

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

不整脈治療剤

シンビット® 静注用 50mg

Shinbit® inj. 50mg

剤形	凍結乾燥製剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1バイアル中ニフェカラント塩酸塩 50mg 含有
一般名	和名：ニフェカラント塩酸塩（JAN） 洋名：Nifekalant Hydrochloride（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2005年3月4日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2005年6月10日（販売名変更による） 発売年月日：2005年8月26日（販売名変更による） （旧販売名品の発売年月日：1999年9月9日）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：トーアエイヨー株式会社 販売：アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 TEL:0120-387-999 048-648-1070 医療関係者向けホームページ http://med.toaiyo.co.jp/

本 IF は 2015 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、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> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF記載要領 2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 6
4. 有効成分の定量法 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 注射剤の調製法 7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
5. 製剤の各種条件下における安定性 8
6. 溶解後の安定性 8
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
8. 生物学的試験法 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 10
10. 製剤中の有効成分の定量法 10
11. 力価 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 10
14. その他 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 11
2. 用法及び用量 11
3. 臨床成績 12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 19
2. 薬理作用 19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 24
2. 薬物速度論的パラメータ 25
3. 吸収 25
4. 分布 26
5. 代謝 28
6. 排泄 29
7. トランスポーターに関する情報 30
8. 透析等による除去率 30

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 31
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 32
5. 慎重投与内容とその理由 32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 32
7. 相互作用 34
8. 副作用 35
9. 高齢者への投与 48
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 48
11. 小児等への投与 49
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 49
13. 過量投与 49
14. 適用上の注意 50
15. その他の注意 51
16. その他 51

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 52
2. 毒性試験 54

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 57
2. 有効期間又は使用期限 57
3. 貯法・保存条件 57
4. 薬剤取扱い上の注意点 57
5. 承認条件等 57
6. 包装 57
7. 容器の材質 57
8. 同一成分・同効薬 57
9. 国際誕生年月日 57
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 58
11. 薬価基準収載年月日 58
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容 58
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
..... 58
14. 再審査期間 58
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 58
16. 各種コード 58
17. 保険給付上の注意 58

X I. 文献

1. 引用文献 59
2. その他の参考文献 59

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 60
2. 海外における臨床支援情報 60

X III. 備考

- その他の関連資料 61

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

心室頻拍、心室細動は急性心筋梗塞、心筋症等の心疾患や開胸心臓手術に伴って出現することが多く、致死的になることも稀ではない。治療としては、通常、抗不整脈薬の静脈内投与や電氣的除細動が用いられるが、これらの患者では心機能低下が認められることが多く、既存の抗不整脈薬はその陰性変力作用により、しばしば使用が制限されてきた。そのため緊急治療に適する新たな薬剤の開発が求められている。

一方、カリウムチャネル遮断作用（Vaughan Williams 分類のⅢ群様作用）を有する薬剤は、心筋の活動電位持続時間の延長作用により抗不整脈効果を発揮し、心筋収縮力に対する影響は少ないとされ、早くからその臨床使用に期待が寄せられてきた。

ニフェカラン塩酸塩は、三井化学株式会社において合成された化合物の中から、1988年6月に三井製薬工業株式会社（現 バイエル薬品株式会社）の生物科学研究所が、選択的なカリウムチャネル遮断作用を有する化合物として見出したものである。

前臨床試験を経て、1990年5月から「抗不整脈薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に沿ってシンビット注（旧販売名）の各種頻脈性不整脈に対する臨床試験を開始した。その結果、多剤無効や心機能低下例等、緊急治療を要する致死的心室性不整脈に対する本剤の有効性が認められ、1999年6月にわが国では初めてのⅢ群抗不整脈薬注射薬として承認された。

その後、医療事故防止のため有効成分の含有量及び投与経路を表示した「シンビット静注用 50mg」に販売名を変更し、2005年3月に承認を取得した。

また、2010年2月8日にバイエル薬品株式会社からホスピーラ・ジャパン株式会社に承認が承継された。

更に、2014年4月1日にホスピーラ・ジャパン株式会社からトーアエイヨー株式会社に承認が承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 選択的なカリウムチャネル遮断作用により抗不整脈効果を発揮する。(19 ページ参照)
- 2) 他の抗不整脈薬が無効又は使用できない生命に危険のある心室性不整脈（心室頻拍、心室細動）に有効性を示す。(12 ページ参照)
- 3) イヌにおける試験で心機能抑制は認められていない。(21 ページ参照)
- 4) 消失半減期が短く、投与中止により速やかに消失する。(24 ページ参照)
- 5) 重大な副作用として、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。(35 ページ参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シンビット®静注用 50mg

(2) 洋名

Shinbit® inj. 50mg

(3) 名称の由来

心臓の機能の本質は拍動である。この心拍の心（シン）と拍（うつ、beat、ビート）を取り、シンビットと命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ニフェカラント塩酸塩（JAN） （塩酸ニフェカラント：JAN旧名称）

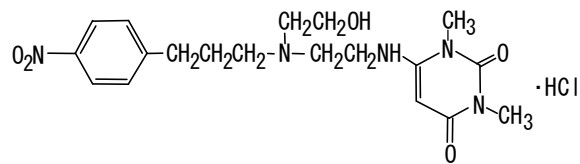
(2) 洋名（命名法）

Nifekalant Hydrochloride（JAN、INN）

(3) ステム

Kチャンネル遮断薬：-kalant

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₇N₅O₅・HCl

分子量：441.91

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、
記号番号

治験番号：MS-551

7. CAS登録番号

130656-51-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色～黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

表Ⅲ-1. 各種溶媒に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒	溶解性 (w/v%)	日局表現
水	73.08～74.49	極めて溶けやすい
メタノール	1.06～1.21	溶けにくい
エタノール	0.0741～0.0821	極めて溶けにくい
クロロホルム	0.00742～0.00865	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	$<5 \times 10^{-5}$	ほとんど溶けない

表Ⅲ-2. 各種 pH 緩衝液に対する溶解性 (20±5℃)

pH	溶解性 (w/v%)
2.0	72.44～74.29
4.0	71.31～73.99
6.0	2.87～2.94
8.0	1.55～1.68
10.0	0.153～0.155

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、 凝固点

融点：171～175℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.58 (pH 滴定法)

(6) 分配係数

クロロホルム／水系 (Britton-Robinson 緩衝液) での分配係数を示した。その結果、酸性では水相に、アルカリ性では有機相に分配されやすかった。

表Ⅲ-3. クロロホルム／水系での分配係数 (20±5℃)

pH	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0
分配係数	0.007	0.210	8.44	85.7	107.8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

ニフェカラント塩酸塩は化学構造より光学活性のないことが予想され、ニフェカラント塩酸塩の水溶液及びメタノール溶液が旋光性を示さなかったことから、光学活性物質でないことを確認した。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

1) 各種条件下における安定性

表Ⅲ-4. ニフェカラント塩酸塩の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存状態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、暗所	気密・ポリエチレン袋 ^{注)}	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃75%RH、暗所	気密・ポリエチレン袋 ^{注)}	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度 60℃、暗所	開放・シャーレ	6 ヶ月	変化なし
	湿度 25℃90%RH、暗所 40℃75%RH、暗所	開放・シャーレ	6 ヶ月	変化なし
光 25℃、 白色蛍光灯 1,000lx	シャーレ (ポリ塩化ビニリ デンラップで覆う)	120 万 lx・hr	変化なし	

試験項目：性状、確認試験、純度試験、含量

注) 低密度ポリエチレン製の厚さ 0.08mm の袋を二重にして使用

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2) 水溶液・酸性溶液・アルカリ性溶液中での安定性

表Ⅲ-5. 各種溶液中での安定性

溶解方法	保存期間	保存条件	外観	残存率	分解生成物 ^{注3)}
ニフェカラント塩酸塩の0.2%水溶液	14日	25℃ 暗所	変化なし	100.0～ 100.5%	なし
	14日	60℃ 暗所	淡黄色澄明	84.7～ 85.6%	MBA が 15.9～ 16.4%、D1 が 11.0～11.4% 生成
ニフェカラント塩酸塩を1mol/L塩酸溶液で0.2%の溶液	14日	25℃ 暗所	変化なし	0.5%	MBA が 85.6～ 86.6%、D1 が 100.1～101.2% 生成
ニフェカラント塩酸塩を水酸化ナトリウム溶液で0.2%の溶液 ^{注1)}	14日	25℃ 暗所	徐々に黄色に着色し7日目以降沈殿物もみられた	24.2～ 29.4%	D1 が 10.0～ 10.9%、D2 が 11.6～13.1% 生成
ニフェカラント塩酸塩の5%水溶液	14日	25℃ 明所 ^{注2)}	淡黄色澄明から黄色澄明に変化し、光透過率も低下した	95.7～ 96.1%	分解物は L1、D1 及び NPH 等が生成

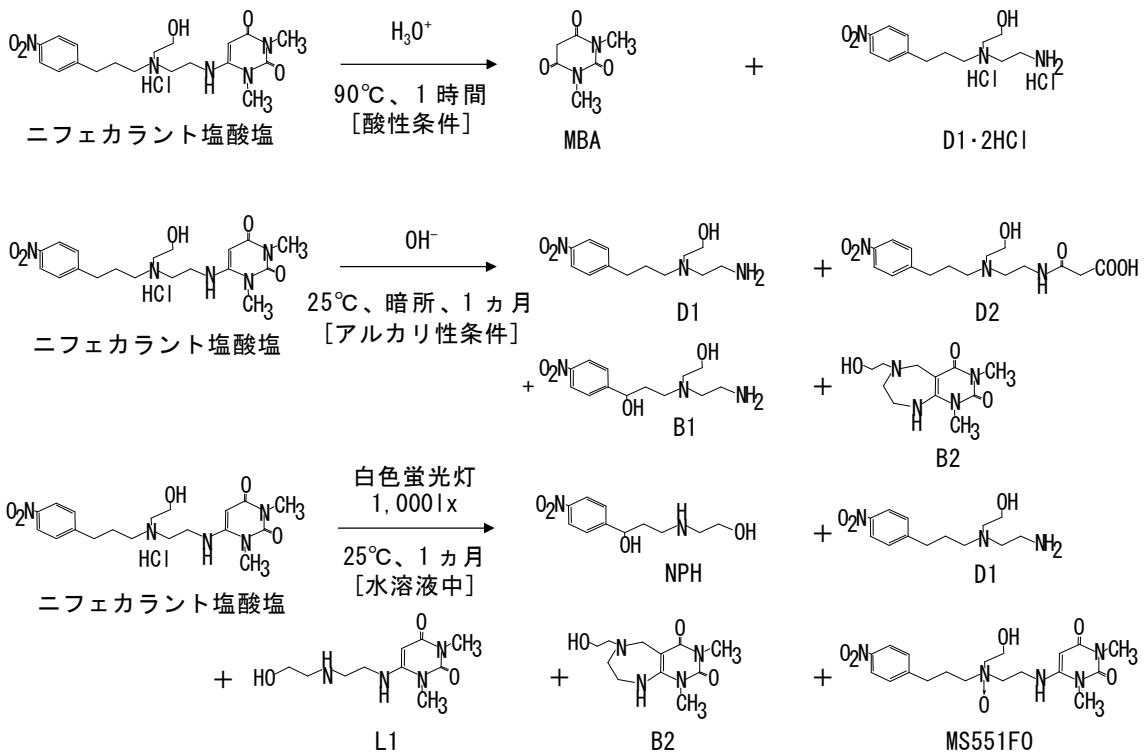
注1) 水酸化ナトリウム：水：エタノール=10g：200mL：200mL

注2) 白色蛍光灯（1,000lx）

注3) ニフェカラント塩酸塩のモル数に対して

<参考>

強制分解生成物



Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

- 1) 水溶液につき吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 266～270nm に吸収の極大を示す。
- 2) 臭化カリウム錠剤法により赤外吸収スペクトルを測定するとき、波数 3254cm^{-1} 、 1688cm^{-1} 、 1656cm^{-1} 、 1611cm^{-1} 、 1550cm^{-1} 、 1515cm^{-1} 及び 1344cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- 3) 水溶液にアンモニア試液を加えてアルカリ性とし、生じた沈殿をろ過して除く。ろ液を取り、希硝酸で酸性とした液は塩化物の定性反応(2)を呈する。

4. 有効成分の定量法

本品を乾燥し、その約 0.4g を精密に量り、無水酢酸/酢酸(100)混液(7 : 3)100mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 22.096mg $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

本剤は、1 バイアル中、ニフェカラント塩酸塩 50mg を含有する微黄白色の塊又は粉末の凍結乾燥製剤である。

本剤 1 バイアルを日局精製水 10mL に溶かした液は微黄色澄明である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

本剤 1 バイアルを日局生理食塩液 10mL に溶かした液 (5mg/mL) の pH は 4.0 ~ 5.5、浸透圧比 (生理食塩液に対する比) は約 1 である。

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 バイアル中、ニフェカラント塩酸塩 50mg を含有する。

(2) 添加物

1 バイアル中、乳糖水和物 50mg、pH 調整剤適量を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

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。できるだけ低濃度 (1mg/mL) での使用が望ましい。

→ 「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1. 製剤の安定性試験における保存方法及び測定項目

試験	保存条件	保存状態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、暗所	無色バイアル (密封)	60 ヶ月	ゴム栓由来と考えられる水分の増加が認められた(規格内)が、その他の試験項目には変化は認められなかった。
加速試験	40℃、暗所	無色バイアル (密封)	6 ヶ月	ゴム栓由来と考えられる水分のわずかな増加傾向が認められた(規格内)が、その他の試験項目には変化は認められなかった。
苛酷試験	温度	無色バイアル (密封)	6 ヶ月	類縁物質及び水分に変化が認められたが、その他の試験項目には変化は認められなかった。
	50℃、暗所			
	60℃、暗所			
光	25℃、 白色蛍光灯 (1,000lx)	無色バイアル (密封)	120 万 lx・hr	照射量の増加に伴い、外観及び溶状の着色が進行した。 ^{注)} また、120 万 lx・hr 照射で類縁物質、含量に変化が認められたが、その他の試験項目には変化は認められなかった。

試験項目：性状(外観、溶状)、確認試験、pH、浸透圧比、類縁物質、水分、不溶性異物、含量

注) 外観：微黄白色→淡黄色、溶状：微黄色が濃くなる

6. 溶解後の安定性

本剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液に溶解した液(ニフェカラント塩酸塩として 2mg/mL)の室温・室内散乱光下における安定性を調べた結果、調製後 24 時間までのその溶状、pH、類縁物質及び含量に大きな変化は認められなかった。

表IV-2. 溶解後の安定性

溶解液 (ニフェカラント塩酸塩 として 2mg/mL)		試験項目	溶解後の時間		
			溶解直後	6 時間	24 時間
生理食塩液 (日局)	100mL	溶状	無色澄明	変化なし	変化なし
		pH	4.9	4.9	4.9
		類縁物質 (%)	—	0.10	0.17
		含量 (%)	100.0	98.6	97.5
5%ブドウ糖 注射液 (日局)	100mL	溶状	無色澄明	変化なし	変化なし
		pH	4.6	4.6	4.5
		類縁物質 (%)	—	0.06	0.10
		含量 (%)	100.0	98.9	98.7

類縁物質：ニフェカラント以外のピークの合計面積の割合 (%) で求めた。

含量：HPLC 法により測定し、残存率 (%) で表示。

—：試験を実施せず。

IV. 製剤に関する項目

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

1) 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

2) 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

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 に調製した溶液と下記の製剤を 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」 ヘパリン Na 注 1 万単位/10mL 「モチダ」 (ヘパリンナトリウム)	生理食塩液	変化なし	変化なし
	5%ブドウ糖注射液	変化なし	白濁

配合変化試験結果→「X III. 備考」参照

8. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認

試験法

1) 本剤 1 バイアルを水 10mL に溶かし、試料溶液とする。試料溶液 2mL に、塩酸 0.5mL 及び亜鉛末約 0.05g を加え、温湯中で 5 分以上加温し放冷するとき、上澄液は芳香族第一アミンの定性反応を呈する。ただし、液は青紫色を呈する。

2) 本剤 1 バイアルを水 10mL に溶かす。この液 1mL を量り、水を加えて 50mL とする。この液 5mL を量り、水を加えて 50mL とし、試料溶液とする。試料溶液につき、水を対照として、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 266～270nm に吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

本剤を水 10mL に正確に溶かす。この液 5mL を正確に量り、水を加えて正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、水を加えて正確に 50mL とし、試料溶液とする。別に定量用ニフェカラン塩酸塩を 105℃で 3 時間乾燥し、その約 0.025g を精密に量り、水を加えて溶かし、正確に 50mL とする。この液 2mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、水を加えて正確に 50mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10μL につき、液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するニフェカランのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。吸収スペクトルを測定するとき、波長 266～270nm に吸収の極大を示す。

ニフェカラン塩酸塩 ($C_{19}H_{27}N_5O_5 \cdot HCl$) の量 (mg)

$$= \text{定量用ニフェカラン塩酸塩の量 (mg)} \times \frac{Q_T}{Q_S} \times 2$$

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある 夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が 特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 用法及び用量

単回静注法

通常、成人にはニフェカラン塩酸塩として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]

(解説)

できるだけ低濃度(1mg/mL)での使用が望ましい。

→「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

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。^{1, 2)} 「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)

加藤和三, 他：臨床医薬, 13(7), p. 1689-1710(1997)
大西 哲, 他：臨床医薬, 13(7), p. 1759-1771(1997)

- 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。^{2~4)} 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)

大西 哲, 他：臨床医薬, 13(7), p. 1759-1771(1997)
桜田春水, 他：臨床医薬, 13(7), p. 1773-1787(1997)
青沼和隆, 他：臨床医薬, 13(7), p. 1789-1797(1997)

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

忍容性試験（単回及び持続静注試験）

健康成人男子を対象に本剤を単回静脈内投与する試験を実施した。本剤（又はプラセボ）を生理食塩液で溶解し、シリンジポンプを用いて 0.003、0.01、0.033、0.1、0.2、0.3、0.4mg/kg を 5 分間かけて肘静脈から注入した。その結果、0.003～0.4mg/kg の単回静注において自覚症状、体温、呼吸数、血圧、脈拍数及び臨床検査に異常所見は認められなかった。QT 時間には 0.1mg/kg 以上の投与量で用量依存的延長が認められたが、その他の心電図パラメータには著明な変化は認められなかった。⁵⁾

[加藤貴雄, 他：臨床医薬, 13(7), p. 1659-1674(1997)]

注) 本剤の承認されている用法・用量は「単回静注法 通常、成人にはニフェカラン塩酸塩として 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。」である。

健康成人男子を対象に持続静脈内投与試験を実施した。用法・用量は 0.4mg/kg を 5 分間で静注後、0.4 又は 0.8mg/kg/時間で 6 時間持続静注した。その結果、0.8mg/kg/時間では静注時間が長くなるにつれて、血漿中濃度が高くなり QT 時間の延長作用も強くなったが、0.4mg/kg/時間では投与中安定した QT 時間延長作用及び一定の血漿中濃度推移が得られた。一方、安全性では 0.8mg/kg/時間で自覚症状として軽度の頭痛が 2 例に認められたが、薬剤との関連性は不明であった。その他、体温、呼吸数、血圧、脈拍数に異常所見は認められなかった。静注終了後の消失半減期は単回静注時と同様に 1.02～1.15 時間と短いことを確認した。⁶⁾

[加藤貴雄, 他：臨床医薬, 13(7), p. 1675-1687(1997)]

注) 本剤の承認されている用法・用量は「単回静注法 通常、成人にはニフェカラン塩酸塩として 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。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

心室性期外収縮を心室性不整脈に対する本剤の効果を把握するために適した不整脈であると考え、用量設定試験を実施した。

単回静注法

心室性期外収縮を対象に本剤 0.2mg/kg、0.3mg/kg 及び 0.4mg/kg の 3 用量間二重盲検群間比較を行った。その結果、全般改善度改善率は 0.2mg/kg 群で 35.0% (7/20 例)、0.3mg/kg 群で 61.9% (13/21 例)、0.4mg/kg 群で 66.7% (14/21 例) と用量依存性に高くなった。一方、安全性では 0.4mg/kg 群で本剤の薬理作用に基づくと思われる副作用が 4 例 (QT 時間の著明延長 3 例、Torsades de pointes 1 例) に発現した。

以上より、本剤の心室性期外収縮に対する至適用量は 0.3mg/kg が妥当であると判断した。⁷⁾

[加藤和三, 他: 臨床医薬, 13(7), p. 1711-1725 (1997)]

注) 本剤の承認されている用法・用量は「単回静注法 通常、成人にはニフェカラン塩酸塩として 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。」である。

持続静注法

心室性期外収縮を対象に維持用量 0.4mg/kg/時間の 24 時間持続静注を実施した。全般改善度改善率は 72.7% (8/11 例) であり、期外収縮数は有意に減少し、特に連発性の期外収縮に対する効果が顕著であった。静注開始 6 時間以降では血漿中濃度は 600~700ng/mL であり、QT 時間の延長は約 20~30% であった。副作用は 11 例全例に認められず、安全性に問題はなかった。⁸⁾

[本田俊弘, 他: 臨床医薬, 13(7), p. 1799-1810 (1997)]

注) 本剤の承認されている用法・用量は「単回静注法 通常、成人にはニフェカラン塩酸塩として 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。」である。

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

心室頻拍を対象とした試験は実施していない。

2) 比較試験

心室頻拍を対象とした試験は実施していない。

3) 安全性試験

該当しない

4) 患者・病態別試験

実施していない

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

①使用成績調査

使用成績調査は、未知の副作用、副作用の発現状況及び安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因を調査するために行われた。なお、「可能な限り全症例を調査対象とし、催不整脈作用について重点調査すること」が承認条件とされた。予定症例 1,000 例とし、全例調査方式にて調査を行い、301 施設・診療科から 1,402 症例を収集した。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 22.16% (310/1,399) であった。感染症症例はなかった。主な副作用は「Torsades de pointes」54 件、「心室性頻脈」48 件、「血中 LDH 増加」41 件、「心室細動」36 件、「ALT (GPT) 増加」36 件、「AST (GOT) 増加」36 件、「心電図 QT 延長」34 件、「 γ -GTP 増加」32 件で、いずれも器官別大分類では「心臓障害」又は「臨床検査」に分類される副作用であった。本調査では「催不整脈作用」を重点調査項目として調査を実施した。本剤は QT 時間を延長させる作用を有しており、過度の QT 延長に伴う Torsades de pointes 等の発現を誘発させるおそれがあることから、頻脈性不整脈の副作用を「催不整脈作用」として検討を行った。

安全性解析対象症例 1,399 例中、128 例 (9.15%)、158 件に催不整脈作用が認められた。内訳は、「Torsades de pointes」54 件、「心室性頻脈」48 件、「心室細動」36 件、「心室性期外収縮」5 件、「心房細動」4 件、「心房粗動」2 件、「上室性期外収縮」2 件、「上室性頻脈」2 件、「心電図 RonT 現象」2 件、「結節性調律」1 件、「頻脈」1 件、「心室粗動」1 件であった。

V. 治療に関する項目

有効性評価（担当医判定）は、「発作停止効果」及び「再発抑制効果」について「効果あり」、「効果なし」、「悪化」、「判定不能」の4段階で判定した。「効果あり」とされた症例を有効例とし、有効率は（有効例）/（有効性解析対象症例）×100（%）とした。安全性解析対象症例から承認外効能・効果使用症例、判定不能症例及び評価対象外症例を除いた発作停止効果 620 例、再発抑制効果 964 例を有効性解析対象症例とした。なお、判定不能症例とは有効性評価が「判定不能」である症例とし、評価対象外症例とは以下に該当する症例とした。

発作停止効果に対して：担当医師による評価は記載されているが、「本剤投与開始時の不整脈発作の種類に心室頻拍又は心室細動がなし」又は「初回単回静注使用がなし」又は「使用目的に不整脈発作の停止がなし」の症例

再発抑制効果に対して：担当医師による評価は記載されているが、「治療対象不整脈に心室頻拍又は心室細動がなし」又は「維持静注がなし」又は「使用目的に不整脈発作の再発抑制がなし」の症例

発作停止効果の有効性解析対象症例 620 例中、効果あり 380 例、効果なし 238 例、悪化 2 例であり、有効率は 61.29%（380/620）であった。なお、効果ありとされた 380 例について、本剤静注後の追加処置として直流通電（DC）を実施された症例は 120 例であった。

直流通電無効症例における本剤の発作停止効果を検討した。対象症例は有効性解析対象症例 620 例のうち、本剤投与前に「直流通電（DC）にて洞調律（発作前のリズム）に回復なし」とされた 179 例とした。直流通電無効症例 179 例における発作停止効果は、効果あり 107 例、効果なし 71 例、悪化 1 例であった。直流通電無効症例という致命的な状況における有効率は 59.78%（107/179）であった。

再発抑制効果の有効性解析対象症例 964 例中、効果あり 803 例、効果なし 144 例、悪化 17 例であり、有効率は 83.30%（803/964）であった。

②特別調査⁹⁾

特別調査は、心室頻拍、心室細動患者を対象に本剤の有効性及び安全性を確認し、救急治療薬としての位置付けを明らかにすることを目的とした調査（承認条件による調査、症例数 100 例、全例調査方式、実施期間 3 年）を実施した。29 施設と契約し、194 例の調査票を収集した。

V. 治療に関する項目

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 24.6% (47/191) であった。主な副作用は、「心電図 QT 延長」及び「心電図 QT 補正間隔延長」11 件、「ALT (GPT) 増加」8 件、「AST (GOT) 増加」6 件であった。

催不整脈作用は、「心室性頻脈」4 件、「Torsades de pointes」3 件、「心房細動」、「心房粗動」、「上室性頻脈」、「頻脈性固有心室調律」が各 1 件であった。

安全性解析対象 191 例より、承認外効能・効果 17 例を除外した、持続性心室頻拍・心室細動治療例 174 例における担当医師による有効性判定では、発作停止効果判定例 94 例中「効果あり」53 例、「効果あり以外」41 例であり発作停止率は 56.4%、また、再発予防効果判定例 130 例中「効果あり」104 例、「効果あり以外」26 例であり再発予防率は 80.0%であった。しかしながら、これらの判定例には、本剤の効能・効果に記載されている「他剤無効」もしくは「他剤使用困難」の状況が不明確な症例が含まれており、更に再発予防効果判定例では、発作の再発性が曖昧な症例が多数含まれていることから、効果判定委員会による適格性判定基準及び効果判定基準に基づいて本剤の発作停止効果、再発予防効果を厳しく評価した。

効果判定委員会判定に基づく発作停止効果

他剤無効もしくは心機能の低下を伴うために I 群薬の使用が困難と判断される重症の持続性心室頻拍・心室細動に対して、93 例中 45 例 (48.4%) が「効果あり」として発作の停止を認めた。悪化例はなかった。「効果あり」には、本剤静注前の DC で発作停止できず (静注前 DC 無効例)、本剤静注後に追加施行した DC で停止が得られた症例が含まれている。静注前 DC 無効の心室頻拍・心室細動 39 例に対して本剤が投与され、9 例は静注単独で発作が停止し、DC が追加施行された 29 例中 15 例で発作が停止した。残る 1 例は本剤の静注単独では発作停止せず、DC の追加施行前にエピネフリンやドパミン投与に反応なく心停止した。従って、静注前 DC 無効例に対する本剤の発作停止率は DC の追加施行結果も含めると 61.5% (24 例/39 例) であり、静注前と後に DC が施行された 29 例での発作停止結果から本剤の「除細動効果改善効果」は 51.7% (15 例/29 例) であった。

次に、単回静注開始直前の不整脈の種類別に本剤の発作停止率を算出した。持続性心室頻拍 (インセサント型心室頻拍を含む) に対しては 52.8%、心室細動に対しては 50.0%の停止が認められ、心室頻拍と細動が混在するタイプに対しては 28.6%と発作停止率が低かった。しかしながら、これら発作停止率の間には統計学的有意差はなかった (Fisher の正確検定法 $p=0.2966$)。

V. 治療に関する項目

効果判定委員会判定に基づく再発予防効果

他剤無効もしくは他剤の使用困難な難治性の持続性心室頻拍・心室細動 99 例中 60 例 (60.6%) で再発の予防効果を認めた。悪化例はなかった。持続性心室頻拍 (インセサント型心室頻拍を含む) に対して 60.0%、心室細動に対して 80.0%、心室頻拍と細動が混在するタイプに対して 53.9%であり、心室細動に対する有効率がやや高かった。しかしながら、統計学的な有意差はなかった (Fisher の正確検定法 $p=0.2264$)。

[Katoh, T. et al. :Circ. J., **69**(10), p. 1237-1243 (2005)]

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群

電気生理学的に Vaughan Williams 分類のⅢ群に分類される不整脈治療剤
アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ニフェカラントは心筋細胞膜の K^+ 電流 I_K を遮断して心筋活動電位持続時間及び有効不応期を選択的に延長して、リエントリー回路を遮断又は回路の成立を阻止することで不整脈の発生を防止する。

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。¹⁰⁾

2) 心筋有効不応期に対する作用

イヌの心房筋及び心室筋の有効不応期を用量依存性に延長させた。¹¹⁾

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)¹²⁾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)。¹³⁾

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、心室の单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。¹⁴⁾

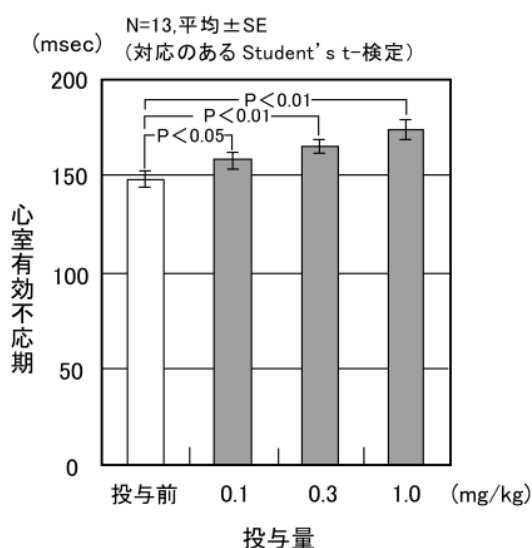
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

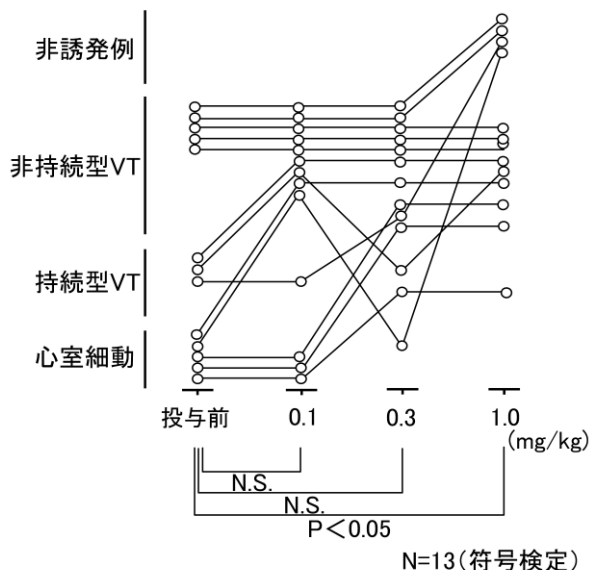
1) 抗不整脈作用

① 心室頻拍・細動の誘発抑制作用 (イヌ、in vivo)¹⁵⁾

心筋梗塞犬の心室の電氣的刺激により誘発された心室頻拍・細動抑制作用を検討した。その結果、ニフェカラン 1.0mg/kg 静脈内投与は心室頻拍・細動の発生を抑制又は重症度を有意に改善した。これはニフェカランによる心室有効不応期延長作用に基づくことが示唆された。



図VI-1. 心室有効不応期に及ぼすニフェカランの作用



図VI-2. 心室頻拍・細動誘発に対するニフェカランの抑制作用

② 冠動脈結紮再灌流不整脈の抑制作用 (イヌ、in vivo)¹⁶⁾

イヌにおいて冠動脈結紮再灌流により誘発された心室細動の抑制作用を検討した。その結果、ニフェカラン 0.03mg/kg/min の 15 分持続注入は心室細動の発生を有意に抑制し生存率を改善する傾向を示した。

表VI-1. 冠動脈結紮再灌流不整脈に対するニフェカランの抑制作用

薬物	用量 (mg/kg/min)	心室細動発生率※	生存率
生理食塩液	—	10/10 (100%)	0/10 (0%)
ニフェカラン	0.03	5/10 (50%)	4/10 (40%)

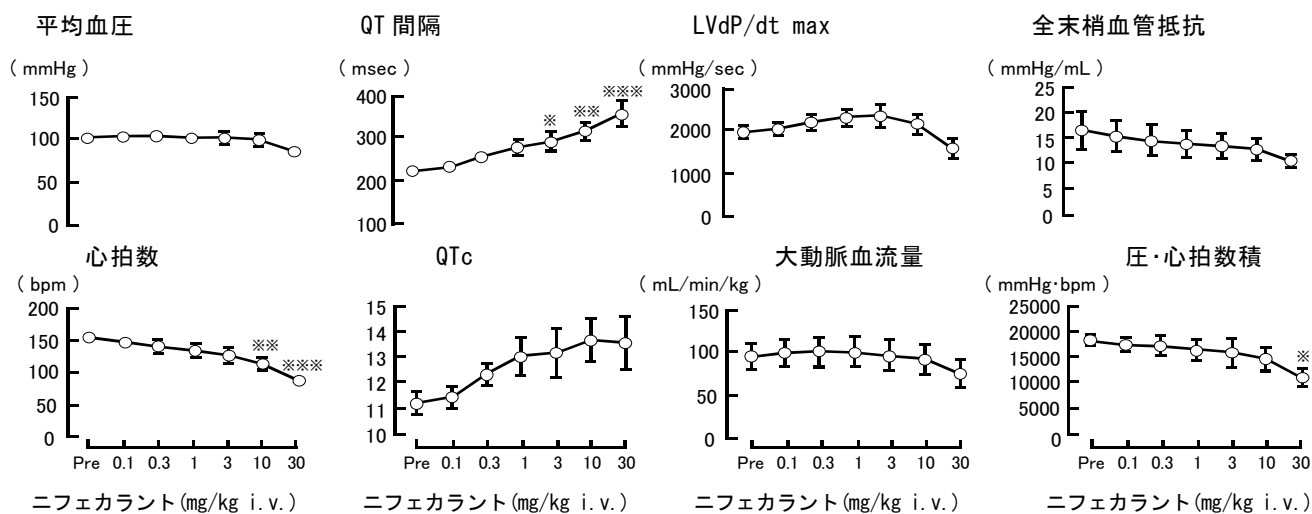
※p<0.05 : 生理食塩液投与群に対する有意差 [Fisher's exact test]

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 心臓血管系に対する作用

① 血行動態及び心電図に対する作用 (イヌ, in vivo)¹¹⁾

イヌにおいてニフェカラントの血圧、心拍数、心電図、大動脈血流量及び心筋収縮性に対する作用を検討した結果、用量依存性に心拍数を低下させ、QT時間を延長させた。血圧には影響を及ぼさず、また0.1~3mg/kgの用量では心筋収縮性(左心室内圧上昇速度)に影響を及ぼさなかった。



図VI-3. 麻酔イヌの血行動態及び心電図に対するニフェカラントの作用

n=5、平均値±S.E.、※p<0.05、※※p<0.01、※※※p<0.001：投与前値との比較 [Dunnett's test]

② 心筋興奮伝導速度に対する作用 (イヌ, in vivo)¹¹⁾

イヌにおいてニフェカラントを投与したときのAH(心房-心室伝導速度)、HV(特殊心筋伝導速度)及びH-Vent(心室筋内伝導速度)に対する影響を検討した結果、ニフェカラントは30mg/kgまで心筋内興奮伝導に影響を及ぼさないことが示された。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 電気生理学的作用

①心筋活動電位に対する作用 (イヌ、in vitro) ¹⁰⁾

イヌのプルキンエ線維を用い、活動電位持続時間及び最大脱分極速度に対するニフェカラントの影響を検討した結果、活動電位持続時間を用量依存的に延長した。また、最大脱分極速度は高濃度において軽度抑制した。

表VI-2. イヌのプルキンエ線維の活動電位に対するニフェカラントの作用 (変化率%)

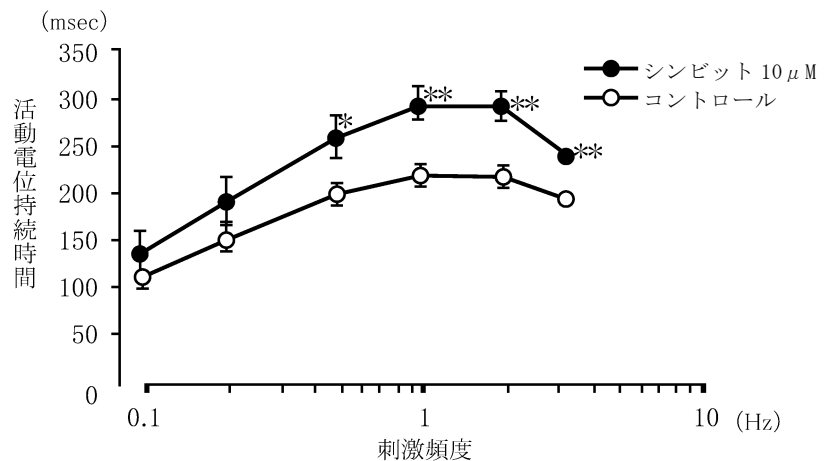
ニフェカラント濃度 (M)	RMP	APA	APD ₅₀	APD ₇₅	APD ₉₀	ERP	Vmax
適用前値	-87±1 mV	100±4 mV	219±8 ms	258±6 ms	287±7 ms	214±9 ms	397±29 V/s
1×10 ⁻⁷	101±2	100±2	103±2	103±2	102±2	103±2	100±0
1×10 ⁻⁶	101±2	101±3	123±6**	125±4	124±3	113±4	100±0
1×10 ⁻⁵	103±2	101±4	145±7***	151±7***	150±6***	124±5***	98±1
1×10 ⁻⁴	101±2	102±4	138±8***	168±8***	172±8***	136±8***	90±3***

n=7、平均値±S. E.、**p<0.05、***p<0.01：適用前との比較 [Dunnett's test]

RMP：静止膜電位、APA：活動電位振幅、APD：活動電位持続時間、ERP：有効不応期活動、Vmax：最大脱分極速度

②活動電位持続時間延長作用の頻度依存性 (ウサギ、in vitro) ¹⁷⁾

ウサギの単離心室筋細胞を用い、パッチクランプ法により活動電位持続時間延長作用の頻度依存性を検討した。その結果、延長作用は1Hz時に最大のベル型頻度依存効果を示し、3.3Hzの高頻度刺激時でも有意な延長が保持されており、頻脈性の不整脈発生時にも抗不整脈作用を発揮することが示唆された。



図VI-4. ニフェカラントの活動電位持続時間延長作用における頻度依存性

n=7、平均値±S. E.、

*p<0.05、**p<0.01：適用前との比較 [Student's paired t test]

VI. 薬効薬理に関する項目

③心室筋細胞膜電流に対する作用（ウサギ、in vitro）¹²⁾

ウサギ心室筋細胞を用い、パッチクランプ法により3種のカリウム電流 (I_K 、 I_{to} 、 I_{K1}) に対するニフェカランツの影響を検討した。その結果、 $3\mu\text{M}$ では選択的に I_K 電流を遮断するが、 $10\mu\text{M}$ では I_{to} 及び I_{K1} 電流をも遮断することが示された。

表VI-3. ニフェカランツの I_K 、 I_{to} 、 I_{K1} に及ぼす影響
(コントロールに対する抑制率%)

ニフェカランツ濃度	I_K	I_{to}	I_{K1}
$3\mu\text{M}$	29.9 ± 10.1 (n=5)	5.7 ± 8.3 (n=5)	15.2 ± 6.6 (n=6)
$10\mu\text{M}$	39.8 ± 16.4 (n=3)	30.8 ± 9.1 (n=5)	30.1 ± 10.3 (n=6)

平均値 \pm S. E.

測定条件

I_K 保持電位； -68mV 測定時電位； $+2\text{mV}$ 脱分極パルス； 3s

I_{to} 保持電位； -68mV 測定時電位； $+12\text{mV}$ 脱分極パルス； 300ms

I_{K1} 保持電位； -38mV 測定時電位； -58mV 過分極パルス； 300ms

(3)作用発現時間・持続時間

健康成人に本剤 $0.003 \sim 0.4\text{mg/kg}$ を5分間かけて単回静脈内投与したところ、QT時間の延長は 0.10mg/kg 以上の用量で静注終了直後から2.5分後にかけて最大変化を示した。その後は速やかに減弱し、静注終了後15~30分には延長作用はほぼ消失した。⁵⁾

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

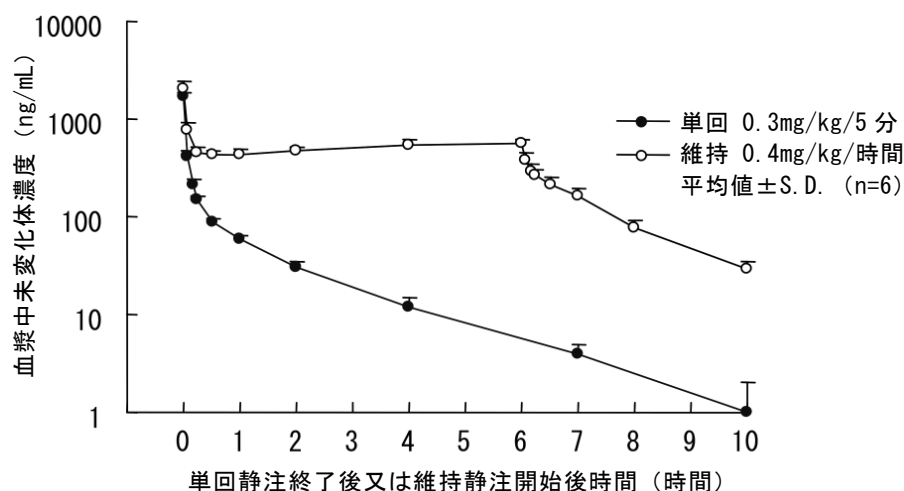
(2) 最高血中濃度到達時間

投与終了直後⁵⁾

(3) 臨床試験で確認された
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。⁵⁾

健康成人男子に本剤 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。⁶⁾



図VII-1. 本剤静注時の血漿中未変化体濃度の経時的推移

表VII-1. 本剤静注時の薬物動態パラメータ

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

平均値±S. D. (n=6)

注1) 0.3mg/kg を 5 分間かけて静注した。

注2) 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。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	→「VIII-7. 相互作用」の項参照
(6) 母集団（ポピュレーション） 解析により判明した薬物 体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	健康成人男子の本剤静注後の血中濃度測定データを収集し、非線形最小二乗法プログラム（MULTI）を用いて 2-コンパートメントモデルに当てはめて算出した。 ^{5, 6)}
(2) 吸収速度定数	該当しない
(3) バイオアベイラビリティ	該当しない
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	Cl : 0.85±0.09L/hr/kg（単回静注 ^{注1)} ⁵⁾ 0.78±0.05L/hr/kg（維持静注 ^{注2)} ⁶⁾ 注 1) 0.3mg/kg を 5 分間かけて静注した。 注 2) 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。
(6) 分布容積	Vc : 0.13±0.01L/kg（単回静注 ^{注1)} ⁵⁾ 0.14±0.04L/kg（維持静注 ^{注2)} ⁶⁾ 注 1) 0.3mg/kg を 5 分間かけて静注した。 注 2) 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。
(7) 血漿蛋白結合率	血清蛋白結合率：86.4～94.6%（遠心限外ろ過法） ⁵⁾
3. 吸収	該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠 13 日（器官形成期）及び妊娠 19 日（周産期）のラットに ^{14}C -ニフェカラントを単回静脈内投与したところ、器官形成期及び周産期の胎児ではいずれも投与後 5 分に最高濃度を示し、その濃度は母体血漿中濃度の 20~30% で、周産期の方が若干高くなる傾向がみられた。¹⁸⁾

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

哺乳ラットに ^{14}C -ニフェカラントを単回静脈内投与したところ、放射能は速やかに乳汁中へ移行し、投与後 1 時間の乳汁中濃度は血液中濃度の約 70 倍を示し、乳汁移行性は極めて高かった。¹⁸⁾

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットに ^{14}C -ニフェカラントを単回静脈内投与したとき、放射能は脳を除いたほとんどの組織に速やかに分布し高い組織移行性を示した。分布の傾向に性差はなく、雄ラットに 7 日間反復静脈内投与した時も、特定の組織への蓄積性は認められなかった（表 VII-2）。¹⁹⁾

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-2. 雄ラットに ^{14}C -ニフェカラントを 3mg/kg の用量で単回静脈内投与した場合の組織内濃度

組織	放射能濃度 ($\mu\text{g eq. of}$ ニフェカラント塩酸塩/g or mL)			
	投与後時間			
	5分	30分	4時間	24時間
血液	1.72±0.14	0.36±0.05	0.01±0.01	N. D.
血漿	1.37±0.14	0.32±0.03	0.02±0.01	N. D.
血球	2.55±0.08	0.49±0.08	0.03±0.01	N. D.
大脳	0.06±0.01	0.03±0.01	N. D.	N. D.
小脳	0.11±0.02	0.03±0.01	N. D.	N. D.
下垂体	4.37±0.52	2.72±0.33	0.51±0.25	N. D.
眼球	0.43±0.03	0.27±0.05	0.03±0.00	N. D.
甲状腺	7.74±2.07	1.59±0.25	0.12±0.10	N. D.
顎下腺	5.84±1.18	1.66±0.62	0.11±0.02	N. D.
胸腺	1.31±0.19	1.32±0.56	0.04±0.01	N. D.
心臓	4.02±0.60	0.83±0.08	0.09±0.01	N. D.
肺	5.64±0.86	1.92±0.06	0.21±0.04	0.01±0.02
肝臓	6.08±1.69	1.77±0.18	0.55±0.12	0.02±0.01
脾臓	3.59±0.83	1.03±0.13	0.09±0.01	N. D.
膵臓	6.60±1.46	1.77±0.47	0.17±0.04	N. D.
腎臓	27.86±5.81	3.12±0.74	0.20±0.02	0.01±0.01
副腎	9.04±1.57	1.31±0.10	0.10±0.01	N. D.
胃	4.65±0.91	1.78±0.83	0.34±0.32	0.01±0.01
小腸	5.33±1.51	3.37±1.95	0.22±0.14	0.01±0.02
大腸	2.77±0.59	2.30±0.42	0.40±0.09	0.06±0.04
膀胱	9.30±5.80	8.11±6.87	0.24±0.16	N. D.
精巣	0.24±0.04	0.25±0.01	0.29±0.07	0.10±0.01
精囊	1.76±0.34	1.17±0.24	0.24±0.09	N. D.
前立腺	2.44±0.75	1.19±0.38	0.11±0.08	N. D.
骨髄	3.42±0.66	0.95±0.07	0.06±0.01	N. D.
皮膚	1.30±0.19	0.84±0.09	0.17±0.14	0.03±0.03
筋肉	2.70±0.74	1.15±0.04	0.05±0.01	N. D.
脂肪	0.81±0.13	0.38±0.08	0.05±0.01	0.01±0.02
乳腺	1.37±0.26	0.49±0.11	0.06±0.02	N. D.

平均値±S. D. (n=4)

N. D. : 定量限界未満

VII. 薬物動態に関する項目

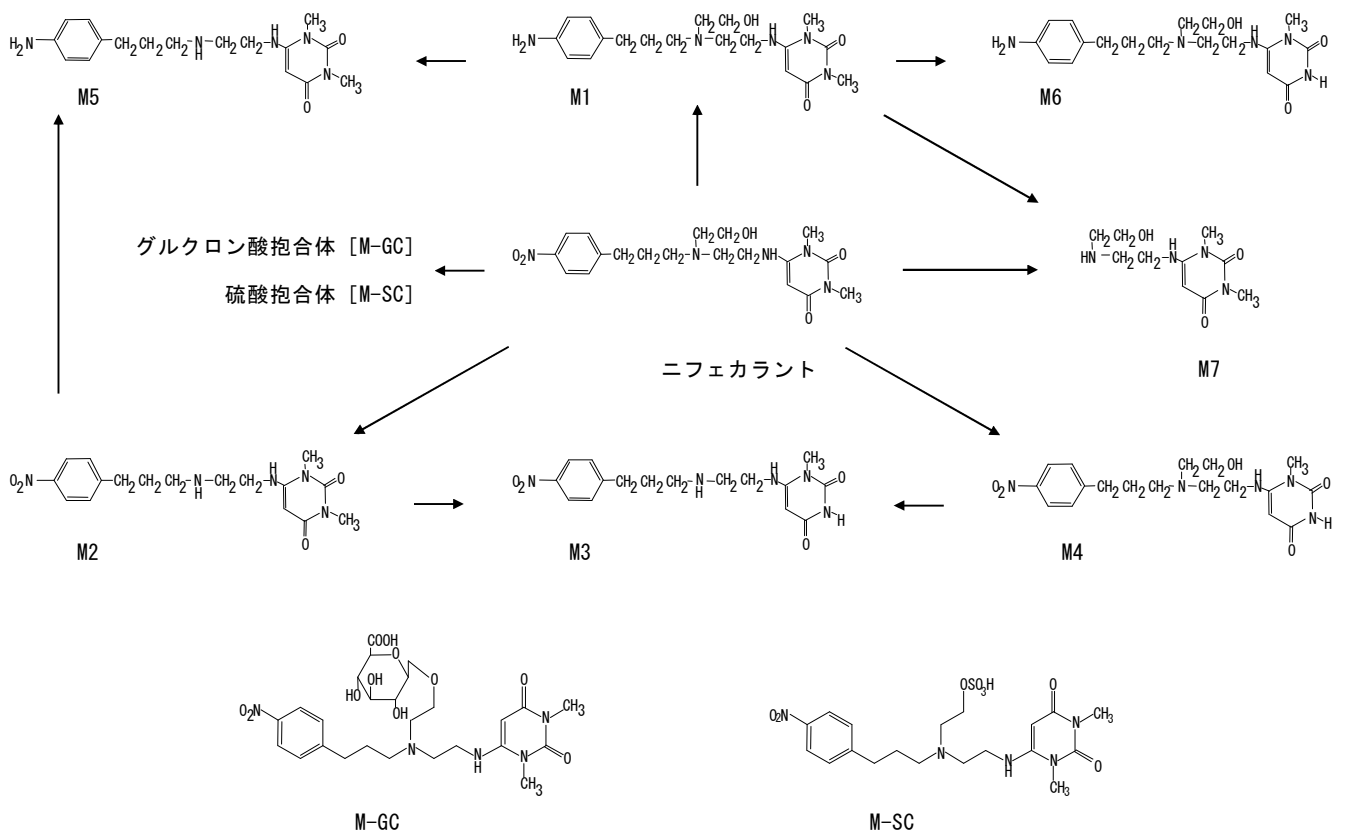
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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ヒドロキシエチル基のグルクロン酸抱合体 (M-GC) であった。このことから、ニフェカラントの生体内代謝には UDP-グルクロン酸転移酵素が主に関与していることが推定された。^{5, 6)}

<参考>

ニフェカラントの主な代謝経路は、ヒドロキシエチル基の抱合化 (M-GC、M-SC)、N-脱アルキル化 (M2、M3、M4、M7)、ニトロ基の還元 (M1) 及びそれらの混合型 (M5、M6) であった。ラットの主代謝経路は抱合化、イヌの主代謝経路は N-脱アルキル化であり、代謝経路に種差が認められた。²⁰⁾



図VII-2. ニフェカラントの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

in vitro 代謝試験により、ニフェカラントのヒトにおける代謝には UDP-グルクロン酸転移酵素の他に複数のチトクローム P450 が関与していることが確認された。その分子種は主に CYP3A4、2D6、1A1 であり、CYP2B6、2C9、2C18、2C19 も関与することが確認された。²¹⁾

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及び
その割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び
比率

イヌプルキンエ線維の心筋活動電位を測定し、ニフェカラントの3種の代謝物（M1、M2、M-GC）の心筋活動電位持続時間（APD）の延長作用をニフェカラントと比較検討した。その結果、ニフェカラントの代謝物のうち、M1にはほとんど活性がないこと、M-GCにはニフェカラントの1/100以下の活性しかないと示された。また、M2にはニフェカラントとほぼ同等な活性が認められた。しかしながら、ヒトでのM2血中濃度はニフェカラントの1/15程度と低いことから、ニフェカラントの臨床効果におけるM2の関与は比較的少ないと考えられた。²²⁾

(5) 活性代謝物の速度論的
パラメータ

健康成人男子6例に本剤0.4mg/kgを5分間かけて静注し、引き続き0.4mg/kg/時間を6時間静注した時の活性代謝物M2の薬物動態パラメータを下表に示した。⁶⁾

表VII-3. 活性代謝物M2の薬物動態パラメータ

投与群	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
維持静注	41±27	3.72±2.93	279±117

平均値±S.D. (n=6)

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中に排泄される。^{5、6)}

(2) 排泄率

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。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（表VII-4）。⁵⁾

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（表VII-5）。⁶⁾

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-4. 本剤単回静注時の未変化体及び代謝物の尿中排泄率 (0-24 時間)

投与量 ^{注)} (mg/kg)	尿中排泄率 (% of dose)			
	0.1 (n=6)	0.2 (n=4)	0.3 (n=6)	0.4 (n=5)
未変化体	30.4±4.6	31.6±6.3	31.7±4.2	27.8±0.9
M1	0.4±0.5	0.7±0.9	0.5±0.3	0.4±0.3
M2	0.5±0.6	1.3±0.1	1.5±0.2	1.4±0.6
M3	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
M4	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.1
M5	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
M6	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
M7	2.4±0.4	3.0±1.1	2.8±0.5	2.5±0.9
M-GC	15.6±3.5	18.9±5.7	16.6±2.4	14.8±5.6
合計	49.3±6.3	55.5±9.7	53.1±5.7	46.9±4.9

平均値±S.D.

注) 5分間かけて静注した。

表VII-5. 本剤維持静注時の未変化体及び代謝物の尿中排泄率 (0-24 時間)

投与量 ^{注)} (mg/kg/時間)	尿中排泄率 (% of dose)	
	0.4	0.8
未変化体	36.6±2.4	35.5±6.3
M1	0.4±0.2	0.4±0.1
M2	0.9±0.4	1.2±0.3
M3	0.1±0.1	0.1±0.1
M4	0.1±0.1	0.1±0.1
M5	0.1±0.1	0.0±0.1
M6	0.0±0.0	0.0±0.0
M7	2.5±0.5	2.8±0.7
M-GC	7.7±4.7	16.3±5.9
合計	58.2±4.6	56.4±11.2

平均値±S.D. (n=6)

注) 0.4mg/kg を 5分間かけて静注し、引き続き記載の用量を 6時間静注した。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する
情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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。

（解説）

致死的不整脈の治療を適切に行うとともに、催不整脈作用が発現した場合には速やかに対処する必要があることから、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が適当である。

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。

（解説）

心室頻拍、心室細動の緊急治療では、一般にリドカインを初めとして既存の種々抗不整脈薬注射剤が使用され、奏効する場合がある。この現状及び本剤申請時の心室頻拍、心室細動に対する症例数が少ないことを勘案すると、本剤は既存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不整脈患者に限って使用することが適当である。

2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）

【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〕

（解説）

アミオダロンは本剤同様 K⁺チャネル遮断作用を主な薬理作用とするⅢ群不整脈用剤である。経口投与に比べ静脈内投与での血中濃度の上昇は急激であり、両剤を併用すると QT 時間のコントロールが難しく Torsades de pointes 発生の危険性が高くなる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	<p>【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）】</p> <p>妊娠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]</p>
4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	該当しない
5. 慎重投与内容とその理由	<p>「V-2. 用法及び用量」の項参照</p> <p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(6) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p>
6. 重要な基本的注意とその 理由及び処置方法	<p>(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。]</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

（解説）

QT時間が延長しても直ちに催不整脈作用が発現するとは限らないが、本剤の臨床試験にて「QT時間延長」を副作用と判定された4例のうち3例が0.6秒以上であったことから、QT時間が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が妥当と考えられる。

(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。

（解説）

本剤のQT延長等の薬理作用は投与終了後2時間で消失する。QT時間の延長は静注終了後1時間では10%以下に減弱し、催不整脈作用発現の危険性は無くなることから、静注終了1時間後までの経過観察が安全確保上妥当と考えられる。

(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。

（解説）

臨床試験では24時間の持続静注の経験はあるが、それ以上の長時間の継続使用は「治験外症例」に限られており、使用経験は少ない。

(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〕

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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。

(解説)

アミオダロンは本剤同様 K⁺チャネル遮断作用を主な薬理作用とするⅢ群不整脈用剤である。経口投与に比べ静脈内投与での血中濃度の上昇は急激であり、両剤を併用すると QT 時間のコントロールが難しく Torsades de pointes 発生の危険性が高くなる。

(2) 併用注意とその理由

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。

(次ページへつづく)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	本剤の作用が増強する可能性がある。	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		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		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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度 及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-1. 承認時の副作用発現状況

投与方法	単回静注法	持続静注法	計
安全性評価対象例数	264	90	354
副作用発現例数	28	3	31 (8.8%)
副作用発現件数	29	3	32
催不整脈	9	3	12 (3.4%)
Torsades de pointes	2		2 (0.6%)
多形性心室頻拍	1	1	2 (0.6%)
心室頻拍	4		4 (1.1%)
心室性期外収縮	1		1 (0.3%)
心房細動	1	1	2 (0.6%)
心房粗動		1	1 (0.3%)
QT 時間延長	4		4 (1.1%)
刺激伝導系障害	2		2 (0.6%)
洞停止	1		1 (0.3%)
QRS 拡大	1		1 (0.3%)
その他	14		14 (4.0%)
発疹	1		1 (0.3%)
口渇	1		1 (0.3%)
下痢	1		1 (0.3%)
ほてり	4		4 (1.1%)
頭重感	1		1 (0.3%)
胸部不快感	2		2 (0.6%)
胸内熱感	2		2 (0.6%)
あくび	1		1 (0.3%)
注射部疼痛	1		1 (0.3%)

表Ⅷ-2. 承認時の臨床検査値異常変動の発現頻度一覧

	投与方法	単回静注法	持続静注法	計
	安全性評価対象例数	264	90	354
血液学的検査	白血球増加	2/228 (0.9%)	0/81	2/309 (0.6%)
	血小板減少	1/226 (0.4%)	0/81	1/307 (0.3%)
	好中球増加	1/192 (0.5%)	0/61	1/253 (0.4%)
	リンパ球減少	1/192 (0.5%)	0/61	1/253 (0.4%)
血液生化学的検査	ALT (GPT) 増加	5/225 (2.2%)	1/79 (1.3%)	6/304 (2.0%)
	ALP 増加	1/218 (0.5%)	0/70	1/288 (0.3%)
	LDH 増加	1/221 (0.5%)	3/76 (3.9%)	4/297 (1.3%)
	γ-GTP 増加	2/212 (0.9%)	0/69	2/281 (0.7%)
	総ビリルビン増加	0/218	1/73 (1.4%)	1/291 (0.3%)
	総蛋白減少	1/217 (0.5%)	0/75	1/292 (0.3%)
	アルブミン減少	2/199 (1.0%)	0/66	2/265 (0.8%)
	尿酸増加	0/211	1/62 (1.6%)	1/273 (0.4%)
	Na 減少	1/222 (0.5%)	0/77	1/299 (0.3%)
	K 増加	1/222 (0.5%)	0/77	1/299 (0.3%)
	K 減少	0/222	1/77 (1.3%)	1/299 (0.3%)
	Cl 減少	0/221	1/78 (1.3%)	1/299 (0.3%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-3. 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

時期	承認時迄	使用成績調査 H11. 6. 16 ～H17. 6. 15	合計
調査施設数 ^{注)}	56	301	335
調査症例数	354	1,399	1,753
副作用等の発現症例数	47	310	357
副作用等の発現件数	59	721	780
副作用等の発現症例率	13.28%	22.16%	20.37%

注) 調査施設数は、同一施設内で複数の診療科と契約した施設があるため、診療科数を示した。

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(件数) (%)		
	承認時迄	使用成績調査 H11. 6. 16 ～H17. 6. 15	合計
血液およびリンパ系障害	0	5(0.36)	5(0.29)
貧血	0	3(0.21)	3(0.17)
播種性血管内凝固	0	2(0.14)	2(0.11)
心臓障害	13(3.67)	151(10.79)	164(9.36)
心不全	0	1(0.07)	1(0.06)
急性左室不全	0	1(0.07)	1(0.06)
房室ブロック	0	4(0.29)	4(0.23)
完全房室ブロック	0	1(0.07)	1(0.06)
脚ブロック	1(0.28)	0	1(0.06)
右脚ブロック	0	1(0.07)	1(0.06)
心室性期外収縮	1(0.28)	5(0.36)	6(0.34)
心室細動	0	36(2.57)	36(2.05)
心室粗動	0	1(0.07)	1(0.06)
心室性頻脈	6(1.69)	48(3.43)	54(3.08)
Torsades de pointes	2(0.56)	54(3.86)	56(3.19)
心房細動	2(0.56)	4(0.29)	6(0.34)
心房粗動	1(0.28)	2(0.14)	3(0.17)
上室性期外収縮	0	2(0.14)	2(0.11)
上室性頻脈	0	2(0.14)	2(0.11)
結節性調律	0	1(0.07)	1(0.06)
徐脈	0	7(0.50)	7(0.40)
頻脈	0	1(0.07)	1(0.06)
洞性徐脈	0	9(0.64)	9(0.51)
洞停止	1(0.28)	6(0.43)	7(0.40)
洞房ブロック	0	1(0.07)	1(0.06)
心停止	0	4(0.29)	4(0.23)
心原性ショック	0	1(0.07)	1(0.06)
耳および迷路障害	1(0.28)	0	1(0.06)
耳不快感	1(0.28)	0	1(0.06)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(件数) (%)		
	承認時迄	使用成績調査 H11. 6. 16 ～H17. 6. 15	合計
胃腸障害	1 (0.28)	2 (0.14)	3 (0.17)
下痢	1 (0.28)	1 (0.07)	2 (0.11)
胃腸出血	0	1 (0.07)	1 (0.06)
全身障害および投与局所様態	9 (2.54)	5 (0.36)	14 (0.80)
胸部不快感	2 (0.56)	0	2 (0.11)
胸痛	2 (0.56)	0	2 (0.11)
熱感	3 (0.85)	0	3 (0.17)
注射部位炎症	0	1 (0.07)	1 (0.06)
注射部位疼痛	1 (0.28)	0	1 (0.06)
注射部位静脈炎	0	1 (0.07)	1 (0.06)
多臓器不全	0	3 (0.21)	3 (0.17)
口渇	1 (0.28)	0	1 (0.06)
肝胆道系障害	0	18 (1.29)	18 (1.03)
肝臓うっ血	0	1 (0.07)	1 (0.06)
肝不全	0	1 (0.07)	1 (0.06)
肝機能異常	0	9 (0.64)	9 (0.51)
高ビリルビン血症	0	1 (0.07)	1 (0.06)
黄疸	0	2 (0.14)	2 (0.11)
肝障害	0	4 (0.29)	4 (0.23)
感染症および寄生虫症	0	3 (0.21)	3 (0.17)
肺炎	0	2 (0.14)	2 (0.11)
敗血症	0	1 (0.07)	1 (0.06)
臨床検査	23 (6.50)	174 (12.44)	197 (11.24)
ALT (GPT) 減少	0	1 (0.07)	1 (0.06)
ALT (GPT) 増加	6 (1.69)	36 (2.57)	42 (2.40)
AST (GOT) 増加	0	36 (2.57)	36 (2.05)
γ-GTP 増加	2 (0.56)	32 (2.29)	34 (1.94)
血中Al-P増加	1 (0.28)	24 (1.72)	25 (1.43)
血中ビリルビン増加	1 (0.28)	26 (1.86)	27 (1.54)
血中LDH減少	0	1 (0.07)	1 (0.06)
血中LDH増加	4 (1.13)	41 (2.93)	45 (2.57)
血中尿素増加	0	29 (2.07)	29 (1.65)
血中尿素異常	0	1 (0.07)	1 (0.06)
血中クレアチニン増加	0	19 (1.36)	19 (1.08)
血小板数減少	1 (0.28)	27 (1.93)	28 (1.60)
血小板数増加	0	4 (0.29)	4 (0.23)
赤血球数減少	0	14 (1.00)	14 (0.80)
白血球数減少	0	2 (0.14)	2 (0.11)
白血球数増加	2 (0.56)	12 (0.86)	14 (0.80)
リンパ球数減少	1 (0.28)	0	1 (0.06)
好中球数増加	1 (0.28)	0	1 (0.06)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(件数) (%)		
	承認時迄	使用成績調査 H11. 6. 16 ～H17. 6. 15	合計
好酸球百分率増加	0	2(0.14)	2(0.11)
ヘモグロビン減少	0	15(1.07)	15(0.86)
ヘマトクリット減少	0	14(1.00)	14(0.80)
総蛋白減少	1(0.28)	15(1.07)	16(0.91)
血中アルブミン減少	2(0.56)	12(0.86)	14(0.80)
血中Cl 減少	1(0.28)	7(0.50)	8(0.46)
血中Cl 増加	0	3(0.21)	3(0.17)
血中K 減少	1(0.28)	6(0.43)	7(0.40)
血中K 増加	1(0.28)	7(0.50)	8(0.46)
血中Na 減少	1(0.28)	7(0.50)	8(0.46)
血中Na 増加	0	5(0.36)	5(0.29)
血中尿酸減少	0	2(0.14)	2(0.11)
血中尿酸増加	1(0.28)	3(0.21)	4(0.23)
C-反応性蛋白増加	0	2(0.14)	2(0.11)
血中CK (CPK) 増加	0	25(1.79)	25(1.43)
CK (CPK) 減少	0	1(0.07)	1(0.06)
血圧低下	0	4(0.29)	4(0.23)
心電図QRS 延長	0	1(0.07)	1(0.06)
心電図QT 補正間隔延長	0	1(0.07)	1(0.06)
心電図QT 延長	4(1.13)	34(2.43)	38(2.17)
心電図R on T 現象	0	2(0.14)	2(0.11)
心電図変化	0	1(0.07)	1(0.06)
代謝および栄養障害	0	2(0.14)	2(0.11)
低アルブミン血症	0	1(0.07)	1(0.06)
低ナトリウム血症	0	1(0.07)	1(0.06)
低蛋白血症	0	1(0.07)	1(0.06)
筋骨格系および結合組織障害	0	1(0.07)	1(0.06)
横紋筋融解	0	1(0.07)	1(0.06)
神経系障害	1(0.28)	2(0.14)	3(0.17)
痙攣	0	1(0.07)	1(0.06)
頭痛	1(0.28)	0	1(0.06)
神経系障害	0	1(0.07)	1(0.06)
腎および尿路障害	0	10(0.71)	10(0.57)
腎障害	0	1(0.07)	1(0.06)
腎不全	0	2(0.14)	2(0.11)
腎機能障害	0	7(0.50)	7(0.40)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.28)	0	1(0.06)
あくび	1(0.28)	0	1(0.06)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(件数) (%)		
	承認時迄	使用成績調査 H11. 6. 16 ～H17. 6. 15	合計
皮膚および皮下組織障害	1 (0.28)	1 (0.07)	2 (0.11)
蕁麻疹	1 (0.28)	0	1 (0.06)
発疹	0	1 (0.07)	1 (0.06)
血管障害	0	5 (0.36)	5 (0.29)
低血圧	0	1 (0.07)	1 (0.06)
血管炎	0	1 (0.07)	1 (0.06)
血行動態不安定	0	1 (0.07)	1 (0.06)
血管障害	0	2 (0.14)	2 (0.11)

表Ⅷ-4. 特別調査における副作用・感染症の発現状況一覧(例数・件数の集計)

時期	承認時迄	特別調査	合計
調査施設数	56	28	69
調査症例数	354	191	545
副作用の発現症例数	47	47	94
副作用の発現件数	59	96	155
副作用の発現症例率	13.3%	24.6%	17.3%

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(件数) (%)		
	承認時迄	特別調査	合計
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.5)	1 (0.2)
貧血	0	1 (0.5)	1 (0.2)
心臓障害	13 (3.7)	13 (6.8)	26 (4.8)
第一度房室ブロック	0	1 (0.5)	1 (0.2)
第二度房室ブロック	0	1 (0.5)	1 (0.2)
脚ブロック	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心室性頻脈	6 (1.7)	4 (2.1)	10 (1.8)
心房細動	2 (0.6)	1 (0.5)	3 (0.6)
心房粗動	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.4)
Torsades de pointes	2 (0.6)	3 (1.6)	5 (0.9)
上室性頻脈	0	1 (0.5)	1 (0.2)
洞性徐脈	0	1 (0.5)	1 (0.2)
洞停止	1 (0.3)	3 (1.6)	4 (0.7)
心臓内血栓	0	1 (0.5)	1 (0.2)
頻脈性固有室調律	0	1 (0.5)	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)
耳不快感	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(件数) (%)		
	承認時迄	特別調査	合計
胃腸障害	1(0.3)	0	1(0.2)
下痢	1(0.3)	0	1(0.2)
全身障害および投与局所様態	9(2.5)	2(1.0)	11(2.0)
胸部不快感	2(0.6)	0	2(0.4)
胸痛	2(0.6)	0	2(0.4)
熱感	3(0.8)	0	3(0.6)
投与部位紅斑	0	1(0.5)	1(0.2)
投与部位疼痛	0	1(0.5)	1(0.2)
注射部位疼痛	1(0.3)	0	1(0.2)
注射部位静脈炎	0	1(0.5)	1(0.2)
口渇	1(0.3)	0	1(0.2)
カテーテル留置部位疼痛	0	2(1.0)	2(0.4)
肝胆道系障害	0	1(0.5)	1(0.2)
肝機能異常	0	1(0.5)	1(0.2)
臨床検査	23(6.5)	34(17.8)	57(10.5)
ALT (GPT) 減少	0	1(0.5)	1(0.2)
ALT (GPT) 増加	6(1.7)	8(4.2)	14(2.6)
AST (GOT) 増加	0	6(3.1)	6(1.1)
γ-GTP 増加	2(0.6)	3(1.6)	5(0.9)
血中 A1-P 増加	1(0.3)	3(1.6)	4(0.7)
血中ビリルビン減少	0	1(0.5)	1(0.2)
血中ビリルビン増加	1(0.3)	4(2.1)	5(0.9)
血中 LDH 異常	0	1(0.5)	1(0.2)
血中 LDH 増加	4(1.1)	4(2.1)	8(1.5)
血中尿素増加	0	2(1.0)	2(0.4)
血中クレアチニン増加	0	4(2.1)	4(0.7)
血小板数減少	1(0.3)	2(1.0)	3(0.6)
赤血球数減少	0	1(0.5)	1(0.2)
赤血球数増加	0	1(0.5)	1(0.2)
白血球数減少	0	1(0.5)	1(0.2)
白血球数増加	2(0.6)	3(1.6)	5(0.9)
リンパ球数減少	1(0.3)	0	1(0.2)
好中球数増加	1(0.3)	0	1(0.2)
ヘモグロビン増加	0	1(0.5)	1(0.2)
ヘマトクリット減少	0	1(0.5)	1(0.2)
ヘマトクリット増加	0	1(0.5)	1(0.2)
総蛋白減少	1(0.3)	1(0.5)	2(0.4)
血中アルブミン減少	2(0.6)	0	2(0.4)
血中 C1 減少	1(0.3)	3(1.6)	4(0.7)
血中 K 減少	1(0.3)	1(0.5)	2(0.4)
血中 K 増加	1(0.3)	0	1(0.2)
血中 Na 減少	1(0.3)	2(1.0)	3(0.6)
血中尿酸減少	0	1(0.5)	1(0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(件数) (%)		
	承認時迄	特別調査	合計
血中尿酸増加	1(0.3)	0	1(0.2)
血中 CK (CPK) 異常	0	1(0.5)	1(0.2)
心電図 QRS 延長	0	1(0.5)	1(0.2)
心電図 QT 補正間隔延長	0	2(1.0)	2(0.4)
心電図 QT 延長	4(1.1)	9(4.7)	13(2.4)
神経系障害	1(0.3)	0	1(0.2)
頭痛	1(0.3)	0	1(0.2)
腎および尿路障害	0	1(0.5)	1(0.2)
腎機能障害	0	1(0.5)	1(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.3)	0	1(0.2)
あくび	1(0.3)	0	1(0.2)
皮膚および皮下組織障害	1(0.3)	0	1(0.2)
蕁麻疹	1(0.3)	0	1(0.2)
血管障害	0	1(0.5)	1(0.2)
静脈炎	0	1(0.5)	1(0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度
及び手術の有無等背景別の
副作用発現頻度

表Ⅷ-5. 承認時の背景別副作用発現頻度

患者背景		単回静注		持続静注	
		対象例数	副作用発現 例数(%)	対象例数	副作用発現 例数(%)
総数		264	28 (10.6)	90	3 (3.3)
性別	男性	173	19 (11.0)	72	2 (2.8)
	女性	91	9 (9.9)	18	1 (5.6)
年齢	～44歳	74	11 (14.9)	11	2 (18.2)
	45～54歳	52	3 (5.8)	20	
	55～64歳	64	8 (12.5)	32	1 (3.1)
	65歳～	74	6 (8.1)	27	
入院 外来	入院	169	20 (11.8)	86	3 (3.5)
	外来	95	8 (8.4)	4	
体重 (kg)	31～40	8	1 (12.5)	2	
	41～50	47	5 (10.6)	10	
	51～60	89	8 (9.0)	28	
	61～70	88	12 (13.6)	31	2 (6.5)
	71～	32	2 (6.3)	19	1 (5.3)
NYHA	I	224	25 (11.2)	67	2 (3.0)
	II	32	2 (6.3)	12	
	III	5		4	
	IV	3	1 (33.3)	7	1 (14.3)
罹病期間	1年未満	32	3 (9.4)	15	1 (6.7)
	1～5年未満	60	9 (15.0)	11	
	5～10年未満	26	2 (7.7)	6	
	10年以上	49	3 (6.1)	9	1 (11.1)
	不明	97	11 (11.3)	49	1 (2.0)
基礎疾患 合併症	無	96	12 (12.5)	15	1 (6.7)
	有	168	16 (9.5)	75	2 (2.7)
基礎 心疾患	無	194	21 (10.8)	64	2 (3.1)
	有	70	7 (10.0)	26	1 (3.8)
その他の 不整脈	無	216	24 (11.1)	69	2 (2.9)
	有	48	4 (8.3)	21	1 (4.8)
高血圧症	無	212	24 (11.3)	65	3 (4.6)
	有	52	4 (7.7)	25	
不整脈の 前治療	無	134	13 (9.7)	42	1 (2.4)
	有	130	15 (11.5)	48	2 (4.2)
併用薬	無	216	21 (9.7)	62	3 (4.8)
	有	48	7 (14.6)	28	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-6. 使用成績調査における患者背景別副作用発現状況一覧表

要因		症例数	副作用発現 症例数(%)	95%信頼区間	p 値(χ^2 検定)
総症例数		1,399	310 —	—	
性別	男	1,047	235 (22.45)	19.95%～25.10%	0.6564
	女	352	75 (21.31)	17.14%～25.96%	
妊娠	なし	352	75 (21.31)	17.14%～25.96%	—
	あり	0	0 —	—	
緊急治療開始時の心肺停止	なし	344	47 (13.66)	10.21%～17.75%	0.6711
	あり	147	18 (12.24)	7.42%～18.66%	
	未記載／不明 ^{注1)}	908	245 (26.98)		
年齢	15歳未満	11	1 (9.09)	0.23%～41.28%	0.123
	15～44歳	92	14 (15.22)	8.58%～24.21%	
	45～64歳	469	97 (20.68)	17.10%～24.63%	
	65歳以上	827	198 (23.94)	21.07%～27.00%	
治療対象不整脈	心室頻拍および心室細動	336	89 (26.49)	21.85%～31.55%	0.1371
	心室頻拍	732	157 (21.45)	18.53%～24.60%	
	心室細動	242	48 (19.83)	15.00%～25.42%	
	承認外効能・効果	89	16 (17.98)	10.64%～27.55%	
基礎心疾患	なし	110	9 (8.18)	3.81%～14.96%	0.0002
	あり	1,287	300 (23.31)	21.02%～25.72%	
	未記載／不明	2	1 (50.00)		
急性心筋梗塞	なし	866	171 (19.75)	17.14%～22.56%	0.0064
	あり	531	138 (25.99)	22.31%～29.94%	
	未記載／不明	2	1 (50.00)		
陳旧性心筋梗塞	なし	1,005	217 (21.59)	19.08%～24.27%	0.4475
	あり	392	92 (23.47)	19.36%～27.98%	
	未記載／不明	2	1 (50.00)		
狭心症	なし	1,267	284 (22.42)	20.15%～24.81%	0.4048
	あり	130	25 (19.23)	12.85%～27.07%	
	未記載／不明	2	1 (50.00)		
心筋症	なし	1,154	256 (22.18)	19.82%～24.69%	0.8987
	あり	243	53 (21.81)	16.79%～27.54%	
	未記載／不明	2	1 (50.00)		
心筋炎	なし	1,353	301 (22.25)	20.06%～24.56%	0.5226
	あり	44	8 (18.18)	8.19%～32.71%	
	未記載／不明	2	1 (50.00)		
基礎心疾患その他	なし	1,157	250 (21.61)	19.27%～24.09%	0.3121
	あり	240	59 (24.58)	19.27%～30.53%	
	未記載／不明	2	1 (50.00)		

注1) 緊急治療開始時の心肺停止について、改訂以前の調査票は記載項目がなかったため、未記載/不明とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

要因		症例数	副作用発現 症例数(%)	95%信頼区間	p 値 (χ^2 検定)
術中・術直後使用 ^{注2)}	なし	1,308	298 (22.78)	20.53%～25.15%	0.0274
	あり	87	11 (12.64)	6.48%～21.50%	
	未記載／不明	4	1 (25.00)		
低心機能区分 ^{注3)}	低心機能に該当せず	326	60 (18.40)	14.35%～23.05%	0.031
	低心機能に該当	1,031	249 (24.15)	21.57%～26.88%	
	未記載／不明	42	1 (2.38)		
NYHA 分類	I	263	55 (20.91)	16.16%～26.33%	0.6587
	II	256	53 (20.70)	15.91%～26.19%	
	III	221	53 (23.98)	18.51%～30.17%	
	IV	470	112 (23.83)	20.05%～27.95%	
	未記載／不明	189	37 (19.58)		
Killip 分類	I	383	89 (23.24)	19.10%～27.80%	0.8996
	II	200	52 (26.00)	20.07%～32.66%	
	III	169	42 (24.85)	18.54%～32.07%	
	IV	341	84 (24.63)	20.15%～29.56%	
	未記載／不明	306	43 (14.05)		
Forrester 分類	I	264	58 (21.97)	17.13%～27.45%	0.6648
	II	138	38 (27.54)	20.28%～35.78%	
	III	73	18 (24.66)	15.32%～36.14%	
	IV	339	83 (24.48)	20.00%～29.42%	
	未記載／不明	585	113 (19.32)		
左室駆出率	50%以上	262	53 (20.23)	15.54%～25.61%	0.2478
	40～50%未満	190	43 (22.63)	16.89%～29.25%	
	40%未満	538	137 (25.46)	21.83%～29.37%	
	未記載／不明	409	77 (18.83)		
肝疾患	なし	1,206	246 (20.40)	18.16%～22.78%	<0.0001
	あり	192	64 (33.33)	26.71%～40.48%	
	未記載／不明	1	0 —		
腎疾患	なし	993	212 (21.35)	18.84%～24.03%	0.2449
	あり	405	98 (24.20)	20.10%～28.67%	
	未記載／不明	1	0 —		
その他の合併症	なし	675	116 (17.19)	14.41%～20.25%	<0.0001
	あり	721	194 (26.91)	23.70%～30.30%	
	未記載／不明	3	0 —		

注2) 術中・術直後使用あり：心臓手術あり症例の中で、手術施行3日後までに本剤を投与開始している症例

術中・術直後使用なし：心臓手術なし症例および心臓手術あり症例の中で、手術施行3日後までに本剤を投与開始していない症例

注3) NYHA 分類：Ⅲ以上、Killip 分類：Ⅱ以上、Forrester 分類：Ⅱ以上、左室駆出率：40%未満

のいずれかに該当する症例

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

要因		症例数	副作用発現 症例数(%)	95%信頼区間	p 値 (χ^2 検定)
抗不整脈薬投与（前治療）	なし	164	27 (16.46)	11.14%～23.04%	0.0609
	あり	1,234	283 (22.93)	20.61%～25.38%	
	未記載／不明	1	0 —		
併用薬	なし	127	10 (7.87)	3.84%～14.00%	<0.0001
	あり	1,271	300 (23.60)	21.29%～26.04%	
	未記載／不明	1	0 —		
抗不整脈薬	なし	494	85 (17.21)	13.98%～20.83%	0.0009
	あり	904	225 (24.89)	22.10%～27.84%	
	未記載／不明	1	0 —		
Vaughan Williams I a 群	なし	1,332	292 (21.92)	19.73%～24.24%	0.3071
	あり	66	18 (27.27)	17.03%～39.64%	
	未記載／不明	1	0 —		
Vaughan Williams I b 群	なし	765	146 (19.08)	16.36%～22.05%	0.0022
	あり	633	164 (25.91)	22.54%～29.51%	
	未記載／不明	1	0 —		
Vaughan Williams I c 群	なし	1,372	306 (22.30)	20.13%～24.60%	0.4002
	あり	26	4 (15.38)	4.36%～34.87%	
	未記載／不明	1	0 —		
Vaughan Williams III 群	なし	970	193 (19.90)	17.43%～22.55%	0.002
	あり	428	117 (27.34)	23.17%～31.82%	
	未記載／不明	1	0 —		
Vaughan Williams IV 群	なし	1,323	292 (22.07)	19.86%～24.40%	0.6957
	あり	75	18 (24.00)	14.89%～35.25%	
	未記載／不明	1	0 —		
β 遮断薬	なし	1,135	246 (21.67)	19.31%～24.19%	0.3493
	あり	263	64 (24.33)	19.27%～29.98%	
	未記載／不明	1	0 —		
強心薬	なし	531	84 (15.82)	12.82%～19.21%	<0.0001
	あり	867	226 (26.07)	23.17%～29.12%	
	未記載／不明	1	0 —		
カテコラミン類	なし	652	117 (17.94)	15.07%～21.11%	0.0004
	あり	746	193 (25.87)	22.76%～29.17%	
	未記載／不明	1	0 —		
血管拡張薬	なし	725	146 (20.14)	17.28%～23.25%	0.0571
	あり	673	164 (24.37)	21.17%～27.79%	
	未記載／不明	1	0 —		
ニコランジル	なし	1,207	266 (22.04)	19.73%～24.48%	0.7576
	あり	191	44 (23.04)	17.27%～29.66%	
	未記載／不明	1	0 —		
利尿剤	なし	828	163 (19.69)	17.03%～22.56%	0.0069
	あり	570	147 (25.79)	22.24%～29.59%	
	未記載／不明	1	0 —		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

要因		症例数	副作用発現 症例数(%)	95%信頼区間	p 値 (χ^2 検定)
投与日数	1 日	455	70 (15.38)	12.19%～19.03%	0.0004
	2 日	185	53 (28.65)	22.25%～35.74%	
	3～6 日	320	75 (23.44)	18.90%～28.47%	
	7～13 日	263	62 (23.57)	18.58%～29.18%	
	14～27 日	115	32 (27.83)	19.87%～36.95%	
	28 日以上	56	18 (32.14)	20.29%～45.96%	
	未記載/不明	5	0 —		
使用した投与方法	単回静注法のみ使用	277	41 (14.80)	10.84%～19.54%	0.0036
	維持静注法のみ使用	369	85 (23.04)	18.83%～27.67%	
	単回・維持静注両方を使用	751	184 (24.50)	21.46%～27.74%	
	未記載/不明	2	0 —		
投与開始時の単回静注用量	0.15mg/kg 未満	34	5 (14.71)	4.95%～31.06%	0.7373
	0.15～0.25mg/kg 未満	121	29 (23.97)	16.68%～32.57%	
	0.25～0.35mg/kg 未満	766	164 (21.41)	18.55%～24.49%	
	0.35～0.45mg/kg 未満	62	16 (25.81)	15.53%～38.50%	
	0.45mg/kg 以上	37	8 (21.62)	9.83%～38.21%	
	未記載/不明	7	3 (42.86)		
維持静注導入時用量	0.15mg/kg/時間未満	131	24 (18.32)	12.11%～26.02%	0.0832
	0.15～0.25mg/kg/時間未満	292	62 (21.23)	16.68%～26.38%	
	0.25～0.35mg/kg/時間未満	240	68 (28.33)	22.72%～34.49%	
	0.35～0.45mg/kg/時間未満	430	111 (25.81)	21.74%～30.22%	
	0.45mg/kg/時間以上	28	4 (14.29)	4.03%～32.67%	
	未記載/不明	1	0 —		

(6) 薬物アレルギーに対する
注意及び試験法

該当資料なし

9. 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。]

10. 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。]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 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）。

12. 臨床検査値結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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場合がある。

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。

（解説）

動物実験（マウス、イヌ等）では中枢抑制作用は 100mg/kg でのみ認められており、臨床での 5 分間単回静注用量（0.3mg/kg）の 300 倍以上の高用量である。また、循環器系への作用は臨床用量で QT 時間の延長及び心拍数の低下が出現し、10mg/kg 以上で呼吸数減少、血圧低下及び心筋収縮性の抑制が認められているが、いずれも一過性の作用である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 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（配合変化の結果を参照のこと）

(解説)

1) 溶解後の安定性試験結果

→ 「IV-6. 溶解後の安定性」の項参照

2、3) 配合変化試験結果

→ 「IV-7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）」の項参照

→ 「X III. 備考」参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

(解説)

- 1) 本剤投与後、皮下膿瘍が発生し、洗浄・切開等その後の処置に難渋した症例や点滴漏れで発生したと思われる注射部潰瘍・膿瘍の症例が報告されている。本剤投与時には、濃度の調製（1mg/mL）、他剤との配合変化、点滴漏れ等に注意すること。
- 2) 配合変化が確認されている輸液・注射剤との混注、同一ラインを用いての投与は避けること。結晶析出等を避けるためにはできるだけ低濃度（1mg/mL）での使用が望ましい。注入ライン、特に三方活栓等に結晶析出等がないかを定期的に確認する。

配合変化試験結果→「X III. 備考」参照

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

<参考>

一般薬理作用結果²³⁾

1) 一般症状・中枢神経系・体性神経に対する作用

試験項目	動物種(例数)	方法	適用経路	投与量(mg/kg)	試験成績
一般症状及び行動	マウス(10)	Irwin の多次元観察法	i. v.	10、30、100	100mg/kg で自発行動を抑制した
自発運動量に及ぼす影響	マウス(12)	photo-cell	i. v.	10、30、100	100mg/kg で運動量を低下した
抗痙攣作用	マウス(7~9)	最大電撃痙攣 strychnine pentetrazol	i. v.	10、30、100	誘発された痙攣に拮抗しなかった
麻酔延長作用	マウス(10)	thiopental	i. v.	10、30、100	100mg/kg で睡眠時間を約 3 倍延長した
筋弛緩作用	マウス(10)	トラクション テスト	i. v.	10、30、100	作用しなかった
体温に及ぼす作用	マウス(10)	直腸温	i. v.	10、30、100	100mg/kg で約 1.4 度低下した
抗アンフェタミン	マウス(9~10)	photo-cell	i. v.	10、30、100	100mg/kg で抑制した
抗トレモリン	マウス(10)	症状観察	i. v.	10、30、100	作用しなかった
痛覚に及ぼす影響	マウス(10)	酢酸 writhing	i. v.	10、30、100	writhing を 100mg/kg で抑制した
局所麻酔作用	モルモット(5)	角膜反射	点眼	1、10% 0.1mL	作用しなかった
神経筋接合部	ラット(4)	横隔膜神経筋標本	in vitro	$1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-3}$ (M)	1×10^{-3} M で収縮を抑制した
脊髄反射	ネコ(4)	脊髄反射電位	i. v.	3、10、30	作用しなかった

IX. 非臨床試験に関する項目

2) 自律神経系・消化器系・平滑筋に対する作用

試験項目	動物種(例数)	方法	適用経路	投与量(mg/kg)	試験成績
自律神経節	ネコ(5)	上頸部交感神経節	i. v.	3、10、30	作用しなかった
血圧反応	イヌ(4)	ペントバルビタール麻酔 NE昇圧、 Ach、Hist、Ispの 降圧、 BCO反射	i. v.	3、10、30	30mg/kgでBCO反射とヒスタミンの降圧反応を軽度抑制する傾向を示した
摘出回腸	モルモット(4~5)	マグヌス法	in vitro	1×10^{-7} ~ 1×10^{-4} (M)	1×10^{-5} M以上で抗ヒスタミン作用、電気刺激による収縮抑制作用を示した
	ウサギ(6)	マグヌス法	in vitro	1×10^{-7} ~ 1×10^{-4} (M)	1×10^{-4} Mで収縮張力が増加した
摘出気管支	モルモット(4)	マグヌス法	in vitro	1×10^{-7} ~ 1×10^{-3} (M)	ヒスタミンによる収縮を 1×10^{-5} M以上で有意に抑制した
腸管輸送能	マウス(15~16)	炭末輸送	i. v.	10、30、100	100mg/kgで輸送能を亢進した
抗潰瘍作用	ラット(6~9)	幽門結紮	i. v.	10、30、100	作用しなかった
胃酸分泌	ラット(5)	Gosh-Shild法	i. v.	3、10、30	30mg/kgで軽度胃酸分泌を亢進した
摘出輸精管	ラット(6)	電場刺激	in vitro	1×10^{-7} ~ 1×10^{-3} (M)	1×10^{-3} Mで収縮を抑制した
摘出子宮	ラット(6)	マグヌス法	in vitro	1×10^{-7} ~ 1×10^{-3} (M)	1×10^{-5} Mで自動能を亢進した

3) 循環器系・血液系に対する作用

試験項目	動物種(例数)	方法	適用経路	投与量(mg/kg)	試験成績
呼吸及び循環器	イヌ(5)	ペントバルビタール麻酔 呼吸 血圧 心拍数 心電図 心筋収縮性	i. v.	0.1~30	10mg/kg以上で一過性の呼吸数減少、一過性の降圧、一過性の心筋収縮性の抑制作用、0.3mg/kg以上で用量依存的な徐脈、0.1mg/kg以上でQT時間の延長を示した
摘出心房	モルモット(5~7)	収縮力 律動数	in vitro	1×10^{-7} ~ 1×10^{-3} (M)	1×10^{-6} M以上で濃度依存的に律動数を低下した
血液凝固系	ラット(6)	プロトロンビン時間 活性化部分トロンボ プラスチン時間	i. v.	10、30、100	作用しなかった
線溶系	ラット(6)	ユーグロフィリン溶解時間	i. v.	10、30、100	作用しなかった
血小板凝集	ウサギ(5)	Born法	in vitro	1×10^{-5} 、 1×10^{-4} (M)	作用しなかった

4) その他の作用

試験項目	動物種(例数)	方法	適用経路	投与量(mg/kg)	試験成績
尿量及び尿中電解質	ラット(6)	生理食塩液負荷	i. v.	10、30、100	作用しなかった
血糖値	ラット(6)	グルコース・オキシターゼ法	i. v.	10、30、100	作用しなかった

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットの各雌雄に対する LD₅₀ 値を次に示した。LD₅₀ 値はラットの方がマウスより低かったものの、共に性差は認められなかった。マウス及びラットとも呼吸減少、喘ぎ呼吸、姿勢異常等ほぼ同様の症状が一過性に認められた。²⁴⁾

ビーグル犬(各用量につき雌雄各1頭)に100mg/kg、200mg/kgを静脈内投与したが、死亡は認められなかった。一般状態観察において舌なめずり、よろめき歩行、不穏行動、抑鬱状態、嘔吐、液状便等が認められたほか、体重及び摂餌量の減少が認められた。これらの変化は一過性的のものであり変化のあらわれ方に性差はなかった。²⁴⁾

表IX-1. ニフェカランの LD₅₀ (mg/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
静注	235	250	164	146

(2) 反復投与毒性試験

ラットに30日間投与した場合、40mg/kg以上で流涎、自発運動低下等の一般状態変化、摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められた。また、死亡例に過剰投与による循環障害が原因と考えられる、肺の新鮮血栓形成と肝の小葉中心性の肝細胞空胞変性が認められた。²⁵⁾

イヌに30日間投与した場合、40mg/kg以上で舌なめずり、流涎が、65mg/kg以上で嘔吐、自発運動低下、欠伸等が認められた。²⁶⁾

これら諸変化は30日間の休薬により回復あるいは回復傾向が認められ、いずれも可逆的な変化であった。以上の成績より無毒性量はラットで20mg/kg、イヌで15mg/kgと推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験

10、20及び40mg/kgを静脈内投与した。

親動物(F₀)では、雄において20mg/kg以上で、雌では40mg/kgで投与部位の暗紫色化等がみられた。生殖機能には雌雄とも変化は認められなかった。

胎児(F₁)において10mg/kgの雌及び20mg/kgの雌雄で生存胎児体重の増加がみられたが、変化の程度は軽度であり、用量との明らかな関連が認められなかったことからニフェカランの影響とは考えられなかった。その他の項目には変化は認められなかった。

以上の成績より、親動物における無影響量は一般毒性学的には雄親動物で10mg/kg/日、雌親動物で20mg/kg/日、生殖機能に対しては雌雄親動物ともに40mg/kg/日であり、胎児における無影響量は40mg/kg/日と推定された。²⁷⁾

IX. 非臨床試験に関する項目

2) ラット器官形成期投与試験

12.5、25 及び 50mg/kg を静脈内投与した。

母動物 (F₀) では 25mg/kg 以上で体重増加抑制、摂餌量減少及び肝臓重量の減少が認められ、50mg/kg では更に投与部位の暗紫色化等が認められたが、生殖機能に影響はなかった。

胎児 (F₁) において 50mg/kg でニフェカラントの催奇形性を示唆する短尾が 5 母体の 9 胎児に認められた。50mg/kg では骨格変異である腰肋の発現頻度の増加もみられ、催奇形性との関連が疑われた。

以上の成績より、親動物における無影響量は一般毒性学的には 12.5mg/kg/日、生殖機能に対しては 50mg/kg/日であり、胎児及び出生児における無影響量は 25mg/kg/日と推定された。²⁸⁾

3) ウサギ器官形成期投与試験

0.1、0.5、2.5 及び 12.5mg/kg を静脈内投与した。

母動物 (F₀) では 2.5mg/kg 以上で投与直後にふらつきや痙攣が一過性にみられ、回復せずに死亡する動物もみられた。

胎児 (F₁) においてはニフェカラント投与に起因したと考えられる変化は何ら認められなかった。

以上の成績より、親動物における無影響量は一般毒性学的には 0.5mg/kg/日、生殖機能に対しては 12.5mg/kg/日であり、胎児における無影響量は 12.5mg/kg/日と推定された。²⁹⁾

4) ラット周産期及び授乳期投与試験

12.5、25 及び 50mg/kg を静脈内投与した。

母動物 (F₀) では 50mg/kg で投与部位の暗紫色化等の変化が認められたが、分娩状況及び哺育状態においては変化は認められなかった。

出生児 (F₁) では、25mg/kg 以上の雄及び 50mg/kg の雌で 10 週齢時に肝臓重量の減少がみられた以外には特記すべき変化は認められなかった。胎児 (F₂) では、特記すべき変化は認められなかった。

以上の成績より、親動物における無影響量は一般毒性学的には 25mg/kg/日、生殖機能に対しては 50mg/kg/日であり、出生児における無影響量は 12.5mg/kg/日と推定された。³⁰⁾

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

一般薬理試験において高用量で中枢抑制様の作用が認められたが、ニフェカラント投与による循環動態の変化に基づく二次的作用と考えられた。また、一般毒性試験においても休薬後に退薬症候は認められなかった。これらのことから、依存性試験を実施しなかった。

2) 抗原性

モルモットにおける全身性アナフィラキシー反応及び PCA（受身皮膚アナフィラキシー）反応、マウスにおける PCA 反応を検討した結果、いずれも陰性であり、ニフェカラントは抗原性を有さないと考えられた。³¹⁾

3) 変異原性

ニフェカラントは高用量（1,000 μ g/mL 以上）で染色体異常誘発性を示すとともに復帰突然変異誘発性が代謝活性化により疑陽性を示したが、DNA 損傷誘起性及び小核誘発性は認められなかった。これらのことから、ニフェカラントには変異原性はあるがその作用は弱いと考えられた。³²⁾

4) がん原性

ニフェカラントの臨床での使用は短期間であること、ニフェカラントに変異原性があると考えられたものの *in vitro* の系において高用量で軽度に認められた程度であり、*in vivo* の系では変異原性は認められなかったこと、また 30 日間静脈内投与の毒性試験においてがん原性を示唆する変化は何ら認められなかったことから、がん原性試験を実施しなかった。

5) 局所障害性

ウサギ静脈内投与による血管障害性試験において、ニフェカラントの 0.02mg/mL～10mg/mL の局所障害性は生理食塩液とほぼ同等であった。³³⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：シンビット静注用 50mg 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） 有効成分：ニフェカラン塩酸塩 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）
3. 貯法・保存条件	遮光、室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	→「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	該当しない
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	シンビット静注用 50mg 1バイアル
7. 容器の材質	無色ガラスバイアル瓶、ブチルゴム
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩
9. 国際誕生年月日	1999年6月16日 「国内開発」

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2005年3月4日 承認番号：21700AMZ00310								
11. 薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2005年6月10日								
	<p><参考></p> <p>旧販売名品「シンビット注」の各種年月日</p> <p>製造販売承認年月日：1999年6月16日</p> <p>薬価基準収載年月日：1999年8月13日</p> <p>経過措置期間満了日：2006年3月31日</p> <p>発売年月日：1999年9月9日</p>								
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない								
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果公表年月日：2010年6月29日 再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。								
14. 再審査期間	1999年6月16日～2005年6月15日（終了）								
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。								
16. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>HOT(9桁)番号</th> <th>厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th>レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シンビット 静注用 50mg</td> <td>102625205</td> <td>2129407D1030</td> <td>620002584</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	シンビット 静注用 50mg	102625205	2129407D1030	620002584
販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード						
シンビット 静注用 50mg	102625205	2129407D1030	620002584						
17. 保険給付上の注意	該当しない								

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1)加藤和三,他:臨床医薬,13(7),p.1689-1710(1997)
- 2)大西 哲,他:臨床医薬,13(7),p.1759-1771(1997)
- 3)桜田春水,他:臨床医薬,13(7),p.1773-1787(1997)
- 4)青沼和隆,他:臨床医薬,13(7),p.1789-1797(1997)
- 5)加藤貴雄,他:臨床医薬,13(7),p.1659-1674(1997)
- 6)加藤貴雄,他:臨床医薬,13(7),p.1675-1687(1997)
- 7)加藤和三,他:臨床医薬,13(7),p.1711-1725(1997)
- 8)本田俊弘,他:臨床医薬,13(7),p.1799-1810(1997)
- 9)Katoh, T. et al. :Circ. J. , **69**(10), p. 1237-1243(2005)
- 10)トーアエイヨー社内資料:心筋活動電位に対する作用[SNB0202]
- 11)Kamiya, J. et al. :Drug Dev. Res. , **30**(1), p. 37-44(1993)
- 12)Nakaya, H. et al. :Br. J. Pharmacol. , **109**(1), p. 157-163(1993)
- 13)Sato, R. et al. :J. Pharmacol. Exp. Ther. , **274**(1), p. 469-474(1995)
- 14)坂東重信,他:日本臨床生理学会雑誌, **27**(5), p. 305-310(1997)
- 15)Kamiya, J. et al. :Jpn. J. Pharmacol. , **58**(2), p. 107-115(1992)
- 16)トーアエイヨー社内資料:有効性薬理研究(補遺)[SNB0201]
- 17)Cheng, J. et al. :Cardiovasc. Res. , **31**(6), p. 963-974(1996)
- 18)平田 宏,他:薬理と臨床, **7**(3), p. 441-451(1997)
- 19)平田 宏,他:薬理と臨床, **7**(3), p. 407-427(1997)
- 20)トーアエイヨー社内資料:代謝物の同定または推定[SNB0203]
- 21)トーアエイヨー社内資料:代謝に関するヒト P450 分子種の同定[SNB0204]
- 22)トーアエイヨー社内資料:代謝物の薬理[SNB0205]
- 23)神谷譲二,他:薬理と臨床, **7**(3), p. 389-405(1997)
- 24)Munt, P. L. et al. :薬理と臨床, **7**(3), p. 241-253(1997)
- 25)茅野理也,他:薬理と臨床, **7**(3), p. 255-276(1997)
- 26)北島省吾,他:薬理と臨床, **7**(3), p. 277-313(1997)
- 27)麻生 直,他:薬理と臨床, **7**(3), p. 315-325(1997)
- 28)麻生 直,他:薬理と臨床, **7**(3), p. 327-346(1997)
- 29)麻生 直,他:薬理と臨床, **7**(3), p. 347-354(1997)
- 30)麻生 直,他:薬理と臨床, **7**(3), p. 355-370(1997)
- 31)Munt, P. L. et al. :薬理と臨床, **7**(3), p. 371-377(1997)
- 32)御園 等,他:薬理と臨床, **7**(3), p. 379-388(1997)
- 33)トーアエイヨー社内資料:ウサギにおける血管障害性試験[SNB0206]

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は外国では発売されていない。(2017年1月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他関連資料

シンビット静注用 50mg 配合変化試験結果

本剤をニフェカラント塩酸塩の濃度が 2mg/mL になるように生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を用いて調製後、市販の注射剤と容量比 1:1 で配合し、外観、pH、純度試験及び含量について試験を行い、3 時間まで観察を行った。結果は以下のとおりであった（1997 年 7～8 月実施：表 XⅢ-1）。

表 XⅢ-1. 1:1 の配合後 3 時間までに含量の低下又は類縁物質の増加傾向が認められた薬剤

配合製剤[調製濃度]	一般名又は一般的名称	ニフェカラント塩酸塩 2mg/mL
アスベノン静注用 100[1mg/mL]	アブリンジン塩酸塩	ニフェカラント塩酸塩の類縁物質の増加が認められた。
イノバン注 100mg[0.8mg/mL]	ドパミン塩酸塩	ニフェカラント塩酸塩の含量低下が認められた。
カタボン・Hi 注 600mg	ドパミン塩酸塩	ニフェカラント塩酸塩の含量低下が認められた。

本剤をニフェカラント塩酸塩の濃度が 2 及び 5mg/mL になるように生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を用いて調製後、市販の輸液又は注射剤と容量比 1:1 で配合し、配合液に白濁、結晶析出等の変化（析出物の生成）が起こるか否かについて、7 日間観察を行った。結果は以下のとおりであった（2002 年 12 月実施：表 XⅢ-2～XⅢ-4）。

表 XⅢ-2. 1:1 の配合後 3 時間までに肉眼観察で変化が認められた薬剤

結：結晶析出、白：白濁

配合製剤[調製濃度]*	一般名又は一般的名称	ニフェカラント塩酸塩2mg/mL		ニフェカラント塩酸塩5mg/mL					
		生理食塩液	5%ブドウ糖注射液	生理食塩液	5%ブドウ糖注射液				
アデホス-L コーワ注 40mg	アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物	3 時間後	結	3 時間後	結	配合直後	白	配合直後	白
ヴィーン F 輸液	酢酸リンゲル	3 時間後	結	3 時間後	結	配合直後	結	配合直後	結
静注用キシロカイン 2%	リドカイン塩酸塩	1 日後	結	2 日後	結	3 時間後	結	3 時間後	結
ザンタック注射液 50mg、100mg	ラニチジン塩酸塩	配合直後	結	配合直後	結	配合直後	結	配合直後	結
セルシン注射液 10mg	ジアゼパム	配合直後	白	配合直後	白	配合直後	白	配合直後	白
ソルダクトン 静注用 100mg[10mg/mL]	カンレノ酸カリウム	配合直後	結	配合直後	結	配合直後	白	配合直後	白
タンボコール静注 50mg	フレカイニド酢酸塩	配合直後	結	変化なし		配合直後	結	3 時間後	結
ニコリン注射液 250mg	シチコリン	8 時間後	結	1 日後	結	3 時間後	結	3 時間後	結
ニコリン注射液 500mg	シチコリン	1 日後	結	8 時間後	結	3 時間後	結	3 時間後	結
ヘパリン Na 注 5 千単位/5mL「モチダ」、1 万単位/10mL「モチダ」	ヘパリンナトリウム	変化なし		変化なし		変化なし		配合直後	白
プロテアミン 12 注射液	高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤	8 時間後	結	8 時間後	結	3 時間後	結	3 時間後	結
メイロン静注 7%	炭酸水素ナトリウム	配合直後	結	配合直後	結	配合直後	白	配合直後	白
メイロン静注 8.4%	炭酸水素ナトリウム	配合直後	結	配合直後	結	配合直後	白	配合直後	白
ラシックス注 100mg	フロセミド	配合直後	白	配合直後	白	配合直後	白	配合直後	白
ラボナール注射用 0.3g [25mg/mL]	チオペンタールナトリウム	配合直後	結	配合直後	結	配合直後	白	配合直後	白

*調製が必要な配合製剤は添付文書に示された溶解液で調製し、濃度を[]に示した。

XIII. 備考

表XIII-3. 1:1の配合後3時間以降に肉眼観察で変化が認められた薬剤

結：結晶析出

配合製剤[調製濃度]*	一般名又は一般的名称	ニフェカラント塩酸塩 2mg/mL		ニフェカラント塩酸塩 5mg/mL					
		生理食塩液	5%ブドウ糖注射液	生理食塩液	5%ブドウ糖注射液				
シグマート注 12mg [0.3mg/mLブドウ糖注]	ニコランジル	6日後	結	6日後	結	3日後	結	1日後	結
シグマート注 12mg [0.3mg/mL生食]	ニコランジル	3日後	結	3日後	結	1日後	結	1日後	結

*添付文書に示された溶解液で調製し、濃度を[]に示した。

表XIII-4. 1:1の配合後7日迄の肉眼観察で変化が認められなかった薬剤

配合製剤[調製濃度]*	一般名又は一般的名称	配合製剤[調製濃度]*	一般名又は一般的名称
KN3号輸液	乳酸ナトリウム・無機塩類・糖類	ハイカリック液-1号、2号、3号	高カロリー輸液用基本液
アスパラカリウム注 10mEq [カリウムとして40mEq/L]	L-アスパラギン酸カリウム	ピトレシン注射液 20 [0.2バソプレシン単位]	バソプレシン
アトロピン硫酸塩注 0.5mg 「フソー」	アトロピン硫酸塩水和物	注射用フサン 50[10mg/mL]	ナファモスタットメシル酸塩
アミカリック輸液 200mL、500mL	アミノ酸・糖・電解質	プラスアミノ輸液	総合アミノ酸（ブドウ糖加）
アミサリン注 100mg、200mg	プロカインアミド塩酸塩	ペルジピン注射液 10mg [0.2mg/mL]	ニカルジピン塩酸塩
インデラル注射液 2mg	プロプラノロール塩酸塩	ヘルベッサー注射用 50 [10mg/mL]	ジルチアゼム塩酸塩
ヴィーンD輸液	酢酸リンゲル（ブドウ糖加）	ボスミン注 1mg	エピネフリン
注射用エフオーワイ 500 [0.2mg/mL]	ガベキサートメシル酸塩	ポタコールR輸液	乳酸リンゲル（マルトース加）
エホチール注 1mg	エチレフリン塩酸塩	静注用マグネゾール 20mL	硫酸マグネシウム・ブドウ糖
オノアクト点滴注射用 50mg[10mg/mL]	ランジオロール塩酸塩	20%マンニトール注射液 「YD」	D-マンニトール
コアテック注 5mg	オルプリノン塩酸塩	マンニトールS注射液	D-ソルビトール・D-マンニトール
ジギラノゲン注 0.4mg	デスラノシド	ミラクリッド注射液 2万5千単位、5万単位、10万単位	ウリナスタチン
ジゴシン注 0.25mg	ジゴキシシン	ミリスロール注 50mg/100mL	ニトログリセリン
シベノール静注 70mg	シベンゾリンコハク酸塩	ミルリーラK注射液 22.5mg	ミルリノン
ソリタ-T3号輸液、T3号G輸液、T4号輸液	乳酸ナトリウム・無機塩類・糖類	ミルリーラ注射液 10mg	ミルリノン
ソラクトD輸液	乳酸リンゲル（ブドウ糖加）	メキシチール点滴静注 125mg	メキシレチン塩酸塩
ソラクトS輸液	乳酸リンゲル（ソルビトール加）	ラクテックD輸液	乳酸リンゲル（ブドウ糖加）
ソラクトTMR輸液	乳酸リンゲル（マルトース加）	ラクテックG輸液	乳酸リンゲル（ソルビトール加）
ドブトレックス注射液 100mg	ドブタミン塩酸塩	ラクテック注	乳酸リンゲル液
ドブトレックスキット点滴静注用 200mg、600mg	ドブタミン塩酸塩	リスモダンP静注 50mg	リン酸ジソピラミド
ドルミカム注射液 10mg	ミダゾラム	リンゲル液「オーツカ」	リンゲル液
ニトロール注 5mg、点滴静注 50mg バッグ	硝酸イソソルビド	ワソラン静注 5mg	ベラパミル塩酸塩

*調製が必要な配合製剤は添付文書に示された溶解液で調製し、濃度を[]に示した。



販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

トアエイヨー株式会社 本社 / 〒104-0032 東京都中央区八丁堀 3-10-6