

## 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 プロパフェノン塩酸塩錠

**プロノン<sup>®</sup>錠 100mg**

**プロノン<sup>®</sup>錠 150mg**

***Pronon<sup>®</sup> tab. 100mg・150mg***

剤形	錠剤（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・発売年月日	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 発売年月日：100mg 1991年4月8日 150mg 1989年6月12日
開発・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 販売：アステラス製薬株式会社
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：0120-387-999 048-648-1070 医療関係者向けホームページ <a href="http://med.toaeiyo.co.jp/">http://med.toaeiyo.co.jp/</a>

本IFは2015年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。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、添付文書で赤字・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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………3
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……………4
4. 有効成分の定量法……………4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………5
4. 製剤の各種条件下における安定性……………5
5. 調製法及び溶解後の安定性……………6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………6
7. 溶出性……………6
8. 生物学的試験法……………6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………6
10. 製剤中の有効成分の定量法……………6
11. 力価……………6
12. 混入する可能性のある夾雑物……………6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………7
14. その他……………7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………8
2. 用法及び用量……………8
3. 臨床成績……………8

## 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……………10
2. 薬理作用……………10

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………12
2. 薬物速度論的パラメータ……………14
3. 吸収……………15
4. 分布……………15
5. 代謝……………16
6. 排泄……………17
7. トランスポーターに関する情報……………17
8. 透析等による除去率……………17

## 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……………18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………18
5. 慎重投与内容とその理由……………19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………20
7. 相互作用……………22
8. 副作用……………23
9. 高齢者への投与……………28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………28
11. 小児等への投与……………28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………28
13. 過量投与……………28
14. 適用上の注意……………28
15. その他の注意……………28
16. その他……………28

---

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………29
- 2. 毒性試験……………30

## Ⅹ. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………32
- 2. 有効期間又は使用期限……………32
- 3. 貯法・保存条件……………32
- 4. 薬剤取扱い上の注意点……………32
- 5. 承認条件等……………32
- 6. 包装……………32
- 7. 容器の材質……………32
- 8. 同一成分・同効薬……………32
- 9. 国際誕生年月日……………32
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………32
- 11. 薬価基準収載年月日……………32
- 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……………32
- 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………33
- 14. 再審査期間……………33
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………33
- 16. 各種コード……………33
- 17. 保険給付上の注意……………33

## Ⅺ. 文献

- 1. 引用文献……………34
- 2. その他の参考文献……………35

## Ⅻ. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況……………36
- 2. 海外における臨床支援情報……………37

## ⅫⅢ. 備考

- その他の関連資料……………38

## 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 らの分類のクラス I 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 相の立ち上り速度を抑制し、抗不整脈作用を示す。また、本剤は構造上  $\beta$  遮断薬と類似して弱い  $\beta$  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 年からプロロン錠 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・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・効果を「頻脈性不整脈」として承認を取得した。

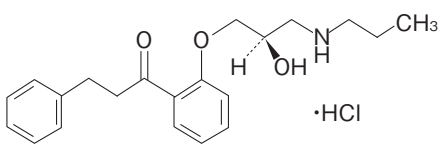
更に、高齢者への初期用量等、用量調節を目的として、プロロン錠 100mg の承認を 1991 年 1 月に取得し、同年 4 月に発売した。

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・製剤学的特性

1. 上室性及び心室性の頻脈性不整脈に効果を示す。(8 ページ参照)
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。(8～9 ページ参照)
3. 主に肝臓で代謝される不整脈治療剤である。(16 ページ参照)
4. 副作用発現率は、再審査終了時 6.9% (304 例 /4,406 例) であった。主な副作用は、めまい・ふらつき、動悸、脚ブロック、倦怠感等であり、重大な副作用として、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、失神が認められている。(23～27 ページ参照)

## Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	プロノン <sup>®</sup> 錠 100mg プロノン <sup>®</sup> 錠 150mg
(2) 洋名	Pronon <sup>®</sup> tab. 100mg Pronon <sup>®</sup> tab. 150mg
(3) 名称の由来	一般名 <u>Propafenone</u> 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	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	 <p style="text-align: center;">及び鏡像異性体</p>
4. 分子式及び分子量	分子式：C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub> · HCl 分子量：377.90
5. 化学名 (命名法)	1-{2-[(2 <i>RS</i> )-2-Hydroxy-3-(propylamino)propyloxy]phenyl}-3-phenylpropan-1-one monohydrochloride
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号：YM-13400
7. CAS 登録番号	34183-22-7 [Propafenone Hydrochloride] 54063-53-5 [Propafenone]



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

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。

##### (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( $E_{1cm}^{1\%}$ )：204(249nm、水)、84.2(304nm、水)

221(246.5nm、メタノール)、86.0(302nm、メタノール)

測定温度 20℃



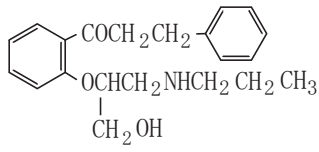
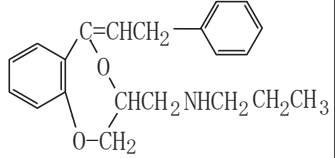
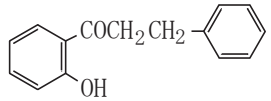
### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温、室内光下	36 箇月	透明ガラス瓶密閉	光分解物をわずかに認めた以外変化はなかった。
苛酷試験	40℃、50℃、60℃遮光	6 箇月	白色プラスチック瓶気密	変化なし
	30℃・84%RH遮光 40℃・75%RH遮光	6 箇月	白色プラスチック瓶開放	変化なし
	直射日光	4 週間	透明ガラス瓶密閉	微黄白色に着色した光分解物をわずかに認めた以外変化はなかった。
	0.05%、0.2%水溶液 直射日光	15 日	透明フラスコ密栓	数個の微量分解物を認めた以外変化はなかった。

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 <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub> 341.45
加熱融解	A-9 	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> 323.44
加熱融解	A-11 	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> 226.27

#### 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「プロパフェノン塩酸塩」の確認試験による。

#### 4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名	プロノン錠 100mg	プロノン錠 150mg
剤形・色調	白色のフィルムコーティング錠	
外形		
大きさ	直径 7.6mm 厚さ 3.5mm 重量 0.14g	直径 8.6mm 厚さ 4.0mm 重量 0.22g

なお、プロノン錠 100mg 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。

#### (2) 製剤の物性

硬度：9.7kg

#### (3) 識別コード

プロノン錠 100mg: 548

プロノン錠 150mg: 547

#### (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

プロノン錠 100mg:1錠中に日本薬局方プロパフェノン塩酸塩 100mg を含有する。

プロノン錠 150mg:1錠中に日本薬局方プロパフェノン塩酸塩 150mg を含有する。

#### (2) 添加物

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

#### (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

試験項目：性状、含量、溶出性<sup>※1)</sup>

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	含量規格	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	36 箇月	PTP 包装及びプラスチックボトル <sup>※2)</sup>	100mg、150mg	各項目ともほとんど変化を認めなかった。	
苛酷試験	温度	40℃	6 箇月	PTP 包装	150mg	各項目ともほとんど変化を認めなかった。
		50℃	6 箇月	PTP 包装	150mg	4箇月の時点で外観がわずかに着色した。その他の項目には変化を認めなかった。
	湿度	40℃ 75%RH	6 箇月	PTP 包装及び無包装	150mg	各項目ともほとんど変化を認めなかった。
	光	人工光線	6 箇月	PTP 包装	150mg	各項目ともほとんど変化を認めなかった。

※1) 長期保存試験のみで実施

※2) 150mg のみで実施

## Ⅳ. 製剤に関する項目

試験項目：性状、硬度、溶出性、含量

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	含量規格	結果	
無包装	温度	40℃	3箇月	遮光プラスチックボトル ・密栓	150mg	各項目とも変化を認めなかった。
	湿度	25℃ 75%RH	3箇月	遮光プラスチックボトル ・開放	150mg	各項目とも変化を認めなかった。
	光	1000lux	25日	/	150mg	各項目とも変化を認めなかった。

(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)』に記された標準的な保存条件にて実施

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)

該当資料なし

7. 溶出性

医療用医薬品品質情報集〔オレンジブック〕No. 9「プロパフェノン塩酸塩錠」の項に準じ下記規格に適合する。

	規定時間	溶出率
プロノン錠 100mg プロノン錠 150mg	30分	75%以上

回転数 50rpm

試験液 水

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

日本薬局方「プロパフェノン塩酸塩錠」の確認試験による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「プロパフェノン塩酸塩錠」の定量法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある  
夾雑物

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

#### Ⅳ. 製剤に関する項目

---

13. 注意が必要な容器・外観が  
特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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. 用法及び用量

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。

### 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

頻脈性不整脈について、二重盲検比較試験及び長期投与試験を含む臨床試験(408例)が行われた。そのうち、心室性不整脈に対する効果は216例で、上室性不整脈に対する効果は103例で検討した。<sup>1~4)</sup>

(1)心室性期外収縮及び上室性期外収縮を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の有用性が確認された。

(2)本剤の用法・用量450mg/日(分3)での心室性期外収縮に対する有効率は、67.6%(69例/102例)、また、上室性期外収縮に対する有効率は、68.8%(22例/32例)であった。

(3)発作性上室性不整脈に対する有効率は、73.2%(30例/41例)であった。

#### (3) 臨床薬理試験

健康な成人男性を対象に実施した。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)について検討した結果、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。<sup>5)</sup>

[加藤貴雄, 他:臨床薬理, 17(3), p.579-591(1986)]

注)本剤の承認された用法・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) 探索的試験

心室性期外収縮の患者を対象に本剤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。<sup>2)</sup>

[加藤貴雄, 他:臨床薬理, 18(4), p.635-650(1987)]

注)本剤の承認された用法・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。

#### (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

## V. 治療に関する項目

### 2) 比較試験

二重盲検比較試験は、本剤の 450mg/日（分3）に対し、ジソピラミドの 300mg/日（分3）を対照とし、上室性期外収縮の患者を対象に2週間投与し比較検討した。その結果、効果では、自覚症状、期外収縮及び全般改善度のいずれの判定においても、本剤はジソピラミドに比べ同等又はそれ以上の高い成績が得られた。概括安全度においても、本剤はジソピラミドに比べ有意に高い安全性が確認され、これらを総合した有用度判定においても、本剤はジソピラミドに比べ、同等又はそれ以上の高い成績が得られた。<sup>3)</sup>

[加藤貴雄, 他: 臨床医薬, 5 (4), p. 733-753 (1989)]

### 3) 安全性試験

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、上室頻拍、心房細動、心房粗動）を対象とし、139例の患者に、本剤を 300～450mg/日（分3）で、投与期間は原則6ヵ月とした。

その結果、本剤の全般改善度は、各種の頻脈性不整脈に対し、改善以上で 69.2%を示した。また、6ヵ月以上投与継続された症例は 101例（72.7%）であり、長期認容性が高いことが認められた。副作用は8例であった。基礎心疾患を有する症例では、房室ブロック、心不全悪化の副作用も認められたことから、基礎心疾患を有する症例に対しては、慎重に投与を行うべきである。<sup>6)</sup>

[下村克朗, 他: 臨床と研究, 74 (2), p. 467-476 (1997)]

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療の使用

#### 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)

##### ①使用成績調査

レトロスペクティブな方法により 404施設から 4,068例収集した。

有効性評価可能な症例 3,646例において、全般改善度の有効率（改善以上）は 70.4%（2,566/3,646例）であった。

また、安全性評価可能な症例 3,881例中、副作用発現症例は 240例（6.18%）であった。発現件数の多かった副作用は、ALT (GPT) 上昇 24件（0.62%）、 $\gamma$ -GTP 上昇 17件（0.44%）、AST (GOT) 上昇 16件（0.41%）、肝機能障害 12件（0.31%）等であった。

##### ②特別調査－長期使用成績調査

本剤は適応疾患の特性から長期にわたる使用が予想されたため、中央登録方式により長期使用成績調査を実施し、45施設から 212例を収集した。

有効性評価可能な症例 181例において、全般改善度の有効率（改善以上）は 66.9%（121/181例）であった。

また、安全性評価可能な症例 208例中、副作用発現症例は 17例（8.17%）であった。長期投与に伴う特異的な要因は示唆されず、使用成績調査と異なった傾向は認められなかった。

#### 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

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

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：心筋細胞の Na チャネル

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。<sup>7~9)</sup>

#### (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<sup>10)</sup> 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<sup>11)</sup> 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<sup>9, 12, 13)</sup>、イヌ及びネコのアドレナリン-クロロホルム不整脈<sup>12)</sup>、イヌの塩化カルシウム不整脈<sup>12)</sup>、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<sup>11)</sup> 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<sup>7)</sup> 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。<sup>14)</sup>

###### 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。<sup>7)</sup>

###### 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。<sup>9)</sup>

###### 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。<sup>12)</sup>

###### 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。<sup>8)</sup>

###### 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。<sup>15)</sup>

##### 3) 交感神経 $\beta$ 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  $\beta$  受容体遮断作用を示す。<sup>9, 16)</sup>

##### 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。<sup>17)</sup>



## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

---

(3) 作用発現時間・持続時間

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。<sup>16)</sup>

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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

約 50ng/mL と考えられる。<sup>18)</sup>

#### (2) 最高血中濃度到達時間

100mg：投与後 1.3 ± 0.2 時間<sup>5)</sup>

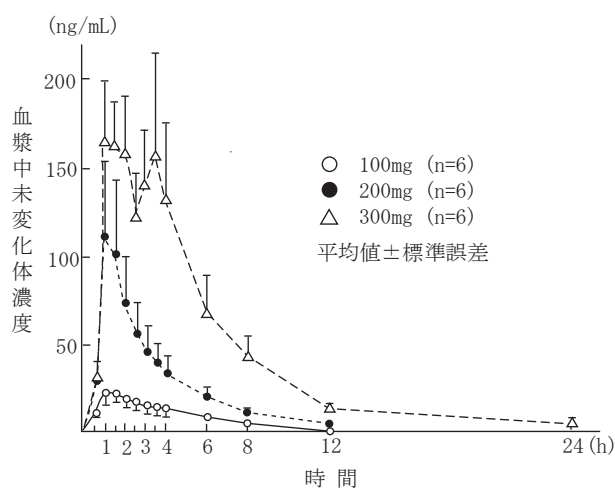
150mg：投与後 1.8 ± 0.2 時間<sup>19)</sup>

(健康成人男子単回経口投与、平均値 ± S.E.、n=6)

#### (3) 臨床試験で確認された 血中濃度

##### 1) 単回投与

①健康成人に本剤 100、200 及び 300mg 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 時間に最高血中濃度に達する。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。<sup>5)</sup>

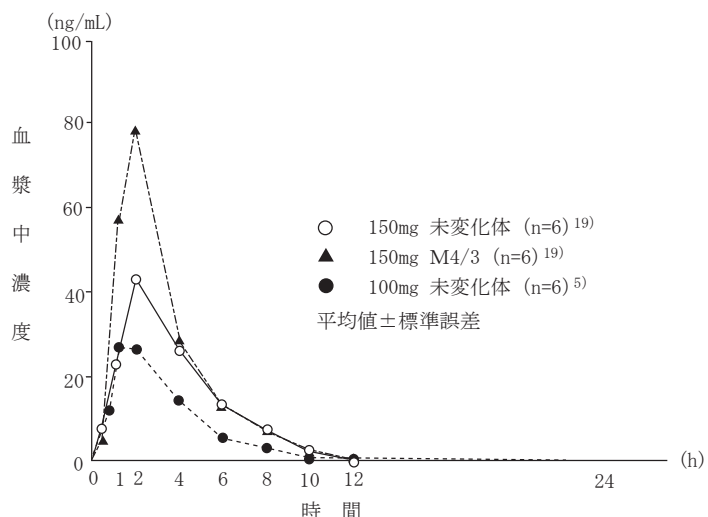


図Ⅶ-1. 健康成人男子に本剤 100、200 及び 300mg を単回経口投与したときのプロパフェノン血漿中濃度

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 投与時の血漿中未変化体の  $C_{max}$ 、AUC は、100mg 投与時の約 10 倍と投与量の増減により大きく変動する。従って、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。

## VII. 薬物動態に関する項目

②健康成人に本剤 100、150mg を経口投与した場合、投与後 1～2 時間に最高血中濃度に達する。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。<sup>5、19)</sup>また、代謝物 5-ヒドロキシプロパフェノン(M4/3)にも薬理作用が認められ、同様の薬物動態を示した。<sup>19)</sup>



図VII-2. 健康成人男子に本剤 100mg 及び 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-1. 健康成人男子に本剤 100mg 及び 150mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	測定対象物質	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)
100mg	未変化体	1.3 ± 0.2	27 ± 7	2.9 ± 0.4	105 ± 27
150mg	未変化体	1.8 ± 0.2	43 ± 12	2.7 ± 0.7	174 ± 53
150mg	M4/3 <sup>注)</sup>	1.7 ± 0.2	82 ± 18	3.7 ± 0.4	308 ± 71

注) M4/3 はプロパフェノン塩酸塩の主代謝物 (n=6、平均値 ± 標準偏差)

### 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。<sup>18)</sup>

表VII-2. 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

投与量	測定対象物質	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (ng・h/mL)
150mg	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 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。<sup>5)</sup>

表 VII - 3. 健康成人男子に本剤 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	— <sup>*</sup> )	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・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) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

→ 「VIII - 7. 相互作用」の項参照

### (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

2-コンパートメントモデル<sup>5, 20)</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

プロパフェノン塩酸塩 150mg 錠単回経口投与時：4.82%<sup>20)</sup>  
(外国人健康成人男子 6 例、平均値)

### (4) 消失速度定数

プロパフェノン塩酸塩 70mg 静脈内投与時：0.27h<sup>-1</sup><sup>20)</sup>  
(外国人健康成人男子 8 例、平均値)

### (5) 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：29.582 L/min<sup>20)</sup>  
(外国人健康成人男子 6 例、平均値)

### (6) 分布容積

プロパフェノン塩酸塩 70mg 静脈内投与時：266.02 L<sup>20)</sup>  
(外国人健康成人男子 8 例、平均値)

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (7) 血漿蛋白結合率

*in vitro* : 91.2 ~ 92.7% <sup>21)</sup>

*in vivo* : 76.5 ~ 88.7% <sup>21)</sup>

### 3. 吸収

該当資料なし

<参考> (ラット) <sup>22)</sup>

#### 1) 吸収部位

結紮したラット消化管各部位に <sup>14</sup>C-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。

#### 2) 吸収率

<sup>14</sup>C-プロパフェノン塩酸塩をラットに経口投与したときの胆汁中、尿中排泄率の合計から、消化管からの吸収は良好であり、吸収率は85.0%前後と考えられた。

#### 3) 腸肝循環

<sup>14</sup>C-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。

### 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

<参考> (ラット) <sup>22)</sup>

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。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット) <sup>22)</sup>

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。

#### (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

該当資料なし

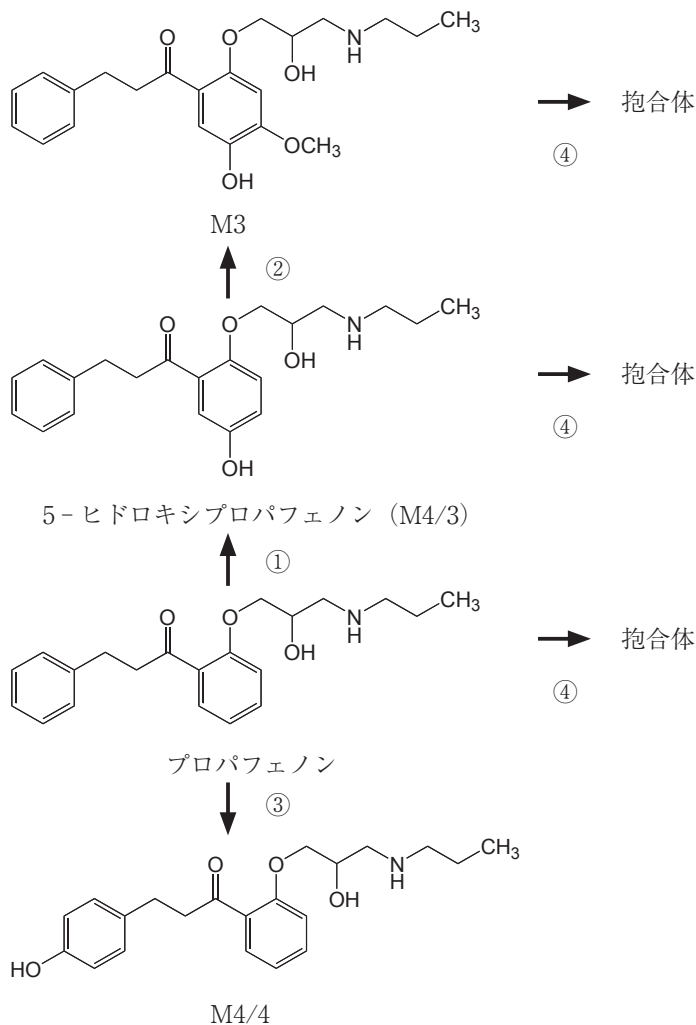
<参考> (ラット) <sup>22)</sup>

<sup>14</sup>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。

5. 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。<sup>19, 23, 24)</sup>



- ①中央のベンゼン環の5位の水酸化
- ②4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化

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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。<sup>25, 26)</sup>

(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比率

血漿中主代謝物5-ヒドロキシプロパフェノン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。<sup>27)</sup>

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

→ 「VII - 1 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の表VII - 1 参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

健康成人男子に  $^2\text{H}$ -プロパフェノン塩酸塩 300mg 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。<sup>23)</sup> (外国人のデータ)

<参考>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -プロパフェノン塩酸塩を経口投与したとき、尿中には 4.8%、糞中には 90.5% 排泄された。<sup>22)</sup>

#### (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。<sup>19)</sup>

表 VII - 4. 健康成人男子に本剤 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=6、平均値 ± 標準誤差)

n.d. : 0 ~ 6、6 ~ 12、12 ~ 24 時間 : 非抱合体 < 0.01%、抱合体 < 0.30%

24 ~ 48 時間 : 非抱合体 < 0.02%、抱合体 < 0.62%

#### (3) 排泄速度

該当資料なし

### 7. 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。

### 8. 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。<sup>28)</sup> (外国人のデータ)

#### 2) 血液透析

血液透析患者 5 例に本剤 300mg/日を投与したとき、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。<sup>29)</sup>



## 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. 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。]

(解説)

本剤は心収縮力抑制があるため、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. 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。]

(解説)

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

[[相互作用]の項参照]

(解説)

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 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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 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。]

(解説)

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。

(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。]

(解説)

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。

(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。]

(解説)

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。

(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。]

(解説)

血中濃度が上昇する可能性がある。

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。<sup>30)</sup>

(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(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。

(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。]

(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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### (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。]

(解説)

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。

#### (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。

(解説)

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。

#### (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。]

#### 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。（「薬物動態」の項参照）]

(解説)

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。

特に基礎心疾患（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。

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。

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、心室細動等が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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 本剤は心臓ペースング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。

(解説)

恒久的ペースメーカー植え込み患者に投与した場合、ペースング閾値上昇を来すとの報告がある。<sup>31, 32)</sup>

(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。

(解説)

開発時第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。<sup>2)</sup>

(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)

本剤投与中にめまい・ふらつきの副作用（発現率 0.1～5%未満）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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 7. 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。（「薬物動態」の項参照）

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 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 (ベタニス)	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。
テラプレビル (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。
アスナプレビル (スンペプラ)	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

##### 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

副作用発現頻度は、6.9%（304例 / 4,406例）であった。そのうち主なものは、めまい・ふらつき、動悸、脚ブロック、倦怠感等であった。

（再審査結果通知：1998年3月）

#### (2) 重大な副作用と初期症状

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（いずれも頻度不明）：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（いずれも頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、ビリルビン、 $\gamma$ -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。

#### (3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器 <sup>注1)</sup>	脚ブロック、動悸、胸痛	
肝臓 <sup>注1)</sup>	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、 $\gamma$ -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 <sup>注2)</sup>	発疹、そう痒等	
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1) 異常がみられた場合には減量又は中止すること。

注2) 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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧

対 象 \ 時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (1989年3月31日～ 1995年3月30日)	合 計
調 査 施 設 数	52	404	435
調 査 症 例 数	525	3,881	4,406
副 作 用 等 発 現 症 例 数	64	240	304
副 作 用 等 発 現 件 数	132	370	502
副 作 用 等 発 現 症 例 率 (%)	12.19	6.18	6.90

副作用等の種類	副作用等の発現症例数及び件数 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合 計
皮膚・皮膚付属器障害	3(0.57)	12(0.31)	15(0.34)
発疹	1(0.19)	4(0.10)	5(0.11)
そう痒感	0	2(0.05)	2(0.05)
そう痒（症）	1(0.19)	1(0.03)	2(0.05)
かゆみ	0	2(0.05)	2(0.05)
冷汗	0	1(0.03)	1(0.02)
皮疹	0	2(0.05)	2(0.05)
蕁麻疹	0	2(0.05)	2(0.05)
湿疹	0	1(0.03)	1(0.02)
皮膚そう痒症	1(0.19)	1(0.03)	2(0.05)
顔面皮疹	0	1(0.03)	1(0.02)
筋・骨格系障害	1(0.19)	0	1(0.02)
筋肉痛	1(0.19)	0	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害	12(2.29)	24(0.62)	36(0.82)
頭痛	1(0.19)	5(0.13)	6(0.14)
頭重（感）	4(0.76)	2(0.05)	6(0.14)
ふらつき（感）	1(0.19)	8(0.21)	9(0.20)
めまい	6(1.14)	8(0.21)	14(0.32)
両下肢腓腹筋の強直	0	1(0.03)	1(0.02)
頭がボーッとする不快感	0	1(0.03)	1(0.02)
立ちくらみ	0	1(0.03)	1(0.02)
ふらふら（感）	1(0.19)	2(0.05)	3(0.07)
眩暈	0	1(0.03)	1(0.02)
手足のしびれ（感）	1(0.19)	1(0.03)	2(0.05)
しびれ（感）	0	1(0.03)	1(0.02)
頭のふらつき	0	1(0.03)	1(0.02)
口がまわりづらい	0	1(0.03)	1(0.02)
ふるえ	1(0.19)	0	1(0.02)
夜間足のつる痛み	1(0.19)	0	1(0.02)
背部のこり感	1(0.19)	0	1(0.02)
筋肉痙攣	1(0.19)	0	1(0.02)
口内の麻痺	1(0.19)	0	1(0.02)
視覚障害	1(0.19)	1(0.03)	2(0.05)
眼のちらつき（対象 が動いて見える）	0	1(0.03)	1(0.02)
目がかすむ	1(0.19)	0	1(0.02)
その他の特殊感覚障害	0	4(0.10)	4(0.09)
味覚異常	0	2(0.05)	2(0.05)
異味感	0	1(0.03)	1(0.02)
苦味	0	1(0.03)	1(0.02)
味覚低下	0	1(0.03)	1(0.02)
金属味	0	1(0.03)	1(0.02)
精神障害	2(0.38)	2(0.05)	4(0.09)
不眠（症）	1(0.19)	2(0.05)	3(0.07)
不安感	1(0.19)	0	1(0.02)



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の発現症例数及び件数(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
消化管障害	19(3.62)	39(1.00)	58(1.32)
嘔気	1(0.19)	10(0.26)	11(0.25)
胃炎	0	1(0.03)	1(0.02)
胃不快感	2(0.38)	8(0.21)	10(0.23)
便秘	2(0.38)	1(0.03)	3(0.07)
腹部膨満感	1(0.19)	2(0.05)	3(0.07)
腹部膨満	0	1(0.03)	1(0.02)
食欲不振	2(0.38)	3(0.08)	5(0.11)
悪心	3(0.57)	4(0.10)	7(0.16)
心窩部痛(心窩部の疼痛)	1(0.19)	3(0.08)	4(0.09)
嘔吐	3(0.57)	2(0.05)	5(0.11)
腹部不快感	0	2(0.05)	2(0.05)
上腹部痛	0	2(0.05)	2(0.05)
食思不振	1(0.19)	2(0.05)	3(0.07)
食欲減退	1(0.19)	3(0.08)	4(0.09)
口渇	1(0.19)	2(0.05)	3(0.07)
心窩部不快感	1(0.19)	1(0.03)	2(0.05)
吐き気	0	1(0.03)	1(0.02)
下痢	2(0.38)	1(0.03)	3(0.07)
軟便	1(0.19)	0	1(0.02)
胃痛	1(0.19)	0	1(0.02)
口角炎	1(0.19)	0	1(0.02)
胸やけ感	1(0.19)	0	1(0.02)
肝臓・胆管系障害	12(2.29)	59(1.52)	71(1.61)
肝機能異常	0	3(0.08)	3(0.07)
肝機能障害	0	12(0.31)	12(0.27)
ビリルビン値上昇	2(0.38)	3(0.08)	5(0.11)
γ-GTP 上昇	6(1.14)	17(0.44)	23(0.52)
肝障害	0	10(0.26)	10(0.23)
黄疸	0	1(0.03)	1(0.02)
肝炎	0	1(0.03)	1(0.02)
ALT(GPT) 上昇	11(2.10)	24(0.62)	35(0.79)
AST(GOT) 上昇	7(1.33)	16(0.41)	23(0.52)
LAP 上昇	4(0.76)	4(0.10)	8(0.18)
肝機能障害の増悪	0	1(0.03)	1(0.02)
代謝・栄養障害	12(2.29)	32(0.82)	44(1.00)
血中コレステロール減少	0	1(0.03)	1(0.02)
尿糖	1(0.19)	1(0.03)	2(0.05)
LDH 上昇	2(0.38)	5(0.13)	7(0.16)
CK (CPK) 上昇	2(0.38)	3(0.08)	5(0.11)
血清コレステロール上昇	0	2(0.05)	2(0.05)
血中尿酸上昇	1(0.19)	5(0.13)	6(0.14)
高クロール血症	0	1(0.03)	1(0.02)
低カリウム血症	0	1(0.03)	1(0.02)
トリグリセライド上昇	0	1(0.03)	1(0.02)
Al-P 上昇	7(1.33)	11(0.28)	18(0.41)
高カリウム血症	0	1(0.03)	1(0.02)
血中コレステロール低下	0	1(0.03)	1(0.02)
血清総蛋白上昇	0	1(0.03)	1(0.02)
血清脂質増加 <sup>※1)</sup>	2(0.38)	3(0.08)	5(0.11)
心・血管障害(一般)	0	10(0.26)	10(0.23)
心不全	0	1(0.03)	1(0.02)
うっ血性心不全	0	1(0.03)	1(0.02)
眼前暗黒感	0	1(0.03)	1(0.02)
起立性低血圧	0	1(0.03)	1(0.02)
失神発作	0	2(0.05)	2(0.05)
急性心不全	0	1(0.03)	1(0.02)
心不全悪化	0	2(0.05)	2(0.05)
虚脱	0	1(0.03)	1(0.02)

※1) 承認時迄の調査の「中性脂肪上昇」は「血清脂質増加」とした。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の発現症例数及び件数(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
心拍数・心リズム障害	14(2.67)	57(1.47)	71(1.61)
徐脈	1(0.19)	5(0.13)	6(0.14)
R-Rの延長	0	3(0.08)	3(0.07)
PQ間隔延長	0	7(0.18)	7(0.16)
脚ブロック	1(0.19)	6(0.15)	7(0.16)
心室性頻拍	1(0.19)	3(0.08)	4(0.09)
洞停止	1(0.19)	3(0.08)	4(0.09)
アダムス・ストークス	0	1(0.03)	1(0.02)
症候群			
動悸	4(0.76)	9(0.23)	13(0.30)
房室ブロック	3(0.57)	3(0.08)	6(0.14)
QRS延長	0	4(0.10)	4(0.09)
心停止	0	1(0.03)	1(0.02)
頻脈	0	1(0.03)	1(0.02)
洞性徐脈	1(0.19)	4(0.10)	5(0.11)
心室細動	0	1(0.03)	1(0.02)
QT延長	0	7(0.18)	7(0.16)
洞不全症候群	0	1(0.03)	1(0.02)
洞房ブロック	1(0.19)	2(0.05)	3(0.07)
完全房室ブロック	0	1(0.03)	1(0.02)
上室性頻脈	0	2(0.05)	2(0.05)
心室性期外収縮	0	2(0.05)	2(0.05)
心拍数増加	1(0.19)	0	1(0.02)
呼吸器系障害	0	2(0.05)	2(0.05)
息切れ	0	1(0.03)	1(0.02)
気管支喘息	0	1(0.03)	1(0.02)
赤血球障害	1(0.19)	4(0.10)	5(0.11)
貧血 <sup>※2)</sup>	1(0.19)	4(0.10)	5(0.11)
白血球・網内系障害	3(0.57)	9(0.23)	12(0.27)
好酸球増多(症)	2(0.38)	4(0.10)	6(0.14)
白血球減少(症)	1(0.19)	2(0.05)	3(0.07)
白血球増多(症)	0	2(0.05)	2(0.05)
好酸球減少	0	1(0.03)	1(0.02)
血小板・出血凝血障害	1(0.19)	1(0.03)	2(0.05)
血小板減少(症)	1(0.19)	1(0.03)	2(0.05)
泌尿器系障害	3(0.57)	9(0.23)	12(0.27)
BUN上昇	1(0.19)	7(0.18)	8(0.18)
夜間頻尿	0	1(0.03)	1(0.02)
排尿困難	0	1(0.03)	1(0.02)
血中クレアチニン上昇	2(0.38)	2(0.05)	4(0.09)
尿蛋白陽性	1(0.19)	0	1(0.02)

※2) 承認時迄の調査の「ヘモグロビン低下」は「貧血」とした。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の発現症例数及び件数 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
一般的全身障害	11 (2.10)	24 (0.62)	35 (0.79)
全身倦怠 (感)	2 (0.38)	4 (0.10)	6 (0.14)
胸部異和感	0	1 (0.03)	1 (0.02)
下肢浮腫	0	3 (0.08)	3 (0.07)
胸部圧迫感	0	1 (0.03)	1 (0.02)
倦怠 (感)	0	5 (0.13)	5 (0.11)
胸部絞扼感	0	1 (0.03)	1 (0.02)
下腿浮腫	0	2 (0.05)	2 (0.05)
顔面浮腫	0	3 (0.08)	3 (0.07)
胸苦しさ	1 (0.19)	1 (0.03)	2 (0.05)
気分不良	0	1 (0.03)	1 (0.02)
ジゴキシン濃度上昇	0	1 (0.03)	1 (0.02)
両下肢腓腹筋の腫脹	0	1 (0.03)	1 (0.02)
四肢疼痛	0	1 (0.03)	1 (0.02)
顔面腫脹	2 (0.38)	1 (0.03)	3 (0.07)
四肢腫脹	2 (0.38)	1 (0.03)	3 (0.07)
突然死	0	1 (0.03)	1 (0.02)
手の脱力感	0	1 (0.03)	1 (0.02)
全身熱感	0	1 (0.03)	1 (0.02)
胸がつまる	1 (0.19)	0	1 (0.02)
熱感	1 (0.19)	0	1 (0.02)
ほてり	2 (0.38)	0	2 (0.05)
体異和感	1 (0.19)	0	1 (0.02)
胸部不快感	1 (0.19)	0	1 (0.02)

### (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

#### 基礎心疾患有無別副作用発現状況

項目	基礎心疾患			合計
	有	無		
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	$\chi^2$ 検定: $\chi^2 = 5.2640$ P = 0.0218 *			

#### 合併症有無別副作用発現状況

項目	合併症			合計
	有	無	未記載	
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	$\chi^2$ 検定: $\chi^2 = 3.4651$ P = 0.0627 N. S.			

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

発疹、そう痒等 (0.1 ~ 5%未満) の過敏症があらわれることがあるので、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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 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。（「重要な基本的注意」の項参照）

### 10. 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。]

### 11. 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。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

<参考>

過剰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<sup>33)</sup>がある。除細動<sup>34)</sup>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。<sup>35)</sup>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。<sup>33, 36)</sup>

### 14. 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。)

### 15. 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。<sup>37)</sup>
- (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、休薬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。<sup>38)</sup>
- (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。<sup>39～41)</sup>

### 16. その他

該当しない

## 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

1) 一般薬理作用

プロパフェノン塩酸塩は 100mg/kg p.o. 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 p.o. 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<sup>42)</sup>

プロパフェノン塩酸塩のマウス、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 p.o. 以上で立毛が、300mg/kg p.o. 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 p.o. で運動性の低下が、また、ビーグル犬においては 100mg/kg p.o. 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 p.o. 以上でマウスの正常体温を低下し、300mg/kg p.o. 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、ベンテトラゾール痙攣及び酢酸ライシン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 p.o. においても影響を及ぼさなかった。

#### ② 自律神経系<sup>42)</sup>

プロパフェノン塩酸塩 (3mg/kg i.v.) は麻酔イヌにおいてインプロテレン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<sup>42)</sup>

プロパフェノン塩酸塩 (0.03 ~ 10mg/kg i.v.) 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) を起こし、10mg/kg i.v. では 8 例中 6 例が房室ブロックにより死亡した。リン酸ジソピラミドは呼吸、max. dp/dt、平均血圧、左心室内圧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様の作用を示し、10mg/kg i.v. で 6 例中 2 例が房室ブロックにより死亡した。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### ④ 消化器系<sup>42)</sup>

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<sup>42)</sup>

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こした。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<sup>42)</sup>

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ト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。

### ⑦ その他<sup>42)</sup>

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<sup>9, 43)</sup>

プロパフェノン塩酸塩の主要代謝物であるM 3、M 4/3及びM 4/4の薬理作用をラットにおいて検討した（化学構造式は16ページに示す）。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（M 3、M 4/4、M 4/3）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、M 3及びM 4/4では約3倍、またM 4/3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 i.v. 投与によりM 3では3例中1例が、M 4/3では3例中2例が、M 4/4では3例全例が房室ブロックを起こした。代謝物の中でM 4/3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M 4/3の関与も示唆される。これら代謝物は3mg/kg i.v. 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、M 4/3を4.64mg/kg i.v. 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。

### (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

LD<sub>50</sub> (mg/kg)<sup>44～47)</sup>

動物	性	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



## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) 亜急性毒性<sup>48, 49)</sup>

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、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

#### 2) 慢性毒性<sup>38, 50, 51)</sup>

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) 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。<sup>52～55)</sup>

### (4) 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<sup>56, 57)</sup>

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。

#### 3) 遺伝毒性<sup>58～60)</sup>

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。

#### 4) がん原性<sup>51, 62)</sup>

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。

#### 5) 局所刺激性<sup>63)</sup>

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。

#### 6) 精子形成に及ぼす影響<sup>39～41)</sup>

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。

## 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. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示（製造後 3 年；安定性試験結果による）

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(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」の項参照  
 患者向医薬品ガイド：有り、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

プロノン錠 100mg：PTP 100 錠（10 錠×10）  
 プロノン錠 150mg：PTP 100 錠（10 錠×10）  
 1,000 錠（10 錠×100）  
 バラ 1,000 錠

7. 容器の材質

PTP 包装	PTP シート：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	瓶：ポリエチレン キャップ：ブリキ 詰め物：ポリエチレン

8. 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、ジソピラミド、  
 プロカインアミド塩酸塩、シベンゾリンコハク酸塩、ピルメノール  
 塩酸塩水和物、アプリンジン塩酸塩、メキシレチン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

11. 薬価基準収載年月日

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
プロノン錠 100mg	1991 年 1 月 18 日	20300AMZ00043	1991 年 3 月 22 日
プロノン錠 150mg	1989 年 3 月 31 日	20100AMZ00193	1989 年 5 月 26 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

効能・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・効果に変更



## X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果  
公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1998年3月12日  
製造承認時と同様の効能・効果等が承認された。

14. 再審査期間

1989年3月31日～1995年3月30日(6年、終了)

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 番号 (9桁)	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
プロノン錠 100mg	102601601	2129006F2022	612120300
プロノン錠 150mg	102599601	2129006F1026	612120244

17. 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」が認められている。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 加藤和三, 他: 臨床医薬, **3** (8), p.969-990 (1987) [PRO-0034]
- 2) 加藤貴雄, 他: 臨床薬理, **18** (4), p.635-650 (1987) [PRO-0033]
- 3) 加藤貴雄, 他: 臨床医薬, **5** (4), p.733-753 (1989) [SJA-01219]
- 4) 加藤和三, 他: 臨床医薬, **5** (4), p.755-772 (1989) [SJA-01220]
- 5) 加藤貴雄, 他: 臨床薬理, **17** (3), p.579-591 (1986) [PRO-0308]
- 6) 下村克朗, 他: 臨床と研究, **74** (2), p.467-476 (1997) [PRO-1292]
- 7) Watanabe, T. et al.: Environ. Med., **30**, p.97-103 (1986) [PRO-0364]
- 8) 社内報告書 (D 199800810-01.00)
- 9) 社内報告書 (D 199800808-01.00)
- 10) Hashimoto, K. et al.: Heart and Vessels, **1** (1), p.29-35 (1985) [PRO-0156]
- 11) 酒井 隆, 他: 心電図, **6** (3), p.213-219 (1986) [PRO-0307]
- 12) Hapke, H. J. et al.: Arzneim. -Forsch./Drug Res., **26**. Nr. 10, p.1849-1857 (1976) [PRO-0143]
- 13) 社内報告書 (D 199800807-01.00)
- 14) Kohlhardt, M.: Drug Dev. Eval., **1**, p.35-38 (1977) [PRO-0936]
- 15) Satoh, H. et al.: Eur. J. Pharmacol., **99** (2-3), p.185-191 (1984) [PRO-0152]
- 16) 内田 渡, 他: 基礎と臨床, **21** (6), p.2656-2668 (1987) [PRO-0299]
- 17) 社内報告書 (D 199800809-01.00)
- 18) 社内報告書 (DIR080033)
- 19) 樋口三朗, 他: 基礎と臨床, **21** (9), p.3949-3955 (1987) [PRO-0289]
- 20) Hollmann, M. et al.: Arzneim. -Forsch./Drug Res., **33** (I). Nr. 5, p.763-770 (1983) [PRO-0193]
- 21) Higuchi, S. et al.: Journal of Chromatography, **341** (2), p.305-311 (1985) [PRO-0939]
- 22) 江角凱夫, 他: 基礎と臨床, **20** (17), p.8825-8848 (1986) [PRO-0303]
- 23) Hege, H.G. et al.: Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., **9** (1), p.41-55 (1984) [PRO-0205]
- 24) Hege, H.G. et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res., **34** (II). Nr. 9, p.972-979 (1984) [PRO-0204]
- 25) 千葉 寛, 他: 薬局, **49** (1), p.53-60 (1998) [PRO-01532]
- 26) Botsch, S. et al.: Mol. Pharmacol., **43** (1), p.120-126 (1993) [PRO-01277]
- 27) Haefeli, E. W. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **48** (3), p.245-254 (1990) [PRO-0044]
- 28) Poirier, J. M. et al.: Clin. Nephrol., **38** (4), p.231-232 (1992) [PRO-01274]
- 29) 中村雄二, 他: 日本透析療法学会誌, **24** (6), p.857-858 (1991) [PRO-0436]
- 30) Lee, J. T. et al.: J. Clin. Pharmacol., **27** (5), p.384-389 (1987) [PRO-0208]
- 31) 中川順市, 他: 臨床薬理, **25** (1), p.21-22 (1994) [PRO-0740]
- 32) Schüppel, R. et al.: J. Intern. Med., **236** (3), p.353-356 (1994) [ZYZO-40413]
- 33) Siebenlist, D. et al.: Intensivmed., **19** (4), p.151-156 (1982) [PRO-0363]
- 34) Budde, Th. et al.: Z. Kardiol., **75** (12), p.764-769 (1986) [PRO-0031]
- 35) Ohayon, J. et al.: Coeur, **16**, p.629-634 (1980) [PRO-0367]
- 36) Bösche, J. et al.: Beitz. gerichtl. Med. Band., **38**, p.231-234 (1980) [PRO-0362]
- 37) CAST Investigators: N. Engl. J. Med., **321** (6), p.406-412 (1989) [PRO-0366]
- 38) 社内報告書 (D 199902163-01.00)

## XI. 文献

- 39) 社内報告書 (D 199902055-01.00)
- 40) 社内報告書 (D 199902056-01.00)
- 41) 社内報告書 (D 199902057-01.00)
- 42) 藤原 明, 他: 基礎と臨床, **21** (6), p.2639-2655 (1987) [PRO-0300]
- 43) Philipsborn, G. et al.: *Arzneim. -Forsch./Drug Res.*, **34** (II). Nr. 11, p.1489-1497 (1984) [PRO-0147]
- 44) 社内報告書 (D 198600104-02.00)
- 45) 社内報告書 (D 198600114-02.00)
- 46) 社内報告書 (D 198300082-02.00)
- 47) 社内報告書 (DIR080140)
- 48) 社内報告書 (D 199902051-01.00)
- 49) 満園東治, 他: 基礎と臨床, **21** (9), p.3931-3942 (1987) [PRO-0291]
- 50) 社内報告書 (D 199902054-01.00)
- 51) 社内報告書 (D 199902053-01.00)
- 52) 駒井義生, 他: 基礎と臨床, **21** (8), p.3211-3219 (1987) [PRO-0295]
- 53) 駒井義生, 他: 基礎と臨床, **21** (8), p.3221-3231 (1987) [PRO-0294]
- 54) 駒井義生, 他: 基礎と臨床, **21** (8), p.3239-3250 (1987) [PRO-0292]
- 55) 駒井義生, 他: 基礎と臨床, **21** (8), p.3233-3238 (1987) [PRO-0293]
- 56) 社内報告書 (D 198600055-02.00)
- 57) 社内報告書 (D 198600065-02.00)
- 58) 社内報告書 (D 198600097-02.00)
- 59) 社内報告書 (D 199902058-01.00)
- 60) 社内報告書 (D 198600098-02.00)
- 61) Röhrborn, G. et al.: *Arzneim. -Forsch./Drug Res.*, **30** (II). Nr. 12, p. 2084-2087 (1980) [PRO-0365]
- 62) 社内報告書 (D 199902059-01.00)
- 63) 社内報告書 (D 198600034-01.00)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は外国では発売されていない。(2015年12月現在)

<参考>

外国で発売されている主なプロパフェノン塩酸塩の製剤

国名	販売名 (会社名)	剤形	含量 (mg)	効能・効果 (要約)	用法・用量 (要約)
仏	Rythmol (Abbott Products SAS)	フィルム コート錠	300	症候性重症心室性不整脈の 治療及び再発予防 上室性頻拍の再発予防	通常 300mg 錠を 1 日 2 回投与する。 最大用量は 300mg 錠を 1 日 3 回と する。
英	Arythmol (BGP Products Ltd.)	フィルム コート錠	150 300	心室性不整脈の予防及び治 療	1 回 150mg、1 日 3 回から開始し、 1 回 300mg、1 日 2 回に増量する。 必要に応じ、最大 1 回 300mg、1 日 3 回に増量する。
米	Rythmol (GlaxoSmithKline)	フィルム コート錠	150 225	重症の発作性心房細動 / 粗 動、発作性上室性頻拍の再 発時間延長 致死的心室性不整脈	1 回 150mg を 8 時間間隔で投与す る (450mg/ 日)。必要に応じ、1 回 300mg まで増量する (900mg/ 日)。

注) ViDAL (2015)、The electronic Medicines Compendium <<http://www.medicines.org.uk/emc/>> (2015年12月現在)  
 Drugs@FDA<<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.html>> (2015年12月現在)  
 より主な製剤を抜粋した。

本剤の効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の製剤の承認内容とは異なる。

#### 【効能・効果】

下記の状態での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。

## XII. 参考資料

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA)

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り、米 FDA とは異なる。

【使用上の注意】「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**：授乳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。]

	分類
FDA の分類：Pregnancy Category	C <sup>注)</sup>

<参考：分類の概要>

FDA の分類：Pregnancy Category<sup>注)</sup>

C : Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

注) Briggs, G. G. et al. : Drugs in Pregnancy and Lactation, 8th ed., LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2008, p. xxiii, 1541-1542

## XIII. 備考

その他の関連資料



販売  
**アステラス製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

---

トアエイヨー株式会社 本社 / 〒104-0032 東京都中央区八丁堀3-10-6