

**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  
ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg 「日医工」  
ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg 「日医工」  
Diltiazem Hydrochloride Sustained-release Capsules

剤形	硬カプセル剤（徐放製剤）		
製剤の規制区分	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		
規格・含量	100mg：1 カプセル中ジルチアゼム塩酸塩 100mg 含有 200mg：1 カプセル中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		100mg	200mg
	製造販売承認	2012 年 7 月 12 日	2012 年 7 月 12 日
	薬価基準収載	2012 年 12 月 14 日	2012 年 12 月 14 日
	販売開始	1997 年 7 月 11 日	2010 年 11 月 19 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>		

本 IF は 2024 年 2 月改訂（第 1 版）の添付文書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。

# 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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>14</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	14
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	14
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>15</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	16
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	17
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	4. 吸収.....	17
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	17
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	17
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	17
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	18
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	18
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. その他.....	18
1. 物理化学的性質.....	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>19</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	19
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	19
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	19
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	19
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	19
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	21
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	22
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	27
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	10	10. 過量投与.....	28
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	10	11. 適用上の注意.....	28
9. 溶出性.....	10	12. その他の注意.....	29
10. 容器・包装.....	12	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>30</b>
11. 別途提供される資材類.....	12	1. 薬理試験.....	30
12. その他.....	12	2. 毒性試験.....	30
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>13</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>31</b>
1. 効能又は効果.....	13	1. 規制区分.....	31
2. 効能又は効果に関連する注意.....	13	2. 有効期間.....	31
3. 用法及び用量.....	13	3. 包装状態での貯法.....	31
4. 用法及び用量に関連する注意.....	13	4. 取扱い上の注意点.....	31
5. 臨床成績.....	13	5. 患者向け資材.....	31

## 略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	31
7.	国際誕生年月日 .....	31
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.....	31
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.....	31
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	32
11.	再審査期間 .....	32
12.	投薬期間制限に関する情報.....	32
13.	各種コード .....	32
14.	保険給付上の注意 .....	32
<b>X I.</b>	<b>文献</b> .....	<b>33</b>
1.	引用文献 .....	33
2.	その他の参考文献.....	33
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b> .....	<b>34</b>
1.	主な外国での発売状況.....	34
2.	海外における臨床支援情報 .....	35
<b>X III.</b>	<b>備考</b> .....	<b>36</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	36
2.	その他の関連資料.....	37

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
Tmax	最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
S.D.	標準偏差

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、ジルチアゼム塩酸塩を有効成分とする持続性 Ca 拮抗剤である。

ジルチアゼム塩酸塩製剤の「コロヘルサーR100 (100mg)」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1997年3月14日に承認を取得し、1997年7月11日に販売を開始した。(薬発第698号(昭和55年5月30日)に基づき承認申請)

再評価(品質再評価)の結果、2003年2月21日、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評価結果を得た。

又、規格揃えとして「コロヘルサーRカプセル200mg」の開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2010年7月15日に承認を取得、2010年11月19日から販売した。(薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき承認申請)

医療事故防止のため、以下の販売名変更を行った。

承認年月日	販売名	旧販売名
2009年 7月1日	コロヘルサーRカプセル100mg	コロヘルサーR100
2012年 7月12日	ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル100mg「日医工」 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル200mg「日医工」	コロヘルサーRカプセル100mg コロヘルサーRカプセル200mg

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ジルチアゼム塩酸塩を有効成分とする持続性 Ca 拮抗剤である。
- (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、黄疸が報告されている。(「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) PTPシートは、ピッチコントロールを行い1カプセルごとに成分名、含量を表示した。

### 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	

**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

ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg 「日医工」

ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg 「日医工」

#### (2) 洋名

Diltiazem Hydrochloride Sustained-release Capsules

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 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)

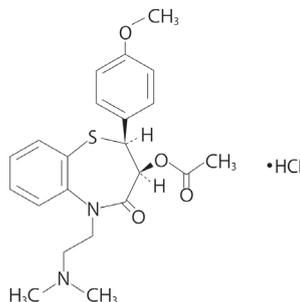
Diltiazem (INN)

#### (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

化学構造式：



### 4. 分子式及び分子量

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

### 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 (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

### 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

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。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：210～215℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

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

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

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### (1) 確認試験法

###### 1) 呈色反応

本品を塩酸試液に溶かし、チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルト（Ⅱ）試液及びクロロホルムを加えて放置するとき、クロロホルム層は青色を呈する。

###### 2) 酸素フラスコ燃焼法

酸素フラスコ燃焼法により得た検液は、硫酸塩の定性反応（1）を呈する。

###### 3) 紫外可視吸光度測定法

本品を塩酸試液に溶かした液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

###### 4) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により測定するとき、本品のスペクトルは、波数  $1741\text{cm}^{-1}$ 、 $1678\text{cm}^{-1}$ 、 $1252\text{cm}^{-1}$  及び  $1025\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

###### 5) 定性反応

本品の水溶液は、塩化物の定性反応（2）を呈する。

##### (2) 定量法

###### 電位差滴定法

本品をギ酸に溶かし、無水酢酸を加え、過塩素酸で滴定する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

硬カプセル剤（徐放製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジルチアゼム塩酸塩徐放 カプセル 100mg 「日医工」	ジルチアゼム塩酸塩徐放 カプセル 200mg 「日医工」
剤形	硬カプセル剤	
色調・性状	キャップ：白色 ボディ：白色 内容物：白色～微黄白色の顆粒	キャップ：赤色 ボディ：白色 内容物：白色～帯黄白色の粒
外形		
大きさ	4号カプセル	1号カプセル
本体コード	Ⓝ275/R100	Ⓝ276/R200
包装コード	Ⓝ275	Ⓝ276

#### (3) 識別コード

（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

#### (4) 製剤の物性

（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

#### (5) その他

該当しない

### 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	ジルチアゼム塩酸塩徐放 カプセル 100mg 「日医工」	ジルチアゼム塩酸塩徐放 カプセル 200mg 「日医工」
有効成分	1カプセル中 ジルチアゼム塩酸塩 100mg	1カプセル中 ジルチアゼム塩酸塩 200mg
添加剤	ポビドン、パラフィン、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、タルク カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン	精製白糖球状顆粒、軽質無水ケイ酸、ポビドン、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸コポリマーS、エチルセルロース、クエン酸トリエチル、ステアリン酸カルシウム、タルク カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、赤色3号、黄色5号

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 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

該当資料なし

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

(1) 加速試験

試験実施期間：1995/5/8～1995/11/13

◇ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：PTP包装]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状 ＜白色の硬カプセル剤＞	DZV100A DZV100B DZV100C	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (呈色反応、紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィー)	DZV100A DZV100B DZV100C	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=18 ＜2時間：5～30%＞	DZV100A DZV100B DZV100C	18.0～24.9 18.1～24.7 19.5～24.7	17.8～22.0 22.3～27.5 20.0～24.2	20.2～21.2 19.6～26.6 21.1～28.8	18.6～24.9 20.5～23.5 19.1～22.5
溶出性 (%) n=18 ＜6時間：25～65%＞	DZV100A DZV100B DZV100C	49.2～60.0 36.9～47.3 40.3～53.0	51.0～59.0 45.7～57.1 43.0～51.0	49.4～55.8 47.9～56.0 44.3～56.0	46.1～61.1 44.0～50.9 43.1～52.4
溶出性 (%) n=18 ＜16時間：80%以上＞	DZV100A DZV100B DZV100C	84.2～99.2 90.7～98.5 84.3～95.8	96.3～99.0 92.1～102.3 91.3～99.1	95.5～101.2 97.1～100.0 89.7～98.9	92.2～103.4 95.1～98.3 90.4～96.2
含量 (%) * n=3 ＜94.0～106.0%＞	DZV100A DZV100B DZV100C	103.2～104.7 99.8～102.2 100.0～101.9	103.7～104.0 100.6～101.1 99.3～101.7	102.3～104.9 100.4～101.9 101.5	102.5～105.2 100.7～102.5 100.1～101.4

※：表示量に対する含有率 (%)

試験実施期間：1995/5/8～1995/11/13

◇ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：バラ包装]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状 ＜白色の硬カプセル剤＞	DZV100A DZV100B DZV100C	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (呈色反応、紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィー)	DZV100A DZV100B DZV100C	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=18 ＜2時間：5～30%＞	DZV100A DZV100B DZV100C	21.2～22.7 18.9～25.9 22.0～25.1	20.3～25.3 19.8～26.3 21.1～28.6	19.8～23.9 19.3～23.2 21.6～23.7	16.2～22.7 19.1～21.7 18.8～24.9
溶出性 (%) n=18 ＜6時間：25～65%＞	DZV100A DZV100B DZV100C	53.9～63.5 43.0～49.2 49.6～56.8	51.9～63.4 47.5～52.5 47.6～56.2	49.9～61.8 43.5～50.2 39.5～55.0	50.8～58.8 36.9～47.6 44.6～54.5
溶出性 (%) n=18 ＜16時間：80%以上＞	DZV100A DZV100B DZV100C	92.9～103.3 91.2～96.7 91.5～98.3	94.9～102.9 96.5～100.0 91.0～100.7	91.0～104.0 94.6～100.6 88.7～99.6	94.1～103.9 92.4～97.0 92.4～97.3
含量 (%) * n=3 ＜94.0～106.0%＞	DZV100A DZV100B DZV100C	103.8～104.5 100.8～101.9 100.2～101.2	102.7～104.2 100.7～103.7 100.2～100.6	103.3～103.6 101.0～102.2 100.4～101.5	103.0～103.9 101.3～101.9 99.4～101.1

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg「日医工」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：PTP包装]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 ＜赤色/白色の硬カプセル剤＞	593K1S0101 593K1S0102 593K1S0103	適合	適合	適合	適合
確認試験 (呈色反応、薄層クロマトグラ フィー、旋光度)	593K1S0101 593K1S0102 593K1S0103	適合	—	—	適合
純度試験 (類縁物質)	593K1S0101 593K1S0102 593K1S0103	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験 (含量均一性) (%) ＜15%以下＞	593K1S0101 593K1S0102 593K1S0103	3.6～4.3 2.6～3.4 2.9～3.6	—	—	3.4～4.7 2.6～4.3 3.1～3.8
溶出性 (%) ＜2 時間：5～30%＞	593K1S0101 593K1S0102 593K1S0103	15.2～15.7 15.3～16.0 15.7～16.1	15.5～15.8 15.3～16.4 15.0～16.2	14.9～15.7 15.2～16.1 15.4～16.3	15.2～16.5 16.0～16.4 15.3～16.6
溶出性 (%) ＜6 時間：25～55%＞	593K1S0101 593K1S0102 593K1S0103	35.4～36.7 34.9～36.7 37.4～39.6	35.3～36.1 34.1～35.6 33.8～36.4	36.0～38.1 36.4～37.8 37.4～39.2	40.2～40.5 40.5～42.3 39.7～42.1
溶出性 (%) ＜24 時間：85%以上＞	593K1S0101 593K1S0102 593K1S0103	98.5～ 99.2 98.8～ 99.6 99.0～102.0	101.3～102.8 99.1～102.6 100.4～103.0	99.0～101.8 98.2～101.9 99.2～103.1	100.0～102.4 100.5～103.4 101.6～103.1
含量 (%) ※ ＜95.0～105.0%＞	593K1S0101 593K1S0102 593K1S0103	98.5～100.4 99.6～102.1 99.4～102.3	97.2～ 98.1 98.9～100.2 98.4～101.2	98.9～ 99.2 99.5～101.0 100.3～101.3	97.4～98.5 99.0～99.7 99.2～99.6

※：表示量に対する含有率 (%)

## (2) 無包装状態の安定性

試験実施期間：2018/12/5～2019/3/19

◇ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間				
			開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色の硬カプセル剤＞		D00800	白色の硬カプセル剤	白色の硬カプセル剤	白色の硬カプセル剤	白色の硬カプセル剤	白色の硬カプセル剤
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞		D00800	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6	＜2 時間、5～30%＞	D00800	14.3～28.0	17.3～25.1	17.4～26.1	10.7～27.4	11.2～24.1
	＜6 時間、25～55%＞		40.5～52.7	38.6～50.0	37.5～48.3	36.8～48.6	35.1～45.2
	＜24 時間、85%以上＞		91.5～100.5	88.3～99.8	90.1～96.8	89.8～96.4	95.0～101.0
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞		D00800	96.91～97.25	96.36～97.97	96.38～97.65	97.43～98.35	96.30～97.40

※1：総類縁物質：1.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間				
			開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10 ＜白色の硬カプセル剤＞		D00800	白色の硬カプセル剤	白色の硬カプセル剤	白色の硬カプセル剤	白色の硬カプセル剤	白色の硬カプセル剤
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞		D00800	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6	＜2 時間、5～30%＞	D00800	14.3～28.0	15.9～24.5	13.8～22.2	15.3～20.5	19.0～24.1
	＜6 時間、25～55%＞		40.5～52.7	39.7～49.5	38.6～48.3	37.0～44.9	38.3～46.2
	＜24 時間、85%以上＞		91.5～100.5	91.2～99.6	92.0～96.8	94.2～98.1	93.4～99.8
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞		D00800	96.91～97.25	96.21～97.10	97.38～97.88	96.80～97.61	97.49～98.01

※1：総類縁物質：1.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg「日医工」 無包装 曝光 [D65 光源 (約 1600Lx)、シャーレをラップで覆う]

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	総曝光量			
			開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 n=10 ＜白色の硬カプセル剤＞		D00800	白色の硬カプセル剤	白色の硬カプセル剤	白色の硬カプセル剤	白色の硬カプセル剤
純度試験 (HPLC) n=3 ＜※1＞		D00800	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6	＜2 時間、5～30%＞	D00800	14.3～28.0	14.0～24.7	16.3～28.5	15.7～27.1
	＜6 時間、25～55%＞		40.5～52.7	34.2～48.5	38.2～52.6	38.5～47.6
	＜24 時間、85%以上＞		91.5～100.5	79.9～96.5※3	89.4～99.9	87.9～96.7
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞		D00800	96.91～97.25	96.80～97.95	95.43～96.88	96.42～96.47

※1：総類縁物質：1.5%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%) ※3：10/12 個適合のため、規格に適合した。

試験報告日：2009/1/20

◇ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間		
			開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜赤色（キャップ）／白色（ボディ）の硬カプセル剤※1＞		593K1S0101	頭部赤色不透明、胴部白色不透明の硬カプセル剤※1	頭部赤色不透明、胴部白色不透明の硬カプセル剤※1	頭部赤色不透明、胴部白色不透明の硬カプセル剤※1
純度試験（HPLC） ＜※2＞		593K1S0101	適合	適合	適合
溶出性 （％）	＜2時間、5～30％＞	593K1S0101	14.7～15.7	14.5～17.0	14.0～14.8
	＜6時間、25～55％＞		35.0～37.3	33.9～38.5	36.5～40.7
	＜24時間、85％以上＞		96.3～99.0	100.1～104.2	99.6～103.3
含量（％）※3 ＜95.0～105.0％＞		593K1S0101	99.5	97.9	100.0

※1：内容物は白色の粒 ※2：総類縁物質：1.0%以下 ※3：表示量に対する含有率（％）

◇ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg「日医工」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	保存期間		
			開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜赤色（キャップ）／白色（ボディ）の硬カプセル剤※1＞		593K1S0101	頭部赤色不透明、胴部白色不透明の硬カプセル剤※1	頭部赤色不透明、胴部白色不透明の硬カプセル剤※1	頭部赤色不透明、胴部白色不透明の硬カプセル剤※1
純度試験（HPLC） ＜※2＞		593K1S0101	適合	適合	適合
溶出性 （％）	＜2時間、5～30％＞	593K1S0101	14.7～15.7	15.8～17.2	13.5～16.2
	＜6時間、25～55％＞		35.0～37.3	38.4～41.8	36.8～40.8
	＜24時間、85％以上＞		96.3～99.0	97.8～102.9	100.9～105.0
含量（％）※3 ＜95.0～105.0％＞		593K1S0101	99.5	98.9	100.5

※1：内容物は白色の粒 ※2：総類縁物質：1.0%以下 ※3：表示量に対する含有率（％）

◇ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg「日医工」 無包装 曝光 [1000Lx、気密容器]

試験項目 ＜規格＞		ロット 番号	総曝光量	
			開始時	1 ヶ月
性状 ＜赤色（キャップ）／白色（ボディ）の硬カプセル剤※1＞		593K1S0101	頭部赤色不透明、胴部白色不透明の硬カプセル剤※1	頭部赤色不透明、胴部白色不透明の硬カプセル剤※1
純度試験（HPLC） ＜※2＞		593K1S0101	適合	適合
溶出性 （％）	＜2時間、5～30％＞	593K1S0101	14.7～15.7	14.7～16.7
	＜6時間、25～55％＞		35.0～37.3	31.0～38.2
	＜24時間、85％以上＞		96.3～99.0	99.8～104.0
含量（％）※3 ＜95.0～105.0％＞		593K1S0101	99.5	96.7

※1：内容物は白色の粒 ※2：総類縁物質：1.0%以下 ※3：表示量に対する含有率（％）

## 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

### （1）溶出規格

ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg「日医工」及びジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg「日医工」は、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徐放カプセルの溶出規格に適合していることが確認されている。

（試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第2法により、50rpm で試験を行う）

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
100mg	2 時間	5～30%
	6 時間	25～55%
	24 時間	85%以上
200mg	2 時間	5～30%
	6 時間	25～55%
	24 時間	85%以上

### （2）溶出試験<sup>2)</sup>

<ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg「日医工」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 786 号）

試験条件

装置：日本薬局方溶出試験法 パドル法

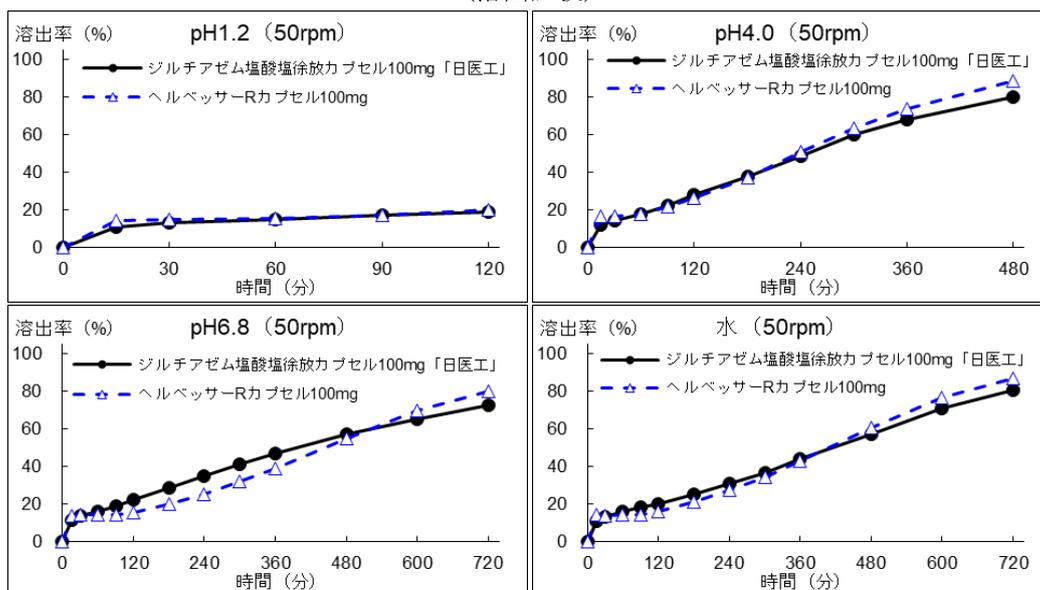
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準剤の平均溶出率が120分の時点において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH4.0（50rpm）では、標準剤の平均溶出率が30%、50%、80%付近の3時点において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準剤の平均溶出率が30%、50%、80%付近の3時点において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ 水（50rpm）では、標準剤の平均溶出率が30%、50%、80%付近の3時点において、本品の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準剤（ヘルベッサ-R カプセル 100mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出試験)



(n=6)

(3) 含量が異なる経口固形剤の生物学的同等試験<sup>3)</sup>

<ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg「日医工」>

ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg「日医工」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)に基づき、標準製剤(ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg「サワイ」と溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方溶出試験法 パドル法

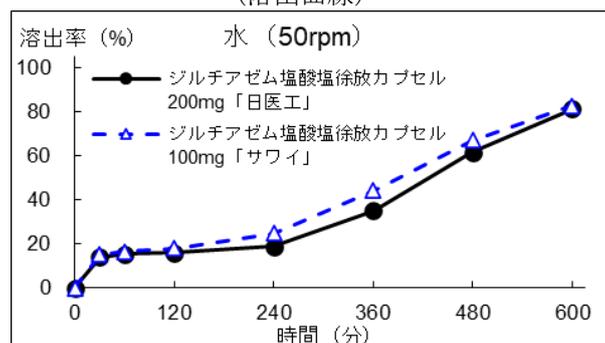
回転数及び試験液：50rpm (水)

[判定]

- 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が30%、50%、80%付近の時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。また、最終比較時点 (600分) における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

以上、ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg「日医工」の溶出挙動を標準製剤(ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg「サワイ」と比較した結果、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(溶出曲線)



(n=12)

## 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

該当しない

### (2) 包装

#### 〈ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg 「日医工」〉

100 カプセル [10 カプセル×10 ; PTP : 乾燥剤入り]

500 カプセル [10 カプセル×50 ; PTP : 乾燥剤入り]

500 カプセル [プラスチック袋 ; バラ]

#### 〈ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg 「日医工」〉

100 カプセル [10 カプセル×10 ; PTP : 乾燥剤入り]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

販売名	PTP 包装	バラ包装
ジルチアゼム塩酸塩 徐放カプセル 100mg「日医工」	PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネート フィルム 乾燥剤 : シリカゲル	袋 : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
ジルチアゼム塩酸塩 徐放カプセル 200mg「日医工」	PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー : アルミニウム箔	—

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当記載事項なし

## 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

該当資料なし

### 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

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

##### 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

#### (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

該当しない

## 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

持続性 Ca 拮抗剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ジルチアゼム塩酸塩は冠血管及び末梢血管等の血管平滑筋細胞への  $\text{Ca}^{2+}$ 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

##### 18.2 心筋虚血に対する作用

###### 18.2.1 心筋の酸素需給バランス改善作用

- 1) 太い冠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る（イヌ）<sup>4) -7)</sup>。
- 2) 冠動脈スパズムを抑制する（サル）<sup>8)</sup>。
- 3) 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>9)</sup>。

###### 18.2.2 心筋保護作用

心筋虚血時、細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$ 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広がりを縮小する（ラット）<sup>10)</sup>。

##### 18.3 血圧に対する作用

**18.3.1** 正常血圧にはほとんど影響せず、高い血圧を下げ（ラット、血圧正常者：男性、本態性高血圧症患者：男性及び女性）、運動負荷による血圧の上昇を抑制する（本態性高血圧症患者：男性及び女性）<sup>11) -18)</sup>。

**18.3.2** 脳、腎の血流量を減少させず、血圧を低下させる（イヌ、脳血管障害合併高血圧症患者：男性及び女性、高血圧症患者：男性及び女性）<sup>15) -18)</sup>。

**18.3.3** 血圧の低下とともに、心筋肥大、血管肥厚を抑制する（ラット）<sup>19)</sup>。

##### 18.4 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）時間を延長するが、ヒス-プルキンエ系伝導（HV）時間には影響しない（イヌ、二次孔型心房中隔欠損症患者、早期興奮症候群患者、発作性上室性頻拍患者、促進型心室固有調律患者）<sup>9)、20)、21)</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

##### 16.1.1 単回投与

健康成人男子 16 例にジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg を 1 カプセル単回経口投与したとき、投与後約 14 時間で最高血漿中濃度 (約 30ng/mL) に達し、半減期は約 7 時間であった<sup>2,2)</sup>。

##### 16.1.2 生物学的同等性試験

<ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg 「日医工」>

生物学的同等性試験に関する試験基準 (昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号)

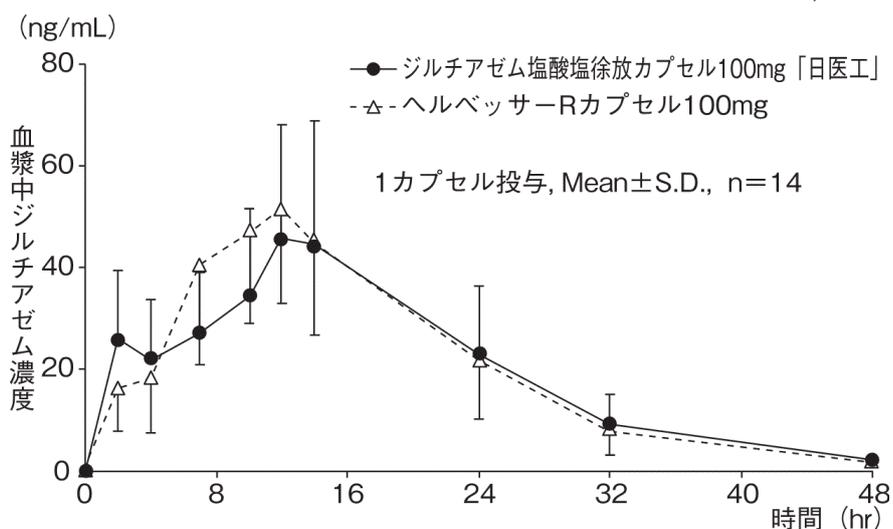
ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg 「日医工」及びヘルベッサ-R カプセル 100mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 カプセル (ジルチアゼム塩酸塩として 100mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ジルチアゼム濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C<sub>max</sub>) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>2,3)</sup>。

また、それぞれ 1 カプセルを食後単回経口投与した場合においても、同様に両剤の生物学的同等性が確認された<sup>2,3)</sup>。

薬物動態パラメータ (絶食時投与)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg 「日医工」	989.72±503.90	47.7±23.2	12.36±1.98	7.27±1.33
ヘルベッサ-R カプセル 100mg	1014.54±374.82	54.3±20.8	11.29±2.13	6.89±1.63

(1 カプセル投与, Mean±S.D., n=14)

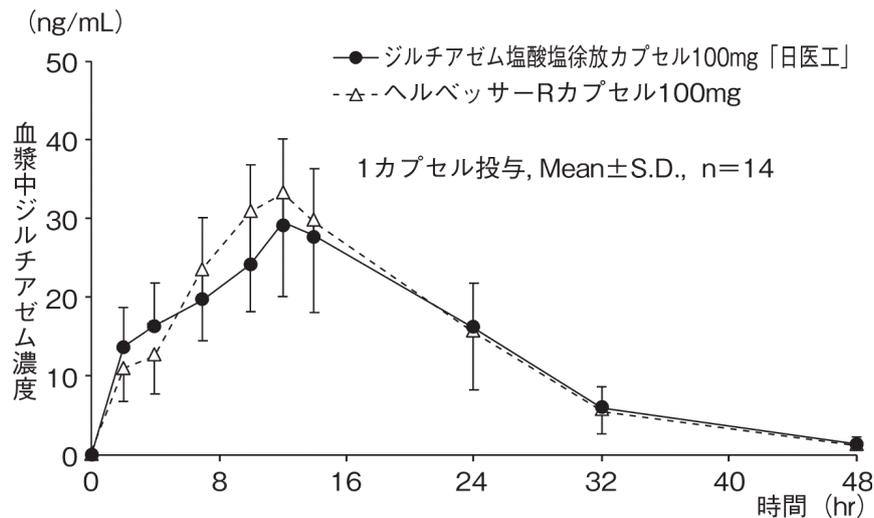


血漿中薬物濃度推移 (絶食時投与)

薬物動態パラメータ（食後投与）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC $\infty$ (ng・hr/mL)	C $_{max}$ (ng/mL)	T $_{max}$ (hr)	t $_{1/2}$ (hr)
ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg 「日医工」	660.1±215.9	30.7±11.1	12.57±1.45	7.31±1.07
ヘルベッサ-R カプセル 100mg	679.2±252.2	34.4±13.4	11.57±1.40	7.23±1.53

(1 カプセル投与, Mean±S.D., n=14)



血漿中薬物濃度推移（食後投与）

血漿中濃度並びに AUC、C $_{max}$  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。

<ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg 「日医工」>

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)

ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg 「日医工」は、ジルチアゼム塩酸塩 100mg を含有する製剤を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた<sup>3)</sup>。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

## 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

該当資料なし

#### (5) 分布容積

該当資料なし

#### (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

### 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

（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

#### (3) 乳汁への移行性

（「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

#### (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

該当資料なし

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

##### 16.4.1 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>24)</sup>。

#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

##### 16.4.2 代謝酵素

ジルチアゼム塩酸塩は主として代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝される<sup>25)</sup>。[10. 参照]

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄

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**

(「Ⅷ. 10. 過量投与」の項参照)

**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、イブプラジン塩酸塩、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。

### 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<sup>26)</sup>。

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]

**(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。

**(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） 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。	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。
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。
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)		
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スメーカー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 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スメーカー処置も考慮する。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<sup>a)</sup>

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、一時的ペースメーキ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、大動脈バルーンポンピング、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）<sup>b)</sup>、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）<sup>c)</sup>、紅皮症（剥脱性皮膚炎）<sup>d)</sup>、急性汎発性発疹性膿疱症<sup>e)</sup>

#### ① 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）

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。

- 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。
- 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。
- 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。

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

- ステロイド全身投与
- 高用量ヒト免疫グロブリン静注（IVIG）療法
- 血漿交換療法
- 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～秕糠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<sup>1)</sup>

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、肝底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

## 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<sup>27)</sup> (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<sup>28)</sup> (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<sup>29)</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 30mg/kg/分、イソプレナリン 0.03~0.06mg/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** 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。

## 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

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg「日医工」 ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg「日医工」	処方箋医薬品 <sup>注1)</sup> 注1) 注意－医師等の処方箋により使用する こと
有効成分	ジルチアゼム塩酸塩	劇薬 <sup>注2)</sup>

注2)：1錠中ジルチアゼムとして60mg以下及び1カプセル中ジルチアゼムとして200mg以下を含有するものは除かれる

### 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. 取扱い上の注意点

#### 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：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ヘルベッサ－R カプセル 100mg、ヘルベッサ－R カプセル 200mg

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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

<ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg「日医工」>

履歴	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
販売 開始	コロヘルサーR100	1997年 3月14日	20900AMY00056000	1997年 7月11日	1997年 7月11日
販売名 変更	コロヘルサーR カプセル 100mg	2009年 7月1日	22100AMX01770000	2009年 9月25日	2009年 9月25日
販売名 変更	ジルチアゼム塩酸塩 徐放カプセル 100mg 「日医工」	2012年 7月12日	22400AMX00756000	2012年 12月14日	2012年 12月14日

< ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 200mg 「日医工」 >

履歴	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
販売 開始	コロヘルサーR カプセル 200mg	2010年 7月15日	22200AMX00464000	2010年 11月19日	2010年 11月19日
販売名 変更	ジルチアゼム塩酸塩 徐放カプセル 200mg 「日医工」	2012年 7月12日	22400AMX00757000	2012年 12月14日	2012年 12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**

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**

< 再評価（品質再評価） >

公表年月日：2003年2月21日

販売名：コロヘルサーR カプセル 100mg

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**

該当しない

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬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
ジルチアゼム塩酸塩 徐放カプセル 100mg 「日医工」	2171006N1156	2171006N1156	103077802	620307702
ジルチアゼム塩酸塩 徐放カプセル 200mg 「日医工」	2171006N2012	2171006N2071	120359201	622035902

**14. 保険給付上の注意**

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験（カプセル 200mg）
- 4) Sato M., et al. : *Arzneimittelforschung*. 1971 ; 21 (9) : 1338-1343 (PMID: 5171789)
- 5) Imai S., et al. : *Jpn. Heart J.* 1977 ; 18 (1) : 92-101 (PMID: 403308)
- 6) Nagao T., et al. : *Jpn. J. Pharmacol.* 1975 ; 25 (3) : 281-288 (PMID: 810610)
- 7) Nakamura M., et al. : *Chest*. 1980 ; 78 (1 Suppl.) : 205-209 (PMID: 7398408)
- 8) Taira N., et al. : *Circ. Res.* 1983 ; 52 (2 Pt 2) : I 40-46 (PMID: 6403259)
- 9) 長尾拓 他 : *日本薬理学雑誌*. 1981 ; 77 (2) : 195-203
- 10) Zamanis A., et al. : *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1982 ; 14 (1) : 53-62 (PMID: 7062347)
- 11) 佐藤匡徳 他 : *日本薬理学雑誌*. 1979 ; 75 (2) : 99-106
- 12) 山口勲 他 : *日本薬理学雑誌*. 1979 ; 75 (2) : 191-199
- 13) Aoki K., et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983 ; 25 (4) : 475-480 (PMID: 6360693)
- 14) Yamakado T., et al. : *Am. J. Cardiol.* 1983 ; 52 (8) : 1023-1027 (PMID: 6637817)
- 15) Murata S., et al. : *Jpn. J. Pharmacol.* 1982 ; 32 (6) : 1033-1040 (PMID: 7161959)
- 16) 栗山良紘 他 : *脈管学*. 1987 ; 27 (2) : 89-92
- 17) 長木淳一郎 他 : *脈管学*. 1986 ; 26 (12) : 1297-1303
- 18) Yamaguchi I., et al. : *Jpn. J. Pharmacol.* 1974 ; 24 (4) : 511-522 (PMID: 4376184)
- 19) 成田寛 他 : *日本薬理学雑誌*. 1985 ; 86 (3) : 165-174
- 20) 中谷晴昭 他 : *日本薬理学雑誌*. 1980 ; 76 (8) : 697-707
- 21) Kawai C., et al. : *Circulation*. 1981 ; 63 (5) : 1035-1042 (PMID: 7471362)
- 22) 甲斐沼正 他 : *臨床医薬*. 1996 ; 12 (9) : 1795-1807
- 23) 社内資料：生物学的同等性試験（カプセル 100mg）
- 24) Sugawara Y., et al. : *J. Pharmacobiodyn.* 1988 ; 11 (4) : 224-233 (PMID: 3411440)
- 25) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021 ; C2450-C2457
- 26) Bursztyn, M. et al. : *Arch. Intern. Med.* 1986 ; 146 (2) : 397 (PMID: 3947200)
- 27) Christensen, C. et al. : *Ugeskr. Læger* 1986 ; 148 (45) : 2929 (PMID: 3787843)
- 28) Rey, J. L. et al. : *Presse Med.* 1983 ; 12 (30) : 1873-1874 (PMID: 6225087)
- 29) 山口 修 他 : *ICU と CCU* 1986 ; 10 : 95-98

### 2. その他の参考文献

- a) 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
- b) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル ステイブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群） 2006 ; 1-21
- c) 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
- d) 荒田次郎 他編：標準皮膚科学 第7版，医学書院 2004 ; 91-93
- 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) 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

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。

効能又は効果	用法及び用量
○狭心症、異型狭心症 ○本態性高血圧症（軽症～中等症）	〈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。

<DailyMed (USA)、2024年6月検索>

国名	米国
会社名	Bausch Health US LLC
販売名	CARDIZEM CD- diltiazem hydrochloride capsule, coated, extended release
剤形・規格	capsule, coated, extended release : 120mg,180mg,240mg,300mg,360mg
<b>INDICATIONS AND USAGE</b> CARDIZEM CD is indicated for the treatment of hypertension. It may be used alone or in combination with other antihypertensive medications.  CARDIZEM CD is indicated for the management of chronic stable angina and angina due to coronary artery spasm.	
<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> Patients controlled on diltiazem alone or in combination with other medications may be switched to CARDIZEM CD capsules at the nearest equivalent total daily dose. Higher doses of CARDIZEM CD may be needed in some patients. Monitor patients closely. Subsequent titration to higher or lower doses may be necessary. There is limited general clinical experience with doses above 360 mg, but doses to 540 mg have been studied in clinical trials. The incidence of side effects increases as the dose increases with first-degree AV block, dizziness, and sinus bradycardia bearing the strongest relationship to dose.  <b>Hypertension:</b> Adjust dosage to individual patient needs. When used as monotherapy, reasonable starting doses are 180 to 240 mg once daily, although some patients may respond to lower doses. Maximum antihypertensive effect is usually observed by 14 days of chronic therapy; therefore, schedule dosage adjustments accordingly. The usual dosage range studied in clinical trials was 240 to 360 mg once daily. Individual patients may respond to higher doses of up to 480 mg once daily.  <b>Angina:</b> Dosages for the treatment of angina should be adjusted to each patient's needs, starting with a dose of 120 or 180 mg once daily. Individual patients may respond to higher doses of up to 480 mg once daily. When necessary, titration may be carried out over a 7- to 14-day period.  <b>Concomitant Use with Other Cardiovascular Agents:</b>  <b>Sublingual NTG:</b> May be taken as required to abort acute anginal attacks during diltiazem hydrochloride therapy.	

**Prophylactic Nitrate Therapy:** Diltiazem hydrochloride may be safely coadministered with short- and long-acting nitrates.

**Beta-blockers:** (See WARNINGS※)

※WARNINGS :

**Beta-blockers:** Controlled and uncontrolled domestic studies suggest that concomitant use of diltiazem hydrochloride and beta-blockers is usually well tolerated, but available data are not sufficient to predict the effects of concomitant treatment in patients with left ventricular dysfunction or cardiac conduction abnormalities.

Administration of diltiazem hydrochloride concomitantly with propranolol in five normal volunteers resulted in increased propranolol levels in all subjects and bioavailability of propranolol was increased approximately 50%. In vitro, propranolol appears to be displaced from its binding sites by diltiazem. If combination therapy is initiated or withdrawn in conjunction with propranolol, an adjustment in the propranolol dose may be warranted.

**Antihypertensives:** Diltiazem hydrochloride has an additive antihypertensive effect when used with other antihypertensive agents. Therefore, the dosage of diltiazem hydrochloride or the concomitant antihypertensives may need to be adjusted when adding one to the other.

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	diltiazem	C

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category 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.

### 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

##### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

##### 脱カプセルの安定性試験

##### ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg 「日医工」

脱カプセルの安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤のカプセルを開封し、内容物を取り出した。

試験実施期間：2018/12/5～2019/3/19

#### ● 脱カプセル 25℃・75%RH [遮光、開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 n=10	D00800	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	D00800	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	D00800	96.91～97.25	96.43～97.98	96.39～97.46	97.55～98.65	96.22～97.17
(参考値) 重量変化 (%)	D00800	—	0.4	0.3	0.4	0.4

※1：総類縁物質：1.5%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

##### 【注意】

添付文書の「適用上の注意」の項一部抜粋

##### 14.1 薬剤交付時の注意

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。

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

該当資料なし

### 【注意】

本剤は徐放性製剤であり、有効成分が徐々に放出する処理を施しています。

崩壊・懸濁あるいは粉砕を行う場合は、本剤の放出制御の特性が失われるおそれがあります。

そのため、本剤は崩壊懸濁性およびチューブ通過性の評価を行っていません。

## 2. その他の関連資料

該当資料なし