

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

不整脈治療剤

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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：1991 年 5 月 24 日
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 https://www.medicalcommunity.jp

本 IF は 2021 年 8 月改訂（第 1 版）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。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987081655684

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

ー日本病院薬剤師会ー

(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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	6
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	6
3. 製品の製剤学的特性	1	(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	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2) 包 装	6
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(3) 予備容量	7
(1) 承認条件	1	(4) 容器の材質	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	7
6. RMP の概要	2	12. その他	7
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	8
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	8
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	8
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	8
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	8
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	9
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	9
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	9
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	9
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	9
III. 有効成分に関する項目	4	2) 安全性試験	10
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	11
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	11
(2) 溶解性	4	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	11
(3) 吸湿性	4	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	12
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7) その他	12
(5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	13
(6) 分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
(7) その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 作用部位・作用機序	13
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
IV. 製剤に関する項目	5	(3) 作用発現時間・持続時間	14
1. 剤 形	5	VII. 薬物動態に関する項目	15
(1) 剤形の区別	5	1. 血中濃度の推移	15
(2) 製剤の外観及び性状	5	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(3) 識別コード	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(4) 製剤の物性	5	(3) 中毒域	16
(5) その他	5	(4) 食事・併用薬の影響	16
2. 製剤の組成	5	2. 薬物速度論的パラメータ	17
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(1) 解析方法	17
(2) 電解質等の濃度	5	(2) 吸収速度定数	17
(3) 熱 量	5	(3) 消失速度定数	17
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	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	6		

(4) クリアランス	17
(5) 分布容積	17
(6) その他	17
3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
(1) 解析方法	17
(2) パラメータ変動要因	17
4. 吸 収	18
5. 分 布	18
(1) 血液－脳関門通過性	18
(2) 血液－胎盤関門通過性	18
(3) 乳汁への移行性	18
(4) 髄液への移行性	18
(5) その他の組織への移行性	18
(6) 血漿蛋白結合率	19
6. 代 謝	19
(1) 代謝部位及び代謝経路	19
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等） の分子種、寄与率	19
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	20
7. 排 泄	20
8. トランスポーターに関する情報	20
9. 透析等による除去率	20
10. 特定の背景を有する患者	20
11. その他	21
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由	22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
5. 重要な基本的注意とその理由	22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
(1) 合併症・既往歴等のある患者	23
(2) 腎機能障害患者	24
(3) 肝機能障害患者	25
(4) 生殖能を有する者	25
(5) 妊婦	25
(6) 授乳婦	25
(7) 小児等	26
(8) 高齢者	26
7. 相互作用	26
(1) 併用禁忌とその理由	26
(2) 併用注意とその理由	27
8. 副作用	28
(1) 重大な副作用と初期症状	28
(2) その他の副作用	29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
10. 過量投与	35
11. 適用上の注意	36
12. その他の注意	36

(1) 臨床使用に基づく情報	36
(2) 非臨床試験に基づく情報	36
IX. 非臨床試験に関する項目	37
1. 薬理試験	37
(1) 薬効薬理試験	37
(2) 安全性薬理試験	37
(3) その他の薬理試験	37
2. 毒性試験	38
(1) 単回投与毒性試験	38
(2) 反復投与毒性試験	38
(3) 遺伝毒性試験	39
(4) がん原性試験	39
(5) 生殖発生毒性試験	39
(6) 局所刺激性試験	39
(7) その他の特殊毒性	39
X. 管理的事項に関する項目	40
1. 規制区分	40
2. 有効期間	40
3. 包装状態での貯法	40
4. 取扱い上の注意	40
5. 患者向け資料	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
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	40
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	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	40
11. 再審査期間	40
12. 投薬期間制限に関する情報	41
13. 各種コード	41
14. 保険給付上の注意	41
XI. 文 献	42
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	43
XII. 参考資料	44
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44
XIII. 備 考	45
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	45
(1) 粉碎	45
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	45
2. その他の関連資料	45

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）」を効能又は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）（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 純粋な Na チャネル遮断薬で slow kinetic drug に分類される（Sicilian Gambit による抗不整脈薬の分類）¹⁾。
- (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）に対し有効性が認められている（「V.治療に関する項目」参照）。
- (5) 腎排泄型で、線形の体内薬物動態を示す（「VII.薬物動態に関する項目」参照）。
- (6) 重大な副作用として、心室細動、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）、洞停止、完全房室ブロック、失神、心不全、急性腎障害、肝機能障害があらわれることがある（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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	タイトル、参照先等
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

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）

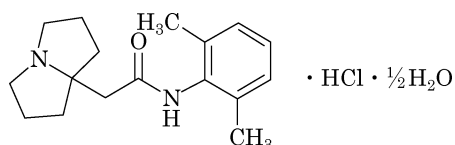
Pilsicainide Hydrochloride Hydrate (JAN)

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：C₁₇H₂₄N₂O · HCl · 1/2H₂O

分子量：317.85

5. 化学名（命名法）又は本質

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

SUN1165

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℃（あらかじめ浴液を 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 ^{a)}	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 ^{b)}	12 ヶ月	無色透明ガラスシャーレ	変化なし
		太 陽 光 ^{c)}	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、定量法

確認試験法：日局「ピルシカイニド塩酸塩水和物」による

定 量 法：日局「ピルシカイニド塩酸塩水和物」による

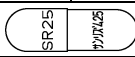
IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1)剤形の区別

カプセル剤

(2)製剤の外観及び性状

販売名	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	カプセル (4号)	淡青色	白色			
		不透明	不透明	約 14.3	約 225	
サンリズム カプセル 50mg			青色	白色		
			不透明	不透明	約 14.3	約 220

(3)識別コード

該当しない

(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	添加剤
サンリズム カプセル 25mg	1 カプセル中 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：ゼラチン、ラウリル硫酸 ナトリウム、青色 1 号
サンリズム カプセル 50mg	1 カプセル中 ピルシカイニド塩酸塩水和物(日局) 50mg	

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱 量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 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。

6. 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℃/60%RH	36 ヶ月	PTP・箱 プラスチックボトル	変化なし
	40℃/75%RH	6 ヶ月	PTP	変化なし
	40℃/75%RH	6 ヶ月	非包装品	変化なし
サンリズム カプセル 50mg	25℃/60%RH	36 ヶ月	PTP・箱 プラスチックボトル	変化なし
	40℃/75%RH	6 ヶ月	PTP	変化なし
	40℃/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

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

9. 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）

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

〈サンリズムカプセル 25mg〉

（プラスチックボトル：バラ） 1,000 カプセル

（PTP） 100 カプセル（10 カプセル×10）

500 カプセル（10 カプセル×50）

〈サンリズムカプセル 50mg〉

（プラスチックボトル：バラ） 1,000 カプセル

（PTP） 100 カプセル（10 カプセル×10）

500 カプセル（10 カプセル×50）

(3)予備容量

該当しない

(4)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

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合
頻脈性不整脈

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人には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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[9.2.1 参照]

7.2 高齢者では、1回 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。[9.8 参照]

解説：

7.1 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「7. 用法及び用量に関連する注意」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.10.特定の背景を有する患者」参照）。

7.2 一般に高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいことから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では体重が少ない傾向にあり、また、腎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（「Ⅶ.6.(8)高齢者」参照）。

5. 臨床成績^{2~14)}

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験

1) 単回経口投与²⁾

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) 反復経口投与³⁾

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。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「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。

(3)用量反応探索試験⁴⁾

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。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「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)検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験^{5,6)}

心室性期外収縮⁵⁾及び上室性期外収縮⁶⁾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。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「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

＜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⁷⁾

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%（51/72 例）、ジソピラミド 54.5%（42/77 例）、著名改善が本剤 51.4%（37/72 例）、ジソピラミド 33.8%（26/77 例）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。副作用発現率は本剤投与群で 8.1%（7/86 例）であり、主なものは口渇、めまい等であった。

＜国内第Ⅲ相試験＞

上室性期外収縮を対象とした二重盲検比較試験⁸⁾

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%（21/31 例）、ジソピラミド 46.7%（14/30 例）、著名改善が本剤 41.9%（13/31 例）、ジソピラミド 26.7%（8/30 例）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。副作用発現率は本剤投与群で 5.1%（2/39 例）で、頭のふらつき感、胸部不快感であった。

＜国内第Ⅱ相試験＞

上室性期外収縮を対象とした二重盲検比較試験

上室性期外収縮を対象とした二重盲検比較試験において、本剤 150mg/日群 37 例、225mg/日群 35 例での全般改善度は、それぞれ著明改善が 53.3%（16/30 例）、59.3%（16/27 例）、中等度改善以上が 66.7%（20/30 例）、74.1%（20/27 例）であった。副作用発現率は 150mg/日群 5.6%（2/36 例）、225mg/日群 12.1%（4/33 例）であり、主な副作用は手のしびれ、房室ブロック、QRS 延長等であった。

以上より、心室性期外収縮、上室性期外収縮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。

2) 安全性試験

長期投与試験⁹⁾

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。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「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)患者・病態別試験

他剤無効例に対する臨床効果¹⁰⁾

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。

(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

①使用成績調査¹¹⁾

市販後の副作用の発現頻度や発現状況ならびに効能又は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）¹¹⁾

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 μ g/mL）^{12,13)}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¹⁴⁾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）¹¹⁾

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、本剤の効能又は効果（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調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

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。

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%)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

Vaughan Williams 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

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

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 チャンネルならびに α 、 β 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^{15,16)}

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^{15,17)}

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¹⁸⁾

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^{19,20,21)}

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²²⁾

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した (*ex vivo*)。

②活動電位持続時間及び有効不応期に対する作用²²⁾

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) に影響を与えなかった (*ex vivo*)。

③Ca 電流及び K 電流に対する作用^{23,24)}

ウサギ心筋単一細胞の 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、影響を与えなかった。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かった (*in vitro*)。

④心室細動の発生閾値に対する作用¹⁸⁾

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た。

⑤遅延後脱分極及び誘発自動能に対する作用²⁵⁾

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した (*ex vivo*)。

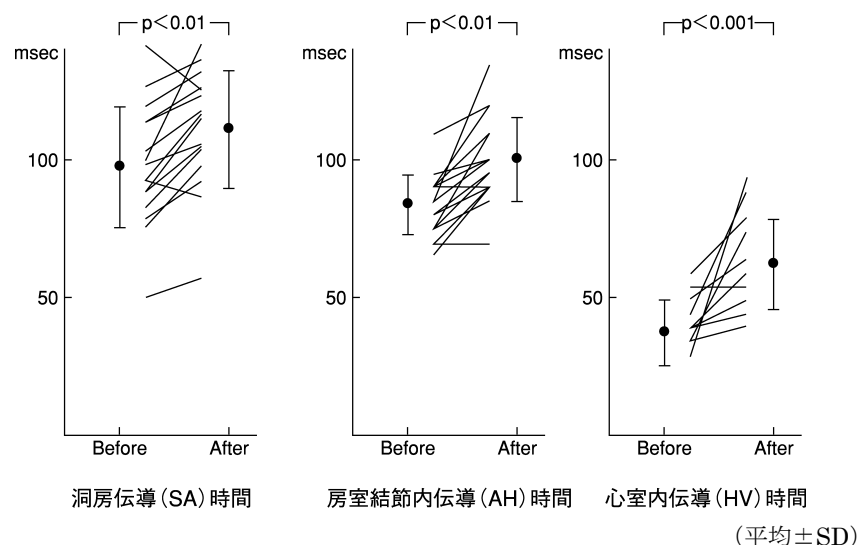
⑥心電図に対する作用²⁶⁾

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 の延長作用は弱かった。

3) 臨床電気生理学的作用²⁷⁾

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²⁷⁾

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 (l/min/m ²)	1 回拍出係数 (mL/m ²)
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

(1)治療上有効な血中濃度

0.2～0.9 $\mu\text{g/mL}$ ^{12,13)}

(2)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 ²⁾

i) 空腹時

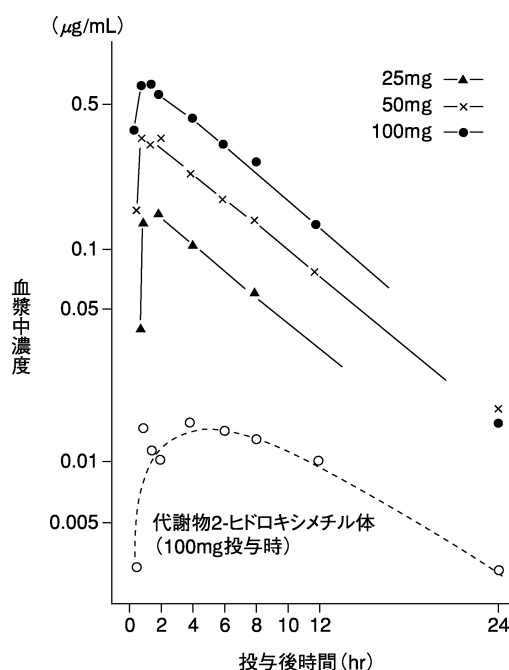
健康成人男性 18 例におけるピルシカイニド塩酸塩水和物 25mg、50mg、100mg 単回投与試験の結果、投与後 1～2 時間後 (Tmax) に最高血漿中濃度 (Cmax) に到達し、その後ほとんどが未変化体のまま尿中に排泄され、血漿中濃度半減期 ($t_{1/2}$) は 4～5 時間であった。代謝産物としては、100mg 投与時に未変化体の 1/40～1/15 量の 2-ヒドロキシメチル体が測定された。

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)

投与量	例数	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
25mg	2	1.61 $\pm$ 0.01	0.150 $\pm$ 0.002	4.4 $\pm$ 0.39	1.278 $\pm$ 0.080
50mg	8	1.22 $\pm$ 0.18	0.356 $\pm$ 0.027	4.8 $\pm$ 0.34	2.975 $\pm$ 0.112
100mg	8	1.06 $\pm$ 0.18	0.650 $\pm$ 0.029	4.9 $\pm$ 0.37	5.238 $\pm$ 0.307

(平均 $\pm$ SE)

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 (空腹時)



注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 150～225mg を 3 回に分けて投与である。

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 T_{max} の延長傾向と C_{max} 、 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

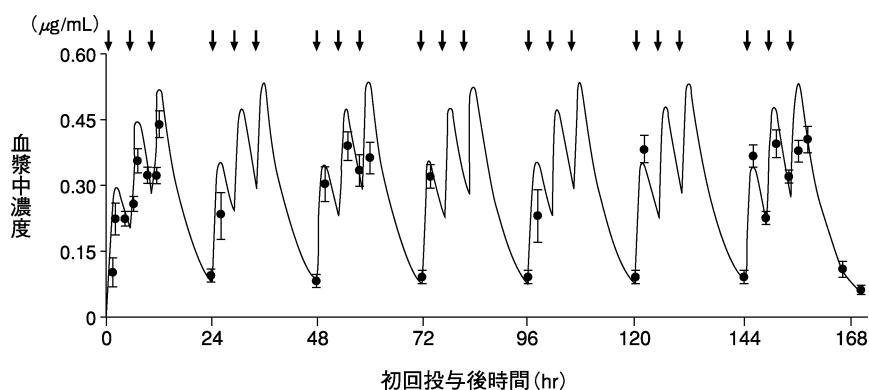
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-\infty)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
50mg (空腹時投与)	0.356 ± 0.027	1.22 ± 0.18	2.975 ± 0.112
50mg (食後投与)	0.275 ± 0.007	2.14 ± 0.29	2.814 ± 0.262

(平均 $\pm$ SE)

②連続経口投与³⁾

健康成人男性に、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 $0.1 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ 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)

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「VII.1.(2) 1) ① ii) 食事の影響」及び「VII.7.相互作用」参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

一次吸収過程のある 1-コンパートメントモデル²⁾

(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 $CL_{Cr} \geq 80$ の患者（腎機能正常）群²⁸⁾では

吸収速度定数 (K_a) : $2.23 \pm 1.71/\text{hr}$

健康成人に 50mg を単回経口投与（食後）した場合²⁾

吸収速度定数 (K_a) : $1.84 \pm 0.46/\text{hr}$

(3)消失速度定数²⁸⁾

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 $CL_{Cr} \geq 80$ の患者（腎機能正常）群では

消失速度定数 (K_{el}) : $0.21 \pm 0.01/\text{hr}$

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

消失速度定数 (K_{el}) : $0.08 \pm 0.01/\text{hr}$

(4)クリアランス²⁸⁾

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 $CL_{Cr} \geq 80$ の患者（腎機能正常）群では

全身クリアランス (CL_{tot}) : $280.0 \pm 37.5\text{mL}/\text{min}$

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

全身クリアランス (CL_{tot}) : $123.4 \pm 19.3\text{mL}/\text{min}$

(5)分布容積²⁸⁾

50mg 経口投与した場合

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

分布容積 (V_d) : $1.48 \pm 0.19\text{L}/\text{kg}$

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

分布容積 (V_d) : $1.70 \pm 0.15\text{L}/\text{kg}$

(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

<動物データ>

(1)部位 ²⁹⁾

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 ³⁰⁾

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 (T_{max}) 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。

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

<動物データ>

「VII.5.(5)その他の組織への移行性」参照

(3)乳汁への移行性

<動物データ>

「VII.5.(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

<動物データ>

ラットに ¹⁴C-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 ³¹⁾。

ラットに ¹⁴C-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 ³¹⁾。

	放射能濃度 (^{14}C -ピルシカイニド $\mu\text{eq./mL}$ 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^{32,33)}。

(6)血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 以下の濃度で約 35%と一定であったが、 $50 \mu\text{g/mL}$ では約 20%に低下した。また、ヒト血漿での結合は α_1 -酸性糖蛋白との結合によるものと推察された³⁴⁾ (*in vitro*)。

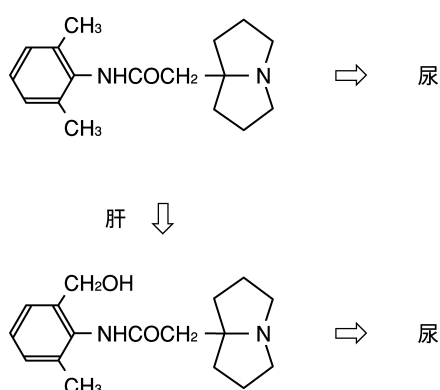
健康成人に 50mg を経口投与した場合の血漿蛋白結合率は約 35% ($35.4 \pm 8.6\%$) であった³⁵⁾。

6. 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²⁾。連続投与の場合もほぼ同様の結果であった³⁾。

推定代謝経路



(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

健康成人ではピルシカイニド塩酸塩水和物は代謝されにくい。

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僅かに認められた³⁶⁾。

(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

＜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¹⁶⁾。

7. 排 泄

(1)排泄部位及び経路

主として腎臓²⁾

(2)排泄率

健康成人男性 18 例にピルシカイニド塩酸塩水和物 25mg、50mg 及び 100mg を空腹時単回経口投与した場合に、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）として尿中に排泄された。また 50mg、100mg 投与群においては、24 時間以内に 4.5～6.5%が代謝物 2-ヒドロキシメチル体として尿中に排泄された²⁾。連続投与の場合もほぼ同様の結果であった³⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 150～225mg を 3 回に分けて投与である。

8. 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³⁷⁾（「Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由」参照）。

9. 透析等による除去率

血液透析

本剤の除去率は 4 時間後で 25%との報告がある³⁸⁾。

10. 特定の背景を有する患者

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²⁾ので、腎機能障害患者²⁸⁾、腎機能が低下している高齢者³⁹⁾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 (CL_{Cr} : mL/min/1.48m²) 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、用法及び用量に十分注意する必要がある²⁸⁾。

50 ≤ CL_{Cr} : 半減期は腎機能正常例とほぼ同じ。

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

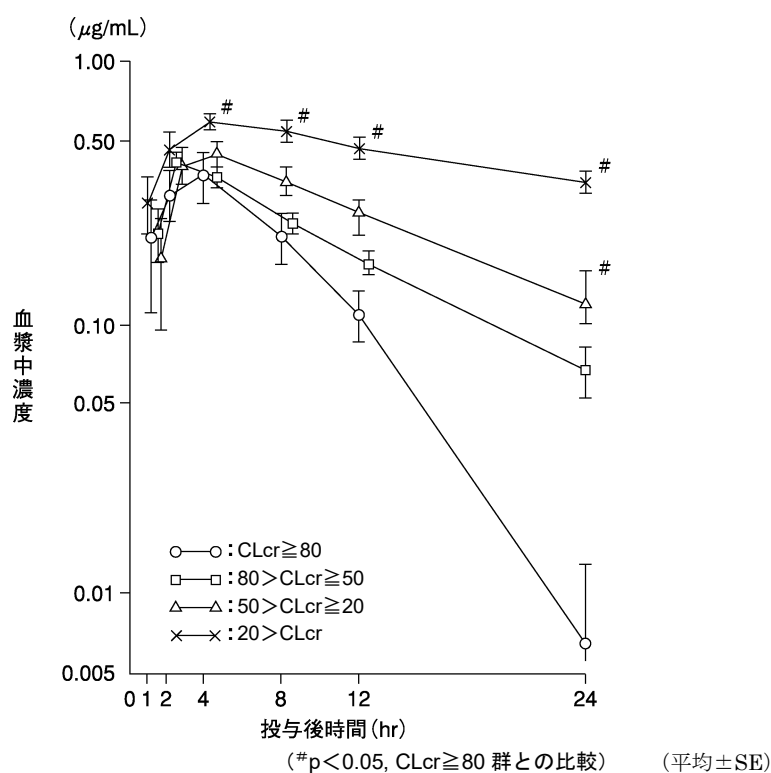
CL_{Cr} < 20 : 半減期は腎機能正常例に比し約 5 倍に延長する。

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の薬物動態パラメータ

腎機能 CLcr (mL/min)	例数	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	t _{1/2} (hr)	Vd (L/kg)	CLtot (mL/min)
CLcr $\geq$ 80	6	3.1 $\pm$ 0.6	0.41 $\pm$ 0.08	3.4 $\pm$ 0.2	1.48 $\pm$ 0.19	280.0 $\pm$ 37.5
80>CLcr $\geq$ 50	10	2.7 $\pm$ 0.8	0.46 $\pm$ 0.03	5.7 $\pm$ 0.3	1.46 $\pm$ 0.11	182.8 $\pm$ 11.8
50>CLcr $\geq$ 20	8	3.1 $\pm$ 0.8	0.51 $\pm$ 0.05	9.3 $\pm$ 1.1	1.70 $\pm$ 0.15	123.4 $\pm$ 19.3
20>CLcr	8	3.8 $\pm$ 0.7	0.63 $\pm$ 0.05	23.7 $\pm$ 2.0	1.46 $\pm$ 0.11	38.8 $\pm$ 4.6

(平均 $\pm$ SE)

ピルシカイニド塩酸塩水和物 50mg 単回経口投与時の腎障害患者での血漿中濃度の推移



注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 150～225mg を 3 回に分けて投与である。

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。〕

2.2 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。〕〔9.1.3 参照〕

解説：

2.1 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、本剤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。

2.2 他の抗不整脈薬にも共通する注意事項である。

本剤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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与に際しては、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。

8.2 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。

8.3 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（V₁～V₃）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。

8.4 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：

8.1 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。）

8.2 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^{6,7)}。

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

8.3 Brugada 症候群様心電図変化は、Na チャ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。

8.4 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ため、自動車運転等の機械操作に関する注意を記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者

心不全を来すおそれのある患者では、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。また、開始後1～2週間は入院させること。心室頻拍、心室細動等が発現するおそれが高い。なお、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の場合は、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。〔15.1 参照〕

9.1.2 心不全の既往のある患者

心不全を来すおそれがある。

9.1.3 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（高度の房室ブロック、高度の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、これらの障害を更に悪化させるおそれがある。〔2.2 参照〕

9.1.4 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。

9.1.5 血清カリウム低下のある患者

催不整脈作用が発現するおそれがある。

9.1.6 他の抗不整脈薬を併用している患者

少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。〔10.2 参照〕

9.1.7 恒久的ペースメーカー使用中あるいは一時的ペーシング中の患者

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シング閾値を測定すること。また、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。本剤は心臓ペーシング閾値を上昇させる可能性がある。

解説：

9.1.1～9.1.4

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。

基礎心疾患があり、心不全を来すおそれのある患者では、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。

9.1.5 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。

9.1.6 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。

9.1.7 本剤を含む各種抗不整脈薬が心臓ペーシ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。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

投与量を減量するか、投与間隔をあけて使用すること。また、頻回に心電図検査を実施すること。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、また高い血中濃度が持続しやすい。[16.6.1 参照]

9.2.1 透析を必要とする腎不全患者

[7.1、13.2 参照]

解説：

9.2 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、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。腎機能障害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（「V.4.用法及び用量に関連する注意」及び「VII.10.特定の背景を有する患者」参照）。

9.2.1 「V.4.用法及び用量に関連する注意」及び「VIII.10.過量投与」参照

(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

AST、ALT、LDH 等の上昇が報告されている。

解説：

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.副作用 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照）。

(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、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。動物実験（ラット）で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。

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、¹⁴C 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。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

解説：

「VIII.6.(5)妊婦」参照

(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。

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¹¹⁾。

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 ジゴキシン	150	92 日	なし	改善

(8)高齢者

9.8 高齢者

入院させて本剤の投与を開始することが望ましい。少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。肝・腎機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすい。〔7.2 参照〕

解説：

一般に高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいことから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では体重が少ない傾向にあり、また、腎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ことから、高齢者では入院させて開始することが望ましい。高齢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。

「V.4.用法及び用量に関連する注意」及び「VIII.6.(2)腎機能障害患者」参照

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(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
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 [9.1.6 参照]	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、作用増強の可能性が考えられている。
セチリジン	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²⁾。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僅かであった³⁶⁾。

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 0.05μg/mL 以下（治療域 0.2～0.9μg/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 0.33～0.54μg/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¹⁴⁾。

	併用時	単独時
ピルシカイニド塩酸塩水和物血中濃度（μg/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、 β -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⁴⁰⁾。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³⁷⁾。

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 心室細動（頻度不明）、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）（頻度不明）、洞停止（頻度不明）、完全房室ブロック（頻度不明）、失神（頻度不明）、心不全（頻度不明）

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線検査等を実施すること。

11.1.2 急性腎不全（頻度不明）

ショック等による急性腎障害があらわれることがある。

11.1.3 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

解説：

11.1.1 ＜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チャン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。

11.1.3 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上昇、ALT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。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1～5%未満	頻度不明
循環器	QRS 幅の増大、QT 延長、房室ブロック、洞房ブロック、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、上室性頻拍	胸痛、徐脈、心房粗動、血圧低下
消化器	胃痛、悪心、嘔吐、口渇、下痢、腹部不快感	便秘、食欲不振
精神神経系	めまい、頭痛、眠気	振戦、不眠、しびれ
血液	好酸球増加、リンパ球減少	白血球数減少、血小板数減少
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇	
過敏症	発疹、蕁麻疹	そう痒感
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 上昇、脱力感	熱感

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 に示したとおりであり、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
精 神 障 害	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)
消 化 管 障 害	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 渴	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)
肝臓・胆管系障害	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)	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)
代謝・栄養障害		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)
内 分 泌 障 害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
女 性 型 乳 房	—	1 (0.03)	1 (0.02)
男 性 乳 房 痛	—	1 (0.03)	1 (0.02)
心・血管障害（一般）	—	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
心拍数・心リズム障害	22 (2.72)	82 (2.18)	104 (2.27)
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)
Q R S (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)
結滞	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)
Q T 延長	3 (0.37)	10 (0.27)	13 (0.28)
呼吸器系障害	—	2 (0.05)	2 (0.04)
息切れ	—	2 (0.05)	2 (0.04)
呼吸機能不全	—	1 (0.03)	1 (0.02)
白血球・網内系障害	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)	3 (0.08)	3 (0.07)
好酸球増多(症)		2 (0.05)	2 (0.04)
リンパ球減少		1 (0.03)	1 (0.02)
血小板・出血凝血障害	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)	1 (0.03)	1 (0.02)
血小板減少(症)		1 (0.03)	1 (0.02)
泌尿器系障害	2 (0.25)	2 (0.05)	4 (0.09)
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)
一般的全身障害	8 (0.99)	16 (0.42)	24 (0.52)
胸部圧迫感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胸部不快感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
発熱	5 (0.62)	5 (0.13)	10 (0.22)
倦怠(感)	—	1 (0.03)	1 (0.02)
気分不良	—	1 (0.03)	1 (0.02)
全身倦怠(感)	—	2 (0.05)	2 (0.04)
脱力(感)	1 (0.12)	3 (0.08)	4 (0.09)
熱感	1 (0.12)	2 (0.05)	3 (0.07)
	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

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
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

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

過量投与又は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（Torsade 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。

13.2 処置

直ちに本剤の投与を中止し、体外ペーシングや直流除細動を考慮する等適切な対症療法を行うこと。
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。 [9.2.1 参照]

解説：

「V.4.用法及び用量に関連する注意」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（Torsade 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。

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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⁴¹⁾。[9.1.1 参照]

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。

(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」参照

(2)安全性薬理試験^{42~45)}

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 ⁴²⁾	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 ⁴³⁾	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 ⁴³⁾	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 ⁴²⁾	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 ^{43,44)}	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 ^{44,45)}	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

(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^{46,47)}

動物種	本剤投与量 (mg/kg)	投与経路	性	例数	LD ₅₀ (mg/kg)	所見（症状等）
ラット ⁴⁶⁾	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 ⁴⁶⁾	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 ⁴⁷⁾	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^{48,49)}

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 ⁴⁸⁾	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		
	雌		18	3			
イヌ ⁴⁹⁾	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	死亡例では、投与 37 日目の投与の 40 分後に虚脱状態となり死亡	

(3)遺伝毒性試験

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。

(4)がん原性試験

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）。

(5)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験⁵⁰⁾

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 ⁵⁰⁾	40～160	経口	- 母動物において、80mg/kg 及び 160mg/kg 投与群で流産、体重、摂餌量及び摂水量の増加あり - 薬物性の死亡例は、それぞれ 1 例ずつあり - 生殖、発育に及ぼす影響なし - 催奇形性なし	160（生殖能） 40（親動物） 160（胎児）

2) 器官形成期投与試験^{50,51)}

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 ⁵⁰⁾	25～225	経口	- 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 - 分娩異常なし - 発育分化、器官形成に異常なし（催奇形性なし）	225（母動物） 225（胎児） 225（出生児）
ウサギ ⁵¹⁾	5～20		薬物毒性による催奇形性なし	20（母動物） 20（胎児）

3) 周産期及び授乳期投与試験⁵⁰⁾

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 ⁵⁰⁾	40～160	経口	- 母動物において 160mg/kg 投与群で急性呼吸困難で死亡 - 妊娠期間、出産率、分娩状態に影響なし	80（母動物） 160（出生児）

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)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) 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

3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1991 年 3 月 29 日（日本）

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
サンリズム カプセル 25mg	1991 年 3 月 29 日	20300AMZ00237	1991 年 5 月 24 日	1991 年 5 月 24 日
サンリズム カプセル 50mg	1991 年 3 月 29 日	20300AMZ00238	1991 年 5 月 24 日	1991 年 5 月 24 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：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

11. 再審査期間

6 年（1991 年 3 月 29 日～1997 年 3 月 28 日、終了）

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	HOT（13桁）番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード （YJコード）	レセプト電算 処理システム用 コード
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	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	2129008M2020	612120302

14. 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) 清水賢巳ほか：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(8):1239-1245 (PMID:4074441)
- 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 (PMID : 9456284)
- 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 (PMID : 9761421)
- 22) Hattori Y, et al. : J Cardiovasc Pharmacol 1986;8(5):998-1002 (PMID : 2429102)
- 23) Yamashita T, et al. : Jpn Heart J 1998;39(3):389-397 (PMID : 9711190)
- 24) Wu B, et al. : Cardiovasc Res 1992;26(11):1095-1101 (PMID : 1291087)
- 25) Inomata N and Ishihara T : Eur J Pharmacol 1988;145(3):313-322 (PMID : 2450764)
- 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) 林 敏郎ほか：基礎と臨床 1989;23(6):2183-2195
- 30) 高畠英伍ほか：基礎と臨床 1989;23(6):2251-2263
- 31) 林 敏郎ほか：基礎と臨床 1989;23(6):2197-2229
- 32) 小森谷和美ほか：応用薬理 2003;65(5/6):89-95
- 33) 金井 靖ほか：基礎と臨床 1989;23(6):2231-2238
- 34) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合率 (サンリズム注射液 50 2000 年 1 月 18 日承認、申請資料概要へ.2.3.3)
- 35) Shiga T, et al. : Clin Pharmacol Ther 2000;67(3):222-228 (PMID : 10741624)
- 36) 藤谷朝通ほか：薬物動態 1997;12(suppl):255
- 37) Tsuruoka S, et al. : Clin Pharmacol Ther 2006;79(4):389-396 (PMID : 16580907)
- 38) 箕輪 久ほか：臨床透析 1996;12(9):1341-1344

- 39) 小田修爾ほか：老年医学 1989;27(7):1033-1041
- 40) 松原 哲ほか：Prog Med 1992;12(4):915-920
- 41) CAST investigators：N Engl J Med 1989;321(6):406-412 (PMID：2473403)
- 42) Hirotsu I, et al.：Arzneimittelforschung 1988;38(10):1398-1409 (PMID：3196380)
- 43) Aisaka K, et al.：Arzneimittelforschung 1988;38(10):1417-1425 (PMID：3196382)
- 44) Hirotsu I, et al.：Arzneimittelforschung 1988;38(10):1410-1417 (PMID：3196381)
- 45) Hirotsu I, et al.：応用薬理 1989;37(4):373-394
- 46) 杉山和志、山森 芬：応用薬理 1991;42(5):457-460
- 47) 吉岡 修、佐藤文夫：応用薬理 1991;42(5):461-468
- 48) 吉岡 修、佐藤文夫：応用薬理 1991;42(5):469-483
- 49) 佐藤文夫ほか：応用薬理 1991;42(5):485-498
- 50) 山森 芬ほか：応用薬理 1991;42(6):507-518
- 51) 山森 芬ほか：応用薬理 1991;42(6):519-527

2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方解説書 2021, 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

(2024 年 5 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

該当資料なし

小児等に関する記載

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

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

2. その他の関連資料

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
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