


## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

不整脈治療剤

日本薬局方 アプリンジン塩酸塩カプセル

**アスペノン<sup>®</sup>カプセル10****アスペノン<sup>®</sup>カプセル20**

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アスペノンカプセル 10 : 1 カプセル中, 日局アプリンジン塩酸塩 10mg を含有する アスペノンカプセル 20 : 1 カプセル中, 日局アプリンジン塩酸塩 20mg を含有する
一般名	和名 : アプリンジン塩酸塩 (JAN) 洋名 : Aprindine Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 : 1987 年 1 月 12 日 薬価基準収載年月日 : 1987 年 3 月 12 日 発売年月日 : 1987 年 3 月 12 日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  0120-106-398 受付時間 : 9 : 00 ~ 17 : 30 (土・日・祝日, 弊社休日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://pharma-navi.bayer.jp/">https://pharma-navi.bayer.jp/</a>

本 IF は 2010 年 11 月改訂 (第 10 版) の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は, PMDA ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

## IF 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名
  - (1) 和 名 ..... 3
  - (2) 洋 名 ..... 3
  - (3) 名称の由来 ..... 3
2. 一般名
  - (1) 和 名 (命名法) ..... 3
  - (2) 洋 名 (命名法) ..... 3
  - (3) ステム ..... 3
3. 構造式又は示性式 ..... 3
4. 分子式及び分子量 ..... 3
5. 化学名 (命名法) ..... 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 ..... 3
7. CAS 登録番号 ..... 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
  - (1) 外観・性状 ..... 4
  - (2) 溶解性 ..... 4
  - (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
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 5
3. 有効成分の確認試験法 ..... 6
4. 有効成分の定量法 ..... 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形
  - (1) 剤形の区別, 外観及び性状 ..... 7
  - (2) 製剤の物性 ..... 7
  - (3) 識別コード ..... 7
  - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 ..... 7
2. 製剤の組成
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 ..... 7
  - (2) 添加物 ..... 7
  - (3) その他 ..... 7
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 ..... 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 8
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) ..... 8
7. 溶出性 ..... 8
8. 生物学的試験法 ..... 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 9

10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 9
11. 力 価 ..... 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 9
14. その他 ..... 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 10
2. 用法及び用量 ..... 10
3. 臨床成績
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 10
  - (2) 臨床効果 ..... 10
  - (3) 臨床薬理試験 ..... 10
  - (4) 探索的試験 ..... 10
  - (5) 検証的試験 ..... 11
  - (6) 治療的使用 ..... 12

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 14
2. 薬理作用
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 14
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 14
  - (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 15

## 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 ..... 16
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 16
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 16
  - (4) 中毒域 ..... 17
  - (5) 食事・併用薬の影響 ..... 17
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 ..... 17
2. 薬物速度論的パラメータ
  - (1) 解析方法 ..... 17
  - (2) 吸収速度定数 ..... 17
  - (3) バイオアベイラビリティ ..... 17
  - (4) 消失速度定数 ..... 17
  - (5) クリアランス ..... 17
  - (6) 分布容積 ..... 17
  - (7) 血漿蛋白結合率 ..... 18
3. 吸 収 ..... 18
4. 分 布
  - (1) 血液-脳関門通過性 ..... 18
  - (2) 血液-胎盤関門通過性 ..... 18
  - (3) 乳汁への移行性 ..... 18
  - (4) 髄液への移行性 ..... 18
  - (5) その他の組織への移行性 ..... 18

5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	18
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	19
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	19
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	19
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	19
(2) 排泄率	19
(3) 排泄速度	19
7. トランスポーターに関する情報	19
8. 透析等による除去率	19
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	20
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	22
(2) 併用注意とその理由	22
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	22
(2) 重大な副作用と初期症状	23
(3) その他の副作用	23
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	23
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	25
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	27
9. 高齢者への投与	27
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	27
11. 小児等への投与	27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
13. 過量投与	27
14. 適用上の注意	28
15. その他の注意	28
16. その他	28

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	29
(2) 副次的薬理試験	29
(3) 安全性薬理試験	29
(4) その他の薬理試験	29
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	29
(2) 反復投与毒性試験	30
(3) 生殖発生毒性試験	30
(4) その他の特殊毒性	31

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	32
2. 有効期間又は使用期限	32
3. 貯法・保存条件	32
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	32
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	32
(3) 調剤時の留意点について	32
5. 承認条件等	32
6. 包装	32
7. 容器の材質	33
8. 同一成分・同効薬	33
9. 国際誕生年月日	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
11. 薬価基準収載年月日	33
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	33
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	33
14. 再審査期間	33
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
16. 各種コード	33
17. 保険給付上の注意	33

## XI. 文献

1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	35

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36

## XIII. 備考

その他の関連資料	37
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

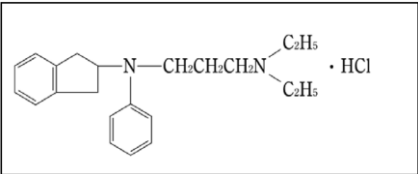
アプリンジン塩酸塩はベルギーの旧 Christiaens 社（現 Nycomed Christiaens 社）で開発された 2-アミノインダン誘導体の抗不整脈薬である。アミノインダン系化合物は局所麻酔作用に加えて抗不整脈作用を有することが見出され、抗不整脈作用が最も強力なアプリンジン塩酸塩が発見された。各種不整脈モデル試験において各投与経路で顕著な抗不整脈作用を確認した後、臨床開発が行われ経口並びに静脈内投与による頻脈性不整脈治療に対する有用性が確認され、カプセル剤、注射剤が 1973 年 9 月ベルギーで発売された。アプリンジン塩酸塩の国内への導入は、1980 年旧三井製薬（現バイエル薬品）が導入契約を締結し 1981 年より頻脈性不整脈に対するカプセル剤による臨床試験が開始された。その結果、本剤の有効性と安全性が確認され、1987 年 1 月に承認を取得した。また、緊急時の不整脈治療を目的として注射剤の開発も行われ、1989 年 6 月に承認され、既に発売されている。本剤は再審査報告を 1993 年に提出し、薬事法第 14 条第 2 項「承認拒否理由」のいずれにも該当しない旨の再審査結果通知を受けている。なお、2009 年 10 月第十五回日本薬局方第二追補に本剤が収載され、組成・成分表示がアプリンジン塩酸塩から日局アプリンジン塩酸塩に変更されている。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 健康成人を対照とした第 I 相試験でアプリンジン塩酸塩カプセル 25, 50, 100mg の単回投与と 75mg/日・分 3・3 日間の反復投与での安全性と薬物動態が検討された。その結果、本剤の安全性が確認されるとともに、アプリンジン塩酸塩カプセルは投与量に依存した非線形の薬物動態を示すことが明らかになった。(P. 16 参照)
- (2) アプリンジン塩酸塩カプセルの用量設定試験は頻脈性不整脈患者を対象として実施された。その結果、1 日量として 50~75mg が望ましいと考えられ、更にアプリンジン塩酸塩カプセルの 1 日量 40mg と 60mg の有用性を心室性期外収縮および上室性期外収縮患者を対象に比較試験が実施され、本剤の 1 日量は 40~60mg が至適とすることが妥当と結論された。そのため、第 III 相の二重盲検比較試験は、心室性期外収縮および上室性期外収縮患者を対象に本剤 1 日量 60mg とジソピラミド 1 日量 300mg で実施された。その結果、本剤は上室性期外収縮の評価項目で有意差が認められなかったが、心室性期外収縮においてジソピラミドと比較して、有用度、改善度、心電図に有意差を認めた。(P. 10-12 参照)
- (3) 本剤は製剤学的特性として Vaughan Williams 分類で Ib 群薬（活動電位持続時間を短縮）に分類されるが、Sicilian Gambit（シシリアンガンビット）の日本版によると Na イオンチャネル遮断において不活性化ゲートを中程度遮断する薬剤であることから、他の Ib 群薬に比べ上室性・心室性不整脈の両方に適応をもち、心機能抑制効果が弱いと分類されている。(P. 14 参照)
- (4) 本剤は心機能抑制効果が弱く、腎への影響も少ない。(P. 19 参照)

- (5) 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%、消化器障害 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) (P. 22-23 参照)

## Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	アスペノン <sup>®</sup> カプセル 10 アスペノン <sup>®</sup> カプセル 20
(2) 洋名	Aspenon <sup>®</sup> Cap. 10 Aspenon <sup>®</sup> Cap. 20
(3) 名称の由来	aspen (英語) は、ポプラの葉のような、よく震える。ポプラの葉のようにぶるぶる震える。従って、アスペノン (Aspenon) は、“「ざわざわ」、「ぶるぶる」と震える心臓を抑える” という意味になる。
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	アプリンジン塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Aprindine Hydrochloride (JAN)
(3) ステム	該当しない
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式 : C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> · HCl 分子量 : 358.95
5. 化学名 (命名法)	<i>N</i> -(2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-yl)- <i>N</i> ', <i>N</i> '-diethyl- <i>N</i> -phenylpropane-1,3-diamine monohydrochloride (IUPAC)
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	治験番号 : MS-5075
7. CAS 登録番号	37640-71-4



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 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で、においはなく、味は苦く、舌を麻痺させる。

##### (2) 溶解性

溶媒	アプリンジン塩酸塩の溶解性（本品1gを溶かすのに必要な溶媒量）	日局表現
水	0.14～0.15 mL	極めて溶けやすい
メタノール	0.62～0.71	極めて溶けやすい
クロロホルム	0.72～1.09	極めて溶けやすい
氷酢酸	0.91～1.01	極めて溶けやすい
無水エタノール	2.1～2.7	溶けやすい
アセトン	55.2～66.6	やや溶けにくい
ベンゼン	210～378	溶けにくい
酢酸エチル	749～948	溶けにくい
エーテル	56,500～67,600	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

ほとんど吸湿性を認めない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

128° 付近より茶色に着色しながら融解をはじめ、129～130° 付近において完全に融解する。

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} \doteq 4.3$

$pK_{a2} \doteq 10.2$

（滴定法、外挿法）

##### (6) 分配係数

pH	1.9	3.0	3.5	4.0	5.0	6.0
分配係数 (水*/クロロホルム)	8.85	0.63	0.39	0.21	0.03	0.01

\*: Britton-Robinson 緩衝液

##### (7) その他の主な示性値

旋光性：メタノール及び水溶液は旋光性を示さず、本品は光学活性を示さない。

吸光度：

溶媒	吸収極大波長 (nm)	比吸光度 ( $E_{1cm}^{1\%}$ )	モル吸光係数 ( $\epsilon$ )
メタノール	258	337	$1.21 \times 10^4$
エタノール	258	332	$1.19 \times 10^4$
水	254	208	$7.48 \times 10^3$

## 2. 有効成分の

### 各種条件下における安定性

#### 安定性試験

##### アプリンジン塩酸塩の安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温	36 ヶ月	しゃ光, 密栓	変化なし	
			散乱光, 開栓	外観および溶解時に 褐色に着色, その他 項目変化なし	
苛酷試験	加温	40℃	6 ヶ月	しゃ光, 密栓	変化なし
		50℃			
	加湿	40℃・75%RH	6 ヶ月	しゃ光, 開栓	変化なし
		40℃・83%RH			
	光	フェードメーター (紫外線)	24 時間	ペトリ皿型 石英セル, 開放	外観および溶解時着 色, pH の低下, 乾 燥重量の減量など
		蛍光灯	60 万ルクス ・時間	ペトリ皿型 石英セル, 開放	変化なし

(観察項目; 症状, 確認試験として純度試験, 乾燥重量, 定量値など)  
結果: 室温, しゃ光保存するとき長期間の安定性が確認された。

(参考)

##### アプリンジン塩酸塩の水溶液中の温度に対する安定性 (50℃)

保存条件として, 水, エタノール・0.3N 水酸化ナトリウム試液混液 (1:1) 及び 0.3N 塩酸溶液での 14 日間の安定性試験ではいずれの溶液中でも安定であった。

##### アプリンジン塩酸塩の水溶液中の光に対する安定性 (低圧水銀灯)

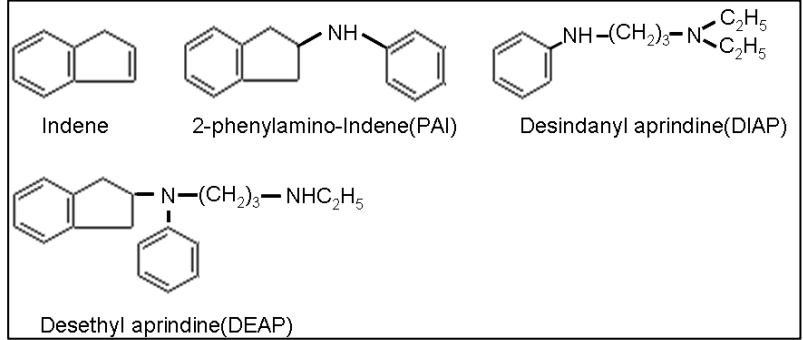
光に対する安定性を中性, 酸性およびアルカリ性水溶液に光を照射して行い, 高速液体クロマトグラフ法により検討した。その結果は低圧水銀灯 (主波長 254nm) による光照射の場合, 液性の相違をとわず著しく不安定であった。高圧水銀灯 (主波長 365nm) による光照射の場合, 光分解速度の減少が見られ, 酸性水溶液中では安定であった。中性およびアルカリ性水溶液中の光分解物は, インデン (indene), PAI (2-phenylamino-indene), DPP (DIAP, N,N-diethyl-N'-phenyl-1,3-propandiamine), EIPP (DEAP, desethylapirindine) などであった。

##### アプリンジン塩酸塩の水溶液中の光に対する安定性 (低圧水銀灯)

保存条件	残存率 (%)				
	initial	10 分	20 分	30 分	50 分
エタノール・水混液 (1:1)	100.0	56.4	25.0	19.2	0
エタノール・0.1N 塩酸試液混液 (1:1)	100.0	39.8	17.8	6.3	0
エタノール・0.1N 水酸化ナトリウム試液混液 (1:1)	100.0	37.6	7.4	0	-

主波長 254nm, (3 ロットの平均値)

アプリンジン塩酸塩の水溶液中の光に対する分解物



3. 有効成分の確認試験法

日局「アプリンジン塩酸塩」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日局「アプリンジン塩酸塩」の定量法による。

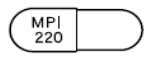
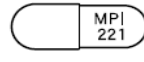
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

- 1) 区別：硬カプセル  
 2) 規格：アスペノンカプセル 10；1カプセル中，日局アプリンジン塩酸塩 10mg 含有  
           アスペノンカプセル 20；1カプセル中，日局アプリンジン塩酸塩 20mg 含有

#### 3) 外観及び性状：

販売名	外形	重量 (g)	剤形 (色調)
アスペノンカプセル 10		0.2	4号カプセル (淡だいたい色/ 淡だいたい色)
アスペノンカプセル 20		0.2	4号カプセル (だいたい色/ だいたい色)

#### (2) 製剤の物性

崩壊試験  
 崩壊試験法・操作法 (4) 1分20秒～2分15秒

#### (3) 識別コード

アスペノンカプセル 10；カプセルのキャップに MPI 220  
 アスペノンカプセル 20；カプセルのボディに MPI 221

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

アスペノンカプセル 10；1カプセル中，日局アプリンジン塩酸塩 10mg 含有する  
 アスペノンカプセル 20；1カプセル中，日局アプリンジン塩酸塩 20mg 含有する

#### (2) 添加物

保存剤, 賦形剤, 安定剤, 溶媒, 溶解補助剤, 基剤等  
 添加物として乳糖水和物, バレイショデンプン, ステアリン酸マグネシウムを含有する  
 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

#### (3) その他

特になし

### 3. 懸濁剤, 乳剤の

#### 分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の

各種条件下における安定性

アスペノンカプセル 10, 20 の安定性試験

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		室温, 散乱光	36 カ月	ポリエチレン びん包装	変化なし
				PTP・メタル バック包装	
苛酷試験	加温	30℃, しゃ光	6 カ月	開栓	変化なし
		40℃, しゃ光	6 カ月	開栓	変化なし
	加湿	30℃, 75%, しゃ光	6 カ月	開栓	変化なし
		40℃, 75%, しゃ光	6 カ月	開栓	変色, 萎縮, 崩壊時間 遅延, 定量値 低下
	光	フェードメーター	24 時間	PTP 包装	変化なし
		フェードメーター	24 時間	ペトリ皿型 石英セル, 開栓	変化なし

(試験項目; 性状, 確認試験沈殿試験, 紫外線吸収, 塩化物の定性試験, 液体クロマトグラフ法による定量試験など)

結果; 本品は包装形態で室温保存するとき, 長期間安定であると考えられた。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化

(物理化学的变化)

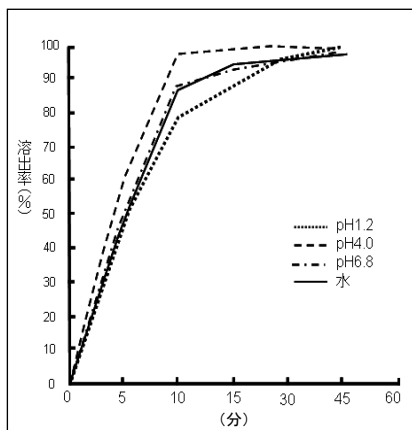
該当資料なし

7. 溶出性

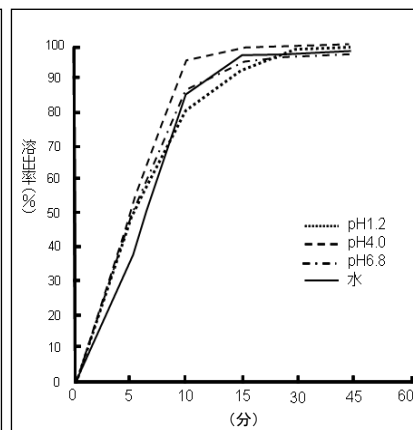
「日局」溶出試験法第1法(回転数; 100rpm, 試験液; 日局溶出試験法第1液)による。

アスペノンカプセル 10, 20 の溶出率は 15 分後で 80%以上であった。

アスペノンカプセル 10



アスペノンカプセル 20



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「アプリンジン塩酸塩カプセル」の確認試験法による。

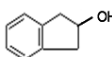
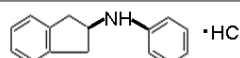
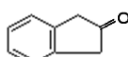
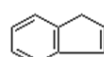
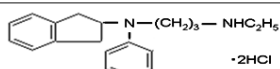
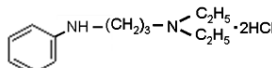
10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「アプリンジン塩酸塩カプセル」の定量法による。

11. カ 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

化学名	構造式	由来	略号
2-indanol		合成原料	
2-phenylamino indane hydrochloride		合成中間体、 光分解物	PAI
2-indanone		光分解物の 酸化体	
indene		光分解物	
N-ethyl-N'-2-indanyl-N'-phenyl-1,3-propanediamine dihydrochloride		光分解物	EIPP (DEAP)
N,N-diethyl-N'-phenyl-1,3-propanediamine dihydrochloride		光分解物	DPP (DIAP)

13. 注意が必要な容器・外観が  
特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

本品は光によって変化する。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

### 2. 用法及び用量

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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

2009年4月より前の承認品目なので、該当しない。

#### (2) 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。
- 2) 二重盲検群間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
	頻拍	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

#### (3) 臨床薬理試験<sup>1)</sup>

健康成人男子5例を対象に単回投与(25, 50, 100mg)および反復投与(75mg/日・分3・3日間)の試験を実施した。その結果、単回投与試験の50mg群で頭痛、胃部不快感、めまい感の訴えがあったが、いずれも軽微かつ一過性で、高用量投与群では何ら異常を認めなかった。また、血圧、脈拍数、体温、血液、血清生化学検査、心電図所見においても、生理的あるいは正常範囲内での変動はあったものの異常所見は認められなかった。

早川弘一：薬理と治療 13(7), 4139-4152(1985)

#### (4) 探索的試験<sup>2)</sup>

各種頻脈性不整脈を有する96例にアプリンジン塩酸塩カプセル25mgあるいは50mgを用いて1日量25～150mgを3日間～7ヵ月間投与して有効性を検討した。その結果、1日投与量別効果での著明改善および改善を合わせた改善率は50mg群で57.5%、75mg群で78.7%、100mg群では80.0%であった。副作用の発現は用量依存性が認められ、主な副作用は中枢神経系の手指振戦がもっとも多く、ついでふらつき、食思不振、嘔気・嘔吐であったことから、本剤の頻脈性不整脈に対する有効性が確認され、有効率および副作用発現率の成績から本剤の投与量は1日量として50～75mgが望ましいと考えられた。  
(本剤の用法・用量は通常、成人には1日40～60mgを2～3回に分けて経口投与する)

加藤和三：薬理と治療 13(9), 5159-5171(1985)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験<sup>3)</sup>

試験デザイン	多施設二重盲検比較試験			
対象	心室性期外収縮および上室性期外収縮を有する 181 例			
主な登録基準	観察期の 2 回以上の診察で、ともに 3 分間心電図により毎分 5 拍以上の心室性 (VPC) または上室性 (SVPC) 期外収縮を有することが確かめられた症例			
主な除外基準	以下の疾患または症状のある症例 ①うっ血性心不全、②房室ブロック、心室内伝導障害、洞不全症候群、③発症 4 週間以内の急性心筋梗塞、④肝・腎機能障害、⑤白血球減少症、⑥パーキンソン症候群、⑦てんかん発作、⑧薬物アレルギー、⑨妊婦および授乳中の女性、⑩その他主治医が不適当と認めたもの			
試験方法	アプリンジン塩酸塩カプセル 1 日量 40mg と 60mg を 2 週間投与して比較			
評価項目	全般改善度、安全度、有用度 (全般改善度および安全度を総合した 5 段階の評価) 等			
結果	心室性期外収縮			
		40mg 群	60mg 群	$\chi^2$ 検定
	全般改善度	26/54 (48.1%)	37/62 (59.7%)	有意差なし
	安全度	6/54 (11.1%)	10/65 (15.4%)	有意差なし
	有用度	26/53 (49.1%)	35/62 (56.5%)	有意差なし
	上室性期外収縮			
		40mg 群	60mg 群	Fisher 検定
	全般改善度	13/21 (61.9%)	9/19 (47.4%)	有意差なし
	安全度	3/24 (12.5%)	4/19 (21.1%)	有意差なし
	有用度	14/22 (63.6%)	7/18 (38.9%)	有意差なし
主な副作用は精神・神経系 14 件、消化器系 7 件、肝・胆道系酵素値の上昇の 6 件等であり、重篤なものはみられなかった。 このことより、第Ⅲ相試験に用いる 1 日量は有用性、血中濃度の測定結果から 60mg と決定された。				

加藤和三：セラピューティック・リサーチ 3(5)，863-881(1985)

2) 比較試験<sup>4)</sup>

試験デザイン	多施設二重盲検比較試験			
対象	心室性期外収縮および上室性期外収縮を有する 275 例			
主な登録基準	観察期の 2 回の 3 分間心電図で、いずれも 15 拍/3 分以上の期外収縮 (心室または上室性) を有する症例、または 24 時間連続心電図 (ホルター心電図) で 5,000 拍/24 時間以上の心室性期外収縮を有する症例			
主な除外基準	以下の疾患または症状のある症例 ①うっ血性心不全、②心不全はなくとも著明な心拡大、③房室ブロック、心室内伝導障害、洞不全症候群、④発症 4 週間以内の急性心筋梗塞、⑤肝・腎機能障害、⑥排尿障害またはその出現のおそれ、⑦白血球減少症、⑧パーキンソン症候群、⑨てんかん発作、⑩緑内障、⑪薬物アレルギー、⑫妊婦および授乳中の女性、⑬その他主治医が不適当と認めたもの			
試験方法	アプリンジン塩酸塩カプセル (20mg) 1 日量 60mg またはジソピラミドカプセル (100mg) 1 日量 300mg を分 3 にて 2 週間投与			
評価項目	全般改善度、安全度、有用度 (全般改善度および安全度を総合した 5 段階の評価)、期外収縮改善度 等			
結果	心室性期外収縮			
		アプリンジン群	ジソピラミド群	$\chi^2$ 検定
	全般改善度	51/82 (62%)	31/76 (41%)	p=0.0071
	安全度	16/100 (16%)	19/100 (19%)	有意差なし
	有用度	44/81 (54%)	28/76 (37%)	p=0.0281



上室性期外収縮			
	40mg 群	60mg 群	$\chi^2$ 検定
全般改善度	18/31 (58%)	12/21 (57%)	有意差なし
安全度	9/39 (23%)	10/36 (28%)	有意差なし
有用度	13/30 (43%)	11/24 (46%)	有意差なし

安全性評価対象例における副作用の発現はアプリンジン群で 139 例中 27 例 (19%) , ジソピラミド群で 136 例中 29 例 (21%) であった。主な副作用はアプリンジン群では, 消化器系の悪心・嘔吐他 8 件, 口渇 6 件, 肝機能障害・胆道系酵素の上昇 4 件, 発疹・搔痒感 4 件等, ジソピラミド群では排尿障害 10 件, 口渇 7 件等であった。重大な問題ありと判定されたものは, アプリンジン群では GOT・GPT・ALP の上昇したものと手指振戦, 肝機能障害, 発疹, 発熱を合併したものの 2 例, ジソピラミド群では排尿障害・口渇の 3 例, 心不全増悪の 1 例であった。各症例とも投与中止や適切な薬剤処置により全例回復している。

加藤和三: 心電図 5(6), 815-838(1985)

### 3) 安全性試験<sup>5)</sup>

長期安全性試験は頻脈性不整脈の 292 例で実施され, 1 日量が 20~150mg, 投与期間が 18 日~1319 日であった。その解析では長期投与による耐性は認められず, 有効性, 安全性が確認されている。また, 本剤の長期安全性試験のうちで, 6 ヶ月以上アプリンジン塩酸塩 40mg~100mg/日を経口投与された年齢 31~69 歳までの試験では, 心室性頻拍症 8 例, 心室性期外収縮 4 例, 計 12 例が参加し, このうち基礎疾患がない症例は 5 例, 残りの 7 例は特発性心筋症, 急性心筋梗塞, 陳旧性心筋梗塞, 高血圧性心疾患が含まれていたが, 不整脈による自覚症状は投与前に比較して消失し, 主な副作用である振戦, めまい, 頭痛, 消化器症状なども出現しなかった。なお, 試験期間中に実施された自覚症状, 血圧, 心拍数, 12 誘導心電図, 血液学的検査, 電解質, 肝・腎機能, その他の生化学検査, 3 分間心電図検査にも本剤投与による異常所見は認められなかった。本試験結果から, アプリンジン塩酸塩長期投与の至適用量は 40mg~100mg/日と報告された。

バイエル薬品承認時評価資料 [長期投与試験] (1986)

早川弘一: 薬理と治療 13(5), 2869-2876(1985)

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療の使用

### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

使用成績調査は調査症例数 6,064 例の報告が収集された。そのうち, 解析対象症例は 5,952 例であった。有効性評価は評価対象 5,761 例中の全般改善度は 71.1% (4,097/5,761) であり, 承認時での改善度 65.7% に比べ幾分改善度が上昇した。これは市販後では高齢者の服用が多く, また, 長期使用例も多いことが一因と考えられている。安全性の評価は 5,952 例で検討され副作用発現症例率は 9.11% (542/5,952 例) で, 承認までの 16.2% に比較して約 1/2 に減じていた。この理由として承認前後における収集体制の違いにより一般的に副作用発現率が高くなる傾向があること, さらに市販後では投与法の工夫 (1 日量又は 1 回量の減量) がなされていることなどが考えられた。

(VIII. 安全性に関する項目, 8. 副作用, (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧参照)

(バイエル薬品 再審査時評価資料, 1993)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある  
化合物又は化合物群

Vaughan Williams 分類のクラス I 群不整脈治療剤  
ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、プロパフェノン塩酸塩、リドカイン塩酸塩、メキシレチン塩酸塩など

2. 薬理作用  
(1) 作用部位・作用機序

**作用部位**

心筋細胞の Na イオンチャネル抑制作用により、活動電位の最大脱分極速度 ( $V_{max}$ ) を抑制し、心筋の興奮性、刺激伝導系を抑制することにより抗不整脈作用をもたらす。

**作用機序**

Sicillian Ganbit (日本版) による薬剤分類によると本剤は Na イオンチャネル抑制作用だけでなく、Ca イオンチャネル、K イオンチャネルなどに抑制的な作用をもたらし、心房、心室筋の各活動電位相に影響をもたらし抗不整脈作用を発揮すると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績<sup>6,7,8)</sup>

1) 実験的不整脈に対する作用

- ①冠動脈二段結紮による実験的心筋梗塞不整脈を、静脈内投与及び経口投与で抑制した。最小有効血中濃度はクラス I 群の抗不整脈薬の中で最も低値であった。(イヌ)
- 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、リドカイン、プロカインアミドより優れていた。(イヌ、モルモット、マウス)<sup>8)</sup>

**マウスのアコニチン不整脈に対する抗不整脈薬(経口投与)の効果 (mg/kg)**

	ED <sub>50</sub>	ED <sub>100</sub>
アプリンジン	24.4	33.5
ジソピラミド	61.9	89.1
メキシレチン	70.6	135.7
リドカイン	59.0	104.4
プロカインアミド	191.0	448.6

2) 電気生理学的作用

非臨床試験<sup>9,10,11,12,13,14)</sup>

①最大脱分極速度に対する作用<sup>9,10)</sup>

ブリキンエ線維および心室筋の最大脱分極速度 ( $V_{max}$ ) を用量依存性に抑制し、(イヌ) 刺激頻度依存性及び膜電位依存性に心室筋の  $V_{max}$  を抑制した。(モルモット)

②ナトリウムチャネル遮断作用<sup>11)</sup>

心筋乳頭筋の Na チャネルを活性化状態 (AC) よりむしろ不活性化状態 (IC) でより強く抑制した。(モルモット)

③活動電位持続時間に対する作用<sup>12)</sup>

ブリキンエ線維の活動電位持続時間 (APD) を用量依存性に短縮し、心室筋の APD をわずかに延長させた。(イヌ)

④有効不応期に対する作用<sup>13)</sup>

ブリキンエ線維の有効不応期 (ERP) を短縮させるが、ERP/APD を増大させ、心室筋の有効不応期を延長させた。(ウシ)

⑤ペースメーカー活性に対する作用<sup>13)</sup>

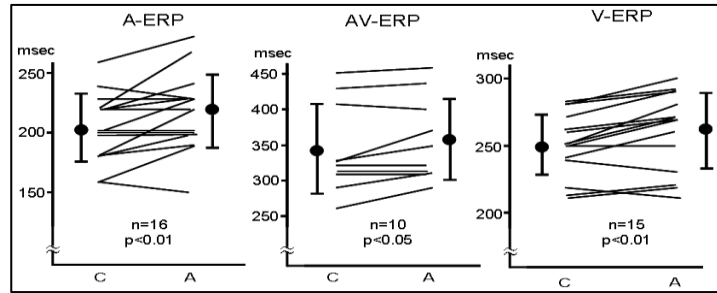
プリキンエ線維の低カリウム、ノルアドレナリンによる自発性拡張期脱分極を抑制した。(ウシ)

⑥心筋興奮伝導に対する作用<sup>14)</sup>

摘出心臓の心房ーヒス伝導時間(AH 時間)及びヒスー心室伝導時間(HV 時間)を延長させた。(ウサギ)

臨床試験

①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 を延長させた<sup>15)</sup>。



C:Control, A:Aprindine 100mg IV, paired t test

3) 心機能への影響<sup>16)</sup>

心室性不整脈患者 9 例 (15~62 歳) に本剤 50~75mg を 4 週間反復経口投与した場合、心拍数、血圧、及び左室駆出率に変化はみられなかった。

	HR (beat/min)	SBP (mmHg)	EF (%)
Control (投与前)	83±7	114±5	48±8
Aprindine	76±7	118±4	51±7
paired t 検定	NS	NS	NS

HR : Heart rate, SBP : Systolic blood pressure, EF : Ejection function

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 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<sup>17)</sup>

0.25~1.25  $\mu\text{g/mL}$

(2) 最高血中濃度到達時間<sup>1)</sup>

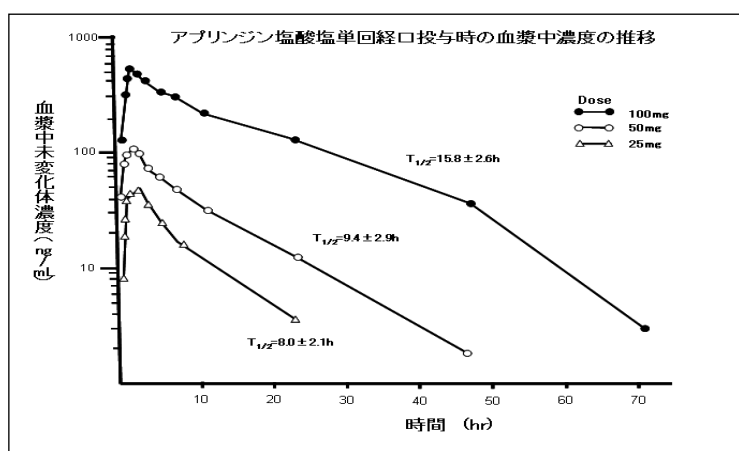
投与後 2~4 時間

(3) 臨床試験で確認された

血中濃度

#### 単回投与<sup>1)</sup>

健康成人男子 (5 例) にアプリンジン塩酸塩単回経口投与 (25, 50, 100mg) した時の血漿中未変化濃度を測定したところ, 速やかに吸収され, 投与後 2~4 時間で血漿中有効成分濃度は 55~590ng/mL の最高濃度に達し, 消失半減期は約 8~16 時間であった。



#### アプリンジン塩酸塩単回経口投与後の薬物動態試験結果

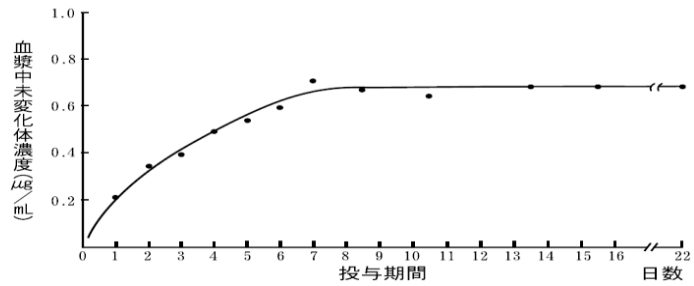
(健康成人 5 例)

項目	$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\sim\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )
25mg	2.3	0.055	8.0	0.44
50mg	2.0	0.120	9.4	1.16
100mg	2.3	0.590	15.8	9.18

#### 反復投与時の蓄積性<sup>1, 18)</sup>

アプリンジン塩酸塩 25mg (1 日 3 回, 3 日間) の反復経口投与は, 血漿中未変化体濃度が投与回数に応じて徐々に上昇し, その濃度は 25mg 単回投与での動態から推測した値より高値を推移した。また, 最終投与後の消失曲線より求めた  $T_{1/2}$  は 23.8 時間であり, 25mg 単回投与の 3 倍に延長した。以上の結果からアプリンジン塩酸塩は非線形の薬物動態を示すことが示唆され, この変化は肝の代謝酵素の飽和によって引き起こされるものと考えられた。

不整脈患者 14 名にアプリンジン塩酸塩カプセル 20mg (1 日 3 回) を反復投与したときの血漿中濃度推移曲線



(4) 中毒域

該当資料なし

(参考) <sup>17,19)</sup>

本剤の中毒域は 2.0 μg/mL 以上と考えられ、不整脈患者での本剤の血中濃度が 2.0 μg/mL 以下にコントロールされた場合、重篤な副作用の発現の可能性が少ないと報告されている。

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

one または two compartment open model system により解析した <sup>1)</sup>。

(2) 吸収速度定数 <sup>1)</sup>

1.  $45 \pm 1.02 \text{ hr}^{-1}$  (25mg 単回経口投与, 健康成人 5 例)  
 2.  $47 \pm 1.74 \text{ hr}^{-1}$  (50mg 単回経口投与, 健康成人 5 例)  
 1.  $52 \pm 0.71 \text{ hr}^{-1}$  (100mg 単回経口投与, 健康成人 5 例)

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(参考)

40% (50mg 単回経口投与時の AUC  $1.16 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  と 50mg 単回静注投与時の AUC  $2.90 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  から算出) <sup>1,20)</sup>

(4) 消失速度定数 <sup>1)</sup>

$0.209 \pm 0.018 \text{ hr}^{-1}$  (25mg 単回経口投与, 健康成人 5 例)  
 $0.158 \pm 0.053 \text{ hr}^{-1}$  (50mg 単回経口投与, 健康成人 5 例)  
 $0.080 \pm 0.021 \text{ hr}^{-1}$  (100mg 単回経口投与, 健康成人 5 例)

(5) クリアランス <sup>1)</sup>

総クリアランス (Cl/F)

$68.5 \pm 14.2 \text{ l/hr}$  (25mg 単回経口投与, 健康成人 5 例)  
 $50.6 \pm 22.1 \text{ l/hr}$  (50mg 単回経口投与, 健康成人 5 例)  
 $13.4 \pm 8.00 \text{ l/hr}$  (100mg 単回経口投与, 健康成人 5 例)

(6) 分布容積 <sup>1)</sup>

定常状態の分布容積 (Vdss/F)

$651 \pm 228 \text{ L}$  (25mg 単回経口投与, 健康成人 5 例)  
 $511 \pm 140 \text{ L}$  (50mg 単回経口投与, 健康成人 5 例)  
 $251 \pm 102 \text{ L}$  (100mg 単回経口投与, 健康成人 5 例)

(7) 血漿蛋白結合率<sup>1)</sup>

94～97% (ヒト血漿 0.2～2 μg/mL の範囲, 平衡透析法)

3. 吸 収

吸収部位：胃腸管

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(参考)

<sup>14</sup>C-アプリンジン動物 (ラット) に反復経口投与後, 大脳, 小脳への移行が認められ, その濃度は単回投与時の 2～6 倍であったと報告されている。<sup>21)</sup>

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考)

<sup>14</sup>C-アプリンジン妊娠 17 日または 18 日の動物 (ラット) に単回経口投与した時, 胎盤内濃度は血中濃度より高く, 羊水中濃度は血中より低値であった。胎児組織濃度は肝のみが母動物の血中濃度より幾分高濃度であり, 胎児への移行は投与量の 0.1% 以下であった。<sup>21)</sup>

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考)

<sup>14</sup>C-アプリンジン授乳期動物 (ラット) に経口投与した時, 乳汁中放射能濃度は血中濃度の 1～3 倍であり, 乳汁への移行が報告されている。<sup>21)</sup>

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

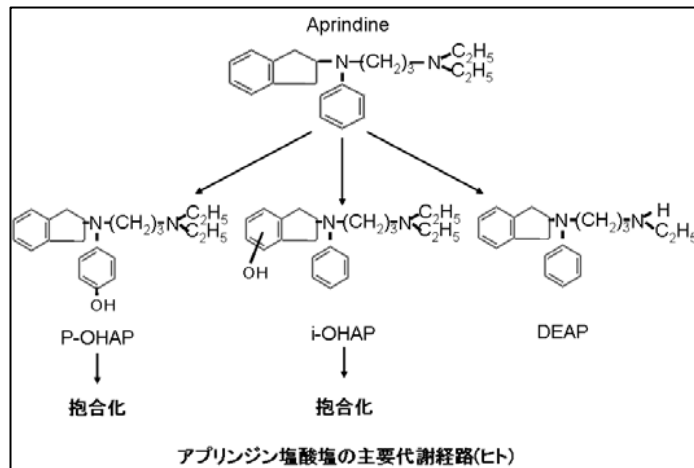
該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>22)</sup>

代謝部位：主に肝臓

代謝経路：健康成人での主要代謝物はアプリンジンのデスエチル体 (desethyl aprindine) 及び水酸化体 (p-OHAP, i-OHAP; hydroxy aprindine) である。なお, 水酸化体の大部分は抱合体として腎から排泄される。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 <sup>23)</sup>	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。
(3) 初回通過効果の有無及び その割合	<p>該当資料なし (参考)</p> <p>50mg 単回経口投与時の AUC 1.16 <math>\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}</math> と 50mg 単回静注投与時の AUC 2.90 <math>\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}</math> からバイオアベイラビリティが 40%と算出されたことから、初回通過効果は 60%程度と推定される。<sup>1,20)</sup></p>
(4) 代謝物の活性の有無及び 比率 <sup>24)</sup>	代謝物のうちデスエチルアプリンジンは動物試験 (イヌ) においてアプリンジンと同等の抗不整脈作用が認められているが、ヒトの血中に検出されないか (4/35 例に検出)、認められてもわずかである (平均血中濃度 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 未変化体の 1/6)。
(5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	尿中及び糞中
(2) 排泄率 <sup>25)</sup>	健康成人 (n=5) にアプリンジン塩酸塩 100mg を単回経口投与したときの未変化体, および代謝物の尿中排泄率はそれぞれ未変化体 0.7%, DEAP 0.3%, p-OHAP 6.6%, i-OHAP 37.0%であり、総排泄率は 44.6%であった。
(3) 排泄速度	<p>該当資料なし (外国人データ)</p> <p>健康成人 (n=6) に <sup>3</sup>H-アプリンジン塩酸塩 200mg を投与した時、尿中排泄率は 24 時間後で 17.0<math>\pm</math>2.8%, 120 時間後で 42.5<math>\pm</math>2.5%であった。<sup>22)</sup></p>
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腹膜透析 該当資料なし</li> <li>・血液透析 該当資料なし (参考) アセテート膜ダイアライザー使用の慢性透析患者 12 例に本剤 20~60mg/日を投与した試験では透析前後での血中濃度に変動が認められず、本剤は透析膜による影響を受けないと報告されている。 なお、一部合成高分子膜 (PMMA, EVAL) で本剤は吸着性が認められるとの報告もある。<sup>26, 27, 28)</sup> PMMA ; polymethylmethacrylate membrane EVAL ; ethylenevinylalcohol membrane</li> <li>・直接血液灌流 該当資料なし</li> </ul>



## 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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

（原則禁忌を含む）

**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がある女性  
[「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照]

（解説）

- (1) 他の不整脈薬にも共通する注意事項  
本剤の刺激伝導抑制作用により高度の房室のブロックの悪化をきたすおそれがあるので本剤の投与を避けること。
- (2) 他の不整脈薬にも共通する注意事項  
うっ血性の心不全の患者は一般的に重篤な基礎心疾患を有していることが多く、本剤の心室内伝導抑制作用が強く発現し、不整脈の誘発又は増悪をきたすおそれがある。また、不整脈薬の陰性変力作用により、心不全の悪化をきたすおそれがあるので本剤の投与を避けること。
- (3) 本剤の動物試験（ラット，ウサギ）で母体の一般状態の悪化による胎児の発育抑制，生存胎児に悪影響があるので、本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する

使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する

使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 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。〕

(解説)

(1) 基礎心疾患, (2) 刺激伝導障害, (3) 洞性徐脈, (5) 心不全

他の不整脈薬にも共通する注意事項

これらの患者への投与に際し, 頻回に患者の状態を観察し, 脈拍, 血圧, 心電図, 心胸比を定期的に検査すること. また, PQ 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る場合は直ちに減量または投与を中止すること. 特に基礎心疾患があり, 心不全をきたすおそれのある患者では, 服薬開始 1~2 週間は入院させることが望ましい.

(4) 肝・腎障害, (7) 高齢者

本剤は肝代謝型薬剤であり肝機能障害がある患者・高齢者では血中アプリンジン濃度の上昇するおそれがある. また, 本剤は主に腎から排泄されるため腎障害がある患者・高齢者では高い血中濃度が持続するおそれがあり副作用が発現しやすい. これら患者では入院させて開始することが望ましい.

(6) パーキンソン症候群

本剤の副作用に手指振戦, めまい, ふらつき等のパーキンソン様症状が認められ, これら患者で症状が増悪するおそれがあるため慎重に投与すること.

(8) 血清カリウム低下

他の抗不整脈薬にも共通する注意事項

一般に血清カリウム値が低下している状態では, 心電図上 QT の延長等がみられ, 重篤な不整脈に発展するおそれがある. 特にサイアザイド系利尿薬やフロセミドを投与されている患者ではこれら利尿薬の投与を中止し, 低下していた血清カリウム値が正常値に回復してから, 本剤の投与を開始するなど慎重に投与すること.

## 6. 重要な基本的注意と

その理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与中に, **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されている. <sup>29, 30)</sup>
- (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.

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当なし

### (2) 併用注意とその理由

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. <sup>31)</sup>	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. <sup>32)</sup>	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があるため, 併用する場合には慎重に投与すること. <sup>33)</sup>	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されているので, 併用する場合には慎重に投与すること. <sup>34)</sup>	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があるので, 併用する場合には慎重に投与すること. <sup>35)</sup>	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.

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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%, 消化器障害 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)

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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。

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓 <sup>注1)</sup>	AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，ALP，LDH，総ビリルビンの上昇	肝炎，胆汁うっ滞性肝炎	
血液 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注2)</sup>	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，口渇，腹痛，消化不良	下痢，便秘	
過敏症 <sup>注1)</sup>	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。

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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの調査	使用成績調査	合計
調査施設数	127 施設	494 施設	621 施設
調査症例数	850 例	5952 例	6802 例
副作用発現症例数	138 例	542 例	680 例
副作用発現件数	205 件	670 件	875 件
副作用発現症例率	16.24%	9.11%	10.00%

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	9 (1.06)	21 (0.35)	30 (0.44)
乾癬増悪	—	1 (0.02)	1 (0.01)
湿疹	—	1 (0.02)	1 (0.01)
痒痒	2 (0.24)	4 (0.07)	6 (0.09)
脱毛	—	1 (0.02)	1 (0.01)
発疹	9 (1.06)	13 (0.22)	22 (0.32)
皮膚炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)
筋・骨格筋系	—	1 (0.02)	1 (0.01)
筋痛増悪	—	1 (0.02)	1 (0.01)
膠原病	1 (0.12)	—	1 (0.01)
抗核因子試験陽性	1 (0.12)	—	1 (0.01)

副作用発現症例数，（%）

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査	合計
中枢・末梢神経系障害	43 (5.06)	49 (0.82)	92 (1.35)
平衡障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
肩こり	—	1 (0.02)	1 (0.01)
こわばり感	1 (0.12)	—	1 (0.01)
言語障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
振 戦	32 (3.76)	23 (0.39)	55 (0.81)
パーキンソン様症状	1 (0.12)	—	1 (0.01)
手のしびれ	3 (0.35)	4 (0.07)	7 (0.10)
歩行異常	4 (0.47)	—	4 (0.06)
めまい	11 (1.29)	23 (0.39)	34 (0.50)
視覚障害	4 (0.47)	6 (0.10)	10 (0.15)
結膜炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)
緑 視	1 (0.12)	—	1 (0.01)
視力異常	1 (0.12)	3 (0.05)	4 (0.06)
目のちらつき	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
複 視	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.04)
その他の特殊感覚障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
味覚異常	—	1 (0.02)	1 (0.01)
精神障害	12 (1.41)	12 (0.20)	24 (0.35)
気の遠くなる感じ	2 (0.24)	—	2 (0.03)
眠 気	4 (0.47)	1 (0.02)	5 (0.07)
頭のボーとなる感じ	1 (0.12)	—	1 (0.01)
幻 覚	—	4 (0.07)	4 (0.06)
興 奮	1 (0.12)	—	1 (0.01)
多幸症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
不 安	—	2 (0.03)	2 (0.03)
不 眠	3 (0.35)	3 (0.05)	6 (0.09)
沈み込む感じ	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
抑うつ	2 (0.24)	1 (0.02)	3 (0.04)
消化管障害	38 (4.47)	90 (1.51)	128 (1.88)
嘔 気	13 (1.53)	26 (0.44)	39 (0.57)
嘔 吐	8 (0.94)	8 (0.13)	16 (0.24)
下 痢	2 (0.24)	3 (0.05)	5 (0.07)
口 渴	9 (1.06)	8 (0.13)	17 (0.25)
消化不良	2 (0.24)	7 (0.12)	9 (0.13)
食欲不振	12 (1.41)	15 (0.25)	27 (0.40)
胃部不快感	5 (0.59)	13 (0.22)	18 (0.26)
胃 痛	2 (0.24)	10 (0.17)	12 (0.18)
腹 痛	1 (0.12)	3 (0.05)	4 (0.06)
便 秘	2 (0.24)	4 (0.07)	6 (0.09)
腹部膨満感	—	1 (0.02)	1 (0.01)
下 血	—	1 (0.02)	1 (0.01)
排便回数増加	—	1 (0.02)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	30 (3.53)	308 (5.17)	338 (4.97)
黄 疸	2 (0.24)	10 (0.17)	12 (0.18)
肝 炎	—	4 (0.07)	4 (0.06)
肝機能異常	13 (1.53)	213 (3.58)	226 (3.32)
肝機能検査異常	15 (1.76)	78 (1.31)	93 (1.37)
胆汁うっ滞性肝炎	—	4 (0.07)	4 (0.06)
代謝・栄養障害	—	5 (0.08)	5 (0.07)
CK (CPK) 上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
低血糖	—	1 (0.02)	1 (0.01)
低コレステロール	—	1 (0.02)	1 (0.01)
電解質異常	—	1 (0.02)	1 (0.01)
尿中アミラーゼ上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
内分泌障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
女性型乳房	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心・血管障害 (一般)	1 (0.12)	5 (0.08)	6 (0.09)
血圧上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心拡大	—	2 (0.03)	2 (0.03)
心不全	—	2 (0.03)	2 (0.03)
血圧低下	1 (0.12)	—	1 (0.01)

副作用発現症例数, (%)

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査	合計
心拍数・心リズム障害	6 (0.71)	37 (0.62)	43 (0.63)
アダムスストークス	—	1 (0.02)	1 (0.01)
徐脈	2 (0.24)	9 (0.15)	11 (0.16)
動悸	—	7 (0.12)	7 (0.10)
心室頻拍	—	1 (0.02)	1 (0.01)
洞停止	—	4 (0.07)	4 (0.06)
QT延長	1 (0.12)	10 (0.17)	11 (0.16)
PQ延長	2 (0.24)	2 (0.03)	4 (0.06)
QRS延長	—	1 (0.02)	1 (0.01)
PQ, QRS, QTc延長	1 (0.12)	—	1 (0.01)
房室ブロック	—	2 (0.03)	2 (0.03)
洞房ブロック	—	2 (0.03)	2 (0.03)
呼吸器系障害	1 (0.12)	3 (0.05)	4 (0.06)
呼吸困難	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
肺炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)
肺線維症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
赤血球障害	1 (0.12)	11 (0.18)	12 (0.18)
貧血	1 (0.12)	11 (0.18)	12 (0.18)
白血球・網内系障害	7 (0.82)	42 (0.71)	49 (0.72)
好酸球増多	—	4 (0.07)	4 (0.06)
白血球増多	—	2 (0.03)	2 (0.03)
リンパ球減少	—	2 (0.03)	2 (0.03)
リンパ球増多	—	3 (0.05)	3 (0.04)
顆粒球増多	—	1 (0.02)	1 (0.01)
好塩基球増多症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
白血球減少	6 (0.71)	20 (0.34)	26 (0.38)
顆粒球減少	1 (0.12)	10 (0.17)	11 (0.16)
無顆粒球症	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.04)
血小板・出血凝血障害	—	4 (0.07)	4 (0.06)
血小板数増加	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血小板減少	—	3 (0.05)	3 (0.04)
泌尿器系障害	2 (0.24)	16 (0.27)	18 (0.26)
腎機能異常	—	9 (0.15)	9 (0.13)
多尿	—	1 (0.02)	1 (0.01)
蛋白尿	—	1 (0.02)	1 (0.01)
尿閉	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.04)
排尿障害	1 (0.12)	3 (0.05)	4 (0.06)
一般的全身障害	16 (1.88)	30 (0.50)	46 (0.68)
胸痛	2 (0.24)	8 (0.13)	10 (0.15)
頭痛	2 (0.24)	4 (0.07)	6 (0.09)
頭重感	2 (0.24)	2 (0.03)	4 (0.06)
前胸部痛	2 (0.24)	1 (0.02)	3 (0.04)
背部痛	1 (0.12)	2 (0.03)	3 (0.04)
発熱	6 (0.71)	10 (0.17)	16 (0.24)
倦怠感	2 (0.24)	7 (0.12)	9 (0.13)
浮腫	1 (0.12)	1 (0.02)	2 (0.03)
抵抗機構障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
带状疱疹	—	1 (0.02)	1 (0.01)

(使用成績調査期間：1987年3月12日～1993年3月11日) 副作用発現症例数，(%)

(バイエル薬品 再審査時評価資料，1993)

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

要因		副作用発現症例率 (%)
性別	男	7.75
	女	11.14
年齢別副作用発現状況	～15 未満	—
	15 以上～40 未満	6.74
	40 以上～50 未満	7.52
	50 以上～60 未満	9.49
	60 以上～70 未満	8.38
	70 以上～80 未満	10.55
	80 以上 未記載	10.59 —

要因		副作用発現 症例率 (%)	
入院, 外来, 入院・外来別 副作用発現状況	入院	13.26	
	外来	8.25	
	入院・外来	9.52	
	未記載	-	
投与前重症度別副作用発現状況	軽症	7.70	
	中等症	10.80	
	重症	14.36	
	判定不能	3.57	
合併症有無別副作用発現状況	無	8.70	
	有	9.24	
合併症別副作用 発現状況	合併症 無	8.70	
	合併症 有	心疾患	8.95
		高血圧	9.52
		腎疾患	11.51
		肝疾患	9.60
その他	9.81		
一日平均投与量 (mg) 別副作用発現状況 (注)	20 未満	11.11	
	20 以上～30 未満	7.85	
	30 以上～40 未満	8.89	
	40 以上～41 未満	8.50	
	41 以上～60 未満	12.93	
	60 以上～61 未満	9.71	
	61 以上～80 未満	20.00	
	80 以上～100 未満	6.00	
100 以上	-		
併用剤別副作用発現状況	無	7.84	
	有	9.47	
	不明 (1/1)	100	
併用薬剤別副作用 発現状況	併用薬剤 無	7.84	
	併用薬剤 有	循環器官用薬	9.28
		中枢神経系用薬	10.96
		消化器官用薬	12.87
		血液・体液用薬	11.40
		その他代謝性医薬品	11.32
その他	10.57		
併用療法別副作用発現状況	無	9.18	
	有	7.35	
	未記載	16.30	
総投与量別副作用発現状況 (mg 累積)	561 未満	2.03	
	561 以上～1201 未満	3.10	
	1201 以上～3601 未満	3.34	
	3601 以上～7201 未満	1.08	
	7201 以上～14601 未満	0.87	
	14601 以上	0.69	
総投与期間別副作用発現状況 (日 累積)	7 未満	1.08	
	8 以上～14 未満	0.93	
	14 以上～27 未満	2.75	
	28 以上～56 未満	2.81	
	56 以上～84 未満	1.04	
	84 以上～182 未満	1.11	
	182 以上～366 未満	0.74	
	366 以上	0.45	

(注：本剤の用法・用量は1日40mg～60mg)

(バイエル薬品 再審査時評価資料, 1993)

(6) 薬物アレルギーに対する 注意及び試験法	<p>薬物アレルギー反応と考えられる副作用は皮膚、皮膚付属器に発疹、痒疹、皮膚炎等が0.5%未満報告されている。</p> <p>注) 発現した場合には投与を中止する。</p>
9. 高齢者への投与	<p>薬物アレルギーに対する試験法 該当資料なし</p> <p>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。</p>
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>妊婦、産婦への投与</p> <p>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、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がみられている。〕<sup>36,37)</sup></p> <p>授乳婦への投与</p> <p>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。〕<sup>21)</sup></p>
11. 小児等への投与	<p>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。〕</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>該当資料なし</p>
13. 過量投与	<p>該当資料なし</p> <p>(参考)</p> <p>本剤 100mg/日を経口投与で 15 例中 8 例に服薬 4 日目～8 日目に手指振戦、運動失調、不眠、肝障害、嘔気・嘔吐などの副作用が発症したと報告されている。<sup>2)</sup></p> <p>処置等</p> <p>本剤の過量投与の徴候・症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な対症療法を行うこと。</p> <p>(例)・消化器からの未吸収薬の除去（胃洗浄等） ・体外ペーシングや直流除細動等</p>



14. 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]

15. その他の注意<sup>38)</sup>

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がある。

16. その他

特になし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

(3) 安全性薬理試験<sup>39)</sup>

(4) その他の薬理試験

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>40)</sup>

該当しない

中枢神経系（ネコ；1.25mg～10mg/kg, iv, マウス；1.25mg～50mg/kg, po）  
本剤は高用量投与により脳波上棘波，痙攣，発作発射を誘発し，脊髓反射で反射電位を抑制した。（ネコ）自発運動，睡眠延長，抗痙攣作用，筋弛緩作用，体温などに対して本剤は高用量投与で抑制を示した。（マウス）

自律神経系（イヌ；10mg/kg, iv, ネコ；1.25mg～5mg/kg, iv, ウサギ，ラット，モルモット，マウス；摘出平滑筋）

本剤は血圧・心拍数に対するノルアドレナリン，アセチルコリン，イソプレテレンールの作用にほとんど影響しなかった。（イヌ）また，瞬膜標本にも影響を示さず，摘出回腸（ウサギ，モルモット），子宮（ラット）の自動能や収縮物質による反応を高濃度で局所麻酔剤と同様に抑制したが，輸精管（ラット）の収縮反応を増強した。消化管輸送（マウス）への影響は認められなかった。

知覚神経系（モルモット；0.025～0.1%，点滴）

本剤の水溶液は0.025%以上で強力な角膜表面，皮下浸潤麻酔作用を示した。

呼吸・循環器系（イヌ；2.5mg～10mg/kg, iv, ラット；0.3mg～3mg/kg, iv, モルモット；摘出心臓）

本剤の持続注入は呼吸，血圧に変動を示さず，腎動脈，大腿動脈，総頸動脈の各臓器血流量に変動を示さなかった。（イヌ）肝血流量は心拍数と血圧の低下に伴い減少した。（ラット）摘出心臓に対しては非特異的に陰性変時，変力作用を示した。（モルモット）

その他

本剤は神経筋接合部，尿量・電解質排泄，腎機能，血糖，肝機能，血液凝固系などにほとんど影響を示さなかった。

特になし

アプリンジン塩酸塩のLD<sub>50</sub>値（mg/kg）

投与経路	ラット		マウス	
	雄	雌	雄	雌
静脈内	16.6	18.3	17.1	19.2
経口	666	525	274	262
皮下	198	307	80.2	110
腹腔内	68.2	75.3	56.6	57.8

イヌでのLD<sub>50</sub>値は，静脈内投与では15mg/kgをやや上回るものと推測されたが，経口投与では嘔吐の出現により算出不能であった。

## (2) 反復投与毒性試験<sup>41,42,43)</sup>

ラット (SD 系, 雌雄各 15 匹/群) にアプリンジン塩酸塩 (1, 5, 10, 50, 100mg/kg/日) を 35 日間経口投与したところ, 50mg/kg 以上の群で流涎がみられ, 100mg/kg 群ではさらに鎮静, 横臥がみられた。死亡は 10mg/kg 群以上で発現し, 死因はアプリンジン塩酸塩のオーバードーズによる循環障害を考えられた。最大無作用量は 5mg/kg/日と推定された。(亜急性毒性)<sup>41)</sup>

イヌ(ビーグル, 雌雄各 4~6 匹/群) にアプリンジン塩酸塩 (5, 10, 20mg/kg/日) を 3 ヶ月間経口投与したところ, 5mg/kg 群できわめて稀に嘔吐がみられたのみであったが, 10mg/kg 群以上では嘔吐の頻度が高まり, 流涎および振戦も認められた。20mg/kg 群ではさらに自発運動の減少, 間代性ないし強直性痙攣, 失調性歩行, 腹臥, 横臥, 全身性痙攣, 呼吸促進, 排尿および脱糞などの変化が観察された。死亡は 20mg/kg 群にみられ, その原因は心臓あるいは呼吸麻痺と考えられた。最大無作用量は 5mg/kg/日と推定された。(亜急性毒性)<sup>43)</sup>

ラット (SD 系, 雌雄各 20~25 匹/群) にアプリンジン塩酸塩 (0.4, 2, 10, 50mg/kg/日) を 12 ヶ月間経口投与したところ, 10mg/kg 以上の群で流涎, 喘ぎ呼吸, 鎮静, 心拍数の不規則性, 体温低下等が認められ死亡例がみられた。病理組織学検査では死亡例に肝小葉中心帯の硝子滴変性が認められた。最大無作用量は 2mg/kg/日と推定された。(慢性毒性)<sup>42)</sup>

イヌ(ビーグル, 雌雄各 4~6 匹/群) にアプリンジン塩酸塩 (3, 7, 15mg/kg/日) を 12 ヶ月間経口投与したところ, 7mg/kg 以上の群で嘔吐, 流涎, 体重増加抑制, PQ 間隔延長等が認められ, 15mg/kg 群で死亡例がみられ, その肝細胞に空胞変性が認められたが, 生存例では異常が認められなかった。最大無作用量は 3mg/kg/日と推定された。(慢性毒性)<sup>43)</sup>

## (3) 生殖発生毒性試験<sup>36,44,45,46)</sup>

ラット (SD 系, 雌雄各 20 匹/群) にアプリンジン塩酸塩 (20, 40, 80mg/kg/日) を妊娠前・妊娠初期に経口投与したところ, 80mg/kg 投与群で親動物に体重増加抑制又は死亡等の影響が認められるとともに, 生殖能の低下, 胎児発育抑制が認められた。(妊娠前・妊娠初期投与試験)<sup>44)</sup>

ラット (SD 系, 雌 30 匹/群) にアプリンジン塩酸塩 (20, 40, 80mg/kg/日) を器官形成期に経口投与したところ, 80mg/kg 投与群で親動物の体重増加, 摂餌量, 摂水量の抑制, 胎児の体長の減少, 化骨遅延, 出生子の死産仔数の増加などが認められた。(器官形成期投与試験)<sup>36)</sup>

ウサギ (日本白色種, 雌 17~18 匹/群) にアプリンジン塩酸塩 (20, 40, 80mg/kg/日) を器官形成期に経口投与した試験では, 40mg/kg 以上の投与群親動物で体重増加抑制, 80mg/kg 群で痙攣, 呼吸促進, 横臥, 摂餌量減少などが認められたが, 本剤による影響は投与各群胎仔に認められなかった。(器官形成期投与試験)<sup>45)</sup>

ラット (SD 系, 雌 22~26 匹/群) にアプリンジン塩酸塩 (15, 30, 60mg/kg/日) を周産期・授乳期に経口投与した試験では, 60mg/kg 投与群親動物で体重増加, 摂餌量, 哺育行動の抑制が認められ, 同用量の出生児 (F<sub>1</sub>) で体重増加抑制と行動試験に抑制効果が認められた。(周産期・授乳期投与試験)<sup>46)</sup>

いずれの生殖試験にも催奇形性作用はみられず, 胎児および出生児にも,

特異な所見が認められなかった。

(4) その他の特殊毒性<sup>47, 48, 49)</sup>

**依存性試験<sup>47)</sup>**

ラット (12 匹/群) を用いて本剤の身体依存性形成能およびバルビタール型身体依存性形成能について検討した。その結果、本剤は身体依存性形成能及びバルビタール型身体形成能が認められなかった。

**抗原性試験<sup>48)</sup>**

アナフィラキシー反応 (モルモット, 5 匹/群), シェルツ・デール反応 (モルモット摘出腸管, 5 匹/群), PCA 反応 (モルモット, 5 匹/群) で本剤に抗原性は認められなかった。

**変異原性試験<sup>49)</sup>**

枯草菌, サルモネラ菌での復帰変異原性試験及び小核試験 (マウス, 6 匹/群) で本剤は変異原性が陰性と判断された。

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アスペノンカプセル 10, アスペノンカプセル 20  
 劇薬, 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
 注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アプリンジン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 4年 (外箱に表示)  
 (安定性試験結果にもとづく)

3. 貯法・保存条件

遮光して室温で保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

- ・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。
- ・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。]
- ・小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

カプセル剤			
10mg	PTP包装	100カプセル	10カプセル×10
	PTP包装	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
	PTP包装	1,000カプセル	10カプセル×100
	バラ包装	1,000カプセル	

7. 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル, アルミニウム箔  
 バラ包装 : 容器; ポリエチレン, キャップ; ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : アスペノン静注用 100  
 同効薬 : ジソピラミド, キニジン硫酸塩, プロカインアミド塩酸塩, リドカイン塩酸塩, メキシレチン塩酸塩, プロバフェノン塩酸塩など

9. 国際誕生年月日

国際誕生年月日 : 不明

10. 製造販売承認年月日及び

承認番号

承認年月日 : 1987年1月12日  
 承認番号 : アスペノンカプセル 10 16200AMZ00034  
 アスペノンカプセル 20 16200AMZ00035

11. 薬価基準収載年月日

1987年3月12日

12. 効能又は効果追加, 用法及び  
 用量変更追加等の年月日及び  
 その内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果

公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 : 1994年3月4日  
 薬事法第14条第2項「承認拒否理由」のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

6年 (1987年3月12日~1993年3月11日)

15. 投薬期間制限医薬品に

関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号 (平成20年3月19日付) による「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名 アスペノンカプセル		HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
10	PTP(10カプセル×10)	1025859030101	2129004M1026	612120232
	PTP(10カプセル×100)	1025859030102		
	バラ包装(1000カプセル)	1025859030201		
20	PTP(10カプセル×10)	1025880030101	2129004M2022	612120233
	PTP(10カプセル×100)	1025880030102		
	バラ包装(1000カプセル)	1025880030201		

17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 早川弘一：薬理と治療 13(7), 4139-4152(1985) B059226
- 2) 加藤和三：薬理と治療 13(9), 5159-5171(1985) B059195
- 3) 加藤和三：セラピューティック・リサーチ 3(5), 863-881  
(1985) B059196
- 4) 加藤和三：心電図 5(6), 815-838(1985) B059194
- 5) 早川弘一：薬理と治療 13(5), 2869-2876(1985) B059206
- 6) Hashimoto K: Jpn Circ J 47(1), 92-97(1983) B059293
- 7) Hashimoto K: J Cardiovasc Pharmacol 6(1), 12-19(1984) B059220
- 8) バイエル薬品承認時評価資料 [薬物誘発不整脈モデル]  
(1986) B069294
- 9) 山田和生：名古屋大学環研年報 36, 200-203(1985) B059215
- 10) 久留一郎：医学のあゆみ 133(2), 110-112(1985) B059218
- 11) Kodama I: J Moll Cell Cardiol 19(4), 367-377(1987) B059219
- 12) 石井正昭：バイエル薬品承認時評価資料 [電気生理学的  
作用] (1984) B059214
- 13) Carmeliet E: Acta Cardiol (Suppl 18), 73-90(1974) B059216
- 14) 山田和生：名古屋大学環研年報 36, 197-199(1985) B059217
- 15) 久保田幸次：心臓 16(10), 1009-1018(1984) B059222
- 16) Shimada R: Clin Ther 5(4), 348-356(1983) B059225
- 17) 菊池 洋：呼吸と循環 33(3), 433-440(1985) B059201
- 18) 横田充弘：臨床薬理 16(2), 417-425(1985) B059227
- 19) Tsuchishita Y: Biol Pharm Bull 32(4), 637-639(2009) B069295
- 20) 外畑 巖：薬理と治療 16(2), 939-945(1988) B059295
- 21) 伊藤照夫：薬理と治療 13(6), 3277-3303(1985) B059228
- 22) Dodion L: Therapie 29(2), 221-232(1974) B059246
- 23) Ebner T: Br J Clin Pharmac 35(4), 426-430(1993) B059292
- 24) 横田充弘：心電図 5(5), 659-671(1985) B059197
- 25) 伊藤照夫：薬理と治療 14(9), 5697-5701(1986) B059229
- 26) 伊藤成規：セラピューティック・リサーチ 11(4),  
1317-1321(1990) B069296
- 27) 長坂 肇：人工臓器 19(2), 670-673(1990) B069293
- 28) 伊西洋二：臨床透析 20(3), 353-358(2004) B069299
- 29) Van Leeuwen R: Ned T Geneesk 120(36), 1549-1550(1976) B059287
- 30) Hausamen TU: Dtsch med Wschr 102(42), 1523-1524(1977) B059288
- 31) 吉原寛治：バイエル薬品承認時評価資料 [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) B059212
- 32) 黒田 勤：臨床薬理 25(3), 569-575(1994) B059244
- 33) Southworth W: Am Heart J 104(2 p1), 323(1982) B059245
- 34) Breithardt G: Chest 67(3), 375-376(1975) B059289
- 35) Hashimoto Y: 臨床薬理 30(3), 571-580(1999) B059290
- 36) 駒井義生：薬理と治療 13(5), 2661-2675(1985) B059236
- 37) 駒井義生：薬理と治療 15(3), 1133-1141(1987) B059291
- 38) 早川弘一：薬理と治療 16(2), 883-904(1988) B059213
- 39) 神谷譲二：薬理と治療 13(5), 2713-2738(1985) B059230

- |  |         |
|--|---------|
| 40) 北野高史：応用薬理 27(2), 353-361(1984)   | B059231 |
| 41) 樋泉真一：薬理と治療 13(5), 2555-2579(1985)  | B059232 |
| 42) 樋泉真一：薬理と治療 13(5), 2581-2608(1985)  | B059233 |
| 43) 石村勝正：薬理と治療 13(5), 2609-2648(1985)  | B059234 |
| 44) 渡部嘉範：薬理と治療 13(5), 2649-2659(1985)  | B059235 |
| 45) 渡部嘉範：薬理と治療 13(5), 2677-2686(1985)  | B059237 |
| 46) 渡部嘉範：薬理と治療 13(5), 2687-2704(1985)  | B059238 |
| 47) 北野高史：バイエル薬品承認時評価資料 [MS-5075 (塩酸<br>アプリンジン) のラットへの経口投与によるバルビタール<br>型身体依存性試験] (1985) | B059239 |
| 48) 斉藤静子：バイエル薬品承認時評価資料 [MS-5075 (塩酸<br>アプリンジン) の抗原性に関する検討] (1985)                      | B059240 |
| 49) 御園 等：薬理と治療 13(5), 2705-2711(1985)  | B059241 |

## 2. その他の参考文献

特になし



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

1973年から、ベルギーを中心として欧州8カ国で発売されていたが、現在は日本のみで発売されている。

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦へのアプリンジン塩酸塩投与に関する海外情報

・FDA Pregnancy Category

FDA pregnancy category of Aprindine hydrochloride is unknown.

・An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy  
(オーストラリア分類)

An Australian categorisation of Aprindine hydrochloride is unknown.

本剤の国内における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

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。[動物試験で、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、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がみられている。]

### XIII. 備 考

その他の関連資料

特になし





製造販売元 [資料請求先]

**バイエル薬品株式会社**

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://byl.bayer.co.jp/>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)

2019年7月作成  
(201907) APC-0.0(K0)

PP-ASPE-JP-0011-23-07

資料記号 APC-19-9001