

## Ca拮抗剤

処方箋医薬品(注意-医師等の  
処方箋により使用すること)

\***ジルチアゼム塩酸塩錠30mg「日新」**

\***ジルチアゼム塩酸塩錠60mg「日新」**

Diltiazem Hydrochloride Tablets 30mg・60mg “NISSIN”

貯法: 室温保存

使用期限: 3年(容器又は外箱に記載)

(ジルチアゼム塩酸塩製剤)

	30mg	60mg
*承認番号	22600AMX00611	22600AMX00826
*薬価収載	2014年12月	
*販売開始	2015年1月	

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

### \*【組成・性状】

販売名	ジルチアゼム塩酸塩錠 30mg「日新」	ジルチアゼム塩酸塩錠 60mg「日新」
有効成分・含量 (1錠中)	日本薬局方 ジルチアゼム塩酸塩30mg	日本薬局方 ジルチアゼム塩酸塩60mg
添加物	乳糖水和物、硬化油、メチルアクリレート・メタクリル酸コポリマー、マクロゴール6000、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、硬化油、ヒプロメロースフタル酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク
性状	白色の徐放性錠	
外形		
大きさ	錠径: 8.0mm 錠厚: 3.6mm 重量: 190mg	錠径: 8.0mm 錠厚: 3.6mm 重量: 185mg
識別コード	NS 288	NS 289

### 【効能・効果】

- 狭心症、異型狭心症
- 本態性高血圧症(軽症~中等症)

### 【用法・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。

### 【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 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) 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〔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。〕
  - (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。〕
  - (4) 重篤な肝・腎機能障害のある患者〔薬物の代謝、排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。〕

### 2. 重要な基本的注意

- (1) カルシウム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。
- (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。
- (3) 他の抗不整脈薬(リン酸ジソピラミド)でテルフェナジンとの併用によりQT延長、心室性不整脈を起こしたとの報告がある。

### 3. 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。

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)	降圧作用が増強することがある。 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)		
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。
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。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	
** アビキサバン	アビ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。	
ピノレルビン酒石酸塩	ピ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。	

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
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。	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。
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。
麻酔剤 (イソフルラン、エンフルラン、ハロタン等)	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。	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。
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。

#### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### (1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) 完全房室ブロック、高度徐脈 (初期症状: 徐脈、めまい、ふらつき等) 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メーカー等の適切な処置を行うこと。
- 2) うっ血性心不全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、強心剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 3) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、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。
- 4) AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTPの上昇を伴う肝機能障害や黄疸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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用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。

	頻度不明
循環器	徐脈、房室ブロック、顔面潮紅、めまい、洞停止、 血圧低下、動悸、胸痛、浮腫、洞房ブロック
精神神経系	倦怠感、頭痛、頭重感、こむらがえり、脱力感、眠 気、不眠、パーキンソン様症状
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、黄疸、Al-P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、食欲不振、嘔気、 軟便、下痢、口渇
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

5. 高齢者への投与

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ことから、高齢者に使用する場合は、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

(1) 症状

過量投与により、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。しかし、このような症状は副作用としても報告されている。

(2) 処置

過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。

1) 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スングを適用すること。

2) 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。

9. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時: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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

(2) 服用時:かまわずに服用すること。[徐放性が損なわれるおそれがある。]

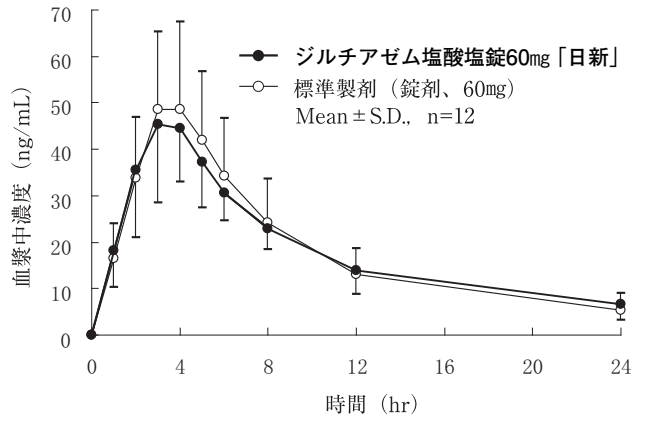
【薬物動態】

\* 1. 生物学的同等性試験<sup>1)</sup>

ジルチアゼム塩酸塩錠60mg「日新」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ジルチアゼム塩酸塩として60mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ジルチアゼム塩酸塩錠60mg「日新」	444.66 ± 96.46	49.77 ± 15.41	3.33 ± 0.49	7.55 ± 2.01
標準製剤 (錠剤、60mg)	451.09 ± 148.64	51.38 ± 18.87	3.67 ± 0.65	6.39 ± 1.11

(Mean ± S.D., n=12)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

\* 2. 溶出挙動<sup>1) 2)</sup>

ジルチアゼム塩酸塩錠30mg「日新」及びジルチアゼム塩酸塩錠60mg「日新」は、それぞれ日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたジルチアゼム塩酸塩30mg徐放錠又はジルチアゼム塩酸塩60mg徐放錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】<sup>3) 4) 5)</sup>

- Diltiazem投与により正常血圧ラットでは、血圧は用量依存的に低下を示し、自然発症高血圧ラット、腎性高血圧ラットにおいても降圧作用が認められた。
- Diltiazem静脈内投与(10~300  $\mu$ g/kg)及び経口1回投与(3~100mg)においてDOCA/saline高血圧ラットは、片腎摘出及び正常ラットに比し、5~10倍強い降圧作用を示した。
- ジルチアゼム塩酸塩は非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬である。膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬と比較すると、心収縮力や心拍数に対する抑制作用が強い。

【有効成分に関する理化学的知見】

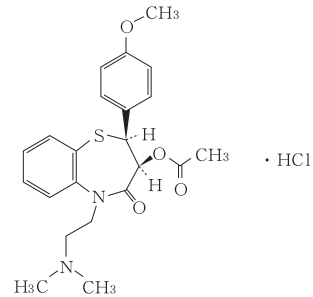
一般名: ジルチアゼム塩酸塩 (Diltiazem Hydrochloride)

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

分子式: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · HCl

分子量: 450.98

構造式:



性状: 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。ギ酸に極めて溶けやすく、水、メタノール又はクロロホルムに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、無水酢酸又はエタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点: 210~215℃(分解)

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

## 【取扱い上の注意】

### \*安定性試験<sup>6)</sup>

ジルチアゼム塩酸塩錠30mg「日新」は、最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、室温保存において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度60%、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における3年間の安定性が確認された。

ジルチアゼム塩酸塩錠60mg「日新」は、最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、室温保存において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験（室温保存、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における3年間の安定性が確認された。

### \*【包装】

ジルチアゼム塩酸塩錠30mg「日新」  
(PTP包装) 100錠  
ジルチアゼム塩酸塩錠60mg「日新」  
(PTP包装) 100錠 1000錠  
(バラ包装) 1000錠

## 【主要文献】

- 1) 日新製薬株式会社 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 2) 日新製薬株式会社 社内資料：溶出試験に関する資料
- 3) 佐藤匡徳他：日本薬理学雑誌 75 99 (1979)
- 4) 山口 勲他：日本薬理学雑誌 75 191 (1979)
- 5) 第十六改正日本薬局方解説書, C-2092, 廣川書店 (2011)
- 6) 日新製薬株式会社 社内資料：安定性に関する資料

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。  
日新製薬株式会社 安全管理部  
〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号  
TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419  
E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

製造販売元

 **日新製薬株式会社**

山形県天童市清池東二丁目3番1号