

## 再審査報告書

平成 25 年 12 月 26 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ベプリコール錠 50 mg ② ベプリコール錠 100 mg
有効成分名	ベプリジル塩酸塩水和物
申請者名	MSD 株式会社
承認の 効能・効果	<u>下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合</u> 持続性心房細動 頻脈性不整脈（心室性） 狭心症
承認の 用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>持続性心房細動</u> 通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日100 mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は200 mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。</li> <li>・ 頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症 通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日200 mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</li> </ul>
承認年月日	1. 平成4年7月3日 2. <u>平成20年10月16日</u>
再審査期間	1. 6年 2. <u>4年</u>

下線部：今回再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、持続性心房細動の治療に使用されたベプリコール錠 50 mg 及び同錠 100 mg（以下、「本剤」）の使用実態下での副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討することを目的に、承認時までの臨床試験（国内 J-BAF 試験<sup>1</sup>）における安全性評価期間と同じく 12 週間を観察期間とする調査が、目標症例数を 500 例とし、平成 21 年 5 月から平成 25 年 1 月まで中央登録方式にて実施され、国内 97 施設から 501 例の症例が収集された。また、これらの症例のうち 12 週時点で本剤が継続投与されていた症例では最大 52 週まで追跡調査された。

なお、特定使用成績調査及び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

## 2-1-1 副作用の発現について

安全性について、収集された 501 例から 5 例（内訳：再来院なし 4 例、登録違反 1 例）を除外

<sup>1</sup> 本剤 50 mg 1 日 2 回群（100 mg/日群）と本剤 100 mg 1 日 2 回群（200 mg/日群）が設定された。いずれの群でも、本剤が投与開始からの固定用量で原則 12 週間投与された。

した 496 例が安全性解析対象とされた。安全性解析除外症例に副作用は認められなかった。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 19.6%（97/496 例）であり、承認時までの試験における副作用発現率 16.1%（10/62 例）と比較して高かった。

申請者は、承認時までの試験に比べ、使用成績調査で副作用発現率が高かった理由について、以下のように説明した。本調査での 12 週までの副作用発現率は 13.9%（69/496 例）であり、安全性評価期間 12 週の承認時までの試験における副作用発現率よりも高くなかった。また、本調査での長期使用患者 416 例において 13 週以降のみに発現した副作用は、第一度房室ブロック、心停止、洞不全症候群、頻脈、口渇、心電図 U 波異常及び間質性肺疾患の 7 例 7 件であったが、いずれも 1 件のみの発現であり、長期投与による副作用の種類や発現状況に差異は認められなかった。本調査では最大 52 週まで追跡したため、投与期間の延長によりその間に発現した副作用が全体としての副作用発現率を引き上げたものと考えた。なお、13 週以降に初発の副作用発現率（発現時期不明の 1 例を除く）は 6.5%（27/416 例）であり、12 週までに比べ 13 週以降に初発の副作用が高い頻度で発現する傾向はみられなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、臨床検査 12.3%（61/496 例）、心臓障害 4.2%（21/496 例）、肝胆道系障害 2.2%（11/496 例）であり、承認時までの試験と比較して発現傾向に大きな違いはみられなかった。

### 2-1-2 安全性に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼす患者背景別要因として、性別、年齢（15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、外来・入院、本剤服用開始前の心房細動の持続期間、基礎心疾患（基礎心疾患全体、高血圧症、高血圧性心疾患、弁膜疾患、心筋症、虚血性心疾患、その他）の有無、基礎心疾患以外の合併症（基礎心疾患以外の合併症全体、甲状腺機能亢進症、肝機能障害、腎機能障害、糖尿病、高脂血症、刺激伝導障害、洞不全症候群、その他の不整脈、その他）の有無、既往歴の有無、心房細動の前治療歴の有無、併用薬（狭義の抗不整脈薬（Vaughan Williams 分類の I 群及び III 群）、β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、ジギタリス）の有無、抗血栓療法（抗凝固薬、抗血小板薬）の有無、本剤の投与期間、初回投与量、最終投与量、最大 1 日投与量、本剤服用開始前の心拍数、本剤服用開始前の QT 間隔、本剤服用開始前の血清カリウム値が検討された。その結果、年齢、本剤服用開始前の心房細動の持続時間、基礎心疾患の有無、基礎心疾患のうち高血圧性心疾患の有無、腎機能障害の合併症の有無、基礎心疾患以外の合併症のうちその他の不整脈の有無、併用薬の有無、本剤の投与期間、最終投与量、投与開始前の血清カリウム値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。

本剤服用開始前の心房細動の持続時間別の副作用発現率は、「7 日未満」の患者で 26.2%（11/42 例）、「7 日以上 1 ヶ月未満」の患者で 22.7%（15/66 例）、「1 ヶ月以上 2 ヶ月未満」の患者で 12.8%（5/39 例）、「2 ヶ月以上 3 ヶ月未満」の患者で 41.7%（10/24 例）、「3 ヶ月以上 6 ヶ月未満」の患者で 20.5%（9/44 例）、「6 ヶ月以上 12 ヶ月未満」の患者で 19.2%（9/47 例）、「12 ヶ月以上」の患者で 13.7%（17/124 例）であった。持続時間の延長にともなう副作用発現率の増加あるいは減少等の一定の傾向はみられなかったことから、現時点で新たな対応の必要はないと考える。なお、本剤の適用とはならない心房細動持続期間 7 日未満の症例が含まれていたが、本剤の投与対象については、持続性心房細動に対する「適正使用のお願い」を平成 25 年 2 月より配布して、医療現

場への注意喚起を行っており、それ以降、明らかに持続性とは異なると判断できる発作性等の心房細動を持つ患者への投与症例は報告されていない。

基礎心疾患の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 12.9% (20/155 例) に比べて「有」の患者 22.6% (77/341 例) で高かった。基礎心疾患別の副作用発現率は、高血圧性心疾患 40.6% (13/32 例)、心筋症 31.8% (7/22 例)、弁膜疾患 27.7% (18/65 例) 等であった。基礎心疾患のある患者は「心室頻拍、心室細動が発現するおそれがある。」として、現行の添付文書において既に注意喚起されている。

基礎心疾患以外の合併症のうちその他の不整脈を有する症例の副作用発現率は 38.1% (8/21 例) であり、これらを有しない患者 18.7% (89/475 例) と比べて高かった。その他の不整脈の内訳及び該当症例数は、心房粗動 7 例、心室性頻脈 5 例、上室性期外収縮及び心室性期外収縮各 2 例等であり、その他の不整脈「有」の患者での副作用発現率が「無」の患者よりも高かったのは、心房粗動を有する患者において副作用発現率が高かったことに起因すると考えられた。現行の添付文書の「慎重投与」の項に刺激伝導障害が注意喚起されていることから、現時点で新たな対応の必要はないと考える。

併用薬の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 14.4% (28/195 例) に比べて「有」の患者 22.9% (69/301 例) で高かったが、併用薬別では、単独で有意差が認められた併用薬はなかった。また、他の抗不整脈薬の併用については、現行の添付文書において既に注意喚起されている。

本剤の投与期間別の副作用発現率は、「13 週以上」の患者 16.4% (68/416 例) に比べて、「13 週未満」の患者 36.3% (29/80 例) で高かった。「13 週未満」の患者で最も多い投与中止理由は有害事象の発現 (35.4% (28/79 例)) であった。本剤に対する忍容性が高い患者ほど投与期間が長くなり、結果的に「13 週以上」の患者での副作用発現率が低くなったと考えられた。

最終投与量別の副作用発現率は、「50 mg/日」40.5% (17/42 例)、「75 mg/日」50.0% (1/2 例)、「100 mg/日」18.9% (54/286 例)、「125 mg/日」0% (0/2 例)、「150 mg/日」11.5% (6/52 例)、「200 mg/日」17.0% (19/112 例) であった。最終投与量「50 mg/日」で副作用発現率が高かった理由として、副作用を発現した 17 例のうち 15 例における副作用発現時の投与量は 100 mg/日以上であったため、副作用発現等により減量した結果、最終投与量が「50 mg/日」となったことが考えられた。

投与前血清カリウム値別の副作用発現率は、「4 mEq/L 超」の患者 17.8% (46/259 例) に比べて、「4 mEq/L 以下」の患者 28.6% (30/105 例) で高かった。血清カリウム値の低下のある患者は「QT 延長により、新たな不整脈を誘発することがある。」として添付文書において「慎重投与」の対象とされている。

以上より、新たなリスク因子は見出されなかった。なお、年齢及び腎機能障害の有無については「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、「2-1 安全性」の項で示された使用成績調査の結果から、新たな対応等の必要はないものと判断した。

## 2-2 有効性

安全性解析対象症例 496 例のうち 46 例（内訳：心房細動持続期間 7 日未満 42 例、基本洞調律

不明 5 例、本剤服用開始時洞調律 4 例、除外理由の重複あり) を除いた 450 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、本剤投与開始後 52 週間の調査期間中又はそれ以前の投与中止までの間の心電図所見により一度でも洞調律化が認められた症例を有効例とし、対象症例数に対する有効例の比率 (%)

(以下、「有効率」) により評価された。なお、本剤投与下における非薬物療法 (電氣的除細動及びカテーテルアブレーション) 実施後に洞調律化した場合は無効とされた。

洞調律化した患者の平均 1 日投与量は  $129.4 \pm 38.6$  mg、洞調律化しなかった患者の平均 1 日投与量は  $126.9 \pm 37.8$  mg であった。洞調律化した症例 (268 例) における初回 1 日投与量別の症例割合は、50 mg が 3.0% (8/268 例)、100 mg が 79.5% (213/268 例)、150 mg が 7.1% (19/268 例)、200 mg が 10.5% (28/268 例) であった。洞調律化時の 1 日投与量別の症例割合は、100 mg/日以下が 55.2% (148/268 例)、100 mg/日超が 44.8% (120/268 例) であり、100 mg/日超の投与量の内訳は、約 1/3 が 150 mg/日 (38/120 例)、約 2/3 が 200 mg/日 (80/120 例) であった。また、100 mg/日超で洞調律化した症例の 63.3% (76/120 例) は 100 mg/日から増量された症例であった。

### 2-2-1 洞調律化率

有効性解析対象 450 例について本剤投与後の各時点での有効率 (累積洞調律化率) を Kaplan-Meier 法により図 1 に示した。

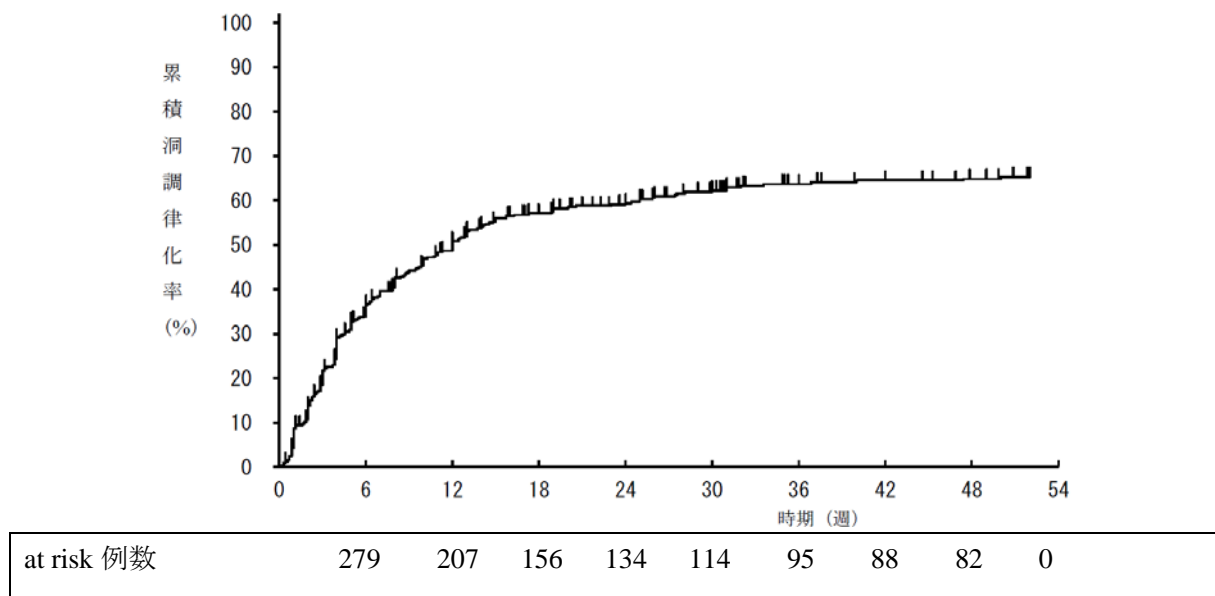


図 1. 累積洞調律化率 (Kaplan-Meier 法)

本剤投与 6 週後までに 33.1% (149/450 例)、12 週後までに 46.7% (210/450 例)、26 週後までに 56.7% (255/450 例)、52 週後までに 59.6% (268/450 例) が洞調律化した。承認時までの試験における 12 週間の投与期間中の有効率は、100 mg/日群で 37.5% (12/32 例)、200 mg/日群で 69.0% (20/29 例) であり、本調査での 12 週までの有効率は承認時までの試験における 100 mg/日群の有効率を下回らなかったが 200 mg/日群の有効率を下回った。申請者は、この結果について、以下のように説明した。

承認時までの試験では、本剤群は投与開始から固定用量 (100 及び 200 mg/日群) で検討された

が、承認された用法・用量は「通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日100mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は200mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。」であった。本調査での有効率が承認時までの試験での200mg/日群の有効率を下回った理由は、有効性解析対象症例全体では初回投与量が100mg/日以下の患者が83.1%（374/450例）、有効症例では洞調律化したときの用量が100mg/日以下の患者が55.2%（148/268例）を占めており、有効率の低い投与量100mg/日以下の患者の寄与が大きかったためと考えられる。さらに、「2-2-3 有効性に影響を及ぼす要因」で後述するように、心房細動持続期間「12ヵ月以上」の患者では、「12ヵ月未満」の患者に比し有意に有効性が低かったが、承認時までの試験では除外されていた12ヵ月以上の持続性心房細動患者が本調査では122例含まれていたこと、一般に除細動効果の成功率や洞調律維持率が低いとされる投与開始時左房径（以下、「LAd」）50mm以上の患者が36例含まれていたこと等も考慮すると、本調査における有効率は概ね承認時までの試験の成績と矛盾しないものであった。

### 2-2-2 洞調律維持率

使用成績調査における有効例のうち、洞調律化が認められた後、観察期間終了時まで洞調律が維持された症例は66.8%（179/268例）であった。承認時までの試験における洞調律維持率は、100mg/日群で3.1%（1/32例）、200mg/日群で17.2%（5/29例）であった。申請者は、このような差が認められた理由として、本調査においては、承認時までの試験とは異なり電話伝送心電図等を使用しておらず、診察時以外での心房細動発作を把握できなかったことによる可能性があるとして説明した。

### 2-2-3 有効性に影響を及ぼす要因

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、外来・入院、本剤服用開始前の心房細動の持続期間、基礎心疾患の有無、その他の合併症の有無、既往歴の有無、心房細動の前治療歴の有無、併用薬の有無、抗血栓療法の有無、本剤の投与期間、初回投与量、最終投与量、最大投与量が検討された。その結果、本剤服用開始前の心房細動の持続期間、基礎心疾患のうち弁膜疾患の有無、心房細動の前治療歴の有無及び本剤の投与期間（13週以上・13週未満）により有効率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

本剤服用開始前の心房細動の持続期間別の有効率は、「7日以上1ヵ月未満」の患者で83.1%（54/65例）、「1ヵ月以上2ヵ月未満」の患者で66.7%（26/39例）、「2ヵ月以上3ヵ月未満」の患者で91.3%（21/23例）、「3ヵ月以上6ヵ月未満」の患者で68.2%（30/44例）、「6ヵ月以上12ヵ月未満」の患者で66.0%（31/47例）、「12ヵ月以上」の患者で36.9%（45/122例）であり、「12ヵ月以上」の患者で有効率が低かった。心房細動は持続期間が長くなるほど心筋のリモデリングが進行し、心房不応期の短縮、心房の拡大、心房筋の線維化等により心房細動の持続性が増強されるとの報告（Wijffels MC et al. *Circulation* 92: 1954-1968, 1995、Nattel S and Li D. *Circ Res* 87: 440-447, 2000、Allessie M et al. *Cardiovasc Res* 54: 230-246, 2002）がある。一般的に、心房細動の持続期間が長い症例ほど除細動が困難になるとされており、本調査においても同様の傾向が認められたと考

えられた。

基礎心疾患全体ではその有無別の有効率に有意差は認められなかったが、弁膜疾患「有」の患者の有効率 47.5% (29/61 例) は弁膜疾患「無」の患者の 61.4% (239/389 例) に比べて有意に低かった。弁膜性心房細動は難治性であることから、弁膜疾患「有」の患者と比較し、弁膜疾患「無」の患者で有効率が高かったことも妥当な結果であると考えられた。

心房細動の前治療歴の有無別の有効率は、「無」の患者 48.9% (90/184 例) に比べて「有」の患者 68.8% (176/256 例) で高かった。「有」の患者で有効率が高かったことの明確な理由は不明であるが、前治療「無」の患者では本剤服用開始前の心房細動の持続期間が長い症例の割合が多かったことが一因であると推測された。

本剤の投与期間別の有効率は、「13 週未満」の患者 40.6% (26/64 例) に比べて「13 週以上」の患者 62.7% (242/386 例) で高かった。「13 週以上」の患者で有効率が高かった理由として、本剤の投与を中止した患者のうち有害事象のために投与を中止した割合は「13 週未満」の患者で 35.4% (28/79 例) と「13 週以上」の患者の 8.6% (12/140 例) と比べて高く、「13 週未満」の患者では洞調律化する前に本剤の投与が中止された可能性があること、「13 週以上」の患者には投与期間 13 週未満の段階で洞調律化し維持目的で継続投与された症例が多く含まれていた (50.0% (193/386 例)) ことが考えられた。

機構は、「2-2 有効性」の項で示された使用成績調査の結果から、新たな対応等の必要はないものと判断した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（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）及び長期投与の患者が使用成績調査におい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、本調査において小児及び妊婦の症例は収集されなかった。

**高齢者（65 歳以上）：**安全性解析対象として 65 歳以上の高齢者症例 256 例が収集された。副作用発現率は 24.2% (62/256 例) であり、非高齢者における副作用発現率 14.6% (35/240 例) と比べて有意に高かった。高齢者で発現した主な副作用の内訳は、心電図 QT 延長 36 件、肝機能異常 5 件、徐脈 4 件、腎機能障害 3 件であった。重篤な副作用は、心電図 QT 延長 23 件、心停止、高カリウム血症、心房粗動、洞不全症候群、洞停止、間質性肺疾患、肝機能異常、腎機能障害、血圧低下及び不全片麻痺各 1 件であり、心電図 QT 延長及び肝機能異常以外は、高齢者のみにみられたものであった。心電図 QT 延長の発現率は、非高齢者 (8.8%) より高齢者 (14.1%) で高く、高齢者での心電図 QT 延長の転帰は、回復又は軽快 31 件、未回復 3 件、不明 2 件であった。高齢者のみに認められた重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快 8 件、後遺症 1 件であった。

申請者は、高齢者での安全性について、以下のように説明した。高齢者では器官別大分類別の心臓障害の副作用が比較的多く発現し（高齢者で 6.3% (16/256 例)、非高齢者で 2.1% (5/240 例)）、重篤化しやすい可能性がうかがわれた。高齢者では基礎心疾患及び腎機能障害を合併している割合 (77.7% (199/256 例) 及び 5.9% (15/256 例)) が非高齢者 (59.2% (142/240 例) 及び 2.1% (5/240

例))と比較して高く、高齢者で副作用発現率が高かったことについては、これらの因子の交絡も考えられた。高齢者のみで認められた重篤な副作用については、9件のうち間質性肺疾患1件が「回復したが後遺症あり」であった以外は、すべて回復又は軽快していること、合併症の影響も考えられたこと等から、現時点で高齢者に対する新たな対応は不要と考える。なお、高齢者への投与については、使用上の注意で「慎重投与」の対象とされ、「重要な基本的注意」に「少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。」との記載があるほか、「高齢者への投与」の項でも注意喚起されている。

有効性解析対象として高齢者症例232例が収集された。高齢者における有効率は60.3% (140/232例)であり、非高齢者の58.7% (128/218例)との間に有意差は認められなかった。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象として腎機能障害「有」の症例20例が収集された。腎機能障害「有」の患者における副作用発現率は40.0% (8/20例)であり、腎機能障害「無」の患者の18.7% (89/476例)と比べて高かった。腎機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は、心電図QT延長3件、腎機能障害、血圧低下各2件であった。重篤な副作用は、高カリウム血症、心房粗動、腎機能障害、血圧低下及び心電図QT延長各1件であり、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

申請者は、腎機能障害を有する患者での安全性について、以下のように説明した。本剤の約50%が腎から排泄されることから、腎機能障害「有」の患者で副作用発現率が高かった一因として、これらの患者では血中濃度が上昇する可能性が考えられた。重篤な腎機能障害のある患者は「代謝排泄遅延により、副作用があらわれるおそれがある。」として「慎重投与」の対象とされている。副作用が発現した症例では腎機能障害以外の要因による影響も大きいと考えられるものの、腎機能障害のある患者における安全性については今後も情報の収集に努める。

有効性解析対象として腎機能障害「有」の症例20例が収集された。腎機能障害「有」の患者の有効率は55.0% (11/20例)であり、腎機能障害「無」の患者の59.8% (257/430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：**安全性解析対象として肝機能障害「有」の症例22例が収集された。肝機能障害「有」の患者における副作用発現率は18.2% (4/22例)であり、肝機能障害「無」の患者の19.6% (93/474例)との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者に発現した副作用は、心電図QT延長3件、肝障害1件であり、そのうち重篤な副作用は心電図QT延長2件であった。

有効性解析対象として肝機能障害「有」の症例21例が収集された。肝機能障害「有」の患者の有効率は42.9% (9/21例)であり、肝機能障害「無」の患者の60.4% (259/429例)との間に有意差は認められなかった。

**長期投与の患者 (投与期間13週以上)：**安全性解析対象症例496例中、13週以上本剤を継続投与され追跡調査が実施できた症例は416例であった。長期使用患者の調査期間全体での副作用発現率は16.4% (68/416例)であり、投与期間13週未満の患者での36.3% (29/80例)よりも低かった。13週以降に発現した副作用 (12週以前に同一症例に発現した同一の副作用の有無によらず、13週以降に発現した副作用を集計)は34例36件、副作用発現率は8.2% (34/416例)であり、長期使用により副作用発現率が上昇する傾向は見られなかった (「2-1-2 安全性に影響を及ぼす要

因」の項参照)。13週以降に発現した主な副作用は、心電図QT延長24件であった。重篤な副作用は、心電図QT延長16件、心停止、洞不全症候群、洞停止、トルサードドポアント及び間質性肺疾患各1件であった。

有効性集計対象症例450例中、13週以上継続投与され追跡調査の実施できた症例は386例であった。有効率は62.7% (242/386例) であり、13週未満の患者での40.6% (26/64例) と比べて有意に高かった。申請者は、長期使用患者で有効率が高かった理由として、長期使用患者には投与期間13週未満の段階で洞調律化し維持目的で継続投与された症例が50.0% (193/386例) と多く含まれていたことが考えられると説明した。

以上を踏まえ、申請者は、高齢者及び腎機能障害を有する患者でそれ以外の患者に比較し副作用発現率が高い結果が得られたが、いずれも現行の添付文書において既に注意喚起されている要因であり、新たな注意喚起を要する事項はないと考えられたと説明し、機構はこれを了承した。

## 2-4 重点調査項目

### 2-4-1 QT延長及びトルサードドポアントの発生

本剤の電気生理学的な特性から、本剤による過度のQT延長やトルサードドポアント発生のリスクがあること、承認時までの試験においてトルサードドポアントによる可能性が否定できない死亡例がみられたこと、承認時までの試験では本剤の固定用量での12週間投与時のデータを評価し、長期投与時の安全性についての情報は、必ずしも十分に得られているとは言えないことから、QT延長及びトルサードドポアントの発生が重点調査項目として設定された。

安全性解析対象症例496例における心電図QT延長の発現率は11.5% (57/496例) であり、承認時までの試験の6.5% (4/62例) と比較して高かった。

この結果について、申請者は以下のように説明した。使用成績調査の結果と承認時までの試験の結果の間に有意差は認められておらず、12週までにQT延長を発現した症例に限れば発現率にはほとんど差がなかったこと、使用成績調査の安全性解析対象症例における本剤投与期間(平均値±標準偏差)は276.5±128.5日であり、承認時までの試験の最大12週間よりも長期に投与される症例が多かったこと、使用成績調査には、承認時までの試験では除外されていたリスクの高い患者(本剤服用開始前の心房細動持続期間が12ヵ月以上の患者やLAd 50 mm以上の巨大左房によると考えられる心房細動を有する患者等)も含まれていたこと等を踏まえると、心電図QT延長に関して現時点で新たな注意喚起は必要ないと考ええる。

安全性解析対象症例496例のうち、トルサードドポアントが2例に認められた。1例は57歳男性で、本剤100 mg/日で投与を開始し、服用開始9日目に200 mg/日に増量、18日目に洞調律化が認められたが、57日目にトルサードドポアントを発現した。他の1例は63歳男性で、本剤100 mg/日で投与を開始し、服用開始72日目に効果不十分のため200 mg/日に増量、105日目に洞調律化した。洞調律化した当日にトルサードドポアントを発現した。いずれの症例も転帰は回復又は軽快であった。両症例とも高血圧を合併していたこと、個別には、基礎心疾患(心筋症)、血清カリウム低下、β遮断薬の併用が認められたこと等から、これらの背景因子が影響している可能性があると考えられたが、いずれも現行の添付文書の使用上の注意に記載されている事項で



あったと申請者は説明した。

発現した心電図 QT 延長 57 例の転帰は、回復又は軽快 51 件、未回復 3 件、不明 3 件であった。また、重篤な心電図 QT 延長は 38 例で認められた。心電図 QT 延長の発現に影響を及ぼす背景別要因が検討された結果、基礎心疾患の有無、併用薬（狭義の抗不整脈薬（Vaughan Williams 分類の I 群及び III 群）、β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、ジギタリスのいずれか）の有無、本剤の最大投与量、最終投与量及び洞調律化の有無により、心電図 QT 延長の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。

基礎心疾患「有」の患者の心電図 QT 延長発現率は 13.8%（47/341 例）であり、「無」の患者の 6.5%（10/155 例）に比べて高かった。現行の添付文書において、基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者は、「心室頻拍、心室細動が発現するおそれがある。」として慎重投与とされている。

併用薬「有」の患者の心電図 QT 延長発現率は 15.6%（47/301 例）であり、「無」の患者の 5.1%（10/195 例）に比べて高かった。併用薬の種類のうち単独で有意差が認められた併用薬は β 遮断薬（「有」の患者：16.8%（34/202 例）、「無」の患者：7.8%（23/294 例））及びジギタリス（「有」の患者：23.2%（13/56 例）、「無」の患者：10.0%（44/440 例））であった。β 遮断薬については、現行の添付文書において、「徐脈があらわれることがある。」として併用注意の対象とされている。併用薬ジギタリス「有」の患者で心電図 QT 延長の発現率が高かった理由は、ジギタリス併用症例には心電図 QT 延長又はトルサード ド ポアンの発現率の高い疾患を有する患者の割合がジギタリス非併用症例よりも高かったことによる交絡に起因するものと考えられ、ジギタリスの併用について現時点での新たな対応は不要と考える。

最大投与量が「100 mg 超」の患者の心電図 QT 延長発現率は 14.6%（35/240 例）であり、「100 mg/日以下」の患者の 8.6%（22/256 例）に比べて高かった。さらに、同一症例における各用量の投与期間を独立に取り扱い、Kaplan-Meier 法により「心電図 QT 延長又はトルサード ド ポアンの副作用の累積発現率を検討したところ、投与量 200 mg/日ではこれらの副作用の累積発現率が他の用量に比して高かった。承認時までの試験における 12 週間の投与期間中の有効率は 100 mg/日群よりも 200 mg/日群で高く、本剤の用法・用量は「1 日 100 mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200 mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。」であるが、少なくとも 200 mg/日の投与においては洞調律化した後には減量する意義があることがあらためて示された。

最終投与量別の心電図 QT 延長発現率は、「50 mg」の患者 28.6%（12/42 例）、「75 mg」の患者 50.0%（1/2 例）、「100 mg」の患者 10.5%（30/286 例）、「125 mg」の患者 0%（0/2 例）、「150 mg」の患者 5.8%（3/52 例）、「200 mg」の患者 9.8%（11/112 例）であった。最終投与量が「50 mg/日」の患者で心電図 QT 延長発現率が高かった理由として、心電図 QT 延長を発現した 12 例のうち 10 例は心電図 QT 延長発現時の投与量が 100 mg/日以上であったことから、心電図 QT 延長等を受けて減量した結果、最終投与量が「50 mg/日」となったと考えられた。

安全性解析対象症例のうち、投与期間中に一度でも洞調律化した患者の心電図 QT 延長発現率は 14.8%（45/305 例）であり、洞調律化しなかった患者の 6.3%（12/191 例）に比べて高かった。本剤は、Na チャネル、Ca チャネル及び各種 K チャネルを抑制し、心筋の最大脱分極速度を減少させて、活動電位持続時間と不応期を延長させる効果により抗不整脈作用を示すが、同一のメカ

ニズムを介して心電図 QT 延長をもたらし、トルサード ド ポアントを誘発するリスクも生じることから、抗不整脈治療の奏効と「心電図 QT 延長又はトルサード ド ポアント」の発現に相関がみられた可能性が考えられた。また、「心電図 QT 延長又はトルサード ド ポアント」の発現率は洞調律化後に減量した患者で 34.0% (17/50 例) であり、減量しなかった患者の 9.3% (12/129 例) と比べて高かったことから、副作用の発現により減量した可能性が考えられた。なお、本剤投与終了以前に洞調律化した症例のうち、「心電図 QT 延長又はトルサード ド ポアント」の発現症例と非発現症例を比較したところ、1 日あたりの心電図モニタリング実施回数の差異は認められず、モニタリングの不十分な症例においてこれらの副作用発現リスクが高い傾向は認められなかった。

低用量で効果が不十分な場合の適切な増量時期及び増量方法について、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項では「本剤は、血中濃度が定常状態に達するまで通常 3 週間を要する。このためこの間は十分な効果が発現しないことがあるので、増量が必要な場合にはこの期間を過ぎてから行うこと。」とされている。トルサード ド ポアントを発現した 57 歳男性では本剤投与開始 9 日目に増量されていたことに関連して、申請者は以下のように説明した。安全性解析対象症例 496 例中 77 例で投与開始後 3 週間未満での増量が行われており、これらの症例の副作用発現率は 31.2% (24/77 例) と、投与開始後 3 週間未満での増量がなかった症例の 17.4% (73/419 例) よりも有意に高かった。以上を踏まえ、平成 25 年 2 月に、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」を遵守するよう注意喚起する文書を配布した。

以上より、心電図 QT 延長については、現行の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項では「投与開始後又は増量後、少なくとも 3 週間は 1 週間毎に診察、心電図検査を行い、心電図 QT 間隔の過度の延長あるいは高度の徐脈、血圧低下、心拡大等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。」及び「本剤は心房細動患者の細動停止後も、洞調律維持を目的として投与されるが、安全使用の観点から漫然と投与することを避けるため、本剤の投与開始時又は増量時から定期的に、患者の心電図や臨床症状等を十分に観察し、必要に応じて減量又は休薬についても考慮すること。」との注意喚起がなされており、本剤による QT 延長の発現について、本調査結果に基づき、使用上の注意の改訂等、新たな措置を講ずる必要はないと考える。トルサード ド ポアントについては、発現した 2 症例はいずれも重篤な転帰には至らなかったこと、既に注意喚起済みの要因の影響が大きいと考えられたこと、本剤の増量時期については添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」を遵守するよう注意喚起を行ったことから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も情報の収集に努める。

#### 2-4-2 低心機能あるいは器質的心疾患を有する症例における心不全の増悪や心臓系の有害事象

本剤は  $Ca^{2+}$  チャネル遮断作用を有すること、QT 延長からトルサード ド ポアントを誘発するリスクを有すること、心房細動患者では、高齢者、洞不全症候群の患者、心不全や僧帽弁狭窄症等の器質的心疾患を有する患者も多いと考えられたことから、低心機能あるいは器質的心疾患を有する症例における心不全の増悪や心臓系の有害事象が重点調査事項として検討された。

これらの事項について、申請者は以下のように説明した。基礎心疾患を有する症例では、基礎

心疾患を有しない症例と比べて器官別大分類「心臓障害」の副作用発現率が高かった。疾患別では、高血圧性心疾患（左室肥大、左室機能障害を伴う）及びその他の心疾患を有する患者における「心臓障害」の副作用発現率はそれぞれ 12.5%（4/32 例）及び 15.4%（6/39 例）であり、高血圧性心疾患及びその他の心疾患を有しない患者の 3.7%（17/464 例）及び 3.3%（15/457 例）と比べてそれぞれ有意に高かった。なお、基礎心疾患としてその他の心疾患を有する患者 39 例中、心不全（慢性心不全、うっ血性心不全を含む）を有する患者が 31 例と最も多かった。患者背景（基礎心疾患、その他の合併症あるいは既往歴）として心不全を有する患者での「心臓障害」の副作用発現率は 11.8%（6/51 例）であり、心不全を有しない患者での 3.4%（15/445 例）に比べて高かった。発現した副作用は、徐脈、心不全各 2 件、右脚ブロック、洞停止各 1 件であった。このうち重篤と判断された副作用は洞停止の 1 例であり、本剤の投与中止により回復した。51 例中 2 例において心不全の増悪が発現したが、いずれも非重篤で回復した。

心不全又は心不全の既往を有する患者 51 例のうち 7 例が、現行の添付文書で禁忌とされているうっ血性心不全を有する患者であり、このうち 1 例で洞停止、2 例で心電図 QT 延長が認められた。洞停止の 1 例は重篤であったが回復し、心電図 QT 延長のうち 1 例は非重篤で回復したが、他の 1 例は転帰の情報が得られなかった。なお、うっ血性心不全患者へ本剤が投与されていたことについては、持続性心房細動に対する「適正使用のお願い」を平成 25 年 2 月より配布して、医療現場への注意喚起を行っており、以降、平成 25 年 12 月 25 日時点までに、うっ血性心不全のある患者への投与症例は報告されていない。

本剤の心機能に及ぼす影響を検討するため、本剤投与前後で LAd、左室駆出率（以下、「LVEF」）、心胸郭比（以下、「CTR」）の変動を比較した。LAd は、本剤投与開始前の  $42.3 \pm 5.3$  mm から本剤投与後は  $40.4 \pm 6.5$  mm に有意に減少した。LVEF は、本剤投与開始前の  $59.2 \pm 12.2\%$  から本剤投与後は  $63.8 \pm 9.2\%$  に有意に増加した。CTR は、本剤投与開始前の  $53.4 \pm 6.0\%$  から本剤投与後は  $51.6 \pm 5.6\%$  に有意に減少した。いずれの検査項目でも、洞調律化の有無によらず本剤投与後に悪化する傾向はみられず、本剤は左室拡張機能、左室収縮性及び心肥大に対して明らかな悪影響は与えないものとする。

### 2-4-3 間質性肺炎及び肺線維症

持続性心房細動の効能追加時点で、心房細動患者における本剤による間質性肺炎の発現報告が増加しており、重篤な症例、死亡に至った症例がみられていたこと、持続性心房細動の効能追加のために実施された承認時までの試験における本剤の投与症例数は 62 例と限られており、間質性肺炎及び肺線維症の発現リスクを評価することは困難と考えられたことから、間質性肺炎及び肺線維症が重点調査項目として検討された。

安全性解析対象症例 496 例のうち、間質性肺疾患は 1 例に 1 件報告された。本剤投与中止により回復したが、熱発、胸痛の持続の後遺症が認められた。肺線維症の報告はなかった。申請者は、間質性肺炎及び肺線維症について、以下のように説明した。

現行の添付文書では、「重要な基本的注意」の項に「本剤投与中に間質性肺炎（投与開始 4 ヶ月以内に多い）があらわれることがあり、致死的な場合もあるので、臨床症状を十分に観察し、定期的に胸部 X 線等の検査を実施すること。」と記載されている。間質性肺疾患が報告された 1

例では本剤投与開始約 5 ヶ月後に発現したが、その間に約 1 ヶ月の休薬期間があり、添付文書の記載内容とほぼ合致する。しかしながら集積数が少ないことから、間質性肺炎発現のリスク因子について判断することは困難と考える。今後も情報収集に努め、リスク因子に関する検討及びその安全対策の要否に関する検討を行う。

機構は、使用成績調査の重点調査項目として検討された QT 延長、トルサード ド ポアントの発生、低心機能あるいは器質的心疾患を有する症例における心不全の増悪や心臓系の有害事象、並びに間質性肺炎及び肺線維症について、現時点で新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

### 3. 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（使用理由「頻脈性不整脈（心室性）」及び「狭心症」の症例を除く）は277例437件であり、転帰は、回復又は軽快328件、未回復17件、後遺症36件、死亡23件、不明33件であった。このうち、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は44例51件、使用上の注意から予測できる重篤な副作用は252例386件であった。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用のうち、2件以上発現したものは、心不全4件、洞不全症候群3件、低酸素性虚血性脳症、心房細動、トルサード ド ポアント、心室細動、肺胞出血、器質化肺炎、死亡、心臓死、血圧低下及び心電図QT延長各2件であった。使用上の注意から予測できない重篤な副作用に関する申請者の説明については、使用上の注意から予測できない非重篤な副作用に関する説明とともに本項で後述する。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用のうち、主なものは、心電図QT延長127件、トルサード ド ポアント63件、間質性肺疾患43件、心室細動40件、心室性頻脈29件であった。本項で後述するように転帰死亡例も認められたが、いずれも現行の添付文書の記載内容により注意喚起されていると考えられることから、現時点での早急な対応は不要であると申請者は説明した。

転帰死亡として報告された副作用は 18 例 23 件であり、副作用の内訳は、間質性肺疾患 6 件、トルサード ド ポアント、心室細動、死亡、心臓死及び心電図 QT 延長各 2 件、顆粒球減少症、脳幹梗塞、徐脈、心不全、心室性頻脈、肺胞出血及び突然死各 1 件であった。申請者は、転帰死亡例における死亡と本剤による副作用との関連について、以下のように説明した。

間質性肺疾患 6 例 6 件のうち 3 例はいずれも報告者の協力が得られず詳細な情報が不足しているため、死亡と本剤との関連性を判断することは困難である。4 例目は本剤投与開始から約 6 年後に、5 例目は約 3 ヶ月後に発現しており、いずれも本剤との関連性は否定できないとされたが、ともに 80 歳代と高齢であったことも死亡に影響した可能性がある。6 例目は本剤投与 3 日後に冠れん縮性狭心症による心筋梗塞が発現し投与を中止したが、翌日に間質性肺炎が疑われる肺胞出血がみられ、胸部 CT にて肺の間質影が確認された。本剤の投与期間が短いことから、本剤投与と間質性肺疾患、肺胞出血との関連性は低いと考えられる。

トルサード ド ポアント、心室性頻脈、心電図 QT 延長を発現した 1 例は、本剤投与開始 7 日後に心肺停止状態となり、蘇生術施行により心拍再開したものの、トルサード ド ポアント、心室頻拍が発現し、死亡に至った。本剤により心電図 QT 延長が発現し、その後トルサード ド ポ

アント、心室頻拍へと至った可能性は否定できないが、患者背景にある血清カリウム値低下が致死的経過に寄与した可能性も疑われる。

心不全の1例は心不全を合併している52歳女性であり、本剤を100 mg/日で投与開始し、200 mg/日に増量した2週間後に心不全の増悪が発現した。その翌日、心室細動が原因と思われる心肺停止状態となったため本剤投与を中止したが、投与中止から37日後に心不全により死亡した。もともとの心不全合併に加え、HSV急性感染症と診断されていることから、ウイルス感染による心筋障害が原因となり、心不全増悪を発現した可能性も考えられる。

心室細動の1例は54歳男性であり、カテーテルアブレーション施行による本剤中止と心房細動再発による本剤再開を繰り返し、約3年後に呼吸停止、心室細動を発現して死亡に至った。心室細動の発現と本剤との関連性は否定できないが、死亡との関係性は不明である。

脳幹梗塞、心室細動を発現した1例は、本剤投与後、心室細動により心肺停止状態となり、その後、心拍再開したものの脳幹梗塞、脳ヘルニアに至り、最終的に死亡した。本剤による心室細動が脳の低酸素状態をもたらした可能性は否定できないが、原疾患である心房細動から脳幹梗塞を発現した可能性も考えられる。

顆粒球減少症の1例は、本剤投与開始約2ヵ月後に顆粒球減少症を発現し、その2日後に死亡に至った。急激に病態が悪化した経緯は不明であり、本剤と死亡との関連性は不明である。

心臓死の2例は、いずれも本剤投与開始約50日後に心臓突然死したが、ともに心疾患を有していたことや死亡時の状況等の詳細が不明であることから、本剤との関連性を判断することは困難である。

その他の5例については、報告医の協力が得られなかったこと、患者家族からの報告であり情報が不足していること、死亡時の状況や直接の死因に関する情報がなく、詳細が不明であることから、本剤との関連性を判断することは困難である。

以上より、副作用の発現に対する本剤の関与が否定できない症例はあるものの、集積数が少ないことや死亡については本剤以外の要因が考えられることから、本剤との関連性については明確でないと考える。また、「心室性頻脈」及び「間質性肺疾患」については、現行の添付文書に致命的な転帰を辿ることについても記載済みであることから、副作用による死亡について再審査期間中に入手した情報に基づく対応は不要である。

再審査期間中に収集された使用上の注意から予測できない副作用（使用理由「頻脈性不整脈（心室性）」及び「狭心症」の症例を除く）は88例113件（重篤51件、非重篤62件）であり、転帰は、回復又は軽快68件、未回復12件、後遺症2件、死亡16件、不明15件であった。収集された使用上の注意から予測できない副作用113件のうち、重篤な副作用として3件以上収集されたものは心不全4件及び洞不全症候群3件であり、重篤性にかかわらず3件以上収集されたものは、血圧低下5件（重篤2件、非重篤3件）、心房細動3件（重篤2件、非重篤1件）、心房粗動3件（重篤1件、非重篤2件）、腎機能障害3件（重篤1件、非重篤2件）、薬物相互作用5件（いずれも非重篤）、右脚ブロック4件（いずれも非重篤）、INR増加4件（いずれも非重篤）であった。申請者は、主な使用上の注意から予測できない副作用について、以下のように説明した。

心不全については重篤4件、非重篤3件の計7件が収集されたが、いずれの症例も心室性期外収縮、急性心筋梗塞、慢性心不全等の心疾患を有しており、時間的關係から本剤との関連性を否

定できないものの、原疾患の影響が大きいと考えられる。「心不全」として集積された7件以外に、「急性心不全」、「うっ血性心不全」として各重篤1例1件の集積があるが、いずれも慢性心不全や肥大型心筋症等の既往があり、もともとの心疾患の影響が考えられることから、現時点での早急な対応は不要であると判断した。

洞不全症候群については重篤3件、非重篤1件の計4件が収集された。重篤の1件は本剤投与開始約5年後に腎後性腎不全にて入院し、洞不全症候群の悪化を認めた症例であった。腎機能の悪化により本剤の血中濃度が上昇した可能性はあるが、本剤投与開始から洞不全症候群悪化を発現するまでの約5年間の腎機能の状態等は不明であることから、本剤との関連性を判断することは困難である。他の3件についても本剤以外の要因が考えられる症例又は詳細情報が不明な症例であることから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努める。

薬物相互作用の非重篤5件は、いずれも情報不足であり本剤との相互作用による副作用か否かの判断が困難であった（「4. 相互作用」の項で後述する）。

その他の副作用についても、本剤以外の要因が考えられ本剤との関連性が明確ではないこと、詳細情報が不明な症例があること、集積件数が少ないこと等から、いずれも現時点での対応は不要と考えた。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は以上の説明を了承した。

#### 4. 相互作用

再審査期間中に、本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用の症例（使用理由「頻脈性不整脈（心室性）」及び「狭心症」の症例を除く）として5例5件が収集された。4例はワルファリンカリウムと本剤の併用によりプロトロンビン時間-国際標準化比（PT-INR）が上昇した症例でいずれも非重篤であった。他の1例はアプリンジン塩酸塩と本剤を併用したところトルサード ドポアントが発現した症例で、転帰は回復であった。

ワルファリンカリウムとの相互作用が疑われる4例はいずれも時間的關係以外に詳細な情報は不明であること、アプリンジン塩酸塩の併用による1例では本剤の血中濃度が得られていないこと等、いずれの事象も情報不足で本剤との相互作用による副作用か否かの判断が困難であり、現時点では使用上の注意の改訂等は必要ないと考えると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

#### 5. 重大な措置、海外からの情報

平成24年10月現在、本剤は日本を含め24カ国で承認されているが、本邦以外に、心房細動に対する効能・効果で本剤が承認されている国又は地域はない。国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収・出荷停止等の重大な措置はとられていない。

再審査期間中に機構に報告された海外での措置報告は1報であった。これは、欧州医薬品庁（EMA）のPharmacovigilance Working Party（PhVWP）の会合（平成22年12月開催）の月間報告におけるもので、フルオロキノロン系抗生物質の製品情報にQT間隔延長を防ぐための最新のアドバイスが追加されることになり、併用禁忌とされる薬剤にベプリジルが含まれていたという報告（公表国：ドイツ、報告年月：平成23年4月）であった。本件について検討した結果、本剤の

現行の添付文書の使用上の注意の「3.相互作用（2）併用注意」の項に「QT を延長する薬剤」が記載されていること、国内集積情報においてフルオロキノロン系抗生剤の併用がリスクと考えられる QT 間隔延長や不整脈等の心疾患の副作用の報告はなかったことから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も類似症状の発現状況の把握、関連情報の入手、評価、対応に努めると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

## 6. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関する研究報告及び有効性に影響を及ぼす研究報告はなかった。

## 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