

平成22年4月23日
厚生労働省専用第22会議室
午後4時から

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品タケブロンカプセル15及び同OD錠15の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題2 医薬品ミカムロ配合錠APの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品オレンシア点滴静注用250mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品フォルテオ皮下注カート600 μ g及び同皮下注キット600 μ gの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品トラマールカプセル25mg及び同カプセル50mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品サイビスク関節注2mLの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品タンボコール錠50mg及び同100mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 ジノプロスト(プロスタグランジンF 2α)注射剤の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について

4. その他

5. 閉会

平成 22 年 4 月 23 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販売名 (会社名)	製造・輸入・製販別	承認・変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 タケプロンカプセル15 同 OD錠15 (武田薬品工業(株))	製販 製販	一変 一変	ランソプラゾール	低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	4年	原体:非該当(済) 製剤:非該当(済)
2 ミカムロ配合錠AP (日本ベーリンガーインゲルハイム(株))	製販	承認	テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩	高血圧症を効能・効果とする新医療用配合剤	4年	原体(テルミサルタン):非該当(済) 原体(アムロジピン):毒薬(済) 配合剤:劇薬(予定)
3 オレンシア点滴静注用 250mg (プリストル・マイヤーズ(株))	製販	承認	アバタセプト(遺伝子組換え)	関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:劇薬(予定) 製剤:劇薬(予定) 生物由来製品(予定)
4 フォルテオ皮下注カート600 μ g 同 皮下注キット600 μ g (日本イーライリリー(株))	製販 製販	承認 承認	テリパラチド(遺伝子組換え)	骨折の危険性の高い骨粗鬆症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:非該当(予定) 製剤:非該当(予定)
5 ترامールカプセル 25mg 同 カプセル 50mg (日本新薬(株))	製販 製販	承認 承認	トラマドール塩酸塩	軽度から中等度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛を効能・効果とする新投与経路医薬品	6年	原体:劇薬(済) 製剤:劇薬(予定)
6 サイビスクディアス関節注2mL (ジエンザイム・ジャパン(株))	製販	承認	ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー及びヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体	保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者の疼痛緩和を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:非該当(予定) 製剤:非該当(予定)
<報告品目>						
7 タンボコール錠50mg 同 錠100mg (エーザイ(株))	製販 製販	一変 一変	フレカイニド酢酸塩	小児における頻脈性不整脈(発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性)の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 【迅速審査】	—	原体:劇薬(済) 製剤:劇薬(済)

平成22年2月26日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	タリオン錠5mg	田辺三菱製薬(株)	ベシル酸ペポタスチン	アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症)	6年	平成14年7月3日
	タリオン錠10mg					
2	オキシコンテン錠5mg	塩野義製薬(株)	オキシドロン塩酸塩水和物	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	6年	平成15年4月16日
	オキシコンテン錠10mg					
	オキシコンテン錠20mg					
	オキシコンテン錠40mg					
3	オメプラール注用20	アストラゼネカ(株)	オメプラゾールナトリウム	経口投与不可能な下記の疾患:出血を伴う胃潰瘍、 十二指腸潰瘍、急性ストレス潰瘍及び急性胃粘膜病変 経口投与不可能なZollinger-Ellison症候群	8年	平成13年4月4日
4	フルスタン錠0.15	大日本住友製薬(株)	ファレカルシトリオール	維持透析下の二次性副甲状腺機能亢進症 副甲状腺機能低下症(腎不全におけるものを除く)における低カルシウム血症とそれに伴う諸症状(テタニー、けいれん、しびれ感、知覚異常等)の改善 クル病・骨軟化症(腎不全におけるものを除く)に伴う諸症状(骨病変、骨痛、筋力低下)の改善	8年	平成13年4月4日
	フルスタン錠0.3					
	ホーネル錠0.15	大正製薬(株)				
	ホーネル錠0.3					
5	クリバリン透析用1000単位/mLバイアル5mL	アボットジャパン(株)	レピバリンナトリウム	血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)	6年	平成11年9月22日
	ローモリン注	バイエル薬品(株)				

(報道発表用)

1	販売名	タンボコール錠 50mg, 同錠 100mg
2	一般名	フレカイニド酢酸塩
3	申請者名	エーザイ株式会社
4	成分・分量	タンボコール錠 50mg : 1錠中酢酸フレカイニド 50mg 含有 タンボコール錠 100mg : 1錠中酢酸フレカイニド 100mg 含有
5	用法・用量	成人: ○頻脈性不整脈 (発作性心房細動・粗動) 通常, 成人にはフレカイニド酢酸塩として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。 ○頻脈性不整脈 (心室性) 通常, 成人にはフレカイニド酢酸塩として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, 症状により適宜増減する。 小児: <u>○頻脈性不整脈 (発作性心房細動・粗動, 発作性上室性, 心室性)</u> <u>通常, 6ヵ月以上の乳児, 幼児及び小児にはフレカイニド酢酸塩として1日50~100mg/m² (体表面積) を, 1日2~3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。ただし, 1日最高用量は200mg/m²とする。</u> <u>通常, 6ヵ月未満の乳児にはフレカイニド酢酸塩として1日50mg/m² (体表面積) を, 1日2~3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。ただし, 1日最高用量は200mg/m²とする。</u> (下線部は今回追加)
6	効能・効果	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>成人: 頻脈性不整脈 (発作性心房細動・粗動, 心室性)</u> <u>小児: 頻脈性不整脈 (発作性心房細動・粗動, 発作性上室性, 心室性)</u> (下線部は今回追加)

頻脈性不整脈治療剤

タンボコール[®]錠50mg

タンボコール[®]錠100mg Tambocor[®] (案)

〈フレカイニド酢酸塩製剤〉

〔貯 法〕 室温保存
 パラ包装は、開栓後湿気を遮り保存すること（湿気により変色することがある。）

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

〔注〕 注意—医師等の処方せんにより使用すること

	錠50mg	錠100mg
承認番号	20300AMZ00442000	20300AMZ00443000
薬価収載	1991年8月	1991年8月
販売開始	1991年8月	1991年8月
再審査結果	1999年3月	
効能追加	2007年6月	

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

1. うっ血性心不全のある患者
 [本剤は陰性変力作用を有し、心不全症状を更に悪化させることがある。]
2. 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者
 [本剤は房室伝導、洞房伝導を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。]
3. 心筋梗塞後の無症候性心室性期外収縮あるいは非持続型心室頻拍のある患者
 [突然死に関する臨床試験 (CAST) の結果、このような患者では本剤投与により死亡率が増加するとの報告がある。「その他の注意」の項参照]
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
5. リトナビルを投与中の患者
 [「相互作用」の項参照]
6. チオリダジンを投与中の患者
 [「相互作用」の項参照]

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

小児等に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。基礎心疾患のある心房粗動及び心室頻拍では、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。

【用法・用量】

成人：

○頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）
 通常、成人にはフレカイニド酢酸塩として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。

○頻脈性不整脈（心室性）
 通常、成人にはフレカイニド酢酸塩として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、症状により適宜増減する。

小児：

○頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）
 通常、6ヵ月以上の乳児、幼児及び小児にはフレカイニド酢酸塩として1日50～100mg/m²（体表面積）を、1日2～3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。ただし、1日最高用量は200mg/m²とする。
 通常、6ヵ月未満の乳児にはフレカイニド酢酸塩として1日50mg/m²（体表面積）を、1日2～3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。ただし、1日最高用量は200mg/m²とする。

【組成・性状】

1. 組成

錠50mg：本剤は、1錠中にフレカイニド酢酸塩50mgを含有する白色の素錠である。
 添加物としてクロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、部分アルファー化デンプンを含有する。
 錠100mg：本剤は、1錠中にフレカイニド酢酸塩100mgを含有する白色の素錠である。
 添加物としてクロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、部分アルファー化デンプンを含有する。

2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外 形			性 状
		表	裏	側面	
タンボコール 錠50mg	素錠				白色 わずかに酢酸 塩のような特 異臭 苦味
	E237	直径(mm) 7.1	質量(mg) 132	厚さ(mm) 3.3	
タンボコール 錠100mg	素錠				白色 わずかに酢酸 塩のような特 異臭 苦味
	E238	直径(mm) 8.6	質量(mg) 264	厚さ(mm) 4.5	

【効能・効果】

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

成人：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、心室性）
 小児：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1)基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者
 [本剤は陰性変力作用を有し、心機能を悪化させることがある。]
 - (2)高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
 - (3)刺激伝導障害（房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等）のある患者
 [本剤は房室伝導、洞房伝導等を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。]

(裏面につづく)

- (4)著明な洞性徐脈のある患者
[本剤は洞結節機能を抑制することがある。]
- (5)うっ血性心不全の既往歴のある患者
[本剤は陰性変力作用を有し、心機能を悪化させることがある。]
- (6)肝機能障害のある患者
[本剤は肝臓で代謝されるため、このような患者では過量投与になるおそれがある。]
- (7)重篤な腎機能障害のある患者
[本剤は腎臓から排泄されるため、このような患者では過量投与になるおそれがある。]
- (8)血清カリウム低下のある患者
[このような患者では催不整脈作用が生じやすく、高度の不整脈に発展するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は他の抗不整脈薬が使用できないか又は無効の場合にのみ適用を考慮すること。
- (2)本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比を定期的に調べる。PQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下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。特に、次の患者又は場合には、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。なお、本剤の投与により、torsades de pointes、Adams-Stokes 発作が認められている。
- 1)基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）があり、心不全を来すおそれのある患者
[本剤は陰性変力作用を有し、心機能を悪化させることがある。また、心室性不整脈患者に投与する場合には、心室頻拍、心室細動等が発現するおそれが高いため、開始後1～2週間は入院させること。]
- 2)高齢者
[副作用が発現しやすいので、十分に注意すること。また、心室性不整脈患者に投与する場合には、入院させて開始することが望ましい。「高齢者への投与」の項参照]
- 3)他の抗不整脈薬との併用
[有効性、安全性が確立していない。]
- 4)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。「薬物動態」の項参照。]
- (3)重篤な腎障害（クレアチニンクリアランスが20mL/min以下）をとともう患者では、血漿中濃度が予測以上に上昇する可能性があるため、1日量として100mg（1回50mg、1日2回）を超えないことが望ましい。
- (4)本剤は心臓ペースメーカー閾値を上昇させる可能性があるため、恒久的ペースメーカー使用中、あるいは一時的ペースメーカー中の患者に対しては十分注意して投与すること。また、ペースメーカー使用中の患者に投与する場合は適当な間隔でペースメーカー閾値を測定すること。異常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。
- (5)1日用量200mgを超えて投与する場合、血漿中濃度が予測以上に上昇し副作用発現の可能性が増大するので注意すること。
- (6)本剤による催不整脈は投与初期や増量時にあらわれることが多いので、十分に注意すること。
- (7)発作性心房細動・粗動患者に投与する場合には、発作停止時に洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性が高くなるので、十分に注意すること。

- (8)本剤の投与中に、めまい、ふらつき等の精神神経系症状が発現し、増悪する傾向にある場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。
- (9)本剤でBrugada症候群に特徴的な心電図変化（右胸ブロック及び右側胸部誘導（V₁～V₃）のST上昇）が顕在化したとの報告があるので、それに伴う心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮等の発現に注意すること。
- (10)母乳及び乳製品の摂取により、本薬の吸収が抑制され、有効性が低下するおそれがあるため、特に乳幼児に使用する場合には十分注意すること。また、母乳及び乳製品の摂取中止時には、本薬の血中濃度の上昇に十分注意すること。
[[薬物動態]の項参照]

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6で代謝される。
[「薬物動態」の項参照]

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル (ノービア)	不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	リトナビルのチトクローム P450に対する競合的阻害作用により、併用した場合、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
チオリダジン (メレル)	QT延長、心室性不整脈 (torsades de pointes を含む) 等の重篤な心血管系の副作用があらわれるおそれがある。	本剤並びにチオリダジンはともに CYP2D6の基質であり、また、いずれも QT 間隔の延長を起こすことがあるため。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス配糖体 ジゴキシン ジギトキシン アスタノド等	相手薬剤の血中濃度が上昇することがある。	機序不明
β遮断剤 カカドミリン 等	心機能低下や房室ブロックがあらわれることがある。また、プロプラノロールとの併用においては、本剤並びにプロプラノロールの血中濃度が上昇することがある。	本剤並びにβ遮断剤（プロプラノロール等）は相互に陰性変力作用と房室伝導抑制作用を有する。また、本剤並びにプロプラノロールはともに CYP2D6の基質であるため、相手薬剤の代謝を競合的に阻害する。
パロキセチン 塩酸塩水和物	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	相手薬剤が肝代謝酵素 CYP2D6を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
シメチジン キニジン 塩酸塩水和物	本剤の血中濃度が上昇することがある。	相手薬剤のチトクローム P450阻害作用に基づく。
フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下することがある。	相手薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用に基づく。
アミダロン 塩酸塩	本剤の血中濃度が1.5倍に上昇するとの報告があるので、本剤を2/3に減量すること。	機序不明
Ca拮抗剤 ベラパミル 塩酸塩 等	心機能低下や房室ブロックがあらわれることがある。	本剤並びにCa拮抗剤（ベラパミル等）は相互に陰性変力作用と房室伝導抑制作用を有する。
塩酸リドカイン プロカイナミド 塩酸塩	実験的不整脈モデルにおいて抗不整脈活性あるいは毒性症状が増強するとの報告がある。	機序不明

4. 副作用

発作性心房細動・粗動の効能追加承認時までの総症例3,197例中、318例(9.95%)の副作用が報告されている。

(1) 重大な副作用

1) 循環器 心室頻拍 (torsades de pointes を含む) (0.1~5%未満)、心室細動 (0.1%未満)、心房粗動 (0.1%未満)、高度房室ブロック (0.1~5%未満)、一過性心停止 (頻度不明)、洞停止 (又は洞房ブロック) (0.1~5%未満)、心不全の悪化 (0.1~5%未満)、Adams-Stokes 発作 (頻度不明) があらわれることがある。このような場合には、本剤の投与を中止し、次の処置法を考慮すること (「過量投与」の項参照)。

- ① 消化器から未吸収薬の除去
- ② ドパミン、ドブタミン、イソプレナリン等の強心薬投与
- ③ IABP 等の補助循環
- ④ ペーシングや電気的除細動

2) 肝機能障害、黄疸 AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害 (頻度不明) や黄疸 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器 ^{※1)}	PQ・QRS・QT の延長、胸部不快感、動悸、浮腫	その他の徐脈、血圧低下、血圧上昇、心房細動、胸痛
精神神経系	めまい、ふらつき、頭痛、頭重、振戦、眠気、手足のしびれ感	耳鳴
消化器	悪心、嘔吐、腹痛、腹部膨満感、口渇、食欲不振、下痢、便秘、消化不良	口内炎
呼吸器	呼吸困難	
視覚器	複視、羞明、視力異常	霧視
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、AI-P、LDH、総ビリルビン値の上昇等	
腎臓	BUN、血清クレアチニン値の上昇等	
過敏症 ^{※2)}	痒疹、発疹	
血液	白血球増多、ヘモグロビン・ヘマトクリット値増加	
その他	倦怠感、舌のしびれ感、顔面潮紅	頻尿等の排尿障害、苦味感、発汗、味覚異常

注1) 定期的に心電図検査を行い、異常な変動が観察された場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。

〔動物実験(ラット)において催奇形性が認められている。〕

(2) 授乳婦への投与は避け、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

〔ヒトにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 過量投与

(1) 徴候・症状

過量投与時に心電図諸計測値の延長、心拍数や心収縮性の減少、伝導障害、致死的不整脈、痙攣、低血圧、呼吸不全による死亡等の報告がある。

(2) 処置

現状で本剤の過量投与に対する特別な処置法はない。なお、次の処置法を考慮すること。

- 1) 消化器から未吸収薬の除去
 - 2) ドパミン、ドブタミン、イソプレナリン等の強心薬投与
 - 3) IABP 等の補助循環
 - 4) ペーシングや電気的除細動
- 本剤は半減期が長いので、上記の処置はできるだけ長時間持続する必要がある。
なお、血液透析は無効である。

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

9. その他の注意

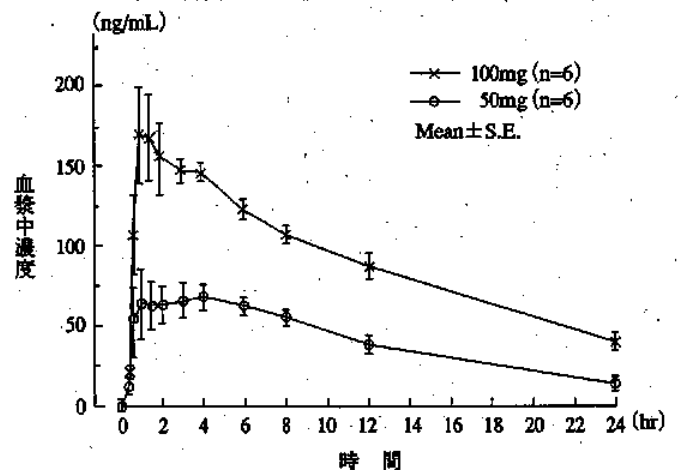
心筋梗塞後の無症候性心室性期外収縮あるいは非持続型心室頻拍を対象として突然死に関する臨床試験(CAST)が実施された。その結果プラセボ投与群の死亡率に対し、本剤投与群の死亡率が高かったとの報告がある。(①)

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 血中濃度

健康成人男子12名にフレカイニド酢酸塩50mg, 100mgを単回経口投与した場合、消化管からの吸収は良好であり、血漿中濃度は投与後2~3時間で最高値に達し、半減期約11時間で消失する。血漿中濃度はほぼ投与量公比に比例して上昇する。不整脈患者においてもほぼ同様の薬物動態を示す。また、健康成人男子10名にフレカイニド酢酸塩50mg, 100mgを1日2回食後に7日間反復投与した際、血漿中濃度は投与後4日目でほぼ定常状態に達し、その血漿中濃度は初回投与時の約2倍を示す。(②③)



フレカイニド酢酸塩単回経口投与時の血漿中濃度の経時変化

フレカイニド酢酸塩単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	分布容積 (L/kg)	CL (mL/min/kg)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)
50mg	10.1±0.78	11.2±1.21	10.8±0.96	1,253±176.3	95±13.5
100mg	9.4±0.34	10.2±1.16	11.0±0.78	2,843±234.6	202±9.6

(Mean±S.E., n=6)

(2) 母乳摂取中止時の血中濃度

発作性上室性頻拍の新生児1名において、フレカイニド酢酸塩25mgを6時間ごとに経口投与(40mg/kg/日^②)した際の投与2時間後の血清中濃度を、母乳摂取下及び非摂取下と比較すると、母乳摂取下では990ng/mLであったが、母乳非摂取下では1824ng/mLに上昇したとの報告がある。(④)

注) フレカイニド酢酸塩40mg/kg/日の投与は承認外用量である。

(3) TDM

有効血漿中濃度: 200~1,000ng/mL

測定頻度: 月1回

本薬の代謝に関与する主なP450分子種: CYP2D6

2. 代謝

本薬の主代謝経路はメタ位のO-脱アルキル化とその代謝物のグルクロン酸抱合である。他にピペリジン環の酸化的ラクタム生成がある。O-脱アルキル化反応には主としてP450分子種のCYP2D6が関与している。(⑤)

3. 排泄

健康成人に単回経口投与した場合、未変化体の尿中排泄率は24時間以内に投与量の約30%である。(②)

健康成人に¹⁴C-フレカイニド酢酸塩を経口投与した場合、投与放射能量の約86% (Flecainideとして約40%)が6日間以内に尿中に、約5%が糞中に排泄される。(外国報告)(⑤)

【臨床成績】

1. 本剤の発作性心房細動・粗動、心室性期外収縮を対象とした多施設二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。(⑥⑦)

2. 二重盲検比較試験を含む臨床試験成績は次のとおりであった。

疾患名	対象症例	全般改善度(%)	
		著明改善	中等度改善以上
心室性期外収縮	448	254 (56.7)	328 (73.2)
心室性頻拍	59	29 (49.2)	45 (76.3)
心室性不整脈と上室性不整脈の合併	19	11 (57.9)	13 (68.4)
合計	526	294 (55.9)	386 (73.4)

発作性心房細動・粗動については、携帯型電話伝送心電図を用いて28日間の非再発率を評価した。非再発率はプラセボが3.1% (1/32例)であったのに対し、本剤100mg/日では9.4% (3/32例)、200mg/日では39.4% (13/33例)であった(二重盲検比較試験)。

なお、これまでの臨床試験において本剤が延命率を改善するとの成績がないので、症候性の患者であったとしても軽症の心室性不整脈患者に対しては本剤が一般的に危険であることを考慮すること。

【薬効薬理】

1. 実験的不整脈に対する作用

(1) マウス及びイヌにおいて惹起した心室性不整脈(クローホルム、アドレナリン、ウアバイン、冠動脈結紮)を経口及び静脈内投与で抑制する。(⑧⑨⑩)
(2) イヌにおいてアコニチンより惹起した心房性不整脈を静脈内投与で抑制する。(⑧⑪)

2. 電気生理学的作用

(1) イヌのプルキンエ線維及び心室筋において、静止膜電位に影響を与えることなく、最大脱分極速度(V_{max})及び活動電位振幅を減少する。(⑫)
(2) モルモット心房筋及び心室筋のV_{max}を刺激頻度依存的に抑制する。(⑬⑭)
(3) イヌにおいて、心室筋での有効不応期を延長し、プルキンエ線維の有効不応期を短縮する。(⑫)
(4) イヌの心房内伝導、ヒス-プルキンエ(H-V)伝導及び心室内伝導を遅延する。(⑮)

3. 臨床電気生理学的作用

不整脈患者に本剤250mg^②を経口投与した場合、洞周期、洞結節回復時間に影響せず、H-V伝導を遅延させ、心室筋の有効不応期を延長する。また、逆行性副伝導路を抑制し、室房伝導系の有効不応期を延長する。(⑯)

注) 250mg単回経口投与は承認外用量である。

【有効成分に関する理化学的知見】

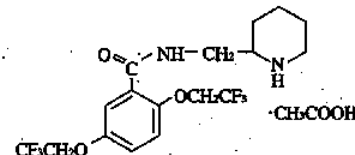
一般名: フレカイニド酢酸塩 (Flecainide Acetate)

化学名: (±)-N-(2-piperidylmethyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzamide acetate

分子式: C₁₇H₂₀F₆N₂O₃ · C₂H₄O₂

分子量: 474.40

構造式:



物理化学的性状:

フレカイニド酢酸塩は白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なにおい又はわずかに酢酸ようのにおいがある。

本品はメタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、水にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

融点: 148~152°C(分解)

分配係数: 0.34 (水-1-オクタノール系)

【包装】

タンボコール錠50mg100錠(PTP)・500錠(PTP・バラ)
タンボコール錠100mg100錠(PTP)・500錠(PTP)

(裏面ににつづく)

【主要文献】

文献請求番号

- ① Echt, D. S. et al. : N. Engl. J. Med.,
324, 781 (1991) TMB-0036
- ② 新 博次ら：臨床薬理, 19, 563 (1988) TMB-0015
- ③ 加藤林也ら：臨床薬理, 20, 505 (1989) TMB-0017
- ④ Russell, GAB. et al. : Arch. Dis. Child.,
64, 860 (1989) TMB-0624
- ⑤ McQuinn, R. L. et al. : Drug Metab. Disposition,
12, 414 (1984) TMB-0001
- ⑥ Atarashi, et al. : Circ. J., 71, 294 (2007) TMB-0521
- ⑦ 加藤和三ら：臨床評価, 17, 219 (1989) TMB-0016
- ⑧ Kvan, D. C. et al. : Am. J. Cardiol.,
53, 22B (1984) TMB-0004
- ⑨ Akiyama, K. et al. : Jpn. Heart J.,
30, 487 (1989) TMB-0003
- ⑩ 加藤浩嗣ら：薬理と治療, 25, 131 (1997) TMB-0252
- ⑪ 加藤浩嗣ら：薬理と治療, 25, 121 (1997) TMB-0251
- ⑫ Ikeda, N. et al. : J. Am. Coll. Cardiol.,
5, 303 (1985) TMB-0002
- ⑬ 高仲知永ら：環境医学研究所年報,
38, 204 (1987) TMB-0005
- ⑭ 澤田光平：薬理と治療, 25, 141 (1997) TMB-0253
- ⑮ 加藤浩嗣ら：基礎と臨床, 25, 4785 (1991) TMB-0096
- ⑯ 新 博次ら：心電図, 7, 619 (1987) TMB-0014

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ■0120(419)497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10