

## 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]	ワソラン静注 5 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アンプル中に、ベラパミル塩酸塩5 mgを含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (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]           ワソラン静注 5 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注射剤の小児における「頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）」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]           頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）  
[用法・用量]           成人：  
                          通常、成人には1回1管（ベラパミル塩酸塩として5 mg）を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。  
小児：  
通常、小児にはベラパミル塩酸塩として1回0.1～0.2 mg/kg（ただし、1回5 mgを超えない）を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

（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]	ワソラン静注 5 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]	頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）
[申請時用法・用量]	<u>成人：</u> 通常、成人には1回1管（ベラパミル塩酸塩として5 mg）を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>小児：</u> <u>通常、小児には1回ベラパミル塩酸塩として0.1～0.2 mg/kg（ただし、1回5 mgを超えない）を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</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、本薬注射液（以下、「本剤」）は、1964年1月に冠拡張剤・抗狭心症剤としてスイスで承認されたのをはじめとして、2010年1月現在、様々な効能・効果で欧米主要国を含む47の国又は地域で承認されている。1966年に本薬が抗不整脈作用を有することが報告され（Bender F et al. *Med Welt* 20:1120-3, 1966）、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。本剤は、欧米主要国を含む世界各国で抗不整脈薬として承認され、本邦でも、1985年11月に「頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）」の効能・効果で承認されている。

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に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、上室性の頻脈性不整脈に使用する本剤に小児の用法・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（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）」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29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。

#### (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（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）」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「警告」の項を設け、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、並びに新生児及び乳児に使用する際には生命に危険があり、他の治療で効果がない場合にのみ投与する旨記載すること、本剤投与時の重篤な副作用について適切に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「警告」の項に「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。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.新生児及び乳児に使用する際には、生命に危険があり、他の治療で効果がない場合にのみ投与すること。〔「小児等への投与」の項参照〕」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剤を投与した際、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。

### 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] 頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）

[用法・用量]

成人：

通常、成人には1回1管（ベラパミル塩酸塩として5 mg）を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児：

通常、小児にはベラパミル塩酸塩として1回0.1～0.2 mg/kg（ただし、1回5 mgを超えない）を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に静脈内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

（下線部今回追加）