

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

不整脈治療剤
日本薬局方 プロパフェノン塩酸塩錠
プロノン[®]錠 100mg
プロノン[®]錠 150mg
Pronon[®] Tablets 100mg・150mg

| | |
|-----------------------------|--|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 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 | プロノン錠 100mg：1錠中に日局プロパフェノン塩酸塩 100mg 含有 プロノン錠 150mg：1錠中に日局プロパフェノン塩酸塩 150mg 含有 |
| 一般名 | 和名：プロパフェノン塩酸塩（JAN） 洋名：Propafenone Hydrochloride（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：100mg 1991年1月18日 150mg 1989年3月31日 薬価基準収載年月日：100mg 1991年3月22日 150mg 1989年5月26日 販売開始年月日：100mg 1991年4月8日 150mg 1989年6月12日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売：トーアエイヨー株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 TEL：0120-387-999 受付時間：9時00分～17時00分（土日、祝日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.toaeiyo.co.jp/ |

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。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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の提供は、電子媒体を基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改定内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMP の概要…………… 2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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、定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 10

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…………… 13
2. 薬理作用…………… 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 15
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 17
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 18
4. 吸収…………… 18
5. 分布…………… 18
6. 代謝…………… 19
7. 排泄…………… 20
8. トランスポーターに関する情報…………… 20
9. 透析等による除去率…………… 21
10. 特定の背景を有する患者…………… 21
11. その他…………… 21

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…………… 22
2. 禁忌内容とその理由…………… 22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 22
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 23
7. 相互作用…………… 25
8. 副作用…………… 26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 30
10. 過量投与…………… 30
11. 適用上の注意…………… 30
12. その他の注意…………… 30

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 31
2. 毒性試験…………… 32

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 34
2. 有効期間…………… 34
3. 包装状態での貯法…………… 34
4. 取扱い上の注意…………… 34
5. 患者向け資材…………… 34

目 次

| | |
|--------------------------------------|----|
| 6. 同一成分・同効薬 | 34 |
| 7. 国際誕生年月日 | 34 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 34 |
| 9. 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 | 34 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 34 |
| 11. 再審査期間 | 35 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 35 |
| 13. 各種コード | 35 |
| 14. 保険給付上の注意 | 35 |
| X I. 文献 | |
| 1. 引用文献 | 36 |
| 2. その他の参考文献 | 37 |
| X II. 参考資料 | |
| 1. 主な外国での発売状況 | 38 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 38 |
| X III. 備考 | |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 39 |
| 2. その他の関連資料 | 39 |

略語表

| | |
|---------------------|--|
| Al-P | alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC ₀₋₂₄ | 時点 0 から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| BUN | blood urea nitrogen／尿素窒素 |
| CK | creatinine kinase／クレアチンキナーゼ |
| C _{max} | 最高血中濃度 |
| Cre | creatinine／クレアチニン |
| CYP | cytochrome P450／チトクローム P450 |
| DMPP | 1, 1-dimethyl-4-phenyl-piperazinium／1,1-ジメチル-4-フェニルピペラジニウム |
| γ-GTP | γ-glutamyl transpeptidase／γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ |
| LAP | leucine aminopeptidase／ロイシンアミノペプチダーゼ |
| LD ₅₀ | 50%致死量 |
| LDH | lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素 |
| max. dp/dt | maximal rate of pressure rise／最大圧立ち上がり速度 |
| SVPC | supraventricular premature contraction／上室性期外収縮 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| T _{max} | 最高血中濃度に達するまでの時間 |
| V _{max} | 最大脱分極速度 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロパフェノン塩酸塩は、ドイツの Helopharm 社において開発された不整脈治療剤である。Vaughan Williams 分類の I 群に属し、電気生理学的には Na チャネル遮断作用により活動電位の 0 相の立ち上がり速度を抑制し、抗不整脈作用を示す。また、本剤は構造上 β 遮断薬と類似して弱い β 受容体遮断作用を有することも確認されている。動物における種々の実験的不整脈に強い抗不整脈作用を示し、かつ心抑制が弱く、抗コリン作用及び中枢作用を持たないことが確認されている。

本邦では、山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）が 1981 年からプロノン錠 150mg の開発に着手し、臨床的有用性を検討した。心室性不整脈に対して有効性と安全性が確認されたことから、「頻脈性不整脈（心室性）」を効能又は効果として、1989 年 3 月に承認を取得、同年 6 月に発売した。また、上室性不整脈患者を対象に 1987 年から臨床試験を実施し有用性が確認されたため、1989 年 12 月に効能又は効果を「頻脈性不整脈」として承認を取得した。

さらに、高齢者への初期用量等、用量調節を目的として、プロノン錠 100mg の承認を 1991 年 1 月に取得し、同年 4 月に発売した。

2011 年 10 月にアステラス製薬株式会社からトーアエイヨー株式会社に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 上室性及び心室性の頻脈性不整脈に効果を示す。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (2) 臨床試験において、心室性期外収縮、上室性期外収縮、及び発作性上室性不整脈に対して有用性が認められた。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- (3) 主に肝臓で代謝される不整脈治療剤である。（「VII. 6. (1)代謝部位及び代謝経路」の項参照）
- (4) 重大な副作用として、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）、心室細動、洞房ブロック、房室ブロック、失神、洞停止、徐脈、肝機能障害、黄疸が認められている。（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|--------------------------|----|
| RMP | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 無 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

プロノン[®]錠 100mg

プロノン[®]錠 150mg

(2) 洋名

Pronon[®] Tablets 100mg

Pronon[®] Tablets 150mg

(3) 名称の由来

一般名 Propafenone より名称を決定している。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

プロパフェノン塩酸塩（JAN）（塩酸プロパフェノン：JAN 旧名称）

(2) 洋名（命名法）

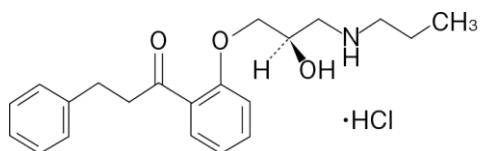
Propafenone Hydrochloride（JAN）

Propafenone（INN）

(3) ステム（stem）

プロパフェノン誘導体不整脈用剤：-afenone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₂₇NO₃ · HCl

分子量：377.90

5. 化学名（命名法）又は本質

1-{2-[(2*RS*)-2-Hydroxy-3-(propylamino) propoxy] phenyl}-3-phenylpropan-1-one monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：YM-13400

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

ギ酸に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：172～175℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.56（測定温度 20℃）

(6) 分配係数

測定温度 20℃

| pH | 1.0 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0～11.0 | 13.0 |
|----------|------|------|------|------|------|------|----------|------|
| クロロホルム/水 | 1.81 | 0.03 | 0.08 | 0.56 | 3.47 | 17.1 | 68.3 | 68.3 |

酸性側では水層に移行し、アルカリ性側では有機層に移行する。

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品のメタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

pH：5.40～6.01（本品の水溶液の pH は弱酸性であり、濃度が高くなるほど低くなる傾向がある。）

比吸光度 ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$)（測定温度 20℃）：204（249nm、水）、84.2（304nm、水）、221（246.5nm、メタノール）、
86.0（302nm、メタノール）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|--------|---------|------------------------------|-------------------|---------------------------|------------------------------|
| 長期保存試験 | 室温、室内光下 | 透明ガラス瓶（密閉） | 36 ヶ月 | 光分解物を認めたが、いずれの項目も規格内であった。 | |
| 苛酷試験 | 固体状態 | 40℃、50℃、60℃ 遮光 | 白色プラスチック瓶 （気密） | 6 ヶ月 | 規格内 |
| | | 30℃ 84%RH、遮光 40℃ 75%RH、遮光 | 白色プラスチック瓶 （開放） | 6 ヶ月 | 規格内 |
| | | 直射日光 | 透明ガラス瓶（密閉） | 4 週 | 微黄白色に着色した。光分解物を認めたが、規格内であった。 |
| | 溶液状態 | 0.05%、0.2%水溶液 直射日光 | 透明フラスコ（密栓） | 15 日 | 含量の低下、数個の微少分解物を認めた。 |

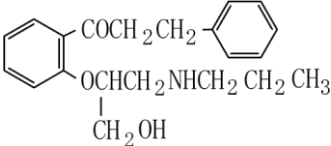
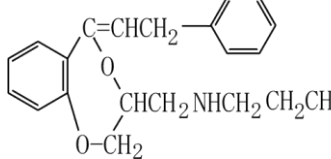
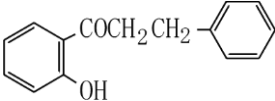
長期及び苛酷試験（固体状態）の試験項目：性状、確認試験、pH、融点、溶状、類縁物質、乾燥減量、含量

苛酷試験（溶液状態）の試験項目：性状、類縁物質、含量

Ⅲ. 有効成分に関する項目

強制分解による生成物：

これらの生成物は長期保存及び苛酷試験の条件下では全く生成せず強制分解により生成する。

| 分解条件 | 生成物 | 分子式・分子量 |
|-------------|---|------------------------------|
| アルカリ性溶液加熱還流 | A-4  | $C_{21}H_{27}NO_3$ 341.45 |
| 加熱融解 | A-9  | $C_{21}H_{25}NO_2$ 323.44 |
| 加熱融解 | A-11  | $C_{15}H_{14}O_2$ 226.27 |

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「プロパフェノン塩酸塩」の確認試験による。

定量法

日本薬局方「プロパフェノン塩酸塩」の定量法による。







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 色・剤形 | 外形 | | |
|-------------|----------------|---|---|---|
| | | 表面 | 裏面 | 側面 |
| プロノン錠 100mg | 白色のフィルムコーティング錠 |  |  |  |
| | | 直径 | 厚さ | 質量 |
| | | 7.6mm | 3.5mm | 0.14g |
| プロノン錠 150mg | |  |  |  |
| | | 直径 | 厚さ | 質量 |
| | | 8.6mm | 4.0mm | 0.22g |

(3) 識別コード

| | 識別コード | 表示部位 |
|-------------|--|-----------------------|
| プロノン錠 100mg |  548 | 錠剤、PTP シート、個装箱 |
| プロノン錠 150mg |  547 | 錠剤、PTP シート、ボトルラベル、個装箱 |

(4) 製剤の物性

硬度：9.7kg

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | 有効成分（1錠中） | 添加剤 |
|---------------------------|--------------------------|--|
| プロノン錠 100mg ^{注)} | 日本薬局方プロパフェノン塩酸塩 100mg | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、結晶セルロース、メチルセルロース、タルク、ステアリン酸カルシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン |
| プロノン錠 150mg | 日本薬局方プロパフェノン塩酸塩 150mg | |

注) 高齢者等への初期用量等、用量調節用として用いるものである。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

| 化学構造 | 分子式及び分子量 |
|------|------------------------------|
| | $C_{39}H_{45}NO_6$ 623.79 |
| | $C_{33}H_{32}O_5$ 508.61 |

6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 含量規格 | 結果 | |
|--------|------------|------------|-----------------|-----------------|-------|------------------------------------|
| 長期保存試験 | 25°C 60%RH | PTP 包装 | 36 ヶ月 | 100mg、 150mg | 規格内 | |
| | | プラスチックボトル | 36 ヶ月 | 150mg | 規格内 | |
| 苛酷試験 | 温度 | 40°C | PTP 包装 | 6 ヶ月 | 150mg | 規格内 |
| | | 50°C | PTP 包装 | 6 ヶ月 | 150mg | 4 ヶ月の時点で微帯黄白色に着色した。その他の項目は規格内であった。 |
| | 湿度 | 40°C 75%RH | PTP 包装及び 無包装 | 6 ヶ月 | 150mg | 規格内 |

試験項目：性状、溶出性（長期保存試験のみ）、含量

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 含量規格 | 結果 | |
|-------|------|------------|---------------------|------|-------|-----|
| 無包装 | 温度 | 40°C | 遮光プラスチックボトル (密栓) | 3 ヶ月 | 150mg | 規格内 |
| | 湿度 | 25°C 75%RH | 遮光プラスチックボトル (開放) | 3 ヶ月 | 150mg | 規格内 |
| | 光 | 1000lx | | 25 日 | 150mg | 規格内 |

試験項目：性状、硬度、溶出性、含量

(社) 日本病院薬剤師会の『錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について (答申)』に記載された標準的な保存条件にて実施

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

本剤は、日本薬局方医薬品各条に定められたプロパフェノン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

方法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験のパドル法

回転数 50rpm

試験液 水

試験液の量 900mL

測定法 紫外可視吸光度測定法

規格：30 分間の溶出率は 75%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

〈プロノン錠 100mg〉

100 錠 [PTP (10 錠×10)]

〈プロノン錠 150mg〉

100 錠 [PTP (10 錠×10)]

1,000 錠 [PTP (10 錠×100)]

1,000 錠 [バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

内袋：ポリプロピレン

バラ包装

容器：ポリエチレン

蓋：ブリキ

詰め物：ポリエチレン

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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又は無効の場合
頻脈性不整脈

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人にはプロパフェノン塩酸塩として1回150mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験¹⁾において、1回又は1日投与量100～600mgにて安全性が確認された。心室性期外収縮の患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験²⁾において、有効性は450mg/日及び600mg/日(分3)が300mg/日(分3)を上回り、副作用頻度は600mg/日に比べ450mg/日で有意に低かった。また、心室性期外収縮の患者及び上室性期外収縮の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験^{3)、4)}においてプロパフェノン塩酸塩450mg/日(分3)とジソピラミド300mg/日(分3)を比較検討し、本剤の高い有効性及び安全性が確認された。頻脈性不整脈患者を対象とした長期投与試験^{5)~7)}においても450mg/日(分3)で安全性に問題はなかった。したがって本剤の用法及び用量は有効性と安全性から、1回150mgを1日3回経口投与と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験

国内第Ⅰ相試験

健康な成人男性12例を対象に単回投与試験(本剤100mg、200mg、300mg)及び連続投与試験(本剤300mg/日(分3)2日間、600mg/日(分3)2日間、600mg/日(分3)7日間)を実施した結果、副作用及び問題となる臨床検査値異常は認められなかった¹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはプロパフェノン塩酸塩として1回150mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

国内後期第Ⅱ相試験

心室性期外収縮の患者 144 例を対象に本剤 300mg/日、450mg/日及び 600mg/日（分 3）を 2 週間投与し二重盲検群間比較法により至適用量を検討した。その結果、全般改善度判定の中等度改善以上は、それぞれ 24%、56%及び 63%、副作用の発現頻度は、それぞれ 17%、4%及び 30%であった。本剤の至適用量はその有効性と安全性から 450mg/日（分 3）であると判断した²⁾。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはプロパフェノン塩酸塩として 1 回 150mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験（心室性期外収縮患者）

心室性期外収縮の患者 169 例を対象に本剤 450mg/日（分 3）とジソピラミド 300mg/日（分 3）を 2 週間投与し、二重盲検法にて比較検討した。その結果、本剤投与群では、自覚症状改善度において 54%（21/39 例）、期外収縮改善度において 74%（50/68 例）、全般改善度において、74%（50/68 例）で改善が認められ、臨床効果判定において本剤が有意に優れていた（ $p < 0.05$ 、U 検定）。また、本剤の副作用発現頻度は 13%（11/84 例）であり、ジソピラミド投与群に比べ有意に低かった（ $p < 0.01$ 、U 検定）。主な副作用は、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇及び好酸球上昇（いずれも 2.4%、2/84 例）、洞停止及び心室頻拍（いずれも 1.2%、1/84 例）等であった³⁾。

国内第Ⅲ相試験（上室性期外収縮患者）

上室性期外収縮（SVPC）の患者 96 例を対象に本剤 450mg/日（分 3）とジソピラミド 300mg/日（分 3）を 2 週間投与し、二重盲検法にて比較検討した。その結果、本剤投与群では、自覚症状改善度において 64%（14/22 例）、期外収縮改善度において 69%（22/32 例）、全般改善度において 69%（22/32 例）で改善が認められたが、臨床効果判定のいずれにおいてもジソピラミド投与群に比べ有意な差は認められなかった。治療期の 24 時間の総 SVPC 数を観察期と比較した結果、本剤は高い平均減少率（55%）を示したが、ジソピラミド投与群に比べ有意な差は認められなかった。また、本剤の副作用発現頻度は 2.2%（1/45 例）であり、ジソピラミド投与群に比べ有意に低かった（ $p < 0.05$ 、U 検定）。副作用は、Al-P 上昇、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇及び尿酸上昇（いずれも 2.2%、1/45 例）であった⁴⁾。

2) 安全性試験

長期投与試験（頻脈性不整脈患者）

本剤の長期投与時の有効性と安全性を、より実際の使用実態に近い方法を用いて検討した。

試験は頻脈性不整脈患者（心室性期外収縮、心室頻拍、上室性期外収縮、上室頻拍、心房細動、心房粗動）91 例を対象とし、本剤 300～450mg/日（分 3）を 6 ヶ月以上投与した。

その結果、本剤の自覚症状改善度は 83%（60/72 例）、全般改善度は 63%（56/89 例）であり、長期投与でも高い有効性を有することが示唆された。また、副作用発現頻度は 6.6%（6/91 例）であり、副作用は、肝機能障害（2.2%、2/91 例）、動悸発作、嘔気・胃痛、下痢及び徐脈（いずれも 1.1%、1/91 例）であった。副作用発現時期は、いずれも投薬開始後 3 ヶ月以内であった^{5)~7)}。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

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

Vaughan Williams 分類の Ic 群に属する化合物

一般名：フレカイニド酢酸塩、ピルシカイニド塩酸塩水和物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

心筋細胞の Na チャネル抑制作用、心室細動閾値上昇作用並びに房室結節内及び心室内興奮伝導抑制作用、心筋の有効不応期延長作用を示すことにより抗不整脈作用をもたらす^{8)~10)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 実験的不整脈に対する作用

- ① イヌの冠動脈二段結紮により 24 時間及び 48 時間後に惹起された不整脈¹¹⁾及び心筋梗塞イヌにおいて電気刺激により誘発した心室性頻拍¹²⁾に対して抑制作用を示す。
- ② ラット及びウサギのアコニチン不整脈^{10)、13)、14)}、イヌ及びネコのアドレナリン-クロロホルム不整脈¹³⁾、イヌの塩化カルシウム不整脈¹³⁾、イヌの強心配糖体不整脈、イヌの冠動脈結紮不整脈及び心筋梗塞イヌの心室性頻拍¹²⁾等のモデル不整脈に対して静脈内、十二指腸内及び経口投与により抑制作用を示す。

2) 電気生理学的作用

① 最大脱分極速度に対する作用

モルモット単一心室筋細胞の最大脱分極速度 (V_{max}) を抑制⁸⁾するとともに、ネコ心室筋において膜電位固定法により測定した Na 電流を抑制する¹⁵⁾。

② 活動電位持続時間に対する作用

モルモット単一心室筋細胞の活動電位持続時間を低濃度 ($10^{-6}M$ 以下) では延長させ、高濃度では短縮させる⁸⁾。

③ 有効不応期に対する作用

モルモット心筋において、有効不応期を用量依存的に延長させる¹⁰⁾。

④ 心室細動閾値に対する作用

モルモットにおいて、電気刺激による心室細動の発生閾値を上昇させる¹³⁾。

⑤ 伝導時間に対する作用

イヌにおいて、房室結節内及び心室内伝導時間 (AH 及び HV 時間) を用量依存的に延長させる⁹⁾。

⑥ 洞房結節に対する作用

ウサギ洞房結節において、活動電位持続時間を延長させるとともに、活動電位 4 相の脱分極、最大拡張期電位及び静止膜電位を減少させ、自動能を低下させる¹⁶⁾。

3) 交感神経 β 受容体遮断作用

モルモット心房においてはプロプラノロールの 1/200、イヌにおいてはプロプラノロールの 1/20~1/70 の交感神経 β 受容体遮断作用を示す^{10)、17)}。

4) カルシウム拮抗作用

ラット大動脈において、ベラパミルの 1/100 のカルシウム拮抗作用を示す¹⁸⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

5) 心・血管系に対する作用

イヌにおいて、末梢血管及び冠血管拡張作用を示すが、心拍数を変化させない¹⁷⁾。

(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

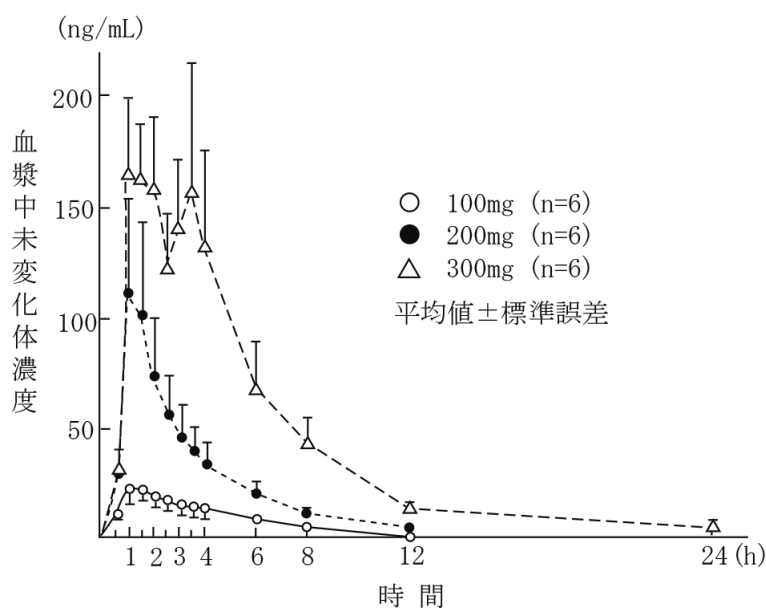
(1) 治療上有効な血中濃度

約 50ng/mL と考えられる¹⁹⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①健康成人 18 例に本剤 100^{注)}、200^{注)} 及び 300mg^{注)} を経口投与した場合、消化管からの吸収は良好で、投与後 1～2 時間に最高血漿中濃度に達した。一方、半減期は 2～3 時間であり、投与量による変化は認められなかった¹⁾。



図VII-1. 健康成人に本剤 100、200 及び 300mg を単回経口投与したときのプロパフェノン血漿中濃度

表VII-1. 健康成人に本剤 100、200 及び 300mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与量 | T _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | t _{1/2} (h) | AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL) |
|-------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| 100mg | 1.3±0.2 | 27±7 | 2.9±0.4 | 105±27 |
| 200mg | 1.4±0.2 | 124±41 | 2.2±0.2 | 350±122 |
| 300mg | 2.0±0.3 | 237±44 | 2.8±0.1 | 1039±209 |

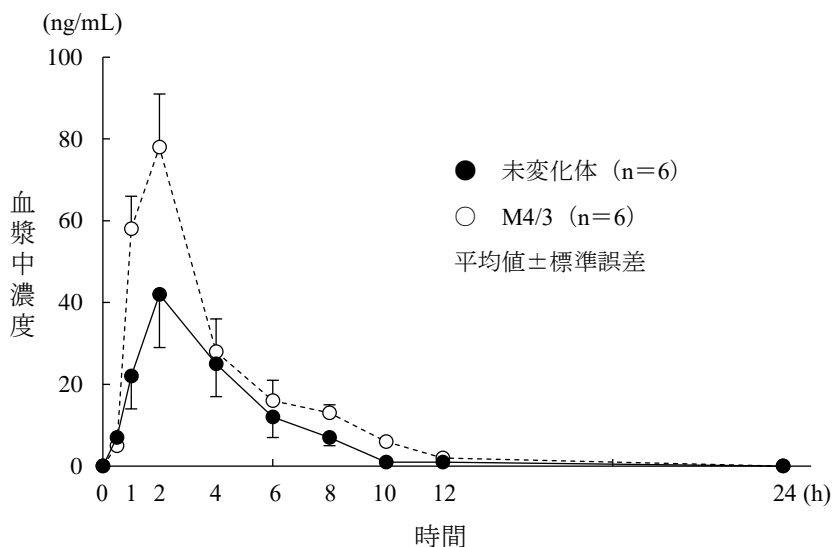
(n=6、平均値±標準誤差)

本剤は肝代謝性の薬剤であり、また、その代謝能には飽和現象が認められ、血漿中未変化体濃度は非線形な薬物動態を示す。このため 300mg^{注)} 投与時の血漿中未変化体の C_{max}、AUC は、100mg^{注)} 投与時の約 10 倍と投与量の増減により大きく変動する。したがって、肝機能障害のある患者、重篤な腎機能障害のある患者、心機能低下のある患者、高齢者に本剤を投与する場合は、少量から開始するなど投与量には十分に注意する必要がある。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはプロパフェノン塩酸塩として 1 回 150mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

②健康成人に本剤 150mg を単回経口投与し、血漿中プロパフェノン及び活性代謝物 5-ヒドロキシプロパフェノン (M4/3) 濃度を測定した。その結果、5-ヒドロキシプロパフェノンの血漿中濃度は未変化体よりも高く、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁰⁾。



図VII-2. 健康成人に本剤 150mg を単回経口投与したときのプロパフェノン及び M4/3 血漿中濃度

表VII-2. 健康成人に本剤 150mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 測定対象物質 | T _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | t _{1/2} (h) | AUC ₀₋₂₄ (ng · h/mL) |
|--------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 未変化体 | 1.8 ± 0.2 | 43 ± 12 | 2.7 ± 0.7 | 174 ± 53 |
| M4/3 | 1.7 ± 0.2 | 82 ± 18 | 3.7 ± 0.4 | 308 ± 71 |

(n=6、平均値±標準誤差、ただし未変化体の t_{1/2} は n=4、M4/3 の t_{1/2} は n=5)

2) 連続投与

①心室性期外収縮患者に本剤 150mg を 1 日 3 回、4 日間連続投与し、5 日目に 1 回投与したときの未変化体及び M4/3 の血漿中濃度は投与回数に伴い上昇したが、3 日目に定常状態に達した¹⁹⁾。

表VII-3. 心室性期外収縮患者に本剤 150mg を 1 日 3 回 4 日間連続投与し、5 日目に 1 回投与したときの薬物動態パラメータ

| 測定対象物質 | T _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | t _{1/2} (h) | AUC (ng · h/mL) |
|--------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------|
| 未変化体 | 3.0 ± 1.2 | 482 ± 324 | 7.2 ± 5.4 | 4,408 ± 4,079 |
| M4/3 | 2.7 ± 1.6 | 122 ± 81 | 13.5 ± 4.0 | 1,481 ± 1,018 |

(n=5、平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

②健康成人に本剤 200mg^{注)} を 1 日 3 回、7 日間連続経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与回数に伴い上昇し、5 日目の C_{max} 及び AUC は 1 日目より 5 倍及び 6 倍に増大したが 5 日目と 7 日目で差がなかった。血漿中濃度は 5 日以内に定常状態に達し、非線形を示した。連続投与により血漿中未変化体濃度が上昇したのは初回通過代謝が飽和したことによると考えられる。

表VII-4. 健康成人に本剤 200mg を 1 日 3 回、7 日間連続経口投与したときの薬物動態パラメータ

| 投与後日数 (投与回数) | T _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | t _{1/2} (h) | AUC (ng・h/mL) |
|-----------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------|
| 1 日目 (1 回) | 1.83±0.17 | 73±32 | 3.69±0.55 | 257±107 |
| 3 日目 (9 回) | 1.83±0.17 | 270±99 | —*) | 1,322±402 |
| 5 日目 (15 回) | 1.50±0.22 | 369±94 | 3.05±0.18 | 1,617±306 |
| 7 日目 (21 回) | 1.83±0.31 | 329±73 | 3.64±0.11 | 1,416±203 |

*) 採血点が少ないために計算しなかった。

(n=6、平均値±標準誤差)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはプロパフェノン塩酸塩として 1 回 150mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人 6 例に本剤 150mg をクロスオーバー法により空腹時又は食後に単回経口投与したとき、未変化体及び M4/3 の C_{max}、T_{max}、AUC₀₋₂₄ 及び半減期に関して、空腹時投与と食後投与とで有意な差は認められなかった²⁰⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル^{1)、21)}

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

プロパフェノン塩酸塩 70mg 静脈内投与時^{注)} : 0.27h⁻¹²¹⁾ (外国人健康成人 8 例、中央値)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはプロパフェノン塩酸塩として 1 回 150mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) クリアランス

プロパフェノン塩酸塩 150mg 錠単回経口投与時 : 29.582L/min²¹⁾ (外国人健康成人 6 例、平均値)

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

プロパフェノン塩酸塩 70mg 静脈内投与時^{注)} : 266.02L²¹⁾ (外国人健康成人 8 例、中央値)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはプロパフェノン塩酸塩として 1 回 150mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

絶対的バイオアベイラビリティ

プロパフェノン塩酸塩 150mg 錠単回経口投与時 : 4.82%²¹⁾ (外国人健康成人 6 例、平均値)

(2) 吸収部位

結紮したラット消化管各部位に ¹⁴C-プロパフェノン塩酸塩 5mg/kg を注入したときの 2 時間の吸収率は回腸 (93.8%)、大腸 (89.2%)、空腸 (86.7%)、十二指腸 (72.3%) で高く、胃 (57.2%) ではやや低い値を示した²²⁾。

(3) 腸肝循環

¹⁴C-プロパフェノン塩酸塩を経口投与して得られた胆汁を別のラットの十二指腸内に注入したとき、再吸収が認められ、腸肝循環の存在が示唆された²²⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

妊娠ラット (13 日目) に本薬を経口投与したときの投与後 30 分の胎児内放射能濃度は母体血漿中濃度の 7%であった²²⁾。

(3) 乳汁への移行性

哺乳中ラットに本薬を経口投与したときの投与後 30 分の乳汁中放射能濃度は母体血漿中濃度の 46%であった²²⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

^{14}C -プロパフェノン塩酸塩を正常ラットに経口投与したときの放射能は、肝臓、肺、腎臓、副腎に高濃度に、中枢神経系、精巣に低濃度に分布した²²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

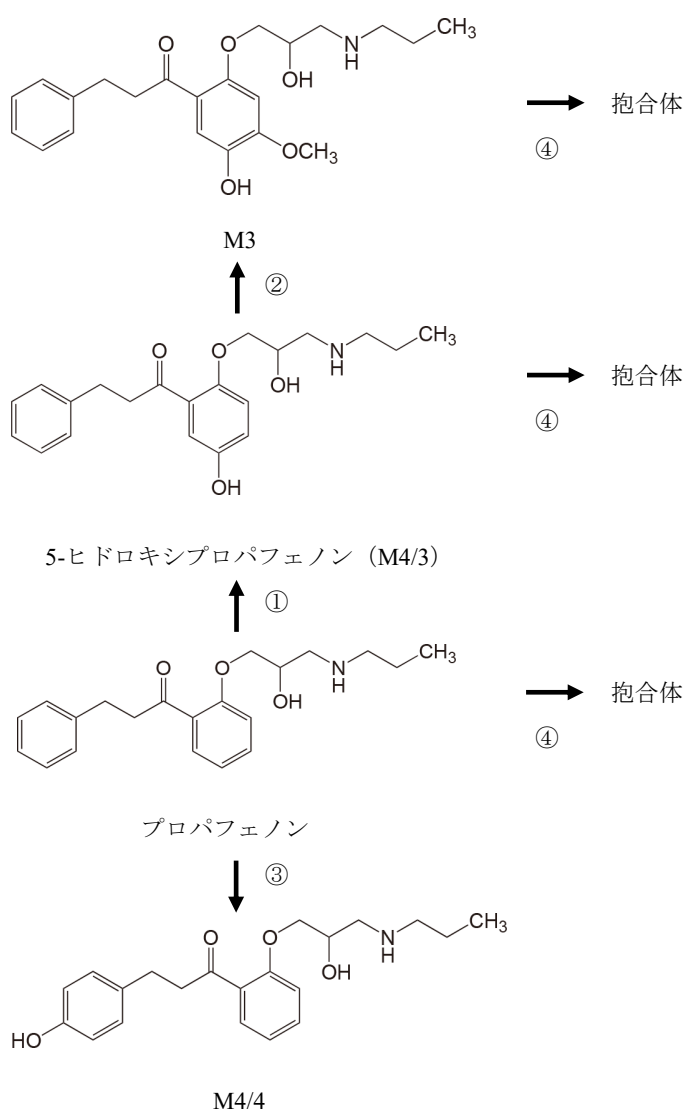
in vitro : 91.2~92.7%²³⁾

in vivo : 76.5~88.7%²³⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓で下記の経路で主に代謝される^{20)、24)、25)}。



①中央のベンゼン環の5位の水酸化

②中央のベンゼン環の4位のメトキシ化

③末端のベンゼン環の4位の水酸化

④プロパフェノン及び水酸化体の抱合

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

本剤は、ヒトにおいて肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 により 5 位が水酸化され、CYP3A4 及び CYP1A2 で N-脱アルキル化されることが確認されている^{26)・27)}。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を受ける。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

血漿中主代謝物 5-ヒドロキシプロパフェノン（M4/3）はプロパフェノンと同程度の抗不整脈作用を有する活性代謝物である²⁸⁾。

7. 排泄

(1) 排泄経路

健康成人に²H-プロパフェノン塩酸塩 300mg^{注)}を経口投与した場合、投与後 48 時間までに投与量の 53%が糞中に、38%が尿中に排泄された²⁴⁾（外国人のデータ）。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはプロパフェノン塩酸塩として 1 回 150mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(2) 排泄率

健康成人に本剤 150mg を経口投与した場合、投与後 48 時間の尿中に、未変化体が投与量の 0.06%排泄された。また、尿中への未変化体及び代謝物の総排泄率は 22.56%であった。尿中主代謝物は 5-ヒドロキシプロパフェノン（M4/3）の抱合体である²⁰⁾。

表VII-5. 健康成人に本剤 150mg を単回経口投与したときの尿中へのプロパフェノン及び代謝物の排泄率

| 測定対象物質 | | 投与量に対する排泄率 (%) | | | | |
|---------|------|----------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | | 0～6 時間 | 6～12 時間 | 12～24 時間 | 24～48 時間 | 0～48 時間 |
| プロパフェノン | 非抱合体 | 0.06±0.03 | n.d. | n.d. | n.d. | 0.06±0.03 |
| | 抱合体 | 3.00±0.38 | n.d. | n.d. | n.d. | 3.06±0.34 |
| M4/3 | 非抱合体 | 1.08±0.24 | 0.12±0.02 | 0.07±0.02 | 0.03±0.01 | 1.29±0.28 |
| | 抱合体 | 12.37±2.11 | 1.10±0.20 | 0.63±0.11 | n.d. | 14.20±2.37 |
| M3 | 非抱合体 | 0.04±0.01 | 0.01±0.00 | n.d. | n.d. | 0.04±0.01 |
| | 抱合体 | 2.56±0.26 | 0.72±0.11 | 0.47±0.06 | n.d. | 3.84±0.45 |
| M4/4 | 非抱合体 | 0.03±0.01 | n.d. | n.d. | n.d. | 0.04±0.01 |
| | 抱合体 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 総排泄率 | | 19.14±2.89 | 2.03±0.21 | 1.17±0.18 | n.d. | 22.56±3.31 |

n.d. : 0～24 時間 : 非抱合体<0.01%、抱合体<0.30%

(n=6、平均値±標準誤差)

24～48 時間 : 非抱合体<0.02%、抱合体<0.62%

8. トランスポーターに関する情報

本剤は P 糖蛋白質の基質である。

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

腹膜透析施行中の尿毒症患者 2 例に本剤を 300mg/日^{註)} 投与した症例報告では、腹膜透析によりプロパフェノンのクリアランスに有意な変化は認められなかった²⁹⁾ (外国人のデータ)。

(2) 血液透析

血液透析患者 5 例に本剤 300mg/日^{註)} を 2 週間投与したとき、血中濃度は腎機能正常者のそれに比しやや高値であったが、血漿濃度曲線はほぼ類似しており、また透析排液にほとんどプロパフェノン塩酸塩未変化体を検出できないことから透析性は非常に少ないと考えられた。一方、代謝物 5-ヒドロキシプロパフェノンは一部透析性があると考えられた³⁰⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはプロパフェノン塩酸塩として 1 回 150mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 うっ血性心不全のある患者

〔本剤は心機能抑制作用があるため、心不全を悪化させる可能性がある。〕

2.2 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者

〔刺激伝導障害を悪化させ、完全房室ブロックや高度の徐脈に陥る可能性がある。〕 [9.1.2 参照]

2.3 リトナビル、ミラベグロン、テラプレビル又はアスナプレビルを投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

2.1 本剤は心収縮力抑制作用があるため、心不全を悪化させる可能性がある。うっ血性心不全のある患者は、不整脈を誘発又は増悪するおそれが極めて高いので、投与しないこと。

2.2 刺激伝導障害を悪化させ、完全房室ブロックや高度の徐脈に陥る可能性がある。

2.3 リトナビルのチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、併用した場合、本剤の血中濃度が大幅に上昇し、不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な副作用を起こすおそれがある。

本剤及びミラベグロンはともに催不整脈作用があり、またミラベグロンの CYP2D6 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。これらのことから、併用した場合、QT 延長、心室性不整脈（Torsades de Pointes を含む）等を起こすおそれがある。

テラプレビルのチトクローム P450 に対する阻害作用により、併用した場合、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起こすおそれがある。その結果、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈、血液障害、血管攣縮等）が起こるおそれがある。

アスナプレビルの CYP2D6 阻害作用により、併用した場合、本剤の代謝が阻害される。その結果、本剤の血中濃度が上昇し、不整脈が起こるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は他の抗不整脈薬が使用できないか又は無効の場合にのみ適用を考慮すること。

8.2 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、心胸比を定期的に調べること。PQ の延長、QRS 幅の増大、QT の延長、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。 [9.1.1、9.1.5、9.1.6、9.2.1、9.3、9.8、11.1.1 参照]

8.3 本剤は心臓ペースメーカー閾値を上昇させる場合があるので、恒久的ペースメーカー使用中の患者には十分注意して投与すること。なお、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。

（次ページへつづく）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.4 一日用量 450mg を超えて投与する場合には、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。
- 8.5 めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

（解説）

- 8.1 本剤投与中に心室頻拍、心室細動があらわれることがあり、心停止に至る場合があるので、本剤は、他の抗不整脈薬の投与ができないか又は無効の場合にのみ適用を考慮する。
- 8.2 抗不整脈薬は、一般に刺激伝導系に対して延長作用、また心筋収縮力に対して抑制作用を、また催不整脈作用も有しており、いずれも重大な結果につながるおそれがあることから、前駆症状となる QRS・QT の延長、徐脈等の異常を早期に発見することが重要である。
- 8.3 恒久的ペースメーカー植え込み患者に投与した場合、ペーシング閾値上昇を来すとの報告がある^{31), 32)}。
- 8.4 国内第Ⅱ相試験において、めまい・ふらつき、頭重感、もうろう感等の精神神経系及び便秘、食欲不振、悪心・嘔吐等の消化器系副作用がみられ、600mg/日では刺激伝導系の抑制がみられた²⁾。
- 8.5 本剤投与中にめまい・ふらつきの副作用（頻度不明）が認められているので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意が必要である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

心不全を来すおそれのある患者では、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。また、開始後 1～2 週間は入院させること。心不全、心室頻拍等が発現するおそれがある。[8.2 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は除く）

これらの障害をさらに悪化させるおそれがある。[2.2 参照]

9.1.3 著明な洞性徐脈のある患者

より強い徐脈状態となるおそれがある。

9.1.4 血清カリウム低下のある患者

心室頻拍等を来すおそれがある。

9.1.5 心機能低下のある患者

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。循環不全により血中濃度が上昇するおそれがある。[8.2、16.4.1 参照]

9.1.6 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。併用時の有効性、安全性は確立していない。[8.2 参照]

9.1.7 閉塞性肺疾患、気管支喘息又は気管支痙攣のおそれのある患者

症状を悪化又は発現させるおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

9.1.1 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は、心室頻拍、心室細動を起こすおそれが高い。本剤投与後 1～8 日の間に心室頻拍、心室細動が発現した症例が報告されており、投与初期の注意が重要である。

9.1.2 刺激伝導抑制作用により、これらの障害をさらに悪化させる可能性がある。

9.1.3 洞機能を抑制する作用があり、より強い徐脈状態となる可能性がある。

9.1.4 QT 延長等が起こりやすく、不整脈の悪化を来す可能性が高い。

9.1.5 循環不全による肝機能の低下によって、プロパフェノンの代謝が抑制され、血中濃度が上昇する可能性がある。

（「VII. 1 (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

9.1.6 複数の抗不整脈薬のそれぞれの常用量を併用し、心室頻拍、心室細動等を発現した症例が報告されている。複数の抗不整脈薬の併用については有効性、安全性が確立していないので嚴重な注意が必要である。

9.1.7 β 受容体遮断作用により、これらの症状を悪化又は発現させる可能性がある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

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。血中濃度が上昇するおそれがある。[8.2、16.4.1 参照]

（解説）

プロパフェノンは肝代謝性であり、腎からは未変化体も活性代謝物もほとんど排泄されない。軽度の腎機能低下患者に対しては通常量（150mg×3回）から開始してもよい。しかし、重篤な腎機能障害のある患者の場合には、血中濃度の上昇のおそれが否定できないので、慎重に投与する必要がある。（「VII. 1 (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。血中濃度が上昇するおそれがある。[8.2、16.4.1 参照]

（解説）

血中濃度が上昇する可能性がある。（「VII. 1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

慢性アルコール性肝疾患患者（外国人）に本剤を投与したときに、プロパフェノンのクリアランス及びバイオアベイラビリティはインドシアニングリーンクリアランスと高い相関性を示したことから、肝疾患に基づく肝機能の低下によって、プロパフェノンの代謝が抑制され、血漿中未変化体濃度が増大することが示唆された³³⁾。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

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。ヒト乳汁中への移行については不明である。

(解説)

動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。（「VII. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

入院させて開始することが望ましい。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。肝・腎機能が低下していることが多く、また、加齢とともに徐脈、刺激伝導系の障害を来しやすくなる。[8.2、16.4.1 参照]

(解説)

高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、入院させて投与を開始することが望ましく、少量から開始するなど慎重に投与する。（「VII. 1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP2D6、CYP3A4 及び CYP1A2 で代謝される。[16.4.2 参照]

(解説)

「VII. 6. 代謝」の項参照

(1) 併用禁忌とその理由

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 |
|-------------------------------|---|---|
| リトナビル (ノービア) [2.3 参照] | 本剤の血中濃度が大幅に上昇し、不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な副作用を起こすおそれがある。 | リトナビルのチトクローム P450 に対する競合的阻害作用によると考えられている。 |
| ミラベグロン (ベタニス) [2.3 参照] | QT 延長、心室性不整脈（Torsades de Pointes を含む）等を起こすおそれがある。 | ともに催不整脈作用があり、またミラベグロンの CYP2D6 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| テラプレビル (テラビック) [2.3 参照] | 重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈、血液障害、血管攣縮等）が起こるおそれがある。 | テラプレビルのチトクローム P450 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、作用の増強や相加的な QT 延長を起こすおそれがある。 |

(次ページへつづく)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------------------------|--------------------------------|--|
| アスナプレビル (スンベプラ) [2.3 参照] | 本剤の血中濃度が上昇し、不整脈が起 こるおそれがある。 | アスナプレビルの CYP2D6 阻害作用によ り、本剤の代謝が阻害される。 |

(2) 併用注意とその理由

| 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 |
| ベラパミル | 動物実験において、本剤の心臓に対す る作用が増強するとの報告がある。 | 薬理的な相加作用によると考えられて いる。 |
| β遮断剤 メトプロロール プロプラノロール | 心収縮力低下、血圧低下、めまい、ふ らつき等の症状があらわれることがあ る。 | 肝での代謝を抑制し、β遮断剤の血中濃 度が上昇するためと考えられている。 |
| ワルファリン | ワルファリンの作用を増強することが ある。 | 本剤がワルファリンの代謝を阻害するこ とがある。 |
| ジゴキシン | ジゴキシンの作用を増強し、ジゴキシ ンの中毒症状があらわれることがあ る。 | 本剤がジゴキシンの腎排泄を抑制し、血 中ジゴキシン濃度を上昇させる。 |
| アミノフィリン コリンテオフィリン テオフィリン | 本剤がこれらの薬剤の作用を増強する ことがある。 | 肝薬物代謝酵素が阻害され、これらの薬 剤のクリアランスが低下するため、血中 濃度が上昇すると考えられる。 |
| 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 チトクローム P450 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 えられる。 |

8. 副作用

| 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。 |

(1) 重大な副作用と初期症状

| 11.1 重大な副作用 |
|--|
| 11.1.1 心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）、心室細動、洞房ブロック、房室ブロック、失神（いずれも頻度不明）、洞停止、徐脈（いずれも 1%未満） [8.2 参照] |
| 11.1.2 肝機能障害（2%未満）、黄疸（頻度不明） AST、ALT、Al-P、ビリルビン、γ-GTP 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。 |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|---|---------------------------|----------------|
| | 1.0～2.0%未満 | 1.0%未満 | 頻度不明 |
| 循環器 | | 動悸 | 胸痛、脚ブロック |
| 肝臓 | AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇 | | |
| 腎臓 | | BUN 上昇 | |
| 血液 | | 好酸球増多 | |
| 精神神経系 | | | めまい・ふらつき、頭痛・頭重 |
| 消化器 | | 嘔気・嘔吐、食欲不振、腹痛、軟便・下痢、腹部膨満感 | 便秘 |
| 過敏症 | | | 発疹、そう痒 |
| その他 | | 倦怠感、筋肉痛、中性脂肪の上昇、尿酸の上昇 | 浮腫、味覚倒錯、ほてり |

(解説)

副作用発現頻度は承認時までの臨床試験に基づき記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表VIII-1. 承認時までの副作用発現状況（国内第Ⅲ相試験（心室性期外収縮、上室性期外収縮）、長期投与試験を併合）

| | |
|------------|-------|
| 調査症例数 | 252 |
| 副作用等の発現症例数 | 21 |
| 副作用等の発現件数 | 37 |
| 副作用等の発現症例率 | 8.33% |

| 副作用等の種類 | 症例数（件数）（%） |
|-------------|------------|
| 循環器系 | |
| 動悸・動悸発作 | 1 (0.40) |
| 徐脈 | 2 (0.79) |
| 洞停止 | 1 (0.40) |
| 心室性頻拍多発 | 1 (0.40) |
| 胸がつまる・息苦しさ | 1 (0.40) |
| 消化器系 | |
| 悪心・嘔吐 | 1 (0.40) |
| 食欲不振 | 1 (0.40) |
| 軟便・下痢 | 2 (0.79) |
| 胃痛・心窩部痛 | 1 (0.40) |
| 胃部不快感・腹部膨満 | 2 (0.79) |
| その他 | |
| 倦怠感 | 1 (0.40) |
| 筋肉痛・夜間足つる痛み | 1 (0.40) |
| 胸部不快感・胸やけ痛 | 1 (0.40) |

| 副作用等の種類 | 症例数（件数）（%） |
|------------------|------------|
| 臨床検査 | |
| 好酸球上昇 | 2 (0.79) |
| AST 上昇 | 3 (1.19) |
| ALT 上昇 | 4 (1.59) |
| Al-P 上昇 | 3 (1.19) |
| γ -GTP 上昇 | 3 (1.19) |
| LAP 上昇 | 1 (0.40) |
| 中性脂肪上昇 | 1 (0.40) |
| CK 上昇 | 1 (0.40) |
| BUN 上昇 | 1 (0.40) |
| Cre 上昇 | 1 (0.40) |
| 尿酸上昇 | 1 (0.40) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-2. 使用成績調査における副作用発現状況（1989年3月31日～1995年3月30日）（再審査結果通知：1998年3月）

| | |
|------------|-------|
| 調査施設数 | 404 |
| 調査症例数 | 3,881 |
| 副作用等の発現症例数 | 240 |
| 副作用等の発現件数 | 370 |
| 副作用等の発現症例率 | 6.18% |

| 副作用等の種類 | 症例数（件数）（%） |
|-------------------|------------|
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 12 (0.31) |
| 発疹 | 4 (0.10) |
| そう痒感 | 2 (0.05) |
| そう痒（症） | 1 (0.03) |
| かゆみ | 2 (0.05) |
| 冷汗 | 1 (0.03) |
| 皮疹 | 2 (0.05) |
| 蕁麻疹 | 2 (0.05) |
| 湿疹 | 1 (0.03) |
| 皮膚そう痒症 | 1 (0.03) |
| 顔面皮疹 | 1 (0.03) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 24 (0.62) |
| 頭痛 | 5 (0.13) |
| 頭重（感） | 2 (0.05) |
| ふらつき（感） | 8 (0.21) |
| めまい | 8 (0.21) |
| 両下肢腓腹筋の強直 | 1 (0.03) |
| 頭がボーッとする不快感 | 1 (0.03) |
| 立ちくらみ | 1 (0.03) |
| ふらふら感（感） | 2 (0.05) |
| 眩暈 | 1 (0.03) |
| 手足のしびれ（感） | 1 (0.03) |
| しびれ（感） | 1 (0.03) |
| 頭のふらつき | 1 (0.03) |
| 口がまわりづらい | 1 (0.03) |
| 視覚障害 | 1 (0.03) |
| 眼のちらつき（対象が動いて見える） | 1 (0.03) |
| その他の特殊感覚障害 | 4 (0.10) |
| 味覚異常 | 2 (0.05) |
| 異味感 | 1 (0.03) |
| 苦味 | 1 (0.03) |
| 味覚低下 | 1 (0.03) |
| 金属味 | 1 (0.03) |
| 精神障害 | 2 (0.05) |
| 不眠（症） | 2 (0.05) |
| 消化管障害 | 39 (1.00) |
| 嘔気 | 10 (0.26) |
| 胃炎 | 1 (0.03) |
| 胃不快感 | 8 (0.21) |
| 便秘 | 1 (0.03) |
| 腹部膨満感 | 2 (0.05) |
| 腹部膨満 | 1 (0.03) |
| 食欲不振 | 3 (0.08) |
| 悪心 | 4 (0.10) |
| 心窩部痛（心窩部の疼痛） | 3 (0.08) |

| 副作用等の種類 | 症例数（件数）（%） |
|-------------|------------|
| 嘔吐 | 2 (0.05) |
| 腹部不快感 | 2 (0.05) |
| 上腹部痛 | 2 (0.05) |
| 食思不振 | 2 (0.05) |
| 食欲減退 | 3 (0.08) |
| 口渇 | 2 (0.05) |
| 心窩部不快感 | 1 (0.03) |
| 吐き気 | 1 (0.03) |
| 下痢 | 1 (0.03) |
| 肝臓・胆管系障害 | 59 (1.52) |
| 肝機能異常 | 3 (0.08) |
| 肝機能障害 | 12 (0.31) |
| ビリルビン値上昇 | 3 (0.08) |
| γ-GTP 上昇 | 17 (0.44) |
| 肝障害 | 10 (0.26) |
| 黄疸 | 1 (0.03) |
| 肝炎 | 1 (0.03) |
| ALT 上昇 | 24 (0.62) |
| AST 上昇 | 16 (0.41) |
| LAP 上昇 | 4 (0.10) |
| 肝機能障害の増悪 | 1 (0.03) |
| 代謝・栄養障害 | 32 (0.82) |
| 血中コレステロール減少 | 1 (0.03) |
| 尿糖 | 1 (0.03) |
| LDH 上昇 | 5 (0.13) |
| CK 上昇 | 3 (0.08) |
| 血清コレステロール上昇 | 2 (0.05) |
| 血中尿酸上昇 | 5 (0.13) |
| 高クロール血症 | 1 (0.03) |
| 低カリウム血症 | 1 (0.03) |
| トリグリセライド上昇 | 1 (0.03) |
| AI-P 上昇 | 11 (0.28) |
| 高カリウム血症 | 1 (0.03) |
| 血中コレステロール低下 | 1 (0.03) |
| 血清総蛋白上昇 | 1 (0.03) |
| 血清脂質増加 | 3 (0.08) |
| 心・血管障害（一般） | 10 (0.26) |
| 心不全 | 1 (0.03) |
| うっ血性心不全 | 1 (0.03) |
| 眼前暗黒感 | 1 (0.03) |
| 起立性低血圧 | 1 (0.03) |
| 失神発作 | 2 (0.05) |
| 急性心不全 | 1 (0.03) |
| 心不全悪化 | 2 (0.05) |
| 虚脱 | 1 (0.03) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用等の種類 | 症例数（件数）（%） | 副作用等の種類 | 症例数（件数）（%） |
|-------------|------------|------------|------------|
| 心拍数・心リズム障害 | 57 (1.47) | 血小板・出血凝血障害 | 1 (0.03) |
| 徐脈 | 5 (0.13) | 血小板減少（症） | 1 (0.03) |
| R-R の延長 | 3 (0.08) | 泌尿器系障害 | 9 (0.23) |
| PQ 間隔延長 | 7 (0.18) | BUN 上昇 | 7 (0.18) |
| 脚ブロック | 6 (0.15) | 夜間頻尿 | 1 (0.03) |
| 心室性頻拍 | 3 (0.08) | 排尿困難 | 1 (0.05) |
| 洞停止 | 3 (0.08) | 血中クレアチニン上昇 | 2 (0.05) |
| アダムス・ストークス症 | 1 (0.03) | 一般的全身障害 | 24 (0.62) |
| 候群 | | 全身倦怠（感） | 4 (0.10) |
| 動悸 | 9 (0.23) | 胸部異和感 | 1 (0.03) |
| 房室ブロック | 3 (0.08) | 下肢浮腫 | 3 (0.08) |
| QRS 延長 | 4 (0.10) | 胸部圧迫感 | 1 (0.03) |
| 心停止 | 1 (0.03) | 倦怠（感） | 5 (0.13) |
| 頻脈 | 1 (0.03) | 胸部絞扼感 | 1 (0.03) |
| 洞性徐脈 | 4 (0.10) | 下腿浮腫 | 2 (0.05) |
| 心室細動 | 1 (0.03) | 顔面浮腫 | 3 (0.08) |
| QT 延長 | 7 (0.18) | 胸苦しさ | 1 (0.03) |
| 洞不全症候群 | 1 (0.03) | 気分不良 | 1 (0.03) |
| 洞房ブロック | 2 (0.05) | ジゴキシン濃度上昇 | 1 (0.03) |
| 完全房室ブロック | 1 (0.03) | 両下肢腓腹筋の腫脹 | 1 (0.03) |
| 上室性頻脈 | 2 (0.05) | 四肢疼痛 | 1 (0.03) |
| 心室性期外収縮 | 2 (0.05) | 顔面腫脹 | 1 (0.03) |
| 呼吸器系障害 | 2 (0.05) | 四肢腫脹 | 1 (0.03) |
| 息切れ | 1 (0.03) | 突然死 | 1 (0.03) |
| 気管支喘息 | 1 (0.03) | 手の脱力感 | 1 (0.03) |
| 赤血球障害 | 4 (0.10) | 全身熱感 | 1 (0.03) |
| 貧血 | 4 (0.10) | | |
| 白血球・網内系障害 | 9 (0.23) | | |
| 好酸球増多（症） | 4 (0.10) | | |
| 白血球減少（症） | 2 (0.05) | | |
| 白血球増多（症） | 2 (0.05) | | |
| 好酸球減少 | 1 (0.03) | | |

◆患者背景別副作用発現頻度一覧

表VIII-3. 使用成績調査における基礎心疾患有無別副作用発現状況（1989年3月31日～1995年3月30日）

| | 基礎心疾患 有 | 基礎心疾患 無 | 合 計 |
|-----------|--|---------|-------|
| 調査症例数 | 2,223 | 1,658 | 3,881 |
| 副作用等発現症例数 | 155 | 85 | 240 |
| 副作用等発現件数 | 250 | 120 | 370 |
| 副作用等発現症例率 | 6.97% | 5.13% | 6.18% |
| 検 定 結 果 | χ^2 検定： $\chi^2=5.2640$ P=0.0218* | | |

表VIII-4. 使用成績調査における合併症有無別副作用発現状況（1989年3月31日～1995年3月30日）

| | 合併症 有 | 合併症 無 | 未記載 | 合 計 |
|-----------|---|-------|--------|-------|
| 調査症例数 | 1,540 | 2,340 | 1 | 3,881 |
| 副作用等発現症例数 | 109 | 130 | 1 | 240 |
| 副作用等発現件数 | 181 | 188 | 1 | 370 |
| 副作用等発現症例率 | 7.08% | 5.56% | 100.0% | 6.18% |
| 検 定 結 果 | χ^2 検定： $\chi^2=3.4651$ P=0.0627 N.S | | | |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

過量投与の症状は投与後 3 時間以内に最も重いのが通例で、症状としては血圧低下、傾眠、徐脈、心房内及び心室内伝導障害、及び希に痙攣並びに重篤な心室性不整脈³⁴⁾がある。除細動³⁵⁾並びにドパミン及びイソプロテレノール注入が心臓の律動と血圧のコントロールに有効とされている³⁶⁾。痙攣はジアゼパムの静脈内投与によって寛解した。人工心肺あるいは外部からの心臓マッサージなどの一般的な支持療法を必要とする場合もある^{34), 37)}。

11. 適用上の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国で、心筋梗塞の既往歴のある患者を対象とした比較試験において、本剤と類似の Na チャネル阻害作用を有する薬剤を投与した群で、プラセボ投与群に比べ、死亡率が有意に増加したとの報告がある³⁸⁾。

15.1.2 外国において特異体質的反応であろうと考えられる顆粒球減少症が 1 例、敗血症を伴う無顆粒球症が 1 例報告されている。無顆粒球症は 8 週間の投薬後に出現し、休薬後同じ期間をかけて回復したと報告されている。

15.1.3 外国において味覚異常が報告されている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

15.2.1 ラットに高用量（臨床用量の 40～70 倍）を長期間投与した場合、尿細管に結晶析出が認められたとの報告がある。

15.2.2 サル、イヌ及びウサギにおいて高用量を静脈内投与すると可逆性の精子形成障害が起こることが報告されている。

（解説）

15.2.1 「IX. 2. (2)反復投与毒性試験」の項参照

15.2.2 「IX. 2. (7)その他の特殊毒性」の項参照

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 一般薬理作用

プロパフェノン塩酸塩は経口 100mg/kg もしくはマウス及びラットの最小致死量に近い用量である 300mg/kg においてはじめて中枢神経系、自律神経系、消化器系及び泌尿・生殖器系に影響を及ぼしたが、これらは血圧低下及び循環不全の結果生じた二次的な作用と考えられる。

① 中枢神経系³⁹⁾

プロパフェノン塩酸塩（経口投与）のマウス、ネコ及びイヌの一般行動に対する作用を検討したが、マウスでは 100mg/kg 以上で立毛が、300mg/kg 以上で反応性、運動性及び筋緊張の低下、grooming の減少、体姿勢の異常及び間代性痙攣（6 例中 2 例）が認められ、ネコにおいては 100mg/kg で運動性の低下が、また、ビーグルイヌにおいては 100mg/kg で嘔吐（4 例中 1 例）及び間代性痙攣（4 例中 2 例）が認められた。本薬はマウスの懸垂能、最大電撃痙攣、ストリキニーネ痙攣及び圧刺激による疼痛反応には影響を及ぼさなかったが、100mg/kg 以上でマウスの正常体温を低下させ、300mg/kg においてマウスの自発運動量、協調運動、チオペンタール睡眠時間、ペンテトラゾール痙攣及び酢酸ライシング行動を抑制あるいは延長した。本薬はネコの自発脳波及び脳波覚醒反応には 100mg/kg においても影響を及ぼさなかった。

② 自律神経系³⁹⁾

プロパフェノン塩酸塩（3mg/kg 静脈内投与）は麻酔イヌにおいてイソプロテレノールによる頻脈を抑制したが、頸部迷走神経刺激による徐脈、エピネフリン、DMPP 及び両側総頸動脈閉塞による血圧上昇及びアセチルコリンによる血圧低下には影響を及ぼさず、麻酔ネコにおいても交感神経節刺激及びエピネフリンによる瞬膜収縮を抑制しなかった。本薬はモルモットにおいてアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び塩化バリウムによる回腸収縮、ノルエピネフリンによる輸精管収縮及びヒスタミンによる気管収縮に対しては高濃度においてのみ抑制作用を発現した。

③ 呼吸・循環器系¹⁷⁾

プロパフェノン塩酸塩（0.03～10mg/kg 静脈内投与）は自発呼吸下の麻酔イヌの心拍数を変化することなく、用量依存的な呼吸数の増加、max. dp/dt の減少、平均血圧及び左心室内圧の低下、大腿及び総頸動脈血流量の増加並びに刺激伝導系の抑制（P 波、QRS 群、PQ 間隔及び QT 間隔の延長）を起し、10mg/kg では 8 例中 6 例が房室ブロックにより死亡した。

④ 消化器系³⁹⁾

プロパフェノン塩酸塩はマウスの消化管輸送能及びピロカルピンによる唾液分泌亢進並びにラットの胃・十二指腸粘膜には影響を及ぼさなかったが、高濃度及び用量においてモルモットの摘出回腸及び生体位胃腸運動並びにラットの胃液分泌を抑制した。

⑤ 泌尿・生殖器系³⁹⁾

プロパフェノン塩酸塩は高用量においてのみラットの 0～3 時間の Na 及び Cl 排泄量の減少、3～6 時間尿量の増加を起した。本薬は高用量においてのみ摘出子宮運動及び生体位子宮運動を抑制した。

⑥ 血液・免疫応答系³⁹⁾

プロパフェノン塩酸塩は全血凝固時間及び血漿プロトロンビン時間に影響を及ぼさなかったが、高用量において部分ロンボプラスチン時間を短縮した。本薬は体液性及び細胞性の免疫応答系に影響を及ぼさなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

⑦その他³⁹⁾

プロパフェノン塩酸塩は血糖及び血中遊離脂肪酸に影響を及ぼさず、神経筋伝達に対しては高用量において坐骨神経刺激による腓腹筋収縮を軽度増強した。

2)代謝物の薬理作用^{10)、40)}

プロパフェノン塩酸塩の主要代謝物であるM3、M4/3及びM4/4の薬理作用をラットにおいて検討した（化学構造式は「VII. 6. (1)代謝部位及び代謝経路」の項参照）。代謝物はそれぞれ局所麻酔作用、有効不応期延長作用及びβ遮断作用を示したが、代謝物間に効力差はなく、また、いずれの作用もプロパフェノン塩酸塩より弱かった。しかしながら代謝物（M3、M4/4、M4/3）はいずれもプロパフェノン塩酸塩よりアコニチン不整脈抑制作用が強く、M3及びM4/4では約3倍、またM4/3では約6倍強い作用を示した。これら代謝物は麻酔イヌの心機能及び刺激伝導系に対してプロパフェノン塩酸塩とほぼ同等の作用を示し、10mg/kg 静脈内投与によりM3では3例中1例が、M4/3では3例中2例が、M4/4では3例全例が房室ブロックを起こした。代謝物の中でM4/3はヒトの主代謝物であることから、プロパフェノン塩酸塩の抗不整脈作用にM4/3の関与も示唆される。これら代謝物は3mg/kg 静脈内投与においてもマウスの行動及び体温に影響を及ぼさなかった。また、M4/3を4.64mg/kg 静脈内投与したウサギの脳波に対しても影響を及ぼさなかったことから、中枢作用はないものと思われる。

(3)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^{41)~44)}

| 動物 | 性 | LD ₅₀ (mg/kg) | | | |
|-----|---|--------------------------|-----|-----|-----|
| | | 静脈内 | 腹腔内 | 皮下 | 経口 |
| マウス | 雄 | 25 | 79 | 100 | 341 |
| | 雌 | 30 | 79 | 102 | 379 |
| ラット | 雄 | 21 | 60 | 156 | 846 |
| | 雌 | 21 | 59 | 161 | 531 |

(2)反復投与毒性試験

1)亜急性毒性^{45)、46)}

ラット5週間試験（経口、30、100、300、600mg/kg）では600mg/kgで痙攣を反復した後約半数が死亡した。この投与量では死亡例を中心に間質性腎炎が認められた。イヌ13週間試験（経口、3、10、30、60、120、240mg/kg）では60mg/kg以上で痙攣がみられ、120mg/kg以上では痙攣を繰り返した後、半数以上が死亡した。病理組織検査では腎臓を含めて異常は認められなかった。

ラット及びイヌに共通した中毒症状は致死量域における痙攣であった。

腎障害はラットの致死量域でのみ認められた。

ラット 5週間、無影響量 30mg/kg

イヌ 13週間、無影響量 10mg/kg

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 慢性毒性^{47)・48)・49)}

ラット 26 週間試験（経口、90, 180, 500, 360mg/kg）では、一部の動物が死亡する 180mg/kg 以上で腎障害が認められた。これは薬物が近位尿細管腔内に析出することによるものと推定された。130 週間試験（経口、30, 90, 270mg/kg）では加齢による腎炎あるいは腎症が対照ラットにもみられたため、プロパフェノン塩酸塩投与による腎障害ははっきり識別されなかった。

イヌ（52 週間、経口、30, 60, 120mg/kg）では 120mg/kg で振頸、痙攣などの症状が観察され、死亡例もみられたが、病理組織検査で異常は認められなかった。

ラット 26 週間、無影響量 90mg/kg

ラット 130 週間、無影響量 30mg/kg

イヌ 52 週間、無影響量 30mg/kg

(3) 遺伝毒性試験

復帰変異試験、染色体異常試験、小核試験のいずれにおいても遺伝毒性は認められなかった^{50)~53)}。

(4) がん原性試験

マウス及びラットを用いた試験において、がん原性は認められなかった^{49)・54)}。

(5) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験では親動物の生殖能及び胎児に対する影響は認められなかった。胎児の器官形成期投与試験ではラット及びウサギの胎児あるいは出生児に対する影響は認められなかった。周産期及び授乳期投与試験では 200mg/kg 以上で出生児の体重増加抑制がみられたが、出生児の行動・機能・生殖能への影響は認められなかった^{55)~58)}。

(6) 局所刺激性試験

眼粘膜刺激性試験において溶解限度の 0.5% 溶液でも刺激性は極めて弱かった⁵⁹⁾。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

一般薬理試験で中枢作用を持たないと判断されたので、依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性

モルモットを用いたアナフィラキシー反応は陰性であり、マウス IgE 抗体産生能もみられなかった^{60)・61)}。

3) 精子形成に及ぼす影響

イヌ、ウサギ、サルに静脈内投与すると、致死量域あるいはそれに近いと思われる用量で精子数の減少あるいは精子形成障害がみられたが、2~8 週間の休薬により回復した。経口投与では精子形成に及ぼす影響はみられなかった^{62)~64)}。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：プロノン錠 100mg、150mg 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）

有効成分：プロパフェノン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

同効薬：フレカイニド酢酸塩、ピルシカイニド塩酸塩水和物、キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩、ジソピラミド、シベンゾリンコハク酸塩、リドカイン塩酸塩、ピルメノール塩酸塩水和物、メキシレチン塩酸塩、アプリンジン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|-------------|------------|------------------|------------|------------|
| プロノン錠 100mg | 1991年1月18日 | 20300AMZ00043000 | 1991年3月22日 | 1991年4月8日 |
| プロノン錠 150mg | 1989年3月31日 | 20100AMZ00193000 | 1989年5月26日 | 1989年6月12日 |

9. 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

効能又は効果追加年月日

1989年12月18日 頻脈性不整脈（心室性）から、頻脈性不整脈に変更（上室性の頻脈性不整脈の適応を追加）

1990年9月10日 頻脈性不整脈から現行の効能又は効果に変更

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：1998年3月12日

製造承認時と同様の効能又は効果等が承認された。

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

1989年3月31日～1995年3月30日（6年、終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT（9桁）番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| プロノン錠 100mg | 2129006F2022 | 2129006F2022 | 102601602 | 612120300 |
| プロノン錠 150mg | 2129006F1026 | 2129006F1026 | 102599602 | 612120244 |

14. 保険給付上の注意

本剤を投与している頻脈性不整脈の患者に対して、薬物血中濃度を測定して計画的な治療管理を行った場合、「特定薬剤治療管理料」の算定が認められている。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 加藤貴雄ほか: 臨床薬理. 1986; 17(3): 579-591
- 2) 加藤貴雄ほか: 臨床薬理. 1987; 18(4): 635-650
- 3) 加藤和三ほか: 臨床医薬. 1987; 3(8): 969-990
- 4) 加藤貴雄ほか: 臨床医薬. 1989; 5(4): 733-753
- 5) 高田重男ほか: 薬理と治療. 1987; 15(6): 2475-2495
- 6) 加藤和三ほか: 薬理と治療. 1987; 15(6): 2457-2473
- 7) 濱本紘: 基礎と臨床. 1987; 21(8): 3524-3549
- 8) Watanabe, T. et al.: Environ Med. 1986; 30: 97-103
- 9) トーアエイヨー社内資料: イヌ・薬理作用 [PRO0201]
- 10) トーアエイヨー社内資料: ラット及びモルモット・薬理作用 [PRO0202]
- 11) Hashimoto, K. et al.: Heart and Vessels. 1985; 1(1): 29-35 (PMID : 2419304)
- 12) 酒井 隆ほか: 心電図. 1986; 6(3): 213-219
- 13) Hapke, H. J. et al.: Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1976; 26, Nr. 10: 1849-1857 (PMID : 1037204)
- 14) トーアエイヨー社内資料: ラット・薬理作用 [PRO0203]
- 15) Kohlhardt, M.: Drug Dev Eval. 1977; 1: 35-38
- 16) Satoh, H. et al.: Eur J Pharmacol. 1984; 99(2-3): 185-191 (PMID : 6734728)
- 17) 内田 渡ほか: 基礎と臨床. 1987; 21(6): 2656-2668
- 18) トーアエイヨー社内資料: ラット大動脈・薬理作用 [PRO0204]
- 19) トーアエイヨー社内資料: 心室性期外収縮患者における薬物動態 [PRO0401]
- 20) 樋口三朗ほか: 基礎と臨床. 1987; 21(9): 3949-3955
- 21) Hollmann, M. et al.: Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1983; 33(1), Nr. 5: 763-770 (PMID : 6683556)
- 22) 江角凱夫ほか: 基礎と臨床. 1986; 20(17): 8825-8848
- 23) Higuchi, S. et al.: Journal of Chromatography. 1985; 341(2): 305-311 (PMID : 2863278)
- 24) Hege, H.G. et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1984; 9(1): 41-55 (PMID : 6714269)
- 25) Hege, H.G. et al.: Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1984; 34(II), Nr. 9: 972-979 [PRO-0204] (PMID : 6150721)
- 26) 千葉 寛ほか: 薬局. 1998; 49(1): 53-60
- 27) Botsch, S. et al.: Mol Pharmacol. 1993; 43(1): 120-126 (PMID : 8423765)
- 28) Haefeli, E. W. et al.: Clin Pharmacol Ther. 1990; 48(3): 245-254 (PMID : 2401123)
- 29) Poirier, J. M. et al.: Clin Nephrol. 1992; 38(4): 231-232 (PMID : 1424311)
- 30) 中村雄二ほか: 日本透析療法学会誌. 1991; 24(6): 857-858
- 31) 中川順市ほか: 臨床薬理. 1994; 25(1): 21-22
- 32) Schüppel, R. et al.: J Intern Med. 1994; 236(3): 353-356 (PMID : 8077895)
- 33) Lee, J. T. et al.: J Clin Pharmacol. 1987; 27(5): 384-389 (PMID : 3693582)
- 34) Siebenlist, D. et al.: Intensivmed. 1982; 19(4): 151-156
- 35) Budde, Th. et al.: Z Kardiol. 1986; 75(12): 764-769 (PMID : 3825227)
- 36) Ohayon, J. et al.: Coeur. 1980; 16, p.629-634
- 37) Bösche, J. et al.: Beitz gerichtl Med Band. 1980; 38, p.231-234 (PMID : 7458822)
- 38) CAST Investigators: N Engl J Med. 1989; 321(6): 406-412 (PMID : 2473403)
- 39) 藤原 明ほか: 基礎と臨床. 1987; 21(6): 2639-2655
- 40) Philipsborn, G. et al.: Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1984; 34(II), Nr. 11: 1489-1497 (PMID : 6543124)

X I . 文献

- 41) トーアエイヨー社内資料: マウスにおける急性毒性試験 (経口、皮下、静脈内、腹腔内投与) [PRO0209]
- 42) トーアエイヨー社内資料: マウスにおける急性毒性試験 (経口投与) [PRO0210]
- 43) トーアエイヨー社内資料: ラットにおける急性毒性試験 (経口、皮下、静脈内、腹腔内投与) [PRO0211]
- 44) トーアエイヨー社内資料: ラットにおける急性毒性試験 (経口投与) [PRO0212]
- 45) トーアエイヨー社内資料: ラットにおける 5 週間経口投与毒性試験 [PRO0213]
- 46) 満園東治ほか: 基礎と臨床. 1987; 21(9): 3931-3942
- 47) トーアエイヨー社内資料: ラットにおける 26 週間経口投与毒性試験 [PRO0205]
- 48) トーアエイヨー社内資料: ラットにおける 52 週間経口投与毒性試験 [PRO0214]
- 49) トーアエイヨー社内資料: ラットにおけるがん原性試験 [PRO0215]
- 50) トーアエイヨー社内資料: 復帰突然変異試験 [PRO0218]
- 51) トーアエイヨー社内資料: 染色体異常試験 [PRO0219]
- 52) トーアエイヨー社内資料: 小核試験 [PRO0220]
- 53) Röhrborn, G. et al.: *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1980; 30(II), Nr. 12: 2084-2087 (PMID : 7011328)
- 54) トーアエイヨー社内資料: マウスにおけるがん原性試験 [PRO0221]
- 55) 駒井義生ほか: 基礎と臨床. 1987; 21(8): 3211-3219
- 56) 駒井義生ほか: 基礎と臨床. 1987; 21(8): 3221-3231
- 57) 駒井義生ほか: 基礎と臨床. 1987; 21(8): 3239-3250
- 58) 駒井義生ほか: 基礎と臨床. 1987; 21(8): 3233-3238
- 59) トーアエイヨー社内資料: 眼粘膜刺激性試験 [PRO0222]
- 60) トーアエイヨー社内資料: 全身性アナフィラキシー試験 [PRO0216]
- 61) トーアエイヨー社内資料: IgE 抗体産生試験 [PRO0217]
- 62) トーアエイヨー社内資料: サルにおける 4 週間静脈内投与毒性試験 [PRO0206]
- 63) トーアエイヨー社内資料: イヌにおける精子形成に及ぼす影響 [PRO0207]
- 64) トーアエイヨー社内資料: ウサギにおける精子形成に及ぼす影響 [PRO0208]

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での承認状況は以下のとおりである。(2022年4月時点)

| 国名 | 販売名 | 剤形 | 含量 (mg) |
|----|------------|----------|-------------|
| 仏 | RYTHMOL | フィルムコート錠 | 300 |
| 英 | Arythmol | フィルムコート錠 | 150、300 |
| 米 | RYTHMOL SR | 徐放カプセル | 225、325、425 |

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本稿の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

プロノン錠 150mg を粉砕したものについて安定性試験を実施した。ただし、粉砕するとフィルムコートによるマスクキングの効果がなくなり、有効成分の味（強い苦味）が生じる。

表XIII-1. プロノン錠 150mg 粉砕後の安定性試験

| 保存条件 | 保存期間 | 結果 |
|---------------|----------------------|------|
| 5°C 59%RH、遮光 | 30 日 | 変化なし |
| 25°C 75%RH、遮光 | 30 日 | 変化なし |
| 30°C 92%RH、遮光 | 30 日 | 変化なし |
| 25°C、1000lx | 30 日 (72 万 lx・hr) | 変化なし |

試験項目：外観、含量

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

トーアエイヨー株式会社医療関係者向けホームページ

<https://med.toaiyo.co.jp/>



製造販売

トアエイ株式会社

福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地