

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成



剤形	素錠
規格・含量	1錠中 日局アミオダロン塩酸塩 100mg 含有
一般名	和名：アミオダロン塩酸塩（JAN） 洋名：Amiodarone Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日	承認年月日：1992年（平成4年）7月3日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：1992年（平成4年）8月28日 発売年月日：1992年（平成4年）10月1日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社 提携：大正製薬株式会社
担当者の連絡先 ・電話番号・FAX番号	

本 I F は 2021 年 1 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

I F 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	9. その他	9
1. 開発の経緯		1
2. 製品の特徴及び有用性		1
II. 名称に関する項目	V. 治療に関する項目	
1. 販売名	1. 効能又は効果	10
(1) 和名	2. 用法及び用量	10
(2) 洋名	3. 臨床成績	10
(3) 名称の由来	(1) 臨床効果	10
2. 一般名	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	10
(1) 和名(命名法)	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	10
(2) 洋名(命名法)	(4) 検証的試験	10
3. 構造式又は示性式	1) 無作為化並行用量反応試験	10
4. 分子式及び分子量	2) 比較試験	10
5. 化学名(命名法)	3) 安全性試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4) 患者・病態別試験	11
7. CAS登録番号	(5) 治療的使用	11
	1) 使用成績調査・特別調査・市販 後臨床試験	11
	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
III. 有効成分に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合 物群	12
2. 物理化学的性質	2. 薬理作用	12
(1) 外観・性状	(1) 作用部位・作用機序	12
(2) 溶解性	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
(3) 吸湿性	VII. 薬物動態に関する項目	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	1. 血中濃度の推移・測定法	15
(5) 酸塩基解離定数	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(6) 分配係数	(2) 最高血中濃度到達時間	15
(7) その他の主な示性値	(3) 通常用量での血中濃度	15
3. 有効成分の各種条件下における安定 性	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	16
4. 有効成分の確認試験法	2. 薬物速度論的パラメータ	16
5. 有効成分の定量法	(1) 吸収速度定数	16
IV. 製剤に関する項目	(2) バイオアベイラビリティ	16
1. 剤形	(3) 消失速度定数	17
(1) 剤形の区別及び性状	(4) クリアランス	17
(2) 製剤の物性	(5) 分布容積	17
(3) 識別コード	(6) 血漿蛋白結合率	17
2. 製剤の組成	3. 吸収	17
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4. 分布	17
(2) 添加物	(1) 血液-脳関門通過性	17
3. 製剤の各種条件下における安定性	(2) 胎児への移行性	17
4. 混入する可能性のある夾雑物	(3) 乳汁中への移行性	17
5. 溶出試験	(4) 髄液への移行性	17
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	(5) その他の組織への移行性	18
7. 製剤中の有効成分の定量法		
8. 容器の材質		

5. 代謝	19
(1) 代謝部位及び代謝経路	19
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	20
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	20
6. 排泄	20
(1) 排泄部位	20
(2) 排泄率	20
(3) 排泄速度	20
7. 透析等による除去率	21
(1) 腹膜透析	21
(2) 血液透析	21
(3) 直接血液灌流	21

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	22
2. 禁忌内容とその理由	22
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	22
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
7. 相互作用	25
(1) 併用禁忌とその理由	25
(2) 併用注意とその理由	26
8. 副作用	28
(1) 副作用の概要	28
1) 重大な副作用と初期症状	28
2) その他の副作用	30
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	31
(3) 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	33
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	34
9. 高齢者への投与	34
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34
11. 小児等への投与	34

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
13. 過量投与	34
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	34
15. その他の注意	35
16. その他	35

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	36
2. 毒性	38
(1) 単回投与毒性試験	38
(2) 反復投与毒性試験	38
(3) 生殖発生毒性試験	38
(4) その他の特殊毒性	39

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	40
2. 貯法・保存条件	40
3. 薬剤取扱い上の注意点	40
4. 承認条件	40
5. 包装	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
9. 薬価基準収載年月日	41
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	41
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
12. 再審査期間	41
13. 長期投与の可否	41
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	41
15. 保険給付上の注意	41

XI. 文献

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	43
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	45
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アミオダロン塩酸塩は1962年ベルギーの Labaz 研究所において狭心症の治療を目的とし、冠血管拡張薬として合成されたベンゾフラン誘導体である。1969年イヌにおいて、また、1970年ヒトにおいてアミオダロン塩酸塩の抗不整脈作用が証明された。本剤は Vaughan Williams 分類のⅢ群に属する不整脈治療剤であり、経口投与が可能なことから欧州各国で実用化された。米国においては、1985年に他剤無効の致死的不整脈に限定し、FDA の1A 分類で審査、承認された。本邦においては、1992年7月に「生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合；心室細動、心室性頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動」の効能・効果で承認された。

循環器関連健保協議会（日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心電学会及び日本不整脈学会）より厚生労働大臣に対して提出された「心不全に伴う心房細動患者に対するアミオダロン塩酸塩（アンカロン錠）の効能追加について」に係る要望書及び厚生労働省医政局研究開発振興課からの心不全（低心機能）に伴う心房細動に対する適応追加の要請を受けて、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付 研第4号・医薬審第104号）に基づき、海外における本剤の承認状況及び使用状況、並びに国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された論文等を科学的根拠として、「心不全（低心機能）に伴う心房細動」の効能・効果の追加に関して申請を行い、2010年9月に承認された。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 他剤無効の、生命に危険のある再発性心室細動や心室性頻拍および心不全（低心機能）または肥大型心筋症に伴う心房細動に対し有効性を示す。
2. 心不全（低心機能）患者の左室機能を低下させることなく、抗不整脈効果を示す。
3. 心筋細胞において活動電位持続時間および有効不応期を延長させる Vaughan Williams 分類Ⅲ群に属する薬剤である。
4. 急性作用と慢性作用があり、急性作用は Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ チャネル、慢性作用は K^+ チャネル、および交感神経 α 受容体、 β 受容体が主な標的分子であり、幅広く作用する。
5. 総症例104例中、副作用は63例（60.6%）に認められた。主な副作用は、甲状腺機能異常27件、角膜色素沈着22件、血清 T_3 値上昇12件、 T_4 値の増加10件および TSH 上昇10件であった。（承認時）

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

他の臨床検査値異常としては、ALT（GPT）上昇11件（0.81%）、AST（GOT）上昇9件（0.67%）、LDH 上昇7件（0.52%）などであった。（承認時・再審査終了時合算）

なお、重大な副作用として間質性肺炎、肺線維症、肺炎、既存の不整脈の重度の悪化、Torsades de pointes、心不全、徐脈、心停止、完全房室ブロック、血圧低下、劇症肝炎、肝硬変、肝障害、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、甲状腺機能低下症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、肺出血、急性呼吸窮迫症候群（心臓、心臓以外の手術後）、無顆粒球症、白血球減少が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アンカロン®錠100

(2) 洋名

Ancaron® tab.100

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

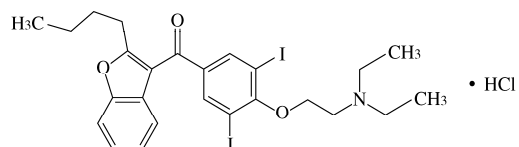
アミオダロン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

amiodarone (r-INN)

Amiodarone Hydrochloride (JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$

分子量 : 681.77

5. 化学名 (命名法)

化学名 : (2-Butylbenzofuran-3-yl) {4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3, 5-diiodophenyl}
methanone monohydrochloride (IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AMD

7. CAS 登録番号

1951-25-3 amiodarone

19774-82-4 amiodarone hydrochloride

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

毒薬

処方箋医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

80℃の水に極めて溶けやすく、ジクロロメタンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

アミオダロン塩酸塩を室温、相対湿度75%下に放置し重量増加率(%)を測定したところ、ほとんど変化せず、アミオダロン塩酸塩の吸湿性は低いことが示された。

表Ⅲ－1. アミオダロン塩酸塩の吸湿性（室温・75%RH）

時 間	1 時間後	2 時間後	5 時間後	76 時間後
重量増加率 (%)	0.13	0.18	0.19	0.19

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約161℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.97（電位差滴定法、テトラヒドロフラン・水混液を用いた外挿値）

(6) 分配係数

オクタノール／水（McIlvaine 緩衝液：リン酸二ナトリウム0.2mol/L、クエン酸0.1mol/L：pH7.0）： 1.33×10^5 以上

(7) その他の主な示性値

比吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （242nm）：515～565

pH：本品1.0g に新たに煮沸して冷却した水20mL を加え、80℃に加温して溶かし、冷却した液の pH は3.2～3.8である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－２. アミオダロン塩酸塩の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存容器	結果
長期	室温	36ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	36ヵ月間安定
苛 体 状 態	加温 37℃ 50℃	6ヵ月 6ヵ月		6ヵ月で分解物が微量検出された。
	加湿 室温・60%RH 室温・85%RH	6ヵ月 6ヵ月		6ヵ月で分解物が微量検出された。
	加温・加湿 50℃・85%RH	6ヵ月		6ヵ月で分解物が約0.2%検出された。 3ヵ月から色調の変化（淡灰白色から微黄色）が認められた。
	光 水銀灯 (4500Lx)	4日		白色ガラス瓶 (開栓)
酷 水 溶 液 状 態	室温 水溶液 (pH4.0)	36ヵ月	無色透明 ガラスアンプル (窒素置換)	定量値の著しい低下はみられなかったが、薄層クロマトグラフィーにより分解物の検索を行ったところ、4種の分解物が検出され、その生成量は24～36ヵ月で0.4～2.0%であった。

注：室温：15～25℃に調節された保存室（暗所）

4. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「アミオダロン塩酸塩」の確認試験による。

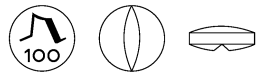
5. 有効成分の定量法

日本薬局方「アミオダロン塩酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

外 形	色・剤形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	白色～微黄色 素錠	約 8	約 3.4	約 187

(2) 製剤の物性

日本薬局方「アミオダロン塩酸塩錠」に適合する。

(3) 識別コード

Λ100

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中に 日局アミオダロン塩酸塩100mg を含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物

トウモロコシデンプン

ポビドン

軽質無水ケイ酸

ステアリン酸マグネシウム

IV. 製剤に関する項目

3. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1. アンカロン錠の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存容器	結果
予備安定性試験	40℃・75%RH 50℃・75%RH 65℃・75%RH	4週間	PTP包装 (アルミ袋入)	65℃・75%RH の場合のみ2週目よりわずかな色調の変化（白色→微黄白色）及び崩壊時間の短縮傾向が認められた。
	36ヵ月安定であった。			
長期保存試験	室温*	36ヵ月		
苛酷試験	35℃	5年	PTP包装	※1
	45℃	3年		※2
	35℃・70%RH	5年		※3
加速試験	室温 40℃・75%RH	6ヵ月	PTP包装 (アルミ袋入)	6ヵ月安定であった。
相対比較試験	40℃・75%RH	12週間	PTP包装 (アルミ袋入)	12週間安定であった。
			ポリエチレンドラム	

*：室温：9.5～35.3℃

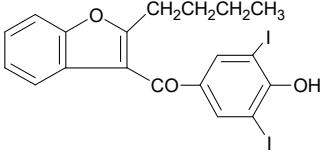
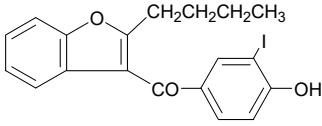
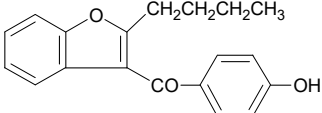
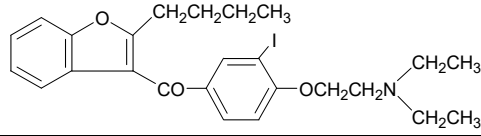
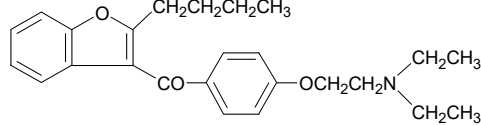
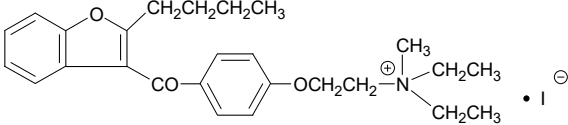
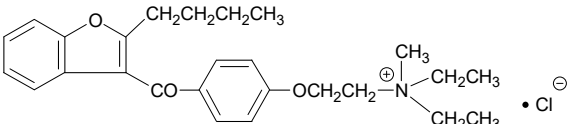
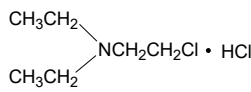
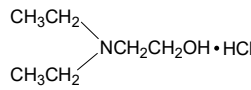
※1 保存1年から分解物が微増し、5年では0.5%程度まで増加した。

※2 保存1年からやや黄色への色調変化及び分解物が微増し、3年で0.5%まで増加した。

※3 保存3ヵ月でやや黄色への色調変化及び分解物が検出され、5年で1.5%まで増加した。

IV. 製剤に関する項目

4. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質	構造及び由来
B.D.I.	<p>2-ブチル-3-(3,5-ジヨード-4-ヒドロキシベンゾイル) ベンゾフラン</p>  <p>分解物 合成中間体</p>
B.M.I.	<p>2-ブチル-3-(3-ヨード-4-ヒドロキシベンゾイル) ベンゾフラン</p>  <p>分解物</p>
B.O.	<p>2-ブチル-3-(4-ヒドロキシベンゾイル) ベンゾフラン</p>  <p>分解物 合成中間体</p>
L6355	<p>2-ブチル-3-(β-ジエチルアミノ-4-エトキシ-3-ヨードベンゾイル) ベンゾフラン</p>  <p>分解物</p>
L3937	<p>2-ブチル-3-(β-ジエチルアミノ-4-エトキシベンゾイル) ベンゾフラン</p>  <p>分解物</p>
L25233	<p>アミオダロンメチルアンモニウムヨードライド</p>  <p>副生成物</p>
L25182	<p>アミオダロンメチルアンモニウムクロライド</p>  <p>副生成物</p>
CD・HCl	<p>1-クロロ-2-ジエチルアミノエタン塩酸塩</p>  <p>合成試薬</p>
AmOH・HCl	<p>ジエチルアミノエタノール塩酸塩</p>  <p>分解物</p>

(承認時資料：1992年7月)

IV. 製剤に関する項目

5. 溶出試験

日本薬局方「アミオダロン塩酸塩錠」の溶出性に従って試験を行うとき、これに適合する。

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方「アミオダロン塩酸塩錠」の確認試験による。

7. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「アミオダロン塩酸塩錠」の定量法による。

8. 容器の材質

PTP：アルミニウム、ポリプロピレン

ピロー包装：ポリエチレン、アルミニウム、ポリエチレンテレフタレート

9. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合
心室細動、心室性頻拍
心不全（低心機能）又は肥大型心筋症に伴う心房細動

2. 用法及び用量

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

維持期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日200mg を1～2回に分けて経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

本剤は、他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合の、生命に危険のある再発性心室細動、再発性心室性頻拍及び肥大型心筋症に伴う再発性心房細動に対して一般臨床試験を行い、本剤の有用性が認められた^{1,2)}。

表 V - 1. 国内臨床試験

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

1) [加藤和三 他：臨床医薬 6(11)：2311-2338, 1990]

2) [戸嶋裕徳 他：臨床医薬 7(1)：129-149, 1991]

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

特別調査（現在の特定使用成績調査）

再審査期間（平成4年7月3日～平成10年7月2日）終了時まで本剤が投与された全例において安全性について検討を行った。

総症例1,248例中、副作用は556例（44.6%）に認められた。

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 Vaughan Williams 分類Ⅲ群に属する不整脈治療剤

ソタロール塩酸塩、ニフェカラント塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁻⁸⁾

心筋の K⁺チャンネル遮断作用により活動電位持続時間、有効不応期を延長させる。

また、Na⁺チャンネル遮断作用、Ca²⁺チャンネル遮断作用及び抗アドレナリン作用を併せ持つ。

Sicilian Gambit

不整脈の新たな治療戦略を探るために欧州心臓病学会の不整脈ワーキンググループを中心として1990年からはじめられた国際会議であり、これまでに4回の報告書（1991、1994、1998、2001）が出されている。1991年と1994年の報告書では、各種不整脈治療薬の特徴がさまざまな標的分子に対する作用プロフィールを示すスプレッドシートとして提示された。

アミオダロン薬理作用のスプレッドシート表示 (Sicilian Gambit)

薬物	チャンネル						受容体				ポンプ	臨床効果			心電図所見		
	Na			Ca	K	If	α	β	M ₂	A ₁	Na/K ATPase	左室 機能	洞 調律	心外性 副作用	PR	QRS	JT
	Fast	Med	Slow														
アミオダロン	○			○	●		●	●				→	↓	●	↑		↑

急性作用

	I _K (I _{Kr}), I _{K,ACh} , I _{K,Na} , I _{K,ATP}																			
アミオダロン	●			●	●		○	○							↓	↓→	○	↑	↑→	→

慢性作用

	I _K (I _{Ks}), I _{to}																
アミオダロン				○	●		●	●			○	→	↓	●	→	→	↑

Naチャンネルブロックは主として不活性化(I)状態で生ずる。

遮断作用の相対的強さ (○: 弱い、●: 中等度、●: 強い)。

矢印は臨床効果と心電図変化の方向を示す (↑: 増大、↓: 減少、→不変)。

受容体 (α: α受容体、β: β受容体、M₂: ムスカリン₂受容体、A₁: アデノシン受容体)

静脈内投与（急性作用）と経口投与（慢性作用）では、チャンネルの遮断様式に違いが認められるが、両投与経路ともに K⁺チャンネルの遮断を主とするマルチチャンネル遮断作用によって心筋活動電位持続時間及び有効不応期を延長すること、ならびに抗アドレナリン作用によって抗不整脈効果を発揮する。

VI. 薬効薬理に関する項目

(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⁹⁻¹³,※

本剤は下記の種々の実験的不整脈に対して抑制作用を示した。

表VI-1. 種々の実験的不整脈に対する作用

誘発物質	不整脈の種類	動物種	経路	投与量 (mg/kg)
クロロホルム	心室細動	マウス	i.p.	100~200
			p.o.	250~1000
			p.o.	50 6weeks
			p.o.	100 3weeks
塩化カルシウム	心室細動	ラット	i.v.	15
アコニチン	心室性頻拍	ラット	i.v.	5~10
ウアバイン	心室細動・粗動	モルモット	i.v.	6.25~50
エピネフリン	心室性期外収縮	イヌ	i.v.	2~5
塩化バリウム	心室性期外収縮	イヌ	i.v.	10
アセチルコリン	心房細動	イヌ	i.v.	10
アコニチン	心室性頻拍	イヌ	i.v.	10
冠動脈結紮	心室性不整脈	イヌ	i.v.	5,10,20
		イヌ	p.o.	10~40 1~4weeks
		ラット	i.v.	10,15
		ラット (摘出心)	i.v.	1.25~10 (7~56μmol/kg)
		ラット (摘出心)	i.p.	5~50 1~3weeks (30~260μmol/kg)

(※：承認時資料：1992年7月)

2. 電気生理学的作用^{9,12,14},※

(1) *in vivo* (イヌ)

表VI-2. 電気生理学的作用 (*in vivo*)

		作用
自動性	洞房調律	↓
	心室固有調律	—
伝導速度	心房内伝導速度	↓
	房室伝導速度	↓
不応期	房室結節	↑
	心房筋・心室筋	↑

—：不変、↓：低下、↑：延長

(※：承認時資料：1992年7月)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) *in vitro* (ウサギ)

表VI-3. 電気生理学的作用 (*in vitro*)

	静止膜電位	活動電位振幅	50%再分極時間	90%再分極時間
心 房 筋	—	—	↑	↑
心 室 筋	—	—	↑	↑

	最大拡張期電位	活動電位振幅	4相傾斜	100%再分極時間
洞房結節	—	—	↓	↑

	不応期
乳 頭 筋	↑

— : 不変、↓ : 低下、↑ : 延長

3. 抗アドレナリン作用¹²⁾

心血管系で α あるいは β アドレナリン受容体作動薬と非競合的に拮抗する作用を有する。

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

該当資料なし

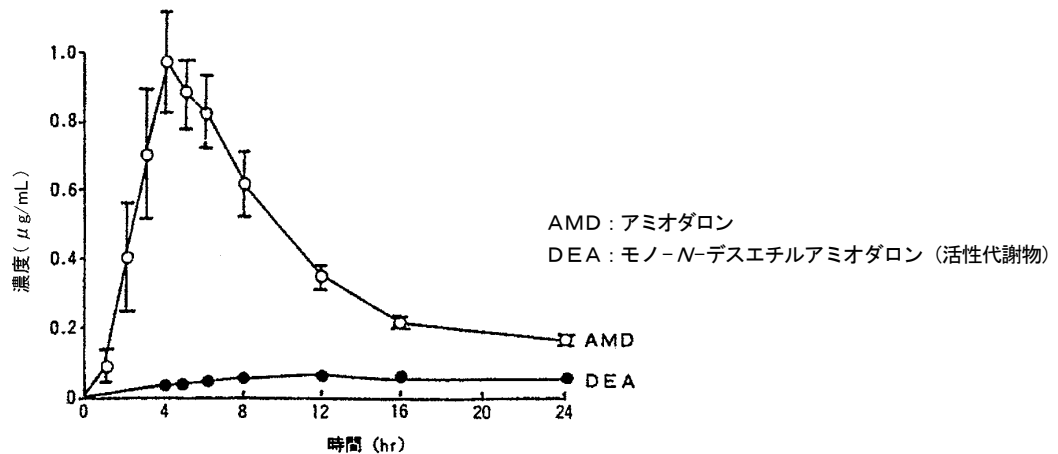
(2) 最高血中濃度到達時間¹⁵⁾

日本人患者8例にアンカロン錠400mg を単回経口投与後、約4.6時間で最高血漿中濃度に到達した。

(3) 通常用量での血中濃度

1. 単回投与¹⁵⁾

日本人患者8例にアンカロン錠400mg を単回経口投与した時の血漿中濃度の推移を示した。



図VII-1. アンカロン錠400mg 単回経口投与時の血漿中濃度の推移

表VII-1. アンカロン錠400mg 単回経口投与時の薬物動態学的パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
AMD	1.194 ± 0.105 (0.810-1.691)	4.6 ± 0.6 (2.0-8.0)	13.4 ± 2.4 (7.2-24.3)	9.725 ± 0.937 (6.916-13.960)
DEA	0.060 ± 0.009 (0.030-0.095)	14.1 ± 2.3 (5.0-24.0)	$60.3 \pm 15.8^*$ (31.9-122.2)	1.016 ± 0.146 (0.508-1.692)

8例 (*5例) の平均 \pm S.E. (範囲)

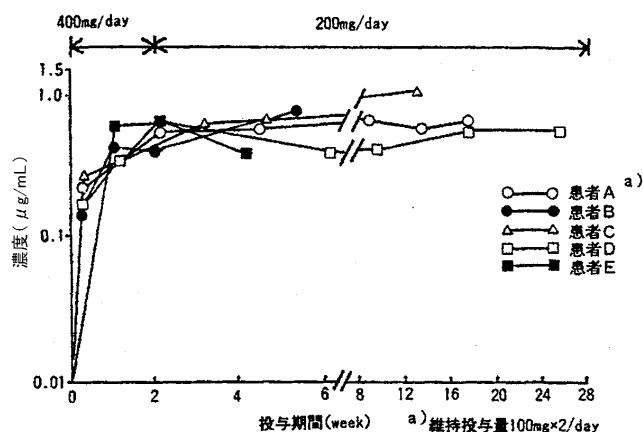
VII. 薬物動態に関する項目

2. 反復投与¹⁵⁾

日本人患者5例にアンカロン錠を1ヵ月以上反復投与（導入期：400mg/日2週間、維持期：200mg/日）した時の血漿中濃度の推移を示した。

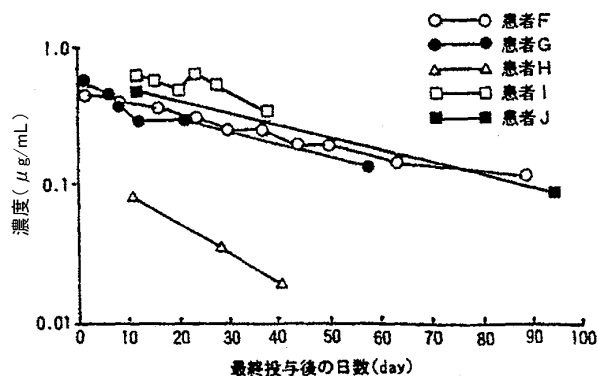
血漿中アミオダロン濃度は投与回数に従い上昇するが、数ヵ月間投与により定常状態に達した。

2ヵ月以上200mg/日反復投与した3名の測定値は0.562～1.060 μ g/mLであった。



図VII-2. アンカロン錠反復経口投与時の血漿中アミオダロン濃度の推移

また、投与中止後の血漿からの消失は緩慢でその半減期は平均30.9日であった。



図VII-3. アンカロン錠反復投与中止後の血漿中アミオダロン濃度の推移

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ（外国人データ）

生物学的利用率は、個体差が大きく31～65%である¹²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス（外国人データ）

<参考> 143~157mL/min（急速静脈注射時）¹²⁾

(5) 分布容積（外国人データ）

<参考> 106±38L/kg（急速静脈注射時）¹²⁾

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考> [*in vitro*] ¹⁶⁾

¹²⁵I-アミオダロン塩酸塩を用いてゲルろ過によって測定したアミオダロンのヒト血清蛋白との結合率は96%であった。アルブミンとの結合が主であり、一部、 β -lipoproteinのような高分子蛋白とも結合していることが示された。

3. 吸収

吸収部位（外国人データ）

吸収は15時間程持続しており、消化管全域にわたって吸収が行われていることが示唆された¹⁷⁾。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性（外国人データ）

胎盤通過率¹²⁾

アミオダロン：約26%

(3) 乳汁中への移行性（外国人データ）

アミオダロン：乳汁中濃度は母体血清中濃度に比べ2~13倍¹⁸⁾

モノ-N-デスエチルアミオダロン：乳汁中濃度は母体血清中濃度に比べ1~4倍¹⁸⁾

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性（外国人データ）

脂肪、肝、肺及びリンパ節への移行性は高い。特に脂肪からの消失は緩慢で、反復投与により高濃度蓄積する¹²⁾。

<参考> [ラット、イヌ及びウサギ]

1. 放射能濃度

¹⁴C-アミオダロン塩酸塩をラットに10mg/kg 経口投与した時の組織への移行は良好で大部分の組織で血液濃度を上回る分布が認められた。肝、脂肪、脾及び肺に高濃度の分布が認められたが眼及び脳は比較的低濃度で推移した。

(承認時資料：1992年7月)

2. 反復投与

ラット、イヌ及びウサギにアミオダロン塩酸塩を反復投与し、組織中アミオダロン及びモノ-*N*-デスエチルアミオダロン濃度を測定したところ、いずれの動物種ともアミオダロン濃度が最も高かったのは脂肪であり肺、肝及び甲状腺にも比較的高濃度の分布が認められた。モノ-*N*-デスエチルアミオダロンの分布パターンはアミオダロンに類似していたが大部分の組織において濃度はアミオダロンに比べ低く、特に脂肪においては1/10以下であった^{12),*}。

(※：承認時資料：1992年7月)

3. 胎児移行性

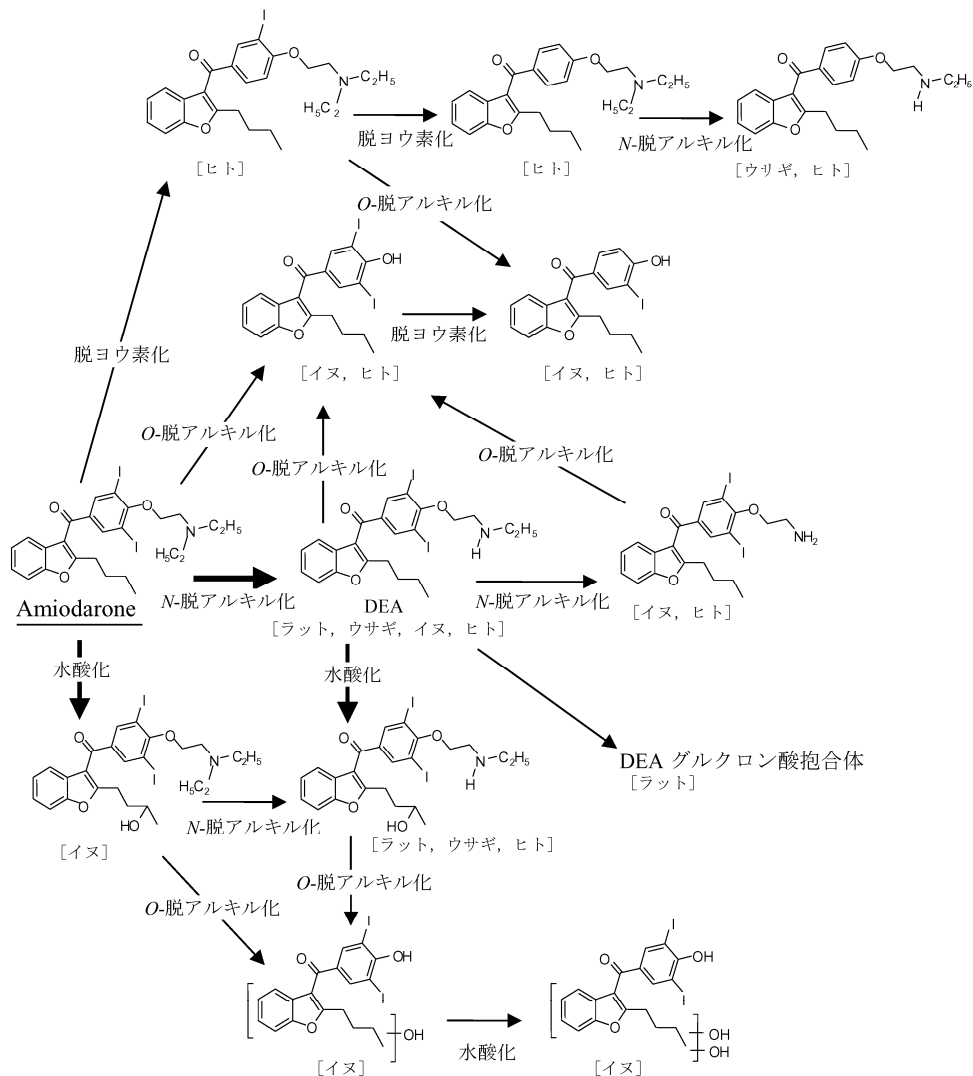
妊娠ラットにアミオダロン塩酸塩35mg/kg/日を出産まで反復投与（7、14、22日間）し、親動物と産児の血漿、肝及び肺組織中濃度を測定したところ、親動物に比べいずれも低濃度であったことから胎児移行性は比較的少ないものと考えられた¹⁹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アミオダロンは、大部分が肝臓で、5つの代謝経路すなわち脱ヨウ素化、*O*-脱アルキル化、*N*-脱アルキル化、水酸化及びグルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合により代謝を受けると推定される¹²⁾。



図VII-4. 推定代謝経路

<参考> [ラット、イヌ、ヒヒ及びウサギ]

1. 胆汁中代謝物

ラット、イヌ及びヒヒに¹⁴C-アミオダロン塩酸塩を25mg/kg 静脈内投与後、胆汁を分析したところいずれの動物種とも未変化体は極めて微量しか存在せず脱ヨウ素化、*O*-脱アルキル化、*N*-脱アルキル化、水酸化及びグルクロン酸又は硫酸抱合反応による多くの代謝物が認められた。ラット、イヌ及びヒヒ胆汁中放射能のうち、それぞれ約70、30及び40%が抱合体であった。代謝物には各動物種間で量的な差が認められたが、質的な差はほとんどなかった*1)。

2. 代謝部位

ラット及びウサギの肝、腎、肺及び消化管を用いた *in vitro* の実験によりアミオダロン塩酸塩は主として肝及び消化管のマイクロゾーム分画で *N*-脱アルキル化されて、モノ-*N*-デスエチルアミオダロン (DEA) が生成することが示された^{20,21)}。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

ヒト肝ミクロソーム画分を用いた試験により、CYP1A1及びCYP3A4がアミオダロンのN-脱エチル化反応に大きく寄与していると考えられた。しかし、CYP1A1はヒト肝臓中にはわずかにしか存在しないこと及び活性代謝物であるモノ-N-デスエチルアミオダロン (DEA) の生成は ketoconazole (CYP3A4阻害剤) 及び nifedipine (CYP3A4の基質) 存在下で阻害されたことから、ヒトにおけるアミオダロンの代謝には CYP3A4の関与が大きいものと考えられた²²⁾。

また、アミオダロンは *in vitro* において CYP2C9、CYP2D6及びCYP3A4の酵素活性を阻害したが、その作用は弱かった。一方、DEA は CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4の活性を阻害した²³⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を大きく受ける。(生物学的利用率31~65%)

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

活性代謝物：モノ-N-デスエチルアミオダロン (DEA)

<参考>

DEA は、アミオダロン塩酸塩と同様の薬理プロファイルを持ち、ほぼ同等の電気生理学的作用及び抗不整脈作用を有することが動物試験において確かめられている。アミオダロン塩酸塩を長期経口投与したときの抗不整脈作用は、アミオダロン本体と DEA によるものと考えられている。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

消失半減期：46日 (日本人患者5例の平均)¹⁵⁾

6. 排泄

(1) 排泄部位 (外国人データ)

胆汁を介した糞排泄が主排泄経路と考えられた¹²⁾。

<参考> [ラット、イヌ及びヒヒ]^{*2)}

ラット、イヌ及びヒヒに¹⁴C-アミオダロン塩酸塩25mg/kg を単回静脈内投与した時、いずれの動物種とも投与後72時間までに投与量の73~75%が糞中に、2~5%が尿中排泄されることから動物種にかかわらず胆汁を介した糞排泄が主排泄経路と考えられた。

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考> [ラット]

2~4週間にわたってアミオダロン塩酸塩25mg/kg/日を反復経口投与したラットに¹⁴C-アミオダロン塩酸塩62.5mg/kg を静脈内投与した時、尿糞中への放射能排泄率は単回投与における排泄率と変わらず、反復投与による影響は認められなかった。

(承認時資料：1992年7月)

VII. 薬物動態に関する項目

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析（外国人データ）

透析を受けている不整脈患者で透析液中にアミオダロンは検出されなかった¹²⁾。

(3) 直接血液灌流

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

【警告】

1. 施設の限定

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

2. 患者の限定

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

「8. 副作用」の項参照〕

3. 患者への説明と同意

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

4. 副作用に関する注意

本剤を長期間投与した際、本剤の血漿からの消失半減期は19～53日と極めて長く、投与を中止した後も本剤が血漿中及び脂肪に長期間存在するため、副作用発現により投与中止、あるいは減量しても副作用はすぐには消失しない場合があるので注意すること。

5. 相互作用に関する注意

本剤は種々の薬剤との相互作用（「7. 相互作用」の項参照）が報告されており、これらの薬剤を併用する場合、また本剤中止後に使用する場合にも注意すること。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な洞不全症候群のある患者〔洞機能抑制作用により、洞不全症候群を増悪させるおそれがある。〕
2. 2度以上の房室ブロックのある患者〔刺激伝導抑制作用により、房室ブロックを増悪させるおそれがある。〕
3. 本剤の成分又はヨウ素に対する過敏症の既往歴のある患者
4. リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩（勃起不全を効能又は効果とするもの）、トレミフェンクエン酸塩、テラプレビル、フィンゴリモド塩酸塩又はエリグルスタット酒石酸塩を投与中の患者〔「7. 相互作用」の項参照〕

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 間質性肺炎、肺炎、肺線維症のある患者及び肺拡散能の低下した患者、並びに肺に既往歴のある患者〔重篤な肺障害を増悪させるおそれがある。〕
- (2) 軽度の刺激伝導障害（1度房室ブロック、脚ブロック等）のある患者〔刺激伝導抑制作用により、刺激伝導障害を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 心電図上 QT 延長のみられる患者〔活動電位持続時間延長作用により、心電図上 QT 時間を過度に延長させるおそれがある。〕
- (4) 重篤なうっ血性心不全のある患者〔心不全を増悪させるおそれがある。〕
- (5) 重篤な肝、腎機能低下のある患者〔肝、腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者〔甲状腺機能障害を増悪させるおそれがある。（「6. 重要な基本的注意」の項参照）〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤による副作用発現頻度が高いことから、患者の感受性の個体差に留意して有効最低維持量での投与が望ましい。
なお、副作用の多くは可逆的であり投与中止により消失又は軽快すると報告されているが、本剤の血漿からの消失半減期が長い場合、すぐには消失しない場合があるので注意すること。
- (2) 本剤の投与に際しては、下記の重大な副作用及び発現頻度の高い副作用に十分留意し（「8. 副作用」の項参照）、頻回に患者の状態を観察するとともに、脈拍、血圧、心電図検査、心エコー検査を定期的実施すること。なお、諸検査は以下の表のとおり実施することが望ましい。
 - 1) 呼吸器…間質性肺炎、肺炎、肺線維症があらわれることがあり、致死的な場合もある。
 - 2) 循環器…既存の不整脈を重度に悪化させることがあるほか、Torsades de pointes 等新たな不整脈を起こすことがある。また、本剤の薬理作用に基づく徐脈（心停止に至る場合もある）、房室ブロック、脚ブロック、QT 延長、洞機能不全等があらわれることがある。不整脈の悪化は投与開始初期又は導入期にあらわれることが多いため、入院にて投与開始し、頻回に心電図検査を行うこと。
 - 3) 肝臓…肝酵素の上昇があらわれることがある。通常は肝酵素値が異常を示すだけであるが、重篤な肝障害が起こる場合もあり、致死的な場合も報告されている。〔「8. 副作用」の項参照〕
 - 4) 眼…ほぼ全例で角膜色素沈着があらわれるが、通常は無症候性であり、細隙燈検査でのみ認められる。また、視覚暈輪、羞明、眼がかすむ等の視覚障害及び視神経炎があらわれることがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 5) 甲状腺…本剤は T_4 から T_3 への末梢での変換を阻害し、甲状腺ホルモンの生合成と代謝に影響を及ぼす。そのため、甲状腺機能検査値についてはほぼ全例で rT_3 が上昇するほか、 T_3 の低下、 T_4 の上昇及び低下、TSH の上昇及び低下等があらわれることがある。通常は甲状腺機能検査値が異常を示すだけであるが、甲状腺機能亢進症又は低下症があらわれることがある。甲状腺機能亢進症に伴い、不整脈があらわれることがあるため、十分注意すること。

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

- (3) 本剤は心臓ペースング閾値を上昇させる可能性があるため、恒久的ペースメーカー使用中、あるいは一時的ペースング中の患者に対しては十分注意して投与すること。また、ペースメーカー使用中の患者に投与する場合は適当な間隔でペースング閾値を測定すること。異常が認められた場合には直ちに減量又は投与を中止すること。
- (4) 植込み型除細動器 (ICD) を使用している患者において、ICD の治療対象の不整脈が発現した場合、本剤の徐拍化作用により不整脈が検出されず ICD による治療が行われぬおそれがある。ICD を使用している患者に本剤を追加投与した場合又は本剤の投与量の変更を行った場合には、十分に注意して経過観察を行うこと。
- (5) 本剤とレジパスビル/ソホスブビル配合剤の併用投与により、徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあり、海外の市販後において死亡例も報告されていることから、本剤とレジパスビル/ソホスブビル配合剤の併用は可能な限り避けること。ただし、やむを得ず併用する場合には、患者又はその家族に対して併用投与により徐脈等の重篤な不整脈が発現するリスクがあること等を十分説明するとともに、不整脈の徴候又は症状（失神寸前の状態又は失神、浮動性めまい、ふらつき、倦怠感、脱力、極度の疲労感、息切れ、胸痛、錯乱、記憶障害等）が認められた場合には、速やかに担当医師に連絡するよう指導すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

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 サキナビル フォートベイス サキナビルメシル酸塩 インビラーゼ インジナビル硫酸塩エタノール付加物 クリキシバン	重篤な副作用（不整脈等）を起こすおそれがある。	左記薬剤の CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。
ネルフィナビルメシル酸塩 ビラセプト	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（QT 延長、Torsades de pointes 等の不整脈や持続的な鎮静）を起こすおそれがある。	
スパルフロキサシン スバラ モキシフロキサシン塩酸塩 アベロックス	QT 延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。
バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ シルデナフィルクエン酸塩（勃起不全を効能又は効果とするもの） バイアグラ	QT 延長を起こすおそれがある。	
トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	QT 延長を増強し、心室性頻拍（Torsades de pointes を含む）等を起こすおそれがある。	
テラプレビル テラビック	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈等）を起こすおそれがある。	併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起こすおそれがある
フィンゴリモド塩酸塩 イムセラ ジレニア	併用により Torsades de pointes 等の重篤な不整脈を起こすおそれがある。	フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。
エリグルスタット酒石酸塩 サデルガ	併用により QT 延長等を生じるおそれがある。	併用により QT 延長作用が増強すると考えられる。本剤の CYP2D6 及び CYP3A 阻害作用によりエリグルスタット酒石酸塩の代謝が阻害されるおそれがある。

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

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の延長、重大な又は致死的な出血が生じることが報告されているため、抗凝血剤を 1/3～1/2 に減量し、プロトロンビン時間を厳密に監視すること。	本剤による CYP2C9 阻害が考えられる。また、甲状腺機能が亢進されると、抗凝血剤の作用が増強されることが考えられる。
P 糖蛋白を基質とする抗凝固剤 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 エドキサバントシル酸塩水和物	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することが報告されている。	本剤による P 糖蛋白阻害が考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシン血中濃度が上昇し、臨床的な毒性（洞房ブロック、房室ブロック、憂鬱、胃腸障害、精神神経障害等）を生じることが報告されているため、本剤を投与開始するときはジギタリス治療の必要性を再検討し、ジギタリス用量を 1/2 に減量するか又は投与を中止すること。	本剤による腎外クリアランスの低下、消化管吸収の増加が考えられる。また、甲状腺機能の変化がジゴキシンの腎クリアランスや吸収に影響することなどが考えられる。
キニジン	キニジン血中濃度が上昇し、Torsades de pointes が起こることが報告されているため、キニジンを 1/3～1/2 に減量するか又は投与を中止すること。	機序不明。
メキシレチン	Torsades de pointes を発現したとの報告がある。	
ジソピラミド	Torsades de pointes を発現したとの報告がある。	本剤は、心刺激伝導作用を延長させることが考えられる。
プロカインアミド	プロカインアミド、N-アセチルプロカインアミド血中濃度が上昇し、心血管作用が増強されることが報告されているため、プロカインアミドを 1/3 に減量するか又は投与を中止すること。	本剤は、プロカインアミドの肝代謝と腎クリアランスを阻害することが考えられる。
ソタロール	併用による Torsades de pointes を起こすことがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加することがある。
CYP3A4 で代謝される薬剤 シクロスポリン タクロリムス ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン トリアゾラム ミダゾラム 等	左記薬剤の血中濃度を上昇させるとの報告がある。	本剤による CYP3A4 阻害が考えられる。
フレカイニド	フレカイニド血中濃度が上昇することが報告されているため、フレカイニドを 2/3 に減量すること。	本剤による CYP2D6 阻害が考えられる。
アプリンジン	アプリンジン血中濃度の上昇、心血管作用の増加の報告がある。	
テオフィリン	テオフィリン血中濃度を上昇させるとの報告がある。	本剤による CYP1A2 阻害が考えられる。

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
フェニトイン	フェニトインの血中濃度上昇による精神神経障害があらわれることがある。観察を十分に行い、過量投与の症状があらわれた場合には速やかにフェニトイン投与量を減らすこと。	本剤による CYP2C9 阻害が考えられる。
CYP3A4 で代謝される HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン 等	併用により筋障害のリスクが増加するとの報告がある。	本剤による CYP3A4 阻害により、血中濃度が上昇することがある。
リドカイン	洞停止、洞房ブロックを発現したとの報告がある。	本剤による洞結節の相加的抑制、代謝阻害が考えられる。
β 遮断薬 メトプロロール プロプラノロール	徐脈、心停止を発現したとの報告がある。	本剤がメトプロロール、プロプラノロールの肝代謝を抑制し、初回通過効果を低下させることが考えられる。
Ca-拮抗剤 ジルチアゼム ベラパミル	心停止、房室ブロックを発現したとの報告がある。	本剤はこれらの薬剤との併用で洞房と房室結節伝導を遅延させ、心筋収縮力を相加的に低下させることが考えられる。
フェンタニル	血圧低下、徐脈を発現したとの報告がある。	本剤とフェンタニルには、血圧低下、徐脈作用があり併用により作用が増強されることが考えられる。
全身麻酔剤	ハロゲン化吸入麻酔薬の心筋抑制因子及び伝導障害に対する感受性が高くなることもあり、また、アトロピンが不奏効の徐脈、低血圧、伝導障害、心拍出量低下といった潜在的に重度の合併症が報告されている。さらに、非常にまれであるがときに致命的な急性呼吸窮迫症候群が通常手術直後に認められている。	機序不明。
局所麻酔剤	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	併用により作用が増強されることが考えられる。
低カリウム血症を起こす薬剤 利尿剤 副腎皮質ステロイド剤 アムホテリシン B ACTH(テトラコサクチド)	Torsades de pointes を起こすことがある。	機序不明。 低カリウム血症が惹起された場合、本剤の QT 延長作用が増加されることが考えられる。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより本剤の代謝酵素が誘導され、代謝が促進されることが考えられる。
レジパスビル/ソホスブビル配合剤	徐脈等の不整脈があらわれるおそれがあることから、やむを得ず本剤と併用する場合は、不整脈の徴候の発現等に注意して十分に観察し、異常が認められた場合には適切な対応を行うこと。	機序不明。
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	心室性不整脈を起こすおそれがある。	機序不明。
シルデナフィルクエン酸塩 (肺動脈性肺高血圧症を効能又は効果とするもの)	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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

（承認時）

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

1) 重大な副作用と初期症状

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

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

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

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

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

5) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）…抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）があらわれることがあるので、低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

6) 肺出血…肺出血（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

8) 無顆粒球症、白血球減少…無顆粒球症、白血球減少（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の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

表Ⅷ－１．重大な副作用とその初期症状

重大な副作用	初期症状
間質性肺炎、肺線維症、肺肺炎	呼吸困難、発熱、乾性咳嗽、息切れなど
既存の不整脈の重度の悪化、Torsades de pointes、心停止、完全房室ブロック、血圧低下	めまい、動悸、胸痛、胸部不快感、意識消失、失神、痙攣など
心不全	疲労感、息切れ、下肢のむくみなど
徐脈	疲労感、息切れ、ふらつき、めまい、胸部不快感、意識障害など
劇症肝炎、肝障害	発熱、発疹、全身倦怠感、嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、腹痛、腹部不快感、痒痒感、白目や皮膚が黄色くなるなど
肝硬変	倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、白目や皮膚が黄色くなる、腹部膨満感、腹痛、便秘、意識障害、手掌紅斑、クモ状血管腫など
甲状腺機能亢進症、甲状腺炎	動悸、頻脈、息切れ、振戦、体重減少、暑がり、発汗過多、神経質で気分がイライラする、全身倦怠感、疲労感、筋力低下、食欲亢進、下痢など
甲状腺機能低下症	甲状腺腫、無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚔声など
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）	頭痛、嘔気、嘔吐、めまい、食欲不振、倦怠感、昏睡、痙攣など
肺胞出血	喀血、血痰、黒色痰など
急性呼吸窮迫症候群	咳、不安感、多呼吸、頻脈、発汗、体重減少、呼吸困難など
無顆粒球症、白血球減少	発熱、悪寒、咽頭痛、全身の違和感など

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1 % 以上	1 % 未満	頻度不明
精神神経系			性欲減退、睡眠障害、不眠症、幻覚
感覚器		味覚異常	臭覚異常
消化器	悪心・嘔気	嘔吐、便秘、食欲不振、胃部不快感、舌アフタ形成	
循環器 ^{注1)}	QT 延長	房室ブロック、洞機能不全、脚ブロック	本剤投与中の患者の開胸手術中、心肺バイパス中止後に血圧低下
呼吸器	肺機能障害(7.9%)	胸部 X 線異常	喘息
血液		白血球減少、好酸球増加、好中球減少	ヘモグロビン、ヘマトクリット値の上昇及び低下、白血球増多、血小板減少、血液凝固異常
内分泌系 (甲状腺)	甲状腺機能検査値異常 (rT_3 の上昇、TSH の上昇及び低下、 T_3 の低下、 T_4 の上昇及び低下) (10.5%)		
自律神経系		潮紅	流涎
中枢・末梢神経系		振戦、頭痛	不随意運動、協調運動低下、歩行障害、運動失調、めまい、知覚異常、頭蓋内圧亢進、末梢性感覚運動ニューロパチー
皮膚		皮疹、光線過敏症、手指爪変色、脱毛	日光皮膚炎、皮膚青色化、紫斑、皮膚血管炎、血管神経性浮腫、蕁麻疹
眼 ^{注2)}	角膜色素沈着 (12.3%)	視覚暈輪、羞明	眼がかすむ、視神経炎
肝臓	肝機能検査値異常 [AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、LDH、LAP、 γ -GTP、総ビリルビンの上昇]		
腎臓		BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、血清 Na 低下	尿酸の上昇及び低下、血清 Na 上昇、血清電解質 (K、Cl、Ca、P) の上昇及び低下、尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿 pH 異常
その他		手指の浮腫、全身倦怠、女性化乳房	CK (CPK) 上昇、コリンエステラーゼの上昇及び低下、疲労、副睾丸炎、骨髓肉芽腫

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

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

※：5%以上は()内に数値で表示した。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－２．副作用の種類別発現頻度一覧

	承認時迄の状況	特別調査 (平成4年7月3日～ 平成10年7月2日)	合計
調査症例数	104	1,248	1,352
副作用等の発現症例数	63	556	619
副作用等の発現件数	145	834	979
副作用等の発現症例率	60.6%	44.6%	45.8%
副作用等の種類	発現件数 (%)		
内分泌障害	34 (32.69)	202 (16.19)	236 (17.46)
甲状腺機能異常	27 (25.96)	55 (4.41)	82 (6.07)
T ₄ 値の増加	10 (9.62)	7 (0.56)	17 (1.26)
TSH 上昇	10 (9.62)	40 (3.21)	50 (3.70)
血清 T ₃ 値異常	12 (11.54)	7 (0.56)	19 (1.41)
甲状腺機能低下	1 (0.96)	96 (7.69)	97 (7.17)
T ₄ 値の減少	3 (2.88)	2 (0.16)	5 (0.37)
女性化乳房	1 (0.96)	0	1 (0.07)
甲状腺機能亢進症	0	8 (0.64)	8 (0.59)
甲状腺腫	0	1 (0.08)	1 (0.07)
呼吸器系障害	6 (5.77)	152 (12.18)	158 (11.69)
肺機能障害	3 (2.88)	107 (8.57)	110 (8.14)
間質性肺炎	1 (0.96)	23 (1.84)	24 (1.78)
肺線維症	1 (0.96)	14 (1.12)	15 (1.11)
胸部 X 線像異常	2 (1.92)	2 (0.16)	4 (0.30)
肺間質影	0	3 (0.24)	3 (0.22)
呼吸困難	0	1 (0.08)	1 (0.07)
咳	0	7 (0.56)	7 (0.52)
肺（胞）炎	0	3 (0.24)	3 (0.22)
気管支喘息	0	2 (0.16)	2 (0.15)
咽喉頭疼痛	0	1 (0.08)	1 (0.07)
胸水	0	1 (0.08)	1 (0.07)
呼吸低下	0	1 (0.08)	1 (0.07)
低酸素血（症）	0	1 (0.08)	1 (0.07)
視覚障害	23 (22.12)	145 (11.62)	168 (12.43)
角膜色素沈着	22 (21.15)	106 (8.49)	128 (9.47)
羞明	1 (0.96)	1 (0.08)	2 (0.15)
角膜混濁	0	7 (0.56)	7 (0.52)
霧視（感）	0	1 (0.08)	1 (0.07)
視覚暈輪	0	1 (0.08)	1 (0.07)
角膜症	0	31 (2.48)	31 (2.29)
角膜障害	0	1 (0.08)	1 (0.07)
心拍数・心リズム障害	11 (10.58)	85 (6.81)	96 (7.10)
不整脈の悪化	4 (3.85)	20 (1.60)	24 (1.78)
洞機能不全	1 (0.96)	6 (0.48)	7 (0.52)
徐脈	3 (2.88)	31 (2.48)	34 (2.51)
QT 延長	2 (1.92)	15 (1.20)	17 (1.26)
房室ブロック	2 (1.92)	11 (0.88)	13 (0.96)
完全房室ブロック	0	5 (0.40)	5 (0.37)
脚ブロック	0	6 (0.48)	6 (0.44)
Torsades de pointes	0	4 (0.32)	4 (0.30)
心停止	0	2 (0.16)	2 (0.15)
洞房ブロック	0	1 (0.08)	1 (0.07)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．副作用の種類別発現頻度一覧（つづき）

副作用等の種類	承認時迄の状況	特別調査	合計
		(平成4年7月3日～平成10年7月2日) 発現件数 (%)	
肝臓・胆管系障害	3 (2.88)	54 (4.33)	57 (4.22)
AST(GOT)上昇	3 (2.88)	6 (0.48)	9 (0.67)
ALT(GPT)上昇	3 (2.88)	8 (0.64)	11 (0.81)
γ-GTP 上昇	2 (1.92)	1 (0.08)	3 (0.22)
LAP 上昇	2 (1.92)	1 (0.08)	3 (0.22)
肝障害	0	15 (1.20)	15 (1.11)
肝機能障害	0	25 (2.00)	25 (1.85)
肝酵素値上昇	0	1 (0.08)	1 (0.07)
急性肝炎	0	2 (0.16)	2 (0.15)
トランスアミナーゼ(値)上昇	0	1 (0.08)	1 (0.07)
ウロビリノーゲン陽性	0	1 (0.08)	1 (0.07)
劇症肝炎	0	1 (0.08)	1 (0.07)
ビリルビン値上昇	0	1 (0.08)	1 (0.07)
心・血管障害（一般）	3 (2.88)	22 (1.76)	25 (1.85)
心不全	2 (1.92)	8 (0.64)	10 (0.74)
血圧低下	1 (0.96)	7 (0.56)	8 (0.59)
心機能低下	0	3 (0.24)	3 (0.22)
うっ血性心不全	0	1 (0.08)	1 (0.07)
ジギタリス中毒	0	1 (0.08)	1 (0.07)
心拡大	0	1 (0.08)	1 (0.07)
ECG 異常	0	1 (0.08)	1 (0.07)
消化管障害	7 (6.73)	17 (1.36)	24 (1.78)
悪心・嘔気	6 (5.77)	14 (1.12)	20 (1.48)
嘔吐	2 (1.92)	4 (0.32)	6 (0.44)
食欲不振	3 (2.88)	2 (0.16)	5 (0.37)
胃不快感	1 (0.96)	1 (0.08)	2 (0.15)
舌のアфта形成	1 (0.96)	0	1 (0.07)
便秘	0	1 (0.08)	1 (0.07)
腹部不快感	0	1 (0.08)	1 (0.07)
腸管閉塞	0	1 (0.08)	1 (0.07)
皮膚・皮膚付属器障害	2 (1.92)	15 (1.20)	17 (1.26)
発疹	1 (0.96)	10 (0.80)	11 (0.81)
爪変色	1 (0.96)	0	1 (0.07)
脱毛（症）	0	3 (0.24)	3 (0.22)
皮膚炎	0	1 (0.08)	1 (0.07)
光線過敏性	0	1 (0.08)	1 (0.07)
湿疹	0	1 (0.08)	1 (0.07)
白血球・網内系障害	3 (2.88)	14 (1.12)	17 (1.26)
好酸球増多（症）	1 (0.96)	8 (0.64)	9 (0.67)
白血球減少（症）	1 (0.96)	6 (0.48)	7 (0.52)
好中球減少	1 (0.96)	1 (0.08)	2 (0.15)
代謝・栄養障害	2 (1.92)	12 (0.96)	14 (1.04)
LDH 上昇	2 (1.92)	5 (0.40)	7 (0.52)
Al-P 上昇	1 (0.96)	2 (0.16)	3 (0.22)
低ナトリウム血症	0	1 (0.08)	1 (0.07)
高尿酸血症	0	2 (0.16)	2 (0.15)
高アンモニア血症	0	1 (0.08)	1 (0.07)
クリオグロブリン血症	0	1 (0.08)	1 (0.07)
口渇	0	1 (0.08)	1 (0.07)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．副作用の種類別発現頻度一覧（つづき）

副作用等の種類	承認時迄の状況	特別調査	合計
		(平成4年7月3日～ 平成10年7月2日) 発現件数 (%)	
一般的全身障害	2 (1.92)	10 (0.80)	12 (0.89)
倦怠(感) [全身]	1 (0.96)	3 (0.24)	4 (0.30)
手指腫脹感	1 (0.96)	0	1 (0.07)
心不全悪化	0	2 (0.16)	2 (0.15)
頭痛	0	1 (0.08)	1 (0.07)
薬物濃度上昇	0	3 (0.24)	3 (0.22)
顔面潮紅	0	2 (0.16)	2 (0.15)
下肢脱力(感)	0	1 (0.08)	1 (0.07)
泌尿器系障害	0	9 (0.72)	9 (0.67)
BUN 上昇	0	3 (0.24)	3 (0.22)
腎障害	0	5 (0.40)	5 (0.37)
クレアチニン上昇	0	2 (0.16)	2 (0.15)
中枢・末梢神経系障害	1 (0.96)	8 (0.64)	9 (0.67)
振戦	1 (0.96)	4 (0.32)	5 (0.37)
構音障害	0	1 (0.08)	1 (0.07)
脳炎	0	1 (0.08)	1 (0.07)
脳脊髄炎	0	1 (0.08)	1 (0.07)
意識障害	0	1 (0.08)	1 (0.07)
ふらつき(感)	0	1 (0.08)	1 (0.07)
痙攣	0	1 (0.08)	1 (0.07)
精神障害	1 (0.96)	4 (0.32)	5 (0.37)
精神症状	1 (0.96)	0	1 (0.07)
不眠(症)	0	1 (0.08)	1 (0.07)
抑うつ状態	0	1 (0.08)	1 (0.07)
いらいら感	0	1 (0.08)	1 (0.07)
傾眠	0	1 (0.08)	1 (0.07)
不穏	0	1 (0.08)	1 (0.07)
自律神経系障害	0	4 (0.32)	4 (0.30)
潮紅(フラッシング)	0	2 (0.16)	2 (0.15)
唾液分泌亢進	0	1 (0.08)	1 (0.07)
冷汗	0	1 (0.08)	1 (0.07)
血小板・出血凝固障害	0	3 (0.24)	3 (0.22)
血小板減少(症)	0	3 (0.24)	3 (0.22)
筋・骨格系障害	0	2 (0.16)	2 (0.15)
ミオパシー	0	1 (0.08)	1 (0.07)
背(部)痛	0	1 (0.08)	1 (0.07)
赤血球障害	0	2 (0.16)	2 (0.15)
貧血	0	2 (0.16)	2 (0.15)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	1 (0.08)	1 (0.07)
心筋梗塞	0	1 (0.08)	1 (0.07)
聴覚・前庭障害	0	1 (0.08)	1 (0.07)
耳鳴り	0	1 (0.08)	1 (0.07)
その他の特殊感覚障害	1 (0.96)	0	1 (0.07)
味覚異常	1 (0.96)	0	1 (0.07)

(3) 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

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者では、呼吸機能、肝・腎機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があるなど、副作用が発現しやすいので、投与に際しては、投与量に十分注意するとともに、心電図、胸部レントゲン検査（必要に応じて肺機能検査）等を定期的に行い、患者の状態をよく観察すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 下記のことが報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。

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

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

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意

特になし

16. その他

特になし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理²⁴⁻²⁶⁾, ※

表Ⅹ-1. 一般薬理作用一覧

試験項目	試験方法	動物種 (例数)	投与経路	投与量	試験成績
中枢神経系	行動観察	Irwin 法	マウス (5)	経口 125mg/kg 250 " " 500 " " 1,000 " "	125、250、500mg/kg：影響なし 1,000mg/kg：軽度の自発運動の減少と呼吸緩徐化
	体温	直腸温	マウス (10)	経口 250mg/kg 500 " "	250、500mg/kg：60 分後のみ有意な1℃以内の低下
	自発運動	オートメックス法	マウス (12)	経口 125mg/kg 250 " "	125mg/kg：影響なし 250mg/kg：有意な減少
	協調運動	ローターロッド法	マウス (10)	経口 250mg/kg 500 " "	影響なし
	筋緊張	トラクション法	マウス (10)	経口 250mg/kg 500 " "	影響なし
	抗痙攣	ペンテトラゾール痙攣	マウス (10)	経口 250mg/kg 500 " "	影響なし
	脊髄反射	シナプス反射電位	ラット (5)	静脈内 20mg/kg	影響なし
	睡眠延長	バルビタール睡眠	マウス	胃内 50mg/kg 100 " "	影響なし
	抗アンフェタミン作用	群毒性運動量	マウス	胃内 25mg/kg 50 " "	影響なし
脳波	自発網様体刺激	ウサギ	静脈内 5mg/kg 10 " "	影響なし	
自律神経系	瞬膜収縮	上頸交感神経節前線維電気刺激	ネコ (4)	静脈内 10mg/kg 20 " "	10mg/kg：影響なし 20mg/kg：軽度抑制
	生体位胃運動	バルーン法	イヌ (4)	静脈内 1mg/kg 3 " " 5 " " 10 " " 20 " "	1、3mg/kg：影響なし 5、10、20mg/kg：収縮高の抑制
	生体位腸運動	バルーン法	イヌ (5)	静脈内 1mg/kg 3 " " 5 " " 10 " " 20 " "	1、3mg/kg：影響なし 5、10、20mg/kg：収縮高の抑制
	生体位子宮運動	トランスデューサー法	イヌ (4)	静脈内 1mg/kg 3 " " 10 " " 20 " "	1、3mg/kg：影響なし 10、20mg/kg：収縮高の抑制
	唾液分泌	基礎分泌	ラット (5)	経口 300mg/kg 1,000 " "	影響なし
		ピロカルピン刺激	ラット (5)	経口 300mg/kg 1,000 " "	影響なし
	胃排泄能	Erni・Ritschel 法	ラット (7)	経口 25mg/kg 100 " " 300 " " 1,000 " "	25mg/kg：影響なし 100、300、1,000mg/kg：抑制
	胃酸分泌	基礎分泌	ラット (6)	十二指腸内 100mg/kg 300 " " 1,000 " "	影響なし
		ヒスタミン刺激	ラット (6)	十二指腸内 100mg/kg 300 " " 1,000 " "	影響なし
	炭末輸送	炭末移動長	ラット (10)	経口 100mg/kg 300 " " 1,000 " "	影響なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅷ-1. 一般薬理作用一覧 (つづき)

試験項目	試験方法	動物種 (例数)	投与経路	投与量	試験成績	
自律神経系	瞳孔径	Lee・Wang 法	イヌ (4)	静脈内	10mg/kg	影響なし
	摘出胃	セロトニン誘発収縮	ラット (5)	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-7} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$	$3 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-6} \text{mol/L}$: 影響なし $10^{-5} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$: 軽度増強
	摘出空腸	自発収縮	ウサギ (10)	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-7} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$	$3 \times 10^{-7} \sim 10^{-5} \text{mol/L}$: 影響なし $3 \times 10^{-5} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$: 自動性収縮抑制
	摘出輸精管	ノルエピネフリン誘発収縮	ラット (5)	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-7} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$	影響なし
		電気 (フィールド) 刺激誘発収縮	ラット (5)	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-7} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$	$3 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-5} \text{mol/L}$: 影響なし 10^{-4}mol/L : 抑制
	摘出子宮	非妊娠	ラット (5)	<i>in vitro</i>	$3 \times 10^{-7} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$	$3 \times 10^{-7} \sim 10^{-5} \text{mol/L}$: 影響なし $3 \times 10^{-5} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$: 有意な収縮抑制 $3 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-6} \text{mol/L}$: 影響なし $10^{-5} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$: 有意な収縮頻度抑制
			ラット (4)	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$	影響なし
		妊娠	オキシトシン誘発収縮	ラット (4)	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$
	気管支	アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン収縮	モルモット	静脈内	5mg/kg 10 "	影響なし
	呼吸		イヌ	静脈内	3mg/kg 5 " 10 "	3、5、10mg/kg: 軽度の呼吸数増加
摘出大動脈	ノルエピネフリン収縮	ラット (4-6)	<i>in vitro</i>	5 $\mu\text{mol/L}$ 10 " 20 " 40 "	用量依存的に抑制 $\text{pD}'_2=4.06$	
摘出右心房	イソプロテレノール頻拍	ウサギ (5-12)	<i>in vitro</i>	5 $\mu\text{mol/L}$ 10 " 20 "	用量依存的に抑制 $\text{pD}'_2=4.17$	
末梢神経系その他	神経筋接合部	坐骨神経-前脛骨筋	ラット (4)	静脈内	20mg/kg	影響なし
	胆汁分泌	基礎分泌	ラット (7)	経口	300mg/kg 1,000 "	分泌量、成分に影響なし
	尿排泄	代謝ケージ法	ラット (10)	経口	100mg/kg 300 " 1,000 "	100、300mg/kg: 影響なし 1,000mg/kg: 尿量減少 (雌:28.9%, 雄:13.6%)、尿中成分に対する影響はごく軽度
	血液成分	生化学分析	ラット (10)	経口	100mg/kg 300 " 1,000 "	100、300mg/kg: 影響なし 1,000mg/kg: クレアチニン量軽度減少、他は影響ごく軽度
	血液凝固	プロトロンビン量	ウサギ	胃内	50mg/kg/day 4日間	影響なし
		凝固時間	ウサギ	胃内	50mg/kg/day 4日間	影響なし
	鎮痛作用	フェニルベンゾキノン誘発痛	マウス	皮下	100mg/kg	影響なし
				胃内	500mg/kg	
	抗炎症作用	カラゲニン、ホルマリン、セロトニン足浮腫	ラット (10)	胃内	100mg/kg 500 "	影響なし
	局所麻酔作用	表面麻酔 角膜法	モルモット (6)	点眼	2.0% : 0.1mL	影響なし
浸潤麻酔 丘疹法		モルモット (6)	皮内	0.5% : 0.25mL 2.0% : 0.25mL	影響なし	

(※: 承認時資料: 1992年7月)

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

マウス、ラットおよびイヌを用いて検討したところ、それぞれの LD₅₀値（または概略の致死量）は以下の表に示すとおりであった。

表Ⅷ-2. アミオダロン塩酸塩の単回投与毒性試験

動物種	投与経路	性	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg)
マウス	経口	雄・雌	500、750、1,000、2,000、 3,000	> 3,000
	腹腔内	雄・雌	100、200、250、400、600、 800、1,000、1,500、2,000	450
ラット	経口	雄・雌	500、750、1,000、2,000、 3,000	> 3,000
	腹腔内	雄・雌	75、100、200、400、600、 800	610
	静脈内*3)	雄	100、120、150、160、180	170
		雌	160、170、180、220	175
イヌ	経口	雄・雌	1,000、3,000、5,000	> 5,000
	静脈内	—	95、110、124、190	約100（概略の致死量）

（承認時資料：1992年7月）

(2) 反復投与毒性試験

ラットに1ヵ月、3ヵ月、1年、イヌに3ヵ月、1年、それぞれ経口投与した結果、ラット、イヌに貧血性変化、肺、肝臓及び副腎の重量増加、薬理作用に関連した心電図変化が認められた他、ラットでは甲状腺機能亢進、心筋梗塞、腸間膜リンパ節、肝臓、脾臓、副腎及び肺に脂質蓄積様変化が認められた。長期反復投与により、若干毒性が増強されたが、毒性の質的な相違はなく、種差、性差はなく、いずれも可逆的な変化であった。

（承認時資料：1992年7月）

(3) 生殖発生毒性試験

1. ラットの受胎能及び一般生殖試験において、60mg/kg/日以上で親動物の体重増加抑制、90mg/kg/日で生殖能及び胎児の発生に対する影響が認められた²⁷⁾。
2. ラット及びウサギの催奇形性試験において、ラットでは100mg/kg/日で胎児体重低下、ウサギでは75mg/kg/日で死亡胎児数増加が認められたが、催奇形作用は認められなかった²⁷⁾。
3. ラットの周産期・授乳期投与試験において、90mg/kg/日で母動物及び産児の体重増加抑制並びに産児の生存率低下が認められた²⁷⁾。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1. 依存性

反復投与毒性試験及び一般薬理試験において、依存性を疑わせる所見が認められなかったことから依存性試験は実施しなかった。

2. 光毒性・光感作性

長波長紫外線の照射により、光毒性及び光感作性が認められたが、擬太陽光線照射ではそれらの反応は認められなかった。

(承認時資料：1992年7月)

3. 遺伝毒性

サルモネラ菌を用いた細菌復帰突然変異試験（Ames 試験）、ラット肝細胞初代培養 DNA 修復試験（Williams 試験）、マウス骨髄細胞小核試験によって検討した結果、いずれの試験系においても遺伝毒性は認められなかった*4、*5)。

4. がん原性

マウス及びラットに長期経口投与した結果、ラットで甲状腺腫瘍の発現頻度が増加したが、ラットは甲状腺ホルモンの変動に感受性が高いため特異的に生じたものと考えられた。

(承認時資料：1992年7月)

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

気密容器・遮光・室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

6. 同一成分・同効薬

同一成分

アミオダロン塩酸塩50mg 含有：アミオダロン塩酸塩速崩錠50mg「TE」

アミオダロン塩酸塩100mg 含有：アミオダロン塩酸塩錠100mg「サワイ」、アミオダロン塩酸塩錠100mg「サンド」、アミオダロン塩酸塩錠100mg「トーフ」、アミオダロン塩酸塩速崩錠100mg「TE」

アミオダロン塩酸塩150mg 含有：アンカロン注150、アミオダロン塩酸塩静注150mg「TE」

同効薬

ソタロール塩酸塩、ニフェカラント塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1966年12月20日（フランス）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1992年（平成4年）7月3日

承認番号：20400AMZ00893000

X. 取扱い上の注意等に関する項目

9. 薬価基準収載年月日

1992年（平成4年）8月28日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加年月日：2010年（平成22年）9月10日

心不全（低心機能）に伴う心房細動

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2003年（平成15年）1月17日

再審査結果：薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない（「効能又は効果」、「用法及び用量」の変更はなかった）

12. 再審査期間

6年間：1992年（平成4年）7月3日～1998年（平成10年）7月2日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2129010F1022

15. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 加藤和三 他 : 臨床医薬 **6**(11) : 2311-2338, 1990 [ANC0001]
- 2) 戸嶋裕徳 他 : 臨床医薬 **7**(1) : 129-149, 1991 [ANC0002]
- 3) Kamiya K., et al. : *Circulation* **103**(9) : 1317-1324, 2001 [ANC0725]
- 4) Guillemare E., et al. : *J. Cardiovasc.Pharmacol.* **36**(6) : 802-805, 2000 [ANC0719]
- 5) Hodeige D., et al. : *Eur. J. Pharmacol.* **279**(1) : 25-32, 1995 [ANC1761]
- 6) Lalevee N., et al. : *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **14**(8) : 885-890, 2003 [ANC1762]
- 7) Nishimura M., et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **251**(2) : 650-659, 1989 [ANC1763]
- 8) 児玉逸雄 : *Jpn. J. Electrocardiology* **22**(2) : 67-76, 2002 [ANC1287]
- 9) Singh B. N., et al. : *Br. J. Pharmacol.* **39**(4) : 657-667, 1970 [ANC0003]
- 10) Charlier R., et al. : *J. Pharmacol.* **1**(2) : 175-182, 1970 [ANC0004]
- 11) Nattel S., et al. : *Circulation* **77**(1) : 200-208, 1988 [ANC0005]
- 12) Harris L., et al. : *AMIODARONE : Medecine et Sciences Internationales*, Paris, 1986 [ANC0006]
- 13) Lubbe W. F., et al. : *Am. J. Cardiol.* **43**(3) : 533-540, 1979 [ANC0007]
- 14) Kato R. : *Am. Heart J.* **115**(2) : 351-359, 1988 [ANC0008]
- 15) 加藤和三 他 : 基礎と臨床 **27**(13) : 5261-5274, 1993 [ANC0009]
- 16) Lalloz M. R. A., et al. : *J. Pharm. Pharmacol.* **36**(6) : 366-372, 1984 [ANC0011]
- 17) Holt D. W., et al. : *Am. Heart J.* **106**(4) : 840-847, 1983 [ANC0013]
- 18) Strunge P., et al. : *Eur. Heart J.* **9**(1) : 106-109, 1988 [ANC0014]
- 19) Hill D. A., et al. : *Toxicology* **65**(3) : 259-269, 1991 [ANC0015]
- 20) Young R. A., et al. : *Drug. Metab. Dispos.* **14**(4) : 423-429, 1986 [ANC0886]
- 21) Young R. A., et al. : *Drug. Metab. Dispos.* **15**(4) : 511-517, 1987 [ANC0887]
- 22) Fabre G., et al. : *Drug Metab. Dispos.* **21**(6) : 978-985, 1993 [ANC0459]
- 23) Ohyama K., et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* **49**(3) : 244-253, 2000 [ANC1767]
- 24) Baudine A., et al. : *Arch. Int. Pharmacodyn.* **169**(2) : 469-481, 1967 [ANC0030]
- 25) 土田勝晴 他 : 薬理と治療 **18**(4) : 1655-1675, 1990 [ANC0017]
- 26) Polster P., et al. : *Biochem. Pharmacol.* **25**(2) : 131-134, 1976 [ANC0018]
- 27) 山田 隆 他 : 基礎と臨床 **26**(9) : 3871-3885, 1992 [ANC0019]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

アミオダロン塩酸塩錠は、1966年12月20日に最初にフランスで承認され、2009年10月現在、欧米主要国を含む約130カ国で承認されている。心房細動の効能・効果は、2010年7月現在、欧州主要国を含む101カ国で承認されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認内容とは異なる。

効能又は効果	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心室細動、心室性頻拍 心不全（低心機能）又は肥大型心筋症に伴う心房細動
用法及び用量	導入期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日400mg を1～2回に分けて1～2週間経口投与する。 維持期：通常、成人にはアミオダロン塩酸塩として1日200mg を1～2回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

表Ⅱ－１．主要国におけるアミオダロン塩酸塩錠の承認状況

国名	販売名	承認日	剤型	含量
フランス	CORDARONE 200 MG, COMPRIME SECABLE	1966.12.20	錠剤	200 mg
英国	CORDARONE X 100 CORDARONE X 200	1984.1.19	錠剤	100 mg
		1980.8.29	錠剤	200 mg
ドイツ	CORDAREX 100 CORDAREX	2000.11.13	錠剤	100 mg
		1981.9.28	錠剤	200 mg
米国	CORDARONE	1985.12.24	錠剤	200 mg

XII. 参考資料

表XII-2. 主要国におけるアミオダロン塩酸塩錠の効能・効果及び用法・用量

	米国	英国	ドイツ	フランス
効能・効果	<p>Cordarone は、生命を脅かす副作用を伴うため、またその使用に伴う管理上の問題が非常に多いため、生命を脅かす再発性心室性不整脈が確認され、他の利用可能な抗不整脈薬の適切な用量に反応しない場合、又は他の薬剤を忍容できない場合のみ適用される。</p> <p>1.再発性心室細動</p> <p>2.血行力学的に不安定な再発性心室性頻拍</p>	<p>Cordarone X 経口剤は、他の治療法が無効か、あるいは使用できない重度の不整脈の治療にのみ適用される。</p> <p>Wolff-Parkinson-White 症候群に伴う頻脈性不整脈</p> <p>心房粗動及び心房細動（他の薬剤が使用できない場合）</p> <p>上室性頻拍、結節性頻拍、心室性頻拍などあらゆるタイプの発作性頻脈性不整脈、心室細動（他の薬剤が使用できない場合）</p>	<p>以下のような、治療を必要とする症候性の上室性頻脈性不整脈</p> <ul style="list-style-type: none"> - 房室接合部頻拍 - WPW 症候群に伴う上室性頻拍 - 発作性心房細動 <p>これらの適応は、他の抗不整脈薬が無効か、又は禁忌である患者に限られる。</p> <p>重症で症候性的心室性頻拍</p> <p>β遮断薬による治療を無視してアミオダロンによる治療を優先してはならない。</p>	<p>下記の再発防止</p> <ul style="list-style-type: none"> - 予後を脅かす心室性頻拍。治療は病院環境にてモニタリング下で行われなければならない - 症候性で日常生活に支障を来す心室性頻拍 - 上室性頻拍の治療が必要で、かつ他の治療法が無効であるか禁忌である場合 - 心室細動 <p>上室性頻拍の治療：心房細動又は心房粗動の心拍コントロール又は調律コントロール</p> <p>アミオダロンは、冠状動脈疾患がある場合、及び/又は左心室機能の変化が起きた場合などに使用できる（薬力学的特性の項参照）</p>
用法・用量	<p><u>導入期</u> 800～1,600 mg/日 1～3週間</p> <p><u>移行期</u> 600～800 mg/日 約1ヵ月間</p> <p><u>維持期</u> 400 mg/日</p>	<p><u>導入期</u> 200 mg 1日3回から開始し1週間投与する。続いて、200 mg 1日2回に減量して更に1週間投与する。</p> <p><u>維持期</u> 導入期終了後、200mg/day、又は適切であればそれ未満に減量する。まれに、200 mg/day より高い維持用量が必要なことがある。割線入りの 100mg 錠を用いて、不整脈のコントロールを維持するために必要な最低有効量を投与する。維持用量は定期的に見直すこと。特に、維持用量が 200mg/day を超える場合重要である。</p>	<p><u>導入期</u> 1日600mg (Cordarex 3錠) を8-10日間 必要な場合1日1200mg (Cordarex 6錠) まで増量</p> <p><u>維持期</u> 1日200mg (Cordarex 1錠) を週5日間 長期間投与する場合は、1日200～600 mg (Cordarex 1～3錠)</p>	<p><u>緊急治療</u> 通常の用量は1日3錠で、8～10日間投与する。緊急治療では1日4～5錠まで増量してもよいが、必ず短期間とし、心電図の監視下に置くものとする。</p> <p><u>維持治療</u> 患者に応じて、最小有効量（1日1/2錠 [2日で1錠] ～1日2錠）を投与する。</p>

(2010年7月現在)

XII. 備 考

その他の関連資料

<社内資料引用一覧>

- *1) ラット、イヌ及びヒヒにおける塩酸アミオダロン静脈内投与後の胆汁中代謝物 [ANC-14]
- *2) ラットにおける塩酸アミオダロン単回静脈内投与後の組織内濃度および尿糞中排泄
[ANC-13]
- *3) ラット単回静脈内投与毒性試験 [ANC-20]
- *4) 細菌復帰突然変異試験 (Ames 試験) およびラット肝細胞初代培養 DNA 修復試験 (Williams
試験) [ANC-32]
- *5) マウス骨髄細胞小核試験 [ANC-33]

