

# 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

## Ca拮抗剤

### ジルチアゼム塩酸塩製剤

# ヘルベッサ<sup>®</sup>錠30

# ヘルベッサ<sup>®</sup>錠60

## HERBESSER<sup>®</sup> Tablets

剤形	素錠（徐放性）	
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	ヘルベッサ錠30：1錠中 日局 ジルチアゼム塩酸塩 30mg 含有 ヘルベッサ錠60：1錠中 日局 ジルチアゼム塩酸塩 60mg 含有	
一般名	和名：ジルチアゼム塩酸塩 洋名：Diltiazem Hydrochloride	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	ヘルベッサ錠30	製造販売承認年月日：2005年2月24日 （販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2005年6月10日 （変更銘柄名での収載日） 販売開始年月日：1974年2月8日
	ヘルベッサ錠60	製造販売承認年月日：1986年6月12日 薬価基準収載年月日：1987年10月1日 販売開始年月日：1987年10月14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	田辺ファーマ株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.tanabe-pharma.com/">https://medical.tanabe-pharma.com/</a>	

本IFは2025年12月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987128239815  
ヘルベッサ錠

「添文ナビ（アプリ）」を使ってGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	21
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	21
3. 製品の製剤学的特性	7		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	7	VII. 薬物動態に関する項目	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	1. 血中濃度の推移	25
6. RMPの概要	8	2. 薬物速度論的パラメータ	26
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	27
II. 名称に関する項目	9	4. 吸収	27
1. 販売名	9	5. 分布	27
2. 一般名	9	6. 代謝	28
3. 構造式又は示性式	9	7. 排泄	29
4. 分子式及び分子量	9	8. トランスポーターに関する情報	29
5. 化学名（命名法）又は本質	10	9. 透析等による除去率	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	10	10. 特定の背景を有する患者	29
		11. その他	29
III. 有効成分に関する項目	11		
1. 物理化学的性質	11	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	12	1. 警告内容とその理由	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	13	2. 禁忌内容とその理由	30
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
IV. 製剤に関する項目	14	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
1. 剤形	14	5. 重要な基本的注意とその理由	30
2. 製剤の組成	14	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	14	7. 相互作用	32
4. 力価	15	8. 副作用	36
5. 混入する可能性のある夾雑物	15	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
6. 製剤の各種条件下における安定性	15	10. 過量投与	41
7. 調製法及び溶解後の安定性	16	11. 適用上の注意	43
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	16	12. その他の注意	43
9. 溶出性	16		
10. 容器・包装	17	IX. 非臨床試験に関する項目	44
11. 別途提供される資材類	17	1. 薬理試験	44
12. その他	17	2. 毒性試験	44
V. 治療に関する項目	18	X. 管理的事項に関する項目	46
1. 効能又は効果	18	1. 規制区分	46
2. 効能又は効果に関連する注意	18	2. 有効期間	46
3. 用法及び用量	18		
4. 用法及び用量に関連する注意	18		
5. 臨床成績	18		

3. 包装状態での貯法	46
4. 取扱い上の注意	46
5. 患者向け資材	46
6. 同一成分・同効薬	46
7. 国際誕生年月日	46
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	46
9. 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	46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	47
11. 再審査期間	47
12. 投薬期間制限に関する情報	47
13. 各種コード	47
14. 保険給付上の注意	47
<b>X I . 文献</b>	48
1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	49
<b>X II . 参考資料</b>	51
1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	52
<b>X III . 備考</b>	55
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	55
2. その他の関連資料	55

## 略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

## I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

田辺製薬（現 田辺ファーマ）におけるベンゾチアゼピン誘導体の研究過程において、スクリーニングテストを重ねた結果、冠血管拡張作用が強い、ジルチアゼム塩酸塩が発見された。狭心痛の改善に有効な医薬品として研究開発の結果、ヘルベッサ錠 30（旧販売名ヘルベッサ錠）が 1974 年に Ca 拮抗作用を有する虚血性心疾患治療薬として発売するに至った。ジルチアゼムの降圧作用は、開発段階において高血圧症に対する臨床試験ですでに確認されていたが、発売後、多くの高血圧専門医からの要望により、降圧薬としての開発をすすめ、1982 年に本態性高血圧症の効能・効果を追加取得した。

ヘルベッサ錠 30 は 2005 年 2 月に販売名変更に伴う再承認を受け、同年 6 月に変更銘柄名で薬価収載された。

また、1986 年 6 月にヘルベッサ錠 60 が剤形追加として承認され（効能・効果：本態性高血圧症）、1990 年 12 月に狭心症、異型狭心症の効能・効果を追加取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、血管平滑筋への  $\text{Ca}^{2+}$  流入を抑制することにより、冠血管や末梢血管を拡張させるとともに、虚血心筋への  $\text{Ca}^{2+}$  流入抑制などにより、心筋虚血時、高血圧時の心臓の負担を減らし、以下のような特徴を有する。

- ・心拍数を減少させ、心臓の負担を軽減（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- ・各種狭心症（狭心症・異型狭心症）に有効（「V. 5. (7) その他」の「臨床効果」の項参照）
- ・本態性高血圧症に対して、プラセボ及び実薬を対象とする 4 つの二重盲検試験において有意な降圧効果を発揮（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

(2) 重大な副作用として完全房室ブロック、高度徐脈等、うっ血性心不全、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、急性汎発性発疹性膿疱症、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

本剤は作用の持続化を計るとともに血中濃度の日内変動を少なくして有効性、安全性の向上や投与計画上の便宜を計ることを目的として設計された 1 日 3 回投与の徐放性製剤である<sup>1)</sup>。（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

## I. 概要に関する項目

---

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名 :

ヘルベッサー錠 30

ヘルベッサー錠 60

## (2) 洋名 :

HERBESSER Tablets30

HERBESSER Tablets60

## (3) 名称の由来 :

ドイツ語の“Herz (心臓)”と“bessern (より良くする)”を合わせた意味で“心臓を良くする”という意味をもつ。

## 2. 一般名

## (1) 和名 (命名法) :

ジルチアゼム塩酸塩 (JAN)

## (2) 洋名 (命名法) :

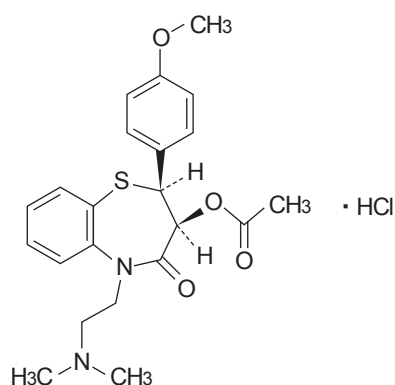
Diltiazem Hydrochloride (JAN)

Diltiazem (INN)

## (3) ステム (stem) :

カルシウムチャンネル遮断剤、ジルチアゼム誘導体 : -tiazem

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$ 

分子量 : 450.98

## II. 名称に関する項目

---

5. 化学名（命名法）又は本質

(2*S*,3*S*)-5-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl acetate monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：CRD-401

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、においはない。

(2) 溶解性：

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する量 (mL)	「日局」の表現
ギ酸	1 以下	極めて溶けやすい
水	1.8	溶けやすい
メタノール	7.0	
クロロホルム	3.0	
アセトニトリル	60	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	115	溶けにくい
無水酢酸	185	
ジエチルエーテル	10000 以上	ほとんど溶けない

(温度 20±2℃)

(3) 吸湿性：

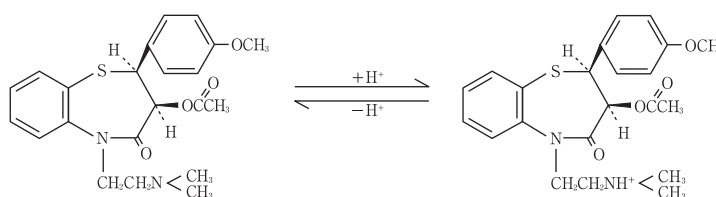
25℃・相対湿度 90%及び 40℃・相対湿度 90%ではほとんど吸湿しない。したがって、臨界相対湿度は、25℃、40℃においては相対湿度 90%以上である。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点：

210～215℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数：

pKa : 7.7



(6) 分配係数：

pH	溶媒	分配係数 (溶媒/水)	
		クロロホルム	1-オクタノール
2		5.2	0.3
3		12.0	0.3
5		∞	1.1
7		∞	37.5
9		∞	∞

(温度 20±2℃)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (7) その他の主な示性値：

##### 1) 旋光度

$[\alpha]_D^{20}$  : +115~+120° (乾燥後、0.2g、水、20mL、100mm)

各溶媒における比旋光度 (1%溶液)

	水	メタノール	クロロホルム
$[\alpha]_D^{20}$	+117.8°	+100.6°	+108.0°

##### 2) 吸光度

紫外外部吸収スペクトル

溶媒	極大吸収の波長 (nm)	分子吸光係数
水溶液 (pH1~11)	236	$2.42\sim 2.46 \times 10^4$
メタノール溶液	238	$2.41 \times 10^4$
無水エタノール溶液	240	$2.42 \times 10^4$
0.01N 塩酸溶液	236	$2.43 \times 10^4$

##### 3) pH

1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 4.3~5.3 である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		褐色瓶	2年	変化なし
苛酷試験	温度	40°C	褐色瓶	1年	変化なし
		60°C	褐色瓶	1年	変化なし
	湿度	25°C、75%RH	褐色瓶 (開封)	1年	分解物の生成が認められた (TLC)。
		40°C、75%RH	褐色瓶 (開封)	1年	6ヵ月目から分解物の生成が認められた (TLC)。
	光	太陽光	ペトリシャーレ	3ヵ月	2ヵ月目から外観の変化 (わずかに着色) がみられた。

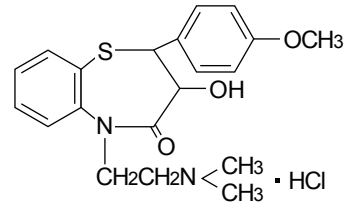
試験項目：性状、確認試験、pH、融点、比旋光度、純度試験 (薄層クロマトグラフィー (TLC) ほか)、水分、強熱残分、含量

#### 分解による主生成物

該当資料なし

<参考>

多湿条件下 (上表の苛酷試験/湿度) で保存した場合及びジルチアゼム塩酸塩水溶液を加熱した場合に生成する主な分解物は、脱アセチル体であった。



脱アセチル体(加水分解物)

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 確認試験法

日局「ジルチアゼム塩酸塩」の確認試験による。

- (1) チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルト(Ⅱ)試液による呈色反応
- (2) 硫酸塩の定性反応
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (5) 塩化物の定性反応

#### 定量法

日局「ジルチアゼム塩酸塩」の定量法による。

電位差滴定法 (滴定液 : 0.1mol/L 過塩素酸)







## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別：

素錠（徐放性）

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	ヘルベッサ錠 30			ヘルベッサ錠 60		
性状・剤形	白色・素錠（徐放錠）					
外形						
識別コード	TA120			TA125		
サイズ	直径 (mm) 8.0	厚さ (mm) 3.5	重量 (g) 0.19	直径 (mm) 8.0	厚さ (mm) 3.5	重量 (g) 0.185

(3) 識別コード：

ヘルベッサ錠 30	TA120
ヘルベッサ錠 60	TA125

(4) 製剤の物性：

硬度：約 5kg

(5) その他：

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名	ヘルベッサ錠 30	ヘルベッサ錠 60
有効成分 (1錠中)	日局 ジルチアゼム塩酸塩	
	30mg	60mg
添加剤	硬化油、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、マクロゴール 6000	

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

脱アセチル体

高湿条件下及び溶液中で、脱アセチル体が生成する。

(「Ⅲ. 2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照)

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

(以下は製造販売した製品の試験成績を記載)

<ヘルベッサ錠 30 >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃、60%RH		PTP + 紙箱	6年2ヵ月	変化なし
			ガラス瓶 + 紙箱	6年2ヵ月	変化なし
苛酷試験*2	温度	40℃	ガラス瓶	3ヵ月	変化なし
	湿度	40℃、75%RH	ガラス瓶	3ヵ月	1ヵ月目から分解物のスポットが認められ (TLC)、2ヵ月目から外観の変化 (表面がやや黄変) がみられた。また、溶出率が低下し、硬度の低下傾向がみられた。
	光	フェードテスター	ポリエチレン袋	24時間照射 (夏季直射日光約720時間照射に相当)	変化なし

\*1. 試験項目：性状、確認試験、純度試験、含量均一性試験、溶出試験、含量

\*2. 試験項目：外観、硬度、摩損度、乾燥減量、比旋光度、紫外外部吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー (TLC)、含量

<ヘルベッサ錠 60 >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		PTP	4年1ヵ月	変化なし
			無色ガラス瓶	4年1ヵ月	変化なし
加速試験*1	40℃、75%RH		PTP	6ヵ月	経時的に類縁物質質量が増加 (規格内) したが、他の試験項目は変化なし。
			無色ガラス瓶	6ヵ月	変化なし
苛酷試験*2	光	25℃、 蛍光灯 (1,000lx)	PTP	120万lx・h	変化なし
			ガラス瓶	120万lx・h	変化なし
			無包装	120万lx・h	変化なし

\*1. 試験項目：性状、確認試験、純度試験、質量偏差試験、溶出試験、含量

\*2. 試験項目：性状、確認試験、純度試験、硬度、溶出試験、含量

#### IV. 製剤に関する項目

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

##### 9. 溶出性

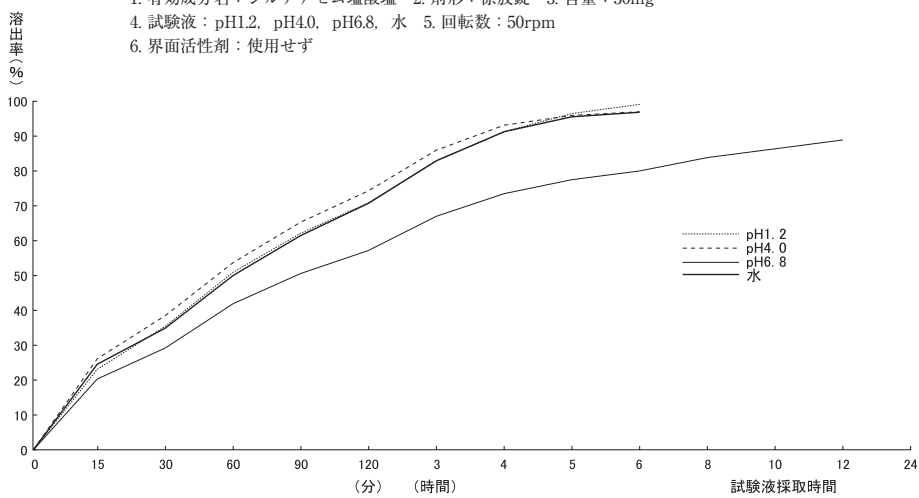
「局外規」第三部ジルチアゼム塩酸塩徐放錠の溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき溶出率は下表のとおりである。

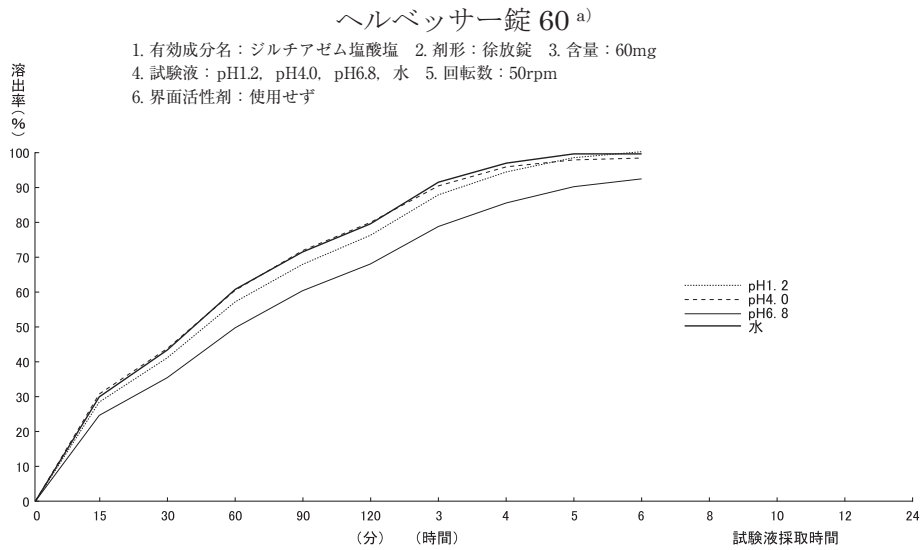
	時間	溶出率
錠 30mg	15 分	10~40%
	45 分	30~60%
	180 分	75%以上
錠 60mg	15 分	15~45%
	45 分	35~65%
	180 分	80%以上

##### 各試験液による溶出挙動

###### ヘルベッサー錠 30<sup>a)</sup>

- 有効成分名：ジルチアゼム塩酸塩
- 剤形：徐放錠
- 含量：30mg
- 試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水
- 回転数：50rpm
- 界面活性剤：使用せず





## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当資料なし

(2) 包装：

＜ヘルベッサ錠 30＞

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

＜ヘルベッサ錠 60＞

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

PTP包装：PTP（ポリプロピレンフィルム＋アルミニウム箔）＋ポリプロピレンフィルム

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

- 狭心症、異型狭心症
- 本態性高血圧症（軽症～中等症）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説：

##### 〈狭心症、異型狭心症〉

通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1回30mgを1日3回経口投与する。効果不十分な場合には、1回60mgを1日3回まで増量することができる。

##### 〈本態性高血圧症（軽症～中等症）〉

通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1回30～60mg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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験：

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

#### (4) 検証的試験：

##### 1) 有効性検証試験：

##### ① 狭心症、異型狭心症

##### a) プラセボとの二重盲検交叉試験<sup>2)</sup>

対象：虚血性心疾患 61例

対照薬：プラセボ

投与量：ジルチアゼム塩酸塩 90mg/日 分3（食後経口投与）又はプラセボ

投与期間：各薬剤 2 週間ずつ

成績：自覚症状、心電図所見、総合判定のいずれにおいても、ジルチアゼム塩酸塩が有意 ( $p<0.05$ ) に優れていた。

b) 他の抗狭心症薬との二重盲検交叉試験<sup>3)</sup>

対象：労作性狭心症 29 例

対照薬：オキシフェドリン塩酸塩 48mg/日 分 3 (食後経口投与)

投与量：ジルチアゼム塩酸塩 120mg/日\* 分 3 (食後経口投与)

投与期間：4 週間

成績：有効性、安全性、総合判定において、ジルチアゼム塩酸塩は対照薬に比べ優れる傾向にあった。

適度な心拍数減少、冠動脈の拡張やスパズム緩解、末梢血管拡張、虚血心筋への  $Ca^{2+}$  過剰流入抑制などにより、高血圧、心筋虚血時の心臓負担を軽減する Ca 拮抗薬である。

\* 本剤の狭心症、異型狭心症に対して承認されている用法及び用量は次の通りである。

1 回 30mg を 1 日 3 回経口投与する。効果不十分な場合には 1 回 60mg を 1 日 3 回まで増量できる。

② 本態性高血圧症

a) レセルピンとの二重盲検群間比較試験<sup>4)</sup>

対象：本態性高血圧症 114 例

対照薬：レセルピン

投与量：ジルチアゼム塩酸塩 90~180mg/日 分 3 又は  
レセルピン 0.1~0.3mg/日 分 3

投与期間：12 週間

成績：ヘルベッサー群の降圧効果 (有効率) 及び自覚症状改善率はそれぞれ 73.8%、60.0%であった。

(但し、レセルピンの試験成績は削除した。)

b) プロプラノロール塩酸塩との二重盲検群間比較試験<sup>5)</sup>

対象：本態性高血圧症 246 例

対照薬：プロプラノロール塩酸塩

投与量：ジルチアゼム塩酸塩 90~180mg/日 分 3 (経口投与) 又は  
プロプラノロール塩酸塩 60~120mg/日 分 3 (経口投与)  
(いずれもサイアザイド剤併用)

投与期間：12 週間

成績：ヘルベッサーの降圧効果、安全度、有用度はそれぞれ 76.3%、93.6%、77.2%であった。

(但し、プロプラノロール塩酸塩の試験成績は削除した。)

2) 安全性試験：

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験：

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (6) 治療的使用：

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

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調査・試験の概要：

該当しない

### (7) その他：

#### 臨床効果

#### 1) 狭心症、異型狭心症

狭心症に対して、二重盲検比較試験、単純盲検比較試験、一般臨床試験により<sup>2,3,6,7)</sup>、また、異型狭心症に対してホルター心電図による検討を含む一般臨床試験により、本剤の有用性が認められた<sup>8)</sup>。

一般臨床試験における自覚症状、発作回数、心電図所見、運動負荷試験の諸パラメータより判定した改善効果は次のとおりであった<sup>9)</sup>。

投与量区分	対象例数	効果					改善率 (%)	
		著明改善	中等度改善	軽度改善	無効	悪化	中等度改善以上	軽度改善以上
労作性狭心症	35	13	12	8	2		71.4(25/35)	94.3(33/35)
安静狭心症	12	8	2	2			83.3(10/12)	100.0(12/12)
労作兼安静狭心症	21	6	8	7			66.7(14/21)	100.0(21/21)
異型狭心症	17	3	11	1		2	82.4(14/17)	88.2(15/17)
計	85	30	33	18	2	2	74.1(63/85)	95.3(81/85)

対象：上記の狭心症患者 85 例

投与量：90～180mg/日

投与期間：1～12 ヶ月

#### 2) 本態性高血圧症

本態性高血圧症に対してプラセボ、レセルピン、プロプラノロールを対照薬とする 4 つの二重盲検比較試験の結果<sup>10,11,4,5)</sup>、本剤の有用性が認められた。

一般臨床試験の結果、血圧及び自覚症状（頭痛、めまい、動悸、肩こり、倦怠感など）に対する効果が認められた。

降圧効果は下記の通りであった<sup>12)</sup>。

投与量区分	対象例数	効果						有効率 (%)	
		著効	有効	やや有効	無効	悪化	判定不能	有効以上	やや有効以上
90mg	346	118	113	29	58		28	231/346(66.8)	260/346(75.1)
90<<180mg	36	8	18	6	4			26/36(72.2)	32/36(88.9)
180mg	441	219	139	25	57	1		358/441(81.2)	383/441(86.8)
計	823	345	270	60	119	1	28	615/823(74.7)	675/873(82.0)

対象：本態性高血圧症患者 823 例

投与量：90～180mg/日

投与期間：1 ヶ月～5 年間

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩、バルニジピン塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、フェロジピン、エホニジピン塩酸塩、シルニジピン、ベラパミル塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

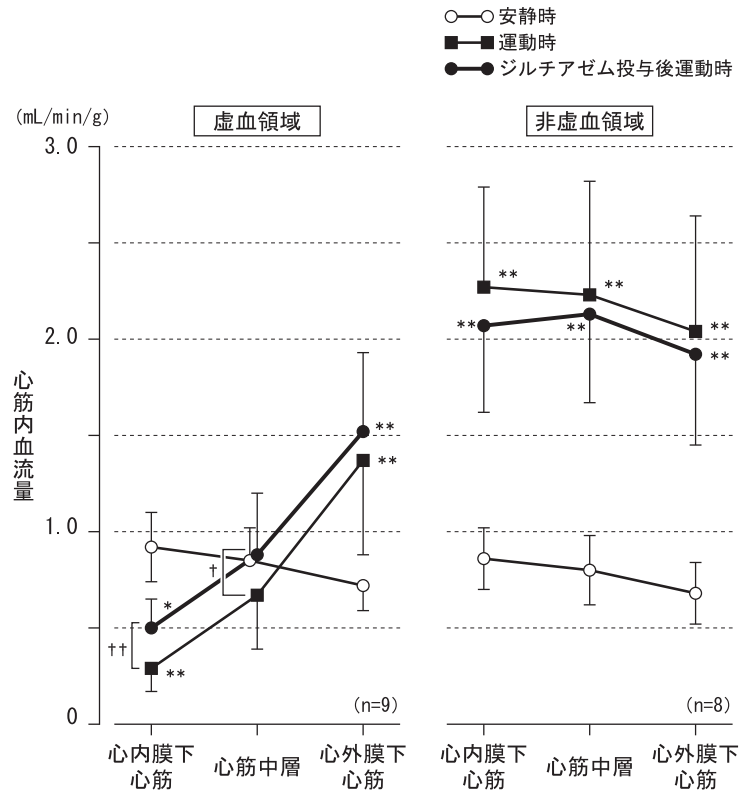
冠血管及び末梢血管等の血管平滑筋細胞への  $Ca^{2+}$  流入を抑制することにより、血管を拡張し、心筋虚血改善作用及び降圧作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 心筋虚血に対する作用

① 心筋の酸素需給バランス改善作用

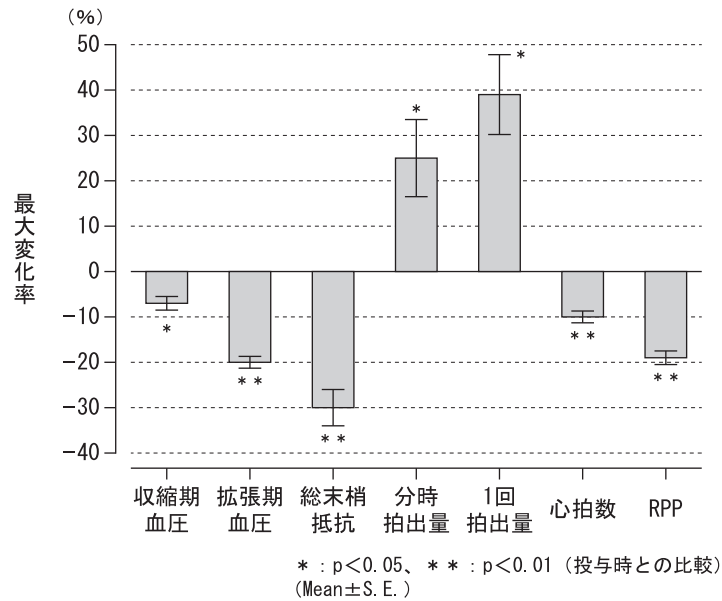
a) 運動時の心拍数の増加抑制（約 10%）及び冠動脈の拡張により、運動負荷時の心筋虚血部への血流量を有意に増加させた（イヌ）<sup>13)</sup>。



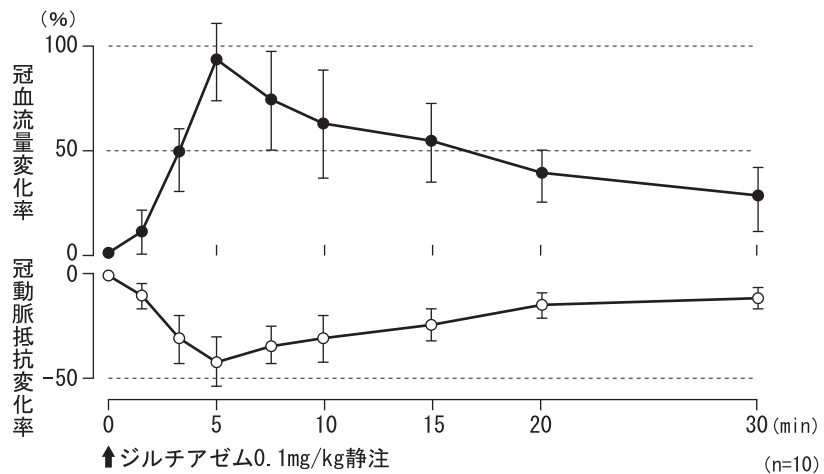
\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 (安静時との比較、repeated measurementの分散分析)  
 † : p<0.05, †† : p<0.01 (運動時との比較、repeated measurementの分散分析)  
 (Mean±S. D.)

VI. 薬効薬理に関する項目

b) 末梢血管拡張に基づく後負荷軽減、及び心拍数減少により、心拍出量を減らさずに心筋酸素消費量を抑制する（イヌ）<sup>14)</sup>。



c) 冠動脈拡張作用により、冠血流量を増加（5分後に約90%）させた（イヌ）<sup>15)</sup>。



d) 太い血管及び副血行路を拡張し、心筋虚血部への血流を増加させた（イヌ）<sup>16~19)</sup>。

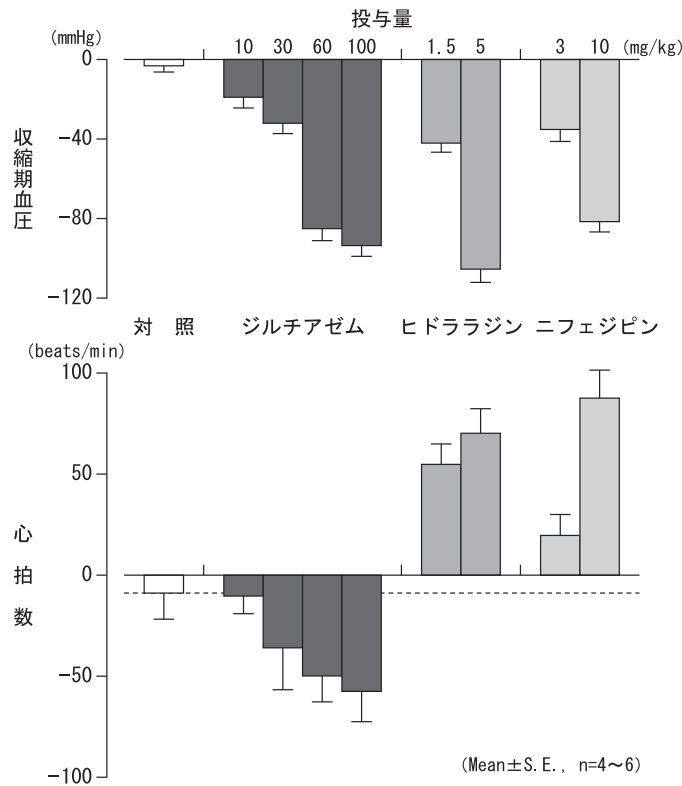
e) 冠動脈スパズムを抑制した（サル、ヒト）<sup>20, 21)</sup>。

② 心筋保護作用

心筋虚血時、細胞内への  $Ca^{2+}$  過剰流入を抑制することにより、心機能・心筋エネルギー代謝を保持し梗塞巣のサイズを縮小した（ラット）<sup>22)</sup>。

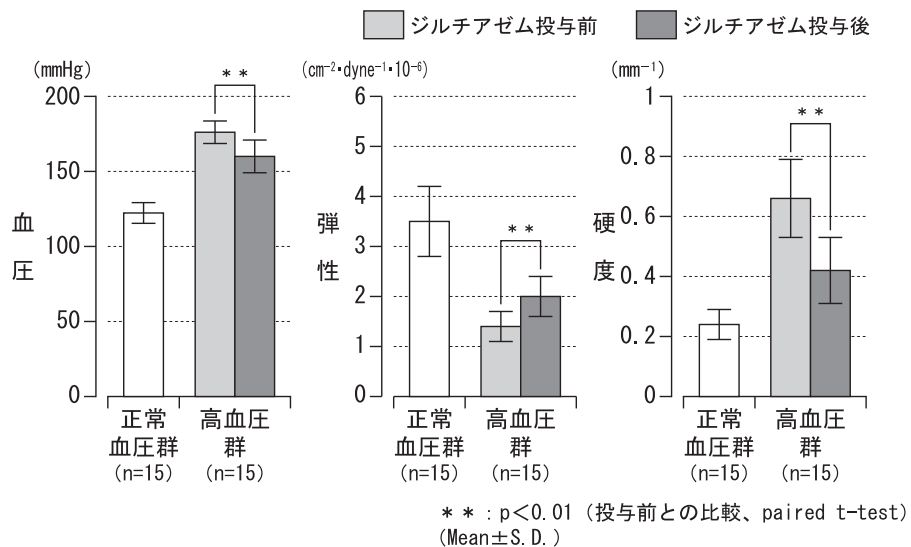
2) 血圧に対する作用

① ジルチアゼム投与により、用量依存的な収縮期血圧低下及びわずかな心拍数減少がみられた (ラット) <sup>23)</sup>。



※経口投与 1 時間後の変化値を示す

② 高血圧症患者 15 例、正常血圧者 15 例にジルチアゼム 0.15mg/kg を 2 分間で静脈内投与<sup>\*</sup>し、血圧、弾性、硬度について静注 1 分後と投与前の値を比較したところ、ジルチアゼム投与により、血圧の低下に加え、大動脈血管反応性の大幅な改善 (30~50%改善) がみられた <sup>24)</sup>。



注) 本剤の本態性高血圧症 (軽症~中等症) に対して承認されている用法及び用量は、通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として 1 日 1 回 100~200mg 経口投与である。

※ 本試験ではヘルベッサ注射用を使用している。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

- ③ 正常血圧にはほとんど影響せず、高い血圧をゆっくり下げ（ラット、ヒト）<sup>25~27)</sup>、運動負荷による血圧の上昇を抑制した（ヒト）<sup>28)</sup>。
- ④ 脳、腎の血液量を減少させず、血圧を低下させた（イヌ、ヒト）<sup>29~32)</sup>。
- ⑤ 血圧の低下とともに、心筋肥大、血管肥厚を抑制した（ラット）<sup>33)</sup>。

### 3) 心刺激生成及び心伝導系に及ぼす影響

洞結節の自発周期と房室結節内伝導（AH）時間をわずかに延長したが、ヒスーブルキン系伝導（HV）時間には影響しなかった（イヌ、ヒト）<sup>14, 34, 35)</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

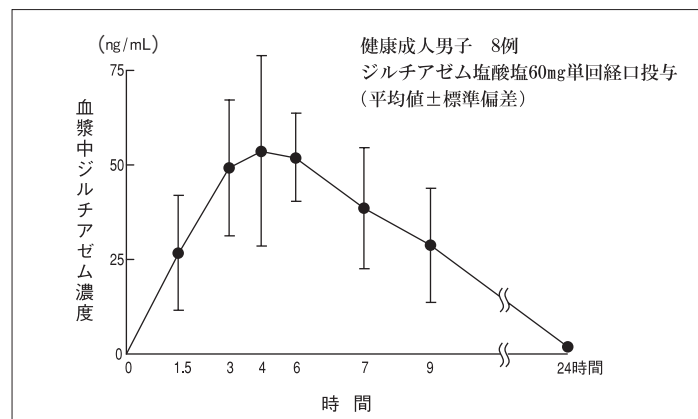
## 1. 血中濃度の推移

## (1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度：

- 1) 健康成人男子にヘルベッサ錠 30、2錠（ジルチアゼム塩酸塩として 60mg）を経口投与したとき、投与後 3～5 時間で最高血漿中濃度（約 60ng/mL）に達し、以後約 4.5 時間の半減期で減少する<sup>36)</sup>。



Cmax (ng/mL)	59.3±20.9
Tmax (hr)	3.6±0.9
AUC <sub>0-9</sub> (hr·ng/mL)	345±116
t <sub>1/2</sub> (hr)	4.3

(n=8、平均値±標準偏差)

- 2) 連続経口投与においては、2日目以降定常状態に達し、90mg/日（分3）長期連用患者（虚血性心疾患、高血圧性心疾患）の投与後 2～4 時間における血漿中濃度は約 40ng/mL であった<sup>36)</sup>。

## (3) 中毒域：

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響：

グレープフルーツジュースの影響：

6名の健康成人男性にヘルベッサ錠 1錠（ジルチアゼム塩酸塩 30mg 含有）をクロスオーバー法により飲料水又はグレープフルーツジュースにて服薬させた場合の血漿中ジルチアゼム濃度とその代謝物の Cmax、AUC、Tmax、MRT は、ほぼ同程度の値を示しており、推計学的検定においても両服薬条件間に有意差のないことが認められた。血圧と脈拍数においても両服薬条件下で有意な差は認められなかった。以上より、グレープフルーツジュースの併用はジルチアゼムの体内動態に影響を及ぼさないと結論された<sup>37)</sup>。

ヘルベッサ錠経口投与（飲料水、グレープフルーツジュース併用時）の薬物速度論的

VII. 薬物動態に関する項目

パラメータ

	服薬条件	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	MRTt (hr)
ジルチアゼム	飲料水	17.2±3.9	149.4±33.8	3.7±0.6	3.8±0.3	6.5±0.2
	グレープ フルーツ ジュース	18.4±3.1	158.3±23.0	4.2±0.6	3.7±0.3	6.6±0.2
N-モノ脱メチル ジルチアゼム	飲料水	6.5±0.5	74.6±7.7	5.2±0.5	7.4±1.5	8.0±0.2
	グレープ フルーツ ジュース	7.5±0.9	86.4±13.7	5.8±0.8	6.5±0.6	8.4±0.3

(Mean±S.E., n=6)

<参考>外国人でのデータ

9名の健康成人男性にジルチアゼム塩酸塩 120mg をクロスオーバー法により水（対照群）又はグレープフルーツジュースにて服用させた時のジルチアゼムとその代謝物の薬物速度論的パラメータは血漿中ジルチアゼムの t<sub>1/2</sub> において有意差がみられたものの、その他のパラメータについては同程度であった。また、平均動脈圧、心拍数、PR 間隔において両群間で有意差は認められなかった。以上より、グレープフルーツジュース併用はジルチアゼムの体内動態に影響を及ぼさないと考えられた<sup>38)</sup>。

外国人におけるジルチアゼム塩酸塩経口投与（水、グレープフルーツジュース併用時）の薬物速度論的パラメータ

		AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ジルチアゼム	対照群	812±302	140±42	2.6±0.7	4.1±1.2
	グレープフルーツ ジュース群	890±235	143±58	2.7±0.6	5.1±0.7*
N-ジメチル ジルチアゼム	対照群	467±110	44±8	2.8±0.8	8.8±2.1
	グレープフルーツ ジュース群	440±103	41±10	3.4±1.9	9.4±4.4
ジアセチル ジルチアゼム	対照群	412±170	37±14	3.4±2.2	13.8±3.9
	グレープフルーツ ジュース群	391±143	29±7	3.4±1.6	13.8±4.4

\* p < 0.05

(Mean±S.D., n=9)

併用薬の影響：  
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

1-compartment open model<sup>36)</sup>

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

(4) クリアランス：

998±407mL/min（10mg 静注時、患者 8 例）<sup>36)</sup>

## (5) 分布容積：

160.9±82.3L (10mg 静注時、患者 8 例)<sup>36)</sup>

## (6) その他：

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

## (1) 解析方法：

該当資料なし

## (2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

## 4. 吸収

## バイオアベイラビリティ

健康成人（n=8）にヘルベッサ錠 30、2 錠（ジルチアゼム塩酸塩として 60mg）を経口投与した時のバイオアベイラビリティは 44.9%であった<sup>30)</sup>。

## ＜参考＞動物でのデータ

ラットの結紮した胃、空腸、回腸、盲腸及び大腸に <sup>14</sup>C 標識ジルチアゼム塩酸塩を注入し、血漿中放射能濃度の推移から各部位での吸収能を比較した結果、AUC は、胃を除き、空腸から大腸までの各部位ではほぼ等しい値を示し、ジルチアゼム塩酸塩は胃を除く消化管の各部位から速やかに吸収されることが推察された<sup>39)</sup>。

## 5. 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

## ＜参考＞動物でのデータ

<sup>14</sup>C 標識ジルチアゼム塩酸塩を ICR 系妊娠マウス（出産 2 日前）に 2mg/kg 静脈内投与または 20mg/kg 経口投与し胎児移行を検討した結果、若干の放射能が胎児に移行したが、胎児各組織の放射能濃度は親マウスに比較して著明に低かった<sup>40)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性：

移行する。

心室性期外収縮を有する授乳中の女性に 1 回 60mg 日 4 回投与\*した例において、血清中濃度と母乳中濃度はほぼ等しい値を示した<sup>41)</sup>。

\* 本剤の狭心症、異型狭心症に対して承認されている用法及び用量は次の通りである。

1 回 30mg を 1 日 3 回経口投与する。効果不十分な場合には 1 回 60mg を 1 日 3 回まで増量できる。

## VII. 薬物動態に関する項目

<参考>動物でのデータ

SD系ラットに<sup>14</sup>C標識ジルチアゼム塩酸塩 3mg/kg を静脈内投与した時の乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度とほぼ同じ低レベルで推移し、投与後 30 分で 2.00µg/mL、投与後 6 時間で 0.57µg/mL であった。この結果からジルチアゼム塩酸塩の乳汁中への移行率は低いと判断された<sup>42)</sup>。

### (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

### (6) 血漿蛋白結合率：

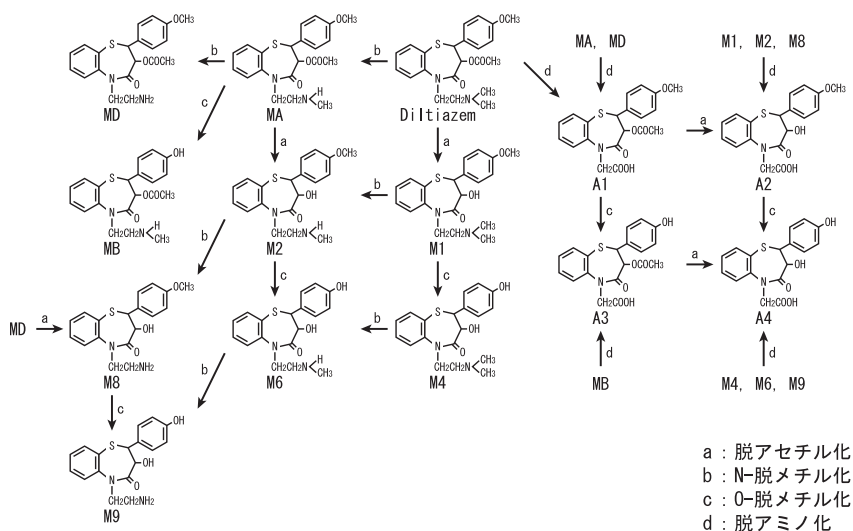
約 60～75% (血漿中濃度約 180～540ng/mL、ヒト、*in vitro*)<sup>43)</sup>

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路：

健康成人男子に経口投与したときの主な代謝経路は、酸化的脱アミノ化、酸化的脱メチル化、脱アセチル化、抱合化である<sup>44)</sup>。

ジルチアゼムの推定代謝経路 (ヒト)<sup>44, 45)</sup>。



ヒトにおけるジルチアゼムの代謝物及び推定代謝経路

<参考>

投与後主に肝臓で酸化的脱アミノ化、N-脱メチル化、O-脱メチル化、脱アセチル化、芳香環水酸化、抱合化などの代謝過程により、種々の代謝物に変換されると推定される (ラット、イヌ、ヒト)<sup>44, 45)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率：

主として代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合：

経口投与した場合、肝臓での初回通過効果を受けるため、ヒトでの絶対吸収率は約 40%である<sup>46)</sup>。

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

塩基性代謝物 M1、MA、M2、M4、M6、MD の心血管系に対する作用はいずれもジルチアゼムよりも弱く、酸性代謝物 A1-A4 ではその作用はほとんどない<sup>45)</sup>。

## 7. 排泄

## 排泄部位及び経路

尿中及び糞中に排泄される<sup>47)</sup>。

## 排泄率

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

健康成人に <sup>14</sup>C 標識ジルチアゼム塩酸塩を 60mg 経口投与した場合、投与後 120 時間までに投与放射能の 69%が尿中に、17%が糞中に各々排泄された<sup>47)</sup>。

## 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

血液透析：ジルチアゼムの血中動態は変化しないとの報告がある<sup>48)</sup>。

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤なうっ血性心不全の患者〔心不全症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2.2 2度以上の房室ブロック、洞不全症候群（持続性の洞性徐脈（50拍/分未満）、洞停止、洞房ブロック等）のある患者〔本剤の心刺激生成抑制作用、心伝導抑制作用が過度にあらわれるおそれがある。〕
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕
- 2.5 アスナプレビルを含有する製剤、イブブラジン塩酸塩、ロミタピドメシル酸塩を投与中の患者〔10.1 参照〕

<解説>

- 2.1 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おそれがある。
- 2.2 洞結節自動能抑制作用により心拍数が減少し、また房室結節を抑制する結果、房室伝導速度が減少することにより、房室ブロックや洞不全症候群の症状を更に悪化させるおそれがある。
- 2.3 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に同じ薬剤を再投与すると、重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- 2.4 本剤は動物実験で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）
- 2.5 これらの薬剤の禁忌の項に「ジルチアゼム」が記載されたことを受けて、記載の整合性を図るために設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 Ca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。
- 8.2 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

<解説>

- 8.1 他の Ca 拮抗剤で急な投薬中止により、血圧のリバウンド現象が認められたとの報告がある。
- 8.2 血圧低下に伴ってめまい、ふらつき等があらわれることがあるため。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 うっ血性心不全の患者（重篤なうっ血性心不全の患者を除く）  
心不全症状を悪化させるおそれがある。[11.1.2 参照]
  - 9.1.2 高度の徐脈（50 拍/分未満）又は 1 度の房室ブロックのある患者  
心刺激生成抑制作用、心伝導抑制作用が過度にあらわれるおそれがある。[11.1.1 参照]
  - 9.1.3 過度に血圧の低い患者  
血圧を更に低下させるおそれがある。

<解説>

- 9.1.1 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おそれがある。
- 9.1.2 洞結節自動能抑制作用により心拍数が減少し、また房室結節を抑制する結果、房室伝導速度が減少することにより、房室ブロックや洞不全症候群の症状を更に悪化させるおそれがある。
- 9.1.3 本剤は血管拡張作用を有し、血圧を更に低下させるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者：

- 9.2 腎機能障害患者
  - 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者  
薬物の排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。

<解説>

本剤は肝臓および腎臓で代謝・排泄されるため、このような患者においては、血中濃度が上昇するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者：

- 9.3 肝機能障害患者
  - 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者  
薬物の代謝が遅延し、作用が増強するおそれがある。

<解説>

本剤は肝臓および腎臓で代謝・排泄されるため、このような患者においては、血中濃度が上昇するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (5) 妊婦：

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で催奇形作用（マウス：骨格異常、外形異常）及び胎児毒性（マウス、ラット：致死）が報告されている。[2.4 参照]

<解説>

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項を参照のこと。

### (6) 授乳婦：

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの母乳中へ移行することが報告されている。

<解説>

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項を参照のこと。

### (7) 小児等：

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等への本剤投与に関する臨床データはなく、安全性が確立されていない。

### (8) 高齢者：

#### 9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど患者の状態を十分観察しながら慎重に投与することが望ましい。一般に高齢者では過度の降圧は好ましくないとされている。

<解説>

高齢者の高血圧においては臓器血流障害、自動調節能障害が存在するため、降圧のスピードには特に配慮が必要であり、降圧は緩徐に行うことが望ましい。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は主として代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。[16.4.2 参照]

### (1) 併用禁忌とその理由：

#### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスナプレビル（スンペブラ） ダクラタスビル塩酸塩/アスナプレビル/ベクラブビル塩酸塩（ジメンシー） [2.5 参照]	アスナプレビルの血中濃度が上昇する。 肝胆道系の副作用が発現し、また重症化するおそれがある。	本剤が CYP3A を阻害することにより、左記薬剤の代謝が阻害される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イブブラジン塩酸塩（コララン） [2.5 参照]	過度の徐脈があらわれることがある。	本剤が CYP3A を阻害することにより、左記薬剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する。 左記薬剤の心拍数減少作用を相加的に増強する。
ロミタピドメシル酸塩（ジヤクスタピッド） [2.5 参照]	ロミタピドメシル酸塩の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	本剤が CYP3A を阻害することにより、左記薬剤の代謝が阻害される。

(2) 併用注意とその理由：

10.2 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
降圧作用を有する薬剤（降圧剤、硝酸剤等）	定期的に血圧を測定し、用量を調節する。	相加的に作用（降圧作用）を増強させると考えられる。
β 遮断剤（ピソプロロールフマル酸塩、プロプラノロール塩酸塩、アテノロール等）	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等があらわれることがある。 定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用）を増強させると考えられる。 特にジギタリス製剤との 3 剤併用時には注意を要する。
ラウオルフィア製剤（レセルピン等）	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等があらわれることがある。 定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
ジギタリス製剤（ジゴキシン、メチルジゴキシン）	徐脈、房室ブロック等があらわれることがある。また、これらの不整脈を含めジギタリス製剤の血中濃度上昇による中毒症状（悪心・嘔吐、頭痛、めまい、視覚異常等）があらわれることがある。 定期的にジギタリス中毒の有無の観察、心電図検査を行い、必要に応じてジギタリス製剤の血中濃度を測定し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用）を増強させると考えられる。特にβ 遮断剤との 3 剤併用時には注意を要する。 また、本剤はジギタリス製剤の血中濃度を上昇させると考えられる。
抗不整脈薬（アミオダロン塩酸塩、メキシレチン塩酸塩等）	徐脈、房室ブロック、洞停止等があらわれることがある。 定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用）を増強させると考えられる。
麻酔剤（イソフルラン等）	徐脈、房室ブロック、洞停止等があらわれることがある。 心電図をモニターし、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アプリンジン塩酸塩	両剤の血中濃度上昇による症状（徐脈、房室ブロック、洞停止、振戦、めまい、ふらつき等）があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	共通の代謝酵素（チトクローム P450）に影響を及ぼし合い、両剤の血中濃度を上昇させると考えられる。
ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤（ニフェジピン、アムロジピンベシル酸塩等）	ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤の血中濃度上昇による症状（降圧作用の増強等）があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	これらの薬剤の代謝酵素（チトクローム P450）を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度を上昇させると考えられる。
シンバスタチン	シンバスタチンの血中濃度上昇による横紋筋融解症やミオパシーが発現することがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には投与を中止する。	
トリアゾラム	トリアゾラムの血中濃度上昇による症状（睡眠時間の延長等）があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度上昇による症状（鎮静・睡眠作用の増強等）があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
カルバマゼピン	カルバマゼピンの血中濃度上昇による症状（眠気、悪心・嘔吐、眩暈等）があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
セレギリン塩酸塩	セレギリン塩酸塩の作用、毒性が増強することがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度上昇による症状（悪心・嘔吐、頭痛、不眠等）があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
シロスタゾール	シロスタゾールの作用が増強することがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アピキサバン	アピキサバンの作用が増強することがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	これらの薬剤の代謝酵素（チトクローム P450）を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度を上昇させると考えられる。
ビノレルビン酒石酸塩	ビノレルビン酒石酸塩の作用が増強することがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度上昇による症状（腎障害等）があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、また、シクロスポリンの血中濃度を測定し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
タクロリムス水和物	タクロリムスの血中濃度上昇による症状（腎障害等）があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、また、タクロリムスの血中濃度を測定し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
フェニトイン	フェニトインの血中濃度上昇による症状（運動失調、めまい、眼振等）があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。 また、本剤の作用が低下することがある。	フェニトインの代謝酵素（チトクローム P450）を阻害することにより、フェニトインの血中濃度を上昇させると考えられる。また、フェニトインが本剤の代謝を促進することにより、本剤の血中濃度を低下させると考えられる。
シメチジン	本剤の血中濃度上昇による症状（降圧作用の増強、徐脈等）があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	これらの薬剤が本剤の代謝酵素（チトクローム P450）を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる。
HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル、サキナビルメシル酸塩等）	本剤の血中濃度上昇による症状（降圧作用の増強、徐脈等）があらわれることがある。 定期的に臨床症状を観察し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	
リファンピシン	本剤の作用が低下することがある。 定期的に臨床症状を観察し、また、可能であれば本剤の血中濃度を測定し、異常が認められた場合には、他剤への変更あるいは本剤を増量するなどの適切な処置を行う。	リファンピシンが本剤の代謝酵素（チトクローム P450）を誘導することにより、本剤の血中濃度を低下させると考えられる。
筋弛緩剤（バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物等）	筋弛緩剤の作用が増強することがある。 筋弛緩作用に注意し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	本剤が神経筋接合部において、シナプス前からのアセチルコリン放出を抑制させると考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 完全房室ブロック、高度徐脈等（いずれも頻度不明）

初期症状として徐脈、めまい、ふらつき等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や必要に応じて心臓ペースング等の適切な処置を行うこと。[9.1.2、13.1 参照]

11.1.2 うっ血性心不全（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、強心剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.1 参照]

11.1.3 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、急性汎発性発疹性膿疱症（いずれも頻度不明）

紅斑、水疱、膿疱、そう痒、発熱、粘膜疹等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。

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。

<解説>

11.1.1 ヘルベッサ投与により発生した徐脈、洞房ブロック、房室ブロック（1度、2度-Wenckebach 型の場合）は一般的にはヘルベッサ投与を中止することにより速やかに回復するので、特殊な処置を必要とする場合は少ない。

しかし、高度の徐脈、洞房ブロック、房室ブロックのため早急な処置が必要な場合、あるいはヘルベッサ投与中止後、回復に時間を要し、脱力感、めまいなど循環不全症状などがある場合には、各症状に対する治療を実施する。

完全房室ブロックが恒常的な場合は一時的ペースング処置も考慮する。

ヘルベッサ中毒に特異的な拮抗薬としては Ca 製剤（塩化カルシウム水和物、グルコン酸カルシウム水和物）大量注入（静注）がある。

徐脈、房室ブロックの一般的治療は次のようなものがある。

- ①アトロピン 1.0mg 分3 内服
- ②アトロピン 0.5~1.0mg 筋注
- ③アトロピン 0.5~1.0mg 静注（効果を急ぐ場合）
- ④イソプレナリン注 0.4~0.8mg

500mL の生食液またはブドウ糖液に混じ、1 分間 10~30 滴の速さで点滴静注する。

以上①~④の処置は効果発現が緩徐な順であるが、ヘルベッサ投与の対象患者は、虚血性疾患、高血圧症が主であるため、心筋酸素消費を増加させるイソプレナリンのような交感神経刺激剤はなるべく用いないようにする。アトロピンのような、作用の緩徐な副交感神経遮断剤をまず与え、効果不十分あるいは特別に急を要する場合に、イソプレナリンなどを使用すべきである。

11.1.2 うっ血性心不全

初期症状：

労作時の息切れ、易疲労感、発作性の夜間呼吸困難、咳嗽（せき）、血痰（泡沫状・ピンク色の痰）といった息苦しさ（肺うっ血症状）、および下腿浮腫、腹部膨満、食欲不振、陰嚢水腫、急激な体重増加といった全身うっ血症状が特徴的症状である。重症例では、尿量が低下（夜間多尿）し、手足の冷感、倦怠感、意識混濁といった低心拍出性循環不全症状が出現する。感冒症状に似た喘息様のせきには注意を要する。

処置方法：

呼吸困難・全身倦怠感・下腿浮腫などの心不全症状および所見を早期に発見し、推定原因医薬品の投与を中止する。狭心症、高血圧、弁膜症、心筋症などの心血管疾患を基礎に有する患者では心不全が重症化しやすいため、心不全の加療に加えてこれらの基礎疾患に対する加療も併せて行う必要がある。

心不全に対しては、主に利尿薬や血管拡張薬（硝酸薬やヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP))を用いて加療し、心機能低下が著しい場合には、必要に応じて強心薬（カテコラミン、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害薬など）を不整脈の発現に注意しながら併用する。Ca拮抗薬（ジルチアゼム、ベラパミル）や三環系抗うつ薬の副作用に高度の徐脈や房室ブロックがあり、一時的ペースングによる加療が必要となることがある。重症心不全を呈する場合には、薬物療法に加えて、持続的血液濾過透析、大動脈バルーンパンピング、さらには経皮的心肺補助装置を用いて心機能回復を図る必要がある<sup>b)</sup>。

11.1.3 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、急性汎発性発疹性膿疱症

① 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）

初期症状：

初期症状として発熱（38℃以上）、眼の充血、口唇のびらん、咽頭痛、紅斑などがみられる。皮膚粘膜眼症候群では目やに（眼分泌物）、眼瞼の腫れ、眼が開けづらい、陰部のびらんがみられる。

皮膚粘膜眼症候群の必須主要所見としては、以下の症状があげられる。

- a) 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変（出血性あるいは充血性）がみられる。
- b) しばしば認められるびらん若しくは水疱は、体表面積の 10%未満である。
- c) 発熱。

一方、中毒性表皮壊死症の必須主要所見としては、以下の症状があげられる。

- a) 体表面積の 10%を越える水疱、表皮剥離、びらん。
- b) ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）を除外できる。
- c) 発熱。

発症機序：

医薬品（ときに感染症）により生じた免疫・アレルギー反応により発症すると考えられているが、種々の説が唱えられており、未だ統一された見解はない。

処置方法：

被疑薬の服用を中止する。嚴重な眼科的管理、皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止が重要である。薬物療法として以下に挙げるものが有効である。

- a) ステロイド全身投与
- b) 高用量ヒト免疫グロブリン静注（IVIG）療法
- c) 血漿交換療法
- d) 急性期の眼病変に対しては、眼表面の炎症、瞼球癒着を抑えて眼表面上皮を温存し、眼表面の二次感染を防止する<sup>c, d)</sup>。

② 急性汎発性発疹性膿疱症

初期症状：

無数の小膿疱をともなうびまん性の紅斑、浮腫性紅斑に加え、発熱（38℃以上）、全身倦怠感、食欲不振。

発症機序：

病変部の T 細胞の解析により、通常の播種状紅斑丘疹型の薬疹に比べて本症では末梢血や皮膚病変組織に CXCL8(interleukin-8)を産生する薬剤特異的 T リンパ球(HLA-DR+CD4+や HLA-DR+CD8+)が有意に多いことが指摘されている。最初に薬剤特異的 T リンパ球が表皮に集まり、この T リンパ球やケラチノサイトから granulocyte/macrophage-colony stimulating factor(GM-CSF)や CXCL8 が産生される。CXCL8 により病変部に好中球が集積するため、膿疱を形成するという機序が関与していることが考えられている。

処置方法：

被疑薬の使用を中止する。薬物療法としてステロイド薬の全身投与が有効である。急性期にプレドニゾン換算で、0.5～0.7mg/kg/日から開始し、症状に応じて適宜漸減する<sup>e)</sup>。

③ 紅皮症（剥脱性皮膚炎）

初期症状：

葉状～靴糖状鱗屑を伴う全身のびまん性潮紅。発熱、悪感、全身倦怠感を伴う。

処置方法：

原因薬の中止。副腎皮質ホルモン軟膏の外用、抗ヒスタミン剤の投与など、湿疹・皮膚炎に準じた治療を行い、電解質異常、低蛋白血症があれば補液による補正が必要<sup>f)</sup>。

11.1.4 肝機能障害、黄疸

発熱やかゆみ、発疹などの皮膚症状が早期にでることがある。黄疸が初発症状のこともある。最も頻度が高いのは全身倦怠感、食思不振である。しかし、何も症状がでないこともある。

処置方法：

起因薬物の同定を速やかに行い、早期にその薬物の投与を中止することが第一である。軽度の肝障害は自然に改善する。ALT 300IU/L 以上、総ビリルビン 5mg/dL 以上などの中等度以上の肝細胞障害や黄疸を呈する場合は、入院加療にて経過観察をする。しかし一部に劇症化する例がありその予後は肝移植を必要とされる例がある。一般的な急性肝障害（急性肝炎など）の治療に準じ、安静臥床での経過観察、消化のよい（低脂肪食：脂肪を一日 30～40g に制限など）食事を中心とした食事療法、そして薬物療法である。食事ができない場合 5～10%ブドウ糖 500～1000mL を基本に輸液を施行する。

しかし、肝庇護薬を含めた薬物療法はそれ自体でさらに肝障害を引き起こすこともありうるので、乱用は慎むべきである。薬物療法が基本的に必要なのは、黄疸遷延化例と劇症肝炎移行が考えられる例である<sup>6)</sup>。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	徐脈、房室ブロック、顔面潮紅、めまい、動悸、浮腫	洞停止、血圧低下、胸痛	洞房ブロック
精神神経系	倦怠感、頭痛、頭重感、脱力感、眠気、不眠		パーキンソン様症状、こむらがり
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇	黄疸	ALP 上昇、LDH 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、肝腫大
過敏症	発疹、そう痒、多形性紅斑様皮疹	蕁麻疹	光線過敏症、膿疱
消化器	胃部不快感、便秘、腹痛、胸やけ、嘔気、軟便、下痢、口渇	食欲不振	
血液			血小板減少、白血球減少
その他			歯肉肥厚、女性化乳房、しびれ

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例数 9,630 例中にみられたヘルベッサーの副作用発現率は 4.6%（442 例）で、その種類と頻度は図の通りである。

	承認時の調査*	ヘルベッサー錠 30 承認時以降 1990 年 12 月まで	合計
調査施設数	-	1,034	-
調査症例数	2,050	7,580	9,630
副作用発現症例数	160	282	442
副作用発現件数	199	290	489
副作用発現症例率 (%)	7.8	3.7	4.6

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時の調査*	ヘルベッサ錠 30 承認時以降 1990年12月まで	合計
<b>消化器系</b>			
胃部不快感	7(0.34)	14(0.18)	21(0.22)
腹痛	10(0.49)	5(0.07)	15(0.16)
食欲不振	1(0.50)	10(0.13)	11(0.11)
便秘	11(0.54)	9(0.12)	20(0.21)
軟便	6(0.29)	3(0.04)	9(0.09)
下痢	4(0.20)	3(0.04)	7(0.07)
嘔気	3(0.20)	7(0.09)	10(0.10)
悪心	-	2(0.03)	2(0.02)
口渇	3(0.15)	4(0.05)	7(0.07)
胸やけ	8(0.39)	3(0.04)	11(0.11)
便意	1(0.05)	-	1(0.01)
口内がもやもやする	1(0.05)	-	1(0.01)
口腔内アフタ	1(0.05)	-	1(0.01)
胃腸障害	3(0.15)	12(0.16)	15(0.16)
<b>精神神経系</b>			
頭痛	10(0.49)	7(0.09)	17(0.18)
頭重感	4(0.20)	6(0.08)	10(0.10)
倦怠感	14(0.68)	8(0.11)	22(0.23)
脱力感	4(0.20)	5(0.07)	9(0.09)
不眠	2(0.10)	-	2(0.02)
眠気	3(0.15)	-	3(0.03)
睡眠障害	1(0.05)	-	1(0.01)
肩こり	3(0.15)	-	3(0.03)
頭部しびれ感	2(0.10)	-	2(0.02)
後頭部しめつけ感	1(0.05)	-	1(0.01)
前胸部痛	1(0.05)	-	1(0.01)
胸部不快感	2(0.10)	-	2(0.02)
前胸部チカチカ感	1(0.05)	-	1(0.01)
膝関節下部の熱感	1(0.05)	-	1(0.01)
<b>循環器</b>			
動悸	6(0.30)	-	6(0.06)
徐脈	10(0.49)	31(0.41)	41(0.43)
めまい	20(0.98)	21(0.28)	41(0.43)
右脚ブロック	1(0.04)	-	1(0.01)
房室ブロック	5(0.24)	11(0.15)	16(0.17)
洞停止	1(0.05)	-	1(0.01)
期外収縮	1(0.05)	-	1(0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時の調査*	ヘルベッサ錠 30 承認時以降 1990年12月まで	合計
CTR 増大	2(0.10)	-	2(0.02)
顔面紅潮	4(0.29)	14(0.18)	18(0.19)
熱感	2(0.10)	-	2(0.02)
低血圧	1(0.05)	-	1(0.01)
<b>過敏症</b>			
発疹	5(0.24)	101(1.33)	106(1.10)
蕁麻疹	1(0.05)	-	1(0.01)
皮疹	2(0.10)	-	2(0.02)
そう痒感	4(0.20)	-	4(0.04)
<b>肝臓</b>			
肝機能検査値異常	3(0.15)	13(0.17)	16(0.17)
<b>その他</b>			
鼻出血	1(0.05)	-	1(0.01)
咳そう	2(0.10)	-	2(0.02)
喉頭異常感	1(0.05)	1(0.01)	2(0.02)
気道の異物感	1(0.05)	-	1(0.01)
鼻づまり	2(0.10)	-	2(0.02)
寝汗	1(0.05)	-	1(0.01)
労働時冷汗	1(0.05)	-	1(0.01)
目の充血	1(0.05)	-	1(0.01)
浮腫	2(0.10)	-	2(0.02)
耳鳴り	1(0.05)	-	1(0.01)
歩行時腓腹筋痛	1(0.05)	-	1(0.01)
月経過多	1(0.05)	-	1(0.01)
苦味	3(0.15)	-	3(0.03)
顔のむくみ	1(0.05)	-	1(0.01)
黄疸	1(0.05)	-	1(0.01)

\* : ヘルベッサ錠 30 及びヘルベッサ錠 60 の各効能の承認時の調査

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧等があらわれることがある。[11.1.1 参照]

### 13.2 処置

透析によって除去されない。下記等の適切な処置を行うこと。

- ・ 徐脈、完全房室ブロック  
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を適用すること。
- ・ 心不全、低血圧  
強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。

<参考>

海外及び国内においてジルチアゼム製剤の過量投与の例が、数例報告されている。

#### ●事例①<sup>49)</sup> (外国人のデータ)

44 歳、女性が誤って、ジルチアゼム塩酸塩 6000mg を服用した例が報告されている。

(症状)

血圧低下 (60/40mmHg)、徐脈 (27 拍/分)、第 3 度房室ブロック

(処置・転帰)

アトロピン 0.5mg を 1 日 2 回静注、アドレナリン 1mg 静注、イソプレナリン点滴静注、カルシウム製剤静注により血圧は正常化 (110/80mmHg) し、第 3 度房室ブロックは消失した。

#### ●事例②<sup>50)</sup>

54 歳、女性が誤って、ジルチアゼム塩酸塩 1800mg を服用した例が報告されている。

(症状)

血圧低下 (70/40mmHg)、心拍数 50 拍/分、第 3 度房室ブロック

(処置・転帰)

胃洗浄、一時的なペースメーカー植込みにより、血圧は正常化 (110/70mmHg) し、36 時間後、心電図も正常化した。

#### ●事例③<sup>51)</sup>

51 歳、男性が誤って、ジルチアゼム塩酸塩 900mg を服用した例が報告されている。

(症状)

せん妄。呂律がまわらず、足腰がたたない。

血圧低下 (79/24mmHg)、心拍数 16 拍/分 (接合部補充調律)、末梢冷感

(処置・転帰)

服薬 5 時間 20 分後 イソプレナリン 0.03mg 静注、2%塩化カルシウム 20mg 静注、ドーパミン点滴静注

服薬 7 時間 5 分後 気管内挿管。完全房室ブロック (心房調律 47 拍/分、心室調律 73 拍/分)

服薬 9 時間後 ドーパミン 30 $\mu$ g/kg/分、イソプレナリン 0.03~0.06 $\mu$ g/kg/分点滴静注

血圧 94/42mmHg

服薬 33 時間後 収縮期血圧 150mmHg、心拍数 60 拍/分、心電図も洞調律に復帰した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 かみ砕かず服用するよう指導すること。徐放性が損なわれるおそれがある。

<解説>

14.1.1 平成8年3月27日付薬連発240号に基づきPTPの誤飲対策の一環として「薬剤交付時」の注意を記載している。

14.1.2 本剤は徐放性薬剤であり、製剤をかみ砕くことにより溶出が加速されることがあるので、薬剤をかみ砕かずに服用すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

## Ⅹ. 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験：

一般薬理作用として、中枢神経系、消化器系等に対する作用を検討し、次表の試験項目において本剤の作用が認められた。

試験項目		動物	試験結果
中枢神経系		マウス	高用量でチオペンタール睡眠時間の延長 (30mg/kg) 及び抗ニコチン痙攣作用 (80mg/kg、ED <sub>50</sub> ) が認められた <sup>52)</sup> 。
		ウサギ	5mg/kg までの静脈内投与では脳波に対して影響を与えなかった <sup>52)</sup> 。
消化器系		マウス	50mg/kg の経口投与で消化管輸送能に対して影響を及ぼさなかった <sup>52)</sup> 。
		ラット	300mg/kg/分、5 分間投与において、胃、小腸、大腸に対する血流増加作用が認められた <sup>53)</sup> 。 また、1mg/kg/時投与により、0.2N 塩酸 2mL 投与、脱血に伴う急性胃粘膜病変が抑制された <sup>54)</sup> 。
その他	子宮運動	ラット	1mg/kg の静脈内投与で正常及び妊娠子宮の自発運動並びにオキシトシン誘発運動に顕著な作用は認められなかった <sup>55, 56)</sup> 。
	血液凝固時間	マウス	25mg/kg の静脈内投与で血液凝固時間を延長させた <sup>54)</sup> 。
	メトヘモグロビン形成作用	ラット	100mg/kg 経口投与でメトヘモグロビンの形成は認められなかった <sup>54)</sup> 。
	局所麻酔作用	モルモット	プロカインと同程度の局所麻酔作用が認められた <sup>52, 56)</sup> 。
	体温	ラット	高用量 (50mg/kg) を経口投与しても体温に対して影響を与えなかった <sup>57)</sup> 。

#### (3) 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：

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)<sup>52)</sup>

動物	投与経路	経口		皮下		静脈内	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀
ddY 系マウス		740	640	260	280	61	58
Wistar 系ラット		560	610	520	550	38	39

(2) 反復投与毒性試験：

SD系ラットに2、10、25、125mg/kg/日、ビーグル犬に10、20、40mg/kg/日をそれぞれ6ヵ月間経口投与した。ラットでは125mg/kgで死亡がみられ、25mg/kg以上で肝臓及び腎臓に障害がみられたが、10mg/kg以下で影響がなかった。イヌでは40mg/kgで死亡がみられ、心電図に異常がみられたが、20mg/kgではAST(GOT)、ALT(GPT)の一過性の上昇をみるにとどまった<sup>58,59)</sup>。

(3) 遺伝毒性試験：

細菌を用いた修復試験及び復帰変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験を実施したが、いずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった<sup>60~62)</sup>。

(4) がん原性試験：

マウスにおける試験でがん原性は認められなかった<sup>63)</sup>。

(5) 生殖発生毒性試験：

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

CFY系ラットに12.5、25、50、100mg/kg/日を経口投与した。親ラットの生殖機能に異常なく、胎児及び出産児の致死、催奇形及び発育抑制作用も認められなかった<sup>64)</sup>。

2) 胎児の器官形成期投与試験

ICR-JCL系マウス及びWistar系ラットに10~400mg/kg/日を経口投与した結果、マウスでは10mg/kg/日以上で胎児致死作用、50mg/kg/日以上で催奇形作用が認められ、ラットでは200mg/kg/日以上で胎児致死作用が認められた。また、同系統ラットの感受期に単回経口投与した結果、400mg/kg/日以上で胎児致死作用、600mg/kg/日で催奇形作用が認められた<sup>65)</sup>。

3) 周産期及び授乳期投与試験

Wistar系ラットに10、50、100、200、400mg/kg/日を経口投与した。200mg/kg以上で母ラットの一般状態の悪化に伴って、分娩率及び哺育率の低下並びに出産児の生存率及び体重増加率の低下がみられたが、100mg/kg以下では著変は認められなかった<sup>65)</sup>。

(6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性：

抗原性

モルモット、マウス、ラットにおける試験で抗原性は認められなかった<sup>66)</sup>。

## 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<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物多名称の製品はない。

### 7. 国際誕生年月日

1973年8月8日（国内開発）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ヘルベッサ錠 30	2005年2月24日	21700AMZ00195000	2005年6月10日	1974年2月8日
ヘルベッサ錠 (旧販売名)	1973年8月8日	14800AMZ00580000	1974年2月	
ヘルベッサ錠 60	1986年6月12日	16100AMZ03468000	1987年10月	1987年10月14日

### 9. 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

- ヘルベッサ錠 30（旧販売名ヘルベッサ錠）

効能・効果追加承認年月日：1982年7月28日

内容：本態性高血圧症の効能・効果を追加

- ヘルベッサ錠 60

効能・効果追加承認年月日：1990年12月18日

内容：効能・効果を「労作性狭心症、陳旧性心筋梗塞における狭心症の改善」より「狭心症、異型狭心症」に変更

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ヘルベッサ錠 30	2171006F1224	2171006F1224	103072301	620002543
ヘルベッサ錠 60	2171006F2026	2171006F2026	103073001	612170598

14. 保険給付上の注意

該当しない

## 1. 引用文献

- 1) 田辺製薬 (株) : ジルチアゼム. 1987 ; 126-129
- 2) 水野 康, 他 : 臨牀と研究. 1973 ; 50 (2) : 565-573
- 3) 笠原浩一郎, 他 : 診断と治療. 1975 ; 63 : 696-706
- 4) 渡辺 務, 他 : 医学のあゆみ. 1982 ; 120 (8) : 854-871
- 5) 池田正男, 他 : 医学のあゆみ. 1982 ; 121 (4) : 222-246
- 6) 杉本恒明, 他 : 臨床医薬. 1990 ; 6 (1) : 41-63
- 7) 新谷博一, 他 : 臨床医薬. 1989 ; 5 (11) : 2401-2433
- 8) 金澤知博, 他 : 循環器科. 1989 ; 26 (3) : 327-344
- 9) 田辺ファーマ (株) : 一般臨床試験における狭心症, 異型狭心症での効果 (社内資料)
- 10) 依藤 進, 他 : 臨床成人病. 1979 ; 9 (5) : 893-907
- 11) 池田正男, 他 : 医学のあゆみ. 1979 ; 110 (5,6) : 302-320
- 12) 田辺ファーマ (株) : 一般臨床試験における本態性高血圧症での効果 (社内資料)
- 13) Matsuzaki M, et al. : *Circulation*. 1984 ; 69 (4) : 801-814 (PMID : 6697464)
- 14) 長尾 拓, 他 : 日本薬理学雑誌. 1981 ; 77 : 195-203
- 15) Yabe Y, et al. : *Jpn Heart J*. 1979 ; 20 (1) : 83-93 (PMID : 449045)
- 16) Sato M, et al. : *Arzneimittelforschung*. 1971 ; 21 (9) : 1338-1343 (PMID : 5171789)
- 17) 今井昭一, 他 : *Jpn. Heart J*. 1977 ; 18 (1) : 92-101
- 18) Nagao T, et al. : *Jpn J Pharmacol*. 1975 ; 25 (3) : 281-288 (PMID : 810610)
- 19) Nakamura M, et al. : *Chest*. 1980 ; 78 (1 Suppl.) : 205-209
- 20) Taira N, et al. : *Circ Res*. 1983 ; 52 (2 Pt 2) : 40-46
- 21) 泰江弘文, 他 : 臨床科学. 1985 ; 21 (5) : 597-604
- 22) Zamanis A, et al. : *J Mol Cell Cardiol*. 1982 ; 14 (1) : 53-62 (PMID : 7062347)
- 23) Nagao T, et al. : *Am J Cardiol*. 1985 ; 56 : 56-61
- 24) Stefanadis C, et al. : *Circulation* 1997 ; 96 (6) : 1853-1858 (PMID : 9323072)
- 25) 佐藤匡徳, 他 : 日本薬理学雑誌. 1979 ; 75 : 99-106
- 26) 山口 勲, 他 : 日本薬理学雑誌. 1979 ; 75 : 191-199
- 27) Aoki K, et al. : *Eur J Clin Pharmacol*. 1983 ; 25 (4) : 475-480 (PMID : 6360693)
- 28) Yamakado T, et al. : *Am J Cardiol*. 1983 ; 52 (8) : 1023-1027 (PMID : 6637817)
- 29) Murata S, et al. : *Jpn J Pharmacol*. 1982 ; 32 (6) : 1033-1040 (PMID : 7161959)
- 30) Yamaguchi I, et al. : *Jpn J Pharmacol*. 1974 ; 24 (4) : 511-522 (PMID : 4376184)
- 31) 栗山良紘, 他 : 脈管学. 1987 ; 27 (2) : 89-92
- 32) 長木淳一郎, 他 : 脈管学. 1986 ; 26 (12) : 1297-1303
- 33) 成田 寛, 他 : 日本薬理学雑誌. 1985 ; 86 : 165-174
- 34) 中谷晴昭, 他 : 日本薬理学雑誌. 1980 ; 76 : 697-707
- 35) Kawai C, et al. : *Circulation*. 1981 ; 63 (5) : 1035-1042 (PMID : 7471362)
- 36) 江藤 晃, 他 : 基礎と臨床. 1980 ; 14 (10) : 3082-3088
- 37) 甲斐沼正, 他 : 臨床医薬. 1996 ; 12 (5) : 829-839
- 38) Sigusch H, et al. : *Pharmazie* 1994 ; 49 (9) : 675-679 (PMID : 7972311)
- 39) 田辺ファーマ (株) : ラット消化管における  $^{14}\text{C}$ -diltiazem の吸収部位 (社内資料)
- 40) Sakuma M, et al. : *Chem Pharm Bull*. 1971 ; 19 (5) : 995-1005 (PMID : 4997569)
- 41) 岡田雅彦, 他 : 薬理と治療. 1985 ; 13 (Suppl 6) : 1609-1612

- 42) Nakamura S, et al. : *Arzneimittelforschung*. 1987 ; 37 (11) : 1244-1252 (PMID : 3440032)
- 43) 田辺ファーマ (株) : 塩酸ジルチアゼムの蛋白結合 (社内資料)
- 44) Sugawara Y, et al. : *J Pharmacobiodyn*. 1988 ; 11 (4) : 224-233 (PMID : 3411440)
- 45) Sugawara Y, et al. : *J Pharmacobiodyn*. 1988 ; 11 (4) : 211-223 (PMID : 3411439)
- 46) Hermann P, et al. : *Eur J Clin Pharmacol*. 1983 ; 24 (3) : 349-352 (PMID : 6861848)
- 47) Höglund P, et al. : *Ther Drug Monit*. 1989 ; 11 (5) : 551-557 (PMID : 2815230)
- 48) 山門 実, 他 : 薬理と治療. 1984 ; 12 (Suppl 7) : 1479-1483
- 49) Rey JL, et al. : *Presse Med*. 1983 ; 12 (30) : 1873-1874 (PMID : 6225087)
- 50) 山口 修, 他 : *ICU と CCU*. 1986 ; 10 : 95-98
- 51) 佐藤匡徳, 他 : 日本薬理学雑誌. 1979 ; 75 : 99-106
- 52) Nagao T, et al. : *Jpn J Pharmacol*. 1972 ; 22 (4) : 467-478 (PMID : 4405112)
- 53) 鳥居幸雄, 他 : 基礎と臨床. 1983 ; 17 (7) : 2137-2142
- 54) 辻 晋吾, 他 : 実験潰瘍. 1986 ; 13 : 180-182
- 55) 田辺ファーマ (株) : CRD-401 のラット子宮に対する作用 (社内資料)
- 56) 田辺ファーマ (株) : Diltiazem の一般薬理作用 (社内資料)
- 57) 田辺ファーマ (株) : CRD-401 の体温に対する作用ならびに末梢血管に対する作用 (社内資料)
- 58) Fujita T, et al. : *Pharmacometrics*. 1974 ; 8 (6) : 757-775
- 59) 田辺ファーマ (株) : 塩酸ジルチアゼムの経口投与による犬での慢性毒性試験 (社内資料)
- 60) 田辺ファーマ (株) : 冠循環増強剤 Diltiazem の細菌変異株を用いた系での突然変異試験 (社内資料)
- 61) 田辺ファーマ (株) : 塩酸ジルチアゼム (CRD-401) の培養細胞を用いた染色体異常試験 (社内資料)
- 62) 田辺ファーマ (株) : 冠循環増強薬 Diltiazem のマウス骨髄細胞を用いた小核試験 (社内資料)
- 63) 田辺ファーマ (株) : 「アルビノマウスに経口投与したジルチアゼムの慢性毒性および癌原性 (21 ヶ月) 試験」 - 報告書の概要 (社内資料)
- 64) 田辺ファーマ (株) : ジルチアゼムのラット受 (授) 精能および生殖能力に対する影響-F<sub>1</sub> の成熟まで (社内資料)
- 65) 有行史男, 他 : 基礎と臨床. 1974 ; 8 (11) : 3401-3416
- 66) 田辺ファーマ (株) : 塩酸ジルチアゼム (ヘルベッサ) の抗原性試験 (社内資料)

## 2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会, 編 : 医療用医薬品 品質情報集 (オレンジブック), 薬事日報社 1999 ; 2 : 44-44
- b) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル うっ血性心不全. 2009 ; 1-21
- c) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーブンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群) 2006 ; 1-21
- d) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死症 (中毒性表皮壊死融解症) (ライエル症候群, ライエル症候群型薬疹) 2006 ; 1-20
- e) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性汎発性発疹性膿疱症. 2009 ; 1-23
- f) 荒田次郎, 他編 : 標準皮膚科学 第7版, 医学書院. 2004 ; 91-93

## X I . 文献

---

- g) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害（肝細胞障害型薬物肝障害，胆汁うっ滞型薬物性肝障害，混合型薬物性肝障害，急性肝不全，薬物起因の他の肝疾患）  
2008；1-80

## X II. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

ジルチアゼム塩酸塩経口剤は欧米各国で発売されている。(2024年10月現在)

本邦における効能又は効果、用法及び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。

<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 狭心症、異型狭心症</li> <li>○ 本態性高血圧症（軽症～中等症）</li> </ul> <p>6. 用法及び用量</p> <p>〈狭心症、異型狭心症〉</p> <p>通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1回30mgを1日3回経口投与する。効果不十分な場合には、1回60mgを1日3回まで増量することができる。</p> <p>〈本態性高血圧症（軽症～中等症）〉</p> <p>通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1回30～60mgを1日3回経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>
--

## 米国における発売状況

販売名	CARDIZEM* <sup>1</sup>	CARDIZEM CD* <sup>2</sup>	CARDIZEM LA* <sup>3</sup>
会社名	Bausch Health US LLC	Bausch Health US LLC	Bausch Health US LLC
発売年	2010年	2001年	2010年
剤形・規格	錠剤・ 30mg、60mg、90mg、120mg	徐放カプセル剤・ 120mg、180mg、240mg、 300mg、360mg	徐放錠剤・ 120mg、180mg、240mg、 300mg、360mg、420mg
効能又は効果	安定狭心症、冠動脈攣縮による狭心痛	高血圧症、安定狭心症、冠動脈攣縮による狭心痛	高血圧症、安定狭心症
用法及び用量 (抜粋)	患者により適宜増減すること。通常、30mgを1日4回投与から開始し、十分な効果が得られるまで漸増投与する。平均至適用量は180～360mg/日である。	高血圧症： 患者により適宜増減すること。単独投与の場合、通常180～240mgを1日1回投与から開始する。  狭心症： 患者により適宜増減すること。通常、120～180mgを1日1回投与から開始する。必要に応じて7～14日間かけて適宜増減すること。  いずれの適応症も効果不十分な場合には480mg/日まで増量できる。	高血圧症 1日1回180～240mgから投与を開始するが、患者によってより少ない用量で効果が得られる場合がある。血圧に応じて1日最大540mgまで増量できる。最大の降圧効果は通常、14日間の長期治療で得られる。  狭心症 1日1回180mgから投与を開始し、十分な効果が得られない場合は7～14日間隔で増量し、最大360mgまで増量できる。

\*1 : DailyMed [CARDIZEM (Bausch Health US LLC)、2020年6月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f3e7ecef-f360-4987-a4f5-933214130ab2) 2024年10月18日アクセス] より

\*2 : DailyMed [CARDIZEM CD (Bausch Health US LLC)、2020年4月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1042fa13-e6af-46b9-8008-6c941f0978b1) 2024年10月18日アクセス] より

## X II. 参考資料

\*3 : DailyMed [CARDIZEM LA (Bausch Health US LLC)、2019年5月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=3e180dc7-c871-4efc-8755-cae882976c8d) 2024年10月18日アクセス] より

英国における発売状況

販売名	Tildiem Retard* <sup>1</sup>	Tildiem LA* <sup>2</sup>
会社名	Aventis Pharma Limited	Aventis Pharma Limited
発売年	1991年	1995年(200mg)、1992年(300mg)
剤形・規格	徐放錠剤・90mg、120mg	徐放カプセル剤・200mg、300mg
効能又は効果	軽症～中等症の高血圧症、狭心症	軽症～中等症の高血圧症、狭心症
用法及び用量	<p>成人：</p> <p>患者により適宜増減すること。Tildiem Retard 錠 (90mg 又は 120mg) 1錠を1日2回から開始する。狭心症、特に不安定狭心症の患者において効果不十分な場合には480mg/日まで増量できる。高血圧症患者では通常360mg/日までで至適血圧コントロールが得られる。</p> <p>高齢者及び肝機能又は腎機能障害を有する患者：</p> <p>(狭心症)</p> <p>心拍数が50bpmを下回る場合、増量しないこと。</p> <p>Tildiem60mg1錠を1日2回から開始し、適宜Tildiem Retard 錠90mg 又は 120mgを1日2回投与に切り替える。</p> <p>(高血圧症)</p> <p>120mg1錠を1日1回から開始し、適宜90mg 又は 120mg1錠を1日2回に増量する。</p>	<p>成人：</p> <p>通常200mgを1日1回から開始する。300mg/日あるいは200mg×2/日まで増量できる。臨床的に必要であれば、300mg/回+200mg/回の合計500mg/日まで増量できる。</p> <p>高齢者及び肝機能又は腎機能障害を有する患者：</p> <p>心拍数が50bpmを下回る場合、増量しないこと。</p> <p>通常200mgを1日1回から開始する。臨床的に必要であれば、300mg/日まで増量できる。</p>

\*1 : emc [Tildiem Retard 90/120mg Prolonged-Release Tablets (Aventis Pharma Limited), 2024年5月改訂 (https://www.medicines.org.uk/emc/product/4970/smpc, https://www.medicines.org.uk/emc/product/4969/smpc) 2024年10月18日アクセス] より

\*2 : emc [Tildiem LA 200/300mg prolonged-release capsules (Aventis Pharma Limited), 2024年5月改訂 (https://www.medicines.org.uk/emc/product/4971/smpc, https://www.medicines.org.uk/emc/product/4972/smpc) 2024年10月18日アクセス] より

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦」及び「授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で催奇形作用（マウス：骨格異常、外形異常）及び胎児毒性（マウス、ラット：致死）が報告されている。[2.4 参照]

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトの母乳中へ移行することが報告されている。

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書*1	<p><b>PRECAUTIONS</b>  <b>Pregnancy</b>            Reproduction studies have been conducted in mice, rats, and rabbits. Administration of doses ranging from five to ten times greater (on a mg/kg basis) than the daily recommended therapeutic dose has resulted in embryo and fetal lethality. These doses, in some studies, have been reported to cause skeletal abnormalities. In the perinatal/postnatal studies, there was an increased incidence of stillbirths at doses of 20 times the human dose or greater. There are no well-controlled studies in pregnant women; therefore, use diltiazem hydrochloride in pregnant women only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p><b>Nursing Mothers</b>            Diltiazem is excreted in human milk. One report suggests that concentrations in breast milk may approximate serum levels. If use of CARDIZEM CD is deemed essential, an alternative method of infant feeding should be instituted.</p>
英国の SPC*2	<p>4. Clinical particulars            4.6 Fertility, pregnancy and lactation  <b>Pregnancy</b>            There is very limited data from the use of diltiazem in pregnant patients. Diltiazem has been shown to have reproductive toxicity in certain animal species (rat, mice, rabbit). Diltiazem is therefore not recommended during pregnancy, as well as in women of child-bearing potential not using effective contraception.</p> <p><b>Breast feeding</b>            As this drug is excreted in breast milk, breast feeding whilst taking diltiazem is contraindicated.</p>

\*1 : DailyMed [CARDIZEM (Bausch Health US LLC)、2020 年 6 月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f3e7ecef-f360-4987-a4f5-933214130ab2) 2024 年 10 月 18 日アクセス] より

\*2 : emc [Tildiem Retard 90mg Prolonged-Release Tablets (Aventis Pharma Limited)、2024 年 5 月改訂 (https://www.medicines.org.uk/emc/product/4970/smhc) 2024 年 10 月 18 日アクセス] より

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	C (2024 年 10 月) *

\* : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) (http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm) 2024 年 10 月 18 日アクセスより

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：C

Drugs which owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

## X II. 参考資料

### (2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等」の項の記載は以下のとおりである。米国の添付文書および英国の SPC についても同様の記載である。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書*1	<b>PRECAUTION</b> <b>Pediatric Use</b> Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国の SPC*2	<b>4. CLINICAL PARTICULARS</b> <b>4.2 Posology and method of administration</b> Paediatric population Safety and efficacy in children have not been established. Therefore diltiazem is not recommended for use in children.

\*1 : DailyMed [CARDIZEM (Bausch Health US LLC)、2020 年 6 月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f3e7ecef-f360-4987-a4f5-933214130ab2) 2024 年 10 月 18 日アクセス] より

\*2 : emc [Tildiem Retard 90mg Prolonged-Release Tablets (Aventis Pharma Limited)、2024 年 5 月改訂 (https://www.medicines.org.uk/emc/product/4970/smhc) 2024 年 10 月 18 日アクセス] より

---

XⅢ. 備考

---

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし