

不整脈治療剤

劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

シベノール[®] 静注70mg

Cibenol[®] Intravenous Injection 70mg

(シベンゾリンコハク酸塩注射液)

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。

(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

承認番号	22100AMX01281
薬価収載	2009年9月
販売開始	1993年9月
再審査結果	2002年3月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**

1. 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者
[心停止を起こすおそれがある。]
2. うっ血性心不全のある患者
[心機能抑制作用及び催不整脈作用により、心不全を悪化させるおそれがある。また、循環不全により肝・腎障害があらわれるおそれがある。]
3. 透析中の患者
[急激な血中濃度上昇により意識障害を伴う低血糖などの重篤な副作用を起こしやすい。(本剤は透析ではほとんど除去されない。)]
- **4. 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、トレミフェンクエン酸塩、フィンゴリモド塩酸塩又はエリグルスタット酒石酸塩を投与中の患者
[「相互作用」の項参照]

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、少量を投与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。]
- (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」及び「薬物動態」の項参照)]
- (7) 治療中の糖尿病患者
[低血糖があらわれるおそれがあるので、血糖値に注意すること。]
- (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。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては必ず血圧及び心電図の連続監視を行うこと。特に下記の患者又は場合には、心停止に至ることがあるので、少量を投与するなど投与量に注意し、慎重に観察しながら投与すること。また、QRS・QTの延長、徐脈、過度の血圧低下等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。
 - 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。)
 - 2) 高齢者及び腎機能障害のある患者 (血中濃度が高くなる) がある。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。)
 - 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。)
- (2) 本剤の投与後は、臨床検査 (血液検査、肝・腎機能検査、血糖検査等) を実施し、異常変動に留意すること。
特に高齢者及び腎機能障害患者では、血中濃度上昇により低血糖が、また、基礎心疾患のある患者では、心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって肝・腎障害があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。
- (3) 本剤は心臓ペースメーカー閾値を上昇させる場合があるので、恒久的ペースメーカー使用中、あるいは一時的ペースメーカー中の患者に対しては十分注意して投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

【組成・性状】

成分・含量 (1管5mL中)	日本薬局方 シベンゾリンコハク酸塩 70mg
添加物	等張化剤、pH調節剤
性状	無色澄明の液
pH	5.0~6.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

【効能・効果】

頻脈性不整脈

【用法・用量】

通常、成人には1回0.1mL/kg (シベンゾリンコハク酸塩として1.4mg/kg) を必要に応じて生理食塩液又はブドウ糖液にて希釈し、血圧及び心電図監視下2~5分間かけて静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 基礎心疾患 (心筋梗塞、弁膜症、心筋症等) のある

- (4) 経口投与が可能となった後は、1 時間後を目安に速やかに経口投与に切り換えること。
 (5) 投与中に不整脈が消失した場合は、患者の状態を観察しながら投与を中止すること。
 (6) 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注意して投与すること。

3. 相互作用

本剤は尿中に未変化体として平均65.1%排泄される。また、肝において主にCYP2D6及びCYP3A4で代謝される。「薬物動態」の項参照

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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) トレミフェンクエン酸塩 (フェアストン) フィンゴリモド塩酸塩 (イムセラ、ジレニア) エリグルスタット酒石酸塩 (サデルガ)	心室頻拍 (Torsades de Pointesを含む)、QT延長を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により相加的に作用が増強するおそれがある。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

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

4. 副作用

総症例数1,754 例中94 例 (5.36%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、主な副作用はほてり13件 (0.74%)、血圧低下9件 (0.51%)、心室頻拍、ALT (GPT) 上昇各7件 (0.40%)、めまい、嘔気各6件 (0.34%)、QRS幅延長、口渇、しびれ各5件 (0.29%) であった。

(再審査結果通知：2002年3月)

(1) 重大な副作用

- 1) 催不整脈作用：心室細動 (0.1%未満)、心室頻拍 (Torsades de Pointesを含む)、上室性不整脈 (各0.1～5%未満) があらわれ、心停止に至る場合もあるので、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。

- 2) ショック、アナフィラキシー：ショック (0.1%未満)、アナフィラキシー (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、血圧低下、発疹、浮腫等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 3) 心不全：心不全、心原性ショック (各0.1%未満) があらわれることがあるので、心機能に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) 循環不全による肝障害：本剤の心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって重篤な肝障害 (トランスアミナーゼ、LDHの急激な上昇を特徴とするショック肝：0.1%未満) があらわれることがある。このような場合には、投与を中止し、早急にドパミンの投与等心機能改善のための処置を行うとともに、必要に応じ肝底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。
 5) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器 ^{注1)}	QRS幅延長、QTc延長、脚ブロック、徐脈、血圧低下、動悸	PQ延長、房室ブロック	
代謝 ^{注2)}			低血糖
肝臓 ^{注3)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇		
血液	白血球減少、血小板減少		
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	霧視等の視調節障害		
消化器	口渇、悪心、腹痛		
精神神経系	頭痛、めまい、しびれ	発汗	
その他	ほてり、胸痛	下肢冷感、血管痛	

注1) 心電図及び血圧に異常な変動が観察された場合には、投与を中止すること。

注2) 低血糖症状 (意識障害、錯乱等) が出現した場合には、投与を中止し、必要に応じブドウ糖を投与すること。

注3) 観察を十分に行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、必ず血圧及び心電図の連続監視を行い、少量 (例えば、0.05mL/kg) を投与するなど投与量に注意し、慎重に観察しながら投与すること。また、QRS・QTの延長、徐脈、過度の血圧低下等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。「薬物動態」の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

いない。]

- (2)授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。
[動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。]（「薬物動態」の項参照）

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

9. 過量投与

症状：主として心電図の変化、特にQRS幅の著しい延長と心原性ショック等の心抑制症状の併発がみられる。また、腎不全があり、本剤の血中濃度が非常に高い場合は低血糖を起こしやすい。

処置：心電図、呼吸、血圧の監視及び一般的維持療法を行う。

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

- ・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。

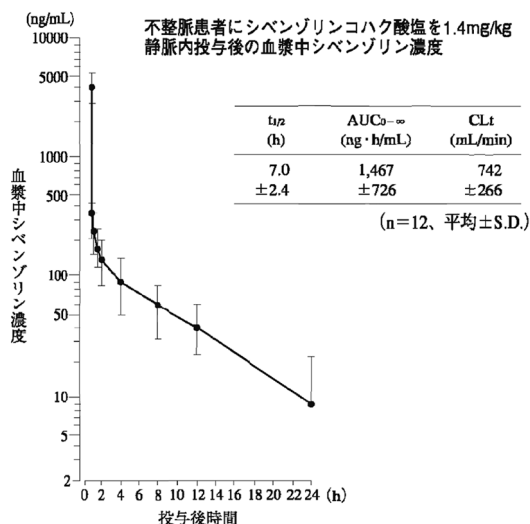
10. 適用上の注意

- (1)調製時：ヘパリンと配合した場合、沈殿を生じるため配合しないこと。
- (2)アンプルカット時：ガラス微小片の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1)不整脈患者にシベンゾリンコハク酸塩1.4mg/kgを静脈内投与した場合、血漿中濃度は見掛け上3相性で消失し、最終相の消失半減期は7.0時間であった。¹⁾
基礎疾患として急性心筋梗塞を有する不整脈患者と有さない不整脈患者に、シベンゾリンコハク酸塩1.4mg/kgを静脈内投与し、その体内動態を比較したところ、血漿中濃度は両群ともほぼ同様の推移を示し、急性心筋梗塞の有無に影響されない。²⁾



- (2)高齢患者では、若年患者に比べてシベンゾリンの血漿中濃度の消失半減期は延長し、AUCは増大し、全身クリアランスは減少した。³⁾

2. 代謝及び排泄

健康成人にシベンゾリンコハク酸塩1.4mg/kgを静脈内投与した場合、尿中への未変化体の平均排泄率は65.1%であった。⁴⁾

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

¹⁴C標識シベンゾリンをヒト肝ミクロゾーム又はヒトCYP発現系ミクロゾームと反応させ、代謝反応に関与する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。⁶⁾

[参考]

乳汁中移行

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

【臨床成績】

1. 心室性期外収縮、発作性上室性頻拍及び発作性心房細・粗動を対象とした多施設二重盲検群間比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。^{8~10)}
2. 二重盲検比較試験を含む臨床試験成績は次のとおりであった。

投与対象	有効例数/効果判定例数	有効率 (%)
心室性期外収縮	124/159	78.0
発作性上室性頻拍	53/64	82.8
発作性心房細・粗動	38/87	43.7
合計	215/310	69.4

【薬効薬理】

1. 不整脈モデルに対する作用

(1)電気刺激による不整脈^{11,12)}

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^{11,13)}

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^{11,13)}

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^{11, 14~16)}

ウサギ、イヌ、モルモット及びカエルの各種摘出心筋標本で、Vaughan Williamsらの分類でのクラスI型（心筋活動電位の最大脱分極速度の抑制）の作用を示し、この抑制開始速度のキネティ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¹⁷⁾

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血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。¹⁸⁾

(2) 不整脈患者において、本剤1.4mg/kgを静脈内投与した場合、軽度の心拍数抑制、心係数抑制並びに末梢血管抵抗の上昇がみられるが、他の心行動態パラメーターに変化は認められない。²⁾

5. 腎動脈及び冠動脈血流量に対する作用

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

12) トーアエイヨー社内資料：イヌ不整脈モデル・薬理作用

13) Hashimoto, K. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 9 (2), 148 (1987)

14) Millar, J. S. et al. : Br. J. Pharmacol., 75(3), 469 (1982)

15) Satoh, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 44(2), 113 (1987)

16) Holck, M. et al. : Br. J. Pharmacol., 87(4), 705 (1986)

17) 大見広規ほか：日本薬理学雑誌, 92(5), 325 (1988)

18) トーアエイヨー社内資料：冠動脈狭窄イヌ・薬理作用

19) トーアエイヨー社内資料：イヌ・薬理作用 (1)

20) トーアエイヨー社内資料：イヌ・薬理作用 (2)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても、下記にご請求ください。

トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部
** 〒330-0834 さいたま市大宮区天沼町2-293-3
電話 0120-387-999 048-648-1070

【有効成分に関する理化学的知見】

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

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

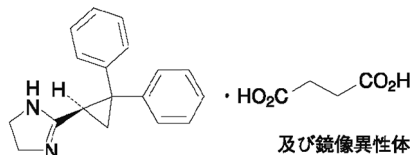
分子式：C₁₈H₁₈N₂・C₄H₆O₄

分子量：380.44

融点：163~167°C

分配係数：1.26×10⁻¹ (1-オクタノール/水系)

構造式：



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

【包装】

シベノール静注70mg (5mL) 10管

【主要文献】

- 1) 新 博次ほか：呼吸と循環, 36(10), 1119 (1988)
- 2) 加藤貴雄ほか：臨床薬理, 19(4), 707 (1988)
- 3) 坂井 誠ほか：臨床薬理, 24(2), 397 (1993)
- 4) 中島光好ほか：薬理と治療, 16(8), 3297 (1988)
- 5) Massarella, J. W. et al. : Drug Metab. Dispos., 14 (1), 59 (1986)
- 6) Niwa, T. et al. : Drug Metab. Dispos., 28(9), 1128 (2000)
- 7) トーアエイヨー社内資料：ラット・薬物動態
- 8) 加藤和三ほか：臨床評価, 19(4), 439 (1991)
- 9) 加藤和三ほか：臨床評価, 19(4), 461 (1991)
- 10) 加藤和三ほか：臨床評価, 19(4), 477 (1991)
- 11) トーアエイヨー社内資料：イヌ不整脈モデル他・薬理作用

*  製造販売
トーアエイヨー株式会社
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地

*  販売
アステラス製薬株式会社
astellas 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号