

# 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  
日本薬局方 プロカインアミド塩酸塩錠  
**アミサリン<sup>®</sup>錠125mg**  
**アミサリン<sup>®</sup>錠250mg**  
AMISALIN<sup>®</sup> Tablets 125mg・250mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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	アミサリン錠 125mg：1錠中 プロカインアミド塩酸塩（日局）125mg 含有 アミサリン錠 250mg：1錠中 プロカインアミド塩酸塩（日局）250mg 含有
一般名	和名：プロカインアミド塩酸塩（JAN） 洋名：Procainamide Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	アミサリン錠 125mg：製造販売承認年月日：1986年2月25日 薬価基準収載年月日：1960年6月1日 発売年月日：1953年7月1日 アミサリン錠 250mg：製造販売承認年月日：1986年2月25日 薬価基準収載年月日：1981年9月1日 発売年月日：1981年9月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/">https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/</a>

本 IF は 2019 年 3 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

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」  
<http://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。

2008 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	10. 製剤中の有効成分の定量法	6
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	6
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	6
1. 販売名	2	14. その他	6
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	7
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	7
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	7
2. 一般名	2	3. 臨床成績	7
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	7
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	7
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	7
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	7
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	7
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	7
7. CAS登録番号	3	3) 安全性試験	7
8. 患者・病態別試験	7	4) 治療の使用	8
9. 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)	8	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)	8
10. 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	8	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	8
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 物理化学的性質	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
(1) 外観・性状	4	2. 薬理作用	9
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	9
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	10
(5) 酸塩基解離定数	4	VII. 薬物動態に関する項目	11
(6) 分配係数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	11
(7) その他の主な示性値	4	(1) 治療上有効な血中濃度	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 最高血中濃度到達時間	11
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	12
4. 有効成分の定量法	4	(4) 中毒域	12
5. 食事・併用薬の影響	12	(5) 食事・併用薬の影響	12
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	12	(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	12
7. 薬物速度論的パラメータ	12	2. 薬物速度論的パラメータ	12
(1) 解析方法	12	(1) 解析方法	12
(2) 吸収速度定数	12	(2) 吸収速度定数	12
(3) バイオアベイラビリティ	12	(3) バイオアベイラビリティ	12
(4) 消失速度定数	12	(4) 消失速度定数	12
(5) クリアランス	12	(5) クリアランス	12
(6) 分布容積	12	(6) 分布容積	12
(7) 血漿蛋白結合率	12	(7) 血漿蛋白結合率	12
8. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5		
9. 製剤の各種条件下における安定性	6		
10. 調製法及び溶解後の安定性	6		
11. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6		
12. 溶出性	6		
13. 生物学的試験法	6		
14. 製剤中の有効成分の確認試験法	6		

3. 吸 収 .....	13	13. 過量投与 .....	22
4. 分 布 .....	13	14. 適用上の注意 .....	22
(1) 血液－脳関門通過性 .....	13	15. その他の注意 .....	22
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	13	16. その他 .....	22
(3) 乳汁への移行性 .....	13		
(4) 髄液への移行性 .....	13	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	23
(5) その他の組織への移行性 .....	13	1. 薬理試験 .....	23
5. 代 謝 .....	14	(1) 薬効薬理試験 .....	23
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	14	(2) 副次的薬理試験 .....	23
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種 .....	14	(3) 安全性薬理試験 .....	23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	14	(4) その他の薬理試験 .....	23
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	14	2. 毒性試験 .....	23
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	14	(1) 単回投与毒性試験 .....	23
6. 排 泄 .....	14	(2) 反復投与毒性試験 .....	23
(1) 排泄部位及び経路 .....	14	(3) 生殖発生毒性試験 .....	23
(2) 排泄率 .....	14	(4) その他の特殊毒性 .....	23
(3) 排泄速度 .....	14	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	24
7. トランスポーターに関する情報 .....	15	1. 規制区分 .....	24
8. 透析等による除去率 .....	15	2. 有効期間又は使用期限 .....	24
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	16	3. 貯法・保存条件 .....	24
1. 警告内容とその理由 .....	16	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	24
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	16	5. 承認条件等 .....	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	16	6. 包 装 .....	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	16	7. 容器の材質 .....	24
5. 慎重投与内容とその理由 .....	17	8. 同一成分・同効薬 .....	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	17	9. 国際誕生年月日 .....	25
7. 相互作用 .....	18	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	25
(1) 併用禁忌とその理由 .....	18	11. 薬価基準収載年月日 .....	25
(2) 併用注意とその理由 .....	18	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 .....	25
8. 副作用 .....	20	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	25
(1) 副作用の概要 .....	20	14. 再審査期間 .....	25
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	25
(3) その他の副作用 .....	20	16. 各種コード .....	25
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	20	17. 保険給付上の注意 .....	25
(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 .....	20	<b>XI. 文 献</b> .....	26
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	21	1. 引用文献 .....	26
9. 高齢者への投与 .....	21	2. その他の参考文献 .....	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	21	<b>XII. 参考資料</b> .....	28
11. 小児等への投与 .....	21	1. 主な外国での発売状況 .....	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	21	2. 海外における臨床支援情報 .....	28
		<b>XIII. 備 考</b> .....	29
		その他の関連資料 .....	29

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

1950年、米国ニューヨーク大学の Mark、Lott らにより、プロカインのエステル結合をアミド結合に変えたプロカインアミドが合成された。プロカインアミドは、プロカインと同様の作用を有し、その効果は持続性である。アミサリン錠は、日本薬局方プロカインアミド塩酸塩錠で、Vaughan Williams らの分類のクラス Ia に属し、Na チャネルの結合解離速度において *intermediate kinetics* に分類される。また、Sicilian Gambit の提唱する薬剤分類（日本語版）において、本剤は Na チャネル遮断作用が Na チャネルの活性化状態選択的に生じるものとして分類されている。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### (1)有効性

- ・急性心筋梗塞後における心室性不整脈の発生を有意に減少させる。
- ・胸部等の手術及び手術時麻酔に伴う不整脈の発生を抑制する。
- ・電氣的除細動に前投与することにより、洞調律への転換率を向上させ、また除細動後の再発率を低下させる。
- ・左室機能を低下させ、心電図の PR 間隔と QRS 幅を増大させる。
- ・心室細動の際に生じる wavelets の数を減少させる。

（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2)安全性

- ・プロカインアミドの血漿中濃度が高くなりすぎると、心電図変化があらわれる。
- ・顆粒球減少症が治療開始3ヵ月以内に発症することがある。
- ・全身性エリテマトーデス（SLE）様症状を起こすことがある。

（「VII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

#### (3)薬理学

- ・主として Na チャネル抑制作用により活動電位持続時間を延長するとともに、有効不応期を延長し、心筋細胞の早期再興奮等の異常伝導による不整脈を抑える。（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）
- ・本剤は、*N*-アセチルトランスフェラーゼの遺伝的多様性（*rapid* 又は *slow acetylator*）により、主代謝物である *N*-アセチルプロカインアミドの血中濃度は、*rapid* > *slow* となる（白人の 50%、日本人の 90%が *rapid acetylator* である）。（「VII.薬物動態に関する項目」参照）

#### (4)治療

- ・本剤の血中濃度は個人差が大きい。特に、腎機能、肝機能、心拍出量、体重、*N*-アセチルトランスフェラーゼの遺伝的多様性は、血中濃度への影響が大きい。  
（なお、腎機能障害のある患者を除外し、血中濃度を体重あたりの濃度に換算しても個体差は 350%あるといわれている。）
- ・腎障害のある患者では半減期が延長し、排泄速度が低下するので、血中濃度の平衡状態は著明に延長する。
- ・心拍出量低下が存在するとみかけ上の分布容積（Vd）と排泄速度の低下により血中濃度が上昇する。

（「VII.薬物動態に関する項目」参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和 名

アミサリン<sup>®</sup>錠 125mg

アミサリン<sup>®</sup>錠 250mg

#### (2)洋 名

AMISALIN<sup>®</sup> Tablets 125mg

AMISALIN<sup>®</sup> Tablets 250mg

#### (3)名称の由来

本剤の主成分であるプロカインアミドと本剤の効能である不整脈に由来する。プロカインアミドは、プロカインのエステル結合をアミド (a mido) 結合に変えて合成された持続性のある不整脈 (arrhy th mi a) の治療薬であることから、arrhy th mi a を amido にちなんので逆読みし、ami tha rrhy とした。これを日本語で発音しやすいように語感の良い、アミサリン (AMISALIN) とした。

### 2. 一般名

#### (1)和 名 (命名法)

プロカインアミド塩酸塩 (JAN)

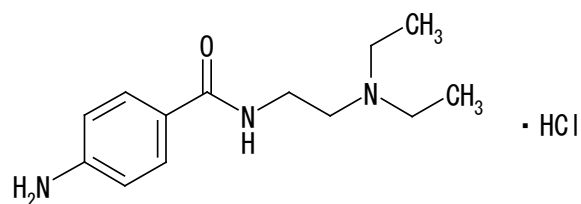
#### (2)洋 名 (命名法)

Procainamide Hydrochloride (JAN)

#### (3)ステム

クラス I 抗不整脈薬、プロカインアミド及びビリドカイン誘導体 : -cain-

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O · HCl

分子量 : 271.79

### 5. 化学名 (命名法)

4-Amino-*N*-(2-diethylaminoethyl)benzamide monohydrochloride (IUPAC 命名法による)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : プロカインアミド

略 名 : PA

7. CAS 登録番号

614-39-1 (Procainamide Hydrochloride)

51-06-9 (Procainamide)



### 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～淡黄色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。

##### (3) 吸湿性

吸湿性である。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：165～169℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

n-オクタノール — 水（pH7.4）：0.078

##### (7) その他の主な示性値

pH：5.0～6.5（1.0g、水 10mL）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

下表の各条件で、外観、色差、類縁物質、含量変化等を調べた結果は以下のとおりである。

保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
室温	3 ヶ月	褐色ガラス瓶密栓	変化なし。
40℃、75%RH		ポリエチレン袋	一部潮解し増量。類縁物質はなし。
室内散光（500lx）		無色透明ガラス瓶密栓	色の変化が認められた。

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「プロカインアミド塩酸塩」による







#### 4. 有効成分の定量法

日局「プロカインアミド塩酸塩」による

## 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	1錠中の有効成分	剤形	色	外形		
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
アミサリン錠 125mg	プロカインアミド塩酸塩 (日局) 125mg	フィルムコーティング錠	白色～淡黄白色			
				8.2	4.7	206
アミサリン錠 250mg	プロカインアミド塩酸塩 (日局) 250mg	フィルムコーティング錠	白色～淡黄白色			
				10.2	5.9	406

#### (2) 製剤の物性

1) 含量 : 95～105%

2) 平均重量

アミサリン錠 125mg : 206±10mg


アミサリン錠 250mg : 406±15mg


3) 硬度 :  $\bar{X}$  : 7kg 以上

Xi : 6kg 以上

4) 水分 : 1.3%

#### (3) 識別コード

アミサリン錠 125mg : 

アミサリン錠 250mg : 

#### (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

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

#### (2) 添加物

結晶セルロース、乳糖水和物、メチルセルロース、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ

#### (3) その他

該当しない

### 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

製 剤	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
アミサリン錠 125mg	25℃、60%RH	3 年	最終包装：PTP・アルミピロー・箱	変化なし
	40℃、75%RH	6 ヶ月	最終包装：PTP・アルミピロー・箱	変化なし
	25℃、75%RH	14 日	シャーレ開放	潮解
	25℃、75%RH	6 ヶ月	PTP	変化なし
	室温散光	60 万 lx	PTP	変化なし
アミサリン錠 250mg	25℃、60%RH	3 年	最終包装：PTP・アルミピロー・箱	変化なし
	40℃、75%RH	6 ヶ月	最終包装：PTP・アルミピロー・箱	変化なし
	25℃、75%RH	14 日	シャーレ開放	潮解
	25℃、75%RH	6 ヶ月	PTP	硬度の低下がみられた
	室温散光	60 万 lx	PTP	変化なし

試験項目：外観、溶出試験、含量

#### 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）

該当しない

#### 7. 溶出性

日局「プロカインアミド塩酸塩錠」による

#### 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

日局「プロカインアミド塩酸塩錠」による

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「プロカインアミド塩酸塩錠」による

#### 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

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 期外収縮（上室性、心室性）
- 急性心筋梗塞における心室性不整脈の予防
- 新鮮心房細動
- 発作性頻拍（上室性、心室性）の治療及び予防
- 発作性心房細動の予防
- 電気ショック療法との併用及びその後の洞調律の維持
- 手術及び麻酔に伴う不整脈の予防
- 陳旧性心房細動

### 2. 用法及び用量

プロカインアミド塩酸塩として、通常成人 1 回 0.25～0.5g（錠 125mg：2～4 錠、錠 250mg：1～2 錠）を、3～6 時間ごとに経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)臨床効果

該当資料なし

#### (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

<参考：静注での試験；外国人データ>

開心術後の急性心房細動患者 30 例にプロカインアミド 25mg/min 静注（最大 15mg/kg）する群と、ジゴキシンを患者体重に応じ 0.75～1mg 静注する群における正常洞リズムになるまでの時間と改善率を比較した。改善率は、プロカインアミド群で 93%、ジゴキシン群で 60%、正常洞リズムになるまでの時間は、プロカインアミド群で平均 40 分、ジゴキシン群で平均 540 分であった<sup>1)</sup>。

1) Hjelms E : Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1992;26(3):193-196

#### (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

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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<sup>2)</sup>

Vaughan Williams らの分類のクラス I (Na チャネル抑制を主作用とする) に属する化合物

キニジン硫酸塩水和物、ジソピラミド、ピルシカイニド塩酸塩水和物、シベンズリンコハク酸塩、ピルメノール塩酸塩水和物、メキシレチン塩酸塩、リドカイン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩 等

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序<sup>2,3,4)</sup>

Na<sup>+</sup>チャネル遮断作用により、心筋細胞の Na<sup>+</sup>チャネルからの Na<sup>+</sup>の細胞内流入を抑制するため、活動電位の立ち上がり速度及び振幅 (0 相脱分極) が減弱し、刺激伝導が抑制される。また、活動電位持続時間は延長し、有効不応期が延長することでリエントリー性不整脈を主とした異常伝導による不整脈が抑えられる。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 各種実験的不整脈に対する作用 (イヌ)<sup>5)</sup>

ジギタリス、ウワバインにより惹起した心室頻拍、実験的心房停止後の心房細動・粗動、実験的心筋梗塞後の心室性不整脈等に対し、抑制作用を示す。

イヌに急性虚血を惹起させ、プロカインアミド 10mg/kg を投与し、急性虚血後に見られる反転性心室性不整脈に対する効果を ST 上昇後 4 時間以内に死亡したものを無効、4 時間以上生存したものを有効として評価したところ、有意に心室性不整脈抑制作用を示した。

(前下行枝を閉塞したイヌ (対照群) の 18/20 匹は、ST 上昇に伴い心室性期外収縮が生じ、心室性細動へ移行し 4 時間以内に死亡した。)

群	用法	試験数	前下行枝		回旋枝		合計	
			無効	有効	無効	有効	無効	有効
治療のみ	ST 上昇後心室異所性拍動が 6 回以上/分出現時投与	39 匹	4 (20%)	16 (80%)	4 (21%)	15 (79%)	8 (21%)	31 (79%)
予防 +治療	先行性の AV 発現に伴い追加投与	21 匹	2 (40%)	3 (60%)	5 (31%)	11 (69%)	7 (33%)	14 (67%)

##### 2) 急性心筋梗塞後における心室性不整脈に対する予防作用 (ヒト)<sup>6)</sup>

急性心筋梗塞後における心室性不整脈の発生を有意に減少させる。

ショック、心ブロックあるいは重度の心不全を合併していない急性心筋梗塞患者 70 例で、プラセボ群 33 例を用いた二重盲検試験において、3 時間毎に患者の体重に応じプロカインアミドを 250mg、375mg、500mg 投与した群 37 例の急性心筋梗塞後の心室性不整脈予防効果を、心電図検査により評価したところ、プロカインアミドで治療した群で有意に心室調律障害や心室性不整脈が減少した。

##### 3) 手術及び麻酔に伴う不整脈に対する予防作用 (ヒト)<sup>7)</sup>

胸部等の手術及び手術時麻酔に伴う不整脈の発生を抑制する。

シクロプロパンによる麻酔下で手術をうける患者 17 例に、不整脈の予防を目的に麻酔導入の 1~2 時間前に 1.0~2.0g のプロカインアミドを経口投与し、その後開胸手術中の胸内処置の開始時にプロカインアミドの血中濃度をピークにさせるため、1.0g を分割静注した。

その結果、あらゆる型の不整脈、特に心室性不整脈と心室性頻拍の発現を低下させた。

##### 4) 電気ショック療法との併用効果及びその後の洞調律への維持作用 (ヒト)<sup>8,9)</sup>

電氣的除細動に前投与することにより、洞調律への転換率を向上させ、また除細動後の再発率を低下させる。

- ① 各種心臓疾患患者 143 例の患者に施行した直流電気ショックによる心房細動の長期間（12 ヶ月間）追跡調査の結果、プロカインアミドを 2g/日併用した場合、心房細動の再発率が 75%に低下した。なお、抗不整脈薬を投与しなかった群では、100%再発した<sup>8)</sup>。
- ② 直流電気ショックによる治療を受けた患者 77 例にプロカインアミドを単独併用した場合の異所性頻拍の短期症状について観察したところ、直流電気ショック後の律動不整についての結果は以下のとおりであった<sup>9)</sup>。

	症状の頻度 (%)
回復した洞律動	61 ( 80%)
心房性期外収縮	8 ( 10%)
心房頻拍	3 ( 4%)
結節律動	3 ( 4%)
心室性期外収縮	9 ( 11.5%)
心室頻拍	3 ( 4%)
AV 遮断	1 ( 1.3%)

#### 5) 抗不整脈作用機序<sup>10~14)</sup>

- ① 心筋の異所性自動能や刺激伝導能を抑制し、被刺激性を低下させて、刺激生成異常による各種不整脈に対して抑制作用を示す。  
体重 13~20kg のイヌ（雑種）において、アセチルストロファンチジン（7.5 $\mu$ g/kg 静注及び 3.0 $\mu$ g/kg/min 持続注入）静注により惹起させた心室性頻脈に対し、プロカインアミド 30mg/kg を単独投与したところ、アセチルストロファンチジンと協力的に作用し、心室伝導時間を常に平均 39%延長した<sup>11)</sup>。
- ② 心室細動の際に生じる wavelets の数をプロカインアミドが有意に減少させた<sup>13)</sup>。
- ③ 発作性心房細動を誘発したイヌにプロカインアミドを急速に心房内へ注入することにより、活動電位持続時間、有効不応期及び伝導時間の有意な増加を示した<sup>14)</sup>。

#### (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考>

最大効果発現時間

経口：60~90 分

(USP DI 27th ed. Drug Information for the Health Care Professional Volume I 2007:2420-2423, Thomson Micromedex)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

<参考：外国人データ>

#### (1) 治療上有効な血中濃度<sup>15~18)</sup>

プロカインアミド (PA) : 4~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$

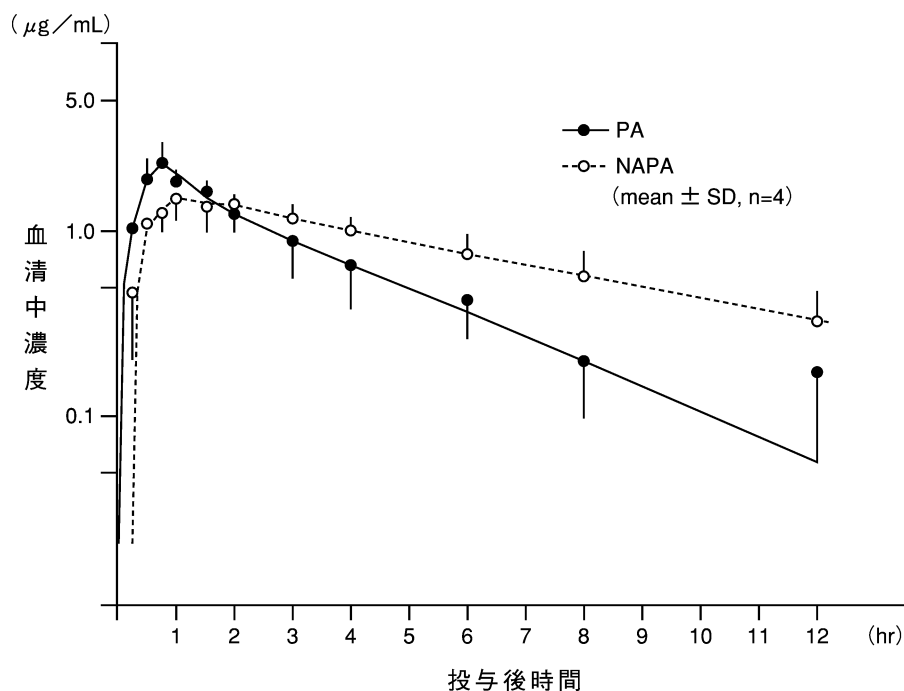
*N*-アセチルプロカインアミド (NAPA) : 10~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$

#### (2) 最高血中濃度到達時間

##### 1) 単回経口投与時<sup>19)</sup>

健康成人に本剤 500mg を単回経口投与した場合、プロカインアミドは投与後 45 分で最高血清中濃度に達し、以後は一相性に消失した。代謝物である *N*-アセチルプロカインアミドは、投与後約 1 時間で最高血清中濃度に達し、3 時間後にはプロカインアミド濃度を上まわり、平均 5 時間の半減期で一相性に消失した。また、心室性期外収縮を頻発する患者と健康成人との間でプロカインアミド薬物動態パラメータに有意な差はなかった。

プロカインアミド単回経口投与時の血清中濃度推移



#### 単回経口投与におけるプロカインアミドの薬物動態パラメータ

(One compartment model、mean  $\pm$  SD、n=4)

$T_{\max}$ (hr)	0.80 $\pm$ 0.15
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	1.76 $\pm$ 0.28
$t_{1/2\beta}$ (hr)	2.35 $\pm$ 0.65
Vd (L/kg)	2.35 $\pm$ 0.58
Cl (mL/min)	800 $\pm$ 130

##### 2) 連続経口投与時<sup>20)</sup>

上室性あるいは心室性頻拍の患者 12 例 (全員が rapid acetylator) に本剤 500mg を 1 日 4 回 1 週間連続経口投与後、プロカインアミド及び *N*-アセチルプロカインアミドの血中薬物動態を検討した結果、重度心



機能低下群では軽度心機能低下群に比し約 1.7 倍の半減期を示した。

心機能低下患者での体内動態パラメータ

(mean±SD)

	軽度心機能低下群 (n=7) (NYHA II度以下、 かつ心胸郭比 54%以下)		重度心機能低下群 (n=5) (NYHA III度以上、 かつ心胸郭比 55%以上)	
	PA	NAPA	PA	NAPA
T <sub>max</sub> (hr)	1.29±0.66	2.48±0.08	1.31±0.49	4.49±3.76
C <sub>max</sub> (μg/mL)	6.6 ±1.0	4.0 ±1.9	6.0 ±1.4	6.2 ±1.5
t <sub>1/2</sub> (hr)	2.66±0.20	7.94±4.23	4.59±1.38	13.73±7.43
AUC (hr・μg/mL)	20.80±4.09	27.05±13.61	23.95±6.49	53.21±28.41

(3)臨床試験で確認された血中濃度

「VII. 1. (2)最高血中濃度到達時間」参照

(4)中毒域

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>16,17)</sup>

虚血性心疾患 142 例における心室性不整脈の治療において、12μg/mL 以上で中毒症状が出現し、16μg/mL 以上で重篤な中毒となる (17.6~25.2μg/mL で、4 例が中毒で死亡している) との報告がある。

(5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」参照

(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

1-コンパートメントモデル<sup>19)</sup>

(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

<参考：外国人データ><sup>21, 22)</sup>

75~95%

(4)消失速度定数

該当資料なし

「VII. 1. (2)最高血中濃度到達時間 1)」参照

(5)クリアランス

「VII. 1. (2)最高血中濃度到達時間 1)」参照

(6)分布容積

「VII. 1. (2)最高血中濃度到達時間 1)」参照

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：外国人データ>

15%<sup>17)</sup>、15~25%<sup>22)</sup>

### 3. 吸 収

胃腸管から良好に吸収（75～95%）される<sup>18,23)</sup>。

<参考：外国人データ><sup>24)</sup>

プロカインアミドを静脈内投与及び経口投与を行い血漿中未変化体濃度を測定した結果、生物学的利用率は75～90%であった。

### 4. 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

該当資料なし

#### (3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>25)</sup>

Pittard らは、妊娠中よりプロカインアミド（PA）375mg/日以上服用した妊婦からの新生児の臍帯血中濃度及び出産後の母乳中濃度を測定し、以下のように報告している。

（症例）30歳、女性、心室性期外収縮のため妊娠中よりプロカインアミド375mgを1日4回、経口投与、妊娠8ヵ月より500mgを1日3回に増量した。妊娠9ヵ月目に3,760gの男児を出産、臍帯血中濃度は、プロカインアミド：0.6μg/mL、*N*-アセチルプロカインアミド（NAPA）：0.8μg/mLであった。プロカインアミド継続投与及び授乳の必要性から、血清及び母乳中濃度を測定した。

（単位：μg/mL）

時 間 (hr)	血 清		母 乳		母乳／血清	
	PA	NAPA	PA	NAPA	PA	NAPA
0	1.0	1.0	5.3	4.1	5.3	4.1
3	0.9	0.5	3.9	3.1	4.3	6.2
6	1.4	0.9	10.2	3.4	7.3	3.8
9	2.5	1.2	4.8	3.3	1.9	2.8
12	2.6	2.2	2.6	2.2	1.0	1.0
15	1.0	1.0	5.7	5.0	5.7	5.0
平均±SD	1.1±0.6	1.6±0.8	5.4±2.6	3.5±0.9	4.3±2.4	3.8±1.8

#### (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<sup>19)</sup>

健康成人に本剤500mgを単回経口投与した場合、唾液中のプロカインアミドは投与後平均1.2時間で最高濃度に達し、生物学的半減期1.7時間で一相性に消失した。

代謝物である*N*-アセチルプロカインアミドの唾液中の濃度は、投与後約1時間で最高濃度に達し、3時間後にはプロカインアミド濃度を上まわり、血清中と同様、平均5時間の半減期で一相性に消失した。

また、プロカインアミド及び*N*-アセチルプロカインアミドの血清中濃度と唾液濃度の間には正相関が認められ、唾液中濃度の方がいずれもともに血中濃度より約2倍高値を示した。

なお、この正相関は連続経口投与後、恒常状態に達した場合も同様であった。

## 5. 代謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：外国人データ>

肝臓で主に *N*-アセチルプロカインアミド (NAPA)、デスエチル-*N*-アセチルプロカインアミド (NAPADE) などに代謝される<sup>26)</sup>。

健康成人 5 例及び心疾患患者 5 例にプロカインアミド 500~1,000mg (7~13mg/kg) を投与したところ、72 時間までの尿中に投与量の 73~91% が排泄され、最初の 24 時間尿中の主な代謝物の比率を調べたところ、以下のとおりであった<sup>27)</sup>。

代謝物名	比率 (%) [ mean±SE (%) ]
プロカインアミド (PA: 未変化体)	31~56 [ 48±2.2 ]
<i>N</i> -アセチルプロカインアミド (NAPA)	7~24 [ 15±1.8 ]
構造不明代謝物 1	6~10 [ 7±0.5 ]
構造不明代謝物 2	2~ 4 [ 3±0.2 ]
<i>p</i> -アミノ安息香酸、 <i>p</i> -アセトアミド安息香酸	0.2 以下

### (2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種<sup>28)</sup>

肝の *N*-アセチルトランスフェラーゼ

[代謝速度は肝 *N*-アセチルトランスフェラーゼ活性 (rapid or slow acetylator) に依存し、個人差がある (日本人では 90%以上 rapid acetylator、白人、黒人には slow acetylator が多い) ]。

### (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

該当資料なし

<参考：外国人データ>

1) *N*-アセチルプロカインアミドは、プロカインアミドと同等の抗不整脈作用をもつ<sup>29)</sup>。

2) プロカインアミドを 3 日間以上服用した際の最後の服用の 3 時間後における血中 NAPA/PA 比は、rapid acetylator 8 例で 1.8±0.59、slow acetylator 6 例で 0.61±0.09 であったとの報告がある<sup>28)</sup>。

### (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

### (1)排泄部位及び経路

腎臓における尿細管分泌、わずかに胆汁排泄

### (2)排泄率

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>27)</sup>

健康成人又は心疾患患者に <sup>14</sup>C-プロカインアミドを 500mg~1,000mg 単回経口投与した場合、投与後 24 時間までに尿中へ投与量の 31~56% が未変化体として、また 7~24% が *N*-アセチルプロカインアミドとして排泄された。

### (3)排泄速度

上記「Ⅶ. 6. (2)排泄率」参照

<参考：外国人データ><sup>30)</sup>

## 腎機能障害患者での体内動態

腎機能正常者での血中濃度消失半減期が 3.2 時間であるのに対し、腎機能障害患者での血中濃度消失半減期は 6.6～11.0 時間と延長した。

## 7. トランスポーターに関する情報

プロカインアミドは OCT (organic cation transporter)<sup>31)</sup>及び MATE (multidrug and toxin extrusion)<sup>32)</sup>の基質である。

OCT 及び MATE 基質のシメチジンとの併用投与により、プロカインアミド及び活性代謝物 *N*-アセチルプロカインアミドの腎クリアランスは低下し、排泄を遅延させるとの文献報告がある<sup>33,34,35)</sup>。

(「Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由」参照)

## 8. 透析等による除去率

### (1)腹膜透析

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>36)</sup>

6 例の患者に持続性腹膜透析を施し、プロカインアミド塩酸塩 625mg を投与したところ、持続性腹膜透析による溶質除去の効率、プロカインアミド塩酸塩：0.28～5.55mL/min、*N*-アセチルプロカインアミド：1.74～7.20mL/min の範囲で変化し、これらはそれぞれの全身クリアランスの 5%以下、及び 25%以下に相当したとの報告がある。(全身クリアランスは平均してプロカインアミド塩酸塩：143mL/min、*N*-アセチルプロカインアミド：29.8mL/min に達した)

### (2)血液透析

プロカインアミド及び活性代謝物 *N*-アセチルプロカインアミドの血液透析による除去率は約 30%との報告がある<sup>37)</sup>。

<参考：外国人データ><sup>38)</sup>

血液透析は、プロカインアミドの半減期をおよそ半分まで短縮することができ、プロカインアミドの透析クリアランスは 65～75mL/min、*N*-アセチルプロカインアミドの透析クリアランスは 48～54mL/min であったとの報告がある。

### (3)直接血液灌流

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>39)</sup>

持続性腹膜透析、血液透析、血液灌流の組み合わせによる透析経験で、血液透析と血液灌流の併用で、プロカインアミドの 34%、*N*-アセチルプロカインアミドの 31%が除去されたとの報告がある。(持続性腹膜透析ではプロカインアミドの 19%、*N*-アセチルプロカインアミドの 24%が除去された)

## 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. 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〔刺激伝導抑制作用により、これらの障害がさらに悪化するおそれがある。〕
2. 重篤なうっ血性心不全のある患者〔不整脈（心室頻拍、心室細動等）が発現又は増悪するおそれが極めて高い。〕
3. モキシフロキサシン塩酸塩、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）、トレミフェンクエン酸塩を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
4. 重症筋無力症の患者〔筋力低下が亢進するおそれがある。〕
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：1. 抗不整脈薬に共通の注意事項である。本剤の刺激伝導抑制作用により症状がさらに悪化するおそれがあるので投与してはならない。

2. 抗不整脈薬に共通の注意事項である。重篤なうっ血性心不全のある患者では、重篤な基礎心疾患を有していることが多く、本剤の心室内伝導抑制作用が強く発現し、リエントリー性等の不整脈（心室頻拍、心室細動等）の誘発又は増悪をきたすおそれがある。また、一般に抗不整脈薬の陰性変力作用により心不全の悪化をきたすおそれがあるので、投与してはならない。

3. モキシフロキサシン塩酸塩、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）及びトレミフェンクエン酸塩投与により QT 延長を起こすことが知られている。本剤単剤でも QT 延長作用を有することから、相加的作用による QT 延長が発現する可能性がある。

4. 本剤には、筋緊張症の症状を緩和、消失させる作用が認められており、重症筋無力症の患者に投与すると筋力低下が亢進するおそれがあるので、本剤を投与してはならない。

5. 以前に本剤で何らかの過敏症を起こしたことがある患者に投与すると、重篤な症状を起こす恐れがあるので、投与してはならない。

### 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

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) うっ血性心不全のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 低血圧の患者 [血圧下降が発現するおそれがある。]
- (4) 重篤な肝・腎機能障害のある患者 [血中濃度が持続するので、投与量を減量するか投与間隔をあけて使用すること。]
- (5) 気管支喘息のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (7) 血清カリウム低下のある患者 [一般的に血清カリウムの低下している状態では催不整脈作用が発現するおそれがある。]

解説：(1)「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.」参照

- (2) 抗不整脈薬に共通の注意事項である。催不整脈作用により、致命的な不整脈（心室頻拍、心室細動）が発現する可能性及び本剤の心機能抑制作用（陰性変力作用）により、さらに心不全を来しやすくなるなど、高いリスクを伴う。
- (3) 本剤は末梢血管拡張作用を有するため、血圧下降が発現するおそれがある。
- (4) 肝障害又は腎障害の患者では本剤の血中濃度半減期が延長する。「Ⅶ. 6. (3) 排泄速度」参照。
- (5) 気管支喘息を伴う患者で、痙攣を伴う顕著な血圧低下と喘息発作が起こったとの報告がある。
- (6) 高齢者では、肝・腎機能が低下していたり、体重が少ない傾向にあるなど、通常の成人とは薬物体内動態が異なり、予想以上に薬物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなる可能性がある。したがって、低用量からあるいは投与間隔を空ける等、慎重な投与が必要である。
- (7) 抗不整脈薬に共通の注意事項である。血清カリウムの低下している状態では催不整脈作用を起こしやすいと考えられている。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 2. 重要な基本的注意

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) うっ血性心不全のある患者又は基礎心疾患（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ので、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。「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。]

解説：本剤の過量投与や血中濃度上昇などが原因で、刺激伝導障害（ブロック）、血圧低下あるいは心不全などの重篤な症状があらわれるおそれがある。したがって、本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察するとともに、定期的に心電図、脈拍、血圧、心胸比を調べ、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必要がある。

- (1) これらの疾患をもつ患者に本剤を投与した場合、
  - ① 催不整脈作用により、致命的な不整脈（心室頻拍、心室細動）が発現する可能性がある。
  - ② 抗不整脈薬の心機能抑制作用（陰性変力作用）により、さらに心不全をきたしやすくなる。

など、高いリスクを伴うため、上記に示すような慎重な投与が必要である（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.」参照）。

- (3) 本剤と他の抗不整脈薬との併用時の有効性、安全性は確立していない。特に、他のクラス I 型抗不整脈薬との併用は、心機能代償不全患者において、伝導遅延の増強や収縮力の低下及び低血圧を起こす可能性がある。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

3. 相互作用		
(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
モキシフロキサシン塩酸塩 アベロックス バルデナフィル塩酸塩水和物 レビトラ アミオダロン塩酸塩注射剤 アンカロン注 トレミフェンクエン酸塩 フェアストン	QT 延長、心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む) 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。

解説：「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 3.」参照

### (2) 併用注意とその理由

3. 相互作用		
(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
スニチニブリンゴ酸塩	QT 延長、心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む) 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。
アミオダロン塩酸塩経口剤	本剤の抗不整脈作用等の心血管作用を増強させるおそれがある。 本剤の用量を調節する。	本剤の代謝を阻害し、又は本剤及び活性代謝物 (NAPA) の腎クリアランスを低下させ、排泄を遅延させると考えられている。また、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。
β 遮断薬	過度の心機能抑制作用があらわれることがある。 用量を調節する。	相互に心機能抑制作用を増強すると考えられている。
シメチジン	本剤の抗不整脈作用等の心血管作用を増強させるおそれがある。 本剤の用量を調節する。	本剤及び活性代謝物 (NAPA) の腎クリアランスを低下させ、排泄を遅延させると考えられている。
サルファ剤	サルファ剤の抗菌力を減弱させる。	本剤は体内で代謝され、微生物の発育因子である <i>p</i> -アミノ安息香酸を生じ、サルファ剤の抗菌作用と拮抗すると考えられている。

NAPA：N-アセチルプロカインアミド

解説：スニチニブリンゴ酸塩

スニチニブリンゴ散塩は臨床試験において QT 延長作用が認められている。本剤も QT 延長作用を有することが知られており、両剤の併用により相加的に QT 延長や心室性頻拍 (Torsades de pointes を含む) を起こすおそれがある。

### アミオダロン塩酸塩経口剤

抗不整脈薬アミオダロンとプロカインアミドを併用した場合、プロカインアミド及び活性代謝物 (NAPA) の腎クリアランス低下により、排泄を遅延させるとの報告がある。

これらの報告から、本剤とアミオダロンを併用する場合には、本剤の抗不整脈作用等の心血管系に対する作用を増強させる可能性があり、併用する場合には本剤の投与量を調節する必要がある。

#### <参考：外国人データ>

##### <症例報告>

- ① プロカインアミド 6~15mg/kg を静注した時の血漿中半減期 ( $t_{1/2}$ ) は、アミオダロン併用で (1,600mg/日 1~2 週間) により、 $3.77 \pm 0.64$  時間から  $5.21 \pm 0.42$  時間に延長した<sup>40)</sup>。

患者 No.	$t_{1/2}$ (時間)	
	本剤単独	アミオダロン併用
1	3.47	5.78
2	3.85	4.95
3	3.47	5.33
4	4.08	4.62
5	4.95	5.33
6	3.47	4.95
7	2.77	4.95
8	4.08	5.78
平均 (mean $\pm$ SD)	$3.77 \pm 0.64$	$5.21 \pm 0.42$

- ② プロカインアミド 2,000~6,000mg/日の経口投与をうけていた 11 例の患者にアミオダロン (600mg/日以上) を投与したところ、プロカインアミド及び活性代謝物 NAPA の血中濃度が各々平均 57%及び 32%上昇した<sup>41)</sup>。

### $\beta$ 遮断薬

$\beta$  遮断薬及び本剤は共に心機能抑制作用があることから、併用により相互に心機能抑制作用を増強することが考えられ、併用する場合には本剤又は  $\beta$  遮断薬の投与量を調節する必要がある。

### シメチジン

シメチジンとプロカインアミドを併用した場合、プロカインアミド及び活性代謝物 NAPA の腎クリアランス低下により、排泄を遅延させるとの文献報告がある。

これらの報告から本剤とシメチジンを併用する場合には、本剤の抗不整脈作用等の心血管系に対する作用を増強させ、催不整脈の危険性が考えられ、併用する場合には本剤の投与量を調節する必要がある。

#### <参考：外国人データ>

##### <症例報告>

- ① シメチジンは経口プロカインアミドの腎クリアランスを 36%抑制し、 $t_{1/2}$  を 24%延長した<sup>33)</sup>。
- ② 空腹時の健康成人 (21~28 歳、中国人：7 例) に対するプロカインアミド塩酸塩 500mg 単回投与にシメチジン 200mg 及び 400mg を併用したところ、プロカインアミドの腎クリアランスはそれぞれ 31%及び 40%低下し、AUC は 24%及び 38%増加した。また、プロカインアミドの主代謝物である NAPA の腎クリアランスもそれぞれ 21%及び 16%低下し、AUC は 9%及び 45%増加した<sup>34)</sup>。
- ③ 6 例の健康成人で、経口プロカインアミドの AUC がシメチジン併用により  $27.0 \pm 0.3 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  から  $36.5 \pm 3.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  へと 35%増加し、 $t_{1/2}$  は平均 2.92 時間から 3.68 時間に延長した。また、本剤の腎クリアランスが  $347 \pm 46 \text{ mL/min}$  から  $196 \pm 11 \text{ mL/min}$  に減少した<sup>35)</sup>。

### サルファ剤

サルファ剤は生体内で、*p*-アミノ安息香酸との競合的拮抗作用によって最終的に細菌の発育に必須である



葉酸の合成を阻害し抗菌力を発揮する。

本剤は生体内で加水分解をうけて、微生物の発育因子である *p*-アミノ安息香酸に代謝（投与量の 0.2%未満）される<sup>27)</sup>。したがって、本剤がサルファ剤の抗菌力を減弱させる可能性がある。

## 8. 副作用

### (1)副作用の概要

該当しない

### (2)重大な副作用と初期症状

#### 4. 副作用（再審査対象外）

##### (1)重大な副作用（頻度不明<sup>注)</sup>

- 1) **心室頻拍、心室粗動、心室細動、心不全**：心電図上 QRS 幅の増大、心室頻拍、心室粗動、心室細動を起こすことがある。そのため QRS 幅の異常な増大あるいは期外収縮の増加を認めた時は投与を中止すること。また、心筋収縮力を低下させ、心不全、血圧下降を起こすことがあるのでこのような場合にも投与を中止すること。
- 2) **SLE 様症状**：SLE 様症状（発熱、紅斑、筋肉痛、関節炎、多発性関節痛、胸部痛、心膜炎、胸水等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **無顆粒球症**（初期症状：発熱、咽頭痛、けん怠感等）：無顆粒球症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し、適切な処置を行うこと。

注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

### (3)その他の副作用

#### 4. 副作用（再審査対象外）

##### (2)その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明 <sup>注)</sup>	0.1%未満
過敏症		発熱、悪寒、発疹、好酸球増多等
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢	
精神神経系	頭痛、不眠、幻視、幻聴	
血液		白血球減少、血小板減少、貧血等

注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

### (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (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

### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 4. 副作用（再審査対象外）

### (2) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明 <sup>注)</sup>	0.1%未満
過敏症		発熱、悪寒、発疹、好酸球増多等

注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

## 9. 高齢者への投与

### 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。

解説：「Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由(4)、(6)」参照

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 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婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行することがある。〕

解説：＜参考：外国人データ＞

妊娠初期における催奇形作用は認められなかったとの報告<sup>42)</sup>もあるが、妊娠中の不整脈患者への慢性的なプロカインアミド投与により母体に抗核抗体や狼瘡様症状（Lupus like syndrome）があらわれることが多いとの報告もある<sup>43)</sup>。

## 11. 小児等への投与

該当資料なし

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13.過量投与

### 7. 過量投与

#### (1) 兆候・症状

本剤の過量投与により、刺激伝導障害（著明なQRS幅の増大、QTの延長等）、心室細動、心室頻拍、心不全の悪化、血圧低下等を引き起こすことがある。

#### (2) 処置等

本剤の過量投与による兆候・症状がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、次の処置を考慮する等適切な対症療法を行うこと。

1) 胃洗浄

2) 体外ペーシングや直流除細動

なお、本剤の血液透析による除去率は約30%と報告されている。

解説：＜参考：外国人データ＞

＜症例報告＞

- ① 67歳の女性がプロカインアミド7gを経口摂取。その後、重篤な低血圧、腎不全、瀕死の心毒性が発現。血液透析を施行し回復。血液透析によりプロカインアミドのクリアランスは約2倍、代謝物であるN-アセチルプロカインアミドのクリアランスは約4倍になった<sup>44)</sup>。
- ② 過量投与ではないが、高用量投与により著しく血清中の薬物濃度が上昇し、急に小脳失調を引き起こした。本剤投与中止後、3日以内に症状は消失した<sup>45)</sup>。

## 14.適用上の注意

### 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

### 9. その他の注意

- (1) 本剤により心房細動、心房粗動から洞調律に回復した時、塞栓を起こすことがある。その可能性が予測される時（塞栓の既往歴や一過性脳虚血発作等の症状のあるもの）には抗凝固薬の併用が望ましい。
- (2) ジギタリスとの併用はさしつかえないが、ジギタリス中毒により房室ブロックが発生した際、本剤の投与を続けることは危険であるから注意を要する。

解説：(1) 心房細動・粗動は共に、心房全体が正常の収縮、弛緩を行わない異常状態であり、しばしば血栓形成を伴う。本剤の投与により、心房細動・粗動から正常の心臓リズムに回復した場合に、心房の完全な収縮が起こると血栓が遊離して他の臓器の血管に塞栓が形成されることがある。したがって塞栓の既往歴や一過性脳虚血発作等の症状のある患者にはもちろん、それ以外の患者においても塞栓の可能性が予測される場合には、抗凝固薬や抗血小板薬の併用が望ましい。

(2) 長期間あるいは比較的高用量のジギタリス使用により中毒症状（房室ブロック、洞房ブロック、洞徐脈、期外収縮等）が発現する場合があります、その際本剤を投与すると心室細動、心室不全に陥る危険がある。

## 16.その他

## 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

抗不整脈作用の他に一般薬理作用として、以下の作用があるとの報告がある。

作用	動物種	実験内容	実験結果
抗アセチルコリン作用 <sup>46,47)</sup>	ネコ	上頸部の神経節で神経節に及ぼす作用を検討（15～30mg/kg）	・アセチルコリンの作用に拮抗 ・アセチルコリンの神経節からの放出を阻害
	カエル	摘出心臓で $10^{-6}$ アセチルコリンに対する抗アセチルコリン作用を検討	アトロピン>バナクチジンメトプロミド>プロカインアミド>テトラエチルアンモニウム
中枢神経系に及ぼす作用 <sup>48)</sup>	イヌ	100mg/kgを急速静注(1分～1.5分)し症状を観察	一過性の脚部の振戦 (3～5分かけての静注では中枢神経刺激作用なし)

(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

急性毒性（LD<sub>50</sub> mg/kg）<sup>49)</sup>

マウス：静注 94.64、腹腔内投与 407

(2)反復投与毒性試験

イヌに 65 日間連続経口投与し、一般状態、血液、諸臓器等を調べると、250mg/kg の用量で食欲の減退、軽度の体重減少が認められたが、中枢神経系、肝、腎あるいは血液学的には特に変化は認められていない<sup>48)</sup>。

(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：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：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存、吸湿注意（「X.4.薬剤取扱い上の注意点」参照）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1)薬局での取扱い上の留意点について

##### 【取扱い上の注意】

本剤の主成分は潮解性を示すので、アルミラップ開封後の保管及び投薬調剤（特に夏季高温多湿時の PTP 包装から取り出しての調剤）の場合は、吸湿に注意すること。

#### (2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

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

アミサリン錠 125mg （PTP）100錠

アミサリン錠 250mg （PTP）100錠

（日本薬局方プロカインアミド塩酸塩錠）

### 7. 容器の材質

成形シート：ポリ塩化ビニル複合フィルム、アルミニウム箔

袋：アルミニウムラップ

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アミサリン注 100mg、アミサリン注 200mg

同効薬：Vaughan Williams らの分類による

クラス Ia：ジソピラミド、プロパフェノン塩酸塩、シベンゾリンコハク酸塩

クラス Ib：メキシレチン塩酸塩、リドカイン塩酸塩

クラス Ic：フレカイニド酢酸塩、ピルシカイニド塩酸塩水和物 等

## 9. 国際誕生年月日

1950 年

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

アミサリン錠 125mg：製造販売承認年月日；1986 年 2 月 25 日

承認番号；16100AMZ01077

アミサリン錠 250mg：製造販売承認年月日；1986 年 2 月 25 日

承認番号；16100AMZ01078

## 11. 薬価基準収載年月日

アミサリン錠 125mg：1960 年 6 月 1 日

アミサリン錠 250mg：1981 年 9 月 1 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

該当しない

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1975 年 10 月 17 日

内容：「心房粗動」の適応削除

## 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、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。

## 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
アミサリン錠 125mg	102492003	2121001F1017	612120268
アミサリン錠 250mg	102493703	2121001F2013	612120270

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Hjelms E : Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1992;26(3):193-196
- 2) 志賀 剛、笠貫 宏 : Mebio 2000;17(1):39-43
- 3) 小川 聡 : 日本内科学会雑誌 1999;88(3):432-435
- 4) 三田村秀雄 : Mebio 2000;17(1):52-58
- 5) Weisse AB, et al. : Am Heart J 1971;81(4):503-510
- 6) Koch-Weser J, et al. : New Engl J Med 1969;281(23):1253-1260
- 7) Joseph SI, et al. : Surg Gynecol Obstet 1951;93(1):75-86
- 8) Szekely P, et al. : Br Heart J 1970;32(6):741-746
- 9) Szekely P, et al. : Br Heart J 1970;32(2):209-218
- 10) Pamintuan JC, et al. : Am J Cardiol 1970;26(5):512-519
- 11) Scherlag BJ, et al. : Am Heart J 1968;75(2):200-205
- 12) 嶋谷亮一、渡邊 孝 : 治療 1953;35(5):547-554
- 13) Kwan YY, et al. : Circulation 1998;97(18):1828-1836
- 14) Arzbaecher R, et al. : Pacing Clin Electrophysiol 1998;21(1 Pt 2):288-291
- 15) Koch-Weser J : Clin Pharmacokinet 1977;2(6):389-402
- 16) 笠貫 宏、広沢弘七郎 : 呼吸と循環 1977;25(5):383-391
- 17) Koch-Weser J and Klein SW : JAMA 1971;215(9):1454-1460
- 18) 首藤 勇ほか : 総合臨床 1979;28(2):369-375
- 19) 内山芳朗ほか : 医療 1983;37(4):359-363
- 20) 加藤法喜ほか : 臨床薬理 1982;13(1):35-36
- 21) 鈴木文男、比江嶋一昌 : 医薬ジャーナル 1982;18(3):399-403
- 22) Giardina EG : Ann NY Acad Sci 1984;432:177-188
- 23) Koch-Weser J : Ann NY Acad Sci 1971;179:370-382
- 24) Graff ner C, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1975;17(4):414-423
- 25) Pittard WB 3rd and Glazier H : J Pediatr 1983;102(4):631-633
- 26) Ruo TL, et al. : Ther Drug Monit 1981;3(3):231-237
- 27) Giardina EV, et al. : Clin Pharmacol Ther 1976;19(3):339-351
- 28) Reidenberg MM, et al. : Clin Pharmacol Ther 1975;17(6):722-730
- 29) Elson J, et al. : Clin Pharmacol Ther 1975;17(2):134-140
- 30) Gibson TP, et al. : Clin Pharmacol Ther 1976;19(2):206-212
- 31) Hendrickx R, et al. : J Med Chem 2013;56(18):7232-7242
- 32) Tanihara Y, et al. : Biochem Pharmacol 2007;74:359-371
- 33) Christian CD Jr, et al. : Clin Pharmacol Ther 1984;36(2):221-227
- 34) Lai MY, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1988;26(3):118-121
- 35) Somogyi A, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1983;25(3):339-345
- 36) Sica DA, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1988;26(2):59-64
- 37) 松井則明ほか : 日本腎臓学会誌 1982;24(2):219-226
- 38) Rosansky SJ and Brady ME : Am J Kidney Dis 1986;7(6):502-506

- 39) Low CL, et al. : Nephrol Dial Transplant 1996;11(5):881-884
- 40) Windle J, et al. : Clin Pharmacol Ther 1987;41(6): 603-610
- 41) Lesko LJ : Clin Pharmacokinet 1989;17(2):130-140
- 42) Merx W, et al. : Z Geburtshilfe Perinatol 1974;178(5):317-336
- 43) Rotmensch HH, et al. : Ann Intern Med 1983;98(4):487-497
- 44) Atkinson AJ Jr, et al. : Clin Pharmacol Ther 1976;20(5):585-592
- 45) Schwartz AB, et al. : Arch Intern Med 1984;144(11):2260-2261
- 46) Paton WDM and Tompson JW : Br Med J 1953;1:991
- 47) 西村菊次郎、高田 浩 : 日本医科大学雑誌 1959;26(5):425-433
- 48) Mark LC, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1951;102 (1):5-15
- 49) Giuliano H : Arch Int Pharmacodyn Ther 1970;188(1):189-199

## 2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤はカナダ、ギリシャ、インド、ニュージーランド、シンガポール、スペイン等で発売されている。

(Martindale 38th ed. 2014)

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

該当資料なし

<参考：プロカインアミド塩散塩注射液>

	分類	参考：分類の概要
FDA:Pregnancy Category	C (PROCAINAMIDE HYDROCHLORIDE- procainamide hydrochloride injection, solution, Hospira, Inc., 2007年12月)	1. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks 2. There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans

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る。

**【使用上の注意】**「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婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわ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) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行することがある。〕

小児等に関する記載

該当資料なし

### XIII. 備 考

その他の関連資料