2025年5月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号
872129

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2018（2019年更新版）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®カプセル10
アスペノン®カプセル20

Aspenon capsules 10･20

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：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
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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	**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 **販売開始年月日**：1987年 3月 12日
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 TEL：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 https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは2021年8月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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ＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.５．臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020年4月改訂）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 1
３．製品の製剤学的特性 1
４．適正使用に関して周知すべき特性 1
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 1
(1)承認条件..... 1
(2)流通・使用上の制限事項..... 1
６．ＲＭＰの概要 2

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 3
(1)和名..... 3
(2)洋名 3
(3)名称の由来..... 3
２．一般名 3
(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）又は本質..... 3
６．慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 4
(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、定量法..... 5

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 6
(1)剤形の区別..... 6
(2)製剤の外観及び性状..... 6
(3)識別コード..... 6
(4)製剤の物性..... 6
(5)その他..... 6
２．製剤の組成 6
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.... 6
(2)電解質等の濃度..... 6
(3)熱量..... 6
３．添付溶解液の組成及び容量..... 6
４．力価 7
５．混入する可能性のある夾雑物..... 7
６．製剤の各種条件下における安定性..... 7
７．調製法及び溶解後の安定性..... 7
８．他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 7
９．溶出性 7
10．容器・包装 7
(1)注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報..... 7
(2)包装..... 7
(3)予備容量..... 7
(4)容器の材質..... 8
11．別途提供される資材類 8
12．その他 8

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果..... 9
２．効能又は効果に関連する注意 9
３．用法及び用量 9
(1)用法及び用量の解説..... 9
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠..... 9
４．用法及び用量に関連する注意..... 9
５．臨床成績 9
(1)臨床データパッケージ..... 9
(2)臨床薬理試験..... 9
(3)用量反応探索試験..... 10
(4)検証的試験..... 10
1)有効性検証試験 10
2)安全性試験 13
(5)患者・病態別試験..... 13
(6)治療的使用..... 13
1)使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 13
2)承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 13
(7)その他..... 14

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... 15
２．薬理作用 15
(1)作用部位・作用機序..... 15
(2)薬効を裏付ける試験成績..... 15
(3)作用発現時間・持続時間..... 16

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 17
(1)治療上有効な血中濃度..... 17
(2)臨床試験で確認された血中濃度..... 17
(3)中毒域..... 18
(4)食事・併用薬の影響..... 18
２．薬物速度論的パラメータ 18
(1)解析方法 18
(2)吸収速度定数..... 19
(3)消失速度定数..... 19

目　次

(4)クリアランス 19
(5)分布容積 19
(6)その他 19
3．母集団（ポピュレーション）解析 19
(1)解析方法 19
(2)パラメータ変動要因..... 19
4．吸収 20
5．分布 20
(1)血液－脳関門通過性..... 20
(2)血液―胎盤関門通過性..... 20
(3)乳汁への移行性 20
(4)髄液への移行性 20
(5)その他の組織への移行性..... 20
(6)血漿蛋白結合率..... 20
6．代謝 21
(1)代謝部位及び代謝経路..... 21
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 21
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 21
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 . 21
7．排泄 22
8．トランスポーターに関する情報 22
9．透析等による除去率 22
10．特定の背景を有する患者..... 22
11．その他 22

Ⅷ．安全性（注意事項等情報）に関する項目
1．警告内容とその理由 23
2．禁忌内容とその理由 23
3．効能又は効果に関連する注意とその理由... 23
4．用法及び用量に関連する注意とその理由... 23
5．重要な基本的注意とその理由..... 23
6．特定の背景を有する患者に関する注意..... 24
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 24
(2)腎機能障害患者..... 25
(3)肝機能障害患者..... 25
(4)生殖能を有する者..... 25
(5)妊婦 26
(6)授乳婦..... 26
(7)小児等..... 26
(8)高齢者..... 26
7．相互作用 26
(1)併用禁忌とその理由..... 26
(2)併用注意とその理由..... 27
8．副作用 27
(1)重大な副作用と初期症状..... 27
(2)その他の副作用..... 28
9．臨床検査結果に及ぼす影響..... 33
10．過量投与 33
11．適用上の注意 33
12．その他の注意 33
(1)臨床使用に基づく情報..... 33
(2)非臨床試験に基づく情報..... 33

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 34
(1)薬効薬理試験..... 34
(2)安全性薬理試験 34
(3)その他の薬理試験 34
2．毒性試験 35
(1)単回投与毒性試験..... 35
(2)反復投与毒性試験..... 35
(3)遺伝毒性試験..... 35
(4)がん原性試験..... 35
(5)生殖発生毒性試験..... 36
(6)局所刺激性試験..... 36
(7)その他の特殊毒性..... 36

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 37
2．有効期間 37
3．包装状態での貯法..... 37
4．取扱い上の注意..... 37
5．患者向け資材..... 37
6．同一成分・同効薬..... 37
7．国際誕生年月日..... 37
8．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 37
9．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..... 37
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 37
11．再審査期間 37
12．投薬期間制限に関する情報..... 38
13．各種コード 38
14．保険給付上の注意 38

ⅩⅠ．文献
1．引用文献 39
2．その他の参考文献 40

ⅩⅡ．参考資料
1．主な外国での発売状況..... 41
2．海外における臨床支援情報..... 41

ⅩⅢ．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報..... 42
(1)粉砕..... 42
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性..... 42
2．その他の関連資料..... 42

略号表

略語	略語内容
^{14}C-*	^{14}C で標識した*
^{3}H-*	^{3}H で標識した*
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
APD	活動電位持続時間
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	濃度－時間曲線下面積
CAS	Chemical Abstracts Service
CK (CPK)	クレアチニンキナーゼ
CYP	Cytochrome P450
ED_{50}	半数効果用量
ERP	有効不応期
γ-GTP	ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
JAN	日本医薬品一般名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals）
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
PCA	受動皮膚アナフィラキシー
pKa	酸解離定数
QTc	補正QT間隔
RMP	医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）
SVPC	上室性期外収縮
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$\dot{V}_{max}$	最大脱分極速度
VPC	心室性期外収縮

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、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検討され、1987年1月に承認を取得した。5,952例の使用成績調査を実施し、1993年に再審査申請を行った結果、1994年3月4日に薬事法第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得た。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た。

２．製品の治療学的特性

・Vaughan Williams分類でⅠb群薬（活動電位持続時間を短縮）に、Sicilian Gambit（日本版）によるとNaイオンチャネルにおいて不活化状態のイオンチャネルを中程度遮断、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有する薬剤に分類されている。（p.15参照）
・国内臨床試験（第Ⅱ相試験2試験、第Ⅲ相試験1試験、一般臨床試験6試験、長期投与試験10試験）で上室性不整脈及び心室性不整脈に対する有効性及び安全性が検討された。（p.10-14参照）
・重大な副作用として、催不整脈、無顆粒球症、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸が報告されている。（p.27-32参照）

３．製品の製剤学的特性

・本剤は硬カプセル剤で、外形は同一だが色調が異なる2種類の製剤である。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

Ⅰ．概要に関する項目

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

アスペノン®カプセル 10

アスペノン®カプセル 20

(2) 洋名

Aspenon capsules 10

Aspenon capsules 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）

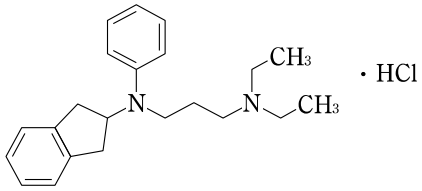
(2) 洋名（命名法）

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：$C_{22}H_{30}N_2$・HCl

分子量：358.95

５．化学名（命名法）又は本質

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

治験番号：MS-5075

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

本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末であり、味は苦く、舌を麻痺させる。
本品は光によって徐々に褐色となる。

(2) 溶解性

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。

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	0.14～0.15mL	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

融点：127～131℃

(5) 酸塩基解離定数

pK_{a1}≒4.3
pK_{a2}≒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：旋光性を示さず、光学活性はない。
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 （ε）
メタノール	258	337	1.21×10^4
エタノール	258	332	1.19×10^4
アセトニトリル	258	412	1.48×10^4
水	254	208	7.48×10^3

Ⅲ．有効成分に関する項目

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ヵ月	しゃ光、密栓	規格内
				散乱光、開栓	外観及び溶解時に褐色に着色、その他は規格内
苛酷試験	加温	40℃	6ヵ月	しゃ光、密栓	規格内
		50℃	6ヵ月		
	加湿	40℃・75%RH	6ヵ月	しゃ光、開栓	規格内
		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	外観及び溶状の着色、乾燥減量及びpHの低下（規格内）など
		蛍光灯	60万ルクス・時間	ペトリ皿型石英セル、開放	規格内

観察項目：性状（外観、におい）、確認試験、純度試験、定量
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。

３．有効成分の確認試験法、定量法

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。

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

カプセル

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アスペノンカプセル 10	アスペノンカプセル 20
剤形	カプセル	
色調	淡だいだい色／淡だいだい色	だいだい色／だいだい色
外形		
号数	4 号	
質量	0.2g	0.2g

(3) 識別コード

販売名	アスペノンカプセル 10	アスペノンカプセル 20
識別コード	MPI 220	MPI 221

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アスペノンカプセル 10	アスペノンカプセル 20
有効成分	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
添加剤	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 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	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 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ヵ月	ポリエチレンびん包装	規格内
				PTP・メタルパック包装	
苛酷試験	加温	30℃、しゃ光	6ヵ月	開栓	規格内
		40℃、しゃ光	6ヵ月	開栓	規格内
	加湿	30℃、75%RH、しゃ光	6ヵ月	開栓	規格内
		40℃、75%RH、しゃ光	6ヵ月	開栓	外観変色及び萎縮、崩壊時間遅延。定量値低下（規格内）
	光	フェードメーター	24時間	PTP包装	規格内
		フェードメーター	24時間	ペトリ皿型石英セル、開栓	規格内

試験項目：性状、確認試験、定量

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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アスペノンカプセル10〉

100カプセル［10カプセル（PTP）×10］

〈アスペノンカプセル20〉

100カプセル［10カプセル（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP　　：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の後期第Ⅱ相無作為化用量反応試験では本剤1日量40mg（1回20mg、1日2回）と60mg（1回20mg、1日3回）投与を二重盲検下で比較した。その結果、両投与量間には効果、安全性及び有用性に有意な差を認めなかった（χ^2検定）。

第Ⅲ相二重盲検比較試験では、本剤60mg（1回20mg、1日3回）と対照薬投与における効果、安全性及び有用性を検討した。その結果、心室性期外収縮については、全般改善度及び有用度で有意な差が認められた（χ^2検定：$p=0.0071$，$p=0.0281$）。

また、一般臨床試験、長期投与試験及び前期第Ⅱ相試験の成績から、1日量30mgでは効果及び有用性が低いこと、１日量70mg以上では効果及び有用性が高いながら副作用の発現頻度が高いことが認められた。

これらの試験成績から、本剤の用法及び用量として「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から3回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」を設定した。

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意 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。［16.1.1参照］

（解説）

「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

５．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)臨床薬理試験[1)]

健康成人男子5例を対象に単回投与（25, 50, 100mg）及び反復投与（75mg/日・分3・3日間）の試験を実施した（第Ⅰ相試験）。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

Ⅴ. 治療に関する項目

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。

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

(3) 用量反応探索試験[2)]

各種頻脈性不整脈を有する96例に本剤25mgあるいは50mgカプセルを用いて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（前期第Ⅱ相）。その結果、1日投与量別効果での著明改善及び改善を合わせた改善率は50mg群で57.5%（23/40例）、75mg群で73.7%（56/76例）、100mg群では80.0%（16/20例）であった。副作用は50mg群9.8%（4/41例）、75mg群21.2%（14/66例）、100mg群53.3%（8/15例）に発現し、用量依存性が認められた。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、有効率及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。

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内後期第Ⅱ相無作為化並行用量反応試験[3)]

試験目的	本剤1日量40mgと60mgの有用性を心室性期外収縮（VPC）及び上室性期外収縮（SVPC）を対象に比較検討
試験デザイン	多施設二重盲検比較試験
対　象	心室性期外収縮又は上室性期外収縮を有する症例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VPC又はSVPC、24時間心電図により5000拍/24時間以上のVPCを有することが確かめられた症例
主な除外基準	以下の疾患又は症状のある症例 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妊婦及び授乳中の女性、⑩その他主治医が不適当と認めたもの
試験方法	本剤1日量40mg（20mgを朝・夕）と60mg（20mgを朝・昼・夕）を2週間投与して比較
評価項目	全般改善度（期外収縮及び自覚症状に対する効果を総合して、著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階に評価）、安全度（副作用の程度及び臨床検査成績の経過から4段階に評価）、有用度（全般改善度及び安全度を総合して、きわめて有用、有用、やや有用、有用性なし、好ましくないの5段階に評価）、期外収縮数減少率　等
解析方法	全般改善度、安全度、有用度等の2用量群の比較は、U検定及び分割表χ^2検定により検討。また、Fisherの検定も併用した。

結　果

本剤の40mg群と60mg群との間には、VPC及びSVPCの全般改善度及び有用度について統計学的に有意な違いは認められなかった。

心室性期外収縮（VPC）

	40mg群	60mg群	検定
全般改善度（改善以上）	26/54（48.1%）	37/62（59.7%）	有意差なし（χ^2検定）
安全度（何らかの問題あり以下）	6/54（11.1%）	10/65（15.4%）	有意差なし（Fisher検定）
有用度（有用以上）	26/53（49.1%）	35/62（56.5%）	有意差なし（χ^2検定）

上室性期外収縮（SVPC）

	40mg群	60mg群	Fisher検定
全般改善度（改善以上）	13/21（61.9%）	9/19（47.4%）	有意差なし
安全度（何らかの問題あり以下）	3/24（12.5%）	4/19（21.1%）	有意差なし
有用度（有用以上）	14/22（63.6%）	7/18（38.9%）	有意差なし

期外収縮数減少率

		40mg群	60mg群
VPC	75%以上の減少*1	22/44（50.0%）	32/53（60.4%）
	75%以上の減少*2	15/46（32.6%）	27/55（49.1%）
SVPC	75%以上の減少*1	12/21（57.1%）	8/19（42.1%）

*1：投与前後の3分間心電図での判定
*2：投与前後の24時間連続心電図での判定

安全性評価対象例における副作用の発現割合は、40mg群で11.5%（9/78、11件）、60mg群で15.5%（13/84、23件）であった。
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。
投与中止に至った副作用は、40mg群 4例（5.1%）、60mg群 6例（7.1%）であった。主な中止理由は、40mg群では、むくみ、GOT、GPT等の上昇及び消化器症状、60mg群では、脱力感、ふらつき、パーキンソン様症状の中枢神経系症状、消化器症状及び発疹であった。薬剤の投与中止後すべて消失又は改善した。
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。

②国内第Ⅲ相二重盲検比較試験[4)]

試験目的	本剤の心室性期外収縮（VPC）及び上室性期外収縮（SVPC）に対する有用性を対照薬と比較検討
試験デザイン	多施設二重盲検比較試験
対　象	心室性期外収縮を有する症例200例及び上室性期外収縮を有する症例75例（安全性評価対象例数）
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（心室又は上室性）を有する症例、又は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	以下の疾患又は症状のある症例 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排尿障害ないしその出現のおそれ、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妊婦及び授乳中の女性、⑬その他主治医が不適当と認めたもの

Ⅴ．治療に関する項目

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>本剤群：本剤カプセル（20mg）1日量60mgを分3にて2週間投与
対照薬群：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</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>全般改善度（期外収縮及び自覚症状に対する効果を総合して、著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階に評価）、安全度（副作用の程度及び臨床検査成績の経過から4段階に評価）、有用度（全般改善度及び安全度を総合して、きわめて有用、有用、やや有用、有用性なし、好ましくないの5段階に評価）、期外収縮改善度　等</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>全般改善度、安全度、有用度等の両群間の比較は、U検定及び分割表χ^2検定により検討</td></tr>
<tr><td>結　果</td><td>心室性期外収縮については、全般改善度及び有用度で両群間に有意な差が認められた（χ^2検定）。

心室性期外収縮（VPC）
<table>
<tr><th></th><th>本剤群</th><th>対照薬群</th><th>χ^2検定</th></tr>
<tr><td>全般改善度（改善以上）</td><td>51/82（62%）</td><td>31/76（41%）</td><td>p＝0.0071</td></tr>
<tr><td>安全度（やや問題あり以下）</td><td>16/100（16%）</td><td>19/100（19%）</td><td></td></tr>
<tr><td>有用度（有用以上）</td><td>44/81（54%）</td><td>28/76（37%）</td><td>p＝0.0281</td></tr>
</table>
上室性期外収縮（SVPC）
<table>
<tr><th></th><th>本剤群</th><th>対照薬群</th><th>χ^2検定</th></tr>
<tr><td>全般改善度（改善以上）</td><td>18/31（58%）</td><td>12/21（57%）</td><td>有意差なし</td></tr>
<tr><td>安全度（やや問題あり以下）</td><td>9/39（23%）</td><td>10/36（28%）</td><td></td></tr>
<tr><td>有用度（有用以上）</td><td>13/30（43%）</td><td>11/24（46%）</td><td>有意差なし</td></tr>
</table>
期外収縮数減少率
<table>
<tr><th></th><th></th><th>本剤群</th><th>対照薬群</th><th>χ^2検定</th></tr>
<tr><td rowspan="2">VPC</td><td>75%以上の減少*1</td><td>27/58（46.6%）</td><td>21/52（40.4%）</td><td>有意差なし</td></tr>
<tr><td>75%以上の減少*2</td><td>37/82（45.1%）</td><td>20/76（26.3%）</td><td>p＝0.0139</td></tr>
<tr><td>SVPC</td><td>75%以上の減少</td><td>16/31（51.6%）</td><td>11/21（52.4%）</td><td>有意差なし</td></tr>
</table>
*1：投与前後の3分間心電図での判定
*2：投与前後の24時間連続心電図での判定

安全性評価対象例における副作用の発現は本剤群で139例中27例（19%）に43件、対照薬群で136例中29例（21%）に39件であった。主な副作用は本剤群では、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・掻痒感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。重篤なものはみられなかった。主な投与中止例は本剤群では消化器症状2例、舌又は上肢のしびれ感2例、発疹1例、排尿障害1例、胸苦しさ1例、頭痛1例、対照薬群では排尿障害4例、消化器症状2例、心不全1例、頭痛1例、視力障害1例であった。
副作用が発現し、安全度において重大な問題ありと判定されたものは、本剤群ではGOT・GPT・Al-P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2例、対照薬群では排尿障害・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。</td></tr>
</table>

2)安全性試験

長期投与試験10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、安全性プロファイルが確認された。

このうち、6ヵ月以上本剤40mg～100mg/日を経口投与された年齢31～69歳までの1試験では、心室性頻拍症8例、心室性期外収縮例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、サルコイドーシスに完全房室ブロックを合併しペースメーカーを植込んだ症例が含まれていたが、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[5)]。

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

(5)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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（調査期間：1987年3月12日～1993年3月11日）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（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の５段階のうち、改善以上）は上室性不整脈69.5%（1,326/1,908例）、心室性不整脈71.8%（2,416/1,908例）、上室性及び心室性合併症例72.2%（530/734例）、合計71.1%（4,097/5,761例）であった。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）であった。

（Ⅷ. 安全性に関する項目、8. 副作用、副作用一覧表参照）

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

⑺その他

国内で実施した第Ⅱ相試験2試験、第Ⅲ相試験1試験、一般臨床試験6試験、長期投与試験10試験で本剤を投与された898例中効果判定欠測の114例を除く784例の効果判定結果は表のとおりであった。副作用（臨床検査値異常を含む）は判定不採用・不能の48例を除く850例中138例（16.2%）に認められた。

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

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

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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（$\dot{V}_{max}$）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。

Sicilian Gambit（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

1) 実験的不整脈に対する作用[6-8)]

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（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た（イヌ、モルモット、マウス）。

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_{50}	ED_{100}
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[9-14)]

①最大脱分極速度に対する作用（*in vitro*）[9,10)]

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（イヌ）、刺激頻度依存性及び膜電位依存性に心室筋の$\dot{V}_{max}$を抑制した（モルモット標本）。

②ナトリウムチャネル遮断作用（*in vitro*）[11)]

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（モルモット標本）。

③活動電位持続時間に対する作用（*in vitro*）[12)]

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し、心室筋のAPDをわずかに延長させた（イヌ標本）。

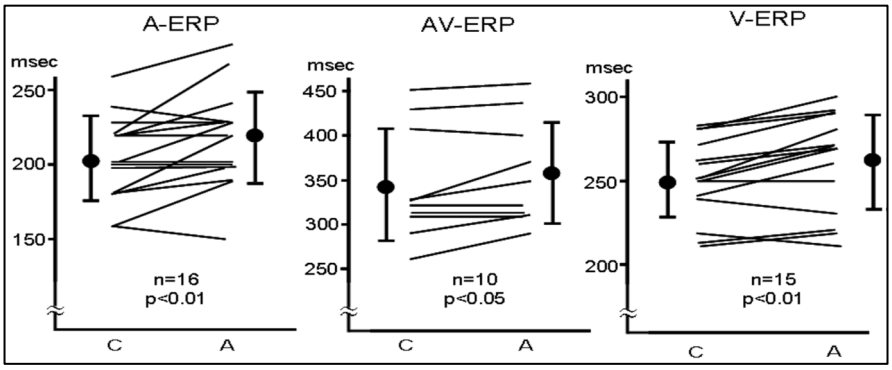
④有効不応期に対する作用（*in vitro*）[13)]
プルキンエ線維の有効不応期（ERP）を短縮させるが、ERP/APDを増大させ、心室筋の有効不応期を延長させた（ウシ標本）。

⑤ペースメーカー活性に対する作用（*in vitro*）[13)]
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した（ウシ標本）。

⑥心筋興奮伝導に対する作用（*in vitro*）[14)]
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）を延長させた（ウサギ標本）。

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（paired t検定）[15)]。



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

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

3) 心機能に及ぼす影響[16)]

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

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

(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

(1) 治療上有効な血中濃度[17)]

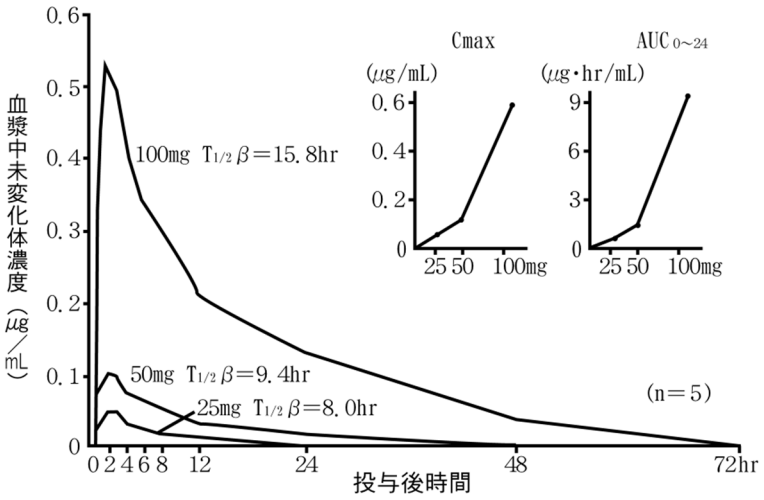
0.25～1.25μg/mL

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与

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[1)]。
血漿中濃度の半減期は投与量に依存して延長し、投与量と血漿中濃度は非直線関係を示す[1)]。

アプリンジン塩酸塩単回経口投与時の血漿中濃度の推移



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 / 用量	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\sim\infty}$ (μg・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

不整脈患者（29例）に100mg, 125mg, 150mg経口投与した場合にも投与後1.5～4時間で最高血漿中濃度に達した[18)]。

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

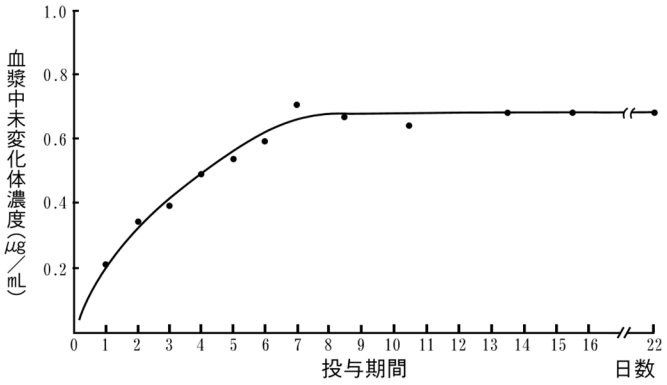
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

反復投与時の蓄積性

健康成人男子（5例）の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[1)]。

不整脈患者14例にアプリンジン塩酸塩カプセル20mg（1日3回）を反復経口投与し、血中濃度をほぼ連日測定しえた10例において経日的推移を検討したところ、経口投与開始後7日まで血中濃度は上昇し続け、7日目以降は定常状態に達した。定常状態における血中濃度は0.684±0.284（標準偏差）μg/mLであった[19)]。

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



（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

(3) 中毒域

該当資料なし

（参考）[17,20)]

本剤の中毒域は2.0μg/mL以上と考えられ、不整脈患者での本剤の血中濃度が2.0μg/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。

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

one又はtwo compartment open model systemにより解析した[1)]。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 吸収速度定数[1)]

1.45±1.02hr^{-1}（25mg 単回経口投与、健康成人 5例）
2.47±1.74hr^{-1}（50mg 単回経口投与、健康成人 5例）
1.52±0.71hr^{-1}（100mg 単回経口投与、健康成人 5例）

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

(3) 消失速度定数[1)]

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

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

(4) クリアランス[1)]

総クリアランス（Cl/F）
68.5±14.2L/hr（25mg単回経口投与、健康成人 5例）
50.6±22.1L/hr（50mg単回経口投与、健康成人 5例）
13.4±8.00L/hr（100mg単回経口投与、健康成人 5例）

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

(5) 分布容積[1)]

定常状態の分布容積（Vdss/F）
651±228L（25mg 単回経口投与、健康成人 5例）
511±140L（50mg 単回経口投与、健康成人 5例）
251±102L（100mg 単回経口投与、健康成人 5例）

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

４．吸収

吸収部位：胃腸管

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 1.16μg・hr/mLと50mg単回静注投与時のAUC 2.90μg・hr/mLから算出）[1,21]

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

（参考）

^{14}C-アプリンジンを動物（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[22]。

(2) 血液―胎盤関門通過性

該当資料なし

（参考）

^{14}C-アプリンジンを妊娠17日又は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[22]。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

（参考）

^{14}C-アプリンジンを授乳期動物（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[22]。

(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

(6) 血漿蛋白結合率[1]

94～97%（ヒト血漿 0.2～2μg/mLの範囲、平衡透析法）

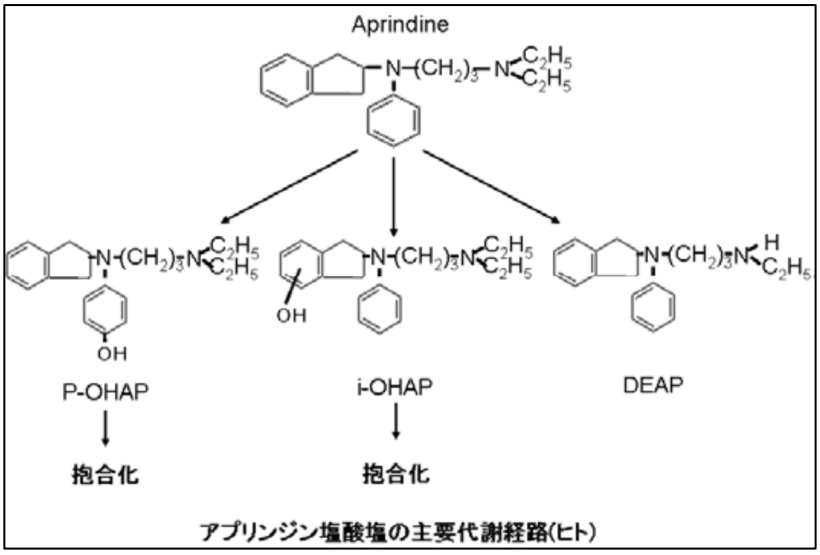
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[23)]

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。



アプリンジン塩酸塩の主要代謝経路(ヒト)

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率[24)]

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

該当資料なし

（参考）

50mg単回経口投与時のAUC 1.16μg・hr/mLと50mg単回静注投与時のAUC 2.90μg・hr/mL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[1,21)]。

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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、不整脈患者（30mg/日，60mg/日、7～28日間経口投与）では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0.12μg/mL、未変化体の約1/6）[25)]。

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7．排泄

・排泄部位及び経路

尿中及び糞中

・排泄率

外国人健康成人（n＝6）に^{3}H-アプリンジン塩酸塩200mgを経口投与した時、尿中排泄率は24時間後で17.0±2.8%、120時間後で42.5±2.5%であった（外国人データ）[23)]。

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、及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[26)]。

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

・排泄速度

該当資料なし

8．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9．透析等による除去率

・腹膜透析

該当資料なし

・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[27-29)]。

PMMA；polymethylmethacrylate membrane

EVAL；ethylenevinylalcohol membrane

・直接血液灌流

該当資料なし

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］［11.1.1参照］

2.2 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。］

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

（解説）

2.1 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（他の不整脈治療薬にも共通する注意事項）。

2.2 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（他の不整脈治療薬にも共通する注意事項）。

2.3 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注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。なお、無顆粒球症による死亡例が報告[30,31]されている。［11.1.2参照］

（解説）

「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照。

8. 重要な基本的注意

8.2 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。［9.1.1-9.1.3、9.1.6、9.8、11.1.1参照］

（解説）

「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意

8.3 本剤の投与中に、AST、ALT、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うこと。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。［11.1.4参照］

（解説）

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。

8. 重要な基本的注意

8.4 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。

（解説）

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。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 うっ血性心不全の患者（重篤なうっ血性心不全の患者を除く）又は基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者

開始後1～2週間は入院させること。また、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。

心室頻拍、心室細動等が発現するおそれが高い。うっ血性心不全の患者においては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。［8.2、11.1.1参照］

9.1.2 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。［8.2、11.1.1参照］

9.1.3 著明な洞性徐脈の患者

徐脈を助長させるおそれがある。［8.2、11.1.1参照］

（解説）

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又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。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.4 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。

（解説）
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。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.5 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。［11.1.1参照］

（解説）
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（他の不整脈治療薬にも共通する注意事項）。

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.6 他の抗不整脈薬を投与中の患者
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。併用時の有効性、安全性は確立していない。［8.2参照］

（解説）
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。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者
腎機能障害を増悪させるおそれがある。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
肝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。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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[32]、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[33]がみられている。［2.3参照］

（解説）

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物（ラット）の乳汁中への移行が報告されている[22]。

（解説）

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）

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) 高齢者

9.8 高齢者

入院させて開始することが望ましい。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。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。［8.2参照］

（解説）

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。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

(2)併用注意とその理由

10.2 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
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[34]、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[35]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[36]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	両剤の中枢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[37]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[38]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

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **催不整脈**（頻度不明）

心室頻拍（Torsades de pointesを含む）等があらわれることがある。［2.1、8.2、9.1.1-9.1.3、9.1.5参照］

（解説）

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。

11.1 重大な副作用

11.1.2 **無顆粒球症**（頻度不明）

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。［8.1参照］

（解説）

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）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

11.1 重大な副作用

11.1.3 **間質性肺炎**（頻度不明）

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など適切な処置を行うこと。

（解説）

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）

11.1 重大な副作用

11.1.4 **肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）

AST、ALT、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。［8.3参照］

（解説）

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

11.2 その他の副作用

	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
肝臓	AST、ALT、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	白血球減少	貧血、顆粒球減少	好酸球増多、血小板減少
循環器		徐脈、前胸部痛、PQ・QRS・QTcの延長、血圧低下	動悸、房室ブロック、洞停止、心不全
精神神経系	振戦、めまい・ふらつき	眠気、足のもつれ、しびれ感、不眠、抑うつ症状、頭がボーとする、沈みこむ感じ	幻覚、言語障害
視覚器		視力異常、緑視、複視	
消化器	悪心・嘔気、食欲不振、口渇、嘔吐	消化不良、下痢、便秘、腹痛	
過敏症	発疹	そう痒感	
腎臓		排尿障害	腎機能異常
その他	発熱	倦怠感、頭痛、頭重感、抗核抗体の陽性化	CKの上昇、発汗

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用一覧表

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

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査
皮膚･皮膚付属器障害	9（1.06）	21（0.35）
乾癬増悪	－	1（0.02）
湿　疹	－	1（0.02）
瘙　痒	2（0.24）	4（0.07）
脱　毛	－	1（0.02）
発　疹	9（1.06）	13（0.22）
皮膚炎	－	1（0.02）
筋・骨格筋系	－	1（0.02）
筋痛増悪	－	1（0.02）
膠原病	1（0.12）	－
抗核因子試験陽性	1（0.12）	－
中枢・末梢神経系障害	43（5.06）	49（0.82）
平衡障害	－	1（0.02）
肩こり	－	1（0.02）
こわばり感	1（0.12）	－
言語障害	－	1（0.02）
振　戦	32（3.76）	23（0.39）
パーキンソン様症状	1（0.12）	－
手のしびれ	3（0.35）	4（0.07）
歩行異常	4（0.47）	－
めまい	11（1.29）	23（0.39）
視覚障害	4（0.47）	6（0.10）
結膜炎	－	1（0.02）
緑　視	1（0.12）	－
視力異常	1（0.12）	3（0.05）
目のちらつき	1（0.12）	1（0.02）
複　視	1（0.12）	2（0.03）
その他の特殊感覚障害	－	1（0.02）
味覚異常	－	1（0.02）
精神障害	12（1.41）	12（0.20）
気の遠くなる感じ	2（0.24）	－
眠　気	4（0.47）	1（0.02）
頭のボーとなる感じ	1（0.12）	－
幻　覚	－	4（0.07）
興　奮	1（0.12）	－
多幸症	－	1（0.02）
不　安	－	2（0.03）
不　眠	3（0.35）	3（0.05）
沈み込む感じ	1（0.12）	1（0.02）
抑うつ	2（0.24）	1（0.02）

副作用発現症例数、（%）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査
消化管障害	38（4.47）	90（1.51）
嘔　気	13（1.53）	26（0.44）
嘔　吐	8（0.94）	8（0.13）
下　痢	2（0.24）	3（0.05）
口　渇	9（1.06）	8（0.13）
消化不良	2（0.24）	7（0.12）
食欲不振	12（1.41）	15（0.25）
胃部不快感	5（0.59）	13（0.22）
胃　痛	2（0.24）	10（0.17）
腹　痛	1（0.12）	3（0.05）
便　秘	2（0.24）	4（0.07）
腹部膨満感	－	1（0.02）
下　血	－	1（0.02）
排便回数増加	－	1（0.02）
肝臓・胆管系障害	30（3.53）	308（5.17）
黄　疸	2（0.24）	10（0.17）
肝　炎	－	4（0.07）
肝機能異常	13（1.53）	213（3.58）
肝機能検査異常	15（1.76）	78（1.31）
胆汁うっ滞性肝炎	－	4（0.07）
代謝・栄養障害	－	5（0.08）
CK（CPK）上昇	－	1（0.02）
低血糖	－	1（0.02）
低コレステロール	－	1（0.02）
電解質異常	－	1（0.02）
尿中アミラーゼ上昇	－	1（0.02）
内分泌障害	－	1（0.02）
女性型乳房	－	1（0.02）
心・血管障害（一般）	1（0.12）	5（0.08）
血圧上昇	－	1（0.02）
心拡大	－	2（0.03）
心不全	－	2（0.03）
血圧低下	1（0.12）	－
心拍数・心リズム障害	6（0.71）	37（0.62）
アダムスストークス	－	1（0.02）
徐　脈	2（0.24）	9（0.15）
動　悸	－	7（0.12）
心室頻拍	－	1（0.02）
洞停止	－	4（0.07）
QT延長	1（0.12）	10（0.17）
PQ延長	2（0.24）	2（0.03）
QRS延長	－	1（0.02）
PQ，QRS，QTc延長	1（0.12）	－
房室ブロック	－	2（0.03）
洞房ブロック	－	2（0.03）
呼吸器系障害	1（0.12）	3（0.05）
呼吸困難	1（0.12）	1（0.02）
肺　炎	－	1（0.02）
肺線維症	－	1（0.02）
赤血球障害	1（0.12）	11（0.18）
貧　血	1（0.12）	11（0.18）

副作用発現症例数、（%）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査
白血球・網内系障害	7（0.82）	42（0.71）
好酸球増多	－	4（0.07）
白血球増多	－	2（0.03）
リンパ球減少	－	2（0.03）
リンパ球増多	－	3（0.05）
顆粒球増多	－	1（0.02）
好塩基球増多症	－	1（0.02）
白血球減少	6（0.71）	20（0.34）
顆粒球減少	1（0.12）	10（0.17）
無顆粒球症	1（0.12）	2（0.03）
血小板・出血凝血障害	－	4（0.07）
血小板数増加	－	1（0.02）
血小板減少	－	3（0.05）
泌尿器系障害	2（0.24）	16（0.27）
腎機能異常	－	9（0.15）
多　尿	－	1（0.02）
蛋白尿	－	1（0.02）
尿　閉	1（0.12）	2（0.03）
排尿障害	1（0.12）	3（0.05）
一般的全身障害	16（1.88）	30（0.50）
胸　痛	2（0.24）	8（0.13）
頭　痛	2（0.24）	4（0.07）
頭重感	2（0.24）	2（0.03）
前胸部痛	2（0.24）	1（0.02）
背部痛	1（0.12）	2（0.03）
発　熱	6（0.71）	10（0.17）
倦怠感	2（0.24）	7（0.12）
浮　腫	1（0.12）	1（0.02）
抵抗機構障害	－	1（0.02）
帯状疱疹	－	1（0.02）

副作用発現症例数、（%）

承認時までの調査：国内で実施した第Ⅱ相試験2試験、第Ⅲ相試験1試験、一般臨床試験6試験、長期投与試験10試験の臨床試験を併合
使用成績調査：1987年3月12日～1993年3月11日

（バイエル薬品　再審査時評価資料，1993）

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（%） （副作用発現症例数/調査症例数）
性別	男	7.75（277/3574）
	女	11.14（265/2378）
年齢別副作用発現状況	～15未満	（0/7）
	15以上～40未満	6.74（23/341）
	40以上～50未満	7.52（46/612）
	50以上～60未満	9.49（115/1212）
	60以上～70未満	8.38（155/1849）
	70以上～80未満	10.55（156/1479）
	80以上	10.59（47/444）
	未記載	（0/8）
入院、外来、入院・外来別副作用発現状況	入院	13.26（102/769）
	外来	8.25（336/4075）
	入院・外来	9.52（104/1092）
	未記載	0（0/16）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

要因			副作用発現症例率（%） （副作用発現症例数/調査症例数）
投与前重症度別副作用発現状況		軽症	7.70（262/3404）
		中等症	10.80（224/2074）
		重症	14.36（52/362）
		判定不能	3.57（4/112）
合併症有無別副作用発現状況		無	8.70（131/1506）
		有	9.24（411/4446）
合併症別副作用発現状況	合併症 無		8.70（131/1506）
	合併症 有	心疾患	8.95（247/2759）
		高血圧	9.52（134/1408）
		腎疾患	11.51（16/139）
		肝疾患	9.60（19/198）
		その他	9.81（158/1610）
一日平均投与量（mg）別副作用発現状況（注）		20未満	（1/9）
		20以上～30未満	7.85（31/395）
		30以上～40未満	8.89（59/664）
		40以上～41未満	8.50（287/3378）
		41以上～60未満	12.93（71/549）
		60以上～61未満	9.71（86/886）
		61以上～80未満	20.00（4/20）
		80以上～100未満	6.00（3/50）
		100以上	（0/1）
併用剤別副作用発現状況		無	7.84（108/1377）
		有	9.47（433/4574）
		不明	（1/1）
併用薬剤別副作用発現状況	併用薬剤 無		7.84（108/1377）
	併用薬剤 有	循環器官用薬	9.28（385/4147）
		中枢神経系用薬	10.96（66/602）
		消化器官用薬	12.87（61/474）
		血液・体液用薬	11.40（52/456）
		その他代謝性医薬品	11.32（30/265）
		その他	10.57（59/558）
併用療法別副作用発現状況		無	9.18（483/5261）
		有	7.35（44/599）
		未記載	16.30（15/92）
総投与量別副作用発現状況（mg 累積）		561未満	2.03（121/5952）
		561以上～1201未満	3.10（179/5781）
		1201以上～3601未満	3.34（175/5236）
		3601以上～7201未満	1.08（39/3618）
		7201以上～14601未満	0.87（20/2291）
		14601以上	0.69（8/1157）
総投与期間別副作用発現状況（日 累積）		7未満	1.08（64/5952）
		8以上～14未満	0.93（55/5916）
		14以上～27未満	2.75（160/5817）
		28以上～56未満	2.81（152/5415）
		56以上～84未満	1.04（47/4505）
		84以上～182未満	1.11（42/3793）
		182以上～366未満	0.74（17/2290）
		366以上	0.45（5/1115）

使用成績調査：1987年3月12日～1993年3月11日

（バイエル薬品　再審査時評価資料，1993）

（注：本剤の用法及び用量は「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。」である。）

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

該当資料なし

（参考）

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[2)]。

処置等

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。

（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

（本剤の用法及び用量は「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。」である。）

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 小児の手の届かない所に保管するよう指導すること。

（解説）

14.1.1 PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTPの誤飲対策について（平成8年3月27日付日薬連発第240号）」に基づき設定した。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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[39)]がある。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験[40)]

中枢神経系（ネコ；1.25mg～10mg/kg, iv、マウス；6.25mg～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、脊髄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、イソプレテレノ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（ネコ）にも影響を示さず、摘出回腸（ウサギ、モルモット）、摘出子宮（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、摘出輸精管（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%、点眼、皮内）

局所麻酔作用の検討で、本剤の水溶液は0.025%以上で強力な角膜反射抑制、皮膚攣縮反射を抑制した。

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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[41)]

アプリンジン塩酸塩のLD$_{50}$値（mg/kg）

使用動物 / 投与経路	ラット（各10匹／群）		マウス（各10匹／群）	
	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（10, 30, 50, 70mg/kg/日、各5匹／群）でのLD$_{50}$値は、経口投与では嘔吐が出現し、用量依存性がなく算出不能であった。

(2) 反復投与毒性試験[42-44)]

亜急性毒性試験

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ドース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[42)]。

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ヵ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、流涎及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、排尿及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[43)]。

慢性毒性試験

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ヵ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[44)]。

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ヵ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。最大無作用量は3mg/kg/日と推定された[43)]。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験[45)]

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

(4) がん原性試験

動物によるがん原性試験は実施していない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験[32,46-48]

妊娠前・妊娠初期投与試験

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[46]。

器官形成期投与試験

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、出生仔の死産仔数の増加などが認められた[32]。

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、呼吸促迫、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[47]。

周産期・授乳期投与試験

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_1）で体重増加抑制と行動試験に抑制効果が認められた[48]。

いずれの生殖試験にも催奇形性作用はみられず、胎児及び出生児にも、特異な所見が認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当しない

(7) その他の特殊毒性

依存性試験[49]

ラット（12匹／群）を用いて本剤の身体依存性形成能及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[50]

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。

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[注)]
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

有効期間：48ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

くすりのしおり（日本語版・英語版）：あり
患者向け医薬品ガイド：なし
その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

国際誕生年月日：不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アスペノンカプセル10	1987年1月12日	16200AMZ00034000	1987年3月12日	1987年3月12日
アスペノンカプセル20	1987年1月12日	16200AMZ00035000	1987年3月12日	1987年3月12日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

6年（1987年3月12日～1993年3月11日）

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	包装単位	HOT（13桁）番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード （YJコード）	レセプト電算 処理システム用 コード
アスペノン カプセル10	PTP（10カプセル×10）	1025859030101	2129004M1026	2129004M1026	612120232
アスペノン カプセル20	PTP（10カプセル×10）	1025880030101	2129004M2022	2129004M2022	612120233

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
1）	早川弘一他：薬理と治療 13 (7)，4139-4152 (1985)	－	B059226
2）	加藤和三他：薬理と治療 13 (9)，5159-5171 (1985)	－	B059195
3）	加藤和三他：セラピューティック・リサーチ 3 (5)，863-881 (1985)	－	B059196
4）	加藤和三他：心電図 5 (6)，815-838 (1985)	－	B059194
5）	早川弘一他：薬理と治療 13 (5)，2869-2876 (1985)	－	B059206
6）	Hashimoto K et al.：Jpn Circ J 47 (1)，92-97 (1983)	6827775	B059293
7）	Hashimoto K et al.：J Cardiovasc Pharmacol 6 (1)，12-19 (1984)	6199593	B059220
8）	バイエル薬品社内資料［薬物誘発不整脈モデル］承認時評価資料(1986)	－	B069294
9）	山田和生他：名古屋大学環研年報 36，200-203 (1985)	－	B059215
10）	久留一郎他：医学のあゆみ 133 (2)，110-112 (1985)	－	B059218
11）	Kodama I et al.：J Moll Cell Cardiol 19 (4)，367-377 (1987)	2441073	B059219
12）	石井正昭他：バイエル薬品社内資料［電気生理学的作用］承認時評価資料 (1984)	－	B059214
13）	Carmeliet E et al.：Acta Cardiol (Suppl 18)，73-90 (1974)	4547403	B059216
14）	山田和生他：名古屋大学環研年報 36，197-199 (1985)	－	B059217
15）	久保田幸次他：心臓 16 (10)，1009-1018 (1984)	－	B059222
16）	Shimada R et al.：Clin Ther 5 (4)，348-356 (1983)	6871919	B059225
17）	菊池　洋他：呼吸と循環 33 (3)，433-440 (1985)	－	B059201
18）	横田充弘他：臨床薬理 16 (2)，417-425 (1985)	－	B059227
19）	高橋正喜他：新薬と臨床 35 (11)，2471-2478 (1986)	－	B059200
20）	Tsuchishita Y et al.：Biol Pharm Bull 32 (4)，637-639 (2009)	19336897	B069295
21）	外畑　巌他：薬理と治療 16 (2)，939-945 (1988)	－	B059295
22）	伊藤照夫他：薬理と治療 13 (6)，3277-3303 (1985)	－	B059228
23）	Dodion L et al.：Therapie 29 (2)，221-232 (1974)	4849380	B059246
24）	Ebner T et al.：Br J Clin Pharmac 35 (4)，426-430 (1993)	8485023	B059292
25）	横田充弘他：心電図 5 (5)，659-671 (1985)	－	B059197
26）	伊藤照夫他：薬理と治療 14 (9)，5697-5701 (1986)	－	B059229
27）	伊藤成規他：セラピューティック・リサーチ 11 (4)，1317-1321 (1990)	－	B069296
28）	長坂　肇他：人工臓器 19 (2)，670-673 (1990)	－	B069293
29）	伊西洋二他：臨床透析 20 (3)，353-358 (2004)	－	B069299
30）	Van Leeuwen R：Ned T Geneeskd 120 (36)，1549-1550 (1976)	967294	B059287
31）	Hausamen TU et al.：Dtsch med Wschr 102 (42)，1523-1524 (1977)	913289	B059288
32）	駒井義生他：薬理と治療 13 (5)，2661-2675 (1985)	－	B059236
33）	駒井義生他：薬理と治療 15 (3)，1133-1141 (1987)	－	B059291
34）	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］承認時評価資料(1983)	－	B059212
35）	黒田　勤他：臨床薬理 25 (3)，569-575 (1994)	－	B059244
36）	Southworth W et al.：Am Heart J 104 (2 p1)，323 (1982)	7201738	B059245
37）	Breithardt G et al.：Chest 67 (3)，375-376 (1975)	1112139	B059289
38）	Hashimoto Y et al.：臨床薬理 30 (3)，571-580 (1999)	－	B059290
39）	早川弘一他：薬理と治療 16 (2)，883-904 (1988)	－	B059213
40）	神谷譲二他：薬理と治療 13 (5)，2713-2738 (1985)	－	B059230
41）	北野高史他：応用薬理 27 (2)，353-361 (1984)	－	B059231
42）	樋泉真一他：薬理と治療 13 (5)，2555-2579 (1985)	－	B059232
43）	石村勝正他：薬理と治療 13 (5)，2609-2648 (1985)	－	B059234
44）	樋泉真一他：薬理と治療 13 (5)，2581-2608 (1985)	－	B059233
45）	御園　等他：薬理と治療 13 (5)，2705-2711 (1985)	－	B059241
46）	渡部嘉範他：薬理と治療 13 (5)，2649-2659 (1985)	－	B059235
47）	渡部嘉範他：薬理と治療 13 (5)，2677-2686 (1985)	－	B059237

48）渡部嘉範他：薬理と治療 13 (5)，2687-2704 (1985)　－　B059238
49）北野高史他：バイエル薬品社内資料［MS-5075（塩酸アプリンジン）のラットへの経口投与によるバルビタール型身体依存性試験］承認時評価資料(1985)　－　B059239
50）斉藤静子他：バイエル薬品社内資料［MS-5075（塩酸アプリンジン）の抗原性に関する検討］承認時評価資料(1985)　－　B059240

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ヵ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

該当資料なし

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

該当資料なし

XIII. 備　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

脱カプセル（承認された用法及び用量外）：該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

アスペノンカプセル　電子添文

(01)14987341104624

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

---

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.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)

(202505) APC(MX)　　PP-ASPE-JP-0011-06-05