg/日群 33例	合計 123例
診断名	Paf PAF Paf及びPAF	27 (84.4) 0 (0.0) 5 (15.6)	16 (61.5) 0 (0.0) 10 (38.5)	25 (78.1) 0 (0.0) 7 (21.9)	27 (81.8) 0 (0.0) 6 (18.2)	95 (77.2) 0 (0.0) 28 (22.8)
基礎疾患・合併症	なし あり	8 (25.0) 24 (75.0)	5 (19.2) 21 (80.8)	9 (28.1) 23 (71.9)	5 (15.2) 28 (84.8)	27 (22.0) 96 (78.0)
Paf/PAFに対する 前治療薬	なし あり	10 (31.3) 22 (68.8)	6 (23.1) 20 (76.9)	14 (43.8) 18 (56.3)	9 (27.3) 24 (72.7)	39 (31.7) 84 (68.3)
—ありの内訳— （重複集計）	ビルジカイニド プロパフェノン ジソピラミド その他	8 (25.0) 1 (3.1) 7 (21.9) 16 (50.0)	7 (26.9) 0 (0.0) 2 (7.7) 17 (65.4)	8 (25.0) 1 (3.1) 6 (18.8) 13 (40.6)	11 (33.3) 1 (3.0) 7 (21.2) 18 (54.5)	34 (27.6) 3 (2.4) 22 (17.9) 64 (52.0)
観察期間中の単位 期間当たりのPaf/PAF 発作回数(回/日)	0.29未満 0.29～0.71未満 0.71以上	15 (46.9) 11 (34.4) 6 (18.8)	7 (26.9) 12 (46.2) 7 (26.9)	10 (31.3) 15 (46.9) 7 (21.9)	15 (45.5) 13 (39.4) 5 (15.2)	47 (38.2) 51 (41.5) 25 (20.3)

Paf/PAF：発作性心房細動・粗動

有効性について、主要評価項目である PPS における症候性の発作性心房細動・粗動非再発

率は、プラセボ群 3.1% (1/32 例)、50mg/日群 7.7% (2/26 例)、100mg/日群 9.4% (3/32 例)、200mg/日群 39.4% (13/33 例) であり、有意な用量反応性が認められた ($p < 0.001$; Cochran-Armitage 型検定)。200mg/日群では、プラセボ群と比較して有意な増加が認められた ($p < 0.001$; Fisher の直接確率法)。また、FAS においても同様の結果であった。

副次評価項目の一つである発作性心房細動・粗動初回再発までの期間 (中央値) は、プラセボ群 3 日、50mg/日群 3 日、100mg/日群 2.5 日、200mg/日群 12 日であり、有意な用量反応性が認められ ($p < 0.001$; Tarone 検定)、200mg/日群では、プラセボ群と比較して有意な延長が認められた ($p < 0.001$; Log-rank 検定) (下図)。



図：初回再発までの期間 (PPS)

二つ目の副次評価項目である単位期間当たりの発作性心房細動・粗動発作回数について、観察期と治療期の変化量 (平均値±標準誤差) は、プラセボ群 0.020 ± 0.092 回/日、50mg/日群 -0.232 ± 0.095 回/日、100mg/日群 0.068 ± 0.127 回/日、200mg/日群 -0.211 ± 0.084 回/日であり、有意な用量反応性は認められなかった。三つ目の副次評価項目である発作性心房細動・粗動発作時心室レートについて、治療期に発作性心房細動・粗動の再発を認めた症例の観察期と治療期の発作時心室レート変化量 (平均値) は、プラセボ群 -6.27 拍/分、50mg/日群 1.71 拍/分、100mg/日群 0.44 拍/分、200mg/日群 -0.75 拍/分であり、有意な用量反応性は認められなかった。

その他の項目として、自覚症状のうち最多であった動悸の観察期から治療期への推移が減少方向であった割合は、プラセボ群 16.1% (5/31 例)、50mg/日群 28.0% (7/25 例)、100mg/日群 36.7% (11/30 例)、200mg/日群 53.3% (16/30 例) であった。

動悸の 1 日当たりの回数の観察期と治療期の変化量 (平均値±標準誤差) は、プラセボ群 -0.078 ± 0.046 回/日、50mg/日群 -0.166 ± 0.089 回/日、100mg/日群 -0.271 ± 0.118 回/日、200mg/日群 -0.354 ± 0.084 回/日であった。

症候性発作性心房細動・粗動非再発例のうちプラセボ群 1 例、200mg/日群 3 例でみられた無症候性の発作性心房細動・粗動を症候性発作性心房細動・粗動に加えると、発作性心房細動・粗動非再発率は、プラセボ群 0.0% (0/32 例)、50mg/日群 7.7% (2/26 例)、100mg/日群 9.4% (3/32 例)、200mg/日群 30.3% (10/33 例)、発作性心房細動・粗動初回再発までの期間 (中央値) は、プラセボ群 3 日、50mg/日群 2.5 日、100mg/日群 2 日、200mg/日群 10 日であり、群

間比較の結果はいずれも症候性発作性心房細動・粗動のみを評価した場合と変わらなかった。

安全性については、安全性解析対象集団 143 例における有害事象発現率は、プラセボ群 39.5% (15/38 例)、50mg/日群 46.9% (15/32 例)、100mg/日群 38.9% (14/36 例)、200mg/日群 45.9% (17/37 例) であった。なお、比較的高頻度に見られた有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 5%以上) は、下表に示す。

表：主な有害事象 (いずれかの投与群で発現率が 5%以上)

投与群	プラセボ群	50mg/日群	100mg/日群	200mg/日群	実薬群の合計
解析対象例数	38	32	36	37	105
頭痛	3 (7.9)	2 (6.3)	3 (8.3)	4 (10.8)	9 (8.6)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (5.6)	2 (5.4)	5 (4.8)
咳嗽	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (5.6)	2 (5.4)	5 (4.8)
浮動性めまい	3 (7.9)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (5.4)	4 (3.8)
異常感	1 (2.6)	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (8.1)	4 (3.8)
心房粗動	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.4)	4 (3.8)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (5.4)	3 (2.9)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	1 (2.7)	3 (2.9)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (5.6)	0 (0.0)	3 (2.9)
上腹部痛	2 (5.3)	0 (0.0)	2 (5.6)	1 (2.7)	3 (2.9)
便秘	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.7)	3 (2.9)
胸痛	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (1.9)
洞停止	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (1.9)
下痢	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	2 (1.9)
悪心	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	2 (1.9)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	2 (1.9)
咽喉頭疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (1.9)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
呼吸困難	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (1.0)

数値は例数, () 内は%

器官別大分類での「心臓障害」の発現率は、プラセボ群 2.6% (1/38 例)、50mg/日群 6.3% (2/32 例)、100mg/日群 11.1% (4/36 例)、200mg/日群 24.3% (9/37 例) であり、200mg/日群ではプラセボ群よりも有意に高かった ($p=0.007$; Fisher の直接確率法)。「心臓障害」の有害事象の内訳は、プラセボ群では洞停止 1 例、50mg/日群では心房粗動 2 例、100mg/日群では心房細動、右脚ブロック各 1 例及び動悸 2 例、200mg/日群では心房細動、心房粗動及び洞停止各 2 例、不整脈、第一度房室ブロック、左脚ブロック及び動悸各 1 例であった。

死亡例は認められず、治験薬投与開始後の死亡以外の重篤な有害事象は 7 例 9 件 (50mg/日群：心筋梗塞及び胸部不快感各 1 例 1 件、心房粗動 2 例 3 件 (1 例 2 件は胸部不快感症例と同一症例)、100mg/日群：心房細動 1 例 1 件、200mg/日群：心房細動、洞停止及び心房粗動各 1 例 1 件) に認められ、いずれも回復した。

治験薬投与中止に至った有害事象は 4 例 8 件 (50mg/日群：1 例に γ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、 γ -GTP) 増加及び高血圧各 1 件、200mg/日群：1 例に心房細動及び呼吸困難各 1 件、1 例に洞停止 (最長約 4 秒) 1 件、1 例に異常感、浮動性めまい及び意識消失各 1 件) に認められたが、いずれも回復した。

安静時 12 誘導心電図のパラメータ (RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTc) のいずれにも投与前後の変化量に有意な用量反応性が認められた (いずれも $p<0.025$; 一元配置型の分散分析)。PR 間隔の変化量 (治療期－観察期、平均値 $\pm$ 標準誤差) は、プラセボ群 -0.002 ± 0.004 秒、50mg/日群 0.004 ± 0.004 秒、100mg/日群 0.010 ± 0.004 秒、200mg/日群 0.020 ± 0.004 秒であり、100 及び 200mg/日群でプラセボ群と比較して有意な延長が認められ ($p<0.05$; Fisher の最小有意差法)、200mg/日群ではプラセボ群と比較し、上記のいずれのパラメータでも有意な延長が認められた ($p<0.05$; Fisher の最小有意差法)。心電図のパラメータに関する有害事

象として、100mg/日群で右脚ブロックが1例、200mg/日群でQRS・PR延長、左脚ブロック及び第一度房室ブロックが各1例にみられた。

2) 国内長期投与試験 (E0735-J081-832 試験 (以下、832 試験)、添付資料 5.3.5.2-1)

試験期間 20■■年■■月～20■■年■■月

本薬の長期投与時の有効性及び安全性並びに本薬 300mg/日投与の有効性及び安全性を検討する目的で、観察期開始前6ヵ月間に症候性の発作性心房細動・粗動が心電図で確認され、観察期に発作性心房細動・粗動に基づくと考えられる発作が2回以上確認された20歳以上の患者を対象に、非盲検非対照試験が国内8施設で実施された。

用法・用量は本薬 100mg/日 (1回 50mg錠を1日2回経口投与) から投与を開始し、効果が不十分であり、かつ、安全性に問題がないと判断された場合に 200mg/日 (1回 100mg錠を1日2回経口投与)、300mg/日 (1回 50mg錠及び 100mg錠を1日2回経口投与) まで用量を漸増することとし、症状に応じ適宜増減が認められたが、最大投与量は 300mg/日とされた。投与期間は28週間とされた。効果不十分の目安は、発作回数及び発作持続時間積算値の両者を加味し、直前の診察時から該当の診察時までの発作の状況が、観察期と比較し50%以上減少していないこととされた。なお、発作は問診及び症状日誌によって確認された。また、抗不整脈薬 (β遮断剤、ベラパミル、ジルチアゼムを含む) 等は、観察期開始から治験期間中の併用が禁止された (ジギタリス製剤は、観察期開始時に14日以上投与されている場合は治療期終了まで用法・用量を変更しないことを条件に併用可とされた)。

総登録症例 59 例のうち、選択基準違反、同意撤回等による観察期中止例 12 例を除く 47 例に治験薬が投与された。このうち治療期のデータ欠落等の3例を除く 44 例を安全性解析対象集団とし、さらに服薬率 75%未満、併用禁止薬使用等の4例を除く 40 例が有効性解析対象集団とされた。

有効性解析対象集団 (40 例) の被験者背景を下表に示す。なお、基礎疾患・合併症の内訳は、高血圧症 47.5% (19/40 例)、糖尿病 10.0% (4/40 例)、狭心症 10.0% (4/40 例)、弁膜疾患 5.0% (2/40 例)、心筋症 2.5% (1/40 例) 等であった。

表：被験者背景

項目		例数 (%)
解析対象例		40
診断名	Paf	38 (95.0)
	PAF	0 (0.0)
	Paf及びPAF	2 (5.0)
基礎疾患・合併症	なし	7 (17.5)
	あり	33 (82.5)
発作性心房細動・粗動 に対する前治療薬	なし	8 (20.0)
	あり	32 (80.0)
－ありの内訳－ (重複集計)	ビルジカイニド	8 (20.0)
	プロパフェノン	5 (12.5)
	ジソピラミド	7 (17.5)
	その他	24 (60.0)
観察期間中の1週間 当たりの不整脈発作 回数 (回/週)	2未満	9 (22.5)
	2～5未満	15 (37.5)
	5以上	16 (40.0)
観察期間中の1週間 当たりの不整脈発作 持続時間積算値 (分/週)	120未満	14 (35.0)
	120～240未満	6 (15.0)
	240以上	20 (50.0)

Paf/PAF：発作性心房細動・粗動

最終時投与量の内訳は、一度も増量せず 100mg/日のままであった症例は 37.5% (15/40 例)、

200mg/日まで増量した症例は 30.0% (12/40 例)、300mg/日まで増量した症例は 32.5% (13/40 例) であった。

有効性解析対象集団における時期別投与量は、4 週後で 39 例中、100mg/日群 19 例 (48.7%)、200mg/日群 19 例 (48.7%)、300mg/日群 1 例 (2.6%) (以下同様)、8 週後で 37 例中、18 例 (48.6%)、13 例 (35.1%)、6 例 (16.2%)、12 週後で 36 例中、16 例 (44.4%)、11 例 (30.6%)、9 例 (25.0%)、28 週後で 30 例中、12 例 (40.0%)、10 例 (33.3%)、8 例 (26.7%) であった。

有効性の各評価項目について解析した結果、有効性解析対象集団における時期別 1 週間当たりの不整脈発作回数 (下図) は、2 週後以降いずれの評価時期においても開始日と比較して有意に減少した (2 週後: $p=0.008$ 、4 週後: $p=0.003$ 、8~28 週後: いずれも $p<0.001$; Wilcoxon 符号付き順位検定、以下同様)。

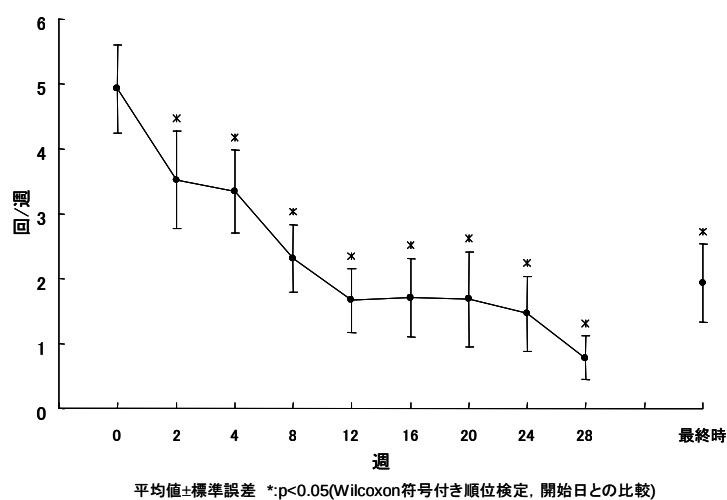


図: 時期別 1 週間当たりの不整脈発作回数

時期別 1 週間当たりの不整脈発作持続時間積算値 (分/週) (下図) は、2 週後以降いずれの評価時期においても観察期と比較して有意に減少した (2 週後: $p=0.028$ 、4 週後: $p=0.019$ 、8 週後: $p=0.001$ 、12~28 週後: いずれも $p<0.001$)。

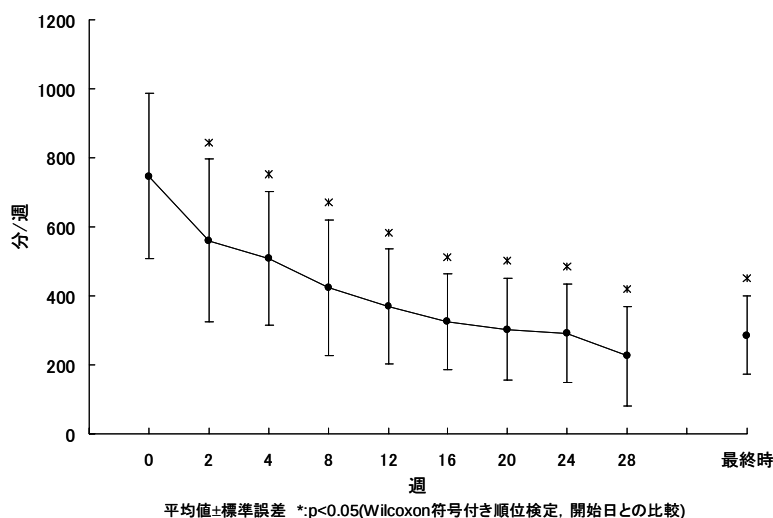


図: 時期別 1 週間当たりの不整脈発作持続時間積算値

投与量別 1 週間当たりの不整脈発作回数 (回/週) は、300mg/日投与例 (13 例) において、開始日 6.09 ± 1.10 (平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様)、100mg/日投与時 5.66 ± 1.49 、200mg/日投与時 4.90 ± 1.02 、300mg/日投与時 3.08 ± 1.04 であった。なお、有効性解析対象全例における投与量別当該用量開始日及び投与後の 1 週間当たりの不整脈発作回数 (回/週) は、100mg/日では 4.82 ± 0.69 及び 3.44 ± 0.77 、200mg/日では 5.52 ± 0.85 及び 3.60 ± 0.83 、300mg/日では 6.09 ± 1.10 及び 3.08 ± 1.04 であった。

投与量別 1 週間当たりの不整脈発作持続時間積算値 (分/週) は、300mg/日投与例 (13 例) において、開始日 872.72 ± 375.19 、100mg/日投与時 757.31 ± 419.46 、200mg/日投与時 606.47 ± 355.38 、300mg/日投与時 590.24 ± 307.65 であった。なお、有効性解析対象集団全例における投与量別当該用量開始日及び投与後の 1 週間当たりの不整脈発作持続時間積算値 (分/週) は、100mg/日では 696.17 ± 239.37 及び 542.48 ± 228.54 、200mg/日では 891.63 ± 370.60 及び 538.67 ± 235.98 、300mg/日では 872.72 ± 375.19 及び 590.24 ± 307.65 であった。

安全性について、有害事象発現率は 79.5% (35/44 例) であり、発現率が 5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎及び頭痛 18.2% (8/44 例)、浮動性めまい及び背部痛 13.6% (6/44 例)、咳嗽、胸部不快感、胸痛及び γ -GTP 増加 11.4% (5/44 例)、便秘及び下痢 9.1% (4/44 例)、体位性めまい、感覚減退、動悸、悪心、疲労及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、ALT) 増加 6.8% (3/44 例) であった。

4 週間毎の時期別有害事象発現率は、投与 4 週間後までが 47.7% (21/44 例) と最も高く、次いで 8~12 週間後 37.5% (15/40 例)、4~8 週間後 31.0% (13/42 例) の順であり、長期投与による有害事象発現率の増加はみられなかった。100、200 及び 300mg/日の投与量別有害事象発現率は、それぞれ 52.3% (23/44 例)、46.2% (12/26 例) 及び 57.1% (8/14 例) であった。また、器官別大分類での「心臓障害」の投与量別有害事象発現率は、それぞれ 2.3% (1/44 例)、15.4% (4/26 例) 及び 28.6% (4/14 例) であり、投与量とともに増加した。

重篤な有害事象は 6 例 8 件に認められ、そのうち胃腸出血による死亡が 1 例 (100mg/日投与時) 認められたが、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。死亡以外は、本薬 100mg/日投与時の良性前立腺肥大症及び胸痛各 1 例 1 件、水晶体植込み (左右眼内レンズ挿入) 1 例 2 件、200mg/日投与時の肺炎及び洞不全症候群 (洞停止 4 秒以上 14 回、5 秒以上 3 回が確認され、本薬との因果関係は否定されず、ペースメーカー植え込み前に本薬は中止された) 各 1 例 1 件、300mg/日投与時の洞停止 (観察期に心房細動停止後 2.5 秒程度の洞停止があり、100mg/日投与時、300mg/日投与開始直後には洞停止の増悪を認めなかったが、300mg/日投与開始 5 ヶ月後に、心房細動停止後最長 8 秒間の洞停止を 7 回反復し、本薬の中止後に洞停止の消失が確認され、本薬との関連が考えられた) 1 例 1 件であった。

治験薬中止又は脱落に至った有害事象は 4 例 10 件に認められ、その内訳は、100mg/日投与時に浮動性めまいを生じた 1 例 1 件、100mg/日投与時に多汗症、頭痛、潮紅、動悸及び血圧上昇を生じた 1 例 5 件、100mg/日投与時に腹痛を生じた 1 例 1 件、200mg/日投与時に意識消失、300mg/日投与時に洞停止及び動悸を生じた 1 例 3 件であり、いずれも転帰は消失であった。

安全性解析対象集団において、投与開始日と比較して、16 及び 28 週後の収縮期血圧並びに 28 週後の拡張期血圧に有意な低下が認められた (いずれも $p < 0.05$; 対応のある t 検定、以下同様)。また、投与開始日と比較して、PR 間隔 (12、16、20 及び 28 週間後)、QRS 幅 (2、

4、8、12、20、24 及び 28 週後) 及び QT 間隔 (24 及び 28 週後) の有意な延長が認められた (いずれも $p<0.05$)。投与量別では、100 及び 200mg/日では認められなかったが、300mg/日で PR 間隔及び QRS 幅の有意な延長が認められた (いずれも $p<0.05$)。

以上より、申請者は、本薬の長期安全性 (最大 28 週間) が確認されたものの、200 及び 300mg/日投与時に、洞停止及び洞不全症候群等の心臓障害に関する副作用が発現した症例がみられたため、心電図及び血圧を定期的に測定し、PQ (PR) 延長、QRS 幅の増大及び QT 延長、徐脈及び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等の適切な処置を施すことが必要であると考察している。

3) 上室性期外収縮に対する国内後期臨床第 II 相試験 (E0735-J081-931 試験 (以下、国内 931 試験)、添付資料 5.3.5.4-1) 試験期間 19■■年■■月～19■■年■■月 (参考資料)

本薬の上室性期外収縮に対する至適用量を検討する目的で、上室性期外収縮患者 124 例を対象に二重盲検並行群間比較試験が国内 47 施設で実施された。

用法・用量は本薬 50、100 及び 200mg/日の 1 日 2 回経口投与とされた。

主な選択基準は、原則として観察期に 72 分間で 150 個以上 (24 時間連続心電図記録における毎時刻最初 3 分間、合計 72 分間の心電図記録より測定) の上室性期外収縮を有する 20～70 歳の患者とされた。また、主な除外基準として、うっ血性心不全、心筋梗塞後の心室性不整脈等が規定され、抗不整脈薬 (β 遮断剤、ベラパミル、ジルチアゼムを含む)、ジギタリス製剤等が併用禁止とされた。

登録症例 124 例のうち、処方後來院せず 3 例、未投薬 1 例及び対象疾患が心室性期外収縮であった 1 例の計 5 例を除く 119 例が安全性解析対象集団とされた。このうち観察期の期外収縮数が 70 個未満/72 分の例、併用禁止薬を併用した例、前治療薬の wash out が十分でない例等の 15 例を除く 104 例 (50mg/日群 39 例、100mg/日群 32 例、200mg/日群 33 例) が有効性解析対象例とされた。なお、観察期の期外収縮数が 150 個未満/72 分の例は 13 例あり、そのうち 70 個以上/72 分の 6 例は有効性及び安全性解析対象とされ、70 個未満/72 分の 7 例は安全性のみ採用された。有害事象による中止は、治験薬投与 3 日目に血圧上昇のために患者の自己判断で服用を中止した、100mg/日群の 1 例のみであった。

患者背景 (有効性解析対象) に関しては、基礎疾患・合併症ありは 49.0% (51/104 例) [50mg/日群 53.9% (21/39 例)、100mg/日群 43.8% (14/32 例)、200mg/日群 48.5% (16/33 例)、以下同順] でみられ、前治療薬ありは、27.9% (29/104 例) [33.3% (13/39 例)、25.0% (8/32 例)、24.2% (8/33 例)] であった。観察期の期外収縮数 (平均値 $\pm$ 標準誤差) は、950.3 $\pm$ 90.6 (939.5 $\pm$ 117.4、765.6 $\pm$ 141.1、1142.1 $\pm$ 207.4) であり、観察期に心房細動が認められた症例は、7.7% (8/104 例) [12.8% (5/39 例)、3.1% (1/32 例)、6.1% (2/33 例)]、観察期に心房粗動が認められた症例は、1.0% (1/104 例) [2.6% (1/39 例)、0% (0/32 例)、0% (0/33 例)] であった。

有効性については、72 分間の期外収縮数 (中央値) は、50mg/日群で観察期 792 から 362 個 (減少率 45.4%) へ、100mg/日群で 486 から 195 個 (減少率 67.0%) へ、200mg/日群で 962 から 81 個 (減少率 89.0%) へ、いずれも有意に減少した。観察期に期外収縮の連発が記録された 50mg/日群 27 例、100mg/日群 25 例、200mg/日群 22 例のうち、治療期にそれぞれ 6 例 (22.2%)、8 例 (32.0%)、10 例 (45.5%) で連発が消失した。期外収縮改善度では、「中等度改善」以上と判定された症例は 50mg/日群 46.2% (18/39 例)、100mg/日群 59.4% (19/32 例)、

200mg/日群 78.8% (26/33 例) で、改善率は用量依存的に増加した。自覚症状改善度では、「中等度改善」以上と判定された症例は、50mg/日群 42.9% (9/21 例)、100mg/日群 52.2% (12/23 例)、200mg/日群 80.0% (16/20 例) であった。

安全性について、副作用は 50mg/日で 1 例 1 件 (軽度の口の苦み)、100mg/日群で 2 例 2 件 (中等度の血圧上昇及び軽度の軟便) に認められた。臨床検査値の異常変動は、100mg/日群で 1 例 2 件 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、AST)、ALT の上昇)、200mg/日群で 1 例 1 件 (ALT の上昇) に認められた。

申請者は、以上より、上室性期外収縮に対する至適用量は、100～200mg/日と説明している。

(2) 海外臨床試験 (参考資料)

以下に示す臨床試験では、症候性発作性心房細動・粗動と発作性上室性頻拍が別個に解析されたため、発作性心房細動・粗動患者に関する部分のみを記載する。

1) 海外用量反応試験 (R-818-074 試験 (以下、海外 074 試験)、添付資料 5.3.5.1-2)

試験期間 19■■年■■月～19■■年■■月

本薬の用量反応性及び安全性の検討を目的として、症候性発作性心房細動・粗動患者を対象に、本薬 50、100、200 又は 300mg/日若しくはプラセボを投与 (1 日 2 回経口) する、「4 週間のスクリーニング期」と「20 週間 (4 週間×5 用量) の治療期」からなる二重盲検漸増交叉比較試験が海外 17 施設で実施された。

治療期は 4 週単位の 5 治療期に分けられ、1 治療期に 1 用量が投与された。症例は 4 群に分けられ、群毎に治療期 1 から治療期 4 のうちいずれかの治療期にプラセボが投与され、他の治療期には本薬 50、100、200、300mg/日が順に投与された。治療期 5 にはすべての群で本薬 300mg/日が投与された。

各投与期間は、最大 31 日間とされ、投与 4 日目以降に 4 回の発作性心房細動・粗動の再発が認められた場合は次の治療期に移行することとされた。

発作性心房細動・粗動の登録症例は 45 例であり、有効性解析対象は、原則として治療期 1～5 のすべての期間投与され、かつ有効性データの欠測、併用薬剤の用量変更及び服薬不良がなかった症例とされたが、発作性心房細動・粗動の中止例 17 例 (37.8%) のうち、治療期 5 で 3 日間以上投与され 4 日目以降に中止した 4 例は有効性解析対象に含むこととされ、有効性データの欠測 2 例及び併用薬剤の用量変更 2 例を除外した 28 例とされた。主な中止理由は、非心臓系有害事象 7 例、個人的な理由 4 例、心臓系有害事象 2 例であった。

主な選択基準は、スクリーニング期 (4 週間) の異なる日にみられた 2 回の症候性発作時の心電図が、発作性心房細動・粗動で平均心室レートが 80 拍/分以上である 18 歳以上の患者とされた。また、主な除外基準は、NYHA 心機能分類Ⅲ又はⅣのうっ血性心不全がある例、洞機能不全症候群 (ペースメーカー植え込み例を除く)、第Ⅱ度又はⅢ度の房室ブロック、臨床状態が不安定又は発症 1 ヶ月以内の急性心筋梗塞例等とされた。抗不整脈薬 (β 遮断剤、ベラパミル、ジルチアゼムを含む) は、少なくとも半減期の 4 倍以上前から、アミオダロンは 3 ヶ月以上前から中止することとされた。

有効性解析対象 28 例の患者背景に関して、不整脈の種類は、発作性心房細動 19 例、発作性心房粗動 1 例、発作性心房細動及び発作性心房粗動 8 例であった。主な合併症は、高血圧症及び心肥大各 8 例 (28.6%)、僧帽弁逸脱 6 例 (21.4%)、動脈硬化性心疾患及び洞結節疾患

各 4 例（14.3%）、リウマチ性心疾患、伝導障害及び心筋症各 1 例（3.6%）であった。

有効性の結果を下表に示した。

表：有効性の結果（有効性解析対象）

	プラセボ (28例)	50mg/日 (28例)	100mg/日 (28例)	200mg/日 (28例)	300mg/日 (28例)	用量反応性
発作の非再発率	2 (7.1%)	5 (17.9%)	6 (21.4%)	15 (53.6%) ^b	17 (60.7%) ^b	p<0.001 ^e
初回再発までの期間の 中央値 (日)	3.0	4.0	5.0	>25.5 ^{a,c}	>14.5 ^{a,c}	—
発作の間隔の中央 (日)	7.2	6.5	8.2	28.0 ^c	>25.5 ^{a,c}	—
単位期間当たりの発作回数 の中央値 (回/日)	0.14	0.15	0.12	0.04 ^d	0.04 ^d	—

a：積極限推定による中央値が求められなかったため、最終の観察値を記載し「>」を併記した。

b：プラセボ投与時との比較で有意に増加 (p<0.0125；McNemar検定)

c：プラセボ投与時との比較で有意に延長 (p<0.0125；対応のあるPrentice-Wilcoxon検定)

d：プラセボ投与時との比較で有意に減少 (p<0.05；Friedman検定を用いた多重比較)

e：反復測定分散分析

再発がなく、かつ忍容性に問題がなかった症例の割合は、プラセボ投与時 12.2% (5/41 例)、50mg/日投与時 11.9% (5/42 例)、100mg/日投与時 20.5% (8/39 例)、200mg/日投与時 43.6% (17/39 例) 及び 300mg/日投与時 41.2% (14/34 例) であり、有害事象による中止例の割合は、プラセボ投与 2.4%、50mg/日投与 2.4%、100mg/日投与 5.2%、200mg/日投与 7.7% 及び 300mg/日投与 17.6% であった。本薬投与時の最小有効量（再発がなく、かつ忍容性に問題がなかった症例の割合が、プラセボ投与時の約 2 倍に増加する用量）は 100 mg/日であった。以上より、200 mg/日の有用性が最も高いと申請者は考察している。

安全性について、非心臓系有害事象発現率は、プラセボ投与時 31.0% (13/42 例)、50mg/日投与時 23.3% (10/43 例)、100mg/日投与時 30.0% (12/40 例)、200mg/日投与時 36.8% (14/38 例) 及び 300mg/日投与時 54.5% (18/33 例) であった。比較的高頻度に見られた有害事象（いずれかの投与群で発現率が 5% 以上）は、下表のとおりである。

表：非心臓系有害事象（いずれかの投与群で発現率が 5% 以上）

	プラセボ (42例)	50 mg/日 (43例)	100 mg/日 (40例)	200 mg/日 (38例)	300 mg/日 (33例)
浮動性めまい	1 (2.4)	2 (4.7)	3 (7.5)	5 (13.2)	9 (27.3)
疲労	2 (4.8)	2 (4.7)	3 (7.5)	3 (7.9)	4 (12.1)
視覚障害	2 (4.8)	1 (2.3)	3 (7.5)	4 (10.5)	3 (9.1)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (5.0)	2 (5.3)	3 (9.1)
筋痛	3 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	3 (9.1)
耳鳴	1 (2.4)	2 (4.7)	1 (2.5)	1 (2.6)	2 (6.1)
浮腫	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (2.5)	1 (2.6)	2 (6.1)
悪心	2 (4.8)	2 (4.7)	2 (5.0)	2 (5.3)	2 (6.1)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (6.1)
胸痛	2 (4.8)	1 (2.3)	1 (2.5)	2 (5.3)	1 (3.0)
頭痛	2 (4.8)	2 (4.7)	3 (7.5)	1 (2.6)	0 (0.0)

数値は例数、（ ）内は発現率 (%)

心臓系有害事象は、不整脈の悪化として、本薬 100mg/日投与時の 1 例に心房粗動、200mg/日投与時の 1 例に心室性頻脈がみられ、いずれも重篤な有害事象とされた。

死亡例はみられなかった。治験薬中止に至った有害事象は 9 例に認められ、その内訳は、プラセボ投与時では頭痛及び悪心 1 例、本薬 50mg/日投与時では不全片麻痺及び脳血管発作 1

例、100mg/日投与時では心房粗動 1 例、200mg/日投与時では浮動性めまい、心室性頻脈、期外収縮、呼吸困難、疲労及び脚ブロック 1 例、霧視 1 例の計 2 例、300mg/日投与時では振戦、浮動性めまい及び関節炎 1 例、浮動性めまい 1 例、光過敏症反応、視野欠損及び振戦 1 例、並びに視覚障害及び眼の違和感の 1 例の計 4 例であった。

安静時 12 誘導心電図では、本薬 300mg/日投与時に、本試験開始時と比較して PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔及び QTc の有意な延長が認められた (いずれも $p < 0.01$; 対応のある t 検定、以下同様)。また、本薬 200 mg/日投与時に、PR 間隔及び QRS 幅の有意な延長が認められた (PR 間隔 : $p < 0.01$ 、QRS 幅 : $p < 0.05$; 対応のある t 検定)。

申請者は、以上より発作性心房細動・粗動に対する本薬の有効性、忍容性及び用量反応性が確認されたと説明した。

2) 海外第Ⅲ相試験 (R-818-065 試験 (以下、海外 065 試験)、添付資料 5.3.5.1-3)

試験期間 19■■年■■月～19■■年■■月

症候性発作性心房細動・粗動患者 39 例を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験が 12 施設で実施された。

主な選択基準は、スクリーニング期 (4 週間) に症候性発作性心房細動・粗動による発作が 2 回以上認められた 18 歳以上の患者とされた。また、主な除外基準は、NYHA 心機能分類Ⅲ又はⅣのうっ血性心不全がある例、洞機能不全症候群 (ペースメーカーの植え込み例を除く)、第Ⅱ度又はⅢ度の房室ブロック、臨床状態が不安定な又は発症 1 ヶ月以内の急性心筋梗塞例等とされた。抗不整脈薬 (β 遮断剤、ベラパミル、ジルチアゼムを含む) は、少なくとも半減期の 4 倍以上前から、アミオダロンは 3 ヶ月以上前から中止することとされた。

試験は「4 週間のスクリーニング期」、「3 週間の用量設定期 (非盲検用量漸増法)」及び「16 週間の二重盲検期交叉比較」の 3 期からなり、発作時の心電図で、スクリーニング期の異なる日に 2 回、1 分間以上持続する発作を確認できた症例が用量設定期に組み入れられた。用量設定期では、本薬 200mg/日から開始され、有効性に係わらず副作用がなければ漸次 1 週間毎に 300、400mg/日と増量され、200、300 及び 400mg/日のうち安全性が確認された最大投与量 (以下、最大耐量) が、二重盲検期の実薬の投与量とされた。200mg/日で安全性に問題があった場合には、投与 2 週目には 100mg/日へ減量し、二重盲検期の実薬の投与量は 100mg/日とされた。二重盲検期には、本薬の最大耐量又はプラセボを最大 8 週間投与した後 (期間 A)、薬剤を交叉し更に最大 8 週間投与された (期間 B) (注 : 期間 A に実薬が投与された患者は、期間 B にはプラセボが投与され、期間 A にプラセボが投与された患者には期間 B には実薬が投与される事になる)。なお、期間 A の 3 日目以降 8 週までに 4 回の発作が認められた場合、その時点で薬剤を交叉し、期間 B に 4 回の発作が認められた場合、その時点で試験終了とされた。二重盲検期における発作は発作時心電図及び自覚症状から確認された。

主要評価項目は、発作の非再発率、初回再発までの期間及び発作の間隔とされ、各期間の最初の 3 日間に生じた発作は評価対象外とされた。

登録症例 39 例のうち用量設定期の中止例は 6 例 (15.4%) で、中止理由は、個人的な理由 2 例、心臓系有害事象、効果不十分、随伴疾患及び死亡各 1 例であった。二重盲検期に組み入れられた 33 例のうち 3 例 [期間 A : 1 例 (効果不十分 1 例)、期間 B : 2 例 (心臓系有害事象及び非心臓系有害事象各 1 例)] が、いずれも本薬投与時に中止された。二重盲検期の期間 B に

組み入れられた 32 例のうち、併用薬剤規定違反 3 例を除く 29 例が有効性解析対象とされた。

有効性解析対象 29 例の患者背景に関して、不整脈の種類は、発作性心房細動 25 例、発作性心房粗動 1 例、発作性心房細動及び発作性心房粗動 3 例であった。主な合併症は、高血圧症 10 例、動脈硬化性心疾患 7 例、僧帽弁逸脱 2 例であった。本薬投与量は 100mg/日 1 例、200mg/日 11 例、300mg/日 10 例、400mg/日 7 例であった。

有効性について、主要評価項目である発作の非再発率は、プラセボ投与時 13.8% (4/29 例)、本薬投与時 31.0% (9/29 例) であり、両薬剤間に有意差は認められなかった ($p=0.228$; McNemar 検定)。初回再発までの期間の Kaplan-Meier 推定値 (中央値) は、プラセボ投与時の 3.0 日に比し、本薬投与時には 15.0 日と有意に延長した ($p=0.021$; 対応のある Prentice-Wilcoxon 検定)。累積分布曲線で評価した発作の間隔 (中央値) は、プラセボ投与時の 6.3 日に比し、本薬投与時には 27.0 日と有意に延長した ($p=0.003$; 対応のある Prentice-Wilcoxon 検定)。副次評価項目である発作時の心室レートは、プラセボ及び本薬のいずれの投与時においても発作が認められた 17 例において、プラセボ投与時の 124 ± 5 拍/分 (平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様) に比し、本薬投与時に 116 ± 4 拍/分と有意に減少した ($p=0.015$; 分散分析)。

安全性について、用量設定期の非心臓系有害事象発現率は、29/39 例 (74.4%) であり、発現率が 5%以上であったのは、浮動性めまい及び視覚障害 43.6% (17/39 例)、頭痛、悪心及び呼吸困難 12.8% (5/39 例)、疲労及び無力症 10.3% (4/39 例)、動悸及び嘔吐 7.7% (3/39 例)、胸痛、感覚減退及び神経過敏 5.1% (2/39 例) であった。二重盲検期の非心臓系有害事象発現率は、プラセボ投与時の 31.3% (10/32 例) に比し、本薬投与時は 51.5% (17/33 例) と高かった。いずれかの投与時に発現率が 5%以上であった非心臓系有害事象は、下表のとおりである。

表：非心臓系有害事象 (二重盲検期) (いずれかの投与時で発現率が 5%以上)

有害事象	プラセボ (n=32) 例数 (%)	本薬 (n=33) 例数 (%)
浮動性めまい	3 (9.4)	8 (24.2)
視覚障害	1 (3.1)	5 (15.2)
悪心	2 (6.3)	4 (12.1)
胸痛	5 (15.6)	3 (9.1)
無力症	3 (9.4)	3 (9.1)
呼吸困難	5 (15.6)	3 (9.1)
疲労	4 (12.5)	2 (6.1)
頭痛	1 (3.1)	2 (6.1)
リビドー減退	0 (0.0)	2 (6.1)
疼痛	2 (6.3)	1 (3.0)
消化不良	2 (6.3)	0 (0.0)
動悸	3 (9.4)	0 (0.0)

数値は例数、() 内は発現率 (%)

心臓系有害事象は、用量設定期では、不整脈の悪化として、本薬 300mg/日投与時の心室細動、心室性期外収縮の進展及び心内膜下心筋梗塞疑い 1 例 (下記の死亡例)、伝導障害として、本薬 200 及び 300mg/日投与時の洞停止疑い (心拍数 44 拍/分) 1 例、本薬 400mg/日投与時の失神前状態、第一度房室ブロック及び心室内伝導障害 (PR=0.30 秒、QRS=0.16 秒) 1 例にみられ、二重盲検期では、不整脈の悪化として、本薬 400mg/日投与時の上室性頻脈持続時間延長 1 例にみられた (計 4 例)。いずれも重篤な有害事象とされ、本薬投与は中止又は休薬された。

認められた死亡例 1 例は、動脈硬化性心疾患、狭心症、心室性期外収縮、心房性期外収縮

及び徐脈の既往を有する 59 歳男性の心房細動患者で、用量設定期に本薬 200mg/日を 7 日間、続いて 300mg/日を 2 日間投与された後、心室細動が認められ、ブレチリウム、リドカイン、エピネフリン及び重炭酸の投与後、電気的除細動により正常洞調律へ回復したが、瞳孔は散大し人工呼吸管理が必要とされた。その後、心室性期外収縮が増加し、血圧低下、収縮不全を伴う心室性不整脈が認められ、リドカイン及びドパミンが静注されたが死亡し、本薬との因果関係は関連あるかもしれないと判定された。

治験薬中止に至った有害事象は 4 例に認められ、その内訳は、上記の心臓系有害事象の 3 例並びに 400mg/日投与時の頭痛、浮動性めまい、光視症及び呼吸困難 1 例であった。

安静時 12 誘導心電図について、本薬投与時ではプラセボ投与時と比較して、QT 間隔の有意な延長が認められた ($p < 0.05$; 分散分析)。

3) 海外第Ⅲ相試験 (R-818-066 試験 (以下、海外 066 試験)、添付資料 5.3.5.1-4)

試験期間 19 年 月 月～19 年 月 月

症候性発作性心房細動・粗動患者 25 例を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験が 8 施設で実施された。

試験の選択及び除外基準、試験方法、評価項目等は、海外 065 試験と同様とされた。

発作性心房細動・粗動の登録症例 25 例のうち用量設定期の中止例は 3 例 (12.0%) で、中止理由は、全て心臓系有害事象であった。二重盲検期に組み入れられた 22 例のうち 1 例 [期間 A (非心臓系有害事象 1 例)] が本薬投与時に中止され、二重盲検期の期間 B に組み入れられた 21 例のうち、併用薬剤規定違反の 2 例を除いた 19 例が有効性解析対象とされた。

有効性解析対象 19 例の患者背景に関して、不整脈の種類は、発作性心房細動 13 例、発作性心房細動及び発作性心房粗動 6 例であり、発作性心房粗動のみの症例はみられなかった。主な合併症は、高血圧症 8 例、動脈硬化性心疾患 7 例、心肥大 4 例、うっ血性心不全 (NYHA 心機能分類 I 又は II) 3 例であった。本薬投与量は 100mg/日 1 例、200mg/日 3 例、250mg/日 1 例、300mg/日 7 例、400mg/日 6 例、600 mg/日 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である発作の非再発率は、プラセボ投与時の 0.0% (0/19 例) に比し、本薬投与時には 31.6% (6/19 例) と有意に増加した ($p=0.031$; McNemar 検定)。初回再発までの期間の Kaplan-Meier 推定値 (中央値) は、プラセボ投与時の 3.0 日に比し、本薬投与時には 10.0 日と有意に延長した ($p=0.008$; 対応のある Prentice-Wilcoxon 検定)。累積分布曲線で評価した発作の間隔 (中央値) は、プラセボ投与時の 6.0 日に比し、本薬投与時には 29.0 日と有意に延長した ($p=0.001$; 対応のある Prentice-Wilcoxon 検定)。副次評価項目である発作時の心室レートは、プラセボ及び本薬のいずれの投与時においても発作が認められた 13 例において、プラセボ投与時 125 ± 7 拍/分 (平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様)、本薬投与時 121 ± 6 拍/分であり両薬剤間に有意な差は認められなかった ($p=0.455$; 分散分析)。

安全性について、用量設定期の非心臓系有害事象発現率は、22/25 例 (88.0%) であり、発現率が 5%以上であったのは、視覚障害 52.0% (13/25 例)、浮動性めまい 40.0% (10/25 例)、振戦及び悪心 16.0% (4/25 例)、頭痛、疲労及び下痢 12.0% (3/25 例)、失調 8.0% (2/25 例) であった。二重盲検期の非心臓系有害事象発現率は、プラセボ投与時の 47.6% (10/21 例) に比し、本薬投与時は 72.7% (16/22 例) と高かった。いずれかの投与時に発現率が 5%以上であった非心臓系有害事象については、下表に示す。

表：二重盲検期の非心臓系有害事象（いずれかの投与時で発現率が5%以上）

有害事象	プラセボ（n=21） 例数（%）	本薬（n=22） 例数（%）
視覚障害	3（14.3）	10（45.5）*
浮動性めまい	3（14.3）	3（13.6）
振戦	0（0.0）	3（13.6）
疲労	2（9.5）	2（9.1）
失調	1（4.8）	2（9.1）
徐脈	1（4.8）	2（9.1）

* $p<0.05$ ；McNemar検定

心臓系有害事象は、用量設定期では、不整脈の悪化として、本薬 200mg/日投与時の発作性上室性頻脈持続時間延長 1 例、300mg/日投与時の発作回数及び持続時間の増加 1 例、伝導障害として、本薬 300mg/日投与時の徐脈に対するアトロピン及びエピネフリン治療後の心室性頻脈発現 1 例にみられた（計 3 例）。いずれも重篤な有害事象とされ、本薬投与は中止された。また、死亡例は認められなかった。

治験薬中止に至った有害事象は 4 例に認められ、その内訳は、上記の心臓系有害事象の 3 例並びに二重盲検期における 300mg/日投与時の情動障害及び振戦 1 例であった。

安静時 12 誘導心電図について、本薬投与時ではプラセボ投与時と比較して、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTc の有意な延長（ $p<0.05$ ；分散分析）等が認められた。

なお、海外 065 試験及び海外 066 試験は同時期に実施された同様の計画による試験であったことから、申請者は、これらの試験成績を併合した成績により、本薬が症候性発作性心房細動・粗動の再発抑制に有効であることが確認されたと説明した。

4) 海外長期投与試験（R-818-065/066-L 試験（以下海外 065/066-L 試験）、添付資料 5.3.5.2-2）

試験期間 19■■年■■月～19■■年■■月

海外第Ⅲ相試験（海外 065 試験及び海外 066 試験）を終了し、本薬投与により有効性が認められた発作性心房細動・粗動患者を対象として、継続投与 12 ヶ月間以上の本薬の長期安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が 15 施設で実施された。

有効性及び安全性の維持のため、必要に応じて用量は 100～600mg/日の範囲で調節された。発作は 1 ヶ月毎の診察時の問診により確認された。

登録症例 41 例のうち 16 例（39.0%）が中止された。主な中止理由は、効果不十分及び個人的な理由各 4 例、有害事象、追跡不能及び服薬不良各 2 例であった。不整脈が 1 度しか検査されていない 2 例を除く複数回の有効性データがある症例 39 例が有効性解析対象とされた。

患者背景に関して、不整脈の種類は、発作性心房細動 32 例、発作性心房粗動 1 例、発作性心房細動及び発作性心房粗動 8 例であった。主な合併症は、高血圧症 18 例、動脈硬化性心疾患 12 例、心肥大 4 例、僧帽弁逸脱及びうっ血性心不全各 3 例であった。実際に投与された期間は 14 ± 6 ヶ月（平均±標準偏差）であった。

有効性について、月当たりの発作回数と本薬投与月数の関係を症例毎に線形回帰分析により検討したが、傾きの推定値の中央値は 0.0 であり、月当たりの発作回数に経時的な変動はみられなかった。また、本薬投与期間が 1 年以上の患者における月当たりの非再発率は 52～

74%であった。

安全性について、有害事象発現率は、75.6% (31/41 例) で、3 例以上で発現した有害事象は、視覚異常 41.5% (17/41 例)、浮動性めまい 34.1% (14/41 例)、便秘、勃起不全及び動悸各 9.8% (4/41 例)、無力症、悪心及び頻脈各 7.3% (3/41 例) であった。有害事象による中止例は便秘及び勃起不全（因果関係なし）各 1 例であった。また、有害事象として報告されなかったが、本薬の催不整脈作用とされる不整脈の悪化及び効果不十分との治験医師の判断による中止症例が 1 例みられたものの、それ以外の心臓系有害事象及び死亡例は認められなかった。本薬に起因した心電図異常による中止例及び臨床検査の異常値はなかった。

申請者は、以上より本薬の治療効果の持続が確認され、忍容性は良好であると考えられたと説明した。

5) 海外長期投与試験 (R-818-065/066/074 試験 (以下、海外 065/066/074 試験)、

添付資料 5.3.5.2-3) 試験期間 19■■年■■月～19■■年■■月

海外長期投与試験 (065/066-L 試験) を終了した患者及び海外用量反応試験 (074 試験) 後に本薬の継続投与が行われた患者で、本薬の通算投与期間が 6 ヶ月以上である発作性心房細動・粗動患者 28 例 (海外 065/066-L 試験 11 例、海外 074 試験 17 例) を対象として、本薬の長期安全性及び有効性を検討する非盲検非対照試験が 19 施設で実施された。

海外第Ⅲ相試験 (065 試験及び 066 試験) 参加例では 8 週間、海外用量反応試験 (074 試験) 参加例では 4 週間、それぞれの試験 (前試験) における有効量を継続投与することとされ、発作は発作時心電図から確認された。

登録された 28 例のうち、本試験開始 3 日後に白血球数減少による投与中止 1 例、抗不整脈薬の許容外の使用による除外 2 例を除いた 25 例が有効性解析対象とされた。

患者背景に関して、不整脈の種類は、発作性心房細動 19 例、発作性心房粗動 1 例、発作性心房細動及び発作性心房粗動 8 例であった。主な合併症は、高血圧症 10 例、心肥大及び動脈硬化症各 6 例であった。本薬投与量は 100mg/日 1 例 (4%)、150mg/日 3 例 (11%)、200mg/日 4 例 (14%)、250mg/日 1 例 (4%)、300mg/日 14 例 (50%)、400mg/日 5 例 (18%) であった。

有効性について、プラセボ投与期 (前試験) 及び本薬長期投与 (本試験) の非再発率は、それぞれ 12.0% (3/25 例) 及び 68.0% (17/25 例) (以下同順)、初回再発までの期間の Kaplan-Meier 推定値 (中央値) は、3.0 及び >40.0 日、発作の間隔の Kaplan-Meier 推定値 (中央値) は、8.0 及び 58.0 日、単位期間当たりの発作回数は 0.21 及び 0.04 回/日であった。また、本試験 (長期投与) 及び前試験 (短期投与、065/066 試験、074 試験) で同量の本薬が投与された 15 例における非再発率は、それぞれ 73.3% (11/15 例) 及び 53.3% (8/15 例) (以下同順)、初回再発までの期間の Kaplan-Meier 推定値 (中央値) は、>40.0 及び >27.0 日、発作の間隔の Kaplan-Meier 推定値 (中央値) は、>57.0 及び 29.5 日であった。単位期間当たりの発作回数は、短期投与における 0.05 回/日に比し、長期投与では 0.03 回/日であった。

安全性について、本試験期間中に催不整脈作用による不整脈の悪化、心筋梗塞及び死亡例はみられなかったが、うっ血性心不全の新たな発現及び心室性期外収縮が各 1 例みられた。非心臓系の有害事象発現率は 39.3% (11/28 例) で、主な有害事象は、視覚障害 5 例、呼吸困難 4 例、疲労及び浮動性めまい各 3 例であった。臨床検査値異常変動として白血球減少症が

1 例認められた。

申請者は、以上より本薬は経時的な効果の減弱が少なく長期有効性を有する薬剤であることが示唆されたと説明した。

<審査の概要>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

1) 海外における本薬の臨床的位置付け

国際的に標準的とされる教科書では、以下の通り記載されている。Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics. Eleventh edition (Editors: Brunton LL, et al.) では、本剤は器質的心疾患のない心房細動を含む上室性不整脈患者における洞調律の維持に使われるとされている。Harrison's, Principles of internal medicine. 16th edition (Editors: Kasper DL, et al.) では、心房細動の再発予防に本剤が使われ、器質的心疾患がなければ第 1 選択として Ic 群薬が、器質的心疾患として高血圧を有する場合なら、第 1 選択として Ic 群薬が推奨され、心房粗動の再発予防にも本剤が用いられるとされている。Braunwald's, Heart Disease. 7th edition (Editors: Zipes DP, et al.) では、心房細動発作の停止と再発予防に Ia、Ic、III 群薬が用いられ、おそらくアミオダロンを除いたほかのどの薬剤も明らかに他より優れているということはなく、選択はしばしば副作用プロファイルと催不整脈作用のリスクから決められ、心房粗動の停止、再発予防にも Ia、Ic 群薬が投与されると記載されている。

ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation (以下、ACC/AHA/ESC の心房細動患者管理についてのガイドライン) (2006 年) では、本剤は器質的心疾患の無い場合には、発作性心房細動の再発予防のための投与が推奨され (Class IIa、エビデンスレベル B)、心疾患の合併なし (又は軽症) の場合、及び心疾患の合併ありのうち左室肥大 ($\geq 1.4\text{cm}$) を伴わない高血圧合併例において、第一選択薬の一つとされている。心不全や冠動脈疾患の場合には選択肢とはならない。

また、海外の 36 の無作為化臨床試験報告のメタアナリシス (J Fam Pract 2000;49:1033-1046) より、本剤には心房細動の再発予防における有効性を示す強いエビデンスが存在すること (オッズ比=3.1、95%信頼区間: 1.5~6.2) が示されている。

米国の効能・効果は、「器質的心疾患がない患者では、症候性の発作性心房細動・粗動の予防に適応がある」、イギリスでは「治療を要する症候性の発作性心房細動があり、左室機能低下を伴わない患者」とされている。

2) 国内での臨床的位置付け及び本薬の使用実績に関する報告について

国内の心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2006 年改訂版) では、本剤は心機能正常例における心房細動予防の第一選択薬の一つとして、また心機能が軽度低下あるいは肥大型心筋症患者治療の第二選択薬の一つとして位置づけられている。一方、本薬を含めた、Na チャネルからの解離速度が遅い Na チャネル遮断薬は、その陰性変力作用と催不整脈作用から、虚血性心疾患では投与は慎重でなければならないとされ、洞調律時に脚ブロックや WPW 症候群がある例、QRS 幅が 0.1 秒以上の例では、心室内伝導を極度に抑えることによるリエントリー誘発を避けるため、また、中等度以上の心機能低下 (左室駆出率が 40%未満) 例では、心機能抑制の懸念から、禁忌とされている。

不整脈薬物治療に関するガイドライン（2004 年）では、本剤は、心機能低下がなく、虚血性心臓病、肥大型心筋症を合併しない心房細動患者において、心房細動再発予防の第一選択薬の一つとして、また心機能が正常～軽度低下の心房粗動患者において、心房粗動再発予防の第二選択薬の一つとして位置付けられている。

本薬を発作性心房細動・粗動に投与した国内での臨床経験に関する報告について、申請者は以下のように説明した。MEDLINE、JMED plus により「flecainide 及び atrial fibrillation、フレカイニド及び心房細動」で検索した結果並びに申請者が保有しているフレカイニドの論文情報（20 年 月 日現在）から、本剤市販後（1991 年 8 月以降）に、日本人の発作性心房細動・粗動患者に本剤を投与し、有効性又は安全性を検討した臨床経験に関する公表論文は 20 報であり、本剤が投与された症例数は合計 374 例であった。投与量が不明又は幅記載の 109 例を除くと、投与量別症例数の割合は、100mg/日 22.6%（60/265 例）、150mg/日 67.5%（179/265 例）、200mg/日 9.1%（24/265 例）、300mg/日 0.8%（2/265 例）となり、投与量が幅記載された 56 例全例の投与量も 100～200mg/日の範囲であった。このように、本剤 100～200mg/日の投与量での発作性心房細動・粗動に対する有効性が報告されている。

機構は、発作性心房細動・粗動における本薬の臨床的位置付けについて、発作性心房細動・粗動を予防することの臨床的意義も含めて説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。発作性心房細動・粗動の臨床上的問題点として、①再発しやすく、発作を繰り返すうちに、持続性心房細動、慢性心房細動に移行することがある、②動悸等の自覚症状を伴うことが多く、発作に対する不安及び恐怖によりストレスを誘発し、Quality of Life（以下、QOL）の低下をもたらすことがある、③心房細動は脳梗塞の独立した危険因子であり、血栓塞栓症を発症することがある、④基礎心疾患合併例や頻脈が長期間持続した例では心不全が誘発されることがある、が挙げられる。したがって、発作性心房細動・粗動に伴う自覚症状の解消、QOL の改善、心房細動の慢性化予防、血栓塞栓症の予防、心不全の予防のために、早期に発作を停止させ、再発を予防する必要がある。以上より、本剤の適切な対象は、「自覚症状を伴う再発性の発作性心房細動・粗動で正常心機能例、基礎心疾患を合併しない例」と考える。

機構は AFFIRM 試験（N Engl J Med 347:1825-1833, 2002）の結果等より、発作性心房細動の洞調律維持療法は、心拍数コントロール療法と比較して、生命予後や脳血管障害の発症率に関する効果は優れているとはいえないものの、発作性心房細動、持続性心房細動 170 例を対象に心房細動特異的 QOL 質問票を用いた調査結果（日本内科学会雑誌 92: 1722-1726, 2003）によると、症状の程度と不安感・不自由感は有意に相関し、発作頻度が多いほど症状・QOL の障害の程度が大きいとされていることから、発作性心房細動・粗動の再発を抑制し、発作頻度を減少させることは、QOL の改善の観点から臨床的意義があると考えられる。さらに、国内外のガイドライン、国際的に標準的とされる教科書における記載、海外の使用状況等より、本剤の発作性心房細動・粗動に対する有用性に一定の臨床的意義はあると判断した。

現在国内で発作性心房細動・粗動を効能・効果とする Na チャネル遮断薬には塩酸ピルジカイニド、塩酸プロパフェノン、コハク酸シベンゾリン、ジソピラミド等があるが、本薬は Na チャネル遮断作用に弱い K チャネル遮断作用も併せ持つ等、それぞれの作用機序に異な

る点もあり、副作用が生じた場合あるいは効果不十分な場合等に発作性心房細動・粗動の再発予防を目的とした治療薬の選択肢を増やすという意味からも、本剤を臨床の場に提供する意義があると考える。

(2) 海外臨床試験の利用可能性について

機構は、薬物動態の観点から、日本人と欧米人で用量の変更が必要となるほどの国内外差が生じる可能性は低いと判断した（4 (i) <審査の概要>1) 国内外の薬物動態比較についての項参照）。しかし、国内外の用量反応試験を比較すると、国内 831 試験では固定用量並行群間試験であるのに対し、海外 074 試験は漸増投与交叉比較試験であり、試験デザインが大きく異なること、海外 074 試験は、前投与薬の持ち越し効果が否定できず、比較対象例は、当初組み入れられた症例のうち 300mg までの投与完了例のみとされていること等から、2 試験間の成績の比較は非常に困難と考える。また、海外 074 試験は、国内*831 試験が実施された 20 年よりも 10 年以上も前の 19 年～19 年に実施された試験であり、対象疾患に係る環境（診断法、基礎治療や併用薬等の診療実態、他の試験成績の公表等）の変化がある可能性を否定できないと考える。したがって、海外試験における本剤の有効性、安全性の結果をそのまま日本人に外挿することは困難であり、国内外の用量反応試験間におけるブリッジングは不成立と考えるが、海外試験の結果は少なくとも本剤の心房細動・粗動における有用性を示唆するものであると考えられ、日本人を対象とした 831 試験及び 832 試験の結果と矛盾するものではないことから、海外試験の成績は国内試験の結果を補うものと位置付けることが適当であると判断した。

(3) 有効性について

1) 有効性の評価方法の妥当性について

国内 831 試験における主要評価項目は、症候性の発作性心房細動・粗動の非再発率とされ、発作の確認方法は発作時心電図（携帯型電話伝送心電図）及び自覚症状と規定されていたため、機構は、無症候性の発作性心房細動・粗動の関与、及び自覚症状と発作時心電図との関係について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。国内 831 試験における有効性解析対象例の観察期、治療期各々全期間の心電図を解析した結果、心電図で確認された発作性心房細動・粗動回数のうち、無症候性発作性心房細動・粗動の割合は観察期 23.5% (147/626 回)、治療期 22.4% (123/550 回)、合計 23.0% (270/1,176 回) であり、症例別では、心電図で確認された発作性心房細動・粗動症例のうち、無症候性発作性心房細動・粗動も認められた症例の割合は、観察期 40.7% (50/123 例)、治療期 42.9% (48/112 例)、合計 56.9% (70/123 例) であった。

自覚症状と発作時心電図との関係について、患者は発作性心房細動・粗動発作と自覚したが、心電図上は発作性心房細動・粗動でなかった回数の割合は、観察期 46.4% (415/894 回)、治療期 51.1% (447/874 回)、合計 48.8% (862/1,768 回) であった。症状別（観察期と治療期の合計）では、動悸 44.3% (551/1,245 回)、胸部不快感 46.3% (252/544 回)、胸痛 68.6% (70/102 回)、息切れ 51.6% (33/64 回)、めまい 28.9% (13/45 回)、易疲労感 71.9% (23/32 回)、その他 29.5% (23/78 回) であり、動悸及び胸部不快感は発現回数が多く、かつ発作性心房細動・粗動との一致率は 50%以上であった。患者は発作性心房細動・粗動発作と自覚したが、心電図上は発作性心房細動・粗動でなかった時の観察期及び治療期の心電図所見は、正常洞調律

がそれぞれ 55.7% (231/415 回) 及び 61.5% (275/447 回)、上室性期外収縮が 37.1% (154/415 回) 及び 34.5% (154/447 回)、心室性期外収縮が 5.3% (22/415 回) 及び 2.9% (13/447 回)、洞性頻脈が 2.2% (9/415 回) 及び 2.0% (9/447 回) であった。

機構は、無症候性心房細動・粗動発作及び発作性心房細動・粗動発作の自覚と心電図上での発作性心房細動・粗動の不一致が比較的高頻度にみられていたことから、国内 831 試験の主要評価項目を症候性の発作性心房細動・粗動の非再発率とした妥当性について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。症候性発作性心房細動・粗動は、無症候性発作性心房細動・粗動に比べ、自覚症状を改善するという点において抗不整脈薬による治療意義が高いと考えられ、欧米の ACC/AHA/ESC の心房細動患者管理についてのガイドライン (2001 年) においても、再発性の発作性心房細動に対する抗不整脈薬の使用対象は症候性の症例とされているため、国内 831 試験では症候性発作性心房細動・粗動を主要評価項目とした。症候性の発作性心房細動・粗動非再発率は、プラセボ、本薬 50、100 及び 200 mg/日群でそれぞれ 3.1% (1/32 例)、7.7% (2/26 例)、9.4% (3/32 例) 及び 39.4% (13/33 例) であり、これらの症候性発作に無症候性発作を加えた発作性心房細動・粗動非再発率は、それぞれ 0.0% (0/32 例)、7.7% (2/26 例)、9.4% (3/32 例) 及び 30.3% (10/33 例) となる。いずれにおいても有意な用量反応性 ($p < 0.001$; Cochran-Armitage 型検定) 及びプラセボに対する 200mg/日の優越性 ($p < 0.001$; Fisher の直接確率法) が認められたことから、主要評価項目の設定は妥当であったと考える。

機構は、国内 831 試験における有効性評価方法について以下のように考える。無症候性心房細動・粗動発作及び発作性心房細動・粗動発作の自覚と心電図上での発作性心房細動・粗動の不一致が比較的高頻度に認められるものの、心房細動の治療の主眼が自覚症状を含めた QOL の改善におかれることが多いこと、また、数日以上に亘る試験期間中の発作性心房細動・粗動発作の心電図上の確認方法としては、標準 12 誘導心電図、ホルター心電図と比較して、携帯型電話伝送心電図が実施可能性も考慮すると、症候性の発作性心房細動・粗動の非再発率を主要評価項目としたことは妥当と考える。

(4) 効能・効果

1) 発作性心房細動及び発作性心房粗動について

機構は、国内臨床試験における発作性心房細動のみを有する症例と発作性心房細動及び発作性心房粗動を有する症例における本薬の有効性及び安全性の差異について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。有効性について、国内 831 試験では、申請用量 (100 及び 200mg/日) における発作の非再発率は、発作性心房細動のみの症例 26.9% (14/52 例)、発作性心房細動と発作性心房粗動の合併例 15.4% (2/13 例) であった。国内 832 試験では、時期別 1 週間当たりの発作回数は、発作性心房細動のみの症例 (38 例) で、いずれの評価時期 (2~28 週後) においても減少し、発作性心房細動と発作性心房粗動の合併症例 (2 例) でも減少した。また、時期別 1 週間当たりの発作回数の最終時の平均変化量は、発作性心房細動のみの症例で -3.00 回/週、発作性心房細動と発作性心房粗動の合併症例で -2.85 回/週であった。

安全性について、国内 831 試験及び国内 832 試験の本薬全用量における有害事象発現率は、発作性心房細動のみの症例で 53.8% (64/119 例)、発作性心房細動と発作性心房粗動の合併症例で 56.7% (17/30 例)、心臓障害の発現率は、発作性心房細動のみの症例で、心房粗動 1.7% (2/119 例)、脚ブロック 0.8% (1/119 例)、動悸 3.4% (4/119 例)、発作性心房細動と発作性心房粗動の合併症例で、心房粗動 6.7% (2/30 例)、脚ブロック 3.3% (1/30 例)、動悸 6.7% (2/30 例) であった。また、申請用量における心臓障害の有害事象発現率は、発作性心房細動と発作性心房粗動の合併例で 25.0% (5/20 例) と、発作性心房細動のみの症例の 13.4% (13/97 例) よりも高頻度であったことから、発作性心房細動と発作性心房粗動の合併は本剤投与時の心臓障害の有害事象発現のリスク因子になる可能性があると考えられた。

機構は、以下のように考える。本剤の有効性について、発作性心房細動のみの患者と比較して、発作性心房細動と発作性心房粗動の合併患者で劣る可能性は否定できない。また、安全性については、発作性心房粗動に対する本剤の投与時に 1:1 伝導による症状の増悪の危険性が存在し、発作性心房細動と発作性心房粗動の合併は心臓障害の有害事象発現のリスク因子になる可能性が否定できない。しかしながら、いずれの患者群においても本剤により発作回数の減少が示されており、臨床的には発作性心房細動及び発作性心房粗動を合併する患者が多く、発作中の双方の移行も高頻度に認められることから、本剤の投与対象を発作性心房細動及び発作性心房粗動とすることが妥当である。なお、心房粗動の患者における本剤の投与経験は少ないことから、市販後に、不整脈の種類別の本剤の有効性と安全性の情報収集は必須であるとする。

2) 症候性発作と無症候性発作について

申請者は、国内臨床試験の対象患者から考えられる効能・効果について以下のように説明した。抗不整脈薬で発作性心房細動・粗動再発予防を行う意義が高い対象は、自覚症状を改善するという観点から、発作性心房細動・粗動のうち症候性のものとする。国内 831 試験及び国内 832 試験では、いずれも症候性発作性心房細動・粗動が対象とされ、本剤の有効性が確認された。国内 831 試験では、無症候性発作性心房細動・粗動を症候性発作性心房細動・粗動に併せた場合にも、本剤の有意な用量反応性及びプラセボに対する本剤 200mg/日の優越性が認められた。しかし、無症候性発作性心房細動・粗動は心電図測定時に偶然記録されたものであるため、無症候性発作性心房細動・粗動に対する有効性については十分に確認できていないと判断した。以上より、申請時の効能・効果（案）である「下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 — 頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、心室性）」から、「下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 — 頻脈性不整脈（症候性の発作性心房細動・粗動、心室性）」に変更する。

機構は、国内臨床試験の対象はいずれも症候性発作性心房細動・粗動患者であること、欧米の効能・効果は症候性の発作性心房細動・粗動とされていること、本剤の大きな目的の一つが発作性心房細動・粗動に伴う自覚症状の解消及び QOL の改善であること等を踏まえると、申請者の主張は了承できるものとする。一方、2001 年の ACC/AHA/ESC の心房細動患者管理についてのガイドラインでは、再発性の発作性心房細動では、症候性が抗不整脈薬投与の対象とな

るとされているが、2006 年の新版には、洞調律の維持と頻脈誘発性の心筋症の予防のための薬物療法は有用であると記載されている。また、臨床的には症候性発作と無症候性発作の両方を有する患者も多く、国内臨床試験でも無症候性の発作を合併した症例が多いものの、国内臨床試験では症候性の患者を対象としたこと、本剤による治療の目的が自覚症状の改善に大きな目的があること、さらには、無症候性の患者において本剤を使用するリスク・ベネフィットの評価が十分に行われていないことから、申請者の回答どおり、症候性の頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）に限定することが適切であると考えるが、効能・効果については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

(5) 用法・用量について

1) 開始用量について

申請用法・用量は「1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は増量する」とされているが、国内 831 試験の主要評価項目である発作性心房細動・粗動非再発率は、100mg/日群で 9.4% (3/32 例) であり、プラセボ群の 3.1% (1/32 例) との間に有意差が認められなかったことから、機構は 1 日 100mg を開始用量とする妥当性を国内 832 試験の結果も踏まえ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。有効性に関して、国内 831 試験における発作性心房細動・粗動非再発率は、100mg/日群とプラセボ群間で差が認められなかったが、有意な用量反応性が認められていることから、100mg/日が有効な症例は存在すると考えられる。国内 832 試験では、30% (12/40 例) で 1 度も増量せず 100mg/日のまま 28 週間の投与を完了したが、これらの症例の時期別 1 週間あたりの不整脈発作回数 (回/週) は、投与前 3.06 ± 0.73 (平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様)、4 週後 0.81 ± 0.22 、8 週後 0.62 ± 0.19 、12 週後 0.22 ± 0.06 、28 週後 0.08 ± 0.04 であり、4 週後以降のいずれの評価時期においても投与前に比べて有意に減少した。また、これらの症例の時期別 1 週間あたりの不整脈発作持続時間積算値 (分/週) は、投与前 444.54 ± 175.41 、4 週後 146.36 ± 114.83 、8 週後 62.73 ± 29.71 、12 週後 28.14 ± 14.06 、28 週後 2.70 ± 2.08 であり、4 週後以降のいずれの評価時期においても投与前に比べて有意に減少した。以上より、100mg/日で 28 週間にわたり著明に不整脈発作が抑制される患者が存在することが確認された。また、「100mg/日の用量による 28 週間投与完了の有無」(投与未完了例及び 200mg/日又は 300mg/日への増量例は「無」に相当) を目的変数、被験者背景を説明変数として Logistic 回帰分析を行い、「100mg/日の用量による 28 週間投与完了の有無」に影響を与える因子を変数増減法により検討した結果、「観察期間中の 1 週間当たりの不整脈発作回数 (回/週)」が因子として検出され、観察期間中の不整脈発作回数が少ない症例ほど 200mg/日又は 300mg/日に増量しなくても投与継続が可能であることが示唆された。100mg/日の用量で 28 週間投与を完了した症例における観察期間中の 1 週間当たりの不整脈発作回数 3.06 ± 2.54 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) に対し、それ以外の症例 (200mg/日まで増量 12 例、300mg/日まで増量 13 例、100mg/日で 28 週間以前に中止 3 例) では 5.72 ± 4.65 であったことから、発作回数が少ない症例ほど増量しなくても投与を継続することが可能である傾向が認められ、100mg/日の用量が有効である集団として、不整脈発作回数が少ない患者が考えられた。

安全性に関して、国内 831 試験及び国内 832 試験における心臓障害の有害事象発現率が投与量に比例して増加し、また、国内 832 試験では 200mg/日群で洞不全症候群 1 例、300mg/

日群で洞停止 2 例が認められていることから、心臓障害の発現率や洞停止・洞不全症候群等の重篤な副作用の発現を抑え、かつ発作性心房細動・粗動の再発を抑制するためには、国内の用量反応試験、国内の長期投与試験において有効性が示唆された 100mg/日から開始するのが妥当と考えた。

また、日本人の発作性心房細動・粗動患者に本剤を投与した臨床経験に関する公表論文 (4 (ii) <審査の概要> (1) 2) 国内での臨床的位置付け及び本薬の使用実績に関する報告についての項参照) では、投与量別症例数の割合は、申請用量の 100~200mg/日が 99.4% (319/321 例)、300mg/日が 0.6% (2/321 例) であった。有効性について、本剤 100mg/日 (Ther Res 21: 891-894, 2000、Prog Med 17: 2821-2827, 1997)、150mg/日 (Europace 4: 383-389, 2002、心臓 32: 699-705, 2000)、100~200mg/日 (循環器科 35: 422-424, 1994) はピルジカイニド (150~300mg/日) と同等以上の有効性を示すことが報告されている。安全性については、ACC/AHA/ESC の心房細動患者管理についてのガイドライン (2001 年) で、「一般的に抗不整脈薬は比較的 low dose から開始し、必要に応じて増量すべきである。また、用量変更の都度、心電図の評価を行うべきである。」とされ、欧米主要 4 カ国における本剤の用法・用量も低用量から開始して漸増することが規定されている。

以上より、用法・用量 (案) を「通常、成人には酢酸フレカイニドとして 1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」とすることは適切である。

機構は、本剤の用法・用量について以下のように考える。国内 831 試験の主要評価項目である症候性の発作性心房細動・粗動非再発率において、100mg/日群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかったことから、一義的にはプラセボ群に対する優越性が検証された 200mg/日を臨床推奨用量とすべきと考えられるものの、心臓障害の有害事象及び副作用発現率は 200mg/日群のみプラセボ群に比べて有意に高く、50~200mg/日で用量反応性が認められており、国内 832 試験において、不整脈の発作回数が少ない症例には本剤 100mg/日でも有効である可能性が示唆されていることから、緊急性が高くない心房細動発作の治療においては、安全性を優先して 100mg/日から投与開始し、効果が不十分な場合に心電図や血圧等の患者の状態を観察しながら 200mg/日まで増量するとする申請者の回答は投与方法として妥当であると考えられる。また、発作性心房細動の多くが上室性期外収縮をトリガーとして生じ、上室性期外収縮の抑制は心房細動発生の抑制に有効であると考えられており、国内 931 試験において、本剤 50~200mg/日群で上室性期外収縮抑制効果が認められていることから、本剤 100mg/日以下の投与でも心房細動の発生が抑制される対象患者が存在する可能性を示唆していると考えられる。

以上のことから、機構は、日本人における本剤 100mg/日の有効性については、市販後に十分な情報収集が必要ではあると考えられるものの、本剤 100mg/日を開始用量とし、効果が不十分な場合には 200mg/日まで増量することは妥当であると考えるが、最終的には、専門協議の議論も踏まえて結論したい。

2) 投与量の調節方法について

機構は、国内 832 試験において 1 度も増量せず 100mg/日のまま投与を終了した 15 例、200mg/

日まで増量した 12 例、300mg/日まで増量した 13 例の合計 40 例（投与中止例 7 例を含む）について、患者背景（年齢、併用薬、基礎疾患、合併症を含む）、本剤の有効性及び安全性を比較し、それぞれの投与量が適切であると考えられる対象患者集団の臨床的な特徴について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。最終投与量が 100、200 及び 300mg/日の 3 群の患者背景を比較した結果、年齢、罹病期間及び観察期間中の 1 週間当たりの発作回数に違いが認められた。最終投与量が 100、200 及び 300mg/日の各群での 65 歳以上の割合は 60.0% (9/15 例)、50.0% (6/12 例) 及び 7.7% (1/13 例)（以下同順）、平均年齢は 65.1 ± 10.7 （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、 62.3 ± 12.1 及び 53.5 ± 9.5 歳であった。また、罹病期間が 1 年未満の症例の割合は 53.3% (8/15 例)、41.7% (5/12 例) 及び 15.4% (2/13 例)、罹病期間の中央値は 0.70、1.30 及び 2.05 年であった。観察期間中の 1 週間当たりの発作回数が 5 回/週以上であった症例の割合は 26.7% (4/15 例)、33.3% (4/12 例) 及び 61.5% (8/13 例)、発作回数は 3.93 ± 4.28 、 4.90 ± 4.64 及び 6.09 ± 3.96 回/週であった。有効性については、最終投与量 100mg/日群では 2～28 週後及び最終時の評価時期、最終投与量 200 及び 300mg/日群では 8～28 週後及び最終時の評価時期において、発作回数の有意な減少が認められた。最終投与量 200 及び 300mg/日群で有意な減少が認められたのが 8 週後以降となったのは、低用量が無効であった症例に増量したためと考えられた。安全性については、最終投与量が 100、200 及び 300mg/日群の有害事象発現率はそれぞれ 88.9% (16/18 例)、83.3% (10/12 例)、64.3% (9/14 例) であり、各群の有害事象発現率を投与量別にみると、100mg/日投与時の有害事象発現率は、最終投与量が 100mg/日群で 88.9% (16/18 例)、200mg/日群で 41.7% (5/12 例)、300mg/日群では 14.3% (2/14 例) であった。また、200mg/日投与時の有害事象発現率は、最終投与量が 200mg/日群では 66.7% (8/12 例)、300mg/日群では 28.6% (4/14 例) であり、同じ投与量時の有害事象発現率がより高用量に増量しなかった群に比べ増量した群において低かったが、これは低用量投与時の安全性に問題が少ない症例で 200 及び 300mg/日に増量したためと考えられた。

以上より、各投与量が適切と考えられる患者集団の臨床的特徴は、100mg/日は発作回数が少ない、罹病期間が短い等の比較的軽症例、200mg/日は 100mg/日が無効で安全性に問題のない症例、300mg/日は 100 及び 200mg/日が無効で安全性に問題のない症例、発作回数が多い、罹病期間が長い等のより重症例、65 歳未満の症例であると考えられる。

機構は、増量の判断基準、増量時期、増量方法、並びに増量時にモニタリングすべき項目及びその測定頻度について、国内臨床試験成績等を踏まえて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内 832 試験における増量の判断基準は、効果不十分であり、かつ安全性に問題がない場合とした。効果不十分の判断は、発作回数と発作持続時間積算値の両者を加味し、直前の診察時から該当の診察時までの発作の状況が、観察期と比較して 50%以上減少していないことを目安とした。有効性面からは、心電図、自覚症状から発作再発の有無、発作回数、発作持続時間、程度の推移を総合し、投与前と比べ 50%以上の改善がみられない場合は増量を考慮する必要があると考える。安全性面からは、洞停止、洞不全症候群等の心臓障害が認められないこと、心電図で過度の QRS 幅延長等の異常所見が認められないことが増量の判断基準となる。フランス、ドイツの添付文書には、QRS 幅が 25%以上延長した場合には、減量するか治療法を検討することと記載されている。

増量時期については、国内 832 試験において 100mg/日から 200mg/日に増量された 25 例の増量時期は、14 日以内が 19 例 (76.0%)、15～30 日が 1 例 (4.0%)、31～90 日が 4 例 (16.0%)、91 日以上が 1 例 (4.0%)、200mg/日から 300mg/日に増量された 13 例の増量時期は、14 日以内が 8 例 (61.5%)、15～30 日が 1 例 (7.7%)、31～90 日が 2 例 (15.4%)、91 日以上が 2 例 (4.0%) であった。100mg/日から 200mg/日及び 200mg/日から 300mg/日への増量時期は、ともに 14 日以内が最も多く、増量時期の最短はそれぞれ 9 及び 7 日後であり、4 日以内に増量した症例はいなかった。血漿中濃度の面からは、国内第 1 相試験において、100 及び 200mg/日を反復投与した時の血漿中濃度は投与後 4 日目ではほぼ定常状態に達したことから、米国の添付文書の記載と同様、日本人においても投与開始から 2～3 日間は本薬の血漿中濃度が定常状態に達せず、投与量に見合った十分な有効性が得られないことがあると考えられ、増量は少なくとも 4 日以上の間隔をあけて行う必要があると考えられる。

増量方法については、増量前に患者の状態、特に心電図を注意深くモニタリングして安全性を確認した後に効果不十分な症例で増量する。なお、国内 831 試験及び国内 832 試験において、心臓障害の有害事象発現率が 200mg/日以上用量で高まったこと、心臓障害の発現時期は国内 831 試験では 9/15 例が投与開始後 15 日以内、国内 832 試験では 4/9 例が投与開始後又は増量後 15 日以内であったことから、増量後は約 2 週間以内に心電図等で安全性を確認する方法が適切であると考えられる。

増量時にモニタリングすべき項目とその頻度については、発作性心房細動・粗動に投与した臨床経験の論文において、本剤投与後に QRS 幅が 96→120ms 及び 80→200ms に著明に延長した症例で、それぞれ失神を伴う持続性心室頻拍（診断と治療 93: 1307-1310, 2005）、1:1 房室伝導の心房粗動が発現したこと（J Electrocardiol 34: 65-72, 2001）、及び運動負荷時に心拍数増加とともに QRS 幅が延長し、心室頻拍が発現したこと（循環器科 44: 375-378, 1998）から、本剤投与中や増量時には QRS 幅の変化に注意し、過度の延長を避ける必要がある。

機構は、心臓系の有害事象を含めた有害事象の発現は、後述のように投与開始あるいは増量直後に多いことから、増量前後には、QRS 幅等の心電図所見、心臓系の有害事象の発現等への留意が不可欠であり、増量間隔についても血中濃度に基づいた規定を考慮する必要があると考える。本剤の増量時の判断基準、増量方法、具体的なモニタリング項目、測定頻度等の添付文書上の記載については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

3) 最高投与量について

申請者は、申請用法・用量において、「適宜増減する」旨を規定していることから、機構は、200mg を超える用量の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内 832 試験において、投与量別 1 週間当たりの不整脈発作回数は、投与量の増量とともに減少し、300mg/日で有意な減少が認められ、また、有効性解析対象集団における投与量別 1 週間当たりの不整脈発作回数でも、いずれの投与量においても有意な減少が認められた。また、国内 832 試験での最終投与量別の被験者背景から、不整脈の発作回数が多く、65 歳未満の症例において、300mg/日が投与される可能性が示唆されている。以上より、国内 832 試験において 300mg/日投与が行われた症例は 13 例と少なかったものの、200mg/日を超える用量が至適用量である集団は存在すると考えられ、300mg/日

を使用する場合は 200mg/日で効果が不十分な症例で、かつ 200mg/日までの使用において安全性に問題がない症例に限ることが必要と考える。

機構は、国内における 300mg/日を超える用量の本薬投与経験（心室性不整脈を対象とした場合も含む）を踏まえて、発作性心房細動・粗動患者に 300mg/日を超える用量の本剤が投与される可能性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。国内 831 試験及び国内 832 試験の 1 日最大投与量は 300mg/日であった。国内において本剤を発作性心房細動・粗動に投与した臨床経験に関する論文 20 報 374 例の集計では、投与量詳細不明の 53 例を除く 321 例の最大投与量は 300mg/日（2 例）であり、300mg/日を超える用量の投与例はなかった。心室性不整脈承認時の集計（投与量別の累積例数）で、300mg/日を超える用量が投与された症例数は、心室性不整脈で 13/890 例（1.5%）、上室性不整脈では 3/253 例（1.2%、発作性心房細動、発作性上室性頻拍、上室性期外収縮各 1 例）、全体では 16/1143 例（1.4%）であった。また、心室性不整脈を対象とした使用成績調査において、本剤の使用理由が上室性不整脈のみであった症例のうち、使用理由に心房細動・粗動がある 149 例の 1 日最大投与量の最高は 300mg/日（4 例）であり、300mg/日を超える用量の投与例はなかった。したがって、発作性心房細動・粗動患者に 300 mg/日を超える用量の本剤が投与される可能性はあるが、極めて低いと考える。

国内 831 試験においては、200mg/日までしか検討されていないものの、200mg/日でプラセボに対する優越性が確認されており、200mg/日以上用量で有効性が減弱するとは考えにくく、国内 832 試験においてわずか 13 例ではあったが 200mg/日で効果不十分だった患者に対して 300mg/日まで増量し、200mg/日時と比べて 1 週間当たりの不整脈発作回数の減少が認められている。

300mg/日を超える用量については、発作性心房細動・粗動を対象とした国内臨床試験において 300mg/日を超える用量の投与経験がなく、心室性の頻脈性不整脈を対象とした臨床試験及び市販後の調査結果及び国内での使用経験に関する論文上の記載も含めて、300mg/日を越える使用例は殆ど認められない。

以上のことから、機構は、最高用量について、申請者が主張している「適宜増減」ではなく、上限用量を 300mg/日とすることが適当であると考え。なお、欧米での発作性心房細動・粗動における最大投与量は 300mg/日とされていることから、我が国の発作性心房細動・粗動に対する投与量の上限を 300mg/日とすることは適切であると考え。

なお、上限用量を 300mg/日とするに当たって、我が国での 300mg/日の投与量における使用実績が限られていることから、市販後に 300mg/日まで増量した症例における安全性及び有効性について調査することが必要であると考えが、最大投与量に関する具体的な添付文書の記載内容及び市販後調査の詳細について、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

(6) 安全性について

1) 刺激伝導障害、催不整脈作用の発現、血行動態への影響について

申請者は、本剤が I 群抗不整脈薬であることから、重要な留意点である催不整脈作用、刺激伝導障害等の心臓系有害事象の発現、血圧への影響について、以下のように説明した。

国内 831 試験及び国内 832 試験の本剤投与例の合計で、心臓障害は 16.1% (24/149 例) に認められ、投与量の増加に伴い心臓系有害事象の発現率も増加した。投与量別有害事象の内訳は、プラセボ群で洞停止 1 例、本剤 50mg/日で心房粗動 2 例、100mg/日で動悸 3 例、心房細動及び右脚ブロック各 1 例、200mg/日で心房細動、心房粗動、脚ブロック及び洞停止各 2 例、不整脈、第 1 度房室ブロック、左脚ブロック、動悸、洞不全症候群及び上室性期外収縮各 1 例、300mg/日では動悸及び洞停止各 2 例、第 1 度房室ブロック 1 例であった。国内 832 試験における心臓障害の時期別有害事象発現率は、4 週後 6.8% (3/44 例)、8 週後 7.1% (3/42 例)、24 週後 5.7% (2/35 例) 及び 28 週後 8.6% (3/35 例) であった。

海外症例では、米国 NDA 資料(海外 074 試験、海外 065 試験、海外 066 試験、海外 065/066-L 試験、海外 065/066/074 試験、海外 IND23308 試験、及び海外 EG-11 試験)の発作性心房細動・粗動の集計では、心臓系有害事象は 9.4% (11/117 例) に認められ、心臓系有害事象発現時の投与量は 100mg/日 1 例、200mg/日 4 例、300mg/日 5 例及び 400mg/日 1 例であり、200mg/日以上に多く認められた。発現時までの投与日数については、7/11 例は 4 週間以内であった。心臓系有害事象の内訳は催不整脈 6.0% (7/117 例)、伝導障害 2.6% (3/117 例) 及び死亡 0.9% (1/117 例) であった。

本剤の安全性に及ぼす患者背景を検討したところ、性別、体重、診断名(発作性心房細動及び発作性心房細動と発作性心房粗動の合併)、その他の合併する不整脈の有無、基礎疾患・合併症の有無及び心胸郭比については、有害事象の発現率に影響しなかったが、年齢に関しては、「65 歳未満」及び「65 歳以上」の有害事象発現率は、国内 831 試験で 42.3% (30/71 例) 及び 47.1% (16/34 例)、国内 832 試験で 76.0% (19/25 例) 及び 84.2% (16/19 例) であり、65 歳以上の高齢者に有害事象が多く発現した。

機構は、国内 831 試験及び国内 832 試験において、心臓障害の有害事象の生じた症例の患者背景(年齢、性別、基礎疾患、合併症、併用薬等)を生じなかった症例と比較し、心臓障害の有害事象を生じるリスク因子を説明するように申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤の申請用量における国内 831 試験及び国内 832 試験を併せた心臓障害の有害事象発現率を患者背景因子別に比較し、粗オッズ比の 95%信頼区間が 1 を含まなかった因子をリスク因子と判断した場合、心臓障害の有害事象発現率は 1 を含んでおり、明らかなリスク因子ではないと考えられた。部分集団で申請用量における国内 831 試験及び国内 832 試験を併せた心臓障害の有害事象発現率が全体の平均を 5%以上上回った背景因子とその有害事象発現率は、体重 50kg 未満の 22.2% (2/9 例)、体重 60～70kg 未満の 22.0% (9/41 例)、発作性心房細動と発作性心房粗動の合併の 25.0% (5/20 例)、その他の合併する不整脈の 20.6% (13/63 例) であり、発作性心房細動と発作性心房粗動の合併、及びその他の合併する不整脈は心臓障害の有害事象発現のリスク因子になる可能性があるかと判断したが、体重は有害事象発現率との間に一定の傾向がみられないため、リスク因子としての特定は困難であると判断した。

機構は、心室性不整脈に対する本剤の使用成績調査(平成■年■月■日より平成■年■月■日までの 5 年間、2,058 例)では、上室性不整脈に対して 215 例(10%)で本剤が使用されていたことから、これらの症例のうち、心房細動・粗動がある症例における本剤投与量、

投与期間毎の安全性及び有害事象発現時期を示した上で、有害事象発現のリスク因子について考察するように申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。使用理由に心房細動又は心房粗動がある症例は 149 例で、1 日平均投与量の内訳は、50mg/日以下が 2 例 (1.3%)、51～100mg/日が 66 例 (44.3%)、101～150mg/日が 34 例 (22.8%)、151～200mg/日が 43 例 (28.9%)、200mg/日超が 4 例 (2.7%) であった。1 日平均投与量の最大は 289mg/日であり、申請用量の 100～200mg/日は 140 例 (94.0%) であった。有害事象の発現は 18/149 例 (12.1%) でみられ、発現時期の内訳は、15 日以内が 7 例 (38.9%)、16～30 日以内が 1 例 (5.6%)、31～60 日以内が 2 例 (11.1%)、61～90 日以内が 2 例 (11.1%)、91～180 日以内が 2 例 (11.1%)、181～365 日以内が 1 例 (5.6%)、366 日以上が 2 例 (11.1%)、詳細不明が 1 例 (5.6%) であり、15 日以内の発現が最も多かった。心臓障害の有害事象 6 例 (心室性期外収縮、心室性頻拍、心室性不整脈、洞停止、徐脈、脚ブロック各 1 例) における発現時期は、詳細不明の 1 例 (4～5 ヶ月後の発現) を除き、全例投与開始後 1～15 日であった。

以上より、有害事象は投与開始後比較的早期に発現し、特に心臓障害は投与開始後 15 日以内に発現しやすいことが示唆された。基礎心疾患 (高血圧を含む) は、有害事象発現例の 11/18 例、心臓障害発現例の 4/6 例が合併していたこと、及び 1 日平均投与量 100mg/日以上有害事象発現率 16.0% (13/81 例) は、100mg/日以下 7.4% (5/68 例) に比べて高頻度でみられたことから、基礎心疾患 (高血圧を含む) 及び高投与量は有害事象発現のリスク因子となる可能性が考えられた。

前述 ((4 (ii) <審査の概要> (1) 2) 国内での臨床的位置付け及び本薬の使用実績に関する報告についての項参照)) の本剤を心房細動・心房粗動に投与した国内での臨床経験に関する論文 (20 報、374 例) における安全性について申請者は以下のように説明した。副作用は 17 例報告され、その内訳は、本剤 100mg/日投与では、消化器症状、並びに失神及び 1:1 房室伝導を伴う心房粗動 (100mg/日投与 17 日後) 各 1 例、本剤 150mg/日投与では、洞停止、心不全及び心室頻拍各 1 例、本剤 200mg/日投与では、ST 上昇、不完全右脚ブロック (200mg/日投与 7 日後)、失神、洞停止、持続性心室頻拍及び血圧低下 (200mg/日投与 10 日後)、並びに心室頻拍 (150mg/日から 200mg/日に増量した 2 日後) 各 1 例、本剤 300mg 投与では、心室頻拍及び心室細動各 1 例、投与量不明では、ペースメーカー心房閾値上昇及び心房粗動各 2 例、心房頻拍及び頭部ふらふら感各 1 例であった。心臓障害の副作用発現時の特徴は、①投与後又は増量後約 2 週間以内の発現が多い、②高齢者に多い (ペースメーカー心房閾値上昇 2 例は 80 歳以上、心室頻拍 2 例は 76 歳及び 77 歳)、③基礎心疾患の合併、重篤な疾患の既往例に心室性の不整脈作用の発現が多い (本剤の不整脈作用で心室性不整脈が発現した症例 5 例中 4 例は基礎心疾患として、high risk WPW (2 例)、大動脈弁置換術の既往、閉塞性肥大型心筋症を有していた)、④ 1:1 房室伝導の心房粗動時や運動負荷による高頻拍時などの QRS 幅の拡大が増強した時に、心室頻拍や失神の発現が多い等であった。

機構は、本剤の安全性について以下のように考える。本剤は既に心室性頻脈性不整脈の適用で承認され、広く市販されているが、心室性不整脈の場合、時に致死的となりうるため本剤の有効性がより重視されるのに対し、発作性心房細動・粗動患者の場合、基本的には致死的とは考えられず、より安全性が重視されるべきと考える。本剤の投与量の増加に伴い心臓

系有害事象が増加し、200mg/日以上では特にその危険性が高く、かつ洞停止や洞不全症候群のような臨床的な重要性が高いと考えられる有害事象の発現が増加していると考えられることから、本剤 200mg/日以上の高用量投与時の刺激伝導障害や催不整脈作用についてのモニタリング、注意喚起は重要である。また、心臓系有害事象を含む有害事象の発現は、海外試験では 4 週間以内、国内長期試験でも 8 週間までに多く、本剤の心室性不整脈を対象とした使用成績調査でも投与開始 15 日以内に多い傾向がみられていることから、投与開始早期及び増量直後は特に厳重な患者管理が必要である。また、国内 831 試験及び国内 832 試験の結果では、発作性心房細動・粗動患者において、心不全及び血圧低下の有害事象は認めなかったものの、本剤の国内での発作性心房細動・粗動患者における投与経験は限られており、Na チャネル遮断作用に基づく陰性変力作用から、心不全及び血圧低下を生じる可能性は否定できないため、これらの有害事象に関するモニタリングと注意喚起が必要であると考えられる。更に、対象疾患の性質を考慮すると、本剤は長期間投与されることが予想され、長期に同用量で投与する際も、定期的に心電図、血圧、脈拍等のモニタリングを行い、有害事象の発現に留意する必要がある。また、本剤の心室性不整脈を対象とした使用成績調査及び国内での臨床経験に関する論文より、基礎心疾患（高血圧を含む）を有する例、本剤投与量が多い例及び重篤な疾患の既往例で有害事象発現リスクが高い可能性が示されたが、海外 065 試験において、動脈硬化性心疾患、狭心症、心室性期外収縮、心房性期外収縮、徐脈の基礎心疾患を合併した症例で、200mg/日 7 日間投与に引き続き 300mg/日 2 日間投与した後に心室細動を認め死亡に至ったことから、これらの基礎心疾患を有する例、本剤投与量が多い例、増量直後における心臓系有害事象の発現には特に注意する必要がある。更に、高齢者、発作性心房細動と発作性心房粗動の合併、その他の不整脈の合併例における本剤の投与についても、特に有害事象の発現に留意する必要がある。また、本剤は既に心室性頻脈性不整脈の適用で承認され、広く市販されているが、心室性不整脈の場合、時に致死的となりうるため本剤の有効性がより重視されるのに対し、発作性心房細動・粗動の場合、基本的には致死的とは考えられず、より安全性が重視されるという違いがあることから、心房細動患者を対象とした場合の本剤の安全性の評価は非常に重要である。

機構は以上のことから、心臓障害の有害事象のモニタリングの方法及び具体的な添付文書上の注意喚起について、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 831 試験及び国内 832 試験、発作性心房細動又は発作性心房粗動に投与した臨床経験の論文、心室性不整脈承認申請時資料、使用成績調査に含まれていた心房細動・粗動に投与した成績を総合すると、心臓障害の有害事象発現例・発現時の特徴は、①高齢者、②基礎心疾患（高血圧を含む）の合併、③重篤な疾患の既往、④心胸郭比拡大例（心機能低下例）、⑤200mg/日以上の高用量投与、⑥投与初期又は増量後初期の発現、⑦QRS 幅の拡大、⑧高濃度の血中濃度にまとめられ、低用量の 100mg/日から開始し、頻回に患者の状態を観察し、定期的に心電図をモニタリングしながら、効果不十分な場合で安全性に問題がない場合に 200mg/日まで増量することに関する注意喚起が重要である。また、心臓障害は投与開始後又は増量後 2 週間以内に発現することが多いため、特にその時期に頻回に心電図を記録して観察することが必要である。

①～③、⑦及び⑧の注意喚起はすでに現行の添付文書の使用上の注意に記載されており、④の心胸郭比拡大例（心機能低下例）については、禁忌に「うっ血性心不全のある患者」が

記載されていること、慎重投与の設定根拠に「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。」が記載されていること、重要な基本的注意に「心胸比を定期的に調べること。」が記載されていることから現行の使用上の注意で注意喚起は行われていると考えられる。⑤の 200mg/日以上の高用量投与については、「1 日用量 200mg を超えて投与する場合、血漿中濃度が予測以上に上昇し副作用発現の可能性が増大するので注意すること。」と添付文書の重要な基本的注意に記載されている。⑥の投与初期又は増量後初期における心臓障害の発現に関しては注意喚起が不十分であるため、添付文書の重要な基本的注意に「本剤による催不整脈は投与初期や増量時にあらわれることが多いので、十分に注意すること。」を追記し、注意喚起を行う。また、心臓障害は投与初期、増量後初期のみならず、長期投与時においても発現する可能性があることから、投与中は受診毎に定期的（約 1 ヶ月に 1 回）に心電図検査を行うのが適切であると考ええる。

機構は、申請者の提示した心臓障害の有害事象に関する留意事項は概ね妥当であると考ええる。また、本剤は洞徐脈、洞停止の原因となることがあるため、洞不全症候群の患者には極めて慎重に投与する必要があると考える。現在の添付文書では、高度の洞房ブロックのある患者は禁忌とされ、刺激伝導障害（洞房ブロックを含む）、著明な洞性徐脈のある患者は慎重投与とされているが、発作性心房細動患者では洞結節機能の低下した患者が多いことから、本剤による洞結節機能の抑制に関する注意喚起を十分に行う必要があると考える。更に、米国の添付文書には心房粗動のために本剤を投与した患者では、他のクラスⅠ薬と同様 1:1 の房室伝導が報告されている旨記載されていることも踏まえて、心房粗動患者に本剤を投与する際の催不整脈作用に関する注意喚起を行う必要性についても検討が必要と考える。現行の添付文書（案）では、使用上の注意に、「頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比を定期的に調べること。PQ の延長、QRS 幅の増大、QT 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、ただちに減量又は投与を中止すること。」と記載されているが、本剤投与による催不整脈作用及び刺激伝導障害は重篤な副作用であり、致死的となり得ることから、具体的な催不整脈作用、刺激伝導障害及び血行動態のモニタリング方法、添付文書における注意喚起の詳細な方策等については、専門協議での議論を踏まえてさらに検討したい。

2) 心不全合併例及び心筋梗塞合併例への投与について

国内 831 試験及び国内 832 試験では、NYHA 心機能分類Ⅲ又はⅣのうっ血性心不全がある例、心筋梗塞の合併又は既往がある例は除外されており、国内でのこれらの患者での心房細動時の本剤の有効性及び安全性は確認されていない。また、本邦の心房細動治療（薬物）ガイドライン（2006 年改訂版）において、本剤は心機能低下がなく、虚血性心臓病、肥大型心筋症を合併しない心房細動患者においては、心房細動再発予防の第一選択薬として位置付けられているものの、心機能軽度及び中等度以上低下例においては適応とされていない。更に、ACC/AHA/ESC ガイドラインでも、本剤は心疾患のないものあるいは軽微な心疾患患者における第一選択薬とされているものの、心疾患のあるものには適応とされていない（高血圧で左室肥大を伴わないものを除く）。

以上の現状を踏まえ、機構は次のように考える。基礎心疾患のある患者に心房細動の治療

を目的として本剤を投与することは、リスク・ベネフィットの観点から望ましくなく、本剤の投与は、心機能の低下がなく、虚血性心臓病、肥大型心筋症を合併しない心房細動患者等に限定すべきである。心房細動に本剤を投与する際は、心室性不整脈に投与する際と比較して、より安全性を重視する必要がある、添付文書における心房細動・粗動患者を対象とした本剤の注意喚起は重要である。現行の添付文書では、うっ血性心不全のある患者、高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者、心筋梗塞後の無症候性心室性期外収縮あるいは非持続型心室頻拍のある患者が禁忌とされ、使用上の注意として、基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者は慎重投与とされており、妥当な注意喚起がなされているものと判断するが、基礎心疾患を有する患者における本剤投与の適応及び添付文書における基礎心疾患を有する症例に対する注意喚起の十分性については、専門協議での審議を踏まえて更に検討したい。

3) 生命予後への影響について

心筋梗塞後の無症候性心室性期外収縮あるいは非持続型心室頻拍患者を対象として、本剤あるいはエンカイニドを平均10ヶ月投与した米国のCardiac arrhythmia suppression trial(以下、CAST)では、プラセボ投与群よりも本剤群で死亡率が高い結果が示されたため、本剤の生命予後への影響は、重要な問題としてとらえる必要がある。一方、上室性不整脈の患者に本剤あるいはエンカイニドを投与した場合には、死亡率の上昇はみられないとする報告(Am J Cardiol 67: 976-980, 1991)もあるため、対象患者が異なる場合には、生命予後に及ぼす本剤の影響も異なる可能性が考えられる。しかし、機構は、現時点では、本剤の発作性心房細動・粗動患者における生命予後への影響は明らかではなく、心房細動のような基本的には不整脈そのものによって致命的とはなりにくい疾患に投与する際には、安全性が重視されるべきであり、CASTで示されたような生命予後への悪影響は許容されず、本剤投与はリスク・ベネフィットのバランスを考えて、心筋梗塞などの心疾患がなく、心機能低下がない等の、催不整脈作用の生じる危険性の少ない対象に限られるべきであると考ええる。現行の添付文書においても、CASTの結果が記載され、注意喚起がなされているが、本剤の生命予後についての市販後の情報収集については、専門協議の結果も踏まえて検討したい。

4) 心臓以外の有害事象について

申請者は、本剤による心臓以外の有害事象の発現について以下のように説明した。国内831試験及び国内832試験の合計と米国NDA資料（海外074試験、海外065試験及び海外066試験、海外065/066-L試験、海外065/066/074試験、海外IND23308試験及び海外EG-11試験）の集計結果を比較すると、国内831試験及び832試験で有害事象発現率が10%以上であった7項目のうち、「神経系障害」、「全身障害及び投与局所様態」、「胃腸障害」、「心臓障害」、「呼吸器」、「胸郭及び縦隔障害」の5項目は米国NDA資料の集計でも発現率が高かった。海外症例では眼障害及び精神障害が多く、国内症例では感染症及び寄生虫症の発現率が高いという違いは認められているものの、国内症例に特有な有害事象はなく、発現内容は概ね類似していると考えられた。眼障害については、国内症例に比べ海外症例で200mg/日超の投与例が多いことが関係していると考えられる。海外症例の眼障害及び視覚障害(WHO-ART)を投与量別にみると、投与量の増加に伴い発現率が増加し、海外065試験及

び海外 066 試験の結果に示されているように、特に 200mg/日超の投与量で発現率が高かった。国内症例は 200mg/日超が 14 例と少ないために眼障害の発現率が低くなった可能性がある。

機構は、海外 074 試験において、視覚障害がプラセボ 4.8% (2/42 例)、本薬 50mg/日 2.3% (1/43 例)、100mg/日 7.5% (3/40 例)、200mg/日 10.5% (4/38 例)、300mg/日 9.1% (3/33 例) でみられたことを踏まえ、本薬による視覚障害発現の機序と対策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。海外の心室性不整脈を対象とした 400～600mg/日の 2 週間投与試験 (141 例) 及び最高 600mg/日の長期投与 3 試験 (280 例) のデータベースを用いた本剤の心臓外有害事象のレビューによると、本薬の視覚障害は 2 週間投与試験で 28.4% (40/141 例)、長期投与 3 試験で 30.0% (84/280 例)、合計 29.5% (124/421 例) に発現し、そのうちそれぞれ 4 例、7 例、合計 11 例が投与中止された。視覚障害発現の機序に関しては、本薬の毛様体筋に対する局所麻酔作用あるいは前庭一眼反射に対する影響によって視覚調整異常を起こすためと推測されており、本薬による視覚障害は軽度又は中等度で一過性の傾向であった。本薬を 1 年以上投与した患者における視覚障害の発現時期は 3 分の 1 が投与初期であった。視覚障害の発現は間歇的で、通常は数秒間の持続である。多くは投与後 1～3 時間に発現しており、本薬の最高血中濃度の時間と関係していると考えられる。また、眼に対する影響を検討した臨床試験 (本剤 100～300mg/日を平均 32.2 ヶ月投与) では、8/76 眼 (10.5%) に数秒間持続する霧視、11/76 眼 (14.5%) に小さな角膜沈着が認められたが、本剤は軽度の視覚障害を有するが安全な薬剤であると結論された (Acta Ophthalmol Scand 79:175-176,2001)。国内における視覚障害の有害事象については、国内 831 試験及び国内 832 試験では発現はなく、心室性不整脈承認時までの調査では 1.72% (15/871 例、軽度又は中等度)、国内の心室性不整脈を対象とした使用成績調査では 0.29% (6/2,058 例、軽微) であった。国内の現行の添付文書には、その他の副作用欄に視覚器の副作用として、複視、羞明、視力異常が 0.1～5% 未満、霧視が 0.1% 未満の頻度で発現することが記載されており、現行の使用上の注意で引き続き注意喚起を行う。

また、申請者は、本剤による心臓以外の有害事象の発現について以下のように説明した。上室性不整脈患者 (国内 831 試験、国内 832 試験、国内 931 試験、心室性不整脈承認申請時データに含まれる上室性不整脈：発作性心房細動・粗動、発作性上室性頻拍、上室性期外収縮) と心室性不整脈患者 (心室性不整脈承認申請時データの心室性不整脈) で頻度の高い副作用を比較すると、上室性不整脈患者及び心室性不整脈患者における副作用発現率は、浮動性めまい 1.8% (8/452 例) 及び 1.0% (7/687 例)、頭痛 1.3% (6/452 例) 及び 1.0% (7/687 例)、悪心 1.1% (5/452 例) 及び 1.0% (7/687 例)、腹部不快感 0.0% (0/452 例) 及び 1.3% (9/687 例)、胸部不快感 1.3% (6/452 例) 及び 0.3% (2/687 例) であり概ね類似していた。なお、上室性不整脈患者には腹部不快感が認められなかったが、類似する副作用である腹部膨満が 0.9% (4/452 例) に認められており、腹部不快感の発現に関して上室性不整脈と心室性不整脈で大きな違いはないと考えられる。心室性不整脈にのみ心不全、心室性頻脈が各 0.9% (6/687 例) 認められ、これは心室性不整脈患者に心不全合併例が多く、対象とした心室性不整脈の悪化が含まれるためと考えられる。

機構は、心室性不整脈を有する患者に比較して、発作性心房細動・粗動患者では、基礎となる心疾患がより重篤である可能性は低いことから、心室性不整脈に対して本剤を投与する場合と比較して高頻度、あるいは新規の有害事象が発現する危険性は高くないと考えるが、本申請における本邦の発作性心房細動・粗動患者における長期の安全性の検討は十分とはいえず、また、眼障害のように用量依存的に増加する有害事象も考えられることから、市販後の本剤投与量ごとの長期の安全性の情報の収集は不可欠と考える。市販後の本剤の長期の安全性についての情報収集の詳細については、専門協議の結果も踏まえてさらに検討したい。

(7) 併用薬について

機構は、発作性心房細動・粗動の治療の際には、心拍数のコントロール目的で、ジギタリス配糖体、塩酸プロプラノロール、その他の β 遮断薬、塩酸ベラパミル、その他のCa拮抗薬等の房室伝導抑制作用を有する薬剤の使用が予想されることから、これらの薬剤と本剤との併用における本剤の安全性について、申請者の見解を説明するよう求め、特に、ジギタリス配糖体、塩酸プロプラノロール、塩酸ベラパミルについては、申請時の添付文書（案）において、併用注意とされていることから、発作性心房細動・粗動を対象とした場合の注意喚起の十分性について、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤は陰性変力作用及び刺激伝導抑制作用（房室伝導抑制作用、心室内伝導抑制作用）を有するため、陰性変力作用及び房室伝導抑制作用を有する塩酸プロプラノロール等の β 遮断剤及び塩酸ベラパミル等のCa拮抗剤と本剤を併用した場合には、両剤の陰性変力作用、房室伝導抑制作用が増強し、また、房室伝導抑制作用を有するジギタリス配糖体と本剤を併用した場合には、両剤の房室伝導抑制作用が増強するおそれがある。主要4カ国の添付文書では、ジギタリス配糖体、 β 遮断剤及びCa拮抗剤との相互作用関連部分には、房室伝導抑制作用を有するジギタリス配糖体、陰性変力作用及び房室伝導抑制作用を有する β 遮断剤及びCa拮抗剤と本剤を併用投与する場合には相加的な相互作用に注意が必要であること、ジゴキシンとの併用でジゴキシンの血中濃度が上昇することがあること、塩酸プロプラノロールとの併用で本剤及び塩酸プロプラノロールの血中濃度が上昇することがあること等が記載され、注意喚起されている。国内市販後においても、75歳の高血圧、腎機能障害及び心不全を合併した上室性頻脈の症例で、本剤150mg/日とセリプロロール200mg/日を併用投与した時、完全房室ブロックが発現し、両剤の内服中止の翌日に回復したことが報告されている。以上より、これらの薬剤と本剤の併用について注意喚起が必要と考えられ、併用注意の記載を、塩酸プロプラノロール、塩酸ベラパミルのみから、 β 遮断薬、Ca拮抗剤併用時の陰性変力作用、房室伝導抑制作用に関する記載に変更した。

機構は、併用薬について以下のように考える。国内831試験及び国内832試験では、 β 遮断薬、塩酸ベラパミル、ジルチアゼムを含む抗不整脈薬は併用禁止薬であったため、これらの薬剤と本剤の併用時の日本人での安全性については、情報が十分とはいえず、陰性変力作用や房室ブロックなどの伝導障害の生じる危険性についての十分な注意喚起と市販後の情報収集が必要である。また、本剤を含むIc群薬投与後に心房細動発作が認められたため β 遮断薬を併用した8例中4例で洞調律が維持されたとの国内報告（Prog Med 17:2821-2827、1997）があり、 β 遮断薬との併用により有効性が高まる可能性があるが、 β 遮断薬の併用によりIc群単独投与時に比べQRS幅

が有意に拡大したとされており、 β 遮断薬を併用する際には安全性に対する注意が必要である。機構は、現在の添付文書(案)におけるこれらの薬剤の併用時の注意喚起の記載は妥当と考えるが、注意喚起の十分性、モニタリングの必要性、市販後の情報収集の詳細等については、専門協議の議論も踏まえて検討したい。

(8) 市販後の調査について

国内長期投与試験の実績は、59 例の 28 週間投与に限られており、想定される実臨床における本剤の発作性心房細動・粗動への適用期間に比べ、長期の安全性の情報が十分とはいえないことから、機構は、市販後に十分な調査を行う必要があると考え、基礎心疾患（高血圧、弁膜症等）、心機能（正常、左室駆出率軽度低下等）、不整脈の種類（発作性心房細動、発作性心房粗動、心房細動と粗動の合併）、合併する不整脈の有無と種類などの患者背景、抗不整脈薬を含めた併用薬、本剤の投与量、及び催不整脈作用、刺激伝導障害、心不全の悪化（発現）などの心臓関連の有害事象に関する情報が収集できるような、市販後調査基本計画骨子（案）を提示するよう求めた。

申請者は、以下のような調査計画骨子（案）を提出した。症候性の発作性心房細動・粗動に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する目的で、当該適応症の患者を対象（予定症例数 300 例）に、調査期間 2 年 8 ヶ月、1 症例あたりの標準観察期間 26 週間の特定使用成績調査を実施する。収集した症例につき、有害事象の発現状況、有効性、安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因の検討を行う。催不整脈作用、刺激伝導障害、心不全の悪化（発現）の有害事象、及び心拍数コントロール薬（ β 遮断剤、Ca 拮抗剤、ジギタリス製剤）との併用による有害事象の 2 点を重点調査事項とする。本剤の有効性は、不整脈に基づく自覚症状と発作回数（問診で調査）をもとに 5 段階の改善度で判定し、本剤投与後 8 週（7～9 週）、及び 26 週（24 週以降）を目安に計 2 回実施し、本剤の投与が中止された場合も有効性判定を実施することとする。

機構は、本剤投与により、不整脈や血行動態の悪化といった重篤な副作用を生じる危険性があること等から、当該適応症に対する用法・用量の妥当性の確認が可能で、本剤を長期間投与した場合の有効性及び安全性をプロスペクティブに検討することができる市販後調査を実施する必要がある、特に刺激伝導障害、催不整脈作用、血行動態への影響については市販後調査の際に重点的に調査する必要があると考える。市販後の調査等の詳細については、専門協議の議論を踏まえてさらに検討したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、試験の信頼性及び結果の評価に影響を及ぼす事項は認められなかったことから、承認申請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機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験薬の調剤過誤、原資料（心電図

記録)の紛失等(以上、治験実施医療機関)、副作用情報等が速やかに実施医療機関の長に提供されていない事例等(以上、治験依頼者)が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、心不全や冠動脈疾患を合併しない日本人の発作性心房細動・粗動患者における本剤の有効性及び安全性は認められるものと判断する。また、国内での発作性心房細動・粗動における治療の選択肢を追加する意味で、本剤は臨床的な意義があり、本剤を臨床現場に提供することは可能であると判断する。ただし、日本人における最高用量と本剤の有効性及び安全性の関係、並びに本剤の当該対象患者における長期の安全性については、必ずしも十分なデータが得られているとは言えないこと、催不整脈作用や血行動態の悪化といった重篤な副作用を生じる危険性があり、心筋梗塞既往例やうっ血性心不全例における投与が好ましくないこと等から、本剤を長期間投与した場合の有効性及び安全性をプロスペクティブに検討することができる市販後調査が必要であると考え。効能・効果を症候性の発作性心房細動・粗動に限定することの妥当性、適切な市販後調査の内容等に関しては、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

審査報告（2）

平成 19 年 5 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名] タンボコール錠 50mg、タンボコール錠 100mg
[一 般 名] 酢酸フレカイニド
[申 請 者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 12 月 24 日（医薬品製造承認事項一部変更承認申請）
[特 記 事 項] なし

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。

1. 効能・効果について

専門委員から、効能・効果を症候性心房細動・粗動に限定すべき理由として以下のような意見が出された。

臨床試験において無症候性心房細動・粗動に対する本薬の有効性及び安全性は確認されておらず、また、無症候性心房細動に対し積極的な洞調律化が心拍数コントロールより生命予後が良いとのエビデンスはない。無症候性の患者については、奏効しているか否かの評価が困難であり、漫然と投与される危険性がある点に注意すべきである。特に無症候性の心房細動・粗動患者においては、本薬による治療により病態が十分にコントロールされていると誤解され、症候の有無に関係なく必要とされる抗凝固薬による血栓塞栓症の予防が実施されないことが懸念される。

一方、効能・効果を症候性心房細動・粗動に限定すべきではない理由として以下のような意見が出された。

臨床現場では、症候性心房細動・粗動患者において無症候性心房細動・粗動も合併している場合が多い等の理由で、症候の有無を厳密に区別して治療方法を決定することは少ないと考えられる。症候の有無によらず、本薬は発作性心房細動・粗動に同様に有効性を示すと考えられる。発作性心房細動では早期の洞調律化による発作持続時間の短縮により、持続性心房細動への移行のリスクが減少する症例も存在する可能性がある。

これら両論を踏まえて、最終的に効能・効果は発作性心房細動・粗動とすることが妥当であるという見解で専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、追加効能・効果を「頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）」とするよう申請者に求め、申請者はこれに同意した。

2. 用法・用量について

(i) 開始用量

国内用量反応試験において、主要評価項目である「症候性の発作性心房細動・粗動非再発率」について本薬 100mg/日のプラセボに対する優越性は示されなかったが、100mg/日を開始用量とし、

300mg/日までの増量を可能とした任意漸増法による国内長期投与試験では、一度も増量せずに 28 週間の投与を完了した患者も認められ (12/40 例)、本薬 100mg/日が有効である患者群も存在することが示唆された。また、国内用量反応試験及び国内長期投与試験において心臓障害の有害事象発現率が投与量の増加に伴い上昇したこと、及び後述 (最高投与量の項) のように、発作性心房細動・粗動患者には高齢者が多く、より低用量から治療を始めることが望ましい場合も少なくないと考えられ、今後さらに高齢患者が増えることも予想されることから、機構は、心臓障害の発現率や洞停止・洞不全症候群等の重篤な副作用発現のリスクを抑え、かつ発作性心房細動・粗動の再発抑制のベネフィットを得るために、100mg/日を開始用量とすることが妥当と判断した。この判断は専門委員から支持された。

(ii) 用量調節

本薬の用量は、臨床症状、心電図を含む検査結果等の変化より、リスク・ベネフィットのバランスを考慮した上で、必要に応じ調節し、さらに、用量変更後 (特に増量時) には適切に有効性及び安全性を評価し変更後の用量に問題がないか確認する必要があるが、用量調節の可否や変更後の用量の妥当性を判断する際の具体的な検査結果の基準等を一律に規定することは困難であるとする機構の判断は専門委員から支持された。

(iii) 最高投与量

国内長期投与試験の成績より、本薬の 200mg/日では効果が不十分であっても 300mg/日では効果が認められる症例が存在すること及び 300mg/日を超える用量については、国内臨床試験では投与経験がなく、また、国内での使用経験に関する論文においてもほとんど認められず、日本人心房細動・粗動患者における有効性及び安全性は確認されていないと判断されることから、300mg/日を上限用量として規定することが適当であるとする機構の考えは、専門委員から合理性があるとされた。

一方、器質的心疾患のない比較的若年で症状の強い患者等のように 200mg/日では効果が不十分だが 300mg/日では発作抑制が可能となり、本剤が有用な症例は存在すると考えられるが、その一方で、合併症を有する高齢者等のように増量によるリスクがそのベネフィットを上回る患者も少なくない可能性がある、また、本剤を 300mg/日まで増量した場合と他の治療法に切り替えた場合のリスク・ベネフィットのバランスにも留意する必要があるとの意見が出された。

発作性心房細動・粗動患者には高齢者も多いことに鑑み、より安全性を重視し、200mg/日を上限用量とした方がよいとする見解で最終的に専門委員の意見は一致した。

以上を踏まえ、機構は、発作性心房細動・粗動に係る用法・用量を「通常、成人には酢酸フレカイニドとして 1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。」とするよう申請者に求め、申請者はこれに同意した。

3. 安全性に関する情報の提供等について

専門委員から、添付文書 (案) において既承認の心室性不整脈に投与する際の安全性に関する注意喚起が既になされているため、今回の追加効能・効果に関する情報提供も概ね十分と考えられる

が、発作性心房細動・粗動患者に本剤を投与する場合には、心房細動停止時の洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性が高くなることについて注意喚起する必要があるとの意見、基礎心疾患があり、心不全を来す恐れがある患者や高齢者に本剤を投与開始する際の注意喚起は、心室性不整脈と発作性心房細動・粗動のそれぞれに対して、適正なものとする必要がある等の意見が出された。

機構は、これらの意見を踏まえ、添付文書の重要な基本的注意について、心室性不整脈と発作性心房細動・粗動に分けて注意喚起する必要があるか検討するよう申請者に求めた。

申請者は、重要な基本的注意等添付文書（案）を適切に修正したことから、機構はこれを了承した。

4. 市販後の情報収集について

発作性心房細動・粗動患者に対する長期投与時の安全性及び有効性についての情報は、十分とは言えないため、市販後にこれらを確認する適切な調査を行う必要があるとする機構の判断は、専門委員から支持された。また、安全性上懸念される項目等が予め想定できるのであれば、それについての評価が可能な目標症例数を根拠となるデータに基づいて設定すべきであるとの意見、投与量の変更理由、200mg/日を超える用量が投与された患者背景に関する情報についても収集できるような計画とすべきであるとの意見が出された。

機構は、特に器質的心疾患のない非高齢の患者等では、臨床現場において患者毎にリスク・ベネフィットのバランスを検討した上で 200mg/日を超える用量が投与される可能性は否定できないとする専門委員の意見も踏まえ、200mg/日を超える用量が投与された患者に関する調査について以下のように考えた。200mg/日を超える用量の本剤を発作性心房細動・粗動の患者一般に投与することは推奨できないが、臨床現場においては、患者の状態により、医師の判断のもとに 200mg/日を超える用量が投与される可能性があるのであれば、当該患者の情報をできるだけ収集することにより、300mg/日までの安全性及び有効性が検討された国内長期投与試験成績等も踏まえ、本剤の有効性及び安全性のプロフィールをより明確化できることを期待し、200mg/日を超える用量が投与された患者の背景、増量理由、有効性及び安全性を調査項目に加える意義はある。

以上も踏まえ、機構は、洞停止、洞不全症候群、心房粗動の副作用の発現率を評価できる症例規模の調査計画の骨子（案）を提出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。これらの副作用のうち、国内臨床試験で最も発現率が低かった洞不全症候群についても 95%以上の確率で検出できるように調査予定症例数を 450 例に変更する。また、患者背景をより詳細に調査し、用量変更の理由及び 200mg/日を超える用量が投与された患者の有効性及び安全性を調査項目に加えることとした。また、450 例の調査の結果、承認前と比較し、安全性及び有効性に問題が見いだされた場合には、他の調査・試験の実施を検討する。

機構は、計画の骨子（案）が提出された 450 例の調査により、洞停止、洞不全症候群、心房粗動の副作用の発現率が厳密に評価できるか懸念はあるものの、本剤の臨床的位置付けから、これ以上の症例数の調査には長期間を要すると考えられること、及び 450 例の調査の結果によりさらなる調査等の必要性が検討されることも踏まえ、これらの回答を了承した。

5. 審査報告書(1)の訂正

審査報告書(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

5 頁 22 行目 静脈投与 → 静脈内投与

7 頁 3 行目 18.7 → 18.4 、 15.6 → 14.5 、 であった。 → 削除

28 頁 25 行目 と比較して、携帯型電話伝送心電図が実施可能性も考慮すると、症候性の → と比較した場合の、携帯型電話伝送心電図の実施可能性が低いことを考慮すると、本試験において症候性の

36 頁 16 行目 100mg/日以上 → 100mg/日超 、 31 行目 頻拍 2 例 → 頻拍4 例中 2 例

39 頁 35 行目 「呼吸器」、「胸郭及び縦隔障害」 → 「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」

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] (下線部追加又は変更)

下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合

頻脈性不整脈 (発作性心房細動・粗動、心室性)

[用法・用量] (下線部今回追加)

頻脈性不整脈 (発作性心房細動・粗動)

通常、成人には酢酸フレカイニドとして 1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

頻脈性不整脈 (心室性)

通常、成人には酢酸フレカイニドとして 1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。