

## 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	注射剤
規格・含量	1アンプル 3mL 中に日局アミオダロン塩酸塩 150mg 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：2007年（平成19年）1月26日
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載年月日：2007年（平成19年）6月8日 発売年月日：2007年（平成19年）6月22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 2023 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

# 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

<b>I. 概要に関する項目</b>		7. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
1. 開発の経緯	1	8. 製剤中の有効成分の定量法	9
2. 製品の特徴及び有用性	1	9. 容器の材質	9
		10. その他	9
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	10
(1) 和名	2	(1) 効能又は効果	
(2) 洋名	2	(2) 効能又は効果に関連する注意	10
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	10
2. 一般名	2	(1) 用法及び用量	10
(1) 和名(命名法)	2	(2) 用法及び用量に関連する注意	11
(2) 洋名(命名法)	2	3. 臨床成績	12
3. 構造式又は示性式	2	(1) 臨床効果	12
4. 分子式及び分子量	2	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	12
5. 化学名(命名法)	2	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(4) 検証的試験	13
7. CAS登録番号	3	1) 無作為化並行用量反応試験	13
		2) 比較試験	14
		3) 安全性試験	16
		4) 患者・病態別試験	16
		(5) 治療的使用	16
		1) 使用成績調査・特別調査・市販 後臨床試験	16
		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	16
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 有効成分の規制区分	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合 物群	18
2. 物理化学的性質	4	2. 薬理作用	18
(1) 外観・性状	4	(1) 作用部位・作用機序	18
(2) 溶解性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(3) 吸湿性	4		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4		
(5) 酸塩基解離定数	4		
(6) 分配係数	4		
(7) その他の主な示性値	4		
3. 有効成分の各種条件下における安定 性	5	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 有効成分の確認試験法	5	1. 血中濃度の推移・測定法	25
5. 有効成分の定量法	5	(1) 治療上有効な血中濃度	25
		(2) 最高血中濃度到達時間	25
		(3) 通常用量での血中濃度	25
		(4) 中毒症状を発現する血中濃度	29
		2. 薬物速度論的パラメータ	29
		(1) 吸収速度定数	29
		(2) バイオアベイラビリティ	29
		(3) 消失速度定数	29
		(4) クリアランス	29
		(5) 分布容積	30
		(6) 血漿蛋白結合率	30
<b>IV. 製剤に関する項目</b>			
1. 剤形	6		
(1) 剤形の区別、規格及び性状	6		
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、 粘度、比重、安定なpH域等	6		
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有 無及び種類	6		
2. 製剤の組成	6		
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6		
(2) 添加物	6		
3. 製剤の各種条件下における安定性	7		
4. 溶解後の安定性	7		
5. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
6. 混入する可能性のある夾雑物	8		

3. 吸収	30
4. 分布	30
(1) 血液-脳関門通過性	30
(2) 胎児への移行性	30
(3) 乳汁中への移行性	30
(4) 髄液への移行性	30
(5) その他の組織への移行性	31
5. 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(CYP450等)の分子種	33
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	33
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	33
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	33
6. 排泄	34
(1) 排泄部位	34
(2) 排泄率	34
(3) 排泄速度	34
7. 透析等による除去率	34
(1) 腹膜透析	34
(2) 血液透析	34
(3) 直接血液灌流	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	36
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 重要な基本的注意とその理由	37
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39
(1) 合併症・既往歴等のある患者	39
(2) 腎機能障害患者	40
(3) 肝機能障害患者	40
(4) 生殖能を有する者	40
(5) 妊婦	40
(6) 授乳婦	41
(7) 小児等	41
(8) 高齢者	41
7. 相互作用	42
(1) 併用禁忌とその理由	43
(2) 併用注意とその理由	44
8. 副作用	47
(1) 重大な副作用と初期症状	47

(2) その他の副作用	48
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	50
10. 過量投与	50
11. 適用上の注意	50
12. その他の注意	51
(1) 臨床使用に基づく情報	51
(2) 非臨床試験に基づく情報	51

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	52
2. 毒性	53
(1) 単回投与毒性試験	53
(2) 反復投与毒性試験	53
(3) 生殖発生毒性試験	54
(4) その他の特殊毒性	55

## 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	57
2. 貯法・保存条件	57
3. 薬剤取扱い上の注意点	57
4. 承認条件	57
5. 包装	57
6. 同一成分・同効薬	57
7. 国際誕生年月日	57
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	57
9. 薬価基準収載年月日	58
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	58
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
12. 再審査期間	58
13. 長期投与の可否	58
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	58
15. 保険給付上の注意	58

## XI. 文献

1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	59

## XII. 参考資料

主な外国での発売状況	60
------------	----

## XIII. 備考

その他の関連資料	63
----------	----

# 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年にベルギーの Labaz (サノフィグループ) で合成されたベンゾフラン誘導体で、Vaughan Williams 分類のⅢ群に属する不整脈治療剤である。主な作用機序は心筋の  $K^+$ チャネル遮断作用であるが、 $Na^+$ チャネル、 $Ca^+$ チャネル遮断作用及び抗アドレナリン作用を併せ持つことが知られている。アミオダロン塩酸塩は1966年12月に経口剤が、1976年4月に注射剤がフランスで最初に承認され、注射剤は不整脈治療剤として、2006年7月現在、世界120カ国以上で承認され、100カ国以上で販売されている。

国内では、経口剤が1992年7月に承認され、アンカロン錠100として販売されている。アミオダロン塩酸塩の経口剤は致死性不整脈に対して高い有効性を示すものの、十分な効果発現に数日から数週間を要するため、他の不整脈治療剤に抵抗性で緊急治療を必要とする心室細動あるいは血行動態が不安定な心室頻拍に対して使用することは適切とは言い難い。そこで投与後の速やかな効果発現が期待できることから、アミオダロン塩酸塩の注射剤が開発された。

本剤は、わが国において2003年6月17日付で希少疾病用医薬品に指定され、2007年1月に「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合」における「心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」の効能又は効果で承認され、さらに2013年5月に「電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止」の効能又は効果が承認された。

## 2. 製品の特徴及び有用性

1. アンカロン注150は、アンカロン錠100と同様 Vaughan Williams 分類Ⅲ群に属する不整脈治療剤である。
2. 急性作用と慢性作用とで作用するチャネルが異なり、急性作用では  $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $K^+$ チャネルが、慢性作用では  $K^+$ チャネル及び交感神経  $\alpha$  受容体、 $\beta$  受容体が主な標的分子であり幅広く作用する (*in vitro*)。
3. 生命に危険があり難治性かつ緊急を要する心室細動、血行動態不安定な心室頻拍に対し有効性を示す。

他剤無効な致死性心室性不整脈に対し、初期急速投与終了後から48時間以内の血行動態不安定な心室頻拍/心室細動発作非発現率は53.9%であった (Kaplan-Meier 推定値)。

4. アンカロン注150は、心肺蘇生時の二次救命処置で電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止患者に使用される不整脈治療剤である。
5. 総症例47例中、副作用は35例 (74.5%) に認められた。

主な副作用は、血圧低下7例 (14.9%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加及び心電図 QT 延長各5例 (10.6%)、不眠症4例 (8.5%)、血中ビリルビン増加、心不全及び徐脈各3例 (6.4%) であった。(承認時)

なお、重大な副作用として間質性肺炎、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、既存の不整脈の重度の悪化、Torsade de pointes、心停止、血圧低下、徐脈、心不全、甲状腺機能亢進症、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®注150

(2) 洋名

Ancaron® inj. 150

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

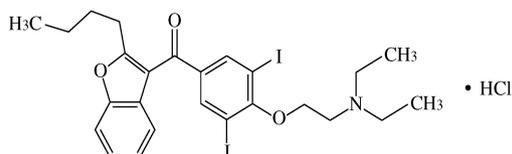
アミオダロン塩酸塩 (JAN)

(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<sub>25</sub>H<sub>29</sub>I<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> · HCl

分子量 : 681.77

### 5. 化学名 (命名法)

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AMD、AMDiv

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 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%下に放置し質量増加率(%)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
質量増加率 (%)	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）： $1.33 \times 10^5$ 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		4日間安定
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

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-3. アンカロン注の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	最終包装 <sup>(注)</sup>	24 ヶ月	24 ヶ月後まで安定であった。 pH のわずかな低下、類縁物質及びヨウ化物イオンの増加が認められたが、いずれも規格内であった。
加速試験	40°C/75%RH	最終包装 <sup>(注)</sup>	6 ヶ月	6 ヶ月後で色の変化、pH の低下、類縁物質の増加、ヨウ化物イオンの増加及び含量の低下が認められた。
中間的試験	30°C/60%RH	最終包装 <sup>(注)</sup>	24 ヶ月	6 ヶ月後まで安定であった。 pH の低下、類縁物質及びヨウ化物イオンの増加が認められた。
苛酷試験	光 (120万 Lx・h 以上及び 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上)	ガラスアンプル及び最終包装 <sup>(注)</sup>	37 時間	ガラスアンプル包装では、性状及び色の変化、pH の低下、類縁物質の増加、ヨウ化物イオンの増加及び含量の低下が認められた。 最終包装品では安定であった。
	温度 (冷凍/解凍サイクル) : -15°C/25°C	最終包装 <sup>(注)</sup>	28 日	28日後まで安定であった。
	温度 (熱サイクル) : 30°C/25°C/5°C/25°C	最終包装 <sup>(注)</sup>	28 日	28日後まで安定であった。 pH のわずかな低下が認められた。

(注) ガラスアンプル製剤を紙箱に入れたもの

### 4. 溶解後の安定性

本剤を0.9%塩化ナトリウム溶液に溶解した時、24時間後に観察したところ、溶液中に沈殿が認められた。本剤を生理食塩液に溶解して使用した場合、溶液中に沈殿が生じることから、本剤を生理食塩液に溶解して投与してはならない。

本剤を5%ブドウ糖注射液に溶解した場合、溶液の性状、pH、類縁物質及びアミオダロン塩酸塩の含量に変化は認められず、24時間安定であった。

## IV. 製剤に関する項目

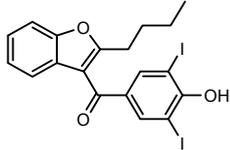
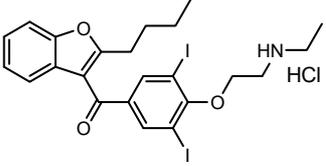
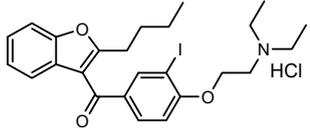
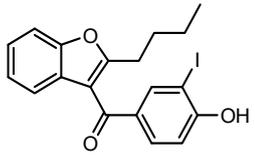
### 5. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

表IV-4. 他剤との配合変化（5%ブドウ糖注射液中）

ソルダクトン静注用 200mg ラボナール注射用 0.5g	混和時に溶液に濁りが観察された。
ヘルベッサー注射用 250	24 時間後の溶液においてアミオダロン塩酸塩含量の残存率の低下が観察された。
ワソラン静注 5mg アスペノン静注用 100	10 分後の溶液において、性状、pH 及びアミオダロン塩酸塩の含量に変化は認められなかった。
カタボン Hi 注 600mg ドルミカム注射液 10mg ニトロール点滴静注 100mg バッグ ラシックス注 100mg ドブトレックス注射液 100mg ハンブ注射用 1000	24 時間後の溶液において、性状、pH 及びアミオダロン塩酸塩の含量に変化は認められなかった。

### 6. 混入する可能性のある夾雑物

製剤中での分解物である B.D.I、LB33020（DEA）、L6355及び B.M.I が混入する可能性がある。

B.D.I	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 
LB33020 (DEA)	2-ブチル-3-(3,5-ジヨード-4-(2 <i>N</i> -エチルアミノ-1-エトキシ)ベンゾイル)ベンゾフラン塩酸塩(モノ- <i>N</i> -デスエチルアミオダロン) 
L6355	2-ブチル-3-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-3-ヨードベンゾイル)ベンゾフラン塩酸塩 
B.M.I	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 

## IV. 製剤に関する項目

---

### 7. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 液体クロマトグラフィーにより確認する。
2. 薄層クロマトグラフィーにより確認する。

### 8. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

### 9. 容器の材質

無色透明のガラスアンプル

### 10. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### (1) 効能又は効果

##### 4. 効能又は効果

○生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合

心室細動、血行動態不安定な心室頻拍

○電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止

#### (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

Brugada 症候群及びカテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対する本剤の効果は確認されていない。

(解説)

Brugada 症候群及びカテコラミン誘発性多形性心室頻拍患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

### 2. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量

##### 6. 用法及び用量

〈心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合〉

通常、成人には以下のとおり点滴静注により投与する。

なお、症状に応じて適宜増減あるいは追加投与を行う。

ただし、最大量として1日の総投与量は1250mgを超えないこと及び投与濃度は2.5mg/mLを超えないこと。

##### (1) 投与方法（48時間まで）

1) 初期急速投与：アミオダロン塩酸塩として125mg（2.5mL）を5%ブドウ糖液100mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時（10mL/分）の速度で10分間投与する。

2) 負荷投与：アミオダロン塩酸塩として750mg（15mL）を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い33mL/時の速度で6時間投与する。

3) 維持投与：17mL/時の速度で合計42時間投与する。

i) 6時間の負荷投与後、残液を33mL/時から17mL/時に投与速度を変更し、18時間投与する。

ii) アミオダロン塩酸塩として750mg（15mL）を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17mL/時の速度で24時間投与する（アミオダロン塩酸塩として600mg）。

##### (2) 追加投与

血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し、本剤投与が必要な場合には追加投与できる。1回の追加投与は本剤125mg（2.5mL）を5%ブドウ糖液100mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時（10mL/分）の速度で10分間投与する。

## V. 治療に関する項目

### (3) 継続投与（3日以降）

48時間の投与終了後、本剤の継続投与が必要と判断された場合は、継続投与を行うことができる。

アミオダロン塩酸塩として750mg（15mL）を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17mL/時の速度で投与する（アミオダロン塩酸塩として600mg/24時間）。

#### 〈電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止〉

アミオダロン塩酸塩として300mg（6mL）又は5mg/kg（体重）を5%ブドウ糖液20mLに加え、静脈内へボラス投与する。心室性不整脈が持続する場合には、150mg（3mL）又は2.5mg/kg（体重）を5%ブドウ糖液10mLに加え、追加投与することができる。

### (2) 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

##### 〈心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合〉

- 7.1 本剤の点滴静注による投与には容量型の持続注入ポンプを用いること。本剤溶液の表面特性の変化により、液滴サイズが縮小することがあり、滴下型の注入セットを用いた場合、過少投与となるおそれがある。また、注射部位反応を避けるため、可能な限り本剤は中心静脈より投与すること。
- 7.2 初期急速投与及び追加投与時は、1アンプル（3mL）から本剤2.5mLを注射筒で抜き取り調製すること。
- 7.3 継続投与に関し、国内においては最長7日間までの投与経験しかなく、継続投与の期間については十分注意すること。
- 7.4 追加投与に関し、国内においては3回までの投与経験しかなく、追加投与については十分注意すること。

#### (解説)

- 7.1 国内の臨床試験において血管障害2例、投与部位反応、投与部位紅斑及び静脈炎が各々1例認められている。本剤を投与する場合は注射部位反応を避けるために可能な限り中心静脈より点滴により投与すること。また、本剤の投与において滴下型の注入セットを用いた場合、本剤溶液の表面特性の変化により液滴サイズが縮小することがあり過少投与になるおそれがあるため、本剤を投与する場合は容量型の持続注入ポンプを使用すること。
- 7.2 本剤1アンプル中の内容量は3mL（アミオダロン塩酸塩として150mg）であるが、初期急速投与及び追加投与時の投与量は2.5mL（アミオダロン塩酸塩として125mg）であるため、過量投与を防止するために設定した。
- 7.3 国内の臨床試験において継続投与の投与期間は最長7日であったため、7日を超える投与に関して、有効性及び安全性は国内では確認されていない。
- 7.4 国内の臨床試験において追加投与は3回までであったため、3回を超える追加投与に関して、有効性及び安全性は国内では確認されていない。

## V. 治療に関する項目

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果<sup>1,\*1)</sup>

下記の疾患に対して一般臨床試験を行い、本剤の有効性が認められた。

表 V - 1. 国内臨床試験

疾患名	発作非発現率 (% : Kaplan-Meier 推定値) [症例数]
生命に危険のある下記の不整脈で他の抗不整脈薬 (リドカイン、プロカインアミド 等) が無効か又は は使用できない場合  ・ 心室細動 ・ 血行動態の不安定な心室頻拍	53.9 [41 例]

[Katoh T., et al. : J. Arrhythmia 23(2) : 131-139, 2007]

#### (2) 臨床薬理試験 : 忍容性試験<sup>2,\*2)</sup>

日本人健康成人男子26例を対象に、アミオダロン塩酸塩1.25mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kgを15分間単回静脈内投与した。

その結果、本剤投与に起因した重篤な有害事象の発現は認められなかった。認められた有害事象のうち、因果関係が否定できないものは、自覚症状・他覚所見では、2.5mg/kg 投与群の1例及び5mg/kg 投与群の2例に軽度の注射部位血管痛、2.5mg/kg 投与群の1例に軽度の顔面蒼白及び気分不良、モニター心電図、ホルター心電図では、2.5mg/kg 投与群の1例に中等度の血圧低下及び徐脈が認められた。臨床検査、12誘導心電図、角膜検査（細隙灯顕微鏡検査）及び胸部単純 X 線（正面及び側面）では、本剤投与に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤の1.25mg/kg から5mg/kg までの用量を日本人健康成人男子へ15分間単回静脈内投与した場合の安全性が確認された。

[Shiga T., et al. : Heart Vessels 26(3) : 274-281, 2011]

#### (3) 探索的試験 : 用量反応探索試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験（海外臨床試験成績）<sup>3)</sup>

治療抵抗性の血行動態不安定な心室頻拍（HDVT）又は心室細動（VF）を有する患者を対象に、アミオダロン塩酸塩を静脈内投与した時の用量相関性を検討した。

対象：治療抵抗性の血行動態不安定な心室頻拍（HDVT）又は心室細動（VF）を有する患者342例

方法：アミオダロン塩酸塩を静脈内投与し、HDVT/VF 発作発現率（初回投与後発現した1時間あたりの発作発現数の割合）及び安全性を比較検討した。本剤は、125mg（L群）、525mg（M群）又は1,050mg（H群）が投与開始から24時間投与され、引き続きそれぞれ90、375又は750mgが24時間で投与された。いずれの群も、初期急速投与（0～10分）を実施し、その後6時間の負荷投与（10分～6時間）更に42時間の維持投与（6～48時間）の3段階の用法（3段階注入法）で投与が行われた。

有効性：投与10分～48時間までのHDVT/VF発作発現率は、H群が最も低く、M群、L群の順で高くなり、3群間に用量相関の傾向が認められたが、有意差は見られなかった。

安全性：342例中179例（52.3%）に因果関係のある有害事象が発現した。最も発現頻度が高かった有害事象は、低血圧109例（31.9%）であり、その他、肝機能異常、徐脈、洞徐脈、発熱、心停止などが発現した。

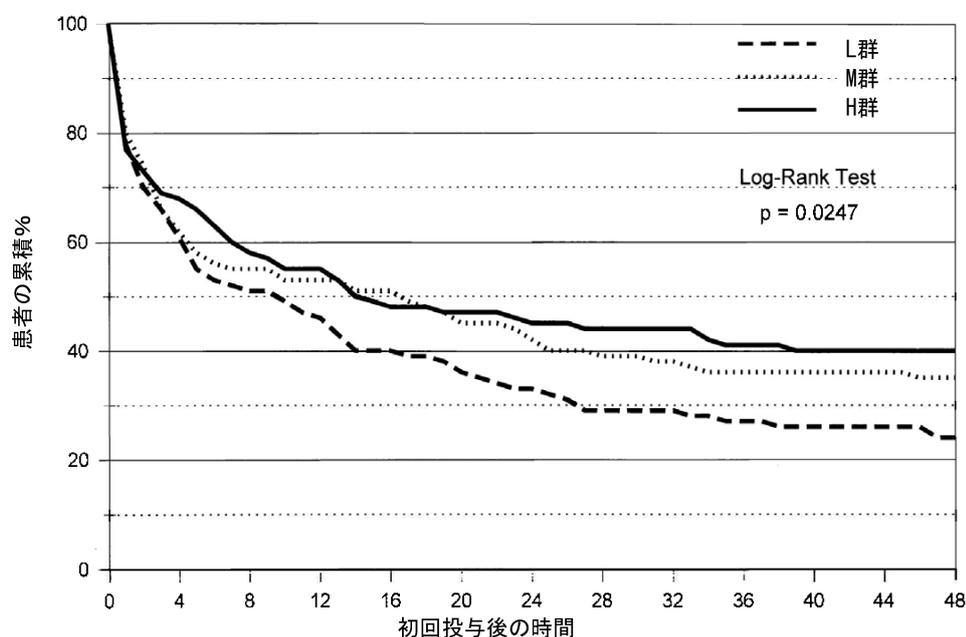


図 V - 1. 投与10分～48時間のHDVT/VF発作非発現率

## V. 治療に関する項目

表V-2. 投与10分～48時間でのHDVT/VF発作発現率

	投与群			全体 p値*
	L群 125mg(0-24h)→ 90mg(24-48h) (n=116)	M群 525mg(0-24h)→ 375mg(24-48h) (n=118)	H群 1,050mg(0-24h)→ 750mg(24-48h) (n=103)	
中央値(Event/h)	0.07	0.04	0.02	0.067

\*Cochran-Mantel-Haenszel法

[Scheinman M.M., et al :Circulation 92(11):3264-3272, 1995]

注) アンカロン注150の承認された用法・用量は以下のとおりである。

### 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合

通常、成人には以下のとおり点滴静注により投与する。

なお、症状に応じて適宜増減あるいは追加投与を行う。ただし、最大量として1日の総投与量は1250mgを超えないこと及び投与濃度は2.5mg/mLを超えないこと。

#### 1. 投与方法 (48時間まで)

- (1) 初期急速投与：アミオダロン塩酸塩として125mg (2.5mL) を5%ブドウ糖液100mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時 (10mL/分) の速度で10分間投与する。
- (2) 負荷投与：アミオダロン塩酸塩として750mg (15mL) を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い33mL/時の速度で6時間投与する。
- (3) 維持投与：17mL/時の速度で合計42時間投与する。
  - 1) 6時間の負荷投与後、残液を33mL/時から17mL/時に投与速度を変更し、18時間投与する。
  - 2) アミオダロン塩酸塩として750mg (15mL) を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17mL/時の速度で24時間投与する (アミオダロン塩酸塩として600mg)。

#### 2. 追加投与

血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し、本剤投与が必要な場合には追加投与できる。1回の追加投与は本剤125mg (2.5mL) を5%ブドウ糖液100mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時 (10mL/分) の速度で10分間投与する。

#### 3. 継続投与 (3日以降)

48時間の投与終了後、本剤の継続投与が必要と判断された場合は、継続投与を行うことができる。アミオダロン塩酸塩として750mg (15mL) を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17mL/時の速度で投与する (アミオダロン塩酸塩として600mg/24時間)。

### 電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止

アミオダロン塩酸塩として300mg (6mL) 又は5mg/kg (体重) を5%ブドウ糖液20mLに加え、静脈内へボーラス投与する。心室性不整脈が持続する場合には、150mg (3mL) 又は2.5mg/kg (体重) を5%ブドウ糖液10mLに加え、追加投与することができる。

## 2) 比較試験 (海外臨床試験成績) <sup>4)</sup>

治療抵抗性の血行動態不安定な心室頻拍 (HDVT) 又は心室細動 (VF) を有する患者に対して、アミオダロン塩酸塩及びブレチリウム (国内未承認) の有効性及び安全性を比較検討した。対象：治療抵抗性の血行動態不安定な心室頻拍 (HDVT) 又は心室細動 (VF) を有する患者302例

方法：アミオダロン塩酸塩 (2投与量群) 及びブレチリウムをそれぞれ静脈内投与し、HDVT/VF 発作発現率 (初回投与後発現した1時間あたりの発作発現数の割合) 及び安全性を比較検討した。本剤の投与量は、低用量投与群 (L 群) が最初の24時間に125mg、次の24時間に90mg、高用量投与群 (H 群) が最初の24時間に1,050mg、次の24時間に750mg、また、ブレチリウムの投与量は、最初の24時間に2,500mg、次の24時間に2,100mgであった。投与は、いずれの群も初期急速投与 (0～10分) を実施し、その後6時間の負荷投与 (10分～6時間)、更に42時間の維持投与 (6～48時間) の3段階注入法で行われた。

有効性：投与10分～48時間までのHDVT/VF発作発現率は、L群0.07%、H群0.02%、ブレチリウム群0.04%であり、群間に有意な差は認められなかったが、6時間後では、L群0.17%、H群0.00%、ブレチリウム群0.00%と有意差が認められ (p=0.049)、12時間後ではL群0.08%、H群0.00%、ブレチリウム群0.08%であった (p=0.091)。

## V. 治療に関する項目

安全性：302例中185例（61%）に因果関係のある有害事象が発現し、発現頻度はL群40%、H群53%に対してブレチリウム群63%と有意に高かった（ $p=0.006$ ）。3群とも低血圧の発現頻度が高く、アミオダロン塩酸塩群に比べ、ブレチリウム群で有意に高かった（ $p=0.040$ ）。その他、うっ血性心不全及び下痢がブレチリウム群でアミオダロン塩酸塩群に比べて有意に発現頻度が高かった（共に  $p=0.007$ ）。

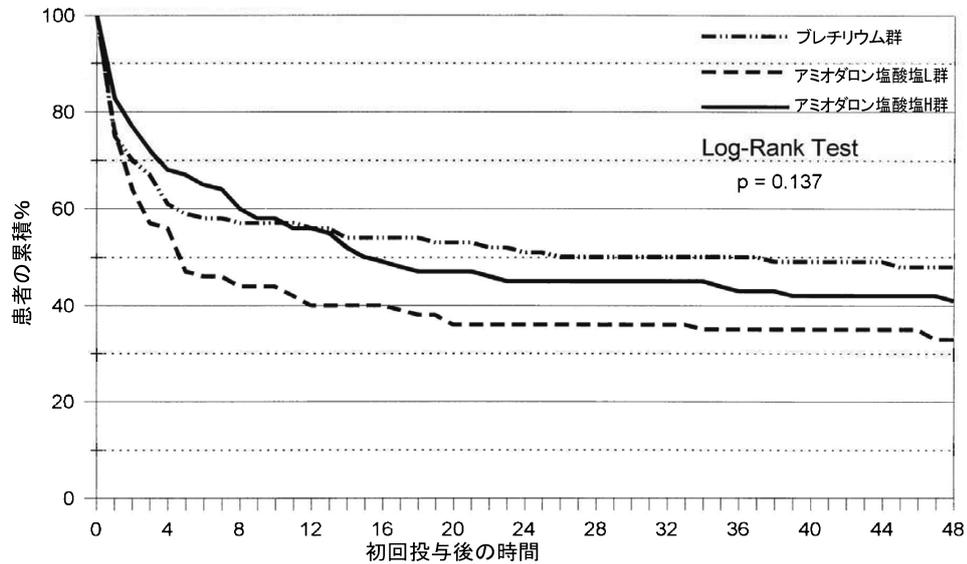


図 V - 2. HDVT/VF 発作非発現率

表 V - 3. HDVT/VF 発作発現率

期 間	アミオダロン塩酸塩投与群		ブレチリウム 投与群 2,500mg(0-24h)→ 2,100mg(24-48h) (n=103)	全体 p 値*
	L 群 125mg(0-24h)→ 90mg(24-48h) (n=94)	H 群 1,050mg(0-24h)→ 750mg(24-48h) (n=105)		
0-6h, 中央値 (Event/h)	0.17	0.00	0.00	0.049
0-12h, 中央値 (Event/h)	0.08	0.00	0.08	0.091
0-48h, 中央値 (Event/h)	0.07	0.02	0.04	0.237

\*Cochran-Mantel-Haenszel 法

[Koway P.R., et al. : Circulation 92(11) : 3255-3263, 1995]

注) アンカロン注150の承認された用法・用量は以下のとおりである。

心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合

通常、成人には以下のとおり点滴静注により投与する。

なお、症状に応じて適宜増減あるいは追加投与を行う。ただし、最大量として1日の総投与量は1250mgを超えないこと及び投与濃度は2.5mg/mLを超えないこと。

### 1. 投与方法（48時間まで）

- (1) 初期急速投与：アミオダロン塩酸塩として125mg（2.5mL）を5%ブドウ糖液100mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時（10mL/分）の速度で10分間投与する。
- (2) 負荷投与：アミオダロン塩酸塩として750mg（15mL）を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い33mL/時の速度で6時間投与する。
- (3) 維持投与：17mL/時の速度で合計42時間投与する。
  - 1) 6時間の負荷投与後、残液を33mL/時から17mL/時に投与速度を変更し、18時間投与する。
  - 2) アミオダロン塩酸塩として750mg（15mL）を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17mL/時の速度で24時間投与する（アミオダロン塩酸塩として600mg）。

## V. 治療に関する項目

---

### 2. 追加投与

血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し、本剤投与が必要な場合には追加投与できる。1回の追加投与は本剤125mg (2.5mL) を5%ブドウ糖液100mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時 (10mL/分) の速度で10分間投与する。

### 3. 継続投与 (3日以降)

48時間の投与終了後、本剤の継続投与が必要と判断された場合は、継続投与を行うことができる。アミオダロン塩酸塩として750mg (15mL) を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17mL/時の速度で投与する (アミオダロン塩酸塩として600mg/24時間)。

### 電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止

アミオダロン塩酸塩として300mg (6mL) 又は5mg/kg (体重) を5%ブドウ糖液20mLに加え、静脈内へボーラス投与する。心室性不整脈が持続する場合には、150mg (3mL) 又は2.5mg/kg (体重) を5%ブドウ糖液10mLに加え、追加投与することができる。

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

「VII. 薬物動態に関する項目 1-(3)」26頁参照

### (5) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

「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」の項参照

#### 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

使用成績調査は、アンカロン注150 (以下、「本剤」) の使用実態下での安全性及び有効性に関する情報を収集し、副作用の発現状況を把握するとともに、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討することを目的として、調査予定症例数を500例、観察期間を本剤投与後4週間として、全例調査方式 (特定施設内) にて平成19年6月から平成22年11月まで実施された。

<結果>

- 1) 安全性：111施設より収集された645例から19例を除外した626例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率は11.8% (74/626例) であり、承認時までの臨床試験 (国内第Ⅱ相試験) における副作用発現率74.5% (35/47例) に比べて高くなかった。
- 2) 有効性：安全性解析対象症例626例から233例を除外した393例が有効性解析対象症例とされた。本剤を初期急速投与後48時間以内及び初期急速投与48時間後から観察期間終了までの有効症例の割合はそれぞれ91.3% (359/393例) 及び92.4% (302/327例) であり、承認時までの臨床試験 (国内第Ⅱ相試験) と比較し有効率は低くなかった。

なお、本調査の安全性解析対象症例626例のうち、電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止の患者に対して、心肺蘇生を目的として本剤が投与された症例は73例であり、観察期間終了時点で生存していた症例は12例 (16%) であった。

特定使用成績調査は、間質性肺炎等の発現状況を把握することを目的として、使用成績調査での観察期間 (本剤投与後4週間) 終了時点において追跡不可能な症例を除いた全症例を対象に、追跡期間を2年間として、平成19年7月から平成24年11月までの調査期間で実施された。

## V. 治療に関する項目

---

### <結果>

81施設より収集された264例のうち、使用成績調査の観察期間終了日から2年経過した症例は168例であり、このうち2年目の調査票が回収された症例は140例であった。

本調査の観察期間終了までに解析対象症例（1年目は264例、2年目は140例）において間質性肺炎等の発現が認められた症例は2例（いずれも本剤との因果関係はないと判断）であった。

## 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 分類の第Ⅲ群に分類される不整脈治療剤  
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<sup>5-10)</sup>

心筋の  $K^+$ チャ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、 $Na^+$ チャネル遮断作用、 $Ca^{2+}$ チャ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ァイルを示すスプレッドシートとして提示された。

#### Sicilian Gambit 分類によるアミオダロン塩酸塩の薬理作用

薬物	チャネル						受容体				ポンプ	臨床効果			心電図所見		
	Na			Ca	K	If	$\alpha$	$\beta$	$M_2$	$A_1$	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 <sub>K</sub> (I <sub>Kr</sub> ), I <sub>K,ACh</sub> , I <sub>K,Na</sub> , I <sub>K,ATP</sub>																	
アミオダロン	●			●	●		○	○					↓	↓→	○	↑	↑→	→

#### 慢性作用

	I <sub>K</sub> (I <sub>Ks</sub> ), I <sub>to</sub>																
アミオダロン				○	●		●	●			○	→	↓	●	→	→	↑

Naチャ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（ $\alpha$ ： $\alpha$ 受容体、 $\beta$ ： $\beta$ 受容体、 $M_2$ ：ムスカリン<sub>2</sub>受容体、 $A_1$ ：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  $K^+$ チャネルの遮断を主とするマルチチャ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

##### (1) イヌの各種不整脈モデルに対する急性作用 (*in vivo*)<sup>11)</sup>

麻酔下のイヌにエピネフリン及び覚醒下のイヌにウアバインを各々静脈内投与し、心室性期外収縮、心室頻拍を誘発させた。また、麻酔下のイヌの右心室前壁にアコニチン結晶を留置し、心室頻拍を誘発させた。これら心室性期外収縮及び心室頻拍を誘発したイヌに、アミオダロン塩酸塩を静脈内投与し、各種不整脈モデルに対する急性作用を検討した。

各種実験的不整脈に対し、本剤の静脈内投与は抗不整脈作用を示し、その急性作用は、異常自動能及び撃発活動による不整脈に有効であることが示唆された。

表VI-1. イヌの実験的不整脈に対する急性作用

催不整脈処置	不整脈の種類	結果
エピネフリン静脈内投与	心室性期外収縮	アミオダロン塩酸塩 2 及び 5 mg/kg で抑制
右心室前壁にアコニチン結晶留置	心室頻拍	アミオダロン塩酸塩 10 mg/kg で抑制
ウアバイン静脈内投与	心室頻拍	アミオダロン塩酸塩 10 mg/kg で抑制

##### (2) イヌ心筋梗塞モデルの電気刺激誘発不整脈に対する急性作用 (*in vivo*)<sup>12)</sup>

雌雄ビーグル犬の冠動脈左前下行枝又は左回旋枝にバルーンカテーテルを挿入後、90分間インフレーションさせ心筋梗塞を作製した。術後5~6日、麻酔下にてプログラム電気刺激 (PES) により不整脈を誘発させ、アミオダロン塩酸塩2、10mg/kg を漸増的に静脈内投与し、投与後30分以内の不整脈の誘発度を測定した。

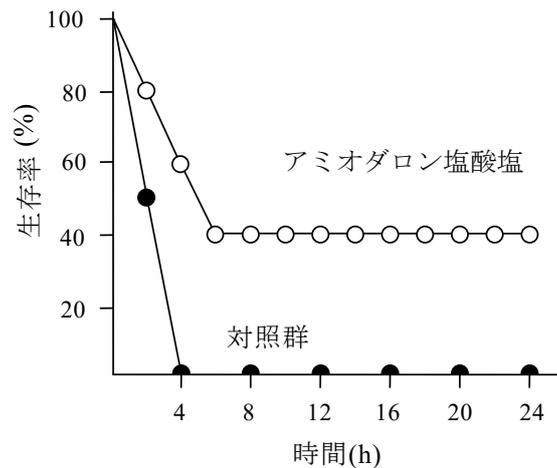
対照群では8例中4例に心室細動 (VF) が誘発された。本剤2mg/kg 投与は無効であったが、10mg/kg 投与では VF は完全に抑制され、8例中2例は PES により不整脈が誘発されなかった。残りの6例は、心室頻拍 (VT) の持続時間を10mg/kg 投与前に比べ有意に短縮させた。これらの結果から、本剤の急性作用は、PES 誘発のリエントリー不整脈を抑制することが示唆された。

##### (3) 覚醒下のイヌ心筋梗塞モデルの心突然死に対する急性作用 (*in vivo*)<sup>13)</sup>

雄性雑種成犬の冠動脈左前下行枝を狭窄した上で、更に2時間の閉塞後再灌流して心筋梗塞を作製した。4日後、無麻酔下で、左回旋枝の内壁に150 $\mu$ A の陽極電流を通電し VF を誘発させた。通電刺激1時間前から心電図の ST 部位に変化が生じた時点の1時間後まで、アミオダロン塩酸塩10 mg/kg/h を静脈内持続投与した。

対照群では VF により全例が死亡したが、本剤投与群では、VF による心突然死は10例中6例であり、対照群に比べて有意に抑制した。この投与条件においては心拍数に対する影響は認められず、また、QTc の延長も認められなかった。これらの結果より、本剤の急性作用は、VF による心突然死を予防することが示唆された。

## VI. 薬効薬理に関する項目

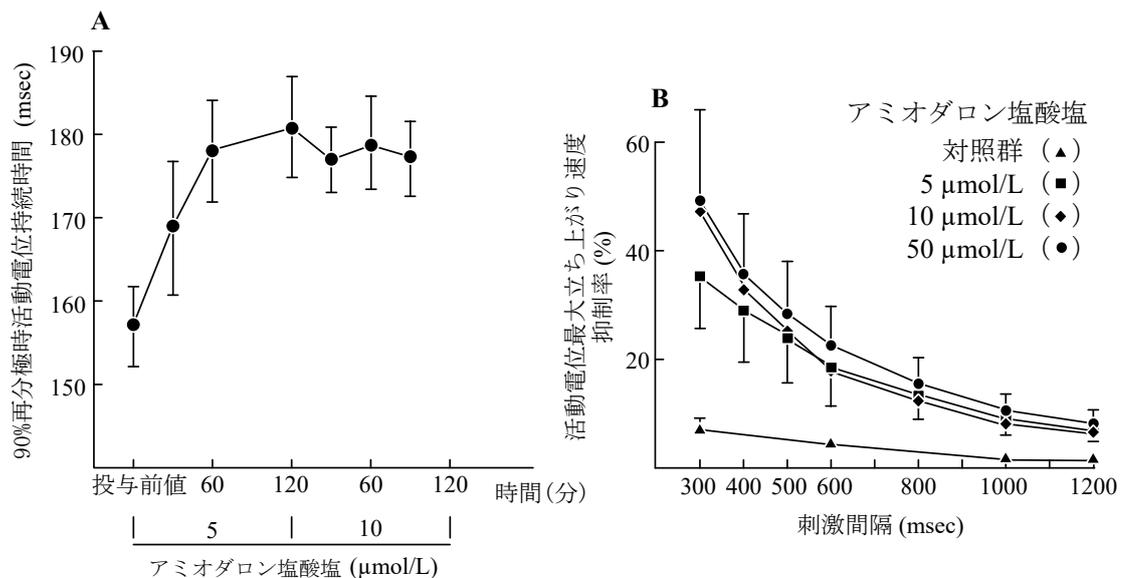


図VI-1. 覚醒下のイヌ心筋梗塞モデルの心突然死に対する急性作用  
n=10、p<0.05 (フィッシャーの直接確率法、対照群との比較)

### 2. 電気生理学的作用及び心行動態に対する作用

#### (1) モルモット心室筋の活動電位に対する急性作用 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

雌雄モルモットから摘出した心室筋を用いて、アミオダロン塩酸塩5~50 $\mu\text{mol/L}$ を細胞外液に適用し、微小電極法により活動電位を記録した。期外刺激後、90%再分極時活動電位持続時間 (APD<sub>90</sub>) 及び最大立ち上がり速度 (V<sub>max</sub>) を測定した結果、本剤は5 $\mu\text{mol/L}$ から心室筋のAPD<sub>90</sub>を延長し、また、V<sub>max</sub>の抑制作用は頻度依存的であり、刺激間隔の短縮により徐々にその作用は増大した。



図VI-2. モルモット心室筋の活動電位に対する急性作用  
APD<sub>90</sub> (A)、V<sub>max</sub> (B)、平均値 $\pm$ S.D.、n=6~14

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) ウサギ洞房結節の活動電位に対する急性作用 (*in vitro*) \*3)

雄性ニュージーランドホワイテウサギの心臓から洞房結節標本を作製し、アミオダロン塩酸塩30 $\mu$ mol/Lを細胞外液に適用し、微小電極法を用いて活動電位を測定した。

本剤はウサギ洞房結節の洞周期長を有意に延長し、活動電位振幅の減少及び拡張期緩徐脱分極勾配の低下を示した。これらの結果より、本剤の急性作用は洞房結節の自動能を抑制することが示唆された。

表VI-2. ウサギ洞房結節の活動電位パラメータに対する急性作用

	洞周期長 (msec)	活動電位振幅 (mV)	拡張期緩徐脱分極勾配 (mV/sec)
試験回数	8	4	4
対照 <sup>a</sup>	312.9 $\pm$ 19.3	81.4 $\pm$ 9.3	132.3 $\pm$ 14.1
アミオダロン塩酸塩 (30 $\mu$ mol/L)	373.3 $\pm$ 22.5*	72.9 $\pm$ 9.9*	96.3 $\pm$ 7.8*
変化率 <sup>b</sup>	+19.7 $\pm$ 3.6%	-10.6 $\pm$ 5.6%	-25.6 $\pm$ 7.1%

反応時間：180分

平均値 $\pm$ S.E.M.

\* $p < 0.01$  (Dunnettの多重比較検定を含むFriedmanの繰り返し分散分析、対照群との比較)

a：アミオダロン塩酸塩適用前

b：対照との比較

### (3) ウサギプルキンエ線維の活動電位に対する急性作用 (*in vitro*) \*4)

雄性ニュージーランドホワイテウサギの左心室からプルキンエ線維を単離し、60拍/分の基本刺激下、微小電極を用いて膜電位を測定した。また、期外刺激を与えて、有効不応期(ERP)並びに定常状態の最大立ち上がり速度(Vmax)の回復を検討した。アミオダロン塩酸塩は10 $\mu$ mol/Lを細胞外液に適用し、60分間反応を観察した。

本剤は静止電位、活動電位振幅及びVmaxを減少させ、また、伝導時間を増加させた。活動電位持続時間(APD)については、50%再分極時活動電位持続時間(APD<sub>50</sub>)の短縮及び90%再分極時活動電位持続時間(APD<sub>90</sub>)の延長が認められた。ERPの延長によって、ERP/70%再分極時活動電位持続時間(APD<sub>70</sub>)及びERP/APD<sub>90</sub>はいずれも増加し、更にVmaxの回復速度が低下した。本剤の急性作用により、プルキンエ線維のAPD及びERPの延長が認められた。

### (4) 麻酔ラットにおける単相性の活動電位持続時間に対する急性作用 (*in vivo*) \*5)

麻酔下の雄性SD系ラットの心臓に吸引電極を装着後、単相性のAPD<sub>90</sub>及び心電図を記録した。アミオダロン塩酸塩は1、10、20及び30mg/kgを静脈内投与し、比較対照としてD-ソタロールを用いた。

対照群の単相性のAPD<sub>90</sub>はほとんど変化しなかったが、心拍数は軽度減少した。アミオダロン塩酸塩20及び30mg/kgを静脈内投与した群の単相性のAPD<sub>90</sub>は、各々最大で61及び82%延長し、心拍数はいずれも23%減少した。単相性のAPD<sub>90</sub>を心拍数で補正した単相性のAPD<sub>c</sub>は、各投与群で用量依存的な延長が認められた。D-ソタロールの投与群においても用量依存的な単相性のAPD<sub>90</sub>の延長と心拍数の低下が認められたが、単相性のAPD<sub>90</sub>の延長に対する心拍数の低下が大きかったため、アミオダロン塩酸塩に比べ単相性のAPD<sub>c</sub>の延長の程度は小さかった。本剤の急性作用により、心室筋の単相性のAPD<sub>90</sub>が用量依存的に延長した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (5) 麻酔イヌの電気生理学的パラメータに対する急性作用 (*in vivo*) \*6)

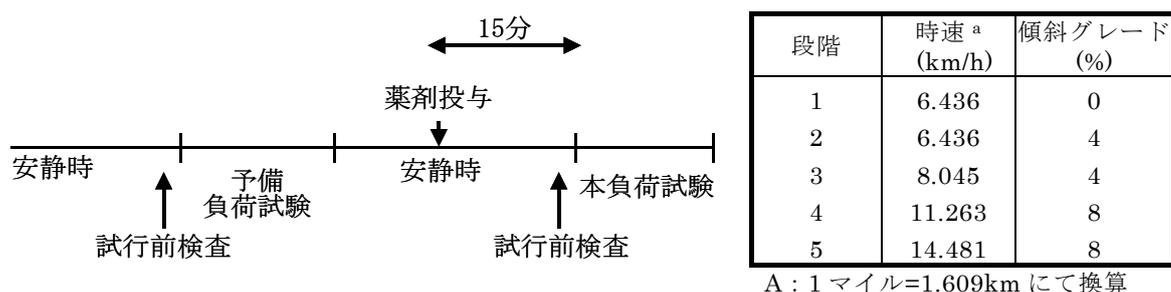
麻酔下の雌雄雑種成犬にアミオダロン塩酸塩5mg/kg を静脈内投与し、その60分後に5mg/kg を追加静脈内投与した。初回投与後60分間、更に追加投与後90分間の電気生理学的パラメータを測定し、本剤の急性作用を検討した。

本剤を静脈内投与したときの急性作用は、心房、房室結節及び心室の ERP、並びに洞周期長 (SCL) 及びウェンケバッハ周期 (WBCL) を有意に延長したが、心房-ヒス束 (AH) 及びヒス束-心室 (HV) 伝導時間にはほとんど影響を与えなかった。また、アミオダロン塩酸塩は QT 間隔の中等度延長及び心拍数の有意な減少を示したが、PQ、QTc、QRS 間隔にはほとんど影響を与えなかった。

### (6) イヌ心筋梗塞モデルのトレッドミル運動負荷試験中の急性作用 (*in vivo*) \*7)

雌雄雑種成犬の冠動脈左前下行枝を結紮して心筋梗塞を作製し、術後6週間目よりトレッドミル運動負荷試験を行った。アミオダロン塩酸塩は、同一の動物に1週間間隔で3、10及び30mg/kg を運動負荷15分前に静脈内投与した。

本剤の静脈内投与は、最大運動負荷時の心拍数の上昇を用量依存的に低下させた。本剤30mg/kg 群において安静時の心拍数が一過性であるが、対照群に比べ有意に上昇した。また、平均血圧に対しては、最大運動負荷時、安静時のいずれの条件下においても、影響を与えなかった。左心室内圧最大上昇速度については、最大運動負荷時、用量依存的な低下作用を示した。本剤30mg/kg 群において安静時の左心室内圧最大上昇速度が、対照群に比べ有意に低下した。左心室内圧最大下降速度及び左心室拡張末期圧は、最大運動負荷時、安静時のいずれの条件下においても、本剤投与群と対照群との間に差は認められなかった。最大運動負荷時のダブルプロダクトの上昇に対して、本剤30mg/kg は対照群に比べ有意な減少を示したが、安静時には同用量で有意な増加を示した。これらの結果から、本剤の急性作用は陰性変時作用と陰性変力作用を示すことが示唆された。



図VI-3. トレッドミル運動負荷試験方法

試験方法：3分毎に負荷（速度-傾斜）を段階的に増加させ、運動負荷開始前の安静時及び運動負荷時に、心行動態パラメータを測定した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

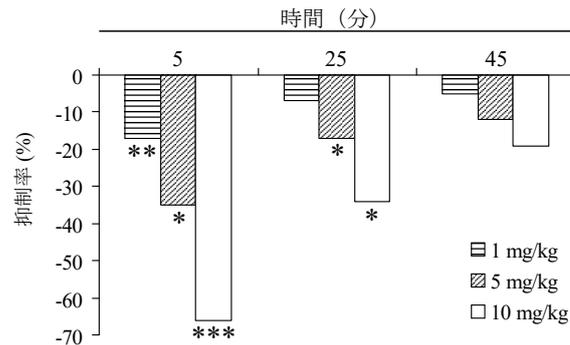
### (7) 麻酔イヌのアドレナリン受容体に対する急性作用 (*in vivo*)<sup>7)</sup>

麻酔下の雑種成犬にアドレナリン2.5~10 $\mu$ g/kgを静脈内投与し、血圧を85~150 mmHgに推移させた。また、イソプレナリン0.5~2  $\mu$ g/kgを静脈内投与し、血圧及び心拍数を各々35~75mmHg、60~120拍/分に推移させた。アドレナリン及びイソプレナリンによる1回目と2回目の反応が同様であることを確認した後、アミオダロン塩酸塩1、5及び10mg/kgを静脈内投与した。なお、アドレナリン及びイソプレナリンは本剤投与後、各々3回追加投与した（アドレナリンの投与は5、25及び45分後、イソプレナリンの投与は15、35及び55分後に行った）。

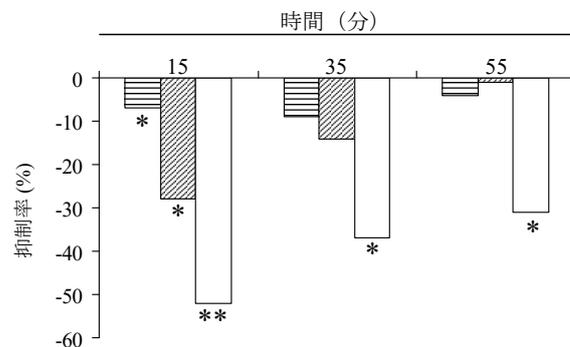
本剤の静脈内投与は、アドレナリンの初回投与による血圧の上昇を抑制したが、アドレナリンの追加投与によりその作用は徐々に減弱した。また、本剤はイソプレナリンの初回投与による心拍数の上昇を抑制したが、イソプレナリンの追加投与によりその作用は徐々に減弱した。イソプレナリン投与による血圧の低下に対して、本剤10mg/kgは、1及び5mg/kgのいずれの用量よりも強い抑制作用を示した。これらの結果から、本剤の急性作用は抗アドレナリン活性によることが示唆された。

## VI. 薬効薬理に関する項目

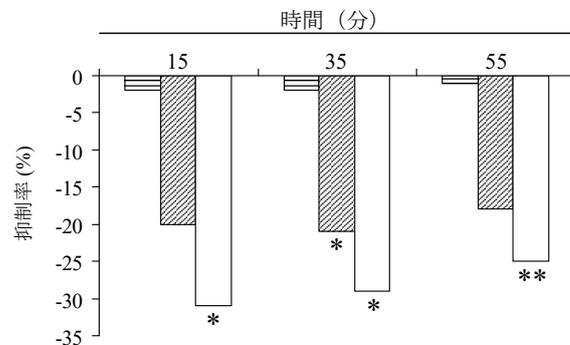
### A アドレナリンによる平均血圧の上昇に対する作用



### B イソプレナリンによる心拍数の上昇に対する作用



### C イソプレナリンによる平均血圧の低下に対する作用



図VI-4. 麻酔イヌのアドレナリン受容体に対する急性作用

横軸はアミオダロン塩酸塩投与後の時間、6例の平均値の図、\* $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$ 、\*\*\* $p < 0.001$  (対応のある Student-t 検定、アミオダロン塩酸塩投与前値との比較)

<参考> イヌ心筋梗塞モデルの電気刺激誘発不整脈に対する慢性作用 (*in vivo*)<sup>12)</sup>

雌雄ビーグル犬に心筋梗塞を作製し、アミオダロン塩酸塩400 mg を1日1回27~28日間連日経口投与後、不整脈誘発試験を行った。(「VI-2-(2)-1 イヌ心筋梗塞モデルの電気刺激誘発不整脈に対する急性作用」の項) 19頁参照)

対照群は9例中6例に心室細動(VF)が認められたのに対し、本剤を経口投与した群ではVFは完全に抑制され、11例中4例は不整脈が誘発されなかった。本剤の慢性作用は、プログラム電気刺激(PES)誘発のリエントリー性不整脈を抑制することが示唆された。

## 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

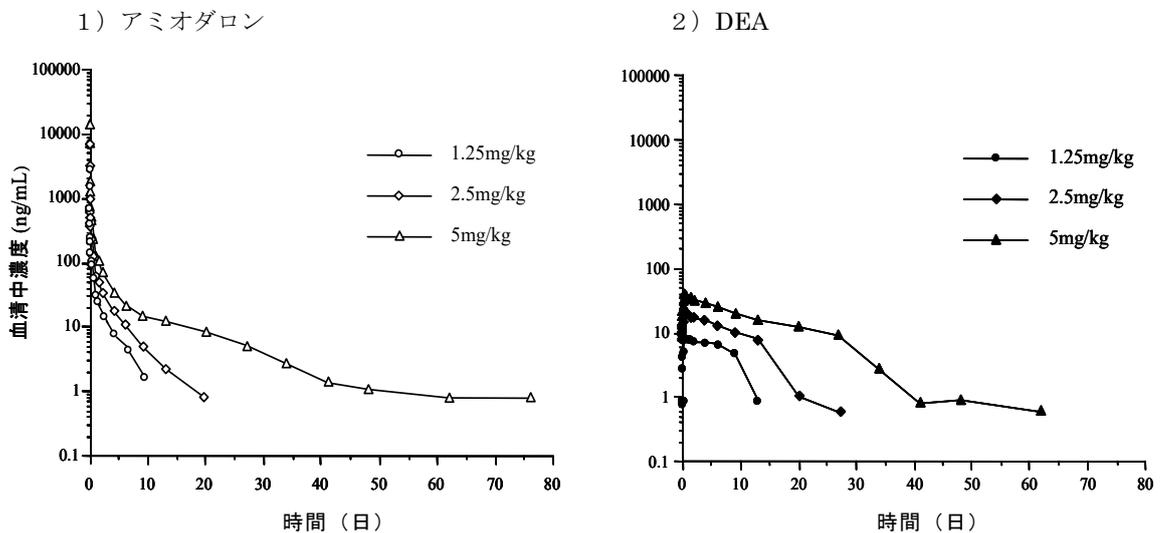
#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>2, \*2)</sup>

日本人健康成人男子26例に、アミオダロン塩酸塩1.25mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kgを15分間単回静脈内投与した時、血清中アミオダロン濃度はいずれの用量においても投与終了直後に最高血中濃度（C<sub>max</sub>）に達した後速やかに減少した。

#### (3) 通常用量での血中濃度

##### 1. 健康成人男子における検討（単回投与試験）<sup>2, \*2)</sup>

日本人健康成人男子26例に、アミオダロン塩酸塩1.25mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kgを15分間単回静脈内投与した時（n=10、1.25mg/kg投与群のみn=6）のアミオダロンのC<sub>max</sub>は2.9±0.6（平均値±S.D.）、7.1±1.5及び13.7±3.4µg/mL、AUC<sub>0-96h</sub>は3.6±0.7、8.1±1.6及び16.6±4.3 µg·h/mL、活性代謝物モノ-N-デスエチルアミオダロン（DEA）のC<sub>max</sub>は9.0±0.8、23.8±3.3及び41.2±7.0 ng/mLであり、用量に比例して増加した。投与77日後まで測定された5mg/kg投与群におけるアミオダロンの血清中濃度はほぼ4相性にて消失した。アミオダロン及びDEAの最終消失半減期（t<sub>1/2</sub>）は14.6±7.9日及び14.2±4.9日と緩慢な消失を示した。



図VII-1. アミオダロン塩酸塩1.25、2.5、5mg/kgを15分間単回静脈内投与した時の血清中アミオダロン及びDEA濃度推移（平均値）

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-1. アミオダロン塩酸塩1.25、2.5、5mg/kgを15分間単回静脈内投与した時のアミオダロン及びDEAの薬物動態学的パラメータ

### 1) アミオダロン

投与量 (mg/kg)	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-96h</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (日)	CL (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	MRT (日)
1.25	6	2.92±0.61	3.6±0.7	—	—	—	—	—
2.5	9*	7.14±1.48	8.1±1.6	—	—	—	—	—
5	10	13.66±3.41	16.6±4.3	28.1±12.0	14.6±7.9	200.0±60.1	45.0±18.3	11.1±8.3

\*有害事象発現のため血液サンプリング等を中止した1例を除外した。

平均値±S.D.

—：定量下限(5ng/mL)未達となったため算出不能

C<sub>max</sub>：最高血清中濃度、AUC：血清中濃度時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：終末相消失半減期、CL：クリアランス

V<sub>ss</sub>：定常状態における分布容積、MRT：平均滞留時間

### 2) DEA

投与量 (mg/kg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (日)	CL/F (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> /F (L/kg)	MRT (日)
1.25	6	9.0±0.8	17.67±12.86	—	—	—	—	—
2.5	9*	23.8±3.3	9.33±2.65	—	—	—	—	—
5	10	41.2±7.0	6.70±2.75	16.9±4.7	14.2±4.9	316±81	73.6±23.6	9.8±2.7

\*有害事象発現のため血液サンプリング等を中止した1例を除外した。

平均値±S.D.

—：定量下限(5ng/mL)未達となったため算出不能

t<sub>max</sub>：最高血中濃度時間、CL/F：見かけのクリアランス、V<sub>ss</sub>/F：見かけの定常状態における分布容積

## 2. 患者における検討\*1)

日本人致死性心室性不整脈患者47例にアミオダロン塩酸塩を初期急速投与（0～10分 125mg）、負荷投与（10分～6時間 300mg）及び維持投与（6～24時間 450mg+24時間～48時間 600mg）の3段階注入法にて静脈内投与し、そのうち40例（採血未実施2例、他5例を除外）を解析対象として、薬物動態を検討した。なお、有効性評価期間（48時間）中に血行動態不安定な心室頻拍（HDVT）/心室細動（VF）が再発した場合は、アミオダロン塩酸塩125mgの追加投与を可とした。また、3日目以降はアミオダロン塩酸塩の投与が必要な場合は更に、最大1週間までの継続投与（1日量として最大1,750mg）が可とされた。

### 1) ノンコンパートメントモデル解析

血清中アミオダロン及びDEA濃度から、ノンコンパートメントモデル解析により求めた薬物動態学的パラメータを以下に示した。24時間及び48時間までにDEAに代謝された比率を見積もると、それぞれ0.0422及び0.0659であった。

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-2. アミオダロン塩酸塩を日本人患者に静脈内投与（3段階注入法）した時の血清中アミオダロン及びDEAの薬物動態学的パラメータ

1) アミオダロン			2) DEA		
パラメータ	n	最小値-最大値/ 平均値±S.D. (変動係数%)	パラメータ	n	最小値-最大値/ 平均値±S.D. (変動係数%)
総投与量 (mg)	40	87.5 - 5777	総投与量 (mg)	40	87.5 - 5777
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	39	0.117 - 0.333	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	38	0.17 - 216.92
C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	39	2184 - 13406	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	38	5.5 - 514.9
C <sub>24h</sub> <sup>b</sup> (ng/mL/mg)	30	1.15 ± 0.354 (30.8)	C <sub>24h</sub> <sup>b</sup> (ng/mL/mg)	30	0.0854 ± 0.0453 (53.0)
C <sub>48h</sub> <sup>b</sup> (ng/mL/mg)	25	0.842 ± 0.246 (29.2)	C <sub>48h</sub> <sup>b</sup> (ng/mL/mg)	25	0.08 ± 0.035 (43.2)
AUC <sub>0-24h</sub> <sup>b</sup> (ng·h/mL/mg)	30	31.8 ± 7.40 (23.2)	AUC <sub>0-24h</sub> <sup>b</sup> (ng·h/mL/mg)	30	1.29 ± 0.765 (59.4)
AUC <sub>0-48h</sub> <sup>b</sup> (ng·h/mL/mg)	25	37.2 ± 9.13 (24.6)	AUC <sub>0-48h</sub> <sup>b</sup> (ng·h/mL/mg)	25	2.30 ± 1.082 (47.1)

a: 初回急速静脈内投与直後に採血を行わなかった1例を除外した。  
b: C<sub>24h</sub>, AUC<sub>0-24h</sub>, 及び C<sub>48h</sub>, AUC<sub>0-48h</sub> の症例数: 24時間及び48時間までの血清中濃度値がなかった症例は除外した。  
C<sub>24h</sub>, C<sub>48h</sub>, AUC<sub>0-24h</sub> 及び AUC<sub>0-48h</sub> はそれぞれ投与量1mgあたりに標準化した値として示した。

a: 血清 DEA 濃度値のなかった2例を除外した。  
b: C<sub>24h</sub>, AUC<sub>0-24h</sub>, 及び C<sub>48h</sub>, AUC<sub>0-48h</sub> の症例数: 24時間及び48時間までの血清中濃度値がなかった症例は除外した。  
C<sub>24h</sub>, C<sub>48h</sub>, AUC<sub>0-24h</sub> 及び AUC<sub>0-48h</sub> はそれぞれ投与量1mgあたりに標準化した値として示した。

### 2) 母集団解析

アミオダロンについて母集団薬物動態解析を行った。アミオダロンの消失プロファイルは3-コンパートメントモデルによく合致し、最終モデルから得られた母集団のパラメータを以下に示した。CLの個人間変動は27.8%であった。

表VII-3. 母集団モデル解析による日本人患者における母集団パラメータ

CL (L/h)	t <sub>1/2λ1</sub> (min)	t <sub>1/2λ2</sub> (h)	t <sub>1/2λz</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (L)	kel (h <sup>-1</sup> )
15.6	3.10	2.12	55.1	791	2.30

t<sub>1/2λ1</sub>: 消失第1相目の半減期、t<sub>1/2λ2</sub>: 消失第2相目の半減期  
t<sub>1/2λz</sub>: 消失第3相目の半減期、kel: 消失速度定数

### 3. 左心室機能障害患者における検討（外国人データ）\*8)

うっ血性心不全患者12例と健康成人12例にアミオダロン塩酸塩5mg/kgを15分間静脈内投与し、アミオダロンの薬物動態を検討した。うっ血性心不全患者は、LVEFが>30%~≤45%で、NYHA心機能分類II又はIIIの中程度うっ血性心不全群（6例）、LVEF≤30%で、NYHA心機能分類II又はIIIの高度うっ血性心不全群（6例）に割り付けた。その結果、健康成人と左心室機能障害患者の間で、アミオダロンの薬物動態学的パラメータに有意差は認められなかった。

表VII-4. アミオダロン塩酸塩静脈内投与後のアミオダロンの薬物動態学的パラメータ

群	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (日)	CL (mL/h/kg)	AUC (µg·h/mL)
正常	11	16.5±4.6 (10.8-23.8)	26.5±4.7 (19.2-31.0)	134±47 (63-185)	42.9±21.2 (27.0-79.7)
30%<LVEF≤45%	6	23.6±13.7 (6.9-38.6)	34.5±11.2 (19.8-52.6)	117±66 (47-206)	57.7±34.3 (24.3-107.3)
LVEF≤30%	6	21.5±4.4 (13.7-26.5)	38.3±4.6 (33.0-45.6)	104±19 (80-123)	49.6±9.5 (40.6-62.7)
P値(ANOVA)		0.19	0.08	0.63	0.63

平均値±S.D.(最小-最大)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 4. 年齢の影響（外国人データ）\*9)

健康成人43例（うち3例は有害事象のため投与中止）を21～35歳群、36～64歳群、65～74歳群及び≥75歳（最高齢83歳）群の4群に割り付け、アミオダロン塩酸塩5mg/kgを15分間静脈内投与し、アミオダロンの薬物動態を検討した。その結果、アミオダロンの薬物動態学的パラメータは、65歳以上の高齢者群で、21～35歳群に比べて  $C_{max}$  増加、 $t_{1/2}$  延長、CL 低下、AUC 増加で有意な差を示した（ $p<0.05$ ）。65歳以上ではアミオダロンの  $C_{max}$  が、それ以下の年齢層に比べて有意に（ $p<0.05$ ）高くなったが、有害事象等の発現で年齢別に差は認められなかった。

表VII-5. アミオダロン塩酸塩静脈内投与後のアミオダロンの薬物動態学的パラメータ

群	n	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{1/2}$ (日)	CL ( $\text{mL/h/kg}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )
A: (21～35歳)	16	12.0±3.8 (7.26-18.4)	22.6±9.0 (9.04-36.4)	158±42 (92.9-241)	33.5±9.5 (20.6-52.9)
B: (36～64歳)	8	16.0±6.2 (4.79-25.4)	19.7±10.9 (10.9-39.0)	133±55 (62.2-231)	43.5±19.3 (21.5-79.2)
C: (65～74歳)	8	17.8±6.4* (9.43-31.0)	46.9±31.6** (21.1-108)	90.4±19.8* (63.9-123)	56.8±12.5* (40.3-77.3)
D: (≥75歳)	8	18.5±5.3* (9.23-27.7)	42.3±19.1** (24.5-75.5)	110±34* (70.0-171)	49.0±15.2* (29.0-73.2)
P値(ANOVA)		0.02	0.01	0.01	0.01

\*: $P<0.05$  (vs A)

平均値±S.D.(最小-最大)

\*\*: $P<0.05$  (vs A,B) : Duncan's multiple-range test

### 5. 腎機能障害患者における検討（外国人データ）\*10)

腎機能障害患者19例と正常腎機能者12例（うち1例は軽度の腎機能障害者として脱落）にアミオダロン塩酸塩5mg/kgを15分間静脈内投与し、アミオダロンの薬物動態を検討した。腎機能は、腎糸球体濾過率（GFR）により正常腎機能を有する群（ $\text{GFR} > 70 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）、軽度の腎機能低下者群（ $\text{GFR} 30\text{--}70 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）、透析を必要としない中等度腎機能低下者群（ $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）及び透析を必要とする末期腎機能低下者群の4群に割り付けた。各群のデータが少なく4群比較が困難であったため、正常腎機能者群と腎機能障害者群（ $\text{GFR} \leq 70 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）について比較した結果、両群間でアミオダロンの薬物動態学的パラメータに有意な差はなかった。

表VII-6. アミオダロン塩酸塩静脈内投与後のアミオダロンの薬物動態学的パラメータ

群	n	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{1/2}$ (日)	CL ( $\text{mL/h/kg}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )
正常 $\text{GFR} > 70 \text{ mL/min/1.73m}^2$	11	18.1±9.6 (9.8-40.5)	34.0±11.8 (17.9-51.7)	113±65 (47-217)	59.1±30.1 (23-105.7)
腎機能障害者 $\text{GFR} \leq 70 \text{ mL/min/1.73m}^2$	19	16.0±6.8 (7.4-34.3)	28.6±10.6 (13.6-46.2)	144±42 (91-212)	37.5±11.5 (23.6-54.9)
P値(ANOVA)		0.50	0.32	0.25	0.07

平均値±S.D.(最小-最大)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6. 肝硬変患者における検討（外国人データ）\*1)

肝硬変患者10例と肝機能正常者6例にアミオダロン塩酸塩5mg/kgを20分間かけて静脈内投与し、アミオダロン及びDEAの薬物動態を検討した。その結果、アミオダロンでは、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-72h}$ 及びCLの薬物動態学的パラメータに差は認められなかった。一方、DEAでは、肝硬変患者群の $AUC_{0-72h}$ が肝機能正常者群に比べて小さく、肝硬変患者におけるアミオダロンとDEAの $AUC_{0-72h}$ の比率（ $AUC_{DEA}/AUC_{アミオダロン}=0.056\pm 0.027$ ）は肝機能正常者（ $0.170\pm 0.027$ ）に対して有意に小さかった（ $p=0.0001$ ）。このことから肝硬変患者ではアミオダロンの代謝機能が抑制されていることが示唆された。

表VII-7. アミオダロン塩酸塩静脈内投与後のアミオダロン及びDEAの薬物動態学的パラメータ

#### 1) アミオダロン

群	n	$t_{1/2}(h)$	$AUC_{0-72h}(\mu g \cdot h/mL)$	CL (L/h/kg)
肝機能正常者	6	21.5 ± 3.1	14.2 ± 8.3	0.47 ± 0.28
肝硬変患者	10	31.5 ± 11.6	14.0 ± 3.4	0.37 ± 0.11

平均値 ± S.D.

#### 2) DEA

群	n	$C_{max}(\mu g/mL)$	$t_{max}(h)$	$AUC_{0-72h}(\mu g \cdot h/mL)$	$AUC_{DEA}/AUC_{アミオダロン}$
肝機能正常者	6	0.048 ± 0.026	17.0 ± 13.9	2.258 ± 1.043	0.170 ± 0.027
肝硬変患者	10	0.027 ± 0.018	4.5 ± 4.1	0.749 ± 0.368	0.056 ± 0.027*

\* $p=0.0001$  : t検定

平均値 ± S.D.

#### (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

該当しない

### (2) バイオアベイラビリティ

該当しない

### (3) 消失速度定数\*1)

日本人致死性心室性不整脈患者に対する3段階注入法による静脈内投与時、母集団解析を行い、最終モデルから得られた母集団のkelは、 $2.30h^{-1}$ であった。（「VII-1-(3) 通常用量での血中濃度の項目 2. 患者における検討」26頁参照）

### (4) クリアランス

- 日本人健康成人男子10例に、アミオダロン塩酸塩5mg/kgを15分間単回静脈内投与した時のアミオダロンのクリアランス（CL）は、 $200.0\pm 60.1mL/h/kg$ であった<sup>2,\*2</sup>。（「VII-1-(3) 通常用量での血中濃度の項目 1. 健康成人男子における検討」24頁参照）
- 日本人致死性心室性不整脈患者に対する3段階注入法による静脈内投与時、母集団解析を行い、最終モデルから得られた母集団のCLは、 $15.6L/h$ であった\*1)。（「VII-1-(3) 通常用量での血中濃度の項目 2. 患者における検討」26頁参照）

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (5) 分布容積

1. 日本人健康成人男子10例に、アミオダロン塩酸塩5mg/kgを15分間単回静脈内投与した時のアミオダロンの定常状態における分布容積 ( $V_{ss}$ ) は、 $45.0 \pm 18.3L/kg$ であった<sup>2,\*2)</sup>。  
(「VII-1-(3) 通常用量での血中濃度の項目 1. 健康成人男子における検討」25頁参照)
2. 日本人致死性心室性不整脈患者に対する3段階注入法による静脈内投与時、母集団解析を行い、最終モデルから得られた母集団の  $V_{ss}$  は、791Lであった\*1)。(「VII-1-(3) 通常用量での血中濃度の項目 2. 患者における検討」26頁参照)

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考> [*in vitro*] <sup>15)</sup>

<sup>125</sup>I-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、 $\beta$ -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

該当しない

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

「VII-4-(5) その他の組織への移行性」31頁参照

### (2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考> [経口投与時：外国人データ] <sup>16)</sup>

胎盤通過率は約26%であった。

### (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考> [経口投与時：外国人データ] <sup>17)</sup>

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。

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

### (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

該当資料なし

<参考> [経口投与時：外国人データ]<sup>16)</sup>

アミオダロン組織中濃度は、脂肪で最も高く、肺、肝臓及びリンパ節にも高濃度に分布し、次いで心臓及び腎臓での濃度が高く、脳、甲状腺、筋肉への分布は低かった。

<参考> [ラット]

- 雄ラットに<sup>14</sup>C-アミオダロン塩酸塩25mg/kgを単回静脈内投与した時、投与2分後に脈絡膜と毛様体突起への放射能の取り込みが認められ、投与10分後に放射能は骨を除く各組織内に速やかに広く分布した。放射能は肝臓で最も高く、次いで腎臓、心臓、甲状腺、脂肪組織、肺、消化管、脾臓等にも高い放射能が認められたが、脳及び精巣への放射能の分布は少なかった。投与後14日でも低濃度の放射能が肝臓、脂肪、消化管内容物及び副腎に認められた\*12)。
- 雄ラットに<sup>14</sup>C-アミオダロン塩酸塩25mg/kgを単回静脈内投与し、72時間後に組織を採取し組織内残留放射能濃度を測定した。組織内放射能濃度は脂肪に最も高く、続いて肝臓、脾臓、肺、皮膚/毛、副腎、腎臓、胃、精巣、筋肉、心臓、膀胱、眼球、脳の順であった。脳以外の組織ではいずれも血中濃度よりも高い濃度が得られた\*13)。

表VII-8. 雄ラットに<sup>14</sup>C-アミオダロン塩酸塩を単回静脈内投与した時の72時間後の組織内放射能濃度

組織/器官	放射能濃度 (投与量に対する各臓器・組織あたりの放射能量のパーセント)
血液	9.25±6.66 (0.029±0.017)
胃	125.8±85.1 (0.13±0.07)
心臓	39.6±14.1 (0.018±0.006)
肺	355.9±340.4 (0.20±0.18)
肝臓	532.8±247.9 (1.78±0.73)
脾臓	358.9±177.6 (0.12±0.08)
腎臓	229.4±166.5 (0.19±0.13)
膀胱	26.3±13.0 (0.004±0.002)
下垂体	10.4±9.25 (0.0007±0.0005)
副腎	340.4±162.8 (0.034±0.016)
精巣	103.6±48.1 (0.10±0.04)
脳	8.51±7.77 (0.006±0.005)
眼球	12.8±8.51 (0.002±0.001)
筋肉	69.6±35.2 (0.083±0.046)
脂肪	799.2±577.2 (0.39±0.30)
皮膚/毛	346.7±149.5 (7.48±3.25)
屍体	136.2±74.7 (7.24±3.48)

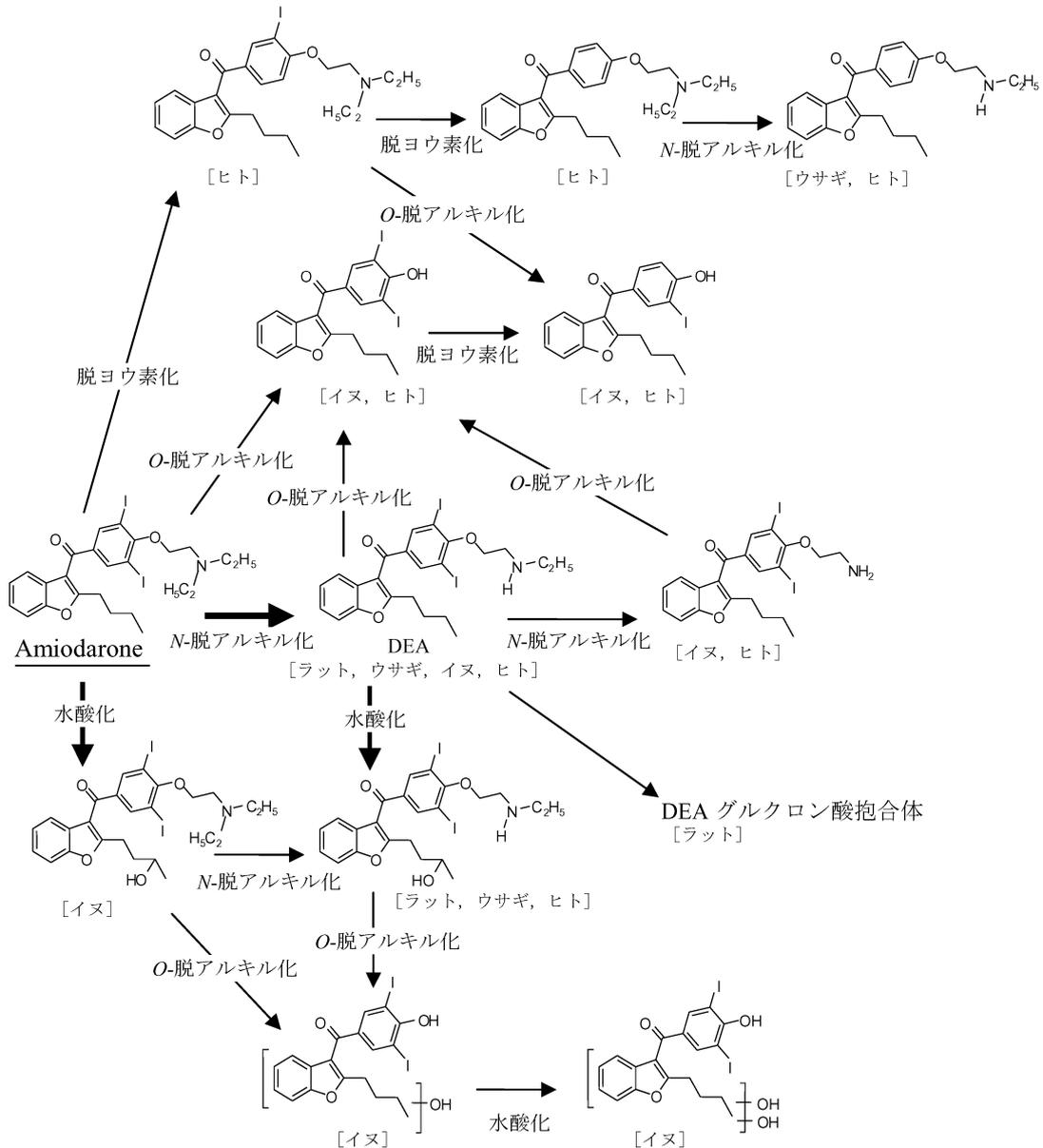
MBq/g、平均値±S.D.、n=5

## 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<sup>16)</sup>。



図VII-2. 推定代謝経路

<参考> [ラット、イヌ及びヒヒ] \*14)

ラット、イヌ及びヒヒに<sup>14</sup>C-アミオダロン塩酸塩25mg/kg を静脈内投与した後の胆汁について代謝物分析を行った。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、多くの代謝物が認められた。ラットでは、胆汁中放射能の約70%が抱合体であるのに対し、イヌでは約30%、ヒヒでは約40%であった。代謝物には各動物種間で質的な差はなく、量的な差異が認められた。

## 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<sup>18)</sup>。

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<sup>19)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

活性代謝物：モノ-N-デスエチルアミオダロン (DEA)

イヌ心筋梗塞モデルの突然死を防止したアミオダロン塩酸塩静脈内投与試験において、血漿中に DEA は検出されなかった。また、臨床試験において、アミオダロン塩酸塩を静脈内投与した時の DEA の C<sub>max</sub> は、アミオダロン塩酸塩の約1/26~1/397であった。これらのことから、DEA はアミオダロン塩酸塩を静脈内投与した時の抗不整脈作用には、ほとんど関与していないと考えられる。

<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

#### 1. クリアランス

日本人健康成人男子10例に、アミオダロン塩酸塩5mg/kgを15分間単回静脈内投与した時の DEA の見かけのクリアランス (CL/F) は、316±81mL/h/kg であった<sup>2,\*2)</sup>。

(「VII-1-(3) 通常用量での血中濃度の項目 1. 健康成人男子における検討」 25頁参照)

#### 2. 分布容積

日本人健康成人男子10例に、アミオダロン塩酸塩5mg/kgを15分間単回静脈内投与した時の DEA の見かけの定常状態における分布容積 (V<sub>ss</sub>/F) は、73.6±23.6L/kg であった<sup>2,\*2)</sup>。

(「VII-1-(3) 通常用量での血中濃度の項目 1. 健康成人男子における検討」 25頁参照)

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 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<sup>16)</sup>。

＜参考＞ [ラット、イヌ及びヒヒ] \*13)

ラット、イヌ及びヒヒに<sup>14</sup>C-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%が尿中に排泄されたことから、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] <sup>20)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-アミオダロン塩酸塩50mg/kg を単回静脈内投与し、投与後10日間にわたり総放射能の糞及び尿中への排泄量を測定したところ、糞中への放射能排泄量は投与量の94%に達し、尿中排泄量は1.9%であった。投与後2日間で投与量の75%が糞中に排泄され、アミオダロン未変化体は1.7%に相当した。尿試料中にはアミオダロン未変化体は検出されなかった。

### 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）

透析を受けている腎機能障害患者にアミオダロン塩酸塩5mg/kg を15分間静脈内投与したところ、血液透析中にアミオダロンはほとんど検出されなかった\*10)。

「Ⅶ-1-(3) 通常用量での血中濃度の項目 5. 腎機能障害患者における検討」28頁参照

#### (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

#### 1. 警告

##### 1.1 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、CCU、ICU あるいはそれに準ずる体制の整った、緊急時にも十分に対応できる施設でのみ使用すること。

##### 1.2 患者の限定

致死的不整脈患者で、難治性かつ緊急を要する場合にのみ使用すること。

1.3 本剤では新たな不整脈や不整脈の増悪等を含む重篤な心障害が報告されており、ときに致死的な場合もあるので、CCU、ICU 等で心電図及び血圧の連続監視下で使用すること。なお、血圧については可能な限り動脈内圧を連続監視することが望ましい。

1.4 本剤投与後24時間以内に重篤な肝機能障害が生じ、肝不全や死亡に至る場合もある（海外症例の副作用報告）ので、患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。

[8.3、11.1.2 参照]

(解説)

- 1.1 致死的不整脈の治療を適切に行うとともに、本剤で不整脈を十分にコントロールできなかった場合には速やかに他の処置が必要であるため、本剤の特性や致死的不整脈の病態を十分に理解し、致死的不整脈治療の経験を有する医師が、諸検査の実施が可能な CCU、ICU あるいはそれに準ずる体制の整った、緊急時に十分対応できる設備・装置を備えている医療機関でのみ使用することが適切であると考えられる。
- 1.2 本剤による副作用は致死的な経過をたどることがあるため、本剤は致死的不整脈患者で、難治性かつ緊急を要する場合にのみ使用することが適切であると考えられる。
- 1.3 抗不整脈薬は本来不整脈を抑制するために使用されるが、まれに新たな不整脈（心室細動又は心室頻拍を含む）の誘発、既存の不整脈の増悪、心不全、徐脈、血圧低下等の重篤な心障害が報告されており、生命に危険を及ぼすことがある。したがって、本剤を投与する場合は心電図及び血圧の連続監視下で使用することが適切であり、血圧については可能な限り動脈内圧を連続監視することが望ましいと考えられる。
- 1.4 海外の自発報告で重篤な肝機能障害が報告されており、本剤投与後24時間以内に発症する場合や肝不全や死亡に至った例も報告されている。したがって、本剤を投与する場合は投与開始後直ちに肝機能の慎重なモニタリングを行うこと、また、異常が認められた場合には減量あるいは投与を中止するなどの処置を行うことが適切であると考えられる。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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 洞性徐脈、洞房ブロック、重度伝導障害（高度な房室ブロック、二束ブロック又は三束ブロック）又は洞不全症候群があり、ペースメーカーを使用していない患者〔洞停止のリスクがある。〕
- 2.2 循環虚脱又は重篤な低血圧のある患者（血行動態不安定な心室細動又は心室頻拍発作発現中を除く）
- 2.3 本剤の成分又はヨウ素に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、クラスⅠa及びクラスⅢ（ソタロール、ニフェカラン）の抗不整脈薬、ペプリジル塩酸塩水和物、モキシフロキサシン塩酸塩、ラスクフロキサシン塩酸塩（注射剤）、エリスロマイシン（注射剤）、ペンタミジンイセチオン酸塩、トレミフェンクエン酸塩、フィンゴリモド塩酸塩、シポニモド フマル酸又はエリグルスタット酒石酸塩を投与中の患者〔10.1 参照〕
- 2.5 重篤な呼吸不全のある患者  
ただし、心停止時はこの限りでない。

（解説）

- 2.1 洞性徐脈、洞房ブロック、重度伝導障害又は洞不全症候群があり、ペースメーカーを使用していない患者に投与した場合、洞停止を起こすおそれがある。
- 2.2 海外の自発報告で循環虚脱が、海外の臨床試験で重度の血圧低下が報告されている。循環虚脱又は重篤な低血圧のある患者に投与した場合、これらの症状を助長するおそれがある。
- 2.3 アミオダロン塩酸塩は化学構造中にヨード基を有しているため、ヨウ素に対して過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与により重篤な過敏症状が発現するおそれがある。また、海外の自発報告においてアナフィラキシーショックが報告されている。
- 2.4 リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、ネルフィナビルメシル酸塩は、本剤と薬物代謝酵素（CYP3A4）が同じであるため、これらの薬剤との併用により本剤の代謝が競合的に阻害され、本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。  
フィンゴリモド塩酸塩、シポニモド フマル酸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との併用により、QT 延長作用が増強すると考えられる。また、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。  
また、アミオダロン塩酸塩の企業中核安全性情報（CCSI）<sup>注）</sup>において、Torsade de pointes を起こす薬剤との併用は禁忌としていることから以下の薬剤を併用禁忌に設定した。「7. 相互作用」の項参照。

- クラスⅠa 及びクラスⅢ（ソタロール、ニフェカラン）の抗不整脈薬
- ペプリジル塩酸塩水和物
- エリスロマイシン（注射剤）
- ペンタミジンイセチオン酸塩
- モキシフロキサシン塩酸塩

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ラスクフロキサシン塩酸塩（注射剤）
- トレミフェンクエン酸塩

注）企業中核安全性情報（CCSI：Company Core Safety Information）：薬剤の承認を世界で初めて取得した企業が作成する各国の添付文書の基準となる製品情報文書（企業中核データシート）に記載されている安全性情報。

2.5 海外の臨床試験において無呼吸や呼吸困難等の呼吸器系の副作用が報告されており、重篤な呼吸不全のある患者に投与した場合、症状を悪化させるおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 1. (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. 2. (2) 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与に際しては、副作用に十分留意し、頻回に患者の状態を観察すること。〔11. 参照〕
- 8.2 本剤の初期急速投与時及びボラス投与時には、血圧低下に特に注意し、2～3分毎に血圧の確認を行うこと。さらにボラス投与時には、心拍再開後の徐脈の発現にもあわせて注意すること。
- 8.3 本剤投与後24時間以内に重篤な肝機能障害が生じ、肝不全や死亡に至るおそれがあるので、本剤投与開始後よりAST及びALT等の肝機能の慎重なモニタリングを行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、追加投与あるいは継続投与の有無に関わらず、投与開始から3日間は1日2回以上の頻度で肝機能のモニタリングを実施すること。〔1.4、11.1.2 参照〕
- 8.4 不整脈停止後は心電図の連続監視下で患者の状態を十分に観察しながら徐々に経口剤に切り替える等の方法で、出来るだけ速やかに経口投与による維持療法に切り替えること。
- 8.5 甲状腺機能障害がある患者又は既往歴のある患者は可能であれば本剤投与開始前に甲状腺機能検査を実施すること。
- 8.6 本剤と全身麻酔を併用した場合、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と考えられること、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高酸素濃度との関係と考えられる致命的な急性呼吸窮迫症候群が認められていることから、本剤と全身麻酔を併用する場合には、厳密な周術期モニタリングを行うこと。また、手術前に患者が本剤を投与されていることを麻酔医に連絡すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.7 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。 [10.2 参照]

(解説)

- 8.1 本剤では致死的な場合を含む重篤な副作用が報告されているため、本剤を投与する場合は副作用の発現に十分留意し、頻回に患者の状態を観察することが必要である。
- 8.2 本剤は血管拡張作用と軽度の陰性心筋変力作用を有している。心室細動あるいは血行動態不安定な心室頻拍の患者に対し本剤を静脈内投与した国内の臨床試験において血圧低下は14.9% (7/47) の頻度で報告されており、海外の臨床試験では本剤投与後24時間以内に致死的な転帰を含む重篤な低血圧が報告されている。また、電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止患者に対し本剤を急速静脈内投与した海外の ARREST 試験<sup>21)</sup>及び ALIVE 試験<sup>22)</sup>において、心拍再開後の徐脈が41% (63/153) 及び24% (43/180) の頻度で報告されている。
- 8.3 本剤投与後24時間以内に重篤な肝機能障害が認められており、本剤による重篤な肝機能障害の発現を早期に発見するために設定した。本剤の重大な副作用として肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全が、海外の自発報告において認められている。したがって、本剤投与中は AST (GOT) 及び ALT (GPT) 等の肝機能の慎重なモニタリングを行い、検査値に異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止など適切な処置を行うこと。  
また、本剤の血中での半減期を考慮し、追加投与あるいは継続投与の有無に関らず、投与から3日間は1日2回以上の頻度でモニタリングを実施すること。
- 8.4 国内の臨床試験において継続投与は最長7日間であり、それを超える使用経験はない。したがって7日を超える継続投与の有効性及び安全性は確認されていない。不整脈停止後は心電図の連続監視下で患者の状態を十分に観察しながら経口剤投与による維持療法に切り替えること。
- 8.5 甲状腺機能障害を増悪させるおそれがあるため、甲状腺機能障害がある患者又は既往歴のある患者への本剤の投与は原則禁忌となっているが、リスクとベネフィットを勘案した上で本剤を投与する場合は、可能であれば本剤投与前に甲状腺機能検査を実施し、副作用の発現、増悪に注意が必要である。
- 8.6 国内及び海外の臨床試験において、麻酔薬との併用によるアトロピン不奏効の徐脈、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は認められていないが、海外の自発報告において報告されている。本剤と全身麻酔薬を併用する場合は厳密な周術的モニタリングを行うこと。また、手術を行う場合は上記の副作用が起こるおそれがあるため、術前に本剤を投与していることを麻酔医に伝えること。
- 8.7 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ため、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。やむを得ず本剤と併用する場合は、

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

### 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 甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。甲状腺機能障害を増悪させることがある。[11.1.4 参照]

##### 9.1.2 低血圧及び非代償性心筋症のある患者

##### 9.1.3 重篤な心不全のある患者

心不全を増悪させるおそれがある。

##### 9.1.4 心電図上 QT 延長の見られる患者

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。

##### 9.1.5 間質性肺炎、肺肺炎、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。

##### 9.1.6 低体重の患者

減量又は投与速度の調節を考慮すること。血圧の変動を来しやすいと考えられる。

(解説)

9.1.1 本剤は T<sub>4</sub>から T<sub>3</sub>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。甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者には、本剤投与による安全性及び有効性のリスクとベネフィットを慎重に勘案する必要がある。

9.1.2 低血圧及び非代償性心筋症のある患者では本剤の血圧低下、心拍数減少等の心血管動態への作用が強くあらわれるおそれがある。

9.1.3 重篤な心不全のある患者では心機能を低下させ、心不全を増悪させるおそれがある。国内の臨床試験において投与患者の6.4% (3/47) に心不全の発現が報告されている。

9.1.4 本剤は QT 延長作用を有しているため、心電図上 QT 延長の見られる患者に投与した場合、心電図上 QT 時間を過度に延長させるおそれがある。国内の臨床試験において投与患者の10.6% (5/47) に心電図 QT 延長が報告されている。

9.1.5 国内及び海外の臨床試験において間質性肺炎、肺線維症、肺肺炎はいずれも報告されていないが、自発報告において間質性肺炎が報告されている。

9.1.6 低体重の患者では相対的に本剤の血中濃度が高くなることが考えられ、血圧の変動等の副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化する可能性がある。

高齢者では呼吸機能や肝・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。そのため低体重の患者と同様に血圧の変動等の副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化する可能性がある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. (8)」41頁参照）

## 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

##### 9.2.1 重篤な腎機能低下のある患者

腎機能を悪化させるおそれがある。

(解説)

国内の臨床試験において血中クレアチニン増加、BUN 増加及び尿量減少が、海外の臨床試験において腎不全、急性腎不全及び腎機能障害が報告されている。

腎機能正常者と腎機能低下のある患者における本剤の薬物動態学的パラメータは有意な差は認められなかったが、透析患者において血小板減少症が認められた<sup>\*10)</sup>。

「VII. 薬物動態に関する項目 1－(3)」28頁参照

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重篤な肝機能低下のある患者

肝機能を悪化させるおそれがある。

(解説)

国内の臨床試験において肝機能検査値異常が報告されている。肝機能正常者と肝硬変患者における本剤の薬物動態学的パラメータはアミオダロンでは有意な差は認められなかったが、肝硬変患者では代謝物であるモノ-*N*-デスエチルアミオダロンの AUC 低下し、代謝機能の抑制が認められた<sup>\*11)</sup>。

「VII. 薬物動態に関する項目 1－(3)」29頁参照

### (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治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。下記のことが報告されている。

- ・妊娠中の経口投与により、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。
- ・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、胚・胎児発生への影響に関する動物実験（ラット）において、胎児に軽微な体重減少、生存胎児数の減少及び骨化遅延が認められている。

(解説)

9.5・国内の臨床試験において妊娠している患者は対象から除外されており、妊婦及び産婦に使用された経験はない。しかしながら、アミオダロン塩酸塩経口剤投与において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が認められたとの報告がある。また、アミオダロン塩酸塩経口剤維持療法を受けた後、出産した母体及び出生児

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

の血清中濃度から胎盤通過率は約26%、乳汁中濃度は血清に比べ2～13倍高いことが知られている<sup>17)</sup>。「VII. 薬物動態に関する項目 4-(2)、(3)」30頁参照。

・「IX. 非臨床試験に関する項目 2-(3)」54、55頁参照。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。ヒトで経口投与により乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

9.6 国内の臨床試験では授乳中の患者は対象から除外されており、授乳婦に使用された経験はないが、アミオダロン塩酸塩経口剤維持療法を受けた後に出産した母体における本剤の乳汁中濃度は血清に比べ2～13倍高いことが知られている<sup>17)</sup>。「VII. 薬物動態に関する項目 4-(3)」30頁、「IX. 非臨床試験に関する項目 2-(3)」55頁参照

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。本剤は、添加剤としてベンジルアルコールを含有する。添加剤のベンジルアルコールを含有する静注薬を投与後の新生児（生後1ヵ月未満）に致死的な「あえぎ症候群」が報告されている。

(解説)

9.7 国内における小児等への使用経験が無く、安全性が確立していない。

また、本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有しているが、海外で新生児において添加物のベンジルアルコールを含有する静注薬の投与により致死的な「あえぎ症候群」が報告されている」

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

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。呼吸機能や肝・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。

(解説)

9.8 海外の臨床試験において副作用発現頻度には年齢による偏りは認められなかったが<sup>\*9)</sup>、肝硬変患者において代謝機能の抑制が認められ<sup>\*11)</sup>、重度の腎障害のある患者において血小板減少症が認められた<sup>\*10)</sup>。一般に、高齢者では呼吸機能や肝・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。したがって、高齢者に投与する場合には投与量には十分注意し、心電図、胸部レントゲン検査等を定期的に行い患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 7. 相互作用

#### 10. 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。

[16.1.1 参照]

(解説)

本剤の代謝には CYP1A1及び CYP3A4が関与しているが、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) 存在下で阻害されることから、ヒトにおけるアミオダロンの代謝には主に CYP3A4が関与していると考えられる<sup>18)</sup>。また、アミオダロンは *in vitro* において CYP2C9、CYP2D6及び CYP3A4の酵素活性を軽度に阻害し、DEA は CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4の活性を阻害する<sup>19)</sup>。「VII. 薬物動態に関する項目 5-(2)」33頁参照。

本剤の血清からの消失半減期は平均14.6±7.9日と長いため、本剤中止後も本剤が血清中及び組織中に長時間存在する<sup>2,\*2)</sup>。「VII. 薬物動態に関する項目 1-(3)」25頁参照。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
ただし、心停止時はこの限りでない。 [2.4 参照]		
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 ニルマトレルビル・リトナビル パキロビッドパック [2.4 参照]	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 [2.4 参照]	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（QT 延長、Torsade de pointes 等の不整脈や持続的な鎮静等）を起こすおそれがある。	
クラス I a 抗不整脈薬 プロカインアミド キニジン 等 クラス III 抗不整脈薬 ソタロール（ソタコール） ニフェカラント（シンビット） ベプリジル塩酸塩水和物 ベプリコール [2.4 参照]	併用により Torsade 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。
エリスロマイシン（注射剤） 注射用エリスロシン ペンタミジンイセチオン酸塩 ベナンボックス [2.4 参照]	併用により Torsade de pointes のリスクが増加する。	
モキシフロキサシン塩酸塩 アベロックス ラスクフロキサシン塩酸塩） （注射剤） ラスビック点滴静注 [2.4 参照]	QT 延長、心室性不整脈を起こすことがある。	
トレミフェンクエン酸塩 フェアストン [2.4 参照]	QT 延長を増強し、心室性頻拍（Torsade de pointes を含む）等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 [2.4 参照]	併用により Torsade de pointes 等の重篤な不整脈を起こすおそれがある。	これらの薬剤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。
シボニモド フマル酸 メーゼント [2.4 参照]		
エリグルスタット酒石酸塩 サデルガ [2.4 参照]	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

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
PDE5 阻害薬 バルデナフィル シルデナフィル	QT 延長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と考えられる。
抗凝固剤 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。	本剤による CYP2C9 阻害が考えられる。
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	本薬の経口剤では、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。	本薬の経口剤において、ダビガトランの血中濃度を上昇させるとの報告がある。
P 糖蛋白を基質とする Xa 阻害剤 エドキサバントシル酸塩水和物	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、本剤の投与を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。
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 アプリンジン		本剤による CYP2D6 阻害が考えられる。
テオフィリン		本剤による CYP1A2 阻害が考えられる。
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。

## 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）	Torsade 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 [8.7 参照]	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、併用は可能な限り避けること。 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。

（解説）

### ・ワルファリン

アミオダロン塩酸塩経口剤との併用により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。注射剤においてもワルファリンと併用した場合、プロトロンビン時間の延長等が生じることが考えられる。

[アミオダロン塩酸塩経口剤とワルファリン併用時の薬物動態への影響]<sup>23)</sup>

方法：アミオダロン塩酸塩経口剤とワルファリンの併用により治療を受けている患者群をワルファリン単独投与後アミオダロン塩酸塩併用投与群（第Ⅰ群）、アミオダロン塩酸塩とワルファリン併用群（第Ⅱ群）に分け、プロトロンビン時間を一定にした場合のワルファリンの投与量を検討した。なお、ワルファリンのみが投与され、第Ⅰ群及び第Ⅱ群と同様な性別、年齢、体重の患者を選択して対照群（第Ⅲ群）として比較検討した。経口投与されたアミオダロン塩酸塩は280±115 mg/日であった。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

結果：プロトロンビン時間を28.4%に維持するためには、第I群ではワルファリン単独投与期の投与量は $37 \pm 14$  mg/週であったが、アミオダロン塩酸塩との併用期には $24 \pm 12$  mg/週と減量が必要であった。また第II群でも $21 \pm 6$  mg/週と有意に減量が必要であった ( $p < 0.01$ )。第III群と第I群のワルファリン単独投与期は同様の投与量であった。

### ・ジゴキシン

アミオダロン塩酸塩経口剤との併用によりクリアランスが低下し、ジゴキシンの血中濃度が上昇することが報告されている。注射剤においてもジゴキシンの血中濃度を上昇させ、ジゴキシンの毒性（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）を生じるおそれがある。

[アミオダロン塩酸塩経口剤とジゴキシン併用時の薬物動態への影響]<sup>24)</sup>

方法：アミオダロン塩酸塩400mgを21～25日間経口投与後、ジゴキシン1.0mgを静脈内投与した時とジゴキシンのみを投与した時のジゴキシンの薬物動態を比較した。

結果：ジゴキシンの全身クリアランスはアミオダロン塩酸塩との併用により $234 \pm 72$  から $172 \pm 33$  mL/minに減少した ( $p < 0.01$  : t検定)。これは腎クリアランスの減少 ( $105 \pm 39$  から $84 \pm 15$  mL/min) 及び腎外クリアランスの減少 ( $130 \pm 38$  から $88 \pm 20$  mL/min) によるものであった。ジゴキシンの半減期は $34 \pm 13$  から $40 \pm 16$  hに延長したが、分布容積には有意な変化は認められなかった。また、クレアチニンクリアランスに変化がなかったことにより、ジゴキシンの腎クリアランスの減少は糸球体濾過率の変化によるものでなく、アミオダロン塩酸塩によりジゴキシンの尿細管分泌が阻害されるためと考えられた。

### ・CYP3A4で代謝される薬剤

CYP3A4で代謝される薬剤と併用した場合、本剤はCYP3A4阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。

[アミオダロン塩酸塩経口剤とシクロスポリン併用時の薬物動態への影響]<sup>25)</sup>

方法：シクロスポリン5.4～5.8mg/kg/日を服用していた心臓移植患者にアミオダロン塩酸塩（維持用量：400 mg/日経口投与）を投与した。

結果：アミオダロン塩酸塩投与前に比べ、シクロスポリンのクリアランスが50%以上減少した。クリアランスの減少はアミオダロン塩酸塩併用開始16日後に最小となった。しかし、アミオダロン塩酸塩中止後、クリアランスは速やかに回復した。

### ・フレカイニド、アプリンジン

アミオダロン塩酸塩経口剤との併用によりフレカイニド、アプリンジンの血中濃度が上昇したとの報告がある。フレカイニド、アプリンジンは主にCYP2D6で代謝されることが知られており、本剤と併用した場合、本剤がCYP2D6阻害作用を有するため、これらの薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。

[アミオダロン塩酸塩経口剤とフレカイニド併用時の薬物動態への影響]<sup>26)</sup>

方法：フレカイニドを服用している患者にアミオダロン塩酸塩（維持用量：600 mg/日）を経口投与した。

結果：フレカイニドの投与量を1/3～1/2減量したが、フレカイニドの投与量当たりの血漿中濃度（血漿中濃度/投与量）は、併用前に比べて $2.3 \pm 0.8$  から $3.4 \pm 0.9$  (ng/mL) / (mg/日)へ上昇した。 ( $p < 0.01$  : t検定)

### ・フェニトイン

アミオダロン塩酸塩経口剤との併用によりフェニトインの血中濃度が上昇し、精神神経障害があらわれたとの報告がある。フェニトインは主にCYP2C9で代謝されることが知

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

られており、本剤と併用した場合、本剤が CYP2C9阻害作用を有するため、フェニトインの血中濃度を上昇させ、精神神経障害が起こるおそれがある。

[アミオダロン塩酸塩経口剤とフェニトイン併用時の薬物動態への影響]<sup>27)</sup>

方法：健康成人男子7例にフェニトイン単独投与（2～4mg/kg/日）した場合とアミオダロン塩酸塩（200mg/日経口投与）と併用した場合のフェニトインの AUC<sub>0-24h</sub>、C<sub>max</sub> 及び投与24時間後の濃度（C<sub>24h</sub>）について比較検討した。

結果：アミオダロン塩酸塩と併用した場合、フェニトインの AUC<sub>0-24h</sub> は208±82.8から292±108mg・h/L へ、C<sub>max</sub> は10.75±3.75から14.26±3.97µg/L へ、C<sub>24h</sub> は6.67±3.51から10.27±4.67µg/L へ有意な増加を示した。また、フェニトインの主要代謝物である5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin（HPPH）の尿中排泄量もフェニトイン単独に比べアミオダロン塩酸塩と併用した場合、149±39.7から99.3±40.0mg/日に有意に減少していた（p=0.04：t 検定）。一方、血清中の蛋白結合率及び遊離フェニトインの割合は変化しなかった。

## 8. 副作用

### 11. 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。[8.1 参照]

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎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。

###### 11.1.2 肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（いずれも頻度不明）

AST、ALT の著しい上昇等を伴う肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。なお、肝不全や死亡に至った例も報告されている。[1.4、8.3 参照]

###### 11.1.3 既存の不整脈の重度の悪化、Torsade de pointes、心停止（いずれも頻度不明）、血圧低下（14.9%）、徐脈（6.4%）、心不全（6.4%）

既存の不整脈を重度に悪化させることがあるほか、Torsade de pointes、心不全、徐脈からの心停止、完全房室ブロック、血圧低下及び徐脈があらわれることがあるので、心電図の連続監視を十分に行い、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。

###### 11.1.4 甲状腺機能亢進症（頻度不明）

必要に応じ甲状腺機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[9.1.1 参照]

###### 11.1.5 無顆粒球症、白血球減少（いずれも頻度不明）

## 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	呼吸困難、発熱、乾性咳嗽、息切れなど
肝炎、肝機能障害、黄疸	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、掻痒感、褐色尿、白目や皮膚が黄色くなるなど
肝不全	全身倦怠感、嘔気、嘔吐、食欲不振、腹部不快感、掻痒感、褐色尿、白目や皮膚が黄色くなる、意識障害など
既存の不整脈の重度の悪化、Torsade de pointes、心停止、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
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
心不全	疲労感、息切れ、下肢のむくみなど
甲状腺機能亢進症	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
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

### (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	10%未満～5%以上	5%未満	頻度不明
精神神経系		不眠症		
消化器			嘔吐、悪心	
全身障害及び投与局所障害			発熱、投与部位反応	
循環器	血圧低下、心電図QT延長		心房粗動、心室性頻脈、血管障害、低血圧、ほてり	
呼吸器			鼻出血	
血液			白血球減少	
肝臓		血中ビリルビン増加	AST上昇、LDH上昇	
腎臓			尿蛋白	
神経障害			頭痛	
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）			
皮膚				発疹、蕁麻疹、紅斑

上記副作用のほか海外において以下の副作用が認められている。  
 急性呼吸窮迫症候群、気管支痙攣、無呼吸、アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫、虚脱、発汗、良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、血小板減少症、背部痛

## 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

表VIII-2. 項目別副作用発現頻度一覧

調査症例数	47		分類	発現症状	発現症例数(%)	
副作用発現症例数 (%)	35 (74.5)		胃腸障害	小計	9 (19.1)	
分類	発現症状	発現症例数 (%)		嘔吐	2 (4.3)	
臨床検査	小計	27 (57.4)		悪心	2 (4.3)	
	血圧低下	7 (14.9)		排便障害	1 (2.1)	
	心電図QT延長	5 (10.6)		メレナ	1 (2.1)	
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	5 (10.6)		膝炎	1 (2.1)	
	心電図QT補正間隔延長	3 (6.4)		腹部不快感	1 (2.1)	
	血中ビリルビン増加	3 (6.4)		便秘	1 (2.1)	
	血液検査異常	3 (6.4)		下痢	1 (2.1)	
	AST(GOT)増加	2 (4.3)		全身障害及び 投与局所様態	小計	7 (14.9)
	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (4.3)			発熱	2 (4.3)
	尿中蛋白陽性	2 (4.3)			投与部位反応	1 (2.1)
	遊離サイロキシン増加	2 (4.3)			肉芽腫	1 (2.1)
	白血球数減少	2 (4.3)			投与部位紅斑	1 (2.1)
	ALT (GPT) 増加	1 (2.1)			胸痛	1 (2.1)
	胸部X線異常	1 (2.1)			熱感	1 (2.1)
	INR増加	1 (2.1)		血管障害	小計	5 (10.6)
	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌検査陽性	1 (2.1)			血管障害	2 (4.3)
	ALP増加	1 (2.1)			静脈炎	1 (2.1)
	血中クレアチニン増加	1 (2.1)			ほてり	1 (2.1)
	血中トリグリセリド増加	1 (2.1)			低血圧	1 (2.1)
	血中尿素増加	1 (2.1)		精神障害	小計	4 (8.5)
	血中尿酸増加	1 (2.1)			不眠症	4 (8.5)
	γ-GTP増加	1 (2.1)		呼吸器, 胸郭及 び縦隔障害	小計	3 (6.4)
	トランスアミナーゼ上昇	1 (2.1)			鼻出血	2 (4.3)
	遊離トリヨードチロニン減少	1 (2.1)			喀血	1 (2.1)
	尿潜血陽性	1 (2.1)		代謝及び栄養 障害	小計	1 (2.1)
	尿量減少	1 (2.1)			低血糖症	1 (2.1)
	尿中ウロビリリン陽性	1 (2.1)		血液及びリン パ系障害	小計	1 (2.1)
	心臓障害	小計	12 (25.5)		貧血	1 (2.1)
		徐脈	3 (6.4)	内分泌障害	小計	1 (2.1)
		心不全	3 (6.4)		甲状腺機能低下症	1 (2.1)
		心房粗動	2 (4.3)	肝胆道系障害	小計	1 (2.1)
	心室性頻脈	2 (4.3)		肝機能異常	1 (2.1)	
	低心拍出量症候群	1 (2.1)	筋骨格系及び 結合組織障害	小計	1 (2.1)	
	心室性期外収縮	1 (2.1)		関節痛	1 (2.1)	
	心室細動	1 (2.1)	神経系障害	小計	1 (2.1)	
	頻脈	1 (2.1)		頭痛	1 (2.1)	
	心房細動	1 (2.1)	腎及び尿路障 害	小計	1 (2.1)	
	第一度房室ブロック	1 (2.1)		腎機能障害	1 (2.1)	
			皮膚及び皮下 組織障害	小計	1 (2.1)	
				湿疹	1 (2.1)	

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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

アミオダロン塩酸塩とその代謝産物は、いずれも透析不可能である。

(解説)

本剤の過剰投与がもたらす副作用として可能性が高いのは血圧低下、心原性ショック、徐脈、房室ブロック、肝毒性と考えられる。血圧低下と心原性ショックの治療としては投与速度を遅くするか、標準的治療法として血管収縮剤、陽性変力作用を有する薬剤、輸液の投与を行う。徐脈と房室ブロックでは一時的なペーシングが必要になることもある。また、肝機能検査値も注意深く観察する必要がある。

なお、本剤の蛋白結合率は96%と高いため、透析による除去は不可能と考えられている。

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤調製時の注意

沈殿を生じるので、生理食塩液と配合しないこと。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

###### 14.2.1 ポリ塩化ビニル製の輸液セット等の使用を避けること。

アミオダロン塩酸塩はポリ塩化ビニル製の輸液セット等に吸着する。また、可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合 DEHP が溶出する。

###### 14.2.2 同一のラインで他剤を注入しないこと。

###### 14.2.3 同一のシリンジで他剤を混合しないこと。

(解説)

14.1 「IV. 製剤に関する項目 4」7頁参照。

14.2.1 ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を用いて本剤を投与した場合、輸液セット等へのアミオダロン塩酸塩の吸着が認められ、またポリ塩化ビニル製の輸液セット等からの DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate] の溶出が認められた。

14.2.2 同一のラインで他剤を注入したときの配合変化については検討を行っていない。

14.2.3 同一のシリンジで他剤を混合したときの配合変化については検討を行っていない。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 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

15.1.1 国内経口投与において、ペースメーカー使用中の患者で心臓ペーシング閾値が上昇したとの報告がある。

15.1.2 植込み型除細動器（ICD）を使用中の患者で、ICD の治療対象の不整脈が発現したが、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なかったとの報告がある。

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理<sup>28, 29, \*15-19)</sup>

表Ⅷ-1. 安全性薬理試験

試験項目		試験方法	動物種/ 細胞種	投与 経路	投与量	試験成績
中枢神経系	一般症状 (多次元観察)	Irwin's test	マウス	静脈内	15, 45, 150mg/kg	150 mg/kg : 軽度で一過性の 変化(自発運動の低下、よろ めき歩行、握力低下、立 毛、体温下降、呼吸数低下)
	体温	直腸温	ウサギ	静脈内	10mg/kg	影響なし
			イヌ	静脈内	20, 30 mg/kg	影響なし
			イヌ(麻酔)	静脈内	30mg/kg	影響なし
	脊髄反射	シナプス反射 電位	ラット	静脈内	20mg/kg	影響なし
脳波	自発 網様体刺激	ウサギ	静脈内	5, 10 mg/kg	影響なし	
呼吸器系	呼吸		イヌ(麻酔)	静脈内	3, 5, 10 mg/kg	呼吸数の増加(軽度)
	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 (麻酔)	静脈内	5, 10 mg/kg	影響なし
循環器系	血行動態		イヌ(麻酔)	静脈内	1, 3, 10 mg/kg	3 mg/kg : 肺動脈拡張期圧・ 左室拡張末期圧の上昇 10 mg/kg : 総末梢血管抵抗・ 拡張期血圧の低下、心拍出 量・1回拍出量の増加、左室 拡張末期圧の上昇、右室駆 出分画率・左室弛緩指数の 減少
			ブタ(麻酔)	静脈内	5, 10 mg/kg	5 mg/kg : 心拍数の減少、LV dP/dt max の低下、心拍出量 の低下、総末梢血管抵抗の 低下 10 mg/kg : 心拍数の減少、左 室拡張末期圧の上昇、LV dP/dt max の低下、心拍出量 の低下
	hERG チャンネル		hERG チヤ ネル発現 CHO 細胞	<i>in vitro</i>	0.01, 0.1, 1, 5 μmol/L	IC <sub>50</sub> : 1.36±0.18 μmol/L (928±123 ng/mL)
その他	瞬膜収縮	上頸交感神経節 前線維電気刺激	ネコ	静脈内	10, 20 mg/kg	20 mg/kg : 軽度抑制
	瞳孔径	Lee・Wang 法	イヌ	静脈内	10mg/kg	影響なし
	神経筋接合部	坐骨神経-前脛 骨筋	ラット	静脈内	20mg/kg	影響なし
	生体位胃・腸運動	バルーン法	イヌ	静脈内	1, 3, 5, 10, 20mg/kg	≥5 mg/kg : 収縮高の抑制

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験\*20、\*21)

ラットおよびイヌを用いて検討したところ、それぞれの LD<sub>50</sub>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 <sub>50</sub> 値 (mg/kg)
ラット	静脈内	雄	100、120、150、160、180	170
		雌	160、170、180、220	175
イヌ	静脈内 (5分間)	雄	75、100	100 (概略の致死量)
		雌	75、85	85 (概略の致死量)
	静脈内 (20分間)	雄・雌	100、125、150	150 (概略の致死量)

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1. ラット1ヵ月間静脈内投与\*22)

ラットにアミオダロン塩酸塩9mg/kg/日、18mg/kg/日及び36mg/kg/日を1ヵ月間毎日24時間持続投与したところ、投与部位に結節が生じ、空洞形成を伴った肉芽組織の増生及び泡沫細胞、顆粒球系細胞、リンパ球等の炎症性細胞浸潤の増強がみられた。投与部位での炎症に起因して、18mg/kg/日以上投与群で赤血球系パラメータの低下、フィブリノーゲンの増加、APTTの短縮、グルコース(雄)、アミラーゼ(雄)、アルブミン比率の低下、 $\alpha_1$ -及び $\beta$ -グロブリン比率、クレアチニン、塩素(雄)及びカリウム(雌)の増加、また36mg/kg/日で網状赤血球の増加及びPTの短縮(雄)、AST(雄)、CPK(雄)、LDH(雄)、ALP(雌)及びBUN(雄)の増加、総蛋白質、アルブミン量及びカルシウム(雄)の低下が認められた。脾臓では髄外造血の亢進の出現頻度並びに濾胞辺縁帯過形成出現頻度の増加、大腿骨及び胸骨の骨髄では顆粒球系細胞の造血亢進が見られ、赤血球系パラメータの低下に対応した変化と考えた。肝臓及び腎臓の組織学的検査でも投与部位の炎症性変化を反映したと考えられる変化が認められた。休薬によりこれらの変化は軽減もしくは消失した。甲状腺重量の低下(雄)が認められたが、組織学的異常はみられなかった。18mg/kg/日以上投与群で血液中T<sub>4</sub>の低下、T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>比の増加及びプロラクチンの増加(雄)が認められたが、休薬期間終了時にはT<sub>4</sub>の低下は軽減した。投与部位での炎症性変化及びこれに付随した変化が9mg/kg/日から認められたことから、無毒性量は雌雄ともに9mg/kg/日未満と推察された。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 2. イヌ1ヵ月間静脈内投与\*<sup>23)</sup>

イヌにアミオダロン塩酸塩7.5mg/kg/日、15mg/kg/日、30mg/kg/日及び60mg/kg/日を1ヵ月間連続投与（約5分間投与）したところ、対照動物を含む全例で投与中に皮膚・粘膜の紅潮、興奮、流涎及び流涙がみられ、投与後には鎮静、嘔吐及び全身性搔痒等の症状が認められた。60mg/kg/日投与群では上記の症状に加え下痢、便潜血等が観察され、雄1例及び雌2例が死亡あるいは安楽死させた。30及び60mg/kg/日投与群で摂餌量及び体重の低下並びに心拍数の減少（雄）、60mg/kg/日で血圧低下（雌）及び心電図の変化（雄）がみられた。7.5mg/kg/日以上投与群で総コレステロールの増加、15mg/kg/日以上でトリグリセリド及びALPの増加、30mg/kg/日以上でフィブリノーゲン、ALT（GPT）及びカリウムの増加並びに総蛋白質の低下、60mg/kg/日投与群で網状赤血球比の低下が認められた。甲状腺機能の亢進を示す甲状腺濾胞上皮の腫大と濾胞コロイドの増加が7.5mg/kg/日以上投与群で観察されたが、本剤の持続投与に対する適応性変化と考えた。30mg/kg/日以上でリンパ節、脾臓又はパイエル板で泡沫細胞、また顕著な胆汁うっ滞が観察されたことから、無毒性量は雌雄ともに15mg/kg/日と推察された。

### 3. ヒヒ1ヵ月間静脈内投与\*<sup>24)</sup>

ヒヒにアミオダロン塩酸塩12.5mg/kg/日、25mg/kg/日及び50mg/kg/日を1ヵ月間毎日投与（約5分間投与）したところ、12.5mg/kg/日及び50mg/kg/日投与群でそれぞれ雌1例及び雌2例が死亡した。これらの3例の動物で心臓に血塊あるいは心筋深部に壊死が認められたが、これらはカテーテルを用いた投与操作及び本剤の刺激性に起因する二次的変化と推定された。50mg/kg/日投与群の雄2例では投与部位の局所的反応のため投与継続不能となり、投与24日目に安楽死させた。12.5mg/kg/日以上投与群で投与部位に浮腫、膿瘍及び壊死が認められ、これに関連して赤血球系パラメータの減少、網状赤血球、血小板数、フィブリノーゲンの増加並びにAPTTの延長がみられた。25mg/kg/日以上でQT間隔の延長を伴う心拍数の低下がみられ、薬理作用に関連した変化であると考えた。また12.5mg/kg/日以上でT<sub>4</sub>及び甲状腺重量が増加した。投与部位への作用及びそれに関連した変化が12.5mg/kg/日群から認められていることから無毒性量は雌雄ともに12.5mg/kg/日未満と推察された。

## (3) 生殖発生毒性試験

### 1. 受胎能及び一般生殖能試験

- (1) ラットにアミオダロン塩酸塩10mg/kg/日、30mg/kg/日及び90mg/kg/日を経口投与（雄：交配前64日と交配期間中、雌：交配前64日と交配期間中を含め妊娠19日まで）したところ、親動物では90mg/kg/日で体重増加抑制、黄体数の減少、受胎率及び着床率の低下がみられた。また、胎児では90mg/kg/日で体重減少及び骨化遅延がみられたが、形態的異常は認められなかった。これらのことから、無毒性量は親動物及び胎児ともに30mg/kg/日と推察された\*<sup>25)</sup>。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(2) ラットにアミオダロン塩酸塩10mg/kg/日、30mg/kg/日、60mg/kg/日及び90mg/kg/日を経口投与（雄：交配前64日と交配期間中、雌：交配前64日と交配期間中を含め分娩後21日まで）したところ、親動物では60mg/kg/日以上で体重増加抑制、90mg/kg/日で受胎率及び哺育率の低下がみられたが、いずれの投与量においても、発情周期、交尾率、妊娠期間、分娩などに影響は認められなかった。また、産児では、60mg/kg/日以上で出産児数の減少及び体重増加抑制、更に、90mg/kg/日で生存率の低下がみられたが、いずれの投与量においても感覚・反射機能及び生殖能に影響はみられず、形態的異常も認められなかった。これらのことから、無毒性量は親動物及び産児ともに30mg/kg/日と推察された\*26)。

### 2. 胚・胎児発生に関する試験

(1) ラットにアミオダロン塩酸塩25mg/kg/日、50mg/kg/日及び100mg/kg/日を妊娠6日から15日まで静脈内投与（24時間持続投与）したところ、投与期間中に100mg/kg/日で妊娠動物の摂餌量低下を伴う体重増加の抑制が認められた。また、胎児では100mg/kg/日で平均生存胎児数が減少し、胎児体重の低下及びそれに関連した軽度の骨化遅延がみられた。これらのことから、無毒性量は母動物及び胎児ともに50mg/kg/日と推察された。なお、催奇形性は認められなかった\*27)。

(2) ウサギにアミオダロン塩酸塩5mg/kg/日、10mg/kg/日及び25mg/kg/日を妊娠8日から16日まで静脈内投与したところ、妊娠動物の一般状態及び体重推移に投薬の影響は認められなかったが、25mg/kg/日以上で死亡数が増加した。また、胎児では10mg/kg/日以上で吸収胚数の増加が認められた。これらのことから、母動物に対する無毒性量は10mg/kg/日、胎児では5mg/kg/日と推察された。なお、催奇形性は認められなかった\*28)。

### 3. 周産期及び授乳期投与試験

ラットにアミオダロン塩酸塩10mg/kg/日、30mg/kg/日及び90mg/kg/日を妊娠14日から分娩後21日まで経口投与したところ、90mg/kg/日で母動物の体重増加抑制及び哺育率の低下がみられたが、いずれの投与量においても一般状態、妊娠期間及び分娩などに影響は認められなかった。また、産児では、90mg/kg/日で体重増加抑制及び生存率の低下がみられたが、外表異常は認められなかった。これらのことから、無毒性量は母動物及び産児ともに30mg/kg/日と推察された\*29)。

## (4) その他の特殊毒性

### 1. 抗原性試験\*30、\*31)

アミオダロン塩酸塩は、モルモットでの能動的全身性アナフィラキシー（ASA）反応及び受動的皮膚アナフィラキシー（PCA）反応、マウスラットでのPCA反応で陰性を示し、抗原性は認められなかった。

### 2. 遺伝毒性試験\*32、\*33)

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。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### 3. がん原性試験

本剤の臨床での投与期間は最長2週間未満（平均5.6～3.2日）であり、また、遺伝毒性試験の結果が陰性であったことから、静脈内投与によるがん原性試験は実施しなかった。

### 4. *In vitro* 溶血作用に関する試験\*24)

ヒヒの血液を用いて *in vitro* 溶血性試験を実施した。ヒヒの血液をアミオダロン塩酸塩で30分処理したとき、本剤最終濃度5mg/mL以上で軽度の溶血作用が認められたが、2.5mg/mL以下では認められなかった。アミオダロン塩酸塩注射剤5mg/mLと等濃度のポリソルベート80及びベンジルアルコールを含むプラセボにおいても軽微な溶血が認められ、両者ともに溶血作用を有すると考えられた。

### 5. 局所刺激作用に関する試験\*22-24)

ラット、イヌ及びヒヒにおける1ヵ月間静脈内投与試験（「Ⅸ-2-(2) 反復投与毒性試験」53頁参照）で観察された投与部位の変化から評価を行ったところ、ラット、イヌ及びヒヒではアミオダロン塩酸塩投与各群で投与部位に種々の変化が観察され、発現例数は投与量に依存して増加する傾向が認められ、アミオダロン塩酸塩に局所刺激性が示された。しかし、アミオダロン塩酸塩注射剤のプラセボを投与した動物並びにプラセボ中に含まれるポリソルベート80と同一濃度のポリソルベート80を含む溶液を投与した動物でも軽度ながら同様な変化が認められたことから、局所刺激性の一部はポリソルベート80に起因すると推定される。これらの投与部位における変化は休薬により軽減あるいは消失する可逆的な変化であった。

## 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：2年（安定性試験結果に基づく）

### 2. 貯法・保存条件

凍結を避け、25℃以下で保存

### 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  
個装箱を開封後は遮光して保存すること。

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

3mL×10アンプル

### 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：アンカロン錠100、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「トーワ」

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：2007年（平成19年）1月26日

承認番号：21900AMX00049000

## 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

2007年（平成19年）6月8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、用法・用量追加承認年月日：2013年（平成25年）5月31日

効能又は効果：

電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止

用法及び用量：

アミオダロン塩酸塩として300mg（6mL）又は5mg/kg（体重）を5%ブドウ糖液20mLに加え、静脈内へボラス投与する。心室性不整脈が持続する場合には、150mg（3mL）又は2.5mg/kg（体重）を5%ブドウ糖液10mLに加え、追加投与することができる。

### 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：2018年3月29日

再審査結果内容：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（医薬品医療機器等法）第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

### 12. 再審査期間

10年間：2007年（平成19年）1月26日～2017年（平成29年）1月25日（終了）

### 13. 長期投与の可否

該当しない

### 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2129410A1028

### 15. 保険給付上の注意

特になし

## XI. 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) Katoh T., et al. : J. Arrhythmia **23**(2) : 131-139, 2007 [ANC2223]
- 2) Shiga T., et al. : Heart Vessels **26**(3) : 274-281, 2011 [ANC3147]
- 3) Scheinman M. M., et al. : Circulation **92**(11) : 3264-3272, 1995 [ANC0172]
- 4) Kowey P. R., et al. : Circulation **92**(11) : 3255-3263, 1995 [ANC0173]
- 5) Kamiya K., et al. : Circulation **103**(9) : 1317-1324, 2001 [ANC0725]
- 6) Guillemare E., et al. : J. Cardiovasc.Pharmacol. **36**(6) : 802-805, 2000 [ANC0719]
- 7) Hodeige D., et al. : Eur. J. Pharmacol. **279**(1) : 25-32, 1995 [ANC1761]
- 8) Lalevee N., et al. : J. Cardiovasc. Electrophysiol. **14**(8) : 885-890, 2003 [ANC1762]
- 9) Nishimura M., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. **251**(2) : 650-659, 1989 [ANC1763]
- 10) 児玉逸雄 : Jpn. J. Electrocardiology **22**(2) : 67-76, 2002 [ANC1287]
- 11) Charlier R., et al. : J. Pharmacol. **1**(2) : 175-182, 1970 [ANC0004]
- 12) Winslow E., et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. **16**(6) : 896-904, 1990 [ANC1764]
- 13) Patterson E., et al. : Circulation **68**(4) : 857-864, 1983 [ANC1765]
- 14) Pallandi R. T., et al. : Br. J. Pharmacol. **92**(1) : 97-103, 1987 [ANC0020]
- 15) Lalloz M. R. A., et al. : J. Pharm. Pharmacol. **36**(6) : 366-372, 1984 [ANC0011]
- 16) Harris L., et al. : AMIODARONE Medecine et Sciences Internationales, Paris, 1986 [ANC0006]
- 17) Strunge P., et al. : Eur. Heart J. **9**(1) : 106-109, 1988 [ANC0014]
- 18) Fabre G., et al. : Drug Metab. Dispos. **21**(6) : 978-985, 1993 [ANC0459]
- 19) Ohyama K., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **49**(3) : 244-253, 2000 [ANC1767]
- 20) Wyss P. A., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. **254**(2) : 502-507, 1990 [ANC1768]
- 21) Kudenchuk P. J., et al. : N. Engl. J. Med. **341**(12) : 871-878, 1999 [ANC0108]
- 22) Dorian P., et al. : N. Engl. J. Med. **346**(12) : 884-890, 2002 [ANC0100]
- 23) Almog S., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. **28**(3) : 257-261, 1985 [ANC1277]
- 24) Fenster P. E., et al. : J. Am. Coll. Cardiol. **5**(1) : 108-112, 1985 [ANC0605]
- 25) Nicolau D. P., et al. : J. Heart Lung Transplant. **11**(3 Pt 1) : 564-568, 1992 [ANC1769]
- 26) Shea P., et al. : J. Am. Coll. Cardiol. **7**(5) : 1127-1130, 1986 [ANC0609]
- 27) Nolan P. E. Jr., et al. : Am. J. Cardiol. **65**(18) : 1252-1257, 1990 [ANC1770]
- 28) Baudine A., et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. **169**(2) : 469-481, 1967 [ANC0030]
- 29) 土田勝晴 他 : 薬理と治療 **18**(4) : 1655-1675, 1990 [ANC0017]

### 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製剤として経口剤（錠剤）が1966年12月20日に最初にフランスで承認された。注射剤は120カ国以上で承認され、100カ国以上で販売されている（2006年7月現在）。

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	<p>○生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍</p> <p>○電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止</p>
用法及び用量	<p>6. 用法及び用量</p> <p>〈心室細動、血行動態不安定な心室頻拍で難治性かつ緊急を要する場合〉 通常、成人には以下のとおり点滴静注により投与する。 なお、症状に応じて適宜増減あるいは追加投与を行う。 ただし、最大量として1日の総投与量は1250mgを超えないこと及び投与濃度は2.5mg/mLを超えないこと。</p> <p>(1) 投与方法（48時間まで）</p> <p>1) 初期急速投与：アミオダロン塩酸塩として125mg（2.5mL）を5%ブドウ糖液100mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時（10mL/分）の速度で10分間投与する。</p> <p>2) 負荷投与：アミオダロン塩酸塩として750mg（15mL）を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い33mL/時の速度で6時間投与する。</p> <p>3) 維持投与：17mL/時の速度で合計42時間投与する。</p> <p>i) 6時間の負荷投与後、残液を33mL/時から17mL/時に投与速度を変更し、18時間投与する。</p> <p>ii) アミオダロン塩酸塩として750mg（15mL）を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17mL/時の速度で24時間投与する（アミオダロン塩酸塩として600mg）。</p> <p>(2) 追加投与 血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が再発し、本剤投与が必要な場合には追加投与できる。1回の追加投与は本剤125mg（2.5mL）を5%ブドウ糖液100mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い、600mL/時（10mL/分）の速度で10分間投与する。</p> <p>(3) 継続投与（3日以降） 48時間の投与終了後、本剤の継続投与が必要と判断された場合は、継続投与を行うことができる。 アミオダロン塩酸塩として750mg（15mL）を5%ブドウ糖液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用い17mL/時の速度で投与する（アミオダロン塩酸塩として600mg/24時間）。</p> <p>〈電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止〉 アミオダロン塩酸塩として300mg（6mL）又は5mg/kg（体重）を5%ブドウ糖液20mLに加え、静脈内へボラス投与する。心室性不整脈が持続する場合には、150mg（3mL）又は2.5mg/kg（体重）を5%ブドウ糖液10mLに加え、追加投与することができる。</p>

## XII. 参考資料

表Ⅻ-1. アメリカ、イギリス、フランス及びドイツにおけるアミオダロン塩酸塩注射剤の  
 効能・効果及び用法・用量

国	効能・効果	用法・用量
アメリカ	<p>他の治療法に不応性の頻発性再発性心室細動及び血行動態不安定な頻発性再発性心室性頻拍患者の、初期治療及び再発予防。</p> <p>経口投与による治療が困難な、アミオダロン経口剤の適応患者（心室性頻拍/心室細動）にも適用できる。</p> <p>本剤投与中または投与後にアミオダロン経口剤に切り替えることができる。</p> <p>本剤は、心室性不整脈が安定するまでの緊急投与に使用すること。この場合、大半の患者での必要投与時間は48～96時間であるが、必要に応じてさらに長時間安全に投与できる。</p>	<p>アミオダロンの効果には、顕著な個体間変動がある。生命を脅かす不整脈を抑制するために適切な用量で開始する必要があるが、厳密なモニタリングを実施し、必要に応じて用量調節を行うこと。推奨開始用量は、投与開始から24時間にて約1000mgである。下記の投与方法に従って投与すること。</p> <p><u>投与初期24時間における推奨用量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 負荷投与           <ul style="list-style-type: none"> <li>-初期急速投与：最初の10分間は150mgを投与（15 mg/分） アミオダロン注3mL（150 mg）を100mLの5%デキストロース溶液に溶解（濃度1.5 mg/mL）し、10分かけて投与する。</li> <li>-緩徐な投与：続く6時間は360mgを投与（1 mg/分） アミオダロン注18mL（900mg）を500mLの5%デキストロース溶液に溶解（濃度1.8 mg/mL）して投与する。</li> </ul> </li> <li>● 維持投与 残りの18時間は540 mgを投与（0.5 mg/分） 緩徐な負荷投与の投与速度を0.5 mg/分に減じる。</li> </ul> <p><u>投与24時間以降</u></p> <p>1～6 mg/mLの濃度、0.5mg/分（720 mg/24時間）の速度で維持投与を継続する（2 mg/mL超の濃度で投与する場合は中心静脈カテーテルを用いること）。</p>
イギリス	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 投与は病院においてまたは専門医により開始し、通常のモニターを実施する。他の治療法に不応性の、または他の治療法を使用できない重症の不整脈。</li> <li>- Wolff-Parkinson-White 症候群による頻拍性不整脈</li> <li>- 上室性頻拍、結節性頻拍及び心室性頻拍を含むすべてのタイプの頻拍性不整脈、心房細動及び心房粗動、心室細動、他の薬剤が使用できない場合。</li> <li>- 緊急を要する場合または経口投与が不可能な場合に使用する。</li> </ul>	<p>本剤は、心臓モニタリング、除細動、心臓ペースングが可能な施設でのみ使用すること。</p> <p>本剤は、DC 電氣的除細動に先立って使用することができる。</p> <p>標準推奨用量 5mg/kg 体重を、250mL の 5%デキストロース溶液に溶解し、20分～2時間かけて静脈内投与する。これに続いて反復投与が可能であるが、1200mg（約15mg/kg 体重）/5%デキストロース溶液 500mL/24時間を上限とする。投与速度は治療効果に基づいて調整すること。</p> <p>極めて緊急な場合は、医師の判断により本剤 150-300mg を 5%デキストロース溶液 10-20mL に溶解し、3分以上かけて緩徐に投与できる。この場合、投与間隔は15分以上あけること。この方法で投与する場合は集中治療室等で厳密にモニターすること。</p>
フランス	<p>経口投与が適用できない重篤な不整脈で特に下記の場合：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-心室性頻拍を伴う心房性不整脈</li> <li>-Wolff-Parkinson-White 症候群による頻拍</li> <li>-心室性不整脈</li> </ul> <p>電氣的除細動抵抗性の心室細動による心停止時の心肺蘇生</p>	<p>製剤の処方上の理由により、2アンブル/500mL 5%ブドウ糖溶液未満の濃度で使用しないこと。また、等張ブドウ糖溶液を使用し、他の薬剤と混合しないこと。中心静脈内に投与すること。ただし、電氣的除細動抵抗性の心室細動による心停止時の心肺蘇生の目的で本剤を投与する場合で、中心静脈を確保できない場合には、末梢静脈に投与する。（警告及び使用上の注意の項参照）</p> <p>経口投与を適用できない重篤なリズム障害の場合：電氣的除細動抵抗性の心室細動による心停止時の心肺蘇生の目的で本剤を投与する場合を除き、中心静脈内持続投与とすること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-開始時投与：通常、5mg/kg 体重を 5%ブドウ糖溶液に溶解し、できれば自動注入器により20分～2時間かけて、投与する。24時間に2～3回の反復投与が可能である。作用持続時間が短いため継続投与が必要である。</li> <li>-維持投与：10～20mg/kg 体重/24時間（通常、600～800mg/24時間で、上限は1200mg/24時間）を 250mL のブドウ糖溶液に溶解し、数日間投与する。投与初日から経口投与（3錠/日）に切り替える。錠剤の投与量は4または5錠/日まで増量可能である。</li> </ul> <p>電氣的除細動抵抗性の心室細動による心停止時の心肺蘇生のための投与の場合</p> <p>本使用目的となる状況を鑑み、直ちに対応可能であれば中心静脈カテーテルを使用することが望ましい。対応できない場合には、最大の末梢静脈より、投与可能な最高流量により投与することを考慮する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-開始時には 300mg（または 5mg/kg 体重）を 20mL の 5%ブドウ糖溶液に溶解し、急速に投与する。</li> <li>-心室細動が継続する場合には、150mg（または 2.5mg/kg 体重）を追加投与する。</li> <li>-他の薬剤と混合しないこと。</li> </ul>

## XII. 参考資料

表Ⅻ-1. アメリカ、イギリス、フランス及びドイツにおけるアミオダロン塩酸塩注射剤の  
 効能・効果及び用法・用量（つづき）

国	効能・効果	用法・用量
ド イ ツ	症候性で、治療を必要とする下記の上室性頻拍 - 房室結節頻拍 - WPW 症候群による上室性頻拍 - 発作性心房細動 重症の症候性心室性頻拍には他の抗不整脈薬に不応性の、または他の抗不整脈薬が使用できない場合に使用すること。 本剤による治療を有効にするためβ遮断薬の併用は中止すること。 注射剤投与は初期治療にのみ使用すること。	心室性不整脈患者に対する本剤の投与は、厳密な心臓学的監視下のもと、心機能モニター及び救急蘇生が可能な施設においてのみ開始すること。 患者を通常の頻度（例えば毎月の標準心電図測定あるいは必要に応じ3ヵ月ごとの長期及び負荷心電図）でモニターし、25%以上のQRS間隔又はQT間隔の増加、50%以上のPQ間隔の増加、500ms以上のQT延長、不整脈の回数又は重症度の悪化等、個々のパラメータに悪化が認められた場合は投与を再検討すること。 静脈注射：5mg/kg・体重を3分以上かけて投与する。1回目の投与で最大許容投与量の投与が行われなかった場合であっても、2回目の投与は1回目の投与の15分以上後に行うこと。 点滴投与：通常、2アンプル（300mg）を250mLの5%ブドウ糖溶液に溶かし20分-2時間かけて投与する。治療効果が数分以内に認められ、その後確実に効果が減弱する。 継続点滴投与：10-20 mg/kg 体重を250-500 mLの5%ブドウ糖溶液に溶かし24時間以上かけて投与する。

## ⅩⅡ. 備 考

### その他の関連資料

<社内資料引用一覧>

- \* 1) AMDiv(塩酸アミオダロン注射剤)の致死性心室性不整脈に対する第Ⅱ相非盲検下・非対照臨床試験(試験番号:AMDiv-02) [ANC-01]
- \* 2) AMDiv(塩酸アミオダロン注射剤)の第Ⅰ相臨床試験(15分単回静注)(試験番号:AMDiv-01) [ANC-02]
- \* 3) ウサギ洞房結節の活動電位に対する急性作用 [ANC-03]
- \* 4) ウサギプルキンエ線維の活動電位に対する急性作用 [ANC-04]
- \* 5) 麻酔ラットにおける单相性の活動電位持続時間に対する急性作用 [ANC-05]
- \* 6) 麻酔イヌの電気生理学的パラメータに対する急性作用 [ANC-06]
- \* 7) イヌ心筋梗塞モデルのトレッドミル運動負荷試験中の急性作用 [ANC-07]
- \* 8) 中等度及び高度左心室機能不全者と正常心機能者における静注用塩酸アミオダロン単回投与時の薬物動態比較検討試験(試験番号:585C-100-US) [ANC-08]
- \* 9) 単回投与による静注用塩酸アミオダロンの体内動態におよぼす年齢の影響を評価するための薬物動態比較検討試験(試験番号:585C-101-US) [ANC-09]
- \* 10) 腎機能障害者と腎機能正常者における静注用塩酸アミオダロン単回投与時の薬物動態比較検討試験(試験番号:585C-102-US) [ANC-10]
- \* 11) 肝硬変患者における静注用アミオダロン単回投与時の薬物動態比較検討試験(試験番号:TPK1026) [ANC-11]
- \* 12) 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分布 [ANC-12]
- \* 13) 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]
- \* 14) 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]
- \* 15) 塩酸アミオダロンの中枢神経系に対する作用(マウス) [ANC-15]
- \* 16) 塩酸アミオダロンの循環器系に対する作用(麻酔イヌ) [ANC-16]
- \* 17) 塩酸アミオダロンの循環器系に対する作用(麻酔ブタ) [ANC-17]
- \* 18) 塩酸アミオダロンの循環器系に対する作用(hERG試験) [ANC-18]
- \* 19) モノ-N-デスチルアミオダロンの循環器系に対する作用(hERG)試験 [ANC-19]
- \* 20) ラット単回静脈内投与毒性試験 [ANC-20]
- \* 21) イヌ単回静脈内投与毒性試験 [ANC-21]
- \* 22) ラット1ヵ月間静脈内投与毒性試験および局所刺激性試験 [ANC-22]
- \* 23) イヌ1ヵ月間静脈内投与毒性試験および局所刺激性試験 [ANC-23]
- \* 24) ヒヒ1ヵ月間静脈内投与毒性試験、*in vitro* 溶血性試験および局所刺激性試験 [ANC-24]
- \* 25) ラットの受胎能および一般生殖能試験(試験Ⅰ:妊娠20日子宮内検査) [ANC-25]
- \* 26) ラットの受胎能および一般生殖能試験(試験Ⅱ:分娩・哺育検査) [ANC-26]
- \* 27) ラット胚・胎児発生に関する試験 [ANC-27]
- \* 28) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 [ANC-28]
- \* 29) ラットの周産期および授乳期投与試験 [ANC-29]
- \* 30) モルモットを用いた抗原性試験 [ANC-30]

## XII. 備 考

---

- \* 31) マウスおよびラットを用いた抗原性試験 [ANC-31]
- \* 32) 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]
- \* 33) マウス骨髄細胞小核試験 [ANC-33]

