

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

虚血性心疾患・不整脈治療剤

日本薬局方 ベラパミル塩酸塩錠

**ベラパミル塩酸塩錠 40mg 「ツルハラ」**

Verapamil Hydrochloride Tablets40mg 「TSURUHARA」

剤形	黄色糖衣錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意－医師等の処方せん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 を含有する
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：2013年2月15日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2013年6月21日（販売名変更による） 販売年月日：1984年6月2日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：鶴原製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鶴原製薬株式会社 医薬情報部 TEL：072-761-1456（代表） FAX：072-760-5252 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/member/">http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/member/</a>

本 I F は2020年2月改訂（第13版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## I F 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われた。

更に10年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

### 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、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。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。
- ②IF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]

- ①IF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。
- ②IF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との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「IF 記載要領 2008」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「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）は、平成21年4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2008」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

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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もあり、その取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、今後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。

(2008年9月)

## 目 次

[ I ] 概要に関する項目	1
[ II ] 名称に関する項目	2
[ III ] 有効成分に関する項目	3
[ IV ] 製剤に関する項目	4
[ V ] 治療に関する項目	9
[ VI ] 薬効薬理に関する項目	11
[ VII ] 薬物動態に関する項目	12
[ VIII ] 安全性(使用上の注意等)に関する項目	15
[ IX ] 非臨床試験に関する項目	21
[ X ] 管理的事項に関する項目	22
[ X I ] 文 献	24
[ X II ] 参考資料	24
[ X III ] 備 考	24

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ベラパミル塩酸塩錠 40mg 「ツルハラ」:

マゴチロンは、鶴原製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し 1978 年 11 月 22 日に承認を取得、1984 年 6 月 2 日に上市した。その後、医療過誤防止のため、2009 年 5 月 28 日に製品名を「マゴチロン」から「マゴチロン錠 40mg」に変更の承認を得て、2009 年 9 月 25 日より販売の運びとなった。

その後、2013 年 2 月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づき、『ベラパミル塩酸塩錠 40mg 「ツルハラ」』に販売名変更の承認を得て、2013 年 6 月より販売となった。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

## Ⅱ. 名称に関する項目

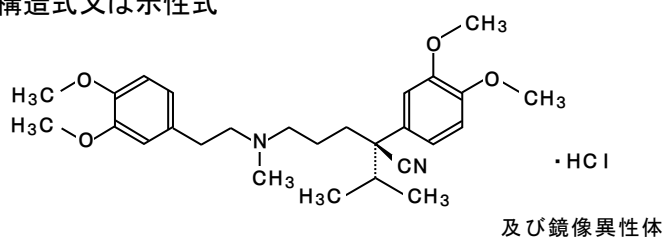
### 1. 販売名

- 1) 和名：ベラパミル塩酸塩錠 40mg 「ツルハラ」
- 2) 洋名：Verapamil Hydrochloride Tablets40mg 「TSURUHARA」
- 3) 名称の由来：  
一般名＋剤形＋規格(含量)＋「ツルハラ」  
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」  
(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

### 2. 一般名

- 1) 和名（命名法）：ベラパミル塩酸塩
- 2) 洋名（命名法）：Verapamil Hydrochloride
- 3) ステム：ベラパミル系冠状動脈拡張薬：-pamil

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$

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

### 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

別名：塩酸ベラパミル

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

ベラパミル塩酸塩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。

##### 3) 吸湿性

該当資料なし

##### 4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融 点：141～145℃

##### 5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### 6) 分配係数

該当資料なし

##### 7) その他の主な示性値

pH：本品 1.0g を新たに煮沸して冷却した水 20mL に溶かし、冷却した液の pH は 4.5～6.5 である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 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) 剤形の区別及び性状  
直径約 7.1mm、厚さ約 4.7mm、質量約 180mg で黄色の糖衣錠
- 2) 製剤の物性  
該当資料なし
- 3) 識別コード  
錠剤に刻印なし
- 4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等  
該当資料なし

### 2. 製剤の組成

- 1) 有効成分（活性成分）の含量  
1 錠中、ベラパミル塩酸塩 40mg
- 2) 添加物  
黄色 4 号（タートラジン）、乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、白色セラック、ヒマシ油、ゼラチン、アラビアゴム末、沈降炭酸カルシウム、タルク、白糖、ミツロウ
- 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



#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

試験条件及び保管	試験期間	保存包装	試験項目	試験ロット
長期保存試験 室温	5年	P T P 包装し紙 箱に入れる	性状 確認試験 崩壊試験 定量	201IT 202IT 203IT

#### 安定性に関する考察

##### 性状

最終検査時（5年）において変化は認められなかった

##### 確認試験

最終検査時（5年）において規格に適合した

##### 崩壊試験

最終検査時（5年）において変化は認められなかった

##### 定量

最終検査時（5年）において含量の低下はほとんど認められなかった

##### 結論

長期保存試験の結果より、本品はその包装形態において、5年間は安定であった。従って使用期限は5年間とした。

ベラパミル塩酸塩錠 40mg「ツルハラ」の経時変化試験成績表

包装	保存条件	保存期間	ロット番号	性 状			確認試験		
				1 回	2 回	3 回	1 回	2 回	3 回
PTP 包装	室温	製造時	201IT	黄色の糖衣錠 である	黄色の糖衣錠 である	黄色の糖衣錠 である	(1)適 (2)適 (3)適	(1)適 (2)適 (3)適	(1)適 (2)適 (3)適
			202IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			203IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
		1 箇月	201IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			202IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			203IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
		3 箇月	201IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			202IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			203IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
		6 箇月	201IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			202IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			203IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
		12 箇月	201IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			202IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			203IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
		18 箇月	201IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			202IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			203IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
		24 箇月	201IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			202IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			203IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
		30 箇月	201IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			202IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			203IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
		36 箇月	201IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			202IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			203IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
		42 箇月	201IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			202IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			203IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
		48 箇月	201IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			202IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			203IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
		54 箇月	201IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			202IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			203IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
		60 箇月	201IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			202IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上
			203IT	同上	同上	同上	同上	同上	同上

ベラパミル塩酸塩錠 40mg 「ツルハラ」 の経時変化試験成績表

包装	保存条件	保存期間	ロット番号	崩壊試験 (分)			定 量 (%)			
				1 回	2 回	3 回	1 回	2 回	3 回	平均
PTP 包装	室温	製造時	201IT	3.5~5.6	3.6~6.2	4.1~6.7	100.2	99.5	99.1	99.6
			202IT	3.1~5.8	3.5~6.0	3.6~6.2	99.0	98.8	99.1	99.0
			203IT	3.8~5.7	4.1~6.3	3.9~6.0	101.5	101.0	102.1	101.5
		1 箇月	201IT	3.8~6.0	3.5~5.1	3.2~6.2	99.0	100.8	100.3	100.0
			202IT	3.8~6.0	3.4~6.3	4.0~6.5	98.6	99.2	99.0	98.9
			203IT	4.1~6.1	3.7~6.5	3.8~6.2	100.9	101.3	101.6	101.3
		3 箇月	201IT	3.2~6.5	3.8~5.5	4.0~6.3	100.0	99.1	98.9	99.3
			202IT	4.0~6.2	3.6~5.7	3.4~5.8	98.2	99.0	99.1	98.8
			203IT	3.5~5.5	3.8~6.2	3.6~5.9	101.2	100.8	101.1	101.0
		6 箇月	201IT	4.0~5.9	3.6~6.3	3.2~6.6	99.4	100.2	100.6	100.1
			202IT	3.5~5.9	3.9~6.2	3.7~6.0	99.3	99.1	98.9	99.1
			203IT	3.7~5.9	4.0~5.8	4.0~5.7	100.1	101.4	101.0	100.8
		12 箇月	201IT	3.6~6.2	3.9~6.6	3.5~6.0	99.3	100.5	100.1	100.0
			202IT	3.3~5.8	4.0~6.5	3.5~6.2	99.2	98.9	99.5	99.2
			203IT	3.8~6.0	4.1~6.3	3.5~6.1	100.7	100.2	99.6	100.2
		18 箇月	201IT	3.5~6.1	3.1~6.7	3.0~5.8	100.7	99.4	99.0	99.7
			202IT	3.4~6.3	3.0~5.9	4.1~6.4	98.4	98.9	98.6	98.6
			203IT	4.0~5.8	3.9~6.1	3.7~5.8	99.3	101.5	102.0	100.9
		24 箇月	201IT	3.4~6.5	3.5~5.7	4.0~6.1	100.2	99.0	99.3	99.5
			202IT	3.2~5.8	3.9~6.6	3.8~5.9	99.0	99.7	99.2	99.3
			203IT	4.2~6.6	3.7~5.4	3.8~6.3	101.3	100.4	99.7	100.5
		30 箇月	201IT	3.7~6.3	3.1~6.2	4.1~5.9	98.9	100.5	99.1	99.5
			202IT	3.5~6.3	3.8~6.5	4.0~5.7	98.9	99.2	98.0	98.7
			203IT	4.0~6.1	3.8~5.7	4.1~6.0	99.1	101.0	99.0	99.7
		36 箇月	201IT	4.0~6.5	3.7~6.0	3.5~5.6	101.1	100.3	100.5	100.6
			202IT	3.2~6.6	3.5~5.8	3.4~6.0	100.0	100.2	99.3	99.8
			203IT	3.6~5.7	4.0~6.1	3.9~6.0	100.4	101.2	101.3	101.0
		42 箇月	201IT	4.1~7.2	3.8~6.5	3.7~6.6	101.1	100.3	100.5	100.6
			202IT	3.3~5.7	4.0~5.5	3.7~6.1	99.2	99.5	99.9	99.5
			203IT	3.9~5.5	3.5~5.8	3.6~5.7	98.8	99.4	99.9	99.4
48 箇月	201IT	3.8~6.8	4.0~5.9	3.6~6.5	100.2	99.9	101.0	100.4		
	202IT	3.9~6.5	4.3~6.2	3.8~5.8	98.5	99.0	98.7	98.7		
	203IT	4.1~6.2	4.1~6.0	4.0~5.9	101.2	101.7	100.3	101.1		
54 箇月	201IT	3.6~5.8	3.9~6.2	4.1~6.3	100.4	99.6	100.1	100.0		
	202IT	4.1~6.2	3.7~5.6	3.9~5.9	99.1	99.3	98.9	99.1		
	203IT	3.8~6.0	3.8~5.5	4.2~6.5	101.0	100.6	99.7	100.4		
60 箇月	201IT	4.0~6.5	4.1~5.9	3.7~6.0	100.6	100.8	99.1	100.2		
	202IT	3.8~6.0	3.6~5.9	4.0~6.2	99.4	98.5	100.5	99.5		
	203IT	4.0~6.5	3.5~5.9	3.9~6.2	102.0	100.9	101.1	101.3		

5. 調整法及び溶解後の安定性

該当資料なし

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

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ベラパミル塩酸塩錠」の確認試験による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ベラパミル塩酸塩錠」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

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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）

#### 【効能・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）

ベラパミル塩酸塩として、通常成人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

ベラパミル塩酸塩として、通常成人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

該当資料なし

#### （2）臨床効果

該当資料なし

#### （3）臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### （4）探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### （5）検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

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)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ベラパミルは筋肉の収縮に必要な  $\text{Ca}^{2+}$  の細胞内流入を抑制する<sup>1)</sup> ことによって血管平滑筋を弛緩させ末梢血管を拡張して後負荷を減少するとともに心筋に対しても収縮力を減少させ酸素消費量を低下させる<sup>2)</sup>。さらに冠血流量を増加させて虚血性心疾患の酸素欠乏状態を改善する<sup>3)4)5)</sup>。また、冠動脈結紮による酸素欠乏時の心筋変性に対し保護作用を示し<sup>6)7)</sup>、側副血行路の発達を促進する<sup>8)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

<参考>

ベラパミル塩酸塩錠 40 mg 「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血清中ベラパミル塩酸塩の推移を比較した。

### 1. 実験方法

#### (1) 使用薬剤

ベラパミル塩酸塩錠 40 mg 「ツルハラ」

標準製剤

#### (2) 対象

一定飼料で飼育した体重の減少しなかった健康な雄性家兎の中から無造作に 10 羽

#### (3) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤 2 錠 (ベラパミル塩酸塩 80mg) ずつを水 50mL とともに経口投与した。

#### (4) 投与方法

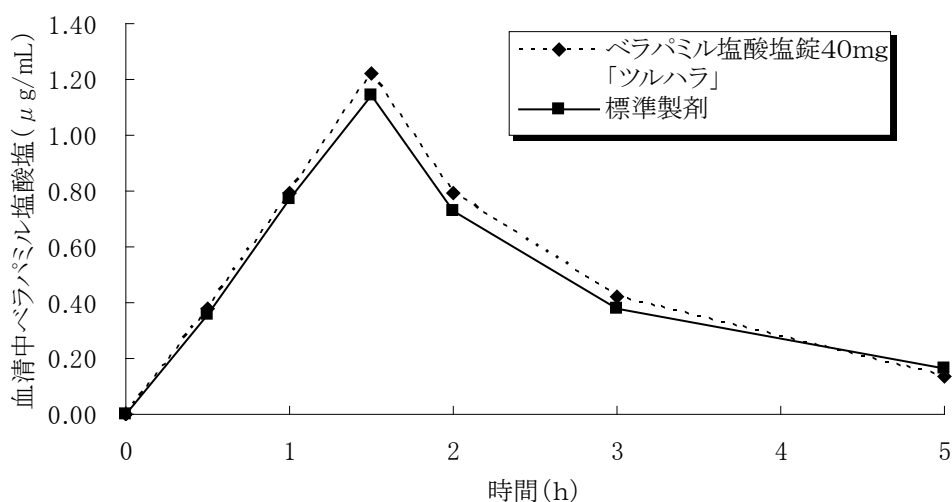
24 時間絶食した家兎 10 羽 2 群に分け、1 群にはベラパミル塩酸塩錠 40 mg 「ツルハラ」、他群には標準製剤を強制経口投与した。1 週間の間隔でクロスオーバー法により投与した。

#### (5) 採血時間

投与前、0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、5 時間目

### 2. 結果

血清中ベラパミル塩酸塩濃度は、1.5 時間目に両製剤ともピークに達し、ベラパミル塩酸塩錠 40 mg 「ツルハラ」では平均  $1.23 \mu\text{g/mL}$ 、標準製剤では  $1.14 \mu\text{g/mL}$  検出された。その後減少し、投与後 5 時間で両製剤ともピーク時の約 8 分の 1 に減少した。この結果に繰り返しのある 2 元配置で分散分析したところ、投与順序 (A 因子) 及び投与製剤 (B 因子) の寄与は共に小さく問題はなかった。また各時間におけるベラパミル塩酸塩の平均値について有意差検定をした結果、どの時間でも有意差は認められなかった。以上の結果及び統計学検討の結果から、ベラパミル塩酸塩錠 40 mg 「ツルハラ」および標準製剤は同等の製剤であると認められる。





(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと)

(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ー

(1) コンパートメントモデル

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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (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。〕
- (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。〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

#### 【効能・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。

### 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

(次の患者には慎重に投与すること)

- 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〔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〔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〔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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 6) 重篤な肝・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。〕
- 7) 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。〕
- 8) 新生児及び乳児〔「小児等への投与」の項参照〕

## 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。
- 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。
- 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。
- 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）

## 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。

### （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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
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。	
エレクトリプタン臭化水素酸塩	エレクトリプタンの血中濃度が上昇することがある。	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。
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。	
ダントロレンナトリウム水和物	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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用（頻度不明）

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

	頻 度 不 明
循 環 器	房室伝導時間の延長 <sup>注1)</sup> 、頭痛、めまい、血圧低下
過 敏 症 <sup>注2)</sup>	発疹
消 化 器	便秘、悪心・嘔吐、食欲不振
口 腔 <sup>注3)</sup>	歯肉肥厚
肝 臓	AST(GOT)の上昇、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

該当資料なし

### (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

該当資料なし

## 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。〔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。〕

## 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、除脈、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、重篤な除脈や低血圧、心停止等が認められたとの報告がある。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

### 1) 徴候・症状

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

### 2) 処置

1. ショックや心不全の悪化の場合：本剤の投与を中止し、昇圧剤、強心薬、輸液等の投与やIABP等の補助循環の適用を考慮すること。
2. 心停止や完全房室ブロックの場合：本剤の投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や心臓ペーシングの適用を考慮すること。

## 14. 適用上の注意

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へ刺入し、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報告されている。)

## 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。

## 16. その他

該当しない



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

該当資料なし

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (4) 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

- 1) 製剤：処方箋医薬品 注意一医師等の処方箋により使用すること
- 2) 有効成分：劇薬、処方箋医薬品 注意一医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（安定性試験に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

遮光気密容器保存：光により変色することがあるので、バラ包装は開栓後、光を遮り湿気を避けて保存。

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### （1）薬局での取り扱いについて

（「規制区分」及び「貯法・保存条件」の項を参照のこと）

#### （2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14.適用上の注意」の項を参照のこと）

### 5. 承認条件等

なし

### 6. 包装

PTP：100錠、1000錠

バラ：1200錠

### 7. 容器の材質

PTP：塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

バラ：アルミニウム袋、ポリエチレン複合シート、アルミニウム袋

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：ワソラン錠 40mg（エーザイ＝アボット）

同効薬：ジルチアゼム塩酸塩、ニフェジピン、ジピリダモール 等

### 9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ベラパミル塩酸塩錠 40mg 「ツルハラ」	2013年2月15日	22500AMX00731000

旧販売名	製造販売承認年月日	承認番号
マゴチロン錠 40mg	2009年5月28日	22100AMX00835000
マゴチロン	1978年11月22日	15300AMZ01150000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ベラパミル塩酸塩錠 40mg 「ツルハラ」	2013年6月21日

旧販売名	薬価基準収載年月日
マゴチロン錠 40mg	2009年9月25日
マゴチロン	1984年6月2日

12. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

- 1998年5月28日：再評価結果に伴う効能・効果の一部変更
- 2009年8月6日：先発製剤の効能又は効果、用法及び用量に合致させる一部変更
- 2011年9月14日：先発製剤の効能又は効果、用法及び用量に合致させる一部変更

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

- 1998年3月12日：効能・効果の記載整備

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与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

製品名	HOT (9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
ベラパミル塩酸塩錠 40mg「ツルハラ」	103091401	2171008F1126	620309102

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## **X I . 文 献**

### 1. 引用文献

- 1) Shigenobu, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 190, 280-288(1974)
- 2) Nayler, W. G. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 161, 247-261(1968)
- 3) Haas, H. et al. : Arzneim.-Forsch., 12, 549-558(1962)
- 4) Schlepper, M. et al. : Arzneim.-Forsch., 12, 559-561(1962)
- 5) Haeusler, G. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 180, 672-682(1972)
- 6) Reimer, K. A. et al. : Circulation, 55, 581-587(1977)
- 7) Nayler, W. G. et al. : Cardiovascular Res., 10, 650-662(1976)
- 8) Svecov, L. M. et al. : Arzneim.-Forsch., 20, 1328-1333(1970)
- 9) 鶴原製薬株式会社 社内資料

### 2. その他の参考文献

第 17 改正 日本薬局方

## **X II . 参 考 資 料**

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## **X III . 備 考**

### 1. その他の関連資料

なし



製造販売元

**鶴原製薬株式会社**

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

文献請求先：鶴原製薬（株）医薬情報部