

不整脈治療剤

日本標準商品分類番号
8 7 2 1 2 9

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

劇薬、処方箋医薬品※

承認番号	21200AMZ00021
薬価収載	2000年4月
販売開始	2000年4月
再審査結果	2010年3月

サンリズム® 注射液 50

SUNRYTHM® INJECTION

ピルシカイニド塩酸塩水和物注

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. うっ血性心不全のある患者[不整脈(心室頻拍、心室細動等)の誘発又は増悪、陰性変力作用による心不全の悪化を来すおそれが高い。]
2. 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者[刺激伝導抑制作用により、これらの障害を更に悪化させるおそれがある。]

【組成・性状】

* 1. 組成

1 アンブル中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
サンリズム注射液50	ピルシカイニド塩酸塩水和物(日局) 50mg/5mL(1.0 ^W /v%)	D-ソルビトール 200mg

2. 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外観
サンリズム注射液50	4.8~6.5	約 1	無色澄明の液

【効能・効果】

緊急治療を要する頻脈性不整脈(上室性及び心室性)

【用法・用量】

期外収縮：通常、成人には1回0.075mL/kg(ピルシカイニド塩酸塩水和物として0.75mg/kg)を必要に応じて日本薬局方生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液などで希釈し、血圧ならびに心電図監視下に10分間で徐々に静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

頻拍：通常、成人には1回0.1mL/kg(ピルシカイニド塩酸塩水和物として1.0mg/kg)を必要に応じて日本薬局方生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液などで希釈し、血圧ならびに心電図監視下に10分間で徐々に静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤を急速に静注した場合には、血中濃度が急激に上昇するので、本剤の投与に際しては投与時間を厳守すること。
2. 本剤の投与により効果を認めたものの、その後再発した場合には、初回用量がピルシカイニド塩酸塩水和物としての最大用量1.0mg/kg(頻拍)あるいは0.75mg/kg(期外収縮)の半量以下の場合を除き、再投与は行わないこと。なお、再投与する際は1日総投与量としてピルシカイニド塩酸塩水和物の1回最大用量を超えないこと。

【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) 基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]
- (2) 心不全の既往のある患者[心不全を来すおそれがある。]
- (3) 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[刺激伝導抑制作用により、これらの障害を更に悪化させるおそれがある。]
- (4) 著明な洞性徐脈のある患者[高度の徐脈、洞停止を来すおそれがある。]
- (5) 腎機能障害のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]
- (6) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

(7) 重篤な肝機能障害のある患者[AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH等の上昇が報告されている。]

(8) 血清カリウム低下のある患者[一般的に、血清カリウムの低下している状態では、催不整脈作用が発現するおそれがある。]

** (9) 遺伝性果糖不耐症の患者[本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の投与に際しては、患者の状態を観察し、必ず心電図、脈拍、血圧等の連続監視を行い、特に次の患者又は場合には慎重に観察しながら投与すること。また、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、心室細動等が発現するおそれが高い。]

2) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

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く、また高い血中濃度が持続するおそれがある)ので患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(2) 発作性頻拍では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終了すること。

(3) 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。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

(4) 本剤が有効であり、かつ経口投与が可能となった後は速やかに経口投与に切り替えること。

(5) 本剤の効果が発現が認められない場合は、他の治療方法に切り替えること。

(6) 本剤投与後に他の抗不整脈薬の追加投与が必要な場合には、作用が増強する可能性があるため十分注意して投与すること。本剤投与後、心電図に変化が認められる間は特に注意して投与すること。

(7) 本剤でBrugada症候群に特徴的な心電図変化(右脚ブロック及び右側胸部誘導(V₁~V₃)のST上昇)の顕在化、又はそれに伴う心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮を発現させたとの報告があるので注意すること。

3. 相互作用

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
リファンピシン	本剤の作用を減弱させることがある。	リファンピシンによりチトクロームP450の産生が誘導され、本剤の代謝速度が促進し、血中濃度が低下する可能性が考えられている。

カルシウム拮抗薬 ベラパミル β-受容体遮断薬 プロプラノロール ジギタリス製剤 ジゴキシン 硝酸・亜硝酸エス テル系薬剤 ニトログリセリン	動物実験(イヌ)において、本剤の作用が増強される可能性が報告されている。	機序は明らかではないが、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考えられている。
セチリジン	併用により両剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現するおそれがある。	腎でのトランスポーターを介した排泄が競合するためと考えられている。

4. 副作用

承認時

承認時までの臨床試験で総症例550例中報告された副作用は16例(2.9%)で、主な副作用は、QRS幅の増大5例(0.9%)、徐脈2例(0.4%)等であった。

また、主な臨床検査値の変動としてはAST(GOT)上昇3/465例(0.6%)、ALT(GPT)上昇6/467例(1.3%)、LDH上昇4/452例(0.9%)、CK(CPK)上昇3/412例(0.7%)、白血球数変動3/473例(0.6%)、好酸球増加3/412例(0.7%)、リンパ球変動2/429例(0.5%)及び尿蛋白陽性3/338例(0.9%)等がみられた。

再審査終了時

承認後における使用成績調査で総症例1,359例中報告された副作用は73例(5.4%)で、主な副作用は、洞停止12例(0.9%)、QRS幅の増大10例(0.7%)、心房粗動9例(0.7%)、右脚ブロック6例(0.4%)、心室頻拍6例(0.4%)、血圧低下6例(0.4%)、心室細動5例(0.4%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) 心室細動(0.26%)、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)(0.31%)、洞停止(0.37%)、完全房室ブロック(頻度不明^{注1)})、失神(0.05%)、心不全(頻度不明^{注1)})：このような副作用があらわれ、ショック、心停止に至る場合もあるので、心電図の連続監視等を行い、異常所見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。

** 2) 急性腎障害(頻度不明^{注1)})：ショック等による急性腎障害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。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器 ^{注2)}	QRS幅の増大、QT延長、徐脈、心室性期外収縮、上室性頻拍、胸部不快感、胸痛、血圧低下、房室ブロック、心房粗動	上室性期外収縮
消化器		口渇、悪心、嘔吐
精神神経系	ふわふわ感	
血液	白血球数減少、白血球数増加、好酸球増加	リンパ球減少、リンパ球増加
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇	
過敏症		発疹
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白陽性	
その他	CK(CPK)上昇	全身倦怠感

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。

注1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注2) 血圧測定、心電図検査を実施し異常所見が認められた場合には直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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、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。]

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。また、動物実験(ラット)で胎児に移行することが報告されている。]

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

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

(1) 徴候・症状

本剤の過量投与、高度の腎機能障害により、本剤の血中濃度が上昇した場合、刺激伝導障害(著明なQRS幅の増大等)、心停止、心不全、心室細動、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、洞停止、徐脈、ショック、失神、血圧低下等の循環器障害、構語障害等の精神・神経障害を引き起こすことがある。

(2) 処置等

本剤の過量投与による徴候・症状がみられた場合には直ちに本剤の投与を中止し、次の処置を考慮する等適切な対症療法を行うこと。

1) 体外ペースティングや直流除細動

2) 血液透析による本剤の除去(本剤の血液透析による除去率は最大約30%と報告されている。)

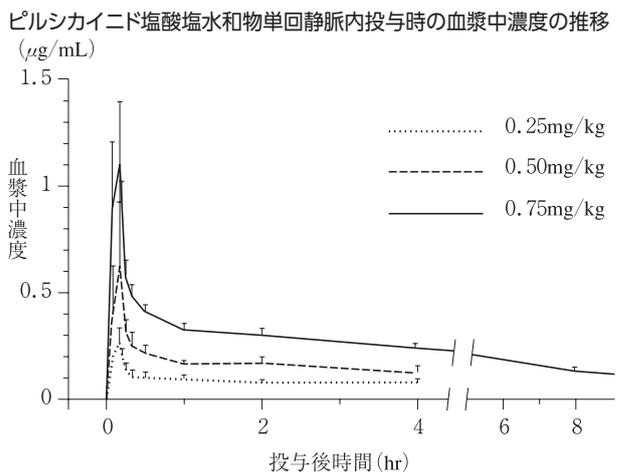
9. 適用上の注意

開封時：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭し、カットすること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人に0.25、0.50及び0.75mg/kgを10分間かけて単回静脈内投与した場合、血漿中濃度の推移は次のとおりである¹⁾。



ピルシカイニド塩酸塩水和物単回静脈内投与時における薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	0.25	0.50	0.75
Cmax (μg/mL)	0.28±0.06	0.65±0.28	1.10±0.30
t _{1/2α} (min)	1.99±0.68	3.95±1.54	1.82±1.01
t _{1/2β} (hr)	4.34±1.98	5.74±0.85	4.37±0.48
AUC(μg・hr/mL)	0.73±0.33	1.71±0.27	2.88±0.36

(平均±SD)

参考

ヒトの1 mg/kg投与時(10分間かけて投与)の血漿中濃度は $1.74 \pm 0.85 \mu\text{g/mL}$ であり、ラットにおける1 mg/kg反復投与時(無毒性量)のラット血漿中濃度 $3.12 \pm 0.60 \mu\text{g/mL}$ のほぼ1/2であった。

2. 分布

参考(動物実験)

ラットに ^{14}C -ピルシカイニド塩酸塩水和物を静脈内投与した場合、主として肝臓、腎臓に分布し、脳への分布は少なかった²⁾。また、胎児及び母乳中には母体の血漿中濃度とほぼ同程度かあるいはそれ以上の移行が認められた³⁾。

3. 代謝、排泄

健康成人では本剤は代謝されにくく、単回静脈内投与した場合に、24時間以内に90%以上が未変化体として尿中に排泄された¹⁾。経口投与時に検出された代謝物2-ヒドロキシメチル体の生成に関与するヒト肝チトクロームP450分子種を検討したところ、CYP2D6により上記代謝物の生成がわずかに認められた⁴⁾。

参考(動物実験)

イヌ冠動脈二段結紮不整脈に対する2-ヒドロキシメチル体の抗不整脈作用強度はピルシカイニド塩酸塩水和物の1/8であった⁵⁾。

参考(経口剤)

本剤は腎排泄型の薬剤であり、経口剤においては腎機能障害患者、腎機能が低下している高齢者では内因性クレアチニンクリアランス(Ccr)の低下に伴い半減期が延長することが報告されている。

ピルシカイニド塩酸塩水和物50mg単回経口投与時における腎機能障害患者での薬物動態パラメータ

	Ccr \geq 80	80>Ccr \geq 50	50>Ccr \geq 20	20>Ccr
Tmax (hr)	3.1 \pm 0.6	2.7 \pm 0.8	3.1 \pm 0.8	3.8 \pm 0.7
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	0.41 \pm 0.08	0.46 \pm 0.03	0.51 \pm 0.05	0.63 \pm 0.05
t _{1/2} (hr)	3.4 \pm 0.2	5.7 \pm 0.3	9.3 \pm 1.1	23.7 \pm 2.0
Vd (L/kg)	1.48 \pm 0.19	1.46 \pm 0.11	1.70 \pm 0.15	1.46 \pm 0.11
Clot (mL/min)	280.0 \pm 37.5	182.8 \pm 11.8	123.4 \pm 19.3	38.8 \pm 4.6

(平均 \pm SE)

【臨床成績】

心室性期外収縮、上室性期外収縮、発作性上室性頻拍、発作性心房細動・粗動、発作性心室頻拍を対象とした臨床試験の概要は次表のとおりである。

また、心室性期外収縮、発作性上室性頻拍、発作性心房細動・粗動の各不整脈を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の有効性が確認された^{6,7,8)}。

疾患名	対象症例	全般改善度	
		著明改善	中等度改善以上
心室性期外収縮	184	100(54.3%)	127(69.0%)
上室性期外収縮	1	1	1
発作性上室性頻拍	130	94(72.3%)	95(73.1%)
発作性心房細動・粗動	120	37(30.8%)	50(41.7%)
発作性心室頻拍	10	9(90.0%)	9(90.0%)

【薬効薬理】

サンリズムは、Vaughan Williamsらの分類のクラスIcに属する不整脈治療剤で、Naチャンネル抑制作用により抗不整脈作用を示す。Sicilian Gambitの提唱する薬剤分類(日本版)において、本剤はNaチャンネルを選択的に抑制し、K、Caチャンネル及び α 、 β 及びムスカリン受容体などには影響を与えないものとして位置づけられる。

1. 臨床電気生理学的作用

発作性上室性頻拍患者に本剤0.5~1.0mg/kgを、また心室頻拍患者に本剤0.25~1.0mg/kgを単回静脈内投与した場合、洞周期(SCL)を短縮させ^{9,10)}、房室結節内伝導(AH)時間^{9,10)}、順行性房室結節機能の有効不応期(AVNFRP)⁹⁾を延長させた。また、頻拍誘発試験において発作性上室性頻拍及び心室頻拍の誘発抑制効果が認められた^{9,10)}。

2. 心機能に対する作用

発作性上室性頻拍患者に本剤0.5~1.0mg/kgを単回静脈内投与した場合、肺動脈楔入圧は有意に増加したが正常範囲内の変化であった(投与前値7 mmHg、投与終了時10mmHg)^{9,10)}。また心室頻拍患者に0.25~1.0mg/kgを単回静脈内投与した場合、心拍数及び肺動脈楔入圧が有意に増加した(心拍数; 投与前値71回/分、投与終了時76回/分、肺動脈楔入圧; 投与前値14mmHg、投与終了時18mmHg)¹⁰⁾。

3. 実験的不整脈に対する作用

(1) イヌの冠動脈二段結紮による実験的不整脈を抑制する^{5,11,12)}。

(2) イヌのアコニチン、ウアバイン及びアドレナリンによって誘発された実験的不整脈を抑制する^{11,13)}。

(3) イヌの冠動脈閉塞中及び再灌流中に発生する心室性不整脈を抑制する¹⁴⁾。

4. 電気生理学的作用

(1) 最大脱分極速度に対する作用

モルモット乳頭筋において、静止膜電位にほとんど影響を与えることなく、最大脱分極速度(\dot{V}_{max})を用量依存的に抑制する¹⁵⁾。

(2) 活動電位持続時間及び有効不応期に対する作用

モルモット乳頭筋の活動電位持続時間(APD)及び有効不応期(ERP)に影響を与えない¹⁵⁾。

(3) 心室細動の発生閾値に対する作用

イヌにおいて電気刺激による心室細動の発生閾値を上昇させる¹⁴⁾。

(4) 遅延後脱分極及び誘発自動能に対する作用

イヌのプルキンエ線維でアセチルストロファンチジンで誘発される遅延後脱分極及び誘発自動能を抑制する¹⁶⁾。

(5) アセチルコリンで惹起されるKチャンネル電流に対する作用

モルモットの単一心房筋細胞においてアセチルコリンで惹起されるKチャンネル電流に対する抑制作用は弱い¹⁷⁾。

(6) 心電図に対する作用

イヌにおいて心電図のPQの延長及びQRS幅の増大作用を有するがQTcの延長作用は弱い¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ピルシカイニド塩酸塩水和物

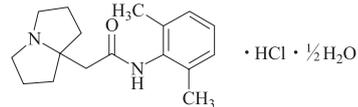
(Pilsicainide Hydrochloride Hydrate)

*化学名: *N*-(2,6-Dimethylphenyl)tetrahydro-1*H*-pyrrolizin-7*a* (5*H*)-ylacetamide monohydrochloride hemihydrate

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

分子量: 317.85

*構造式:



*性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

酢酸(100)に極めて溶けやすく、水、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすい。

0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

*融点: 210.5~213.5°C(あらかじめ溶液を160°Cに加熱しておく)
分配係数: 1.73(pH7.00、クロロホルム/緩衝液)

【取扱い上の注意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折り取る。

【包装】

サンリズム注射液50 (5 mL) 10アンプル

【主要文献】

- 1) 中島光好ほか: 臨床医薬 1998; 14(1): 47-61
- 2) 林 敏郎ほか: 基礎と臨床 1989; 23(6): 2197-2229
- 3) 小森谷和美ほか: 応用薬理 2003; 65(5/6): 89-95
- 4) 藤谷朝通ほか: 薬物動態 1997; 12(S): 255
- 5) 日高寿範ほか: 応用薬理 1989; 37(4): 359-372
- 6) 加藤和三ほか: 臨床医薬 1998; 14(4): 719-745(1999年改訂)
- 7) 加藤和三ほか: 臨床医薬 1998; 14(4): 747-768(1999年改訂)
- 8) 加藤和三ほか: 臨床医薬 1998; 14(4): 769-790(1999年改訂)
- 9) 新 博次ほか: 臨床医薬 1998; 14(1): 63-74
- 10) 庄田守男ほか: 臨床医薬 1998; 14(1): 75-88
- 11) Aisaka K, et al.: Arzneimittelforschung 1985; 35(II)(8): 1239-1245
- 12) 日高寿範ほか: 日本薬理学雑誌 2000; 115(5): 295-308
- 13) 日高寿範ほか: 基礎と臨床 1992; 26(13): 4927-4931
- 14) 日高寿範ほか: 応用薬理 1988; 36(6): 439-447
- 15) Hattori Y, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8(5): 998-1002
- 16) Inomata N, et al.: Eur J Pharmacol. 1988; 145(3): 313-322
- 17) Inomata N, et al.: Br J Pharmacol. 1991; 104(4): 1007-1011

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL：0120-189-132