

貯 法：室温保存

有効期間：3年

承認番号 21800AMX10722

販売開始 1983年5月

不整脈治療剤
ジソピラミドリン酸塩製剤
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

リズムダン®P 静注50mg

Rythmodan® P 50 mg for I.V.Injection

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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 重篤なうっ血性心不全のある患者 [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 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、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]
- 2.4 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。]
- 2.5 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。]
- 2.6 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

成 分		1アンプル (5 mL) 中の分量
有効成分	局外規 ジソピラミドリン酸塩 (ジソピラミドとして)	64.4 mg (50 mg)
添加剤	ベンジルアルコール D-ソルビトール	50 mg 132 mg

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色澄明の液体（注射剤）
pH	4.0～5.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

緊急治療を要する下記不整脈
期外収縮（上室性、心室性）
発作性頻拍（上室性、心室性）
発作性心房細・粗動

6. 用法及び用量

通常成人1回1～2アンプル（ジソピラミドとして50～100 mg、1～2 mg/kg）を必要に応じてブドウ糖液などに溶解し、5分以上かけ緩徐に静脈内に注射する。年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心電図の連続監視ができる場合にのみ使用すること。
- 8.2 頻回の血圧測定を行うこと。
- 8.3 投与中に血圧低下や新たな伝導障害等の異常な変動が観察された場合には、減量あるいは投与の中止等の適切な処置を行うこと。

- 8.4 本剤には陰性変力作用及びキニジン様作用があるので、十分に注意して投与すること。
- 8.5 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、投与後、血糖値その他患者の状態を十分観察すること。[11.1.2 参照]
- 8.6 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注意して投与すること。
- 8.7 不整脈停止後の維持療法は、できるだけ速やかに経口投与に切り替えること。

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 心筋症、心筋炎、高度の心拡大のある患者
心不全をきたすおそれがある。
 - 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 うっ血性心不全の患者（重篤なうっ血性心不全のある患者を除く）
心不全を悪化させるおそれがある。
 - 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 遺伝性果糖不耐症の患者
本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。[11.1.2 参照]
 - 9.1.9 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。
- 9.2 腎機能障害患者
本剤の排泄が遅延するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
肝機能障害が悪化するおそれがある。
- 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。
低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234 mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。

9.8 高齢者

用量に留意するなど、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。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 スパラ 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 [2.3 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。
アミオダロン塩酸塩 （注射剤） アンカロン注 [2.3 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 [2.3 参照]	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 [2.3 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 [2.3 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
バルデナフィ ル塩酸塩 塩水和物	QT延長を起こすことがある。	QT延長を起こすことがあり、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。
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。

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（0.2%）、心室細動（0.2%）、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）（0.5%）、心室粗動（0.1%）、心房粗動（頻度不明）、房室ブロック（0.2%）、洞停止（0.4%）、失神（頻度不明）、呼吸停止（0.4%）、心房停止（0.1%）、心室性期外収縮（0.4%）、血圧低下（1.8%）

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。[8.5、9.1.8 参照]

11.1.3 ショック（0.5%）

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	QRS幅増大	ブロックを伴う発作性心房性頻拍、PQ延長、QT延長	脚ブロック
消化器	口渇、嘔吐	口内異常感、便秘	
肝臓	AST、ALT上昇等		黄疸
泌尿器	尿閉、排尿障害	乏尿	
精神神経系	頭痛、しびれ感		
過敏症		発疹等	
その他	灼熱感	頸部異和感、倦怠感、胸部不快感	

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。

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5名にジソピラミドリン酸塩（ジソピラミドとして50 mg）を単回静脈内投与した場合の血漿中濃度パラメータを次に示す¹⁾。

$t_{1/2\alpha}$ (分)	$t_{1/2\beta}$ (時間)
3.78±2.31	4.35±1.15

16.1.2 有効血中濃度

2~3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 付近

16.3 分布

ラットに¹⁴C-ジソピラミドリン酸塩1 mg/kgを静脈内投与し、各臓器への分布放射能を測定した。その結果、投与後の臓器への移行は速やかであり、投与直後の放射活性は肝臓が一番高く、以下小腸、腎臓、胃、肺、心臓、脳の順であった。脳は測定した組織のうち一番濃度が低かった²⁾。

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³⁾、主代謝物であるMono-isopropyl disopyramide (MIP) を生じる⁴⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男子6名にジソピラミドリン酸塩（ジソピラミドとして50 mg）を静脈内投与した場合、投与量の約50%が約6時間、約90%が24時間で尿中に排泄された⁵⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

国内延べ68施設において実施された臨床比較試験及び一般臨床試験の結果、907例を対象とした各種類脈性不整脈に対する有効率は76.2%であった。

対象疾患		有効率
期外収縮	心室性期外収縮	88.1% (215/244)
	上室性期外収縮	93.3% (70/ 75)
	心室性・上室性期外収縮	66.7% (2/ 3)
頻拍	心室性頻拍	64.4% (56/ 87)
	発作性上室性頻拍	76.2% (179/235)
細・粗動	心房細動	66.7% (30/ 45)
	発作性心房細動	63.9% (117/183)
	心房粗動	62.9% (22/ 35)
合計		76.2% (691/907)

副作用の発現率は11.9% (82/843例)で、主に本剤の抗コリン作用による副作用（口渇、便秘等2.9%）がみられ、循環器系副作用では心電図上の変化によるもの（2.5%）であった。

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）^{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)-12)}。

18.2.2 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^{7),12)}。

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¹³⁾。

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⁸⁾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¹⁴⁾。

18.2.7 ラットを使用した実験で、100、200、400 mg/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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ジソピラミドリン酸塩(Disopyramide Phosphate)

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

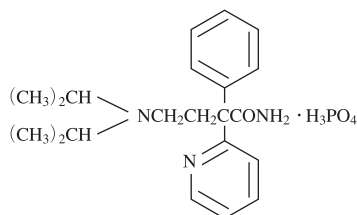
分子式： $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$

分子量：437.47

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は水又は酢酸（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。

化学構造式：



融点：約204℃（分解）

22. 包装

〈リスモダンP静注50 mg〉

5 mL×10アンプル

23. 主要文献

- 1) 楠岡英雄 他：臨床薬理 1980：11(1), 49-57
- 2) 森本雍憲 他：医薬品研究 1981：12(2), 620-625
- 3) 千葉 寛：薬物動態 1996：11(3), 294-296
- 4) 加藤和三 他：Ther. Res., 1985：2(1), 121-129
- 5) 藤井諄一 他：薬理と治療 1981：9(Suppl. 1), 55-63
- 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(4), 497
- 12) 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
- 13) Baines, M.W., et al. : J. Int. Med. Res., 1976 4(Suppl. 1), 5-7
- 14) 土田正義 他：泌尿紀要 1981：27(2), 223-228

24. 文献請求先及び問い合わせ先

クリニジェン株式会社 カスタマーセンター
〒103-0027 東京都中央区日本橋1-16-3
TEL 0120-192-109（フリーダイヤル）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

クリニジェン株式会社

東京都中央区日本橋1-16-3

www.clinigen.co.jp

CLINIGEN

製造販売元

クリニジェン株式会社

東京都中央区日本橋1-16-3

RYTP221001