▼シベノール錠 ［内］・▼静注 ［注］

【重要度】★★★【透析患者に投与禁忌】【TDM】　【一般製剤名】シベンゾリン コハク酸塩　Cibenzoline Succinate　【分類】不整脈治療剤［Ia］
【単位】▼50mg・▼100mg/錠，▼70mg/A［5mL］
【常用量】■内服：300～450mg/日■注射：1回0.1mL/kg（コハク酸シベンゾリンとして1.4mg/kg）
【注意】高齢者では臓器障害や低体重の傾向があるので少量［150mg/日］から開始するなど慎重投与（1）
【用法】■1日3回経口■注射：理食また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
【透析患者への投与方法】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く，投与量設定が困難なため禁忌（1）
【その他の報告】1/3に減量（3）
【保存期CKD患者への投与方法】Ccr＞50mL/min：200～400mg/日，Ccr10～50mL/min：50mgを1日1～2回，Ccr＜10mL/min：25mgを1日1回（5）
【その他の報告】Ccr＞50mL/min：減量の必要なし，Ccr10～50mL/min：75%に減量もしくは投与間隔を2倍に延長，Ccr＜10mL/min：50%に減量もしくは投与間隔を3～4倍に延長（10）
Ccr＜10mL/min：常用量の2/3に減量して投与間隔を2倍にする（12）
Ccr＞60mL/min：減量の必要なし，体重に応じて 200～400mg/日，Ccr30～60mL/min ：100mg/日，Ccr10～30mL/min：50mg/日，Ccr＜10mL/min：25mg/日に減量（上野和行，他: Pharma Medica 20: 155-61, 2002）
GFR＜10mL/min：2/3に減量し，24hr毎（3）
【特徴】Ia群の抗不整脈薬．抗不整脈作用はジソピラミドと同等かやや強い．抗コリン作用はジソピラミドの1/15．他剤無効または他の抗不整脈薬が使えないときにのみ使用する．1日投与量が450mgを超えると副作用が起こりやすい．
【主な副作用・毒性】催不整脈，心不全，低血糖，ショック，アナフィラキシー，肝機能障害，骨髄抑制，動悸，徐脈，血圧低下，抗コリン作用，視調節障害，発疹，悪心・嘔吐，頭痛，めまい，頭重，振戦，倦怠感，血管痛，胸痛など
【安全性に関する情報】特に高用量投与時にはインスリン分泌亢進による低血糖に注意（1）経過中にRPGNとなり重症低血糖に関連した症例（髙木　大輔，他: 日集中医誌 25: 43-4, 2018）神経筋遮断作用を有するので中毒性副作用の症状として呼吸障害が起こりえる（Similowski T, et al: Thorax 1997 PMID: 9227733）
高齢者に200-300mg/日投与して低血糖を引き起こした2症例［CKD G3b］（Hirata Y, et al: Intern Med 2017 PMID: 28626178）

【モニターすべき項目】血糖値、ECG、眼圧、腎機能
【F】約92%（1）85～90%（15）83%（J Clin Pharmacol 31: 38-44, 1991）【腎不全患者のF】90%（J Clin Pharmacol 31: 38-44, 1991）
【tmax】1.3～1.5hr（1）7～8hr（15）
【代謝】肝でCYP2D6，CYP3A4により脱OH体およびp-OH体に代謝される（1）
【排泄】尿中未変化体排泄率65.1%［48hrまで］（1）50～60%（12）末期腎不全患者では中毒濃度域での消失が遅く非線形の2相性の消失を示すため、腎排泄だけでなく腎以外の経路によって消失する可能性があり、このことが腎不全患者でシベンゾリンの中毒症状が発現しやす原因かもしれない（Takahashi M, et al: Ther Drug Monitor 24: 492-6, 2002）
【CL】742mL/min（1）10.3mL/min/kg（15）707mL/min（非腎CL363mL/min）であるが，腎不全では224mL/minに低下（非腎CL38%低下）（J Clin Pharmacol 31: 38-44, 1991）【非腎CL/総CL】43%（1）40%（10）腎障害患者では腎CL，非腎CLの両者が低下（1）
【t1/2】5.3～5.6hr（1）7hr（12）7～8hr（15）7.3hr（J Clin Pharmacol 31: 38-44, 1991）【腎不全患者のt1/2】22hr（12）Scr1.3～2.9mg/dLで半減期が2倍、Scr＞3mg/dlで半減期が3倍に延長（1）22.4hr（J Clin Pharmacol 31: 38-44, 1991）透析患者23.6hr（J Clin Pharmacol 25: 197-203,1985）
【蛋白結合率】約50%（1,12）50～60%（10）
【Vd】434±78L/man（1）6.8L/kg（15）276L/man，腎不全で変化しない（Clin Pharmacol Ther 43: 317-23, 1988）5.6L/kg（10）4～5L/kg（12）
【MW】380.44
【透析性】除去率1%未満（1）血液透析によるクリアランスは総クリアランスの13%のみであり透析で除去されない（J Clin Pharmacol 31: 38-44,1991）血液透析により血漿シベンゾリン濃度は有意に低下する（Clin Exp Nephrol 1: 131-5,1997）血液透析後に血清シベンゾリン濃度の低下が見られた症例の報告もある（福岡憲泰，他: TDM研究 19: 137-8,2002）が、Vdが大きいため効率的には除去できないと思われる（5）8時間の血液灌流透析にても体内のシベンゾリン除去率は4%程度にとどまる（Meeus R, et al: Clin Toxicol (Phila) 2008 PMID: 18363124）
【透析CL】30mL/min（1）
【TDMのポイント】適宜血中濃度を測定する（1）有効治療域250～350ng/mL（1）トラフの上限250ng/mL，服用2hr後の上限800ng/mLがめやす（1）トラフ値70～250ng/mL（SRL検査案内）トラフ値の有効治療域60～220ng/mLとされているが150～350ng/mLを目標とする．ピーク値の有効治療域300～600ng/mL．中毒域はトラフ値625ng/mL以上，ピーク値800ng/mL以上．経口投与では投与直前（トラフ値）と投与後2時間（ピーク値）に採血する
TDMは低血糖イベントの抑制に関与（Mukai Y, et al: Int J Clin Pharmacol Ther 2016 PMID: 27443663）
血中濃度高値例での心不全への血中濃度や心機能の関連（Kotake T, et al: Circ J 2006 PMID: 16636495）

【O/W係数】0.126［1-オクタノール/水系］（1）0.03以下 【pKa】4.2，5.5，10.6（1）
【相互作用】バルデナフィル，モキシフロキサシン，トレミフェン，フィンゴリモドとの併用禁忌［心室頻拍・QT 延長］（1）血糖降下剤との併用注意［低血糖誘発］

(1)

【主な臨床報告】

【効果発現時間】注射：すぐ，内服：約 2hr（1）

【効果持続時間】注射：1～1.5hr，内服：約 7hr（1）

【更新日】20240603

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。