

使用上の注意改訂のお知らせ

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
不整脈治療剤

日本薬局方

シベンゾリンコハク酸塩錠

シベノール[®]錠50mg

シベノール[®]錠100mg

(一般名:シベンゾリンコハク酸塩)

注意—医師等の処方せんにより使用すること

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
不整脈治療剤

シベノール[®]注射液

(一般名:シベンゾリンコハク酸塩)

注意—医師等の処方せんにより使用すること

2009年 8月

アステラス製薬株式会社

トアエー株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい「使用上の注意」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂の概要】(事務連絡)

「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に「心停止」に至ることがある旨を追記しました。

次頁以降に改訂内容があります。

6～10頁に改訂後の使用上の注意全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

【改訂内容】

〈シベノール錠 50mg・錠 100mg〉

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>特に、次の患者又は場合には、<u>心停止に至ることがあるので</u>、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。</p> <p>1)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。）</p> <p>2)高齢者（入院させて開始することが望ましい。）</p> <p>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。）</p> <p>4)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い。特に透析を必要とする腎不全患者では、急激に血中濃度が上昇するおそれがあるので投与しないこと。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）</p> <p>(2)～(5) (省略：現行のとおり)</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>1)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。）</p> <p>2)高齢者（入院させて開始することが望ましい。）</p> <p>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。）</p> <p>4)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い。特に透析を必要とする腎不全患者では、急激に血中濃度が上昇するおそれがあるので投与しないこと。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）</p> <p>(2)～(5) (省略)</p>
<p>4.副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)催不整脈作用：心室細動（0.1%未満）、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、上室性不整脈（各0.1～5%未満）があらわれ、<u>心停止に至る場合もあるので</u>、定期的に心電図検査を行い、異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、抗不整脈薬を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2)～7) (省略：現行のとおり)</p>	<p>4.副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)催不整脈作用：心室頻拍（torsades de pointesを含む）、上室性不整脈（各0.1～5%未満）、心室細動（0.1%未満）があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行い、異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、抗不整脈薬を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2)～7) (省略)</p>

〈シベノール注射液〉

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の投与に際しては必ず血圧及び心電図の連続監視を行うこと。特に下記の患者又は場合には、<u>心停止に至ることがあるので</u>、少量を投与するなど投与量に注意し、慎重に観察しながら投与すること。また、QRS・QTの延長、徐脈、過度の血圧低下等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。</p> <p>1)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、心室細動が発現するおそれが高い。）</p> <p>2)高齢者及び腎機能障害のある患者（血中濃度が高くなることがある。特に透析を必要とする腎不全患者では、急激に血中濃度が上昇するおそれがあるので投与しないこと。）</p> <p>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。）</p> <p>(2)～(5) （省略：現行のとおり）</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の投与に際しては必ず血圧及び心電図の連続監視を行い、特に下記の患者又は場合には少量を投与するなど投与量に注意し、慎重に観察しながら投与すること。また、QRS・QTの延長、徐脈、過度の血圧低下等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。</p> <p>1)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、心室細動が発現するおそれが高い。）</p> <p>2)高齢者及び腎機能障害のある患者（血中濃度が高くなることがある。特に透析を必要とする腎不全患者では、急激に血中濃度が上昇するおそれがあるので投与しないこと。）</p> <p>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。）</p> <p>(2)～(5) （省略）</p>
<p>4.副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)催不整脈作用：心室細動（0.1%未満）、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、上室性不整脈（各0.1～5%未満）があらわれ、<u>心停止に至る場合もある</u>ので、心電図に異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、抗不整脈薬を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2)～4) （省略：現行のとおり）</p>	<p>4.副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)催不整脈作用：心室頻拍（torsades de pointesを含む）、上室性不整脈（各0.1～5%未満）、心室細動（0.1%未満）があらわれることがあるので、心電図に異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、抗不整脈薬を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2)～4) （省略）</p>

【改訂理由】

市販後において「心停止」の発現症例が集積されたため、「重大な副作用」の項の「催不整脈作用」に心停止に至る場合がある旨を追記し、注意喚起することとしました。また、本事象は高齢者、腎機能障害または基礎心疾患を有する患者においてみられる傾向があったことから、「重要な基本的注意」の項に、このような患者では心停止に至ることがある旨を追記し、注意喚起することとしました。シベノール錠での代表的な心停止発現症例の概要を5頁に示します。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.182 (2009年8月発行予定)」に掲載されます。

〈「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されます。〉

症例の概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女 ・ 80代	心房細動 (心不全、 僧帽弁閉鎖不全、 高血圧、 肝機能異常、腎機能異常)	300mg 2日間	投与開始約8ヶ月前 投与開始約6ヶ月前 投与開始約5ヶ月前 投与開始約1ヶ月前 投与開始日 投与2日目 (投与中止日) 中止75日後 中止78日後 中止79日後	心停止 発作性心房細動に対し、塩酸ピルジカイニド投与開始。 ベプリジル塩酸塩投与開始。 その後、塩酸ピルジカイニド、ベプリジル塩酸塩にて一時洞調律を維持していた。 再度心房細動を発現したため、塩酸ピルジカイニド投与中止し、ベプリジル塩酸塩のみでフォロー開始。 再度洞調律となった。 この頃より再度心房細動を発現。また、心不全も併発。 入院。心不全加療、薬理的除細動施行。夕方より本剤300mg/日・分3投与開始。 日中より腹痛を訴えた。 19:00頃、気分が悪いと横になったところで家族からの呼びかけへの反応が鈍くなり、心拍数も40台へ低下、その後心拍数30台へ低下。 19:20 心停止 (モニターにて確認)。心臓マッサージ、気管内挿管施行したところ、自己脈再開。 20:00 ICUに入り、脈拍90拍、血圧正常値に回復。ドパミン塩酸塩持続静注により、血行動態も改善。呼吸状態も安定しており、抜管し、人工呼吸器から離脱。 本剤血中濃度：1142ng/mL。 本剤投与中止。本剤総投与量は400mg。 ベプリジル塩酸塩も一旦投与中止としたが、同日中に投与再開。 ベプリジル塩酸塩投与中止。 誤嚥性肺炎を発症。治療を行ったが軽快せず。 死亡。 死因：誤嚥性肺炎 (本剤との関連性なし)。	回復
臨床検査値					
			投与開始日 (投与前)	投与2日目	
BUN (mg/dL)			21.7	39.1	
血清クレアチニン (mg/dL)			1.04	2.19	
本剤血中濃度 (ng/mL)			—	1142	
併用薬：ベプリジル塩酸塩、フロセミド、アテノロール、カンデサルタン シレキセチル、ワルファリンカリウム、プロチゾラム、酸化マグネシウム、タカヂアスターゼ・生薬配合剤					

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者 [心停止を起こすおそれがある。]
- (2) うっ血性心不全のある患者 [心機能抑制作用及び催不整脈作用により、心不全を悪化させるおそれがある。また、循環不全により肝・腎障害があらわれるおそれがある。]
- (3) 透析中の患者 [急激な血中濃度上昇により意識障害を伴う低血糖などの重篤な副作用を起こしやすい。(本剤は透析ではほとんど除去されない。)]
- (4) 緑内障、尿貯留傾向のある患者 [抗コリン作用を有するため症状を悪化させるおそれがある。]
- (5) バルデナフィル塩酸塩水和物又はモキシフロキサシン塩酸塩を投与中の患者 (「相互作用」の項参照)

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤は下記のとおり腎機能障害患者では血中濃度が持続するので、血清クレアチニン値 (Scr) を指標とした障害の程度に応じ投与量を減じるなど用法・用量の調整をすること。なお、透析を必要とする腎不全患者には投与しないこと。(本剤は透析ではほとんど除去されない。)

- ・軽度～中等度障害例 (Scr : 1.3~2.9mg/dL) : 消失半減期が腎機能正常例に比し約1.5倍に延長する。
- ・高度障害例 (Scr : 3.0mg/dL以上) : 消失半減期が腎機能正常例に比し約3倍に延長する。(「薬物動態」の項参照)

【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) 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
- (3) 著明な洞性徐脈のある患者
- (4) 重篤な肝機能障害のある患者
- (5) 腎機能障害のある患者 [蓄積しやすい傾向があるので、少量から開始するなど投与量に十分に注意し、慎重に観察しながら投与すること。(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「薬物動態」の項参照)]
- (6) 高齢者 [腎機能が低下していることが多いので、腎機能障害のある患者に準じて投与すること。(「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照)]
- (7) 治療中の糖尿病患者 [低血糖があらわれるおそれがあるので、血糖値に注意すること。]
- (8) 血清カリウム低下のある患者 [催不整脈作用が誘発されやすいので、心電図変化に注意すること。]

2. 重要な基本的注意

- (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。

特に、次の患者又は場合には、心停止に至ることがあるので、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。

- 1) 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。)
- 2) 高齢者 (入院させて開始することが望ましい。)
- 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。)
- 4) 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い。特に透析を必要とする腎不全患者では、急激に血中濃度が上昇するおそれがあるので投与しないこと。(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)]

- (2) 本剤の投与中は、臨床検査 (血液検査、肝・腎機能検査、血糖検査等) を定期的に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

特に高齢者及び腎機能障害患者では、血中濃度上昇により低血糖が、また、基礎心疾患のある患者では、心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって肝・腎障害があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

- (3) 本剤には抗コリン作用があり、その作用に基づくと思われる排尿障害、口渇、霧視、視調節障害等の症状があらわれることがあるので、このような場合には減量するか投与を中止すること。
- (4) 1日用量450mgを超えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。
- (5) めまい、ふらつき、低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

3. 相互作用

本剤は尿中に未変化体として55~62%排泄される。また、肝において主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

(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
バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ) モキシフロキサシン塩酸塩 (アベロックス)	QT延長を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により相加的に作用が増強するおそれがある。

(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
β-受容体遮断剤 プロプラノロール	本剤の作用が増強される可能性がある。	機序は明らかではないが、動物実験において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報告されている。
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア系製剤 スルホンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤 インスリン抵抗性改善剤 速効型インスリン分泌促進剤	低血糖があらわれおそれがある。	動物実験において、本剤高用量投与時にインスリン分泌亢進が認められるとの報告があり、これらの薬剤との併用により血糖降下作用が増強される可能性がある。

4. 副作用

総症例数4,452例中、352例 (7.91%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用は口渇29件 (0.65%)、低血糖、胃部不快感、ふらつき及びALT (GPT) 上昇が各13件 (0.29%) であった。(再審査結果通知：1998年3月)

(1)重大な副作用

- 1) 催不整脈作用：心室細動 (0.1%未満)、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、上室性不整脈 (各0.1～5%未満) があらわれ、心停止に至る場合もあるので、定期的に心電図検査を行い、異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、抗不整脈薬を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 2) ショック：ショック (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、冷や汗、呼吸困難、血圧低下、浮腫等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 心不全：心不全 (0.1～5%未満)、心原性ショック (0.1%未満) があらわれることがあるので、定期的に心機能検査を行い、異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、ドパミンの投与等適切な処置を行うこと。
- 4) 低血糖：低血糖 (0.1～5%未満) があらわれることがあるので、定期的に血糖値測定を行うこと。また低血糖が疑われる症状 (脱力・倦怠感、発汗、冷感、意識障害、錯乱等) がみられた場合には、投与を中止し、必要に応じブドウ糖を投与すること。
- 5) 重篤な肝障害：本剤の心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって重篤な肝障害 (トランスアミナーゼ、LDHの急激な上昇を特徴とするショック肝：0.1%未満) があらわれることがある。このような場合には、投与を中止し、早急にドパミンの投与等心機能改善のための処置を行うとともに、必要に応じ肝庇護療法など適切な処置を行うこと。なお、このような症例では、腎障害を伴うことがある。

- 6) 顆粒球減少、白血球減少、貧血、血小板減少：このような副作用 (各0.1%未満) 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こと。
- 7) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎 (頻度不明) 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投与を中止し、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

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器 ^{注1)}	PQ延長、QRS幅延長、QTc延長、房室ブロック、脚ブロック、動悸	洞結節機能低下、徐脈、血圧低下
肝臓 ^{注2)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	Al-P上昇
泌尿器 ^{注3)}	尿閉、排尿困難等の排尿障害	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇
眼 ^{注3)}		光視症、霧視等の視調節障害
過敏症 ^{注4)}	発疹	紅斑、そう痒感
精神神経系	頭痛、頭重、めまい、ふらつき、眠気、振戦	立ちくらみ、幻覚
消化器	口渇、食欲不振、便秘、悪心、嘔吐、腹痛、腹部不快感	口内炎
その他	脱力感、倦怠感、冷汗	胸部圧迫感、息切れ、関節痛、鼻乾燥、インポテンス

注1) 定期的に心電図検査、血圧測定を行い異常な変動が観察された場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
 注2) 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こと。
 注3) このような症状が発現した場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
 注4) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた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、少量 (例えば1日150mg) から開始するなど投与量に十分に注意し、慎重に観察しながら投与すること。また、定期的に心電図検査等を行い、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。(「薬物動態」の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：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。]

(2)授乳婦：授乳中の婦人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。[動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。]（「薬物動態」の項参照）

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、ブロムフェノールブルー系試験紙法での尿蛋白検査では偽陽性を呈することがあるので、スルフォサリチル酸法を用いること。

9. 過量投与

症状：主として心電図の変化、特にQRS幅の著しい延長と心原性ショック等の心抑制症状の併発がみられる。また、腎不全があり、本剤の血中濃度が非常に高い場合は低血糖を起しやすく、また、まれに筋無力症（呼吸筋を含む）を起すおそれがある。

処置：心電図、呼吸、血圧の監視及び一般的維持療法を行う。

本剤は透析ではほとんど除去されないので、中毒時の治療法としては透析は有効ではない。

- ・催吐、胃洗浄
- ・過量投与の治療法としては、乳酸ナトリウムを必要に応じカリウムとともに持続注入する。
- ・心抑制症状に対しては必要に応じてドパミン、ドブタミン、イソプロテレノール等の投与を行う。
- ・ブロックがあればペースメーカーを装着する。また、薬剤で効果がみられない心電図異常に対してはペースメーカーを装着するか電気ショックを行うなど必要に応じた処置を行う。
- ・低血糖がみられている場合は、ブドウ糖の投与を行う。

10. 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、更には穿孔を起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。]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者
[心停止を起こすおそれがある。]
- (2) うっ血性心不全のある患者 [心機能抑制作用及び催不整脈作用により、心不全を悪化させるおそれがある。また、循環不全により肝・腎障害があらわれるおそれがある。]
- (3) 透析中の患者 [急激な血中濃度上昇により意識障害を伴う低血糖などの重篤な副作用を起こしやすい。（本剤は透析ではほとんど除去されない。）]
- (4) 緑内障、尿貯留傾向のある患者 [抗コリン作用を有するため症状を悪化させるおそれがある。]
- (5) パルデナフィル塩酸塩水和物又はモキシフロキサシン塩酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【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) 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
- (3) 著明な洞性徐脈のある患者
- (4) 重篤な肝機能障害のある患者
- (5) 腎機能障害のある患者 [蓄積しやすい傾向があるので、少量を投与するなど投与量に十分に注意し、慎重に観察しながら投与すること。]
- (6) 高齢者 [腎機能が低下していることが多いので、腎機能障害のある患者に準じて投与すること。（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）]
- (7) 治療中の糖尿病患者 [低血糖があらわれるおそれがあるので、血糖値に注意すること。]
- (8) 血清カリウム低下のある患者 [催不整脈作用が誘発されやすいので、心電図変化に注意すること。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては必ず血圧及び心電図の連続監視を行うこと。特に下記の患者又は場合には、心停止に至ることがあるので、少量を投与するなど投与量に注意し、慎重に観察しながら投与すること。また、QRS・QTの延長、徐脈、過度の血圧低下等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。
 - 1) 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、心室細動が発現するおそれが高い。）
 - 2) 高齢者及び腎機能障害のある患者（血中濃度が高くなることがある。特に透析を必要とする腎不全患者では、急激に血中濃度が上昇するおそれがあるので投与しないこと。）
 - 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。）
- (2) 本剤の投与後は、臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、

血糖検査等）を実施し、異常変動に留意すること。特に高齢者及び腎機能障害患者では、血中濃度上昇により低血糖が、また、基礎心疾患のある患者では、心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって肝・腎障害があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

- (3) 経口投与が可能となった後は、1時間後を目安に速やかに経口投与に切り換えること。
- (4) 投与中に不整脈が消失した場合は、患者の状態を観察しながら投与を中止すること。
- (5) 本剤には抗コリン作用があり、その作用に基づくと思われる排尿障害、口渇、霧視、視調節障害等の症状があらわれることがあるので注意して投与すること。

3. 相互作用

本剤は尿中に未変化体として平均65.1%排泄される。また、肝において主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

(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
パルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ） モキシフロキサシン塩酸塩（アベロックス）	QT延長を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により相加的に作用が増強するおそれがある。

(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
β-受容体遮断剤 プロプラノロール	本剤の作用が増強される可能性がある。	機序は明らかではないが、動物実験において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報告されている。
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア系製剤 スルホンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤 インスリン抵抗性改善剤 速効型インスリン分泌促進剤	低血糖があらわれるおそれがある。	動物実験において、本剤高用量投与時にインスリン分泌亢進が認められるとの報告があり、これらの薬剤との併用により血糖降下作用が増強される可能性がある。

4. 副作用

総症例数1,754例中94例（5.36%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用はほてり13件（0.74%）、血圧低下9件（0.51%）、心室頻拍、ALT（GPT）上昇各7件（0.40%）、めまい、嘔気各6件（0.34%）、QRS幅延長、口渇、しびれ各5件（0.29%）であった。

（再審査結果通知：2002年3月）

(1) 重大な副作用

- 1) 催不整脈作用：心室細動（0.1%未満）、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、上室性不整脈（各0.1～5%未満）があらわれ、心停止に至る場合もあるので、心電図に異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、抗不整脈薬を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 2) ショック：ショック（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、冷や汗、呼吸困難、血圧低下、浮腫等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 心不全：心不全、心原性ショック（各0.1%未満）があらわれることがあるので、心機能に異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、ドパミンの投与等適切な処置を行うこと。
- 4) 重篤な肝障害：本剤の心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって重篤な肝障害（トランスアミナーゼ、LDHの急激な上昇を特徴とするショック肝：0.1%未満）があらわれることがある。このような場合には、投与を中止し、早急にドパミンの投与等心機能改善のための処置を行うとともに、必要に応じ肝庇護療法など適切な処置を行うこと。なお、このような症例では、腎障害を伴うことがある。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器 ^{注1)}	QRS幅延長、QTc延長、脚ブロック、徐脈、血圧低下、動悸	PQ延長、房室ブロック	
代謝 ^{注2)}			低血糖
肝臓 ^{注3)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇		
血液	白血球減少、血小板減少		
泌尿器		尿閉、排尿困難等の排尿障害	
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇		
眼	霧視等の視調節障害		
消化器	口渇、悪心、腹痛		
精神神経系	頭痛、めまい、しびれ	発汗	
その他	ほてり、胸痛	下肢冷感、血管痛	

注1) 心電図及び血圧に異常な変動が観察された場合には、投与を中止すること。

注2) 低血糖症状（意識障害、錯乱等）が出現した場合には、投与を中止し、必要に応じブドウ糖を投与すること。

注3) 観察を十分に行うこと。

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、必ず血圧及び心電図の連続監視を行い、少量（例えば、0.05mL/kg）を投与するなど投与量に注意し、慎重に観察しながら投与すること。また、QRS・QTの延長、徐脈、過度の血圧低下等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。（「薬物動態」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：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。]

(2) 授乳婦：授乳中の婦人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。[動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、ブロムフェノールブルー系試験紙法での尿蛋白検査では偽陽性を呈することがあるので、スルフォサリチル酸法を用いること。

9. 過量投与

症状：主として心電図の変化、特にQRS幅の著しい延長と心原性ショック等の心抑制症状の併発がみられる。また、腎不全があり、本剤の血中濃度が非常に高い場合は低血糖を起しやすい。

処置：心電図、呼吸、血圧の監視及び一般的維持療法を行う。

本剤は透析ではほとんど除去されないため、中毒時の治療法としては透析は有効ではない。

- ・過量投与の治療法としては、乳酸ナトリウムを必要に応じカリウムとともに持続注入する。
- ・心抑制症状に対しては必要に応じてドパミン、ドブタミン、イソプロテレノール等の投与を行う。
- ・ブロックがあればペースメーカーを装着する。また、薬剤で効果がみられない心電図異常に対してはペースメーカーを装着するか電気ショックを行うなど必要に応じた処置を行う。
- ・低血糖がみられている場合は、ブドウ糖の投与を行う。

10. 適用上の注意

- (1) 調製時：ヘパリンと配合した場合、沈殿を生じるため配合しないこと。
- (2) アンブルカット時：ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

発売
 **トアイヨ-株式会社**
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地