


医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013に準拠して作成

不整脈治療剤

日本薬局方 シベンゾリンコハク酸塩錠 シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg/100mg「トローワ」 CIBENZOLINE SUCCINATE TABLETS 50 mg “TOWA” /TABLETS 100 mg “TOWA”

| | | |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 製 品 名 | シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「トローワ」 | シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「トローワ」 |
| 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1)} 注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること | |
| 規 格 ・ 含 量 | 1錠中 日局 シベンゾリンコ ハク酸塩 50mg 含有 | 1錠中 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 | 2013年 2月 15日 | |
| 薬 価 基 準 収 載 年 月 日 | 2013年 6月 21日 | |
| 発 売 年 月 日 | 2006年 7月 7日 | |
| 開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名 | 製造販売元：東和薬品株式会社 | |
| 医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先 | 電話番号： FAX： | |
| 問 い 合 わ せ 窓 口 | 東和薬品株式会社 学術部 DI センター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/ | |

本IFは2022年4月改訂(第12版、禁忌の項等)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

[IFの様式]

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

[IFの作成]

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

[IFの発行]

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

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月)

目 次

| | | | |
|-----------------------------|----|----------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 22 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 警告内容とその理由 | 22 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 22 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 | 22 |
| 1. 販売名 | 2 | 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 | 22 |
| 2. 一般名 | 2 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 22 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 23 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 7. 相互作用 | 23 |
| 5. 化学名(命名法) | 3 | 8. 副作用 | 25 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 9. 高齢者への投与 | 27 |
| 7. CAS登録番号 | 3 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 27 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 11. 小児等への投与 | 27 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 27 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | 13. 過量投与 | 27 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 5 | 14. 適用上の注意 | 28 |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 | 15. その他の注意 | 28 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 16. その他 | 28 |
| 1. 剤形 | 6 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 29 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | 1. 薬理試験 | 29 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 | 2. 毒性試験 | 29 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | X. 管理的事項に関する項目 | 30 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 8 | 1. 規制区分 | 30 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 8 | 2. 有効期間又は使用期限 | 30 |
| 7. 溶出性 | 9 | 3. 貯法・保存条件 | 30 |
| 8. 生物学的試験法 | 13 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 30 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 13 | 5. 承認条件等 | 30 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 13 | 6. 包装 | 30 |
| 11. 力価 | 14 | 7. 容器の材質 | 31 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 14 | 8. 同一成分・同効薬 | 31 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 14 | 9. 国際誕生年月日 | 31 |
| 14. その他 | 14 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 31 |
| V. 治療に関する項目 | 15 | 11. 薬価基準収載年月日 | 31 |
| 1. 効能・効果 | 15 | 12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 | 31 |
| 2. 用法・用量 | 15 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 31 |
| 3. 臨床成績 | 15 | 14. 再審査期間 | 31 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 17 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 31 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 17 | 16. 各種コード | 32 |
| 2. 薬理作用 | 17 | 17. 保険給付上の注意 | 32 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 18 | XI. 文 献 | 33 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 18 | 1. 引用文献 | 33 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 19 | 2. その他の参考文献 | 33 |
| 3. 吸収 | 20 | XII. 参考資料 | 33 |
| 4. 分布 | 20 | 1. 主な外国での発売状況 | 33 |
| 5. 代謝 | 21 | 2. 海外における臨床支援情報 | 33 |
| 6. 排泄 | 21 | XIII. 備 考 | 33 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 21 | その他の関連資料 | 33 |
| 8. 透析等による除去率 | 21 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シベンゾリンコハク酸塩錠は不整脈治療剤であり、本邦では1991年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、シノベジール錠50mg及びシノベジール錠100mgの開発を企画し、医薬発第481号(平成11年4月8日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2006年3月にそれぞれ承認を取得、2006年7月に発売した。

その後、医療事故防止のため、2013年6月にシベンゾリンコハク酸塩錠50mg「トーワ」及びシベンゾリンコハク酸塩錠100mg「トーワ」と販売名をそれぞれ変更し、現在に至る。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「トーワ」及びシベンゾリンコハク酸塩錠100mg「トーワ」は、頻脈性不整脈の状態では他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合に対して、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ことにより、有用性が認められている。

安全性：本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

副作用として、PQ延長、QRS幅延長、QTc延長、房室ブロック、脚ブロック、動悸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、尿閉、排尿困難等の排尿障害、発疹、頭痛、頭重、めまい、ふらつき、眠気、振戦、口渇、食欲不振、便秘、悪心、嘔吐、腹痛、腹部不快感、脱力感、けん怠感、冷汗等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

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、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、間質性肺炎があらわれることがある。〔Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

シベンゾリンコハク酸塩錠 50 mg 「トーワ」
シベンゾリンコハク酸塩錠 100 mg 「トーワ」

(2) 洋 名

CIBENZOLINE SUCCINATE TABLETS 50 mg “TOWA”
CIBENZOLINE SUCCINATE TABLETS 100 mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

シベンゾリンコハク酸塩(JAN)

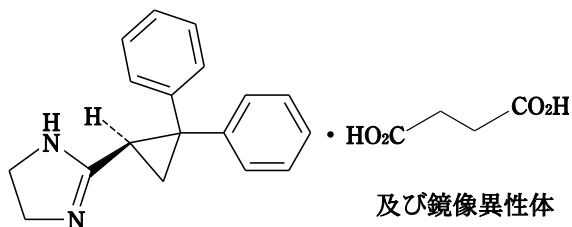
(2) 洋 名(命名法)

Cibenzoline Succinate(JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{18}H_{18}N_2 \cdot C_4H_6O_4$

分子量：380.44

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：コハク酸シベンゾリン

7. CAS登録番号

100678-32-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

| 溶 媒 | 1g を溶かすのに要する溶媒量 | | 溶 解 性 |
|-------------|-----------------|----------|---------|
| メタノール | 1mL 以上 | 10mL 未満 | 溶けやすい |
| 酢酸(100) | 1mL 以上 | 10mL 未満 | 溶けやすい |
| 水 | 30mL 以上 | 100mL 未満 | やや溶けにくい |
| エタノール(99.5) | 30mL 以上 | 100mL 未満 | やや溶けにくい |

(3) 吸 湿 性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

融点：163～167℃

(5) 酸塩基解離定数

pK_{a1} ：4.2(コハク酸、滴定法)

pK_{a2} ：5.5(コハク酸、滴定法)

pK_{a3} ：10.6(イミダゾリン環、滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：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。

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (223nm)：約 415 [本品の水溶液(1→50000)]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「シベンゾリンコハク酸塩」の確認試験による







4. 有効成分の定量法

日局「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、外観及び性状

| | | | | | | | |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 製品名 | シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「トーワ」 | | | シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「トーワ」 | | | |
| 剤形の区別 | フィルムコーティング錠 | | | | | | |
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | | | | | | |
| 識別 コード | 本体 | Tw012 | | | Tw011 | | |
| | 包装 | | | | | | |
| 外形 | 表  | 裏  | 側面  | 表  | 裏  | 側面  | |
| 錠径(mm) | 6.2 | | | 7.1 | | | |
| 厚さ(mm) | 3.1 | | | 3.7 | | | |
| 質量(mg) | 94 | | | 152 | | | |

(2) 製剤の物性

| | | |
|-----|---------------------------|----------------------------|
| 製品名 | シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「トーワ」 | シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「トーワ」 |
| 硬度 | 12.9kg 重 | 16.5kg 重 |

(3) 識別コード

(1) 剤形の区別、外観及び性状の項を参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「トーワ」

1錠中 日局 シベンゾリンコハク酸塩 50mg を含有する。

シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「トーワ」

1錠中 日局 シベンゾリンコハク酸塩 100mg を含有する。

(2) 添加物

| 使用目的 | 添加物 |
|---------|------------------------------------------------------|
| 賦形剤 | 結晶セルロース、トウモロコシデンプン |
| 結合剤 | ヒドロキシプロピルセルロース |
| 崩壊剤 | カルメロース Ca |
| 流動化剤 | 軽質無水ケイ酸 |
| 滑沢剤 | ステアリン酸 Mg |
| コーティング剤 | ヒプロメロース、マクロゴール 6000、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、タルク、酸化チタン |

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg 「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|--------|----------------|------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 86.6~104.1 | 89.8~103.4 |
| 含量(%) | 99.6~102.7 | 99.7~102.2 |

シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg 「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|--------|----------------|------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 92.4~102.4 | 88.0~100.7 |
| 含量(%) | 99.7~100.8 | 99.9~101.3 |

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg 「トーワ」及びシベンゾリンコハク酸塩錠 100mg 「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(2) 長期保存試験

シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「トーワ」³⁾

包装形態：PTP包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=1)

| 試験項目 | 開始時 | 5年6箇月 |
|--------|----------------|------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 97~102 | 95~103 |
| 含量(%) | 97.8~98.5 | 97.6~100.1 |

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5年6箇月)の結果、シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「トーワ」は通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性

シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「トーワ」⁴⁾

| 試験項目 | 外観 | 含量 | 硬度 | 溶出性 |
|-----------------------|------|------|------|------|
| 温度 (40℃、3箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 湿度 (25℃、75%RH、3箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 光 (60万lx・hr) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」の評価基準による。

シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「トーワ」⁵⁾

| 試験項目 | 外観 | 含量 | 硬度 | 溶出性 |
|-----------------------|------|------|------|------|
| 温度 (40℃、3箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 湿度 (25℃、75%RH、3箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 光 (60万lx・hr) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成11年8月20日」の評価基準による。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法⁶⁾⁷⁾

シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「トーワ」及びシベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「トーワ」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それぞれ適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：紫外可視吸光度測定法

規 格：15 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

(2) 生物学的同等性試験

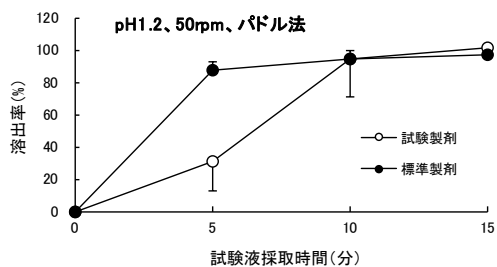
シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「トーワ」⁸⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成13年5月31日 医薬審発第786号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

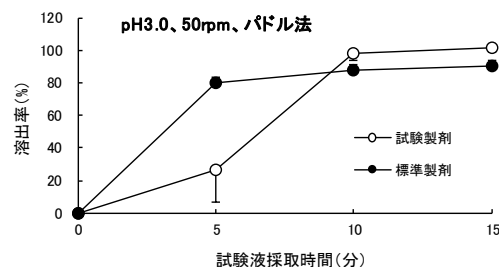
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「トーワ」

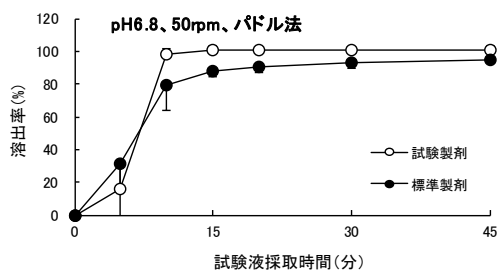
検体数 : n=12
 試験法 : バドル法
 標準製剤 : 錠剤、50mg



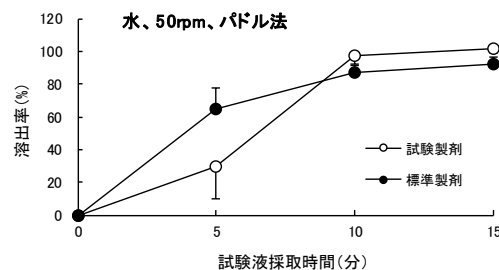
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|-------|---|-------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 30.9 | 94.5 | 101.7 |
| 標準偏差 | 0 | 18.66 | 24.01 | 6.36 |
| 標準製剤 | 0 | 87.1 | 94.2 | 96.9 |
| 標準偏差 | 0 | 5.14 | 5.08 | 4.12 |



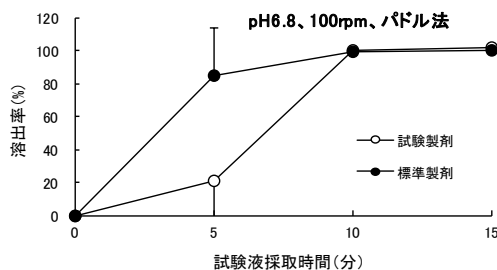
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|-------|---|-------|------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 26.3 | 98.0 | 101.1 |
| 標準偏差 | 0 | 19.40 | 4.31 | 2.43 |
| 標準製剤 | 0 | 79.7 | 87.7 | 90.3 |
| 標準偏差 | 0 | 4.16 | 3.58 | 3.04 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 |
|-------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 15.8 | 98.0 | 101.0 | 100.5 | 101.0 | 100.9 |
| 標準偏差 | 0 | 14.95 | 3.45 | 2.02 | 1.72 | 1.67 | 1.97 |
| 標準製剤 | 0 | 31.6 | 79.3 | 88.1 | 90.3 | 92.7 | 94.8 |
| 標準偏差 | 0 | 33.43 | 15.58 | 3.59 | 3.05 | 2.76 | 2.12 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|-------|---|-------|------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 29.7 | 97.7 | 101.7 |
| 標準偏差 | 0 | 19.56 | 5.80 | 2.85 |
| 標準製剤 | 0 | 64.3 | 86.6 | 92.5 |
| 標準偏差 | 0 | 13.07 | 4.53 | 3.77 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|-------|---|-------|------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 21.2 | 99.8 | 102.0 |
| 標準偏差 | 0 | 33.07 | 2.46 | 1.95 |
| 標準製剤 | 0 | 85.0 | 99.5 | 99.7 |
| 標準偏差 | 0 | 28.85 | 1.39 | 1.43 |

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

| 試験条件 | | | 平均溶出率(%) | | 判定 |
|--------|-------|------|-------------------|-------------------------------|----|
| 回転数 | 試験液 | 採取時間 | 標準製剤 (錠剤、50mg) | シベンズリンコ ハク酸塩錠 50mg「トーワ」 | |
| 50rpm | pH1.2 | 15分 | 96.9 | 101.7 | 適 |
| | pH3.0 | 15分 | 90.3 | 101.1 | 適 |
| | pH6.8 | 15分 | 88.1 | 101.0 | 適 |
| | 水 | 15分 | 92.5 | 101.7 | 適 |
| 100rpm | pH6.8 | 15分 | 99.7 | 102.0 | 適 |

判定基準

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

従って、シベンズリンコハク酸塩錠50mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

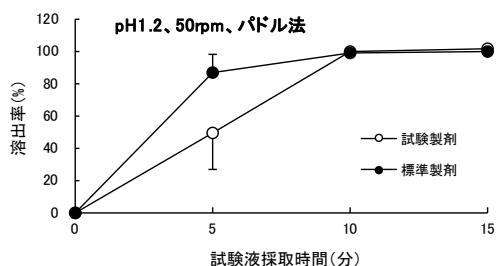
シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg 「トーワ」⁹⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成13年5月31日 医薬審発第786号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

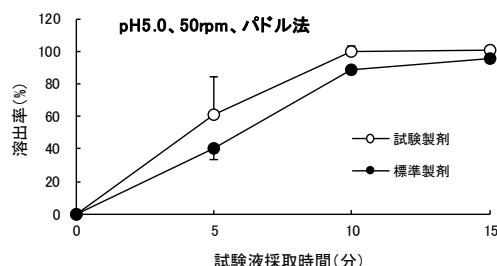
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : シベンゾリンコハク酸塩錠100mg「トーワ」

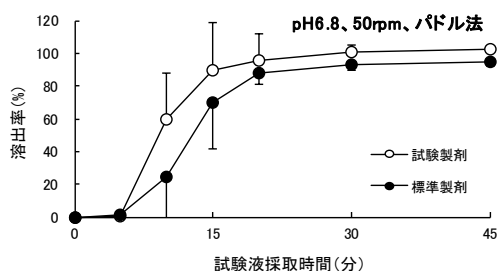
検体数 : n=12
 試験法 : バドル法
 標準製剤 : 錠剤、100mg



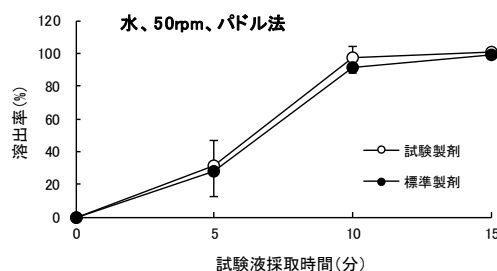
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|-------|---|-------|------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 48.8 | 99.7 | 101.6 |
| 標準製剤 | 0 | 21.90 | 1.26 | 1.22 |
| 標準製剤 | 0 | 86.2 | 99.0 | 100.0 |
| 標準偏差 | 0 | 12.06 | 2.03 | 1.43 |



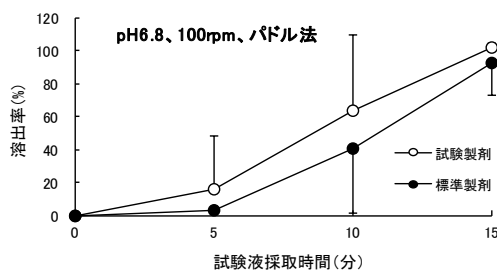
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|-------|---|-------|------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 61.2 | 99.4 | 101.0 |
| 標準製剤 | 0 | 22.88 | 3.70 | 2.14 |
| 標準製剤 | 0 | 40.2 | 88.7 | 95.2 |
| 標準偏差 | 0 | 7.02 | 3.04 | 1.98 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 |
|-------|---|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 0.6 | 60.0 | 90.0 | 96.0 | 101.1 | 102.5 |
| 標準製剤 | 0 | 1.10 | 27.89 | 28.98 | 15.59 | 3.67 | 0.99 |
| 標準製剤 | 0 | 1.4 | 24.1 | 70.2 | 87.9 | 93.0 | 95.1 |
| 標準偏差 | 0 | 3.80 | 28.99 | 28.63 | 6.68 | 3.59 | 3.37 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|-------|---|-------|------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 31.6 | 97.4 | 101.1 |
| 標準製剤 | 0 | 15.15 | 6.92 | 1.63 |
| 標準製剤 | 0 | 27.5 | 90.9 | 99.0 |
| 標準偏差 | 0 | 15.23 | 3.17 | 1.10 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 |
|-------|---|-------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 15.4 | 63.7 | 101.7 |
| 標準製剤 | 0 | 33.01 | 45.62 | 2.39 |
| 標準製剤 | 0 | 3.1 | 40.3 | 92.3 |
| 標準偏差 | 0 | 10.74 | 39.26 | 19.44 |

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

| 試験条件 | | | 平均溶出率(%) | | 判定 |
|--------|-------|-----------------|--------------------|------------------------------------|----|
| 回転数 | 試験液 | 採取時間 | 標準製剤 (錠剤、100mg) | シベンゾリン コハク酸塩錠 100mg 「トーワ」 | |
| 50rpm | pH1.2 | 15分 | 100.0 | 101.6 | 適 |
| | pH5.0 | 15分 | 95.2 | 101.0 | 適 |
| | pH6.8 | 15分 (ラグ時間以降) | 87.9 (ラグ時間 5分) | 96.0 (ラグ時間 5分) | 適 |
| | 水 | 15分 | 99.0 | 101.1 | 適 |
| 100rpm | pH6.8 | 15分 | 92.3 (ラグ時間 5分) | 101.7 | 適 |

判定基準

[pH1.2、pH5.0、水(各 50rpm)]

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

[pH6.8(50rpm 及び 100rpm)]

溶出ラグ時間以降 15 分以内に標準製剤が平均 85%以上溶出する場合：平均溶出ラグ時間の差が 10 分以内である。また、溶出ラグ時間以降試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は、溶出ラグ時間以降 15 分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。

従って、シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「シベンゾリンコハク酸塩錠」の確認試験による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「シベンゾリンコハク酸塩錠」の定量法による

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 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:1.3～2.9 mg/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:3.0 mg/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。
- 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)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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

アジマリン、キニジン硫酸塩水和物、ジソピラミドリン酸塩、プロカインアミド塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

Vaughan Williams の分類による第 I 群の抗不整脈薬。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（第 IV 群の抗不整脈作用）を有する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

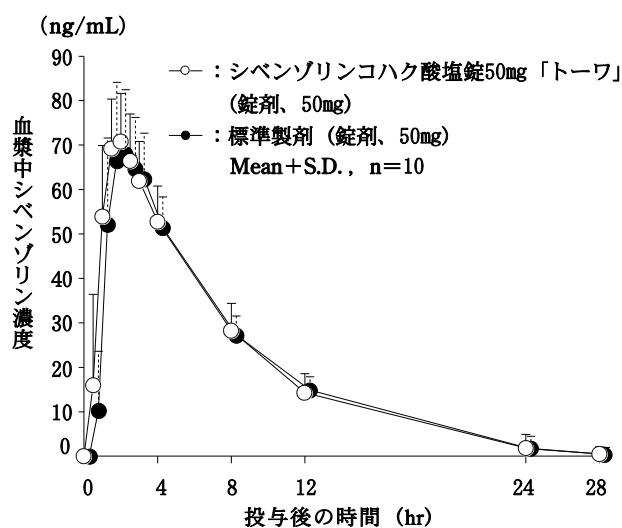
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

シベンゾリンコハク酸塩錠 50 mg 「トーワ」¹⁰⁾

シベンゾリンコハク酸塩錠 50 mg 「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (シベンゾリンコハク酸塩として 50 mg) 健康成人男子 (n=10) に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ

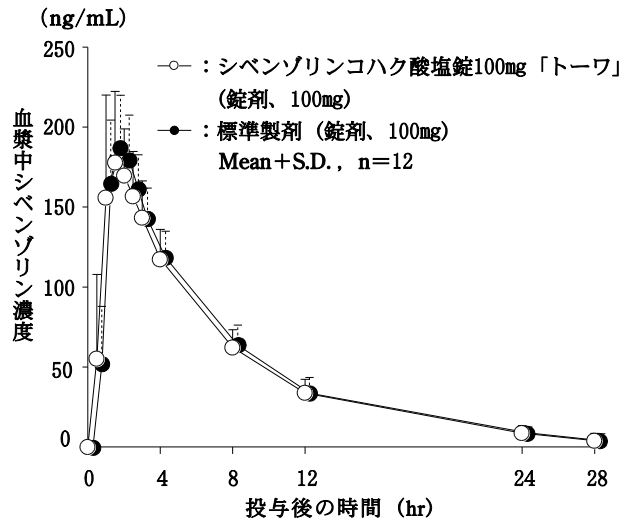
| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC ₂₈ (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) |
| シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「トーワ」 (錠剤, 50mg) | 559.08±117.24 | 72.98±11.41 | 1.85±0.24 | 4.6566±1.1603 |
| 標準製剤 (錠剤, 50mg) | 548.07±96.39 | 71.66±15.22 | 2.05±0.60 | 5.0204±1.2316 |

(Mean±S.D., n=10)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

シベンゾリンコハク酸塩錠 100 mg 「トーワ」¹⁾

シベンゾリンコハク酸塩錠 100 mg 「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(シベンゾリンコハク酸塩として 100 mg)健康成人男子(n=12)に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC ₂₈ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| シベンゾリンコハク酸塩錠100mg 「トーワ」 (錠剤、100mg) | 1354.5±269.4 | 188.44±42.29 | 1.50±0.48 | 5.8409±1.4464 |
| 標準製剤 (錠剤、100mg) | 1377.9±254.4 | 192.48±29.52 | 1.50±0.30 | 5.8211±1.0507 |

(Mean±S.D., n=12)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg 「トーワ」¹⁰⁾

kel : $0.15677 \pm 0.03611 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg 「トーワ」¹¹⁾

kel : $0.12493 \pm 0.02855 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)を参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

本剤は肝において主に CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

VIII. 7. 相互作用の項を参照

(2) 排泄率

VIII. 7. 相互作用の項を参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

V. 2. 用法・用量の項及びVIII. 13. 過量投与の項を参照

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 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) 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。]
- 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。]
- 6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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(「相互作用」の項参照)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

【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: 1.3~2.9 mg/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: 3.0 mg/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。
- 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150 mg)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)

5. 慎重投与内容とその理由

【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」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」及び「高齢者への投与」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。]
- 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。]
- 9) 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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。
- 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。

7. 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。

(1) 併用禁忌とその理由

| 併用禁忌（併用しないこと） | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| 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 シボニモド 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 | 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

| 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、動物実験においてシベンゾリンコハク酸塩製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。 |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>糖尿病用薬</p> <p>インスリン製剤</p> <p>スルホニルウレア系薬剤</p> <p>ビグアナイド系薬剤</p> <p>チアゾリジン系薬剤</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤</p> <p>GLP-1 受容体作動薬</p> <p>DPP-4 阻害剤</p> <p>SGLT2 阻害剤</p> <p>等</p> | <p>低血糖があらわれるおそれがある。</p> | <p>動物実験において、シベンズリンコハク酸塩製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。</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- (1) **催不整脈作用**：心室細動、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）、上室性不整脈があらわれ、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、アナフィラキシー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、心原性ショック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・けん怠感、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）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等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。

(3) その他の副作用

| その他の副作用 | |
|--------------------|------------------------------------------------------|
| | 頻度不明 |
| 循環器 ^{注2)} | 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3)} | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇 |
| 泌尿器 ^{注4)} | 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4)} | 光視症、霧視等の視調節障害 |
| 過敏症 ^{注5)} | 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、けん怠感、冷汗、胸部圧迫感、息切れ、関節痛、鼻乾燥、インポテンス |

注2) 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3) 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4) 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5) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

添付文書より抜粋

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用（頻度不明）

- (2) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー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。

| その他の副作用 | |
|--------------------|------------|
| | 頻度不明 |
| 過敏症 ^{注5)} | 発疹、紅斑、そう痒感 |

注5) 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。

9. 高齢者への投与

| 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。 |

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

| 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。[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：授乳中の女性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。] |

11. 小児等への投与

| 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) |

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

| 臨床検査結果に及ぼす影響 |
|--------------------------------------------------------------------|
| 本剤の投与により、ブ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。 |

13. 過量投与

| 過量投与 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>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。</p> <p>処置：心電図、呼吸、血圧の監視及び一般的維持療法を行う。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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て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。 |

14. 適用上の注意

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。]

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg 「トーワ」

使用期限：5年(外箱に記載)

シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg 「トーワ」

使用期限：3年(外箱に記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

(3) 調剤時の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

| 製品名 | 包装形態 | 内容量(重量、容量又は個数等) |
|-------------------------|-------|-----------------|
| シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「トーワ」 | PTP包装 | 100錠、1000錠 |
| シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「トーワ」 | PTP包装 | 100錠、1000錠 |

7. 容器の材質

| 製品名 | 包装形態 | 材質 |
|-----------------------------|--------|------------------|
| シベンゾリンコハク酸塩 錠 50mg「トーワ」 | PTP 包装 | PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔 |
| シベンゾリンコハク酸塩 錠 100mg「トーワ」 | | |

8. 同一成分・同効薬

同一成分：シベノール錠 50mg、シベノール錠 100mg

同効薬：ジソピラミドリン酸塩、ピルジカイニド塩酸塩水和物、アプリンジン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1983 年 10 月 21 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 製品名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 備考 |
|-----------------------------|-----------------|------------------|----------|
| シベンゾリンコハク酸塩 錠 50mg「トーワ」 | 2006 年 3 月 15 日 | 21800AMZ10273000 | |
| | 2013 年 2 月 15 日 | 22500AMX00562000 | 販売名変更による |
| シベンゾリンコハク酸塩 錠 100mg「トーワ」 | 2006 年 3 月 15 日 | 21800AMZ10272000 | |
| | 2013 年 2 月 15 日 | 22500AMX00563000 | 販売名変更による |

11. 薬価基準収載年月日

| 製品名 | 薬価基準収載年月日 | 備考 |
|-----------------------------|-----------------|----------|
| シベンゾリンコハク酸塩 錠 50mg「トーワ」 | 2006 年 7 月 7 日 | |
| | 2013 年 6 月 21 日 | 販売名変更による |
| シベンゾリンコハク酸塩 錠 100mg「トーワ」 | 2006 年 7 月 7 日 | |
| | 2013 年 6 月 21 日 | 販売名変更による |

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 製品名 | HOT 番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|-----------------------------|-----------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|
| シベンゾリンコハク酸 塩錠 50mg「トーワ」 | 117435901 | 2129007F1012 (統一名) 2129007F1063 (個別) | 622720300 (統一名) 621743501 (個別) |
| シベンゾリンコハク酸 塩錠 100mg「トーワ」 | 117436601 | 2129007F2019 (統一名) 2129007F2060 (個別) | 622720400 (統一名) 621743601 (個別) |

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 50mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 100mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 50mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 50mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 100mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 50mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 100mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 50mg)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 100mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(錠 50mg)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(錠 100mg)

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III . 備 考

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号