

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

不整脈治療剤

ニフェカラント塩酸塩注射剤

シンビット[®] 静注用 50mgShinbit[®] Injection 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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	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） 販売開始年月日：1999年9月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：トーアエイヨー株式会社
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 くすり相談窓口 TEL：0120-387-999 受付時間：9時00分～17時00分（土日、祝日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.toaeyo.co.jp/

本 IF は 2022 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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の提供は、電子媒体を基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改定内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMP の概要…………… 2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、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. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 11

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…………… 16
2. 薬理作用…………… 16

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 21
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 22
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 22
4. 吸収…………… 23
5. 分布…………… 23
6. 代謝…………… 24
7. 排泄…………… 26
8. トランスポーターに関する情報…………… 26
9. 透析等による除去率…………… 27
10. 特定の背景を有する患者…………… 27
11. その他…………… 27

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…………… 28
2. 禁忌内容とその理由…………… 28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 28
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 29
7. 相互作用…………… 30
8. 副作用…………… 31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 40
10. 過量投与…………… 41
11. 適用上の注意…………… 41
12. その他の注意…………… 42

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 43
2. 毒性試験…………… 45

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 48
2. 有効期間…………… 48
3. 包装状態での貯法…………… 48
4. 取扱い上の注意…………… 48
5. 患者向け資材…………… 48

目 次

6. 同一成分・同効薬	48
7. 国際誕生年月日	48
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	48
9. 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	48
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
11. 再審査期間	49
12. 投薬期間制限に関する情報	49
13. 各種コード	49
14. 保険給付上の注意	49
X I. 文献	
1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	50
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	51
X III. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	52
2. その他の関連資料	52

略語表

Al-P	alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
APA	action potential amplitude／活動電位振幅
APD	action potential duration／活動電位持続時間
APD ₅₀	50%再分極時の活動電位持続時間
APD ₇₅	75%再分極時の活動電位持続時間
APD ₉₀	90%再分極時の活動電位持続時間
AST	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度時間曲線下面積
BCO	bilateral carotid occlusion／両側頸動脈閉塞
BUN	blood urea nitrogen／尿素窒素
CK	creatine kinase／クレアチンキナーゼ
CL	clearance／クリアランス
CYP	cytochrome P450／チトクローム P450
DC	direct current／直流通電
ERP	effective refractory period／有効不応期
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase／ γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
i.v.	intravenous／静脈内投与
LD ₅₀	50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
LVdP/dt max	左心室内圧上昇速度
MAPD ₉₀	90%再分極時の单相活動電位持続時間
PCA	passive cutaneous anaphylaxis／受身皮膚アナフィラキシー
PCL	pacing cycle length／ペーシング周期
QTc	corrected QT interval／補正 QT 間隔
RMP (I.4 適正使用に関して周知すべき特性)	risk management plan／医薬品リスク管理計画
RMP (VI.2 薬理作用)	resting membrane potential／静止膜電位
T _{1/2} β	消失相の消失半減期
UDP	uridine diphosphate／ウリジン二リン酸
V _{dc}	中心コンパートメントの分布容積
V _{max}	最大立ち上がり速度
VT	ventricular tachycardia／心室頻拍

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製造販売承認が承継された。

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製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的特性

(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。（「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）

(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。

（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

(3)イヌにおける試験で心機能抑制は認められていない。（「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(4)消失半減期が短く、投与中止により速やかに消失する。（「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(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。（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

<参考>

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。（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

6. RMP の概要

該当しない

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® Injection 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）

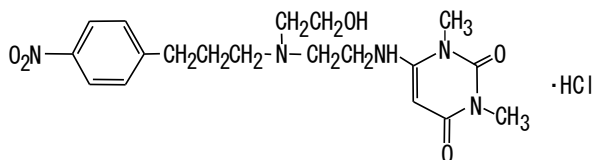
(2) 洋名（命名法）

Nifekalant Hydrochloride（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

K チャネル遮断薬：-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）又は本質

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

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	< 5×10 ⁻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	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、暗所	ポリエチレン袋（気密） ^注	36 ヶ月	規格内	
加速試験	40℃ 75%RH、暗所	ポリエチレン袋（気密） ^注	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	60℃、暗所	シャーレ（開放）	6 ヶ月	規格内
	湿度	25℃ 90%RH、暗所	シャーレ（開放）	6 ヶ月	規格内
		40℃ 75%RH、暗所			
	光	25℃、 白色蛍光灯（1,000lx）	シャーレ（蓋あり）	120 万 lx・hr	規格内

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

(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	保存条件	保存期間	外観	残存率	分解生成物 ^{注2)}
ニフェカラント塩酸塩の 0.2%水溶液	25℃ 暗所	14 日	変化なし	100.0~100.5%	なし
	60℃ 暗所	14 日	無色澄明から淡黄色澄明 に変化した	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	25℃ 暗所	14 日	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)}	25℃ 暗所	14 日	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	25℃ 白色蛍光灯 (1,000lx)	14 日	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

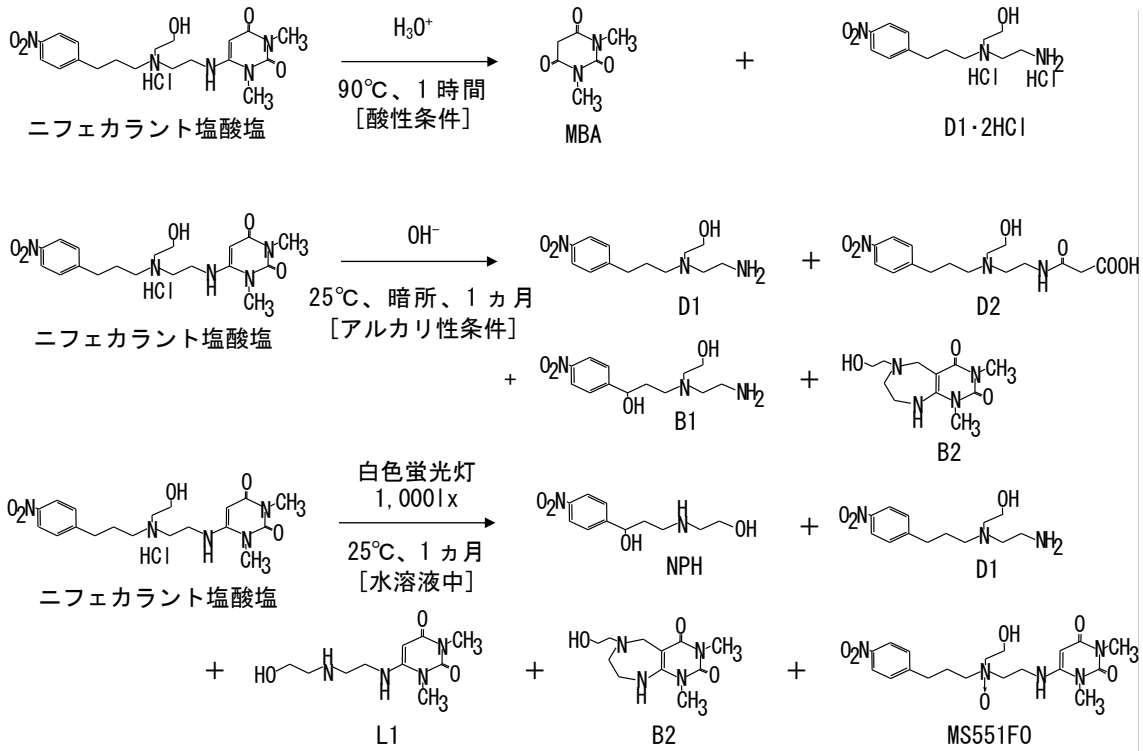
注 1) 水酸化ナトリウム：水：エタノール=10g：200mL：200mL

注 2) ニフェカラント塩酸塩のモル数に対して

Ⅲ. 有効成分に関する項目

<参考>

強制分解生成物



3. 有効成分の確認試験法、定量法

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。

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 $C_{19}H_{27}N_5O_5 \cdot HCl$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥製剤

(2) 製剤の外観及び性状

微黄白色の塊又は粉末であり、本剤1バイアルを日局精製水 10mL に溶かした液 (5mg/mL) は微黄色澄明である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	有効成分 (1 バイアル中)	添加剤 (1 バイアル中)
シンビット静注用 50mg	ニフェカラント塩酸塩 50mg	乳糖水和物 50mg pH 調節剤 適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

6. 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

試験		保存条件	保存形態	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傾向が認められたが、いずれの項目も規格内であった。
加速試験		40℃、暗所	無色バイアル (密封)	6 ヶ月	規格内
苛酷 試験	温度	50℃、暗所	無色バイアル (密封)	6 ヶ月	規格内
		60℃、暗所			
	光	25℃ 白色蛍光灯 (1,000lx)	無色バイアル (密封)	120 万 lx・hr	外観及び溶状の着色（規格外） ^{注)} が認められた。その他の項目は規格内であった。

試験項目：性状（外観、溶状）、確認試験、pH、浸透圧比、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

7. 調製法及び溶解後の安定性

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。（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

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時間まで溶状、pH及び含量に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 100mL	溶状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	4.9	4.9	4.9
	含量 (残存率 (%))	100.0	98.6	97.5
5%ブドウ糖注射液 100mL	溶状	無色澄明	変化なし	変化なし
	pH	4.6	4.6	4.5
	含量 (残存率 (%))	100.0	98.9	98.7

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

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。

配合変化試験結果は「XIII.2. その他の関連資料」参照

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色ガラスバイアル瓶、ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

〈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。

〈用法共通〉

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

心室頻拍、心室細動の緊急救命治療において、発作停止を目的に単回静注が行われる。また、単回静注の作用持続時間は短いため、不整脈発作停止後、その再発を予防するには維持静注が必要となる。そのため、単回静注法と維持静注法を設定した。

用量は致死性の心室性不整脈である心室頻拍及び非致死性の心室性期外収縮に対する成績から設定した。本剤の薬理作用である心筋活動電位持続時間（APD）延長作用は心電図上のQT時間に反映されることから、維持静注法の用量設定においてはQT時間の延長程度を有効性及び安全性の指標として加味した。（「V.5.(3)用量反応探索試験」、「V.5.(4)検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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時間以上の間隔を空けて投与すること。[8.1、8.2、9.8、13.1、13.2、16.1 参照]

7.2 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。[14.2.2 参照]

（解説）

できるだけ低濃度（1mg/mL）での使用が望ましい。（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

国内第 I 相試験（単回静注法）

健康成人男子 17 例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¹⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「〈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。〈用法共通〉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。

国内第 I 相試験（持続静注法）

健康成人男子 6 例を対象に持続静脈内投与試験を実施した。用法及び用量は 0.4mg/kg を 5 分間かけて静注後、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²⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「〈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。〈用法共通〉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

(3) 用量反応探索試験

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。

国内後期第Ⅱ相試験（単回静注法）

心室性期外収縮患者 65 例を対象に本剤 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³⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「〈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。〈用法共通〉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。

一般臨床試験（持続静注法）

心室性期外収縮患者 11 例を対象に維持用量 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。副作用は全例に認められず、安全性に問題はなかった⁴⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<心室頻拍>

国内第Ⅱ相試験

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^{5) 6)}。「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)

副作用は 8 例中 2 例に認められ、下痢と単形性 VT から多形性 VT への移行が 1 例ずつであった。

V. 治療に関する項目

誘発発作抑制試験

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^{9)~8)}。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）

副作用は 36 例の全例に認められなかった。

臨床検査値異常変動が 2 例 4 件あり、LDH 上昇、K 減少、Cl 減少が 1 例、総ビリルビン上昇が 1 例であった。

2) 安全性試験

該当しない

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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 増加」36 件、「AST 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 R on T 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死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て実施した（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）。29 施設と契約し、194 例の調査票を収集した。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 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 増加」8 件、「AST 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、本剤の効能又は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。

V. 治療に関する項目

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 $p=0.2966$)。

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 $p=0.2264$)。

(7) その他

該当しない

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

Vaughan Williams 分類のⅢ群に属する化合物

一般名：アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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。

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^{2+} 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

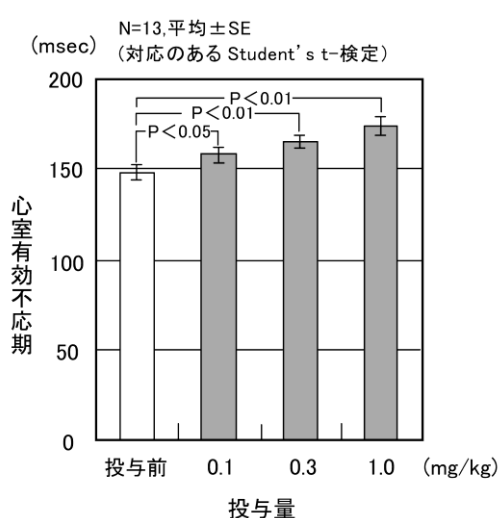
心室性期外収縮患者に本剤を投与したところ、心室の单相活動電位持続時間及び有効不応期の有意な延長が認められたが、心室内伝導速度には影響を及ぼさなかった¹⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

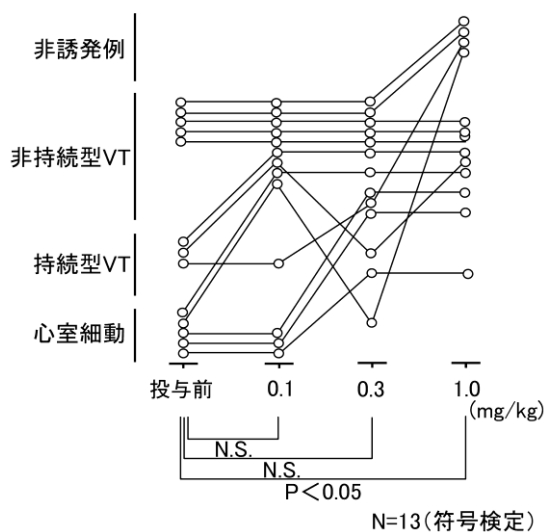
1) 抗不整脈作用

① 心室頻拍・細動の誘発抑制作用 (イヌ)¹⁵⁾

心筋梗塞イヌ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、ニフェカラント 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ト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トの作用



図VI-2. 心室頻拍・細動誘発に対するニフェカラントの抑制作用

VI. 薬効薬理に関する項目

②冠動脈結紮再灌流不整脈の抑制作用 (イヌ) 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、ニフェカラント 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トの抑制作用

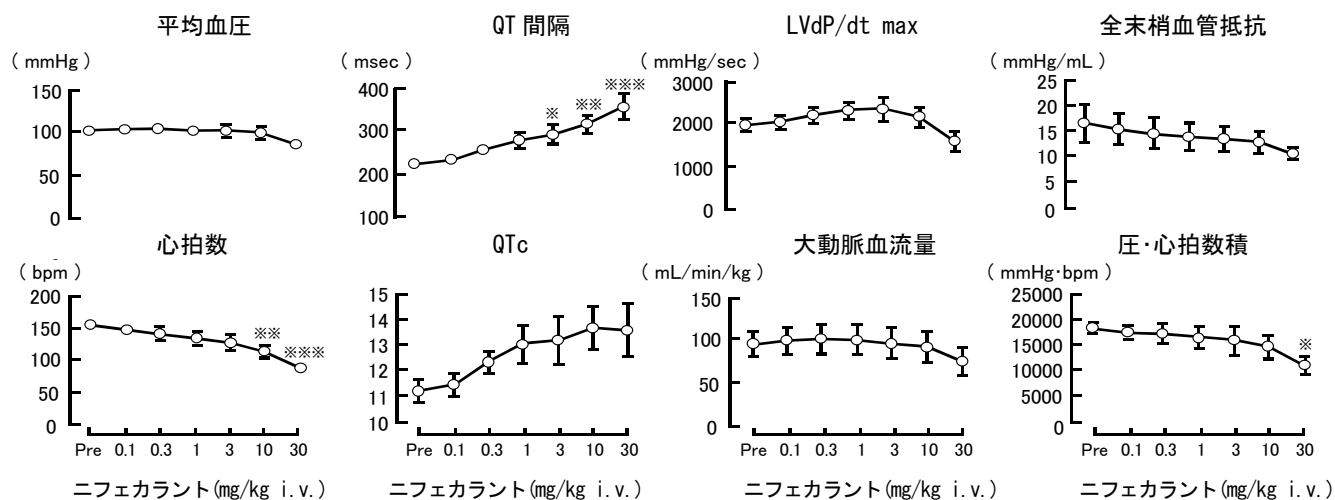
薬物	用量 (mg/kg/min)	心室細動発生率	生存率
生理食塩液	—	10/10 (100%)	0/10 (0%)
ニフェカラント	0.03	5/10 (50%) *	4/10 (40%)

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

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) 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 (左心室内圧上昇速度 LVdP/dt max) 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

平均値±標準誤差、n=5、*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) 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)、HV (特殊心筋) 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臨床における血行動態への作用⁹⁾

電気生理学的検査を施行するリエントリー性持続性心室頻拍患者 5 例に本剤 0.3~0.5mg/kg を 5 分間かけて負荷静注後、0.6~1.0mg/kg/hr で検査終了時まで維持静注を行い、心拍出量、心係数、平均右房圧、肺動脈楔入圧、肺動脈圧に対する作用を検討した。その結果、心機能改善作用の指標となる心拍出量と心係数が増加した。

表VI-2. リエントリー性持続性心室頻拍患者における血行動態の変化

	静注前	静注中
心拍出量 (L/min)	5.13±1.18	5.77±1.17 [※]
心係数 (L/min/m ²)	2.97±0.77	3.41±0.73 [※]
平均右房圧 (mmHg)	2.90±1.98	3.80±2.95
肺動脈楔入圧 (mmHg)	7.40±4.99	7.20±4.78
肺動脈収縮期圧 (mmHg)	23.0±9.1	23.2±12.8
肺動脈拡張期圧 (mmHg)	8.2±4.3	9.8±6.5

平均値±標準偏差、n=5、[※]p<0.05：静注前値との比較 [paired t-test]

注) 本剤の効能又は効果は、生命に危険のある心室頻拍、心室細動で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合である。本剤の承認された用量は、単回静注法は 1 回 0.3mg/kg、維持静注法は 1 時間あたり 0.4mg/kg である。

3) 電気生理学的作用

①心筋活動電位に対する作用 (*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濃度依存的に延長した。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-3. 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	V _{max}
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 ^{※※}

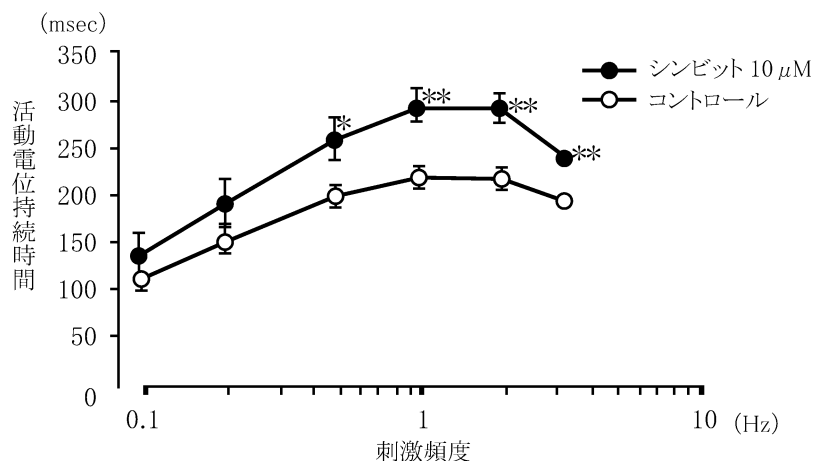
平均値±標準誤差、n=7、[※]p<0.05、^{※※}p<0.01：適用前との比較 [Dunnett's test]

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、V_{max}：最大脱分極速度

VI. 薬効薬理に関する項目

②活動電位持続時間延長作用の頻度依存性 (*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. ニフェカランの活動電位持続時間延長作用における頻度依存性

平均値±標準誤差、n=7、*p<0.05、**p<0.01：適用前との比較 [Student's paired t test]

③心室筋細胞膜電流に対する作用 (*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の影響を検討した。その結果、 $3 \mu M$ では選択的に I_K 電流を遮断するが、 $10 \mu M$ 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-4. ニフェカランの 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%)

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

平均値±標準誤差

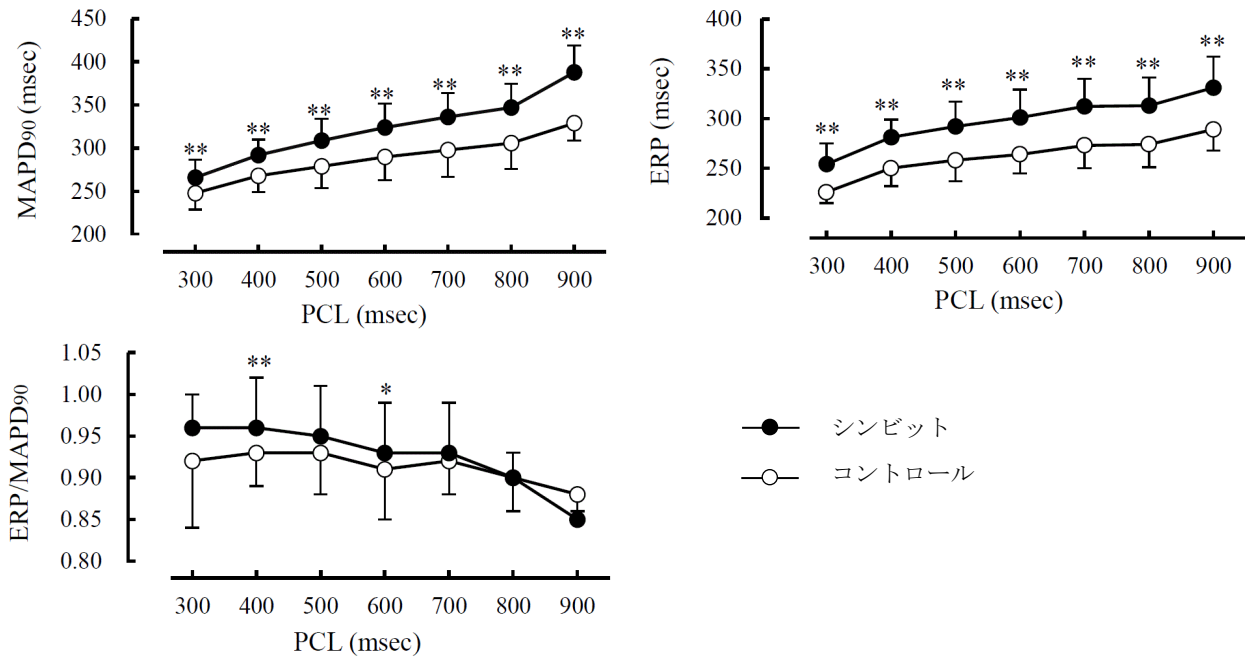
測定条件

I_K	保持電位； -68mV	測定時電位； +2mV	脱分極パルス； 3s
I_{to}	保持電位； -68mV	測定時電位； +12mV	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

VI. 薬効薬理に関する項目

④臨床電気生理¹⁴⁾

心室性期外収縮患者 10 例を対象に本剤 0.4mg/kg を 5 分間かけて負荷静注した後、0.8mg/kg/hr で維持静注し、心室筋不応期に対する影響について検討した。その結果、本剤投与により単相活動電位持続時間 (MAPD₉₀) 及び有効不応期 (ERP) の延長作用は、ペーシング周期 (PCL) が短くなるにつれ減弱したが、ERP/MAPD₉₀ 比はむしろ増加する傾向を示し、高頻脈側においても抗不整脈効果が得られることが示唆された。



図VI-5. 単相活動電位持続時間、有効不応期に及ぼす影響

平均値±標準偏差、n=10、*p<0.05、**p<0.01：コントロールとの比較 [Student's paired t test]

注) 本剤の承認された用量は、単回静注法は 1 回 0.3mg/kg、維持静注法は 1 時間あたり 0.4mg/kg である。

(3)作用発現時間・持続時間

健康成人に本剤 0.003~0.4mg/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¹⁾。

注) 本剤の承認された用量は、単回静注法は 1 回 0.3mg/kg、維持静注法は 1 時間あたり 0.4mg/kg である。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

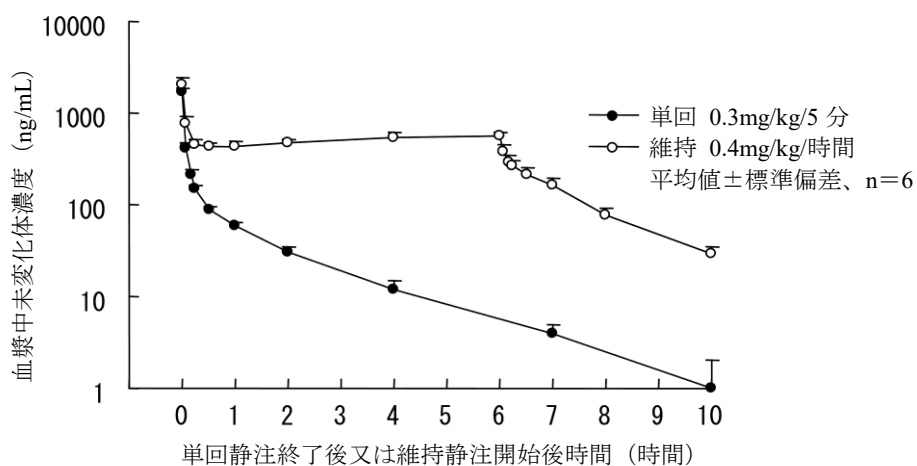
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 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^{注)} を 5 分間かけて単回静注したところ (各 5~6 例)、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 6 例に本剤 0.4mg/kg^{注)} 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²⁾。また、その際の活性代謝物 M2 の薬物動態パラメータを表 VII-2 に示した。



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. 未変化体の薬物動態パラメータ

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

※1) 0.3mg/kg を 5 分間かけて静注した。

平均値±標準偏差、n=6

※2) 0.4mg/kg^{注)} 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。

表VII-2. 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 ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
維持静注	41±27	3.72±2.93	279±117

平均値±標準偏差、n=6

注) 本剤の承認された用量は、単回静注法は 1 回 0.3mg/kg、維持静注法は 1 時間あたり 0.4mg/kg である。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

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^{1), 2)}。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

CL : $0.85 \pm 0.09 \text{L/hr/kg}$ (単回静注^{※1)})¹⁾

$0.78 \pm 0.05 \text{L/hr/kg}$ (維持静注^{※2)})²⁾

※1) 0.3mg/kg を 5 分間かけて静注した。

※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。

注) 本剤の承認された用量は、単回静注法は 1 回 0.3mg/kg、維持静注法は 1 時間あたり 0.4mg/kg である。

(5) 分布容積

V_{dc} : $0.13 \pm 0.01 \text{L/kg}$ (単回静注^{※1)})¹⁾

$0.14 \pm 0.04 \text{L/kg}$ (維持静注^{※2)})²⁾

※1) 0.3mg/kg を 5 分間かけて静注した。

※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。

注) 本剤の承認された用量は、単回静注法は 1 回 0.3mg/kg、維持静注法は 1 時間あたり 0.4mg/kg である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

該当しない

5. 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

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

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

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-3）¹⁹⁾。

表VII-3. 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.
睪臓	6.60±1.46	1.77±0.47	0.17±0.04	N.D.

(次ページへつづく)

VII. 薬物動態に関する項目

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
腎 臓	27.86 \pm 5.81	3.12 \pm 0.74	0.20 \pm 0.02	0.01 \pm 0.01
副 腎	9.04 \pm 1.57	1.31 \pm 0.10	0.10 \pm 0.01	N.D.
胃	4.65 \pm 0.91	1.78 \pm 0.83	0.34 \pm 0.32	0.01 \pm 0.01
小 腸	5.33 \pm 1.51	3.37 \pm 1.95	0.22 \pm 0.14	0.01 \pm 0.02
大 腸	2.77 \pm 0.59	2.30 \pm 0.42	0.40 \pm 0.09	0.06 \pm 0.04
膀 胱	9.30 \pm 5.80	8.11 \pm 6.87	0.24 \pm 0.16	N.D.
精 巢	0.24 \pm 0.04	0.25 \pm 0.01	0.29 \pm 0.07	0.10 \pm 0.01
精 囊	1.76 \pm 0.34	1.17 \pm 0.24	0.24 \pm 0.09	N.D.
前立腺	2.44 \pm 0.75	1.19 \pm 0.38	0.11 \pm 0.08	N.D.
骨 髄	3.42 \pm 0.66	0.95 \pm 0.07	0.06 \pm 0.01	N.D.
皮 膚	1.30 \pm 0.19	0.84 \pm 0.09	0.17 \pm 0.14	0.03 \pm 0.03
筋 肉	2.70 \pm 0.74	1.15 \pm 0.04	0.05 \pm 0.01	N.D.
脂 肪	0.81 \pm 0.13	0.38 \pm 0.08	0.05 \pm 0.01	0.01 \pm 0.02
乳 腺	1.37 \pm 0.26	0.49 \pm 0.11	0.06 \pm 0.02	N.D.

平均値 \pm 標準偏差、n=4、N.D. : 定量限界未満

(6) 血漿蛋白結合率

血清蛋白結合率 : 86.4~94.6% (遠心分離法)¹⁾

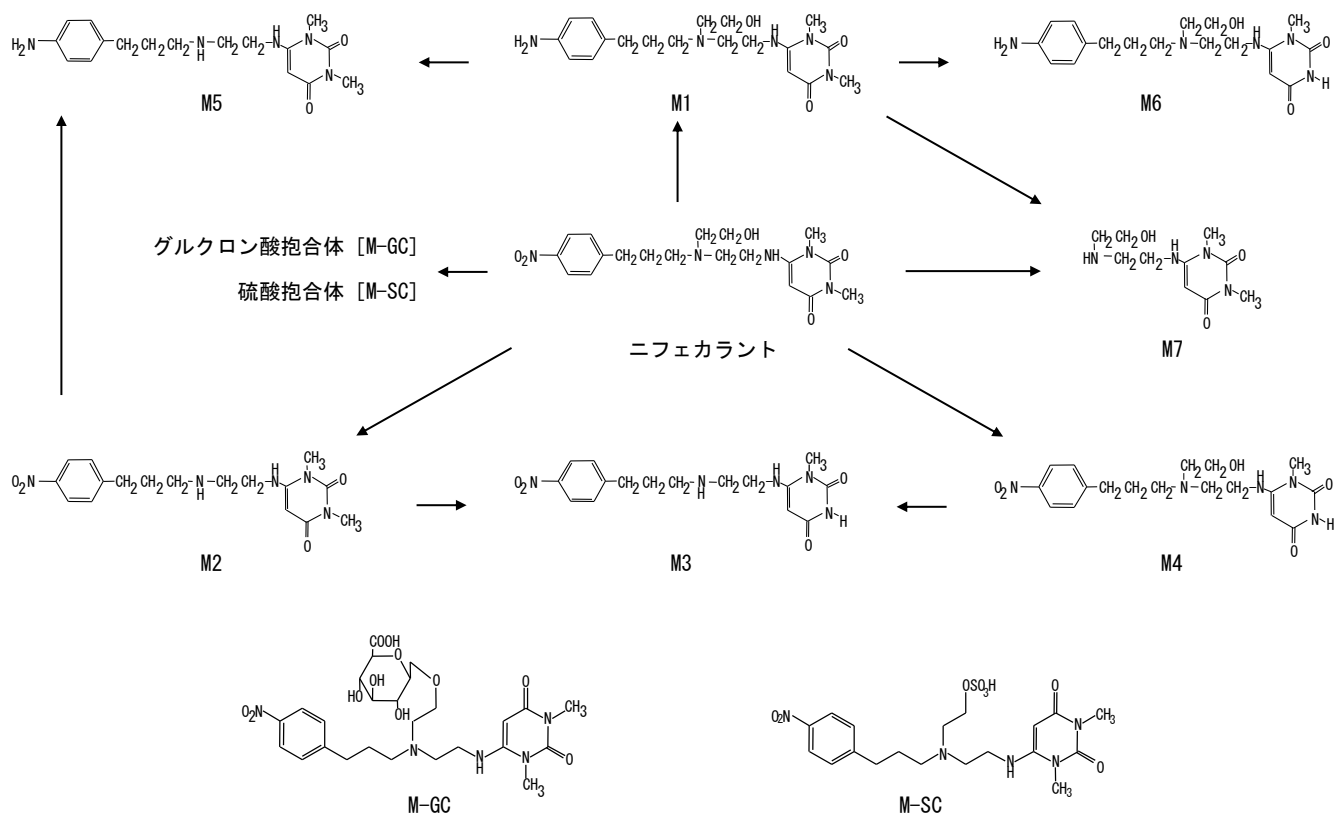
6. 代謝

(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^{1), 2)}。

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⁾。

VII. 薬物動態に関する項目



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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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、他に CYP2B6、2C9、2C18、2C19 も関与することが確認された²¹⁾。

(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活性比、存在比率

イヌブ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ことが示された。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⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

尿及び糞中に排泄される^{1), 2)}。

健康成人男子に本剤 0.1~0.4mg/kg^{注)} を 5 分間かけて単回静注したところ (各 5~6 例)、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)¹⁾。

健康成人男子 6 例に本剤 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)²⁾。

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)

代謝物	尿中排泄率 (% of dose)			
	0.1mg/kg (n=6)	0.2mg/kg (n=4)	0.3mg/kg (n=6)	0.4mg/kg (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±標準偏差

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)

代謝物	尿中排泄率 (% of dose)	
	0.4mg/kg/時間 ^{※1)}	0.8mg/kg/時間 ^{※1)}
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±標準偏差、n=6

※1) 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。

注) 本剤の承認された用量は、単回静注法は 1 回 0.3mg/kg、維持静注法は 1 時間あたり 0.4mg/kg である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

1. 警告

1.1 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。

1.2 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)

1.1 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。

1.2 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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。]

2.2 アミオダロン注射剤、フィンゴリモド塩酸塩又はエリグルスタット酒石酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]

(解説)

2.2 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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[7.1、9.8、16.1 参照]

8.2 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。[7.1、13.1、13.2 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.3 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。
- 8.4 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。
- 8.5 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。[10.2 参照]

(解説)

- 8.1 「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 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。
- 9.1.2 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。
- 9.1.3 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。

(2) 腎機能障害患者

- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 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。

(3) 肝機能障害患者

- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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。

（解説）

「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

（解説）

「VII. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。肝・腎機能が低下していることが多い。
[7.1、8.1、16.1 参照]

（解説）

「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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） [2.2 参照]	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する。
フィンゴリモド塩酸塩 （イムセラ） （ジレニア） [2.2 参照]	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） [2.2 参照]	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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

アミオダロンは本剤同様 K⁺チャン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

10.2 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 [8.5 参照]	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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 催不整脈（3%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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～3%未満	0.1～1%未満	頻度不明
循環器 ^{注)}	QT 時間延長	洞停止、QRS 拡大	洞性徐脈、徐脈、房室ブロック
皮膚		発疹	皮膚潰瘍形成、皮下組織膿瘍
肝臓	ALT 上昇、LDH 上昇	γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、総ビリルビン上昇	AST 上昇
腎臓			BUN 上昇、血中クレアチニン上昇
血液		血小板減少、白血球増加、リンパ球減少、好中球増多	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）
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	ほてり	胸部不快感、胸内熱感、注射部疼痛、あくび、頭重感	CK 上昇、静脈炎、注射部炎症、注射部発赤腫脹、注射部硬結、注射部膿瘍

注) 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。

(解説)

副作用発現頻度は承認時までの臨床試験に基づき記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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 12 件 (3.4%) 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 増加 304 例中 6 例 (2.0%)、LDH 増加 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 (22.16%) 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 (3.86%)、心室性頻脈 48 件 (3.43%)、心室細動 36 件 (2.57%) 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 増加 41 件 (2.93%)、ALT 増加 36 件 (2.57%)、AST 増加 36 件 (2.57%)、心電図 QT 時間延長 34 件 (2.43%) 及び γ-GTP 増加 32 件 (2.29%) 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 増加が認められた。(再審査終了時)

表VIII-1. 承認時までの副作用発現状況

	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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	単回静注法	持続静注法	計
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. 承認時までの臨床検査値異常変動の発現状況

		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 増加	5/225 (2.2%)	1/79 (1.3%)	6/304 (2.0%)
	Al-P 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

	使用成績調査 H11.6.16～H17.6.15
調査施設数 ^{注)}	301
調査症例数	1,399
副作用等の発現症例数	310
副作用等の発現件数	721
副作用等の発現症例率	22.16%

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	症例数(件数) (%)	副作用等の種類	症例数(件数) (%)
血液およびリンパ系障害	5 (0.36)	肝不全	1 (0.07)
貧血	3 (0.21)	肝機能異常	9 (0.64)
播種性血管内凝固	2 (0.14)	高ビリルビン血症	1 (0.07)
心臓障害	151 (10.79)	黄疸	2 (0.14)
心不全	1 (0.07)	肝障害	4 (0.29)
急性左室不全	1 (0.07)	感染症および寄生虫症	3 (0.21)
房室ブロック	4 (0.29)	肺炎	2 (0.14)
完全房室ブロック	1 (0.07)	敗血症	1 (0.07)
右脚ブロック	1 (0.07)	臨床検査	174 (12.44)
心室性期外収縮	5 (0.36)	ALT 減少	1 (0.07)
心室細動	36 (2.57)	ALT 増加	36 (2.57)
心室粗動	1 (0.07)	AST 増加	36 (2.57)
心室性頻脈	48 (3.43)	γ-GTP 増加	32 (2.29)
Torsades de pointes	54 (3.86)	血中 AI-P 増加	24 (1.72)
心房細動	4 (0.29)	血中ビリルビン増加	26 (1.86)
心房粗動	2 (0.14)	血中 LDH 減少	1 (0.07)
上室性期外収縮	2 (0.14)	血中 LDH 増加	41 (2.93)
上室性頻脈	2 (0.14)	血中尿素増加	29 (2.07)
結節性調律	1 (0.07)	血中尿素異常	1 (0.07)
徐脈	7 (0.50)	血中クレアチニン増加	19 (1.36)
頻脈	1 (0.07)	血小板数減少	27 (1.93)
洞性徐脈	9 (0.64)	血小板数増加	4 (0.29)
洞停止	6 (0.43)	赤血球数減少	14 (1.00)
洞房ブロック	1 (0.07)	白血球数減少	2 (0.14)
心停止	4 (0.29)	白血球数増加	12 (0.86)
心原性ショック	1 (0.07)	好酸球百分率増加	2 (0.14)
胃腸障害	2 (0.14)	ヘモグロビン減少	15 (1.07)
下痢	1 (0.07)	ヘマトクリット減少	14 (1.00)
胃腸出血	1 (0.07)	総蛋白減少	15 (1.07)
全身障害および投与局所様態	5 (0.36)	血中アルブミン減少	12 (0.86)
注射部位炎症	1 (0.07)	血中 Cl 減少	7 (0.50)
注射部位静脈炎	1 (0.07)	血中 Cl 増加	3 (0.21)
多臓器不全	3 (0.21)	血中 K 減少	6 (0.43)
肝胆道系障害	18 (1.29)	血中 K 増加	7 (0.50)
肝臓うっ血	1 (0.07)	血中 Na 減少	7 (0.50)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	症例数(件数) (%)
血中 Na 増加	5 (0.36)
血中尿酸減少	2 (0.14)
血中尿酸増加	3 (0.21)
C-反応性蛋白増加	2 (0.14)
血中 CK 増加	25 (1.79)
CK 減少	1 (0.07)
血圧低下	4 (0.29)
心電図 QRS 延長	1 (0.07)
心電図 QT 補正間隔延長	1 (0.07)
心電図 QT 延長	34 (2.43)
心電図 R on T 現象	2 (0.14)
心電図変化	1 (0.07)
代謝および栄養障害	2 (0.14)
低アルブミン血症	1 (0.07)
低ナトリウム血症	1 (0.07)
低蛋白血症	1 (0.07)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.07)
横紋筋融解	1 (0.07)
神経系障害	2 (0.14)
痙攣	1 (0.07)
神経系障害	1 (0.07)
腎および尿路障害	10 (0.71)
腎障害	1 (0.07)
腎不全	2 (0.14)
腎機能障害	7 (0.50)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.07)
発疹	1 (0.07)
血管障害	5 (0.36)
低血圧	1 (0.07)
血管炎	1 (0.07)
血行動態不安定	1 (0.07)
血管障害	2 (0.14)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-4. 特別調査における副作用・感染症の発現状況

	特別調査
調査施設数	28
調査症例数	191
副作用の発現症例数	47
副作用の発現件数	96
副作用の発現症例率	24.6%

副作用の種類	症例数(件数) (%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)
貧血	1 (0.5)
心臓障害	13 (6.8)
第一度房室ブロック	1 (0.5)
第二度房室ブロック	1 (0.5)
心室性頻脈	4 (2.1)
心房細動	1 (0.5)
心房粗動	1 (0.5)
Torsades de pointes	3 (1.6)
上室性頻脈	1 (0.5)
洞性徐脈	1 (0.5)
洞停止	3 (1.6)
心臓内血栓	1 (0.5)
頻脈性固有心室調律	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	2 (1.0)
投与部位紅斑	1 (0.5)
投与部位疼痛	1 (0.5)
注射部位静脈炎	1 (0.5)
カテーテル留置部位疼痛	2 (1.0)
肝胆道系障害	1 (0.5)
肝機能異常	1 (0.5)
臨床検査	34 (17.8)
ALT 減少	1 (0.5)
ALT 増加	8 (4.2)
AST 増加	6 (3.1)
γ-GTP 増加	3 (1.6)
血中 AI-P 増加	3 (1.6)
血中ビリルビン減少	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	4 (2.1)
血中 LDH 異常	1 (0.5)
血中 LDH 増加	4 (2.1)
血中尿素増加	2 (1.0)
血中クレアチニン増加	4 (2.1)
血小板数減少	2 (1.0)
赤血球数減少	1 (0.5)
赤血球数増加	1 (0.5)
白血球数減少	1 (0.5)

副作用の種類	症例数(件数) (%)
白血球数増加	3 (1.6)
ヘモグロビン増加	1 (0.5)
ヘマトクリット減少	1 (0.5)
ヘマトクリット増加	1 (0.5)
総蛋白減少	1 (0.5)
血中 Cl 減少	3 (1.6)
血中 K 減少	1 (0.5)
血中 Na 減少	2 (1.0)
血中尿酸減少	1 (0.5)
血中 CK 異常	1 (0.5)
心電図 QRS 延長	1 (0.5)
心電図 QT 補正間隔延長	2 (1.0)
心電図 QT 延長	9 (4.7)
腎および尿路障害	1 (0.5)
腎機能障害	1 (0.5)
血管障害	1 (0.5)
静脈炎	1 (0.5)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆患者背景別副作用発現頻度一覧

表VIII-5. 承認時の患者背景別副作用発現状況

患者背景		単回静注法		持続静注法	
		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 分類	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	

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

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)		

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)
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)		
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)		

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)
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 —		
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 —		

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)
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 —		
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 —		

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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。[7.1、8.2 参照]

13.2 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。[7.1、8.2 参照]

（解説）

13.1 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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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）。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。[7.2 参照]

（解説）

14.1 溶解後の安定性試験結果は「Ⅳ. 6. 溶解後の安定性」の項参照

14.2.1 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。

14.2.2 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。配合変化試験結果は「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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	<i>in vitro</i>	1×10^{-9} ~ 1×10^{-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 ノルエピネフリン昇圧 アセチルコリン、ヒスタ ミン、イソプロテレノ ールの降圧 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	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-7} \sim$ 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	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-7} \sim$ 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	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-7} \sim$ 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	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-7} \sim$ 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	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-7} \sim$ 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	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-7} \sim$ 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)	ユーグロブリン溶解時間	i.v.	10、30、 100	作用しなかった
血小板凝集	ウサギ (5)	Born 法	<i>in vitro</i>	1×10^{-5} 、 1×10^{-4} (M)	作用しなかった

IX. 非臨床試験に関する項目

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・オキシダーゼ法	i.v.	10、30、 100	作用しなかった

(3) 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⁾。

ビーグルイヌ（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)

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) 遺伝毒性試験

ニフェカランは高用量（1,000 μg/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、ニフェカランには変異原性はあるがその作用は弱いと考えられた²⁷⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

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) 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ト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²⁸⁾。

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²⁹⁾。

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³⁰⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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³¹⁾。

(6) 局所刺激性試験

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³²⁾。

(7) 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

有効期間：5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 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

7. 国際誕生年月日

1999年6月16日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 シンビット注 ^{注)}	1999年6月16日	21100AMZ00518	1999年8月13日	1999年9月9日
販売名変更 シンビット静注用 50mg	2005年3月4日	21700AMZ00310000	2005年6月10日	2005年8月26日

注) 経過措置期限 2006年3月31日

9. 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

10. 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。

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

1999年6月16日～2005年6月15日（6年、終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
シンビット静注用 50mg	2129407D1030	2129407D1030	102625206	620002584

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 加藤貴雄ほか: 臨床医薬. 1997; 13(7): 1659-1674
- 2) 加藤貴雄ほか: 臨床医薬. 1997; 13(7): 1675-1687
- 3) 加藤和三ほか: 臨床医薬. 1997; 13(7): 1711-1725
- 4) 本田俊弘ほか: 臨床医薬. 1997; 13(7): 1799-1810
- 5) 加藤和三ほか: 臨床医薬. 1997; 13(7): 1689-1710
- 6) 大西 哲ほか: 臨床医薬. 1997; 13(7): 1759-1771
- 7) 桜田春水ほか: 臨床医薬. 1997; 13(7): 1773-1787
- 8) 青沼和隆ほか: 臨床医薬. 1997; 13(7): 1789-1797
- 9) Katoh T, et al.: Circ J. 2005; 69(10): 1237-1243 (PMID : 16195624)
- 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. 1993; 30(1): 37-44
- 12) Nakaya H, et al.: Br J Pharmacol. 1993; 109(1): 157-163 (PMID : 7684298)
- 13) Sato R, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1995; 274(1): 469-474 (PMID : 7616432)
- 14) 坂東重信ほか: 日本臨床生理学会雑誌. 1997; 27(5): 305-310
- 15) Kamiya J, et al.: Jpn J Pharmacol. 1992; 58(2): 107-115 (PMID : 1507517)
- 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. 1996; 31(6): 963-974 (PMID : 8759253)
- 18) 平田 宏ほか: 薬理と臨床. 1997; 7(3): 441-451
- 19) 平田 宏ほか: 薬理と臨床. 1997; 7(3): 407-427
- 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) 神谷譲二ほか: 薬理と臨床. 1997; 7(3): 389-405
- 24) Munt P L, et al.: 薬理と臨床. 1997; 7(3): 241-253
- 25) 茅野理也ほか: 薬理と臨床. 1997; 7(3): 255-276
- 26) 北島省吾ほか: 薬理と臨床. 1997; 7(3): 277-313
- 27) 御園 等ほか: 薬理と臨床. 1997; 7(3): 379-388
- 28) 麻生 直ほか: 薬理と臨床. 1997; 7(3): 315-325
- 29) 麻生 直ほか: 薬理と臨床. 1997; 7(3): 327-346
- 30) 麻生 直ほか: 薬理と臨床. 1997; 7(3): 347-354
- 31) 麻生 直ほか: 薬理と臨床. 1997; 7(3): 355-370
- 32) 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]
- 33) Munt P L, et al.: 薬理と臨床. 1997; 7(3): 371-377

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。(2022年6月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

シンビット静注用 50mg 配合変化試験結果

14. 適用上の注意

14.1 (略)

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 (略)

14.2.2 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。

本剤をニフェカレ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、適宜調製した市販の注射剤と容量比 1 : 1 で配合し、室温、室内散乱光下で外観、pH 及び含量について、配合直後、1 時間後、3 時間後に観察を行った。結果は以下のとおりであった（1997 年 7～8 月実施：表 X III-1）。

表 X III-1. 配合変化試験結果

製品名 [調製濃度／溶解液]	成分名	配合 3 時間後
イノバン注 [0.8mg/mL／5%ブドウ糖注射液]	ドパミン塩酸塩	ニフェカレント塩酸塩の含量低下が認められた。
カタボン Hi	ドパミン塩酸塩	ニフェカレント塩酸塩の含量低下が認められた。

(注) 製品名は試験当時の名称を記載

XIII. 備考

本剤をニフェカラント塩酸塩の濃度が2mg/mL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、適宜調製した市販の輸液又は注射剤と容量比1:1で配合し、外観について、配合直後、3時間後、8時間後、1日後、以降毎日7日後まで観察を行った。結果は以下のとおりであった（2002年12月実施：表XIII-2、XIII-3）。

表XIII-2. 1:1の配合7日後までに外観変化が認められた薬剤

結：結晶析出、白：白濁

製品名 [調製濃度/溶解液]	成分名	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4号	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
アデホス-L コーワ注4号 [0.4mg/mL/5%ブドウ糖注射液]	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	3時間後	結	3時間後	結
ヴィーンF注	酢酸リンゲル液	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	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
シグマート注12mg [0.3mg/mL/生理食塩液]	ニコランジル	3日後	結	3日後	結	1日後	結	1日後	結
シグマート注12mg [0.3mg/mL/5%ブドウ糖注射液]	ニコランジル	6日後	結	6日後	結	3日後	結	1日後	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100mg [10mg/mL/注射用水、 生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液]	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
タンボコール注50mg [5mg/mL/5%ブドウ糖注射液]	フレカイニド酢酸塩	3時間後	結	変化なし		3時間後	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
ノボ・ヘパリン注1000	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-P	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84-P	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100mg注	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/添付溶解液]	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

(注) 製品名は試験当時の名称を記載

XIII. 備考

表XIII-3. 1:1の配合7日後までに外観変化が認められなかった薬剤

製品名 [調製濃度/溶解液]	成分名	製品名 [調製濃度/溶解液]	成分名
アスパラ K 注射液 [40mEq/L/注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液]	L-アスパラギン酸カリウム	ハイカリック液-1号、2号、3号	高カロリー輸液用基本液
硫酸アトロピン注射液	アトロピン硫酸塩水和物	ピトレシン注射液 [0.2 単位/mL/5%ブドウ糖注射液]	バソプレシン
アミサリン注	プロカインアミド塩酸塩	注射用フサン 50 [10mg/mL/5%ブドウ糖注射液]	ナファモスタットメシル酸塩
インデラル注射液 2mg	プロプラノロール塩酸塩	プラスアミノ	総合アミノ酸 (ブドウ糖加)
ヴィーン D 注	酢酸リンゲル液 (ブドウ糖加)	ペルジピン注射液 10mg [0.2mg/mL/生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液]	ニカルジピン塩酸塩
注射用エフオーワイ [0.2mg/mL/5%ブドウ糖注射液又はリンゲル液]	ガベキサートメシル酸塩	ヘルベッサー注射用 50 [10mg/mL/生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液]	ジルチアゼム塩酸塩
エホチール注射液	エチレフリン塩酸塩	ボスミン注	アドレナリン
注射用オノアクト 50 [10mg/mL/生理食塩液]	ランジオロール塩酸塩	ポタコール R	乳酸リンゲル液 (マルトース加)
カプロシン注	ヘパリンカルシウム	マグネゾール	硫酸マグネシウム・ブドウ糖
KN 補液 3B	維持液/乳酸ナトリウム・無機塩類・糖類	20% マンニトール注射液 「日研」	D-マンニトール
コアテック注 5mg	オルプリノン塩酸塩水和物	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 C 注射液	デスラノシド	ミリスロール注 50mg	ニトログリセリン
ジゴシン注	ジゴキシン	ミルリーラ注射液 10mg	ミルリノン
シベノール注射液	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、T3号G、T4号	乳酸ナトリウム・無機塩類・糖類	メキシチール注射液	メキシレチン塩酸塩
ソルラクト D	乳酸リンゲル液 (ブドウ糖加)	ラクテック注	乳酸リンゲル液
ソルラクト S	乳酸リンゲル液 (ソルビトール加)	ラクテック D 注	乳酸リンゲル液 (ブドウ糖加)
ソルラクト TMR	乳酸リンゲル液 (マルトース加)	ラクテック G 注	乳酸リンゲル液 (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	リスモダン P 注	リン酸ジソピラミド
ドブトレックス K 注 200mg、600mg	ドブタミン塩酸塩	リンゲル液	リンゲル液
ドルミカム注	ミダゾラム	ワソラン注	ベラパミル塩酸塩
ニトロール注 5mg、50mg	硝酸イソソルビド		

(注) 製品名は試験当時の名称を記載