

## 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（1998年9月）に準拠して作成

劇薬  
指定医薬品  
処方せん医薬品

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「タナベ」**

**シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」**

**CIBENZOLINE SUCCINATE Tablets 50mg・Tablets 100mg**

剤形	フィルムコーティング錠
規格・含量	シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「タナベ」： 1錠中日局 シベンゾリンコハク酸塩 50mg 含有 シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」： 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 洋名：Cibenzoline Succinate
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	承認年月日：2007年3月15日 薬価基準収載年月日：2007年7月6日 発売年月日：2007年10月16日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	販売：田辺製薬販売株式会社 製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL. FAX.

本IFは2008年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

## IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

### 4. IF 利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	14
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 用法及び用量	14
		3. 臨床成績	14
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 一般名	2	2. 薬理作用	16
3. 構造式又は示性式	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	17
5. 化学名(命名法)	2	2. 薬物速度論的パラメータ	19
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	3. 吸収	19
7. CAS登録番号	3	4. 分布	19
		5. 代謝	20
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		6. 排泄	20
1. 有効成分の規制区分	4	7. 透析等による除去率	20
2. 物理化学的性質	4	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 警告内容とその理由	21
4. 有効成分の確認試験法	4	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	21
5. 有効成分の定量法	4	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	21
		4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	22
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		5. 慎重投与内容とその理由	22
1. 剤形	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
2. 製剤の組成	5	7. 相互作用	24
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	6	8. 副作用	25
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	9. 高齢者への投与	27
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	27
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	11. 小児等への投与	27
7. 混入する可能性のある夾雑物	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
8. 溶出試験	7	13. 過量投与	27
9. 生物学的試験法	12	14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	28
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	12		
11. 製剤中の有効成分の定量法	12		
12. 力価	13		
13. 容器の材質	13		
14. その他	13		

15. その他の注意	28
16. その他	28

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	29
2. 毒性	29

#### X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	30
2. 貯法・保存条件	30
3. 薬剤取扱い上の注意点	30
4. 承認条件	30
5. 包装	30
6. 同一成分・同効薬	30
7. 国際誕生年月日	30
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
9. 薬価基準収載年月日	31
10. 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
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	31
12. 再審査期間	31
13. 長期投与の可否	31
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	31
15. 保険給付上の注意	31

#### X I. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32

#### X II. 参考資料

主な外国での発売状況	33
------------	----

#### X III. 備考

その他の関連資料	34
----------	----

---

## 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 50mg「タナベ」、シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」は、シベンゾリンコハク酸塩を有効成分とする不整脈治療剤である。

田辺製薬株式会社(現 田辺三菱製薬株式会社)は2007年3月に承認を受け、同年10月に販売を開始した。その後、2008年4月に田辺三菱製薬株式会社から田辺製薬販売株式会社に販売が移管された。

なお、シベンゾリンコハク酸塩は、Vaughan Williamsの分類による第I群の抗不整脈薬であり、1971年にフランスのUPSA社で開発され、本邦ではアステラス製薬株式会社がシベノール錠の承認を取得し、トーアエイヨー株式会社より販売(1991年1月)されている。

### 2. 製品の特徴及び有用性

- (1)「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」の効能・効果を有する不整脈治療剤である。
- (2)Vaughan Williams分類でクラスI a群に属し、Naチャンネルの抑制を主作用とする。
- (3)本剤は、白色のフィルムコーティング錠である。
- (4)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。

重大な副作用として催不整脈作用、ショック、心不全、低血糖、重篤な肝障害、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。

## 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「タナベ」  
シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」

(2) 洋名 :

CIBENZOLINE SUCCINATE Tablets 50mg  
CIBENZOLINE SUCCINATE Tablets 100mg

(3) 名称の由来 :

一般名 + 剤形 + 規格 + 「タナベ」

### 2. 一般名

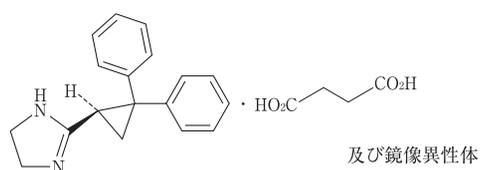
(1) 和名(命名法) :

シベンゾリンコハク酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法) :

Cibenzoline Succinate (JAN)  
Cibenzoline (INN)

### 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

なし

7. CAS登録番号

53267-01-9 (Cibenzoline)

100678-32-8(Cibenzoline Succinate)

---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 有効成分の規制区分

劇薬, 指定医薬品

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状：

本品は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。

##### (3) 吸湿性：

吸湿性は認められていない。

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点： 163 ~ 167°C

##### (5) 酸塩基解離定数：

pKa<sub>1</sub>：4.2 (室温, コハク酸, 滴定法)<sup>a)</sup>

pKa<sub>2</sub>：5.5 (室温, コハク酸, 滴定法)<sup>a)</sup>

pKa<sub>3</sub>：10.6 (室温, イミダゾリン環, 滴定法)<sup>a)</sup>

##### (6) 分配係数：

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値：

旋光度：メタノール溶液(1→10)は旋光性を示さない。

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

#### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 4. 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。

#### 5. 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) 剤形の区別及び性状

販売名	シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「タナベ」	シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」
成分・含量 (1錠中)	日局 シベンゾリンコハク酸塩 50mg	日局 シベンゾリンコハク酸塩 100mg
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
色調	白色	白色
外形		
サイズ(mm)	直径：6.1 厚さ：3.2	直径：7.1 厚さ3.7
重さ(g)	0.093	0.144

#### (2) 製剤の物性

硬度：

販売名	硬度 <sup>※</sup>
シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg 「タナベ」	約8kg (10錠平均)
シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg 「タナベ」	約9kg (10錠平均)

※Schleuniger硬度計を用いて測定

#### (3) 識別コード

シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「タナベ」：TG135

シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」：TG136

### 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「タナベ」：

1錠中日局 シベンゾリンコハク酸塩 50mg

シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」：

1錠中日局 シベンゾリンコハク酸塩 100mg

#### (2) 添加剤：

結晶セルロース, カルメロースカルシウム, アルファー化デンプン, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール6000, タルク, 酸化チタン, カルナウバロウ

### 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

無包装品を用いた加速試験(40℃, 75% RH, 6 ヶ月)の結果, シベンズリンコハク酸塩錠 50mg「タナベ」及びシベンズリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された<sup>1)</sup>。

シベンズリンコハク酸塩錠 50mg「タナベ」

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃, 75%RH	無包装	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状, 確認試験, 溶出試験, 含量

シベンズリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃, 75%RH	無包装	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状, 確認試験, 溶出試験, 含量

### 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(物理化学的变化)

該当資料なし

### 7. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 8. 溶出試験

「日局」シベンゾリンコハク酸塩錠の溶出性による。すなわち、試験液に水900mLを用い、パドル法により毎分50回転で試験を行うとき、15分間の溶出率は80%以上である。なお、本剤は本規格に適合していることが確認されている<sup>2)</sup>。

<参考>

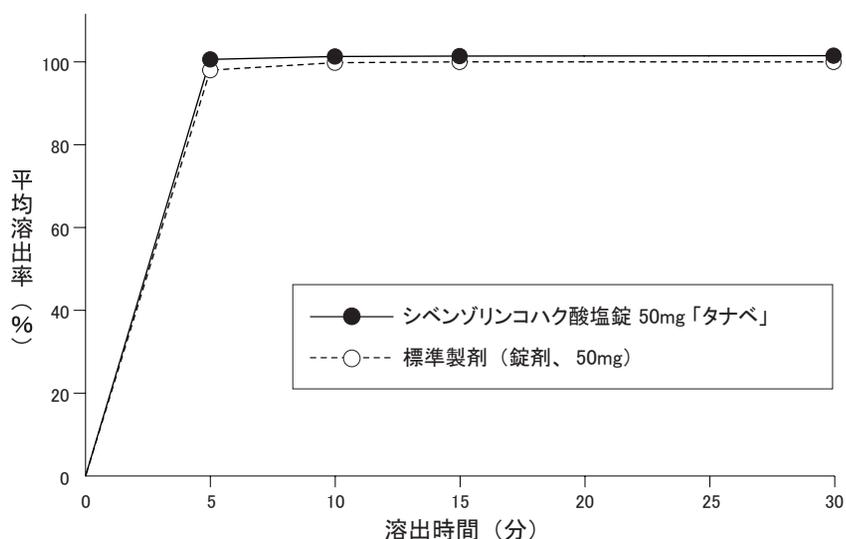
溶出挙動の同等性<sup>3)</sup>

シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「タナベ」

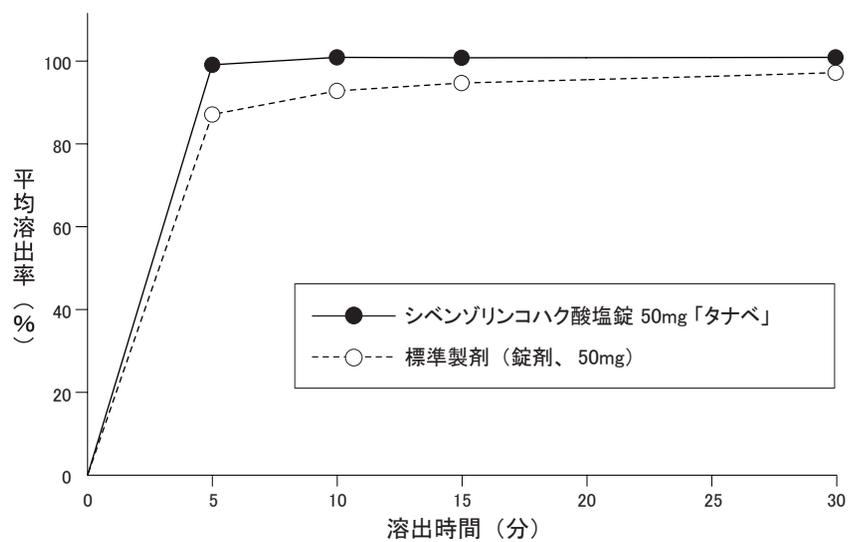
下記の5条件について溶出試験を実施した結果、いずれも15分以内に平均85%以上溶出し、シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「タナベ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判定された。(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる)

検体	シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「タナベ」 (Lot.425S0607) 標準製剤(Lot.0750)
試験法	パドル法
試験液(試験液量) ／回転数	① pH1.2(900mL) / 50rpm ② pH3.0(900mL) / 50rpm ③ pH6.8(900mL) / 50rpm ④ 水(900mL) / 50rpm ⑤ pH6.8(900mL) / 100rpm

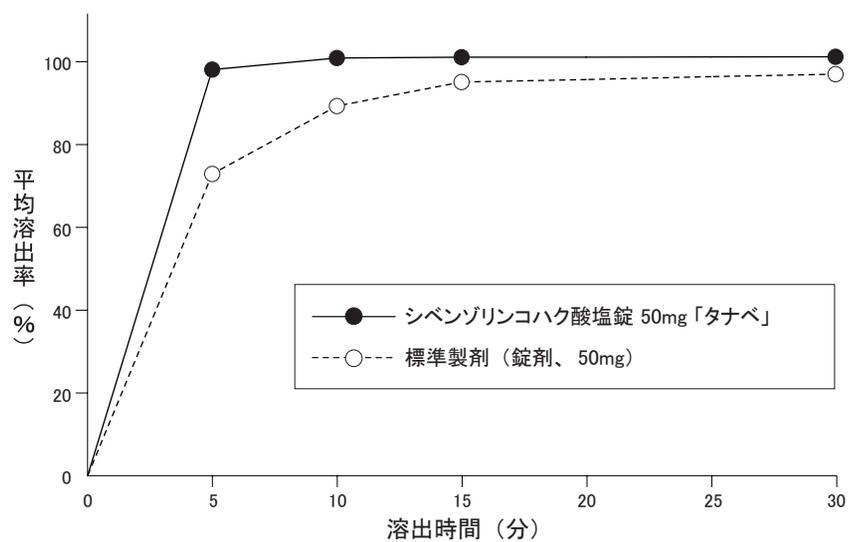
① 試験液：pH1.2 回転数：50rpm



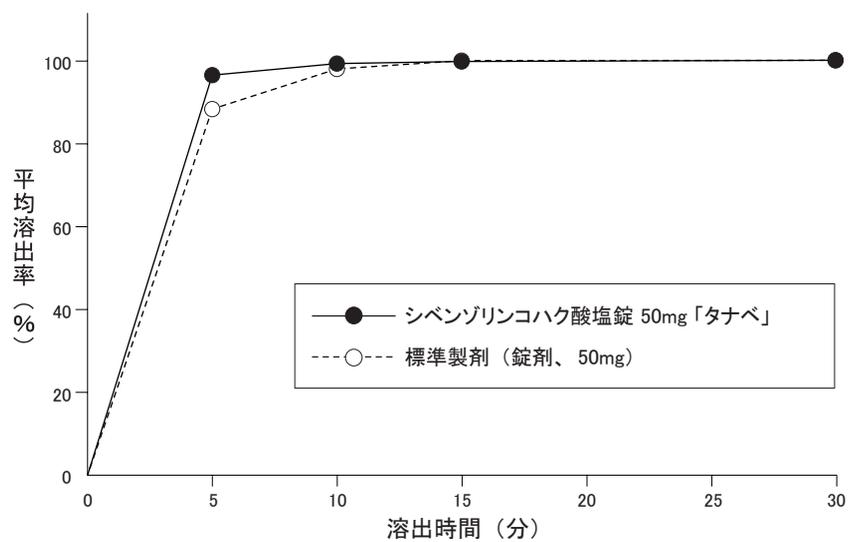
② 試験液：pH3.0 回転数：50rpm



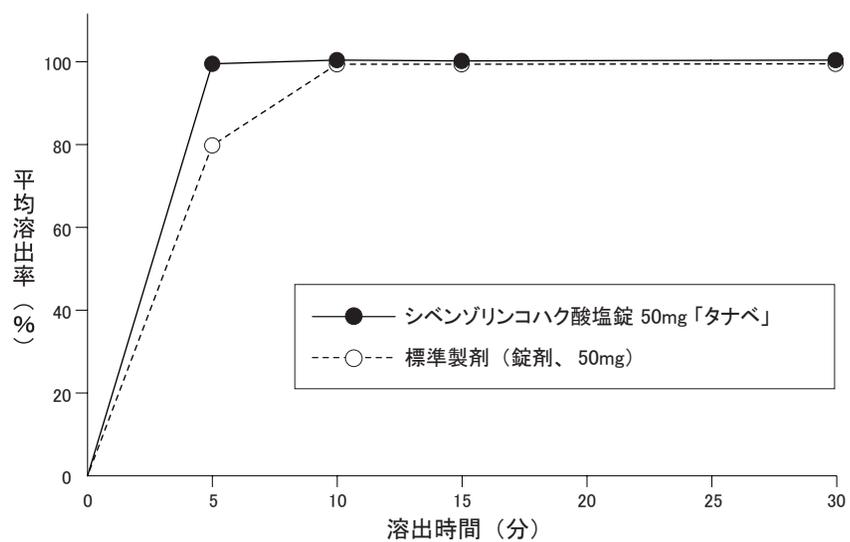
③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm



④ 試験液：水 回転数：50rpm



⑤ 試験液：pH6.8 回転数：100rpm

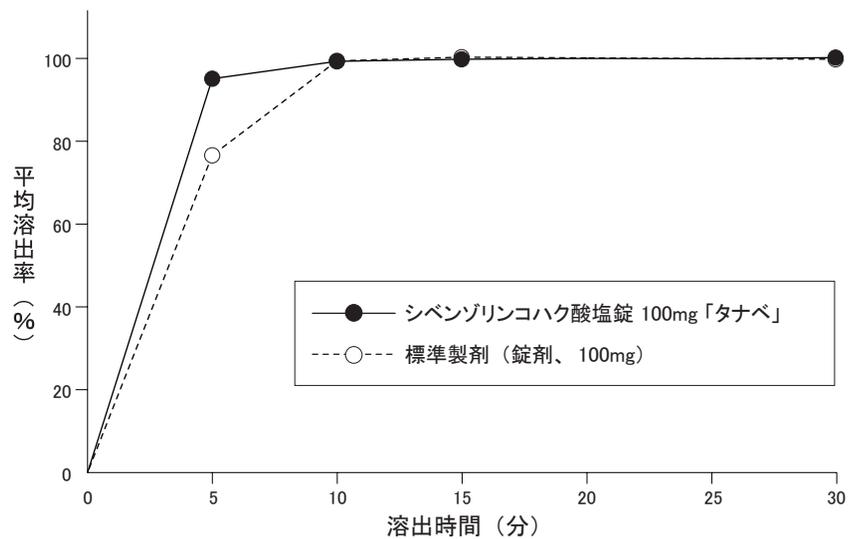


シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」

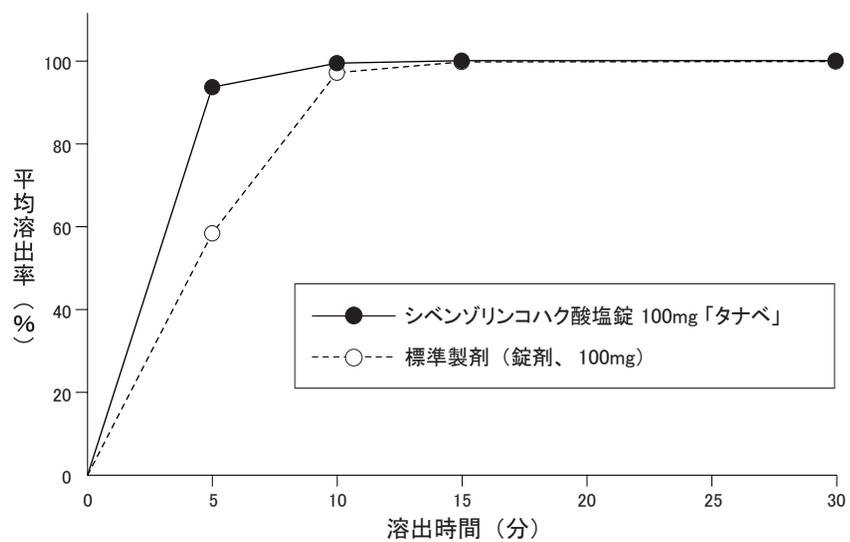
下記の5条件について溶出試験を実施した結果、いずれも15分以内に平均85%以上溶出し、シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判定された。(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる)

検体	シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」 (Lot. 426S4004) 標準製剤 (Lot. 1710)
試験法	パドル法
試験液(試験液量) ／回転数	① pH1.2(900mL) / 50rpm ② pH5.0(900mL) / 50rpm ③ pH6.8(900mL) / 50rpm ④ 水(900mL) / 50rpm ⑤ pH6.8(900mL) / 100rpm

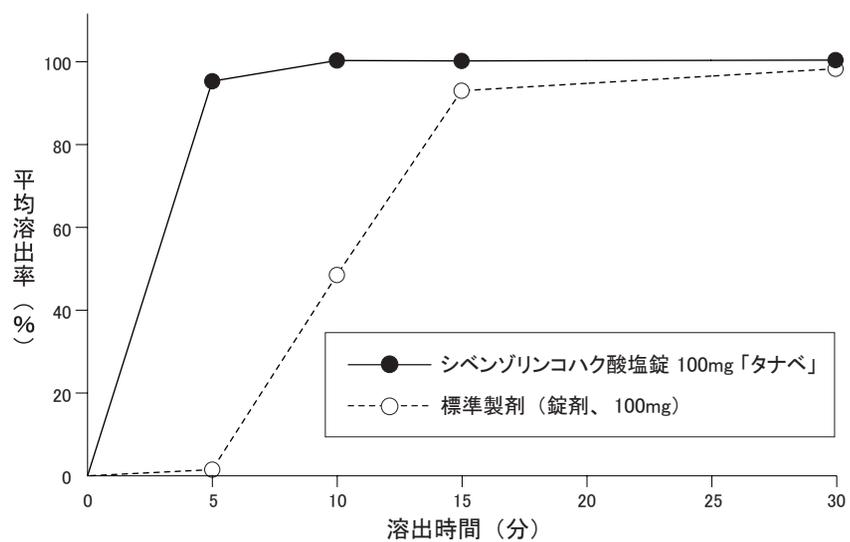
① 試験液：pH1.2 回転数：50rpm



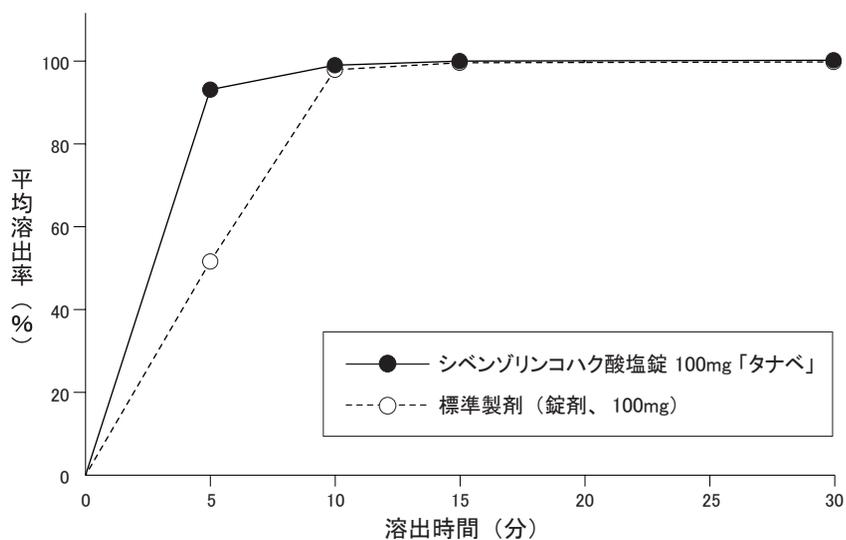
② 試験液：pH5.0 回転数：50rpm



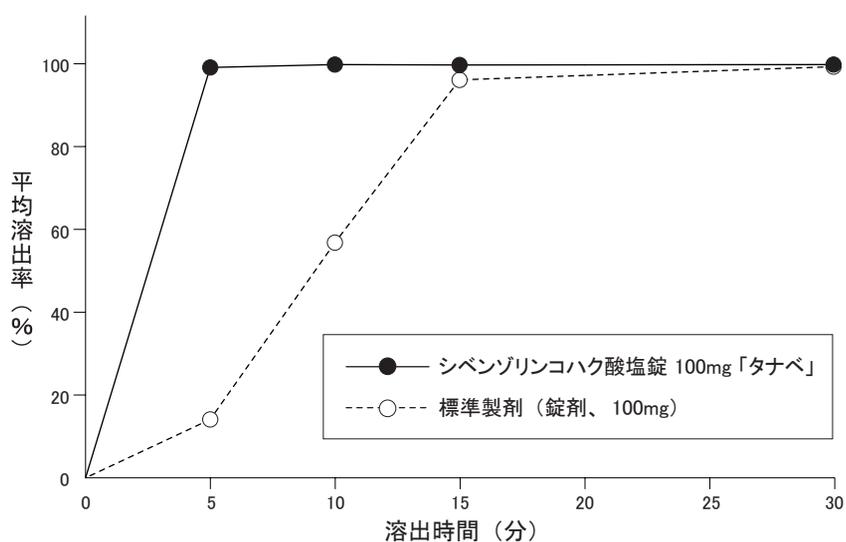
③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm



④ 試験液：水 回転数：50rpm



⑤ 試験液：pH6.8 回転数：100rpm



## 9. 生物学的試験法

該当しない

## 10. 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。

## 11. 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。

12. 力価

該当しない

13. 容器の材質

PTP包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔)  
+ポリプロピレン袋(ポリプロピレンラミネートフィルム)  
+紙箱

14. その他

---

## 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. 用法及び用量

通常、成人にはシベンズ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>

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。

#### <解説>

本剤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。腎機能の低下に伴い、消失半減期が延長し、AUCは増大するため、注意が必要である。

また、本剤は透析によりほとんど除去されず、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ることがあり、投与量の設定が困難であるため投与しないこととした。

### 3. 臨床成績

(1) 臨床効果：

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験：

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 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

(5) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

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

プロカインアミド塩酸塩, ジソピラミド, キニジン硫酸塩水和物, アジマリン, ピルメノール塩酸塩水和物等の抗不整脈薬(クラス I a 群の Na チャンネル遮断薬)

### 2. 薬理作用

Na チャンネルを抑制し, 活動電位持続時間を延長させることから, Vaughan Williams 分類の Na チャンネル遮断薬(クラス I a 群)に属する。  
また, 抗不整脈薬の新たな分類法として, 近年臨床現場で用いられている Sicilian Gambit の分類表においても, Na イオンチャンネルの Slow drugs に属している。

#### (1) 作用部位・作用機序:

該当資料なし

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績:

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：

健康成人男性(n=20)に本剤を絶食時単回投与した時、血漿中濃度は50mg製剤で $1.7 \pm 0.7$ 時間後、100mg製剤で $1.5 \pm 0.4$ 時間後に最高値に達した<sup>4)</sup>。

(3) 通常用量での血中濃度：

生物学的同等性試験の項参照。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度：

該当資料なし

<参考>

生物学的同等性試験<sup>4)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(1997年12月22日医薬審第487号, 2001年5月31日医薬審第786号)に従って、シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「タナベ」及びシベンゾリンコハク酸塩錠100mg「タナベ」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50mg, 又はシベンゾリンコハク酸塩として100mg)を、健康成人男性(n=20)に絶食時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を比較した。

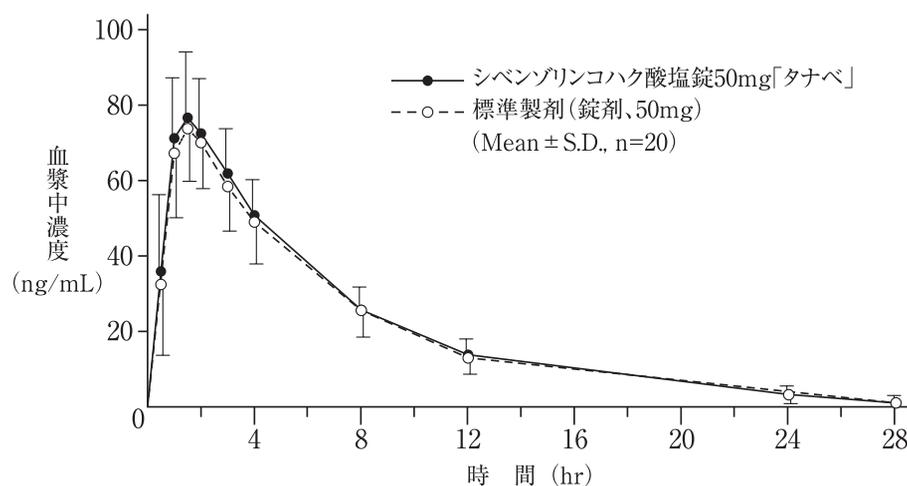
その結果、両剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、50mg製剤におけるC<sub>max</sub>では $\log(0.96) \sim \log(1.09)$ , AUC<sub>0-28</sub>では $\log(1.01) \sim \log(1.06)$ であり、100mg製剤におけるC<sub>max</sub>では $\log(1.01) \sim \log(1.16)$ , AUC<sub>0-28</sub>では $\log(1.00) \sim \log(1.05)$ であり、いずれもガイドラインの基準である $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「タナベ」の薬物動態パラメータ>

	シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「タナベ」	標準製剤
Cmax (ng/mL)	79.11±16.74	76.74±13.91
AUC <sub>0-28</sub> (ng・hr/mL)	576.56±124.93	557.76±129.54
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	597.21±140.76	578.03±147.63
Tmax (hr)	1.68±0.65	1.53±0.38
t <sub>1/2</sub> (hr)	5.53±1.31	5.56±1.57
kel (hr <sup>-1</sup> )	0.133±0.035	0.136±0.042

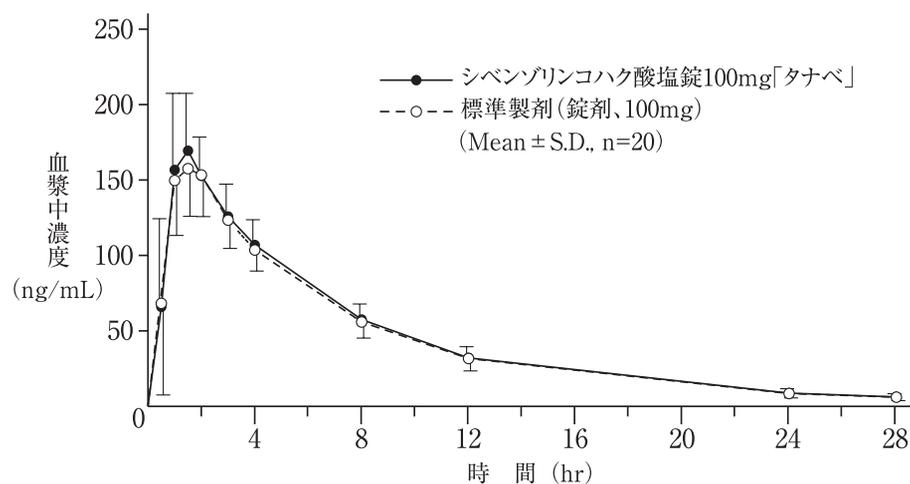
(Mean±S.D., n=20)



<シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」の薬物動態パラメータ>

	シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」	標準製剤
Cmax (ng/mL)	180.17±39.61	166.05±33.95
AUC <sub>0-28</sub> (ng・hr/mL)	1272.61±221.55	1242.50±221.37
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	1332.23±242.42	1300.29±241.00
Tmax (hr)	1.48±0.41	1.48±0.44
t <sub>1/2</sub> (hr)	6.49±0.75	6.48±0.65
kel (hr <sup>-1</sup> )	0.108±0.012	0.108±0.010

(Mean±S.D., n=20)



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。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数 :

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(3) 消失速度定数 :

健康成人男性 (n=20) に本剤を絶食時単回投与した時, 消失速度定数は50mg 製剤で $0.13 \pm 0.04 \text{ hr}^{-1}$ , 100mg 製剤で $0.11 \pm 0.01 \text{ hr}^{-1}$ であった<sup>4)</sup>。

(4) クリアランス :

該当資料なし

(5) 分布容積 :

該当資料なし

(6) 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) 胎児への移行性 :

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性 :

該当資料なし

(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：

該当資料なし

(2) 排泄率：

本剤は尿中に未変化体として55～62%排泄される。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析：

該当資料なし

(2) 血液透析：

該当資料なし

(3) 直接血液灌流：

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

現段階では定められていない

### 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) 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) バルデナフィル塩酸塩水和物又はモキシフロキサシン塩酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

#### <解説>

- 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) 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, 催不整脈作用発現のおそれがある。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。
- 3) 本剤は未変化体としての尿中排泄の割合が高く, かつ透析除去されないため, 血中濃度が上昇し重篤な副作用が発現するおそれがある。
- 4) 本剤は抗コリン作用を有するため, 緑内障及び尿貯留傾向のある患者では, 眼圧上昇や排尿障害を助長し, 症状を悪化させるおそれがある。
- 5) 本剤はVaughan Williams分類においてクラスI aに分類され, クラスI a抗不整脈薬はQT延長を起こすことが知られている。また, バルデナフィル塩酸塩及びモキシフロキサシン塩酸塩も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QT延長作用が増強するおそれがある。

### 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

「V.治療に関する項目」を参照すること。

#### 5. 慎重投与内容とその理由

- 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。(「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。〕

##### <解説>

- 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。
- 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。
- 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。
- 4) シベンズリンコハク酸塩製剤として重篤な肝障害の報告があり、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が必要である。
- 5) 本剤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。腎機能の低下に伴い, 消失半減期が延長し, AUCは増大するため, 少量から開始することが望ましい。  
なお, 「用法・用量に関連する使用上の注意」には血清クレアチニン値を指標とした本剤の用法・用量を調節する目安が記載されている。
- 6) 本剤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。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。  
なお, 「用法・用量に関連する使用上の注意」には血清クレアチニン値を指標とした本剤の用法・用量を調節する目安が記載されている。
- 7) シベンズリンコハク酸塩製剤として低血糖の報告があり、血糖降下剤等で治療中の糖尿病の患者では, 血糖降下作用を増強するおそれがある。

- 8) 低カリウム血症の状態では、しばしば心室又は心房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、抗不整脈剤投与に際しても、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。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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、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、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。
  - (4) 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。
  - (5) 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。

### <解説>

- (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。

特に、心不全を来すおそれの高い基礎心疾患を有する患者や血中濃度上昇のおそれのある高齢者および腎機能障害のあ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。

また、他の抗不整脈薬との併用については、催不整脈作用発生のおそれが高くなることから、同様に十分な注意が必要である。

(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う必要がある。

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。

(3) 本剤の抗コリン作用により副作用があらわれるおそれがあることより、注意を喚起した。

(4) 450mg/日を超えて投与した場合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る。

(5) めまい、ふらつき、低血糖に伴う意識障害があらわれることがあるので、危険を伴う機械操作について注意を喚起した。

## 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：

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)	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：

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製剤 スルホンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤 インスリン抵抗性改善剤 速効型インスリン分泌促進剤	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。

## 8. 副作用

本剤は使用成績調査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。

### (1) 副作用の概要：

#### 1) 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**：心室頻拍(torsades de pointesを含む)、上室性不整脈、心室細動があらわれることがあるので、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**：ショック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、冷や汗、呼吸困難、血圧低下、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・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) **重篤な肝障害**：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) **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。
- 7) **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。

2) その他の副作用：

種類 \ 頻度	頻度不明
循環器 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注2)</sup>	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, Al-P上昇
泌尿器 <sup>注3)</sup>	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 <sup>注3)</sup>	光視症, 霧視等の視調節障害
過敏症 <sup>注4)</sup>	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。

(2) 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

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

重大な副作用(頻度不明) <抜粋>

(2) ショック：ショック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, 冷や汗, 呼吸困難, 血圧低下, 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<抜粋>

種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹, 紅斑, そう痒感

注) 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。また, 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

- 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。]

## 11. 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

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

- 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。

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, イソプレナリン塩酸塩等の投与を行う。

○ 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. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

##### 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。]

<解説>

平成8年3月27日付日薬連第240号に基づきPTP誤飲対策の一環として, 「薬剤交付時」の注意を記載している。

#### 15. その他の注意

現段階では定められていない

#### 16. その他

---

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 一般薬理

該当資料なし

### 2. 毒性

(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. 取扱い上の注意等に関する項目

---

### 1. 有効期間又は使用期限

使用期限：36 ヶ月(安定性試験結果に基づく)

### 2. 貯法・保存条件

室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「タナベ」:

100錠(10錠×10) PTP,

500錠(10錠×50) PTP

シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」:

100錠(10錠×10) PTP,

500錠(10錠×50) PTP

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:

シベノール錠 50mg / 錠 100mg / 注射液(アステラス製薬=トーアエイヨー), シノベジール(東和薬品), シベンゾリンコハク酸塩製剤

同効薬:

プロカインアミド塩酸塩, ジソピラミド, キニジン硫酸塩水和物, アジマリン, 塩酸ピメノール等

### 7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

シベンゾリンコハク酸塩錠 50mg「タナベ」

承認年月日：2007年3月15日

承認番号：21900AMX00445000

シベンゾリンコハク酸塩錠 100mg「タナベ」

承認年月日：2007年3月15日

承認番号：21900AMX00446000

9. 薬価基準収載年月日

2007年7月6日

10. 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

11. 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

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

錠 50mg : 2129007F1055

錠 100mg : 2129007F2051

15. 保険給付上の注意

該当しない

---

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 田辺三菱製薬(株) : シベンゾリンコハク酸塩錠の安定性に関わる資料(社内資料)
- 2) 田辺三菱製薬(株) : シベンゾリンコハク酸塩錠の溶出性に関わる資料(社内資料)
- 3) 田辺三菱製薬(株) : シベンゾリンコハク酸塩錠の溶出挙動の同等性に関わる資料(社内資料)
- 4) 田辺三菱製薬(株) : シベンゾリンコハク酸塩錠の生物学的同等性に関わる資料(社内資料)

### 2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集 No.9, 薬事日報社, 132 (2001)

---

## X II. 参考資料

---

### 主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売していない)

---

XⅢ. 備考

---

その他の関連資料