

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	糖衣錠
製剤の規制区分	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錠中ベラパミル塩酸塩 40mg 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：2006年6月7日 薬価基準収載年月日：2006年12月8日 発売年月日：1965年9月1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 http://www.eisai.co.jp

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) 製剤の物性…………… 5
 - (3) 識別コード…………… 5
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 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) その他…………… 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 5
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 6

7. 溶出性…………… 6
8. 生物学的試験法…………… 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
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…………… 8
 - (4) 探索的試験…………… 8
 - (5) 検証的試験…………… 8
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 8
 - 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…………… 12
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 12
 - (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…………… 12
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	13
(6) 分布容積	13
(7) 血漿蛋白結合率	13
3. 吸収	13
4. 分布	13
(1) 血液－脳関門通過性	13
(2) 血液－胎盤関門通過性	13
(3) 乳汁への移行性	14
(4) 髄液への移行性	14
(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	16
8. 透析等による除去率	16

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	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	21
(1) 併用禁忌とその理由	21
(2) 併用注意とその理由	21
8. 副作用	23
(1) 副作用の概要	23
(2) 重大な副作用と初期症状	23
(3) その他の副作用	23

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	23
(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	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
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	30
9. 国際誕生年月日	30
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	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31

XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33

XIII. 備考

その他の関連資料	35
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ワソラン錠の有効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、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、ベラパミルはイプロベラトリルという成分名で呼ばれていた。ベラパミルはドイツのクノール社により開発され、1963年にIsoptinの商標で冠拡張剤・抗狭心症剤として発売された。日本においては、1965年に弊社がワソラン錠の商標で虚血性心疾患治療剤として発売した。その後、ワソラン錠は、2007年1月に「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(1999年2月1日、研第4号及び医薬審第104号)」に基づき、頻脈性不整脈(心房細動・粗動、発作性上室性頻拍)に対する承認事項(効能・効果、用法・用量)の一部変更申請を行い、2008年2月に承認された。なお、「ワソラン錠」は、2006年4月に医療事故防止対策の一環として販売名の変更申請を行い、「ワソラン錠 40mg」として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(心房細動・粗動、発作性上室性頻拍)に対する承認事項(効能・効果、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

ワソランは、ドイツのクノール社において開発された虚血性心疾患及び不整脈の治療剤である。

本剤は、 Ca^{++} の筋細胞内への流入を抑制して、末梢血管抵抗を減少させ、心仕事量を軽減させる。同時に冠血流量を増大し、虚血心筋での酸素需給バランスを調整する。その結果、運動耐容量を増加し、自覚症状と心電図異常を改善する。

また、本剤の Ca^{++} の筋細胞内への流入抑制は心筋においても確認され、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ことにより抗不整脈作用を示す。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ワソラン[®]錠 40mg

(2) 洋名

Vasolan[®] Tablets 40mg

(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)

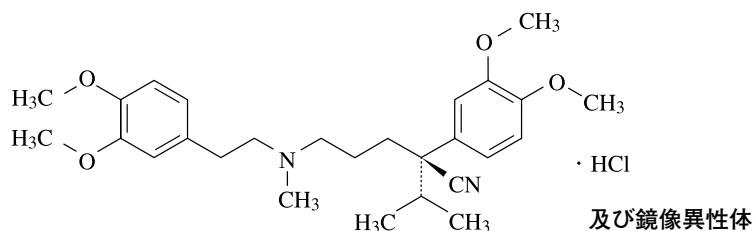
Verapamil Hydrochloride (JAN)

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：C₂₇H₃₈N₂O₄ · 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

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 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

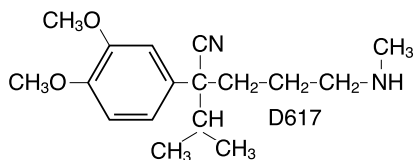
(1) 安定性

温度、湿度に安定であるが光に不安定である。

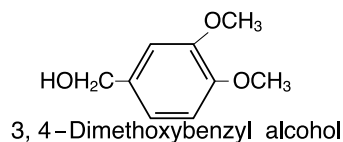
直射日光下 1 カ月放置で含量低下は認めないが、外観変化（淡褐色化）が認められた。

(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. 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

販売名	剤形 識別コード	外 形			性状
		表	裏	側 面	
ワソラン錠 40mg	糖衣錠				黄緑色
	E 213	直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 7.2 145 4.0			

(2) 製剤の物性

硬 度：39N以上

崩壊性：日本薬局方一般試験法「崩壊試験法錠剤」“適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤”の項により試験を行うときこれに適合する。

(3) 識別コード

E 213

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中にベラパミル塩酸塩 40mgを含有する。

(2) 添加物

添加物としてアラビアゴム末、黄色4号(タートラジン)アルミニウムレーキ、カルナウバロウ、含水二酸化ケイ素、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、青色1号アルミニウムレーキ、精製白糖、タルク、沈降炭酸カルシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、白色セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、マクロゴール 6000を含有する。

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

ワソラン錠 40mg

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	25℃/60%RH	UVカットPTP +紙箱	36 カ月	性状 崩壊試験 含量	いずれの試験項目においても変化なし。	
		ポリエチレン容器 +紙箱	36 カ月		いずれの試験項目においても変化なし。	
開封後	光	2 万 lx	UVカットPTP	60 時間*	性状 崩壊試験 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
			ポリエチレン容器	60 時間*		いずれの試験項目においても変化なし。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶 (密栓)	4 カ月	外観 崩壊試験 硬度 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶 (開放)	4 カ月		いずれの試験項目においても変化なし。
	光	1,000 lx	シャーレ (蓋)	50 日** (120 万 lx·hr)		外観わずかに退色、その他の試験項目においては変化なし。

※ キセノンランプを 60 時間 (総照度 120 万 lx·hr、総近紫外放射エネルギー 200W·h/m²) 照射

※※白色蛍光ランプ (1,000 lx) を 50 日照射

5. 調製法及び溶解後の安定性

〈参考〉ワソラン錠 40mg (粉碎品) の安定性

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃/75%RH	ガラス瓶 (密栓)	3 カ月	外観 乾燥減量 含量	軽度のブロッキング確認 (3 カ月後)、その他の試験項目は変化なし。
	グラシン分包			軽度のブロッキング確認 (0.5 カ月後)、その他の試験項目は変化なし。
室温・室内散光下 (日中 600~700 lx)	ガラス瓶 (密栓)			いずれの試験項目も変化なし。
	グラシン分包			いずれの試験項目も変化なし。

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

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

日局「ペラパミル塩酸塩錠」の確認試験法による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ペラパミル塩酸塩錠」の定量法による

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

(1) 承認を受けた効能又は効果

成人：

頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）

狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患

小児：

頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）

(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意

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. 用法及び用量

成人：

○頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）

通常成人、1回1～2錠（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

通常成人、1回1～2錠（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。

小児：

○頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2) 臨床効果

労作及び安静時狭心症や陳旧性心筋梗塞等の虚血性心疾患に対する有効性が一般臨床試験において確認された。

本剤は、虚血性心疾患に伴う狭心痛を改善し、狭心発作回数や硝酸剤舌下消費量を減少させるとともに、安静時心電図や負荷心電図の改善効果を示した。

同時に運動耐容能を増加させた。

(①②③)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

該当資料なし

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

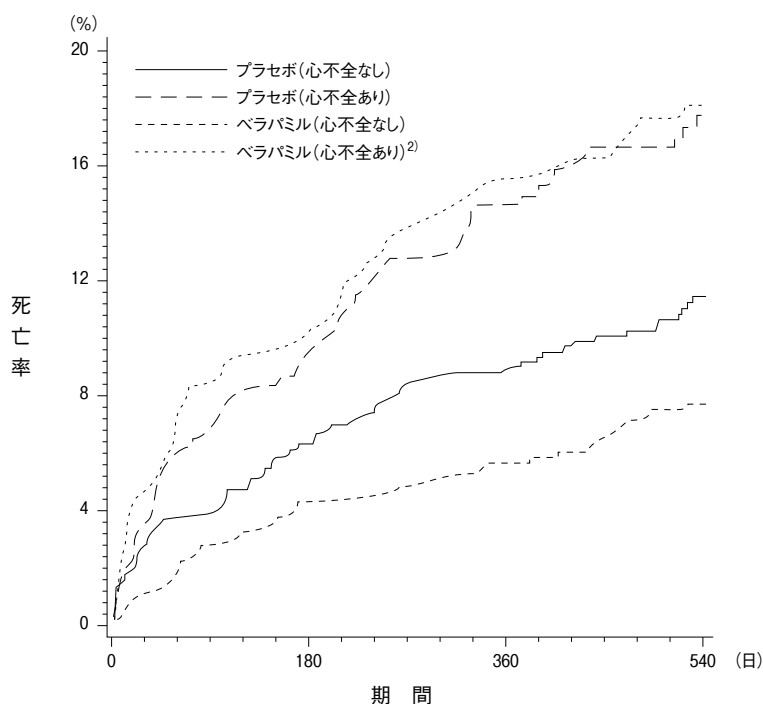
(6) 治療的使用

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）

〈参考〉外国のデータ

ベラパミルの大規模臨床試験成績（DAVIT II：Danish Verapamil Infarction Trial II）

急性心筋梗塞後7～15日の患者計1775名を対象に、プラセボ対照二重盲検法による臨床試験を実施した。発症2週間後からベラパミルを878例に360mg/日^{注1)}、あるいはプラセボを897名に12～18カ月間経口投与した結果、両群間の死亡率に有意差は認められなかった。しかし、心不全のない症例においてベラパミルは死亡率を有意に低下させた（ $p=0.02$ 、ハザード比0.64、95%信頼区間、0.44～0.94）。おそらくベラパミルが有する陰性変時・陰性変力作用が、 β 遮断薬同様の心拍数低下や血圧低下を生じさせることで心筋酸素消費量の低下をもたらしたものと考えられる。



急性心筋梗塞の発症2週間後からの累積死亡率

(4)

注1) 狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患の承認用法・用量は「ベラパミル塩酸塩として1回40～80mgを1日3回経口投与、なお年齢、症状により適宜増減する」である。

注2) うっ血性心不全又はその既往歴のある患者は慎重投与の対象である。

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。 (5)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 末梢血管抵抗を下げ、心仕事量を軽減する

本薬を虚血性心疾患患者に経口投与した場合、血圧を緩徐に降下させ、心拍数も軽度に減少させる。その結果、心仕事量が軽減し、心筋酸素消費量も抑制される。 (8)

2. 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。 (6)(7)

3. 心筋保護作用を示す

虚血、高血圧、過剰の細胞内遊離 Ca^{++} の存在、過剰のカテコールアミンによって惹起される心筋細胞内ATPの欠乏に基づく心筋の変性に対し、本薬はこれら種々の心筋変性誘発因子に拮抗して心筋変性を抑制し、心筋を保護することがラットやウサギで確認されている。 (8)

4. 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。 (9)(10)(11)

5. 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。 (12)

(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減少させる。 (11)

(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

〈参考〉外国人のデータ

安定労作性狭心症に対して、50~100ng/mLとの報告がある。

トレッドミル時間の50%延長を有効と評価すると50~100ng/mLでは、有効率は77%との報告がある。(13)

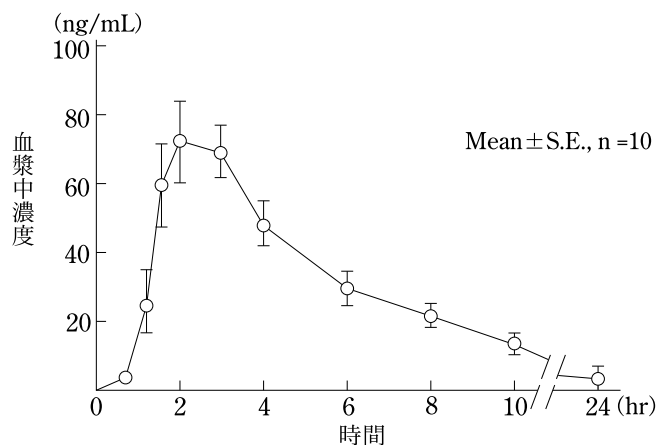
(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人に2錠（ベラパミル塩酸塩として80mg）を単回投与した場合：2.2時間

(3) 臨床成績で確認された血中濃度

1) 単回経口投与

本剤2錠（ベラパミル塩酸塩として80mg）を健康成人男子10名に単回経口投与した場合、血漿中濃度は投与後2.2時間（ t_{max} ）で最高値（ C_{max} = 86.2ng/mL）に達し、以後比較的すみやかに低下した。なお、投与後24時間までの血漿中濃度曲線下面積（AUC）は450.9ng・hr/mLであった。



ベラパミル塩酸塩 80mgの単回経口投与時の血漿中濃度推移

ベラパミル塩酸塩 80mgの単回経口投与時の薬物動態パラメータ

t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
2.2 ± 0.2	86.2 ± 8.1	450.9 ± 37.3

(Mean ± S.E., n = 10)

2) 高齢者

健康な若年者12名（男性6名、女性6名、平均21歳）及び高齢者（男性6名、女性6名、平均70歳）にベラパミル塩酸塩80mg（本剤2錠）を空腹時に単回経口投与した結果、高齢者におけるS-ベラパミル、R-ベラパミルの C_{max} 、AUCは、若年者に比べ有意に大で、クリアランスは有意に小であった。

(15)

ベラパミル塩酸塩 80mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	CL ₀ (L/hr/kg)
S-ベラパミル	若年者	23.2 ± 14.5	51.6 ± 36.9	19.4 ± 13.3
	高齢者	63.4 ± 29.1	213.1 ± 126.0	5.2 ± 3.4
R-ベラパミル	若年者	163.9 ± 73.1	589.8 ± 264.4	1.39 ± 0.76
	高齢者	340.7 ± 141.1	1420.2 ± 528.2	0.60 ± 0.21

(Mean ± S.D., n = 12)

VII. 薬物動態に関する項目

3) 腎障害患者

〈参考〉外国人のデータ

健康成人 6 名と腎不全 8 例にベラパミル 80mg を単回経口投与した。最高血中濃度到達時間は健康成人 72 分、腎不全 92 分、 β 相半減期は健康成人 134 分、腎不全 161 分、クリアランスは健康成人 137mL/min/kg、腎不全 126mL/min/kg で何れも両群間に有意な差がなかった。 (16)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事効果

健康成人 12 名（男性 8 名、女性 4 名）にベラパミル塩酸塩 80mg（本剤 2 錠）を空腹時と食後 30 分後に単回経口投与した結果、S-ベラパミル、R-ベラパミルともに C_{max} 、AUC 等の薬物動態パラメータに有意な変化がなく、食事の影響をほとんど受けないことが判明した。 (14)

ベラパミル塩酸塩 80mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)
S-ベラパミル	空腹時	8.3 ± 5.0	1.9 ± 1.4	38.1 ± 24.4	1565.2 ± 1474.3
	食後	7.8 ± 4.3	3.1 ± 1.6	49.2 ± 24.9	889.8 ± 315.2
R-ベラパミル	空腹時	41.7 ± 19.1	1.5 ± 0.8	186.4 ± 95.3	242.3 ± 114.8
	食後	39.8 ± 16.3	3.3 ± 1.6	203.2 ± 71.1	198.4 ± 53.1

(Mean ± S.D., n = 12)

(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

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

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

〈参考〉外国人のデータ

平均 22% (12.1~32.2%) (健康成人 6 名)

(17)

〈参考〉外国人のデータ

健康成人男子 6 名を対象として、空腸近位部を 2 個のバルーンで 20cm 間隔に仕切り、ベラパミル 80mg を 15 分間で灌流し、同時に 3H_7 -ベラパミル 5mg を 15 分間で静脈内投与したところ、ベラパミルのバイオアベイラビリティは 19.3 ± 4.0% (Mean ± S.D.) であった。 (18)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) クリアランス

2,750mL/min (健康成人 6名) (19)

〈参考〉外国人のデータ

6,380mL/min (健康成人 6名) (17)

(6) 分布容積

1.46~2.84L/kg (健康成人 6名) (19)

(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., 健康成人 5名) であった。

〈参考〉外国人のデータ

健康成人男子 13名から得た血漿でベラパミル 50~2000ng/mLを緩衝液側に加えて得られた濃度域 (35~1557ng/mL) における蛋白結合率は、以下のとおりであった。 (20)

健康成人におけるベラパミルの蛋白結合率

血漿中濃度 (ng/mL)	蛋白結合率 (%)
35	89.3 ± 2.5
75	89.6 ± 2.2
141	89.7 ± 1.5
757	89.7 ± 1.9
1,557	89.7 ± 2.3
	89.6 ± 0.17

(Mean \pm S.D., n = 13)

3. 吸収

腸管から吸収される。

〈参考〉外国人のデータ

健康成人男子 6名を対象に、実施したところ、腸管からの吸収率は $76.0 \pm 18.0\%$ (Mean \pm S.D.) であった。 (18)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈参考〉

ラットに ^{14}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分後には血液中濃度の 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}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^{注)} (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、ベラパミルの乳汁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) 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 ¹⁴C-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

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

¹⁴C-ベラパミル 3mg/kg をラットに単回経口投与したとき、臓器内分布は投与 1.5 時間に肝及び腎で、また、24 時間後に肝で濃度が高かった以外、他の臓器では濃度が低かった。 (21)

VII. 薬物動態に関する項目

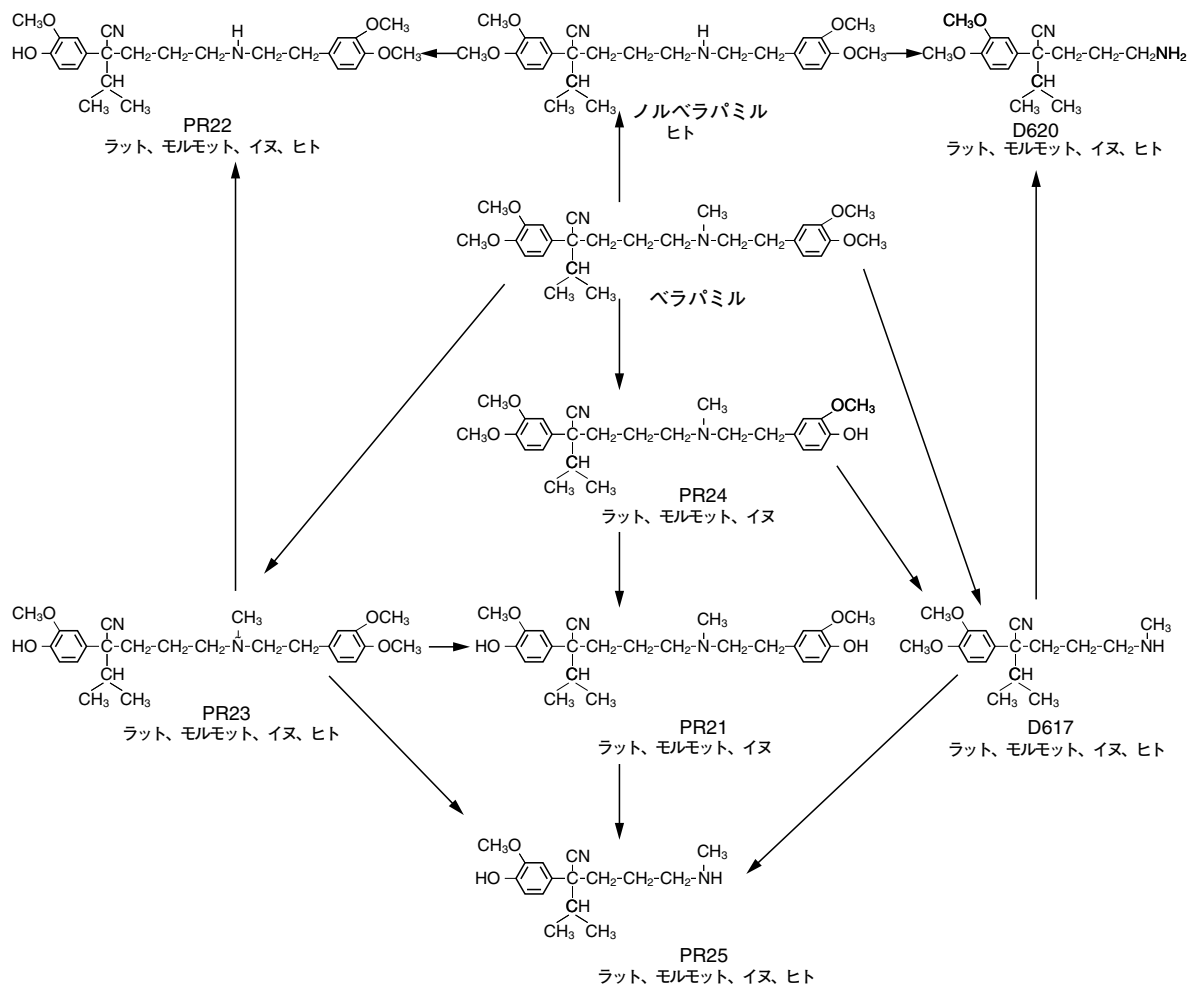
5. 代謝

(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であることが判明した。

(23)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

80%~90%

(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

〈参考〉

ラット及びイヌにおける主排泄経路は胆汁であった。¹⁴C-ベラパミル 3mg/kg をラットに単回経口投与したとき、投与後5日間の放射能排泄率は、糞中（68%）で高く、尿中（15%）は低かった。投与後21時間迄の呼気中排泄は認められなかった。(21)

(2) 排泄率

〈参考〉外国人のデータ

狭心症患者にベラパミル塩酸塩 120mg を単回経口投与^{注)}したところ、投与48時間後までに尿中へ未変化体は1%、代謝物のノルベラパミル、D-617、D-620は各々2.2%、11.4%、6.7%排泄された。(24)

¹⁴C-ベラパミル塩酸塩 80mg をヒトに経口投与した際、投与120時間後までに尿中へ65.8~70.4%の放射能が排泄された。(25)

注) 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) 排泄速度

該当資料なし

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^{注)}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 ± 1.1 時間に対し、透析非実施時は 3.4 ± 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であること、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。(26)

注) 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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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ため、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、DHP2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。 (27)

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

1. 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。

2. 第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞房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. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

〈理由〉

「Ⅷ.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

（解説）

1. は本剤の心筋収縮力抑制作用、2. は抗不整脈作用（房室伝導抑制作用）により悪化を来すことがあるので、このような重症合併症のある患者には投与すべきではない。3. は動物実験で胎児吸収の報告がある（詳細は「Ⅷ.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照のこと）。

4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈理由〉

本剤の成分に対し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

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照

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) 高度の徐脈（50 拍／分未満）、又は第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。

(2) うっ血性心不全又はその既往歴のある患者

〈理由〉

本剤は陰性変力作用を有し、心機能を更に低下させることがある。

(3) 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 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。

(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。

(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。

(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〉

(1)、(2)、(4)、(5) は本剤の薬理作用により悪化がみられることがあるので、病態の変化を観察しながら慎重に投与すべきである。

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。

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 Mobitz I 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 Mobitz II 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。

(3) は本剤の降圧作用により更に血圧が低下することがあるので、慎重に投与すべきである。

(4) 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) は肝硬変、脂肪肝の患者にベラパミル 5~10mg 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 $1/2 \sim 1/3$ 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かった。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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

(7)は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。

(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⁺⁺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) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。

〈解説〉

ニフェジピンを突然中止したところ、治療中の高血圧が投与前より悪化したとの報告から、カルシウム拮抗剤すべてが一般的注意にリバウンドについての注意を記載している。

- (2) 本剤の投与に際しては、心電図、脈拍、血圧を定期的に調べること。PQ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。

〈解説〉

本剤は房室結節や洞結節を抑制する作用や陰性変力作用を有しており、心電図異常、徐脈、血圧低下を起こすことがある。そのため、心電図、脈拍、血圧を定期的に測定する必要がある。

- (3) 頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）患者に投与する場合には、洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性が高くなるので、十分に注意すること。

〈解説〉

頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）の患者では、洞不全症候群の合併も予想される。このような患者に本剤を使用する場合には、洞機能不全が増強される可能性があるため、洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性が高くなる。

- (4) クラスI抗不整脈剤、β-遮断剤との併用により、心機能低下、高度の徐脈、房室ブロックがあらわれることがある。また、ジギタリスとの併用により、高度の徐脈、房室ブロックがあらわれることがある。これらの薬剤と併用する場合は、自覚症状に注意するとともに、定期的に心電図検査を行い、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〔「相互作用」の項参照〕。

〈解説〉

本剤は、クラスI抗不整脈剤、β-遮断剤、ジギタリス製剤と併用される機会が多く、本剤の薬理作用（陰性変力作用、血管拡張作用、房室結節及び洞結節を抑制する作用）とこれらの薬理作用により高度の徐脈、房室ブロック等があらわれることがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

(29)

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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 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	ダビガトランの抗凝固作用が増強することがあるので、ダビガトランエテキシラートの用量調節や投与間隔を考慮するなど、投与方法に十分注意すること。	ダビガトランの血中濃度を上昇させる。
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。
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。

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
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。	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。	
ビノレルビン酒石酸塩	ビ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。	
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。	
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
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させることがある。異常が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行うこと。また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないよう注意すること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のチトクロームP450(CYP3A4)の阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 5,069 例中、568 例（11.21%）の副作用が報告されている。（臨床試験成績集計）

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **循環器障害** 心不全、洞停止、房室ブロック、徐脈、意識消失があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **皮膚障害** 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形滲出性紅斑、乾癬型皮疹等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	房室伝導時間の延長 ^{注1)} 、頭痛、めまい、血圧低下		
過敏症 ^{注2)}	発疹		
消化器	便秘、悪心・嘔吐	食欲不振	
口腔 ^{注3)}			歯肉肥厚
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇等	
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、女性型乳房
その他	浮腫		

注1) 定期的に心電図検査を行い、異常な変動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。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 連用によりこのような症状があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

(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

調査症例数	5069
発現症例数	568
発現症例率	11.21%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)
〔皮膚・皮膚付属器障害〕	
発疹	7 (0.14%)
脱毛	4 (0.08%)
〔中枢・末梢神経系障害〕	
頭痛	32 (0.63%)
めまい	25 (0.49%)
ふらつき	5 (0.10%)
しびれ	3 (0.06%)
肩こり	2 (0.04%)
錯乱	1 (0.02%)
神経障害	1 (0.02%)
痙攣	1 (0.02%)
頭重	1 (0.02%)
顔面痛	1 (0.02%)

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 (%)
〔自律神経障害〕 紅 潮	3 (0.06%)
〔聴覚・前庭障害〕 耳鳴り	2 (0.04%)
〔精神障害〕 眠 気 不 眠 興 奮 あくび	5 (0.10%) 3 (0.06%) 1 (0.02%) 1 (0.02%)
〔消化管障害〕 便 秘 悪心・嘔吐 胃部不快感 消化不良 腹 痛 下 痢 食欲不振 胃腸障害 腹部膨満感 歯肉炎	191 (3.77%) 23 (0.45%) 8 (0.16%) 7 (0.14%) 7 (0.14%) 4 (0.08%) 3 (0.06%) 1 (0.02%) 1 (0.02%) 1 (0.02%)
〔肝臓・胆管系障害〕 肝機能障害 ALT (GPT) 上昇 CCF陽性 肝障害 AST (GOT) 上昇	5 (0.10%) 5 (0.10%) 3 (0.06%) 2 (0.04%) 1 (0.02%)
〔代謝・栄養障害〕 Al-P上昇 口 渴	2 (0.04%) 1 (0.02%)
〔心・血管障害〕 血圧降下 心電図変化 起立性低血圧 心不全 浮 腫 虚 脱 心胸比拡大	27 (0.53%) 10 (0.20%) 10 (0.20%) 8 (0.16%) 7 (0.14%) 1 (0.02%) 1 (0.02%)
〔心拍数・心リズム障害〕 房室伝導ブロック 心悸亢進 不整脈 徐 脈 期外収縮 洞房ブロック 心停止 頻 脈	36 (0.71%) 11 (0.22%) 9 (0.18%) 7 (0.14%) 6 (0.12%) 5 (0.10%) 1 (0.02%) 1 (0.02%)
〔呼吸器系障害〕 呼吸困難 肺うっ血 肺浮腫 気管支痙攣	10 (0.20%) 5 (0.10%) 2 (0.04%) 1 (0.02%)
〔白血球・網内系障害〕 白血球減少	1 (0.02%)

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（％）
〔泌尿器系障害〕 排尿障害 BUN上昇 尿ケトン体	2 (0.04%) 1 (0.02%) 1 (0.02%)
〔男性生殖（器）障害〕 夢 精	1 (0.02%)
〔一般的全身障害〕 顔面紅潮 疲 勞 死 亡 胸 痛 脱力感 疼 痛 筋力低下 倦怠感	13 (0.26%) 10 (0.20%) 5 (0.10%) 5 (0.10%) 4 (0.08%) 2 (0.04%) 1 (0.02%) 1 (0.02%)

(1992年2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

副作用

その他副作用

過敏症^{注)} 発疹 (0.1～5%未満)

注) このような場合は投与を中止すること。

・ 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。

(解説)

動物実験（マウス）で胎児毒性（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。

(解説)

ヒトにおいて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薬を静脈内投与した際、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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スングの適用を考慮すること。

(解説)

ベラパミル過量投与による2症例について報告する。

2症例は、ベラパミルを各々、3.2g、4g服用し、両症例とも血圧低下と重篤な徐脈を呈していた。両症例のベラパミル最高血漿中濃度は、2,200ng/mL、2,700ng/mLであった。ベラパミルの血漿中濃度2,000ng/mL以上の時のベラパミルの遊離率は、12~15%で、ベラパミルの血漿中濃度1,000ng/mL以下の時の遊離率2~6%に比べ高く、急性中毒時には、ベラパミルの代謝が飽和に達していることが示唆された。(28)

14. 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に刺入し、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報告されている)

(解説)

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、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ある。

15. その他の注意

因果関係が明らかではないが、外国において本薬投与中に心筋梗塞や狭心症があらわれたとの報告がある。

(解説)

因果関係は明らかではないが、ベラパミル塩酸塩徐放性製剤又はベラパミル塩酸塩配合剤による海外の臨床試験において、有害事象として心筋梗塞や狭心症の報告がある。

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

〔参考〕

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⁺、Ca⁺⁺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（1.2×10⁻⁴g/mL）以上で抑制した。また、ヒト血小板のCa⁺⁺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500μMで抑制した。

6. 1×10⁻⁶mol/L（4.9×10⁻⁷g/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。また、子宮平滑筋標本において1×10⁻⁶mol/L以上で縦走筋の自発収縮、K⁺拘縮及びオキシトシン収縮を抑制した。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

LD₅₀ (mg/kg)

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

Ⅸ. 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

12.5、25 及び 50mg/kg/日をラット及びビーグルにそれぞれ 14 週及び 16 週連続経口投与した。ラットでは 25 及び 50mg/kg/日で軽度の肝グリコーゲンの減少と腎尿細管の変性以外異常はみられず、体重の増加は順調であった。ビーグルでは摂餌量、体重増加に影響なく、血液、血清生化学及び尿検査結果は正常で、病理組織学的観察でも異常所見はみられなかった。

また、ラットに 12.5 及び 50mg/kg/日を 3 カ月間連続経口投与した。体重増加、行動に影響なく血液像も正常であった。病理組織学的には 50mg/kg/日で肝、腎に軽度の変化がみられたが、他の臓器には影響はみられなかった。

2) 慢性毒性

ビーグルに 10.0、25.0 及び 62.5mg/kg/日を 54 週間連続経口投与した。その結果 10.0、25.0mg/kg/日では特に異常所見はみられなかったが、62.5mg/kg/日で軽度の鞏膜の充血、瞳孔散大、唾液分泌亢進、流涙、下痢などがみられ、S-GOT、GPT、尿素窒素は軽度上昇し、心電図上では ST 間の延長と徐脈の傾向がみられた。病理組織学的観察ではいずれの投与量でも特に異常はみられなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

マウスの器官形成期に 2.5、8、12.5、100mg/kg/日を経口投与したところ、母体に異常は認められなかったが、12.5mg/kg 以上で死胚が認められた。新生児に催奇形性は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

変異原性試験

ネズミチフス菌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：ワソラン錠 40mg 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
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

バラ包装は開栓後光を遮り、湿気を避け保存すること。

(本剤は光により変色することがある。なお、PTPはUVカットフィルムを使用している。)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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)

「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照

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

日本薬局方 ベラパミル塩酸塩錠

ワソラン錠 40mg……100錠 (PTP・バラ)・1,000錠 (PTP・バラ)

7. 容器の材質

PTP包装品

PTP：UVカットポリプロピレン、アルミ箔

バラ包装品

容 器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商品名	会社名
ホルミトール錠 40mg	寿製薬
ベラパミル塩酸塩錠 40mg「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	田辺三菱
ニフェジピン	アダラート	バイエル
ジピリダモール	ペルサンチン	日本ベーリンガーインゲルハイム 等

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：2006年6月7日

承認番号：21800AMX10423000

11. 薬価基準収載年月日

2006年12月8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

・頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）

効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2008年2月29日

・小児の頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）

効能・効果、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

再評価結果通知年月日：1978年3月24日

再評価結果の内容：効能・効果、用法・用量に変更なし

再評価結果通知年月日：1998年3月12日

再評価結果の内容：効能・効果の一部変更

「冠硬化症（慢性虚血性心疾患、無症候性虚血性心疾患、動脈硬化性心疾患）」を「その他の虚血性心疾患」に変更した。

14. 再審査期間

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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
PTP 100T	1030938 01 0204	2171 008F 1070	620004629
PTP 1000T	1030938 01 0205		
バラ 100T	1030938 01 0103		
バラ 1000T	1030938 01 0301		

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 木川田隆一ら：臨牀と研究, | 52, 880 (1975) | VA-0207 |
| ② 石川兵衛ら：臨牀と研究, | 53, 1409 (1976) | VA-0213 |
| ③ 柏木政伸ら：臨牀と研究, | 53, 3489 (1976) | VA-0247 |
| ④ Hansen, J. F. et al. : Am. J. Cardiol., | 66, 779 (1990) | VA-3006 |
| ⑤ Fleckenstein, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., | 264, 227 (1969) | VA-0130 |
| ⑥ Narimatsu, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., | 294, 169 (1976) | VA-0318 |
| ⑦ 古谷幸雄ら：麻酔, | 32, 409 (1983) | VA-0934 |
| ⑧ Fleckenstein, A. : Arzneim. Forsch., | 20, 1317 (1970) | VA-0114 |
| ⑨ Nabata, H. : Jpn. J. Pharmacol., | 27, 239 (1977) | VA-0226 |
| ⑩ Okada, T. et al. : Jpn. Circ. J., | 39, 913 (1975) | VA-1614 |
| ⑪ 池田信男ら：臨牀と研究, | 54, 4176 (1977) | VA-0231 |
| ⑫ Motomura, S. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., | 315, 241 (1981) | VA-0731 |
| ⑬ Weiner, D. A. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., | 36, 25 (1984) | VA-1215 |
| ⑭ 橋口正行ら：臨床薬理, | 26, 123 (1995) | VA-3114 |
| ⑮ 佐々木正人ら：臨床薬理, | 27, 35 (1996) | VA-3156 |
| ⑯ Mooy, J. : Eur. J. Clin. Pharmacol., | 28, 405 (1985) | VA-1545 |
| ⑰ Eichelbaum, M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., | 19, 133 (1981) | VA-0584 |
| ⑱ von Richter, O. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., | 70, 217 (2001) | VA-3427 |
| ⑲ 小池勇一：北海道医学雑誌, | 54, 163 (1979) | VA-0329 |
| ⑳ Keefe, D.L. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., | 29, 21 (1981) | VA-0592 |
| ㉑ McIlhenny, H. M. : J. Med. Chem., | 14, 1178 (1971) | VA-0153 |
| ㉒ Kuwada, M. et al. : J. Chromatogr., | 222, 507 (1981) | VA-0580 |
| ㉓ Kroemer, H.K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., | 348, 332 (1993) | VA-3338 |
| ㉔ Piotrovskii, V.K. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., | 24, 4 (1986) | VA-1856 |
| ㉕ Schomerus, M. et al. : Cardiovasc. Res., | 10, 605 (1976) | VA-0211 |
| ㉖ Hanyok, J. J. et al. : J. Clin. Pharmacol., | 28, 831 (1988) | VA-2849 |
| ㉗ 伊藤浩子ら：中毒研究, | 12, 293 (1999) | VA-3357 |
| ㉘ Kivisto, K.T. et al. : Hum. Exp. Toxicol., | 16, 35 (1997) | VA-3194 |
| ㉙ 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（経口剤）は、2015年10月現在、アメリカ、イギリス等で販売している。欧米での発売状況を以下に示す。

国名	アメリカ
会社名	G.D. Searle LLC
販売名	Calan
剤形・規格	錠剤、40mg・80mg・120mg
効能又は効果	<p>Angina</p> <p>1. Angina at rest including: Vasospastic (Prinzmetal's variant) angina Unstable (crescendo, pre-infarction) angina</p> <p>2. Chronic stable angina (classic effort-associated angina)</p> <p>Arrhythmias</p> <p>1. In association with digitalis for the control of ventricular rate at rest and during stress in patients with chronic atrial flutter and/or atrial fibrillation.</p> <p>2. Prophylaxis of repetitive paroxysmal supraventricular tachycardia</p> <p>Essential hypertension (記載省略)</p>
用法及び用量	<p>The dose of verapamil must be individualized by titration. The usefulness and safety of dosages exceeding 480 mg/day have not been established; therefore, this daily dosage should not be exceeded. Since the half-life of verapamil increases during chronic dosing, maximum response may be delayed.</p> <p>Angina: Clinical trials show that the usual dose is 80 mg to 120 mg three times a day. However, 40 mg three times a day may be warranted in patients who may have an increased response to verapamil (eg, decreased hepatic function, elderly, etc). Upward titration should be based on therapeutic efficacy and safety evaluated approximately eight hours after dosing. Dosage may be increased at daily (eg, patients with unstable angina) or weekly intervals until optimum clinical response is obtained.</p> <p>Arrhythmias: The dosage in digitalized patients with chronic atrial fibrillation (see PRECAUTIONS) ranges from 240 to 320 mg/day in divided (t.i.d. or q.i.d.) doses. The dosage for prophylaxis of PSVT (non-digitalized patients) ranges from 240 to 480 mg/day in divided (t.i.d. or q.i.d.) doses. In general, maximum effects for any given dosage will be apparent during the first 48 hours of therapy.</p> <p>Essential hypertension: Dose should be individualized by titration. The usual initial monotherapy dose in clinical trials was 80 mg three times a day (240 mg/day). Daily dosages of 360 and 480 mg have been used but there is no evidence that dosages beyond 360 mg provided added effect. Consideration should be given to beginning titration at 40 mg three times per day in patients who might respond to lower doses, such as the elderly or people of small stature. The antihypertensive effects of CALAN are evident within the first week of therapy. Upward titration should be based on therapeutic efficacy, assessed at the end of the dosing interval.</p>
国名	イギリス
会社名	Actavis UK Ltd
販売名	Verapamil Tablets 40mg、80mg、120mg、160mg
剤形・規格	錠剤、40mg、80mg、120mg、160mg
効能又は効果	<p>1. The management of mild to moderate hypertension and renal hypertension, used alone or in combination with other antihypertensive therapy.</p> <p>2. For the management and prophylaxis of angina pectoris (including variant angina).</p> <p>3. The treatment and prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and the reduction of the ventricular rate in atrial fibrillation/flutter. Verapamil should not be used for atrial fibrillation/flutter in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome</p>

XII. 参考資料

用法及び用量	<p>Adults:</p> <p>Hypertension: initially 120mg twice daily increasing to 160mg twice daily where necessary. In some cases doses of up to 480mg daily, in divided doses, have been used. A further reduction in blood pressure may be obtained by combining verapamil with other antihypertensive agents, in particular diuretics. For concomitant administration with beta-blockers, see section 4.4.</p> <p>Angina: 120mg three times daily is recommended. 80mg three times daily may be completely satisfactory in some patients with angina of effort. Less than 120mg three times daily is unlikely to be effective in variant angina.</p> <p>Supraventricular tachycardias: 40-120mg three times daily depending on the severity of the condition.</p> <p>Children:</p> <p>A paradoxical increase in the rate of arrhythmias in children has been noted. Therefore, verapamil should only be used under expert supervision.</p> <p>Up to 2 years: 20mg 2-3 times a day.</p> <p>2 years and above: 40-120mg 2-3 times a day according to age and effectiveness.</p> <p>Elderly:</p> <p>The adult dose is recommended unless liver or renal function is impaired.</p> <p>Method of Administration:</p> <p>For oral administration</p>
--------	--

2. 海外における臨床支援情報

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。
〔動物実験（マウス）で胎児毒性（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

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