

再審査報告書

平成 22 年 1 月 14 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	サンリズム注射液 50
有効成分名	塩酸ピルジカイニド
申請者名	アスピオファーマ株式会社
承認の 効能・効果	緊急治療を要する頻脈性不整脈（上室性及び心室性）
承認の 用法・用量	期外収縮: 通常、成人には 1 回 0.075mL/kg（塩酸ピルジカイニドとして 0.75mg/kg）を必要に応じて日本薬局方生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液などで希釈し、血圧ならびに心電図監視下に 10 分間で徐々に静注する。 なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。 頻拍: 通常、成人には 1 回 0.1mL/kg（塩酸ピルジカイニドとして 1.0mg/kg）を必要に応じて日本薬局方生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液などで希釈し、血圧ならびに心電図監視下に 10 分間で徐々に静注する。 なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。
承認年月日	平成 12 年 1 月 18 日
再審査期間	6 年

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、サンリズム注射液 50（以下、「本剤」という。）の未知の副作用、使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握を目的として、調査予定症例数を 1,200 例とし、連続調査方式により平成 12 年 4 月から平成 16 年 3 月まで実施され、国内 141 施設より 1,435 例が収集された。

なお、特別調査及び市販後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査について

2-1. 安全性

収集された 1,435 例のうち、重複症例 49 例及び契約期間外投与症例 27 例の計 76 例が除外され、1,359 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、5.4%（73/1,359 例、92 件）であり、承認時までの臨床試験（第 I 相臨床試験を除く）における副作用発現率 2.9%（16/550 例、21 件）と比較して高かった。主な器官別大分類別副作用とその発現率は、心臓障害 3.5%（48/1,359 例、内訳：洞停止 12 件、心房粗動 9 件、心室性頻脈、右脚ブロック各 6 件、心室細動 5 件等）及び臨床検査 2.0%（27/1,359 例、内訳：心電図 QRS 延長 10 件、血圧低下 6 件等）であり、発現した副作用の種類については、承認時までの臨床試験で認められた胸部不快感、胸痛等の全身障害、投与局所様態は使用成績調査では収集されなかったことを除き、承認時までの臨床試験と同様であった。使用成績調査における心臓障害の発現率は、承認時までの臨床試験の 0.5%（3/550 例）に比べ高かった。この理由として、承認時までの臨床試験では徐脈性不整脈、急性心筋梗塞等の基礎疾患を有する患者は除外されるなど限定された患者に本剤が使用されていたこと、市販後の医療現場では、緊急治療のために短時間で投与されるという本剤の特性から、患者の状態、症状等に応じて用法・用量が調整された場合があったことなどから、治験時とは患者背景、本剤の投与方法（投与速度、投与時間等）、併用薬の使用状況等が異なることが考えられると申請者は説明した。

安全性に影響を及ぼす患者背景要因として、体重、年齢、性別、入院・外来区分、診断名、頻脈性不整脈の程度、投与前重症度、罹患期間、基礎疾患・合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、ペースメーカー植込の有無、手術歴の有無、前治療抗不整脈注射剤の有無、1 回

投与量（頻拍）、1 回投与量（期外収縮）、投与速度（頻拍）、投与速度（期外収縮）、併用薬の有無及び併用療法の有無が検討された。その結果、年齢、基礎疾患・合併症の有無、既往歴の有無、1 回投与量（頻拍）、投与速度（頻拍）、併用薬の有無別により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

年齢では、75 歳以上の患者の副作用発現率 8.2% (29/355 例) は、75 歳未満の患者の 4.4% (44/1,004 例) に比べて高かった。高齢者では循環器系の基礎疾患を有していることが多いことから、75 歳以上の患者における循環器系基礎疾患有無別の副作用発現率を検討した結果、循環器系基礎疾患「有」の 75 歳以上の患者の副作用発現率は 9.3% (22/237 例) であり、循環器系基礎疾患「無」の 75 歳以上の患者 5.4% (6/112 例) との間に、有意差は認められなかった。年齢別の副作用発現率に影響を及ぼす要因については、特定することはできなかったが、加齢に伴う腎臓をはじめとする生理機能の低下等が背景にあるものと考えられる。基礎疾患・合併症の有無別では、基礎疾患・合併症「有」の患者の副作用発現率 6.3% (55/873 例) は、基礎疾患・合併症「無」の患者の 3.6% (17/473 例) に比べて高かった。30 例以上収集された基礎疾患・合併症について層別解析を行った結果、急性心筋梗塞、心筋症、糖尿病、不整脈の有無により副作用発現率に有意差が認められた。基礎疾患・合併症に急性心筋梗塞又は心筋症を有する患者では、循環器系の副作用が多くみられた。これらの患者については、「使用上の注意」の「慎重投与」の項に記載し、注意を喚起している。糖尿病を有する患者に認められた副作用は、心臓障害 6 例 8 件、臨床検査 2 例 2 件、腎及び尿路障害 1 例 1 件であり（重複あり）、糖尿病に影響する血糖値異常など特徴的な副作用は認められなかった。糖尿病を有し副作用を発現した症例 7 例のうち 3 例は、狭心症又は弁膜症の基礎心疾患を有していたことから、基礎心疾患が副作用発現率に影響した可能性も考えられる。不整脈を合併した 35 例の内訳は、洞不全症候群 22 例、Wolff-Parkinson-White 症候群 11 例、心室性期外収縮、発作性心房細動各 1 例であった。不整脈を有し副作用を発現した 8 例のうち洞不全症候群を合併する患者が 6 例を占め、発現した副作用は洞停止 5 例 5 件、右脚ブロック 1 例 1 件であった。著明な洞性徐脈のある患者については、「使用上の注意」の「慎重投与」の項に記載し、注意を喚起している。既往歴の有無別の副作用発現率では、既往歴「有」の患者 8.6% (41/476 例)、既往歴「無」の患者 3.7% (31/836 例) であり、既往歴「有」の患者で高かった。30 例以上収集された既往歴について層別解析を行った結果、脳梗塞の有無により副作用発現率に有意差が認められ、副作用発現率は脳梗塞「有」の患者 17.9% (7/39 例)、脳梗塞「無」の患者 5.1% (65/1,273 例) であった。脳梗塞「有」の患者に発現した副作用は、心臓障害 3 例 4 件（洞停止 2 件、心室細動、房室ブロック各 1 件）、臨床検査 4 例 4 件（血中尿素増加 2 件、心電図 QRS 延長、血中クレアチニン増加各 1 件）、血管障害 1 例 1 件（ショック 1 件）であり、特徴的な副作用及び血栓性の副作用は認められなかった。副作用を発現した 7 例のうち、6 例が 75 歳以上の患者であり、又 6 例が基礎心疾患を有する患者であったことから、副作用発現に脳梗塞が直接影響したのではなく、加齢に伴う生理機能低下及び基礎心疾患が影響したものと考えられる。1 回投与量（頻拍）別の副作用発現率では、25mg 以下の患者 18.1% (17/94 例)、25mg 超～50mg 以下の患者 4.4% (45/1,019 例)、50mg 超～75mg 以下の患者 5.1% (7/136 例)、75mg 超～100mg 以下の患者 2.3% (1/44 例) であり、25mg 以下の患者で高かった。25mg 以下の患者で他の患者層と比較して発現頻度が高かった副作用は、心臓障害及び臨床検査であった。25mg 以下の患者層における副作用発現症例 17 例中 14 例は用法・用量に定められた 10 分間投与の途中で投与が中止され、4 例は本剤 25mg が 1 分間で投与されていたことから、これらの患者では、早期の副作用発現により投与が中止された症例又は緊急治療のため 1 回投与量を 25mg 以下に減じて短時間で本剤が投与された症例が含まれていたものと推定され、そのために副作用発現率が高くなったものと考えられる。投与速度別の副作用発現率については、本剤の頻拍に対する用法・用量は、投与速度 0.10mg/kg/min であるが、患者体重と本剤 1 回投与量から算出された投与速度は、用法・用量に従い投与されても実際には 0.10mg/kg/min 前後に分布するため 0.125mg/kg/min を用法・用量に従った投与速度の上限として検討した。その結果、0.125mg/kg/min 超の患者の副作用発現率は 9.1% (17/187 例) であり、0.125mg/kg/min 以下の患者の 5.0% (45/899 例) に比べ有意に高かった。この理由として、短時間で本剤を投与されたことにより急激に血中濃度が上昇し、本剤の薬理作用に基づく副作用が高頻度に発現した可能性が考えられる。なお、投与速度に関しては、「使用上の注意」の「用法・用量に関連する使用上の注意」に投与時間を厳守するよう記載し、注意を喚起している。併

用薬の有無別の副作用発現率は、併用薬「有」の患者 7.7% (58/755 例)、併用薬「無」の患者 2.3% (14/596 例) であり、併用薬「有」の患者で高かった。併用薬別の副作用発現率は、I 群抗不整脈薬、β 受容体遮断薬、カルシウム拮抗薬、ジギタリス製剤の併用「有」の患者で、それぞれ併用「無」の患者に比べて高かった。これらの薬剤との併用については、「使用上の注意」に記載し、既に注意を喚起している（「4. 相互作用」の項参照）。以上、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、新たな問題点は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、一部用法・用量の逸脱による副作用発現率の上昇が認められることから、本剤の投与量及び投与速度に関する新たな対応の必要性について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。

本剤の投与に際しては承認時より「使用上の注意」の「用法・用量に関連する使用上の注意」に投与時間を厳守するよう記載し、注意を喚起している。また、平成 12 年 4 月の本剤販売開始以降、本剤の投与速度の遵守等に対する注意喚起をサンリズムカプセルの適正使用情報と併せて 13 回実施している。今後も副作用の収集状況をみて適正使用情報の伝達に併せて、用法・用量の遵守に対する注意喚起に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例から、緊急治療を要するとはされなかった頻脈性不整脈に使用された症例 69 例、点滴静注された症例 42 例、有効性評価未判定症例 10 例の計 121 例が除外され、1,238 例が有効性解析対象症例とされた。なお、有効性解析対象症例のうち同日中に反復投与された症例 41 例については、別途有効性が解析された（「2-4. 重点調査項目について」の項参照）。

有効性は、本剤の投与前と投与後（観察終了時）を比較して評価された不整脈改善度及び自覚症状改善度に基づき、担当医師により、全般改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で判断された。「著明改善」及び「改善」を有効症例としたとき、有効性解析対象症例に対する有効症例の割合（以下、「有効率」という。）は下表のとおりである。なお、承認時までの試験における有効性の評価では、全般改善度（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）のうち「著明改善」及び「中等度改善」が有効症例とされた。

不整脈種別* ¹	使用成績調査		承認時までの臨床試験* ²	
	有効症例 /解析対象症例* ³	有効率* ⁴ (%)	有効症例 /解析対象症例	有効率* ⁴ (%)
心室性期外収縮	11/16	68.8	129/186	69.4
心室頻拍	5/7	—	9/10	90.0
上室性期外収縮	13/17	76.5	1/1	—
発作性上室性頻拍	79/110	71.8	95/130	73.1
発作性心房細動	463/928	49.9	53/132	40.2
発作性心房粗動	72/162	44.4		
その他* ⁵	6/25	24.0	—	—
全体	615/1,197	51.4	287/459	62.5

*¹ 複数回答の症例はそれぞれの不整脈名を採用し集計

*² サンリズム注射液 50 製造承認申請書添付資料概要

*³ 同日中に反復投与された症例 41 例を除く

*⁴ 解析対象症例 10 例未満は評価外

*⁵ 慢性心房細動等を含む

使用成績調査の有効性解析対象症例 1,238 例のうち同日中に反復投与された症例 41 例を除いた 1,197 例において、不整脈種類別の有効率は、承認時までの臨床試験成績と比較して同程度であったが、有効性解析対象症例全体の有効率は承認時までの臨床試験に比べ低かった。この理由とし

て、使用成績調査で収集された症例には有効性の低い不整脈（発作性心房細動、発作性心房粗動）の症例が多く含まれ、承認時までの臨床試験で収集した症例には有効性の高い不整脈（心室性期外収縮、発作性上室性頻拍）の症例が多く含まれていたことが考えられた。

有効性に影響を及ぼす患者背景因子として、体重、年齢、性別、入院・外来区分、投与前重症度、罹患期間、基礎疾患・合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、ペースメーカー植込の有無、手術歴の有無、前治療抗不整脈注射剤の有無、1回投与量（頻拍）、1回投与量（期外収縮）、投与速度（頻拍）、投与速度（期外収縮）、併用薬の有無及び併用療法の有無が検討された。その結果、体重、年齢、性別、既往歴の有無、1回投与量（頻拍）、併用療法の有無により、有効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

体重別の有効率は、40kg未満の患者 55.9%（19/34 例）、40kg以上～60kg未満の患者 58.8%（277/471 例）、60kg以上～80kg未満の患者 47.6%（230/483 例）、80kg以上の患者 25.5%（12/47 例）であり、80kg以上の患者で低かった。体重 80kg以上と 80kg未満で体重当り投与量分布を検討した結果、体重 80kg以上の患者では1回投与量が 0.5mg/kg超～0.75mg/kg以下の患者が多く占めたのに対し、80kg未満の患者では 0.75mg/kg超～1.0mg/kg以下の患者が多くを占めた。体重 80kg以上の患者では、1回投与量が高用量となることから、安全性を懸念した担当医師の判断により体重当りの投与量が減量され、有効率が低くなったものと考えられる。また、市販後の使用実態として患者一人当り本剤 1 アンプル（塩酸ピルジカイニド 50mg 含有）を使用するケースが多く認められ、体重 60kgを超える患者では体重当たりの投与量が用法・用量に定められた投与量（期外収縮：0.75mg/kg、頻拍 1.0mg/kg）より少なくなった可能性が示唆されたことから、60kg未満の患者と 60kg以上の患者で有効性を比較検討した。その結果、体重 60kg未満の患者の有効率 58.6%（296/505 例）、60kg以上の患者 45.7%（242/530 例）であり、体重 80kgで層別したときと同様に、体重の重い患者層で有効率が低かった。年齢では、65歳以上の患者の有効率 54.9%（393/716 例）、65歳未満の患者 46.2%（222/481 例）であり、65歳以上の患者で有意に高かった。65歳未満の患者と 65歳以上の患者のいずれにおいても、体重 60kg未満の患者の有効率が 60kg以上の患者に比べ高かったこと及び 65歳以上の患者に比べ 65歳未満の患者で体重 60kg以上の割合が高かったことから、65歳未満の患者と 65歳以上の患者との体重分布の差が体重当りの投与量に影響し、有効率にも影響を及ぼした可能性が考えられる。なお、75歳以上の患者の有効率は 55.2%（175/317 例）であり、75歳未満の患者の有効率 50.0%（440/880 例）との間に、有意差は認められなかった。性別では、男性の有効率 46.8%（351/750 例）は、女性の有効率 59.1%（264/447 例）に比べて低かった。男性で有効率が有意に低かった不整脈は発作性心房細動及び発作性心房粗動であったが、承認時までの臨床試験における当該不整脈の有効率と同程度であったことから、本剤の使用上特に問題になるものではないと考える。既往歴の有無別では、既往歴「有」の患者の有効率 47.6%（197/414 例）は、既往歴「無」の患者の有効率 53.9%（399/740 例）に比べて低かった。既往歴「有」の患者における不整脈種類別の有効率は、承認時までの臨床試験と同程度であったことから、本剤の使用上特に問題になるものではないと考える。1回投与量（頻拍）別の有効率は、25mg以下の患者 77.0%（67/87 例）、25mg超～50mg以下の患者 50.8%（467/920 例）、50mg超～75mg以下の患者 34.1%（44/129 例）、75mg超～100mg以下の患者 50.0%（20/40 例）、100mg以上の患者 67.0%（2/3 例）であり、25mg以下の患者で高かった。この理由は、1回投与量（頻拍）25mg以下の患者では、平均投与時間は 7.3 分と承認用法の 10 分を下回っていたことから、投与中に不整脈が消失した著効例では早期に投与が終了されるためであると考えられる。併用療法の有無別では、併用療法「有」の患者の有効率 20.8%（21/101 例）は、併用療法「無」の患者の 54.5%（591/1,085 例）に比べて低かった。併用療法の内容を検討した結果、併用療法「有」の患者 101 例のうち 86 例で電氣的除細動やカテーテルアブレーション等の心血管系の併用療法が施行されており、心血管系の併用療法「有」の患者の有効率は 16.3%（14/86 例）であり、非心血管系の併用療法「有」の患者の有効率 46.7%（7/15 例）に比べて有意に低かった。これらのことから、併用療法「有」の患者には、本剤投与により頻脈発作を停止できなかったため、電氣的除細動やカテーテルアブレーション等が併用された症例が多く含まれていた可能性が推察された。以上、有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、新たな問題は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、本剤の安全性及び有効性が検討された。なお、長期投与の該当例はなかった。

小児（15 歳未満）：

小児について、12 歳の高度の発作性上室性頻拍の患者 1 例が収集された。本症例では、左心補助装置植込み術後の心負荷軽減を目的に本剤 50mg（0.80mg/kg）が 30 分かけて投与された。副作用は認められず、症状の改善傾向が認められ、翌日より有効成分が本剤と同一のサンリズムカプセルが投与され臨床経過は良好であった。

高齢者（65 歳以上）：

安全性解析対象症例として、65 歳以上の患者 808 例、75 歳以上の患者 355 例が収集された。65 歳以上の患者の副作用発現率は 6.3%（51/808 例）であり、65 歳未満の患者の 4.0%（22/551 例）との間に、有意差は認められなかったが、75 歳以上の患者の副作用発現率は 8.2%（29/355 例）であり、75 歳未満の患者の 4.4%（44/1,004 例）に比べて有意に高かった。65 歳以上の患者に発現した主な副作用は、心臓障害 37 例 41 件、臨床検査 16 例 19 件であり、心臓障害や心電図異常などの心循環器系（心拍・心リズム障害）に関連した副作用は、43 例 52 件で 65 歳以上の患者に発現した副作用の 84.3%（43/51 例）を占めていた。65 歳未満の患者と比較して、65 歳以上の患者では心臓障害のなかでも洞停止、房室ブロックなどの徐脈性不整脈の発現率が高かった。65 歳以上の患者に発現した重篤な副作用は 25 例 28 件で、その内訳は洞停止 6 件、心室性頻脈、心室細動各 4 件、ショック、血圧低下各 2 件、脚ブロック、失神、徐脈、心室性期外収縮、心電図 QRS 延長、心電図 QT 延長、心電図 ST 部分上昇、心拍出量低下、心房粗動、腎機能障害各 1 件であった。なお、75 歳以上の患者に発現した重篤な副作用は 16 例 19 件で、その内訳は、洞停止 4 件、心室細動 3 件、心室性頻脈、血圧低下各 2 件、ショック、脚ブロック、失神、心室性期外収縮、心電図 QRS 延長、心電図 ST 部分上昇、心拍出量低下、腎機能障害各 1 件であった。重篤な副作用の発現率は、65 歳未満の患者 1.3%（7/551 例）、65 歳以上～75 歳未満の患者 2.0%（9/443 例）、75 歳以上の患者 4.5%（16/355 例）であり、他の区分に比べて 75 歳以上の患者で高かった。なお、高齢者への投与については「使用上の注意」の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」に記載され、注意が喚起されている。

有効性解析対象症例として、65 歳以上の患者 716 例、75 歳以上の患者 317 例が収集された。65 歳以上の患者の有効率は 54.9%（393/716 例）であり、65 歳未満の患者の有効率 46.2%（222/481 例）に比べて有意に高かった。75 歳以上の患者の有効率 55.2%（175/317 例）と 75 歳未満の患者の有効率 50.0%（440/880 例）との間に有意差は認められなかった。

妊産婦：

妊産婦について、妊娠 38 週の患者 1 例が収集された。本症例では、Wolff-Parkinson-White 症候群を伴う発作性上室性頻拍に対して本剤 10mg（0.16mg/kg）が投与され、投与開始 1 分後、副作用もなく発作は停止した。なお、出産後の追跡調査により母子ともに異常がないことが確認されている。

腎機能障害を有する患者：

安全性解析対象症例として、医師により腎機能障害があると判断された 52 例が収集された。副作用発現率は、腎機能障害「有」の患者 9.6%（5/52 例、6 件）、腎機能障害「無」の患者 5.2%（67/1,294 例）であり、両者の間に有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者に発現した副作用の内訳は、心電図 QRS 延長 2 件、心室性頻脈、腎機能障害、血中尿素増加、血中クレアチニン増加各 1 件であった。このうち重篤な副作用は、心室性頻脈、心電図 QRS 延長、腎機能障害の 3 件であり、転帰はいずれも回復であった。投与前クレアチニンクリアランスが算出された症例 914 例について安全性が検討された。投与前クレアチニンクリアランス別の副作用発現率は、30mL/min 以下の患者 6.8%（6/88 例）、30mL/min 超～50mL/min 以下の患者 9.3%（17/183 例）、50mL/min 超～70mL/min 以下の患者 4.7%（11/234 例）、70mL/min 超の患者 6.6%（27/409 例）であり、区分による有意差は認められなかった。

有効性解析対象症例として 47 例が収集された。有効率は、腎機能障害「有」の患者 51.1%（24/47

例)、腎機能障害「無」の患者 51.5% (587/1,139 例) であり、両者の間に有意差は認められなかった。なお、投与前クレアチニンクリアランス別の有効率は、30mL/min 以下の患者 60.3% (47/78 例)、30mL/min 超～50mL/min 以下の患者 58.5% (96/164 例)、50mL/min 超～70mL/min 以下の患者 54.0% (109/202 例)、70mL/min 超の患者 46.2% (169/366 例) であった。

肝機能障害を有する患者：

安全性解析対象症例として 40 例が収集された。副作用発現率は、肝機能障害「有」の患者 5.0% (2/40 例)、肝機能障害「無」の患者 5.4% (70/1,306 例) であり、両者の間に有意差は認められなかった。副作用を発現した肝機能障害「有」の患者 2 例のうち 1 例に重篤な心室細動、他の 1 例に非重篤な血中尿素増加及び血中クレアチニン増加がみられたが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。有効性解析対象症例として 36 例が収集された。肝機能障害「有」の患者の有効率は 47.2% (17/36 例) であり、肝機能障害「無」の患者の有効率 51.7% (594/1,150 例) との間に、有意差は認められなかった。

申請者は、特別な背景を有する患者について以下のように説明した。高齢者については、75 歳以上の高齢者では 65 歳以上～75 歳未満の高齢者と比較しても重篤な副作用の発現頻度が高かったとの使用成績調査の結果を、適正使用情報として医療機関に提供し、注意を喚起する。小児、妊産婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者については、現時点での新たな対応が必要な安全性及び有効性に関する問題点は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-4. 重点調査項目について

1) 心臓障害、心電図異常等の発現状況：

本剤と有効成分が同一のサンリズムカプセルの市販後調査の結果から、サンリズムカプセルの主な副作用として、心臓障害、心電図異常等の発現が認められている。これらの副作用は注射剤においても注意すべきと判断されたことから、使用成績調査において、心臓障害、心電図異常等の発現状況が重点調査項目とされた。

使用成績調査において、器官別大分類別副作用の「心臓障害」及び高位グループ用語の「心血管系検査」にリンクされる心電図異常などの心循環器系副作用は 58 例 (4.3% : 58/1,359 例) に認められ、本剤の副作用全体の 72.8% (67/92 件) を占めていた。発現した心臓障害及び心電図異常等の副作用は、洞停止 12 件、心電図 QRS 延長 10 件、心房粗動 9 件、右脚ブロック及び心室性頻脈各 6 件、心室細動 5 件、徐脈、第一度房室ブロック、心室性期外収縮及び心電図 QT 延長各 3 件、上室性頻脈 2 件、房室ブロック、脚ブロック、洞性徐脈、上室性期外収縮及び心拍数減少各 1 件であった。このうち重篤な副作用は、洞停止 7 件、心室性頻脈 6 件、心室細動 5 件、心房粗動及び心室性期外収縮各 2 件、第一度房室ブロック、徐脈、脚ブロック、洞性徐脈、心電図 QRS 延長及び心電図 QT 延長各 1 件であったが、いずれの転帰も軽快又は回復であった。心室性頻脈及び心室細動は 11 例 11 件に認められ、このうち 8 例は基礎心疾患を有する患者であり、4 例は投与速度が 0.125mg/kg/min 以上の患者であった。

「2-1. 安全性」の項と同様に、心臓障害、心電図異常の副作用発現に影響を及ぼす患者背景要因が検討された。その結果、基礎疾患・合併症の有無、既往歴の有無、1 回投与量 (頻拍)、併用薬の有無により、心臓障害、心電図異常等の副作用発現率に有意差が認められた。この結果は、75 歳以上と 75 歳未満の患者間で副作用発現率に有意差が認められなかったことを除き、副作用全体と同様の結果であった。心電図パラメータについて、QRS 幅が 50%以上延長した症例の発現率 (以下、「QRS 幅変動発現率」という。) 及び QTc が 20%以上延長した症例の発現率は、循環器系の基礎疾患・合併症又は既往歴の有無により有意差は認められなかった。1 回投与量別及び投与速度別の QRS 幅変動発現率は、1 回投与量が多いほど、また投与速度が早いほど高い傾向にあった。1 回投与量及び投与速度が高用量となる患者での QRS 幅の延長は、本剤の薬理作用に基づくものであると考えられた。いずれも新たな問題はなく、引き続き添付文書に記載のある「使用上の注意」等について注意を喚起すると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2) 本剤からサンリズムカプセルへの切り替え：

本剤は、「重要な基本的注意」の項で「本剤が有効であり、かつ経口投与が可能となった後は速やかに経口投与に切り替えること」とされているが、承認時までの臨床試験において本剤からサンリズムカプセルへの切り替えについて情報がなかったため、使用成績調査で収集されたサンリズムカプセルへ切り替えた症例について有効性及び安全性が検討された。

安全性解析対象症例 1,359 例中 388 例 (28.6%) において、本剤使用後にサンリズムカプセルが使用されていた。本剤投与終了後からサンリズムカプセル投与開始までの時間は最短 0 分、最長 32 日間であり、本剤投与終了後 2 時間以内に切り替えた症例は 25 例、24 時間以内に切り替えた症例は 200 例であった。サンリズムカプセルへの切り替え後の副作用発現率は 0.8% (3/388 例、7 件) であった。発現した副作用は、心電図 QT 延長及び心電図 QRS 延長各 2 件、塞栓症、第一度房室ブロック及び固有心室調律各 1 件であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。副作用を発現した 3 例は、発作性心房細動の除細動時の塞栓症発現によると考えられた症例、基礎心疾患の影響が考えられた症例、副作用発現時点で本剤投与後 2 週間が経過していることからサンリズムカプセルによる副作用発現と考えられた症例であり、いずれも本剤投与後のサンリズムカプセルへの切り替えによって発現したと考えられる副作用ではなく、臨床上特に問題はないと考える申請者は説明した。なお、切り替え後のサンリズムカプセルの有効性が、有効性評価基準及び評価時期は定められていなかったため、サンリズムカプセル切り替え後に適宜、担当医師の判断により「有効、無効、有効性評価せず」の 2 段階 3 区分で評価された結果、有効率は 77.7% (244/314 例) であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3) 本剤の反復投与：

本剤は、「用法及び用量に関連する使用上の注意」で「本剤投与後に不整脈が再発した場合には、初回用量が最大用量の半量以下の場合を除き再投与は行わないこと、再投与する際は 1 日総投与量として本剤の 1 回最大用量を超えないこと」とされていたが、承認時までの臨床試験においては本剤の反復投与した場合の情報がなかったため、使用成績調査で収集された反復投与症例について有効性及び安全性が検討された。

同日中に本剤が反復投与された症例は 41 例であった。1 日総投与量の算出が可能であった 36 例のうち、25 例が 1 日総投与量として本剤の 1 回最大用量を超えた症例であった。反復投与例において副作用を発現した症例は 2 例で、このうち 1 例は反復投与時に完全右脚ブロックが発現し、もう 1 例は初回投与時に洞停止が発現した。これらの症例で副作用が発現した原因として、本剤の 1 回最大用量を超えた量が短期間に反復投与されたこと又は投与速度が速かったことによる急激な血中濃度上昇の影響が考えられると申請者は説明した。なお、反復投与症例における有効性については、患者のほとんどが心室性期外収縮、発作性上室性頻拍に比べ本剤の有効性が低い発作性心房細動、発作性心房粗動の患者であり、その有効率は 41.5% (17/41 例) であった。

以上より、本剤の反復投与に関しては、既に注意喚起を図っており、新たな問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症について

3-1. 重篤な副作用

再審査期間中に収集された重篤な副作用は 83 例 100 件 (使用成績調査 32 例 36 件、副作用自発報告 37 例 46 件、文献・学会情報 12 例 14 件、医療安全性情報報告 2 例 4 件) であり、これらの副作用の転帰は、回復又は軽快 88 件、未回復 1 件、後遺症 1 件、死亡 6 件、不明 4 件であった。

既知・重篤な副作用は 88 件であり、主なものは、心室性頻脈 25 件、心室細動 22 件、洞停止 14 件、血圧低下 3 件、意識消失 1 件等であった。既知・重篤な副作用が発現した症例のうち、転帰死亡症例 3 例について、申請者は以下のように説明した。

心室細動が発現した 1 例は、陳旧性心筋梗塞、慢性心不全、高血圧等の合併症を有し、心不全加療のために入院した患者であった。入院 4 日目より心房性期外収縮が出現し、5 日目には心房細動が持続したため、本剤 60mg が 3～5 分程度で静注された。投与終了直後に心室性頻脈から心室細動に移行し、本剤投与から約 1 時間半後に死亡に至った。担当医師により、本剤による影響

の他に、患者自身が心室性頻脈を起こす素地を有していた可能性が指摘された。心室細動と心室性頻脈を発現した 1 例は、心房細動に対し本剤 40mg が静注されたが、その後心室性頻脈と心室細動を繰り返し、ニフェカレント静注及び心臓マッサージにより洞調律に復したが、意識レベルは回復せず、3 日後に死亡した。肺高血圧及び左右シャントを有する患者であったことから、病態の影響が考えられる。心室細動については平成 13 年 8 月より、心室性頻脈については承認時より「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起している。転帰死亡症例を含め心室細動を発現した患者では、本剤の「使用上の注意」の「禁忌」、「慎重投与」等に記載されている基礎心疾患を有する患者が多かった。今後とも基礎心疾患を有する患者への投与に関しては継続して注意喚起を図り、重篤な心室性不整脈発現の防止に努める。意識消失を発現した 1 例は、発作性心房細動に対し本剤 50mg が 10 分間で静注され、注射終了 2 分後に呼名に反応がなくなり、自発呼吸もほぼ停止し、本剤投与 45 分後に死亡に至った。本剤投与直後には心房細動又は正常洞調律であったことが確認されており、担当医師により、急変の要因として脳梗塞等のイベントが先行した可能性が指摘された。なお、意識消失等は、失神として平成 13 年 8 月に「重大な副作用」に追記し、注意を喚起している。

未知・重篤な副作用は 12 例 12 件に認められ、その内訳は、ショック 2 件、痙攣、冠動脈攣縮、心停止、心不全、呼吸停止、腎機能障害、多臓器不全、心拍出量低下、心電図 QT 延長、ペースメーカー合併症各 1 件であった。未知・重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

本剤によるショックの発現機序としては、本剤の副作用である心室細動、心室性頻脈、洞停止、ブロック、徐脈等による循環不全を介した二次的なものと考えられる。原因となるこれらの不整脈や伝導抑制作用は、既に「使用上の注意」に記載しており、現時点ではショックに関して新たな対応の必要性はないと考える。心停止として報告された 1 件は、既に「使用上の注意」の「重大な副作用」に記載している洞停止によると考えられた。心電図 QT 延長に関しては、非重篤例も含めて 4 件が集積された。本剤による心電図 QRS 延長による見かけ上の心電図 QT 延長と考えられるものの、サンリズムカプセルの「使用上の注意」の「その他の副作用」に記載されていることから、本剤に関しても平成 18 年 9 月に「使用上の注意」の「その他の副作用」に追記し、注意を喚起している。心不全、痙攣、冠動脈攣縮、腎機能障害、心拍出量低下、ペースメーカー合併症については、1 例のみの集積であるため、現時点で新たな対応の必要性はないと考える。

また、未知・重篤な副作用を発現した転帰死亡症例 2 例について、申請者は以下のように説明した。

多臓器不全を発現した 1 例は、重度の閉塞性肥大型心筋症に対する圧較差軽減の効果判定のため、本剤 62mg が投与された症例であった。死亡に至った要因として、基礎心疾患の影響のほか、本剤の副作用である心室細動及び心室性頻脈が全身状態を悪化させ、多臓器不全の発現に寄与した可能性が担当医師により指摘された。多臓器不全は直接的な副作用でないこと、集積症例が 1 例であることから、現段階で新たな対応の必要性はないと考える。呼吸停止を発現した 1 例は、上述した意識消失を発現した症例と同一の症例であり、呼吸停止は死亡直前の事象を捉えたものであるため、現時点での特段の対応は必要ないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-2. 未知の副作用

未知の副作用は、使用成績調査 16 件、医療安全性情報報告 1 件、副作用・感染症自発報告 7 件、文献・学会情報 3 件の計 27 件に認められ、このうち非重篤なものは 15 件であった（未知・重篤な副作用は「3-1. 重篤な副作用」の項参照）。発現した未知・非重篤な副作用は、上室性頻脈、心電図 QT 延長、嘔吐、血中クレアチニン増加各 2 件、上室性期外収縮、溶血性貧血、喉頭浮腫、味覚減退、口の感覚鈍麻、心電図 QT 補正間隔延長、QRS 軸異常各 1 件であった。これらの未知・非重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。心電図 QT 補正間隔延長及び心電図 QT 延長計 3 件、上室性頻脈及び嘔吐各 2 件、上室性期外収縮 1 件については、サンリズムカプセルの「使用上の注意」の「その他の副作用」に記載されていることから、本剤に関しても平成 18 年 9 月に「使用上の注意」の「その他の副作用」に QT 延長、上室性頻拍、嘔吐、上室性期外収縮を追記した。QRS 軸異常については、心電図 QRS 波形の変化に付随する事象と考えられ、「使用上の注意」の追記等の措置は必要ないとする。その他の副作用については、担当医師により、

本剤との関連性が低い症例又は関連性が明確ではない症例と判定されており、現時点での新たな対応の必要性はないと考えるが、今後も副作用の発現状況に留意し、対応を検討する。

なお、再審査期間中において本剤による感染症の報告はなかった。

また、申請者は再審査申請後の副作用発現状況を検討し、以下のように説明した。

再審査申請後から平成 21 年 8 月時点までに収集された副作用は 157 例 193 件であった。重篤な副作用 19 例 33 件のうち未知・重篤な副作用は 8 例 13 件であり、程度はいずれも重篤であった。再審査期間中及び再審査期間終了後に収集された未知・重篤な副作用の合計件数は、各事象でいずれも 3 件以下であり、本剤以外の要因も考えられるものや詳細不明であるものも含まれていることから、現時点では新たな対応は必要ないとする。

機構は、以上の説明を了承した。

4. 相互作用について

使用成績調査では、本剤と、いずれも心臓・循環器系疾患に用いられる製剤であるカルシウム拮抗薬、 β 受容体遮断薬、ジギタリス製剤、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤との併用が多数認められた。このうちカルシウム拮抗薬、 β 受容体遮断薬、ジギタリス製剤について、併用「有」の患者では、いずれも併用「無」の患者と比較して副作用発現率が有意に高かった。また、I 群抗不整脈の併用時においても副作用発現率が有意に増加していた。当該薬剤との併用により、副作用発現率が増加したことについて、申請者は以下のように説明した。

当該薬剤との併用「有」の患者では、副作用の内容も洞停止などの心臓障害や心電図 QRS 延長などの臨床検査異常が多いことから、併用による相加的な薬理作用の増強が副作用発現に影響したものと考えられる。カルシウム拮抗薬、 β 受容体遮断薬、ジギタリス製剤との併用については、「使用上の注意」の「併用注意」に、I 群抗不整脈薬を含め他の抗不整脈薬との併用については、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」に既に記載し、注意を喚起しており、新たな問題点はないとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 研究報告について

再審査期間中に報告された研究報告は、安全性に関する研究報告 3 件であった。これらの報告について、申請者は以下のように説明した。

いずれの報告も、Brugada 症候群に本剤を負荷試験目的で使用し、本剤の負荷により ST 増高などの心電図異常や心室期外収縮、心室性不整脈等の発現を認めたというものであった。Brugada 症候群に対する本剤の使用については、これらの研究報告を含め使用成績調査以前より同様の報告を入手しており、平成 13 年 8 月に「その他の注意」に記載し、医療機関に情報を提供した。また、平成 15 年に公表された研究報告の内容を受け、平成 16 年 4 月からは記載箇所を「重要な基本的注意」に変更し、「本剤で Brugada 症候群に特徴的な心電図変化（右脚ブロック及び右側胸部誘導（V1～V3）の ST 上昇）の顕在化、又はそれに伴う心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮を発現させたとの報告があるので注意すること」と記載し、既に注意を喚起していることから、現時点で特段の措置は必要ないとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成 21 年 8 月末時点で、緊急治療を要する頻脈性不整脈を適応症として、本邦のみで承認・販売されている。なお、本剤と同一有効成分を含有するサンリズムカプセル 25mg、50mg については、平成 21 年 11 月時点で大韓民国で承認・販売されている。また、再審査期間中及び再審査申請後の平成 21 年 8 月までに、国内で緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は行われていない。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号

イからハまでのいずれにも該当しない。)と判断した。

以上