

## 審査報告書

平成 22 年 8 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] アンカロン錠 100  
[一 般 名] アミオダロン塩酸塩  
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 11 月 20 日  
[剤形・含量] 1 錠中、アミオダロン塩酸塩 100mg を含有する素錠  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品  
[特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請  
[審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 22 年 8 月 17 日

[販 売 名] アンカロン錠 100  
[一 般 名] アミオダロン塩酸塩  
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 11 月 20 日  
[審 査 結 果]

提出された資料（公表文献等）から、アンカロン錠 100 の心不全（低心機能）に伴う心房細動に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] （下線部今回追加）  
生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合  
心室細動、心室性頻拍  
心不全（低心機能）又は肥大型心筋症に伴う心房細動

[用法・用量] 導入期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として 1 日 400mg を 1～2 回に分けて 1～2 週間経口投与する。  
維持期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として 1 日 200mg を 1～2 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 22 年 7 月 23 日

### I. 申請品目

[販売名]	アンカロン錠 100
[一般名]	アミオダロン塩酸塩
[申請者名]	サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 11 月 20 日
[剤形・含量]	1 錠中、アミオダロン塩酸塩 100mg を含有する素錠
[申請時効能・効果]	(下線部今回追加) 生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心室細動、心室性頻拍 <u>心不全(低心機能)又は肥大型心筋症に伴う心房細動</u>
[申請時用法・用量]	導入期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として 1 日 400mg を 1~2 回に分けて 1~2 週間経口投与する。 維持期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として 1 日 200mg を 1~2 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。
[特記事項]	「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知)に基づく申請

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 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

アミオダロン塩酸塩(以下、「本薬」)は、ベルギーLabaz研究所(現sanofi-aventis社)で合成されたベンゾフラン誘導体であり、Vaughan Williams分類(Williams EMV. *J Clin Pharmacol*, 24: 129-47, 1984)のⅢ群に属する抗不整脈薬(以下、「Ⅲ群薬」)に位置付けられている。本薬の錠剤(以下、「本剤」)は、1966年にフランスで抗狭心症薬として承認され、その後、本薬の各種の上室性及び心室性不整脈に対する有効性から、欧州主要国において、本剤は心室性の不整脈の他、心房細動の適応症を有しており、心房細動の治療薬として広く使用されている。一方、米国においては、心房細動の適応症は有していないものの、1985年に「他剤無効あるいは忍容性が不良な再発性心室性不整脈[再発性心室細動、血行動態不安定な再発性心室頻拍]」を適応症として承認されており、欧米のガイドライン(ACC/AHA/ESC 2006 ガイドライン)では、本剤は洞調律維持に優れ、米国においても心不全を伴う心房細動治療に対する第一選択薬として位置付けられており、広く使用されている。本剤は、心房細動の効能・効果で、2010年7月時点で、欧州主要国を含む世界101ヵ国で承認されている。

本邦においては、1991年より本剤の開発が進められ、1992年7月に「生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合；心室細動、心室性頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動」の効能・効果で承認された。

申請者は、循環器関連健保協議会（日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心電学会及び日本不整脈学会）より厚生労働大臣に対して提出された「心不全に伴う心房細動患者に対する塩酸アミオダロン（アンカロン錠）の効能追加について」（2000年10月）に係る要望書及び厚生労働省医政局研究開発振興課からの心不全に伴う心房細動に対する適応追加の要請を受けて、平成11年2月1日付「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（研第4号・医薬審第104号）」に基づき、海外における本剤の承認状況及び使用状況、並びに国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された論文等を科学的根拠として、今般、「心不全（低心機能）に伴う心房細動」の効能・効果の追加に関して、新たに臨床試験を実施することなく、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

## 2. 品質に関する資料

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、以下の資料が新たに提出された。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) 心房細動管理における本薬の心房への作用（添付資料 4.2.1.1-1）

雑種成犬（20～25kg、n=12）に、本薬 40mg/kg を 6 週間反復経口投与後、覚醒下で心電図パラメータを測定したところ、本薬投与前に比し、心拍数が有意に減少し、QT、QTc 及び P 波持続時間が有意に延長したが、QRS は変化しなかった。その後、本薬投与群及び非投与群の右心房を摘出し、右冠動脈灌流標本における電気生理学的パラメータを測定した。本薬投与群では、非投与群に比し、90%再分極時活動電位持続時間（以下、「APD<sub>90</sub>」、以下同様）、APD<sub>75</sub>、周期長（以下、「CL」）500ms ペーシング時に期外刺激を与えた時の有効不応期（以下、「ERP」）が有意に長かった。また、本薬投与群では、非投与群に比し、CL500 及び 300ms ペーシング時の最大立ち上がり速度（以下、「V<sub>max</sub>」）が有意に小さく、P 波持続時間が有意に長かった。

本薬の抗不整脈作用を検討するために、CL500ms ペーシング下で各群の右心房標本（n=6～10）の冠動脈にアセチルコリン（以下、「ACh」）0.5～1.0μM を灌流させ、バーストペーシングを行うことで持続的な心房細動を誘発させた。非投与群では、ACh により APD<sub>75</sub> 及び ERP が顕著に短縮し、10/10 例（100%）で心房細動が誘発されたが、本薬投与群では、ACh により、これらのパラメータは短縮したものの、非投与群に比し有意に長く、ACh 誘発の持続性心房細動が認められたのは 1/6 例（17%）であった。

##### 2) 慢性房室ブロックイヌの心房に対する本薬の *in vivo* 電気薬理的な作用（添付資料 4.2.1.1-2）

雌雄ビーグル犬（約 10kg）を用いて、完全房室ブロックイヌ（n=7）を作製し、本薬 200mg を 1 週間、さらに 100mg を 3 週間反復経口投与した後、麻酔下にて電気生理学的パラメータを測定した。本薬投与前に比し、平均血圧は有意に低下し、洞房調律速度は減少傾向を示した。

また、心房間伝導時間は変化せず、心房 ERP は有意に延長した。

電気生理学的パラメータ測定後に、右心房を刺激間隔 60ms で 10 秒間電気刺激して、10 回繰り返し心房細動を誘発させた。心房細動の平均持続時間を測定したところ、本薬はバーストペーシング誘発心房細動の持続時間を投与前値の 12% まで有意に短縮した。

### <審査の概要>

申請者は、本薬の心不全に伴う心房細動に対する有効性について、以下のように説明した。心房細動の治療ターゲットとして心房筋の不応期があり、その不応期を延長するための標的がナトリウム（以下、「Na」）チャンネル及びカリウム（以下、「K」）チャンネルとなるが、本薬が心房の Na チャンネル遮断作用や APD 及び ERP 延長作用を有することは既に示されている（アンカロン錠既承認資料）。イヌの心房筋では、本薬により  $V_{max}$  の減少や ERP の延長作用等、Na チャンネルに関連する電気生理学的パラメータが抑制され、イヌの摘出心房における ACh 誘発持続性心房細動の発生率は著明に抑制されたことから、本薬の主な作用である K チャンネル遮断に加えて、Na チャンネルに対する遮断作用も本薬による抗心房細動作用に寄与していると考えられる。また、代償性心不全モデルである慢性完全房室ブロックイヌにおいて、バーストペーシング誘発心房細動は本薬により心房細動持続時間が著しく短縮し、トルサード・ド・ポアン（以下、「TdP」）のような致死性不整脈を起こしやすい本病態モデルにおいて、本薬投与例で TdP のような致死性不整脈は認められず、本薬の催不整脈リスクが低いこと等が示唆された。以上より、心不全（低心機能）に伴う心房細動に対する本薬の有効性が期待できると考える。

機構は、本薬のイヌでの有効量と催不整脈用量の関係を示した上で、提出された試験からヒトにおける本薬のデメリットを上回るメリットを適切に評価できているのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。心房に対する本薬の *in vivo* 電気薬理学的作用を検討したイヌ慢性房室ブロックモデルは、代償性心不全のモデルであるとともに、催不整脈性予測モデルとしても一般的に用いられている。当該モデルにおいて、本薬投与 (20mg/kg を 1 週間、さらに 10mg/kg を 3 週間経口投与 (イヌの体重を 10kg として換算)) により心房 ERP が延長し、バーストペーシング誘発心房細動の持続時間が有意に低下したが、死亡例は認められなかった。当該モデルでは、TdP が発生した場合、そのほとんどが心室細動に移行し、死亡することを踏まえると、本薬は催不整脈作用を示さないと考えられる。また、本薬の催不整脈作用を動物モデルで検討した公表論文を検索した結果、本薬の催不整脈作用は報告されていなかった。したがって、イヌにおける本薬の催不整脈用量に関する情報は得られなかったが、催不整脈作用を感度よく検出できる動物モデルにおいて、本薬が催不整脈作用を示さない用量で、心房細動を抑制することは示されており、ヒトにおいて本薬のメリットがデメリットを上回っていることを裏付けていると考える。

機構は、以下のように考える。本薬は動物モデルにおいて、心房細動の抑制がみられた用量では催不整脈作用を示しておらず、提出された資料は、本薬のデメリットを上回るメリットを示唆しているものとするが、ヒトでは本薬の催不整脈作用のリスクが知られていることも踏まえると、ヒトにおける本薬のメリットとデメリットのバランスについては、臨床の項において引き続き精査する必要がある。

### (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) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

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) 臨床薬理試験の概要

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) 臨床的有効性及び安全性の概要

#### <提出された資料の概略>

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

\*公表論文の調査方法

海外臨床報告について、「AMIODARONE or ANCARONE or 1951-25-3/RN or CORDARONE or KORDARONE」and「ATRIAL FIBRRATION (HEART)ATRIUM FIBRILLATION」and「CLINICAL TRIAL or COMPARATIVE STUDY or EPIDEMIOLOGIC RESEARCH or DESIGN or EPIDEMIOLOGIC STUDY or RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL or EVALUATION STUDY or STUDY or TRIAL or PROJECT or META-ANALYSIS」をキーワードとして、1992年1月～2009年3月10日の文献をMEDLINEで検索し、心不全を合併する心房細動を対象とした臨床報告（心臓手術時の心房細動を対象とするものを除く）のうち、本剤投与症例数100例以上で、対象患者の左室駆出率（以下、「LVEF」）平均値又は心不全患者比率が明らかかなものを抽出した。さらに、最初の抽出条件には該当しないが、ACC/AHA/ESC 2006ガイドラインの根拠文献として使用されている文献を抽出した。国内臨床報告について、「AMIODARONE or ANCARONE or 1951-25-3R/N or アミオダロン or アンカロン」and「心房細動」and「臨床試験 or メタ分析 or 臨床研究 or ランダム化比較試験 or 二重盲検」をキーワードとして、1992年1月～2009年3月10日の文献をJMED及び医中誌で検索し、心不全を合併する心房細動を対象とした本剤投与症例数10例以上の臨床報告で、対象患者のLVEF平均値又は心不全患者比率が明らかかな報告を選択した。なお、本薬の静注を併用した試験は除外し、本剤の投与期間4週間以上の有効性（洞調律維持率又は洞調律回復率）及び/又は安全性を評価した臨床報告を抽出した。

## (1) 医学薬学上公知の根拠

### 1) 国際的に標準的とされる教科書

#### ①Braunwald's Heart Disease、p635-7、794-5、869-73（添付資料 5.4-10）

本薬は、陰性変力作用や催不整脈作用がほとんどないⅢ群薬であり、大部分の上室性不整脈に対して有効とされ、心不全患者における洞調律回復・維持薬として推奨されている。また、器質性心疾患を有する患者には、洞調律維持のための第一選択薬とされている。心

房細動再発患者における洞調律維持効果に関して、Vaughan Williams 分類の I 群に属する抗不整脈薬（以下、「I 群薬」）及び III 群薬のソタロール塩酸塩（以下、「ソタロール」）よりも優れているとされている。本薬を 100～200mg/日の低用量で投与した場合、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、肺線維症及び肝炎等の有害事象の発現リスクは比較的低いとされている。

## ②Cecil Textbook of Medicines、p405-15（添付資料 5.4-11）

本薬が心房細動の再発を抑制する効果はプロパフェノン塩酸塩（以下、「プロパフェノン」）やソタロールよりも優れているとされている。心房細動、WPW 症候群に伴う心房細動及び心房粗動の長期経口療法薬として、また、上室性頻拍の治療薬として静注又は経口（600～1,200mg/日を 7～10 日間、その後 100～400mg/日を投与し、3 ヶ月かけて 100～200mg/日での維持投与を目標とする）投与することが推奨されている。

## ③Harrison's Principles of Internal Medicines、p1428-31（添付資料 5.4-12）

重大な器質性心疾患がある場合の治療薬として本薬が挙げられている。また、リズムコントロール目的で使用される薬剤と同様に、本薬は房室伝導遅延を増強するとされている。

## 2) 海外の診療ガイドライン

### ①ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation（添付資料 5.4-9）

本薬は、心房細動に対する薬理的な除細動治療法ではクラス II a（エビデンスレベル A）として、また、心房細動における心拍数コントロール治療法ではクラス II b（エビデンスレベル C）として推奨されている。さらに、心房細動患者に対する薬理的な除細動治療法（洞調律維持）で推奨されている治療アルゴリズムでは、本薬は、心不全に伴う心房細動に対する選択薬の 1 つとされている。

## 3) 国内の診療ガイドライン

### ①心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 年改訂版）（添付資料 5.4-6）

本薬は、「器質的病的心（肥大心・不全心・虚血心）に伴う心房細動」に対する洞調律維持治療薬の 1 つとして記載されている。器質的心疾患、特に肥大心、不全心、虚血心に伴う心房細動の標的チャネルは、十分に解明されていないが、不全心に伴う心房細動は、高頻拍刺激による心房細動モデルと比べて K チャネル遮断薬の効果が高いと記載されている。本薬は K チャネル遮断薬の 1 つであり、海外では、不全心に伴う心房細動に対する本薬の有効性が CHF-STAT 試験、SCD-HeFT 試験等の大規模臨床試験で示されている。しかし、本薬には重篤な肺合併症をはじめ、肝臓、甲状腺、眼、皮膚等、様々な心外性副作用が知られており、長期にわたって全身の管理を怠らない配慮が求められることも記載されている。

本薬は、上記適応以外にも、孤立性心房細動（持続性心房細動）における洞調律維持のための選択肢の 1 つとして記載されている。海外の大規模臨床試験（PIAF 試験、SAFE-T 試験、CTAF 試験及び AFFIRM 試験）の結果を引用し、「アミオダロンの経口投与による

持続性心房細動の停止効果については、ほぼ確立されている（クラスⅡa：エビデンス、見解から有用、有効である可能性が高い）」と記載されている。

なお、本ガイドラインでは「アミオダロンやベプリジルが持続性心房細動を比較的高率に停止に導くことが示されているが、これらの薬剤は multi-channel blocker であり、そのうちのどの作用が奏功しているかについては、明確な結論は得られていない。一つの可能性としてリモデリングを逆転させる（reverse remodeling）作用が注目されている。」と記載されている。

## ②慢性心不全治療ガイドライン（2005年改訂版）（添付資料 5.4-7）

心房細動の治療の項に「アミオダロンが最も洞調律維持に優れているが、国内では肥大型心筋症に伴う心房細動でない限り保険適応にならない」と記載されている。

### 4) 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された海外臨床報告

心房細動に対する外国の臨床報告 11 報（二重盲検比較試験 2 報、ランダム化比較試験 8 報及びレトロスペクティブ試験 1 報）が提出された。

#### ①Deedwania PC et al. *Circulation*, 98: 2574-9, 1998（添付資料 5.3.5.1-1（以下、「文献 C-01」））

うっ血性心不全患者（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF 40%以下）667 例を対象に本剤の予後改善効果をプラセボと比較した CHF-STAT 試験において、試験開始時に心房細動を合併していた患者 103 例（本剤群 51 例及びプラセボ群 52 例）について部分集団解析を実施し、本剤長期投与時（最長 4.5 年）の洞調律維持効果及び洞調律回復効果並びにレートコントロール効果をプラセボと比較した。また、洞調律回復例と非回復例で予後を比較した。本剤は、800mg/日を 2 週間、400mg/日を 50 週間、以降は 300mg/日投与された。

投与開始後洞調律に回復し、観察期間中（4 年）を通して洞調律を維持した患者は本剤群 31.4%（16/51 例）及びプラセボ群 7.7%（4/52 例）であり、本剤群の方が有意に洞調律回復及び維持率が高かった（ $p=0.002$ 、 $\chi^2$  検定）。生存率については、本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかったが、本剤群の患者のうち洞調律を回復した 16 例では非回復例 35 例に比べて生存率が有意に高値で推移した（ $p=0.04$ 、log-rank 検定）。レートコントロール効果について、本剤群の平均心拍数はプラセボ群に比べ、2 週間後では 20%低下、6 ヶ月後では 18%低下、12 ヶ月後では 16%低下しており、各時点において両群間に有意差が認められた（それぞれ、 $p=0.001$ 、 $p=0.001$ 、 $p=0.006$ 、検定手法未記載）。

CHF-STAT 試験全体における安全性について、本剤の忍容性は良好であり、試験薬の投与中止例は、本剤群で 7/330 例（2.1%）、プラセボ群で 1/337 例（0.3%）であった。また、本剤による催不整脈作用及び陰性変力作用は認められなかった。

#### ②Singh BN et al. *N Engl J Med*, 352: 1861-72, 2005（添付資料 5.3.5.1-2（以下、「文献 C-02」））

持続性心房細動患者 665 例（本剤群 267 例、ソタロール群 261 例及びプラセボ群 137 例）を対象に、プラセボを対照として本剤及びソタロールの洞調律回復効果及び洞調律維持効果を比較した。心不全合併率は、本剤群 25.1%（67/267 例）、ソタロール群 27.6%（72/261 例）、プラセボ群 24.1%（33/137 例）であり、LVEF（平均値±標準偏差）は、本剤群 50.5±12.4%、ソタロール群 51.5±11.9%、プラセボ群 49.4±12.7%であった。本剤は、800mg/日を 14 日間、



600mg/日を14日間、300mg/日を1年間、以降は200mg/日投与され、ソタロールは、1日2回各80mgを1週間、以降は1日2回各160mg投与された。投与期間は1年間以上であった。

28日以内の洞調律自然回復率は、本剤群27.1% (70/258例)、ソタロール群24.2% (59/244例)、プラセボ群0.8% (1/132例)であり、本剤群及びソタロール群の28日以内の洞調律自然回復率はプラセボ群よりも有意に高かった (いずれも  $p < 0.001$ 、検定手法未記載)。28日目に洞調律への自然回復がみられなかった患者に対して電氣的除細動 (以下、「DC」) を施行した。28日以内の洞調律回復率 (DCによる回復を含む) は本剤群79.8%、ソタロール群79.9%、プラセボ群68.2%であり、本剤群及びソタロール群の洞調律回復率はプラセボ群よりも有意に高かった (いずれも  $p = 0.01$ 、検定手法未記載)。本剤、ソタロール及びプラセボ群の心房細動再発までの期間の中央値はintention-to-treat (以下、「ITT」) 解析で、それぞれ、487、74及び6日、per protocol (PP) 解析ではそれぞれ、809、209及び13日であり、いずれの解析においても本剤群及びソタロール群ではプラセボ群に比べて心房細動再発までの期間が有意に長かった ( $p < 0.001$ 、log-rank 検定)。

安全性について、本剤群では有害事象として、非致死性的な肺障害0.7% (2/267例) がみられた。ソタロール群では、非致死性的なTdP0.4% (1/261例) が、プラセボ群では非致死性的な肺障害0.7% (1/137例) がみられた。本剤群の小出血の発現率 (100患者年当たり) は8.33であり、ソタロール群の6.37、プラセボ群の6.71と比較して高かったが、これは本剤とワルファリンの相互作用による可能性が考えられた。本剤、ソタロール及びプラセボ群の大出血の発現率は、2.07、3.10及び3.97、軽微な脳卒中の発現率は、1.19、0.68及び0.96、重症な脳卒中の発現率は、0.87、2.03及び0.95であった。また、本剤、ソタロール及びプラセボ群の死亡例は、13例 (4.9%)、15例 (5.7%) 及び3例 (2.2%) であり、そのうち突然死は6、8及び2例であった。実際に試験薬が投与された患者の死亡例は、本剤、ソタロール及びプラセボ群で13、10及び2例であった。観察期間を調整した死亡率のプラセボ群に対する比は、本剤群1.3及びソタロール群1.8であった。

### ③Levy S et al. *Circulation*, 86: 1415-20, 1992 (添付資料 5.3.5.1-3 (以下、「文献 C-03」))

過去にDC及び/又は薬理的除細動が不可能であった慢性心房細動患者112例を体外式DC先行群 (57例) と体内式DC先行群 (55例) に無作為に割り付け、両群で本剤を併用し、2つのDC法の洞調律回復効果を比較した。うっ血性心不全合併率は、体外式DC先行群35.1% (20/57例)、体内式DC先行群45.5% (25/55例) であった。NYHA心機能分類は、I度が体外式DC先行群63.2% (36/57例)、体内式DC先行群47.3% (26/55例)、II度が体外式DC先行群21.1% (12/57例)、体内式DC先行群32.7% (18/55例)、III度が体外式DC先行群15.8% (9/57例)、体内式DC先行群20.0% (11/55例) であった。LVEF (平均値±標準偏差) は、体外式DC先行群 $50 \pm 15\%$ 、体内式DC先行群 $49 \pm 16\%$ であった。本剤の投与期間は、DC施行前4週間 (投与量: 400mg/日を1週間、200mg/日を週5~7日、3週間)、DC施行後少なくとも1年間 (投与量: 200mg/日) であった。

初回DC成功率は体外式DC先行群で66.7% (38/57例)、体内式DC先行群で90.9% (50/55例) であり、体内式DCによる洞調律回復率の方が有意に高かった ( $p = 0.002$ 、検定手法未記載)。続いて、初回DC不成功の24例に初回のDCと異なるDCを施行 (体外式DC先

行群の 19 例には体内式 DC、体内式 DC 先行群の 5 例には体外式 DC を施行) した結果、2 回目 DC の成功率は 63.2% (12/19 例) 及び 40.0% (2/5 例) であり、初回 DC と 2 回目 DC を併せた洞調律回復率は、体内式 DC 施行時 (83.8% (62/74 例) ) の方が体外式 DC 施行時 (64.5% (40/62 例) ) よりも有意に優れていた ( $p=0.01$ 、検定手法未記載)。初回又は 2 回目の DC で洞調律が回復した被験者における 1 年間の洞調律維持率は、体内式 DC による洞調律回復例及び体外式 DC による洞調律回復例ともに 37%であった。

安全性について、本剤投与に関連する有害事象 (合併症) の発現割合は、2.7% (3/112 例) であり、3 例とも本剤の投与が中止された。本剤投与 3 ヶ月後に症候性甲状腺機能低下症が 2 例 (1.8%)、投与 6 ヶ月後に視覚障害が 1 例 (0.9%) みられた。また、試験期間中に DC 成功 3 ヶ月後に、うっ血性心不全に関連する合併症により 1 例 (0.9%) が死亡した。

#### ④Roy D et al. *N Engl J Med*, 342: 913-20, 2000 (添付資料 5.3.5.1-4 (以下、「文献 C-04」))

症候性心房細動患者 403 例 (本剤群 201 例及びソタロール又はプロパフェノンを投与した群 (以下、「ソタロール/プロパフェノン群」) 各 101 例) を対象に、低用量 (10mg/kg/日を 2 週間、300mg/日を 4 週間、以降は 200mg/日) の本剤の洞調律維持効果をソタロール/プロパフェノンと比較した。ソタロールは、年齢、体重及び血清クレアチニンの程度に応じて、1 日 2~3 回各 80mg 又は 1 日 2 回各 160mg 投与され、プロパフェノンは、年齢及び体重に応じて、1 日 2 回各 300mg、1 日 4 回各 150mg 又は 1 日 3 回各 150mg 投与された。観察期間は 1 年間以上であった。LVEF50%未満の症例の割合は、本剤群 12%、ソタロール/プロパフェノン群 12%であった。基礎心疾患毎の症例の割合は、本剤群で冠動脈疾患 19%、弁膜疾患 14%、ソタロール/プロパフェノン群で冠動脈疾患 18%、弁膜疾患 13%であった。

観察期間中の心房細動再発率は、本剤群 35.3% (71/201 例)、ソタロール/プロパフェノン群 62.9% (127/202 例) であった。Kaplan-Meier 法で推定した 1 年間の洞調律維持率は、本剤投与群 69%、ソタロール/プロパフェノン群 39%であり、有意な群間差が認められた ( $p<0.001$ 、log-rank 検定)。

安全性について、被験薬の投与中止を要した有害事象の発現割合は本剤群 17.9% (36/201 例)、ソタロール/プロパフェノン群 11.4% (23/202 例) であった。このうち、被験薬の永続的な中止を要した心臓有害事象の発現は両群で同程度であり、その内訳は、本剤群で QT 間隔延長 1 例、心不全 2 例、重篤な徐脈性不整脈 6 例、ソタロール/プロパフェノン群で心室頻拍 1 例、心不全 3 例、重篤な徐脈性不整脈 7 例であった。投与中止に至った主な心外性有害事象は、消化管障害 (本剤群 8 例、ソタロール/プロパフェノン群 3 例、以下同順)、中枢神経障害 (2 例、1 例)、不眠又は疲労 (6 例、4 例)、眼障害又は皮膚障害 (2 例、1 例) であった。本剤の投与中止を要したその他の有害事象は、肺障害 4 例 (本剤との因果関係は 1 例が確定的、3 例が可能性あり)、甲状腺機能低下症 2 例、甲状腺機能亢進症 1 例、その他の理由 2 例であった。さらに、有効性欠如による本剤投与中止例 1 例において、中止の 2 ヶ月後に肺障害が認められた。試験期間中の死亡例は、本剤群 9 例 (4.5%)、ソタロール/プロパフェノン群 8 例 (4.0%) であった。死因の内訳は、本剤群が不整脈 3 例、急性心筋梗塞 1 例、腸間膜梗塞 1 例、心血管系以外の原因 4 例、ソタロール/プロパフェノン群が不整脈 1 例、急性心筋梗塞 1 例、うっ血性心不全 1 例、脳卒中 1 例、心血管系以外の原因 4 例であった。

⑤Madrid AH et al. *Circulation*, 106: 331-6, 2002 (添付資料 5.3.5.1-5 (以下、「文献 C-05」))

持続性心房細動患者 154 例を対象に、DC による洞調律回復後の心房粗細動の再発抑制率を本剤単独群とイルベサルタン及び本剤併用群で比較した(単独群 75 例、併用群 79 例)。単独群及び併用群の NYHA 心機能分類は、I～II 度が 90.7% (68/75 例) 及び 91.1% (72/79 例)、III 度が 9.3% (7/75 例) 及び 8.9% (7/79 例)、LVEF (平均値±標準偏差) は 62.88±8.51 及び 64.09±10.99%であった。また、基礎心疾患毎の症例の割合は、単独群で冠動脈疾患 6%、僧帽弁膜症 5%、高血圧性心疾患 10%、拡張型心筋症 4%、併用群で冠動脈疾患 10%、僧帽弁膜症 3%、高血圧性心疾患 15%、拡張型心筋症 5%であった。

本剤は、投与開始時は 400mg/日、DC 施行後 2 ヶ月以降は 200mg/日、イルベサルタンは、150mg/日 (高血圧症患者では 300mg/日に増量可) 投与され、観察期間は 12 ヶ月以上であった。

DC 施行までに洞調律に回復した症例の割合は、単独群で 38.7% (29/75 例)、併用群で 41.8% (33/79 例) であり、両群間に有意差は認められなかった。DC 施行までに洞調律に回復しなかった症例では、洞調律に回復した症例に比べて、試験開始前の心房細動持続期間が有意に長かった (心房細動持続期間の中央値はそれぞれ 10 ヶ月及び 5 ヶ月、 $p=0.009$ 、検定手法未記載)。DC により洞調律に回復した症例の割合は単独群で 49.3% (37/75 例)、併用群で 51.9% (41/79 例) であり、両群間に有意差は認められなかった。DC 施行 2 ヶ月後の洞調律維持率は単独群で 63.16%、併用群で 84.79%であり、最終洞調律維持率は単独群で 55.91%、併用群で 79.52%であった。

安全性について、観察期間中、突然死が併用群で 1 例認められた。当該症例は 51 歳で器質的心疾患や他のリスク因子もなく NYHA 心機能分類 I 度であったが、DC 施行後洞調律に回復した 21 日後に死亡した。非致死性の重大な有害事象の発現割合は、本剤投与例 (ITT 解析集団) で 7.1% (11/154 例) (単独群 8.0% (6/75 例)、併用群 6.3% (5/79 例)) であった。同じく有害事象により本剤の投与を中止した症例の割合は 3.2% (5/154 例) (単独群 4.0% (3/75 例)、併用群 2.5% (2/79 例)) であった。有害事象は、肺毒性の疑い 1 例 (本剤投与中止後に症状消失)、うっ血性心不全/徐脈 1 例、甲状腺刺激ホルモン上昇/甲状腺機能低下症 1 例、肺血栓塞栓症の疑い 1 例、心房粗動による高周波カテーテルアブレーション施行 3 例、洞機能不全症候群によるペースメーカー植え込み 2 例、心臓以外の外科手術施行 2 例、角膜微細沈着物 1 例、軽度皮膚障害 (光過敏症) 9 例であり、本剤によると考えられる持続性の下痢が 1 例に発現した。

⑥AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 42: 20-9, 2003 (添付資料 5.3.5.1-6 (以下、「文献 C-06」))

脳卒中又は死亡のリスクが高い 65 歳以上の心房細動患者を対象にリズムコントロール治療とレートコントロール治療の優劣を検討した AFFIRM 試験のサブスタディとして、リズムコントロール群 2,033 例のうち抗不整脈剤として本剤、ソタロール又は I 群薬のいずれかを無作為に割り付けられた 410 例 (本剤群 154 例、ソタロール群 135 例、I 群薬群 121 例) について、各薬剤の洞調律維持効果を検討した。各薬剤の投与が適格と判断された症例のみを対象として 2 群間の比較解析を行った。うっ血性心不全の既往歴は本剤及び I 群薬の

比較ではそれぞれ 17.0% (18/106 例) 及び 21.6% (25/116 例)、本剤及びソタロールの比較ではそれぞれ 15.3% (20/131 例) 及び 25.6% (32/125 例) でみられた。本剤は、開始用量 10g を 1 週間以上かけて投与し、維持用量 200mg/日 (100~400mg/日) を投与することとされ、ソタロールは、開始用量 160mg/日、維持用量 240mg/日、硫酸キニジン (以下、「キニジン」) は 600mg/日以上、プロカインアミド塩酸塩 (以下、「プロカインアミド」) は 1500mg/日以上、リン酸ジソピラミド (以下、「ジソピラミド」) は 300mg/日以上、モリシジン塩酸塩 (以下、「モリシジン」) は 400mg/日以上、プロパフェノン は 450mg/日以上、フレカイニド酢酸塩 (以下、「フレカイニド」) は 100mg/日以上が投与された。投与期間は 1 年間以上であった。

Kaplan-Meier 法で推定した 1 年後の洞調律維持率は、本剤及び I 群薬の比較ではそれぞれ 66 及び 45%、本剤及びソタロールの比較ではそれぞれ 67 及び 48% であり、5 年間を通した洞調律維持率の比較では、本剤は I 群薬及びソタロールを有意に上回っていた (それぞれ  $p=0.011$  及び  $p<0.001$ 、log-rank 検定)。

本剤と I 群薬の比較について、1 年後に心房細動が認められた症例の割合は、I 群薬 18.1% (13/72 例)、本剤群 8.0% (6/75 例) であった ( $p=0.069$ 、検定手法未記載、以下同様)。4 ヶ月後で心房細動が認められた症例の割合は、I 群薬群 28.2% (29/103 例)、本剤群 12.6% (11/87 例) であった ( $p=0.009$ )。複合エンドポイントに基づく治療成功例の割合は、I 群薬群 23.0% (17/74 例)、本剤群 62.2% (46/74 例) であった ( $p<0.001$ )。4 ヶ月後では、I 群薬群 34.7% (35/101 例)、本剤群 68.6% (59/86 例) であった ( $p<0.001$ )。

本剤とソタロールの比較について、1 年後に心房細動が認められた症例の割合は、ソタロール群 19.1% (22/115 例)、本剤群 12.2% (15/123 例) であった ( $p=0.140$ )。4 ヶ月後で心房細動が認められた症例の割合は、ソタロール群 22.1% (27/122 例)、本剤群 17.5% (22/126 例) であった ( $p=0.356$ )。複合エンドポイントに基づく治療成功例の割合は、ソタロール群 38.3% (44/115 例)、本剤群 60.3% (73/121 例) であった ( $p=0.002$ )。4 ヶ月後では、ソタロール群 47.9% (58/121 例)、本剤群 67.2% (84/125 例) であった ( $p=0.002$ )。

安全性について、試験薬投与中止を要する有害事象の発現割合は、本剤群 12.3%、ソタロール群 11.1%、I 群薬群 28.1% であり、それらの内訳は、本剤群で、肺障害 4 例、消化管障害 4 例、眼障害 1 例、その他 11 例、ソタロール群で、うっ血性心不全 3 例、肺障害 1 例、消化管障害 6 例、症候性徐脈 3 例、失神 1 例、その他 7 例、I 群薬群で、うっ血性心不全 2 例、肺障害 1 例、消化管障害 14 例、症候性徐脈 4 例、QTc 延長 (>520ms) 5 例、失神 3 例、眼障害 1 例、その他 17 例であった。死亡例は 69 例であり、最初の 1 年で 11 例が死亡した。死亡時に実際に投与されていた抗不整脈薬の内訳は、抗不整脈薬無し例が 27 例、本剤投与例が 24 例、ソタロール投与例が 8 例、プロカインアミド投与例が 3 例、フレカイニド投与例、プロパフェノン投与例が各 2 例、キニジン投与例、ジソピラミド投与例、モリシジン投与例が各 1 例であった。

⑦Kosior DA et al. *Cardiology*, 104: 35-44, 2005 (添付資料 5.3.5.1-7 (以下、「文献 C-07」))

持続性心房細動患者を対象にリズムコントロール治療とレートコントロール治療の優劣を検討した HOT CAFÉ 試験において、リズムコントロール群に割り付けられた 128 例についてサブ解析を行い、DC と複数の抗不整脈剤の順次投与を併用した維持療法 (本剤は三次

抗不整脈剤として使用) の長期の有効性及び安全性を評価した。評価症例の NYHA 心機能分類は、Ⅰ度が 33.6% (43/128 例)、Ⅱ度が 56.3% (72/128 例)、Ⅲ度が 10.2% (13/128 例) であった。基礎心疾患毎の症例の割合は、冠動脈疾患 47.7% (61/128 例)、心筋梗塞 10.2% (13/128 例)、冠動脈バイパス術 1.6% (2/128 例)、弁膜疾患 19.2% (20/128 例) であった。本剤は、初回 DC 施行、一次薬投与、二次 DC 施行、二次薬投与の各段階において洞調律を回復できなかった場合又は心房細動が再発した場合に投与した。本剤の投与量は、二次 DC・三次 DC 施行 (一次薬又は二次薬投与中に心房細動が再発した場合に実施) 前の導入期用量 12.0~16.0g (600mg/日を 3 週間、以降 400mg/日)、洞調律回復後の維持期用量 100~200mg/日であった。また、プロパフェノンは 450~600mg/日、ジソピラミドは 300~600mg/日、ソタロールは 160~320mg/日投与された。観察期間は 1 年間以上であった。

治療全体としてみた 12 ヶ月後の洞調律維持率は、一次薬のみで 24.2% (31/128 例)、二次薬追加で 28.9% (37/128 例)、本剤追加で 43.0% (55/128 例)、本剤前投与と DC の併用で 66.4% (85/128 例) と段階的に上昇した。初回 DC 不成功例 57 例に対する本剤の投与で 12.3% (7 例) が洞調律に回復し、残りの 50 例に対する DC の再施行で 74.0% (37 例) が洞調律に回復した。一次・二次薬無効例 34 例に本剤を三次薬として投与したとき、1、3、6 及び 12 ヶ月後の洞調律維持率は 58.8、55.9、52.9 及び 52.9% であった。

本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は 1.6% (2 例) であり、内訳は甲状腺機能亢進症及び臨床症状を伴わない甲状腺刺激ホルモン値低下各 1 例であった。脳卒中が 3 例 (2.3%) に認められ、内訳は本剤投与中の心房細動再発例に認められた障害を伴わない脳卒中 1 例 (0.8%)、致死性 2 例 (1.6%) であった。試験中の死亡例は、上記致死性脳卒中 2 例、交通事故死 1 例であった。

一次薬及び二次薬として、ソタロール、プロパフェノン、ジソピラミドが DC 成功例 40 例に投与された。ソタロール投与中に認められた有害事象は、腹痛/下痢/湿疹が 2 例、TdP、QT 延長が 1 例であり、プロパフェノン投与中には、頭痛/悪心/嘔吐が 2 例、心室性不整脈、心房粗動が各 1 例、ジソピラミド投与中には、消化不良、口腔内乾燥/排尿障害が各 1 例認められた。また、本剤以外の抗不整脈薬の投与中に 4/85 例において催不整脈作用が認められた。

⑧Singh SN et al. *Am Heart J*, 152: 974.e7-11, 2006 (添付資料 5.3.5.1-8 (以下、「文献 C-08」))

LVEF 35%未満の心不全患者をプラセボ群、本剤群又は電気除細動器植え込み (以下、「ICD」) 群に無作為に割り付け、各群の生命予後を比較した SCD-HeFT 試験の対象患者 2,521 例のうち、ベースラインにおいて洞調律であった患者 (洞調律例) 2,328 例及び心房細動を認めた患者 (心房細動例) 173 例の計 2,501 例を対象とした部分集団解析を実施し、本剤投与群 835 例 (洞調律例 771 例、心房細動例 64 例) 及び ICD 群 822 例 (洞調律例 757 例、心房細動例 65 例) の予後改善効果をプラセボ群 844 例 (洞調律例 800 例、心房細動例 44 例) と比較した。本剤は、800mg/日を 1 週間、400mg/日を 3 週間、以降体重により 200~400mg/日投与され、観察期間は中央値 45.5 ヶ月 (最長 72.6 ヶ月) であった。

心房細動例における治療群別の洞調律回復率については、本剤投与群、ICD 群及びプラセボ群のうちのいずれの 2 群間においても有意な差は認められなかった (NYHA 心機能分類、心筋症のタイプを調整因子とした Cox の比例ハザードモデル)。Kaplan-Meier 法で推

定した心房細動例における 5 年後の洞調律回復率は、本剤投与群で 70%、ICD 群で 82%、プラセボ群で 69%であった。Kaplan-Meier 法で推定した洞調律例における 5 年後の心房細動新規発生率は本剤投与群で 12%、ICD 群で 20%、プラセボ群で 15%であった。

⑨Ahmed S et al. *JAMA*, 300: 1784-92, 2008 (添付資料 5.3.5.1-9 (以下、「文献 C-09」))

症候性の持続性心房細動又は心房粗動患者 209 例を対象に、本剤投与、もしくは本剤投与及び DC 施行によって洞調律を回復させた後、本剤の維持投与を継続する群（継続投与群：103 例）と心房細動再発時のみ DC 施行前後に本剤を短期投与する群（再発時投与群：106 例）のいずれかに無作為に割り付けた。NYHA 心機能分類は、継続投与群で I 度 32.0%（33/103 例）、II 度 68.0%（70/103 例）であり、再発投与群で I 度 33.0%（35/106 例）、II 度 67.0%（71/106 例）であった。基礎心疾患毎の症例の割合は、継続投与群で冠動脈疾患 14.6%（15/103 例）、弁疾患 4.9%（5/103 例）、心筋症 2.9%（3/103 例）、高血圧症 41.7%（43/103 例）であり、再発投与群で冠動脈疾患 17.0%（18/106 例）、弁疾患 7.5%（8/106 例）、心筋症 2.8%（3/106 例）、高血圧症 38.7%（41/106 例）であった。心不全による入院歴のある症例の割合は、継続投与群 10.7%（11/103 例）、再発投与群 5.7%（6/106 例）であった。本剤は、導入期に 600mg/日を 4 週間、継続投与群では、割付け後 200mg/日、心房細動再発時には 600mg/日に増量して 4 又は 2 週間投与された後、DC を施行した。再発時投与群では、割付け後 200mg/日を 4 週間、以降心房細動再発時に 600mg/日を DC 施行前後に 4 週間投与された。観察期間は中央値 2.1 年であった。

観察期終了時における洞調律維持率は継続投与群（62.1%（64/103 例））の方が再発時投与群（48.1%（51/106 例））よりも高かった（ $p=0.05$ 、 $\chi^2$ 検定）。

本剤に関連した有害事象の発現割合は、再発時投与群 18.9%（20/106 例）、継続投与群 24.3%（25/103 例）であり、100 人年あたりの発現率はそれぞれ 10.0 及び 12.0 であった。再発時投与群で認められた合併症は、甲状腺機能亢進症及び心血管系障害（徐脈）各 7 例（6.6%）、甲状腺機能低下症 4 例（3.8%）、消化管障害及び眼障害各 1 例（0.9%）であり、継続投与群では、甲状腺機能亢進症 7 例（6.8%）、甲状腺機能低下症、神経障害、眼障害及び心血管系障害（徐脈）各 3 例（2.9%）、肺障害及び皮膚障害各 2 例（1.9%）、消化管障害及び肝障害各 1 例（1.0%）であった。なお、両群で認められた徐脈 8/10 例でペースメーカーの植え込みが必要であった。TdP は認められなかった。

死亡例は再発時投与群 2.8%（3/106 例）、継続投与群 2.9%（3/103 例）であり、両群に突然死が 1 例ずつ認められた他は、肺炎、膵臓癌、膀胱癌及び大動脈瘤破裂による死亡が各 1 例であった。

⑩Roy D et al. *N Engl J Med*, 358: 2667-77, 2008 (添付資料 5.3.5.1-10 (以下、「文献 C-10」))

心房細動の既往を有する左室機能不全又はうっ血性心不全患者 1,376 例を対象に、洞調律回復・維持効果を企図したリズムコントロール治療がレートコントロール治療に比べて心血管死亡率を低下させるか検証した。リズムコントロール群 682 例（うち本剤投与例は 662 例以上）、レートコントロール群 694 例であった。本剤はリズムコントロール群における一次選択薬として初回 DC 施行の前後に用いられ、レートコントロール治療には $\beta$ 遮断薬及びジギタリスが用いられ、目標心拍数は安静時 80bpm、運動負荷時 110bpm とされた。リズム

ムコントロール群及びレートコントロール群の NYHA 心機能分類はⅢ又はⅣ度が、32%及び31%であり、LVEF（平均値±標準偏差）は両群とも 27±6%であった。本剤は、10mg/kg/日を2週間、300mg/日を4週間、以降 200mg/日投与され、観察期間（平均値±標準偏差）は 37±19 ヶ月（最長 74 ヶ月）であった。

12 ヶ月後の時点で、リズムコントロール群の患者の 82%及びレートコントロール群の患者の 7%に本剤が投与されていた。リズムコントロール群で心房細動を有する患者は、4年後は 27%であった。一方、レートコントロール群では観察期間を通じて 59~70%の間で推移した。心血管死亡率に関して 2 群間に有意差は認められなかった ( $p=0.59$ , log-rank 検定)。

#### ⑩Chun SH et al. *Am J Cardiol*, 76: 47-50, 1995 (添付資料 5.3.5.2-1 (以下、「文献 C-11」))

難治性心房細動又は心房粗動患者 110 例に対して洞調律回復後に低用量の本剤を投与し、洞調律維持効果及び安全性をレトロスペクティブに評価した。LVEF40%以下の症例は 28.2% (31/110 例) であり、LVEF（平均値±標準偏差）(81 例) は 47±15%であった。基礎心疾患毎の症例の割合は、冠動脈疾患 33%、器質的心疾患なし 22%、うっ血性心筋症 17%、高血圧症 14%、心臓弁膜症 13%、心房中隔欠損 1%であった。本剤は、800~1600mg/日を 7~14 日間、200~300mg/日を 7~21 日間（維持量の中央値は 200mg/日）投与され、観察期間は平均 36 ヶ月であった。本剤の投与継続維持率は 1 年後 93%、3 年後 79%、5 年後 71%であった。

Kaplan-Meier 法で推定した 1 年後 (63 例)、3 年後 (31 例) 及び 5 年後 (18 例) の洞調律維持率は、87、70 及び 55%であった。

本剤の投与中止を要する有害事象の発現割合は 15.5% (17/110 例) であり、その内訳は、皮膚変色 5 例 (4.5%)、肺線維症 4 例 (3.6%)、甲状腺機能亢進症 2 例 (1.8%)、甲状腺機能低下症、振戦、角膜沈着物、光輪視、便秘及び症候性徐脈各 1 例 (0.9%) であった。死亡例はなく、本剤による催不整脈作用は認められなかった。

#### 5) 国内外の学術雑誌に掲載された国内臨床報告

心房細動に対する国内の臨床報告 13 報（ランダム化比較試験 2 報、比較試験 2 報、非比較試験 5 報及びレトロスペクティブ試験 4 報）が提出された。

#### ⑪小松隆ら. *心電図*, 21: 316-23, 2001 (添付資料 5.3.5.1-11 (以下、「文献 C-12」))

2~4 週毎の定期通院例かつ心電図上動悸に一致した発作性心房細動が確認され、他剤 I 群抗不整脈薬による再発予防治療を必要とした発作性心房細動患者 55 例に対する本剤の長期予防効果を他剤 I 群抗不整脈薬（ジソピラミド：300mg/日、アプリンジン塩酸塩（以下、「アプリンジン」）：60mg/日、シベンゾリンコハク酸塩（以下、「シベンゾリン」）：300mg/日、フレカイニド：150mg/日、ピルジカイニド塩酸塩（以下、「ピルジカイニド」）：150mg/日、ベプリジル塩酸塩（以下、「ベプリジル」）：150mg/日）と比較した。本剤は、400mg/日を 2 週間、以降 200mg/日投与された。観察期間は平均 38.4 ヶ月であった。被験者は本剤群 (21 例) 又は他剤 I 群薬群 (34 例) に割り付けられ、心房細動発生時に第一選択薬（本剤群：ジソピラミド 6 例、アプリンジン 7 例、シベンゾリン 8 例、他剤 I 群薬群：ジソピラミド 13 例、アプリンジン 12 例、シベンゾリン 9 例）、第二選択薬（本剤群：ピルジカイニド 6 例、フレカイニド 7 例、ベプリジル 8 例、他剤 I 群薬群：ピルジカイニド 15 例、

フレカイニド 9 例、ベプリジル 10 例)、第三選択薬(本剤群:本剤 21 例、他剤 I 群薬群:ジソピラミド 4 例、アプリンジン 3 例、シベンゾリン 6 例、フレカイニド 5 例、ピルジカイニド 6 例、ベプリジル 6 例、プロパフェノン 2 例、ピルメノール塩酸塩(以下、「ピルメノール」) 2 例)が投与された。合併症毎の症例の割合は、本剤群で高血圧 38.1% (8/21 例)、糖尿病 23.8% (5/21 例)、高脂血症 14.3% (3/21 例)、高尿酸血症 4.8% (1/21 例)、基礎心疾患 66.7% (14/21 例)、基礎肺疾患 4.8% (1/21 例)、血栓塞栓合併症 23.8% (5/21 例)、心不全既往 81.0% (17/21 例)であり、他剤 I 群薬群で高血圧 41.2% (14/34 例)、糖尿病 26.5% (9/34 例)、高脂血症 5.9% (2/34 例)、高尿酸血症 2.9% (1/34 例)、基礎心疾患 32.4% (11/34 例)、基礎肺疾患 5.9% (2/34 例)、血栓塞栓合併症 32.4% (11/34 例)、心不全既往 11.8% (4/34 例)であった。LVEF(平均値±標準偏差)は本剤群 53.4±13.2%、他剤 I 群薬群 67.4±11.3%であった。

発作性心房細動の 1、3、6、9 及び 12 ヶ月後における非再発率(洞調律維持率)は、本剤群で 90.5、71.4、66.7、61.9 及び 42.8%、他剤 I 群薬群で 82.4、64.7、47.1、26.5 及び 17.6%であり、12 ヶ月後では、他剤 I 群薬群に比べ本剤群で有意に高かった( $p<0.05$ 、検定手法未記載)。

重篤な副作用は、本剤群の本剤投与例に間質性肺炎及び皮疹が各 1 例、ジソピラミド投与例に排尿障害が 1 例認められた。他剤 I 群薬群のフレカイニド投与例及びベプリジル投与例に徐脈性不整脈が各 1 例、ピルジカイニド投与例に心不全による胸水貯留が 1 例、シベンゾリン投与例に低血糖症状が 1 例認められた(いずれも因果関係に関する記載はなかった)。投与中止に至った副作用、死亡例に関する記載はなかった。

### ②堀内大輔ら. 不整脈, 20: 50-6, 2004 (添付資料 5.3.5.1-12 (以下、「文献 C-13」))

I 群抗不整脈薬治療抵抗性発作性心房細動患者 41 例を対象に、本剤の長期再発予防効果及び安全性を心不全合併の有無により比較検討した。心不全合併率は 36.6% (15/41 例)であり、LVEF(平均値±標準偏差)は心不全合併群 52.3±15.5%、心不全非合併群 66.8±16.3%であった。本剤は、400mg/日を 2 週間、以降 100~200mg/日投与され、観察期間は平均 30.8 ヶ月であった。

本剤投与後 1、3、6、9、12 及び 15 ヶ月目における洞調律維持率は、心不全合併群で 93.3、93.3、86.6、80.0、73.3 及び 66.6%、心不全非合併群で 84.6、69.2、57.7、46.2、38.5 及び 30.8%であり、本剤投与後 15 ヶ月目の洞調律維持率は、心不全合併群の方が心不全非合併群に比し有意に高かった( $p<0.05$ 、log-rank 検定)。

副作用の発現割合は、心不全合併群で 6.7% (1/15 例、間質性肺炎 1 例)、心不全非合併群で 7.7% (2/26 例、間質性肺炎及び皮疹各 1 例)であった。

### ③小松隆ら. 心臓, 36: 242-3, 2004 (添付資料 5.3.5.1-13 (以下、「文献 C-14」))

発作性/持続性心房細動患者 62 例を対象に、LVEF 別の再発予防効果を比較した。正常群(LVEF55%以上)が 44 例、左室機能低下群(LVEF55%未満)が 18 例であった。第一選択薬としてジソピラミド(300mg/日)、アプリンジン(60mg/日)、シベンゾリン(300mg/日)、再発例に対する第二選択薬として、フレカイニド(150mg/日)、ピルジカイニド(150mg/日)、ベプリジル(150mg/日)の無作為投与を行い、再々発例に対する第三選択薬として



本剤又は他の I 群抗不整脈薬を主治医判断で投与した。心臓超音波検査にて LVEF40%未満の場合は、第一あるいは第二選択薬としてアプリンジン、ベプリジルの無作為化投与を行った。本剤は、200mg/日投与された。延べ観察期間（平均値±標準偏差）は 48.9±29.3 ヶ月であった。

Kaplan-Meier 法で推定した投与 12 ヶ月時点における本剤投与例の洞調律維持率は左室機能低下群 72.2%、正常群 43.2%であった。

④磯貝京子. *Prog Med*, 25 (Suppl.1) :1511-8, 2005 (添付資料 5.3.5.1-14 (以下、「文献 C-15」))

発作性又は持続性心房細動を有する洞機能不全症候群患者のうち、徐脈に対するペースメーカー植込みの ACC/AHA クラス I 適応により、心房リードを Bachmann 束部位に留置し、心房細動予防ペーシング機能を有するペースメーカーで抗心房細動ペーシングを行い、植込み 3 ヶ月後に β 遮断薬以外の抗不整脈薬無しで心房細動が予防された 20 例を本剤群 10 例及び非投与群 10 例に割り付け、本剤の心機能及び予後に対する影響を検討した。NYHA 心機能分類は、本剤群で I 度 1 例、II 度 4 例、III 度 4 例、IV 度 1 例であり、非投与群で I 度 2 例、II 度 3 例、III 度 5 例であった。本剤の投与量は、200～400mg/日を 2 週間、維持用量 100～200mg/日とされ、観察期間は 12 ヶ月であった。

観察期間中の洞調律維持率は、本剤群 89% (8/9 例)、非投与群 80% (8/10 例) であった。心房ペーシング率は本剤群 94%、非投与群 92%と両群ともに高値であり、心房細動予防機能 (APP 機能) によりダイナミックオーバードライブペーシングが促進された。12 ヶ月の観察期間での症候性心房細動の発現率は本剤群 11.1% (1/9 例)、非投与群 20.0% (2/10 例) であった。1 ヶ月あたりのモードスイッチ (ATR) 作動回数は、本剤群 27.1 回、非投与群 138.4 回で、本剤群の方が有意に低値であった。心房細動総持続時間も本剤群で有意に短かった。LVEF (平均値) は、本剤群では投与前の 34%から観察期間終了時点で 47%へと有意に改善し、非投与群では観察期間前後で有意差はみられなかった。観察期間終了時点での本剤群の LVEF (47%) は非投与群の 38%よりも有意に高かった。左房径については、両群間及び観察期間前後で有意差はみられなかった。NYHA 心機能分類は、本剤群で 2.5 度から 1.7 度へと有意に改善したが、非投与群では有意な改善はみられなかった。心血管系事象の推移について、本剤群では心血管系合併症が出現しなかったのに対し、非投与群では 30.0% (3/10 例) に入院を要する心不全の再燃が認められた。

心外性副作用は、本剤群で KL-6 上昇が 1 例認められ、投与が中止された。その他の副作用は、角膜色素沈着が 3 例認められたが、いずれも投与継続可能であった。心血管系合併症は認められなかった。

⑤小河原滋子ら. *Prog Med*, 18 (Suppl.1) : 558-61, 1998 (添付資料 5.3.5.2-2 (以下、「文献 C-16」))

持続性心房細動を合併する心不全患者 19 例を対象に、低用量の本剤長期投与の臨床症状及び心機能の改善について検討した。NYHA 心機能分類は、II 度が 6 例、III 度が 7 例、IV 度が 6 例であり、LVEF は平均 27.1%であった。本剤は、600mg/日を 1 週間、維持用量 100～200mg/日投与され、観察期間は平均 9.7 ヶ月であった。

本剤投与 4 週間以内に 53% (10/19 例) が洞調律に復帰した。さらに心房細動が持続した

4例でDCを行い、このうち2例が洞調律に復した。洞調律に復した12例のうち、本剤投与後慢性期にわたり洞調律維持が得られたのは、83% (10/12例)であった。

本剤投与により3例で心不全 (NYHA 心機能分類) の改善が見られず、そのうち2例で死亡が確認されたが (投与5ヵ月後に突然死1例、心不全死 (死亡時期未記載) 1例)、本剤との因果関係は記載されていなかった。

⑥山田さつきら. *Prog Med*, 18 (Suppl.1) : 562-7, 1998 (添付資料 5.3.5.2-3 (以下、「文献 C-17」))

うっ血性心不全を伴う心房細動患者11例を対象に、本剤の発作性心房細動抑制作用、心房細動徐拍化作用及び心不全改善作用について検討した。NYHA 心機能分類はⅡ度が7例、Ⅲ度が4例であった。本剤の平均維持用量は191mg/日であり、観察期間は平均41ヵ月であった。

本剤投与開始時点で心房細動が3ヵ月以上持続していた5例のうち2例が本剤投与後2週間以内に洞調律に回復し、洞調律を維持した。本剤投与後も心房細動が持続した3例全例で徐拍化効果が認められた。本剤投与前後で心房細動が記録された症例の1日総心拍数、最小心拍数、最大心拍数を24時間ホルター心電図で比較した結果、1日総心拍数 (平均値±標準偏差) は本剤投与前 105,700±24,800/日から、投与後 91,700±18,000/日に有意に減少した (p=0.02、検定手法未記載)。最小心拍数 (平均値±標準偏差) は本剤の投与前後で不変 (本剤投与前 46±16/min、投与後 44±13/min) であったのに対し、最大心拍数 (平均値±標準偏差) は有意に減少した (本剤投与前 146±34/min、投与後 113±10/min、p=0.048、検定手法未記載)。発作性心房細動がみられた6例では全例に発作頻度の減少又は動悸の軽減のいずれかの自覚症状の改善が認められた。本剤投与前後の左室内径短縮率 (平均値±標準偏差) の変化は、投与前 18±8%から投与後 20±6%となり、有意な変化は認められなかった。これらの結果より、本剤は左室機能抑制作用を示すことなく、最大心拍数抑制作用を示すことが推測された。心不全の自覚症状は、本剤投与前 NYHA 心機能分類 (平均値±標準偏差) の 2.4±0.5 度から投与後 1.9±0.3 度となった。

本剤の投与を中止した4例のうち、2例では本剤による催不整脈作用が疑われ (心室期外収縮の増加1例、心室細動の誘発1例)、他2例では基礎疾患に対する治療を行い、発作性心房細動が抑制された。心血管系合併症は3例 (洞性徐脈2例、心不全の再燃に伴う入院1例) にみられ、重篤な心外性合併症は認められなかった。

⑦奥田日実子ら. *Prog Med*, 18 (Suppl.1) : 603-6, 1998 (添付資料 5.3.5.2-4 (以下、「文献 C-18」))

発作性又は持続性心房細動及び心室頻拍を合併した心不全患者16例に本剤が投与された。NYHA 心機能分類は、Ⅱs度が1例、Ⅱm度が8例、Ⅲ度が7例であった。本剤の投与量は、400~600mg/日を1~2週間、維持用量100~200mg/日とされ、観察期間は平均5.6ヵ月であった。

心房細動合併例のうち83.3% (10/12例) で洞調律回復・維持効果が認められ、心不全症状の有意な改善が認められるとともに、5/12例で強心薬、利尿薬等の併用薬の中止又は減量が可能となった。

副作用として、本剤投与2週間後にペースメーカー移植術を要する高度の徐脈 (心房細動非合併例) 6.3% (1/16例) が認められたが、投与中止を必要とする重篤なものはなかつ

た。

⑧江原真理子ら. *Prog Med*, 20 (Suppl.1) : 541-6, 2000 (添付資料 5.3.5.2-5 (以下、「文献 C-19」))

頻拍性不整脈を有する拡張型心筋症患者 15 例を対象に、本剤の不整脈停止、洞調律維持効果、遠隔期の左室収縮能及び拡張能に及ぼす影響について検討した。本剤の投与量は、初期 400~600mg/日、維持量 100~200mg/日とされ、遠隔期平均 13.8 ヶ月まで観察した。

心房細動合併例のうち 72.7% (8/11 例) が洞調律に復帰し、63.6% (7/11 例) が 6 ヶ月後まで、54.5% (6/11 例) が 12 ヶ月後まで洞調律を維持した。NYHA 心機能分類は開始時 2.7 度から遠隔期 1.1 度、LVEF (平均値) は開始時 28%から遠隔期 46%とそれぞれ有意に改善 (それぞれ、 $p<0.001$ 、 $p=0.0018$ 、検定手法未記載) したが、左室拡張終期径と左房径に改善がみられなかった。

⑨磯貝京子. *Prog Med*, 23 (Suppl.1) : 1222-8, 2003 (添付資料 5.3.5.2-6 (以下、「文献 C-20」))

基礎心疾患及び低左室機能を伴う発作性又は持続性心房細動患者 14 例を対象に、洞調律維持における本剤の長期有用性を検討した。全例が心房細動に関連した心不全 (NYHA 心機能分類Ⅲ/Ⅳ度) による入院歴を有し、2 剤以上の I 群抗不整脈薬が洞調律維持に無効、かつ同薬剤による催不整脈や心不全の増悪が認められた既往を有した。NYHA 心機能分類はⅡ度が 5 例、Ⅲ度が 5 例、Ⅳ度が 4 例であり、LVEF は平均 24%であった。基礎心疾患毎の症例の割合は、虚血性心筋症 42.9% (6/14 例)、非虚血性心筋症 57.1% (8/14 例) であり、合併不整脈は、発作性心房細動が 71.4% (10/14 例)、持続性心房細動が 28.6% (4/14 例)、非持続性心室頻拍が 92.9% (13/14 例) に認められた。致死的心室性不整脈 (心室頻拍、心室細動) を伴う症例は含まれておらず、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド濃度は平均 1,056pg/mL (630~1,646pg/mL) であった。本剤の投与量は、初期 200~400mg/日、維持量 75~200mg/日 (平均 117mg/日) とされた。

観察期間 (36~44 ヶ月) 中、78.6% (11/14 例) で洞調律が維持された。

本剤投与による副作用 (合併症) は 8/14 例で認められ、心外性副作用はアミオダロン角膜症 28.6% (4 例)、甲状腺機能障害 14.3% (2 例) であった。また、心血管系副作用は洞徐脈の遷延 14.3% (2 例) であったが、ペースメーカーを植え込んだ後の継続投与では心不全の増悪や血栓塞栓症の発現はなかった。投与中止を必要とする副作用は発現しなかった。投与 38 ヶ月後に突然死が 1 例みられた。重篤な冠動脈疾患を有していたため、心筋虚血の可能性も考えられたが、カルベジロールに不耐容であったことが死亡に関連した可能性も否定できない。

⑩春名徹也ら. *Prog Med*, 19 (Suppl.1) : 750-4, 1999 (添付資料 5.3.5.2-7 (以下、「文献 C-21」))

心機能低下を伴う他剤抵抗性の心房細動患者 10 例 (持続性心房細動患者 6 例、発作性心房細動患者 3 例、心室頻拍 1 例) 及び心室頻拍患者 20 例を含む不整脈患者 25 例 (重複あり) を対象に、本剤の有用性及び安全性を検討した。NYHA 心機能分類は、Ⅱ度が 14 例、Ⅲ度が 7 例、Ⅳ度が 4 例であり、LVEF は平均 35.8%であった。本剤の投与量は、初期 200~400mg/日、維持量 50~200mg/日とされ、投与期間は平均 20 ヶ月であった。

本剤の投与により、持続性心房細動患者 66.7% (4/6 例) で除細動が認められ、これらの

症例では慢性期にかけて洞調律が維持された。

副作用による本剤投与中止例 7/25 例 (28%) のうち、投与 2 週間以内に血球減少及び不整脈の増悪が各 1 例 (4.0%) にみられ、投与 2 ヶ月後には心不全と不整脈の悪化 1 例 (4.0%)、3~10 ヶ月後には肺拡散機能低下 3 例 (12.0%)、投与 48 ヶ月後には甲状腺機能低下 1 例 (4.0%) が認められた。また、心室性不整脈群有効例 (14/21 例) のうち、心外性副作用により 5 例が投与中止に至り、著効例 (3/21 例) のうち 1 例が心室細動により死亡した。因果関係に関する記載はなかった。

⑩Shiga T et al. *Circ J*, 66: 600-4, 2002 (添付資料 5.3.5.2-8 (以下、「文献 C-22」))

症候性の心不全を合併する心房細動又は心房粗動患者 108 例 (発作性心房細動又は粗動患者 36 例を含む) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討した。本剤の投与量は、初期 200~800mg/日、維持量 50~200mg/日とされ、観察期間 (平均値±標準偏差) は 36±28 ヶ月であった。NYHA 心機能分類は、Ⅱs 度が 14 例、Ⅱm 度が 75 例、Ⅲ度が 10 例、Ⅳ度が 9 例であり、LVEF (平均値±標準偏差) は 35±16%であった。

本剤投与開始 1 ヶ月後に洞調律が確認された 82 例における Kaplan-Meier 法で推定した 1、3 及び 5 年後の洞調律維持率は、それぞれ 68、55 及び 47%であった。

副作用による本剤投与中止例 17/108 例 (15.7%) のうち、心外性副作用は、DLco 低下 10 例 (9.3%)、肺線維症 3 例 (2.8%)、甲状腺機能亢進症 1 例 (0.9%)、心血管系の副作用は、洞性徐脈 2 例 (1.9%)、持続性単形性心室頻拍 1 例 (0.9%) であり、因果関係に関する記載はなかった。観察期間中、心臓突然死 4 例 (3.7%)、心不全 6 例 (5.6%)、心臓以外の原因 6 例 (5.6%) による死亡が見られたが、本剤投与による死亡例はなかった。

⑪磯貝京子. *Prog Med*, 24 (Suppl.1) : 555-62, 2004 (添付資料 5.3.5.2-9 (以下、「文献 C-23」))

左室機能低下を伴う難治性心房細動患者 52 例を対象に、洞調律維持を目的に本剤を投与した症例中、本剤単独投与群 (A 群)、カルベジロール以外のβ遮断薬併用群 (AB 群) 及びカルベジロール併用群 (AC 群) について、洞調率維持率、自覚症状、心機能の変化、心血管イベントから見た予後を比較検討した。A 群: 本剤単独群 8 例、AB 群: 本剤+β遮断薬 (アテノロール 3 例、メトプロロール酒石酸塩 8 例、ビソプロロールフマル酸塩 4 例) 併用例 15 例及び AC 群: 本剤+カルベジロール併用例 29 例の全例が心房細動発作に関連した心不全 (NYHA 心機能分類Ⅲ/Ⅳ度) による入院歴を有していた。A、AB 及び AC 群の投与開始前の NYHA 心機能分類 (平均値) は、3.1、3.0 及び 3.1 度であった。心エコーによる左室内径短縮率は全例で 5~14%であった。基礎心疾患毎の症例の割合は、虚血性心疾患 34.6% (18/52 例)、非虚血性心疾患 65.4% (34/52 例) であった。血行動態の悪化により DC を必要とした症例の割合は 36.5% (19/52 例)、48 時間以内に自然停止するものの頻回発作で心不全の増悪を来す症例の割合は 63.5% (33/52 例) であった。本剤の投与量は、維持量 75~200mg/日とされ、他剤は、それぞれ、カルベジロール 5~20mg/日、アテノロール 12.5~25mg/日、メトプロロール 20~60mg/日、ビソプロロール 1.25~5mg/日が維持用量とされた。観察期間は 16~47 ヶ月であった。

洞調律維持率は、A 群 63% (5/8 例)、AB 群 67% (10/15 例)、AC 群 79% (23/29 例) であり、AC 群が他の 2 群に比し有意に優れていた (p<0.05、検定手法未記載)。

致死的心血管イベントは A 群 3/8 例(入院を必要とする心不全の再燃 2 例、突然死 1 例)、AB 群 7/15 例(心不全再燃 2 例、突然死 1 例、TdP1 例、洞徐脈の遷延 3 例)、AC 群 7/29 例(心不全 1 例、洞徐脈の遷延 6 例)であった。致死的心血管イベントに対する累積回避率は、他群に比べ AC 群で有意に高かった ( $p < 0.001$ 、検定手法未記載)。

⑬磯貝京子. *Prog Med*, 26 (Suppl.1) : 1459-64, 2006 (添付資料 5.3.5.2-10 (以下、「文献 C-24」))

本剤投与により洞調律維持に有効であった心不全入院歴のある難治性心房細動患者 81 例を対象に、本剤の安全性を検討した。基礎心疾患毎の症例の割合は、基礎心疾患なし又は不整脈誘発性心筋症 42.0% (34/81 例)、虚血性心疾患 25.9% (21/81 例)、非虚血性心疾患 32.1% (26/81 例)であった。本剤は、導入期 100~400mg/日、維持期 50~100mg/日で投与され、観察期間は 25~67 ヶ月であった。

本剤投与開始後に認められた副作用の発現割合は、ペースメーカーの植え込みを必要とする洞徐脈 17.3% (14/81 例)、症候性眼科的合併症 14.8% (12/81 例)、入院を要する心不全の再燃 8.6% (7/81 例)、甲状腺機能低下症 4.9% (4/81 例)及び症候性脳梗塞 2.5% (2/81 例)であった。また、KL-6 上昇 ( $>750\text{IU/mL}$ ) が 3.7% (3/81 例)に認められ、本剤を減量して投与を継続した。致死的作用、死亡例及び副作用による投与中止例はなかった。

## <審査の概要>

### (1) 本剤の上室性頻脈性不整脈治療における臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、国内における心不全に伴う心房細動に対する既存の治療法(ベプリジル、アプリンジン等の抗不整脈薬、DC 等の非薬物療法、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(以下、「ARB」)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(以下、「ACEI」)等によるアップストリーム治療を含む)との使い分けや併用を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。本剤を含む抗不整脈薬による洞調律維持効果に関して、「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」において、器質的病的心(肥大心・不全心・虚血心)での除細動後の心房細動再発予防(洞調律維持)を目的として、本剤及びベプリジルを使用することがクラス II a で推奨されている(エビデンスレベル C)。第一選択薬にジソピラミド、アプリンジン又はシベンゾリンが投与され、第二選択薬にピルジカイニド、フレカイニド又はベプリジルが投与され、抗不整脈薬治療抵抗性を示した発作性心房細動患者 55 例を対象に、本剤及び他剤 I 群薬(ジソピラミド、アプリンジン、シベンゾリン、ピルジカイニド、フレカイニド、ベプリジル、プロパフェノン又はピルメノール)が投与された報告(文献 C-12)では、本剤群及び他剤 I 群薬群における発作性心房細動の 1、3、6、9 及び 12 ヶ月後の洞調律維持率は、それぞれ、90.5 及び 82.4%、71.4 及び 64.7%、66.7 及び 47.1%、61.9 及び 26.5%、42.8 及び 17.6%であり、12 ヶ月目では本剤群で他剤 I 群薬群より有意に高かった ( $p < 0.05$ 、検定手法未記載)。また、心房細動慢性化例における洞調律維持期間(平均値 $\pm$ 標準誤差)は、本剤群及び他剤 I 群薬群でそれぞれ  $29.9 \pm 3.6$  及び  $17.6 \pm 2.0$  ヶ月であり、本剤群で有意に長かった ( $p < 0.05$ 、分散分析)。したがって、本剤は、ベプリジルやアプリンジンを含む抗不整脈薬治療に抵抗性であった発作性心房細動において、長期にわたり洞調律維持効果が期待できる薬剤である。

心房細動のアップストリーム治療に関して、「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」において、慢性心不全例や高度の左室肥大を伴う高血圧例における心房細動予防を目

的とした ACEI 及び ARB の投与がクラス I で推奨されている（エビデンスレベル A）。心不全患者を対象とした ACEI（エナラプリルマレイン酸（以下、「エナラプリル」））とプラセボの心房細動新規発生頻度を比較した大規模臨床試験では、エナラプリルは5年後の新たな心房細動の発生を有意に抑制したと報告されている（Vermes E et al. *Circulation*, 107: 2926-31, 2003）。また、ARB（バルサルタン及びカンデサルタン シレキセチル）でも、同様に心不全において新規の心房細動の発症を有意に抑制したと報告されている（Maggioni AP et al. *Am Heart J*, 149: 548-57, 2005）。しかしながら、これらの薬物には、現に心房細動を呈している患者における除細動効果はなく、除細動後の直接的な洞調律維持効果も期待できず、特に、心房細動による自覚症状が強い場合には、抗不整脈薬による洞調律維持を行う必要がある。

除細動効果に関して、心房細動の除細動には、DC等の電気ショックと薬理的除細動があり、電気ショックは即効性であるため、緊急に心房細動を停止させる必要がある場合又は抗不整脈薬による除細動が無効であるか使用できない場合等に用いられ、高い除細動効果（洞調律回復率）が期待できる。一方、薬理的除細動は、洞調律回復率ではDCに及ばないものの、洞調律に復すれば、その薬剤を洞調律の維持にも継続して使用できる。「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）」では、本剤は、心機能低下例あるいは肥大型心筋症に伴う心房細動に対してクラス IIa で推奨されている（エビデンスレベル B）。

徐拍化作用に関して、本剤は、カルシウム（以下、「Ca」）チャンネル遮断作用及び  $\beta$  遮断作用も有しており、房室結節の伝導を抑制して心拍数を低下させることから心拍数調節効果が期待される。慢性心房細動3例に徐拍化効果がみられ、また、発作性心房細動患者6例で発作頻度の減少又は動悸の軽減等の自覚症状の改善が認められた報告（文献 C-17）があり、これらの症例においては、心機能は改善傾向を示したことから、本剤は心機能に影響を及ぼすことなく徐拍化作用を示すものと考えられる。本剤と同様に、Na、Ca 及び K チャンネル遮断作用を有するマルチチャンネル遮断薬であるベプリジルは、本剤に比べて Ca チャンネル遮断作用が強いため心拍数をより低下させるが、陰性変力作用による心機能の低下も懸念される。また、QT 延長による催不整脈作用が本剤より懸念されており、これらの観点から、ベプリジルは、「うっ血性心不全のある患者」への投与は禁忌とされている。

本剤と既存の治療法との使い分けについては、以下のように考える。心房細動と心不全は密接に関係しており、心房細動があると心機能は低下し心不全の悪化を招く。また、心不全があると心房細動が発生する悪循環に陥り、病態は悪化するため心不全に伴う心房細動患者に対する治療は複雑かつ困難な場合が多く、患者毎の病態に合わせた薬剤の使い分けが必要とされている。緊急に心房細動を停止させる場合は、DC による電気ショックが用いられるが、この場合、本剤、ベプリジル及びアプリンジン等の薬剤による心房細動の再発防止（洞調律維持）のための治療が同時に行われる。アプリンジンの心房細動再発予防効果は本剤及びベプリジルより弱いとされている。また、ベプリジルは催不整脈作用や陰性変力作用を有することから、心機能軽度低下例では慎重投与、心機能中等度以上の低下例では禁忌とされている。一方、本剤は、ベプリジルとは異なり催不整脈作用や陰性変力作用が少なく、また、本剤は  $\beta$  遮断作用を有し、心不全患者での徐拍効果も期待できることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があるものの、心不全（低心機能）に伴う心房細動患者に投与できる薬剤である。

既存の治療法との併用に関して、本剤は、他の抗不整脈薬が無効か又は使用できない場合に用いられることから、他の抗不整脈薬と併用して使用されることはない。心不全患者では、抗不整

脈薬による危険な心室性不整脈の誘発（催不整脈作用）及び陰性変力作用による心不全の悪化が問題となるため、「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）」では、心不全等の基礎疾患のある患者は、まず、ACEI 及び ARB 等により原因を改善する、アップストリーム治療が推奨されている。しかしながら、既に心房細動による症状がみられる場合には、抗不整脈薬による治療が求められており、本剤と ACEI 及び ARB が併用されることは予想される。持続性心房細動患者を対象として、洞調律維持に及ぼす影響を本剤単独投与と本剤+イルベサルタン併用投与により比較検討した試験（文献 C-05）では、本剤単独投与群（単独群）に比べ本剤+イルベサルタン併用投与群（併用群）で除細動後の洞調律維持率がさらに高まることが示された。当該試験では、併用群で突然死が1例認められたものの、非致死性の重大な有害事象の発現割合及び有害事象による本剤投与中止割合については、単独群と併用群の間に大きな違いは認められなかった。したがって、今回申請した追加適応症対象集団は心不全を伴う患者であり、ARB あるいは ACEI が投与されている場合が想定されるが、これらの患者に本剤を併用しても洞調律維持効果は堅持され、安全性にも問題ないものとする。

機構は、以下のように考える。心不全（低心機能）に伴う心房細動患者では、心不全の病態の増悪そのものが、心房細動を含む不整脈の要因となりうるため、まずは標準的な ACEI 等の抗心不全薬による治療が適切になされるべきであり、その上で、必要な患者にのみ主に除細動及び洞調律維持の目的で、本剤を含めた抗不整脈薬の投与が考慮されるべきである。また、心不全患者では、心房細動の合併により、心房が本来もつブースターポンプとしての機能が失われ、心拍出量が低下することにより、さらに心不全の状態そのものが悪化しうるため、心不全を合併しない患者よりも、洞調律を維持することの臨床的な意義が大きい。心不全（低心機能）に伴う心房細動患者では、陰性変力作用や催不整脈作用の危険性の高い Na チャネル遮断薬の使用は難しく、除細動及び洞調律維持のために使用可能な抗不整脈薬は極めて限定される。本剤には、心機能の改善効果が認められたとする報告もあり、陰性変力作用がほとんどないため、他の抗不整脈薬と比較して心不全（低心機能）患者への投与時の心不全増悪のリスクが低い点でメリットが大きい。本剤は、ソタロールや I 群抗不整脈薬よりも洞調律維持効果が高いことが AFFIRM 試験のサブスタディ（文献 C-06）により示されており、除細動効果及び徐拍化作用も多く報告されている。したがって、本剤には、重篤な心外性の副作用のリスクもあるため、適応の可否はリスクとベネフィットのバランスを十分に考慮して、慎重に判断する必要があるものの、心不全（低心機能）に伴う心房細動患者の除細動及び洞調律維持目的の治療の選択肢を増やす意味で、本剤を臨床現場に提供することの意義は大きいと考える。

本剤が、心房細動患者の生命予後に与える影響について、うっ血性心不全患者を対象とした CHF-STAT 試験の部分集団解析（文献 C-01）で試験開始時に心房細動を合併していた患者において、本剤群ではプラセボ群と比較して、有意に洞調律回復及び維持率が高く、本剤群 51 例のうち洞調律を回復した 16 例の生存率は、非回復例 35 例に比べて有意に高値で推移した。その一方で、AFFIRM 試験（Wyse DG et al. *N Eng J Med*, 347:1825-33, 2002）の心不全を合併しない患者も含めた成績では、洞調律維持治療群（本剤以外の抗不整脈薬も含む）と心拍数コントロール治療群との間に、脳卒中、QOL 及び死亡率に有意差はみられなかった。また、左室機能不全又はうっ血性心不全患者を対象とした AF-CHF 試験（文献 C-10）の心血管死亡率でも、洞調律維持治療群（82%で本剤投与）と心拍数コントロール治療群との間に有意差は認められなかった。以上のことから、現時点では、心不全を合併する心房細動患者において、洞調律維持治療が心拍数

コントロール治療より予後を改善するか否かは不明である。したがって、心不全（低心機能）に伴う心房細動患者の治療に際しては、心不全の状態や、心房細動が血行動態に及ぼす影響等に応じて、個々の患者における除細動及び洞調律維持治療の必要性をまず判断すべきであり、除細動及び洞調律維持治療で得られるメリットが、心拍数コントロール治療よりも大きいと判断され、かつ本剤による重篤な副作用の発現リスクが許容されると判断される場合のみに、本剤が投与されるべきであると考ええる。

## (2) 国内外の臨床報告における心不全（低心機能）に伴う心房細動患者での本剤の有効性と安全性について

欧米主要国における本剤の用法・用量は一樣ではないものの、心房細動を含めたいずれの効能・効果においてもそれぞれの国内では同一で、以下のとおりである。①英国では、導入期：200mg1日3回から開始し1週間投与する。続いて、200mg1日2回に減量して更に1週間投与する。維持期：200mg/日、又は適切であればそれ未満に減量する。まれに、200mg/日より高い維持量が必要なことがある。②ドイツでは、導入期：1日600mgを8～10日間。必要な場合1日1200mgまで増量。維持期：1日200mgを週5日間。長期間投与する場合は、1日200～600mg。③フランスでは、緊急治療：通常の用量は1日3錠（600mg）で、8～10日間投与する。緊急治療では1日4～5錠（800～1,000mg）まで増量してもよいが、必ず短期間とし、心電図の監視下におくものとする。維持治療：患者に応じて、最小有効量（1日1/2錠～1日2錠）を投与する。

機構は、本剤の心不全（低心機能）に伴う心房細動治療時の投与量に係る海外の承認用法・用量及び臨床報告における本剤投与量には、国内臨床報告よりも高い用量が含まれていることを踏まえて、日本人心不全患者における本剤の有効性及び安全性について、海外の臨床報告と比較して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。海外の臨床報告で使用されていた本剤の導入期投与量はおおよそ600～800mg/日〔最大1,600mg/日、最小400mg/日〕、維持期の投与量はおおよそ200mg/日〔最大400mg/日、最小100mg/日〕であった。一方、国内の臨床報告で使用されていた本剤の導入期投与量はおおよそ400mg/日〔最大800mg/日、最小200mg/日〕、維持期の投与量はおおよそ100～200mg/日〔最大200mg/日、最小50mg/日〕であり、海外の投与量は国内に比べ高用量であった。

国内外の臨床報告では心不全の重症度及び洞調律維持率の評価時期が報告により異なるため、有効性について正確な比較は困難ではあるものの、本剤の洞調律維持率について、海外の、心不全合併患者100%の臨床報告7報では31.4～88%、比較的心不全合併率が低い（12～28.2%）4報では52～87%、国内の、心不全合併患者100%の臨床報告9報では40～89%、心不全以外の患者を含む3報では42.8～73.3%であったことから、同程度の心不全合併率の報告ではほぼ同様の有効性（洞調律維持率）が認められていると判断され、国内外で有効性に大きな違いはないものと考えられた。

安全性について、安全性評価を行った臨床報告における有害事象/副作用の発現率（全体）は、海外の臨床報告8報では0.7～21.5%、国内の臨床報告11報では6.3～57.1%であった。海外で比較的良好にみられた有害事象/副作用（発現率3%以上）は、内分泌系では甲状腺機能亢進及び甲状腺機能低下症、呼吸器系では肺線維症、心拍数・心リズム系では徐脈、消化管系では消化管障害、皮膚・皮膚附属器系では軽度皮膚障害（光線過敏症）及び皮膚変色であった。一方、国内で比較的良好にみられる有害事象/副作用（発現率3%以上）は、内分泌系では甲状腺機能障害及び甲状腺



機能低下症、呼吸器系では肺拡散能低下、KL-6 上昇及び間質性肺炎、視覚系では角膜色素沈着、角膜障害及び眼障害、心拍数・心リズム系では不整脈の悪化及び徐脈、心血管系では心不全、皮膚・皮膚附属器系では皮疹、白血球・網内系では血球減少であり、比較的よくみられる有害事象/副作用（発現率3%以上）のプロファイルに大きな国内外差はみられなかった。

以上より、本剤は個々の患者の状況に合わせて用量を慎重に調節して使用される薬剤であり、国内外で使用された投与量に違いはあるものの、その有効性と安全性のプロファイルに国内外で大きな差はないため、日本人心不全患者における本剤の有効性及び安全性を説明する際に、海外の臨床報告を利用できると考えた。

機構は、以下のように考える。心不全（低心機能）に伴う心房細動治療時の本剤の用法・用量について、国内外の臨床報告に相違があることには留意する必要があるものの、海外及び国内のそれぞれにおいて、心不全（低心機能）に伴う心房細動治療時の本剤の用法・用量は、本邦での既承認効能・効果である心室性頻拍、心室細動等の治療時と用法・用量がほぼ同様であり、それぞれの用法・用量における国内外の有効性及び安全性のプロファイルは大きく異なる結果が示されていると考えられる。したがって、本剤の日本人における有効性及び安全性の評価に際して、海外の有効性及び安全性のデータを参考とすることは可能と考える。以上の判断及び国内外の臨床試験成績等を踏まえると、申請者の、国内外の臨床報告では心不全の重症度及び洞調律維持率の評価時期が報告により異なるため、有効性について正確な比較は困難ではあるものの、本剤の洞調律維持率について、日本人の心不全（低心機能）合併心房細動患者においても海外と同程度の臨床的に十分な有効性が認められているとの主張、及び日本人患者における安全性についても臨床的に許容可能であるとの主張は、受け入れ可能と判断する。以上より、心不全（低心機能）に伴う日本人心房細動患者における本剤投与時の有効性及び安全性は確認されており、臨床現場に提供することが妥当と判断する。

### (3) 効能・効果について

機構は、心房細動患者のうち心不全（低心機能）を合併する患者を今回の申請における本剤の投与対象に選択し、申請効能・効果を心不全（低心機能）に伴う心房細動とした理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は国内外のガイドラインにおいて心不全に伴う心房細動に対する治療の選択肢として推奨されている。国内外の臨床報告を検討したところ、心不全の基礎疾患、心不全の重症度及び心房細動の種類（発作性、持続性）の相違により、本剤の有効性が異なる可能性は低いと考えられたため、心不全を合併する心房細動患者に対して本剤は有効であると判断した。一方、心不全の基礎疾患、心不全の重症度及び心房細動の種類相違により安全性が異なる可能性については、厳密に比較検討した報告がなく明らかではなかったが、既承認時の国内外の臨床試験成績、非臨床試験成績、製造販売後の情報、国内外の臨床報告等の検討結果から、心不全に伴う心房細動患者に本剤を投与する場合と、既承認の効能・効果の対象患者に本剤を投与する場合とで、患者背景の違いにより本剤の安全性が大きく異なる可能性は少ないと考えられた。学会からの要望も「心不全（低心機能）に伴う心房細動」とされていることから、今回の申請における追加効能・効果について、特に心不全の程度に関する基準を設けず「生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合：心不全（低心機能）に伴う心房細動」とした。

機構は、以下のように考える。心房細動は基本的には、不整脈そのものが直接の原因となって

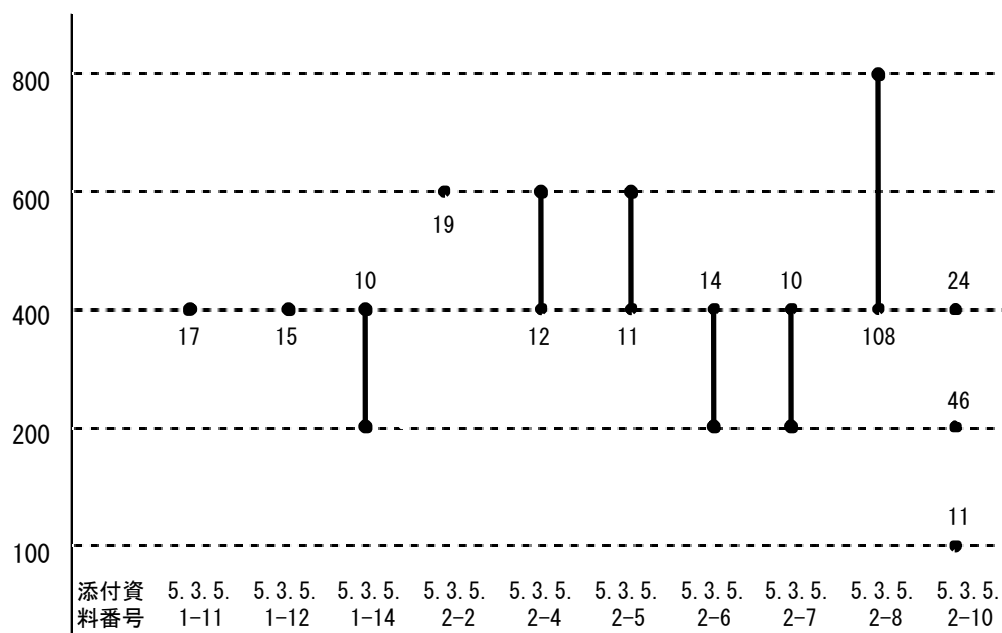
致死的な経過をたどることがほとんどない不整脈であること、AFFIRM 試験で、洞調律維持療法と心拍数コントロール療法とで、脳卒中、QOL、死亡率に差がみられなかったことから、洞調律維持療法を選択するに当たっては、リスク/ベネフィットのバランスを十分に考慮する必要がある。心拍数コントロール療法がより良い選択となるような心房細動患者では、除細動及び洞調律維持目的で投与される抗不整脈薬による重篤な有害事象のリスクは許容されず、重篤な心外性の副作用を生じるリスクを有する本剤は良い適応とは考えられない。しかしながら、心不全（低心機能）を合併する患者では、心房細動による心不全の増悪の可能性があるため、心不全を合併しない患者よりも、洞調律を維持することの臨床的な意義が大きい。したがって、心不全（低心機能）を合併する患者では、本剤の重篤な心外性の副作用を生じるリスクが臨床的に許容できる患者もおり、当該患者では、心房細動における十分な除細動効果、洞調律維持効果を有する上に、徐拍化効果を併せ持ち、陰性変力作用を有さない本剤は良い適応であると判断される。以上より、本剤の適応を心不全（低心機能）に伴う心房細動とすることは妥当である。

本邦の「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 改訂版）」では、薬理的除細動に関して、心機能低下例（あるいは肥大型心筋症）に伴う心房細動への本剤の投与が推奨されている（クラス II a、エビデンスレベル B）。また、洞調律維持のための抗不整脈薬の予防的投与に関して、肥大心、不全心、虚血心における除細動後の再発予防目的で K チャネル遮断薬投与が推奨されており、ベプリジル、ソタロールと共に本剤が挙げられている。さらに、「ACC/AHA/ESC 2006 ガイドライン」では、著明な左室肥大と心不全を有する心房細動患者の洞調律の維持に、本剤が推奨されている。以上のように、本剤の臨床的位置づけ、ガイドラインの記載、国内外の論文等におけるエビデンス、関係学会の要望書の記載にみられる臨床現場のニーズを踏まえると、本剤の効能・効果については、「生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合：心不全（低心機能）に伴う心房細動」とすることが妥当と考える。効能・効果については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### (4) 用法・用量について

機構は、国内臨床報告及び製造販売後に申請者が把握した情報における、心不全に伴う心房細動患者に対する本剤の用法・用量を踏まえて、申請用法・用量の設定根拠、本剤の投与量を適宜増減する際の判断基準及び患者背景等の用量選択に影響を及ぼす因子の有無について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は、「肥大型心筋症に伴う心房細動」の適応を既に取り得ており、既承認用法・用量では、導入期は 400mg/日（1～2 週間）、維持期は 200mg/日と定められ、適宜増減が可能となっている。心不全に伴う心房細動患者に対して実際に投与された本剤の導入期の投与量は、国内臨床報告及び製造販売後に実施された「アンカロン錠特別調査 I（以下、「特別調査 I」）」（1992 年 7 月 3 日～1998 年 7 月 2 日）の結果、以下のとおりであった。国内臨床報告 13 報のうち、10 報告（文献 C-12、-13、-15、-16、-18、-19、-20、-21、-22、-24）において導入期の投与量が記載されており、各報告における本剤の導入期の投与量と症例数は図 1 のとおりであった。



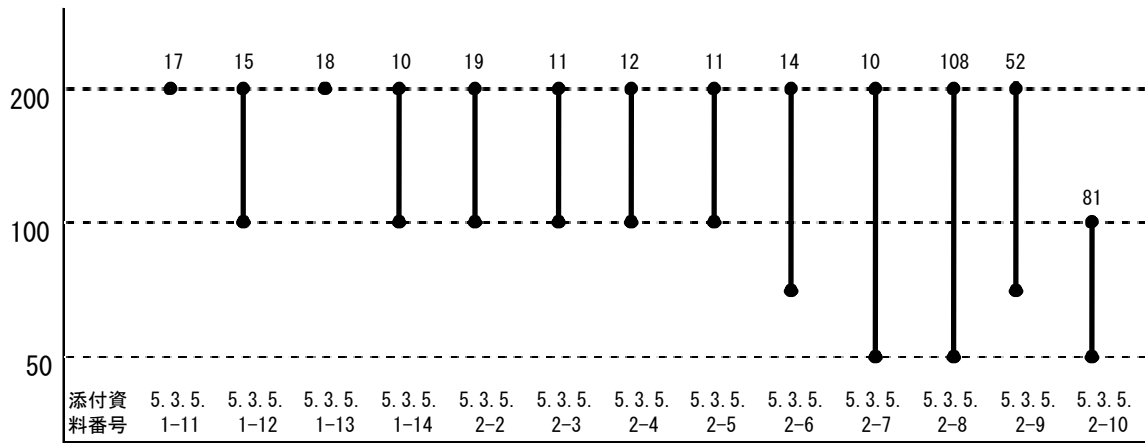
図中の数字はアミオダロン投与例数を示す。

図1：国内臨床報告の投与量と症例数（導入期）

各報告における投与量の内訳は、400～800mg/日投与が1報、600mg/日投与が1報、400～600mg/日投与が2報、400mg/日投与が2報、200～400mg/日投与が3報及び100～400mg/日投与が1報であった。このうち600mg/日が投与された1報を除いた9報告において、本剤は400mg/日を含めて投与されていた。心不全（低心機能）に伴う心房細動患者297症例における投与量別症例数は、400mg/日固定投与56例（18.9%）、400～800mg/日投与150例（50.5%）、200～400mg/日投与34例（11.4%）、200mg/日固定投与46例（15.5%）、100mg/日固定投与11例（3.7%）であった。以上のように、本剤を心不全（低心機能）に伴う心房細動症例に投与した国内臨床報告では、導入期の投与量は既承認と同じ400mg/日が中心であった。

特別調査Iにおける本剤の導入期の投与量について、198例の心房細動症例において、50～600mgで投与開始されていた。内訳は、50mg投与1例、100mg投与9例、200mg投与49例、300mg投与13例、400mg投与118例、600mg投与8例であった。

維持期の投与量に関しては、国内臨床報告13報の全てにおいて記載されており、各報告における投与量と症例数は図2のとおりであった。



図中の数字はアミオダロン投与例数を示す。

図2：国内臨床報告の投与量と症例数（維持期）

各報告における投与量の内訳は、200mg/日固定投与が2報、200mg/日を含む低用量の投与が10報、100～200mg/日投与が6報、75～200mg/日投与が2報、50～200mg/日投与が2報であった。また、50～100mg/日投与が1報あった。50～100mg/日の1報を除いた12報告において、200mg/日投与を含めて本剤が投与されていた。心不全（低心機能）に伴う心房細動患者378例における投与量別症例数は、200mg/日固定投与35例（9.3%）、100～200mg/日投与78例（20.6%）、75～200mg/日投与66例（17.5%）、50～200mg/日投与118例（31.2%）、50～100mg/日投与81例（21.4%）であった。以上のように、国内臨床報告での維持期の投与量は、200mg/日又はそれより低く、200mg/日を超える投与例はみられなかった。

特別調査Iにおける本剤の維持期の投与量について、198例の心房細動症例のうち、32例（16.2%）で増量がみられた。そのうち10例（5.1%）では、既承認の維持期の投与量である200mg/日を超えて投与されていた。これら維持期の投与量を増量した32例全ての症例で心不全を伴っており、そのうち24例のNYHA心機能分類はⅡ度以上であった。以上のように、国内臨床報告とは異なり、臨床現場では維持期の投与量を適宜増量して使用する場合もあり、主に200mg/日から適宜増減して使用されていた。

以上を踏まえて、申請用法・用量の設定根拠について、申請者は以下のように説明した。国内臨床報告では、本剤を心不全（低心機能）に伴う心房細動症例に投与する場合においても既承認の用法・用量と同様に、導入期は主に400mg/日で投与されており、場合により適宜増減して使用されていた。また、国内臨床報告において維持期は主に200mg/日で投与され、適宜減量して使用されているものの、臨床現場では適宜増量して使用する場合もあり、維持期においても200mg/日から適宜増減で使用されていた。このように、国内臨床報告において、本剤は、心不全（低心機能）に伴う心房細動患者に対しても、従来の肥大型心筋症に伴う心房細動患者及び心室性不整脈（心室細動及び心室性頻拍）と同様の用法・用量で、有効性が示唆される結果が示された。安全性について、有害事象の発現状況で既存の成績と違いはなかった。また、特別調査Iにおいて、心不全（低心機能）に伴う心房細動患者における副作用の発現状況は、既承認適応の肥大型心筋症に伴う心房細動患者でみられた副作用の発現状況と同様であった。以上のことから、既承認の用法・用量を心不全（低心機能）に伴う心房細動にも用いることは妥当であると判断し

た。

本剤の投与量を適宜増減する際の判断基準については、以下のように考える。特別調査 I において、本剤が投与された心房細動患者 198 例のうち、維持期の投与量が減量された症例が 59 例あった。投与減量の理由は、症状が安定したため、減量しても有効なため、副作用の予防のため（副作用が発現したため）等であった。また、維持期の投与量が減量された後増量された症例が 32 例あったが、投与増量の理由は、心房細動の再発が多く、その他は、VT 出現、動悸等の不整脈であった。現行の添付文書では、本剤は、導入期として 1 日 400mg を 1~2 週間投与したのち、維持期として 1 日 200mg を投与するが、年齢、症状により適宜増減するよう規定されており、重要な基本的注意で、「本剤による副作用発現頻度が高いことから、患者の感受性の個体差に留意して有効最低維持量での投与が望ましい。」と設定している。したがって、心不全に伴う心房細動患者に対して本剤を投与する場合、次のような投与方針が考えられる。本剤は、患者の症状に応じ導入期の投与量として 1 日 400mg を基準に適宜増減して 1~2 週間投与された後、維持期の投与量の 1 日 200mg が投与される。維持期では、副作用の発現を低く抑えることを目的として、患者の状態を注意深く観察しながら投与量の減量が考慮される。しかしながら、投与量の減量に伴い本剤の効果が減弱することにより心房細動が再発した場合には、本剤の増量が考慮される。さらに、患者背景等の用量選択に影響を及ぼす可能性のある因子として、心房細動の種類、心血管系合併症の違い、心不全の程度及び年齢について、国内臨床報告をもとに検討を行ったが、これらの因子が用量選択に影響を及ぼすとは考えられなかった。

機構は、以下のように考える。申請者が説明したように、国内臨床報告では、本剤を心不全（低心機能）に伴う心房細動症例に投与する場合、導入期は既承認の用法・用量で規定されている 400mg/日を中心に、より高用量、低用量のいずれの用量での投与も行われていることから、400mg/日を標準用量とすることが妥当である。維持期については、国内臨床報告では、主に既承認の用法・用量で規定されている 200mg/日で投与されており、より低用量での投与がみられたが、200mg/日を超える用量は使用されていなかった。一方、特別調査 I の結果では、200mg/日より高用量での投与もみられた。臨床現場においては、個々の患者の状態により、心房細動の再発がみられなければ、200mg/日未満への減量が考慮される一方で、心房細動の再発がみられた際には、安全性に問題がないと判断される状況下では、200mg/日を超える用量への増量が考慮される場合も想定されることから、維持期は 200mg/日を標準用量とし、既承認の用法・用量と同様に、年齢、症状により、適宜増減する規定とすることが適切と判断する。「不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）」においても、心房細動の際の本剤の投与について、400mg から開始し、2 週間後から 200mg に減量するのが一般的であるが、有効な場合にはさらに 100mg まで減量することもあると記載されており、上記用法・用量の範囲内である。

また、国内外の臨床報告において、心不全（低心機能）に伴う心房細動治療時の、本剤の用法・用量に差がみられているが、海外及び国内のいずれにおいても、心不全の有無によらず、心房細動治療時の本剤の用法・用量は同様である。さらに、本剤は、海外において、心室頻拍等の心室性不整脈と、心房細動を含めた上室性不整脈の両方の適応を有しているが、いずれの国においても、複数の適応症に対して、本剤の用法・用量は同一とされ、心不全の有無により、用法・用量が異なる規定とはされていない。本邦においても、心室細動、心室性頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動に対して同一用法・用量とされていることも踏まえると、本邦の心不全（低心機能）に伴う心房細動治療における本剤の用法・用量を既承認の肥大型心筋症に伴う心房細動や、他の心

室性不整脈と同様とすることは適切と考える。

以上より、機構は、本剤の用法・用量は、既承認時と同様に、「導入期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日400mgを1～2回に分けて1～2週間経口投与する。維持期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日200mgを1～2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。」とすることが適切と考えるが、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### (5) 安全性について

機構は、既承認の効能・効果である、心室細動、心室性頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動患者に本剤を投与する場合と、今回の申請効能・効果である心不全（低心機能）に伴う心房細動患者に本剤を投与する場合とで、患者背景の違いにより本剤の安全性が異なる可能性について、既承認時の国内外の臨床試験成績、製造販売後の情報、国内外の臨床報告等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認時には、他の抗不整脈が無効か、又は使用できない場合の生命に危険のある再発性の心室性不整脈（心室細動、心室性頻拍）の患者及び肥大型心筋症に伴う再発性心房細動の患者を対象とした2つの国内一般臨床試験の成績を提出した。再発性の心室性不整脈の患者を対象とした一般臨床試験では、安全性検討例87例中52例（59.8%）に120件の副作用が認められた。甲状腺に関する副作用が最も多く、28例（32.2%）に55件認められ、以下、眼に関する副作用が18例（20.7%）に18件、心血管系に関する副作用が11例（12.6%）に12件、消化器系に関する副作用が6例（6.9%）に11件、呼吸器に関する副作用が6例（6.9%）に7件、肝に関する副作用が2例（2.3%）に8件認められた。肥大型心筋症に伴う再発性心房細動の患者を対象とした一般臨床試験では、安全性検討例17例中11例（64.7%）に25件の副作用が認められた。甲状腺に関する副作用が最も多く、5例（29.4%）に8件認められ、以下、眼に関する副作用が5例（29.4%）に5件、心血管系に関する副作用が2例（11.8%）に3件、消化器系に関する副作用が1例（5.9%）に1件、肝に関する副作用が1例（5.9%）に5件認められた。

既承認時には、米国での申請にあたり実施された海外臨床試験の成績も提出した。他の抗不整脈薬による治療で無効又は忍容性がなかった不整脈患者241例を対象として安全性が評価された。241例中175例（73%）に副作用が認められた。神経系に関する副作用が最も多く116例（48.1%）で認められ、主なものは振戦、運動失調等の中枢性の障害であった。眼に関する副作用は107例（44.4%）で認められ、主なものは角膜変性症・角膜沈着が77例（32.0%）であった。消化器系に関する副作用は67例（27.8%）で認められ、主なものは悪心・嘔吐32例（13.3%）であった。皮膚に関する副作用は42例（17.4%）に認められ、主なものは光感作性（紅斑・掻痒症）22例（9.1%）であった。心血管系に関する副作用は33例（13.7%）で認められ、その内訳は、うっ血性心不全7例（2.9%）、不整脈の悪化6例（2.5%）、洞房結節機能障害5例（2.1%）であった。肝に関する副作用は13例（5.4%）に認められ、主なものは肝機能検査値異常9例（3.7%）、肝障害1例（0.4%）であった。肺に関する副作用は7例（2.9%）に認められ、うっ血性心不全による肺症状2例（0.8%）、肺炎5例（2.1%）であった。甲状腺に関する副作用は6例（2.5%）に認められ、甲状腺機能低下症4例（1.7%）及び甲状腺機能亢進症2例（0.8%）であった。

製造販売後の情報収集として、特別調査Iが実施された。肥大型心筋症に伴う心房細動患者

159例でみられた副作用は、甲状腺機能低下症13例(8.18%)、肺障害8例(5.03%)、角膜色素沈着8例(5.03%)、甲状腺機能検査異常8例(5.03%)であった。心不全(NYHA心機能分類I度)に伴う心房細動患者46例でみられた副作用は、肺障害5例(10.87%)、甲状腺機能低下症4例(8.70%)、角膜症4例(8.70%)、角膜色素沈着2例(4.35%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加2例(4.35%)であった。心不全(NYHA心機能分類II~IV度)に伴う心房細動患者144例でみられた副作用は、甲状腺機能低下症12例(8.33%)、肺障害7例(4.86%)、角膜色素沈着7例(4.86%)、甲状腺機能検査異常7例(4.86%)であった。

心不全に伴う心房細動患者を対象とした国内臨床報告11報における有害事象/副作用の発現率は、6.3~57.1%であった。器官別の有害事象/副作用は、内分泌系では甲状腺機能障害14.3%(文献C-20)、甲状腺機能低下4.9%(文献C-24)及び4.0%(文献C-21)であった。呼吸器系では、肺拡散能低下12.0%(文献C-21)及び9.3%(文献C-22)、KL-6上昇10.0%(文献C-15)及び3.7%(文献C-24)、間質性肺炎6.7%(文献C-13:心不全有群)、4.8%(文献C-12)及び3.8%(文献C-13:心不全無群)であった。視覚系では、角膜色素沈着30.0%(文献C-15)、角膜障害28.6%(文献C-20)、眼障害14.8%(文献C-24)であった。心拍数・心リズム系では、不整脈の悪化18.2%(文献C-17)及び8.0%(文献C-21)、徐脈17.3%(文献C-24)、17.3%(文献C-23)、14.3%(文献C-20)及び6.3%(文献C-18)であった。心血管系では、心不全9.6%(文献C-23)及び8.6%(文献C-24)であった。皮膚・皮膚附属器系では、皮疹3.8%(文献C-13:心不全無群)であった。白血球・網内系では、血球減少4.0%(文献C-21)であった。国内臨床報告4報で本剤投与例における死亡が報告された。小河原らの報告(文献C-16)では、2例の死亡例が報告され、突然死及び心不全死が各1例であった。磯貝の報告(文献C-20)では、38ヵ月目に突然死が報告された。春名らの報告(文献C-21)では、突然死が1例(拡張型心筋症)に認められた。磯貝の報告(文献C-23)では、本剤単独投与群の突然死1例及び本剤とβ遮断薬併用群の突然死1例の計2例が報告された。国内臨床報告5報で投与中止となった有害事象/副作用は、肺障害(間質性肺炎、肺拡散能低下、肺線維症、KL-6上昇)19例、不整脈(不整脈の悪化、心室性頻拍)5例、甲状腺障害(甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症)2例、徐脈2例、血球減少1例及び皮疹1例であった。

心不全に伴う心房細動患者を対象とした海外臨床報告8報における有害事象/副作用の発現率は、0.7~21.5%であった。器官別の有害事象/副作用は、内分泌系では甲状腺機能亢進6.8%(文献C-09:継続時投与群)及び6.6%(文献C-09:再発時投与群)、また甲状腺機能低下3.8%(文献C-09:再発時投与群)であった。呼吸器系では、肺線維症3.6%(文献C-11)であった。心拍数・心リズム系では、徐脈6.6%(文献C-09:再発時投与群)及び3.0%(文献C-04)であった。消化管系では、消化管障害4.0%(文献C-04)であった。皮膚・皮膚附属器系では、軽度皮膚障害(光線過敏症)5.8%(文献C-05)及び皮膚変色4.5%(文献C-11)であった。

海外臨床報告6報で本剤投与例における死亡が報告された。Singh Nらの報告(文献C-02)では、本剤投与例で13例(4.9%)が死亡し、うち6例は突然死であった。Levy Sらの報告(文献C-03)では、観察期間中に1例が心不全により死亡した。Roy Dらの報告(文献C-03)では、死亡例は201例中9例(4.5%)であった。Madrid AHらの報告(文献C-05)では、本剤とイルベサルタンの併用群で1例が突然死した。Kosior DAらの報告(文献C-07)では、試験期間中に3例が死亡し、うち2例の死因は脳卒中であった。Ahmed Sらの報告(文献C-09)では、継続投与群の3例(2.8%)及び再発時投与群の3例(2.9%)で死亡例がみられた。死亡原因は、突然

死 2 例、肺炎 1 例、膵臓癌 1 例、膀胱癌 1 例及び大動脈瘤破裂 1 例であった。海外臨床報告 5 報で投与中止となった有害事象/副作用は、肺障害（肺障害、肺毒性、肺線維症）14 例、胃腸障害 12 例、眼障害又は皮膚障害 11 例、徐脈・心不全 10 例、甲状腺障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症）8 例、不眠又は疲労 6 例、中枢神経障害 2 例、QT 延長 1 例、振戦 1 例、便秘 1 例、その他 15 例であった。

これらを纏めると、今回の申請で提出した国内外の臨床報告及び製造販売後の情報における有害事象/副作用の種類やその発現頻度は、既承認の効能・効果の対象となる患者集団と大きく異なるものではなかった。また、今回の申請効能・効果の対象となる患者集団において、留意すべき新たな有害事象/副作用の発現は認められなかった。今回の申請に使用した国内外の臨床報告及び製造販売後の情報で報告された重篤な副作用は、内分泌（甲状腺）、呼吸器、眼、循環器が多く、死亡例については、主に突然死や心不全が原因とされ、既承認の効能・効果の対象となる患者集団において報告されたものと異なるものではなかった。今回の申請に使用した国内外の臨床報告で投与中止となった主な副作用は、呼吸器及び循環器が多く、既承認の効能・効果の対象となる患者集団において報告されたものと異なるものではなかった。以上の結果より、今回の申請効能・効果である心不全（低心機能）に伴う心房細動患者に本剤を投与する場合と、既承認の効能・効果の対象となる患者に本剤を投与する場合とで、患者背景の違いにより本剤の安全性が大きく異なる可能性は少ないと考えられた。

機構は、以下のように考える。心不全患者では、心筋の受攻性が高く、利尿剤の投与等に伴い電解質バランスが崩れていることが多い等の理由により、抗不整脈薬による心室性の催不整脈作用のリスクが高いとされており（ACC/AHA/ESC 2006 ガイドライン）、本剤については、大規模臨床試験において、心不全患者における催不整脈リスクが高くないことが示されているものの、当該リスクには十分に留意する必要がある。しかしながら、申請者による、既承認時の国内外の臨床試験成績、製造販売後の情報、今回の申請に使用された国内外の臨床報告等の検討結果から、今回の申請効能・効果である心不全（低心機能）に伴う心房細動患者に本剤を投与する場合と、既承認の効能・効果の対象となる患者に本剤を投与する場合とで、患者背景の違いにより本剤の安全性が大きく異なる結果はみられていない。また、既承認の心室細動や、心室性頻拍では、その基礎疾患として心筋梗塞や拡張型心筋症等の心疾患を有する症例が多いため、心不全（低心機能）状態である者も多く含まれていると考えられることから、既承認時の対象患者と比較して、心不全（低心機能）に伴う心房細動患者において、本剤による心血管系の副作用の発現リスクが非常に高まることは想定しにくく、既承認時の対象患者ではみられなかったような新たな有害事象がみられる可能性は低いと判断される。したがって、今回の申請効能・効果である心不全（低心機能）に伴う心房細動患者に本剤を投与する場合も、既承認の効能・効果の対象となる患者に本剤を投与する場合と同様に、本剤の催不整脈リスク等の心血管系の副作用及び心外性の副作用の発現に十分に注意する必要がある。特に心外性の副作用について、本剤には、間質性肺炎、肺線維症、甲状腺機能異常、肝機能障害、角膜色素沈着等の重篤な副作用も多くみられるため、既承認時と同様の施設及び患者の限定、並びにモニタリングの規定を設定することが適切と考える。以上より、添付文書（案）上の慎重投与、重要な基本的な注意等における、本剤投与時の安全性に関する注意喚起、モニタリングの規定は適切と判断するが、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最終的に判断したい。



### 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

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

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の、「生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合：心不全（低心機能）に伴う心房細動」に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると考え。本剤は陰性変力作用を有さず、催不整脈作用が比較的少なく、比較的高い除細動効果と洞調律維持効果を示すことから、心不全（低心機能）に伴う心房細動における新たな治療の選択肢を提供するものであるが、効能・効果、用法・用量、添付文書上の安全性に関する注意喚起については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 22 年 8 月 17 日

### I. 申請品目

[販 売 名] アンカロン錠 100  
[一 般 名] アミオダロン塩酸塩  
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社  
[申請年月日] 平成 21 年 11 月 20 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

#### 1. 効能・効果について

本剤は、心房細動患者において臨床的に十分な除細動効果と洞調律維持効果を示すものの、心房細動は、基本的には致死的な不整脈ではないこと、洞調律維持療法と心拍数コントロール療法が心房細動患者の脳卒中の発現率、QOL、死亡率に及ぼす影響に差はないと考えられることから、本剤の重篤な心外性の副作用を生じさせるリスクが臨床的に許容できる心房細動患者は、心房細動による心不全増悪の可能性がある心不全（低心機能）を合併する患者であり、本剤が、徐拍化効果を示し、陰性変力作用を示さないことも踏まえると、本剤の効能・効果を「生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合：心不全（低心機能）に伴う心房細動」とすることは妥当であるとした機構の判断について、専門委員から、機構の判断は妥当であるとの意見、有効性及び安全性に関する判断に問題はないが、効能・効果にある「心不全（低心機能）」に、左室拡張機能障害による心不全（拡張不全）が含まれるのか明確にする必要があるとの意見が出された。

機構は、心不全の程度に関わらず、低心機能（左室機能低下）患者において本剤の有効性及び安全性が示されていることから、低心機能に基づく心不全患者及び低心機能患者が本剤の対象患者であり、左室拡張機能障害による心不全（拡張不全）は本剤の効能・効果に含まれない旨説明し、最終的に、機構の判断は専門委員に支持された。

#### 2. 用法・用量について

申請者が提示した国内臨床報告及び国内における使用実態、また、本邦を含むいずれの国又は地域においても、心不全の有無によらず、心房細動治療時の本剤の用法・用量は同一であり、各国又は地域の中で複数の適応症に対する本剤の用法・用量は同一であること等を踏まえ、本邦における心不全（低心機能）に伴う心房細動の用法・用量に関しても、既承認の「導入期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として 1 日 400mg を 1～2 回に分けて 1～2 週間経口投与する。維持期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として 1 日 200mg を 1～2 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。」と同一とすることが適切とした機構の判断について、専門委員から、機構の判断は妥当であるとの意見、日本人心不全患者では肺合併症の発現頻度が正常心機能例に比べて高い傾向にあると考えるため、導入期：200～400mg、維持期：100～200mg とし、血中濃度を測定しながら本薬の用量を適宜増減するよう規定することが望ましいとの意見が出された。

機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「本剤による副作用発現率が高いことから、患者の感受性の個体差に留意して有効最低維持量での投与が望ましい」と注意喚起し、必要最低限の用量の選択を推奨していること、提出された資料から、申請効能・効果である心不全（低心機能）に伴う心房細動患者に本剤を投与する場合と、既承認の効能・効果の対象患者に本剤を投与する場合とで、安全性が大きく異なることは示唆されていないと考えられること、心室細動、心室性頻拍の患者は、基礎疾患として心筋梗塞や拡張型心筋症等の心疾患を有する場合が多いため、既承認の対象患者には、心不全（低心機能）状態である患者も多く含まれていると考えられること、現時点では本薬を適宜増減するための目安となる血中濃度を提示することは困難であることから、既承認効能・効果と同一の用法・用量とすることが適切と判断した旨説明し、最終的に、機構の判断は専門委員に支持された。

### 3. 安全性について

心不全患者では、抗不整脈薬による心室性の不整脈のリスクが高いとされており（ACC/AHA/ESC 2006 ガイドライン）、本剤については、大規模臨床試験において、心不全患者における催不整脈リスクが高くないことが示されているとはいえ、当該リスクには十分に注意する必要があると考えられることから、心不全（低心機能）に伴う心房細動患者に本剤を投与する場合も、既承認の効能・効果の対象患者の場合と同様に、本剤による催不整脈作用をはじめとする心血管系の副作用の発現リスク、及び間質性肺炎、肺線維症、甲状腺機能異常、肝機能障害、角膜色素沈着等の重篤な心外性の副作用の発現リスクに十分に注意する必要があるとあり、特に心外性の副作用に関連した対応として既承認時と同様の施設及び患者の限定、並びにモニタリングの規定を設定することが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。

### Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。（下線部変更）

頁	行	改訂前	改訂後
9	14	( $p < 0.001$ 、log-rank 検定)	( $p < 0.001$ 、 <u>検定法未記載</u> )
23	37	脳卒中、QOL	脳卒中の <u>発現率</u> 、QOL

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (下線部今回追加)

生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合

心室細動、心室性頻拍

心不全（低心機能）又は肥大型心筋症に伴う心房細動

[用法・用量] 導入期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日400mgを1～2回に分けて1～2週間経口投与する。

維持期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日200mgを1～2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。