

徐放性不整脈治療剤

劇薬、処方箋医薬品^(注1)

ジソピラミドリン酸塩徐放錠150mg「トワ」

《リン酸ジソピラミド錠》

DISOPYRAMIDE PHOSPHATE SR TABLETS 150mg “TOWA”

日本標準商品分類番号 872129

| 承認番号 | 薬価収載 | 販売開始 | 再評価(品質) |
|---------------|---------|---------|---------|
| 22500AMX00701 | 2013年6月 | 1996年7月 | 2002年7月 |

貯 法：室温保存
 使用期限：外箱、ラベルに記載

※※【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) 透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者 [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。]
- 4) 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、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。]
- 5) 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）
- ※※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。]
- ※※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。]
- 8) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【用法・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。




※※【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) 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。]
 - 2) 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。]
 - 3) 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。]
 - 4) 心房粗動のある患者 [房室内伝導を促進することがある。]
 - 5) 腎機能障害のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
 - 6) 肝機能障害のある患者 [肝機能障害が悪化するおそれがある。]
 - 7) 治療中の糖尿病患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 8) 重症筋無力症の患者 [重症筋無力症を悪化させるおそれがある。]
 - 9) 血清カリウム低下のある患者 [催不整脈作用の誘因となるおそれがある。]
 - 10) 高齢者（「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）があり心不全をきた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) 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

【組成・性状】

| | | | |
|----------|---|---|---|
| 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) | | |
| 添加物 | 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Mg、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン | | |
| 性状 | 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 |
| |  |  |  |
| | 錠径(mm) | 10.1 | |
| 厚さ(mm) | 4.2 | | |
| 質量(mg) | 280 | | |

【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、又は無効の場合
 頻脈性不整脈

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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、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。**（「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。

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 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（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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|--|
| 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。 | 動物実験においてリン酸ジソピラミド製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。 |

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用（頻度不明）

- (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、けん怠感、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、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。

2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処
置を行うこと。

| | 頻度不明 |
|--------------------|--|
| 循環器 ^{注2)} | QRS幅増大、心胸比増大、血圧低下、QT延長、徐脈、動悸 |
| 血液 | 貧血、血小板減少 |
| 消化器 | 嘔吐、口渇 ^{注2)} 、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 |
| 肝臓 ^{注3)} | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇等 |
| 腎臓 ^{注3)} | 腎機能障害 |
| 泌尿器 ^{注2)} | 夜尿、多尿、尿の停滞感、尿閉、排尿障害、排尿困難、頻尿、乏尿、排尿時間延長 |
| 視覚器 ^{注2)} | 霧視、黄視、光に対する過敏症、視力障害、複視 |
| 精神神経系 | 眠気、不眠、しびれ感、感覚障害、振戦、頭痛、めまい、しびれ |
| 過敏症 ^{注3)} | 発疹等 |
| その他 | 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、全身けん怠感、胸部不快感、顔のほてり、鼻乾燥、呼吸困難、インポテンス |

注2) 「重要な基本的注意」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ため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ため注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。
- 3) 授乳中の女性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) 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. 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、更には穿孔を起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。]

服用時：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。

10. その他の注意

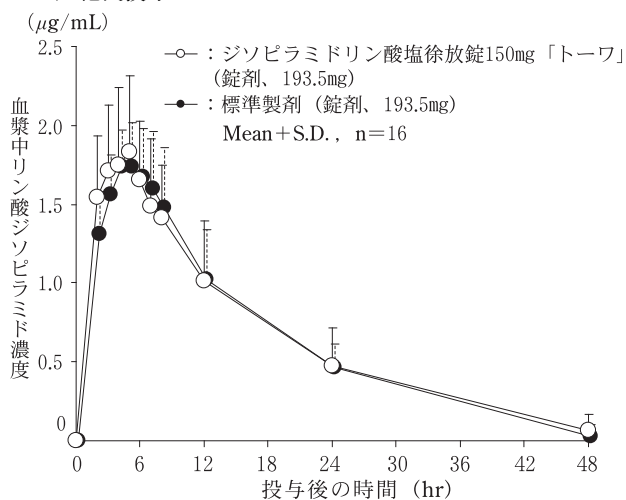
- 1) 本剤により心房細動・粗動から洞調律に回復したとき、塞栓を起こすことがある。その可能性が予測されるときにはヘパリンの併用が望ましい。
- 2) 本剤のマトリックス基剤は成分放出後も体内で崩壊せずに排泄されるため、錠剤の形をした白い塊として糞便中に認められることがある。

【薬物動態】

1. 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」と標準製剤を、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(n=16)及び食後(n=16)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(昭和55年5月30日薬審第718号に基づく)¹⁾。

1) 絶食投与

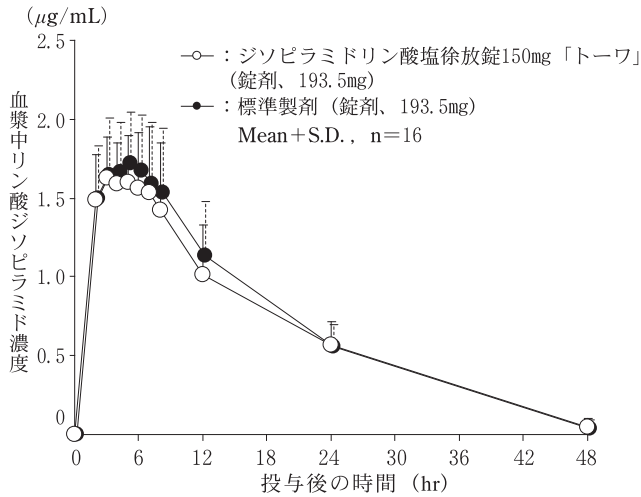


| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|-----------------------------|
| | AUC ₀₋₄₈ (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | MRT ₀₋₄₈ (hr) |
| ジソピラミドリン酸塩徐放錠150mg「トーワ」(錠剤、193.5mg) | 31.700±9.727 | 1.992±0.466 | 4.31±1.30 | 10.50±4.75 | 12.68±2.18 |
| 標準製剤(錠剤、193.5mg) | 30.867±6.848 | 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、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。

2) 食後投与



| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|----------------------------|
| | AUC ₄₈ (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | MRT* ₄₈ (hr) |
| ジソピラミドリン酸塩徐放錠150mg「トーフ」(錠剤、193.5mg) | 32.499 ± 7.239 | 1.766 ± 0.328 | 4.50 ± 2.22 | 12.68 ± 4.47 | 13.46 ± 0.87 |
| 標準製剤(錠剤、193.5mg) | 33.952 ± 7.573 | 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

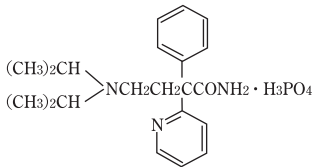
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動

ジソピラミドリン酸塩徐放錠150mg「トーフ」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたリン酸ジソピラミド徐放錠の溶出規格に適合していることが確認されている²⁾。

【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: C₂₁H₂₉N₃O · H₃PO₄

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。

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、ジソピラミドリン酸塩徐放錠150mg「トーフ」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³⁾。

※【包装】

※ジソピラミドリン酸塩徐放錠150mg「トーフ」:

100錠、1000錠 (PTP)
1000錠 (バラ): 製造中止

【主要文献】

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料: 溶出試験
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料: 安定性試験

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい。

東和薬品株式会社 学術部DIセンター (24時間受付対応)
〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

☎0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797

http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff

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