

貯 法：室温保存
有効期間：3年

不整脈治療剤

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, 150mg「OHARA」

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	錠100mg	錠150mg
承認番号	22400AMX00834000	22400AMX00835000
販売開始	2010年11月	1997年7月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 うっ血性心不全のある患者
[本剤は心機能抑制作用があるため、心不全を悪化させる可能性がある。]
- 2.2 高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者
[刺激伝導障害を悪化させ、完全房室ブロックや高度の徐脈に陥る可能性がある。][9.1.2 参照]
- 2.3 リトナビル、ミラベグロン、テラプレビル又はアスナプレビルを投与中の患者[10.1 参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	プロパフェノン塩酸塩錠 100mg「オーハラ」 ^{注)}	プロパフェノン塩酸塩錠 150mg「オーハラ」
有効成分	1錠中 日局プロパフェノン塩酸塩 100mg含有	1錠中 日局プロパフェノン塩酸塩 150mg含有
添加剤	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	

注)高齢者等への初期用量等、用量調節用として用いるものである。

3.2 製剤の性状

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」
性状・剤形	白色 フィルムコーティング錠	白色 フィルムコーティング錠
外形	表面	表面
	裏面	裏面
大きさ	直径：7.1mm 厚さ：3.5mm	直径：8.1mm 厚さ：3.7mm
質量	124mg	185mg
識別コード	OH-140	OH-141

4. 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**6. 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は他の抗不整脈薬が使用できないか又は無効の場合のみ適用を考慮すること。
- 8.2 本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比を定期的に調べる。PQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。[9.1.1、9.1.5、9.1.6、9.2.1、9.3、9.8、11.1.1 参照]
- 8.3 本剤は心臓ペースメーカー閾値を上昇させる場合があるので、恒久的ペースメーカー使用中の患者には十分注意して投与すること。なお、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。
- 8.4 一日用量450mgを超えて投与する場合には、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。

- 8.5 めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分説明すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 基礎心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)のある患者
心不全を来すおそれのある患者では、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。また、開始後1~2週間は入院させること。心不全、心室頻拍等が発現するおそれがある。[8.2 参照]
- 9.1.2 刺激伝導障害(房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等)のある患者(高度の房室ブロック、高度の洞房ブロックのある患者は除く)
これらの障害をさらに悪化させるおそれがある。[2.2 参照]
- 9.1.3 著明な洞性徐脈のある患者
より強い徐脈状態となるおそれがある。
- 9.1.4 血清カリウム低下のある患者
心室頻拍等を来すおそれがある。
- 9.1.5 心機能低下のある患者
少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。循環不全により血中濃度が上昇するおそれがある。[8.2、16.4.1 参照]
- 9.1.6 他の抗不整脈薬を併用している患者
少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。併用時の有効性、安全性は確立していない。[8.2 参照]
- 9.1.7 閉塞性肺疾患、気管支喘息又は気管支痙攣のおそれのある患者
症状を悪化又は発現させるおそれがある。
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重篤な腎機能障害患者
少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[8.2、16.4.1 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[8.2、16.4.1 参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行については不明である。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
入院させて開始することが望ましい。少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。肝・腎機能が低下していることが多く、また、加齢とともに徐脈、刺激伝導系の障害を来しやすくなる。[8.2、16.4.1 参照]

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル (ノービア) [2.3 参照]	本剤の血中濃度が大幅に上昇し、不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	リトナビルのチトクロームP450に対する競合的阻害作用によると考えられている。
ミラベグロン (ベタニス) [2.3 参照]	QT延長、心室性不整脈(Torsades de Pointesを含む)等を起こすおそれがある。	ともに催不整脈作用があり、またミラベグロンのCYP2D6阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
テラプレビル (テラビック) [2.3 参照]	重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(不整脈、血液障害、血管痙攣等)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 (スンペブラ) [2.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、不整脈が起こるおそれがある。	アスナプレビルのCYP2D6阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベラパミル	動物実験において、本剤の心臓に対する作用が増強するとの報告がある。	薬理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	ジゴキシの作用を増強し、ジゴキシの中毒症状があらわれることがある。	本剤がジゴキシの腎排泄を抑制し、血中ジゴキシ濃度を上昇させる。
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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)、心室細動、洞房ブロック、房室ブロック、失神(いずれも頻度不明)、洞停止、徐脈(いずれも1%未満)
[8.2 参照]

11.1.2 肝機能障害(2%未満)、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、Al-P、ビリルビン、γ-GTP等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1.0~2.0%未満	1.0%未満	頻度不明
循環器		動悸	胸痛、脚ブロック
肝臓	AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇		
腎臓		BUN上昇	
血液		好酸球増多	
精神神経系			めまい・ふらつき、頭痛・頭重
消化器		嘔気・嘔吐、食欲不振、腹痛、軟便・下痢、腹部膨満感	便秘
過敏症			発疹、そう痒

	1.0~2.0%未満	1.0%未満	頻度不明
その他		倦怠感、筋肉痛、中性脂肪の上昇、尿酸の上昇	浮腫、味覚倒錯、ほてり

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国で、心筋梗塞の既往歴のある患者を対象とした比較試験において、本剤と類似のNaチャ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¹⁾。

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

15.1.3 外国において味覚異常が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与試験

健康成人男子(18例)にプロパフェノン塩酸塩100^{註)}、200^{註)}及び300mg^{註)}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²⁾。

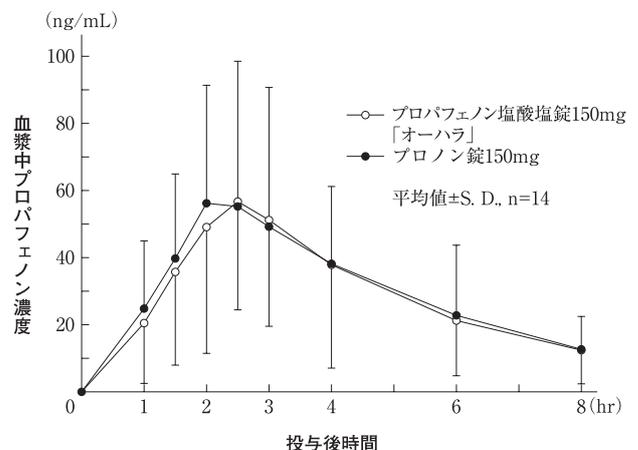
16.1.2 生物学的同等性試験

プロパフェノン塩酸塩150mg「オーハラ」とプロノン錠150mg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³⁾。

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±	60.57±	2.3±	3.1±
		171.84	41.40	0.4	1.5
プロノン錠150mg	14	246.66±	60.36±	2.2±	2.6±
		154.32	35.54	0.4	0.8

(平均値±S. D.)



血漿中プロパフェノン濃度の推移

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・時間等の条件によって異なる可能性がある。

16.4 代謝

16.4.1 プロパフェノンは肝代謝性の薬剤であり、また、その代謝能には飽和現象が認められ、血漿中未変化体濃度は非線形な薬物動態を示す。このため300mg^(注)投与時の血漿中未変化体のC_{max}、AUCは、100mg^(注)投与時の約10倍と投与量の増減により大きく変動する^{2,4)}。[9.1.5、9.2.1、9.3、9.8 参照]

16.4.2 プロパフェノンは、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⁵⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人に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の抱合体である⁶⁾。

16.8 その他

プロパフェノン塩酸塩錠100mg「オーハラ」は溶出挙動に基づき、プロパフェノン塩酸塩錠150mg「オーハラ」と生物学的に同等とみなされた⁷⁾。

(注)本剤の承認された用量は、1回150mgを1日3回、年齢、症状により適宜増減である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(心室性期外収縮患者)

心室性期外収縮の患者(169例)を対象にプロパフェノン塩酸塩錠450mg/日(分3)とジソピラミド300mg/日(分3)を2週間投与し、二重盲検法にて比較検討した。その結果、プロパフェノン塩酸塩投与群では、自覚症状改善度において54%(21/39例)、期外収縮改善度において74%(50/68例)、全般改善度において、74%(50/68例)で改善が認められ、臨床効果判定においてプロパフェノン塩酸塩が有意に優れていた。また、プロパフェノン塩酸塩の副作用発現頻度は13%(11/84例)であり、ジソピラミド投与群に比べ有意に低かった。主な副作用は、ALT上昇、γ-GTP上昇及び好酸球上昇(いずれも2.4%、2/84例)、洞停止及び心室頻拍(いずれも1.2%、1/84例)等であった⁸⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(上室性期外収縮患者)

上室性期外収縮(SVPC)の患者(96例)を対象にプロパフェノン塩酸塩錠450mg/日(分3)とジソピラミド300mg/日(分3)を2週間投与し、二重盲検法にて比較検討した。その結果、プロパフェノン塩酸塩投与群では、自覚症状改善度において64%(14/22例)、期外収縮改善度において69%(22/32例)、全般改善度において69%(22/32例)で改善が認められたが、臨床効果判定のいずれにおいてもジソピラミド投与群に比べ有意な差は認められなかった。治療期の24時間の総SVPC数を観察期と比較した結果、プロパフェノン塩酸塩は高い平均減少率(55%)を示したが、ジソピラミド投与群に比べ有意な差は認められなかった。また、プロパフェノン塩酸塩の副作用発現頻度は2.2%(1/45例)であり、ジソピラミド投与群に比べ有意に低かった。副作用は、Al-P上昇、BUN上昇、血中クレアチニン上昇及び尿酸上昇(いずれも2.2%、1/45例)であった⁹⁾。

17.1.3 長期投与試験(頻脈性不整脈患者)

頻脈性不整脈(上室性、心室性)患者(91例)を対象に6ヵ月以上プロパフェノン塩酸塩を長期投与した時の有効性と安全性について検討した。その結果、プロパフェノン塩酸塩の自覚症状改善度は85%(62/73例)、全般改善度は63%(57/90例)であり、長期投与でも高い有効性を有することが示唆された。また、副作用発現頻度は6.2%(6/97例)であり、副作用は、肝機能障害(2.1%、2/97例)、動悸発作、嘔気・胃痛、下痢及び徐脈(いずれも1.0%、1/97例)であった。副作用発現時期は、いずれも投薬開始後3ヵ月以内であった¹⁰⁻¹²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

Vaughan・Williamsの分類による第I群の抗不整脈薬。主な作用は心筋細胞のNa⁺チャネルの抑制であり、活動電位の最大脱分極速度を抑制することにより、抗不整脈作用を現す。細分類ではIc群に属し、Na⁺チャネルとの結合乖離速度は遅く、活動電位持続時間は不変である⁴⁾。

18.2 実験的不整脈に対する作用

・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¹³⁾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¹⁴⁾に対して抑制作用を示す。

・ウサギのアコニチン不整脈¹⁵⁾、イヌ及びネコのアドレナリン-クロロホルム不整脈¹⁵⁾、イヌの塩化カルシウム不整脈¹⁵⁾、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¹⁴⁾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。

18.3 電気生理学的作用

18.3.1 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¹⁶⁾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¹⁷⁾。

18.3.2 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(10⁻⁶M以下)では延長させ、高濃度では短縮させる¹⁶⁾。

18.3.3 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¹⁵⁾。

18.3.4 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¹⁸⁾。

18.4 交感神経β受容体遮断作用

イヌにおいてプロプラノロールの1/20~1/70の交感神経β受容体遮断作用を示す¹⁹⁾。

18.5 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¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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

分子式：C₂₁H₂₇NO₃・HCl

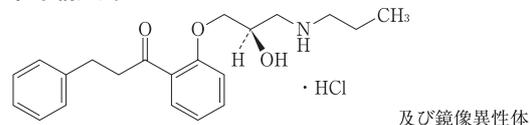
分子量：377.90

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。

化学構造式：



22. 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)

23. 主要文献

- 1) CAST investigators:N Engl J Med.1989;321(6):406-412
- 2) 加藤貴雄ほか:臨床薬理.1986;17(3):579-591
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同毒性試験
- 4) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店：2021：C-5049
- 5) Botsch S,et al.:Mol Pharmacol.1993;43(1):120-126
- 6) 樋口三朗ほか:基礎と臨床.1987;21(9):3949-3955
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 8) 加藤和三ほか:臨床医薬.1987;3(8):969-990
- 9) 加藤貴雄ほか:臨床医薬.1989;5(4):733-753
- 10) 高田重男ほか:薬理と治療.1987;15(6):2475-2495
- 11) 加藤和三ほか:薬理と治療.1987;15(6):2457-2473
- 12) 濱本紘:基礎と臨床.1987;21(8):3524-3549
- 13) Hashimoto K,et al.:Heart and Vessels.1985;1(1):29-35
- 14) 酒井隆ほか:心電図.1986;6(3):213-219
- 15) Hapke H J,et al.:Arzneim-Forsch/Drug Res.1976;26(10):1849-1857
- 16) Watanabe T,et al.:Environ Med.1986;30:97-103
- 17) Kohlhardt M,et al.:Drug Dev Eval.1977;1:35-38
- 18) Satoh H,et al.:Eur J Pharmacol.1984;99(2-3):185-191
- 19) 内田渡ほか:基礎と臨床.1987;21(6):2656-2668

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大原薬品工業株式会社 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
TEL 0120-419-363 FAX 03-6740-7702
URL <https://www.ohara-ch.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 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