

審査報告書

平成 27 年 7 月 10 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] アーチスト錠 2.5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名] カルベジロール
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 20 日
[剤形・含量] 1 錠中、カルベジロールを 2.5 mg、10 mg 又は 20 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 27 年 7 月 10 日

[販売名] ①アーチスト錠 2.5 mg、②同錠 10 mg、③同錠 20 mg

[一般名] カルベジロール

[申請者] 第一三共株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 10 月 20 日

[審査結果]

提出された資料から、アーチスト錠 2.5 mg、同錠 10 mg 及び同錠 20 mg の頻脈性心房細動に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、アーチスト錠 2.5 mg、同錠 10 mg 及び同錠 20 mg について、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] ①次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者

虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

頻脈性心房細動

②本態性高血圧症（軽症～中等症）

腎実質性高血圧症

狭心症

次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者

虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

頻脈性心房細動

③本態性高血圧症（軽症～中等症）

腎実質性高血圧症

狭心症

頻脈性心房細動

（下線部追加、二重下線部変更）

[用法・用量] ①虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 1.25 mg、1 日 2 回食後経口投与から開始する。1 回 1.25 mg、1 日 2 回の用量に忍容性がある場合には、1 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1 回投与量は 1.25 mg、2.5 mg、5 mg 又は 10 mg のいずれかとし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。通常、維持量として 1 回 2.5～10 mg を 1 日 2 回食後経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

頻脈性心房細動

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 5 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、効

果が不十分な場合には 10 mg を 1 日 1 回、20 mg を 1 日 1 回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は 20 mg を 1 日 1 回までとする。

(下線部追加、二重下線部変更)

②本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

狭心症

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 1.25 mg、1 日 2 回食後経口投与から開始する。1 回 1.25 mg、1 日 2 回の用量に忍容性がある場合には、1 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1 回投与量は 1.25 mg、2.5 mg、5 mg 又は 10 mg のいずれかとし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。通常、維持量として 1 回 2.5～10 mg を 1 日 2 回食後経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

頻脈性心房細動

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 5 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には 10 mg を 1 日 1 回、20 mg を 1 日 1 回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は 20 mg を 1 日 1 回までとする。

(下線部追加、二重下線部変更)

③本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

狭心症

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

頻脈性心房細動

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 5 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には 10 mg を 1 日 1 回、20 mg を 1 日 1 回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は 20 mg を 1 日 1 回までとする。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 27 年 6 月 1 日

I. 申請品目

- [販売名] ①アーチスト錠 1.25 mg、同錠 2.5 mg、②同錠 10 mg、③同錠 20 mg
- [一般名] カルベジロール
- [申請者名] 第一三共株式会社
- [申請年月日] 平成 26 年 10 月 20 日
- [剤形・含量] ①、②、③1 錠中、カルベジロールを 1.25 mg、2.5 mg、10 mg 又は 20 mg 含有するフィルムコーティング錠
- [申請時効能・効果] ①次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
頻脈性心房細動
- ②本態性高血圧症（軽症～中等症）
腎実質性高血圧症
狭心症
次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
頻脈性心房細動
- ③本態性高血圧症（軽症～中等症）
腎実質性高血圧症
狭心症
頻脈性心房細動
- (下線部追加)
- [申請時用法・用量] ①虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
カルベジロールとして、通常、成人 1 回 1.25 mg、1 日 2 回食後経口投与から開始する。1 回 1.25 mg、1 日 2 回の用量に忍容性がある場合には、1 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1 回投与量は 1.25 mg、2.5 mg、5 mg 又は 10 mg のいずれかとし、いずれの用量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。通常、維持量として 1 回 2.5～10 mg を 1 日 2 回食後経口投与する。
なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。
頻脈性心房細動
カルベジロールとして、通常、成人 1 回 5 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には 10 mg、20 mg へ段階的に増量する。なお、

年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は20 mg までとする。

(下線部追加)

②本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症

カルベジロールとして、通常、成人1回10～20 mg を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

狭心症

カルベジロールとして、通常、成人1回20 mg を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

カルベジロールとして、通常、成人1回1.25 mg、1日2回食後経口投与から開始する。1回1.25 mg、1日2回の用量に忍容性がある場合には、1週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1回投与量は1.25 mg、2.5 mg、5 mg 又は10 mg のいずれかとし、いずれの用量においても、1日2回食後経口投与とする。通常、維持量として1回2.5～10 mg を1日2回食後経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

頻脈性心房細動

カルベジロールとして、通常、成人1回5 mg を1日1回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には10 mg、20 mg へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は20 mg までとする。

(下線部追加)

③本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症

カルベジロールとして、通常、成人1回10～20 mg を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

狭心症

カルベジロールとして、通常、成人1回20 mg を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

頻脈性心房細動

カルベジロールとして、通常、成人1回5 mg を1日1回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には10 mg、20 mg へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は20 mg までとする。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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。

なお、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品に係るものであること、カルベジロール（以下、「本薬」）の心拍数減少効果は、初回申請時に提出された効力を裏付ける試験の成績から説明できること、

今回の申請時用法・用量は既承認効能・効果に係る用法・用量の範囲内であることから、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

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

本薬は、ドイツのベーリンガー・マンハイム社（現 F. ホフマン・ラ・ロッシュ社）が開発した非選択的なアドレナリン受容体 $\alpha\beta$ 遮断薬であり、内因性交感神経刺激作用は示さない。本邦においては、第一製薬株式会社（現第一三共株式会社）が 1984 年よりアーチスト錠（以下、「本剤」）として開発を開始し、1993 年 1 月に「本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症、狭心症」の効能・効果で本剤 10 mg 及び 20 mg が承認された。続いて、2002 年 10 月に「次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」の効能・効果が本剤 10 mg に追加され、同効能・効果で本剤 1.25 mg 及び 2.5 mg が承認された。

海外では、本薬は、高血圧症を効能・効果として 1990 年にドイツ及びベルギーで承認されて以降、2015 年 4 月現在、80 以上の国又は地域で高血圧症、狭心症、慢性心不全等の効能・効果で承認されているが、心房細動の効能・効果で承認されている国又は地域はない。

本申請に関しては、2009 年 3 月に、循環器関連主要学会（日本心電学会、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本不整脈学会、日本心不全学会）から、本剤に心房細動の効能を追加することに関する要望書が厚生労働省に提出されている。第一三共株式会社は、心房細動患者を対象とした国内臨床試験を実施し、今般、本剤に「頻脈性心房細動」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤の用法・用量（案）を踏まえ、本申請効能・効果を追加する本剤 1.25 mg での申請は、平成■■年■■月に取り下げられた。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

今回の申請にあたり、資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

今回の申請にあたり、資料は提出されていない。

(iii) 臨床的有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅲ相試験（治験実施計画書番号：DQ2466-A-J301、添付資料 5.3.5.1-1<2013 年 7 月～2014 年 5 月>）

日本人慢性心房細動患者を対象に、本薬を 5 mg、10 mg、20 mg の用量で漸増投与、もしくは 5 mg の固定用量で 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化二重盲検比較試験が、国内の計 18 施設で実施された（目標症例数：1 群 40 例、計 120 例）。

主な組入れ基準は、慢性（持続性又は永続性）心房細動と診断されている 20 歳以上の外来患者とされた。

被験者は、5 mg 1 日 1 回の固定用量投与群（以下、「5 mg 固定群」）並びに 5 mg 1 日 1 回を開始用量として忍容性と心拍数に応じて最大 10 mg 1 日 1 回まで増量する群（以下、「10 mg 漸増群」）及び最大 20 mg 1 日 1 回まで増量する群（以下、「20 mg 漸増群」）に無作為割付された。5 mg 固定群では、全投与期間（第Ⅰ期、第Ⅱ期、第Ⅲ期、それぞれ 2 週間）において、本薬 5 mg が 1 日 1 回投与された。10 mg 漸増群では、第Ⅰ期は本薬 5 mg が 1 日 1 回投与され、第Ⅰ期又は第Ⅱ期終了時に、①12 誘導心電図による安静時心拍数が 80 拍/分を超えている、②忍容性及び安全性に問題がない、のいずれにも合致し、収縮期血圧が 110 mmHg 以上の被験者は、本薬 10 mg 1 日 1 回へ増量することとされた。20 mg 漸増群では、第Ⅰ期又は第Ⅱ期終了時に、①及び②に合致し、収縮期血圧が 110 mmHg 以上の被験者は、本薬 5 mg 1 日 1 回から増量する場合は 10 mg 1 日 1 回投与へ、10 mg 1 日 1 回から増量する場合は 1 日 20 mg 1 日 1 回へ増量することとされた。増量基準に合致しない場合は前期と同じ用量を投与し、心拍数 60 拍/分未満の場合は減量することとされた。なお、割付には「開始時のホルター心電図による 24 時間平均心拍数」を因子とした最小化法が用いられた。

無作為割付された 127 例（5 mg 固定群 42 例、10 mg 漸増群 42 例、20 mg 漸増群 43 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち、無作為化後のホルター心電図が 1 回も測定されていない被験者を除いた 125 例（42 例、42 例、41 例）が Full analysis set（以下、「FAS」）とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。治験薬投与中止例は 4 例（0 例、1 例、3 例）であり、中止理由は、被験者からの申し出（10 mg 漸増群 1 例）、有害事象（20 mg 漸増群 2 例）、中止基準の血圧値に抵触（20 mg 漸増群 1 例）であった。

安全性解析対象集団での投与群ごとの投与量の推移は、5 mg 固定群では、第Ⅰ期、第Ⅱ期、第Ⅲ期とも 5 mg/日が投与された症例が 100%（42/42 例）、10 mg 漸増群では、第Ⅰ期に 5 mg/日が投与された症例が 100%（42/42 例）、第Ⅱ期に 5 mg/日が投与された症例が 35.7%（15/42 例）、10 mg/日が投与された症例が 64.3%（27/42 例）、第Ⅲ期に 5 mg/日が投与された症例が 19.0%（8/42 例）、10 mg/日が投与された症例が 81.0%（34/42 例）、20 mg 漸増群では、第Ⅰ期に 5 mg/日が投与された症例が 100%（43/43 例）、第Ⅱ期に 5 mg/日が投与された症例が 32.6%（14/43 例）、10 mg/日が投与された症例が 60.5%（26/43 例）、第Ⅲ期に 5 mg/日が投与された症例が 25.6%（11/43 例）、10 mg/日が投与された症例が 20.9%（9/43 例）、20 mg/日が投与された症例が 46.5%（20/43 例）であった。

有効性について、主要評価項目はホルター心電図による 24 時間平均心拍数の変化量（以下、心拍数が低下した場合には正の数、増加した場合には負の数で示す）とされた。なお、欠測値は Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完された。検定の多重性を考慮し、初めに①5 mg 1 日 1 回 2 週間投与時（5 mg 固定群、10 mg 漸増群、20 mg 漸増群の併合）の平均心拍数の投与前値との比較を行い、①で有意差が認められた場合には次に②6 週時の平均心拍数の変化量について 5 mg 固定群、10 mg 漸増群、20 mg 漸増群の用量反応関係の確認を行い、②で有意差が認められた場合には次に③4 週時の平均心拍数の変化量についての 5 mg 固定群と漸増群（10 mg 漸増群及び 20 mg 漸増群の併合）の比較を行い、③で有意差が認められた場合には次に④6 週時の平均心拍数の変化量についての 5 mg 固定群と 20 mg 漸増群との比較を行うこととされた。

①について、治験薬投与開始前の 24 時間平均心拍数は 96.1 ± 13.0 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）拍/分、2 週時は 89.5 ± 12.2 拍/分であり、投与開始前から 2 週時までの変化量は 6.6 ± 7.91 拍/分であり有意な心拍数減少効果がみられた（対応のある t 検定、 $p < 0.0001$ ）。②について、5 mg

固定群では治験薬投与開始前が 98.4±15.1 拍/分、6 週時が 89.9±12.67 拍/分、治験薬投与開始前から 6 週時までの変化量は 7.6 [5.4, 9.8] (最小二乗平均値 [95%信頼区間]、以下同様) 拍/分であり、10 mg 漸増群では治験薬投与開始前が 95.6±13.45 拍/分、6 週時が 86.9±11.61 拍/分、治験薬投与開始前から 6 週時までの変化量は 8.9 [6.7, 11.1] 拍/分であり、20 mg 漸増群では治験薬投与開始前が 94.3±9.75 拍/分、6 週時が 84.4±7.12 拍/分、治験薬投与開始前から 6 週時までの変化量は 10.6 [8.4, 12.8] 拍/分であり、漸増による心拍数減少効果の有意な用量反応関係は認められなかった(対比 (-1,0,1) に対する、投与前の 24 時間平均心拍数を共変量とした共分散分析、 $p=0.0638$)。

副次評価項目とされた、ホルター心電図による 24 時間平均心拍数が目標心拍数(80 拍/分以下)に到達した被験者の割合は、6 週時において、5 mg 固定群 21.4% (9/42 例)、10 mg 漸増群 28.6% (12/42 例)、20 mg 漸増群 34.1% (14/41 例)であった。

安全性について、第 I 期に認められた有害事象の発現割合は 18.9% (24/127 例)であった。2 例以上に認められた有害事象は、心室性頻脈 5 例、鼻咽頭炎 3 例、慢性心不全 2 例、上気道の炎症 2 例であった。第 II 期に認められた有害事象の発現割合は、第 II 期に本薬 5 mg 1 日 1 回投与であった症例(以下、「5 mg 投与例(第 II 期)」) 15.5% (11/71 例)、第 II 期に本薬 10 mg 1 日 1 回投与であった症例(以下、「10 mg 投与例(第 II 期)」) 15.1% (8/53 例)であった。いずれかの投与量で 2 例以上に認められた有害事象は、5 mg 投与例(第 II 期)では心室性頻脈 2 例、10 mg 投与例(第 II 期)では心室性頻脈 2 例であった。第 III 期に認められた有害事象の発現割合は、第 III 期に本薬 5 mg 1 日 1 回投与であった症例(以下、「5 mg 投与例(第 III 期)」) 11.5% (7/61 例)、第 III 期に本薬 10 mg 1 日 1 回投与であった症例(以下、「10 mg 投与例(第 III 期)」) 9.3% (4/43 例)、第 III 期に本薬 20 mg 1 日 1 回投与であった症例(以下、「20 mg 投与例(第 III 期)」) 35.0% (7/20 例)であった。いずれかの投与量で 2 例以上に認められた有害事象は、5 mg 投与例(第 III 期)では鼻咽頭炎 2 例、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 例、10 mg 投与例(第 III 期)では認められず、20 mg 投与例(第 III 期)ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 例であった。有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたものは、第 I 期に慢性心不全 2 例、浮動性めまい 1 例、免疫性血小板減少性紫斑病 1 例、腹部不快感 1 例、10 mg 投与例(第 II 期)に倦怠感 1 例、5 mg 投与例(第 III 期)に γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例、10 mg 投与例(第 III 期)に血中乳酸脱水素酵素増加 1 例、20 mg 投与例(第 III 期)に血中乳酸脱水素酵素増加・ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加・アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加・血中アルカリホスファターゼ増加 1 例、ヘモグロビン減少 1 例であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、5 mg 固定群 1 例(5 mg 投与例、硬膜下血腫)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、20 mg 漸増群で 2 例(いずれも 5 mg 投与例、慢性心不全)に認められ、いずれも治験薬との因果関係ありとされた。

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、心房細動の心拍数を調節する目的で行われる既存の

治療法（本薬以外の β 遮断薬、ジギタリス製剤、カルシウム拮抗薬）との使い分け及びそれらとの併用も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の臨床的位置付けに関して、国際的に標準的と考えられる教科書（*Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume, 9th ed.*:825-44, 2012.、*Conn's current therapy*:423-7, 2014）、各極の心房細動治療ガイドライン等では、本薬は心房細動患者の心拍数調節療法に用いる β 遮断薬の一つとして記載されている。日本、米国及び欧州のガイドライン（心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）（2012年度合同研究班報告、合同研究班参加学会：日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心電学会、日本不整脈学会）、AHA/ACC/HRSガイドライン（*J Am Coll Cardiol*, 64(21):e1-76, 2014）及びEuropean Society of Cardiology（以下、「ESC」）の心房細動治療ガイドライン（*Eur Heart J*, (31):2369-429, 2010））には、慢性心房細動に対する心拍数調節を目的とする房室結節伝導を抑制する経口薬剤として、 β 遮断薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム）、ジギタリス製剤及びアミオダロン塩酸塩（以下、「アミオダロン」）が記載されている。 β 遮断薬は、心房細動に対する心拍数調節薬として国内外で多くの患者に処方されており、国内において、主治医の判断で薬剤が選択されたJ-RHYTHM試験（*Circ J*, 73(2):242-8, 2009）では、発作性心房細動患者の51.5%、持続性心房細動患者の31.0%（*Circ J*, 72(suppl.IV):1581-638, 2008）、国内の循環器専門医を対象とした「心房細動治療指針」に関するアンケート調査（新博次. *Prog. Med*, 28(6):1577-92, 2008）では、心不全合併なしの患者（1238名回答）の52.5%（ β 遮断薬のうち、本薬31.8%）、心不全合併ありの患者（1236名回答）の29.0%（ β 遮断薬のうち、本薬77.1%）に、それぞれ処方されていた。心不全合併がない心房細動患者では、 β 遮断薬のうち、本薬、ビソプロロールフマル酸塩（以下、「ビソプロロール」）及びアテノロールの3剤（いずれも1日1回投与）が広く使用され、心不全合併がある患者では、 β 遮断薬のうち、特に本薬が処方される割合が高かった。また、心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）及び不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009年改訂版）（2008年度合同研究班報告、合同研究班参加学会：日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本心臓病学会、日本心電学会、日本不整脈学会）では、副伝導路がなく心不全のない持続性あるいは永続性心房細動に対しては、 β 遮断薬又は非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の投与が推奨され、副伝導路のない心不全例の心房細動に対しては、経口投与で時間をかけて心拍数を低下させる薬剤として、ジゴキシン、本薬、ビソプロロール、又はアミオダロンが使用できるとされている（いずれも「クラスI」：治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、見解が広く一致している）。各薬剤の使い分けについては、個々の患者の背景や状態に応じて、薬剤の特徴（薬物動態、薬理作用、安全性や有効性プロファイル等）、国内外のガイドライン等を踏まえ、検討されるものとする。基本的には、 β 遮断薬は、副伝導路がなく心機能低下のない心房細動患者で第一選択薬として使用され、 β 遮断薬単剤で効果不十分な場合にはカルシウム拮抗薬又はジギタリス製剤との併用等が検討されると考える。また、心機能低下のある心房細動患者では、活動的な患者において β 遮断薬が第一選択薬として使用され、まずはジギタリス製剤が選択された患者でも、運動時の心拍数調節が必要なケースや効果不十分なケースでは、ジギタリス製剤と β 遮断薬が併用されるか、あるいは β 遮断薬単剤又は β 遮断薬とカルシウム拮抗薬の併用に切り替えること等が検討されると考える。

本薬は血管拡張作用を示す非選択的 β 遮断作用を有する $\alpha\beta$ 遮断薬であり、 β_1 受容体遮断作用に基づき心拍数低下作用を示す。非選択的 β 遮断薬としては、1日3回投与が必要なプロプラノ

ロールが頻拍性心房細動の適応を有するものの、処方割合は高くはない。一方、本薬と同様に国内で心房細動の心拍数調節に広く使用されてきたビソプロロールやアテノロールは、いずれも選択的 β_1 受容体遮断薬であり、心拍数低下作用に関わる主な薬理学的機序について本薬との間に違いはなく、いずれも内因性交感神経刺激作用を有さず、1日1回投与の長時間作用型という共通の特徴を有する。さらに、心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）において本薬とビソプロロールは心機能低下例で使用できる薬剤として推奨されており、心房細動に対する心拍数調節療法における β 遮断薬としての基本的な使用方法（カルシウム拮抗薬、ジギタリス製剤との使い分け、併用等）は、概ね同様であると考えられる。

慢性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、ビソプロロール 2.5 mg の2週間投与による平均心拍数の投与前値からの変化量（平均値±標準偏差）は 12.2±9.1 拍/分であり（*J Cardiol*, 62(1):50-7, 2013）、国内第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.1-1）において、本薬 5 mg の2週間投与による平均心拍数の投与前値からの変化量は 6.6±7.91 拍/分であった。これらの結果について直接的な比較はできないものの、心不全患者で同等の効力を示すと考えられている用量の比は、1日用量でビソプロロール 1 に対し、本薬は 5～10 倍（1回用量では 2.5～5 倍）であり（*Eur J Heart Fail*, 7(4):640-9, 2005、*Eur J Heart Fail*, 13(6):670-80, 2011、*Am J Cardiol*, 107(2):215-9, 2011）、それらの同等な用量での比較において、ビソプロロールに比べ本薬は緩やかな心拍数低下を示したとする報告（*Eur J Heart Fail*, 13(6):670-80, 2011、*Am J Cardiol*, 107(2):215-9, 2011、*Int J Cardiol*, 161(3):160-5, 2012）を踏まえると、本薬の開始用量（5 mg）ではビソプロロールの開始用量（2.5 mg）に比べ、緩やかな心拍数減少効果を示すと考える。

以上のように、心房細動に対する心拍数調節療法における本薬の基本的な使用方法（カルシウム拮抗薬、ジギタリス製剤との使い分け、併用等）は、他の β 遮断薬と概ね同様と考える。また、本薬の開始用量では、ビソプロロールの開始用量に比べ緩やかな心拍数減少効果を示すと考えており、本薬は、初めて心拍数調節療法を導入する患者、高齢者、徐脈が懸念される患者（特に夜間徐脈の悪化に注意が必要な患者）等において比較的 safely に使用できるという特長を有すると考える。したがって、本薬を心房細動での心拍数調節療法に用いる β 遮断薬の選択肢の一つとして、医療現場に提供する意義はあると考える。

機構は、以下のように考える。心房細動患者における心拍数調節療法の有用性は、国内外で確立している。長時間作用型の β 遮断薬（1日1回投与が可能）である、既承認のビソプロロール、現時点では本邦で心房細動の適応を有していない本薬及びアテノロールが、医療現場では心房細動患者に対して広く使用されていること、並びに国内第Ⅲ相試験において、本薬が日本人心房細動患者の心拍数を低下させる効果自体は確認され（「（3）本薬の有効性、及び用法・用量について」の項参照）、かつ安全性に関する特別な懸念が認められなかったこと（「（4）本薬の安全性について」の項参照）から、本薬が心房細動患者の心拍数を調節する β 遮断薬の一つという位置付けで医療現場に提供されることには意義があると判断できる。本薬と、心房細動患者の心拍数を調節する目的で投与される既存の治療薬（他の β 遮断薬、ジギタリス製剤、カルシウム拮抗薬等）との使い分け及びそれらとの併用に関しては、有効性及び安全性を直接比較した臨床試験、あるいは併用での有効性及び安全性を検討した臨床試験が実施されていないものの、それぞれの薬剤の臨床での使用経験は長く、作用機序や特徴は概ね明らかになっていることから、各薬剤の有効性及び安全性のプロファイル、心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）

等を踏まえて、合併症等の患者背景を考慮しながら、患者ごとに本薬と既存のβ遮断薬を含む心房細動治療薬の中からいずれの薬剤を選択すべきか検討する必要がある。また、心不全は心房細動の原因の一つでもあり、さらに心房細動と心不全の合併症例は多いと想定されることから、心不全の効能・効果も有する本薬は、特に心不全合併例における治療の選択肢として、医療現場に提供する意義は大きいものとする。なお、ビソプロロールと本薬の心拍数低下作用については、申請者の考察にもあるように、直接的な比較試験は実施されていないため、現時点で、両薬剤の心拍数の減少効果や安全性を適切に比較・説明することは困難であり、医療現場での使用に際しては、心不全合併症例では心不全の状態や治療状況に応じて、β遮断薬の特徴を考慮してその種類及び用量を選択する等、患者背景に応じた選択がなされるものとする。

(2) 申請データパッケージについて

申請者は、申請データパッケージについて、以下のように説明した。国際的に標準的と考えられる教科書 (*Conn's current therapy*:423-7, 2014) や海外のガイドライン (AHA/ACC/HRS ガイドライン、ESC の心房細動治療ガイドライン) では、心房細動での心拍数調節療法に用いるβ遮断薬の選択肢の一つとして本薬が推奨用法・用量とともに記載されている。しかしながら、β遮断薬の用法・用量には国内外差が存在する。最近の国内での心房細動患者に対する本薬の臨床使用実態を文献検索¹により調査した結果、慢性心不全を合併していない心房細動治療に関する報告21報のうち、本薬の投与量の記載がある18報における本薬の投与量は2.5～20 mg/日であり、その94% (17/18報) の報告で5 mg/日以上が使用されていたこと、忍容性と心拍数に応じて増量されている報告では、最大20 mg 1日1回の用法・用量で投与されていたことから、特に慢性心不全を合併していない心房細動患者での心拍数調節を目的として、本薬は5 mg/日以上20 mg/日以下の用量で使用されることが多いと考えた。一方で、日本人心房細動患者での本薬の用量の妥当性は、これまで検証されていないことから、持続性又は永続性心房細動の日本人患者を対象として用法・用量を検討する国内第Ⅲ相試験を実施することとした。また、高血圧症の患者を対象とした使用成績調査 (*Drugs R D*, 11(2):171-90, 2011) 及び高血圧症の患者を対象とした長期使用に関する特別調査 (*Drugs R D*, 11(2):191-205, 2011) での有効性及び安全性の成績、並びに文献検索に基づく本薬の使用実態調査の結果から得た、発作性心房細動患者での有効性及び安全性に関する情報も含めて、頻脈性心房細動に対する本薬の有効性及び安全性を考察することとした。

機構は、以下のように考える。申請者が説明したように、心房細動患者における本薬の心拍数減少効果の意義は既に国内外で認識されていると考える。一方で、本薬を含むβ遮断薬の至適用量には国内外差があることから、日本人心房細動患者における使用実績を踏まえて用法・用量を設定した国内第Ⅲ相試験で、本薬5～20 mg/日の心拍数減少効果を確認することとした開発計画は妥当と考える。また、国内第Ⅲ相試験における本薬の用法・用量と有効性及び安全性の結果 (「(3) 本薬の有効性、及び用法・用量について」及び「(4) 本薬の安全性について」の項参照)、並びに長期投与時の有効性及び安全性に関する申請者の説明 (「(5) 本薬の長期投与時の有効性及び安全性について」の項参照) に加えて、国内外のガイドラインにおける記載状況、

¹ 医中誌 WEB、JAPICDOC、JMEDPlus、Pub Med (対象期間：平成12年1月1日～平成26年5月28日)

検索語：心房細動 (atrial fibrillation)、心房粗動 (atrial flutter)、カルベジロール (carvedilol)

除外規定：心室性不整脈、心不全のみ、又は外国人を対象とした治療に関する報告、内容が重複する報告及び総説

及び本邦の医療現場において本薬が心房細動患者に対して広く使用されていることを踏まえると、本申請において提出された資料から日本人心房細動患者における本薬の申請時用法・用量での有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。

(3) 本薬の有効性、及び用法・用量について

1) 国内第Ⅲ相試験の試験デザインについて

申請者は、国内第Ⅲ相試験の試験デザインについて、以下のように説明した。心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）では、持続性又は永続性心房細動患者に対する心拍数調節療法はクラスⅠ（手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している）として推奨されている。さらに、心機能良好な患者では、ジギタリス製剤よりもカルシウム拮抗薬やβ遮断薬の投与を優先させることが推奨されている。そこで、国内第Ⅲ相試験では、持続性又は永続性心房細動患者で、かつ本薬による心拍数減少効果を評価可能である、ホルター心電図による24時間平均心拍数が80拍/分を超える患者を対象とした。前述のように国内での使用実態に基づき、検討用量は5 mg 1日1回、10 mg 1日1回、20 mg 1日1回とし、5 mg 1日1回の固定用量投与群（5 mg 固定群）と、5 mg 1日1回を開始用量として忍容性と心拍数に応じて最大10 mg 1日1回まで増量する群（10 mg 漸増群）及び最大20 mg 1日1回まで増量する群（20 mg 漸増群）を比較することとした。有効性の主要評価項目は、ホルター心電図による24時間平均心拍数の投与前値からの変化量とし、①2週時の平均心拍数の投与前値との比較、②6週時の平均心拍数の変化量についての用量反応関係の確認、③4週時の平均心拍数の変化量についての5 mg 固定群と漸増群（10 mg 漸増群及び20 mg 漸増群の併合）との比較、及び④6週時の平均心拍数の変化量についての5 mg 固定群と20 mg 漸増群との比較から、漸増投与による心拍数減少効果の増大を検証することとした。各投与期の期間は、本薬の軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験で、脈拍数の低下作用が2週間で定常に達することが確認されていることから、2週間とした。投与回数は、労作狭心症患者を対象とした臨床薬理試験で本薬を単回投与したとき、脈拍数の低下作用は投与24時間後も持続的であり、ホルター心電図による1時間ごとの最大心拍数、最小心拍数及び平均心拍数も、投与前値と比較して投与24時間後まで有意に低下したことから、1日1回とした。なお、国内第Ⅲ相試験では高度の房室ブロック又は高度の洞房ブロックのある患者を除外するため、開始用量である5 mg より低用量を設定する必要はないものと判断した。国内第Ⅲ相試験では、ホルター心電図と12誘導心電図の両方を用いて心拍数を測定したが、ホルター心電計は24時間測定を行うことで、日常生活での活動状態、休息状態を反映したデータを含みながら、ばらつきの少ない安定したデータを得やすいため、主要評価項目と副次評価項目である平均心拍数には、ホルター心電図で測定した値を使用することとした。

機構は、以下のように考える。前述のように、国内外に蓄積した本薬の心拍数減少効果に関する知見と、それらを基にした国内外のガイドラインの記載等より、心房細動患者における心拍数減少効果に関する本薬の有効性は確立されているものと考えられたものの、様々な疾患において、本薬を含むβ遮断薬の至適用量には国内外差があることから、国内で汎用されているとされる用法・用量が日本人心房細動患者において適切であるかを確認する必要があり、国内第Ⅲ相試験では、少なくとも「5 mg/日から開始し、効果不十分な場合は10 mg/日、20 mg/日

に段階的に増量する」という国内での本薬の使用実態を基に設定した用法・用量が適切であることを確認することが必要と考えた。ただし、本薬を含む長時間作用型の β 遮断薬が既に国内の臨床現場で心房細動患者に広く使用されており、プラセボを投与することは困難な状況であることを考慮して試験をデザインせざるを得ないと判断した。以上を踏まえると、日本人心房細動患者における本薬 5~20 mg/日の心拍数減少効果を確認することとした開発計画は概ね妥当と考える。既承認時の情報等を踏まえ、国内第Ⅲ相試験における評価期間を設定した考え方についても妥当と考える。国内第Ⅲ相試験の対象患者を安静時心拍数が 80 拍/分以上の心房細動患者としたことについては、以下のように考える。ESC の心房細動治療ガイドライン及び 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update (*J Am Coll Cardiol*, 57(2):223-42, 2011) では、RACE II 試験 (*N Engl J Med*, 362(15):1363-73, 2010) の結果に基づき、心拍数調節治療の目標心拍数について、以前の ACC/AHA/ESC ガイドラインでの目標 (安静時心拍数 60~80 拍/分) から、症例によっては 110 拍/分未満とすることを推奨する変更がなされている。しかしながら、RACE II 試験は、限られた患者背景に基づいた結果であり、日本人心房細動患者全般に対する心拍数調節治療における目標心拍数設定の根拠となり得るのか不明であること、国内の心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013 年改訂版) には、心房細動中の心拍数を安静時は 60~80 拍/分に低下させることが必要である旨記載されていること等から、国内第Ⅲ相試験の対象患者を安静時心拍数が 80 拍/分以上の心房細動患者としたことは妥当と考える。また、平均心拍数の測定方法に関する申請者の説明も踏まえると、心房細動患者に対する心拍数調節治療において運動時心電図とともに有用である旨が海外のガイドライン (2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update) に記載されている 24 時間ホルター心電図による平均心拍数を用いて本薬の有効性を評価したことは妥当と考える。

2) 国内第Ⅲ相試験における本薬の有効性及び用法・用量について

機構は、申請者が計画した国内第Ⅲ相試験の主要評価項目の解析において、事前に想定した 6 週時における心拍数減少効果の用量反応性が検証されなかった原因について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。主要評価項目の解析で用量反応性及び増量効果が示されなかった原因は、計画時に想定したよりも用量群間の効果の差が小さく、ばらつきが大きかったことにあるものと考えられる。FAS を対象とした主要な解析では、6 週時における心拍数減少効果の用量反応性が検証できなかったが、副次的な解析である Per Protocol set (以下、「PPS」) を対象とした解析では、有意な用量反応性が認められている (対比 (-1,0,1) に対する、投与前の 24 時間平均心拍数を共変量とした共分散分析、以下同様、 $p=0.0364$)。PPS 不採用例 3 例を精査したところ、観察期から洞調律が認められていた選択基準違反の被験者 (10 mg 漸増群) が 1 例確認された。当該被験者は、観察期と 2 週時にはホルター心電図で心房細動に洞調律が混在し、4 週時と 6 週時には洞調律のみとなった。FAS からこの 1 例を除外して探索的な解析を実施した結果、有意な用量反応性が確認された ($p=0.0414$)。当該被験者の心拍数 (投与前値 117 拍/分、6 週時 59 拍/分、変化量 58 拍/分) の変化量は他の被験者よりも著しく大きく、FAS の 10 mg 漸増群の 6 週時の変化量 (平均値 \pm 標準偏差) は 8.7 ± 10.14 拍/分であったが、当該被験者を除外した集団での変化量は 7.5 ± 6.56 拍/分となり、変化量のばらつきが大きく減少して p 値が 0.05 を下回った。以上より、心拍数を指標とした薬力学的な評価には選択基準

違反の不適切な被験者が含まれたことが 10 mg 漸増群のばらつきを増大させ、FAS の解析結果に影響を及ぼしたものと考える。

機構は、以下のように考える。主要な解析で有効性の検証に至らなかった原因として、申請者は、試験計画時の想定と試験結果の間に乖離がみられたことをあげているが、そうであれば、申請者による計画時の事前情報の収集や検討が十分でなかったことが疑われる。また、本薬の心拍数低下作用を評価する対象としては不適切な発作性心房細動患者が 10 mg 漸増群に 1 例存在し、観察期と 2 週時にはホルター心電図で心房細動に洞調律が混在し、4 週時と 6 週時には洞調律のみであったことの影響があったとの申請者の考察については、当該患者の混在が用量反応関係に関する解析結果に影響した可能性はあるが、事後的に特定の患者データを除外した解析に基づく当該考察のみから本薬の用量反応関係が示されたと結論付けることはできない。国内第Ⅲ相試験の主要評価項目の評価では、予め想定された結果が得られなかったことは、重大な問題であるため、機構は、更に以下のような検討を行った。

機構は、国内第Ⅲ相試験において、5 mg/日から投与を開始し、効果不十分な場合に 10 mg/日及び 20 mg/日へ段階的に増量することの妥当性を検討するにあたり、それぞれ低用量で効果不十分な症例を対象とした低用量群と高用量群の群間比較をするのではなく、割付前の効果の十分性を考慮せずに低用量又は高用量へ任意漸増した群を群間比較するデザインとした理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。低用量（5 mg/日又は 10 mg/日）で効果不十分な症例で、それぞれ増量効果を示す計画としなかった理由は次のとおりである。本薬 10 mg/日から 20 mg/日への増量効果を並行群間比較によって確認するためには、4 週時に 20 mg/日への増量基準に該当する被験者を 10 mg/日群（10 mg/日維持群）又は 20 mg/日群（20 mg/日増量群）に無作為割付し、4 週時から 6 週時の 24 時間平均心拍数の変化量を群間で比較する必要がある。10 mg/日での効果不十分例に 20 mg/日を投与したときの 24 時間平均心拍数の変化量を 2 拍/分、その標準偏差を 5 拍/分と見積もると、10 mg/日維持群と 20 mg/日増量群の群間差を検出力 80% で確認するために必要な被験者数は、1 群約 100 例と推定される。各用量への増量が必要となる被験者の割合の想定値に基づくと、治験全体で約 1000 例の組入れが必要となり、治験完了までに長期間を要すると考えられるため、今回の心房細動治療を目的とした開発が医療現場からの要望に基づくものであることを考慮すると現実的ではないと考えた。10 mg/日で効果不十分のため 20 mg/日へ増量した場合の増量効果の検証に加えて、5 mg/日で効果不十分のため 10 mg/日へ増量した場合の増量効果の検証を同一試験で並行群間比較によって検証しようとする、さらに多くの被験者が必要となり、より現実的ではないと考えた。

以上のとおり、国内第Ⅲ相試験は、3 つのレジメン（5 mg 固定群、10 mg 漸増群及び 20 mg 漸増群）間で有効性を比較するデザインとした。10 mg/日及び 20 mg/日への増量効果を確認するための解析は、この 3 つのレジメンが増量できる最大用量の違いで設定されていることから、心拍数減少効果を 3 つのレジメン群の用量反応関係で確認することとし、その上で、対比較（5 mg 固定群と漸増群、及び 5 mg 固定群と 20 mg 漸増群）を行うことが適切であると考えた。なお、本来並行群間比較により評価すべきである「低用量で効果不十分な被験者を対象とした増量効果」は、副次評価項目として、効果不十分な部分集団での解析を事前に規定し実施することとした。また、20 mg/日への増量効果に関する「10 mg 漸増群と 20 mg 漸増群との群間比較」

は点推定値での比較とし、副次評価項目として設定した。

機構は、「5 mg/日から投与を開始し、効果不十分な場合は10 mg/日、20 mg/日へ段階的に増量する」という用法・用量の妥当性を確認するという国内第Ⅲ相試験の目的を踏まえると、本剤の増量効果の評価については、低用量で効果不十分な症例を対象としてそれぞれ高用量投与時の増量効果を示す試験計画等とすることがより適切かつ増量効果の検討が明確であったと考えるが、本薬を含む長時間作用型のβ遮断薬が既に国内の臨床現場で心房細動患者に広く使用されているという医療実態に起因する臨床試験への患者の組入れの困難さも踏まえると、任意漸増の試験デザインを選択した申請者の方針自体には一定の妥当性があるものとする。

機構は、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目の解析において、直線的な用量反応性及び増量効果は示されなかったにも関わらず、申請時用法・用量を「1回5 mgを1日1回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には10 mg、20 mgへ段階的に増量する。」とした理由について、5 mg/日から10 mg/日への増量効果、10 mg/日から20 mg/日への増量効果が認められると考えた根拠とともに説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

① 用量反応性について

前述のように、FASで有意な用量反応関係が検証されなかった理由は、選択基準違反の被験者1例のデータが解析に含まれていたことによるばらつきが増大が影響したことであったと考える。また、ホルター心電図による1時間ごとの平均心拍数の24時間推移及び活動時の心拍数のデータからは、3群（レジメン）間で最大投与量の増加に伴い、特に昼間（活動時）の心拍数が顕著に低下することが確認された（図1）。さらに、ホルター心電図による平均心拍数及び12誘導心電図による安静時心拍数が80拍/分以下へ到達した被験者の割合は、用量依存的に増大する傾向が認められた。上記の3群間での解析には、実際の最終投与量が10 mg漸増群では5 mg/日の、20 mg漸増群では5 mg/日及び10 mg/日の被験者のデータも含まれることから、より正確な用量反応性を確認するために事後的に最終投与量別での6週時の平均心拍数の変化量についての用量反応性を検討し、実際の投与量に基づく用量反応性が認められることを確認した（ $p=0.0359$ ）。このときの6週時の平均心拍数の投与前からの変化量は、5 mg/日で7.9 [6.0, 9.7]（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）拍/分、10 mg/日で9.4 [7.2, 11.6] 拍/分、20 mg/日で11.8 [8.6, 15.0] 拍/分であり、用量増加に伴う心拍数の低下が認められた。これらの結果を踏まえると、事前に計画された解析では用量反応性は検証できなかったものの、本薬の5 mg/日、10 mg/日及び20 mg/日による心拍数減少効果に用量反応性が認められると判断することは妥当と考える。

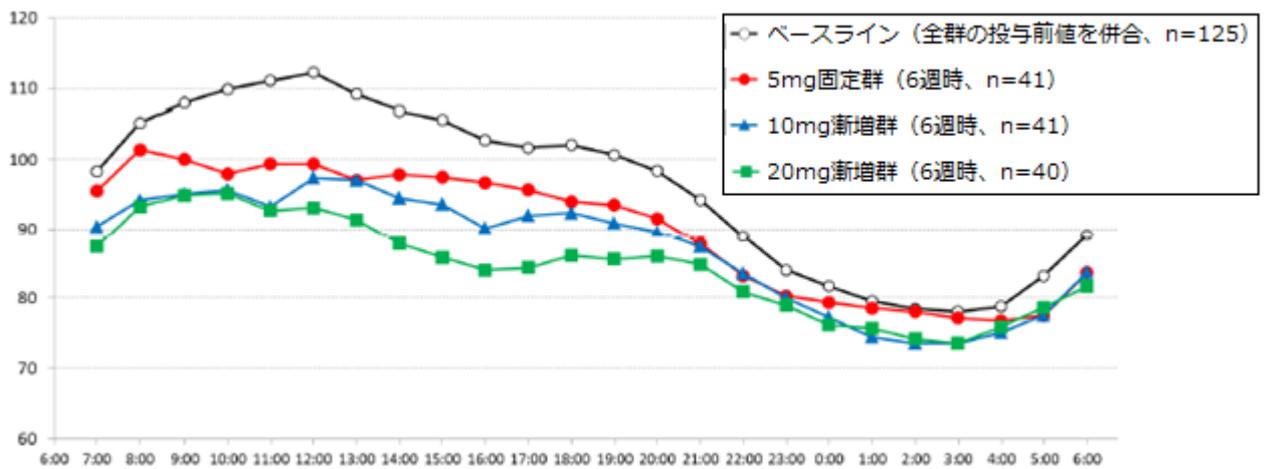


図1：6週時のホルター心電図による1時間ごとの平均心拍数の経時推移 (FAS、LOCFなし) (提出資料一部改変)

② 10 mg/日への増量効果

6週時の平均心拍数の変化量について5 mg 固定群、10 mg 漸増群、20 mg 漸増群の有意な用量反応関係が認められなかったため、参考としての位置付けであるが、4週時には10 mg 漸増群と20 mg 漸増群の最大用量がいずれも10 mg/日であることから「4週時の平均心拍数の変化量を指標とした5 mg 固定群に対する漸増群（10 mg 漸増群と20 mg 漸増群の併合）での増量効果」について検討した。24時間平均心拍数は、FASでの5 mg 固定群の治験薬投与開始前は 98.4 ± 15.1 拍/分（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、4週時は 91.4 ± 13.55 拍/分、治験薬投与開始前から4週時までの変化量は6.3 [3.8, 8.7] 拍/分（最小二乗平均値 [95%信頼区間]、投与前の24時間平均心拍数を共変量とした共分散分析、以下同様）であり、漸増群の治験薬投与開始前は 95.0 ± 11.72 拍/分、4週時は 86.7 ± 10.62 拍/分、治験薬投与開始前から4週時までの変化量は8.6 [6.9, 10.4] 拍/分であり、5 mg 固定群と漸増群の間の変化量の差は2.4 [-0.64, 5.37] 拍/分であった。このときの10 mg 漸増群には前述の選択基準違反の被験者1例が含まれていたため、当該被験者のデータを除外した事後的な解析を行った結果、変化量の差は1.6 [-0.96, 4.24] 拍/分となった。副次的な位置付けのPPSでの解析においても変化量の差は2.2 [-0.21, 4.62] 拍/分であった。一連の解析結果において有意な増量効果が認められなかった原因としては、5 mg 固定群と漸増群（4週時の10 mg 漸増群と20 mg 漸増群の併合）での心拍数減少効果の差が想定よりも小さく、ばらつきが大きかったことに起因すると考えた。すなわち、試験計画時に投与群間の差を3拍/分（10 mg 漸増群の変化量：10拍/分、5 mg 固定群の変化量：7拍/分）、標準偏差を5拍/分と想定していたが、結果は群間の差が2.4拍/分、標準偏差が8.01～10.77拍/分であり、想定とは乖離していた。また、4週時までの漸増群には、10 mg 漸増群と20 mg 漸増群いずれも、10 mg/日まで増量されている被験者以外に5 mg/日が継続投与された被験者も含むことから、より正確に10 mg/日への増量効果を把握するため、副次評価項目として10 mg/日への増量が必要と判断された被験者での増量の有無別の解析を行った。その結果、5 mg/日では効果不十分で増量の必要があると判断された被験者のうち、増量判定時以降に5 mg/日が継続投与された被験者30例での2週時から4週時までの平均心拍数の変化量は、0.1 [-1.86, 2.13] 拍/分であったのに対し、10 mg/日へ増量された被験者53例（10 mg 漸増群と20 mg 漸増群の併合）では、3.4 [0.97, 5.86] 拍/分とさらなる心拍数減少効果が認められたことか

ら、10 mg/日への増量効果が認められると判断した。事後的に行った10 mg 漸増群の選択基準違反の被験者を除外した解析でも同様の結果であった。これらの漸増群で5 mg/日で効果不十分で10 mg/日へ増量された被験者53例のうち、20 mg/日への増量は不要と判断された被験者が12例存在しており、10 mg/日で十分な治療効果を示す患者が存在することを示唆するものと考えた。ホルター心電図による1時間ごとの平均心拍数の24時間推移からも、10 mg/日へ増量しなかった被験者集団の曲線はベースライン（増量判定時）の曲線とほぼ同レベルで、明らかな心拍数減少効果が認められず、10 mg/日へ増量した被験者集団の曲線は、特に昼間（活動時）に増量判定時及び増量しなかった被験者集団の曲線からの乖離が認められ、明らかな心拍数減少効果が確認された。同様に、1時間ごとの最大及び最小心拍数の24時間推移においても、いずれにおいても昼間（活動時）の明らかな心拍数減少効果が確認された。24時間での最大心拍数についても、増量による心拍数減少効果の増大傾向が認められている（5 mg 固定群 11.6 ± 17.92 拍/分、漸増群併合 19.0 ± 21.66 拍/分）。ホルター心電図による24時間平均心拍数及び12誘導心電図による安静時心拍数での目標心拍数到達割合についても、10 mg/日への増量効果を支持する結果が得られた。これらの結果を踏まえると、4週時の漸増群において統計学的に有意な増量効果は認められなかったものの、臨床的に10 mg/日への増量効果は認められると判断することは妥当と考えた。

③ 20 mg/日への増量効果

6週時の平均心拍数の変化量について5 mg 固定群、10 mg 漸増群、20 mg 漸増群の間で有意な用量反応関係が認められなかったため、参考としての位置付けであるが、事前に定めていた「6週時の平均心拍数の変化量を指標とした5 mg 固定群に対する20 mg 漸増群での増量効果」の解析の結果、治験薬投与開始前から6週時までの変化量は、FASでの5 mg 固定群7.7 [5.7, 9.7] 拍/分（投与前の24時間平均心拍数を共変量とした共分散分析）、20 mg 漸増群10.7 [8.6, 12.7] 拍/分であり、群間の変化量の差は2.9 [0.06, 5.80] 拍/分であった。副次的な位置付けであるPPSでの解析においても群間の変化量の差は3.0 [0.15, 5.95] 拍/分と同様の結果であった。10 mg 漸増群及び20 mg 漸増群での6週時の平均心拍数の変化量（最小二乗平均値）はそれぞれ8.4 拍/分及び10.2 拍/分であり、選択基準違反の被験者を除外した事後的な解析でも7.3 拍/分及び10.0 拍/分と10 mg 漸増群に比べ20 mg 漸増群で心拍数減少効果が大きいことが示唆された。副次評価項目として、20 mg/日への増量が必要と判断された被験者での増量の有無別の解析を行った。その結果、10 mg/日で効果不十分で増量の必要があると判断された被験者のうち、増量判定時以降も10 mg/日が継続投与された被験者18例での4週時から6週時までの平均心拍数の変化量は-0.7 [-3.88, 2.43] 拍/分であったのに対し、20 mg/日へ増量された被験者20例では5.0 [0.04, 9.96] 拍/分と、さらなる心拍数減少効果が認められたことから20 mg/日への増量効果が認められると判断した。10 mg 漸増群及び20 mg 漸増群のなかで5 mg/日で効果不十分で10 mg/日へ増量された被験者53例のうち、10 mg/日で効果不十分で20 mg/日への増量が必要と判断された被験者が38例存在したことは、臨床的に20 mg/日の投与を必要とする患者が存在することを示唆すると考えた。ホルター心電図による1時間ごとの平均心拍数の24時間推移でも、20 mg/日へ増量した被験者集団の曲線に、特に昼間（活動時）に増量判定時及び増量しなかった被験者集団（10 mg/日投与）の曲線からの乖離が認められ、明らかな心拍数減少効果が確認された。同様に、1時間ごとの最大及び最小心拍数の24時間推移において

も、明らかな心拍数減少効果が確認された。ホルター心電図による平均心拍数及び12誘導心電図による安静時心拍数での目標心拍数到達割合も、20 mg/日への増量の臨床的な意義を支持する結果であった。

以上の結果から、主要評価項目について統計学的に有意な用量反応性及び増量効果は示されなかったものの、臨床的には5 mg/日、10 mg/日及び20 mg/日による用量反応性及び増量による心拍数減少効果の増大が期待できると考え、1回5 mgを1日1回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には10 mg/日、20 mg/日へ段階的に増量することは妥当であると判断した。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験のFASでの24時間ホルター心電図による平均心拍数は、投与前で96.1±13.00拍/分、2週時で89.5±12.20拍/分であり、時期効果を考慮する必要はあるが、5 mg/日の2週間投与により6.6±7.91拍/分の統計学的に有意な減少が認められ、かつ、治療期間を通して増量を必要としなかった被験者は全体で16/124例であり、5 mg/日で十分な心拍数調節効果を得られる患者が一定数存在すると考えられることから、本薬5 mg/日の投与は臨床的に意義のある心拍数減少効果を有することが示唆されている。さらに、安全性の結果からも、5 mg/日での投与開始により本薬の過剰な心拍数減少効果に起因するような有害事象は認められなかったことから、5 mg/日を開始用量とすることは可能と考える。

国内第Ⅲ相試験の主要評価項目に対する主要な解析において本薬の直線的な用量反応性及び増量効果は検証されなかったことから、国内第Ⅲ相試験の主要な成績のみからでは、申請者が設定した用量幅で増量することの妥当性が説明できるとは言い難い。しかしながら、上述のとおり、そもそも国内第Ⅲ相試験が、実施可能性も踏まえつつデザインせざるを得なかったことは、当該試験結果の解釈において考慮する必要がある。その上で、国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目である「ホルター心電図による24時間平均心拍数」の推移の点推定値の結果からは用量依存的な心拍数減少効果が示唆されており、副次評価項目及びその他の評価項目である6週時のホルター心電図による24時間平均心拍数及び12誘導心電図による安静時心拍数が目標心拍数に到達した被験者の割合は、5 mg 固定群、10 mg 漸増群、20 mg 漸増群の順に増加する傾向が認められている。また、実際の投与量に基づく評価に関しては、事後的に実施された部分集団における評価であり、無作為化された群間比較結果ではないため結果の解釈には注意を要するものの、最終投与量別の6週時の平均心拍数の投与前からの変化量より、用量増加に伴う心拍数の低下が認められている。さらに、10 mg/日への増量が必要と判断された被験者における実際の増量の有無別での結果では、5 mg/日から10 mg/日への増量によるさらなる心拍数減少効果が認められたこと、5 mg/日で効果不十分で10 mg/日へ増量された被験者53例のうち12例で20 mg/日への増量は不要と判断されたことから、10 mg/日で十分な治療効果を示す患者が存在する。加えて、10 mg/日で効果不十分で増量の必要があると判断された被験者のうち20 mg/日へ増量された被験者ではさらなる心拍数減少効果が認められた。以上のこと等を踏まえると、当該試験の結果から、医療実態から想定された用法・用量（申請時用法・用量）において本薬を使用した場合の有効性（5、10、20 mg/日における段階的な心拍数減少効果）は示唆されているものと考え。あわせて、本薬は国内外のガイドラインに心房細動における心拍数調節薬として記載されている状況にあり、既に国内でも本剤が心房細動患者に対する標準的治療薬の一つとして広く使用されている実態があることも踏まえると、本薬の10 mg/日及び20 mg/日への増量効果を再度確認するための臨床試験を改めて実施する必要まではないも

のと判断した。

いずれの投与群においても、本薬の過剰な心拍数減少効果に起因するような有害事象は認められていないことから、安全性の観点からは5~20 mg/日の範囲内で用量を調節することが適切と判断された（「(4) 本薬の安全性について」の項参照）こと、本薬20 mg/日超を投与した際の安全性は国内第Ⅲ相試験において検討されていないことから、本薬の上限用量は20 mg/日とすることが妥当である。

なお、本薬を医療現場で投与する際には、血圧、心機能、心房細動に伴う自覚症状の程度、治療目標等を含めた患者背景を考慮して、患者ごとに適した心拍数の目標値を設定して本薬の投与量を調節する必要があると考える。

以上より、本剤の心房細動に対する用法・用量は以下のとおりとすることが妥当と考えるが、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

[用法・用量]

カルベジロールとして、通常、成人1回5 mgを1日1回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には10 mgを1日1回、20 mgを1日1回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は20 mgを1日1回までとする。

(4) 本薬の安全性について

1) 国内第Ⅲ相試験における本薬の安全性について

申請者は、本剤の安全性について以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験で認められた副作用（有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたもの）は、本薬の副作用として既知の事象であり、国内第Ⅲ相試験における発現割合は7.9%（10/127例）であった。既承認効能・効果である本態性高血圧症、腎実質性高血圧症及び狭心症の適応の承認時及び再審査終了時の副作用の発現割合は6.2%（82/1329例）及び5.0%（328/6572例）、慢性心不全の適応の承認時及び再審査終了時の副作用の発現割合は40.2%（104/259例）及び14.9%（296/1991例）であった。国内第Ⅲ相試験における副作用の発現割合は既承認効能・効果の承認時及び再審査終了時の値を著しく上回るものではなく、個々の副作用の発現割合についても同様であり、心房細動患者に本薬を投与した際の、新たな副作用発現及び既知の副作用の発現割合上昇のリスクは示されなかった。本薬の薬理作用に起因して生じることが考えられる主な有害事象のうち、心臓障害又は血管障害に分類される有害事象、低血圧、ふらつき及びめまいについて検討したところ、全試験期間で2例以上に発現した事象は、心室性頻脈8.7%（11/127例）、浮動性めまい2.4%（3/127例）及び慢性心不全1.6%（2/127例）であった。心室性頻脈はいずれもホルター心電図で確認された非持続性心室性頻脈であり、臨床的に問題となるものではなかった。治験薬との関連ありと判断された有害事象は、慢性心不全2例（1.6%）及び浮動性めまい1例（0.8%）であった。なお、慢性心不全2例は第Ⅰ期の5 mg投与時に発現した。本薬の薬理作用に起因して生じることが考えられる有害事象のうち、投与量増加により発現割合が上昇する事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験では浮動性めまい3例、起立性低血圧1例が認められており、国内での心房細動患者に対する本薬の臨床使用実態に関する文献でも徐脈等

が報告されていることから、医療現場での本剤の心房細動への使用に際しては、定期的な診察及び定期的な 24 時間ホルター心電図等での評価により、過度の徐脈、低血圧等の出現に注意を払う必要がある。現行の本剤の添付文書には、副作用の発現状況により本剤の減量又は投与中止等の措置を行うべきであること、心機能検査を定期的に行う必要があること等が注意喚起されており、現時点では、現行の注意喚起に加えて新たな注意喚起を追加する必要はないと考える。

2) 本薬による心不全増悪リスクについて

機構は、本薬による心不全増悪リスクについて、国内第Ⅲ相試験では慢性心不全を合併している患者 20 例中 2 例に慢性心不全の増悪が認められたこと、本剤の使用成績調査、国内での心房細動患者に対する本薬の臨床使用実態に関する文献報告等を踏まえて説明するよう求めた。また、国内第Ⅲ相試験では New York Heart Association（以下、「NYHA」）心機能分類Ⅱ度以上の心不全患者は除外されていたことを踏まえ、NYHA 心機能分類Ⅱ度以上の心不全を合併した心房細動患者への本剤投与時の心不全増悪リスクについて、これまでに得られている情報に基づき具体的に説明した上で、慢性心不全を合併した心房細動患者では、慢性心不全の用法・用量に従って投与することで十分に安全性が担保され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。国内第Ⅲ相試験に組み入れられた NYHA 心機能分類Ⅰ度の慢性心不全患者 20 例のうち 2 例に慢性心不全の増悪が認められた。1 例は、慢性心不全（NYHA 心機能分類Ⅰ度）、高血圧、肥大型心筋症、非持続性心室頻拍を合併しており、本薬 5 mg 投与開始 8 日目に慢性心不全の急性増悪が発現し、投与 14 日目の 2 週時の規定来院で体重の増加、足のむくみが認められたため、本薬投与は中止された。治療のためにフロセミドが 20 mg から 40 mg に増量され、ジゴキシン投与が開始された。有害事象発現 22 日目に体重の減少が認められ、労作時の息切れ及びむくみが消失したため、回復が確認された。因果関係はありと判定された。別の 1 例は、慢性心不全（NYHA 心機能分類Ⅰ度）、糖尿病、非持続性心室頻拍、慢性 C 型肝炎を合併しており、本薬 5 mg 投与開始 2 日目に慢性心不全の急性増悪を発症し、投与 4 日目に下肢のむくみが著明であったため、規定外来院した。同日本薬の投与が中止され、治療のためにフロセミド、ジゴキシン投与が開始された。有害事象発現 24 日目に体重の減少及び下肢浮腫の改善が認められたため、回復が確認された。因果関係はありと判定された。これらの事象の重症度は軽度及び中等度で、いずれも合併症の慢性心不全（NYHA 心機能分類Ⅰ度）が増悪したものであり、本薬 20 mg 漸増群の投与初期（第Ⅰ期 5 mg 投与時）に発現していた。慢性心不全の投与開始時の承認用法・用量は 1.25 mg 1 日 2 回投与と設定されており、慢性心不全の患者の中には開始用量を 5 mg とすることは適さない患者が含まれていることが示唆された。

慢性心不全を合併した心房細動患者での本剤投与時の心不全発現リスクを検討するために、慢性心不全患者を対象とした本剤の使用成績調査及び特別調査の結果について、心房細動合併の有無別の副作用の発現状況を検討した。これらの調査では、添付文書の慢性心不全の用法・用量に基づいて本剤は投与された。使用成績調査（調査期間：2003 年 1 月～2005 年 6 月）は、安全性評価対象患者が 1732 例で、NYHA 心機能分類の内訳はⅠ度 24.1%（418/1732 例）、Ⅱ度 54.9%（951/1732 例）、Ⅲ度 18.1%（314/1732 例）、Ⅳ度 2.1%（37/1732 例）、不明 0.7%（12/1732 例）であった。NYHA 心機能分類Ⅱ度以上であった 1302 例における副作用の発現割合は、心

房細動合併なしの患者で 11.6% (106/912 例)、合併ありの患者で 12.9% (50/387 例) であった。心不全の増悪に関連する事象である「心不全」、「急性心不全」又は「うっ血性心不全」のいずれかを発現した患者の割合は、心房細動合併なしの患者で 4.4% (40/912 例)、合併ありの患者で 4.1% (16/387 例) であり、心房細動の合併の有無により心不全増悪の発現割合に差は認められなかった。特別調査(調査期間:2003 年 1 月~2005 年 6 月)は、安全性評価対象患者が 497 例で、NYHA 心機能分類の内訳は I 度 11.5% (57/497 例)、II 度 61.2% (304/497 例)、III 度 22.9% (114/497 例)、IV 度 2.0% (10/497 例)、不明 2.4% (12/497 例) であった。NYHA 心機能分類 II 度以上であった 428 例における副作用の発現割合は、心房細動合併なしの患者で 10.1% (33/327 例)、合併ありの患者で 14.1% (14/99 例) であった。「心不全」、「急性心不全」又は「うっ血性心不全」のいずれかを発現した患者の割合は、心房細動合併なしの患者で 4.0% (13/327 例)、合併ありの患者で 4.0% (4/99 例) であり、心房細動の合併の有無により心不全増悪の発現割合に差は認められなかった。以上のとおり使用成績調査及び特別調査のいずれでも、心房細動を合併した NYHA 心機能分類 II 度以上の慢性心不全患者に、慢性心不全の用法・用量に従って本剤を投与した場合に、心房細動を合併しない患者に比べて心不全の増悪の発現割合が高まることはなかった。

慢性心不全の効能・効果追加に係る承認事項一部変更承認申請に際して実施した、後期第 II 相試験の結果について、心房細動合併の有無別に心不全の悪化の発現状況を検討した。当該後期第 II 相試験は、NYHA 心機能分類 II~III 度で左室駆出率が 40% 以下である、拡張型心筋症及び虚血性心筋症に基づく慢性心不全患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験であり、試用期は本薬 2.5 mg/日 (1.25 mg 1 日 2 回投与、1~2 週間) より開始し、本薬 5 mg/日 (2.5 mg 1 日 2 回投与、2 週間以上) で良好な忍容性が確認できた患者を、本薬 2.5 mg 1 日 2 回の 1 日量 5 mg の群 (以下、「5 mg 群」) 又は試用期に続く用量設定期に忍容性を確認しながら 2.5~10 mg 1 日 2 回で 1 日量 20 mg まで増量する群 (以下、「20 mg を上限とした漸増群」) のいずれかあるいは対応するプラセボ群に割り付けた。心不全の悪化によるイベント (入院又は再入院、投薬の中止、併用薬の増量、抗心不全薬の新規追加) を発現した被験者数の割合は、本薬群の心房細動を合併した被験者では、5 mg 群ではイベントを発現した症例はなく、割付後の、忍容性を確認しながら各群における最高耐用量まで増量する用量設定期に 2.7% (1/37 例、20 mg を上限とした漸増群)、固定期 25 週~終了時までには 5.4% (2/37 例、20 mg を上限とした漸増群) であり、本薬群の心房細動を合併していない被験者では、固定期開始~12 週までに 1.3% (1/79 例、5 mg 群)、固定期 25 週~終了時までには 1.3% (1/79 例、5 mg 群) であった。プラセボ群における全期間での心不全悪化のイベント発現割合は、心房細動合併ありの被験者では 22.2% (2/9 例)、合併なしの被験者では 18.9% (7/37 例) であった。プラセボ群、本薬群のいずれも、心房細動を合併した被験者で、心房細動を合併していない被験者よりも心不全の悪化によるイベント発現割合は高い傾向がみられたが、心房細動の合併の有無に関わらず、本薬群ではプラセボ群に比べてイベントを抑制していた (合併あり: プラセボ群 22.2% (2/9 例)、本薬群 8.1% (3/37 例)、合併なし: プラセボ群 18.9% (7/37 例)、本薬群 2.5% (2/79 例))。

最近の国内での心房細動患者に対する本薬の使用実態についての文献検索¹において確認された報告の中で、心房細動を合併した心不全患者の心房細動治療に関する国内の報告は 13 報あり、うっ血性心不全を発現したため、本薬の投与 (10 mg/日) を中止した症例報告が 1 報 (今

月の治療, 12(10):3-10, 2004) あったが、その他には本薬投与による心不全の増悪は報告されていなかった。

以上のように、慢性心不全患者を対象とした使用成績調査、特別調査及び後期第Ⅱ相試験の結果から、NYHA 心機能分類Ⅱ度以上の慢性心不全患者であっても、心房細動の合併の有無により本薬投与により慢性心不全の増悪の発現割合が大きく上昇することはなかった。したがって、慢性心不全を合併した心房細動患者では、慢性心不全の用法・用量に従って投与することで、本剤を安全に投与することができるものとする。なお、添付文書(案)に記載したとおり、臨床症状に注意し、心機能検査を行う等、観察を十分に行うことを注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験では、NYHA 心機能分類Ⅱ度以上の心不全患者は除外されていたが、NYHA 心機能分類Ⅰ度の心不全を合併した心房細動患者において、本薬 5 mg/日で投与を開始したところ、投与初期に心不全の増悪が認められたことから、安全性の観点から、心不全を合併した心房細動患者では、NYHA 心機能分類Ⅰ度の軽症例も含め、重症度に関わらず、本薬 5 mg/日未満の開始用量とする必要がある。

慢性心不全の効能・効果追加の承認事項一部変更承認申請時に実施された後期第Ⅱ相試験では、基礎疾患が拡張型心筋症及び虚血性心筋症に限定されてはいるものの、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅲ度の慢性心不全患者のうち心房細動の合併例においても、心房細動の非合併例と同様に、本薬群ではプラセボ群に比べて心不全の悪化によるイベント発現が抑制される傾向が示唆されたことから、NYHA 心機能分類Ⅱ度以上の慢性心不全を合併した心房細動患者への本薬投与時には、慢性心不全の用法・用量に従って投与することにより、臨床的に十分な安全性が担保されるものとする。また、慢性心不全患者を対象とした使用成績調査、特別調査、文献報告からも、心不全を合併した心房細動患者への投与の際には、慢性心不全の用法・用量に従って投与することにより、慢性心不全の増悪リスクを大きく高めることなく、本薬の使用が可能であることが示唆されているものとする。以上を踏まえ、慢性心不全患者においてはNYHA 心機能分類によらず、慢性心不全での用法・用量における開始用量である 1.25 mg 1日2回投与から開始することが安全性の観点から妥当と考える。したがって、添付文書(案)の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、慢性心不全を合併する患者では、慢性心不全の用法・用量に従うよう注意喚起されていることは妥当と判断した。

また、心不全合併患者においては、本剤の投与初期及び増量時には特に心不全増悪のリスクがあることに留意する必要があるが、申請者は、添付文書(案)の「重要な基本的注意」の項において、「心不全を合併する頻脈性心房細動患者では本剤投与により心不全を悪化させる可能性があるため、臨床症状に注意し、心機能検査(脈拍、血圧、心電図、X線等)を行う等、観察を十分に行うこと。」との注意喚起を行っており、適切な対応がなされているものと判断した。

(5) 本薬の長期投与時の有効性及び安全性について

機構は、心房細動患者に本薬を長期投与したときの安全性及び有効性について、これまでに得られている知見等に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認効能・効果である高血圧症の患者を対象とした本剤

の使用成績調査において、本剤が 12 週間以上投与された患者のうち、心房細動合併ありの 40 例で副作用は認められておらず、心房細動合併なしの 3451 例における副作用発現患者の割合は 1.59% (55/3451 例) であった。本剤が 24 週間以上投与された心房細動合併患者の 6 例では、副作用は認められなかった。本剤が 12 週間以上投与された患者での心拍数減少効果について、心房細動を合併している患者 22 例の 12 週時の脈拍数の平均値 (標準偏差) は 68.2 (7.6) 拍/分であり、投与前値 74.0 (12.2) 拍/分と比較して低下した。高血圧症の患者を対象とした本薬の長期使用に関する特別調査では、標準的な観察期間である 18 ヶ月間本剤が投与された患者のうち、心房細動合併ありの患者 4 例で副作用は認められず、心房細動合併なしの患者での副作用発現割合は 5.16% (18/349 例) であった。

最近の国内での心房細動患者に対する本薬の使用実態についての文献報告¹において確認された報告の中で、慢性心不全を合併していない心房細動治療又は心房細動を合併した心不全患者の心房細動治療における国内での臨床使用実態に関する報告は 34 報あり、そのうち、投与期間が判明したのは 24 報であった。当該 24 報のうち 46% (11/24 報) の報告で 6 ヶ月以上、29% (7/24 報) の報告で 1 年以上本薬が投与されていた。本薬が 6 ヶ月以上投与され、安全性が評価されていた 1 報 (*J Cardiovasc Pharmacol*, 61(1):77-82, 2013) では、本薬の投与期間は 3 年、投与量は 5 ~ 20 mg (平均 14.5 mg/日) で、本薬が投与された被験者に発現した有害事象は、脳梗塞 1 例、一過性脳虚血発作 1 例、心不全 2 例、徐脈 2 例であった。これらの有害事象はいずれも本剤の既知の副作用であり、安全性プロファイルに既承認効能・効果との大きな違いは認められなかった。

本薬が 6 ヶ月以上投与されていた報告での有効性に関する評価を精査したところ、本薬の投与期間が最長であった前述の 3 年間の試験において、本薬が投与された被験者での平均心拍数は投与前 72 拍/分から 1 ヶ月後には 64 拍/分に有意に低下し、それ以降 3 年後まで同程度で推移していた。長期投与に関する報告としては、永続性心房細動患者 11 例を対象に、本薬 (10 mg/日から開始し、20 mg/日まで増量) の抗頻脈作用を検討した臨床研究 (*J Arrhythmia*, 29 Suppl:229-30, 2013) があり、投与期間は 12 ヶ月であった。平均心拍数は本薬投与前 89.0 拍/分、6 ヶ月後 77.3 拍/分、12 ヶ月後 76.8 拍/分、最大心拍数は本薬投与前 177.7 拍/分、6 ヶ月後 148.5 拍/分、12 ヶ月後 146.5 拍/分であり、本薬投与 6 ヶ月後及び 12 ヶ月後に、投与前に比べ、平均心拍数及び最大心拍数の平均値が有意に低下した。

これらの結果から、本薬を心房細動患者に長期投与したときに、安全性プロファイルは既承認効能・効果の患者と大きく異なるものではなく、心房細動での心拍数調節療法における本薬の持続的な有効性が確認できた。

機構は、以下のように考える。心房細動患者に本薬を長期投与したときの安全性及び有効性を評価するための臨床試験は実施されていないが、本剤の既承認効能・効果に関する使用成績調査、特別調査、国内臨床報告等の結果からは、長期投与時にも本剤の安定した有効性が期待できるものと判断できる。また、本薬の薬理作用や国内臨床報告等において徐脈及び心不全等が認められていることを考慮すると、本薬の増量時のみならず、一定量で投与を継続している場合であっても、本薬の長期投与時には、過度な徐脈や心不全の出現に留意し、それらの有害事象の発現時には、本薬の減量や投与中止を行う等適切に対応する必要がある。現行の本剤の添付文書において、本薬の長期投与時には心機能検査を定期的に行うことや、徐脈や低血圧を生じた場合には減量や中止等の措置を行うことが記載されており、これらの添付文書の現行の注意喚起は適切なものと

判断した。

(6) 効能・効果及び投与対象について

申請者は、申請時の効能・効果の設定根拠について、以下のように説明した。申請時の効能・効果は、持続性又は永続性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の成績及び国内での使用実態調査に基づき設定した。国内第Ⅲ相試験において、本薬は心拍数調節療法に有用であることが示された。国内第Ⅲ相試験では持続性又は永続性心房細動患者を対象とし、発作性心房細動患者は対象としなかったが、発作性心房細動の患者でも心拍数調節が必要とされるケースは存在し、海外のガイドラインでは持続性又は永続性の慢性心房細動患者のみならず、発作性心房細動患者に対しても心拍数調節療法が推奨されており、心拍数調節療法に使用される薬剤の一つとして、本薬の推奨用法・用量も記載されている。また、本薬の心拍数調節療法の主要な薬理学的機序は、 β_1 受容体遮断作用を介してカルシウムイオン電流を抑制することによる、房室結節細胞での心房から心室への刺激伝導の抑制であり、発作性心房細動を含む頻脈性心房細動に対する効能・効果で既に承認されているビソプロロールをはじめとする他の β 遮断薬と異なるものではない。最近の国内での心房細動患者に対する本薬の使用実態についての文献検索¹において確認された報告の中で、発作性心房細動の治療に関する国内報告（術後の心房細動予防に関する報告を含む）は22報であった。当該22報のうち本薬の投与量が記載されていた17報の中で、本薬単独又は抗不整脈薬との併用による有効性が不十分と判断された報告は1報のみで、16報では、発作性心房細動患者での心拍数調整又は術後心房細動の発症予防について有効性が確認されていた。これらの使用実態からも、本薬を発作性心房細動に投与した際の有効性は支持されるものと考ええる。また、安全性が評価されている報告の中で、報告されていた有害事象はいずれも本剤の既知の副作用であった。以上より、本申請で追加する効能・効果としては「頻脈性心房細動」とすることが妥当であると判断する。

機構は、以下のように考える。本申請にあたり提出された資料より、心房細動患者における本薬の意義のある有効性と許容可能な安全性が確認できたと判断した。国内第Ⅲ相試験では、持続性又は永続性心房細動患者が対象とされていたものの、発作性心房細動においても頻脈時には心拍数を調節する治療が必要であること、心拍数調節の薬理学的機序は慢性心房細動と発作性心房細動で異なること、ESCの心房細動治療ガイドラインにおいて発作性心房細動に対する心拍数調節治療にも本薬の投与が推奨されていること等から、本薬による治療対象患者は、頻脈を呈する心房細動患者とすることが妥当と考える。以上より、心房細動に係る効能・効果は「頻脈性心房細動」とすることが適切であると考ええるが、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(7) 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の投与対象として心房細動患者が追加されることによって、新たに本剤の安全性及び有効性の情報を収集する必要性が生じていないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の心房細動患者での安全性については、心房細動に合併の多い既承認効能・効果（高血圧症、狭心症、慢性心不全）の患者での安全性情報が十分に集積していること、心房細動患者での安全性は既承認効能・効果の患者における安全性プロファイ

ルと大きく異なることから、既存の情報に基づき評価可能と考える。高血圧症の患者を対象とした使用成績調査及び長期使用に関する特別調査では、不整脈又は心房細動を合併した患者での副作用発現状況（副作用の発現割合、発現内容）は、それらを合併していない高血圧症の患者と大きく異ならなかった。慢性心不全患者を対象とした臨床試験、使用成績調査及び特別調査でも、心房細動を合併した患者での副作用発現状況は、それらを合併していない慢性心不全患者と大きく異ならなかった。文献検索による臨床使用実態調査でも、報告された有害事象はいずれも既承認効能・効果で既知の有害事象であり、心房細動患者と既承認効能・効果の患者での安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。以上より、心房細動患者を対象として、新たに安全性情報を収集する必要はないと考える。また、心房細動患者の心拍数調節療法に関しては、国際的に標準的と考えられる教科書及び国内外の心房細動治療ガイドラインで β 遮断薬の投与が推奨されており、本薬は心拍数調節療法に用いることのできる β 遮断薬の一つとして位置付けられていることから、医学薬学上のコンセンサスは得られていると考える。また、国内第Ⅲ相試験成績、高血圧症を対象とした使用成績調査及び長期使用に関する特別調査での不整脈又は心房細動を合併した患者の本剤投与前後の脈拍数変化、さらに文献検索による臨床使用実態調査の結果から、長期投与時を含めた本薬の有効性が期待できると考える。以上を総合して、心房細動患者を対象とした製造販売後調査を新たに実施して収集すべき情報はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤については、本邦で既に頻脈性心房細動患者における十分な臨床使用経験があり、臨床試験や既承認効能・効果での製造販売後調査における心房細動患者での情報等でも新たな懸念事項は見いだされていないことから、頻脈性心房細動の効能・効果の追加後に新たに調査を実施してまで収集すべき情報はないとした申請者の判断は妥当であり、本申請に係る新たな製造販売後調査等の実施は不要であると考え。また、本申請に関する医薬品リスク管理計画において、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- ・重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に直ちに通知されていない

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、本剤の頻脈性心房細動患者における心拍数の調節に関する有効性は示唆され、想定されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。したがって、本剤は、頻脈性心房細動の心拍数を調節する治療薬の選択肢の一つとして、医療現場に提供される意義があるものとする。

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 27 年 7 月 10 日

I. 申請品目

[販売名] アーチスト錠 2.5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg
[一般名] カルベジロール
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 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) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、心房細動患者における心拍数調節療法の有用性は、国内外で確立しており、カルベジロール（以下、「本薬」）が、本邦の医療現場では心房細動患者に対して広く使用されていること、国内第Ⅲ相試験において本薬の心拍数減少効果が示唆され、安全性に関する新たな懸念が認められなかったことから、本薬が心房細動患者の心拍数を調節する β 遮断薬の一つという位置付けで医療現場に提供されることには意義があると判断した。また、本薬を含む心房細動治療薬は、それぞれの薬剤の有効性及び安全性のプロファイルや国内ガイドライン等を踏まえて、患者毎に合併症等の患者背景や治療目標を考慮して選択されるものと判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 国内第Ⅲ相試験の試験デザインについて

機構は、国内外における既存の情報から、既に本薬の心房細動患者における心拍数減少効果は示されている一方で、本薬を含む β 遮断薬の至適用量には国内外差があることを踏まえ、今回の開発において、国内第Ⅲ相試験を日本人心房細動患者に対し、臨床で使用されている用量である 5～20 mg/日を投与したときの心拍数減少効果を確認する目的で実施したことは妥当と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 有効性及び用法・用量について

国内第Ⅲ相試験において 5 mg/日投与により臨床的に意義のある心拍数減少効果を示唆する結果が得られ、安全性についても、5 mg/日での投与開始により本薬の過剰な効果に起因するような有害事象は認められなかった。本薬の用量間の有効性の関係については、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目での主要な解析において本薬の直線的な用量反応性及び増量効果は検証されなかったが、本薬が既に国内で心房細動患者に広く使用されていること、及びその影響で試験の規模が制限されたことも考慮し、主要評価項目である「ホルター心電図による 24 時間平均心拍数」の推移の点推定値

の結果に、副次評価項目及びその他の評価項目である 6 週時のホルター心電図による 24 時間平均心拍数及び 12 誘導心電図による安静時心拍数が目標心拍数に到達した被験者の割合、実際の投与量に基づく評価等もあわせて総合的に評価した結果、機構は、本薬の 5、10、20 mg/日における段階的な心拍数減少効果は示唆されているものと判断した。また、過剰な心拍数減少効果に起因するような有害事象は認められなかった。以上を踏まえ、アーチスト錠 2.5 mg、同錠 10 mg 及び同錠 20 mg（以下、「本剤」）の用法・用量は、「カルベジロールとして、通常、成人 1 回 5 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には 10 mg を 1 日 1 回、20 mg を 1 日 1 回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は 20 mg を 1 日 1 回までとする。」とすることが適切と判断した。専門委員より、機構の判断は妥当との意見、当該試験における主要評価項目に関する検証自体は失敗であり、群間には明らかな差がないと考えられるものの、副次評価項目等の成績もあわせて精査すると増量効果が期待できるため、本剤の用法・用量に関する機構の判断は理解できるとの意見が出され、機構の判断は、専門委員により支持された。

(4) 安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験の結果等を踏まえると、本剤の使用に際しては、定期的に 24 時間ホルター心電図等による評価を実施し、過度の徐脈又は洞停止等の出現に注意を払う必要があり、副作用の発現状況により本剤の減量又は投与中止等の措置を行うべきであること、心機能検査を定期的に行う必要があること等を記載した現行の添付文書の注意喚起を今回の効能・効果にもあてはめることは適切と判断した。国内第Ⅲ相試験において、投与初期に心不全の増悪が発現した心不全合併患者も認められたことに関し、心不全を合併した心房細動患者では、心不全の重症度に関わらず、慢性心不全の用法・用量である 1.25 mg 1 日 2 回投与を選択することが安全性の観点から妥当であり、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、慢性心不全を合併する頻脈性心房細動の患者では、慢性心不全の用法・用量に従う旨注意喚起するとして申請者の対応は妥当と判断した。また、心不全を合併する心房細動患者では、本剤の投与により心不全の症状を悪化させる可能性があるため、心機能検査を行う等、観察を十分に行う旨を添付文書において注意喚起するとして申請者の対応は妥当と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(5) 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験では、持続性又は永続性心房細動患者が対象とされたが、発作性心房細動においても頻脈時には心拍数を調節する治療が必要であること、心拍数調節の薬理的機序は慢性心房細動と発作性心房細動で異なること、ESC の心房細動治療ガイドラインにおいて発作性心房細動に対する心拍数調節治療にも本薬の投与が推奨されていること等から、本剤による治療対象患者は、頻脈を呈する心房細動患者とすることが妥当であると考え、効能・効果を「頻脈性心房細動」とすることは適切と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

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	訂正前	訂正後
4	14	虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
4	21	虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
4	27	(下線部追加)	(下線部追加、二重下線部変更)
4	28	①虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	①虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
4	33	5 mg 又は 10 mg のいずれかとし、	5 mg 又は 10 mg のいずれかとし、
5	2	(下線部追加)	(下線部追加、二重下線部変更)
5	9	虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
5	14	5 mg 又は 10 mg のいずれかとし、	5 mg 又は 10 mg のいずれかとし、
5	23	(下線部追加)	(下線部追加、二重下線部変更)

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・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] ①アーチスト錠 2.5 mg

次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者

虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

頻脈性心房細動

②アーチスト錠 10 mg

本態性高血圧症（軽症～中等症）

腎実質性高血圧症

狭心症

次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者

虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

頻脈性心房細動

③アーチスト錠 20 mg

本態性高血圧症（軽症～中等症）

腎実質性高血圧症

狭心症

頻脈性心房細動

(下線部追加、二重下線部変更)

[用法・用量] ①アーチスト錠 2.5 mg

虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 1.25 mg、1 日 2 回食後経口投与から開始する。1 回 1.25 mg、1 日 2 回の用量に忍容性がある場合には、1 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1 回投与量は 1.25 mg、2.5 mg、5 mg 又は 10 mg のいずれかとし、

いずれの用量においても、1日2回食後経口投与とする。通常、維持量として1回2.5～10 mgを1日2回食後経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

頻脈性心房細動

カルベジロールとして、通常、成人1回5 mgを1日1回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には10 mgを1日1回、20 mgを1日1回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は20 mgを1日1回までとする。

(下線部追加、二重下線部変更)

②アーチスト錠 10 mg

本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症

カルベジロールとして、通常、成人1回10～20 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

狭心症

カルベジロールとして、通常、成人1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

カルベジロールとして、通常、成人1回1.25 mg、1日2回食後経口投与から開始する。1回1.25 mg、1日2回の用量に忍容性がある場合には、1週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1回投与量は1.25 mg、2.5 mg、5 mg又は10 mgのいずれかとし、いずれの用量においても、1日2回食後経口投与とする。通常、維持量として1回2.5～10 mgを1日2回食後経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

頻脈性心房細動

カルベジロールとして、通常、成人1回5 mgを1日1回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には10 mgを1日1回、20 mgを1日1回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は20 mgを1日1回までとする。

(下線部追加、二重下線部変更)

③アーチスト錠 20 mg

本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症

カルベジロールとして、通常、成人1回10～20 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

狭心症

カルベジロールとして、通常、成人1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

頻脈性心房細動

カルベジロールとして、通常、成人 1 回 5 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には 10 mg を 1 日 1 回、20 mg を 1 日 1 回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は 20 mg を 1 日 1 回までとする。

(下線部追加)