

徐放性不整脈治療剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

リン酸ジソピラミド錠

ジソピラミドリン酸塩徐放錠150mg「トーフ」

DISOPYRAMIDE PHOSPHATE SR TABLETS 150mg “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：5年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22500AMX00701
販売開始	1996年7月

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. 組成・性状

3.1 組成

1錠中の有効成分	リン酸ジソピラミド ……………193.5mg (ジソピラミドとして150mg)
添加剤	硬化油、ステアリン酸、ステアリルアルコール、メタクリル酸コポリマーLD、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン

3.2 製剤の性状

性状・剤形	白色のフィルムコーティング錠		
識別コード	本体	Tw/252（表/裏）	
	包装	Tw252	
外形	表	裏	側面
			
直径(mm)	10.1		
厚さ(mm)	4.2		
質量(mg)	280		

4. 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

6. 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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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]

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。

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。

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。

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]

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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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。

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。

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）

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

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。

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

14.2.1 本剤は徐放性製剤なので、かまわずに服用するよう注意すること。

14.2.2 本剤のマトリックス基剤は成分放出後も体内で崩壊せずに排泄されるため、錠剤の形をした白い塊として糞便中に認められることがある。

15. その他の注意

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子12名にジソピラミドリン酸塩徐放錠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濃度パラメータを次に示す。¹⁾

t_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (時間)
5.04±0.96	1.64±0.50	7.77±1.90

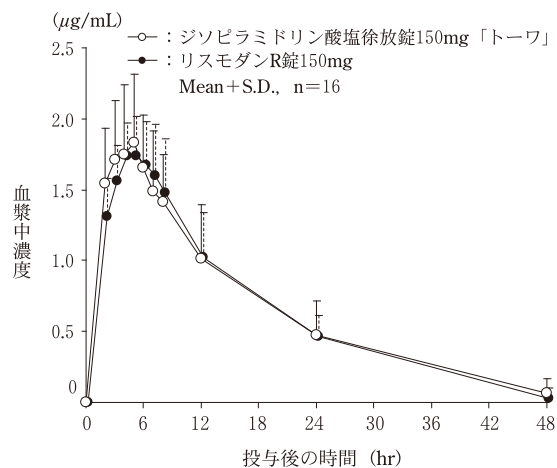
16.1.2 有効血中濃度

(不整脈減少率約50%、参考：カプセル剤) 1 $\mu\text{g/mL}$ 付近²⁾

16.1.3 生物学的同等性試験

ジソピラミドリン酸塩徐放錠150mg「トーワ」とリスモダンR錠150mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（リン酸ジソピラミドとして193.5mg）健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。³⁾

(1) 絶食投与



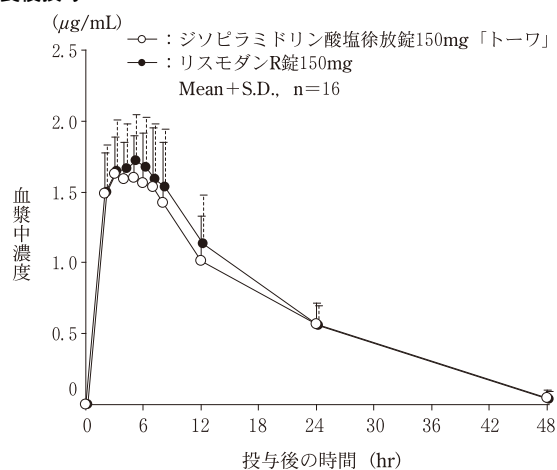
	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (時間)	$t_{1/2}$ (時間)	MRT* ₀₋₄₈ (時間)
ジソピラミドリン酸塩徐放錠150mg「トーワ」	31.70±9.73	1.992±0.466	4.31±1.30	10.50±4.75	12.68±2.18
リスモダンR錠150mg	30.87±6.85	1.848±0.271	4.75±1.39	9.82±2.55	12.46±1.53

(Mean±S.D., n=16)

*MRT: 平均血中滞留時間

血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) 食後投与



	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (時間)	$t_{1/2}$ (時間)	MRT* ₀₋₄₈ (時間)
ジソピラミドリン酸塩徐放錠150mg「トーワ」	32.50±7.24	1.766±0.328	4.50±2.22	12.68±4.47	13.46±0.87
リスモダンR錠150mg	33.95±7.57	1.804±0.353	4.44±2.00	11.17±2.50	13.13±1.03

(Mean±S.D., n=16)

*MRT: 平均血中滞留時間

血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.4 代謝

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、主代謝物であるMono-isopropyl disopyramide (MIP)を生じる。^{1),4)} [10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男子12名にジソピラミドリン酸塩徐放錠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。¹⁾

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

入院患者 (成人) 19例をクレアチニンクリアランスにより3群 (I群 50mL/min以上7例、II群20~40mL/min 6例、III群10mL/min以下6例)に分け、ジソピラミド100mgカプセル剤を経口投与した時の血中半減期を測定し、以下の結果を得た。⁵⁾ [9. 2. 2参照]

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

心筋への直接作用により、活動電位の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。

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)。^{6),7)}

18.2 薬理作用

18.2.1 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。^{6),8)~11)}

18.2.2 イヌの冠動脈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。⁸⁾

18.2.3 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。^{6),7)}

18.2.4 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。⁷⁾

18.2.5 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。¹²⁾

18.2.6 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、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。^{8),13)}

18.2.7 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。¹⁴⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：リン酸ジソピラミド (Disopyramide Phosphate)

化学名： α -(2-Diisopropylaminoethyl)- α -phenyl-2-pyridineacetamide phosphate

分子式： $C_{21}H_{29}N_3O \cdot H_3PO_4$

分子量：437.47

性状：白色の結晶性の粉末である。水又は酢酸 (100) に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

22. 包装

100錠 [10錠×10：PTP]

1000錠 [10錠×100：PTP]

23. 主要文献

- 1) 加藤和三 他：Ther. Res., 1985：2(1), 121-129
- 2) 若林 央 他：Prog. Med., 1988：8(5), 1164-1174
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験
- 4) 千葉 寛：薬物動態 1996：11(3), 294-296
- 5) 中村亨道 他：心臓 1982：14(5), 601-605
- 6) 戸田 昇 他：現代の臨床 1969：3(12), 727-743
- 7) 平岡昌和 他：治療学 1980：5(2), 253-260
- 8) 島田 瞭 他：実中研・前臨床研究報 1980：6(2), 123-146
- 9) 林 栄一 他：応用薬理 1974：8(5), 663-674
- 10) 橋本敬太郎 他：薬理と治療 1981：9(Suppl. 1), 45-50
- 11) 中村種治 他：Jap. Circ. J., 1975：39, 497
- 12) Baines, M. W., et al. : J. Int. Med. Res., 1976：4(Suppl. 1), 5-7
- 13) 土田正義 他：泌尿紀要 1981：27(2), 223-228
- 14) 医薬品副作用情報 No. 42：P. 68-70

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

☎0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号