

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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ベラパミル塩酸塩 (JAN)	
	販売名：注射剤：ワソラン静注 5mg 錠剤：ワソラン錠 40mg	
	会社名：エーザイ株式会社	
要望者名	日本小児循環器学会	
要望内容	効能・効果	<p>頻脈性不整脈に対する小児用量の追加  &lt;既承認効能・効果は以下のとおり&gt;</p> <p>(1) 注射剤：  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）</p> <p>(2) 錠剤：  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</p>
	用法・用量	<p>(1) 注射剤：  小児には、本剤をそのまま、又は生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、ベラパミル塩酸塩として 0.1mg/kg を 5 分以上かけて静脈内投与する。</p> <p>(2) 錠剤：  不整脈に対して小児には、ベラパミル塩酸塩として 1 日 3～6mg/kg を 3 回に分けて経口投与する。</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

1. 適応疾病の重篤性：ア（生命に重大な影響がある疾患）

ベラパミル塩酸塩（以下、「本薬」）の適応疾患である頻脈性不整脈は、頻拍レートが高い場合並びに心不全、血圧低下及びショック症状を伴う場合や、様々な要因により致死的不整脈に移行した場合には、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ことから、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」）は、適応疾患の重篤性は、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

## 2. 医療上の有用性：ア（既存の療法が国内にない）

上室性頻拍が持続すれば心不全になる可能性もあり、治療法として、非薬物療法のカテーテルアブレーションも考慮されるが、年齢や体格により実施が困難な場合、カテーテルアブレーションによる治療を望まない場合は薬物療法を選択せざるを得ない。欧米において本薬は、小児の頻脈性不整脈に対する標準的療法に位置づけられ、小児の用法・用量が承認されている国もあり、小児の頻脈性不整脈に対する医療上の有用性は高いと考える。一方、本邦においては、小児用法・用量が承認されている治療薬は少なく、さらに、本薬と同じ作用機序をもつ抗不整脈薬で小児用法・用量が承認されている治療薬はない。

以上より、検討会議は、医療上の有用性は、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

## 3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

### (1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 注射剤：VERAPAMIL HYDROCHLORIDE, HOSPIRA, INC. <sup>1)</sup> 錠剤：Calan, G.D.Searle LLC. <sup>7)</sup>	
効能・効果	<p>(1) 注射剤</p> <p>1) 発作性上室性頻拍の洞調律化</p> <p>2) 心房細動あるいは心房粗動の一時的な心拍数コントロール</p> <p>(2) 錠剤</p> <p>1) 狭心症</p> <p>①安静時狭心症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 冠攣縮性狭心症（プリンツメタル狭心症 [異型狭心症]）</li> <li>・ 不安定狭心症（漸増性狭心症，梗塞前狭心症）</li> </ul> <p>②慢性安定狭心症（典型的な労作性狭心症）</p> <p>2) 不整脈</p> <p>①ジキタリス製剤との併用による、慢性心房粗動あるいは心房細動患者の安静時心拍数及び負荷時心拍数のコントロール</p> <p>②反復性の発作性上室性頻拍症の予防</p> <p>3) 本能性高血圧症</p>
用法・用量	下線部は本要望内容に該当する箇所（以下、同様）

	<p>(1) 注射剤</p> <p>成人</p> <p>初回投与：5～10mg (0.075～0.15mg/kg) を少なくとも2分間以上かけて静脈内に投与する。</p> <p>再投与：初回投与で効果不十分な場合には、10mg (0.15mg/kg) を初回投与から30分後に静脈内に投与する。</p> <p>小児</p> <p>初回投与</p> <p>0～1歳：心電図の連続監視下、0.1～0.2mg/kg (通常1回投与量の範囲：0.75～2mg) を少なくとも2分間以上かけて静脈内に投与する。</p> <p>1～15歳：0.1～0.3mg/kg (通常1回投与量の範囲：2～5mg) を少なくとも2分間以上かけて静脈内に投与する。ただし、5mgを超えないこと。</p> <p>再投与</p> <p>0～1歳：初回投与で効果不十分な場合に、心電図の連続監視下、0.1～0.2mg/kg (通常1回投与量の範囲：0.75～2mg) を初回投与から30分後に静脈内に投与する。投与間隔は、個々の患者に応じて決定すること。</p> <p>1～15歳：初回投与で効果不十分な場合に、0.1～0.3mg/kg (通常1回投与量の範囲：2～5mg) を初回投与から30分後に静脈内に投与する。ただし、1回量として10mgを超えないこと。投与間隔は、個々の患者に応じて決定すること。</p> <p>(2) 錠剤</p> <p>狭心症：80～120mgを1日3回投与する。</p> <p>不整脈：240～320mgを1日3回あるいは1日4回分割投与する。</p> <p>本能性高血圧症：通常1回80mg、1日3回(1日あたり240mg)から投与を開始し、1日あたり360～480mgを投与する。</p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	<p>(1) 注射剤：1981年8月</p> <p>(2) 錠剤：1986年12月</p>
備考	錠剤は、小児の用法・用量の承認なし
<p>2) 英国 注射剤：Securon I.V., Abbott Laboratories Ltd.<sup>2)</sup></p> <p>錠剤：Verapamil Tablets 40mg, 80mg, 120 mg and 160mg, Actavis<sup>8)</sup></p>	

<p>効能・効果</p>	<p>(1) 注射剤 発作性上室性頻拍症の治療及び予防、心房粗動・細動における心拍数の減少</p> <p>(2) 錠剤 1) 軽度から中等度の高血圧症の治療 2) 慢性安定狭心症、冠攣縮性狭心症、不安定狭心症の治療及び予防 3) 発作性上室性頻拍症の治療及び予防、心房粗動・細動における心拍数の減少</p>
<p>用法・用量</p>	<p>(1) 注射剤 成人：5～10mg を2分以上かけて静脈内に投与する。投与中は、できるだけ心電図及び血圧を測定すること。発作性上室頻拍等、必要に応じて、5mg を初回投与の5～10分後に追加投与する。</p> <p><u>小児：小児に投与する場合は、心電図監視下で投与すること。</u> <u>0～1歳：0.1～0.2mg/kg（通常1回投与量の範囲：0.75～2mg）</u> <u>1～15歳：0.1～0.3mg/kg（通常1回投与量の範囲：2～5mg）</u></p> <p>(2) 錠剤 成人 高血圧症：120mg 1日2回から投与を開始し、160mg 1日2回まで増量する。 狭心症：120mg 1日3回投与する。 上室性頻拍：症状の重篤度に従い、40～120mg を1日3回投与する。</p> <p><u>小児</u> <u>0～2歳：20mg を1日2～3回投与する。</u> <u>2歳以上：年齢及び効果に従い40～120mg を1日2～3回投与する。</u></p>
<p>承認年月（または英国における開発の有無）</p>	<p>(1) 注射剤：1988年1月 (2) 錠剤：1984年3月</p>
<p>備考</p>	<p>錠剤の「効能・効果」及び「用法・用量」の項には、先発品の「Securon 120 mg Tablets」（Abbott Laboratories Ltd.）が販売を中止したため、後発品の「Verapamil Tablets 40mg, 80mg, 120 mg and 160mg」（Actavis）を記載した。</p>
<p>3) 独国 注射剤：Isoptin Injektionslösung, 5 mg/2ml, Abbott GmbH &amp; Co. KG<sup>3),4)</sup></p>	

<p>効能・効果</p>	<p>(1) 注射剤</p> <p>1) 以下の不整脈の治療</p> <p>①発作性上室性頻拍</p> <p>②速い房室伝導を伴う心房細動・粗動（Wolff-Parkinson-White（以下、「WPW」）症候群を除く）</p> <p>2) ニトログリセリン及び/又はβ遮断薬が適応とならない不安定狭心症の初回治療</p> <p>(2) 錠剤</p> <p>1) 症候性冠動脈性心疾患</p> <p>①慢性安定狭心症（労作性狭心症）</p> <p>②不安定狭心症（漸増性狭心症、安静時狭心症）</p> <p>③冠攣縮性狭心症</p> <p>④心不全を伴わない患者における心筋梗塞後の狭心症で、β遮断薬が適応とならない場合</p> <p>2) 以下の心拍異常</p> <p>①発作性上室性頻拍症</p> <p>②房室伝導の速い心房細動・粗動（WPW 症候群は除く）</p> <p>3) 高血圧症</p>
<p>用法・用量</p>	<p>(1) 注射剤</p> <p>体重 50kg 以上の成人：</p> <p>初回投与量は 5mg（注射液 2mL に相当）とし、必要に応じ、5～10 分後に 5mg を再度投与する。1 日投与量は 100mg を超えてはならない。</p> <p><u>小児</u></p> <p><u>0～1 歳：生命に関わる場合で、他に代替手段のない場合のみ使用する。</u></p> <p><u>新生児および乳児への本薬の静注投与後、まれに重度の血流障害が発生しており、中には死亡に至る場合もある。</u></p> <p><u>新生児：0.75～1.0mg</u></p> <p><u>乳児：0.75～2.0mg</u></p> <p><u>1～5 歳：2.0～3.0mg</u></p> <p><u>6～14 歳：2.5～5.0mg</u></p> <p>(2) 錠剤（フィルムコート錠）</p> <p>成人</p> <p>冠動脈性心疾患：1 日推奨量（120mg）～240-480mg を 1 日 3～4 回</p>

	<p>分割投与する。</p> <p>高血圧：1日推奨量（120mg）～240-360mgを1日3回分割投与する。  発作性上室性頻拍症、心房細動・粗動：  1日推奨量（120mg）～240-480mgを1日3～4回分割投与する。</p> <p><u>小児への投与（心拍異常の場合のみ）</u>  <u>6歳以下：1日推奨量80～120mgを1日2～3回分割投与する。</u>  <u>6～14歳：1日推奨量80～360mgを1日2～4回分割投与する。</u></p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	(1) 注射剤：1963年1月 (2) 錠剤：1985年8月
備考	
4) 仏国 注射剤：ISOPTINE 5 mg/2 ml, solution injectable, Abbott France <sup>5),6)</sup> 錠剤：ISOPTINE 40 mg, comprimé enrobé, Abbott France <sup>11),12)</sup>	
効能・効果	(1) 注射剤 1) 発作性接合部頻拍 2) 心室律動障害  (2) 錠剤 1) 全ての病型の狭心症の治療 2) 発作性上室性頻拍症の予防及び治療
用法・用量	(1) 注射剤 1アンプル、又は2アンプルを2～3分間で静注する。同じ用法・用量 で10分後に追加投与してもよい。  (2) 錠剤 発作性上室性頻拍症の予防及び治療： ISOPTINE40mg錠1～2錠を1日3回投与する。 狭心症：初期投与量は1日240mg、最大1日用量は480mgとする。  <u>小児の場合：平均5mg/kgを投与する。10mg/kgを超えないこと。</u>
承認年月（または仏 国における開発の有 無）	(1) 注射剤：1976年1月 (2) 錠剤：1989年2月
備考	注射剤は、小児の用法・用量の承認なし。

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

開発企業が実施した臨床試験はない。

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

海外及び国内公表論文は、それぞれ MEDLINE (1966 年以降の論文) 及び JMED puls (1981 年以降の論文) を、以下の方法で検索 (2010 年 5 月 18 日実施) し、抽出した。

[海外公表論文]

検索キーワードを「verapamil」AND「Arrhythmias」AND「child OR infant」として検索し、小児の上室性不整脈患者を対象とした臨床試験及び薬物動態試験の公表論文を抽出した。その結果、無作為化比較試験の公表論文は抽出されなかったが、症例数が 5 例以上の公表論文 8 報 (注射剤 8 報で、錠剤の検討もした 1 報を含む)、及び薬物動態試験の公表論文 2 報 (錠剤 2 報) を抽出した。また、1 歳未満の上室性不整脈での安全性情報が重要であると判断したことから、症例数にかかわらず 1 歳未満の上室性不整脈症例における本薬の投与量と安全性情報が含まれる公表論文 3 報 (注射剤 3 報) を抽出した。

[国内公表論文]

検索キーワードを「ベラパミル OR verapamil OR ワソラン OR Vasolan」AND「不整脈」AND「子供 OR 小児 OR 乳幼児 OR 新生児 OR 乳児 OR 幼児」として検索し、小児の上室性不整脈患者を対象とした臨床試験の公表論文を抽出した。その結果、無作為化比較試験の公表論文は抽出されなかったが、症例数が 5 例以上の公表論文 4 報 (注射剤 4 報で、錠剤の検討もした 2 報を含む) を抽出した。

注射剤：

##### 1) 海外の報告

①Shahar E, et al., Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in infants and children. J Pediatr 1981;98:323-6.<sup>13)</sup>

生後 9 日～12 歳の発作性上室性頻拍患者 14 例に、本薬を 30 秒以上かけてゆっくり静脈内投与 (12 例は 0.15～0.4mg/kg、2 例は 1mg/kg 超) したときの発作停止効果 (洞調律化) を検討し、患者 14 例の総発作回数 53 回に対して、92.4% (49/53 回) の発作停止効果を認めた。

②Leitner RP, et al., Intravenous verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in children. Aust Paediatr J 1983;19:40-4.<sup>14)</sup>

生後 1 日～14 歳の発作性上室性頻拍患者 23 例に、本薬を 2～5 分かけてゆっくり静脈内投与したときの発作停止効果 (洞調律化) を検討した。年齢別の推奨用量は、1 ヶ月未満 (9 例) 0.75～1mg、1 ヶ月～1 歳未満 (5 例) 0.75～2mg、1～5 歳 (3 例) 2～3mg、6～14 歳 (7 例) 2.5～5mg とした (1 例は 1 ヶ月未満と 1～5 歳の両年齢群に重複)。総発作回数 54 回に対して、

76% (41 回) の停止効果を認め、発作停止効果は、特発性発作性上室性頻拍患者 8 例では 100% (14/14 回)、先天性心疾患 5 例では 83% (15/18 回)、WPW 症候群 9 例では 57% (12/21 回) であった。重篤な副作用は 4 例で認められた。個々の症例の経過は以下のとおり。

[症例 1]

1 ヶ月未満の症例で、1.25mg を 5 分以上かけて投与した際に血圧低下を発現し、補液、カルシウム剤、ジゴキシン、重炭酸塩、利尿剤投与で回復した。

[症例 2]

5 ヶ月の症例で、推奨用量の 10 倍量を投与した際に、徐脈、血圧低下、無呼吸を発現した。本薬投与中止後、回復し、その後、本薬の推奨用量で治療を続けた。

[症例 3]

20 ヶ月の症例で、10mg を 9 時間かけて投与し、続けて 2.5mg を追加投与した際に心停止を発現した（未記載のため転帰不明）。

[症例 4]

8 歳の症例で、10mg を 10 時間かけて持続投与中に 3 mg を追加投与した際に心停止を発現し、4 日後に死亡した。

③Greco R, et al., Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in infancy with digitalis, adenosine-5'-triphosphate, and verapamil: a comparative study. *Circulation* 1982;66:504-8.<sup>15)</sup>

生後 4 日～12 歳の発作性上室性頻拍患者 62 例に、本薬（1 群：16 例、2 群：23 例、以下同順）、Adenosine Triphosphate（以下、「ATP」）（16 例、20 例）又はジギタリス（14 例、18 例）のいずれかを静脈内投与し、発作停止効果を検討した。なお、1 群は 1 又は 2 回のみ、2 群は数年間繰り返し投与された。本薬は 0.125～0.25mg/kg（ただし、最大 5mg/body）の半量をまず 5 秒以内に急速静脈注射し、心電図を 1 分間観察して発作停止効果や発作抑制が認められない場合は残りを 1 分間かけて投与した。1 群及び 2 群における発作停止効果は、本薬では 93 及び 91%、ATP では 87 及び 90%、ジギタリスでは 71 及び 61%であった。ATP 又は本薬が小児の頻拍発作を速やかに停止するための第一選択薬であると考えられた。本薬は 39 例に投与され、紅潮 3 件、息切れ 1 件、頭痛 1 件、心停止 2 件、房室解離 2 件の副作用を認めた。このうち心停止 2 例 2 件は重篤な副作用であった。1 例は肺動脈閉鎖でチアノーゼの血清 Ca 低値の乳児で、0.125mg/kg を投与した際に心停止を発現したが、回復した。他の 1 例は β 遮断薬投与中の 6 ヶ月の症例で、0.175mg/kg を投与した際に心停止を発現した。

④Soler-Soler J, et al., Effect of verapamil in infants with paroxysmal Supraventricular tachycardia. *Circulation* 1979;59:876-9.<sup>16)</sup>

生後 5 日～18 ヶ月の発作性上室性頻拍患者 14 例において、発現した連続 29 回の頻拍発作に対して本薬を静脈内投与し、発作停止効果を検討した。

本薬の用量は、体重 5kg 未満は 1mg、体重 5～10kg は 1.5mg、体重 10kg 超は 2mg とし、30 秒以上かけて静脈内投与した。ただし、効果不十分のために、体重 4.5kg の患者 1 例で 1.5mg、



体重 5.6kg の患者 1 例で 2mg に増量した。また、5.8kg の患者 1 例で基本投与量の 3 倍の 4.5mg が誤って投与された。合計 29 回の頻拍発作に対し、28 回（有効率：96.5%）で安定した洞調律に回復した。洞調律に回復しなかった 1 例は、2mg に増量した体重 5.6kg の患者であった。基本投与量の 3 倍の 4.5mg を投与した患者 1 例で、ショックに伴う血圧低下の副作用を認めた。

⑤Sapire DW, et al., Safety and efficacy of short- and long-term verapamil therapy in children. Am J Cardiol 1981;48:1091-7.<sup>17)</sup>

1～6 歳の上室性頻拍あるいは心房粗動の患者 4 例に、本薬 0.17～0.28mg/kg（1.75～4mg）を静脈内投与し、有効性及び安全性を検討した。上室性頻拍患者 3 例は全て洞調律に回復したが、心房粗動患者 1 例では洞調律には復さなかった。なお、静脈内投与された患者 4 例のうち 3 例は、洞調律に復した後に本薬 20～120mg を 1 日 3～4 回経口投与されていた。

⑥Silberbach M, et al., Effect of intravenous propranolol or verapamil on infant orthodromic reciprocating tachycardia. Am J Cardiol 1989;63:38-42.<sup>18)</sup>

生後 1 日～364 日の発作性上室性頻拍患者 24 例に、本薬（0.15mg/kg、14 例）又はプロプラノロール（0.2mg/kg、18 例）をいずれも 2 分以上かけて静脈内投与し、房室伝導速度及び発作停止効果を検討した。両薬の投与により周期長の延長（本薬：投与前 223±38msec、投与後 245±32msec、プロプラノロール：投与前 230±30msec、投与後 262±33msec）、房室伝導時間の延長（本薬：投与前 96±19msec、投与後 109±22msec、プロプラノロール：投与前 98±26msec、投与後 126±38msec）が認められた。一方、投与 15 分後までの発作停止効果が認められた症例の割合は、本薬では 79%（11/14 例）、プロプラノロールでは 0%（0/18 例）であった。

⑦Chan KY, et al., Efficacy of verapamil in the conversion of supraventricular tachycardia in Singapore children. Ann Acad Med Singe 1987;16:334 -6.<sup>19)</sup>

生後 15 日～10 歳の上室性頻拍患者 22 例（0～1 歳：9 例、1～3 歳：3 例、3～6 歳：3 例、6～9 歳：4 例、9～12 歳：3 例）における 57 発作について、本薬、ジゴキシン、プロプラノロール又はネオスチグミンを投与し、発作停止効果を検討した。本薬については、47 発作に対して 0.01～0.38mg/kg（平均 0.11mg/kg）が 10～20 秒かけて静脈内投与した際、93.6%（44/47 発作）で洞調律に回復した。47 発作中 41 発作に対し本薬が単独で投与され、6 発作に対してジゴキシンと併用で投与された。発作停止効果が認められた 44 発作中 42 発作では、本薬の単回投与で効果が認められ、その効果発現は投与後 15 分以内であった。本薬による副作用は 2 例に認められ、2:1 房室ブロックと一過性ヴェンケバッハ型房室ブロックであった。

⑧Porter CJ, et al., Effects of verapamil on supraventricular tachycardia in children. Am J Cardiol 1981;48:487-91.<sup>20)</sup>

生後 6 週～16 歳の発作性上室性頻拍患者 13 例に、本薬 (0.1～0.3mg/kg) を静脈内投与し、発作停止効果を検討した。本薬は 0.1mg/kg を 30 秒以上かけて投与し、効果を認めなかった 6 例では追加投与した。投与量の内訳は、0.1mg/kg が 6 例 (0.12、1.7、2.5、3、4 及び 16 歳)、0.13mg/kg が 1 例 (9 歳)、0.18mg/kg が 1 例 (14 歳)、0.20mg/kg が 3 例 (7、9 及び 11 歳)、0.25mg/kg が 1 例 (14 歳)、0.30mg/kg が 1 例 (0.67 歳) であった。13 例中 7 例が本薬により洞調律に回復した。洞調律に回復した 7 例の上室性頻拍の内訳は、房室結節回帰性頻拍 5 例、房室回帰性頻拍 2 例であった。洞調律に回復しなかった 13 例中 6 例のうち、4 例は自動能性異所性心房頻拍、2 例は自動能性接合部頻拍であった。13 例中 4 例で有害事象を認めた。0.1mg/kg を投与された 4 歳の症例は 2:1 房室ブロック、0.18mg/kg を投与された 14 歳の症例は第 II 度房室ブロックを発現し、0.1mg/kg を投与された 0.12 歳の症例と 0.3mg/kg を投与された 0.67 歳の症例は、ともに重篤な低血圧を発現した。

⑨Radford D. Side effect of verapamil in infants. Arch Dis Child 1983;58:465-6.<sup>21)</sup>

上室性頻拍の新生児 2 例に、本薬を静脈内投与した際、重篤な副作用が発現した。個々の症例の経過は下記のとおり。

[症例 1]

生後 3 週の新児 (体重 3.5 kg) に、本薬 0.4mg を静脈内投与した際、一過性心停止が発現した。人工呼吸、心臓マッサージ及び昇圧剤投与により回復した。

[症例 2]

ジゴキシン 100µg 投与 6 時間後の生後 6 週の新児 (体重 3.9 kg) に、本薬 0.4 mg を静脈内投与した際、徐脈と虚脱が発現した。人工呼吸、心臓マッサージ、強心薬の投与により回復した。

⑩Kirk CR, et al., Cardiovascular collapse after verapamil in supraventricular tachycardia. Arch Dis Child 1987;62:1265-6.<sup>22)</sup>

生後 2～4 週の上室性頻拍患者 5 例に、本薬を静脈内投与した際、全例で重篤な低血圧が認められ、そのうち 2 例が死亡した。個々の症例の経過は下記のとおり。

[症例 1]

心不全を合併する上室性頻拍の女児に本薬 0.3mg/kg を静脈内投与し、5 分後に洞調律に回復した。1 時間後に重篤な徐脈を発現し、昇圧剤等を処置したが、死亡した。

[症例 2]

心不全を合併する上室性頻拍の男児に本薬 0.3mg/kg を静脈内投与した際、重篤な徐脈とアシドーシスが発現した。

[症例 3]

心不全を合併する上室性頻拍の男児に本薬 0.1mg/kg を静脈内投与した際、重篤な低血圧と徐脈が発現した。アトロピン処置で再び発作を起こし、最終的にフレカイニド酢酸塩投与により洞調律に回復した。

[症例 4]

心不全を合併する上室性頻拍の男児に本薬 0.2mg/kg を 15 分間隔で 2 回静脈内注射し、さらにジゴキシン 6 $\mu$ g/kg を静脈内注射し、洞調律に回復した。その後、突然、重篤な低血圧が発現した。

[症例 5]

心不全を合併する上室性頻拍の男児に本薬 0.1mg/kg を 60 分間隔で 2 回静脈内投与し、さらにプロプラノロール 1mg/kg を経口投与した。30 分後に重篤な徐脈と低血圧が発現し、昇圧剤等で処置したが、死亡した。

①Epstein ML, et al., Cardiac decompensation following verapamil therapy in infants with supraventricular tachycardia. Pediatrics 1985;75:737-40.<sup>23)</sup>

生後 3~6 週の心不全を合併する上室性頻拍患者 3 例に、本薬を静脈内投与した際、循環不全が発現した。心不全を合併する上室性頻拍の乳児では注意が必要であり、代替手段を考慮すべきである。個々の症例の経過は以下のとおり。

[症例 1]

生後 3 週の心不全を合併する上室性頻拍の患者に、本薬 0.1mg/kg を 1 分以上かけて静脈内投与した際、洞調律に回復した。その 1 分後に、循環不全と呼吸停止が発現した。

[症例 2]

生後 6 週の心不全を合併する上室性頻拍患者に、本薬 0.1mg/kg を 1 分以上かけて静脈内投与したが、発作は停止せず、低血圧を発現した。

[症例 3]

生後 2 週の心不全を合併する上室性頻拍患者に、本薬 0.1mg/kg を静脈内投与した際、洞調律に回復したが、徐脈を発現した後、心肺停止となった。心肺蘇生を実施し、回復した。

2) 国内の報告

①清水秀二ら 乳幼児上室性頻拍症に対する verapamil 療法 —投与量・適応・副作用について— .小児科診療 1987;50:1077-82.<sup>24)</sup>

生後 0 日~3 歳の発作性上室性頻拍患者 6 例に、本薬を静脈内投与し、発作停止効果を検討した。本薬の投与量は 0.15mg/kg (1 回最大 5mg/body) とし、生理食塩水で希釈して全量を 10mL として 2mL/min の速さで注入した。発作が停止した時点で投与を中止し、発作が停止しない場合は 30~40 分後に同量を再投与することとし、総量 0.3mg/kg (最大総量 10mg/body) まで投与した。患者 6 例の総発作回数 15 回に対して 86.7%の停止効果 (13 回) を認めた。生後 0 日の 1 例において、7 回本薬を投与した際、最後の 1 回で発作停止後に一過性心停止を発現した。

②安井清ら 小児期における発作性上室頻拍に対する Verapamil の効果 —電気生理学的検査法による検討と長期経口投与における効果— .日本小児循環器学会雑誌 1995;11:659-66.<sup>25)</sup>

2歳～15歳の発作性上室頻拍患者25例（房室回帰性頻拍17例、房室結節回帰性頻拍8例）に、本薬0.1～0.23mg/kg（3.3～10mg）を5分以上かけて静脈内投与し、頻拍抑制効果を検討した。電気生理学的検討ができた21例中12例（房室回帰性では13例中6例、房室結節回帰性では8例中6例）に頻拍抑制効果が認められた。

③土岡由紀子ら 発作性上室性頻拍症に対する verapamil および disopyramide phosphate の頻拍停止、誘発予防および長期予防効果についての検討. 呼吸と循環 1990;38:243-8.<sup>26)</sup>

電気生理学的検査施行時に持続性頻拍発作を誘発し得た発作性上室性頻拍患者32例に、本薬0.15mg/kg 又はジソピラミド1.5mg/kg をそれぞれ5分間又は3分間で静脈内投与し、頻拍発作の停止効果を検討した。対象患者のうち2例（いずれも14歳）では、本薬により頻拍発作が停止し、電気生理学的検査による発作誘発も認められなかった。

④藤野英俊ら 小児期発作性上室性頻拍症に対する Ca 拮抗剤の電気生理学的影響. J Cardiol 1989;19:307-15.<sup>27)</sup>

発作性上室性頻拍症患者17例に、本薬又はジルチアゼム0.15～0.2mg/kg を5分間かけて静脈内投与し、投与10分後より臨床電気生理学的影響を検討した。本薬は8例（年齢：生後0ヵ月、3ヵ月、2、4、10、13、13及び14歳）に投与された。心電図PR間隔（又はA-H時間）は、本薬で6例中5例、ジルチアゼムで4例中3例において延長した。また、房室結節有効不応期はジルチアゼムが投与された1例を除き、全例で有意に延長（本薬群：投与前230.0±53.7msec、投与後268.3±77.0msec、ジルチアゼム群：投与前256.4±42.4msec、投与後291.4±57.0msec）し、房室結節機能の抑制が示唆された（ $p<0.05$ 、paired Student's t-test）。また、プログラム心房刺激ないしburst刺激により頻拍の誘発が可能であった14/17例のうち3例で、本薬による頻拍停止を試みたところ、全例で停止した。

錠剤：

1) 海外の報告

①Sapire DW, et al., Safety and efficacy of short- and long-term verapamil therapy in children. Am J Cardiol 1981;48:1091-7.<sup>17)</sup>

生後3ヵ月～11歳の上室性頻拍又は心房粗動の患者5例に、本薬20～120mg を1日3～4回経口投与し、有効性及び安全性を検討した。1～3年半経口投与し、投与期間中いずれの症例も発作が停止、あるいは減少した。また、1例で手術により死亡した（本薬との因果関係なし）。なお、経口投与された患者5例のうち3例は、本薬0.17～0.28mg/kg（1.75～4mg）を静脈内投与されていた。

②Piovan D. et al., Verapamil and norverapamil plasma levels in infants and children during chronic oral treatment. Ther Drug Monit 1995;17:60-7.<sup>28)</sup>

生後15日～17歳の不整脈患者22例（上室性頻拍症20例、肥大型心筋症2例）に、本薬

2.3~8.1mg/kg を経口投与し、2 日以上経過後の体内動態を検討した。合計 67 ポイントの採血データ (1~11 採血/症例) から、ベラパミル及びその代謝物であるノルベラパミルの血漿中濃度はそれぞれ  $43.3 \pm 36.4$  及び  $41.7 \pm 28.9 \text{ng/mL}$  であり、トラフ濃度はいずれも 1 日投与量に相関していたが、個体間のばらつきが大きかった。上室性頻拍症 20 例中 17 例で 2~12 ヶ月間のフォローアップを実施したところ、9 例で頻拍発作の再発が認められた。発作が消失した症例及び再発した症例の血漿中ベラパミル濃度 (平均値±標準偏差) は、それぞれ  $53.5 \pm 32.5$  及び  $41.9 \pm 32.9 \text{ng/mL}$  であり、有意差は認めなかった。

4 例で副作用が認められ、その内訳は夜間徐脈 (生後 45 日)、徐脈 (ジゴキシン併用の生後 1 ヶ月)、房室ブロック (フォンタン手術後の 9 歳)、低血圧と徐脈 (生後 19 日) であり、血漿中ベラパミル濃度はそれぞれ、55、62、152 及び  $294 \text{ng/mL}$  であった。

小児の血漿中ベラパミル濃度 ( $43.3 \pm 36.4 \text{ng/mL}$ ) は、成人の報告 ( $60 \sim 200 \text{ng/mL}$ ) と比較して低かったが、個体間でばらつく点では同様であった。副作用を認めた 4 例は、3 例がいずれも生後 15 ヶ月未満であり、1 例 (9 歳) は先天性心疾患の術後であり中等度の心不全を呈していた。低年齢及び心疾患の患者では副作用の発現に注意する必要があると考えられた。

③de Vonderweid U. et al., Use of oral verapamil in long-term treatment of neonatal, paroxysmal supraventricular tachycardia. A pharmacokinetic study. *Int J Cardiol* 1984;6:581-4.<sup>29)</sup>

生後 15 日及び 4 ヶ月の患者 (各 1 例) における本薬の体内動態を検討した。生後 15 日の患者に  $2 \text{mg/kg}$  を 1 日 4 回経口投与し、生後 4 ヶ月の患者に  $1.5 \text{mg/kg}$  を 1 日 4 回経口投与したところ、半減期はそれぞれ 3.14 及び 2.10h であった。いずれの症例も発作は停止した。体内動態パラメータは成人と同様であったが、生後 15 日の患者では 1、1.5 及び  $2 \text{mg/kg}$  と増量した際、急激に血漿中ベラパミル濃度が上昇する傾向を認めたことから、個々の症例に対する適切な投与量設定には注意が必要である。

## 2) 国内の報告

①安井清ら 小児期における発作性上室頻拍に対する Verapamil の効果 —電気生理学的検査法による検討と長期経口投与における効果—。日本小児循環器学会雑誌 1995;11:659-66.<sup>25)</sup>

2 歳~14 歳の発作性上室頻拍の患者 10 例 (房室回帰性頻拍 8 例、房室結節回帰性頻拍 2 例) に、本薬  $80 \sim 240 \text{mg}$  を長期経口投与し、頻拍抑制効果を検討した。投与量の内訳は、 $80 \text{mg}$  2 例 (2 歳)、 $120 \text{mg}$  2 例 (8 及び 11 歳)、 $160 \text{mg}$  4 例 (6、12、12 及び 13 歳)、 $240 \text{mg}$  3 例 (13、13 及び 14 歳) であった。本薬単独投与 6 例中 3 例において頻拍発作の消失を認め、他の 3 例及びプロプラノロール併用投与 4 例において頻拍発作の回数及び持続時間の減少を認めた。

②土岡由紀子ら 発作性上室性頻拍症に対する verapamil および disopyramide phosphate の頻拍停止、誘発予防および長期予防効果についての検討。呼吸と循環 1990;38:243-8.<sup>26)</sup>

電気生理学的検査施行時に持続性頻拍発作を誘発し得た発作性上室性頻拍患者 32 例に、本

薬 120～240mg/日又はジソピラミド 300～600mg/日を長期経口投与し、頻拍予防効果を検討した。32 例中 1 例の小児患者（14 歳）に、本薬を 6 ヶ月間経口投与したところ、発作は消失した。

## （２）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

該当する報告はない。

## （３）教科書等への標準的治療としての記載状況

### 海外の教科書

1) Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition (Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Saunders Elsevier, 2007) <sup>30,31)</sup>

ベラパミルは小児患者によく使用される SVT（上室性頻拍）の治療薬であり、経口投与では 2～7mg/kg/24hr（最大 480mg）を 3 回に分けて投与、静脈内投与では 0.1～0.2mg/kg を 20 分毎に 2 回投与する（最大投与量は 5～10mg）。

なお、1 歳未満の乳児は、心拍出量を低下させ、低血圧と心停止をきたす可能性があるため禁忌である。

2) NADAS' Pediatric Cardiology Second edition (Keane JF, Lock JE, Fyler DC eds, Saunders Elsevier, 2009) <sup>32)</sup>

ベラパミルは Ca 拮抗薬であり、小児不整脈の治療薬として使用される。注射剤は 1 回 0.1mg/kg を 2 分以上かけて静脈内投与し、30 分後に 1 回のみ再投与可能。経口剤は 3～4 mg/kg/日（最大投与量 8mg/kg/日又は 480mg/日）を 3 回に分けて経口投与する。

3) Textbook of Pediatric Emergency Medicine 5th edition (Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM, eds, Lippincott Williams & Wilkins) <sup>33)</sup>

緊急時にベラパミルは上室性頻拍に対し使用される。投与量は 1 歳から 16 歳までの小児では 0.1～0.3mg/kg（1 回最大投与量 5mg）を 2 分以上かけて静脈内投与し、効果が得られない場合は 30 分後に再投与してもよい（2 歳から 15 歳までの小児での最大投与量は 10mg）。

### 国内の教科書

1) 臨床発達心臓病学（改訂 3 版），高尾篤良，門間和夫，中澤誠，中西敏雄編，中外医学社，2005. <sup>34)</sup>

本薬は不整脈の上室頻拍の治療薬であり、Ca 拮抗薬のうちで slow inward current を最も強力に抑制する。それゆえ、房室結節の伝導遅延、洞結節の自動能抑制、slow response 関与の異所性自動能亢進を抑制する。房室結節リエントリ頻拍に対して第一選択となる。WPW 症候群による頻拍に対しても有効である。ただし、副伝導路順行有効不応期を短縮するので注意

を要する。まれに著しい徐脈や洞休止、その他の徐脈不整脈、さらには末梢血管拡張による血圧低下、顔面紅潮、頭痛、時に反射性交感神経亢進による頻脈や動悸がみられる。新生児例への投与は心停止や心収縮力低下を生じる危険性が大きいので原則として使用を控える。新生児期の投与が禁忌である理由は以下の4点である。

- ① 新生児期では心筋 T-tube の発達はなお未熟であるために、心筋収縮力の低下が生じやすい。
- ② 新生児期には自律神経系の完成途上にあり、不均衡を生じやすい。
- ③ 新生児期では心拍出量はもっぱら心拍数に依存し、stroke volume の増加は少ない。
- ④ 新生児期の未熟心筋は verapamil の心筋収縮力低下作用に対する感受性が大きい。

また、「循環器疾患治療薬の薬用量」の抗不整脈薬の項において、本薬の投与量は経口投与で 3~10mg/kg/日 分 3~4、静脈内投与で 0.075~0.15mg/kg (最大投与量 10mg) である。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 小児不整脈薬物治療ガイドライン (日本小児循環器学会小児不整脈薬物治療ガイドライン作成委員会), 日本小児循環器学会雑誌 2000;16:967-972.<sup>35)</sup>

発作性上室性頻拍の治療に関し、急性期治療として、「房室結節伝導抑制のために Ca 拮抗薬 (ベラパミルなど) をゆっくり静注またはジゴキシンを静注する」と記載され、発作の予防として、経口投与では「WPW 症候群でないときにはジギタリス、Ca 拮抗薬、Na チャネル遮断薬などを使用」し、「WPW 症候群があるときには房室伝導抑制作用のある薬 (ジギタリス、Ca 拮抗薬など) は副伝導路の有効不応期を短縮させるので慎重に投与する」と記載されている。また、「新生児、乳児期では、Ca 拮抗薬の感受性が高く、徐脈、心停止となりやすいので禁忌である」と記載されている。

さらに、「非発作性上室性頻拍 (心房頻拍) の治療では、頻拍の停止及び予防のため、異常自動能には交感神経 β 遮断薬が有効とされ、triggered activity には β 遮断薬の他、Ca 拮抗薬、ATP にも停止効果が認められる事がある」、「頻拍の出現や持続を抑制できないときには、房室結節伝導を適度に抑制し心室拍数をコントロールすることが行われる。この目的のために β 遮断薬、Ca 拮抗薬 (ベラパミル)、ジゴキシンの単独または併用が用いられる」と記載されている。

本薬の投与量は以下の通りである。

注射剤 0.1 mg/kg を 5 分以上かけて希釈して静脈内投与する。

錠剤 1 日 3~6 mg/kg

また、注意点として新生児には慎重に投与すること、陰性変力作用のある薬剤との併用に注意することが記載され、副作用として心不全が記載されている。

2) 不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009 年改訂版) (循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告))<sup>36)</sup>

「Ⅲ各論 9. 小児の不整脈」の項には、発作性上室頻拍の治療に関し、頻拍停止のための薬

物療法として、房室結節伝導抑制のために、「ATP の急速静注、または Ca チャネル遮断薬（ベラパミルなど）の緩徐な静注、ジゴキシン、Na チャネル遮断薬（プロカインアミド、ジソピラミド、フレカイニドなど）の緩徐な静注を行う」と記載されている。また、発作の予防として、「WPW 症候群では、β 遮断薬、Na チャネル遮断薬（プロカインアミド、ジソピラミド、プロパフェノン、フレカイニドなど）を投与」し、「WPW 症候群以外ではジゴキシン、β 遮断薬、Ca チャネル遮断薬、Na チャネル遮断薬などを使用する」と記載されている。なお、「新生児、乳児期では、Ca チャネル遮断薬の感受性が高く、徐脈、心停止となりやすいので禁忌である」と記載されている。

非発作性上室頻拍（心房頻拍）の治療に関し、心房頻拍の停止及び予防のために、「異常自動能には交感神経 β 遮断薬（プロプラノロールなど）が有効とされ、トリガードアクティビティには β 遮断薬、Ca チャネル遮断薬、ATP に効果がある」と記載されている。頻拍の出現や持続を抑制できないときには、心室拍数を調節するために「β 遮断薬、Ca チャネル遮断薬（ベラパミル）、ジゴキシンの単独または併用投与を行う」と記載されている。

「IV 解説 5. 抗不整脈薬の適応 用法・用量：小児」の項において、頻脈性不整脈に対する用法・用量として、注射剤では「0.1mg/kg を 5 分以上で希釈静注」、経口剤では「3～6mg/kg、分 3」と記載されている。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦で要望内容に係る開発は行われていない。

### （2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

注射剤：

本邦で要望内容に係るプラセボ対照又は実薬対照の無作為化比較試験が実施された報告は無いが、国内の公表論文において、発作性上室性頻拍に対する本薬 0.1～0.23mg/kg の静脈内投与による有効性が報告されている（下表参照）。

日本人小児の発作性上室性頻拍に対する静脈内注射の投与量並びに有効性及び安全性

報告者 <sup>引用)</sup> (年)	例数	年齢	投与量 (mg/kg)	有効性	安全性
清水ら <sup>24)</sup> (1987)	1	0 日	0.12, 0.15	発作停止効果 86.7% (13/15 回)	7 回使用し、最後の 1 回のみ 0.15 mg/kg を投与し、発作停止後に一過性心停止を認めた
	1	11 ヶ月	0.12		
	3	13 日, 17 日, 3 歳	0.15		副作用の発現なし
	1	2 歳	0.3		
安井ら <sup>25)</sup> (1995)	25 (21)	2～15 歳	0.1～0.23	発作抑制効果 57.1% (12/21 回)	副作用関連の記載なし
土岡ら <sup>26)</sup> (1990)	2	14 歳	0.15	発作停止効果 100% (2/2 例)	副作用関連の記載なし
藤野ら <sup>27)</sup> (1989)	8	0 ヶ月～14 歳	0.15～0.2	房室結節有効不応期延長 100% (8/8 例) 頻拍誘発可能な 3 例での停止効	副作用の発現なし



## 錠剤：

本邦で要望内容に係るプラセボ対照又は実薬対照の無作為化比較試験が実施された報告は無いが、国内の公表論文において、発作性上室性頻拍に対する本薬 80～240mg/日の経口投与による有効性が報告されている。安井らの報告<sup>25)</sup>では、2～14 歳の発作性上室性頻拍患者 10 例のうち 6 例で本薬単独投与により発作の消失あるいは減少を認め、4 例でプロプラノロールとの併用により発作の減少を認めた。また、土岡らの報告<sup>26)</sup>では、14 歳の発作性上室性頻拍患者 1 例に本薬を 6 ヶ月間経口投与したところ、発作が消失した。

安全性については、いずれの報告でも副作用に関する記載はなかった。

## 7. 公知申請の妥当性について

## (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

## 注射剤：

- ・ 米国、英国及び独国において、「発作性上室性頻拍の治療」又は「心房細動・粗動の心拍数コントロール」の適応症に対して小児の 1 回投与量の範囲は 0.75～5mg (0.1～0.3mg/kg) と設定されている。
- ・ 国際的に標準的な教科書である「Nelson Textbook of Pediatrics 18<sup>th</sup> edition<sup>30,31)</sup>」、「NADAS' Pediatric Cardiology 2nd edition<sup>32)</sup>」及び「Textbook of Pediatric Emergency Medicine 5th edition<sup>33)</sup>」には、上室性不整脈の治療薬として、小児の 1 回投与量の推奨用量は 0.1～0.3 mg/kg と記載されている。
- ・ 外国人小児を対象としたプラセボ対照又は実薬対照の無作為化比較試験の公表論文はなかったが、小児の 1 回投与量は、0.125～0.4mg/kg である公表論文が多かった。
- ・ 国内の教科書である「臨床発達心臓病学 (改訂 3 版)<sup>34)</sup>」には、上室性頻拍の治療薬として、1 回投与量が 0.075～0.15mg/kg と記載されている。
- ・ 国内の「小児不整脈薬物治療ガイドライン<sup>35)</sup>」及び「不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009 年改訂版)<sup>36)</sup>」では、本薬は、発作性上室性頻拍及び非発作性上室性頻拍 (心房頻拍) を治療する、又は房室結節を適度に抑制して心室拍数を調節する目的で使用され、小児の 1 回投与の推奨用量は 0.1mg/kg と記載されている。
- ・ 日本人小児を対象としたプラセボ対照あるいは実薬対照の無作為化比較試験の公表論文はなかったが、発作性上室性頻拍に対する小児の 1 回投与量が 0.1～0.2mg/kg であった公表論文が多く、57～100%の発作停止又は抑制効果が認められている。

## 錠剤：

- ・ 英国、独国及び仏国において、「発作性上室性頻拍の治療」又は「心房細動・粗動の心拍数コントロール」について、英国では 40～360mg/日 (分 2～3)、独国では 80～360mg/日

(分2~4回)及び仏国では5mg/kgと小児の用法・用量が設定されている。なお、今回設定された体重あたりの投与量(3~6mg/kg/日)は、日本人小児の平均体重(総務省統計局刊行 総務省統計研修所編集「日本の統計 2010」)を参考にすると、30~240mg/日であり、上記各国の承認用量の範囲と大きく異なる。

- ・小児における薬物療法等に関する海外の標準的教科書である「Nelson Textbook of Pediatrics 18<sup>th</sup> edition<sup>30,31)</sup>」及び「NADAS' Pediatric Cardiology 2nd edition<sup>32)</sup>」では、上室性不整脈の治療薬として本薬が挙げられており、推奨投与量は2~8mg/kg/日(分3~4)の範囲、最大用量は8mg/kg又は480mg/日(成人の最大投与量)と記載されている。
- ・外国人小児を対象としたプラセボ対照又は実薬対照の無作為化比較試験の公表論文はなかったが、Sapireらの報告<sup>17)</sup>では20~120mgを1日3~4回投与、特に80mgを1日3回された症例が多く、1~3年半経口投与した際の長期的な有効性が示唆されている。
- ・国内の教科書である「臨床発達心臓病学(改訂3版)<sup>34)</sup>」では、上室性頻拍の治療薬として本薬が挙げられており、小児の推奨投与量は3~10mg/kg/日(分3~4)と記載されている。
- ・国内の「小児不整脈薬物治療ガイドライン<sup>35)</sup>」及び「不整脈薬物治療に関するガイドライン(2009年改訂版)<sup>36)</sup>」では、本薬は、発作性上室性頻拍及び非発作性上室性頻拍(心房頻拍)を治療する、又は房室結節を適度に抑制して心室拍数を調節する目的で使用され、小児の推奨用量は3~6mg/kg/日(分3)と記載されている。
- ・日本人小児を対象としたプラセボ対照又は実薬対照の無作為化比較試験の公表論文はなかったが、発作性上室性頻拍に対して本薬80~240mg/日が経口投与され、発作の抑制効果が示されたとの報告がある。

国内外に、心房細動・粗動患者を対象とした公表論文はほとんどなかったものの、心房細動・粗動は発作性上室性頻拍と同様に洞結節、房室結節が本薬の作用部位であること、心房細動・粗動に対する小児の用法・用量が承認されている欧米主要国において心房細動・粗動に対する小児の用法・用量が発作性上室性頻拍と同一であること、及び本邦において本薬の注射剤では発作性上室性頻拍とともに発作性心房細動・粗動の効能・効果で、錠剤では心房細動・粗動を含めた頻脈性不整脈の効能・効果で承認されており、それぞれの剤形では、いずれの不整脈に対しても同一用量が規定されていることを踏まえると、小児の心房細動・粗動についても小児の発作性上室性頻拍と同一の用法・用量で効果が期待できると考える。

以上の海外における承認状況、国内外の教科書及び診療ガイドラインにおける記載、公表論文等を踏まえ、検討会議は、本薬を小児における「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ると判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

注射剤:

外国人小児を対象とした臨床試験の公表論文において記載のある副作用について、Leitner らの報告<sup>14)</sup>では、重篤な副作用を認めた4例中2例は1歳未満の乳児であり、1例では血圧低下、もう1例では血圧低下、徐脈及び無呼吸が認められたが、推奨用量より1.25～10倍の高用量投与時又は追加投与時の発現であった。また、20ヵ月齢及び8歳の症例で、心停止を認めたが、追加投与時の発現であった。Greco らの報告<sup>15)</sup>では、重篤な副作用として心停止2例2件が報告された。そのうち1例は肺動脈閉鎖症で電解質異常とアシドーシスをきたした乳児、もう1例は6ヵ月齢でWPW症候群の診断によりβ遮断薬投与中の乳児で、投与量はいずれも推奨用量の範囲内であった。Soler-Soler らの報告<sup>16)</sup>では、重篤な副作用として1例でショックに伴う血圧低下が認められたが、投与量は推奨用量の3倍量であった。Radford の報告<sup>21)</sup>では、重篤な副作用として1歳未満の乳児2例で心停止と徐脈が報告されている。Kirk らの報告<sup>22)</sup>及び Epstein らの報告<sup>23)</sup>では、心不全を合併した1歳未満の上室性頻拍患者で重篤な徐脈や低血圧等が発現し、死亡例も認められた。

「Nelson Textbook of Pediatrics 18<sup>th</sup> edition<sup>31)</sup>」では、1歳未満の乳児は、心拍出量を低下させ低血圧と心停止を来す可能性があるため禁忌とする旨記載されている。

日本人小児を対象とした臨床試験の公表論文において記載のある副作用は、清水らの報告<sup>24)</sup>で、新生児における一過性心停止であった。国内の教科書である「臨床発達心臓病学(改訂3版)<sup>34)</sup>」では、「まれに著しい徐脈や洞休止、その他の徐脈不整脈、さらには末梢血管拡張による血圧低下、顔面紅潮、頭痛、時に反射性交感神経亢進による頻脈や動悸がみられる。新生児例への投与は心停止や心収縮力低下を生じる危険性が大きいので原則として使用を控える。」と記載されている。

以上より、検討会議は、本薬注射剤を小児における「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、疾患の重篤性も勘案すると、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考える。

1歳未満の患児への投与は、国内外の公表論文において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。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考える。

錠剤：

・外国人小児を対象とした臨床試験の公表論文において記載のある副作用は、Piovan らの報告<sup>28)</sup>では生後19日の症例の低血圧及び徐脈、生後45日の症例の夜間徐脈、生後1ヵ月の

症例の徐脈（ジゴキシン併用）、9歳の症例の房室ブロック（フォンタン手術後）であった。  
・国内の教科書である「臨床発達心臓病学（改訂3版）<sup>34)</sup>」では、まれに著しい徐脈や洞休止、その他の徐脈不整脈、さらには末梢血管拡張による血圧低下、顔面紅潮、頭痛、時に反射性交感神経亢進による頻脈や動悸がみられると記載されている。

以上より、検討会議は、本薬錠剤を小児における「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など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した。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

注射剤：

- 1) 米国、英国及び独国において小児の用法・用量が承認されている。
- 2) 国際的に標準的な小児科の教科書に小児用量が記載されている。
- 3) 無作為化比較試験又はそれに相当する臨床試験によるエビデンスはないが、国内外のオープン試験において小児における有用性を示唆する報告がある。
- 4) 国内の教科書における小児の推奨用量は0.075～0.15mg/kg、国内の診療ガイドラインにおける小児の推奨用量は0.1mg/kgである。
- 5) 国内の公表論文における日本人小児の発作性上室性頻拍に対する中心投与量は0.1～0.2mg/kgである。

以上より、検討会議は、本要望内容は医学薬学上の公知に該当すると判断した。

錠剤：

- 1) 英国、独国及び仏国において小児の用法・用量が承認されている。
- 2) 国際的に標準的な小児科の教科書に小児用量が記載されている。
- 3) 無作為化比較試験又はそれに相当する臨床試験によるエビデンスはないが、国内のオープン試験において小児における有効性を示唆する報告がある。
- 4) 小児不整脈薬物治療ガイドライン（2000年）<sup>35)</sup>及び不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009年改訂版）<sup>36)</sup>において小児の1日投与量3～6mg/kgである。
- 5) 安井らの報告<sup>25)</sup>において、日本人小児発作性上室性頻拍患者に3～6mg/kgが投与されている。

以上より、検討会議は、本要望内容は医学薬学上の公知に該当すると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

変更なし。

### (2) 用法・用量について

注射剤：

検討会議は、用法・用量は、以下のように設定する（今回下線部を追加）ことが妥当であると判断した。

#### 【用法・用量】

小児：

通常、小児には、1回ベラパミル塩酸塩として0.1~0.2mg/kg（ただし、1回5mg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。

錠剤：

検討会議は、用法・用量は、以下のように設定する（今回下線部を追加）ことが妥当であると判断した。

#### 【用法・用量】

小児：

○頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、心房細動・粗動）

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。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して、不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

—

(3) その他、市販後における留意点について

## 10. 備考

小児への本薬の投与に関しては、添付文書において、以下の内容を注意喚起する必要があると考える。

- ・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。
- ・(注射剤について) 1歳未満の乳児及び新生児では、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こと。

## 11. 参考文献一覧

- 1) 注射剤の米国添付文書
- 2) 注射剤の英国添付文書
- 3) 注射剤の独国添付文書
- 4) 注射剤の独国添付文書の和訳
- 5) 注射剤の仏国添付文書
- 6) 注射剤の仏国添付文書の和訳
- 7) 錠剤の米国添付文書
- 8) 錠剤の英国添付文書
- 9) 錠剤の独国添付文書
- 10) 錠剤の独国添付文書の和訳
- 11) 錠剤の仏国添付文書
- 12) 錠剤の仏国添付文書和訳
- 13) Shahar E, Barzilay Z, Frand M. Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in infants and children. *J Pediatr* 1981;98:323-6.
- 14) Leitner RP, Hawker RE, Celermajer JM. Intravenous verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in children. *Aust Paediatr J* 1983;19:40-4.
- 15) Greco R, Musto B, Arienzo V, Alborino A, Garofalo S, Marsico F. Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in infancy with digitalis, adenosine-5'-triphosphate, and verapamil: a comparative study. *Circulation* 1982;66:504-8.
- 16) Soler-Soler J, Sagrista-Sauleda J, Cabrera A, Saucedo-Pares J, Iglesias-Berengue J, Permanyer-Miralda G, et al. Effect of verapamil in infants with paroxysmal Supraventricular tachycardia. *Circulation* 1979;59:876-9.
- 17) Sapire DW, O'Riordan AC, Black IF. Safety and efficacy of short- and long-term verapamil therapy in children. *Am J Cardiol* 1981;48:1091-7.

- 18) Silberbach M, Dunnigan A, Benson DW Jr . Effect of intravenous propranolol or verapamil on infant orthodromic reciprocating tachycardia. *Am J Cardiol* 1989;63:438-42.
- 19) Chan KY, Yip WCL, Ng MP, Tay JSH, Wong HB. Efficacy of verapamil in the conversion of supraventricular tachycardia in Singapore children. *Ann Acad Med* 1987;16:334 -6.
- 20) Porter CJ, Gillette PC, Garson A Jr., Hesslein PS, Karpawich PP, McNamara DG. Effects of verapamil on Supraventricular tachycardia in children. *Am J cardiol* 1981;48:487-91.
- 21) Radford D. Side effect of verapamil in infants. *Arch Dis Child* 1983;58:465-6.
- 22) Kirk CR, Gibbs JL, Thomas R, Radley-Smith R, Qureshi SA. Cardiovascular collapse after verapamil in supraventricular tachycardia. *Arch Dis Child* 1987;62:1265-6.
- 23) Epstein ML, Kiel EA, Victorica BE. Cardiac decompensation following verapamil therapy in infants with supraventricular tachycardia. *Pediatrics* 1985;75:737-40
- 24) 清水秀二, 星加忠孝, 片山章, 奈良井栄, 奥田浩史, 白石真博, 他. 乳幼児上室性頻拍症に対する verapamil 療法 - 投与量・適応・副作用について-. *小児科診療* 1987;50:1077-82.
- 25) 安井 清, 瀧聞浄宏, 佐近琢磨, 佐川浩一, 岩本真理, 山岡貢二, 他. 小児期における発作性上室頻拍に対する Verapamil の効果 - 電気生理学的検査法による検討と長期経口投与における効果-. *日本小児循環器学会雑誌* 1995;11:659-66.
- 26) 土岡由紀子, 中川 博, 山形東吾, 佐倉英一郎, 橋本正樹, 岡本光師, 他. 発作性上室性頻拍症に対する verapamil および disopyramide phosphate の頻拍停止, 誘発予防および長期予防効果についての検討. *呼吸と循環* 1990;38:243-8.
- 27) 藤野英俊, 藤関義樹, 島田司己. 小児期発作性上室性頻拍症に対する Ca 拮抗剤の電気生理学的影響. *J Cardiol* 1989;19:307-15.
- 28) Piovan D, Padrini R, Svaluto Moreolo G, Magnolfi G, Milanese O, Zordan R, et al. Verapamil and norverapamil plasma levels in infants and children during chronic oral treatment. *Ther Drug Monit* 1995;17:60-7.
- 29) de Vonderweid U, Benettoni A, Piovan D, Padrini R. Use of oral verapamil in long-term treatment of neonatal, paroxysmal supraventricular tachycardia. A pharmacokinetic study. *Int J Cardiol* 1984;6:581-4.
- 30) Dubin A. Cardiac Arrhythmias - Disturbances of rate and rhythm of the heartt -. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics* 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p.1942-50.
- 31) Gal P, Reed MD. Medications. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics* 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p.2955-99.
- 32) Appendix. Principal drugs used in pediatric cardiology. In: Keane JF, Lock JE, Fyler DC, editors. *NADAS' pediatric cardiology* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p.907-10.
- 33) Shannon FM. Emergency drug compendium. In: Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM, editors. *Textbook of pediatric emergency medicine* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p.1963-93.

- 34) 新村一郎, 真下和宏, 小林博英. 第 10 章 1. 不整脈. 高尾篤良, 門間和夫, 中澤 誠, 中西敏雄編集. 臨床発達心臓病学. 改訂 3 版. 東京: 中外医学社; 2001. p.858-906,916-927.
- 35) 長嶋正實, 相羽 純, 牛ノ濱大也, 柴田利満, 住友直方, 中村好秀. 小児不整脈治療のガイドライン—薬物治療を中心に—. 日本小児循環器学会雑誌 2000;16:967-72.
- 36) 2008 年度合同研究班. 不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009 年改訂版)