

disopyramide (JP)

ジソピラミド

不整脈治療剤

212

基本添付文書 リスモダンR徐放錠2022年11月改訂、カプセル・P静注
2022年10月改訂

【製品】規制等：(製) (処方) 《リスモダンP注 1982.12.15承認》

ジソピラミド 徐放錠150mg (沢井)

ジソピラミド 徐放錠150mg カプセル50・100mg (マイラン

EPD—ヴィアトリス)

ジソピラミドリン酸塩 徐放錠150mg (東和薬品 日医工ファーマー日医工)

リスモダン Rythmodan R徐放錠150mg カプセル50・100mg P静注50mg (クリニジェン)

【組成】〔徐放錠〕1錠中リン酸塩193.5mg(ジソピラミドとして150mg)〔カプセル〕1カプセル中50mg, 100mg

【注射液】1アンプル(5mL)中リン酸塩64.4mg(ジソピラミドとして50mg)。(リスモダンP)pH: 4.0~5.0 浸透圧比: 約1

【効能・効果】〔徐放錠〕: 次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

〔カプセル〕: 次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: 期外収縮, 発作性上室性頻脈, 心房細動

【注射】: 緊急治療を要する次の不整脈: 期外収縮(上室性, 心室性), 発作性頻拍(上室性, 心室性), 発作性心房細動・粗動

【用法・用量】ジソピラミドとして

〔徐放錠〕: 1回150mg, 1日2回経口投与(増減)

〔カプセル〕: 1回100mg, 1日3回経口投与。症状により適宜増減

【注射】: 1回50~100mg(1~2mg/kg)を必要に応じてブドウ糖液などに溶解し, 5分以上かけて緩徐に静注(増減)

【禁忌】①高度の房室ブロック, 高度の洞房ブロックのある患者[刺激伝導障害が悪化し, 完全房室ブロック, 心停止を起こすおそれがある] (特定背景関連注意⑨⑩参照) ②③〔徐放錠・カプセル〕うっ血性心不全のある患者[心収縮力低下により, 心不全を悪化させるおそれがある。また, 催不整脈作用により心室頻拍, 心室細動を起こしやすい] ④〔注射〕重篤なうっ血性心不全のある患者[催不整脈作用により心室頻拍, 心室細動を起こしやすい] ⑤〔徐放錠〕透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者(特定背景関連注意⑨⑩参照) ⑥〔徐放錠〕高度な肝機能障害のある患者(特定背景関連注意⑨⑩参照) ⑦スバルフロキサシン, 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, アミオダロン塩酸塩(注射剤), エリグルスタット酒石酸塩, フィンゴリモド塩酸塩, シボニモドフマル酸塩, 〔徐放錠・カプセルは次を含む〕バルデナフィル塩酸塩水和物を投与中の患者(相互作用⑩参照) ⑧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] ⑨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] ⑩本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔徐放錠・カプセル〕: 【重要な基本的注意】①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, 心胸部, 臨床検査値(肝機能, 腎機能, 電解質, 血液等)を定期的に調べる。PQ延長, QRS幅増大, QT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中止する(特定背景関連注意⑨⑩⑪, 〔徐放錠〕特定背景関連注意⑨⑩⑪⑫⑬, 〔カプセル〕特定背景関連注意⑨⑩参照) ②投与にあたっては用法・用量に注意するとともに次の事項に留意する ③心房細動・粗動, 発作性頻拍の除去を目的とする場合: 投与を2, 3日行い, 効果が得られない場合は中止する ④期外収縮の除去を目的とする場合: 期外収縮の除去が循環動態の改善に役立つと考えられる場合に考慮する ⑤本剤には陰性変力作用及びギニン様作用があるので, 十分注意して投与する ⑥⑦〔徐放錠〕高齢者, 糖尿病, 肝障害, 腎障害, 栄養状態不良の患者では重篤な低血糖が現れやすいので注意する。これらの患者に投与する場合は, 血糖値その他患者の状態を十分観察しながら慎重に投与する。また, 低血糖の発現について患者に十分な説明を行う(重大な副作用⑭参照) ⑧〔カプセル〕高齢者, 糖尿病, 肝障害, 透析患者を含む腎障害, 栄養状態不良の患者では重篤な低血糖が現れやすいので注意する。特に透析患者を含む重篤な腎障害のある患者では, 意識混濁, 昏睡等の重篤な低血糖

が現れることがある。これらの患者に投与する場合は, 血糖値その他患者の状態を十分観察しながら慎重に投与する。また, 低血糖の発現について患者に十分な説明を行う(重大な副作用⑭参照) ⑨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, 口渴, 視視等が現れることがあるので, このような場合には減量又は中止する ⑩患者の感受性の個体差に留意して初め少量の投薬試験を行うことが望ましい ⑪めまい, 低血糖等が現れることがあるので, 高所作業, 自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させる 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②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がある。心不全を来すおそれのある患者では, 心室頻拍, 心室細動が発現するおそれが高いので, 入院させて開始する。また, 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(重要な基本的注意⑨, 〔徐放錠〕重大な副作用⑭参照) ③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を除く): 刺激伝導障害が悪化するおそれがある(禁忌⑩参照) ④心房粗動のある患者: 房室伝導を促進することがある ⑤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。有効性, 安全性が確立していない(重要な基本的注意⑨参照) ⑥治療中の糖尿病患者: 低血糖を起こすおそれがある ⑦重症筋無力症の患者: 重症筋無力症を悪化させるおそれがある ⑧血清カリウム低下のある患者: 催不整脈作用の誘因となるおそれがある 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(重大な副作用⑭参照) ⑩腎機能障害患者 ⑪〔徐放錠〕⑫透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者: 投与しない。本剤は主に腎臓で排泄されるため, 血中半減期が延長することがあるので, 徐放性製剤の投与は適さない(禁忌⑩参照) ⑬腎機能障害のある患者(透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者を除く): 投与間隔をあけるなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。異常がみられた場合には減量又は中止するなど適切な処置を行う。本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある(重要な基本的注意⑨, 薬物動態⑭参照) ⑭〔カプセル〕透析患者を含む腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので, 投与間隔をあけるなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。異常がみられた場合には減量又は中止するなど適切な処置を行う(薬物動態⑭参照) ⑮肝機能障害患者 ⑯〔徐放錠〕⑰高度な肝機能障害のある患者: 投与しない。本剤は主に肝臓で代謝されるため, 血中半減期が延長することがあるので, 徐放性製剤の投与は適さない(禁忌⑩参照) ⑱肝機能障害のある患者(高度な肝機能障害のある患者を除く): 肝機能障害が悪化するおそれがある(重要な基本的注意⑨参照) ⑲〔カプセル〕肝機能障害が悪化するおそれがある ⑳妊婦: 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。妊婦に投与した例において子宮収縮が起こったとの報告がある ㉑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。動物実験(ラット)において乳汁への移行が報告されている ㉒小児等: 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。〔徐放錠追記〕また, 徐放性製剤のため投与量の調節が困難で過量投与のおそれがある ㉓高齢者: 入院させるなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下していることが多く, 副作用が発現しやすいので用量並びに投与間隔に留意する必要がある。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。また, 男性の高齢者では, 抗コリン作用による排尿障害が現れやすいので注意する(〔カプセル〕重要な基本的注意⑨参照)

【相互作用】主として肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される(薬物動態⑭参照)

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スバルフロキサシン(スバラ) 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キット) トレミフェンクエン酸塩(フェアストン)(禁忌⑩参照)	心室性頻拍(Torsades de pointesを含む), QT延長を起こすことがある	併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる

2 シソヒ

バルデナフィル塩酸塩水和物(レビトラ) (禁忌 ^⑤ 参照)	QT延長を起こすことがある	
アミオダロン塩酸塩(注射剤)(アンカロン注) (禁忌 ^⑤ 参照)	Torsades de pointesを起こすことがある	
エリグルスタット酒石酸塩(サデルガ) (禁忌 ^⑤ 参照)	併用によりQT延長等を生じるおそれがある	
フィンゴリモド塩酸塩(イムセラ, ジレニア) (禁忌 ^⑤ 参照)	Torsades de pointes等の重篤な不整脈を起こすおそれがある	フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある
シボニモドフマル酸塩(メーゼント) (禁忌 ^⑤ 参照)		シボニモドフマル酸塩の投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン クラリスロマイシン	本剤の作用を増強させることがある	エリスロマイシン、クラリスロマイシンは肝ミクロソームCYP3Aを阻害することが知られている。本剤はCYP3Aで代謝されるため、併用により本剤の代謝が抑制される
β-遮断剤 ・アテノロール等	過度の心機能抑制作用が現れることがある	両剤の陰性変力作用と変伝導作用により相互に心機能抑制作用を増強するおそれがある。アテノロールとの併用により本剤のクリアランスが減少すると考えられている
フェニトイン	本剤の作用を減弱させ、代謝物による抗コリン作用が増強するおそれがある	フェニトインにより肝代謝酵素の産生が誘導され、本剤の代謝が促進すると考えられている
リファンピシン		リファンピシンにより肝代謝酵素の産生が誘導され、本剤の代謝が促進すると考えられている
糖尿病用薬 ・インスリン ・スルホニル尿素系薬剤等	低血糖が現れるおそれがある	動物実験において本剤がインスリン分泌を促進するととの報告があり、併用によって血糖降下作用が増強される可能性がある
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意する	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている
ラスクフロキサシン塩酸塩(錠剤)(ラスビック)	QT延長を起こすおそれがある	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①心停止(頻度不明)、心室細動(頻度不明)、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)(頻度不明)、心室粗動(頻度不明)、心房粗動(頻度不明)、房室ブロック(〔徐放錠〕頻度不明、〔カプセル〕0.3%)、洞停止(頻度不明)、失神(〔徐放錠〕頻度不明、〔カプセル〕0.2%)、心不全悪化(〔カプセル〕0.2%)等(〔徐放錠〕頻度不明)：(〔徐放錠〕特定背景関連注意^{①⑤}参照) ②低血糖(頻度不明)：低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、嘔気、不安、意識障害(意識混濁、昏睡)等)が現れることがある。低血糖症が認められた場合にはブドウ糖を投与するなど適切な処置を行う(〔カプセル〕高齢者、糖尿病、肝障害、透析患者を含む腎障害、栄養状態不良の患者に発現しやすいとの報告がある)(〔徐放錠〕重要な基本的注意^{②⑤}、〔カプセル〕重要な基本的注意^{②⑤}参照) ③無顆粒球症(頻度不明) ④肝機能障害(〔徐放錠〕0.9%、〔カプセル〕頻度不明)、黄疸(頻度不明)：AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸が現れることがある ⑤麻痺性イレウス(頻度不明) ⑥緑内障悪化(頻度不明)：(特定背景関連注意^{①⑤}参照)

⑤痙攣(頻度不明)

②その他の副作用 ①〔徐放錠〕

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	QT延長	徐脈、動悸	QRS幅増大、心胸比増大、血圧低下
血液			貧血、血小板減少
消化器	口渇、便秘、胃部不快感	嘔気、胸やけ、胃のもたれ、腹痛、食欲不振、下痢、腹部膨満感、口内異常感	嘔吐
肝臓	AST、ALT、Al-P、ビリルビンの上昇等		
腎臓		腎機能障害	
泌尿器	尿閉、排尿障害、排尿困難	頻尿、乏尿、排尿時間延長	夜尿、多尿、尿の停滞感
視覚器		複視	霧視、黄視、光に対する過敏症、視力障害
精神神経系	頭痛	めまい、しびれ	眠気、不眠、しびれ感、感覚障害、振戦
過敏症	発疹等		
その他		全身倦怠感、胸部不快感、顔のほてり、鼻乾燥、呼吸困難、インポテンス	胸部圧迫感、胸痛、顔面灼熱感、浮腫、ほてり、嘔声、月経異常、女性型乳房

⑤〔カプセル〕

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	動悸	徐脈	心胸比増大、QT延長、血圧低下、QRS幅増大
血液			貧血、血小板減少
消化器	胸やけ、胃のもたれ、口内異常感	口渇、食欲不振、便秘、下痢、嘔気、腹痛、腹部膨満感、胃部不快感	嘔吐
肝臓	Al-P、ビリルビンの上昇等	AST、ALT上昇等	
腎臓			腎機能障害
泌尿器	排尿困難、排尿時間延長	尿閉、排尿障害	夜尿、多尿、頻尿、乏尿、尿の停滞感
視覚器			複視、霧視、黄視、光に対する過敏症、視力障害
精神神経系	しびれ	頭痛、めまい	眠気、不眠、しびれ感、感覚障害、振戦
過敏症		発疹等	
その他	顔のほてり、鼻乾燥、呼吸困難	全身倦怠感	胸部圧迫感、胸部不快感、胸痛、顔面灼熱感、浮腫、ほてり、嘔声、インポテンス、月経異常、女性型乳房

【過量投与】症状：過量投与により、呼吸停止、失神、致死的不整脈が起り死亡することがある。過度のQRS幅増大及びQT延長、心不全悪化、低血圧、刺激伝導系障害、徐脈、不全収縮等の過量投与の徴候がみられた場合には適切な対症療法を行う 【適用上の注意】〔徐放錠〕薬剤投与時の注意：徐放性製剤なのでかまずに服用するよう注意する 【その他の注意】臨床使用に基づく情報：本剤により心房細動・粗動から洞調律に回復したとき、塞栓を起こすことがある。その可能性が予測されるときにはヘパリンの併用が望ましい 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【注射】：【重要な基本的注意】①心電図の連続監視ができる場合のみ使用する ②頻回の血圧測定を行う ③投与中に血圧低下や新たな伝導障害等の異常な変動が観察された場合には、減量あるいは中止等の適切な処置を行う ④本剤には陰性変力作用及びキニン様作用があるので、十分に注意して投与する ⑤高齢者、糖尿病、肝障害、透析患者を含む腎障害、栄養状態不良の患者では重篤な低血糖が現れやすいので注意する。特に透析患者を含む重篤な腎障害のある患者で

は、意識混濁、昏睡等の重篤な低血糖が現れることがある。これらの患者に投与する場合は、投与後、血糖値その他患者の状態を十分観察する(重大な副作用^⑨参照) 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、複視等が現れることがあるので注意して投与する ⑦不整脈停止後の維持療法は、できるだけ速やかに経口投与に切り替える 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②心筋症、心筋炎、高度の心拡大のある患者：心不全をきたすおそれがある ③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を除く)：刺激伝導障害が悪化するおそれがある(禁忌^⑩参照) ④心房粗動のある患者：房室内伝導を促進することがある ⑤うっ血性心不全の患者(重篤なうっ血性心不全のある患者を除く)：心不全を悪化させるおそれがある ⑥治療中の糖尿病患者：低血糖を起こすおそれがある ⑦重症筋無力症の患者：重症筋無力症を悪化させるおそれがある ⑧血清カリウム低下のある患者：催不整脈作用の誘因となるおそれがある ⑨遺伝性果糖不耐症の患者：本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある(重大な副作用^⑨参照) ⑩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 ⑪腎機能障害患者：本剤の排泄が遅延するおそれがある ⑫肝機能障害患者：肝機能障害が悪化するおそれがある ⑬妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。妊婦に投与した例において子宮収縮が起こったとの報告がある ⑭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。動物実験(ラット)において乳汁中への移行が報告されている ⑮小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない。低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意する。外国において、ベンジルアルコールの大量静注(99～234mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している ⑯高齢者：用量に留意するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。また、男性の高齢者では、抗コリン作用による排尿障害が現れやすいので注意する

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スパルフロキサシン(スバラ) 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キット) トレミフェンクエン酸塩(フェアストン)(禁忌 ^⑩ 参照)	心室性頻拍(Torsades de pointesを含む)、QT延長を起こすことがある	併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる
アミオダロン塩酸塩(注射剤)(アンカロン注)(禁忌 ^⑩ 参照)	Torsades de pointesを起こすことがある	
エリグスタット酒石酸塩(サデルガ)(禁忌 ^⑩ 参照)	QT延長等を生じるおそれがある	
フィンゴリモド塩酸塩(イムセラ、ジレニア)(禁忌 ^⑩ 参照)	Torsades de pointes等の重篤な不整脈を起こすおそれがある	フィンゴリモド塩酸塩の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある
シボニモドフマル酸塩(メーセント)(禁忌 ^⑩ 参照)		シボニモドフマル酸塩の投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがある

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン クラリスロマイシン	本剤の作用を増強させることがある	エリスロマイシン、クラリスロマイシンは肝ミクロソームCYP3Aを阻害することが知られている。本剤はCYP3Aで代謝されるため、併用により本剤の代謝が抑

β-遮断剤 ・アテノロール等	過度の心機能抑制作用が現れることがある	両剤の陰性変力作用と変伝導作用により相互に心機能抑制作用を増強するおそれがある。アテノロールとの併用により本剤のクリアランスが減少すると考えられている
フェニトイン	本剤の作用を減弱させ、代謝物による抗コリン作用が増強するおそれがある	フェニトインにより肝代謝酵素の産生が誘導され、本剤の代謝が促進すると考えられている
リファンピシン		リファンピシンにより肝代謝酵素の産生が誘導され、本剤の代謝が促進すると考えられている
糖尿病用薬 ・インスリン ・スルホニル尿素系薬剤等	低血糖が現れるおそれがある	動物実験において本剤がインスリン分泌を促進するとの報告があり、併用によって血糖降下作用が増強される可能性がある
バルデナフィル塩酸塩水和物	QT延長を起こすことがある	QT延長を起こすことがあり、併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意する	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている
ラスクフロキサシン塩酸塩(錠剤)(ラスビック)	QT延長を起こすおそれがある	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②心停止(0.2%)、心室細動(0.2%)、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)(0.5%)、心室粗動(0.1%)、心房粗動(頻度不明)、房室ブロック(0.2%)、洞停止(0.4%)、失神(頻度不明)、呼吸停止(0.4%)、心房停止(0.1%)、心室性期外収縮(0.4%)、血圧低下(1.8%) ③低血糖(頻度不明)：低血糖〔脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、嘔気、不安、意識障害(意識混濁、昏睡)等〕が現れることがある。低血糖症が認められた場合には、ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行う(重要な基本的注意^⑨、特定背景関連注意^{⑩⑪}参照) ④ショック(0.5%)

⑤その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	QRS幅増大	ブロックを伴う発作性心房性頻拍、PQ延長、QT延長	脚ブロック
消化器	口渇、嘔吐	口内異常感、便秘	
肝臓	AST、ALT上昇等		黄疸
泌尿器	尿閉、排尿障害	乏尿	
精神神経系	頭痛、しびれ感		
過敏症		発疹等	
その他	灼熱感	頸部異和感、倦怠感、胸部不快感	

【過量投与】〔徐放錠・カプセル〕の項参照 【その他の注意】〔徐放錠・カプセル〕の項参照 【保存等】室温保存。有効期間：3年

【薬物動態】(ジソピラミドとして) ①血中濃度 ②単回投与(健康成人男子) ⑦〔徐放錠〕12例に150mg単回経口投与時、 t_{max} 5.04±0.96時間、 C_{max} 1.64±0.50μg/mL、 $t_{1/2}$ 7.77±1.90時間 ⑧〔カプセル〕12例に100mg単回経口投与時、 t_{max} 3.25±1.06時間、 C_{max} 1.48±0.39μg/mL、 $t_{1/2}$ 6.05±1.63時間 ⑨〔注射〕5例に50mg単回静注時、 $t_{1/2\alpha}$ 3.78±2.31分、 $t_{1/2\beta}$ 4.35±1.15時間 ⑩有効血中濃度：〔カプセル、不整脈減少率約50%〕1μg/mL付近。〔注射〕2～3μg/mL付近 ⑪分布 ⑫〔徐放錠・カプセル〕ラットに1日1回7日間連続投与時の最終投与48時間後では、いずれの組織でも組織単位湿重量当たり0.022%以下の放射活性、特定の組織に蓄積される傾向はなかった ⑬〔注射〕ラットに¹⁴C-ジソピラミドリン酸塩1mg/kg静注後の臓器への移行は速やか、投与直後の放射活性は肝臓が一番高く、以下小腸、腎臓、胃、肺、心臓、脳。脳は測定した組織で一番低

4 シソヒ

濃度 ③代謝：肝ミクロソームCYP3A4により脱イソプロピル化され、主代謝物Mono-isopropyl disopyramide(MIP)を生じる(相互作用参照) ④排泄(健康成人男子) ⑤〔徐放錠〕12例に150mg単回経口投与後48時間までに遊離型44.5%、主代謝物MIP 19.0%で、合計63.5%が尿中排泄 ⑥〔カプセル〕12例に100mg単回経口投与後24時間までに遊離型47.5%、主代謝物MIP 16.8%で、合計64.3%が尿中排泄 ⑦〔注射〕6例に50mgを静注時、投与量の約50%が約6時間、約90%が24時間で尿中排泄 ⑧〔徐放錠・カプセル〕特定の背景を有する患者 腎機能障害患者：入院患者(成人)19例をクレアチニンクリアランス(mL/min)により3群〔Ⅰ群：50以上(74±22)7例、Ⅱ群：20～40(29±9)6例、Ⅲ群：10以下(6±3)6例〕に分け、カプセル100mg経口投与時の血中半減期($t_{1/2}$)はⅠ群8.2±0.9時間、Ⅱ群14.1±7.0時間、Ⅲ群15.3±5.5時間〔〔徐放錠〕特定背景関連注意⑨⑩⑪、〔カプセル〕特定背景関連注意⑨⑩参照〕 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①〔徐放錠〕国内臨床試験 ②延べ173施設において実施された二重盲検比較試験及び一般臨床試験の結果、471例を対象とした各種頻脈性不整脈に対する改善率は58.4%

対象疾患	一般臨床試験	二重盲検試験	合計
上室性期外収縮	54.7% (29/53)	76.5% (13/17)	60.0% (42/70)
心室性期外収縮	63.8% (153/240)	42.9% (36/84)*	58.3% (189/324)
発作性上室性頻拍	80.0% (20/25)	42.9% (3/7)	71.9% (23/32)
発作性心房細動	51.4% (19/37)	25.0% (1/4)	48.8% (20/41)
発作性心房粗動	25.0% (1/4)	—(0/0)	25.0% (1/4)
合計	61.8% (222/359)	47.3% (53/112)	58.4% (275/471)

*：心室性期外収縮の二重盲検試験には追加で行った交差試験を含む

③副作用の発現率は18.9%(83/457例)で、主な副作用では排尿障害、排尿困難等の泌尿器系症状(10.9%)、口喝、便秘等の消化器系症状(6.8%)、その他精神神経系(1.3%)、肝機能障害(1.1%)等 ④〔カプセル〕⑤比較臨床試験：心房性、心室性期外収縮及び発作性心房細動患者を対象としたブラセボとの二重盲検クロスオーバー比較試験で、有効率73.8% ⑥一般臨床試験：承認時までに実施された国内延べ28施設、総計526例を対象とした各種頻脈性不整脈に対し、有効率71.3%(375/526)〔期外収縮78.9%(247/313)、発作性上室性頻脈80.4%(45/56)、心房細動52.9%(83/157)〕 ⑦比較臨床試験及び一般臨床試験の安全性：比較臨床試験及び一般臨床試験(650例)における主な副作用は、口渇42件(6.5%)、嘔気・悪心15件(2.3%)、排尿障害14件(2.2%)、食欲不振10件(1.5%) ⑧〔注射〕国内臨床試験 ⑨延べ68施設において実施された臨床比較試験及び一般臨床試験の結果、907例を対象とした各種頻脈性不整脈に対する有効率は76.2%(691/907)〔心室性期外収縮88.1%(215/244)、上室性期外収縮93.3%(70/75)、心室性・上室性期外収縮66.7%(2/3)、心室性頻拍64.4%(56/87)、発作性上室性頻拍76.2%(179/235)、心房細動66.7%(30/45)、発作性心房細動63.9%(117/183)、心房粗動62.9%(22/35)〕 ⑩副作用の発現率は11.9%(82/843例)で、主に本剤の抗コリン作用による副作用(口渇、便秘等2.9%)がみられ、循環器系副作用では心電図上の変化によるもの(2.5%) 【薬効薬理】①作用機序 ②心筋への直接作用による活動電位のphase 0立上がり速度の減少作用はキニジンより弱い ③④〔徐放錠・注射〕洞結節細胞並びにプルキンエ線維ではphase 4の緩徐拡張期脱分極相の抑制を示す(ウサギ、イス) ⑤〔カプセル〕プルキンエ線維ではphase 4の脱分極抑制を示す(ウサギ、イス) ⑥薬理作用 ⑦ラット、モルモット、ウサギ、イスの実験的不整脈(アコニチン、ウアバイン、カテコラミン、電気刺激等)に対し、抑制並びに予防作用 ⑧イスの冠動脈狭窄並びに結紮による実験的心筋梗塞後の不整脈に対し、静注及び経口投与で抑制作用 ⑨ウサギの心房と心室、及びイスの房室結節で不応期を延長 ⑩イスの房室結節、ヒス-プルキンエ系伝導時間の延長作用はキニジンより弱い ⑪モルモットのWheal法で、局所麻酔作用はリドカインと同等で、持続時間はむしろ長い ⑫ラットの摘出回腸での抗コリン作用は、アトロピンよりはるかに弱い、イスの膀胱収縮反応に対する抑制作用は強い ⑬ラットで、100、200、400mg/kgの投与量で用量相関性の血糖低下作用

〔性状〕ジソピラミドは白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、無水酢酸、酢酸(100)又はジエチルエーテルに溶けやすく、水に溶けにくい

ジソピラミドリン酸塩disopyramide phosphate(JAN)は白色の結晶性の粉末である。水又は酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。融点：約204℃(分解)