

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

## 血管拡張・鎮痙剤

### 日本薬局方 パパベリン塩酸塩注射液 パパベリン塩酸塩注 40mg 「日医工」 PAPAVERINE HYDROCHLORIDE

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1アンプル（1mL）中パパベリン塩酸塩 40mg を含有する。
一般名	和名：パパベリン塩酸塩 洋名：Papaverine Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2007年11月7日 薬価基準収載：2007年11月7日 販売年月日：2009年2月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.nichiiko.co.jp/">http://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2009年2月作成（第1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、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## IF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、医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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 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、一色刷りとする。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「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）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 「IF記載要領2013」は、平成25年10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2013」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**

「IF記載要領2013」においては、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ある。

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。

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	8
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群 .....	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	8
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	9
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	9
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	9
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	9
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分布 .....	10
5. 化学名（命名法） .....	2	5. 代謝 .....	10
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	2	6. 排泄 .....	10
7. CAS 登録番号 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	11
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	8. 透析等による除去率 .....	11
1. 物理化学的性質 .....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	1. 警告内容とその理由 .....	12
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	12
4. 有効成分の定量法 .....	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	12
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	12
1. 剤形 .....	5	5. 慎重投与内容とその理由 .....	13
2. 製剤の組成 .....	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	13
3. 注射剤の調製法 .....	5	7. 相互作用 .....	13
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	5	8. 副作用 .....	14
5. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	9. 高齢者への投与 .....	15
6. 溶解後の安定性 .....	6	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	15
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	6	11. 小児等への投与 .....	16
8. 生物学的試験法 .....	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	6	13. 過量投与 .....	16
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	6	14. 適用上の注意 .....	16
11. 力価 .....	6	15. その他の注意 .....	17
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	6	16. その他 .....	17
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 .....	6	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	18
14. その他 .....	6	1. 薬理試験 .....	18
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	7	2. 毒性試験 .....	19
1. 効能又は効果 .....	7		
2. 用法及び用量 .....	7		
3. 臨床成績 .....	7		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>20</b>
1. 規制区分 .....	20
2. 有効期間又は使用期限 .....	20
3. 貯法・保存条件 .....	20
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	20
5. 承認条件等 .....	20
6. 包装 .....	20
7. 容器の材質 .....	20
8. 同一成分・同効薬 .....	20
9. 国際誕生年月日 .....	20
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	20
11. 薬価基準収載年月日 .....	21
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	21
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 .....	21
14. 再審査期間 .....	21
15. 投与期間制限医薬品に関する情報 .....	21
16. 各種コード .....	21
17. 保険給付上の注意 .....	21
<b>X I. 文献</b> .....	<b>22</b>
1. 引用文献 .....	22
2. その他の参考文献 .....	23
<b>X II. 参考資料</b> .....	<b>24</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	24
2. 海外における臨床支援情報 .....	24
<b>X III. 備考</b> .....	<b>25</b>

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

パパベリンは1848年, G.Merckによってアヘン中より発見されたベンジルイソキノリン誘導体のアルカロイドで, 1912年PapperおよびFrankelにより, また1913年Palらにより, 平滑筋弛緩作用を有することが報告された。

以下の再評価が行われた。

結果公表年月日	内容概略
1979年7月16日	「総合評価判定：有用性が認められるもの」として公表
1980年3月22日	1979年7月16日に公表された効能・効果の一部変更および「冠循環障害における血管拡張と症状の改善」が追加
1996年3月 7日	効能・効果の「脳動脈硬化症の随伴症状」が「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による随伴症状」に変更
1999年6月29日	効能・効果から「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による随伴症状」が削除

2007年11月, 第十五改正日本薬局方の一般名変更に伴い, 「塩酸パパベリン注「マルピー」」から「パパベリン塩酸塩注40mg 「DSP」」に販売名を変更した。

その後, 2009年2月1日に, 大日本住友製薬株式会社から日医工株式会社に製造販売承認が承継され, その際に販売名の屋号を「DSP」から「日医工」に変更し販売することとなった。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はパパベリン塩酸塩を有効成分とした注射液である。
- (2) 重大な副作用（頻度不明）として, 呼吸抑制が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

パパベリン塩酸塩注 40mg「日医工」

#### (2) 洋名

PAPAVERINE HYDROCHLORIDE

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

パパベリン塩酸塩 (JAN)

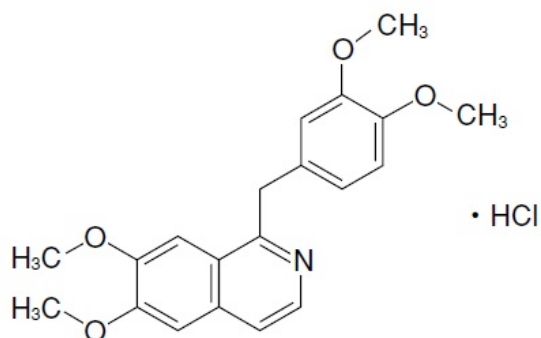
#### (2) 洋名 (命名法)

Papaverine Hydrochloride (JAN)

#### (3) ステム

パパベリン作用を有する鎮痙薬：-verine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> · HCl

分子量：375.85

### 5. 化学名 (命名法)

6,7-Dimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)isoquinoline monohydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名：塩酸パパベリン

### 7. CAS 登録番号

61-25-6

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

水又は酢酸（100）にやや溶けにくく，エタノール（95）に溶けにくく，無水酢酸又は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：220～225℃ [THE MERCK INDEX]

##### (5) 酸塩基解離定数<sup>1)</sup>

pKa (25℃) = 6.4 (パパベリン)

##### (6) 分配係数<sup>1)</sup>

logP（エーテル）：0.5

##### (7) その他の主な示性値

本品 1.0g を水 50mL に溶かした液の pH は 3.0～4.0 である。 [日本薬局方]

UVmax（エタノール）：249～250, 280～282, 311nm (logε 4.69, 3.80, 3.82)

[THE MERCK INDEX]

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

室温 4 年の遮光した気密容器での長期保存試験において，性状，含量，乾燥減量，pH，純度試験に変化は認められなかった。

#### 3. 有効成分の確認試験法

##### (1) 呈色反応

本品にホルムアルデヒド液・硫酸試液を加えるとき，液は無色～淡黄緑色を呈し，徐々に濃赤色を経て褐色に変わる。

##### (2) 呈色沈殿反応

本品を水に溶かし，酢酸ナトリウム試液を加えるとき，白色の沈殿を生じる。

##### (3) 蛍光反応

本品を無水酢酸及び硫酸を加えて溶かし，水浴中で加熱後，紫外線を照射するとき，液は黄緑色の蛍光を発する。

##### (4) 融点測定法

本品を水に溶かし，アンモニア試液及びジエチルエーテルを加えて振り混ぜる。ジエチルエーテル層を分取し，水で洗った後，ろ過する。ろ液を水浴上で蒸発し，残留物を乾燥するとき，その融点は 145～148℃である。

##### (5) 定性反応

本品の水溶液にアンモニア試液を加えてろ過する。ろ液に希硝酸を加えた液は塩化物の定性反応（2）を呈する。



#### 4. 有効成分の定量法

##### 電位差滴定法

本品を無水酢酸，酢酸混液で溶かし，過塩素酸で滴定する。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	性状
パパベリン塩酸塩注 40mg 「日医工」	無色澄明の液 (経時したものは若干の着色が認められることがある。)

###### (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

販売名	pH	浸透圧比
パパベリン塩酸塩注 40mg 「日医工」	3.0 ~ 5.0	約 0.4 (生理食塩液に対する比)

###### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素置換

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 アンプル (1mL) 中パパベリン塩酸塩 40mg 含有する。

###### (2) 添加物

添加目的	添加物
安定剤	DL - メチオニン 0.1mg
pH 調節剤	pH 調節剤

###### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

###### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

###### (5) その他

該当資料なし

##### 3. 注射剤の調製法

該当しない

##### 4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

##### 5. 製剤の各種条件下における安定性

(参考)

より長期に保存された場合等において黄色に変色した注射液は, papaveraldine, papaverinol と 8 つの未確認化合物に分解していることが知られている。

[Martindale The Extra Pharmacopoeia 28th.ed.,1982]

製造後, 経時したのものには若干の着色が見られることがある。パパベリン塩酸塩は酸性水溶液中では比較的安定であるが, 熱と光により, 3,4 - ジメトキシフェニル基とイソキノリン核との間のメチレン(-CH<sub>2</sub>-)が酸化されてpapaverinol (-CHOH-) およびpapaveraldin (-CO-) を生じる。 [第十七改正日本薬局方解説書]

◇長期保存試験（25℃・60%RH） [最終包装形態（アンプル包装）]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状 <無色澄明の液>	DI1101	適合	同左	同左	同左
pH <3.0~5.0>	DI1101	3.1	3.1	3.1	3.1
含量 (%) ※ <95.0~105.0%>	DI1101	98.0	100.0	99.9	100.3

※：表示量に対する含有率（%）

**6. 溶解後の安定性**

該当しない

**7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）**

（「XⅢ. 備考 配合変化試験」の項参照）

**8. 生物学的試験法**

該当しない

**9. 製剤中の有効成分の確認試験法**

（1）呈色沈殿反応

本品に酢酸ナトリウム試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。

（2）融点測定法

本品に水を加え、アンモニア試液及びジエチルエーテルを加えて振り混ぜる。ジエチルエーテル層を分取し、水で洗った後、ろ過する。ろ液を水浴上で蒸発し、残留物を乾燥するとき、その融点は145~148℃である。

（3）（2）で得た残留物は、「パパベリン塩酸塩」の確認試験（1）及び（3）を準用する。

（4）定性反応

本品にアンモニア試液を加えてろ過する。ろ液に希硝酸を加えた液は塩化物の定性反応（2）を呈する。

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

電位差滴定法

本品に水、アンモニア試液を加え、クロロホルムで抽出する。クロロホルム抽出液を合わせ水で洗い、洗液を更にクロロホルムで抽出し、全クロロホルム液を合わせ、留去する。残留物を酢酸（100）に溶かし、過塩素酸で滴定する。

**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**

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

下記疾患に伴う内臓平滑筋の痙攣ん症状

胃炎，胆道（胆管・胆のう）系疾患

急性動脈塞栓，急性肺塞栓，末梢循環障害，冠循環障害における血管拡張と症状の改善

### 2. 用法及び用量

パパペリン塩酸塩として，通常成人1回30～50mg（0.75～1.25mL），1日100～200mg（2.5～5mL）を注射する。主として皮下注射するが，筋肉内注射することもできる。また，急性動脈塞栓には，1回50mg（1.25mL）を動脈内注射，急性肺塞栓には，1回50mg（1.25mL）を静脈内注射することができる。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

### 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

該当資料なし

#### （4）探索的試験

該当資料なし

#### （5）検証的試験

##### 1）無作為化並行用量反応試験

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

パパベリンは、各種平滑筋に直接作用して平滑筋の異常緊張及び痙れんを抑制する作用を有する。ことに平滑筋が痙れん性に収縮している場合に鎮痙作用は著しい。<sup>2)</sup>

基本的な薬理作用は、(1) ホスホジエステラーゼの阻害による細胞内cAMP含量の増加と(2) Ca<sup>2+</sup>の細胞内への流入抑制である。主としてこの両作用により平滑筋弛緩作用を現す。

[第十七改正日本薬局方解説書]

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>2)</sup>

##### 1) 内臓平滑筋に対する弛緩、鎮痙作用

イヌの胃では、2~6mg/kgの筋肉内および静脈内投与で、胃蠕動の停止を伴う緊張下降が常にあらわれ、1~3時間持続した。皮下投与の場合では、少量では作用は軽度であったが、大量では筋肉内および静脈内投与時と同等の作用が認められている。<sup>3)</sup>

また、家兎およびイヌを用いた摘出胃幽門部あるいは生体胃幽門部における作用を検討し、いずれの場合にも運動振幅の縮小ないし運動抑制を認めている。<sup>4)</sup>

子ウシ摘出胆管では、BaCl<sub>2</sub>による痙攣に対する拮抗作用を認めている。<sup>5)</sup>

##### 2) 血管の拡張・血流量の増加作用

家兎耳殻血管灌流において灌流液量の著明な増加がみられ<sup>4)</sup>、また、家兎耳介動脈の拡張がみられた<sup>6)</sup>。

イヌの摘出脳、冠動脈においてパパベリン1~20μmはカルシウムによる収縮を用量依存性に阻害した。一方、腸管膜動脈においては、パパベリン1μmは効果がなく、5μm以上で有意に減弱させた。脳、冠、腸間膜動脈での平均ID<sub>50</sub>はそれぞれ3.5, 4.9, 12μmであった。<sup>7)</sup>

#### (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

該当資料なし

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

(参考) 外国人のデータ<sup>8)</sup>, <sup>9)</sup>

パパペリン塩酸塩3mg/kg 1回静脈内投与 (承認範囲外用量)

$t_{1/2}$  ( $\alpha$ 相) = 0.37hr,  $t_{1/2}$  ( $\beta$ 相) = 1.75hr

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

(「VIII - 7. 相互作用」の項参照)

#### (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

#### (1) 解析方法

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<sup>10)</sup>

CL=836mL/min (外国人, 80mg 1回静脈内投与)

#### (6) 分布容積<sup>10)</sup>

Vd=3.1L/kg (外国人, 80mg 1回静脈内投与)

#### (7) 血漿蛋白結合率<sup>11)</sup>

約 90%

### 3. 吸収

注射部位より吸収される。

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

通過する。

(参考)

動物実験(イヌ)では脳内濃度/血漿中濃度比はほぼ1であった。<sup>8)</sup>

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

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

(参考)<sup>8)</sup>

イヌ(n=2)に35mg/kgを静脈内投与し組織内濃度を測定したところ、肝臓及び脂肪組織に高濃度の分布(血漿中濃度の4.2~4.8倍)がみられる以外は各組織に一様に分布した。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

(参考) 外国人のデータ<sup>8)</sup>

投与後、主として肝臓においてほぼ完全に代謝され、フェノール性代謝物及びそのグルクロン酸抱合体になる。

### (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

(参考) 外国人のデータ<sup>8), 12)</sup>

主として尿中

### (2) 排泄率

(参考) 外国人のデータ<sup>8)</sup>

投与後48時間後までの尿中において、未変化体はほとんど認められず、投与量の約64%はフェノール性代謝物のグルクロン酸抱合体として尿中排泄される。

[パパベリン塩酸塩 10mg/kg 1回経口投与(承認範囲外用量)]

### (3) 排泄速度

(VII-6.(2)「排泄率」の項参照)

**7. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**8. 透析等による除去率**

血液透析により除去される。 [USPDI 1998]



## 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

該当記載事項なし

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(1) 房室ブロックのある患者 [完全房室ブロックに移行するおそれがある。]

(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

#### (1) 房室ブロックのある患者

ブロックとは心臓での刺激伝達が障害された状態で、その障害部位により洞房ブロック、房室ブロック、脚ブロックに分類される。房室ブロックは心房からの心室への興奮伝導が房室結節部で障害された状態である。

パパベリンは、電気刺激に対する心房の反応性を減弱させる。少量では房室伝導を促進することもあるが、大量では不完全ないし完全な房室ブロックを起こすことが認められている。また、心房および心室の被刺激性の減弱、不応期の延長がみられ、大量では、ときに結節性調律、心室粗動ないし心室細動を伴う洞徐脈を招き、重篤な場合は心停止に至るといわれている。<sup>13)</sup>

本剤を静脈内投与したとき、完全房室ブロック、不整脈、心房細動を招き、呼吸困難により死亡した2症例が外国で報告されている。<sup>14)</sup>

特に、静脈内に大量または急速に投与するとき、本副作用が必発するものと考えられている。このため特に静脈内への投与速度は緩徐にするよう十分な注意が必要である。

以上のことより、経口剤に比べ、急激に心臓への作用を示す可能性のある注射剤では、房室ブロックのある患者への使用は禁忌とされた。

#### (2) 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

薬物過敏症と呼ばれているもののなかには、抗原抗体反応に基づく薬剤アレルギーと、アレルギーではなく個体の素質に基づく異常反応がある。

一度成立した薬剤アレルギーがどのような状態でいつまで続くかについて明らかにした報告は少ない。原因薬剤との接触を全く絶ってれば感作状態は低下していくと考えられるが、再投与によりアレルギー反応がより強くあらわれる場合がある。また、個体の素質による場合は、再投与による過敏症発現の可能性は大である。

このような理由から、本剤で一度過敏症を起こした患者には、その症状の軽重を問わず再投与してはならない。<sup>15) ~17)</sup>

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 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

### 【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

緑内障の患者〔眼圧上昇作用により，緑内障を悪化させるおそれがある。〕

(解説)

緑内障は，眼圧の病的亢進のために組織変化が生じ，視機能に永続的あるいは一時的に障害を来した疾患であり，霧視，視力減退，眼痛，片頭痛，頭重感，夜間燈火の周囲に紅色の輪が見える等の症状があらわれる。

眼圧は，血圧，血液の浸透圧，自律神経，前房隅角等の種々の因子により複雑に調節されている。

家兎（雄）を用いて，パパベリン塩酸塩の眼圧に対する作用を調べた結果によれば，パパベリン塩酸塩は瞳孔径にほとんど影響を及ぼさないが，眼圧上昇作用のあることが認められた。<sup>18)</sup> 緑内障の患者に，眼圧上昇作用のある薬剤が投与されると，急激な眼圧上昇を招き疾患の増悪することが考えられるので，本症患者には慎重に投与しなければならない。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当記載事項なし

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

### (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
レボドパ	レボドパの作用を減弱し，パーキンソン症状を悪化させることがある。	機序は不明である。

(解説)

レボドパとの併用により，レボドパの作用を減弱することがあるとの米国（USP-DI, 13th ed, 1993）および英国（Extra Pharmacopoeia, 30th ed., 1993）の記載に基づく。レボドパで治療されているパーキンソン患者にパパベリンを投与し，パーキンソン症状が悪化した報告<sup>19)</sup>，および悪化が認められなかった報告<sup>20)</sup>がある。機序は確立していないが，パパベリンがドパミン受容体を遮断することが推測されている。<sup>21)</sup>

## 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

**呼吸抑制**：呼吸抑制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。

### (3) その他の副作用

	頻度不明
肝臓 <sup>注1)</sup>	アレルギー性の肝障害
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹
循環器	心悸亢進，不整脈，血圧上昇
精神神経系	めまい，眠気，脱力感，頭痛
消化器	嘔気，便秘，口渇，食欲不振，心窩部痛
その他	顔面潮紅，発汗，持続勃起

注1) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

(解説)

#### (1) 呼吸抑制

パパベリン塩酸塩の呼吸に対する作用は、古くから知られており、少量で呼吸促進、大量では呼吸抑制が起こり、さらには呼吸麻痺に至り死亡することもあるともいわれている。<sup>22)</sup>

〔「適用上の注意」(1)の項参照〕

#### (2) 肝臓 - アレルギー性肝障害

Rønnev-Jessen (1969) は、経口でパパベリンが投与されていた4例で肝障害を認め、その原因を過敏性反応によるものと報告している。<sup>23)</sup>

また、Driemen (1973) からもアレルギー性の機序と考えられる肝障害の例につき報告を行っている。<sup>24)</sup>

一方、本剤は肝機能に影響しないとするShah (1970)<sup>25)</sup>、Gilliss (1973)<sup>26)</sup>の報告もある。以上の報告を考慮すると、本剤投与中の患者では肝機能に十分注意することが必要と考えられる。

#### (3) その他 - 持続勃起

パパベリン塩酸塩は海外ではインポテンツに対する適応があるが、国内では適応外であるにもかかわらず、インポテンツの治療や機能検査のために陰茎海綿体内に局所内投与され、持続勃起を来した症例が多く報告されている。

適応外使用のため、本剤での発現頻度は不明であるが、国内外での文献報告を集計して、パパベリン塩酸塩を自己注射した1442例中91例(6%)で持続勃起が発現したとの報告<sup>27)</sup>がある。

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

調査症例数：600 例

副作用発現例数：38 例／600 例（6.3%）

		総計	注射剤			経口剤	
			静脈	皮下	注・経	錠	カプセル
国内	副作用調査症例数	93	77		14		2
	副作用発現例数	9	9		0		0
	副作用発現率 (%)	9.6	13.0		0		0
	灼熱感	9	9(13.0)				
国外	副作用調査症例数	507	92	33	18	282	82
	副作用発現例数	29	8	0	0	10	11
	副作用発現率 (%)	5.7	8.6	0	0	3.5	13.4
	呼吸困難	8	8(8.6)				
	顔面発赤	8	8(8.6)				
	嘔気	15	8(8.6)				7(8.5)
	筋弛緩	8	8(8.6)				
	睡眠	8	8(8.6)				
	眠気	4			3(1.1)		1(1.2)
	鎮静	3			3(1.1)		
	衰弱	1			1(0.4)		
	食欲不振	1			1(0.4)		
	便秘	13			5(1.8)		8(9.8)
	頭痛	2			1(0.4)		1(1.2)
	心窩部痛	1			1(0.4)		
	めまい	17					17(20.7)
	痒疹	1					1(1.2)
口渇	7					7(8.5)	

(社内集計 1974)

注 1. ( ) : 各剤型および投与経路別の副作用発現率

2. 注射剤の注・経の中には経口剤との併用と思われる例を含む

3. 経口剤 (錠) の中には使用剤形の明確に記載されていないものを含む

#### (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

- 1) **禁忌**：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) **その他の副作用**：過敏症（発疹）などの症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

(解説)

確立した試験法はないため、十分に問診を行ってから投与する。

#### 9. 高齢者への投与

減量するなど注意すること。 [一般に高齢者では生理機能が低下している。]

#### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 [使用経験が少ない。]

## 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

(解説)

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、同一部位への反復注射は避ける。〔「適用上の注意」(2)の項参照〕

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

## 13. 過量投与

該当なし

<中毒症状>

- ・大量で細胞呼吸の強力な阻害剤となり、また、弱いカルシウム拮抗薬である。
- ・嘔気、嘔吐、脱力、中枢神経系抑制、眼振、複視、発汗、潮紅、めまい、洞頻脈。
- ・静脈内投与は心臓不整脈、完全房室ブロックをひきおこすことがあり、生命を危うくする。
- ・動物への大量静脈内投与で、痙攣、頻脈性不整脈、心室細動が報告されている。

<中毒時の処置>

- ・輸液
- ・対症療法
- ・重症の場合は血液透析が有効なことあり。

## 14. 適用上の注意

### (1) 投与速度

急激な静注による呼吸停止を避けるため、静脈内に投与する場合には、できるだけゆっくり注射すること。

### (2) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- 1) 同一部位への反復注射は避けること。  
なお、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。
- 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

### (3) 投与时

イオキサグル酸(X線造影剤)と混合すると沈殿を生じる可能性があるため、併用する場合には、別々に使用するか、又はカテーテル内を生理食塩液で洗浄するなど、直接混合しないよう注意すること。

### (4) アンプルカット時

本剤はワンポイントカットアンプルを使用しているため、アンプル枝部のマークを上にして反対方向に折ること。

なお、アンプルカット時の異物の混入を避けるため、カット部をエタノール綿等で清拭し、カットすること。

(解説)

(1) 投与速度

本剤の静脈内注射により房室ブロック、不整脈、心房細動を招き、呼吸困難による死亡例が報告されている。<sup>13)</sup> 静脈内に急速に投与するとき、呼吸抑制が必発するものと考えられるので、静脈内投与にあたってはできるだけ緩徐に注射することが重要である。[「重大な副作用」の項参照]

(2) 筋肉内注射時

筋肉内注射は吸収が速やかで吸収率も大きいので、経口投与に比べ速やかな薬効発現が期待できることや、静脈内注射にみられるショック等の有害反応の即時性を回避できるなどの利点を有する。

しかしながら、特に乳幼児の筋肉内注射により、大腿四頭筋、三角筋、臀筋等で筋拘縮症が報告され、投与の際にはその適用の必要性や適用部位、用法用量等の検討が望まれている。この筋拘縮症の原因は、注射剤自体の組織障害性によるもので、その障害性の有無や程度は各々の薬剤で異なる。組織障害性の指標としては、薬剤の溶血性、pH、浸透圧等で説明されており、さらに乳幼児の少ない筋量、筋自体の発育未熟等が複雑に関係すると報告されている。

一般に、筋肉内注射は筋注用製剤以外に剤型のないものや、症状により筋肉内注射をしなければならぬ場合を除いて、特に乳幼児には、安易に行うべきではないと考えられている。<sup>28)</sup>

(3) 投与时

直接混合することで、沈殿を生じることが報告されている。<sup>29) ~31)</sup>

血管造影剤イオキサグル酸（ヘキサブリックス 320）の「使用上の注意」にも同様の記載がある。

(4) アンブルカット時

ガラスアンブルは内圧が大気圧に比べ低いので、カット時にガラス片をはじめ異物が混入しやすい。そのため、それを防止する目的でヤスリ傷跡やカットする部分をエタノール等でよく拭きとった後でカットすることが望ましい。

## 15. その他の注意

脳血管れん縮において動脈内注射した場合、一過性の神経麻痺や意識障害等が報告されている。
---

(解説)

パパペリン塩酸塩は直接内臓平滑筋に作用して弛緩させるが、脳血管に対しても強力な拡張作用があることから、クモ膜下出血後の脳血管攣縮に使用されることがある。しかし、本剤の動脈内投与は、急性動脈塞栓に対してのみ適応が認められている。脳血管攣縮は適応外使用であるが、本剤を脳動脈内へ注射中（または開頭時に散布した場合）に、意識障害<sup>32, 33)</sup>や瞳孔散大<sup>32, 34)</sup>、動眼神経麻痺<sup>35, 36)</sup>等の神経麻痺が発現した報告がある。これらの症状は、一過性で、投与中止後に時間とともに回復している。

## 16. その他

該当記載事項なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に対する作用

ラットを用いた実験で、鎮静作用が認められたが、用量依存性は軽度で 126mg/kg (約 1/3 LD<sub>50</sub>) の皮下投与でも完全な鎮静は認められなかった。<sup>37)</sup>

##### 2) 自律神経系に対する作用

モルモットの摘出心耳, 回腸, 気管を用いて抗ヒスタミン作用を検討した結果, 摘出心耳, 回腸では全く認められなかったが, 気管においては抗ヒスタミン作用を示した。<sup>38)</sup>

##### 3) 呼吸・循環器系に対する作用

###### ①呼吸器系に対する作用

ネコに大腿静脈内, 椎骨動脈内, 大槽内, 総頸動脈内投与した場合いずれも呼吸興奮が現れる。大量投与の場合には興奮は短期間であり, 後の抑制が強くなり, 中には呼吸麻痺のため死亡するものもある。また, 反復投与後には呼吸興奮作用は次第に減弱し, かわって呼吸抑制が強く現れる様になり遂には呼吸停止により死亡する。<sup>22)</sup>

###### ②循環器系に対する作用

イヌを用いた実験で, 電気刺激に対する心房の反応性を減弱させる。少量では房室伝導を促進することもあるが, 大量では不完全ないし完全な房室ブロックを起こすことを認めている。また, 心房および心室の被刺激性の減弱, 不応期の延長がみられ, 少量で一過性の洞頻脈を起こし, 大量では, ときに結節性調律, 心室粗動ないし心室細動を伴う洞徐脈あるいは心停止に至る。<sup>13)</sup>

##### 4) 消化器系および平滑筋に対する作用

(「Ⅵ. - 2 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

##### 5) 血液系に対する作用

重大な影響を及ぼすとの報告は見当たらない。

##### 6) 腎機能に対する作用

重大な影響を及ぼすとの報告は見当たらない。

##### 7) その他の作用

家兎に 100, 150, 200mg/kg を皮下投与したとき, 眼圧上昇作用が認められた。<sup>21)</sup>

#### (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<sup>39), 40)</sup>

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物種 \ 投与経路	静脈内 <sup>39)</sup>	腹腔内 <sup>40)</sup>	経口 <sup>40)</sup>
マウス	22.9	110	650

### (2) 反復投与毒性試験

雄ラットに対し、50および100mg/kg/日のパパベリン塩酸塩を45日間経口投与して対照と比較した。その結果、一般症状には変化が認められず、体重増加については対照との間に差がなかった。また、血液像、主要臓器の重量および病理組織学的所見についても、異常は見いだされなかった。<sup>41)</sup>

イヌに10mg/kg/日のパパベリン塩酸塩を182日間経口投与した実験で、一般状態、各種検査所見、病理組織学的所見はいずれにも異常は認められなかった。<sup>42)</sup>

### (3) 生殖発生毒性試験

パパベリン塩酸塩を単回皮下投与したときラットにおいて催奇形性は観察されていない。

[PDR 1998]

### (4) その他の特殊毒性

依存性の傾向は認められない。<sup>43)</sup>



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	パパベリン塩酸塩注 40mg 「日医工」	処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
有効成分	パパベリン塩酸塩	劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること（3年：安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存，遮光保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### （1）薬局での取り扱い上の留意点について

（「規制区分」，「貯法・保存条件」の項参照）

#### （2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目を参照）

#### （3）調剤時の留意点について

特になし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

販売名	包装
パパベリン塩酸塩注 40mg 「日医工」	1mL×10 アンプル

### 7. 容器の材質

無色ガラス製アンプル

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：（注射剤）硫酸アトロピン，臭化ブチルスコポラミンなど

### 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	承認年月日	承認番号
パパベリン塩酸塩注 40mg 「日医工」	2007年11月7日	21900AMX01774000

旧販売名	承認年月日	承認番号
パパベリン塩酸塩注 40mg 「DSP」	2007年11月7日	21900AMX01774000

旧販売名	承認年月日	承認番号
塩酸パパベリン注 「マルピー」	1985年12月26日	(60AM) 第6021号

### 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
パパペリン塩酸塩注 40mg 「日医工」	2007年 11月 7日

旧販売名	薬価基準収載年月日
パパペリン塩酸塩注 40mg 「DSP」	2007年 11月 7日

旧販売名	薬価基準収載年月日
塩酸パパペリン注 「マルピー」	1953年 8月 1日

### 12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果

結果公表年月日	内容概略
1979年7月16日	「総合評価判定：有用性が認められるもの」として公表
1980年3月22日	1979年7月16日に公表された効能・効果の一部変更および「冠循環障害における血管拡張と症状の改善」が追加
1996年3月 7日	効能・効果の「脳動脈硬化症の随伴症状」が「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による随伴症状」に変更
1999年6月29日	効能・効果から「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による随伴症状」が削除

### 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、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

### 16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
パパペリン塩酸塩注 40mg 「日医工」	1243400A1016 (統一収載コード)	620009269	101852302

### 17. 保険給付上の注意

特になし

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Moffat A.C.,et al. : CLARKE'S ISOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS, 2nd ed., The Pharmaceutical Press, 848 (1986)
- 2) 相澤豊三 : 脳循環とその臨床, 中外医学社, 239 (1966)
- 3) Gross,E.G. & Slaughter,D.H. : J.Pharmacol., 43, 551 (1931)
- 4) 本多淳子 : 医学研究, 26, 2567 (1956)
- 5) Crema,A.,et al. : Arch.Int.Pharmacodyn., 161, 116 (1966)
- 6) 長谷川八千代 : 久留米医学会雑誌, 23, 5185 (1960)
- 7) Hayashi,S. & Toda,N. : Br.J.Pharmacol., 60, 35 (1977)
- 8) Axelrod,J.,et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther., 124, 9 (1958)
- 9) Ritschel,W.A. & Hammer,G.V. : Int.J.Clin.Pharmacol., 15, 227 (1977)
- 10) Berg,G.,et al. : Pharmacol.Toxicol., 62, 308 (1988)
- 11) Sjoerdsma,A.,et al. : Fed.Proc., 15, 485 (1956)
- 12) Belpaire,F.M. & Bogaert,M.G. : Biochem.Pharmacol., 22, 59 (1973)
- 13) Elek,S.R. & Katz,L.N. : J.Pharmacol.Exp.Ther., 74, 335 (1942)
- 14) Sagall,E.L. & Dorfman,A. : New Engl.J.Med., 233, 590 (1945)
- 15) 西脇宗一 : 日本薬剤師会雑誌, 28, 13 (1976)
- 16) 川上保雄 : 日本医事新報, 2693, 128 (1975)
- 17) 大久保 滉 : 臨牀と研究, 51, 1231 (1974)
- 18) 保田正三郎,ほか : 日本眼科紀要, 9, 402 (1958)
- 19) Posner,D.M. : JAMA, 233, 768 (1975)
- 20) Montastruc,J.L.,et al. : Ann.Neurol., 22, 558 (1987)
- 21) Duvoisin,R.C. : JAMA, 231, 845 (1975)
- 22) 高崎浩一朗,ほか : 久留米医学会雑誌, 22, 1021 (1959)
- 23) Rønnev-Jessen,V. & Tjernlund,A. : New Engl.J.Med., 281, 1333 (1969)
- 24) Driemen,P.M. : J.Am.Geriatr.Soc., 21, 202 (1973)
- 25) Shah,S. : New Engl.J.Med., 282, 1271 (1970)
- 26) Gilliss,M.R. : J.Am.Geriatr.Soc., 21, 200 (1973)
- 27) 小谷俊一 : 臨牀泌尿器科, 47, 635 (1993)
- 28) 堀 誠 : 日本小児科学会雑誌, 80, 858 (1976)
- 29) Pilla,T.J.,et al. : Am.J.Roentgenology, 146, 1300 (1986)
- 30) Shah,S.J. & Gerlock,A.J.Jr. : Radiology, 162, 619 (1987)
- 31) Fischer,H.W. : Radiology, 162, 875 (1987)
- 32) 中 大輔,ほか : 第26回日本脳神経外科学会近畿地方会 (1993.11.27) , p28
- 33) 木下泰伸,ほか : 脳神経外科, 23, 881 (1995)
- 34) 遠藤昌孝,ほか : 第13回スパズム・シンポジウム (1997.7.25-26) , p67
- 35) 瀬川 弘,ほか : 脳神経外科, 14, 847 (1986)
- 36) 筒井俊徳,ほか : 日本臨床麻酔学会誌, 16, 524 (1996)

- 37) Barlow,O.W. : JAMA,99 : 986,1932
- 38) 富田忠雄,ほか : 医学のあゆみ,76 : 851,1971
- 39) 大日本住友製薬資料
- 40) Bouvier,P.,et al. : Eur.J.Med.Chem., 11, 271 (1976)
- 41) Lehoczky,Z. : Arzneim.-Forsch.,20, 1394 (1970)
- 42) Lehoczky,Z. : Arzneim.-Forsch.,20, 1396 (1970)
- 43) Henderson,F.G.,et al. : J.Am.Pharm.Assoc., 40, 207 (1951)

## 2. その他の参考文献

なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果, 用法・用量は以下のとおりであり, 外国での承認状況とは異なる。

#### 【効能・効果】

下記疾患に伴う内臓平滑筋の痙れん症状

胃炎, 胆道 (胆管・胆のう) 系疾患

急性動脈塞栓, 急性肺塞栓, 末梢循環障害, 冠循環障害における血管拡張と症状の改善

#### 【用法・用量】

パパベリン塩酸塩として, 通常成人1回30~50mg (0.75~1.25mL), 1日100~200mg (2.5~5mL) を注射する。主として皮下注射するが, 筋肉内注射することもできる。また, 急性動脈塞栓には, 1回50mg (1.25mL) を動脈内注射, 急性肺塞栓には, 1回50mg (1.25mL) を静脈内注射することができる。

なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

<DAILYMED, 2019年1月検索>

国名	アメリカ
会社名	American Regent, Inc.
販売名	PAPAVERINE HYDROCHLORIDE INJECTION, USP 60 mg/2 mL (30 mg/mL)
剤形・規格	PAPAVERINE HYDROCHLORIDE 30 mg in 1 mL
<b>INDICATIONS AND USAGE</b> Papaverine is recommended in various conditions accompanied by spasm of smooth muscle, such as <i>vascular spasm</i> associated with acute myocardial infarction (coronary occlusion), angina pectoris, peripheral and pulmonary embolism, peripheral vascular disease in which there is a vasospastic element, or certain cerebral angiospastic states; and <i>visceral spasm</i> , as in ureteral, biliary, or gastrointestinal colic.	
<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> Papaverine Hydrochloride may be administered intravenously or intramuscularly. The intravenous route is recommended when an immediate effect is desired, but the drug <i>must</i> be injected <i>slowly</i> over the course of 1 or 2 minutes to avoid uncomfortable or alarming side effects. Parenteral administration of papaverine hydrochloride in doses of 1 to 4 mL is repeated every 3 hours as indicated. In the treatment of cardiac extrasystoles, 2 doses may be given 10 minutes apart.	

### 2. 海外における臨床支援情報

なし

### XIII. 備考

#### その他の関連資料

##### 配合変化試験

#### (1) pH 変動試験

◇パパペリン塩酸塩注 40mg 「日医工」 pH 変動試験

試料 pH	0.1mol/L HCl (A)mL 0.1mol/L NaOH (B)mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	備考
2.74	(A) 10.0	1.12	1.62	最終 pH 時点での 24 時間後の含量： 98.2%
	(B) 0.52	5.05	2.31	20mL 及び 500mL の蒸留水による希釈 試験：3 時間後まで白濁のまま



#### (2) 配合変化

##### 【試験方法】

- I. アキネトン注射液 2mL を試験管に取り、これに塩酸パパペリン注射液 2mL を添加混合し、混合直後、30 分後、1 時間後および 24 時間後の透明度を観察するとともに 24 時間後の pH を測定した。  
透明度の観察は異物検査器を用い、また pH の測定はベックマン G 型ペーハー・メーターを使用した。  
実験は液温 20~22℃で行った。(1972 年実施)
- II. 注射剤 1 アンプルと 1 アンプルを混合して混合中、混合直後、30 分、1 時間後の外観変化を、また同時に混合による pH の変動を観る。粉末注射剤は蒸留水に溶解後、混合する。(1964 年実施)
- III. エフェドリン注射液 1mL および塩酸パパペリン注射液を共栓付き試験管に取り、試験管の上部を持って軽く降り混ぜ、混合中、混合直後、混合後、5 分後、10 分後、30 分後、1 時間後および 24 時間後の外観変化を観察するとともに 1 時間後の pH を測定した。pH の測定はベックマン G 型ペーハー・メーターを使用した。実験は室温 19~23℃で行った。(1965 年実施)
- IV. 配合方法：各薬剤の配合量について、塩酸パパペリン注射液（ロット番号：3411）を配合注射剤の容器に加えて混合し、配合液とした。ただし配合注射液がアンプルの場合は、その内容液を共栓ガラス試験管にとり、これに塩酸パパペリン注射液を配合した。  
保存方法：温度 18~25℃、室温散光下（保存 6 時間以後の夜間は消灯）で保存した。  
測定時間：配合直後、1、3、6、24 時間後の 5 点  
測定項目および測定方法：配合液について次の測定を行った。
  - (1) 外観 肉眼で色、澄明性、沈殿の有無を観察した。
  - (2) pH pH メーターで測定した。
  - (3) 含量 塩酸パパペリンの濃度を高速液体クロマトグラフ法で定量した。(1994 年実施)

◇パパペリン塩酸塩注 40mg 「日医工」 配合変化試験

配合薬剤	含有量 /配合量	試験 方法	測定 項目	配合後の経過時間					
				配合直後	30 分後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
アキネトン注射液	3.88mg /1mL	I	澄明度 pH	ほとんど 澄明	ほとんど 澄明	針状 結晶析出			針状 結晶析出 4.21
アスコルビン酸注	200mg /5mL	II	外観 pH	変化なし	変化なし	変化なし 5.52			
塩酸エフェドリン 注射液	40mg /1mL	III	外観 pH	変化なし	変化なし	変化なし 3.11			変化なし
塩酸チアミン注	10mg /5mL	II	外観 pH	変化なし	変化なし	変化なし 2.96			
注射用水「ワッサ-フウ」 (ロット番号:92J06A)	20mL	IV	外観 pH 含量	無色澄明 4.30 100(96.2)		変化なし 4.31 100.0	変化なし 4.30 103.8	変化なし 4.28 99.1	変化なし 4.31 104.3
「大塚生食注」 (ロット番号:K3I84)	0.9% /20mL	IV	外観 pH 含量	無色澄明 4.34 100(97.1)		変化なし 4.36 102.6	変化なし 4.35 101.1	変化なし 4.35 99.4	変化なし 4.36 102.2
生理食塩液 (大塚) (ロット番号:3H96N)	0.9% /500mL	IV	外観 pH 含量	無色澄明 5.60 100(99.0)		変化なし 5.59 100.9	変化なし 5.58 99.3	変化なし 5.61 100.0	変化なし 5.63 98.4
「5%大塚糖液」 (大塚) (ロット番号:3F79G)	5% /500mL	IV	外観 pH 含量	無色澄明 4.65 100(100.5)		変化なし 4.60 99.8	変化なし 4.63 99.9	変化なし 4.59 97.9	変化なし 4.59 100.3
「光糖液 20%」 (ロット番号:9308CT)	20% /500mL	IV	外観 pH 含量	無色澄明 3.90 100(101.8)		変化なし 3.90 99.6	変化なし 3.89 97.8	変化なし 3.90 98.6	変化なし 3.89 98.4