

貯法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品^注

日本薬局方 ベラパミル塩酸塩錠

ワソラン[®]錠 40mg

Vasolan[®] Tablets

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

| | |
|------|-----------------|
| 承認番号 | 21800AMX1042300 |
| 販売開始 | 1999年12月 |

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

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|------|---|
| 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 |

3.2 製剤の性状

| | | |
|---------|-----------|--|
| 販売名 | ワソラン錠40mg | |
| 剤形 | 糖衣錠 | |
| 識別コード | E213 | |
| 外形 | 表 | |
| | 裏 | |
| | 側面 | |
| 直径 (mm) | 7.2 | |
| 質量 (mg) | 145 | |
| 厚さ (mm) | 4.0 | |
| 色 | 黄緑色 | |

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）

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]

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。

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。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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

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。

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。

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大きい。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。

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。

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]

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 ラウオルフビア製剤 [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 プロカイナムド塩酸塩 リドカイン ビ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 [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。 |
| ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩 | 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。 |

| 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。 | |
| バクリタキセル | バ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、バ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。 | |
| ビノレルピン酒石酸塩 | ビノレルピ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。 | |
| エレトリブタン臭化水素酸塩 | エレトリブ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。 | 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可能性がある。 | 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。 |

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。

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、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。

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 | | |

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スティングの適用を考慮すること。

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。

15. その他の注意

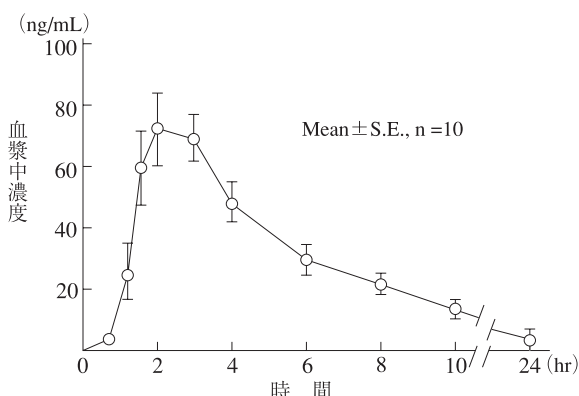
15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 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} ）で最高値に達し、以後比較的速やかに減少した。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

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)

16.4 代謝

ベラパミルの代謝酵素は主にCYP3A4であり、主要代謝物はN-脱メチル化されたノルベラパミルである¹⁾。[10.参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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^{2) -4)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬の作用機序は、細胞外液Ca²⁺の細胞内流入阻止に基づくCa²⁺拮抗作用である⁵⁾。

18.2 末梢血管抵抗を下げ、心仕事量を軽減する

本剤を虚血性心疾患患者に経口投与した場合、血圧を緩徐に低下させ、心拍数も軽度減少させる。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²⁾。

18.3 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^{6) -7)}。

18.4 心筋保護作用を示す

虚血、高血圧、過剰の細胞内遊離Ca²⁺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⁾。

18.5 Ca²⁺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Ca²⁺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) -11)}。

18.6 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

18.6.1 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⁾。

18.6.2 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⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ベラパミル塩酸塩 (Verapamil Hydrochloride)

化学名：(2R)-5-[(3,4-Dimethoxyphenethyl) methylamino]-2-

(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(1-methylethyl) pentanenitrile

monohydrochloride

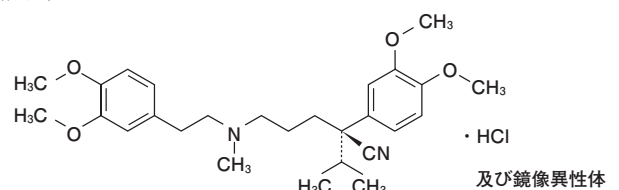
分子式：C₂₇H₃₈N₂O₄・HCl

分子量：491.06

性状：ベラパミル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

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。

構造式：



融点：141～145℃

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。

****22. 包装**

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

23. 主要文献

- 1) Kroemer H. K. et al. : Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1993 ; 348 (3) : 332-337
- 2) 木川田隆一ら : 臨牀と研究, 1975 ; 52 (3) : 880-884
- 3) 石川兵衛ら : 臨牀と研究, 1976 ; 53 (5) : 1409-1413
- 4) 柏木政伸ら : 臨牀と研究, 1976 ; 53 (11) : 3489-3493
- 5) Fleckenstein A. et al. : Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1969 ; 264 (3) : 227-228
- 6) Narimatsu A. et al. : Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1976 ; 294 (2) : 169-177
- 7) 古谷幸雄ら : 麻酔, 1983 ; 32 (4) : 409-417
- 8) Fleckenstein A. et al. : Arzneim. Forsch., 1970 ; 20 (9a) : 1317-1322
- 9) Nabata H. : Jpn. J. Pharmacol., 1977 ; 27 (2) : 239-249
- 10) Okada T. et al. : Jpn. Circ. J., 1975 ; 39 (8) : 913-917
- 11) 池田信男ら : 臨牀と研究, 1977 ; 54 (12) : 4176-4180
- 12) Motomura S. et al. : Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1981 ; 315 (3) : 241-248

****24. 文献請求先及び問い合わせ先**

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

****26.2 販売元**

ヴィアトリス製薬合同会社
東京都港区麻布台一丁目3番1号