

※2010年11月改訂(第10版)
※2009年 6 月改訂

不整脈治療剤

※貯 法：遮光して室温保存
使用期限：外箱等に表示

※劇 薬
処方箋医薬品^(注)

※日本薬局方 アプリンジン塩酸塩カプセル

アスペノン[®]カプセル10
アスペノン[®]カプセル20

日本標準商品分類番号 872129

承認番号	カプセル10 16200AMZ00034 カプセル20 16200AMZ00035
薬価収載	カプセル10 1987年 3 月 カプセル20 1987年 3 月
販売開始	カプセル10 1987年 3 月 カプセル20 1987年 3 月
再審査結果	カプセル10 1994年 3 月 カプセル20 1994年 3 月



Aspenon[®] Cap.10・20

D6

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)重篤な刺激伝導障害(完全房室ブロック等)のある患者[刺激伝導障害を増悪させるおそれがある.]
- (2)重篤なうっ血性心不全の患者[心筋収縮力低下により、心不全を悪化させるおそれがある.]
- (3)妊婦又は妊娠している可能性のある女性[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

■ 組成・性状

販売名	アスペノンカプセル10	アスペノンカプセル20
成分・含量	1 カプセル中、日局アプリンジン塩酸塩10mg含有	1 カプセル中、日局アプリンジン塩酸塩20mg含有
添加物	乳糖水和物、バレイシヨデンブ、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体中 ゼラチン、酸化チタン、黄色5号、ラウリル硫酸ナトリウム	
色・剤形	4号カプセル(淡だいたい色/淡だいたい色)	4号カプセル(だいたい色/だいたい色)
外形(識別コード)		
重量(g)	0.2	0.2

■ 効能・効果

下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合

頻脈性不整脈

■ 用法・用量

通常、成人にはアプリンジン塩酸塩として、1日40mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mgまで増量し、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。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)のある患者
- (2)軽度の刺激伝導障害(不完全房室ブロック、脚ブロック等)のある患者[刺激伝導障害を増悪させるおそれがある.]
- (3)著明な洞性徐脈の患者[徐脈を助長させるおそれがある.]
- (4)重篤な肝・腎機能障害のある患者[肝・腎機能障害を増悪させるおそれがある。また、アプリンジンは肝代謝型の薬剤であるため、肝機能障害のある患者では血中アプリンジン濃度が上昇するおそれがある.]

- (5)うっ血性心不全の患者[心筋収縮力低下により、心不全を悪化させるおそれがある.]
- (6)パーキンソン症候群の患者[パーキンソン様症状を増悪させるおそれがある.]
- (7)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (8)血清カリウム低下のある患者[QT延長、催不整脈(Torsades de pointes等)などを発現させるおそれがある.]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与中に、無顆粒球症、顆粒球減少あるいは白血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うことが必要であり、異常が認められた場合には投与を中止すること。なお、無顆粒球症による死亡例が報告^{1,2)}されている。
- (2)本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比を定期的に調べること。PQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。特に、次の患者又は場合には、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。
 - 1)うっ血性心不全の患者又は基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)があり、心不全を来すおそれのある患者[心室頻拍、心室細動等が発現するおそれが高いので、開始後1～2週間は入院させること.]
 - 2)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
 - 3)他の抗不整脈薬との併用[有効性、安全性が確立していない.]
- (3)本剤の投与中に、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH等、肝・胆道系酵素値及び総ビリルビンの上昇があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。特に投与初期においては2週間に1回検査を行うことが望ましい。
- (4)本剤の投与中に、手指振戦、めまい、ふらつき等の精神神経系症状が発現し、増悪する傾向がある場合には、直ちに減量又は投与を中止すること(精神神経系の症状は用量依存的に発現しやすい)。また、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (5)1日用量60mgを超えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。(本剤は非線形の薬物動態を示すため、増量の際は注意すること。)[「薬物動態」の項参照]
- (6)他の抗不整脈薬(ジソピラミドリン酸塩)でテルフェナジンとの併用により、QT延長、心室性不整脈を起こしたとの報告がある。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジソピラミド キニジン硫酸 塩水和物 メキシレチン 塩酸塩	動物実験において作用増強の報告 ³⁾ があることから、刺激伝導障害(房室ブロック、脚ブロック等)を起こすおそれがあるので、慎重に投与すること。	心筋の最大脱分極速度を抑制することから、本剤並びに併用薬剤の刺激伝導系の抑制作用を相加的又は相乗的に増強すると考えられる。
ジルチアゼム 塩酸塩	両剤の血中濃度が上昇したとの報告 ⁴⁾ があるので、併用する場合には両剤共減量する等、慎重に投与すること。	肝臓の同一薬物代謝酵素に影響を及ぼし合い、両剤の血中濃度を上昇させる。
アミオダロン 塩酸塩	アプリンジンの血中濃度が上昇するとの海外報告 ⁵⁾ があるため、併用する場合には慎重に投与すること。	機序不明
局所麻酔剤 メピバカイン 塩酸塩	両剤の中樞神経系及び心臓に対する副作用が増強される可能性が報告 ⁶⁾ されているので、併用する場合には慎重に投与すること。	両剤の抗不整脈作用及び局所麻酔作用が、併用により相加することが考えられる。
ベラパミル塩 酸塩	アプリンジンの血中濃度が上昇するとの報告 ⁷⁾ があるので、併用する場合には慎重に投与すること。	ベラパミルによるチトクロームP450(CYP3A4)に対する競合的阻害作用による。

4. 副作用

承認時は850例中138例(16.24%)、市販後使用成績調査では5,952例中542例(9.11%)に副作用が報告されており、その総数では、6,802例中680例(10.00%)に副作用が報告されている。主な副作用は肝臓・胆管系4.97%、消化管障害1.88%、中枢・末梢神経系1.35%、白血球・網内系0.72%等であった。また、臨床検査値においては、肝機能検査値、血液学的検査値の異常変動が主であり、その他は特に一定の傾向を示す変動は認められなかった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) 催不整脈：心室頻拍(Torsades de pointesを含む)等(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行い、異常が観察された場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 無顆粒球症(0.1%未満)：無顆粒球症があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(初期症状：発熱、咽頭痛、全身倦怠感等)
- 3) 間質性肺炎(0.1%未満)：間質性肺炎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、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤等の投与など適切な処置を行う

こと。(初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)

- 4) 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(0.2%未満)：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、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。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓 ^{注1)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDH、総ビリルビンの上昇	肝炎、胆汁うっ滞性肝炎	
血液 ^{注1)}	貧血、顆粒球減少、白血球減少	好酸球増多、血小板減少	
循環器 ^{注2)}	PQ・QRS・QTcの延長、徐脈、前胸部痛、動悸	房室ブロック、血圧低下、洞停止、心不全	
精神神経系	振戦、めまい・ふらつき、しびれ感	抑うつ症状、不眠、幻覚、眠気、頭がボーとする、足のもつれ、沈みこむ感じ、言語障害	
視覚器		視力異常、緑視、複視	
消化器	悪心・嘔気、嘔吐、食欲不振、口渴、腹痛、消化不良	下痢、便秘	
過敏症 ^{注1)}	発疹	痒痒感	
腎臓	腎機能異常	排尿障害	
その他	発熱、倦怠感	抗核抗体の陽性化、頭痛、頭重感、CK(CPK)の上昇	発汗

注1)このような場合には投与を中止すること。

注2)このような場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、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慎重に投与すること。なお、入院させて開始することが望ましい。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。〔動物実験で、母体の一般状態悪化による二次的影響と考えられるが、経口投与(ラット)による胎児の発育抑制⁸⁾、静脈内投与(ウサギ)による生存胎児数の減少及び胎児死亡数の増加⁹⁾がみられている。〕
- (2) 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。〔動物(ラット)の乳汁中への移行が報告されている¹⁰⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．〔使用経験が少ない．〕

8. 適用上の注意

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．〕

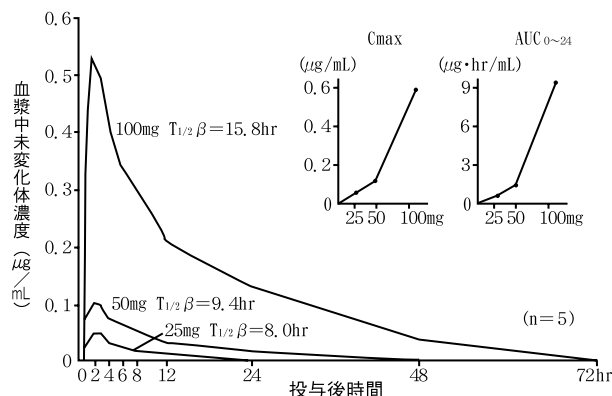
9. その他の注意

本剤の静脈内投与により失神，痙攣があらわれたとの報告¹¹⁾がある．

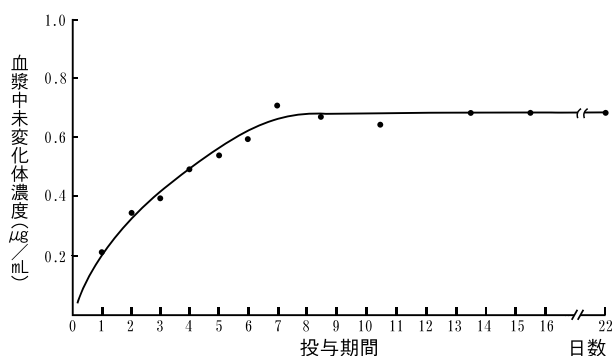
■ 薬物動態

1. 血中濃度

健康成人¹²⁾及び不整脈患者¹³⁾に経口投与した場合，消化管からの吸収は良好で投与後2～4時間で最高血漿中濃度に達する．血漿中濃度の半減期は投与量に依存して延長し¹²⁾，投与量と血漿中濃度は非直線関係を示す^{12, 14)}．不整脈患者に反復経口投与した場合，血漿中濃度は7～14日でほぼ定常状態に達し，その後の消失半減期は約50時間である^{14, 15)}．
〈注意〉アブリンジン塩酸塩は非線形の薬物動態を示す¹²⁾ため，投与量と最高血漿中濃度(C_{max})，曲線下面積(AUC)は比例しない．投与量の増加に伴い，半減期(T_{1/2}β)は延長し，予想以上の血漿中濃度上昇が見られることがある．



アスペノンカプセルを単回投与後の血漿中濃度の推移及び投与量と血漿中濃度曲線下面積(AUC₀₋₂₄)，最高血漿中濃度(C_{max})との関係¹²⁾



不整脈患者(14名)にアスペノンカプセル60mgを反復投与した時の血漿中濃度推移¹⁵⁾

〈有効血中濃度¹⁶⁾〉0.25～1.25 μg/mL

2. 血漿蛋白結合率¹²⁾

94～97% (平衡透析法)

3. 代謝

アブリンジンは主に肝臓で代謝され，健康成人での主要代謝物はアブリンジンのデスエチル体及び水酸化体である¹²⁾．肝臓の薬物代謝酵素のうち，CYP2D6が本剤の代謝に関与しているとの報告がある¹⁷⁾．(外国データ)

代謝物のうちデスエチルアブリンジンには，動物実験(イヌ)においてアブリンジンと同等の抗不整脈作用が認められている¹⁸⁾が，ヒトの血中には検出されないか，認められてもわずかである^{13, 14, 19)}．

4. 排泄

健康成人に³H-アブリンジンを経口投与した場合，尿中への排泄量は24時間で17.0%，120時間で42.5%である²⁰⁾．(外国データ)
健康成人に経口投与したときの未変化体尿中排泄率(96時間)は1%以下である¹²⁾．

■ 臨床成績

臨床効果

- (1)心室性及び上室性期外収縮を対象とした多施設二重盲検群間比較試験の結果，本剤の有用性が認められた²¹⁾．
- (2)二重盲検群間比較試験を含む各種不整脈に対する臨床試験成績は次のとおりであった．

疾患名		効果判定例数	有効例数	有効率(%)
心室性	期外収縮	494	315	63.8
	類 拍	22	19	86.4
	2 疾患合併	36	25	69.4
上室性	期外収縮	88	53	60.2
	発作性頻拍	20	15	75.0
	発作性心房細・粗動	55	37	67.3
	2 疾患合併	25	18	72.0
心室性及び上室性の合併		44	33	75.0
合 計		784	515	65.7

■ 薬効薬理

1. 実験的不整脈に対する作用

- (1)イヌの冠動脈二段結紮による実験的心筋梗塞時不整脈を，静脈内投与及び経口投与で抑制する．最小有効血漿中濃度は，クラスⅠ群の抗不整脈薬の中で最も低値である²²⁻²⁴⁾．
- (2)アドレナリン，ウアバイン，アコニチンにより惹起された実験的不整脈を抑制し，その効果はジソピラミド，メキシレチン，キニジン，リドカイン，プロカイナムイドより優れている(イヌ，モルモット，マウス)^{3, 22-24)}．

2. 電気生理学的作用

- (1)最大脱分極速度に対する作用
イヌのプルキンエ線維及び心室筋の最大脱分極速度($\dot{V}_{max}$)を用量依存性に抑制し¹⁸⁾，モルモット心室筋の $\dot{V}_{max}$ を刺激頻度依存性及び膜電位依存性に抑制する^{25, 26)}．
- (2)ナトリウムチャネル遮断作用
モルモットの心室乳頭筋のNaチャネルを活性化状態(AC)よりもむしろ不活性化状態(IC)でより強く抑制する²⁷⁾．
- (3)活動電位持続時間に対する作用
イヌのプルキンエ線維の活動電位持続時間(APD)を用量依存性に短縮させ，心室筋のAPDをわずかに延長させる¹⁸⁾．
- (4)有効不応期に対する作用
ウシのプルキンエ線維の有効不応期(ERP)を短縮させるが，ERP/APD比を増大させ，心室筋のERPを延長させる²⁸⁾．
- (5)ペースメーカー活性に対する作用
ウシのプルキンエ線維の低カリウム，ノルアドレナリンによる自発性拡張期脱分極を抑制する²⁸⁾．
- (6)心筋興奮伝導に対する作用
ウサギ摘出心臓の心房－ヒス伝導時間(AH時間)及びヒス－心室伝導時間(HV時間)を延長させる²⁹⁾．

3. 臨床電気生理学的作用

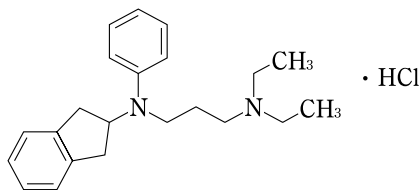
不整脈患者42例(14～82歳)に本剤100mgを静脈内投与した場合，洞周期，最大洞自動能回復時間及び洞房伝導時間を変化させず，AH時間，HV時間を延長させ，また，心房筋，房室結節及び心室筋のERPを延長させる³⁰⁾．

4. 心機能に対する作用

心室性不整脈患者9例(15～62歳)に本剤50～75mgを反復投与した場合，心拍数，血圧及び左室駆出率に変化はみられない³¹⁾．

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：アプリンジン塩酸塩 (Aprindine Hydrochloride)

化学名：N-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)-N',N'-diethyl-N-phenylpropane-1,3-diamine monohydrochloride

分子式：C₂₂H₃₀N₂・HCl

分子量：358.95

融点：127～131℃

性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末であり、味は苦く、舌を麻痺する。

本品は水、メタノール又は酢酸(100)に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすい。

本品は光によって徐々に褐色となる。

■ 取扱い上の注意

小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。

■ 包装

カプセル剤

10mg PTP包装	100カプセル(10カプセル×10) 1,000カプセル(10カプセル×100)
バラ包装	1,000カプセル
20mg PTP包装	100カプセル(10カプセル×10) 1,000カプセル(10カプセル×100)
バラ包装	1,000カプセル

■ 主要文献

- 1) Van Leeuwen, R. : Ned. T. Geneesk 120 : 1549(1976)
- 2) Hausamen, T. U. et al. : Dtsch. med. Wschr. 102 : 1523(1977)
- 3) 吉原寛治：バイエル薬品社内資料[ジソピラミド、キニジン硫酸塩水和物、メキシレチン塩酸塩との相互作用] (1983)
- 4) 黒田 勤他：臨床薬理 25 : 569(1994)
- 5) Southworth, W. et al. : Am. Heart J. 104 : 323(1982)
- 6) Breithardt, G. et al. : Chest 67 : 375(1975)
- 7) Hashimoto, Y. et al. : 臨床薬理 30 : 571(1999)
- 8) 駒井義生他：薬理と治療 13 : 2661(1985)
- 9) 駒井義生他：薬理と治療 15 : 1133(1987)
- 10) 伊藤照夫他：薬理と治療 13 : 3277(1985)
- 11) 早川弘一他：薬理と治療 16 : 883(1988)
- 12) 早川弘一他：薬理と治療 13 : 4139(1985)
- 13) 横田充弘他：臨床薬理 16 : 417(1985)
- 14) 横田充弘他：臨床薬理 16 : 669(1985)
- 15) 高橋正喜他：新薬と臨床 35 : 2471(1986)
- 16) 菊池 洋他：呼吸と循環 33 : 433(1985)
- 17) Ebner, T. et al. : Br. J. Clin. Pharmac. 35 : 426(1993)
- 18) 石井正昭他：バイエル薬品社内資料[電気生理学的作用] (1984)
- 19) 横田充弘他：心電図 5 : 659(1985)
- 20) Dodion, L. et al. : Therapie. 29 : 221(1974)
- 21) 加藤和三他：心電図 5 : 815(1985)
- 22) Hashimoto, K. et al. : Jpn. Circ. J. 47 : 92(1983)
- 23) Hashimoto, K. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 6 : 12(1984)
- 24) 神谷譲二他：バイエル薬品社内資料[実験的不整脈に対する作用] (1983)
- 25) 山田和生他：名古屋大学環研年報 36 : 200(1985)
- 26) 久留一郎他：医学のあゆみ 133 : 110(1985)
- 27) Kodama, I. et al. : J. Moll. Cell. Cardiol. 19 : 367(1987)
- 28) Carmeliet, E. et al. : Acta Cardiol. 18, Suppl. XVIII : 73(1974)
- 29) 山田和生他：名古屋大学環研年報 36 : 197(1985)
- 30) 久保田幸次他：心臓 16 : 1009(1984)
- 31) Shimada, R. et al. : Clin. Ther. 5 : 348(1983)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398