

ピメノール[®]カプセル50mg ピメノール[®]カプセル100mg

PIMENOL[®]

ピルメノール塩酸塩水和物カプセル

	50 mg	100 mg
承認番号	20600AMZ01437	20600AMZ01435
薬価収載	1994年12月	
販売開始	1994年12月	
再審査結果	2005年9月	
国際誕生	1994年10月	

貯法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者〔刺激伝導抑制作用により、刺激伝導障害をさらに増悪させるおそれがある。〕
- うっ血性心不全のある患者〔陰性変力作用により、症状を悪化させることがある。また、催不整脈作用により、不整脈を誘発又は悪化させることがある。〕
- 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕
- 尿貯留傾向のある患者〔抗コリン作用により、尿閉を悪化させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- バルデナフィル、モキシフロキサシン、アミオダロン（注射剤）又はトレミフェンクエン酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

(1)軽度～中等度障害例（ $30 \leq \text{Ccr} < 70 \text{ mL/min}$ ）

半減期及び血中濃度曲線下面積は、腎機能正常例に比し、それぞれ約1.5倍、約2倍に延長・増大する。

(2)高度障害例（ $\text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$ ）

半減期及び血中濃度曲線下面積は、腎機能正常例に比し、それぞれ約1.5倍、約3倍に延長・増大する。

【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）

- 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者〔陰性変力作用により、心不全をきたすことがある。また、催不整脈作用により、不整脈を誘発又は悪化させることがある。〕
- 高度の心拡大のある患者〔陰性変力作用により、心不全をきたすおそれがある。また、催不整脈作用により、不整脈を誘発又は悪化させることがある。〕
- 刺激伝導障害（房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等）のある患者〔刺激伝導抑制作用により、刺激伝導障害をさらに増悪させるおそれがある。〕
- 著明な洞性徐脈のある患者〔刺激伝導抑制作用により、洞房ブロックに移行させるおそれがある。〕
- 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者において薬物動態を変化させるおそれがある。〕
- 腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 血清カリウム低下のある患者〔QT延長等の心電図異常が生じるおそれがある。〕
- 治療中の糖尿病患者〔「相互作用」、「副作用」の項参照〕
- 開放隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤は他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合のみ適用を考慮すること。
- 本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比を定期的に調べる。PQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。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。
 - 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）があり、心不全をきた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、投与開始後1～2週間は入院させること。)
 - 腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
 - 高齢者（入院させて投与を開始することが望ましい。)
 - 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。)
- 本剤には抗コリン作用があり、その作用に基づくと思われる排尿障害、口渇、霧視等の症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するか投与を中止すること。

【組成・性状】

1. 組成

1カプセル中：

成分	ピメノールカプセル 50 mg	ピメノールカプセル 100 mg
有効成分	ピルメノール塩酸塩水和物 58 mg (ピルメノールとして50 mg)	ピルメノール塩酸塩水和物 116 mg (ピルメノールとして100 mg)
添加物	結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム (カプセル本体) ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン	

2. 性状

販売名	外形 (mm)	識別コード	色調等
ピメノールカプセル 50 mg	5.3 × 14.2 (4号硬カプセル) 5.0	Pfizer 695	頭部：白色 胴部：白色
ピメノールカプセル 100 mg	5.9 × 15.7 (3号硬カプセル) 5.6	Pfizer 696	頭部：白色 胴部：白色

【効能・効果】

下記の状態での他の抗不整脈薬が使用できないか、または無効の場合、頻脈性不整脈（心室性）

【用法・用量】

通常、成人にはピルメノール（遊離塩基）として1回100 mgを1日2回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤は主に腎臓より排泄される薬剤であり、腎機能の低下している患者では、半減期が延長又は血中濃度が予想以上に上昇する可能性があるため、内因性クレアチンクリアランス（Ccr）を指標とした障害の程度に応じ投与量を減じるなど用法・用量を調整すること。〔「薬物動態」の項参照〕

(4) 1日用量200 mg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。

(5) 失神、めまい、ふらつき、手足のしびれ等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、**自動車の運転など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。**

3. 相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルデナフィル レビトラ モキシフロキサシン アベロックス アミオダロン (注射剤) アンカロン注 ※ トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	心室性頻拍 (Torsades de pointesを含む)、QT延長を起こすおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる。

(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
糖尿病用剤 インスリン スルホニル尿素系薬剤等	低血糖があらわれるおそれがある。 〔副作用〕の項参照]	本剤で低血糖があらわれることがあり、併用により血糖の低下が増強される。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、用量を調節するなど注意すること。	機序は不明である。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、用量を調節するなど注意すること。	リファンピシンにより代謝酵素が賦活され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 スバルプロキサシン等	QT延長作用が増強するおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる。

4. 副作用

承認までの調査では819例中94例 (11.5%) に副作用がみられた。主なものは便秘 (1.2%)、胃部不快感 (1.0%)、尿閉、排尿障害等の泌尿器系症状 (1.0%)、頭痛 (0.9%)、不眠 (0.9%)、口中苦味 (0.9%)、悪心 (0.7%)、口渴 (0.7%) 等であった。臨床検査値の変動は、819例中24例 (2.9%) にみられ、主なものは血糖値上昇 (1.0%)、ALT (GPT) 上昇 (1.0%)、AST (GOT) 上昇 (0.9%)、 γ -GTP上昇 (0.5%)、好酸球増加 (0.5%) 等であった。(承認時) 市販後の使用成績調査・特別調査 (長期使用調査) では3,284例中284例 (8.6%) に副作用がみられた。主なものはQT延長 (2.4%)、AST (GOT)・ALT (GPT)・ALP・ γ -GTP・LDH・ビリルビン上昇等の肝機能障害 (0.9%)、口渴 (0.6%)、動悸 (0.4%)、排尿障害 (0.4%) 等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) **心不全 (0.1%未満)、心室細動 (0.1%未満)、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む) (0.3%)、房室ブロック (0.2%)、洞停止 (0.1%未満)、失神 (0.1%未満)**：心不全、心室細動、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む)、房室ブロック、洞停止、失神があらわれることがあるので、定期的かつ必要に応じて心電図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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **低血糖 (頻度不明)**：低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低血糖症状があらわれた場合には、投与を中止し、ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1~2%未満	0.1%未満
循環器 ^{注1)}	QT延長、徐脈、胸部不快感、動悸、心室性期外収縮	脚ブロック
血液		好酸球増多、リンパ球増多、好中球減少、血小板減少
肝臓	AST (GOT)・ALT (GPT)・ALP・ γ -GTP・LDH・ビリルビン上昇等の肝機能障害	
腎臓	クレアチニンの上昇	BUNの上昇
消化器	便秘、胃部不快感、悪心、口渴、下痢、胸やけ、食欲不振	嘔吐、腹痛、腹部膨満感、口内炎
泌尿器 ^{注2)}	尿閉、排尿障害、排尿困難	尿量減少

	0.1~2%未満	0.1%未満
視覚器 ^{注2)}		霧視、複視
精神神経系	頭痛、頭重感、不眠、めまい	ふらつき、手足のしびれ、眠気
過敏症	発疹	蕁麻疹
その他	口中苦味	全身倦怠感、疲労感、気分不快感、血糖値の上昇、ほてり

注1：定期的かつ必要に応じて心電図検査を行い、異常な変動が観察された場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
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、低用量 (例えば、1回50 mg) から投与を開始し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。[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。]

また、入院させて投与を開始することが望ましい。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[ラットで母乳中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

8. 過量投与

本剤の過量投与により、QT延長、心室細動、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む)、徐脈、失神、痙攣、血圧低下等を引き起こすおそれがあるので、これらの症状が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9. 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。]

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(心室性期外収縮患者6例、1回投与¹⁾)

投与量 (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (μ g/mL)	t _{1/2β} (h)	AUC (μ g·h/mL)
100	2.83±0.28	0.78±0.14	11.63±1.43	11.23±3.45

平均値±標準誤差

(健康成人各5例、1回投与²⁾)

投与量 (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (μ g/mL)	t _{1/2β} (h)	AUC (μ g·h/mL)
50	1.3±0.1	0.35±0.05	7.4±0.7	2.99±0.57
100	1.3±0.2	0.86±0.10	9.1±0.5	7.35±0.94

平均値±標準誤差

健康成人に1回100 mgを1日2回7日間反復経口投与 (食後30分) した場合、血漿中未変化体濃度は3日目で定常状態に達し、7日目の最高血漿中濃度は初回投与時の約1.6倍であった²⁾。

また、100 mgを1回投与した際、吸収に及ぼす食事の影響はほとんど認められなかった²⁾。

2. 吸収率³⁾

約83% [心室性期外収縮患者 (外国人)]

3. 血漿蛋白結合率¹⁾

約80% (心室性期外収縮患者、100mg 1回投与、限外過法)

4. 主な代謝物 (参考)

ビベリジン環脱水素体 (ラット、イヌ)

5. 排泄経路及び排泄率

排泄経路：主として尿中

排泄率²⁾：投与後48時間の尿中には、投与量の17~25%が未変化体として排泄される。(健康成人、50又は100 mg 1回投与)

6. 腎機能障害患者における薬物動態⁴⁾

[クレアチニンクリアランス (Ccr) が $50 \leq Ccr < 70$ mL/minの軽度腎機能障害患者 3例、 $30 \leq Ccr < 50$ mL/minの中等度腎機能障害患者 4例、 $Ccr < 30$ mL/minの高度腎機能障害患者 4例 (腎機能障害患者はいずれも高齢者)、100 mg 1回投与]

患者群	T _{max} (h)	C _{max} (μ g/mL)	t _{1/2β} (h)	AUC (μ g·h/mL)
軽度障害例	1.74 \pm 0.31	1.13 \pm 0.08	13.70 \pm 2.71	15.07 \pm 1.18
中等度障害例	1.70 \pm 0.63	1.07 \pm 0.15	13.12 \pm 1.60	13.63 \pm 3.35
高度障害例	3.21 \pm 1.35	1.55 \pm 0.40	13.34 \pm 1.33	24.70 \pm 3.99

平均値 \pm 標準誤差

【臨床成績】

二重盲検比較試験⁵⁾を含む総計292例についての臨床成績は次のとおりである。

対象疾患	改善率
心室性期外収縮	63% (183/292)

【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り惹起した心室性不整脈を経口及び静脈内投与で抑制する^{6,7)}。
- (2) イヌのアドレナリン及びウワバインにより惹起した心室性不整脈を抑制する^{7,8)}。
- (3) 実験的心筋梗塞イヌの電気刺激により誘発した心室性頻拍を抑制する⁹⁾。

2. 電気生理学的作用

- (1) ウサギの心房筋、プルキンエ線維又は心室筋において、静止膜電位にほとんど影響を与えることなく、活動電位最大立ち上がり速度 (\dot{V}_{max}) を用量依存的に抑制し、活動電位持続時間 (APD) を延長する¹⁰⁾。
- (2) モルモット心室筋の \dot{V}_{max} を頻度依存的に抑制し、この頻度依存性ブロックの発現及び回復速度は遅い¹¹⁾。
- (3) ウサギのプルキンエ線維の有効不応期を延長する¹⁰⁾。
- (4) イヌの心室内伝導 (HV) 時間及び心室有効不応期を延長する^{9,12)}。
- (5) イヌのプルキンエ線維において、正常自動能及び異常自動能を抑制する¹³⁾。また、モルモット乳頭筋及び単一心室筋細胞において、遅延後脱分極に基づく異常自動能を抑制する¹⁰⁾。
- (6) 不整脈患者に200 mgを1回経口投与した場合、洞周期及び洞房伝導 (SA) 時間を短縮させ、HV時間、右房及び右室の不応期を延長する。また、逆行性副伝導路を抑制し、室房伝導不応期を延長する¹⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

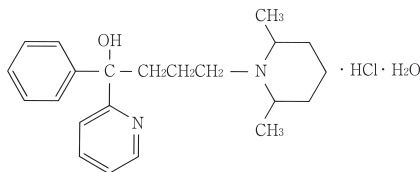
一般名：ピルメノール塩酸塩水和物 (Pirmenol Hydrochloride Hydrate)

化学名：(±)-4-(cis-2,6-dimethylpiperidino)-1-phenyl-1-(2-pyridyl)butanol monohydrochloride monohydrate

分子式：C₂₂H₃₀N₂O · HCl · H₂O

分子量：392.97

構造式：



性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。メタノール又は水酢酸に極めて溶けやすく、エタノールに溶けやすく、水又はクロロホルムにやや溶けやすく、無水酢酸にやや溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。

融点：約172°C (分解)

分配係数：(1-オクタノール/水系溶媒、室温)

pH	3.0	5.0	7.0
分配比	0.00	0.03	1.25

【包装】

ピメノールカプセル50 mg : 100カプセル (10カプセル×10)

ピメノールカプセル100 mg : 100カプセル (10カプセル×10)

【主要文献】

- 1) 加藤 林也ほか：臨床薬理 23(2) : 495, 1992 [L39990101012]
- 2) 新 博次ほか：臨床薬理 23(2) : 475, 1992 [L39990101036]
- 3) Hammill S. C. et al. : Clin. Pharmacol. Ther 32(6) : 686, 1982 [L20001207005]
- 4) 坂井 誠ほか：心臓ベージング 8(5) : 578, 1992 [L39990101047]
- 5) 加藤 和三ほか：臨床医薬 8(5) : 1127, 1992 [L39990101040]
- 6) Mertz T. E. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol 2 : 527, 1980 [L20001207007]
- 7) Hashimoto K. et al. : Jpn. J. Pharmacol 48(2) : 273, 1988 [L20001207010]
- 8) Steffe T. J. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther 214(1) : 50, 1980 [L20001207011]
- 9) Nitta J. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol 17(1) : 54, 1991 [L20001207013]
- 10) Sawanobori T. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol 16(6) : 975, 1990 [L20001207014]
- 11) Nakaya H. et al. : Jpn. J. Pharmacol 48(4) : 423, 1988 [L39990101003]
- 12) Hashimoto H. et al. : J. Electrocardiol 24(4) : 379, 1991 [L20001207016]
- 13) Reder R. F. et al. : Eur. J. Pharmacol 61 : 321, 1980 [L20001207017]
- 14) 井野 威ほか：臨床薬理 22(4) : 745, 1991 [L39990101013]

【文献請求先】

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7