

## 使用上の注意改訂のお知らせ

ジギタリス配糖体製剤

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)

日本薬局方 ジゴキシン錠  
**ジゴキシン**錠0.0625「**KYO**」  
**ハーフジゴキシン**®**KY**錠0.125  
**ジゴキシン****KY**錠0.25  
*Digoxin* tab.0.0625「**KYO**」  
*Halfdigoxin*-**KY** tab.0.125  
*Digoxin*-**KY** tab.0.25

2016年2月  
京都薬品工業株式会社  
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. 「相互作用・併用注意」、(1) ジゴキシンの作用を増強する薬剤の項に、抗ウイルス化学療法剤の「エトラビリン」、抗悪性腫瘍剤の「ベムラフェニブ」を追記しました。
2. 「相互作用・併用注意」、(2) ジゴキシンの作用を減弱する薬剤等のリファンピシンの「機序・危険因子」の項に、「P糖蛋白質」を追記しました。

次頁以降に改訂内容があります。

4～6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】

改訂後（下線部改訂）		改訂前	
<p align="center"><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>3. 相互作用</b> 併用注意（併用に注意すること） (1) ジゴキシンの作用を増強する薬剤 臨床症状：省略（現行のとおり） 措置方法：省略（現行のとおり）</p>		<p align="center"><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>3. 相互作用</b> 併用注意（併用に注意すること） (1) ジゴキシンの作用を増強する薬剤 臨床症状：省略 措置方法：省略</p>	
薬剤名等	機序・危険因子	薬剤名等	機序・危険因子
(他の項 省略：現行のとおり)		(省略)	
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル	P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある。	HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル	P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある。
<u>エトラビリン</u>	<u>P糖蛋白質阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。</u>	(省略)	
(他の項 省略：現行のとおり)		抗甲状腺剤 チアマゾール プロピルチオウラシル	甲状腺機能亢進の改善に伴いクリアランスが正常になるため、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
抗甲状腺剤 チアマゾール プロピルチオウラシル	甲状腺機能亢進の改善に伴いクリアランスが正常になるため、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。	プロピルチオウラシル	甲状腺機能亢進の改善に伴いクリアランスが正常になるため、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
<u>ベムラフェニブ</u>	<u>P糖蛋白質阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。</u>		
<p><b>3. 相互作用</b> 併用注意（併用に注意すること） (2) ジゴキシンの作用を減弱する薬剤等 臨床症状・措置方法：省略（現行のとおり）</p>		<p><b>3. 相互作用</b> 併用注意（併用に注意すること） (2) ジゴキシンの作用を減弱する薬剤等 臨床症状・措置方法：省略</p>	
薬剤名等	機序・危険因子	薬剤名等	機序・危険因子
抗生物質製剤	フラジオマイシン	フラジオマイシン	本剤の吸収が阻害され、血中濃度が低下するとの報告がある。
	リファンピシン	リファンピシン	P糖蛋白質、肝薬物代謝酵素の誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するとの報告がある。

【改訂理由】

1. 「相互作用」併用注意の (1) ジゴキシンの作用を増強する薬剤に「エトラビリン」、「ベムラフェニブ」を追記しました。

**エトラビリン**

健康成人において、エトラビリン 200 mg を 1 日 2 回、12 日間経口投与し、ジゴキシシン 0.5 mg (単回) を 8 日目に併用したとき、ジゴキシシンの C<sub>max</sub> 及び AUC が、それぞれ 1.19 倍及び 1.18 倍になったとの報告<sup>1)</sup>があることから、「併用注意」の項に「エトラビリン」を追記し、注意喚起することとしました。

1) Kakuda, T.N. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2014; 54:422-431.

**ベムラフェニブ**

抗悪性腫瘍剤であるベムラフェニブ（販売名：ゼルボラフ錠）の「併用注意」の項に P 糖蛋白質の基質となる薬剤としてジゴキシシンの記載があることから、「併用注意」の項に「ベムラフェニブ」を追記し、注意喚起することとしました。

2. 「相互作用」併用注意の(2) ジゴキシンの作用を減弱する薬剤のリファンピシンの「機序・危険因子」に「P糖蛋白質」を追記しました。

リファンピシン

従来の添付文書には、リファンピシンによる肝薬物代謝酵素誘導によりジゴキシンの血中濃度が低下すると記載していましたが、加えて、現在では、リファンピシンによる小腸管壁のP糖蛋白質誘導に伴うジゴキシンの吸収抑制が知られるようになったことから<sup>2),3)</sup>、「併用注意」のリファンピシンの機序・危険因子に「P糖蛋白質誘導作用」を追記し、注意喚起することとしました。

2) Greiner B. et al. : J. Clin. Invest. 1999; 104: 147-153.

3) Drescher S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2003; 73:223-231.

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.247」(2016年3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)

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 房室ブロック、洞房ブロックのある患者〔刺激伝導系を抑制し、これらを悪化させることがある。〕
- (2) ジギタリス中毒の患者〔中毒症状が悪化する。〕
- (3) 閉塞性心筋疾患(特発性肥大型大動脈弁下狭窄等)のある患者〔心筋収縮力を増強し、左室流出路の閉塞を悪化させることがある。〕
- (4) 本剤の成分又はジギタリス剤に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【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)】

- (1) 本剤投与中の患者にカルシウム注射剤を投与すること〔「相互作用」の項参照〕
- (2) 本剤投与中の患者にスキサメトニウム塩化物水和物を投与すること〔「相互作用」の項参照〕

### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

飽和療法は過量になりやすいので、緊急を要さない患者には治療開始初期から維持療法による投与も考慮すること。

### 【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) 急性心筋梗塞のある患者〔心筋収縮力増強により心筋虚血を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 心室性期外収縮のある患者〔中毒が発現した場合鑑別ができないおそれがある。〕
- (3) 心膜炎、肺性心のある患者〔少量で中毒を起こすおそれがある。〕
- (4) WPW 症候群のある患者〔副伝導路の伝導速度を速め、不整脈が悪化するおそれがある。〕
- (5) 電解質異常(低カリウム血症、高カルシウム血症、低マグネシウム血症等)のある患者〔少量で中毒を起こすおそれがある。〕
- (6) 腎疾患のある患者〔本剤の排泄が遅延し、中毒を起こすおそれがある。〕
- (7) 血液透析を受けている患者〔本剤の排泄が遅延する。また、透析により、血清カリウム値が低下する可能性があるため、中毒を起こすおそれがある。〕
- (8) 甲状腺機能低下症のある患者〔本剤の血中濃度が高くなり、作用が増強し、中毒を起こすおそれがある。〕
- (9) 甲状腺機能亢進症のある患者〔本剤の血中濃度が低くなり、作用が減弱し、大量投与を要することがある。〕
- (10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を投与する場合には観察を十分に行い、過去2～3週間以内にジギタリス剤又はその他の強心配糖体が投与されているか否かを確認したのち、慎重に投与量を決定すること。
- (2) 本剤の至適投与量は患者により個人差があるので、少量から投与を開始し、観察を十分に行い投与量を調節すること。

#### 3. 相互作用

本剤は種々の薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は他剤を休薬する場合は本剤の血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、慎重に投与すること。また、本剤はP糖蛋白質の基質であるため、本剤の血中濃度はP糖蛋白質に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

### 【原則併用禁忌】(原則として併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム注射剤 <sup>(注)</sup> グルコン酸カルシウム水和物 カルチコール注射液等 塩化カルシウム水和物	静注により急激に血中カルシウム濃度が上昇するとジゴキシンの毒性が急激に出現することがある。	本剤の催不整脈作用は心筋細胞内カルシウム濃度に依存するものと考えられている。急激にカルシウム濃度を上昇させるような使用法は避けること。
スキサメトニウム塩化物水和物 スキサメトニウムレラキシン	併用により重篤な不整脈を起こすおそれがある。	スキサメトニウム塩化物水和物の血中カリウム増加作用又はカテコールアミン放出が原因と考えられている。

注) カルシウム値の補正に用いる場合を除く。

### 【併用注意】(併用に注意すること)

#### (1) ジゴキシンの作用を増強する薬剤

**臨床症状:** 本剤の作用を増強することがある。ジギタリス中毒の症状(嘔気、嘔吐、不整脈等)があらわれることがある。

消化器・神経系自覚症状、心電図、血中濃度測定等必要に応じ観察するとともに腎機能、血清電解質(カリウム、マグネシウム、カルシウム)、甲状腺機能等の誘因に注意すること。

**措置方法:** 「過量投与」の項参照。

薬剤名等	機序・危険因子	
解熱・鎮痛・消炎剤 インドメタシン ジクロフェナク 等	本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。	
トラゾドン	機序は不明であるが、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。	
抗コリン剤 アトロピン系薬剤 プロバンテリン 等	腸管運動を抑制し、滞留時間が延長されるため、本剤の吸収が増大し、血中濃度が上昇するとの報告がある。	
強心剤 アムリノン	過度の利尿により低カリウム血症が起るためと考えられている。	
不整脈用剤 アミオダロン キニジン ビルメノール フレカイニド ビルジカイニド プロパフェノン ペプリジル 等	機序不明なものも含まれるが、本剤の腎排泄が抑制されることによる血中濃度上昇、あるいは、薬力学的相互作用による刺激伝導抑制等があらわれることがある。	
$\beta$ 遮断剤 プロプラノロール アテノロール カルベジロール 等	薬力学的相互作用により、伝導抑制の増強、徐脈の誘発があらわれることがある。また、カルベジロールでは本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	
利尿剤	カリウム排泄型利尿剤 チアジド系利尿剤 クロルタリドン フロセミド 等 アセタゾラミド	過度の利尿により、血中カリウム値が低下しやすくなるとの報告がある。
	スピロラクトン トルバプタン	本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。 P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある。
血圧降下剤 レセルピン系薬剤	薬力学的相互作用により、伝導抑制の増強、徐脈の誘発があらわれることがある。	



改訂後の「使用上の注意」(~~~~部追加改訂箇所)

薬剤名等	機序・危険因子
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 テルミサルタン	機序は不明であるが、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム ニフェジピン 等	本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
HMG-CoA還元酵素阻害剤	フルバスタチン 機序は不明であるが、本剤の最高血中濃度の上昇が認められたとの報告がある。
	アトルバスタチン P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により血中濃度の上昇が示唆されている。
ポリスチレンスルホン酸塩	腸内のカリウムイオンとのイオン交換により、血中カリウム値が低下するとの報告がある。
交感神経刺激剤 アドレナリン オルシブレナリン イソブレナリン 等	薬力学的相互作用により、不整脈があらわれることがある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ラベプラゾール 等	胃酸分泌抑制作用により本剤の加水分解が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
副腎皮質ホルモン剤	副腎皮質ホルモンにより低カリウム血症が起こるためと考えられている。
ビタミンD製剤 カルシトリオール 等	ビタミンD製剤により、血中カルシウム値が上昇するためと考えられている。
カルシウム経口剤 カルシウム含有製剤 高カロリー輸液 等	これらの薬剤により、血中カルシウム値が上昇するためと考えられている。
習慣性中毒用剤 ジスルフィラム	ジスルフィラム-アルコール反応時に過呼吸により血中カリウム値が低下したとの報告がある。
シクロスポリン	本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
抗生物質製剤	エリスロマイシン クラリスロマイシン ガチフロキサシン 水和物 テトラサイクリン 腸内細菌叢への影響による本剤の代謝の抑制、あるいは、P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により血中濃度が上昇するとの報告がある。
	アジスロマイシン 機序の詳細は不明であるが、P糖蛋白質を介した本剤の輸送が阻害されとの報告がある。
	アムホテリシンB エンビオマイシン これらの薬剤により、血中カリウム値が低下するためと考えられている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル	P糖蛋白質を介した本剤の排泄の抑制により、血中濃度が上昇するとの報告がある。
エトラビリン	<u>P糖蛋白質阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。</u>
テラプレビル	P糖蛋白質阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
化学療法剤 イトラコナゾール スルファメトキサゾール・トリメトプリム	本剤の腎排泄が抑制され、血中濃度が上昇するとの報告がある。
抗甲状腺剤 チアマゾール プロピルチオウラシル	甲状腺機能亢進の改善に伴いクリアランスが正常になるため、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。
ベムラフェニブ	<u>P糖蛋白質阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。</u>

(2) ジゴキシンの作用を減弱する薬剤等

**臨床症状・措置方法：**本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には本剤の血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。

薬剤名等	機序・危険因子
カルバマゼピン	併用後、本剤の血中濃度の低下が認められたとの報告がある。
コレステラミン コレステミド	消化管内での吸着により本剤の吸収を阻害し、血中濃度が低下すると考えられている。
消化性潰瘍剤 スクラルファート水和物	消化管内での吸着により本剤の吸収を阻害し、血中濃度が低下するとの報告がある。
制酸剤 水酸化アルミニウム 水酸化マグネシウム 等	
抗生物質製剤	フラジオマイシン 本剤の吸収が阻害され、血中濃度が低下するとの報告がある。
	リファンピシン P糖蛋白質、肝薬物代謝酵素の誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するとの報告がある。
サルファ剤 サラゾスルファピリジン	本剤の吸収が阻害され、血中濃度が低下するとの報告がある。
甲状腺製剤 乾燥甲状腺 レボチロキシン リオチロニン	甲状腺機能低下の改善に伴いクリアランスが正常になるため、本剤の血中濃度が低下するとの報告がある。
アカルボース ミグリトール	併用により本剤の血中濃度の低下が認められたとの報告がある。
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	本剤の排泄が促進され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。

(3) ジゴキシンの作用を増強される薬剤

**臨床症状・措置方法：**ブピバカイン塩酸塩水和物の副作用を増強したとの報告がある。

薬剤名等	機序・危険因子
ブピバカイン塩酸塩水和物	薬力学的相互作用によると考えられている。

(4) 併用薬剤の作用が減弱される薬剤

**臨床症状・措置方法：**ヘパリンの作用を減弱するおそれがある。

薬剤名等	機序・危険因子
ヘパリン	抗凝血作用に拮抗すると考えられている。

(5) ジギタリス中毒の症状を不顕化するおそれのある薬剤

**臨床症状・措置方法：**ジギタリス中毒の症状(悪心・嘔吐、食欲不振等)を不顕化するおそれがある。

薬剤名等	機序・危険因子
制吐作用を有する薬剤 スルピリド メトクロプラミド ドンペリドン 等	これら薬剤の制吐作用のため、本剤の中毒症状が判別しにくくなる。

## 改訂後の「使用上の注意」(〰〰部追加改訂箇所)

### 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ため頻度は不明である。(再審査対象外)

#### (1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) **ジギタリス中毒：高度の徐脈、二段脈、多源性心室性期外収縮、発作性心房性頻拍等の不整脈**があらわれることがある。また、さらに**重篤な房室ブロック、心室性頻拍症**あるいは**心室細動**に移行することがある。初期症状として消化器、眼、精神神経系症状〔「その他の副作用」の項参照〕があらわれることが多いが、それらの症状に先行して不整脈が出現することもある。このような症状があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。〔処置法は「過量投与」の項参照。〕
- 2) **非閉塞性腸間膜虚血**：非閉塞性腸間膜虚血があらわれることがあり、腸管壊死に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、激しい腹痛、血便等の症状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。

#### (2) その他の副作用

	頻度不明
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢等
眼	視覚異常(光がないのにちらちら見える、黄視、緑視、複視等)
精神神経系	めまい、頭痛、失見当識、錯乱、譫妄等
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-Pの上昇
血液	血小板数減少
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、蕁麻疹、紫斑、浮腫等
その他	女性型乳房、筋力低下

注) 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

高齢者に投与する場合には少量から投与を開始し、血中濃度等を監視するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔ジギタリス中毒があらわれやすい。〕

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。〕

### 7. 小児等への投与

小児等に投与する場合には少量から投与を開始し、血中濃度や心電図等を監視するなど、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔ジギタリス中毒があらわれやすい。〕

### 8. 過量投与

#### 徴候・症状

ジギタリス中毒が起こることがある〔「副作用」の項参照〕。

#### 処置法

- (1) 薬物排泄：胃内のジゴキシンの吸収を防止するために活性炭が有効と報告されている。
- (2) 心電図：直ちに心電図による監視を行い、上記ジギタリス中毒特有の不整脈の発現に注意する。
- (3) 重篤な不整脈の治療法：徐脈性不整脈及びブロックにはアトロピン等が用いられる。(徐脈性不整脈に通常用いられる交感神経刺激剤はジギタリス中毒には用いるべきではない。) 重篤な頻脈性不整脈が頻発するときは塩化カリウム、リドカイン、プロプラノロール等が用いられる。
- (4) 血清電解質
  - 1) 特に低カリウム血症に注意し、異常があれば補正する。
  - 2) 高カリウム血症には、炭酸水素ナトリウム、グルコース・インスリン療法、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム等が用いられる。
- (5) 腎機能：ジゴキシンは腎排泄型であるので腎機能を正常に保つ。血液透析は一般に無効であるとされている。

### 9. 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、更には穿孔をお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。〕