



不整脈治療剤

劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

日本薬局方 シベンゾリンコハク酸塩錠

シベノール[®]錠50mg

シベノール[®]錠100mg

Cibenol[®] Tablets 50mg・100mg

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。

(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

	50mg	100mg
承認番号	20200AMZ00947	20200AMZ00946
薬価収載	1990年11月	
販売開始	1991年1月	
再審査結果	1998年3月	
効能追加	1994年9月	

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】*

1. 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者
[心停止を起こすおそれがある。]
2. うっ血性心不全のある患者
[心機能抑制作用及び催不整脈作用により、心不全を悪化させるおそれがある。また、循環不全により肝・腎障害があらわれるおそれがある。]
3. 透析中の患者
[急激な血中濃度上昇により意識障害を伴う低血糖などの重篤な副作用を起こしやすい。(本剤は透析ではほとんど除去されない。)]
4. 緑内障、尿貯留傾向のある患者
[抗コリン作用を有するため症状を悪化させるおそれがある。]
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- *6. 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、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
[「相互作用」の項参照]

【用法・用量】

通常、成人にはシベンゾリンコハク酸塩として、1日300mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合には450mgまで増量し、1日3回に分けて経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)本剤は下記のとおり腎機能障害患者では血中濃度が持続するので、血清クレアチニン値 (Scr) を指標とした障害の程度に応じ投与量を減じるなど用法・用量の調整をすること。なお、透析を必要とする腎不全患者には投与しないこと。(本剤は透析ではほとんど除去されない。)
 - ・軽度～中等度障害例 (Scr : 1.3~2.9mg/dL) : 消失半減期が腎機能正常例に比し約1.5倍に延長する。
 - ・高度障害例 (Scr : 3.0mg/dL以上) : 消失半減期が腎機能正常例に比し約3倍に延長する。(「薬物動態」の項参照)
- (2)高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、少量 (例えば1日150mg) から開始するなど投与量に十分に注意し、慎重に観察しながら投与すること。(「高齢者への投与」の項参照)

【組成・性状】

販売名	シベノール錠50mg	シベノール錠100mg				
成分・含量 (1錠中)	日本薬局方 シベンゾリンコハク酸塩 50mg	日本薬局方 シベンゾリンコハク酸塩 100mg				
添加物	カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ジメチルポリシロキサン (内服用)、カルナウバロウ					
剤形・色調	白色のフィルムコーティング錠					
識別コード	302	-				
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
大きさ	直径 約6.1mm 厚さ 約3.1mm 重量 約92mg		直径 約7.1mm 厚さ 約3.6mm 重量 約143mg			

【使用上の注意】*

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1)基礎心疾患 (心筋梗塞、弁膜症、心筋症等) のある患者
 - (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
 - (3)著明な洞性徐脈のある患者
 - (4)重篤な肝機能障害のある患者
 - (5)腎機能障害のある患者
[蓄積しやすい傾向があるので、少量から開始するなど投与量に十分に注意し、慎重に観察しながら投与すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]
 - (6)高齢者
[腎機能が低下していることが多いので、腎機能障害のある患者に準じて投与すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照)]
 - (7)治療中の糖尿病患者
[低血糖があらわれるおそれがあるので、血糖値に注意すること。]

【効能・効果】

下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合
頻脈性不整脈

- (8) 血清カリウム低下のある患者
[催不整脈作用が誘発されやすいので、心電図変化に注意すること。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比を定期的に調べる。PQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。
特に、次の患者又は場合には、心停止に至ることがあるので、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。
- 1) 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）があり、心不全を来すおそれのある患者（心室頻拍、心室細動が発現するおそれが高いので、開始後1～2週間は入院させること。）
 - 2) 高齢者（入院させて開始することが望ましい。）
 - 3) 他の抗不整脈薬との併用（有効性、安全性が確立していない。）
 - 4) 腎機能障害のある患者
[本剤は腎臓からの排泄により体内から消失する薬剤であり、血中濃度が高くなりやすい。特に透析を必要とする腎不全患者では、急激に血中濃度が上昇するおそれがあるので投与しないこと。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照）]
- (2) 本剤の投与中は、臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、血糖検査等）を定期的に行い、必要に応じて適宜本剤の血中濃度を測定すること。異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。特に高齢者及び腎機能障害患者では、血中濃度上昇により低血糖が、また、基礎心疾患のある患者では、心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって肝・腎障害があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。
- (3) 本剤は心臓ペースメーキング閾値を上昇させる場合があるので、恒久的ペースメーカー使用中、あるいは一時的ペースメーキング中の患者に対しては十分注意して投与すること。また、ペースメーカー使用中の患者に投与する場合は適当な間隔でペースメーキング閾値を測定すること。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こと。
- (4) 本剤には抗コリン作用があり、その作用に基づくと思われる排尿障害、口渇、霧視、視調節障害等の症状があらわれることがあるので、このような場合には減量するか投与を中止すること。
- (5) 1日用量450mgを超えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。
- (6) めまい、ふらつき、低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

3. 相互作用

本剤は尿中に未変化体として55～62%排泄される。また、肝において主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

(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
* パルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ） モキシフロキサシン塩酸塩（アベロックス） トレミフェンクエン酸塩（フェアストン） フィンゴリモド塩酸塩（イムセラ、ジレニア） エリグルスタット酒石酸塩（サデルガ）	心室頻拍（Torsades de Pointesを含む）、QT延長を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により相加的に作用が増強するおそれがある。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-受容体遮断剤 プロプラノロール	本剤の作用が増強される可能性がある。	機序は明らかではないが、動物実験において本剤とこれらの薬剤との併用による作用増強の可能性が報告されている。
* 糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニル尿素系薬剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 GLP-1受容体作動薬 DPP-4阻害剤 SGLT2阻害剤 等	低血糖があらわれるおそれがある。	動物実験において、本剤高用量投与時にインスリン分泌亢進が認められるとの報告があり、これらの薬剤との併用により血糖降下作用が増強される可能性がある。

4. 副作用

総症例数4,452例中、352例（7.91%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は口渇29件（0.65%）、低血糖、胃部不快感、ふらつき及びALT（GPT）上昇が各13件（0.29%）であった。

（再審査結果通知：1998年3月）

(1) 重大な副作用

- 1) 催不整脈作用：心室細動（0.1%未満）、心室頻拍（Torsades de Pointesを含む）、上室性不整脈（各0.1～5%未満）があらわれ、心停止に至る場合もあるので、定期的に心電図検査を行い、異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、抗不整脈薬を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 2) ショック、アナフィラキシー：ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、血圧低下、発疹、浮腫等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 心不全：心不全（0.1～5%未満）、心原性ショック（0.1%未満）があらわれることがあるので、定期的に心機能検査を行い、異常な変動が観察された場合には、投与を中止し、ドパミンの投与等適切な処置を行うこと。

- 4) **低血糖**：低血糖（0.1～5%未満）があらわれることがあるので、定期的に血糖値測定を行うこと。また低血糖が疑われる症状（脱力・倦怠感、発汗、冷感、意識障害、錯乱等）がみられた場合には、投与を中止し、必要に応じブドウ糖を投与すること。
- 5) **循環不全による肝障害**：本剤の心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって重篤な肝障害（トランスアミナーゼ、LDHの急激な上昇を特徴とするショック肝：0.1%未満）があらわれることがある。このような場合には、投与を中止し、早急にドパミンの投与等心機能改善のための処置を行うとともに、必要に応じ肝庇護療法など適切な処置を行うこと。なお、このような症例では、腎障害を伴うことがある。
- 6) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **顆粒球減少、白血球減少、貧血、血小板減少**：このような副作用（各0.1%未満）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こと。
- 8) **間質性肺炎**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎（頻度不明）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投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器 ^{注1)}	PQ延長、QRS幅延長、QTc延長、房室ブロック、脚ブロック、動悸	洞結節機能低下、徐脈、血圧低下
肝臓 ^{注2)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	AI-P上昇
泌尿器 ^{注3)}	尿閉、排尿困難等の排尿障害	
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇
眼 ^{注3)}		光視症、霧視等の視調節障害
過敏症 ^{注4)}	発疹	紅斑、そう痒感
精神神経系	頭痛、頭重、めまい、ふらつき、眠気、振戦	立ちくらみ、幻覚
消化器	口渇、食欲不振、便秘、悪心、嘔吐、腹痛、腹部不快感	口内炎
その他	脱力感、倦怠感、冷汗	胸部圧迫感、息切れ、関節痛、鼻乾燥、インポテンス

注1) 定期的に心電図検査、血圧測定を行い異常な変動が観察された場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

注2) 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こと。

注3) このような症状が発現した場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

注4) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、定期的に心電図検査等を行い、PQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。（「薬物動態」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) **妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) **授乳婦**：授乳中の婦人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。
[動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、プロムフェノールブルー系試験紙法での尿蛋白検査では偽陽性を呈することがあるので、スルフォサリチル酸法を用いること。

9. 過量投与

症状：主として心電図の変化、特にQRS幅の著しい延長と心原性ショック等の心抑制症状の併発がみられる。また、腎不全があり、本剤の血中濃度が非常に高い場合は低血糖を起こしやすく、また、まれに筋無力症（呼吸筋を含む）を起こすおそれがある。

処置：心電図、呼吸、血圧の監視及び一般的維持療法を行う。

本剤は透析ではほとんど除去されないため、中毒時の治療法としては透析は有効ではない。

- ・催吐、胃洗浄
- ・過量投与の治療法としては、乳酸ナトリウムを必要に応じカリウムとともに持続注入する。
- ・心抑制症状に対しては必要に応じてドパミン、ドブタミン、イソプレナリン等の投与を行う。
- ・ブロックがあればペースメーカーを装着する。また、薬剤で効果がみられない心電図異常に対してはペースメーカーを装着するか電気ショックを行うなど必要に応じた処置を行う。
- ・低血糖がみられている場合は、ブドウ糖の投与を行う。

10. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

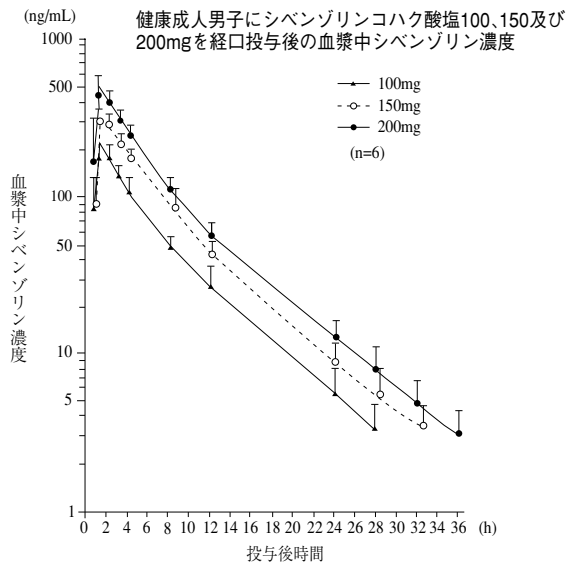
1. 血中濃度

(1) 健康成人男子にシベンゾリンコハク酸塩100、150、200mgを単回経口投与した場合、血漿中濃度は下図のとおりである。

血漿中濃度は投与量の増加に比例して増大するが、消失半減期は投与量によって変化しない。¹⁾

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (h)
100mg	1.5±0.5	201±39	5.28±0.60
150mg	1.5±0.5	311±43	5.51±0.74
200mg	1.3±0.5	478±120	5.63±0.44

(n=6、平均±S. D.)



- (2) シベンゾリンコハク酸塩150mgを1日3回ずつ反復経口投与した場合、2日目には定常状態に達し、そのときの血漿中濃度は単回投与時の1.2~1.5倍であった。²⁾
- (3) 高齢者³⁾及び腎機能障害患者⁴⁾ではシベンゾリンの血漿中濃度の消失半減期は、健康成人に比べ延長した。

2. 代謝及び排泄

健康成人に100、150、200mgを単回経口投与した場合、投与後48時間までに未変化体シベンゾリンとして55~62%が尿中に排泄された。¹⁾

また、外国において健康成人に、¹⁴C標識シベンゾリンコハク酸塩153mgを単回経口投与した場合、尿中への放射能排泄率は最初の24時間で投与量の75.4%、6日間で85.7%であった。糞便中へは6日間で投与量の13.2%が排泄された。なお、ヒトでの代謝物は最初の24時間尿中にデヒドロ体と*p*-ヒドロキシ体がそれぞれ2.8%及び3.4%(抱合体を含む)排泄された。⁵⁾

¹⁴C標識シベンゾリンをヒト肝ミクロゾーム又はヒトCYP発現系ミクロゾームと反応させ、代謝反応に關与するP450分子種を検討した結果、*p*-ヒドロキシ体及びデヒドロ体の生成にはそれぞれCYP2D6及びCYP3A4(一部CYP2D6)が主に關与していることが示唆された。⁶⁾

【参考】

乳汁中移行

哺育中のラットに¹⁴C標識シベンゾリンコハク酸塩を10mg/kg経口投与した後の乳汁中濃度は血漿中濃度とほぼ同程度かそれより低い濃度であった。⁷⁾

【臨床成績】

心室性不整脈275例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 心室性期外収縮を対象とした多施設二重盲検群間比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。⁸⁾
2. 心室性期外収縮に対しては効果判定総症例234例中145例(有効率62.0%)が有効であった。
3. 心室性期外収縮患者での試験では、本剤の最小有効血漿中濃度は277~329ng/mLであることが確認されている。³⁾

また、上室性不整脈461例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 上室性期外収縮を対象とした多施設二重盲検群間比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。⁹⁾
2. 上室性不整脈(上室性期外収縮、発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動)に対しては効果判定総症例408例中280例(有効率68.6%)が有効であった。

【薬効薬理】

1. 不整脈モデルに対する作用

(1) 電気刺激による不整脈^{10,11)}

麻酔ネコにおいて、心室細動を生ずる電気刺激閾値を増加させる。また、冠動脈結紮により心筋梗塞を作成したイヌにおいても、電気刺激による心室細動を抑制する。

(2) 薬物投与による不整脈^{10,12)}

麻酔ラットないし麻酔イヌにおいて、アコニチン、ウワバイン及びアドレナリンにより惹起された心室性不整脈を抑制する。

(3) 冠動脈結紮による不整脈^{10,12)}

イヌにおいて、冠動脈二段階結紮により惹起される心室性不整脈を抑制し、その効果はジソピラミドに比べ強く、持続的である。

2. 電気生理学的作用^{10,13~15)}

ウサギ、イヌ、モルモット及びカエルの各種摘出心筋標本で、Vaughan Williamsらの分類でのクラスI型(心筋活動電位の最大脱分極速度の抑制)の作用を示し、この抑制開始速度のキネティックスは中程度である。なお、活動電位の持続時間の延長及び高濃度において内向きCa²⁺電流の抑制作用を示す。また、低酸素によって惹起される心房活動電位の持続時間の短縮を抑制する。

3. 心筋代謝に対する作用¹⁶⁾

麻酔イヌにおいて、心筋虚血による心筋ATP含量の低下、乳酸含量の増加及び心筋アシドーシスに対して改善作用を示す。

4. 心行動態に対する作用

(1) 抗不整脈作用発現量では心行動態に対して特に障害となる影響を及ぼさない。すなわち麻酔イヌあるいは冠動脈狭窄イヌにおいて心筋収縮力、心拍出量及び左心室仕事量に対する抑制作用はジソピラミドよりも弱く、また、左心室内圧max dp/dtに対して影響を及ぼさない。¹⁷⁾

(2) 心室性不整脈患者において、本剤300~450mg/日を2~4週間投与した場合、左心室機能、血圧及び心拍数に特に明らかな変化はみられない。¹⁸⁾

5. 腎動脈及び冠動脈血流量に対する作用

腎動脈及び冠動脈血流量に対しても特に明らかな影響を及ぼさない(イヌ)。^{19,20)}

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シベンゾリンコハク酸塩 (Cibenzoline Succinate)

化学名：2- [(1*RS*)-2,2-Diphenylcyclopropan-1-yl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole monosuccinate

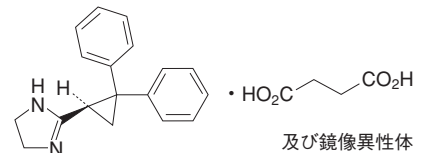
分子式：C₁₈H₁₈N₂・C₄H₆O₄

分子量：380.44

融点：163~167°C

分配係数：1.26×10⁻¹ (1-オクタノール/水系)

構造式：



性状：シベンゾリンコハク酸塩は白色の結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にやや溶けにくい。本品のメタノール溶液(1→10)は旋光性を示さない。

【包装】

シベノール錠50mg	100錠 (PTP)
	500錠 (PTP)
	1,000錠 (PTP、バラ)
シベノール錠100mg	100錠 (PTP)
	500錠 (PTP)
	1,000錠 (PTP、バラ)

【主要文献】

- 1) 寺川雅人ほか：薬物動態, 3(6), 773 (1988)
- 2) 寺川雅人ほか：薬物動態, 3(6), 761 (1988)
- 3) 加藤林也ほか：臨床薬理, 20(2), 363 (1989)
- 4) 小口寿夫ほか：診療と新薬, 25(11), 2277 (1988)
- 5) Massarella, J. W. et al. : Drug Metab. Dispos., 14(1), 59 (1986)
- 6) Niwa, T. et al. : Drug Metab. Dispos., 28(9), 1128 (2000)
- 7) トーアエイヨー社内資料：ラット・薬物動態
- 8) 加藤和三ほか：臨床評価, 17(1), 11 (1989)

- 9)加藤和三ほか：臨床評価, 17(1), 35 (1989)
- 10)トーアエイヨー社内資料：イヌ不整脈モデル他・薬理作用
- 11)トーアエイヨー社内資料：イヌ不整脈モデル・薬理作用
- 12)Hashimoto, K. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 9 (2), 148 (1987)
- 13)Millar, J. S. et al. : Br. J. Pharmacol., 75(3), 469 (1982)
- 14)Satoh, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 44(2), 113 (1987)
- 15)Holck, M. et al. : Br. J. Pharmacol., 87(4), 705 (1986)
- 16)大見広規ほか：日本薬理学雑誌, 92(5), 325 (1988)
- 17)トーアエイヨー社内資料：冠動脈狭窄イヌ・薬理作用
- 18)林 輝美ほか：薬理と治療, 16(8), 3333 (1988)
- 19)トーアエイヨー社内資料：イヌ・薬理作用 (1)
- 20)トーアエイヨー社内資料：イヌ・薬理作用 (2)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても、下記にご請求ください。

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

**  製造販売
トアイヨ-株式会社
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地

**  販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号