

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

頻脈性不整脈治療剤

日本薬局方フレカイニド酢酸塩錠

タンボコール[®]錠 50mg

タンボコール[®]錠 100mg

フレカイニド酢酸塩製剤

タンボコール[®]細粒 10%

Tambocor[®] Tablets

Tambocor[®] Fine Granules

剤形	素錠・細粒剤
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	錠 50mg : 1錠中フレカイニド酢酸塩 50mg 含有 錠 100mg : 1錠中フレカイニド酢酸塩 100mg 含有 細粒 10% : 1g 中にフレカイニド酢酸塩 100mg 含有
一般名	和名：フレカイニド酢酸塩 (JAN) 洋名：Flecainide Acetate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	タンボコール錠 50mg・錠 100mg 製造販売承認年月日：1991年6月28日 薬価基準収載年月日：1991年8月23日 販売開始年月日：1991年8月27日 タンボコール細粒 10% 製造販売承認年月日：2015年2月16日 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 販売開始年月日：2015年6月29日
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 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2021年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
 - (1) 剤形の区別…………… 7
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) 製剤の物性…………… 7
 - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 7

- (2) 電解質等の濃度…………… 7
- (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 9
9. 溶出性…………… 11
10. 容器・包装…………… 11
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 11
 - (2) 包装…………… 11
 - (3) 予備容量…………… 11
 - (4) 容器の材質…………… 11
11. 別途提供される資材類…………… 11
12. その他…………… 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 12
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 12
3. 用法及び用量…………… 12
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 12
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 14
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 14
5. 臨床成績…………… 14
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 14
 - (2) 臨床薬理試験…………… 14
 - (3) 用量反応探索試験…………… 14
 - (4) 検証的試験…………… 15
 - 1) 有効性検証試験…………… 15
 - 2) 安全性試験…………… 16
 - (5) 患者・病態別試験…………… 17
 - (6) 治療的使用…………… 17
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 17
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 18
 - (7) その他…………… 18

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…………… 21
2. 薬理作用…………… 21
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 21

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………21
- (3) 作用発現時間・持続時間……………24

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移……………25
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………25
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………25
 - (3) 中毒域……………29
 - (4) 食事・併用薬の影響……………29
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………29
 - (1) 解析方法……………29
 - (2) 吸収速度定数……………29
 - (3) 消失速度定数……………29
 - (4) クリアランス……………29
 - (5) 分布容積……………29
 - (6) その他……………29
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………29
 - (1) 解析方法……………29
 - (2) パラメータ変動要因……………29
- 4. 吸収……………29
- 5. 分布……………30
 - (1) 血液－脳関門通過性……………30
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………30
 - (3) 乳汁への移行性……………30
 - (4) 髄液への移行性……………30
 - (5) その他の組織への移行性……………30
 - (6) 血漿蛋白結合率……………31
- 6. 代謝……………32
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………32
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………32
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………32
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………32
- 7. 排泄……………32
- 8. トランスポーターに関する情報……………33
- 9. 透析等による除去率……………33
- 10. 特定の背景を有する患者……………34
- 11. その他……………34

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……………35
- 2. 禁忌内容とその理由……………35
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………35
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………35
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………36

- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………37
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………37
 - (2) 腎機能障害患者……………38
 - (3) 肝機能障害患者……………38
 - (4) 生殖能を有する者……………38
 - (5) 妊婦……………38
 - (6) 授乳婦……………38
 - (7) 小児等……………38
 - (8) 高齢者……………39
- 7. 相互作用……………39
 - (1) 併用禁忌とその理由……………39
 - (2) 併用注意とその理由……………40
- 8. 副作用……………40
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………40
 - (2) その他の副作用……………41
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………47
- 10. 過量投与……………47
- 11. 適用上の注意……………48
- 12. その他の注意……………48
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………48
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………48

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………49
 - (1) 薬効薬理試験……………49
 - (2) 安全性薬理試験……………49
 - (3) その他の薬理試験……………49
- 2. 毒性試験……………50
 - (1) 単回投与毒性試験……………50
 - (2) 反復投与毒性試験……………50
 - (3) 遺伝毒性試験……………50
 - (4) がん原性試験……………50
 - (5) 生殖発生毒性試験……………51
 - (6) 局所刺激性試験……………51
 - (7) その他の特殊毒性……………51

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………52
- 2. 有効期間……………52
- 3. 包装状態での貯法……………52
- 4. 取扱い上の注意……………52
- 5. 患者向け資材……………52
- 6. 同一成分・同効薬……………52
- 7. 国際誕生年月日……………52
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………53

-
9. 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……………53
 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容……………53
 11. 再審査期間……………53
 12. 投薬期間制限に関する情報……………53
 13. 各種コード……………53
 14. 保険給付上の注意……………53

XI. 文献

1. 引用文献……………54
2. その他の参考文献……………55

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………56
2. 海外における臨床支援情報……………56

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う
にあたっての参考情報……………57
 - (1) 粉碎……………57
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ
の通過性……………57
2. その他の関連資料……………57

略 語 表

略語	略語内容
Al-P	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
C _{max}	最高血中濃度
CL	クリアランス
CYP	チトクローム P450
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
IABP	大動脈バルーンパンピング
LDH	乳酸脱水素酵素
LD ₅₀	50%致死量
t _{1/2}	最終消失半減期
t _{max}	最高血中濃度到達時間
Vd	分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タンボコール錠の有効成分である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薬として位置づけられている。

本剤は、1982年6月に旧西ドイツにおいて世界で初めて承認され、臨床適用された薬剤である。

弊社は、1983年10月に本剤の導入開発を決定し、1991年6月「頻脈性不整脈（心室性）」を効能・効果とする製造承認を取得した。市販後においては、再審査期間が終了し、1999年3月の再審査結果により、その有用性が認められるに至った。その後、「頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）」の効能・効果、用法・用量の承認事項一部変更承認申請を行い、2007年6月に承認された。一方、本剤は日本の小児不整脈治療において不可欠な薬剤として、厚生労働省の小児薬物療法検討会議で2006年3月に取り上げられ、2009年7月に小児の適応・用法用量追加が了承された。その後、2009年12月に厚生労働省より弊社へ承認事項の一部変更承認申請を要請する通知が発出され、それに従い小児頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）の効能・効果、用法・用量の承認事項一部変更承認申請を行い、2010年5月に承認された。

また、小児への年齢・体表面積に応じた用量調整や、錠剤服用が困難な患者様への対応として、2014年1月にタンボコール細粒10%の剤形追加申請を行い、2015年2月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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。
- (2) 日本で初めて携帯型電話伝送心電図を用いた二重盲検比較試験で発作性心房細動・粗動に対する効果が確認された抗不整脈薬である。
- (3) 日米欧の心房細動ガイドラインにおいて基礎心疾患のない発作性心房細動に対する第一選択薬として認められている。
- (4) 国内で初めて小児頻脈性不整脈に対する適応が認められたNaチャンネルブロッカーである。欧米では小児頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）に対する標準的な薬剤として使用されている。
- (5) 副作用は頻脈性不整脈（心室性）の臨床試験および使用成績調査における2929例中265例（9.05%）、頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）の臨床試験における268例中53例（19.78%）、頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）の効能・効果追加に伴い実施した調査552例中85例（15.40%）であり、その総計3749例中の主な副作用は、浮動性めまい34件（0.91%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加32件（0.85%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加24件（0.64%）、心電図QT延長20件（0.53%）等であった。（2011年4月エーザイ集計）

重大な副作用として、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、心房粗動、高度房室ブロック、一過性心停止、洞停止（又は洞房ブロック）、心不全の悪化、Adams-Stokes発作、AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。（「Ⅷ. -8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

タンボコール細粒剤は、小児への年齢・体表面積に応じた用量調整や、錠剤服用が困難な方が服用しやすい製剤として、剤形追加した製品である。

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

タンボコール[®]錠 50mg
タンボコール[®]錠 100mg
タンボコール[®]細粒 10%

(2) 洋名

Tambocor[®] Tablets 50mg
Tambocor[®] Tablets 100mg
Tambocor[®] Fine Granules 10%

(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)

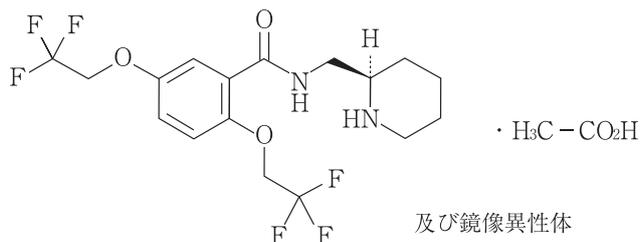
(2) 洋名 (命名法)

Flecainide Acetate (JAN)
参考：Flecainide (INN)

(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：C₁₇H₂₀F₆N₂O₃・C₂H₄O₂

分子量：474.39

5. 化学名 (命名法) 又は本質

N-[(2*RS*)-Piperidin-2-ylmethyl]-2, 5-bis (2, 2, 2-trifluoroethoxy) benzamide monoacetate
(IUPAC 命名法による)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E0735

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末で、わずかに特異な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：約 150℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 9.36（吸光光度法）

(6) 分配係数

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

本品はラセミ体であり、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

〔フレカイニド酢酸塩〕

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ヵ月	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ヵ月		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ヵ月		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ヵ月		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。

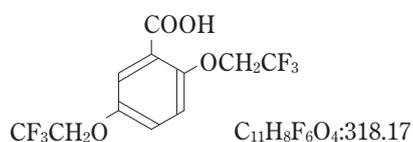
以上より、フレカイニド酢酸塩は温度、湿度及び光に対し安定であり、気密容器に保存すれば室温で3年間は安定である。また、フレカイニド酢酸塩は酸性及び中性の水溶液中では安定である。

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。

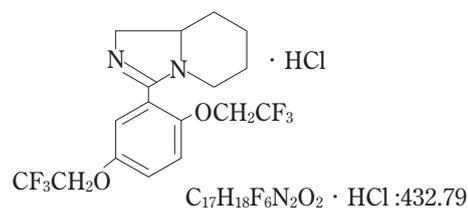
TFBA

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、定量法

日本薬局方「フレカイニド酢酸塩」の確認試験による。

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

タンボコール錠 50mg、タンボコール錠 100mg：錠剤

タンボコール細粒 10%：細粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	タンボコール錠 50mg	タンボコール錠 100mg	タンボコール細粒 10%
剤形	素錠	素錠	細粒剤
識別コード	● 237	● 238	
外形	表		
	裏		
	側面		
直径 (mm)	7.1	8.6	
質量 (mg)	132	264	
厚さ (mm)	3.3	4.5	
色	白 色	白 色	白 色

(3) 識別コード

タンボコール錠 50mg：●237

タンボコール錠 100mg：●238

タンボコール細粒 10%：なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	タンボコール錠 50mg	タンボコール錠 100mg	タンボコール細粒 10%
有効成分	1錠中 フレカイニド酢酸塩 50mg	1錠中 フレカイニド酢酸塩 100mg	1g中 フレカイニド酢酸塩 100mg
添加剤	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	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	カラギーナン、軽質無水ケイ酸、スクラロース、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

タンボコール錠 50mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	PTP + 紙箱	36ヵ月	性状 溶出試験 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。	
		ポリエチレン容器 + 乾燥剤 + 紙箱	36ヵ月		いずれの測定項目においても規格内であった。	
加速	40℃/75%RH	PTP + 紙箱	6ヵ月	性状 溶出試験 含量	3ヵ月後酢酸臭やや増強、6ヵ月後わずかに黄変、酢酸臭増強、溶出試験は規格内であった。	
		ポリエチレン容器 + 乾燥剤 + 紙箱	6ヵ月		3ヵ月後酢酸臭やや減弱、6ヵ月後わずかに黄変、溶出試験は規格内であった。	
無包装	温度	40℃	ガラス瓶（密栓）	3ヵ月	性状 硬度 溶出試験 含量	硬度に顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶（開放）	3ヵ月		1ヵ月後硬度低下、2ヵ月後わずかに黄変、その他の測定項目においては規格内であった。
	光	2万lx	シャーレ（蓋）	60時間*		硬度に顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。

※キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射。

タンボコール錠 100mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	PTP + 紙箱	36ヵ月	性状 溶出試験 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。	
加速	40℃/75%RH	PTP + 紙箱	6ヵ月	性状 溶出試験 含量	3ヵ月後酢酸臭やや増強、6ヵ月後わずかに黄変、酢酸臭増強、溶出試験は規格内であった。	
無包装	温度	40℃	ガラス瓶（密栓）	3ヵ月	性状 硬度 溶出試験 含量	硬度に顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶（開放）	3ヵ月		硬度に顕著な変化なし。2ヵ月後わずかに黄変、その他の測定項目においては規格内であった。
	光	2万lx	シャーレ（蓋）	60時間*		硬度に顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。

IV. 製剤に関する項目

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果
粉砕	40℃/75%RH	ガラス瓶（密栓）	3ヵ月	性状 溶出試験 乾燥減量 含量	性状、乾燥減量に顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
		グラシン ポリラミネート分包			性状に顕著な変化なし。乾燥減量わずかに増加、その他の測定項目においては規格内であった。
	25℃/75%RH	ガラス瓶（密栓）			性状、乾燥減量に顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
		グラシン ポリラミネート分包			性状に顕著な変化なし。乾燥減量わずかに増加、その他の測定項目においては規格内であった。
	室温室内散 光下	ガラス瓶（密栓）			性状、乾燥減量に顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
		グラシン ポリラミネート分包			性状、乾燥減量に顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。

※キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射。

タンボコール細粒 10%

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	ポリエチレン容器 + 乾燥剤 + 紙箱	24ヵ月	性状 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。	
加速	40℃/75%RH	ポリエチレン容器 + 乾燥剤 + 紙箱	6ヵ月	性状 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。	
無包装	温度	40℃	ポリエチレン容器 （密栓）	3ヵ月	性状 溶出試験 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	3ヵ月		いずれの測定項目においても規格内であった。
	光	2 万 lx	シャーレ（開放）	60 時間*		いずれの測定項目においても規格内であった。

※キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

1. タンボコール細粒 10% 配合試験成績一覧

① タンボコール細粒 10% 分包時の安定性

保存条件	量 (g)	分包材質	変化所見
室温室内散光下 3ヵ月	0.5	ポリセロ	3ヵ月まで外観・含量とも変化なし。

② 試験条件

配合割合：タンボコール細粒 10% 0.25g、乳糖またはトウモロコシデンプン 0.25g

保存条件：ポリセロ分包後、室温室内散光下にて 3ヵ月間保存

測定項目：外観・乾燥減量・含量（残存率 95%以上を「変化なし」と記載）

IV. 製剤に関する項目

③試験結果

配合薬	会社名	保存条件	保存形態	配合変化
㊦乳糖	住友ファーマ フード&ケミカル	室温 室内散光下 3ヵ月	ポリセロ分包	外観、含量、乾燥減量とも 変化なし。
㊦トウモロコシデンプン	日本食品化工			外観、含量、乾燥減量とも 変化なし。

2. タンボコール錠 100mg 粉碎品と他剤との配合変化

①試験条件

配合割合：タンボコール錠 100mg (粉碎品) 0.1g、配合薬 0.9g

保存形態：ガラス瓶 (密栓) 及びグラシンポリラミネート分包

保存条件：40℃/75%RH・25℃/75%RH・室温/室内散光下にて3ヵ月間

測定項目：外観・乾燥減量・含量 (残存率95%以上を「変化なし」と記載)

②試験結果

配合薬	会社名	保存条件	保存形態	配合変化
㊦乳糖	住友ファーマ フード&ケミカル	40℃/75%RH 3ヵ月	ガラス瓶 (密栓)	外観、溶出試験、乾燥減量、 含量とも変化なし。
			グラシン ポリラミネート 分包	
		25℃/75%RH 3ヵ月	ガラス瓶 (密栓)	外観、溶出試験、乾燥減量、 含量とも変化なし。
			グラシン ポリラミネート 分包	
		室温 室内散光下 3ヵ月	ガラス瓶 (密栓)	外観、溶出試験、乾燥減量、 含量とも変化なし。
			グラシン ポリラミネート 分包	
㊦トウモロコシデンプン	日本食品化工	40℃/75%RH 3ヵ月	ガラス瓶 (密栓)	外観、溶出試験、乾燥減量、 含量とも変化なし。
			グラシン ポリラミネート 分包	乾燥減量増加、外観、溶出 試験、含量は変化なし。
		25℃/75%RH 3ヵ月	ガラス瓶 (密栓)	外観、溶出試験、乾燥減量、 含量とも変化なし。
			グラシン ポリラミネート 分包	乾燥減量増加、外観、溶出 試験、含量は変化なし。
		室温 室内散光下 3ヵ月	ガラス瓶 (密栓)	外観、溶出試験、乾燥減量、 含量とも変化なし。
			グラシン ポリラミネート 分包	

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

方法：日局一般試験法 溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 50rpm

試験液 水 900mL〈タンボコール錠 50mg・錠 100mg〉、日局溶出試験第2液〈タンボコール細粒 10%〉

測定法 紫外可視吸光度測定法（波長 296nm）

結果：本品の30分間の溶出率が70%以上のとき適合する。〈タンボコール錠 50mg・錠 100mg〉

本品の15分間の溶出率が70%以上のとき適合する。〈タンボコール細粒 10%〉

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈タンボコール錠 50mg〉

100錠 [10錠 (PTP)×10]、500錠 (ボトル、バラ、乾燥剤セットキャップ)、500錠 [10錠 (PTP)×50]

〈タンボコール錠 100mg〉

100錠 [10錠 (PTP)×10]、500錠 [10錠 (PTP)×50]

〈タンボコール細粒 10%〉

50g (ボトル、乾燥剤セットキャップ)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

1) タンボコール錠 50mg

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ（乾燥剤容器付き）：ポリエチレン

2) タンボコール錠 100mg

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

3) タンボコール細粒 10%

容器：ポリエチレン

キャップ（乾燥剤容器付き）：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

承認を受けた効能又は効果

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）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。[8.1 参照]

5.3 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。[9.7.1 参照]

(解説)

5.1 効能・効果の表現を再度記載し、注意喚起をしている。

5.2 基礎心疾患のある心房粗動や心室頻拍では、より重い不整脈に移行する等の副作用の発現リスクを考慮して投与する必要がある。

5.3 治療を必要とする小児の不整脈という疾患の重篤性や、タンボコール錠の使用に関する日本でのエビデンスは非常に限られており検討された症例数が少ないことから、本剤の投与にあたっては小児不整脈治療に熟練した医師が直接監督することが求められる。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈タンボコール錠 50mg・錠 100mg〉

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。

〈タンボコール細粒 10%〉

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（細粒として 1g）から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg（細粒として 2g）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。

V. 治療に関する項目

○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（細粒として1g）から投与を開始し、効果が不十分な場合は200mg（細粒として2g）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）（細粒として0.5～1g/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（細粒として2g/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）（細粒として0.5g/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（細粒として2g/m²）とする。

〈参考〉体表面積の計算

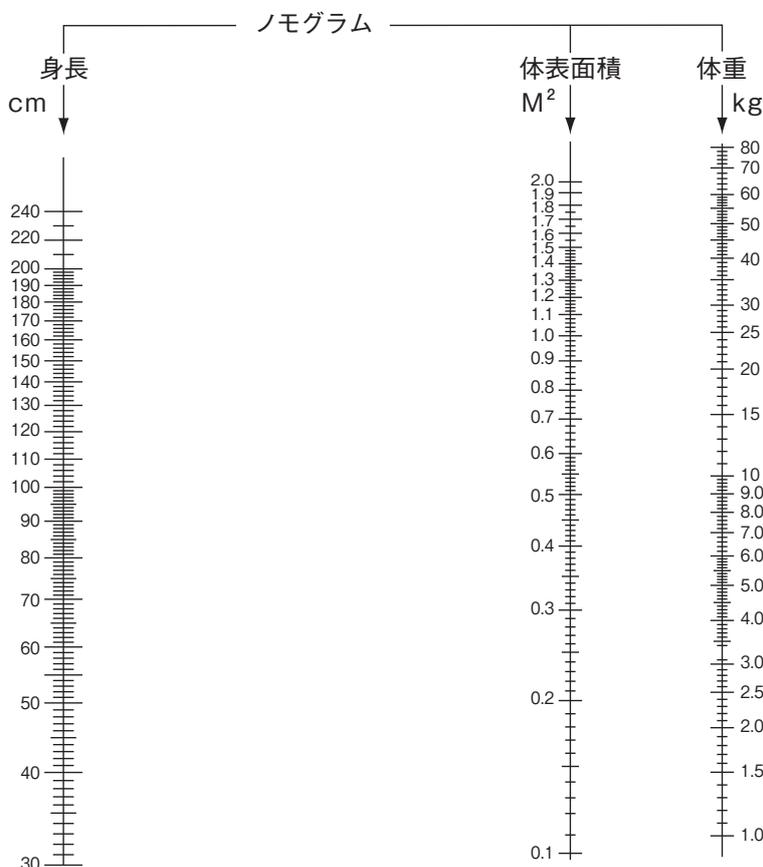
●Du Boisの式

日本小児循環器学会が実施した使用実態調査（調査実施期間：2006年12月1日～2008年11月30日）では、体表面積の計算式としてDu Boisの式を用いた。

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = \text{身長 (cm)}^{0.725} \times \text{体重 (kg)}^{0.425} \times 0.007184$$

●身長と体重から体表面積を概算するノモグラム

身長と体重の点を結んだ線が体表面積のカラムと交わった点で、その体表面積を示す。



体表面積を概算するためのノモグラム

（ネルソン小児科学 18 版 715 章 図 715-1 から抜粋し改編）

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.-5.-(3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 重篤な腎障害（クレアチニンクリアランスが20mL/min以下）をともなう患者では、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。[9.2.1、16.5参照]

(解説)

外国において、腎機能低下の程度が重篤な例ほど消失半減期が延長したとの報告があることから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子を対象にフレカイニド酢酸塩として25、50、100、150、200及び250mgの単回投与試験（1群実薬6例、偽薬2例）と100及び200mg/日（分2）の7日間反復投与試験（1群実薬5名、偽薬2名）を実施した。安全性に特に重大な問題はなく、心電図所見からPR間隔が有意に延長した100mg/日を臨床効果が期待できる最小用量と推定した¹⁾。

(3) 用量反応探索試験

1) 探索的試験

心室性期外収縮患者36例を対象に100mg/日から漸次200、300^{注)}、400mg^{注)}/日に増量投与した結果、期外収縮減少率は用量に依存して増大し、200mg/日での平均減少率は、74.8%であった²⁾。また、同様の試験方法で心室性期外収縮患者27例を対象に100mg/日から漸次200、300^{注)}、400mg^{注)}/日に増量投与した試験においても、用量依存的な期外収縮減少率を認めた³⁾。両試験共に安全性には特に重大な問題を認めなかった。

注) 頻脈性不整脈（心室性）の承認用法・用量は「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。」である。

2) 無作為化並行用量反応試験

① 頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）

発作性心房細動・粗動（以下、Paf/PAF）に対する有効性の用量反応性及び安全性を検討する目的で、発作性心房細動・粗動143例（有効性解析対象は123例）を対象にプラセボ群と50mg、100mg、200mg/日群の二重盲検比較試験を実施した。

本試験では観察期（28日間）と治療期（31日間）を設定した。対象は、観察期の異なる日に2回以上、心電図（少なくとも1回は電話伝送心電図）で症候性発作が確認された発作性心房細動・粗動患者とした。観察期終了後に適格性を確認後、治療期登録を行い、試験薬の無作為割付けを行った。投与方法は、試験薬を1回1錠、1日2回（朝、夕）経口投与した。

主要評価項目は、Paf/PAF非再発率とし、副次評価項目としてPaf/PAF初回再発までの期間、単位期間当たりのPaf/PAF発作回数及びPaf/PAF発作時心室レートを設定した。発作の確認には、発作時心電図（携帯型電話伝送心電図）を用いた。

V. 治療に関する項目

その結果、有効性解析対象 123 例の Paf/PAF 非再発率は、プラセボ群、50mg/日群、100mg/日群、200mg/日群で、それぞれ 3.1% (1/32 例)、7.7% (2/26 例)、9.4% (3/32 例)、39.4% (13/33 例) であり、有意な用量反応性が認められた ($p < 0.001$; Cochran-Armitage trend test)。また、200mg/日群では、プラセボ群と比較して有意な増加が認められた ($p < 0.001$; Fisher の直接確率法)⁴⁾。

② 頻脈性不整脈 (心室性)

○ 至適用量決定試験

至適用量を検討する目的で、心室性期外収縮患者 108 例を対象に 100、200、300mg^{注)}/日 (分 2) の 3 用量間二重盲検比較試験を実施した。全般改善度において中等度改善以上は 100mg/日 45.2%、200mg/日 68.5%、300mg^{注)}/日 72.4% であり、明確な用量相関が認められた。また、安全性を加味した有用度において有用以上は 200mg/日 65.7%、300mg^{注)}/日 69.0% と 2 用量間に差はないことから、至適用量は 200mg/日と判断された⁵⁾。

注) 頻脈性不整脈 (心室性) の承認用法・用量は「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。」である。

○ 最小有効量決定試験

最小有効量を検討する目的で、心室性期外収縮患者 118 例を対象に 50、100、200mg/日 (分 2) の 3 用量間二重盲検比較試験を実施した。本試験においても用量相関が認められ、100mg/日の有効率が文献的にジソピラミドの有効率 (50%前後) に近似していることから 100mg/日が最小有効量と判断された⁶⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

・ 臨床効果

- 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^{4),7)}。
- 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。

・ 比較試験

① 頻脈性不整脈 (上室性期外収縮^{注)})

上室性期外収縮に対する至適用量を客観的に評価する目的で 124 例を対象に 50mg/日、100mg/日、200mg/日の 3 用量について、二重盲検比較試験を実施した。本試験では、治験薬投与に先立ち、4~14 日間の観察期を設けた。治療期は原則として 2 週間とし、1 日 2 回 (朝、

V. 治療に関する項目

夕) 経口投与した。対象は、観察期に原則として72分間で150個以上(24時間連続心電図記録における毎時刻最初3分間、合計72分間の心電図記録より測定)認められる上室性期外収縮患者とした。

その結果、期外収縮改善度、自覚症状改善度、全般改善度とも用量依存的に有意に改善した。有用度も用量依存的に増加を認め、「有用」以上と判定された症例は、50mg/日群が43.6% (18/39例)、100mg/日群が57.6% (19/33例)、200mg/日群が81.8% (27/33例)であった(p = 0.001; Cochran-Armitage trend test)⁸⁾。

注) 上室性期外収縮は承認効能・効果外である。

② 頻脈性不整脈 (心室性)

臨床的有用性を客観的に評価する目的で、心室性期外収縮患者114例(解析対象)を対象に本剤200mg/日(分2)とジソピラミド300mg/日の二重盲検比較試験を実施して、心室性不整脈に対する本剤の有用性が認められた⁷⁾。

2) 安全性試験

① 頻脈性不整脈 (発作性心房細動・粗動)

発作性心房細動・粗動に対する長期投与時(最長28週間)並びに300mg^{注)}/日投与時の安全性及び有効性を検討するため、漸増投与方法による多施設共同一般試験(オープン試験)を実施した。本試験では観察期(2~4週間)と治療期(28週間)を設定した。対象は、観察期開始前6ヵ月間に症候性の発作性心房細動・粗動が心電図で確認され、観察期に発作性心房細動・粗動に基づくと考えられる発作が2回以上確認された患者とした。開始投与量は100mg/日とし、効果が不十分でありかつ安全性に問題がないと判断された場合は100mg/日ごとに増量し、最大投与量は300mg^{注)}/日までとした。投与方法は、試験薬を1回1~2錠、1日2回(朝、夕)経口投与した。有効性の評価項目として、時期別1週間当たりの不整脈発作回数、時期別1週間当たりの不整脈発作持続時間積算値、投与量別1週間当たりの不整脈発作回数、投与量別1週間当たりの不整脈発作持続時間積算値を設定した。発作の確認は、問診及び症状日誌に基づき行った。

その結果、時期別(4、8、12、16、20、24、28週後)の不整脈発作回数は、有意に減少した。また、投与量別の不整脈発作回数は、投与量を増量するに従い減少し、300mg^{注)}/日で有意な減少が認められた。

注) 頻脈性不整脈(発作性心房細動・粗動)の承認用法・用量は「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。」である。

② 頻脈性不整脈 (心室性)

長期投与試験

心室性不整脈患者(心室性期外収縮、心室頻拍)66例、心室性・上室性不整脈合併患者18例、上室性不整脈^{注1)}患者34例の計118例を対象に本剤50~400mg^{注2)}/日を平均17.1ヵ月投与した。副作用は10例に12件認められた。内訳は嘔気・悪心3件、頭痛、視覚異常各2件、浮遊感、舌の異常感、Wenckebach型房室ブロック、胃部不快感、食思不振各1件であった。副作用発現時期は10例中7例が2ヵ月以内であった⁹⁾。

注1) 発作性心房細動・粗動を除く上室性不整脈は承認効能・効果外である。

注2) 頻脈性不整脈(心室性)の承認用法・用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

心不全患者

血行動態に及ぼす影響について投与量別（うっ血性心不全患者 23 例：50、100、200mg 単回投与、健康成人 7 例：200mg 単回投与）に検討した結果、心係数は健康成人を含む全ての投与量で有意に低下し、肺動脈楔入圧は 200mg 投与及び健康成人で有意に上昇した¹⁰⁾。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

本剤の発作性心房細動・粗動患者に対する日常診療下における安全性および有効性を特定使用成績調査で検討した。実施期間は 2007 年 7 月から 2010 年 3 月までであった。1 症例あたりの標準的な観察期間は投与開始後 26 週とし、途中で投与を終了した場合はその時点までとした。

全国 136 施設の医療機関から 573 例の調査票を回収し、安全性解析対象症例は 552 例、有効性解析対象症例は 548 症例であった。

副作用は 85 例に 125 件発現し、副作用発現症例率は 15.40%（85/552 例）であった。主な副作用は心電図 QT 延長、心電図 PQ 間隔延長、心電図 QRS 群延長、心房粗動、浮動性めまい、房室ブロック、洞停止等であり、刺激伝導系障害や催不整脈作用の副作用が多かった。しかし、副作用の転帰が「死亡」や「後遺症」となったものはなかった。

有効性は不整脈に基づく自覚症状の程度と発作回数から改善度を判定し、有効症例の割合から有効率を算出した。有効率は 77.41%（401/518 例）であった。診断名別の有効率は発作性心房細動が 77.78%（371/477 例）、発作性心房粗動が 80.00%（8/10 例）、発作性心房細動と発作性心房粗動の合併が 70.97%（22/31 例）であり、診断名別の有効率に差を認めなかった。

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能または肝機能障害を有する患者）における副作用発現症例率および有効率は、それぞれ特別な背景を有しない患者（高齢者以外、腎機能または肝機能障害を有しない患者）における副作用発現症例率および有効率と比較して差を認めなかった。

本調査の結果から、発作性心房細動・粗動の治療における本剤の安全性と有効性が確認された¹¹⁾。

特別な背景（高齢者、腎機能または肝機能障害を有する患者）における副作用発現症例率

背景	区分	調査症例数	副作用の発現症例数	副作用の発現症例率 (%)	検定値
年齢	高齢者 (65 歳以上)	343	59	17.20	p = 0.146
	非高齢者	209	26	12.44	
腎機能障害	有する患者	23	7	30.43	p = 0.069
	有しない患者	527	78	14.80	
肝機能障害	有する患者	29	6	20.69	p = 0.428
	有しない患者	521	79	15.16	

特別な背景（高齢者、腎機能または肝機能障害を有する患者）における有効率

背景	区分	調査症例数	有効症例数	有効率* (%)	検定値
年齢	高齢者 (65 歳以上)	321	247	76.95	p = 0.829
	非高齢者	197	154	78.17	
腎機能障害	有する患者	21	17	80.95	p = 0.797
	有しない患者	496	383	77.22	
肝機能障害	有する患者	27	17	62.96	p = 0.094
	有しない患者	490	383	78.16	

*有効率の算出は判定不能症例（高齢者 8 例、非高齢者 12 例）を除いている。

V. 治療に関する項目

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 該当しない

(7) その他

〈参考〉小児薬物療法検討会議による使用実態調査の概要

本剤の小児不整脈治療に対する使用について、日本小児循環器学会からの要望を受け、厚生労働省の「小児薬物療法検討会議」で検討された。本検討会議では、小児に対する有効性及び安全性に関する文献等のエビデンスや日本小児循環器学会が実施した使用実態調査の評価が行われた。

2006年12月から2008年11月に日本小児循環器学会が実施した本剤の小児への投与に関する使用実態調査の概要は、以下のとおりである。使用実態調査において収集された15歳以下の症例は63例である。

1) 患者背景

背景因子	区分	症例数 (%)
性別	男	31 (49.2%)
	女	32 (50.8%)
年齢	～28日未満	15 (23.8%)
	28日～6ヵ月未満	15 (23.8%)
	6ヵ月～1歳未満	2 (3.2%)
	1～6歳未満	16 (25.4%)
	6～12歳未満	10 (15.9%)
	12～15歳	5 (7.9%)
体重	～5kg未満	18 (28.6%)
	5～10kg未満	12 (19.0%)
	10～15kg未満	8 (12.7%)
	15～20kg未満	5 (7.9%)
	20～30kg未満	5 (7.9%)
	30～40kg未満	6 (9.5%)
	40～50kg未満	7 (11.1%)
	50kg以上	2 (3.2%)
体表面積	～0.2m ² 未満	14 (22.2%)
	0.2～0.4m ² 未満	16 (25.4%)
	0.4～0.6m ² 未満	8 (12.7%)
	0.6～0.8m ² 未満	6 (9.5%)
	0.8～1.0m ² 未満	4 (6.3%)
	1.0～1.2m ² 未満	5 (7.9%)
	1.2～1.4m ² 未満	8 (12.7%)
	1.4m ² 以上	2 (3.2%)
診断名	発作性上室頻拍	37 (58.7%)
	心房頻拍	14 (22.2%)
	心房粗動	4 (6.3%)
	心室頻拍	5 (7.9%)
	その他	3 (4.8%)

V. 治療に関する項目

2) 本剤の投与状況

①体表面積あたりの初期投与量

全症例（63例）の体表面積あたりの初期投与量の平均値は $63.2\text{mg}/\text{m}^2$ であった。年齢を「6ヵ月齢未満」と「6ヵ月齢以上」に分けて算出すると、6ヵ月齢未満（30例）では $59.0\text{mg}/\text{m}^2$ 、年齢6ヵ月以上（33例）では $72.0\text{mg}/\text{m}^2$ であった。

初期投与量	症例数 (%)		
	全症例 (n=63)	6ヵ月齢未満 (n=30)	6ヵ月齢以上 (n=33)
～25mg/m ² 未満	4 (6.3%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)
25～50mg/m ² 未満	19 (30.2%)	12 (40.0%)	7 (21.2%)
50～75mg/m ² 未満	19 (30.2%)	8 (26.7%)	11 (33.3%)
75～100mg/m ² 未満	13 (20.6%)	5 (16.7%)	8 (24.2%)
100～125mg/m ² 未満	4 (6.3%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)
125mg/m ² 以上	4 (6.3%)	1 (3.3%)	3 (9.1%)

(n=63)

②体重あたりの初期投与量

全症例（63例）における体重あたりの初期投与量の平均値は $3.1\text{mg}/\text{kg}$ （63例）であった。小児不整脈ガイドラインに記載されている投与量（ $1\sim 4\text{mg}/\text{kg}$ ）を投与している割合は、76.2%（48/63例）であった（ $4\sim 5\text{mg}/\text{kg}$ 未満投与群5例のうち、 $4\text{mg}/\text{kg}$ で投与された2例を含む）。また、 $4\text{mg}/\text{kg}$ を超えて投与している割合は19.0%（12/63例）であった。

6ヵ月齢未満の症例における体重あたりの投与量の平均は $3.4\text{mg}/\text{kg}$ （30例）で、小児不整脈ガイドライン記載投与量（ $1\sim 4\text{mg}/\text{kg}$ ）を投与している割合は、73.3%（22/30例）であった（ $4\sim 5\text{mg}/\text{kg}$ 未満投与群の1例は $4\text{mg}/\text{kg}$ で投与されていた）。 $4\text{mg}/\text{kg}$ を超えて投与している割合は23.3%（7/30例）であった。

6ヵ月齢以上の症例における体重あたりの投与量の平均は $2.8\text{mg}/\text{kg}$ （33例）で、小児不整脈ガイドライン記載投与量（ $1\sim 4\text{mg}/\text{kg}$ ）を投与している割合は、78.8%（26/33例）であった（ $4\sim 5\text{mg}/\text{kg}$ 未満投与群4例のうち、 $4\text{mg}/\text{kg}$ で投与された1例を含む）。 $4\text{mg}/\text{kg}$ を超えて投与している割合は15.2%（5/33例）であった。

初期投与量	症例数 (%)		
	全症例 (n=63)	6ヵ月齢未満 (n=30)	6ヵ月齢以上 (n=33)
～1mg/kg 未満	3 (4.8%)	1 (3.3%)	2 (6.1%)
1～2mg/kg 未満	13 (20.6%)	6 (20.0%)	7 (21.2%)
2～3mg/kg 未満	19 (30.2%)	6 (20.0%)	13 (39.4%)
3～4mg/kg 未満	14 (22.2%)	9 (30.0%)	5 (15.2%)
4～5mg/kg 未満	5 (7.9%)	1 (3.3%)	4 (12.1%)
5～6mg/kg 未満	4 (6.3%)	4 (13.3%)	0 (0.0%)
6mg/kg 以上	5 (7.9%)	3 (13.3%)	2 (6.1%)

(n=63)

③1日の投与回数

投与回数は1日1回投与が63例中2例、2回投与が40例、3回投与が21例であった。

投与回数	症例数 (%)
1回/日	2 (3.2%)
2回/日	40 (63.5%)
3回/日	21 (33.3%)

(n=63)

V. 治療に関する項目

3) 安全性

安全性解析対象は 63 例で、副作用は 7 例 7 件に発現し発現症例率は 11.1% (7/63 例) であった。性別、年齢、体重、体表面積、本剤の投与目的の不整脈の診断名、体表面積又は体重あたりの初期投与量、投与回数別に副作用発現状況を解析したが、明らかに安全性に影響を与える因子は特定できなかった。投与量が増加しても、副作用が明らかに増加する傾向はなかった。

副作用の発現状況

症例No.	副作用事象名	重篤性	程度	転帰	タンボコール錠との因果関係評価
1	QT延長	非重篤	軽度	不変	多分関連あり
2	QRS幅の延長	非重篤	中等度	回復	多分関連あり
3	PSVTの安定	非重篤	中等度	回復	関連あるかもしれない
4	気持ちが悪い	非重篤	軽度	軽快	関連あるかもしれない
5	肝機能障害	非重篤	軽度	回復	多分関連あり
6	肝障害	非重篤	軽度	回復	関連あるかもしれない
7	QTcの変化	非重篤	軽度	回復	評価不可能

4) 有効性

有効性解析対象は 62 例で、有効率は 79.0% (49/62 例) であった。

有効性は、主治医により投薬後の日数、不整脈の出現頻度および持続時間から、「有効」・「無効」・「判定不能」の 3 段階で判定された。有効率は、有効性判定「判定不能」を除き、以下の式で算出した。

$$\text{有効率 (\%)} = \text{有効性「有」} / (\text{有効性「有」} + \text{有効性「無」})$$

診断名	有効率 (%)
発作性上室頻拍	80.6% (29/36 例)
心房頻拍	92.9% (13/14 例)
心房粗動	25.0% (1/4 例)
心室頻拍	80.0% (4/5 例)
その他	66.7% (2/3 例)

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：ピルシカイニド塩酸塩水和物

2. 薬理作用

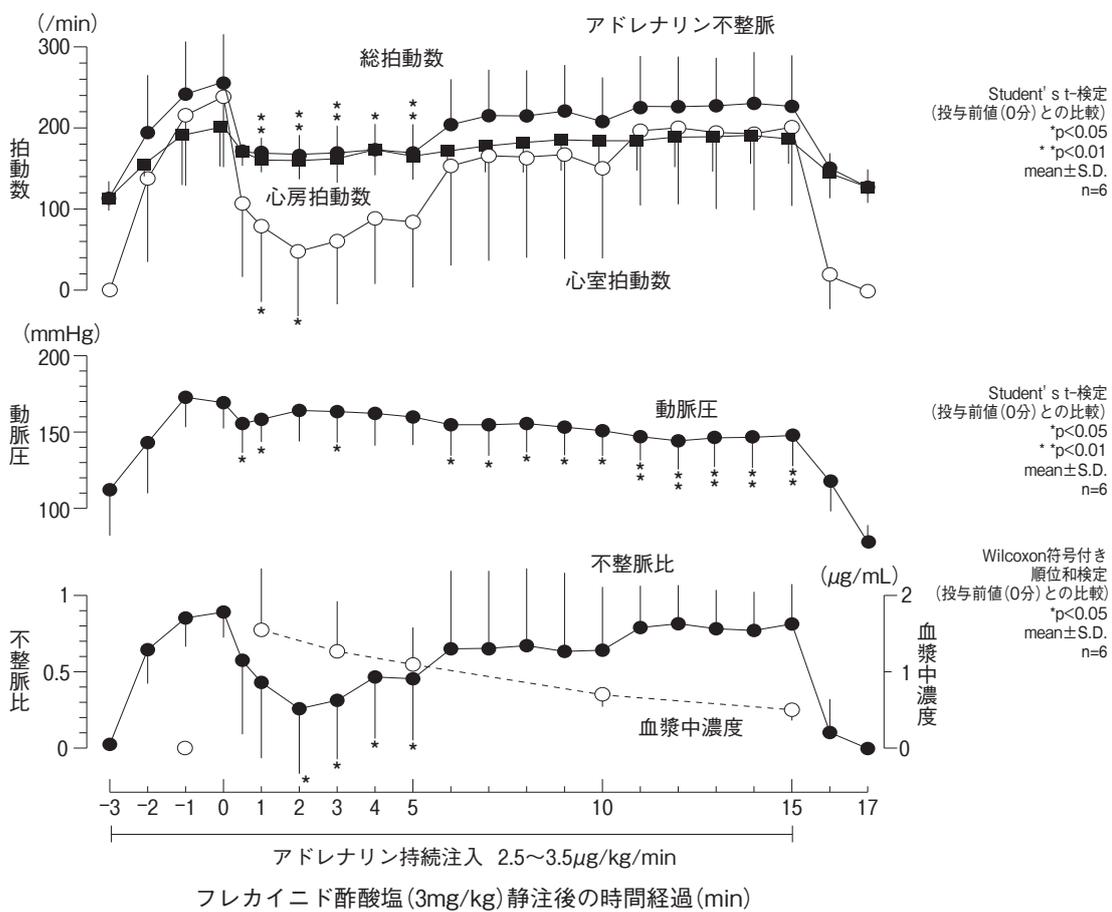
(1) 作用部位・作用機序

心筋細胞に作用し、Naチャン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

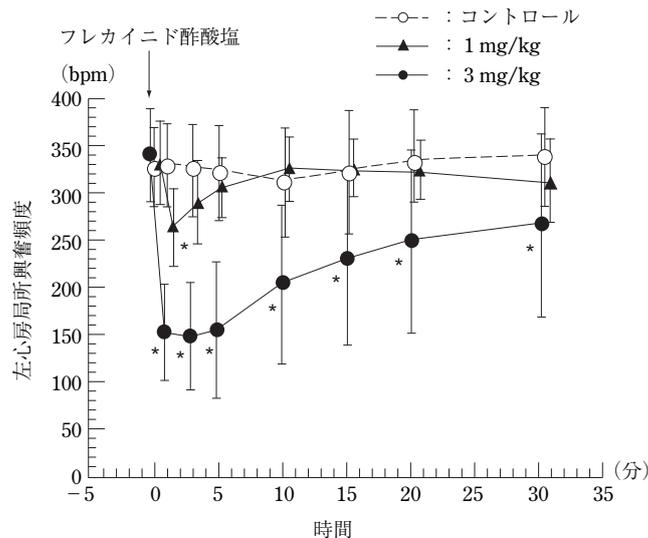
①マウスのクロロホルム誘発心室細動、イヌにおけるアドレナリン、ウアバインあるいは冠動脈結紮によって誘発された心室性不整脈を経口及び静脈内投与で抑制する^{12), 13), 14)}。



麻酔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^{12), 15)}。



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^{12), 16), 17), 18), 19)}。

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	↓	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 μ mol/L、高濃度：2.1、4.2、10.5 μ mol/L

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

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

ウシ心室筋：10.5 μ mol/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

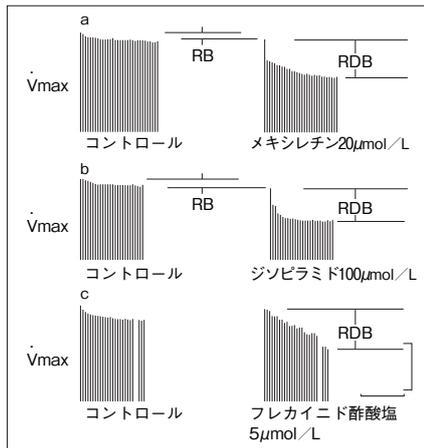
↑：増加または延長、↓：減少または短縮

a：APD₃₀ 値、b：APD₇₀ 値

VI. 薬効薬理に関する項目

- 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^{20),21)}。
- 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¹⁶⁾。
- 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²²⁾。

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 $\mu\text{mol/L}$ (a)、ジソピラミ
 ド 100 $\mu\text{mol/L}$ (b)、フレカイニド酢酸塩 5 $\mu\text{mol/L}$
 (c) の影響



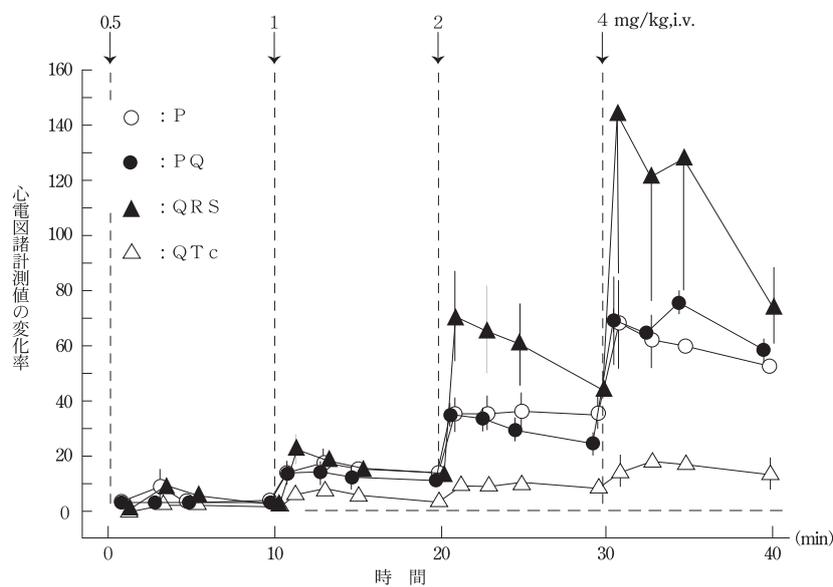
刺激間隔は 300msec。スパイクは活動電位の \dot{V}_{max} を表わす。

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²³⁾。



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., 0.5~2mg/kg 投与後: n=5

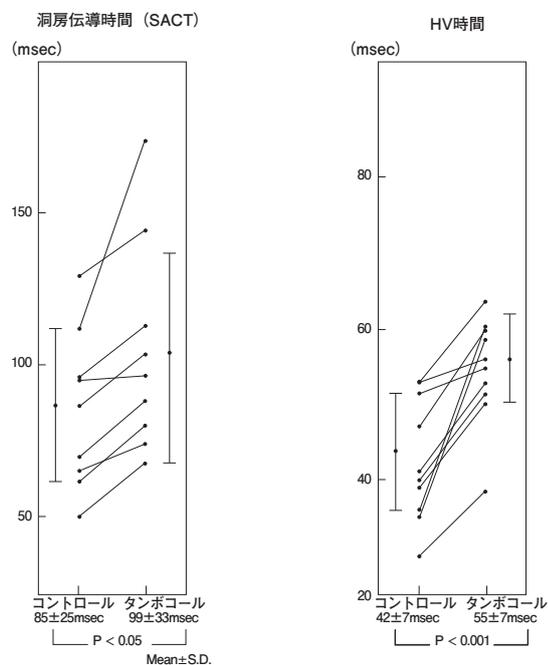
4mg/kg 投与後: n=1~3

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 臨床電気生理学的作用

不整脈患者に本剤 250mg^{注)} 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²⁴⁾。

注) 250mg は承認外用量である。



タンボコールの電気生理学的諸計測値に対する効果

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

最小有効血漿中濃度は約 200ng/mL と推定されている²⁵⁾。

〈参考〉

最高血中濃度到達時間 2～3 時間¹⁾

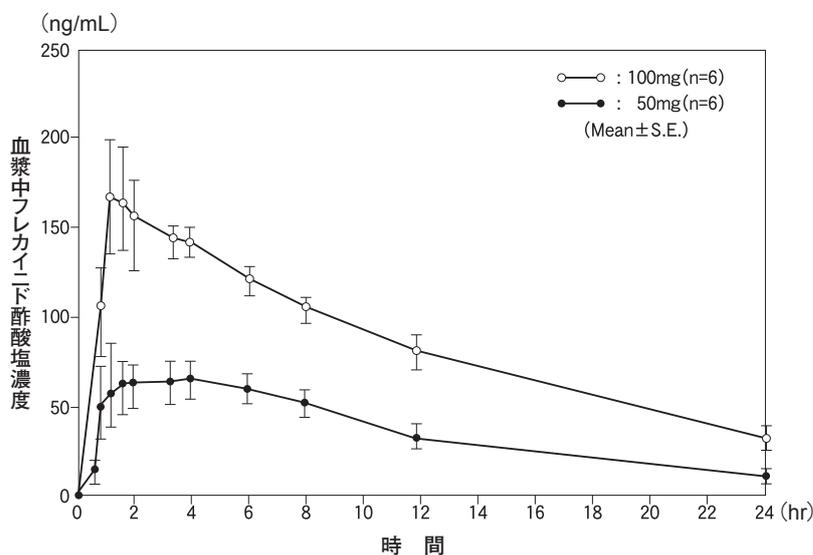
(健康成人 6 名に本剤 100、200^{注)} mg を空腹時に単回経口投与した際の成績)

注) 200mg 単回投与は承認外用量である。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男子 12 名を 6 名ずつ 2 群に分け、フレカイニド酢酸塩 (錠剤) 50mg 及び 100mg を絶食下で単回経口投与した。消化管からの吸収は良好であり、50mg、100mg 投与群ともに投与 2～3 時間後に最高血漿中濃度に達し、半減期約 11 時間で消失した。その際、血漿中濃度はほぼ投与量公比に比例した増加を示した¹⁾。



フレカイニド酢酸塩の血漿中濃度の経時変化

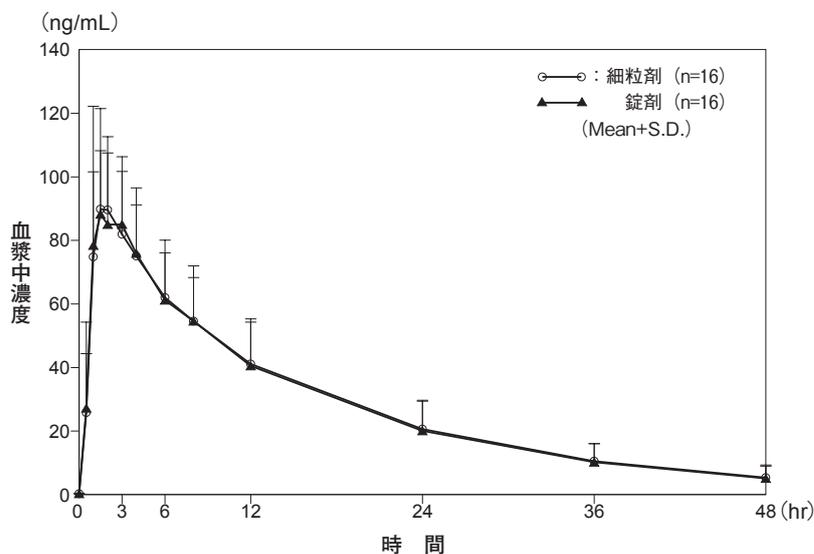
フレカイニド酢酸塩 (錠剤) 単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量	Vd (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	1253 ± 176.3	95 ± 13.5
100mg	9.4 ± 0.34	10.2 ± 1.16	11.0 ± 0.78	2843 ± 234.6	202 ± 9.6

(Mean ± S.E., n = 6)

VII. 薬物動態に関する項目

健康成人男子 16 名を対象に、細粒 10% 0.5g 及び錠 50mg をクロスオーバー法により絶食下单回経口投与したときのフレカイニド酢酸塩の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。錠 50mg に対する細粒 10% 0.5g 投与時の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90% 信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.80~1.25 の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



フレカイニド酢酸塩単回経口投与時の血漿中濃度推移

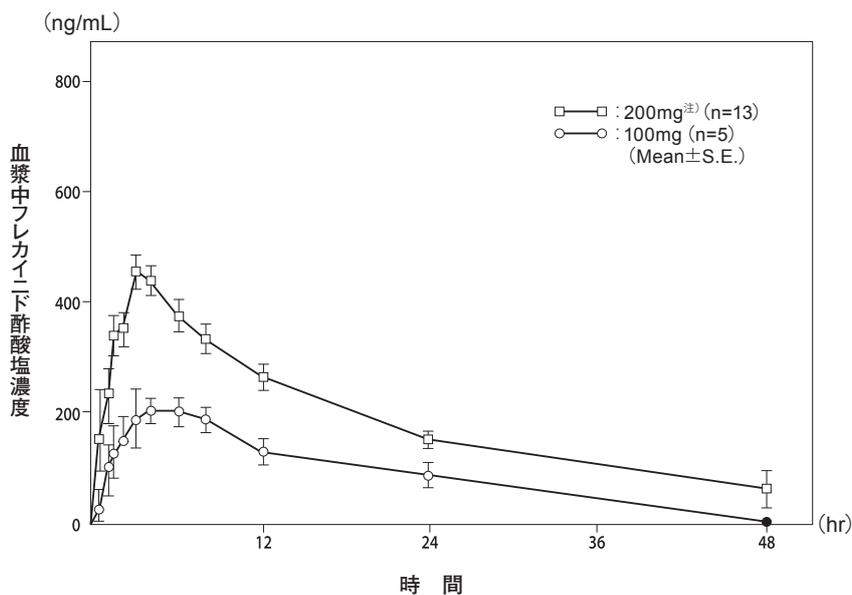
フレカイニド酢酸塩単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC _{0-48h} (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
細粒 10% 0.5g	97.0 ± 19.0	1.5 (1-3)	1360 ± 419	11.8 ± 2.44
錠 50mg	100 ± 29.5	1.5 (1-4)	1350 ± 488	11.6 ± 2.29

(Mean ± S.D., ただし t_{max} は中央値 (最小値-最大値)、n = 16)

VII. 薬物動態に関する項目

心室性期外収縮患者 18 名を対象に、本剤 100mg、及び 200mg^{注)} を絶食下で単回経口投与した。得られた薬物動態諸値は、健康成人の場合とほぼ同様の結果であった²⁶⁾。



タンボコール単回経口投与後の血漿中フレカイニド酢酸塩濃度推移

心室性期外収縮患者にタンボコール錠単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd (L)	CL (L/hr)	AUC (mg · hr/L)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)
100mg (n=5)	14.82 ± 5.70	376.4 ± 32.4	23.9 ± 5.3	5.7 ± 1.8	3.95 ± 0.78	222 ± 23
200mg ^{注)} (n=13)	11.90 ± 1.38	395.5 ± 25.9	22.7 ± 1.9	10.0 ± 1.4	3.05 ± 0.35	450 ± 28

CL、AUCは台形法により算出

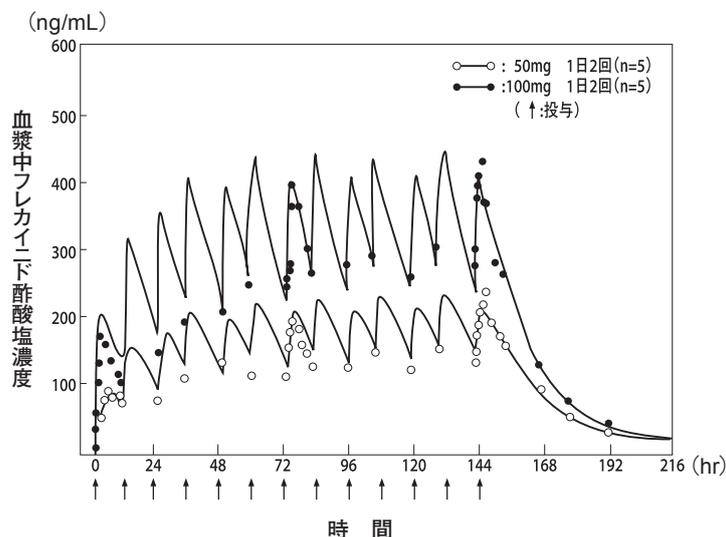
注) 200mg単回投与は承認外用量である。

(Mean ± S.E.)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

健康成人男子 10 名を 5 名ずつ 2 群に分け、本剤 1 回 50mg 及び 100mg を 1 日 2 回食後に 7 日間反復経口投与した。血漿中フレカイニド酢酸塩濃度は投与後 4 日目ではほぼ定常状態に達し、最終投与後の最高血漿中濃度の平均は 100mg/日投与群で $239 \pm 34.1\text{ng/mL}$ (平均 \pm 標準偏差)、200mg/日投与群で $444 \pm 100.8\text{ng/mL}$ であり、初回投与時の約 2 倍であった¹⁾。



タンボコール反復投与時（1日2回、7日間）の
平均血漿中フレカイニド酢酸塩濃度推移

3) 腎機能が低下した患者における血漿中濃度

〈参考〉外国人のデータ

中等度 10 名（クレアチニンクリアランス： $4\sim 41\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$ ）及び重症 10 名（ $4\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$ 未満）の腎機能低下例に対し、本剤 200mg^{注)}を単回経口投与した。消失半減期 ($t_{1/2}$) は、前者で平均 16.8 時間、後者で 25.8 時間と延長した。

従って、腎機能低下例に対しては 1 日 100mg (1 回 50mg、1 日 2 回) を超えないことが望まれる。

注) 200mg 単回投与は承認外用量である。

腎機能低下例における薬物動態諸計測値

腎機能低下の程度	クレアチニンクリアランス ($\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$)	消失半減期 (hr)	総血漿クリアランス ($\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$)	腎クリアランス (mL/min)	分布容積 (L/kg)
中等度	4~41	16.8 ± 4.5	6.7 ± 3.2	105 ± 83	8.9 ± 3.1
重症	~3	25.8 ± 15.9	5.1 ± 3.1	~7	8.6 ± 3.2

(Mean \pm S.E., n = 10)

4) 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 ($40\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ^{注)}) 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 $990\text{ng}/\text{mL}$ であったが、母乳非摂取下では $1824\text{ng}/\text{mL}$ に上昇したとの報告がある²⁷⁾。

注) フレカイニド酢酸塩 $40\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の投与は承認外用量である。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

7~11mL/min/kg¹⁾

(5) 分布容積

7~10L/kg¹⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

上室性頻脈性不整脈の日本人患者に対するフレカイニドの薬物血中濃度解析の結果、体重、年齢、性別、血清クレアチニン値に加え、CYP2D6 遺伝子型、さらにはIMs (intermediate metabolizers: 酵素活性が低下する遺伝子型) が、クリアランスに影響する因子であるとの報告がある²⁸⁾。

さらに、CYP2D6 遺伝子多型と腎機能が加齢を伴うフレカイニドのクリアランス低下への影響も検討されている。その結果、加齢に伴うフレカイニドのクリアランス低下には、腎機能の低下に加えてフレカイニドの代謝クリアランスも影響していると考えられた。また、フレカイニドの代謝酵素であるCYP2D6 酵素活性も影響しており、IMs 遺伝子型の患者では加齢に伴うフレカイニドの代謝クリアランスの低下が顕著であることが明らかとなった。高齢者におけるフレカイニドの用量設定では、CYP2D6 遺伝子多型解析も有用であると考えられた²⁹⁾。

4. 吸収

吸収は、小腸上部と推定される。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

〈参考：ラット〉

ラットに¹⁴C-フレカイニド酢酸塩を 5mg/kg 経口投与したとき、中枢神経系の濃度は他の臓器に比べて低かった。

また、投与 24 時間後にはほとんど認められなくなった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

〈参考〉外国人のデータ

本剤服薬中の妊婦において分娩直後の母親の血中濃度の 69% が臍帯血中に移行していた。

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉外国人のデータ

本剤を服薬中の女性に分娩後も投与したところ、出産 5 日目、7 日目服用 3 時間後の乳汁中濃度は血漿中濃度の各々 1.57 倍、2.18 倍であった³⁰⁾。

(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〉

¹⁴C-フレカイニド酢酸塩を、雄のラットに 5mg/kg 単回又は 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した後の放射能の分布を表に示す。

放射能の組織移行性は良好で、血中濃度ピーク時で脳、神経、精巣を除く全臓器が血漿中濃度より高く、特に消化管、肝、肺及び腎で顕著であった。組織からの放射能の消失は血漿中濃度の低下と相関しており、眼の色素含有組織を除き、96 時間後にはほとんど消失した。ラットに¹⁴C-フレカイニド酢酸塩 5mg/kg を静脈内投与した時、奏効器官である心臓には大部分が未変化体として存在し、未変化体濃度の心臓/血漿比は 11~12 倍とほぼ一定であることから、心移行性は良好であることが示唆された。反復投与した場合も、全臓器からの放射能の消失は速く、反復投与による蓄積性は少ないと推察された。

VII. 薬物動態に関する項目

¹⁴C-フレカイニド酢酸塩をラットに1回及び7回反復経口投与した時の放射能の生体内分布

(μg フレカイニド eq./g or mL)

組 織	1回投与後 1時間	1回投与後 24時間	1回投与後 96時間	7回投与後 24時間	7回投与後 120時間
大 脳	0.101 ± 0.013	trace	trace	trace	trace
小 脳	0.102 ± 0.015	trace	trace	trace	trace
脊 髄	0.108 ± 0.012	trace	trace	trace	trace
脳下垂体	0.905 [*]	0.151 ± 0.010	—	0.103 ± 0.022	trace
甲 状 腺	0.515 ± 0.046	0.285 [*]	—	0.127 ± 0.018	0.067 ± 0.022
リンパ節	0.665 ± 0.110	0.054 ± 0.015	trace	trace	trace
眼 球	0.163 ± 0.035	trace	trace	trace	trace
ハーダー腺	1.092 ± 0.242	trace	—	trace	trace
顎 下 腺	1.394 ± 0.255	trace	trace	trace	trace
胸 腺	0.605 ± 0.130	0.062 ± 0.051	—	0.086 ± 0.070	trace
筋 肉	0.442 ± 0.127	trace	trace	trace	trace
精 巢	0.232 ± 0.045	0.090 ± 0.017	—	0.266 ± 0.054	trace
前 立 腺	0.759 ± 0.125	trace	—	trace	trace
膀 胱	2.793 ± 1.583	0.064 ± 0.014	trace	0.052 ± 0.010	trace
副 辜 丸	0.331 ± 0.111	trace	—	trace	trace
皮 膚	0.331 ± 0.042	0.077 ± 0.009	trace	0.076 ± 0.010	trace
脂 肪	0.312 ± 0.054	trace	trace	trace	trace
動 脈	0.806 ± 0.438	0.070 ± 0.015	—	0.137 ± 0.030	0.125 ± 0.026
神 経	0.181 ± 0.041	trace	—	trace	trace
心 臓	0.918 ± 0.124	trace	trace	trace	trace
肺 臓	5.258 ± 0.761	trace	trace	0.058 ± 0.005	trace
脾 臓	1.407 ± 0.048	trace	—	trace	trace
脾 臓	1.345 ± 0.144	trace	trace	0.060 ± 0.013	trace
腎 臓	3.322 ± 0.390	0.110 ± 0.013	trace	0.220 ± 0.021	0.108 ± 0.002
副 腎	1.745 ± 0.297	0.104 ± 0.064	trace	0.063 ± 0.008	trace
胃	4.895 ± 1.600	trace	trace	trace	trace
小 腸	6.296 ± 0.949	0.119 ± 0.019	trace	0.093 ± 0.027	0.050 ± 0.015
肝 臓	5.666 ± 0.349	0.313 ± 0.020	0.140	0.868 ± 0.013	0.302 ± 0.006
骨 髄	0.612 [*]	0.125 ± 0.055	—	trace	trace
血 液	0.321 ± 0.034	trace	—	trace	trace
血 漿	0.311 ± 0.009	trace	trace	trace	trace
血 球	0.355 ± 0.061	trace	—	trace	trace

(dose : 5mg/kg/day, Mean ± S.E. n=3) trace : <0.050 μg フレカイニド eq./g or mL

※ : 3例のうち1例は正確に組織重量が秤量できず、n=2とした。

(6) 血漿蛋白結合率

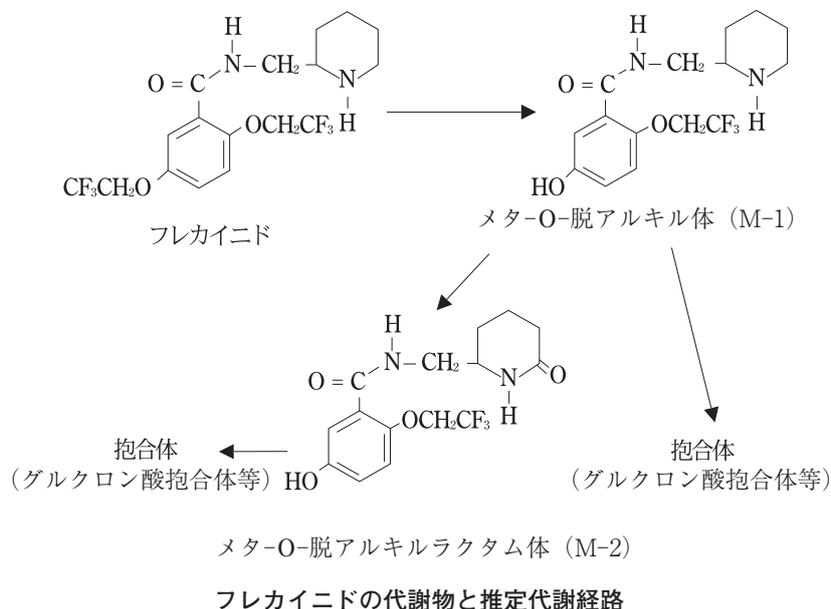
約 60% (限外濾過法)

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人における本薬の主代謝物は、フレカイニドのメタ-O-脱アルキル体 (M-1) とピペリジン環のラクタム体 (M-2) 及びそれらのグルクロン酸及び硫酸抱合体である。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^{1),31)}。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

CYP2D6

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

生物学的利用率は約70%と報告されており、初回通過効果を受けにくい。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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。

両者とも血液中では大部分抱合体として存在するため、薬効への寄与はない。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

〈参考〉外国人のデータ

主に尿中に排泄される³¹⁾。

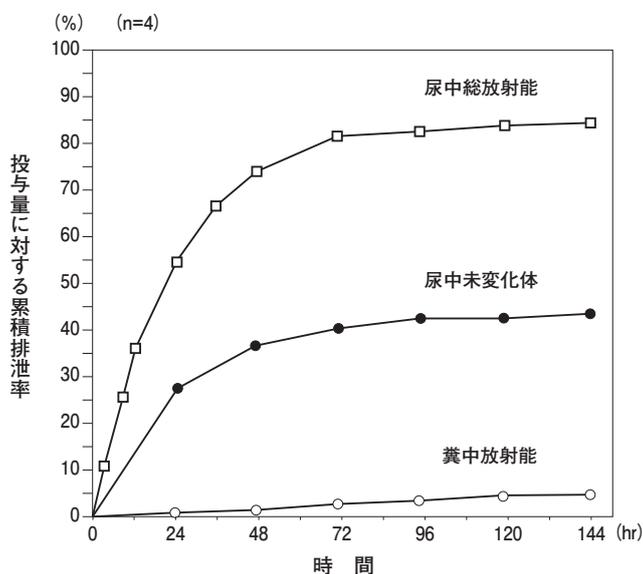
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

健康成人に単回経口投与した場合、24時間までの未変化体尿中排泄率は投与量の約30%である¹⁾。

〈参考〉外国人のデータ

投与後6日までに未変化体が投与量の約42%、M-1とM-2が各々約15%、残りの未確認代謝物を含めて約86%が尿中に排泄される。なお、糞中へは約5%が排泄される³¹⁾。



ヒトに¹⁴C-フレカイニド酢酸塩を投与した際の放射能濃度に対する尿中総放射能、尿中未変化体、糞中放射能の累積排泄率 (外国健康成人)

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

腹膜透析：

〈参考〉外国人のデータ

持続的外来腹膜透析 (CAPD) による本剤の除去を検討した。継続的に本剤 200mg/day を服用し、CAPD を受けている 60 歳の腎不全患者に本剤 100mg と本剤 200mg を単回経口投与し、薬物動態を検討した。その結果、総クリアランスは 56.6mL/min、腎クリアランスは 6.2mL/min、CAPD クリアランスは 2.2mL/min であった。投与後 24 時間に投与した本剤の 4.7% が尿中に排泄され、1.1% が透析液中に除去された³²⁾。

血液透析：

〈参考〉外国人のデータ

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³³⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。]

2.2 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。] [9.1.2 参照]

2.3 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。] [15.1 参照]

2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.5 リトナビルを投与中の患者 [10.1 参照]

2.6 ミラベグロンを投与中の患者 [10.1 参照]

2.7 テラプレビルを投与中の患者 [10.1 参照]

(解説)

2.1 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。

2.2 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。

2.3 「VIII.-12.-（1）臨床使用に基づく情報」の項参照

2.4 「VIII.-6.-（5）妊婦」の項参照

2.5 「VIII.-7. 相互作用」の項参照

2.6 「VIII.-7. 相互作用」の項参照

2.7 「VIII.-7. 相互作用」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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。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。[5.2、9.1.1、9.1.7、9.2、9.2.1、9.8、11.1.1、11.2 参照]
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。
- 8.5 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。
- 8.6 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ので、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。[9.7.2、16.1.2 参照]

〈頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）〉

- 8.7 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）

- 8.1 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。
- 8.2 200mg/日までは投与量と血漿中濃度はほぼ相関したが、300mg/日では血漿中濃度が予測以上に上昇したため、上記のような記載とした。
- 8.3 心臓系の有害事象は、発作性心房細動・粗動の効能追加時に実施した用量反応試験（国内 831 試験）では 15 例中 9 例が投与開始後 15 日以内、長期投与試験（国内 832 試験）では 9 例中 4 例が投与開始後又は増量後 15 日以内に発現しているため、上記のような記載とした。
- 8.4 本剤投与中に、めまい、ふらつきを発現して投与を中止した例があるため、上記のような記載とした。
- 8.5 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、上記のような記載とした。
- 8.6 海外の一例報告において、母乳摂取時と非摂取時でフレカイニドの血清中濃度を比較すると、母乳摂取時は非摂取時に比べて血清中濃度が低かったとの報告があること、また乳児用調整粉乳等の乳製品でも本薬の吸収を抑制する可能性は否定できないことから、上記のような記載とした。（「VII-5-(3) 乳汁への移行性」の項参照）
- 8.7 発作性心房細動・粗動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、上記のような記載とした。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。特に、心不全を来すおそれのある患者で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。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。[8.1 参照]

9.1.2 房室ブロック（高度を除く）、洞房ブロック（高度を除く）、脚ブロック等の刺激伝導障害のある患者

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。[2.2 参照]

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 血清カリウム低下のある患者

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。

9.1.6 恒久的ペースメーカー使用中、あるいは一時的ペーシング中の患者

心臓ペーシング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シ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シ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。

9.1.7 他の抗不整脈薬を併用している患者

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。有効性、安全性が確立していない。[8.1 参照]

(解説)

9.1.1 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。

9.1.2 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可能性がある。

9.1.3 本剤は洞結節機能を抑制するとの報告があることから、上記のような記載とした。

9.1.4 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可能性がある。

9.1.5 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。特に、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。

9.1.6 外国において心臓ペーシング閾値を上昇させるとの報告がある。

9.1.7 有効性、安全性が確立していない。（「VIII.-7. 相互作用」の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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。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。[8.1、16.5 参照]

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

血中濃度が高くなりやすい。本剤は腎臓から排泄されるため、過量投与になるおそれがある。[7.1、8.1、16.5 参照]

(解説)

9.2 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。(「VII.-7.-(2) 排泄率」の項参照)

9.2.1 本剤は腎に未変化体として約30%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可能性があることから、上記のような記載とした。(「VII.-1.-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

〈参考〉

「V.-5.-(6)-1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤は肝臓で代謝されるため、過量投与になるおそれがある。

(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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.4 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること。ヒトにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

- 9.7.1 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。[5.3 参照]
- 9.7.2 特に乳幼児に使用する場合には十分注意すること。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。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。[8.6、16.1.2 参照]

(解説)

- 9.7.1 治療を必要とする小児の不整脈という疾患の重篤性や、本剤使用に関する日本でのエビデンスは非常に限られており検討された症例数が少ないことから、上記のとおり記載した。
- 9.7.2 海外の一例報告において、母乳摂取時と非摂取時でフレカイニドの血清中濃度を比較すると、母乳摂取時は非摂取時に比べて血清中濃度が低かったとの報告があること、また乳児用調整粉乳等の乳製品でも本薬の吸収を抑制する可能性は否定できないことから、上記のとおり記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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。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。[8.1 参照]

(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ことから、上記のような記載とした。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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) [2.5 参照]	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 (バタニス) [2.6 参照]	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) [2.7 参照]	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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 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。	機序は不明である。
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。	機序は不明である。
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。	機序は不明である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1.1 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（0.1～5%未満）、高度房室ブロック（0.1～5%未満）、一過性心停止（0.1%未満）、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（0.1%未満）

心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、心房粗動、高度房室ブロック、一過性心停止、洞停止（又は洞房ブロック）、心不全の悪化、Adams-Stokes発作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。[8.1、13.2 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) ペーシングや電氣的除細動

11.1.2 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。

(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又は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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器 ^{注)}	PQ・QRS・QTの延長、胸部不快感、動悸、その他の徐脈、心房細動、血圧上昇、浮腫	血圧低下、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、ALT、 γ -GTP、Al-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	瘙痒、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、苦味感・味覚異常、顔面潮紅、発汗	頻尿等の排尿障害

注) [8.1 参照]

発現頻度は頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）承認時までの臨床試験及び効能・効果追加に伴い実施した調査終了時、頻脈性不整脈（心室性）承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果をあわせて算出した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	心室性頻脈性不 整脈承認時、 再審査時の合算		発作性心房細動・ 粗動承認時		発作性心房細動・ 粗動特定使用 成績調査時		合計	
調査施設数	487		73		135		695	
調査症例数	2929		268		552		3749	
副作用等の発現症例数	265		53		85		403	
副作用等の発現件数	381		128		125		634	
副作用の発現症例率（%）	9.05		19.78		15.40		10.75	
副作用等の種類	副作用発現件数（発現率%：点線の右列）							
感染症および寄生虫症								
咽頭炎			1	(0.37)			1	(0.03)
血液およびリンパ系障害								
血小板減少症	1	(0.03)					1	(0.03)
貧血					1	(0.18)	1	(0.03)
代謝および栄養障害								
低カリウム血症					1	(0.18)	1	(0.03)
食欲減退	4	(0.14)	1	(0.37)	1	(0.18)	6	(0.16)
精神障害								
不眠症			1	(0.37)			1	(0.03)
神経系障害								
体位性めまい			2	(0.75)			2	(0.05)
傾眠	3	(0.10)	1	(0.37)	1	(0.18)	5	(0.13)
味覚異常	4	(0.14)	1	(0.37)			5	(0.13)
嗅覚錯誤	1	(0.03)					1	(0.03)
失神	1	(0.03)	1	(0.37)	1	(0.18)	3	(0.08)
意識消失			3	(1.12)	1	(0.18)	4	(0.11)
感覚鈍麻	2	(0.07)	3	(1.12)			5	(0.13)
振戦	3	(0.10)	1	(0.37)			4	(0.11)
浮動性めまい	20	(0.68)	7	(2.61)	7	(1.27)	34	(0.91)
頭痛	11	(0.38)	5	(1.87)	2	(0.36)	18	(0.48)
頭部不快感	9	(0.31)					9	(0.24)
眼障害								
眼充血	1	(0.03)					1	(0.03)
眼痛	1	(0.03)					1	(0.03)
眼瞼浮腫			1	(0.37)			1	(0.03)
羞明	6	(0.20)			1	(0.18)	7	(0.19)
複視	7	(0.24)					7	(0.19)
視力低下	2	(0.07)					2	(0.05)
視力障害	4	(0.14)					4	(0.11)
霧視	2	(0.07)					2	(0.05)
耳および迷路障害								
耳鳴	3	(0.10)					3	(0.08)
心臓障害								
アダムス・ストークス症候群					1	(0.18)	1	(0.03)
ブルガダ症候群					1	(0.18)	1	(0.03)
上室性期外収縮			1	(0.37)			1	(0.03)
不整脈			1	(0.37)			1	(0.03)
動悸	1	(0.03)	5	(1.87)	1	(0.18)	7	(0.19)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	心室性頻脈性不整脈承認時、再審査時の合算		発作性心房細動・粗動承認時		発作性心房細動・粗動特定使用成績調査時		合計	
右脚ブロック			1	(0.37)	1	(0.18)	2	(0.05)
左脚ブロック			1	(0.37)			1	(0.03)
徐脈	2	(0.07)			1	(0.18)	3	(0.08)
心不全	10	(0.34)			2	(0.36)	12	(0.32)
心停止					2	(0.36)	2	(0.05)
心室性不整脈	1	(0.03)					1	(0.03)
心室性期外収縮	2	(0.07)			1	(0.18)	3	(0.08)
心室性頻脈	10	(0.34)					10	(0.27)
心室細動	1	(0.03)					1	(0.03)
心房粗動			3	(1.12)	8	(1.45)	11	(0.29)
心房細動	1	(0.03)	1	(0.37)	3	(0.54)	5	(0.13)
心拡大	2	(0.07)					2	(0.05)
房室ブロック	10	(0.34)					10	(0.27)
洞不全症候群	1	(0.03)	1	(0.37)	4	(0.72)	6	(0.16)
洞停止	1	(0.03)	4	(1.49)	5	(0.91)	10	(0.27)
洞性徐脈					2	(0.36)	2	(0.05)
洞房ブロック	1	(0.03)					1	(0.03)
第一度房室ブロック			2	(0.75)	4	(0.72)	6	(0.16)
第二度房室ブロック					1	(0.18)	1	(0.03)
脚ブロック	10	(0.34)	2	(0.75)			12	(0.32)
血管障害								
ほてり			1	(0.37)			1	(0.03)
動脈硬化症			1	(0.37)			1	(0.03)
潮紅	2	(0.07)	1	(0.37)			3	(0.08)
高血圧			1	(0.37)	1	(0.18)	2	(0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
呼吸停止			1	(0.37)			1	(0.03)
呼吸困難	2	(0.07)	1	(0.37)	1	(0.18)	4	(0.11)
呼吸障害			1	(0.37)			1	(0.03)
咳嗽	2	(0.07)					2	(0.05)
咽喉乾燥			1	(0.37)			1	(0.03)
咽頭浮腫			1	(0.37)			1	(0.03)
湿性咳嗽	1	(0.03)					1	(0.03)
胃腸障害								
上腹部痛			3	(1.12)	1	(0.18)	4	(0.11)
下痢	4	(0.14)	2	(0.75)			6	(0.16)
便秘	3	(0.10)	2	(0.75)			5	(0.13)
口の感覚鈍麻	5	(0.17)	1	(0.37)			6	(0.16)
口内炎	3	(0.10)					3	(0.08)
口唇炎	2	(0.07)					2	(0.05)
嘔吐	3	(0.10)	1	(0.37)			4	(0.11)
悪心	11	(0.38)	3	(1.12)	1	(0.18)	15	(0.40)
歯肉炎			1	(0.37)			1	(0.03)
消化不良	3	(0.10)	1	(0.37)			4	(0.11)
腹痛	11	(0.38)	1	(0.37)	1	(0.18)	13	(0.35)
腹部不快感	9	(0.31)	1	(0.37)	1	(0.18)	11	(0.29)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	心室性頻脈性不 整脈承認時、 再審査時の合算		発作性心房細動・ 粗動承認時		発作性心房細動・ 粗動特定使用 成績調査時		合計	
腹部膨満	3	(0.10)	3	(1.12)	1	(0.18)	7	(0.19)
肝胆道系障害								
肝機能異常	6	(0.20)			3	(0.54)	9	(0.24)
皮膚および皮下組織障害								
掻痒症	4	(0.14)	2	(0.75)	1	(0.18)	7	(0.19)
多汗症	2	(0.07)	2	(0.75)			4	(0.11)
手掌紅斑			1	(0.37)			1	(0.03)
発疹	3	(0.10)	1	(0.37)	2	(0.36)	6	(0.16)
紅斑			1	(0.37)			1	(0.03)
筋骨格系および結合組織障害								
筋肉痛	1	(0.03)					1	(0.03)
筋骨格硬直			1	(0.37)			1	(0.03)
背部痛			2	(0.75)			2	(0.05)
頸部痛			1	(0.37)			1	(0.03)
腎および尿路障害								
尿異常	1	(0.03)					1	(0.03)
尿閉			1	(0.37)			1	(0.03)
排尿困難	1	(0.03)	1	(0.37)			2	(0.05)
腎機能障害	1	(0.03)			1	(0.18)	2	(0.05)
頻尿	1	(0.03)	2	(0.75)			3	(0.08)
生殖系および乳房障害								
不規則月経	1	(0.03)					1	(0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態								
倦怠感	6	(0.20)					6	(0.16)
医療機器機能不良	1	(0.03)					1	(0.03)
口渇	6	(0.20)					6	(0.16)
末梢性浮腫			2	(0.75)			2	(0.05)
浮腫	2	(0.07)					2	(0.05)
無力症					1	(0.18)	1	(0.03)
異常感			2	(0.75)	1	(0.18)	3	(0.08)
疲労			1	(0.37)			1	(0.03)
発熱	1	(0.03)			1	(0.18)	2	(0.05)
胸痛			3	(1.12)			3	(0.08)
胸部不快感	3	(0.10)	6	(2.24)	3	(0.54)	12	(0.32)
臨床検査								
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(0.17)	5	(1.87)	2	(0.36)	12	(0.32)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23	(0.79)	1	(0.37)			24	(0.64)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	25	(0.85)	5	(1.87)	2	(0.36)	32	(0.85)
ヘマトクリット増加	2	(0.07)					2	(0.05)
ヘマトクリット減少	1	(0.03)					1	(0.03)
ヘモグロビン増加	3	(0.10)					3	(0.08)
ヘモグロビン減少	1	(0.03)					1	(0.03)
リンパ球数増加	2	(0.07)					2	(0.05)
好中球数増加	1	(0.03)					1	(0.03)
好酸球数増加	1	(0.03)	1	(0.37)			2	(0.05)
尿中ウロビリノーゲン増加			1	(0.37)			1	(0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	心室性頻脈性不整脈承認時、再審査時の合算		発作性心房細動・粗動承認時		発作性心房細動・粗動特定使用成績調査時		合計	
尿中ブドウ糖陽性			1	(0.37)			1	(0.03)
心電図PQ間隔延長					14	(2.54)	14	(0.37)
心電図PR延長			2	(0.75)	1	(0.18)	3	(0.08)
心電図QRS群延長			1	(0.37)	10	(1.81)	11	(0.29)
心電図QT延長	5	(0.17)			15	(2.72)	20	(0.53)
心電図RR間隔延長					4	(0.72)	4	(0.11)
心電図異常	7	(0.24)					7	(0.19)
白血球数増加	4	(0.14)					4	(0.11)
白血球数減少	1	(0.03)					1	(0.03)
総蛋白減少	1	(0.03)					1	(0.03)
肝酵素上昇	1	(0.03)					1	(0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	6	(0.20)					6	(0.16)
血中カリウム増加	6	(0.20)					6	(0.16)
血中カリウム減少	1	(0.03)					1	(0.03)
血中クレアチニン増加	4	(0.14)					4	(0.11)
血中クロール増加	1	(0.03)					1	(0.03)
血中クロール減少					1	(0.18)	1	(0.03)
血中コレステロール増加	2	(0.07)	1	(0.37)			3	(0.08)
血中トリグリセリド増加	4	(0.14)					4	(0.11)
血中ナトリウム減少					1	(0.18)	1	(0.03)
血中ビリルビン増加	4	(0.14)					4	(0.11)
血中ブドウ糖増加					1	(0.18)	1	(0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	5	(0.17)					5	(0.13)
血中尿素増加	14	(0.48)					14	(0.37)
血中尿酸増加	3	(0.10)					3	(0.08)
血圧上昇			2	(0.75)			2	(0.05)
血圧低下	1	(0.03)					1	(0.03)
血小板数減少			1	(0.37)			1	(0.03)
赤血球数増加	2	(0.07)					2	(0.05)
赤血球数減少	1	(0.03)					1	(0.03)
傷害、中毒および処置合併症								
硬膜下血腫					1	(0.18)	1	(0.03)

(2011年4月エーザイ集計 MedDRA ver.13.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度は、性別、年齢別、アレルギー素因の有無別、使用理由別、投与前重症度別、合併症・基礎疾患の有無別、1日平均投与量別、併用薬剤の有無別に以下に示す結果であった。

1) 性別

性別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
男性	1,201	72	6.00%
女性	857	53	6.18%

2) 年齢別

年齢別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
14歳以下	4	0	0.00%
15歳～64歳	1,185	62	5.23%
65歳以上	869	63	7.25%

3) アレルギー素因別

アレルギー素因	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
なし	2,000	117	5.85%
あり	58	8	13.79%

4) 使用理由別

使用理由	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
心室性不整脈	1,754	99	5.64%
心室性と上室性不整脈の合併	89	4	4.49%
上室性不整脈 ^{注)}	215	22	10.23%

注) 発作性心房細動・粗動を除く上室性不整脈は承認効能・効果外である。

5) 投与前重症度別

投与前重症度	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
軽症	682	36	5.28%
中等症	1,145	67	5.85%
重症	230	22	9.57%
記載なし	1	0	0.00%

6) 合併症・基礎疾患の有無別

合併症・基礎疾患	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
なし	718	31	4.32%
あり	1,340	94	7.01%
心疾患	767	67	8.74%
高血圧	513	31	6.04%
脂質代謝障害	141	11	7.80%
糖尿病	102	5	4.90%
脳血管疾患	83	3	3.61%
動脈硬化症	22	1	4.55%
血液疾患	17	2	11.76%
精神神経疾患	23	2	8.70%
肝疾患	53	3	5.66%
腎疾患	19	2	10.53%
その他	311	16	5.14%
詳細不明	2	0	0.00%
記載なし	1	0	0.00%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7) 1日平均投与量

投与量 ^{注)}	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
～50mg	40	1	2.50%
51mg～100mg	1,085	53	4.88%
101mg～150mg	414	33	7.97%
151mg～200mg	487	33	6.78%
200mg<	32	5	15.63%

注) 承認用法・用量は100～200mg/日である。

8) 併用薬剤別

併用薬剤の有無	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
なし	707	23	3.25%
あり	1,351	102	7.55%

(1997年7月エーザイ集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 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。[11.1.1 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又は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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

14.1.1 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ある。

（解説）

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」（平成8年3月27日 日薬連発第240号）に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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³⁴⁾。[2.3 参照]

（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³⁴⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

区. 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

- (1) 心脈管系に対しては、モルモット右心房で $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、麻酔下のイヌと迷走神経を切断した麻酔開胸ビーグル犬で各々 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 以上、 $5\text{mg}/\text{kg}$ 以上静注時に心収縮力が低下した。また、ラットへ $100\text{mg}/\text{kg}$ 経口投与した際の血圧、イヌ及びビーグル犬へ各々 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 以上静注した際の血圧と心拍数に抑制が認められた。
- (2) 中枢神経系に対する影響では、ラットにおいて30及び $100\text{mg}/\text{kg}$ の経口投与で軽度の眼瞼下垂及び一過性の流涎、 $10\text{mg}/\text{kg}$ の静脈内投与で軽度一過性の脊髄反射の抑制が認められた。また、マウスにおいて $100\text{mg}/\text{kg}$ の経口投与でペントバルビタール麻酔時間の延長、電撃痙攣の抑制及び酢酸writhing抑制作用が認められた。これらの結果は、自律神経系に対する作用及び中枢抑制作用を示唆するものであるが、これらの作用はいずれも軽度であった。
- (3) 消化器系に対する影響では、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 以上の十二指腸内投与で用量依存的に胃液分泌を抑制し、十二指腸運動を亢進した。また、 $30\text{mg}/\text{kg}$ 以上で胃運動を抑制した。これらの機序は明らかではないが、胃液分泌抑制に関しては局所麻酔作用の関与が考えられる。
- (4) 腎機能に対する影響では、ラットにおいて $30\text{mg}/\text{kg}$ 以上の経口投与でNa利尿を示し、麻酔下のイヌにおいては $5\text{mg}/\text{kg}$ の静脈内投与で逆に減少を示したことから、動物種差のある可能性がある。また、麻酔下のイヌにおける尿量減少は腎血流量の低下に基づく作用と考えられるが、その影響は軽度であった。
- (5) 骨格筋の攣縮に対して全く抑制を示さず、高用量では逆に攣縮張力の増加を示した。これら高用量で認められた収縮増強反応は、局所麻酔薬であるテトラカインによっても認められることから局所麻酔作用を有する化合物に共通する性質である可能性がある。
- (6) 摘出平滑筋標本における収縮の検討結果から、抗コリン及び α 遮断作用を持たず、高濃度ではセロトニン及びヒスタミン収縮を抑制した。
- (7) 局所麻酔作用に関しては、フレカイニド酢酸塩はリドカインと同等以上の局所麻酔作用を有するが、その発現用量は主薬効用量の100~1000倍と極めて高い。
- (8) ラットの耐糖能に対して $100\text{mg}/\text{kg}$ の経口大量投与で悪化した。また、ヒト血小板凝集に対して $10^{-4}\text{mol}/\text{L}$ 以上で抑制した。

(3) 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³⁵⁾

試 験		LD ₅₀ 値および 95% 信頼限界 (mg/kg)		
		経口投与	皮下投与	静脈内投与
マウスにおける急性毒性試験 (dl 体)	雄	170.0 (259.0~123.0)	191.7 (—————)	23.8 (28.5~20.0)
	雌	239.6 (380.0~153.0)	188.0 (281.0~140.0)	27.4 (33.2~22.2)
ラットにおける急性毒性試験 (dl 体)	雄	1561 (23440~939)	214.7 (285.3~162.1)	16.2 (18.7~14.1)
	雌	1346 (13025~835)	221.5 (—————)	17.1 (19.4~14.9)
イヌにおける急性毒性試験 (dl 体)	カプセル充填投与	最小致死量は 200mg/kg 以上		
	1% 溶液の経管法投与	最小致死量は 50mg/kg 以上		
マウスにおける d 体と 1 体の急性毒性試験	d 体	雄	575.7 (766.3~406.2)	
		雌	658.3 (1089.7~443.9)	
	1 体	雄	410.5 (622.9~233.1)	
		雌	656.7 (929.1~455.0)	
マウスにおける主代謝物の急性毒性試験	M-1	雄	114.5 (137.7~95.1)	
	M-1	雌	114.5 (136.8~95.8)	
M-2	雄	507.0 (594.0~406.0)		
	雌	605.0 (696.0~539.0)		

————— 算出不可

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラットに 10、20、40 及び 80mg/kg/日を 13 週間経口投与した結果、20mg/kg 以上で摂水量増加、心重量の増加、40mg/kg 以上で脱毛、肝重量の増加、80mg/kg で体重増加の抑制、精巣の小型化及び精巣の組織学的変化が認められた。

また、イヌに 10、20 及び 40mg/kg/日を 13 週間経口投与した結果、20mg/kg 以上で血清電解質異常が認められ、雌では性周期に対応した卵巣と子宮の正常な組織変化が観察されなかった。40mg/kg では体重増加抑制、摂水量減少、精巣、卵巣、子宮の重量低下も認められた³⁶⁾。

2) 慢性毒性

ラットに 15、30 及び 60mg/kg/日を 24 ヶ月間経口投与した結果、15mg/kg 以上で体重増加抑制、30mg/kg 以上で尿道口周囲の汚れが認められた。組織学的には、加齢に伴う変化以外は認められなかった。また、イヌに 10、20 及び 40mg/kg/日を 18 ヶ月間経口投与した結果、10mg/kg 以上で口腔粘膜、耳介、粘膜の潮紅、PQ 間隔の延長などの変化が用量依存的に認められた。その他 20mg/kg 以上で体重増加抑制、心重量の増加などの変化が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

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では、変異誘起性、染色体異常誘発ともに陰性であった。

(4) がん原性試験

癌原性

マウスに 18 ヶ月、ラットに 24 ヶ月間 15、30、60mg/kg/日を混餌により投与した結果、癌原性は認められなかった³⁷⁾。

区. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

雌雄ラットに 10、30 及び 60mg/kg/日を経口投与した結果、親動物の生殖機能に影響は認められなかった。60mg/kg で黄体数、着床数の軽度な減少が認められた。胎児発生への影響は認められなかった³⁸⁾。

2) 器官形成期投与試験

妊娠ラットに 10、30、60 及び付加用量として 80mg/kg/日を経口投与した結果、60 及び付加用量の 80mg/kg で母動物の死亡、体重増加抑制が認められた。胎児に対しては 30mg/kg 以上で胎児の発育抑制、60mg/kg 以上で母動物及び胎児の血流障害に基づくと考えられる催奇形性ならびに胚・胎児死亡が認められた。新生児については生存率、成長及び機能発達への影響は認められなかった³⁹⁾。

一方、妊娠ウサギに 4、10、30 及び付加用量として 40mg/kg/日を経口投与した結果、30 及び 40mg/kg で母動物の体重及び摂餌量減少、40mg/kg で死亡例が認められた。胎児に対する催奇形性は認められなかったが、30mg/kg 以上で胎児の発育抑制、40mg/kg で胚・胎児死亡が認められた⁴⁰⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験

妊娠ラットに 10、30 及び 60mg/kg/日を経口投与した結果、60mg/kg で母動物の体重、摂餌量の減少が認められた。新生児に対しては、60mg/kg で分娩児数、生存児数の減少、新生児の発育抑制などが認められた⁴¹⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性

マウス、ウサギ及びモルモットを用いた抗原性試験において、抗原性は認められなかった⁴²⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：タンボコール錠 50mg・錠 100mg・細粒 10%

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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈錠〉

20.1 バラ包装は、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）。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同効薬：タンボコール静注 50mg

同効薬：

一般名	商品名
ジソピラミド	リスモダンカプセル 100mg・カプセル 50mg
ジソピラミドリン酸塩	リスモダンR錠 150mg
メキシレチン塩酸塩	メキシチールカプセル 50mg・カプセル 100mg
アプリンジン塩酸塩	アスペノンカプセル 10・カプセル 20
プロバフェノン塩酸塩	プロノン錠 100mg・錠 150mg
シベンゾリンコハク酸塩	シベノール錠 50mg・錠 100mg
ピルシカイニド塩酸塩水和物	サンリズムカプセル 25mg/サンリズムカプセル 50mg

7. 国際誕生年月日

1982年6月25日

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タンボコール錠 50mg	1991年6月28日	20300AMZ00442000	1991年8月23日	1991年8月27日
タンボコール錠 100mg	1991年6月28日	20300AMZ00443000	1991年8月23日	1991年8月27日
タンボコール細粒 10%	2015年2月16日	22700AMX00341000	2015年6月19日	2015年6月29日

9. 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

〈タンボコール錠 50mg・錠 100mg〉

頻脈性不整脈の効能・効果、用法・用量の一部変更承認年月日：2007年6月21日

小児の頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）の効能・効果、用法・用量の一部変更承認年月日：2010年5月13日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈タンボコール錠 50mg・錠 100mg〉

再審査結果通知年月日：1999年3月3日

再審査結果の内容：効能又は効果、用法及び用量に変更なし

11. 再審査期間

〈タンボコール錠 50mg・錠 100mg〉

6年間（1991年6月28日～1997年6月27日：終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
タンボコール錠 50mg PTP 100T PTP 500T バラ 500T	2129009F1020	2129009F1020	102606101 102606101 102606101	612120303
タンボコール錠 100mg PTP 100T PTP 500T	2129009F2026	2129009F2026	102607801 102607801	612120304
タンボコール細粒 10% 50g	2129009C1023	2129009C1023	124298001	622429801

14. 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) 新 博次ら：臨床薬理, 1988 ; 19 (3) : 563-572 | TMB - 0015 |
| 2) 新 博次ら：臨牀と研究, 1986 ; 63 (9) : 3101-3108 | TMB - 0044 |
| 3) 橋場邦武ら：循環器科, 1988 ; 23 : 395-406 | TMB - 0039 |
| 4) Atarashi H. et al. : Circ. J., 2007 ; 71 : 294-300 | TMB - 0521 |
| 5) 加藤和三ら：臨床医薬, 1989 ; 5 (7) : 1433-1453 | TMB - 0022 |
| 6) 山田和生ら：臨牀と研究, 1990 ; 67 (6) : 1943-1956 | TMB - 0023 |
| 7) 加藤和三ら：臨床評価, 1989 ; 17 : 219-241 | TMB - 0016 |
| 8) 新 博次ら：臨牀と研究, 1995 ; 72 (7) : 1783-1798 | TMB - 0217 |
| 9) 加藤和三ら：臨床医薬, 1989 ; 5 (12) : 2613-2625 | TMB - 0026 |
| 10) 中村 節ら：呼吸と循環, 1988 ; 36 (8) : 885-891 | TMB - 0024 |
| 11) 松岡俊之ら：新薬と臨床, 2011 ; 60 (5) : 916-954 | TMB - 0639 |
| 12) Kvam D. C. et al. : Am. J. Cardiol., 1984 ; 53 : 22B-25B | TMB - 0004 |
| 13) Akiyama K. et al. : Jpn. Heart J., 1989 ; 30 (4) : 487-495 | TMB - 0003 |
| 14) 加藤浩嗣ら：薬理と治療, 1997 ; 25 (1) : 131-139 | TMB - 0252 |
| 15) 加藤浩嗣ら：薬理と治療, 1997 ; 25 (1) : 121-530 | TMB - 0251 |
| 16) Ikeda N. et al. : J. Am. Coll. Cardiol., 1985 ; 5 (2) : 303-310 | TMB - 0002 |
| 17) Borchard U. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 1982 ; 4 (2) : 205-212 | TMB - 0155 |
| 18) Schulze B. J. J. et al. : Arzneim. Forsch., 1982 ; 32 (II) (9) : 1025-1029 | TMB - 0156 |
| 19) Cowan J. C. et al. : Eur. J. Pharmacol., 1981 ; 73 : 333-342 | TMB - 0157 |
| 20) 高仲知永ら：環境医学研究所年報, 1987 ; 38 : 204-208 | TMB - 0005 |
| 21) 澤田光平：薬理と治療, 1997 ; 25 (1) : 141-149 | TMB - 0253 |
| 22) Cambell T. J. : Br. J. Pharmacol., 1983 ; 80 : 33-40 | TMB - 0142 |
| 23) 加藤浩嗣ら：基礎と臨床, 1991 ; 25 (15) : 4785-4794 | TMB - 0096 |
| 24) 新 博次ら：心電図, 1987 ; 7 (5) : 619-626 | TMB - 0014 |
| 25) 金澤知博ら：臨床薬理, 1990 ; 21 (4) : 713-723 | TMB - 0025 |
| 26) 加藤林也ら：臨床薬理, 1989 ; 20 (3) : 505-513 | TMB - 0017 |
| 27) Russell G. A. B. et al. : Arch. Dis. Child., 1989 ; 64 : 860-862 | TMB - 0624 |
| 28) Doki Kosuke. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2006 ; 62 : 919-926 | TMB - 0517 |
| 29) 土岐浩介ら：臨床薬理, 2009 ; 40 : S176 | TMB - 0622 |
| 30) Wagner X. et al. : Am. Heart J., 1990 ; 119 (3Pt.1) : 700-702 | TMB - 0153 |
| 31) McQuinn R. L. et al. : Drug Metab. Disposition, 1984 ; 12 (4) : 414-420 | TMB - 0001 |
| 32) Bailie G. R. et al. : J. Clin. Pharm. Ther., 1988 ; 13 (2) : 121-124 | TMB - 0352 |
| 33) Forland S. C. et al. : J. Clin. Pharmacol., 1988 ; 28 : 259-267 | TMB - 0027 |
| 34) Echt D. S. et al. : N. Engl. J. Med., 1991 ; 324 (12) : 781-788 | TMB - 0036 |
| 35) 小倉一晃ら：基礎と臨床, 1989 ; 23 (5) : 1719-1722 | TMB - 0007 |
| 36) Harling R. J. et al. : 基礎と臨床, 1989 ; 23 (5) : 1755-1784 | TMB - 0018 |
| 37) Case M. T. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., 1984 ; 73 : 232-242 | TMB - 0013 |
| 38) 餅田久利ら：基礎と臨床, 1989 ; 23 (5) : 1785-1795 | TMB - 0008 |
| 39) 西村 修ら：基礎と臨床, 1989 ; 23 (5) : 1797-1814 | TMB - 0009 |
| 40) 大角 勇ら：基礎と臨床, 1989 ; 23 (5) : 1815-1822 | TMB - 0010 |
| 41) 松原孝雄ら：基礎と臨床, 1989 ; 23 (5) : 1823-1835 | TMB - 0011 |
| 42) 勝谷成男ら：基礎と臨床, 1989 ; 23 (5) : 1836-1841 | TMB - 0012 |

XI. 文献

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

2022年6月時点、南アフリカ、オーストラリア等で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦等に関する海外情報

国内における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

国内における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。[2.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること。ヒトにおいて乳汁中へ移行することが報告されている。

オーストラリアのカテゴリー分類は以下のとおりである。

	分類
オーストラリアの分類 (2022年8月)	B3 Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

英国SPCにおける記載は、以下のとおりである。

出典	記載内容
英国SPC (2021年10月)	Pregnancy There is no evidence as to drug safety in human pregnancy. In New Zealand White rabbits, high doses of flecainide caused some foetal abnormalities, but these effects were not seen in Dutch Belted rabbits or rats (see section 5.3). The relevance of these findings to humans has not been established. Data have shown that flecainide crosses the placenta to the foetus in patients taking flecainide during pregnancy. Flecainide should only be used in pregnancy if the benefit outweighs the risks. Breast-feeding Flecainide is excreted in human milk. Plasma concentrations obtained in a nursing infant are 5-10 times lower than therapeutic drug concentrations (see section 5.2). Although the risk of adverse effects to the nursing infant is very small, flecainide should only be used during lactation if the benefit outweighs the risks.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

「IV.-6. 製剤の各種条件下における安定性」及び「IV.-8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）」を参照すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

