

使用上の注意改訂のお知らせ

不整脈治療剤

劇薬、処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せん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[®] Tablets 100mg・150mg

2013年2月

トアエヨー株式会社
アステラス製薬株式会社

このたび、標記の弊社製品につきまして、添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい「使用上の注意」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂の概要】

「**重大な副作用**」の項に、「肝機能障害、黄疸」を追記（薬食安通知）するとともに、「**その他の副作用**」の項に記載していた「黄疸」を削除（自主改訂）しました。

【改訂内容】

| 改訂後（下線部改訂） | | | 改訂前（点線部削除） | | |
|--|--|--------|--|--|---------------|
| 【使用上の注意】 | | | 【使用上の注意】 | | |
| 4. 副作用 省略：現行どおり (1) 重大な副作用 1) 省略：現行どおり 2) <u>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。</u> | | | 4. 副作用 省略 (1) 重大な副作用 省略 | | |
| (2) その他の副作用 | | | (2) その他の副作用 | | |
| | 0.1%～5%未満 | 0.1%未満 | | 0.1%～5%未満 | 0.1%未満 |
| 肝臓 | AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇、 Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇等 | | 肝臓 | AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇、 Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇等 | 黄疸 |

次頁に改訂理由があります。

4～5頁に改訂後の使用上の注意全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

【改訂理由】

「重大な副作用」の項に「肝機能障害、黄疸」を追記、及び「その他の副作用」の項に記載していた「黄疸」を削除

本剤の添付文書では、従来より「その他の副作用」の項に「AST (GOT) 上昇」、「ALT (GPT) 上昇」、「Al-P 上昇」、「 γ -GTP 上昇」及び「黄疸」を記載していましたが、本剤の市販後において重篤な「肝機能障害、黄疸」の症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記して注意喚起することとしました。

なお、本剤で報告されている「肝機能障害、黄疸」の症例の概要を3頁に示します。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.217」(2013年3月発行予定)に掲載されます。

流通在庫の都合により、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

肝機能障害、黄疸 症例の概要

| 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 | | 転帰 |
|-------|-----------------|----------------|---|--|----|
| 性・年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置 | | |
| 男・40代 | 心室性期外収縮 (なし) | 300 mg 61日間 | <p style="text-align: center;">肝障害、黄疸</p> 投与 39 日前 AST 32IU/L、ALT 29IU/L、 γ -GTP 76IU/L 投与開始日 心室性期外収縮に対し、本剤投与開始。 投与 56 日目 尿の濃染が発現。 (発現日) 投与 61 日目 近医受診。 (投与中止日) AST 480IU/L、ALT 1413IU/L、 γ -GTP 786IU/L と肝障害を認めた。本剤投与中止。 中止 2 日後 近医より紹介され、入院。 AST 350IU/L、ALT 1375IU/L、 γ -GTP 850IU/L 腹部 CT 実施：特に異常なし 中止 3 日後 腹部エコー実施：特に異常なし AST 362IU/L、ALT 1223IU/L、 γ -GTP 774IU/L 検査の結果、A 型、B 型、C 型、D 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、EB ウイルスによる影響は否定。 中止 6 日後 AST 369IU/L、ALT 1263IU/L、 γ -GTP 766IU/L 中止 9 日後 DLST 実施：陰性 肝機能軽快傾向を認めた。 AST 240IU/L、ALT 987IU/L、 γ -GTP 679IU/L 中止 11 日後 退院。外来フォローとなる。 中止 19 日後 AST 82IU/L、ALT 347IU/L、 γ -GTP 455IU/L 中止 40 日後 AST 29IU/L、ALT 69IU/L、 γ -GTP 201IU/L 中止 72 日後 肝障害、黄疸軽快。 AST 24IU/L、ALT 29IU/L、 γ -GTP 73IU/L | | 軽快 |

臨床検査値

| | 投与 39 日前 | 投与 中止日 | 中止 2 日後 | 中止 3 日後 | 中止 6 日後 | 中止 9 日後 | 中止 19 日後 | 中止 40 日後 | 中止 72 日後 |
|------------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| 赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | — | — | — | — | 500 | — | 462 | 490 | 481 |
| ヘモグロビン (g/dL) | — | — | — | — | 15.5 | — | 14.7 | 15.2 | 15.2 |
| ヘマトクリット (%) | — | — | — | — | 48.0 | — | 43.1 | 44.0 | 43.5 |
| 血小板 ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | — | — | — | — | 21.4 | — | 23.7 | 18.9 | 17.0 |
| 白血球数 (/ mm^3) | — | — | — | — | 4600 | — | 4900 | 5800 | 6400 |
| 好中球 (%) | — | — | — | — | 58.0 | — | 58.5 | — | — |
| 好酸球 (%) | — | — | — | — | 5.0 | — | 2.0 | — | — |
| 好塩基球 (%) | — | — | — | — | 1.0 | — | 0.4 | — | — |
| リンパ球 (%) | — | — | — | — | 33.0 | — | 35.0 | — | — |
| 単球 (%) | — | — | — | — | 2.0 | — | 4.1 | — | — |
| 総コレステロール (mg/dL) | — | — | — | — | — | — | — | — | 154 |
| CK (CPK) (IU/L) | — | — | — | — | — | — | — | 173 | 361 |
| AST (GOT) (IU/L) | 32 | 480 | 350 | 362 | 369 | 240 | 82 | 29 | 24 |
| ALT (GPT) (IU/L) | 29 | 1413 | 1375 | 1223 | 1263 | 987 | 347 | 69 | 29 |
| Al-P (IU/L) | — | — | 493 | 451 | 462 | 461 | 390 | 249 | 196 |
| γ -GTP (IU/L) | 76 | 786 | 850 | 774 | 766 | 679 | 455 | 201 | 73 |
| LDH (IU/L) | — | — | 311 | 378 | 316 | 252 | 181 | 146 | 213 |
| 総ビリルビン (mg/dL) | — | — | 4.54 | 5.77 | 5.49 | 3.55 | 1.87 | 1.02 | 0.97 |
| 血糖 (mg/dL) | — | — | — | — | 103 | — | 98 | 101 | 108 |
| BUN (mg/dL) | — | — | — | — | 14.2 | — | 17.5 | 11.7 | 14.9 |
| クレアチニン (mg/dL) | — | — | — | — | 0.86 | — | 0.84 | 0.86 | 0.80 |
| Na (mEq/L) | — | — | — | — | 139.5 | — | 142.2 | 141.1 | 140.1 |
| K (mEq/L) | — | — | — | — | 4.2 | — | 4.8 | 4.7 | 4.2 |
| Cl (mEq/L) | — | — | — | — | 99 | — | 104 | 103 | 102 |

併用薬：なし

改訂後の「使用上の注意」(~~~~部追加改訂箇所)

【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
[「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(「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。「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。

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 (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 (テラピック) | 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。 |
| β 遮断剤 メプロロール 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。 |
| ジゴキシシン | ジゴキシシンの作用を増強し、ジゴキシシンの中毒症状があらわれることがある。 | 本剤がジゴキシシンの腎排泄を抑制し、血中ジゴキシ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。 |

改訂後の「使用上の注意」(〰〰〰部追加改訂箇所)

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。

(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。

(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。

 製造販売
トアエー株式会社
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地

 販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号