

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

(ニフェカラント塩酸塩注射剤)

貯 法：遮光、室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。

(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

承認番号	21700AMZ00310
薬価収載	2005年 6月
販売開始	2005年 8月
再審査結果	2010年 6月
国際誕生	1999年 6月

【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]

【組成・性状】

成分・含量 (1バイアル中)	ニフェカラント塩酸塩 50mg
添加物	乳糖水和物 50mg pH調整剤 適量
性状	微黄白色の塊又は粉末の凍結乾燥製剤
pH ^(注)	4.0~5.5
浸透圧比 ^(注) (生理食塩液に 対する比)	約 1

(注) 本剤を5mg/mLの濃度で生理食塩液に溶かした場合

【効能・効果】

生命に危険のある下記の不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合
心室頻拍、心室細動

【用法・用量】

単回静注法

通常、成人にはニフェカラント塩酸塩として1回0.3mg/kgを5分間かけて心電図の連続監視下に静脈内に投与する。

維持静注法

単回静注が有効で効果の維持を期待する場合には、通常、成人にはニフェカラント塩酸塩として1時間あたり0.4mg/kgを等速度で心電図の連続監視下に静脈内に投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

投与に際しては、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で溶解して使用する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 単回静注を繰り返す行う場合には、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
** アミオダロン注射液 (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液であり、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 キニジン 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 pointes54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。

(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、Al-P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、好中球增多	
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	注射部炎腫、注射部疼痛、あくび、頭重感	注射部発赤腫脹、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:

- 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)。
- 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、フレカインド酢酸塩、ヘパリンナトリウム(4頁の配合変化の結果を参照のこと)

(2) 投与时:

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思われる症例も報告されているので、投与时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。

【薬物動態】

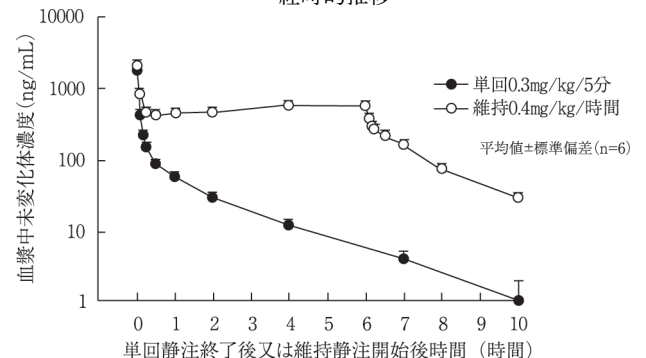
1. 血中濃度

健康成人男子に本剤0.1~0.4mg/kgを5分間かけて単回静注したところ、血漿中未変化体濃度は投与終了直後に最高値を示し、その後二相性に消失した。0.3mg/kg静注時のβ相の消失半減期は1.53時間であった。

AUCは投与量に比例して増加し、その他のパラメータは投与量によらずほぼ一定であり、線形性が認められた。¹⁾

健康成人男子に本剤0.4mg/kg/時間を維持静注した場合、血漿中未変化体濃度は投与開始後約4時間で定常状態に達し、投与終了後は単回静注時と同様に二相性に消失した。²⁾

ニフェカレント塩酸塩静注時の血漿中未変化体濃度の経時的推移



投与群	T _{1/2} β (hr)	Vc (L/kg)	Cl (L/hr/kg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
単回静注 ^{注2)}	1.53±0.23	0.13±0.01	0.85±0.09	321±37
維持静注 ^{注3)}	1.15±0.08	0.14±0.04	0.78±0.05	3776±345

平均値±標準偏差 (n=6)

注2) 0.3mg/kgを5分間かけて静注した。

注3) 0.4mg/kgを5分間かけて静注し、引き続き0.4mg/kg/時間を6時間静注した。

2. 血清蛋白結合率¹⁾

86.4~94.6% (遠心限外ろ過法)

3. 代謝

健康成人男子に本剤を静注したところ、主たる血漿中代謝物はグルクロン酸抱合体(M-GC)であった。^{1,2)}

4. 排泄

健康成人男子に本剤0.1~0.4mg/kgを5分間かけて単回静注したところ、24時間後までの未変化体及び代謝物の尿中排泄率の合計は投与量の46.9~55.5%であった。¹⁾ 未変化体が投与量の27.8~31.7%、M-GCが14.8~18.9%であり、チトクロームP450が関与すると考えられるその他の代謝物の排泄率は合計3.3~5.5%であった。¹⁾ なお、チトクロームP450の分子種は、CYP3A4、2D6、1A1が主であり、他にCYP2B6、2C9、2C18、2C19も関与することが確認されている。³⁾ 健康成人男子に本剤0.4mg/kg/時間を維持静注した場合の尿中排泄率は、単回静注時とほぼ同様であった。²⁾

【臨床成績】

心室頻拍における効果

1) 多剤無効の重症心室頻拍患者の自然発作に対して本剤の単回静注によって頻拍停止効果が認められた。^{4,5)} 「改善」以上と判定された5例のうち3例は静注によって自然発作が停止し、他の2例は直流通電によっても停止し得なかった発作が本剤静注後に直流通電により停止可能となった。

	全般改善度(改善以上)
心室頻拍発作の停止	71.4%(5/7例)

2) 本剤の維持静注中に電気生理学的検査法を用いて心室頻拍の誘発性に及ぼす影響を3試験で検討したところ、いずれの試験においても予防効果が確認された。^{5~7)} 3試験の全般改善度の判定基準が若干異なることから、統一評価基準

に基づいて有効率をまとめたところ以下のとおりであった。

【統一評価基準】

著効：誘発の完全抑制又は15連発未満の非持続性心室頻拍の誘発

有効：15連発以上30秒未満の非持続性心室頻拍の誘発

無効：心室頻拍の誘発性不変

悪化：新たな心室頻拍の誘発など

	著効	有効	無効	悪化	合計	有効率 (有効以上)
心室頻拍発作の予防	8	7	15	1	31	48.4% (15/31例)

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 抗不整脈作用

イヌのリエンتری性不整脈である心筋梗塞後の心室頻拍及び心室細動の誘発を抑制し⁸⁾、心臓突然死の発生を予防した。⁹⁾ 一方、自動能亢進型のモデル不整脈に対する効果は弱かった。⁸⁾

(2) 心電図及び血行動態への作用

イヌにおいて用量依存性に心拍数を低下させ、またQT時間を延長させた。血圧及び心筋収縮性（左心室内圧上昇速度）には影響を及ぼさなかった。¹⁰⁾

(3) 臨床における血行動態への作用

基礎心疾患に伴う低心機能を呈する難治性心室頻拍例においては、心拍出量及び心係数を有意に上昇させた。⁵⁾ また、心筋梗塞後の患者において、心機能への影響は認められなかった。^{11,12)}

2. 作用機序

(1) 心筋活動電位に対する作用 (in vitro)

イヌのプルキンエ線維の活動電位立ち上がり速度に影響することなく、活動電位持続時間を濃度依存性に延長させた。¹³⁾

(2) 心筋有効不応期に対する作用

イヌの心筋筋及び心室筋の有効不応期を用量依存性に延長させた。¹⁰⁾

(3) 心室筋の細胞膜電流に対する作用 (in vitro)

イヌのプルキンエ線維の活動電位持続時間を延長させる濃度でK⁺チャンネルを遮断した（ウサギ心室筋）¹⁴⁾ が、Na⁺及びCa⁺⁺チャンネルには作用しなかった（モルモット心室筋）。¹⁵⁾

(4) 臨床電気生理学的作用

心室性期外収縮患者に本剤を投与したところ、心室の単相活動電位持続時間及び有効不応期の有意な延長が認められたが、心室内伝導速度には影響を及ぼさなかった。¹⁶⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ニフェカラント塩酸塩
(Nifekalant Hydrochloride)

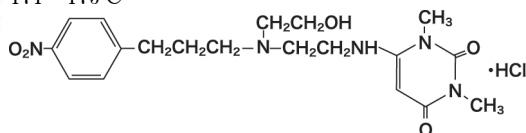
化学名：6-[2-[(N-2-hydroxyethyl)-3-(4-nitrophenyl)propylamino]ethylamino]-1,3-dimethyl-1H,3H-pyrimidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式：C₁₉H₂₇N₅O₅・HCl

分子量：441.91

融点：171～175℃

構造式：



性状：淡黄色～黄色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

シンビット静注用50mg

1バイアル

【主要文献】*

- 1)加藤貴雄ほか：臨床医薬, 13, 1659 (1997)
- 2)加藤貴雄ほか：臨床医薬, 13, 1675 (1997)
- 3)トーアエイヨー社内資料：薬物動態
- 4)加藤和三ほか：臨床医薬, 13, 1689 (1997)
- 5)大西 哲ほか：臨床医薬, 13, 1759 (1997)
- 6)桜田春水ほか：臨床医薬, 13, 1773 (1997)
- 7)青沼和隆ほか：臨床医薬, 13, 1789 (1997)
- 8)Kamiya, J. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 58, 107 (1992)
- 9)Friedrichs, G. S. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 25, 314 (1995)
- 10)Kamiya, J. et al. : Drug Dev. Res., 30, 37 (1993)
- 11)加藤貴雄ほか：臨床医薬, 13, 1821 (1997)
- 12)織田裕之ほか：臨床医薬, 13, 1811 (1997)
- 13)トーアエイヨー社内資料：心筋活動電位に対する作用 (in vitro)
- 14)Nakaya, H. et al. : Br. J. Pharmacol., 109, 157 (1993)
- 15)Sato, R. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 274, 469 (1995)
- 16)坂東重信ほか：日本臨床生理学会雑誌, 27, 305 (1997)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても、下記にご請求ください。

トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部
〒330-0834 さいたま市大宮区天沼町2-300
**電話 0120-387-999 048-648-1070

《シンビット静注用50mgと静注用リドカイン製剤、フレカイン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		
	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 (フレカインド酢酸塩)	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	変化なし

* 製造販売
トーアエイヨー株式会社
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地

* 販売
アステラス製薬株式会社
astellas 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号