

※※印：2016年10月改訂(第12版、社名変更等に伴う改訂)
※印：2015年 9月改訂

日本標準商品分類番号

872129

貯 法：室温保存
使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること。
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)

| | 25mg | 50mg |
|--------|------------------|------------------|
| ※ 承認番号 | 22600AMX00104000 | 22600AMX00105000 |
| ※ 薬価収載 | 2015年12月 | 2015年12月 |
| 販売開始 | 2005年 7月 | 2005年 7月 |

日本薬局方

ピルシカイニド塩酸塩カプセル

不整脈治療剤

※ **ピルシカイニド塩酸塩カプセル 25mg「テバ」**

※ **ピルシカイニド塩酸塩カプセル 50mg「テバ」**

Pilsicainide Hydrochloride Cap. 25mg・50mg “TEVA”

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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]
- 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]

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

腎機能障害のある患者に対しては、投与量を減量するか、投与間隔をあけて使用すること。〔**重要な基本的注意**〕の項参照)

特に、**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。

【組成・性状】

| | ピルシカイニド塩酸塩カプセル25mg「テバ」 | ピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg「テバ」 |
|------------|---|--|
| 組 成 | 1カプセル中： ピルシカイニド塩酸塩水和物 ……………25mg 〈添加物〉 軽質無水ケイ酸、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、青色1号 | 1カプセル中： ピルシカイニド塩酸塩水和物 ……………50mg 〈添加物〉 軽質無水ケイ酸、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、青色1号、赤色3号 |
| 性 状 | 蓋部淡青色不透明、胴体部白色不透明、内容物が白色の粒を含む粉末の4号カプセル剤 | 蓋部青色不透明、胴体部白色不透明、内容物が白色の粒を含む粉末の4号カプセル剤 |
| 識別コード(PTP) | t 502 | t 503 |
| 外 形(サイズ) | 側面 | 側面 |
| | 断面 | 断面 |

【効能・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

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)のある患者〔**重要な基本的注意**〕の項参照)
- 心不全の既往のある患者 [心不全を来すおそれがある]
- 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、これらの障害を更に悪化させるおそれがある]
- 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]
- 腎機能障害のある患者〔**重要な基本的注意**〕の項参照)
- 高齢者〔**高齢者への投与**〕の項参照)
- 重篤な肝機能障害のある患者 [AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH等の上昇が報告されている]
- 血清カリウム低下のある患者 [一般的に、血清カリウムの低下している状態では、催不整脈作用が発現するおそれがある]

2. 重要な基本的注意

- 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。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。
 - 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、開始後1～2週間は入院させること]
 - 高齢者 [入院させて開始することが望ましい]〔**高齢者への投与**〕の項参照)
 - 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]
 - 腎機能障害のある患者 [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、持続しやすいので、投与量を減量するか、投与間隔をあけて使用すること。**特に、**透析を必要とする腎不全患者では、高い血中濃度が持続するおそれがある**ので、**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。]
- 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ため、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に対しては十分注意して投与すること。また、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。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。
- 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。

- (4) 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。
- (5) 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。

3. 相互作用

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 | 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、本剤とこれらの薬剤との併用による作用増強の可能性が考えられている。 |
| セチリジン | 併用により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。 |

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 心室細動、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む)、洞停止、完全房室ブロック、失神、心不全** このような副作用があらわれ、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線検査等を実施し、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。
- 急性腎不全** ショック等による急性腎不全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。
- 肝機能障害** AST (GOT)、ALT (GPT)、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ので、このような症状が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

注) 定期的にかつ必要に応じ心電図検査を実施し、異常所見が認められた場合には、減量又は投与中止など、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では、1回25mgから投与を開始するなど、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]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。また、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。]
- 本剤投与中は授乳を避けさせること。[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]

7. 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)。

8. 過量投与

- 徴候・症状**：本剤の過量投与、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。
- 処置**：本剤の過量投与による徴候・症状がみられた場合には直ちに本剤の投与を中止し、次の処置を考慮する等適切な対症療法を行うこと。
 - 1) 消化器からの未吸収薬の除去(胃洗浄等)
 - 2) 体外ペーシングや直流除細動
 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. 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)

10. その他の注意

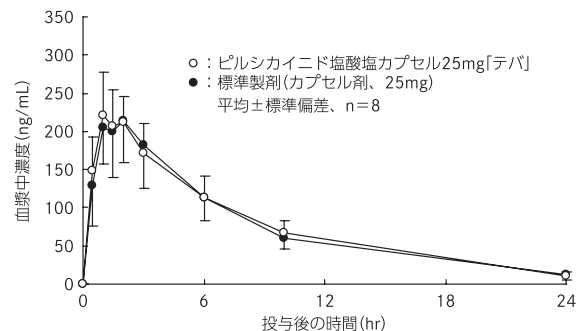
外国で心筋梗塞発症後の無症候性あるいは軽度の症状を伴う心室性期外収縮の患者を対象とした比較試験において、本剤と類似のNaチャンネル阻害作用を有する薬剤を投与した群で、プラセボ投与群に比べ、死亡率が有意に増加したとの報告があるので、心筋梗塞発症後の無症候性あるいは軽度の症状を伴う患者に対しては原則として投与しないこと。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験¹⁾

●ピルシカイニド塩酸塩カプセル25mg「テバ」

ピルシカイニド塩酸塩カプセル25mg「テバ」と標準製剤を、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25mg)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、C_{max})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)~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。

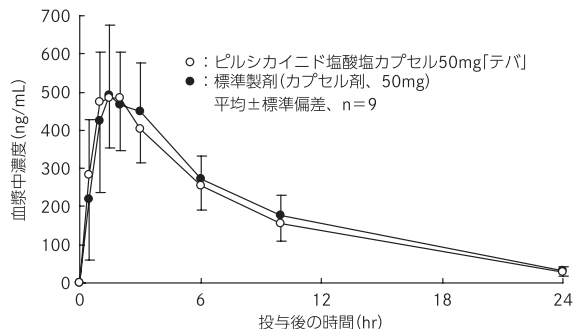


薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=8)

| | 投与量 (mg) | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) |
|------------------------|----------|--------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| ピルシカイニド塩酸塩カプセル25mg「テバ」 | 25 | 1880 ± 426 | 237.5 ± 59.1 | 1.6 ± 0.5 | 5.5 ± 0.6 |
| 標準製剤 (カプセル剤、25mg) | 25 | 1808 ± 315 | 228.3 ± 41.5 | 1.6 ± 0.7 | 5.8 ± 0.7 |

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

●ピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg[テバ]
 ピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg[テバ]と標準製剤を、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)~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。



薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=9)

| | 投与量 (mg) | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
|------------------------|----------|--------------------------------|---------------|-----------|-----------------------|
| ピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg[テバ] | 50 | 4282 ± 1046 | 531.6 ± 140.3 | 1.7 ± 0.6 | 5.8 ± 0.9 |
| 標準製剤 (カプセル剤、50mg) | 50 | 4578 ± 1189 | 566.8 ± 145.2 | 2.0 ± 0.8 | 5.8 ± 1.0 |

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. 溶性性²⁾

ピルシカイニド塩酸塩カプセル25mg[テバ]及びピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg[テバ]の溶性性は、日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】³⁾

ピルシカイニド塩酸塩水和物は、Vaughan-Williamsの分類による第I群の抗不整脈薬である。主たる作用は心筋細胞膜Na⁺チャネルの抑制であり、活動電位の最大脱分極速度を抑制することによって抗不整脈作用を現す。細分類ではIc群に属し、Na⁺チャネルとの結合解離速度は遅く、活動電位持続時間は変化しない。

【有効成分に関する理化学的知見】

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-1H-pyrrolizin-7a(5H)-ylacetamide monohydrochloride hemihydrate

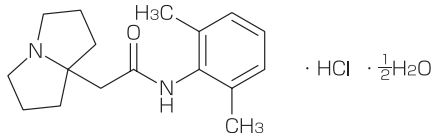
分子式：C₁₇H₂₄N₂O · HCl · 1/2H₂O

分子量：317.85

融点：210.5~213.5℃

性状：ピルシカイニド塩酸塩水和物は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。0.1 mol/L塩酸試液に溶ける。

構造式：



【取扱い上の注意】⁴⁾

安定性試験結果の概要

加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、ピルシカイニド塩酸塩カプセル25mg[テバ]及びピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg[テバ]は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

- ピルシカイニド塩酸塩カプセル25mg[テバ]
 PTP包装：100カプセル(10カプセル×10)、
 600カプセル(10カプセル×60)
 パラ包装：500カプセル
- ピルシカイニド塩酸塩カプセル50mg[テバ]
 PTP包装：100カプセル(10カプセル×10)、
 600カプセル(10カプセル×60)
 パラ包装：500カプセル

【主要文献】

- 1) 武田テバファーマ(株)社内資料(生物学的同等性試験)
- 2) 武田テバファーマ(株)社内資料(溶出試験)
- 3) 第十六改正日本薬局方第二追補解説書
- 4) 武田テバファーマ(株)社内資料(安定性試験)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター

〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

TEL 0120-923-093

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

※※販売

武田薬品工業株式会社
 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

※※製造販売元

武田テバファーマ株式会社
 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

PQU81801
 PQU87801