

審査報告書

平成 23 年 4 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ワソラン錠 40 mg
[一 般 名]	ベラパミル塩酸塩
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 16 日
[剤形・含量]	1錠中に、ベラパミル塩酸塩40 mgを含有する糖衣錠
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 10 月 29 日付 薬食審査発 1029 第 3 号)に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号)に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 23 年 4 月 11 日

[販 売 名] ワソラン錠 40 mg
[一 般 名] ベラパミル塩酸塩
[申 請 者 名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 11 月 16 日
[審査結果]

平成22年10月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ベラパミル塩酸塩（上室性の頻脈性不整脈に対する小児適応の追加）」に関する事前評価及び提出された資料からベラパミル塩酸塩錠剤の小児における「頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）」について有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・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）

[用法・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40～80 mg）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40～80 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。

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3～6 mg/kg（ただし、1日240 mg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。

（下線部今回追加）

審査報告

平成 23 年 4 月 11 日

I. 申請品目

[販売名]	ワソラン錠 40 mg
[一般名]	ベラパミル塩酸塩
[申請者名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 16 日
[申請時効能・効果]	<u>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</u> <u>小児：頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）</u>
[申請時用法・用量]	<u>成人：</u> ・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40～80 mg）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40～80 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。 <u>小児：</u> <u>・頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）</u> <u>通常、小児には、ベラパミル塩酸塩として1日3～6 mg/kg（ただし、1日240 mg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。</u>

（下線部今回追加）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ベラパミル塩酸塩（以下、「本薬」）は、1962年に強力な冠血管拡張作用を有することが報告された（Haas VH. *Arzneim-Forsch* 12:549-58,1962）フェニルアルキルアミン系のCa拮抗薬であり、本薬錠剤（以下、「本剤」）は、1963年1月に冠拡張剤・抗狭心症剤として西ドイツ（当時）で承認されたのはじめとして、2010年1月現在、様々な効能・効果で欧米主要国を含む96の国又は地域で承認されている。本邦では、本剤は1965年6月に承認され、医薬品再評価（1978年3月24日及び1998年3月12日）を経て、効能・効果は「狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血性心疾患」とされた。1966年に本薬が抗不整脈作用を有することが報告（Bender F et al. *Med Welt* 20:1120-3, 1966）され、本薬はVaughan Williams分類（Vaughan Williams EM. *J Clin Pharmacol* 24: 129-47, 1984）においてクラスIV、Sicilian Gambit提唱の分類（*Circulation* 84: 1831-51, 1991）において強力なCaチャンネル抑制作

用を有する抗不整脈剤と位置付けられている。1985年以降、本剤は、欧米主要国を含む世界各国で抗不整脈薬としても承認され、本邦でも、2008年2月に「頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）」の効能・効果が追加で承認されている。

本剤の既承認効能・効果である頻脈性不整脈は、成人及び小児いずれにおいても生命に重大な影響を及ぼす場合がある。欧米主要国において本薬は小児の頻脈性不整脈に対する標準的療法と位置付けられており、小児の用法・用量が承認されている国もあるが、本邦においては、承認されていない。現在、本邦で小児の用法・用量が承認されている抗不整脈薬は少なく、さらに、本薬と同じ作用機序をもつ抗不整脈薬で小児の用法・用量が承認されている治療薬はない。

このような状況を踏まえ、本剤を小児の頻脈性不整脈に使用する際の用法・用量を追加する必要性が認められたため、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、本薬の上室性の頻脈性不整脈の治療に関連する既存データの収集及び評価が行われ、平成22年10月6日開催の第5回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ベラパミル塩酸塩（上室性の頻脈性不整脈に対する小児適応の追加）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。

公知申請の該当性報告書を基に平成22年10月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本剤の小児における「頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）」について、用法・用量、有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本剤の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成22年10月19日付 薬食審査発1029第3号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付 事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会ですべて事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付 薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）の妥当性等を検討した。なお、公知申請の該当性報告書では、本剤の効能・効果については変更の必要なしとされたが、今回小児の用法・用量を追加する効能・効果を明確に示すために、申請時効能・効果のとおり、小児の効能・効果は頻脈性不整脈に限られることを明記することが適切と判断した。

(2) 添付文書（案）について

公知申請の該当性報告書において、本剤を小児における「頻脈性不整脈」に使用する「用法・用量」に関する情報は十分にあり、小児においても、成人と同様の副作用を起こす可能性、及び心疾患の合併、 β 遮断薬との併用、推奨用量を超える投与では、本薬の陰性変力作用や陰性変時作用により心停止や低血圧等の副作用を起こす可能性があるが、小児に特異的な副作用が発現する可能性は低く、小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督して適切に使用することで、有益性がリスクを上回ると判断された。1歳未満の患児への本剤投与について、国内外の公表論文において本薬注射剤による心停止や低血圧等の重篤な副作用が報告されており、国内外の教科書においても禁忌とされている場合もあるが、公表論文において1歳未満の患児における有効性が報告されていることや海外の承認状況を踏まえると、当該患児への投与は可能であると考えられ、これらの患児では、生命に危険があり、他の治療で効果がない場合にのみ使用する旨注意喚起する必要があると判断された。これらを踏まえ、機構は、本剤の添付文書において、小児に本剤を使用する場合には小児の不整脈治療に熟練した医師が監督し、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のみ投与すべきである旨追記すること、並びに新生児及び乳児に本剤を投与する際の安全性について十分に注意喚起するとともに、本薬注射剤投与時の重篤な副作用についても情報提供することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「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。」と記載した上で、「使用上の注意」の「1. 慎重投与」の項に「新生児及び乳児〔「小児等への投与」の項参照〕」、「7. 小児等への投与」の項に「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。」と記載する。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(3) 小児用製剤の開発について

機構は、小児では、今般申請された用法・用量により年齢・体重等に応じて個々の患児に適切な用量を投与する際に錠剤の粉砕が必要となる場合があること、及び錠剤の内服が困難な患児も投与対象となる場合があることを踏まえ、本薬の小児用製剤の開発予定について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。全ての患児に対応できる用量調節が可能で、かつ錠剤服用が困難な患児にも使用可能な小児用製剤の製剤化検討に着手することとした。

機構は、以下のように考える。小児での適応が追加されるにあたり、規定されている用法・用量が小児等に投与可能な剤形を早急に臨床現場に提供すべきであり、早期に小児用製剤の開発を行うことが望ましい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

本品目は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成22年10月29日付 薬食審査発1029第3号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく承認申請されたため、調査すべき資料はない。

IV. 機構の総合評価

平成22年10月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本申請を承認して差し支えないと判断する。

[効能・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）

[用法・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40～80 mg）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40～80 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。

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3～6 mg/kg（ただし、1日240 mg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。

（下線部今回追加）