

審議結果報告書

平成 20 年 7 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ベプリコール錠 50mg 及び同錠 100mg
[一 般 名] ベプリジル塩酸塩水和物
[申 請 者] シェリング・プラウ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 7 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 20 年 7 月 17 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] ベプリコール錠 50mg、ベプリコール錠 100mg
- [一 般 名] ベプリジル塩酸塩水和物
- [申請者名] 日本オルガノン株式会社（現、シェリング・プラウ株式会社）
- [申請年月日] 平成 19 年 9 月 28 日
- [剤型・含量] フィルムコート錠：1 錠中、ベプリジル塩酸塩水和物として 50 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] 優先審査
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 20 年 7 月 17 日

- [販 売 名] ベプリコール錠 50mg、ベプリコール錠 100mg
[一 般 名] ベプリジル塩酸塩水和物
[申請者名] 日本オルガノン株式会社（現、シェリング・プラウ株式会社）
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 28 日

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構は、心房細動が心電図上 7 日以上持続していることが心電図により確認された日本人持続性心房細動患者を対象とした国内臨床試験において、ベプリジル塩酸塩水和物（以下、本薬）100 及び 200mg/日（1 日 2 回投与）による除細動効果は示されたものと判断した。一方、本薬による過度の QT 延長及び Torsades de pointes（以下、TdP）、徐脈並びに心不全の増悪等が懸念され、添付文書にて注意喚起されているが、200mg/日投与時には 100mg/日投与時に比べ心臓障害関連等の有害事象の発現率が高かったことから、本薬の持続性心房細動に対する開始用量は、100mg/日とすることが適切であると判断した。また、国内臨床試験成績より、心房細動停止後の継続投与により再発率の減少が期待できることから、除細動後の洞調律維持を目的とした本薬の継続投与を可能とすべきであると判断した。さらに、洞調律維持における本薬の安全性及び用法・用量、低用量で効果が不十分な場合の適切な増量時期及び増量方法、長期投与時の安全性等について、プロスペクティブに情報収集する製造販売後調査、並びに、過度な QT 延長及び TdP の発生のリスク、低心機能や器質的心疾患を有する症例における心不全の増悪又は心臓系の有害事象の発現リスク、間質性肺疾患及び肺線維症のリスクについても適切に情報収集できる製造販売後調査を実施する必要があるものと判断した。

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、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[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
持続性心房細動
頻脈性不整脈（心室性）
- ・ 狭心症

[用法・用量]（下線部今回追加、二重下線部今回記載整備）

- ・ 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（心室性）
- ・ 狭心症
通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1 日 200mg を 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。
- ・ 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
持続性心房細動

通常、成人には、ペプリジル塩酸塩水和物として、1日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200 mg 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。

審査報告 (1)

平成 20 年 6 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名] ペプリコール錠 50mg、ペプリコール錠 100mg

[一 般 名] ペプリジル塩酸塩水和物

[申請者名] 日本オルガノン株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 9 月 28 日

[剤型・含量] フィルムコート剤：1 錠中、ペプリジル塩酸塩水和物として 50 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

心房細動 (7 日以上持続)

頻脈性不整脈 (心室性)

- ・ 狭心症

[申請時用法・用量] 通常、成人にはペプリジル塩酸塩水和物として、1 回 100mg を 1 日 2 回投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

[特記事項] 優先審査

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

ペプリジル塩酸塩水和物（以下、本薬）は、1969 年にフランスの Reti 社で開発されたピロリジニルプロピルアニリン誘導体である。本薬は、Ca、Na 及び K チャネル遮断作用を併せ持つマルチチャネル遮断薬であるとともに、Ca-カルモジュリン系の酵素反応に対しても阻害作用を有し、Vaughan Williams 分類（Vaughan Williams EM. *J Clin Pharmacol* 24: 129-47, 1984）では IV 群に分類される抗不整脈薬である。本邦においては、日本オルガノン株式会社及び三共株式会社（現、第一三共株式会社）により 19 年 から本薬の臨床試験が開始され、1992 年 7 月に「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（心室性）」及び「狭心症」を効能・効果として承認された。

海外においては、本薬は 1980 年にフランスで抗狭心症薬として承認されて以降、欧米を含む 24 カ国で承認されている（2008 年 3 月現在）。なお、本邦以外には、抗不整脈薬として本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、日本人の持続性心房細動患者（観察期に 7 日以上持続）を対象とした医師主導治験の成績等を基に、日本オルガノン株式会社により「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 心房細動（7 日以上持続）」の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、2007 年 9 月に、日本心電学会から、厚生労働省宛に、本薬の早期承認に関する要望書が提出

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

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) 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

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>

日本人の持続性心房細動患者を対象とした J-BAF study 1 試験が評価資料とされた。また、日本人の心房細動患者を対象に本薬 100～200mg/日の有効性及び安全性が検討された臨床研究 6 報が参考資料とされた。

(1) 国内臨床試験

1) J-BAF study (添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 200■年■月～200■年■月) (以下、国内 J-BAF 試験)

本薬の持続性心房細動に対する有効性及び安全性の用量反応性の検討及び心房細動停止効果の検証を目的として、持続性心房細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 14 施設で実施された。(目標症例数 126 例 (1 群 42 例))

主な選択基準は、持続性心房細動で、観察期に、心電図 (標準 12 誘導心電図、ホルター心電図、携帯型電話伝送心電図のいずれか) により心房細動が 7 日以上持続していることが確認できた 20 歳以上の患者とされた。また、主な除外基準として、①持続時間 1 年以上の心房細動を有する患者、②心臓手術後あるいは心筋梗塞発症後 1 ヶ月以内又は臨床症状が安定していない患者、③洞不全症候群、巨大左房 (左房径: 目安として 50mm 以上)、高度の刺激伝導障害 (完全房室ブロックなど)、甲状腺機能亢進症 (同意取得 3 ヶ月前からコントロールされている場合を除く)、僧帽弁狭窄症 (経皮的経静脈的僧帽弁交連裂開術が施行されている場合を除く) のいずれかの基礎疾患又は合併症によると考えられる心房細動を有する患者、④左室駆出率 (LVEF) が 40%未満、又は New York Heart Association (以下、NYHA) 心機能分類Ⅲ、Ⅳの心不全の患者、⑤徐脈性心房細動 (観察期の心電図: 50 拍/分未満) の

患者、⑥著明な QT 延長（観察期の心電図：QTc \geq 460msec）等を認める患者が設定された。併用禁止薬は、Vaughan-Williams 分類 I a \sim c 群、III 群及び IV 群の抗不整脈薬、QT 延長作用を有する薬剤、T 型 Ca チャネル拮抗薬等とされ、併用禁止薬のうち、治験開始前にアミオダロンを使用している場合には、観察期のはじめの 4 週間をウォッシュアウト期間とし、アミオダロン以外の Vaughan-Williams 分類 I a \sim c 群、III 群、IV 群の抗不整脈薬を使用していた場合、観察期のはじめの 3 日間をウォッシュアウト期間とした。

治験方法について、観察期は原則 2 週間（最短 6 日間 \sim 最長 8 週間）、治療期は原則 12 週間（洞調律化を確認した日まで \sim 最長 14 週間）とされた。同意取得後、観察期用プラセボ錠を 1 回 2 錠、1 日 2 回、朝食及び夕食後に経口投与し、選択・除外基準等の検討により治療期への移行が適格と判断された被験者をプラセボ群、本薬 100mg 群（以下、100mg 群）、又は本薬 200mg 群（以下、200mg 群）のいずれかに無作為に割り付け、各群の治療期用治験薬を 1 回 2 錠、朝食及び夕食後に経口投与することとされた。

観察期開始症例 112 例のうち、20 例が治療期に移行せず、中止理由の内訳は、「選択基準に合致せず」11 例、「除外基準に抵触」及び「同意の撤回」各 4 例、「その他」1 例であった。治療期移行症例 92 例が各投与群に割り付けられ（プラセボ群 30 例、100mg 群 33 例、200mg 群 29 例）、92 例全例が観察期用プラセボを除く治験薬を少なくとも 1 回服薬し、安全性評価対象例とされた。このうちプラセボ群の 1 例（心房細動の持続時間が 540 日であり、選択基準を満たさず、また、除外基準「持続時間 1 年以上の心房細動」に抵触したにもかかわらず治療期に移行）及び 100mg 群の 1 例（観察期終了日に標準 12 誘導心電図にて洞調律であり、治療期の選択基準を満たさないにもかかわらず治療期に移行）を除いた 90 例（プラセボ群 29 例、100mg 群 32 例、200mg 群 29 例）が最大の解析対象集団（Full Analysis Set：以下、FAS）及び治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set：以下、PPS）と規定され、有効性評価対象例とされた。

主な被験者背景（FAS）を表 1 に示す。

表 1：被験者背景（FAS）（申請時 CTD 一部改変）

		プラセボ群 (29 例)	100mg 群 (32 例)	200mg 群 (29 例)
非高齢者・高齢者 (歳)	65 未満	16 (55.2)	18 (56.3)	14 (48.3)
	65 以上	13 (44.8)	14 (43.8)	15 (51.7)
心房細動持続時間 (日)	7 未満	0 (0)	0 (0)	1 (3.4)
	7 \sim 30	6 (20.7)	6 (18.8)	5 (17.3)
	31 \sim 90	12 (41.4)	12 (37.5)	12 (41.4)
	91 \sim 180	9 (31.0)	9 (28.1)	8 (27.6)
	181 \sim 365	2 (6.9)	5 (15.6)	3 (10.3)
	366 以上	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	平均値	85.8	108.5	92.6
	標準偏差	65.01	92.14	73.12
基礎疾患	無	7 (24.1)	11 (34.4)	11 (37.9)
	有	22 (75.9)	21 (65.6)	18 (62.1)
合併症	無	7 (24.1)	2 (6.3)	3 (10.3)
	有	22 (75.9)	30 (93.8)	26 (89.7)
持続性心房細動の治療歴	無	19 (65.5)	23 (71.9)	20 (69.0)
	有	10 (34.5)	9 (28.1)	9 (31.0)
電気除細動の治療	無	4 (40.0)	8 (88.9)	4 (44.4)

歴	有	6 (60.0)	1 (11.1)	5 (55.6)
左房径 (mm)	20 未満	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	20 以上～35 未満	5 (17.2)	1 (3.1)	1 (3.4)
	35 以上～50 未満	20 (69.0)	28 (87.5)	24 (82.8)
	50 以上	4 (13.8)	3 (9.4)	4 (13.8)
	平均値	42.56	43.86	43.39
	標準偏差	6.592	4.476	4.964
左室駆出率 (%)	40 未満	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	40 以上～55 未満	6 (20.7)	4 (12.5)	8 (27.6)
	55 以上	23 (79.3)	28 (87.5)	21 (72.4)
	平均値	61.03	63.50	61.38
	標準偏差	6.381	7.321	12.021
QTc (Bazett の式)	400msec 以上	21 (72.4)	25 (78.1)	21 (75.0)
	400msec 未満	8 (27.6)	7 (21.9)	7 (25.0)
QTc (Fridericia の式)	400msec 以上	15 (51.7)	16 (50.0)	16 (57.1)
	400msec 未満	14 (48.3)	16 (50.0)	12 (42.9)

なお、基礎疾患の内訳は表 2 の通りであった。

表 2：基礎疾患の内訳 (FAS) (申請時 CTD 一部改変)

		プラセボ群 (29 例)	100mg 群 (32 例)	200mg 群 (29 例)	
高血圧症	無	15 (51.7)	12 (37.5)	13 (44.8)	
	有	治療無	1 (3.4)	2 (6.3)	2 (6.9)
		治療有	13 (44.8)	18 (56.3)	14 (48.3)
甲状腺機能亢進症	無	29 (100)	32 (100)	28 (96.6)	
	有	治療無	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		治療有	0 (0)	0 (0)	1 (3.4)
弁膜疾患	無	17 (58.6)	31 (96.9)	23 (79.3)	
	有	治療無	11 (37.9)	1 (3.1)	6 (20.7)
		治療有	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)
心筋症	無	29 (100)	32 (100)	28 (96.6)	
	有	治療無	0 (0)	0 (0)	1 (3.4)
		治療有	0 (0)	0 (0)	0 (0)
虚血性心疾患	無	28 (96.6)	27 (84.4)	27 (93.1)	
	有	治療無	0 (0)	2 (6.3)	0 (0)
		治療有	1 (3.4)	3 (9.4)	2 (6.9)
その他	無	28 (96.6)	29 (90.6)	27 (93.1)	
	有	治療無	0 (0)	1 (3.1)	0 (0)
		治療有	1 (3.4)	2 (6.3)	2 (6.9)

例数 (%)

有効性について、主要評価項目である FAS における心電図所見により洞調律化を認めた被験者の割合 (洞調律化を認めた後に、再発した症例も有効例に含む) を有効率として求めたところ、プラセボ群 3.4% (1/29 例)、100mg 群 37.5% (12/32 例)、及び 200mg 群 69.0% (20/29 例) であり、プラセボ群と 200mg 群、プラセボ群と 100mg 群のいずれの群間にも有意差が認められた (それぞれ $p < 0.001$ 、 $p = 0.001$: 下降型の閉手順による χ^2 検定)。

続いて、有効性の副次評価項目に関する成績を示す。

被験薬群間の有効率の比較について、200mg 群と 100mg 群の両群間に有意差が認められた ($p = 0.014$: χ^2 検定)。

治療期間中に心電図所見にて初めて洞調律化を認めた時点イベント発現として、各群のKaplan-Meier 曲線を求め（図1）、洞調律化までの時間（日数）について投与群間で比較した結果、プラセボ群と100mg 群、プラセボ群と200mg 群、100mg 群と200mg 群のいずれの群間にも有意差が認められた（それぞれ $p=0.002$ 、 $p<0.001$ 、 $p=0.002$ ：ログランク検定）。

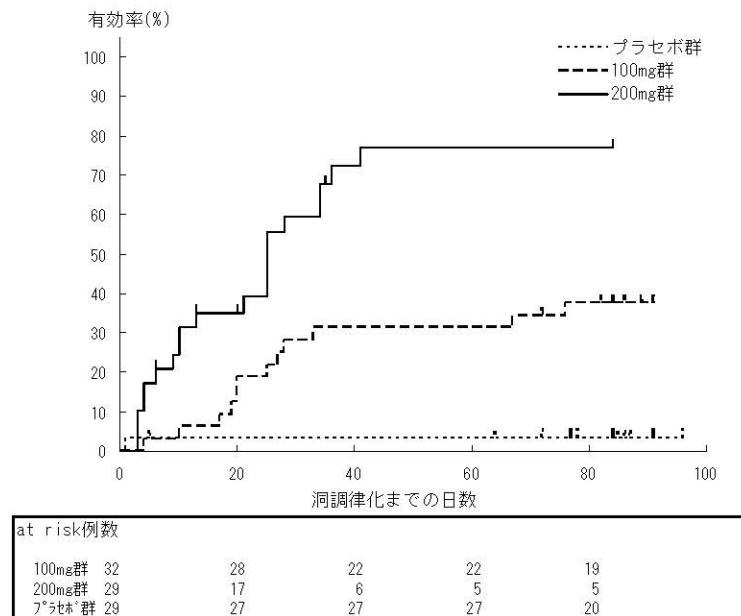


図1：洞調律化を認めた被験者の割合の推移：Kaplan-Meier 曲線（FAS）（申請時CTD一部改変）

自覚症状改善率は心房細動特異的QOL 質問表(AFQLQ) (山下武志等. *心電図* 23: 332, 2003 等) 及びQOL 質問表「あなたの健康について」(SF-36v2TM) (Fukuhara et al. *J Clin Epidemiol* 51: 1037-44, 1998) を用いて検討された。

心房細動特異的QOL 質問表は、3つの因子（症状の種類と頻度、症状の感受性、精神的側面と日常生活制限）の各設問への回答をスコアに変換したもので、スコアが高いほどQOLが高いことを意味する。症状の種類と頻度、症状の感受性において、200mg 群のプラセボ群に対する有意差が認められた（それぞれ $p=0.001$ 、 $p=0.002$ ：t 検定）。

QOL 質問表「あなたの健康について」(SF-36v2TM) では、身体機能 (PF)、日常役割機能—身体 (RP)、日常役割機能—精神 (RE)、全体的健康感 (GH)、社会生活機能 (SF)、身体の痛み (BP)、活力 (VT)、心の健康 (MH) の8つの領域の合計スコア (100点換算) が示され、スコアが高いほどQOLが高いことを意味する。すべての領域において、いずれの群間にも有意差は認められなかった。

持続性心房細動の再発については、FASにおける治療期間中に心電図所見にて洞調律化を認めた被験者（プラセボ群1例、100mg 群12例及び200mg 群20例）を対象に検討された。最初の洞調律化の後、7日以上連続した心房細動が再発した割合は、プラセボ群、100mg 群及び200mg 群でそれぞれ100.0% (1/1例)、45.5% (5/11例、判定不能1例を除く) 及び15.0% (3/20例) であった。最初の洞調律化の後、2日以上連続した心房細動が再発した割合は、それぞれ100.0% (1/1例)、91.7% (11/12例) 及び63.2% (12/19例、判定不能1例を除く) であった。また、最初の洞調律化の後、7日以上連続した心房細動の再発が認められた時点イベント発現とした場合、及び最初の洞調律化の後、2日以上連続した心房細動の再発が

認められた時点をイベント発現とした場合のKaplan-Meier 曲線をそれぞれ図2及び図3に示した。各群における心電図所見による1日毎の再発（心房細動）ありの被験者の割合（再発率）について、最初の洞調律化からの推移を求めたところ（図4）、100mg 群で最も高い再発率66.7%は6日経過時に、200mg 群で最も高い再発率60.0%は9日経過時にみられ、その後60日経過時までの変動は、100mg 群で0~30%、200mg 群で10~40%であった。

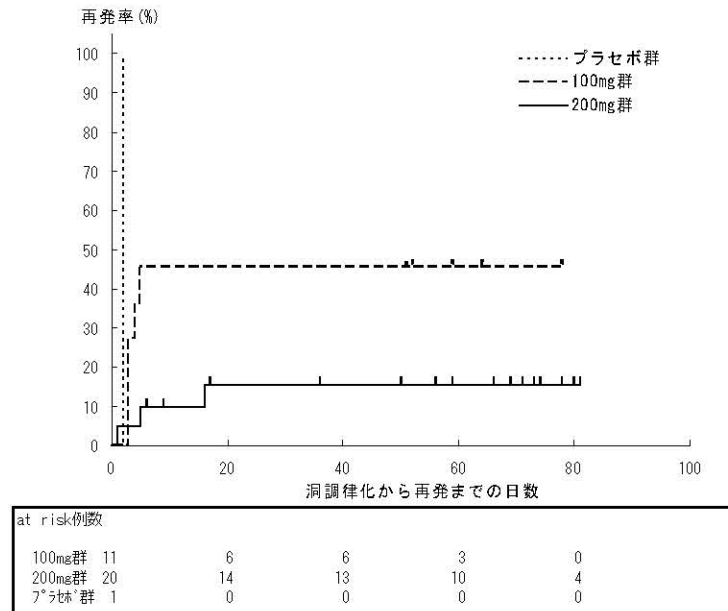


図2：洞調律化から再発（7日以上連続）に至った被験者の割合の推移：Kaplan-Meier 曲線（FAS）
（申請時 CTD 一部改変）

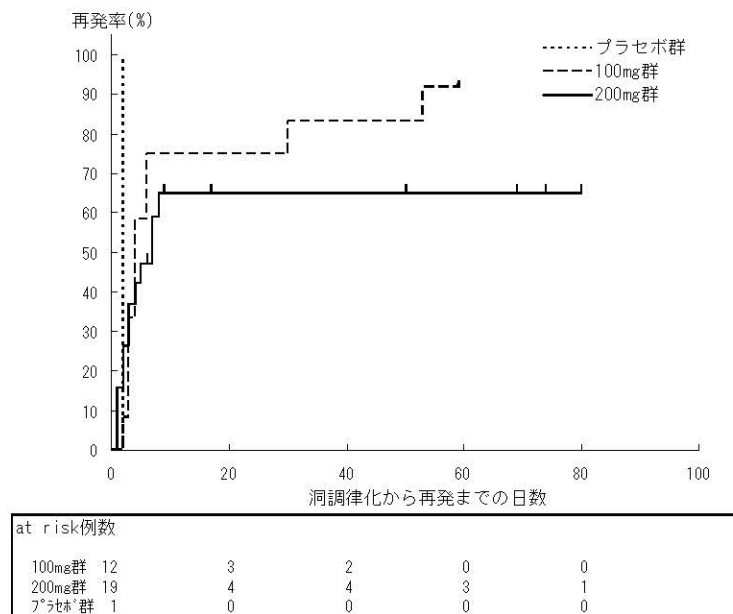


図3：洞調律化から再発（2日以上連続）に至った被験者の割合の推移：Kaplan-Meier 曲線（FAS）
（申請時 CTD 一部改変）

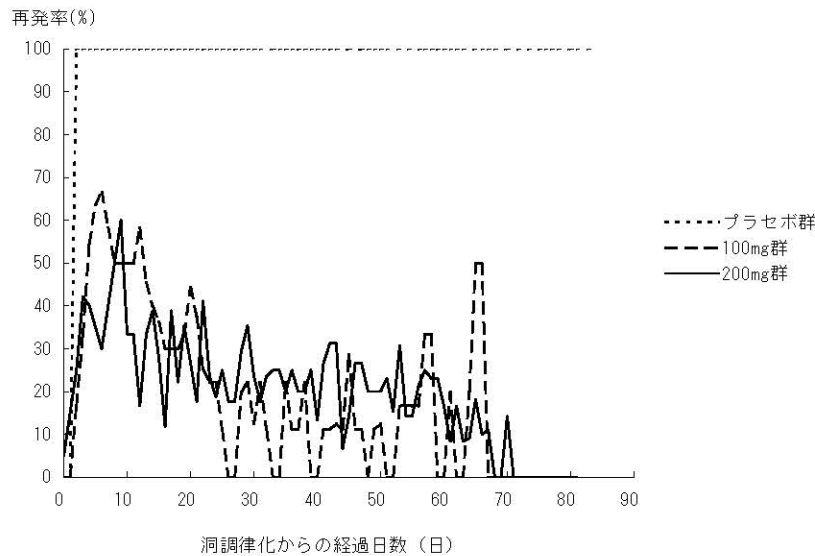


図 4：洞調律化から経過日数に対する再発ありの被験者の割合の推移（FAS）（申請時 CTD 一部改変）

安全性について、安全性評価対象集団 92 例における有害事象発現率は、プラセボ群、100mg 群及び 200mg 群でそれぞれ 70.0% (21/30 例)、54.5% (18/33 例) 及び 65.5% (19/29 例) であった。本薬群において比較的高頻度に見られた有害事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群：6.7% (2/30 例)、100mg 群：15.2% (5/33 例)、200mg 群：17.2% (5/29 例)、以下同順）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加（0% (0/30 例)、3.0% (1/33 例)、10.3% (3/29 例))、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（以下、 γ -GTP）増加（3.3% (1/30 例)、3.0% (1/33 例)、6.9% (2/29 例))、上気道の炎症（0.0% (0/30 例)、6.1% (2/33 例)、3.4% (1/29 例))、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）増加（0% (0/30 例)、3.0% (1/33 例)、6.9% (2/29 例))、心電図 QT 延長（0% (0/30 例)、0% (0/33 例)、10.3% (3/29 例)) であった。

治療期間中に転帰が死亡であった有害事象として、心室性頻脈が 200mg 群の 1 例に認められた。本症例は、5 歳男性で、狭心症に対する冠動脈形成術、発作性上室性頻拍に対するカテーテルアブレーション及びその際に出現した完全房室ブロックに対する心臓ペースメーカー挿入の既往歴があり、高血圧症、僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、高脂血症及び 2 型糖尿病を合併していた。治験薬投与 35 日目に意識消失を生じ、搬送先において心室性頻脈が確認され、自動体外式除細動器により除細動されたが、低血圧、瞳孔散大が続き、発現から 3 日後に死亡に至った。観察期と比較して、治験薬投与 4 週間後の 12 誘導心電図にて ST-T 部分の変形と QT 延長傾向が認められていたことから、心室性頻脈と本薬の因果関係は否定されず、「関連性があり得る」と判定された。

治験薬投与開始後の死亡以外の重篤な有害事象は 2 例に 5 件（100mg 群：不安障害 1 例 1 件、200mg 群：感覚鈍麻、異常感覚、浮動性めまい、食欲不振 1 例 4 件）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、回復した。

治療期移行症例 92 例のうち、12 週間の治療途中で中止した症例は、プラセボ群 2/30 例 (6.7%)、100mg 群 3/33 例 (9.1%)、及び 200mg 群 7/29 例 (24.1%) であった。中止理由の内訳は、プラセボ群では「有害事象の発現」及び「被験者側の理由」各 1 例、100mg 群では

「有害事象の発現」、「徐脈」及び「選択基準違反、除外基準抵触の判明」各1例、200mg群では「有害事象の発現」5例、「QTの延長」及び「被験者側の理由」各1例であった。中止理由となった有害事象は、プラセボ群では倦怠感1例、100mg群では徐脈及び心室性頻脈各1例、200mg群では心室性期外収縮及び心電図QT補正間隔延長1例、ALT増加、AST増加、 γ -GTP増加及びアルカリフォスファターゼ増加1例、心電図QT延長及び洞性徐脈1例、心室性頻脈1例(上述の死亡と同一症例)、心電図QT延長1例、網膜剥離1例であった。なお、死亡例以外はいずれも回復した。

安静時12誘導心電図のパラメータについて、RR間隔の観察期から治療期12週(又は中止時)の変化は、プラセボ群では828.5→775.9msecに短縮したのに対し、100mg群では805.8→924.7msec、200mg群では791.4→963.6msecにそれぞれ延長した。QT間隔の観察期から治療期12週(又は中止時)までの間の変動は、プラセボ群では360.3~368.7msecの範囲内の変動であったのに対し、100mg群では観察期368.2、治療期2週378.3、4週388.5、8週397.2、12週(又は中止時)394.7msecと推移し、200mg群では観察期372.1、治療期2週402.8、4週420.7、8週427.1、12週(又は中止時)442.1msecと推移し、経時的に延長する傾向が認められた。QTc(Bazettの式)の観察期から治療期12週(又は中止時)までの間の変動は、プラセボ群では398.10~414.82msec、100mg群では412.66~417.62msecの範囲内の変動であったのに対し、200mg群では観察期421.81、治療期2週438.46、4週435.97、8週441.22、12週(又は中止時)452.22msecと推移した。QTc(Fridericiaの式)の観察期から治療期12週(又は中止時)までの間の変動は、プラセボ群では384.91~397.89msec、100mg群では396.61~409.96msecの範囲内の変動であったのに対し、200mg群では観察期403.76、治療期2週425.49、4週430.31、8週436.02、12週(又は中止時)448.37msecと推移した。JT間隔の観察期から治療期12週(又は中止時)までの間の変動は、プラセボ群では274.1~282.7msecの範囲内の変動であったのに対し、100mg群では観察期279.1、治療期2週287.5、4週298.2、8週310.7、12週(又は中止時)306.4msec、200mg群では観察期278.9、治療期2週310.7、4週326.7、8週336.5、12週(又は中止時)346.3msecと推移した。

試験成績より申請者は、以下のように結論した。本薬の持続性心房細動に対する有効性において用量反応性が認められたとともに、心房細動停止効果が検証された。安全性については、有害事象及び副作用の発現率に用量反応性は認められなかったが、200mg群において基礎心疾患を有する患者に発現した心室性頻脈の転帰が死亡であったこと、200mg群で心電図にQT延長が発現したこと、脈拍数が経時的に減少したこと、心電図パラメータのうちRR間隔、QT間隔、QTc(Fridericiaの式)及びJT間隔の観察期からの変化量に用量相関性が認められたことから、基礎心疾患があり心不全をきたすおそれのある患者には少量から開始するなど投与量に十分注意し、慎重に投与する必要がある。また、本薬の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍数、血圧などを定期的に測定し、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必要がある。

(2) 国内臨床研究(参考資料)

1) 持続性心房細動の洞調律化におけるベプリジルの有効性及び安全性(添付資料5.3.5.4-1、Fujiki A et al. *Am J Cardiol* 92: 472-5, 2003)(以下、臨床研究1)

本薬単独又はアプリンジンとの併用による持続性心房細動患者における本薬の有効性及

び安全性の検討を目的として、自覚症状を有し、少なくとも3ヵ月継続する持続性心房細動の患者32例（男性23例、女性9例）を対象に、非盲検下で臨床研究が実施された。心房細動の持続は、心電図記録により確認され、持続期間は 49 ± 65 ヵ月（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）（範囲：3～240ヵ月）であった。アプリンジン（2.0mg/kg）を5分以上かけて静脈内投与し、洞調律化しなかった場合には、本薬（200mg/日）の単独経口投与を開始し、4週間観察することとされた（第Ⅰ期）。本薬で洞調律化せず、QTcが著明に延長しなかった（0.50秒未満）、又は初期値の25%未満の延長であった場合には、アプリンジン（体重70kg未満：40mg/日、体重70kg以上：60mg/日）を追加経口投与し、さらに4週間観察することとされた（第Ⅱ期）。Ca拮抗薬、 β 遮断薬又はジギタリスの併用によるレートコントロールは許容された。

32例（うち僧帽弁疾患は9例）全例において、アプリンジンの静脈内投与では洞調律化を認めず、10例において、本薬投与開始後19日目（範囲：7～28日）に洞調律化した（第Ⅰ期）。第Ⅰ期において、本薬に反応しなかった22例中16例は、QTcが0.50秒未満であり、QTcは初期値の25%未満の延長であったため、アプリンジンが追加投与され、16例中11例において、アプリンジン追加投与後11日目（範囲：4～21日）に心房細動は消失した（第Ⅱ期）。残りの6例は、QTcが0.50秒以上又は初期値の25%以上のQTc延長を示したため、アプリンジンを追加投与せずに経過観察したところ、6例中1例では、第Ⅱ期において洞調律化がみられた。本薬単独又はアプリンジンとの併用により洞調律化した患者の割合は69%（22/32例）であり、本薬投与開始から洞調律化までの期間は 30 ± 12 日であった。

安全性について、投与中止が必要となる副作用は発現しなかったが、7例で本薬の投与量が200mg/日から100mg/日に減量された。減量理由は、洞調律化後に顕著なQT間隔の延長（QTc>0.50秒）5例、本薬及びアプリンジンの併用により洞調律化後に高頻度の心室性期外収縮及びQT間隔の延長（QTc 0.49秒）1例、洞調律化後に洞性徐脈及び接合部性調律が出現1例であった。

2) クラスⅠ群薬無効の心房細動および心房粗動に対するベプリジルの有用性（添付資料 5.3.5.4-2、安田正之等. 心電図 23: 53-60, 2003）（以下、臨床研究2）

本薬100～200mg/日経口投与時の、Ⅰ群抗不整脈薬無効の心房細動及び心房粗動に対する有用性を検討する目的で、Ⅰ群抗不整脈薬（以下、Ⅰ群薬）による持続性心房細動・心房粗動の停止が不能、又は停止後の洞調律維持が困難な患者、及び発作性心房細動・心房粗動における洞調律維持が困難な患者計101例（男性78例、女性23例）を対象として、非盲検下のレトロスペクティブな検討による臨床研究が実施された。対象患者の内訳は、心房細動患者78例（発作性38例、持続性40例）、心房粗動患者23例（発作性15例、持続性8例）であった。発作性心房細動・心房粗動は、心房細動・心房粗動と洞調律を繰り返し、原則として発作が自然停止する場合と定義され、持続性心房細動・心房粗動は、発作が48時間以上、もしくは除細動・除粗動が成功するまで持続する場合と定義された。基礎疾患の内訳は、高血圧症35例、僧帽弁膜症11例、虚血性心疾患11例、洞不全症候群14例（ペースメーカー植込み後）、肥大型心筋症4例、房室ブロック2例（ペースメーカー植込み後）、心筋炎3例、拡張型心筋症2例、心房中隔欠損症術後1例、甲状腺機能亢進症1例等であった。ベプリジル投与前のⅠ群薬の使用剤数は平均2剤（1～7剤）であり、心房細動・心房粗動の持続期間

は平均 4.4 ヲ月 (0.1~15 ヲ月) であった。

持続性心房細動では 17/37 例 (45.9%) で本薬投与開始平均 2.4 ヲ月 (0.5~6 ヲ月) 後に除細動され、このうち 16/17 例 (94.1%) で、観察期間中 (平均 8.5 ヲ月 (0.25~32 ヲ月))、洞調律が維持された。また、電氣的除細・粗動 (DC) 施行で除細動されたのは 9/37 例で、そのうち、観察期間中 (平均 9.3 ヲ月 (0.5~29 ヲ月))、洞調律が維持されたのは、DC 施行前 (平均 3 週間前) から本薬の投与を開始した 5/6 例 (83.3%)、DC 施行後から本薬の投与を開始した 1/3 例 (33.3%) の計 6 例であった。

安全性について、心房細動及び心房粗動患者において、本薬投与前後で、P 拍数は 68.2 ± 10.9 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) $\rightarrow 60.0 \pm 9.0$ /分 (48 例) に低下し、QT 間隔は $0.38 \pm 0.03 \rightarrow 0.42 \pm 0.05$ 秒 (92 例) と明らかな延長を認めたが、QTc は $0.42 \pm 0.03 \rightarrow 0.43 \pm 0.03$ 秒 (92 例) とわずかな延長にとどまった。3 例で QT 間隔の顕著な延長 (平均 0.39~0.55 秒) を認め、2 例では本薬の投与中止を要し、他の 1 例では本薬の減量により QT 延長は改善した。房室伝導については、2 度以上のブロックの出現はみられなかった。副作用として、めまい、全身倦怠感、肝機能障害各 1 例がみられ、本薬の投与が中止された。Torsades de pointes (以下 TdP) などの重篤な副作用は認められなかった。また、本薬投与開始後、洞性徐脈 (心拍数 < 40/分) をきたした 3 例のうち、1 例では併用していたジギタリス製剤の中止により改善したが、2 例では本薬の投与中止を要した。

3) 長期持続性心房細動におけるベプリジル単独又はアプリンジンとの併用による除細動後の洞調律維持及び心房の機械的機能の回復 (添付資料 5.3.5.4-3、Fujiki A et al. *Circ J* 68: 834-9, 2004) (以下、臨床研究 3)

本薬単独又はアプリンジンとの併用による持続性心房細動患者における除細動後の洞調律維持効果及び心房の機械的機能回復効果の検討を目的として、心電図記録により少なくとも 1 ヲ月持続する心房細動と確認された患者 38 例を対象に、非盲検下で臨床研究が実施された。心房細動の持続期間の中央値は 5 ヲ月 (範囲: 1~84 ヲ月) であった。本薬単独投与 (11 例) 又は本薬とアプリンジンの併用 (11 例) により洞調律化した、持続性心房細動患者 22 例 (グループ I: 男性 14 例、女性 8 例) では、本薬 200mg/日の経口投与を開始し、4 週間観察した。本薬により洞調律化せず、かつ著明な QTc の延長がみられなかった患者では、アプリンジン (40 又は 60mg/日) の経口投与を追加し、さらに 4 週間観察した。洞調律化した後は、顕著な QT 間隔延長又は洞性徐脈を生じないかぎり、用量を変えずに治療を続した。本薬の投与開始から洞調律化までの期間は、 30 ± 12 日 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) (本薬単独 21 ± 11 日、アプリンジン併用 39 ± 5 日) であった。グループ I では、12 ヲ月目の経過観察時に、83% の患者で心房細動の再発を認めなかった。

また、電氣的除細動により洞調律化した後、本薬及びアプリンジン以外の抗不整脈薬 (ソタロール 5 例、シベンズリン 5 例、ピルジカイニド 3 例、アミオダロン 3 例) により維持した、連続した持続性心房細動患者 16 例 (グループ II: 男性 10 例、女性 6 例) では、12 ヲ月目の経過観察時に、36% の患者で心房細動の再発を認めなかった。

安全性について、グループ I では、本薬投与後に QTc が 0.43 ± 0.04 秒に延長し、増加率は $11 \pm 14\%$ であった。洞調律化後 7 例で QT 延長又は洞性徐脈により本薬投与量を 200mg/日から 100mg/日に減量したが、投与中止が必要となる副作用はみられなかった。

4) 持続性心房細動患者におけるベプリジルによる洞調律化及びその維持 (添付資料 5.3.5.4-4、Nakazato Y et al. *Circ J* 69: 44-8, 2005) (以下、臨床研究 4)

本薬の持続性心房細動患者における洞調律化及びその後の洞調律維持効果の検討を目的として、持続性心房細動患者 112 例 (男性 83 例、女性 29 例) を対象として、非盲検下のレトロスペクティブな検討による臨床研究が実施された。持続性心房細動は、48 時間以上持続し自然回復がみられず、洞調律化するために薬物療法や電氣的療法を必要とする心房細動と定義された。心房細動持続期間は、1~24 ヶ月の範囲であり、基礎疾患を有する患者は 70 例で、その内訳は、高血圧症 (37 例)、虚血性心疾患 (12 例)、僧帽弁疾患 (10 例)、大動脈弁疾患 (3 例)、肥大型心筋症 (2 例)、拡張型心筋症 (2 例)、慢性心筋炎 (2 例)、洞不全症候群 (1 例) 及び慢性閉塞性肺疾患 (1 例) であった。112 例中 56 例では、I a 又は I c 群抗不整脈薬に抵抗性を示し、平均 2 剤 (1~5 剤) の抗不整脈薬を投与されていた。

本薬は、年齢、性別、腎機能及び体重に応じて、担当医の判断により 100~200mg/日の範囲で経口投与され、洞調律化後も明らかな副作用を認めない限り、継続投与された。必要な場合には、レートコントロールのためジギタリス、 β 遮断薬又は Ca 拮抗薬が併用された。

本薬投与により 112 例中 65 例 (58%) は平均 2.1 ヶ月で洞調律化し、洞調律化の時期は大部分が 6 ヶ月以内であった。この 65 例中 8 例が心房細動を再発したが、残りの 57 例は平均 12 ヶ月 (範囲: 0.5~43.7 ヶ月) 洞調律を維持した。

心電図パラメータに関して、投与前後で心拍数は 68.2 ± 11.0 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) $\rightarrow 60.6 \pm 9.0$ /分に有意に減少した。QT 間隔は $0.38 \pm 0.03 \rightarrow 0.42 \pm 0.05$ 秒に延長し、QTc は軽度 ($0.43 \pm 0.03 \rightarrow 0.44 \pm 0.03$ 秒) 延長したがいずれも有意差はなかった。

安全性について、副作用として倦怠感及びめまい各 1 例が認められたが、いずれも投与中止により回復した。洞性徐脈が 3 例にみられ、この内 1 例は投与を中止し、残りの 2 例については本薬の用量を下げ、投与が継続された。また、8 例に QT 延長がみられ、0.60 秒を超える顕著な QT 延長を示した 2 例については、投与が中止されたが、TdP の発現に至った例はなかった。

5) 持続性心房細動の薬理的除細動における薬剤抵抗性の発作性心房細動の既往が及ぼす影響の検討 (添付資料 5.3.5.4-5、Fujiki A et al. *Circ J* 70: 1138-41, 2006) (以下、臨床研究 5)

本薬単独又はアプリンジンとの併用の持続性心房細動患者における除細動効果に対する、薬剤抵抗性の発作性心房細動の既往が及ぼす影響を検討する目的で、少なくとも 1 ヶ月継続する持続性心房細動の患者 51 例 (男性 24 例、女性 27 例) を対象として、非盲検下で臨床研究が行われた。心電図記録により確認された心房細動の持続期間の中央値は 12 ヶ月 (範囲: 1~168 ヶ月) であった。グループ I は薬剤抵抗性の発作性心房細動の既往のある持続性心房細動患者 (15 例)、グループ II は薬剤抵抗性の発作性心房細動の既往のない持続性心房細動患者 (36 例) とされた。グループ I について持続性心房細動に移行する前に投与されていた抗不整脈薬は、フレカイニド (11 例)、シベンゾリン (10 例)、ジソピラミド (8 例)、ピルメノール (1 例) であった。本薬 200mg/日の経口投与を開始し、2~4 週間観察した後、洞調律化せず、QTc が著明に延長しなかった場合には、アプリンジン (40 又は 60mg/日) を追加経口投与し、さらに 4 週間観察することとされた。洞調律化した後は、著明な QT 延長

(QTc が 0.50 秒超又は初期値の 25%超の増大) 又は洞性徐脈が生じない限り、用量を変えずに投与が継続された。

グループ I では 15 例中 10 例 (67%) が、グループ II では 36 例中 26 例 (72%) が本薬投与後に洞調律化した。グループ I については、本薬投与 27±14 日後 (平均値±標準偏差、以下同様) に、本薬単独で 2 例、本薬とアプリンジン併用で 8 例が洞調律化した。グループ II については、本薬投与 30±15 日後に、本薬単独で 15 例、本薬とアプリンジン併用で 11 例が洞調律化した。12 ヶ月の経過観察期間中に、洞調律化したグループ I の 10 例中 4 例及びグループ II の 26 例中 2 例で持続性心房細動の再発がみられた。

安全性について、洞調律化した後、QTc は 0.46 ± 0.04 秒に延長し、増加率は $18 \pm 14\%$ であった。洞調律化した後、著しく QTc が延長 (0.60 秒) して本薬の投与を中止した 1 例を除いて、投与中止が必要となる副作用は生じなかった。

6) 心房細動及び心房粗動におけるベプリジル長期投与時の安全性データ (添付資料 5.3.5.4-6、Yasuda M et al. *Circ J* 70: 662-6, 2006) (以下、臨床研究 6)

心房細動患者 378 例 (発作性 204 例、持続性 174 例)、心房粗動患者 81 例 (発作性 47 例、持続性 34 例) の合計 459 例 (男性 361 例、女性 98 例) を対象にして、本薬の長期投与時に発現する副作用について、非盲検下のレトロスペクティブな検討による評価が行われた。459 例中 315 例で心血管系の基礎疾患 (高血圧症、虚血性心疾患、洞不全症候群、僧帽弁膜症、心筋症、房室ブロック、先天性心疾患術後 (心房中隔欠損症等) 及び心筋炎) が認められた。I a 又は I c 群抗不整脈薬に抵抗性を示した 239 例には、本薬投与前に平均 2 剤 (範囲: 1~6 剤) の抗不整脈薬 (ピルジカイニド、フレカイニド、ジソピラミド、ピルメノール、シベンゾリン、プロパフェノン及びアプリンジン) が投与されていた。

本薬 (経口投与) の最高投与量は 200mg/日とされた。観察期間 0.5~72 ヶ月 (平均 20 ヶ月) の中で、459 例中 19 例 (4%) に副作用が認められ、その内訳は、めまい、全身倦怠感各 1 例、著明な QT 延長 (0.55 秒超) を伴わない徐脈 (心拍数 < 40/分) 4 例、著明な QT 延長 (0.55 秒超) 13 例であった。

めまい又は全身倦怠感が認められた 2 例では本薬の投与中止により症状が消失した。徐脈が認められた 4 例中 2 例では本薬の減量 (それぞれ 150→100mg/日、100→50mg/日) により徐脈は改善されたが、残りの 2 例では減量後に心房細動・心房粗動が再発したため本薬を中止した。QT 間隔及び QTc については本薬の投与前後で、それぞれ 0.40 ± 0.04 (平均値±標準偏差、以下同様) → 0.44 ± 0.05 秒及び $0.44 \pm 0.03 \rightarrow 0.45 \pm 0.04$ 秒へと有意な延長が認められた。房室伝導の悪化は、1 度の房室ブロックを除いてみられなかった。

著明な QT 延長が認められた 13 例において、QT 間隔 (QTc) は 0.42 ± 0.03 秒 (0.46 ± 0.03) から本薬投与後 0.60 ± 0.05 秒 (0.54 ± 0.05) へと明らかに延長し、この 13 例中 4 例で、それぞれ本薬投与後 2、9、18 及び 181 週に TdP が発現した。TdP を発現した症例はいずれも本薬投与前の左室駆出率が 50%超であり、明らかな左室肥大や、肝臓あるいは腎臓機能障害は認められなかったが、4 例とも TdP 発現以前の血清 K は 4.2mmol/L 超から発現直前に 3.8mmol/L 未満へと低下していた。なお、TdP 発現以前に著明な QT 延長はみられなかった。一方で、TdP 非発現例の血清 K は 4.0mmol/L 超に維持されていた。TdP 発現例中 3 例で、潜在性の洞不全症候群による心拍数低下が認められ、いずれもペースメーカーが埋め込まれた。他の 1

例では心房細動から洞調律に回復し、本薬投与開始後 2 週間で著明な QT 延長を伴う突然の心拍数低下 (100→約 40/分へ) が認められたが、徐脈は本薬投与中止後に徐々に回復した。著明な QT 延長例 13 例と残りの非延長例 446 例の臨床背景 (年齢、性別、左室駆出率、左房径、基礎疾患、本薬用量) に明らかな差異はみられなかったが、著明な QT 延長例 13 例のうち、TdP 発現例 4 例と非発現例 9 例との間では左房径及び年齢に差がみられ (左房径: 45 ± 2 mm 及び 38 ± 4 mm、年齢: 71 ± 8 歳及び 60 ± 8 歳)、また、明らかな基礎心疾患を認めない症例では TdP は発現しなかった。TdP 発現例 4 例に共通した顕著な特徴は、 4.0 mmol/L 未満の血清 K を伴った突然の心拍数の低下であった。

<審査の概要>

(1) 持続性心房細動の治療における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、長時間持続した心房細動の治療における本薬の臨床的位置付けについて、①レートコントロール治療と比較した場合の本薬によるリズムコントロール治療、②電氣的除細動と比較した場合の本薬による薬理的除細動、③他の抗不整脈薬、特に Na チャネル遮断作用を主とした I 群薬及びマルチチャネル遮断薬であるアミオダロンと比較した場合の本薬による治療、のそれぞれの観点から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。

①レートコントロール治療と比較した場合の本薬投与によるリズムコントロール治療の利点及び欠点

国内 J-RHYTHM 試験 (第 71 回日本循環器学会総会・学術集会 (神戸) JCS 2007 Late Breaking Clinical Trials in Japan 抄録) や、海外 AFFIRM 試験 (*N Engl J Med* 347: 1825-33, 2002) 及び他の海外大規模臨床試験 (Hohnloser SH et al. *Lancet* 356: 1789-94, 2000、Fuster V et al. *Circulation* 104: 2118-50, 2001) では、生命予後について、リズムコントロール治療群とレートコントロール治療群の間に有意差は認められていないが、これは心房細動の個別化治療の重要性を示唆するものと考えられる。実際、国内 J-BAF 試験では、本薬 200mg 群でプラセボ群に対する有意な QOL 改善効果が示されており、主に本薬によるリズムコントロールは、有症状の持続性心房細動の症状緩和においてレートコントロール治療より優れているものとする。一方で、本薬の QT 延長作用はレートコントロール治療と比較した時にデメリットとなると考えられる。

②電氣的除細動と比較した場合の本薬投与による薬理的除細動の利点及び欠点

心房細動における電氣的除細動には、緊急治療が必要な場合に即効性があり、高い洞調律復帰率が期待できる利点があるが、直後の心房細動の再発例が多い、施行前に絶食や麻酔等の処置が必要となる、皮膚火傷跡が生じる可能性がある、及び稀に R 波同期が不完全な場合に心室細動をきたす等の欠点がある。一方、薬理的除細動には、除細動に成功すれば、その薬剤を洞調律の維持にも継続して使用できる利点があるが、催不整脈作用等の副作用が生じる等の欠点がある。

③他の抗不整脈薬と比較した場合の本薬の臨床的位置付け

本邦の不整脈薬物治療に関するガイドライン (児玉逸雄等. *Circ J* 68: 994-1000, 2004) では、持続が比較的短い心房細動の薬理的除細動では、Na チャネル遮断薬 (I 群薬) が第一選択薬とされているが、1 週間以上経過した持続が比較的長い心房細動では、電氣的リモデリングから Na チャネルのダウンレギュレーションが生じ、心房筋に対する Na チャネル遮断薬の遮

断効果が減弱することから I 群薬の効果が低いという問題点が指摘されている。一方、心房の K チャネルは心房細動の持続によるダウンレギュレーションを受けず、K チャネル遮断薬による不応期延長効果は保持されるため、国内の心房細動治療（薬物）ガイドライン（2006 年改訂版）では、持続が比較的長い心房細動に対しては、K チャネル遮断作用を有する本薬及びアミオダロンの使用が推奨されている。また、本薬及びアミオダロンでは非臨床（Nishida K et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 765-72, 2007、Shinagawa K et al. *Circulation* 107: 1440-6, 2003 等）において電氣的リモデリングを改善する作用が示唆され、長期に持続する心房細動を停止に導く可能性が考えられる。実際、臨床研究 2 では、本薬投与（100～200mg/日）により I 群薬が無効な持続性心房細動 17/37 例（45.9%）が投与開始 0.5～6 ヶ月後（平均 2.4 ヶ月後）に除細動され、このうちの 16 例（94.1%）で、観察期間 0.25～32 ヶ月（平均 8.5 ヶ月）にわたり洞調律が維持された。さらに、持続性心房細動の電氣的除細動後の再発率が、本薬によりアミオダロンと同程度に抑制されたとの報告もある（安田正之等. *Prog Med* 24: 2095-100, 2004）。

Vaughan Williams 分類では、本薬は Ca チャネル遮断を主作用とする IV 群薬に、アミオダロンは K チャネル遮断を主作用とする III 群薬に分類されているが、本薬及びアミオダロンは、Na チャネル、Ca チャネル及び K チャネルを遮断するマルチチャネル遮断作用を有している。両薬の Na チャネル遮断作用はいずれも相対的に弱く、K チャネル遮断作用による活動電位持続時間延長作用が優位に表れるため、それが心電図上の QT 間隔の延長として観察される。アミオダロンは、さらに交感神経系の α 受容体及び β 受容体への遮断作用を示し、 β 遮断薬と同様に洞調律を減少させ、心電図 PR 間隔を延長させる。またアミオダロンでは、心臓の左室機能に影響を及ぼさないとされている。一方、本薬は、 α 受容体及び β 受容体への遮断作用を示さないが、Ca チャネル遮断作用がアミオダロンと比較して強く、Ca 拮抗薬と同様に洞調律を軽度減少させるが、心電図 PR 間隔に明確な作用を示さず、軽度の心機能抑制作用を示すと考えられている。また本薬は心房に特異的に存在する I_{Kur} の遮断作用を有することが特徴である。アミオダロンは、欧米のガイドライン（Fuster V et al. *Circulation* 104: 2118-50, 2001）では、持続時間が 7 日を超える心房細動に対して推奨され、欧米では広く使われているが、本邦では「生命に危険のある下記の再発性不整脈（心室細動、心室性頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動）で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合」の効能・効果で承認されており、心房細動そのものに対する適応はない。また、肺組織障害、甲状腺機能異常、劇症肝炎、角膜色素沈着など心外性の副作用が問題とされ、日常臨床で心房細動に対して広く用いられている状況にはない。よって、本薬とアミオダロンの使い分けについては、I 群薬が結果的に無効又は使用できない、持続時間が比較的長い（7 日以上持続）心房細動患者（持続性心房細動）において、基本的に安全使用の観点から、多くの心外性の重篤な副作用発現が懸念されるアミオダロンよりも先に本薬を、心房細動発作の停止及び洞調律の維持のために処方することが推奨されるものとする。しかしながら、薬剤選択の際には、心房細動患者の基礎疾患や合併症等も考慮に入れる必要があり、特に心機能低下例については、国内の心房細動治療（薬物）ガイドライン（2006 年改訂版）では、アミオダロンは心機能軽度低下例では適用可能、中等度以上低下例では慎重投与、とされているのに対し、本薬は、心機能軽度低下例では慎重投与、中等度以上低下例では禁忌とされている。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。本薬が生命予後に与える影

響については現時点では明らかではない。また、心房細動のレートコントロール治療と、リズムコントロール治療による生命予後の改善効果の優劣に関しては一概には言及できないが、本薬により除細動され、洞調律が維持されることには大きな臨床的意義がある。よって、長時間持続した他のI群薬抵抗性の心房細動患者のリズムコントロール治療において、本薬には新たな治療の選択肢を提供する抗不整脈薬のひとつとして位置付けられる。

本薬は、海外では狭心症のみの適応で承認されていることから、心房細動に対する使用実績は国内に限られているが、国内の心房細動治療（薬物）ガイドライン（2006年改訂版）では、弁膜症のうち、弁機能異常が軽度で、心機能が保たれている患者における心房細動発作の予防において、I群薬の2剤以上に抵抗性を示す症例では、本薬を含むKチャネル遮断作用を有する薬剤が選択される旨記載されており、また、国内の不整脈薬物治療に関するガイドラインでは、本薬は心房細動停止後の洞調律維持における第2選択薬の一つである旨記載されている。以上より、本薬は、洞調律の維持を目的とした心房細動の治療において、第1選択薬（特にNa遮断薬）が無効又は使用できない場合の第2選択薬として位置付けられると考えられる。

本薬は、Kチャネル遮断作用により、比較的長期に持続した電気的リモデリングが進行した段階においても除細動効果が期待でき（国内J-BAF試験、及び臨床研究1～5）、アミオダロンと同様にT型Caチャネル遮断作用を有することから電気的リモデリングを抑制し、回復させる可能性が示唆され（Nishida K et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 765-72, 2007）、本薬の投与開始後比較的長期間経過後に除細動する症例があることが特徴（国内J-BAF試験）と考えられる。現在日本で使用可能な、Kチャネル遮断作用を主とした本薬と類似した性質を有する抗不整脈薬はアミオダロンのみと考えられるが、アミオダロンの適応が、肥大型心筋症に伴う心房細動のみに限定されており、また重篤な心外性副作用を有することを考慮すると、心房細動治療における選択肢を増やす意味で、本薬の臨床的な意義は大きいと考えられる。ただし、安全性上の問題から、本薬は心房細動の治療においては第1選択薬とはならず、あくまでも他剤が無効な場合等の第2選択薬との位置付けと考えられる。具体的には、本薬によるQT延長及び致命的な心室性不整脈であるTdPの発現頻度はアミオダロンに比し高いとされている（心房細動治療（薬物）ガイドライン）点、及びアミオダロンは心機能を悪化させないとされているため低心機能患者に対する投与も可能（心房細動治療（薬物）ガイドライン）であるのに対し、本薬はCaチャネル遮断作用に伴う陰性変力作用を有する点に十分な注意が必要であり、特に中等度から重症の心不全症例では心不全の増悪や催不整脈作用の発現リスクが高い点（心房細動治療（薬物）ガイドライン）に留意し、本薬の適応はリスク・ベネフィットのバランスを考慮の上慎重に判断する必要があるものと考えられる。また、既承認までの情報及び市販後の情報からは、現時点ではアミオダロンでみられる甲状腺機能異常や角膜色素沈着等の重篤な心外性副作用のリスクは本薬では低く、肺線維症の発現頻度についてもアミオダロンと比べて多くないと考えられているものの、後述のように近年本薬投与による肺線維症及び間質性肺疾患の発現の報告が増加していることから（「4. (ii) <審査の概要> (5) 4 間質性肺炎、肺線維症について」の項参照）、本薬の安全性プロファイルについては、引き続き詳細に検討する必要がある、今後得られる情報、特に心外性の副作用発現のリスクに関する情報についても考慮した上で本薬の位置付けを判断すべきと考えられる。

(2) 有効性について

1) 本薬の有効性について

機構は、心房細動治療における本薬の有効性に関して、除細動効果、除細動後の洞調律維持効果及び徐拍化効果のそれぞれについて、国内 J-BAF 試験成績及び公表論文等を踏まえて具体的に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。本薬の除細動効果（洞調律化を認めた割合）は、7 日以上持続する持続性心房細動を対象に原則として 12 週間投与した国内 J-BAF 試験において、プラセボ群で 3.4%であったのに対し、100mg/日群で 37.5%、200mg/日群で 69.0%であり、いずれの群でもプラセボ群との間に有意差が認められたことから、本薬の除細動効果が検証されたと考える。また、48 時間以上持続する持続性心房細動を対象に 1 日 100~200mg を 3 ヶ月以上投与した臨床研究（臨床研究 2 及び 4）においても 40~60%の除細動効果が認められている。

本薬の除細動後の洞調律維持効果については、国内 J-BAF 試験では投与期間である 12 週までに、洞調律化後に 7 日以上連続して心房細動が発現した症例は 100 及び 200mg/日群でそれぞれ 45.5 及び 15.0%、2 日以上連続して発現した症例はそれぞれ 91.7 及び 63.2%であったことから、洞調律を完全に維持するのは困難であると考えられるが、再発がみられたとしても、本来持続性であった心房細動の自然停止を促す効果があったものと判断される。また、48 時間以上持続する持続性心房細動については、国内 J-BAF 試験の対象よりも持続時間が短い心房細動症例が含まれてはいるが、本薬（100~200mg/日）の心房細動停止後の洞調律維持効果に関して、臨床研究 2 では、除細動された 17 例中 16 例（94.1%）で、平均 8.5 ヶ月（範囲：0.25~32 ヶ月）洞調律が維持されたことが、また臨床研究 4 では、除細動された 65 例中 57 例（88%）で、平均 12 ヶ月（範囲：0.5~43.7 ヶ月）洞調律が維持されたことがそれぞれ報告されている。国内 J-BAF 試験では 7 日以上持続する心房細動患者を対象としたこと、毎日の電話伝送心電図により詳細に心房細動の有無を判定したことから、洞調律維持率は、臨床研究より低かったものと推察されるが、本薬は持続性心房細動における除細動後の洞調律維持効果を有すると考えられる。

本薬の徐拍化効果について、国内 J-BAF 試験では、プラセボ群 18/29 例（62.1%）、100mg/日群 15/32 例（46.9%）及び 200mg/日群 17/29 例（58.6%）で、本薬以外の薬剤（β 遮断薬、ジギタリス製剤等）によりレートコントロールが実施されたが、レートコントロールが実施されなかった症例における、観察期、治療期 2 週、4 週、8 週及び 12 週における心拍数の平均値は、プラセボ群では 80.5、77.4、78.1、80.5 及び 74.1/分、本薬 100mg/日群では 77.8、73.2、67.7、66.4 及び 64.8/分、200mg/日群では 76.7、74.8、72.4、68.5 及び 64.1/分であり、本薬群における徐拍化の傾向が認められたものと考えられる。また、心拍数の低下は主に本薬の薬理学的特性に起因する心房細動中の房室伝導抑制効果によると考えられるため、レートコントロールなしであった症例のうち、洞調律化しなかった症例のみの集計もしたが、本薬群では症例数が少なく、明らかな傾向はみられなかった。発作性心房細動患者 39 例を対象とした臨床研究（高木明彦等. 心臓 37: 781-2, 2005）では、本薬投与前後の心拍数が比較され、洞調律時では有意差はないものの、心房細動時においては有意に低下（平均 132.5→99.3/分）し、本薬はレートコントロールにも良好であったと報告されており、抗不整脈薬ガイドラインでもレートコントロールのための Ca 遮断薬のひとつとして、対象によっては本薬が推奨されていること等からも、本薬は徐拍化効果を有すると考えている。

機構は、本薬の心房細動停止効果、心房細動停止後の洞調律の維持効果及び徐拍化効果は国内 J-BAF 試験及び公表論文等によって示されているものと考え、申請者の説明を了解した。

2) 国内 J-BAF 試験における有効性の主要評価項目の妥当性について

機構は、国内 J-BAF 試験の有効性の主要評価項目を「治療期間中に心電図所見にて洞調律化を認めた被験者の割合」とした設定根拠及びその妥当性について、国内 J-BAF 試験の結果（洞調律化を認めた後の心房細動再発状況等）及び公表論文等を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。AFFIRM 試験のサブ解析 (*Circulation* 109: 1509-13, 2004) にて、結果的に洞調律であることが患者の死亡率を低下させることが示されたこと、及び STAF 試験 (Carlsson J et al. *J Am Coll Cardiol* 41: 1690-6, 2003) において、主要エンドポイントである死亡並びに脳卒中等に至った症例においては、洞調律であった症例が少なかったこと等から、心房細動治療における、洞調律の維持の臨床的な意義は示されていると考えられたため、国内 J-BAF 試験では有効性の主要評価項目を「治療期間中に心電図所見にて洞調律化を認めた被験者の割合」とした。持続性心房細動を無治療のまま放置すると、心房細動の停止が期待できない永続性心房細動に移行することから、心房細動を停止させることは重要であり、国内 J-BAF 試験の結果、本薬群ではプラセボ群に比べ有意に高い割合で停止例が見られ、本薬の心房細動停止効果が認められた。国内 J-BAF 試験では、本薬 200mg/日群のうち、洞調律化した症例において、2 日以上心房細動の再発が 63.2%、7 日以上心房細動の再発（心房細動の持続時間に関して治療前の状態に戻った症例）が 15.0%に認められ、洞調律を完全に維持するのは困難であることが示されたが、本薬により持続性心房細動から永続性心房細動への移行が抑制されることも示唆された。また評価手段については、心電図所見から洞調律化の判定は明確であり、より客観的な薬効評価が可能であると考えて設定した。標準 12 誘導心電図、ホルター心電図に加え、携帯型電話伝送心電図により毎日の評価が可能であり、ほとんど欠測はなく、再発の評価において判定不能であったのは 2 例のみであった。以上より、国内 J-BAF 試験の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 J-BAF 試験の有効性の評価項目について以下のように考える。本薬の生命予後への影響は不明であるが、現時点では、一般的に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く、洞調律の回復により自覚症状の改善がみられる症例がいること、持続性心房細動では心房細動がより長期に持続することにより、停止の期待できない永続性心房細動に移行する可能性が高く、心房細動の発生の早期の段階で洞調律化を試み、永続性心房細動への移行の抑制を目標とすることには臨床的な意義があると考えられることから、洞調律化を認めた被験者の割合を有効性の評価項目としたことは妥当である。

また、本薬により持続性心房細動が停止した後の心房細動の再発については、7 日以上連続した心房細動（治療前と少なくとも同程度に持続する心房細動）の再発率は、100mg 群では 45.5% (5/11 例)、200mg 群では 15.0% (3/20 例)、2 日以上連続した心房細動の再発率は、100mg 群では 91.7% (11/12 例)、200mg 群では 63.2% (5/11 例、判定不能 1 例を除く) と、比較的高い割合で認められたが、これは、国内 J-BAF 試験の対象が、通常心房細動治療の

第1選択とされるIc群薬が無効例であり、心房の電氣的及び構造的リモデリングの進行した症例が多いという、患者背景の特徴を反映したものと考えられる。しかしながら、本薬の持続性心房細動に対する有効性について、除細動効果及び洞調律維持効果から総合的に考えると、国内J-BAF試験の結果、本薬により洞調律が維持されるか、少なくとも本薬の投与開始前よりも心房細動の持続時間が短縮した症例の割合が、100mg群では19.4% (6/31例)、200mg群では58.6% (17/29例)であったことは、持続性心房細動は、自然停止が通常期待できず永続性心房細動への移行が想定される病態であること、及び本試験終了時にプラセボ群の29例全例が試験開始前と同様、7日以上持続する心房細動の状態であったことも考慮すると、本薬の臨床的な意義を示唆するものと考えられる。

また、心房細動には無症候性の発作も存在し、逆に洞調律であっても期外収縮等の他の不整脈を動悸として自覚することもあることから、心房細動発作の有無を自覚症状のみから判定することには限界があるものと考えられる。さらに、本薬は徐拍化作用を有し、心房細動が持続していても徐拍化に伴い、動悸等の自覚症状が軽減する可能性があることから、自覚症状による心房細動の停止の判定は不正確と考えられる。よって本試験において、心房細動の停止の確認方法として、客観的な方法である心電図を用い、かつ携帯型電話伝送心電図により連日の評価が可能であったことは、心房細動の停止の有無及び停止時期をより正確に評価する上で意義が大きいと考える。

(3) 効能・効果について

1) 持続性心房細動について

申請者は、申請効能・効果について以下のように説明した。本薬の投与対象を国内J-BAF試験では、心房細動が心電図上7日以上持続していることが確認できる20歳以上の患者としており、効能・効果も本試験で有効性及び安全性が検証並びに確認された対象患者に限定することが適切と考え、申請時効能・効果を「心房細動(7日以上持続)」とした。しかしながら、不整脈薬物治療に関するガイドラインでは、「心房細動はその持続性によって細分類され、自然停止するものを発作性心房細動、停止に薬物などを必要とするものを持続性心房細動、停止しないものを永続性心房細動とよぶ。」とされており、発作性心房細動と持続性心房細動をその持続時間で一律に分類することは適切ではないと判断される。したがって、申請効能・効果を「持続性心房細動」と変更し、本薬は、心房細動の持続時間が7日以上持続していると判断できる場合適用することとし、発作性などの持続時間が7日未満の心房細動には適用しない旨を、効能又は効果に関連する使用上の注意として追記することとしたい。なお、心房細動が7日以上持続していることを確認する方法として、国内J-BAF試験では、連日の心電図検査が実施されたが、患者の実際の通院頻度等を考慮すると現実的でないと考え、心電図検査の実施を基本とするも、患者の自覚症状から医師が診断できる場合なども想定されることから、上述の適応上の厳密な制約に加えて心房細動持続の確認方法に関する補足的説明を併せて情報提供するため、心房細動の持続時間が基本的に心電図検査又は自覚症状から7日以上と判断できる場合との記載を追記する。

また、一般に心房細動はその持続時間が長くなるにつれて薬剤抵抗性の心房細動に移行することが知られており、国内J-BAF試験では対象を「心房細動が7日間以上持続していることが確認できた持続性心房細動患者」と規定することにより治療抵抗性の心房細動患者に

本薬の投与対象が絞り込まれていたが、本試験の結果から当該対象集団における本薬の有効性が確認された。実臨床においては、心房細動が持続している「7日間」に、I群薬が投与されると想定されることから、申請効能・効果を「他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合：持続性心房細動」とすることで、国内 J-BAF 試験の成績が適切に反映されると考える。

機構は、本薬の心房細動治療に関する効能・効果について以下のように考える。本薬の投与が適切な集団は、Na チャネル遮断薬などが無効あるいは使用できない治療抵抗性の心房細動患者であり、本薬投与の前に原則的には他の I 群薬等の抗不整脈薬の投与が試みられるべきである。したがって、本薬投与開始前に他の抗不整脈薬の投与開始と効果判定の目的で、国内 J-BAF 試験で規定された 7 日程度の日数が通常必要になるものと考えられる。また国内 J-BAF 試験では、臨床試験の実施上の観点から、7 日以上持続していることが確認された持続性心房細動、と対象患者が規定されていたが、持続時間が長くなるほど除細動が困難になり薬剤抵抗性になるという心房細動の進行性の病態を考慮すると、効能・効果として「7 日以上」との具体的な心房細動の持続日数で規定するよりも、「他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合：持続性心房細動」とし、効能又は効果に関連する使用上の注意においてさらに投与対象を明確に説明することが妥当と考える。本薬の効能・効果及び、効能又は効果に関連する使用上の注意については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

2) 心房細動発作停止後の洞調律の維持について

機構は、心房細動発作停止後に洞調律の維持を目的として本薬投与を継続することの妥当性について説明した上で、必要に応じて添付文書（案）の修正を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。心房細動発作停止後の洞調律の維持のための抗不整脈薬の投与は、国内の不整脈薬物治療に関するガイドラインにおいても推奨されており、特に持続性心房細動の電氣的除細動後では、無投薬のまま 4 年間洞調律を維持できる症例は 1 割以下とされていることから (Van Gerder et al. *Arch Intern Med* 156: 2585-92, 1996)、持続性心房細動の発作停止後に洞調律の維持を目的に本薬を継続投与することは重要であると考えられる。また、本薬は心筋の電氣的リモデリングの回復作用も有しているため、7 日以上の持続が確認された心房細動患者において、本薬による発作停止後も本薬を継続投与することにより心房細動の病態及びその進行を徐々に回復させる効果が期待できる (Nishida K et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 765-72, 2007)。以上より、効能・効果に関連する使用上の注意として、「7 日以上持続する心房細動は再発率が高いので、持続性心房細動への適用は、心房細動の停止及びその後の再発予防を含めた洞調律の維持が主たる使用であること。」と追記することとした。

機構は、以下のように考える。心房細動発作停止後の洞調律を維持する目的で、除細動に用いた抗不整脈薬を継続して投与することは、国内外のガイドラインでも推奨されており、日常診療において一般的である。また心房細動は持続時間が長いほど、発作停止後の再発のリスクが高く、本薬の投与対象となるような持続時間の比較的長い、I 群薬に抵抗性の心房

細動では、特に再発のリスクが高いことが予想されるため、持続性心房細動で本薬の投与により心房細動が停止した患者では、洞調律の維持を目的として本薬の投与を継続することが必要である場合がほとんどであり、治療として妥当と考えられるため、本薬による心房細動停止後の洞調律を維持する目的で本薬を継続投与するのであれば、その時点で洞調律である患者に本薬を投与することを妨げるべきではない。したがって、持続性心房細動に本薬を投与する目的は除細動とその後の洞調律の維持である旨を、効能・効果に関連する使用上の注意に追記すべきであると考え。洞調律化後の持続投与に関する情報提供の具体的内容については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

(4) 用法・用量について

1) 開始用量及び標準用量について

申請者は、申請用法・用量「1回100mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」の根拠を以下のように説明した。国内 J-BAF 試験では、本薬 100 及び 200mg/日のいずれもプラセボに対して有意な心房細動停止効果（主要評価項目）を示し、本薬のプラセボに対する優越性が検証された。有効率では 100mg/日群 37.5% (12/32 例)、200mg/日群 69.0% (20/29 例) と、200mg/日群で有意に高かったことから用量反応性（副次評価項目）も確認された。また、心房細動に特異的な QOL 質問表 (AFQLQ: ①症状の種類と頻度、②症状の感受性、③精神的側面と日常生活制限) では、200mg/日群では項目①及び②でプラセボ群に対する有意差が示されたのに対して、100mg/日群では項目①にのみ有意差が示されるにとどまったことから、本薬の心房細動患者の QOL 改善効果についても、100mg/日群に比較して 200mg/日群で優れていることが示された。以上の結果から、本薬の推奨用量は、心房細動停止から患者の QOL 改善に至るまで 100mg/日より優れた有効性が期待できる 200mg/日と考えられた。さらに、患者の背景因子、臨床症状等に応じて 100 から 200mg/日の範囲で用量調節が可能である。

機構は、安全性の観点から、国内 J-BAF 試験成績及び公表論文等における本薬 100 及び 200mg/日投与時の心臓関連の有害事象の発現状況を精査、比較して説明した上で、臨床使用実態下における開始用量も考慮して、「本薬 100mg/日を開始用量とし、患者の状態により 200mg/日への増量を考慮する」を通常の投与方法とする必要はないか検討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。国内 J-BAF 試験では、心臓障害関連の有害事象の発現率は、プラセボ群 6.7% (2/30 例)、100mg/日群 6.1% (2/33 例) とほぼ同等であったのに対し、200mg/日群では 24.1% (7/29 例) と 3~4 倍の高値を示した。心臓障害関連の有害事象による中止症例は、プラセボ群の 0% (0/30 例)、100mg/日群の 6.1% (2/33 例、徐脈 1 例及び心室性頻脈 1 例)、200mg/日群の 13.8% (4/29 例、心室性期外収縮及び心電図 QT 補正間隔延長の 1 例、心電図 QT 延長及び洞性徐脈の 1 例、心室性頻脈 1 例、心電図 QT 延長 1 例) にみられ、200mg/日群の心室性頻脈の 1 例は転帰が死亡であり、またこれらのほとんどの副作用が本薬の薬理学的特性（主に K チャネル遮断作用や Ca チャネル遮断作用）に起因するものと推察された。以上より、本薬 100mg/日は、安全使用の観点から 200mg/日より望ましい用量であることが示唆された。

参考資料とした公表論文 (添付資料 5.3.5.4-1~6、以下それぞれ臨床研究 1~6) における、

持続性心房細動患者における本薬 100 及び 200mg/日投与時の心臓関連の有害事象の発現状況は、以下の通りであった。臨床研究 1 では、投与中止症例はなく、減量 (200mg/日→100mg/日) された症例は、洞調律化後に顕著な QT 間隔の延長 ($QTc > 0.50$ 秒) がみられた 5 例、アプリンジンとの併用により洞調律化後に高頻度の心室性期外収縮及び QT 間隔の延長 ($QTc 0.49$ 秒) がみられた 1 例、洞調律化後に洞性徐脈及び接合部性調律が現われた 1 例の合計 7 例であった。臨床研究 2 では、本薬による QT 間隔の顕著な延長 (平均 0.39~0.55 秒) を 3 例で認め、2 例では投与中止を要し、残りの 1 例では減量により QT 延長の改善が示された。臨床研究 3 では、本薬による洞調律化後の 7 例で QT 延長又は洞性徐脈により減量 (200mg/日→100mg/日) したが、投与中止が必要となる副作用はみられなかった。臨床研究 4 では、本薬による洞性徐脈が 3 例にみられ、この内 1 例は投与を中止し、残りの 2 例については減量して投与を継続した。また、8 例に QT 延長がみられたが、TdP の発現はみられなかった。顕著な QT 延長 (0.60 秒超) を示した 2 例については、投与を中止した。臨床研究 5 では、本薬による洞調律化後、著しく QTc が延長 (0.60 秒) して投与を中止した 1 例を除いて、投与中止が必要となる副作用は生じなかった。臨床研究 6 において、本薬により 459 例中 QT 延長 (0.55 秒超) を伴わない徐脈 (心拍数 < 40 /分) が 4 例にみられ、この 4 例中 2 例では減量 (それぞれ 150mg/日→100mg/日、及び 100mg/日→50mg/日) により徐脈は改善されたが、残りの 2 例では減量後に心房細動・心房粗動が再発したため投与を中止した。以上より、本薬を減量することにより、副作用の回復あるいは改善がみられる症例もあることが示唆されたが、副作用発現時の用量が明確に記載されていない報告がほとんどであった。

以上の検討を踏まえて、安全性の観点から本薬の用量は治療上の有効性及び忍容性に基づいて患者毎に設定されることが望ましいと判断されたことから、国内 J-BAF 試験において有効性が検証された 100mg/日を開始用量として設定し、効果及び副作用発現リスクを患者の状態により勘案して、最大 200mg/日まで増量が可能となるよう、用法・用量を「1 日 100mg/日から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg/日まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。」と修正する。

機構は、用法・用量について以下のように考える。国内 J-BAF 試験の有効性の主要評価項目である心電図所見により洞調律化を認めた被験者の割合において、100 及び 200mg/日群のいずれもプラセボに対する優越性が検証されたことから、有効性の面からは、いずれの用量も臨床推奨用量として適切である。本薬 100~200mg/日で用量反応性が認められており、200mg/日でより高い有効性が期待できるものの、心臓障害関連の有害事象の発現率及び同有害事象による中止症例は、100mg/日群よりも 200mg/日群で多くみられたことから、洞調律化に緊急を要さない持続性心房細動の治療においては、安全性を優先して 100mg/日から投与を開始し、効果が不十分な場合に心電図やバイタルサイン等の患者の状態を慎重に観察しながら 200mg/日まで増量する投与方法が妥当である。持続性心房細動患者を対象とした臨床研究 1~6 においても、本薬 100~200mg/日の投与時の QT 延長を含めた臨床的に重要な心臓障害関連の有害事象の報告が複数みられ、また、200mg/日投与時に心臓関連の有害事象が発現したため減量した症例が比較的多くみられていることも、本薬の投与対象患者全例で 200mg/日を推奨用量とするより、低用量から本薬の投与を開始することの妥当性を支持するものと考えられる。したがって、申請者が修正した用法・用量を妥当と考えるが、国内 J-BAF 試験は本薬の固定用量での 12 週間投与時の検討であったため、低用量より投与を開始し効果

が不十分な場合に増量を考慮するような投与方法における本薬の有効性及び安全性についての情報は不十分であり、本薬の開始用量、標準用量の規定については、最終的には、専門協議の議論も踏まえて結論したい。

2) 除細動目的下での投与量の調節について

機構は、本薬 100mg/日を開始用量とした場合の、増量を考慮するのに適切な時期、判断基準及び増量方法について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の現行添付文書の使用上の注意の重要な基本的注意の項に、「本剤は、血中濃度が定常状態に達するまでに通常 3 週間を要する。このためこの間は十分な効果が発現しないことがあるので、増量が必要な場合にはこの期間を過ぎてから行うこと。」との記載があるが、これは、既承認の申請時に提示した本薬 200mg/日反復投与時の血中濃度推移から、投与開始後 2~3 週間で定常状態（平均：約 430 μ g/L）に達したとのデータに基づいて記載されたものであり、同時に計測された心電図 QT 間隔の延長（平均：約 0.37 秒→約 0.42 秒）も血中濃度とほぼ並行して推移することが示されている。本薬 100mg/日反復投与時の血中濃度推移及び心電図 QT 間隔の延長も類似した経時的变化を示すものと推定されるため、本薬 100mg/日を開始用量とした場合の増量を考慮するのに適切な時期は、少なくとも投与開始後 3 週間を経過した 4 週目以降と考えられる。一方、国内 J-BAF 試験では、心房細動発作の停止は、100mg/日投与では有効例のほとんど（10/12 例）が投与 1 週目から 6 週目に、200mg/日投与では有効例のすべて（20/20 例）が投与 1 週目から 6 週目にかけて観察されたことから、本薬の効果の判定は投与開始後 6 週間を経過した時点で実施するのが適切であることが示唆される。以上より、本薬 100mg/日を開始用量とした場合の増量を考慮するには、投与開始後 3 週間を経過した 4 週目から 6 週目の終わりまでが適切な時期と考えられる。その際の判断基準は、有効性の面から心電図や自覚症状の改善効果が不十分と医師により判断される場合であり、安全性の面からは副作用の発現兆候が認められていない場合又は患者の治療上のベネフィットが副作用等のリスクを上回ると医師により判断される場合と考えられる。また、増量方法については、開始用量 100mg/日から最大 200mg/日まで可能な範囲で慎重に増量するのが適切と考えられる。

機構は、増量を考慮するのに適切な時期、判断基準及び増量方法についての上記の申請者の主張を妥当と判断するが、国内 J-BAF 試験は本薬の固定用量での 12 週間投与時の検討であったため、本申請の対象患者集団における適切な増量時期、増量の判断基準に関する情報は十分に得られておらず、製造販売後に十分な情報を収集する必要があると考える。増量時期、増量の判断基準、増量方法、及び増量後の心電図等のモニタリングの規定の詳細（「4. (ii) <審査の概要> (5) 7) 本薬投与期間中の心電図等のモニタリングについて」の項参照）については専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

機構は、本薬 100mg/日を通常の開始用量と規定した場合、本薬 200mg/日を開始用量とする必要がある患者群が想定できるのであれば、その患者群の背景等を具体的に説明した上で、本薬 200mg/日を開始用量とする際の具体的な注意喚起を検討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。本薬 200mg/日を開始用量とすることが想定される患者群は、持続性心房細動の臨床症状（動悸や胸部不快感等）が重篤で、医師から入院加療が必要

と診断された患者集団と、基礎心疾患や合併症等により入院治療中に持続性心房細動を併発した患者集団であり、安全性が十分に確保された上で本薬 200mg/日より投与が開始されることが考えられる。そのための注意喚起の方策として、用法及び用量に関連する使用上の注意に「重篤な臨床症状のため、持続性心房細動患者に1日 200mg から投与を開始する場合は、原則として患者を入院させて医師の厳重な管理下に置き、患者の安全性を十分に確保すること。」と追記する。

機構は、安全性の観点からは、本薬は低用量から心電図等を慎重に観察しながら増量することが望ましく、200mg/日を開始用量とすることはTdPの発現リスクがより高くなる危険性が否定できないものの、患者の臨床的な状態によっては、より早期に心房細動停止が得られることのメリットが大きい場合も想定され、入院中の医師の厳重な管理下であれば綿密に心電図や臨床検査値をモニタリングすることが可能であることから、患者の状態に応じて、200mg/日を開始用量とする方法を治療の選択肢の一つとすることに意義はあるものと考えられる。しかしながら、高用量からの本薬の投与開始に際しては、患者の状態及び心電図の十分なモニタリングが必要である点を添付文書上で十分に注意喚起する必要があると考えられる。本投与方法の妥当性及び添付文書上の記載の詳細については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

3) 除細動後の洞調律を維持する目的での投与量の調節について

機構は、洞調律化後に本薬を継続投与する際の用法・用量を別途設定する必要性（特に減量投与の必要性）について、国内 J-BAF 試験における本薬の除細動後の洞調律の維持効果に関しては、最初の洞調律化から9日経過以降は、100及び200mg/日群で再発率がほぼ同程度と考えられる点や公表論文等の情報を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。開始用量の100mg/日にて洞調律が維持されている場合は、100mg/日より低用量にシフトすることは、臨床研究を含め有効性に関するデータがなく、不適切と考える。本薬を上限の200mg/日に増量した後、洞調律が維持されている場合には、100mg/日は安全使用の観点から200mg/日より望ましいことが示唆されたことを踏まえ、患者の症状や状態により低用量にシフトするのが適切と考える。しかしながら、洞調律に回復した用量よりも低用量にシフトさせる時期を明確にすることは困難である。いずれの場合でも、維持用量にて心電図QT間隔延長（0.56秒超）あるいは徐脈（50拍/分未満）等の異常所見が認められた場合は、直ちに減量又は投与を中止する必要がある。

機構は、以下のように考える。除細動後には経時的に心房のリモデリングが回復し、再発のリスクが徐々に低下すること、及び国内 J-BAF 試験において最初の洞調律化から9日経過以降は、100及び200mg/日群で再発率がほぼ同程度と考えられたことから、本薬の除細動後の洞調律を維持する目的での投与時には、除細動時より低用量でも本薬の洞調律の維持効果が十分期待される症例も存在するものと考えられる。しかしながら、本薬の投与対象はそもそもが抗不整脈薬に対する治療抵抗性の症例であること、国内 J-BAF 試験は固定用量で本薬が投与され、除細動後も一律に同じ用量が継続される試験デザインであったことから、個々の症例における、除細動に要した用量より低い投与量における本薬の洞調律の維持効果は不明であり、効果を判断する指標も明確ではないことから、除細動後の洞調律を維持する目的での本薬投与時の用量調節について明確な規定を設けることは現時点では不可能と考

える。ただし、長期にわたる本薬の投与にあたっては、安全性面での観察が不可欠であり、本薬の投与中には、いずれの時点であっても、心電図 QT 間隔の延長、あるいは徐脈等の異常所見が認められた場合は、直ちに減量又は投与の中止を考慮すべきであると考え。除細動後の継続投与に関する注意喚起については、専門協議の議論も踏まえて、更に検討したい。

なお、洞調律の維持を目的として本薬を継続投与した際、及び洞調律化及び洞調律の維持を目的とした本薬投与時に用量を調節した際の有効性及び安全性に関するデータを製造販売後に可能な限り早期に収集する必要があると考えるが、そのためには日本心電学会等の関連学会に、本薬の使用に精通した医師に対する周知等について、協力を求める必要があるものとする。

4) 最高投与量について

機構は、心房細動治療において、本薬 200mg/日超を投与する可能性及び必要性について、国内 J-BAF 試験の結果及び、本薬 200mg/日超投与時の有効性及び安全性に関する公表論文等の情報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。国内 J-BAF 試験及び臨床研究 1～6 における本薬の最高用量は 200mg/日であり、また、既承認の市販後調査で収集された心房細動症例 160 例において、200mg/日を超えて投与された症例は 2 例のみであったことから、本薬 200mg/日超の有効性及び安全性に関する情報は不十分である。また、国内 J-BAF 試験、臨床研究 1～6 及び既承認の市販後調査での心房細動患者における安全性データから、本薬を安全に使用するためには、心電図所見等を含め患者の状態を注意深く観察することにより、先ず本薬の薬理学的特性に起因する「心電図 QT 延長 (心電図 QTc 延長を含む)」及び「徐脈 (洞性徐脈を含む)」の発現を回避することが重要であり、それが著明な QT 延長に引き続いて惹起される重篤な副作用である TdP の発現を防止することに直接つながると考えられたことから、最大投与量は 200mg/日にとどめるべきと考えられた。

なお、申請用法・用量では、「年齢、症状により適宜増減する」としていたが、心房細動患者には高齢者が多く、一般に高齢者では腎機能及び肝機能が低下していることが想定され、自覚症状、他覚所見や臨床検査等による医師の診断に基づいて投与量を減量することが考えられたため、また、200mg/日からの「増量」と解釈される余地を残すことは、適正使用及び安全使用の観点から、添付文書中の表記として適切でないと考えられたため、「年齢、症状により適宜減量する」に変更する。

機構は、本薬の 200mg/日超の投与経験は、極めて限られているため、200mg/日超における本薬の有効性及び安全性は不明であり、また国内 J-BAF 試験や臨床研究 1～6 において、100～200mg/日の投与量の範囲内においても心電図上の QT 延長や、QT 延長から本薬の投与中止に至った例が複数みられていることから、200mg/日超ではさらに TdP 発現のリスクが高まることが予想されること、及び、持続性心房細動の治療においては、レートコントロールという治療の選択肢もあるため、リズムコントロール治療では、致命的な心室性不整脈である TdP を誘発するリスクのある QT 延長をはじめとした心臓関係の有害事象の発現の回避という安全性面が、心房細動停止効果よりも、一層重視されること、さらに本薬による効果が不十分な場合には他の抗不整脈薬の併用も可能であること (臨床研究 5) を考慮すると、本薬

の持続性心房細動患者における最高用量を 200mg/日とすることが適切であると考える。

5) 本薬の投与期間について

機構は、国内 J-BAF 試験において、本薬の投与期間を原則として 12 週間とした設定根拠を説明した上で、国内臨床現場での心房細動の治療において、想定される本薬の投与期間につい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。本薬の血中濃度が定常化するまでに 2~3 週間程度を必要とし、さらに心房細動停止効果を判定するためには平均 2.4 ヶ月を必要とするとの報告があること（臨床研究 2）等から、国内 J-BAF 試験の投与期間は原則 12 週間と設定された。

臨床現場では、心房細動の病態から、洞調律の維持を含め長期に投与されている場合が多く、一般的には洞調律が維持されている限り、投与は継続されると思われる。心房細動停止後の洞調律の維持については、臨床研究 2 では、48 時間以上持続する持続性心房細動 37 例中 17 例（45.9%）が本薬投与により除細動され、このうち 16 例（94.1%）で観察期間 0.25~32 ヶ月（平均 8.5 ヶ月）中、洞調律が維持されていた。また、臨床研究 4 では、本薬投与により 48 時間以上持続する持続性心房細動 112 例中 65 例（58%）が洞調律化し、このうち 8/65 例が心房細動を再発したが、残りの 57/65 例は平均 12 ヶ月（範囲：0.5~43.7 ヶ月）洞調律を維持されていた。これらの報告では、本薬の対象となる患者より持続時間の短い心房細動患者が含まれているものの、本薬の継続投与により長期にわたり洞調律が維持されることが示されており、本薬により洞調律化した患者のほとんどに QT 延長等の副作用の発現に注意して継続投与されることが考えられる。

機構は、本薬により洞調律化が得られた症例において、心房細動の再発抑制目的で本薬を投与する場合の適切な投与期間、投与中止の判断基準を説明した上で、添付文書において継続投与に関する適切な情報を提供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。本薬の対象と考えている「他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効であり、7 日間以上持続している持続性心房細動」の病態を考慮すると、本薬により洞調律に回復した状況においては、投与中止による症状の悪化を含む再発が懸念され、再発回避は不可欠と考えられる。特に基礎心疾患が多い場合等、再発した場合の転帰が重度になると予想される症例では、中止の可否について慎重に判断する必要があると考えられる。以上のことから、維持用量にて有効性が維持されており、かつ心電図 QT 間隔の延長、徐脈等の副作用の発現が認められず、安全性に問題がない場合には、継続投与できるものとするが、副作用の発現の防止という安全使用の観点から、本薬を漫然と投与することを避けるため、一定の間隔で減量等の必要性を検討することが適切と考え、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤は心房細動患者の細動停止後も、洞調律維持のため再発予防を目的に投与されるが、安全使用の観点から漫然と投与することを避けるため、本剤の投与開始時又は増量時から 3 ヶ月ごとに、患者の心電図や自覚症状等から効果十分と判断される場合には、減量又は休薬等の必要性について考慮すること。」と記載する。

機構は、以下のように考える。臨床現場での心房細動の治療においては、抗不整脈薬により心房細動が停止した症例では、その同じ薬剤を洞調律維持の目的で継続投与することが一般的である。本薬の投与対象となるような Ia 群薬が無効な比較的長期に持続した心房細動では、その病態として、電気的リモデリングが進行していることが予想されるため、心房細

動停止後の再発の可能性が特に高いと考えられ、副作用の発現等により本薬の継続投与が望ましくない場合を除き、ほとんど全ての症例において、洞調律維持の目的で、心房細動停止後も引き続き抗不整脈薬を継続して投与する必要がある。洞調律維持の目的での投与期間については、公表論文にもみられるように、薬剤を投与中止すべき明らかな理由がない限りは、半年から1年を超える長期となることが一般的であり、ほとんど生涯にわたって継続される場合も多いと考えられる。よって、本薬の投与期間に上限を設けることは妥当ではないと考える。ただし、国内 J-BAF 試験における本薬の投与期間は原則として12週間（最長14週間）とされ、想定される臨床現場における本薬の持続性心房細動への適用期間を考慮すると、それに見合う長期の安全性の情報が十分とは言い難いことから、製造販売後に十分な期間の調査を行う必要があると考える。また、継続投与期間を含む本薬の長期にわたる投与期間中には、本薬の有効性及び安全性に関する定期的な患者の状態の評価とその結果に基づく投与量の検討が不可欠であり、心房細動の再発リスクと副作用のリスクから、本薬投与継続の適切性及び投与量調節の必要性が随時考慮されるべきであること等について、添付文書上において具体的に情報提供すべきであると考え。注意喚起等の詳細については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

6) 本薬の投与中止について

機構は、本薬投与開始後にも心房細動が持続している場合に、本薬が「無効」とであると判断するのに適切な時期、判断基準（本薬投与量との関係も含む）及び無効と判断された後の心房細動の治療（本薬投与中止、他剤の使用等を含む）について、国内 J-BAF 試験成績及び公表論文等を踏まえて説明するよう申請者に求めた。また、本薬の投与中止が適切と考えられる患者に対して、本薬が漫然と投与されることを防ぐための添付文書における情報提供を検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬が「無効」とする判断基準は、本薬の使用目的が心房細動の停止及びその後の洞調律の維持であること、また、心房細動患者においては自覚症状の改善が重要であることから、心電図及び自覚症状の改善効果が不十分と医師により判断される場合と考えられる。「無効」と判断する時期については、国内 J-BAF 試験における各群全症例での経時的な洞調律の割合が、本薬100及び200mg群ともにほぼ6週間で一定になることから、本薬の投与開始後（又は増量後）6週間を経過した時期を目安にすることが適切と考えられる。本薬が無効と判断された場合は、本薬の投与を中止し、治療抵抗性又は持続性心房細動への移行が考えられる場合は、カテーテルアブレーション等の非薬物治療やレートコントロールの適応になると考えられる。他に、不整脈薬物治療ガイドラインにて、本薬と同様、心房細動の持続が長い症例に対する投与が推奨されているアミオダロンの投与への切り替えも想定される。以上のことから、本薬の投与中止が適切と考えられる患者に対して、本薬が漫然と投与されることを防ぐため、用法及び用量に関連する使用上の注意に、「本剤の投与開始後（増量した場合は増量後）6週間を経過した時期を目安として、患者の心電図及び自覚症状等から効果が不十分と判断される場合には、中止の必要性及びその後の治療として他剤使用又はレートコントロール若しくは非薬物治療について考慮すること。」と追記する。

機構は、以下のように考える。本薬投与の第一の目的は心房細動の停止であり、本薬の電

気生理学的な効果が期待される十分な投与量で、適切な期間投与された後でも、心房細動が持続し、かつ心電図所見等よりその後の除細動の可能性も低いと思われる場合には、本薬の投与を中止すべきであり、レートコントロール治療等に治療方針を変更すべきであると考えられる。そのような、本薬が無効で投与が中止されるべき症例において、漫然と投与されることを防ぐための添付文書上の注意喚起が必要である。また、国内 J-BAF 試験における経時的な洞調律の割合が、本薬 100 及び 200mg 群ともにほぼ一定になる時期である 6 週間を経過した時点を見込めるという申請者の主張は理解できるものの、国内 J-BAF 試験では、本薬による除細動が、本薬投与開始後比較的長期間経過してから生じた例もあること、また、国内臨床報告における対象患者の背景が、想定される製造販売後の本薬の投与対象と必ずしも一致しないため、その結果の解釈には注意が必要ではあるが、臨床研究 2 では、除細動の時期は、投与開始 0.5～6 ヶ月後（平均 2.4 ヶ月）、臨床研究 4 では、大部分が 6 ヶ月以内（平均 2.1 ヶ月）であり、症例によっては本薬を 6 週間以上継続することにより除細動が期待される場合も十分考えられることから、本薬の投与中止時期は個々の症例の状態によって判断されるべきである。よって、副作用の発現に十分留意され適切な経過観察がなされる状況であれば、本薬の投与開始後に除細動されない症例における本薬の投与期間について、厳密な規定を設けることは本薬の臨床的な有用性を損ねる可能性があり、適切ではない。一方、本薬により除細動されない症例における、本薬の投与中止の判断時期の参考としては、国内 J-BAF 試験では本薬で除細動された症例のほとんどが投与開始後 6 週間以内に洞調律化したことを情報提供することは適切と考える。具体的な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さらに検討したい。

7) 本薬投与期間中の心電図等のモニタリングについて

機構は、以下のように考える。本薬のもっとも注意すべき副作用は QT 延長に伴う TdP の発現であり、TdP の発生リスクの回避のために、本薬の投与期間中は十分な心電図等のモニタリングが不可欠と考える。TdP 回避のためには、過度の QT 延長を早期に検出し、本薬の減量又は中止、本薬以外に QT 延長をきたす要因の有無の検索及び可能な限りのそれら要因の是正（例えば、電解質異常の検索と補正等）を早期に行う必要がある。そのために、本薬は、基本的には低用量から開始し、本薬の血中濃度の上昇及び効果の発現には、3 週間程度の比較的長期間が必要であることに留意し、投与開始後又は増量後、少なくとも 3 週間は本薬の効果が徐々に増強されることを念頭において、この間は 1 週間毎に心電図検査を行い、過度の QT 延長をきたしていないことを定期的に確認すること等が必要である。また、本薬には、Ca チャネル遮断作用に起因する房室伝導の抑制により徐脈を生じるリスク及び陰性変力作用により心不全を増悪させるリスクがあり、維持用量での本薬の投与期間中にも、上述の過度の QT 延長に留意すると同時に、心不全の徴候を含めた患者の全身状態、血圧、脈拍、心電図上の徐脈、房室ブロックの出現等について、十分なモニタリングが必要である。

以上を踏まえて、既承認添付文書の重要な基本的注意「本剤は、血中濃度が定常状態に達するまで通常 3 週間を要する。このためこの間は十分な効果が発現しないことがあるので、増量が必要な場合にはこの期間を過ぎてから行うこと。」について、用法及び用量に関連する使用上の注意で、増量時の不整脈作用に対する注意喚起と合わせて、モニタリングに関する規定を設定することが望ましいと考える。具体的には、「本剤は、血中濃度が定常状態

に達するまで通常3週間を要する。このためこの間は十分な効果が発現しないことがあるので、増量が必要な場合にはこの期間を過ぎてから行うこと。本剤による催不整脈作用は投与初期ばかりでなく増量時にも起こるおそれがあるので、用量の調整は慎重に行うこと。投与開始後及び増量後のいずれにおいても、少なくとも3週間は1週間毎に診察、心電図検査を行い、心電図QT間隔の延長あるいは高度の徐脈、血圧低下、心拡大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。」との記載が適切であると考え。また、申請者が提示したモニタリング項目に関する重要な基本的注意「本剤の投与に際しては頻回に患者の状態を観察し、定期的に心電図、脈拍、血圧、心胸比を調べること。診察時には原則として心電図を測定し、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、直ちに減量又は投与を中止し、電解質等の血液検査を実施すること。」を妥当と考えるが、本薬投与期間中の心電図等の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。

(5) 安全性について

1) QT延長、TdP発生のリスクについて

本薬による過度のQT延長やTdP発生の頻度はアミオダロンよりも高い可能性が考えられており、実際、3ヵ月以上持続する心房細動患者14例を対象として本薬200~600mg/日とアミオダロン100~400mg/日を比較した海外の報告(Perelman MS et al. *Br Heart J* 58: 339-44, 1987)では、アミオダロンでは発現のみられなかったTdPが本薬では2例に認められたこと等から、機構は、本薬によるTdP発生のリスクには十分注意する必要があると考え、申請者に、QT延長、TdPが生じるリスク因子(基礎心疾患、年齢、低K血症の存在等の患者背景及び併用薬等)について、また本薬投与量とQT延長及びTdPの生じるリスクとの関係について、国内J-BAF試験成績及び公表論文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。国内J-BAF試験において、副作用としてQT延長3例、QTc延長1例が発現したが、QT延長が生じるリスク因子を見出すのは困難であった。また、死亡例については意識消失時の心電図記録がないためTdP発現の有無については判断できなかった。一方、臨床研究6では、459例の心房細動・心房粗動患者(観察期間平均20ヵ月)のうち、著明なQT延長が認められた13例中4例(0.9%)でTdPが発現した。また、明らかな基礎心疾患を認めない症例ではTdPは発現しなかった。TdPを発現した症例ではいずれもTdP発現以前に著明なQT延長はなく、突然の心拍数低下及び低K血症($K < 4.0\text{mmol/L}$)によりTdPが誘発された。TdPの発現例では非発現例に比べ高齢であること及び左房径が大きいことを除いて、TdPの非発現例との間に臨床的に意義のある差はみられなかった。本薬の既承認の使用成績調査では、安全性解析対象例(906例)のうち13例にQT延長が発現したが、TdPはみられなかった。QT延長を発現した患者13例とQT延長を発現しなかった患者893例を対象に、性別、非高齢/高齢、併用薬、レートコントロール薬剤(Vaughan Williams分類のIV群不整脈薬(Ca遮断薬)、 β 遮断薬、ジギタリス)、合併症(高血圧、動脈硬化、高脂血症、糖尿病、肝疾患、腎疾患)、基礎心疾患(心筋梗塞、狭心症、弁膜症、心筋症)等の背景因子がQT延長に及ぼす影響について検討したが、いずれの因子もQT延長に対する明らかなリスクとしては見出されなかった。

後天性(又は薬剤性)QT延長症候群によるTdP症例の臨床的特徴についての検討では、

QT 延長のリスク因子（素因子）として女性、加齢（年齢 60 歳代）、基礎疾患としては心臓弁膜症、拡張型心筋症、冠動脈疾患、高血圧性心疾患が全体の 9 割に認められ、増悪因子として特に徐脈が深くかかわっていると推察されている（草野研吾等. *臨床薬理* 37: 227-30, 2006.）。また、TdP 8 例の病歴、心電図、臨床検査データについての検討では、薬剤性 QT 延長は、高齢者・女性で多くみられたが、QT 延長/TdP 発症の危険性を事前に予測することは困難であると考察されている（伊藤博之等. *Therap Res* 28: 211-3, 2007）。後天性 QT 延長症候群による TdP のリスク因子（危険因子）についての検討では、女性、低 K 血症、低 Mg 血症、徐脈、利尿薬、薬剤の血中濃度の増加、心不全、ベースラインの QT 時間延長等が挙げられている（村川祐二等. *臨床医* 31: 148-51, 2005）。

以上より、本薬の国内 J-BAF 試験、使用成績調査において、明らかな QT 延長のリスク因子を見出すことはできなかったが、公表論文等より、本薬を含め K チャネル遮断作用のある薬剤に共通する QT 延長のリスク因子としては、基礎心疾患、高齢（特に女性）、徐脈、ベースラインの QT 延長、低 K 血症が推察された。

国内 J-BAF 試験において、QT 延長（3 例）の発現時期は投与開始から、6 日目、7 日目、29 日目であった。既承認の使用成績調査において発現した QT 延長は、投与開始又は増量の早期（3~4 週目程度）までに多く発現したが、長期投与時（288 日）に発現した症例もあった。また、発現期間が 100 日を超える例があり、投与中止後も副作用が比較的長く残る症例もあると考えられた。TdP の発現時期についても同様の傾向がみられた。これらの副作用発現は、本薬の血中濃度が定常状態に達するまでに通常 3 週間を要し、血中濃度の消失半減期が長いという薬物動態的特徴に起因すると推察される。

QT 延長と本薬の血中濃度はある程度の相関関係はあると報告されている（吉川俊治等. *心電図* 21: 310, 2005）が、設定された危険濃度を超えても軽度の QT 延長にとどまる症例もいることから、血中濃度によりすべての患者の QT 延長を予測することは適切ではないと考える。また、血中濃度の測定結果の入手には時間を要するため、血中濃度測定に比べ簡便で、結果を短時間で入手でき、QT 延長をより確実に評価することが可能である心電図のモニタリングの方が QT 延長、TdP を予防する方策としては、血中濃度のモニタリングより優れていると考えられる。

機構は、申請者の回答、及び国内 J-BAF 試験において、TdP の可能性が否定できない死亡例が認められたこと等を踏まえて、本薬による過度の QT 延長や TdP のリスクを回避するために、添付文書において、心電図等のモニタリングに関する規定を設ける必要があると考えた（「4. (ii) <審査の概要> (5) 7 本薬投与期間中の心電図等のモニタリングについて」の項参照）。さらに、QT 延長、TdP のリスク因子と考えられる項目（低 K 血症、心拍数低下、肝、腎機能障害及び併用薬等）の管理に関する注意喚起を行う必要があると判断し、申請者に検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 J-BAF 試験における本薬による副作用発現の特徴、公表論文より、過度の QT 延長及び TdP のリスクを回避する方策としては、①投与初期（3 週間程度）には、頻回に心電図、心拍数、血圧を測定する、②投与初期以降も副作用が発現することがあるので長期にわたって定期的に心電図、心拍数、血圧、血液検査（少なくとも血清 K 等の電解質）を測定する、③基礎心疾患を有する患者、高齢者、女性、徐脈を示す患

者、QT 間隔が延長している患者、低 K 血症の患者は、本薬投与により QT 延長が起こりやすいので、本薬を低用量から開始するなどの慎重な投与が望ましい等が挙げられる。

本薬は、既承認効能について、「著明な QT 延長のある患者」が禁忌とされ、「基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者」、「高齢者」、「血清カリウム低下のある患者」が慎重投与とされている。また、重要な基本的注意で、「頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸部比を定期的に調べること。」と注意喚起されている。

今回の申請に当たり、基礎心疾患を有する患者に対する注意喚起として、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に、「虚血性心疾患や心筋症などの器質的心疾患を有する心房細動患者に投与する場合は、著明な心電図 QT 延長があらわれやすいので、少量から開始し治療上必要な最低限にとどめるなど、投与量に十分注意するとともに頻回に心電図検査を実施すること。」と追記する。また、慎重投与の項に「女性患者 [QT 延長があらわれやすい。]」と追記する。さらに、低 K 血症や低 Mg 血症等の電解質異常を有する患者、クモ膜下出血や頭蓋内出血のような中枢神経疾患の患者も QT 延長のリスク因子とされている（新目でみる循環器病シリーズ7、編集：小川聡、メジカルビュー社、2005）ことより、「血清カリウム低下やマグネシウム低下などの電解質異常のある患者 [QT 延長により、新たな不整脈を誘発することがある。]」、「クモ膜下出血や頭蓋内出血の患者 [QT 延長があらわれやすい。]」を慎重投与とする。

機構は、本薬による QT 延長及び TdP 発生のリスクについて以下のように考える。QT 延長に伴う TdP の出現という致死的な副作用発現のリスクが存在することは、不整脈そのものが致死的となるリスクの低い持続性心房細動の治療薬として本薬を用いる際の重要な問題点である。国内 J-BAF 試験において、TdP の可能性が否定できない死亡例がみられたことは、臨床試験という厳重な管理下においても、TdP のリスクを完全には回避することが容易でないことを意味しており、非常に重要な課題であると考え。器質的心疾患を合併する場合を除けば不整脈としての重篤性が一般的には低い心房細動患者に本薬を投与する場合、TdP のリスクは特に重視されるべきである。本薬による心臓系有害事象の発現は用量依存的であり、QT 延長も 200mg/日では 100mg/日より発現が増加していることから、心房細動患者に対する情報提供として、特に高用量投与時の催不整脈作用並びに徐脈及び刺激伝導障害についてのモニタリングに関する注意喚起を追加することは重要である。また、心房細動患者への適用時に特有の問題として、過度の QT 延長がみられない場合であっても、心房細動停止時の洞停止及び RR 間隔の不整により、急激に徐脈となり、TdP 発生のリスクが高まる可能性が否定できないことが挙げられ、十分な管理下であっても本薬投与時の TdP 発生のリスクを常に留意すべきである。したがって、本薬の適応は個々の症例におけるリスク・ベネフィットのバランスを十分考慮した上で決定すべきであり、添付文書の警告において TdP のリスクに関する注意喚起を行うことも検討すべきであり、また、重篤な基礎心疾患を有する場合等、TdP を生じるリスクの高い患者では本薬の投与を避けるよう添付文書において十分な注意喚起を行う必要がある。また、投与量を変更することなく本薬を継続している場合であっても、利尿薬併用時や急性腸炎等を併発した際の低 K 血症の発生等、患者の状態の変化により、過度の QT 延長を生じるリスクが急に高まる可能性があるため、本薬の長期間にわたる投与時には定期的な患者の状態把握にも留意する必要がある。

以上を踏まえ、申請者が提示した TdP のリスク因子についての考察及び注意喚起の記載は概ね妥当であると考え、添付文書の警告において TdP のリスクに関する注意喚起を行う必要性も含めた、QT 延長、TdP のリスクを回避するための添付文書における注意喚起の詳細等については、専門協議での議論を踏まえてさらに検討したい。さらに、本薬による TdP のリスク等に関し、製造販売後、できる限りすみやかに多くの情報を収集する必要があるため、本薬を処方する医師が多く所属すると考えられる日本心電学会等に情報収集の重要性及び適正使用の周知等を依頼することが適切と判断した。

2) 徐脈及び洞停止、洞不全症候群のリスクについて

機構は、国内 J-BAF 試験において、徐脈が生じた症例における本薬の投与量、投与期間並びに併用薬及び基礎疾患等を含めた患者背景を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。国内 J-BAF 試験における本薬群での徐脈及び洞性徐脈の発現率は 3.2% (2/62 例) と比較的高頻度であり、徐脈の 1 例及び洞性徐脈の 1 例が本薬の中止理由となった。徐脈の 1 例は、高血圧の基礎疾患を有する 8 歳女性 (体重 4 kg) で、レートコントロール目的で併用薬は使用されず、本薬 100mg 投与群であったが、洞調律化後、徐々に徐脈傾向が見られ、心電図で HR35/min、診察時の心拍数 50/min となったため、投与開始 56 日目に本薬が中止され、その後回復が確認された。洞性徐脈の 1 例は、高血圧と肥大型心筋症を有する 7 歳男性 (体重 5 kg) で、レートコントロール目的でジルチアゼム (Ca 拮抗薬) 及びカルベジロール (β 遮断薬) が併用経口投与され、本薬 200mg 投与群であったが、洞調律化後、治療期 4 週時点で脈拍数 51/min、QT 間隔 600msec、QTc (Bazett) 547.7msec、治療開始 42 日後に脈拍数 44/min、QT 間隔 640msec、QTc (Bazett) 574.7msec となったため、本薬が中止され、その後脈拍数及び QT 間隔の回復が確認された。

機構は、本薬の中止理由として徐脈がみられたこと、及び臨床現場においては、本薬投与時に、レートコントロールの目的で β 遮断薬及びジギタリス製剤が併用される可能性が考えられることを踏まえ、添付文書上の注意喚起の必要性につい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。本薬の市販後副作用情報 (自発報告又は公表論文) における徐脈 8 例のうち、5 例では心房細動の合併があり、その中の 3 例で徐脈により本薬が中止され、うち 1 例ではジルチアゼム経口錠 (Ca 拮抗薬) が併用されていた。また、市販後副作用情報 (自発報告、公表論文又は使用成績調査・特別調査) において、心房細動を有する患者 4 例で洞停止が報告された。

国内 J-BAF 試験、自発報告、公表論文等においては、レートコントロール目的の薬剤を併用した患者において徐脈が発現したが、この理由は、それら併用薬と本薬が共に房室伝導抑制作用を有しているためと考えられた。したがって、国内 J-BAF 試験においてレートコントロール目的で併用された β 遮断薬、ジギタリス製剤、及び実臨床において用いられている Ca 拮抗薬を併用する際の徐脈に注意喚起が必要と思われるため、添付文書で徐脈に係る併用注意薬として既に記載されている「ジゴキシン」に、β 遮断薬及び Ca 拮抗薬についても追記することとする。

機構は、本薬による心房細動停止時には、洞不全症候群が誘発される危険性が増加する可能性があることに関しても、添付文書において具体的に注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬により、心房細動停止時に洞不全症候群が誘発される危険性が増加する可

能性が示唆されることから、添付文書の重要な基本的注意に、「心房細動に投与する場合には、発作停止時に洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性が高くなるので、十分注意すること。」と追記すると回答した。

機構は、以下のように考える。本薬は Ca チャネル遮断作用を有することから、薬理的に洞レートの減少及び房室伝導の抑制作用を有すると考えられるが、既承認時の対象患者と比較して、心房細動患者では、レートコントロール目的で Ca 拮抗薬、β 遮断薬、ジギタリス製剤が併用される可能性が高いと考えられること、洞不全症候群を合併する患者が多いと考えられることから、洞調律時における洞徐脈の発現、心房細動時における房室レートの減少、及び心房細動停止時の洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性については、十分な注意喚起が必要である。申請者の提示したこれらの点に関する添付文書の追記等は妥当と考える。

3) 心不全、除脈、QT 延長、TdP 発生の高リスク患者における投与について

機構は、以下のように考える。本薬は Ca チャネル遮断作用を有すること、QT 延長から TdP を誘発するリスクを有することから、これらに起因する副作用が生じるリスクが高いと考えられる患者に対する投与については、リスク・ベネフィットを考慮して、個々に適応の可否を判断する必要があると考える。国内 J-BAF 試験では、洞不全症候群、高度の刺激伝導障害（完全房室ブロックなど）、左室駆出率（LVEF）が 40%未満、又は NYHA 心機能分類 III、IV の心不全の患者、徐脈性心房細動、著明な QT 延長を有する患者等は除外されており、これらの高リスクの心房細動患者では、安全性の観点から本薬の投与は避けるべきと考える。既承認の添付文書では、うっ血性心不全、高度の刺激伝導障害（房室ブロック、洞房ブロック）、著明な洞性徐脈、著明な QT 延長のある患者は禁忌とされ、基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者、高齢者、刺激伝導障害のある患者、重篤な心室機能障害のある患者、過度に血圧の低い患者は慎重投与とされているが、心房細動患者では、特に高齢者や洞不全症候群の合併例が多く、また心不全や僧帽弁狭窄症等の器質的心疾患を有する症例も多いと考えられることから、安全性の担保の観点から、十分な注意喚起が必要である。添付文書におけるこれら的高リスク患者における注意喚起の記載の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

4) 間質性肺炎、肺線維症について

機構は、本薬による間質性肺炎及び肺線維症の発現について、既承認時の臨床試験成績及び市販後の報告等から、発現状況（本薬投与量、及び基礎疾患等の患者背景等も含む）を説明した上で、発現頻度、重篤性、転帰（改善の有無）をアミオダロンと比較するよう求めた。また、本薬により間質性肺炎及び肺線維症を生じるリスク因子についても説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認時の臨床試験（心室性頻脈性不整脈、狭心症）、及び使用成績調査・特別調査並びに国内 J-BAF 試験のいずれにおいても、本薬による間質性肺炎及び肺線維症は認められておらず、間質性肺炎の報告としては市販後副作用情報（自発報告、公表論文）があるのみであるため発現頻度は不明である。本薬発売開始（1993 年 2 月）から 2008 年 1 月 25 日までに収集並びに評価した本薬使用中の間質性肺炎は 24 例で、

うち 17 例が心房細動（発作性を含む）に対する使用であった。男性が 19/24 例で、年齢別では 50 歳代 1 例、60 歳代 9 例、70 歳代 11 例、80 歳代 3 例であった。1 日投与量は 100～200mg が多く、投与量が特に多い傾向はなかった。いずれも重篤で、転帰死亡は 7 例であった。間質性肺炎の発現時期については、投与開始後 4 ヶ月以内に多く認められた (21/24 例)。また、本薬既承認時の使用成績調査における呼吸器障害（呼吸器、胸郭及び縦隔障害）発現率は 0.2%であった。一方、アミオダロンによる肺障害の発現率は、500mg/日以上で 5～15%、200mg/日では 0.1～0.5%との報告があり (Camus P et al. *Clin Chest Med* 25: 65-75, 2004)、また、アミオダロン経口剤の特別調査における呼吸器系障害は 12.2%、間質性肺炎、肺線維症の発現率は 2.9%であった（再審査結果）。本薬とアミオダロンによる間質性肺炎、肺線維症の発現状況は、共に薬剤の総投与症例数に関する情報が明確でないため厳密に直接比較することは困難であるが、これらの副作用情報から、本薬はアミオダロンに比べ間質性肺炎、肺線維症の副作用発現件数は極めて少ないものと推察される。

機構は、本薬による間質性肺炎及び肺線維症の副作用発現に関連して、添付文書において胸部 X 線や肺機能検査の実施に関する規定を設ける必要があると申請者が判断し、添付文書の使用上の注意の改訂（2008 年 5 月 30 日）に至った状況を踏まえた上で、間質性肺炎及び肺線維症のリスクに関する注意喚起の詳細を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。発売開始（1993 年 2 月）から 2007 年 6 月までの市販後副作用情報では、間質性肺疾患は 13 件（転帰死亡例 3 件を含む）であったのに対し、その後 2008 年 1 月 25 日までの期間に、間質性肺炎 11 件（転帰死亡例 4 例を含む）が追加されたことから、重大な副作用の間質性肺炎の項に致死的な場合もある旨を追記し（下線部）、「間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあり、致死的な場合もあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。」と変更した。また、間質性肺炎を回避する方策に関する注意喚起も必要であることから、重要な基本的注意に、「本剤投与中に間質性肺炎（投与開始 4 ヶ月以内に多い）があらわれることがあり、致死的な場合もあるので、臨床症状を十分に観察し、定期的に胸部 X 線等の検査を実施すること。」と記載することとなった。

機構は、以下のように考える。国内 J-BAF 試験における本薬の投与症例数は 62 例と限られているため、本試験結果から間質性肺炎及び肺線維症の発現リスクを評価することは困難であり、また、本薬既承認時の臨床試験や使用成績調査・特別調査は対象患者が異なるため、本薬の心房細動患者における間質性肺炎及び肺線維症の発現リスクを推測することには限界がある。また近年間質性肺炎の報告が増加している原因としては、本薬の心房細動における電気的リモデリングを回復させる薬理学的作用が明らかになり、心房細動の治療における本薬の臨床的な意義が高まったことを背景として、臨床現場において、心房細動患者に本薬が投与される機会そのものが増加していることが影響している可能性がある。本薬による間質性肺炎の発現例では、重篤な症例、死亡に至った症例がみられており、非可逆的であることが多いと考えられるため、発現初期での本薬の中止が臨床的に重要であり、間質性肺疾患の出現に留意して胸部 X 線等による定期的なモニタリングを考慮する必要がある。また、本薬による間質性肺炎のリスクは投与初期に多い傾向がみられるが、長期間投与後に生じた症

例もみられるため、本薬の投与に際しては、投与初期のみならず投与期間中全体を通して十分な頻度の定期的な経過観察が必要である。本薬による間質性肺疾患の発現頻度については、現時点では不明であり、海外及び国内での心房細動患者における投与に関する情報の集積されているアミオダロンとの厳密な比較は現時点では難しく、製造販売後に、本薬による間質性肺疾患の発現について、発現頻度、好発時期、リスク因子の検討も含めて、十分に情報を収集する必要がある。既承認の心室性頻脈性不整脈と比較して、本申請の対象である持続性心房細動患者は症例数が非常に多く、製造販売後には、本薬の投与対象は、心室性頻脈性不整脈に代わり持続性心房細動患者が中心となり、また処方数も著明に増加することが想定されるため、添付文書における間質性肺疾患のリスクに関する注意喚起、胸部 X 線写真、呼吸機能検査等によるモニタリングの規定を設定する必要性の有無は重要な論点である。これらの詳細については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

(6) 製造販売後の調査について

機構は、患者背景（特に基礎心疾患の有無とその内容）、初期投与量、用量の変更があればその変更時期と変更後の用量、変更理由、継続投与量等の投与量の推移、経時的な心電図上の QT 間隔、有害事象の発現状況、心房細動停止の有無、心房細動停止後の本薬投与量、投与期間等が明らかとなるような、製造販売後調査等基本計画（案）を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のような調査計画骨子（案）を提出した。他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効な持続性心房細動に対する本薬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に、観察期間 12 週間の使用成績調査を実施する。また、観察期間終了時に投与継続中の症例は、最大 52 週の追跡調査を実施する。1%以上の頻度で発現する副作用を統計的に 95%の信頼係数で少なくとも 1 件検出できるように、安全性評価対象症例数として 300 例の収集を目標とし、脱落症例を考慮して、調査予定症例数を 500 例と設定した。収集した症例につき、有害事象の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えたと考えられる要因の検討を行う。

機構は、国内 J-BAF 試験は本薬の固定用量での 12 週間投与時の検討であったため、低用量で効果が不十分な場合の、適切な増量時期、増量方法についての情報、長期投与時の安全性についての情報は、必ずしも十分に得られているとは言えないことから、持続性心房細動患者における用法・用量の妥当性の確認が可能で、本薬を心房細動患者に長期間投与した場合の安全性及び有効性をプロスペクティブに検討することができる製造販売後調査が必要であり、他に、QT 延長、TdP の発生のリスク、低心機能あるいは器質的心疾患を有する症例における心不全の増悪や心臓系の有害事象の発現リスク、間質性肺疾患及び肺線維症のリスクについても重点的に調査する必要があると判断しており、これらの観点からも、申請者の製造販売後調査等基本計画（案）を整備する必要があると考える。なお、このような調査を確実に実施するためには、本薬の使用に精通している医師の協力が必要であり、製造販売後早期よりできる限り多くの情報を収集するためにも、日本心電学会を始めとする関連学会の協力が不可欠であると考えられる。製造販売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

後日報告

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告

IV. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、日本人の持続性心房細動患者における本薬の有効性及び安全性は示されたものと判断する。また、I 群抗不整脈薬が無効あるいは投与不可能な心房細動における、洞調律維持を目標とした治療の選択肢として、本薬を国内臨床現場に追加する意義があると判断する。ただし、過度の QT 延長やそれに伴う TdP 発生リスクと陰性変力作用を有することから心機能が著明に低下した症例や重度の基礎心疾患を有する症例における投与が好ましくないことについて十分に注意を払う必要がある。また、海外では本薬が心房細動の適応で承認を有する国がなく、国内 J-BAF 試験は本薬の固定用量での 12 週間投与時の検討であったため、用量調節についての情報や洞調律化後の持続投与を含む長期投与時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、及び近年、本薬による重篤な副作用である間質性肺疾患及び肺線維症の報告例が増加する傾向がみられていることから、これらの情報も含め、本薬の心房細動患者に対する使用実態下における安全性及び有効性をプロスペクティブに検討することができる製造販売後調査が必要であると考える。以上の判断の妥当性に関しては、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 20 年 7 月 17 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ペプリコール錠 50mg、ペプリコール錠 100mg
[一 般 名] ペプリジル塩酸塩水和物
[申請者名] 日本オルガノン株式会社（現、シェリング・プラウ株式会社）
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 28 日
[特記事項] 優先審査

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. 効能・効果について

(i) 本薬の投与対象となる心房細動

本薬の追加効能・効果を他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合の「持続性心房細動」とし、効能・効果に関連する使用上の注意において「持続性心房細動への適用は、基本的に心房細動の持続時間が心電図検査又は自覚症状から 7 日以上持続していると判断された場合とすること。」と規定することで、本薬の投与対象となる心房細動は適切に選択できるとした機構の判断は専門委員から支持された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果に関連する使用上の注意を修正するよう求め、申請者は、適切に対応した。

(ii) 心房細動発作停止後の本薬投与

機構は、国内 J-BAF 試験の成績より本薬の継続投与により、持続性心房細動の再発率の減少が期待できること、洞調律化後に除細動に用いた抗不整脈薬の投与を継続することは、国内外のガイドラインでも推奨されていることから、心房細動停止後の洞調律維持を目的とした本薬の継続投与は治療として妥当と考えた。また、本薬の投与対象となるような、I 群薬が無効な比較的長期に持続した心房細動では、心房細動停止後の再発の可能性が高いため、副作用の発現等により本薬の継続投与が望ましくない場合を除き、大多数の症例において、心房細動停止後も引き続き抗不整脈薬を継続して投与する必要があると考え、本薬による除細動後にも本薬の継続投与を可能とすべきであると判断した。以上の機構の判断は専門委員から支持され、さらに、専門委員から、K チャネル遮断薬は心房細動の停止よりも再発予防効果に優れることから、除細動の直接の原因が電氣的除細動であっても認めるべきとの意見も出された。

機構は、電氣的除細動施行前から本薬が投与されていた症例における除細動後の本薬の洞調律の維持効果が示された研究報告もあることを考慮し、本薬使用中の電氣的除細動例におけるその

後の洞調律維持を目的とした本薬の投与も妨げるべきではないと判断した。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果に関連する使用上の注意に、「持続性心房細動に適用する場合には、心房細動の停止、及びその後の洞調律の維持を目的として投与すること。」と記載することを申請者に求めた。

申請者は、了承した。

2. 用法・用量について

(i) 開始用量及び標準用量

国内 J-BAF 試験では、本薬 100 及び 200mg/日群のいずれにおいても有効性が認められ、用量反応性も示唆されたが、200mg/日群では、100mg/日群より心臓障害関連の有害事象の発現率が高く、同有害事象による中止症例も多くみられた。以上を踏まえると、低用量より投与を開始し、効果が不十分な場合に増量を考慮する場合の本薬の有効性及び安全性についての情報は十分とはいえないものの、機構は、洞調律化に緊急を要さない持続性心房細動の治療においては、基本的には、安全性を優先して 100mg/日から投与を開始し、効果が不十分な場合に患者の状態を慎重に観察しながら 200mg/日まで増量する投与方法が妥当と判断した。また、患者の臨床症状によっては、200mg/日からの投与開始により、早期に心房細動停止が得られるメリットが大きい場合も想定され、入院中に、医師の厳重な管理下で投与するのであれば、200mg/日からの開始を治療の選択肢の一つとすることは可能と考えた。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(ii) 除細動における用量調節

機構は、国内 J-BAF 試験では、用量調節時の有効性及び安全性は検討されていないため、製造販売後に十分な情報を収集する必要があるものの、①本薬の血中濃度は、投与開始後 2～3 週間で定常状態に達し、心電図 QT 間隔の延長も血中濃度とほぼ並行して推移すること、②国内 J-BAF 試験で、心房細動発作の停止は、概ね投与 1 週目から 6 週目に観察されたこと等から、本薬の増量を考慮するのに適切な時期は、投与開始後 4 週目から 6 週目の終わりまでと考えられるとの申請者の説明は妥当なものと判断した。以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員から、心電図 QT 間隔の過度な延長や徐脈等がみられた場合には、直ちに減量又は投与を中止すべきとの意見も出された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤は、血中濃度が定常状態に達するまで通常 3 週間を要する。このためこの間は十分な効果が発現しないことがあるので、増量が必要な場合にはこの期間を過ぎてから行うこと。本剤による催不整脈作用は投与初期ばかりでなく増量時にも起こるおそれがあるので、用量の調整は慎重に行うこと。投与開始後又は増量後、少なくとも 3 週間は 1 週間毎に診察、心電図検査を行い、心電図 QT 間隔の過度の延長あるいは高度の徐脈、血圧低下、心拡大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。」と記載するよう求め、申請者は了承した。

また、機構は、国内 J-BAF 試験で、本薬による除細動効果に用量反応性が示唆されたことから、原則的に 1 日 100mg から投与を開始した後、心電図や自覚症状の改善が不十分と医師により判断される場合で、副作用の発現兆候が認められていない場合であれば、増量することも可能と考え、患者の状態により 1 日 200mg を上限として適宜調節するよう規定することが妥当と考えた。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(iii) 除細動後の用量調節及び投与期間

機構は、除細動後に本薬を洞調律維持の目的で継続投与するとき、除細動後に時間経過と共に心房のリモデリングが回復することにより再発のリスクが低下し、除細動時より低用量でも洞調律の維持が期待される症例が存在する可能性もあると考えるが、除細動後の投与量の判断根拠については十分な情報がなく、個々の症例における用量調節について明確な規定を設けることは困難であると考えた。また、継続投与を含めれば、本薬の投与期間は長期にわたることも考えられることから、本薬の有効性及び安全性並びに患者の状態が定期的に評価され、その結果に基づいて本薬投与継続の適切性及び投与量調節の必要性が随時考慮されるべきであると考えられ、投与期間中のいずれの時点でも、心電図 QT 間隔の過度の延長、徐脈等の異常所見が認められた場合は、直ちに減量又は投与の中止を考慮すべきであると考えた。これらの機構の判断は、専門委員から支持された。

以上を踏まえ、機構は、「本剤は心房細動患者の細動停止後も、洞調律維持を目的として投与されるが、安全使用の観点から漫然と投与することを避けるため、本剤の投与開始時又は増量時から定期的に、患者の心電図や臨床症状等を十分に観察し、必要に応じて減量又は休薬についても考慮すること。」と注意喚起するよう求め、申請者は了承した。

(iv) 投与中止

機構は、本薬投与の第一の目的は心房細動の停止であり、十分な投与量で、適切な期間投与された後でも、心房細動が持続し、かつ心電図所見等よりその後の除細動の可能性も低いと思われる場合には、本薬の投与を速やかに中止すべきと考えたが、中止基準等は一律に規定することは困難であり、本薬の投与中止時期は個々の症例の状態によって判断されるべきであると判断した。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意を修正するよう求めた。

申請者は、「本剤の投与開始後、一定期間経過後も、持続性心房細動が持続し、除細動効果が得られる可能性が低いと判断された場合には、投与を中止すること。(国内臨床試験では、本剤投与後に除細動された症例では、その殆どが投与開始後 6 週間以内に洞調律化を認めた。)」と注意喚起すると回答し、機構は、了承した。

(v) 投与中の心電図等のモニタリング

機構は、過度の QT 延長を早期に検出し、本薬の減量又は中止、本薬以外に QT 延長をきたす要因の有無の検索及び可能な限りのそれら要因の是正（例えば、電解質異常の検索と補正等）を早期に行うことにより、TdP の発現を極力回避することが重要と判断した。また、本薬の、房室伝導の抑制により徐脈を生じるリスク及び陰性変力作用により心不全を増悪させるリスクに留意し、心不全の徴候を含めた患者の全身状態、血圧、脈拍、心電図上の房室ブロックの出現等についても十分なモニタリングが必要と判断した。以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

以上を踏まえ、機構は慎重投与及び重要な基本的注意の項を整備するよう求め、申請者は、添付文書を修正し、適切に対応した。

3. 安全性について

(i) QT 延長、TdP 発生のリスク回避

機構は、本薬の電気生理学的な特性から、本薬による過度のQT延長やTdP発生のリスクがあり、QT延長のリスク因子を有する患者に対して十分な注意喚起が必要と考え、公表論文等も参考に、本薬を含めKチャネル遮断作用のある薬剤に共通するQT延長のリスク因子から、慎重投与とすることが適切な患者背景等を選択して添付文書に記載することが適切と判断した。また、本薬による過度のQT延長やTdP発生は、致命的となり得る副作用であることから、添付文書に警告欄を設けてTdPのリスクに関する注意喚起を行うべきと考えた。以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

以上を踏まえ、機構は、警告欄及び慎重投与の整備を求めた。

申請者は、警告欄を設け、「持続性心房細動患者を対象とした国内臨床試験において、心室頻拍から死亡に至った症例がみられ、心房細動および心房粗動の患者を対象とした臨床研究において、Torsades de pointesを0.9%（4/459例）に発現したとの報告があるので、過度のQT延長、Torsades de pointesの発現に十分注意すること。」と記載する等、適切に対応した。

(ii) 心不全、徐脈、QT延長、TdP発生の高リスク患者に対する注意喚起

国内J-BAF試験では洞不全症候群、高度の刺激伝導障害（完全房室ブロックなど）、左室駆出率（LVEF）が40%未満、又はNYHA心機能分類Ⅲ、Ⅳの心不全の患者、徐脈性心房細動、著明なQT延長を有する患者は除外されており、機構は、このような心不全、徐脈、QT延長、TdP発生等の有害事象の発現リスクが高いと考えられる患者では、安全性の観点から本薬の投与は避けるか、もしくは、本薬によるリスクとベネフィットを考慮して、慎重に投与すべきと考え、既承認の添付文書における禁忌の項、並びにQT延長及びTdP発生のリスク回避のために追記された慎重投与の項を精査した結果、適切な注意喚起であると判断した。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(iii) 間質性肺疾患のリスクに関する注意喚起

機構は、心房細動患者における本薬による間質性肺炎の発現報告が近年増加しており、重篤な症例、死亡に至った症例がみられていることも踏まえ、本薬投与中は、間質性肺疾患の出現に留意して胸部X線等による定期的なモニタリングを考慮する必要があると考える。一方、国内J-BAF試験の規模を考慮すれば、その成績から間質性肺疾患の発現リスクを評価することは困難であり、現時点では、本薬による間質性肺炎の発現報告を受けて、2008年5月に改訂された既承認の添付文書の使用上の注意における「本剤投与中に間質性肺炎（投与開始4ヶ月以内に多い）があらわれることがあり、致命的な場合もあるので、臨床症状を十分に観察し、定期的に胸部X線等の検査を実施すること。」との記載に追記すべき具体的注意喚起はないものと判断した。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

4. 製造販売後の調査等について

機構は、製造販売後調査では、持続性心房細動患者における用法・用量の妥当性、低用量で効果が不十分な場合の適切な増量時期及び増量方法、長期投与時の安全性、心房細動停止効果及び洞調律の維持効果について検討することができるようプロスペクティブに情報を収集する必要があると考えており、他に、QT延長、TdPの発生のリスク、低心機能あるいは器質的心疾患を有する症例に

おける心不全の増悪や心臓系の有害事象の発現リスク、間質性肺炎及び肺線維症のリスクについても重点的に調査する必要があると判断した。また、機構は、本薬承認の要望書を提出した日本心電学会を始めとする関連学会に調査の周知や適正使用等について協力を仰ぐことにより、本薬の適正使用が推進されるものと考えた。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以上を踏まえ、申請者に製造販売後調査計画の整備等を求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後調査では長期投与における安全性及び有効性の検討が可能となるよう、評価対象として長期投与症例 300 例の収集を目標とし、脱落を考慮して調査予定症例数を 500 例とすることを使用成績調査実施計画書に明記した。また、実施要綱に記載している観察時期以外に増量時の情報を把握できるように規定した。さらに、調査項目に「重点調査項目：QT 延長、TdP の発生、低心機能あるいは器質的心疾患を有する症例における心不全の増悪や心臓系の有害事象、間質性肺炎及び肺線維症」と明記した。なお、当該調査は関連学会に協力を得ることが重要と考えており、本薬の使用に精通している関連学会の医学専門家を中心に調査を実施し、情報収集を行うことを予定している。

機構は、申請者が提示した使用成績調査計画書（案）について、細部に関する検討は今後必要であるが、基本的に妥当なものと判断した。

5. その他

今回の審査の過程で、申請者は、本薬の持続性心房細動患者における申請用法・用量を 1 日 100mg を 1 日 2 回に分けて投与するよう変更した。一方、既承認の用法・用量は、1 回 100mg を 1 日 2 回投与する旨記載されており、記載書式に不整合が生じたため、機構は、記載の整備を求めた。

申請者は、既承認の用法・用量も追加効能に合わせて 1 日 200mg を 1 日 2 回に分けて投与するよう記載整備する旨回答し、機構は、これを妥当と判断した。

6. 審査報告 (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）。

- 4 頁 10 行目 フィルムコート剤 → フィルムコート錠
- 4 頁 10 行目 1 日 2 回投与 → 1 日 2 回経口投与
- 18 頁 13 行目 Na 遮断薬 → Na チャネル遮断薬
- 18 頁 33 行目 、肺線維症の → 、間質性肺炎の
- 18 頁 34 行目 による肺線維症及び間質性肺疾患 → による間質性肺疾患
- 19 頁 39 行目 Ca 遮断薬 → Ca チャネル遮断薬
- 23 頁 7 行目、28 頁 22 行目、38 頁 14 行目 の持続投与 → の継続投与
- 28 頁 39 行目 I_a群薬 → I 群薬
- 37 頁 32 行目 間質性肺疾患及び → 間質性肺炎及び
- 38 頁 15 行目 間質性肺疾患及び肺線維症の → 間質性肺疾患の

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、その結

果、自ら治験を実施しようとする者が、監査計画書をあらかじめ治験実施医療機関の長に提出していなかったが、大きな問題は認められなかったことから、提出された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）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、自ら治験を実施しようとする者が、監査計画書をあらかじめ治験実施医療機関の長に提出しておらず、治験審査委員会は当該資料が提出されないまま、治験の実施について審査していた。また、これらの事項について手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいが、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支障はないものと機構は判断した。

IV. 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。

なお、本申請品目は、新効能医薬品に該当することから、再審査期間は4年とすることが適当であると判断する。

[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
持続性心房細動
頻脈性不整脈（心室性）
- ・ 狭心症

[用法・用量]（下線部今回追加、二重下線部今回記載整備）

- ・ 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（心室性）
- ・ 狭心症
通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日 200mg を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。
- ・ 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
持続性心房細動
通常、成人には、ベプリジル塩酸塩水和物として、1日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200 mg 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。