

審査報告書

平成 22 年 4 月 12 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	タンボコール錠 50mg、タンボコール錠 100mg
〔一 般 名〕	フレカイニド酢酸塩
〔申 請 者〕	エーザイ株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 1 月 14 日
〔剤形・含量〕	1 錠中、フレカイニド酢酸塩 50mg 又は 100mg を含有する素錠
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品（6）新用量医薬品
〔特 記 事 項〕	「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けたフレカイニド酢酸塩の小児薬物療法に関する承認申請について」（平成 21 年 12 月 28 日付 薬食審査発 1228 第 5 号、医薬食品局審査管理課長通知）に基づく承認事項一部変更承認申請。 「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けたフレカイニド酢酸塩の小児薬物療法に関する承認申請について」（平成 21 年 12 月 28 日付 薬食審査発 1228 第 8 号、医薬食品局審査管理課長通知）に基づく迅速審査。
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 22 年 4 月 12 日

[販 売 名] タンボコール錠 50mg、タンボコール錠 100mg

[一 般 名] フレカイニド酢酸塩

[申 請 者] エーザイ株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 1 月 14 日

[審 査 結 果]

平成 21 年 10 月 21 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「小児薬物療法検討会議報告書：フレカイニド酢酸塩」に関する事前評価において、本剤の「頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）」に対する有効性及び安全性は確認され、医薬品医療機器総合機構における添付文書等の資料に関する審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] （下線部今回追加）

下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合

成人：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、心室性）

小児：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）

[用法・用量] （下線部今回追加）

成人：

頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）

通常、成人にはフレカイニド酢酸塩として 1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

頻脈性不整脈（心室性）

通常、成人にはフレカイニド酢酸塩として 1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：

頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）

通常、6 ヶ月以上の乳児、幼児及び小児にはフレカイニド酢酸塩として 1 日 50～100mg/m²（体表面積）を、1 日 2～3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 200mg/m²とする。

通常、6 ヶ月未満の乳児にはフレカイニド酢酸塩として 1 日 50mg/m²（体表面積）を、1 日 2～3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 200mg/m²とする。

審査報告

平成 22 年 4 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	タンボコール錠 50mg、タンボコール錠 100mg
[一 般 名]	フレカイニド酢酸塩
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 1 月 14 日
[剤形・含量]	1 錠中、フレカイニド酢酸塩 50mg 又は 100mg を含有する素錠
[申請時効能・効果]	(下線部今回追加) 下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 <u>成人：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、心室性）</u> <u>小児：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）</u>
[申請時用法・用量]	(下線部今回追加) <u>成人：</u> 頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動） 通常、成人にはフレカイニド酢酸塩として 1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。 頻脈性不整脈（心室性） 通常、成人にはフレカイニド酢酸塩として 1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>小児：</u> <u>頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）</u> <u>通常、6 ヶ月以上の乳児、幼児及び小児にはフレカイニド酢酸塩として 1 日 50～100mg/m²（体表面積）を、1 日 2～3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 200mg/m²とする。</u> <u>通常、6 ヶ月未満の乳児にはフレカイニド酢酸塩として 1 日 50mg/m²（体表面積）を、1 日 2～3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 200mg/m²とする。</u>

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

タンボコール錠（以下、「本剤」）の有効成分はフレカイニド酢酸塩（以下、「本薬」）であり、本邦において本剤は、1991年6月に「下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 頻脈性不整脈（心室性）」の効能・効果で承認され、2007年6月には「頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）」の効能・効果が追加で承認されている。

本申請は、本剤について「小児：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）」の効能・効果を追加するものである。本剤は、米国において小児の上室性不整脈や心室性不整脈に対する効能・効果を有しており、Nelson Textbook of Pediatrics 第18版（2007年）等の教科書において標準的治療として記載されている。一方、本邦においては、小児の不整脈の治療薬として承認されているものはジギタリス製剤のみであり、その効能・効果も心房細動・粗動による頻脈、発作性上室性頻拍に限られていることから、小児不整脈治療に対する本剤の必要性が認められたため、小児薬物療法検討会議において、本剤の既存データの収集及び評価が行われ、「小児薬物療法検討会議報告書：フレカイニド酢酸塩」が取りまとめられた。当該報告書を基に平成21年10月21日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、「小児：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）」に対する本剤の有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本剤の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断され、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けたフレカイニド酢酸塩の小児薬物療法に関する承認申請について」（平成21年12月28日付 薬食審査発1228第5号、医薬食品局審査管理課長通知）として厚生労働省から申請者であるエーザイ株式会社に通知された。申請者は、今般、当該通知に基づき、新たに臨床試験を実施することなく、承認事項一部変更承認申請を行った。

本申請においては、品質に関する資料、非臨床に関する資料は新たに提出されていない。

なお、本審査では、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けたフレカイニド酢酸塩の小児薬物療法に関する承認申請について」（平成21年12月28日付 薬食審査発1228第8号、医薬食品局審査管理課長通知）に基づき、専門協議を実施せず審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな臨床試験は実施されておらず、小児薬物療法検討会議にて取りまとめられた報告書「小児薬物療法検討会議報告書：フレカイニド酢酸塩」、添付文書（案）等が資料として提出されている。

<審査の概要>

(1) 剤形変更について

機構は、小児に本薬を投与する場合には、本剤を粉砕せざるを得ない場合が想定されることを踏まえ、本剤を粉砕した際の安定性及び均一性について説明した上で、医療従事者が本剤を粉砕して調剤・交付する際の注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤 100mg 錠を粉砕処理した後、室温・室内散光下（口中は 600～700lx）及び 40℃/75%RH の条件下で 1 ヶ月間保存し、本剤を粉砕した際の安定性を検討した。保存サンプルの包装形態を「粉砕処理品 10g/20mL 無色ガラス瓶」及び「粉砕処理 1g/グラシンポリラミネート分包」としたところ、外観変化及び含量の低下はほとんど認められなかったことから、本剤の粉砕処理品は、1 ヶ月間は製剤の品質を確保できると判断した。また、均一性について、本剤 100mg 錠を 200 錠とり、小型粉砕機にて粉砕処理した後、約 1 錠分の粉砕品を 10 回サンプリングし、各サンプル中の含量について評価したところ、各サンプルの含量の平均値は 102.1%、標準偏差は 0.91%であった。以上の結果より算出した第 15 改正日本薬局方に記載されている含量均一性試験の判定値は 2.8%であったことから、均一性に問題はないと判断

した。また、本剤はクロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、部分アルファ化デンプン等の、医薬品に汎用されている添加物を使用している素錠であることから、容易に粉砕可能で、秤量に大きな支障をきたさないと考えている。

以上の結果より、医療従事者が本剤を粉砕して調剤・交付する際の注意点は特にないとする。なお、本剤粉砕後 1 ヶ月の安定性試験結果については、インタビューフォーム及び新たに作成する医療従事者向けの資料に記載し、情報提供することを計画している。また、現在保有している本剤粉砕後 1 ヶ月の安定性試験結果に加え、室温・室内散光下（日中は 600～700lx）、40℃/75% RH 及び 25℃/75%RH の条件下で 3 ヶ月の安定性を検討している。さらに、医療現場では倍散で調剤されることも多いと予測されることから、賦形剤として汎用される乳糖又はトウモロコシデンプンを用いて調整した倍散についても、室温・室内散光下（日中は 600～700lx）、40℃/75% RH 及び 25℃/75%RH の条件下で 3 ヶ月の安定性を検討している。これら検討結果についても、インタビューフォーム及び新たに作成する医療従事者向けの資料に記載し、情報提供することを計画している。

機構は、本剤と、本剤の粉砕品を投与した際の吸収の異同について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の粉砕品を投与した後の吸収に関するデータはないが、本薬の錠剤と溶液の吸収の異同が検討されている（Conard GJ et al. *Am J Cardiol* 53: 41B-51B, 1984）。外国人健康成人 18 人に本薬 200mg の錠剤、溶液及びカプセル剤を絶食下に、また本薬 200mg の錠剤を摂食下にクロスオーバーで経口投与し、体内動態を比較したところ、最高血漿中濃度到達時間は錠剤では 2.8 ± 1.1 h であったのに対し、溶液では 2.2 ± 0.8 h と錠剤の方が遅かったが、血漿中濃度推移は錠剤と溶液ではほぼ同様であった。また、溶液に対する錠剤の AUC 比は 0.93 ± 0.17 であった。以上のように、本薬の錠剤と溶液の経口投与後の吸収がほぼ同じであったことから、本剤と、本剤を粉砕した場合の投与後の吸収もほぼ同様であると考えている。

機構は、以上の回答を了承し、現時点では錠剤を服用できない小児に対して本剤を粉砕して投与するための最低限の検討はなされているものと判断したが、本来、規定されている用法・用量が投与可能な剤形が用意されるべきであるとする。

（2）小児用製剤の必要性について

機構は、現時点における小児用製剤の開発の検討状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。現時点で小児用製剤の開発の必要性を検討中である。今後、医療現場の要望を確認し、小児用製剤の必要性が高いと判断した場合に製剤の検討を開始したいと考えている。申請効能・効果及び申請用法・用量が承認された後、医療現場には添付文書、インタビューフォーム、新たに作成する医療従事者向けの資料等を用いて、小児適応や本剤粉砕後の安定性データ等に関する情報提供を行う。その上で、現行製剤で受け入れられるか、また、どのような製剤が受け入れられるかについて情報収集を行い、新たな製剤が必要と判断した場合、服用可能かつ用量調整が可能となる製剤等の開発に向けた検討に着手する予定である。

機構は、年齢・体表面積に応じて用量を調節する必要がある小児での適応が追加されるにあたり、現行製剤で受け入れられる可能性を申請者が考えているのであれば、不適切な判断と言わざるを得ない。規定されている用法・用量が投与可能な剤形を早急に臨床現場に提供すべきであり、早期に小児用製剤の開発を行うべきとする。

(3) 添付文書（案）について

機構は、Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents 6th edition（2001 年）に、乳製品により本薬の吸収が抑制される旨が記載されていることを踏まえ、本薬の薬物動態に対する乳製品の影響及び乳製品の摂取に関する注意喚起を添付文書（案）に記載する必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。母乳の摂取中止後に本薬の血中濃度が上昇したとの報告があるものの（Russell GAB et al. *Arch Dis Child* 64: 860-2, 1989）、母乳以外の乳製品が本薬の吸収に及ぼす影響についての報告はなかった。しかしながら、母乳と同様、乳児用調整粉乳等の乳製品でも、乳児及び幼児において本薬の吸収を抑制する可能性は否定できないことから、「2. 重要な基本的注意」の項に、「母乳及び乳製品の摂取により、本薬の吸収が抑制され、有効性が低下するおそれがあるので、特に乳幼児に使用する場合には十分注意すること。また、母乳及び乳製品の摂取中止時には、本薬の血中濃度の上昇に十分注意すること。」と記載する。

機構は、「小児薬物療法検討会議報告書：フレカイニド酢酸塩」等を踏まえ、本剤の添付文書（案）の記載を整備等するよう求めた。

申請者は、申請時の添付文書（案）では「7. 小児等への投与」の項に記載した「小児等に対する本剤の使用はすべて、小児等の不整脈治療に熟練した医師が直接監督すること。基礎心疾患のある心房粗動及び心室頻拍では、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。」は、「小児等に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。基礎心疾患のある心房粗動及び心室頻拍では、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること」と修正した上で、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に記載し、注意喚起することが適切と考える。

機構は、以上について、修正内容を確認し、適切な対応がなされていると判断した。平成 21 年 10 月 21 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「小児薬物療法検討会議報告書：フレカイニド酢酸塩」に関する事前評価において、本薬の小児の頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）への適用については海外のエビデンス及び使用実績があり、国内使用実態調査結果も存在し、本申請の承認により、特に新たな問題が生じる可能性は低いとされている。以上より、機構は、本剤に対して再審査期間を設定する必要はないと考えるが、今後得られる小児等における長期使用時の安全性等に関する情報に基づいて、必要に応じた適切な対応がなされる必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請では、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けたフレカイニド酢酸塩の小児薬物療法に関する承認申請について」（平成 21 年 12 月 28 日付 薬食審査発 1228 第 5 号、医薬食品局審査管理課長通知）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成 21 年 10 月 21 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「小児薬物療法検討会議報告書：フレカイニド酢酸塩」に関する事前評価において、「頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）」に対する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断さ

れていることを踏まえ、機構は、今後、小児用製剤を開発する必要があるものの、現時点で、添付文書の記載を適切に修正した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本申請を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

(下線部今回追加)

下記の状態では他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合

成人：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、心室性）

小児：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）

[用法・用量]

(下線部今回追加)

成人：

頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動）

通常、成人にはフレカイニド酢酸塩として 1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

頻脈性不整脈（心室性）

通常、成人にはフレカイニド酢酸塩として 1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：

頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）

通常、6 ヶ月以上の乳児、幼児及び小児にはフレカイニド酢酸塩として 1 日 50～100mg/m²（体表面積）を、1 日 2～3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 200mg/m²とする。

通常、6 ヶ月未満の乳児にはフレカイニド酢酸塩として 1 日 50mg/m²（体表面積）を、1 日 2～3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 200mg/m²とする。