

# 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

劇薬、処方箋医薬品

日本薬局方 ピルシカイニド塩酸塩カプセル

**サンリズム®カプセル25mg**

**サンリズム®カプセル50mg**

SUNRYTHM® CAPSULES

剤形	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	カプセル25mg：1カプセル中にピルシカイニド塩酸塩水和物（日局）25mgを含有 カプセル50mg：1カプセル中にピルシカイニド塩酸塩水和物（日局）50mgを含有
一般名	和名：ピルシカイニド塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Pilsicainide Hydrochloride Hydrate（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：1991年3月29日 薬価基準収載年月日：1991年5月24日 発売年月日：1991年5月24日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>

本IFは2014年4月改訂（第15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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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.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-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	10. 製剤中の有効成分の定量法	5
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	5
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	5
1. 販売名	2	14. その他	5
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	6
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	6
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	6
2. 一般名	2	3. 臨床成績	6
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	6
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	7
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	7
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	7
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	7
7. CAS登録番号	2	3) 安全性試験	8
8. 患者・病態別試験	8	4) 治療的使用	8
9. 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)	8	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)	8
10. 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	9	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	9
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 物理化学的性質	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	10
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	10
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	11
(5) 酸塩基解離定数	3	VII. 薬物動態に関する項目	12
(6) 分配係数	3	1. 血中濃度の推移・測定法	12
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	12
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	12
4. 有効成分の定量法	3	(4) 中毒域	14
5. 食事・併用薬の影響	14	(5) 食事・併用薬の影響	14
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	14	(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	14
7. 薬物速度論的パラメータ	15	2. 薬物速度論的パラメータ	15
8. 解析方法	15	(1) 解析方法	15
9. 吸収速度定数	15	(2) 吸収速度定数	15
10. バイオアベイラビリティ	15	(3) バイオアベイラビリティ	15
11. 消失速度定数	15	(4) 消失速度定数	15
12. クリアランス	15	(5) クリアランス	15
13. 分布容積	15	(6) 分布容積	15
14. 血漿蛋白結合率	15	(7) 血漿蛋白結合率	15
15. 製剤中の有効成分の確認試験法	5		
16. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4		
17. 製剤の各種条件下における安定性	4		
18. 調製法及び溶解後の安定性	5		
19. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
20. 溶出性	5		
21. 生物学的試験法	5		
22. 製剤中の有効成分の確認試験法	5		

3. 吸 収 .....	15	13. 過量投与 .....	33
4. 分 布 .....	16	14. 適用上の注意 .....	33
(1) 血液－脳関門通過性 .....	16	15. その他の注意 .....	33
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	16	16. その他 .....	33
(3) 乳汁への移行性 .....	16		
(4) 髄液への移行性 .....	16		
(5) その他の組織への移行性 .....	16		
5. 代 謝 .....	17	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	34
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	17	1. 薬理試験 .....	34
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種 .....	17	(1) 薬効薬理試験 .....	34
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	17	(2) 副次的薬理試験 .....	34
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	17	(3) 安全性薬理試験 .....	34
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	17	(4) その他の薬理試験 .....	34
6. 排 泄 .....	17	2. 毒性試験 .....	35
(1) 排泄部位及び経路 .....	17	(1) 単回投与毒性試験 .....	35
(2) 排泄率 .....	17	(2) 反復投与毒性試験 .....	35
(3) 排泄速度 .....	17	(3) 生殖発生毒性試験 .....	36
7. トランスポーターに関する情報 .....	18	(4) その他の特殊毒性 .....	36
8. 透析等による除去率 .....	18		
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	19	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	37
1. 警告内容とその理由 .....	19	1. 規制区分 .....	37
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	19	2. 有効期間又は使用期限 .....	37
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	19	3. 貯法・保存条件 .....	37
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	19	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	37
5. 慎重投与内容とその理由 .....	19	5. 承認条件等 .....	37
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	21	6. 包 装 .....	37
7. 相互作用 .....	22	7. 容器の材質 .....	37
(1) 併用禁忌とその理由 .....	22	8. 同一成分・同効薬 .....	37
(2) 併用注意とその理由 .....	22	9. 国際誕生年月日 .....	38
8. 副作用 .....	24	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	38
(1) 副作用の概要 .....	24	11. 薬価基準収載年月日 .....	38
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	24	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 .....	38
(3) その他の副作用 .....	25	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	38
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	26	14. 再審査期間 .....	38
(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 .....	30	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	38
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	31	16. 各種コード .....	39
9. 高齢者への投与 .....	31	17. 保険給付上の注意 .....	39
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	32		
11. 小児等への投与 .....	32	<b>XI. 文 献</b> .....	40
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	32	1. 引用文献 .....	40
		2. その他の参考文献 .....	41
		<b>XII. 参考資料</b> .....	42
		1. 主な外国での発売状況 .....	42
		2. 海外における臨床支援情報 .....	42
		<b>XIII. 備 考</b> .....	43
		その他の関連資料 .....	43

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ピルシカイニド塩酸塩水和物は、1981年福岡大学の宮野らとサントリー株式会社医薬事業部（現 第一三共株式会社）が植物アルカロイドの部分構造であるピロリチジン骨格にキシリジン誘導体を結合させて創製した、Vaughan Williams らによる抗不整脈薬分類のクラス Ic に属する抗不整脈薬で、心筋の Na チャンネル抑制作用により抗不整脈作用を示す。経口剤（カプセル製剤）として開発が進められ、1991年3月29日に「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（心室性）」を効能・効果として承認された。さらに1993年1月19日に「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」とする効能追加（上室性頻脈性不整脈）が承認された。本剤については、1998年3月12日付の医薬発第218号にて薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 国産初のクラス Ic 抗不整脈薬である（Vaughan Williams らによる分類）。
- (2) 純粋な Na チャンネル遮断薬で slow kinetic drug に分類される（シシリアン・ガンビットによる抗不整脈薬の分類）<sup>1)</sup>。
- (3) Paf（発作性心房細動）、PAF（発作性心房粗動）、PSVT（発作性上室性頻拍）に伴う自覚症状を速やかに軽減させ、停止及び再発抑制に有効である。
- (4) Ia、Ib 及び II 群抗不整脈薬無効の VPC（心室性期外収縮）に対し優れた有効性が認められている。
- (5) 腎排泄型で、線形の体内薬物動態を示す。
- (6) 承認時までの臨床試験で総症例 810 例中報告された副作用は 55 例（6.8%）で、主な副作用は、房室ブロック 0.9%（7 件）、QRS 幅の増大 0.7%（6 件）、胸部不快感 0.6%（5 件）、胃痛 0.5%（4 件）、口渇 0.5%（4 件）、QT 延長 0.4%（3 件）、頭痛 0.4%（3 件）、発疹 0.4%（3 件）等であった。  
また、承認後における使用成績調査（5 年間）で 3,768 例中報告された副作用は 182 例（4.8%）で、主な副作用は、房室ブロック 0.7%（27 件）、QRS 幅の増大 0.4%（16 件）、めまい 0.3%（13 件）、嘔気 0.3%（13 件）、発疹 0.3%（11 件）等であった。  
重大な副作用として、心室細動、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、洞停止、完全房室ブロック、失神、心不全、急性腎不全、肝機能障害が認められた（「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

サンリズム®カプセル 25mg

サンリズム®カプセル 50mg

#### (2)洋名

SUNRYTHM® CAPSULES 25mg

SUNRYTHM® CAPSULES 50mg

#### (3)名称の由来

サントリー株式会社で開発された抗不整脈薬で「Suntory」の「Sun」と拍動を意味する「rhythm」から「SUNRYTHM（サンリズム）」と命名した。

### 2. 一般名

#### (1)和名（命名法）

ピルシカイニド塩酸塩水和物

#### (2)洋名（命名法）

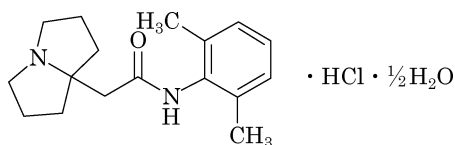
Pilsicainide Hydrochloride Hydrate (JAN)

pilsicainide (INN)

#### (3)ステム

プロカインアミド及びリドカイン系のクラス I 抗不整脈薬：-cain-

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O · HCl · ½H<sub>2</sub>O

分子量：317.85

### 5. 化学名（命名法）

*N*-(2,6-Dimethylphenyl)tetrahydro-1*H*-pyrrolizin-7*a*(5*H*)-ylacetamide monohydrochloride hemihydrate  
(IUPAC 命名法による)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SUN1165

### 7. CAS 登録番号

88069-49-2 [Pilsicainide hydrochloride]

88069-67-4 [Pilsicainide]

## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1)外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

## (2)溶解性

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

0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

## (3)吸湿性

吸湿性は認められない。

## (4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：210.5～213.5℃（あらかじめ溶液を 160℃に加熱しておく）

## (5)酸塩基解離定数

pKa：10.1～10.3（滴定法）

## (6)分配係数

1.73（pH7.00、クロロホルム／緩衝液）

## (7)その他の主な示性値

pH：本品 1.0g を水 50mL に溶かした液の pH は 5.3～6.1 である。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		室温	64 ヶ月	ポリエチレン袋／ファイバー缶 <sup>a)</sup>	変化なし
苛 酷 試 験	固体状態	50℃	12 ヶ月	ポリエチレン袋／ファイバー缶	変化なし
		60℃	6 ヶ月		変化なし
		40℃/75%RH	6 ヶ月	無色透明ガラス瓶（開栓）	変化なし
		室内散光 <sup>b)</sup>	12 ヶ月	無色透明ガラスシャーレ	変化なし
		太陽光 <sup>c)</sup>	6 ヶ月		変化なし

注 a) 原体をポリエチレン袋に封入し、フタ付ファイバー缶に入れ保存した。

b) 蛍光灯下（500lx）

c) 直射日光のあたる南窓側に放置

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「ピルシカイニド塩酸塩水和物」による

## 4. 有効成分の定量法

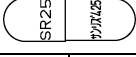

日局「ピルシカイニド塩酸塩水和物」による



## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	1 カプセル中の有効成分	添加物	剤形	色		外形	
				キャップ	ボディ	全長 (mm)	重さ (mg)
サンリズム カプセル 25mg	ピルシカイニド 塩酸塩水和物 (日局) 25mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸	カプセル (4号)	淡青色 不透明	白色 不透明		
						14.3	225
サンリズム カプセル 50mg	ピルシカイニド 塩酸塩水和物 (日局) 50mg	カプセル：ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、青色1号	カプセル (4号)	青色 不透明	白色 不透明		
						14.3	220

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

## (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

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

## (2) 添加物

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

## (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

製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果
サンリズム カプセル 25mg	25°C/60%RH	60 ヶ月	PTP・箱 プラスチックボトル	変化なし
	40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP	変化なし
	40°C/75%RH	6 ヶ月	非包装品	変化なし
サンリズム カプセル 50mg	25°C/60%RH	60 ヶ月	PTP・箱 プラスチックボトル	変化なし
	40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP	変化なし
	40°C/75%RH	6 ヶ月	非包装品	変化なし

試験項目：外観、溶出試験、含量

## 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「ピルシカイニド塩酸塩カプセル」による

（試験液に水 900mL を用い、シンカーを使用して、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 85%以上）

## 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「ピルシカイニド塩酸塩カプセル」による

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ピルシカイニド塩酸塩カプセル」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

混入する可能性のある夾雑物は、合成原料由来の副生成物であるピルシカイニド塩酸塩水和物のホルミル体 *N*-(2-formyl-6-methylphenyl)-8-pyrrolizidinylacetamide である。

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

## 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、成人にはピルシカイニド塩酸塩水和物として、1日150mgを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が、重症又は効果不十分な場合には、1日225mgまで増量できる。

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

腎機能障害のある患者に対しては、投与量を減量するか、投与間隔をあけて使用すること（「重要な基本的注意」、  
「薬物動態」の項参照）。

特に、透析を必要とする腎不全患者では、1日25mgから投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重  
に投与すること。

## 解 説：

ピルシカイニド塩酸塩水和物は腎排泄型の薬剤であるため、従来より、「腎機能障害のある患者」に対する投与  
に際しては、「使用上の注意」に「投与量を減量するか、投与間隔をあけて使用すること」と記載し、注意喚起  
を行ってきた。しかし、「透析を必要とする腎不全患者」に対して本剤が投与された場合において副作用が発現  
したとの報告があり、これらの中には本剤を通常用量（150mg/日）から投与された症例も散見されている。こ  
のことから「用法・用量に関連する使用上の注意」に、特に「透析を必要とする腎不全患者」に対し注意喚起を  
行っている。また、臨床報告で、本剤の血液透析除去率が最大約30%と報告されていることに加え、市販後調  
査において50mg/日連続投与で本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現した報告があること等から、やむを得ず  
本剤を使用する場合には、25mgを一日投与量として開始する旨、具体的に記載している。

「VII.1.(3)腎機能障害患者における単回投与」参照

3. 臨床成績<sup>2~11)</sup>

## (1)臨床データパッケージ

該当しない

## (2)臨床効果

心室性期外収縮、発作性心室頻拍、上室性期外収縮、発作性上室性頻拍、発作性心房細動・粗動を対象とし  
た臨床試験の概要は次表のとおりである。

また、心室性期外収縮、上室性期外収縮の各々を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の有用性が確  
認された<sup>7,8)</sup>。

疾患名	対象症例	全般改善度	
		著明改善	中等度改善以上
心室性期外収縮	418	194 (46.4%)	295 (70.6%)
発作性心室頻拍	19	17 (89.5%)	18 (94.7%)
上室性期外収縮	151	66 (43.7%)	95 (62.9%)
発作性上室性頻拍	50	26 (52.0%)	40 (80.0%)
発作性心房細動・粗動	66	35 (53.0%)	54 (81.8%)

**(3)臨床薬理試験****1) 単回経口投与<sup>2)</sup>**

健康成人 11 例を対象に、予備試験として本剤 2、5、10、25、50 及び 100mg の 6 段階の量で投与を行い、PQ の延長傾向にあった 50mg と明らかに延長が認められた 100mg について本試験を実施した。その結果、副作用、臨床上問題になると考えられる自他覚症状の発現、各機能検査及び臨床検査値の変動は認められなかった。

2) 中島光好ほか：臨床医薬 1989;5(4):661-678

**2) 反復経口投与<sup>3)</sup>**

健康成人 6 例を対象に、本剤 1 回 50mg を 1 日 3 回、7 日間投与を行った。その結果、7 日間を通じて各機能検査、心電図パラメータは正常の範囲内にあり、臨床上特に問題となると考えられる変化は認められなかった。副作用症状の発現はなかったが、1 例に ALT (GPT) の軽度上昇 (投与終了後正常化) が認められた。

3) 中島光好ほか：臨床医薬 1989;5(4):679-696

**(4)探索的試験<sup>4)</sup>**

心室性期外収縮患者 44 例ならびに上室性期外収縮、発作性上室性頻拍、発作性心房細動・粗動等の上室性不整脈患者 28 例を対象に、原則として本剤 1 回 25mg を 1 日 3 回より投与開始、最大量を 1 回 100mg、1 日 3 回として効果が認められるまで段階的増量法により投与し有効性及び安全性を検討した。その結果、75mg/日から 150mg/日へ増量することによる改善率の上昇が最も大きく、150mg/日で各種頻脈性不整脈に対して良好な成績を示した。

4) 新谷博一ほか：臨床医薬 1989;5(5):943-959

注) 本剤の承認されている用量は、「通常、成人にはピルシカイニド塩酸塩水和物として、1 日 150mg を 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が、重症又は効果不十分な場合には、1 日 225mg まで増量できる。」である。

**(5)検証的試験****1) 無作為化並行用量反応試験<sup>5,6)</sup>**

**心室性期外収縮<sup>5)</sup>及び上室性期外収縮<sup>6)</sup>を対象とした用量検討のための二重盲検比較試験**

心室性期外収縮患者 146 例及び上室性期外収縮患者 109 例を対象とし、本剤 1 回 25mg、50mg、75mg を 1 日 3 回、14 日間投与する二重盲検群間比較試験により用量の検討が行われた。その結果、心室性期外収縮、上室性期外収縮ともに有効性において 150mg/日群、225mg/日群は 75mg/日群より有意に優れていたものの、高用量の 2 群間に差はなかった。また、安全性においては 3 群間に差がなかったことより、通常 1 日投与量として 150mg/日が適切であると考えられた。

5) 新谷博一ほか：臨床薬理 1989;20(4):719-733

6) 新谷博一ほか：臨床薬理 1992;23(3):557-572

注) 本剤の承認されている用量は、「通常、成人にはピルシカイニド塩酸塩水和物として、1 日 150mg を 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が、重症又は効果不十分な場合には、1 日 225mg まで増量できる。」である。

**2) 比較試験**

**心室性期外収縮を対象とした二重盲検比較試験<sup>7)</sup>**

心室性期外収縮患者 175 例を対象とし、本剤 150mg/日 (分 3) の有効性及び安全性をジソピラミド 300mg/日

(分3)を対照とし、両群とも14日間投与する二重盲検比較試験により検討した。その結果、全般改善度の改善率(「中等度改善」以上)は本剤70.8%、ジソピラミド54.5%であった。また、安全性について両群間に差は認められなかった。

以上の結果より、本剤は心室性期外収縮に対して、ジソピラミドと同様、臨床的に有用であることが確認された。

7) 新谷博一ほか：循環器科 1989;26(2):216-232

#### 上室性期外収縮を対象とした二重盲検比較試験<sup>8)</sup>

上室性期外収縮患者80例を対象とし、本剤150mg/日(分3)の有効性及び安全性をジソピラミド300mg/日(分3)を対照とし、両群とも14日間投与する二重盲検比較試験により検討した。その結果、全般改善度の改善率(「中等度改善」以上)は本剤67.7%、ジソピラミド46.7%であった。また、安全性について両群間に差は認められなかった。

以上の結果より、本剤は上室性期外収縮に対して、ジソピラミドと同様、臨床的に有用な薬剤であることが確認された。

8) 新谷博一ほか：循環器科 1989;26(2):201-215

### 3) 安全性試験

#### 長期投与試験<sup>9)</sup>

各種頻脈性不整脈患者54例を対象に、患者登録制による長期投与試験を実施した。本剤の投与量は75mg/日～225mg/日で投与期間は最短9日、最長455日であり、そのうち180日をこえて投与を続けたものは37例であった。この37例における全般改善度(「中等度改善」以上)の改善率は70.3%であった。副作用は腹部不快感と完全左脚ブロックの2例が発現したが、前者は胃腸薬の併用で、また後者は本剤の減量で消失し、投与継続が可能であった。その他、特に臨床上問題とされる症例はなく、本剤は長期間投与でも有用であることが示唆された。

9) 高田重男ほか：薬理と治療 1989;17(3):851-876

注) 本剤の承認されている用量は、「通常、成人にはピルシカイニド塩酸塩水和物として、1日150mgを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が、重症又は効果不十分な場合には、1日225mgまで増量できる。」である。

### 4) 患者・病態別試験

#### 他剤無効例に対する臨床効果<sup>10)</sup>

Vaughan Williamsらの分類でクラスIに分類される抗不整脈薬(ジソピラミド、メキシレチン塩酸塩、アプリンジン塩酸塩、プロカインアミド塩酸塩)の1～2週間投与が無効であった心室性期外収縮16例、発作性心室頻拍6例、発作性上室頻拍1例の計23例に、本剤を150～225mg/日(分3)投与し、有用性を検討した。その結果、73.9%(17/23)に改善が認められ、臨床上特に問題とされる症例は認められなかったことより、臨床的に有用であることが示唆された。

10) 外山淳治ほか：薬理と治療 1992;20(8):3137-3149

### (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)

##### ①使用成績調査<sup>11)</sup>

市販後の副作用の発現頻度や発現状況ならびに効能・効果の確認を目的に、レトロスペクティブ調査が実施された。5年間で656施設から3,853例が収集され、うち3,774例が解析対象症例とされた。

安全性解析対象症例3,768例の副作用発現症例率は4.8%(182例)であり、主な副作用としては、PQ

間隔延長、QRS 幅の増大等の心拍数・心リズム障害（82 例、2.2%）が最も多く、重篤な副作用として心室細動（3 例、0.08%）、心室頻拍（9 例、0.24%）が認められた。次いで嘔気等の消化管障害（36 例、1.0%）、めまい等の中枢・末梢神経系障害（23 例、0.6%）が認められ、副作用の種類、程度については、承認時までの調査と差はみられなかった。本剤の主な副作用である心拍数・心リズム障害についても発現頻度、発現副作用とも、承認前後で変化はなかった。

有効性解析対象症例 3,600 例の有効率は 70.3%であり、承認時の 71.2%と同様の成績であった。また、承認時までの調査における症例採択基準で抽出した 412 例（治験基準合致症例）の有効率も 73.3%と同様の成績であった。

### ②透析患者に対する投与（特別調査）<sup>11)</sup>

頻脈性不整脈を有する安定した状態の維持血液透析患者 12 例を対象に、透析日のみ透析開始 2 時間前に 25mg 単回経口投与で開始し、投与 2～3 週間目に効果不十分で心電図異常や副作用がない症例のみ 25mg 連日投与へ増量し、本剤の至適投与量及び長期（6 ヶ月）使用時の安全性と有効性を検討した。臨床上、問題となる症状、所見はなく、投与後 2、4 週、6 ヶ月時点の全般改善度は、いずれも改善以上（著明改善又は改善）を示した。また、長期投与による血中濃度の上昇は認めず、多くが治療域（0.2～0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）<sup>12,13)</sup>内で推移した。なお、透析前後の本剤の除去率は他の報告と同様<sup>14)</sup>平均 28.7%であった。

以上、透析患者での本剤の使用については、透析日 25mg 単回投与より開始し、効果不十分で臨床上問題がない場合に限り、25mg 連日投与に増量し、定期的な心電図検査や血中濃度モニタリング等を実施しながら、慎重に投与する必要があることが示唆された。

### ③長期使用に関する調査（特別調査）<sup>11)</sup>

長期使用（1 年間）時における安全性と有効性を検討するためプロスペクティブ調査が実施された。

なお、本剤の効能・効果（頻脈性不整脈）の特性上、使用患者として高齢者（65 歳以上）の占める割合が高いことや加齢に伴いみられる腎機能低下の影響等を考慮し、高齢者を対象として実施された。解析対象 130 例のうち 88 例（67.7%）が 1 年以上継続投与された。副作用は 11 例（8.5%）に認められたが、使用成績調査の結果と同様に心拍数・心リズム障害が最も多かった。

年齢別（75 歳以上、未満）に副作用発現率（130 例）及び全般改善度（120 例）について検討した結果、有意差はないものの、75 歳以上の患者で副作用発現率は 11.9%（5/42）と 75 歳未満の 6.8%（6/88）と比べて高い値を示し、75 歳以上の患者の全般改善度の改善率（「改善」以上）は 81.6%（31/38）と 75 歳未満の患者と比べて有意に高かった。また、75 歳以上の患者では少量（75～100mg）投与でも十分に効果が認められた。

長期投与における心電図パラメータについては、投与前に比べ PQ 間隔、QRS 幅が投与後に有意な延長を示したが、正常範囲内の変動であり、長期投与による増大は認められなかった。また、心拍数（RR 間隔）が投与後に有意な減少を示したが、心機能については心胸郭比及び%FS ともに有意な変化は認められなかった。有効性については、最終評価時の全般改善度は、改善以上（「著明改善」又は「改善」）が 67.5%（81/120）であった。

以上のことから、本剤の長期にわたる効果が示されたとともに、腎機能低下に加え、高齢者、特に 75 歳以上の患者に対しては、副作用発現に十分に留意しながら慎重に本剤を使用する必要があり、少量（75 又は 100mg/日）投与での使用開始が必要と考えられた。

## 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 らの分類のクラス I に属する化合物

キニジン硫酸塩水和物、ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、シベンゾリンコハク酸塩、ピルメノール塩酸塩水和物、アプリンジン塩酸塩、メキシレチン塩酸塩、リドカイン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

本剤は Vaughan Williams らの分類のクラス Ic に属する不整脈治療剤で、心筋細胞の Na チャンネル抑制作用により、細胞膜の活動電位の最大脱分極速度 ( $\dot{V}_{max}$ ) を抑制し、刺激の伝導速度を抑制することにより抗不整脈作用を示す。

Sicilian Gambit の提唱する薬剤分類（日本版）において、本剤は Na チャンネルを選択的に抑制し、K、Ca チャンネル及び  $\alpha$ 、 $\beta$  及びムスカリン受容体などには影響を与えないものとして位置づけられる。

#### (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

###### ①冠動脈二段結紮心室性不整脈に対する作用<sup>15,16)</sup>

イヌを用いて、冠動脈結紮 24 時間後に誘発された心室性不整脈に対し抗不整脈作用を示した。

###### ②アコニチン、ウアバイン及びアドレナリン誘発不整脈に対する作用<sup>15,17)</sup>

イヌでアコニチン誘発心房性不整脈、ウアバイン誘発心室性不整脈及びアドレナリン誘発心室性不整脈を抑制した。

###### ③冠動脈閉塞中及び再灌流中に発生する心室性不整脈に対する作用<sup>18)</sup>

麻酔開胸犬での冠動脈閉塞中及び再灌流中に発生する心室性不整脈（期外収縮、頻脈及び細動）の発生率を低下させた。

###### ④イヌ迷走神経刺激心房細動モデルに対する作用<sup>19,20,21)</sup>

イヌにおける迷走神経刺激下に誘発された心房細動に対し、本剤は 90~100% の停止率を示した。

##### 2) 電気生理学的作用

###### ①最大脱分極速度に対する作用<sup>22)</sup>

モルモット乳頭筋において、静止膜電位にほとんど影響を与えることなく、最大脱分極速度 ( $\dot{V}_{max}$ ) を用量依存的に抑制する。

###### ②活動電位持続時間及び有効不応期に対する作用<sup>22)</sup>

モルモット乳頭筋の活動電位持続時間 (APD) 及び有効不応期 (ERP) に影響を与えない。

###### ③Ca 電流及び K 電流に対する作用<sup>23,24)</sup>

ウサギ心筋筋単一細胞の Ca 電流、遅延整流 K 電流、内向き整流 K 電流ならびに一過性外向き電流に対し、影響を与えない。またモルモット単一心房筋細胞、心室筋細胞に対するアセチルコリン誘発 K 電流及び ATP 感受性 K 電流に対する抑制効果も弱い。

###### ④心室細動の発生閾値に対する作用<sup>18)</sup>

イヌにおいて電気刺激による心室細動の発生閾値を上昇させる。

###### ⑤遅延後脱分極及び誘発自動能に対する作用<sup>25)</sup>

イヌのプルキンエ線維でアセチルストロファンチジンで誘発される遅延後脱分極及び誘発自動能を抑制する。

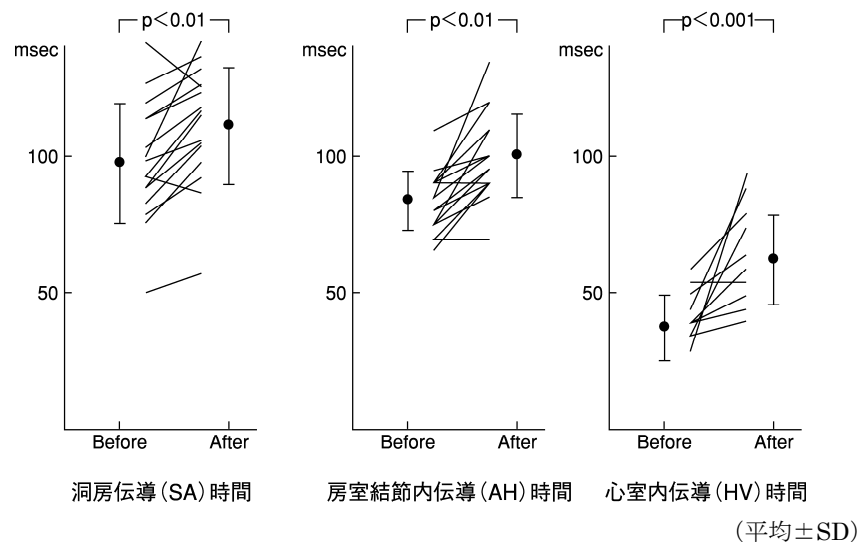
⑥心電図に対する作用<sup>26)</sup>

イヌにおいて心電図のPQの延長及びQRS幅の増大作用を有するがQTcの延長作用は弱い。

3) 臨床電気生理学的作用<sup>27)</sup>

①発作性上室性頻拍の患者に本剤150mg又は200mgを単回経口投与した場合、洞房伝導(SA)時間、房室結節内伝導(AH)時間、心室内伝導(HV)時間を延長させた。また、右室の有効不応期を延長させた。

ピルシカイニド塩酸塩水和物の電気生理学的パラメータに対する影響



②電気生理学的検査にて発作性上室性頻拍の誘発が可能な13例を対象に本剤150mg又は200mg単回経口投与した場合、投与1時間後に9/13例(69.2%)で発作性上室性頻拍の誘発が抑制され、そのうち8例に室房伝導の消失が認められた。

4) 心機能に対する作用<sup>27)</sup>

①発作性上室性頻拍の患者に本剤150mg又は200mgを単回経口投与した場合、心拍数及び平均肺動脈圧は有意に増加し、一回拍出係数は有意に減少したがいずれも正常範囲内であった。

	心拍数 (/min)	平均肺動脈圧 (mmHg)	肺動脈楔入圧 (mmHg)	心係数 (1/min/m <sup>2</sup> )	1回拍出係数 (mL/m <sup>2</sup> )
投与前	70.2±6.0	15.8±1.8	11.4±1.6	3.3±0.6	47.1±7.2
投与後	82.1±10.2*	18.5±3.1*	12.6±3.0	3.3±0.6	40.1±6.7*

\* : p<0.05 (平均±SD)

②心室性期外収縮、心室頻拍、発作性心房細動などを合併した虚血性心疾患患者に本剤100mgを単回経口投与した場合、安静時及び運動負荷時の心拍数、左室駆出分画のいずれにおいても有意な変化は認められなかった。

## (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

0.2~0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$  <sup>12,13)</sup>

## (2)最高血中濃度到達時間

1~2 時間 <sup>2)</sup>

## (3)臨床試験で確認された血中濃度

## 1) 健康成人

①単回経口投与 <sup>2)</sup>

## i) 空腹時

健康成人男子におけるピルシカイニド塩酸塩水和物 25mg、50mg、100mg 単回投与試験の結果、投与後 1~2 時間後 (Tmax) に最高血漿中濃度 (Cmax) に到達し、その後ほとんどが未変化体のまま尿中に排泄され、血漿中濃度半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 4~5 時間であった。代謝産物としては、100mg 投与時に未変化体の 1/40~1/15 量の 2-ヒドロキシメチル体が測定された。

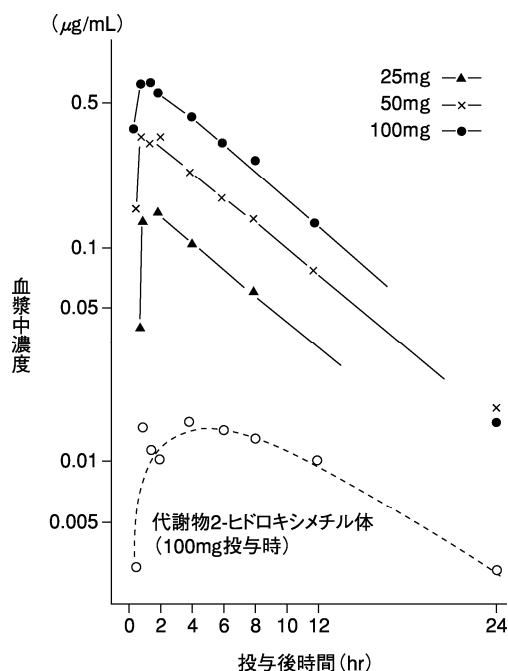
## ピルシカイニド塩酸塩水和物単回経口投与時における薬物動態パラメータ (空腹時投与)

投与量 (注)	Tmax (hr)	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (hr)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )
25mg	1.61 $\pm$ 0.01	0.150 $\pm$ 0.002	4.4 $\pm$ 0.39	1.278 $\pm$ 0.080
50mg	1.22 $\pm$ 0.18	0.356 $\pm$ 0.027	4.8 $\pm$ 0.34	2.975 $\pm$ 0.112
100mg	1.06 $\pm$ 0.18	0.650 $\pm$ 0.029	4.9 $\pm$ 0.37	5.238 $\pm$ 0.307

(平均 $\pm$ SE)

(注) 本剤の承認用法・用量は、「通常、成人にはピルシカイニド塩酸塩水和物として 1 日 150mg を 3 回に分けて経口投与する。」

## ピルシカイニド塩酸塩水和物単回経口投与時の血漿中濃度の推移



## ii) 食事の影響

食事の薬物動態に及ぼす影響を 50mg 単回投与で検討し、空腹時と比較したところ、摂食時においては Tmax の延長傾向と Cmax、AUC の減少傾向がみられた。しかし、その程度は軽微で、生体内利用率に与える食事の影響は少ないと考えられた。

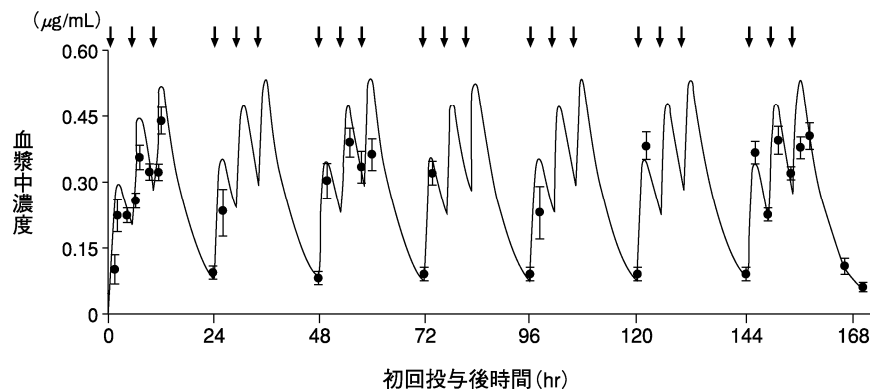
## ピルシカイニド塩酸塩水和物の薬物速度論的パラメータ

	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) (0- $\infty$ )
50mg (空腹時投与)	0.356 $\pm$ 0.027	1.22 $\pm$ 0.18	2.975 $\pm$ 0.112
50mg (食後投与)	0.275 $\pm$ 0.007	2.14 $\pm$ 0.29	2.814 $\pm$ 0.262

(平均 $\pm$ SE)②連続経口投与<sup>3)</sup>

健康成人男子に、ピルシカイニド塩酸塩水和物 50mg を 1 日 3 回 7 日間連続経口投与した場合、血漿中濃度は 0.1~0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲で一定の推移を示し、蓄積性は認められなかった。

## ピルシカイニド塩酸塩水和物を 1 回 50mg 1 日 3 回連続投与した時の血漿中濃度推移とシミュレーション曲線

(n=6、平均 $\pm$ SE)

2) 腎機能障害患者における単回投与

本剤は腎臓より尿中にほとんど未変化体のまま排泄される<sup>2)</sup>ので、腎機能障害患者<sup>28)</sup>、腎機能が低下している高齢者<sup>29)</sup>では半減期が延長する。したがって内因性クレアチニンクリアランス (Ccr: mL/min/1.48m<sup>2</sup>) を指標とした障害の程度に応じて、投与間隔をあけるか、あるいは症例によって投与量を減じるなど用法・用量に十分注意する必要がある<sup>28)</sup>。

50 ≤ Ccr : 半減期は腎機能正常例とほぼ同じ。

20 ≤ Ccr < 50 : 半減期は腎機能正常例に比し約 2 倍に延長する。

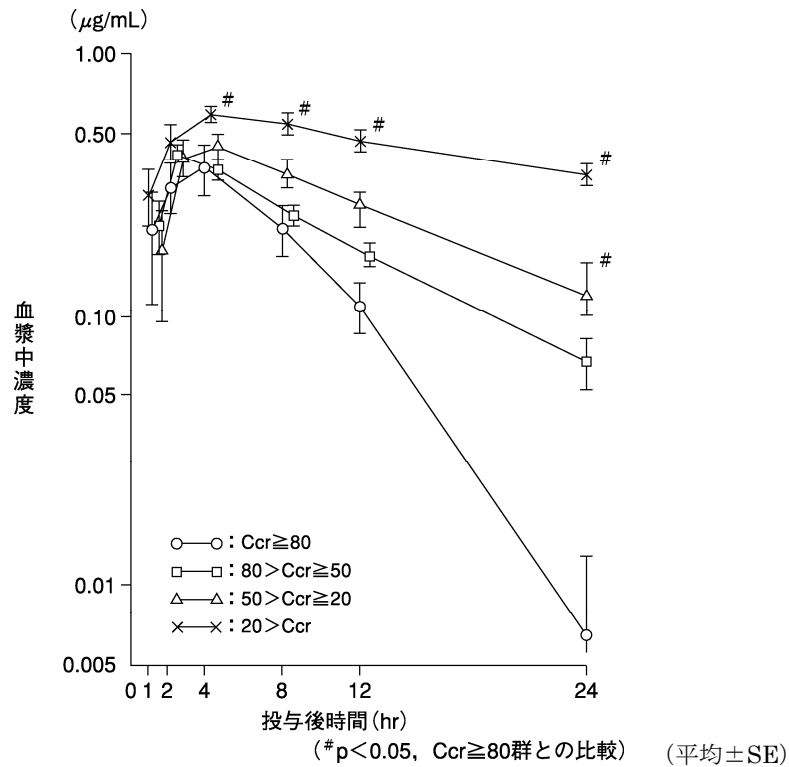
Ccr < 20 : 半減期は腎機能正常例に比し約 5 倍に延長する。

ピルシカイニド塩酸塩水和物 50mg 単回経口投与時における腎機能障害患者での薬物動態パラメータ

	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	Vd (L/kg)	Cl <sub>tot</sub> (mL/min)
Ccr ≥ 80	3.1 ± 0.6	0.41 ± 0.08	3.4 ± 0.2	1.48 ± 0.19	280.0 ± 37.5
80 > Ccr ≥ 50	2.7 ± 0.8	0.46 ± 0.03	5.7 ± 0.3	1.46 ± 0.11	182.8 ± 11.8
50 > Ccr ≥ 20	3.1 ± 0.8	0.51 ± 0.05	9.3 ± 1.1	1.70 ± 0.15	123.4 ± 19.3
20 > Ccr	3.8 ± 0.7	0.63 ± 0.05	23.7 ± 2.0	1.46 ± 0.11	38.8 ± 4.6

(平均 ± SE)

腎障害患者におけるピルシカイニド塩酸塩水和物 50mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移



(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VII.1.(3) 1) ① ii) 食事の影響」及び「VIII.7.相互作用」参照

(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

## コンパートメントモデル

一次吸収過程のある1-コンパートメントモデル<sup>2)</sup>

## (2)吸収速度定数

## 50mg 経口投与した場合

内因性クレアチニンクリアランス  $Ccr \geq 80$  の患者（腎機能正常）群<sup>28)</sup>では

吸収速度定数 (Ka) :  $2.23 \pm 1.71/hr$

健康成人に 50mg を単回経口投与（食後）した場合<sup>2)</sup>

吸収速度定数 (Ka) :  $1.84 \pm 0.46/hr$

## (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<sup>28)</sup>

## 50mg を経口投与した場合

内因性クレアチニンクリアランス  $Ccr \geq 80$  の患者（腎機能正常）群では

消失速度定数 (Kel) :  $0.21 \pm 0.01/hr$

内因性クレアチニンクリアランス  $50 > Ccr \geq 20$  未満の患者（腎機能障害）群では

消失速度定数 (Kel) :  $0.08 \pm 0.01/hr$

であった。

(5)クリアランス<sup>28)</sup>

## 50mg を経口投与した場合

内因性クレアチニンクリアランス  $Ccr \geq 80$  の患者（腎機能正常）群では

全身クリアランス (Cl<sub>tot</sub>) :  $280.0 \pm 37.5 mL/min$

内因性クレアチニンクリアランス  $50 > Ccr \geq 20$  の患者（腎機能障害）群では

全身クリアランス (Cl<sub>tot</sub>) :  $123.4 \pm 19.3 mL/min$

であった。

(6)分布容積<sup>28)</sup>

## 50mg 経口投与した場合

内因性クレアチニンクリアランス  $Ccr \geq 80$  の患者（腎機能正常）群では

分布容積 (V<sub>d</sub>) :  $1.48 \pm 0.19 L/kg$

内因性クレアチニンクリアランス  $50 > Ccr \geq 20$  の患者（腎機能障害）群では

分布容積 (V<sub>d</sub>) :  $1.70 \pm 0.15 L/kg$

## (7)血漿蛋白結合率

健康成人に 50mg を経口投与した場合の血漿蛋白結合率は約 35% ( $35.4 \pm 8.6\%$ ) であった<sup>30)</sup>。また、*in vitro* 試験でヒト血漿での結合は  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白との結合によるものと推察された。

## 3. 吸 収

該当資料なし

## ＜参考：動物データ＞

(1)部位<sup>31)</sup>

ラットを用いて消化管からの吸収部位を検討したところ、十二指腸内投与の場合最も速くかつ高濃度に血漿中に認められたが、胃の幽門部を結紮したラットに経口投与した場合はほとんど検出できなかった。このことから、ピルシカイニド塩酸塩水和物は胃からはほとんど吸収されず、主に十二指腸を含む腸管上部から吸収されるものと考えられる。

(2)薬物速度論的パラメータ<sup>32)</sup>

イヌに単回経口投与した場合の最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) は 0.8～2.0 時間で、AUC より算出した吸収率は 107% と吸収は極めて良好であった。また、血漿中濃度半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 2.5～2.7 時間であった。

## 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

## ＜参考：動物データ＞

「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照

## (3)乳汁への移行性

該当資料なし

## ＜参考：動物データ＞

「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照

## (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

## ＜参考：動物データ＞

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ピルシカイニド塩酸塩水和物を経口投与した場合、主として肝臓、腎臓に分布し、脳への分布は少なかった<sup>33)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ピルシカイニド塩酸塩水和物を静脈内投与した場合、投与後 15 分で主として肝臓、腎臓に血漿中濃度のそれぞれ約 20 倍、15 倍の放射能が検出され、心臓に血漿中濃度の約 2 倍、脳への分布は血漿中よりも低濃度であった。また 7 日間及び 14 日間反復静脈内投与した結果、ピルシカイニド及びその代謝物の組織への蓄積性及び残留性は見られなかった<sup>33)</sup>。

	放射能濃度 ( $^{14}\text{C}$ -ピルシカイニド $\mu\text{geq./mL}$ あるいは g)					
	単回 静脈投与					14 日間 反復静脈投与
投与後時間	15 分	1 時間	3 時間	12 時間	24 時間	168 時間
血 漿	0.75±0.04	0.44±0.02	0.27±0.01	0.04±0.00	0.01±0.00	—
脳	0.29±0.03	0.14±0.01	0.12±0.07	0.01±0.00	—	—
心 臓	1.76±0.10	0.49±0.02	0.27±0.01	0.06±0.00	0.02±0.00	0.01
肝 臓	15.99±1.00	7.11±0.38	3.66±0.16	1.23±0.04	0.66±0.02	0.32±0.03
腎 臓	12.58±0.72	3.16±0.14	1.84±0.08	0.49±0.03	0.32±0.03	0.09±0.01

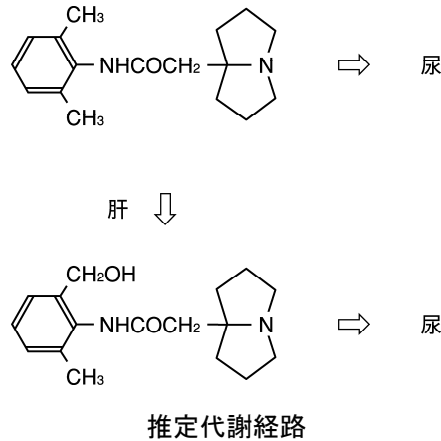
—：検出限界以下

また、胎児及び乳汁中に血漿中濃度とほぼ同程度かあるいはそれ以上の濃度の放射能が検出された<sup>34,35)</sup>。

## 5. 代謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

本剤 100mg を単回投与の場合にのみ、血中に未変化体とその 1/40~1/15 量の代謝物 2-ヒドロキシメチル体が検出された。しかし、50mg 以下の投与では、代謝物は検出されなかった。また、投与後 24 時間以内に投与量の 75~86%が未変化体として、4.5~6.5%が代謝物として尿中に排泄された<sup>2)</sup>。連続投与の場合もほぼ同様の結果であった<sup>3)</sup>。



## (2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

代謝物 2-ヒドロキシメチル体の生成に関与するヒト肝チトクローム P450 分子種を検討したところ、CYP2D6 によりこれらの代謝がわずかに認められた<sup>36)</sup>。

## (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

<参考：動物データ>

イヌ冠動脈二段結紮不整脈に対する 2-ヒドロキシメチル体の抗不整脈作用強度はピルシカイニド塩酸塩水和物の 1/8 であった<sup>16)</sup>。

## (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

主として腎臓<sup>2)</sup>

## (2)排泄率

健康成人に単回投与した場合に、投与後 24 時間以内に投与量の 75~86%が未変化体（24 時間内尿中未変化体排泄率）として、4.5~6.5%が代謝物として尿中に排泄された<sup>2)</sup>。連続投与の場合もほぼ同様の結果であった<sup>3)</sup>。

## (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

トランスポーターを発現させた細胞を用いた *in vitro* 試験において、P-gp (P-glycoprotein) 及び OCT2 (organic cation transporter 2) を阻害したことが報告されている<sup>39)</sup> (「VIII.7.相互作用 (2)併用注意とその理由」参照)。

8. 透析等による除去率

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

本剤の除去率は4時間後で25%との報告がある<sup>37)</sup>。

(3)直接血液灌流

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. うっ血性心不全のある患者〔不整脈（心室頻拍、心室細動等）の誘発又は増悪、陰性変力作用による心不全の悪化を来すおそれが高い。〕
2. 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者〔刺激伝導抑制作用により、これらの障害を更に悪化させるおそれがある。〕

解説：1. 他の抗不整脈薬にも共通する注意事項である。

うっ血性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、本薬の心室内伝導抑制作用が強く発現し、リエントリー性等の不整脈（心室頻拍、心室細動等）の誘発又は増悪を来すおそれがある。また、一般に抗不整脈薬の陰性変力作用により、心不全の悪化を来すおそれがあるので本剤の投与を避けること。

2. 他の抗不整脈薬にも共通する注意事項である。

本薬の刺激伝導抑制作用により高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックの悪化を来すおそれ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

「V.2.用法及び用量」参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 心不全の既往のある患者〔心不全を来すおそれがある。〕
- (3) 刺激伝導障害（房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等）のある患者〔刺激伝導抑制作用により、これらの障害を更に悪化させるおそれがある。〕
- (4) 著明な洞性徐脈のある患者〔高度の徐脈、洞停止を来すおそれがある。〕
- (5) 腎機能障害のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (7) 重篤な肝機能障害のある患者〔AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH等の上昇が報告されている。〕
- (8) 血清カリウム低下のある患者〔一般的に、血清カリウムの低下している状態では、催不整脈作用が発現するおそれがある。〕

解説：(1)基礎心疾患、(2)心不全、(3)刺激伝導障害、(4)洞性徐脈  
他の抗不整脈薬にも共通する注意事項である。



これらの患者への投与に際しては、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。

特に基礎心疾患があり、心不全を来すおそれのある患者では、開始後1～2週間は入院させること。

(5)腎機能障害、(6)高齢者

本薬は腎臓からの排泄により体内から消失する薬剤であり、腎機能障害のある患者では血中濃度が高くなりやすく、また、高い血中濃度が持続するおそれがある。一般に、高齢者では腎機能等の生理機能が低下していることが多いとされており、高齢者では入院させて開始することが望ましい。これらの患者への投与に際しては、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（「VII.1.(3)2)腎機能障害患者における単回投与」参照）。

(7)重篤な肝機能障害

一般的に薬剤に共通する注意事項である。

承認前の主な肝機能検査値の異常変動として、AST (GOT) の軽度上昇 0.7% (4/575 例)、ALT (GPT) の軽度上昇 0.7% (5/575 例)、及びLDHの軽度上昇 0.7% (4/561 例) が報告されている。

また、承認後における使用成績調査で安全性解析症例 3,768 例中、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇を含む肝臓・胆管系障害 10 例 (0.27%) が報告されている（「VIII.8.(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照）。

(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である。

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恐れがある。

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においては、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

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 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) 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（入院させて開始することが望ましい（「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。〕
  - 4) 腎機能障害のある患者（本剤は腎臓からの排泄により体内から消失する薬剤であり、血中濃度が高くなりやすく、持続しやすいので、投与量を減量するか、投与間隔をあけて使用すること（「薬物動態」の項参照）。特に、透析を必要とする腎不全患者では、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、1日25mgから投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。）
- (2) 本剤は心臓ペースング閾値を上昇させる可能性があるため、恒久的ペースメーカー使用中、あるいは一時的ペースング中の患者に対しては十分注意して投与すること。また、ペースメーカー使用中の患者に投与する場合は適当な間隔でペースング閾値を測定すること。異常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。
- (3) 1日用量150mgを超えて投与する場合は副作用発現の可能性が増大するので注意すること。
- (4) 本剤でBrugada症候群に特徴的な心電図変化（右脚ブロック及び右側胸部誘導（V<sub>1</sub>～V<sub>3</sub>）のST上昇）の顕在化、又はそれに伴う心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮を発現させたとの報告があるので注意すること。
- (5) めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

解説：(1) 症状や心電図変化は本剤の過量投与時や血漿中濃度上昇時等に出現する可能性があるため、これらの状況が出現した時は減量又は投与の中止が必要である。

（クラスI抗不整脈薬の「使用上の注意」に共通した事項。）

- 1) このような基礎心疾患のある不整脈患者に本剤を投与した場合、催不整脈作用による不整脈の悪化の可能性や、心機能抑制作用で更に症状が悪化する可能性がある。したがって、頻回に心電図検査を行うなど患者の状態をよく観察し慎重に投与する必要がある。
- 2) 高齢者では体重が少ない傾向にあり、また、腎機能等の生理機能が低下している可能性が高く、本剤投与時血漿中濃度が上昇しやすい。
- 3) 本剤と他の抗不整脈薬との併用は、有効性、安全性が確立していない。
- 4) 本剤は腎排泄型の薬剤であるため、従来より、「腎機能障害のある患者」に対する投与に際しては、「使用上の注意」に「投与量を減量するか、投与間隔をあけて使用すること」と記載し、注意喚起を行ってきた。しかし、「透析を必要とする腎不全患者」に対して本剤が投与された場合において副作用が発現したとの報告があり、これらの中には本剤を通常用量（150mg/日）から投与された症例も報告されている。このことから「用法・用量に関する使用上の注意」に、特に「透析を必要とする腎不全患者」に対し注意喚起を行っている。また、臨床報告で、本剤の血液透析除去率が最大約30%と報告されていることに加え、市販後調査において50mg/日連日投与で本剤の血中濃度が上昇し、副作用

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

が発現したとの報告があること等から、やむを得ず本剤を使用する場合には、25mg を一日投与量として開始する旨、具体的に記載している（「VII.1.(3) 2腎機能障害患者における単回投与」参照）。

- (2) 本剤を含む各種抗不整脈薬が心臓ペースング閾値を上昇させたとの報告があったことから設定している。
- (3) 上室性期外収縮及び心室性期外収縮の患者を対象とした用量検討のための二重盲検比較試験の結果では、下表のように 150mg/日を超えた場合、副作用発現率が上昇している<sup>6,7)</sup>。

### 副作用発現率

1日投与量	75mg	150mg	225mg
上室性期外収縮	5.6%	5.6%	12.1%
心室性期外収縮	2.1%	6.4%	10.9%

また、承認後における使用成績調査での用量別副作用発現状況は下表のとおりである。

1日投与量	75mg 以下	～100mg 以下	～150mg 以下	～225mg 以下	225mg 超
症 例 数	647	808	2,249	53	10
発 現 例 数	37	36	106	3	0
発現率 (%)	5.7	4.5	4.7	5.7	0

- (4) Brugada 症候群様心電図変化は、Na チャンネル遮断作用を有する薬剤、特に Ic 群薬に認められる。Brugada 症候群に特徴的な心電図変化とともに心室性不整脈の発現を認めたとの報告が集積されたため記載した。
- (5) 本剤においてめまい等の副作用があらわれることがあるので、自動車運転等の機械操作に関する注意を記載した。

## 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

3. 相互作用		
併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	本剤の作用を減弱させることがある。	リファンピシンによりチトクローム P450 の産生が誘導され、本剤の代謝速度が促進し、血中濃度が低下する可能性が考えられている。
カルシウム拮抗薬 ベラパミル β-受容体遮断薬 プロプラノロール ジギタリス製剤 ジゴキシン 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤 ニトログリセリン	動物実験（イヌ）において、本剤の作用が増強される可能性が報告されている。	機序は明らかではないが、本剤とこれらの薬剤との併用による作用増強の可能性が考えられている。
セチリジン	併用により両剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現したとの報告がある。	腎でのトランスポーターを介した排泄が競合するためと考えられている。

**解説：リファンピシン**

当該相互作用は、以下の症例報告をもとに注意喚起することになったものである。本剤は 90%以上が未変化体で排泄されることが確認されている<sup>2)</sup>。またヒト肝チトクローム P450 分子種の研究によると、CYP2D6 が代謝に関与していたが、代謝物 2-ヒドロキシメチル体はわずかであった<sup>36)</sup>。

一方、リファンピシンは、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 を誘導することが一般的に知られている。従って、チトクローム P450 分子種による直接的な接点はないと考えられる。しかしながら、以下のような臨床症例が報告されており関連性を否定できないため、注意を喚起している。

**<症例報告>**

56 歳、男性。結核性胸膜炎にてリファンピシン 450mg/日、エタンブトール 1.0g/日、イソニアジド 0.4g/日の併用療法中、慢性心房細動に対し直流除細動を施行し、洞調律後にピルシカイニド塩酸塩水和物 150mg/日を投与したが慢性心房細動再発。

14 日後の本剤の血中濃度（投与 90 分後）は 0.05 $\mu$ g/mL 以下（治療域 0.2~0.9 $\mu$ g/mL）となっていたため、本剤の投与を中止した。

その後、胸膜炎は著明に改善し、リファンピシンの投与を終了した。ワーファリン投与下に直流除細動を施行し、洞調律後に本剤を再開した。

以後 6 ヶ月間以上洞調律は維持され、血中濃度は 0.33~0.54 $\mu$ g/mL と治療域に入り、コントロール不良であったトロンボテストも改善した<sup>14)</sup>。

	併用時	単独時
ピルシカイニド塩酸塩水和物血中濃度 ( $\mu$ g/mL)	0.05 以下	0.33~0.54
血中濃度減少率 (%)	84.8~90.7%	—

**カルシウム拮抗薬、 $\beta$ -受容体遮断薬、ジギタリス製剤、硝酸・亜硝酸エステル系薬剤**

臨床的な機序は明らかにされていないが、動物実験で、他剤（ベラパミル、プロプラノロール、ジゴキシン、ニトログリセリン）と併用した場合、本剤の作用（刺激伝導抑制、心機能抑制）を増強する可能性が報告されている。単独投与ではベラパミル、プロプラノロールは心機能に対し抑制的に働き、ジゴキシンは心筋収縮力を増強すること、また、本剤は心機能に対して抑制的に作用することが知られている<sup>38)</sup>。また、麻酔開胸イヌにおいて、本剤を静脈内投与すると、プロプラノロール、ベラパミル、又はジゴキシンと併用した場合、心電図上で QRS 幅の増大を増強することが報告されている。ニトログリセリンと併用した場合、PQ 間隔の延長をおこすことが報告されている。

**セチリジン**

本剤とセチリジン塩酸塩との併用にて、両剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現したとの文献報告があることから記載した<sup>39)</sup>。

8. 副作用

(1)副作用の概要

<p><b>4. 副作用</b></p> <p><b>承認時</b></p> <p>承認時までの臨床試験で総症例 810 例中報告された副作用は 55 例（6.8%）で、主な副作用は、房室ブロック 0.9%（7 件）、QRS 幅の増大 0.7%（6 件）、胸部不快感 0.6%（5 件）、胃痛 0.5%（4 件）、口渇 0.5%（4 件）、QT 延長 0.4%（3 件）、頭痛 0.4%（3 件）、発疹 0.4%（3 件）等であった。</p> <p><b>再審査終了時</b></p> <p>承認後における使用成績調査（5 年間）で 3,768 例中報告された副作用は 182 例（4.8%）で、主な副作用は、房室ブロック 0.7%（27 件）、QRS 幅の増大 0.4%（16 件）、めまい 0.3%（13 件）、嘔気 0.3%（13 件）、発疹 0.3%（11 件）等であった。</p>
---

(2)重大な副作用と初期症状

<p><b>4. 副作用</b></p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <b>心室細動（0.09%）、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）（0.22%）、洞停止（0.11%）、完全房室ブロック（頻度不明<sup>注1)</sup>、失神（0.04%）、心不全（頻度不明<sup>注1)</sup>：</b>このような副作用があらわれ、ショック、心停止に至る場合もあるので、頻回な心電図検査、胸部 X 線検査等を実施し、異常所見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。</p> <p>2) <b>急性腎不全（頻度不明<sup>注1)</sup>：</b>ショック等による急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。</p> <p>3) <b>肝機能障害（0.04%）：</b>AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注 1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。</p>
---

解説：1) <初期症状>

一般的な初期症状として、めまい、動悸、胸部不快感、胸が痛む、脈がとぶ感じ、ふらつき、眼前暗黒感、息切れ等が考えられる。

<原因、処置方法等>

本剤は Vaughan Williams らの抗不整脈薬分類において、クラス Ic に分類される。本剤の Na チャネル抑制作用により心室内伝導抑制が強く出た場合、QRS 幅の増大が現れ、これに伴うリエントリー性心室頻拍等が報告されている。しかしながら、基礎心疾患を有する症例では、刺激伝導障害部位が存在し心臓内の部位により伝導速度が異なり、本剤の刺激伝導抑制作用により心室頻拍、心室細動が誘発されやすい状態にあると推察されるため、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、投与を中止し、適切な処置を行うことが必要である。

3) 開発時の臨床試験において、肝機能に関連する臨床検査値異常変動が認められたため、「その他の副作用」の項に「AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇等」として記載した。

その後、肝機能障害に関連する副作用の症例報告が次第に集積され、この中には重篤な肝機能障害の症例も集積されていることから、「重大な副作用」の項に「肝機能障害」に関する注意を記載することとした。

発現機序については不明であるが、自発報告での収集症例を含めても胆道系酵素の著しい異常例の報告は少なく、いわゆるアレルギー機序による肝機能障害である可能性が高いと考えられる。

## (3)その他の副作用

## 4. 副作用

## (2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
循環器 <sup>注2)</sup>	QRS幅の増大、QT延長、房室ブロック、洞房ブロック、徐脈、胸部不快感、動悸、心室性期外収縮	上室性期外収縮、心房細動、心房粗動、上室性頻拍、血圧低下	胸痛
消化器	胃痛、食欲不振、悪心、嘔吐、口渇	下痢、便秘、腹部不快感	
精神神経系	めまい、頭痛、眠気	不眠、しびれ	振戦
血液	好酸球増加	血小板数減少、リンパ球減少	白血球数減少
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇		
過敏症	発疹、そう痒感	蕁麻疹	
腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性
泌尿器		排尿困難	
その他	全身倦怠感	CK (CPK) 上昇、脱力感、熱感	

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

注 1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注 2) 定期的にかつ必要に応じて心電図検査を実施し、異常所見が認められた場合には、減量又は投与中止など、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

使用成績調査の副作用発現状況は表 1 に示した通りであり、副作用発現症例率は 4.8%であった。

主な副作用としては、PQ 間隔延長、QRS 幅の増大等の心拍数・心リズム障害（82 例、2.2%）が最も多く、重篤な副作用として心室細動（3 例、0.08%）、心室頻拍（9 例、0.24%）が認められた。次いで嘔気等の消化管障害（36 例、1.0%）、めまい等の中枢・末梢神経系障害（23 例、0.6%）が認められ、副作用の種類、程度については、承認時迄の調査と差はみられなかった。本剤の主な副作用である心拍数・心リズム障害についても発現頻度、発現副作用とも、承認前後で変化はなかった。

表 1 副作用発現状況一覧(1)

対 象	時 期	承認時までの成績	使用成績調査の累計	計
調 査 施 設 数		91	656	705
調 査 症 例 数 ①		810	3,768	4,578
副 作 用 発 現 症 例 数 ②		55	182	237
副 作 用 発 現 件 数		75	261	336
副 作 用 発 現 症 例 率 (②/①×100) (%)		6.79	4.83	5.18
副作用の種類		副作用発現例数 (件数) 率 (%) 注1)		
皮膚・皮膚付属器障害		5 (0.62)	17 (0.45)	22 (0.48)
蕁 麻 疹		2 (0.25)	1 (0.03)	3 (0.07)
そ う 痒 (症)		—	1 (0.03)	1 (0.02)
か ゆ み		—	1 (0.03)	1 (0.02)
そ う 痒 感		—	2 (0.05)	2 (0.04)
皮 膚 そ う 痒 症		—	1 (0.03)	1 (0.02)
脱 毛 (症)		—	1 (0.03)	1 (0.02)
小 丘 疹		—	1 (0.03)	1 (0.02)
発 疹		3 (0.37)	9 (0.24)	12 (0.26)
顔 面 皮 疹		—	1 (0.03)	1 (0.02)
薬 疹		—	1 (0.03)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害		7 (0.86)	23 (0.61)	30 (0.66)
四 肢 硬 直		—	1 (0.03)	1 (0.02)
構 語 障 害		—	1 (0.03)	1 (0.02)
頭 痛		3 (0.37)	5 (0.13)	8 (0.17)
頭 重 (感)		—	1 (0.03)	1 (0.02)
上 肢 し び れ (感)		1 (0.12)	1 (0.03)	2 (0.04)
手 足 の し び れ (感)		—	1 (0.03)	1 (0.02)
め ま い		2 (0.25)	8 (0.21)	10 (0.22)
立 ち く ら み		—	1 (0.03)	1 (0.02)
ふ ら つ き (感)		1 (0.12)	3 (0.08)	4 (0.09)
ふ ら ふ ら (感)		—	1 (0.03)	1 (0.02)
自律神経系障害		—	3 (0.08)	3 (0.07)
発 赤		—	2 (0.05)	2 (0.04)
発 汗		—	1 (0.03)	1 (0.02)
視 覚 障 害		1 (0.12)	2 (0.05)	3 (0.07)
眼 の チ カ チ カ		—	1 (0.03)	1 (0.02)
羞 明		—	1 (0.03)	1 (0.02)
眼 の ち ら つ き		1 (0.12)	—	1 (0.02)

注 1) 同一症例に複数の副作用が認められた場合には、病状毎の 1 件として集計、ゴシック体で記載した器官別大分類については、該当する症状を認めた症例数を集計。

表1 副作用発現状況一覧(2)

副作用の種類	承認時までの成績	使用成績調査の累計	計
<b>精神障害</b>	2 (0.25)	7 (0.19)	9 (0.20)
眠気	2 (0.25)	4 (0.11)	6 (0.13)
不眠(症)	—	3 (0.08)	3 (0.07)
浮遊感	1 (0.12)	—	1 (0.02)
<b>消化管障害</b>	16 (1.98)	36 (0.96)	52 (1.14)
嘔気	2 (0.25)	9 (0.24)	11 (0.24)
悪心	—	2 (0.05)	2 (0.04)
吐き気	—	2 (0.05)	2 (0.04)
嘔吐	2 (0.25)	3 (0.08)	5 (0.11)
下痢	2 (0.25)	1 (0.03)	3 (0.07)
口内炎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
口内刺激	1 (0.12)	—	1 (0.02)
口渇	4 (0.49)	5 (0.13)	9 (0.20)
胸やけ	—	1 (0.03)	1 (0.02)
食欲不振	1 (0.12)	3 (0.08)	4 (0.09)
食欲減退	—	1 (0.03)	1 (0.02)
腹痛	2 (0.25)	—	2 (0.04)
心窩部痛	1 (0.12)	—	1 (0.02)
胃灼熱感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胃不快感	—	5 (0.13)	5 (0.11)
胃痛	3 (0.37)	2 (0.05)	5 (0.11)
心窩部不快感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
腹部不快感	1 (0.12)	3 (0.08)	4 (0.09)
心窩部痛（心窩部の疼痛）	—	1 (0.03)	1 (0.02)
便秘	1 (0.12)	3 (0.08)	4 (0.09)
腹部膨満感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
<b>肝臓・胆管系障害</b>		10 (0.27)	10 (0.22)
肝機能検査異常		1 (0.03)	1 (0.02)
肝機能障害		3 (0.08)	3 (0.07)
肝障害		1 (0.03)	1 (0.02)
A S T ( G O T ) 上昇		4 (0.11)	4 (0.09)
A L T ( G P T ) 上昇		3 (0.08)	3 (0.07)
肝酵素上昇		1 (0.03)	1 (0.02)
<b>代謝・栄養障害</b>	承認時までの調査では、臨床検査値異常例として集計(表2参照)	4 (0.11)	4 (0.09)
アルカリフォスファターゼ上昇		1 (0.03)	1 (0.02)
L D H 上昇		1 (0.03)	1 (0.02)
血清カリウム上昇		2 (0.05)	2 (0.04)
総コレステロール上昇		1 (0.03)	1 (0.02)
血中尿酸上昇		1 (0.03)	1 (0.02)
<b>内分泌障害</b>	—	1 (0.03)	1 (0.02)
女性型乳房痛	—	1 (0.03)	1 (0.02)
男性乳房痛	—	1 (0.03)	1 (0.02)
<b>心・血管障害（一般）</b>	—	9 (0.24)	9 (0.20)
E C G 異常	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血圧上昇	—	1 (0.03)	1 (0.02)
失神	—	1 (0.03)	1 (0.02)
意識喪失	—	1 (0.03)	1 (0.02)
心疾患	—	1 (0.03)	1 (0.02)
心不全	—	2 (0.05)	2 (0.04)
血圧低下	—	1 (0.03)	1 (0.02)
心胸比増大	—	1 (0.03)	1 (0.02)



表1 副作用発現状況一覧(3)

副作用の種類	承認時までの成績	使用成績調査の累計	計
<b>心拍数・心リズム障害</b>	<b>22 (2.72)</b>	<b>82 (2.18)</b>	<b>104 (2.27)</b>
A V ブロック、第一度	4 (0.49)	8 (0.21)	12 (0.26)
A V ブロック、第二度	2 (0.25)	2 (0.05)	4 (0.09)
P Q 間隔延長	1 (0.12)	16 (0.42)	17 (0.37)
房室ブロック	—	1 (0.03)	1 (0.02)
上室性期外収縮増多	1 (0.12)	—	1 (0.02)
心室性期外収縮増多	1 (0.12)	—	1 (0.02)
心室性期外収縮	—	5 (0.13)	5 (0.11)
心房性期外収縮	—	1 (0.03)	1 (0.02)
脚ブロック	2 (0.25)	4 (0.11)	6 (0.13)
QRS（幅）拡大	6 (0.74)	16 (0.42)	22 (0.48)
心室内ブロック	—	1 (0.03)	1 (0.02)
上室性頻脈	1 (0.12)	3 (0.08)	4 (0.09)
徐脈	—	5 (0.13)	5 (0.11)
洞性徐脈	—	2 (0.05)	2 (0.04)
脈拍数減少	—	1 (0.03)	1 (0.02)
洞停止	—	5 (0.13)	5 (0.11)
動悸	2 (0.25)	4 (0.11)	6 (0.13)
心室細動	1 (0.12)	2 (0.05)	3 (0.07)
発作性心室細動	—	1 (0.03)	1 (0.02)
心室性頻脈	—	1 (0.03)	1 (0.02)
心室性頻拍	1 (0.12)	8 (0.21)	9 (0.20)
心房細動	1 (0.12)	2 (0.05)	3 (0.07)
心房粗動	—	1 (0.03)	1 (0.02)
発作性心房細動	—	1 (0.03)	1 (0.02)
上室性期外収縮	—	1 (0.03)	1 (0.02)
結核	1 (0.12)	—	1 (0.02)
脈拍不整	—	2 (0.05)	2 (0.04)
洞不全症候群	—	1 (0.03)	1 (0.02)
洞房ブロック	2 (0.25)	3 (0.08)	5 (0.11)
QT延長	3 (0.37)	10 (0.27)	13 (0.28)
<b>呼吸器系障害</b>	—	<b>2 (0.05)</b>	<b>2 (0.04)</b>
息切れ	—	2 (0.05)	2 (0.04)
呼吸機能不全	—	1 (0.03)	1 (0.02)
<b>白血球・網内系障害</b>	—	<b>3 (0.08)</b>	<b>3 (0.07)</b>
好酸球増多(症)	承認時までの調査では、臨床検査値異常例として集計(表2参照)	2 (0.05)	2 (0.04)
リンパ球減少		1 (0.03)	1 (0.02)
<b>血小板・出血凝血障害</b>		<b>1 (0.03)</b>	<b>1 (0.02)</b>
血小板減少(症)	—	1 (0.03)	1 (0.02)
<b>泌尿器系障害</b>	<b>2 (0.25)</b>	<b>2 (0.05)</b>	<b>4 (0.09)</b>
腎機能障害	—	2 (0.05)	2 (0.04)
排尿困難	1 (0.12)	—	1 (0.02)
尿量減少	1 (0.12)	—	1 (0.02)
<b>一般的全身障害</b>	<b>8 (0.99)</b>	<b>16 (0.42)</b>	<b>24 (0.52)</b>
胸部痛	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胸部圧迫感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胸部不快感	5 (0.62)	5 (0.13)	10 (0.22)
発熱	—	1 (0.03)	1 (0.02)
倦怠(感)	—	1 (0.03)	1 (0.02)
気分不良	—	2 (0.05)	2 (0.04)
全身倦怠(感)	1 (0.12)	3 (0.08)	4 (0.09)
脱力(感)	1 (0.12)	2 (0.05)	3 (0.07)
熱感	1 (0.12)	—	1 (0.02)

表2 承認時までの調査における臨床検査値異常一覧

検査項目		検査例数	発現件数 (%)	
血液学的検査	赤血球	670	0	
	ヘモグロビン	666	0	
	ヘマトクリット	666	1 (0.2)	
	白血球	669	3 (0.4)	
	白血球 分画	好中球	523	1 (0.2)
		桿状核球	471	0
		分節核球	492	1 (0.2)
		好塩基球	521	1 (0.2)
		好酸球	532	5 (0.9)
		リンパ球	547	1 (0.2)
	単球	545	0	
血小板	634	1 (0.2)		
血液生化学的検査	総蛋白	669	0	
	A/G比	492	1 (0.2)	
	総コレステロール	640	2 (0.3)	
	中性脂肪	563	1 (0.2)	
	血糖	331	0	
	AST (GOT)	681	8 (1.2)	
	ALT (GPT)	681	10 (1.5)	
	γ-GTP	582	2 (0.3)	
	Al-P	628	1 (0.2)	
	LDH	666	6 (0.9)	
	CK (CPK)	466	4 (0.9)	
	BUN	660	1 (0.2)	
	クレアチニン	666	1 (0.2)	
	電解質	Na	719	0
K		674	2 (0.3)	
Cl		668	0	
尿検査	蛋白	517	0	
	糖	517	0	
	ウロビリノーゲン	508	0	

(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

使用成績調査において、安全性に最も影響を与えたと考えられる要因は合併症及び併用薬の有無であった。合併症有の群、併用薬有の群で有意な差をもって副作用発現率が高く、また、合併症有かつ併用薬有の群では5.8%（127/2,185）とさらに高くなった。

表 3 患者背景別副作用発現状況一覧表(1)

解析項目層別		症例数	副作用発現症例数	副作用発現率 (%)
Total		3,768	182	4.83
性	男	2,253	96	4.26
	女	1,515	86	5.68
年 齢	40歳未満	180	7	3.89
	40歳以上～50歳未満	416	14	3.37
	50歳以上～60歳未満	736	36	4.89
	60歳以上～70歳未満	1,154	50	4.33
	70歳以上～80歳未満	983	56	5.70
	80歳以上	298	19	6.38
	65歳未満	1,898	80	4.21
65歳以上	1,869	102	5.46	
体 重	40kg未満	86	8	9.30
	40kg以上～60kg未満	1,658	94	5.67
	60kg以上～80kg未満	1,190	46	3.87
	80kg以上	67	3	4.48
入院・外来 区分	入 院	446	50	11.21
	外 来	2,778	107	3.85
	入院・外来	515	25	4.85
既往歴	なし	2,464	102	4.14
	あり	1,012	69	6.82
	心疾患	120	9	7.50
	心筋梗塞	36	3	8.33
	狭心症	14	1	7.14
	心不全	17	1	5.88
	循環器疾患	370	33	8.92
高血圧	205	17	8.29	
	脳梗塞	143	16	11.19
アレルギー歴	なし	3,402	158	4.64
	あり	80	9	11.25
対象疾患	心室性不整脈	2,203	112	5.08
	上室性不整脈	1,127	40	3.55
	上室性+心室性不整脈	434	30	6.91
投与前重症度*	軽 度	1,074	37	3.45
	中等度	1,762	98	5.56
	高 度	328	22	6.71
1日投与量	75mg以下	647	37	5.72
	～100mg以下	808	36	4.46
	～150mg以下	2,249	106	4.71
	～225mg以下	53	3	5.66
	225mg以上	10	0	0

\*：投与前重症度は担当医の評価による

表3 患者背景別副作用発現状況一覧表(2)

解析項目層別		症例数	副作用発現症例数	副作用発現率 (%)
総投与日数 (累積)	2週以内	3,751	84	2.24
	2週超～4週以内	3,603	29	0.80
	4週超～8週以内	3,359	24	0.71
	8週超～12週以内	2,638	10	0.38
	12週超～24週以内	2,132	10	0.47
	24週超～52週以内	1,227	9	0.73
	52週以上	554	8	1.44
併用薬	なし	988	26	2.63
	あり	2,777	156	5.62
	クラスI抗不整脈	299	23	7.69
	β-受容体遮断薬	411	26	6.33
	Ca拮抗薬	1,177	71	6.03
	ジギタリス製剤	656	38	5.79
	硝酸・亜硝酸エステル系薬剤	676	45	6.66
合併症	なし	1,229	43	3.50
	あり	2,504	135	5.39
	心筋梗塞	299	26	8.70
	狭心症	613	27	4.40
	心筋症	197	21	10.66
	弁膜症	297	21	7.07
	腎疾患	72	12	16.67
肝疾患	162	7	4.32	
罹病期間	1年未満	963	40	4.15
	1年以上	533	36	6.75
前治療薬	なし	839	25	2.98
	あり	2,873	152	5.29

## (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

## 4. 副作用

## (2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症	発疹、そう痒感	蕁麻疹	

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

注1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

## 9. 高齢者への投与

## 5. 高齢者への投与

高齢者では、1回25mgから投与を開始するなど、慎重に投与すること。[高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすい。]

解説：「VIII.5.慎重投与内容とその理由(5)、(6)」の解説参照

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）に静脈内投与した場合、胎児に移行することが報告されている。〕
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

解説：妊婦等を対象とした臨床的検討は行われておらず、安全性は確立されていないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、慎重に投与すること。なお、承認後の使用成績調査で、妊婦1例（妊娠20週）への使用が報告されたが、副作用はなく、追跡調査の結果、出産後の母子の状態については母子ともに正常であることが確認されている。

また、動物実験において、催奇形性等は認められていないが、<sup>14</sup>C 標識ピルシカイニド塩酸塩水和物によるラットでの実験で、胎児（経口投与及び静脈内投与における実験）及び母乳中（静脈内投与における実験）への放射能の移行が認められている。

11. 小児等への投与

7. 小児等への投与

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

解説：本剤の小児等への投与に関しては、安全性が確立していないため設定している。

なお、承認後における使用成績調査で15歳以下の小児6例が報告された。下表に症例概要一覧を示すが、副作用は認められなかった<sup>11)</sup>。

使用成績調査における小児使用症例一覧

年齢	性	入・外	体重(kg)	対象疾患	基礎疾患 合併症	前治療薬	投与量 (mg/日)	投与 期間	副作用	全般 改善度
13	女	外	44.0	発作性上室頻拍	なし	ジソピラミド ベラパミル ジゴキシシン	75	15日	なし	不変
14	女	外	不明	心室性期外収縮	なし	ジソピラミド	100	74日	なし	不変
15	男	入	56.5	心室性期外収縮	なし	メキシレチン	100	3日	なし	改善
15	男	外	56.0	発作性心室頻拍	なし	メキシレチン	150	869日	なし	著明 改善
15	男	外	59.0	上室性期外収縮 発作性上室頻拍	なし	なし	75	29日	なし	不変
15	女	入⇔外	60.0	発作性上室頻拍	なし	ベラパミル ジゴキシシン	150	92日	なし	改善

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

## 8. 過量投与

## (1) 徴候・症状

本剤の過量投与、高度の腎機能障害により、本剤の血中濃度が上昇した場合、刺激伝導障害（著明な QRS 幅の増大等）、心停止、心不全、心室細動、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、洞停止、徐脈、ショック、失神、血圧低下等の循環器障害、構語障害等の精神・神経障害を引き起こすことがある。

## (2) 処置等

本剤の過量投与による徴候・症状がみられた場合には直ちに本剤の投与を中止し、次の処置を考慮する等適切な対症療法を行うこと。

- 1) 消化器からの未吸収薬の除去（胃洗浄等）
- 2) 体外ペーシングや直流除細動

なお、本剤の血液透析による除去率は最大約 30%と報告されている。

解説：「V.2.用法及び用量」参照

本剤が過量となった場合、本剤の薬理作用の延長と考えられる伝導障害（著明な QRS 幅の増大等）の心電図異常が認められるほか、心停止、心不全、心室細動、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）等の重篤な心室性不整脈、徐脈、ショック、血圧低下等の循環器障害、また、極めて血中濃度が高い場合は、構語障害等の精神・神経障害が認められることがあると報告されている。

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、また、必要に応じ、体外ペーシングや直流除細動等の対症療法を検討する。

## 14. 適用上の注意

## 9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

## 15. その他の注意

## 10. その他の注意

外国で心筋梗塞発症後の無症候性あるいは軽度の症状を伴う心室性期外収縮の患者を対象とした比較試験において、本剤と類似の Na チャネル阻害作用を有する薬剤を投与した群で、プラセボ投与群に比べ、死亡率が有意に増加したとの報告があるので、心筋梗塞発症後の無症候性あるいは軽度の症状を伴う患者に対しては原則として投与しないこと<sup>42)</sup>。

解説：他の抗不整脈薬（フレカイニド酢酸塩など）における、心臓不整脈抑制試験（CAST 試験）結果を反映した注意事項である。

一般に心筋梗塞などの虚血性心疾患患者は基盤に電気生理学的異常を有している事が多く、抗不整脈薬によりリエントリー性等の不整脈（心室頻拍、心室細動など）の誘発又は増悪を来すおそれがある。

## 16. その他

## 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<sup>43~46)</sup>

分類	動物種	投与量 (mg/kg)	経路	実験結果 (作用・症状等)
中枢神経系 <sup>43)</sup>	イヌ	50~100 (高用量) 以上	経口	自発運動抑制
	ラット		経口	自発運動抑制
	マウス		経口	自発運動抑制、痙攣作用
循環器系 <sup>44)</sup>	イヌ (麻酔)	0.3~1.0	静注	ほとんど影響なし
		3~6 (高用量)	静注	用量依存的な血圧低下、心拍数の減少
呼吸器系 <sup>44)</sup>	イヌ (麻酔)	3~6 (高用量)	静注	血圧低下に伴い呼吸数増加
運動機能系 <sup>43)</sup>	マウス	29~42 (高用量)	経口	筋弛緩作用
		42~72 (高用量)	経口	協調運動障害
自律神経系 <sup>44,45)</sup>	イヌ	0.1	静注	アドレナリン受容体遮断作用なし
	マウス	50、100 (高用量)	経口	弱い抗コリン作用 (摘出回腸及び摘出膀胱で実験)
	モルモット	50、100 (高用量)	経口	弱い抗コリン作用 (摘出回腸及び摘出膀胱で実験) 弱い抗ヒスタミン作用 (摘出回腸及び摘出気管で実験)
消化器系 <sup>45,46)</sup>	ラット	100 (高用量)	経口	胃排泄能、胃運動、胃液分泌抑制 (腸管輸送能には影響なし)
	マウス		経口	腸管輸送能には影響なし

(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<sup>47,48)</sup>

動物種	本剤投与量 (mg/kg)	投与経路	性	例数	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	所見 (症状等)
ラット <sup>47)</sup>	120~579	経口	雄	7	255	自発運動の減少、伏臥姿勢、呼吸数の低下、 間代性痙攣等 生存例：投与後 3 時間以内に回復 死亡例：投与後 3 時間以内に、上記の症状に 加え、正向反射の消失の後、呼吸停 止し死亡
			雌	7	305	
マウス <sup>47)</sup>	101~286	経口	雄	5	175	自発運動の減少、伏臥姿勢、呼吸数の低下、 間代性痙攣等 生存例：投与後 3 時間以内に回復 死亡例：投与後 20 分以内に、上記の症状に 加え、正向反射の消失の後、呼吸停 止し死亡
	101~371		雌	6	239	
イヌ <sup>48)</sup>	36~120	経口	雄	13	53	嘔吐様動作、嘔吐、自発運動低下、四肢筋緊 張度低下、振戦等 生存例：投与後 5 時間以内に症状が回復 心電図は S 波の下降及び P 波の消失 が主な変化であったが、投与翌日まで に回復 死亡例：投与 5 分後から S 波下降、P 波消失、 心室頻拍、心室細動、心室粗動 呼吸数の低下、正向反射の消失も認められた
			雌	14	53	

(2)反復投与毒性試験<sup>49,50)</sup>

動物種	本剤投与量 (mg/kg)	投与経路	性	例数	死亡 (例)	所見 (症状等)	無毒性量 (mg/kg)
ラット <sup>49)</sup>	20 (1日1回)	経口 (13週間)	雄	18	0	異常なし	40
			雌	18	0	異常なし	
	40 (1日1回)		雄	18	0	異常なし	
			雌	18	0	異常なし	
	80 (1日1回)		雄	18	1	死亡例では、投与後短時間内に間代性 痙攣、正向反射の消失、呼吸数の減少、 呼吸困難などの急性毒性症状を示し 死亡 (投与 27~91 日目に死亡) 死亡時には口又は鼻からの白色液体の 排泄、漏れあり	
			雌	18	2		
	160 (1日1回)		雄	18	7	死亡時には口又は鼻からの白色液体の 排泄、漏れあり	
			雌	18	3		
イヌ <sup>50)</sup>	3 (1日1回)	経口 (13週間)	雄	4	0	異常なし	10
			雌	4	0	異常なし	
	10 (1日1回)		雄	4	0	異常なし	
			雌	4	0	異常なし	
	30 (1日1回)		雄	4	1	乾鼻、振戦、自発運動低下、嘔吐、流 涎、粘膜の褐色等 死亡例では、投与 8 日目の投与の 40 分 後に虚脱状態となり死亡	
			雌	4	1		



## (3)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>51)</sup>

動物種	本剤投与量 (mg/kg)	投与経路	所見 (症状等)	無毒性量 (mg/kg)
ラット <sup>51)</sup>	40～160	経口	<ul style="list-style-type: none"> <li>母動物において、80mg/kg 及び 160mg/kg 投与群で流涎、体重、摂餌量及び摂水量の増加あり</li> <li>薬物性の死亡例は、それぞれ 1 例ずつあり</li> <li>生殖、発育に及ぼす影響なし</li> <li>催奇形性なし</li> </ul>	160 (生殖能) 40 (親動物) 160 (胎児)

2) 器官形成期投与試験<sup>51,52)</sup>

動物種	本剤投与量 (mg/kg)	投与経路	所見 (症状等)	無毒性量 (mg/kg)
ラット <sup>51)</sup>	25～225	経口	<ul style="list-style-type: none"> <li>着床数、生存胎児数、吸収胚数、胎盤重量、着床前後の死亡率に影響なし</li> <li>分娩異常なし</li> <li>発育分化、器官形成に異常なし (催奇形性なし)</li> </ul>	225 (母動物) 225 (胎児) 225 (出生児)
ウサギ <sup>52)</sup>	5～20		<ul style="list-style-type: none"> <li>薬物毒性による催奇形性なし</li> </ul>	20 (母動物) 20 (胎児)

3) 周産期及び授乳期投与試験<sup>51)</sup>

動物種	本剤投与量 (mg/kg)	投与経路	所見 (症状等)	無毒性量 (mg/kg)
ラット <sup>51)</sup>	40～160	経口	<ul style="list-style-type: none"> <li>母動物において 160mg/kg 投与群で急性呼吸困難で死亡</li> <li>妊娠期間、出産率、分娩状態に影響なし</li> </ul>	80 (母動物) 160 (出生児)

## (4)その他の特殊毒性

## 1) 抗原性

抗原性は認められなかった。

## 2) 変異原性

染色体異常試験で高濃度の場合のみに核内倍加が認められた以外に、染色体の構造異常や小核試験で異常は認められず、また復帰変異試験、姉妹染色分体交換試験で異常は認められなかった。

## 3) 癌原性

104 週間経口投与による癌原性試験で、癌原性は認められなかった (マウス、ラット)。

## 4) 依存性

依存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：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  
有効成分：劇薬

## 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）

## 3. 貯法・保存条件

室温保存

## 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

該当資料なし

## (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.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(5)」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

患者向医薬品ガイド：有り、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

## サンリズムカプセル 25mg

（プラスチックボトル） 1,000 カプセル  
（PTP） 100 カプセル 500 カプセル

## サンリズムカプセル 50mg

（プラスチックボトル） 1,000 カプセル  
（PTP） 100 カプセル 500 カプセル

（日本薬局方ピルシカイニド塩酸塩カプセル）

## 7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

プラスチックボトル：ポリエチレンボトル、ポリエチレン（中栓）、ポリプロピレンキャップ

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：サンリズム注射液 50

同 効 薬：Vaughan Williams らの分類でクラス I に分類される

キニジン硫酸塩水和物、ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、シベンゾリンコハク酸塩、ピルメ

## X. 管理的事項に関する項目

---

ノール塩酸塩水和物、アプリンジン塩酸塩、メキシレチン塩酸塩、リドカイン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩

### 9. 国際誕生年月日

1991年3月29日（日本）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1991年3月29日

承認番号：サンリズムカプセル 25mg 20300AMZ00237  
サンリズムカプセル 50mg 20300AMZ00238

### 11. 薬価基準収載年月日

1991年5月24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

1993年1月19日：「頻脈性不整脈（心室性）」に「上室性不整脈」が効能追加され、「頻脈性不整脈」と変更された。

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1998年3月12日

内容：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

6年（1991年3月29日～1997年3月28日、終了）

### 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 (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
サンリズムカプセル 25mg	1026047020201 (プラスチックボトル 1,000 カプセル) 1026047020101 (PTP100 カプセル) 1026047020102 (PTP500 カプセル)	2129008M1024	612120301
サンリズムカプセル 50mg	1026054020201 (プラスチックボトル 1,000 カプセル) 1026054020101 (PTP100 カプセル) 1026054020102 (PTP500 カプセル)	2129008M2020	612120302

## 17.保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 小川 聡ほか：心電図 1997;17(2):191-197
- 2) 中島光好ほか：臨床医薬 1989;5(4):661-678
- 3) 中島光好ほか：臨床医薬 1989;5(4):679-696
- 4) 新谷博一ほか：臨床医薬 1989;5(5):943-959
- 5) 新谷博一ほか：臨床薬理 1989;20(4):719-733
- 6) 新谷博一ほか：臨床薬理 1992;23(3):557-572
- 7) 新谷博一ほか：循環器科 1989;26(2):216-232
- 8) 新谷博一ほか：循環器科 1989;26(2):201-215
- 9) 高田重男ほか：薬理と治療 1989;17(3):851-876
- 10) 外山淳治ほか：薬理と治療 1992;20(8):3137-3149
- 11) 財団法人 日本公定書協会：新医薬品再審査概要 (SBR) No.3 1999
- 12) 横田充弘ほか：Ther Res 1989;10(5):2135-2147
- 13) 清水賢己ほか：薬理と治療 1994;22(8):3717-3725
- 14) 大貫雅弘ほか：呼吸と循環 1996;44(8):865-868
- 15) Aisaka K, et al. : Arzneimittelforschung 1985;35(II) 8:1239-1245
- 16) 日高寿範ほか：応用薬理 1989;37(4):359-372
- 17) 日高寿範ほか：基礎と臨床 1992;26(13):4927-4931
- 18) Hidaka T and Ishihara T : 応用薬理 1988;36(6):439-447
- 19) Hayashi H, et al. : J Cardiovasc Pharmacol 1998;31(1):101-107
- 20) 神吉秀明ほか：心電図 1998;18(3):315-323
- 21) Iwasa A, et al. : Eur J Pharmacol 1998;356(1):31-40
- 22) Hattori Y, et al. : J Cardiovasc Pharmacol 1986;8(5):998-1002
- 23) Yamashita T, et al. : Jpn Heart J 1998;39(3):389-397
- 24) Wu B, et al. : Cardiovasc Res 1992;26(11):1095-1101
- 25) Inomata N and Ishihara T : Eur J Pharmacol 1988;145(3):313-322
- 26) 日高寿範ほか：日本薬理学雑誌 2000;115(5):295-308
- 27) 井野 威ほか：臨床薬理 1989;20(4):677-685
- 28) 高畠利一ほか：薬理と治療 1989;17(7):3195-3205
- 29) 小田修爾ほか：老年医学 1989;27(7):1033-1041
- 30) Shiga T, et al. : Clin Pharmacol Ther 2000;67(3):222-228
- 31) 林 敏郎ほか：基礎と臨床 1989;23(6):2183-2195
- 32) 高畠英伍ほか：基礎と臨床 1989;23(6):2251-2263
- 33) 林 敏郎ほか：基礎と臨床 1989;23(6):2197-2229
- 34) 小森谷和美ほか：応用薬理 2003;65(5/6):89-95
- 35) 金井 靖ほか：基礎と臨床 1989;23(6):2231-2238
- 36) 藤谷朝通ほか：薬物動態 1997;12(suppl):255
- 37) 箕輪 久ほか：臨床透析 1996;12(9):1341-1344
- 38) 松原 哲ほか：Prog Med 1992;12(4):915-920

- 39) Tsuruoka S, et al. : Clin Pharmacol Ther 2006;79(4):389-396
- 40) 戸兵雄子ほか : Ther Res 1996;17(7):2741-2750
- 41) 武田寛人ほか : 心電図 1993;13(4):419
- 42) CAST investigators : N Engl J Med 1989;321(6):406-412
- 43) Hirotsu I, et al. : Arzneimittelforschung 1988;38(II) 10:1398-1409
- 44) Aisaka K, et al. : Arzneimittelforschung 1988;38(II) 10:1417-1425
- 45) Hirotsu I, et al. : Arzneimittelforschung 1988;38(II) 10:1410-1417
- 46) Hirotsu I, et al. : 応用薬理 1989;37(4):373-394
- 47) 杉山和志、山森 芬 : 応用薬理 1991;42(5):457-460
- 48) 吉岡 修、佐藤文夫 : 応用薬理 1991;42(5):461-468
- 49) 吉岡 修、佐藤文夫 : 応用薬理 1991;42(5):469-483
- 50) 佐藤文夫ほか : 応用薬理 1991;42(5):485-498
- 51) 山森 芬ほか : 応用薬理 1991;42(6):507-518
- 52) 山森 芬ほか : 応用薬理 1991;42(6):519-527

## 2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

日本病院薬剤師会編 : 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1 1997, 薬業時報社

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

国名	会社名	販売名	発売年月	適応
韓国	Daiichi Sankyo Korea Co., Ltd.	SUNRYTHM CAPSULES 25mg/50mg	2009年11月	頻脈性不整脈

(2014年2月現在)

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA分類）

該当資料なし

小児等に関する記載

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料



〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132