

平成22年8月26日
厚生労働省 共用第8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
議事第一次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品献血ヴェノグロブリンH5%静注2.5g/50mLの製造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 医薬品インヴェガ錠3mg、同錠6mg及び同錠9mg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 医薬品ワンデュロパッチ0.84mg、同パッチ1.7mg、同パッチ3.4mg、同パッチ5mg及び同パッチ6.7mg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 医薬品マキューイド硝子体内注用40mg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 医薬品リオベル配合錠LD及び同配合錠HD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 医薬品バイエッタ皮下注5 μ gペン300、同皮下注10 μ gペン600及び同皮下注10 μ gペン300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7 医薬品レボレード錠12.5mg及び同錠25mg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8 医薬品ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL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9 医薬品ミンクリア内用散布液0.8%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10 医薬品ラディオガルダーゼカプセル500mg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11 医薬品リリカカプセル25mg、同カプセル75mg及び同カプセル150mg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12 5-アミノレブリン酸塩酸塩(5-ALA)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

議題13 ニー(四'—三級ブチル—ニ'・六'—ジメチル—三'—ヒドロキシベンジル)—ニ—イミダゾリン(別名オキシメタゾリン)として0.05%以下を含有する外用剤の劇薬の要否について

3. 報告事項

議題1 医薬品アンカロン錠100の製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医療用医薬品の承認条件の解除について

議題3 医療用医薬品の再審査結果について

4. その他

議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議を踏まえた事前評価について

5 閉会

平成 22 年 8 月 26 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・ 一変別	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 献血ヴェノグロブリンIH5%静注 2.5g/50mL (株)ベネシス)	製 造	一 変	ポリエチレングリ コール処理人免疫グロ ブリン	多発性筋炎・皮膚筋炎におけ る筋力低下の改善(ステロイ ド剤が効果不十分な場合に 限る)の効能・効果を追加と する新効能・新用量医薬品 【希少疾病用医薬品】	10年	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済) 特定生物由来製品 (済)
2 インヴェガ錠3mg 同 錠6mg 同 錠9mg (ヤンセンファーマ(株))	製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認	<u>パリペリドン</u>	統合失調症を効能・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)
3 ワンデュロパッチ0.84mg 同 パッチ1.7mg 同 パッチ3.4mg 同 パッチ5mg 同 パッチ6.7mg (ヤンセンファーマ(株))	製 販 製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認 承 認	フェンタニル	非オピオイド鎮痛剤及び弱 オピオイド鎮痛剤で治療困 難な中等度から高度の疼痛 を伴う各種癌における鎮痛 (ただし、他のオピオイド鎮 痛剤から切り替えて使用す る場合に限る。)を効能・効 果とする新剤形医薬品	4年	原体:毒薬 (済) 製剤:劇薬 (予定)
4 マキューエイド硝子体内注用40mg (わかもと製薬(株))	製 販	承 認	トリアムシノロンア セトニド	硝子体手術時の硝子体可視化を 効能・効果とする新投与経路医 薬品	6年	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (予定)
6 バイエッタ注5μgペン300 同 注10μgペン600 同 注10μgペン300 (日本イーライリリー(株))	製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認	<u>エキセナチド</u>	2型糖尿病(ただし、食事療 法・運動療法に加えてスルホ ニルウレア系薬剤(ビッグアナ イド系薬剤又はチアゾリジ ン系薬剤との併用を含む)を 使用している患者で十分な 効果が得られない場合に限 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)
7 レボレード錠12.5mg 同 錠25mg (グラクソ・スミスクライン(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	<u>エルトロンボパグ</u> <u>オラミン</u>	慢性特発性血小板減少性紫斑病 を効能・効果とする新有効成分 含有医薬品 【希少疾病用医薬品】	10年	原体:劇薬 (予定) 製剤:劇薬 (予定)
8 ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL (アボット ジャパン(株))	製 販	一 変	アダリムマブ(遺伝子 組換え)	強直性脊椎炎(既存治療で効果 不十分な場合に限る)の効能・ 効果を追加とする新効能医薬品 【優先審査】	残 余 期 間 (平成 28年4 月15日 まで)	原体:劇薬 (済) 製剤:劇薬 (済) 生物由来製品 (済)

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
9 ミンクリア内用散布液0.8% (日本製薬(株))	製 販	承 認	l-メントール	上部消化管内視鏡検査における胃蠕動運動の抑制の効能・効果を追加とする新効能・新用量・剤形追加に係る医薬品	4年	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (予定)
10 ラディオガルダーゼカプセル500mg (日本メジフィジックス(株))	製 販	承 認	ヘキサシアノ鉄(II) 酸鉄(III)水和物	放射性セシウムによる体内汚染の軽減を効能・効果とする新有効成分含有医薬品 【迅速審査】	8年	原体:非該当 (予定) 製剤:非該当 (予定)
11 リリカカプセル25mg 同 カプセル75mg 同 カプセル150mg (ファイザー(株))	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	プレガバリン	末梢性神経障害性疼痛の効能・効果を追加とする新効能医薬品	残 余 期 間 (平成 30年4 月15日 まで)	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)
<報告品目>						
12 アンカロン錠100 (サノフィ・アベンティス(株))	製 販	一 変	アミオダロン塩酸塩	心不全(低心機能)に伴う心房細動の効能・効果を追加とする新効能医薬品	—	原体:毒薬 (済) 製剤:毒薬 (済)

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第一部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	5-アミノレブリン酸塩酸塩 (新有効成分)	<p>悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の視覚化</p> <p>※ 神経膠腫とは、脳内の神経膠細胞から発生する原発性脳腫瘍の総称であり、本邦における悪性神経膠腫の患者数は約2,200人と推定され、悪性神経膠腫の1年及び5年生存率は63.9及び22.0%(脳腫瘍全国統計委員会による1997年～2000年調査)と報告されている。</p> <p>悪性神経膠腫の予後が悪い理由として、腫瘍が浸潤性であり、正常脳組織と腫瘍細胞が混在しているため手術による全摘出が困難であること、及び抗悪性腫瘍剤の全身投与では血液-脳関門により有効成分が腫瘍部位に有効濃度まで十分に到達しない可能性がある。</p> <p>5-アミノレブリン酸塩酸塩(以下、5-ALA)は、脳腫瘍摘出術時における腫瘍組織の視覚化を目的とした光線力学的診断に使用する体内診断薬で、本剤の経口投与後、5-ALAが青色光線で励起されると赤色の蛍光を発する性質を有するProtoporphyrin IXに代謝され、腫瘍細胞に選択的に蓄積されるため、腫瘍組織を視覚化し、正常組織との識別を容易にする。</p> <p>本剤は、欧州において2002年に希少疾病用医薬品に指定され2007年に承認を受けている。本邦においては、追加非臨床試験の他、初発及び再発の悪性神経膠腫患者を対象として、蛍光切除術の診断能、安全性及び薬物動態の検討を行う国内第Ⅲ相試験を計画している。</p>	ノーベルファーマ株式会社

(報道発表用)

1	販 売 名	アンカロン [®] 錠 100
2	一 般 名	アミオダロン塩酸塩
3	申 請 者 名	サノフィ・アベンティス株式会社
4	成分・含量	1錠中アミオダロン塩酸塩 100 mg 含有
5	用法・用量	導入期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日400mgを1～2回に分けて1～2週間経口投与する。 維持期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日200mgを1～2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。
6	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 心室細動、心室性頻拍 <u>心不全（低心機能）又は肥大型心筋症に伴う心房細動</u> (下線部は今回追加)

**20●●●●年●月改訂(第17版)
*2009年9月改訂

添付文書案

貯 法: 気密容器・遮光・室温保存
使用期限: 外箱に表示

* 毒薬、処方せん医薬品: 注意—医師等の処方せんにより使用すること

不整脈治療剤

アンカロン錠100

Ancaron

アミオダロン塩酸塩製剤

日本標準商品分類番号	
872129	
承認番号	20400AMZ00893
薬価収載	1992年8月
販売開始	1992年10月
再審査結果	2003年1月
** 効能追加	20●●●●年●月

0810 D0274910

sanofi aventis

【 警 告 】

1. 施設の限定

本剤の使用は致死的不整脈治療の十分な経験のある医師に限り、諸検査の実施が可能で、緊急時にも十分に対応できる設備の整った施設でのみ使用すること。

2. 患者の限定

他の抗不整脈薬が無効か、又は副作用により使用できない致死的不整脈患者にのみ使用すること。
[本剤による副作用発現頻度は高く、致死的な副作用(間質性肺炎、肺胞炎、肺線維症、肝障害、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎)が発現することも報告されているため。]「4. 副作用」の項参照]

3. 患者への説明と同意

本剤の使用に当たっては、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、可能な限り同意を得てから、入院中に投与を開始すること。

4. 副作用に関する注意

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。

5. 相互作用に関する注意

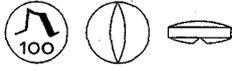
本剤は種々の薬剤との相互作用(相互作用の項参照)が報告されており、これらの薬剤を併用する場合、また本剤中止後に使用する場合にも注意すること。

【 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 】

1. 重篤な洞不全症候群のある患者 [洞機能抑制作用により、洞不全症候群を増悪させるおそれがある。]
2. 2度以上の房室ブロックのある患者 [刺激伝導抑制作用により、房室ブロックを増悪させるおそれがある。]
3. 本剤の成分又はヨウ素に対する過敏症の既往歴のある患者
- * 4. リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和

物、シルденаフィルクエン酸塩又はトレミフェンクエン酸塩を投与中の患者 [[3. 相互作用] の項参照]

【 組成・性状 】

販売名	アンカロン錠100
有効成分 (1錠中)	アミオダロン塩酸塩100mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	白色~微黄色 素錠
外 形	
直径(mm)	約8
厚さ(mm)	約3.4
重量(mg)	約187
識別コード	A100

****【 効能又は効果 】**

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
心室細動、心室性頻拍
心不全(低心機能)又は肥大型心筋症に伴う心房細動

【 用法及び用量 】

導入期: 通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日400mgを1~2回に分けて1~2週間経口投与する。
維持期: 通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日200mgを1~2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。

【 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) 間質性肺炎、肺胞炎、肺線維症のある患者及び肺拡散能の低下した患者、並びに肺に既往歴のある患者 [重篤な肺障害を増悪させるおそれがある。]
- (2) 軽度の刺激伝導障害(1度房室ブロック、脚ブロック等)のある患者 [刺激伝導抑制作用により、刺激伝導障害を悪化させるおそれがある。]
- (3) 心電図上QT延長のみられる患者 [活動電位持続時間延長作用により、心電図上QT時間を過度に延長させるおそれがある。]
- (4) 重篤なうっ血性心不全のある患者 [心不全を増悪させるおそれがある。]

(5)重篤な肝、腎機能低下のある患者〔肝、腎機能を悪化させるおそれがある。〕

(6)甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者〔甲状腺機能障害を増悪させるおそれがある。〔2.重要な基本的注意〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

(1)本剤による副作用発現頻度が高いことから、患者の感受性の個体差に留意して有効最低維持量での投与が望ましい。

なお、副作用の多くは可逆的であり投与中止により消失又は軽快すると報告されているが、本剤の血漿からの消失半減期が長いこと、すぐには消失しない場合があるので注意すること。

(2)本剤の投与に際しては、下記の重大な副作用及び発現頻度の高い副作用に十分留意し（副作用の項参照）、頻回に患者の状態を観察するとともに、脈拍、血圧、心電図検査、心エコー検査を定期的実施すること。なお、諸検査は以下の表のとおり実施することが望ましい。

1)呼吸器…間質性肺炎、肺炎、肺線維症があらわれることがあり、致死的な場合もある。

2)循環器…既存の不整脈を重度に悪化させることがあるほか、Torsades de pointes等新たな不整脈を起こすことがある。また、本剤の薬理作用に基づく徐脈（心停止に至る場合もある）、房室ブロック、脚ブロック、QT延長、洞機能不全等があらわれることがある。不整脈の悪化は投与開始初期又は導入期にあらわれることが多いこと、入院にて投与開始し、頻回に心電図検査を行うこと。

3)肝臓…肝酵素の上昇があらわれることがある。通常は肝酵素値が異常を示すだけであるが、重篤な肝障害が起こる場合もあり、致死的な場合も報告されている。〔4.副作用〕の項参照〕

4)眼…ほぼ全例で角膜色素沈着があらわれるが、通常は無症候性であり、細隙燈検査でのみ認められる。また、視覚暈輪、羞明、眼がかすむ等の視覚障害及び視神経炎があらわれることがある。

5)甲状腺…本剤はT₄からT₃への末梢での変換を阻害し、甲状腺ホルモンの生合成と代謝に影響を及ぼす。そのため、甲状腺機能検査値についてはほぼ全例でrT₃が上昇するほか、T₃の低下、T₄の上昇及び低下、TSHの上昇及び低下等があらわれることがある。通常は甲状腺機能検査値が異常を示すだけであるが、甲状腺機能亢進症又は低下症があらわれることがある。甲状腺機能亢進症に伴い、不整脈があらわれることがあるため、十分注意すること。

検査項目	投与前	投与開始1ヵ月後	投与中3ヵ月毎
*胸部レントゲン検査 又は胸部CT検査 肺機能検査(% DLco)	○	○	○
臨床検査 (血液学的検査) (血液生化学的検査) (尿検査) (甲状腺機能検査)	○	○	○
眼科検査	○	○	○

(3)本剤は心臓ペースング閾値を上昇させる可能性があるので、恒久的ペースメーカー使用中、あるいは一時的ペースング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ング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。

(4)植込み型除細動器（ICD）を使用している患者において、ICDの治療対象の不整脈が発現した場合、本剤の徐拍化作用により不整脈が検出されずICDによる治療が行われぬおそれがある。ICDを使用している患者に本剤を追加投与した場合又は本剤の投与量の変更を行った場合には、十分に注意して経過観察を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。また、本剤の半減期が長いことから、薬物相互作用は併用薬だけでなく、本剤中止後に使用される薬剤についても注意すること。

(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 サキナビル フォートベイス サキナビルメシル酸塩 インビラーゼ インジナビル硫酸塩エタノール付加物 クリキシバン	重篤な副作用（不整脈等）を起こすおそれがある。	左記薬剤のCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。
ネルフィナビルメシル酸塩 ビラセプト	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（QT延長、Torsades de pointes等の不整脈や持続的な鎮静）を起こすおそれがある。	
スバルフロキサシン スバラ モキシフロキサシン塩酸塩 アベロックス	QT延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。
バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ シルデナフィルクエン酸塩 バイアグラ レバチオ	QT延長を起こすおそれがある。	
*トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	QT延長を増強し、心室性頻拍（Torsades de pointesを含む）等を起こすおそれがある。	

(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
抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の延長、重大な又は致死的な出血が生じることが報告されているため、抗凝血剤を1/3～1/2に減量し、プロトロンビン時間を厳密に監視すること。	本剤による肝代謝阻害が考えられる。また、甲状腺機能が亢進されると、抗凝血剤の作用が増強されることが考えられる。
ジゴキシシン	ジゴキシシン血中濃度が上昇し、臨床的な毒性(洞房ブロック、房室ブロック、憂鬱、胃腸障害、精神神経障害等)を生じることが報告されているため、本剤を投与開始するときはジギタリス治療の必要性を再検討し、ジギタリス用量を1/2に減量するか又は投与を中止すること。	本剤による腎外クリアランスの低下、消化管吸収の増加が考えられる。また、甲状腺機能の変化がジゴキシシンの腎クリアランスや吸収に影響することなどが考えられる。
キニジン	キニジン血中濃度が上昇し、Torsades de pointesが起こることが報告されているため、キニジンを1/3～1/2に減量するか又は投与を中止すること。	機序不明。
メキシレチン	Torsades de pointesを発現したとの報告がある。	
ジソピラミド	Torsades de pointesを発現したとの報告がある。	本剤は、心刺激伝導作用を延長させることが考えられる。
プロカインアミド	プロカインアミド、N-アセチルプロカインアミド血中濃度が上昇し、心血管作用が増強されることが報告されているため、プロカインアミドを1/3に減量するか又は投与を中止すること。	本剤は、プロカインアミドの肝代謝と腎クリアランスを阻害することが考えられる。
ソタロール	併用によりTorsades de pointesを起こすことがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加することがある。
CYP3A4で代謝される薬剤 シクロスポリン タクロリムス ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン トリアゾラム ミダゾラム 等	左記薬剤の血中濃度を上昇させるとの報告がある。	本剤によるCYP3A4阻害が考えられる。
フレカイニド	フレカイニド血中濃度が上昇することが報告されているため、フレカイニドを2/3に減量すること。	本剤によるCYP2D6阻害が考えられる。
アプリンジン	アプリンジン血中濃度の上昇、心血管作用の増加の報告がある。	
テオフィリン	テオフィリン血中濃度を上昇させるとの報告がある。	本剤によるCYP1A2阻害が考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	フェニトインの血中濃度上昇による精神神経障害があらわれることがある。観察を十分に行い、過量投与の症状があらわれた場合には速やかにフェニトイン投与量を減らすこと。	本剤によるCYP2C9阻害が考えられる。
CYP3A4で代謝されるHMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン 等	併用により筋障害のリスクが増加するとの報告がある。	本剤によるCYP3A4阻害により、血中濃度が上昇することがある。
リドカイン	洞停止、洞房ブロックを発現したとの報告がある。	本剤による洞結節の相加的抑制、代謝阻害が考えられる。
β遮断薬 メトプロロール プロプラノロール	徐脈、心停止を発現したとの報告がある。	本剤がメトプロロール、プロプラノロールの肝代謝を抑制し、初回通過効果を低下させることが考えられる。
Ca拮抗剤 ジルチアゼム ベラパミル	心停止、房室ブロックを発現したとの報告がある。	本剤はこれらの薬剤との併用で洞房と房室結節伝導を遅延させ、心筋収縮力を相加的に低下させることが考えられる。
フェンタニル	血圧低下、徐脈を発現したとの報告がある。	本剤とフェンタニルには、血圧低下、徐脈作用があり併用により作用が増強されることが考えられる。
全身麻酔剤	ハロゲン化吸入麻酔薬の心筋抑制因子及び伝導障害に対する感受性が高くなることがあり、また、アトロピンが不奏効の徐脈、低血圧、伝導障害、心拍出量低下といった潜在的に重度の合併症が報告されている。さらに、非常にまれであるがときに致命的な急性呼吸窮迫症候群が通常手術直後に認められている。	機序不明。
局所麻酔剤	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	併用により作用が増強されることが考えられる。
低カリウム血症を起こす薬剤 利尿剤 副腎皮質ステロイド剤 アムホテリシンB ACTH (テトラコサクチド)	Torsades de pointesを起こすことがある。	機序不明。 低カリウム血症が惹起された場合、本剤のQT延長作用が増加されることが考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより本剤の代謝酵素が誘導され、代謝が促進されることが考えられる。

4. 副作用

総症例104例中、副作用は63例 (60.6%) に認められた。主な副作用は、甲状腺機能異常27件、角膜色素沈着22件、血清 T₃値上昇12件、T₄値の増加10件及びTSH上昇10件であった。(承認時)

総症例1,248例中、副作用は556例 (44.6%) に認められた。主な副作用は、肺機能障害107件、角膜色素沈着106件、甲状腺機能低下96件、甲状腺機能異常55件及びTSH上昇40件であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

***1) 間質性肺炎、肺線維症、肺炎…間質性肺炎 (1.9%)、肺線維症 (1.1%) 及び肺炎 (頻度不明) があらわれることがあり、致死的な場合もある。**胸部レントゲン検査や胸部CT検査にて異常陰影が出現した場合、また咳、呼吸困難及び捻髪音等が認められた場合には上記副作用を疑い、投与を中止し、必要に応じてステロイド療法等の適切な処置を行うこと。

なお、肺拡散能の15%以上の低下が認められた場合にも上記副作用の出現の可能性を有するため、各種検査を、より頻回に行うこと。

2) 既存の不整脈の重度の悪化、Torsades de pointes、心不全、徐脈、心停止、完全房室ブロック、血圧低下…既存の不整脈を重度に悪化させる (1.8%) ことがあるほか、Torsades de pointes (0.3%)、心不全 (1.2%)、徐脈 (2.5%)、徐脈からの心停止 (0.2%)、完全房室ブロック (0.3%) 及び血圧低下 (0.6%) があらわれることがある。定期的に心電図検査等を行い、異常が認められた場合は、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

3) 劇症肝炎、肝硬変、肝障害…劇症肝炎、肝硬変 (頻度不明)、肝障害 (1.3%) があらわれることがあり、致死的な場合も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

4) 甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、甲状腺機能低下症…甲状腺機能亢進症 (0.6%)、甲状腺炎 (頻度不明)、甲状腺機能低下症 (7.1%) があらわれることがあり、甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎においては致死的な場合も報告されている。甲状腺機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。これらの副作用は本剤投与中だけでなく、投与中止後数ヵ月においてもあらわれることがあるため、本剤投与中だけでなく投与中止後数ヵ月においても、甲状腺機能検査を行うこと。

5) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)…抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) があらわれることがあるので、低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害

等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

6) 肺胞出血…肺胞出血 (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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 本剤投与中の患者の心臓、心臓以外の手術後に、急性呼吸窮迫症候群があらわれることがある (頻度不明)。

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系			性欲減退、睡眠障害、不眠症
感覚器		味覚異常	臭覚異常
消化器	悪心・嘔気	嘔吐、便秘、食欲不振、胃部不快感、舌アフタ形成	
循環器 ^(注1)	QT延長	房室ブロック、洞機能不全、脚ブロック	本剤投与中の患者の開胸手術中、心肺バイパス中止後に血圧低下
呼吸器	肺機能障害 (7.9%)	胸部X線異常	喘息
血液		白血球減少、好酸球増加、好中球減少	ヘモグロビン、ヘマトクリット値の上昇及び低下、白血球増多、血小板減少、血液凝固異常
内分泌系 (甲状腺)	甲状腺機能検査値異常 (rT ₃ の上昇、TSHの上昇及び低下、T ₃ の低下、T ₄ の上昇及び低下) (10.5%)		
自律神経系		潮紅	流涎
中枢神経系		振戦、頭痛	不随意運動、協調運動低下、歩行障害、運動失調、めまい、知覚異常、頭蓋内圧亢進
皮膚		皮疹、光線過敏症、手指爪変色、脱毛	日光皮膚炎、皮膚青色化、紫斑、皮膚血管炎、血管神経性浮腫、蕁麻疹
眼 ^(注2)	角膜色素沈着 (12.3%)	視覚暈輪、羞明	眼がかすむ、視神経炎
肝臓	肝機能検査値異常 [AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、LAP、γ-GTP、総ビリルビンの上昇]		
腎臓		BUN上昇、血中クレアチニン上昇、血清Na低下	尿酸の上昇及び低下、血清Na上昇、血清電解質 (K、Cl、Ca、P) の上昇及び低下、尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿pH異常

	1%以上	1%未満	頻度不明
その他		手指の浮腫、全身倦怠、女性化乳房	CK (CPK) 上昇、コリンエステラーゼの上昇及び低下、疲労、副腎丸炎

注1) 定期的に心電図検査を行い、異常な変動が確認された場合には、投与中止、減量、休薬、並びに必要なに応じてベーシング、薬物療法等の適切な処置を行うこと。

注2) 視覚覚醒、羞明、眼がかすむ等の視覚障害があらわれた場合には、減量又は投与を中止すること。

※: 5%以上は()内に数値で表示した。

**発現頻度は心室細動、心室性頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動の承認時までの国内臨床試験及び製造販売後における特別調査の結果を合わせて算出した。

5. 高齢者への投与

高齢者では、呼吸機能、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、投与に際しては、投与量に十分注意するとともに、心電図、胸部レントゲン検査(必要に応じて肺機能検査)等を定期的に行い、患者の状態をよく観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)下記のことが報告されているため、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。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。

- 1) 妊娠中の投与により、新生児に先天性の甲状腺腫、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症を起こしたとの報告がある。
- 2) 維持療法を受けた後出産した母体及び新生児の血漿中濃度から胎盤通過率は約26%と推定されている。
- 3) 動物実験では催奇形作用は認められていない(ラット、ウサギ)が受胎に対する影響(ラット)、胎児体重の低下(ラット)、死亡胎児数の増加(ウサギ)が認められている。

(2)動物及びヒト母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避けること。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。

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へ刺入し、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]

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

患者8名にアンカロン400mgを単回経口投与したデータを示す。

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC (µg·hr/mL)
患者 (n=8)	1.194	4.6	13.4	9.725

2. 分布²⁾

(参考) 外国人による成績:

血漿からの消失半減期は、19~53日と極めて長かった。これは deep stock compartment である脂肪からの緩慢な

消失による。脂肪の他に、肝及び肺に高く分布し、脳への移行は低かった。

3. 代謝²⁾

アミオダロンは、5つの代謝経路すなわち脱ヨウ素化、O-脱アルキル化、N-脱アルキル化、水酸化及びグルクロン酸抱合により代謝を受けると推定される。

4. 排泄³⁾

(参考) 外国人による成績:

胆汁を介した糞排泄が主排泄経路と考えられた。

【臨床成績】^{4,5)}

下記の疾患に対して一般臨床試験を行い、本剤の有用性が認められた。

疾患名	有効率 (%) 【改善以上】
再発性心室細動 再発性心室性頻拍	90.1 (64/71)
肥大型心筋症に伴う心房細動	87.5 (7/8)

【薬効薬理】

1. 実験的不整脈に対する作用^{2,6)}

ラット、マウス、モルモットあるいはイヌにおける塩化カルシウム、アコニチン、クロロホルム、ウアバイン、アドレナリン、塩化バリウム及びアセチルコリン誘発による不整脈に対して抑制作用を示した。また、ラットにおける電気刺激誘発及びイヌにおける冠動脈結紮による不整脈に対して抑制作用を示した。

2. 電気生理学的作用^{2,7-9)}

イヌにおいて、洞房結節細胞への直接作用により心拍抑制を示し、心室固有調律に対しては抑制作用を示さなかった。また、心房内伝導時間、房室結節伝導時間を延長させるが、心室内伝導に対する影響は軽微であった。また、心房、房室結節及び心室の不応期を有意に延長した。ウサギにおいては心房筋、洞房結節、心室筋及びプルキンエ線維の活動電位持続時間を延長した。

3. 血行動態への影響²⁾

イヌにおいて、αあるいはβ受容体刺激作用を非競合的に阻害し、冠血流量を増加させ、拡張期及び収縮期血圧を低下させ、アトロピンあるいはβ遮断薬で拮抗されない徐脈を生じ、左心室内圧上昇速度の軽度減少と拡張終期圧の増加を惹起した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アミオダロン塩酸塩

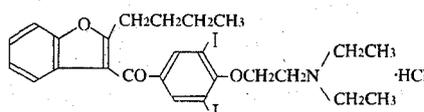
(Amiodarone Hydrochloride)

化学名: 2-Butyl-3-benzofuranyl 4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl ketone hydrochloride

分子式: C₂₅H₂₉I₂NO₃·HCl

分子量: 681.77

構造式:



性状: 本品は白色~微黄白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノール又はジクロロメタンに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、水又

はヘキサンに極めて溶けにくい。

融点：約160℃（分解）

【包装】

100錠 [10錠(PTP)×10]

【主要文献】

- 1) 加藤和三 他：基礎と臨床, 27(13), 5261, 1993 [ANC0009]
- 2) Harris, L., et al. : AMIODARONE (Médecine et Sciences Internationales) Paris, 1, 1986 [ANC0006]
- 3) Berger, Y., et al. : AMIODARONE (Médecine et Sciences Internationales) Paris, 45, 1986 [ANC0010]
- 4) 加藤和三 他：臨床医薬, 6(11), 2311, 1990 [ANC0001]
- 5) 戸嶋裕徳 他：臨床医薬, 7(1), 129, 1991 [ANC0002]
- 6) Charlier, R., et al. : J. Pharmacol.(Paris), 1(2), 175, 1970 [ANC0004]
- 7) Singh, B. N., et al. : Br. J. Pharmacol., 39, 657, 1970 [ANC0003]
- 8) Pallandi, R. T., et al. : Br. J. Pharmacol., 92, 97, 1987 [ANC0020]
- 9) Kato, R., et al. : Am. Heart J., 115(2), 351, 1988 [ANC0008]

【文献請求先】

サノフィ・アベンティス株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

☎ 0120-109-905 FAX(03)6307-3010

製造販売：

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

提携：

大正富山医薬品株式会社

平成22年8月26日 医薬品第一部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
2	タリムス点眼液0.1%	千寿製薬株式会社	タクロリムス水和物	春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)	用事よく振り混ぜたのち、通常、1回1滴を1日2回点眼する。	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	平成20年1月25日

平成22年8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	エボザックカプセル30mg	第一三共(株)	セビメリン塩酸塩水和物	シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善	8年	平成13年6月20日
	サリグレンカプセル30mg	日本化薬(株)				
2	アカルディカプセル1.25	日本ベーリンガー インゲルハイム(株)	ピモベンダン	下記の状態、利尿剤等を投与しても十分な心機能改善が得られない場合 急性心不全 下記の状態、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が得られない場合 慢性心不全(軽症～中等症)	6年	平成6年7月1日
	アカルディカプセル2.5					
3	バイアグラ錠25mg	ファイザー(株)	クエン酸シルデナフィル	勃起不全(満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者)	6年	平成11年1月25日
	バイアグラ錠50mg					
4	ディオバン錠20mg	ノバルティスファーマ(株)	バルサルタン	高血圧症	6年	平成12年9月22日
	ディオバン錠40mg					
	ディオバン錠80mg					
	ディオバン錠160mg				残余(平成18年 9月21日まで)	平成16年7月14日
5	セルセプトカプセル250	中外製薬(株)	ミコフェノール酸 モフェチル	腎移植後の難治性拒絶反応の治療 (既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合)	10年	平成11年9月22日
				腎移植における拒絶反応の抑制	残余(平成21年 9月21日まで)	平成12年12月22日