

## 不整脈治療剤

劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

日本薬局方

ピルシカイニド塩酸塩カプセル

ピルシカイニド塩酸塩カプセル25mg「トーフ」

ピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg「トーフ」

PILSICAINIDE HYDROCHLORIDE CAPSULES 25mg "TOWA"/ CAPSULES 50mg "TOWA"

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	カプセル25mg	カプセル50mg
承認番号	22500AMX00396	22500AMX00409
販売開始	2004年7月	

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）


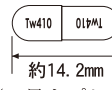
- 1 うっ血性心不全のある患者〔不整脈（心室頻拍、心室細動等）の誘発又は増悪、陰性変力作用による心不全の悪化を来すおそれが高い。〕
- 2 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者〔刺激伝導抑制作用により、これらの障害を更に悪化させるおそれがある。〕〔9.1.3参照〕

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	ピルシカイニド塩酸塩カプセル25mg「トーフ」	ピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg「トーフ」
1カプセル中の有効成分	日局 ピルシカイニド塩酸塩水和物 ……………25mg	日局 ピルシカイニド塩酸塩水和物 ……………50mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体：青色1号、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン	

## 3.2 製剤の性状

販売名	ピルシカイニド塩酸塩カプセル25mg「トーフ」	ピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg「トーフ」
性状・剤形	頭部が青色の不透明、胴部が白色の不透明な硬カプセル剤であり、内容物は白色の粉末又は粒状である。	
識別コード	Tw413	Tw410
外形 全長 号数	 約11.1mm (5号カプセル)	 約14.2mm (4号カプセル)
質量(mg)	約111	約205

## 4. 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

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはピルシカイニド塩酸塩水和物として、1日150mgを3回に分けて経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症又は効果不十分な場合には、1日225mgまで増量できる。

## 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〕

## 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。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（V<sub>1</sub>～V<sub>3</sub>）のST上昇）の顕在化又はそれに伴う心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮を発現させたとの報告があるので注意すること。
- 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 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スメーカー中の患者

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スメーカー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。本剤は心臓ペースメーカー閾値を上昇させる可能性がある。

## 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〕

## 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。

## 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。

## 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。

## 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。

## 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]

## 10. 相互作用

### 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。

## 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。

### 11.1 重大な副作用

11.1.1 心室細動（頻度不明）、心室頻拍（Torsades 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 急性腎障害（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。

### 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

	0.1~5%未満	頻度不明
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

## 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（Torsades de pointesを含む）、洞停止、徐脈、ショック、失神、血圧低下等の循環器障害、構語障害等の精神・神経障害を引き起こすことがある。

### 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]

## 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。

## 15. その他の注意

### 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チャン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<sup>1)</sup>。[9.1.1参照]

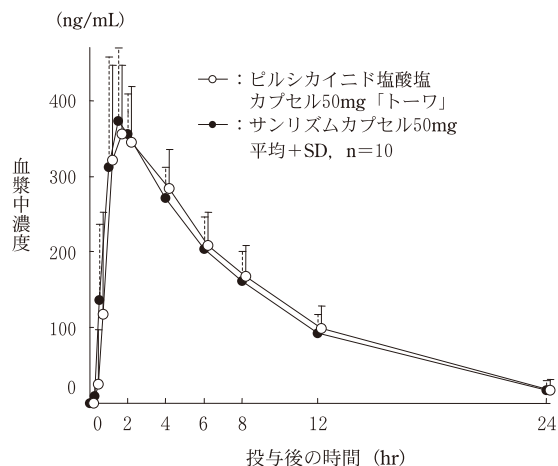
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 生物学的同等性試験

〈ピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg「トーワ」〉

ピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg「トーワ」とサンリズムカプセル50mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル（ピルシカイニド塩酸塩水和物として50mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>2)</sup>



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg「トーワ」	3203±673	397.3±92.4	1.80±0.86	5.16±0.85
サンリズムカプセル50mg	3120±535	407.6±81.3	1.55±0.37	5.21±0.88

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。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

ピルシカイニド塩酸塩水和物は腎排泄型の薬剤であり、次のように腎機能障害患者、腎機能が低下している高齢者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 (CLcr) 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。<sup>3)</sup>  
[9.2参照]

50 ≤ CLcr : 半減期は腎機能正常例とほぼ同じ。

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

CLcr < 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/1.48m <sup>2</sup> )	例数	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	Vd (L/kg)	CLtot (mL/min)
CLcr ≥ 80	6	3.1 ± 0.6	0.41 ± 0.08	3.4 ± 0.2	1.48 ± 0.19	280.0 ± 37.5
80 > CLcr ≥ 50	10	2.7 ± 0.8	0.46 ± 0.03	5.7 ± 0.3	1.46 ± 0.11	182.8 ± 11.8
50 > CLcr ≥ 20	8	3.1 ± 0.8	0.51 ± 0.05	9.3 ± 1.1	1.70 ± 0.15	123.4 ± 19.3
20 > CLcr	8	3.8 ± 0.7	0.63 ± 0.05	23.7 ± 2.0	1.46 ± 0.11	38.8 ± 4.6

(平均 ± SE)

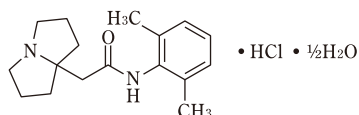
## 16.8 その他

〈ピルシカイニド塩酸塩カプセル25 mg「トーワ」〉

ピルシカイニド塩酸塩カプセル25mg「トーワ」は、ピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。<sup>4)</sup>

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ピルシカイニド塩酸塩水和物  
(Pilsicainide Hydrochloride Hydrate)

化学名：*N*-(2,6-Dimethylphenyl) tetrahydro-1*H*-pyrrolizin-7a(5*H*)-ylacetamide monohydrochloride hemihydrate

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O · HCl · 1/2H<sub>2</sub>O

分子量：317.85

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

融点：210.5～213.5℃ (あらかじめ溶液を160℃に加熱しておく)

## 22. 包装

〈ピルシカイニド塩酸塩カプセル25mg「トーワ」〉

100カプセル [10カプセル×10：PTP]

1000カプセル [10カプセル×100：PTP]

1000カプセル [バラ]

〈ピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg「トーワ」〉

100カプセル [10カプセル×10：PTP]

1000カプセル [10カプセル×100：PTP]

1000カプセル [バラ]

## 23. 主要文献

- 1) CAST investigators : N Engl J Med. 1989 ; 321(6) : 406-412
- 2) 田中孝典ほか：新薬と臨牀. 2004 ; 53(7) : 831-835
- 3) 高畠利一ほか：薬理と治療. 1989 ; 17(7) : 3195-3205
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験 (カプセル25mg)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号