

**2015年12月改訂 (第16版)
*2013年11月改訂 (第15版)

貯 法：室温保存、気密容器
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。

| 日本標準商品分類番号 | | |
|-------------|------------------------|------------------------|
| 8 7 2 1 2 9 | | |
| | プロパフェノン塩酸塩錠100mg「オーハラ」 | プロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」 |
| 承認番号 | 22400AMX00834000 | 22400AMX00835000 |
| 薬価取載 | 2012年12月 | 2012年12月 |
| 販売開始 | 2010年11月 | 1997年 7月 |

不整脈治療剤

劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

日本薬局方 **プロパフェノン塩酸塩錠**
プロパフェノン塩酸塩錠100mg「オーハラ」
プロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」
PROPAFENONE HYDROCHLORIDE TABLETS 100mg「OHARA」
PROPAFENONE HYDROCHLORIDE TABLETS 150mg「OHARA」

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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) 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。〕
- 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 (「3. 相互作用」の項参照)

**

【組成・性状】

| 販売名 | プロパフェノン塩酸塩錠100mg「オーハラ」 | プロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」 | | | | |
|-------|--|-------------------------|-------------------|----|----|----|
| 成分・含量 | 1錠中日局プロパフェノン塩酸塩100mgを含有 | 1錠中日局プロパフェノン塩酸塩150mgを含有 | | | | |
| 添加物 | 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ | | | | | |
| 色調・剤形 | 白色フィルムコーティング錠 | | | | | |
| 外形 | 表面 | 裏面 | 側面 | 表面 | 裏面 | 側面 |
| | | | | | | |
| | 直径：7.1mm 厚さ：3.5mm | | 直径：8.1mm 厚さ：3.7mm | | | |
| 重量 | 124mg | | 185mg | | | |
| 識別コード | OH-140 | | OH-141 | | | |

なお、プロパフェノン塩酸塩錠100mg「オーハラ」は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。

【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

【用法・用量】

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)のある患者〔心不全、心室頻拍等が出現するおそれがある。〕
- 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〔これらの障害をさらに悪化させるおそれがある。〕
- 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。〕
- 4) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- 5) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
- 6) 重篤な腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- 7) 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。〕

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。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、開始後1～2週間は入院させること。〕
- 2) 高齢者〔入院させて開始することが望ましい。(「5. 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。〕
- 4) 肝機能障害、重篤な腎機能障害、心機能低下のある患者〔本剤は肝臓での代謝により体内から消失する薬剤であり、血中濃度が高くなりやすい。〕

- 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。
- 4) 1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。
- 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。

3. 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。

(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) | 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(バタニス) | 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。 |

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-----------------------|--|---|
| テラブレビル (テラビック) | 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。 | テラブ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。 |
| ** アスナブレビル (スナビブラ) | 本剤の血中濃度が上昇し、不整脈が起こるおそれがある。 | アスナブレビルのCYP2D6阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 |

(2)併用注意(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。 | 薬理学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。 |
| アミノフィリン水和物 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。 |

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)心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)、心室細動、洞停止、洞房ブロック、房室ブロック、徐脈、失神：定期的かつ必要に応じて心電図検査等を行うこと。異常が観察された場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

| | 副作用の頻度 | |
|--------------------|--------------------------------------|--|
| | 頻度不明 | |
| 循環器 ^{注2)} | 脚ブロック、動悸、胸痛 | |
| 肝臓 ^{注2)} | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇等 | |
| 腎臓 | BUN上昇等 | |
| 血液 | 好酸球増多等 | |
| 精神神経系 | めまい・ふらつき、頭痛・頭重等 | |
| 消化器 | 嘔気・嘔吐、食欲不振、腹痛、軟便・下痢、便秘、腹部膨満感等 | |
| 過敏症 ^{注3)} | 発疹、痒痒等 | |

| その他 | 倦怠感、浮腫、味覚倒錯、中性脂肪の上昇、尿酸の上昇、ほてり、筋肉痛 |
|-----|-----------------------------------|
|-----|-----------------------------------|

注2) 異常がみられた場合には減量又は中止すること。
注3) このような症状があらわ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、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慎重に投与すること。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ので、投与量に十分注意すること。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2)授乳婦：投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 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。〕

9. その他の注意

- (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チャン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。
- (2)外国において特異体質の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例ずつ報告されている。無顆粒球症は8週間の投薬後に出現し、休業後同じ期間をかけて回復したと報告されている。
- (3)外国において味覚異常が報告されている。
- (4)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、尿管に結晶析出が認められたとの報告がある。
- (5)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。

【薬物動態】

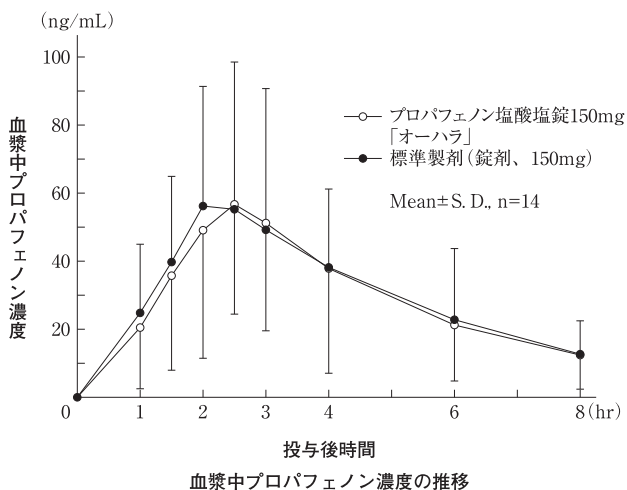
1. 生物学的同等性試験

- (1)プロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」
プロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(プロパフェノン塩酸塩として150mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

薬物動態パラメータ

| | n | AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|------------------------|----|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| プロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」 | 14 | 236.21±171.84 | 60.57±41.40 | 2.3±0.4 | 3.1±1.5 |
| 標準製剤 (錠剤、150mg) | 14 | 246.66±154.32 | 60.36±35.54 | 2.2±0.4 | 2.6±0.8 |

(Mean±S.D.)



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

(2) プロパフェノン塩酸塩錠100mg「オーハラ」

プロパフェノン塩酸塩錠100mg「オーハラ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日薬食審査発第1124004号)」に基づき、プロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁾。

2. 溶出挙動

プロパフェノン塩酸塩錠100mg「オーハラ」及びプロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」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^{3), 4)}。

【薬効薬理】

1. 抗不整脈作用

本剤は心筋の膜安定化作用を有し、興奮性膜のNa電流を抑制(Naチャネルの抑制)し、活動電位の脱分極相(0相)の立ち上がり(脱分極速度: V_{max})を抑制し、最大電位を減少させ、伝導時間と活動電位の持続時間を延長させる。

2. その他の薬理作用

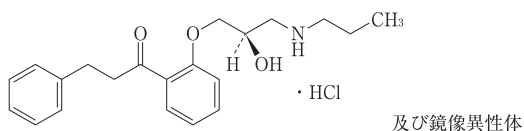
- (1) 本剤は軽度の β 遮断作用並びにCa拮抗作用を有するが心抑制作用は少ない。
- (2) 本剤には抗コリン作用や中枢作用は認められていない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: プロパフェノン塩酸塩(Propafenone Hydrochloride)

化学名: 1-[2-[(2RS)-2-Hydroxy-3-(propylamino)propyloxy]phenyl]-3-phenylpropan-1-one monohydrochloride

構造式:



分子式: $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$

分子量: 377.90

性状: 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
 本品はギ酸に溶けやすく、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。
 本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

*【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(なりゆき温度及び湿度、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、プロパフェノン塩酸塩錠100mg「オーハラ」及びプロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された⁵⁾。

【包装】

- プロパフェノン塩酸塩錠100mg「オーハラ」:
(PTP) 100錠(10錠×10)
- プロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」:
(PTP) 100錠(10錠×10)
500錠(10錠×50)

*【主要文献】

- 1) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(1995年)
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(2008年)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(2007年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(2001年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期安定性試験

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。
 大原薬品工業株式会社 安全管理部 お客様相談室
 〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階
 ☎ 0120-419-363 FAX 03-6740-7702
 URL <http://www.ohara-ch.co.jp>



製造販売元 大原薬品工業株式会社
 滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15