

# 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 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

**アプリンジン塩酸塩カプセル10mg「NP」**

**アプリンジン塩酸塩カプセル20mg「NP」**

*APRINDINE HYDROCHLORIDE CAPSULES*

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	アプリンジン塩酸塩カプセル 10mg 「NP」 1カプセル中 日本薬局方 アプリンジン塩酸塩 10mg アプリンジン塩酸塩カプセル 20mg 「NP」 1カプセル中 日本薬局方 アプリンジン塩酸塩 20mg
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：2012年 8月 3日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2012年 12月 14日（販売名変更による） 発売年月日：1998年 8月 3日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.nipro.co.jp/">http://www.nipro.co.jp/</a>

本 I F は 2013 年 12 月 作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## 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

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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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.info.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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. I Fとは

I F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I F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I F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。

#### 【I F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。
- ②I F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「I F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。

#### [I Fの作成]

- ①I F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。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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，「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI F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。

#### [I Fの発行]

- ①「I F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，「I F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I Fが改訂される。

### 3. I Fの利用にあたって

「I F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I F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，I Fの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やI F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，I F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，I F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，I F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

I F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。I F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，I F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 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名（命名法） ..... 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 ..... 2
7. CAS 登録番号 ..... 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 3
3. 有効成分の確認試験法 ..... 3
4. 有効成分の定量法 ..... 3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 4
2. 製剤の組成 ..... 4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 ..... 4
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 6
7. 溶出性 ..... 6
8. 生物学的試験法 ..... 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 7
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 7
11. 力価 ..... 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 7
14. その他 ..... 7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 8
2. 用法及び用量 ..... 8
3. 臨床成績 ..... 8

## 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 ..... 9
2. 薬理作用 ..... 9

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 10
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 12
3. 吸収 ..... 12
4. 分布 ..... 12
5. 代謝 ..... 13
6. 排泄 ..... 13
7. トランスポーターに関する情報 ..... 13
8. 透析等による除去率 ..... 13

## 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 ..... 14
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..... 14
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ..... 14
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ..... 14
5. 慎重投与内容とその理由 ..... 14
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..... 15
7. 相互作用 ..... 15
8. 副作用 ..... 16
9. 高齢者への投与 ..... 17
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 ..... 18
11. 小児等への投与 ..... 18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 18
13. 過量投与 ..... 18
14. 適用上の注意 ..... 18
15. その他の注意 ..... 18
16. その他 ..... 18

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 19
2. 毒性試験 ..... 19

<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分	20	14. 再審査期間	21
2. 有効期間又は使用期限	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	21
3. 貯法・保存条件	20	16. 各種コード	22
4. 薬剤取扱い上の注意点	20	17. 保険給付上の注意	22
5. 承認条件等	20	<b>XI. 文献</b>	
6. 包装	20	1. 引用文献	23
7. 容器の材質	20	2. その他の参考文献	23
8. 同一成分・同効薬	21	<b>XII. 参考資料</b>	
9. 国際誕生年月日	21	1. 主な外国での発売状況	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21	2. 海外における臨床支援情報	24
11. 薬価基準収載年月日	21	<b>XIII. 備考</b>	
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	21	その他の関連資料	25
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	21		

---

## 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、1969年にベルギーで合成された不整脈治療剤であり、本邦では1987年に上市されている。

アプリンジン塩酸塩をそれぞれ10mg及び20mg含有するアプリトーン®カプセル10、アプリトーン®カプセル20は、ニプロファーマ(株)が、後発医薬品として開発を企画し、薬発第698号及び薬審第718号(昭和55年5月30日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、1998年1月に承認を取得、1998年8月に販売を開始した。

2012年8月に販売名をアプリンジン塩酸塩カプセル10mg「NP」及びアプリンジン塩酸塩カプセル20mg「NP」と、ブランド名から一般名\*に変更した。2013年12月には、製造販売承認をニプロ(株)が承継した。

\*「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日付薬食審査発第0922001号)に基づく

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 本剤は、心筋細胞膜のNa<sup>+</sup>チャンネルを抑制することにより抗不整脈作用を現す。
- 臨床的には、他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合の頻脈性不整脈に有用性が認められている。
- 重大な副作用としては、催不整脈、無顆粒球症、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがある(頻度不明)。

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

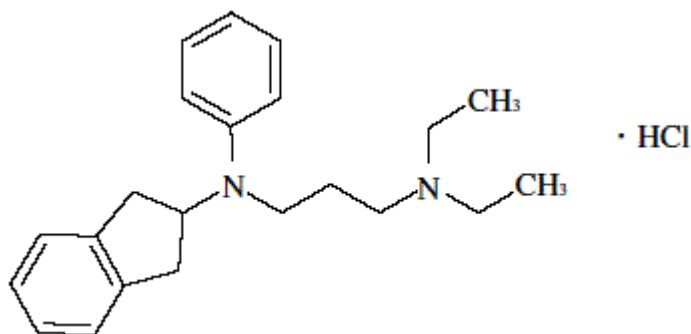
### 1. 販売名

- (1) 和名 : アプリンジン塩酸塩カプセル 10mg 「NP」  
アプリンジン塩酸塩カプセル 20mg 「NP」
- (2) 洋名 : APRINDINE HYDROCHLORIDE CAPSULES
- (3) 名称の由来 : 有効成分であるアプリンジン塩酸塩に剤形及び含量を記載し、NIPRO から「NP」を付した。

### 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 : 不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{22}H_{30}N_2 \cdot HCl$   
分子量 : 358.95

### 5. 化学名 (命名法)

*N*-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-2-yl)-*N*',*N*'-diethyl-*N*-phenylpropane-1,3-diamine  
monohydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名 : 塩酸アプリンジン

### 7. CAS 登録番号

33237-74-0

---

### 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あり、味は苦く、舌を麻痺する。  
本品は無臭である<sup>1)</sup>。

##### (2) 溶解性

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。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 127～131℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値<sup>1)</sup>

pH: 本品 1.0g を水 50mL に溶かした液の pH は 6.4～7.0 である。

乾燥減量: 0.5%以下 (1g、減圧、60℃、4 時間)。

強熱残分: 0.1%以下 (1g)。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に褐色となる。

#### 3. 有効成分の確認試験法<sup>1)</sup>

日本薬局方の医薬品各条の「アプリンジン塩酸塩」確認試験法による。

#### 4. 有効成分の定量法<sup>1)</sup>

日本薬局方の医薬品各条の「アプリンジン塩酸塩」定量法による。

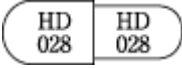
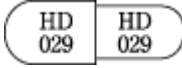


## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

- 1) 区別：硬カプセル剤
- 2) 外観及び性状：下記表に記載

販 売 名	アプリンジン塩酸塩 カプセル 10mg 「NP」	アプリンジン塩酸塩 カプセル 20mg 「NP」
外 形	 4号カプセル	 4号カプセル
	キャップ、ボディ： うすいだい色の硬 カプセル	キャップ、ボディ： だいだい色の硬カプ セル
内 容 物	白色～微黄白色の粒及び粉末	
大 き さ	長径 (mm)	14.2
	短径 (mm)	5.1
	内容重量 (mg)	150
識別コード	HD-028	HD-029

- (2) 製剤の物性：該当資料なし
- (3) 識別コード：上記表に記載
- (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

アプリンジン塩酸塩カプセル 10mg 「NP」

1 カプセル中 日本薬局方 アプリンジン塩酸塩 10mg

アプリンジン塩酸塩カプセル 20mg 「NP」

1 カプセル中 日本薬局方 アプリンジン塩酸塩 20mg

#### (2) 添加物

カプセル内容物：乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

カプセル本体：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

該当しない

### 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

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①アプリンジン塩酸塩カプセル 10mg 「NP」<sup>2)</sup>

PTP包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験開始時	2カ月後	4カ月後	6カ月後
性状（うすいだい色の硬カプセル、内容物：白色～微黄白色の粒及び粉末）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
含量（95～105%）	100.5	100.1	100.1	100.8

(n=3)

②アプリンジン塩酸塩カプセル 20mg 「NP」<sup>3)</sup>

PTP包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験開始時	2カ月後	4カ月後	6カ月後
性状（だいだい色の硬カプセル、内容物：白色～微黄白色の粒及び粉末）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
含量（95～105%）	100.7	100.6	101.0	100.8

(n=3)

長期保存試験

試験条件：室温（1～30℃）

①アプリンジン塩酸塩カプセル 10mg 「NP」<sup>4)</sup>

PTP包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験開始時	6カ月後	12カ月後	24カ月後	36カ月後
性状（うすいだい色の硬カプセル、内容物：白色～微黄白色の粒及び粉末）	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験（15分間の溶出率：80%以上）	適合	適合	適合	適合	適合
含量（95～105%）	98.7	99.0	99.0	99.0	99.3

(n=3)

②アプリンジン塩酸塩カプセル 20mg 「NP」<sup>5)</sup>

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験 開始時	6 カ月 後	12 カ月 後	24 カ月 後	36 カ月 後
性状（だいたい色の硬カプセル、内容物：白色～微黄白色の粒及び粉末）	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
溶出試験（15 分間の溶出率：80%以上）	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（95～105%）	99.0	99.0	98.7	99.0	99.0

(n=3)

最終包装製品を用いた長期保存試験 [室温 (1～30℃)、3 年間] の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

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

〈公的溶出規格への適合〉

①アプリンジン塩酸塩カプセル 10mg 「NP」

方法 : 日本薬局方 溶出試験法（パドル法）

試験液 : 水 900mL

回転数 : 50rpm

試験結果：15 分以内に 80%以上溶出した。

②アプリンジン塩酸塩カプセル 20mg 「NP」

方法 : 日本薬局方 溶出試験法（パドル法）

試験液 : 水 900mL

回転数 : 50rpm

試験結果：15 分以内に 80%以上溶出した。

アプリンジン塩酸塩カプセル10mg「NP」及びアプリンジン塩酸塩カプセル20mg「NP」は、日本薬局方医薬品各条に定められたアプリンジン塩酸塩カプセルの溶出規格に適合していることが確認されている。

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<sup>6)</sup>

日本薬局方の医薬品各条の「アプリンジン塩酸塩カプセル」確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法<sup>6)</sup>

日本薬局方の医薬品各条の「アプリンジン塩酸塩カプセル」定量法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

---

## 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より投与を始め、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

該当しない

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 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）

該当資料なし

##### 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

該当資料なし

---

## 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

リドカイン、メキシレチン塩酸塩、フェニトイン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

心筋細胞膜の  $\text{Na}^+$ チャネルを抑制することにより抗不整脈作用を現す。活動電位最大立ち上がり速度を抑制するが、 $\text{Na}^+$ チャネル抑制は活性化状態よりも不活性化状態で強く現れる。Vaughan-Williams 分類では Ia と Ib、両群の作用を有するとされ、活動電位持続時間に関しては、Ib 群の特徴である短縮が認められる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

健康成人男子にアプリンジン塩酸塩カプセル 10mg 「NP」を4カプセル（アプリンジン塩酸塩として40mg）絶食時に経口投与した時の  $T_{max}$  は約2.3時間<sup>7)</sup>、アプリンジン塩酸塩カプセル 20mg 「NP」を2カプセル（アプリンジン塩酸塩として40mg）絶食時に経口投与した時の  $T_{max}$  は約2.5時間<sup>8)</sup>であった。

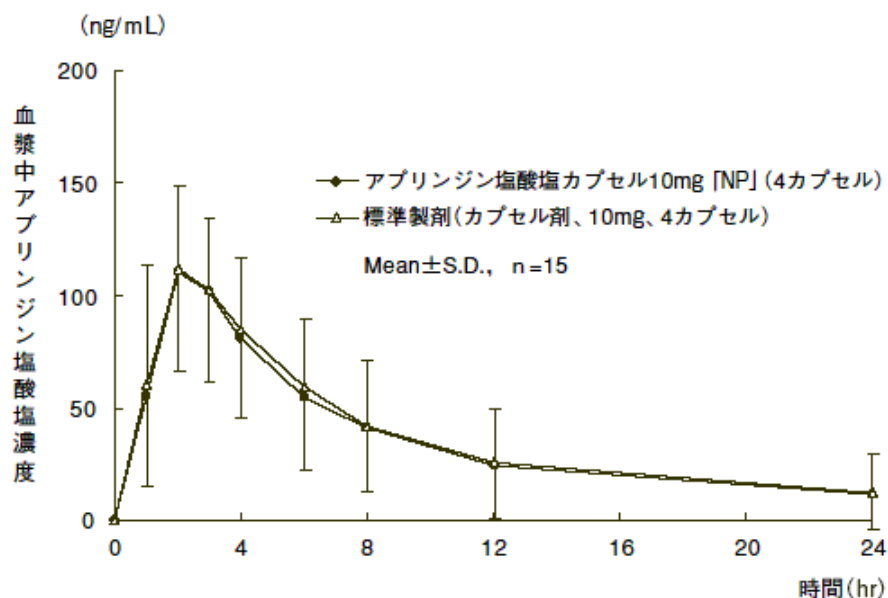
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験ガイドライン

（「生物学的同等性に関する試験基準：昭和55年5月30日付 薬審第718号」）

##### ①アプリンジン塩酸塩カプセル 10mg 「NP」<sup>7)</sup>

アプリンジン塩酸塩カプセル 10mg 「NP」と標準剤のそれぞれ4カプセル（アプリンジン塩酸塩として40mg）を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与してLC-MS法にて血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（ $AUC_{0\rightarrow 24hr}$ 、 $C_{max}$ ）の平均値の差の95%信頼区間は±20%の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



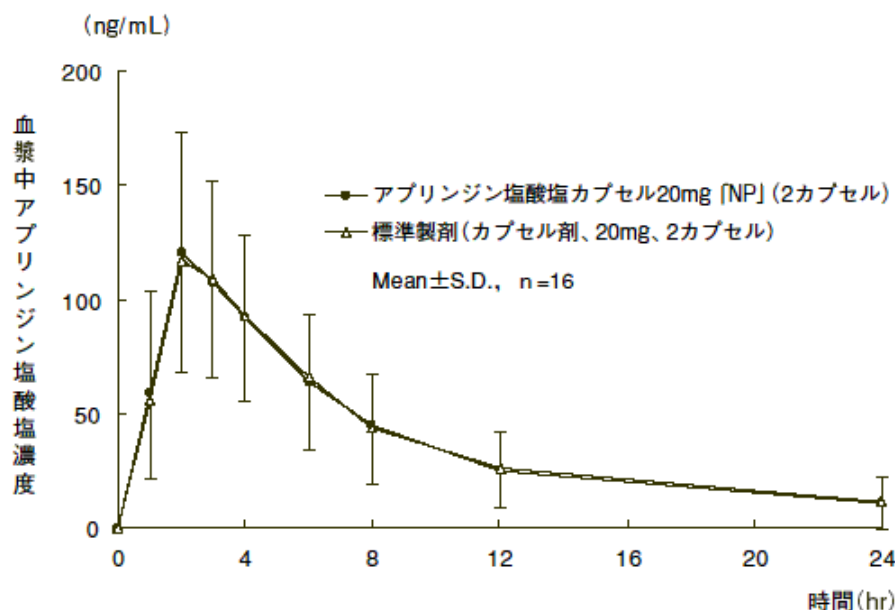
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→24hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
アプリンジン塩酸塩カプセル 10mg「NP」(4カプセル)	885.74± 568.90	112.64 ±43.85	2.27± 0.59	8.22± 5.45
標準製剤 (カプセル剤、10mg、4カプセル)	925.62± 542.18	118.77 ±43.47	2.07± 0.59	7.26± 4.47

(Mean±S.D., n=15)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

②アプリンジン塩酸塩カプセル 20mg「NP」<sup>8)</sup>

アプリンジン塩酸塩カプセル 20mg「NP」と標準製剤のそれぞれ 2カプセル（アプリンジン塩酸塩として 40mg）を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与して LC-MS 法にて血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC<sub>0→24hr</sub>、Cmax）の平均値の差の 95%信頼区間は±20%の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→24hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
アプリンジン塩酸塩カプセル 20mg「NP」(2カプセル)	954.62± 479.71	127.72± 54.59	2.50± 0.73	6.25± 3.04
標準製剤 (カプセル剤、20mg、2カプセル)	962.94± 457.04	124.14± 48.10	2.44± 0.63	11.31± 18.75

(Mean±S.D., n=16)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。



- (4) 中毒域  
該当資料なし
- (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  
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数  
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ  
該当資料なし
- (4) 消失速度定数  
該当資料なし
- (5) クリアランス  
該当資料なし
- (6) 分布容積  
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性  
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性  
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性  
〈参考〉  
動物（ラット）の乳汁中への移行が報告されている。
- (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

肝臓

主要代謝物はアプリンジンのデスエチル体及び水酸化体<sup>1)</sup>。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種<sup>1)</sup>

CYP2D6

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

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

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のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

### 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）を発現させるおそれがある。]

## 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。
- 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。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。〕
- 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

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

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	動物試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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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など、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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用（頻度不明）

##### (1) 催不整脈

心室頻拍（torsades de pointes を含む）等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

無顆粒球症（初期症状：発熱、咽頭痛、全身倦怠感等）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。

##### (3) 間質性肺炎

間質性肺炎（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）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等適切な処置を行うこと。

#### (4) 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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

種類\頻度	頻度不明
肝臓 <sup>注1)</sup>	AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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 <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、そう痒感
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。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「8. 副作用」の項 を参照。

## 9. 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。

#### 10. 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。]
- 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。]

#### 11. 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）。

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

#### 13. 過量投与

該当資料なし

#### 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、更には穿孔を起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

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

該当しない

---

## 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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

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。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし



---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：アプリンジン塩酸塩カプセル 10mg 「NP」 劇薬、処方せん医薬品<sup>注3)</sup>  
アプリンジン塩酸塩カプセル 20mg 「NP」 劇薬、処方せん医薬品<sup>注3)</sup>  
有効成分：日本薬局方 アプリンジン塩酸塩 劇薬、処方せん医薬品<sup>注3)</sup>  
注3) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（安定性試験結果に基づく）  
（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

### 3. 貯法・保存条件

室温・遮光保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### （1）薬局での取り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）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「14. 適用上の注意」の項を参照。

#### （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

アプリンジン塩酸塩カプセル 10mg 「NP」： 100 カプセル（PTP）  
1,000 カプセル（PTP）  
アプリンジン塩酸塩カプセル 20mg 「NP」： 100 カプセル（PTP）  
1,000 カプセル（PTP）

### 7. 容器の材質

ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アスペノンカプセル 10、アスペノンカプセル 20（バイエル薬品） 他  
同 効 薬：リドカイン、メキシレチン塩酸塩、フェニトイン 等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2012年8月3日（販売名変更による）

承認番号：アプリンジン塩酸塩カプセル 10mg 「NP」：22400AMX00884000

アプリンジン塩酸塩カプセル 20mg 「NP」：22400AMX00885000

[注1]アプリトーン®カプセル 10（旧販売名）：承認年月日：1998年1月26日

アプリトーン®カプセル 20（旧販売名）：承認年月日：1998年1月26日

[注2]2013年12月2日に製造販売承認を承継

11. 薬価基準収載年月日

2012年12月14日

[注]アプリトーン®カプセル 10（旧販売名）：1998年 7月 10日

アプリトーン®カプセル 20（旧販売名）：1998年 7月 10日

経過措置期間終了：2013年 9月 30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

品質再評価結果通知：2001年7月3日

再評価結果の区分 「3. 薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない」

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9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
アプリンジン塩酸塩 カプセル 10mg 「NP」	102587301	2129004M1050	620258701
アプリンジン塩酸塩 カプセル 20mg 「NP」	102590301	2129004M2065	620259001

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 第十六改正 日本薬局方 第二追補 解説書 (廣川書店) C-182 (2011)
- 2) ニプロ(株)社内資料：安定性 (加速) 試験
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性 (加速) 試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性 (長期保存) 試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：安定性 (長期保存) 試験
- 6) 第十六改正 日本薬局方 第二追補 解説書 (廣川書店) C-186 (2011)
- 7) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性 (血漿中濃度測定) 試験
- 8) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性 (血漿中濃度測定) 試験

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

### XIII. 備考

---

#### その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

**ニフ。株式会社**  
大阪市北区本庄西3丁目9番3号