

	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。	※※ 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。	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 クを引きおこすおそ れがある。	※※ 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。		
※※	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。	※※ 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。		
	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。	※※ ビノレルビン 酒石酸塩	ビノレルビン酒石酸 塩の作用が増強する ことがある。 定期的に臨床症状を 観察し、異常が認め られた場合には減量 若しくは投与を中止 する。		
※※	シンバスタチ 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。		※※ 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。		
※※	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。		※※ 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。		
※※	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。		※※ 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。		
※※	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。		※※ 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。		
				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			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ティング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、瘡疹、発熱、粘膜炎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)、 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。

種類	頻度	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、AI-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、肝腫大
過敏症		発疹、痒疹、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

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。

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ティ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、さら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報告されている。]
- (2) 服用時：かまずに服用すること。[徐放性が損なわれるおそれがある。]

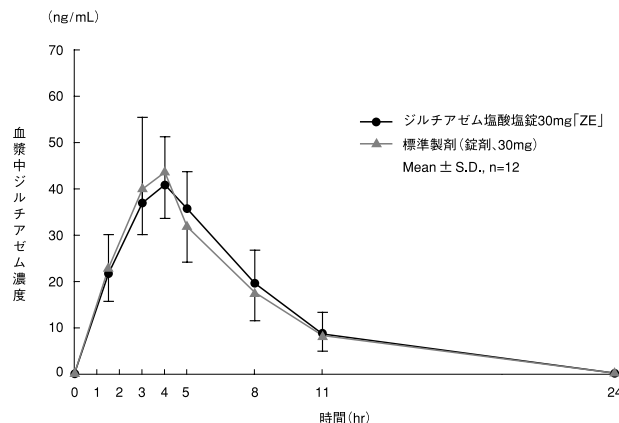
※【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験^{1, 2)}

ジルチアゼム塩酸塩錠30mg「ZE」と標準製剤をそれぞれ2錠(ジルチアゼム塩酸塩として60mg)あるいはジルチアゼム塩酸塩錠60mg「ZE」と標準製剤をそれぞれ1錠(ジルチアゼム塩酸塩として60mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食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。

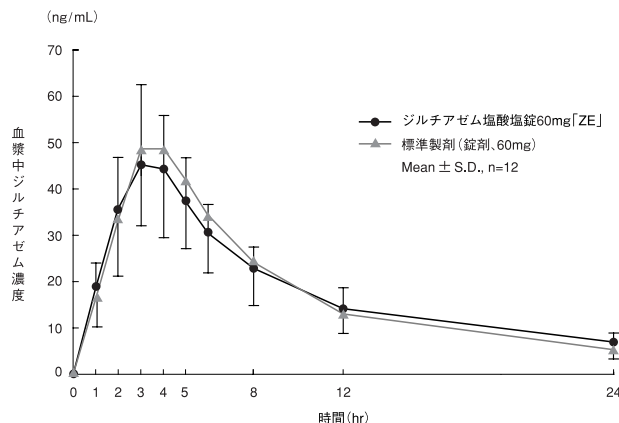
	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _(0→24) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	MRT (hr)
ジルチアゼム塩酸塩錠30mg「ZE」	318.5 ± 68.2	49.7 ± 12.5	3.8 ± 0.7	3.1 ± 1.1	6.1 ± 0.8
標準製剤(錠剤、30mg)	312.4 ± 61.2	47.4 ± 9.6	3.8 ± 0.8	3.4 ± 1.3	5.9 ± 0.4

(Mean ± S.D., n=12)



	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _(0→24) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	MRT (hr)
ジルチアゼム塩酸塩錠60mg「ZE」	444.7 ± 96.5	49.8 ± 15.4	3.3 ± 0.5	7.6 ± 2.0	8.3 ± 0.8
標準製剤(錠剤、60mg)	451.1 ± 148.6	51.4 ± 18.9	3.7 ± 0.7	6.4 ± 1.1	7.9 ± 0.5

(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^{3, 4)}

ジルチアゼム塩酸塩錠30mg「ZE」及び同錠60mg「ZE」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】

1. 冠循環に対する作用^{5, 6)}

覚醒ラットにおいて、冠血流を増加し冠血管抵抗を減少する。冠動脈閉塞豚において、正常及び虚血心筋層のすべての局所へ有意な血流増加をもたらす。

2. 心機能に対する作用⁵⁾

トレッドミル運動を行わせたラットにおいて、心拍出量の増加作用は労作期間中持続する。

3. 血圧に対する作用⁷⁾

DOCA/NaCl高血圧ラットにおいて、ニフェジピンと同様に降圧作用を示し、また、この作用は高血圧群でより著明となる。

4. 末梢循環に対する作用⁵⁾

覚醒ラットにおいて、脳血流を増加し脳血管抵抗を減少する。また、同様の作用が肝動脈循環についても観察される。

【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)(JAN)

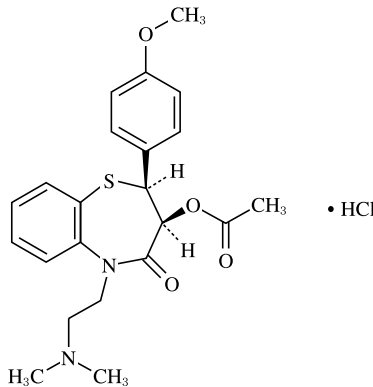
別名：塩酸ジルチアゼム

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：C₂₂H₂₆N₂O₄S · HCl

分子量：450.98

構造式：



性状：ジルチアゼム塩酸塩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)

※【取扱い上の注意】

○安定性試験

・ジルチアゼム塩酸塩錠30mg「ZE」⁸⁾

PTP包装(最終包装製品)を用いた長期保存試験(室温、5年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ジルチアゼム塩酸塩錠30mg「ZE」は通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された。

・ジルチアゼム塩酸塩錠60mg「ZE」⁹⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6箇月)の結果、ジルチアゼム塩酸塩錠60mg「ZE」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

※【包装】

ジルチアゼム塩酸塩錠30mg「ZE」 PTP：100錠、1,000錠

バラ：1,000錠

ジルチアゼム塩酸塩錠60mg「ZE」 PTP：100錠

※【主要文献】

- 1) 全星薬品工業(株)：生物学的同等性試験に関する資料1(社内資料)
- 2) 全星薬品工業(株)：生物学的同等性試験に関する資料2(社内資料)
- 3) 全星薬品工業(株)：溶出試験に関する資料1(社内資料)
- 4) 全星薬品工業(株)：溶出試験に関する資料2(社内資料)
- 5) Flaim, S. F. et al. : Chest, **78**, 187 (1980)
- 6) Millard, R. W. : Chest, **78**, 193 (1980)
- 7) 藤本 征五：医学のあゆみ, **107**, 92 (1978)
- 8) 全星薬品工業(株)：安定性試験に関する資料1(社内資料)
- 9) 全星薬品工業(株)：安定性試験に関する資料2(社内資料)

※【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。

全星薬品工業株式会社 医薬情報部
〒590-0024 堺市堺区向陵中町2-4-12
☎ 0120-189-228
TEL 072-250-6651
FAX 072-250-4646

発売元

 全星薬品株式会社
堺市堺区向陵中町2-4-12

製造販売元

 全星薬品工業株式会社
堺市堺区向陵中町2-4-12