**2010年11月改訂(第10版)
*2009年6月改訂

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

*
劇　薬
処方箋医薬品注)

不整脈治療剤

アスペノン®静注用100

(アプリンジン塩酸塩注射液)

日本標準商品分類番号 872129	
承認番号	21800AMX10415
薬価収載	2006年12月
販売開始	1989年8月
再審査結果	1998年3月

Aspenon® for iv inj. 100

D6

■ **禁忌**(次の患者には投与しないこと)
(1)重篤な刺激伝導障害(完全房室ブロック等)のある患者[刺激伝導障害を増悪させるおそれがある.]
(2)重篤なうっ血性心不全の患者[心筋収縮力低下により,心不全を悪化させるおそれがある.]
(3)妊婦又は妊娠している可能性のある女性[「妊婦,産婦,授乳婦等への投与」の項参照]

■ 組成・性状

販売名	アスペノン静注用100
** 成分・含量	1管(10mL)中,日局アプリンジン塩酸塩100mg含有
添加物	ピロ亜硫酸ナトリウム7mg,乾燥亜硫酸ナトリウム3mg,塩化ナトリウム65mg,pH調整剤2成分適量
色・性状	無色澄明の注射液(褐色アンプル)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1
pH	5.3～6.7

■ 効能・効果

頻脈性不整脈

■ 用法・用量

本剤は必ず5%ブドウ糖液等で10倍に希釈し,血圧並びに心電図監視下に,通常,成人には希釈液として1回1.5～2.0mL/kg(アプリンジン塩酸塩として1.5～2.0mg/kg)を5～10mL/分の速度で徐々に静脈内注射する.ただし,注入総量は希釈液として1回100mL(アプリンジン塩酸塩として100mg)までとする.

■ 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)
(1)基礎心疾患(心筋梗塞,弁膜症,心筋症等)のある患者
(2)軽度の刺激伝導障害(不完全房室ブロック,脚ブロック等)のある患者[刺激伝導障害を増悪させるおそれがある.]
(3)著明な洞性徐脈の患者[徐脈を助長させるおそれがある.]
(4)重篤な肝・腎機能障害のある患者[肝・腎機能障害を増悪させるおそれがある.また,アプリンジンは肝代謝型の薬剤であるため,肝機能障害のある患者では血中アプリンジン濃度が上昇するおそれがある.]
(5)心不全の患者[心筋収縮力低下により,心不全を悪化させるおそれがある.]
(6)パーキンソン症候群の患者[パーキンソン様症状を増悪させるおそれがある.]
(7)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
(8)血清カリウム低下のある患者[QT延長,催不整脈(Torsades de pointes等)などを発現させるおそれがある.]

2.重要な基本的注意
(1)本剤は局所障害性が強いので,原液のまま使用しないこと.使用前に必ず5%ブドウ糖液等で10倍(アプリンジン塩酸塩として0.1%の濃度)に希釈して使用すること.
(2)本剤の投与中は必ず**心電図の連続監視**,血圧測定及び臨床症状の観察等を行うこと.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,直ちに投与を中止すること.
特に,次の患者又は場合には,少量を投与するなど投与量に十分注意すること.
1)うっ血性心不全の患者又は基礎心疾患(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.]
2)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
3)他の抗不整脈薬との併用[有効性,安全性が確立していない.]
(3)本剤の投与中に,頭がボーとする,めまい,しびれ等の精神神経系症状が発現し,増悪する傾向がある場合には,直ちに投与を中止すること.また,**痙攣**等があらわれた場合には,直ちに投与を中止し,ベンゾジアゼピン系薬剤の投与,人工呼吸,酸素吸入等必要に応じて適切な処置を行うこと.
(4)経口投与が可能となったあとは,できるだけすみやかに経口投与に切り替えること.
(5)他の抗不整脈薬(ジソピラミドリン酸塩)でテルフェナジンとの併用により,QT延長,心室性不整脈を起こしたとの報告がある.

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
ジソピラミド キニジン硫酸塩水和物 メキシレチン塩酸塩	動物実験において作用増強の報告[1]があることから,刺激伝導障害(房室ブロック,脚ブロック等)を起こすおそれがあるので,慎重に投与すること.	心筋の最大脱分極速度を抑制することから,本剤並びに併用薬剤の刺激伝導系の抑制作用を相加的又は相乗的に増強すると考えられる.
ジルチアゼム塩酸塩	経口剤において両剤の血中濃度が上昇したとの報告[2]があるので,併用する場合には両剤共減量する等,慎重に投与すること.	肝臓の同一薬物代謝酵素に影響を及ぼし合い,両剤の血中濃度を上昇させる.
アミオダロン塩酸塩	経口剤においてアプリンジンの血中濃度が上昇するとの海外報告[3]があるため,併用する場合には慎重に投与すること.	機序不明

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
局所麻酔剤 メピバカイン塩酸塩	両剤の中枢神経系及び心臓に対する副作用が増強される可能性が報告[4]されているので，併用する場合には慎重に投与すること．	両剤の抗不整脈作用及び局所麻酔作用が，併用により相加することが考えられる．
ベラパミル塩酸塩	アプリンジンの血中濃度が上昇するとの報告[5]があるので，併用する場合には慎重に投与すること．	ベラパミルによるチトクロームP450（CYP3A4）に対する競合的阻害作用による．

4.副作用

承認時327例中37例（11.31％），市販後使用成績調査731例中19例（2.60％）に副作用が報告されており，その総数では1,058例中56例（5.29％）に副作用が報告されている．主な副作用は中枢・末梢神経系21件（1.98％），心拍数・心リズム障害10件（0.95％）等であった．（再審査終了時）

⑴**重大な副作用**

1) 痙攣（0.1％未満）：痙攣があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中止し，ベンゾジアゼピン系薬剤の投与，人工呼吸，酸素吸入等必要に応じて適切な処置を行うこと．

2) 催不整脈：心室頻拍（Torsades de pointesを含む）（0.2％未満）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

3) 肝機能障害（頻度不明），**黄疸**（0.1％未満）：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸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．

⑵**その他の副作用**

	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明
循環器	一過性洞停止・洞房ブロック，動悸，胸痛（胸部圧迫感，胸部不快），血圧低下	QRS延長，徐脈	PQ延長，QTc延長
精神神経系	振戦，頭がボーとする，めまい・ふらつき，頭重感，手足のしびれ感，舌のもつれ・しびれ，顔面潮紅，言語障害		
肝臓	肝機能検査異常（一過性のAST（GOT），ALT（GPT），Al-P，LDH，総ビリルビンの上昇）	肝機能異常	
血液		白血球増多	白血球減少
消化器		嘔気，胃部不快感	
過敏症			発疹[注)]
その他	失神	尿蛋白値上昇	

注）このような場合には投与を中止すること．

5.高齢者への投与

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ので慎重に投与すること．

6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

⑴妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，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．［動物実験で，母体の一般状態悪化による二次的影響と考えられるが，経口投与（ラット）による胎児の発育抑制[6]，静脈内投与（ウサギ）による生存胎児数の減少及び胎児死亡数の増加[7]がみられている．］

⑵授乳婦への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること．［動物（ラット）に本剤を経口投与した場合，乳汁中への移行が報告されている[8]．］

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.適用上の注意

⑴**投与時**：局所障害性が強いので，原液のまま使用しないこと．

⑵**調製時**：溶解時のpHが高いと白濁・沈殿を生じることがあるので，pH7.4以上の注射液及び輸液との配合は避けること．

⑶**アンプルカット時**：本剤はワンポイントカットアンプルであるが，アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい．

9.その他の注意

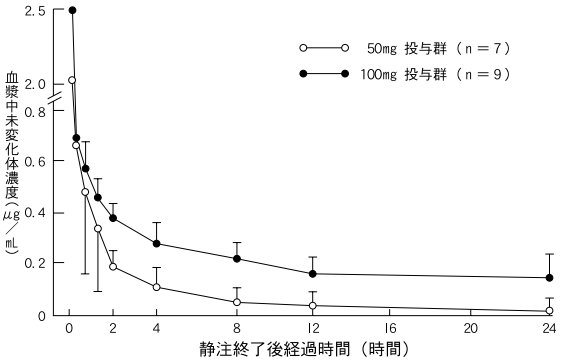
外国において経口剤で，発汗があらわれたとの報告[9]がある．

■ 薬物動態

1.血中濃度

心室性期外収縮患者に本剤50㎎及び100㎎を10㎎/分の速度で静脈内投与した場合，各群の半減期（$T_{1/2}\beta$）は5.3±5.6時間，12.3±6.7時間である．総体内クリアランス（Clt）は投与量の増加に伴って減少し，経口投与と同様に非線形の薬物動態を呈する[10]．

単回静注後の血漿中濃度の経時的推移



投与群	$T_{1/2}\beta$（hr）	Vdt(L)	Clt(L/hr)	$AUC_{0\sim48}$（μg·hr/mL）
50mg(n＝7)	5.3	88.1	32.4	2.9
100mg(n＝9)	12.3	146.7	17.2	8.5

心筋梗塞患者及び非心筋梗塞患者に本剤２mg/kgを10mg/分の速度で静脈内投与した場合，各群の半減期（$T_{1/2}\beta$）は13.6±5.1時間，9.7±6.6時間であり，心筋梗塞患者での著しい延長は認められない[11]．

〈最低有効血漿中濃度[10]〉0.38±0.19μg/mL(心室性期外収縮)

〈作用発現時間[12]〉1.2～34分(投与開始から不整脈消失まで)

2.血漿蛋白結合率[13]

94～97%(平衡透析法)

3.代謝

アプリンジンは主に肝臓で代謝され，健康成人での主要代謝物はアプリンジンのデスエチル体及び水酸化体である[13]．

肝臓の薬物代謝酵素のうち，CYP2D6が本剤の代謝に関与しているとの報告がある[14]．(外国データ)

代謝物のうちデスエチルアプリンジンには，動物実験(イヌ)においてアプリンジンと同等の抗不整脈作用が認められている[15]が，ヒトの血中には検出されないか，認められてもわずかである[16～18]．

4.排泄

健康成人に^{3}H-アプリンジンを静脈内投与及び経口投与した場合，尿中への排泄量は，それぞれ，24時間で14.3%，17.0%，120時間で39.9%，42.5%である[19]．(外国データ)

■ 臨床成績

臨床効果

⑴心室性期外収縮及び発作性上室性頻拍を対象とした多施設二重盲検群間比較試験の結果，本剤の有用性が認められた[20,21]．

⑵二重盲検群間比較試験を含む各種頻脈性不整脈に対する臨床試験成績は次のとおりであった．

疾患名		効果判定例数	有効例数	有効率(%)
心室性	期外収縮	124	90	72.6
	頻　拍	16	12	75.0
上室性	期外収縮	4	2	50.0
	発作性頻拍	75	62	82.7
	発作性心房細・粗動	51	23	45.1
合　計		270	189	70.0

■ 薬効薬理

1.実験的不整脈に対する作用

⑴イヌの冠動脈二段結紮による実験的心筋梗塞時不整脈を，静脈内投与及び経口投与で抑制する．最小有効血漿中濃度は，クラスⅠ群の抗不整脈薬の中で最も低値である[22～24]．

⑵アドレナリン，ウアバイン，アコニチンにより惹起された実験的不整脈を抑制し，その効果はジソピラミド，メキシレチン，キニジン，リドカイン，プロカインアミドより優れている(イヌ，モルモット，マウス)[1,22～24]．

2.電気生理学的作用

⑴最大脱分極速度に対する作用

イヌのプルキンエ線維及び心室筋の最大脱分極速度($\dot{V}$max)を用量依存性に抑制し[15]，モルモット心室筋$\dot{V}$maxを刺激頻度依存性及び膜電位依存性に抑制する[25,26]．

⑵ナトリウムチャネル遮断作用

モルモットの心室乳頭筋のNaチャネルを活性化状態(AC)よりもむしろ不活性化状態(IC)でより強く抑制する[27]．

⑶活動電位持続時間に対する作用

イヌのプルキンエ線維の活動電位持続時間(APD)を用量依存性に短縮させ，心室筋のAPDをわずかに延長させる[15]．

⑷有効不応期に対する作用

ウシのプルキンエ線維の有効不応期(ERP)を短縮させるが，ERP/APD比を増大させ，心室筋のERPを延長させる[28]．

⑸ペースメーカー活性に対する作用

ウシのプルキンエ線維の低カリウム，ノルアドレナリンによる自発性拡張期脱分極を抑制する[28]．

⑹心筋興奮伝導に対する作用

ウサギ摘出心臓の心房－ヒス伝導時間(AH時間)及びヒス－心室伝導時間(HV時間)を延長させる[29]．

3.臨床電気生理学的作用

不整脈患者42例(14～82歳)に本剤100mgを静脈内投与した場合，洞周期，最大洞自動能回復時間及び洞房伝導時間を変化させず，AH時間，HV時間を延長させ，また，心房筋，房室結節及び心室筋のERPを延長させる[30]．

4.心機能に対する作用

⑴麻酔開胸犬

ポンプとしての心機能抑制作用は，有効投与量(1.5～4.5mg/kg)の範囲ではジソピラミドよりも弱い[31]．

⑵心筋梗塞患者

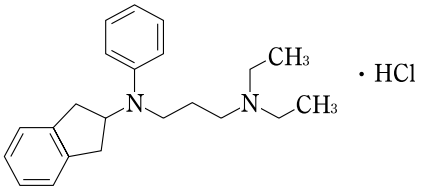
心筋梗塞患者９例(49～74歳)に本剤1.4～2.1mg/kgを静脈内投与した場合，心係数の減少，肺毛細管圧及び中心静脈圧の上昇，末梢血管抵抗の増加がみられた[11]．

⑶心機能低下例

中等症ないし重症の心不全患者10例(26～80歳)に本剤100mgを静脈内投与した場合，血行動態への影響は少なかったが，個々の症例では，心拍出係数，心係数などの減少及び肺動脈拡張期圧の上昇がみられた[32]．

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：アプリンジン塩酸塩(Aprindine Hydrochloride)

化学名：*N*-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-2-yl)-*N'*,*N'*-diethyl-*N*-phenylpropane-1,3-diamine monohydrochloride

分子式：$C_{22}H_{30}N_2$・HCl

分子量：358.95

融　点：127～131℃

性　状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末であり，味は苦く，舌を麻ひする．

本品は水，メタノール又は酢酸(100)に極めて溶けやすく，エタノール(99.5)に溶けやすい．

本品は光によって徐々に褐色となる．

■ 包　　装

注射剤　アンプル　10mL×10

■ 主要文献

1)吉原寛治：バイエル薬品社内資料[ジソピラミド，キニジン硫酸塩水和物，メキシレチン塩酸塩との相互作用]（1983）
2)黒田　勤他：臨床薬理 25：569(1994)
3)Southworth, W. et al.：Am. Heart J. 104：323(1982)
4)Breithardt, G. et al.：Chest 67：375(1975)
5)Hashimoto, Y. et al.：臨床薬理 30：571(1999)
6)駒井義生他：薬理と治療 13：2661(1985)
7)駒井義生他：薬理と治療 15：1133(1987)
8)伊藤照夫他：薬理と治療 13：3277(1985)

9）Breithardt, G. et al.：Acta Cardiol. Suppl. XVIII：341（1974）
10）外畑　巌他：薬理と治療 16：939（1988）
11）加藤貴雄他：ICUとCCU 12：229（1988）
12）早川弘一他：薬理と治療 16：883（1988）
13）早川弘一他：薬理と治療 13：4139（1985）
14）Ebner, T. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 35：426（1993）
15）石井正昭他：バイエル薬品社内資料［電気生理学的作用］（1984）
16）横田充弘他：臨床薬理 16：417（1985）
17）横田充弘他：臨床薬理 16：669（1985）
18）横田充弘他：心電図 5：659（1985）
19）Dodion, L. et al.：Therapie 29：221（1974）
20）加藤和三他：薬理と治療 16：905（1988）
21）加藤和三他：薬理と治療 16：923（1988）
22）Hashimoto, K. et al.：Jpn. Circ. J. 47：92（1983）
23）Hashimoto, K. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 6：12（1984）
24）神谷譲二他：バイエル薬品社内資料［実験的不整脈に対する作用］（1983）
25）山田和生他：名古屋大学環研年報 36：200（1985）
26）久留一郎他：医学のあゆみ 133：110（1985）
27）Kodama, I. et al.：J. Mol. Cell. Cardiol. 19：367（1987）
28）Carmeliet, E. et al.：Acta Cardiol. Suppl. XVIII：73（1974）
29）山田和生他：名古屋大学環研年報 36：197（1985）
30）久保田幸次他：心臓 16：1009（1984）
31）吉原寛治他：バイエル薬品社内資料［心機能に対する作用］（1986）
32）松本直行他：呼吸と循環 38：383（1990）

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい.

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
大阪市北区梅田二丁目4番9号