



不整脈治療剤

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)

日本薬局方プロパフェノン塩酸塩錠

プロノン[®]錠100mg

プロノン[®]錠150mg

Pronon[®] tab. 100mg・150mg

貯 法：気密容器、室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。



| | 100mg | 150mg |
|-------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 20300AMZ00043 | 20100AMZ00193 |
| 薬価収載 | 1991年3月 | 1989年5月 |
| 販売開始 | 1991年4月 | 1989年6月 |
| 再審査結果 | 1998年3月 | |

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】*

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

- [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 (「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。]
- ** (8) 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。]

【組成・性状】

| 販売名 | プロノン錠100mg | プロノン錠150mg | | | | |
|-------------|--|--|---|---|---|---|
| 成分・含量 (1錠中) | 日本薬局方 プロパフェノン塩酸塩 100mg | 日本薬局方 プロパフェノン塩酸塩 150mg | | | | |
| 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 | | | | | |
| 剤形・色調 | 白色のフィルムコーティング錠 | | | | | |
| 識別コード |  548 |  547 | | | | |
| 外形 | 表面 | 裏面 | 側面 | 表面 | 裏面 | 側面 |
| |  |  |  |  |  |  |
| 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。

【効能・効果】

下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか又は無効の場合
頻脈性不整脈

【用法・用量】

通常、成人にはプロパフェノン塩酸塩として1回150mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】**

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 基礎心疾患 (心筋梗塞、弁膜症、心筋症等) のある患者

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

3. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP2D6、CYP3A4及びCYP1A2で代謝される。「薬物動態」の項参照

(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 (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 (スンベブラ) | 本剤の血中濃度が上昇し、不整脈が起こるおそれがある。 | アスナプレビルのCYP2D6阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。 |

(2)併用注意（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。 |

4. 副作用

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）

(1)重大な副作用

- 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、γ-GTP等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|--------------------|---------------------------------------|-----------------|
| 循環器 ^{注1)} | 脚ブロック、動悸、胸痛 | |
| 肝臓 ^{注1)} | AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇等 | |
| 腎臓 | BUN上昇等 | |
| 血液 | 好酸球増多等 | |
| 精神神経系 | めまい・ふらつき、頭痛・頭重等 | |
| 消化器 | 嘔気・嘔吐、食欲不振、腹痛 | 軟便・下痢、便秘、腹部膨満感等 |
| 過敏症 ^{注2)} | 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。

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。（「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。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

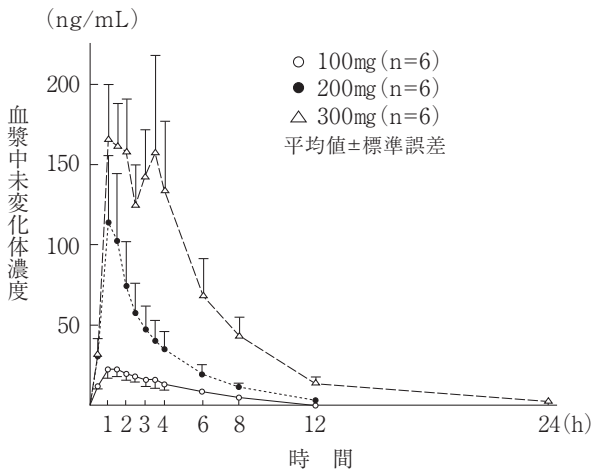
顆粒球減少症が1例、敗血症を伴う無顆粒球症が1例ずつ報告されている。無顆粒球症は8週間の投薬後に出現し、休薬後同じ期間をかけて回復したと報告されている。

- (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、尿管管に結晶析出が認められたとの報告がある。
- (5) サル、イヌ及びウサギにおいて高用量を静脈内投与すると可逆性の精子形成障害が起こることが報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人に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。²⁾



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。

2. 代謝、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。³⁾

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。⁴⁾

【臨床成績】

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。^{5～8)}

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。

【薬効薬理】

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⁹⁾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¹⁰⁾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^{11～13)}、イヌ及びネコのアドレナリン-クロロホルム不整脈¹²⁾、イヌの塩化カルシウム不整脈¹²⁾、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脈¹⁰⁾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¹⁴⁾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。¹⁵⁾

(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。¹⁴⁾

(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。¹³⁾

(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。¹²⁾

(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。¹⁶⁾

(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。¹⁷⁾

3. 交感神経β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β受容体遮断作用を示す。^{13, 18)}

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。¹⁹⁾

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。¹⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プロパフェノン塩酸塩

(Propafenone Hydrochloride)

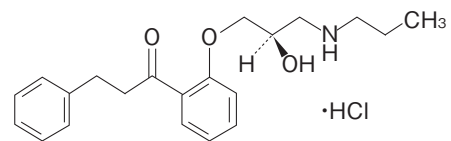
化学名：1- {2- [(2RS)-2-Hydroxy-3-(propylamino) propyloxy] phenyl} -3-phenylpropan-1-one monohydrochloride

分子式：C₂₁H₂₇NO₃・HCl

分子量：377.90

融点：172～175℃

構造式：



及び鏡像異性体

性状：プロパフェノン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

【包装】

プロノン錠100mg 100錠 (PTP)
 プロノン錠150mg 100錠 (PTP)
 1,000錠 (PTP、バラ)

【主要文献】

- 1) CAST Investigators: N. Engl. J. Med., 321 (6), 406 (1989)
- 2) 加藤貴雄ほか：臨床薬理, 17 (3), 579 (1986)
- 3) 樋口三朗ほか：基礎と臨床, 21 (9), 3949 (1987)
- 4) Botsch, S. et al.: Mol. Pharmacol., 43 (1), 120

(1993)

- 5)加藤和三ほか：臨床医薬, 3 (8), 969 (1987)
- 6)加藤貴雄ほか：臨床薬理, 18 (4), 635 (1987)
- 7)加藤貴雄ほか：臨床医薬, 5 (4), 733 (1989)
- 8)加藤和三ほか：臨床医薬, 5 (4), 755 (1989)
- 9)Hashimoto, K. et al. :Heart and Vessels, 1 (1), 29 (1985)
- 10)酒井隆ほか：心電図, 6 (3), 213 (1986)
- 11)トーアエイヨー社内資料：ラット・薬理作用
- 12)Hapke, H. J. et al. :Arzneimittel-Forschung, 26 (10), 1849 (1976)
- 13)トーアエイヨー社内資料：ラット及びモルモット・薬理作用
- 14)Watanabe, T. et al. :Environ. Med., 30, 97 (1986)
- 15)Kohlhardt, M. :Drug Dev. Eval., 1, 35 (1977)
- 16)トーアエイヨー社内資料：イヌ・薬理作用
- 17)Satoh, H. et al. :Eur. J. Pharmacol., 99 (2-3), 185 (1984)
- 18)内田渡ほか：基礎と臨床, 21 (6), 2656 (1987)
- 19)トーアエイヨー社内資料：ラット大動脈・薬理作用

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても、下記にご請求ください。

トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部

** 〒330-0834 さいたま市大宮区天沼町 2-293-3
電話 0120-387-999

