

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

Ca⁺⁺拮抗性不整脈・虚血性心疾患治療剤
日本薬局方 ベラパミル塩酸塩錠

ワソテン[®]錠 40mg

Vasolan[®] Tablets

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 ・販売開始年月日	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 販売開始年月日：1965 年 9 月 1 日
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
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 FAX 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本 IF は 2025 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
 - (1) 承認条件…………… 1
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMPの概要…………… 2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別…………… 6
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) 製剤の物性…………… 6
 - (5) その他…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 6

- (2) 電解質等の濃度…………… 6
- (3) 熱量…………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 8
 - (2) 包装…………… 8
 - (3) 予備容量…………… 8
 - (4) 容器の材質…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 8
12. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 9
3. 用法及び用量…………… 9
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 9
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 9
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 9
5. 臨床成績…………… 9
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
 - (2) 臨床薬理試験…………… 9
 - (3) 用量反応探索試験…………… 9
 - (4) 検証的試験…………… 10
 - 1) 有効性検証試験…………… 10
 - 2) 安全性試験…………… 10
 - (5) 患者・病態別試験…………… 10
 - (6) 治療的使用…………… 10
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 10
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 11
 - (7) その他…………… 11

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…………… 12
2. 薬理作用…………… 12
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 12

(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
(3) 作用発現時間・持続時間	12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	13
(1) 治療上有効な血中濃度	13
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	13
(3) 中毒域	13
(4) 食事・併用薬の影響	13
2. 薬物速度論的パラメータ	14
(1) 解析方法	14
(2) 吸収速度定数	14
(3) 消失速度定数	14
(4) クリアランス	14
(5) 分布容積	14
(6) その他	14
3. 母集団（ポピュレーション）解析	14
(1) 解析方法	14
(2) パラメータ変動要因	14
4. 吸収	14
5. 分布	15
(1) 血液－脳関門通過性	15
(2) 血液－胎盤関門通過性	15
(3) 乳汁への移行性	15
(4) 髄液への移行性	15
(5) その他の組織への移行性	15
(6) 血漿蛋白結合率	16
6. 代謝	16
(1) 代謝部位及び代謝経路	16
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	17
7. 排泄	17
8. トランスポーターに関する情報	17
9. 透析等による除去率	18
10. 特定の背景を有する患者	18
11. その他	19

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	20
2. 禁忌内容とその理由	20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
5. 重要な基本的注意とその理由	21

6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
(1) 合併症・既往歴等のある患者	21
(2) 腎機能障害患者	22
(3) 肝機能障害患者	22
(4) 生殖能を有する者	23
(5) 妊婦	23
(6) 授乳婦	23
(7) 小児等	23
(8) 高齢者	23
7. 相互作用	24
(1) 併用禁忌とその理由	24
(2) 併用注意とその理由	24
8. 副作用	26
(1) 重大な副作用と初期症状	26
(2) その他の副作用	26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
10. 過量投与	29
11. 適用上の注意	29
12. その他の注意	29
(1) 臨床使用に基づく情報	29
(2) 非臨床試験に基づく情報	29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	30
(1) 薬効薬理試験	30
(2) 安全性薬理試験	30
(3) その他の薬理試験	30
2. 毒性試験	30
(1) 単回投与毒性試験	30
(2) 反復投与毒性試験	31
(3) 遺伝毒性試験	31
(4) がん原性試験	31
(5) 生殖発生毒性試験	31
(6) 局所刺激性試験	31
(7) その他の特殊毒性	31

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	32
2. 有効期間	32
3. 包装状態での貯法	32
4. 取扱い上の注意	32
5. 患者向け資材	32
6. 同一成分・同効薬	32
7. 国際誕生年月日	32
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	32

9. 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	33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	33
11. 再審査期間	33
12. 投薬期間制限に関する情報	33
13. 各種コード	33
14. 保険給付上の注意	33

XI. 文献

1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	34

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	37

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	38
(1) 粉碎	38
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	38
2. その他の関連資料	38

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（効能又は効果、用法及び用量）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（効能又は効果、用法及び用量）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。（「Ⅵ.-2.-(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

該当しない

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）

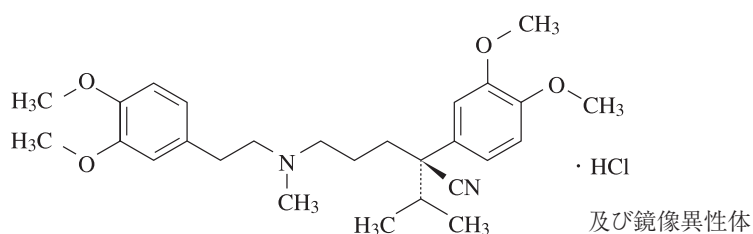
Verapamil Hydrochloride（JAN）

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）又は本質

(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

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ベラパミル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品はメタノール又は酢酸（100）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

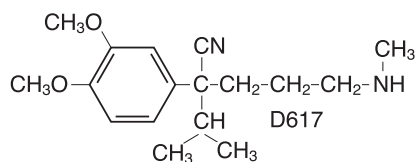
(1) 安定性

温度、湿度に安定であるが光に不安定である。

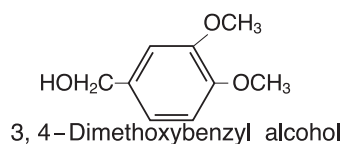
直射日光下 1 カ月放置で含量低下は認めないが、外観変化（淡褐色化）が認められた。

(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. 有効成分の確認試験法、定量法

日局ベラパミル塩酸塩の確認試験法による

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

糖衣錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ワソラン錠 40mg
外形	表	
	裏	
	側面	
直径 (mm)		7.2
質量 (mg)		145
厚さ (mm)		4.0
色		黄緑色

(3) 識別コード

€ 213

(4) 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。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ワソラン錠 40mg
有効成分	1 錠中 ベラパミル塩酸塩 40mg
添加剤	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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

6. 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	測定項目	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	いずれの測定項目においても規格内であった。
			ポリエチレン容器 +紙箱	36 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。
開封後	光	2 万 lx	UVカットPTP	60 時間*	性状 崩壊試験 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
			ポリエチレン容器	60 時間*		いずれの測定項目においても規格内であった。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶（密栓）	4 カ月	性状 崩壊試験 硬度 含量	硬度は顕著な変化なし。その他の測定項目においては規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶（開放）	4 カ月		硬度は顕著な変化なし。その他の測定項目においては規格内であった。
	光	1,000 lx	シャーレ（蓋）	50 日** (120 万 lx・hr)		硬度は顕著な変化なし。わずかに退色、その他の測定項目においては規格内であった。

※ 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

7. 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	測定項目	結果
40℃/75%RH	ガラス瓶（密栓）	3 カ月	性状 乾燥減量 含量	軽度のブロッキング確認（3 カ月後）、その他の測定項目においては規格内であった。
	グラシン分包			軽度のブロッキング確認（0.5 カ月後）、その他の測定項目においては規格内であった。
室温・室内散光下 （日中 600～700 lx）	ガラス瓶（密栓）			性状は変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
	グラシン分包			性状は変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。

Ⅳ. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠 [10錠 (PTP)×10]、100錠 [ボトル、バラ]、1,000錠 [10錠 (PTP)×100]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。[9.7.1 参照]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

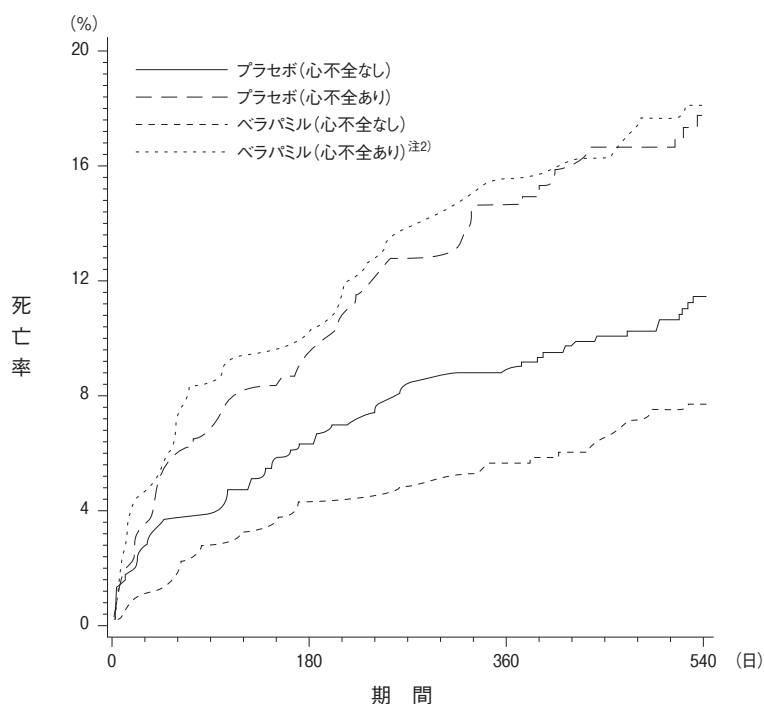
(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〈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¹⁾。



急性心筋梗塞の発症2週間後からの累積死亡率

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及び用量は「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。

V. 治療に関する項目

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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²⁾。

(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^{3), 4), 5)}。

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

(1) 治療上有効な血中濃度

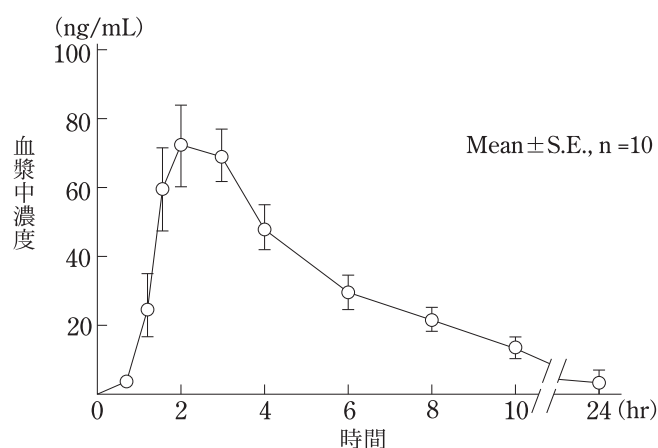
〈参考〉外国人のデータ

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) 臨床試験で確認された血中濃度

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)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 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)	$AUC_{0-\infty}$ (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)

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

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

2,750mL/min (健康成人 6 名)¹⁵⁾

〈参考〉外国人のデータ

6,380mL/min (健康成人 6 名)¹⁶⁾

(5) 分布容積

1.46~2.84L/kg (健康成人 6 名)¹⁵⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) 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)¹⁶⁾

〈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 ²H₇-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¹⁷⁾。

(2) 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±18.0% (Mean±S.D.) であった¹⁷⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 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 ($3\text{mg}/\text{kg}$) 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 ($1\text{mg}/\text{kg}$) 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。

(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 ($80\text{mg} \times 3$) 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 $2.1\text{ng}/\text{mL}$ であったが、服用中止 38 時間後では $1\text{ng}/\text{mL}$ 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 $320\text{mg}^{(注)}$ ($80\text{mg} \times 4$) 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 $300\text{ng}/\text{mL}$ にも達した。Andersen の報告では乳汁中濃度が約 $30\text{ng}/\text{mL}$ のとき乳児血中濃度が $2.1\text{ng}/\text{mL}$ となっており、この比率を乳汁中濃度 $300\text{ng}/\text{mL}$ にあてはめると、乳児血中濃度は $20\text{ng}/\text{mL}$ 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) 承認用法及び用量は「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 $40\sim 80\text{mg}$ 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 $3\sim 6\text{mg}/\text{kg}$ (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 $40\sim 80\text{mg}$ 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 ^{14}C -ベラパミル塩酸塩 ($1\text{mg}/\text{kg}$) 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〉

^{14}C -ベラパミル $3\text{mg}/\text{kg}$ 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¹⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 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¹⁹⁾。

健康成人におけるベラパミルの蛋白結合率

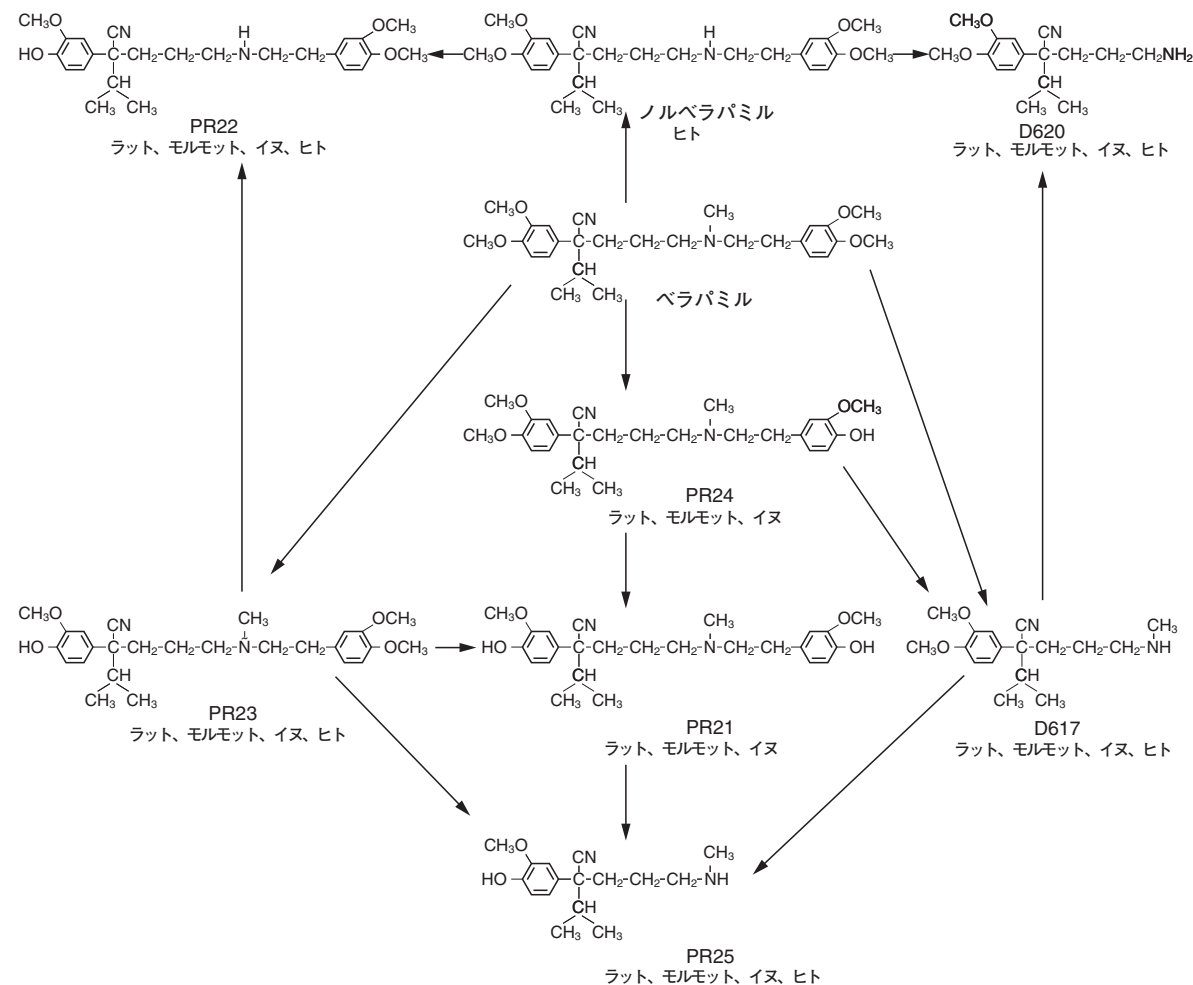
血漿中濃度 (ng/mL)	蛋白結合率 (%)
35	89.3 ± 2.5
75	89.6 ± 2.2
141	89.7 ± 1.5
757	89.7 ± 1.9
1,557	89.7 ± 2.3
	89.6 ± 0.17

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

6. 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²⁰⁾。



ベラパミルの主要代謝経路

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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²¹⁾。

(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活性比、存在比率

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。

7. 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¹⁸⁾。

(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²²⁾。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²³⁾。

注) 承認用法及び用量は「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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

(1) 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²⁴⁾。

注) 承認用法及び用量は「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。

(2) 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、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²⁵⁾。

10. 特定の背景を有する患者

1) 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²⁶⁾。

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

2) 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²⁷⁾。

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤なうっ血性心不全のある患者

〔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。〕〔9.1.1 参照〕

2.2 第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞房ブロックのある患者

〔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。〕

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.5 イバブラジン塩酸塩を投与中の患者〔10.1 参照〕

2.6 ロミタピドメシル酸塩を投与中の患者〔10.1 参照〕

（解説）

2.1 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。

2.2 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。

2.3 「VIII.-6.-(5) 妊婦」の項参照

2.4 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。

2.5 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、過度の徐脈があらわれることがある。（「VIII.-7.-(1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

2.6 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。（「VIII.-7.-(1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1** 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。
- 8.2** 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。[11.1.1 参照]
- 8.3** 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。[10.2 参照]

(解説)

- 8.1** 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。
- 8.2** 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。
- 8.3** 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 うっ血性心不全（重篤なうっ血性心不全を除く）又はその既往歴のある患者

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。[2.1 参照]

9.1.2 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

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。

9.1.3 低血圧の患者

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。

9.1.4 WPW、LGL 症候群のある患者

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。

9.1.5 基礎心疾患（心筋症、弁膜症、高血圧性心疾患等）のある患者

本剤は陰性変力作用を有し、心機能を悪化させることがある。

9.1.6 筋ジストロフィーのある患者

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。

9.1.7 頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）のある患者

洞停止、洞不全症候群の誘発の危険性が高くなる。

(解説)

- 9.1.1** 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。
- 9.1.2** 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。
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度には本剤は慎重な投与が必要であるが、中等症、重症のⅡ、Ⅲ度は禁忌である。

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 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

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。

9.1.5 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。

9.1.6 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。また、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。

9.1.7 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎不全のある患者

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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝不全のある患者

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）

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。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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[2.3 参照]

（解説）

動物実験（マウス）で胎児毒性（死胚）が報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおいて乳汁中への移行が報告されている。

（解説）

ヒトにおいて乳汁中への移行が報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 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。[5.参照]

9.7.2 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。

（解説）

9.7.2 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高い」ため、投与は慎重に行う必要がある。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。本剤は CYP3A 及び P-糖蛋白の基質であるとともに CYP3A4 及び P-糖蛋白に対して阻害作用を有する。[16.4 参照]

(解説)

「Ⅶ.-6.- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」の項参照²⁸⁾

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イバブラジン塩酸塩 [2.5 参照]	過度の徐脈があらわれることがある。	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。 また、心拍数減少作用を相加的に増強する。
ロミタピドメシル酸塩 [2.6 参照]	相手薬剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	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。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 [8.3 参照]	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 [8.3 参照]	徐脈、房室ブロックがあらわれることがある。また、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 [8.3 参照]	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。
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
P-糖蛋白で排出される薬剤	エドキサバントシル酸塩等	相手薬剤の血中濃度を上昇させ、作用を増強させることがある。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	P-糖蛋白を阻害することにより、相手薬剤の血中濃度を上昇させる。
	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。
CYP3Aで代謝され、P-糖蛋白で排出される薬剤	レンバチニブ等	相手薬剤の血中濃度を上昇させ、作用を増強させることがある。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。	本剤のCYP3A及びP-糖蛋白に対する阻害作用により、相手薬剤の代謝・排泄が阻害される。
CYP3Aを阻害する薬剤	クラリスロマイシン エリスロマイシン等	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。	相手薬剤のチトクローム P450（CYP3A）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。
	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。
CYP3Aで代謝される薬剤	レンボレキサント スボレキサント エベロリムス シロリムス イブルチニブ等	相手薬剤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。	本剤によるチトクローム P450（CYP3A）に対する阻害作用により、相手薬剤の血中濃度を上昇させる。
	アブリンジン塩酸塩	アブ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、アブ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。	

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
CYP3Aで代謝される薬剤	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。	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。
	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。	
CYP3Aを誘導する薬剤	リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール等	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。
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。
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。	機序は不明である。
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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 循環器障害（頻度不明）

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。[8.2 参照]

11.1.2 皮膚障害（頻度不明）

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。観察を十分に行い、発熱、紅斑、瘙痒感、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。

(2) その他の副作用

11.2 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、頭痛、めまい、 血圧低下		
過敏症	発疹		
消化器	便秘、悪心・嘔吐	食欲不振	
口腔			歯肉肥厚
肝臓		AST、ALT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		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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・皮膚付属器官障害〕	
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%)
〔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	5 (0.10%)
不 眠	3 (0.06%)
興 奮	1 (0.02%)
あくび	1 (0.02%)
〔消化管障害〕	
便 秘	191 (3.77%)
悪心・嘔吐	23 (0.45%)
胃部不快感	8 (0.16%)
消化不良	7 (0.14%)
腹 痛	7 (0.14%)
下 痢	4 (0.08%)
食欲不振	3 (0.06%)
胃腸障害	1 (0.02%)
腹部膨満感	1 (0.02%)
歯肉炎	1 (0.02%)
〔肝臓・胆管系障害〕	
肝機能障害	5 (0.10%)
ALT (GPT) 上昇	5 (0.10%)
CCF陽性	3 (0.06%)
肝障害	2 (0.04%)
AST (GOT) 上昇	1 (0.02%)
〔代謝・栄養障害〕	
Al-P 上昇	2 (0.04%)
口 渴	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（％）
〔心・血管障害〕	
血压降下	27 (0.53%)
心電図変化	10 (0.20%)
起立性低血压	10 (0.20%)
心不全	8 (0.16%)
浮腫	7 (0.14%)
虚脱	1 (0.02%)
心胸比拡大	1 (0.02%)
〔心拍数・心リズム障害〕	
房室伝導ブロック	36 (0.71%)
心悸亢進	11 (0.22%)
不整脈	9 (0.18%)
徐脈	7 (0.14%)
期外収縮	6 (0.12%)
洞房ブロック	5 (0.10%)
心停止	1 (0.02%)
頻脈	1 (0.02%)
〔呼吸器系障害〕	
呼吸困難	10 (0.20%)
肺うっ血	5 (0.10%)
肺浮腫	2 (0.04%)
気管支痙攣	1 (0.02%)
〔白血球・網内系障害〕	
白血球減少	1 (0.02%)
〔泌尿器系障害〕	
排尿障害	2 (0.04%)
BUN上昇	1 (0.02%)
尿ケトン体	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	13 (0.26%)
疲労	10 (0.20%)
死亡	5 (0.10%)
胸痛	5 (0.10%)
脱力感	4 (0.08%)
疼痛	2 (0.04%)
筋力低下	1 (0.02%)
倦怠感	1 (0.02%)

（1992年2月集計）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 徴候・症状

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。

13.2 処置

13.2.1 ショックや心不全の悪化の場合

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。

13.2.2 心停止や完全房室ブロックの場合

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。

（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²⁹⁾。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をお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。

（解説）

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」（平成8年3月27日 日薬連発第240号）に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 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」の項参照

(2) 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、脊髓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。

(3) 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

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

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) 遺伝毒性試験

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。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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：ペラパミル塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

製品名

ペラパミル塩酸塩錠「タイヨー」 等

同 効 薬

一般名

製品名

ジルチアゼム塩酸塩

ヘルベッサー

ニフェジピン

アダラート

ジピリダモール

ペルサンチン 等

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ワソラン錠 40mg	2006 年 6 月 7 日	21800AMX10423000	2006 年 12 月 8 日	1965 年 9 月 1 日

(旧販売名) ワソラン錠 (製造販売承認年月日：1965 年 6 月 25 日、薬価基準収載年月：1965 年 12 月)

X. 管理的事項に関する項目

9. 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

- ・効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認：2008年2月29日
追加された「効能又は効果」、「用法及び用量」
頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）
- ・効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認：2011年5月20日
追加された「効能又は効果」、「用法及び用量」
小児の頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）

10. 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：効能又は効果、用法及び用量に変更なし
再評価結果通知年月日：1998年3月12日
再評価結果の内容：効能又は効果の一部変更
「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。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ワソラン錠 40mg	2171 008F 1070	2171 008F 1070	1030938 01	620004629

14. 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) Hansen J.F. et al. : Am. J. Cardiol., 1990 ; 66 (10) : 779-785 VA - 3006
- 2) Fleckenstein A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1969 ; 264 (3) : 227-228 VA - 0130
- 3) 木川田隆一ら : 臨牀と研究, 1975 ; 52 (3) : 880-884 VA - 0207
- 4) 石川兵衛ら : 臨牀と研究, 1976 ; 53 (5) : 1409-1413 VA - 0213
- 5) 柏木政伸ら : 臨牀と研究, 1976 ; 53 (11) : 3489-3493 VA - 0247
- 6) Narimatsu A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1976 ; 294 (2) : 169-177 VA - 0318
- 7) 古谷幸雄ら : 麻酔, 1983 ; 32 (4) : 409-417 VA - 0934
- 8) von Fleckenstein A. : Arzneim. Forsch., 1970 ; 20 (9a) : 1317-1322 VA - 0114
- 9) Nabata H. : Jpn. J. Pharmacol., 1977 ; 27 : 239-249 VA - 0226
- 10) Okada T. et al. : Jpn. Circ. J., 1975 ; 39 : 913-917 VA - 1614
- 11) 池田信男ら : 臨牀と研究, 1977 ; 54 (12) : 4176-4180 VA - 0231
- 12) Motomura S. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1981 ; 315 : 241-248 VA - 0731
- 13) Weiner D.A. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1984 ; 36 (1) : 25-32 VA - 1215
- 14) 橋口正行ら : 臨床薬理, 1995 ; 26 (1) : 123-124 VA - 3114
- 15) 小池勇一 : 北海道医学雑誌, 1979 ; 54 (2) : 163-175 VA - 0329
- 16) Eichelbaum M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1981 ; 19 (2) : 133-137 VA - 0584
- 17) von Richter O. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2001 ; 70 (3) : 217-227 VA - 3427
- 18) McIlhenny H.M. : J. Med. Chem., 1971 ; 14 (12) : 1178-1184 VA - 0153
- 19) Keefe D.L. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1981 ; 29 (1) : 21-26 VA - 0592
- 20) Kuwada M. et al. : J. Chromatogr., 1981 ; 222 : 507-511 VA - 0580
- 21) Kroemer H.K. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1993 ; 348 : 332-337 VA - 3338
- 22) Piotrovskii V.K. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1986 ; 24 (1) : 4-11 VA - 1856
- 23) Schomerus M. et al. : Cardiovasc. Res., 1976 ; 10 (5) : 605-612 VA - 0211
- 24) Hanyok J.J. et al. : J. Clin. Pharmacol., 1988 ; 28 (9) : 831-836 VA - 2849
- 25) 伊藤浩子ら : 中毒研究, 1999 ; 12 : 293-206 VA - 3357
- 26) 佐々木正人ら : 臨床薬理, 1996 ; 27 (1) : 35-36 VA - 3156
- 27) Mooy J. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1985 ; 28 : 405-410 VA - 1545
- 28) Pauli-Magnus C. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 2000 ; 293 (2) : 376-382 VA - 3591
- 29) Kivisto K.T. et al. : Hum. Exp. Toxicol., 1997 ; 16 : 35-37 VA - 3194

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、2025 年 1 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。（2025 年 1 月時点）

国名	アメリカ
会社名	Lannett Company, Inc.
販売名	VERELAN PM
剤形・規格	カプセル、100mg・200mg・300mg
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Verelan[®] PM (verapamil hydrochloride extended-release capsules) for oral use is indicated for the treatment of hypertension, to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions. These benefits have been seen in controlled trials of antihypertensive drugs from a wide variety of pharmacologic classes including this drug.</p> <p>Control of high blood pressure should be part of comprehensive cardiovascular risk management, including, as appropriate, lipid control, diabetes management, antithrombotic therapy, smoking cessation, exercise, and limited sodium intake. Many patients will require more than one drug to achieve blood pressure goals. For specific advice on goals and management, see published guidelines, such as those of the National High Blood Pressure Education Program's Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC).</p> <p>Numerous antihypertensive drugs, from a variety of pharmacologic classes and with different mechanisms of action, have been shown in randomized controlled trials to reduce cardiovascular morbidity and mortality, and it can be concluded that it is blood pressure reduction, and not some other pharmacologic property of the drugs, that is largely responsible for those benefits. The largest and most consistent cardiovascular outcome benefit has been a reduction in the risk of stroke, but reductions in myocardial infarction and cardiovascular mortality also have been seen regularly.</p> <p>Elevated systolic or diastolic pressure causes increased cardiovascular risk, and the absolute risk increase per mmHg is greater at higher blood pressures, so that even modest reductions of severe hypertension can provide substantial benefit. Relative risk reduction from blood pressure reduction is similar across populations with varying absolute risk, so the absolute benefit is greater in patients who are at higher risk independent of their hypertension (for example, patients with diabetes or hyperlipidemia), and such patients would be expected to benefit from more aggressive treatment to a lower blood pressure goal.</p> <p>Some antihypertensive drugs have smaller blood pressure effects (as monotherapy) in black patients, and many antihypertensive drugs have additional approved indications and effects (e.g., on angina, heart failure, or diabetic kidney disease). These considerations may guide selection of therapy.</p>
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>THE CONTENTS OF THE Verelan PM CAPSULE SHOULD NOT BE CRUSHED OR CHEWED. Verelan PM CAPSULES ARE TO BE SWALLOWED WHOLE OR THE ENTIRE CONTENTS OF THE CAPSULE SPRINKLED ONTO APPLESAUCE.</p> <p>2.1 Essential Hypertension</p> <p>Administer Verelan PM once daily at bedtime. Clinical trials studied doses of 100 mg, 200 mg, 300 mg, and 400 mg. The usual daily dose of extended-release Verelan PM in clinical trials has been 200 mg given by mouth once daily at bedtime. In rare instances, initial doses of 100 mg a day may be warranted in patients who have an increased response to verapamil [e.g. patients with impaired renal function, impaired hepatic function, elderly, low-weight patients, etc. (<i>see Use in Specific Populations (8.5, 8.6, 8.7)</i>)]. Base upward titration on therapeutic efficacy and safety evaluated approximately 24 hours after dosing. The antihypertensive effects of Verelan PM are evident within the first week of therapy.</p>

	<p>If an adequate response is not obtained with 200 mg of Verelan PM, the dose may be titrated upward in the following manner:</p> <p>a) 300 mg each evening b) 400 mg each evening (2 × 200 mg)</p> <p>When Verelan PM is administered at bedtime, office evaluation of blood pressure during morning and early afternoon hours is essentially a measure of peak effect. The usual evaluation of trough effect, which sometimes might be needed to evaluate the appropriateness of any given dose of Verelan PM, would be just prior to bedtime.</p> <p>2.2 Sprinkling the Capsule Contents on Food</p> <p>Verelan PM capsules may also be administered by carefully opening the capsule and sprinkling the pellets onto one tablespoonful of applesauce. Swallow the applesauce immediately without chewing and follow with a glass of cool water to ensure complete swallowing of the pellets. The applesauce used should not be hot and it should be soft enough to be swallowed without chewing. Use any pellet/applesauce mixture immediately and do not store for future use. Absorption of the pellets sprinkled onto other foods has not been tested. This method of administration may be beneficial for patients who have difficulty swallowing whole capsules. Subdividing the contents of a Verelan PM capsule is not recommended.</p>
--	--

国名	イギリス
会社名	Accord-UK Ltd
販売名	Verapamil Tablets BP 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>
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>Paediatric population:</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><u>Method of Administration:</u></p> <p>For oral administration</p>

XII. 参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 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）

6. 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。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦等に関する海外情報

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

(2025年1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. Accompanying texts should be consulted for further details.

なお、本邦における使用上の注意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】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[2.3 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおいて乳汁中への移行が報告されている。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

