

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成



剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1管(5mL)中フレカイニド酢酸塩 50mg 含有
一般名	和名：フレカイニド酢酸塩 洋名：Flecainide Acetate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年3月13日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：1998年11月27日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 https://www.eisai.co.jp

本IFは2019年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

〔IFの様式〕

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名 (命名法)…………… 2
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2
7. CAS登録番号…………… 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 3
 - (1) 外観・性状…………… 3
 - (2) 溶解性…………… 3
 - (3) 吸湿性…………… 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 3
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 3
 - (6) 分配係数…………… 3
 - (7) その他の主な示性値…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 3
3. 有効成分の確認試験法…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 5
 - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等…………… 5
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 5
 - (2) 添加物…………… 5
 - (3) 電解質の濃度…………… 5
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量…………… 5
 - (5) その他…………… 5
3. 注射剤の調製法…………… 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 5

5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
6. 溶解後の安定性…………… 6
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 6
8. 生物学的試験法…………… 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 6
11. 力価…………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 7
14. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 8
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 8
 - (2) 臨床効果…………… 8
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験…………… 8
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験…………… 9
 - (5) 検証的試験…………… 9
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 9
 - 2) 比較試験…………… 9
 - 3) 安全性試験…………… 9
 - 4) 患者・病態別試験…………… 9
 - (6) 治療的使用…………… 9
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)…………… 9
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 12
2. 薬理作用…………… 12
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 12
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 12
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 15
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 15
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 15
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 15
 - (4) 中毒域…………… 15
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 15

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
(1) 解析方法	15
(2) 吸収速度定数	16
(3) バイオアベイラビリティ	16
(4) 消失速度定数	16
(5) クリアランス	16
(6) 分布容積	16
(7) 血漿蛋白結合率	16
3. 吸収	16
4. 分布	16
(1) 血液-脳関門通過性	16
(2) 血液-胎盤関門通過性	17
(3) 乳汁への移行性	17
(4) 髄液への移行性	17
(5) その他の組織への移行性	17
5. 代謝	18
(1) 代謝部位及び代謝経路	18
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の 分子種	19
(3) 初回通過効果の有無及び その割合	19
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	19
(5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ	19
6. 排泄	20
(1) 排泄部位及び経路	20
(2) 排泄率	20
(3) 排泄速度	20
7. トランスポーターに関する情報	20
8. 透析等による除去率	20

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	21
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	22
7. 相互作用	24
(1) 併用禁忌とその理由	24
(2) 併用注意とその理由	24
8. 副作用	25

(1) 副作用の概要	25
(2) 重大な副作用と初期症状	25
(3) その他の副作用	26
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床 検査値異常一覧	27
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	28
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	31
9. 高齢者への投与	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
11. 小児等への投与	31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
13. 過量投与	32
14. 適用上の注意	32
15. その他の注意	32
16. その他	33

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	34
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	34
(2) 副次的薬理試験	34
(3) 安全性薬理試験	34
(4) その他の薬理試験	34
2. 毒性試験	35
(1) 単回投与毒性試験	35
(2) 反復投与毒性試験	35
(3) 生殖発生毒性試験	35
(4) その他の特殊毒性	36

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	37
2. 有効期間又は使用期限	37
3. 貯法・保存条件	37
4. 薬剤取扱い上の注意点	37
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	37
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	37
(3) 調整時の留意点について	37
5. 承認条件等	37
6. 包装	37
7. 容器の材質	37
8. 同一成分・同効薬	37
9. 国際誕生年月日	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38

11. 薬価基準収載年月日	38
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	38
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	38
14. 再審査期間	38
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
16. 各種コード	38
17. 保険給付上の注意	38

XI. 文献

1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	39

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40

XIII. 備考

その他の関連資料	41
〈別表〉	42

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フレカイニド酢酸塩は、1972年に米国3M社において合成された化合物である。本剤は、Vaughan Williams分類ではクラスIc抗不整脈剤に、また、Sicilian Gambit提唱の分類では強力なNaチャンネル抑制作用（主作用）の他、弱いKチャンネル抑制作用を有する抗不整脈剤として位置づけられている。

フレカイニド酢酸塩注射剤は、既に海外において発売されており、本邦で開発を開始していた経口剤と同様の抗不整脈作用が期待されていた。弊社は、1987年7月にフレカイニド酢酸塩注射剤の臨床試験を開始し、心室性期外収縮、発作性上室性頻拍及び発作性心房細動・粗動に対する二重盲検比較試験を行い、1998年9月に製造承認を取得した。

その後、2008年3月には医療事故防止対策に伴い、タンボコール注50mgはタンボコール静注50mgとして製造販売承認され、現在に至っている。

なお、フレカイニド酢酸塩経口剤は、タンボコール錠50mg／錠100mgは1991年8月に販売を開始し、タンボコール細粒10%は2015年6月に販売を開始している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. タンボコールはVaughan Williams分類のIc群に属する緩徐解離型のNaチャンネルブロッカーである。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
2. 緊急治療を要する頻脈性不整脈[※]（発作性心房細動、発作性上室性頻拍、心室性期外収縮）に対し抑制効果を示す。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
3. 緊急治療を要する症候性の発作性心房細動に対し発作停止効果を示す。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
4. 副作用は承認時510例中64例（12.55%）、使用成績調査1,450例中77例（5.31%）、特別調査121例中8例（6.61%）であり、その総計2,081例中の主な副作用は、心電図QRS群延長22件（1.06%）、口の感覚鈍麻17件（0.82%）、血圧低下16件（0.77%）等であった。（2009年2月エーザイ集計）
重大な副作用として一過性心停止、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心房粗動、心室細動（各0.1～5%未満）、Adams-Stokes発作（0.1%未満）があらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目）の項参照）

※ 本剤の効能・効果は緊急治療を要する頻脈性不整脈（症候性の発作性心房細動・粗動、発作性上室性頻拍、心室頻拍、及び医師が生命に関わると判定した重症の心室性期外収縮）である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

タンボコール[®]静注 50mg

(2) 洋名

Tambacor[®] for Intravenous Injection 50mg

(3) 名称の由来

ラテン語で太鼓のリズムを意味する「Tambour」と心臓を意味する「cor」を由来として命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フレカイニド酢酸塩 (JAN)

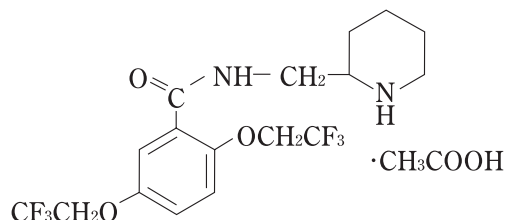
(2) 洋名 (命名法)

Flecainide Acetate (JAN)

(3) ステム

Class I 抗不整脈薬：procainamide, lidocaine 誘導体：-cain-(x)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$

分子量：474.39

5. 化学名 (命名法)

N-(2-piperidylmethyl)-2, 5-bis(2, 2, 2-trifluoroethoxy)-benzamide acetate (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E0735

7. CAS登録番号

54143-56-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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様のおいがある。

(2) 溶解性

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、水にやや溶けにくい。

溶 媒	フレカイニド酢酸塩 1g を溶解するために必要な溶媒量 (mL)
メ タ ノ ー ル	2.5
エ タ ノ ー ル (95)	6
酢 酸 (100)	1.5~2
水	35~60
ア セ ト ニ ト リ ル	180~240
ジ エ チ ル エ ー テ ル	4,000~6,000

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：150℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 9.36（吸光光度法）

(6) 分配係数

分配率：0.43（クロロホルム／水）

0.34（1-オクタノール／水）

(7) その他の主な示性値

フレカイニド酢酸塩はラセミ体であり、そのメタノール溶液（1 → 25）は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結 果	
苛 酷 試 験	光	1000 lx	石英管密栓	3 カ月	性 状 確 認 試 験 乾 燥 減 量 含 量	いずれの測定項目も変化を認めなかった
	湿度	40℃ 75%RH	ガラス瓶開放	3 カ月		いずれの測定項目も変化を認めなかった
	温度	45℃	ガラス瓶密栓	3 カ月		いずれの測定項目も変化を認めなかった
長期保存試験	室温	ガラス瓶密栓	36 カ月		いずれの測定項目も変化を認めなかった	

Ⅲ. 有効成分に関する項目

水溶液中の安定性

フレカイニド酢酸塩をアルカリ溶液（0.1mol/L水酸化ナトリウム）に溶解し、50℃で保存したとき、2種の分解物（イミダゾ体及びTFBA）を生成するが、酸性溶液（0.1mol/L塩酸）及び水に溶解し、50℃で14日間保存したときは安定であった。

以上より、フレカイニド酢酸塩は温度、湿度及び光に対し安定であり、気密容器に保存すれば室温で3年間は安定である。

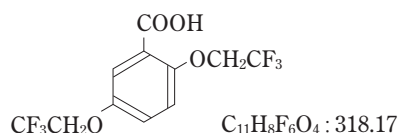
また、フレカイニド酢酸塩は酸性及び中性の水溶液中では安定である。

苛酷試験等による主な反応生成物

アルカリ溶液においてアミド結合の加水分解生成物であるTFBA及び分子内縮合物であるイミダゾ体が検出された。

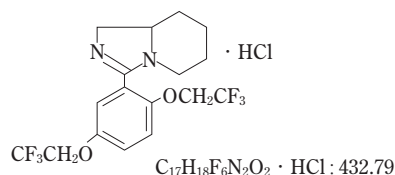
TFBA

2,5-ビス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸



イミダゾ体

3-[2,5-ビス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,5,6,7,8,8a-ヘキサヒドロイミダゾ [1,5a]ピリジン塩酸塩



3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「フレカイニド酢酸塩」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「フレカイニド酢酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

1管 5mL中にフレカイニド酢酸塩 50mgを含有する無色澄明な注射剤で、ワンポイントカットの無色アンプルに充填されており、わずかに酢酸臭がある。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：5.3～5.9

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1管 5mL中にフレカイニド酢酸塩 50mgを含有する。

(2) 添加物

添加物	1管(5mL)中の分量
酢酸ナトリウム水和物	37.13mg
D-ソルビトール	115mg
氷酢酸	2.68mg

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

タンボコール静注 50mg

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	ガラスアンプル+ 紙箱	48 カ月	性状 pH 含量	いずれの試験項目においても変化なし。	
開封後	光	120 万 lx・hr +200W・h/m ²	ガラスアンプル	-	性状 pH 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
苛酷	温度	45℃	ガラスアンプル+ 紙箱	3 カ月	性状 pH 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
		60℃	ガラスアンプル+ 紙箱	2 カ月		いずれの試験項目においても変化なし。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

詳しくは巻末の別表「タンボコール静注 50mg 配合試験成績一覧」に示した。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験

- (1) ペンタシアノニトロシル鉄（Ⅲ）酸ナトリウムによる呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

緊急治療を要する下記不整脈
頻脈性不整脈

(症候性の発作性心房細動・粗動、発作性上室性頻拍、心室頻拍、及び医師が生命に関わると判定した重症の心室性期外収縮)

2. 用法及び用量

(1) 承認を受けた用法及び用量

通常、成人には1回0.1~0.2mL/kg (フレカイニド酢酸塩として1.0~2.0mg/kg) を必要に応じてブドウ糖液で希釈し、血圧及び心電図監視下10分間かけて静脈内に注射する。なお、総投与量はフレカイニド酢酸塩として1回150mgまでとする。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

本剤の投与により効果を認めたものの、その後再発した場合には、初回用量がフレカイニド酢酸塩としての最大用量2.0mg/kg (体重75kg以上の場合は150mg) の半量以下の場合を除き、再投与は行わないこと。なお、再投与する際も1日総投与量として2.0mg/kg (体重75kg以上の場合は150mg) を超えないこと。

(3) 希釈又は溶解方法

必要に応じてブドウ糖液で希釈する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2) 臨床効果

- 1) 本剤の発作性心房細動・粗動、発作性上室性頻拍及び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。(①②③)
- 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	再解析対症例	全般改善度 (%)	
			著明改善	中等度改善以上
発作性心房細動・粗動	125	73	33 (45.2)	41 (56.2)
発作性上室性頻拍	67	53	44 (83.0)	45 (84.9)
心室頻拍	9	4	3 (75.0)	4 (100.0)
心室性期外収縮	184	157	70 (44.6)	108 (68.8)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子を対象にフレカイニド酢酸塩として0.5^{注)}、1.0mg/kgを5分間^{注)}、1.5、2.0mg/kgを10分間で静注する試験を実施した。(各用量群3名)

1.0mg/kg及び2.0mg/kg投与例(同一被験者)に舌のしびれ感及び異和感が認められたが、症状は軽度かつ一過性であり、投与終了後、速やかに消失した。心電図所見において、本剤の薬理作用を反映すると考えられるPR間隔の延長が最低用量の0.5mg/kg^{注)}から確認された。(④)

以上の結果から、本剤は安全性において重大な問題となる所見は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量は1.0~2.0mg/kgを10分間で定速静注する。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

心室性期外収縮患者 24 例を対象に、0.5^{注)}、1.0mg/kg を 5 分間^{注)}、2.0mg/kg を 10 分間で静注する試験を実施した。

その結果、本剤は 0.5mg/kg^{注)} より抗不整脈作用を示すことが期待され、安全性において重大な問題となる所見は認められなかった。(5)

注) 本剤の承認された用法・用量は 1.0~2.0mg/kg を 10 分間で定速静注する。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

心室性期外収縮に対する本剤の至適用量を検討する目的で、0.5^{注)}、1.0、2.0mg/kg の 3 用量による二重盲検比較試験を、また発作性上室性頻拍、発作性心房細動・粗動に対する本剤の至適用量を検討する目的で、0.2mg/kg/min で発作が停止するまで静注する（最長 10 分間、最高用量 2.0mg/kg）オープン試験をそれぞれ実施した。

①心室性期外収縮

静注終了直後の期外収縮の減少率に、用量相関が認められた。また、有用度の評価で優れていた 1.0~2.0mg/kg が至適用量であると判断された。(6)

注) 0.5mg/kg は承認外用量である。

②発作性上室性頻拍、発作性心房細動・粗動

発作性上室性頻拍、発作性心房細動・粗動に対し、本剤 0.2mg/kg/min（最長 10 分間、最高用量 2.0mg/kg）は有用であり、至適用量は 1.0~2.0mg/kg、最大投与量は 150mg と判断された。(7)

2) 比較試験

本剤の臨床的有用性を客観的に評価する目的で、心室性期外収縮、発作性上室性頻拍及び発作性心房細動・粗動を対象に二重盲検比較試験を実施した。

①心室性期外収縮

ジソピラミドリン酸塩を対照薬とし、本剤 2.0mg/kg の心室性期外収縮に対する有用性を検討した。本剤は心室性期外収縮に対し、有用性が認められた。(U検定) (1)

②発作性上室性頻拍、発作性心房細動・粗動

プラセボを対照薬とし、本剤 0.2mg/kg/min（最長 10 分間、最高用量 2.0mg/kg）の有用性を検討した。その結果、プラセボに比べて有意に有用性が優れていたことから本剤の発作性上室性頻拍、発作性心房細動・粗動に対する有用性が確認された。(U検定) (2)(3)

3) 安全性試験

該当しない

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

〈使用成績調査〉

循環器系の副作用、未知・重篤な副作用、安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因を把握することを目的に、使用成績調査を実施した。調査は全国 129 施設において連続調査方式で行い、安全性集計対象症例 1,450 例及び有効性集計対象症例 1,407 例を収集した。

V. 治療に関する項目

①安全性

安全性については、副作用発現症例率が5.3%（77/1,450例）であり、承認時までの試験の発現症例率12.6%（64/510例）と比較して高くなることはなかった。発現した主な副作用は心電図QRS延長、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、心停止、血圧低下、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加等であり、承認時までの試験と比較して顕著に発現率の高い副作用はなかった。

②有効性

有効性については、不整脈の改善と自覚症状の改善を総合して評価する全般改善度を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の6段階で判定し、有効性集計対象症例に占める「中等度改善」以上の症例の割合を改善率とした。診断名別の改善率は発作性上室性頻拍72.48%（108例/149例）、発作性心房細動・粗動49.11%（606例/1,234例）、心室性期外収縮50.00%（4例/8例）、心室頻拍30.77%（4例/13例）等であった。これら診断名別の改善率は、承認時までの試験と比較して差を認めなかった。

使用成績調査と承認時の診断名別の改善率

診断名	時期	改善率
発作性上室性頻拍	承認時	75.00%（99/132例）
	使用成績調査	72.48%（108/149例）
発作性心房細動・粗動	承認時	46.53%（67/144例）
	使用成績調査	49.11%（606/1234例）
心室性期外収縮	承認時	68.98%（129/187例）
	使用成績調査	50.00%（4/8例）
心室頻拍	承認時	70.59%（12/17例）
	使用成績調査	30.77%（4/13例）
その他・複数診断	承認時	0.00%（0/2例）
	使用成績調査	100.00%（3/3例）
計	承認時	63.69%（307/482例）
	使用成績調査	51.53%（725/1407例）

（2004年12月エーザイ集計）

③特別な背景を有する患者における安全性

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及び肝機能障害を有する患者）における安全性は、使用成績調査で収集された症例より抽出して検討した。

小児（15歳未満）については1例が収集されたが、副作用は認められなかった。

高齢者（65歳以上）における副作用発現症例率は5.2%（44/844例）であり、非高齢者での5.5%（33/605例）と比較して差を認めなかった。

腎機能障害を有する患者における副作用発現症例率は4.9%（4/82例）であり、腎機能障害を有しない患者での5.3%（73/1,368例）と比較して差を認めなかった。

肝機能障害を有する患者における副作用発現症例率は5.7%（4/70例）であり、肝機能障害を有しない患者での5.3%（73/1,380例）と比較して差を認めなかった。

〈特別調査〉

緊急治療を要する頻脈性不整脈を有し、本剤投与開始後24時間の経過観察を必要とする入院患者を対象に、本剤の有効性及び安全性（特に循環器系の副作用）に影響を与えると思われる要因の検出又は確認を行うことを目的に特別調査を実施した。調査は全国20施設において連続調査方式で行い、安全性集計対象症例121例及び有効性集計対象症例118例を収集した。

V. 治療に関する項目

①安全性

発現した副作用は8例13件であり、副作用発現症例率は6.6% (8/121例)であった。その内訳は、心臓障害4例5件 (洞停止2件、洞性徐脈1件、上室性頻脈1件、心室性期外収縮1件)、臨床検査3例4件 (血圧低下2件、心電図QRS延長1件、心電図PQ間隔延長1件)、胃腸障害2例2件 (腹部膨満1件、悪心1件)、神経系障害1例1件 (錯感覚1件)、全身障害及び投与局所様態1例1件 (胸部不快感1件)であった。このうち重篤なものは、2例2件 (上室性頻脈1件、血圧低下1件)であり、いずれも転帰は回復であった。循環器系の副作用は、洞停止2件、血圧低下2件、洞性徐脈1件、上室性頻脈1件、心室性期外収縮1件、心電図PQ間隔延長1件、心電図QRS延長1件の計9件であった。発現時期別にみると、心電図PQ間隔延長 (投与後2時間) 以外は全て本剤投与後1時間までに発現がみられた。

②有効性

有効性については、本剤投与開始後から投与開始後30分までの不整脈、自覚症状の変化を総合して評価する全般改善度を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の5段階で判定し、有効性集計対象症例に占める「中等度改善」以上の症例の割合を改善率とした。

全般改善度は、「著明改善」33.90% (40例/118例)、「中等度改善」4.24% (5例/118例)、「軽度改善」9.32% (11例/118例)、「不変」50.85% (60例/118例)、「悪化」1.69% (2例/118例)であり、改善率は38.14% (45例/118例)であった。診断名別の改善率は、それぞれ「発作性上室性頻拍」53.85% (7例/13例)、「発作性心房細動」38.20% (34例/89例)、「発作性心房粗動」21.43% (3例/14例)及び「心室頻拍」50.00% (1例/2例)であった。

全般改善度 (診断名別)

カテゴリー	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率 (著明改善・中等度改善)
全体	40 (33.90%)	5 (4.24%)	11 (9.32%)	60 (50.85%)	2 (1.69%)	118	45/118 (38.14%)
発作性上室性頻拍	4 (30.77%)	3 (23.08%)	3 (23.08%)	3 (23.08%)	0 (0.00%)	13	7/13 (53.85%)
発作性心房細動	33 (37.08%)	1 (1.12%)	7 (7.87%)	46 (51.69%)	2 (2.25%)	89	34/89 (38.20%)
発作性心房粗動	2 (14.29%)	1 (7.14%)	1 (7.14%)	10 (71.43%)	0 (0.00%)	14	3/14 (21.43%)
心室頻拍	1 (50.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (50.00%)	0 (0.00%)	2	1/2 (50.00%)

(2004年12月エーザイ集計)

〈市販後臨床試験〉

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

電気生理学的にクラス Ic に分類される抗不整脈薬類薬：ピルシカイニド

2. 薬理作用

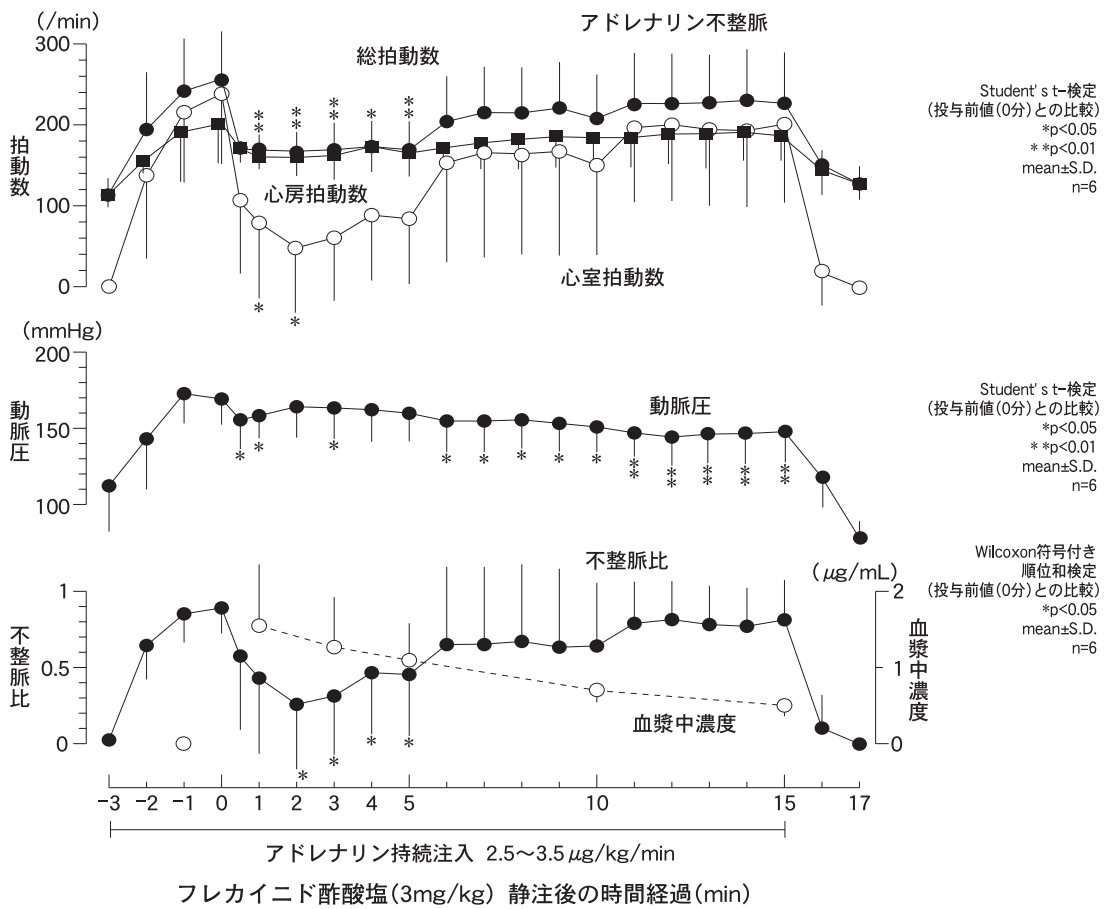
(1) 作用部位・作用機序

心筋細胞に作用し、Naチャネルの抑制作用により活動電位最大立ち上がり速度 (\dot{V}_{max}) を抑制し、興奮伝導を遅延する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 実験的不整脈に対する作用

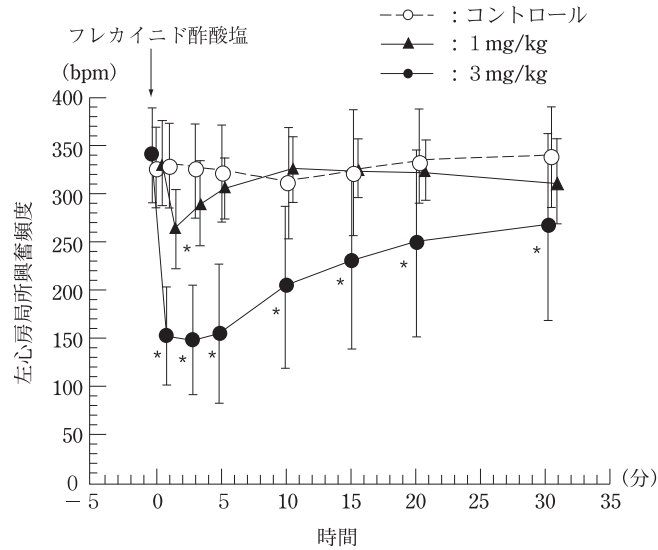
- ① マウスのクロロホルム誘発心室細動、イヌにおけるアドレナリン、ウアバイン或いは冠動脈結紮によって誘発された心室性不整脈を経口及び静脈内投与で抑制する。 (8)(9)(10)



麻醉犬におけるアドレナリン誘発心室性不整脈に対するフレカイニド酢酸塩の抑制効果

VI. 薬効薬理に関する項目

- ② イヌにおいてアコニチンにより惹起した心房性不整脈を静脈内投与で抑制する。 (9)(11)



左心房局所興奮頻度に対するフレカイニド酢酸塩の作用

bpm : beats/min; 1 分間あたりの興奮数

Mean ± S.D., n = 6

* : p < 0.05、同一時点でのコントロールとの比較

各時点での群間比較を Dunn 型の多重比較にて行った。

2) 電気生理学的作用

- ① 静止膜電位に影響を与えることなく、活動電位最大立ち上がり速度 (\dot{V}_{max}) 及び活動電位振幅を減少する。 (9)(12)(13)(14)(15)

各種摘出心筋の活動電位に対するフレカイニド酢酸塩の作用

組織	\dot{V}_{max}	RP	APD ₅₀	APD ₉₀	APA
ウサギ心房筋	↓	作用なし	↑低濃度 ↓高濃度	↑	↓
モルモット乳頭筋	↓	作用なし	↑低濃度 ^a ↓高濃度 ^a	↑低濃度 ↓高濃度	↓
イヌプルキンエ線維	↓	作用なし	↓	↓	↓
イヌ心室筋	↓	作用なし	↑	↑	↓
ウシ心室筋	↓	作用なし	報告なし	作用なし ^b	作用なし

ウサギ心房筋：低濃度：0.4、1.1 μmol/L、高濃度：2.1、4.2、10.5 μmol/L

モルモット乳頭筋：低濃度：3、10 μmol/L 高濃度：30 μmol/L

イヌプルキンエ線維：2.1～21 μmol/L イヌ心室筋：2.1～21 μmol/L

ウシ心室筋：10.5 μmol/L

\dot{V}_{max} ：活動電位最大立ち上がり速度、RP：静止膜電位

APD₅₀：50%再分極時の活動電位持続時間、APD₉₀：90%再分極時の活動電位持続時間

APA：活動電位振幅

↑：増加または延長、↓：減少または短縮 a：APD₃₀ 値、b：APD₇₀ 値

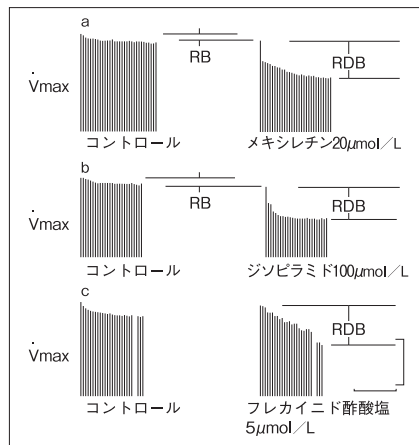
- ② モルモット心房筋及び心室筋の \dot{V}_{max} を刺激頻度依存的に抑制する。 (16)(17)

- ③ イヌにおいて、心室筋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)

VI. 薬効薬理に関する項目

- ④ モルモットのNaチャンネルに対する結合、解離速度は特徴的に遅い。 (18)

休止期後活動電位の最大立ち上がり速度 (\dot{V}_{max}) に対するメキシレチン $20\mu\text{mol/L}$ 、ジソピラミド $100\mu\text{mol/L}$ 、フレカイニド酢酸塩 $5\mu\text{mol/L}$ の影響



刺激間隔は 300msec 。スパイクは活動電位の \dot{V}_{max} を表わす。

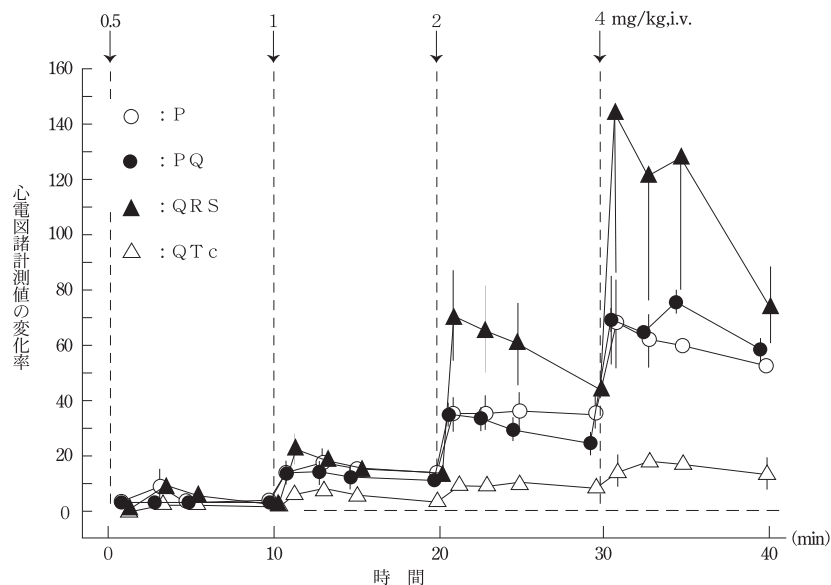
コントロールでは \dot{V}_{max} の頻度依存性抑制 (RDB) は軽度であった。各薬剤存在下では顕著な \dot{V}_{max} 抑制が認められた。抑制の程度は同程度であったが、抑制がプラトーに達するまでの時間経過に薬剤間の明確な差が認められた。

すなわち、抑制の発現はメキシレチンで速く、フレカイニド酢酸塩で遅く (60回の拍動の最初の20回と最後の3回を示した)、ジソピラミドではその中間であった。

活動電位休止時における \dot{V}_{max} の抑制 (休止期ブロック RB) は、メキシレチンあるいはジソピラミドの存在下である程度認められたが、フレカイニド酢酸塩の場合にはほとんど認められなかった。

縦方向の目盛: 200V/sec 、水平方向の目盛: 5sec

- ⑤ イヌの心房内伝導、ヒス-プルキンエ伝導及び心室内伝導を遅延する。 (19)



麻酔開胸下のイヌの心臓刺激伝導系に及ぼす
フレカイニド酢酸塩静脈内投与の影響

P: 心房内伝導時間

PQ: 房室伝導時間

QRS: 心室内伝導時間

QTc: 心室再分極時間

Mean \pm S.E., $0.5\sim 2\text{mg/kg}$ 投与後: $n=5$

4mg/kg 投与後: $n=1\sim 3$

- (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

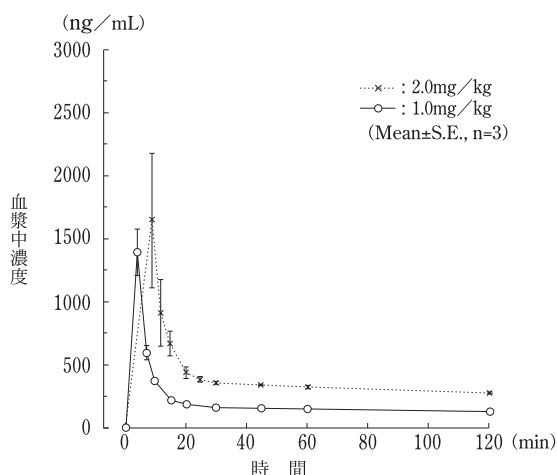
最低有効血漿中濃度：200ng/mL

(2) 最高血中濃度到達時間

静注直後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子 3 名にフレカイニド酢酸塩 1.0mg/kg を 5 分間^{注)}、又は 2.0mg/kg を 10 分間定速静注したとき、血漿中未変化体濃度は投与量に応じて線形に推移し、AUC も投与量にほぼ比例して増加した。血漿中未変化体濃度推移は消失半減期 2.4~2.6 分及び 8.6~9.3 時間の 2 相性を示した。 (④)



フレカイニド酢酸塩単回定速静注 (1.0、2.0mg/kg) 時の血漿中未変化体濃度の推移

フレカイニド酢酸塩単回定速静注時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	静注時間 (min)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2 λ₁} (min)	t _{1/2 λ₂} (hr)	CL (mL/min/kg)
1.0	5 ^{注)}	1,395 ± 186	1,765 ± 228	2.4 ± 0.1	8.6 ± 1.4	9.7 ± 1.2
2.0	10	1,644 ± 534	4,211 ± 456	2.6 ± 0.7	9.3 ± 1.0	8.1 ± 0.8

注) 本剤の承認された用法は 10 分間の定速静注である。

(Mean ± S.E., n = 3)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

λ_1 相：0.27min⁻¹、 λ_2 相：0.075hr⁻¹（健康成人男子 2.0mg/kg 単回静注）($k_{el} = \frac{0.693}{t_{1/2}}$ より求めた。) (④)

(5) クリアランス

CL：8.1±0.8mL/min/kg（健康成人男子 2.0mg/kg 単回静注） (④)

(6) 分布容積

Vc：475mL/kg（心室性期外収縮患者 2.0mg/kg 単回静注） (②⑩)

(7) 血漿蛋白結合率

50～60%（健康成人男子 1.5～2.0mg/kg 単回静注） (④)

〈参考〉

雌雄ラットに¹⁴C-フレカイニド酢酸塩を 5mg/kg で静脈内投与した時、血漿中放射能濃度推移にはピークが認められたが、その後は1相性で消失し、その半減期は雌雄ラットでそれぞれ4.3時間及び4.9時間であった。一方、血漿中未変化体濃度の半減期は雌雄ラットでそれぞれ130分（2.2時間）及び100分（1.7時間）であった。

2例のイヌに¹⁴C-フレカイニド酢酸塩を 5mg/kg で静脈内投与した時、血漿中放射能濃度推移はラットと同じくピークが認められた。その後は、2例それぞれで2.3時間及び2.8時間の半減期で消失した。一方、血漿中未変化体濃度は、それぞれ65分及び70分の半減期で消失した。また、イヌ（3例）に¹⁴C-フレカイニド酢酸塩を 2mg/kg で静脈内投与した時、平均全血中及び血漿中放射能濃度推移においてもピークが認められた。その後、1.9時間の半減期で消失した。

なお、ラット及びイヌにおける血漿中放射能の存在形態を経時的に検討した結果、静脈内投与時にピークが認められたのは、薬物が投与後速やかに組織に取り込まれ、その後生成した代謝物が血漿中に再分布していることに起因することが確認された。

ラットに¹⁴C-フレカイニド酢酸塩 5mg/kg で7日間反復静脈内投与した時の血液中放射能濃度推移は初回投与時とほぼ近似し、反復投与による変化は認められなかった。

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉

妊娠 12 日及び 19 日のラットに ^{14}C -フレカイニド酢酸塩を静脈内投与した時の胎児中の血液中放射能濃度は母動物における血液中濃度より高かった。しかしながら、胎児に移行した放射能の体内残留は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

哺育中ラットに ^{14}C -フレカイニド酢酸塩を $5\text{mg}/\text{kg}$ 静脈内投与した時の乳汁中への移行では、乳汁中放射能濃度は血液中放射能濃度の 3~4 倍高い値を示した。しかしながら、乳汁中放射能の消失は血液中からの放射能の消失と同様に速やかであり、放射能の残留は認められなかった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

ラットに ^{14}C -フレカイニド酢酸塩を $5\text{mg}/\text{kg}$ で 1 日 1 回、7 日間反復静脈内投与した時の 1 日目の投与後 1 時間における組織中放射能濃度は、血漿中放射能濃度に比べ脳及び脊髄を除いて、各組織とも高値を示し、組織への移行は良好であった。投与後 24 時間においては最高値に比べ、精巣では $1/5$ で、その他の組織では $1/16$ 以下であり消失は速やかであった。また、反復投与後（投与 7 日目）の組織中放射能濃度は 1 回投与に比べると濃度比では高く（約 1.5 倍）なったが、7 日間投与後 24 時間での放射能濃度は動脈と精巣で 1 時間値の $1/7$ 、その他の組織では $1/14$ 以下となった。なお、7 日間反復投与後 24 時間以降の消失は緩徐であった。

イヌに ^{14}C -フレカイニド酢酸塩を $2\text{mg}/\text{kg}$ で静脈内投与した時、投与後 30 分では、メラニンに富んだ虹彩、毛様体及び脈絡膜に放射能が認められ、腎臓の髄質及び皮質、肝臓及び肺については、血漿中濃度に対する組織中濃度の比は 5 以上であり放射能の組織への移行は高かった。投与後 24 時間及び 168 時間では眼の組織で高い放射能濃度を示したが、その他の組織では皮膚（黒色）を除き 24 時間後では約 $1/10$ 以下及び 168 時間後では約 $1/50$ 以下に減少していた。なお、眼のメラニンに富んだ組織においては放射能の残留がみられた。

イヌに ^{14}C -フレカイニド酢酸塩水溶液を単回静脈内投与（ $2\text{mg}/\text{kg}$ ）した時の組織中放射能濃度

組	織	放射能濃度 ($\mu\text{g. eq.}/\text{g}$ or mL)		
		投与後 30 分	投与後 24 時間	投与後 168 時間
血	漿	1.137 ± 0.023	0.013 ± 0.003	N. D.
血	液	0.831 ± 0.028	0.010 ± 0.002	N. D.
血	球	0.473 ± 0.016	0.010 ± 0.000	N. D.
大	脳	0.923 ± 0.091	0.006 ± 0.002	N. D.
小	脳	0.811 ± 0.085	0.005 ± 0.001	N. D.
下	垂 体	3.191 ± 0.387	0.037 ± 0.009	N. D.
延	髄	0.658 ± 0.077	0.008 ± 0.003	N. D.
脊	髄	0.531 ± 0.055	0.007 ± 0.002	N. D.
前	眼 房 水	0.040 ± 0.002	0.015 ± 0.003	N. D.
角	膜	0.215 ± 0.024	0.027 ± 0.006	0.009 ± 0.003
虹	彩	2.575 ± 0.125	3.485 ± 0.573	3.696 ± 0.504
毛	様 体	8.407 ± 1.463	18.183 ± 3.504	4.443 ± 0.338
レ	ン ズ	0.007 ± 0.001	0.018 ± 0.007	0.008 ± 0.005

VII. 薬物動態に関する項目

脈絡膜	16.412 ± 2.484	12.945 ± 2.213	5.477 ± 1.965
網膜	1.104 ± 0.130	0.203 ± 0.073	0.065 ± 0.008
硝子体	0.053 ± 0.003	0.012 ± 0.003	0.002 ± 0.000
強膜	0.680 ± 0.040	0.461 ± 0.103	0.174 ± 0.059
視神経	0.814 ± 0.028	N. D.	N. D.
甲状腺	1.937 ± 0.250	0.076 ± 0.006	0.038 ± 0.011
顎下腺	4.363 ± 0.428	0.054 ± 0.011	0.004 ± 0.000
顎下リンパ節	3.032 ± 0.417	0.038 ± 0.012	0.012 ± 0.001
気管	0.578 ± 0.108	0.015 ± 0.003	0.006 ± 0.000
心臓	2.294 ± 0.521	0.016 ± 0.005	0.004 ± 0.001
肺臓	6.187 ± 3.701	0.085 ± 0.023	0.025 ± 0.006
肝臓	7.967 ± 0.429	0.580 ± 0.084	0.089 ± 0.006
腎臓皮質	6.853 ± 1.004	0.095 ± 0.005	0.027 ± 0.004
腎臓髄質	20.628 ± 2.163	0.094 ± 0.023	0.005 ± 0.000
副腎	3.078 ± 0.573	0.033 ± 0.013	0.010 ± 0.001
脾臓	2.419 ± 0.999	0.035 ± 0.005	0.015 ± 0.000
膵臓	9.930 ± 1.245	0.029 ± 0.004	0.005 ± 0.001
脂肪	0.569 ± 0.038	0.009 ± 0.001	0.003 ± 0.001
筋肉	1.205 ± 0.123	0.007 ± 0.002	N. D.
皮膚(黒色)	0.575 ± 0.049	0.202 ± 0.055	0.030 ± 0.007
皮膚(白色)	0.587 ± 0.020	0.057 ± 0.028	0.013 ± 0.002
動脈	0.956 ± 0.034	0.082 ± 0.018	0.028 ± 0.007
静脈	0.665 ± 0.040	0.029 ± 0.006	0.014 ± 0.005
骨髄	0.984 ± 0.019	0.014 ± 0.005	0.004 ± 0.000
神経	0.663 ± 0.088	0.029 ± 0.002	N. D.
精巣	1.555 ± 0.158	0.066 ± 0.015	0.004 ± 0.001
副睾丸	1.946 ± 0.119	0.044 ± 0.016	0.004 ± 0.001
前立腺	4.138 ± 1.560	0.036 ± 0.005	0.005 ± 0.001
膀胱	1.742 ± 0.135	0.019 ± 0.004	0.004 ± 0.000
胆のう	15.891 ± 7.378	0.633 ± 0.262	0.015 ± 0.003
胃	6.613 ± 1.129	0.029 ± 0.010	N. D.
小腸	1.996 ± 0.318	0.014 ± 0.002	N. D.
大腸	1.416 ± 0.194	0.162 ± 0.048	N. D.

Mean ± S.E., n = 3

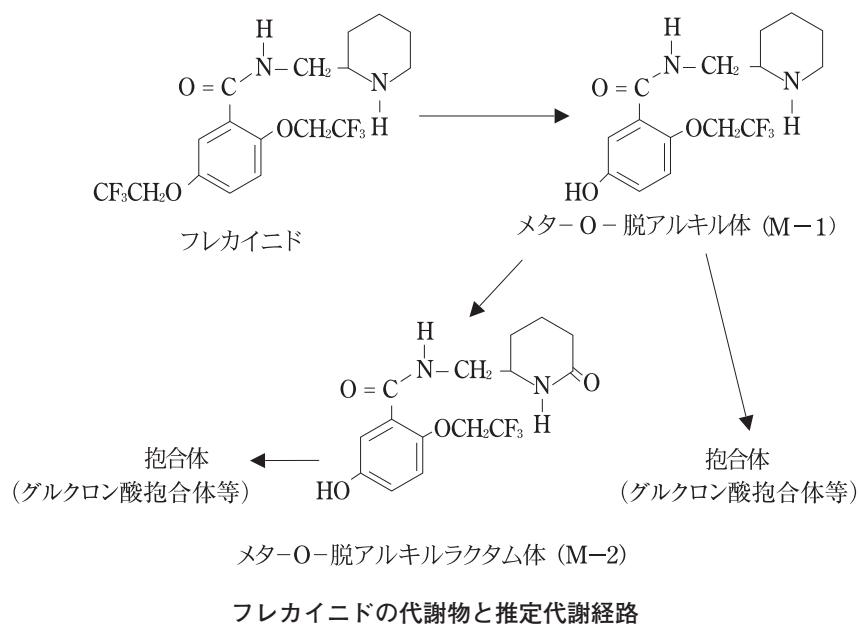
N. D. : 検出限界未満

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

経口投与時の試験では、健康成人での主代謝物は、フレカイニドのメタ-O-脱アルキル体 (M-1) とそのラクタム体 (M-2) 及びそれらのグルクロン酸及び硫酸抱合体である。他にピペリジン環の酸化 (21)(22) 的ラクタム生成がある。

VII. 薬物動態に関する項目



〈参考〉

ラット及びイヌにおける主代謝物は、メタ-O-脱アルキル体 (M-1) 及びそのラクタム体 (M-2) 並びにこれらの抱合体 (グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体) であった。

血漿中では、ラット及びイヌとも TLC の原点画分の極性の高い代謝物を除くと、未変化体よりも存在比率の高い代謝物は認められなかった。

尿中において、ラットでは未変化体が投与量の 13.8% と最も多く、他に、脱アルキル体及びラクタム体並びにこれらの抱合体が認められた。イヌでは、未変化体が投与放射能の 3.4% 認められた。他に、脱アルキル体及びラクタム体、並びにこれらの抱合体の合計が、それぞれ 10.5% 及び 7.6% であった。糞中では、ラット及びイヌで脱アルキル体及びラクタム体が主代謝物として認められた。

心臓中では、ラット及びイヌとも未変化体が主に存在した。ラットの肝臓及び腎臓中では、未変化体が主であった。一方、イヌの腎臓では未変化体が主であり、肝臓では未変化体及び脱アルキル体が同程度存在していた。

また、ラットにおける血漿中未変化体濃度に対する心臓中未変化体濃度の比は投与後の時間に依らず 12.2~14.9 とほぼ一定であり、心臓への移行性は高かった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

O-脱アルキル化反応は主として CYP2D6 が関与している。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主代謝物は 2 種 (M-1、M-2) 存在する。

M-1 は未変化体の約 1/2 の活性 (抗不整脈作用) を有するが、M-2 には活性がほとんどない。両者とも血液の中では大部分が抱合体として存在するため、薬効への寄与はない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中へ排泄される

(2) 排泄率

健康成人男子にフレカイニド酢酸塩 0.5^{注)}～2.0mg/kg を 5 分間^{注)} 又は 10 分間定速静注したとき、投与後 72 時間までの投与量に対する、未変化体及び主代謝物（脱アルキル体、ラクタム体）の尿中総排泄率（%）は、いずれの投与量においても約 50%であった。尿中総排泄量のうち約 2/3 が未変化体であり、投与量にかかわらず未変化体と主代謝物の比率はほぼ一定であった。 (4)

注) 本剤の承認された用法・用量は 1.0～2.0mg/kg を 10 分間で定速静注する。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

[外国のデータ]

経口投与時の試験では、重症腎不全患者に血液透析を行ったところ、透析による除去率は 0.97%であった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

(1) うっ血性心不全のある患者

（解説）

本剤には陰性変力作用があるため、うっ血性心不全を増悪させることがある。

(2) 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者

（解説）

本剤の主作用機序は伝導系抑制であるため、刺激伝導を更に増悪させることがある。

(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

（解説）

「VIII.-15. 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

（解説）

「VIII.-10. 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

（解説）

「VIII.-7. 相互作用」の項参照。

(6) ミラベグロンを投与中の患者

（解説）

「VIII.-7. 相互作用」の項参照。

(7) テラプレビルを投与中の患者

（解説）

「VIII.-7. 相互作用」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者

（解説）

基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を伴う患者において、本剤の陰性変力作用による心機能の悪化の可能性と、催不整脈作用の出現頻度が高くなる可能性があるため、上記の記載とした。

(2) 高齢者

（解説）

「VIII.-9. 高齢者への投与」の項参照。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

（解説）

本剤の主作用機序は伝導系抑制であるため、刺激伝導を更に増悪させることがある。

(4) 著明な洞性徐脈のある患者

（解説）

本剤が洞結節機能を抑制するとの報告がある。

(5) うっ血性心不全の既往歴のある患者

（解説）

本剤には陰性変力作用があるため、うっ血性心不全を増悪させることがある。

(6) 重篤な肝機能障害のある患者

（解説）

肝機能障害患者では本剤の代謝が遅れ、血漿中濃度が更に上昇して、作用が強くあらわれるおそれがある。

(7) 重篤な腎機能障害のある患者

（解説）

本剤は腎に未変化体として 29～35%が移行する。従って、重篤な腎機能障害の患者では、腎排泄の遅延により血中濃度が予測以上に上昇するおそれがある。

(8) 血清カリウムの低下のある患者

（解説）

血清カリウム値が 2.5mEq/L 未満になると、筋力低下、筋麻痺、鼓腸、麻痺性イレウス、心電図上ではT波の平低下、U波の出現がみられ、不整脈に発展することがあるので、血清カリウム低下のある患者には慎重に投与する。特に、チアジド（サイアザイド）系利尿剤やフロセミドを投与されている患者においては、これら利尿剤の投与を中止して、低下していた血清カリウム値が正常値に回復してから、本剤の投与を開始する必要がある。

(9) 遺伝性果糖不耐症の患者

<理由>

本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤は緊急治療を要する頻脈性不整脈に対してのみ適用を考慮すること。

（解説）

「V.-1. 効能又は効果」の項参照。

(2) 本剤の投与に際しては、必ず心電図及び血圧の連続監視を行い、PQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、洞停止、房室ブロック、血圧低下、動悸等の異常所見が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。特に下記の患者又は場合には、少量を投与するなど投与量に注意し、慎重に観察しながら投与すること。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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

不整脈の治療における一般的観察項目を記載した。また、催不整脈作用あるいは心抑制作用は抗不整脈薬に共通して認められるので、それらの指標としてPQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、洞停止、房室ブロック、血圧低下、動悸を中心に記載した。また、torsades de pointes、Adams – Stokes発作の報告がある。

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

（解説）

基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を伴う患者において、催不整脈作用の出現頻度が高くなる可能性があるため、上記の記載とした。

2) 高齢者

（解説）

「VIII.-9. 高齢者への投与」の項参照。

3) 他の抗不整脈薬との併用

（解説）

他の抗不整脈薬との併用については、有効性及び安全性が確立していないので、上記の記載とした。

4) 肝・腎機能障害のある患者

（解説）

本剤は、肝・腎機能障害のある患者において、薬物動態が変化（血漿中濃度の上昇など）する可能性があることから、上記の記載とした。

5) 本剤は心臓ペースング閾値を上昇させる可能性があるため、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。

（解説）

外国において心臓ペースング閾値を上昇させるとの報告があるため、上記の記載とした。

(3) 血漿中濃度が予測以上に上昇した場合、副作用発現の可能性が増大するので、1回投与量 150mg を超える投与はしないこと。

（解説）

本剤の臨床試験で体重 90kg の患者に 2mg/kg 静脈内投与（1回投与量 180mg）し、高度の血圧低下を認めたことから、投与量の増大による副作用の出現に注意するため、上記の記載とした。

(4) 経口投与が可能となった後は、速やかに経口投与に切り替えること。

（解説）

本剤は緊急治療を要する場合にのみ使用することを考慮し、不整脈症状回復後は経口投与に切り替えることとした。

(5) 投与中に不整脈が消失した場合は、患者の状態を観察しながら投与を中止すること。

（解説）

不整脈が消失した場合は、必要量以上の投与は避けることを注意喚起するため、上記の記載とした。

(6) 本剤の投与により効果の発現が認められない場合は、他の治療方法に切り替えること。

（解説）

本剤の繰り返し投与方法による国内での使用経験がないため、上記の記載とした。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 本剤投与後に他の抗不整脈薬投与が必要な場合には、効果及び副作用が増強する可能性があるので十分注意して投与すること。

(解説)

「VIII.-7. 相互作用」の項参照。

他の抗不整脈薬追加投与における相互作用等の安全性は確立していないため、追加投与が必要な場合には、十分注意して投与することとした。

(8) 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。

(解説)

経口剤の効能追加時に実施した用量反応試験（国内 831 試験）、長期投与試験（国内 832 試験）において、洞停止は 149 例中 4 例（2.7%）、洞不全症候群は 149 例中 1 例（0.7%）に認められたため、上記の記載とした。

(9) 本剤で Brugada 症候群に特徴的な心電図変化（右脚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。

(解説)

本剤投与中に Brugada 症候群に特徴的な心電図変化（右脚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、上記の記載とした。

7. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由

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。
ミラベグロン (ベタニス)	QT が延長し、心室性不整脈 (torsades de pointes を含む) 等を起こすおそれがある。	本剤並びにミラベグロンは催不整脈作用を有する。また、ミラベグロンのチトクローム P450 (CYP2D6) 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
テラプレビル (テラビック)	QT が延長し、心室性不整脈 (torsades de pointes を含む) 等を起こすおそれがある。	本剤並びにテラプレビルは QT 延長作用を有する。

(2) 併用注意とその理由

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 デスラノシド 等	相手薬剤の血中濃度が上昇することがある。	機序不明

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β 遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等	心機能低下や房室ブロックがあらわれることがある。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 キニジン硫酸塩水和物	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。
アミオダロン塩酸塩	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 プロカインアミド塩酸塩	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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 2,081 例中、149 例（7.16%）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されている。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

循環器

一過性心停止、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心房粗動、心室細動（各0.1～5%未満）、Adams-Stokes発作（0.1%未満）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（「VIII.-13. 過量投与」の項参照）。

- 1) ドパミン、ドブタミン、イソプレナリン等の強心薬投与
- 2) IABP等の補助循環
- 3) ペーシングや電氣的除細動

（解説）

本剤の臨床試験において、心室頻拍、Adams-Stokes発作が、本剤の市販後にtorsades de pointes、心室細動、一過性心停止、心房粗動が発現している。また、本剤の投与により、不整脈の悪化や新たな不整脈の発現、ショック症状による血圧低下や心不全症状の発現などが認められた場合には、本剤の投与を中止する。これらの副作用の発現により、急性中毒（過量投与時）の症状を呈する場合は考えられるので、過量投与時の処置と同様、心不全症状を認めた場合は強心薬の投与またはIABPなどの補助循環、不整脈の悪化や新たな不整脈の発現に対してはペーシングや電氣的除細動を行う。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器 ^{注)}	QRS幅の増大、血圧低下、洞停止、徐脈、胸部不快・圧迫感、PQの延長、房室ブロック	動悸、心房細動
精神神経系	頭がボーッとする、めまい、頭重	頭部不快感、手足のしびれ、眠気
消化器	口渇、嘔気	
視覚器		視力異常
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等	
腎臓	BUNの上昇等	
その他	舌・口唇のしびれ、体熱感、顔面熱感	

注) 心電図及び血圧に異常な変動が観察された場合には、このような症状があらわれることがあるので、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度状況

	承認時	使用成績調査	特別調査	総計
調査症例数(症例)	510	1450	121	2081
副作用等の発現症例数(症例)	64	77	8	149
副作用等の発現件数(件)	81	105	13	199
副作用等の発現症例率(%)	12.55	5.31	6.61	7.16
副作用の種類	副作用発現症例数・件数(頻度：%)			
神経系障害	10例 (1.96)	1例 (0.07)	1例 (0.83)	12例 (0.58)
浮動性めまい	6 (1.18)	1 (0.07)		7 (0.34)
頭部不快感	1 (0.20)			1 (0.05)
頭痛	2 (0.39)			2 (0.10)
感覚鈍麻	1 (0.20)			1 (0.05)
錯感覚			1 (0.83)	1 (0.05)
嗅覚錯誤	1 (0.20)			1 (0.05)
傾眠	1 (0.20)			1 (0.05)
眼障害	1例 (0.20)			1例 (0.05)
視力低下	1 (0.20)			1 (0.05)
心臓障害	14例 (2.75)	30例 (2.07)	4例 (3.31)	48例 (2.31)
アダムス・ストークス症候群	1 (0.20)			1 (0.05)
心房細動		1 (0.07)		1 (0.05)
心房粗動		4 (0.28)		4 (0.19)
心房頻脈		2 (0.14)		2 (0.10)
房室ブロック	1 (0.20)	1 (0.07)		2 (0.10)
徐脈	1 (0.20)	6 (0.41)		7 (0.34)
右脚ブロック		1 (0.07)		1 (0.05)
心停止		8 (0.55)		8 (0.38)
結節性調律	1 (0.20)			1 (0.05)
動悸	1 (0.20)			1 (0.05)
洞停止	6 (1.18)	3 (0.21)	2 (1.65)	11 (0.53)
洞性徐脈		1 (0.07)	1 (0.83)	2 (0.10)
上室性頻脈		2 (0.14)	1 (0.83)	3 (0.14)
心室性期外収縮	1 (0.20)		1 (0.83)	2 (0.10)
心室細動		2 (0.14)		2 (0.10)
心室粗動		1 (0.07)		1 (0.05)
心室性頻脈	3 (0.59)	3 (0.21)		6 (0.29)
血管障害		1例 (0.07)		1例 (0.05)
ショック		1 (0.07)		1 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1例 (0.20)	1例 (0.07)		2例 (0.10)
呼吸停止		1 (0.07)		1 (0.05)
咽喉刺激感	1 (0.20)			1 (0.05)
胃腸障害	19例 (3.73)	2例 (0.14)	2例 (1.65)	23例 (1.11)
腹部膨満			1 (0.83)	1 (0.05)
悪心	4 (0.78)		1 (0.83)	5 (0.24)
口の感覚鈍麻 ^{注)}	15 (2.94)	2 (0.14)		17 (0.82)
肝胆道系障害	1例 (0.20)	3例 (0.21)		4例 (0.19)
肝機能異常		3 (0.21)		3 (0.14)
肝障害	1 (0.20)			1 (0.05)
皮膚および皮下組織障害		1例 (0.07)		1例 (0.05)
多汗症		1 (0.07)		1 (0.05)
全身障害および投与局所様態	19例 (3.73)	2例 (0.14)	1例 (0.83)	22例 (1.06)
胸部不快感	5 (0.98)		1 (0.83)	6 (0.29)
異常感	2 (0.39)			2 (0.10)
熱感	5 (0.98)	1 (0.07)		6 (0.29)
口渇	7 (1.37)	1 (0.07)		8 (0.38)
臨床検査	12例 (2.35)	42例 (2.90)	3例 (2.48)	57例 (3.56)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		7 (0.48)		7 (0.34)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		9 (0.62)		9 (0.43)
血中クレアチニン増加		1 (0.07)		1 (0.05)
血圧低下	6 (1.18)	8 (0.55)	2 (1.65)	16 (0.77)
血中尿素増加		3 (0.21)		3 (0.14)
心電図QRS群延長	4 (0.78)	17 (1.17)	1 (0.83)	22 (1.06)
心電図QT延長		3 (0.21)		3 (0.14)
心電図ST部分上昇		2 (0.14)		2 (0.10)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		7 (0.48)		7 (0.34)
心電図PQ間隔延長	2 (0.39)	1 (0.07)	1 (0.83)	4 (0.19)
傷害、中毒および処置合併症	1例 (0.20)	1例 (0.07)		2例 (0.10)
ペーシング閾値上昇	1 (0.20)	1 (0.07)		2 (0.10)

(2009年2月集計 MedDRA ver.11.1を使用)

注) 本薬はリドカインと同等の局所麻酔作用を有していることから、舌・口唇のしびれは本薬の局所麻酔作用によるものと推測された。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

承認時臨床試験における臨床検査値の異常変動

検査項目		変動方向	検査例数	異常件数(%)
血液学的検査	赤血球数	↓	414	1 (0.24)
	ヘモグロビン量	↓	414	1 (0.24)
	ヘマトクリット値	↓	415	1 (0.24)
	白血球数	↑	416	3 (0.72)
		↓	416	1 (0.24)
	好酸球	↑	308	3 (0.97)
	好中球	↑	318	1 (0.31)
	単球	↑	320	6 (1.88)
リンパ球	↓	324	1 (0.31)	
血液生化学的検査	AST (GOT)	↑	421	6 (1.43)
	ALT (GPT)	↑	421	8 (1.90)
	Al-P	↑	378	1 (0.26)
	LDH	↑	414	2 (0.48)
	γ-GTP	↑	378	4 (1.06)
	総ビリルビン	↑	400	4 (1.00)
	アルブミン	↓	371	1 (0.27)
	総コレステロール	↑	367	1 (0.27)
	BUN	↑	480	5 (1.04)
	クレアチニン	↑	415	1 (0.24)
	尿酸	↑	366	1 (0.27)
	CK (CPK)	↑	327	3 (0.92)
	Cl	↑	420	1 (0.24)
	Ca	↓	278	1 (0.36)
尿検査	蛋白	陽性化	303	2 (0.66)
	糖	陽性化	299	1 (0.33)
	pH	アルカリ化	246	1 (0.41)

(1998年9月 エーザイ集計)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

承認時臨床試験における患者背景別副作用発現頻度

患者背景		副作用発現頻度(%)	患者背景		副作用発現頻度(%)
性別	男	35/309 (11.33)	NYHA 心機能分類	I	49/405 (12.10)
	女	29/201 (14.43)		II	13/ 86 (15.12)
年齢	～49歳	27/197 (13.71)		III	2/ 19 (10.53)
	50～59歳	11/110 (10.00)		IV	0/ 0
	60～64歳	11/ 59 (18.64)	罹病期間	1年未満	11/ 77 (14.29)
	65～69歳	4/ 60 (6.67)		1年以上～5年未満	16/109 (14.68)
	70～	11/ 84 (13.10)		5年以上～10年未満	8/ 65 (12.31)
入院・外来	入院	49/381 (12.86)		10年以上	13/ 86 (15.12)
	外来	15/129 (11.63)	不明	16/173 (9.25)	
不整脈の種類	心室性期外収縮	25/196 (12.76)	基礎疾患・合併症	あり	33/221 (14.93)
	心室頻拍	4/ 23 (17.39)		なし	31/289 (10.73)
	上室性期外収縮 ^{注)}	1/ 7 (14.29)	併用薬剤	あり	8/414 (1.93)
	発作性上室性頻拍	11/137 (8.03)		なし	56/ 96 (58.33)
	発作性心房細動・粗動	23/145 (15.86)	前治療薬	あり	42/245 (17.14)
	心房性頻拍 ^{注)}	0/ 2		なし	22/265 (8.30)

注) 承認外の効能・効果

(1998年9月 エーザイ集計)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度

要因	カテゴリー	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
全体		1450	77	5.31
性別	男性	966	47	4.87
	女性	484	30	6.20
年齢	～49歳	168	11	6.55
	50～59歳	253	13	5.14
	60～64歳	184	9	4.89
	65～69歳	243	14	5.76
	70歳～	601	30	4.99
	不明	1	0	0.00
体重	40kg未満	28	2	7.14
	50kg未満	169	8	4.73
	60kg未満	430	29	6.74
	70kg未満	375	19	5.07
	80kg未満	199	7	3.52
	80kg以上	96	4	4.17
	不明	153	8	5.23
区分	入院	739	48	6.50
	外来	711	29	4.08
NYHA心機能分類	I	995	55	5.53
	II	286	11	3.85
	III	59	4	6.78
	IV	31	1	3.23
	判定不能	79	6	7.59
診断名	発作性上室性頻拍	152	4	2.63
	発作性心房細動	1087	59	5.43
	発作性心房粗動	162	12	7.41
	心室性期外収縮	8	0	0.00
	心室頻拍	14	1	7.14
	その他	25	0	0.00
	複数診断	2	1	50.00
罹病期間（年）	1年未満	250	14	5.60
	1年以上～5年未満	225	15	6.67
	5年以上～10年未満	125	7	5.60
	10年以上	58	3	5.17
	不明	792	38	4.80
不整脈の重症度	軽症	784	34	4.34
	中等症	605	40	6.61
	重症	61	3	4.92
基礎疾患合併症の有無	なし	364	12	3.30
	あり	1086	65	5.99
失神の既往有無	なし	1378	71	5.15
	あり	72	6	8.33
アレルギー素因有無	なし	1312	66	5.03
	あり	44	4	9.09
	不明	94	7	7.45
本剤投与直前の治療薬有無	なし	722	41	5.68
	あり	728	36	4.95
本剤投与時間	5分未満	23	2	8.70
	5分～10分未満	150	6	4.00
	10分	963	60	6.23
	10分超～	312	8	2.56
	不明	2	1	50.00
本剤投与量（mg/kg）	1mg未満	195	7	3.59
	1mg	555	22	3.96
	1mg超～2mg未満	235	18	7.66
	2mg	281	19	6.76
	2mg超	31	3	9.68
	不明	153	8	5.23
総投与量	150mg以下	1428	75	5.25
	150mg超	22	2	9.09
併用薬有無	なし	556	22	3.96
	あり	893	55	6.16
	不明	1	0	0.00
併用療法有無	なし	1298	62	4.78
	あり	152	15	9.87

(2004年12月 エーザイ集計)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

特別調査における患者背景別副作用発現頻度

要因	カテゴリー	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
全体		121	8	6.61
性別	男性	88	6	6.82
	女性	33	2	6.06
年齢	～49歳	11	0	0.00
	50～59歳	17	1	5.88
	60～64歳	16	0	0.00
	65～69歳	17	1	5.88
	70歳～	60	6	10.00
年齢②	65歳未満	44	1	2.27
	65歳以上	77	7	9.09
体重	40kg未満	5	0	0.00
	50kg未満	21	2	9.52
	60kg未満	35	4	11.43
	70kg未満	35	2	5.71
	80kg未満	13	0	0.00
	80kg以上	4	0	0.00
	不明	8	0	0.00
NYHA心機能分類	I	55	1	1.82
	II	39	6	15.38
	III	8	0	0.00
	IV	2	0	0.00
	判定不能	17	1	5.88
診断名	発作性上室性頻拍	13	0	0.00
	発作性心房細動	90	8	8.89
	発作性心房粗動	14	0	0.00
	心室性期外収縮	0	0	-
	心室頻拍	2	0	0.00
	その他	2	0	0.00
罹病期間（年）	1年未満	21	2	9.52
	1年以上～5年未満	11	2	18.18
	5年以上～10年未満	5	0	0.00
	10年以上	4	0	0.00
	不明	80	4	5.00
不整脈の重症度	中等症	108	7	6.48
	重症	13	1	7.69
基礎疾患合併症の有無	なし	18	1	5.56
	あり	103	7	6.80
失神の既往有無	なし	112	6	5.36
	あり	9	2	22.22
アレルギー素因有無	なし	106	8	7.55
	あり	3	0	0.00
	不明	12	0	0.00
本剤投与直前の治療薬有無	なし	42	2	4.76
	あり	79	6	7.59
本剤投与時間	5分未満	2	1	50.00
	5分～10分未満	14	1	7.14
	10分	89	5	5.62
	10分超～	16	1	6.25
本剤投与量（mg/kg）	1mg未満	29	3	10.34
	1mg	49	0	0.00
	1mg超～2mg未満	18	2	11.11
	2mg	17	3	17.65
	2mg超	0	0	-
	不明	8	0	0.00
総投与量	150mg以下	120	8	6.67
	150mg超	1	0	0.00
併用薬有無	なし	23	0	0.00
	あり	98	8	8.16
併用療法有無	なし	77	6	7.79
	あり	44	2	4.55

(2004年12月 エーザイ集計)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

9. 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、副作用が発現するおそれがあるので、必ず血圧及び心電図の連続監視を行い、少量（例えば0.05mL/kg；フレカイニド酢酸塩として0.5mg/kg）を投与するなど投与量に注意し、慎重に観察しながら投与すること。また、血圧低下、洞停止、胸部不快・圧迫感、QRS幅の増大、心室頻拍、PQの延長、房室ブロック、徐脈、動悸等の異常所見が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。

(解説)

高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、薬物動態が変化（血漿中濃度の上昇など）する可能性があるなど、副作用が発現しやすいので上記の記載とした。

本剤の臨床試験において、65歳以上の高齢者の副作用発現率は10.42%（15/144例）、65歳未満の副作用発現率13.39%（49/366例）であり、両群間に有意差はなかった。なお、循環器系の副作用発現頻度は、65歳以上で6.25%（9/144例）、65歳未満で4.37%（16/366例）であった。また、使用成績調査において、65歳以上の安全性集計対象症例として844例が収集された。65歳以上の高齢者における副作用発現症例率は5.21%（44/844例）であり、65歳未満の副作用発現症例率5.45%（33/605例）と同程度であった。

10. 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。

(解説)

ラット及びウサギにおける器官形成期投与試験で催奇形性は認められなかったが、ラットの母動物において、死亡例、蒼白、不整呼吸、活動性増加、筋弛緩等、ウサギの母動物において、運動失調、呼吸増加及び死亡例が認められた。また、本薬を経口投与したときの毒性試験において催奇形性が認められたため、上記の記載とした。

(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。

(解説)

ラットを用いた代謝試験及びヒト（外国での試験成績）で乳汁中への移行が報告されているので、上記の記載とした。

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(解説)

本剤の臨床試験534例中、15歳未満は2例であった。また、使用成績調査において安全性集計対象症例として1例（12歳）が収集されたが、副作用の発現は認められなかった。小児の安全性について詳細な検討が行えていないことから、上記の記載とした。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13. 過量投与

(1) 徴候・症状

本薬の経口剤において、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、失神、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) ドパミン、ドブタミン、イソプレナリン等の強心薬投与

2) IABP等の補助循環

3) ペーシングや電氣的除細動

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。

(解説)

本剤の投与により、不整脈の悪化や新たな不整脈の発現、ショック症状による血圧低下や心不全症状の発現などが認められた場合には、本剤の投与を中止する。これらの副作用の発現により、急性中毒（過量投与時）の症状を呈する場合は考えられるので、心不全症状を認めた場合は強心薬の投与またはIABPなどの補助循環、不整脈の悪化や新たな不整脈の発現に対してはペーシングや電氣的除細動を行うなど、適切な処置を行う。

（なお、透析等による除去率については「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」を参照のこと。）

14. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 本剤を希釈して使用する場合は、希釈液としてブドウ糖液のみを使用すること。

2) 生理食塩液、リンゲル液、ソリタ-T1号、T2号、T3号、ラクテック注等塩化物を含有する溶液及びアルカリ性溶液と配合した場合、白濁ないし白色沈殿を生じるため配合しないこと。

(解説)

本剤の希釈液はブドウ糖溶液のみに限定しているが、誤って本剤の希釈液として使用される可能性のあるものを記載した。なお、アルカリ性溶液については、外国において、本剤と希釈すると沈殿を生じるとの報告があるため記載した。

(2) アンプルカット時

本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

15. その他の注意

- (1) 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の予防に関する臨床試験（CAST）が本薬の経口剤で実施された。その結果プラセボ投与群の死亡率に対し、本薬の経口剤投与群の死亡率が高かったとの報告がある。 (23)

(解説)

心筋梗塞例の突然死を抗不整脈薬が予防しうるか否かを検証するため、米国において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た突然死の予防に関する臨床試験（CAST：Cardiac Arrhythmia Suppression Trial）が実施された。この試験の中に本薬の経口剤が使用され、その結果、プラセボの死亡及び心停止率（2.20%、7/318例）に対し、本薬の経口

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

剤の死亡及び心停止率（5.88%、19/323例）が有意に高いとの成績が得られた。本薬のみならず多くの抗不整脈薬に対し、心筋梗塞例への投与に対する警鐘が鳴らされた。これを受けて、本薬の経口剤（タンボコール錠）の禁忌の項目に「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」が設定されたことから、本剤でも同様に禁忌とした。

(2) 本薬の経口剤の投与により心不全の悪化、肝機能障害、黄疸が認められたとの報告がある。

(3) 動物実験（イヌ）において、本薬投与初期に一過性の脳血流低下が認められている。

（解説）

ビーグル犬を用いた試験で、本薬投与初期に一過性の脳血流低下が認められたため、上記の記載とした。

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

試験項目	動物種	例数	経路	用量(mg/kg)又は濃度	試験成績	
一般症状及び行動	マウス	4	i.v.	1、3、10	影響なし	
中枢神経系	自発運動量	マウス	10	i.v.	1、3、10	影響なし
	ペントバルビタール麻酔	マウス	8	i.v.	1、3、10	影響なし
	痙攣増強(メトラゾール)	マウス	8	i.v.	1、3、10	作用なし
	抗痙攣(メトラゾール)	マウス	8	i.v.	1、3、10	作用なし
	痛覚(酢酸ライジング)	マウス	8	i.v.	1、3、10	影響なし
	体温	マウス	8	i.v.	1、3、10	影響なし
呼吸・循環器系	摘出右心房拍動数 摘出左心房収縮力	モルモット モルモット	1~5 3~6	<i>in vitro</i>	5~80 µg/mL 1~20 µg/mL	用量依存的に減少 用量依存的に抑制
	血圧、心拍数、心収縮力	麻酔イヌ	3~5	i.v.	0.5、1、2、4	心収縮力：低下(0.5) 血圧：低下(1) 心拍数：減少(1)
	血圧、心拍数、呼吸数	麻酔イヌ	3~6	i.v.	1、3、5、10	心拍数：減少(5) 血圧低下：(10) 呼吸数：変化なし
	血流量： 総頸動脈、大腿動脈、 腎動脈、腸間膜動脈	麻酔イヌ	3~6	i.v.	5	影響なし
	血流量： 内頸動脈、椎骨動脈	麻酔イヌ	6	i.v.	2、5	内頸動脈及び椎骨動脈血 流量の一過性の減少傾向 (5)
摘出平滑筋	ノルアドレナリン収縮	ラット輸精管	4	<i>in vitro</i>	10^{-6} ~ 10^{-4} mol/L	影響なし
	アセチルコリン収縮	ラット空腸	4	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} mol/L	影響なし
	セロトニン収縮	ラット前胃	4	<i>in vitro</i>	10^{-6} ~ 10^{-4} mol/L	抑制(10^{-4})
	ヒスタミン収縮	モルモット空腸	4	<i>in vitro</i>	10^{-5} 、 10^{-4} mol/L	抑制(10^{-4})
消化器	膵液、胆汁分泌	麻酔ラット	5~8	i.v.	3、10	影響なし
	腸管輸送能	マウス	8	i.v.	1、3、10	影響なし
水及び電解質代謝	麻酔イヌ	4	i.v.	0.2、1、5	5mg/kgでCl ⁻ 排泄減少、 尿量、Na ⁺ 、K ⁺ 排泄、浸 透圧クリアランス、自由水 再吸収量などの減少傾向	
その他	局所麻酔作用	モルモット、 ラット	4	s.c.等	0.0625~2%	リドカインと同等の作用
	血小板凝集	ヒト血小板	1~4	<i>in vitro</i>	3×10^{-5} ~ 10^{-3} mol/L	抑制(10^{-4} mol/L以上)
	子宮運動	妊娠ラット	7	i.v.	10	影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD ₅₀ (mg/kg)		マウス		ラット		イヌ	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与経路	動物種						
静注		23.8	27.4	16.2	17.1	10<	20<

(24)(25)

(2) 反復投与毒性試験

1) 4週間投与試験

ラット (4、8、16mg/kg/日) 及びイヌ (1、5、15mg/kg/日) を用いて4週間静脈内投与試験を行った。また、ラットでは2週間及びイヌでは4週間の休薬による回復性についても検討した。ラットでは16mg/kg群で自発運動の減少、腹臥位、呼吸粗大及び死亡が認められた。これらの症状は休薬後には認められなかった。無毒性量は8mg/kgであった。

イヌでは5mg/kg以上の群において振戦が、15mg/kg群では更に流涎、強直性痙攣、可視粘膜の蒼白化、失調性歩行、散瞳、腹臥位、QT時間の延長、心拍数の減少等がみられた。病理組織学的には顎下腺の粘液原顆粒及び耳下腺の酵素原顆粒の減少がみられた。休薬後には症状、心電図及び病理所見等に異常は観察されず、回復性が認められた。無毒性量は1mg/kgであった。(26)(27)

2) 6カ月間投与試験

ラット (3、6、12mg/kg/日) 及びイヌ (1、4、12mg/kg/日) を用いて6カ月間静脈内投与試験を行った。

ラットでは12mg/kg群において雄2例と雌4例が投与中又は投与直後に死亡した。また、生化学的検査ではALPの上昇、尿検査で雄の尿量の軽度減少と比重の軽度増加が認められた。無毒性量は6mg/kgであった。

イヌでは4mg/kg以上の群で振戦、舌なめずり、流涎が認められた。無毒性量は1mg/kgであった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

2、4及び8mg/kg/日を、雄ラットでは交配前71日から交配期間終了まで、雌では交配前15日から妊娠7日まで静脈内投与した。その結果、体重及び摂餌量には雌雄ともに影響は認められなかった。また、雌雄の生殖能及び妊娠末期の母動物の剖検では最高用量の8mg/kgでも影響はみられなかった。これらの結果から、親動物に対する無毒性量及び親動物の生殖並びに次世代の発生に対する無毒性量は8mg/kgであった。(28)

2) 器官形成期投与試験

ラット胎児の器官形成期に2.5、5及び10mg/kg/日を静脈内投与した結果、母動物では10mg/kg群で死亡例、蒼白、不整呼吸、活動性増加、筋弛緩等が認められた。胎児及び自然分娩後の新生児に対しては、最高用量の10mg/kgでも影響は認められなかった。

これらの結果から、母動物に対する無毒性量は5mg/kg、母動物の生殖及び次世代に対する無毒性量は10mg/kgであった。

ウサギ胎児の器官形成期に4、8及び12mg/kg/日を静脈内投与した結果、母動物では8mg/kg以上の群で運動失調、呼吸増加等及び死亡例が認められた。胎児に対しては最高用量12mg/kgでも影響は認められなかった。

これらの結果から、母動物に対する無毒性量は4mg/kg、母動物の生殖及び次世代に対する無毒性量は12mg/kgであった。(28)

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

3) 周産期及び授乳期投与試験

2、4及び8mg/kg/日を、ラットの妊娠17日から分娩25日まで静脈内投与した結果、最高用量の8mg/kgでも母動物及び新生児に対する影響は認められなかった。

これらの結果から、母動物に対する無毒性量及び母動物の生殖並びに次世代に対する無毒性量は8mg/kgと判断された。(28)

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

細菌を用いた復帰変異原性試験及び哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験の結果、フレカイニド酢酸塩には突然変異誘起性及び染色体異常誘発能ともに認められなかった。また、マウスの静脈内投与による小核試験においても陰性であった。

2) 局所刺激性

ウサギの大腿部外側広筋にタンボコール注射剤(10mg/mL)の1mLを投与した結果、局所障害性の程度は0.75%酢酸よりやや強かったが、6%酢酸よりも明らかに弱かった。したがって、タンボコール注射剤の局所障害度は薬安第2号(案)のグレード3に分類された。(29)

3) 溶血性

ヒトの血液を用いて*in vitro*で溶血性試験を実施した結果、タンボコール注射剤(10mg/mL)には軽度な溶血作用が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：タンボコール静注 50mg

劇薬

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：フレカイニド酢酸塩

劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：あり

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

タンボコール静注 50mg (5mL) ……10管

7. 容器の材質

無色ガラスアンプル

8. 同一成分・同効薬

同一成分

商品名	会社名
タンボコール錠 50mg・100mg	エーザイ

X. 管理的事項に関する項目

同効薬

一般名	商品名	会社名
ジソピラミドリン酸塩	リスモダンP静注 50mg	サノファイ
メキシレチン塩酸塩	メキシチール点滴静注 125mg	日本ベーリンガーインゲルハイム
アプリンジン塩酸塩	アスペノン静注用 100	バイエル薬品
シベンゾリンコハク酸塩	シベノール静注 70mg	アステラス・トーアエイヨー
ピルシカイニド塩酸塩水和物	サンリズム注射液 50	第一三共

9. 国際誕生年月日

1982年6月25日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年3月13日

承認番号：22000AMX00783000

注) (旧販売名) タンボコール注 50mg 製造・輸入承認年月日：1998年9月30日

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2008年12月19日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない
効能・効果、用法・用量変更なし

14. 再審査期間

6年間（1998年9月30日～2004年9月29日：終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

包装	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
10A (5mL)	1026245 01 0102	2129 406A 1030	620007361

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

			文献請求番号
① 加藤和三ら：臨牀と研究,	72,	459 (1995)	TMB-0296
② 加藤和三ら：臨牀と研究,	72,	478 (1995)	TMB-0297
③ 加藤和三ら：臨牀と研究,	72,	491 (1995)	TMB-0298
④ 新 博次ら：臨床薬理,	27,	713 (1996)	TMB-0292
⑤ 加藤和三ら：臨牀と研究,	72,	191 (1995)	TMB-0293
⑥ 加藤和三ら：臨牀と研究,	72,	200 (1995)	TMB-0294
⑦ 加藤和三ら：臨牀と研究,	72,	212 (1995)	TMB-0295
⑧ Akiyama, K. et al. : Jpn. Heart J.,	30,	487 (1989)	TMB-0003
⑨ Kvam, D. C. et al. : Am. J. Cardiol.,	53,	22B (1984)	TMB-0004
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 Borchard, U. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol.,	4,	205 (1982)	TMB-0155
⑭ Schulze, B. J. J. et al. : Arzneim. Forsch.,	32(II),	1025 (1982)	TMB-0156
⑮ Cowan, J. C. et al. : Eur. J. Pharmacol.,	73,	333 (1981)	TMB-0157
⑯ 高仲知永ら：環境医学研究所年報,	38,	204 (1987)	TMB-0005
⑰ 澤田光平：薬理と治療,	25,	141 (1997)	TMB-0253
⑱ Cambell T. J. : Br. J. Pharmacol.,	80,	33 (1983)	TMB-0142
⑲ 加藤浩嗣ら：基礎と臨床,	25,	4785 (1991)	TMB-0096
⑳ 加藤林也ら：臨床薬理,	28,	1 (1997)	TMB-0304
㉑ McQuinn, R. L. et al. : Drug Metab. Dispos.	12,	414 (1984)	TMB-0001
㉒ 新 博次ら：臨床薬理,	19,	563 (1988)	TMB-0015
㉓ Echt, D. S. et al. : N. Engl. J. Med.,	324,	781 (1991)	TMB-0036
㉔ 小倉一晃ら：基礎と臨床,	23,	1719 (1989)	TMB-0007
㉕ 関戸 徹ら：基礎と臨床,	28,	1549 (1994)	TMB-0280
㉖ 豊吉 享ら：基礎と臨床,	28,	1555 (1994)	TMB-0281
㉗ 鈴木泰二ら：基礎と臨床,	28,	1575 (1994)	TMB-0282
㉘ King, V. C. et al. : 基礎と臨床,	28,	1607 (1994)	TMB-0216
㉙ 岩田達男ら：基礎と臨床,	28,	1615 (1994)	TMB-0286

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2017年時点、南アフリカ、オーストラリアで発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

XIII. 備考

〈別表〉

1. pH変動試験

タンボコール静注 50mg 4 管に対し、酸・アルカリ溶液を添加し、変化を見た。

規格pH	試料pH	0.1mol/L塩酸 0.1mol/L水酸化ナトリウム	mL (A) mL (B)	最終pH又は 変化点pH	移動指数	変化所見
5.3~5.9	5.6	(A) 0.5mL		5.4	0.2	微量の浮遊物
		(B) 2.0mL		7.3	1.7	白濁、白色沈殿

2. 配合時の注意

タンボコール静注 50mg は配合変化の比較的多い薬剤である。特に弱アルカリ性～アルカリ性及び塩化物を含む薬剤との配合は不安定で、白濁～ゲル化変化することがある。アルカリ性薬剤及び塩化物を含む輸液等との配合は避けること。希釈する場合は、生理食塩液を使わずブドウ糖液で行うこと。

3. タンボコール静注50mg 配合試験成績一覧

【配合方法】

- I. 本剤と配合相手薬を各 3 管ずつ混合し、配合直後、6 時間後および 24 時間後の外観・pH・含量について測定した。
- II. 本剤と各種輸液を各 10mL 混合し、配合直後、6 時間後および 24 時間後の外観・pH・含量について測定した

【保存条件】 室温・室内散光下 24 時間

【配合変化表】

「容量」：上段は配合薬剤の含量、下段は容量。輸液は配合した容量。

「pH域」：配合薬剤の添文記載pH範囲。

「配合変化」：配合直後pH及び配合後 24 時間までの所見。含量残存率 95%以上「変化なし」、95～90%「含量低下傾向」、90%以下「含量低下」と記載。pH変化は配合直後と比較し 1.0 以上変化した場合に数値記載。

分類 番号	配合薬						配合変化	
	製品名	会社名	主成分	配合 方法	容量	pH域	直後 pH	変化所見
121	㊟リドカイン注射液 キシロカイン注射液 2%	アスペン ジャパン	リドカイン 塩酸塩	I	20mg/ 1mL	5.0～ 7.0	5.6	直後白色沈殿 含量低下：6 時間後 29.6% (残存率) pH変化なし
211	㊟ドパミン塩酸塩注射液 イノバン注 50mg	協和発酵キリン	㊟ドパミン 塩酸塩	I	50mg/ 2.5mL	3.0～ 5.0	5.6	6 時間後白色沈殿 含量低下：6 時間後 66.7% (残存率) pH変化なし
	コアテック注 5mg	エーザイ	オルプリノン 塩酸塩水和物	I	5mg/ 5mL	3.0～ 5.0	5.5	6 時間後白色結晶析出 pH・含量変化なし
	㊟ジゴキシン注射液 ジゴシン注 0.25mg	太陽ファルマ	㊟ジゴキシン	I	0.25mg/ 1mL	6.5± 1.0	5.6	外観・pH・含量共変化なし
	ドブトレックス注射液 100mg	共和薬品工業	ドブタミン 塩酸塩	I	100mg/ 5mL	2.7～ 3.3	5.5	外観・pH・含量共変化なし
	ジプロフィリン注 300mg 「エーザイ」	エーザイ	ジプロフィリン	I	300mg/ 2mL	5.5～ 7.5	5.7	外観・pH・含量共変化なし
	ミルリーラ注射液 10mg	アステラス＝ SANOFI	ミルリノン	I	10mg/ 10mL	3.2～ 4.0	5.0	直後浮遊物生成 pH・含量変化なし

XIII. 備考

分類 番号	配合薬						配合変化	
	製品名	会社名	主成分	配合 方法	容量	pH域	直後 pH	変化所見
212	アスペノン静注用 100 (現在は 100mg/10mL 製剤のみ販売)	バイエル薬品	㊦アプリンジン 塩酸塩	I	50mg/ 5mL	5.3～ 6.7	5.5	6 時間後粒状結晶析出 含量低下：6 時間後 60.3% (残存率) pH 変化なし
	㊦プロカインアミド塩酸 塩注射液 アミサリン注 100mg	アルフレッサ ファーマ	㊦プロカイン アミド塩酸塩	I	100mg/ 1mL	4.0～ 6.0	5.5	直後白色沈殿 含量低下：6 時間後 27.7% (残存率) pH 変化なし
	インデラル注射液 2mg	アストラゼネカ	プロプラノロール 塩酸塩	I	2mg/ 2mL	2.8～ 3.5	5.5	外観・pH・含量共変化なし
	シベノール静注 70mg	トーアエイヨー ＝アステラス	㊦シベンゾリン コハク酸塩	I	70mg/ 5mL	5.0～ 6.0	5.6	直後白色沈殿 含量低下：6 時間後 45.9% (残存率) pH 変化なし
	メキシチール点滴静注 125mg	日本ベーリンガー インゲルハイム	メキシレチン 塩酸塩	I	125mg/ 5mL	5.0～ 6.5	5.6	pH 直後白色沈殿 含量低下：6 時間後 52.2% (残存率) pH 変化なし
	リスモダン P 静注 50mg	サノフィ	ジソピラミド リン酸塩	I	50mg/ 5mL	4.0～ 5.0	5.6	6 時間後浮遊物、24 時間後 粒状結晶析出 含量低下：24 時間後 86.3% (残存率) pH 変化なし
	ワソラン静注 5mg	エーザイ＝ マイラン N.V. グループ	ベラパミル 塩酸塩	I	5mg/ 2mL	4.5～ 6.5	5.6	外観・pH・含量共変化なし
213	㊦フロセミド注射液 ラシックス注 100mg	サノフィ＝ 日医工サノフィ ＝日医工	㊦フロセミド	I	100mg/ 10mL	8.6～ 9.6	6.0	直後白色沈殿 含量低下：配合直後 10.1% pH 変化なし
217	シグマート注 2mg	中外	㊦ニコランジル	I	2mg/ 1V	6.6± 1.0	5.6	直後白色沈殿 含量低下：6 時間後 30.0% (残存率) pH 変化なし (生食 10mL に溶解)
	ニトロール注 5mg	エーザイ	硝酸 イソソルビド	I	5mg/ 10mL	4.0～ 6.0	5.5	直後浮遊物生成 pH・含量変化なし
	ペルサンチン静注 10mg	日本ベーリンガー インゲルハイム	ジピリダモール	I	10mg/ 2mL	2.5～ 3.0	5.2	直後黄色結晶 6 時間後黄色沈殿生成 pH・含量変化なし
	ヘルベッサー注射用 50	田辺三菱	㊦ジルチアゼム 塩酸塩	I	50mg/ 1A	5.1	5.6	外観・pH・含量共変化なし (生食 5mL に溶解)
	ミリスロール注 1mg/2mL	日本化薬	ニトログリセリン	I	1mg/ 2mL	3.5～ 6.0	5.6	外観・pH・含量共変化なし
219	㊦D-マンニトール 注射液 マンニット T 注 15%	テルモ	D-マンニトール	II	10mL	4.5～ 7.0	5.6	外観・pH・含量共変化なし
323	㊦キシリトール注射液 クリニット注 20%	共和 クリティケア	キシリトール	II	10mL	4.5～ 7.5	5.6	外観・pH・含量共変化なし
	㊦ブドウ糖注射液 大塚糖液 5%	大塚製薬工場＝ 大塚製薬	ブドウ糖	II	10mL	3.5～ 6.5	5.6	外観、pH、含量共変化なし
	㊦ブドウ糖注射液 大塚糖液 20%	大塚製薬工場＝ 大塚製薬	ブドウ糖	II	10mL	3.5～ 6.5	5.6	外観・pH・含量共変化なし

XIII. 備考

分類 番号	配合薬						配合変化	
	製品名	会社名	主成分	配合 方法	容量	pH域	直後 pH	変化所見
323	㊦果糖注射液 20%フルクトン注	大塚製薬工場= 大塚製薬	果糖	Ⅱ	10mL	3.0～ 6.5	5.6	外観・pH・含量共変化なし
325	プラスアミノ輸液	大塚製薬工場= 大塚製薬	総合アミノ酸	Ⅱ	10mL	4.0～ 5.2	5.2	外観・pH・含量共変化なし
331	㊦生理食塩液 大塚生食注	大塚製薬工場= 大塚製薬	塩化ナトリウム	Ⅱ	10mL	4.5～ 8.0	5.5	直後白濁 pH・含量変化なし
	ソリタ-T1号輸液	エイワイファーマ =陽進堂	塩化ナトリウム 乳酸ナトリウム ブドウ糖	Ⅱ	10mL	3.5～ 6.5	5.5	2時間後白色結晶析出 含量低下：6時間後 72.1% (残存率) pH変化なし
	ソリタ-T2号輸液	エイワイファーマ =陽進堂	塩化ナトリウム 乳酸ナトリウム 無機塩類 ブドウ糖	Ⅱ	10mL	3.5～ 6.5	5.5	2時間後白色結晶析出 含量低下：6時間後 90.8%、 24時間後 63.2% (残存率) pH変化なし
	ソリタ-T3号輸液	エイワイファーマ =陽進堂	塩化ナトリウム 乳酸ナトリウム 無機塩類 ブドウ糖	Ⅱ	10mL	3.5～ 6.5	5.6	24時間後白色結晶析出 含量低下傾向：24時間後 94.9% (残存率) pH変化なし
	フィジオゾール3号 輸液	大塚製薬工場= 大塚製薬	塩化ナトリウム 乳酸ナトリウム 無機塩類 ブドウ糖	Ⅱ	10mL	4.0～ 5.2	5.4	外観・pH・含量共変化なし
	㊦L-乳酸ナトリウム リンゲル液 ラクテック注	大塚製薬工場= 大塚製薬	塩化カルシウム 塩化ナトリウム 乳酸ナトリウム	Ⅱ	10mL	6.0～ 7.5	5.6	直後白色沈殿生成 含量低下傾向：6時間後 94.5%、24時間後 92.8% (残 存率) pH変化なし
	㊦リンゲル液 リンゲル液「オーツカ」	大塚製薬工場= 大塚製薬	リンゲル液	Ⅱ	10mL	5.0～ 7.5	5.5	直後白濁 pH・含量変化なし

2019年4月作成

