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 2008 に準拠して作成

不整脈治療剤

日本薬局方　アプリンジン塩酸塩カプセル

アプリトーン®カプセル10

アプリトーン®カプセル20

APRITONE CAPSULES

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	アプリトーン®カプセル 10 1 カプセル中　日本薬局方　アプリンジン塩酸塩　10mg アプリトーン®カプセル 20 1 カプセル中　日本薬局方　アプリンジン塩酸塩　20mg
一般名	和名：アプリンジン塩酸塩（JAN） 洋名：Aprindine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1998 年　1 月 26 日 薬価基準収載年月日：1998 年　7 月 10 日 発売年月日　：1998 年　8 月　3 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売：ニプロファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロファーマ株式会社　製品情報室 TEL:0120-226-898　FAX:06-6231-9849 医療関係者向けホームページ http://www.np.nipro-pharma.co.jp/

本ＩＦは 2010 年 2 月改訂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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
http://www.info.pmda.go.jp/　にてご確認ください。

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応してきている。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年が経過した現在，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新たなＩＦ記載要領が策定された。

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 2008」（以下，「ＩＦ記載要領 2008」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2008」は，平成21年4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2008」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2008」においては，従来の主にＭＲによる紙媒体での提供に替え，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，医療機関でのＩＴ環境によっては必要に応じてＭＲに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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があり，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，今後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。

（2008 年 9 月）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

Ⅱ．名称に関する項目

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

Ⅲ．有効成分に関する項目

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

Ⅳ．製剤に関する項目

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

Ⅴ．治療に関する項目

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

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 9
2. 薬理作用 …… 9

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …… 10
2. 薬物速度論的パラメータ …… 11
3. 吸収 …… 12
4. 分布 …… 12
5. 代謝 …… 12
6. 排泄 …… 13
7. 透析等による除去率 …… 13

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 …… 19
2. 毒性試験 …… 19

X．管理的事項に関する項目

1. 規制区分 …… 20
2. 有効期間又は使用期限 …… 20
3. 貯法・保存条件 …… 20
4. 薬剤取扱い上の注意点 …… 20
5. 承認条件等 …… 20
6. 包装 …… 20
7. 容器の材質 …… 20
8. 同一成分・同効薬 …… 21
9. 国際誕生年月日 …… 21
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 21
11. 薬価基準収載年月日 …… 21
12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 21
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 …… 21
14. 再審査期間 …… 21
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 …… 21
16. 各種コード …… 21
17. 保険給付上の注意 …… 21

XI．文献

1. 引用文献 …… 22
2. その他の参考文献 …… 22

XII．参考資料

1. 主な外国での発売状況 …… 23
2. 海外における臨床支援情報 …… 23

XIII．備考

その他の関連資料 …… 24

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

アプリンジン塩酸塩は、1969 年にベルギーで合成された不整脈治療剤であり、本邦では 1987 年に上市されている。

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

２．製品の治療学的・製剤学的特性

○本剤は、心筋細胞に対する電気生理学的作用による分類（Vaughan-Williams の分類）で Ia と Ib の両特性を有する抗不整脈薬である。

○臨床的には、他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合の頻脈性不整脈に有用性が認められている。

○重大な副作用としては、催不整脈、無顆粒球症、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがある（頻度不明）。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和　　名：アプリトーン®カプセル 10
　　アプリトーン®カプセル 20

（２）洋　　名：APRITONE CAPSULES

（３）名称の由来：有効成分のアプリンジン塩酸塩よりアプリトーンと命名し、剤形及び含量を付した。

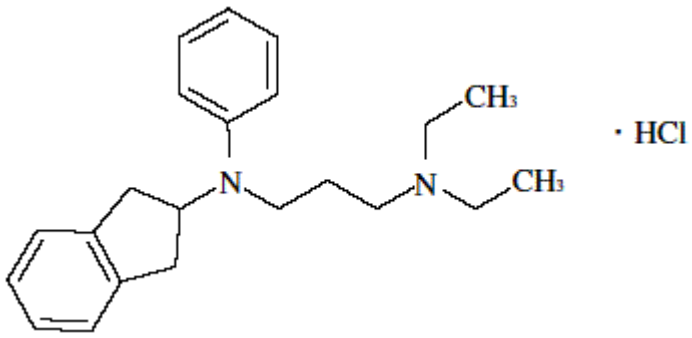
２．一般名

（１）和　名（命名法）：アプリンジン塩酸塩（JAN）

（２）洋　名（命名法）：Aprindine Hydrochloride（JAN）

（３）ステム　　：不明

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{30}N_2$・HCl

分子量：358.95

５．化学名（命名法）

N-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-2-yl)-*N*′,*N*′-diethyl-*N*-phenylpropane-1,3-diamine mono-hydrochloride (IUPAC)

６．慣用名，別名，略号，記号番号

別名：塩酸アプリンジン

７．CAS 登録番号

33237-74-0

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末であり、味は苦く、舌を麻ひする。

（２）溶解性

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

（３）吸湿性

該当資料なし

（４）融点（分解点），沸点，凝固点

融点：127～131℃

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値[1)]

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

２．有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に褐色となる。

３．有効成分の確認試験法[1)]

日本薬局方の医薬品各条の「アプリンジン塩酸塩」確認試験法による。

４．有効成分の定量法[1)]

日本薬局方の医薬品各条の「アプリンジン塩酸塩」定量法による。

Ⅳ．製剤に関する項目

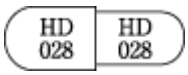
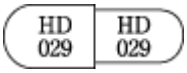
１．剤形

（１）剤形の区別，規格及び性状

1)区別：硬カプセル剤

2)性状：下記表に記載

3)規格：下記表に記載

販　売　名		アプリトーン® カプセル 10	アプリトーン® カプセル 20
外　　形		 4 号カプセル	 4 号カプセル
		キャップ、ボディ： うすいだいだい色の硬カプセル	キャップ、ボディ： だいだい色の硬カプセル
内　容　物		白色～微黄白色の粒及び粉末	
大きさ	長径（mm）	14.2	
	短径（mm）	5.1	
	内容重量(mg)	150	
識別コード		HD-028	HD-029

（２）製剤の物性：該当資料なし

（３）識別コード：上記表に記載

（４）pH，浸透圧比，粘度，比重，無菌の旨及び安定な pH 域等：該当資料なし

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量

アプリトーン®カプセル 10

1 カプセル中　日本薬局方　アプリンジン塩酸塩　10mg

アプリトーン®カプセル 20

1 カプセル中　日本薬局方　アプリンジン塩酸塩　20mg

（２）添加物

カプセル内容物：乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、黄色 5 号、ラウリル硫酸ナトリウム

（３）その他

該当資料なし

３．懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

４．製剤の各種条件下における安定性

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①アプリトーン®カプセル 10 [2)]

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

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

（n=3）

②アプリトーン®カプセル 20 [3)]

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

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

（n=3）

長期保存試験

試験条件：室温（1～30℃）

①アプリトーン®カプセル 10 [4)]

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

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

（n=3）

②アプリトーン®カプセル 20 [5)]

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

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

（n=3）

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

5．調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7．溶出性

＜公的溶出規格への適合＞

①アプリトーン®カプセル 10 [6)]

方法　　：日本薬局方 溶出試験法（パドル法）

試験液　：水　900mL

回転数　：50rpm

試験結果：15 分以内に 80%以上溶出した。

②アプリトーン®カプセル 20 [7)]

方法　　：日本薬局方 溶出試験法（パドル法）

試験液　：水　900mL

回転数　：50rpm

試験結果：15 分以内に 80%以上溶出した。

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

８．生物学的試験法

該当しない

９．製剤中の有効成分の確認試験法[8)]

日本薬局方の医薬品各条の「アプリンジン塩酸塩カプセル」確認試験法による。

10．製剤中の有効成分の定量法[8)]

日本薬局方の医薬品各条の「アプリンジン塩酸塩カプセル」定量法による。

11．力価

該当しない

12．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13．治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14．その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合

頻脈性不整脈

２．用法及び用量

通常、成人にはアプリンジン塩酸塩として、1日40mgより投与を始め、効果が不十分な場合は60mgまで増量し、1日2～3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

３．臨床成績

（１）臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

（２）臨床効果

該当資料なし

（３）臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

（４）探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

（５）検証的試験

１）無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

２）比較試験

該当資料なし

３）安全性試験

該当資料なし

４）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

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

該当資料なし

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ジソピラミド、プロカインアミド、プロパフェノン、リドカイン、メキシレチン

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

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

（２）薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ．薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移・測定法

（１）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（２）最高血中濃度到達時間 [9)]

健康成人男子に、アプリトーン®カプセル 10 を 4 カプセル（アプリンジン塩酸塩として 40mg）絶食時経口投与した時の Tmax は約 2.3 時間であった。

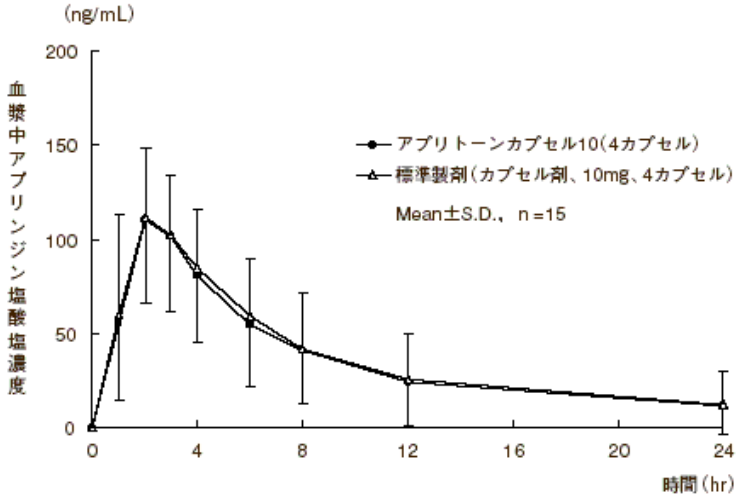
（３）臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験ガイドライン

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

①アプリトーン®カプセル 10 [9)]

アプリトーン®カプセル 10 と標準製剤のそれぞれ 4 カプセル（アプリンジン塩酸塩として 40mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与して LC-MS 法にて血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（$AUC_{0\rightarrow24hr}$、Cmax）の平均値の差の 95%信頼区間は±20%の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



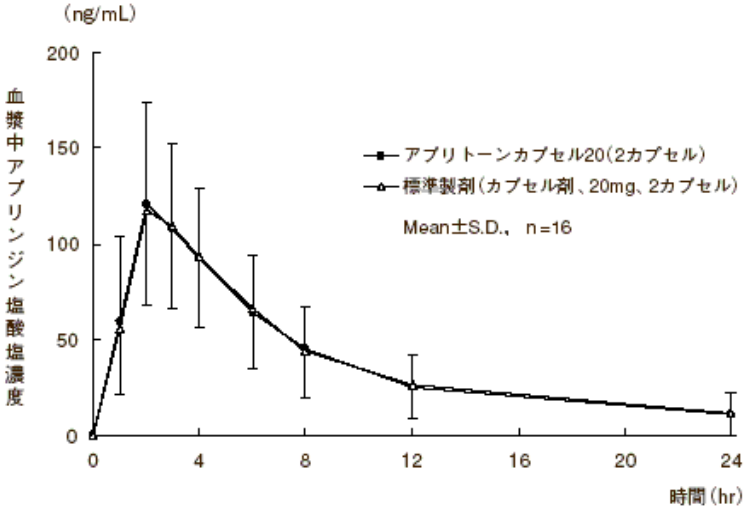
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow24hr}$ (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アプリトーン®カプセル 10（4 カプセル）	885.74±568.90	112.64±43.85	2.27±0.59	8.22±5.45
標準製剤（カプセル剤、10mg、4 カプセル）	925.62±542.18	118.77±43.47	2.07±0.59	7.26±4.47

(Mean±S.D.,n=15)

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

②アプリトーン®カプセル 20 [10)]

アプリトーン®カプセル 20 と標準製剤のそれぞれ 2 カプセル（アプリンジン塩酸塩として 40mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与して LC-MS 法にて血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（$AUC_{0\rightarrow24hr}$、Cmax）の平均値の差の 95%信頼区間は±20%の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow24hr}$ (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アプリトーン®カプセル 20（2 カプセル）	954.62±479.71	127.72±54.59	2.50±0.73	6.25±3.04
標準製剤（カプセル剤、20mg、2 カプセル）	962.94±457.04	124.14±48.10	2.44±0.63	11.31±18.75

(Mean±S.D.,n=16)

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

（4）中毒域

該当資料なし

（5）食事・併用薬の影響

該当資料なし

（6）母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

（1）コンパートメントモデル

該当資料なし

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（３）バイオアベイラビリティ

該当資料なし

（４）消失速度定数

該当資料なし

（５）クリアランス

該当資料なし

（６）分布容積

該当資料なし

（７）血漿蛋白結合率

該当資料なし

３．吸収

該当資料なし

４．分布

（１）血液－脳関門通過性

該当資料なし

（２）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（３）乳汁への移行性

＜参考＞

動物（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

（４）髄液への移行性

該当資料なし

（５）その他の組織への移行性

該当資料なし

５．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

肝臓

主要代謝物はアプリンジンのデスエチル体及び水酸化体[1)]。

（２）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種[1)]

CYP2D6

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４）代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

（５）活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

６．排泄

（１）排泄部位及び経路

該当資料なし

（２）排泄率

該当資料なし

（３）排泄速度

該当資料なし

７．透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

現段階では定められていない。

２．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1.重篤な刺激伝導障害（完全房室ブロック等）のある患者［刺激伝導障害が増悪するおそれがある。］

2.重篤なうっ血性心不全の患者［心筋収縮力低下により、心不全が悪化するおそれがある。］

3.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

３．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

現段階では定められていない。

４．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

現段階では定められていない。

５．慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1)基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者

2)軽度の刺激伝導障害（不完全房室ブロック、脚ブロック等）のある患者［刺激伝導障害が増悪するおそれがある。］

3)著明な洞性徐脈の患者［徐脈を助長するおそれがある。］

4)重篤な肝・腎機能障害のある患者［肝・腎機能障害が増悪するおそれがある。更に、本剤は肝代謝型の薬剤であるため、肝機能障害のある患者では血中アプリンジン濃度が上昇するおそれがある。］

5)うっ血性心不全の患者［心筋収縮力低下により、心不全が悪化するおそれがある。］

6)パーキンソン症候群の患者［パーキンソン様症状が増悪するおそれがある。］

7)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

8)血清カリウム低下のある患者［QT 延長、催不整脈（torsades de pointes 等）等が発現するおそれがある。］

6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

1)本剤の投与中に、**無顆粒球症**、顆粒球減少あるいは白血球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うことが必要であり、異常が認められた場合には投与を中止すること。なお、無顆粒球症による死亡例が報告されている。

2)本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比を定期的に調べること。PQ 延長、QRS 幅増大、QT 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、少量から投与を開始するなど投与量に十分注意するとともに、**頻回に心電図検査を実施**すること。

(1)うっ血性心不全の患者又は基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）があり、心不全を来すおそれのある患者［心室頻拍、心室細動等が発現するおそれが高いので、投与開始後 1～2 週間は入院させること。］

(2)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(3)他の抗不整脈薬との併用［有効性、安全性が確立していない。］

3)本剤の投与中に、AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH 等の肝・胆道系酵素値及び総ビリルビンの上昇があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。特に投与初期においては、2 週間に 1 回、検査を行うことが望ましい。

4)本剤の投与中に、手指振戦、めまい、ふらつき等の精神神経系症状が発現し、増悪する傾向がある場合には、直ちに減量又は投与を中止すること（精神神経系の症状は用量依存的に発現しやすい。）。また、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない**よう注意すること。

5)1 日用量 60mg を超えて投与する場合、副作用発現の可能性が増すので注意すること。［本剤は非線形の薬物動態を示すため、増量の際は注意すること。］

6)他の抗不整脈薬（ジソピラミドリン酸塩）でテルフェナジンとの併用により、QT 延長、心室性不整脈を起こしたと報告されている。

7．相互作用

（1）併用禁忌とその理由

現段階では定められていない。

（2）併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジソピラミド **キニジン** **メキシレチン**	動物試験で作用増強が報告されていることから、刺激伝導障害（房室ブロック、脚ブロック等）を起こすおそれがあるので、慎重に投与すること。	両剤が心筋の最大脱分極速度を抑制することから、刺激伝導系の抑制作用を相加的又は相乗的に増強すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
局所麻酔剤 ・メピバカイン	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。	両剤の中枢神経系及び心臓に対する作用が相加的に増強すると考えられる。
ジルチアゼム	両剤の血中濃度が上昇したと報告されているので、併用する場合には、両剤とも減量するなど注意すること。	両剤が肝臓の同一薬物代謝酵素（チトクローム P450）に影響を及ぼし、相互の血中濃度を上昇させる。
ベラパミル	本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には慎重に投与すること。	ベラパミルによる肝薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）に対する競合的阻害作用による。
アミオダロン	外国においてアプリンジンの血中濃度が上昇したと報告されているので、慎重に投与すること。	機序不明

8．副作用

（1）副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

（2）重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

(1)**催不整脈**

心室頻拍（torsades de pointes を含む）等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行い、異常が観察された場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)**無顆粒球症**

無顆粒球症（初期症状：発熱、咽頭痛、全身倦怠感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3)**間質性肺炎**

間質性肺炎（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤等の投与等の適切な処置を行うこと。

(4)**肝機能障害、黄疸**

AST（GOT)、ALT（GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（３）その他の副作用

種類＼頻度	頻度不明
肝　　臓注 1)	肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP・Al-P・LDH・総ビリルビン上昇
血　　液注 1)	貧血、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少、好酸球増多
循 環 器注 2)	PQ・QRS・QTc 延長、房室ブロック、洞停止、徐脈、前胸部痛、動悸、心不全、血圧低下
精神神経系	振戦、めまい、ふらつき、足のもつれ、しびれ感、抑うつ症状、不眠、幻覚、眠気、頭がボーッとする、沈みこむ感じ、言語障害
視　覚　器	視力異常、緑視、複視
消　化　器	悪心、嘔気、嘔吐、食欲不振、口渇、腹痛、消化不良、下痢、便秘
過 敏 症注 1)	発疹、そう痒感
腎　　臓	腎機能異常、排尿障害
そ　の　他	発熱、発汗、倦怠感、頭痛、頭重感、CK（CPK）上昇、抗核抗体の陽性化

注 1)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
注 2)このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

（４）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

（５）基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

（６）薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「8.副作用」の項を参照。

９．高齢者への投与

高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので慎重に投与すること。なお、入院させて投与を開始することが望ましい。

10．妊婦，産婦，授乳婦等への投与

1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。[動物試験で、母体の一般状態の悪化による二次的影響と考えられるが、経口投与（ラット）による胎児の発育抑制、静脈内投与（ウサギ）による生存胎児数の減少及び胎児死亡数の増加がみられている。]

2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[動物（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]

11．小児等への投与

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

12．臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13．過量投与

該当資料なし

14．適用上の注意

薬剤交付時

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

15．その他の注意

アプリンジンの静脈内投与により失神、痙攣があらわれたことが報告されている。

16．その他

該当しない

IX．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験（「VI．薬効薬理に関する項目」参照）

該当資料なし

（２）副次的薬理試験

該当資料なし

（３）安全性薬理試験

該当資料なし

（４）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験

該当資料なし

（２）反復投与毒性試験

該当資料なし

（３）生殖発生毒性試験

＜参考＞

動物試験で、母体の一般状態の悪化による二次的影響と考えられるが、経口投与（ラット）による胎児の発育抑制、静脈内投与（ウサギ）による生存胎児数の減少及び胎児死亡数の増加がみられている。

（４）その他の特殊毒性

該当資料なし

X．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：アプリトーン®カプセル 10　　劇薬、処方せん医薬品[注 3)]

アプリトーン®カプセル 20　　劇薬、処方せん医薬品[注 3)]

有効成分：日本薬局方　アプリンジン塩酸塩　　劇薬、処方せん医薬品[注 3)]

注 3）注意－医師等の処方せんにより使用すること

2．有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（安定性試験結果に基づく）

（「Ⅳ.製剤に関する項目」の「4.製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3．貯法・保存条件

室温・遮光保存

4．薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱いについて

該当しない

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14.適用上の注意」の項を参照。

5．承認条件等

該当しない

6．包装

アプリトーン®カプセル 10：　100 カプセル（PTP）

1,000 カプセル（PTP）

アプリトーン®カプセル 20：　100 カプセル（PTP）

1,000 カプセル（PTP）

7．容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

８．同一成分・同効薬

同一成分薬：アスペノンカプセル 10、アスペノンカプセル 20（バイエル薬品）

同　効　薬：ジソピラミド、キニジン、プロカインアミド、リドカイン、メキシレチン、プロパフェノン　他

９．国際誕生年月日

該当しない

10．製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1998 年 1 月 26 日

承認番号　　：アプリトーン®カプセル 10：21000AMZ00121000

アプリトーン®カプセル 20：21000AMZ00122000

11．薬価基準収載年月日

1998 年 7 月 10 日

12．効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13．再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

品質再評価結果通知：2001 年 7 月 3 日

再評価結果の区分　「3.薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない」

14．再審査期間

該当しない

15．投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16．各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
アプリトーン®カプセル 10	102587301	2129004M1042	610422009
アプリトーン®カプセル 20	102590301	2129004M2049	610422010

17．保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

Ⅺ．文献

１．引用文献

1)第十五改正 日本薬局方 第二追補 解説書(廣川書店) C-16(2009)

2)ニプロファーマ㈱社内資料：安定性（加速）試験

3)ニプロファーマ㈱社内資料：安定性（加速）試験

4)ニプロファーマ㈱社内資料：安定性（長期保存）試験

5)ニプロファーマ㈱社内資料：安定性（長期保存）試験

6)ニプロファーマ㈱社内資料：溶出試験

7)ニプロファーマ㈱社内資料：溶出試験

8)第十五改正 日本薬局方 第二追補 解説書（廣川書店） C-21（2009）

9)ニプロファーマ㈱社内資料：生物学的同等性（血漿中濃度測定）試験

10)ニプロファーマ㈱社内資料：生物学的同等性（血漿中濃度測定）試験

２．その他の参考文献

該当資料なし

XII．参考資料

１．主な外国での発売状況

該当しない

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

【MEMO】

ニプロファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町２－２－７

本　　社　TEL(06)6231-9845(代)　FAX(06)6233-5168

製品情報室　0120-226-898　FAX(06)6231-9849

TEL(06)6228-8676

1012PI-4D