

使用上の注意改訂のお知らせ

不整脈治療剤

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)

シンビット® 静注用 50mg

Shinbit® inj. 50mg

2015年12月
トアエーヨ株式会社
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**」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂の概要】 (自主改訂)

1. 「**禁忌**」及び「**併用禁忌**」の項にゴーシェ病治療剤の「**エリグルスタット酒石酸塩**」を追記しました。
2. 「**禁忌**」及び「**併用禁忌**」の項の記載整備を行いました。

【改訂内容】

改訂後 (下線部改訂)	改訂前 (点線部削除)
<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 省略：現行のとおり 2. <u>アミオダロン注射剤、フィンゴリモド塩酸塩、エリグルスタット酒石酸塩を投与中の患者</u> [「相互作用」の項参照] 	<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 省略 2. アミオダロン注射剤を投与中の患者 [<u>共にK⁺チャンネル遮断を主な作用とする注射剤であり、併用によりQT時間延長作用が増強し、Torsades de pointesを起こす可能性が高くなる。</u>「相互作用」の項参照] 3. フィンゴリモド塩酸塩を投与中の患者 [<u>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Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。</u>「相互作用」の項参照]

次頁に改訂内容の続きがあります。

3～4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			3. 相互作用		
(1) 併用禁忌（併用しないこと）			(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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン注射剤 （アンカロン注 150）	併用により、Torsades de pointes を起こす 可能性が高くなる。	共に K ⁺ チャネル遮 断を主な作用とする 注射剤であり、併用 により QT 時間延 長作用が増強する。	アミオダロン注射剤 （アンカロン注 150）	併用により、Torsades de pointes を起こす 可能性が高くなる。	併用により QT 時間 延長作用が増強す る。
（他の項 省略：現行のとおり）					
エリグルスタット酒 石酸塩 （サデルガ）	併用により QT 延長 等を生じるおそれがあ 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。	（省略）		

【改訂理由】

ゴーシェ病治療剤であるエリグルスタット酒石酸塩（販売名：サデルガカプセル）の「禁忌」及び「併用禁忌」の項にクラスⅢ抗不整脈薬の記載があることから、「禁忌」及び「併用禁忌」の項に「エリグルスタット酒石酸塩」を追記し、注意喚起することとしました。

また、「禁忌」の項に記載している薬剤をひとつの項にまとめ、「禁忌」の項に記載していた設定理由を「併用禁忌」の項に追加記載しました。

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.245」（2015年12月発行予定）に掲載されます。

PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）に最新添付文書並びに DSU が掲載されます。

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、かつ諸検査の実施が可能で、緊急時に十分対応できる設備・装置を備えている医療機関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、副作用により使用できないか、又は心機能が低下しているために使用できない致死的心室性不整脈患者にのみ使用すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. QT 延長症候群の患者
[本剤の作用により QT 時間が更に延長し、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）を誘発させるおそれがある。]
2. アミオダロン注射剤、フィンゴリモド塩酸塩、エリグルスタット酒石酸塩を投与中の患者
[「相互作用」の項参照]

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
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]

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 単回静注を繰り返し行う場合には、血中濃度の過剰な上昇を回避するため、直前の投与後 2 時間以上の間隔をあけて投与すること。
- (2) 本剤は同時に使用する薬剤や調製条件によっては、配合変化を生じることがあるので、薬剤の選択及び調製条件等に十分注意して使用すること。
[「適用上の注意」の項及び配合変化の結果参照]

【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) 著明な洞性徐脈のある患者
[徐脈を助長させるおそれがある。]
 - (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
[刺激伝導障害を増悪させるおそれがある。]
 - (3) 血清カリウム低下のある患者
[心室頻拍（Torsades de pointes を含む）等の催不整脈作用が発現するおそれがある。]
 - (4) 重篤な腎機能障害のある患者
[本剤の血漿中未変化体濃度の上昇又は血中半減期の延長が生じるおそれがある。また、腎機能障害を増悪させるおそれがある。]
 - (5) 重篤な肝機能障害のある患者
[本剤の血漿中未変化体濃度の上昇又は血中半減期の延長が生じるおそれがある。]
 - (6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 単回静注は必ず 5 分間かけて徐々に投与すること。
[急速に投与した場合、血中濃度の急激な上昇によって過度の QT 時間の延長、心拍数の低下又は洞停止、更には心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、心室細動等の催不整脈作用が発現するおそれがある。]
 - (2) 本剤の投与中は必ず心電図の連続監視と臨床症状の観察等を行うこと。特に、過度の QT 時間の延長が認められた場合（0.6 秒を超える場合）には、直ちに減量するか又は投与を中止すること。
 - (3) 本剤の投与終了後は少なくとも 1 時間の心電図等の連続監視にて経過観察を十分に行うこと。
 - (4) 経口投与が困難な場合や、緊急の場合に使用すること。なお、引き続き不整脈治療が必要で経口投与が可能となった後は、速やかに経口投与薬剤に切りかえること。
 - (5) 他の抗不整脈薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。
[「相互作用」の項参照]

3. 相互作用

(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
アミオダロン注射剤（アンカロン注150）	併用により、Torsades de pointes を起こす可能性が高くなる。	共に K ⁺ チャネル遮断を主な作用とする注射剤であり、併用により QT 時間延長作用が増強する。
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生じるおそれがある。	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。
エリグルスタット酒石酸塩（サデルガ）	併用により QT 延長等を生じるおそれがある。	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。

(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
I a 群不整脈用剤 プロカインアミド キンジジ ジソピラミド Ⅲ群不整脈用剤 アミオダロン経口剤 ソタロール	本剤の作用が増強する可能性がある。	動物実験で I a 群薬（ジソピラミド）又はⅢ群薬（ソタロール）との併用によって心筋活動電位持続時間の延長が増強されたことから、これらの薬剤との併用によって QT 時間延長作用が増強する可能性が高い。これに伴って、心室頻拍等の催不整脈作用が発現する可能性が増大する。
プロブコール フェノチアジン系薬剤 三環系抗うつ剤 四環系抗うつ剤 交感神経作動薬		QT 時間延長作用が知られている薬剤との併用によって QT 時間延長が増強する。これに伴って、心室頻拍等の催不整脈作用が発現する可能性が増大する。
バルデナフィル塩酸塩水和物 モキシフロキサシン塩酸塩 トレミフェンクエン酸塩	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤で QT 時間延長作用がみられているので、併用によって本剤の QT 時間延長が増強するおそれがある。
利尿剤	本剤の作用が増強する可能性がある。	低カリウム血症が惹起された場合、本剤の QT 時間延長作用が増強する。

4. 副作用

承認時の総症例 354 例中 31 例（8.8%）32 件に副作用が認められた。主な副作用は、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）等の催不整脈作用 11 例（3.1%）12 件であった。また、臨床検査値の異常変動のうち発現頻度の高いものは、ALT（GPT）上昇 304 例中 6 例（2.0%）、LDH 上昇 297 例中 4 例（1.3%）であった。使用成績調査において、安全性解析対象症例 1,399 例中 310 例（22.2%）721 件に副作用が認められた。主な副作用としては Torsades de pointes 54 件（3.9%）、心室性頻脈 48 件（3.4%）、心室細動 36 件（2.6%）であった。臨床検査値の異常変動のうち発現頻度の高いものは LDH 上昇 41 件（2.9%）、ALT（GPT）上昇 36 件（2.6%）、AST（GOT）上昇 36 件（2.6%）、心電図 QT 時間延長 34 件（2.4%）及び γ-GTP 上昇 32 件（2.3%）であった。なお、小児に投与された 11 例中 1 例に臨床検査値の異常変動として白血球増加及び CK（CPK）上昇が認められた。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用

催不整脈（5%以上）：
心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、心室細動、心室性期外収縮、心房細動、心房粗動等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、直ちに投与を中止するとともにリドカイン、硫酸マグネシウムの静注、直流通電等適切な処置を行うこと。

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

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明*
循環器 ^{注1)}	QT時間延長	洞性徐脈、徐脈、洞停止、房室ブロック	QRS拡大	
皮膚		発疹		皮膚潰瘍形成、皮下組織膿瘍
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇、総ビリルビン上昇、LDH上昇			
腎臓	BUN上昇、血中クレアチニン上昇			
血液	血小板減少、貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少)	白血球増加	リンパ球減少、好中球増多	
代謝異常		総蛋白低下、アルブミン低下、Cl低下、K上昇、Na低下、K低下、尿酸上昇		
消化器		下痢	口渇	
その他	CK(CPK)上昇	静脈炎、ほてり、胸部不快感、胸内熱感	注射部炎症、注射部疼痛、あくび、頭重感	注射部発赤、注射部腫脹、注射部硬結、注射部膿瘍

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。(※自発報告につき頻度不明)

注1) 観察を十分に行い、特に過度のQT時間延長、洞停止、QRS拡大等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。

5. 高齢者への投与

高齢者では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、血漿中未変化体濃度の上昇又は血中半減期の延長が生じるおそれがある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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を原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。

[動物(ラット)に50mg/kgを反復投与した場合、胎児の短尾等の催奇形作用が報告されている。]

(2) 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)で乳汁中への移行が報告されている。]

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

症状：本剤の過量投与によりQT時間の過度の延長、心拍数の低下又は洞停止が出現するおそれがある。また、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動等の催不整脈作用が発現する可能性がある。

処置：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とともに心電図等で経過観察を十分に行うこと。また、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動等の催不整脈作用が発現した場合は、直ちにリドカイン、硫酸マグネシウムの静注、直流通電等適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 調製時：

1) 溶解後は速やかに使用すること。やむを得ず保存する場合、又は維持静注に供する場合、溶解後24時間を経過したものは使用しないこと(生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて溶解した液は、室温散乱光下で調製後24時間まで安定であった)。

2) 下記に示す注射剤との配合で含量の低下、混濁、沈殿、結晶析出、類縁物質の増加等の配合変化を生じるため、これらの薬剤との混注は避けること。

チオペンタールナトリウム、カンレノ酸カリウム、フロセミド、アプリンジン塩酸塩、ドパミン塩酸塩、ジアゼパム、ラニチジン塩酸塩、シチコリン、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物、炭酸水素ナトリウム注射液、酢酸リンゲル、プロテアミン等の高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤

3) 下記に示す注射剤との配合で、本剤の溶解液又は調製濃度により含量の低下、混濁、沈殿、結晶析出等の配合変化を生じることがあるので、これらの薬剤と混注する場合は注意すること。

静注用リドカイン製剤、フレカイニド酢酸塩、ヘパリンナトリウム(下表の配合変化の結果を参照のこと)

(2) 投与時：

1) 静脈内投与により静脈炎、注射部反応(疼痛、炎症、発赤腫脹、硬結等)、注射部膿瘍、皮膚潰瘍形成、皮下組織膿瘍があらわれることがあるので、十分注意すること。これらの症状があらわれた場合には投与部位の変更、投与濃度の調節等適切な処置を行うこと。なお、血管外漏出によると考えられる症例も報告されているので、投与時には十分注意すること。

2) 同時に投与する薬剤によっては、本剤の溶解液又は調製濃度により、使用用途上において注入ラインに結晶が析出することがあるので注意すること。結晶析出を認めた場合には速やかに新しい輸液セット(三方活栓を含む)に交換するなど適切な処置を行うこと。

《シンビット静注用50mgと静注用リドカイン製剤、フレカイニド酢酸塩製剤及びヘパリンナトリウム製剤の配合変化》

シンビット静注用50mgを生理食塩液及び5%ブドウ糖注射液で2mg/mL、5mg/mLに調製した溶液と標記の製剤を1:1で配合した3時間後までの結果を示す。

製剤名 (一般名)	調製溶液濃度	
	調製用溶解液	2mg/mL 5mg/mL
静注用キシロカイン2% (リドカイン塩酸塩)	生理食塩液	変化なし 結晶析出
	5%ブドウ糖注射液	変化なし 結晶析出
タンボコール静注50mg (フレカイニド酢酸塩)	生理食塩液	結晶析出 結晶析出
	5%ブドウ糖注射液	変化なし 結晶析出
ヘパリンNa注5千単位 /5mL「モチダ」	生理食塩液	変化なし 変化なし
	ヘパリンNa注1万単位 /10mL「モチダ」 (ヘパリンナトリウム)	5%ブドウ糖注射液