2012年1月（改訂第10版）

日本標準商品分類番号
872129

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

持続性不整脈治療剤

劇薬　処方せん医薬品

ピメノール®カプセル50mg
ピメノール®カプセル100mg

＜ピルメノール塩酸塩水和物カプセル＞

PIMENOL®

剤形	硬カプセル剤
規格・含量	ピメノールカプセル50mg：1カプセル中ピルメノール塩酸塩水和物をピルメノールとして50mg含有 ピメノールカプセル100mg：1カプセル中ピルメノール塩酸塩水和物をピルメノールとして100mg含有
一般名	和名：ピルメノール塩酸塩水和物 洋名：Pirmenol Hydrochloride Hydrate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造承認年月日：1994年10月 5日 薬価基準収載年月日：1994年12月 2日 発売年月日：1994年12月 9日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元：ファイザー株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・ＦＡＸ番号	TEL：　　FAX：

本IFは2009年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。
そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2.　IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。
しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3.　IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4.　IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。
MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目　次

I. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目 2
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） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目 4
1. 有効成分の規制区分 4
2. 物理化学的性質 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性 5
4. 有効成分の確認試験法 5
5. 有効成分の定量法 5

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

V. 治療に関する項目 10
1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 11

VI. 薬効薬理に関する項目 13
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... 13
2. 薬理作用 13

VII. 薬物動態に関する項目 14
1. 血中濃度の推移・測定法..... 14
2. 薬物速度論的パラメータ..... 15
3. 吸収 16
4. 分布 16
5. 代謝 17
6. 排泄 18
7. 透析等による除去率 18

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目..... 19
1. 警告内容とその理由 19
2. 禁忌内容とその理由 19
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由..... 19
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由..... 19
5. 慎重投与内容とその理由..... 19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法..... 20
7. 相互作用 21
8. 副作用 22
9. 高齢者への投与 27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与..... 27
11. 小児等への投与 27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 27
13. 過量投与 27
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） 28
15. その他の注意 28
16. その他 28

IX. 非臨床試験に関する項目 29
1. 一般薬理 29
2. 毒性 30

X. 取扱い上の注意等に関する項目 32
1. 有効期間又は使用期限 32
2. 貯法・保存条件 32
3. 薬剤取扱い上の注意点 32
4. 承認条件 32
5. 包装 32
6. 同一成分・同効薬 32
7. 国際誕生年月日 32
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号 32
9. 薬価基準収載年月日 33
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 33
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 33
12. 再審査期間 33
13. 長期投与の可否 33
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード 33
15. 保険給付上の注意 33

XI. 文献 34
1. 引用文献 34
2. その他の参考文献 34

XII. 参考資料 35
主な外国での発売状況 35

XIII. 備考 36
その他の関連資料 36

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ピメノールの有効成分ピルメノール塩酸塩水和物は、1977 年に米国ワーナー・ランバート社パーク・デービス研究所(当時)の J.Hinkley 及び R.W.Fleming により合成された pyridinemethanol 誘導体で、1978 年 T.J.Steffe により抗不整脈作用が確認された。

わが国においては、1986 年からワーナー・ランバート株式会社(当時)により非臨床試験が開始され、1987 年以降、段階的な臨床試験を実施し、有用性が確認された。ピメノールは Vaughan Williams らの分類のクラス Ia に属する抗不整脈薬で、1 日 2 回の投与により安定した抗不整脈効果が得られる。

2. 製品の特徴及び有用性

(1) 電気生理学的特性から Ia 群に属する不整脈治療剤で、Na チャネルとの結合・解離様式による分類で slow kinetic drug に属する。
(2) 動物における各種実験的不整脈に効果が認められている。
(3) 心機能抑制作用は弱く、抗コリン作用も弱いことが確認されている。
(4) 1 日 2 回投与で効果が期待できる。
(5) バイオアベイラビリティが高く、食事による影響が少ないことが認められている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ピメノール®カプセル 50mg
ピメノール®カプセル 100mg

(2) 洋名

PIMENOL®

(3) 名称の由来

有効成分 Pirmenol（ピルメノール）を短縮し、Pimenol（ピメノール）とした。

2. 一般名

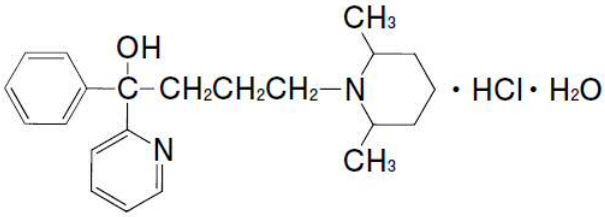
(1) 和名（命名法）

ピルメノール塩酸塩水和物（JAN）　（塩酸ピルメノール：旧 JAN）

(2) 洋名（命名法）

Pirmenol Hydrochloride Hydrate (JAN)
Pirmenol (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{30}N_2O$・HCl・H_2O
分子量：392.97

5. 化学名（命名法）

(±)-4-(cis-2,6-dimethylpiperidino)-1-phenyl-1-(2-pyridyl)butanol monohydrochloride monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：CI-845

7. CAS 登録番号

61477-94-9

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

溶媒	添付文書の記載	溶解性
		溶媒（mL）/ピルメノール塩酸塩水和物（g）
メタノール	極めて溶けやすい	0.88
氷酢酸	極めて溶けやすい	0.88
エタノール	溶けやすい	6.0
水	やや溶けやすい	19.7
クロロホルム	やや溶けやすい	29.6
無水酢酸	やや溶けにくい	49.7
エーテル	ほとんど溶けない	＞10000

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない（相対湿度 6.5～100.0%、14 日間）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 172℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：3.89 及び 10.21

(6) 分配係数

1-オクタノール/水系溶媒、室温：

0.00（pH3.0）、0.03（pH5.0）、1.25（pH7.0）、163.71（pH9.0）、∞（pH11.0）

（7）その他の主な示性値

旋光度：ピルメノール塩酸塩水和物はラセミ体であり、水溶液（1→100）に旋光性は認められない。

紫外吸収スペクトル（λmax）：258～262nm（メタノール溶液、3→50000）

pH：ピルメノール塩酸塩水和物 1.0g を水 50mL に溶解した液の pH は、5.9～7.9 である。

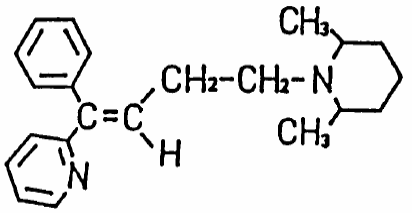
3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	期間	試験項目	結果
苛酷試験	温度	40℃	褐色ガラス瓶（密栓･遮光）	6ヵ月	性状 含量 類縁物質 確認試験 溶状 pH 水分	変化なし
		50℃				
		60℃				
	湿度	40℃･75%RH	褐色ガラス瓶（開栓･遮光）	6ヵ月		変化なし
		40℃･85%RH				
		50℃･85%RH				
		60℃･85%RH				
	光	白色蛍光灯（3,000lux）	シャーレ（開放）	240 万 lux･hr 120 時間		変化なし
		蛍光ケミカルランプ（0.35mW/cm^2）				
長期保存試験		室温	褐色ガラス瓶（開栓・遮光）	3 年 6 ヵ月		変化なし

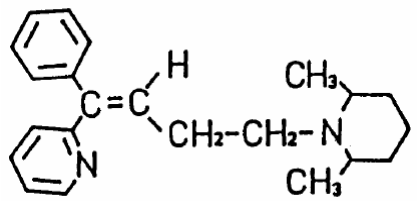
長期保存試験の室温保存条件は 9.0～34.3℃、23～80%RH

強制分解による生成物

・5N 塩酸溶液（100mg/mL）を 120℃で 8 時間反応させたときの分解物



(*E*)-4-(*cis*-2,6-dimethyl-1-piperidinyl)-1-phenyl-1-(2-pyridinyl)-1-butene



(*Z*)-4-(*cis*-2,6-dimethyl-1-piperidinyl)-1-phenyl-1-(2-pyridinyl)-1-butene

4. 有効成分の確認試験法

（1）ライネッケ塩試液法

（2）吸光度測定法

（3）赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

（4）定性反応（日局一般試験法）

5. 有効成分の定量法

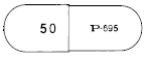
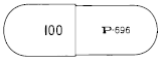
本品約 0.3g を精密に量り、無水酢酸・非水滴定用氷酢酸混液（4：1）50mL を加えて溶かし、0.1N 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1N 過塩素酸 1mL＝18.748 mg $C_{22}H_{30}N_2O$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名	ピメノールカプセル 50mg				ピメノールカプセル 100mg			
成分・含量	1 カプセル中 ピルメノール塩酸塩水和物をピルメノールとして 50mg				1 カプセル中 ピルメノール塩酸塩水和物をピルメノールとして 100mg			
添加物	（内容物中） 結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム （カプセル中） ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン				（内容物中） 結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム （カプセル中） ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン			
剤形	白色の硬カプセル剤				白色の硬カプセル剤			
外形								
大きさ	カプセル号数	長さ (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	カプセル号数	長さ (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)
	4 号	14.2	キャップ 5.3 ボディ 5.0	0.14	3 号	15.7	キャップ 5.9 ボディ 5.6	0.25
識別コード	P-695				P-696			

(2) 製剤の物性

崩壊度：崩壊時間 10 分以内（日局 12 崩壊試験法、水）

(3) 識別コード

(1) 剤形の区別及び性状の項参照

(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

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ピメノールカプセル 50mg ：1 カプセル中ピルメノール塩酸塩水和物をピルメノールとして 50mg
ピメノールカプセル 100mg：1 カプセル中ピルメノール塩酸塩水和物をピルメノールとして 100mg

(2) 添加物

剤形の区別及び性状の項参照

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

<table>
<tr><th>製剤</th><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>期間</th><th>試験項目</th><th>結果</th></tr>
<tr><td rowspan="9">100mg
カプセル</td><td rowspan="6">苛酷試験</td><td rowspan="3">温度</td><td>40℃</td><td rowspan="3">シャーレ
(開放、暗所)</td><td rowspan="3">6 ヵ月</td><td rowspan="12">性状
含量
類縁物質
確認試験
崩壊試験
溶出試験
平均重量</td><td rowspan="3">製剤重量減少、
60℃のみ崩壊
時間の延長</td></tr>
<tr><td>50℃</td></tr>
<tr><td>60℃</td></tr>
<tr><td rowspan="2">湿度</td><td>40℃･75%RH</td><td rowspan="2">シャーレ
(開放、暗所)</td><td rowspan="2">6 ヵ月</td><td>製剤重量増加</td></tr>
<tr><td>40℃･85%RH</td><td>カプセルの軟化</td></tr>
<tr><td rowspan="3">光</td><td>25℃・白色蛍光灯
(3,000lux)</td><td rowspan="3">シャーレ
(開放)</td><td>120 万
lux･hr</td><td rowspan="3">製剤重量減少</td></tr>
<tr><td rowspan="2">25℃・蛍光ケミカル
ランプ (0.35mW/cm^2)</td><td>48 時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存
試験</td><td>室温 (9.0～32.5℃)
・28～87%RH</td><td>PTP 包装品
(暗所)</td><td>3 年</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="3">50mg
カプセル
100mg
カプセル</td><td colspan="2" rowspan="2">加速試験</td><td>40℃･75%RH</td><td rowspan="2">PTP 包装品
(暗所)</td><td rowspan="2">6 ヵ月</td><td>製剤重量増加</td></tr>
<tr><td>室温 (9.0～32.5℃)
・31～79%RH</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">相対比較
試験</td><td>40℃･75%RH</td><td>アルミラミネート
フィルム袋 (暗所)</td><td>3 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
</table>

(1) 苛酷条件下の安定性

1) 温度に対する安定性

40℃、50℃及び60℃の温度条件下で、乾燥による製剤重量の減少を認めた。また、60℃保存下で崩壊時間の延長を認めたが、他の試験項目については変化が認められなかった。

2) 湿度に対する安定性

40℃･75%RH 保存条件下では、吸湿のために製剤重量の増加を示したが、他の試験項目については変化が認められなかった。40℃･85%RH 保存条件下では、吸湿のために 1 ヵ月目からカプセルは軟化した。しかし、他の項目について、変化は認められなかった。

3) 光に対する安定性

白色蛍光灯及び蛍光ケミカルランプ照射下では、低湿度の影響で製剤重量の減少が認められたが、他の試験項目については、変化が認められなかった。

(2) 長期保存試験の安定性

PTP 包装した 100mg カプセルでは、変化は認められなかった。

(3) 加速試験の安定性

PTP 包装は、室温条件下では変化は認められず、40℃･75%RH 保存下では吸湿による製剤重量増加が認められたが特に問題となる程度ではなく、その他の試験項目は、50mg 及び 100mg カプセルとも、変化は認められなかった。

(4) 相対比較試験の安定性

PTP 包装より防湿性に優れているアルミラミネートフィルム袋包装した 50mg カプセル及び 100mg カプセルでは、変化は認められなかった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 混入する可能性のある夾雑物

なし

8. 溶出試験

pH1.2～6.5 の試験液及び水を溶出液に用いて測定した結果、50mg カプセル、100mg カプセルとも溶出率は崩壊後 2～3 分で 75%に達し、その後 5 分以内に 100%溶出した。

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) ライネッケ塩試液法

本剤の内容物をとり、粉末として試料とする。表示量に従い、試料のピルメノール塩酸塩水和物 0.1g に対応する量（約 0.2g）をとり、水 25mL を加えてよく振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。試料溶液 5mL をとり、ライネッケ塩試液 1mL を加えるとき生じる沈澱をろ取する。この沈澱は淡赤色である。

(2) 吸光度測定法

定量法の試料溶液につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 258～262nm に吸収の極大を示す。

(3) 定性反応

（1）の試料溶液 1mL をとり、希硝酸 1mL を加えて酸性とした液は塩化物の定性反応（2）を呈する。

11. 製剤中の有効成分の定量法

本剤 20 個以上をとり、カプセルを切り開き、内容物を注意して取り出し、その重量を精密に計って粉末とする。ピルメノール塩酸塩水和物（$C_{22}H_{30}N_2O$・HCl・H_2O）約 0.116g に対応する量（約 0.2g）を精密に計り、メタノール 60mL を加え、振り混ぜて溶かし、更にメタノールを加えて正確に 100mL とし、ろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 6mL を正確に計り、メタノールを加えて正確に 100mL として試料溶液とする。別にピルメノール塩酸塩水和物標準品約 0.116g を精密に計り、メタノールに溶かして正確に 100mL とする。この液 6mL を正確に計り、メタノールを加えて 100mL として標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液を吸光度測定法により試験し、波長 260nm における吸光度 AT 及び AS を測定する。

ピルメノール塩酸塩水和物（$C_{22}H_{30}N_2O$・HCl・H_2O）の量（mg）

＝ピルメノール塩酸塩水和物標準品の量（mg）×AT/AS

12. 力価

本剤は力価表示に該当しない

13. 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

瓶包装：半透明ポリエチレン瓶

14. その他

特になし

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、または無効の場合
頻脈性不整脈（心室性）

【効能・効果に関連する使用上の注意】
該当しない

2. 用法及び用量

通常、成人にはピルメノール（遊離塩基）として1回100mgを1日2回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤は主に腎臓より排泄される薬剤であり、腎機能の低下している患者では、半減期が延長又は血中濃度が予想以上に上昇する可能性があるので、内因性クレアチニンクリアランス（Ccr）を指標とした障害の程度に応じ投与量を減じるなど用法・用量を調整すること。〔「薬物動態」の項参照〕
（1）軽度～中等度障害例（30≦Ccr＜70mL/min）
半減期及び血中濃度曲線下面積は、腎機能正常例に比し、それぞれ約1.5倍、約2倍に延長・増大する。
（2）高度障害例（Ccr＜30mL/min）
半減期及び血中濃度曲線下面積は、腎機能正常例に比し、それぞれ約1.5倍、約3倍に延長・増大する。

本剤は消失半減期が比較的長く、代謝物を含め投与量の約70%が腎臓より排泄されるため、腎機能低下例に投与した場合、予想以上に半減期が延長又は血漿中濃度が上昇する可能性がある。臨床試験では、高度の腎障害患者（Ccrが30mL/min未満の患者）でAUCの顕著な上昇が見られている。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

二重盲検比較試験[1)]を含む総計292例についての臨床成績は次のとおりである。

対象疾患	改善率
心室性期外収縮	63%（183/292）

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験[注)]

健康成人男子を被験者として、本剤25、50、100、200mgの1回投与（各5例）及び1回100mg1日2回7日間の連続投与（5例）で検討された試験[2)]では、用量依存性に心拍数を増加させ、心電図への影響では200mg1回投与でPR時間、QRS幅の有意な延長が、100、200mg1回投与で用量依存性にQTcの有意な延長がみられた。QTcの延長は100mgの連続投与でも全測定点で認められた。心エコー図より計測した駆出率（EF）と左室内径短縮率（%FS）は200mg1回投与で有意に低下したが、100mgの連続投与では低下傾向は認められなかった。自覚症状としては頭痛、胸部不快感等がみられたが、用量依存性はなかった。また、臨床検査値には本剤に起因する異常は認められなかった[2)]。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験[注)]

心室性期外収縮患者50例を対象に1日2回投与で本剤100mg/日から開始し、1～2週間投与によっても効果不十分な場合に200mg/日、300mg/日まで漸増した試験では、全般改善度での改善率で100mg/日が52.8%、200mg/日が72.2%、300mg/日が71.4%であった。また、副作用発現率は100mg/日が9.1%、200mg/日が10.0%、300mg/日が18.8%であった[3)]。

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験[注)]

心室性期外収縮患者139例を対象に行われた1日2回投与での本剤75mg/日、150mg/日、225mg/日各群の多施設二重盲検群間比較による用量反応試験では、全般改善度での改善率で75mg/日群が30.0%、150mg/日群が53.7%、225mg/日群が68.6%となり、75mg/日群と150mg/日群、225mg/日群との間及び75mg/日群、150mg/日群と225mg/日群との間には有意差が認められたが、150mg/日群と225mg/日群との間には有意差は認められなかった[4)]。

2) 比較試験

心室性期外収縮患者158例を対象に本剤200mg/日（分2）又はジソピラミド300mg/日（分3）を2週間投与した二重盲検比較試験では、本剤投与群の全般改善度での改善率が58.0%、また、不整脈改善度での改善率が56.5%となり、本剤の有用性が認められた[1)]。

3) 安全性試験[注)]

心室性期外収縮等の不整脈患者45例を対象に、2～4週間の用量設定期の有効用量で長期投与期に移行させた試験で、1日量200mg又は300mg分2を最短83日、最長536日、平均46.8±15.8週間投与したところ、長期投与期に新たに発現した副作用は3例に認められ、その内訳は口中苦味、性欲減退、肝機能悪化が各1例であった。口中苦味は無処置で消失、性欲減退、肝機能悪化は投与中止により消失又は軽減した。また、臨床検査値異常は副作用として認められた肝機能悪化以外は見られなかった[5)]。

注）本剤の「頻脈性不整脈（心室性）」に対して承認されている用法・用量は1回100mg（高齢者には1回50mgから）1日2回である。

4）患者・病態別試験

70 歳以上平均 82 歳の老年心室性期外収縮患者 11 例を腎機能に応じて 3 群〔Ⅰ群:3 例（Ccr:50～70mL/min)、Ⅱ群:4 例（Ccr:30～49mL/min)、Ⅲ群:4 例（Ccr：＜30mL/min)〕に分け、本剤 100mg を 1 回投与した試験で、Cmax（μg/mL）がⅠ群 1.13、Ⅱ群 1.07、Ⅲ群 1.55、AUC（μg･hr/mL）がⅠ群 15.07、Ⅱ群 13.63、Ⅲ群 24.70 となり腎機能の悪い症例で血漿中濃度の顕著な上昇が認められた[6)]。

(5) 治療的使用

1）使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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試験の概要

該当しない

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

電気生理学的に、Vaughan Williams らの分類のクラス Ia に属する不整脈治療剤：ジソピラミド、シベンゾリン、プロカインアミド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は心筋細胞の活動電位の最大立ち上がり速度（Vmax）を抑制し、また活動電位持続時間（APD）を延長させる。

(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イヌの冠動脈二段結紮により惹起した心室性不整脈を経口及び静脈内投与で抑制する[7)、8)]。

②イヌのアドレナリン及びウワバインにより惹起した心室性不整脈を抑制する[8)、9)]。

③実験的心筋梗塞イヌの電気刺激により誘発した心室性頻拍を抑制する[10)]。

2）電気生理学的作用

①ウサギの心房筋、プルキンエ線維又は心室筋において、静止膜電位にほとんど影響を与えることなく、活動電位最大立ち上がり速度（Vmax）を用量依存的に抑制し、活動電位持続時間（APD）を延長する[11)]。

②モルモット心室筋の Vmax を頻度依存的に抑制し、この頻度依存性ブロックの発現及び回復速度は遅い[12)]。

③ウサギのプルキンエ線維の有効不応期を延長する[11)]。

④イヌの心室内伝導（HV）時間、及び心室有効不応期を延長する[10)、13)]。

⑤イヌのプルキンエ線維において、正常自動能及び異常自動能を抑制する[14)]。また、モルモット乳頭筋及び単一心室筋細胞において、遅延後脱分極に基づく異常自動能を抑制する[11)]。

3）臨床電気生理学的作用

不整脈患者に本剤を 200mg1 回経口投与した場合、洞周期及び洞房伝導（SA）時間を短縮させ、HV 時間、右房及び右室の不応期を延長する。また、逆行性副伝導路を抑制し、室房伝導不応期を延長する[15)]。

4）心血行動態に対する作用

①正常又は心筋虚血麻酔イヌにおいて、心拍数の増加、1 回拍出量又は心拍出量の減少、心収縮力の低下がみられたが、その抑制作用はジソピラミドと同等又はそれより弱かった。

②不整脈患者に本剤 200mg を単回経口投与した場合、1 回拍出係数の低下、全身血管抵抗及び肺血管抵抗の上昇が見られたが、その程度は軽かった[15)]。

③不整脈患者に本剤 200～300mg/日を平均 18 週間反復経口投与した場合、駆出率（EF）、左室内径短縮率（FS）のいずれにも明らかな抑制作用を示さなかった[16)]。

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

最小有効血漿中濃度は 0.4μg/mL と推定されている[17]。

(2) 最高血中濃度到達時間

1.3 時間（健康成人 50mg、100mg1 回投与）[2]

2.8 時間（心室性期外収縮患者 100mg1 回投与）[17]

(3) 通常用量での血中濃度

心室性期外収縮患者 100mg1 回投与[17]：（平均値±標準誤差）

Tmax＝2.8±0.28hr、Cmax＝0.784±0.139μg/mL、$t_{1/2}\beta$＝11.63±1.43hr、AUC＝11.23±3.45μg･hr/mL

健康成人 50mg1 回投与[2]：（平均値±標準誤差）

Tmax＝1.3±0.1hr、Cmax＝0.35±0.05μg/mL、$t_{1/2}\beta$＝7.4±0.7hr、AUC＝2.99±0.57μg･hr/mL

健康成人 100mg1 回投与[2]：（平均値±標準誤差）

Tmax＝1.3±0.2hr、Cmax＝0.86±0.10μg/mL、$t_{1/2}\beta$＝9.1±0.5hr、AUC＝7.35±0.94μg･hr/mL

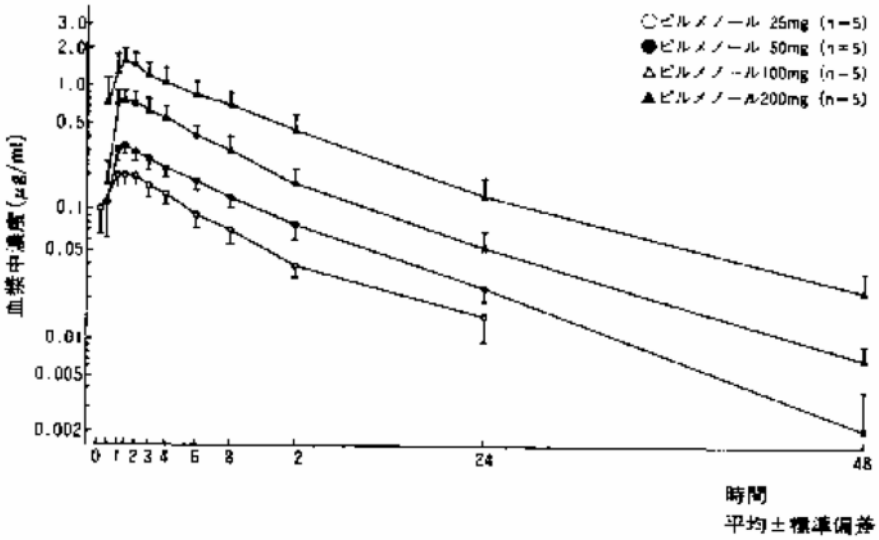
健康成人に 1 回 100mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与（食後 30 分）した場合、血中未変化体濃度は 3 日目で定常状態に達し、7 日目の最高血中濃度は初回投与時の約 1.6 倍であった[2]。

また、100mg を 1 回投与した際、吸収に及ぼす食事の影響はほとんど認められなかった[2]。

1）単回投与

健康成人男子に 50、100 及び 200mg を 1 回経口投与したとき、消化管からの吸収は良好であり、血漿中濃度は用量依存的に増加し、投与後約 1.3 時間で最高値に達し、半減期は約 7～11 時間であった。

吸収に及ぼす食事の影響はほとんど認められなかった。

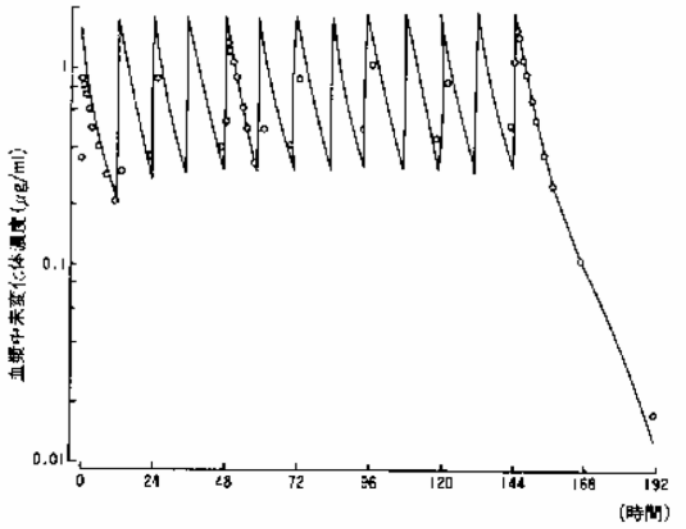


不整脈患者に 75、100 及び 150mg を 1 回経口投与したとき、血漿中濃度は用量依存的に増加し、投与後 1.9～2.9 時間で最高値に達し、半減期は約 9.8～11.6 時間であった。

2）反復投与

健康成人男子に1日2回、1回100mgを7日間反復経口投与（食後30分）した場合、血漿中未変化体濃度は3日目で定常状態に達し､7日目の最高血漿中濃度は初回投与時の約1.6倍であった。

連続投与時の血漿中濃度推移及びシミュレーション



（4）中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）吸収速度定数

4.98±1.82hr^{-1}（健康成人、空腹時100mg1回投与）[2)]

1.10±0.15hr^{-1}（健康成人、食後100mg1回投与）[2)]

（2）バイオアベイラビリティ

生物学的利用率：82.6±23.6%〔心室性期外収縮患者（外国人）経口1回投与〕[18)]

健康成人におけるピルメノール塩酸塩水和物1回経口投与後の薬物動態パラメータ[2)]

投与量 (mg)	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}\beta$ (h)	$AUC_{0\sim\infty}$ (μg･h/mL)
50	0.35±0.05	1.3±0.1	7.4±0.7	2.99±0.57
100	0.86±0.10	1.3±0.2	9.1±0.5	7.35±0.94
200	1.77±0.20	1.2±0.1	10.7±1.4	16.84±2.69

健康成人5名の平均値±標準誤差

壮年患者及び老年患者におけるピルメノール塩酸塩水和物100mg1回経口投与後の薬物動態パラメータ[6)、17)]

	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}\beta$ (h)	$AUC_{0\sim\infty}$ (μg･h/mL)
壮年患者	0.78±0.14	2.83±0.28	11.63±1.43	11.23±3.45
老年患者	1.26±0.16	2.26±0.55	13.47±0.94	18.05±2.37

壮年患者は6名の、老年患者は11名の平均値±標準誤差

(3) 消失速度定数

0.0624±0.0095hr^{-1}〔健康成人 150mg 投与（外国人）〕

(4) クリアランス

13.83±3.47L/hr（心室性期外収縮患者、100mg1 回投与）[17)]

(5) 分布容積

99.29±21.86L（心室性期外収縮患者、100mg1 回投与）[17)]

(6) 血漿蛋白結合率

80%前後（心室性期外収縮患者、100mg1 回投与、限外濾過法）[17)]

3. 吸収

吸収部位：消化管（小腸と推定される）

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(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

ピルメノール長期投与中の心室性期外収縮患者で、味覚異常（口中苦味）が発現した症例を調査したところ、血漿中濃度は一定であったが、唾液中濃度の高い症例が見られた（外国人）[19)]。

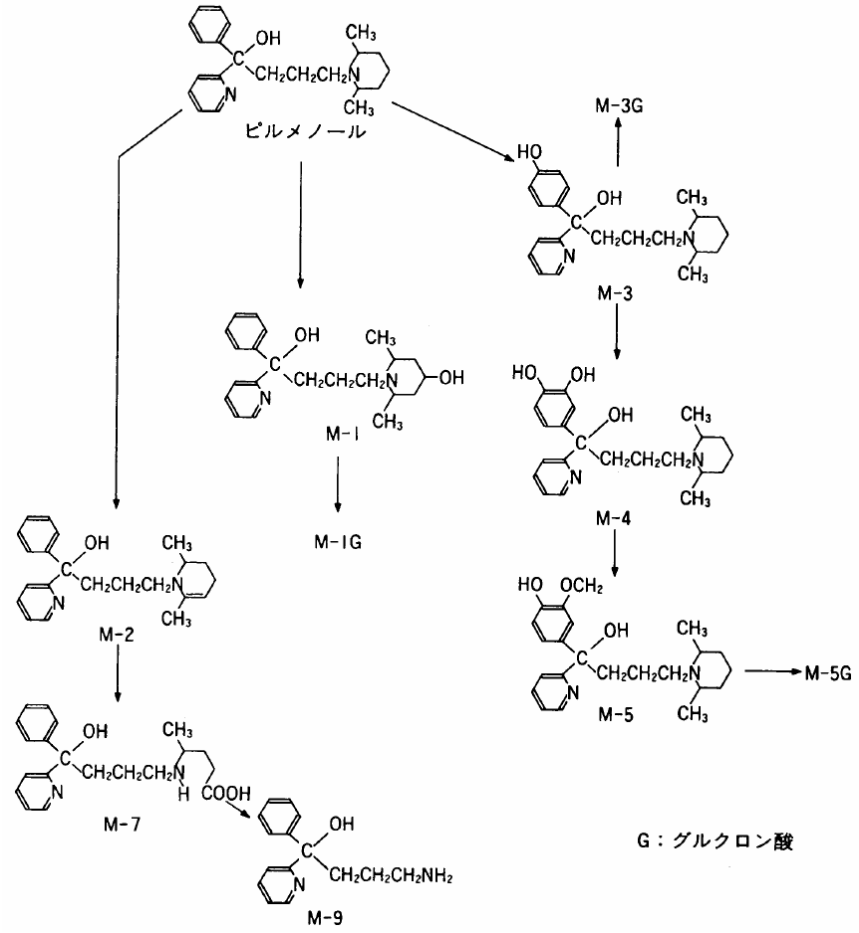
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

欧米人の健康成人男子に ^{14}C-ピルメノール塩酸塩水和物 150mg を単回経口投与した試験では、1.5 時間後の血漿中放射能の約 74%が未変化体として、約 6%が代謝物 M-2 として検出された。8 時間後の血漿では、放射能の約 60%がピルメノール塩酸塩水和物として、3.5%が代謝物 M-2 として検出された。

また、薬物由来放射能の主排泄経路は尿であり、0～24 時間の尿では、排泄された放射能の 46%がピルメノール塩酸塩水和物として、20%が代謝物 M-2 として、5%が代謝物 M-9 として、また約 4%が代謝物 M-1 として検出された。他の代謝物はすべて 3%未満であった。

ピルメノールの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

生物学的利用率は約 83%と報告されており、初回通過効果を受けにくい。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ピルメノールの主代謝物を冠結紮犬に静脈内投与して抗不整脈作用を検討した試験では、M-2、M-3、M-5 に抗不整脈作用がみられたが、M-9 には抗不整脈作用はみられなかった。

(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

尿中及び糞便中

(2) 排泄率

欧米人の健康成人男子に ^{14}C-ピルメノール塩酸塩水和物 150mg を単回経口投与した場合、48 時間後までに投与放射能の 65.9%が尿中に、10.8%が糞中に排泄された。

また、48 時間までの尿中の未変化体排泄率は投与量の 23.3%、主代謝物の排泄率は投与量の 7.5%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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

6.9±1.7%（血液透析、50mg1 回内服翌日）[20]

(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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 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、刺激伝導障害をさらに増悪させるおそれがある。〕
2. うっ血性心不全のある患者〔陰性変力作用により、症状を悪化させることがある。また、催不整脈作用により、不整脈を誘発又は悪化させることがある。〕
3. 緑内障、尿貯留傾向のある患者〔抗コリン作用により、症状を悪化させることがある。〕
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
5. バルデナフィル、モキシフロキサシン、アミオダロン（注射剤）又はトレミフェンクエン酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

Ⅴ．治療に関する項目、2. 用法及び用量の項参照

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〔陰性変力作用により、心不全をきたすことがある。また、催不整脈作用により、不整脈を誘発又は悪化させることがある。〕
(2) 高度の心拡大のある患者〔陰性変力作用により、心不全をきたすおそれがある。また、催不整脈作用により、不整脈を誘発又は悪化させることがある。〕
(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、刺激伝導障害をさらに増悪させるおそれがある。〕
(4) 著明な洞性徐脈のある患者〔刺激伝導抑制作用により、洞房ブロックに移行させるおそれがある。〕
(5) 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者において薬物動態を変化させるおそれがある。〕
(6) 腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
(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 延長等の心電図異常が生じるおそれがある。〕
(9) 治療中の糖尿病患者〔「相互作用」、「副作用」の項参照〕

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) 本剤は他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合にのみ適用を考慮すること。

(2) 本剤の投与に際しては、**頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比を定期的に調べること**。PQ の延長、QRS 幅の増大、QT の延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。
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、心不全をきた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) **腎機能障害のある患者**〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
3) **高齢者**（**入院**させて投与を開始することが望ましい。）
4) 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) 本剤には抗コリン作用があり、その作用に基づくと思われる排尿障害、口渇、霧視等の症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するか投与を中止すること。

(4) 1 日用量 200mg を超えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。

(5) 失神、めまい、ふらつき、手足のしびれ等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、**自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう**に注意すること。

(1)「効能・効果」の記載内容に従い記載した。

(2)
1) 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を伴う患者において、催不整脈作用の出現頻度が高いとされているため。
2) 本剤は消失半減期が比較的長く、代謝物を含め投与量の約 70%が主として腎臓より排泄されるため、腎機能低下例に投与した場合、予想以上に半減期が延長又は血漿中濃度が上昇する可能性がある。また臨床試験では特に高度な腎障害（Ccr30mL/min 未満）のある患者でその傾向が認められたため。
3) 高齢者では腎機能や肝機能が低下し、体重が少ない傾向があるなど、薬物の血中濃度が異常に高くなったり、高いまま持続するおそれがあり、さらに基礎心疾患、心不全等のリスクを抱えている場合が多く、催不整脈作用の可能性が高まるため。
4) 同種抗不整脈薬の併用に伴い、催不整脈作用が発現するおそれが高くなるため。
不整脈の治療における一般的観察項目を記載した。また抗不整脈薬に共通して認められる催不整脈作用、あるいは陰性変力作用の発現を示す指標として、PQ の延長、QRS 幅の増大、QT の延長と心胸比の増大、血圧低下を中心に記載した。

(3) 本剤に認められる抗コリン作用により、臨床試験で排尿困難、口渇等の症状が発現したため。

(4) 本剤の臨床試験で 225～400mg/日投与例における異常発現率（安全性に何らかの問題ありの例）が、200mg/日投与例に比べ高率となったため。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルデナフィル 　レビトラ モキシフロキサシン 　アベロックス アミオダロン（注射剤） 　アンカロン注 トレミフェンクエン酸塩 　フェアストン	心室性頻拍（Torsades de pointes を含む）、QT 延長を起こすおそれがある。	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。

(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	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用剤 　インスリン 　スルホニル尿素系薬剤等	低血糖があらわれるおそれがある。〔「副作用」の項参照〕	本剤で低血糖があらわれることがあり、併用により血糖の低下が増強される。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、用量を調節するなど注意すること。	機序は不明である。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、用量を調節するなど注意すること。	リファンピシンにより代謝酵素が賦活され、本剤の血中濃度が低下すると考えられる。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 　スパルフロキサシン等	QT 延長作用が増強するおそれがある。	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。

外国でヒトを対象にジゴキシン、リファンピシンとの併用時の薬物動態が検討された結果、ジゴキシン併用時にはジゴキシンの血漿中濃度を上昇させること、また、リファンピシン併用時には代謝酵素が賦活され本剤の血漿中濃度が低下することが報告されている[21)]。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認までの調査では819例中94例（11.5%）に副作用がみられた。主なものは便秘（1.2%）、胃部不快感（1.0%）、尿閉、排尿障害等の泌尿器系症状（1.0%）、頭痛（0.9%）、不眠（0.9%）、口中苦味（0.9%）、悪心（0.7%）、口渇（0.7%）等であった。臨床検査値の変動は、819例中24例（2.9%）にみられ、主なものは血糖値上昇（1.0%）、ALT（GPT）上昇（1.0%）、AST（GOT）上昇（0.9%）、γ-GTP上昇（0.5%）、好酸球増加（0.5%）等であった。（承認時）
市販後の使用成績調査・特別調査（長期使用調査）では3,284例中284例（8.6%）に副作用がみられた。主なものはQT延長（2.4%）、AST（GOT）・ALT（GPT）・ALP・γ-GTP・LDH・ビリルビン上昇等の肝機能障害（0.9%）、口渇（0.6%）、動悸（0.4%）、排尿障害（0.4%）等であった。（再審査終了時）

1) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) **心不全**(0.1%未満)、**心室細動**(0.1%未満)、**心室頻拍**(Torsades de pointes を含む)(0.3%)、**房室ブロック**（0.2%)、**洞停止**（0.1%未満)、**失神**（0.1%未満)
心不全、心室細動、心室頻拍（Torsades de pointes を含む)、房室ブロック、洞停止、失神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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **低血糖**（頻度不明)
低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低血糖症状があらわれた場合には、投与を中止し、ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用

	0.1～2%未満	0.1%未満
循環器（注1）	QT 延長、徐脈、胸部不快感、動悸、心室性期外収縮	脚ブロック
血液		好酸球増多、リンパ球増多、好中球減少、血小板減少
肝臓	AST（GOT）・ALT（GPT）・ALP・γ-GTP・LDH・ビリルビン上昇等の肝機能障害	
腎臓	クレアチニンの上昇	BUN の上昇
消化器	便秘、胃部不快感、悪心、口渇、下痢、胸やけ、食欲不振	嘔吐、腹痛、腹部膨満感、口内炎
泌尿器（注2）	尿閉、排尿障害、排尿困難	尿量減少
視覚器（注2）		霧視、複視
精神神経系	頭痛、頭重感、不眠、めまい	ふらつき、手足のしびれ、眠気
過敏症	発疹	蕁麻疹
その他	口中苦味	全身倦怠感、疲労感、気分不快感、血糖値の上昇、ほてり

注1：定期的かつ必要に応じて心電図検査を行い、異常な変動が観察された場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

注2：このような場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの臨床試験	使用成績調査	特別調査（長期使用調査）	合　計
調査症例数	819	3,103	181	4,103
副作用等の発現症例数	94	254	30	378
副作用等の発現件数	126	332	37	495
副作用等の発現症例率	11.48%	8.19%	16.57%	9.21%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
〈皮膚・皮膚附属器障害〉	**5（0.61）**	**4（0.13）**	**－**	**9（0.22）**
膨疹	－	1（0.03）	－	1（0.02）
蕁麻疹・発疹・皮疹	5（0.61）	3（0.10）	－	8（0.19）
〈中枢・末梢神経系障害〉	**16（1.95）**	**20（0.64）**	**1（0.55）**	**37（0.90）**
嗄声	1（0.12）	－	－	1（0.02）
頸部硬直	－	1（0.03）	－	1（0.02）
振戦	－	1（0.03）	－	1（0.02）
頭痛・頭重（感）＊1)	10（1.22）	9（0.29）	1（0.55）	20（0.49）
舌しびれ	1（0.12）	1（0.03）	－	2（0.05）
口唇しびれ（感）	1（0.12）	－	－	1（0.02）
手足のしびれ（感）	2（0.24）	－	－	2（0.05）
めまい・立ちくらみ・ふらつき（感）	5（0.61）	8（0.26）	－	13（0.32）
頭のふらつき	－	1（0.03）	－	1（0.02）
〈視覚障害〉	**2（0.24）**	**1（0.03）**	**1（0.55）**	**4（0.10）**
霧視（感）・複視	2（0.24）	1（0.03）	1（0.55）	4（0.10）
〈聴覚・前庭障害〉	**－**	**1（0.03）**	**－**	**1（0.02）**
耳鳴	－	1（0.03）	－	1（0.02）
〈その他の特殊感覚障害〉	**7（0.85）**	**4（0.13）**	**1（0.55）**	**12（0.29）**
苦味	7（0.85）	4（0.13）	－	11（0.27）
味覚減退	－	－	1（0.55）	1（0.02）
〈精神障害〉	**10（1.22）**	**8（0.26）**	**3（1.66）**	**21（0.51）**
あくび	－	1（0.03）	－	1（0.02）
眠気	1（0.12）	1（0.03）	2（1.10）	4（0.10）
いらいら感	－	1（0.03）	－	1（0.02）
焦燥感	－	1（0.03）	－	1（0.02）
不眠（症）＊2)	7（0.85）	5（0.16）	1（0.55）	13（0.32）
性欲減退	2（0.24）	－	－	2（0.05）
気力喪失	－	－	1（0.55）	1（0.02）
〈消化管障害〉	**40（4.88）**	**51（1.64）**	**6（3.31）**	**97（2.36）**
イレウス	－	2（0.06）	－	2（0.05）
嘔気・悪心	6（0.73）	7（0.23）	1（0.55）	14（0.34）
嘔吐	1（0.12）	1（0.03）	－	2（0.05）
おくび	1（0.12）	－	－	1（0.02）
下痢	4（0.49）	1（0.03）	1（0.55）	6（0.15）
口内炎	1（0.12）	1（0.03）	－	2（0.05）
口渇	6（0.73）	19（0.61）	2（1.10）	27（0.66）
胸やけ	2（0.24）	3（0.10）	1（0.55）	6（0.15）
食欲不振	－	9（0.29）	－	9（0.22）
食思不振	－	2（0.06）	－	2（0.05）
急性膵炎	－	1（0.03）	－	1（0.02）
舌炎	－	1（0.03）	－	1（0.02）
胃不快感＊3)	8（0.98）	4（0.13）	1（0.55）	13（0.32）
胃痛	－	2（0.06）	－	2（0.05）
腹痛・上腹部痛	2（0.24）	－	－	2（0.05）
腹部不快感	1（0.12）	1（0.03）	－	2（0.05）
便秘	10（1.22）	7（0.23）	－	17（0.41）
腹部膨満感	1（0.12）	1（0.03）	－	2（0.05）
食道異物感	1（0.12）	－	－	1（0.02）

太字は器官別大分類による症例数（%）

＊1）後頭部痛、後頭部頭重感を含む、＊2）睡眠障害を含む、＊3）胃の重い感じを含む

	承認時までの臨床試験	使用成績調査	特別調査（長期使用調査）	合　計
〈肝臓・胆管系障害〉	**－**	**24（0.77）**	**1（0.55）**	**25（0.61）**
肝機能異常	－	6（0.19）	－	6（0.15）
肝機能障害	－	4（0.13）	－	4（0.10）
肝機能障害の増悪	－	1（0.03）	－	1（0.02）
肝障害	－	3（0.10）	－	3（0.07）
GOT 上昇	－	3（0.10）	－	3（0.07）
GPT 上昇	－	6（0.19）	－	6（0.15）
肝酵素上昇	－	3（0.10）	－	3（0.07）
γ-GTP 上昇	－	2（0.06）	1（0.55）	3（0.07）
〈代謝・栄養障害〉	**－**	**7（0.23）**	**3（1.66）**	**10（0.24）**
AlP 上昇	－	1（0.03）	2（1.10）	3（0.07）
LDH 上昇	－	3（0.10）	1（0.55）	4（0.10）
血糖上昇	－	1（0.03）	－	1（0.02）
血清カリウム低下	－	1（0.03）	－	1（0.02）
血中ナトリウム低下	－	1（0.03）	－	1（0.02）
CPK 上昇	－	－	1（0.55）	1（0.02）
〈心・血管障害（一般）〉	**1（0.12）**	**7（0.23）**	**1（0.55）**	**9（0.22）**
失神	－	3（0.10）	－	3（0.07）
心不全	1（0.12）	－	－	1（0.02）
うっ血性心不全	－	2（0.06）	－	2（0.05）
低血圧	－	1（0.03）	1（0.55）	2（0.05）
浮腫	－	1（0.03）	－	1（0.02）
心胸比増大	－	1（0.03）	－	1（0.02）
〈心拍数・心リズム障害〉	**19（2.32）**	**111（3.58）**	**10（5.52）**	**140（3.41）**
AV ブロック、第一度	－	5（0.16）	－	5（0.12）
AV ブロック、第二度	1（0.12）	－	－	1（0.02）
PR 間隔延長	－	2（0.06）	－	2（0.05）
房室ブロック	－	1（0.03）	－	1（0.02）
心室性期外収縮	2（0.24）	5（0.16）	－	7（0.17）
QRS 時間延長	－	2（0.06）	－	2（0.05）
左脚ブロック	－	1（0.03）	－	1（0.02）
右脚ブロック	－	1（0.03）	－	1（0.02）
上室性頻脈	1（0.12）	1（0.03）	－	2（0.05）
徐脈	4（0.49）	7（0.23）	－	11（0.27）
洞性徐脈	－	1（0.03）	－	1（0.02）
動悸	2（0.24）	13（0.42）	－	15（0.37）
心室細動	－	2（0.06）	－	2（0.05）
心室性頻拍	4（0.49）	7（0.23）	1（0.55）	12（0.29）
上室性期外収縮	－	1（0.03）	－	1（0.02）
不整脈	1（0.12）	－	－	1（0.02）
QT 延長	4（0.49）	71（2.29）	7（3.87）	82（2.00）
T 波逆転	－	1（0.03）	－	1（0.02）
トルサド ド ポアン	－	1（0.03）	－	1（0.02）
心房細動	－	－	1（0.55）	1（0.02）
洞停止	－	－	1（0.55）	1（0.02）
〈呼吸器系障害〉	**1（0.12）**	**1（0.03）**	**－**	**2（0.05）**
喘息発作	1（0.12）	－	－	1（0.02）
息切れ	－	1（0.03）	－	1（0.02）
〈赤血球障害〉	**－**	**2（0.06）**	**－**	**2（0.05）**
貧血	－	2（0.06）	－	2（0.05）

太字は器官別大分類による症例数（%）

	承認時までの臨床試験	使用成績調査	特別調査（長期使用調査）	合　計
〈白血球・網内系障害〉	**－**	**8（0.26）**	**2（1.10）**	**10（0.24）**
好中球減少	－	1（0.03）	－	1（0.02）
好酸球増多（症）	－	3（0.10）	1（0.55）	4（0.10）
リンパ球減少	－	－	1（0.55）	1（0.02）
単球増多（症）	－	1（0.03）	－	1（0.02）
白血球減少（症）	－	1（0.03）	－	1（0.02）
白血球増多（症）	－	2（0.06）	－	2（0.05）
〈血小板・出血凝血障害〉	**－**	**4（0.13）**	**－**	**4（0.10）**
血小板増加	－	1（0.03）	－	1（0.02）
血小板減少（症）	－	3（0.10）	－	3（0.07）
〈泌尿器系障害〉	**8（0.98）**	**35（1.13）**	**4（2.21）**	**47（1.15）**
血中クレアチニン上昇	－	4（0.13）	1（0.55）	5（0.12）
腎機能障害	－	1（0.03）	－	1（0.02）
腎障害	－	1（0.03）	－	1（0.02）
尿閉	2（0.24）	6（0.19）	－	8（0.19）
排尿困難	2（0.24）	3（0.10）	1（0.55）	6（0.15）
排尿障害	2（0.24）	11（0.35）	2（1.10）	15（0.37）
残尿感	－	4（0.13）	－	4（0.10）
BUN 上昇	－	2（0.06）	－	2（0.05）
尿量減少	2（0.24）	1（0.03）	－	3（0.07）
頻尿	－	4（0.13）	－	4（0.10）
〈男性生殖（器）障害〉	**－**	**－**	**1（0.55）**	**1（0.02）**
勃起力減退	－	－	1（0.55）	1（0.02）
〈一般的全身障害〉	**9（1.10）**	**13（0.42）**	**1（0.55）**	**23（0.56）**
胸部不快感	3（0.37）	7（0.23）	－	10（0.24）
気分不良	－	1（0.03）	－	1（0.02）
疲労感・全身倦怠感	4（0.49）	2（0.06）	－	6（0.15）
不快感	2（0.24）	－	－	2（0.05）
ほてり	－	1（0.03）	－	1（0.02）
顔のほてり	－	1（0.03）	－	1（0.02）
顔面潮紅	－	1（0.03）	－	1（0.02）
下肢脱力感	－	－	1（0.55）	1（0.02）

太字は器官別大分類による症例数（%）

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

過敏症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では、低用量（例えば、1 回 50mg）から投与を開始し、経過を十分に観察しながら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。〕
また、入院させて投与を開始することが望ましい。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

不整脈を有する高齢者では、1 回 50mg1 日 100mg の用量で健常者の 1 回 100mg1 日 200mg と同程度の血中濃度が得られている[22)]。
また、65 歳以上の高齢者を対象とした試験では、1 回 50mg1 日 100mg の用量で心室性期外収縮の減少率が 81.6%との結果が得られており、高齢者の心室性期外収縮には 100mg/日の用量で十分な効果が認められている[23)]。

10. 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。〕
(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ラットで母乳中に移行することが報告されている。〕

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

本剤の過量投与により、QT 延長、心室細動、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、徐脈、失神、痙れん、血圧低下等を引き起こすおそれがあるので、これらの症状が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 中枢神経系に対する作用

マウスの一般症状に対しては、100mg/kg の高用量経口投与で自発運動の低下及び反応性の低下が認められた。また、同用量でヘキソバルビタールによるマウスの睡眠時間を有意に延長させたが、ウサギの脳波には影響を与えなかった[24]。

(2) 自律神経系に対する作用

自律神経支配臓器において、30mg/kg の経口投与でマウスの瞳孔径の散大が認められた。一方、モルモット摘出回腸の各種アゴニストによる収縮に対しては、10^{-6}M からアセチルコリン誘発収縮を、10^{-5}M からヒスタミン誘発収縮及び Ba^{2+}誘発収縮を有意に抑制した[24]。

モルモット摘出回腸のアセチルコリン誘発収縮に対するピルメノール塩酸塩水和物の抑制作用は、ジソピラミドの 1/4.2、キニジンの 1/1.6 であった。また、モルモット摘出膀胱平滑筋のムスカリン受容体（M2、M3）及び顎下腺ムスカリン受容体（M3）に対する本剤の親和性は、ジソピラミドより弱く、本剤の抗コリン作用は軽微であることが示された[25]。

(3) 呼吸・循環器系に対する作用

呼吸・循環器系に対し、1mg/kg 以上の静脈内投与で麻酔イヌの心拍数及び血流量の増加、心電図の R 波高減少、S 及び T 波高の増大、3mg/kg の静脈内投与で一過性の血圧低下と呼吸回数の増加、さらに 10^{-3}M（in vitro）でウサギの摘出心臓の心拍数と心収縮力の抑制が認められた[24]。

(4) 消化器系及び平滑筋に対する作用

平滑筋に対しては、100mg/kg の経口投与でマウスの消化管輸送能の抑制、1mg/kg 以上の静脈内投与でラット生体位胃運動の抑制、10mg/kg の静脈内投与でラット生体位子宮運動の抑制を示した[24]。

(5) 血液系に対する作用

ラットのプロトロンビン時間ならびに活性化部分トロンボプラスチン時間には影響を及ぼさず、ウサギの Ca^{2+}再加凝固時間にも影響を与えなかった[24]。

(6) 腎機能に対する作用

ラットに対する 100mg/kg の経口投与で Na^{+}、Cl^{-}の排泄を一過性に増加させた以外、腎機能への明らかな影響は認められなかった[24]。

(7) その他の作用

末梢神経系に対しては、0.1%以上の点眼投与でモルモットの角膜反射をわずかに抑制し、0.3%の皮内投与で皮膚収縮反射を抑制した。また、10^{-4}M でラット摘出横隔膜の神経刺激及び筋刺激収縮反応を抑制した[24]。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD_{50} (mg*/kg)

動物種・性 ＼ 投与経路		経口	静注
マウス	♂	139.6	24.4
(CF1)	♀	165.4	24.1
ラット	♂	321.7	21.1
(CD-F)	♀	－	－

＊ピルメノール換算量で示した（以下の非臨床試験も同じ）。

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験としては、ラットに25、50、100mg/kg、イヌに10、20、30mg/kgを13週間経口投与した。ラットでは体重増加抑制と50mg/kg以上の用量で血糖値の低下が認められたが、回復試験で正常に復した。また、イヌでは対照群を含む全群で嘔吐がみられたほか、本剤投与群で抗コリン作用によると考えられる口腔粘膜や鼻の乾燥が認められた。無影響量はラット25mg/kg、イヌ10mg/kgであった。

慢性毒性試験としては、ラットに25、50、100mg/kg、ビーグル犬に10、20、30mg/kgを52週間経口投与した。ラットでは、50mg及び100mg/kg投与群に体重及び摂餌量の減少、血糖値の低下が認められ、100mg/kgで一部臓器重量の有意な減少が認められた。また、イヌでは対照群を含む全群で嘔吐、下痢便が認められ、本剤投与群で口腔粘膜や鼻の乾燥、体重の減少傾向が認められた。無影響量はラット25mg/kg、イヌ10mg/kg未満であった。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットの受胎能及び一般生殖能試験（Seg.Ⅰ）で25、50、100mg/kg、器官形成期投与試験（Seg.Ⅱ）で75、125、150mg/kg、周産期及び授乳期投与試験（Seg.Ⅲ）で25、50、100mg/kg、さらにウサギのSeg.Ⅱで10、25、50mg/kgをそれぞれ経口投与した。これらの試験で親動物の一般状態、体重、摂餌量等に影響が認められたが、生殖能、妊娠期間、分娩状態、剖検所見には特記すべき変化は認められず、催奇形性も認められなかった。また、ラットのSeg.Ⅲで親動物に毒性発現を認める100mg/kgにおいて出生児（F1）の生存率が有意に低下した以外は、本剤投与に関係すると考えられる変化は認められず、F2胎児への影響も認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

①抗原性試験

モルモット、マウスを用いた抗原性試験において、抗原性は認められなかった[26)]。

②細菌を用いた復帰突然変異試験

遺伝子突然変異誘発性は陰性であった。

③ハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験

代謝活性化系添加の有無にかかわらず、ヒトにおける推定血漿中濃度より3桁高い高濃度においてのみ染色体異常を誘発したが、この誘発作用は主としてギャップと切断型の構造異常に限られていた。

④マウスを用いた小核試験

本剤はマウス骨髄細胞において染色体異常誘発性又は紡錘体形成阻害作用を示さなかった。

⑤癌原性試験

マウス及びラットに10、25、50mg/kg/日を104週間経口投与した試験において、癌原性は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：最終年月を外箱等に記載

ピメノールカプセル 50mg/カプセル 100mg：3 年（安定性試験結果による）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

注意－医師等の処方せんにより使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

ピメノールカプセル 50mg：

100 カプセル（10 カプセル×10）、500 カプセル（10 カプセル×50）

ピメノールカプセル 100mg：

100 カプセル（10 カプセル×10）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同　効　薬：ジソピラミドリン酸塩、キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩、シベンゾリンコハク酸塩等

7. 国際誕生年月日

1994 年 10 月 5 日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：

ピメノールカプセル 50mg/カプセル 100mg：1994 年 10 月 5 日

承認番号：

ピメノールカプセル 50mg ：(6AM) 第 1437 号

ピメノールカプセル 100mg：(6AM) 第 1435 号

9. 薬価基準収載年月日

ピメノールカプセル 50mg/カプセル 100mg：1994 年 12 月 2 日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2005 年 9 月 15 日

〔薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない〕

12. 再審査期間

再審査期間：6 年 1994 年 10 月 5 日～2000 年 10 月 4 日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ピメノールカプセル 50mg ：2129012M1020

ピメノールカプセル 100mg：2129012M2027

15. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

1) 加藤　和三ほか：臨床医薬 8：1127, 1992 [L39990101040]
2) 新　博次ほか：臨床薬理 23：475, 1992 [L39990101036]
3) 新　博次ほか：臨床医薬 7：2431, 1991 [L39990101037]
4) 加藤　和三ほか：臨床評価 20：131, 1992 [L39990101039]
5) 尾山　洋太郎ほか：臨床医薬 7：2671, 1991 [L39990101051]
6) 坂井　誠ほか：心臓ペーシング 8：578, 1992 [L39990101047]
7) Mertz, T.E. et al.：J Cardiovasc Pharmacol 2：527, 1980 [L20001207007]
8) Hashimoto, K. et al.：Jpn J Pharmacol 48：273, 1988 [L20001207010]
9) Steffe, T.J. et al.：J Pharmacol Exp Ther 214：50, 1980 [L20001207011]
10) Nitta, J. et al.：J Cardiovasc Pharmacol 17：54, 1991 [L20001207013]
11) Sawanobori, T. et al.：J Cardiovasc Pharmacol 16：975, 1990 [L20001207014]
12) Nakaya, H. et al.：Jpn J Pharmacol 48：423, 1988 [L39990101003]
13) Hashimoto, H. et al.：J Electrocardiol 24：379, 1991 [L20001207016]
14) Reder, R.F. et al.：Eur J Pharmacol 61：321, 1980 [L20001207017]
15) 井野　威ほか：臨床薬理 22：745, 1991 [L39990101013]
16) 尾山　洋太郎ほか：臨床医薬 8：117, 1992 [L39990101049]
17) 加藤　林也ほか：臨床薬理 23：495, 1992 [L39990101012]
18) Hammill, S.C. et al.：Clin Pharmacol Ther 32：686, 1982 [L20001207005]
19) Johnson, B.F. et al.：Br J Clin Pharmacol 22：613, 1986 [L20001207059]
20) 小河原　滋子ほか：Therapeutic Res 20：1141, 1999 [L49990069350]
21) Stringer, K.A. et al.：J Clin Pharmacol 28：1094, 1988 [L20040803017]
22) 新　博次ほか：診断と治療 85：143, 1997 [L39990101141]
23) 橋本　俊雄ほか：診断と治療 87：2260, 1999 [L20110712065]
24) 妹尾　直樹ほか：薬理と治療 19：4777, 1991 [L39990101006]
25) Endo, M. et al.：J Cardiovasc Pharmacol 19：674, 1992 [L20001207061]
26) 中村　和市ほか：薬理と治療 19：4767, 1991 [L39990101002]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない（日本以外で発売されていない）

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

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589　東京都渋谷区代々木 3-22-7

MIF13C002A