

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2013に準拠して作成

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

剤形	硬カプセル剤			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	ジソピラミドカプセル50mg「ファイザー」： 1カプセル中 日局 ジソピラミド50.00mgを含有 ジソピラミドカプセル100mg「ファイザー」： 1カプセル中 日局 ジソピラミド100.00mgを含有			
一般名	和名：ジソピラミド（JAN） 洋名：Disopyramide（INN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日 (販売名変更による)	薬価基準収載年月日 (販売名変更による)	発売年月日
	ジソピラミドカプセル 50mg「ファイザー」	2015年1月23日	2015年6月19日	1987年10月
	ジソピラミドカプセル 100mg「ファイザー」	2015年2月9日	2015年6月19日	1981年9月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：マイランEPD合同会社 提携：ヴィアトリス製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	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 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatris-e-channel.com/			

本IFは2022年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 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

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目 2

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目 4

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目 6

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
7. 溶出性 8
8. 生物学的試験法 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 9
11. 力価 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 9
14. その他 9

V. 治療に関する項目 10

1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 10

VI. 薬効薬理に関する項目 12

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 12
2. 薬理作用 12

VII. 薬物動態に関する項目 14

1. 血中濃度の推移・測定法 14
2. 薬物速度論的パラメータ 16
3. 吸収 18
4. 分布 18
5. 代謝 20
6. 排泄 21
7. トランスポーターに関する情報 21
8. 透析等による除去率 22

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 23

1. 警告内容とその理由 23
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 24
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 28
8. 副作用 30
9. 高齢者への投与 33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 33
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. 適用上の注意 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 35

1. 薬理試験 35
2. 毒性試験 35

X. 管理的事項に関する項目 36

1. 規制区分 36
2. 有効期間又は使用期限 36
3. 貯法・保存条件 36
4. 薬剤取扱い上の注意点 36
5. 承認条件等 36
6. 包装 36
7. 容器の材質 37
8. 同一成分・同効薬 37
9. 国際誕生年月日 37
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 37
11. 薬価基準収載年月日 37
12. 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 37
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 37
14. 再審査期間 37

- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 38
- 16. 各種コード 38
- 17. 保険給付上の注意 38

XI. 文献 39

- 1. 引用文献 39
- 2. その他の参考文献 39

XII. 参考資料40

- 1. 主な外国での発売状況40
- 2. 海外における臨床支援情報 40

XIII. 備考 42

- その他の関連資料 42

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジソピラミドは1951年、G. D. サール社(米国)の Sause らにより合成された抗不整脈剤で、Vaughan Williams らの分類によると class Ia に分類される。臨床的には期外収縮、発作性上室性頻脈及び心房細動に対して有用性が認められており、我が国では、1978年に上市されている。

本剤 50mg、100mg は1カプセル中にジソピラミドをそれぞれ 50mg、100mg 含有する製剤である。後発医薬品として、本剤 100mg は1980年8月、50mg は1985年9月に承認を得て、それぞれ1981年9月、1987年10月に発売に至った。

その後、2009年6月にノルペース 50mg・100mg からノルペースカプセル 50mg・100mg へ販売名を変更した。さらに、2015年1月にノルペースカプセル 50mg からジソピラミドカプセル 50mg 「ファイザー」へ、2015年2月にノルペースカプセル 100mg からジソピラミドカプセル 100mg 「ファイザー」へ販売名を変更した。

2022年4月、ファイザー株式会社からマイラン EPD 合同会社へ製造販売移管した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 心室性及び上室性期外収縮、発作性上室性頻脈、心房細動の治療に抗不整脈効果をもたらす。

(「V-3. 臨床成績」の項を参照)

(2) メキシレチンやリドカイン等の薬剤は主として心室性の頻脈性不整脈の治療に用いられるが、本剤は心室性及び上室性期外収縮、発作性上室性頻脈、心房細動の治療に抗不整脈効果をもたらす。

(「V-3. 臨床成績」の項を参照)

(3) 交感神経に対し、キニジンは α -遮断作用を示すが、本剤は α 及び β -受容体のいずれに対しても遮断効果をもたらさない。

(「VI-2. 薬理作用」の項を参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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」

(2) 洋名

DISOPYRAMIDE Capsules

(3) 名称の由来

有効成分であるジソピラミドに剤形、含量及び「ファイザー」を付した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ジソピラミド（JAN）

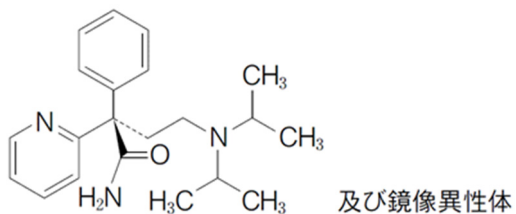
(2) 洋名（命名法）

Disopyramide（INN）

(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：C₂₁H₂₉N₃O

分子量：339.47

5. 化学名（命名法）

(2*RS*)-4-Bis(1-methylethyl)amino-2-phenyl-2-(pyridin-2-yl)butanamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：該当しない

記号番号 : ジソピラミドカプセル 50mg 「ファイザー」; SC-7031 50mg
 ジソピラミドカプセル 100mg 「ファイザー」; SC-7031

7. CAS 登録番号

3737-09-5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	日局による表現
メタノール	極めて溶けやすい
エタノール (95)	
無水酢酸	溶けやすい
酢酸 (100)	
ジエチルエーテル	
水	溶けにくい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：本品は結晶多形を有し、融点 85℃を示す結晶形と 97℃を示す結晶形とがある。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (269nm) : 194~205

(10mg、0.05mol/L 硫酸・メタノール試薬、500mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品のエタノール (95) 溶液 (1→20) 1mL に 2, 4, 6-トリニトロフェノール試液 10mL を加えて加温するとき、黄色の沈殿を生じる。この沈殿をろ取し、水で洗い、105℃で 1 時間乾燥するとき、その融点は 172～176℃である。
- (2) 本品の 0.05mol/L 硝酸・メタノール試液溶液 (1→25000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

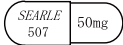
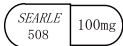
本品約 0.25g を精密に量り、酢酸 (100) 30mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 16.97mgC₂₁H₂₉N₃O

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	外形	色調等	重量
ジソピラミドカプセル 50mg 「ファイザー」	 4号カプセル	頭部・胴部： 白色不透明	180mg
ジソピラミドカプセル 100mg 「ファイザー」	 3号カプセル		229mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ジソピラミドカプセル 50mg 「ファイザー」：SEARLE 507

ジソピラミドカプセル 100mg 「ファイザー」：SEARLE 508

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ジソピラミドカプセル 50mg 「ファイザー」：1カプセル中 日局 ジソピラミド 50.00mg を含有する。

ジソピラミドカプセル 100mg 「ファイザー」：1カプセル中 日局 ジソピラミド 100.00mg を含有する。

(2) 添加物

成分 \ 販売名	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」
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	

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

	包装形態	保存条件	試験項目	試験期間	結果
加速試験	PTP 包装品 瓶包装品	温度 40℃ 湿度 75%RH	性状 類縁物質 質量偏差 含量 崩壊試験 溶出試験	6 ヶ月	性状、崩壊試験、溶出試験について、不適合が認められたが、ゼラチンカプセルの架橋によるものと考えられ、処方及び製法上の問題は無いものと推測される。
長期保存試験	PTP 包装品 瓶包装品	温度 25℃ 湿度 60%RH	性状 類縁物質 質量偏差 含量 崩壊試験 溶出試験	12 ヶ月	すべての試験項目について規格内の結果が得られた。
中間的試験	PTP 包装品	温度 30℃ 湿度 65%RH	性状 類縁物質 質量偏差 含量 崩壊試験 溶出試験	12 ヶ月	すべての試験項目について規格内の結果が得られた。

最終包装製品を用いた中間的試験 (30℃、相対湿度 65%、12 ヶ月)、並びに長期保存試験 (25℃、相対湿度 60%、12 ヶ月) 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。なお、長期保存試験は継続中である。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

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。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 本品のエタノール (95) 溶液 (1→20) 1mL に 2, 4, 6-トリニトロフェノール試液 10mL を加えて加温するとき、黄色の沈殿を生じる。この沈殿をろ取し、水で洗い、105℃で 1 時間乾燥するとき、その融点は 172～176℃である。
- (2) 本品の 0.05mol/L 硝酸・メタノール試液溶液 (1→25000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

10. 製剤中の有効成分の定量法

本品約 0.25g を精密に量り、酢酸 (100) 30mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 16.97mgC₂₁H₂₉N₃O

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. 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、または無効の場合
期外収縮、発作性上室性頻脈、心房細動

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績^{2)、3)}

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果^{2)、3)}

ジソピラミドカプセル 50mg 「ファイザー」の臨床試験データ

国内延べ 11 施設で総計 55 例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

疾患名	有効率	有効以上
上室性期外収縮		90.0% (9/10)
心室性期外収縮		67.6% (23/34)
上室性及び心室性期外収縮		66.7% (4/6)
発作性上室性頻拍		50.0% (1/2)
発作性心房細動		100% (1/1)
上室性期外収縮 及び発作性上室性頻拍		100% (1/1)
上室性及び心室性期外収縮 及び発作性上室性頻拍 及び発作性心房細動		100% (1/1)
合 計		72.7% (40/55)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 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^{注)}

キニジンとの比較⁴⁾

ジソピラミド (150mg、1日4回)、キニジン硫酸塩水和物 (325mg、1日4回) をそれぞれ62名の患者に8週間投与し、その効果及び副作用を比較した。総投与例124例中、副作用による脱落症例を除いた臨床効果判定可能例はジソピラミド投与群で56例、キニジン硫酸塩水和物投与群で40例であり、期外収縮減少率は若干キニジンが高い傾向にあったが、統計学的に有意差はなかった。

ジソピラミドとキニジン硫酸塩水和物の効果の比較

不整脈の種類	(期外収縮の平均減少率)		
	ジソピラミド	キニジン 硫酸塩水和物	有意差
総計	88.1	92.7	N.S.
上室性不整脈	87.4	91.4	N.S.
心室性不整脈	87.3	94.9	N.S.

しかしながら、キニジン硫酸塩水和物投与群では強度のめまい、全身性掻痒のある発赤を伴った胃腸障害などで22例が脱落したのに対し、ジソピラミド投与群では6例の脱落であり、副作用も悪心、めまい等軽度なものであった。また2ヵ月投薬され効果判定可能であった症例のジソピラミド投与群とキニジン投与群の間には症例数において有意差があり、ジソピラミドはキニジンより長期投与可能なことが示唆された。

ジソピラミドとキニジンの副作用による脱落者の比較

	ジソピラミド	キニジン	計
試験完了例	56 (90.3%)	40 (64.5%)	96
脱落例	6 (9.7%)	22 (35.5%)	28
計	62	62	124

$$\chi^2 \text{ (corrected)} = 10.38 : P < 0.01$$

注) リン酸ジソピラミドを使用

3) 安全性試験

該当しない

4) 患者・病態別試験

該当しない

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当しない

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

該当資料なし

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

キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩、アジマリン等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- ・活動電位の Phase 0 の立ち上がり速度を低下させ、刺激伝導速度を遅延させる^{5)、6)}。
- ・心筋の活動電位持続時間・有効不応期を延長させる^{5)、6)}。
- ・Phase 4 の脱分極を抑制し、異所性の異常興奮を抑え、心筋の興奮閾値を上昇させる^{5)、6)}。
- ・房室伝導時間を延長させるが、その作用はキニジンよりも弱い⁷⁾。
- ・電気刺激あるいは硫酸アコニチン塗布による心房性不整脈に対して、キニジンの 1/2~1/3 の投与量で有効である⁸⁾。
- ・実験的冠動脈結紮、ウアバイン中毒、カテコールアミン投与によって引き起こされる不整脈に対して有効である^{8)、9)}。
- ・交感神経に対し、キニジンは α -遮断作用を示すが、本剤は α 及び β 受容体のいずれに対しても遮断効果をもたらさない^{8)、9)}。
- ・弱い副交感神経遮断作用を有する¹⁰⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 活動電位持続時間・不応期延長作用、自動能抑制作用^{5)、11)}

Tyrode 液中に懸垂した雑種犬プルキンエ繊維に対するジソピラミドの電気生理学的作用を調べた。ジソピラミドは Tyrode 液中 1×10^{-6} M 以上の濃度で活動電位持続時間及び不応期を延長した。 10^{-5} M 以上では最大拡張期電位、活動電位振幅、Phase 0 最大立ち上がり速度は減少し、膜反応性は抑制され、収縮は遅くなった。薬物を含まない Tyrode 液中でこれらの変化は正常に戻った。

さらにジソピラミドは $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-5}$ M の濃度でプルキンエ繊維の自動能を抑制した。これは Phase 4 の脱分極の勾配の低下による。

2) 上室性不整脈に対する効果⁸⁾

雑種犬の心房に電気刺激又は硫酸アコニチン塗布により発生する上室性不整脈に対する効果をジソピラミド、キニジン、プロカインアミドで比較した。ジソピラミドは上室性不整脈に対してキニジン、プロカインアミドより経口、静注ともに低用量で有効であった。

3) 心室性不整脈に対する効果^{8)、9)}

① 実験的心筋梗塞における心室性期外収縮に対する効果

非麻酔下で雑種犬の冠動脈前下行枝結紮により発生する心室性期外収縮に対してジソピラミド、キニジンの効果を比較した。期外収縮時の異常心電図に対するジソピラミド 3mg/kg、キニジン 10mg/kg の静注による改善率はほぼ同程度の効果があり、ジソピラミド 5mg/kg はより強力な効果を示した。

経口投与ではジソピラミド、キニジンともに 20mg/kg の用量で有効であった。

②ウアバイン中毒による心室性頻拍に対する効果

雑種犬にウアバイン 70、105 μ g/kg 静注により発生する心室性頻拍に対して、ジソピラミド 5~12mg/kg の静注で脈拍は正常洞調律へと回復した。同様の効果はキニジン 15mg/kg 静注でも見られたが、作用持続時間はジソピラミドより短かった。

③カテコールアミンによる発作性不整脈に対する効果

アドレナリン静注により誘発される冠動脈結紮犬の心室性不整脈は、ジソピラミド静注の前投与により抑制された。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度¹²⁾

1 μ g/mL 付近

(2) 最高血中濃度到達時間¹³⁾

ジソピラミドカプセル 50mg 「ファイザー」 : 2.10 時間 (健常成人、単回経口投与時)

ジソピラミドカプセル 100mg 「ファイザー」 : 1.78 時間 (健常成人、単回経口投与時)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与時¹³⁾

健常成人男性に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」を絶食後に単回経口投与したとき、平均最高血漿中濃度は 1.07 μ g/mL 及び 1.51 μ g/mL、平均最高血漿中濃度到達時間は 2.10 時間及び 1.78 時間、平均半減期は 5.34 時間及び 6.62 時間であった。

連続投与時

該当資料なし

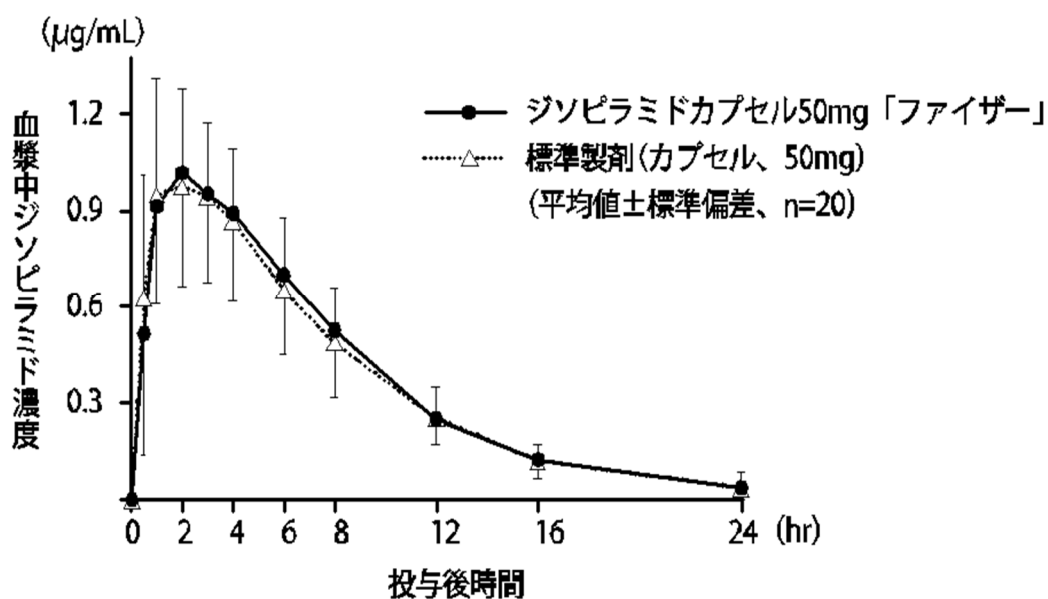
生物学的同等性試験¹³⁾

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、Cmax）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) ジソピラミドカプセル 50mg「ファイザー」

	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (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)

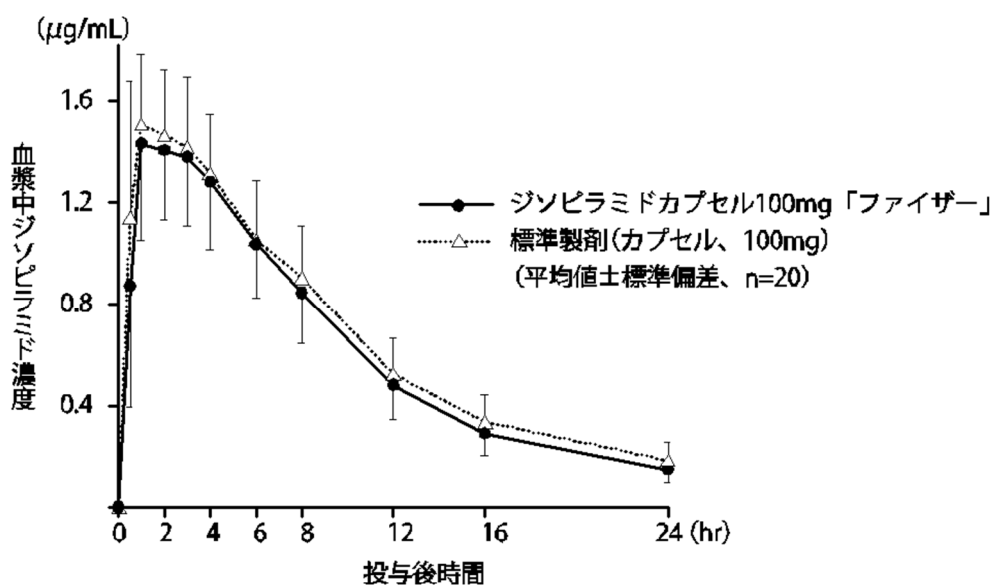
() : 変動係数、n=20



2) ジソピラミドカプセル 100mg 「ファイザー」

	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (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、Cmax 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。

(4) 中毒域¹⁴⁾

5.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項を参照のこと

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス¹⁵⁾

<参考>外国人データ

腎クリアランス 61.22mL/min

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率¹⁶⁾

血漿蛋白結合率は濃度に依存しており、濃度が高くなるほど非結合型ジソピラミドが多くなる。

◇新鮮ヒト血漿中の非結合型ジソピラミド濃度

総ジソピラミド濃度 (μ g/mL)	非結合ジソピラミド濃度 (%)
0.383	32.4
0.766	37.6
1.53	50.5
2.30	57.1
3.06	62.7
3.83	65.7

(温度：37℃)

3. 吸収¹⁷⁾

消化管から吸収される。

4. 分布

<参考>イヌにおけるデータ

ビーグル犬における血漿及び組織内放射活性¹⁸⁾

リン酸ジソピラミド 5mg/kg one shot 静注後 0.06mg/kg/min 点滴静注で平衡状態時 (5.5 時間点滴静注後)

部 位	Total [¹⁴ C]-ジソピラミド (μ g/g or μ g/mL)	部 位	Total [¹⁴ C]-ジソピラミド (μ g/g or μ g/mL)
血 漿	4.71	脳	
膀 胱	546 ± 10.8	皮 質	2.6 ± 0.1
胆 の う	157 ± 6.4	髄 質	1.0 ± 0.1
前 立 腺	56.7 ± 2.7	骨 髄	1.9 ± 0.04
大 腸 壁	48.5 ± 3.4	眼	
顎 下 腺	37.5 ± 3.0	壁	14.1 ± 1.0
脾 臓	31.5 ± 4.4	硝 子 体	10.9 、 9.54
胃 壁	30.6 ± 3.4	角 膜	9.5 ± 0.1
小 腸 壁	29.2 ± 1.3	水晶体 (全体)	7.0
肝 臓	24.8 ± 0.2	水晶体 (端)	11.6
腎 臓		水晶体 (中央)	5.1
髄 質	24.6 ± 0.4	心 臓	
皮 質	22.1 ± 0.2	左 乳 頭 筋	10.2
脾 臓	22.5 ± 0.4	右 乳 頭 筋	8.6
甲 状 腺	15.8 、 15.1	心 室 中 隔	9.1
副 辜 丸	14.7 ± 0.2	左 心 室	9.0
横 隔 膜	14.5 ± 1.4	右 心 室	6.6
腸間膜リンパ節	12.6 ± 0.2	三 尖 弁	6.0
肺 臓	12.3 ± 0.2	僧 帽 弁	5.2
辜 丸	11.1 ± 1.2	大 動 脈	5.0
副 腎	10.9 、 9.85	心 房 中 隔	4.8
骨 格 筋	10.3 ± 0.2	左 心 房	4.6
皮 膚	6.1 ± 0.9	右 心 房	3.9
神 経	6.3 ± 0.2	肺 動 脈	3.8
		脂 肪	1.9

(mean ± S. E.)

(1) 血液-脳関門通過性^{18)、19)}

<参考>ラット及びイヌにおけるデータ

SD系ラット及びビーグル犬による実験では、投与されたジソピラミドが脳内に認められている。

(2) 血液—胎盤関門通過性¹⁹⁾

＜参考＞ラットにおけるデータ

SD系ラットによる実験では、投与されたジソピラミドが胎児中に認められている。

(3) 乳汁への移行性

動物実験（ラット）において母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人にやむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

＜参考＞ラットにおけるデータ

乳汁中のジソピラミド濃度は、SD系ラットによる実験で 0.44～2.25 μg/mL（血中濃度と比較して 1.1～3.1 倍）であった¹⁹⁾。

(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

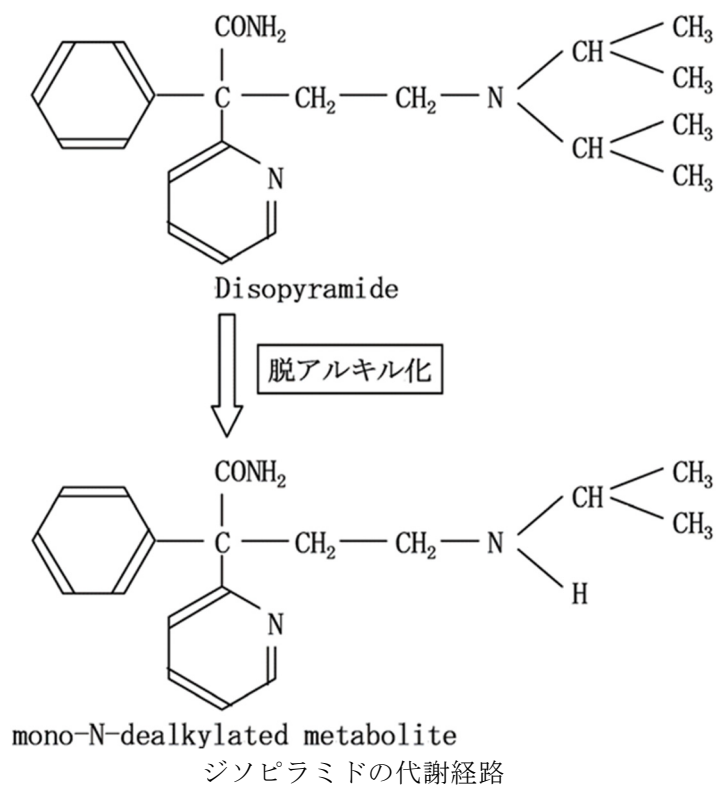
該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁰⁾

<参考>外国人データ

ジソピラミドは肝で代謝され、ヒトでの主代謝経路は下図のようであり、脱アルキル化を受け、その主代謝物である NMD (mono-N-dealkylated metabolite) となる。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

本剤は、主として肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率¹⁰⁾

ジソピラミドの代謝は、主に N 位の脱アルキル化により、mono-N-脱アルキルジソピラミドになる。この代謝物は、弱い抗不整脈作用と抗コリン作用を有している。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄^{20)、21)}

(1) 排泄部位及び経路

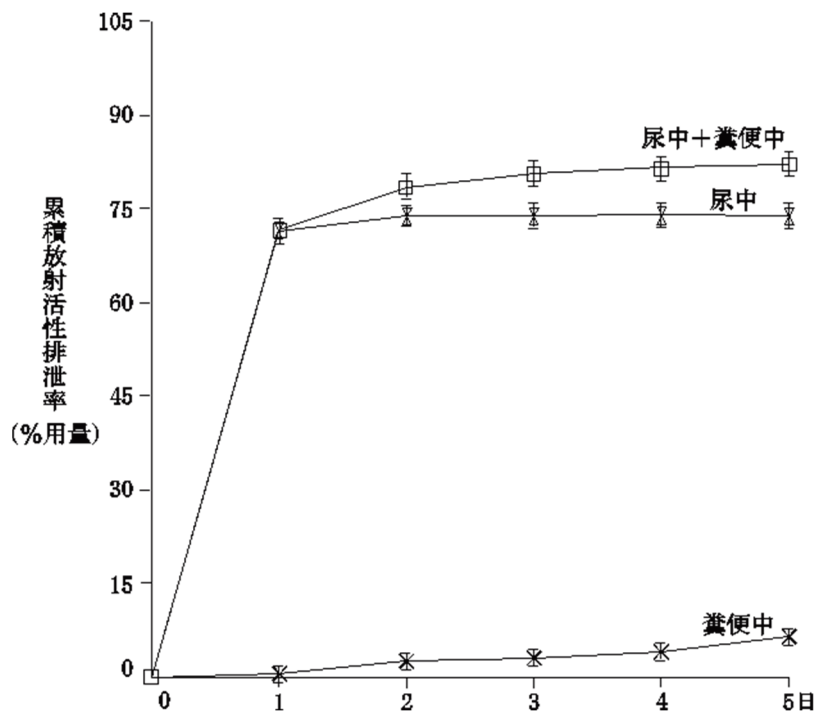
尿及び糞便

(2) 排泄率

<参考>外国人データ (リン酸ジソピラミド)²⁰⁾

健康人に $[^{14}\text{C}]$ -リン酸ジソピラミドを単回経口投与した場合、5 日間に尿中には投与量の約 80%、糞便中に約 15%の放射活性が認められた。

尿中には未変化体による放射活性が多いが、糞便中には代謝物による放射活性が多い。



また、ヒトでのジソピラミドとその代謝物の半減期及び尿中排泄は、尿の pH の変化により影響を受けない²¹⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析²²⁾

慢性腎不全患者 6 例に対してジソピラミド 100mg を経口投与し、血液透析がジソピラミドの血中濃度を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 $2 \mu\text{g/mL}$ 前後の血中濃度に対して血液透析の影響はないと考えられた。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者 [刺激伝導障害が悪化し、完全房室ブロック、心停止を起こすおそれがある。]
2. うっ血性心不全のある患者 [心収縮力低下により、心不全を悪化させるおそれがある。また、催不整脈作用により心室頻拍、心室細動を起こしやすい。]
3. スパルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、トレミフェンクエン酸塩、バルデナフィール塩酸塩水和物、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

<解説>

1. 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者
ジソピラミドを含めた class Ia の抗不整脈剤は、キニジン様作用を有し、刺激伝導障害がさらに増悪するおそれがあるため投与禁忌である。
2. うっ血性心不全のある患者
うっ血性心不全は、心筋収縮力が低下したため心拍出量が減少し、その結果肺や末梢組織にうっ血と過剰の液体貯留が発生し、呼吸困難、チアノーゼ、肝腫、浮腫などをきたした疾患である。ジソピラミドを含め class Ia の抗不整脈剤は、陰性変力作用を有するため、うっ血性心不全のある患者への投与は、その症状をさらに増悪させるおそれがあるため投与禁忌である。

4. 閉塞隅角緑内障の患者

緑内障は、眼圧の病的亢進のために、組織変化が生じ、視機能に永続的あるいは一時的に障害を来たした疾患である。

眼圧は、血圧、血液の浸透圧、自律神経などの種々の因子により複雑に調節されている。自律神経による眼圧の調節は、交感神経の上昇作用、副交感神経の下降作用により行なわれるため、ジソピラミドの様な抗コリン作用すなわち副交感神経遮断作用を有する薬物は、緑内障のある患者には従来より投与禁忌とし、当該患者には薬剤を投与しないよう注意喚起が行われてきた。

今般、平成31年3月24日付けで、公益財団法人日本眼科学会より厚生労働省に提出された要望を受け、令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて「緑内障」に係る記載について審議がなされた。「開放隅角緑内障」と「閉塞隅角緑内障」に大別される「緑内障」のうち、抗コリン作用により安全性の懸念が生じうるのは「閉塞隅角緑内障」のみと考えられること、また「開放隅角緑内障」の患者に抗コリン薬を投与した場合における急性緑内障発作のリスクは完全に否定されないとされ、「使用上の注意」改訂に関する通知が発出された。

本通知に基づき、禁忌とされている「緑内障」を「閉塞隅角緑内障」に変更し、新たに「慎重投与」の項に「開放隅角緑内障」を追記することとした。

令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料 (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979_00004.html)

5. 尿貯留傾向のある患者

抗コリン作用により副交感神経が遮断されると、排尿筋が弛緩し、膀胱括約筋を収縮するため排尿障害を引き起こすことがある。

したがって、尿貯留傾向のある患者では、ジソピラミドの投与によりさらに増悪する恐れがあるため投与禁忌である。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者 [心不全を来すおそれがある。]
- (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]

<解説>

- (1) 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者
基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者は心不全をきたすおそれがあるため、慎重に投与する必要がある。
- (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
ジソピラミドを含めた class I a の抗不整脈剤は、キニジン様作用を有し、刺激伝導系に対し抑制的に作用する。従って、刺激伝導障害のある患者ではジソピラミドの投与によりさらに増悪するおそれがあるため慎重に投与しなければならない。
- (3) 心房粗動のある患者
心房粗動のある患者では房室内の伝導が促進するおそれがあるため慎重に投与しなければならない。
- (4) 腎機能障害のある患者

<参考>

クレアチニンクリアランスによる腎機能障害の指標と抗不整脈薬の投与目安²³⁾

指標	代用指標	投与目安
$50 \leq \text{Ccr}$	$\text{Scr} < 1.8$	常用量
$20 \leq \text{Ccr} < 50$	$1.8 < \text{Scr} < 3.0$	常用量の 2/3 ~ 1/2
$\text{Ccr} < 20$	$4.0 < \text{Scr}$	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）

- (5) 肝機能障害のある患者
薬物療法の一般的な注意として、肝障害のある患者には、その有効性並びに安全性に注意しつつ、慎重に投与する必要がある。
これは、薬物による肝障害の増悪や代謝・排泄障害により血中濃度が上昇し副作用の発現のおそれがあるためである。

- (6) 治療中の糖尿病患者
インスリン療法中の糖尿病患者にジソピラミドを投与したところ、低血糖症が現れたとの報告があり、またジソピラミドの投与により低血糖症が現れることがあることから、治療中の糖尿病患者には、慎重に投与しなければならない。
- (7) 重症筋無力症の患者
症状を悪化させるおそれがあるため、重症筋無力症の患者には慎重に投与しなければならない。
- (9) 「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比、臨床検査値（肝機能、腎機能、電解質、血液等）を定期的に調べる。PQ 延長、QRS 幅増大、QT 延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。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ため、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ので、投与間隔をあけるなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。異常が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、複視等があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止すること。
- (7) 患者の感受性の個体差に留意して初め少量の投薬試験を行うことが望ましい。
- (8) めまい、低血糖等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

<解説>

- (1) 抗不整脈薬による重篤な不整脈の発現を予測することは困難であるため、抗不整脈薬の使用に際しては、適用患者を厳選し、リスクの高い患者には十分な観察のもとで投与することが必要と考えられる。
- (2) 抗不整脈薬による重篤な不整脈の発現を予測することは困難であるため、抗不整脈薬の使用に際しては、適用患者を厳選して投与することが必要と考えられる。
- (3) ジソピラミドは、50%以上が腎臓から排泄される腎排泄型薬剤であるため、透析患者を含む腎機能障害の患者では、排泄遅延（血中半減期の延長）に基づく血中濃度の持続によると考えられる低血糖等の副作用が発現する可能性があるため、その予防策として投与間隔の調整及び患者状態の十分な観察を行いながらの投与が必要である。
- (4) ジソピラミドを含めた class Ia の抗不整脈剤は、陰性変力作用（心筋収縮力抑制作用）及びキニジン様作用（刺激伝導速度抑制作用、興奮性抑制作用、自動性抑制作用）を有するため、うっ血性心不全、血圧降下、徐脈、刺激伝導障害等の循環器系に不都合な作用があらわれることがある。
従って、本剤を投与するに際しては、これらの循環器系の症状の発現に十分注意する必要がある。
- (6) ジソピラミドのような抗コリン作用を有する薬物の投与により、排尿障害、口渇、霧視、眼の調節障害等の症状があらわれることがある。抗コリン作用によるこれらの症状は、通常減量又は投薬の中止により消失する。
- (7) ジソピラミドを含めた class Ia の抗不整脈剤の投与によりキニジン失神と呼ばれる重篤な症状があらわれることがある。
このキニジン失神は、心室細動、急激な血圧低下等があらわれた状態と考えられており、これら为了避免するために個体の感受性に注意しつつ少量の投薬試験^{注)}を行い、心電図上でQTの延長や血圧降下等があらわれないことを確認の上で投与を継続することが望まれる。

注) 一初回投与時はキニジンに準じて50mgをテスト量として投与し、6時間観察してQTの延長や血圧降下があらわれないことを確かめてから常用量を投与すべきであるといわれている。

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。

(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) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン クラリスロマイシン	本剤の作用を増強させることがある。	エリスロマイシン、クラリスロマイシンは肝ミクロソームCYP3Aを阻害することが知られている。本剤はCYP3Aで代謝されるため、併用により本剤の代謝が抑制される。
β-遮断剤 アテノロール等	過度の心機能抑制作用があらわれることがある。	両剤の陰性変力作用と変伝導作用により相互に心機能抑制作用を増強するおそれがある。アテノロールとの併用により本剤のクリアランスが減少すると考えられている。
フェニトイン	本剤の作用を減弱させ、代謝物による抗コリン作用が増強するおそれがある。	フェニトインにより肝代謝酵素の産生が誘導され、本剤の代謝が促進すると考えられている。
リファンピシン	本剤の作用を減弱させ、代謝物による抗コリン作用が増強するおそれがある。	リファンピシンにより肝代謝酵素の産生が誘導され、本剤の代謝が促進すると考えられている。
糖尿病用薬 インスリン スルホニル尿素系薬剤 等	低血糖があらわれるおそれがある。	動物実験において本剤がインスリン分泌を促進するとの報告があり、併用によって血糖降下作用が増強される可能性がある。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、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>

2) β-遮断剤²⁴⁾

アテノロールとの相互作用に関する海外研究報告があることから併用には注意が必要である。

<文献概要>

健常人6人にジソピラミドを静注後、アテノロールを投与したところジソピラミドのクリアランスが約20%減少した。

3) フェニトイン²⁵⁾

フェニトインとの相互作用に関する海外文献が報告されていることから併用には注意が必要である。

<文献概要>

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と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²⁶⁾

リファンピシンとの相互作用に関する海外症例報告があることから併用には注意が必要である。

<文献概要>

症例は62歳の女性でリファンピシンを難治性肺炎（好酸菌感染症）に対して投与していた。他剤無効の上室性頻拍に対してリン酸ジソピラミドを投与したが、通常の治療域以下の低いジソピラミド血中濃度を示し、3倍まで増量しても上昇を認めなかった。リファンピシン投与中止3～5日後に血中濃度は通常域に戻った。

5) 糖尿病用薬（インスリン、スルホニル尿素系薬剤等）²⁷⁾

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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

該当資料なし

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **心停止、心室細動、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、心室粗動、心房粗動、房室ブロック、洞停止、失神、心不全悪化等**：これらの症状があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **低血糖**：低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、嘔気、不安、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。低血糖症が認められた場合には、ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。（高齢者、糖尿病、肝障害、透析患者を含む腎障害、栄養状態不良の患者に発現しやすいとの報告がある。）
- 3) **無顆粒球症**：無顆粒球症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **麻痺性イレウス**：麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **緑内障悪化**：緑内障の悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 痙攣：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) 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、嘔声、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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用の種類		発現件数 (%)
循環器系障害	徐脈	3 (0.25)
	胸部圧迫感	2 (0.16)
	胸部不快感	1 (0.08)
	うっ血性心不全	2 (0.16)
	房室ブロック	1 (0.08)
消化器系	口渇	16 (1.31)
	口の苦味	1 (0.08)
	食欲不振	2 (0.16)
	嘔気	2 (0.16)
	胃部不快感	2 (0.16)
	胃部膨満感	1 (0.08)
	胃腸障害	2 (0.16)
	便秘	5 (0.41)
	下痢	1 (0.08)
泌尿器系	排尿障害	23 (1.88)
	尿閉	6 (0.49)
	残尿感	1 (0.08)
	頻尿	1 (0.08)
	排尿時不快感	1 (0.08)
視覚器障害	調節障害	1 (0.08)
精神神経系障害	眩暈	5 (0.41)
	不眠	2 (0.16)
	しびれ感	1 (0.08)
血液	皮下出血斑	1 (0.08)
過敏症	発疹	1 (0.08)
	皮膚癢痒感	1 (0.08)
臨床検査値への影響	GOT・GPTの上昇	5 (0.41)
	Al-Pの上昇	1 (0.08)
	BUNの上昇	3 (0.25)
	血清クレアチニンの上昇	2 (0.16)
	赤血球の増加	1 (0.08)
	白血球の増加	1 (0.08)

調査期間 : 1980年8月28日～1984年8月27日

調査症例数 : 1,223例

副作用発現症例数 : 84例

副作用発現症例数 : 6.87%

(5) 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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

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。

(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。〕

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

本剤の過量投与により、呼吸停止、失神、致死的不整脈が起こり死亡することがある。過度のQRS幅増大及びQT延長、心不全悪化、低血圧、刺激伝導系障害、徐脈、不全収縮等の過量投与の徴候がみられた場合には、適切な対症療法を行うこと。

<解説>

本剤を含めた抗不整脈剤は、過量投与により重篤及び致死的な副作用が発現する可能性が高い。過量投与の副作用発現例の海外文献報告²⁸⁾があることから添付文書にも記載している。

14. 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。]

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

副作用発生原因及び処置方法

(1) 循環器：心室固有筋及びプルキンエ線維の活動電位第4相の脱分極を抑制、膜電位の立ち上がり速度の低下、活動電位の接続時間の延長、相対不応期の初期の延長などの作用はQT 間隔の延長や心室頻拍を引き起こす。心臓に収縮力抑制を及ぼすので、心不全や低血圧を招来することがある。

(2) 低血糖

<参考>症例紹介

市販後調査で低血糖のみられた症例

性・年齢	疾患	投与量及び投与期間	併用薬剤	発現状況、経過及び処置等
男・64歳	慢性腎不全 慢性腎炎	100mg/日、1日 ↓ 300mg/日、1日 ↓ 200mg/日、2日 ↓ 300mg/日、1日	ジゴキシン フマル酸第一鉄 アルファカルシドール ニコランジル メピチオスタン 酢酸グアネベンズ ニカルジピン塩酸塩 デノパミン	意識消失し入院。血糖値24mg/dL、50%ブドウ糖液20mLの静注及び31の酸素吸入が行われ、約2分後に意識清明となる。その後、頻回に低血糖発作あり。発作は50%ブドウ糖液20mLの静注及び31の酸素吸入で処置。また、食事の時刻を早めることも行われた。2日後、低血糖発作を認めなくなった。5日後退院。

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」参照）

(2) 副次的薬理試験
該当資料なし

(3) 安全性薬理試験
該当資料なし

(4) 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
該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

(4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ジソピラミドカプセル 50mg「ファイザー」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
ジソピラミドカプセル 100mg「ファイザー」 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
有効成分：日局 ジソピラミド 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）
（「IV-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照のこと）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 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）

7. 容器の材質

該当資料なし

8. 同一成分・同効薬

同一成分：リスモダンカプセル 50mg、100mg（サノフィ株式会社）等

同効薬：リン酸ジソピラミド、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
コハク酸塩等

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号
ジソピラミドカプセル 50mg「ファイザー」 (ノルペースカプセル 50mg : 2016 年 3 月 31 日 経過措置期間終了) (ノルペース 50mg : 2010 年 6 月 30 日 経過措置期間終了)	2015 年 1 月 23 日 (2009 年 6 月 26 日) (1985 年 9 月 20 日)	22700AMX00090 (22100AMX01341)
ジソピラミドカプセル 100mg「ファイザー」 (ノルペースカプセル 100mg : 2016 年 3 月 31 日 経過措置期間終了) (ノルペース 100mg : 2010 年 6 月 30 日 経過措置期間終了)	2015 年 2 月 9 日 (2009 年 6 月 26 日) (1980 年 8 月 28 日)	22700AMX00147 (22100AMX01340)

() 内は旧販売名

11. 薬価基準収載年月日

ジソピラミドカプセル 50mg 「ファイザー」：2015 年 6 月 19 日

ジソピラミドカプセル 100mg 「ファイザー」：2015 年 6 月 19 日

12. 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

該当資料なし

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当資料なし

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9 桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ジソピラミドカプセル 50mg 「ファイザー」	102566805	2129002M1167	620256604
ジソピラミドカプセル 100mg 「ファイザー」	102571205	2129002M2260	620257104

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 戸山 靖一ほか：医学と薬学 9 (3) : 861, 1983
- 3) 野原 義次ほか：薬理と治療 11 (4) : 1363, 1983
- 4) Arif, M. et al. : Angiology 34 (6) : 393, 1983
- 5) Danilo, P. et al. : J Pharmacol Exp Ther 201 (3) : 701, 1977
- 6) Sekiya, A. et al. : Br J Pharmacol 21 (3) : 473, 1963
- 7) Dean, R. R. et al. : Arch Int Pharmacodyn 190 (1) : 183, 1971
- 8) Mokler, C. M. et al. : J Pharmacol Exp Ther 136 (1) : 114, 1962
- 9) Dean, R. R. : Angiology 26 (1-2) : 67, 1975
- 10) Baines, M. W. et al. : J Int Med Res 4 (Suppl. 1) : 5, 1976
- 11) Yeh, B. K. et al. : J Pharm Sci 62 (12) : 1924, 1973
- 12) 若林 央ほか：Prog Med 8 (5) : 1164, 1988
- 13) 社内資料：生物学的同等性試験
- 14) Hayler, A. M. et al. : Lancet 8071 : 968, 1978
- 15) Bryson, S. M. et al. : Br J Clin Pharmacol 6 (5) : 409, 1978
- 16) Cunningham, J. L. et al. : Clin Pharmacokinet 2 : 373, 1977
- 17) 立松 晃：応用薬理 9 (2) : 183, 1975
- 18) Karim, A. et al. : Drug Metab Dispos 6 (3) : 338, 1978
- 19) Karim, A. et al. : Drug Metab Dispos 6 (3) : 346, 1978
- 20) Karim, A. : Angiology 26 (1pt2) : 85, 1975
- 21) Shen, D. D. et al. : Pharmacologist 18 : 148, 1976
- 22) 中村 享道ほか：心臓 14 (5) : 601, 1982
- 23) 杉 薫：Medical Practice 9 (7) : 1193, 1992
- 24) Bonde, J. et al. : Eur J Clin Pharmacol 28 : 41, 1985
- 25) Nightingale, J. et al. : Clin Pharm 6 : 46, 1987
- 26) Staum, J. M. : DICP 24 : 701, 1990
- 27) Hayashi, S. et al. : Am J Physiol Cell Physiol 265 (2Pt1) : C337, 1993
- 28) Jonon, B. et al. : Clin Nephrol 29 : 216, 1988

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦

- 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。

(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。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年8月)	<p>Pregnancy</p> <p>Teratogenic Effects</p> <p>Norpace was associated with decreased numbers of implantation sites and decreased growth and survival of pups when administered to pregnant rats at 250 mg/kg/day (20 or more times the usual daily human dose of 12 mg/kg, assuming a patient weight of at least 50 kg), a level at which weight gain and food consumption of dams were also reduced.</p> <p>Increased resorption rates were reported in rabbits at 60 mg/kg/day (5 or more times the usual daily human dose).</p> <p>Effects on implantation, pup growth, and survival were not evaluated in rabbits. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Norpace or Norpace CR should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>Nonteratogenic Effects</p> <p>Norpace has been reported to stimulate contractions of the pregnant uterus. Disopyramide has been found in human fetal blood.</p>

	<p>Labor and Delivery</p> <p>It is not known whether the use of Norpace or Norpace CR during labor or delivery has immediate or delayed adverse effects on the fetus, or whether it prolongs the duration of labor or increases the need for forceps delivery or other obstetric intervention.</p> <p>Nursing Mothers</p> <p>Studies in rats have shown that the concentration of disopyramide and its metabolites is between one and three times greater in milk than it is in plasma. Following oral administration, disopyramide has been detected in human milk at a concentration not exceeding that in plasma. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Norpace or Norpace CR, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p>
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>分類：B2（2019年6月）</p> <p><参考：分類の概要> オーストラリアの分類</p> <p>B2:Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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 5-11-2
フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売

マイランEPD 合同会社
〒105-0001　東京都港区虎ノ門 5-11-2

販売

ヴィアトリス製薬株式会社
〒105-0001　東京都港区虎ノ門 5-11-2

