

再審査報告書

平成 22 年 5 月 19 日
医薬品医療機器総合機構

| | |
|----------|--|
| 販売名* | シンビット静注用 50mg* |
| 有効成分名 | ニフェカラント塩酸塩 |
| 申請者名 | ホスピーラ・ジャパン株式会社 |
| 承認の効能・効果 | 生命に危険のある下記の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 心室頻拍、心室細動 |
| 承認の用法・用量 | <p>単回静注法 通常、成人にはニフェカラント塩酸塩として 1 回 0.3mg/kg を 5 分間かけて心電図の連続監視下に静脈内に投与する。</p> <p>維持静注法 単回静注が有効で効果の維持を期待する場合には、通常、成人にはニフェカラント塩酸塩として 1 時間あたり 0.4mg/kg を等速度で心電図の連続監視下に静脈内に投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 投与に際しては、生理食塩液又は 5% ブドウ糖注射液で溶解して使用する。</p> |
| 承認年月日 | 平成 11 年 6 月 16 日 |
| 再審査期間 | 6 年 |
| 備考 | <p>*「シンビット注」は、平成 17 年 3 月 4 日付で、医療事故防止対策としての販売名変更に係る医薬品製造承認取得により、「シンビット静注用 50mg」に変更された。</p> <p>**承認条件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 提出された市販後調査の骨子に従って使用実態下における有効性及び安全性を確認するための市販後調査を実施し、遅滞なく結果を報告すること。 可能な限り、再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とすること。なお、催不整脈効果については市販後調査の際に重点的に調査を行うこと。 |

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、シンビット静注用 50mg（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、安全性及び有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因を把握し、より適正な使用を図ることを目的とし、承認条件に従い可能な限り全投与症例を対象とし、平成 11 年 9 月から平成 17 年 3 月まで実施された。調査予定症例数は 1,000 例とされ、国内 301 施設より 1,402 例が収集された。なお、可能な限り全投与症例を対象とする旨の承認条件に基づく使用成績調査において設定された調査予定症例数は、心室頻拍あるいは心室細動の患者数が年間 4,000 例（厚生省 1993 年患者調査）と見込まれ、このうち本剤の効能・効果に合致する患者数は 1,000 例程度と推定されているため、本剤を使用した症例のうち医療機関、医師等の協力が得られ調査が可能な症例は年間 200 例程度との申請者の予測のもと、再審査期間中で 1,000 例とされた。

特別調査は、承認条件に従い、「生命に危険のある心室頻拍、心室細動に対する本剤の有効性及び安全性を確認し、救急治療薬としての位置付けを明らかにすること」を目的とし（「8. 承認条件」の項参照）、可能な限り全投与症例を対象とし、平成 11 年 12 月から平成 14 年 12 月まで実施された。調査予定症例数は 100 例とされ、国内 29 施設から 194 例が収集された。なお、特別調査候補施設のうち特別調査の契約締結に至った施設では、特別調査の調査期間中は特別調査のみの実施を依頼し、特別調査の調査期間終了後に使用成績調査の協力を依頼することとされ、特別調査候補施設のうち契約締結に至らなかった施設及び特別調査候補施設以外の施設では、特別調査の調査期間も含め、使用成績調査への協力を依頼することとされたため、使用成績調査と特別調査で重複して登録された症例はなかった。また、特別調査では、実施計画書に従い、回収された調査票及び心電図に基づ

いて、症例の適格性及び効果判定の妥当性が効果判定委員会により検討された。特別調査の調査結果は、調査期間終了後平成15年4月に厚生労働省に提出された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された1,402例のうち重複症例3例が除外され、1,399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、22.2%（310/1,399例、721件）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率13.3%（47/354例、59件）と比較し、高かった。この理由は、治験では主に軽症の不整脈患者に使用されていたのにに対し、市販後では承認の効能・効果で規定されている致死的な心室性不整脈患者に対し本剤が使用されているためであると申請者は説明した。なお、治験と実臨床における対象患者の病態の違いを踏まえ、添付文書において「警告」に施設や患者の限定、「使用上の注意」に心電図の連続監視下での投与等が記載され、既に注意が喚起されている。主な器官別大分類別の副作用発現率は、臨床検査12.4%（174/1,399例）及び心臓障害10.8%（151/1,399例）であった。臨床検査の内訳は、血中乳酸脱水素酵素（以下、「血中LDH」という。）増加41件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」という。）増加、アスペラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」という。）増加各36件、心電図QT延長34件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GTP」という。）増加32件、血中尿素增加29件、血小板数減少27件、血中ビリルビン増加26件等であり、心臓障害の内訳は、トルサードドポアント54件、心室性頻脈48件、心室細動36件等であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因とされた、性別、緊急治療開始時の心肺停止の有無、年齢、治療対象不整脈、基礎心疾患の有無及び種類、術中・術直後使用の有無、低心機能該当（NYHA分類、Killip分類、Forrester分類、左室駆出率のいずれかに基づく）の有無、肝疾患の有無、腎疾患の有無、その他の合併症（基礎心疾患、肝疾患及び腎疾患以外の合併症）の有無、抗不整脈薬投与（前治療）の有無、併用薬の有無及び種類、投与日数、使用した投与方法（単回静注法のみ、維持静注法のみ、単回・維持静注両方）、投与開始時の単回静注用量、並びに維持静注導入時用量と副作用発現率との関係について、それぞれ χ^2 検定により検討された。その結果、基礎心疾患の有無、術中・術直後使用の有無、低心機能の該当の有無、肝疾患の有無、その他の合併症の有無、併用薬の有無、投与日数及び投与方法が、副作用発現に有意に影響を及ぼす要因として検出された。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。基礎心疾患の有無別の副作用発現率は、基礎心疾患「有」の患者23.3%（300/1,287例）、基礎心疾患「無」の患者8.2%（9/110例）であった。基礎心疾患の有無により副作用発現率に有意差が生じた理由は明確ではないが、一般的に心筋梗塞の急性期の約半数に発生するといわれる心不全・心原性ショック等の心ポンプ失調の合併や、他の急性期の心筋梗塞に伴う合併症の存在が影響していることも否定できないと考えられる。術中・術直後使用の有無別の副作用発現率は、術中・術直後使用「有」の患者12.6%（11/87例）、術中・術直後使用「無」の患者22.8%（298/1,308例）であった。術中・術直後使用の有無により副作用発現率に差が認められた理由は明確ではないが、一般的に心臓手術は患者の全身状態を安定させた後に行われるものと考えられ、他の症例（心肺停止症例、急性心筋梗塞症例等）と比較して、患者の状態が安定していると考えられること、心臓手術中、心臓手術直後は厳重なモニターがなされており、不整脈が発生した場合も早急に対処がなされ、本剤の投与もモニター下で発生した重篤な不整脈の発生早期に投与されるものと考えられることから、患者状態、患者の置かれた状況、本剤の投与される条件の違いにより副作用発現率に差が認められたとも考えられる。低心機能区分について、NYHA分類Ⅲ以上、Killip分類Ⅱ以上、Forrester分類Ⅱ以上、左室駆出率40%未満のいずれかに該当する症例を低心機能の患者としたとき、低心機能の該当の有無別の副作用発現率は、低心機能の該当「有」の患者24.2%（249/1,031例）、低心機能の該当「無」の患者18.4%（60/326例）であり、低心機能の該当「有」の患者で高かった。 χ^2 検定とは別途行ったロジスティック回帰分析では、低心機能区分は関

連因子として抽出されなかったことから、低心機能に該当する患者には副作用発現症例の偏りがあったものと考えられ、新たな対応の必要性はないと考える。その他の合併症の有無別の副作用発現率は、その他の合併症「有」の患者 26.9% (194/721 例) 、その他の合併症「無」の患者 17.2% (116/675 例) であった。その他の合併症の有無別に主な副作用の種類を検討したところ、その他の合併症「有」の患者で発現した主な副作用は、トルサードドポアント、心室性頻脈、血中 LDH 増加、心室細動等であり、その他の合併症「無」の患者で発現した副作用の種類とほぼ同様であった。また、副作用の重篤度をその他の合併症の有無別に比較した結果、両者間に有意差は認められなかった。発現した副作用の種類及び重篤度において、その他の合併症の有無により差が認められなかったことから、その他の合併症「有」の患者で、特定の副作用及び重篤な副作用が発現しやすくなるとは考えられなかった。なお、その他の合併症の内訳は糖尿病 241 件、高血圧症 141 件、高脂血症 75 件等であり、多種の合併症が存在するため、合併症の有無別に検討した場合にみられた副作用発現率の有意差の原因を、具体的な合併症に特定することは困難であった。併用薬有無別の副作用発現率は、併用薬「有」の患者 23.6% (300/1,271 例) 、併用薬「無」の患者 7.9% (10/127 例) であり、併用薬「有」の患者で高かった。さらに、併用薬の内訳と副作用発現との関係を検討するためにロジスティック回帰分析を行った結果、Vaughan Williams I b 群、Vaughan Williams III群及びカテコールアミン系薬剤が関連因子として抽出された。Vaughan Williams I b 群との併用が副作用発現率に影響した理由は明確ではないが、Vaughan Williams I b 群の中には、本剤の前治療薬として使用された Vaughan Williams I b 群が効果不十分と判断された後も継続使用された患者や本剤の副作用の処置薬として Vaughan Williams I b 群が使用された患者が含まれることから、治療抵抗性で且つ I b 群の継続投与を中止しがたい不整脈の存在により Vaughan Williams I b 群の併用「有」の患者で副作用発現率が高くなったり可能性も考えられる。Vaughan Williams III群の併用「有」の患者では、III群抗不整脈薬の薬理作用に基づき本剤との併用により QT 延長作用が相加的に増加した可能性が考えられる。また、併用されたIII群抗不整脈薬の殆どがアミオダロン塩酸塩 (407/428 例) であったことから、アミオダロン塩酸塩が併せ持つ K⁺チャネル遮断作用、Na⁺チャネル遮断作用、Ca²⁺チャネル遮断作用、抗アドレナリン作用等の多様な薬理作用が副作用発現率に影響した可能性も考えられる。なお、他の抗不整脈薬との併用については、既に「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項で、注意が喚起されている。カテコールアミン系薬剤併用「有」の患者では、カテコールアミン系薬剤の投与対象は、一般的に心機能を含む全身状態が重度に悪化した状態と考えられることから、通常の血行動態を維持している状態に比べ、副作用が発現しやすかったものと考えられる。投与日数別の副作用発現率は、1 日の患者 15.4% (70/455 例) 、2 日の患者 28.6% (53/185 例) 、3 日以上～7 日未満の患者 23.4% (75/320 例) 、7 日以上～14 日未満の患者 23.6% (62/263 例) 、14 日以上～28 日未満の患者 27.8% (32/115 例) 、28 日以上の患者 32.1% (18/56 例) であり、投与日数 1 日の患者で他の区分と比較して副作用発現率が低かった。不整脈治療の継続が必要で且つ経口投与薬剤への離脱が不可能な患者では、本剤の投与期間が長期化するため、投与日数 1 日（投与当日で本剤の投与が完結）の患者に比べて副作用発現率が高くなったり可能性が考えられるが、投与日数の長さと副作用発現率に一定の傾向は認められなかったことから、新たな対応の必要性はないと考える。投与方法別の副作用発現率は、維持静注法のみを使用した患者の 23.0% (85/369 例) 及び単回・維持静注法両方を使用した患者の 24.5% (184/751 例) に比べ、単回静注法のみを使用した患者では 14.8% (41/277 例) と低かった。単回静注法のみを使用した患者は、投与当日に本剤の投与が完結した患者集団であり、維持静注法が選択された患者は、不整脈治療の継続が必要で且つ経口投与薬剤への離脱が不可能な患者集団であることから、投与方法については投与日数と同様の考察が可能と考えられる。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、特に対応を必要とする問題点は認められなかった（肝疾患の有無については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項において後述）。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

2-2-1 有効率

(1) 発作停止効果（単回静注法）

安全性解析対象症例から適応外使用症例 89 例、判定不能症例 576 例、評価対象外症例（担当医師による評価は記載されているが、「本剤投与開始時の不整脈発作の種類に心室頻拍又は心室細動がなし」、「初回単回静注使用がなし」又は「使用目的に不整脈発作の停止がなし」の症例）114 例の計 779 例が除外され、620 例が発作停止効果の有効性解析対象症例とされた。なお、適応外使用理由の内訳は、心房細動 34 例、心房粗動 20 例、上室性頻拍 8 例、心房性頻拍 6 例、心室性期外収縮 6 例、Wolf-Parkinson-White 症候群 1 例、電気生理学的検査等 21 例であった（重複あり）。

有効性評価は、担当医師により、不整脈発作の停止状況に基づいて本剤の発作停止効果が、「効果あり、効果なし、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で判定された。有効性解析対象症例に対する「効果あり」の症例の割合を有効率としたとき、使用成績調査における発作停止効果の有効率は 61.3% (380/620 例) であった（本剤静注後の追加処置として直流通電（以下、「DC」という。）を必要とした症例 120 例を含む）。特別調査の有効率は 48.4% (45/93 例) であり（「3. 特別調査の概要」の項参照）、両調査間で発作停止効果の有効率に差が認められた（理由は後述）。なお、有効性解析対象症例のうち本剤静注前 DC で発作停止が得られなかった症例（以下、「静注前 DC 無効症例」という。）における有効率は、使用成績調査で 59.8% (107/179 例)、特別調査で 61.5% (24/39 例) であった。

(2) 再発抑制効果（維持静注法）

安全性解析対象症例から適応外使用症例 89 例、判定不能症例 283 例、評価対象外症例（担当医師による評価は記載されているが、「治療対象不整脈に心室頻拍又は心室細動がなし」、「維持静注がなし」又は「使用目的に不整脈発作の再発予防がなし」の症例）63 例の計 435 例が除外され、964 例が再発抑制効果の有効性解析対象症例とされた。

有効性評価は、担当医師により、不整脈の再発状況に基づいて本剤の再発抑制効果が、「効果あり、効果なし、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で判定された。使用成績調査における再発抑制効果の有効率は 83.3% (803/964 例) であった。特別調査の有効率 60.6% (60/99 例) であり（「3. 特別調査の概要」の項参照）、両調査の間で再発抑制効果の有効率に差が認められた（理由は後述）。

使用実態下の本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。発作停止効果及び再発抑制（予防）効果のいずれも、使用成績調査と特別調査の結果の間に差が認められた。特別調査の発作停止効果の判定においては、発作停止効果の判定期間を単回静注中又は単回静注終了後 15 分以内に規定し、15 分を超えてからの発作停止については本剤の作用としない等、種々の制限を設けており、再発予防効果の判定においては、本剤の維持静注と同時（直後）に他の抗不整脈薬の静注を開始しているか、又は経皮的心肺補助装置や左心補助装置等の装着始動を開始している場合は、判定不能とした。一方、使用成績調査では、特別調査のような制限を設けず、致死的不整脈治療の十分な経験を有する医師の判定により有効性の評価を行うこととした。このような判定方法の違いにより、使用成績調査では本剤を使用するような医師の実感に近い効果判定、特別調査では臨床試験に近い効果判定になったため、使用成績調査と特別調査で有効率に差が認められたと考えられる。なお、特別調査における担当医師評価による有効率は、発作停止効果 56.4%、再発予防効果 80.0% であり、使用成績調査の結果と同程度であった。承認時までの臨床試験では、発作停止効果の有効率（初期第Ⅱ相試験及び自然発作停止効果試験の成績）は 71.4% (5/7 例)、発作予防効果の有効率（誘発抑制試験 3 試験の成績）は 48.4% (15/31 例) であった。なお、これらの有効性評価では、発作停止効果に関しては全般改善度「著明改善、改善、軽度改善、不变、悪化」のうち「著明改善・改善」の症例が、発作予防効果に関しては 3 試験の統一評価基準「著効、有効、無効、悪化」のうち「著効・有効」の症例が有効症例とされた。承認時までの臨床試験では、発作停止効果に関しては少数例での結果であること、発作予防効果に関しては電気生理学的検査による誘発試験での結果であることから、使用成績調査及び特別調査のいずれの判定基準による結果とも直接的な比較は困難である。

あるが、両調査の有効率は、他の抗不整脈薬が無効又は使用できない状況下にあって、生命に危険のある不整脈に対する有効率としては、臨床現場において有用な有効率を示していると考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす因子

(1) 発作停止効果（単回静注法）

発作停止効果に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因として、性別、緊急治療開始時的心肺停止の有無、年齢、治療対象不整脈、基礎心疾患の有無、術中・術直後使用の有無、低心機能区分（NYHA 分類、Killip 分類、Forrester 分類、左室駆出率のいずれかに基づく）の有無、肝疾患の有無、腎疾患の有無、その他の合併症の有無、抗不整脈薬投与（前治療）の有無、併用薬の有無、投与開始時の単回静注用量が検討された。その結果、術中・術直後使用及び肝疾患の有無により有効率に有意差が認められたが、術中・術直後使用「有」の患者の有効率 86.1%（31/36 例）は、術中・術直後使用「無」の患者の 59.6%（347/582 例）に比べ高く、手術に関連し発生した不整脈に対し本剤の有効率が低下することはなかったと申請者は説明した（肝疾患については、「2-3. 特別な背景を有する患者」の項参照）。

(2) 再発抑制効果（維持静注法）

再発抑制効果に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因として、性別、緊急治療開始時的心肺停止の有無、年齢、治療対象不整脈、基礎心疾患の有無、術中・術直後使用の有無、低心機能該当（NYHA 分類、Killip 分類、Forrester 分類、左室駆出率のいずれかに基づく）の有無、肝疾患の有無、腎疾患の有無、その他の合併症の有無、抗不整脈薬投与（前治療）の有無、併用薬の有無、投与日数及び維持静注導入時用量が検討された。その結果、性別、術中・術直後使用の有無及び投与日数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。

性別では、女性の有効率 78.2%（187/239 例）は、男性の有効率 85.0%（616/725 例）に比べ低かったものの、臨床上問題となる差とは考えられなかった。術中・術直後使用の有無別では、術中・術直後使用「有」の患者の有効率 97.0%（64/66 例）は、術中・術直後使用「無」の患者 82.3%（737/896 例）に比べ高く、手術に関連し発生した不整脈に対し本剤の有効率が低下することはなかった。投与日数別の有効率は、1 日の患者 53.3%（72/135 例）、2 日の患者 74.8%（113/151 例）、3 日以上～7 日未満の患者 87.9%（247/281 例）、7 日以上～14 日未満の患者 93.3%（223/239 例）、14 日以上～28 日未満の患者 95.2%（99/104 例）、28 日以上の患者 92.0%（46/50 例）であり、投与日数が長い患者ほど有効率が高くなる傾向が見られた。本剤は、他剤無効時や他剤が使用できない致死的な不整脈に使用される薬剤であり、再発抑制効果が「効果なし・悪化」と判断された場合は、速やかに他剤投与や他治療法へ移行されるものと考えられることから、本剤の投与日数が長いほど有効率が高かったものと考えられる。

以上より、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、特に対応を必要とする問題点は認められなかつたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-3 本剤投与終了 30 日後の生存率

本剤は生命に危険のある致死的な不整脈症例に使用されることから、本剤投与終了 30 日後の生存率について、調査可能であった症例を対象に検討された。安全性解析対象症例での生存率は 63.4%（864/1,362 例）であった。

副作用発現及び頻脈性不整脈発現の有無別の生存率が検討された結果、副作用発現の有無別では、「有」の患者 66.2%（200/302 例）、「無」の患者 62.6%（664/1,060 例）、頻脈性不整脈発現の有無別では、「有」の患者 65.3%（81/124 例）、「無」の患者 63.2%（783/1,238 例）であり、いずれの有無によっても有意差は認められなかった。

効果の有無別の生存率が、発作停止効果の有効性解析対象症例、静注前 DC 無効例における発作停止効果の有効性解析対象症例、再発抑制効果の有効性解析対象症例について検討された結果、「効果あり」の患者では、それぞれ 58.0%（215/371 例）、41.2%（42/102

例)、69.3% (543/784 例) であり、「効果なし・悪化」の患者では、それぞれ 45.5% (107/235 例)、20.8% (15/72 例)、48.7% (76/156 例) であった。いずれも効果の有無により本剤投与終了 30 日後の生存率に有意差が認められたことから、本剤の投与により患者の致死的心室性不整脈を抑制できた場合に、30 日後の生存率を改善する可能性があることが示唆されたものと考えると申請者は説明した。

機構は、本剤投与下の生存率のデータのみからは、本剤による生存率の改善効果の有無は検討できないため、申請者の考察は妥当とは言い難いが、得られたデータ自体は、今後本剤の生命予後の改善効果を検討する機会があれば、有用な基礎データの一つになるものと考える。

2-4 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、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用症例）における本剤の安全性及び有効性について、それぞれ使用成績調査として収集された症例より抽出され、検討された。なお、使用成績調査において、本剤が投与された妊産婦の症例はなかった。

小児（15 歳未満）：

安全性解析対象症例として 11 例が収集された。年齢構成は、生後 4 週未満の患者 2 例、生後 4 週以上～1 歳未満の患者 5 例、1 歳以上～7 歳未満の患者 3 例、7 歳以上～15 歳未満の患者 1 例であった。生後 3 カ月の患者 1 例に白血球数増加及び血中クレアチニンホスホキナーゼ増加が認められ、重篤度はいずれも非重篤であり、転帰はいずれも回復であった。

発作停止効果の有効性解析対象症例として 2 例が収集され、「効果あり」が 1 例、「効果なし」が 1 例であった。再発抑制効果の有効性解析対象症例は 3 例が収集され、「効果あり」が 2 例、「効果なし」が 1 例であった。

高齢者（65 歳以上）：

安全性解析対象症例として 827 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 23.9% (198/827 例) であり、非高齢者（65 歳未満）の副作用発現率 19.6% (112/572 例) との間に有意差は認められなかった。高齢者に発現した主な副作用は、トルサード ド ポアント及び心室性頻脈各 3.5% (29/827 例)、血中 LDH 増加及び心室細動各 3.0% (25/827 例) で、非高齢者に発現した主な副作用と同様であった。また、重篤度別の副作用発現率を高齢者と非高齢者とで比較した結果、両者間に有意差は認められなかった。発作停止効果及び再発抑制効果の有効性解析対象症例として、それぞれ 356 例及び 585 例が収集された。高齢者の有効率はそれぞれ 63.5% (226/356 例) 及び 83.4% (488/585 例) であり、非高齢者での 58.3% (154/264 例) 及び 83.1% (315/379 例) と比較し、いずれも有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：

安全性解析対象症例として 405 例が収集された。副作用発現率は、腎機能障害「有」の患者 24.2% (98/405 例)、腎機能障害「無」の患者 21.3% (212/993 例) であり、腎機能障害の有無により有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は、心室性頻脈 4.9% (20/405 例)、トルサード ド ポアント 4.4% (18/405 例)、AST 増加 4.2% (17/405 例) であり、腎機能障害「無」の患者に発現した主な副作用と同様であった。また、重篤度別の副作用発現率を腎機能障害「有」の患者と「無」の患者とで比較した結果、腎機能障害の有無により有意差は認められなかった。発作停止効果及び再発抑制効果の有効性解析対象症例は、それぞれ 185 例及び 286 例が収集された。腎機能障害「有」の患者の有効率は、それぞれ 58.9% (109/185 例) 及び 82.9% (237/286 例) であり、腎機能障害「無」の患者での 62.4% (271/434 例) 及び 83.5% (566/678 例) と比較し、いずれも有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：

安全性解析対象症例として 192 例が収集された。副作用発現率は、肝機能障害「有」の患者 33.3% (64/192 例)、肝機能障害「無」の患者 20.4% (246/1,206 例) であり、肝機能障害「有」の患者で有意に高かった。肝機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は、心室性頻脈 6.8% (13/192 例)、トルサード ド ポアント 5.7% (11/192 例)、血中ビリルビン増加及び血中 LDH 増加各 4.7% (9/192 例) であり、肝機能障害「無」の患者に発現

した主な副作用と種類は同様であった。また、重篤度別の副作用発現率は、肝機能障害「有」の患者では、重篤な副作用 43.5% (64/147 件)、非重篤・非軽微な副作用 28.6% (42/147 件)、軽微な副作用 27.9% (41/147 件) であり、肝機能障害「無」の患者では、重篤な副作用 37.8% (217/574 件)、非重篤・非軽微な副作用 28.4% (163/574 件)、軽微な副作用 33.8% (194/574 件) であった。肝機能障害「有」の患者は肝機能障害「無」の患者に比べ副作用が発現しやすいと考えられたが、発現した副作用の種類及び重篤度において、肝機能障害の有無により差が認められなかつたことから、肝機能障害「有」の患者で特定の副作用や重篤な副作用が発現しやすくなるとは考えられなかつたと申請者は説明した。なお、既に添付文書の「慎重投与」の項に「重篤な肝機能障害のある患者」が記載され、注意が喚起されている。発作停止効果の有効性解析対象症例として 92 例が収集された。肝機能障害「有」の患者の有効性は 51.1% (47/92 例) であり、肝機能障害「無」の患者の有効率 63.2% (333/527 例) より有意に低かった。この理由は不明であるが、本剤の適応となる他の抗不整脈薬が無効又は使用できない状況下にあって、生命に危険のある不整脈に対する有効率としては、臨床現場において有用な有効率を示していると申請者は説明した。再発抑制効果の有効性解析対象症例として 121 例が収集された。肝機能障害「有」の患者の有効率は、79.3% (96/121 例) であり、肝機能障害「無」の患者の有効率 83.9% (707/843 例) と比較して有意差は認められなかつた。

長期使用症例（14 日以上）：

本剤により有効性が得られた場合、同じ Vaughan Williams III 群のアミオダロン塩酸塩（経口投与）への離脱が想定されること及びアミオダロン塩酸塩の血中濃度が維持期に移行するまでの期間は、本剤は漸減されながら投与が継続されると想定されることから、経口投与への離脱までの標準的な投与間隔は 1~2 週間程度であると考えられ、本剤の投与期間が 14 日以上であった症例が長期使用症例とされた。安全性解析対象症例として、長期使用の患者 171 例が収集された。長期使用の患者の副作用発現率は 29.2% (50/171 例) であり、投与期間が 14 日未満の患者の 21.3% (260/1,223 例) と比較して有意に高かつた。長期使用の患者に発現した主な副作用は、 γ -GTP 増加 7.6% (13/171 例)、トルサード ド ポアント 5.8% (10/171 例)、血中アルカリホスファターゼ増加 5.3% (9/171 例) 等であった。長期使用の患者で副作用発現率が高かつた理由は、致死性不整脈が発現する恐れが継続している患者、心機能が低下しており他剤への切り替えが困難な患者、経口摂取不能の状態であるため経口不整脈薬への変更が困難な患者等、本剤を継続投与せざるを得ない重篤な患者が長期使用症例として集積されたためであると申請者は説明した。再発抑制効果の有効性解析対象症例として 154 例が収集された。長期使用の患者の有効率は 94.2% (145/154 例) であり、投与期間が 14 日未満の患者の有効率 81.3% (655/806 例) より高かつた。この理由は、再発抑制効果「効果なし・悪化」とされた症例は短期間で維持静注法が中止されたためであると申請者は説明した。

以上より、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用症例）において、安全性及び有効性について現時点での特に対応が必要な問題点は認められなかつたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-5 重点調査項目

本剤は、重大な副作用として、薬理作用の過剰発現に基づく QT 時間の過度の延長に伴いトルサード ド ポアント等の頻脈性不整脈の発現を誘発させる恐れがあることから、頻脈性不整脈の副作用を本剤の「催不整脈作用」として、承認条件に基づき「催不整脈作用」について重点的に調査された。

(1) 頻脈性不整脈の発現状況

使用成績調査の安全性解析対象症例 1,399 例中 128 例 158 件に頻脈性不整脈が認められ、その内訳は、トルサード ド ポアント 54 件、心室性頻脈 48 件、心室細動 36 件、心室性期外収縮 5 件、心房細動 4 件、心房粗動、上室性期外収縮、上室性頻脈及び心電図 RonT 現象各 2 件、結節性調律、頻脈及び心室粗動各 1 件であった。また、収集された頻脈性不

整脈 158 件のうち、78 件（49.4%）は本剤投与開始後 12 時間未満に、97 件（61.4%）は投与開始後 24 時間未満に発現した。投与開始後 24 時間未満の発現件数が多かったが、本剤投与 168 時間以降においても頻脈性不整脈の発現が認められた。申請者は、本剤の催不整脈作用について以下のように説明した。頻脈性不整脈の発現件数が本剤の投与開始直後に多かったことから、本剤投与初期の頻脈性不整脈の発現に注意が必要であると考える。また、投与開始後に時間が経過していても頻脈性不整脈が認められていることから、本剤投与中は頻脈性不整脈の発現に対して継続して注意を払う必要があると考える。なお、本剤の催不整脈作用に関しては、既に「重要な基本的注意」等に記載し、注意を喚起している。

（2） 頻脈性不整脈の発現と心電図パラメータの関連性

本剤の催不整脈作用による頻脈性不整脈の発現を事前に予測することが可能であるか検討された。頻脈性不整脈の発現と心電図パラメータとの関連性について、頻脈性不整脈の有無別に静注前非発作時 QT 時間・修正 QT 値、維持静注中 QT 時間・修正 QT 値、QT 時間・修正 QT 値の変化量等が検討されたが、全ての測定項目において頻脈性不整脈「有」と頻脈性不整脈「無」の患者で大きな差は認められなかった。使用実態下で実施された本検討において頻脈性不整脈の発現と心電図パラメータとの明確な関連が認められなかつたことから、通常は、心電図の連続監視下で本剤の投与を行い、無症候性である QT 時間・修正 QT 値をモニターする必要があると考えると申請者は説明した。

（3） 頻脈性不整脈発現時の本剤の投与状況

頻脈性不整脈が発現した後の本剤の投与は、継続 41 件、減量 28 件、中断 8 件、中止 68 件、未記載 13 件であった（同一症例で複数回発作の場合あり）。なお、頻脈性不整脈に対する処置（重複あり）としては、DC88 件、薬剤投与（マグネシウム製剤・リドカイン投与等）59 件、その他（ペーシング等）23 件であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 特別調査の概要

3-1 安全性

収集された 194 例のうち、重複症例 1 例、契約期間外使用開始症例 2 例の計 3 例が除外され、191 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 24.6% (47/191 例、96 件) であり、主な器官別大分類別副作用とその発現頻度は、心臓障害 6.8% (13 例、内訳：心室性頻脈 4 件、トルサード ド ポアント及び洞停止各 3 件等) 及び臨床検査 17.8% (34 例、内訳：心電図 QT 延長 9 件、ALT 増加 8 件、AST 増加 6 件、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加及び血中 LDH 增加各 4 件、血中クロール減少、 γ -GTP 増加、白血球数増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各 3 件等) であった。副作用又は頻脈性不整脈の発現に影響を及ぼすと考えられる患者背景要因について、性別、年齢、心疾患の種類別有無、低心機能該当（NYHA 分類、Killip 分類、Forrester 分類、左室駆出率のいずれかに基づく）の有無、肝疾患の有無、腎疾患の有無、併用薬の種類別有無が検討された。その結果、副作用については、心疾患（急性心筋梗塞及び心筋症）の有無、Vaughan Williams III 群抗不整脈薬併用の有無により、また、頻脈性不整脈については、カテコールアミン系薬剤併用の有無により、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。

急性心筋梗塞の有無別の副作用発現率は、急性心筋梗塞「有」の患者 14.7% (11/75 例)、急性心筋梗塞「無」の患者 31.0% (36/116 例) であり、急性心筋梗塞「有」の患者で低かった。一般的には心不全・心原性ショック等の心ポンプ失調の合併や、他の急性心筋梗塞に伴う合併症の存在が影響することにより、急性心筋梗塞「有」の患者で副作用発現率が高くなることが想定されるため、偶発的な結果と考える。なお、急性心筋梗塞の有無別の、QT 延長、頻脈性不整脈、洞停止の内容及び程度に差は認められなかった。心筋症の有無別の副作用発現率は、心筋症「無」の患者 20.9% (33/158 例) と比べ、心筋症「有」の患者で 42.4% (14/33 例) と高かった。心筋症の合併に伴う不整脈等が副作用発現率に影響した可能性が考えられる。III群抗不整脈薬併用の有無別の副作用発現率は、併用「有」

の患者 34.9% (22/63 例)、併用「無」の患者 19.5% (25/128 例) であり、併用「有」の患者で高かった。頻脈性不整脈の発現率については、Ⅲ群抗不整脈薬併用の有無別で有意差が認められなかったことから、本剤の作用が増強した可能性よりも、アミオダロン塩酸塩が心筋 K⁺チャネル遮断作用以外に有する、Na⁺チャネル遮断作用、Ca²⁺チャネル遮断作用及び抗アドレナリン作用が副作用発現率に影響したものと考えられる。カテコールアミン系薬剤併用有無別の頻脈性不整脈の発現率は、併用「有」の患者 8.0% (8/100 例)、併用「無」の患者 1.1% (1/91 例) であり、併用「有」の患者で高かった。カテコールアミン系薬剤の添付文書の副作用の項に不整脈等の記載があることから、カテコールアミン系薬剤による頻脈性不整脈の副作用が発現した可能性も考えられる。

3-2 有効性

安全性解析対象症例 191 例中 174 例は持続性心室頻拍・心室細動治療例であったが、心房細動・粗動・粗細動 8 例、電気生理学的検査 5 例、非持続性心室頻拍 3 例及び発作性上室頻拍 1 例の計 17 例は適応外使用例であった。本特別調査の目的は、本剤の効能・効果である他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない心室頻拍及び心室細動の患者に対する有効性と安全性を再確認することであるため、持続性心室頻拍・心室細動治療例 174 例のうち、効果判定委員会の判定に基づき、他剤無効・他剤使用困難の状況が不明確な症例及び発作の再発性が曖昧な症例の計 31 例が除外され、93 例が発作停止効果判定症例（静注前 DC 無効症例 39 例を含む）、99 例が再発予防効果判定症例とされた。

(1) 発作停止効果（単回静注法）

発作停止効果は、効果判定委員会により「効果あり、効果なし、悪化」の 3 段階で有効性が判定され、単回静注中又は単回静注終了後 15 分以内の不整脈発作状況について、本剤の静注単独で停止した場合、又は本剤静注前 DC は無効であったが、静注後の追加 DC により発作停止が得られた場合に「効果あり」と判定された。発作停止効果判定症例に対する「効果あり」症例の割合を有効率としたとき、他剤無効又は心機能低下を伴うために I 群抗不整脈薬の使用が困難と判断された重症の持続性心室頻拍・心室細動の患者での有効率は 48.4% (45/93 例) であった。なお、静注前 DC 無効症例における有効率は 61.5% (24/39 例) であった（静注後の追加 DC により発作が停止した症例 15 例を含む）。また、単回静注開始直前の不整脈種類別の有効率は、持続性心室頻拍 52.8% (28/53 例)、心室細動 50.0% (13/26 例)、心室頻拍・細動 28.6% (4/14 例) であり、心室頻拍と細動が混在する不整脈に対しては有効率が低かったが、不整脈種類別の有効率に有意差はなかった。

有効性に影響を及ぼすと考えられる患者背景別要因として、性別、年齢、心疾患の種類別有無、低心機能該当（NYHA 分類、Killip 分類、Forrester 分類、左室駆出率のいずれかに基づく）の有無、併用薬の種類別有無、初回の単回用量が検討されたが、いずれについても有効率に有意差は認められなかった。

(2) 再発予防効果（維持静注法）

再発予防効果は、効果判定委員会により「効果あり、効果なし、悪化」の 3 段階で判定され、維持静注中に持続性心室頻拍・心室細動の再発が完全に抑制された場合、維持静注中に再発したが、本剤の增量に伴って持続性心室頻拍・心室細動の再発が全くなくなった場合、維持静注中に持続性心室頻拍の再発は抑制されなかったが、静注前に 2 回以上あった心室細動が完全に抑制された場合に「効果あり」と判定された。再発予防効果判定症例に対する「効果あり」症例の割合を有効率としたとき、他剤無効又は他剤の使用困難な難治性の持続性心室頻拍・心室細動の患者での有効率は 60.6% (60/99 例) であった。なお、不整脈種類別の有効率は、持続性心室頻拍 60.0% (27/45 例)、心室細動 80.0% (12/15 例)、心室頻拍・細動 53.8% (21/39 例) であり、心室細動に対して有効率が高かったが、不整脈種類別の有効率に有意差はなかった。

有効性に影響を及ぼすと考えられる患者背景別要因として、性別、年齢、心疾患の種類別有無、低心機能該当（NYHA 分類、Killip 分類、Forrester 分類、左室駆出率のいずれかに基づく）の有無、併用薬の種類別有無、導入時の維持用量が検討されたが、いずれについても有効率に有意差は認められなかった。

(3) 本剤投与終了 30 日後の生存率

発作停止効果判定症例又は再発予防効果判定症例で投与終了後の生存・死亡が調査可能であった患者での本剤投与終了 30 日後の生存率は 63.3% (93/147 例) であった。主な死因は、心不全、心室頻拍・心室細動の発生又は再発、多臓器不全であった。なお、心機能別の生存率は、低心機能の該当「有」の患者 60.8% (76/125 例)、低心機能の該当「無」の患者 77.3% (17/22 例) であり、低心機能の有無により有意差は認められなかった。また、発作停止効果又は再発予防効果の有無別の生存率を検討した結果、いずれについても効果の有無による有意差は認められなかった。

以上より、申請者は本剤の有効性及び安全性について特に問題になる事項は認められなかったが、今後も副作用情報の収集に努め本剤の適正使用と安全性の確保を図ると説明し、機構はこれを了承した（生存率については、「2-3 本剤投与終了 30 日後の生存率」の項参照）。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された重篤な副作用は 241 例 368 件（使用成績調査 178 例 291 件、特別調査 12 例 14 件、自発報告 38 例 49 件、その他 13 例 14 例）であり、転帰は、回復又は軽快 225 件、未回復 59 件、後遺症 8 件、死亡 34 件、不明 42 件であった。発現した主要な副作用は、トルサード ド ポアント 83 件、心室性頻脈 62 件、心室細動 41 件、心電図 QT 延長 18 件、血中尿素增加 13 件、AST 増加 11 件、血中 LDH 増加 10 件、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加及び ALT 増加各 8 件、洞停止 7 件であった。未知・重篤な副作用 40 件のうち 3 件以上収集されたものは、多臓器不全及び心停止各 5 件、血圧低下 4 件であったが、これらは感染症又は循環不全に伴い発現したと考えられた症例、原疾患や合併症による可能性が考えられた症例、併用薬との関連が考えられた症例等であった。重篤な副作用を発現した症例のうち転帰死亡の 23 例について、申請者は以下のように説明した。

頻脈性不整脈による死亡は 13 例であり、発現した頻脈性不整脈の内訳は、心室細動 9 件、心室性頻脈 4 件、トルサード ド ポアント 2 件であった。心室細動を発現した 9 例のうち、5 例では QT・QTc 延長が認められ、2 例では QT 延長は認められず、2 例では QT 延長の有無は不明であった。QT・QTc 延長が認められた 5 例は、本剤と副作用の関連性は否定できないと考えられた症例であったが、その詳細は、急性心筋梗塞後の致死的不整脈に対して本剤が使用されており、原疾患の影響も考えられた症例 2 例（1 例はトルサード ド ポアント、別の 1 例は心室性頻脈も発現）、本剤投与前より心不全の悪化を認めており、心不全の悪化と副作用の関連が考えられた症例 1 例、脳塞栓、腹部大動脈瘤等の重篤な合併症の影響及び原疾患の再発の可能性も考えられた症例 1 例、本剤投与前に既に過度の QT 延長（0.6 秒）が認められており、本剤投与後に心室細動の発生頻度が高くなった症例 1 例であった。QT 延長がなかった 2 例は、心肺停止状態からの蘇生後に本剤が投与されており、原疾患の再発である可能性も否定できない症例 1 例、心不全の悪化と副作用の関連性が考えられた症例 1 例であった。QT 延長の有無が不明であった 2 例は、本剤が有効であったが投与後に心不全が悪化した症例 1 例、元々 QTc が延長しており、心室細動発現時には本剤投与により QT 時間が更に延長した可能性が考えられた症例 1 例であった。心室性頻脈を発現した 4 例のうち、3 例では QT 延長が認められており、本剤と副作用の関連性は否定できないと考えられた（このうち 1 例は心室細動も発現した上述の症例）。残る 1 例は本剤投与開始直後に症状を発現したため、本剤と副作用の関連性が否定できない症例であった。ただし、心室性頻脈を発現した 4 例はいずれも基礎心疾患や合併症の影響も考えられた。トルサード ド ポアントを発現した 2 例では、いずれも QT 延長が認められており本剤との関連性は否定できないものの、急性心筋梗塞後の致死的不整脈に対して本剤が使用されたものであり、原疾患の影響も考えられた（このうち 1 例は心室細動も発現した上述の症例）。催不整脈作用に関しては、承認時より「使用上の注意」の「重大な副作用」に記載していたが、心室細動を示す症例が集積されたことから、平成 14 年 2 月に「重大な副作用」に心室細動を追加記載して、注意喚起を図っている。また、不整脈の発現に対する QT 時間延長の影響に関しては、「禁忌」に「QT 延長症候群の患者」、「重要な基本的注意」に「本剤の投与中は必ず心電図の連続監視と臨床症状の観察等を行うこと。」

等を記載し、注意を喚起している。多臓器不全を発現した3例のうち2例は感染症との関連が考えられ、そのうち1例は感染症から敗血症、播種性血管内凝固、多臓器不全（急性左室不全を含む）の経過をたどった症例であった。感染症との関連が認められない多臓器不全を発現した1例は、多臓器不全の他に重篤な肝機能異常が発現していたことから、循環不全や他の併用薬の影響が考えられた症例であった。肝機能異常は2例に発現しており、1例は肝機能異常の他にも重篤な副作用（腎機能異常、白血球数増加、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加及び血中カリウム増加）が認められており、死に至る経過中の発現であるため本剤との関連を考察するのは困難な症例であった。本症例に認められた白血球数増加及び血中クレアチニンホスホキナーゼ増加は、それぞれ死因とされた感染性心膜症や経過中の心停止との関連性が考えられた。また、血中カリウム増加は心停止による腎機能障害により発現したと考えられた。肝機能異常を発現したもう1例は、上述した多臓器不全を発現した症例と同一症例であった。その他に、心停止の症例2例、心原性ショックの症例1例、完全房室ブロックの症例1例、腎障害及び肝障害の症例1例、神経系障害及び血行動態不安定の症例1例について、転帰が死亡であったが、いずれも基礎心疾患や除細動の影響が考えられた症例又は本剤と副作用の関連が特定できない症例であった。

再審査期間中に収集された未知の副作用は53種類93件であった。未知・非重篤な副作用は53件みられ（未知・重篤な副作用は上述）、3件以上収集された副作用の内訳は、血中ナトリウム増加及び血小板数増加各5件、白血球数減少4件、血中尿酸減少及び血中クロール増加各3件であった。未知の副作用については、本剤以外の影響（原疾患、合併症、併用薬等）が考えられるものが含まれていること、及び報告数が少ないことから、現段階では使用上の注意への反映は予定しておらず、今後の発現、集積状況を確認し今後の対応を検討すると申請者は説明した。

再審査期間中に本剤の使用による、又は使用によると疑われる感染症の発生についての報告はなかった。

以上より、再審査期間中に収集した副作用情報を総合的に検討した結果、本剤の安全性に特に問題となる事項は認められなかつたが、今後も副作用情報の収集に努め本剤の適正な使用と安全性の確保を図ると申請者は説明した。

機構は、再審査申請後の重篤な副作用・未知の副作用について、発現状況及び注意喚起等の対応の必要性を尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

再審査申請後から平成21年10月15日時点までに収集された副作用のうち、重篤な副作用は、トルサードドポアント14件、心電図QT延長5件、心房細動3件、心室性頻脈2件、腎機能障害、注射部位結節、注射部位硬結、中毒性皮膚壊死融解症、血中ビリルビン増加、心電図ST部分上昇、心電図異常T波各1件の計31件であった。未知の副作用として評価したものは、「使用上の注意」から予測できない副作用5件（腎機能障害、中毒性皮膚壊死融解症、心電図ST部分上昇、心電図異常T波、血管閉塞各1件）、重篤性が死亡のおそれ又は死亡であったもので、「使用上の注意」に致命的な転帰となるおそれがあることが明記されていない副作用5件（心室細動3件、トルサードドポアント2件）、「その他の副作用」に記載はあるが「重大な副作用」に記載がない副作用2件（血中ビリルビン増加、心電図QT延長各1件）であった。再審査申請後に収集した情報は、既に「使用上の注意」に記載されている副作用及び集積例数が少ないと想されることから、現時点での新たな対応の必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

本剤との相互作用に関する文献が以下の条件で検索された。なお、国内文献データベース（①～④）については2005年3月30日に、海外文献データベース（⑤）については2005年3月31日に検索が行われた。

① データベース：JMEDPlus（1981-2005）

検索語：シンビット又は塩酸ニフェカラントについて薬物相互作用、薬物間相互作用、相互作用

- ② データベース：JAPICDOC (iyakuSearch) (1999-) 検索語：ニフェカラント、nifekalant、シンビット、Shinbit について相互作用
- ③ データベース：医学中央雑誌 (1995-2005) 検索語：シンビットについて薬物相互作用
- ④ データベース：ADVICE 検索語：Shinbit
- ⑤ データベース：MEDLINE (1990-2005) 検索語：NIFEKALANT、MS551、SHINBIT について DRUG INTERACTIONS、INTERACTION

その結果、本剤との相互作用により副作用（投与部位硬結）を発現した可能性のある症例 1 例が収集された。本症例では、本剤と併用された内服薬（ベシル酸アムロジピン、一硝酸イソソルビド、アロプリノール、マレイン酸エナラプリル、アスピリン・ダイアルミネート）との相互作用が担当医師により示唆された。再審査期間中に報告された類似の副作用を発現した他の 18 例で併用された薬剤について調査したところ、本症例で併用された内服薬と一致するものを服用していた症例はアスピリン・ダイアルミネートを服用していた症例 1 例であった。また、本剤との相互作用により投与部位硬結等を発現した可能性が示唆された症例は本文献による症例のみであった。申請者は、本剤と併用された内服薬との相互作用により投与部位硬結が発現する可能性は低いこと、再審査申請後も医師、文献等からの相互作用の報告がなかったことから、相互作用について現段階では「使用上の注意」の記載を変更する必要はないと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省に報告された研究報告は、安全性に関する国内研究報告 1 件であった。当該研究報告では、動脈血の pH と本剤による洞性徐脈の増悪及び心停止とが関連している可能性が示唆されていたが、申請者は以下のように説明した。

本報告以外に同様の情報は入手しておらず、現段階での「使用上の注意」の改訂は予定していない。なお、洞性徐脈の増悪に関しては、承認時より「使用上の注意」の「慎重投与」の項に「著明な洞性徐脈のある患者〔徐脈を助長させるおそれがある〕」と記載し、注意を喚起している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 重大な措置、海外からの情報

平成 21 年 10 月 15 日現在、本剤は本邦のみで承認、販売されている。再審査期間中及び再審査申請後平成 21 年 10 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。

再審査期間中に、本剤と同一ラインを用いてキシロカインを併用した場合に、注入ラインに結晶が析出する事例が報告されている。なお、投与ライン内での結晶析出については、平成 15 年 2 月に「適用上の注意」の項に「同時に投与する薬剤によっては、本剤の溶解液又は調整濃度により、使用途上において注入ラインに結晶が析出することがあるので、注意すること。結晶析出が認められた場合には速やかに新しい輸液セット（三方活栓を含む）に交換するなど適切な処置を行うこと。」と記載され、注意が喚起されている。また、平成 15 年 2 月に添付文書の末尾、平成 17 年 5 月に「用法・用量に関連する使用上の注意」に、本剤との配合により、含量低下、混濁、沈殿、結晶析出、類縁物質の増加等の配合変化を生じる製剤が記載され、注意が喚起されている。

8. 承認条件

本剤の承認にあたり適応となった難治性致死性の重症心室性不整脈症例が、承認時までの臨床試験では少数例であったことから、承認条件として「提出された市販後調査の骨子に従って使用実態下における有効性及び安全性を確認するための市販後調査を実施し、遅

滞なく結果を報告すること。」及び「可能な限り、再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とすること。なお、催不整脈効果については市販後調査の際に重点的に調査を行うこと。」が付され、難治性致死性の重症心室性不整脈症例での使用実態下における本剤の安全性及び有効性を再確認することされた（「2-5 重点調査項目」及び「3 特別調査の概要」の項参照）。本剤の承認条件のうち「可能な限り、再審査期間中の全投与症例を市販後調査の対象とすること。」に関し、使用成績調査の収集症例数が結果的に本剤の使用患者数から推定される患者数の 8.8%（抽出率）であったことから、機構は、使用成績調査の協力依頼の方法及び全投与症例を調査の対象としたにもかかわらず抽出率が低値になった理由を申請者に尋ねた。

申請者は、本剤の納入施設において調査依頼書類、調査契約書類又は調査協力が得られなかつた経緯の記録書類等を入手することにより、可能な限り全症例を対象とした実施体制で行ったものの、納入施設の約 6 割で契約締結に至らなかつたこと、契約締結後に約 6 割の施設で契約期間中又は全調査期間中の協力が得られなかつたこと、162 例の調査票が回収できなかつたこと等の結果により、使用患者数から推定される抽出率が 8.8% と低値となつたものと考えられると説明した。

機構は、申請者の説明を踏まえて、可能な限り全症例を製造販売後調査の対象とするための必要な方策は講じられていたものと考えられること、並びに抽出率 8.8% での検討であるものの、使用成績調査及び特別調査の結果より、難治性致死性の重症心室性不整脈症例での使用実態下における本剤の安全性及び有効性の再確認及び本剤の催不整脈作用による頻脈性不整脈の発現状況の把握はなされたものと考えられることから、承認条件は満たされたものと判断した。

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