

## 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



剤形	注射剤
規格・含量	1 アンプル(5mL) 中 局外規 ジソピラミドリン酸塩 64.4mg を含有(ジソピラミドとして 50mg)
一般名	和名：ジソピラミドリン酸塩 (JAN) 洋名：Disopyramide Phosphate (JAN)
製造販売承認年月日	承認年月日：2006年（平成18年）8月9日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2006年（平成18年）12月8日 発売年月日：1983年（昭和58年）5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	

本 I F は 2016 年 1 月 作成の添付文書の記載に基づき作成した。

# 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		8. 容器の材質	10
1. 開発の経緯	1	9. その他	10
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	2	1. 効能又は効果	11
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	11
(2) 洋名	2	3. 臨床成績	11
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床効果	11
2. 一般名	2	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	11
(1) 和名(命名法)	2	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	12
(2) 洋名(命名法)	2	(4) 検証的試験	12
3. 構造式又は示性式	2	1) 無作為化並行用量反応試験	12
4. 分子式及び分子量	2	2) 比較試験	12
5. 化学名(命名法)	2	3) 安全性試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4) 患者・病態別試験	12
7. CAS登録番号	3	(5) 治療的使用	13
		1) 使用成績調査・特別調査・市販 後臨床試験	13
III. 有効成分に関する項目		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	13
1. 有効成分の規制区分	4		
2. 物理化学的性質	4	VI. 薬効薬理に関する項目	
(1) 外観・性状	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合 物群	14
(2) 溶解性	4	2. 薬理作用	14
(3) 吸湿性	4	(1) 作用部位・作用機序	14
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
(5) 酸塩基解離定数	4		
(6) 分配係数	4	VII. 薬物動態に関する項目	
(7) その他の主な示性値	4	1. 血中濃度の推移・測定法	16
3. 有効成分の各種条件下における安定 性	5	(1) 治療上有効な血中濃度	16
4. 有効成分の確認試験法	5	(2) 最高血中濃度到達時間	16
5. 有効成分の定量法	5	(3) 通常用量での血中濃度	16
		(4) 中毒症状を発現する血中濃度	16
IV. 製剤に関する項目		2. 薬物速度論的パラメータ	17
1. 剤形	6	(1) 吸収速度定数	17
(1) 剤形の区別、規格及び性状	6	(2) バイオアベイラビリティ	17
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、 粘度、比重、安定なpH域等	6	(3) 消失速度定数	17
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有 無及び種類	6	(4) クリアランス	17
2. 製剤の組成	6	(5) 分布容積	17
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(6) 血漿蛋白結合率	17
(2) 添加物	6	3. 吸収	17
3. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 分布	18
4. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	(1) 血液-脳関門通過性	18
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	(2) 胎児への移行性	19
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	(3) 乳汁中への移行性	20
7. 製剤中の有効成分の定量法	10	(4) 髄液への移行性	20
		(5) その他の組織への移行性	20

5. 代謝	21
(1) 代謝部位及び代謝経路	21
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	21
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	21
6. 排泄	22
(1) 排泄部位	22
(2) 排泄率	22
(3) 排泄速度	22
7. 透析等による除去率	23
(1) 腹膜透析	23
(2) 血液透析	23
(3) 直接血液灌流	24

#### 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	25
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	25
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	25
5. 慎重投与内容とその理由	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
7. 相互作用	26
(1) 併用禁忌とその理由	26
(2) 併用注意とその理由	27
8. 副作用	28
(1) 副作用の概要	28
1) 重大な副作用と初期症状	29
2) その他の副作用	30
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	31
(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	32
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	32
9. 高齢者への投与	32
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
11. 小児等への投与	33

12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
13. 過量投与	33
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）	34
15. その他の注意	34
16. その他	34

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	35
2. 毒性	38
(1) 単回投与毒性試験	38
(2) 反復投与毒性試験	38
(3) 生殖発生毒性試験	39
(4) その他の特殊毒性	39

#### 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	40
2. 貯法・保存条件	40
3. 薬剤取扱い上の注意点	40
4. 承認条件	40
5. 包装	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
9. 薬価基準収載年月日	41
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	41
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
12. 再審査期間	41
13. 長期投与の可否	41
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	41
15. 保険給付上の注意	41

#### XI. 文献

1. 引用文献	42
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。更に緊急治療を要する不整脈の治療剤としてジソピラミドの注射剤（ジソピラミドリン酸塩）の開発も行われ、1976年フランス、翌1977年イギリスにおいて発売された。

本邦でも緊急治療を要する不整脈の治療剤として1978年より開発が進められ、1982年承認、1983年にリスモダン P 注として発売された。これらのラインエクステンションにより臨床専門医家における使用上の便宜が整えられている。1989年に再審査申請を行った結果、同年に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。その後、2006年にリスモダン P 静注50mg へと販売名が変更された。

## 2. 製品の特徴及び有用性

1. 緊急治療を要する期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍（上室性、心室性）、発作性心房細・粗動の治療薬。

2. 総症例2,543例中、138例（5.43%）166件に副作用が認められた。

主な副作用は、心室頻拍、血圧低下、心室細動、房室ブロック、洞停止等の循環器系障害82件（3.22%）、口渇等の消化器系障害38件（1.49%）、排尿障害等の泌尿器系障害9件（0.35%）、肝機能障害5件（0.20%）等であった。（再審査終了時）

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、呼吸停止、心房停止、心室性期外収縮、血圧低下、低血糖、ショックが報告されている。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

リスモダン® P 静注50mg

(2) 洋名

Rythmodan® P 50mg for I.V. Inj.

(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。P はリン酸塩（phosphate）の頭文字の P を取っている。

### 2. 一般名

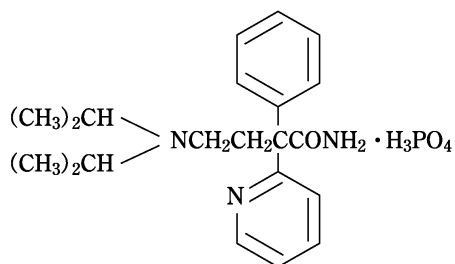
(1) 和名（命名法）

ジソピラミドリン酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Disopyramide Phosphate（JAN）

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O·H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

分子量：437.47

### 5. 化学名（命名法）

$\alpha$ -(2-Diisopropylaminoethyl)- $\alpha$ -phenyl-2-pyridineacetamide phosphate（IUPAC）

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：RU1885

### 7. CAS 登録番号

22059-60-5

### 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

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

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。

##### (3) 吸湿性

40℃、相対湿度90%でもほとんど吸湿せず、吸湿性は非常に低い。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約204℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

<参考：ジソピラミド>

pka 8.36<sup>1)</sup>

##### (6) 分配係数

該当資料なし

<参考：ジソピラミド>

0.66 (n-オクタノール/水、pH 7.4)<sup>2)</sup>

##### (7) その他の主な示性値

pH4.0～5.0（本品1.0g を水20mL に溶かしたとき）



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

本品の固体状態での安定性を室温（27ヵ月）、熱（40℃及び50℃で3ヵ月、100℃で48時間）、湿度（40℃-70%RH 及び40℃-90%RH）、光（人工太陽光：積算照度180万 lx 照射、直射日光30日間照射）等の条件について試験を行った結果、40℃-90%RH の湿度条件で1ヵ月目から外観がわずかに灰色化する傾向を、100℃で24時間及び直射日光で14日以後わずかに灰白色及び灰褐色化を認めた。しかし、他の試験条件では変化は認められなかった。

表Ⅲ－１. ジソピラミドリン酸塩原末の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存状態	結 果
長期保存試験	室 温	27ヵ月	無色びん	変化なし
苛 酷 試 験	40℃	3ヵ月	無色びん	変化なし
	50℃	3ヵ月	無色びん	変化なし
	40℃-70%RH	3ヵ月	開 放	変化なし
	40℃-90%RH	3ヵ月	開 放	1ヵ月以後わずかに 灰色化する傾向がみ られた
	人工太陽光	積算照度 180万 lx	無色びん	変化なし
	100℃	48時間	無色びん	24時間以後わずかに 灰白色化
	直射日光	30日間	無色びん	14日以後わずかに 灰褐色化

#### 4. 有効成分の確認試験法

局外規「ジソピラミドリン酸塩」による。

#### 5. 有効成分の定量法

局外規「ジソピラミドリン酸塩」による。

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

無色澄明の液体、5mL のアンプル剤

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

製剤の pH : 4.0~5.0

浸透圧比 : 約1 (生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

アンプル中に窒素導入後溶封

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1アンプル (5mL) 中 : 局外規ジソピラミドリン酸塩64.4mg (ジソピラミドとして50mg) を含有

(2) 添加物

1アンプル (5mL) 中 : ベンジルアルコール50mg、D-ソルビトール132mg を含有

## 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

本剤の安定性を熱（40℃及び50℃、3ヵ月）、光（室内散乱光下、6ヵ月及び人工太陽光積算照度180万 lx）等の条件について、外観、吸光度（420nm）、透過率（650nm）、pH、定量値、紫外吸収スペクトル及び薄層クロマトグラフィー等の試験を行った結果、いずれの条件でも変化は認められなかった。

表IV－1. 製剤の各種条件下における安定性

条件	ロット№	保存期間	外観	吸光度 (A) 420nm	透過率 (T%) 650nm	pH	定量値 残存率 (%)	紫外吸収 スペクトル	薄層クロマト グラフィー		
遮 光	40℃	3ヵ月	変化なし	081866/C11	0.007	99.7	4.57	99.7	変化なし	変化なし	
				00958/2C-11	0.012	99.8	4.56				99.5
				083199D3	0.007	99.8	4.60				99.2
	50℃	3ヵ月	変化なし	081866/C11	0.007	99.7	4.63	99.7	変化なし	変化なし	
				00958/2C-11	0.012	99.7	4.62				99.2
				083199D3	0.007	99.7	4.64				99.5
室内散乱 光下 (室温)	081866/C11 00958/2C-11 083199D3	6ヵ月	変化なし	0.006	99.7	4.46	99.1	変化なし	変化なし		
				0.011	99.6	4.47				99.5	
				0.006	99.7	4.54				99.7	
人工太陽 光下 (室温)	081866/C11 00958/2C-11 083199D3	180万 lx	変化なし	0.008	99.6	4.47	100.4	変化なし	変化なし		
				0.012	99.7	4.48	98.7				
				0.007	99.7	4.52	99.4				

#### 長期保存試験

本剤を室温にて36ヵ月間保存し、性状、浸透圧比、pH 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。

### 4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

#### 1. pH 変動スケール

表IV－2. pH 変動スケール

一般名または成分 単位/容量	規格 pH 域	pH 変動測定用スケール		移動 指数
		←10	2.35→	
ジソピラミドリン酸 塩 64.4mg/5mL	4.0～ 5.0			2.96
		1.45	4.41	10.38

## IV. 製剤に関する項目

### 2. 他剤との配合変化

表IV-3. 他剤との配合変化

品名※ 剤型	pH	試験項目	時間 (h)		
			本剤 64.4mg/5mL		
			0	6	24
アミサリン注 100mg/1mL	4.61	pH	5.10	4.56	4.75
		外観	—	—	—
		残存率(%)	100	99	99
インデラル注 2mg/2mL	3.22	pH	3.83	3.58	3.79
		外観	—	—	—
		残存率(%)	100	96	95
注射用アレビアチン 250mg/溶解液 5mL	12.41	pH	10.47	10.44	10.83
		外観	白濁	白沈	白沈
		残存率(%)	*	*	*
アミノ酸注 TA 500mL	4.98	pH	4.96	4.94	4.96
		外観	無色澄明	—	—
		残存率(%)	100	100	101
ソルデム 5 500mL	5.32	pH	5.29	5.30	5.30
		外観	無色澄明	—	—
		残存率(%)	100	99	100
ハイカリック液-1号 700mL	4.11	pH	4.10	4.12	4.12
		外観	無色澄明	—	—
		残存率(%)	100	98	97
ハイカリック液-2号 700mL	4.06	pH	4.07	4.09	4.08
		外観	無色澄明	—	—
		残存率(%)	100	100	100
ハイカリック液-3号 700mL	3.96	pH	3.98	3.98	3.98
		外観	無色澄明	—	—
		残存率(%)	100	100	98
局方リンゲル液 500mL	5.67	pH	4.96	4.97	5.02
		外観	無色澄明	—	—
		残存率(%)	100	100	97
ポタコール R 500mL	4.85	pH	4.85	4.85	4.85
		外観	無色澄明	—	—
		残存率(%)	100	100	97
キシリット注 T 5w/v% 500mL	5.12	pH	4.87	5.00	5.04
		外観	無色澄明	—	—
		残存率(%)	100	100	100
果糖注 5w/v% 500mL	3.78	pH	3.81	3.85	3.86
		外観	無色澄明	—	—
		残存率(%)	100	100	100
局方生理食塩液 500mL	5.09	pH	4.80	4.88	5.02
		外観	無色澄明	—	—
		残存率(%)	100	95	101
ソルデム 3A 500mL	5.47	pH	5.44	5.46	5.45
		外観	無色澄明	—	—
		残存率(%)	100	98	97
ソルラクト S 500mL	6.36	pH	5.94	5.96	5.97
		外観	無色澄明	—	—
		残存率(%)	100	100	99
ソルデム 1 500mL	5.50	pH	5.46	5.48	5.47
		外観	無色澄明	—	—
		残存率(%)	100	99	100

※：製品名は、試験実施時のもの。

\*：白沈を生じ配合不可であったので、残存率の測定は行わなかった。

## IV. 製剤に関する項目

表IV-3. 他剤との配合変化 (つづき)

品名※ 剤型	pH	試験項目	本剤 64.4mg/5mL		
			0	6	24
ソルデム 3 500mL (テルモ)	5.66	pH 外観 残存率(%)	5.59 無色澄明 100	5.62 — 100	5.60 — 100
ソルラクト 500mL (テルモ)	6.41	pH 外観 残存率(%)	5.98 無色澄明 100	6.01 — 99	6.00 — 97
テルモ糖注 500mL (テルモ)	4.25	pH 外観 残存率(%)	4.22 無色澄明 100	4.28 — 100	4.33 — 99
マンニット T15 500mL (テルモ)	4.89	pH 外観 残存率(%)	4.71 無色澄明 100	4.77 — 101	4.75 — 100
ソルラクト D 500mL (テルモ)	4.73	pH 外観 残存率(%)	4.74 無色澄明 100	4.75 — 99	4.74 — 100

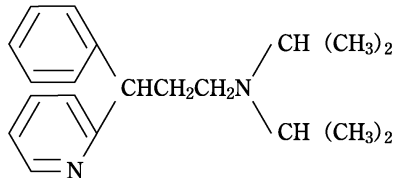
※：製品名は、試験実施時のもの。

## 5. 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

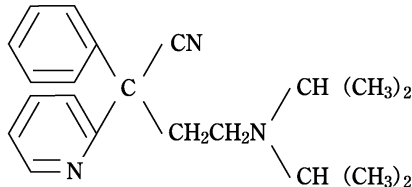
1-Diisopropylamino-3-phenyl-3-(2-pyridyl) propane



### 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

## 6. 製剤中の有効成分の確認試験法

局外規「ジソピラミドリン酸塩」による。

## IV. 製剤に関する項目

---

### 7. 製剤中の有効成分の定量法

局外規「ジソピラミドリン酸塩」による。

### 8. 容器の材質

本 体：無色透明のガラスアンプル

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

緊急治療を要する下記不整脈

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・粗動

### 2. 用法及び用量

通常成人1回1～2アンプル（ジソピラミドとして50～100mg、1～2mg/kg）を必要に応じてブドウ糖液などに溶解し、5分以上かけ緩徐に静脈内に注射する。年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

国内延べ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%であった。（社内資料）

表V-1. 申請時臨床効果

対象疾患		有効率
期外収縮	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)
頻拍	心室性頻拍	64.4% (56/87)
	発作性上室性頻拍	76.2% (179/235)
細・粗動	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)
合計		76.2% (691/907)

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

##### 1. 心臓血管研究所<sup>3,4)</sup>

健康成人男子（26～49歳）6例を対象に本剤をジソピラミドとして50mg及び100mgを同一人に静脈内投与した結果、投与前後における一般所見、血中濃度所見、心機能所見、心電図所見、血液学的所見、血清電解質所見、血液生化学所見、尿所見などについて特に本剤に起因すると思われる異常所見は認められなかった。

[藤井諄一 他：薬理と治療 9(suppl.1)：55-63, 1981]

[藤井諄一 他：薬理と治療 9(suppl.1)：65-75, 1981]

## V. 治療に関する項目

---

### 2. 大阪大学 第1内科<sup>5)</sup>

健康成人男子（21～24歳）5例を対象に本剤をジソピラミドとして50mg を静脈内投与し、血中濃度変化、心電図変化を検討し pharmacokinetic parameter を求めたところ、本研究で得られた pharmacokinetics は欧米における報告とよく一致し、ジソピラミドの血中動態の日本人に対する人種特異性は認められなかった。

[楠岡英雄 他：臨床薬理 11(1)：115-123, 1980]

### (3) 探索的試験：用量反応探索試験<sup>6～12)</sup>

各種不整脈、期外収縮（上室性期外収縮、心室性期外収縮）、頻脈性不整脈（上室性頻拍、心室性頻拍、心房細動、心房粗動）、WPW 症候群、その他の合計63例（うち1例は判定不能）に対して本剤1回ジソピラミドとして50mg、100mg、150mg の3投与量を用い、有効投与量並びに安全性について検討した結果、50mg～150mg（1～3mg/kg）の投与量が有効投与量であり、投与に際しては患者の状態を充分考慮すれば安全に使用できると考えられた。

[橋本 啓 他：薬理と治療 9(suppl.1)：199-201, 1981]

[田嶋経躬 他：薬理と治療 9(suppl.1)：187-190, 1981]

[高橋文行 他：薬理と治療 9(suppl.1)：177-182, 1981]

[中澤博江 他：薬理と治療 9(suppl.1)：183-186, 1981]

[松田三和 他：薬理と治療 9(suppl.1)：163-167, 1981]

[後藤英道 他：薬理と治療 9(suppl.1)：215-223, 1981]

[柏木政伸 他：薬理と治療 9(suppl.1)：135-145, 1981]

注意）本剤の承認されている用法・用量は1回1～2アンプル（ジソピラミドとして50～100mg、1～2mg/kg）である。

### (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<sup>13)</sup>

【adequate and well-controlled study】

本剤100mg（ジソピラミドとして）とプロカインアミド500mg による比較試験を adequate and well-controlled study により頻脈性不整脈群（126例）と期外収縮群（90例）の計216例で実施したところ、本剤の有効性が認められた。

[早川弘一 他：臨床薬理 12(2)：219-231, 1981]

#### 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



## 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

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

ジソピラミド、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<sup>14,15)</sup>

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より弱い。また洞結節細胞並びにプルキエン線維においては phase 4 の緩徐拡張期脱分極相の抑制を示す（ウサギ、イヌ）。

#### (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<sup>14,16~21)</sup>

ジソピラミドリン酸塩は、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. ジソピラミドリン酸塩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	アコニチン <sup>16)</sup>	ラット	i.v.	2、8	心室性期外収縮発生を抑制 DP>Q=Prop、>PA
	アコニチン <sup>17)</sup>	ラット	i.v.	5	心房細動・粗動抑制☆
	アコニチン <sup>17)</sup>	モルモット心房 ( <i>in vitro</i> )	—	10 <sup>-5</sup> (g/mL)	心房性不整脈を抑制☆
	アコニチン <sup>17)</sup>	ウサギ心房 ( <i>in vitro</i> )	—	10 <sup>-5</sup> (g/mL)	心房性不整脈を抑制☆
	アドレナリン <sup>18)</sup>	雑犬 ビーグル犬	i.v.	3、7	心室性不整脈発生を抑制 DP>PA
	アドレナリン <sup>14)</sup>	ウサギ	i.v.	1、3、5	用量に応じて心室性不整脈を抑制☆ D≒Q
	ノルアドレナリン <sup>19)</sup>	ウサギ	i.v.	3	心室性不整脈を抑制
外科的誘発	冠動脈結紮 <sup>16)</sup>	ビーグル犬	i.v.	10	心室性不整脈を抑制 ED <sub>50</sub> DP : 1.3mg/kg D : 3.3mg/kg Q : 10.3mg/kg PA : 23.7mg/kg Prop : 作用なし (<9mg/kg)
	冠動脈前下行枝結紮 <sup>18)</sup>	ビーグル犬	i.v.	5	心室性不整脈を抑制
	冠動脈前下行枝結紮 <sup>20)</sup>	雑犬	i.m, i.v.	2、5	心室細動閾値低下を短時間で回復 DP≧L
電気刺激	洞結節電気焼灼後に心房刺激 <sup>21)</sup>	雑犬	i.v.	1、2、5	心房粗動波レートを用量依存的に減少☆

DP : ジソピラミドリン酸塩 Prop : プロプラノロール ☆ : ジソピラミドでの試験  
D : ジソピラミド PA : プロカインアミド  
Q : キニジン L : リドカイン

## 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<sup>14, 15, 21, 22), \*1), \*2)</sup>

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、プロカインアミ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 <sup>21)</sup>	雑犬	2, 5mg/kg i.v.	FRP, ERPを用量依存的に延長 <sup>*</sup>
	電気刺激 <sup>14)</sup>	ウサギ心房	$10^{-6}$ , $10^{-5}$ , $3 \times 10^{-5}$ , $10^{-4}$ g/mL	心房筋の不応期延長 <sup>*</sup> D=Q
	電気刺激 <sup>15)</sup>	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 <sup>15)</sup>	雑犬心室	5 $\mu$ 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 <sup>15)</sup>	雑犬心室	5 $\mu$ 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 <sup>15)</sup>	ウサギ心房心室	5 $\mu$ 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 <sup>*1)</sup>	ウサギ房室結節	2.5, 5.0, 10.0 $\mu$ g/mL	APD延長、MDP、MRD、RDDを減少、OS、TPは不変。
	電気刺激 <sup>*2)</sup>	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。 <sup>*</sup>
	電気刺激 <sup>*2)</sup>	ウサギ培養心筋細胞	4 $\mu$ 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。 <sup>*</sup>
電解質	電気刺激 <sup>22)</sup>	モルモット左心房	$5 \times 10^{-5}$ , $1 \times 10^{-4}$ 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 : プロカインアミド  
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<sup>\*3)</sup>

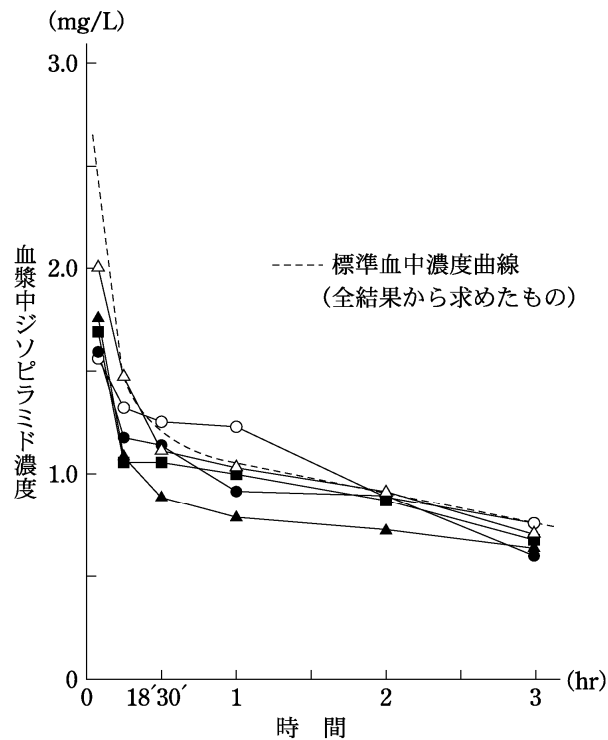
2~3 $\mu\text{g}/\text{mL}$  付近

(2) 最高血中濃度到達時間<sup>5)</sup>

静注終了直後

(3) 通常用量での血中濃度<sup>5)</sup>

健康成人男子5例に本剤（ジソピラミドとして50mg）を単回静脈内投与したときの血漿中濃度は図のように推移した。また、血漿中薬物動態学的パラメータを以下に示す。



図VII-1. 単回静脈内投与時の血漿中濃度推移

表VII-1. 単回静脈内投与時の血漿中薬物動態学的パラメータ

$t_{1/2\alpha}$ (分)	$t_{1/2\beta}$ (時間)
$3.78 \pm 2.31$	$4.35 \pm 1.15$

(n=5)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

<参考：カプセル剤<sup>23)</sup>>

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

## 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

静脈内投与のため該当しない

#### (2) バイオアベイラビリティ

静脈内投与のため該当しない

#### (3) 消失速度定数<sup>5)</sup>

$\alpha$ 相 : 11.12、 $\beta$ 相 : 0.183

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積<sup>5)</sup>

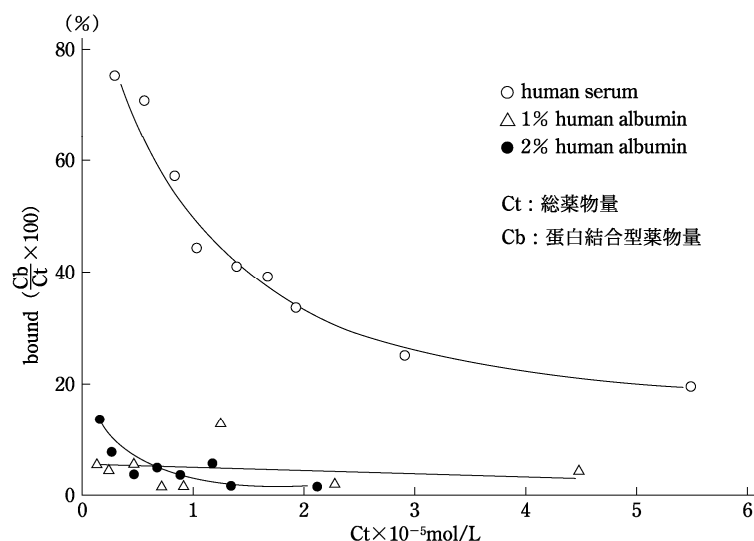
みかけの分布容積  $11.95 \pm 2.47L$

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考 : ヒト血清、*in vitro*>

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\*4)。



図VII-2. 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

### 3. 吸収

静脈内投与のため該当しない

## VII. 薬物動態に関する項目

### 4. 分布

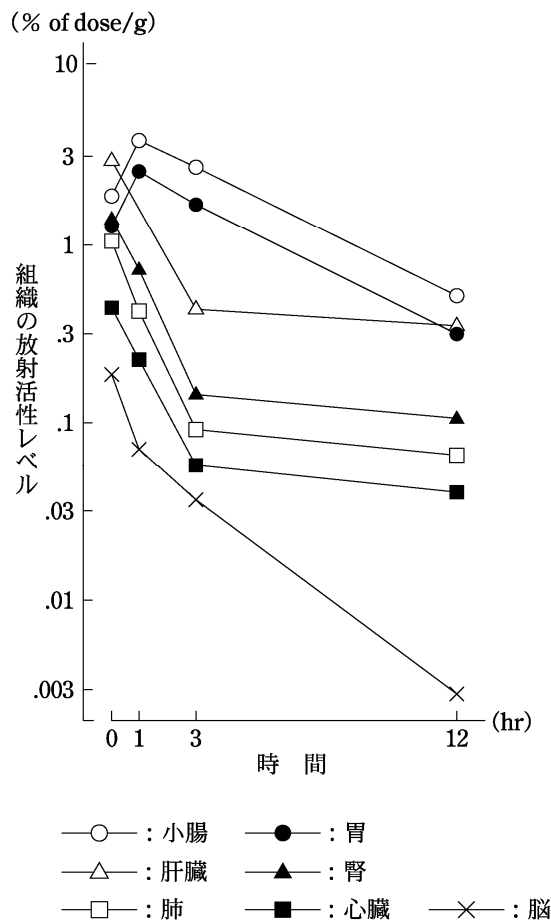
#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

##### 1. 単回投与<sup>24)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-ジソピラミドリン酸塩1mg/kgを静脈内投与し、各臓器への分布放射能を測定した。その結果、投与後の臓器への移行は速やかであり、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、脳の順であった。脳は測定した組織のうちで一番濃度が低かった。



図VII-3. <sup>14</sup>C-ジソピラミドリン酸塩を静脈内投与した後の各組織の放射活性の時間的推移 (片対数プロット)

##### 2. 連続投与<sup>\*5)</sup>

(1) ラットに<sup>14</sup>C-ジソピラミドリン酸塩1mg/kgを1日1回7日間連続静脈内投与し、各臓器への分布放射能を測定した。その結果、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、脳の順であった。各臓器内濃度の減衰パターンは単回投与と連続投与ではほぼ等しく、連続投与によると考えられる蓄積は認められず、組織内への貯留は極めて少ないものであると推定された。

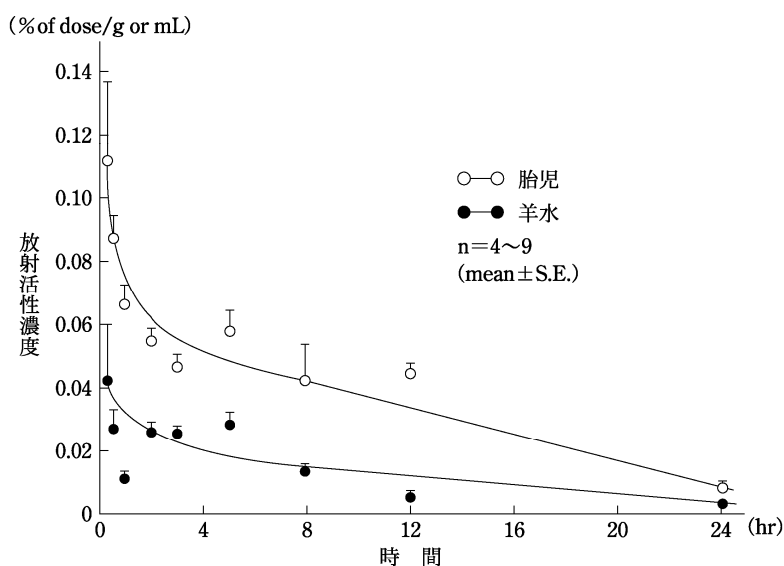
## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考：ラット<sup>25)</sup>>

妊娠ラットに<sup>14</sup>C-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<sup>14</sup>C-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と比較した。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ていた。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-4. <sup>14</sup>C-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

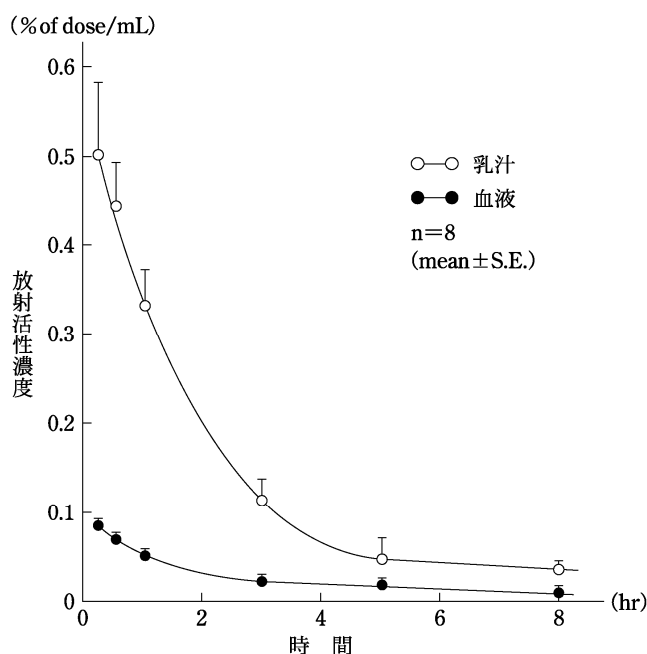
## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考：ラット<sup>25)</sup>>

分娩後9日目のラットに<sup>14</sup>C-ジソピラミドリン酸塩1mg/kg を静脈内投与した後、乳汁並びに母ラット血液中放射活性を経時的に測定した。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時間までの推移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-5. <sup>14</sup>C-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」18頁参照

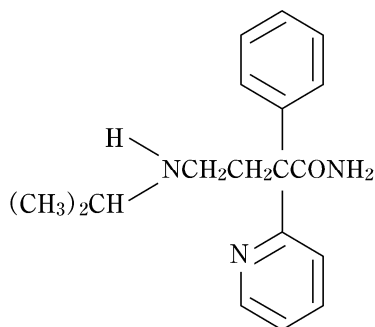


## VII. 薬物動態に関する項目

### 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<sup>26)</sup>、主代謝物である Mono-isopropyl disopyramide (MIP) を生じる<sup>27)</sup>。



図VII-6. 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<sup>26)</sup>

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

静脈内投与のため該当しない

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考><sup>28, 29)</sup>

主代謝物の 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。

#### (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

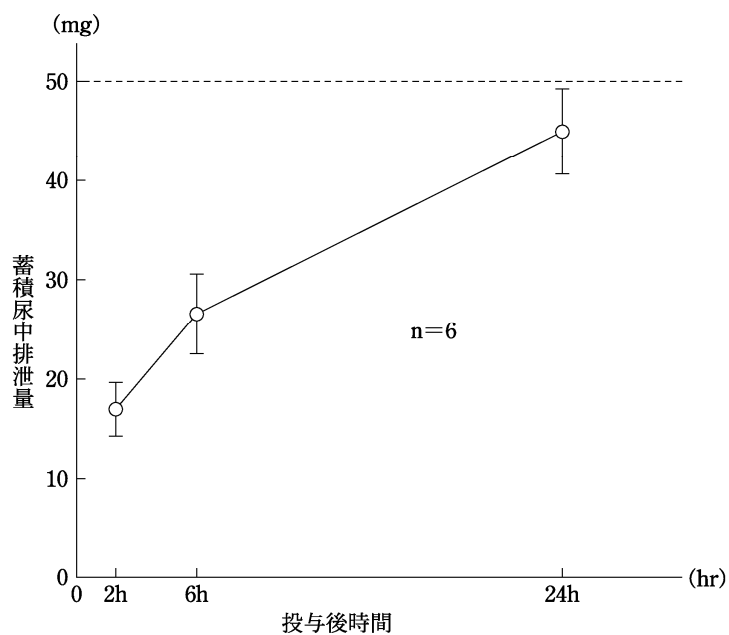
### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位<sup>3)</sup>

主要排泄経路は腎

#### (2) 排泄率<sup>3)</sup>

健康人男子6例にジソピラミドリン酸塩（ジソピラミドとして50mg）を静脈内投与した場合、投与量の約50%が約6時間、約90%が24時間で尿中に排泄された。



図VII-7. 単回静脈内投与時の尿中排泄量の推移

#### (3) 排泄速度

「VII-6-(2) 排泄率」参照

## VII. 薬物動態に関する項目

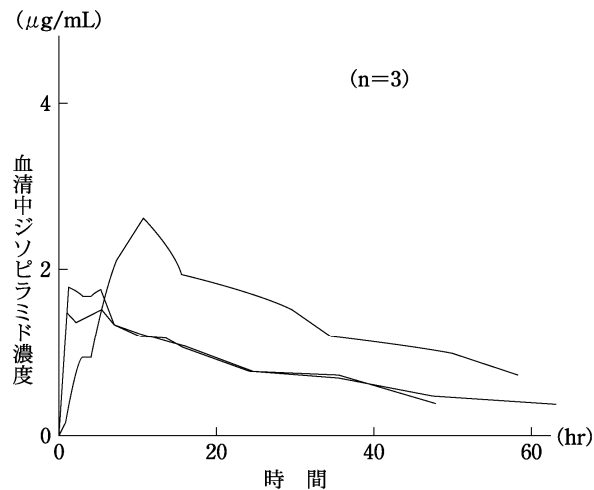
### 7. 透析等による除去率

#### (1) 腹膜透析

該当資料なし

<参考：カプセル剤<sup>30)</sup>>

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。



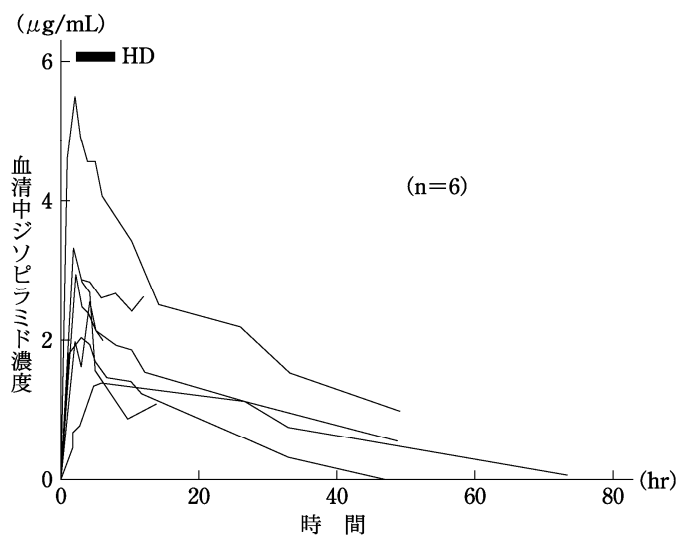
図VII-8. CAPD 患者にリスモダンカプセル100mg 経口投与後の血清中ジソピラミド濃度推移

#### (2) 血液透析

該当資料なし

<参考：カプセル剤<sup>30)</sup>>

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。



左上の黒線はHD中を示す

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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

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 $2.44 \pm 0.51 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.62 \pm 0.64 \mu\text{g/mL}$ 、透析日で $2.03 \pm 0.38 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.53 \pm 0.71 \mu\text{g/mL}$ であった。この検討から $2 \mu\text{g/mL}$ 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<sup>31)</sup>。

### (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. 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。]
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、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) 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。]
- (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) うっ血性心不全の患者 [心不全を悪化させるおそれがある。]
- (5) 腎機能障害のある患者 [本剤の排泄が遅延するおそれがある。]
- (6) 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。]
- (7) 治療中の糖尿病患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
- (8) 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。]
- (9) 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。]
- (10) 高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照]

#### <解説>

##### (7) 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\*6)。

「VIII-8-(1)-1) 重大な副作用と初期症状」29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) 心電図の連続監視ができる場合にのみ使用すること。
- (2) 頻回の血圧測定を行うこと。
- (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、減量あるいは投与の中止等の適切な処置を行うこと。
- (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、十分に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、投与後、血糖値その他患者の状態を十分観察すること。[「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注意して投与すること。
- (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こと。

#### <解説>

#### (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」29頁参照）

### 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 フェアストーン	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。
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 Ia 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. アミオダロン塩酸塩注射剤において、「クラス Ia 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。
3. サデルガの「相互作用（併用禁忌）」の項にクラス Ia 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。
4. フィンゴリモド塩酸塩において、「クラス Ia 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。
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, 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<sup>32, 33)</sup>

## 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.  $\beta$ -遮断剤（アテノロール等）<sup>34)</sup>

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<sup>35)</sup>

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<sup>36)</sup>

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）<sup>37)</sup>

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. バルデナフィル塩酸塩水和物

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が、P 静注の使用用途は緊急治療を要する不整脈に限定されており、緊急時における本剤の医療上の必要性を考慮し、「併用注意」の項に追記した。

7. 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<sup>38)</sup>

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<sup>39, 40)</sup>

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<sup>41)</sup>。一方影響を与えないとの報告もある<sup>42)</sup>。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

総症例2,543例中、138例（5.43%）166件に副作用が認められた。主な副作用は、心室頻拍、血圧低下、心室細動、房室ブロック、洞停止等の循環器系障害82件（3.22%）、口渇等の消化器系障害38件（1.49%）、排尿障害等の泌尿器系障害9件（0.35%）、肝機能障害5件（0.20%）等であった。（再審査終了時）



## 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、呼吸停止、心房停止、心室性期外収縮、血圧低下…これらの症状があらわれることがあるので、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直ちに投与を中止し、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) ショック…ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

#### <初期症状>

表Ⅷ－１．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、呼吸停止、心房停止、心室性期外収縮、血圧低下	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、たちくらみなど
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、胸がドキドキする、頭痛など）
ショック	寒気がする、冷汗が出る、手足がしびれる、呼吸困難

#### <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<sup>43)</sup>。

##### 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<sup>44)</sup>。

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
<b>循環器</b> <sup>注2)</sup>	脚ブロック	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
<b>消化器</b>		口渇 <sup>注3)</sup> 、嘔吐	口内異常感、便秘
<b>肝 臓</b> <sup>注1)</sup>	黄疸	AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等	
<b>泌尿器</b> <sup>注3)</sup>		尿閉、排尿障害	乏尿
<b>精神神経系</b>		頭痛、しびれ感	
<b>過敏症</b> <sup>注1)</sup>			発疹等
<b>その他</b>		灼熱感	頸部異和感、倦怠感、胸部不快感

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(3)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<sup>®</sup>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<sup>45,46)</sup>

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<sup>47)</sup>

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<sup>48)</sup>

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<sup>®</sup>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－２．項目別副作用発現頻度

対 象		時 期	承認時	承認～再審査終了 (1982～1988年)	計
調査施設数			46	354	400
調査症例数①			838例	1,705例	2,543例
副作用発現症例数②			84例	54例	138例
副作用発現件数			102件	64件	166件
副作用発現症例率 (②/①×100)			10.00%	3.17%	5.43%
循 環 器	血圧低下		15件 (1.79%)	7件 (0.41%)	22件 (0.87%)
	心室頻拍 (Tdp 含む)		4件 (0.48%)	9件 (0.53%)	13件 (0.51%)
	洞停止		3件 (0.36%)	4件 (0.23%)	7件 (0.28%)
	心室細動		2件 (0.24%)	4件 (0.23%)	6件 (0.24%)
	房室ブロック		2件 (0.24%)	4件 (0.23%)	6件 (0.24%)
	心停止		2件 (0.24%)	4件 (0.23%)	6件 (0.24%)
	ショック		4件 (0.48%)	1件 (0.06%)	5件 (0.20%)
	心室性期外収縮		3件 (0.36%)		3件 (0.12%)
	心房粗動			3件 (0.18%)	3件 (0.12%)
	ブロックを伴う発作性心房性頻拍		1件 (0.12%)	1件 (0.06%)	2件 (0.08%)
	心室粗動		1件 (0.12%)		1件 (0.04%)
	心房停止		1件 (0.12%)		1件 (0.04%)
	PQ 延長		1件 (0.12%)		1件 (0.04%)
	QT 延長			1件 (0.06%)	1件 (0.04%)
	脚ブロック			1件 (0.06%)	1件 (0.04%)
	その他 (QRS 幅増大、徐脈)		3件 (0.36%)	1件 (0.06%)	4件 (0.16%)
消 化 器	口渇		19件 (2.27%)	4件 (0.23%)	23件 (0.90%)
	嘔吐・嘔気		8件 (0.95%)	3件 (0.18%)	11件 (0.43%)
	口内異常感		1件 (0.12%)		1件 (0.04%)
	その他(便秘、腹部膨満感、腹部不快感)		1件 (0.12%)	2件 (0.12%)	3件 (0.12%)
肝臓	AST (GOT) 、ALT (GPT) 上昇等		1件 (0.12%)	4件 (0.23%)	5件 (0.20%)
泌 尿 器	尿閉		3件 (0.36%)	2件 (0.12%)	5件 (0.20%)
	排尿障害			3件 (0.18%)	3件 (0.12%)
	乏尿 (尿量減少含む)		1件 (0.12%)		1件 (0.04%)
過敏症	発疹		2件 (0.24%)		2件 (0.08%)
そ の 他	灼熱感		9件 (1.07%)		9件 (0.35%)
	しびれ感		6件 (0.72%)		6件 (0.24%)
	呼吸停止 (呼吸困難含む)		3件 (0.36%)	3件 (0.18%)	6件 (0.24%)
	頭痛		3件 (0.36%)		3件 (0.12%)
	低血糖			2件 (0.12%)	2件 (0.08%)
	頸部異和感		1件 (0.12%)		1件 (0.04%)
	胸部不快感		1件 (0.12%)		1件 (0.04%)
	倦怠感		1件 (0.12%)		1件 (0.04%)
	冷汗			1件 (0.06%)	1件 (0.04%)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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

#### 1. 年齢別

表Ⅷ－３．年齢別副作用発現頻度

年 齢	≤60	≥61	不明	合計
調 査 症 例 数	921	766	18	1,705
副作用発現症例数	23	31	0	54
副作用発現症例率	2.50%	4.05%	－	3.17%

(承認以降、再審査終了まで)

#### 2. 性別

表Ⅷ－４．性別副作用発現頻度

性 別	男	女	不明	合計
調 査 症 例 数	1,078	616	11	1,705
副作用発現症例数	35	19	0	54
副作用発現症例率	3.25%	3.08%	－	3.17%

(承認以降、再審査終了まで)

### (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

#### 重大な副作用

3) ショック：ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

## 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<sup>49)</sup>。

(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<sup>25)</sup>。]

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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。]

低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（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。]

<参考>

新生児におけるベンジルアルコールの中毒症状については、通知（平成27年10月13日付薬生安発1013第1号「添加剤としてベンジルアルコールを含有する注射剤に係る添付文書の改訂について」）を受け、本剤においても注意喚起を行うこととした。

### 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. 「ジソピラミド過量投与の治療としての血液ろ過」<sup>50)</sup>

[徐放錠]

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錠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。

#### 2. 類似薬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（外国）と救命した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（外国）」<sup>51)</sup>

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4.3～114mg/mL、普通の投与量では、2.8～7.5mg/mL）等によりジソピラミド

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

### (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」<sup>52)</sup>

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。これまでの外国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、救急車にて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2.9 $\mu$ g/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。

## 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）

投与準備時：本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭し、カットすることが望ましい。

## 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。

## 16. その他

特になし

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

#### 1. ジソピラミドリン酸塩の一般薬理作用<sup>14, 16, 17, 53, 54)</sup>

表Ⅹ-1. ジソピラミドリン酸塩の一般薬理作用

試験項目		対象	投与経路	投与量	結果	
循環器系	呼吸、血圧、心拍数 <sup>16)</sup>	ラット	i.v.	0.5、2、8 mg/kg	呼吸は抑制され、血圧は一過性に用量依存的に上昇、心拍数は用量依存的に著明に減少。	
		イヌ	i.v.	2、8mg/kg	2mg/kg で一過性の血圧上昇、心拍数影響なし。8mg/kg で血圧上昇、心拍数増加。	
	血圧	ラット <sup>17)</sup>	i.v.	0.05～5、10mg/kg	0.05～5mg/kg では一過性上昇、10mg/kg では一過性の血圧上昇後、持続的下降 <sup>☆</sup> 。	
		ウサギ <sup>17)</sup>	i.v.	10mg/kg	持続的血圧下降 <sup>☆</sup> 。	
		ラット <sup>16)</sup>	i.v.	8mg/kg	ノルアドレナリンの昇圧反応を増強、アセチルコリンの降圧反応を減弱、イソプロテレノールの降圧反応には影響せず。	
	心拍数、心拍出量、左室圧、左室最大 <i>dv/dt</i> 、大動脈圧 <sup>53)</sup>	雑犬	i.v.	2mg/kg	心拍数変化なし、左室最大 <i>dv/dt</i> 低下、心拍出量低下、左室収縮期圧、左室拡張終期圧、大動脈圧変化なし。	
	動脈平滑筋収縮作用	イヌ脳底動脈、中大脳動脈、左冠動脈心室内分枝、上腸間膜動脈末端部 <sup>54)</sup> ( <i>in vitro</i> )	—	$2 \times 10^{-6} \sim 2 \times 10^{-4}$ mol/L	非特異的血管収縮作用を示した。	
		摘出ウサギ大動脈条片 <sup>14)</sup> ( <i>in vitro</i> )	—	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL	影響なし。 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ g/mL でノルアドレナリンの収縮作用に拮抗。	
	末梢血管抵抗	雑犬 <sup>53)</sup>	i.v.	2mg/kg	冠動脈結紮前後でそれぞれ38%及び27.9%増加。フェントラミン投与前後でそれぞれ40%及び12%増加。	
		ウサギ耳介 <sup>17)</sup> ( <i>in vitro</i> )	—	$10^{-4} \sim 10^{-2}$ g/mL	$10^{-4}$ g/mL で影響なし。 $10^{-2}$ g/mL で軽度血管拡張 <sup>☆</sup> 。	
心房筋収縮作用	モルモット心房 <sup>16)</sup> ( <i>in vitro</i> )	—	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ mol/L	$10^{-6}$ mol/L で影響なし。 $10^{-5}$ mol/L で収縮頻度軽度抑制、 $10^{-4}$ mol/L で、収縮頻度抑制。		
	ウサギ心房 <sup>17)</sup> ( <i>in vitro</i> )	—	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ g/mL	影響なし <sup>☆</sup> 。		
中枢神経系 <sup>16)</sup>	一般症状 自発運動	ラット	i.v.	2mg/kg	1例に自発運動、呼吸の抑制。	
				8mg/kg	全例自発運動・呼吸の抑制さらに1例に異常歩行。	
				32mg/kg	全例自発運動・呼吸の抑制及び異常歩行、さらに2例に軽度の正向反射抑制。	
		ビーグル犬	i.v.	8mg/kg	影響なし。	
	32mg/kg			半数が自発運動の抑制及び異常歩行、5分以内に死亡。		
	脳波	ラット	i.v.	8mg/kg	影響なし。	
	睡眠時間	ペントバルビタール	マウス	i.v.	0.5、2、8mg/kg	睡眠時間延長。
	鎮痛	尾圧法	マウス	i.v.	8mg/kg	影響なし。
		酢酸法	マウス	i.v.	8mg/kg	影響なし。
	抗痙攣	電撃ショック	マウス	i.v.	8mg/kg	影響なし。
ペンテトラゾール		影響なし。				
体温	直腸法	ウサギ	i.v.	8mg/kg	影響なし。	

☆ジソピラミドでの試験

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅹ-1. ジソピラミドリン酸塩の一般薬理作用（つづき）

試験項目		対象	投与経路	投与量	結果	
運動機能系 <sup>16)</sup>	筋力及び筋協調運動	slant 法	ラット	i.v.	8mg/kg	影響なし。
		traction 法				
		rotarod 法				
	横隔膜神経	筋直接刺激	摘出ラット横隔膜神経筋 ( <i>in vitro</i> )	-	10 <sup>-3</sup> 、10 <sup>-4</sup> mol/L	影響なし。
神経刺激		10 <sup>-3</sup> 、10 <sup>-4</sup> mol/L			10 <sup>-3</sup> mol/L で、神経刺激による収縮抑制。	
末梢神経系 <sup>16)</sup>	角膜反射	モルモット	e.d.	1%溶液 2~3 滴	影響なし。	
	皮膚攣縮	モルモット	i.d.	0.5%溶液 0.1mL	著明に抑制。	
消化器系 <sup>16)</sup>	食餌摂取量	ラット	i.v.	8mg/kg	影響なし。	
	炭末腸管輸送	マウス	i.v.	8mg/kg	抑制傾向。	
	胃	直接作用	摘出ラット胃 ( <i>in vitro</i> )	-	10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-5</sup> mol/L	10 <sup>-4</sup> mol/L で収縮。
		セロトニン収縮			10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-5</sup> mol/L	10 <sup>-4</sup> mol/L で有意に抑制。
	回腸	直接作用	摘出モルモット回腸 ( <i>in vitro</i> )	-	10 <sup>-3</sup> 、10 <sup>-4</sup> mol/L	影響なし。
		ヒスタミン収縮				10 <sup>-3</sup> mol/L で有意に抑制。
		直接作用	摘出ラット回腸 ( <i>in vitro</i> )	-	10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-6</sup> mol/L	影響なし。
		アセチルコリン収縮				10 <sup>-5</sup> mol/L で有意に抑制。
盲腸紐	CaCl <sub>2</sub> 収縮	摘出モルモット盲腸紐 ( <i>in vitro</i> )	-	10 <sup>-3</sup> 、10 <sup>-4</sup> mol/L	10 <sup>-4</sup> mol/L で軽度抑制。 10 <sup>-3</sup> mol/L で抑制。	
生殖器系 <sup>16)</sup>	輸精管	直接作用	摘出モルモット輸精管 ( <i>in vitro</i> )	-	10 <sup>-3</sup> mol/L	影響なし。
		ノルアドレナリン収縮				
	非妊娠子宮	自動収縮	摘出ラット非妊娠子宮 ( <i>in vitro</i> )	-	10 <sup>-5</sup> mol/L	影響なし。
				10 <sup>-4</sup> mol/L	収縮力を増強。	
妊娠子宮	自動収縮	摘出ラット妊娠子宮 ( <i>in vitro</i> )	-	10 <sup>-4</sup> mol/L	影響なし。	
腎機能 <sup>16)</sup>		ラット	i.v.	8mg/kg	尿中 Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> が 2~3 倍増加したが有意ではなかった。pH、浸透圧はほとんど影響なし。	



## Ⅷ. 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<sup>28, 29)</sup>

表Ⅷ-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 <sup>28)</sup>	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 <sup>28)</sup>	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 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> mol/L	影響なし。
末梢神経系 <sup>28)</sup>	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 <sup>29)</sup>	胃	直接作用	摘出ラット胃 ( <i>in vitro</i> )	— 10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 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 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 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 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> mol/L	影響なし。
アセチルコリン収縮	10 <sup>-5</sup> mol/L で収縮抑制。				
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 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> mol/L	10 <sup>-4</sup> mol/L で収縮抑制傾向。	
生殖器系 <sup>29)</sup>	輸精管	直接作用	摘出モルモット輸精管 ( <i>in vitro</i> )	— 10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> mol/L	影響なし。
		ノルアドレナリン収縮			10 <sup>-4</sup> mol/L でわずかに増強傾向。
	非妊娠子宮	直接作用	摘出ラット非妊娠子宮 ( <i>in vitro</i> )	— 10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> mol/L	影響なし。
		オキシトシン収縮			
腎機能 <sup>29)</sup>	尿排泄量	ラット	i.v.	2、8mg/kg	影響なし。
	電解質				8mg/kg で Na <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 排泄増加傾向。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>55)</sup>

マウス及びラットにジソピラミドリン酸塩を経口、腹腔内、皮下及び静脈内投与した時の LD<sub>50</sub> 値は下表の通りである。マウス及びラットの投与後の症状発現は各投与経路ともほぼ同様であり、主な症状は呼吸促拍、腹臥姿勢、振戦及び全身性痙攣であった。投与後より症状の発現までの時間が比較的短く、消失も早かった。マウスの腹腔内投与の2例を除いて投与後24時間以降に死亡した例は認められなかった。マウスとラットの間に著しい差異はみられず性差もなかった。

表Ⅷ-3. ジソピラミドリン酸塩の LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)

動物種	性別	経口	腹腔内	皮下	静脈内
マウス	雄	900	198	680	81
	雌	820	190	680	88
ラット	雄	960	265	1,150	89
	雌	880	255	1,000	88

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1. ラット静脈内投与<sup>\*7)</sup>

ラットにジソピラミドリン酸塩 (3.8、7.5、15、30、60mg/kg/日) を1ヵ月間静脈内投与した結果、各投与群とも投与後に呼吸促迫、自発運動の抑制がみられた。60mg/kg/日群の5例 (雄5例中4例、雌5例中1例) が投与期間中に死亡した。60mg/kg/日群雄で体重増加抑制がみられ、摂餌量及び摂水量も一時減少した。

##### 2. ラット腹腔内投与<sup>\*8)</sup>

ラットにジソピラミドリン酸塩 (7.5、15、30、60、120mg/kg/日) を1ヵ月間腹腔内投与した結果、120mg/kg/日群で自発運動の低下が観察されたが、全群で死亡例は認められなかった。120mg/kg/日群に体重増加抑制及び摂水量の増加が認められた。

##### 3. ラットの90日間反復経口投与毒性及び30日間回復試験<sup>\*9)</sup>

ラットにジソピラミドリン酸塩 (20、80、320mg/kg/日) の90日間経口投与試験及び30日間回復試験を行った結果、320mg/kg/日群で雌雄それぞれに12例中4例の死亡が認められた。80mg/kg/日の投与で一般状態の変化、摂餌量の減少傾向、摂水量及び尿量の増加、肝細胞の軽微～軽度の肥大がみられたが、可逆的な変動であることが確認された。本試験における最大無作用量は20mg/kg/日と判断された。病理組織学的検査においては特記すべき所見はみられなかった。

##### 4. イヌの6ヵ月間反復投与毒性試験<sup>56)</sup>

イヌにジソピラミドリン酸塩を6ヵ月間静脈内投与 (3.75、7.5、15、30mg/kg/日) した結果、30mg/kg/日投与群において雄3例中2例、雌3例中3例の死亡例を認め、うち2例は急速静注による洞停止、心停止によるものと推測された。摂餌量、摂水量、眼底像、心電図、血液学的検査、尿検査及び臓器重量に異常の認められた例はなかったが、全投与群の雄の体重が対照群に比較して少ない傾向がみられた。30mg/kg の急速静注により急性死を認め、頻回投与により頻脈及び循環不全によると考えられる血管並びに主要臓器の病変が認められた。また同様の血管病変は15mg/kg/日投与群の一部にも観察された。この結果、ジソピラミドリン酸塩の最大無作用量は7.5mg/kg/日と判断された。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

---

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1. ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>57)</sup>

ラットの妊娠前及び妊娠初期にジソピラミドリン酸塩を腹腔内投与（20、40、100mg/kg/日）した結果、胎児の発育をわずかに遅延させることが示唆された以外、雌雄の生殖におよぼす影響はないものと判断された。最大無作用量は高用量投与群に用いた100mg/kg/日と考えられた。

#### 2. 胎児の器官形成期投与試験

##### (1) ラット<sup>58)</sup>

ラットの器官形成期にジソピラミドリン酸塩（3、10、30mg/kg/日）を11日間静脈内投与した結果、胎児の生存、発育におよぼす影響及び催奇形性はなく、次世代の発育、聴覚機能、行動及び生殖能力におよぼす影響もないものと判断された。最大無作用量は高用量投与群に用いた30mg/kg/日と考えられた。

##### (2) ウサギ<sup>59)</sup>

ウサギ胎児の器官形成期にジソピラミドリン酸塩（2、5、11mg/kg/日）を静脈内投与した結果、11mg/kg/日以下の投与では妊娠の維持及び胎児の発育におよぼす影響はなかった。高用量群11mg/kg/日の11母体中の1母体にみられた胎児の異常が確実に薬物以外の要因によって起こったことを証明する実験的根拠は得られていないので、この点を考慮すると最大無作用量は中用量投与群に用いた5mg/kg/日と考えられた。

#### 3. ラットの周産期及び授乳期投与試験<sup>60)</sup>

ラットの周産期及び授乳期にジソピラミドリン酸塩（20、45、100mg/kg/日）を腹腔内投与した結果、100mg/kg/日群で胎児の発育が抑制される以外に、母親の哺育行動、聴覚機能、行動及び生殖能力におよぼす影響はないと判断された。最大無作用量は45mg/kg/日と考えられた。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1. 抗原性試験<sup>61)</sup>

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. 局所刺激試験<sup>62)</sup>

ウサギに単回及び7日間反復投与し、投与部位の局所の変化を組織学的に検査した結果、局所刺激性は生理食塩液及び溶媒の変化と同質、同程度であった。

## 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：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

該当しない

### 5. 包装

5mL×10アンプル

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リスモダン R 錠150mg、ノルペース CR 錠150mg 等

同効薬：ジソピラミド、キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩、シベンズリンコハク酸塩、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（ジソピラミドとして）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2006年（平成18年）8月9日

承認番号：21800AMX10722000

<参考>旧販売名「リスモダン P 注」として

承認年月日：1982年（昭和57年）12月15日

承認番号：15700AMY00215000

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

---

### 9. 薬価基準収載年月日

2006年（平成18年）12月8日

<参考>旧販売名「リスモダンP注」として

1983年（昭和58年）2月3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

再審査結果通知年月日：1989年（平成1年）12月20日

再審査結果：薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない（効能又は効果、用法及び用量の変更はなかった）。

### 12. 再審査期間

6年間：1982年12月15日～1988年12月14日（終了）

### 13. 長期投与の可否

該当しない

### 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2129401A1070

### 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. <b>2</b> : 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) 藤井諄一 他 : 薬理と治療 <b>9</b> (Suppl.1) : 55-63, 1981                          | [RY_0067] |
| 4) 藤井諄一 他 : 薬理と治療 <b>9</b> (suppl.1) : 65-75, 1981                          | [RY_0069] |
| 5) 楠岡英雄 他 : 臨床薬理 <b>11</b> (1) : 49-57, 1980                                | [RY_0066] |
| 6) 橋本 啓 他 : 薬理と治療 <b>9</b> (suppl.1) : 199-201, 1981                        | [RY_0093] |
| 7) 田嶋経躬 他 : 薬理と治療 <b>9</b> (suppl.1) : 187-190, 1981                        | [RY_0094] |
| 8) 高橋文行 他 : 薬理と治療 <b>9</b> (suppl.1) : 177-182, 1981                        | [RY_0095] |
| 9) 中澤博江 他 : 薬理と治療 <b>9</b> (suppl.1) : 183-186, 1981                        | [RY_0096] |
| 10) 松田三和 他 : 薬理と治療 <b>9</b> (suppl.1) : 163-167, 1981                       | [RY_0097] |
| 11) 後藤英道 他 : 薬理と治療 <b>9</b> (suppl.1) : 215-223, 1981                       | [RY_0098] |
| 12) 柏木政伸 他 : 薬理と治療 <b>9</b> (suppl.1) : 135-145, 1981                       | [RY_0099] |
| 13) 早川弘一 他 : 臨床薬理 <b>12</b> (2) : 219-231, 1981                             | [RY_0068] |
| 14) 戸田 昇 他 : 現代の臨床 <b>3</b> (12) : 727-743, 1969                            | [RY_0029] |
| 15) 平岡昌和 他 : 治療学 <b>5</b> (2) : 253-260, 1980                               | [RY_0033] |
| 16) 島田 瞭 他 : 実中研・前臨床研究報 <b>6</b> (2) : 123-146, 1980                        | [RY_0026] |
| 17) 林 栄一 他 : 応用薬理 <b>8</b> (5) : 663-674, 1974                              | [RY_0027] |
| 18) 橋本敬太郎 他 : 薬理と治療 <b>9</b> (Suppl.1) : 45-50, 1981                        | [RY_0028] |
| 19) 中村種治 他 : Jpn. Circ. J. <b>39</b> (4) : 497, 1975                        | [RY_0030] |
| 20) 堀 康郎 他 : Jpn. Heart. J. <b>22</b> (5) : 801-813, 1981                   | [RY_0031] |
| 21) 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<br>プロシーディングス 63-65, 1979            | [RY_0032] |
| 22) 橋本敬太郎 他 : J. Cardiovasc. Pharm. <b>1</b> (5) : 561-570, 1979            | [RY_0034] |
| 23) 大村和子 他 : 循環科学 <b>11</b> (6) : 560-564, 1991                             | [RY_0039] |
| 24) 森本雍憲 他 : 医薬品研究 <b>12</b> (2) : 620-625, 1981                            | [RY_0059] |
| 25) 森本雍憲 他 : 医薬品研究 <b>12</b> (2) : 626-634, 1981                            | [RY_0058] |
| 26) 千葉 寛 : 薬物動態 <b>11</b> (3) : 294-296, 1996                               | [RY_0091] |
| 27) Karim A., et al. : J. Pharm. Sci. <b>61</b> (6) : 888-893, 1972         | [RY_0040] |
| 28) 島田 瞭 他 : 実中研・前臨床研究報 <b>7</b> (3) : 257-264, 1981                        | [RY_0045] |
| 29) 飯塚宏美 他 : 実中研・前臨床研究報 <b>8</b> (3) : 295-305, 1982                        | [RY_0046] |
| 30) 吉田寛二 他 : 腎と透析 <b>22</b> (5) : 927-930, 1987                             | [RY_0005] |
| 31) 中村亨道 他 : 心臓 <b>14</b> (5) : 601-605, 1982                               | [RY_0002] |
| 32) Ragosta M., et al. : Am. J. Med. <b>86</b> (4) : 465-466, 1989          | [RY_0006] |
| 33) Paar D., et al. : Lancet <b>349</b> (9048) : 326-327, 1997              | [RY_0007] |
| 34) Bonde J., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. <b>28</b> : 41-43, 1985     | [RY_0008] |
| 35) Nightingale J., et al. : Clin. Pharm. <b>6</b> : 46-50, 1987            | [RY_0010] |
| 36) Staum J.M., et al. : DISP Ann. Pharmacother. <b>24</b> : 701-703, 1990  | [RY_0009] |

## XI. 文 献

---

- 37) Hayashi S., et al. : Am. Physiological Society, C337, 1993 [RY\_0343]  
38) Anita N. RN., et al. : Ann. Pharmacother. **33** : 502, 1999 [RY\_0342]  
39) Leahey E., et al. : Ann. Int. Med. **92** : 605-608, 1980 [RY\_0011]  
40) 笠貫 宏 他 : 医学と薬学 **8**(2) : 651-656, 1982 [RY\_0012]  
41) Haworth E., et al. : Br. Med. J. **2**(6091) : 866-867, 1977 [RY\_0013]  
42) Christer S., et al. : Br. Med. J. **286**(9) : 1181, 1963 [RY\_0014]  
43) 小松 隆 他 : 循環器科 **29** : 317-323, 1991 [RY\_0015]  
44) 中條光章 : Progress in Medicine **19**(1) : 181-185, 1999 [RY\_0092]  
45) 門屋 誠 他 : 臨床心臓電気生理 **5**(2) : 349-358, 1982 [RY\_0016]  
46) Konishi T., et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. **14** : 341-350, 1989 [RY\_0017]  
47) 舘田邦彦 他 : 医学と薬学 **9**(2) : 624-628, 1983 [RY\_0018]  
48) 北野一郎 他 : 医学と薬学 **12**(6) : 1861-1864, 1984 [RY\_0019]  
49) 松尾史朗 他 : Therapeutic Research **6**(4) : 1417-1423, 1987 [RY\_0020]  
50) Jonon B., et al. : Clin. Nephrol. **29** : 216, 1988 [RY\_0021]  
51) Hayler A.M., et al. : Lancet 311(8071) : 968-969, 1978 [RY\_0022]  
52) 堀川良史 他 : 内科 **55**(2) : 366-369, 1985 [RY\_0023]  
53) 木之下正彦 他 : 臨床と研究 **57**(1) : 317-321, 1982 [RY\_0043]  
54) 戸田 昇 他 : J. Cardiovasc. Pharmacol. **3**(6) : 1332-1341, 1981 [RY\_0044]  
55) 高垣善男 他 : 薬理と治療 **9**(Suppl.1) : 5-23, 1981 [RY\_0047]  
56) 田村博志 他 : 薬理と治療 **9**(Suppl.1) : 25-43, 1981 [RY\_0048]  
57) 梅村建夫 他 : 実中研・前臨床研究報 **7**(2) : 145-156, 1981 [RY\_0070]  
58) 梅村建夫 他 : 実中研・前臨床研究報 **7**(2) : 157-173, 1981 [RY\_0071]  
59) 江崎孝三郎 他 : 実中研・前臨床研究報 **7**(2) : 189-198, 1981 [RY\_0072]  
60) 梅村建夫 他 : 実中研・前臨床研究報 **7**(2) : 175-188, 1981 [RY\_0073]  
61) 沼田弘明 他 : 実中研・前臨床研究報 **6**(2) : 189-193, 1980 [RY\_0055]  
62) 森田晴夫 他 : 実中研・前臨床研究報 **7**(1) : 19-28, 1981 [RY\_0100]

### 2. その他の参考文献

## 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】

緊急治療を要する下記不整脈

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・粗動

#### 【用法及び用量】

通常成人1回1～2アンプル（ジソピラミドとして50～100mg、1～2mg/kg）を必要に応じてブドウ糖液などに溶解し、5分以上かけ緩徐に静脈内に注射する。年齢、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 50MG INJECTABLE (サノフィ)	注射剤	50mg	心室性不整脈 上室性期外収縮	1.5mg/kgを10分で緩徐静注または、約100mgを1時間で点滴注入
ドイツ	RYTHMODULE IV (サノフィ)	注射剤	50mg	頻脈性上室性不整脈 頻脈性心室性不整脈	2mg/kgを5分かけ静脈内投与。 300mg/hr、800mg /24hrを越えないこと。
イギリス	RYTHMODAN Injection (サノフィ)	注射剤	10mg/mL (5mL、10mL、 15mL)	・心筋梗塞後の心室性、上室性不整脈の治療 ・心室性、心房性期外収縮、上室性頻拍、WPW症候群のコントロール	2mg/kg(150mgを越えないこと)を5分以上かけ静注。 300mg/hr、800mg /24hrを越えないこと。



## ⅩⅡ. 備 考

---

### その他の関連資料

- \*1) 西村昌雄 他：房室結節細胞に対する Disopyramide の膜作用と抗コリン作用
- \*2) 宮地一馬 他：Disopyramide の pacemaker potential に及ぼす影響
- \*3) リン酸ジソピラミド輸入承認申請書添付資料概要：血中濃度に関する試験, P.249-257
- \*4) 森本雍憲：Disopyramide の蛋白結合
- \*5) 森本雍憲：ラットの Disopyramide Phosphate 連続投与時の組織中濃度について
- \*6) 医薬品副作用情報 No.42：P.68-71
- \*7) 野口午郎 他：燐酸ジソピラミドのラットにおける亜急性毒性試験－静脈内1ヵ月間投与による検討－、1978年5月～7月
- \*8) 西村信雄 他：燐酸ジソピラミドのラットによる1ヵ月腹腔内投与亜急性毒性試験、1978年5月30日～8月15日
- \*9) 平松保造 他：Disopyramide phosphate のラットにおける90日間経口および30日間休薬による亜急性毒性試験、1987年7月9日

