

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
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

剤形	フィルムコーティング錠
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	シベノール錠 50mg：1錠中に日局シベンゾリンコハク酸塩 50mg 含有 シベノール錠 100mg：1錠中に日局シベンゾリンコハク酸塩 100mg 含有
一般名	和名：シベンゾリンコハク酸塩（JAN） 洋名：Cibenzoline Succinate（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：1990年9月28日 薬価基準収載年月日：1990年11月22日 販売開始年月日：1991年1月10日
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
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 受付時間：9時00分～17時30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.toaeiyo.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…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
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…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 7
9. 溶出性…………… 7
10. 容器・包装…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 8
12. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 9
3. 用法及び用量…………… 9
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 9
5. 臨床成績…………… 9

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…………… 13
2. 薬理作用…………… 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 15
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 16
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 17
4. 吸収…………… 17
5. 分布…………… 17
6. 代謝…………… 18
7. 排泄…………… 19
8. トランスポーターに関する情報…………… 19
9. 透析等による除去率…………… 19
10. 特定の背景を有する患者…………… 19
11. その他…………… 19

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…………… 20
2. 禁忌内容とその理由…………… 20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 21
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 22
7. 相互作用…………… 24
8. 副作用…………… 26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 31
10. 過量投与…………… 31
11. 適用上の注意…………… 32
12. その他の注意…………… 32

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 33
2. 毒性試験…………… 33

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 35
2. 有効期間…………… 35
3. 包装状態での貯法…………… 35
4. 取扱い上の注意…………… 35
5. 患者向け資材…………… 35

目 次

6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35
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	35
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	35
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
11. 再審査期間	35
12. 投薬期間制限に関する情報	36
13. 各種コード	36
14. 保険給付上の注意	36
X I. 文献	
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	38
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	39
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	40
2. その他の関連資料	40

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
AST	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate／アデノシン三リン酸
AUC	area under the blood concentration-time curve／血中濃度時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen／尿素窒素
CL _R	腎クリアランス
CL _{T/F}	見かけの総クリアランス
C _{max}	最高血中濃度
CYP	cytochrome P450／チトクローム P450
GPT	glutamate pyruvate transaminase／グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase／γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
LD ₅₀	50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
max dp/dt	maximal rate of pressure rise／最大圧立ち上がり速度
Scr	血清クレアチニン値
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血中濃度に達するまでの時間
Vd/F	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シベノールは1971年にフランスのUPSA社で開発された不整脈治療剤で、Vaughan Williams分類でI群に属し、Na⁺チャンネルの抑制を主作用とする薬剤である。

本邦では、藤沢薬品工業株式会社（現 アステラス製薬株式会社）が1982年から開発に着手し、各種不整脈に対する臨床試験の結果、「頻脈性不整脈（心室性）」を効能又は効果として、シベノール錠が1990年9月に承認を得て発売に至った。その後、1990年10月より上室性不整脈に対するジソピラミドとの二重盲検試験を実施し、1994年9月、効能又は効果を「頻脈性不整脈」として承認を得た。

一方、心室性頻拍など緊急治療を要する重篤な心室性不整脈、あるいは発作性上室性頻拍、発作性心房細・粗動などの上室性不整脈の治療においては、発作停止を目的として抗不整脈剤を使用する場合には、その緊急性から静脈内投与が必要であり、シベノールについても経口剤と同時期に注射剤の開発に着手した。その結果、いずれの不整脈にも臨床的有用性が確認され、1993年7月、「頻脈性不整脈」を効能又は効果としてシベノール注射液（現・シベノール静注70mg）が承認され、発売に至った。

シベノール錠については、1991年1月より使用成績調査を、1994年6月より高齢の心室性不整脈患者を対象とした特別調査を実施し、その結果「効能又は効果」、「用法及び用量」とともに現行どおりの内容で承認するととの再審査結果が1998年3月に通知された。また、シベノール注射液については、1993年9月から使用成績調査を実施し、その結果「効能又は効果」、「用法及び用量」とともに現行どおりの内容で承認するととの再審査結果が2002年3月に通知された。

2016年4月1日にアステラス製薬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)上室性及び心室性の頻脈性不整脈に効果を示す。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (2)臨床試験において、心室性及び上室性期外収縮、発作性上室性頻拍及び発作性心房細動・粗動に対して有用性が認められた。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- (3)主に腎臓から排泄される抗不整脈薬である。（腎機能障害患者では、障害の程度に応じて投与量を減じるなど用法及び用量の調節をする。）（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII. 7. 排泄」の項参照）
- (4)透析ではほとんど除去されない。（透析を必要とする腎不全患者には投与しない。）（「VII. 9. 透析等による除去率」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）
- (5)重大な副作用として催不整脈作用、ショック、アナフィラキシー、心不全、心原性ショック、低血糖、循環不全による肝障害、肝機能障害、黄疸、顆粒球減少、白血球減少、貧血、血小板減少、間質性肺炎が報告されている。（「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

該当資料なし

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料、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料	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

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

シベノール[®]錠 50mg

シベノール[®]錠 100mg

(2) 洋名

Cibenol[®] Tablets 50mg

Cibenol[®] Tablets 100mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

シベンゾリンコハク酸塩（JAN）（コハク酸シベンゾリン：JAN 旧名称）

(2) 洋名（命名法）

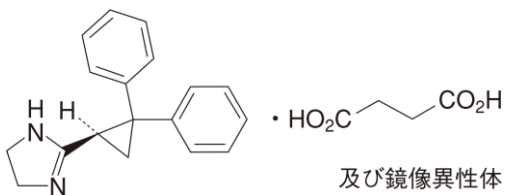
Cibenzoline Succinate（JAN）

Cibenzoline（INN）

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₁₈N₂・C₄H₆O₄

分子量：380.44

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：FK253

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の溶解性の表現
メタノール	7.8mL	溶けやすい
酢酸（100）	1.8mL	溶けやすい
水	41mL	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	75mL	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	10,000mL 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度 93%以下において吸湿性を示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：163～167℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁：約 4.2（コハク酸部位の-COOH）

pKa₂：約 5.5（コハク酸部位の-COOH）

pKa₃：約 10.6（イミダズリン環）

(6) 分配係数

1.26×10^{-1} （1-オクタノール/水系）

(7) その他の主な示性値

旋光度：分子中に不斉炭素原子を 1 個有するが光学的には不活性なラセミ体であるため旋光性を認めない。

本品のメタノール溶液（1→10）は旋光性を示さない。

pH：本品 0.20g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.0～6.0 である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		室温		60 ヶ月	ガラス瓶 (密栓)	規格内
苛酷 試験	熱	40℃		6 ヶ月		規格内
	湿度	30℃ 82%RH		3 ヶ月	シャーレ (開放)	規格内
	光	室内散光 (約 500lx)		3 ヶ月		規格内
強制劣化 試験	固体状態	熱 (100℃)		30 日	バイアル瓶 (密封)	類縁物質の増加を認める以外変化なし。
		光 (約 30,000lx)		30 日	シャーレ (蓋あり)	規格内
	溶液状態	酸性 (pH1)	熱 (90℃)	7 日	ガラス アンプル (密封)	類縁物質の増加を認める以外変化なし。
			光 (約 30,000lx)	7 日		規格内
		中性 (pH6)	熱 (60℃)	7 日		類縁物質の増加を認める以外変化なし。
			光 (約 30,000lx)	7 日		微量の類縁物質を認める以外ほとんど変化なし。
		塩基性 (pH9)	熱 (40℃)	3 日		経時的な定量値の低下、類縁物質の増加を認める以外変化なし。
			光 (約 30,000lx)	5 日		経時的な定量値の低下、類縁物質の増加を認める以外変化なし。

長期保存及び苛酷試験の試験項目：性状、pH、融点、溶状、類縁物質、乾燥減量、定量、薄層クロマトグラフィー
(ただし、乾燥減量試験は室温、30℃ 82%RH 及び室温散光下の保存条件で実施)

強制劣化試験 (固体状態) の試験項目：性状、定量、類縁物質

強制劣化試験 (溶液状態) の試験項目：性状、pH、色調及び濁度、定量、類縁物質

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「シベンゾリンコハク酸塩」の確認試験による。

定量法

日本薬局方「シベンゾリンコハク酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形


(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外 形			
		表面	裏面	側面	
シベノール錠 50mg	白色のフィルムコーティング錠				
		直径	厚さ	重量	
		6.1mm	3.1mm	92mg	
シベノール錠 100mg		白色のフィルムコーティング錠			
			直径	厚さ	重量
			7.1mm	3.6mm	143mg

(3) 識別コード

	識別コード	表示部位
シベノール錠 50mg		錠剤、PTP シート、ボトルラベル、個装箱
シベノール錠 100mg	錠剤表面に製品名や規格を印字	

(4) 製剤の物性

硬度 シベノール錠 50mg : 5kgw

シベノール錠 100mg : 6kgw

(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錠中）	添加剤
シベノール錠 50mg	日本薬局方 シベンゾリンコハク酸塩 50mg	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
シベノール錠 100mg	日本薬局方 シベンゾリンコハク酸塩 100mg	

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		室温	60 ヶ月	PTP 及び ポリエチレン瓶 (シリカゲル入り)	規格内
苛酷 試験	温度	40℃	6 ヶ月		規格内
	湿度	30℃ 82%RH	3 ヶ月	シャーレ (開放)	崩壊時間の短縮を認める以外、変化なし。
	光	室内散光 (約 500lx)	3 ヶ月		規格内

試験項目：性状、崩壊性、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

本剤は、日本薬局方医薬品各条に定められたシベンゾリンコハク酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

方法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法のパドル法

回転数 50rpm

試験液 水

試験液の量 900mL

測定法 紫外可視吸光度測定法

規格：15 分間の溶出率は 80%以上

IV. 製剤に関する項目

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

(2) 包装

〈シベノール錠 50mg〉

100 錠 [PTP (10 錠×10)]

500 錠 [PTP (10 錠×50)]

1,000 錠 [PTP (10 錠×100)]

1,000 錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈シベノール錠 100mg〉

100 錠 [PTP (10 錠×10)]

500 錠 [PTP (10 錠×50)]

1,000 錠 [PTP (10 錠×100)]

1,000 錠 [バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

内袋：ポリプロピレン

バラ包装

容器：ポリエチレン

蓋：ポリプロピレン

詰め物：ポリエチレン

乾燥剤：シリカ・アルミナゲル

添付文書入り容器：ポリプロピレン

外装フィルム：ポリエチレンテレフタレート

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

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

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

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

シベンゾリンはフランスにおいて1日3回投与で承認許可されていたこと、及び国内第I相試験¹⁾における体内動態成績より、国内第II相試験以降は1日3回投与とした。心室性期外収縮患者を対象とした二重盲検比較試験²⁾において、1日3回投与により24時間にわたりほぼ完全な心室性期外収縮の抑制がみられたことより用法は1日3回投与と設定した。

国内後期第II相試験³⁾、国内第III相試験^{2)、4)}及び一般臨床試験成績において、300mg/日以上で十分な全般改善度改善率が得られ、450mg/日でさらに良い改善度であった。一方、概括安全度では300mg/日と450mg/日で用量相関を認めなかった。シベンゾリンの標準用量を300mg/日～450mg/日と判断したが、本剤はI群に属する薬剤であり、心筋伝導時間延長等の安全性に対する配慮から「1日300mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は450mgまで増量する」と設定した。

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

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。[9.2.2、9.8、16.6.1 参照]

- ・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。

（解説）

本剤は消化管から吸収された後、主として未変化体として腎より排泄されることから、その血漿中濃度は各種腎疾患あるいは加齢に伴う腎機能の低下により影響を受けると考えられる。国内の臨床試験において腎機能の程度別に体内動態を検討した結果、腎機能の低下に伴い、消失半減期が延長し、AUCは増大したため、Scrを指標として本剤の用法及び用量を調節する目安を記載した。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

国内第 I 相試験

健康成人男子 12 例に 50mg～200mg を単回投与し、忍容性を検討した。その結果、自覚症状、理学的検査（血圧、脈拍、体温、心電図）、臨床検査成績において本剤によると思われる異常は認めなかった¹⁾。

また、健康成人男子 6 例に 1 回 100mg、1 日 3 回 7 日間連続投与し、忍容性を検討した。その結果、臨床検査成績、理学的検査及び自覚症状において、本剤によると思われる異常所見は認めなかった⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

国内初期第 II 相試験（心室性期外収縮、上室性期外収縮患者）

心室性期外収縮患者 28 例、上室性期外収縮患者 4 例の計 32 例を対象として、本剤 150mg/日又は 300mg/日（各分 3）から投与を開始し、効果が不十分で副作用、臨床検査値の異常所見等が認められない場合には担当医の判断でそれぞれ 300mg/日あるいは 450mg/日（各分 3）に増量する漸増法により本剤の有用性を検討した。

その結果、150mg/日又は 300mg/日投与時に用量依存的な効果がみられ、安全性に関しては臨床上問題となるものはなく、更に高用量での検討が必要との結論であった⁶⁾。

国内第 II 相試験（上室性期外収縮、発作性上室性頻拍、発作性心房細・粗動患者）

上室性不整脈患者（上室性期外収縮、発作性上室性頻拍、発作性心房細・粗動）93 例を対象として、本剤 300mg/日（分 3）から投与を開始し、効果が不十分で副作用が認められない場合には 450mg/日（分 3）に増量し、本剤の有用性を検討した。

その結果、300mg/日又は 450mg/日投与時の全般改善度改善率は、それぞれ上室性期外収縮 58.3%（21/36 例）、50.0%（4/8 例）、発作性上室性頻拍 58.3%（14/24 例）、40.0%（2/5 例）、発作性心房細・粗動 72.7%（24/33 例）、90.9%（10/11 例）と、本剤 300～450mg/日がいずれに対しても有効であることが示唆された。安全性に関しては特に問題となるものは認めなかったが、心電図変化を考えたとき、450mg/日を超える用量は臨床上問題となる刺激伝導障害の発現につながる可能性があると考えられ、また本剤 300～450mg/日での改善率は他の抗不整脈薬の効果と同程度の水準にあることから、投与量は原則として 450mg/日を上限とするのが望ましいと考えられた⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内後期第Ⅱ相試験（心室性期外収縮患者）

心室性期外収縮患者 115 例を対象として、本剤 150mg/日、300mg/日及び 450mg/日（各分 3）投与の有用性を二重盲検群間比較法により検討した。その結果、心室性期外収縮減少率、不整脈改善度、全般改善度における改善率は用量依存的に上昇し、450mg/日群は 300mg/日群及び 150mg/日群より有意に優れた。一方、概括安全度における「問題あり」率に用量依存性は認められず、有用度における有用率は 450mg/日群が最良の成績を示した。

300mg/日群、450mg/日群の全般改善度における改善率 52%、68%は、他の抗不整脈剤の効果と同等あるいは同等以上の水準と考えられ、また心電図に対する影響では 450mg/日群で QRS 時間の有意な延長がみられ、それ以上の用量では臨床上問題となる刺激伝導障害発現の可能性が考えられることから、本剤の標準用量は最低 300mg/日から最高 450mg/日とするのが妥当と考えられた³⁾。

用量反応試験（上室性期外収縮患者）

上室性期外収縮患者 145 例を対象として、本剤 150mg/日、300mg/日及び 450mg/日（各分 3）投与の有用性を二重盲検群間比較法により検討した。その結果、150mg/日、300mg/日及び 450mg/日投与時の全般改善度改善率はおのおの 45%、48%、57%と用量依存的に上昇し、3 群間に有意差は認められなかったが、450mg/日群で最も高かった。一方、概括安全度における安全率に用量依存性を認めず、有用率は 450mg/日群が最も高かったことから、本剤の至適用量は 450mg/日と考えられた。しかし、300mg/日群でも不整脈改善度 52%及び全般改善度 48%の改善率が得られており、本剤の標準用量としては心室性不整脈と同様の 300~450mg/日が適切であると考えられた。また、本剤が有する心筋伝導時間延長作用等は患者の病態等によりその感受性は異なると考えられるため、患者の状態に応じて用量を調節する必要があると思われた⁸⁾。

国内第Ⅲ相試験（心室性期外収縮患者）

心室性期外収縮患者 163 例を対象に、本剤 450mg/日（分 3）又はジソピラミド 300mg/日（分 3）を 2 週間投与して二重盲検比較試験を実施した。その結果、全般改善度改善率は 66.7%（48/72 例）であり、本剤の有効性が認められた。

副作用発現頻度は 19.5%（16/82 例）であり、本剤投与群にやや多かったが、発現頻度及び副作用の種類で両群間に有意差はなかった²⁾。

国内第Ⅲ相試験（上室性期外収縮患者）

上室性期外収縮患者 70 例を対象に、本剤 450mg/日（分 3）又はジソピラミド 300mg/日を 2 週間投与して二重盲検比較試験を実施した。その結果、全般改善度改善率は 57.1%（16/28 例）であり、本剤の有効性が認められた。

副作用は 16.7%（6/36 例、消化器系 3 件、循環器系 1 件、抗コリン系 3 件）認められたが、発現頻度に関してジソピラミド投与群との間に有意差はなかった⁴⁾。

V. 治療に関する項目

一般臨床試験

心室性期外収縮、上室性期外収縮、発作性上室頻拍、発作性心房細・粗動、計 344 例に本剤を投与した。全般改善度に関しては、いずれの疾患においてもほぼ同様の改善率を示し、全例で 76.1%であった。13.4% (46/344 例) に 73 件の副作用を認めた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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 I a 群に属する化合物

一般名：キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩、ジソピラミド、ピルメノール塩酸塩水和物

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

Vaughan Williams 分類による I 群の抗不整脈薬であり、Na⁺チャネルを抑制して、活動電位の最大脱分極速度を抑制することによって抗不整脈作用を現す。細分類では I a 群に属し、Na⁺チャネルとの結合解離速度は中程度で、活動電位持続時間を延長する。本薬はまた、I 群抗不整脈薬としての作用に加えて、特に高濃度では、Ca²⁺チャネルの抑制作用（IV群の抗不整脈作用）を有する⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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 分類の I 群（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⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

5) 腎動脈及び冠動脈血流量に対する作用

麻酔イヌにおいて、腎動脈及び冠動脈血流量に対して特に明らかな影響を及ぼさない^{19)、20)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

トランプ濃度（朝投与直前）：70～250ng/mL

（心室性期外収縮ないし上室性期外収縮患者を対象にシベンゾリンコハク酸塩 150～450mg/日を投与^注）した国内試験報告²¹⁾、及び副作用集計結果、使用成績調査結果等より算出した血漿中濃度。）

心室性期外収縮患者で本剤投与後 2 時間以上持続して心室性期外収縮数が投与前に比べて 75%以上減少した患者における最低有効血漿中濃度は以下のとおりである²²⁾。

本剤投与前心室性期外収縮数が 1,000 個/日以上 of 患者：329ng/mL

本剤投与前心室性期外収縮数が 7,200 個/日以上 of 患者：277ng/mL

注）本剤の承認された用量は 1 日 300mg である（3 回に分けて経口投与）。なお、効果が不十分な場合には 450mg まで増量する。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

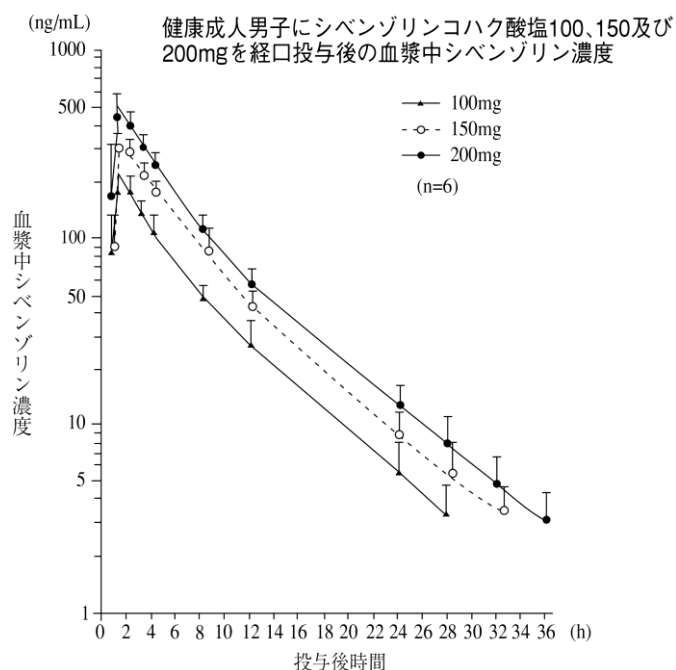
1) 単回投与

健康成人男子 6 例にシベンゾリンコハク酸塩 100、150、200mg を単回経口投与^注）した場合、血漿中濃度は下図のとおりである²³⁾。

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²³⁾。

	T _{max} (h)	C _{max} (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

（平均値±標準偏差、n=6）



注）本剤の承認された用量は 1 日 300mg である（3 回に分けて経口投与）。なお、効果が不十分な場合には 450mg まで増量する。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

健康成人男子 6 例にシベンゾリンコハク酸塩 150mg を 1 日 3 回ずつ 7 日間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²⁴⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

外国において健康成人 18 例にシベンゾリン 160mg を単回経口投与し^{注)}、体内動態に対する食事の影響を検討した。その結果、食前 1 時間の投与では絶食時投与と体内動態パラメータに差はなく、食事中あるいは食後 1 時間投与では C_{max} のわずかな低下と T_{max} の遅延傾向が認められたが、 $T_{1/2}$ と AUC に変動はなかった²⁵⁾。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

注) 本剤の承認された用量は 1 日 300mg である (3 回に分けて経口投与)。なお、効果が不十分な場合には 450mg まで増量する。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人 6 例からシベンゾリンコハク酸塩 100～200mg を単回経口投与後^{注)}の血漿中濃度測定データ 11 点を収集し、モデルによらない方法により解析した²³⁾。

注) 本剤の承認された用量は 1 日 300mg である (3 回に分けて経口投与)。なお、効果が不十分な場合には 450mg まで増量する。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

0.0564/hr²⁶⁾ (外国人心室性期外収縮患者、32.5、65、81.25mg×4 回、3 日間経口投与^{注)})

注) 本剤の承認された用量は、1 日 300mg である (3 回に分けて経口投与)。なお、効果が不十分な場合には 450mg まで増量する。

(4) クリアランス

見かけの総クリアランス (CL_T/F) 891mL/min

腎クリアランス (CL_R) 510mL/min²³⁾

(健康成人、100～200mg 単回経口投与時^{注)})

注) 本剤の承認された用量は 1 日 300mg である (3 回に分けて経口投与)。なお、効果が不十分な場合には 450mg まで増量する。

(5) 分布容積

見かけの分布容積 (V_d/F) 420L²³⁾ (健康成人、100～200mg 単回経口投与時^{注)})

注) 本剤の承認された用量は 1 日 300mg である (3 回に分けて経口投与)。なお、効果が不十分な場合には 450mg まで増量する。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

1-コンパートメントモデル²⁷⁾

(2) パラメータ変動要因

不整脈患者 29 例にシベンゾリンコハク酸塩を経口投与し、薬物動態の変動要因を検討した。クリアランスの変動要因として年齢、血清クレアチニン及び GPT が、分布容積の変動要因として性差が認められ、その中で血清クレアチニンを組み込んだモデルに有意な差が認められた²⁷⁾。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

健康成人にシベンゾリンコハク酸塩 1.4mg/kg 静注時及び 50～200mg 単回経口投与時²⁸⁾の尿中排泄との比較から計算したバイオアベイラビリティは平均 92%であった²⁸⁾。

注) 本剤の承認された用量は 1 日 300mg である (3 回に分けて経口投与)。なお、効果が不十分な場合には 450mg まで増量する。

吸収部位、吸収率、腸肝循環 (ラット)

胆管カニュレーションを施したラットに ¹⁴C 標識シベンゾリンコハク酸塩を経口投与後 48 時間までに投与放射能の 56.0%が胆汁中に排泄され、この 0～24 時間の胆汁を別のラットの十二指腸内に投与すると、投与後 24 時間までに尿、胆汁中にそれぞれ 12.6%及び 11.1%、計 23.7%が再び排泄された²⁹⁾。経口投与後の胆汁中排泄率を考慮すると、投与量の約 13%が吸収されると考えられた。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ラットに ¹⁴C 標識シベンゾリンコハク酸塩 10mg/kg を経口投与し、オートラジオグラフィーで放射能分布を調べたところ、中枢神経系への放射能の分布は認められなかった³⁰⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

妊娠ラットに ¹⁴C 標識シベンゾリンコハク酸塩 10mg/kg を経口投与し、オートラジオグラフィーで放射能分布を調べたところ、胎児の放射能は胎盤より低く、母体血漿と同程度か又は低かった³⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

哺育中のラットに ¹⁴C 標識シベンゾリンコハク酸塩 10mg/kg を経口投与した後の乳汁中濃度は血漿中濃度と同程度かそれより低い濃度であった。また、乳汁からの放射能の消失は速く、血漿中濃度より速やかに減少し、24 時間後には検出限界以下となった³¹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

ラットに、 ^{14}C 標識シベンゾリンコハク酸塩 10mg/kg を経口投与し、オートラジオグラフィーで放射能分布を調べたところ、30分及び1時間では放射能は消化管、肝臓、膀胱、腎臓で高かった。投与後24時間では、腸内容物、肝臓に比較的高い放射能が検出された以外、腎臓、靭帯、大動脈、皮膚及び精巣に低濃度の放射能が検出されたのみであった³⁰⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

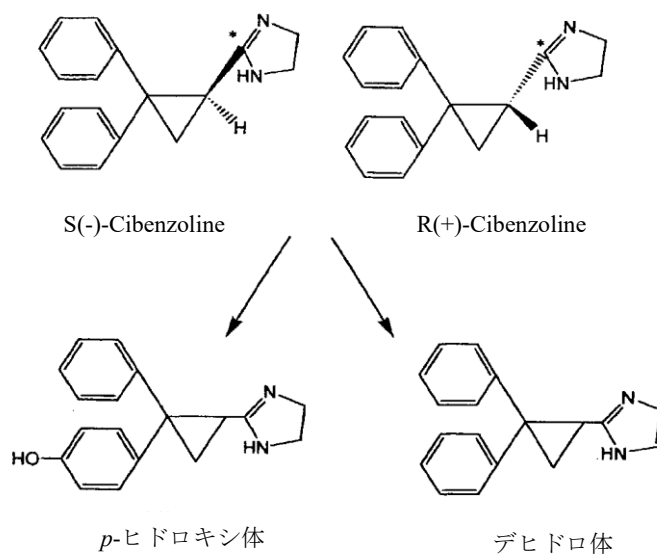
ヒトでの蛋白結合率を平衡透析法により測定した結果では、シベンゾリン 0.01~1 $\mu\text{g/mL}$ 添加では 50.5~53.4%、5又は10 $\mu\text{g/mL}$ 添加では 46.1~48.2%であった。主としてアルブミンと結合した。なお、*in vivo* 及び *in vitro* での結合率に差はなかった³²⁾ (外国人のデータ)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路：外国において健康成人に ^{14}C 標識シベンゾリンコハク酸塩 153mg を単回経口投与^{注)} したとき、以下の代謝物が認められた³³⁾。



シベンゾリンの代謝経路

注) 本剤の承認された用量は1日300mgである(3回に分けて経口投与)。なお、効果が不十分な場合には450mgまで増量する。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

^{14}C 標識シベンゾリンをヒト肝マイクロゾーム又はヒト CYP 発現系マイクロゾームと反応させ、代謝反応に関与する 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) が主に関与していることが示唆された³⁴⁾。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

生体利用率が92%であることより、肝における初回通過効果をほとんど受けないものと考えられる。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

麻酔ラットを用い、アコニチン誘発心室性不整脈に対する主代謝物（デヒドロ体）の作用をアコニチンの不整脈誘発量を指標に検討したところ、特に明らかな作用は認められなかった³⁵⁾。

7. 排泄

健康成人 6 例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³²⁾、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²³⁾。

外国において健康成人 5 例に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³²⁾、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、最初の 24 時間に未変化体として投与量の 51.7%、代謝物のデヒドロ体及び *p*-ヒドロキシ体（抱合体を含む）としてそれぞれ 2.8%及び 3.4%が尿中に排泄された³³⁾。

注) 本剤の承認された用量は 1 日 300mg である（3 回に分けて経口投与）。なお、効果が不十分な場合には 450mg まで増量する。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析による除去量は投与量の 1%未満であった³⁶⁾。（平均ダイアライザー・クリアランス 30mL/min）

（外国人透析患者 80mg 経口 + 80mg/1hr 静脈内）

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

腎機能正常不整脈患者 4 例及び腎機能軽度～高度障害不整脈患者 13 例（クレアチニンクリアランス 正常：70ml/min 以上、軽度障害：50～70ml/min、中等度障害：30～50ml/min、高度障害：30ml/min 以下）に本剤 100mg 又は 150mg を単回投与したとき³²⁾、シベンゾリンの消失半減期は腎機能正常患者と比べて、腎機能軽度・中等度・高度障害患者でそれぞれ約 1.8、1.8、3.6 倍に延長した。AUC の増大も認められた³⁷⁾。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII. 6. (2)腎機能障害患者」の項参照）

注) 本剤の承認された用量は 1 日 300mg である（3 回に分けて経口投与）。なお、効果が不十分な場合には 450mg まで増量する。

(2) 高齢者

高齢不整脈患者 14 例に本剤を単回投与したとき、シベンゾリンの消失半減期は 60 歳未満の非高齢患者 9 例と比べて、60～69 歳、70 歳以上の高齢患者でそれぞれ約 2.0、1.5 倍であった²²⁾。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」「VIII. 6. (8)高齢者」の項参照）

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

設定されていない

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 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。] [9.1.2 参照]

2.2 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。]

2.3 透析中の患者 [9.2.1 参照]

2.4 閉塞隅角緑内障の患者

[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]

2.5 尿貯留傾向のある患者

[抗コリン作用により、尿閉を悪化させるおそれがある。]

2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.7 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、ラスクフロキサシン塩酸塩（注射剤）、トレミフェンクエン酸塩、フィンゴリモド塩酸塩、シボニモド フマル酸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）

2.1 抗不整脈薬は、一般に刺激伝導系に対して延長作用、また心筋収縮力に対して抑制作用を有しているため、高度の房室ブロック、洞房ブロックなどの刺激伝導系に障害のある患者に投与すると、心停止に至るおそれがある。

2.2 抗不整脈薬は、一般に刺激伝導系に対して延長作用、また心筋収縮力に対して抑制作用を有している。一般に心筋収縮力が低下しているうっ血性心不全のある患者では、これらの薬剤投与により心不全悪化のおそれがあり、また、これらの薬剤による伝導抑制の結果、催不整脈作用の発現するおそれがある。この結果、心機能低下を契機として末梢循環不全となり、肝機能、腎機能が急激に悪化するおそれがある。

2.3 本剤は消化管から吸収された後、主として未変化体として腎より排泄されるが、透析によりほとんど除去されない。したがって、透析患者に使用した場合急激に中毒域まで血中濃度が上がり、低血糖、催不整脈作用、心不全等の重篤な副作用があらわれることがあるが、投与量の設定が困難であるため投与しないこととした。

2.4 本剤は抗コリン作用を有するため、本剤を閉塞隅角緑内障の患者に投与した場合に隅角が短時間に広範囲にわたって完全に閉塞し、急性緑内障発作（急激な眼圧上昇）が生じる可能性がある。

2.5 本剤は抗コリン作用を有するため、尿貯留傾向のある患者では、排尿筋の弛緩と膀胱括約筋の収縮が起これり尿閉などの排尿障害を増悪させるおそれがある。

2.6 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に同一成分を含有する薬剤を再投与した場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。

2.7 本剤を含む Vaughan Williams 分類における I a 群抗不整脈薬は QT 間隔を延長させることが知られている³⁸⁾。また、バルデナフィル塩酸塩水和物³⁹⁾、モキシフロキサシン塩酸塩、ラスク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、シボニモド フマル酸及びエリグルスタット酒石酸塩では QT 間隔の延長が認められており、これらの薬剤との併用により相加的に作用が増強するおそれがある。

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 本剤の投与に際しては、心不全、心原性ショック等を起こすことがあるため、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。[9.1.1、9.1.7、9.2.2、9.8、11.1.1、11.1.3 参照]
- 8.2 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。[8.6、9.2.2、9.8、11.1.4、11.1.5、16.6.1、16.6.2 参照]
- 8.3 本剤は心臓ペース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。
- 8.4 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。
- 8.5 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。
- 8.6 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。[8.2、9.1.4、11.1.4 参照]

(解説)

- 8.1 抗不整脈薬は、一般に刺激伝導系に対して延長作用、また心筋収縮力に対して抑制作用を、また催不整脈作用も有しており、いずれも重大な結果につながるおそれがあることから、前駆症状となる QRS・QT の延長、徐脈等の異常を早期に発見することが重要である。
- 8.2 抗不整脈薬は一般に長期にわたり使用される薬剤であり、重大な副作用の早期発見のために定期的に検査を行い、適宜血中濃度を測定する必要がある。このため特に異常変動を起こしやすい患者を記載して注意を喚起した。（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）
- 8.3 ペースメーカー植え込み患者に本剤を投与した場合、ペースング閾値上昇を来したとの報告があるため、注意を喚起した。
- 8.4 本剤の抗コリン作用に基づく副作用があらわれることがある旨注意喚起した。
- 8.5 本剤の心電図所見に対する影響を投与量別にみると、QRS 時間は用量の増加とともに延長する傾向がみられ、450mg/日で有意の延長がみられたことから、450mg/日を超えて投与した場合は臨床問題となる刺激伝導障害の発現につながる可能性があると考えられる。
- 8.6 「めまい、ふらつき」がみられる薬剤共通の記載であるが、本剤では低血糖に伴い意識障害が多数みられているため、低血糖を追記して、機械操作上の注意を記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者

心不全を来すおそれのある患者では、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。心停止に至ることがある。また、開始後 1~2 週間は入院させること。心室頻拍、心室細動が発現するおそれが高い。[8.1 参照]

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（高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者は除く）

[2.1 参照]

9.1.3 著明な洞性徐脈のある患者

9.1.4 治療中の糖尿病患者

血糖値に注意すること。低血糖があらわれるおそれがある。[8.6、10.2 参照]

9.1.5 血清カリウム低下のある患者

心電図変化に注意すること。催不整脈作用が誘発されやすい。

9.1.6 開放隅角緑内障の患者

抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。

9.1.7 他の抗不整脈薬を併用している患者

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。心停止に至ることがある。併用時の有効性、安全性は確立していない。[8.1 参照]

(解説)

9.1.1 抗不整脈薬は、一般に刺激伝導系に対して延長作用、また心筋収縮力に対して抑制作用を有しているため、予備力の低下しているこれらの疾患患者では心不全の発症を促進する可能性がある。心不全を来すおそれの高い基礎心疾患を有する患者への投与に際しては、慎重に観察しながら少量から投与する必要がある。

9.1.2 抗不整脈薬は、一般に刺激伝導系に対して延長作用、また心筋収縮力に対して抑制作用を有しているため、既に心刺激伝導系に障害がある場合はこれらを増悪するおそれがある。

9.1.3 抗不整脈薬は、一般に刺激伝導系に対して延長作用、また心筋収縮力に対して抑制作用を有しているため、既に著明な洞性徐脈がある場合は増悪するおそれがある。

9.1.4 本剤は高濃度においてインスリン分泌刺激作用があることから、血糖降下剤により治療を受けている患者では血糖降下剤の作用を増強する可能性がある。

9.1.5 低カリウム血症の状態では、しばしば心室性又は上室性期外収縮が頻発したり、その他の不整脈も発現しやすくなるが、抗不整脈薬投与に際しても、催不整脈作用が誘発されやすいので、心電図、脈拍、血圧等を定期的に調べながら慎重に投与する。

9.1.6 開放隅角緑内障の患者のうち狭隅角眼の患者については、抗コリン作用を有する本剤を投与した場合に隅角閉塞が起こり、急性緑内障発作（急激な眼圧上昇）が生じる可能性は完全には否定できない。

9.1.7 他の抗不整脈薬との併用については十分なデータがなく、併用により催不整脈作用発生のおそれが高くなることから、十分な注意が必要である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析中の患者

投与しないこと。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。[2.3 参照]

9.2.2 腎機能障害患者（透析中の患者を除く）

少量から開始するなど投与量に十分に注意し、頻回に心電図検査を実施し、慎重に観察しながら投与すること。心停止に至ることがある。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。

[7.、8.1、8.2、16.6.1 参照]

(解説)

9.2.1 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.2.2 本剤は消化管から吸収された後、主として未変化体として腎より排泄されることから、その血漿中濃度は各種腎疾患により影響を受けると考えられる。国内の臨床試験において腎機能の程度別に体内動態を検討した結果、腎機能の低下に伴い、消失半減期が延長し、AUC は増大したため、少量から開始することが望ましい（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）。なお、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」に血清クレアチニン値を指標として本剤の用法及び用量を調節する目安を記載した。

(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

(解説)

循環不全によると考えられる肝障害が報告されていることから、特に重篤な肝機能障害のある患者では慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(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。

(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。動物実験（ラット）で本剤の乳汁中移行が報告されている³¹⁾。

(解説)

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

入院させて開始することが望ましい。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、頻回に心電図検査を実施し、腎機能障害のある患者に準じて慎重に観察しながら投与すること。心停止に至ることがある。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。[7.、8.1、8.2、16.6.2 参照]

(解説)

本剤は消化管から吸収された後、主として未変化体として腎より排泄されることから、その血漿中濃度は加齢に伴う腎機能の低下により影響を受けると考えられる。国内の臨床試験において腎機能の程度別に体内動態を検討した結果、腎機能の低下に伴い、消失半減期が延長し、AUC は増大した。高齢者は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と同様に少量から開始することが望ましい。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（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）。なお、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」に血清クレアチニン値を指標として本剤の用法及び用量を調節する目安及び投与開始時の用量を記載した。

7. 相互作用

10. 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。
[16.4、16.5 参照]

(解説)

「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」、「VII. 7. 排泄」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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
バ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） ラスクフロキサシン塩酸塩（注射剤） （ラスビック点滴静注） 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） シポニモド フマル酸 （メーゼント） エリグルスタット酒石酸塩 （サデルガ） [2.7 参照]	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
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 スルホニルウレア系薬剤 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 [9.1.4、11.1.4 参照]	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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 催不整脈作用

心室細動、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）（いずれも頻度不明）、上室性不整脈（1%未満）があらわれ、心停止に至る場合もある。心電図に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。[8.1 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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。

11.1.3 心不全、心原性ショック（いずれも頻度不明）

心機能検査で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。[8.1 参照]

11.1.4 低血糖（1%未満）

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。[8.2、8.6、10.2 参照]

11.1.5 循環不全による肝障害（頻度不明）

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）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。[8.2 参照]

11.1.6 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.7 顆粒球減少、白血球減少（各1%未満）、貧血、血小板減少（いずれも頻度不明）

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎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。

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			
	1～2%未満	1%未満	頻度不明
循環器		PQ延長、QRS幅延長、QTc延長、房室ブロック、動悸	脚ブロック、洞結節機能低下、徐脈、血圧低下
肝臓			AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇
泌尿器		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		光視症、霧視等の視調節障害	
過敏症		発疹、紅斑、そう痒感	
精神神経系	ふらつき	頭痛、頭重、めまい、眠気、振戦、立ちくらみ、幻覚	
消化器	口渇、悪心	食欲不振、便秘、嘔吐、口内炎	腹痛、腹部不快感
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	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表VIII-1. 承認時までの副作用発現状況

(国内第Ⅲ相試験（心室性期外収縮、上室性期外収縮）、一般臨床試験（用量探索試験を含む）を併合)

調査症例数	589
副作用の発現症例数	81
副作用の発現件数	127
副作用の発現症例率 (%)	13.75

副作用の種類	症例数 (件数) (%)
循環器系	
QRS 時間延長	4 (0.68)
PQ 間隔延長	3 (0.51)
QTc 増大	2 (0.34)
心電図異常	1 (0.17)
房室ブロック	1 (0.17)
発作性心房性頻拍	1 (0.17)
動悸	1 (0.17)
心機能障害	1 (0.17)
精神神経系	
ふらつき	6 (1.02)
眠気	5 (0.85)
頭痛	5 (0.85)
めまい	3 (0.51)
振戦	3 (0.51)
立ちくらみ	1 (0.17)
頭重感	1 (0.17)
嘔声	1 (0.17)
意識障害	1 (0.17)
錯乱	1 (0.17)
幻覚	1 (0.17)
消化器系	
口渇	10 (1.70)
悪心	7 (1.19)
胃部不快感	5 (0.85)
食欲不振	4 (0.68)
嘔吐	3 (0.51)
便秘	3 (0.51)
腹部膨満感	3 (0.51)
上腹部不快感	2 (0.34)
胃痛	2 (0.34)
心窩部痛	2 (0.34)
上腹部痛	1 (0.17)
胃のもたれ	1 (0.17)
口内炎	1 (0.17)

副作用の種類	症例数 (件数) (%)
皮膚系	
発疹	3 (0.51)
掻痒感	2 (0.34)
紅斑	2 (0.34)
一般的全身障害	
聴力感	4 (0.68)
倦怠感	4 (0.68)
易疲労感	1 (0.17)
顔面発赤	1 (0.17)
胸部圧迫感	1 (0.17)
視覚器	
光視症	2 (0.34)
眼痛	1 (0.17)
目がかすむ	1 (0.17)
視力障害	1 (0.17)
泌尿器系	
排尿困難	3 (0.51)
尿閉	1 (0.17)
血液	
白血球減少	3 (0.51)
無顆粒球症	1 (0.17)
顆粒球減少	1 (0.17)
その他	
肝機能異常	2 (0.34)
冷汗	1 (0.17)
息切れ	1 (0.17)
にがみ	1 (0.17)
鼻乾燥	1 (0.17)
インポテンス	1 (0.17)
関節痛	1 (0.17)
低血糖	1 (0.17)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-2. 使用成績調査における副作用発現状況（1990年9月28日～1996年9月27日）

調査症例数	3,722
副作用の発現症例数	249
副作用の発現件数	321
副作用の発現症例率（%）	6.69

副作用の種類	症例数（件数）（%）
皮膚・皮膚付属器障害	12 (0.32)
発疹	3 (0.08)
皮疹	3 (0.08)
薬疹	1 (0.03)
そう痒感	2 (0.05)
紅斑	2 (0.05)
蕁麻疹	1 (0.03)
抜け毛	1 (0.03)
筋・骨格系障害	1 (0.03)
関節痛	1 (0.03)
中枢・末梢神経系障害	23 (0.62)
ふらつき	5 (0.13)
ふらふら（感）	1 (0.03)
頭痛	4 (0.11)
めまい	8 (0.21)
振戦	3 (0.08)
ふるえ	1 (0.03)
頭重感	2 (0.05)
立ちくらみ	2 (0.05)
手指のしびれ	1 (0.03)
自律神経系障害	5 (0.13)
冷汗	4 (0.11)
インポテンス	1 (0.03)
視覚障害	4 (0.11)
光視症	1 (0.03)
視力障害	1 (0.03)
眼痛	1 (0.03)
眼のしょぼしょぼ（感）	1 (0.03)
眼精疲労	1 (0.03)
その他の特殊感覚障害	1 (0.03)
にがみ	1 (0.03)
精神障害	7 (0.19)
眠気	3 (0.08)
浮遊感	2 (0.05)
不眠（症）	2 (0.05)
消化管障害	52 (1.40)
口渇	15 (0.40)
悪心	4 (0.11)
嘔気	6 (0.16)

副作用の種類	症例数（件数）（%）
むかつき	1 (0.03)
胃部不快感	7 (0.19)
食欲不振	7 (0.19)
便秘	4 (0.11)
嘔吐	1 (0.03)
心窩部不快感	2 (0.05)
胃膨満	1 (0.03)
腹部不快感	2 (0.05)
腹痛	1 (0.03)
胃痛	3 (0.08)
心窩部痛	1 (0.03)
口内炎	1 (0.03)
腹部膨満感	3 (0.08)
肝臓・胆管系障害	29 (0.78)
肝機能異常	4 (0.11)
肝機能障害	7 (0.19)
肝障害	4 (0.11)
AST 上昇	12 (0.32)
ALT 上昇	13 (0.35)
γ-GTP 上昇	4 (0.11)
黄疸	1 (0.03)
代謝・栄養障害	22 (0.59)
Al-P 上昇	4 (0.11)
LDH 上昇	2 (0.05)
低血糖	12 (0.32)
低血糖性昏睡	1 (0.03)
高血糖	2 (0.05)
血中尿酸上昇	1 (0.03)
尿糖	1 (0.03)
血清カリウム上昇	1 (0.03)
心・血管障害（一般）	14 (0.38)
心不全	7 (0.19)
うっ血性心不全	2 (0.05)
急性心不全	1 (0.03)
心不全悪化	1 (0.03)
失神	1 (0.03)
高血圧	1 (0.03)
血圧上昇	1 (0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	症例数（件数）（%）
心拍数・心リズム障害	60 (1.61)
QRS 幅延長	8 (0.21)
PQ 間隔延長	4 (0.11)
PR 間隔延長	1 (0.03)
QT 延長	6 (0.16)
房室ブロック、第一度	5 (0.13)
完全房室ブロック	1 (0.03)
脚ブロック	6 (0.16)
心室内ブロック	1 (0.03)
心房性期外収縮	1 (0.03)
心室性期外収縮	2 (0.05)
心室頻拍	10 (0.27)
心室細動	1 (0.03)
torsades de pointes	2 (0.05)
動悸	10 (0.27)
上室性頻拍	1 (0.03)
心房粗動	1 (0.03)
心室調律	1 (0.03)
結節性調律	1 (0.03)
徐脈	3 (0.08)
洞性徐脈	1 (0.03)
洞停止	2 (0.05)
洞性不整脈	1 (0.03)
洞房ブロック	1 (0.03)
不整脈	2 (0.05)
心肺停止	1 (0.03)

副作用の種類	症例数（件数）（%）
呼吸器系障害	1 (0.03)
息切れ	1 (0.03)
赤血球障害	2 (0.05)
貧血	2 (0.05)
白血球・網内系障害	3 (0.08)
好酸球増多	3 (0.08)
泌尿器系障害	24 (0.64)
排尿困難	2 (0.05)
排尿障害	8 (0.21)
尿閉	5 (0.13)
夜間頻尿	1 (0.03)
尿蛋白陽性	3 (0.08)
腎機能障害	2 (0.05)
BUN 上昇	2 (0.05)
血清クレアチニン上昇	1 (0.03)
一般的全身障害	16 (0.43)
脱力感	3 (0.08)
倦怠感	4 (0.11)
気分不良	4 (0.11)
胸部圧迫感	2 (0.05)
胸苦しさ	1 (0.03)
熱感	1 (0.03)
のぼせ（感）	1 (0.03)
突然死	1 (0.03)

◆患者背景別副作用発現頻度一覧

表VIII-3. 使用成績調査における患者背景別副作用発現状況（1990年9月28日～1996年9月27日）

要因	区分	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率（%）
年齢	～54歳	804	48	5.97
	55～64歳	930	58	6.24
	65～74歳	1,167	83	7.11
	75歳～	821	60	7.31
1日最大投与量	～150mg	646	38	5.88
	151～299mg	867	61	7.04
	300mg	2,144	144	6.72
	301mg～	65	6	9.23
合併症	なし	1,272	71	5.58
	あり	2,450	178	7.27
	循環器疾患	2,186	160	7.32
	代謝疾患	296	14	4.73
	肝疾患	81	6	7.41
	腎疾患	22	3	13.64

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

要因	区分	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
併用薬	なし	1,105	51	4.62
	あり	2,617	198	7.57
	クラス I 抗不整脈薬	141	14	9.93
	β 遮断薬	378	25	6.61
	カルシウム拮抗薬	1,190	83	6.97
	ジギタリス剤	607	55	9.06
投与前腎機能 ^{注1)}	正常	3,326	215	6.46
	異常	233	24	10.30
投与前肝機能 ^{注2)}	正常	3,152	201	6.38
	異常	418	38	9.09
計		3,722	249	6.69

注 1) 投与前腎機能不明の 163 例（うち副作用発現例 10 例）を除く。

注 2) 投与前肝機能不明の 152 例（うち副作用発現例 10 例）を除く。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、プロモ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、スルホサリチル酸法を用いること。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 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ので、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

<参考>

飲み忘れた場合は、気がついた時にできるだけ早く1回分を服用する。ただし、次の服用時間が近い場合は1回飛ばして次の通常の服用時間に1回分服用する。絶対に2回分を一度に服用することは避けること。

（飲み忘れ時の対応は、病態及び併用薬剤等により様々であり、個々のケースに応じた対応が望ましいと考えられるが、参考として目安を示した。）

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

シベンズリンが生体位で示した有意な作用は、各種動物での血圧及び心拍数変化、麻酔イヌでの唾液分泌の軽度抑制及び空腸自動運動抑制並びにラットでの軽度の利尿、モルモットでの局所麻酔、マウスの出血時間の軽度延長、血漿グルコース値の低下及び無麻酔イヌでの嘔吐であった。摘出臓器の試験でも、摘出モルモット心房標本の収縮力及び心拍数抑制、摘出イヌ伏在動脈弛緩、各種 spasmogen 収縮に対する抑制、ウサギ摘出回腸自動運動抑制並びに摘出モルモット気管筋収縮及びラット横隔膜神経筋の収縮力増強等の作用がみられた。

(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

投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)			
	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
静脈内	42	46	46	44
腹腔内	77	73	83	85
皮下	86	83	166	156
経口	188	180	458	359

急性中毒症状として、いずれの投与経路でも静穏、眼瞼下垂、呼吸粗大及び間代性痙攣などがみられた⁴⁰⁾。

(2) 反復投与毒性試験

SD系ラットに100mg/kgまでを13週間、50mg/kgまでを1年間経口投与した試験において、薬物投与による死亡例はなく、高用量で流涎及び体重増加の抑制がみられたほかに肝細胞の腫大を伴う軽度の肝重量増加がみられたが、肝障害を示唆する所見は認められていない⁴⁰⁾。

13週間経口投与した試験の最大無作用量：25mg/kg

1年間経口投与した試験の最大無作用量：20mg/kg

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰変異試験及び哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験のいずれでも陰性であり、遺伝子突然変異及び染色体異常誘発性はなく、遺伝毒性を示さなかった⁴¹⁾。

(4) がん原性試験

マウス及びラットに2年間経口投与した試験で、がん原性は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前及び妊娠初期、胎児の器官形成期並びに周産期及び授乳期に 100mg/kg あるいは 125mg/kg までを、ウサギの胎児の器官形成期に 100mg/kg までを経口投与した試験において、母体の体重増加が抑制され、胎児あるいは新生児の体重も小さかった。

しかし、これらの試験を通じて雌雄の生殖機能、妊娠の維持、分娩、哺育並びに児の発達及び繁殖能に異常は認められず、催奇形性もなかった⁴²⁾。

母体に対する無影響量：100mg/kg（ラット）

胎児あるいは新生児に対する無影響量：50mg/kg（ラット）

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

マウス、モルモットにおける液性抗体産生、モルモットにおける全身性アナフィラキシー反応、感作肺からのアナフィラキシー性ヒスタミン遊離、感作回腸を用いた Schultz-Dale 反応及び皮膚反応のいずれも陰性であり、即時型及び遅延型のアレルギーに対する抗原性を有していないものと考えられた⁴¹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：シベノール錠 50mg、100mg 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：シベンゾリンコハク酸塩 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

設定されていない

5. 患者向け資料

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：シベノール静注 70mg

同効薬：キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩、ジソピラミド、ピルメノール塩酸塩水和物、リドカイン塩酸塩、メキシレチン塩酸塩、アプリンジン塩酸塩、プロパフェノン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩、ピルシカイニド塩酸塩水和物

7. 国際誕生年月日

1983年10月21日

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
シベノール錠 50mg	1990年9月28日	20200AMZ00947000	1990年11月22日	1991年1月10日
シベノール錠 100mg		20200AMZ00946000		

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

効能又は効果追加年月日：1994年9月7日

「頻脈性不整脈（心室性）」を「頻脈性不整脈」に変更

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：1998年3月12日

「効能又は効果」、「用法及び用量」ともに現行どおり承認された。

11. 再審査期間

1990年9月28日～1996年9月27日（6年、終了）

X. 管理的事項に関する項目

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
シベノール錠 50mg	2129007F1020	2129007F1020	102602303	612120264
シベノール錠 100mg	2129007F2027	2129007F2027	102603003	612120265

14. 保険給付上の注意

本剤を投与している頻脈性不整脈の患者に対して、薬物血中濃度を測定して計画的な治療管理を行った場合、「特定薬剤治療管理料」の算定が認められている。

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献

- 1) 中島光好ほか: 薬理と治療. 1988; 16(8): 3259-3277
- 2) 加藤和三ほか: 臨床評価. 1989; 17(1): 11-34
- 3) 加藤和三ほか: 臨床評価. 1988; 16(4): 643-660
- 4) 加藤和三ほか: 臨床評価. 1989; 17(1): 35-55
- 5) 中島光好ほか: 薬理と治療. 1988; 16(8): 3279-3296
- 6) 加藤和三ほか: 臨床医薬. 1988; 4(6): 971-990
- 7) 新博次ほか: 臨床医薬. 1988; 4(10): 1851-1867
- 8) 加藤和三ほか: 臨床評価. 1992; 20(3): 513-533
- 9) 日本薬局方解説書編集委員会: 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店. 2021; C2365-2369
- 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 [TCIB0201]
- 11) トーアエイヨー社内資料: イヌ不整脈モデル・薬理作用 [TCIB0202]
- 12) Hashimoto K, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 9(2): 148-153 (PMID: 2435991)
- 13) Millar J S, et al.: Br J Pharmacol. 1982; 75(3): 469-478 (PMID: 7066601)
- 14) Satoh H, et al.: Jpn J Pharmacol. 1987; 44(2): 113-119 (PMID: 3656771)
- 15) Holck M, et al.: Br J Pharmacol. 1986; 87(4): 705-711 (PMID: 3708204)
- 16) 大見広規ほか: 日本薬理学雑誌. 1988; 92(5): 325-335
- 17) トーアエイヨー社内資料: 冠動脈狭窄イヌ・薬理作用 [TCIB0203]
- 18) 林輝美ほか: 薬理と治療. 1988; 16(8): 3333-3341
- 19) トーアエイヨー社内資料: イヌ・薬理作用(1) [TCIB0204]
- 20) トーアエイヨー社内資料: イヌ・薬理作用(2) [TCIB0205]
- 21) 大塚実: Pharma Medica. 1996; 14(9): 155-166
- 22) 加藤林也ほか: 臨床薬理. 1989; 20(2): 363-372
- 23) 寺川雅人ほか: 薬物動態. 1988; 3(6): 773-783
- 24) 寺川雅人ほか: 薬物動態. 1988; 3(6): 761-771
- 25) Massarella J W, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1986; 30(3): 367-369 (PMID: 3732378)
- 26) Brazzell R K, et al: Clin.Pharmacokinet. 1985; 10(2): 178-186 (PMID: 3995859)
- 27) 大林雅彦ほか: TDM 研究. 2003; 20(3): 263-267
- 28) 中島光好ほか: 薬理と治療. 1988; 16(8): 3297-3309
- 29) トーアエイヨー社内資料: ラット・薬物動態 (胆汁排泄・腸肝循環) [TCIB0207]
- 30) トーアエイヨー社内資料: ラット・薬物動態 (吸収・分布・代謝・排泄) [TCIB0208]
- 31) トーアエイヨー社内資料: ラット・薬物動態 (乳汁中移行) [TCIB0209]
- 32) トーアエイヨー社内資料: ヒト、ラット他・血漿蛋白結合 [TCIB0206]
- 33) Massarella J W, et al.: Drug Metab Dispos. 1986; 14(1): 59-64 (PMID: 2868867)
- 34) Niwa T, et al.: Drug Metab Dispos. 2000; 28(9): 1128-1134 (PMID: 10950860)
- 35) Leinweber F J, et al.: Xenobiotica. 1983; 13(5): 287-294 (PMID: 6636825)
- 36) Aronoff G, et al.: J Clin Pharmacol. 1991; 31(1): 38-44 (PMID: 2045527)
- 37) 小口寿夫ほか: 診療と新薬. 1988; 25(11): 2277-2282
- 38) 清水渉: 今日の循環器疾患治療指針 第2版. 医学書院. 2001: 231-234
- 39) Morganroth J, et al.: Am J Cardiol. 2004; 93(11): 1378-1383 (PMID: 15165918)
- 40) 島津宏ほか: 基礎と臨床. 1988; 22(14): 4485-4517

X I . 文献

- 41) 和田浩ほか: 基礎と臨床. 1988; 22(14): 4541-4550
- 42) 加堂洋一ほか: 基礎と臨床. 1988; 22(14): 4527-4539

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

海外での承認状況は以下のとおりである。(2022年4月現在)

国名	販売名	剤形
仏	EXACOR (130mg)	フィルムコーティング錠

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

ⅩⅢ. 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

本稿の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

シベノール錠 50mg 及び 100mg を粉砕したものについて安定性試験を実施した。ただし、粉砕するとフィルムコートによるマスキングの効果がなくなり、有効成分の味（苦味）が生じる。

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温、室内散光（約 700lx）	40 日	プラスチックシャーレ	変化なし

試験項目：外観、におい、含量

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

トーアエイヨー株式会社医療関係者向けホームページ

<https://med.toaeiyo.co.jp>



製造販売

トアエイ株式会社

福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地