

使用上の注意改訂のお知らせ

不整脈治療剤

毒薬、処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

日本薬局方 アミオダロン塩酸塩錠

アミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg「TE」

アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg「TE」

Amiodarone Hydrochloride tab.50mg「TE」・100mg「TE」

2012年3月
三全製薬株式会社
トーアエイヨー株式会社
アステラス製薬株式会社

このたび、標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」をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【改訂の概要】

「禁忌」及び「併用禁忌」にテラプレビル（テラビック）、フィンゴリモド塩酸塩（イムセラ、ジレニア）を、「併用注意」にP糖蛋白を基質とする抗凝固剤（ダビガトランエテキシラートメタンシルホン酸塩、エドキサバントシル酸塩水和物）を追記しました。（自主改訂）

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1)～(3) 省略：現行どおり</p> <p>(4)リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩、<u>トレミフェンクエン酸塩</u>、<u>テラプレビル又はフィンゴリモド塩酸塩</u>を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1)～(3) 省略</p> <p>(4)リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩又はトレミフェンクエン酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p>

次頁以降に改訂内容の続きがあります。

5～8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、併せてご参照下さい。

改 訂 後 (下線部改訂)	改 訂 前																								
【使用上の注意】	【使用上の注意】																								
3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 また、本剤の半減期が長いことから、薬物相互作用は併用薬だけでなく、本剤中止後に使用される薬剤についても注意すること。	3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 また、本剤の半減期が長いことから、薬物相互作用は併用薬だけでなく、本剤中止後に使用される薬剤についても注意すること。																								
(1) 併用禁忌 (併用しないこと)	(1) 併用禁忌 (併用しないこと)																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">以上省略：現行どおり</td> </tr> <tr> <td>トレミフェンクエン酸塩 フェアストン</td> <td>QT 延長を増強し、心室性頻拍(torsades de pointes を含む)等を起こすおそれがある。</td> <td>併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>テラプレビル テラビック</td> <td>重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(不整脈等)を起こすおそれがある。</td> <td>併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起こすおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>フィンゴリモド塩酸塩 イムセラ ジレニア</td> <td>併用により torsades de pointes 等の重篤な不整脈を起こすおそれがある。</td> <td>フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	以上省略：現行どおり			トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	QT 延長を増強し、心室性頻拍(torsades de pointes を含む)等を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。	テラプレビル テラビック	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(不整脈等)を起こすおそれがある。	併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起こすおそれがある。	フィンゴリモド塩酸塩 イムセラ ジレニア	併用により torsades de pointes 等の重篤な不整脈を起こすおそれがある。	フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">以上省略</td> </tr> <tr> <td>トレミフェンクエン酸塩 フェアストン</td> <td>QT 延長を増強し、心室性頻拍(torsades de pointes を含む)等を起こすおそれがある。</td> <td>併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	以上省略			トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	QT 延長を増強し、心室性頻拍(torsades de pointes を含む)等を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
以上省略：現行どおり																									
トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	QT 延長を増強し、心室性頻拍(torsades de pointes を含む)等を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。																							
テラプレビル テラビック	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(不整脈等)を起こすおそれがある。	併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起こすおそれがある。																							
フィンゴリモド塩酸塩 イムセラ ジレニア	併用により torsades de pointes 等の重篤な不整脈を起こすおそれがある。	フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
以上省略																									
トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	QT 延長を増強し、心室性頻拍(torsades de pointes を含む)等を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。																							

改訂後（下線部改訂）			改訂前		
(2) 併用注意（併用に注意すること）			(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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の延長、重大な又は致死的な出血が生じることが報告されているため、抗凝血剤を1/3～1/2に減量し、プロトロンビン時間を厳密に監視すること。	本剤による肝代謝阻害が考えられる。また、甲状腺機能が亢進されると、抗凝血剤の作用が増強されることが考えられる。	抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の延長、重大な又は致死的な出血が生じることが報告されているため、抗凝血剤を1/3～1/2に減量し、プロトロンビン時間を厳密に監視すること。	本剤による肝代謝阻害が考えられる。また、甲状腺機能が亢進されると、抗凝血剤の作用が増強されることが考えられる。
<u>P糖蛋白を基質とする抗凝固剤</u> <u>ダビガトラン</u> <u>エテキシラー</u> <u>トメタンスルホン酸塩</u> <u>エドキサパン</u> <u>トシル酸塩水和物</u>	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することが報告されている。	<u>本剤によるP糖蛋白阻害が考えられる。</u>	ジゴキシン	ジゴキシン血中濃度が上昇し、臨床的な毒性（洞房ブロック、房室ブロック、憂鬱、胃腸障害、精神神経障害等）を生じることが報告されているため、本剤を投与開始するときはジギタリス治療の必要性を再検討し、ジギタリス用量を1/2に減量するか又は投与を中止すること。	本剤による腎外クリアランスの低下、消化管吸収の増加が考えられる。また、甲状腺機能の変化がジゴキシンの腎クリアランスや吸収に影響することなどが考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシン血中濃度が上昇し、臨床的な毒性（洞房ブロック、房室ブロック、憂鬱、胃腸障害、精神神経障害等）を生じることが報告されているため、本剤を投与開始するときはジギタリス治療の必要性を再検討し、ジギタリス用量を1/2に減量するか又は投与を中止すること。	本剤による腎外クリアランスの低下、消化管吸収の増加が考えられる。また、甲状腺機能の変化がジゴキシンの腎クリアランスや吸収に影響することなどが考えられる。	以下省略		
以下省略：現行どおり					

【改訂理由】

抗ウイルス剤（一般名：テラプレビル）、多発性硬化症治療剤（一般名：フィンゴリモド塩酸塩）の「禁忌」及び「併用禁忌」の項にアミオダロンの記載があることから、本剤においても「禁忌」及び「併用禁忌」の項に「テラプレビル」、「フィンゴリモド塩酸塩」を追記し、注意喚起することとしました。

また、P糖蛋白を基質とする抗凝固剤（一般名：ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、エドキサバントシル酸塩水和物）の「併用注意」の項にアミオダロンの記載があることから、本剤においても「併用注意」の項に「ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩」、「エドキサバントシル酸塩水和物」を追記し、注意喚起することとしました。

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.208」（2012年4月発行予定）に掲載されます。

流通在庫の都合により、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

改訂後の「使用上の注意」(〰部追加改訂箇所)

【警告】

(1) 施設の限定

本剤の使用は致死的不整脈治療の十分な経験のある医師に限り、諸検査の実施が可能で、緊急時にも十分に対応できる設備の整った施設でのみ使用すること。

(2) 患者の限定

他の抗不整脈薬が無効か、又は副作用により使用できない致死的不整脈患者にのみ使用すること。

[本剤による副作用発現頻度は高く、致死的な副作用(間質性肺炎、肺炎、肺線維症、肝障害、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎)が発現することも報告されているため。「副作用」の項参照]

(3) 患者への説明と同意

本剤の使用に当たっては、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、可能な限り同意を得てから、入院中に投与を開始すること。

(4) 副作用に関する注意

本剤を長期間投与した際、本剤の血漿からの消失半減期は19～53日と極めて長く、投与を中止した後も本剤が血漿中及び脂肪に長期間存在するため、副作用発現により投与中止、あるいは減量しても副作用はすぐには消失しない場合があるので注意すること。

(5) 相互作用に関する注意

本剤は種々の薬剤との相互作用(「相互作用」の項参照)が報告されており、これらの薬剤を併用する場合、また本剤中止後に使用する場合にも注意すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 重篤な洞不全症候群のある患者〔洞機能抑制作用により、洞不全症候群を増悪させるおそれがある。〕
- 2度以上の房室ブロックのある患者〔刺激伝導抑制作用により、房室ブロックを増悪させるおそれがある。〕
- 本剤の成分又はヨウ素に対する過敏症の既往歴のある患者
- リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩、スバルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、シルデナフィルクエン酸塩、トレミフェンクエン酸塩、テラプレビル又はフィンゴリモド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)

- 間質性肺炎、肺炎、肺線維症のある患者及び肺拡張能の低下した患者、並びに肺に既往歴のある患者〔重篤な肺障害を増悪させるおそれがある。〕
- 軽度の刺激伝導障害(1度房室ブロック、脚ブロック等)のある患者〔刺激伝導抑制作用により、刺激伝導障害を悪化させるおそれがある。〕
- 心電図上QT延長のみられる患者〔活動電位持続時間延長作用により、心電図上QT時間を過度に延長させるおそれがある。〕
- 重篤なうっ血性心不全のある患者〔心不全を増悪させるおそれがある。〕
- 重篤な肝、腎機能低下のある患者〔肝、腎機能を悪化させるおそれがある。〕
- 甲状腺機能障害又はその既往歴のある患者〔甲状腺機能障害を増悪させるおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤による副作用発現頻度が高いことから、患者の感受性の個体差に留意して有効最低維持量での投与が望ましい。
なお、副作用の多くは可逆的であり投与中止により消失又は軽快すると報告されているが、本剤の血漿からの消失半減期が長い為、すぐには消失しない場合があるので注意すること。
- 本剤の投与に際しては、下記の重大な副作用及び発現頻度の高い副作用に十分留意し(「副作用」の項参照)、頻回に患者の状態を観察するとともに、脈拍、血圧、心電図検査、心エコー検査を定期的に行うこと。なお、諸検査は以下の表のとおり実施することが望ましい。
 - 1) 呼吸器：間質性肺炎、肺炎、肺線維症があらわれることがあり、致死的な場合もある。
 - 2) 循環器：既存の不整脈を重度に悪化させることがあるほか、torsades de pointes等新たな不整脈を起こすことがある。また、本剤の薬理作用に基づく徐脈(心停止に至る場合もある)、房室ブロック、脚ブロック、QT延長、洞機能不全等があらわれることがある。不整脈の悪化は投与開始初期又は導入期にあらわれることが多い為、入院にて投与開始し、頻回に心電図検査を行うこと。
 - 3) 肝臓：肝酵素の上昇があらわれることがある。通常は肝酵素値が異常を示すだけであるが、重篤な肝障害が起こる場合もあり、致死的な場合も報告されている。〔「副作用」の項参照〕
 - 4) 眼：ほぼ全例で角膜色素沈着があらわれるが、通常は無症候性であり、細隙燈検査でのみ認められる。また、視覚暈輪、羞明、眼がかすむ等の視覚障害及び視神経炎があらわれることがある。
 - 5) 甲状腺：本剤はT₄からT₃への末梢での変換を阻害し、甲状腺ホルモンの生合成と代謝に影響を及ぼす。そのため、甲状腺機能検査値についてはほぼ全例でrT₃が上昇するほか、T₃の低下、T₄の上昇及び低下、TSHの上昇及び低下等があらわれることがある。通常は甲状腺機能検査値が異常を示すだけであるが、甲状腺機能亢進症又は低下症があらわれることがある。甲状腺機能亢進症に伴い、不整脈があらわれることがあるため、十分注意すること。

検査項目	投与前	投与開始 1ヶ月後	投与中 3ヶ月毎
胸部レントゲン検査 又は胸部CT検査 肺機能検査(%DL _{CO})	○	○	○
臨床検査 (血液学的検査) (血液生化学的検査) (尿検査) (甲状腺機能検査)	○	○	○
眼科検査	○	○	○

- 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。
- 植込み型除細動器(ICD)を使用している患者において、ICDの治療対象の不整脈が発現した場合、本剤の徐拍化作用により不整脈が検出されずICDによる治療が行われぬおそれがある。ICDを使用している患者に本剤を追加投与した場合は本剤の投与量の変更を行った場合には、十分に注意して経過観察を行うこと。

改訂後の「使用上の注意」(~~~~部追加改訂箇所)

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、本剤の半減期が長いことから、薬物相互作用は併用薬だけでなく、本剤中止後に使用される薬剤についても注意すること。

(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 フォートベイス サキナビルメシル酸塩 インビラーゼ インジナビル硫酸塩 エタノール付加物 クリキシバン	重篤な副作用(不整脈等)を起こすおそれがある。	左記薬剤の CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。
ネルフィナビルメシル酸塩 ビラセプト	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(QT延長、torsades de pointes等の不整脈や持続的な鎮静)を起こすおそれがある。	
スバルフロキサシン スバラ モキシフロキサシン 塩酸塩 アベロックス	QT延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。
バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ シルデナフィルクエン酸塩 バイアグラ レバチオ	QT延長を起こすおそれがある。	
トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	QT延長を増強し、心室性頻拍(torsades de pointesを含む)等を起こすおそれがある。	
テラプレビル テラビック	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(不整脈等)を起こすおそれがある。	併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的なQT延長を起こすおそれがある。
フィンゴリモド塩酸塩 イムセラ ジレニア	併用により torsades de pointes等の重篤な不整脈を起こすおそれがある。	フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

(2) 併用注意 (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
抗凝固剤 ワルファリン	プロトロンビン時間の延長、重大な又は致死的な出血が生じることが報告されているため、抗凝固剤を1/3~1/2に減量し、プロトロンビン時間を厳密に監視すること。	本剤による肝代謝阻害が考えられる。また、甲状腺機能が亢進されると、抗凝固剤の作用が増強されることが考えられる。
P糖蛋白を基質とする抗凝固剤 ダビガトラン エテキシラー トメタンスルホン酸塩 エドキサバン トシル酸塩水和物	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することが報告されている。	本剤によるP糖蛋白阻害が考えられる。
ジゴキシン	ジゴキシン血中濃度が上昇し、臨床的な毒性(洞房ブロック、房室ブロック、憂鬱、胃腸障害、精神神経障害等)を生じることが報告されているため、本剤を投与開始するときはジギタリス治療の必要性を再検討し、ジギタリス用量を1/2に減量するか又は投与を中止すること。	本剤による腎外クリアランスの低下、消化管吸収の増加が考えられる。また、甲状腺機能の変化がジゴキシンの腎クリアランスや吸収に影響することなどが考えられる。
キニジン	キニジン血中濃度が上昇し、torsades de pointesが起ることが報告されているため、キニジンを1/3~1/2に減量するか又は投与を中止すること。	機序不明
メキシレチン	torsades de pointesを発現したとの報告がある。	
ジソピラミド	torsades de pointesを発現したとの報告がある。	本剤は、心刺激伝導作用を延長させることが考えられる。
プロカインアミド	プロカインアミド、N-アセチルプロカインアミド血中濃度が上昇し、心血管作用が増強されることが報告されているため、プロカインアミドを1/3に減量するか又は投与を中止すること。	本剤は、プロカインアミドの肝代謝と腎クリアランスを阻害することが考えられる。
ソタロール	併用により torsades 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加することがある。
CYP3A4で代謝される薬剤 シクロスポリン タクロリムス ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン トリアゾラム ミダゾラム等	左記薬剤の血中濃度を上昇させるとの報告がある。	本剤によるCYP3A4阻害が考えられる。
フレカイニド	フレカイニド血中濃度が上昇することが報告されているため、フレカイニドを2/3に減量すること。	本剤によるCYP2D6阻害が考えられる。
アプリンジン	アプリンジン血中濃度の上昇、心血管作用の増加の報告がある。	
テオフィリン	テオフィリン血中濃度を上昇させるとの報告がある。	本剤によるCYP1A2阻害が考えられる。

改訂後の「使用上の注意」(〰〰部追加改訂箇所)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	フェニトインの血中濃度上昇による精神神経障害があらわれることがある。観察を十分に行い、過量投与の症状があらわれた場合には速やかにフェニトイン投与量を減らすこと。	本剤によるCYP2C9阻害が考えられる。
CYP3A4で代謝されるHMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン等	併用により筋障害のリスクが増加するとの報告がある。	本剤によるCYP3A4阻害により、血中濃度が上昇することがある。
リドカイン	洞停止、洞房ブロックを発現したとの報告がある。	本剤による洞結節の相加的抑制、代謝阻害が考えられる。
β遮断薬 メトプロロール プロプラノロール	徐脈、心停止を発現したとの報告がある。	本剤がメトプロロール、プロプラノロールの肝代謝を抑制し、初回通過効果を低下させることが考えられる。
Ca拮抗剤 ジルチアゼム ベラパミル	心停止、房室ブロックを発現したとの報告がある。	本剤はこれらの薬剤との併用で洞房と房室結節伝導を遅延させ、心筋収縮力を相加的に低下させることが考えられる。
フェンタニル	血圧低下、徐脈を発現したとの報告がある。	本剤とフェンタニルには、血圧低下、徐脈作用があり併用により作用が増強されることが考えられる。
全身麻酔剤	ハロゲン化吸入麻酔薬の心筋抑制因子及び伝導障害に対する感受性が高くなることもあり、また、アトロピンが不奏効の徐脈、低血圧、伝導障害、心拍出量低下といった潜在的に重度の合併症が報告されている。さらに、非常にまれであるがときに致命的な急性呼吸窮迫症候群が通常手術直後に認められている。	機序不明
局所麻酔剤	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	併用により作用が増強されることが考えられる。
低カリウム血症を起こす薬剤 利尿剤 副腎皮質ステロイド剤 アムホテリシンB ACTH(テトラコサクチド)	torsades de pointesを起こすことがある。	機序不明 低カリウム血症が惹起された場合、本剤のQT延長作用が増加されることが考えられる。
セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより本剤の代謝酵素が誘導され、代謝が促進されることが考えられる。

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

- 1) 間質性肺炎、肺線維症、肺炎(頻度不明)：間質性肺炎、肺線維症及び肺炎があらわれることがあり、致死的な場合もある。胸部レントゲン検査や胸部CT検査にて異常陰影が出現した場合、また咳、呼吸困難及び捻髪音等が認められた場合には上記副作用を疑い、投与を中止し、必要に応じてステロイド療法等の適切な処置を行うこと。
なお、肺拡散能の15%以上の低下が認められた場合にも上記副作用の出現の可能性を有するため、各種検査を、より頻回に行うこと。
- 2) 既存の不整脈の重度の悪化、torsades de pointes、心不全、徐脈、心停止、完全房室ブロック、血圧低下(頻度不明)：既存の不整脈を重度に悪化させることがあるほか、torsades de pointes、心不全、徐脈、徐脈からの心停止、完全房室ブロック及び血圧低下があらわれることがある。定期的に心電図検査等を行い、異常が認められた場合は、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 3) 劇症肝炎、肝硬変、肝障害(頻度不明)：劇症肝炎、肝硬変、肝障害があらわれることがあり、致死的な場合も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 4) 甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、甲状腺機能低下症(頻度不明)：甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、甲状腺機能低下症があらわれることがあり、甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎においては致死的な場合も報告されている。甲状腺機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。これらの副作用は本剤投与中だけでなく、投与中止後数ヶ月においてもあらわれることがあるため、本剤投与中だけでなく投与中止後数ヶ月においても、甲状腺機能検査を行うこと。
- 5) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 6) 肺出血(頻度不明)：肺出血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。
- 7) 本剤投与中の患者の心臓、心臓以外の手術後に、急性呼吸窮迫症候群があらわれることがある(頻度不明)。

改訂後の「使用上の注意」(~~~~部追加改訂箇所)

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
精神神経系	性欲減退、睡眠障害、不眠症
感覚器	味覚異常、臭覚異常
消化器	悪心・嘔気、嘔吐、便秘、食欲不振、胃部不快感、舌アフタ形成
循環器 ^{注1)}	QT延長、房室ブロック、洞機能不全、脚ブロック、本剤投与中の患者の開胸手術中、心肺バイパス中止後に血圧低下
呼吸器	肺機能障害、胸部X線異常、喘息
血液	白血球減少、好酸球増加、好中球減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の上昇及び低下、白血球増多、血小板減少、血液凝固異常
内分泌系(甲状腺)	甲状腺機能検査値異常(rT ₃ の上昇、TSHの上昇及び低下、T ₃ の低下、T ₄ の上昇及び低下)
自律神経系	潮紅、流涎
中枢神経系	振戦、頭痛、不随意運動、協調運動低下、歩行障害、運動失調、めまい、知覚異常、頭蓋内圧亢進
皮膚	皮疹、光線過敏症、手指爪変色、脱毛、日光皮膚炎、皮膚青色化、紫斑、皮膚血管炎、血管神経性浮腫、蕁麻疹
眼 ^{注2)}	角膜色素沈着、視覚暈輪、羞明、眼がかすむ、視神経炎
肝臓	肝機能検査値異常[AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、LAP、γ-GTP、総ビリルビンの上昇]
腎臓	BUN上昇、血中クレアチニン上昇、血清Na低下、血清Na上昇、尿酸の上昇及び低下、血清電解質(K、Cl、Ca、P)の上昇及び低下、尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿pH異常
その他	手指の浮腫、全身倦怠、女性化乳房、CK(CPK)上昇、コリンエステラーゼの上昇及び低下、疲労、副睾丸炎

注1) 定期的に心電図検査を行い、異常な変動が確認された場合には、投与中止、減量、休薬、並びに必要なに応じてペーシング、薬物療法等の適切な処置を行うこと。

注2) 視覚暈輪、羞明、眼がかすむ等の視覚障害があらわれた場合には、減量又は投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、呼吸機能、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、投与に際しては、投与量に十分注意するとともに、心電図、胸部レントゲン検査(必要に応じて肺機能検査)等を定期的に行い、患者の状態をよく観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 下記のことが報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。

1) 妊娠中の投与により、新生児に先天性の甲状腺腫、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症を起こしたとの報告がある。

2) 維持療法を受けた後出産した母体及び新生児の血漿中濃度から胎盤通過率は約26%と推定されている。

3) 動物実験では催奇形作用は認められていない(ラット、ウサギ)が受胎に対する影響(ラット)、胎児体重の低下(ラット)、死亡胎児数の増加(ウサギ)が認められている。

(2) 動物及びヒト母乳中へ移行することが報告されているので、投与中は授乳を避けること。

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されていない。

8. 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。)

服用時: 本剤は速崩錠なので、水で服用すること。