

## 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

頻脈性不整脈・狭心症治療剤

ベプリジル塩酸塩水和物錠

ベプリジル塩酸塩錠 50mg「TE」

ベプリジル塩酸塩錠 100mg「TE」

***Bepridil Hydrochloride Tablets 50mg「TE」・100mg「TE」***

剤形	フィルムコーティング錠
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	ベプリジル塩酸塩錠 50mg「TE」 ：1錠中ベプリジル塩酸塩水和物 50mg 含有 ベプリジル塩酸塩錠 100mg「TE」 ：1錠中ベプリジル塩酸塩水和物 100mg 含有
一般名	和名：ベプリジル塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Bepridil Hydrochloride Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2023年8月15日 薬価基準収載年月日：2023年12月8日 販売開始年月日：2024年2月5日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：トーアエイヨー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 TEL：0120-387-999 受付時間：9時00分～17時00分（土日、祝日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.toaeiyo.co.jp/">https://med.toaeiyo.co.jp/</a>

本 IF は 2024 年 2 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－

(2020年4月改訂)

### 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、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の提供は、電子媒体を基本とし、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定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「X II. 参考資料」、「X III. 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。

# 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
6. RMP の概要…………… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
2. 一般名…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 4
2. 製剤の組成…………… 4
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 5
4. 力価…………… 5
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 5
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 5
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…………… 8
10. 容器・包装…………… 12
11. 別途提供される資材類…………… 13
12. その他…………… 13

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 14
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 14
3. 用法及び用量…………… 14
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 14
5. 臨床成績…………… 14

## 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…………… 17
2. 薬理作用…………… 17

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 19
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 20
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 20
4. 吸収…………… 20
5. 分布…………… 21
6. 代謝…………… 21
7. 排泄…………… 21
8. トランスポーターに関する情報…………… 21
9. 透析等による除去率…………… 21
10. 特定の背景を有する患者…………… 22
11. その他…………… 22

## 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…………… 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
7. 相互作用…………… 26
8. 副作用…………… 27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 28
10. 過量投与…………… 28
11. 適用上の注意…………… 28
12. その他の注意…………… 28

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 29
2. 毒性試験…………… 29

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 30
2. 有効期間…………… 30
3. 包装状態での貯法…………… 30
4. 取扱い上の注意…………… 30
5. 患者向け資材…………… 30

## 目 次

---

6. 同一成分・同効薬	30
7. 国際誕生年月日	30
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	30
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	30
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
11. 再審査期間	31
12. 投薬期間制限に関する情報	31
13. 各種コード	31
14. 保険給付上の注意	31
<b>X I. 文献</b>	
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33
<b>X II. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
<b>X III. 備考</b>	
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	35
2. その他の関連資料	36

## 略語表

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase / アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase / アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase / γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高血中濃度に達するまでの時間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ベプリジル塩酸塩水和物は、心筋細胞のNa<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及びCa<sup>2+</sup>（L型及びT型）チャンネルを抑制し、心房筋、房室結節、心室筋などの最大脱分極速度を減少させ、また不応期を延長させるなどの作用を有する頻脈性不整脈・狭心症治療剤であり、国内では1993年2月に上市されている。

トーアエイヨー株式会社は後発医薬品としてベプリジル塩酸塩錠 50mg「TE」及びベプリジル塩酸塩錠 100mg「TE」の開発を企画し、「医薬品の承認申請について」平成26年11月21日付薬食発1121第2号に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2023年8月に承認を取得、2024年2月に発売した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1)持続性心房細動、頻脈性不整脈（心室性）で、他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合や狭心症に効果が期待できる。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (2)重大な副作用として、QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、心室細動、洞停止、房室ブロック、無顆粒球症、間質性肺炎があらわれることがある。（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1)50mg錠、100mg錠ともに割線を有する製剤である。（「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照）
- (2)識別性を高めるため、錠剤に有効成分名や含量を印字している。（「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照）

## 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料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

## 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

ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」

ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」

#### (2) 洋名

Bepridil Hydrochloride Tablets 50mg 「TE」

Bepridil Hydrochloride Tablets 100mg 「TE」

#### (3) 名称の由来

一般名+剤形+含量+「屋号」

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

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ベプリジル塩酸塩水和物 (JAN) (塩酸ベプリジル: JAN 旧名称)

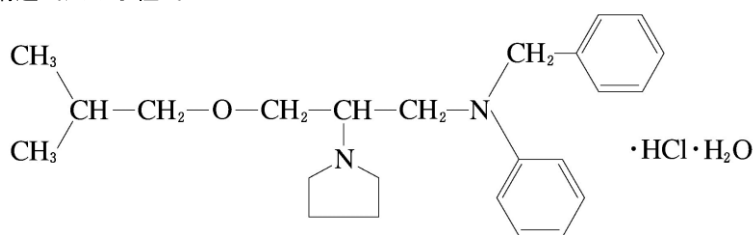
#### (2) 洋名 (命名法)

Bepridil Hydrochloride Hydrate (JAN)、Bepridil (INN)

#### (3) ステム (stem)

血管拡張薬: -dil

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$

分子量: 421.02

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(±)-*N*-benzyl-*N*-[3-isobutoxy-2-(1-pyrrolidinyl)propyl]aniline hydrochloride hydrate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

メタノール、酢酸（100）、ジクロロメタン又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、水に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：89～93℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub>：3 以下、pKa<sub>2</sub>：7.9<sup>1)</sup>

##### (6) 分配係数

2.5 (pH1.2、水-オクタノール系)

>4.0 (pH6.8、水-オクタノール系)

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

ペプリジル塩酸塩水和物について6ヵ月の加速条件下（40℃ 75%RH）で明確な品質の変化は認められなかった。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

(1) 第3級アミンの呈色反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

(4) 塩化物の定性反応

##### 定量法

滴定終点検出法（電位差滴定法）

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形		
		表面	裏面	側面
ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」	白色の円形のフィルム コーティング錠 (割線入り)			
		直径	厚さ	質量
		6.0mm	3.2mm	81mg
ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」		表面	裏面	側面
		直径	厚さ	質量
		8.0mm	3.7mm	160mg

#### (3) 識別コード

錠剤に有効成分名や含量を印字している。(「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照)

#### (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	有効成分（1錠中）	添加剤
ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」	ベプリジル塩酸塩水和物 50mg	ポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン
ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」	ベプリジル塩酸塩水和物 100mg	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

##### 4. カ価

該当しない

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

###### (1)加速試験

全ての試験項目において、開始時と比較して6ヵ月まで変化は認められず規格に適合した<sup>2)、3)</sup>。

表IV-1. ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」 加速試験 保存条件：40℃ 75%RH

包装形態	試験項目	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
PTP/アルミビ ロー/紙箱	性状	注	注	注	注
	確認試験（第三級アミンの呈色反 応、紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性 （含量均一性試験）	適合	適合	適合	適合
	溶出性 （30 分間の溶出率（%））	91	92	91	91
	含量 （表示量に対する（%））	98.8	98.5	99.6	99.0
乾燥剤入りポ リ瓶/紙箱	性状	注	注	注	注
	確認試験（第三級アミンの呈色反 応、紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性 （含量均一性試験）	適合	適合	適合	適合
	溶出性 （30 分間の溶出率（%））	91	91	92	91
	含量 （表示量に対する（%））	98.8	99.5	99.5	100.3

3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する白色の円形のフィルムコーティング錠であった。

#### IV. 製剤に関する項目

表IV-2. ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」 加速試験 保存条件：40℃ 75%RH

包装形態	試験項目	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
PTP/アルミピ ロー/紙箱	性状	注	注	注	注
	確認試験（第三級アミンの呈色反 応、紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
	製剤均一性 （含量均一性試験）	適合	適合	適合	適合
	溶出性 （45 分間の溶出率（%））	90	90	89	91
	含量 （表示量に対する（%））	99.5	99.3	99.6	102.0

3 ロット各 3 回測定の平均値

注：割線を有する白色の円形のフィルムコーティング錠であった。

#### (2)無包装状態での安定性

全ての保存条件及び試験項目において、開始時と比較して変化は認められず規格に適合した<sup>4)・5)</sup>。

表IV-3. ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」・100mg 「TE」 無包装状態での安定性

製剤	試験項目	開始時	温度		湿度		光	
			40℃		30℃ 75%RH		D65 蛍光ランプ照射	
			ガラス瓶 （密栓）		ガラスシャーレ （開放）		ガラスシャーレ （蓋あり）	
			1 ヶ月	3 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
50mg 錠	性状	注	注	注	注	注	注	注
	溶出性 （30 分間の溶出率（%））	90	93	95	92	92	89	89
	硬度（N） （変化率（%））	88 （-）	80 （-9.1）	83 （-5.7）	71 （-19.3）	68 （-22.7）	74 （-15.9）	64 （-27.3）
	含量 （表示量に対する（%））	100.3	100.1	100.4	99.6	99.6	100.0	100.2
100mg 錠	性状	注	注	注	注	注	注	注
	溶出性 （45 分間の溶出率（%））	90	94	96	93	95	98	99
	硬度（N） （変化率（%））	114 （-）	113 （-0.9）	109 （-4.4）	90 （-21.1）	81 （-28.9）	99 （-13.2）	91 （-20.2）
	含量 （表示量に対する（%））	99.9	99.9	100.1	99.1	100.0	100.0	100.0

1 ロット 3 回測定 of 平均値（硬度は 1 回）

注：割線を有する白色の円形のフィルムコーティング錠であった。

#### IV. 製剤に関する項目

##### (3)分割後の安定性

本剤の分割品は加温及び加湿条件では全ての試験項目において変化は認められなかった。光照射により、総照度として 120 万 lx・hr 以上の光に曝光した時点で性状に変化（断面が白色から微黄白色に変化）が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった<sup>6)</sup>。（「X.4. 取扱い上の注意」の項参照）

表IV-4. ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」・100mg 「TE」 分割後の安定性

製剤	項目	開始時	温度		湿度		光	
			40°C		30°C 75%RH		D65 蛍光ランプ 照射	
			ガラス瓶 (密栓)		ガラスシャーレ (開放)		ガラスシャーレ (蓋あり)	
			1 ヶ月	3 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
50mg 錠	性状	注 1	注 1	注 1	注 1	注 1	注 1	注 2
	溶出性 (30 分間の溶出率 (%))	92	92	88	94	91	91	89
	含量 (表示量に対する (%))	99.7	99.6	100.1	99.2	99.9	99.7	100.0
100mg 錠	性状	注 1	注 1	注 1	注 1	注 1	注 1	注 2
	溶出性 (45 分間の溶出率 (%))	95	94	87	96	88	92	90
	含量 (表示量に対する (%))	100.4	99.0	99.8	101.1	99.9	99.6	99.4

1 ロット 3 回測定の平均値

注 1：白色のフィルムコーティング錠の分割片で、断面は白色であった。

注 2：白色のフィルムコーティング錠の分割片で、断面は微黄白色であった。

##### 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（物理化学的变化）

該当資料なし

## IV. 製剤に関する項目

### 9. 溶出性

#### (1) 公的溶出規格への適合性

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたベプリジル塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

方法：日本薬局方一般試験法の溶出試験法・パドル法

回転数 50rpm

試験液 水 900mL

測定法 紫外可視吸光度測定法

規格：

表示量	規定時間	溶出率
50mg	30 分	75%以上
100mg	45 分	75%以上

#### (2) ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号に基づき、ベプリコール錠 100mg を標準製剤として溶出挙動を検討した<sup>7)</sup>。

#### < 試験条件 >

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

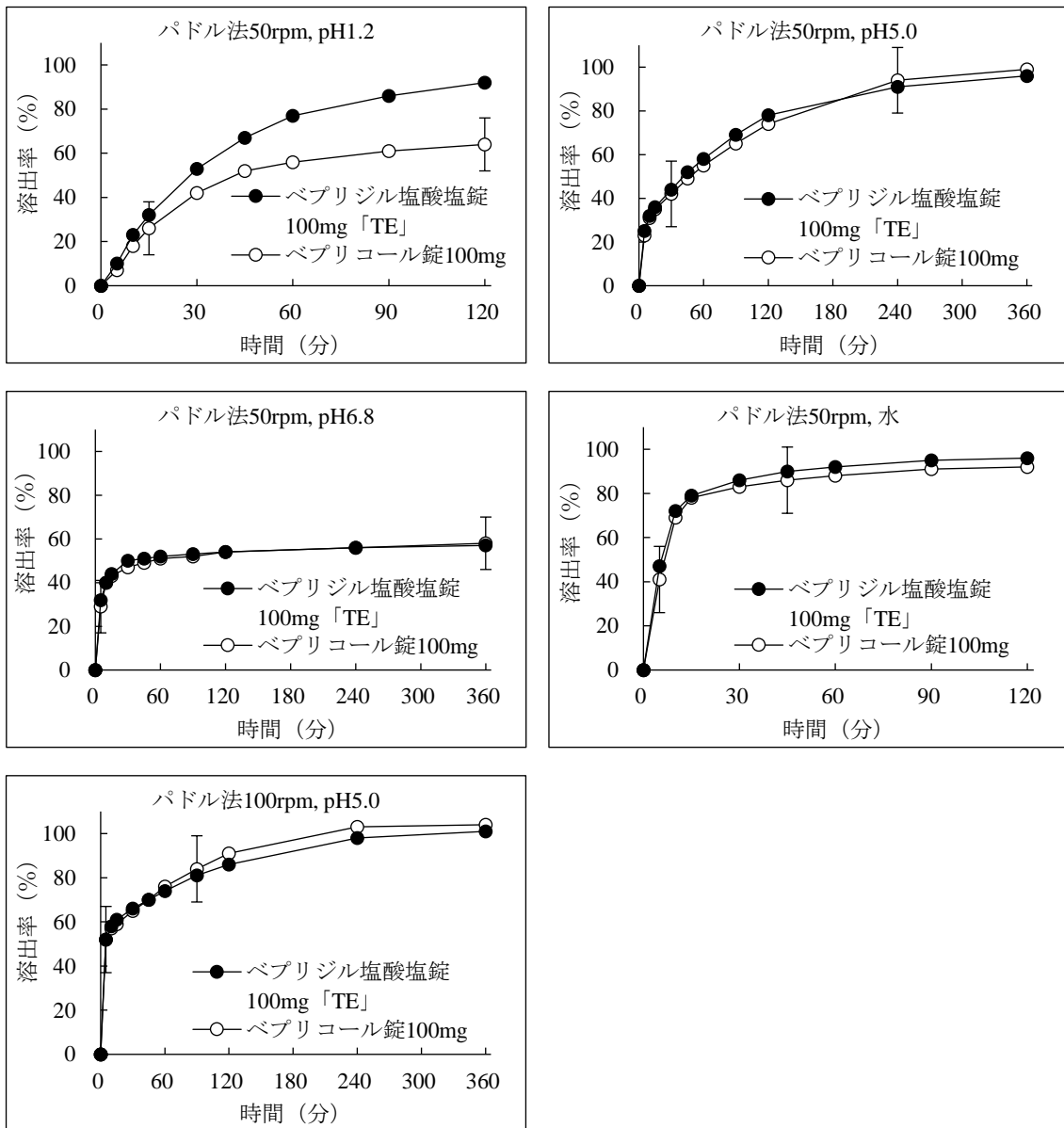
回転数及び試験液：50rpm ①pH1.2（日本薬局方溶出試験第 1 液）  
②pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）  
③pH6.8（日本薬局方溶出試験第 2 液）  
④水  
100rpm ⑤pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

#### < 結果 >

ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」及びベプリコール錠 100mg は、pH5.0（50rpm、100rpm）、pH6.8（50rpm）及び水（50rpm）の試験条件においては、判定基準に適合したが、pH1.2（50rpm）の試験条件においては判定基準に適合せず、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断された（図IV-1、表IV-5）。

なお、ヒトにおける生物学的同等性試験の結果、ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」とベプリコール錠 100mg の生物学的同等性が確認されている。（「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照）

#### IV. 製剤に関する項目



図IV-1. 各試験条件におけるベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」及びベプリコール錠 100mg の平均溶出曲線の比較  
(n=12) (比較時点における標準製剤の平均溶出率±12%又は±15%の範囲を○で示す。)

#### IV. 製剤に関する項目

表IV-5. 試験製剤（ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」）及び標準製剤（ベプリコール錠 100mg）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

試験条件		比較時点	平均溶出率（%）			f <sub>2</sub> 関数	判定
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差		
50rpm	pH1.2	15分 <sup>1)</sup>	32	26	6	42	不適合* <sup>1</sup>
		120分 <sup>2)</sup>	92	64	28		
	pH5.0	30分 <sup>3)</sup>	44	42	2	—	適合* <sup>2</sup>
		240分 <sup>4)</sup>	91	94	3		
	pH6.8	5分 <sup>1)</sup>	32	29	3	—	適合* <sup>1</sup>
		360分 <sup>2)</sup>	57	58	1		
	水	5分 <sup>3)</sup>	47	41	6	—	適合* <sup>2</sup>
		45分 <sup>4)</sup>	90	86	4		
100rpm	pH5.0	5分 <sup>3)</sup>	52	52	0	—	適合* <sup>2</sup>
		90分 <sup>4)</sup>	81	84	3		

1) 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点

2) 規定された試験時間

3) 標準製剤の平均溶出率が 40% 付近の適当な時点

4) 標準製剤の平均溶出率が 85% 付近の適当な時点

判定基準

\*1：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f<sub>2</sub> 関数の値が 46 以上である。

\*2：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

#### (3)ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号に基づき、ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」を標準製剤として溶出挙動を検討した<sup>7)</sup>。

#### <試験条件>

試験方法：日本薬局方一般試験法 溶出試験法のパドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

回転数及び試験液：50rpm

①pH1.2（日本薬局方溶出試験第 1 液）

②pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

③pH6.8（日本薬局方溶出試験第 2 液）

④水

100rpm

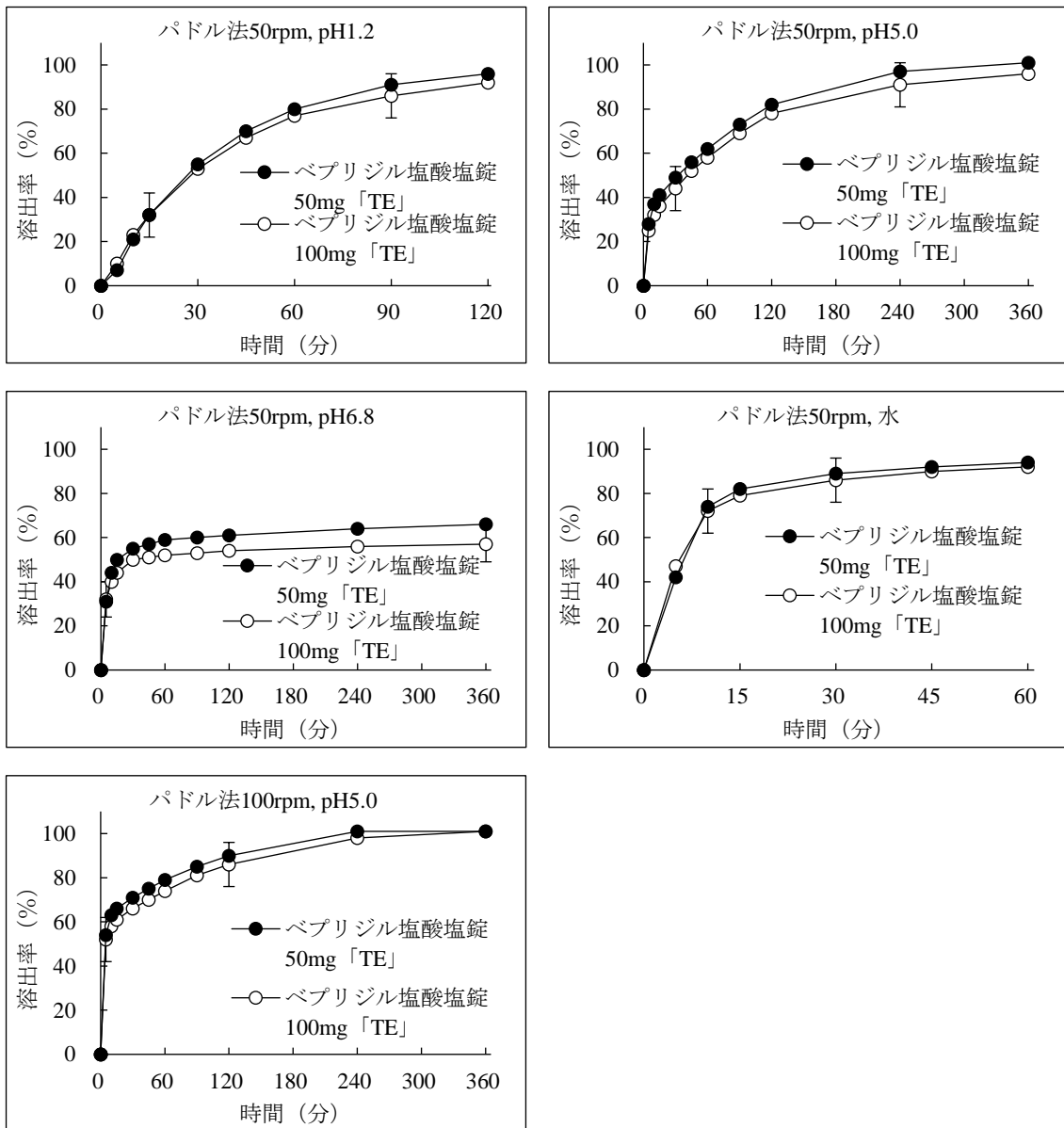
⑤pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

#### <結果>

ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」及びベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」の溶出挙動を比較したところ、平均溶出率及び個々の溶出率ともに溶出挙動の同等性の判定基準に適合し、両製剤の溶出挙動は同等と判断され、生物学的に同等とみなされた（図IV-2、表IV-6、表IV-7）。



#### IV. 製剤に関する項目



図IV-2. 各試験条件におけるベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」 及びベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」 の平均溶出曲線の比較 (n=12) (比較時点における標準製剤の平均溶出率±8%又は±10%の範囲を○で示す。)

#### IV. 製剤に関する項目

表IV-6. 試験製剤（ペプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」）及び標準製剤（ペプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

試験条件		比較時点	平均溶出率（%）			f <sub>2</sub> 関数	判定
回転数	試験液		試験製剤	標準製剤	差		
50rpm	pH1.2	15分 <sup>1)</sup>	32	32	0	—	適合*1
		90分 <sup>3)</sup>	91	86	5		
	pH5.0	30分 <sup>1)</sup>	49	44	5	—	適合*1
		240分 <sup>3)</sup>	97	91	6		
	pH6.8	5分 <sup>4)</sup>	31	32	1	67	適合*2
		360分 <sup>5)</sup>	66	57	9		
	水	10分 <sup>2)</sup>	74	72	2	—	適合*1
		30分 <sup>3)</sup>	89	86	3		
100rpm	pH5.0	5分 <sup>1)</sup>	54	52	2	—	適合*1
		120分 <sup>3)</sup>	90	86	4		

- 1) 標準製剤の平均溶出率が40%付近の適当な時点
- 2) 標準製剤の平均溶出率が60%付近の適当な時点
- 3) 標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点
- 4) 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点
- 5) 規定された試験時間

判定基準

- \*1：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
- \*2：試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又はf<sub>2</sub>関数の値が55以上である。

表IV-7. 最終比較時点における試験製剤（ペプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」）の平均溶出率と個々の溶出率の比較（n=12）

試験条件		最終比較 時点	個々の溶出率（%）		平均値との差の 最大値（%）	判定
回転数	試験液		最小値～最大値	平均値		
50rpm	pH1.2	90分	73～95	91	18	適合*1
	pH5.0	240分	94～99	97	3	適合*1
	pH6.8	360分	63～68	66	3	適合*2
	水	30分	75～94	89	14	適合*1
100rpm	pH5.0	120分	88～94	90	4	適合*1

判定基準

- \*1：試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
- \*2：試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

#### 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

## IV. 製剤に関する項目

---

### (2) 包装

〈ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」〉

100 錠 [PTP (10 錠×10)]

500 錠 [PTP (10 錠×50)]

300 錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」〉

100 錠 [PTP (10 錠×10)]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

内袋：ポリエチレン、アルミニウム

バラ包装

容器：ポリエチレン

蓋：ポリプロピレン、ポリエチレン

詰め物：ポリエチレン

乾燥剤：活性炭、シリカゲル

### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

### 12. その他

自動錠剤分包機による分包試験

ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」を自動錠剤分包機（Crestage-Lite SLY-045J1、FUS-051J1 株式会社タカゾノ）の最上段のカセットに充填し、標準の速度で分包（5 錠/包×20 包×3 回）した結果、1 包当たりの錠数は設定値どおりであり、錠剤の割れ欠けは認められなかった<sup>8)</sup>。

## 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

持続性心房細動

頻脈性不整脈（心室性）

○狭心症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈持続性心房細動〉

5.1 基本的に心房細動の持続時間が心電図検査又は自覚症状から7日以上持続していると判断された場合とすること。

5.2 心房細動の停止、及びその後の洞調律の維持を目的として投与すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈持続性心房細動〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日100mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は200mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

〈頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日200mgを1日2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

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 〈持続性心房細動〉

##### 国内後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

7 日以上持続する心房細動を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、ベプリジル塩酸塩水和物の心房細動停止における有効性が検証された。

心房細動停止効果及びその用量反応性に関する臨床試験成績は表のとおりであった。

表 V-1. 心房細動停止効果及びその用量反応性に関する臨床試験成績

投与群	有効例数／効果判定例数	有効率 (%)
プラセボ	1/29	3.4
100mg/日	12/32	37.5 <sup>注1)</sup>
200mg/日	20/29	69.0 <sup>注2)</sup>

注 1) プラセボに対して統計的有意 ( $p=0.001$ )

注 2) プラセボに対して統計的有意 ( $p<0.001$ ) 及び 100mg/日に対して統計的有意 ( $p=0.014$ )

副作用は、プラセボ群 30 例中 6 例 (20.0%) 11 件、100mg 群 33 例中 3 例 (9.1%) 8 件、200mg 群 29 例中 7 例 (24.1%) 11 件であった。主な副作用は、心電図 QT 延長 3 例 (いずれも 200mg 群)、心室性頻脈 2 例 (100mg 群及び 200mg 群で各 1 例) であった。なお、ベプリジル塩酸塩水和物との因果関係が否定できない心室性頻脈より死亡に至った症例が、200mg/日投与で 1 例認められた<sup>9)・10)</sup>。「VIII. 1. 警告内容とその理由」「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

##### 〈頻脈性不整脈 (心室性)〉

##### 国内臨床試験

心室性期外収縮を対象とした二重盲検比較試験の結果、ベプリジル塩酸塩水和物の有用性が認められた<sup>11)</sup>。

##### 〈狭心症〉

##### 国内臨床試験

労作狭心症及び労作兼安静狭心症を対象とした二重盲検比較試験の結果、ベプリジル塩酸塩水和物の有用性が認められた。

なお、不安定狭心症、異型狭心症に対する有用性は確立していない<sup>12)~14)</sup>。

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

---

### (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

該当しない

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

### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

Vaughan Williams 分類の I 群に属する化合物 (Na<sup>+</sup>チャンネル遮断薬)

一般名：シベンゾリンコハク酸塩、プロバフェノン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩、ピルシカイニド塩酸塩水和物等

Vaughan Williams 分類の III 群に属する化合物 (K<sup>+</sup>チャンネル遮断薬)

一般名：アミオダロン塩酸塩等

Vaughan Williams 分類の IV 群に属する化合物 (Ca<sup>2+</sup>チャンネル遮断薬)

一般名：ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩

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

ベプリジル塩酸塩水和物は、心筋細胞の Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及び Ca<sup>2+</sup> (L 型及び T 型) チャンネルを抑制し、心房筋、房室結節、心室筋などの最大脱分極速度を減少させ、また不応期を延長させるなどの作用により抗不整脈作用を示す。さらに、冠血管を拡張させ、心拍数及び末梢血管抵抗を減少させるなどの作用により心筋の酸素需給バランスを改善する<sup>15)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗頻脈性不整脈作用

実験的頻脈性不整脈に対する作用

###### ① 心室性頻脈モデル

アコニチン誘発 (モルモット)、左冠動脈結紮 (イヌ、ラット)、心筋梗塞犬及びジギタリス化犬における電気刺激誘発による不整脈モデル実験等において、心室頻拍、心室細動の抑制並びに発現の遅延作用が認められている<sup>16)~20)</sup>。

###### ② 心房細動モデル

右心房高頻度刺激誘発 (覚醒イヌ) 心房細動モデルにおいて、有効不応期の短縮に対する軽減・回復作用が観察されるとともに、L 型 Ca<sup>2+</sup>チャンネルの mRNA レベルの低下が抑制される心房細動誘発電氣的リモデリングに対する改善作用が認められている<sup>21)、22)</sup>。

#### 電気生理学的作用

##### ① 各種 K<sup>+</sup>チャンネルに対する作用

モルモット単離心筋細胞における遅延整流 K<sup>+</sup>電流の速い成分 (I<sub>Kr</sub>) 及び遅延整流 K<sup>+</sup>電流の遅い成分 (I<sub>Ks</sub>)、ヒト胎児腎細胞株 HEK293 細胞に発現させたヒト Kv1.5 チャンネルの非常に速い活性化過程を示す遅延整流 K<sup>+</sup>電流 (I<sub>Kur</sub>) をいずれも濃度依存的に抑制する。また、アセチルコリン感受性 K<sup>+</sup>電流 (I<sub>K,Ach</sub>)、ATP 感受性 K<sup>+</sup>電流 (I<sub>K,ATP</sub>) 並びに細胞内 Na<sup>+</sup>誘発 K<sup>+</sup>電流 (I<sub>K,Na</sub>) も濃度依存的に抑制する。この他にも、プルキンエ線維 (ヒツジ) において、内向き整流性電流 (I<sub>K1</sub>)、遅延整流性外向き電流 (I<sub>K</sub>) 及び一過性外向き電流 (I<sub>to</sub>) を濃度依存的に抑制する<sup>23)~27)</sup>。

##### ② Ca<sup>2+</sup>チャンネルに対する作用

心室筋 (モルモット) において、Ca<sup>2+</sup>電流 (I<sub>Ca</sub>) を濃度依存的に抑制する。モルモット単離心筋細胞の L 型 Ca<sup>2+</sup>チャンネルのほかに T 型 Ca<sup>2+</sup>チャンネルも抑制する<sup>28)、29)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### ③Na<sup>+</sup>チャネルに対する作用

心室筋（ラット）において Na<sup>+</sup>電流（I<sub>Na</sub>）を濃度依存的に抑制し、心房筋及び心室筋（モルモット）、プルキンエ線維（ヒツジ）において、最大脱分極速度を抑制する<sup>18)、28)、30)、31)</sup>。

### ④活動電位に対する作用

洞房結節（ウサギ）、心房筋（モルモット）の活動電位持続時間（APD）を延長させる。また、プルキンエ線維（ヒツジ）においては、APD を短縮させる。なお、心房筋（モルモット）及び心室筋（モルモット）での静止電位には影響は認められていない<sup>18)、30)、31)</sup>。

### ⑤不応期に対する作用

心房筋（モルモット）、房室結節（ウサギ）、心室筋（ウサギ、イヌ）及びプルキンエ線維（イヌ）の不応期を延長させる<sup>16)、32)、33)</sup>。

### ⑥伝導時間に対する作用

心房－ヒス束間隔及びヒス束－心室間隔（ウサギ）の伝導時間を遅延させる<sup>33)</sup>。

## 2) 抗狭心症作用

### ①心筋の酸素需給バランス改善作用

摘出心臓標本（モルモット）及び麻酔開胸犬において、冠血管拡張による冠血流量を増大する<sup>34)~36)</sup>。

覚醒犬において、末梢血管抵抗を低下させ後負荷を軽減するとともに、心筋酸素消費量を減少する<sup>34)~36)</sup>。

### ②電位依存性 Ca<sup>2+</sup>チャネル及び受容体作動性 Ca<sup>2+</sup>チャネル抑制作用

摘出大動脈切片（ウサギ）において、K<sup>+</sup>及びフェニレフリンにより生ずる持続性収縮を濃度依存的に抑制し、電位依存性 Ca<sup>2+</sup>チャネル及び受容体作動性 Ca<sup>2+</sup>チャネルともに抑制することが示唆される<sup>37)</sup>。

### ③カルモデュリンに対する作用

Ca<sup>2+</sup>-カルモデュリン依存性ホスホジエステラーゼの活性及びCa<sup>2+</sup>-カルモデュリンによるミオシン軽鎖キナーゼの活性を阻害する<sup>38)、39)</sup>。

## (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

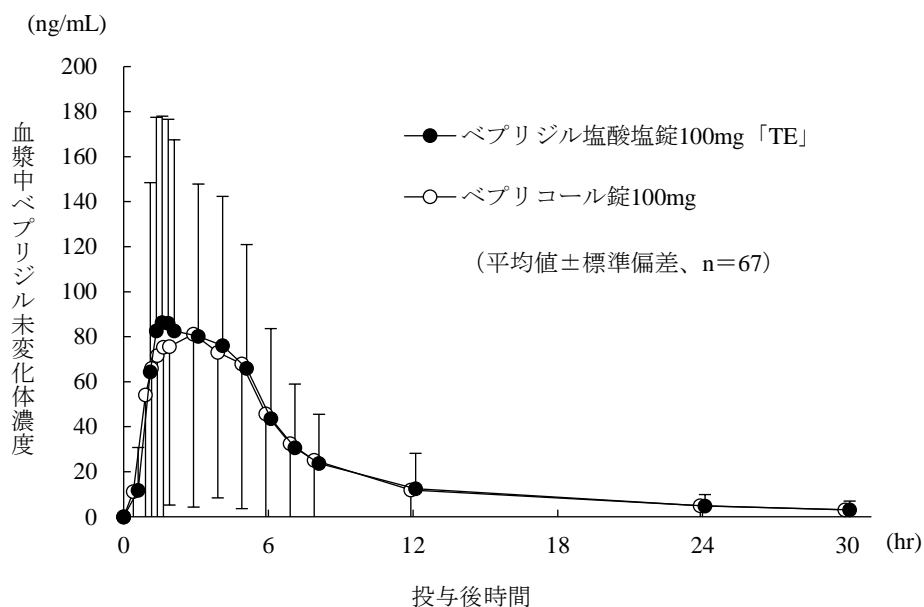
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

##### ①ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号に基づき、ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」とベプリコール錠 100mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ベプリジル塩酸塩水和物として 100mg）、健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について統計解析を行った結果、対数変換値の平均値の差の90%信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、かつ対数変換値の平均値の差が  $\log(0.90) \sim \log(1.11)$  の範囲内であることから、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>7)</sup>。



図VII-1. 健康成人男子にベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」を経口投与したときの血漿中ベプリジル未変化体濃度推移

表VII-1. 健康成人男子にベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」を経口投与したときの薬物動態パラメータ

(各被験者の薬物動態値から算出した値)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-30</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」	652.6±525.3	134.85±93.15	2.7±1.8	8.5±4.0 <sup>※</sup>
ベプリコール錠 100mg	638.9±560.9	125.97±89.38	2.7±1.4	7.9±4.0

(平均値±標準偏差、n=67、※：n=66)

血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### ②ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」

ベプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号に基づき、ベプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた<sup>7)</sup>。「IV. 9. 溶出性」の項参照

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ノンコンパートメントモデルを用いて薬物動態パラメータを算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

100mg：絶食単回経口投与時  $0.1142 \pm 0.0773 \text{hr}^{-1}$ （健康成人男子 66 例、平均値±標準偏差）<sup>7)</sup>

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (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

## 4. 吸収

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

#### (3) 乳汁への移行性

ラットで乳汁中への移行が報告されている。(「VIII. 6. (6)授乳婦」の項参照)

#### (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

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

#### (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活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄

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

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 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（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

持続性心房細動患者を対象とした国内臨床試験において、心室頻拍から死亡に至った症例がみられ、心房細動及び心房粗動の患者を対象とした臨床研究において、Torsade de pointes を 0.9% (4/459 例) に発現したとの報告があるので、過度の QT 延長、Torsade de pointes の発現に十分注意すること。[11.1.1、17.1.1 参照]

(解説)

「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照

### 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 うっ血性心不全のある患者 [心不全を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 高度の刺激伝導障害（房室ブロック、洞房ブロック）のある患者 [刺激伝導をさらに抑制し、完全房室ブロックや高度の徐脈を引き起こすおそれがある。] [9.1.2 参照]
- 2.3 著明な洞性徐脈のある患者 [洞機能を抑制する作用があり、より強い徐脈状態となるおそれがある。]
- 2.4 著明な QT 延長のある患者 [QT 延長作用により、新たな不整脈を誘発するおそれがある。]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.6 リトナビル、サキナビルメシル酸塩、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、イトラコナゾール、アミオダロン塩酸塩（注射）、エリグルスタット酒石酸塩、シポニモドフマル酸を投与中の患者 [10.1 参照]

### 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

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

- 8.1 本剤は、血中濃度が定常状態に達するまで通常 3 週間を要する。このためこの間は十分な効果が発現しないことがあるので、増量が必要な場合にはこの期間を過ぎてから行うこと。本剤による催不整脈作用は投与初期ばかりでなく増量時にも起こるおそれがあるので、用量の調整は慎重に行うこと。投与開始後又は増量後、少なくとも 3 週間は 1 週間毎に診察、心電図検査を行い、心電図 QT 間隔の過度の延長あるいは高度の徐脈、血圧低下、心拡大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。
- 8.2 本剤の投与に際しては頻回に患者の状態を観察し、定期的に心電図、脈拍、血圧、心胸比を調べる。診察時には原則として心電図を測定し、過度の 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し、電解質等の血液検査を実施すること。 [9.1.1、9.1.8、9.8.1 参照]
- 8.3 本剤投与前に血清カリウム濃度を測定し、低カリウム血症の場合にはあらかじめ適切な処置を行った後、本剤を投与すること。

(次ページへつづく)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.4 本剤投与中に間質性肺炎（投与開始4ヶ月以内に多い）があらわれることがあり、致死的な場合もあるので、臨床症状を十分に観察し、定期的に胸部X線等の検査を実施すること。[11.1.3 参照]
- 8.5 カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- 8.6 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。
- 〈持続性心房細動〉
- 8.7 重篤な臨床症状のため、1日200mgから投与を開始する場合は、原則として患者を入院させて医師の厳重な管理下に置き、患者の安全性を十分に確保すること。
- 8.8 心房細動患者の細動停止後も、洞調律維持を目的として投与されるが、安全使用の観点から漫然と投与することを避けるため、本剤の投与開始時又は増量時から定期的に、患者の心電図や臨床症状等を十分に観察し、必要に応じて減量又は休薬についても考慮すること。
- 8.9 本剤の投与開始後、一定期間経過後も、持続性心房細動が持続し、除細動効果が得られる可能性が低いと判断された場合には、投与を中止すること。（国内臨床試験では、本剤投与後に除細動した症例では、そのほとんどが投与開始後6週間以内に洞調律化を認めた。）
- 8.10 発作停止時に洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性が高くなるので、十分注意すること。
- 〈頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症〉
- 8.11 1日用量200mgを超えて投与する際は、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。

### 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

###### 〈効能共通〉

##### 9.1.1 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者

心室頻拍、心室細動が発現するおそれが高い。特に、心不全を来すおそれのある患者では、本剤を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し、開始後1～2週間は入院させること。[8.2 参照]

##### 9.1.2 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 [ただし、高度の刺激伝導障害（房室ブロック、洞房ブロック）のある患者を除く]

刺激伝導抑制作用により、これらの障害をさらに悪化させるおそれがある。[2.2 参照]

##### 9.1.3 重篤な心室機能障害のある患者

心室機能を抑制する作用により、より強い心室機能障害を起こすおそれがある。

##### 9.1.4 過度に血圧の低い患者

さらに血圧を下げるおそれがある。

##### 9.1.5 血清カリウム低下やマグネシウム低下などの電解質異常のある患者

QT延長により、新たな不整脈を誘発することがある。

##### 9.1.6 U波を認めた患者

U波を認めた患者の中に、失神発作例が報告されている。

##### 9.1.7 クモ膜下出血や頭蓋内出血の患者

QT延長があらわれやすい。

(次ページへつづく)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9.1.8 他の抗不整脈薬を併用している患者

本剤を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。有効性、安全性が確立していない。 [8.2 参照]

#### 〈持続性心房細動〉

### 9.1.9 器質的心疾患（虚血性心疾患や心筋症等）のある患者

少量から開始し治療上必要な最小限にとどめるなど、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。著明な心電図 QT 延長に引き続く催不整脈作用があらわれる可能性がある。

## (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

排泄遅延により、副作用があらわれるおそれがある。

## (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

代謝遅延により、副作用があらわれるおそれがある。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (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。生殖・発生毒性試験（ラット）で分娩障害、出生児の体重増加抑制及び生存率の低下が報告されている。 [2.5 参照]

## (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。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

9.8.1 入院させて投与を開始することが望ましい。本剤を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。 [8.2 参照]

9.8.2 慎重に投与すること。一般に高齢者では、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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル （ノービア） サキナビルメシル酸塩 （インビラーゼ） アタザナビル硫酸塩 （レイアタツ） ホスアンプレナビルカルシウム 水和物 （レクシヴァ） [2.6 参照]	心室頻拍等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	これらの薬剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
イトラコナゾール （イトリゾール） [2.6 参照]	本剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。	これらの薬剤のチトクローム P450 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される可能性がある。
アミオダロン塩酸塩（注射） （アンカロン注） [2.6 参照]	併用により Torsade de pointes を起こすことがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増強すると考えられる。
エリグルスタット酒石酸塩 （サデルガ） [2.6 参照]	併用により QT 延長等を生じるおそれがある。	
シボニモドフマル酸 （メーゼント） [2.6 参照]	併用により Torsade de pointes 等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。	シボニモドフマル酸の投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

#### (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
血清カリウム値を低下させる薬剤 利尿剤等	不整脈を誘発することがある（本剤投与前に血清カリウム濃度を測定し、低カリウム血症の場合はあらかじめ適切な処置を行った後、本剤を投与すること）。	カリウム値が低下すると房室伝導が抑制され、本剤の投与により新たな不整脈を誘発することがある。
QT を延長する薬剤 キニジン等	不整脈を誘発することがある。	本剤は QT 延長作用があり、併用による過度の QT 延長が考えられる。

（次ページへつづく）



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	ジゴキシンの中毒症状（頭痛、嘔気、めまい等）があらわれることがあるので、必要があればジゴキシンを減量する。	ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスを減少させ、ジゴキシンの血中濃度を上昇させると考えられる。
β遮断薬 プロプラノロール塩酸塩等	徐脈があらわれることがある。	本剤及びβ遮断薬は相互に房室伝導抑制作用を有する。
Ca拮抗薬 ベラパミル塩酸塩等		本剤及びCa拮抗薬は相互に房室伝導抑制作用を有する。

### 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 QT延長（4.2%）、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）（0.2%）、心室細動（頻度不明）、洞停止（0.1%未満）、房室ブロック（0.1%未満）

QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、心室細動、洞停止、房室ブロック、アダムス・ストークス症候群があらわれることがあるので、定期的かつ必要に応じて心電図検査を行い、異常な変動や症状が認められた場合には投与を中止し、リドカイン、硫酸マグネシウム水和物、イソプレナリン塩酸塩の静注、除細動やペーシング等の適切な処置を行うこと。〔1、17.1.1参照〕

##### 11.1.2 無顆粒球症（頻度不明）

無顆粒球症（初期症状：発熱、下痢、貧血、全身倦怠等）が報告されている<sup>40</sup>。

##### 11.1.3 間質性肺炎（0.1%未満）

致死的な場合もあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

〔8.4参照〕

（解説）

11.1.1 「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	徐脈、T波異常、動悸	失神発作
肝臓	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇、肝機能異常	
血液	白血球減少	
精神神経系	頭痛、めまい、ふらつき感	

（次ページへつづく）

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	嘔気、胃部不快感、腹部不快感、食欲不振、下痢、便秘、胸やけ、口渇	
過敏症	発疹	
その他	倦怠感、排尿障害、発熱、胸部不快感、ほてり	

発現頻度は、臨床試験及び使用成績調査から算出した。

### 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

#### 13. 過量投与

##### 13.1 症状

QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、心室細動、アダムス・ストークス症候群等の発現が予想される。

##### 13.2 処置

心電図検査による異常な変動や症状が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するとともに心電図等で経過観察を十分に行い、症状に応じてリドカイン、硫酸マグネシウム水和物、イソプレナリン塩酸塩の静注、除細動やペーシング等の適切な処置を行うこと。本剤は半減期が長く、症状がすぐには消失しないことがあるので注意すること。

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

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。

<参考>

飲み忘れた場合は、気がついた時にできるだけ早く1回分を服用する。ただし、次の服用時間が近い場合は1回飛ばして、次の通常の服用時間に1回分服用する。絶対に2回分を一度に服用することは避けること。

（飲み忘れ時の対応は、病態及び併用薬剤等により様々であり、個々のケースに応じた対応が望ましいと考えられるが、参考として目安を示した。）

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (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

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

「VIII. 6. (5)妊婦」の項参照

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ペプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」、100mg 「TE」

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：ペプリジル塩酸塩水和物 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

分割後は遮光して保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：ペプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」・100mg 「TE」を服用される患者さんへ

（「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ペプリコール錠 50mg、100mg

同効薬：ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、ニフェジピン、シベンゾリンコハク酸塩、プロパフェノン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩、ピルシカイニド塩酸塩水和物、アミオダロン塩酸塩等

### 7. 国際誕生年月日

該当資料なし

### 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

販売名	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
ペプリジル塩酸塩錠 50mg 「TE」	2023年8月15日	30500AMX00223000	2023年12月8日	2024年2月5日
ペプリジル塩酸塩錠 100mg 「TE」		30500AMX00224000		

### 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

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

該当しない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

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。

### 13. 各種コード

販売名	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)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ベプリジル塩酸塩錠 50mg「TE」	2129011F1043	2129011F1043	129516001	622951601
ベプリジル塩酸塩錠 100mg「TE」	2129011F2040	2129011F2040	129517701	622951701

### 14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

本剤を投与している持続性心房細動又は頻脈性不整脈（心室性）患者に対して、薬物血中濃度を測定して計画的な治療管理を行った場合、「特定薬剤治療管理料」の算定が認められている。

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 日本公定書協会編: 医療用医薬品 品質情報集 No.30. 薬事日報社. 2010: 259
- 2) トーアエイヨー社内資料: 加速試験 (50mg) [BPR0004]
- 3) トーアエイヨー社内資料: 加速試験 (100mg) [BPR0005]
- 4) トーアエイヨー社内資料: 無包装状態での安定性試験 (50mg) [BPR0006]
- 5) トーアエイヨー社内資料: 無包装状態での安定性試験 (100mg) [BPR0007]
- 6) トーアエイヨー社内資料: 分割による影響 [BPR0008]
- 7) 永田淑子ほか: 診療と新薬. 2023; 60(9): 529-542
- 8) トーアエイヨー社内資料: 分包機による分包試験 [BPR0009]
- 9) Yamashita T, et al.: Circ J. 2009; 73(6): 1020-1027 (PMID: 19359813)
- 10) 有害事象の解析 (ベプリコール錠: 2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.4.2.1)
- 11) 加藤和三ほか: 臨床医薬. 1989; 5(suppl-1): 41-58
- 12) 加藤和三ほか: 臨床医薬. 1989; 5(suppl-1): 59-76
- 13) 池田こずえほか: 臨床医薬. 1988; 4(7): 1197-1213
- 14) 森下大樹ほか: 臨床医薬. 1988; 4(7): 1185-1196
- 15) 効力を裏付ける試験 (ベプリコール錠: 2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.2.1)
- 16) Labrid C, et al.: Arch Int Pharmacodyn Ther. 1981; 249(1): 87-97 (PMID: 6971633)
- 17) Marshall R J, et al.: Br J Pharmacol. 1981; 73(2): 471-479 (PMID: 6786404)
- 18) Kane K A, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1980; 2(2): 193-203 (PMID: 6171686)
- 19) Lynch J J, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1985; 234(1): 72-80 (PMID: 3874285)
- 20) Keren G, et al.: Am Heart J. 1984; 108(5): 1236-1243 (PMID: 6333809)
- 21) Sato D, et al.: Circ J. 2006; 70(2): 206-213 (PMID: 16434817)
- 22) Nishida K, et al.: J Cardiovasc Electrophysiol. 2007; 18(7): 765-772 (PMID: 17472715)
- 23) Wang J C, et al.: Br J Pharmacol. 1999; 128(8): 1733-1738 (PMID: 10588929)
- 24) Kobayashi S, et al.: Eur J Pharmacol. 2001; 430(2-3): 149-157 (PMID: 11711026)
- 25) Hara Y, et al.: Br J Pharmacol. 1995; 116(6): 2750-2756 (PMID: 8591000)
- 26) Li Y, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1999; 291(2): 562-568 (PMID: 10525072)
- 27) Berger F, et al.: Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1989; 339(6): 638-646 (PMID: 2475788)
- 28) Yatani A, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1986; 237(1): 9-17 (PMID: 2420970)
- 29) Cohen C J, et al.: J Gen Physiol. 1992; 100(4): 703-728 (PMID: 1281221)
- 30) Winslow E, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1981; 3(4): 655-667 (PMID: 6167797)
- 31) Anno T, et al.: Br J Pharmacol. 1984; 81(4): 589-597 (PMID: 6609738)
- 32) Kato R, et al.: Am Heart J. 1986; 111(2): 271-279 (PMID: 3484892)
- 33) Anno T, et al.: Br J Pharmacol. 1984; 81(1): 41-47 (PMID: 6608388)
- 34) Flaim S F, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1985; 234(1): 63-71 (PMID: 2409274)
- 35) Michelin M T, et al.: Therapie. 1977; 32(4): 485-499 (PMID: 605426)
- 36) Buckley J P, et al.: Drug Dev Res. 1983; 3: 535-544
- 37) Winslow E, et al.: Eur J Pharmacol. 1986; 131(2-3): 219-228 (PMID: 3493158)
- 38) Itoh H, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1984; 230(3): 737-741 (PMID: 6088765)
- 39) Itoh H, et al.: Biochem Pharmacol. 1986; 35(2): 217-220 (PMID: 3484629)
- 40) Physicians' Desk Reference 51 ed. 1997: 1597-1599

## X I . 文献

---

- 41) トーアエイヨー社内資料: 粉砕による影響 [BPR0010]
- 42) トーアエイヨー社内資料: 簡易懸濁試験 [BPR0011]

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は外国では発売されていない。(2024年2月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

本剤を乳鉢で粉砕し、30号（500 $\mu$ m）のふるいで篩過したものについて安定性試験を実施した。温度、湿度及び光により性状に変化（白色から微黄白色に変化）が認められた。溶出性及び含量に変化は認められなかった。また、粉砕するとフィルムコーティングによるマスキングの効果がなくなり、苦味が生じる可能性がある<sup>4)</sup>。

表ⅩⅢ-1. 粉砕後の安定性

製剤	項目	開始時	温度		湿度		光	
			40℃		30℃ 75%RH		D65 蛍光ランプ照射	
			ガラス瓶 (密栓)		ガラスシャーレ (開放)		ガラスシャーレ (蓋あり)	
			1ヵ月	3ヵ月	1ヵ月	3ヵ月	60万 lx・hr	120万 lx・hr
50mg錠	性状	注1	注2	注2	注2	注2	注2	注2
	溶出性（30分間の溶出率（%））	102	104	105	106	106	102	103
	含量（表示量に対する（%））※	98.8	100.2	100.8	100.7	100.2	98.8	99.8
100mg錠	性状	注1	注2	注2	注2	注2	注2	注2
	溶出性（45分間の溶出率（%））	101	104	102	102	102	101	101
	含量（表示量に対する（%））※	101.1	101.0	101.0	100.8	102.3	99.4	100.0

1ロット3回測定の平均値

注1：白色の粉末であった。

注2：微黄白色の粉末であった。

※含量は粉砕・篩過により損失したフィルムコーティング膜の分を補正した値を示す。

## XIII. 備考

### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

#### <試験方法>

注入器の押し子部を抜き取り、注入器内に本剤をそのまま1個投入して押し子を戻し、注入器に約55℃のお湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置した。5分後に注入器を手で180度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行った。

得られた懸濁液をチューブ(8Fr)の注入端より、約2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30cmの高さにセットした。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、注入器内・チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

#### <結果>

表XIII-2. 崩壊・懸濁性及び通過性<sup>42)</sup>

	崩壊・懸濁性	通過性
ベプリジル塩酸塩錠 50mg「TE」	5分では崩壊・懸濁しなかったが、10分以内に崩壊・懸濁した。	8Frのチューブを通過したが、注入器内に白色の残渣を認めた。
ベプリジル塩酸塩錠 100mg「TE」	5分では崩壊・懸濁しなかったが、10分以内に崩壊・懸濁した。	8Frのチューブを通過したが、注入器内に白色の残渣を認めた。

## 2. その他の関連資料

患者用説明書 (A5判)



