

再審査報告書

平成 23 年 12 月 26 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①ソタコール錠 40mg ②ソタコール錠 80mg
有効成分名	ソタロール塩酸塩
申請者名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
承認の 効能・効果	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 心室頻拍、心室細動
承認の 用法・用量	通常、成人には塩酸ソタロールとして 1 日 80mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 1 日 320mg まで漸増し、1 日 2 回に分けて経口投与する。
承認年月日	平成 10 年 9 月 30 日
再審査期間	10 年
備 考	塩酸ソタロール（原薬）は、薬事法の改正（平成 16 年 7 月 9 日薬食発第 0709004 号）に基づく製剤の承認書記載整備により、平成 20 年 7 月 23 日付で承認整理された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査（観察期間：6 ヶ月間以上）は、承認条件 2 に基づき、ソタコール錠 40mg、同錠 80mg（以下、「本剤」という。）の未知の副作用（特に重要な副作用）、使用実態下における副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因、並びに相互作用の把握を目的とし、可能な限り全投与症例を対象として、全例調査方式により実施された。調査予定症例数は、再審査期間中に本剤を使用すると見込まれた患者数の想定に基づき 1,000 例とされ、平成 11 年 1 月から平成 20 年 9 月まで全例調査方式により実施され、国内 183 施設より 1,198 例が収集された。

特定使用成績調査（観察期間：3 年間）は、承認時まで実施された臨床試験において長期予後に対する本剤の有効性が検討されていなかったことから、承認条件 3 に基づき長期投与に関する調査（調査予定症例数 100 例、平成 11 年 5 月から平成 19 年 12 月、中央登録方式）が使用成績調査の対象とは異なる症例を対象として実施され、国内 20 施設から、100 例が収集された。

また、承認条件 1 に基づき、本剤の適正使用に関して情報提供を行い、その情報提供により本剤が適正に使用されていることを確認することを目的として、聞き取り調査（調査予定症例数 100 例、平成 11 年 1 月から平成 11 年 12 月、アンケート調査形式）が実施され、国内 54 施設から 106 例の適正使用に関する情報が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

*承認条件

- 1：医療機関に対し、本剤の投与対象となる患者の選択に関し、必要な情報提供を確実に行うこと。
- 2：今後、再審査期間中において、国内症例が十分集積されるまでの間は、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 3：本剤の有効性を確認するため、適切な計画による市販後の特別調査を実施し、その成績を再審査の申

請資料として提出すること。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 1,198 例のうち、全例調査方式違反（全例調査確認書に記載された中で、調査票が収集されなかった施設の症例及び全例調査確認書に記載のない症例が文献から確認された施設の症例） 24 例及び重複症例 20 例の計 44 例が除外され、1,154 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 11.5%（133/1,154 例、170 件）であり、承認時までの臨床試験（用量設定試験及び長期投与試験）における副作用発現率 30.9%（47/152 例、87 件）と比べて高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率は、心臓障害 6.3%（73 例、内訳：徐脈 19 件、心不全 16 件、心室性頻脈 13 件、洞性徐脈 7 件等）、臨床検査 1.7%（20 例、内訳：心電図 QT 延長 7 件等）であった。なお、安全性集計対象除外症例 44 例のうち 7 例に副作用が発現し、重篤なものは洞停止/失神、血圧低下/徐脈、特発性血小板減少性紫斑病、心原性ショック及び心房細動/血圧低下/高炭酸ガス血症各 1 例、軽微なものは徐脈及び肝機能異常各 1 例であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、入院・外来区分、年齢、診断名（心室細動（以下、「Vf」という。）、心室頻拍（持続性）（以下、「sVT」という。）、心室頻拍（非持続性）（以下、「nsVT」という。）及び診断名複数）、New York Heart Association（NYHA）心機能分類、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、1 日最大投与量、1 日最大投与回数、投与期間、総投与量、併用薬剤の有無及び併用療法の有無が検討された。その結果、性別、入院・外来区分、診断名、NYHA 心機能分類、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、投与期間及び総投与量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。

性別の副作用発現率は、女性患者での 8.3%（30/363 例）に比べて男性患者で 13.0%（103/791 例）と高かったが、副作用の種類に偏りはなく、全般的に男性患者の副作用発現率が高くなっているものと考えられた。性別で構成に偏りがみられた背景因子で、安全性集計対象全体で副作用発現率に有意差がみられた背景因子のうち、男性患者での副作用発現率が有意に高かった患者背景は、診断名 nsVT、腎機能障害無、肝機能障害有、医薬品副作用歴無の患者であったが、性別で副作用発現率に差がみられた原因は特定できなかった。

入院・外来区分別の副作用発現率は、入院患者 18.2%（31/170 例）、外来患者 8.1%（45/555 例）、入院+外来患者 13.3%（57/427 例）であり、入院患者において高く、外来患者において低かった。器官別大分類別の副作用発現状況では、心臓障害及び肝胆道系障害がそれぞれ入院患者 11.8%（20/170 例）及び 1.8%（3/170 例）、外来患者 3.8%（21/555 例）及び 0.4%（2/555 例）、入院+外来患者 7.5%（32/427 例）及び 0.2%（1/427 例）であり、いずれも入院患者において最も高い副作用発現率を示した。入院患者については、もともと状態が悪いことが副作用の発現に影響していると推察された。特に本剤の適応疾患を考慮すると、

心臓の状態が悪いため入院していることが推測され、このことが、特に心臓障害の副作用発現に影響した可能性が考えられた。

診断名別の副作用発現率は、Vf患者 4.9% (2/41 例)、sVT患者 13.2% (35/266 例)、nsVT患者 15.5% (53/343 例)、その他の患者 8.4% (40/476 例)、診断名複数の患者 11.5% (3/26 例)であった。診断名毎の器官別大分類別の副作用発現状況では、nsVTにおいて臨床検査の発現率が高かったが副作用の種類別ではいずれも 1~3 件と少なく、発現した副作用に一定の傾向はみられなかった。

NYHA 心機能分類別の副作用発現率は、I 度の患者 8.3% (46/554 例)、II 度の患者 10.6% (46/432 例)、III 度の患者 24.8% (30/121 例)、IV 度の患者 25.0% (9/36 例)であり、投与開始時点での NYHA 心機能分類が重度になるに従って高くなる傾向を示した。器官別大分類別の副作用発現状況では、いずれも投与開始時点での NYHA 心機能分類が重度になるに従って心臓障害並びに腎及び尿路障害の発現率が高くなる傾向がみられた。本剤は β 受容体遮断作用及び催不整脈作用を有しており、心機能が低い症例においては、この作用が影響して心臓障害並びに腎及び尿路障害を発現している可能性が考えられた。なお、心不全患者への本剤投与については、「重度のうっ血性心不全の患者」を禁忌とし、「うっ血性心不全のある患者」を慎重投与として注意を喚起している。

既往歴有無別の副作用発現率は、既往歴「無」の患者での 8.4% (55/657 例) に比べて既往歴「有」の患者で 15.7% (77/492 例) と高かった。器官別大分類別の副作用発現状況では、胃腸障害、腎及び尿路障害、全身障害及び投与局所様態並びに臨床検査において有意差がみられ、いずれも既往歴「有」の患者が高い副作用発現率を示した。既往歴を疾病及び関連保健問題の国際統計分類 : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 第 10 版 (ICD10) の大分類 (章) 別に集計し、副作用発現率を検討したところ、感染症及び寄生虫症、新生物、循環器系の疾患並びに呼吸器系の疾患「有」の患者で「無」の患者に比べて有意に高かったが、発現した副作用の種類に偏りはなく、既往歴「有」の患者においてこのような発現傾向を示した要因は特定できなかった。

アレルギー歴有無別の副作用発現率は、アレルギー歴「無」の患者での 11.1% (122/1,098 例) に比べてアレルギー歴「有」の患者で 25.7% (9/35 例) と高かった。器官別大分類別の副作用発現状況では、血液及びリンパ系障害、血管障害、呼吸器、胸郭及び縦隔障害並びに腎及び尿路障害において有意差がみられ、いずれもアレルギー歴「有」の患者において高い副作用発現率を示した。アレルギー歴「有」の患者においては、好酸球増加症、低血圧、喘息等、アレルギーの症状として一般的な事象がみられた。このことから、アレルギー歴「有」の患者において高い副作用発現率を示した理由として、患者の体質が関与している可能性が考えられた。なお、使用上の注意において、慎重投与として「アナフィラキシーの既往のある患者 [種々の抗原に対するアナフィラキシーの既往のある患者では、 β 遮断薬の投与中に繰り返し受ける刺激によってより重度の反応を起こすおそれがある。これらの患者ではアレルギー反応の治療に用いられる通常のエピネフリンに対して反応を示さ

ないおそれがある。]」と記載して注意を喚起している。

医薬品副作用歴有無別の副作用発現率は、医薬品副作用歴「無」の患者での 10.5% (97/922 例) に比べて医薬品副作用歴「有」の患者で 16.2% (32/198 例) と高かった。器官別大分類別の副作用発現状況では、呼吸器、胸郭及び縦隔障害並びに腎及び尿路障害において有意差がみられ、いずれも医薬品副作用歴「有」の患者において高い副作用発現率を示した。呼吸器、胸郭及び縦隔障害がみられた 9 例のうち、医薬品副作用歴「有」であった 5 例は、いずれもアミオダロン塩酸塩による肺機能検査値低下、間質性肺疾患、肺障害の副作用歴があり、その影響の可能性が考えられた。本剤とアミオダロン塩酸塩の併用は禁忌とされている。

投与期間別の副作用発現率は、7 日未満 43.9% (18/41 例)、7 日以上 1 ヶ月未満 18.3% (20/109 例)、1 ヶ月以上 6 ヶ月未満 16.4% (26/159 例)、6 ヶ月以上 1 年未満 12.8% (36/281 例)、1 年以上 2 年未満 5.3% (17/318 例)、2 年以上 6.1% (15/244 例) であり、投与期間が短いほど高くなる傾向を示し、総投与量別の副作用発現率は、1g 未満 30.0% (24/80 例)、1g 以上 5g 未満 17.9% (22/123 例)、5g 以上 30g 未満 14.4% (51/354 例)、30g 以上 60g 未満 5.8% (15/258 例)、60g 以上 120g 未満 7.4% (14/188 例)、120g 以上 4.1% (6/147 例) であり、総投与量が少ないほど高くなる傾向を示した。投与期間及び総投与量でこのような傾向がみられたことには、副作用が発現した症例において投与を中止し、発現しなかった症例においては投与を継続したことが影響したと推察された。

腎機能障害有無別及び肝機能障害有無別の安全性については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

以上より、申請者は、現時点で新たに対応が必要な問題点はないと説明し、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

安全性集計対象症例 1,154 例のうち、適応外使用（適応疾患＋適応外疾患の使用 3 例を含む）550 例及び使用理由不明 2 例の計 552 例が除外され、602 例が有効性集計対象症例とされた。適応外使用の内訳は、心房粗細動 359 例、心室性期外収縮 78 例、心房頻拍 18 例、心房性不整脈＋心室性不整脈 16 例、不整脈＋Wolff-Parkinson-White (WPW) 症候群 2 例、心室性不整脈、不整脈＋洞不全症候群、心不全各 1 例であり、適応疾患＋適応外疾患の内訳は、Vf＋発作性心房細動、nsVT＋心室性期外収縮＋発作性心房細動及び nsVT＋拡張型心筋症各 1 例であり、他に有用な薬物療法がない理由が確認できなかったことから除外した例が 71 例あった。有効性は、担当医により、最終観察日の不整脈に基づく自覚症状改善度「著明改善、改善、不変、悪化、症状なし、判定不能」及び表 1 の基準に基づく不整脈改善度の判定結果が総合され、表 2 の基準に基づき全般改善度が「著明改善、改善、不変、悪化、判定不能」の 4 段階 5 区分で評価された。承認時の臨床試験での有効性の評価とは判断基準が異なることから、比較することは困難であるが、判定不能を除いた有効性集計対象症例に対する著明改善及び改善と判定された症例の割合（以下、「有効率」という。）

は 78.4% (438/559 例) であり、承認時までの臨床試験（用量設定試験及び長期投与試験）における承認用量での有効率（84.9% (45/53 例）及び 76.6% (36/47 例））と大きな差は認められなかった。

表 1：不整脈改善度の判断基準

不整脈改善度	判断基準（該当する不整脈の有無の変化及び条件）		
	Vf/ 直流通電	sVT	nsVT
著明改善	有→無	有→無	有→無
改善	—	有→有 ・ 出現頻度が 50%以上減少 ・ 出現頻度が 50%未満減少～100%未満増加で VT レートが 25%以上減少した場合	有→有 ・ 1日あたりの出現回数が 50%以上減少
不変	有→有	有→有 ・ 出現頻度が 50%未満減少～100%未満増加	有→有 ・ 1日あたりの出現回数が 50%未満減少～100%未満増加
悪化	無→有	有→有 ・ 出現頻度が 100%以上増加 ・ 出現頻度が 50%未満減少～100%未満増加で VT レートが 25%以上減少した場合	有→有 ・ 1日あたりの出現回数が 100%以上増加
		無→有	無→有

心室性期外収縮数の推移は、不整脈改善度を参考とする。

Vf、sVT については自然発症の Vf、sVT を最優先する。

nsVT についてはホルター心電図による nsVT の回数にて判定する。ホルター心電図が欠測の場合は、判定不能とする。

表 2：全般改善度の判断基準

		自覚症状改善度					
		著明改善	改善	不変	悪化	症状なし	判定不能
不整脈改善度	著明改善	著明改善	著明改善	改善	不変	著明改善	著明改善
		改善	改善		悪化		判定不能
	改善	著明改善	改善	改善	不変	改善	改善
		改善		不変	悪化		判定不能
	不変	改善	不変	不変	悪化	不変	不変
		不変					判定不能
悪化	不変	不変	悪化	悪化	悪化	悪化	
	悪化					悪化	判定不能
判定不能	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能	

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、安全性に影響を及ぼす背景別要因と同じ項目が検討された。その結果、入院・外来区分、年齢、NYHA 心機能分類、投与期間及び総投与量で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。

入院・外来区分別の有効率は、入院患者 56.8% (46/81 例)、外来患者 75.2% (173/230 例)、入院+外来患者 75.2% (218/290 例) であり、入院患者において低かった。入院患者はより

疾患が重篤であったと考えられ、状態が悪いことが有効率の低さに繋がった可能性が考えられた。

年齢別の有効率は、15歳未満 50.0% (1/2 例)、15歳以上 30歳未満 50.0% (3/6 例)、30歳以上 50歳未満 60.0% (45/75 例)、50歳以上 65歳未満 75.1% (139/185 例)、65歳以上 74.8% (249/333 例) であり、年齢が若いほど、低くなる傾向がみられたが、このような傾向を示した理由は特定できなかった。

NYHA 心機能分類別の有効率は、I度の患者 77.4% (188/243 例)、II度の患者 70.6% (173/245 例)、III度の患者 70.6% (60/85 例)、IV度の患者 60.0% (15/25 例) であり、投与開始時点での心機能が低いほど、低くなる傾向を示したが、心機能が低い層では疾患が重篤であったと考えられ、状態が悪いことが有効率の低さに繋がった可能性が考えられた。

投与期間別の有効率は、7日未満 26.7% (4/15 例)、7日以上 1ヵ月未満 29.6% (13/44 例)、1ヵ月以上 6ヵ月未満 55.3% (42/76 例)、6ヵ月以上 1年未満 81.2% (134/165 例)、1年以上 2年未満 79.0% (128/162 例)、2年以上 83.5% (116/139 例) であり、投与期間が短いほど、低くなる傾向を示した。また、総投与量別の有効率は、1g 未満 23.3% (7/30 例)、1g 以上 5g 未満 38.2% (21/55 例)、5g 以上 30g 未満 75.7% (140/185 例)、30g 以上 60g 未満 83.5% (111/133 例)、60g 以上 120g 未満 78.8% (82/104 例)、120g 以上 81.5% (75/92 例) であり、総投与量が少ないほど、低くなる傾向を示した。投与期間及び総投与量については、効果がみられない症例において投与を中止し、効果がみられた症例においては投与が継続されたことが影響して、このような傾向がみられたものと推察された。

なお、心房細動の患者に多く適応外使用されたことについて、申請者は以下のように説明した。平成 12 年 2 月に米国にて心房細動の適応症が追加されたこと、国内でも平成 16 年の「不整脈薬物治療に関するガイドライン」(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、日本心臓ペースング・電気生理学会、日本小児循環器学会)において、「心房細動」、「心房粗動」、「心室期外収縮」、「非発作性上室性頻拍(心房頻拍)」といった適応外疾患への使用等が記載されたことが要因の一つであると考え。申請者としては、適正使用を推進するため、資材の作成、文献の配布や講演の抄録へのドラッグインフォメーション記載を行い、また添付文書改訂の度に本剤が納入された全医療機関に対して添付文書を含め情報提供を継続して行った。

機構は、本剤の承認以降、心室頻拍及び心室細動以外の本剤を使用せざるを得ない致死性不整脈に適用外で本剤が使用される実態があったものの、近年、本薬と同じくカリウム(以下、「K」という。)チャンネル遮断作用を有する他の薬剤が心房細動を適応として承認されており、心房細動における本剤の位置づけが再び変化している状況も踏まえると、今後、本剤が心房細動に関する適応を有していないことが、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

以上より、申請者は、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明し、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、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期投与の患者）が、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。なお、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）：安全性集計対象症例として3ヵ月から13歳までの9例が収集され、1日投与量（最終投与時）は28～80mgであった。年齢層は、1歳未満3例、1歳以上7歳未満2例、8歳以上15歳未満4例であり、使用理由は上室性頻拍症2例、発作性上室性頻拍症3例、発作性上室性頻拍症＋WPW症候群1例、nsVT2例、心房粗動1例であった。副作用発現率は11.1%（1/9例）であり、徐脈が発現した12歳の症例であったが本剤の投与は徐脈発現後も継続していた。年齢や発現の経過等から、小児に特異的な副作用ではなく新たな対応は必要ないと考えられた。なお、小児への使用については、使用上の注意の小児等への投与の項に「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。」と記載され注意が喚起されている。

高齢者（65歳以上）：安全性集計対象症例として630例が収集された。副作用発現率は12.2%（77/630例）であり、小児を除く非高齢者（15歳以上65歳未満）の10.7%（55/514例）との間に有意差は認められず、全発現件数に占める重篤の割合は、高齢者62.9%（61/97）、非高齢者59.7%（43/72）と、ほぼ同様であった。発現した主な副作用の種類は、徐脈14件、心不全及び心室性頻脈各8件等であり、高齢者に特異的な傾向はなかった。高齢者において、副作用の転帰死亡は7例で、内訳は、心不全及び突然死が各2例、心停止、心室性頻脈及び呼吸不全が各1例であった。転帰死亡については、「5.副作用及び感染症」の項において検討する。副作用の発現状況を踏まえると、高齢者に特異的な傾向はなく、新たな対応の必要はないものと考えられる。なお、高齢者への使用については、使用上の注意の高齢者への投与の項に「なお、国内では78歳以上の高齢者に対する使用経験はない。」と記載し注意が喚起されているが、申請者は、本調査において安全性集計対象症例として78歳以上の症例が173例収集されており、副作用発現率は14.5%（25/173例）であり、78歳未満の11.0%（107/971例）との間に有意差はなく、78歳以上の高齢者への投与について特に問題点はないものと考えられることから、使用上の注意の高齢者への投与の項の記載のうち「なお、国内では78歳以上の高齢者に対する使用経験はない。」の記述を削除する添付文書改訂案を提示し、機構はこれを了承した。

有効性集計対象症例として333例が収集された。有効率は74.8%（249/333例）であり、小児を除く非高齢者の74.8%（187/250例）と比べて低くなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性集計対象症例として208例が収集された。副作用発現率は24.0%（50/208例）であり、腎機能障害「無」の患者8.7%（78/896例）に比べて有意に高かった。全発現件数に占める重篤の割合は、腎機能障害「有」64.1%（41/64）、腎機能障害「無」58.2%（57/98例）と、ほぼ同様であった。発現した主な器官別大分類別の副作用は心臓障害、臨床検査並びに腎及び尿路障害であり、主な副作用の種類は、心不全9件

及び徐脈 8 件等であった。腎機能障害「有」における転帰死亡は 4 例で、内訳は、心不全が 2 例、間質性肺疾患及び呼吸不全が各 1 例であった。死亡に至った副作用はいずれも発現症例数が少なく、腎機能障害を有する患者における死亡のリスクは特定されなかった。腎機能障害「有」の患者において、心臓障害や臨床検査の心電図 QT 延長の発現が多くみられたが、ソタロールは肝臓で代謝を受けず未変化体のまま腎臓からの排泄により体内から消失する薬剤であり、腎機能障害がある症例において本剤の血中濃度が高くなることが副作用発現率に影響した可能性が考えられた。また、腎及び尿路障害、臨床検査の血中クレアチニン（以下、「Cr」という。）増加並びに血中尿素増加の発現が多くみられたことについては、もともとの腎機能障害が悪化した可能性が考えられた。腎機能障害「有」の患者への本剤投与については、使用上の注意において、禁忌として「重篤な腎障害（クレアチニン・クリアランス<10mL/min）のある患者〔本剤は腎臓から排泄されるため、血中濃度が高くなることにより、重篤な副作用が発現するおそれがある。〕」、慎重投与として「腎機能障害のある患者〔本剤は腎臓からの排泄により体内から消失する薬剤であり、血中濃度が高くなりやすい。〕」と記載して注意を喚起しており、新たな対応の必要はないものと考えられる。

有効性集計対象症例として 138 例が収集された。有効率は 71.0% (98/138 例) であり、腎機能障害「無」の患者での 79.0% (335/424 例) との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性集計対象症例として 167 例が収集された。副作用発現率は 21.0% (35/167 例) であり、肝機能障害「無」の患者での 10.0% (93/934 例) と比べて有意に高かった。全発現件数に占める重篤の割合は、肝機能障害「有」60.5% (26/43 例)、肝機能障害「無」60.5% (72/119 例)、死亡の割合は、肝機能障害「有」11.6% (5/43 例)、肝機能障害「無」3.4% (4/119 例) と、ほぼ同様であった。肝機能障害「有」の患者に発現した主な器官別大分類別の副作用は、心臓障害並びに呼吸器、胸郭及び縦隔障害であり、肝機能障害「無」の患者に比べて発現率が高かった。肝機能障害「有」の患者で発現した主な副作用の種類は、心不全 6 件及び徐脈 4 件等であった。肝機能障害有における転帰死亡は 5 例で、内訳は、心不全、低心拍出量症候群、間質性肺疾患、呼吸不全及び突然死が各 1 例であった。死亡に至った副作用はいずれも発現症例数が少なく、肝機能障害を有する患者における死亡のリスクは特定されなかった。肝機能障害「有」の症例が多く見られた患者背景は、男性、入院・外来区分、入院及び入院+外来、診断名 Vf、sVT、nsVT 及び診断名複数、NYHA 心機能分類ではより心機能が低い患者、腎機能障害「有」、合併症「有」、既往歴「有」、アレルギー歴「有」、医薬品副作用歴「有」、1 日投与量ではより少ない患者、投与期間ではより短い患者、総投与量ではより少ない患者、併用薬剤「有」、併用療法「有」であり、肝機能障害「有」の症例は比較的全身状態が悪い患者であったと考えられたことから、肝機能障害「有」の患者において高い副作用発現率を示したと考えられた。ソタロールは肝臓での代謝を受けないことから、肝機能障害が副作用の発現に直接影響しているとは考えにくく、使用上の注意の改訂は必要ないとする。

有効性集計対象症例として 103 例が収集された。有効率は 71.8% (74/103 例) であり、肝機能障害「無」の患者での 79.2% (357/451 例) との間に有意差は認められなかった。

長期投与（1 年間以上）の患者：安全性集計対象症例として 562 例が収集された。副作用発現率は 5.7% (32/562 例) であり、投与期間 1 年未満の患者での 16.9% (100/590 例) と比べて高くなかった。発現した主な副作用の種類は、徐脈 7 件、心不全 5 件及び心電図 QT 延長 3 件等であり、長期投与の患者に特異的な傾向はないものと考えられた。

有効性集計対象症例として 301 例が収集された。有効率は 81.1% (244/301 例) であり、1 年未満の患者での 72.3% (193/267 例) と比べて低くなかった。

申請者は、以上より、現時点で特別な背景を有する患者において、特段の対応が必要な問題点はないと説明し、機構はこれを了承した。

2-4 重点調査項目

海外において、本剤投与時にトルサード ド ポアン（以下、「Tdp」という。）が発現した報告があったことを踏まえ、本調査において Adverse arrhythmic events が設定され重点的に調査された。臨床的に意味のある新たに発現した不整脈あるいは不整脈の重度の悪化が認められた場合に、他の有害事象とは別に集計された。

収集された 1,198 例のうち、58 例 62 件の Adverse arrhythmic events が発現した。62 件のうち投与中止後に発現した 2 件を除く 60 件の発現後の投与経過は 33 件が投与中止、27 件が投与継続であり、62 件の転帰の内訳は消失 40 件、軽減 14 件、不変 4 件、死亡 3 件、未記載 1 件であった。本剤との因果関係が否定されなかったものは 43 例 47 件で、その内訳は、心室性頻脈 13 件、洞性徐脈及び徐脈各 7 件、洞停止 4 件、心房細動及び Tdp 各 3 件、心室細動及び心電図 QT 延長各 2 件、完全房室ブロック、突然死、房室ブロック、失神、心房粗動及び心停止各 1 件であった。

心室細動及び心室性頻脈で本剤との因果関係が否定されなかった 15 件については、重大な副作用の項に記載されているように、本剤の催不整脈作用の関与が考えられる他、本剤の β 受容体遮断作用が心不全の増悪を招き、循環血流量の低下を経てこれら不整脈の発現に至った可能性も考えられた。

Tdp が発現した 3 例について、申請者は以下のように説明した。1 例目は 68 歳男性で、nsVT に対し 80mg/日で本剤を投与開始し、その後 120mg/日、160mg/日と増量した症例で、投与開始後 29 日目に、モニター上数秒間の Tdp が発現し、その後消失した。本剤との因果関係は否定されなかった。2 例目は 57 歳女性で、心房性頻拍症に対し 80mg/日で本剤を投与開始した症例で、投与開始後 254 日目のホルター心電図で Tdp が認められた。担当医は、本剤の影響及び低 K 血症の合併が関与していると考えられると説明している。3 例目は 64 歳男性で、sVT に対し 80mg/日で本剤を投与開始し、40mg/日に減量後、80mg/日に戻した症例で、投与開始後 1,673 日目に心不全が発現、その 3 日後に Tdp が発現し、2~3 時間持続後に消失した。担当医は、拡張型心筋症そのものが大きな要因と考えると説明している。

また、3例全てが、K排泄型利尿剤を使用しており、本剤の使用上の注意に記載して注意を喚起しているとおり、K排泄型利尿剤が血清Kを低下させることによる相互作用である可能性も考えられた。いずれの症例も本剤投与は中止された。

Tdpについては、承認時より重大な副作用の項にて外国症例での発現がみられたことを記載していたが、国内での症例が報告されたことにより、平成15年2月に使用上の注意を改訂し、外国症例との記載を削除した。

申請者は、以上より、現時点で特段の対応が必要な問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

3. 特定使用成績調査の概要（長期予後の検討）

長期投与が必要と考えられる患者（本剤を新規に投与された症例（以下、「新規症例」という。）の他に、治験から本剤を継続している症例27例及び治験外で投与されていた症例1例の計28例（以下、「継続症例」という。）を含む）を対象として実施された。観察期間は原則として3年間と設定され、継続症例については継続提供期間を投与期間に含めて集計され1年ごとに調査票を回収して有効性の経時的推移が確認された。新規症例72例のうち42例及び継続症例28例のうち21例が3年間投与を継続した。

3-1-1 有効性（全般改善度の評価による有効率）

収集された100例全例が有効性集計対象症例とされた。有効性は、使用成績調査と同様の不整脈に基づく自覚症状改善度「著明改善、改善、不変、悪化、症状なし、判定不能」、並びに表1及び表3の基準を参考とした不整脈改善度「著明改善、改善、不変、悪化、判定不能」の結果を総合し、担当医により、表2の基準に基づき全般改善度が「著明改善、改善、不変、悪化、判定不能」の4段階5区分で評価された。有効性集計対象症例全体の有効率は68.0%（68/100例）であり、判定不能を除いた有効率は81.9%（68/83例）であった。

表3：心臓電気生理学的検査（EPS）及び心室性期外収縮（VPC）数による不整脈改善度

不整脈改善度	判断基準（該当する不整脈の有無の変化及び条件）	
	EPS	VPC（Lown分類も考慮に入れる）
著明改善	—	1日当りの総出現数が75%以上減少
改善	・ 同一波形のVTの誘発なし	1日当りの総出現数が25～75%未満減少
不変	・ 同一波形のVTの誘発有	1日当りの総出現数が25%未満減少～25%未満増加
悪化	・ 同一条件でより重度なVTの誘発有 ・ より緩和な条件下で同一波形のVTの誘発有	1日当りの総出現数が25%以上増加 無→有

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、入院・外来区分、年齢、診断名（Vf、sVT、心nsVT及び診断名複数）、合併症の有無、1日最大投与量、総投与量、投与期間、併用療法の有無、NYHA心機能分類、罹病期間が検討された。その結果、入院・外来区分、総投与

量、投与期間、NYHA 心機能分類及び罹病期間により有効率に有意差が認められた。また、これらのうち、投与期間、総投与量及び罹病期間については新規症例においてのみ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。入院・外来区分別の有効率は、入院患者 0% (0/3 例)、外来患者 70.3% (26/37 例)、入院+外来患者 70.0% (42/60 例) であり、入院患者において低かった。入院患者は疾患が重篤であったと考えられ、より状態が悪いことが有効率の低さに繋がった可能性が考えられた。新規症例の総投与量別の有効率は、10g 未満 42.9% (6/14 例)、10g 以上 50g 未満 53.9% (7/13 例)、50g 以上 100g 未満 59.1% (13/22 例)、100g 以上 200g 未満 85.0% (17/20 例)、200g 以上 50% (1/2 例) であり、総投与量が少ないほど低くなる傾向を示した。また、新規症例の投与期間別の有効率は 1 年未満 33.3% (7/21 例)、1 年以上 2 年未満 66.7% (4/6 例)、2 年以上 3 年未満 50.0% (2/4 例)、3 年 78.0% (32/41 例) であり、投与期間が短いほど低くなる傾向を示した。効果がみられない症例においては投与を中止し、効果がみられた症例においては投与を継続したことが影響して、このような傾向がみられたものと考えられた。NYHA 心機能分類別の有効率は、I 度の患者 78.0% (32/41 例)、II 度の患者 69.8% (30/43 例)、III 度の患者 40.0% (2/5 例) であり、投与前の心機能が低いほど、低くなる傾向を示した。心機能が低い症例では疾患が重篤であったと考えられ、状態が悪いことが有効率の低さに繋がった可能性が考えられた。新規症例の罹病期間別の有効率は 1 年未満 88.0% (22/25 例)、1 年以上 5 年未満 50.0% (13/26 例)、5 年以上 10 年未満 75% (6/8 例)、10 年以上 14.3% (1/7 例) であり、罹病期間が長くなるに従って低くなる傾向を示した。罹病期間が長くなり、状態が悪くなった症例に対しては効果が低くなる可能性が考えられた。また、長期の罹病期間の中で、既に前治療として複数の薬剤の投与を受けていることにより、本剤に対する反応が悪くなった可能性も考えられた。

3-1-2 有効性 (生存期間)

本調査において収集された 100 例を対象として、本剤投与後の生存期間が検討された (図 1 及び 2、表 4)。全症例の 1 年生存率は 98.2%、3 年生存率は 95.6%、5 年生存率は 95.6% であった。但し、継続症例は登録の時点で臨床試験と継続提供の投与期間を経ており、この期間が必ず加わっている。新規症例に限った場合、1 年生存率は 98.2%、3 年生存率は 94.1% であった。

直接比較できるデータはないが、本剤の対象疾患である sVT に対し実施した海外の臨床試験 (*N Engl J Med* 1993; 329: 452-458) では、本剤投与群の 1 年生存率は約 90%、3 年生存率は約 80% であったことを踏まえると、特定使用成績調査で得られた結果について特に問題はないものと考えられた。

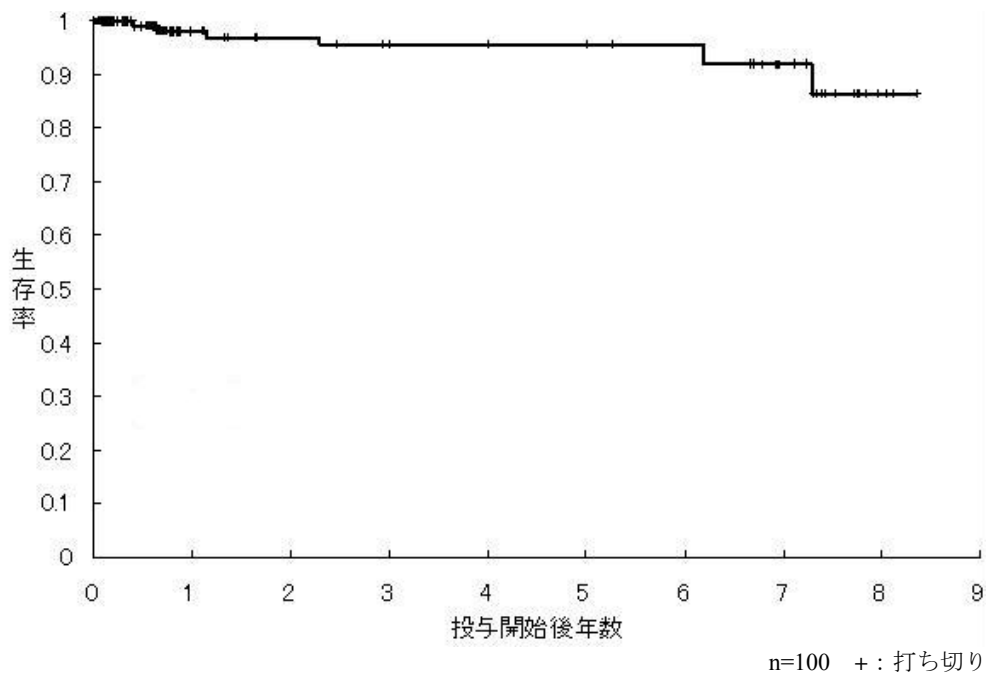


図 1 : Kaplan-Meier 法による本剤投与後の生存曲線

表 4 : 解析対象全体の at risk 数及び死亡例数

	開始時	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後	6年後	7年後	8年後	9年後
at risk 数	100 例	79 例	73 例	60 例	28 例	28 例	26 例	19 例	4 例	0 例
	開始-1年	1年-2年	2年-3年	3年-4年	4年-5年	5年-6年	6年-7年	7年-8年	8年-9年	9年-
死亡例数	1 例	1 例	1 例	0 例	0 例	0 例	1 例	1 例	0 例	—

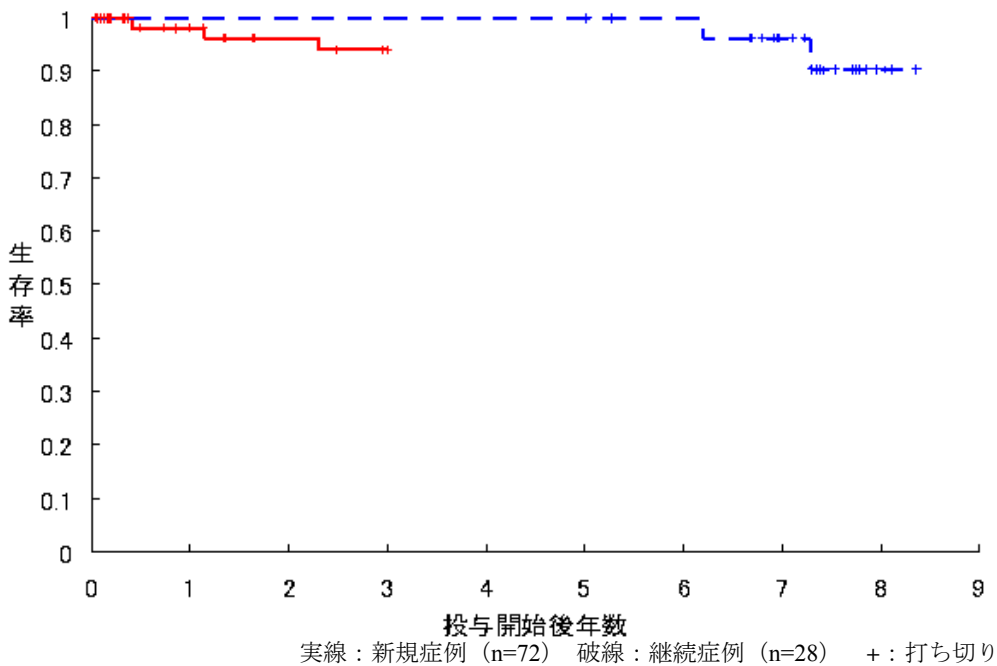


図 2 : 新規症例・継続症例別の Kaplan-Meier 法による本剤投与後の生存曲線

表 5：新規症例の at risk 数及び死亡例数

	開始時	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後	6年後	7年後	8年後	9年後
at risk 数	72 例	51 例	45 例	—	—	—	—	—	—	—
	開始-1年	1年-2年	2年-3年	3年-4年	4年-5年	5年-6年	6年-7年	7年-8年	8年-9年	9年-
死亡例数	1 例	1 例	1 例	—	—	—	—	—	—	—

表 6：継続症例の at risk 数及び死亡例数

継続症例	開始時	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後	6年後	7年後	8年後	9年後
at risk 数	28 例	28 例	28 例	28 例	28 例	28 例	26 例	19 例	4 例	0 例
	開始-1年	1年-2年	2年-3年	3年-4年	4年-5年	5年-6年	6年-7年	7年-8年	8年-9年	9年-
死亡例数	0 例	0 例	0 例	0 例	0 例	0 例	1 例	1 例	0 例	—

3-2 安全性

収集された 100 例全例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現率は 27.0% (27/100 例、48 件) であり、主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、臨床検査 18.0% (18 例、内訳：乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」という。) 増加 4 件、アスパラギン酸トランスフェラーゼ (以下、「AST」という。)、中性脂肪 (以下、「TG」という。) 増加各 3 件等)、心臓障害 8.0% (8 例、内訳：心不全 2 件等)、神経系障害 4.0% (4 例、内訳：体位性めまい 2 件等) であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、入院・外来区分、年齢、診断名、合併症の有無、1 日最大投与量、総投与量、投与期間、併用薬剤の有無、NYHA 心機能分類及び罹病期間が検討された。その結果、合併症の有無により副作用発現率に有意差が認められた。合併症「無」の患者での副作用発現率は 55.6% (10/18 例) であり、合併症「有」の患者の 21.0% (17/81 例) と比べて高かったが、このような傾向がみられた理由は特定できなかった。

また、Adverse arrhythmic events は、100 例中 10 例 10 件で報告された。このうち 7 件は本剤との因果関係が否定されており、因果関係が否定されなかった事象は、突然死、心室細動及び心室性頻脈各 1 例であった。

臨床検査を実施した 90 例において、臨床検査値異常変動は 67 例 312 件にみられ、このうち本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、臨床検査を実施した症例の 18.89% (17/90 例) にみられた。異常変動がみられた主な検査項目は、LDH (5 件)、AST (4 件)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) (3 件)、TG (3 件) であり、いずれも上昇していた。

心電図について、新規症例 72 例で、観察期間 3 年間で、投与開始から半年ごとの時点に最も近い日付に検査した心電図の結果を投与前と比較したところ、RR 間隔、QT 間隔、

QTc 間隔が延長の傾向がみられ、特に QT 間隔は投与開始 1 年後以降すべての観察時点において延長していた。QT 間隔の延長より危惧される Tdp の発現はみられなかった。

以上より、申請者は長期投与においても有効性及び安全性が確認され、特記すべき問題点はないと説明し、機構はこれを了承した。

4. 聞き取り調査

本剤は、患者数が年間約 1,000～2,000 人程度とされる「生命に危険のある心室性頻脈性不整脈（心室頻拍、心室細動）」に対する希少疾病用医薬品に指定されていることから、承認時に致死性不整脈の範囲が問題となり、患者の選択基準が曖昧で拡大解釈が可能であること、臨床試験にも致死性不整脈とは言えない軽症の患者が含まれていた可能性があること、軽症の患者に本薬が投与された場合の危険性及びその回避法について議論された。その結果、本剤が臨床現場で投与対象となる患者に適正に使用されるよう承認条件「医療機関に対し、本剤の投与対象となる患者の選択に関し、必要な情報提供を確実に行うこと。」が付された。これに基づき、本調査では、確実に情報提供がなされたか確認するために、担当医師から、本剤が使用された症例に関する情報を聞き取り、本剤を投与された患者の選択が適正であるかどうか調査された。

調査項目は、「診断名が心電図上で確認されているか、再発性心室頻拍については、更に器質的心疾患を有するか、血行動態の悪化の既往歴があるか、直流通電の既往があるかにより適正使用されたかを検討する。他の抗不整脈薬が無効であるか、他の抗不整脈薬が使用できない理由を確認し、直流通電の既往等で病態の致死性を確認する。本症例が生命に危険のある再発性の心室性頻脈性不整脈であると判断した理由も参考とする。」とされた。収集された 106 例の診断名の内訳は、Vf 症例 4 例、VT 症例 84 例、Vf/VT 症例 11 例、その他 7 例（発作性心房細動 2 例、発作性頻脈性心房細動、心房粗動/心房細動、心房細動/発作性心房細動/発作性上室性頻拍、頻拍性心房細動及び心房細動各 1 例）であった。その他の不整脈に使用された 7 例を除く 99 例が適正に患者の選択がされており、医薬品情報担当者の適正使用のための情報提供が確実になされていたといえる。また、その他の不整脈に使用された 7 例においても担当医の判断及び使用理由から、他剤が無効であるためのやむを得ない選択であったと考えられる。本剤は、海外において心房細動等幅広い不整脈に対して承認されている。担当医が循環器疾患に精通しているほど海外情報に鋭敏であり、本邦の適応症のみの使用にとどまらせることは、販売年数が経過するに従い、困難な状況になる可能性も考えられる。しかしながら、今後とも承認条件の推進に引き続き努めると申請者は説明した。

適正使用については、聞き取り調査の結果のみではなく、再審査期間中における申請者の対応等も踏まえて判断する必要があるため、「9. 承認条件」の項において引き続き検討する。

5. 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100例135件（使用成績調査81例107件、特定使用成績調査9例12件、自発報告10例16件）であった。使用上の注意に記載のある重篤な副作用は、心不全18件、心室性頻脈16件、徐脈11件、洞性徐脈7件、洞停止5件、Tdp、心室細動各4件、浮動性めまい、完全房室ブロック、うっ血性心不全、心電図QT延長各3件であり、主な使用上の注意から予測できない重篤な副作用（2件以上）は心停止、間質性肺疾患、突然死各3件、心房細動、慢性腎不全、腎機能障害、血小板数減少、徐脈、心不全、心室性頻脈、肝機能異常、血圧低下各2件であった。

また、転帰死亡として報告された症例は16例20件であり、内訳は、突然死3件、心不全、心室性頻脈、血圧低下各2件、心室細動、徐脈、心房細動、心停止、心肺停止、心原性ショック、低心拍出量症候群、高炭酸ガス血症、呼吸不全、間質性肺疾患及び死亡各1件であった。申請者は、転帰死亡例について以下のように説明した。

心不全による死亡は2例であった。このうち1例は、僧帽弁置換術後の症例であり、sVTを繰り返し、他剤無効となり本剤の投与を開始した症例であるが、投与前から重症心不全であり、担当医は基礎疾患の増悪で本剤の副作用とは考えていないと評価した。他の1例は、拡張型心筋症が基礎疾患で左室駆出率が30%未満の症例であり、担当医は本剤との因果関係は不明と評価した。再審査申請時点では新たな注意喚起等はないと判断し、今後も同様な症例の集積に留意することとした。

心室細動、心室性頻脈、心房細動、徐脈の不整脈がみられた死亡は4例であった。いずれについても、本剤による副作用であることは否定できないが、原疾患や合併症が関与した可能性も推定された。

間質性肺疾患、呼吸不全、低心拍出量症候群、心原性ショックによる死亡は各1例であった。これらの副作用はいずれも使用上の注意から予測できない副作用であったが、本剤との関連性を明らかにすることは困難、もしくは他の要因が強く疑われると考えられた。

この他に、原因不明の死亡（突然死、死亡、心肺停止、心停止）は6例であった。いずれも本剤との因果関係は不明であり、死亡に至った詳細な経過も把握できていない。本剤による催不整脈作用等による死亡の可能性も否定できないものの、本剤の適応症が致死性不整脈であることから、原疾患の不整脈による死亡あるいは他の要因による可能性が考えられるため、いずれの症例も本剤との関連性を明確にすることは困難であり、不整脈による死亡に関し使用上の注意への反映は必要ないと判断した。

使用上の注意から予測できない副作用は63例70件であり、3件以上報告された副作用は、腎機能障害12件、心房粗細動、心停止、死亡、間質性肺疾患各4件、血小板数減少3件であった。申請者は使用上の注意から予測できない主な副作用について以下のように説明した。

腎機能障害に関連する副作用は計12件であり、内訳は、重篤5件（腎機能障害、慢性腎不全各2件、急性腎不全1件）、非重篤7件（血中Cr増加4件、腎機能障害3件）であっ

た。一連の腎機能障害と本剤投与による関連性は完全には否定できないと考えられるものの、患者の全身状態、合併症の腎機能障害、他の併用薬剤等、本剤以外の要因との関連も考えられるため、再審査時点での集積に基づく使用上の注意の改訂は行わず、今後も副作用の発現に注意し監視を十分に行うとともに、同様な症例の集積に留意することとした。なお、現行の使用上の注意には、その他の副作用の項に「BUN 上昇」を記載して、注意喚起している。

心停止及び心肺停止は計 4 件であり、すべて重篤であった。このうち 2 件は転帰が死亡であった。転帰が回復であった 2 件のうち、1 件については、本剤により発現したことは否定できないが、併用された薬剤が関与した可能性も推察された。残る 1 件についても、本剤により発現したことは否定できないものの、不安定狭心症、糖尿病性腎症、血液透析、慢性腎不全を合併する心房細動の症例に発現した副作用であり、担当医師は、「心房細動であったが、徐脈傾向であったことが心肺停止を起こした理由とも考えられる。徐脈は本剤の影響と考えられる。心停止まで至ったのは腎不全で本剤の排泄が遷延したためと思われる」としており、本剤以外に考えられる要因に糖尿病性腎症があげられた。腎不全患者については、使用上の注意の禁忌の項に「重篤な腎障害（クレアチニン・クリアランス＜10mL/min）のある患者」と記載して、注意喚起している（転帰死亡の 2 件については本項で前述）。以上を踏まえて、再審査時点での集積に基づく使用上の注意の改訂は行わず、今後も同種副作用の発現に注意し監視を十分に行うとともに、同様な症例の集積に留意することとした。

間質性肺疾患 4 件のうち転帰が死亡の 1 件を含む 3 件が重篤であり、1 件が非重篤であった。いずれの症例も、本剤の前治療として投与されていたアミオダロン塩酸塩の副作用として発現したと担当医により判断された間質性肺疾患、又は合併症として間質性肺疾患を有していた患者であった。従って、いずれも本剤との関連性は完全に否定することはできないものの、本剤との関連性は明らかでなく、再審査申請時点での集積に基づく使用上の注意の改訂は行わず、今後も同種副作用の発現に注意し監視を十分に行うとともに、同様な症例の集積に留意することとした。

死亡及び突然死は、本項で前述した。

再審査期間中に収集された感染症症例はなかった。

また、再審査期間満了の平成 20 年 9 月 29 日以降、平成 23 年 2 月 10 日までに収集された副作用はいずれも重篤な副作用であり、内訳は、Tdp 2 件、敗血症 1 件、心不全 1 件、間質性肺疾患 1 件、肺線維症 1 件、血小板数減少 1 件であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。Tdp 及び心不全については、それぞれ使用上の注意の「警告」、「重大な副作用」に記載して注意を喚起しており、現時点对応は不要と考える。敗血症及び血小板数減少については、それぞれ累積収集件数が 1 件、2 件と少なく、本薬との因果関係を評価するためにはさらなる症例の収集が必要と考えられたことから、現時点での対応は不要とし、今後も同種副作用の発現に注意し監視を十分に行いたいと考える。間質性肺疾

患については、累積収集件数が 5 件となったため、対応の要否について検討した。また肺線維症（累積 1 件）も併せて詳細を検討した。収集した間質性肺疾患 5 件のうち 3 件の症例は過去にアミオダロン塩酸塩によって間質性肺疾患もしくは肺障害を発現した病歴を有しており、1 件の症例は合併症として間質性肺疾患を有していた。残る 1 件の症例は、肺障害の病歴はないものの、肝細胞癌右室転移に対し放射線前胸部照射を行っており、担当医は「RT 後肺臓炎の可能性が非常に強いが、本剤が、発現に際して何らかの修飾をした可能性も否定できない。」とコメントしていた。肺線維症 1 件については、担当医の協力が得られず詳細情報を入手できなかったため、本薬との因果関係を評価することは困難と考えられた。以上を踏まえ、これらの副作用と本薬との因果関係を評価するためにはさらなる症例の収集が必要と考えられたことから、現時点での対応は不要とし、今後も同種副作用の発現に注意し監視を継続する。

以上より、申請者は、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明し、機構は、申請者の説明を了承した。

6. 相互作用

安全性集計対象症例 1,154 例において、併用薬剤を使用した症例は 799 例であり、このうち、「K 排泄型利尿剤」を併用している症例において、高い副作用発現率を示した。使用上の注意に記載して注意を喚起しているとおおり、K 排泄型利尿剤が血清 K を低下させることによる相互作用の可能性が考えられた。また、担当医が相互作用と判断した有害事象について確認したところ、使用成績調査において収集された 1,198 例中 3 例において、有害事象（洞停止・低血圧、徐脈、心原性ショック）がみられた。いずれもアミオダロン塩酸塩の治療歴があり、無効もしくは副作用発現による投与中止後に本剤の投与を開始し、発現した相互作用であった。前治療薬としてアミオダロン塩酸塩を投与している場合は本剤との相互作用を発現する可能性が考えられたことから、前治療でのアミオダロン塩酸塩投与の有無別に副作用発現率を比較したところ、アミオダロン塩酸塩「無」の患者で 10.7% (91/853 例)、アミオダロン塩酸塩「有」の患者で 14.2% (39/274) であり、副作用発現症例率に有意差が認められなかった。アミオダロン塩酸塩の警告欄には、「本剤を長期間投与した際、本剤の血漿からの消失半減期は 19～53 日と極めて長く、投与を中止した後も本剤が血漿中及び脂肪に長期間存在するため、副作用発現により投与中止、あるいは減量しても副作用はすぐには消失しない場合があるので注意すること。」と記載されており、前治療であっても本剤との相互作用が発現する可能性が考えられた。また、本剤の使用上の注意の併用禁忌の項に「アミオダロン塩酸塩（注射）」が、併用注意の項に「アミオダロン塩酸塩（経口）」が記載されていることから、使用上の注意の改訂は必要ないものと考え、申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 22 年 8 月時点で、27 の国と地域で承認され、25 の国と地域で販売されている。

再審査期間中及び再審査申請後平成 23 年 12 月まで、国内外において、本剤の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。

なお、再審査申請後米国において本薬が含まれる製品の回収事例が 2 件あった。

8. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省に報告した研究報告は 1 件であった。当該研究報告について、申請者は以下のように説明した。平成 5 年～平成 10 年の 5 年間に、海外において胎児性頻拍性不整脈（以下、「FT」という。）の治療に本剤を使用した患者における胎児死亡率を他の治療を受けた患者と比較し、レトロスペクティブな多施設試験にて検討を行った学会報告で、本剤治療患者における胎児死亡率（20%（4/20 例））は、FT の病態としては高く、本剤による不整脈の前駆症状を誘発すると考えられる時期に死亡していることから、本剤によるリスクはベネフィットを上回ることが示唆されると報告された。学会報告であるため情報は限られており、FT 治療に本剤が使用された場合の胎児死亡率の高値については、評価することは困難であると考えられた。なお、本剤の使用上の注意には妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]」として注意を喚起している。従って、本報告に基づく注意喚起及び使用上の注意の改訂は行わず、今後も引き続き情報の収集に努めることとした。

機構は、以上の説明を了承した。

9.承認条件

本剤の承認にあたり、承認条件が付与されたことから（「1. 製造販売後調査全般について」参照。）、使用成績調査は全例調査により実施された。また、長期投与に関する調査、本剤の適正使用に関する使用実態下での確認を行うことを目的とした聞き取り調査が実施された。機構は、本剤の承認条件のうち、「今後、再審査期間中において、国内症例が十分集積されるまでの間は、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。」に関し、再審査期間中の本剤の患者数を 〃 人と推定していたのに対し、使用成績調査における調査票収集例数は 1,198 例であったことから、収集症例数の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。再審査期間中には定期的に本剤の納入実績を調査し、納入された施設においては調査への協力依頼を行った。依頼の結果及び調査協力拒否の場合はその理由について医薬情報担当者からの報告を得た。調査への協力を拒否された場合であっても、納入されたことが確認された場合はその都度、依頼した。協力拒否理由のほ

とんども「多忙のため」であった。その他、「処方医が異動してしまったため」、「他施設で投与開始した症例のため」、「施設のルールで製造販売後調査を受諾できないため」、「医薬情報担当者の訪問禁止のため」等であった。以上、定期的に本剤が納入された全施設に調査への協力依頼を行い、その結果として183施設より1,198例の調査票収集に至ったことから、承認条件は満たされたものとする。

機構は、推定患者数(人)を考慮すると収集症例数が十分であったとは言えないが、今回の調査において有効性及び安全性について、承認時に懸念されたような大きな問題がないことは確認できたと考える。機構は、本剤の承認条件のうち「医療機関に対し、本剤の投与対象となる患者の選択に関し、必要な情報提供を確実にすること。」に関し、再審査期間全般にわたり医療機関に対する情報提供が確実に行われていたことを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の販売を開始した平成11年に実施した適正使用聞き取り調査では106例中99例が適正に患者の選択がされており(「4. 聞き取り調査」の項で前述。)、医薬情報担当者の適正使用のための情報提供が確実になされていたと考える。

使用成績調査においても同様の確認を行った。本剤の効能・効果である「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 心室頻拍、心室細動」に該当し有効性集計対象となった症例は602例で、このうち584例では、他の抗不整脈薬が無効であるか他の抗不整脈薬が使用できないこと、診断名が心電図上で確認されていること並びに再発性心室頻拍については更に器質的心疾患を有すること、血行動態の悪化の既往歴を有すること及び直流通電の既往を有すること、の全ての基準に合致しており、致死性不整脈であることの裏付けが確認されていた。

再審査期間全体を通し、適正使用情報については、資料の作成、文献の配布や講演の抄録へのドラッグインフォメーション記載を行い、また添付文書改訂の度に本剤が納入された全医療機関に対して添付文書を含め情報提供を継続して行った。

以上のとおり、本剤は「生命に危険があり他の抗不整脈薬が無効か又は使用できない患者」に使用すべきであることについて、再審査期間全般にわたり、必要な情報提供が確実に行われていたと考える。

機構は、本剤を適正に使用した場合の安全性及び有効性は確認できたと考えるが、本剤を致死性不整脈をもつ対象患者に適正に使用し、軽症の患者への投与を回避することは引き続き必要であることから、今後も医療期間への情報提供を続けていくことが必要であると考える。

以上より、機構は、使用成績調査及び特定使用成績調査の結果を踏まえ承認条件2及び3は満たされたと判断したが、承認条件1「医療機関に対し、本剤の対象となる患者の選択に関し、必要な情報提供を確実にすること」については、付与したままとすることが適切であると判断した。

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。