

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成



剤形	注射剤(アンプル)
製剤の規制区分	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)
規格・含量	1管(2mL)中ベラパミル塩酸塩 5mg 含有
一般名	和名:ベラパミル塩酸塩 洋名:Verapamil Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日:2007年2月14日 薬価基準収載年月日:2007年6月15日 発売年月日:1985年12月18日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元:エーザイ株式会社 提携:マイランN.V.グループ
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX03-5229-0720 <a href="http://www.eisai.co.jp">http://www.eisai.co.jp</a>

本IFは2015年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行なわれた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自ら評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

〔IF の様式〕

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### 〔IF の作成〕

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するのと IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 〔IF の発行〕

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分に留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
  - (1) 和名…………… 2
  - (2) 洋名…………… 2
  - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
  - (1) 和名 (命名法)…………… 2
  - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
  - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2
7. CAS登録番号…………… 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 3
  - (1) 外観・性状…………… 3
  - (2) 溶解性…………… 3
  - (3) 吸湿性…………… 3
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 3
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 3
  - (6) 分配係数…………… 3
  - (7) その他の主な示性値…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
  - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 5
  - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等…………… 5
  - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 5
  - (2) 添加物…………… 5
  - (3) 電解質の濃度…………… 5
  - (4) 添付溶解液の組成及び容量…………… 5
  - (5) その他…………… 5
3. 注射剤の調製法…………… 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 5

5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
6. 溶解後の安定性…………… 6
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 6
8. 生物学的試験法…………… 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 6
11. 力価…………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 7
14. その他…………… 7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 8
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 8
  - (2) 臨床効果…………… 8
  - (3) 臨床薬理試験…………… 9
  - (4) 探索的試験…………… 9
  - (5) 検証的試験…………… 9
    - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 9
    - 2) 比較試験…………… 9
    - 3) 安全性試験…………… 9
    - 4) 患者・病態別試験…………… 9
  - (6) 治療的使用…………… 9
    - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)…………… 9
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 9

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 10
2. 薬理作用…………… 10
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 10
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 10
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 10

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 11
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 11
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 11
  - (3) 臨床成績で確認された血中濃度…………… 11
  - (4) 中毒域…………… 11
  - (5) 食事・併用薬の影響…………… 11

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	11
2. 薬物速度論的パラメータ	12
(1) 解析方法	12
(2) 吸収速度定数	12
(3) バイオアベイラビリティ	12
(4) 消失速度定数	12
(5) クリアランス	12
(6) 分布容積	12
(7) 血漿蛋白結合率	12
3. 吸収	12
4. 分布	12
(1) 血液-脳関門通過性	12
(2) 血液-胎盤関門通過性	12
(3) 乳汁への移行性	13
(4) 髄液への移行性	13
(5) その他の組織への移行性	14
5. 代謝	15
(1) 代謝部位及び代謝経路	15
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の 分子種	15
(3) 初回通過効果の有無及び その割合	15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
(5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ	15
6. 排泄	16
(1) 排泄部位及び経路	16
(2) 排泄率	16
(3) 排泄速度	16
7. トランスポーターに関する情報	17
8. 透析等による除去率	17

## VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	21
7. 相互作用	21
(1) 併用禁忌とその理由	22
(2) 併用注意とその理由	22
8. 副作用	24

(1) 副作用の概要	24
(2) 重大な副作用と初期症状	24
(3) その他の副作用	24
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床 検査値異常一覧	24
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	25
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	25
9. 高齢者への投与	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
11. 小児等への投与	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	26
14. 適用上の注意	26
15. その他の注意	26
16. その他	26

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	27
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	27
(2) 副次的薬理試験	27
(3) 安全性薬理試験	27
(4) その他の薬理試験	27
2. 毒性試験	27
(1) 単回投与毒性試験	27
(2) 反復投与毒性試験	28
(3) 生殖発生毒性試験	28
(4) その他の特殊毒性	28

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
(1) 薬局での取扱い上の 留意点について	29
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	29
(3) 調剤時の留意点について	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30

---

11. 薬価基準収載年月日	30
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30

## XI. 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32

## XIII. 備考

その他の関連資料	34
〈別表〉	35

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ワソラン注の主成分であるベラパミル塩酸塩は、1962年ドイツのHaasらにより初めて報告された。Haasらはパパペリンの合成中にベラパミルを発見し、ベラパミルが血管平滑筋を弛緩させ、その作用がパパペリンよりも強力であることを見出した。当時はベラパミルはイプロベラトリルという名前で呼ばれていた。

1963年にドイツのクノール社がIsoptin<sup>®</sup>の商標で冠拡張剤・抗狭心症剤として発売し、1965年9月には日本でエーザイがワソラン錠（現. ワソラン錠 40mg）として発売した。

1966年には現在のワソラン注の効能である不整脈に対する有効性を、ドイツのBenderらが報告している。ベラパミルの主作用であるCa<sup>++</sup>拮抗作用は1969年にドイツのフライブルグ大学Fleckensteinらがベラパミル、D-600（ベラパミルの誘導體Gallopamil）及びprenylamineが従来の心臓作用薬とは異なる新しい作用機序、すなわちCa<sup>++</sup>拮抗作用を有すると報告し、世界中の注目を集めた。

ベラパミルの抗不整脈作用については、Vaughan Williamsらが全く新しい作用機序を有する抗不整脈剤としてClass IV（Ca<sup>++</sup>拮抗剤）に分類したことから改めて研究が世界的に行われ、ワソラン注は発作性上室性頻脈、特に発作性上室性頻拍に速効的かつ発作停止率が高いことが注目された。

エーザイでは1976年からワソラン注の検討を開始し、1979年カナダ、1981年米国に続いて、1985年日本で発売された。その後、再審査期間（1985年11月～1991年11月）に実施した製造販売後調査により、「頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）」に対する有用性が確認され、1993年9月に再審査結果が通知された。

なお、医療事故防止対策に伴い販売名が変更され、「ワソラン注」は「ワソラン静注 5mg」の名称で2007年2月に製造販売承認された。

本剤は日本の小児不整脈治療において不可欠な薬剤として、2009年6月日本小児循環器学会より小児適応追加の要望が提出された。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討された結果、2010年「医療上の必要性に係る基準」に該当し、医療上の必要性が高いと評価され、「公知申請への該当性」が妥当であると判断されたことを受けて、小児の頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）に対する承認事項（用法・用量）の一部変更承認申請を行い、2011年5月に承認された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は、Ca<sup>++</sup>拮抗剤（slow channel blocker）としては初めて不整脈の治療に応用されたベラパミル塩酸塩の注射剤である。

心筋、特に房室結節細胞内へのCa<sup>++</sup>の流入抑制により、選択的に房室結節の伝導時間と不応期を延長させる。

本剤は、発作性上室性不整脈の停止や心室レートのコントロールに対する優れた有用性が二重盲検試験により確認されている。

ベラパミルはCa<sup>++</sup>拮抗作用に基づく冠動脈拡張作用や血圧降下作用を有するが、房室結節のCa<sup>++</sup> slow inward currentを抑制して抗不整脈作用を示すという点で、ジヒドロピリジン系のCa<sup>++</sup>拮抗剤と異なる。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ワソラン<sup>®</sup> 静注 5mg

#### (2) 洋名

Vasolan<sup>®</sup> for Intravenous Injection 5mg

#### (3) 名称の由来

冠血管を拡張するもの (Vasodilator) より名づけた。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ベラパミル塩酸塩 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

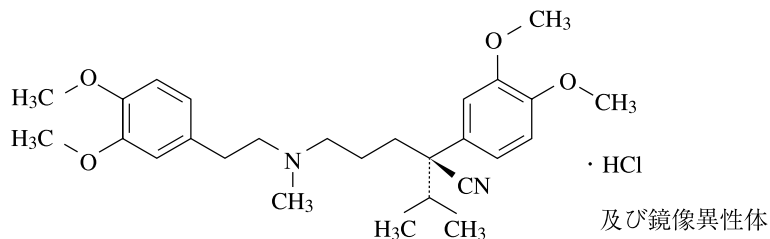
Verapamil Hydrochloride (JAN)

Verapamil (INN)

#### (3) ステム

冠拡張剤、ベラパミル誘導体：-pamil

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · HCl

分子量：491.06

### 5. 化学名 (命名法)

(2*RS*)-5-[(3, 4-Dimethoxyphenethyl) methylamino]-2-(3, 4-dimethoxyphenyl)-2-(1-methylethyl) pentanenitrile monohydrochloride (IUPAC 命名法による)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：Ea-0103-027

別名：塩酸イプロベラトリル

### 7. CAS登録番号

152-11-4



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

本品はメタノール、酢酸（100）又はクロロホルムに溶けやすく、エタノール（95）又は無水酢酸にやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

溶 媒	本品 1g を溶かすのに必要な溶媒の mL 数
メ タ ノ ー ル	5
酢 酸 (100)	7
ク ロ ロ ホ ル ム	3
エ タ ノ ー ル (95)	25
無 水 酢 酸	20
水	35
ジエチルエーテル	10,000 以上

##### (3) 吸湿性

本品は吸湿性を示さない。（本品 1g を秤量びんに量り、これを相対湿度 50%～91% のガラス密閉容器に入れ、37℃ で 1 週間放置したところほとんど吸湿を示さなかった。）

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：141～145℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa = 8.89 (25℃、イオン強度 0.01) 液－液分配法

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

###### 1. 旋光性

旋光性を示さない（ラセミ体）

###### 2. 紫外可視吸収スペクトル

本品の 0.01mol/L 塩酸試液溶液（1 → 50000）につき、吸収スペクトルを測定するとき、波長 227～231nm 及び 276～280nm に吸収の極大を示す。

###### 3. 比吸光度（0.1mol/L 塩酸試液）

$E_{1cm}^{1\%} = 325$  (228nm)

$E_{1cm}^{1\%} = 114$  (278nm)

###### 4. 溶液の液性

pH：4.5～6.5（5%水溶液）

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

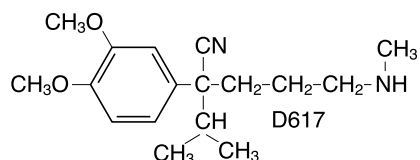
##### (1) 安定性

温度、湿度に安定であるが光に不安定である。

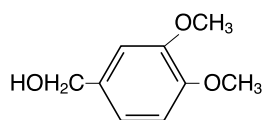
直射日光下 1 カ月放置で含量低下は認めないが、外観変化（淡褐色化）が認められた。

##### (2) 加速変化試験による主な反応生成物

ベラパミル塩酸塩は水溶液中で光分解し、アミン部の C-N 結合の開裂を起こす。主分解物として次のものが確認されている。



1-Isopropyl-1-N-methylpropylamino-(3,4-dimethoxyphenyl) acetonitrile



3, 4-Dimethoxybenzyl alcohol

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局ベラパミル塩酸塩の確認試験法による

#### 4. 有効成分の定量法

日局ベラパミル塩酸塩の定量法による

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

本剤は、1管（2mL）中にベラパミル塩酸塩 5mg を含有する無色澄明の液である。

#### (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：4.5～6.5

浸透圧比：約 1（0.9%生理食塩液に対する比）

動粘度：1.1364mm<sup>2</sup>/s（at 20℃）

粘度：1.1520mPa・s

比重：約 1.016

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は 1管（2mL）中にベラパミル塩酸塩 5mg を含有する。

#### (2) 添加物

添加物	1管（2mL）中の分量
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
D-ソルビトール	100mg

#### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当資料なし

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

ワソラン静注 5mg

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果	
長期保存	室温	褐色ガラスアンプル+ 紙箱	36ヶ月	性状 pH 含量	いずれの試験項目においても 変化なし。	
開封後	光	褐色ガラスアンプル	500lx	3ヶ月 (108万 lx・hr)	性状 pH 含量	いずれの試験項目においても 変化なし。
			1000lx	3ヶ月 (216万 lx・hr)		
			2000lx	3ヶ月 (432万 lx・hr)		
		無色ガラスアンプル	500lx	3ヶ月 (108万 lx・hr)		含量低下、その他の試験項目 には変化なし。
			1000lx	3ヶ月 (216万 lx・hr)		
			2000lx	3ヶ月 (432万 lx・hr)		

### 6. 溶解後の安定性

該当資料なし

### 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

本剤はアルカリ性 (pH 7.38 以上) で白濁するので、アルカリ性薬剤との配合には注意を要する。本剤と他剤の配合変化の詳細については、巻末の別表「ワソラン静注 5mg 配合試験成績一覧」に示した。

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. ライネッケ塩による沈殿反応
2. 紫外可視吸光度測定法

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

---

### 11. 力価

該当しない

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.-2.- (2) 加速変化試験による主な反応性生成物」の項参照。

### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

### 14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）

### 2. 用法及び用量

成人：

通常、成人には1回1管（ベラパミル塩酸塩として5mg）を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：

通常、小児にはベラパミル塩酸塩として1回0.1~0.2mg/kg（ただし、1回5mgを超えない）を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

#### (2) 臨床効果

##### 1. 有効率及び発作停止率

二重盲検試験及び一般臨床試験における有効率は81.6%（288/353）である。疾患別の有効率及び発作停止率は下表のごとくである

	有効率(%)		発作停止率(%)	
	二重盲検試験	一般臨床試験	二重盲検試験	一般臨床試験
発作性 上室性頻拍	93.5% (43/46)	84.7% (194/229)	76.1% (35/46)	85.7% (84/98)
発作性 心房細動	60.7% (17/28)	66.7% (18/27)	3.6% (1/28)	12.5% (2/16)
発作性 心房粗動	71.4% (5/7)	68.8% (11/16)	14.3% (1/7)	25.0% (3/12)

注) 一般臨床試験の停止率算出は、停止時間が明示されている症例のみを集計した。

(①②③④⑤)

##### 2. 発作停止までの経過

(1) 発作が停止した症例の静注開始から発作停止までの時間別分布は下表のごとくである。

停止までの時間	二重盲検試験	一般臨床試験
5分以下	51.4% (19/37)	65.2% (58/89)
10分以下	89.2% (33/37)	87.6% (78/89)
10分以上	100.0% (37/37) (20分以内)	100.0% (89/89)

(2) 不整脈停止の過程で洞停止、一過性心停止、心室性期外収縮等の発現や心房細動、心房粗動への移行があらわれることがある。

(⑥)

## V. 治療に関する項目

---

### (3) 臨床薬理試験

健康成人男子を対象に 2.5mg、5mg、10mg を 5%ブドウ糖で希釈し 4~5 分かけて静脈内投与したところ、血圧、心拍数、PQ 時間の延長などの心電図変化について、各投与量群に一定の傾向は認められず、用量反応も明らかではなかった。臨床化学検査の結果に薬物による影響は認められなかった。

### (4) 探索的試験

該当資料なし

なお、用量は二重盲検試験を含む一般臨床試験の発作性上室性頻脈に有効であった用量とした。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験

発作性上室性頻拍（誘発発作含む）、発作性心房細動、発作性心房粗動 155 例に対して、プラセボ（74 例）との二重盲検比較試験によりベラパミル塩酸塩注射剤（81 例）の有効性を検討した。

その結果、本剤はプラセボと比較して「改善以上」で有意（ $p < 0.001$ ）な差が認められた。 (5)

#### 3) 安全性試験

該当資料なし

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ジルチアゼム、ニフェジピン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位

心筋、刺激伝導系、血管平滑筋

作用機序

細胞外液  $Ca^{++}$  の細胞内流入阻止に基づく  $Ca^{++}$  拮抗作用である。 (7)

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. $Ca^{++}$ 流入を抑え、抗不整脈作用を示す

モルモット及びウサギの摘出心筋を用いた実験において、slow channel を通る  $Ca^{++}$  の流入を抑制することが確認されている。また、麻酔イヌを用いた実験で、特に房室結節に作用して房室伝導系の有効不応期、機能的な不応期を延長させ、房室伝導を遅延させる。 (8)(9)(10)

##### 2. ノルアドレナリンや電気刺激による実験的不整脈を抑制する

(1) イヌ摘出心筋を用いた実験において、ノルアドレナリンの房室結節への局所投与によって誘発される上室性頻拍を消失又は著明に軽減する。 (11)

(2) 麻酔イヌを用いた実験において、電気刺激によって誘発された心房細動時の心室レートを有意に減少させる。 (10)

##### 3. 冠状動脈や末梢血管を拡張する

イヌ摘出心筋や麻酔イヌを用いた実験において、冠状動脈を含む血管平滑筋の興奮-収縮連関を抑制し、冠血流量を増加し、末梢血管抵抗を減少する。 (12)(13)

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

50~200ng/mL

(14)(15)(16)(17)(19)

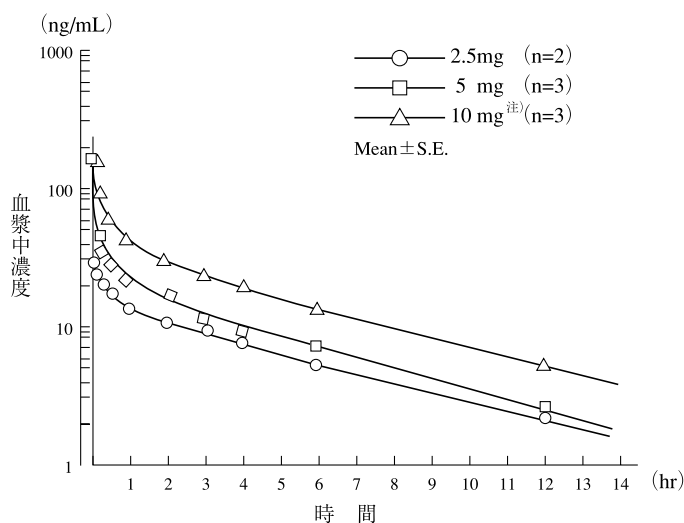
ただし、130~150ng/mL以上でⅡ度房室ブロックを起こす可能性がある。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

静注直後

#### (3) 臨床成績で確認された血中濃度

健康成人男子 2 ないし 3 名にベラパミル塩酸塩として 2.5mg、5mg、10mg<sup>注)</sup> 単回静脈内投与した際、血漿中濃度は急速に低下し、投与後 15 分以内に最高血漿中濃度の 1/2~1/4 に低下した。半減期及び血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は下表のごとくである。 (18)



ベラパミル塩酸塩単回静脈内投与後の血漿中濃度

静注 (4~5 分間) 後のベラパミルの半減期、AUC 値

投与量	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	$t_{1/2\gamma}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)
2.5mg	2.2	26.2	4.2	93.9
5.0mg	1.0 ± 0.2	32.3 ± 13.8	4.0 ± 0.7	140.6 ± 2.4
10.0mg <sup>注)</sup>	2.1 ± 0.4	30.3 ± 7.9	4.0 ± 0.1	278.5 ± 19.8

Mean ± S.E., n = 2~3

注) 成人の承認用法・用量は「ベラパミル塩酸塩として 5mg を必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5 分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する」である。

健康成人男子 3 名にベラパミル塩酸塩 5mg を 5 分間で静脈内投与した時の投与終了直後の血漿中未変化体濃度は 168.0 ± 11.2ng/mL (Mean ± S.E.) であった。 (18)

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当しない

#### (3) バイオアベイラビリティ

該当しない

#### (4) 消失速度定数

約  $0.6\text{hr}^{-1}$  (3コンパートメントモデルによる)

#### (5) クリアランス

500~1,257mL/min

(19)(20)

#### (6) 分布容積

2.5~6.8L/kg

(19)(21)

#### (7) 血漿蛋白結合率

*In vitro*におけるヒト血漿蛋白との結合率は、 $93.7 \pm 0.7\%$  (Mean  $\pm$  S.E.) であった。

### 3. 吸収

注射部位より吸収される。

### 4. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

〈参考〉

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ベラパミル塩酸塩 (3mg/kg) を静脈内に投与すると、投与3分後の脳内放射能濃度は血液中濃度の約3倍であった。しかし、30分後は血液中濃度の1/2、5.5時間以降の脳内放射能濃度は検出されなかった。

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

〈参考〉

妊娠14日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -ベラパミル塩酸塩 (1mg/kg) を静脈内投与すると、胎児中の放射能濃度は母体血液の1.2倍 (投与30分後) 及び2.5倍 (4時間) であったが、12時間以降は検出されなかった。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 乳汁への移行性

〈参考〉外国人のデータ

Andersen (1983) によると、母体にベラパミル塩酸塩 1日 240mg (80mg×3) を経口投与し、出産後 3~5 日の間に 5 回採乳と採血を同時に行ったところ、母乳中ベラパミル濃度の平均は、母体血中濃度の平均の 23% で、乳汁中総排泄量は投与量の 0.01% 以下であった。新生児の血中ベラパミル濃度は生後 4 日目で 2.1ng/mL であったが、服用中止 38 時間後では 1ng/mL 以下で、検出されなかった。一方、Inoue ら (1984) によると、母体にベラパミル塩酸塩を 1日 320mg<sup>注)</sup> (80mg×4) 経口投与した場合、母乳中ベラパミル濃度と母体血中ベラパミル濃度はほぼ同様に推移し、乳汁中最高濃度は 300ng/mL にも達した。Andersen の報告では乳汁中濃度が約 30ng/mL のとき乳児血中濃度が 2.1ng/mL となっており、この比率を乳汁中濃度 300ng/mL にあてはめると、乳児血中濃度は 20ng/mL に達すると Inoue らは推定し、ベラパミル服用中は授乳をすべきではないと述べている。ところがその後、ベラパミルの乳児血中濃度は血中濃度の約 60% であり、乳児の摂取量は母体への投与量の 0.5% 未満と推定され、この量では、服薬中に授乳を禁止する必要はないとの報告 (Miller, 1986) (Anderson, 1987) が発表されている。

しかし、ベラパミルが乳汁中に移行することは明らかであるから、その量の大小にかかわらずベラパミルを投与されている母親は授乳を避けるべきであり、使用上の注意にもそのように記載している。

注) 経口剤の承認用法・用量は「頻脈性不整脈 (心房細動・粗動、発作性上室性頻拍) の場合は、通常成人、ベラパミル塩酸塩として 1回 40~80mg を 1日 3 回経口投与する。通常、小児には、ベラパミル塩酸塩として 1日 3~6mg/kg (ただし、1日 240mg を超えない) を、1日 3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。狭心症、心筋梗塞 (急性期を除く)、その他の虚血性心疾患の場合は、通常成人、ベラパミル塩酸塩として 1回 40~80mg 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。」である。

〈参考〉

分娩後 12 日目のラットに <sup>14</sup>C-ベラパミル塩酸塩 (1mg/kg) を静脈内投与すると、乳汁中の放射能濃度は 1 時間後で血中濃度の 5.3 倍であった。以後低下し、8 時間後には血液中濃度と同等となった。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) その他の組織への移行性

〈参考〉

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ベラパミル塩酸塩を静脈内投与 ( $3\text{mg}/\text{kg}$ ) すると、投与3分後の放射能濃度は肺、副腎、腎、心、脾の順に高く、血中濃度に対する比率はそれぞれ、50、35、19、16、16倍であった。5.5時間以降は胃を除く消化管及び肝が高い放射能濃度を示した。なお、体組織への蓄積性は認められなかった。モルモットに  $^{14}\text{C}$ -ベラパミル塩酸塩を静脈内投与した時も同様の傾向を示した。

ラットにおける  $^{14}\text{C}$ -ベラパミル塩酸塩静脈内投与 ( $3\text{mg}/\text{kg}$ ) 時の組織中放射能濃度

組織 \ 時間	3分	30分	5.5時間	12時間	7日
脳	3.52 ± 1.26	0.31 ± 0.03	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
心臓	16.92 ± 3.76	1.95 ± 0.24	0.10 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.00 ± 0.00
肺	52.84 ± 9.35	27.79 ± 11.21	1.51 ± 0.32	0.18 ± 0.03	0.12 ± 0.07
肝臓	4.47 ± 0.75	6.13 ± 0.41	2.64 ± 0.31	1.92 ± 0.30	0.11 ± 0.02
脾臓	2.51 ± 0.98	6.78 ± 1.68	0.33 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.09 ± 0.04
脾臓	16.34 ± 3.29	6.40 ± 0.74	0.30 ± 0.01	0.20 ± 0.12	0.02 ± 0.01
腎臓	20.00 ± 2.96	7.42 ± 0.63	0.51 ± 0.07	0.17 ± 0.01	0.05 ± 0.02
副腎	36.72 ± 3.43	5.98 ± 2.87	0.38 ± 0.04	0.10 ± 0.01	0.02 ± 0.01
睾丸	0.73 ± 0.10	0.74 ± 0.02	0.16 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00
血管	5.29 ± 1.75	0.43 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.02
筋	1.48 ± 0.30	0.61 ± 0.20	0.06 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.01
脂肪	0.98 ± 0.42	1.62 ± 0.34	0.54 ± 0.26	0.18 ± 0.03	0.01 ± 0.00
胃	4.21 ± 1.09	3.43 ± 0.25	0.17 ± 0.05	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.02
空腸	3.98 ± 0.94	5.68 ± 2.10	6.08 ± 2.22	2.11 ± 0.70	0.02 ± 0.01
直腸	5.74 ± 1.40	9.86 ± 3.06	5.40 ± 1.92	2.06 ± 1.05	0.13 ± 0.13
盲腸	2.60 ± 0.37	3.09 ± 0.60	16.94 ± 6.78	9.97 ± 0.76	0.79 ± 0.78
血液	1.05 ± 0.19	0.65 ± 0.03	0.11 ± 0.00	0.07 ± 0.00	0.01 ± 0.00

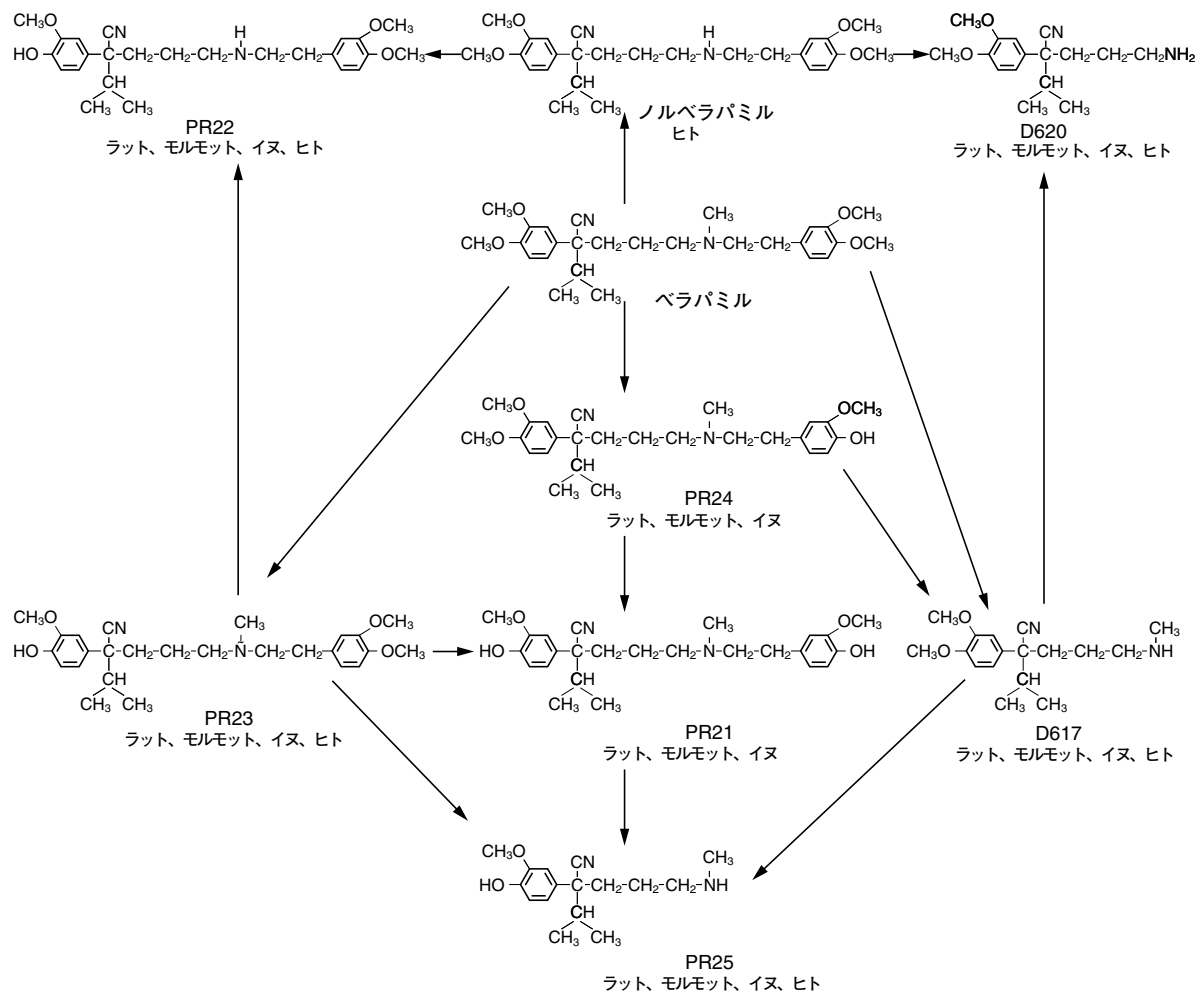
(Mean ± S.E., n = 3) ( $\mu\text{g equiv.}/\text{g}$  or  $\text{mL}$ )

## VII. 薬物動態に関する項目

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

ラット、モルモットの尿、胆汁中及びヒトの尿中から図のような代謝物が同定された。これらの代謝は主に肝のミクロソームで行われると思われ、主としてO-脱メチル化とN-脱アルキル化であった。O-脱メチル体はそのほとんどがグルクロン酸抱合体であった。ヒトの尿中ではD617が最も多かった。(22)



#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

ベラパミルの代謝に関わる酵素 (CYP450 等) の分子種を同定するために実施した、ヒト肝ミクロソームとベラパミルの培養実験の結果、代謝物 D-617 生成の分子種は、CYP3A4 と CYP1A2、ノルベラパミル生成の分子種は、CYP3A4 であった。

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

ノルベラパミルにはベラパミルの約 1/5 の抗不整脈作用が認められている。

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

$t_{1/2}$  = 7~8 時間でベラパミルより長い。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

尿及び糞

〈参考〉

ラット及びモルモットにおける主排泄経路は胆汁であった。

$^{14}\text{C}$ -ベラパミル塩酸塩をラットあるいはモルモットに静脈内投与すると、2日後までに投与放射能の大部分が排泄された。7日後までの排泄率は、尿中へ10%（ラット）及び12%（モルモット）、糞中へはいずれの動物も86%であった。

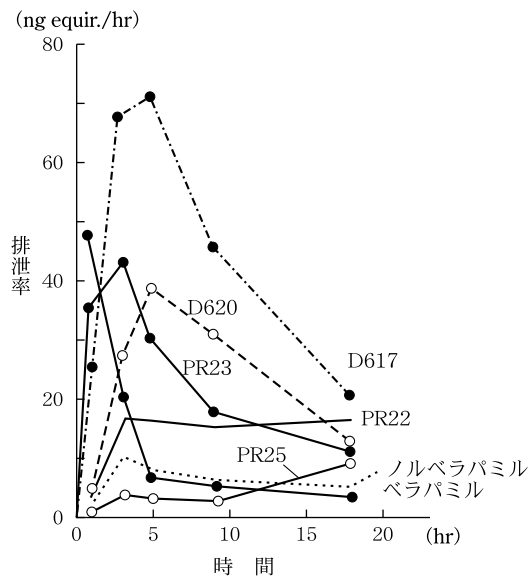
24時間後には尿中に6%、糞中に63%が排泄された。さらにラットに5日間連続投与した場合、最終投与24時間後に累積投与量の92.8%（尿中に12.5%、糞中に80.3%）が排泄された。

#### (2) 排泄率

ベラパミル及び代謝物の尿中排泄率は、24時間までに投与量の23.7%であった。

#### (3) 排泄速度

健康成人男子にベラパミル塩酸塩  $10\text{mg}$ <sup>注)</sup> を静脈内投与した時の未変化体及び代謝物の尿中排泄速度を図に示す。未変化体の排泄速度は投与1時間までが、最も高かった。代謝物の排泄速度は投与後3～5時間が最高値となり、以後低下した。



健康成人男子におけるベラパミル注入時の  
ベラパミル及び代謝物の尿中排泄速度推移

なお、 $^{14}\text{C}$ -ベラパミル塩酸塩  $10\text{mg}$ <sup>注)</sup> をヒトに静脈内投与した際、投与120時間後までに尿中へ65.8～70.4%の放射能が、投与5日後までに糞中へ8.7～16.3%の放射能が排泄された。 (23)

注) 成人の承認用法・用量は「ベラパミル塩酸塩として  $5\text{mg}$  を必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する」である。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 8. 透析等による除去率

#### (1) 腹膜透析

該当資料なし

#### (2) 血液透析

〈参考〉外国人（アメリカ）のデータ

血液透析を受けている慢性腎不全患者 6 名に、透析非実施時及び 7 日間以上あけた透析実施時に、ベラパミル 120mg を単回経口投与<sup>注)</sup>した際の薬物動態パラメータを比較検討した。ベラパミルと、ノルベラパミルの透析によるクリアランスは無視できる程度であった。血液透析実施時の  $t_{1/2}$  は  $3.6 \pm 1.1$  時間に対し、透析非実施時は  $3.4 \pm 0.7$  時間であった。血液透析患者にベラパミルを単回経口投与した際の薬物動態パラメータは、健康人、心疾患患者のものと近似していること、ベラパミルとノルベラパミルは血液透析によってほとんど除去されないことから、投与量の増加は必要ないと考えられる。

(24)

注) 経口剤の承認用法・用量は「頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）の場合は、通常成人、ベラパミル塩酸塩として 1 回 40～80mg を 1 日 3 回経口投与する。通常、小児には、ベラパミル塩酸塩として 1 日 3～6mg/kg（ただし、1 日 240mg を超えない）を、1 日 3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患の場合は、通常成人、ベラパミル塩酸塩として 1 回 40～80mg 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。」である。

#### (3) 直接血液灌流

〈参考〉

血液吸着（DHP：Direct Hemoperfusion）により救命しえたベラパミル中毒の症例報告がある。27 歳の躁うつ病の男性で、処方薬剤 28 日分（ベラパミル 2,240mg の他に 5 剤を含む）を服用し、意識障害、呼吸困難状態で搬入された。心室性不整脈とショック状態が継続したので、ポリマー被覆ビーズ状活性炭カラム（HPP-1 クラレ）を用いた DHP を開始した。その 30 分後、意識回復し、不整脈が消失、循環動態が改善した。血中ベラパミル濃度は、入院時 616.3ng/mL、DHP 2 時間後 88.0ng/mL であった。

著者らが、モデル実験として、血中ベラパミルの除去に対する DHP の有効性を *in vitro* で検討したところ、単位時間あたりの除去率は、最初の 5 分でベラパミル 8.0%、ノルベラパミル 8.3% であった。全投与量に対する累積除去量の割合は、吸着開始 5 分でベラパミル 45.3%、ノルベラパミル 41.6% であり全投与量の約半分が吸着除去された。

(25)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

1. 小児等に本剤を使用する場合、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること。基礎心疾患のある場合は、有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。
2. 新生児及び乳児に使用する際には、生命に危険があり、他の治療で効果がない場合にのみ投与すること。〔VIII.-11. 小児等への投与〕の項参照]

〈理由〉

1歳未満（新生児、乳児）で本剤により重篤な副作用が報告されているため、熟練した医師が監督する必要がある。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

1. 重篤な低血圧あるいは心原性ショックのある患者

〈理由〉

本剤は陰性変力作用ならびに血管拡張作用を有し、血圧を更に低下させることがある。

2. 高度の徐脈、洞房ブロック、房室ブロック（第Ⅱ、Ⅲ度）のある患者

〈理由〉

本剤は房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。

3. 重篤なうっ血性心不全のある患者

〈理由〉

本剤は陰性変力作用を有し、心不全症状を更に悪化させることがある。

4. 急性心筋梗塞のある患者

〈理由〉

本剤は陰性変力作用を有し、急性心筋梗塞時の心機能を更に悪化させることがある。

5. 重篤な心筋症のある患者

〈理由〉

本剤は陰性変力作用を有し、心機能を更に悪化させることがある。

本剤の作用機序であるCa<sup>+</sup>拮抗作用は、房室伝導抑制作用、洞結節抑制作用、心筋収縮力抑制作用、血管平滑筋弛緩作用（降圧作用）をあらわすため、低血圧、房室ブロック、心不全等を増悪させる可能性がある。

これらの疾患が重篤な場合は禁忌となっている。

- ① 降圧作用 重篤な低血圧、心原性ショック
- ② 心抑制作用 重篤なうっ血性心不全、急性心筋梗塞、重篤な心筋症
- ③ 伝導抑制作用 高度の徐脈、洞房ブロック、房室ブロック（第Ⅱ、Ⅲ度）

6. β-遮断剤の静注を受けている患者

〈理由〉

〔VIII.-7. 相互作用〕の項参照

静注用抗不整脈剤は、併用すると作用が強く出て高度な低血圧、洞停止、うっ血性心不全の発現等に至る可能性があるため、併用しないのが原則である。それは、両剤が心筋収縮力及び房室結節の伝導を抑制するためである。心停止などの重篤例では静注β-遮断剤を投与されていた報告が多いので、β-遮断剤の消失半減期を考慮し、短い間隔で投与してはならない。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤に対し、発疹等の過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症の発現につながるおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### (1) 低血圧の患者

〈理由〉

本剤は血管拡張作用を有し、血圧を更に低下させることがある。

#### (2) 第Ⅰ度の房室ブロックのある患者

〈理由〉

本剤は房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、刺激伝導を更に悪化させることがある。

#### (3) WPW、LGL症候群のある患者

〈理由〉

本剤の房室伝導抑制作用により、心房興奮が副伝導路を通りやすくなる結果として心室細動を生じることがある。

#### (4) うっ血性心不全のある患者

〈理由〉

本剤は陰性変力作用を有し、心不全症状を更に悪化させることがある。

#### (5) 基礎心疾患（心筋症、弁膜症、高血圧性心疾患等）のある患者

〈理由〉

心筋症、弁膜症、高血圧性心疾患等の器質的心疾患を有する患者や心機能が低下した患者では、本剤の有する陰性変力作用により、心機能を悪化させるおそれがある。

（解説）

(1)、(2)、(4)、(5)は、本剤の作用機序であるCa<sup>++</sup>拮抗作用は、房室伝導抑制作用、洞結節抑制作用、心筋収縮力抑制作用、血管平滑筋弛緩作用（降圧作用）をあらわすため、低血圧、房室ブロック、心不全等を増悪させる可能性がある。これらの疾患が軽度な場合は慎重投与として、緩徐な静注速度、連続的心電図、頻回の血圧測定などを心がける。

① 降圧作用 低血圧

② 心抑制作用 うっ血性心不全、心筋症

③ 伝導抑制作用 第Ⅰ度房室ブロック

房室ブロックは伝導障害の程度により3種に大別され、比較的軽度の第Ⅰ度には本剤は慎重投与であるが、中等症、重症のⅡ、Ⅲ度には投与禁忌である。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

第Ⅰ度ブロック：房室伝導時間が延長しているだけ、即ちPQ間隔が0.20秒以上のもの。

第Ⅱ度ブロック：房室伝導が時折り中断されて心房から心室へ興奮が伝わらなくなる場合、心室収縮の脱落の状況によりWenckebach周期（房室伝導の杜絶と再回復を周期的に繰り返す）を示して脱落するMobitzⅠ型とPQ延長を伴わずに急に1ないし幾つかの心室収縮が脱落するMobitzⅡ型がある。

第Ⅲ度ブロック：房室伝導路が完全に遮断され、心房は洞刺激により、心室は異所中枢によりおのおの独立して活動する完全房室ブロックである。

心不全が重症でないか心拍数依存である（頻拍により心拍出量が低下している）場合には、ワソラン静注の使用は可能である。但し、最適なジギタリス及び利尿剤療法を行って、ワソラン静注投与前に心不全をコントロールしておかなければならない。

(3) は、WPW (Wolff-Parkinson-White) 症候群を伴う心房粗動で心拍数が増加した例や、WPW 症候群を伴う心房細動で心室細動を引き起こした例が報告されている。

WPW 症候群やLGL (Lown-Ganong-Levine) 症候群のように心房・心室間の副伝導路を伴う心房細動、心房粗動や発作性上室性頻拍では、本剤は房室結節を通る伝導は抑制するが、房室結節を迂回する副伝導路の順行性伝導を促進することがあるので、心室レートが著しく増加して、却って心房細動、心房粗動や発作性上室性頻拍を悪化させることがある。

### (6) 重篤な肝・腎不全のある患者

〈理由〉

本剤は肝及び腎で代謝・排泄されるため、このような患者では本剤の血中濃度が予測以上に増加し副作用に発展することがある。

〈解説〉

肝硬変、脂肪肝の患者にベラパミル 5~10<sup>注)</sup> mg を5分で静注すると、分布相（1時間以内）では健康成人に比較して血中濃度の明らかな差は認められなかった。しかし、排泄相になると消失半減期は4~5倍に延長、クリアランスは1/2~1/3に減少し、血中濃度は健康成人より高値が持続した。

腎不全の患者では、腎クリアランスは低下するが、未変化体の尿中排泄は元来少ないこともあり、血中の薬物動態に変化は認められなかった。また、透析によっても血中濃度に変化は見られていない。

以上のように、肝・腎不全の患者への1回静注で作用が増強されることはないが、作用持続時間が延長することが考えられるので、特に反復して静注する場合はより一層の注意が必要となる。血圧と心電図上PR (PQ) 間隔延長を厳重に監視し、少量から投与を始めること。なお、PR (PQ) 間隔は房室伝導時間をよく反映するため、本剤の伝導抑制作用の指標となるものである。PQ間隔の正常域は0.12~0.20秒である。

注) 承認用法・用量は「ベラパミル塩酸塩として5mgを必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお年齢、症状により適宜増減する」である。

### (7) 筋ジストロフィーのある患者

〈理由〉

本剤は主に平滑筋を弛緩させるが骨格筋に対しても作用を有し、筋収縮力を悪化させることがある。

〈解説〉

本剤投与により呼吸不全を起こしたとの報告があり、外国の添付文書にも記載されているため記載した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (8) 新生児及び乳児

〈理由〉

「VIII.-11. 小児等への投与」の項参照。

(解説)

国内外の教科書において、新生児、乳児への「ベラパミル塩酸塩」の投与は「禁忌」とされている場合もある。また、新生児、乳児は、「Ca<sup>++</sup>拮抗剤への感受性が高く、徐脈、心停止等を生じる危険性が大きい」ため、投与は慎重に行う必要がある。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 心電図を連続的に監視すること。

(2) 頻回の血圧測定を行うこと。

(解説)

本剤投与により房室ブロック、徐脈、血圧低下などが報告されていることと、抗不整脈作用確認のために記載している。

心電図は少なくとも静注開始後 20 分まで連続的に、また血圧は少なくとも 5 分間隔で静注開始後 20 分まで観察することが望ましい。ちなみに発作性上室性頻拍は、静注開始後 20 分までに約 70% の不整脈が停止している。

観察の頻度は本剤の比較試験や二重盲検試験では、発作時、静注前、静注終了時、10 分後、15 分後、20 分後、不整脈停止時になっている。

(3) 投与中に徐脈や血圧低下などの異常が観察された場合には、減量又は投与を中止すること。

また必要に応じて適切な処置を行うこと。

(解説)

徐脈や血圧低下など本剤の薬理作用に基づく副作用は、発現後速やかに本剤を中止しあるいは減量することで大部分が回復している。それで不十分な場合には適切な処置を行うこととなるが、薬物ではドパミン塩酸塩、アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン塩酸塩などが用いられている。

(4) 投与中に不整脈が停止した場合は、患者の様子を見て投与を中止すること。

(解説)

二重盲検試験では、発作性上室性頻拍の 46% が静注中に不整脈が停止していた。また、比較試験では 1 管を 10 分かけて静注しているのに対し、平均発作停止時間が約 7 分であることから、静注中の不整脈停止例がかなりあったものと考えられる。これらのことより、患者への過剰投与を避けるために記載している。

## 7. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、本剤は P-糖蛋白の基質であるとともに、P-糖蛋白に対して阻害作用を有する。

(解説)

「VII.-5.-(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種」の項参照

(26)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (1) 併用禁忌とその理由

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
静注用β-遮断剤 (インデラル)	心機能の低下や徐脈があらわれることがある。	β-遮断剤は本剤と同様に陰性変力作用や徐脈作用を有し、両者の心抑制作用が相互に増強される。

### (2) 併用注意とその理由

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
血圧降下剤	血圧の低下が増強することがある。	本剤と血圧降下剤の血管拡張作用が増強される。
β-遮断剤 (経口・点眼剤) ラウオルフィア製剤	心機能の低下や徐脈があらわれることがある。自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、本剤又は相手薬剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤は陰性変力作用や房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、両者の心抑制作用が相互に増強される。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意すること。
抗不整脈剤 キニジン硫酸塩水和物 プロカインアミド塩酸塩 リドカイン ピルシカイニド塩酸塩 水和物 フレカイニド酢酸塩等 低カリウム血症を起こす おそれがある薬剤 利尿剤等	徐脈、房室ブロックがあらわれることがあり、高度の不整脈に発展させることがある。自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、本剤又は相手薬剤を減量又は中止すること。	相加的な抗不整脈作用の増強や低カリウム血症により催不整脈作用が生じる。
ジギタリス製剤 ジゴキシン メチルジゴキシン等	高度の徐脈、房室ブロック等の徐脈性不整脈があらわれることがある。また、これらの不整脈を含めたジギタリスの血中濃度上昇による中毒症状（悪心・嘔吐、食欲不振、頭痛、疲労、倦怠感等）があらわれることがある。定期的に心電図検査を行い、ジギタリスの中毒症状の有無を確認し、必要に応じてジギタリスの血中濃度を測定する。異常が認められた場合には、両剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	相加的な房室結節・洞結節抑制作用の増強やジギタリスの心刺激作用により不整脈が生じる。特にβ-遮断剤との3剤併用時には注意すること。また、ジギタリスの血中濃度の上昇は本剤のジギタリスの腎排泄抑制によるものと考えられる。
ダビガトランエテキシラー トメタンスルホン酸塩	本剤の経口剤では、ダビガトランの抗凝固作用が増強することがある。	本剤の経口剤において、ダビガトランの血中濃度を上昇させるとの報告がある。
吸入麻酔薬	心機能の低下や徐脈があらわれることがある。脈拍数、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	本剤は陰性変力作用や房室結節、洞結節を抑制する作用を有し、両剤の心抑制作用が相互に増強される。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル	本剤のAUCが3倍を超えることが予測されるので、本剤を減量するとともに血中濃度のモニターや診察の回数を増やすなど慎重に投与すること。	相手薬剤によるチトクロームP450(CYP3A4)に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。
インジナビル硫酸塩エタノール付加物 アタザナビル硫酸塩 キヌプリスチン・ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇し、副作用を増強するおそれがある。	
イトラコナゾール ミコナゾール	本剤の血中濃度を上昇させることがある。	相手薬剤のチトクロームP450(CYP3A4)の阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度を上昇させる。
アプリンジン塩酸塩	アプリンジンの血中濃度が上昇することがある。異常が認められた場合には、アプリンジンを減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤によるチトクロームP450(CYP3A4)に対する競合的阻害作用により、相手薬剤の血中濃度を上昇させる。
カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度が上昇し、中毒症状(めまい、頭痛等)があらわれることがある。カルバマゼピンの血中濃度に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が上昇することがある。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	
セレギリン塩酸塩	セレギリンの作用を増強し、毒性が大幅に増強する可能性がある。	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇することがある。シクロスポリンの血中濃度に注意し、異常が認められた場合には、シクロスポリンを減量又は中止すること。	
パクリタキセル	パクリタキセルの血中濃度が上昇することがある。異常が認められた場合には、パクリタキセルを減量、投与間隔を延長又は中止するなど適切な処置を行うこと。	
ピノレルビン酒石酸塩	ピノレルビンの血中濃度が上昇することがある。	
ゲフィチニブ	ゲフィチニブの血中濃度が上昇し、副作用を増強するおそれがある。	
エレトリプタン臭化水素酸塩	エレトリプタンの血中濃度が上昇することがある。	

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テオフィリン アミノフィリン水和物 コリンテオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇することがある。テオフィリンの血中濃度に注意し、異常が認められた場合には、テオフィリン製剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤による肝薬物代謝酵素阻害作用により、テオフィリンのクリアランスが低下するため、テオフィリンの血中濃度を上昇させる。
リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール	本剤の作用が減弱することがある。	相手薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) の誘導作用により、本剤の血中濃度を低下させる。
ダントロレンナトリウム	高カリウム血症や心機能低下が生じることがある。	機序不明

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

総症例 1,932 例中、89 例（4.61%）の副作用が報告されている。（再審査終了時）

#### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

#### (3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器 <sup>注)</sup>	血圧低下、心室性期外収縮、洞停止、房室ブロック、徐脈、上室性期外収縮、心室性頻拍	脚ブロック、洞房ブロック、一過性心停止	
消化器	悪心、嘔吐	口渇	
内分泌			血中プロラクチンの上昇、男性における血中黄体形成ホルモン・血中テストステロンの低下
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等		
その他	胸痛	頭痛、顔面のほてり、臭気感	

注) このような場合には直ちに投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〔副作用及び臨床検査値の変動〕

##### 副作用発現状況

(承認後調査期間：1985年11月5日～1991年11月4日)

	承認前	承認後	累計
調査症例数	339	1593	1932
副作用発現症例数	18	71	89
副作用発現件数	21	86	107
副作用発現症例率(%)	5.31	4.46	4.61

副作用の種類	副作用発現件数(%)		
〔特殊感覚障害〕 臭気感	1(0.29)	—	1(0.05)
	1(0.29)	—	1(0.05)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
〔消化管障害〕	2(0.59)	4(0.25)	6(0.31)
悪心	1(0.29)	3(0.19)	4(0.21)
嘔吐	—	3(0.19)	3(0.16)
口渇	1(0.29)	—	1(0.05)
〔肝臓・胆管系障害〕	—	6(0.38)	6(0.31)
AST (GOT) 上昇	—	4(0.25)	4(0.21)
ALT (GPT) 上昇	—	4(0.25)	4(0.21)
〔代謝・栄養障害〕	—	2(0.13)	2(0.10)
血中クレアチニン上昇	—	2(0.13)	2(0.10)
〔心・血管障害〕	7(2.06)	33(2.07)	40(2.07)
血圧低下	7(2.06)	33(2.07)	40(2.07)
〔心拍数・心リズム障害〕	7(2.06)	31(1.95)	38(1.97)
房室ブロック	1(0.29)	5(0.31)	6(0.31)
心室性期外収縮	1(0.29)	13(0.82)	14(0.72)
脚ブロック	—	1(0.06)	1(0.05)
徐脈	2(0.59)	2(0.13)	4(0.21)
心拍数増加	—	1(0.06)	1(0.05)
心室性頻拍	—	2(0.13)	2(0.10)
一過性心停止	1(0.29)	—	1(0.05)
洞房ブロック	1(0.29)	—	1(0.05)
心房細動	—	3(0.19)	3(0.16)
上室性期外収縮	—	2(0.13)	2(0.10)
洞房停止	1(0.29)	7(0.44)	8(0.41)
〔赤血球障害〕	—	1(0.06)	1(0.05)
ヘモグロビン減少	—	1(0.06)	1(0.05)
〔一般的全身障害〕	4(1.18)	—	4(0.21)
胸痛	2(0.59)	—	2(0.10)
頭痛	1(0.29)	—	1(0.05)
顔のほてり	1(0.29)	—	1(0.05)

(1992年1月集計)

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】**(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

・確立した試験法はない。

### 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。

(解説)

動物実験(マウス)で本薬の経口投与により胎児毒性(死胚)が報告されている。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 授乳婦への投与は避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。

(解説)

ヒトにおいて本薬の経口投与で乳汁中への移行が報告されている。

### 11. 小児等への投与

新生児及び乳児はカルシウム拮抗剤の感受性が高く、徐脈、心停止等を生じる危険性が高い。新生児及び乳児に本剤を投与した際、重篤な徐脈や低血圧、心停止等が認められたとの報告がある。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

#### (1) 徴候・症状

本剤の過量投与により、ショック、著明な血圧低下、心不全の悪化、完全房室ブロック等が認められたとの報告がある。

#### (2) 処置

##### 1) ショックや心不全の悪化の場合

本剤の投与を中止し、昇圧剤、強心薬、輸液等の投与やIABP等の補助循環の適用を考慮すること。

##### 2) 心停止や完全房室ブロックの場合

本剤の投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や心臓ペーシングの適用を考慮すること。

### 14. 適用上の注意

アンプルカット時

本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

### 15. その他の注意

本薬の経口投与により女性型乳房があらわれたとの報告がある。

### 16. その他

該当資料なし



## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

##### 1. 心脈管系に対する影響

0.063mg/kg（静注）以上で房室伝導時間を延長し、血圧を低下させた。また 0.125mg/kg（静注）以上で心筋収縮力を減少させ、0.1mg/kg（静注）以上で心拍数を減少させた（イヌ）。

##### 2. 中枢神経系に対する影響

1mg/kg（静注）以下の用量で、行動、抗痙れん作用、体温、脊髄反射に対して影響しなかった（マウス、ラット、ウサギ）。0.3mg/kg（静注）以上で脳波の軽度な徐波化がみられた（ウサギ）。

##### 3. 消化器系に対する影響

胃液分泌について 0.3mg/kg（静注）まで、胃腸管運動については 1mg/kg（静注）まで影響を及ぼさなかったが、3mg/kg（静注）以上で胃運動を抑制した（ラット）。

##### 4. 腎機能に対する影響

5μg/minの腎動脈内持続注入により、尿量、Na<sup>+</sup>、Ca<sup>++</sup>排泄量が増加した（イヌ）。

##### 5. 血液系に対する影響

ウサギ血小板のアラキドン酸及びADPによる凝集を 250μmol/L（1.2×10<sup>-4</sup>g/mL）以上で抑制した。また、ヒト血小板のCa<sup>++</sup>イオノフォアによる凝集を 50μmol/L以上で抑制し、ADPによる凝集を 500μmol/Lで抑制した。

6. 1×10<sup>-6</sup>mol/L（4.9×10<sup>-7</sup>g/mL）以上で結腸紐の活動電位の発生頻度、立ち上がり速度及び振幅を抑制した。子宮平滑筋標本において 1×10<sup>-6</sup>mol/L以上で縦走筋の自発収縮、K<sup>+</sup>拘縮及びオキシトシン収縮を抑制した。また、気管平滑筋標本において 500μg/mLでアセチルコリン、ヒスタミンなどによる収縮を抑制した。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物	性	静脈内	経口	皮下	筋肉内
マウス (ICR系)	雄	12.2	218.0	75.8	45.1
	雌	11.2	195.0	97.2	79.8
ラット (SD系)	雄	22.2	189.9	57.0	46.7
	雌	21.3	154.0	57.7	49.5

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) 亜急性毒性

Wistar系ラットに0.25、0.75、2.50、7.50mg/kg/日を13週間静脈内投与したところ、0.75mg/kg以上で一過性の呼吸困難及び鎮静、7.50mg/kgでは痙れん及び死亡例が認められた。しかし、器質的障害は認められず、回復試験では異常はみられなかった。

また、イヌ（ビーグル）に0.25、0.75、2.50、7.50mg/kg/日を90日間静脈内投与したところ、0.75mg/kg以上で平均動脈圧の低下が認められ、2.50mg/kg以上で後肢脱力、四肢の痙れん、振戦、反射障害、呼吸亢進、感情鈍麻、脈拍の減少が認められた。また、7.50mg/kgでは軽度の尿素窒素の上昇が認められた。しかし、器質的障害は認められず、回復試験では異常はみられなかった。

#### 2) 慢性毒性

臨床では、発作性上室性頻拍の発作停止及び心拍数低減を目的として投与するため、また、一週間を越えて連続的に投与することはないため、3カ月の亜急性毒性試験を行い、慢性毒性試験は実施しなかった。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

Wistar系ラットの妊娠前・初期に0.25、1.0、5.0mg/kg/日を静脈内投与したところ、親動物の生殖能への影響及び胎児への影響は認められなかった。

#### 2) 器官形成期投与試験

Wistar系ラット及びヒマラヤン種ウサギの器官形成期に0.25、0.75、2.50、7.50mg/kg/日及び0.1、0.3、0.9mg/kg/日を静脈内投与したところ、ラット及びウサギの最高用量で母動物の体重増加抑制、死胚の増加が認められたが、催奇形性及び胎児毒性は認められなかった。

#### 3) 周産期・授乳期投与試験

Wistar系ラットの周産・授乳期に0.25、1.0、5.0mg/kg/日を静脈内投与したところ、母体の分娩、哺育及び新生児の生後発達には影響は認められなかった。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 溶血性試験

*In vivo*、*in vitro*のいずれの系でも溶血性は認められなかった。

#### 2) 局所刺激性試験

ウサギに筋肉内投与した場合の局所刺激性は6%酢酸に比べ明らかに弱く、0.75%酢酸と同等ないしわずかに強い程度であった。

#### 3) 抗原性

マウス、モルモット及びウサギにアジュバント処理免疫した場合でも、ラットあるいはモルモットを用いたPCA反応、受身血球凝集反応、遅延型皮膚反応、全身性アナフィラキシー反応は全て陰性であった。

#### 4) 変異原性試験

ネズミチフスを用いた復帰変異試験の結果、変異誘発作用は認められなかった。

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及び姉妹染色体分体交換試験の結果、染色体異常誘発作用は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：ワソラン静注 5mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ベラパミル塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存（本剤は光により含量が低下することがあるので、容器は褐色アンプルを使用している。）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱いについて

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ワソラン静注 5mg (2mL) …………… 10 管

### 7. 容器の材質

褐色ガラスアンプル

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商品名	会社名
ベラパミル塩酸塩静注 5mg「タイヨー」	テバ製薬

同効薬

一般名	商品名	会社名
ジルチアゼム塩酸塩	ヘルベッサー注射用 10、50	田辺三菱
プロプラノロール塩酸塩	インデラル注射液 2mg	アストラゼネカ

等

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 9. 国際誕生年月日

該当しない

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007年2月14日

承認番号：21900AMX00095000

### 11. 薬価基準収載年月日

2007年6月15日

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

小児の頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）

用法・用量の一部変更承認：2011年5月20日

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1993年9月8日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

### 14. 再審査期間

6年（1985年11月5日～1991年11月4日：終了）

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

### 16. 各種コード

包装	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
10A (2mL)	1026184 01 0102	2129 402A 1040	620005243

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

		文献請求番号
① 比江嶋一昌ら：臨牀と研究，	58, 3416 (1981)	VA-0613
② 勝目 紘ら：臨牀と研究，	58, 1306 (1981)	VA-0617
③ 河合忠一ら：臨牀と研究，	61, 4023 (1984)	VA-1311
④ 小沢武文ら：臨牀と研究，	62, 1657 (1985)	VA-1505
⑤ 加藤和三ら：心電図，	5, 49 (1985)	VA-1404
⑥ Singh, B.N. et al. : Drugs,	15, 169 (1978)	VA-2924
⑦ Fleckenstein, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.,	264, 227 (1969)	VA-0130
⑧ Nabata, H. : Jpn. J. Pharmacol.,	27, 239 (1977)	VA-0226
⑨ Okada, T. et al. : Jpn. Circ. J.,	39, 913 (1975)	VA-1614
⑩ 池田信男ら：臨牀と研究，	54, 4176 (1977)	VA-0231
⑪ Motomura, S. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.,	315, 241 (1981)	VA-0731
⑫ Narimatsu, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.,	294, 169 (1976)	VA-0318
⑬ 古谷幸雄ら：麻酔，	32, 409 (1983)	VA-0934
⑭ Eichelbaum, M. et al. : Klin. Wochenschr.,	58, 919 (1980)	VA-0582
⑮ Sung, R.J. et al. : Ann. Intern. Med.,	93, 682 (1980)	VA-0787
⑯ McAllister, R.G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.,	31, 418 (1982)	VA-0901
⑰ Weiner, D.A. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.,	36, 25 (1984)	VA-1215
⑱ 森下亘通ら：臨床薬理，	11, 495 (1980)	VA-0611
⑲ 小池勇一：北海道医学雑誌，	54, 163 (1979)	VA-0329
⑳ Eichelbaum, M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol.,	19, 133 (1981)	VA-0584
㉑ Somogyi, A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol.,	12, 51 (1981)	VA-0585
㉒ Kuwada, M. et al. : J. Chromatogr.,	222, 507 (1981)	VA-0580
㉓ Schomerus, M. et al. : Cardiovasc. Res.,	10, 605 (1976)	VA-0211
㉔ Hanyok, J. J. et al. : J. Clin. Pharmacol.,	28, 831 (1988)	VA-2849
㉕ 伊藤浩子ら：中毒研究，	12, 293 (1999)	VA-3357
㉖ Pauli-Magnus, C. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther.,	293, 376 (2000)	VA-3591

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ベラパミル塩酸塩製剤（注射剤）は、2015年10月現在、アメリカ、イギリス等で販売されている。欧米での発売状況を以下に示す。

国名	アメリカ
会社名	HOSPIRA,INC
販売名	VERAPAMIL HYDROCHLORIDE
剤形・規格	注射剤
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapid conversion to sinus rhythm of paroxysmal supraventricular tachycardias, including those associated with accessory bypass tracts (Wolff-Parkinson-White [W-P-W] and Lown-Ganong-Levine [L-G-L] syndromes). When clinically advisable, appropriate vagal maneuvers (e.g., Valsalva maneuver) should be attempted prior to verapamil hydrochloride administration.</li> <li>• Temporary control of rapid ventricular rate in atrial flutter or atrial fibrillation except when the atrial flutter and/or atrial fibrillation are associated with accessory bypass tracts (Wolff-Parkinson-White (W-P-W) and Lown-Ganong-Levine (L-G-L) syndromes).</li> </ul> <p>(以下省略)</p>
用法及び用量	<p>FOR INTRAVENOUS USE ONLY. VERAPAMIL HYDROCHLORIDE INJECTION SHOULD BE GIVEN AS A SLOW INTRAVENOUS INJECTION OVER AT LEAST A TWO-MINUTE PERIOD OF TIME UNDER CONTINUOUS ELECTROCARDIOGRAPHIC (ECG) AND BLOOD PRESSURE MONITORING. The recommended intravenous doses of verapamil hydrochloride injection are as follows:</p> <p>Adult: Initial dose – 5 to 10 mg (0.075 to 0.15 mg/kg body weight) given as an intravenous bolus over at least 2 minutes. Repeat dose – 10 mg (0.15 mg/kg body weight) 30 minutes after the first dose if the initial response is not adequate. An optimal interval for subsequent I.V. doses has not been determined, and should be individualized for each patient. Older patients – The dose should be administered over at least 3 minutes to minimize the risk of untoward drug effects.</p> <p>Pediatric: Initial dose: 0 to 1 year: 0.1 to 0.2 mg/kg body weight (usual single dose range: 0.75 to 2 mg) should be administered as an intravenous bolus over at least 2 minutes under continuous ECG monitoring. 1 to 15 years: 0.1 to 0.3 mg/kg body weight (usual single dose range: 2 to 5 mg) should be administered as an intravenous bolus over at least 2 minutes. Do not exceed 5 mg. Repeat dose: 0 to 1 year: 0.1 to 0.2 mg/kg body weight (usual single dose range: 0.75 to 2 mg) 30 minutes after the first dose if the initial response is not adequate (under continuous ECG monitoring). An optimal interval for subsequent I.V. doses has not been determined, and should be individualized for each patient. 1 to 15 years: 0.1 to 0.3 mg/kg body weight (usual single dose range: 2 to 5 mg) 30 minutes after the first dose if the initial response is not adequate. Do not exceed 10 mg as a single dose. An optimal interval for subsequent I.V. doses has not been determined, and should be individualized for each patient.</p> <p>(以下省略)</p>
国名	イギリス
会社名	BGP Products Ltd.
販売名	Securon I.V.

## XII. 参考資料

剤形・規格	注射剤
効能又は効果	Securon IV is indicated for the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia and the reduction of ventricular rate in atrial flutter/fibrillation.
用法及び用量	<p>Adults: 5-10 mg by slow intravenous injection over a period of 2 minutes. The patient should be observed continuously, preferably under ECG and blood pressure control. If necessary, e.g. in paroxysmal tachycardia, a further 5 mg may be given after 5 to 10 minutes.</p> <p>Children: Securon IV must always be administered under ECG monitoring in young patients. 0-1 year: 0.1-0.2 mg/kg bodyweight (usual single dose range: 0.75-2 mg). 1-15 years: 0.1-0.3 mg/kg bodyweight (usual single dose range: 2-5 mg).</p> <p>The dose may be repeated after 30 minutes if necessary. Many cases are controlled by doses at the lower end of the range. The injection should be stopped at the onset of the desired effect.</p> <p>Elderly: The dosage should be administered over 3 minutes to minimise the risk of adverse effects.</p> <p>Dosage in impaired liver and renal function: Significant hepatic and renal impairment should not increase the effects of a single intravenous dose but may prolong its duration of action.</p>

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】

「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。  
〔動物実験（マウス）で本薬の経口投与により胎児毒性（死胚）が報告されている。〕
- (2) 授乳婦への投与は避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。  
〔ヒトにおいて本薬の経口投与で乳汁中への移行が報告されている。〕

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C

(2015年10月現在)

オーストラリアの分類

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.

Specialised texts should be consulted for further details.

## XIII. 備考

---

### その他の関連資料

該当資料なし



### XIII. 備考

〈別表〉

#### ワソラン静注5mg配合変化試験成績一覧

##### 1. pH変動試験

規格 pH	試料 pH	1/10mol/L 塩酸 mL (A) 1/10mol/L 水酸化ナトリウム mL (B)	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化所見
4.5~6.5	6.19	(A) 10.00	1.17	5.02	認められない
		(B) 10.00	7.38	1.19	白濁

##### 2. ワソラン静注5mg配合試験成績一覧

配合割合 : ワソラン静注 5mg 1 アンプル、配合薬 1 剤 (アンプルあるいはバイアル)

保存条件 : 室温室内散光下にて 24 時間保存 (その他の条件は個別記載)

測定項目 : 外観、pH、含量 (一部の試験で測定、残存率 95% 以上は変化なし)

「容量」欄 : 配合薬 1 剤中の含量および容量 (アンプル、ボトルの数)

「pH 域」欄 : 配合薬剤の規格値

配合薬			配合所見
配合薬品名	容量	pH 域	
112: ドルミカム注射液 10mg (ミダゾラム) アステラス	10mg/ 2mL	2.8~3.8	外観・pHとも変化なし、含量未測定
121: ㊦リドカイン注射液 静注用キシロカイン 2% (リドカイン塩酸塩) アストラゼネカ	100mg/ 5mL	5.0~7.0	外観・pHとも変化なし、含量未測定
211: ㊦ドパミン塩酸塩注射液 イノバン注 100mg (㊦ドパミン塩酸塩) 協和発酵キリン	100mg/ 5mL	3.0~5.0	外観・pH・イノバン含量とも変化なし
211: ㊦ドパミン塩酸塩注射液 カコージンD注 0.1% (ドパミン塩酸塩) 日本製薬=武田	200mg/ 200mL	3.0~5.0	外観・pH・カコージンD含量とも変化なし
211: ㊦ドパミン塩酸塩注射液 カコージンD注 0.3% (ドパミン塩酸塩) 日本製薬=武田	600mg/ 200mL	3.0~5.0	外観・pH・カコージンD含量とも変化なし
211: ㊦ドパミン塩酸塩注射液 カタボン Low注 200mg (㊦ドパミン塩酸塩) 大正薬品=テバ	200mg/ 200mL	3.0~5.0	外観・pH・カタボン含量とも変化なし
211: ㊦ドパミン塩酸塩注射液 カタボン Hi注 600mg (㊦ドパミン塩酸塩) 大正薬品=テバ	600mg/ 200mL	3.0~5.0	外観・pH・カタボン含量とも変化なし

### XIII. 備考

配合薬			配合所見
配合薬品名	容量	pH域	
211：コアテック注 5mg (オルプリン塩酸塩水和物) エーザイ	5mg/ 5mL	3.0～5.0	外観・pH・両成分含量とも変化なし
211：ミルリーラ注射液 10mg (ミルリノン) アステラス	10mg/ 10mL	3.2～4.0	外観・pH・ミルリーラ含量とも変化なし
212：アスペノン静注用 100 (Ⓢアプリンジン塩酸塩) バイエル薬品	100mg/ 10mL	5.3～6.7	外観・pH・アスペノン含量とも変化なし (5%ブドウ糖液 500mLで希釈)
217：シグマート注 12mg (Ⓢニコランジル) 中外	12mg/ 1V	6.58	外観・pHとも変化なし シグマート含量低下傾向 (24時間後 95.0%) (5%ブドウ糖液 250mLで溶解、ワソラン静注は 0.5A使用)
217：ニトロール注 (硝酸イソソルビド) エーザイ	5mg/ 10mL	4.0～6.0	外観・pH・ニトロール含量とも変化なし
217：ヘルベッサー注射用 50 (Ⓢジルチアゼム塩酸塩) 田辺三菱製薬	50mg/ 1V	5.1	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (生食 5mLで溶解し遮光下に保存)
221：アネキセート注射液 0.5mg (フルマゼニル) アステラス	0.5mg/ 5mL	3.0～5.0	外観・pH・アネキセート含量とも変化なし (測定時間 3時間)
223：ビスルボン注 4mg (ブロムヘキシン塩酸塩) 日本ベーリンガーインゲルハイム	4mg/ 2mL	2.2～3.2	外観・pHとも変化なし、含量未測定
232：Ⓢファモチジン注射液 ガスター注射用 20mg (Ⓢファモチジン) アステラス ※現在液剤のみで、凍乾製剤は販売せず	20mg/ 2mL	5.8～6.2	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (生食 20mLで溶解し遮光下に保存)
232：タガメット注射液 200mg (シメチジン) 大日本住友	200mg/ 2mL	4.5～6.0	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (生食 20mLで希釈し遮光下に保存)
239：プリンペラン注射液 10mg (塩酸メトクロプラミド) アステラス	10mg/ 2mL	2.5～4.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定
245：水溶性ヒドロコトシト注射液 500mg (ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム) 日医工	500mg/ 10mL	7.5～8.5	配合時に白濁、その後すぐ微黄色澄明、以後変化 なし pH変化なし、含量未測定
245：ソル・コーテフ静注用 500mg (Ⓢヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリ ウム) ファイザー	500mg/ 1V	7.0～8.0	配合時に白濁、その後すぐ微黄色澄明、以後変化 なし pH変化なし、含量未測定

### XIII. 備考

配合薬			配合所見
配合薬品名	容量	pH域	
317：オーツカMV注 (経中心静脈栄養輸液用総合ビタミン剤) 大塚製薬工場	4mL	5.5～6.8	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (ハイカリック3号700mLで希釈し遮光下に保存)
322：エレメンミック注 (高カロリー輸液用微量元素製剤) エイワイファーマ＝陽進堂	2mL	4.5～6.0	外観・pHとも変化なし、含量未測定
322：エレメンミック注 (高カロリー輸液用微量元素製剤) エイワイファーマ＝陽進堂	2mL	4.5～6.0	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (トリパレン2号600mLで希釈)
323：㊦ブドウ糖注射液 大塚糖液5% (ブドウ糖) 大塚製薬工場	1g/ 20mL	3.5～6.5	外観・pH・含量とも変化なし (大塚糖液は2mL使用)
323：㊦ブドウ糖注射液 大塚糖液5% (ブドウ糖) 大塚製薬工場	1g/ 20mL	3.5～6.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (大塚糖液は5mL使用)
323：㊦ブドウ糖注射液 大塚糖液5% (ブドウ糖) 大塚製薬工場	1g/ 20mL	3.5～6.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (大塚糖液は10mL使用)
323：㊦ブドウ糖注射液 大塚糖液5% (ブドウ糖) 大塚製薬工場	1g/ 20mL	3.5～6.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (大塚糖液は500mL使用)
323：㊦ブドウ糖注射液 大塚糖液10% (ブドウ糖) 大塚製薬工場	50g/ 500mL	3.5～6.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定
323：㊦キシリトール注射液 クリニット注10% (キシリトール) 共和クリティケア	2g/ 20mL	4.5～7.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (クリニット注は2mL使用)
323：㊦キシリトール注射液 クリニット注10% (キシリトール) 共和クリティケア	2g/ 20mL	4.5～7.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (クリニット注は5mL使用)
323：㊦キシリトール注射液 クリニット注10% (キシリトール) 共和クリティケア	2g/ 20mL	4.5～7.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (クリニット注は10mL使用)

### XIII. 備考

配合薬			配合所見
配合薬品名	容量	pH域	
323：トリパレン1号輸液 (高カロリー輸液用 糖 (GFX)・電解質液) 大塚製薬工場	600mL	4.0～5.0	外観・pHとも変化なし、含量未測定
323：トリパレン2号輸液 (高カロリー輸液用 糖 (GFX)・電解質液) 大塚製薬工場	600mL	4.0～5.0	外観・pHとも変化なし、含量未測定
323：ハイカリック液-3号 (高カロリー輸液用基本液) テルモ	700mL	3.5～4.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (遮光下に保存)
325：アミカリック輸液 (アミノ酸加総合電解質液) テルモ=田辺三菱製薬	500mL	4.6～5.6	外観・pHとも変化なし、含量未測定
325：アミパレン輸液 (総合アミノ酸製剤10%) 大塚製薬工場	400mL	6.5～7.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定
325：ピーエヌツイン-1号輸液 (高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸液) エイワイファーマ=陽進堂	1,000mL	約5	外観・pHとも変化なし、含量未測定
325：ピーエヌツイン-2号輸液 (高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸液) エイワイファーマ=陽進堂	1,100mL	約5	外観・pHとも変化なし、含量未測定
325：ピーエヌツイン-3号輸液 (高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸液) エイワイファーマ=陽進堂	1,200mL	約5	外観・pHとも変化なし、含量未測定
325：プロテアミン12注射液 (総合アミノ酸製剤) テルモ	200mL	5.7～6.7	外観・pHとも変化なし、含量未測定
331：ヴィーンF輸液 (アセテートリンゲル液) 興和=興和創薬	500mL	6.5～7.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定
331：㊟生理食塩液 大塚生食注 (塩化ナトリウム) 大塚製薬工場	20mL	4.5～8.0	外観・pH共変化なし、含量未測定 (大塚生食注は2mL使用)
331：㊟生理食塩液 大塚生食注 (塩化ナトリウム) 大塚製薬工場	20mL	4.5～8.0	外観・pH共変化なし、含量未測定 (大塚生食注は5mL使用)
331：㊟生理食塩液 大塚生食注 (塩化ナトリウム) 大塚製薬工場	20mL	4.5～8.0	外観・pH共変化なし、含量未測定 (大塚生食注は10mL使用)

### XIII. 備考

配合薬			配合所見
配合薬品名	容量	pH域	
331：クリニザルツ輸液 (電解質・キシリトール輸液 (維持液))  共和クリティケア	500mL	5.0～6.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定
331：㊦生理食塩液 生食液「小林」 (塩化ナトリウム)  共和クリティケア	500mL	4.5～8.0	外観・pHとも変化なし、含量未測定
331：ソリター-T3号輸液 (輸液用電解質液 (維持液))  エイワイファーマ=陽進堂	500mL	3.5～6.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定
331：低分子デキストラン糖注 (ブドウ糖加デキストラン 40 注射液)  大塚製薬工場	500mL	3.5～6.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定
331：ハルトマン-G3号輸液 (輸液用電解質液 (維持液))  共和クリティケア	500mL	4.0～6.0	外観・pHとも変化なし、含量未測定
331：フィジオゾール 3号輸液 (維持液 10%糖加)  大塚製薬工場	500mL	4.0～5.2	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (遮光下保存)
331：ポタコールR輸液 (5%マルトース加乳酸リンゲル液)  大塚製薬工場	500mL	3.5～6.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定
331：ラクテックG輸液 (5%ソルビトール加乳酸リンゲル液)  大塚製薬工場	500mL	6.0～8.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定
399：注射用フサン 10 (㊦ナファモスタットメシル酸塩)  鳥居	10mg/ 1V	3.5～4.0	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (5%ブドウ糖液 500mLで溶解後遮光下に保存)
612：㊦イセパマイシン硫酸塩注射液 エクサシン注射液 200 (イセパマイシン硫酸塩)  旭化成ファーマ	200mg/ 2mL	5.5～7.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (遮光下保存)
613：㊦注射用ホスホマイシンナトリウム ホスミンSバック 1g 点滴静注用 (ホスホマイシンナトリウム)  Meiji Seika ファルマ	1g/ 1キット	7.5～7.6	配合時に白濁、その後すぐ微黄色澄明、以後変化なし pH変化なし、含量未測定 (遮光下保存)
613：メイセリン静注用 1g (セフミノクスナトリウム水和物)  Meiji Seika ファルマ	1g/ 1V	4.5～6.0	24時間後微黄変 メイセリン力価低下 (24時間後 89.7%) pH変化なし (注射用水 20mLで溶解)

### XIII. 備考

配合薬			配合所見
配合薬品名	容量	pH域	
613：㊦注射用フロモキシセフナトリウム フルマリン静注用 1g (フロモキシセフナトリウム)  塩野義	1g/ 1V	4.0～5.5	外観・pHとも変化なし、含量未測定 (注射用水 10mLで溶解)
615：㊦注射用ミノサイクリン塩酸塩 ミノマイシン点滴静注用 100mg (㊦ミノサイクリン塩酸塩)  ファイザー	100mg/ 1V	2.0～3.5	外観・pHは変化なし、含量未測定 (注射用水 5mLで溶解)
615：㊦注射用ミノサイクリン塩酸塩 ミノマイシン点滴静注用 100mg (㊦ミノサイクリン塩酸塩)  ファイザー	100mg/ 1V	2.0～3.5	外観・pHは変化なし、含量未測定 (5%ブドウ糖液 500mLで溶解)

2015年10月作成

提携



マイランN.V.グループ  
エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10