

不整脈治療剤

劇薬、処方箋医薬品^注

ジソピラミドカプセル50mg「ファイザー」 ジソピラミドカプセル100mg「ファイザー」

DISOPYRAMIDE Capsules

ジソピラミドカプセル

貯法：室温保存
 使用期限：最終年月を外箱等に記載
 （取扱い上の注意参照）

	50 mg	100 mg
承認番号	22700AMX00090	22700AMX00147
薬価収載	2015年6月	
販売開始	2015年8月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者〔刺激伝導障害が悪化し、完全房室ブロック、心停止を起こすおそれがある。〕
2. うっ血性心不全のある患者〔心収縮力低下により、心不全を悪化させるおそれがある。また、催不整脈作用により心室頻拍、心室細動を起こしやすい。〕
3. スパルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、トレミフェンクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、アミオダロン塩酸塩（注射剤）、エリグルスタット酒石酸塩又はフィンゴリモド塩酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- ※ 4. 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。〕
- ※ 5. 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。〕
6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1 カプセル中：

成分	ジソピラミドカプセル 50mg「ファイザー」	ジソピラミドカプセル 100mg「ファイザー」
有効成分	日局 ジソピラミド 50.00 mg	日局 ジソピラミド 100.00 mg
添加物	軽質無水ケイ酸 ステアリン酸マグネシウム 乳糖水和物 トウモロコシデンプン造粒物 ラウリル硫酸ナトリウム （カプセル本体） 亜硫酸水素ナトリウム 酸化チタン ラウリル硫酸ナトリウム	

2. 性状

外形	識別コード	色調等
 4号カプセル	SEARLE 507	頭部・胴部： 白色不透明
 3号カプセル	SEARLE 508	

【効能・効果】

下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、または無効の場合
 期外収縮、発作性上室性頻脈、心房細動

【用法・用量】

通常、成人1回ジソピラミドとして100 mgを1日3回経口投与する。
 症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者〔心不全を来すおそれがある。〕
- (2)刺激伝導障害（房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等）のある患者〔刺激伝導障害が悪化するおそれがある。〕
- (3)心房粗動のある患者〔房室内伝導を促進することがある。〕
- (4)腎機能障害のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (5)肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕
- (6)治療中の糖尿病患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (7)重症筋無力症の患者〔重症筋無力症を悪化させるおそれがある。〕
- (8)血清カリウム低下のある患者〔催不整脈作用の誘因となるおそれがある。〕
- ※(9)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。〕
- (10)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比、臨床検査値（肝機能、腎機能、電解質、血液等）を定期的に調べる。PQ延長、QRS幅増大、QT延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。
 特に次の患者又は場合には、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。
 - 1)基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）があり、心不全を来すおそれのある患者〔心室頻拍、心室細動等が発現するおそれが高いので、入院させて開始すること。〕
 - 2)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - 3)他の抗不整脈薬との併用〔有効性、安全性が確立していない。〕
- (2)本剤の投与にあたっては、用法・用量に注意するとともに、次の事項に留意すること。
 - 1)心房細動・粗動、発作性頻拍の除去を目的とする場合
 投与を2、3日行い、効果が得られない場合は、投与を中止すること。
 - 2)期外収縮の除去を目的とする場合
 期外収縮の除去が循環動態の改善に役立つと考えられる場合に、投与を考慮すること。
 - 3)透析患者を含む腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるため、投与間隔をあげるなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。異常が認め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。

- (4)本剤には陰性変力作用及びキニジン様作用があるので、十分注意して投与すること。
- (5)高齢者、糖尿病、肝障害、透析患者を含む腎障害、栄養状態不良の患者では重篤な低血糖があらわれやすいので注意すること。特に透析患者を含む重篤な腎障害のある患者では、意識混濁、昏睡等の重篤な低血糖があらわれることがある。これらの患者に投与する場合は、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら慎重に投与すること。また、低血糖の発現について患者に十分な説明を行うこと。〔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、視視等があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止すること。
- (7)患者の感受性の個体差に留意して初め少量の投薬試験を行うことが望ましい。
- (8)めまい、低血糖等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 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。

(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
スバルフロキサシン (スバラ) モキシフロキサシン塩酸塩 (アベロックス) トレミフェンクエン酸塩 (フェアストン)	心室性頻拍 (Torsades de pointesを含む)、QT延長を起こすことがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増強すると考えられる。
バルデナフィル塩酸塩水和物 (レビトラ)	QT延長を起こすことがある。	
アミオダロン塩酸塩 (注射剤) (アンカロン注)	Torsades de pointesを起こすことがある。	
エリグルスタット酒石酸塩 (サデルガ)	併用によりQT延長等を生じることがある。	
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。

(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	本剤の作用を減弱させ、代謝物による抗コリン作用が増強するおそれがある。	リファンピシンにより肝代謝酵素の産生が誘導され、本剤の代謝が促進すると考えられている。
糖尿病用薬 インスリン スルホニル尿素系薬剤等	低血糖があらわれるおそれがある。	動物実験において本剤がインスリン分泌を促進するとの報告があり、併用によって血糖降下作用が増強される可能性がある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるため、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された肝薬物代謝酵素が、本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。

4. 副作用

(1)重大な副作用

- 心停止、心室細動、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む)、心室粗動、心房粗動、房室ブロック、洞停止、失神、心不全悪化等：これらの症状があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 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。)
- 無顆粒球症：無顆粒球症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 麻痺性イレウス：麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 緑内障悪化：緑内障の悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 痙攣：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(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。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器 ^{注1)}	徐脈	心胸比増大、QT延長、血圧低下、QRS幅増大	動悸
血液		貧血、血小板減少	
消化器	口渇 ^{注2)} 、食欲不振、便秘、下痢、嘔気、腹痛、腹部膨満感、胃部不快感	嘔吐	胸やけ、胃のもたれ、口内異常感
肝臓 ^{注3)}	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等		Al-P、ビリルビンの上昇等
腎臓 ^{注3)}		腎機能障害	
泌尿器 ^{注2)}	尿閉、排尿障害	夜尿、多尿、頻尿、乏尿、尿の停滞感	排尿困難、排尿時間延長
視覚器 ^{注2)}		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	眠気、不眠、しびれ感、感覚障害、振戦	しびれ
過敏症 ^{注3)}	発疹等		
その他	全身倦怠感	胸部圧迫感、胸部不快感、胸痛、顔面灼熱感、浮腫、ほてり、嗔声、インポテンス、月経異常、女性型乳房	顔のほてり、鼻乾燥、呼吸困難

注1：「重要な基本的注意(1)」の項参照

注2：「重要な基本的注意(6)」の項参照

注3：副作用が認められた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので用量並びに投与間隔に留意する必要がある。入院させるなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。また、男性の高

齢者では、抗コリン作用による排尿障害があらわれやすいので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

- 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]
- 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。

(2) 授乳婦

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。]

7. 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)。

8. 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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、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報告されている。]

10. 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。

【薬物動態】

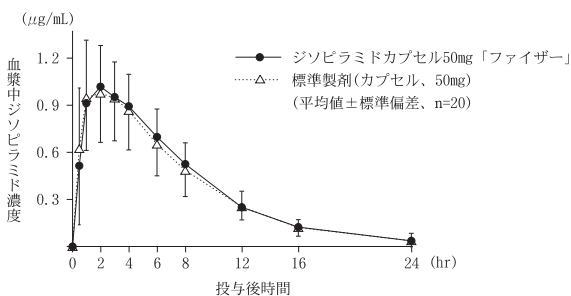
1. 生物学的同等性試験

ジソピラミドカプセル50mg、100mg「ファイザー」と各標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル(ジソピラミドとして50mg、100mg)健康成人男子に絶食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¹⁾。

(1) ジソピラミドカプセル50mg「ファイザー」

	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ジソピラミドカプセル 50mg「ファイザー」	9.90 (0.30)	1.07 (0.26)	2.10 (0.43)	5.34 (0.20)
標準製剤 (カプセル、50mg)	9.54 (0.37)	1.03 (0.30)	1.58 (0.49)	5.44 (0.22)

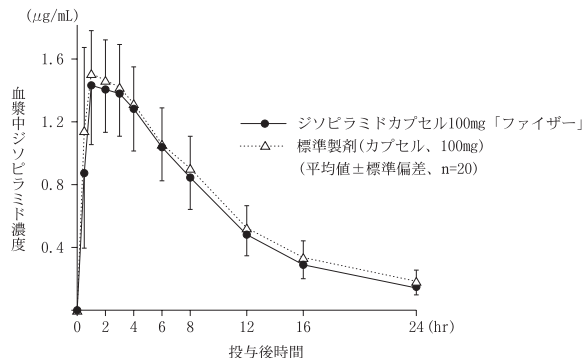
() : 変動係数、n=20



(2) ジソピラミドカプセル100mg「ファイザー」

	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ジソピラミドカプセル 100mg「ファイザー」	16.08 (0.23)	1.51 (0.20)	1.78 (0.52)	6.62 (0.18)
標準製剤 (カプセル、100mg)	18.01 (0.22)	1.57 (0.18)	1.33 (0.60)	7.88 (0.23)

() : 変動係数、n=20



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. 溶出挙動

ジソピラミドカプセル50mg「ファイザー」及びジソピラミドカプセル100mg「ファイザー」は、日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたジソピラミドカプセルの溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- 電気刺激、冠動脈結紮、アコニチン、ウアバイン、エピネフリンによる実験的不整脈(イヌ)に対し、予防効果及び抑制作用を示す^{2,3)}。
- モルモット、マウスでリドカインと同程度の局所麻酔作用を示し、その作用はリドカインよりも長時間持続する⁴⁾。
- キニジンは交感神経 α -受容体遮断作用を示すが、本剤は α 及び β -受容体のいずれにも影響を及ぼさない^{2,3)}。
- 本剤はアセチルコリンによる血圧降下(イヌ)及び摘出回腸収縮(家兎)に対し、弱い抑制作用(抗コリン作用)を示す^{3,4)}。

2. 作用機序

心房筋(家兎)を用いた電気生理学的実験において閾値上昇作用、刺激伝導速度抑制作用、活動電位のphase 0 立上がり速度減少作用を示し、プルキンエ線維(イヌ)においてはphase 4 脱分極抑制作用、不応期延長作用、自動能抑制作用を示す^{5,6)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

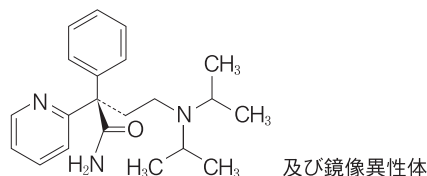
一般名: ジソピラミド (Disopyramide)

化学名: (2*R*S)-4-Bis(1-methylethyl)amino-2-phenyl-2-(pyridin-2-yl)butanamide

分子式: C₂₁H₂₉N₃O

分子量: 339.47

構造式:



性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、無水酢酸、酢酸(100)又はジエチルエーテルに溶けやすく、水に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

最終包装製品を用いた中間的試験(30℃、相対湿度65%、12ヵ月)、並びに長期保存試験(25℃、相対湿度60%、12ヵ月)の結果、ジソピラミドカプセル50mg「ファイザー」及びジソピラミドカプセル100mg「ファイザー」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された⁷⁾。なお、長期保存試験は継続中である。

【包装】

ジソピラミドカプセル50mg「ファイザー」: 100カプセル、500カプセル(PTP)
ジソピラミドカプセル100mg「ファイザー」: 100カプセル、500カプセル(PTP)

【主要文献】

- 1)社内資料：生物学的同等性試験
- 2)Dean, R. R. : Angiology 26(1-2) : 67, 1975
- 3)Mokler, C. M. et al. : J Pharmacol Exp Ther 136(1) : 114, 1962
- 4)Baines, M. W. et al. : J Int Med Res 4(Suppl. 1) : 5, 1976
- 5)Sekiya, A. et al. : Br J Pharmacol 21(3) : 473, 1963
- 6)Danilo, P. et al. : J Pharmacol Exp Ther 201(3) : 701, 1977
- 7)社内資料：安定性試験

※※【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-419-043

※※【製造販売元】

マイランEPD合同会社
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

※※【販売元】

ヴィアトリス製薬株式会社
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号