

## △プロノン錠 [内]

【重要度】★【TDM】 【一般製剤名】プロパフェノン塩酸塩 (U) Propafenone Hydrochloride 【分類】不整脈治療剤 [クラス Ic]

【単位】△100mg・△150mg/錠

【常用量】450mg/日 [100mg 錠は高齢者等への初期用量等、用量調節用として用いる]

【用法】分3 食後

【透析患者への投与方法】血中濃度上昇のおそれあり少量から慎重投与 (1)

【その他の報告】減量の必要なし (3) 減量の必要はないと思われるが、吸収率の変動、非線形動態、活性代謝物の5-OH 体のPKに注意し、300mg/日で開始 (5) 未変化体に比べて5-OH 体濃度の個人差は小さい (古久保拓, 他: 第8回日本腎臓病薬物療法学会年会 2014)

【PD】PD 患者でのPK データ (Poirier JM, et al: Clin Nephrol 1992 PMID: 1424311)

【保存期CKD 患者への投与方法】減量の必要なし (3,12)

【その他の報告】Ccr<50mL/min : 投与間隔8~24hr に設定 (10) 重篤な腎機能障害のある患者では血中濃度上昇のおそれあり少量から慎重投与 (1)

血中濃度には個体差があるが、Ccr 30mL/min 未満では代謝物を含めた血中濃度が上昇する傾向にある (上野山庄一, 他: Jpn Circ J 55(Suppl 3): 502-3, 1991)

腎機能は単回静注投与でのPK に影響しない (Burgess E, et al: J Clin Pharmacol 29: 112-3, 1989)

腎障害患者への1mg/kg 静注は有効で安全であった (Napoli C, et al: Am J Ther 4: 130-3, 1997)

【特徴】Ic 群の抗不整脈薬。少量ではIa の特性もある。心抑制は軽微で抗コリン作用、中枢作用等の副作用はほとんど認められていない。陰性変力作用あり。心臓以外の副作用は少ない。

【主な副作用・毒性】心室頻拍、心室細動 (TdP)、洞停止、脚ブロック、房室ブロック、徐脈、消化器症状など。中毒には対症療法で行い、重炭酸Na 点滴が有効 (Yeung A, et al: Can J Cardiol 26: 209-10, 2010)

【安全性に関する情報】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に患者に十分に説明する (1) 非選択的β遮断作用を有し、COPD/BA 例に要注意 (1)

【モニターすべき項目】ECG

【吸収】95%以上で食物の存在下で上昇 (11) リファンピシン併用でF が30%から4%に低下する (Dilger K, et al: Clin Pharmacol Ther 67: 512-20, 2000)

【F】4.82% (1) 5~12% (10) 4.82% (1) 初回通過効果を受け、慢性投与により増大する (11) 12~100% (15) 15.5% (Vozeh S, et al: Eur J Clin Pharmacol 38: 509-13, 1990) 90%以上吸収されるが初回通過効果によりF は5~50% (U) 食事と用量依存的にF は増大する (U) 透析患者の300mg 単回投与時48% (Burgess ED and Duff HJ: Pharmacotherapy 9: 331-3, 1989 PMID: 2813154)

【tmax】1~3.5hr (U) 2~3hr (11) 1.3~1.8hr (1)

【代謝】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 (1) P-gp の基質 (1) 肝臓でCYP2D6 により5位が水酸化、CYP3A4, 1A2 でN-脱アルキル化される (1,U) CYP2D6 によって5-水酸化され、CYP3A4 によってN-脱アルキル化される (9) 5-OH 体とN-脱プロピル体に代謝され、これらはプロパフェノンと同等の抗不整脈活性を持っているがプロパフェノン濃度の20%以下しか存在しない (U) 5-OH 体の活性は未変化体と同程度 (1, Hii JT, et al: Clin Pharmacokinet 21: 1-10, 1991) PM 患者の代謝速度が遅い (U) R 体の消失は速やか。長期投与によりEM では代謝が飽和し親化合物の蓄積が起こる (Hii JT, et al: Clin Pharmacokinet 21: 1-10, 1991) R 体はS 体のCYP1A2 による代謝を阻害する (Zhou Q, et al: Pharmazie 58: 651-3, 2003) 5-OH 体には活性がある (Franqueza L, et al: Br J Pharmacol 125: 969-78, 1998) 肝代謝の飽和により非線形動態をとる (Komura H and Iwaki M: Drug Metab Dispos 33: 726-32, 2005) 未変化体の血中濃度はCYP2D6 多型の影響を受け、IM とPM で上昇する [5-OH 体は評価されていない] (Morike K, et al: Clin Pharmacol Ther 84: 104-10, 2008) CYP2D6 の遺伝的多型によりCL が影響を受ける (Su Y, et al: Can J Physiol Pharmacol 2016 PMID: 27203132)

【排泄】尿中未変化体排泄率0.06% [po, 48hr まで] (1) 1%以下 (12,15) 0% (14) 尿中回収率38% [po, 48hr まで] (1,U) 代謝物の胆汁排泄が飽和するため非線形薬物動態を示す (Vozeh S, et al: Eur J Clin Pharmacol 38: 509-13, 1990) 糞便中に代謝物として53%回収 (U) 尿中に5-水酸化体として1.3%、5-水酸化体の抱合体としては14%回収 [po, 48hr まで] (1) 未変化体とN-脱アルキル体はP-gp の基質ではないが、水酸化体は基質となる (Bachmakov I, et al: Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 371: 195-201, 2005)

【CL】12~15mL/min/kg (15) 963mL/min (Vozeh S, et al: Eur J Clin Pharmacol 38: 509-13, 1990) CL/F=29L/min [F が小さい] (1) 腎障害や肝障害で影響されない [症例] (Seto W, et al: Ann Pharmacother 33: 957-9, 1999)

【非腎CL/総CL】100% (10)

【t1/2】2~3hr (1) EM 2~10hr (U) 2~4.1hr (2) 2.2~9.5hr (10) 平均3.6hr [2.4~10hr] で慢性投与により延長する (11) 5hr (14) 6hr (15) PM 10~32hr

(U) 2.5~3.6hr でアセチル化能に依存 (12) 【透析患者のt1/2】正常よりやや延長 (2) 正常と同じ (6) 7~20hr (10)

【蛋白結合率】97% (U) 76.5~88.7% [vivo] (1) 88.7~90% (6) 80%以上 (11) AAG と結合 (Hii JT, et al: Clin Pharmacokinet 21: 1-10, 1991) 95%以上 (12) 肝障害時には88%に低下する (U)

【Vd】266L/man [iv] (1) 3.7L/kg (1) 252L/man (U) Vc=1.1L/kg (U) 3L/kg (12) 3.6L/kg、臓器親和性が高く、肺や肝に蓄積するが髄内にはほとんど移行しない (11) 3L/kg (14)

【MW】377.90

【透析性】除去率0% (15) 20~50% (6) 未変化体はPD, HD で除去されない (1) 5-OH 体には一部透析性がある (1, 中村雄二, 他: 透析会誌 24: 857, 1991) 持続的血液ろ過でも除去されない (Seto W, et al: Ann Pharmacother 33: 957-9, 1999) 除去は促進されない (Burgess ED and Duff HJ: Pharmacotherapy 9: 331-3, 1989)

PMID: 2813154)

【TDMのポイント】有効血中濃度域 100~1100ng/mL (15) 50~1000ng/mL (未変化体) 50~1500ng/mL (2つの活性代謝物を含む)。採血は投与開始5~7日以降の投与後2時間のピーク値を測定する。非線形の薬物動態を示すため増量する際には徐々に増量する (Vozeh S, et al: Eur J Clin Pharmacol 1990 PMID: 2379537) 中毒症状として昏睡、痙攣、心毒性が発現した症例の9~10hr後の血中濃度が1.26  $\mu$ g/mL [代謝物未検出] (Ovaska H, et al: J Med Toxicol 6: 37-40, 2010) 失神、wide QRS, LVEFの低下を発現したアルコール性肝障害を合併した症例 (Samaan RA, et al: Tex Heart Inst J 37: 476-479, 2010)

【OW係数】40 (11) 68.3 [クロロホルム系pH7-11], アルカリ側で有機層に分配 (1) 【pKa】9.56

【相互作用】リトナビル、ミラベグロンとの併用禁忌 (1) ワルファリンの代謝を阻害し作用を増強させる (1) メトプロロールの代謝を阻害してメトプロロールの血中濃度が2~5倍に上昇 (1) P-gp阻害によりジゴキシンの血中濃度が上昇 (1) プロプラノロールの4-水酸化阻害 (2D6)によりプロプラノロールのC<sub>ss</sub>を213%上昇させる (Turkkonen T, et al: Clin Pharmacol Ther 76: 639, 2004) 併用によりメトプロロールの血中濃度が上昇する (Duricova J, et al: Can Fam Physician 59: 373-5, 2013) CYP2D6で代謝されるミルタザピン併用により徐脈、QT延長が出現 (Rajpurohit N, et al: S D Med 67: 137-9, 2014) ベラパミル併用によりBAが増大する (5) リファンピシムによりN-脱アルキル化やグルクロン酸抱合によるクリアランスは上昇するが、5-水酸化体への変換は誘導されない (Dilger K, et al: Clin Pharmacol Ther 67: 512-20, 2000) P-gpを介するジゴキシン輸送の阻害作用は未変化体、5-水酸化体、N-脱アルキル体の順に強い (Bachmakov I, et al: Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 371: 195-201, 2005) CYP2D6阻害剤により $\beta$ 遮断作用や中枢毒性が発現する可能性があり、CYP2D6のPMならCYP1A2の寄与が大きくなりフルボキサミンとの相互作用に注意 (Hemeryck A, et al: J Clin Psychopharmacol 20: 428-34, 2000) ベラパミル併用でCL/Fは低下 (古久保拓, 他: 第8回日本腎臓病薬物療法学会年会 2014)

【主な臨床報告】CABG後のAfのリズムコントロールにアミオダロンと同等の効果 (Nemati MH, et al: Korean J Thorac Cardiovasc Surg 49: 177-84, 2016 PMID: 27298795)

【備考】構造的にプロプラノロールに類似しており、代謝物よりも未変化体で $\beta$ 遮断作用が強く、CYP2D6のPMではEMに比べて $\beta$ 遮断作用が強く認められる (Lee JT, et al: N Engl J Med 322: 1764-7, 1990)

【更新日】20241107

---

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。