

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

頻脈性不整脈・狭心症治療剤

劇薬、処方箋医薬品

ベプリジル塩酸塩水和物錠

ベプリコール[®]錠 50mg

ベプリコール[®]錠 100mg

Bepricor[®] Tablets 50mg & Tablets 100mg

剤形	フィルムコート錠
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	ベプリコール [®] 錠 50mg：1錠中にベプリジル塩酸塩水和物 50mg を含有 ベプリコール [®] 錠 100mg：1錠中にベプリジル塩酸塩水和物 100mg を含有
一般名	和名：ベプリジル塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Bepridil 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：2006年8月4日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月8日（販売名変更による） 販売開始年月日：1993年2月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://organonpro.com/jp-jp/

本 IF は 2023 年 10 月改訂（第 3 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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(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）	7
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	7
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	8
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	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	8
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	8
6. RMP の概要	2	12. その他	8
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	9
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	10
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	10
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	10
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	10
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	11
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	12
III. 有効成分に関する項目	4	2) 安全性試験	14
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	15
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	15
(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	15
(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	15
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7) その他	16
(5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	17
(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	17
(7) その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	17
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	17
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	18
1. 剤 形	6	VII. 薬物動態に関する項目	19
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	19
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	19
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	19
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	19
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	19
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	19
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	20
(3) 熱 量	6	(3) 消失速度定数	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力 価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	7		

(4) クリアランス	20	(1) 臨床使用に基づく情報	43
(5) 分布容積	20	(2) 非臨床試験に基づく情報	43
(6) その他	20		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	20	IX. 非臨床試験に関する項目	44
(1) 解析方法	20	1. 薬理試験	44
(2) パラメータ変動要因	20	(1) 薬効薬理試験	44
4. 吸収	20	(2) 安全性薬理試験	44
5. 分布	20	(3) その他の薬理試験	44
(1) 血液－脳関門通過性	20	2. 毒性試験	44
(2) 血液－胎盤関門通過性	20	(1) 単回投与毒性試験	44
(3) 乳汁への移行性	20	(2) 反復投与毒性試験	44
(4) 髄液への移行性	20	(3) 遺伝毒性試験	45
(5) その他の組織への移行性	21	(4) がん原性試験	45
(6) 血漿蛋白結合率	21	(5) 生殖発生毒性試験	45
6. 代謝	21	(6) 局所刺激性試験	45
(1) 代謝部位及び代謝経路	21	(7) その他の特殊毒性	45
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	22	X. 管理的事項に関する項目	46
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22	1. 規制区分	46
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	22	2. 有効期間	46
7. 排泄	22	3. 包装状態での貯法	46
8. トランスポーターに関する情報	22	4. 取扱い上の注意	46
9. 透析等による除去率	23	5. 患者向け資材	46
10. 特定の背景を有する患者	23	6. 同一成分・同効薬	46
11. その他	23	7. 国際誕生年月日	46
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24	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	46
1. 警告内容とその理由	24	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	46
2. 禁忌内容とその理由	24	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25	11. 再審査期間	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25	12. 投薬期間制限に関する情報	47
5. 重要な基本的注意とその理由	25	13. 各種コード	47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28	14. 保険給付上の注意	47
(1) 合併症・既往歴等のある患者	28	XI. 文 献	48
(2) 腎機能障害患者	29	1. 引用文献	48
(3) 肝機能障害患者	29	2. その他の参考文献	49
(4) 生殖能を有する者	29	XII. 参考資料	50
(5) 妊婦	30	1. 主な外国での発売状況	50
(6) 授乳婦	30	2. 海外における臨床支援情報	50
(7) 小児等	31	XIII. 備 考	51
(8) 高齢者	31	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	51
7. 相互作用	32	(1) 粉碎	51
(1) 併用禁忌とその理由	32	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	51
(2) 併用注意とその理由	33	2. その他の関連資料	51
8. 副作用	34		
(1) 重大な副作用と初期症状	34		
(2) その他の副作用	35		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42		
10. 過量投与	42		
11. 適用上の注意	43		
12. その他の注意	43		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベプリコールは1969年にフランスのReti社において開発され、心筋細胞のNa⁺、K⁺及びCa²⁺チャネルを抑制し、Vaughan Williamsらの分類のクラスI、III及びIVの電気生理学的特性を有する不整脈及び狭心症治療剤である。本剤は、心房筋、心室筋、プルキンエ線維などの最大脱分極速度を減少させ、また不応期を延長させるなどの作用により抗不整脈作用を示す。臨床的には頻脈性不整脈（心室性）の治療に有用性が認められている。

さらに、本剤はCa²⁺チャネル遮断作用に基づく冠血管拡張作用、心拍数及び末梢血管抵抗減少作用により心筋の酸素需給のバランスを改善し、臨床的には狭心症の治療にも有用性が認められている。

海外では主に虚血心筋への保護作用を期待して、適応症を狭心症に絞った臨床開発が行われ、1980年、フランスにおいて抗狭心症薬として承認され、翌年世界で初めて発売されることになった。国内においては、日本オルガノン株式会社（現MSD株式会社）の開発により、「頻脈性不整脈（心室性）」及び「狭心症」の効能又は効果で、1992年7月に経口製剤「ベプリコール錠50」及び「ベプリコール錠100」の輸入承認を取得した。2003年1月には、薬事法第14条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。

その後、ベプリコールは治療抵抗性の持続性（観察期に7日以上持続）心房細動に対する効果を示す研究が報告され、2000年3月に日本循環器学会から発表された「抗不整脈薬ガイドライン」においても心房細動の薬理的除細動と再発予防に記載されたことから、2005年1月より医師主導治験「塩酸ベプリジルの持続性心房細動停止効果及びその用量反応性（プラセボ対照二重盲検比較試験）：J-BAF study」が開始された。

2008年10月、本試験結果をもとに「持続性心房細動」の効能又は効果を取得するに至った。2014年3月には、薬事法第14条第2項第3号イからハマまでのいずれにも該当しない、との再審査結果を得た。

医療事故防止を目的として、「ベプリコール錠50」及び「ベプリコール錠100」から「ベプリコール錠50mg」及び「ベプリコール錠100mg」に販売名変更の申請を行い、2006年8月に製造販売承認を取得した。

2021年7月、MSD株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管した。また、2023年10月、第一三共株式会社からオルガノン株式会社に販売を移管した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 心筋Na⁺、Ca²⁺（L型、T型）及び各種K⁺チャネルを抑制するマルチチャネル遮断薬である（ラット、ヒツジ、モルモット、ヒト胎児腎細胞株）（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 実験的イヌ心房細動モデルにおいて、主として心房筋の不応期を延長し、抗不整脈作用を示す（イヌ）（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (3) 1日2回投与で有効性を示す（「V.治療に関する項目」参照）。
- (4) 重大な副作用として、QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、心室細動、洞停止、房室ブロック、無顆粒球症、間質性肺炎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

I. 概要に関する項目

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

ベプリコール[®]錠 50mgベプリコール[®]錠 100mg

(2)洋名

Bepricor[®]Tablets 50mgBepricor[®]Tablets 100mg

(3)名称の由来

一般名の“bepridil hydrochloride”及び英語の“coronary”（冠状の）とを組合せて命名した。

2. 一般名

(1)和名（命名法）

ベプリジル塩酸塩水和物（JAN）

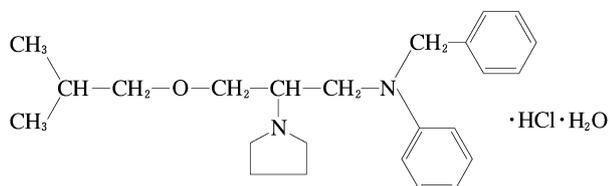
(2)洋名（命名法）

Bepridil Hydrochloride Hydrate（JAN）

(3)ステム

血管拡張剤：-dil

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₃₄N₂O·HCl·H₂O

分子量：421.02

5. 化学名（命名法）又は本質

(±)-N-Benzyl-N-[3-isobutoxy-2-(1-pyrrolidinyl)propyl] aniline hydrochloride hydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Org5730

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日局表現
メタノール	0.35	極めて溶けやすい
酢 酸 (100)	0.65	同 上
ジクロロメタン	0.82	同 上
エタノール (99.5)	0.85	同 上
ア セ ト ン	4.4	溶けやすい
無 水 酢 酸	13.5	やや溶けやすい
水	300	溶けにくい
ジエチルエーテル	3,000	極めて溶けにくい

(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：89～93℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁：3 以下

pKa₂：7.9（滴定法）

(6) 分配係数

2.5（pH1.2、水-オクタノール系）

>4.0（pH6.8、水-オクタノール系）

(7) その他の主な示性値

本品のジクロロメタン溶液（1→10）につき、日局一般試験法「旋光度測定法」により測定した結果、本品は旋光性を示さない。

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
室温	36 ヶ月	気密褐色ガラス瓶	ほとんど変化なし
40℃ 50℃ 60℃	6 ヶ月 6 ヶ月 2 ヶ月	気密褐色ガラス瓶	ほとんど変化なし
40℃/31%RH 40℃/53%RH 40℃/75%RH	6 ヶ月 6 ヶ月 6 ヶ月	曝気褐色ガラス瓶	ほとんど変化なし
室内散光	60 万 lx・h	ポリプロピレン袋	ほとんど変化なし
フェード メータ照射	24 時間	ポリプロピレン袋	経時的に外観上着色（淡黄褐色）が認められた以外はほとんど変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 第3級アミンの呈色反応

(2) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

(3) 日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」による

(4) 塩化物の定性反応

定量法：日局一般試験法「滴定終点検出法（電位差滴定法）」による

IV. 製剤に関する項目

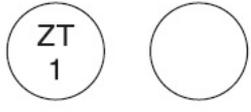
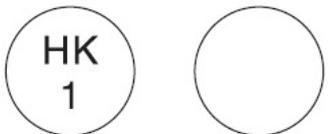
1. 剤形

(1) 剤形の区別

ベプリコール®錠 50mg : フィルムコート錠

ベプリコール®錠 100mg : フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ベプリコール®錠 50mg	ベプリコール錠®100mg
剤形・色調	白色～微黄白色のフィルムコート錠	
外形等		
	重さ (mg) ・ 直径 (mm) ・ 厚さ (mm) 80 6.1 2.9	重さ (mg) ・ 直径 (mm) ・ 厚さ (mm) 160 8.1 3.5

(3) 識別コード

	ベプリコール®錠 50mg	ベプリコール®錠 100mg
識別コード	ZT 1	HK 1

(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

	ベプリコール®錠 50mg	ベプリコール®錠 100mg
有効成分	ベプリジル塩酸塩水和物	
分量	50mg	100mg
添加剤	結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン	

(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

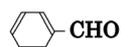
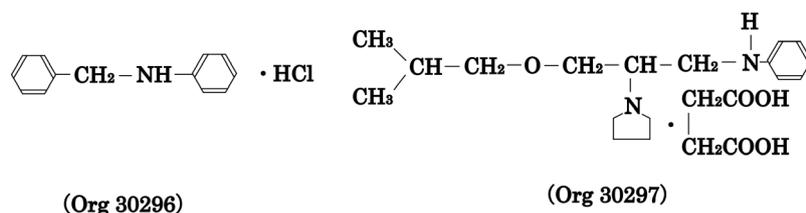
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

下図に示す Org30296（合成原料）、Org30297（分解物）及び benzaldehyde（分解物）等がごくわずかに認められている。



(benzaldehyde)

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
ペプリコール [®] 錠 50mg	室温	6 ヶ月	PTP/アルミニウム・ ポリエチレンラミネート袋	ほとんど変化なし
	40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP/アルミニウム・ ポリエチレンラミネート袋	ほとんど変化なし
	40°C/75%RH	6 ヶ月	ガラス瓶	ほとんど変化なし
ペプリコール [®] 錠 100mg	室温	48 ヶ月	PTP/アルミニウム・ ポリエチレンラミネート袋	ほとんど変化なし
	40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP	ほとんど変化なし
	40°C/75%RH	6 ヶ月	ガラス瓶	ほとんど変化なし
	フェードメータ 照射	24 時間	PTP	ほとんど変化なし
	室内散光	60 万 lx・h	PTP	ほとんど変化なし

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（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

試験法： 局外規第三部「ペプリジル塩酸塩錠」による

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

〈ベプリコール[®]錠 50mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

〈ベプリコール[®]錠 100mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニール、アルミ箔

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

持続性心房細動

頻脈性不整脈（心室性）

○狭心症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈持続性心房細動〉

5.1 基本的に心房細動の持続時間が心電図検査又は自覚症状から7日以上持続していると判断された場合とすること。

5.2 心房細動の停止、及びその後の洞調律の維持を目的として投与すること。

解説^{1,2)}：

5.1 効能又は効果の「他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合：持続性心房細動」は、持続時間が長く除細動が困難な薬剤抵抗性の心房細動を対象としている。持続性心房細動を対象とした国内臨床試験では「心房細動が7日間以上持続していることが確認できた持続性心房細動患者」を対象とした治療抵抗性の心房細動患者により本剤の有効性が確認された。

したがって、本剤は心房細動の持続時間が7日以上持続していると判断できる場合適用することとし、発作性などの持続時間が7日未満の心房細動には適用しない旨を「5.効能又は効果に関連する注意」として追記した。

心房細動が7日以上持続していることを確認する方法としては、持続性心房細動を対象とした国内臨床試験では連日の心電図検査が実施されたが、患者の実際の通院頻度等を考慮すると患者の自覚症状から医師が判断できる場合なども想定されるので、この様に記載した。

5.2 本剤の投与対象となるような、持続時間の比較的長いI群薬に抵抗性の持続性心房細動は再発率が高いことが予想されるため、本剤の投与により心房細動が停止した後、洞調律の維持を目的とした継続投与が必要となる場合が多いと思われる。

本剤は除細動だけではなく、その後の洞調律を維持するためにも使用されることを明示するため新しく設定した。

なお、持続性心房細動の電氣的除細動後では、無投薬のまま4年間洞調律を維持できる症例は1割以下とされていることから、持続性心房細動の発作停止後に洞調律の維持を目的に本剤を継続投与することは重要であると考えられる。

また、本剤は心筋の電氣的リモデリングの回復作用も有しているため、7日以上持続が確認された心房細動患者において、本剤による発作停止後も本剤を継続投与することにより心房細動の病態及びその進行を徐々に回復させる効果が期待できる。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

〈持続性心房細動〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日100mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は200mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

〈頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日200mgを1日2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。

(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

設定されていない

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験³⁾

健康成人男子1群5例に対して本剤50～200mgを単回投与した結果、特に問題となる異常は何ら認められなかった。また、健康成人男子5例に対して100mgを1日3回7日間投与した結果、心電図上T波の平低化及びQTc増大がみられ、また1例に本剤による過敏性肝障害が推察されたが、いずれも回復性であった。

注) 本剤の用法及び用量は以下の通りである。

〈持続性心房細動〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日100mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は200mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

〈頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日200mgを1日2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(3)用量反応探索試験

1) 頻脈性不整脈（心室性）^{4,5)}

心室性頻脈性不整脈（心室性期外収縮、発作性頻拍）を有する 84 例を対象に 1 日 200mg と 300mg を中心に 50～400mg と幅広く、多くは 4 週間前後投与された結果、51.2%の高い改善率が認められた。有効性と QTc の延長を考慮し、用量反応試験では 1 日 200mg を中心に 100mg、200mg、300mg の 3 用量で検討することとなった。

注) 本剤の用法及び用量は以下の通りである。

〈持続性心房細動〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

〈頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1 日 200mg を 1 日 2 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。

2) 狭心症^{4,5)}

労作狭心症 48 例、労作兼安静狭心症 5 例、安静狭心症 10 例、異型狭心症 4 例など 84 例を対象に 1 日 200mg と 300mg を中心に 100～400mg の範囲で多くは 4 週間前後投与された結果、1 日 200mg の投与は類薬と遜色なく、有効性と QTc の延長を考慮し、用量反応試験では 1 日 200mg を中心に 100mg、200mg、300mg の 3 用量で検討することとなった。

注) 本剤の用法及び用量は以下の通りである。

〈持続性心房細動〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1 日 100mg から投与を開始し、効果が不十分な場合は 200mg まで増量し、1 日 2 回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

〈頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1 日 200mg を 1 日 2 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。

(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

a) 持続性心房細動⁶⁾

7日以上持続する心房細動を有する症例90例を対象とし、1日100mg、200mg、プラセボの3群で治療期間中に心電図所見にて洞調律化を認めた被験者数及び有効率(洞調律化を認めた被験者の割合)は、200mg群29例中20例(69.0%)、100mg群32例中12例(37.5%)であったのに対して、プラセボ群では29例中1例(3.4%)であった。プラセボ群の有効率に対する200mg群及び100mg群の各有効率の優越性を検討したところ、プラセボに対する本剤の心房細動停止効果が検証された(χ^2 検定: 順に $p<0.001$ 、 $p=0.001$)。

心房細動停止効果及びその用量反応性に関する臨床試験成績

投与群	有効例数/効果判定例数	有効率 (%)
プラセボ	1/29	3.4
100mg/日	12/32	37.5 ^a
200mg/日	20/29	69.0 ^b

a: プラセボに対して統計的有意 ($p=0.001$)、b: プラセボに対して統計的有意 ($p<0.001$) 及び100mg/日に対して統計的有意 ($p=0.014$)

副作用は、プラセボ群30例中6例(20.0%)11件、100mg群33例中3例(9.1%)8件、200mg群29例中7例(24.1%)11件であった。主な副作用は、心電図QT延長3例(いずれも200mg群)、心室性頻脈2例(100mg群及び200mg群で各1例)であった。なお、本剤との因果関係が否定できない心室性頻脈より死亡に至った症例が、200mg/日投与で1例認められた。

注) 本剤の用法及び用量は以下の通りである。

〈持続性心房細動〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日100mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は200mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

〈頻脈性不整脈(心室性)及び狭心症〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日200mgを1日2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。

b) 頻脈性不整脈（心室性）⁷⁾

観察期（原則として7～14日間）の3分間心電図で15個以上の心室性期外収縮を認め、観察期にホルター心電図を記録し得た症例84例を対象に1日100mg、200mg、300mgの3群で心室性期外収縮に対する至適用量を検討した結果、期外収縮改善度ではTukey法で $\alpha=0.05$ で、全般改善度と安全度では $\alpha=0.2$ で100mg群と300mg群に、更に有用度については $\alpha=0.2$ で100mg群と200mg群に有意差が認められたことと、QTcの延長が特に300mg群で著明であったことを考慮し、1日200mg（分2）とした。

注) 本剤の用法及び用量は以下の通りである。

〈持続性心房細動〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日100mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は200mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

〈頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日200mgを1日2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。

c) 狭心症⁸⁾

安定狭心症患者で、発作時又は運動負荷時に心電図上虚血性ST変化を認め、硝酸剤が有効な症例66例を対象に1日100mg、200mg、300mgの3群で本剤の狭心症に対する至適用量を検討した結果、有効性、有用性において3群間で用量依存性が認められたものの、QTcの延長が300mg群でのみ有意であったことから、安全性を考慮し本剤の至適用量は1日200mg（分2）であるとの結論に達した。

注) 本剤の用法及び用量は以下の通りである。

〈持続性心房細動〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日100mgから投与を開始し、効果が不十分な場合は200mgまで増量し、1日2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

〈頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症〉

通常、成人にはベプリジル塩酸塩水和物として、1日200mgを1日2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。

② 比較試験

a) 頻脈性不整脈（心室性）^{9,10,11)}

実施方法 投与期間	用法及び用量	試験結果
二重盲検比較試験 (2群比較) 4週間	ベプリジル塩酸塩水和物 1日 200mg (分2) 投与 ジソピラミド 1日 300mg (分3) 投与	ジソピラミドと同等の有効性と安全性を確認
二重盲検比較試験 (2群比較) 4週間	ベプリジル塩酸塩水和物 1日 200mg~300mg (分2) 投与 カルテオロール塩酸塩 1日 15~30mg (分3) 投与	カルテオロール塩酸塩に有意に優る有効性を確認
二重盲検比較試験 (2群比較) 4週間	ベプリジル塩酸塩水和物 1日 150mg (分2) 投与 プロプラノロール塩酸塩 1日 60mg (分3) 投与	プロプラノロール塩酸塩と同等の有効性と安全性を確認

b) 狭心症¹²⁾

実施方法 投与期間	用法及び用量	試験結果
二重盲検比較試験 (2群比較) 4週間	ベプリジル塩酸塩水和物 1日 200mg (分2) 投与 ニフェジピン 1日 30mg (分3) 投与	ニフェジピンと同等の有効性と安全性を確認

2) 安全性試験

① 持続性心房細動

7日以上持続する心房細動を有する92症例でプラセボ群、100mg群、及び200mg群における副作用発現例数（発現率）及び発現件数はそれぞれ30例中6例（20.0%）に11件、33例中3例（9.1%）に8件、及び29例中7例（24.1%）に11件であった。全体として発現例数の多い副作用は心電図QT延長3例（いずれも200mg群2例 重度、1例 軽度）、心室性頻脈2例（100mg群1例 重度、200mg群1例 重度）、 γ -GTP増加2例（プラセボ群1例 軽度、100mg群1例 中等度）、及びBNP上昇2例（プラセボ群1例 中等度、200mg群1例 軽度）であった。なお、転帰が死亡に至った副作用として、心室性頻脈が1例（200mg群）に認められた。

② 頻脈性不整脈（心室性）

観察期（原則として7~14日間）の3分間心電図で15個以上の心室性期外収縮を認め、観察期にホルター心電図を記録し得た症例で、他剤無効例、難治例及び重症例も含めた46症例で検討された結果、中等度改善以上で78.3%（36/46）の改善率であった。それらの症例で副作用は認められず、臨床検査値異常が5例にみられたが、いずれも重篤なものはみられなかった。有用度も有用以上で78.3%（36/46）の有用率であった。

12週以上の長期投与（最長325週）37例での有効率は中等度改善以上で86.5%であり、長期投与による抗不整脈効果の慣れ現象はみられなかった。副作用は一過性のAST（GOT）上昇が1例にのみ認められたが、軽度で投与継続ができ、更に重篤な不整脈を誘発した症例は1例もなかった。

③ 狭心症

原則として週 2 回以上の安定した狭心発作を有し、発作時又は運動負荷時に心電図上虚血性 ST 変化を認め、硝酸剤が有効な 69 例を対象に検討された結果、中等度改善以上で 82.6% (57/69) の改善率で、副作用発現率は 8.7% (6/69) であった。高度副作用と判定された 5 例は 2 週目と 9 日目に発現した徐脈、QTc 延長の 2 例、24 日目に発熱、発疹が発現した 1 例、182 日目に手足のしびれが認められた 1 例及び 4 週目にのどの渇きと舌のもつれが認められた 1 例であった。いずれも投与を中止し、追跡調査ができなかった 1 例を除き副作用の症状は消失した。なお、有用度は有用以上で 79.7% (55/69) の有用率であった。

12 週以上の長期投与（最長 228 週）44 例で中等度改善以上が 86.4% で、長期投与による抗狭心症効果の慣れ現象はみられなかった。副作用は 3 例に認められ、うち 1 例（手足のしびれ）が 26 週で投与を中止したが、残りの 2 例はいずれも軽度であった。

(5)患者・病態別試験

頻脈性不整脈（心室性）

他剤無効例、重症例に対する本剤の有効率はそれぞれ 53.6% (30/56)、83.3% (15/18) と有効であり、また重篤な持続性心室性頻拍 9 例中 7 例で著明改善を示し、4 例に認められた失神・眩暈発作は全例で完全に消失した。

(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

使用成績調査

頻脈性不整脈（心室性）の有効性については改善率 61.4% (410/668 例) で、承認時までの調査での改善率 58.4% (178/305 例) との間に差はみられなかった。

狭心症については、承認時までの調査での改善率 64.5% (131/203 例) に対し使用成績調査での改善率は 41.3% (33/80 例) と差がみられたが、これは使用成績調査における対象患者に難治例や他剤無効例が多かったことに起因しているものと考えられる。

この使用成績調査の症例の中より担当医により長期経過観察が可能であるとされた症例を対象として長期特定使用成績調査を実施し 302 例につき収集した。

長期特定使用成績調査における副作用発現は、安全性解析対象症例 295 例中 14 例にみられ副作用等の発現症例率は 4.70% であった。

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

1) 頻脈性不整脈（心室性）^{7,13,14)}

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の結果、本剤の有用性が認められた。

二重盲検比較試験を含む各種不整脈に対する臨床試験成績は次のとおりであった。

各種不整脈に対する臨床試験成績

疾患名	有効例数／効果判定例数	有効率 (%)
心室性期外収縮	102/162	63.0
心室性頻拍	4/6	66.7

2) 狭心症^{8,15,16)}

国内臨床試験

労作狭心症及び労作兼安静狭心症を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。

二重盲検比較試験を含む各種狭心症に対する臨床試験成績は次のとおりであった。

各種狭心症に対する臨床試験成績

疾患名	有効例数／効果判定例数	有効率 (%)
労作狭心症	45/71	63.4
労作兼安静狭心症	24/40	60.0
安静狭心症	2/3	66.7

なお、不安定狭心症、異型狭心症に対する有用性は確立していない。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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 I、III及びIVに属する

ピルシカイニド塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、シベンゾリンコハク酸塩、アミオダロン塩酸塩、ベラパミル塩酸塩、ニフェジピン及びジルチアゼム塩酸塩 など

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

作用部位：心筋細胞、血管平滑筋

作用機序：心筋細胞の Na^+ 、 K^+ 及び Ca^{2+} (L型及びT型) チャネルを抑制し、心房筋、房室結節、心室筋などの最大脱分極速度を減少させ、また不応期を延長させるなどの作用により抗不整脈作用を示す。さらに、冠血管を拡張させ、心拍数及び末梢血管抵抗を減少させるなどの作用により心筋の酸素需給バランスを改善する。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 抗頻脈性不整脈作用

① 実験的頻脈性不整脈に対する作用

a) 心室性頻脈モデル^{17~21)}

アコニチン誘発（イヌ、モルモット）、左冠動脈結紮（イヌ、ラット）、心筋梗塞犬及びジギタリス化犬における電気刺激誘発による不整脈モデル実験等において、心室頻拍、心室細動の抑制並びに発現の遅延作用が認められている。

b) 心房細動モデル^{1,22)}

右心房高頻度刺激誘発（覚醒イヌ）心房細動モデルにおいて、有効不応期の短縮に対する軽減・回復作用が観察されるとともに、L型 Ca^{2+} チャネルの mRNA レベルの低下が抑制される心房細動誘発電気的リモデリングに対する改善作用が認められている。

② 電気生理学的作用

a) 各種 K^+ チャネルに対する作用^{23~27)}

モルモット単離心筋細胞における遅延整流 K^+ 電流の速い成分 (I_{Kr}) 及び遅延整流 K^+ 電流の遅い成分 (I_{Ks})、ヒト胎児腎細胞株 HEK293 細胞に発現させたヒト $\text{Kv}1.5$ チャネルの非常に速い活性化過程を示す遅延整流 K^+ 電流 (I_{Kur}) をいずれも濃度依存的に抑制する。また、アセチルコリン感受性 K^+ 電流 ($\text{I}_{\text{K,Ach}}$)、ATP 感受性 K^+ 電流 ($\text{I}_{\text{K,ATP}}$) 並びに細胞内 Na^+ 誘発 K^+ 電流 ($\text{I}_{\text{K,Na}}$) も濃度依存的に抑制する。この他にも、ブルキンエ線維（ヒツジ）において、内向き整流性電流 (I_{K1})、遅延整流性外向き電流 (I_{K}) 及び一過性外向き電流 (I_{to}) を濃度依存的に抑制する。

b) Ca^{2+} チャネルに対する作用^{28,29)}

心室筋（モルモット）において、 Ca^{2+} 電流 (I_{Ca}) を濃度依存的に抑制する。モルモット単離心筋細胞の L型 Ca^{2+} チャネルのほかに T型 Ca^{2+} チャネルも抑制する。

c) Na^+ チャネルに対する作用^{19,28,30,31)}

心室筋（ラット）において Na^+ 電流 (I_{Na}) を濃度依存的に抑制し、心房筋及び心室筋（モルモット）、プルキンエ線維（ヒツジ）において、最大脱分極速度を抑制する。

d) 活動電位に対する作用^{19,29,30,31)}

洞房結節（ウサギ）、心房筋（モルモット）の活動電位持続時間（APD）を延長させる。また、プルキンエ線維（ヒツジ）においては、APD を短縮させる。なお、心房筋（モルモット）及び心室筋（モルモット）での静止電位には影響は認められていない。

e) 不応期に対する作用^{17,32,33)}

心房筋（モルモット）、房室結節（ウサギ）、心室筋（ウサギ、イヌ）及びプルキンエ線維（イヌ）の不応期を延長させる。

f) 伝導時間に対する作用³³⁾

心房－ヒス束間隔及びヒス束－心室間隔（ウサギ）の伝導時間を遅延させる。

2) 抗狭心症作用

① 心筋の酸素需給バランス改善作用^{34,35,36)}

- a) 摘出心臓標本（モルモット）及び麻酔開胸犬において、冠血管拡張による冠血流量を増大する。
- b) 覚醒犬において、末梢血管抵抗を低下させ後負荷を軽減するとともに、心筋酸素消費量を減少する。

② 電位依存性 Ca^{2+} チャネル及び受容体作動性 Ca^{2+} チャネル抑制作用³⁷⁾

摘出大動脈切片（ウサギ）において、 K^+ 及びフェニレフリンにより生ずる持続性収縮を濃度依存的に抑制し、電位依存性 Ca^{2+} チャネル及び受容体作動性 Ca^{2+} チャネルともに抑制することが示唆される。

③ カルモデュリンに対する作用^{38,39)}

Ca^{2+} -カルモデュリン依存性ホスホジエステラーゼの活性及び Ca^{2+} -カルモデュリンによるミオシン軽鎖キナーゼの活性を阻害する。

3) 心筋収縮に対する作用⁴⁰⁾

細胞内 Ca^{2+} に対する収縮蛋白の感受性を増大し、細胞内 Ca^{2+} の減少に伴う陰性変力作用を打ち消すため心筋抑制作用の弱いことが示唆される。

(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

該当資料なし

<参考>

健康成人男子 6 例にベプリジル塩酸塩水和物 200mg/日（分 2）連続投与し、定常状態に達した時の血中濃度は 430ng/mL であった。

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

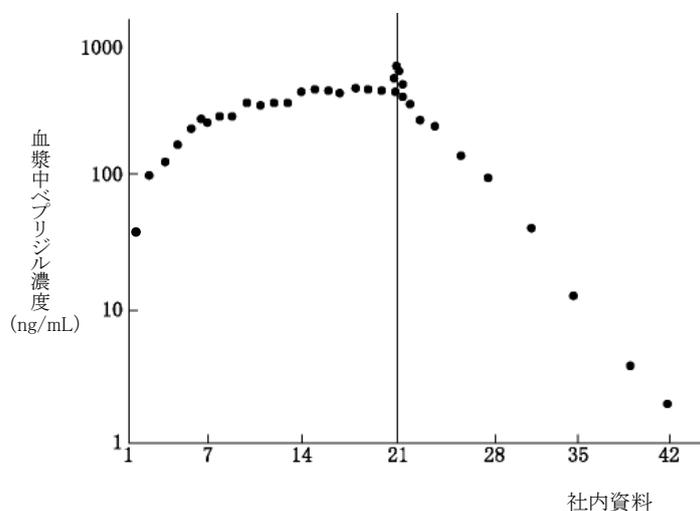
健康成人男子 28 例にベプリジル塩酸塩水和物 100mg を単回経口投与した場合、消化管からの吸収は速やかで、血漿中濃度は投与後 3.1 時間で最高値（124.6ng/mL）に達した。

パラメータ 投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2(α)} (hr)	AUC _{0-72hr} (ng・hr/mL)
100mg	124.6±18.8	3.1±0.3	3.4±0.2	840.76±134.42

(n=28)

2) 反復投与

健康成人男子 6 例にベプリジル塩酸塩水和物 200mg/日（分 2）を 20 日間反復投与した場合、血漿中濃度は平均 14 日目（10 日目～21 日目）で定常状態に達した。21 日目にベプリジル塩酸塩水和物 100mg 1 回投与後の消失相半減期は約 80 時間であった。



健康人にベプリジル塩酸塩水和物（200mg/日、分 2）を 20 日間連続経口投与時の血漿中濃度

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

<外国人データ>

$5.31 \pm 2.48 \text{ mL/min/kg}^{41)}$

(5)分布容積

<外国人データ>

$8.0 \pm 5.3 \text{ L/kg}^{41)}$

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ホピュレーション）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

(1)吸収部位

消化管

(2)バイオアベイラビリティ

<外国人データ>

$59 \pm 18\%^{41)}$

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

<動物データ>

ラットに ^{14}C -ベプリジル塩酸塩水和物を 5mg/kg 経口投与した場合、投与 1、5、6、24 時間後の血漿中濃度 2.66 、 1.99 、 $0.09 \mu\text{g/mL}$ に対して、脳では 0.19 、 0.13 、 $0.01 \mu\text{g/g}$ であった。

(2)血液－胎盤関門通過性

<動物データ>

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -ベプリジル塩酸塩水和物を 10mg/kg 経口投与した場合、投与後 2 時間において母体血漿中放射能の約 22% が全胎児に検出され、胎児移行性が認められた。

(3)乳汁への移行性

<動物データ>

分娩後 12 日目の哺育中ラットに ^{14}C -ベプリジル塩酸塩水和物を 10mg/kg 経口投与した場合、乳汁中濃度は 2 時間で最高値を示し、48 時間では検出限界以下となったが、母体血中濃度より低値であった（「VIII.6.(6)授乳婦」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-ペプリジル塩酸塩水和物を経口投与した場合、消化管のほか、肝、腎、血液及び肺に高濃度に分布した⁴²⁾。

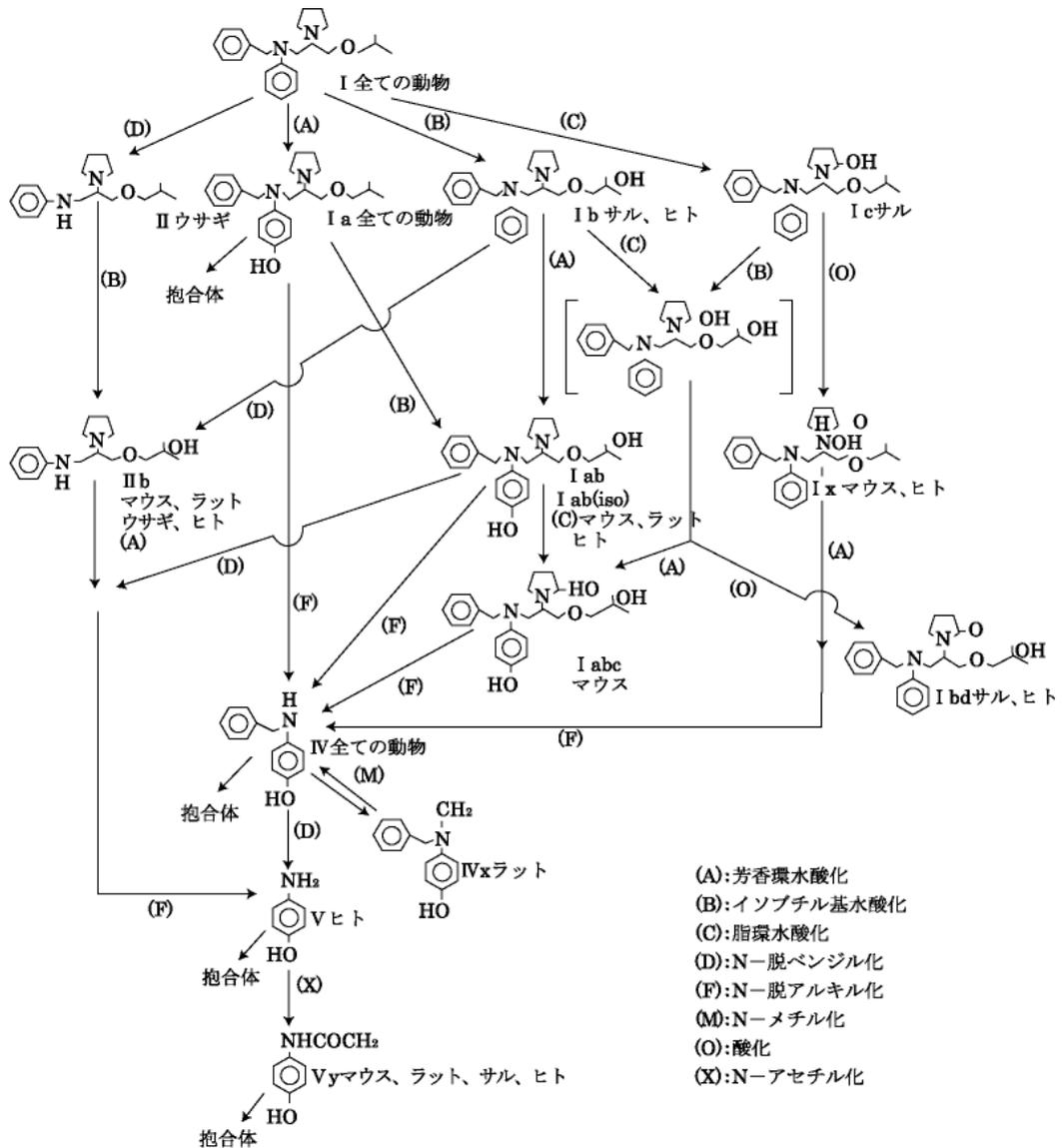
(6)血漿蛋白結合率

98.74% (健康成人男子にペプリジル塩酸塩水和物 200mg 経口投与、平衡透析法)

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

ペプリジルの代謝経路はマウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの血漿中、尿中及び糞中に見出された代謝物を同定あるいは推定し、下図に示したように推察した⁴²⁾。



ペプリジルの推定代謝経路

(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ヒトの薬物代謝酵素チトクローム P-450 の分子種発現系ミクロゾームにより、ベプリジルの代謝に関与する P-450 分子種を検討したが、主に関与するのは CYP2D6 であり、CYP2C9 及び CYP3A4 も関与する可能性が示唆された。

また、酵素阻害作用については CYP2D6 のブフラロール代謝に対し、キニジンと同程度の阻害作用を示した。

(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

4-OH-N-phenyl bepridil (I a) ⁴¹⁾

7. 排泄

排泄部位及び経路

尿

排泄率

<外国人データ>

健康成人に ¹⁴C-ベプリジル塩酸塩水和物を経口投与した場合、尿中には投与後 24 時間までに約 24%、7 日までに約 50%が、また、糞中には 7 日までに 2~22%が排泄された。

ヒトに ¹⁴C-ベプリジル塩酸塩水和物を 100mg 経口投与後の尿中累積放射能排泄

投与後の時間 (時間)	放射能排泄 (投与量に対する%)	
	男性被験者	女性被験者
24	22.6±1.25	24.7±5.61
48	35.1±0.15	33.5±6.40
72	41.7±1.41	38.6±5.92
96	46.0±1.41	42.2±5.84
120	47.3±1.70	44.5±6.63
144	49.1±1.97	46.5±6.41
168	50.1±1.85	48.1±6.30

数値は n=3 の平均値±S.E.

ヒトに ¹⁴C-ベプリジル塩酸塩水和物を 100mg 経口投与後の糞中累積放射能排泄

投与後の時間 (時間)	放射能排泄 (投与量に対する%)					
	男 性			女 性		
	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4	被験者 5	被験者 6
24	—	1.8	0.0	2.1	0.0	—
48	7.4	—	9.0	—	—	0.1
72	13.9	2.4	—	—	—	—
96	16.9	2.4	17.2	10.8	—	—
120	19.3	—	18.6	12.6	7.0	15.9
144	20.4	—	21.2	16.7	—	—
168	22.2	—	21.4	19.4	—	—

—: 採取できず

8. トランスポーターに関する情報

ベプリジルは rOCT1 を強く阻害する (*in vitro*) ⁴³⁾。また P-gp を阻害する ^{44,45)}。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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

1. 警告

持続性心房細動患者を対象とした国内臨床試験において、心室頻拍から死亡に至った症例がみられ、心房細動及び心房粗動の患者を対象とした臨床研究において、Torsade de pointes を 0.9%（4/459 例）に発現したとの報告があるので、過度の QT 延長、Torsade de pointes の発現に十分注意すること。[11.1.1、17.1.1 参照]

解説：

持続性心房細動を対象とした国内臨床試験においてベプリジル塩酸塩水和物 200mg 群にて転帰が死亡に至った副作用として心室頻拍が 1 例（1.6%）認められた。

また、心房細動及び心房粗動を対象とした臨床研究において Torsade de pointes が 4 例（0.9%）報告されていることから、安全使用のために新たに警告欄を設置し、目安となる発現頻度を記載することとした。

本剤の最も注意すべき重篤な副作用は、過度の QT 延長に引き続いて惹起される Torsade de pointes である。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、過度の QT 延長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し、適切な処置を行うこと。

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 [心不全を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 高度の刺激伝導障害（房室ブロック、洞房ブロック）のある患者 [刺激伝導をさらに抑制し、完全房室ブロックや高度の徐脈を引き起こすおそれがある。] [9.1.2 参照]
- 2.3 著明な洞性徐脈のある患者 [洞機能を抑制する作用があり、より強い徐脈状態となるおそれがある。]
- 2.4 著明な QT 延長のある患者 [QT 延長作用により、新たな不整脈を誘発するおそれがある。]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.6 リトナビル、サキナビルメシル酸塩、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、イトラコナゾール、アミオダロン塩酸塩（注射）、エリグルスタット酒石酸塩、シポニモドフマル酸を投与中の患者 [10.1 参照]

解説：

2.1 抗不整脈薬の注意事項として、本剤の海外の添付文書等の記載を基に設定した。本剤は Ca^{2+} チャネル遮断作用に伴う陰性変力作用を有するために、うっ血性心不全のある患者では心不全を悪化させるおそれがあるため、禁忌とした。

2.2 抗不整脈薬の注意事項として、本剤の海外の添付文書等の記載を基に設定した。本剤の K^{+} チャネル遮断作用による活動電位持続時間延長作用により、高度の刺激伝導障害（房室ブロック、洞房ブロック）のある患者では、刺激伝導がさらに抑制され、完全房室ブロックや高度の徐脈を引き起こすおそれがあるため、禁忌とした。

2.3 抗不整脈薬の注意事項として、本剤の海外の添付文書等の記載を基に設定した。本剤は Ca^{2+} チャネル遮断作用による洞レートの減少及び房室伝導の抑制作用により、著明な洞性徐脈のある患者ではより強い徐脈状態となるおそれがあるため、禁忌とした。

2.4 本剤の海外の添付文書等の記載を基に設定した。

本剤の K⁺ チャネル遮断作用による活動電位持続時間延長作用により QT 延長作用が認められるため、既に著しく QT が延長している患者に投与した場合、重篤な不整脈である Torsade de pointes を含む新たな不整脈を惹起することが考えられるため禁忌とした。

2.5 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課（平成 31 年 1 月 17 日）「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」別添 No.36 に基づき設定した。

生殖・発生毒性試験において分娩障害、出生児の体重増加抑制及び生存率の低下が認められているため、禁忌とした（「VIII.6.(5)妊婦」参照）。

2.6 リトナビルと本剤を併用した場合、本剤の血中濃度が上昇することにより、心室頻拍等の重大な副作用を起こすおそれがある⁴⁶⁾ことから設定した。また、本剤を併用禁忌とするサキナビルメシル酸塩、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、イトラコナゾール、アミオダロン塩酸塩（注射）、エリグルスタット酒石酸塩、シポニモドフマル酸の「禁忌」、「使用上の注意」との整合性を図るため、これらの薬剤を設定した（「VIII.7.相互作用」参照）。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

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

〈効能共通〉

- 8.1 本剤は、血中濃度が定常状態に達するまで通常 3 週間を要する。このためこの間は十分な効果が発現しないことがあるので、増量が必要な場合にはこの期間を過ぎてから行うこと。本剤による催不整脈作用は投与初期ばかりでなく増量時にも起こるおそれがあるので、用量の調整は慎重に行うこと。投与開始後又は増量後、少なくとも 3 週間は 1 週間毎に診察、心電図検査を行い、心電図 QT 間隔の過度の延長あるいは高度の徐脈、血圧低下、心拡大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 本剤の投与に際しては頻回に患者の状態を観察し、定期的に心電図、脈拍、血圧、心胸比を調べること。診察時には原則として心電図を測定し、過度の 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し、電解質等の血液検査を実施すること。[9.1.1、9.1.8、9.8.1 参照]
- 8.3 本剤投与前に血清カリウム濃度を測定し、低カリウム血症の場合にはあらかじめ適切な処置を行った後、本剤を投与すること。
- 8.4 本剤投与中に間質性肺炎（投与開始 4 ヶ月以内に多い）があらわれることがあり、致死的な場合もあるので、臨床症状を十分に観察し、定期的に胸部 X 線等の検査を実施すること。[11.1.3 参照]
- 8.5 カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- 8.6 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。

〈持続性心房細動〉

- 8.7 重篤な臨床症状のため、1日 200mg から投与を開始する場合は、原則として患者を入院させて医師の厳重な管理下に置き、患者の安全性を十分に確保すること。
- 8.8 心房細動患者の細動停止後も、洞調律維持を目的として投与されるが、安全使用の観点から漫然と投与することを避けるため、本剤の投与開始時又は増量時から定期的に、患者の心電図や臨床症状等を十分に観察し、必要に応じて減量又は休薬についても考慮すること。
- 8.9 本剤の投与開始後、一定期間経過後も、持続性心房細動が持続し、除細動効果が得られる可能性が低いと判断された場合には、投与を中止すること。（国内臨床試験では、本剤投与後に除細動した症例では、そのほとんどが投与開始後 6 週間以内に洞調律化を認めた。）
- 8.10 発作停止時に洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性が高くなるので、十分注意すること。

〈頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症〉

- 8.11 1日用量 200mg を超えて投与する際は、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。

解説：

- 8.1 本剤の効果発現時期及び増量時期、並びに副作用発現時期について血中濃度推移の知見を踏まえ、異常所見がみられた場合の処置について記載した。
本剤の血中濃度の上昇及び効果の発現には、3 週間程度の比較的長期間が必要であることに留意し、投与開始後又は増量後、少なくとも 3 週間は本剤の効果が徐々に増強されることを念頭において、この間は 1 週間毎に心電図検査を行い、過度の QT 延長をきたしていないことを定期的に確認すること等が必要である。
- 8.2 厚生省薬務局安全課長通知薬安第 130 号（平成 3 年 11 月 12 日）に基づき、設定した。
著明な QT 延長に引き続いて惹起される重篤な Torsade de pointes の発現を回避するために、心電図検査及び血液検査等を行うこと。
過度の QT 延長及び Torsade de pointes のリスクを回避する方策としては、①投与初期（3 週間程度）には、頻回に心電図、心拍数、血圧を測定する、②投与初期以降も副作用が発現することがあるので長期にわたって定期的に心電図、心拍数、血圧、血液検査（少なくとも血清カリウム等の電解質）を測定する、③基礎心疾患を有する患者、高齢者、徐脈を示す患者、QT 間隔が延長している患者、低カリウム血症の患者は、本剤投与により QT 延長が起りやすいので、本剤を低用量から開始するなどの慎重な投与が望ましい等が考えられる。
- 8.3 血清カリウム値が低下している場合、本剤投与により QT 延長が発現し、新たな不整脈を惹起することが考えられるため設定した。
低カリウム血症の場合には本剤の投与を開始する前に、あらかじめ適切な処置を行うこと。
- 8.4 厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡「「使用上の注意」の改訂について」（平成 20 年 5 月 30 日）に基づき設定した。
致死的な間質性肺炎発現症例が集積されたこと及び間質性肺炎は一般的には数ヶ月以内で症状が進展するといわれており、また集積された間質性肺炎発現症例において投与開始 4 ヶ月以内に発症している例が多かったことから、更なる注意喚起のため記載した。
本剤による間質性肺炎の発現例では、重篤な症例、死亡に至った症例がみられており、非可逆的であることが多いと考えられるため、発現初期での本剤の中止が臨床的に重要であるので、間質性肺炎の出現に留意して胸部 X 線等による定期的なモニタリングを考慮することが必要である。また、本剤による間質性肺炎のリスクは投与初期に多い傾向がみられるが、長期間投与後に生じた症例もみられるため、本剤の投

与開始後は、投与初期のみならず投与期間中全体を通して臨床症状に十分留意し、胸部 X 線等の検査等を実施すること。

- 8.5 本剤はカルシウム拮抗作用を有することから、他のカルシウム拮抗剤（ニフェジピン）の使用上の注意の記載を基に設定した。
- 8.6 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ので、自動車運転等の機械操作に関する注意を記載した。
- 8.7 基本的には安全性を優先して 100mg/日から投与を開始し、効果が不十分な場合には患者の状態を慎重に観察しながら 200mg/日まで増量することを基本としているが、患者の臨床症状の重篤性によりやむを得ず 200mg/日から投与を開始する場合には、入院中に医師の厳重な管理下に投与するなど、患者の安全性が十分に確保できることを前提に許容されることを記載した。
- 8.8 本剤の投与が心房細動停止ばかりでなく洞調律維持を目的とし長期にわたることが想定されるため、本剤の有効性及び安全性並びに患者の状態を定期的に評価し、心電図 QT 間隔の過度の延長、徐脈等の異常所見が認められた場合は直ちに減量又は休薬について考慮することが必要と考えられたため記載した。
- 8.9 本剤を十分な投与量で、適切な期間投与された後でも、心房細動が持続し、心電図所見等より除細動の可能性が低いと判断された場合には、本剤の投与を中止することが必要と考えられたため記載した。持続性心房細動を対象とした国内臨床試験では、本剤で除細動された症例の殆どが投与開始後 6 週間以内に洞調律化しているため、投薬中止時期の参考として記載した。
- 8.10 他の抗不整脈薬と同様に本剤においても、心房細動停止時には洞不全症候群が誘発される危険性が増加する可能性が示唆されることから設定した。

本剤は Ca^{2+} チャネル遮断作用を有することから、薬理学的に洞レートの減少及び房室伝導の抑制を有すると考えられる。心房細動患者では、レートコントロール目的で Ca 拮抗薬、 β 遮断薬、ジギタリス製剤が併用される可能性が高いと考えられること、洞不全症候群を合併する患者が多いと考えられることから、洞調律時における洞徐脈の発現、心房細動時における房室レートの減少及び心房細動停止時の洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性について十分な注意が必要である。

- 8.11 1 日用量 200mg を超えて投与する場合は、頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症患者が対象である。この場合、副作用発現率が増大することが考えられるため注意が必要である。
- なお、持続性心房細動患者に対して除細動を目的として投与する場合は、原則として 1 日 100mg から投与を開始し、心電図や自覚症状の改善が不十分と判断される場合で、副作用の徴候がない場合には、患者の状態により 1 日 200mg を上限として適宜調節することが必要である。

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

〈効能共通〉

9.1.1 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者

心室頻拍、心室細動が発現するおそれが高い。特に、心不全を来すおそれのある患者では、本剤を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し、開始後 1～2 週間は入院させること。[8.2 参照]

9.1.2 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 [ただし、高度の刺激伝導障害（房室ブロック、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、これらの障害をさらに悪化させるおそれがある。[2.2 参照]

9.1.3 重篤な心室機能障害のある患者

心室機能を抑制する作用により、より強い心室機能障害を起こすおそれがある。

9.1.4 過度に血圧の低い患者

さらに血圧を下げるおそれがある。

9.1.5 血清カリウム低下やマグネシウム低下などの電解質異常のある患者

QT 延長により、新たな不整脈を誘発することがある。

9.1.6 U 波を認めた患者

U 波を認めた患者の中に、失神発作例が報告されている。

9.1.7 クモ膜下出血や頭蓋内出血の患者

QT 延長があらわれやすい。

9.1.8 他の抗不整脈薬を併用している患者

本剤を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。有効性、安全性が確立していない。[8.2 参照]

〈持続性心房細動〉

9.1.9 器質的心疾患（虚血性心疾患や心筋症等）のある患者

少量から開始し治療上必要な最小限にとどめるなど、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。著明な心電図 QT 延長に引き続く催不整脈作用があらわれる可能性がある。

解説：

9.1.1 厚生省薬務局安全課長通知薬安第 130 号（平成 3 年 11 月 12 日）に基づき設定した。

基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者では、心室頻拍、心室細動が発現するおそれがあるので注意が必要である（「VIII.5.重要な基本的注意」解説 8.2 参照）。

9.1.2 抗不整脈薬の注意事項として、本剤の海外の添付文書等の記載を基に設定し、他の抗不整脈薬の使用上の注意の記載に合わせて記載した。

本剤の K⁺ チャネル遮断作用による活動電位持続時間延長作用により、刺激伝導障害（房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等）のある患者ではこれらの障害をさらに悪化させるおそれがあるので注意が必要である。

9.1.3 本剤の海外の添付文書等の記載を基に設定した。

本剤は Ca²⁺ チャネル遮断作用に伴う陰性変力作用、K⁺ チャネル遮断作用による活動電位持続時間延長作用を有するため、QT 延長作用が認められるため、重篤な不整脈である Torsade de pointes を含む新たな不整脈を惹起したり、心不全を悪化させるおそれがあるので、重篤な心室機能障害のある患者では注意が

必要である。

- 9.1.4 本剤の海外の添付文書等の記載を基に設定した。
過度に血圧の低い患者では、さらに血圧を下げるおそれがあるので注意が必要である。
- 9.1.5 低カリウム血症や低マグネシウム血症等の電解質異常は QT 延長のリスク因子とされていることから、これらの疾患のある患者では、本剤投与により QT 延長が発現し、新たな不整脈を惹起することが考えられるため設定した。
- 9.1.6 本剤の初回申請時に日本において実施された二重盲検比較試験において本剤投与前に U 波の認められた患者 2 例に失神発作が認められたため設定した。
- 9.1.7 クモ膜下出血や頭蓋内出血のような中枢神経疾患は QT 延長のリスク因子とされていることから、これらの疾患のある患者では本剤投与により QT 延長があらわれやすいと考えられるため設定した。
- 9.1.8 「VIII.5.重要な基本的注意」解説 8.2 参照
- 9.1.9 持続性心房細動を対象とした国内臨床試験、心房細動及び心房粗動を対象とした臨床研究並びに国内市販後の心房細動に対する安全性データより、本剤を安全に使用するためには、まず、本剤の薬理学的特性に起因する可逆的で非重篤な副作用である「心電図 QT 延長」などの発現を回避し、著明な QT 延長に引き続いて惹起される重篤な副作用である Torsade de pointes の発現を未然に防止することが極めて重要であると考えられる。

本剤投与に際し、最も懸念される事象として、著明な QT 延長に引き続いて惹起される重篤な Torsade de pointes が考えられることから、特に発症しやすいとされる虚血性心疾患や心筋症などの器質的心疾患を有する患者への注意喚起を記載した。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

排泄遅延により、副作用があらわれるおそれがある。

解説：

本剤の海外の添付文書等の記載を基に設定した。

重篤な腎機能障害のある患者では、排泄遅延により、副作用があらわれるおそれがあるので注意が必要である。

(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

代謝遅延により、副作用があらわれるおそれがある。

解説：

本剤の海外の添付文書等の記載を基に設定した。

重篤な肝機能障害のある患者では、代謝遅延により、副作用があらわれるおそれがあるので注意が必要である。

(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投与しないこと。生殖・発生毒性試験（ラット）で分娩障害、出生児の体重増加抑制及び生存率の低下が報告されている。 [2.5、16.3 参照]

解説^{47,48}：

Seg.I（ラット）、Seg.II（ラット、ウサギ）、及び Seg.III（ラット）における生殖・発生毒性試験において、生殖能や哺育能に影響はみられず、胎児毒性や催奇形性は認められていないが、300mg/kg を経口投与したラットで、母体の体重増加抑制、分娩障害、出生児の体重増加抑制及び生存率の低下が認められている。

また、妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-ペプリジルを 10mg/kg を経口投与した場合、投与後 2 時間において母体血漿中放射能の約 22% が全胎児に検出され、胎児移行性が認められている。

以上のことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

妊娠ラットにおける組織内放射能濃度

組織	組織内放射能(ペプリジル換算 μ g/g又はmL)*				
	2時間後	8時間後	24時間後	48時間後	
母体	血漿*	2.67±0.57	1.38±0.06	0.27±0.09	ND
	全血*	2.03±0.32	1.19±0.03	0.64±0.05	0.47±0.04
	胎盤	1.64±0.24	0.70±0.03	0.30±0.06	0.14±0.01
	子宮	1.74±0.20	0.89±0.04	0.27±0.07	0.11±0.04
	卵巣	2.27±0.30	0.70±0.05	0.21±0.02	0.05±0.00
	羊水*	0.17±0.02	0.19±0.01	0.41±0.31	0.38±0.32
胎児	全血*	0.82±0.03	0.82±0.06	0.45±0.09	0.31±0.04
	心臓	0.52±0.08	0.24±0.02	0.09±0.02	ND
	肺	0.54±0.06	0.31±0.01	0.14±0.03	0.06±0.01
	肝臓	0.78±0.13	0.45±0.01	0.26±0.07	0.13±0.02
	腎臓	0.62±0.05	0.54±0.05	0.18±0.05	0.11±0.04
	全胎児	0.58±0.08	0.41±0.04	0.22±0.05	0.10±0.03

*：血漿、全血及び羊水の放射能濃度は μ g/mL
n=3 の平均値±S.E. ND:定量下限未満

(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。ラットで乳汁中への移行が報告されている。 [16.3 参照]

解説：

分娩後 12 日目の哺育中ラットに ¹⁴C-ペプリジルを 10mg/kg を経口投与した場合、乳汁中濃度は 2 時間で最高値の 0.95 μ g/mL（ペプリジル換算）を示し、8 時間では 0.69 μ g/mL、24 時間では 0.20 μ g/mL と減少し、48 時間では検出限界以下となったが、いずれの時点においても母体血中濃度より低値であった。

しかしながら、乳汁移行が認められていることから、授乳中の女性には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して頂くよう設定した。

哺育中ラットにおける経口投与後の乳汁中放射能濃度

放射能濃度 (ペプリジル 換算 μ g/mL)	血液 乳汁	投与後の時間(hr)				
		1	2	8	24	48
	血液	1.43±0.19	1.10±0.09	1.16±0.18	0.73±0.11	0.48±0.07
	乳汁	0.71±0.16	0.95±0.14	0.69±0.14	0.20±0.02	ND

n=3 の平均値±S.E. ND:定量下限未満

(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：

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした国内臨床試験を実施していないため、これらの患者における本剤の安全性は確立していない。

なお、国内の使用成績調査における小児（15歳未満）への使用例はなかった。

(8)高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 入院させて投与を開始することが望ましい。本剤を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。[8.2 参照]

9.8.2 慎重に投与すること。一般に高齢者では、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。

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、また、体重が少ない傾向にあるなど副作用があらわれやすいため、副作用発現等に注意頂く必要があり設定した。

本剤の投与に際しては、少量から投与を開始するなど、投与量に十分注意するとともに頻回に心電図検査を実施すること。

また、できるだけ、入院させて投与を開始すること。

なお、頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症を対象とした使用成績調査において、高齢者（65歳以上）での安全性について重点調査項目として調査を実施した。高齢者は解析対象症例 906 例中 451 例（49.8%）であった。

高齢者と非高齢者（65歳未満）の副作用発現率は以下のとおりであった。

高齢者と非高齢者において副作用の種類及び重篤度に大きな差は認められなかった。

高齢者と非高齢者の副作用発現率

	高齢者（65歳以上）	非高齢者（65歳未満）
安全性評価例数	451	455
副作用発現症例数	32	43
副作用発現率（%）	7.1	9.5

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル （ノービア） サキナビルメシル酸塩 （インビラーゼ） アタザナビル硫酸塩 （レイアタツ） ホスアンブレナビルカルシウム水和物 （レクシヴァ） [2.6 参照]	心室頻拍等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	これらの薬剤のチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。
イトラコナゾール （イトリゾール） [2.6 参照]	本剤の血中濃度上昇により、QT 延長が発現する可能性がある。	これらの薬剤のチトクローム P450 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される可能性がある。
アミオダロン塩酸塩（注射） （アンカロン注） [2.6 参照]	併用により Torsade de pointes を起こすことがある。	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。
エリグルスタット酒石酸塩 （サデルガ） [2.6 参照]	併用により QT 延長等を生じるおそれがある。	
シボニモドフマル酸 （メーゼント） [2.6 参照]	併用により Torsade de pointes 等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。	シボニモドフマル酸の投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

(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
血清カリウム値を低下させる薬剤 利尿剤等	不整脈を誘発することがある（本剤投与前に血清カリウム濃度を測定し、低カリウム血症の場合はあらかじめ適切な処置を行った後、本剤を投与すること）。	カリウム値が低下すると房室伝導が抑制され、本剤の投与により新たな不整脈を誘発することがある。
QT を延長する薬剤 キニジン等	不整脈を誘発することがある。	本剤は QT 延長作用があり、併用による過度の QT 延長が考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシンの中毒症状（頭痛、嘔気、めまい等）があらわれることがあるので、必要があればジゴキシンを減量する。	ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスを減少させ、ジゴキシンの血中濃度を上昇させると考えられる。
β 遮断薬 プロプラノロール塩酸塩等	徐脈があらわれることがある。	本剤及びβ 遮断薬は相互に房室伝導抑制作用を有する。
Ca 拮抗薬 ベラパミル塩酸塩等		本剤及び Ca 拮抗薬は相互に房室伝導抑制作用を有する。

解説：

血清カリウム値を低下させる薬剤（利尿剤等）⁴⁹⁾

本剤の海外の添付文書等の記載を基に設定した。

本剤投与による Torsade de pointes 発現は、本剤の QT 延長の延長と低カリウム血症が関係していることが報告されている。そのため、血清カリウム値を低下させる利尿剤等と本剤を併用した場合、不整脈を誘発する可能性がある。

本剤投与前に血清カリウム濃度を測定し、低カリウム血症の場合には、血清カリウム値の補正等あらかじめ適切な処置を行った後、本剤を投与すること。

QT を延長する薬剤（キニジン等）

本剤の海外の添付文書等の記載を基に設定した。

本剤は QT 延長作用があり、併用することにより過度の QT 延長が考えられ、重篤な不整脈である Torsade de pointes を含む新たな不整脈を誘発することがある。

ジゴキシン^{50,51)}

本剤の海外の添付文書等の記載を基に設定した。

また、ジギタリス製剤は心房細動患者のレートコントロールに用いられ、本剤と併用されることにより、徐脈を誘発する危険性が増加するため設定した。

作用機序は不明だが、カルシウム拮抗剤はジゴキシンの腎及び腎外クリアランスを減少させ、ジゴキシンの血中濃度を上昇させると考えられており、以下の報告がある。

- ・ 12 人の健常人にジゴキシン 0.375mg/日、本剤 300mg/日を併用した結果、ジゴキシンの血中濃度が 0.93ng/mL から 1.25ng/mL に上昇し、5 人に頭痛、嘔気、めまいがあらわれた。
- ・ 23 人の健常人にジゴキシン 0.25mg/日、本剤 300mg/日を併用した結果、ジゴキシンの最高血中濃度が 1.49 から 2.2ng/mL に上昇し、AUC が 18.7 から 22.6ng・h/mL に増加した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤との併用時にはジゴキシンの中毒症（頭痛、嘔気、めまい等）があらわれることがあるので注意し、必要があればジゴキシンを減量すること。

β遮断薬（プロプラノロール塩酸塩等）

心房細動患者のレートコントロールに用いられるβ遮断薬は、本剤と併用されることにより、徐脈を誘発する危険性が増加するため設定した。

本剤とβ遮断薬を併用する場合には、徐脈の発現に十分留意し、慎重に投与すること。

Ca拮抗薬（ベラパミル塩酸塩等）

心房細動患者のレートコントロールに用いられるCa拮抗薬は、本剤と併用されることにより、徐脈を誘発する危険性が増加するため設定した。

本剤とCa拮抗薬を併用する場合には、徐脈の発現に十分留意し、慎重に投与すること。

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 QT延長（4.2%）、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）（0.2%）、心室細動（頻度不明）、洞停止（0.1%未満）、房室ブロック（0.1%未満）

QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、心室細動、洞停止、房室ブロック、アダムス・ストークス症候群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い、異常な変動や症状が認められた場合には投与を中止し、リドカイン、硫酸マグネシウム水和物、イソプレナリン塩酸塩の静注、除細動やペーシング等の適切な処置を行うこと。[1.、17.1.1 参照]

11.1.2 無顆粒球症（頻度不明）

無顆粒球症（初期症状：発熱、下痢、貧血、全身倦怠等）が報告されている⁵²⁾。

11.1.3 間質性肺炎（0.1%未満）

致死的な場合もあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

解説：

11.1.1 Torsade de pointesについては、初回承認時においては、外国症例として記載していたが、1992年上市後、国内においても報告症例が集積されたため、1996年7月に既に記載のあった「心室頻拍」を「心室頻拍（Torsade de pointesを含む）」と記載し注意喚起に努めてきたが、その後、重篤なQT延長、心室細動及びアダムス・ストークス症候群の副作用報告が集積されたことにより、更なる注意喚起が必要と判断し2005年9月に「重大な副作用」の項に追記した。また、重篤な洞停止、房室ブロックの副作用報告が集積されたことにより、注意喚起が必要と判断し、重大な副作用に追記するとともに、これらの徐脈性不整脈に分類される副作用及び除細動後の循環動態の改善が期待できる処置薬としてイソプレナリン塩酸塩の静注の記載を2008年5月に追記した。

なお、持続性心房細動を対象とした国内臨床試験において、重篤な有害事象「心室性頻脈」が発現し、本剤投与との因果関係が否定されず転帰が死亡に至ったことが報告されている。

本剤の投与に際しては、基礎心疾患を有する患者、高齢者、他の抗不整脈薬を併用している患者には、少量から開始するなど投与量に十分注意すること。また、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、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など適切な処置を行うこと。

QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、心室細動、洞停止、房室ブロック、アダムス・ストークス症候群があらわれた場合には、症状に応じてリドカイン、硫酸マグネシウム水和物、イソプレナリン塩酸塩の静注、除細動やペーシング等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 無顆粒球症

無顆粒球症については、初回承認時においては、外国症例として記載していた⁵²⁾が、その後、国内においても集積されており、注意喚起のため設定した。

本剤の投与に際しては、臨床症状に十分に観察し、発熱、下痢、貧血、全身倦怠感等が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。

11.1.3 間質性肺炎

1993年2月の上市以降、因果関係が否定できない間質性肺炎の報告が集積されたことにより、注意喚起が必要と判断し2006年9月に追記した。

また、死亡症例が集積されたことにより、更なる注意喚起のため2008年5月に「致死的な場合がある」旨の記載を追記した。

本剤による間質性肺炎の発現例では、重篤な症例、死亡に至った症例がみられており、非可逆的であることが多いと考えられるため、発現初期での本剤の中止が臨床的に重要であるため、間質性肺疾患の出現に留意して胸部X線等による定期的なモニタリングを考慮することが必要である。また、本剤による間質性肺炎のリスクは投与初期に多い傾向がみられるが、長期間投与後に生じた症例もみられるため、本剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、発熱、咳嗽、呼吸困難や肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、直ちに投与を中止するとともに、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	徐脈、T波異常、動悸	失神発作
肝臓	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、 γ -GTP上昇、肝機能異常	
血液	白血球減少	
精神神経系	頭痛、めまい、ふらつき感	
消化器	嘔気、胃部不快感、腹部不快感、食欲不振、下痢、便秘、胸やけ、口渇	
過敏症	発疹	
その他	倦怠感、排尿障害、発熱、胸部不快感、ほてり	

発現頻度は、臨床試験及び使用成績調査から算出した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症における承認時、市販後の使用成績調査の副作用集計（1）

	承認時迄の 状況	使用成績 調査の累計	合 計
調 査 施 設 数	95	130	174
調 査 症 例 数	739	906	1645
副 作 用 等 発 現 症 例 数	106	75	181
副 作 用 等 発 現 件 数	165	97	262
副 作 用 等 の 発 現 症 例 率	14.3%	8.3%	11.0%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
【皮膚・皮膚付属器障害】	[3 (0.41)]	[4 (0.44)]	[7 (0.43)]
発 疹	2 (0.27)	1 (0.11)	3 (0.18)
じん 疹	1 (0.14)	0	1 (0.06)
皮 疹	0	1 (0.11)	1 (0.06)
そ う 痒 感	0	2 (0.22)	2 (0.12)
薬 疹	0	1 (0.11)	1 (0.06)
【中枢・末梢神経系障害】	[17 (2.30)]	[6 (0.66)]	[23 (1.40)]
頭 痛	8 (1.08)	1 (0.11)	9 (0.55)
め ま い	5 (0.68)	1 (0.11)	6 (0.36)
ふ ら つ き (感)	2 (0.27)	1 (0.11)	3 (0.18)
肩 こ り	1 (0.14)	0	1 (0.06)
頭 重 (感)	1 (0.14)	2 (0.22)	3 (0.18)
舌 の も つ れ	1 (0.14)	0	1 (0.06)
手 足 の し び れ	1 (0.14)	0	1 (0.06)
ふ ら ふ ら (感)	0	1 (0.11)	1 (0.06)
手 指 し び れ (感)	0	1 (0.11)	1 (0.06)
【聴覚・前庭障害】	[2 (0.27)]	0	[2 (0.12)]
耳 鳴	1 (0.14)	0	1 (0.06)
耳 閉 感	1 (0.14)	0	1 (0.06)
【消化管障害】	[35 (4.74)]	[12 (1.32)]	[47 (2.86)]
嘔 気	9 (1.22)	3 (0.33)	12 (0.73)
腹 部 不 快 感	6 (0.81)	0	6 (0.36)
下 痢	4 (0.54)	0	4 (0.24)
食 欲 不 振	4 (0.54)	0	4 (0.24)
胸 や け	3 (0.41)	1 (0.11)	4 (0.24)
便 秘	3 (0.41)	0	3 (0.18)
悪 心	2 (0.27)	0	2 (0.12)
食 思 不 振	2 (0.27)	0	2 (0.12)
胃 不 快 感	2 (0.27)	4 (0.44)	6 (0.36)
口 渴	2 (0.27)	1 (0.11)	3 (0.18)
嘔 吐	1 (0.14)	1 (0.11)	2 (0.12)
軟 便	1 (0.14)	0	1 (0.06)
心 窩 部 不 快 感	1 (0.14)	0	1 (0.06)
腹 部 膨 満	1 (0.14)	0	1 (0.06)
胃 腸 症 状	1 (0.14)	0	1 (0.06)
胃 も た れ 感	0	1 (0.11)	1 (0.06)
胃 痛	0	1 (0.11)	1 (0.06)
腹 痛	0	1 (0.11)	1 (0.06)
【肝臓・胆管系障害】	[10 (1.35)]	[16 (1.77)]	[26 (1.58)]
A L T (G P T) 上 昇	5 (0.68)	6 (0.66)	11 (0.67)
肝 機 能 異 常	4 (0.54)	0	4 (0.24)
A S T (G O T) 上 昇	2 (0.27)	5 (0.55)	7 (0.43)
γ - G T P 上 昇	1 (0.14)	3 (0.33)	4 (0.24)
肝 機 能 障 害	0	5 (0.55)	5 (0.30)
一 過 性 肝 機 能 障 害	0	1 (0.11)	1 (0.06)
肝 炎	0	1 (0.11)	1 (0.06)
肝 障 害	0	1 (0.11)	1 (0.06)

副作用用語：医薬品副作用用語集（1996年度版）による

頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症における承認時、市販後の使用成績調査の副作用集計（2）

	承認時迄の 状況	使用成績 調査の累計	合 計
〔代謝・栄養障害〕	[2 (0.27)]	[3 (0.33)]	[5 (0.30)]
A l - P 上 昇	2 (0.27)	2 (0.22)	4 (0.24)
L D H 上 昇	1 (0.14)	0	1 (0.06)
C P K 上 昇	0	1 (0.11)	1 (0.06)
〔心・血管障害（一般）〕	[9 (1.22)]	[2 (0.22)]	[11 (0.67)]
失 神 発 作	2 (0.27)	0	2 (0.12)
T 波 の 結 節 性 変 化	2 (0.27)	0	2 (0.12)
U 波 出 現	1 (0.14)	0	1 (0.06)
T 波 逆 転	1 (0.14)	0	1 (0.06)
心 拈 大	1 (0.14)	0	1 (0.06)
T 波 異 常	1 (0.14)	0	1 (0.06)
T 波 の 平 均 化 ・ 逆 転	1 (0.14)	0	1 (0.06)
T 波 分 裂	1 (0.14)	0	1 (0.06)
Q U 延 長	1 (0.14)	0	1 (0.06)
U 波 増 大	1 (0.14)	0	1 (0.06)
心 不 全 悪 化	0	1 (0.11)	1 (0.06)
心 不 全	0	1 (0.11)	1 (0.06)
〔心拍数・心リズム障害〕	[40 (5.41)]	[24 (2.65)]	[64 (3.89)]
Q T 延 長	15 (2.03)	13 (1.43)	28 (1.70)
徐 脈	14 (1.89)	2 (0.22)	16 (0.97)
Q T c 増 大	4 (0.54)	0	4 (0.24)
動 悸	4 (0.54)	5 (0.55)	9 (0.55)
心 室 性 期 外 収 縮	1 (0.14)	1 (0.11)	2 (0.12)
心 室 性 頻 拍	1 (0.14)	0	1 (0.06)
心 室 内 変 行 伝 導	1 (0.14)	0	1 (0.06)
洞 房 ブ ロ ッ ク	1 (0.14)	1 (0.11)	2 (0.12)
心 房 性 期 外 収 縮	1 (0.14)	0	1 (0.06)
洞 房 性 徐 脈	0	1 (0.11)	1 (0.06)
期 外 収 縮 の 悪 化	0	1 (0.11)	1 (0.06)
左 脚 ブ ロ ッ ク	0	1 (0.11)	1 (0.06)
〔呼吸器系障害〕	0	[2 (0.22)]	[2 (0.12)]
呼 吸 困 難	0	1 (0.11)	1 (0.06)
息 切 れ	0	1 (0.11)	1 (0.06)
〔白血球・網内系障害〕	[4 (0.54)]	[2 (0.22)]	[6 (0.36)]
白 血 球 減 少 (症)	3 (0.41)	1 (0.11)	4 (0.24)
白 血 球 増 多 (症)	1 (0.14)	0	1 (0.06)
白 血 球 分 画 異 常	0	1 (0.11)	1 (0.06)
〔泌尿器系障害〕	[7 (0.95)]	[5 (0.55)]	[12 (0.73)]
排 尿 障 害	3 (0.41)	1 (0.11)	4 (0.24)
残 尿 感	2 (0.27)	0	2 (0.12)
尿 蛋 白 陽 性	1 (0.14)	0	1 (0.06)
頻 尿	1 (0.14)	1 (0.11)	2 (0.12)
腎 機 能 障 害 悪 化	1 (0.14)	0	1 (0.06)
排 尿 困 難	0	1 (0.11)	1 (0.06)
B U N 上 昇	0	1 (0.11)	1 (0.06)
腎 障 害	0	1 (0.11)	1 (0.06)
〔男性生殖（器）障害〕	[1 (0.14)]	0	[1 (0.06)]
イ ン ポ テ ン ス	1 (0.14)	0	1 (0.06)

副作用用語：医薬品副作用用語集（1996年度版）による

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症における承認時、市販後の使用成績調査の副作用集計（3）

時 期	承認時迄の 状況	使用成績 調査の累計	合 計
[一般的全身障害]	[16 (2.17)]	[10 (1.10)]	[26 (1.58)]
倦 怠 (感)	7 (0.95)	0	7 (0.43)
発 熱	3 (0.41)	2 (0.22)	5 (0.30)
悪 寒	1 (0.14)	0	1 (0.06)
胸 部 不 快 感	1 (0.14)	2 (0.22)	3 (0.18)
易 疲 勞 感	1 (0.14)	0	1 (0.06)
の ぼ せ (感)	1 (0.14)	0	1 (0.06)
脱 力 (感)	1 (0.14)	0	1 (0.06)
前 胸 部 圧 迫 感	1 (0.14)	0	1 (0.06)
背 部 不 快 感	1 (0.14)	0	1 (0.06)
熱 感	0	1 (0.11)	1 (0.06)
全 身 倦 怠 (感)	0	2 (0.22)	2 (0.12)
突 然 死	0	1 (0.11)	1 (0.06)
下 腿 ほ て り 感	0	1 (0.11)	1 (0.06)
口 囲 熱 感	0	1 (0.11)	1 (0.06)
顔 の ほ て り	0	1 (0.11)	1 (0.06)

副作用用語：医薬品副作用用語集（1996年度版）による

頻脈性不整脈（心室性）及び狭心症における市販後の長期特定使用成績調査の副作用発現状況

調査施設数	65
調査症例数	295 ^{注1)}
副作用等発現症例数	14
副作用等発現件数	14
副作用等の発現症例率	4.70%
副作用等の種類（MedDRA PT）	
肝機能異常	1
白血球減少症	2
回転性めまい	1
感覚鈍麻	1
心拡大	1
心室性頻脈	1
心房細動	2
動悸	2
突然死	2
QT延長	1

副作用用語：MedDRA (Ver.9.1) による

注1) 収集症例 302 例のうち、7 例を除いた 295 例を安全性解析対象症例とした。

持続性心房細動における市販後の使用成績調査の副作用集計

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合計
調査施設数 ¹⁾	14	97	101
調査症例数	62	496	558
副作用等の発現症例数	10	97	107
副作用等の発現件数	19	119	138
副作用等の発現症例率 (%)	16.13	19.56	19.18
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
代謝及び栄養障害	0 (0.00)	2 (0.40)	2 (0.36)
* 高カリウム血症	0 (0.00)	2 (0.40)	2 (0.36)
精神障害	0 (0.00)	3 (0.60)	3 (0.54)
* 不快気分	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
* 幻聴	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
* 落ち着きのなさ	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
神経系障害	0 (0.00)	3 (0.60)	3 (0.54)
浮動性めまい	0 (0.00)	2 (0.40)	2 (0.36)
* 不全片麻痺	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
耳及び迷路障害	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
回転性めまい	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
心臓障害	6 (9.68)	21 (4.23)	27 (4.84)
* 心房細動	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
* 心房粗動	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
第一度房室ブロック	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
徐脈	1 (1.61)	5 (1.01)	6 (1.08)
* 右脚ブロック	0 (0.00)	2 (0.40)	2 (0.36)
* 心停止	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
* 心不全	0 (0.00)	2 (0.40)	2 (0.36)
* 心房拡張	1 (1.61)	0 (0.00)	1 (0.18)
* 僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.61)	0 (0.00)	1 (0.18)
結節性調律	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
動悸	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
* 洞不全症候群	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
洞停止	0 (0.00)	2 (0.40)	2 (0.36)
洞性徐脈	1 (1.61)	0 (0.00)	1 (0.18)
* 上室性期外収縮	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
頻脈	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
トルサード ポイント	0 (0.00)	2 (0.40)	2 (0.36)
* 心室性期外収縮	1 (1.61)	0 (0.00)	1 (0.18)
心室性頻脈	2 (3.23)	0 (0.00)	2 (0.36)
血管障害	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
* 高血圧	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0 (0.00)	2 (0.40)	2 (0.36)
* 呼吸困難	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
間質性肺疾患	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
胃腸障害	0 (0.00)	2 (0.40)	2 (0.36)
腹部不快感	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
便秘	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
悪心	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
肝胆道系障害	0 (0.00)	11 (2.22)	11 (1.97)
肝機能異常	0 (0.00)	8 (1.61)	8 (1.43)
肝障害	0 (0.00)	3 (0.60)	3 (0.54)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
筋骨格系及び結合組織障害	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
* 筋肉痛	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
腎及び尿路障害	0 (0.00)	4 (0.81)	4 (0.72)
* 頻尿	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
* 腎機能障害	0 (0.00)	3 (0.60)	3 (0.54)
一般・全身障害及び投与部位の状態	0 (0.00)	4 (0.81)	4 (0.72)
倦怠感	0 (0.00)	3 (0.60)	3 (0.54)
口渇	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
臨床検査	8 (12.90)	61 (12.30)	69 (12.37)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.61)	0 (0.00)	1 (0.18)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.61)	0 (0.00)	1 (0.18)
* 血中コレステロール増加	1 (1.61)	0 (0.00)	1 (0.18)
* 血中カリウム増加	1 (1.61)	0 (0.00)	1 (0.18)
* 血圧低下	0 (0.00)	3 (0.60)	3 (0.54)
* 血中尿酸増加	1 (1.61)	0 (0.00)	1 (0.18)
心電図 QT 延長	4 (6.45)	57 (11.49)	61 (10.93)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.61)	0 (0.00)	1 (0.18)
白血球数減少	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
* 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (1.61)	0 (0.00)	1 (0.18)
* 心電図 U 波異常	0 (0.00)	1 (0.20)	1 (0.18)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.61)	0 (0.00)	1 (0.18)

*：使用上の注意から予測できない副作用

1) 調査施設数は契約単位（診療科別）ごとに集計
(MedDRA Ver.15.0)

持続性心房細動における有害事象及び副作用集計

	100mg 群+200mg 群 (62 例)			
	有害事象		副作用	
発現件数	99		19	
器官別大分類/基本語	発現例数	発現率	発現例数	発現率
	37	59.7	10	16.1
感染症及び寄生虫症	10	16.1	0	0.0
鼻咽頭炎	10	16.1	0	0.0
血液及びリンパ系障害	1	1.6	0	0.0
貧血	1	1.6	0	0.0
代謝及び栄養障害	1	1.6	0	0.0
食欲不振	1	1.6	0	0.0
脱水	0	0.0	0	0.0
精神障害	3	4.8	0	0.0
不眠症	1	1.6	0	0.0
気力低下	1	1.6	0	0.0
不安障害	1	1.6	0	0.0
神経系障害	3	4.8	0	0.0
浮動性めまい	2	3.2	0	0.0
体位性めまい	0	0.0	0	0.0
異常感覚	1	1.6	0	0.0
頭痛	1	1.6	0	0.0
感覚鈍麻	1	1.6	0	0.0
眼障害	4	6.5	0	0.0
眼精疲労	0	0.0	0	0.0
結膜出血	1	1.6	0	0.0
結膜炎	1	1.6	0	0.0
角膜びらん	1	1.6	0	0.0
眼充血	1	1.6	0	0.0
網膜剥離	1	1.6	0	0.0
網膜裂孔	0	0.0	0	0.0
耳及び迷路障害	1	1.6	0	0.0
回転性めまい	1	1.6	0	0.0
心臓障害	7	11.3	6	9.7
徐脈	1	1.6	1	1.6
うっ血性心不全	0	0.0	0	0.0
心房拡張	1	1.6	1	1.6
僧帽弁閉鎖不全症	1	1.6	1	1.6
動悸	1	1.6	0	0.0
洞性徐脈	1	1.6	1	1.6
頻脈	0	0.0	0	0.0
心室性期外収縮	1	1.6	1	1.6
心室性頻脈	2	3.2	2	3.2
血管障害	0	0.0	0	0.0
低血圧	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸部及び縦隔障害	5	8.1	0	0.0
咳嗽	1	1.6	0	0.0
鼻出血	1	1.6	0	0.0
上気道の炎症	3	4.8	0	0.0
胃腸障害	6	9.7	0	0.0
腹部不快感	1	1.6	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	0	0.0
口唇炎	0	0.0	0	0.0
便秘	2	3.2	0	0.0
下痢	1	1.6	0	0.0
歯肉炎	1	1.6	0	0.0
悪心	2	3.2	0	0.0
筋骨格系及び結合組織障害	4	6.5	0	0.0
関節痛	0	0.0	0	0.0
背部痛	0	0.0	0	0.0
筋力低下	1	1.6	0	0.0
筋痛	1	1.6	0	0.0
骨関節炎	0	0.0	0	0.0
椎間板突出	1	1.6	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	1.6	0	0.0
生殖系及び乳房障害	0	0.0	0	0.0
女性化乳房	0	0.0	0	0.0

器官別大分類/基本語	発現例数	発現率	発現例数	発現率
全身障害及び投与局所様態	3	4.8	0	0.0
胸痛	1	1.6	0	0.0
疲労	1	1.6	0	0.0
倦怠感	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	1	1.6	0	0.0
末梢冷感	0	0.0	0	0.0
上肢腫瘍	0	0.0	0	0.0
臨床検査	14	22.6	8	12.9
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	6.5	1	1.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	4.8	1	1.6
血中アルブミン減少	2	3.2	0	0.0
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール減少	1	1.6	0	0.0
血中コレステロール増加	2	3.2	1	1.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.6	0	0.0
血中クレアチニン増加	1	1.6	0	0.0
血中ブドウ糖増加	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1.6	0	0.0
血中カリウム減少	1	1.6	0	0.0
血中カリウム増加	1	1.6	1	1.6
血圧低下	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	1	1.6	0	0.0
血中尿酸増加	2	3.2	1	1.6
心電図 QT 補正間隔延長	1	1.6	1	1.6
心電図 QT 延長	3	4.8	3	4.8
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	4.8	1	1.6
尿中ブドウ糖陽性	1	1.6	0	0.0
ヘマトクリット減少	1	1.6	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	1.6	0	0.0
リンパ球数減少	2	3.2	0	0.0
単球数増加	1	1.6	0	0.0
好中球数増加	2	3.2	0	0.0
血小板数減少	1	1.6	0	0.0
総蛋白減少	2	3.2	0	0.0
赤血球数減少	1	1.6	0	0.0
体重減少	1	1.6	0	0.0
白血球数増加	1	1.6	0	0.0
尿中蛋白陽性	0	0.0	0	0.0
脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇	1	1.6	1	1.6
血中アルカリホスファターゼ増加	2	3.2	1	1.6
障害、中毒及び処置合併症	0	0.0	0	0.0
転倒	0	0.0	0	0.0
筋挫傷	0	0.0	0	0.0

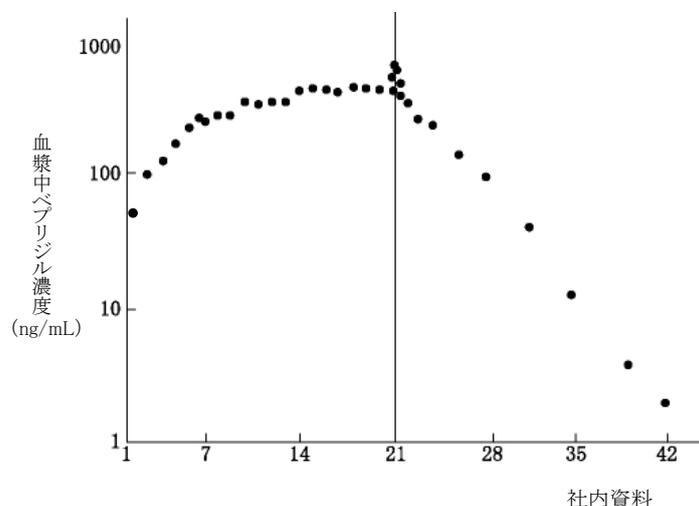
副作用用語：MedDRA (Ver.9.1) による

有害事象：治験薬投与開始後に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事で被験薬との因果関係を問わない

副作用：有害事象のうち、治験薬との因果関係が関連なし以外の事象

＜反復投与時の血中濃度＞

健康成人男子 6 例にペプリジル塩酸塩水和物 200mg/日（分 2）を 20 日間反復投与した場合、血漿中濃度は平均 14 日目（10 日目～21 日目）で定常状態に達する。21 日目にペプリジル塩酸塩水和物 100mg、1 回投与後の消失相半減期は約 80 時間である。



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。

解説：

PTP（Press Through Package）包装の薬剤に共通の注意である。日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）「PTP 誤飲対策について」及び日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日付）「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A」に基づき記載した。

PTP シートから薬剤を取り出さずに飲み込むことによって、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が併発したという誤飲事故が報告されているため、本剤の交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

- 1) 中枢神経系に対しては、300mg/kg 経口投与で軽度の自発脳波の覚醒化（ラット）及び 3mg/kg 静注投与で脊髄反射の抑制（ラット）が認められているが、他には影響は認められていない（マウス、ラット、ウサギ）⁵³⁾。
- 2) 消化器系に対しては、300mg/kg 十二指腸内投与で胃液分泌量の抑制（ラット）、300mg/kg 経口投与で炭末輸送能の亢進（マウス）及び 10mg/kg 静注投与で小腸自動能の収縮力抑制（モルモット）が認められているが、400mg/kg 経口投与でも催潰瘍作用は認められていない（ラット）⁵³⁾。
- 3) 排尿機能（排尿間隔、排尿閾値及び膀胱収縮時の最大圧）に対しては、30mg/kg 腹腔内投与で一過性の最大圧の低下が認められているが、排尿間隔の短縮は認められていない（ラット）⁵⁴⁾。

(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⁵⁵⁾

LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	2,266	2,069	7,462	6,850

(2)反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

（ラット 10・30・100・300・1,000mg/kg 5週 経口）

1,000mg/kg で死亡例と、100mg/kg 以上で肝重量の増加、300mg/kg で GPT 増加、肝細胞腫脹、尿量増加等がみられ、無影響量は 30mg/kg と推察される⁵⁶⁾。

（ラット 75・150・300mg/kg 13週 経口）

75mg/kg 以上で肝重量増加、尿量増加、150mg/kg 以上で肝細胞肥大、尿比重低下等がみられ、無影響量は 75mg/kg 以下と推察される。

（サル 25→150・50・100mg/kg 13週 経口）

100mg/kg で死亡例と卵巣重量増加等がみられ、無影響量は 50mg/kg と推察される（25mg/kg 群：投与10週目より150mg/kgに増量）。

2) 慢性毒性

(ラット 30・100・300mg/kg 104週 経口)

300mg/kg で死亡例と 30mg/kg 以上で肝重量の増加、肝細胞肥大等がみられ、無影響量は 30mg/kg 以下と推察されるが、本試験の 52 週間中間屠殺時点での無影響量は、30mg/kg でいずれの所見もみられていないことから 30mg/kg と推察される。

(サル 25・50・100→200mg/kg 52週 経口)

100→200mg/kg (100mg/kg 群:投与 28 週より投与終了時まで 200mg/kg に増量) で死亡例と肝重量増加、尿色調変化等がみられ、無影響量は 50mg/kg と推察される。

(3) 遺伝毒性試験

復帰変異試験、染色体異常試験、小核試験において変異原性は認められていない。

(4) がん原性試験

マウス及びラットの試験において、がん原性は認められていない。

(5) 生殖発生毒性試験^{47,48)}

Seg. I (ラット)、Seg. II (ラット、ウサギ)、Seg. III (ラット) 試験において、親動物に 300mg/kg 経口投与 (ラット) で妊娠期間中に母体体重の減少、分娩障害 (膣出血、母体子宮に死亡胎児の残存) と出生児の体重増加抑制及び生存児数の減少がみられた以外、生殖能や哺育能に影響はみられず、胎児毒性や催奇形作用も認められていない。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

モルモット皮下投与並びにウサギ筋肉内投与試験において、抗原性は認められていない。

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

20. 取扱い上の注意

吸湿すると淡黄白色～淡黄褐色に変化するので開封後は湿気を避け、乾燥した場所に保存すること。（本剤は吸湿により変色するが、効力には影響はなく、使用は差し支えない。）

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

1980年1月3日（フランス）

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
ペプリコール®錠 50mg ^{注1)}	2006年8月4日 (販売名変更による)	21800AMX10635000	2006年12月8日 (販売名変更による)	1993年2月17日
ペプリコール®錠 100mg ^{注2)}	2006年8月4日 (販売名変更による)	21800AMX10636000	2006年12月8日 (販売名変更による)	1993年2月17日

注1) 旧販売名：ペプリコール®錠 50 承認年月日：1992年7月3日（輸入承認）

注2) 旧販売名：ペプリコール®錠 100 承認年月日：1992年7月3日（輸入承認）

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

効能又は効果追加

年月日：2008年10月16日

内 容：下記の状態での他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合
持続性心房細動

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

1) 頻脈性不整脈（心室性）、狭心症

年月日：2003年1月17日

内容：薬事法第14条2項各号のいずれにも該当しない

2) 持続性心房細動

年月日：2014年3月24日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

11.再審査期間

頻脈性不整脈（心室性）、狭心症：

1992年7月3日～1998年7月2日（6年、終了）

持続性心房細動：

2008年10月16日～2012年10月15日（4年、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
ベプリコール® 錠 50mg	1026092020101 （100錠 PTP） 1026092020102 （500錠 PTP）	2129011F1035	2129011F1035	620004581
ベプリコール® 錠 100mg	1026108020101 （100錠 PTP）	2129011F2031	2129011F2031	620004582

14.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Nishida K, et al. : J Cardiovasc Electrophysiol 2007;18(7):765-772 (PMID : 17472715)
- 2) Van Gelder, et al. : Arch Intern Med 1996;156(22):2585-2592 (PMID : 8951302)
- 3) 中島光好ほか : 臨床医薬 1986;2(10):1371-1384
- 4) 加藤和三ほか : 臨床医薬 1989;5(Suppl 1):3-23
- 5) 山田和生ほか : 臨床医薬 1989;5(Suppl 1):25-39
- 6) Yamashita T, et al. : Circ J 2009;73(6):1020-1027 (PMID : 19359813)
- 7) 加藤和三ほか : 臨床医薬 1989;5(Suppl 1):41-58
- 8) 加藤和三ほか : 臨床医薬 1989;5(Suppl 1):59-76
- 9) 加藤和三ほか : 臨床評価 (Clin Eval) 1989;17(2):197-217
- 10) 山田和生ほか : 臨床医薬 1989;5(1):99-126
- 11) 山田和生ほか : 臨床医薬 1989;5(7):1455-1477
- 12) 加藤和三ほか : 臨床評価 (Clin Eval) 1989;17(3・4):429-450
- 13) 加藤和三ほか : 臨床医薬 1989;5(10):2187-2211
- 14) 笠貫 宏ほか : 臨床医薬 1989;5(Suppl 1):77-88
- 15) 池田こずえほか : 臨床医薬 1988;4(7):1197-1213
- 16) 森下大樹ほか : 臨床医薬 1988;4(7):1185-1196
- 17) Labrid C, et al. : Arch Int Pharmacodyn Ther 1981;249(1):87-97 (PMID : 6971633)
- 18) Marshall RJ and Muir AW : Br J Pharmacol 1981;73(2):471-479 (PMID : 6786404)
- 19) Kane KA and Winslow E : J Cardiovasc Pharmacol 1980;2(2):193-203 (PMID : 6171686)
- 20) Lynch JJ, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1985;234(1):72-80 (PMID : 3874285)
- 21) Keren G, et al. : Am Heart J 1984;108(5):1236-1243 (PMID : 6333809)
- 22) Sato D, et al. : Circ J 2006;70(2):206-213 (PMID : 16434817)
- 23) Wang J-C, et al. : Br J Pharmacol 1999;128(8):1733-1738 (PMID : 10588929)
- 24) Kobayashi S, et al. : Eur J Pharmacol 2001;430(2/3):149-157 (PMID : 11711026)
- 25) Hara Y and Nakaya H : Br J Pharmacol 1995;116(6):2750-2756 (PMID : 8591000)
- 26) Li Y, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1999;291(2):562-568 (PMID : 10525072)
- 27) Berger F, et al. : Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1989;339(6):638-646 (PMID : 2475788)
- 28) Yatani A, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1986;237(1):9-17 (PMID : 2420970)
- 29) Cohen CJ, et al. : J Gen Physiol 1992;100(4):703-728 (PMID : 1281221)
- 30) Winslow E and Kane KA : J Cardiovasc Pharmacol 1981;3(4):655-667 (PMID : 6167797)
- 31) Anno T, et al. : Br J Pharmacol 1984;81(4):589-597 (PMID : 6609738)
- 32) Kato R and Singh BN : Am Heart J 1986;111(2):271-279 (PMID : 3484892)
- 33) Anno T, et al. : Br J Pharmacol 1984;81(1):41-47 (PMID : 6608388)
- 34) Flaim SF, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1985;234(1):63-71 (PMID : 2409274)
- 35) Michelin MT, et al. : Therapie 1977;32(4):485-499 (PMID : 605426)
- 36) Buckley JP, et al. : Drug Dev Res 1983;3:535-544
- 37) Winslow E, et al. : Eur J Pharmacol 1986;131(2/3):219-228 (PMID : 3493158)
- 38) Itoh H, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1984;230(3):737-741 (PMID : 6088765)

- 39) Itoh H, et al. : Biochem Pharmacol 1986;35(2):217-220 (PMID : 3484629)
- 40) Ozaki H, et al. : J Cardivasc Pharmacol 1999;33(3):492-499 (PMID : 10069687)
- 41) Benet LZ : Am J Cardiol 1985;55(7):8C-13C (PMID : 3872057)
- 42) Wu WN, et al. : Drug Metab Dispos 1988;16(1):69-77 (PMID : 2894958)
- 43) Badolo L, et al. : Eur J Pharm Sci 2010;40(4):282-288 (PMID : 20381614)
- 44) Linn SC, et al. : J Clin Oncol 1994;12(4):812-819 (PMID : 7908691)
- 45) van Kalken CK, et al. : Eur J Cancer 1991;27(6):739-744 (PMID : 1829915)
- 46) Heylen R, et al. : Genitourin Med 1997;73(1):5-11 (PMID : 9155547)
- 47) 古橋忠和ほか：基礎と臨床 1991;25(10):3130-3153
- 48) 古橋忠和ほか：基礎と臨床 1991;25(10):3155-3182
- 49) Singh BN : Am J Cardiol 1992;69(11):68D-74D (PMID : 1532469)
- 50) Belz GG, et al. : Clin Pharmacol Ther 1986;39(1):65-71 (PMID : 3484691)
- 51) Doose DR, et al. : Clin Pharmacol Ther 1987;41:204
- 52) Physicians' Desk Reference 51th ed. 1997:1597-1599
- 53) 常盤知宜ほか：基礎と臨床 1991;25(10):3183-3193
- 54) 紺谷 仁ほか：応用薬理 1991;41(6):613-616
- 55) 根田公一、加藤忠彦：臨床医薬 1989;5(Suppl 1):147-155
- 56) 川崎 一ほか：臨床医薬 1989;5(Suppl 1):157-196

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

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

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

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

製造販売元

オルガノン株式会社

東京都港区南青山1-24-3