

# 「使用上の注意」改訂のお知らせ

平成 25 年 2 月

製造販売元 大原薬品工業株式会社

お問い合わせ先：安全管理部

TEL：03-6740-7701

FAX：03-6740-7703

不整脈治療剤

劇薬、処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

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 TABLETS100mg「OHARA」

PROPAFENONE HYDROCHLORIDE TABLETS150mg「OHARA」

# ソビラール<sup>®</sup>錠100

# ソビラール<sup>®</sup>錠150

SOBIRAL<sup>®</sup> TABLETS100

SOBIRAL<sup>®</sup> TABLETS150

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

この度、弊社製品『プロパフェノン塩酸塩錠 100mg・150mg「オーハラ」』及び『ソビラール<sup>®</sup>錠 100・150』の【使用上の注意】を改訂いたしますのでお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

### 1. 改訂内容（改訂項目のみ抜粋）

〔      部：追記箇所（通知）、      部：追記箇所、      部：削除箇所（自主改訂）〕

薬食安発 0219 第 1 号（平成 25 年 2 月 19 日付）及び自主改訂により変更いたします。

改訂後	改訂前																
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>4. 副作用</b> 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。</p> <p>(1)重大な副作用（頻度不明）</p> <p>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。</p> <p>2)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、<u>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。</u></p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>副作用の頻度 頻度不明</td> </tr> <tr> <td></td> <td>&lt;略：現行どおり&gt;</td> </tr> <tr> <td>肝臓<sup>注2)</sup></td> <td>AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇等</td> </tr> <tr> <td></td> <td>&lt;略：現行どおり&gt;</td> </tr> </table> <p>注2) 異常がみられた場合には減量又は中止すること。</p>		副作用の頻度 頻度不明		<略：現行どおり>	肝臓 <sup>注2)</sup>	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇等		<略：現行どおり>	<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>4. 副作用</b> 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。</p> <p>(1)重大な副作用（頻度不明）</p> <p>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。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>副作用の頻度 頻度不明</td> </tr> <tr> <td></td> <td>&lt;略&gt;</td> </tr> <tr> <td>肝臓<sup>注2)</sup></td> <td>AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇、<del>黄疸</del>等</td> </tr> <tr> <td></td> <td>&lt;略&gt;</td> </tr> </table> <p>注2) 異常がみられた場合には減量又は中止すること。</p>		副作用の頻度 頻度不明		<略>	肝臓 <sup>注2)</sup>	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇、 <del>黄疸</del> 等		<略>
	副作用の頻度 頻度不明																
	<略：現行どおり>																
肝臓 <sup>注2)</sup>	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇等																
	<略：現行どおり>																
	副作用の頻度 頻度不明																
	<略>																
肝臓 <sup>注2)</sup>	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇、 <del>黄疸</del> 等																
	<略>																

※P.3～4に改訂後の【使用上の注意】全文を記載しておりますので、併せてご参照下さい。

2. 改訂理由

●薬食安通知〔指導〕(\_\_\_\_部):厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知〔指導〕(薬食安発 0219 第 1 号、平成 25 年 2 月 19 日付)に基づき改訂いたします。

●自主改訂(\_\_\_\_部、—部):先発会社の改訂に伴い、本剤においても同様の記載をいたします。

☆ 改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行「DSU 医薬品安全対策情報 No.217」に掲載されます。

# 『プロパフェノン塩酸塩錠 100mg・150mg「オーハラ」』、『ソビラール®錠 100・150』 改訂後の【使用上の注意】全文（改訂箇所：\* \*・下線部）

## 【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、ミラベグロン又はテラプレビルを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

## 【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。（「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。

### 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。
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。

#### (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。
<b>β遮断剤</b> 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。

合、尿細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。

#### 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)、AI-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。

#### (2) その他の副作用

	副作用の頻度	
	頻度不明	
循環器 <sup>注2)</sup>	脚ブロック、動悸、胸痛	
肝臓 <sup>注2)</sup>	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-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3)</sup>	発疹、瘙痒等	
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