

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

不整脈治療剤	
劇薬 処方箋医薬品	リスモダン[®]カプセル100mg
劇薬 処方箋医薬品	リスモダン[®]カプセル50mg
Rythmodan[®]	

剤 形	硬カプセル剤
規 格 ・ 含 量	リスモダンカプセル 100mg : 1カプセル中 日局ジソピラミド 100mg を含有 リスモダンカプセル 50mg : 1カプセル中 日局ジソピラミド 50mg を含有
一 般 名	和名：ジソピラミド（JAN） 洋名：Disopyramide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・ 発売年月日	リスモダンカプセル100mg 承認年月日：2002年（平成14年）1月22日 薬価基準収載年月日：2002年（平成14年）7月5日 発売年月日：1978年（昭和53年）4月3日 リスモダンカプセル50mg 承認年月日：2002年（平成14年）1月22日 薬価基準収載年月日：2002年（平成14年）7月5日 発売年月日：1987年（昭和62年）10月1日
開 発 ・ 製 造 ・ 輸 入 ・ 発 売 ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：サノフィ株式会社
担 当 者 の 連 絡 先 ・ 電 話 番 号 ・ FAX 番 号	

I F 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

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、I F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I F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I F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I Fの記載事項とはならない。

3. I F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。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F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「I F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I Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F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I Fの内容を充実させ、I F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I F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

I. 概要に関する項目	9. その他	8
1. 開発の経緯		1
2. 製品の特徴及び有用性		1
II. 名称に関する項目	V. 治療に関する項目	
1. 販売名	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	2. 用法及び用量	9
(2) 洋名	3. 臨床成績	9
(3) 名称の由来	(1) 臨床効果	9
2. 一般名	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	9
(1) 和名(命名法)	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	9
(2) 洋名(命名法)	(4) 検証的試験	9
3. 構造式又は示性式	1) 無作為化並行用量反応試験	9
4. 分子式及び分子量	2) 比較試験	10
5. 化学名(命名法)	3) 安全性試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4) 患者・病態別試験	10
7. CAS登録番号	(5) 治療的使用	11
	1) 使用成績調査・特別調査・市販 後臨床試験	11
	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	11
III. 有効成分に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合 物群	12
2. 物理化学的性質	2. 薬理作用	12
(1) 外観・性状	(1) 作用部位・作用機序	12
(2) 溶解性	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
(3) 吸湿性		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	VII. 薬物動態に関する項目	
(5) 酸塩基解離定数	1. 血中濃度の推移・測定法	14
(6) 分配係数	(1) 治療上有効な血中濃度	14
(7) その他の主な示性値	(2) 最高血中濃度到達時間	14
3. 有効成分の各種条件下における安定 性	(3) 通常用量での血中濃度	14
4. 有効成分の確認試験法	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	15
5. 有効成分の定量法	2. 薬物速度論的パラメータ	16
IV. 製剤に関する項目	(1) 吸収速度定数	16
1. 剤形	(2) バイオアベイラビリティ	16
(1) 剤形の区別及び性状	(3) 消失速度定数	16
(2) 製剤の物性	(4) クリアランス	16
(3) 識別コード	(5) 分布容積	16
2. 製剤の組成	(6) 血漿蛋白結合率	16
(1) 有効成分(活性成分)の含量	3. 吸収	17
(2) 添加物	4. 分布	17
3. 製剤の各種条件下における安定性	(1) 血液-脳関門通過性	17
4. 混入する可能性のある夾雑物	(2) 胎児への移行性	18
5. 溶出試験	(3) 乳汁中への移行性	19
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	(4) 髄液への移行性	19
7. 製剤中の有効成分の定量法	(5) その他の組織への移行性	19
8. 容器の材質		

5. 代謝	20	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
(1) 代謝部位及び代謝経路	20	13. 過量投与	32
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	20	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)	33
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20	15. その他の注意	33
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	20	16. その他	34
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	20		
6. 排泄	21	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 排泄部位	21	1. 一般薬理	35
(2) 排泄率	21	2. 毒性	37
(3) 排泄速度	21	(1) 単回投与毒性試験	37
7. 透析等による除去率	21	(2) 反復投与毒性試験	37
(1) 腹膜透析	21	(3) 生殖発生毒性試験	38
(2) 血液透析	22	(4) その他の特殊毒性	38
(3) 直接血液灌流	22		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		X. 取扱い上の注意等に関する項目	
1. 警告内容とその理由	23	1. 有効期間又は使用期限	39
2. 禁忌内容とその理由	23	2. 貯法・保存条件	39
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23	3. 薬剤取扱い上の注意点	39
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23	4. 承認条件	39
5. 慎重投与内容とその理由	23	5. 包装	39
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24	6. 同一成分・同効薬	39
7. 相互作用	25	7. 国際誕生日	39
(1) 併用禁忌とその理由	25	8. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
(2) 併用注意とその理由	26	9. 薬価基準収載年月日	40
8. 副作用	27	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	40
(1) 副作用の概要	27	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
1) 重大な副作用と初期症状	28	12. 再審査期間	40
2) その他の副作用	29	13. 長期投与の可否	40
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	30	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	41
(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	31	15. 保険給付上の注意	41
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	31		
9. 高齢者への投与	32	XI. 文献	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32	1. 引用文献	42
11. 小児等への投与	32	2. その他の参考文献	43
		XII. 参考資料	
		主な外国での発売状況	44
		XIII. 備考	
		その他の関連資料	45

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リスモダン（ジソピラミド）は1951年 H.W.Sause らにより合成され、フランスのルセル・ユクラフ社（現サノフィ）において開発された不整脈治療剤である。1969年フランスにおいて発売され、2003年2月現在、ジソピラミド及びジソピラミドリン酸塩製剤として世界25ヵ国（サノフィによる販売国）で広く臨床に使用され、臨床評価が得られている。

本邦では、1978年にリスモダン（100mg 含有）、1987年にリスモダン50（50mg 含有）が発売され、2002年にそれぞれリスモダンカプセル100mg、リスモダンカプセル50mg と販売名が変更された。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 期外収縮、発作性上室性頻脈、心房細動の治療薬
（他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合）

2. 用量調節が可能な2剤形（100mg・50mg）

3. 総症例30,492例中、2,246例（7.37%）2,750件に副作用が認められた。

主な副作用は、口渇等の消化器系障害1,147件（3.76%）、排尿障害等の泌尿器系障害950件（3.12%）、徐脈、頻脈、ブロック等の循環器系障害219件（0.72%）、頭痛等の精神神経系障害122件（0.40%）、発疹等の過敏症状77件（0.25%）、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を含む肝臓系障害44件（0.14%）、視力障害等の視覚障害30件（0.10%）、血液障害17件（0.06%）、血糖低下28件（0.09%）等であった。（10年間の副作用頻度報告終了時：1987年12月）

また、重大な副作用として心停止、心室細動、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、心室粗動、心房粗動、房室ブロック、洞停止、失神、心不全悪化等、低血糖、無顆粒球症、肝機能障害、黄疸、麻痺性イレウス、緑内障悪化、痙攣が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リスモダン® カプセル100mg

リスモダン® カプセル50mg

(2) 洋名

Rythmodan® 50mg Capsule

Rythmodan® 100mg Capsule

(3) 名称の由来

心臓の律動（リズム：rhythm）を調節する（モデュレート：modulate）という意味から、rythmodan と命名された。

2. 一般名

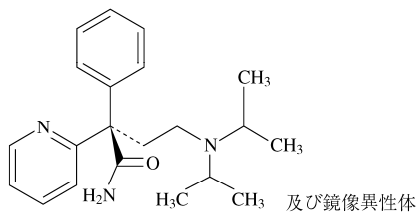
(1) 和名（命名法）

ジソピラミド（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Disopyramide（JAN）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₂₉N₃O

分子量：339.47

5. 化学名（命名法）

(2RS)-4-Bis(1-methylethyl)amino-2-phenyl-2-(pyridine-2-yl)butanamide (IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：H-3292, RU3292

7. CAS 登録番号

3737-09-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬、処方箋医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点85℃～87℃及び95℃～98℃

本品は結晶多形を有し、上記の二種の融点の結晶形がある。

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa 8.36

(6) 分配係数²⁾

0.66（n-オクタノール／水、pH 7.4）

(7) その他の主な示性値

旋光度：旋光性を示さない

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （269nm）…194～205（0.01g、0.05mol/L 硫酸・メタノール試液、500mL）³⁾

3. 有効成分の各種条件下における安定性

外観、溶状、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー、吸光度、融点、乾燥減量、定量について各種条件下で行った試験結果は以下のとおりであった。

表Ⅲ－1. ジソピラミド原末の各種条件下における安定性

条件	保存形態	保存期間	結果
室温	無色ペトリ皿開放	6,12,18 ヲ月	変化なし
30℃-50%RH	〃	〃	〃
直射日光	無色ペトリ皿密閉	1,2 日	変化なし
自然光	〃	6,12 ヲ月	変化なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の確認試験法

日局「ジソピラミド」による。

5. 有効成分の定量法

日局「ジソピラミド」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

表IV-1. 剤形の区別及び性状

販売名	リスモダンカプセル 100mg	リスモダンカプセル 50mg
色・剤形	緑色キャップ 黄色ボディの3号カプセル	緑色キャップ うす緑色ボディの4号カプセル
外形 (mm)		
長径 (mm)	16.05	14.00
短径 (mm)	5.79	5.33
重量 (mg)	234	169

(2) 製剤の物性

日本薬局方の定量法、重量偏差試験に適合

(3) 識別コード

表IV-2. 識別コード

販売名	リスモダンカプセル100mg	リスモダンカプセル50mg
識別コード	RURY	RURH

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

表IV-3. 有効成分の含量

販売名	リスモダンカプセル100mg	リスモダンカプセル50mg
有効成分・含有量	日局ジソピラミド：100mg	日局ジソピラミド：50mg

(2) 添加物

内容物：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム

カプセル：ゼラチン、青色1号、ラウリル硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

IV. 製剤に関する項目

3. 製剤の各種条件下における安定性

室温（18～28℃、41～79%RH）、30℃-50%RH 及び30℃-90%RH においては18ヵ月間、40℃-50%RH 及び40℃-90%RH において12ヵ月間安定であった。また自然光6ヵ月間及び直射日光2日間の保存期間中変化は認められなかった。

表IV-4. 製剤の各種条件下における安定性

条 件	保存形態	保存期間	結果
室 温	金属スクリー キャップ付 無色ガラスビン	6、12、18 ヶ月	変化なし
30℃-50%RH		〃	
30℃-90%RH		〃	
40℃-50%RH		3、6、12 ヶ月	
40℃-90%RH		〃	
自 然 光		3、6 ヶ月	
直 射 日 光		1、2 日	

長期保存試験

リスモダンカプセル100mg（PTP 包装）を室温で5年間保存し、性状、崩壊試験、平均重量、純度試験及び定量等の試験を行った結果、変化は認められず安定であった。

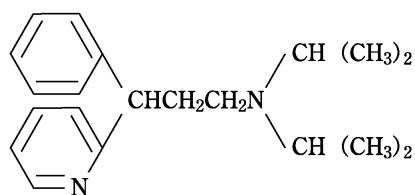
また、リスモダンカプセル50mg において同様の条件で3年間保存し、外観、崩壊試験及び定量等の試験を行った結果、変化が認められず安定であった。

4. 混入する可能性のある夾雑物

1. 類縁物質 I（中間体、分解物）

1-ジイソプロピルアミノ-3-フェニル-3-(2-ピリジル)プロパン

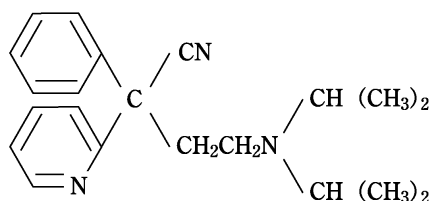
1-Diisopropylamino-3-phenyl-3-(2-pyridyl) propane



2. 類縁物質 II（中間体）

4-ジイソプロピルアミノ-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ブタノニトリル

4-Diisopropylamino-2-phenyl-2-(2-pyridyl) butanonitrile



3. 類縁物質 III（分解物）

構造未確認；タール様物質

IV. 製剤に関する項目

5. 溶出試験

日局溶出試験法第2法（パドル法：回転数-50rpm、試験液-pH6.8のリン酸塩緩衝液（1→2））により試験を行い、本品が下記の溶出規格を満たすとき適合とする。

表IV-5. 溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
50mg	45分	75%以上
100mg	30分	75%以上

日本薬局方外医薬品規格第三部より

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ジソピラミド」による。

7. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ジソピラミド」による。

8. 容器の材質

[PTP/リスモダンカプセル100mg、リスモダンカプセル50mg]

シート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バンド：ポリプロピレン

ピロー：PET、PE

[缶/リスモダンカプセル100mg]

本体：スチール

袋：ポリエチレン

封かん用シール：ポリ塩化ビニル+ポリエステル

乾燥剤：シリカゲル（外装：ポリプロピレン）

ラベル：紙

9. その他

特になし

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
期外収縮、発作性上室性頻脈、心房細動

2. 用法及び用量

リスモダンカプセル100mg：通常、成人1回1カプセル(100mg) 1日3回経口投与、症状により適宜増減する。

リスモダンカプセル50mg：通常、成人1回2カプセル(100mg) 1日3回経口投与、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1. 比較臨床試験⁴⁾

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プラセボとの二重盲検クロスオーバー比較試験において、本剤の有効率は73.8%であった。

2. 一般臨床試験

承認時まで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、71.3%の有効率を示した。(社内資料)

表V-1. 一般臨床試験の臨床効果

対象疾患	有効率
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)
合 計	71.3% (375/526)

(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

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

1. 二重盲検クロスオーバー法⁴⁾ (ジソピラミド、placebo)

心房性・心室性期外収縮患者に対して本剤100mg 及び placebo (乳糖) を一週間ずつの二重盲検クロスオーバー法により、合計14日間毎食後投与した結果、心房性・心室性期外収縮において本剤の有効性が認められた。

[久保田昌良 他：医学のあゆみ 83(6)：440-447, 1972]

2. 多施設二重盲検試験⁵⁾ (ジソピラミド、quinidine、placebo)

(1) 上室性及び心室性期外収縮患者を対象に、本剤450mg/日、quinidine 300mg/日、placebo (乳糖) を用いた二重盲検・群間比較法を2週間にわたり実施した結果、本剤の有効性が認められた。

(2) 心房細動除細動後の洞調律の患者を対象に、本剤450mg/日、または quinidine 300mg/日を用いた二重盲検・群間比較試験を2週間にわたり実施した結果、本剤の再発予防に対する有効性が認められた。

[木村栄一 他：心臓 10(6)：570-576, 1978]

注意) 本剤の期外収縮、発作性上室性頻脈、心房細動に対して承認されている用法・用量は1回100mg、1日3回経口投与である。

3. 二重盲検クロスオーバー法⁶⁾ (ジソピラミド、ajmaline、placebo)

上室性及び心室性期外収縮患者を対象に、本剤300mg/日、ajmaline 300mg/日、placebo (乳糖) を用いた二重盲検・クロスオーバー試験を2週間にわたり実施した結果、本剤の有効性が認められた。

[吉田正男 他：現代の診療 20(4)：551-573, 1978]

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

高齢者^{*1)}

高齢者不整脈患者を対象に本剤600mg/日と placebo (乳糖) を用いた二重盲検・クロスオーバー試験を2週間にわたり実施した結果、本剤の有効性が認められた。

[*1) 藤田 勉 他, 社内資料]

注意) 本剤の期外収縮、発作性上室性頻脈、心房細動に対して承認されている用法・用量は1回100mg、1日3回経口投与である。

V. 治療に関する項目

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

※ 「新医薬品の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」(平成5年6月28日薬安第54号) 又は「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」(平成9年3月27日薬安第34号) による調査試験は実施されていない。

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

発売後3年間の副作用報告が承認条件であったが、薬剤の安全性を考慮して10年間の副作用報告を行った。詳細は「VIII. 安全性に関する項目 8-(2)」30、31頁を参照すること。

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

ジソピラミドリン酸塩、キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩、シベンゾリンコハク酸塩、アジマリン、ピルメノール塩酸塩水和物、アプリンジン塩酸塩、リドカイン塩酸塩、メキシレチン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩、ピルジカイニド塩酸塩水和物、プロパフェノン塩酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

心筋への直接作用により、活動電位の phase 0 立上がり速度を減少させるが、その作用はキニジン硫酸塩水和物より弱い。またプルキンエ線維において phase 4 の脱分極抑制を示す(ウサギ、イヌ)^{7,8)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 実験的不整脈に対する作用^{9~12)}

ジソピラミドは、実験的不整脈に対し抑制作用及び予防作用を示した。

表VI-1. ジソピラミドの実験的不整脈に対する作用

不整脈誘発法	対象	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果	
薬物による誘発	アドレナリン ⁹⁾	ウサギ	i.v.	1.0, 3.0, 5.0	不整脈抑制効果は Q とほぼ同様であった。 20、50mg/kg 投与後では不整脈の発現を完全に抑制した。5mg/kg ではやや抑制した。 アコニチン 10 μ g/kg i.v. 5分後に D 5mg/kg i.v. したところ10分後に不整脈は正常に復した。 D 50mg/kg p.o. 2時間後アコニチン 15~20 μ g/kg を i.v.したが、前投与により不整脈は出現しなかった。 無麻酔犬にウアバインを静注して生じさせた心室性頻脈に対して D 5mg/kg i.v. により心電図は正常に、また頻脈は減少した。
	アドレナリン* ²⁾	ウサギ	p.o.	5, 20, 50	
	アコニチン ¹⁰⁾	ラット	i.v.	5	
	アコニチン* ²⁾	イヌ (雑犬)	p.o.	50	
	ウアバイン ¹¹⁾	イヌ	i.v.	5	
外科的誘発	冠動脈結紮 ¹²⁾	イヌ	p.o.	15, 20, 40	20mg/kg 及び40mg/kg で効果があったが15mg/kg では無効であった。
電気刺激	心房刺激 ¹²⁾	イヌ (雑犬)	i.v.		D が Q 及び P に勝る active dose を示した。 (D=5.8 \pm 0.9mg/kg, Q=9.8 \pm 1.5mg/kg, P=24 or 42mg/kg)

D : ジソピラミド Q : キニジン P : プロカインアミド

VI. 薬効薬理に関する項目

2. 電気生理学的作用に基づく抗不整脈作用^{9, 13~15), *3), *4)}

<参考：ジソピラミドリン酸塩>

電気生理学的試験により、ジソピラミドリン酸塩は dV/dt 及び刺激伝導速度を抑制し、心房、心室、房室結節及びヒス-プルキンエ線維の不応期を延長することが示された。細胞内活動電位に対する作用については、**phase 0** 立上がり速度並びに **phase 4** 脱分極勾配に対して抑制作用を示した。

その他、細胞内電解質に対するジソピラミドリン酸塩の作用として、心房筋の **Ca** チャネルの抑制効果を有しており、その作用は **Na** チャネルに対する抑制効果よりも弱かった。キニジン硫酸塩水和物にも同様な作用が認められたが、リドカイン塩酸塩、プロカイナムド塩酸塩においてはこれらの作用は見られなかった。

表VI-2. ジソピラミドリン酸塩の電気生理学的作用に基づく抗不整脈作用

項目	方法	対象	投与量	結果
不応期	洞結節電気焼灼後 電気刺激 ¹³⁾	雑犬	2, 5mg/kg i.v.	FRP、ERP を用量依存的に延長 [*]
	電気刺激 ⁹⁾	ウサギ心房	10^{-6} 、 10^{-5} 、 3×10^{-5} 、 10^{-4} g/mL	心房筋の不応期延長 [*] D=Q
	電気刺激 ¹⁴⁾	雑犬心室	5mg/L	心室固有筋とプルキンエ線維のERP を延長 DP=Q
伝導速度	電気刺激 ¹⁴⁾	雑犬心室	5 μ g/mL	心室固有筋における $\max \cdot dV/dt$ の約8%減少及び伝導速度の低下、プルキンエ線維、心室筋間の伝導遅延をもたらす。洞結節、房室結節間及びヒス束、心室間の伝導遅延。
細胞内電位	電気刺激 ¹⁴⁾	雑犬心室	5 μ g/mL	心室固有筋、プルキンエ線維のAPD 延長、自動能を示すプルキンエ線維の緩徐拡張期脱分極相をゆるやかにし自発興奮の頻度低下。
	電気刺激 ¹⁴⁾	ウサギ 心房心室	5 μ g/mL	自発興奮を示す洞結節細胞緩徐拡張期脱分極相をゆるやかにし、APA 減少、APD 延長、MDP は変化なし。
	電気刺激 ^{*3)}	ウサギ 房室結節	2.5, 5.0, 10.0 μ g/mL	APD 延長、MDP、MRD、RDD を減少、OS、TP は不変。
	電気刺激 ^{*4)}	ウサギ 房室結節	2mg/50mL	活動電位発生頻度を減少、緩徐拡張期脱分極相をゆるやかにした。 [*]
	電気刺激 ^{*4)}	ウサギ培養 心筋細胞	4 μ g/mL	活動電位発生頻度を減少、緩徐拡張期脱分極相をゆるやかにした。 [*]
電解質	電気刺激 ¹⁵⁾	モルモット 左心房	5×10^{-5} 、 1×10^{-4} g/mL	Ca チャネル抑制効果を示したが、Na チャネル抑制効果より弱かった。L、PA は Ca チャネル抑制効果を示さなかった。

APD : 活動電位持続時間

OS : オーバーシュート

TP : 閾値

D : ジソピラミド

Q : キニジン

FRP : 機能的な不応期

ERP : 有効不応期

APA : 活動電位振幅

PA : プロカイナムド

DP : ジソピラミドリン酸塩

MDP : 最大拡張期電位

MRD : 最大脱分極速度

RDD : 拡張期脱分極速度

L : リドカイン

☆ : ジソピラミドでの試験

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¹⁶⁾

1 μ g/mL 付近 (n=9 ; VPC 患者、不整脈減少率約50%)

(2) 最高血中濃度到達時間¹⁷⁾

リスモダンカプセル100mg : 平均3.25 \pm 1.06時間 (n=12 ; 健康成人男子)

(3) 通常用量での血中濃度

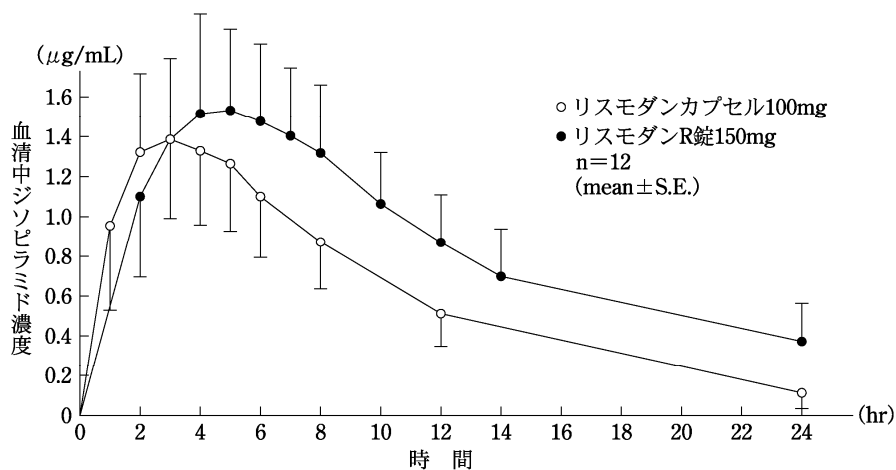
1. 単回投与¹⁷⁾

健康成人男子12例にリスモダンカプセル100mg (ジソピラミド100mg) を単回経口投与した場合の血清中薬物動態学的パラメータと血清中濃度推移を次に示す。リスモダン R錠150mg (ジソピラミドとして150mg) と比較して、最高血中濃度到達時間及び消失半減期において有意な短縮が認められた。

表VII-1. 単回投与時の血清中薬物動態学的パラメータ

t_{max} (時間)	C_{max} (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (時間)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (μ g \cdot hr/mL)
3.25 \pm 1.06	1.48 \pm 0.39	6.05 \pm 1.63	16.2 \pm 4.4

(mean \pm S.D.)



図VII-1. リスモダンカプセル100mg 及びリスモダンR錠150mg 単回投与後の血清中ジソピラミド濃度推移

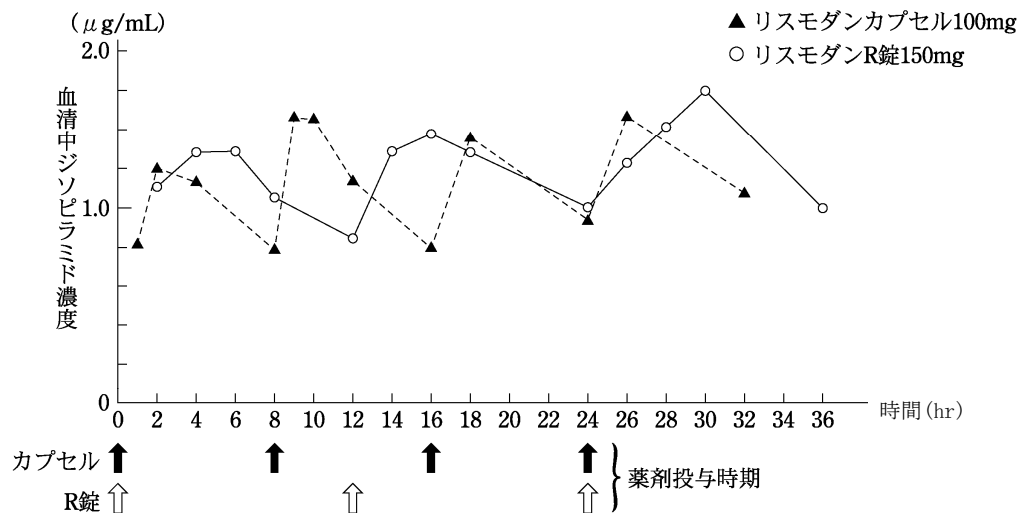
VII. 薬物動態に関する項目

2. 連続投与¹⁸⁾

健康成人男子12例にリスモダンカプセル100mg1日3回投与とリスモダンR錠150mg（ジソピラミドとして150mg）1日2回投与した場合の、血清中薬物動態学的パラメータと血清中ジソピラミド濃度推移を次に示す。1日投与量の24時間 AUC の比較においてカプセルとR錠で同等の値が得られた。

表VII-2. 連続投与時の血清中薬物動態学的パラメータ

	t _{max} (時間)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} (時間)	AUC _{0→24} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
カプセル 100mg	1~2	1.20~1.49	8.5	25.9
R錠 150mg	4~6	1.30~1.42	10.1	26.8



図VII-2. リスモダンカプセル100mg1日3回及びリスモダンR錠150mg1日2回投与における血清中ジソピラミド濃度推移

3. 腎機能障害患者¹⁹⁾

入院患者（成人）19例をクレアチニンクリアランスにより3群（I群50mL/min 以上7例、II群20~40mL/min 6例、III群10mL/min 以下6例）に分け、ジソピラミド100mg カプセル剤を経口投与した時の血清中濃度消失半減期を測定し、以下の結果を得た。

表VII-3. 腎機能障害患者の血清中濃度消失半減期

Group	Ccr (mL/min)	t _{1/2} (時間)
I (n=7)	74±22	8.2±0.9
II (n=6)	29±9	14.1±7.0
III (n=6)	6±3	15.3±5.5 ^{**}

※: p < 0.02 (Group I との比較)

(mean±S.D.)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

文献上5.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上との報告がある²⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数¹⁷⁾

0.9123/hr (単回投与、健康成人男子12例)

(2) バイオアベイラビリティ

0.67²¹⁾

<参考：外国人>

0.75²²⁾

(3) 消失速度定数¹⁷⁾

0.1239/hr (単回投与、健康成人男子12例)

(4) クリアランス²³⁾

3.4~8.6L/hr

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考：外国人>

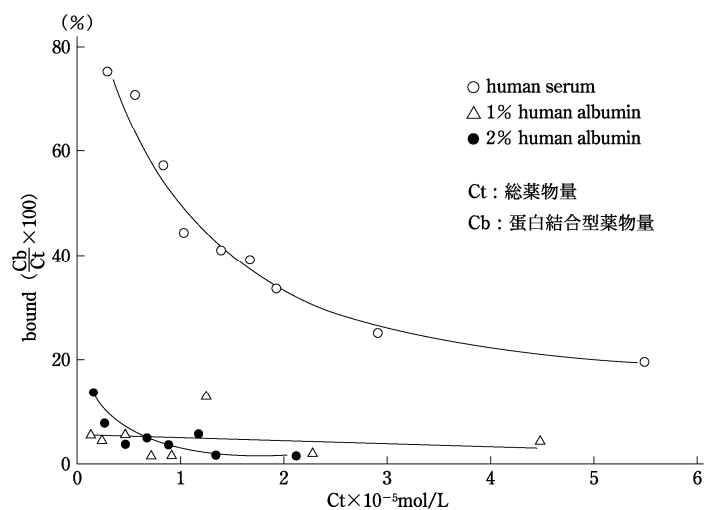
0.6L/kg²²⁾

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：ジソピラミドリン酸塩、ヒト血清、*in vitro* *5)>

血清蛋白結合率は血清濃度依存性であり、低濃度での75%から高濃度での20%まで変化した。このことから、高濃度になるに従い血清蛋白に対する薬物結合が次第に飽和されるものと推定された。



図VII-3. ジソピラミドリン酸塩のヒト血清アルブミンとの結合率

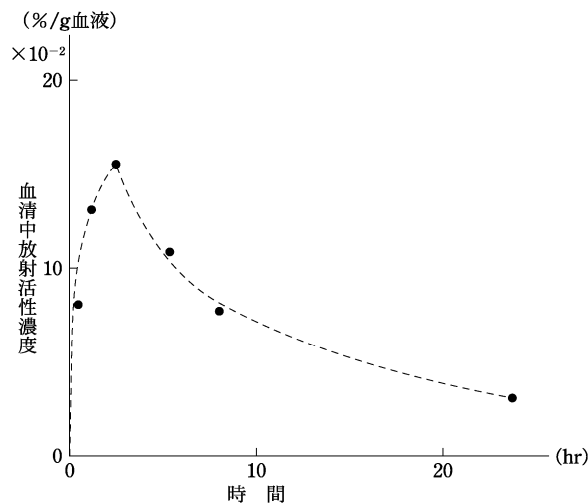
VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当資料なし

<参考：ラット>

^{14}C -ジソピラミド30mg を1回経口投与したラットの血清中放射活性濃度の時間推移を示す。経口投与後、直ちに吸収され、2～3時間で最高血中濃度に達した²⁴⁾。



図VII-4. ^{14}C -ジソピラミドをラットに経口投与したときの血清中放射活性濃度の時間推移

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット*6)>

1. 単回投与

ラットに ^{14}C -ジソピラミド33mg/kg を1回経口投与した場合速やかに消化管より吸収され、各組織とも3時間後に最も高い値が小腸上部、腎臓、肝臓、肺、脾臓の順で測定された。脳においては最も低い値であった。24時間後には、いずれの臓器においても投与量の0.03%以下に消失した。

2. 連続投与

ラットに ^{14}C -ジソピラミド14.2mg/kg を1日1回7日間連続経口投与した場合の最終投与48時間後では、いずれの組織でも組織単位湿重量当り全投与量の0.022%以下の放射活性が測定されたにすぎず、特定の組織に蓄積される傾向はなかった。脳においては最も低い値であった。

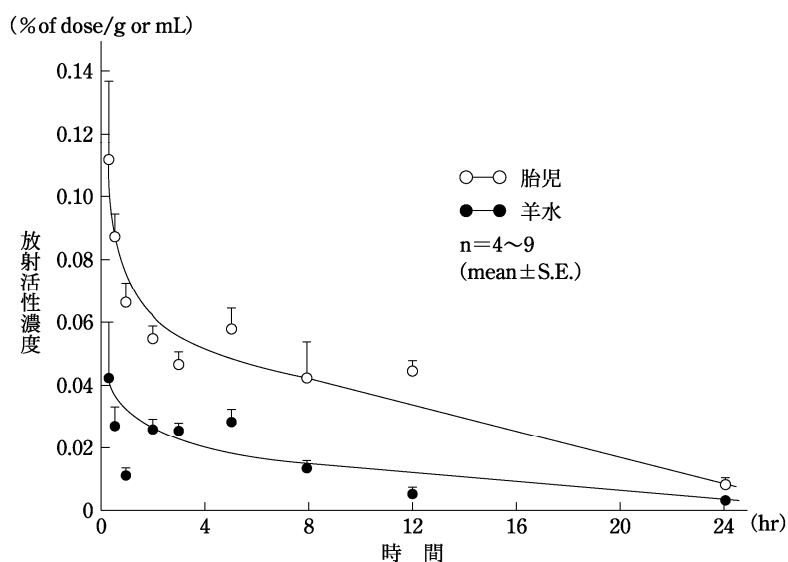
VII. 薬物動態に関する項目

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考：ジソピラミドリン酸塩、ラット、静脈内投与²⁵⁾>

妊娠ラットに¹⁴C-ジソピラミドリン酸塩1mg/kgを静脈内投与した後、所定の時間に開腹して胎児を摘出し、同時に羊水も採取し、その放射活性を測定した。また妊娠ラットに¹⁴C-ジソピラミドリン酸塩1mg/kgを静脈内投与し、その血中推移を測定し、胎児中並びに羊水中の放射活性を比較した。胎児中の放射活性は投与直後最大で、以後急速に減衰していくパターンを示しており、母体血液中の推移とほぼ同様のパターンを示した。羊水中の放射活性は母体血液中及び胎児中の放射活性よりも低い、消失パターンは両者ともほぼ同様であった。



図VII-5. ¹⁴C-ジソピラミドリン酸塩を妊娠ラットに静脈内投与したときの胎児及び羊水の放射活性の時間推移

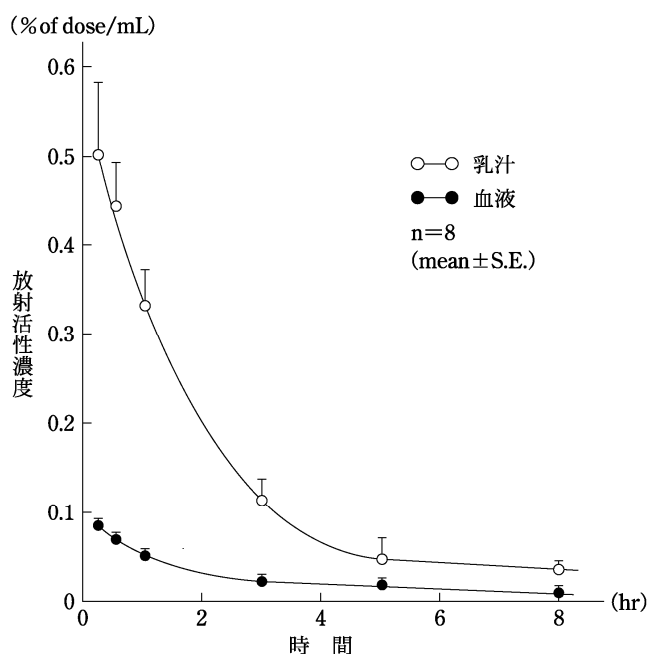
VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考：ジソピラミドリン酸塩、ラット、静脈内投与²⁵⁾>

分娩後9日目のラットに¹⁴C-ジソピラミドリン酸塩1mg/kg を静脈内投与後乳汁中及び血液中の放射能を測定した。その結果、乳汁中放射活性は投与直後高い値を示したが、その減衰は著しく速く、投与後5時間で15分値の10分の1となった。血液中の放射活性値と投与後8時間までの減衰パターンは妊娠ラットのそれとほぼ等しかったが、乳汁中と血液中とを比較すると乳汁中の濃度をはるかに高かった。



図VII-6. ¹⁴C-ジソピラミドリン酸塩の静脈内投与後の乳汁及び血液中放射活性の時間推移

(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

<参考：ラット>

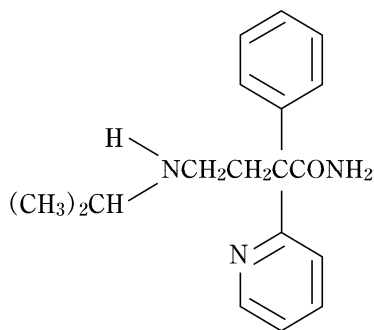
「VII-4-(1) 血液-脳関門通過性」17頁参照

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ジソピラミドは肝薬物代謝酵素チトクローム CYP3A4により脱イソプロピル化され²⁶⁾、主代謝物である Mono-isopropyl disopyramide (MIP) を生じる²⁷⁾。



図VII-7. 主代謝物 MIP の化学構造式

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種²⁶⁾

肝薬物代謝酵素チトクローム CYP3A4により代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

16%受けるという報告がある²⁸⁾。また、海外で実際上まったく認められないとする報告がある²⁹⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>

主代謝物 Mono-isopropyl disopyramide (MIP) は弱いながら抗不整脈作用（イヌ、ラット）と抗コリン作用（ラット）をもつ^{30, 31)}。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位¹⁷⁾

主要排泄経路は腎

(2) 排泄率¹⁷⁾

(3) 排泄速度

健康成人男子12例にジソピラミド100mg を単回経口投与した場合、投与後24時間までに遊離型47.5%、主代謝物 MIP16.8%で、合わせて64.3%が尿中に排泄された。

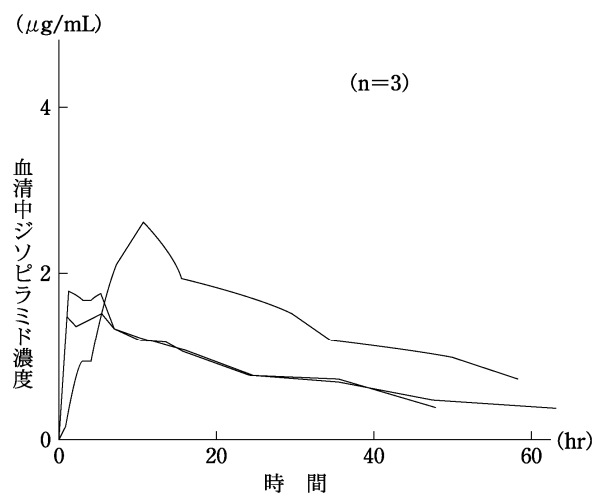
7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

<参考>

リスモダンカプセル100mg における腹膜透析の影響は下図のとおりで、最高血清濃度は1.5～2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、最高血清濃度到達時間は1～10時間であった³²⁾。



図VII-8. CAPD 患者にリスモダンカプセル100mg 経口投与後の血清中ジソピラミド濃度推移

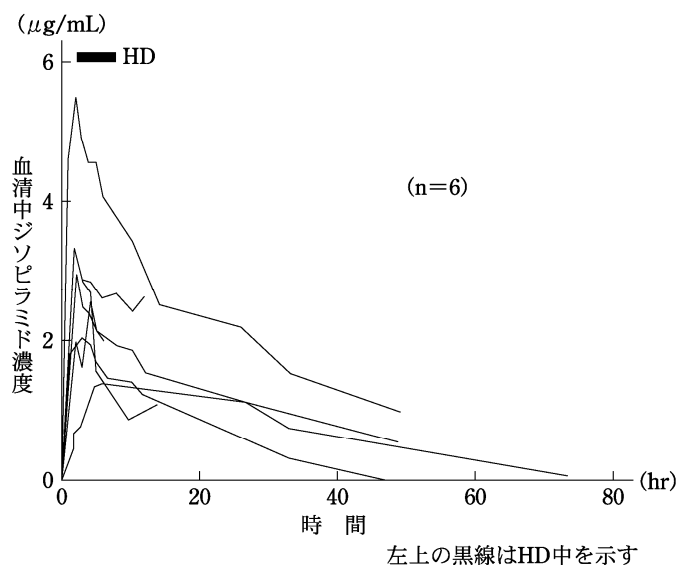
VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液透析

該当資料なし

<参考>

1. リスモダンカプセル100mg における血液透析の影響は下図のとおりで、最高血清濃度は1.4~5.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、最高血清濃度到達時間は2~6時間と個人差が大きかった³²⁾。



図VII-9. HD患者にリスモダンカプセル100mg 経口投与後の血清中ジソピラミド濃度推移

2. 慢性腎不全患者6例に対してリスモダンカプセル100mg を経口投与し、血液透析がジソピラミドの血中濃度に与える影響について検討した結果、非透析日及び透析日における2時間値、7時間値はそれぞれ、非透析日で $2.44 \pm 0.51 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $1.62 \pm 0.64 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、透析日で $2.03 \pm 0.38 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $1.53 \pm 0.71 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。この検討から $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 前後の血中濃度における血液透析の影響はないと考えられた¹⁹⁾。

(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

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 [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。]
2. 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。]
3. スパルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、トレミフェンクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、アミオダロン塩酸塩（注射剤）、エリグルスタット酒石酸塩又はフィンゴリモド塩酸塩を投与中の患者 [「7. 相互作用」の項(1)参照]
4. 緑内障、尿貯留傾向のある患者 [抗コリン作用により緑内障、尿閉を悪化させるおそれがある。]
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

該当しない

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 [心不全をきたすおそれがある。]
- (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 [刺激伝導障害が悪化するおそれがある。]
- (3) 心房粗動のある患者 [房室内伝導を促進することがある。]
- (4) 腎機能障害のある患者 [「6. 重要な基本的注意」の項(3)参照]
- (5) 肝機能障害のある患者 [肝機能障害が悪化するおそれがある。]
- (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) 高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照]

<解説>

(6) 治療中の糖尿病患者について

ラットを使用した実験で、100、200、400mg/kg の投与量で用量相関性の血糖低下作用が認められている*7)。

「VIII-8-(1)-1) 重大な副作用と初期症状」28頁参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、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投与中止すること。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）があり心不全をきたすおそれのある患者
[心室頻拍、心室細動等が発現するおそれが高いため、入院させて開始すること。]
 - 2) 高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照]
 - 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) 本剤の投与にあたっては用法及び用量に注意するとともに次の事項に留意すること。
 - 1) 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投与を中止すること。
 - 2) 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投与を考慮すること。
- (3) 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こと。異常がみられた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [【Ⅶ. 薬物動態】の項参照]
- (4) 本剤には陰性変力作用及びキニジン様作用があるので、十分注意して投与すること。
- (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あらわれやすいので注意すること。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あらわれることがある。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こと。また、低血糖の発現について患者に十分な説明を行うこと。 [「8. 副作用」の項参照]
- (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、複視等があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止すること。
- (7) 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。
- (8) めまい、低血糖等があらわ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こと。

<解説>

(3) 透析患者を含む腎機能障害患者への投与について

1. 腎機能障害の指標と投与量の目安³³⁾

表Ⅷ－1. 腎機能障害の指標と投与量の目安

障害程度	指 標	代用指標	投与目安
軽度腎機能障害	$50 \leq \text{Ccr}$	$\text{Scr} < 1.8$	常用量
中等度腎機能障害	$20 \leq \text{Ccr} < 50$	$1.8 < \text{Scr} < 3.0$	常用量の 2/3～1/2
高度腎機能障害	$\text{Ccr} < 20$	$4.0 < \text{Scr}$	常用量の 1/3 以下

Ccr : クレアチニンクリアランス (mL/min) Scr : 血清クレアチニン値 (mg/dL)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 腎機能障害の指標と投与間隔の目安³⁴⁾

腎機能不全患者では、クレアチニンクリアランスの値に応じて以下の投与間隔が安全であるという報告がある。

表Ⅷ－2. 腎機能障害の指標と投与間隔の目安

Ccr(mL/min)	投与間隔
>50	6～8時間
20～50	10 "
5～20	15～20 "
<5	25～30 "

3. 「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1－(3)－3」15頁参照

(5) 低血糖の発現について

本剤と因果関係の否定できない重篤な低血糖の発現が報告されており、特に透析患者において意識混濁、昏睡等の重篤な低血糖が多く報告されている。

低血糖は早急かつ適切な処置が大変重要であるが、低血糖症の初期症状に気付くことなく重篤な低血糖に至ったと思われる症例が多数報告されているため、低血糖発現リスクのある患者へ処方する際には、患者の状態を十分観察しながら慎重に投与する必要がある。

（「Ⅷ－8－(1)－1) 重大な副作用と初期症状」28頁参照）

また、必要に応じて患者への情報提供を実施すること。

7. 相互作用

本剤は、主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4で代謝される。（【Ⅶ. 薬物動態】の項参照）

<解説>

本剤は主として肝薬物代謝酵素チトクローム P450(CYP)の分子種 CYP3A4で代謝されることから、本酵素の活性に影響する薬剤との併用には注意が必要である。

(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
スパルフロキサシン スパラ 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	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。
バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ	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	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	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	併用により 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

1. 一般にキノロン系抗菌剤には QT 間隔に影響を及ぼすことが知られており、本剤やキニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩等のようなクラス I a の抗不整脈薬と併用する場合には、相加的に QT 延長作用を増強させるおそれがある。
2. バルデナフィル塩酸塩水和物において、「クラス I a 抗不整脈薬（キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩等）」が併用禁忌とされていることから、整合性を図った。
3. アミオダロン塩酸塩注射剤において、「クラス I a 抗不整脈薬（プロカインアミド塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物等）」が併用禁忌とされていることから、整合性を図った。
4. サデルガの「相互作用（併用禁忌）」の項にクラス I a 抗不整脈薬（キニジン、プロカインアミド等）が記載されたことから、整合性を図った。
5. フィンゴリモド塩酸塩において、「クラス I a 抗不整脈剤（キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩等）」が併用禁忌とされていることから、整合性を図った。

(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
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あらわれることがある。	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	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。	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	低血糖があらわれるおそれがある。	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。
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こと。	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。

<解説>

本剤には陰性変力作用及びキニジン様作用があるので、これらの作用を増強する薬剤との併用には注意を要する。

1. エリスロマイシン、クラリスロマイシン^{35, 36)}

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- エリスロマイシン、クラリスロマイシンとの併用によりジソピラミドの血中濃度の上昇が認められたという報告がある。
2. β -遮断剤（アテノロール等）³⁷⁾
特にアテノロールとの併用によりジソピラミドの血中濃度の上昇が認められたという報告がある。
 3. フェニトイン³⁸⁾
フェニトインとの併用によりジソピラミドの血中濃度の低下が認められたとの報告がある。健康人での検討でも同様の所見が認められ、代謝物によると考えられる抗コリン作用による副作用が認められた。
 4. リファンピシン³⁹⁾
リファンピシンとの併用によりジソピラミドの血中濃度の低下が認められたとの報告がある。
 5. 糖尿病用薬（インスリン、スルホニル尿素系薬剤等）⁴⁰⁾
ジソピラミドが ATP 感受性 K^+ チャネルをブロックし、インスリン分泌を促進するという動物実験結果が報告されている。
 6. 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⁴¹⁾
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）含有食品との併用によりジソピラミドの代謝が促進され、未変化体の血中濃度が低下することが推測される。

<参考>

1. 同効薬との併用により、何らかの相加作用が予想される。
2. ジギタリス製剤^{42, 43)}
従来からキニジン硫酸塩水和物はジゴキシンとの併用によりジゴキシンの血中濃度を上げることが示唆されているが、ジソピラミドはジゴキシンの血中濃度に影響を与えないといわれている。
3. ワルファリン
ジソピラミドの投与中止後、ワルファリンの増量を必要としたとの報告がある⁴⁴⁾。一方影響を与えないとの報告もある⁴⁵⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例30,492例中、2,246例（7.37%）2,750件に副作用が認められた。主な副作用は、口渇等の消化器系障害1,147件（3.76%）、排尿障害等の泌尿器系障害950件（3.12%）、徐脈、頻脈、ブロック等の循環器系障害219件（0.72%）、頭痛等の精神神経系障害122件（0.40%）、発疹等の過敏症状77件（0.25%）、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を含む肝臓系障害44件（0.14%）、視力障害等の視覚障害30件（0.10%）、血液障害17件（0.06%）、血糖低下28件（0.09%）等であった。

（10年間の副作用頻度報告終了時：1987年12月）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) 心停止、心室細動、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、心室粗動、心房粗動、房室ブロック、洞停止、失神、心不全悪化等…これらの症状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、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 低血糖…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）があらわれることがある。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こと。（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。）
- 3) 無顆粒球症…無顆粒球症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 肝機能障害、黄疸…AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害や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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 麻痺性イレウス…麻痺性イレウス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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 緑内障悪化…緑内障の悪化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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 痙攣…痙攣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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<初期症状>

表Ⅷ－3. 重大な副作用の初期症状

重大な副作用	初期症状
心停止、心室細動、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、心室粗動、心房粗動、房室ブロック、洞停止、失神、心不全悪化等	心臓が止まる、脈が速くなる、脈がとぶ、脈が乱れる、息切れ、急に意識がなくなる、胸が締めつけられるなど
低血糖	低血糖症状（ひどくおなかがすく、冷汗をかく、手足がふるえる、胸がどきどきする、頭痛など）
無顆粒球症	熱が出る、のどが痛いなどのかぜのような症状など
肝機能障害、黄疸	皮膚や白目が黄色くなるなど
麻痺性イレウス	おう吐、おなかがはる、腹痛、便が出にくいなど
緑内障悪化	緑内障（見えにくい、視力が落ちるなど）の悪化
痙攣	けいれんなど

<処置方法>

副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1. 心室細動、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）

電氣的通電、胸部叩打、ペーシング等の他、イソプロテレノールの点滴静注、硫酸 Mg の静注等の処置を行う⁴⁶⁾。

2. 低血糖

投与量別では一定の傾向は認められず、投与初期に発現しやすい傾向が認められた。低血糖が発現しやすい臨床像として、低体重、心不全、腎機能障害、高齢者、食事摂取不良、糖尿病が挙げられる⁴⁷⁾。

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こと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器 ^{注2)}	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 ^{注3)} 、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 ^{注1)}	Al-P、ビリルビンの上昇等	AST(GOT)、ALT(GPT) 上昇等	
腎臓 ^{注1)}			腎機能障害
泌尿器 ^{注3)}	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 ^{注3)}			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 ^{注1)}		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、嗝声、インポテンス、 月経異常、女性型乳房

注1) 副作用が認められた場合には投与を中止すること。

注2) 「6. 重要な基本的注意」の項(1)参照

注3) 「6. 重要な基本的注意」の項(6)参照

<処置方法>

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

泌尿器系（排尿障害等）

ベタネコール、プラゾシン、又はエビプロスタット[®]錠等の併用で排尿障害を改善することが報告されている。

1. コリン作動薬（ベタネコール）の併用^{48, 49)}

ベタネコールは膀胱平滑筋を選択的に収縮させる作用があり、ジソピラミドの有する抗コリン作用による排尿障害を軽減するために両剤の併用効果が期待できるとの報告がされている（ウサギ、イヌ）。

2. αブロッカー（プラゾシン）の併用⁵⁰⁾

プラゾシンは、膀胱括約筋の緊張を緩解させる作用があり、ジソピラミド平均315.4mg/日に対してプラゾシン平均1.58mg/日の用量で排尿障害の改善効果が報告されている。

3. エビプロスタットの併用⁵¹⁾

エビプロスタットは、利尿筋運動促進作用があることから、ジソピラミド平均375mg/日に対してエビプロスタット[®]錠6錠/日の用量で排尿障害の改善効果が認められている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－４．項目別副作用発現頻度

対 象		時 期	承認時までの 調査 (1978年)	10年間の副作用 報告の累計 (1978～1987年)	計
調査症例数①			650例	29,842例	30,492例
副作用発現症例数②			108例	2,138例	2,246例
副作用発現件数			136件	2,614件	2,750件
副作用発現症例率 (②/①×100)			16.62%	7.16%	7.37%
循環器	徐脈			31件 (0.10%)	31件 (0.10%)
	房室ブロック		2件 (0.31%)	28件 (0.09%)	30件 (0.10%)
	心室頻拍 (Tdp含む)			21件 (0.07%)	21件 (0.07%)
	QT延長		1件 (0.15%)	20件 (0.07%)	21件 (0.07%)
	心室細動・心室粗動			15件 (0.05%)	15件 (0.05%)
	失神		1件 (0.15%)	13件 (0.04%)	14件 (0.05%)
	心不全悪化		1件 (0.15%)	7件 (0.02%)	8件 (0.03%)
	心胸比増大		1件 (0.15%)	4件 (0.01%)	5件 (0.02%)
	QRS幅増大		1件 (0.15%)	2件 (0.01%)	3件 (0.01%)
	心停止			2件 (0.01%)	2件 (0.01%)
	心房粗動			2件 (0.01%)	2件 (0.01%)
	その他 (刺激伝導異常等)			67件 (0.22%)	67件 (0.22%)
	消化器	口渇		42件 (6.46%)	563件 (1.89%)
食欲不振			10件 (1.54%)	90件 (0.30%)	100件 (0.33%)
便秘				87件 (0.29%)	87件 (0.29%)
嘔気・悪心			15件 (2.31%)	67件 (0.22%)	82件 (0.27%)
胃部不快感				43件 (0.15%)	43件 (0.14%)
下痢			2件 (0.31%)	47件 (0.16%)	49件 (0.16%)
腹部膨満感・胃部膨満感			9件 (1.38%)	38件 (0.13%)	47件 (0.15%)
腹痛			4件 (0.62%)	37件 (0.12%)	41件 (0.13%)
嘔吐				19件 (0.06%)	19件 (0.06%)
その他 (便意頻数等)		7件 (1.08%)	67件 (0.22%)	74件 (0.24%)	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等			39件 (0.13%)	39件 (0.13%)
	黄疸			5件 (0.02%)	5件 (0.02%)
腎臓	腎機能障害の増悪			3件 (0.01%)	3件 (0.01%)
	急性腎不全			1件 (0.003%)	1件 (0.003%)
泌尿器	排尿障害		14件 (2.15%)	666件 (2.23%)	680件 (2.23%)
	尿閉			178件 (0.60%)	178件 (0.58%)
	残尿感、尿の停滞感			28件 (0.09%)	28件 (0.09%)
	頻尿		2件 (0.31%)	21件 (0.07%)	23件 (0.08%)
	乏尿 (尿量減少、排尿回数減少含む)		1件 (0.15%)	31件 (0.10%)	32件 (0.10%)
	その他 (多尿、夜尿等)		2件 (0.31%)	7件 (0.02%)	9件 (0.03%)
血液	無顆粒球症 (顆粒球減少9件)			11件 (0.04%)	11件 (0.04%)
	血小板減少			4件 (0.01%)	4件 (0.01%)
	その他 (貧血等)		1件 (0.15%)	1件 (0.003%)	2件 (0.001%)
視覚器	霧視			4件 (0.01%)	4件 (0.01%)
	緑内障悪化			1件 (0.003%)	1件 (0.003%)
	複視			1件 (0.003%)	1件 (0.003%)
	その他 (黄視、光に対する過敏症等)		1件 (0.15%)	23件 (0.08%)	24件 (0.08%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－４．項目別副作用発現頻度（つづき）

対 象		時 期	承認時までの 調査 (1978年)	10年間の副作用 報告の累計 (1978～1987年)	計
精神 神経系	めまい		8件 (1.23%)	32件 (0.11%)	40件 (0.13%)
	頭痛		2件 (0.31%)	35件 (0.12%)	37件 (0.12%)
	眠気		3件 (0.46%)	10件 (0.03%)	13件 (0.04%)
	不眠			10件 (0.03%)	10件 (0.03%)
	しびれ感		1件 (0.15%)	6件 (0.02%)	7件 (0.02%)
	痙攣			2件 (0.01%)	2件 (0.01%)
	その他（感覚障害、振戦等）			13件 (0.04%)	13件 (0.04%)
過敏症	発疹等		1件 (0.15%)	56件 (0.19%)	57件 (0.19%)
	その他（発汗等）			20件 (0.07%)	20件 (0.07%)
その 他	全身倦怠感		2件 (0.31%)	32件 (0.11%)	34件 (0.11%)
	低血糖			28件 (0.09%)	28件 (0.09%)
	胸痛			16件 (0.05%)	16件 (0.05%)
	胸部圧迫感・胸部不快感			12件 (0.04%)	12件 (0.04%)
	浮腫			12件 (0.04%)	12件 (0.04%)
	呼吸困難			8件 (0.03%)	8件 (0.03%)
	インポテンス			6件 (0.02%)	6件 (0.02%)
	嗝声			5件 (0.02%)	5件 (0.02%)
	顔面灼熱感		1件 (0.15%)	4件 (0.01%)	5件 (0.02%)
	月経異常			4件 (0.01%)	4件 (0.01%)
	その他（女性型乳房、ほてり、鼻閉感等）		1件 (0.15%)	9件 (0.03%)	10件 (0.03%)

(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

表Ⅷ－５．年齢・性別副作用発現頻度

要 因		症例数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症例率(%)
年 齢	≤60	13,736	980	7.13%
	≥61	15,849	1,140	7.19%
	不 明	257	18	7.00%
	小 計	29,842	2,138	7.16%
性 別	男	16,735	1,384	8.27%
	女	13,042	752	5.77%
	不 明	65	2	3.08%
	小 計	29,842	2,138	7.16%

(10年間の副作用頻度報告より)

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

高齢者では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。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こと。
また、男性の高齢者では、抗コリン作用による排尿障害があらわれやすいので注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 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⁵²⁾。
- (3) 授乳中の婦人にやむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。
[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²⁵⁾。]

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。[使用経験が少ない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

本剤の過量投与により、呼吸停止、失神、致死的不整脈が起こ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こと。

<参考>

1. リスモダンカプセル（ジソピラミド製剤）を過量服用し死亡した5例（海外）と救命し得た1例（国内）を以下に示す。

(1) 「ジソピラミドを過量服用し死亡した5例（海外）」⁵³⁾

ジソピラミドは通常行われている投薬では安全で有効な抗不整脈薬である。軽度の抗コリン作用があり、口渇などの副作用が起こり得るが、故意に大量服用した症例の報告はない。我々はここにジソピラミドを故意に過量服用したためと思われる死亡例5例（男性2名、女性3名、16～35歳）を報告する。推定服用量は1例では150mg カプセル×40、1例では100mg カプセル×68、服用量不明の場合も血漿中濃度（測定の時期は様々であったが4.3～114μg/mL、普通の投与量では、2.8～7.5μg/mL）等によりジソピラミドが死亡の原因と考えられた。共通の臨床所見としては無呼吸後の早期意識の喪失が見られた。病院へ運ぶ途中で死亡した1例を除き、蘇生法と抗不整脈薬に最初は反応したが、効果は持続せず、不整脈と自然呼吸の停止を伴って急速に悪化して死亡した。剖検では左心室不全（この薬剤の陰性変力作用から予想される）に続発した肺のうっ血を思わせる所見が認められた。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 「ジソピラミド10g 内服後出現した心室頻拍を治療しえた1例」⁵⁴⁾

近年ジソピラミドの抗不整脈作用は広く認められているが、大量内服に関する本邦での報告はみられない。これまでの海外の報告のほとんどは、血圧低下とそれによる呼吸停止で死亡している。最近我々は血圧低下と心室頻拍をきたした35歳の男性の治療に成功したので報告する。本症例は35歳男性、会社員で、自殺の目的でジソピラミド100カプセル（10g）を内服、2時間後悪心出現し、数回嘔吐、顔面は蒼白となり、救急車で当院に運び込まれた。血圧は触診で80、意識レベルは1～2、瞳孔散大、対光反射は正常、また、血液、電解質、BUNも正常範囲、心電図所見では心拍数毎分50の洞性徐脈後、房室接合部性調律に変化した後、心室頻拍に移行、このときの心電図で、心拍数112、QRS幅0.24秒と著明に幅広く、左軸偏位を伴う左脚ブロックパターンを示した。電気ショックは無効であったのでリドカインを1時間100mgの速度で点滴、この間血圧低下が認められたため、ハイドロコチゾン1,000mg 静注、ドーパミンを2.9μg/kg/分で点滴し血圧をコントロールした。事件発生から27時間30分後に洞調律に復した。本例では本剤と作用機序の異なるリドカインがきわめて有効であったことが注目された。更にドーパミンによる血圧の維持も重要な役割を演じたものと思われる。

2. 類似薬リスモダン R錠150mg（ジソピラミド徐放剤）

「ジソピラミド過量投与の治療としての血液ろ過」⁵⁵⁾

82歳女性で高血圧性心疾患があり利尿剤による治療を受けていた患者が、幾度にもわたる意識消失を伴わない卒倒に対する検査のため入院した。患者は、2年前から心室性期外収縮に対してジソピラミド徐放剤500mg/日の投与を受けていた。期外収縮の持続が認められたため、ジソピラミドを750mg/日に増量したところ、72時間後に心原性ショック、徐脈、呼吸停止が発現したため、気管挿管及び人工呼吸の処置を行った。続いて無尿、急性腎不全の状態となり、心電図上、心室内補充調律の遅延並びに高度の心室内伝導障害（QRS：0.2秒）が認められた。また、発現時の血中ジソピラミド濃度は17.25μg/mLであった。乳酸ナトリウム及びイソプロテレノールの投与並びに2回の血液ろ過の実施により、血中濃度は9.7μg/mLに低下するとともに心電図異常の改善、尿量の増加も認められた。数日後、患者は集中治療室から退室することが可能となった。

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に刺入し、更には穿孔をお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

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

16. その他
特になし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

1. ジソピラミドの一般薬理作用¹⁰⁾

表Ⅷ-1. ジソピラミドの一般薬理作用

試 験		対 象	投与経路	投与量	結 果	
循 環 器 系	心 房 筋 収 縮	直接作用	モルモット (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ 、10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ で収縮・心拍数減少、10 ⁻⁴ で増強。	
		ノルアドレナリン収縮		10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ で増強。	
		直接作用	ウサギ (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ g/mL	影響なし。	
		ノルアドレナリン収縮			影響なし。	
		アセチルコリン収縮			5×10 ⁻⁶ で拮抗。	
	血 圧	ラット	i.a.	0.05~5、10mg/kg	一過性に血圧上昇、10mg/kg で一過性に血圧上昇後、持続的に下降。	
		ウサギ	i.v.	10mg/kg	血圧下降。	
	肝血流量、腎血流量		ラット	i.v.	1、5mg/kg	1mg/kgで肝血流量約10%増加、2分持続。腎血流量も軽度の減少後約10%増加、4分持続。5mg/kgで臓器血流量変化なし。
	利 尿		ラット	p.o.	1~100mg/kg	1mg/kg で影響なし。 5mg/kg で利尿顕著。
	末梢血 管抵抗	Krawkow-Pissemski 法	ウサギ耳介 (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻² 、10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ で影響なし。 10 ⁻² でわずかに血管拡張。
中 枢 神 経 系	睡 眠 時 間	ヘキソバルビタール	マウス	i.p.	10~50mg/kg	影響なし。
	鎮 痛	Stretching 法	マウス	p.o.	10、50mg/kg	影響なし。
	体 温		マウス	p.o.	50mg/kg	影響なし。
	自 発 運 動	Wheel cage 法	マウス	p.o.	50mg/kg	影響なし。
	抗痙攣、 死亡時間	ペンテトラゾール ストリキニン	マウス	p.o.	50mg/kg	影響なし。
運 動 機 能 系	条件回避	電気ショック	マウス	p.o.	50mg/kg	影響なし。
	平衡感覚、 順応性	Grips strength 法	マウス	p.o.	50mg/kg	影響なし。
		Rotard 法				
正向反射、傾斜板順応		マウス	p.o.	50mg/kg	影響なし。	
血 液	溶 血	ウサギ (<i>in vitro</i>)	—	1%	影響なし。	
末 梢 神 経 系	角膜反射	ウサギ	e.d.	1.2%	影響なし。	
	横隔膜 神 経	神経刺激	ラット (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻³ 、10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ でわずかに抑制、10 ⁻³ で顕著に抑制。
消 化 器 系	回 腸	直接作用	ウサギ (<i>in vitro</i>)	—	3×10 ⁻⁶ g/mL	弛緩傾向。
		自動運動			10 ⁻⁴ g/mL	影響なし。
		アセチルコリン収縮			10 ⁻⁵ g/mL	完全に抑制。
		ヒスタミン収縮			10 ⁻⁴ g/mL	完全に抑制。
		BaCl ₂ 収縮			10 ⁻⁴ g/mL	部分的に抑制。
		ニコチン収縮			10 ⁻⁴ g/mL	完全に抑制。
		ノルアドレナリン収縮			10 ⁻⁵ g/mL	増強。
	回 腸	直接作用	モルモット (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻⁴ ~10 ⁻⁷ g/mL	影響なし。
		アセチルコリン収縮	モルモット (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻⁴ 、10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ で抑制、10 ⁻⁴ でさらに抑制。
		ヒスタミン収縮				
		ニコチン収縮				
		セロトニン収縮				
	BaCl ₂ 収縮	モルモット (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻⁴ g/mL	完全に抑制。	
	生 殖 器 系	輸精管	直接作用	モルモット (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻⁶ ~2×10 ⁻⁴ g/mL
ノルアドレナリン収縮			10 ⁻⁴ g/mL			収縮増強。
子 宮		直接作用	モルモット (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻⁵ g/mL	顕著な収縮。
		アセチルコリン収縮				影響なし。
		ヒスタミン収縮				影響なし。
BaCl ₂ 収縮		5×10 ⁻⁵ g/mL	抑制。			

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 主代謝物 Mono-isopropyl disopyramide (MIP) の一般薬理作用^{30, 31)}

表Ⅹ-2. 主代謝物 MIP の一般薬理作用

試験項目		対象	投与経路	投与量	結果	
中枢神経系 ²⁹⁾	一般症状	自発運動、正向反射	ラット	i.v. 8, 32mg/kg	32mg/kg で自発運動の減少、眼瞼下垂、骨格筋の緊張の低下、異常歩行及び正向反射の抑制、呼吸数著しく減少後軽度増加。	
	睡眠時間	ペントバルビタール	マウス	i.v. 8, 32mg/kg	32mg/kg で延長傾向。	
運動機能系 ²⁹⁾	横隔膜収縮	筋直接刺激、神経刺激	摘出ラット横隔膜神経筋 (<i>in vitro</i>)	— 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mol/L	影響なし。	
末梢神経系 ²⁹⁾	角膜反射		モルモット	e.d. 0.5、1%溶液 2~3滴	影響なし。	
	皮膚攣縮		モルモット	i.d. 0.5、1%溶液 0.05mL	著明抑制。	
消化器系 ³⁰⁾	胃	直接作用	摘出ラット胃 (<i>in vitro</i>)	— 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mol/L	影響なし。	
		セロトニン収縮				
	回腸	直接作用	摘出モルモット回腸 (<i>in vitro</i>)	— 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mol/L	影響なし。	
		ヒスタミン収縮				
		直接作用	摘出ラット回腸 (<i>in vitro</i>)	— 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ mol/L	影響なし。 10 ⁻⁵ mol/L で収縮抑制。	
アセチルコリン収縮						
盲腸紐	カルシウム収縮	摘出モルモット盲腸紐 (<i>in vitro</i>)	— 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mol/L	10 ⁻⁴ mol/L で収縮抑制傾向。		
生殖器系 ³⁰⁾	輸精管	直接作用	摘出モルモット輸精管 (<i>in vitro</i>)	— 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mol/L	影響なし。 10 ⁻⁴ mol/L でわずかに増強傾向。	
		ノルアドレナリン収縮				
	非妊娠子宮	直接作用	摘出ラット非妊娠子宮 (<i>in vitro</i>)	— 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mol/L	影響なし。	
		オキシトシン収縮				
腎機能 ³⁰⁾	尿排泄量	ラット	i.v.	2, 8mg/kg	影響なし。	
	電解質				8mg/kg で Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄増加傾向。	

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験⁵⁶⁾

ラット及びマウスにジソピラミドを経口、腹腔内、皮下投与した時の LD₅₀値は下表の通りである。中毒症状は鎮静、呼吸促迫、全身筋弛緩による運動障害、痙攣等で、ラット、マウスのいずれの投与経路においても共通であった。死亡した動物では間代性痙攣が直接の死因と考えられた。中毒症状の発現はマウスでは経口、腹腔内投与が早く、死亡時間も同様の傾向を示した。他方ラットでは、経口および腹腔内投与で投与後10分ごろから発現し、皮下投与では遅延して発現した。死亡時間はマウスに比し全般に遅延したが、投与経路による死亡時間の順位はマウスと同様の傾向を示した。死亡例及び投与7日目に屠殺した動物の剖検ではラットの腹腔内、経口投与群で肝、脾臓腫大が見られた以外特記すべき変化は認められなかった。しかし、マウス及びラットの皮下投与では投与部位の障害が認められた。

表Ⅹ-3. ジソピラミドの LD₅₀値 (mg/kg)

動物種	性別	経口	腹腔内	皮下
マウス	雄	430	136	305
	雌	409	114	348
ラット	雄	760	170	850
	雌	730	186	800

(2) 反復投与毒性試験⁵⁶⁾

1. ラットの28日間反復経口投与毒性試験

ラットに75、150、300、400mg/kg/日を28日間経口投与したところ、一般症状として高用量群で目立ったものは、投与後の流涎、立毛などで、その他体重増加抑制、AST(GOT)上昇、心筋の変性、コレステロール値の上昇、胸腺萎縮が認められた。投与後急性症状に類似する症状を呈し死亡するものが300mg/kg/日群の雄で1/10、雌で3/10、400mg/kg/日群の雄で3/10、雌で5/10で、全般に薬剤による死亡に関しては雌性の方が多かった。28日連続投与のラットの安全投与量は75mg/kg/日であった。

2. ラットの6ヵ月間反復経口投与毒性試験

ラットに30、75、150mg/kg/日を6ヵ月にわたり経口投与したところ、75mg/kg/日以上の高投与量群で摂水量、尿量の増加、心筋の軽度線維化を認めたが、体重、摂餌及び尿、血液、血漿生化学検査、病理組織学的所見には異常を認めなかった。追加試験として実施された300mg/kg/日群では3ヵ月間に急性中毒症状で65%が死亡し、6ヵ月間投与は不可能であった。3ヵ月時点で心筋変性像とAST(GOT)、コレステロール値の上昇例も認められた。ラットの6ヵ月間投与による最大安全量は30mg/kg/日であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験⁵⁷⁾

マウス及びラットにヒト臨床1日投与量の10倍に当たる60mg/kg 及び30倍に当たる180mg/kg を1日1回7日投与し、ジソピラミドの胎児におよぼす影響を検討した。60mg/kg/日（マウス）及び180mg/kg/日（マウス、ラット）投与で、胎児体重が小さい傾向がみられた以外、ジソピラミド投与により発現したと考えられる異常は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

<参考：ジソピラミドリン酸塩>

1. 抗原性試験⁵⁸⁾

モルモットでの全身アナフィラキシー試験、HA 試験及び PCA 試験を行った結果、抗原性は認められなかった。

2. 変異原性試験⁵⁹⁾

Ames 法により変異原性試験を行った結果、変異原性は認められなかった。

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

有効期間：リスモダンカプセル100mg：3年（安定性試験結果に基づく）

リスモダンカプセル50mg：3年（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

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

「V. 治療に関する項目 3－(5)－2」11頁参照

5. 包装

リスモダンカプセル100mg： 100カプセル [10カプセル (PTP) × 10]

500カプセル [10カプセル (PTP) × 50]

1000カプセル [10カプセル (PTP) × 100]

1000カプセル (バラ)

リスモダンカプセル50mg： 100カプセル [10カプセル (PTP) × 10]

500カプセル [10カプセル (PTP) × 50]

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ノルペースカプセル50mg/100mg等

同効薬：ジソピラミドリン酸塩、キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩、シベンゾリンコハク酸塩、アジマリン、ピルメノール塩酸塩水和物、アプリンジン塩酸塩、リドカイン塩酸塩、メキシレチン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩、ピルジカイニド塩酸塩水和物、プロパフェノン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1967年4月18日

X. 取扱い上の注意等に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

表 X-1. 承認年月日及び承認番号

	リスモダンカプセル 100mg	リスモダンカプセル 50mg
承認年月日	2002年(平成14年)1月22日	2002年(平成14年)1月22日
	1978年(昭和53年)1月24日 (旧販売名「リスモダン」)	1985年(昭和60年)9月20日 (旧販売名「リスモダン50」)
承認番号	21400AMZ00028000	21400AMZ00029000
	15300AMZ00001000 (旧販売名「リスモダン」)	16000AMZ04193000 (旧販売名「リスモダン50」)

9. 薬価基準収載年月日

リスモダンカプセル100mg : 2002年(平成14年)7月5日

リスモダンカプセル50mg : 2002年(平成14年)7月5日

(旧販売名「リスモダン」 : 1978年3月10日、「リスモダン50」 : 1987年10月1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

表 X-2. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等

変更年月日	変更内容
2002年(平成14年)1月22日	販売名変更 「リスモダン」から「リスモダンカプセル 100mg」、「リスモダン 50」から「リスモダンカプセル 50mg」に変更

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

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

リスモダンカプセル100mg : 2129002M2139

リスモダンカプセル50mg : 2129002M1060

15. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- | | 資料請求番号 |
|--|-----------|
| 1) Cunningham J. L., et al. : Clin. Pharmacokinet. 2 : 373-383, 1977 | [RY_0001] |
| 2) 伊賀立二編集 : 薬物投与設計のための TDM の実際 (薬業時報社) p.293 | [RY_0074] |
| 3) 第14局改正日本薬局方解説書 (廣川書店) C1490-C1494, 2001 | |
| 4) 久保田昌良 他 : 医学のあゆみ 83 (6) : 440-447, 1972 | [RY_0077] |
| 5) 木村栄一 他 : 心臓 10 (6) : 570-576, 1978 | [RY_0076] |
| 6) 吉田正男 他 : 現代の診療 20 (4) : 551-573, 1978 | [RY_0075] |
| 7) Sekiya A., et al. : Br. J. Pharmacol. 21 (3) : 473-481, 1963 | [RY_0024] |
| 8) Danilo P., et al. : Am. J. Cardiol. 35 (1) : 130, 1975 | [RY_0025] |
| 9) 戸田 昇 他 : 現代の臨床 3 (12) : 727-743, 1969 | [RY_0029] |
| 10) 林 栄一 他 : 応用薬理 8 (5) : 663-674, 1974 | [RY_0027] |
| 11) Jequier R., et al. : MIN. MED. 61 (71) : 3689-3693, 1970 | [RY_0078] |
| 12) Mokler C. M., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 136 : 114-124, 1962 | [RY_0079] |
| 13) 田嶋経躬 他 : 心臓ペーシング第3回ペースメーカーに関する公開研究会
プロシーディングス 63-65, 1979 | [RY_0032] |
| 14) 平岡昌和 他 : 治療学 5 (2) : 253-260, 1980 | [RY_0033] |
| 15) 橋本敬太郎 他 : J. Cardiovasc. Pharm. 1 (5) : 561-570, 1979 | [RY_0034] |
| 16) 若林 央 他 : Progress in Medicine 8 (5) : 1164-1174, 1988 | [RY_0036] |
| 17) 加藤和三 他 : Therapeutic Research 2 (1) : 121-129, 1985 | [RY_0037] |
| 18) 加藤和三 他 : 臨床薬理 15 (2) : 297-306, 1984 | [RY_0038] |
| 19) 中村亨道 他 : 心臓 14 (5) : 601-605, 1982 | [RY_0002] |
| 20) 大村和子 他 : 循環科学 11 (6) : 560-564, 1991 | [RY_0039] |
| 21) 楠岡英雄 他 : 臨床薬理 11 (1) : 49-57, 1980 | [RY_0066] |
| 22) Kelman A. W., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 14 : 247-256, 1982 | [RY_0080] |
| 23) 服部順一 他 : 公立学校共済近畿中央病院研究業績集 10 : 39-48, 1989 | [RY_0081] |
| 24) 立松 晃 他 : 応用薬理 9 (2) : 183-193, 1975 | [RY_0057] |
| 25) 森本雍憲 他 : 医薬品研究 12 (2) : 626-634, 1981 | [RY_0058] |
| 26) 千葉 寛 : 薬物動態 11 (3) : 294-296, 1996 | [RY_0091] |
| 27) Karim A., et al. : J. Pharm. Sci. 61 (6) : 888-893, 1972 | [RY_0040] |
| 28) 小椋陽介 : 腎と透析 12 (5) : 640-643, 1982 | [RY_0041] |
| 29) Siddoway L. A., et al. : Clin. Pharmacokin. 11 (3) : 214-222, 1986 | [RY_0042] |
| 30) 島田 瞭 他 : 実中研・前臨床研究報 7 (3) : 257-264, 1981 | [RY_0045] |
| 31) 飯塚宏美 他 : 実中研・前臨床研究報 8 (3) : 295-305, 1982 | [RY_0046] |
| 32) 吉田寛二 他 : 腎と透析 22 (5) : 927-930, 1987 | [RY_0005] |
| 33) 杉 薫 他 : Medical Practice 9 (7) : 1193-1197, 1992 | [RY_0003] |
| 34) 首藤 勇 他 : 月刊薬事 29 (6) : 1277-1283, 1987 | [RY_0004] |
| 35) Ragosta M., et al. : Am. J. Med. 86 (4) : 465-466, 1989 | [RY_0006] |
| 36) Paar D., et al. : Lancet 349 (9048) : 326-327, 1997 | [RY_0007] |

XI. 文 献

- 37) Bonde J., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. **28** : 41-43, 1985 [RY_0008]
38) Nightingale J., et al. : Clin. Pharm. **6** : 46-50, 1987 [RY_0010]
39) Staum J. M. : DICP Ann. Pharmacother. **24** : 701-703, 1990 [RY_0009]
40) Hayashi S., et al. : Am. Physiological Society, C337, 1993 [RY_0343]
41) Anita N. RN., et al. : Ann. Pharmacother. **33** : 502, 1999 [RY_0342]
42) Leahey, E. B., et al. : Ann. Int. Med. **92** : 605-608, 1980 [RY_0011]
43) 笠貫 宏 他 : 医学と薬学 **8**(2) : 651-656, 1982 [RY_0012]
44) Haworth E., et al. : Br. Med. J. **2**(6091) : 866-867, 1977 [RY_0013]
45) Christer S., et al. : Br. Med. J. **286**(9) : 1181, 1983 [RY_0014]
46) 小松 隆 他 : 循環器科 **29** : 317-323, 1991 [RY_0015]
47) 中條光章 : Progress in Medicine **19**(1) : 181-185, 1999 [RY_0092]
48) 門屋 誠 他 : 臨床心臓電気生理 **5**(2) : 349-358, 1982 [RY_0016]
49) Konishi T., et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. **14** : 341-350, 1989 [RY_0017]
50) 舘田邦彦 他 : 医学と薬学 **9**(2) : 624-628, 1983 [RY_0018]
51) 北野一郎 他 : 医学と薬学 **12**(6) : 1861-1864, 1984 [RY_0019]
52) 松尾史朗 他 : Therapeutic Research **6**(4) : 1417-1423, 1987 [RY_0020]
53) Hayler A. M., et al. : Lancet 311(8071) : 968-969, 1978 [RY_0022]
54) 堀川良夫 他 : 内科 **55**(2) : 366-369, 1985 [RY_0023]
55) Jonon B., et al. : Clin. Nephrol. **29** : 216, 1988 [RY_0021]
56) 田中寿子 他 : 基礎と臨床 **5**(11) : 1628-1640, 1971 [RY_0082]
57) 野村達次 他 : 基礎と臨床 **5**(11) : 1641-1657, 1971 [RY_0083]
58) 沼田弘明 他 : 実中研・前臨床研究報 **6**(2) : 189-193, 1980 [RY_0055]
59) 持田晃一 他 : 薬理と治療 **10**(8) : 4609-4613, 1982 [RY_0056]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

【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

期外収縮、発作性上室性頻脈、心房細動

【用法及び用量】

リスモダンカプセル100mg：通常、成人1回1カプセル（100mg）1日3回経口投与、症状により適宜増減する。

リスモダンカプセル50mg：通常、成人1回2カプセル（100mg）1日3回経口投与、症状により適宜増減する。

主な外国での発売状況は以下のとおりである。

表XII-1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	剤型	含量 (ジソピラミ ドとして)	効能・効果 (抜粋)	用法・用量 (抜粋)
フランス	RYTHMODAN (サノフィ)	カプセル剤	100mg	心室性不整脈、上室性頻脈の再発予防	400～600mg/日 1日3回
ドイツ	RYTHMODUL RYTHMODUL200 (サノフィ)	カプセル剤	100mg 200mg	頻脈性上室性不整脈 頻脈性心室性不整脈	開始： RYTHMODUL200 1回 1Cap 1日3回、または RYTHMODUL 1回1Cap 1日4回 維持： RYTHMODUL200 1回 1Cap 1日2～3回、また はRYTHMODUL 1回 1Cap 1日3～4回
イギリス	RYTHMODAN (サノフィ)	カプセル剤	100mg 150mg	・心筋梗塞後の不整脈 ・持続性心室、心房期外収縮、発作性上室性頻脈、WPW症候群の治療 ・手術中の不整脈の抑制 ・ジギタリス等投与後の不整脈コントロール	1日300～800mgを分割投与
カナダ	RYTHMODAN (サノフィ)	カプセル剤	100mg 150mg	心室性不整脈	1日400～800mgを4分割投与

XII. 備 考

その他の関連資料

- *1) 藤田 勉 他：Disopyramide の老年者不整脈への効果検討（二重盲検クロスオーバー法使用）
- *2) 林 栄一 他：Disopyramide-Polymorphism の薬理的性質についての検討
- *3) 西村昌和 他：房室結節細胞に対する Disopyramide の膜作用と抗コリン作用
- *4) 宮地一馬 他：Disopyramide の pacemaker potential に及ぼす影響
- *5) 森本雍憲：Disopyramide の蛋白結合
- *6) 立松 晃 他：4-Diisopropylamino-2-phenyl-2-(2-pyridyl)-butyramide(H-3292)の組織内分布および蓄積について
- *7) 医薬品副作用情報 No.42：P.68-71

