

鈣離子拮抗劑

"田邊"合必爽[®]錠

HERBESSER[®] Tablets

ヘルベッサー[®]錠

衛署藥製字第 10358 號

®:田邊製藥株式會社授權使用註冊商標⁽¹⁷⁾

合必爽係日本田邊製藥株式會社研究開發的

Benzothiazepine 系鈣離子拮抗劑。本劑經由鈣離子拮抗作用，擴張冠狀動脈，緩解冠狀動脈痙攣及擴張末梢血管；對狹心症，本態性高血壓的有用性已被確定。

「組成」：

	Diltiazem HCl 含量
"田邊"合必爽錠	1 錠中含有 30mg

「適應症」：

○狹心症

○輕度至中度之本態性高血壓

「用法・用量」：

本藥須由醫師處方使用

1. 狹心症

通常成人 1 次 30mg Diltiazem HCl，1 日服用 3 次。

症狀較重時，可增量至 1 次 60mg，1 日服用 3 次。

2. 輕度至中度之本態性高血壓

通常成人 1 次 30~60mg Diltiazem HCl，1 日服用 3 次。

又，依年齡、症狀適宜增減用量。

(參考)

{日本藥局方第 11 版所載極量：Diltiazem HCl 1 次 90mg，1 日 360mg(口服)}

「使用上注意事項」：

1. 一般注意：

鈣離子拮抗劑突然中止使用時，有症狀惡化之報告，故欲停用本劑時應漸漸減少劑量，並仔細觀察。本藥

並不能阻止急性狹心症發作。注意不要讓患者在沒有醫師指導下停藥。

2. 下列患者請勿投與：

1) 第二度以上房室傳導阻斷，竇房傳導阻斷之患者。

2) 孕婦及可能懷孕之婦女。

3. 下列患者慎重投與：

嚴重脈博徐緩(低於 50 次/分)及第一度房室傳導阻斷之患者。

4. 相互作用：

與下列藥品併用時，應慎重投與

1) 降血壓劑(增強降血壓劑的效果)。

2) β -阻斷劑、Rauwolfia 製劑(曾發生徐脈等症狀)。

3) Carbamazepine (會使 Carbamazepine 之血中濃度上升，可能引起中毒症狀(睡意、噁心、嘔吐、暈眩等))。

4) Digitalis 製劑(有報告指出會使 Digoxin 或 Methyl Digoxin 等之血中濃度上昇)。

5) 抗心律不整劑(和 Amiodarone 併用，有時會產生徐脈)。

6) Aprindine(有報告指出會使兩劑之血中濃度上昇)。

7) Cyclosporin(有報告指出會使 Cyclosporin 之血中濃度上昇)。

8) Rifampicin(曾發生使本劑之作用減弱之情形)。

9) Midazolam(有報告指出會使 Midazolam 之血中濃度上昇)。

5. 副作用：

1) 循環系統：偶有徐脈，房室傳導阻斷，顏面潮紅、

暈眩，罕有竇性心律停止，竇房傳導阻斷、心悸等情形發生。此種症狀發生時，應作減量或停藥等之適當處置。

2)精神、神經系統:偶有倦怠感，頭痛，頭重感，罕有無力感等症狀發生。

3)肝臟:罕有黃疸，肝腫大之症狀發生，若有此情況，應停藥處置。又，偶有 GOT，GPT 上升之報告。

4)過敏症狀:偶有發疹，罕有多形性紅斑樣皮疹等過敏症狀發生，此時應停藥。

5)消化系統:偶有胃部不適感、便秘、腹痛、胸部灼熱感、食慾不振，罕有軟便、噁心、下痢、口渴等症狀。

6)口腔:罕有因連用而發生齒齦肥厚之情形。發生此種症狀時，停止投與。

6.高齡者之投與:

一般認為高齡者血壓過度降低並不適當，所以使用於高齡者時，宜慎重投與-自低劑量開始，並仔細觀察其經過。

7.孕婦及授乳婦之投與:

1)於動物實驗，有畸胎性及死胎之報告，故避免使用於孕婦及可能已懷孕之婦女。

2)有轉移至母乳之報告，故授乳婦應避免投與;不得已必須投與時，應避免授乳。

8.小孩之投與:

對小孩之安全性尚未確立。

「藥效藥理」:

本劑具徐放性

Diltiazem HCl因抑制 Ca^{+2} 流入冠狀動脈及末梢血管等血管平滑肌細胞，而具擴張血管，改善心肌缺血及降低血壓等作用。

1.對缺血心肌的作用

(1)心肌的氧氣供需平衡改善作用

①擴張大冠狀動脈及副血行路，增加缺血心肌之血流量(犬)⁽¹⁻⁴⁾。

②抑制冠狀動脈痙攣(猴，人)^(5,6)。

③因擴張末梢血管而降低後負荷，同時減少心跳速率，而使心肌氧氣消耗量降低，但不會減少心搏出量(犬)⁽⁷⁾。

(2)心肌保護作用

心肌缺血時，因抑制過量的 Ca^{+2} 流入細胞內，而維持心臟機能及心肌能量代謝，使梗塞之範圍縮小(鼠)⁽⁸⁾。

2.對血壓的作用

1)對正常的血壓並無影響，對高血壓可使之緩緩下降(鼠、人)⁽⁹⁻¹¹⁾，並且可以抑制運動負荷之血壓上升(人)⁽¹²⁾。

2)血壓雖下降，但不會減少腦、腎血流量(犬、人)⁽¹³⁻¹⁶⁾。

3)因降低血壓，同時可抑制心肌肥大、血管肥厚(鼠)⁽¹⁷⁾。

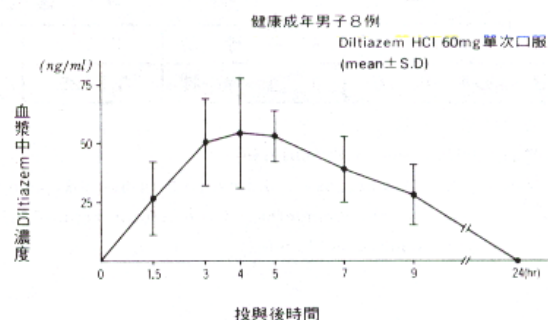
3.對竇節律及心臟傳導系統之影響

稍延長自發性竇節律及房室結內傳導(AH)時間，但不會影響His-Purkinje傳導(HV)時間(犬，人)^(7,18,19)。

「體內藥物動態」:

1.血中濃度

健康成年男子，口服合必爽錠 2 錠(Diltiazem HCl 60mg)，血中濃度在 3-5 小時後達最高，其半衰期約 4.5 小時。連續口服，第二日以後達到穩定狀態，Diltiazem HCl 90mg/日(分 3 次)長期使用患者，投與後 2-4 小時之血中濃度約為 40ng/ml⁽²⁰⁾。



2.代謝

健康成年男子口服後，主要的代謝途徑為氧化脫胺化，氧化脫甲基化，脫乙基化及共軛化⁽²¹⁾。

「臨床使用」:

1.狹心症

對狹心症，由雙盲比較試驗，單盲比較試驗和一般臨床試驗⁽²²⁻²⁵⁾，又，對異型狹心症，由有Holter心電圖監測的一般臨床試驗⁽²⁶⁾，確定本劑的有用性。

2.高血壓

對本態性高血壓，以安慰劑，reserpine，propranolol

為對照藥之 4 個雙盲比較試驗結果，確定本劑之有效性²⁷⁻³⁰⁾。

3. 副作用

9630 例中，442 例(4.6%)有副作用報告，主要的副作用包括：消化系 1.4%(胃部不適感 0.2%，便秘 0.2%，腹痛 0.1%等)；循環系 1.4%(頭暈 0.5%，脈搏徐緩 0.4%，顏面潮紅 0.2%，房室傳導阻斷 0.2%等)過敏症狀 1.2%及頭痛 0.2%等。

「非臨床試驗」：

毒性

1) 單次投與毒性(LD₅₀ mg/kg)³¹⁾

投與途徑	口 服		皮 下		靜 脈	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
動物						
Ddy 系鼠	740	640	260	280	61	58
Wistar 系鼠	560	610	520	550	38	39

2) 反覆投與毒性

SD 系鼠，2, 10, 25, 125mg/kg/日；小獵犬，10, 20, 40mg/kg/日經口投與，連續 6 個月。SD 系鼠，投與 125mg/kg 時，有部分死亡；25mg/kg 以上時，有部分發生肝臟及腎臟障害，10mg/kg 以下時，則沒有影響。

小獵犬，投與 40mg/kg 時，有部分死亡，部分發生心電圖異常；20mg/kg 時，GOT，GPT 有暫時性的上升^{32,33)}。

3) 生殖，胚胎發育毒性

妊娠前，妊娠期及授乳期投與：

CFY 系鼠，12.5, 25, 50, 100mg/kg/日經口投與，母鼠的生殖機能沒有異常，胎鼠及出生鼠沒有死亡，畸胎及發育抑制作用³⁴⁾。

胚胎器官形成期投與：

ICR-JCL 系鼠，10, 25, 50, 200, 400mg/kg/日；Wistar 系鼠，10, 50, 100, 200, 400mg/kg/日經口投與。

ICR-JCL 系鼠，10mg/kg 以上，Wistar 系鼠，200mg/kg 以上投與時，有胎鼠致死作用。

ICR-JCL 系鼠，投與 50mg/kg 以上時，有畸胎作用；而 Wistar 系鼠，投與 400mg/kg。也沒有畸胎作用³⁵⁾。

生產期及授乳期投與：

Wistar 系鼠，10, 50, 100, 200, 400mg/kg/日，經口投與。投與 200mg/kg 以上時，母鼠的一般狀況惡化，同時分娩率及哺育率降低；出生鼠的存活率及體重增加

率降低，投與 100mg/kg 以下時，沒有顯著的變化³⁵⁾。

4) 抗原性試驗

天竺鼠，老鼠及小老鼠的試驗，沒有發現抗原性³⁶⁾。

5) 突變性試驗

細菌的修復試驗和復歸變異試驗，哺乳類培養細胞的染色體異常試驗及老鼠的小核試驗等，都沒有發現突變性³⁷⁻³⁹⁾。

6) 致癌性試驗

老鼠試驗，沒有發現致癌性⁴⁰⁾。

「特性」：

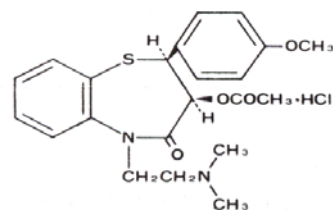
1. 製劑的形狀

	形狀	識別記號
"田邊"合必爽錠	白色裸錠	TT120

2. 有效成份的理化性質

○一般名:Diltiazem Hydrochloride

○化學名:(2S,3S)-3-acetoxy-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-5-(2-dimethylaminoethyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one monohydrochloride



C₂₂H₂₆N₂O₄S • HCl : 450.99

○性狀

- 白色結晶或結晶性粉末，無臭。
- 極易溶於甲酸，易溶於水、甲醇及氯仿，略溶於 acetonitrile，微溶於無水酒精及無水醋酸，幾不溶於乙醚。
- 融點: 210-215°C (分解)

「處理上注意」：

1. 注意: 1) 本藥須由醫師處方使用。

2) 調劑、投與時注意: 整錠吞服。

2. 貯藏: 密閉容器。

3. 使用期限: 標示於容器及外盒上。

「包裝」：

"田邊"合必爽錠: 100 錠 • 500 錠瓶裝

「主要文獻」:

- 1)佐藤 匡徳等:Arzneimittelforschung 21 1338(1971)
- 2)今井 昭一等:Jpn Heart J 18 92(1977)
- 3)長尾 拓等:Jpn J Pharmacol 25 281(1975)
- 4)中村 元臣等:Chest 78 205(1980)
- 5)平 則 夫等:Circ Res 52 (Suppl I)40(1983)
- 6)泰江 弘文等:臨床科學 21 597(1985)
- 7)長尾 拓等:日本藥理學雜誌 77 195(1981)
- 8)Zamanis A et al: J Mol Cell Cardiol 14 53(1982)
- 9)佐藤 匡徳等:日本藥理學雜誌 75 99(1979)
- 10)山口 勳等:日本藥理學雜誌 75 191(1979)
- 11)青木 久三等:Eur J Clin Pharmacol 25 475 (1983)
- 12)山門 徹等:Am J Cardiol 52 1023(1983)
- 13)村田 榮等:Jpn J Pharmacol 32 1033(1982)
- 14)山口 勳等:Jpn J Pharmacol 24 511(1974)
- 15)栗山 良紘等:脈管學 27 89(1987)
- 16)長木淳一郎等:脈管學 26 1297(1986)
- 17)成田 寛等:日本藥理學雜誌 86 165(1985)
- 18)中谷 晴昭等:日本藥理學雜誌 76 697(1980)
- 19)河合 忠一等:Circulation 63 1035(1981)
- 20)江藤 晃等:基礎と臨床 14 3082(1980)
- 21)管原 洋一等:J Pharmacobiodyn 11 224(1988)

- 22)水野 康等:臨床と研究 50 565(1973)
- 23)笠原浩一郎等:診斷と治療 63 696(1975)
- 24)杉本 恒明等:臨床醫藥 6 41(1990)
- 25)新谷 博一等:臨床醫藥 5 2401(1989)
- 26)金澤 知博等:循環器科 26 327(1989)
- 27)依藤 進等:臨床成人病 9 893(1979)
- 28)池田 正男等:醫學のあゆみ 110 302(1979)
- 29)渡辺 務等:醫學のあゆみ 120 854(1982)
- 30)池田 正男等:醫學のあゆみ 121 222(1982)
- 31)長尾 拓等:Jpn J Pharmacol 22 467(1972)
- 32)藤田 哲雄等:Pharmacometrics 8 757(1974)
- 33)藤田 哲雄等:田邊製藥社内資料
- 34)Palmer AK et al:田邊製藥社内資料
- 35)有行 史男等:基礎と臨床 8 3401(1974)
- 36)藤井 建男等:田邊製藥社内資料
- 37)山口東太郎等:田邊製藥社内資料
- 38)仁藤 新治等:田邊製藥社内資料
- 39)仁藤 新治等:田邊製藥社内資料
- 40)R Lough et al:田邊製藥社内資料

「文獻請求處」:

台田藥品股份有限公司

台北市南京東路 5 段 108 號 11 樓



製 造

台灣田邊製藥股份有限公司

新竹縣湖口鄉光復北路 97 號