

鈣離子拮抗劑

田邊 合必爽錠

HERBESSER® Tablets

ヘルベッサ錠 (衛署製字第10358號)

田邊 合必爽錠 60 公絲

HERBESSER® Tablets 60mg (Diltiazem Hydrochloride)

ヘルベッサ錠 60mg (衛署製字第032876號)

®: Registered Trademark of Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation®

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。

【成份名】 Diltiazem HCl (鹽酸迪太贊)

【劑型、含量】

	Diltiazem HCl 含量
"田邊"合必爽錠	1 錠中含有 30mg
"田邊"合必爽錠 60 公絲	1 錠中含有 60mg

【臨床藥理】

- Diltiazem HCl 是一種鈣離子拮抗劑，其藥理特性相似於 Nifedipine，主要作用為抑制心臟血管系統細胞外鈣離子的注入，擴張血管，增加冠狀血流量（但並不改變血液中鈣離子濃度），同時抑制心肌及血管平滑肌的收縮，擴張冠狀血管末梢血管，降低血壓減少心臟負荷。
- 吸收、分佈、代謝：  
口服本藥之生體可用率（比較注射而言）為 40%。本藥大部份經由肝臟代謝，有 2-4% 以未改變之形式經由尿排泄。本藥有 70-80% 會和血漿蛋白結合。口服本藥 30-120mg 後，30-60 分鐘內可在血漿中測得，而在 2-3 小時內可得最高血中濃度。本藥口服單一或多次劑量其血中半衰期約為 3.5 小時。本藥代謝物 desacetyl diltiazem 大約占有 10-20%，其冠狀動脈擴張之強度約為 Diltiazem 的 25-50%。本藥之治療血中濃度範圍為 50-200ng/ml。尚無資料顯示本藥之排泄或代謝物會對肝或腎有損傷。

【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

- 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。
- 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)}

【注意事項】

- 本藥由腎臟及膽汁排泄，故若長期使用或腎、肝功能不全之患者，使用本藥時應隨時監視之。
- 下列患者請勿投與：
  - 二度以上房室傳導阻斷，竇房傳導阻斷之患者。
  - 孕婦及可能懷孕之婦女。
- 下列患者慎重投與：  
嚴重脈搏徐緩（低於 50 次/分）及第一度房室傳導阻斷之患者。
- 使用上注意事項：
  - 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。  
注意不要讓患者在沒有醫師指導下停藥。
  - 心傳導：本藥延長房室結之傳導，但除非病患有竇房結疾患，否則並不緩慢竇房結之跳搏。
  - 心臟衰竭：本藥雖有降低心室力，但對正常心室並無影響。臨床若使用於心室受損患者，則避免使用，尤應避免與 β- 阻斷劑併用，本藥使用於此類病患時亦應避免劇烈運動。
  - 低血壓：併用其他降血壓劑時應注意。
  - 急性肝受損：此類作用少見。
  - 本藥並不能阻止急性狹心症發作。

- 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。
- 懷孕婦女之投與：
  - 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。
  - 懷孕或可能懷孕婦女使用本藥之安全性尚未建立。
  - FDA Pregnancy Category (懷孕用藥級數) : C
- 哺乳婦女之投與：
  - 哺乳婦女使用本藥之安全性尚未建立。
  - 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。
- 幼兒使用本藥之安全性尚未建立。

【相互作用】

與下列藥品併用時，應慎重投與：

- 降血壓劑（增強降血壓劑的效果）。
- β- 阻斷劑、Rauwolfia、製劑（曾發生徐脈等症狀）。
- 與毛地黃製劑併用會相互增加作用。
- 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））。
- Digitalis 製劑（有報告指出會使 Digoxin 或 Methyl digoxin 等之血中濃度上升）。
- 抗心律不整劑（和 Amiodarone 併用，有時會產生徐脈）。
- Aprindine（有報告指出會使兩劑之血中濃度上升）。
- Cyclosporin（有報告指出會使 Cyclosporin 之血中濃度上升）。
- Rifampicin（曾發生使本劑之作用減弱之情形）。
- Midazolam（有報告指出會使 Midazolam 之血中濃度上升）。

【副作用】

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 下列副作用乃依衛生署之仿單標準化內容刊載：  
時有水腫 (2.4%)、頭痛 (2.1%)、噁心 (1.9%)、眩暈 (1.5%)、發疹 (1.3%)、無力感 (1.2%)、房室阻斷 (1.1%)。  
少有 (少於 1%) —
  - 心血管系統：顏面潮紅、心律不整、低血壓、心跳緩慢、心悸、心臟衰竭、暈眩。
  - 神經系統：感覺異常、神經過敏、嗜睡、顫抖、失眠、幻覺、健忘。
  - 胃腸系統：便秘、消化不良、腹瀉、嘔吐、鹼性磷酸鹽、SGOT、SGPT、LDH 等的中度提高。
  - 皮膚：搔癢、紫斑、蕁麻疹、對光敏感。
  - 其他：多尿、夜尿。

【藥效藥理】本劑具徐放性

Diltiazem HCl 因抑制 Ca<sup>2+</sup> 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

- 心肌的氧氣供需平衡改善作用
  - 擴張大冠狀動脈及副血行路，增加缺血心肌之血流量(犬)<sup>1-4)</sup>。
  - 抑制冠狀動脈痙攣(猴，人)<sup>5,6)</sup>。
  - 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)<sup>7)</sup>。
- 心肌保護作用  
心肌缺血時，因抑制過量的 Ca<sup>2+</sup> 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)<sup>8)</sup>。

2. 對血壓的作用

- 對正常的血壓並無影響，對高血壓可使之緩緩下降(鼠，人)<sup>9-11)</sup>，並且可以抑制運動負荷之血壓上升(人)<sup>12)</sup>。
- 血壓雖下降，但不會減少腦、腎血流量(犬、人)<sup>13-16)</sup>。
- 因降低血壓，同時可抑制心肌肥大、血管肥厚(鼠)<sup>17)</sup>。

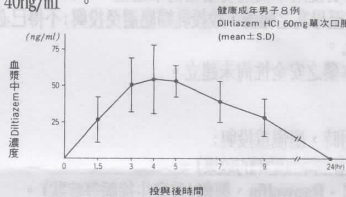
### 3. 對竇節律及心臟傳導系統之影響

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)<sup>7,18,19</sup>。

### 【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<sup>20</sup>。



#### 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<sup>21</sup>。

### 【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<sup>22,25</sup>,又,對異型狹心症,由有 Holter 心電圖監測的一般臨床試驗<sup>26</sup>,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<sup>27-30</sup>。

#### 3. 副作用

日本臨床試驗之 9,630 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(LD<sub>50</sub>mg/kg)<sup>31</sup>

投與途徑	口服		皮下		靜脈	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
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礙, 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<sup>32,33</sup>。

##### 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, 100 mg/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<sup>34</sup>。

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 也無畸胎作用<sup>35</sup>。

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<sup>35</sup>。

##### 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<sup>36</sup>。

##### 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<sup>37,39</sup>。

### 6. 致癌性試驗

老鼠試驗, 沒有發現致癌性<sup>40</sup>。

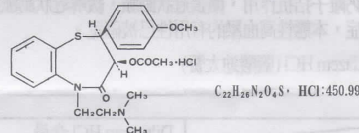
### 【特性】

#### 1. 製劑的形狀

名稱	形狀	識別記號
"田邊"合必爽錠	白色裸錠	TT120
"田邊"合必爽錠 60 公絲	白色裸錠	TT125

#### 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-2,5-(2-dimethylaminoethyl)-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one-monohydrochloride



#### ○ 性状

- 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】 調劑、投與時注意: 整錠吞服。

#### 【儲存條件】

1. 本藥應儲於冷暗乾燥處, 避免光熱照射。
2. 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; 500 錠鋁箔盒裝  
"田邊"合必爽錠 60 公絲: 100 錠·500 錠鋁箔盒裝; 500 錠瓶裝

#### 【主要文獻】

- 1) 佐藤 匡德等: *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) 秦江 弘文等: *臨床科学* **21** 597(1985)
- 7) 長尾 拓等: *日本藥理学雜誌* **77** 195(1981)
- 8) Zamanis A et al.: *J Mol Cell Cardiol* **14** 53(1982)
- 9) 佐藤 匡德等: *日本藥理学雜誌* **75** 99(1979)
- 10) 山口 勲等: *日本藥理学雜誌* **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 栄等: *Jpn J Pharmacol* **32** 1033(1982)
- 14) 山口 勲等: *Jpn J Pharmacol* **24** 511(1974)
- 15) 栗山 良紘等: *脈管学* **27** 89(1987)
- 16) 長木淳一郎等: *脈管学* **26** 1297(1986)
- 17) 成田 寛等: *日本藥理学雜誌* **86** 165(1985)
- 18) 中谷 晴昭等: *日本藥理学雜誌* **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) 菅原 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: *診断と治療* **63** 696(1975)
- 24) 杉本 恒明等: *臨床医薬* **6** 41(1990)
- 25) 新谷 博一等: *臨床医薬* **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: *医学のあゆみ* **110** 302(1979)
- 29) 渡辺 務等: *医学のあゆみ* **120** 854(1982)
- 30) 池田 正男等: *医学のあゆみ* **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: 田辺製薬社内資料
- 34) Palmer AK et al.: 田辺製薬社内資料
- 35) 有行 史男等: *基礎と臨床* **8** 3401(1974)
- 36) 藤井 建男等: 田辺製薬社内資料
- 37) 山口東太郎等: 田辺製薬社内資料
- 38) 仁藤 新治等: 田辺製薬社内資料
- 39) 仁藤 新治等: 田辺製薬社内資料
- 40) R Lough et al.: 田辺製薬社内資料

#### 【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