

貯法	室温保存 開封後は湿気を避けて保存のこと
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示
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)

	Rカプセル100mg	Rカプセル200mg
承認番号	21800AMX10279	21800AMX10280
薬価収載	2006年6月	
販売開始	1991年11月	
再審査結果	1998年3月	

**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<sup>®</sup>Rカプセル100mg**

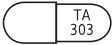
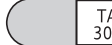
**ヘルベッサ<sup>®</sup>Rカプセル200mg**

**HERBESSER<sup>®</sup>R Capsules 100mg・R Capsules 200mg**

**【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〕
- 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〔「相互作用」の項参照〕

**【組成・性状】**

販売名	ヘルベッサ <sup>®</sup> Rカプセル100mg	ヘルベッサ <sup>®</sup> Rカプセル200mg
成分・含量 (1カプセル中)	日局 ジルチアゼム塩酸塩 100mg	200mg
添加物	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 その他の添加物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 <sup>®</sup> Rカプセル200mgには赤色3号を含有	
剤形 (カプセル号数)	硬カプセル剤(4号)	硬カプセル剤(2号)
色調 (頭部/胴部)	白色/白色	赤色/白色
内容物の性状	白色～微黄白色の粒	
外形		
サイズ(mm)	長さ:14.2 径:5.4	長さ:17.7 径:6.4
重さ(g)	0.17	0.32
識別コード	TA303	TA304

**【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。

**【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。

**\*\* (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(スンベブラ) ダクラタスビル塩酸塩/アスナプレビル/ベクラプリル塩酸塩(ジメンシー)	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)	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)	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(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(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)		

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。	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。
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。	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。	
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。	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。	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。	
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)	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。
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

総症例3,577例中、副作用が報告されたものは74例(2.1%)で、主な副作用は循環器0.7%(徐脈0.2%、房室ブロック0.1%、顔面潮紅0.1%等)、消化器0.6%(便秘0.2%、嘔気0.2%、胃部不快感0.1%等)、頭痛・頭重感0.4%及び過敏症0.3%等であった。(再審査終了時)

##### (1) 重大な副作用(まれに：0.1%未満、副詞なし：自発報告につき頻度不明)

- 1) まれに**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、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。

頻度種類	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	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

##### 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。〕

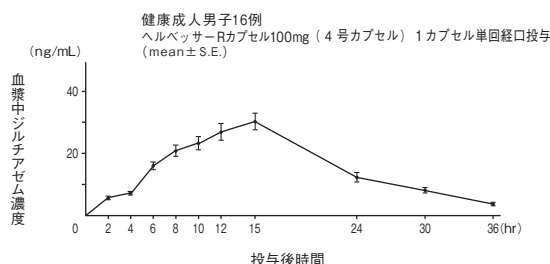
##### (2) 服用時：

本剤は、カプセルを開けず、また、かみ砕かずに服用させること。

#### 【薬物動態】

##### 1. 血中濃度

健康成人男子にヘルベッサ R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に達し、半減期は約7時間であった。<sup>1)</sup>



##### 2. 代謝

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>2)</sup>

## 【臨床成績】

### 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<sup>3~5)</sup>により本剤の有用性が認められた。

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)

## 【薬効薬理】

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Ca<sup>2+</sup>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。

### 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

- 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>6~9)</sup>
- ② 冠動脈スパズムを抑制する(サル、ヒト)<sup>10,11)</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>12)</sup>

#### 2) 心筋保護作用

心筋虚血時、細胞内へのCa<sup>2+</sup>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や縮小する(ラット)<sup>13)</sup>

### 2. 血圧に対する作用

- 1) 正常血圧にはほとんど影響せず、高い血圧をゆっくり下げ(ラット、ヒト)<sup>14~16)</sup>、運動負荷による血圧の上昇を抑制する(ヒト)<sup>17)</sup>
- 2) 脳、腎の血流量を減少させず、血圧を低下させる(イヌ、ヒト)<sup>18~21)</sup>
- 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>22)</sup>

### 3. 心刺激生成及び心伝導系に及ぼす影響

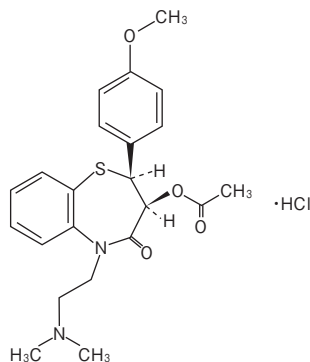
洞結節の自発周期と房室結節内伝導(AH)時間をわずかに延長するが、ヒス-プルキンエ系伝導(HV)時間には影響しない(イヌ、ヒト)<sup>12,23,24)</sup>

## 【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)

○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



○性状：

- ・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。
- ・旋光度[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : +115~+120° (乾燥後, 0.2g, 水, 20mL, 100mm)
- ・融点 : 210~215°C (分解)

## \*【包装】

ヘルベッサー Rカプセル100mg :

- 100カプセル (10カプセル× 10),
- 500カプセル (10カプセル× 50),
- 1,000カプセル (10カプセル× 100),
- 500カプセル (バラ)

ヘルベッサー Rカプセル200mg :

- 100カプセル (10カプセル× 10)

## 【主要文献】

- 1) 甲斐沼 正 他 : 臨床医薬 1996;12(9):1795-1807
- 2) Sugawara, Y. et al. : J. Pharmacobio-dyn. 1988;11:224-233
- 3) 荒川規矩男 他 : 臨床医薬 1989;5(Suppl. 2):171-197
- 4) 新谷博一 他 : 臨床医薬 1989;5(11):2401-2433
- 5) 金澤知博 他 : 循環器科 1989;26(3):327-344
- 6) Sato, M. et al. : Arzneimittelforschung 1971;21(9):1338-1343
- 7) Imai, S. et al. : Jpn. Heart J. 1977;18(1):92-101
- 8) Nagao, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1975;25:281-288
- 9) Nakamura, M. et al. : Chest 1980;78(1 Suppl.):205-209
- 10) Taira, N. et al. : Circ. Res. 1983;52(Suppl. I):40-46
- 11) 泰江弘文 他 : 臨床科学 1985;21(5):597-604
- 12) 長尾 拓 他 : 日本薬理学雑誌 1981;77:195-203
- 13) Zamanis, A. et al. : J. Mol. Cell. Cardiol. 1982;14:53-62
- 14) 佐藤匡徳 他 : 日本薬理学雑誌 1979;75:99-106
- 15) 山口 勲 他 : 日本薬理学雑誌 1979;75:191-199
- 16) Aoki, K. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983;25:475-480
- 17) Yamakado, T. et al. : Am. J. Cardiol. 1983;52:1023-1027
- 18) Murata, S. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1982;32:1033-1040
- 19) Yamaguchi, I. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1974;24:511-522
- 20) 栗山良紘 他 : 脈管学 1987;27(2):89-92
- 21) 長木淳一郎 他 : 脈管学 1986;26(12):1297-1303
- 22) 成田 寛 他 : 日本薬理学雑誌 1985;86:165-174
- 23) 中谷晴昭 他 : 日本薬理学雑誌 1980;76:697-707
- 24) Kawai, C. et al. : Circulation 1981;63(5):1035-1042

## 【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター  
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10  
電話 0120-753-280



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-2-10