

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

徐放性不整脈治療剤 ジソピラミドリン酸塩製剤 リスモダン® R錠150mg Rythmodan® R tablets 150mg
--

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 局外規 ジソピラミドリン酸塩193.5mgを含有（ジソピラミドとして150mg）
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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2002年 1月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2002年 7月 5日（販売名変更による） 販売開始年月日：1988年10月 3日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：クリニジェン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	クリニジェン株式会社 カスタマーセンター TEL 0120-192-109 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.clinigen.co.jp/medical/

本 I F は2022年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領 2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	25
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	25
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	25
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	29
1. 販売名	3	8. 副作用	31
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	36
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	37
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	37
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	38
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	38
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	43
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	43
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	43
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	43
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	43
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	43
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	43
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	43
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	43
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	44
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	44
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	44
10. 容器・包装	8	12. 投薬期間制限に関する情報	44
11. 別途提供される資材類	9	13. 各種コード	44
12. その他	9	14. 保険給付上の注意	44
V. 治療に関する項目	10	XI. 文献	45
1. 効能又は効果	10	1. 引用文献	45
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. その他の参考文献	46
3. 用法及び用量	10	XII. 参考資料	47
4. 用法及び用量に関連する注意	10	1. 主な外国での発売状況	47
5. 臨床成績	10	2. 海外における臨床支援情報	47
VI. 薬効薬理に関する項目	13	XIII. 備考	49
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	49
2. 薬理作用	13	2. その他の関連資料	49
VII. 薬物動態に関する項目	16		
1. 血中濃度の推移	16		
2. 薬物速度論的パラメータ	17		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18		
4. 吸収	18		
5. 分布	18		
6. 代謝	21		
7. 排泄	22		
8. トランスポーターに関する情報	22		
9. 透析等による除去率	22		
10. 特定の背景を有する患者	24		
11. その他	24		

略語表

略語	英語	日本語
APA	action potential amplitude	活動電位振幅
APD	action potential duration	活動電位持続時間
AUC _{0→24}	area under the curve calculated to the last observable concentration at time 24h	投与 0 時間から 24 時間後までの薬物濃度－時間曲線下面積
AUC _{0→∞}	area under the curve from time zero to infinity	投与 0 時間から無限大時間まで外挿した薬物濃度－時間曲線下面積
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis	連続携帯行式腹膜透析
Ccr	creatinine clearance	クレアチニークリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高血中濃度
CYP	cytochrome P450	肝薬物代謝酵素チトクローム P450
ERP	effective refractory period	有効不応期
FRP	functional refractory period	機能的な不応期
HA	hemagglutination	赤血球凝集
HD	hemodialysis	血液透析
LD ₅₀	lethal dose 50	50%致死量
MDP	maximum diastolic potential	最大拡張期電位
MIP	mono-isopropyl disopyramide	—
MRD	maximum rate of depolarization	最大脱分極速度
OS	overshoot	オーバーシュート
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PE	polyethylene	ポリエチレン
PET	polyethylene terephthalate	ポリエチレンテレフタレート
RDD	rate of diastolic depolarization	拡張期脱分極速度
Scr	serum creatinine	血清クレアチニン値
t _{1/2}	terminal half-life	消失半減期
t _{max}	time at maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TP	threshold potential	閾値
VPC	ventricular premature contraction	心室性期外収縮

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、2022年10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22カ国で広く臨床に使用され、臨床評価が得られている。更に医療ニーズに応える形で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、本邦でも1983年5月に販売を開始した。また患者のコンプライアンスを高める目的からリスモダン徐放剤（ジソピラミドリン酸塩）が、1980年にオランダ、イギリスで、また、1981年フランスにおいて認可され、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。

本邦においては1981年より開発が始められ、1日2回投与により安定した血中濃度が得られ、100mg カプセルと同様の有用性が確認されたことから、1988年10月にリスモダン R錠として発売された。1994年に再審査申請を行った結果、1996年3月に薬事法第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、その後、2002年1月にリスモダン R錠 150mg へと販売名が変更された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合の頻脈性不整脈の治療薬である。

（「V. 1. 効能又は効果」参照）

(2) 国内二重盲検比較試験及び一般臨床試験における副作用の発現率は18.9%（83/457例）で、主な副作用は排尿障害、排尿困難等の泌尿器系症状（10.9%）、口渇、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%）等であった。

（「V. 5. 臨床成績」参照）

(3) 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、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、痙攣等が報告されている。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

3. 製品の製剤学的特性

1日2回投与の徐放性製剤（フィルムコート錠）である。

（「IV. 1. 剤形」参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リスモダン® R 錠 150mg

(2) 洋名

Rythmodan® R tablets 150mg

(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。R は徐放（リタード：retard）の頭文字の R 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）

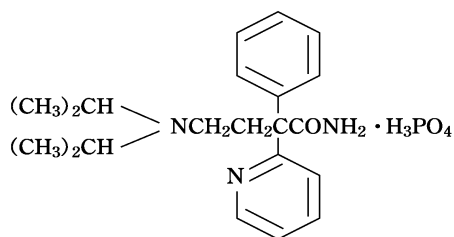
(2) 洋名（命名法）

Disopyramide Phosphate（JAN）

(3) ステム

-isomide：ジソピラミド系抗不整脈剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$

分子量：437.47

5. 化学名（命名法）又は本質

α -(2-Diisopropylaminoethyl)- α -phenyl-2-pyridineacetamide phosphate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：RU18850

CAS 登録番号：22059-60-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 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 8.36¹⁾

(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)²⁾

(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）

2. 有効成分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 ヶ月	無色びん	変化なし
苛 酷 試 験	40℃	3 ヶ月	無色びん	変化なし
	50℃	3 ヶ月	無色びん	変化なし
	40℃-70%RH	3 ヶ月	開 放	変化なし
	40℃-90%RH	3 ヶ月	開 放	1 ヶ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

測定項目：外観、定量（液体クロマトグラフィー）、紫外吸収スペクトル、純度試験（薄層クロマトグラフィー）、溶出試験

3. 有効成分の確認試験法、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

徐放性製剤（フィルムコート錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	リスモダン R 錠 150mg		
色・剤形	白色～微黄の白色のフィルムコート錠		
外形	表	裏	側面
			
直径 (mm)	10.1		
厚さ (mm)	4.15		
重量 (mg)	282.1		

(3) 識別コード

識別コード	フィルムコート錠	
	表	裏
	RU	013 J
記載場所	錠、PTP シート	

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分 (1 錠中)	局外規 ジソピラミドリン酸塩 193.5mg (ジソピラミドとして 150mg)
添加剤	モノステアリン酸グリセリン、白糖、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ブドウ糖、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン

(2) 電解質の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

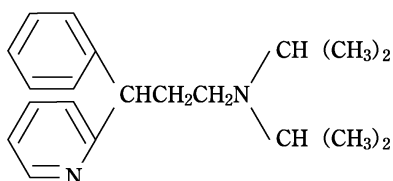
該当しない

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

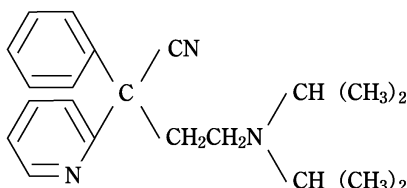
1-Diisopropylamino-3-phenyl-3-(2-pyridyl) propane



(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. 製剤の各種条件下における安定性

25°C-75%RH で 2 年間、室内散光下で 1 年間変化を認めず安定であった。加温、加湿下では外観がわずかに褐色に変化する傾向を認めた。しかし含量及び分解物量等には全く変化が認められなかった。40°C-75%RH で 6 ヶ月間の相対比較試験を行った結果、製剤 (PTP 包装) と製剤バルクに差はなかった。

保存条件		保存期間	結果	
加速試験	25°C-75%RH (PTP 包装)	24 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40°C (気密)	6 ヶ月	
		50°C (気密)	〃	
	温度・湿度	40°C-75%RH (開放)	〃	
	光	室内散光 (PTP 包装)	12 ヶ月	変化なし
相対比較試験	40°C-75%RH (PTP 包装および製剤バルク)	6 ヶ月	外観変化を認めたが含量の低下及び分解物の増加は認められなかった。溶出率にも有意な差はなかった。	

測定項目：性状、溶出試験及び定量、UV スペクトル、分解物 (薄層クロマトグラフィー) 等

長期保存試験

リスモダン R 錠 150mg を室温にて 36 ヶ月間保存し、性状、色差、硬度、平均重量、純度試験、溶出試験及び定量等を行った結果、わずかな溶出率の低下が認められたが規格内であった。

その他の項目においては、変化は認められなかった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局溶出試験法第 2 法（パドル法：回転数-50rpm、試験液-水）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。

表示量*	規定時間	溶出率
150mg	60 分	15～45%
	3 時間	35～65%
	10 時間	70%以上

*ジソピラミドとして
日本薬局方外医薬品規格第三部より

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

1000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

500 錠 (瓶、バラ)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[PTP]

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

[瓶]

本体：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

ラベル：紙

緩衝材：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

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
頻脈性不整脈

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常成人 1 回 1 錠、1 日 2 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（2009 年 4 月以前の承認）

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与³⁾

健康成人男子 12 名にリスモダン R 錠 150mg 及びリスモダンカプセル 100mg をクロスオーバー法により単回経口投与した結果、全試験期間を通じて自覚症状の異常は何ら認められなかった。また、脈拍、体温、血圧、心電図所見などにおいて若干の変動がみられたが、臨床上特に問題となる所見は認められず、安全性に問題はないと判断された。

2) 反復投与⁴⁾

3 回連続投与試験では、健康成人男子 12 名にジソピラミドリン酸塩 150mg、200mg、250mg 徐放錠及びリスモダンカプセル 100mg の 4 製剤をクロスオーバー法により、徐放錠については 12 時間毎 3 回、通常剤では 8 時間毎に 4 回連続経口投与した。1 週間連続投与試験では健康成人男子 8 名に朝・夕 2 回 200mg 徐放錠を経口投与した。その結果、いずれの試験においても全試験期間を通じて自覚症状の異常は認められなかった。また体温、脈拍数、血圧及び心電図検査においても臨床上特に問題となる有意な変化は認められなかった。

注) 本剤の頻脈性不整脈に対して承認されている用法及び用量は、1 回 150mg、1 日 2 回経口投与である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験⁵⁾

24 時間ホルター心電図記録において 3,000 個以上の期外収縮を認めた 134 例を対象とし、1~2 週間の観察期の後、150mg、200mg、250mg の 3 種類の徐放錠を 1 日 2 回（朝・夕）食後に投与した。投与は原則として 150mg 錠より開始し、1 週間投与を目標とした。なお十分な効果が得られない場合は 1 週間以内に 200mg 錠、250mg 錠と試験薬を切り換え増量した。150mg 錠の心室性期外収縮に対する効果は、113 例中有効以上 70 例（61.9%）であり、150mg 錠は臨床的に十分に効果が得られる量であると判断された。増量により有効率の改善傾向がみられたが、同時に増量による高い副作用発現率も認められており、安全性をより重視する見地から 150mg を臨床基準用量と決定した。

注) 本剤の頻脈性不整脈に対して承認されている用法及び用量は、1 回 150mg、1 日 2 回経口投与である。

② 二重盲検群間比較試験⁶⁾

各種不整脈に対し、リスモダンカプセル 100mg を対照とした二重盲検群間比較試験を実施した。リスモダン R 錠 150mg 1 日 2 回投与は、リスモダンカプセル 100mg 1 日 3 回投与に匹敵する有用性が心室性期外収縮を除いて認められた。

③ 二重盲検交差比較試験⁷⁾

二重盲検群間比較試験法にて、心室性期外収縮の有用度において徐放錠（本剤）がカプセル剤より劣ったことをふまえて、心室性期外収縮に対し、背景因子が評価判定に影響しないよう、同一症例で両薬剤間の比較ができるクロスオーバーを用い比較試験を実施した。その結果、徐放錠は心室性期外収縮に対し従来のカプセル剤と同等の有効性及び安全性を示した。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内臨床試験

国内延べ 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%であった。

対象疾患	改善率		
	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

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%)、口渇、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%) 等がみられた。

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、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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 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より弱い。また洞結節細胞並びにプルキンエ線維においては phase 4 の緩徐拡張期脱分極相の抑制を示す（ウサギ、イヌ）^{8), 9)}。

2) 薬理作用

- ①ラット、ウサギ、イヌに惹起させた実験的不整脈（アコニチン、カテコラミン、電気刺激等）に対して、抑制作用及び予防作用を示す^{8), 10)~14)}。
- ②イヌ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て抑制作用を示す¹⁰⁾。
- ③ウサギ及びイヌの心房と心室、房室結節での不応期を延長する^{9), 14)}。
- ④イヌの房室結節、ヒス-プルキンエ系伝導時間を延長させるが、その作用はキニジンより弱い⁹⁾。
- ⑤モルモットにおける Wheal 法で、リドカインと同等の局所麻酔作用を示し、持続時間はむしろ長い¹⁵⁾。
- ⑥ラットの摘出回腸における抗コリン作用は、アトロピンよりはるかに弱い¹⁰⁾ が、イヌにおける膀胱収縮反応に対する抑制作用はアトロピンよりも強い¹⁶⁾。
- ⑦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。

(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^{8), 10)~14), 17)}

ジソピラミドリン酸塩は、ラット、モルモット、ウサギ、イヌに惹起させた実験的不整脈に対し抑制作用及び予防作用を示した。

表 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 ¹⁰⁾	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 ¹¹⁾	ラット	i.v.	5	心房細動・粗動抑制☆
	アコニチン ¹¹⁾	モルモット心房 (in vitro)	—	10 ⁻⁵ (g/mL)	心房性不整脈を抑制☆
	アコニチン ¹¹⁾	ウサギ心房 (in vitro)	—	10 ⁻⁵ (g/mL)	心房性不整脈を抑制☆
	アドレナリン ¹²⁾	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 ⁸⁾	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 ¹³⁾	ウサギ	i.v.	3	心室性不整脈を抑制

不整脈誘発法		対象	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
外科的誘発	冠動脈結紮 ¹⁰⁾	ビーグル犬	i.v.	10	心室性不整脈を抑制 ED ₅₀ 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 ¹²⁾	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 ¹⁷⁾	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 ¹⁴⁾	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

2) 電気生理学的作用に基づく抗不整脈作用^{8), 9), 14), 18), *1), *2)}

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 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 ¹⁴⁾	雑犬	2, 5mg/kg i.v.	FRP、ERP を用量依存的に延長 [☆]
	電気刺激 ⁸⁾	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 ⁹⁾	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 ⁹⁾	雑犬心室	5μg/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 ⁹⁾	雑犬心室	5μg/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 ⁹⁾	ウサギ心房 心室	5μg/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 ^{*1)}	ウサギ房室結節	2.5, 5.0, 10.0μg/mL	APD 延長、MDP、MRD、RDD を減少、OS、TP は不変。
	電気刺激 ^{*2)}	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 ^{*2)}	ウサギ培養心筋細胞	4μg/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。 [☆]

項目	方 法	対 象	投与量	結 果
電 解 質	電気刺激 ¹⁸⁾	モルモット 左心房	5×10^{-5} 、 1×10^{-4} g/mL	Caチャンネル抑制効果を示したが、Naチャンネル抑制効果より弱かった。L、PAはCaチャン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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

<参考：カプセル剤>

1 μ g/mL 付近¹⁹⁾

(n=9；VPC 患者、不整脈減少率約 50%)

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与³⁾

健康成人男子 12 名にリスモダン R 錠 150mg (ジソピラミドとして 150mg) 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。リスモダンカプセル 100mg (ジソピラミド 100mg) と比較すると、最高血中濃度到達時間及び消失半減期において有意な延長が認められた。

表 単回投与時の血清中薬物動態学的パラメータ (健康成人)

t_{max} (時間)	C_{max} (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (時間)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (μ g \cdot hr/mL)
5.04 \pm 0.96	1.64 \pm 0.50	7.77 \pm 1.90	25.2 \pm 7.2

(mean \pm S.D.)

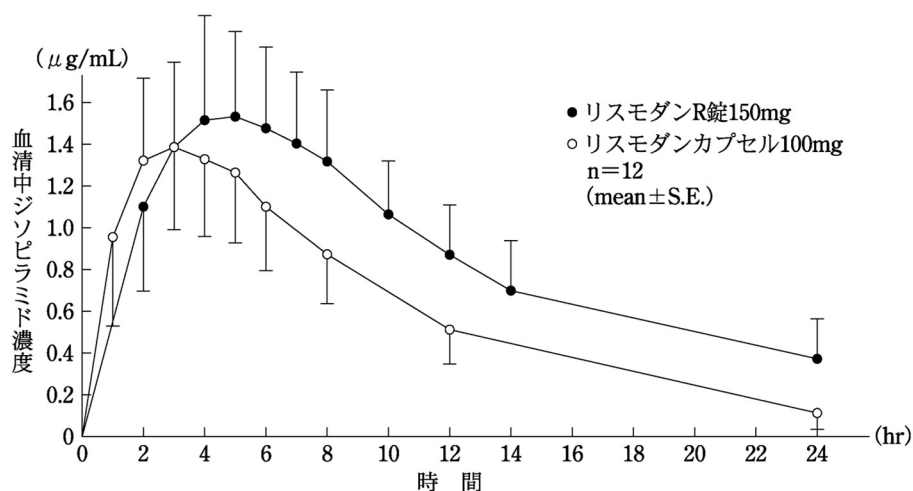


図 リスモダン R 錠 150mg 及びリスモダンカプセル 100mg 単回投与後の血清中ジソピラミド濃度推移 (健康成人)

2) 連続投与⁴⁾

健康成人男子 12 名にリスモダン R 錠 150mg (ジソピラミドとして 150mg) 1 日 2 回投与とリスモダンカプセル 100mg (ジソピラミド 100mg) 1 日 3 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 R 錠とカプセルで同等の値が得られた。

表 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} (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (時間)	$AUC_{0 \rightarrow 24}$ (μ g \cdot hr/mL)
R 錠 150mg	4~6	1.30~1.42	10.1	26.8
カプセル 100mg	1~2	1.20~1.49	8.5	25.9

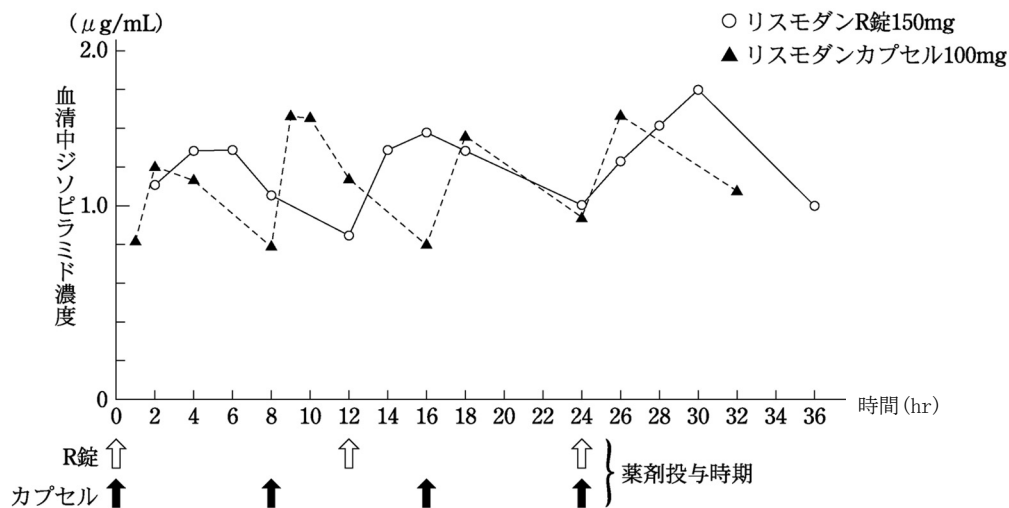


図 リスモダンR錠150mg 1日2回及びリスモダンカプセル100mg 1日3回投与における血清中ジソピラミド濃度推移 (健康成人)

(3) 中毒域

該当資料なし

<参考：カプセル剤>

5.5μg/mL 以上との報告がある²⁰⁾。

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数³⁾

0.7929/hr (単回投与、健康成人男子 12 名)

(3) 消失速度定数³⁾

0.0786/hr (単回投与、健康成人男子 12 名)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考：ジソピラミド、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²¹⁾。

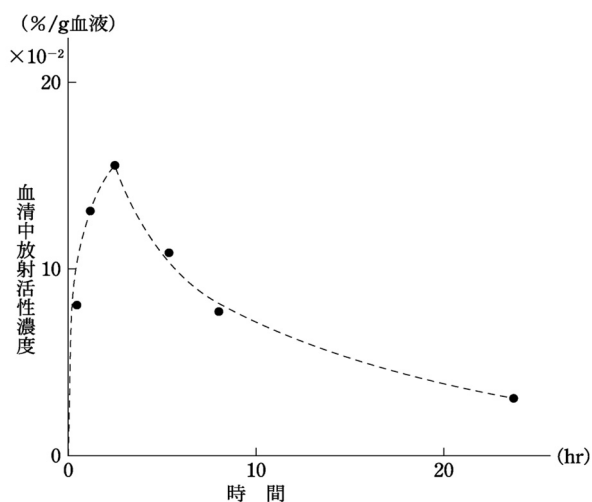


図 ^{14}C -ジソピラミドをラットに経口投与したときの血清中放射活性濃度の時間推移

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ジソピラミド³⁾>

1) 単回投与（ラット）*³⁾

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）*³⁾

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。

(2) 血液—胎盤関門通過性

<参考：ラット、静脈内投与>

妊娠ラットに ^{14}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 ^{14}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が、消失パターンは両者ともほぼ同様であった²²⁾。

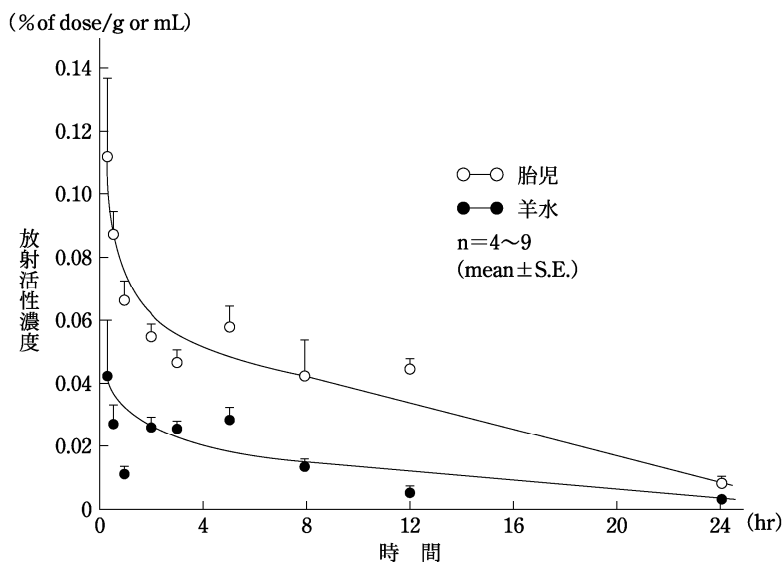


図 ^{14}C -ジソピラミドリン酸塩を妊娠ラットに静脈内投与したときの胎児及び羊水の放射活性の時間推移

(3) 乳汁への移行性

<参考：ラット、静脈内投与>

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ははるかに高かった²²⁾。

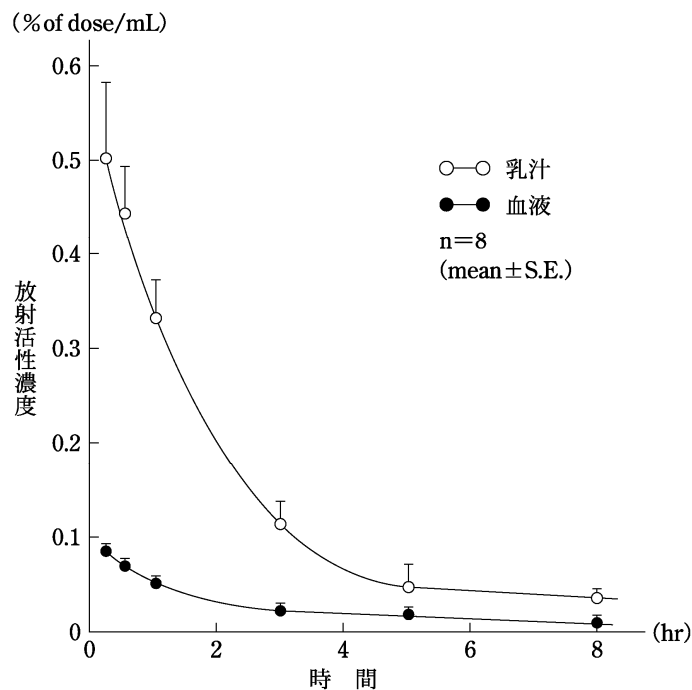


図 ¹⁴C-ジソピラミドリン酸塩の静脈内投与後の乳汁及び血液中放射活性の時間推移（ラット）

(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：ジソピラミド、ラット>

「VII. 5. (1) 血液-脳関門通過性」参照

(6) 血漿蛋白結合率

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〔ヒト血清 (*in vitro*)〕⁴⁾。

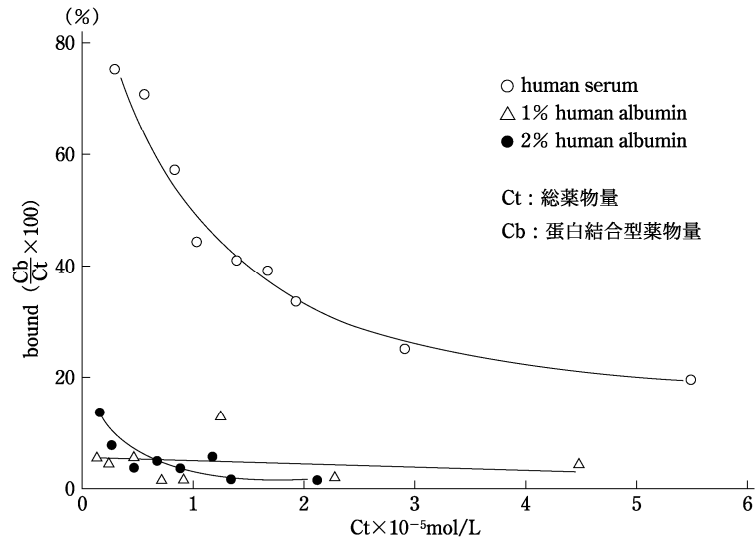


図 ジソピラミドリン酸塩のヒト血清アルブミンとの結合率〔ヒト血清 (*in vitro*)〕

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ジソピラミドは肝ミクロソーム CYP3A4 により脱イソプロピル化され²³⁾、主代謝物である Mono-isopropyl disopyramide (MIP) を生じる^{3), 24)}。

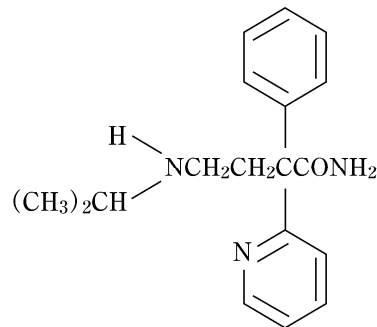


図 主代謝物 MIP の化学構造式

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される²³⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考: ジソピラミド>

16%受けるという報告がある²⁵⁾。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²⁶⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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^{27), 28)}。

7. 排泄

主要排泄経路は腎

健康成人男子 12 名にリスモダン R 錠 150mg（ジソピラミドとして 150mg）を単回経口投与した場合、投与後 48 時間までに遊離型 44.5%、主代謝物 MIP19.0%で、合わせて 63.5%が尿中に排泄された³⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 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>

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 $\mu\text{g/mL}$ 、最高血清濃度到達時間は 1~10 時間であった²⁹⁾。

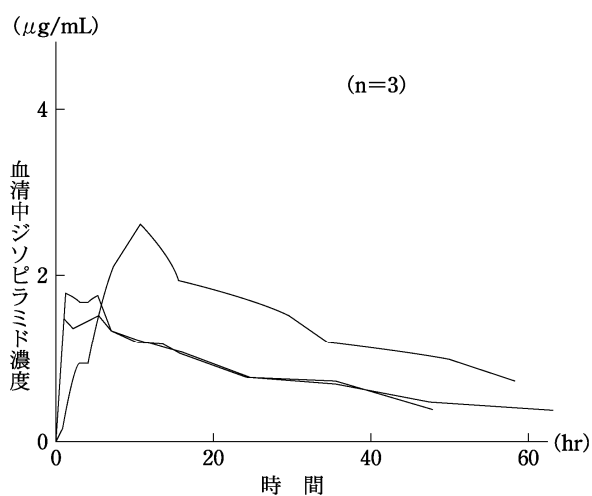


図 CAPD 患者にリスモダンカプセル 100mg 経口投与後の血清中ジソピラミド濃度推移

(2) 血液透析

該当資料なし

<参考：カプセル剤>

- 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 $\mu\text{g/mL}$ 、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²⁹⁾。

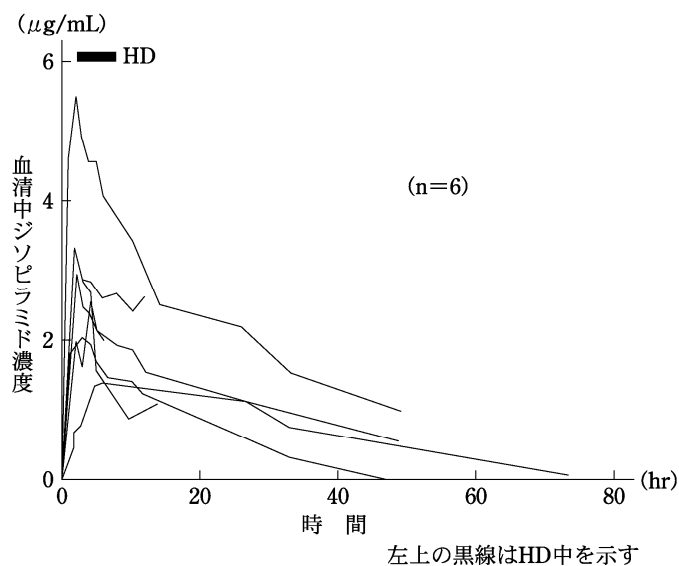


図 HD 患者にリスモダンカプセル 100mg 経口投与後の血清中ジソピラミド濃度推移

- 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 $2.44 \pm 0.51 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.62 \pm 0.64 \mu\text{g/mL}$ 、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³⁰⁾。

注) 9.2.1 透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。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。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者

<参考：カプセル剤>

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、リスモダンカプセル 100mg 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³⁰⁾。

表 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.)

(「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」参照)

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。] [9.1.2 参照]
- 2.2 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。]
- 2.3 透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.4 高度な肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.5 スパルフロキサシン、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、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、フィンゴリモド塩酸塩又はシボニモドフマル酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.6 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。]
- 2.7 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。]
- 2.8 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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）を定期的に調べること。
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。[9.1.1、9.1.4、9.2.2、9.3.2 参照]
- 8.2 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。
 - 8.2.1 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。
 - 8.2.2 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。
- 8.3 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。

- 8.4 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あらわれやすいので注意すること。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。[11.1.2 参照]
- 8.5 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。
- 8.6 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。
- 8.7 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)

8.4 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いる。（「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」参照）
 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) 重大な副作用と初期症状」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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。心不全をきた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ため、入院させて開始すること。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こと。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 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（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。[2.1 参照]

9.1.3 心房粗動のある患者

房室内伝導を促進することがある。

9.1.4 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こと。有効性、安全性が確立していない。[8.1 参照]

9.1.5 治療中の糖尿病患者

低血糖を起こすおそれがある。

9.1.6 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。

9.1.7 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。

9.1.8 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。[11.1.6 参照]

(解説)

9.1.5 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^{*5)}。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。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。[2.3 参照]

9.2.2 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。本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。[8.1、16.6.1 参照]

(解説)

9.2.1 透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者について

本剤は主に腎臓で排泄されるため、透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者ではジソピラミドの血中半減期が延長することがある。これらの患者では徐放性製剤である本剤の血中濃度コントロールが難しく、副作用発現のリスクが高まるため、投与はしないことと設定した。 (「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」参照)

9.2.2 腎機能障害患者への投与について

<参考：カプセル剤>

1) 腎機能障害の指標と投与量の目安³¹⁾

表 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)

2) 腎機能障害の指標と投与間隔の目安³²⁾

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 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 時間
5～20	15～20 時間
<5	25～30 時間

(「VII. 10. 特定の背景を有する患者」参照)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度な肝機能障害のある患者

投与しないこと。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。[2.4 参照]

9.3.2 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。[8.1 参照]

(解説)

9.3.1 高度な肝機能障害のある患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、高度な肝機能障害のある患者ではジソピラミドの血中半減期が延長することがある。これらの患者では徐放性製剤である本剤の血中濃度コントロールが難しく、副作用発現のリスクが高まるため、投与はしないことと設定した。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」参照）

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 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。

(解説)

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³³⁾。

(6) 授乳婦

9.6 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。

(解説)

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。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。

(8) 高齢者

9.8 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こと。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。

(解説)

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」参照

7. 相互作用

10. 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。[16.4 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。

(「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」参照)

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 [2.5 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。
バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ [2.5 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 [2.5 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 [2.5 参照]	QT 延長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 [2.5 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 [2.5 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。

(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。
- 6) シボニモドフマル酸塩において、「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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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		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。
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。

(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^{34), 35)}

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）³⁶⁾

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³⁷⁾

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³⁸⁾

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）³⁹⁾

ジソピラミドが ATP 感受性 K⁺チャンネルをブロックし、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⁴⁰⁾

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。

7) ラスクフロキサシン塩酸塩（錠剤）

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。ラスクフロキサシン塩酸塩（錠剤）は「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）」が併用注意とされていることから、整合性を図った。

<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^{41), 42)}

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⁴³⁾。

一方影響を与えないとの報告もある⁴⁴⁾。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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（頻度不明）、洞停止（頻度不明）、失神（頻度不明）、心不全悪化等（頻度不明）

[9.1.1 参照]

11.1.2 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。[8.4 参照]

11.1.3 無顆粒球症（頻度不明）

11.1.4 肝機能障害（0.9%）、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あらわれることがある。

11.1.5 麻痺性イレウス（頻度不明）

11.1.6 緑内障悪化（頻度不明）

[9.1.8 参照]

11.1.7 痙攣（頻度不明）

（解説）

<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、胸がドキドキする、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⁴⁵⁾。

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⁴⁶⁾。

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	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

(解説)

<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^{47), 48)}

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⁴⁹⁾

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⁵⁰⁾

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。

※エビプロスタット®錠は販売が中止されており、エビプロスタット®配合錠 DB の用法及び用量は「通常 1 回 1 錠、1 日 3 回経口投与する。症状に応じて適宜増減する。」である。

◆副作用頻度一覧表

1. 項目別副作用発現頻度

表 項目別副作用発現頻度

対 象		期 間	初回承認時 までの調査	使用成績調査の 累計 (1988～1994年)	計
		調査施設数	85	1,371	1,389
調査症例数①	700例	12,125例	12,825例		
副作用発現症例数②	109例	618例	727例		
副作用発現件数	132件	719件	851件		
副作用発現症例率 (②/①×100)	15.57%	5.10%	5.67%		
循 環 器	QT延長		24件 (0.20%)	24件 (0.19%)	
	徐脈 (洞性徐脈含む)		10件 (0.08%)	10件 (0.08%)	
	動悸、心悸亢進		10件 (0.08%)	10件 (0.08%)	
	房室ブロック		6件 (0.05%)	6件 (0.05%)	
	心室頻拍 (Tdp含む)		6件 (0.05%)	6件 (0.05%)	
	心不全悪化 (胸水・浮腫含む)		6件 (0.05%)	6件 (0.05%)	
	洞停止		3件 (0.02%)	3件 (0.02%)	
	心房粗動		2件 (0.02%)	2件 (0.02%)	
	その他 (PQ延長、洞性頻脈等)		5件 (0.04%)	5件 (0.04%)	
消 化 器	口渇	26件 (3.71%)	170件 (1.40%)	196件 (1.53%)	
	便秘	7件 (1.00%)	33件 (0.27%)	40件 (0.31%)	
	胃不快感	2件 (0.29%)	14件 (0.12%)	16件 (0.12%)	
	腹部膨満感	4件 (0.57%)	7件 (0.06%)	11件 (0.09%)	
	腹痛	1件 (0.14%)	8件 (0.07%)	9件 (0.07%)	
	食欲不振		9件 (0.07%)	9件 (0.07%)	
	嘔気・悪心	1件 (0.14%)	7件 (0.06%)	8件 (0.06%)	
	下痢・軟便		4件 (0.03%)	4件 (0.03%)	
	胸やけ	2件 (0.29%)	1件 (0.01%)	3件 (0.02%)	
	口内異常感	1件 (0.14%)	2件 (0.02%)	3件 (0.02%)	
	胃のもたれ	1件 (0.14%)		1件 (0.01%)	
		その他 (しゃっくり等)		6件 (0.05%)	6件 (0.05%)
肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇等	6件 (0.86%)	9件 (0.07%)	15件 (0.12%)	
	その他 (CK (CPK) 上昇等)		2件 (0.02%)	2件 (0.02%)	
腎 臓	腎機能障害等	1件 (0.14%)	2件 (0.02%)	3件 (0.02%)	
泌 尿 器	排尿障害	20件 (2.86%)	143件 (1.18%)	163件 (1.27%)	
	排尿困難	20件 (2.86%)	98件 (0.81%)	118件 (0.92%)	
	尿閉	9件 (1.29%)	56件 (0.46%)	65件 (0.51%)	
	残尿感	9件 (1.29%)	9件 (0.07%)	18件 (0.14%)	
	頻尿		9件 (0.07%)	9件 (0.07%)	
	乏尿 (尿量減少含む)	1件 (0.14%)	3件 (0.02%)	4件 (0.03%)	
	排尿時間延長	3件 (0.43%)		3件 (0.02%)	
血 液	無顆粒球症 (顆粒球減少)		1件 (0.01%)	1件 (0.01%)	

対 象		期 間	初回承認時 までの調査	使用成績調査の 累計 (1988～1994年)	計
視 覚 器	複視		3件 (0.43%)		3件 (0.02%)
	緑内障悪化 (眼痛含む)			2件 (0.02%)	2件 (0.02%)
精 神 神 経 系	頭痛		6件 (0.86%)	7件 (0.06%)	13件 (0.10%)
	めまい		1件 (0.14%)	4件 (0.03%)	5件 (0.04%)
	しびれ感			3件 (0.02%)	3件 (0.02%)
	その他 (嘔声、眠気等)			5件 (0.04%)	5件 (0.04%)
過 敏 症	発疹等		2件 (0.29%)	12件 (0.10%)	14件 (0.11%)
	その他 (そう痒症等)			5件 (0.04%)	5件 (0.04%)
そ の 他	全身倦怠感		3件 (0.43%)	3件 (0.02%)	6件 (0.05%)
	顔のほてり		1件 (0.14%)	2件 (0.02%)	3件 (0.02%)
	呼吸困難			3件 (0.02%)	3件 (0.02%)
	鼻乾燥		1件 (0.14%)		1件 (0.01%)
	インポテンス			1件 (0.01%)	1件 (0.01%)
	その他 (月経過多、胸部不快感等)		1件 (0.14%)	7件 (0.06%)	8件 (0.06%)

2. 臨床検査値異常 (使用成績調査の累計)

表 臨床検査値異常

検査項目	異常症例件数	
心電図	QT 延長	78件 (0.64%)
	QU 延長	1件 (0.01%)
	RR 延長	6件 (0.05%)
血液生化学	AST (GOT) 上昇	11件 (0.09%)
	ALT (GPT) 上昇	14件 (0.12%)
	Al-P 上昇	1件 (0.01%)
	LDH 上昇	3件 (0.02%)
	γ-GTP 上昇	1件 (0.01%)
	CK (CPK) 上昇	1件 (0.01%)
	BUN 上昇	2件 (0.02%)
	s-Cr 上昇	3件 (0.02%)
	血糖低下	1件 (0.01%)
	血液	白血球減少
その他		心胸比増大
		心拍数減少

◆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 年齢・性別副作用発現頻度

要因		症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
年齢	0～15歳	20	0	0	0.00
	16～64歳	6,768	307	356	4.54
	65歳～	5,335	311	363	5.83
	小計	12,123	618	719	5.10
性別	男	6,715	419	491	6.24
	女	5,410	199	228	3.68
	小計	12,125	618	719	5.10

(使用成績調査より)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、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こと。

(解説)

1)「ジソピラミド過量投与の治療としての血液ろ過」⁵¹⁾

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 (外国)」⁵²⁾

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。我々はこの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。

②「ジソピラミド 10g 内服後出現した心室頻拍を治療し得た 1 例」⁵³⁾

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、ハイドロコーチゾン 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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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へ刺入し、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ある。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は徐放性製剤なのでかまずに服用するよう注意すること。

(解説)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表 ジソピラミドリン酸塩の一般薬理作用^{8), 10), 11), 54), 55)}

試験項目	対象	投与経路	投与量	結果
呼吸、血圧、心拍数 ¹⁰⁾	ラット	i.v.	0.5、2、8mg/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 ¹¹⁾	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 [☆]
	ウサギ ¹¹⁾	i.v.	10mg/kg	持続的血圧下降 [☆]
	ラット ¹⁰⁾	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 dv/dt 、大動脈圧 ⁵⁴⁾	雑犬	i.v.	2mg/kg	心拍数変化なし、左室最大 dv/dt 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
循環器系 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 ⁵⁵⁾ (<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 ⁸⁾ (<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 ⁵⁴⁾	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 ¹¹⁾ (<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 [☆]
心房筋収縮作用	モルモット心房 ¹⁰⁾ (<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 ¹¹⁾ (<i>in vitro</i>)	—	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ g/mL	影響なし [☆]

☆ジソピラミドでの試験

表 ジソピラミドリン酸塩の一般薬理作用^{8), 10), 11), 54), 55)} (つづき)

試験項目		対象	投与経路	投与量	結果	
中枢神経系 ¹⁰⁾	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.
	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	
運動機能系 ¹⁰⁾	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 ⁻³ 、10 ⁻⁴ mol/L	影響なし	
	神経刺激			10 ⁻³ 、10 ⁻⁴ mol/L	10 ⁻³ mol/L で、神経刺激による収縮抑制	
末梢神経系 ¹⁰⁾	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 ¹⁰⁾	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 ⁻⁴ 、10 ⁻⁵ mol/L	10 ⁻⁴ mol/L で収縮
		セロトニン収縮			10 ⁻⁴ 、10 ⁻⁵ mol/L	10 ⁻⁴ 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 ⁻³ 、10 ⁻⁴ mol/L	影響なし
		ヒスタミン収縮	摘出モルモット回腸 (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻³ 、10 ⁻⁴ mol/L	10 ⁻³ mol/L で有意に抑制
		直接作用	摘出ラット回腸 (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁶ mol/L	影響なし
	アセチルコリン収縮	10 ⁻⁵ mol/L で有意に抑制				
盲腸紐	CaCl ₂ 収縮	摘出モルモット盲腸紐 (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻³ 、10 ⁻⁴ mol/L	10 ⁻⁴ mol/L で軽度抑制 10 ⁻³ mol/L で抑制	
生殖器系 ¹⁰⁾	輸精管	直接作用	摘出モルモット輸精管 (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻³ 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 ⁻⁵ mol/L	影響なし
					10 ⁻⁴ 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 ⁻⁴ mol/L	影響なし	
腎機能 ¹⁰⁾			ラット	i.v.	8mg/kg	尿中 Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 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

表 主代謝物 Mono-isopropyl disopyramide (MIP) の一般薬理作用^{27), 28)}

試験項目		対象	投与経路	投与量	結果	
中枢神経系 ²⁷⁾	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 ²⁷⁾	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 ²⁷⁾	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 ²⁸⁾	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	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 ²⁸⁾	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
		ノルアドレナリン収縮				10 ⁻⁴ 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 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ mol/L	影響なし	
	オキシトシン収縮					
腎機能 ²⁸⁾	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	

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁶⁾

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 LD₅₀ 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 ジソピラミドリン酸塩のLD₅₀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^{*6)}

ラットにジソピラミドリン酸塩 (3.8、7.5、15、30、60 mg/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進、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^{*7)}

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^{*8)}

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⁵⁷⁾

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。

(3) 遺伝毒性試験

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⁵⁸⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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⁵⁹⁾

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胃内投与 (30、70、150mg/kg/日) した結果、いずれの薬物投与群においても雌雄の生殖並びに胎児におよぼす影響は認められなかった。最大無作用量は、一般症状においては、30mg/kg/日群雄で少数例に立毛あるいは流涎が観察されたことから30mg/kg/日以下、生殖については、雌雄の交尾の成立、雌の妊娠成立、黄体数、着床数の全ての薬物投与群で影響を認めなかったことから150mg/kg/日と推定された。

また、胎児に対しては、生存、発育並びに異常胎児の出現に本薬投与の影響が認められなかったため 150mg/kg/日と判断された。

2) 胎児の器官形成期投与試験

①ラット⁶⁰⁾

ラットの器官形成期にジソピラミドリン酸塩を胃内投与（30、70、150mg/kg/日）した結果、胎児の生存、発育におよぼす影響並びに催奇形性はなく、次世代の発育、視覚・聴覚機能、学習及び生殖能力におよぼす影響もないと判断された。最大無作用量は、親の一般症状においては、全ての薬剤投与群において不活発、腹臥姿勢などが観察されたため 30mg/kg/日以下、生殖については全ての薬剤投与群において妊娠が正常に維持され分娩の異常が認められなかったため 150mg/kg/日と考えられた。また胎児については全ての薬物投与群で生存・発育に及ぼす影響が認められなかったことから、150mg/kg/日と推定されるが、次世代（F1）においては70mg/kg/日以上の投与群で哺育期の体重が低値を示したため30mg/kg/日と考えられた。

②ウサギ^{61), 62)}

ウサギの器官形成期にジソピラミドリン酸塩を胃内投与（15、30、60mg/kg/日）した場合、最大無作用量は、親の一般症状においては、60mg/kg/日投与群で筋弛緩、動作緩慢などの症状が観察され、体重増加がわずかに抑制される傾向がみられたため 30mg/kg/日、生殖においては全ての薬物投与群において妊娠が正常に維持されたことから 60mg/kg/日、また胎児においては生存・発育におよぼす影響並びに催奇形性は認められなかったことから 60mg/kg/日と推定された。

3) ラットの周産期及び授乳期投与試験⁶²⁾

ラットの周産期及び授乳期にジソピラミドリン酸塩を胃内投与（30、70、150mg/kg/日）した結果、哺育行動、聴覚・視覚機能、行動及び生殖能力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、親の一般症状については全ての薬物投与群において不活発、閉眼などの症状が観察されたため 30mg/kg/日以下、生殖については全ての薬物投与群において妊娠が正常に維持され、薬物に起因する分娩異常も認められなかったことから 150mg/kg/日、次世代（F1）については、70mg/kg/日以上の薬物投与群において哺育期の体重が低値を示したことから 30mg/kg/日と推定された。

(6) 局所刺激性試験

該当しない

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験⁶³⁾

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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：リスモダン®R錠 150mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

有効成分：ジソピラミドリン酸塩

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リスモダンP静注 50mg、ジソピラミドリン酸塩徐放錠 150mg「日医工」等

同効薬：ジソピラミド等

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、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 リスモダンR錠	輸入承認年月日：1988年（昭和63年） 6月28日 製造承認年月日：1989年（平成元年） 10月16日（国内製造承認へ変更）	20100AMZ00593000	1988年（昭和63年） 8月22日	1988年（昭和63年） 10月3日
販売名変更 リスモダンR錠 150mg	2002年（平成14年）1月22日	21400AMZ00030000	2002年（平成14年） 7月5日	2002年（平成14年） 7月5日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1996年3月7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。）

11. 再審査期間

6年間：1988年6月28日～1994年6月27日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
リスモダン R錠 150mg	2129005F1129	2129005F1129	102592703	610463213

14. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Cunningham J. L., et al. : Clin. Pharmacokinet. 1977 ; 2 (5) : 373-383. (PMID : 21054)
- 2) 伊賀立二編集 : 薬物投与設計のための TDM の実際 ; 1993 (薬業時報社) p.293
- 3) 加藤和三 他 : Ther. Res. 1985 ; 2 (1) : 121-129.
- 4) 加藤和三 他 : 臨床薬理 1984 ; 15 (2) : 297-306.
- 5) 加藤和三 他 : 治療学 1984 ; 13 (2) : 245-256.
- 6) 加藤和三 他 : 心電図 1985 ; 5 (2) : 215-234.
- 7) 加藤和三 他 : Ther. Res. 1988 ; 8 (1) : 303-320.
- 8) 戸田 昇 他 : 現代の臨床 1969 ; 3 (12) : 727-743.
- 9) 平岡昌和 他 : 治療学 1980 ; 5 (2) : 253-260.
- 10) 島田 瞭 他 : 実中研・前臨床研究報 1980 ; 6 (2) : 123-146.
- 11) 林 栄一 他 : 応用薬理 1974 ; 8 (5) : 663-674.
- 12) 橋本敬太郎 他 : 薬理と治療 1981 ; 9 (Suppl.1) : 45-50.
- 13) Nakamura T, et al. : Jpn Circ J. 1975 ; 39 (4) : 497. (PMID : 1121090)
- 14) 田嶋経躬 他 : 第 3 回ペースメーカーに関する公開研究会 1979 ; 63-65.
- 15) Baines, M.W., et al. : J Int Med Res. 1976 ; 4 (1 Suppl) : 5-7. (PMID : 193744)
- 16) 土田正義 他 : 泌尿紀要 1981 ; 27 (2) : 223-228.
- 17) Hori Y, et al. : Jpn Heart J. 1981 ; 22 (5) : 801-813. (PMID : 7321204)
- 18) Hashimoto K. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1979 ; 1 (5) : 561-570. (PMID : 94412)
- 19) 若林 央 他 : Prog. Med. 1988 ; 8 (5) : 1164-1174.
- 20) 大村和子 他 : 循環科学 1991 ; 11 (6) : 560-564.
- 21) 立松 晃 他 : 応用薬理 1975 ; 9 (2) : 183-193.
- 22) 森本雍憲 他 : 医薬品研究 1981 ; 12 (2) : 626-634.
- 23) 千葉 寛 : 薬物動態 1996 ; 11 (3) : 294-296.
- 24) Karim A., et al. : J Pharm Sci. 1972 ; 61 (6) : 888-893. (PMID : 5046104)
- 25) 小椋陽介 : 腎と透析 1982 ; 12 (5) : 640-643.
- 26) Siddoway L.A., et al. : Clin Pharmacokinet. 1986 ; 11 (3) : 214-222. (PMID : 3524956)
- 27) 島田 瞭 他 : 実中研・前臨床研究報 1981 ; 7 (3) : 257-264.
- 28) 飯塚宏美 他 : 実中研・前臨床研究報 1982 ; 8 (3) : 295-305.
- 29) 吉田寛二 他 : 腎と透析 1987 ; 22 (5) : 927-930.
- 30) 中村亨道 他 : 心臓 1982 ; 14 (5) : 601-605.
- 31) 杉 薫 他 : Medical Practice 1992 ; 9 (7) : 1193-1197.
- 32) 首藤 勇 他 : 月刊薬事 1987 ; 29 (6) : 1277-1283.
- 33) 松尾史朗 他 : Ther. Res. 1987 ; 6 (4) : 1417-1423.
- 34) Ragosta M., et al. : Am J Med. 1989 ; 86 (4) : 465-466. (PMID : 2467560)
- 35) Paar D., et al. : Lancet. 1997 ; 349 (9048) : 326-327. (PMID : 9024381)
- 36) Bonde J., et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1985 ; 28 (1) : 41-43. (PMID : 3987784)
- 37) Nightingale J., et al. : Clin Pharm. 1987 ; 6 (1) : 46-50. (PMID : 3816106)
- 38) Staum J.M., et al. : DICP. 1990 ; 24 (7-8) : 701-703. (PMID : 1695794)
- 39) Hayashi S., et al. : Am J Physiol. 1993 ; 265 (2 Pt 1) : C337-342. (PMID : 8368263)
- 40) Nebel A., et al. : Ann Pharmacother. 1999 ; 33 (4) : 502. (PMID : 10332544)
- 41) Leahey EB Jr, et al. : Ann Intern Med. 1980 ; 92 (5) : 605-608. (PMID : 7387000)
- 42) 笠貫 宏 他 : 医学と薬学 1982 ; 8 (2) : 651-656.

- 43) Haworth E., et al. : Br Med J. 1977 ; 2 (6091) : 866-867. (PMID : 922330)
- 44) Sylvén C., et al. : Br Med J(Clin Res Ed). 1983 ; 286 (6372) : 1181. (PMID : 6404381)
- 45) 小松 隆 他 : 循環器科 1991 ; 29 : 317-323.
- 46) 中條光章 : Prog. Med. 1999 ; 19 (1) : 181-185.
- 47) 門屋 誠 他 : 臨床心臓電気生理 1982 ; 5 (2) : 349-358.
- 48) Konishi T., et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1989 ; 14 (2) : 341-350. (PMID : 2476611)
- 49) 舘田邦彦 他 : 医学と薬学 1983 ; 9 (2) : 624-628.
- 50) 北野一郎 他 : 医学と薬学 1984 ; 12 (6) : 1861-1864.
- 51) Jonon B., et al. : Clin Nephrol. 1988 ; 29 (4) : 216. (PMID : 3365868)
- 52) Hayler A.M., et al. : Lancet. 1978 ; 1 (8071) : 968-969. (PMID : 76895)
- 53) 堀川良史 他 : 内科 1985 ; 55 (2) : 366-369.
- 54) 木之下正彦 他 : 臨床と研究 1980 ; 57 (1) : 317-321.
- 55) Toda N., et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1981 ; 3 (6) : 1332-1341. (PMID : 6173534)
- 56) 高垣善男 他 : 薬理と治療 1981 ; 9 (Suppl.1) : 5-23.
- 57) 田村博志 他 : 薬理と治療 1981 ; 9 (Suppl.1) : 25-43.
- 58) 持田晃一 他 : 薬理と治療 1982 ; 10 (8) : 4609-4613.
- 59) 梅村建夫 他 : 実中研・前臨床研究報 1984 ; 10 (2) : 63-85.
- 60) 梅村建夫 他 : 実中研・前臨床研究報 1984 ; 10 (2) : 87-110.
- 61) 江崎孝三郎 他 : 実中研・前臨床研究報 1983 ; 9 (1) : 83-92.
- 62) 梅村建夫 他 : 実中研・前臨床研究報 1984 ; 10 (2) : 111-126.
- 63) 沼田弘明 他 : 実中研・前臨床研究報 1980 ; 6 (2) : 189-193.

2. その他の参考文献

- *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) 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
- *4) 森本雍憲 : Disopyramide の蛋白結合
- *5) 医薬品副作用情報 No.42 : P.68-71
- *6) 野口午郎 他 : 磷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 ヶ月間投与による検討—、1978 年 5 月～7 月
- *7) 西村信雄 他 : 磷酸ジソピラミドのラットによる 1 ヶ月腹腔内投与亜急性毒性試験、1978 年 5 月 30 日～8 月 15 日
- *8) 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

X II. 参考資料

1. 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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【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
頻脈性不整脈

【用法及び用量】

通常成人1回1錠、1日2回経口投与する。

なお、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 主な外国での発売状況（2023年1月現在）

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 250mg LP	徐放錠	250mg	心室性不整脈、上室性頻脈の再発予防	1回1錠 1日2回
イギリス	RYTHMODAN Retard 250mg Modified Release Tablets	徐放錠	250mg	・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回1～1.5錠 1日2回

2. 海外における臨床支援情報

本邦における添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 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。

9.6 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。

<参考：リスモダン（ジソピラミド）カプセル>

- ・オーストラリアの分類：

Use in pregnancy - Pregnancy Category B2 (2023年1月時点)

Animal studies have not demonstrated any teratogenic effect and a slightly lower weight in treated rats at the time of weaning. However, no controlled studies of disopyramide have been performed in pregnant women and experience with Rythmodan during pregnancy is limited. Disopyramide has been reported to stimulate contractions of the pregnant uterus and also passes into foetal circulation. Therefore, use of Rythmodan in women of childbearing potential requires that the benefits of therapy be weighed against its possible hazards to the mother and foetus.

Labour and delivery

It is not known whether use of disopyramide during labour or delivery has immediate or delayed adverse effects on the foetus, whether it prolongs the duration of labour, or increases the possibility of forceps delivery or other obstetrical intervention

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

本剤は徐放性製剤（フィルムコート錠）であり該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本剤は徐放性製剤（フィルムコート錠）であり該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

