2025年2月改訂（第11版）　　日本標準商品分類番号：872171

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

持続性Ca拮抗剤

日本薬局方　ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル

ヘルベッサー®Rカプセル100mg
ヘルベッサー®Rカプセル200mg

HERBESSER® R Capsules

剤形	硬カプセル剤
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	ヘルベッサーRカプセル100mg：1カプセル中日局ジルチアゼム塩酸塩100mg含有 ヘルベッサーRカプセル200mg：1カプセル中日局ジルチアゼム塩酸塩200mg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	製造販売承認年月日：2006年　2月　7日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2006年　6月　9日（変更銘柄名での収載日） 販売開始年月日：1991年11月31日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社　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 https://medical.mt-pharma.co.jp/

本IFは2023年7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)14987128122599
ヘルベッサーRカプセル

「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，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，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，ＩＦ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

ＩＦ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．ＩＦ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ＩＦ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，ＩＦ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
1. 開発の経緯…… 7
2. 製品の治療学的特性…… 7
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
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…… 7
6. ＲＭＰの概要…… 8

Ⅱ．名称に関する項目…… 9
1. 販売名…… 9
2. 一般名…… 9
3. 構造式又は示性式…… 9
4. 分子式及び分子量…… 9
5. 化学名（命名法）又は本質…… 10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…… 10

Ⅲ．有効成分に関する項目…… 11
1. 物理化学的性質…… 11
2. 有効成分の各種条件下における安定性…… 12
3. 有効成分の確認試験法、定量法…… 13

Ⅳ．製剤に関する項目…… 14
1. 剤形…… 14
2. 製剤の組成…… 14
3. 添付溶解液の組成及び容量…… 15
4. 力価…… 15
5. 混入する可能性のある夾雑物…… 15
6. 製剤の各種条件下における安定性…… 15
7. 調製法及び溶解後の安定性…… 16
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）… 16
9. 溶出性…… 16
10. 容器・包装…… 17
11. 別途提供される資材類…… 17
12. その他…… 17

Ⅴ．治療に関する項目…… 18
1. 効能又は効果…… 18
2. 効能又は効果に関連する注意…… 18
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

Ⅵ．薬効薬理に関する項目…… 22
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…… 22
2. 薬理作用…… 22

Ⅶ．薬物動態に関する項目…… 26
1. 血中濃度の推移…… 26
2. 薬物速度論的パラメータ…… 28
3. 母集団（ポピュレーション）解析…… 29
4. 吸収…… 29
5. 分布…… 29
6. 代謝…… 30
7. 排泄…… 31
8. トランスポーターに関する情報…… 31
9. 透析等による除去率…… 31
10. 特定の背景を有する患者…… 31
11. その他…… 31

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目… 32
1. 警告内容とその理由…… 32
2. 禁忌内容とその理由…… 32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…… 32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…… 32
5. 重要な基本的注意とその理由…… 32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…… 33
7. 相互作用…… 34
8. 副作用…… 37
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…… 42
10. 過量投与…… 42
11. 適用上の注意…… 43
12. その他の注意…… 43

Ⅸ．非臨床試験に関する項目…… 44
1. 薬理試験…… 44
2. 毒性試験…… 44

Ⅹ．管理的事項に関する項目…… 46
1. 規制区分…… 46
2. 有効期間…… 46

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

ＸⅠ．文献…… 48
1. 引用文献……48
2. その他の参考文献…… 49

ＸⅡ．参考資料……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

ＸⅢ．備考…… 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 田辺三菱製薬）の創製したベンゾチアゼピン系 Ca 拮抗薬ジルチアゼム塩酸塩は世界 100 ヵ国以上で承認され広く使用されている。本邦では、1974 年に 1 日 3 回投与の錠剤が発売されたが、医療現場からは服薬回数の減少が望まれ、とくに高血圧治療において良好なコンプライアンスを確保するために 1 日 1 回投与の製品が強く要望されていた。この要望にこたえるため、アイルランドのエラン社の技術により 1 日 1 回投与の徐放製剤ヘルベッサー R カプセルを開発、臨床試験により有用性を確認し、1991 年 3 月に承認された。1996 年 1 月にはカプセルを小型化し、飲みやすい製剤とした。

発売後、3,074 例の使用成績調査を実施し、1995 年 6 月に再審査申請を行った結果、1998 年 3 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された。2006 年 2 月には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。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、血管平滑筋への 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 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）

(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

1 日 1 回投与で 24 時間安定して優れた降圧効果を発揮（「Ⅴ. 5.（4）1）有効性検証試験」の「比較試験」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材、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材	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	－

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 R カプセル 100mg
ヘルベッサー R カプセル 200mg

(2) 洋名：

HERBESSER R Capsules 100mg
HERBESSER R Capsules 200mg

(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。
R は英語で“Retard（遅らせる）”の意味で成分をゆっくり放出させる、つまり持続性製剤を意味する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

ジルチアゼム塩酸塩（JAN）

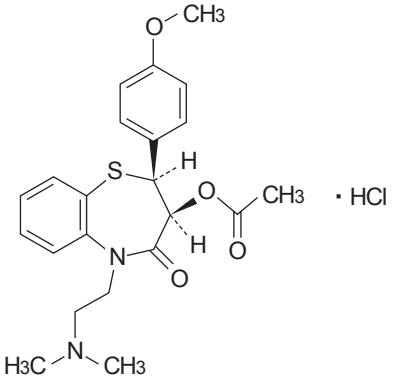
(2) 洋名（命名法）：

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：$C_{22}H_{26}N_2O_4S$・HCl
分子量：450.98

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：TA-2006

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：

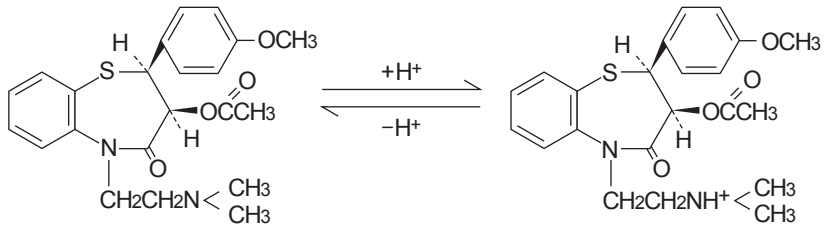
25℃・相対湿度 90%及び 40℃・相対湿度 90%ではほとんど吸湿しない。したがって、臨界相対湿度は、25℃、40℃においては相対湿度 90%以上である。

(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℃）

(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	$2.42～2.46\times10^4$
メタノール溶液	238	2.41×10^4
エタノール（99.5）溶液	240	2.42×10^4
0.01mol/L 塩酸溶液	236	2.43×10^4

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℃	褐色瓶	1 年	変化なし
		60℃	褐色瓶	1 年	変化なし
	湿度	25℃、75%RH	褐色瓶（開封）	1 年	分解物の生成が認められた（TLC）。
		40℃、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。

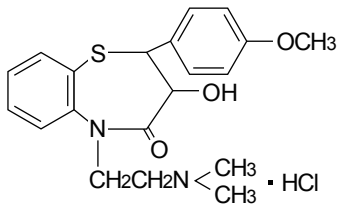
試験項目：性状、確認試験、pH、融点、比旋光度、純度試験（薄層クロマトグラフィー（TLC）ほか）、水分、強熱残分、含量

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）

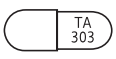
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名		ヘルベッサー R カプセル 100mg			ヘルベッサー R カプセル 200mg		
性状	外観	白色/白色（頭部/胴部）の 4 号硬カプセル剤（徐放カプセル）			赤色/白色（頭部/胴部）の 2 号硬カプセル剤（徐放カプセル）		
	内容物	白色～微黄白色の粒					
外形							
識別コード		TA303			TA304		
サイズ		長さ (mm) 14.2	径 (mm) 5.4	重量 (g) 0.17	長さ (mm) 17.7	径 (mm) 6.4	重量 (g) 0.32

(3) 識別コード：

販売名	識別コード
ヘルベッサー R カプセル 100mg	TA303
ヘルベッサー R カプセル 200mg	TA304

(4) 製剤の物性：

含量均一性：「日局」含量均一性試験法に適合する。

粒度分布：1180～2000μm（95%以上）

(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	ヘルベッサー R カプセル 100mg	ヘルベッサー R カプセル 200mg
有効成分 (1 カプセル中)	日局　ジルチアゼム塩酸塩	
	100mg	200mg
添加剤	アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、タルク、トウモロコシデンプン、白糖、フマル酸、ポビドン その他の添加剤として両カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、ヘルベッサー R カプセル 200mg には赤色 3 号を含有	

(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

多湿条件下での保存及びジルチアゼム塩酸塩水溶液を加熱した場合、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

ヘルベッサー R カプセル 100mg

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	25℃、60%RH*1		PTP ＋アルミニウム袋＋紙袋	6 年	変化なし
			ポリエチレン袋＋アルミニウム袋＋鉄製缶	6 年	変化なし
苛酷試験	温度*2	40℃	PTP ＋シリカゲル＋アルミニウム袋	1 年	総類縁物質量のわずかな増加がみられた。
	湿度	25℃、75%RH*3	PTP	6 ヵ月	変化なし
		25℃、75%RH*2	無色ガラス瓶（開栓）	1 年	総類縁物質量が増加（規格外）し、含量の低下（規格内）がみられた。
		40℃、75%RH*2	無色ガラス瓶（開栓）	3 ヵ月	総類縁物質量が増加（規格外）し、含量の低下（規格内）がみられた。また、溶出率の増加がみられた。
	光*2	25℃、蛍光灯（1,000lx）	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、含量均一性試験、質量偏差試験、薄層クロマトグラフィー（TLC）、溶出試験、含量
＊2.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
＊3.試験項目：性状、純度試験、溶出試験、含量

ヘルベッサー R カプセル 200mg

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	25℃、60%RH*1		PTP ＋アルミニウム袋＋紙箱	6 年	変化なし
加速試験*2	40℃、75%RH		PTP ＋シリカゲル＋アルミニウム袋	6 ヵ月	変化なし
苛酷試験*3	湿度	25℃、75%RH	PTP	6 ヵ月	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、質量偏差試験、薄層クロマトグラフィー（TLC）、溶出試験、含量
＊2.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
＊3.試験項目：性状、純度試験、溶出試験、含量

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（物理化学的変化）

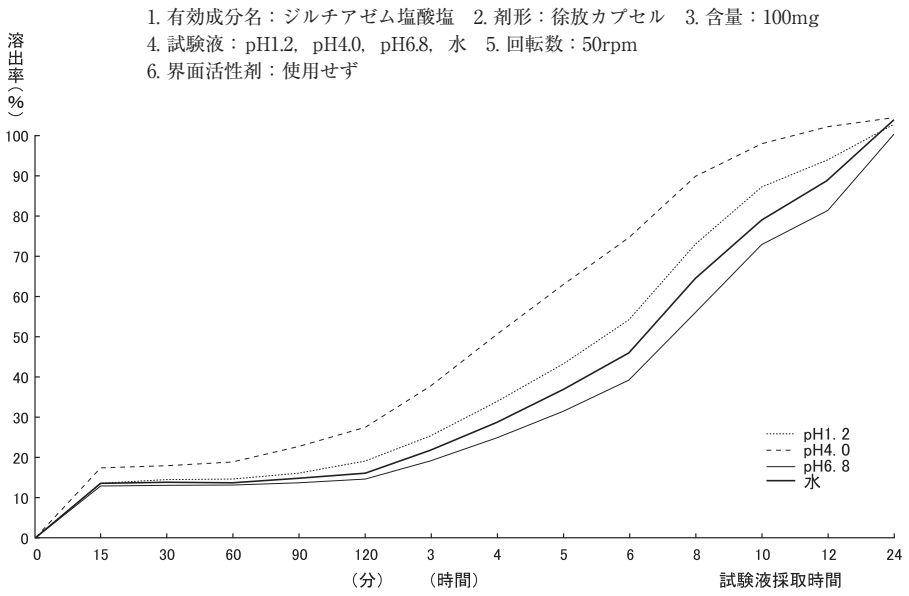
該当資料なし

9. 溶出性

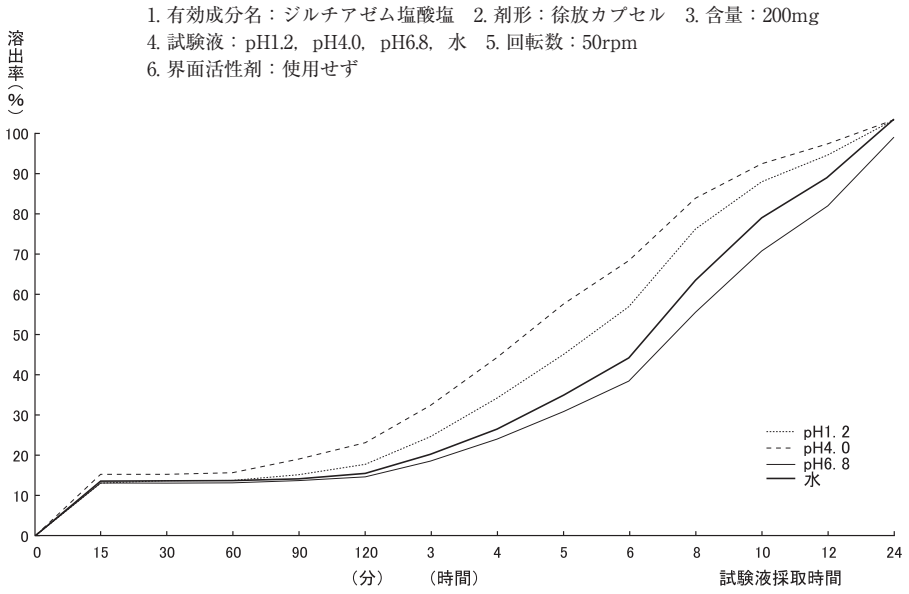
「局外規」第三部ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセルの溶出試験による。すなわち、試験液に水900mLを用い、「日局」パドル法（ただし、シンカーを用いる）により毎分50回転で試験を行うとき、溶出率は、2時間5～30%、6時間25～55%、24時間85%以上である。

各試験液による溶出挙動

ヘルベッサーRカプセル100mg[a)]



ヘルベッサー R カプセル 200mg [a)]



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：

＜ヘルベッサー R カプセル 100mg ＞

100 カプセル［10 カプセル（PTP）×10］、500 カプセル［10 錠（PTP）×50］

＜ヘルベッサー R カプセル 200mg ＞

100 カプセル［10 カプセル（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）＋アルミニウム袋（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）

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 日 1 回 100mg を経口投与する。
効果不十分な場合には、1 日 1 回 200mg 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 日 1 回 100～200mg を経口投与する。
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：

健康成人男子 6 例に対して本剤 1 回 1 カプセル（100mg）1 日 1 回 7 日間経口投与を行った。また、健康成人男子 6 例に対して本剤 1 カプセル（100mg）をそれぞれ朝食絶食時または朝食後に単回経口投与を行った。さらに、健康成人男子 12 名をランダム割付にて 1 日 1 回 200mg 1 カプセル先行群 6 名と 1 日 1 回 100mg 2 カプセル先行群 6 名とに分け各々 7 日間経口投与（先行薬と後行薬の間に 1 週間休薬期間を設けた）を行った。
これら 3 試験において、血圧、脈拍数に対する影響、心電図所見、自覚的所見、血液・血液生化学的検査及び尿検査に留意すべき所見は認められなかった[1~3]。

(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：

無作為化並行用量反応試験

①本態性高血圧症患者 101 例を対象に、本剤 1～2 カプセル（100～200mg）を 1 日 1 回朝食後、対照薬としてジルチアゼム塩酸塩錠 1～2 錠（30～60mg）を 1 日 3 回毎食後 12 週間投与による多施設二重盲検比較試験を実施した。降圧効果において下降以上の有効率は本剤 73.1%、ジルチアゼム塩酸塩錠 60.4%であった。有用度において有用以上の有用率は本剤 73.1%、ジルチアゼム塩酸塩錠 60.4%であった。以上の結果から、本剤は本態性高血圧症において臨床上有用であると考えられた[4]。

②狭心症患者 107 例を対象に、本剤 1～2 カプセル（100～200mg）を 1 日 1 回朝食後、対照薬としてジルチアゼム塩酸塩錠 1～2 錠（30～60mg）を 1 日 3 回毎食後 4 週間投与による多施設二重盲検比較試験を実施した。全般改善度において中等度改善以上の改善率は本剤 87.8%、ジルチアゼム塩酸塩錠 70.6%であった。有用度において有用以上の有用率は本剤 79.5%、ジルチアゼム塩酸塩錠 61.1%であった。以上の結果から、本剤は狭心症において臨床上有用であると考えられた[5]。

比較試験

①本態性高血圧症におけるジルチアゼム塩酸塩錠との比較

本態性高血圧症患者 55 例を対象に、本剤 1～2 カプセル（100～200mg）を 1 日 1 回朝食後、対照薬としてジルチアゼム塩酸塩錠 1～2 錠（30～60mg）を 1 日 3 回毎食後 12 週間投与による多施設二重盲検比較試験を実施した。降圧効果において下降以上の有効率は本剤 75.0%、ジルチアゼム塩酸塩錠 63.6%、有用度において有用以上の有用率は本剤 72.7%、ジルチアゼム塩酸塩錠 68.2%であった。以上の結果から、本剤は本態性高血圧症においてジルチアゼム塩酸塩錠 1 日 3 回投与と同等もしくはそれ以上の効果を有することが認められた[6]。

②労作性狭心症におけるジルチアゼム塩酸塩錠との比較

労作性狭心症患者 39 例を対象に、本剤 1～2 カプセル（100～200mg）を 1 日 1 回朝食後、対照薬としてジルチアゼム塩酸塩錠 1～2 錠（30～60mg）を 1 日 3 回毎食後 4 週間投与による比較試験を実施した。全般改善度において中等度改善以上の改善率は本剤 81.3%、ジルチアゼム塩酸塩錠 66.7%、有用度において有用以上の有用率は本剤 81.3%、ジルチアゼム塩酸塩錠 68.8%であった。以上の結果から、本剤は労作性狭心症においてジルチアゼム塩酸塩錠 1 日 3 回投与と同等もしくはそれ以上の効果を有することが認められた[7]。

③労作・安静狭心症におけるジルチアゼム塩酸塩錠との比較

労作・安静狭心症患者 36 例を対象に、本剤 1～2 カプセル（100～200mg）を 1 日 1 回朝食後、対照薬としてジルチアゼム塩酸塩錠 1～2 錠（30～60mg）を 1 日 3 回毎食後 4 週間投与による比較試験を実施した。全般改善度において中等度改善以上の改善率は本剤 85.7%、ジルチアゼム塩酸塩錠 73.3%、有用度において有用以上の有用率は本剤 85.7%、ジルチアゼム塩酸塩錠 80.0%であった。以上の結果から、本剤は労作・安静狭心症においてジルチアゼム塩酸塩錠 1 日 3 回投与と同等もしくはそれ以上の効果を有することが認められた[8]。

④異型狭心症におけるジルチアゼム塩酸塩錠との比較

異型狭心症患者 30 例を対象に、本剤 1～2 カプセル（100～200mg）を 1 日 1 回夕食後、対照薬としてジルチアゼム塩酸塩錠 1～2 錠（30～60mg）を 1 日 3 回朝食後、夕食後及び就寝前 4 週間投与による比較試験を実施した。全般改善度において中等度改善以上の改善率は本剤 94.1%、ジルチアゼム塩酸塩錠 76.9%、有用度において有用以上の有用率は本剤 94.1%、ジルチアゼム塩酸塩錠 76.9%であった。以上の結果から、本剤は異型狭心症においてジルチアゼム塩酸塩錠 1 日 3 回投与と同等もしくはそれ以上の効果を有することが認められた[9]。

2) 安全性試験：

・長期投与試験

本態性高血圧症患者 21 例を対象に、本剤 1～2 カプセル（100～200mg）1 日 1 回 1 年間以上の長期投与試験を実施した。副作用は 1 例（頭痛）のみに認められた。有用度において有用以上の有用率は 88.9%であった[10]。

異型狭心症患者 6 例を対象に、本剤 1～2 カプセル（100～200mg）1 日 1 回夕食後 14～58 週間の長期投与試験を実施した。副作用の発現や本剤起因によるとみなされる臨床検査値異常は認められなかった。また、有用度は全例が有用以上であった[11]。

(5) 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（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：

1991 年 3 月 29 日～1995 年 3 月 28 日の使用成績調査により、有効性集計対象症例 3,068 例、安全性集計対象症例 3,074 例を収集した。有効性は下記の通りであり、安全性は、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8-(4)」を参照。

有効性は、本態性高血圧症が改善以上 75.8%（1,621 例/2,138 例）、やや改善以上 88.3%（1,887 例/2,138 例）、狭心症が改善以上 72.1%（573 例/795 例）、やや改善以上 88.3%（702 例/795 例）、異型狭心症が改善以上 79.3%（107 例/135 例）、やや改善以上 89.6%（121 例/135 例）であった。

		全般改善度［例数、（ ）内は分布率］						
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計
本態性高血圧症		717 (33.5%)	904 (42.3%)	266 (12.4%)	184 (8.6%)	26 (1.2%)	41 (1.9%)	2,138
狭心症	労作性	129	154	67	37	2	10	399
	安静	69	98	30	22	0	5	224
	労作兼安静	50	73	32	15	1	1	172
	計	248 (31.2%)	325 (40.9%)	129 (16.2%)	74 (9.3%)	3 (0.4%)	16 (2.0%)	795
異型狭心症		54 (40.0%)	53 (39.3%)	14 (10.4%)	10 (7.4%)	1 (0.7%)	3 (2.2%)	135

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

本態性高血圧症、狭心症、異型狭心症に対して、ジルチアゼム塩酸塩（ヘルベッサー錠30）を対照薬とした二重盲検比較試験を含む臨床試験により本剤の有用性が認められた[4, 5, 9]。

疾患名	有効率	症例数	有効例数
本態性高血圧症	73.9%	222	164 （下降以上）
狭心症	84.7%	124	105 （中等度改善以上）
異型狭心症	90.2%	51	46 （中等度改善以上）

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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：

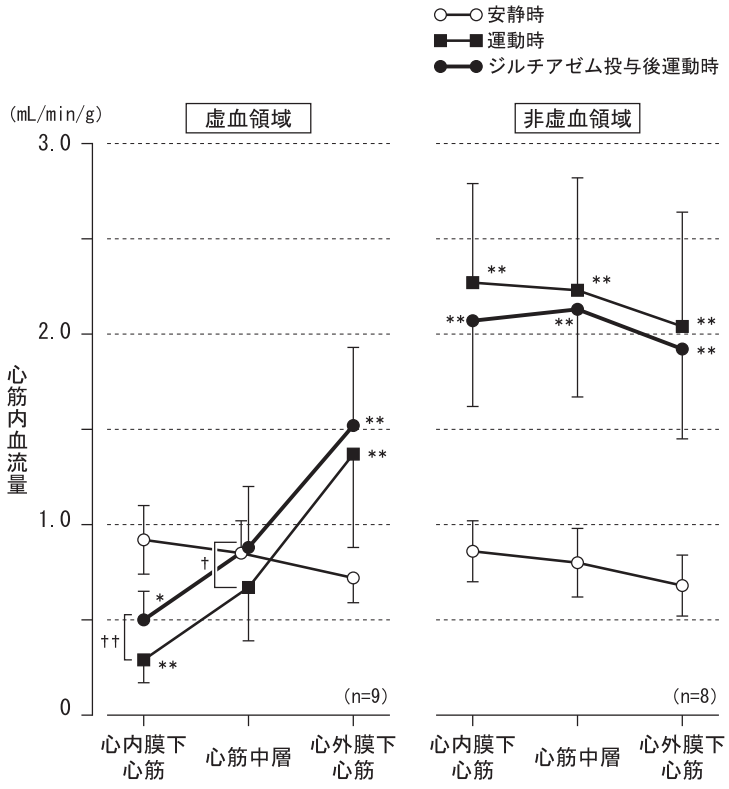
冠血管及び末梢血管等の血管平滑筋細胞への Ca^{2+} 流入を抑制することにより、血管を拡張し、心筋虚血改善作用及び降圧作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 心筋虚血に対する作用

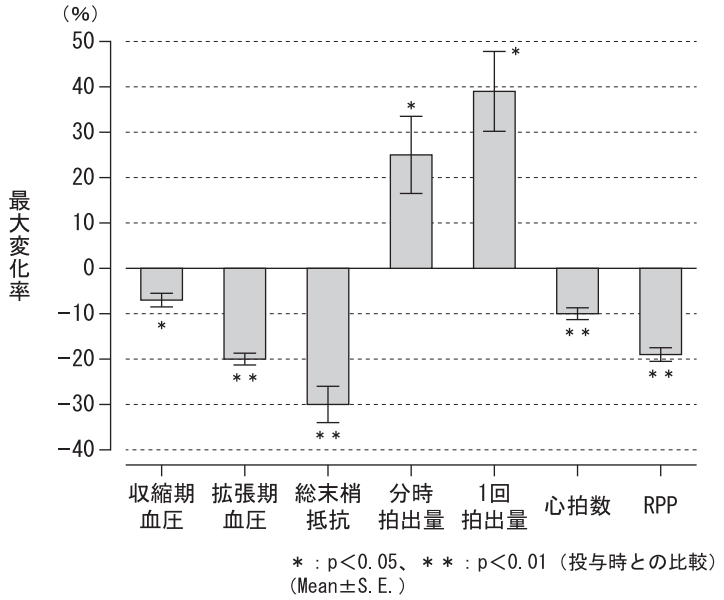
① 心筋の酸素需給バランス改善作用

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液量を有意に増加させた（イヌ）[12]。

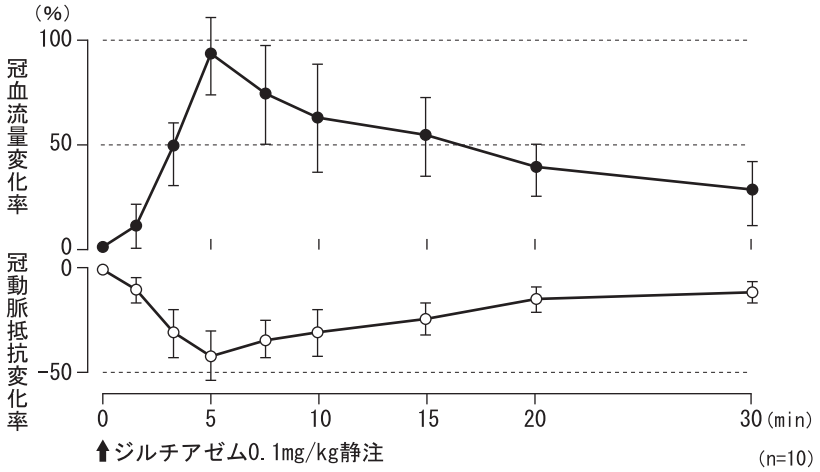


＊：p<0.05、＊＊：p<0.01（安静時との比較、repeated measurementの分散分析）
†：p<0.05、††：p<0.01（運動時との比較、repeated measurementの分散分析）
(Mean±S.D.)

b) 末梢動脈を拡張させることにより、末梢血管抵抗を減少させた。また、心拍数も減少させ、RPP（Rate Pressure Product）を減少させた（イヌ）[13]。



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）[14]。



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）[15〜18]。

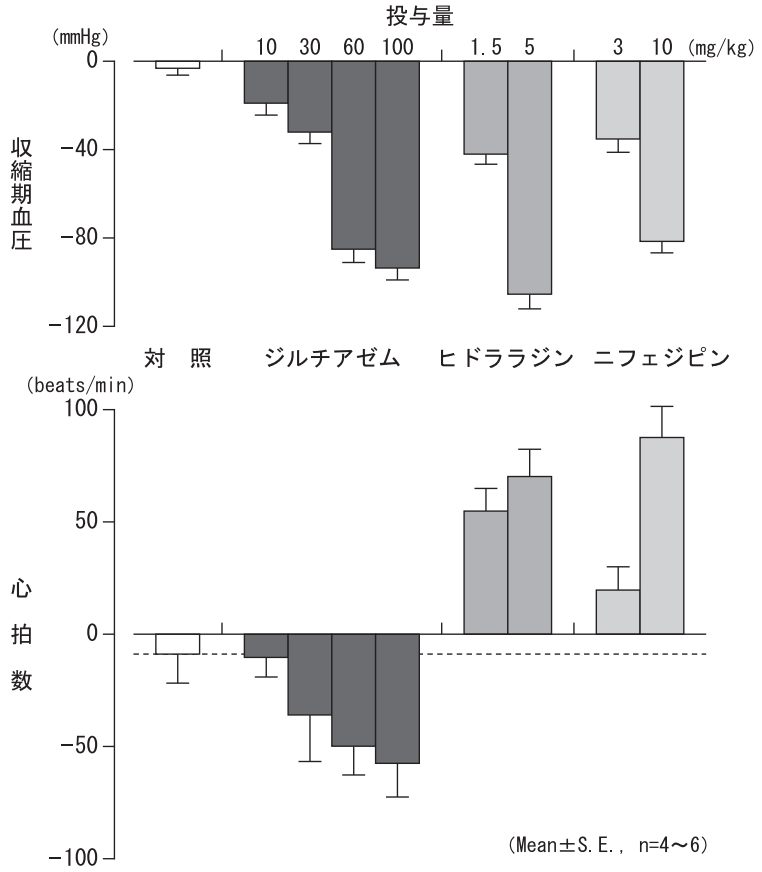
e) 冠動脈スパズムを抑制した（サル、ヒト）[19,20]。

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）[21]。

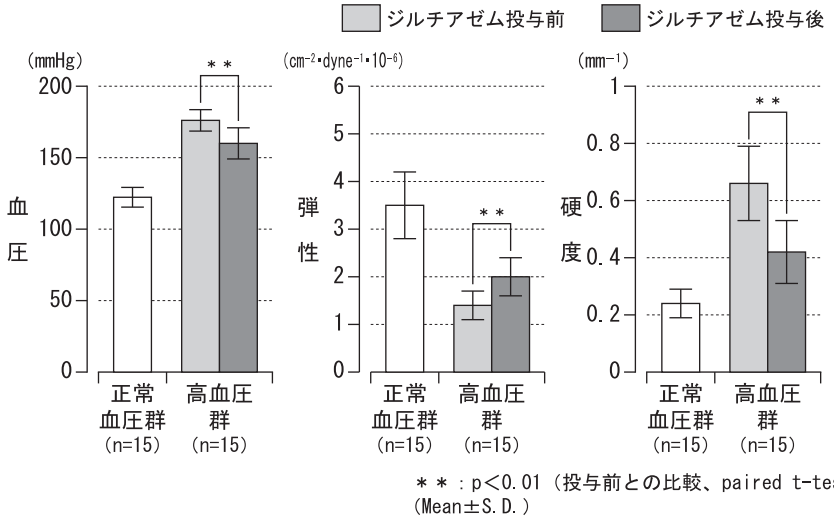
2) 血圧に対する作用

a) 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）[22]。



※経口投与1時間後の変化値を示す

b) 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※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[23]。



＊＊：p<0.01（投与前との比較、paired t-test）
(Mean±S.D.)

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又は用量は、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ー注射用を使用している。

c) 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）[24~26]、運動負荷による血圧の上昇を抑制した（ヒト）[27]。
d) 脳、腎の血液量を減少させず、血圧を低下させた（イヌ、ヒト）[28~31]。
e) 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）[32]。

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、ヒスープルキンエ系伝導（HV）時間には影響しなかった（イヌ、ヒト）[13, 33, 34]。

(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

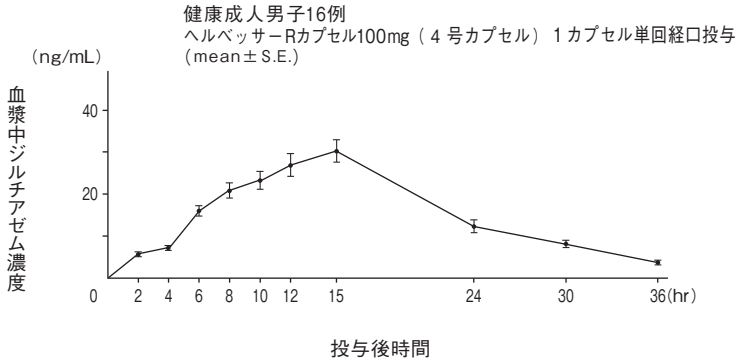
(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与

健康成人男子 16 名にヘルベッサー R カプセル 100mg を 1 カプセル（ジルチアゼム塩酸塩として 100mg）朝食の 30 分後に単回投与したとき、投与後約 14 時間で最高血漿中濃度（約 30ng/mL）に達し、以後約 7 時間の半減期で減少した[35]。

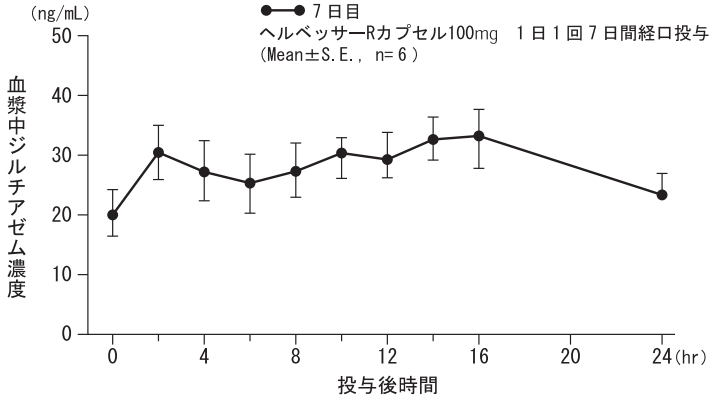


パラメータ	R カプセル 100mg
Cmax（ng/mL）	30.9±2.9
Tmax（hr）	13.6±0.7
AUC_{0-t}（ng･hr/mL）	548.3±45.7
$T_{1/2}$（hr）	7.3±0.6

（Mean±S.E., n=16）

2) 反復投与

健康成人男子 6 例にヘルベッサー R カプセル 100mg（ジルチアゼム塩酸塩として 100mg）を 1 日 1 回 1 カプセル 7 日間経口投与したとき、3 日目以降定常状態に達し、7 日目における血漿中濃度は約 30ng/mL であった[1]。



	1日目	7日目
Cmax（ng/mL）	23.0±3.5	35.9±4.9
Tmax（hr）	15.3±2.0	9.0±2.6
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）	389.5±57.5	681.0±99.6

（Mean±S.E., n=6）

処方変更前の製剤による成績注)

注）現行品（小型化カプセル）は処方変更前の製剤と生物学的同等性が確認されている[35]。

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

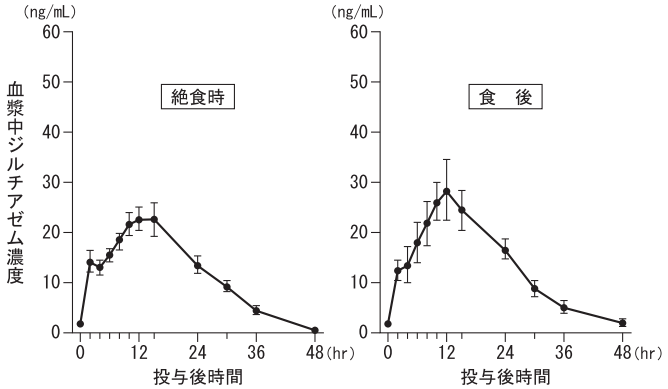
食事の影響：

現行品での成績は該当資料なし

＜参考＞

処方変更前の製剤による成績注)

6名の健康男性に絶食時あるいは食後にヘルベッサーRカプセルを投与し、ジルチアゼムとその代謝物のAUC、Cmax、Tmaxおよび尿中排泄量は絶食、摂食の両条件下ではほぼ同程度の値を示したことより、ヘルベッサーRカプセルは食事の影響をほとんど受けないことが確認された[2]。



ヘルベッサーRカプセル100mg経口投与時の平均血漿中ジルチアゼム濃度
（Mean±S.E., n=6）

ヘルベッサーカプセル経口投与（絶食時および食後投与）のバイオアビリティーパラメータ

	絶食時投与	食後投与
Cmax（ng/mL）	23.9±3.0	30.8±5.8
Tmax（hr）	12.7±0.8	13.8±2.2
AUC_{0-48}（ng･hr/mL）	544.6±56.8	605.9±77.8
$T_{1/2}$（hr）	8.6±0.8	7.3±0.5

（Mean±S.E., n=6）

注）現行品（小型化カプセル）は処方変更前の製剤と生物学的同等性が確認されている[35]。

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ー錠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[36]。

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

	服薬条件	Cmax (ng/mL)	AUCt (ng･hr/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (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$t_{1/2}$において有意差がみられたものの、その他のパラメーター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[37]。

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)	$t_{1/2}$ (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：

該当資料なし

(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）[38]

(5) 分布容積：

160.9±82.3L（10mg 静注時、患者 8 例）[38]

(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

該当資料なし

＜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 ^{14}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[39]。

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

^{14}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[40]。

(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（ヘルベッサー錠として）1 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[41]。

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

1日1回100mgを経口投与する。効果不十分な場合には、1日1回200mgまで増量することができる。

＜参考＞動物でのデータ

SD系ラットに^{14}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[42]。

(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：

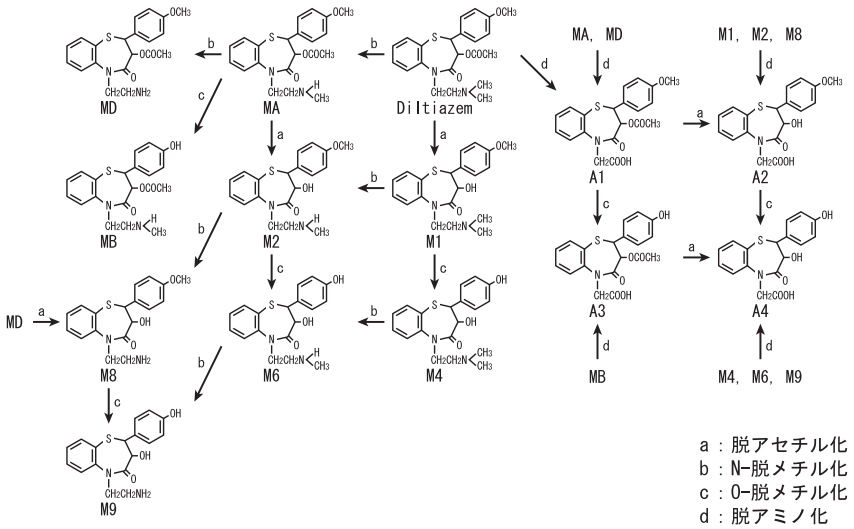
約60～75%（血漿中濃度約180～540ng/mL、ヒト、*in vitro*）[43]

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[44]。

ジルチアゼムの推定代謝経路（ヒト）[44, 45]



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）[44, 46]。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率：

本剤は主として代謝酵素チトクローム P4503A4（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 [46]。

(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 [45]。

健常成人男子 6 例にヘルベッサー R カプセル 100mg を 1 カプセル（ジルチアゼム塩酸塩として 100mg）単回経口投与したのち、血漿及び尿中の代謝物（MA、M1、A1、A2、A3、A4）を UV–HPLC 法にて測定した結果、血漿中における代謝物はいずれもジルチアゼムより低く、最も高い血漿中濃度を示した MA でジルチアゼムの約 1/3 であり、次に A2 で約 1/4、M1 で約 1/7 であった。なお、A1、A3、A4 は検出限界の 5ng/mL 以下であった。一方、尿中には測定した 6 種の代謝物のすべてが検出された。尿中排泄量は MA が最も多く、次いでジルチアゼム、A2 の順であり、M1、A1、A3、A4 はこれより低くほぼ同程度であった。投与量に対する排泄量はジルチアゼムで約 1.5%、MA で約 3%、M1 で約 0.15%、A2 で約 1%であった。血漿中で検出できなかった A1、A3、A4 は投与量の約 0.2%の排泄量を示した [2]。

7. 排泄

排泄部位及び経路

尿中及び糞中に排泄される [47]。

排泄率

該当資料なし

＜参考＞外国人でのデータ

健康成人に ^{14}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 [47]。

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 [48]。

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、イバブラジン塩酸塩、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[49]。

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

(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」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（スンベプラ） 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。
イバブラジン塩酸塩（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（ジャクスタピッド） [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（ビ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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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。	
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。	
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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
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（パ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シ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、γ-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　本剤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）は一般的には本剤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、あるいは本剤投与中止後、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シング処置も考慮する。
本剤の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、本剤投与の対象患者は、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[b)]
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、一時的ペーシ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。

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

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。厳重な眼科的管理、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。

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ロン換算で、0.5～0.7mg/kg/日から開始し、症状に応じて適宜漸減する。

③ 紅皮症（剥脱性皮膚炎）

初期症状：

葉状～粃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。

11.1.4 肝機能障害、黄疸 [g)]

初期症状：

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。

(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、こむらがえり
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇	黄疸	ALP 上昇、LDH 上昇、γ-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

	承認時までの調査	使用成績調査累計	総計
調査施設数	348	403	718
調査症例数	503	3,074	3,577
副作用発現症例数	25	49	74
副作用発現件数	30	57	87
副作用発現症例率（%）	4.97	1.59	2.07

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査累計	総計
	発現症例（件数）率（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	2（0.40）	9（0.29）	11（0.31）
発疹	2（0.40）	6（0.20）	8（0.22）
膨疹	0	1（0.03）	1（0.03）
そう痒	0	3（0.10）	3（0.08）
中枢・末梢神経系障害	6（1.19）	13（0.42）	19（0.53）
頭痛	5（0.99）	8（0.26）	13（0.36）
頭のもやもや感	1（0.20）	0	1（0.03）
めまい・ふらつき	1（0.20）	3（0.10）	4（0.11）
頭重（感）	0	1（0.03）	1（0.03）
頭部圧迫感	0	1（0.03）	1（0.03）
こむらがえり	0	1（0.03）	1（0.03）
消化管障害	8（1.59）	13（0.42）	21（0.59）
便秘	3（0.60）	3（0.10）	6（0.17）
胃部不快感	2（0.40）	1（0.03）	3（0.08）
腹痛	1（0.20）	2（0.07）	3（0.08）
胸やけ	1（0.20）	0	1（0.03）
口渇	1（0.20）	0	1（0.03）
嘔気	0	6（0.20）	6（0.17）
食欲不振	0	1（0.03）	1（0.03）
口唇浮腫	0	1（0.03）	1（0.03）
心拍数・心リズム障害	6（1.19）	8（0.26）	14（0.39）
徐脈	3（0.60）	5（0.16）	8（0.22）
房室ブロック	2（0.40）	1（0.03）	3（0.08）
動悸	1（0.20）	1（0.03）	2（0.06）
洞停止	0	1（0.03）	1（0.03）

副作用の種類	承認時までの調査	使用成績調査累計	総計
	発現症例（件数）率（%）		
一般的全身障害	5（0.99）	7（0.23）	12（0.34）
顔面潮紅	2（0.40）	2（0.07）	4（0.11）
倦怠感	1（0.20）	2（0.07）	3（0.08）
足の熱感	1（0.20）	0	1（0.03）
下腿浮腫	1（0.20）	0	1（0.03）
胸部不快感	1（0.20）	0	1（0.03）
下肢圧迫感	0	1（0.03）	1（0.03）
不快感	0	2（0.07）	2（0.06）
手指腫脹感	0	1（0.03）	1（0.03）
視覚障害	1（0.20）	0	1（0.03）
眼の充血	1（0.20）	0	1（0.03）
精神障害	0	2（0.07）	2（0.06）
眠気	0	1（0.03）	1（0.03）
不眠	0	1（0.03）	1（0.03）
代謝・栄養障害	0	1（0.03）	1（0.03）
低カリウム血症	0	1（0.03）	1（0.03）

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。（剤形は本剤と異なる）

●事例①[50]（外国人データ）

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[51]（外国人データ）

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[52)]
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%塩化カルシウム水和物 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 30μg/kg/分、イソプレナリン 0.03～0.06μg/kg/分点滴静注
血圧 94/42mgHg
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 カプセルを開けず、また、かみ砕かずに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 日付日薬連発第 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　徐放性が損なわれるおそれがある。

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

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」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_{50}）が認められた[53]。
		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[53]。
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[53]。
		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[54]。 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[55]。
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[56, 57]。
	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[55]。
	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[55]。
	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[53, 57]。
	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[58]。

(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_{50} 値（mg/kg）[53]

投与経路 / 動物	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 [59, 60]

(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 [61~63]。

(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 [64]。

(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 [65]。

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 [66]。

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 [66]。

(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 [67]。

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[注)]

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

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

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
ヘルベッサー R カプセル 100mg	2006 年 2 月 7 日	21800AMX10279000	2006 年 6 月 9 日	1991 年 11 月 13 日
ヘルベッサー R100 （旧販売名）	1991 年 3 月 29 日	20300AMZ00242000	1991 年 8 月 23 日	
ヘルベッサー R カプセル 200mg	2006 年 2 月 7 日	21800AMX10280000	2006 年 6 月 9 日	1991 年 11 月 13 日
ヘルベッサー R200 （旧販売名）	1991 年 3 月 29 日	20300AMZ00243000	1991 年 8 月 23 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1998 年 3 月 12 日

内容：薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

1991 年 3 月 29 日～1995 年 3 月 28 日（終了）

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
ヘルベッサー R カプセル 100mg	2171006N1105	2171006N1105	103075401	620003619
ヘルベッサー R カプセル 200mg	2171006N2039	2171006N2039	103080801	620003620

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸⅠ．文献

1．引用文献

1) 甲斐沼正, 他：臨牀と研究. 1987；64（12）：4003-4013
2) 甲斐沼正, 他：臨床医薬. 1989；5（Suppl. 2）：3-17
3) 甲斐沼正, 他：臨床医薬. 1989；5（Suppl. 2）：19-41
4) 荒川規矩男, 他：臨床医薬. 1989；5（Suppl. 2）：171-197
5) 新谷博一, 他：臨床医薬. 1989；5（11）：2401-2433
6) 尾前照雄, 他：臨床医薬. 1989；5（Suppl. 2）：63-80
7) 新谷博一, 他：臨床医薬. 1989；5（Suppl. 2）：233-254
8) 神原啓文, 他：臨床医薬. 1989；5（Suppl. 2）：199-213
9) 金澤知博, 他：循環器科. 1989；26（3）：327-344
10) 吉永　馨, 他：臨床医薬. 1989；5（Suppl. 2）：99-115
11) 金澤知博, 他：臨床医薬. 1989；5（Suppl. 2）：255-264
12) Matsuzaki M, et al.：Circulation. 1984；69（4）：801-814（PMID：6697464）
13) 長尾　拓, 他：日本薬理学雑誌. 1981；77：195-203
14) Yabe Y, et al.：Jpn Heart J. 1979；20（1）：83-93（PMID：449045）
15) Sato M, et al.：Arzneimittelforschung. 1971；21（9）：1338-1343（PMID：5171789）
16) Imai S, et al.：Jpn Heart J. 1977；18（1）：92-101（PMID：403308）
17) Nagao T, et al.：Jpn J Pharmacol. 1975；25（3）：281-288（PMID：810610）
18) Nakamura M, et al.：Chest. 1980；78（1 Suppl.）：205-209
19) Taira N, et al.：Circ Res. 1983；52（2 Pt 2）：40-46
20) 泰江弘文, 他：臨床科学. 1985；21：597-604
21) Zamanis A, et al.：J Mol Cell Cardiol. 1982；14（1）：53-62（PMID：7062347）
22) Nagao T, et al.：Am J Cardiol. 1985；56：56-61
23) Stefanadis C, et al.：Circulation 1997；96（6）：1853-1858（PMID：9323072）
24) 佐藤匡徳, 他：日本薬理学雑誌. 1979；75：99-106
25) 山口　勲, 他：日本薬理学雑誌. 1979；75：191-199
26) Aoki K, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1983；25（4）：475-480（PMID：6360693）
27) Yamakado T, et al.：Am J Cardiol. 1983；52（8）：1023-1027（PMID：6637817）
28) Murata S, et al.：Jpn J Pharmacol. 1982；32（6）：1033-1040（PMID：7161959）
29) Yamaguchi I, et al.：Jpn J Pharmacol. 1974；24（4）：511-522（PMID：4376184）
30) 栗山良紘, 他：脈管学. 1987；27：89-92
31) 長木淳一郎, 他：脈管学. 1986；26：1297-1303
32) 成田　寛, 他：日本薬理学雑誌. 1985；86：165-174
33) 中谷晴昭, 他：日本薬理学雑誌. 1980；76：697-707
34) Kawai C, et al.：Circulation. 1981；63（5）：1035-1042（PMID：7471362）
35) 甲斐沼正, 他：臨床医薬. 1996；12（9）：1795-1807
36) 甲斐沼正, 他：臨床医薬. 1996；12（5）：829-839
37) Sigusch H, et al.：Pharmazie 1994；49（9）：675-679（PMID：7972311）
38) 江藤　晃, 他：基礎と臨床. 1980；14（10）：3082-3088
39) 田辺三菱製薬（株）：ラット消化管における ^{14}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) 田辺三菱製薬（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) Bursztyn M, et al. : Arch Intern Med. 1986 ; 146（2）: 397-397（PMID : 3947200）
50) Christensen C, et al. : Ugeskr Læger. 1986 ; 148（45）: 2929-2929（PMID : 3787843）
51) Rey JL, et al. : Presse Med. 1983 ; 12（30）: 1873-1874（PMID : 6225087）
52) 山口　修, 他：ICU と CCU. 1986 ; 10 : 95-98
53) Nagao T, et al. : Jpn J Pharmacol. 1972 ; 22（4）: 467-478（PMID : 4405112）
54) 鳥居幸雄, 他：基礎と臨床. 1983 ; 17 : 2137-2142
55) 辻　晋吾, 他：実験潰瘍. 1986 ; 13 : 180-182
56) 田辺三菱製薬（株）：CRD-401 のラット子宮に対する作用（社内資料）
57) 田辺三菱製薬（株）：Diltiazem の一般薬理作用（社内資料）
58) 田辺三菱製薬（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）
59) Fujita T, et al. : Pharmacometrics. 1974 ; 8（6）: 757-775
60) 田辺三菱製薬（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）
61) 田辺三菱製薬（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）
62) 田辺三菱製薬（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）
63) 田辺三菱製薬（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）
64) 田辺三菱製薬（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 ヵ月）試験」-報告書の概要-（社内資料）
65) 田辺三菱製薬（株）：ジルチアゼムのラットの受（授）精能および生殖能力に対する影響－F_1 の成熟まで－（最終報告）（社内資料）
66) 有行史男, 他：基礎と臨床. 1974 ; 8 : 3401-3416
67) 田辺三菱製薬（株）：塩酸ジルチアゼム（ヘルベッサー）の抗原性実験（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. 2003 ; 15 : 116-117
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) 荒田次郎, 他編：標準皮膚科学 第 7 版，医学書院. 2004 ; 91-93
f) 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

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

ⅩⅡ．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。

4. 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）
6. 用法及び用量
〈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 日 1 回 100mg を経口投与する。
効果不十分な場合には、1 日 1 回 200mg 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 日 1 回 100～200mg を経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

米国における発売状況

販売名	CARDIZEM*1	CARDIZEM CD*2	CARDIZEM LA*3
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

*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*1	Tildiem LA*2
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	成人： 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。 高齢者及び肝機能又は腎機能障害を有する患者： （狭心症） 心拍数が 50bpm を下回る場合、増量しないこと。 Tildiem 60mg 1 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。 （高血圧症） 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。	成人： 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。 高齢者及び肝機能又は腎機能障害を有する患者： 心拍数が 50bpm を下回る場合、増量しないこと。 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。

*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	PRECAUTIONS Pregnancy 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. Nursing Mothers 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.
英国の SPC*2	4. Clinical particulars 4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy 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. Breast feeding As this drug is excreted in breast milk, breast feeding whilst taking diltiazem is contraindicated.

*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/smpc〉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.

(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	PRECAUTION Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国の SPC*2	4. CLINICAL PARTICULARS 4.2 Posology and method of administration 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/smpc〉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) 粉砕：

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