2025 年 12 月改訂（第 13 版）　　日本標準商品分類番号：872171

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

Ca拮抗剤

ジルチアゼム塩酸塩製剤

ヘルベッサー®注射用10
ヘルベッサー®注射用50
ヘルベッサー®注射用250

HERBESSER® for Injection

剤形	注射剤			
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	ヘルベッサー注射用 10：1 瓶中　日局 ジルチアゼム塩酸塩 10mg 含有 ヘルベッサー注射用 50：1 瓶中　日局 ジルチアゼム塩酸塩 50mg 含有 ヘルベッサー注射用 250：1 瓶中　日局 ジルチアゼム塩酸塩 250mg 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		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	ヘルベッサー 注射用 10	1989 年 6 月 30 日	2009 年 11 月 13 日 （バイアルでの収載日）	1989 年 9 月 27 日
	ヘルベッサー 注射用 50	1989 年 6 月 30 日	2009 年 11 月 13 日 （バイアルでの収載日）	1989 年 9 月 27 日
	ヘルベッサー 注射用 250	1995 年 3 月 24 日	1995 年 6 月 2 日	1995 年 6 月 22 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺ファーマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	田辺ファーマ株式会社　くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9 時～17 時 30 分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.tanabe-pharma.com/			

本 IF は 2025 年 12 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）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。

(01)14987128030511
ヘルベッサー注射用 10・50

(01)14987128033000
ヘルベッサー注射用 250

「添文ナビ（アプリ）」を使って GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

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，「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・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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を利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

Ⅰ．概要に関する項目……7
1．開発の経緯……7
2．製品の治療学的特性……7
3．製品の製剤学的特性……7
4．適正使用に関して周知すべき特性……8
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……8
6．ＲＭＰの概要……8

Ⅱ．名称に関する項目……9
1．販売名……9
2．一般名……9
3．構造式又は示性式……9
4．分子式及び分子量……9
5．化学名（命名法）又は本質……10
6．慣用名、別名、略号、記号番号……10

Ⅲ．有効成分に関する項目……11
1．物理化学的性質……11
2．有効成分の各種条件下における安定性……12
3．有効成分の確認試験法、定量法……13

Ⅳ．製剤に関する項目……14
1．剤形……14
2．製剤の組成……14
3．添付溶解液の組成及び容量……15
4．力価……15
5．混入する可能性のある夾雑物……15
6．製剤の各種条件下における安定性……15
7．調製法及び溶解後の安定性……16
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……17
9．溶出性……17
10．容器・包装……17
11．別途提供される資材類……17
12．その他……17

Ⅴ．治療に関する項目……18
1．効能又は効果……18
2．効能又は効果に関連する注意……18
3．用法及び用量……18
4．用法及び用量に関連する注意……19
5．臨床成績……19

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……25
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……25
2．薬理作用……25

Ⅶ．薬物動態に関する項目……28
1．血中濃度の推移……28
2．薬物速度論的パラメータ……29
3．母集団（ポピュレーション）解析……29
4．吸収……29
5．分布……29
6．代謝……30
7．排泄……31
8．トランスポーターに関する情報……31
9．透析等による除去率……31
10．特定の背景を有する患者……31
11．その他……31

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……32
1．警告内容とその理由……32
2．禁忌内容とその理由……32
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……32
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……32
5．重要な基本的注意とその理由……32
6．特定の背景を有する患者に関する注意……33
7．相互作用……35
8．副作用……37
9．臨床検査結果に及ぼす影響……41
10．過量投与……41
11．適用上の注意……41
12．その他の注意……42

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……43
1．薬理試験……43
2．毒性試験……43

Ⅹ．管理的事項に関する項目……46
1．規制区分……46
2．有効期間……46

3. 包装状態での貯法…… 46
4. 取扱い上の注意……46
5. 患者向け資材……46
6. 同一成分・同効薬…… 46
7. 国際誕生年月日……46
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… 46
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……47
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容……47
11. 再審査期間…… 47
12. 投薬期間制限に関する情報…… 47
13. 各種コード…… 47
14. 保険給付上の注意…… 47

ＸＩ．文献…… 48
1. 引用文献……48
2. その他の参考文献…… 49

ＸⅡ．参考資料…… 50
1. 主な外国での発売状況…… 50
2. 海外における臨床支援情報…… 51

ＸⅢ．備考…… 53
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…… 53
2. その他の関連資料…… 53

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジルチアゼム塩酸塩は田辺製薬（現 田辺ファーマ）の創製したベンゾチアゼピン系 Ca^{2+}拮抗薬で、抗狭心症作用、降圧作用、抗不整脈作用、冠血流増加作用などの多彩な薬理活性を有しており、すでにその経口剤は、有用性の高い抗狭心症薬及び降圧薬として広く使用されている。ヘルベッサー錠の開発期間において、作用プロフィルの研究を目的とした臨床薬理学的試験を静注用製剤で実施した結果、本注射剤が上室性頻脈性不整脈、手術時の異常高血圧の救急処置、高血圧性緊急症並びに不安定狭心症の 4 疾患に有効であることが示唆された。

これらの試験成績を踏まえて、臨床試験を実施した結果、まず、上記 4 疾患のうち 3 疾患（上室性頻脈性不整脈、手術時の異常高血圧の救急処置及び高血圧性緊急症）に対する有効性と安全性が確認され、1989 年 6 月に承認を取得し、同年 9 月ヘルベッサー注射用 10、注射用 50 が発売された。また、高血圧性緊急症に対しては比較的大用量使用される場合があり、使用性向上のため 1995 年 3 月に承認を取得し、同年 6 月 250mg 入りバイアルであるヘルベッサー注射用 250 が発売された。臨床試験により、不安定狭心症に対しても有効性と安全性が認められ、ヘルベッサー注射用 10、注射用 50、注射用 250 に対して 1998 年 12 月に効能が追加された。

1995 年 9 月に再審査申請を行った結果、2000 年 6 月薬事法第 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審査結果が得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された。

ヘルベッサー注射用 10、注射用 50 は、2009 年 11 月に医療現場での利便性、操作性、安全性（アンプルカット時の怪我、ガラス片の混入防止）を考慮してアンプルからバイアルへ容器を変更した。

2. 製品の治療学的特性

本剤は、末梢血管、冠血管等の血管平滑筋及び房室結節において、細胞内への Ca^{2+}流入を抑制することにより、血管拡張作用及び房室結節伝導時間の延長作用を示し、以下のような特徴を有する。

(1) 降圧効果の発現が早く、高血圧性緊急症の血圧管理に有用である。（「Ⅴ. 5.（3）3）高血圧性緊急症」の項参照）
(2) 降圧と心拍数の減少による心筋酸素消費量の軽減と、心拡張期時間の延長により、心筋虚血を抑制する。（「Ⅵ. 2.（2）3）心筋虚血に対する作用（イヌ、ブタ、ネコ）」の項参照）
(3) 不安定狭心症の病態安定に低用量から効果を発現する。（「Ⅴ. 5.（3）4）不安定狭心症」の項参照）
(4) 発作性上室性頻拍の抑制、頻拍性心房細動・粗動に有用である*。（「Ⅴ. 5.（4）1）有効性検証試験」の項参照）
(5) 重大な副作用として、完全房室ブロック、高度徐脈等、うっ血性心不全があらわれることがある。（「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

＊ヘルベッサー注射用 250 の承認された効能又は効果は、高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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材、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材	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：

ヘルベッサー注射用 10
ヘルベッサー注射用 50
ヘルベッサー注射用 250

(2) 洋名：

HERBESSER 10mg for Injection
HERBESSER 50mg for Injection
HERBESSER 250mg for Injection

(3) 名称の由来：

ドイツ語の“Herz（心臓）”と“bessern（より良くする）”を合わせた意味で“心臓を良くする”という意味をもつ。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

ジルチアゼム塩酸塩（JAN）

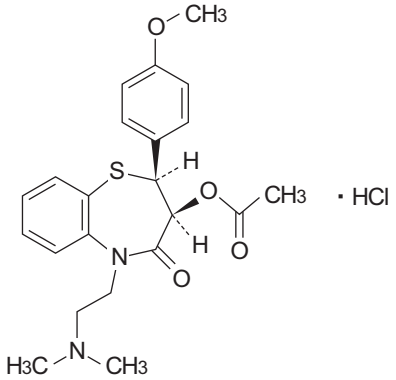
(2) 洋名（命名法）：

Diltiazem Hydrochloride（JAN）
Diltiazem（INN）

(3) ステム（ｓｔｅｍ）：

カルシウムチャネル遮断剤、ジルチアゼム誘導体：-tiazem

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{26}N_2O_4S$・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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：CRD-401

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：

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する量（mL）	「日局」の表現
ギ酸	1 以下	極めて溶けやすい
水	1.8	溶けやすい
メタノール	7.0	
クロロホルム	3.0	
アセトニトリル	60	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	115	溶けにくい
無水酢酸	185	
ジエチルエーテル	10000 以上	ほとんど溶けない

（温度　20±2℃）

(3) 吸湿性：

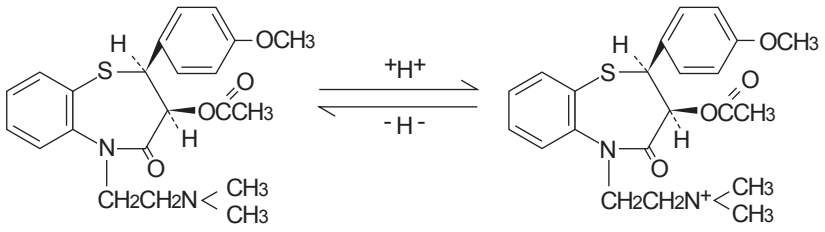
25℃・相対湿度 90%及び 40℃・相対湿度 90%ではほとんど吸湿しない。したがって、臨界相対湿度は、25℃、40℃においては相対湿度 90%以上である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

210～215℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

pKa=7.7



(6) 分配係数：

pH ＼ 溶媒	分配係数（溶媒/水）	
	クロロホルム	1-オクタノール
2	5.2	0.3
3	12.0	0.3
5	∞	1.1
7	∞	37.5
9	∞	∞

（温度　20±2℃）

(7) その他の主な示性値：

1) 旋光度

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

各溶媒における比旋光度（1%溶液）

	水	メタノール	クロロホルム
$[\alpha]_{D}^{20}$	＋117.8°	＋100.6°	＋108.0°

2) 吸光度

紫外部吸収スペクトル

溶媒	極大吸収の波長（nm）	分子吸光係数
水溶液（pH1～11）	236	$2.42～2.46\times10^{4}$
メタノール溶液	238	2.41×10^{4}
エタノール（99.5）溶液	240	2.42×10^{4}
0.01mol/L 塩酸溶液	236	2.43×10^{4}

3) pH

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

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		褐色瓶	2 年	変化なし
苛酷試験	温度	40℃	褐色瓶	1 年	変化なし
		60℃	褐色瓶	1 年	変化なし
	湿度	25℃、75%RH	褐色瓶（開封）	1 年	分解物の生成が認められた（TLC）。
		40℃、75%RH	褐色瓶（開封）	1 年	6 ヵ月目から分解物の生成が認められた（TLC）。
	光	太陽光	ペトリシャーレ	3 ヵ月	2 ヵ月目から外観の変化（わずかに着色）がみられた。

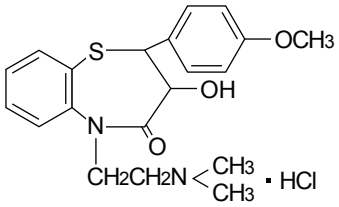
試験項目：性状、確認試験、pH、融点、比旋光度、純度試験（薄層クロマトグラフィー（TLC）ほか）、水分、強熱残分、含量

分解による主生成物

該当資料なし

＜参考＞

多湿条件下（上表の苛酷試験／湿度）で保存した場合及びジルチアゼム塩酸塩水溶液を加熱した場合に生成する主な分解物は、脱アセチル体であった。



脱アセチル体（加水分解物）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ジルチアゼム塩酸塩」の確認試験による。

(1) チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルト(Ⅱ)試液による呈色反応

(2) 硫酸塩の定性反応

(3) 紫外可視吸光度測定法

(4) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(5) 塩化物の定性反応

定量法

日局「ジルチアゼム塩酸塩」の定量法による。

電位差滴定法（滴定液：0.1mol/L 過塩素酸）

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別：

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	ヘルベッサー注射用 10	ヘルベッサー注射用 50
性状	白色の塊又は多孔性の固体 （本品 1 瓶を注射用水 5mL に溶かしたときは無色澄明の液）	
pH	5.5	5.1
浸透圧比	0.30（生理食塩液に対する比）	0.44（生理食塩液に対する比）

販売名	ヘルベッサー注射用 250
性状	白色の塊又は多孔性の固体 （本品 1 瓶を注射用水 5mL に溶かしたときは無色澄明の液）
pH	4.9
浸透圧比	1.9（生理食塩液に対する比）

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

該当資料なし

(5) その他：

本品 1 瓶を注射用水 5mL に溶かした液の性状は次のとおりである。

販売名	ヘルベッサー 注射用 10	ヘルベッサー 注射用 50	ヘルベッサー 注射用 250
外観	無色澄明の液		
pH	5.5	5.1	4.9
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	0.30	0.44	1.9

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	ヘルベッサー注射用 10	ヘルベッサー注射用 50
有効成分 （1 瓶中）	日局　ジルチアゼム塩酸塩	
	10mg	50mg
添加剤 （1 瓶中）	D-マンニトール	
	70mg	75mg

販売名	ヘルベッサー注射用 250
有効成分 （1 瓶中）	日局　ジルチアゼム塩酸塩　250mg
添加剤 （1 瓶中）	D-マンニトール　375mg

（2）電解質等の濃度：

該当資料なし

（3）熱量：

該当しない

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

脱アセチル体

多湿条件下での保存及びジルチアゼム塩酸塩水溶液を加熱した場合、脱アセチル体が生成する。（「Ⅲ. 2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照）

6. 製剤の各種条件下における安定性

（以下は製造販売した製品の試験成績を記載）

ヘルベッサー注射用 10

<table>
<tr><th colspan="2">試験の種類</th><th colspan="2">保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験*1</td><td colspan="2">25℃、60%RH</td><td>ガラスアンプル
＋紙箱</td><td>5 年</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">相対加速試験*1</td><td colspan="2" rowspan="2">40℃、75%RH</td><td>ガラスアンプル</td><td rowspan="2">3 ヵ月</td><td rowspan="2">ガラスアンプルとガラスバイアルの安定性は同等</td></tr>
<tr><td>ガラスバイアル</td></tr>
<tr><td rowspan="2">苛酷試験*2</td><td>温度</td><td>40℃</td><td>ガラスアンプル</td><td>6 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>光</td><td>室温、室内散光</td><td>ガラスアンプル</td><td>60 万 lx・h</td><td>変化なし</td></tr>
</table>

＊1. 試験項目：性状、確認試験、純度試験、pH、水分、製剤均一性試験（質量偏差試験）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、エンドトキシン試験、含量

＊2. 試験項目：外観、pH、含量

ヘルベッサー注射用 50

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		ガラスアンプル＋紙箱	4 年 1 ヵ月	変化なし
相対加速試験*1	40℃、75%RH		ガラスアンプル	3 ヵ月	ガラスアンプルとガラスバイアルの安定性は同等
			ガラスバイアル		
苛酷試験*2	温度	40℃	ガラスアンプル	6 ヵ月	変化なし
	光	室温、室内散光	ガラスアンプル	60 万 lx・h	変化なし

＊1. 試験項目：性状、確認試験、純度試験、pH、水分、製剤均一性試験（質量偏差試験）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、エンドトキシン試験、含量
＊2. 試験項目：外観、pH、含量

ヘルベッサー注射用 250

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ガラスバイアル＋紙箱	4 年	変化なし

試験項目：性状、確認試験、純度試験、pH、水分、製剤均一性試験（質量偏差試験）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

本剤（ジルチアゼム塩酸塩として 10mg 又は 50mg 又は 250mg）は、5mL 以上の生理食塩液又はブドウ糖注射液に用時溶解する。

他剤との配合により pH が 8 を超える場合には、ジルチアゼムが析出することがあるので注意すること。

溶解後の安定性

本剤を注射用水、生理食塩液等 5 種の溶解液に溶解し室温に放置したとき、いずれも溶解後 24 時間まで外観、pH の変化はなく、含量残存率も 97.7%以上であった。

ヘルベッサー注射用 10 の溶解後の安定性（室温）

溶解液	時間（h）	ジルチアゼム塩酸塩								
		0.01w/v%			0.05w/v%			0.10w/v%		
		外観	pH	残存率(%)*1	外観	pH	残存率(%)*1	外観	pH	残存率(%)*1
5% ブドウ糖液	0*2	無色澄明	4.91	100.0	無色澄明	5.02	100.0	無色澄明	4.98	100.0
	24	無色澄明	4.81	99.3	無色澄明	4.79	98.9	無色澄明	5.05	100.1
生理食塩液	0*2	無色澄明	5.45	100.0	無色澄明	5.42	100.0	無色澄明	5.56	100.0
	24	無色澄明	5.53	101.3	無色澄明	5.55	100.2	無色澄明	5.72	98.3
乳酸リンゲル液	0*2	無色澄明	6.08	100.0	無色澄明	6.09	100.0	無色澄明	6.07	100.0
	24	無色澄明	6.09	98.2	無色澄明	6.06	101.4	無色澄明	6.06	98.7
維持液	0*2	無色澄明	5.45	100.0	無色澄明	5.47	100.0	無色澄明	5.46	100.0
	24	無色澄明	5.46	99.7	無色澄明	5.46	101.7	無色澄明	5.46	97.7
注射用水	0*2	無色澄明	6.18	100.0	無色澄明	5.82	100.0	無色澄明	5.79	100.0
	24	無色澄明	6.11	102.0	無色澄明	5.95	103.1	無色澄明	5.84	98.2

＊1：ジルチアゼム塩酸塩の残存率
＊2：溶解直後

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照。

9. 溶出性

該当しない

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：

該当資料なし

(2) 包装：

＜ヘルベッサー注射用 10 ＞
［10mg×10 瓶（バイアル）］
＜ヘルベッサー注射用 50 ＞
［50mg×10 瓶（バイアル）］
＜ヘルベッサー注射用 250 ＞
［250mg×5 瓶（バイアル）］

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

＜ヘルベッサー注射用 10・注射用 50 ＞

○頻脈性不整脈（上室性）

○手術時の異常高血圧の救急処置

○高血圧性緊急症

○不安定狭心症

＜ヘルベッサー注射用 250 ＞

○高血圧性緊急症

○不安定狭心症

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：

＜ヘルベッサー注射用 10・注射用 50 ＞

本剤（ジルチアゼム塩酸塩として 10mg 又は 50mg）は、5mL 以上の生理食塩液又はブドウ糖注射液に用時溶解し、次のごとく投与する。

〈頻脈性不整脈（上室性）〉

通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として 1 回 10mg を約 3 分間で緩徐に静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈手術時の異常高血圧の救急処置〉

1 回静注の場合：通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として 1 回 10mg を約 1 分間で緩徐に静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

点滴静注の場合：通常、成人には 1 分間に体重 kg 当たりジルチアゼム塩酸塩として 5～15μg を点滴静注する。目標値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。

〈高血圧性緊急症〉

通常、成人には 1 分間に体重 kg 当たりジルチアゼム塩酸塩として 5～15μg を点滴静注する。目標値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。

〈不安定狭心症〉

通常、成人には 1 分間に体重 kg 当たりジルチアゼム塩酸塩として 1～5μg を点滴静注する。投与量は低用量から開始し、患者の病態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 分間に体重 kg 当たり 5μg までとする。

＜ヘルベッサー注射用 250 ＞

本剤（ジルチアゼム塩酸塩として 250mg）は、5mL 以上の生理食塩液又はブドウ糖注射液に用時溶解し、次のごとく投与する。

〈高血圧性緊急症〉

通常、成人には 1 分間に体重 kg 当たりジルチアゼム塩酸塩として 5～15μg を点滴静注する。目標値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。

〈不安定狭心症〉

通常、成人には1分間に体重kg当たりジルチアゼム塩酸塩として1～5μgを点滴静注する。投与量は低用量から開始し、患者の病態に応じて適宜増減するが、最高用量は1分間に体重kg当たり5μgまでとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

「Ⅴ．5.（3）用量反応探索試験」の項参照

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：

該当しない

(2) 臨床薬理試験：

健康成人2例を対象に、本剤2mgを5分間で1回静注した結果、血圧、心拍数に変化を示さず、1例に網膜血流量を増加させたが、問題となる所見は認められなかった[1)]。

循環系疾患の既往のない患者28例を対象に、本剤を健康成人2例で問題のなかった2mgを基準に4、6、8、10mgと投与量を漸増する方法で1回静注した結果、10mg1回静注により血圧は下降し、心拍数は減少した。なお、呼吸系をはじめ他の臓器への影響及び自覚症状の変化は認められなかった[2)]。

健康成人5例を対象に、本剤を20μg/kg/分で20分間点滴静注（全量20mg）し、血圧、心拍数、血漿レニン活性及び血漿アルドステロン分泌に対する作用を検討した結果、本剤単独投与ではいずれのパラメーターも有意な変化はみられなかった。なお、同一対象にアンジオテンシン（Ⅱ、Ⅲ）及びノルアドレナリン負荷時では血圧の上昇と心拍数の減少を共に抑制したが、レニン分泌には影響しなかった。一方、本剤はアルドステロン分泌をアンジオテンシン（Ⅱ、Ⅲ）負荷時に亢進させ、ノルアドレナリン負荷時に抑制した。また、本試験を通じ、問題となる所見は認められなかった[3)]。

(3) 用量反応探索試験：

1) 頻脈性不整脈（上室性）[注)]

発作性上室性頻拍、頻拍性心房細動、頻拍性心房粗動患者218例を対象に、本剤0.20mg/kg又は0.40mg/kgを3分間で1回静注したところ、発作性上室性頻拍に対する洞調律回復効果及び心拍数減少効果は、0.20mg/kg群と0.40mg/kg群で差がなく、頻拍性心房細動・粗動では著減数には差がみられるものの、軽度減少数を含めるとほぼ同等となった。一方、安全性では発作性上室性頻拍でも頻拍性心房細動・粗動でも両群間で有意差はなかった。ただし、70歳以上の高齢者では0.40mg/kg群での副作用の発現率が高かった。以上の結果から、比較試験での頻脈性不整脈（上室性）に対する本剤の用量は、0.20mg/kgを1回静注が適当と考えられた[4)]。

注）本剤の頻脈性不整脈（上室性）に対して承認されている用法及び用量は、通常、成人には1回10mgを約3分間で緩徐静注である。

注）ヘルベッサー注射用250の承認された効能又は効果は高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

2) 手術時の異常高血圧の救急処置[注)]

麻酔中発症した緊急高血圧患者 24 例を対象に、本剤 10mg を 1 回静注したところ、収縮期血圧は有意に降下し、20 分後でも有意に低値のままであった。拡張期血圧も投与後 5～20 分の間で有意に低下した。心拍数も有意に低下していた。以上の結果から、本剤は手術時の異常高血圧の救急処置に対して 10mg1 回静注で有用性があると判断された。しかし、投与後 15 分以内に血圧の再上昇を示す例が 37%に達したことから、本剤は速効性はあるが 10mg1 回静注では充分な降圧効果を持続することは困難であると考えられた[5)]。

術前高血圧の既往を有する症例、手術中高血圧を呈すると思われる症例、心電図上虚血性変化あるいは狭心症を有する症例のいずれかにあてはまる患者 5 例を対象に、本剤を 5μg/kg/分で点滴静注し、30 分ごとに 5μg/kg/分ずつ増量し、15μg/kg/分で 30 分投与した時点で投与を中止、本剤投与中に低血圧をきたした場合はその時点で中止した。血中濃度は投与中止 180 分後でもある程度維持されていた。また、投与前・投与中及び投与後治療を要するような低血圧及び高血圧はみられなかった。収縮期血圧は有意な変化はみられなかった。心拍数は時間経過とともに低下傾向がみられたが、有意ではなかった。他の血行動態（心拍出量、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、右房圧等）には全経過を通じて有意な変化はみられなかった。呼吸機能に関しては、PaO_2、pH は全経過を通じて有意な変化を示さなかった。シャント率、肺胞気・動脈血 O_2 分圧較差については増加傾向を示したが、いずれも有意ではなかった。以上の結果から、本剤は手術時の異常高血圧の救急処置に対して 5～15μg/kg/分で有用性があると判断された[6)]。

注) 本剤の手術時の異常高血圧の救急処置に対して承認された用法及び用量は、1 回静注の場合、通常、成人には 1 回 10mg を約 1 分間で緩徐静注、点滴静注の場合、通常、成人には 5～15μg/kg/分で点滴静注である。

注) ヘルベッサー注射用 250 の承認された効能又は効果は高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

3) 高血圧性緊急症[注)]

中等症から重症の未治療の高血圧症患者 15 例を対象に、本剤 1mg を 1 分間で 1 回静注、また 1 例に 1～2mg/分で点滴静注を行った結果、本剤静注は効果発現と消退が早く、その血中濃度を簡単に調節し、安定した降圧効果を得られた。また、リバウンド現象、刺激伝達系の抑制、低血圧、頻脈などはみられなかった。以上の結果から、本剤 1～2mg/分静注は高血圧性緊急症に対して有用であることが明らかになった[7)]。

注) 本剤の高血圧性緊急症に対して承認されている用法及び用量は、通常、成人には 5～15μg/kg/分で点滴静注である。

4) 不安定狭心症

不安定狭心症及び梗塞後狭心症患者 47 例を対象に、本剤を 1μg/kg/分で点滴静注又は 10mg を 3 分間で 1 回静注後 1μg/kg/分で点滴静注し、発作が発現した場合は 2～6μg/kg/分まで増量し、発作が消失した時点の投与量で 48 時間点滴静注したところ、全般改善度において中等度改善以上の改善率は 74.5%、有用度において有用以上の有用率は 72.3%であった。また、用量別全般改善度において累積全般改善度は、1μg/kg/分で 57.4%、2μg/kg/分で 70.2%、3μg/kg/分で 72.3%、4～6μg/kg/分で 74.5%であった。以上の結果から、本剤は不安定狭心症に対して 1～5μg/kg/分で有用性があると判断された[8)]。

不安定狭心症又は梗塞後狭心症患者 46 例を対象に、本剤を 1μg/kg/分で点滴静注又は 10mg を 1 回静注後 1μg/kg/分で点滴静注し、発作が発現した場合は 1～6μg/kg/分まで増量し、発作が消失した時点の投与量で 48 時間点滴静注したところ、全般改善度において中等度改善以上の改善率は 82.6%、有用度において有用以上の有用率は 80.4%であった。経口抗狭心症薬に治療抵抗性の不安定狭心症では病態として心筋梗塞へ移行しやすいなど、初期治療の重要性を考えた場合、初期投与量である程度高い改善率が期待されたが、本試験での累積改善率は、1μg/kg/分で 42.2%を示し、既に不安定狭心症の適応症を取得しているニコランジルと同様の成績であった。また、2μg/kg/分へ増量した場合、累積改善率は 64.4%とさらに高い改善率を示したが、副作用発現などの安全性を考慮すると、初期投与量としては 1μg/kg/分から開始することが望ましいと判断された。一方、累積改善率は用量依存的に増加したが、5 及び 6μg/kg/分ではともに 82.2%であり、上限の投与量としては 5μg/kg/分が適切であると判断された [9]。

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験

○ 頻脈性不整脈（上室性）[注)]

発作性上室性頻拍あるいは頻拍性心房細動・粗動患者 62 例を対象に、本剤 0.2mg/kg を約 3 分間で 1 回静注、対照薬としてプラセボ 0.2mg/kg を約 3 分間で 1 回静注して二重盲検比較試験を行った結果、不整脈改善度において改善以上の有効率は、発作性上室性頻拍では本剤群 59.3%、プラセボ群 10.0%、頻拍性心房細動・粗動では本剤群 67.9%、プラセボ群 11.1%、有用度において有用以上の有用率は、発作性上室性頻拍では本剤群 55.6%、プラセボ群 10.0%、頻拍性心房細動・粗動では本剤群 90.2%、プラセボ群 18.8%であったことから、本剤は発作性上室性頻拍、頻拍性心房細動・粗動に対して 0.2mg/kg を約 3 分間で 1 回静注で有用性があると考えられた [10]。

注) 本剤の頻脈性不整脈（上室性）に対して承認された用法及び用量は、通常、成人には 1 回 10mg を約 3 分間で緩徐静注である。

注) ヘルベッサー注射用 250 の承認された効能又は効果は高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

比較試験

① 手術時の異常高血圧の救急処置[注)]

麻酔・手術に伴う異常な血圧上昇をきたした患者 183 例を対象に、本剤を 10～30μg/kg/分で点滴静注、対照薬としてニトログリセリンを 0.5～5μg/kg/分で点滴静注した結果、降圧効果において順調以上の有効率は本剤群 95.7%、ニトログリセリン群 86.8%、有用度において有用以上の有用率は本剤群 91.3%、ニトログリセリン群 64.8%であったことから、本剤は手術に伴う異常な血圧上昇に対してニトログリセリンと同等もしくはより優れた薬剤であることが判明した [11]。

全身状態が良好な単純子宮全摘症例 19 例を対象に、本剤 10mg を 1 分間で 1 回静注、以後 30mg/時で 60 分間点滴静注、対照薬としてトリメタファン 5mg を 1 分間で 1 回静注、以後 15mg/時で 60 分間点滴静注し、血圧、心拍数、RPP（Rate Pressure Product）、血漿浸透圧、血糖、Na、K、Cl、BUN、Cr、尿量の比較を行った結果、本剤は術中の血圧コントロールにおける降圧薬として心拍数減少、RPP 減少、利尿作用などの点においてトリメタファンに優ると考えられた [12]。

注）本剤の手術時の異常高血圧の救急処置に対して承認された用法及び用量は、1回静注の場合、通常、成人には1回10mgを約1分間で緩徐静注、点滴静注の場合、通常、成人には5～15μg/kg/分で点滴静注である。

注）ヘルベッサー注射用250の承認された効能又は効果は高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

②不安定狭心症

不安定狭心症及び梗塞後狭心症患者91例を対象に、本剤を1μg/kg/分で点滴静注、対照薬としてニコランジルを2mg/時で点滴静注し、発作が発現した場合は、本剤は3μg/kg/分、ニコランジルは4mg/時に増量、さらに発作が発現した場合は本剤は5μg/kg/分、ニコランジルは6mg/時に増量し、有効用量で48時間投与した結果、全般改善度において中等度改善以上の改善率は本剤群80.0%、ニコランジル群70.6%、有用度において有用以上の有用率は本剤群77.5%、ニコランジル群68.8%であったことから、本剤は不安定狭心症及び梗塞後狭心症に対してニコランジルと同等の効果を有していると考えられた[13]。

2）安全性試験：

該当資料なし

（5）患者・病態別試験：

①手術時の異常高血圧の救急処置

全身麻酔下に乳癌根治術を予定された患者14例を対象に、本剤5～10μg/kg/分で点滴静注を7例は執刀10分前、残り7例は執刀10分後より開始し、リンパ節郭清を始める時点で投与を中止した。同時期に同一術者による乳癌根治術を麻酔薬のみで行った14例を対照として、術中の血圧、心拍数の変動や出血量、尿量、手術時間などの比較を行った。収縮期血圧においては、本剤投与群では投与前に比し有意に低下したのに対し、非投与群では有意に上昇した。拡張期血圧においては、本剤投与群では軽度低下し、非投与群では有意に上昇した。心拍数も本剤投与群では有意に低下しており、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数はいずれも両群間に有意差を認めた。しかし、手術終了時では血圧、心拍数ともに両群間に差はみられなかった。術中出血量は本剤投与群は非投与群と比較して有意に少なかった。輸液量、尿量、手術時間に関しては両群間に差はなかった。術後2～3週間で心血管系の合併症や肝機能障害、腎機能障害の臨床症状を認めたものはなく、また、検査所見においても異常値はみられなかった。以上の結果から、本剤は乳癌根治術での低血圧麻酔に有用であると考えられた[14]。

注）ヘルベッサー注射用250の承認された効能又は効果は高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

②不安定狭心症

経口狭心症治療薬でコントロールできない不安定狭心症患者4例を対象に、本剤を1～5μg/kg/分で点滴静注したところ、2例は3μg/kg/分で発作消失し、その後薬物治療にて経過良好、1例は5μg/kg/分で発作消失し、待期的CABGへ移行した。安全性については、1例でWenckebach型Ⅱ度房室ブロックが出現したが血行動態に影響はなく、臨床上特に問題はなかった。うっ血性心不全を合併していた1例では5μg/kg/分投与中に症状の悪化をみたため、心機能低下例への投与にあたっては注意が必要と思われた。その他、問題となるような副作用、臨床検査値の変動はみられなかった。以上の結果から、本剤は経口薬治療抵抗性の不安定狭心症に対して有用であると考えられた[15]。

(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：

使用成績調査による有効性解析対象症例は、「頻脈性不整脈（上質性）」が 638 例、「手術時の異常高血圧の救急処置が 3,206 例」、「高血圧性緊急症」が 1,222 例であり、改善以上及びやや改善以上の率は次の通りである。なお、「不安定狭心症」は効能追加のため、対象疾患外である。

また、安全性の調査結果は「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」8-（4）参照。

疾患	改善以上	やや改善以上
頻脈性不整脈（上室性）	79.8%（509/638）	92.8%（592/638）
手術時の異常高血圧の救急処置	75.7%（2427/3206）	95.9%（3075/3206）
高血圧性緊急症	77.3%（944/1222）	95.4%（1166/1222）

	全般改善度						計
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
頻脈性不整脈（上室性）	320 (50.2%)	189 (29.6%)	83 (13.0%)	41 (6.4%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	638
手術時の異常高血圧の救急処置	542 (16.9%)	1885 (58.8%)	648 (20.2%)	113 (3.5%)	5 (0.2%)	13 (0.4%)	3206
高血圧性緊急症	395 (32.3%)	549 (44.9%)	222 (18.2%)	30 (2.5%)	13 (1.1%)	13 (1.1%)	1222

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：

臨床効果

1) 頻脈性不整脈（上室性）＊

プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を含む臨床試験の結果、発作性上室性頻拍、頻拍性心房細動、頻拍性心房粗動に対する本剤の有用性が認められた[10)]。

疾患名	有効率	症例数	有効例数
発作性上室性頻拍	86.4%	213	184（有効以上）
頻拍性心房細動・粗動	87.2%	149	130（有効以上）

＊ヘルベッサー注射用 250 の承認された効能又は効果は高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

2) 手術時の異常高血圧の救急処置*

ニトログリセリン（注射液）を対照薬とした単純盲検比較試験を含む臨床試験の結果、手術時の異常高血圧の救急処置に対する本剤の有用性が認められた[11)]。

疾患名	有効率	症例数	有効例数
手術時の異常高血圧の救急処置	94.0%	335	315（有効以上）

＊ヘルベッサー注射用 250 の承認された効能又は効果は高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

3) 高血圧性緊急症

国内延べ 34 施設、28 例について実施された一般臨床試験の結果、悪性高血圧、高血圧性脳症、解離性大動脈瘤、急性左心不全等の高血圧性緊急症に対する有効率（有効以上）は 100.0%（28/28）であった[16]。

疾患名	有効率	症例数	有効例数
悪性高血圧	100.0%	20	20（有効以上）
解離性大動脈瘤	－	5	5（有効以上）
高血圧性脳症	－	1	1（有効以上）
褐色細胞腫	－	1	1（有効以上）
急性左心不全	－	1	1（有効以上）

4) 不安定狭心症

国内延べ 124 施設、40 例について実施された無作為単純盲検比較試験の結果、不安定狭心症に対する本剤の有用性が認められた[13]。

容量	累積改善率	症例数	累積有効例数
1μg/kg/分	60.0%	27	24（中等度改善以上）
3μg/kg/分	72.5%	5	29（中等度改善以上）
5μ/kg/分	80.0%	8	32（中等度改善以上）

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ベラパミル塩酸塩、ニトログリセリンなど

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書又は電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

末梢血管、冠血管等の血管平滑筋及び房室結節において、細胞内への Ca^{2+}流入を抑制することにより、血管拡張作用及び房室結節伝導時間の延長作用*を示し、高血圧、不整脈*、狭心症に効果を示す。

＊ヘルベッサー注射用 250 の承認された効能又は効果は高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 血圧に対する作用（ラット、イヌ、サル）

①麻酔下及び無麻酔下で高い血圧を下げるが、麻酔下での方が無麻酔下よりも強く、また、正常血圧よりも高い血圧に対して強い降圧作用を示す（ラット）[17～19]。

②血圧の低下とともに末梢血管抵抗及び心筋酸素消費量を減少させ、心拍出量を増加させる（イヌ）[20]。

③脳、冠、腎の血流量を減少させず、血圧を低下させる。また、ナトリウム利尿作用も示す（イヌ、サル）[20～22]

2) 不整脈に対する作用（イヌ、ウサギ）*

①房室結節の伝導時間、有効不応期、並びに機能的不応期を延長させ、上室性の頻脈性不整脈に対し効果をあらわす（イヌ）[23]。

②心房の電気刺激によって誘発される上室性の頻脈性不整脈を抑制する（ウサギ）[24]。

3) 心筋虚血に対する作用（イヌ、ブタ、ネコ）

①心筋の酸素需要供給バランス改善作用

a) 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）[22, 25～27]。

b) 冠動脈スパズムを抑制する（ブタ、ヒト）[28, 29]。

②心筋保護作用

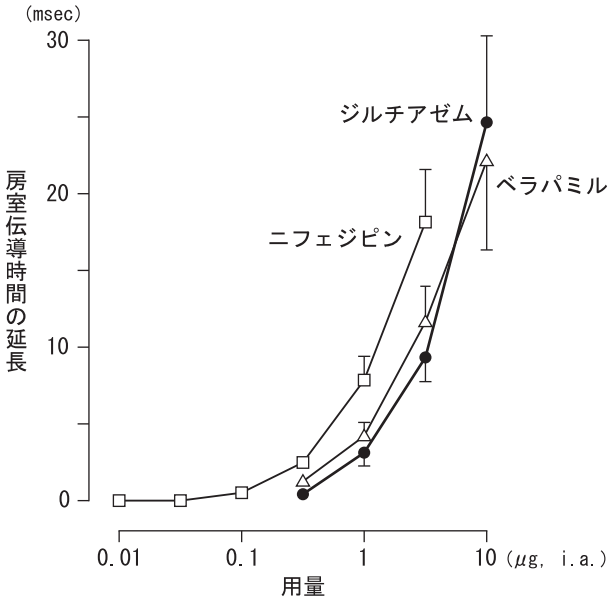
心筋虚血時、細胞内への Ca^{2+}過剰流入を抑制することにより、心機能・心筋エネルギー代謝を保持する（イヌ、ネコ）[30, 31]。

＊ヘルベッサー注射用 250 の承認された効能又は効果は高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

4) 房室結節伝導と不応期に対する作用（イヌ、ウサギ）*

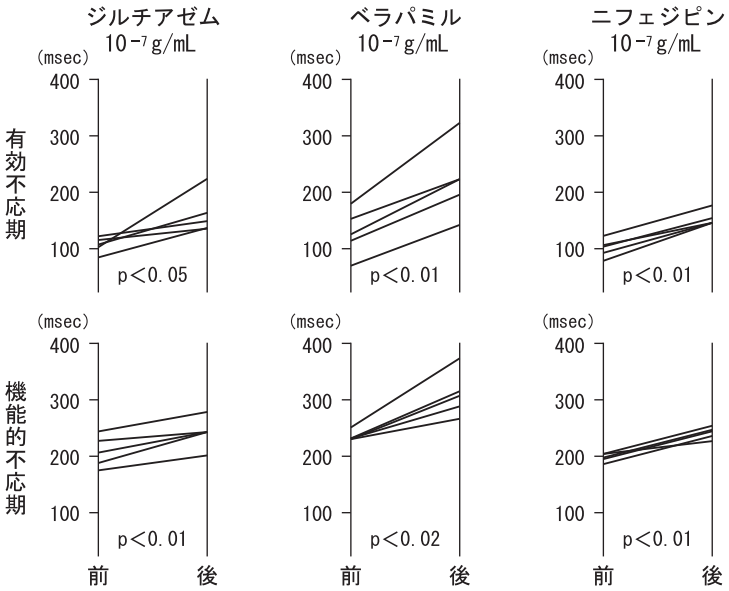
①ジルチアゼムは AV 時間（房室結節伝導時間）を用量依存的に延長させる。この作用はベラパミル、ニフェジピンにもみられる（摘出イヌ房室結節標本）[32]。

また、ジルチアゼムは HV 時間（His-Purkinje 系興奮伝導時間）には影響しない（イヌ、静脈内投与）[23]。



② ジルチアゼムは房室結節の有効不応期と機能的不応期を延長させる。同様の作用はベラパミル、ニフェジピンでもみられる（摘出ウサギ房室結節標本）[33]。

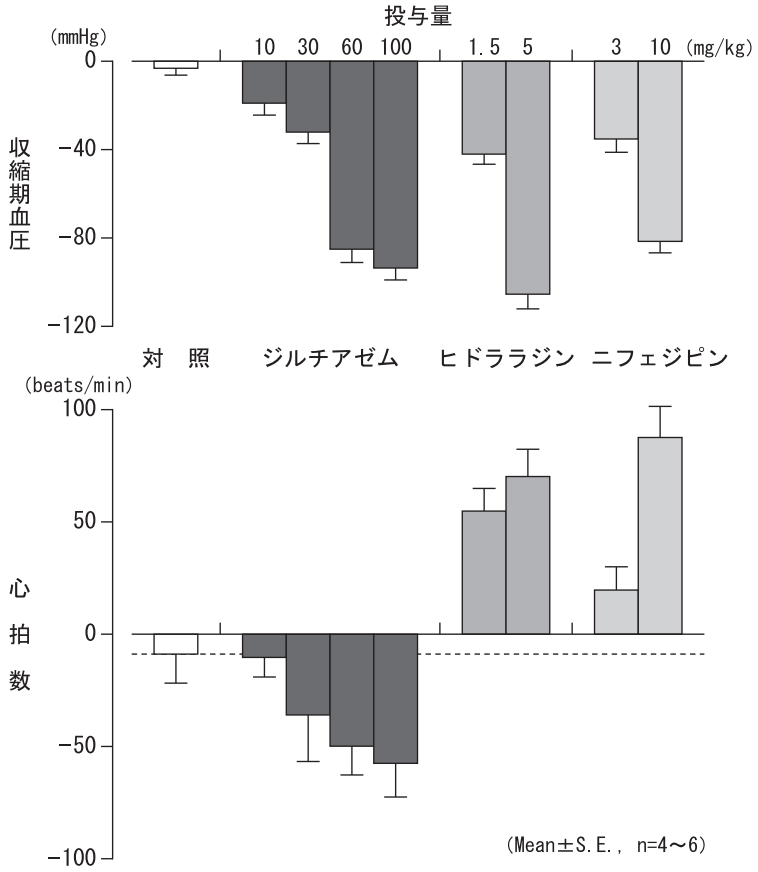
ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピンの房室結節不応期に対する作用



＊ヘルベッサー注射用 250 の承認された効能又は効果は高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

5) 血圧・心拍数に対する作用（ラット）

ジルチアゼム投与により、用量依存的に収縮期血圧を低下及びわずかな心拍数の減少がみられた[34]。



※経口投与１時間後の変化値を示す

(3) 作用発現時間・持続時間：

麻酔中発症した高血圧患者 24 例にジルチアゼム塩酸塩 10mg を 1 回静注したところ投与 5 分後に収縮期血圧を有意に低下させ、投与約 10 分後に最大効果を発現した[5)]。

1. 血中濃度の推移

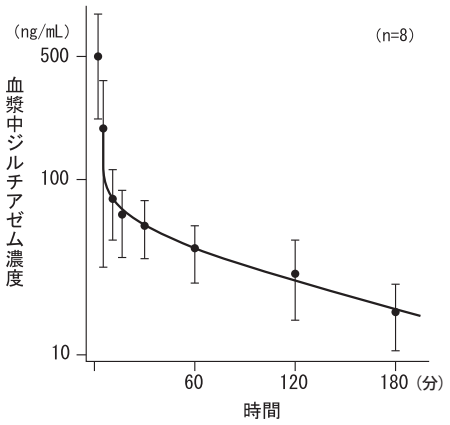
(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

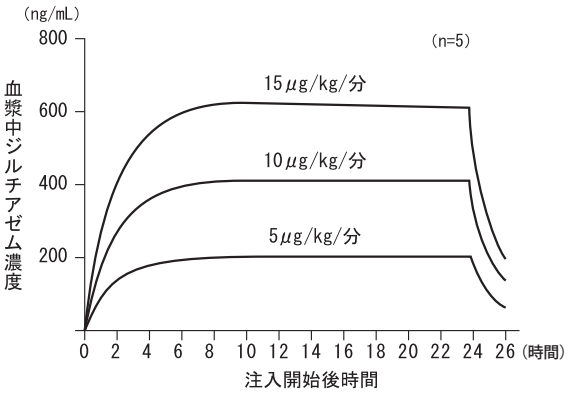
1) 1 回静注

心疾患患者 8 例にジルチアゼム塩酸塩 10mg を 1 分間で 1 回静注したとき、血漿中濃度は下図のとおりであり、投与直後で最高血中濃度に達し、初期で急激に減少、その後緩やかに減衰する。半減期（消失相）は約 1.9 時間である [35]。



2) 点滴静注

非開心術中の患者 5 例にジルチアゼム塩酸塩を 5、10、15μg/kg/分で 24 時間点滴静注したとき、血漿中濃度の実測値より算出したシミュレーションカーブは下図のとおりである。血漿中濃度は注入速度の増加に従って用量依存的に上昇し、投与開始後 5〜6 時間で定常状態となる。投与終了後は速やかに減少したのち、緩やかに消失する [36]。



(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

2-コンパートメント オープンモデル[35)]

(2) 吸収速度定数：

該当しない（本剤は静注用製剤である）

(3) 消失速度定数：

0.386±0.092h^{-1}（消失相）（10mg1 回静注時、患者 8 例）[35)]

(4) クリアランス：

Body Clearance：998±407mL/分（10mg 静注時、患者 8 例）[35)]

(5) 分布容積：

160.9±82.3L（10mg 静注時、患者 8 例）[35)]

(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

該当しない（本剤は静注用製剤である）

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：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

^{14}C 標識ジルチアゼム塩酸塩を ICR 系妊娠マウス（出産 2 日前）に 2mg/kg 静脈内投与または 20mg/kg 経口投与し胎児移行を検討した結果、若干の放射能が胎児に移行したが、胎児各組織の放射能濃度は親マウスに比較して著明に低かった[37)]。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

＜参考＞経口投与でのデータ

心室性期外収縮を有する授乳中の女性に1回60mg（ヘルベッサー錠として）1日4回投与*した例において、血清中濃度と母乳中濃度はほぼ等しい値を示した[38]。

＊本剤の狭心症、異型狭心症に対して承認された用法及び用量は次の通りである。1回30mgを1日3回経口投与する。効果不十分な場合には1回60mgを1日3回まで増量できる。

＜参考＞動物でのデータ

SD系ラットに^{14}C標識ジルチアゼム塩酸塩3mg/kgを静脈内投与した時の乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度とほぼ同じ低レベルで推移し、投与後30分で2.00μg/mL、投与後6時間で0.57μg/mLであった。この結果からジルチアゼム塩酸塩の乳汁中への移行率は低いと判断された[39]。

(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

＜参考＞動物でのデータ

^{14}C標識ジルチアゼム塩酸塩3mg/kgをSD系雄性ラットに静脈内投与したとき、各組織、臓器に速やかに分布し、肝、肺、副腎、心筋、下垂体、腸管壁、ハーダー腺等で濃度が高かった[39]。

(6) 血漿蛋白結合率：

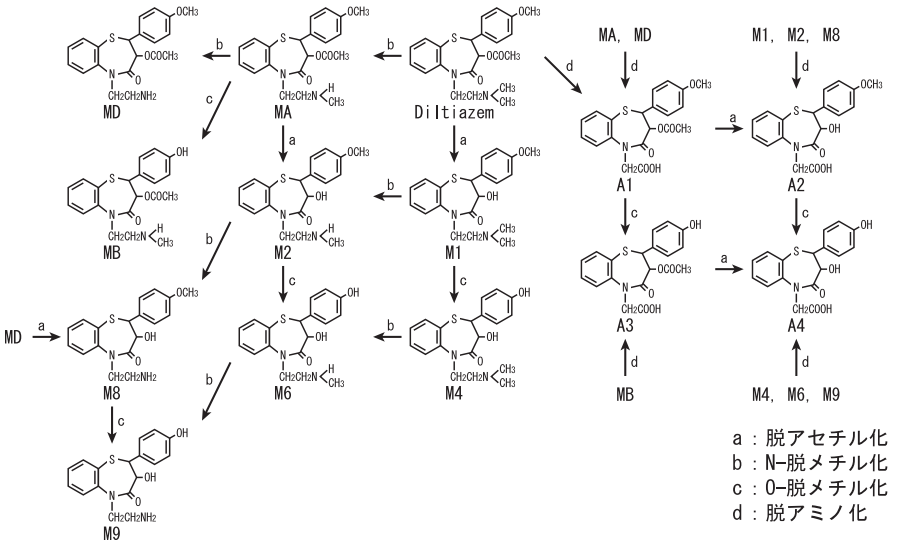
約60～75%（血漿中濃度約180～540ng/mL、ヒト、*in vitro*）[40]

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

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[41]。

ジルチアゼムの推定代謝経路（ヒト）[41, 42]



ヒトにおけるジルチアゼムの代謝物及び推定代謝経路

＜参考＞
投与後主に肝臓で酸化的脱アミノ化、N-脱メチル化、O-脱メチル化、脱アセチル化、芳香環水酸化、抱合化などの代謝過程により、種々の代謝物に変換されると推定される（ラット、イヌ、ヒト）[41, 42]。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率：
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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：
該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：
塩基性代謝物 M1、MA、M2、M4、M6、MD の心血管系に対する作用はいずれもジルチアゼムよりも弱く、酸性代謝物 A1-A4 ではその作用はほとんどない[41]。

7. 排泄

排泄部位及び経路
尿中及び糞中に排泄される[43]。
排泄率
該当資料なし
＜参考＞動物でのデータ
^{14}C 標識ジルチアゼム塩酸塩 3mg/kg を SD 系雄性ラットに静脈内投与したとき、投与後 72 時間までの尿中排泄率は 34.8%、糞中排泄率は 64.6%であった[39]。
排泄速度
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

該当資料なし

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 重篤な低血圧あるいは心原性ショックのある患者［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 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。］
2.4 重篤な心筋症のある患者［心不全症状を悪化させるおそれがある。］
2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.7 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［10.1参照］

＜解説＞

2.1　本剤の降圧作用及び心筋収縮力抑制作用により症状を悪化させるおそれがある。

2.2　洞結節に障害がある場合、洞結節の自動能抑制作用により心拍数は減少し、また房室結節を強力に抑制する結果、房室伝導速度は著しく減少するので、上記状態に投与すると症状をさらに悪化させ、一過性の心停止などが起こるおそれがある。

2.3、2.4　臨床用量では、通常、心筋収縮力抑制作用は現れないといわれているが上記のような重篤な状態の場合は、心収縮力抑制作用が強く現れ症状を悪化させるおそれがある。また、降圧作用によって心不全状態をさらに悪化させるおそれがある。

2.5　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おそれがある。

2.6　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。（「Ⅸ. 2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照）

2.7　これらの薬剤の禁忌の項に「ジルチアゼム」が記載されたことを受けて、記載の整合性を図るために設定した。

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 心電図と血圧を連続的に監視すること。

8.2 本剤の投与により完全房室ブロック、高度徐脈、更に心停止に至る場合があるので、次の点に十分注意すること。
・治療上必要最小限の用量、また、点滴静注の場合は必要最小限の投与時間にとどめること。
・投与中および投与後は患者の状態の観察を十分に行い、これらの症状の早期発見に留意すること。
［11.1.1 参照］
8.3 狭心症発作が 15 分以上持続するなど重度の発作に対しては、必要に応じて他の治療法（PTCA、CABG 等）も検討すること。

＜解説＞
8.1 本剤は、心刺激生成・伝導抑制作用、血圧低下作用があるため、心電図、血圧をモニターして、投与中の心刺激生成・伝導障害、過度の降圧を早期発見し適切な処置をとる。
8.2 「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照

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 心筋症のある患者（重篤な心筋症のある患者を除く）
心不全症状を悪化させるおそれがある。
9.1.3 急性心筋梗塞のある患者
心不全症状を悪化させるおそれがある。
9.1.4 徐脈、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］
9.1.5 低血圧のある患者（重篤な低血圧のある患者を除く）
血圧を更に低下させるおそれがある。
9.1.6 WPW、LGL 症候群を伴う心房細動、心房粗動のある患者
低血圧を伴う心拍数増加、心室細動を来すおそれがある。

＜解説＞
徐脈、1 度房室ブロック、低血圧、心筋症、うっ血性心不全、急性心筋梗塞への投与は、本剤の房室結節伝導抑制作用、血圧低下作用が過度にあらわれ増悪する可能性がある。
また、WPW、LGL 症候群を伴う心房細動、心房粗動は、本剤が房室結節伝導を抑制するが副伝導路の伝導を抑制しないために心室細動をおこす可能性がある。

(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＞
重篤な肝・腎機能障害は肝・腎機能の増悪及び代謝系への影響が考えられる。

(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＞
重篤な肝・腎機能障害は肝・腎機能の増悪及び代謝系への影響が考えられる。

(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、ラット、ウサギ：骨格異常、外形異常）及び胎児毒性（マウス、ラット、ウサギ：致死）が報告されている。［2.6 参照］

＜解説＞
「Ⅸ. 2.（5）生殖発生毒性試験」の項を参照のこと。

(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。

＜解説＞
「Ⅶ. 5.（3）乳汁への移行性」の項を参照のこと。

(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。一般に高齢者では生理機能が低下している。

＜解説＞
一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、医薬品の投与にあたっては低用量から投与を開始するなど患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する。

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） ［2.7 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） ［2.7 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） ［2.7 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）	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。 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、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）	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。 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。	
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。 心電図をモニターし、また、定期的にジギタリス中毒の有無を観察し、必要に応じてジギタリス製剤の血中濃度を測定する。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。 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
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。 心電図をモニターし、また、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。	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。
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。 血圧を測定し、また、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。	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）	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。 血圧を測定し、また、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。	
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（0.16%）、**高度徐脈等**（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り、心停止に至る場合もあるので、これらに対処できる十分な準備を行い、投与する。また、このような

異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、下記等の適切な処置を行うこと。［8.2、9.1.4、13.1 参照］

・完全房室ブロック、高度徐脈：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シング等の適切な処置を行うこと。

・心停止：心マッサージ、アドレナリン等のカテコールアミンの投与等蘇生処置を行うこと。

11.1.2 うっ血性心不全（頻度不明）

［9.1.1 参照］

＜解説＞

11.1.1 ①徐脈又は伝導ブロック発現時の処置

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、めまい感などの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シング処置も考慮する。

○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。

a) アトロピン　1.0mg 分 3　内服

b) アトロピン　0.5～1.0mg　筋注

c) アトロピン　0.5～1.0mg　静注

d) イソプレナリン注 0.4～0.8mg

イソプレナリン注 0.4～0.8mg を 500mL の生食液又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 a）～d）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、虚血性心疾患、高血圧症、頻脈性不整脈が主であるため、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。

②過度の血圧低下時の処置

本剤投与によりおこった過度の血圧低下は、通常投与中止により回復する場合が多いが、特に処置を要すると思われる場合は、次のような処置を行う。

○本剤の作用に特異的な拮抗薬として 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）がある。

○過度の血圧低下に対する一般的処置として、次のようなものがある。

1) イソプレナリン　静注

2) ドパミン　静注

3) ドブタミン　静注

4) ノルアドレナリン　静注

5) エチレフリン　静注

実際の治療、用量は、血圧をモニターしながら決定する。

11.1.2　うっ血性心不全[a)]

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、一時的ペーシ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、大動脈バルーンパンピング、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。

(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、血圧低下、房室接合部調律、期外収縮、洞停止、顔面潮紅、脚ブロック、動悸	洞房ブロック、めまい、一過性の頻脈	
精神神経系	頭痛、嘔気		嘔吐
肝臓		AST、ALT、LDH の上昇	ALP の上昇
腎臓	血清クレアチニン、BUN の上昇	尿量減少	
過敏症			発疹、そう痒、光線過敏症
その他	注射部位の局所発赤		静脈炎

＜解説＞

薬疹発生例において 5w/v%ジルチアゼム塩酸塩貼布試験により、72 時間後に紅斑を認めたとの報告がある[44)]。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

調査総数 6,543 例中、副作用が報告されたのは 266 例（4.1%）で、主な副作用は、徐脈、血圧低下、1 度房室ブロック、2 度房室ブロック、房室接合部調律等であった。（再審査結果時）

	承認時迄の調査	使用成績調査	効能追加時の調査	合計
調査対象例数	1,276	5,117	150	6,543
副作用発現例数	97	154	15	266
副作用発現頻度	7.6%	3.0%	10.0%	4.1%

副作用等の種類	発現症例数又は件数（%）			
	承認時迄の調査	使用成績調査	効能追加時の調査	合計
心拍数・心リズム障害	58（4.55%）	123（2.40%）	9（6.00%）	190（2.90%）
徐脈	11（0.86%）	56（1.09%）	6（4.00%）	73（1.12%）
房室ブロック		1（0.02%）		1（0.02%）
1度房室ブロック	10（0.78%）	12（0.23%）	2（1.33%）	24（0.37%）
2度房室ブロック	7（0.55%）	13（0.25%）	1（0.67%）	21（0.32%）
3度房室ブロック	2（0.16%）	6（0.12%）	1（0.67%）	9（0.14%）
房室接合部調律	13（1.02%）	7（0.14%）		20（0.31%）
房室解離	2（0.16%）	13（0.25%）		15（0.23%）
Wandering P	3（0.24%）	2（0.04%）		5（0.08%）
洞停止	5（0.39%）	3（0.06%）		8（0.12%）
洞房ブロック	1（0.08%）			1（0.02%）
心停止		1（0.02%）		1（0.02%）
脚ブロック	3（0.24%）	2（0.04%）		5（0.08%）
心房性補充調律		1（0.02%）		1（0.02%）
上室性期外収縮	1（0.08%）	5（0.10%）		6（0.09%）
心室性期外収縮	1（0.08%）	7（0.14%）		8（0.12%）
心室頻拍	1（0.08%）	1（0.02%）		2（0.03%）
発作性心房細動増悪		1（0.02%）		1（0.02%）
心房細動		1（0.02%）		1（0.02%）
動悸	2（0.16%）			2（0.03%）
頻脈	1（0.08%）	2（0.04%）		3（0.05%）
心・血管障害（一般）	18（1.41%）	27（0.53%）	3（2.00%）	48（0.73%）
血圧低下	17（1.33%）	25（0.49%）	3（2.00%）	45（0.69%）
ショック（症状）	2（0.16%）			2（0.03%）
心拍出量低下		1（0.02%）		1（0.02%）
うっ血性心不全		1（0.02%）		1（0.02%）
皮膚・皮膚付属器障害		1（0.02%）	1（0.67%）	2（0.03%）
皮膚発赤		1（0.02%）		1（0.02%）
蕁麻疹			1（0.67%）	1（0.02%）
中枢・末梢神経系障害	7（0.55%）	1（0.02%）	1（0.67%）	9（0.14%）
めまい	1（0.08%）			1（0.02%）
頭痛	3（0.24%）	1（0.02%）	1（0.67%）	5（0.08%）
頭がふらつく	2（0.16%）			2（0.03%）
舌のしびれ	1（0.08%）			1（0.02%）
ふらつき			1（0.67%）	1（0.02%）
自律神経系障害	4（0.31%）	1（0.02%）		5（0.08%）
嘔気	3（0.24%）			3（0.05%）
嘔吐		1（0.02%）		1（0.02%）
冷汗	3（0.24%）			3（0.05%）
消化管障害			1（0.67%）	1（0.02%）
腹部膨満			1（0.67%）	1（0.02%）
肝臓・胆管系障害		4（0.08%）		4（0.06%）
肝機能障害		3（0.06%）		3（0.05%）

副作用等の種類	発現症例数又は件数（%）			
	承認時迄の調査	使用成績調査	効能追加時の調査	合計
ALT（GPT）上昇		1（0.02%）		1（0.02%）
代謝・栄養障害	1（0.08%）	1（0.02%）		2（0.03%）
LDH 上昇	1（0.08%）	1（0.02%）		2（0.03%）
血管（心臓外）障害	2（0.16%）	2（0.04%）		4（0.06%）
局所発赤	2（0.16%）			2（0.03%）
血管痛		1（0.02%）		1（0.02%）
血管炎		1（0.02%）		1（0.02%）
呼吸器系障害	1（0.08%）	1（0.02%）		2（0.03%）
息苦しさ	1（0.08%）			1（0.02%）
酸素分圧の低下		1（0.02%）		1（0.02%）
泌尿器系障害	3（0.24%）			3（0.05%）
クレアチニン上昇	2（0.16%）			2（0.03%）
尿量減少	1（0.08%）			1（0.02%）
一般的全身障害	16（1.25%）		1（0.67%）	17（0.26%）
顔面のほてり	5（0.39%）			5（0.08%）
顔面潮紅	5（0.39%）			5（0.08%）
体のほてり	4（0.31%）			4（0.06%）
気分が悪い	3（0.24%）			3（0.05%）
心窩部痛・圧迫感			1（0.67%）	1（0.02%）

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

他剤との配合により pH が 8 を超える場合には、ジルチアゼムが析出することがあるので注意すること。

＜解説＞

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項を参照のこと。

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：

一般薬理作用として、中枢神経系、消化器系等に対する作用を検討し、次表の試験項目において本剤の作用が認められた。

試験項目		動物	試験結果
中枢神経系		マウス	高用量でチオペンタール睡眠時間の延長（30mg/kg）及び抗ニコチン痙攣作用（80mg/kg、ED_{50}）が認められた[45]。
		ウサギ	5mg/kg までの静脈内投与では脳波に対して影響を与えなかった[45]。
消化器系		マウス	50mg/kg の経口投与で消化管輸送能に対して影響を及ぼさなかった[45]。
		ラット	300mg/kg/分、5 分間投与において、胃、小腸、大腸に対する血流増加作用が認められた[46]。 また、1mg/kg/時投与により、0.2N 塩酸 2mL 投与、脱血に伴う急性胃粘膜病変が抑制された[47]。
その他	子宮運動	ラット	1mg/kg の静脈内投与で正常及び妊娠子宮の自発運動並びにオキシトシン誘発運動に顕著な作用は認められなかった[48, 49]。
	血液凝固時間	マウス	25mg/kg の静脈内投与で血液凝固時間を延長させた[45]。
	メトヘモグロビン形成作用	ラット	100mg/kg 経口投与でメトヘモグロビンの形成は認められなかった[45]。
	局所麻酔作用	モルモット	プロカインと同程度の局所麻酔作用が認められた[45, 49]。
	体温	ラット	高用量（50mg/kg）を経口投与しても体温に対して影響を与えなかった[50]。

(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：

1) マウス及びラット

LD_{50} 値（mg/kg）[45]

動物＼投与経路	経口		皮下		静脈内	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
ddY 系マウス	740	640	260	280	61	58
Wistar 系ラット	560	610	520	550	38	39

2) ビーグル犬
静脈内投与した結果、致死量は 20～40mg/kg の間と推定された [51]。

(2) 反復投与毒性試験：

Slc：SD 系ラットに 2、6、18mg/kg/日を 13 週間静脈内投与した結果、18mg/kg/日投与群において、一過性の自発運動減少、間代性痙攣、呼吸粗大、腹臥が投与期間中散発的に観察されたが、6mg/kg/日以下の投与群は異常が認められなかった [52]。
ビーグル犬に 0.2、1、5mg/kg/日を 13 週間静脈内投与した結果、1mg/kg/日以上で後肢の失調、5mg/kg/日で流涎、口腔粘膜の蒼白化、呼吸促迫、振顫、強直性痙攣、GPT の一過性の上昇、肝細胞内硝子球出現などが認められた [51]。

(3) 遺伝毒性試験：

細菌を用いた修復試験及び復帰変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験を実施したが、いずれの試験においても遺伝毒性は認められなかった [53~55]。

(4) がん原性試験：

マウスにおける試験でがん原性は認められなかった [56]。

(5) 生殖発生毒性試験：

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験
KBL：Wistar 系ラットに 2、6、18mg/kg/日を静脈内投与した結果、親動物の生殖機能への影響は認められず、胎児に対する致死作用、催奇形作用、発育抑制作用も認められなかった [57]。

2) 胎児の器官形成期投与試験
KBL：Wistar 系ラットに 2.5、5、10mg/kg/日を静脈内投与した結果、母体については最高用量群で自発運動低下など一般状態の変化が認められたのみで、妊娠維持、分娩状態、哺育状態などの生殖機能には影響が認められなかった。胎児（出生児）については発生、生後発育、機能的な発達、第二世代の発生に対する影響は認められなかった [58]。
KBL：JW 系ウサギに 1.25、2.5、5mg/kg/日を静脈内投与した結果、最高用量群で、母体で流産、死亡、呼吸促進などが認められ、また、胎児で致死、発育抑制、催奇形作用が認められたが、2.5mg/kg/日以下では影響は認められなかった [59]。
ICR-JCL 系マウス及び Wistar 系ラットに 10～400mg/kg/日を経口投与した結果、マウスでは 10mg/kg/日以上で胎児致死作用、50mg/kg/日以上で催奇形作用が認められ、ラットでは 200mg/kg/日以上で胎児致死作用が認められた。また、同系統ラットの感受期に単回経口投与した結果、400mg/kg/日以上で胎児致死作用、600mg/kg/日で催奇形作用が認められた [60]。

3) 周産期及び授乳期投与試験
KBL：Wistar 系ラットに 2.5、5、10mg/kg/日を静脈内投与した結果、母体の分娩、哺育状態及び出産児への影響は認められなかった [61]。

(6) 局所刺激性試験：

ウサギを用いた筋肉内注射法による試験の結果、本剤の 0.5w/v%水溶液（注射用水溶解）の局所障害性は 0.425w/v%酢酸よりも弱く、また 0.2w/v%溶液（生理食塩液溶解）の溶血性は生理食塩液と同等であった [62]。

(7) その他の特殊毒性：

抗原性

モルモット、マウス、ラットにおける試験で抗原性は認められなかった[63]。

X．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

（1）製剤：劇薬

処方箋医薬品[注)]

注）注意−医師等の処方箋により使用すること

（2）有効成分：劇薬

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

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり　　：あり

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物多名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1973 年 8 月 8 日（国内開発）

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

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
ヘルベッサー注射用 10	1989 年 6 月 30 日	20100AMZ00343000	1989 年 8 月 25 日	1989 年 9 月 27 日
			2009 年 11 月 13 日[注)]	
ヘルベッサー注射用 50	1989 年 6 月 30 日	20100AMZ00344000	1989 年 8 月 25 日	1989 年 9 月 27 日
			2009 年 11 月 13 日[注)]	
ヘルベッサー注射用 250	1995 年 3 月 24 日	20700AMZ00426000	1995 年 6 月 2 日	1995 年 6 月 22 日

注）バイアルでの収載日

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

・効能・効果追加、用法・用量追加 承認年月日
ヘルベッサー注射用 10　：1998 年 12 月 25 日
ヘルベッサー注射用 50　：1998 年 12 月 25 日
ヘルベッサー注射用 250：1998 年 12 月 25 日

・効能・効果、用法・用量に下記を追加
効能・効果：
○不安定狭心症
用法・用量：
○不安定狭心症
通常、成人には 1 分間に体重 kg 当たりジルチアゼム塩酸塩として 1～5μg を点滴静注する。投与量は低用量から開始し、患者の病態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 分間に体重 kg 当たり 5μg までとする。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日
ヘルベッサー注射用 10　：2000 年 6 月 28 日
ヘルベッサー注射用 50　：2000 年 6 月 28 日
ヘルベッサー注射用 250：2000 年 6 月 28 日
内容：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。
なお、不安定狭心症は効能追加のため対象外である。

11. 再審査期間

・ヘルベッサー注射用 10・注射用 50
1989 年 6 月 30 日～1995 年 6 月 29 日（終了）
・ヘルベッサー注射用 250
1995 年 3 月 24 日～1995 年 6 月 29 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

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
ヘルベッサー注射用 10	2171405D4050	2171405D4050	119585901	621958501
ヘルベッサー注射用 50	2171405D5057	2171405D5057	119586601	621958601
ヘルベッサー注射用 250	2171405D3020	2171405D3020	103333501	640407031

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1) 田辺ファーマ（株）：CRD-401 の眼底循環動態に及ぼす影響（社内資料）
2) 西邑信男, 他：麻酔. 1972；21（11）：1147-1151
3) Ikeda F, et al.：Endocrinol Japon. 1980；27（6）：779-784
4) 橋場邦武, 他：Progress in Medicine. 1986；6（9）：2661-2680
5) 田中行夫, 他：循環制御. 1987；8（2）：245-251
6) 田辺ファーマ（株）：Diltiazem 持続投与による血行動態及び呼吸機能に及ぼす影響について（社内資料）
7) 田辺ファーマ（株）：Diltiazem 静注の急性降圧効果とその血行動態的薬効（社内資料）
8) 弘田雄三, 他：診断と新薬. 1996；33（7）：1191-1208
9) 細田瑳一, 他：臨床医薬. 1996；12（10）：2093-2116
10) 橋場邦武, 他：Progress in Medicine. 1987；7（6）：1155-1177
11) 山村秀夫, 他：薬理と治療. 1987；15（7）：2941-2960
12) 田辺ファーマ（株）：術中の血圧コントロールにおけるジルチアゼムとトリメタファンの比較検討（社内資料）
13) 木之下正彦, 他：医学のあゆみ. 1997；181（2）：173-198
14) 榎木直子, 他：臨床麻酔. 1984；8（6）：703-706
15) 田辺ファーマ（株）：不安定狭心症に対する塩酸ジルチアゼム注射薬の使用経験（社内資料）
16) 尾前照雄, 他：臨牀と研究. 1987；64（10）：3221-3236
17) 佐藤匡徳, 他：日本薬理学雑誌. 1979；75：99-106
18) Takata Y, et al.：Clin Exp Hypertens. 1983；5（6）：827-847（PMID：6883745）
19) 山口　勲, 他：日本薬理学雑誌. 1979；75：191-199
20) 長尾　拓, 他：日本薬理学雑誌. 1981；77：195-203
21) Murata S, et al.：Jpn J Pharmacol. 1982；32（6）：1033-1040（PMID：7161959）
22) Sato M, et al.：Arzneimittelforschung. 1971；21（9）：1338-1343（PMID：5171789）
23) 中谷晴昭, 他：日本薬理学雑誌. 1980；76：697-707
24) 安谷屋　均, 他：呼吸と循環. 1987；35（5）：561-567
25) Nagao T, et al.：Jpn J Pharmacol. 1972；22（4）：467-478（PMID：4405112）
26) Nagao T, et al.：J Mol Cell Cardiol. 1980；12（1）：29-43（PMID：7359589）
27) Nagao T, et al.：Jpn J Pharmacol. 1975；25（3）：281-288（PMID：810610）
28) Shimokawa H, et al.：Science. 1983；221（4610）：560-562（PMID：6408736）
29) Yasue H, et al.：Circulation. 1978；58（1）：56-62（PMID：25720）
30) Kinoshita M, et al.：Jpn Circ J. 1985；49（2）：179-189（PMID：3974124）
31) Bush LR, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1981；218（3）：653-661（PMID：7264949）
32) Narimatsu A, et al.：Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1976；294（2）：169-177（PMID：1012337）
33) 河合忠一, 他：Circulation. 1981；63（5）：1035-1042
34) Nagao T, et al.：Am J Cardiol. 1985；56：56-61
35) 江藤　晃, 他：基礎と臨床. 1980；14（10）：3082-3088
36) 溝辺雅一, 他：基礎と臨床. 1987；21（11）：4623-4628
37) Sakuma M, et al.：Chem Pharm Bull. 1971；19（5）：995-1005（PMID：4997569）
38) 岡田雅彦, 他：薬理と治療. 1985；13（Suppl. 6）：1609-1612

39) Nakamura S, et al. : Arzneimittelforschung. 1987 ; 37 (11) : 1244-1252 (PMID : 3440032)
40) 田辺ファーマ（株）：塩酸ジルチアゼムの蛋白結合（社内資料）
41) Sugawara Y, et al. : J Pharmacobiodyn. 1988 ; 11（4）: 224-233（PMID : 3411440）
42) Sugawara Y, et al. : J Pharmacobiodyn. 1988 ; 11（4）: 211-223（PMID : 3411439）
43) Höglund P, et al. : Ther Drug Monit. 1989 ; 11（5）: 551-557（PMID : 2815230）
44) 杉本憲治, 他：皮膚. 1986 ; 28（3）: 412-415
45) Nagao T, et al. : Jpn J Pharmacol. 1972 ; 22（4）: 467-478（PMID : 4405112）
46) 鳥居幸雄, 他：基礎と臨床. 1983 ; 17（7）: 2137-2142
47) 辻　晋吾, 他：実験潰瘍. 1986 ; 13 : 180-182
48) 田辺ファーマ（株）：CRD-401 のラット子宮に対する作用（社内資料）
49) 田辺ファーマ（株）：Diltiazem の一般薬理作用（社内資料）
50) 田辺ファーマ（株）：CRD-401 の体温に対する作用ならびに末梢血管に対する作用（社内資料）
51) 長島吉和, 他：基礎と臨床. 1987 ; 21（12）: 4843-4850
52) 岡崎修三, 他：基礎と臨床. 1987 ; 21（12）: 4851-4855
53) 田辺ファーマ（株）：冠循環増強剤 Diltiazem の細菌変異株を用いた系での突然変異試験（社内資料）
54) 田辺ファーマ（株）：塩酸ジルチアゼム（CRD-401）の培養細胞を用いた染色体異常試験（社内資料）
55) 田辺ファーマ（株）：冠循環増強薬 Diltiazem のマウス骨髄細胞を用いた小核試験（社内資料）
56) Lough, R. et al. : 田辺ファーマ（株）:「アルビノマウスに経口投与したジルチアゼムの慢性毒性および癌原性（21 ヵ月）試験」-報告書の概要-（社内資料）
57) 平松保造, 他：基礎と臨床. 1987 ; 21（12）: 4857-4867
58) 田辺ファーマ（株）：塩酸ジルチアゼム（CRD-401）注射液のラットを用いた静脈内投与による胎仔の器官形成期投与試験（Seg. Ⅱ）（社内資料）
59) 田辺ファーマ（株）：塩酸ジルチアゼム（CRD-401）注射液のウサギを用いた静脈内投与による胎仔の器官形成期投与試験（Seg. Ⅱ）（社内資料）
60) 有行史男, 他：基礎と臨床. 1974 ; 8 : 3401-3416
61) 平松保造, 他：基礎と臨床. 1987 ; 21（12）: 4869-4881
62) 田辺ファーマ（株）：塩酸ジルチアゼム（CRD-401）注射液の局所刺激性試験（社内資料）
63) 田辺ファーマ（株）：塩酸ジルチアゼム（ヘルベッサー）の抗原性実験（社内資料）

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

ⅩⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

ジルチアゼム塩酸塩の注射剤は欧米各国で発売されている。（2024 年 10 月現在）

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。

(1) 効能又は効果

＜ヘルベッサー注射用 10・注射用 50 ＞

4. 効能又は効果
○ 頻脈性不整脈（上室性）
○ 手術時の異常高血圧の救急処置
○ 高血圧性緊急症
○ 不安定狭心症

＜ヘルベッサー注射用 250 ＞

4. 効能又は効果
○ 高血圧性緊急症
○ 不安定狭心症

(2) 用法及び用量

＜ヘルベッサー注射用 10・注射用 50 ＞

6. 用法及び用量
本剤（ジルチアゼム塩酸塩として 10mg 又は 50mg）は、5mL 以上の生理食塩液又はブドウ糖注射液に用時溶解し、次のごとく投与する。
〈頻脈性不整脈（上室性）〉
通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として 1 回 10mg を約 3 分間で緩徐に静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
〈手術時の異常高血圧の救急処置〉
1 回静注の場合：通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として 1 回 10mg を約 1 分間で緩徐に静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
点滴静注の場合：通常、成人には 1 分間に体重 kg 当たりジルチアゼム塩酸塩として 5～15μg を点滴静注する。目標値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。
〈高血圧性緊急症〉
通常、成人には 1 分間に体重 kg 当たりジルチアゼム塩酸塩として 5～15μg を点滴静注する。目標値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。
〈不安定狭心症〉
通常、成人には 1 分間に体重 kg 当たりジルチアゼム塩酸塩として 1～5μg を点滴静注する。投与量は低用量から開始し、患者の病態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 分間に体重 kg 当たり 5μg までとする。

＜ヘルベッサー注射用 250 ＞

6. 用法及び用量
本剤（ジルチアゼム塩酸塩として 250mg）は、5mL 以上の生理食塩液又はブドウ糖注射液に用時溶解し、次のごとく投与する。

〈高血圧性緊急症〉
通常、成人には1分間に体重kg当たりジルチアゼム塩酸塩として5～15μgを点滴静注する。目標値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。
〈不安定狭心症〉
通常、成人には1分間に体重kg当たりジルチアゼム塩酸塩として1～5μgを点滴静注する。投与量は低用量から開始し、患者の病態に応じて適宜増減するが、最高用量は1分間に体重kg当たり5μgまでとする。

米国における発売状況

販売名	Diltiazem Hydrochloride Injection
会社名	Akorn, Inc.
発売年	2006年
剤形・規格	注射剤・25mg/5mL、50mg/10mL、125mg/25mLバイアル
効能又は効果	心房粗動、心房細動、発作性上室性頻拍
用法及び用量 （抜粋）	単回静脈投与： 初回投与では、2分以上かけて体重kg当たりジルチアゼム塩酸塩として0.25mgを静注する。効果不十分の場合には、15分後に2回目の投与を行う。2回目投与では2分以上かけて体重kg当たりジルチアゼム塩酸塩として0.35mgを静注する。以降の投与は患者の状態に応じて適宜増減する。 持続点滴静注： 心房細動/心房粗動を有する患者における心拍数を持続的に減少させるために、本剤が適用される。ジルチアゼム塩酸塩20mg（0.25mg/kg）または25mg（0.35mg/kg）の単回静注投与、心拍数減少に続いて速やかに持続静注を始める。10mg/時間の投与速度で点滴静注する。5mg/時間の投与速度で効果が持続する場合もある。更に心拍数減少が必要な場合は、必要に応じて、5mg/時間ずつ増量し15mg/時間まで増量できる。

DailyMed〔Diltiazem Hydrochloride Injection (Akorn, Inc.)、2022年9月改訂〈https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5e36488b-8f2d-4dc9-b803-af1829e6fdd0〉2024年10月23日アクセス〕より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦」及び「授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、ラット、ウサギ：骨格異常、外形異常）及び胎児毒性（マウス、ラット、ウサギ：致死）が報告されている。［2.6参照］

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。

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書	PRECAUTIONS Pregnancy Category C. Reproduction studies have been conducted in mice, rats, and rabbits. Administration of oral doses ranging from five to ten times greater (on a mg/kg basis) than the daily recommended oral antianginal therapeutic dose has resulted in embryo and fetal lethality. These doses, in some studies, have been reported to cause skeletal abnormalities. In the perinatal/postnatal studies there was some reduction in early individual pup weights and survival rates. There was an increased incidence of stillbirths at doses of 20 times the human oral antianginal dose or greater. There are no well-controlled studies in pregnant women; therefore, use diltiazem hydrochloride injection in pregnant women only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Nursing Mothers Diltiazem is excreted in human milk. One report with oral diltiazem suggests that concentrations in breast milk may approximate serum levels. If use of diltiazem is deemed essential, an alternative method of infant feeding should be instituted.

DailyMed〔Diltiazem Hydrochloride Injection (Akorn, Inc.)、2022 年 9 月改訂〈https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5e36488b-8f2d-4dc9-b803-af1829e6fdd0〉2024 年 10 月 23 日アクセス〕より

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	C（2024 年 10 月）＊

＊：Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)〈http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm〉2024 年 10 月 23 日アクセスより

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：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.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等」の項の記載は以下のとおりである。米国の添付文書についても同様の記載である。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書	PRECAUTIONS Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

DailyMed〔Diltiazem Hydrochloride Injection (Akorn, Inc.)、2022 年 9 月改訂〈https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5e36488b-8f2d-4dc9-b803-af1829e6fdd0〉2024 年 10 月 23 日アクセス〕より

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

(1) 粉砕：

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当しない

2. その他の関連資料

〔配合変化試験〕

本資料はヘルベッサー注射用 10 と他剤を配合したときのヘルベッサー注射用 10 の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性については検討していない。

記載した薬剤の中には本剤と用法等が異なる薬剤もあるので、他剤との併用に際しては各薬剤の添付文書を確認すること。

配合した薬剤の品名は試験実施当時のものである。

(配合方法)

ヘルベッサー注射用 10、2 管に生理食塩液を加えて溶解して 20mL とし、これに配合薬剤 2 管（用時溶解型製剤の場合は所定の溶解を行った。キシロカイン注射液 1%は約 2mL を配合した。）を加えた。

(観察項目)

外観、pH、含量残存率

(観察時間)

24 時間後（室温、室内散光下）

配合変化試験成績

配合薬剤					結果			
分類	品名*1	成分名	含有量/容量	pH	項目／時間	外観	pH	残存率(%)
抗不整脈剤	ジゴシン注	ジゴキシン	0.25mg/1mL	5.15	直後	無色澄明	5.11	100.0
					24h 後	無色澄明	5.51	100.6
	キシロカイン注射液 1%	リドカイン塩酸塩	1000mg/100mL	6.63	直後	無色澄明	6.17	100.0
					24h 後	無色澄明	6.23	99.7
	アレビアチン注射液	フェニトインナトリウム	250mg/5mL	11.94	直後	無色澄明	10.71	100.0
					24h 後	白沈	10.80	4.9
	アミサリン注	プロカインアミド塩酸塩	100mg/1mL	5.31	直後	無色澄明	5.48	100.0
					24h 後	無色澄明	4.77	100.8
	インデラル注射液	プロプラノロール塩酸塩	2mg/2mL	3.08	直後	無色澄明	3.59	100.0
					24h 後	無色澄明	3.56	101.5
	リスモダン P 注	ジソピラミドリン酸塩	50mg/5mL	4.69	直後	無色澄明	4.64	100.0
					24h 後	無色澄明	4.57	98.6
降圧剤	ラシックス注	フロセミド	20mg/2mL	8.99	直後	白濁	6.46	−
					24h 後	白沈	6.68	−
	注射用アプレゾリン	ヒドララジン塩酸塩	20mg(生食 1mL)*2	4.41	直後	無色澄明	4.95	100.0
					24h 後	無色澄明	4.94	100.7
	アポプロン注 1mg	レセルピン	1mg/1mL	2.67	直後	無色澄明	3.14	100.0
					24h 後	白沈	3.13	100.3
	ミリスロール注	ニトログリセリン	1mg/2mL	5.07	直後	無色澄明	5.22	100.0
					24h 後	無色澄明	5.50	101.0
冠拡張剤	ペルサンチン注射液	ジピリダモール	10mg/2mL	2.73	直後	黄色澄明	3.02	100.0
					24h 後	黄色澄明	2.99	100.2

＊1.試験実施当時（1986 年 2 月）の販売名
＊2.（　）：溶解法

いずれのヘルベッサー注射用の濃度（0.01、0.05、0.10w/v%）及び容量（10、50mg）においても同じ結果が得られたため、一括して記載した。