

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（1998年9月）に準拠して作成

Ca拮抗剤

劇薬
処方せん医薬品

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[®] 10mg, 50mg, 250mg for Injection

剤形	注射剤			
規格・含量	注射用 10：1 瓶中 ジルチアゼム塩酸塩 10mg 含有 注射用 50：1 瓶中 ジルチアゼム塩酸塩 50mg 含有 注射用 250：1 瓶中 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・ 発売年月日		承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	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
開発・製造・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社			
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX 番号	TEL. FAX.			

本IFは2009年11月改訂(ヘルベッサー注射用10・注射用50)及び2009年10月改訂(ヘルベッサー注射用250)の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF 利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
15. その他	11
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	6
4. 有効成分の確認試験法	6
5. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 注射剤の調製法	8
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	9
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10
8. 電解質の濃度	11
9. 混入する可能性のある夾雑物	11
10. 生物学的試験法	11
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	11
12. 製剤中の有効成分の定量法	11
13. 力価	11
14. 容器の材質	11
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 薬理作用	20
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	23
2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 吸収	25
4. 分布	25
5. 代謝	26
6. 排泄	27
7. 透析等による除去率	27
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	28
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	28
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	28
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	28
5. 慎重投与内容とその理由	29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
7. 相互作用	30
8. 副作用	33
9. 高齢者への投与	37
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	37
11. 小児等への投与	37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37

13. 過量投与	37
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	38
15. その他の注意	38
16. その他	38

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	39
2. 毒性	39

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	41
2. 貯法・保存条件	41
3. 薬剤取扱い上の注意点	41
4. 承認条件	41
5. 包装	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
9. 薬価基準収載年月日	42
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	42
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	42
12. 再審査期間	43
13. 長期投与の可否	43
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	43
15. 保険給付上の注意	43

XI. 文献

1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	45

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	46
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	48
----------	----

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 田辺三菱製薬)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月承認を取得し、同年9月ヘルベッサ注射用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、ヘルベッサ注射用10、注射用50、注射用250に対して1998年12月効能が追加された。

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を得た。

ヘルベッサ注射用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. 製品の特徴及び有用性

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。
- (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。
- (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。
- (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*。
- (5) 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73例(1.1%)、血圧低下45例(0.7%)、1度房室ブロック24例(0.4%)、2度房室ブロック21例(0.3%)、房室接合部調律20例(0.3%)等であった。(再審査結果時：2000年6月)

なお、重大な副作用として、完全房室ブロック、高度徐脈、心停止、うっ血性心不全があらわれることがある。

* ヘルベッサ注射用250の承認効能・効果は、高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

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

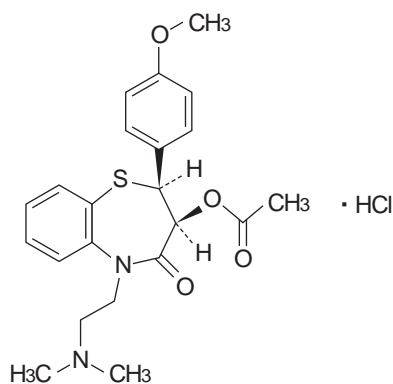
(1) 和名(命名法)：

ジルチアゼム塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

Diltiazem Hydrochloride (JAN)
Diltiazem (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$

分子量 : 450.98

5. 化学名(命名法)

(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

7. CAS 登録番号

33286-22-5 (ジルチアゼム塩酸塩)

42399-41-7 (ジルチアゼム)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 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：

1) 各種溶媒における溶解性

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℃)

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性：

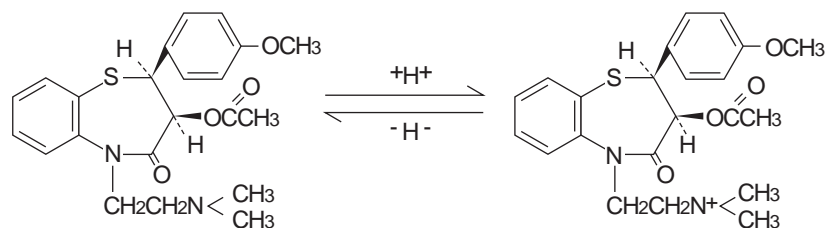
25℃・90%RH 及び 40℃・90%RH ではほとんど吸湿しない。したがって、臨界相対湿度は、25℃、40℃においては 90%RH 以上である。

(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°C)

(7) その他の主な示性値 :

1) 旋光度

$[\alpha]_D^{20}$: +115 ~ +120° (乾燥後, 0.20g, 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 ~ 2.46×10 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。

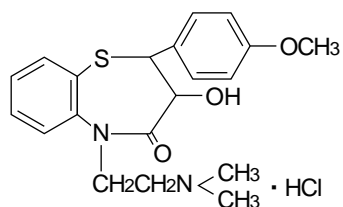
3. 有効成分の各種条件下における安定性

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

強制分解による主生成物

高湿条件下保存及び溶液中で生成する主な分解物は, 脱アセチル体である。



脱アセチルジルチアゼム (加水分解物)

4. 有効成分の確認試験法

日局「ジルチアゼム塩酸塩」の確認試験による。

5. 有効成分の定量法

日局「ジルチアゼム塩酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

凍結乾燥品。用時生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解して用いる注射剤である。

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
成分・含量 (1 瓶中)	日局 ジルチアゼム塩酸塩		
	10mg	50mg	250mg
添加物	D-マンニトール		
	1 管中 70mg	1 管中 75mg	1 瓶中 375mg
容器	バイアル		
製剤の外観	白色の塊又は多孔性の固体		

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 :

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

(3) 酸価, ヨウ素価等 :

該当しない

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

ヘルベッサー注射用 10 : 1 瓶中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 瓶中ジルチアゼム塩酸塩 250mg 含有

(2) 添加物 :

ヘルベッサー注射用は安定剤として D-マンニトールを含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量 :

該当しない

3. 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。

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ヘルベッサー注射用 10

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	25℃, 60%RH		ガラス アンプル + 紙箱	5 年	変化なし
相対加速試験*1	40℃, 75%RH		ガラス アンプル	3 ヶ月	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 ヶ月	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 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 ヶ月	変化なし
相対加速試験*1	40℃, 75%RH		ガラス アンプル	3 ヶ月	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 ヶ月	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

6. 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

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

本資料はヘルベッサ注射用 10 と他剤を配合したときのヘルベッサ注射用 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。

(配合方法)

輸液：ヘルベッサ注射用 10 を、0.01w/v%、0.05w/v%、0.10w/v%となるように溶解した。

その他：ヘルベッサ注射用 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)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

分類	配合薬剤					配合変化			
	商品名	メーカー名	成分名	含有量/容量	pH		外観	pH	残存率(%)
抗不整脈剤	ジゴシン注 0.25mg	中外	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%	アストラゼネカ	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 250mg	大日本住友	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 100mg	第一三共	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 2mg	大日本住友 アストラゼネカ	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 50mg	サノフィ・アベンティス	ジソピラミドリン酸塩	64.4mg 5mL	4.69	直後	無色澄明	4.64	100.0
						24H 後	無色澄明	4.57	98.6
ラシックス注 20mg	サノフィ・アベンティス	フロセミド	20mg 2mL	8.99	直後	白濁	6.46	100.0	
					24H 後	白沈	6.68	-	
アブプレゾリン 注射用 20mg	ノバルティス	ヒドララジン塩酸塩	20mg (生食 1mL)	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	第一三共	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 1mg	日本化薬	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 静注 10mg	日本ベーリンガー	ジピリダモール	10mg 2mL	2.73	直後	黄色透明	3.02	100.0	
					24H 後	黄色透明	2.99	100.2	

() : 溶解法

いずれのヘルベッサ注射用の濃度(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。

8. 電解質の濃度

該当資料なし

9. 混入する可能性のある夾雑物

名称：脱アセチルジルチアゼム

高温条件下及び溶液中で、脱アセチル体が生成する。

(「Ⅲ-3」の項参照)

性状：白色の結晶または結晶性の粉末で、わずかに特異なにおいがあり、味は苦い。

吸湿性で、水またはクロロホルムに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、ベンゼンにほとんど溶けない。

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

12. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

13. 力価

該当しない

14. 容器の材質

ガラスバイアル, ゴム栓, アルミニウムキャップ+紙箱

15. その他

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	ヘルベッサー注射用 250
<ul style="list-style-type: none"> ○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 	<ul style="list-style-type: none"> ○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	ヘルベッサー注射用 250
<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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。 	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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。

3. 臨床成績

(1) 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¹⁾。

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―注射用 250 の承認効能・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²⁾。

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―注射用 250 の承認効能・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³⁾。

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⁴⁾。

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

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験：

健常成人 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⁵⁾。

循環系疾患の既往のない患者 28 例を対象に，本剤を健常成人 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，10mg 1 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⁶⁾。

健常成人 5 例を対象に，本剤を 20 μ g/kg/min 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)及びノルエピネフ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，ノルエピネフ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⁷⁾。

5) 佐野 郁夫 他：千葉大学医学部第三内科資料

6) 西邑 信男 他：麻酔 1972；21 (11)：1147-1151

7) Ikeda, F. et al.：Endocrinol. Japon 1980；27 (6)，779-784

(3) 探索的試験：用量反応探索試験：

○ 頻脈性不整脈(上室性) *

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⁸⁾。

8)橋場 邦武 他：Progress in Medicine 1986；6 (9)：2661-2680

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・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。

* ヘルベッサ注射用250の承認効能・効果は高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

○手術時の異常高血圧の救急処置*

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低下し、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⁹⁾。

9)田中 行夫 他：循環制御1987；8 (2)：245-251

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5 μ g/kg/min で点滴静注し、30分ごとに5 μ g/kg/min ずつ増量し、15 μ g/kg/min 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、PaO₂、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O₂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5～15 μ g/kg/min で有用性があると判断された¹⁰⁾。

10)古家 仁：奈良県立医科大学麻酔学教室資料

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ている用法・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5～15 μ g/kg/min で点滴静注である。

* ヘルベッサ注射用250の承認効能・効果は高血圧性緊急症、不安定狭心症である。

○高血圧性緊急症

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/min 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/min 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¹¹⁾。

11) 齊藤 俊弘 他：千葉大学医学部第三内科資料

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

○ 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 1 μ g/kg/min で点滴静注又は 10mg を 3 分間で 1 回静注後 1 μ g/kg/min で点滴静注し、発作が発現した場合は 2～6 μ g/kg/min 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、1 μ g/kg/min で 57.4%、2 μ g/kg/min で 70.2%、3 μ g/kg/min で 72.3%、4～6 μ g/kg/min 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 1～5 μ g/kg/min で有用性があると判断された¹²⁾。

12) 弘田 雄三 他：診断と新薬 1996；33 (7)：1191-1208

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 1 μ g/kg/min で点滴静注又は 10mg を 1 回静注後 1 μ g/kg/min で点滴静注し、発作が発現した場合は 1～6 μ g/kg/min 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、1 μ g/kg/min 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、2 μ g/kg/min 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 1 μ g/kg/min 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 6 μ g/kg/min ではともに 82.2%であり、上限の投与量としては 5 μ g/kg/min が適切であると判断された¹³⁾。

13) 細田 瑛一 他：臨床医薬 1996；12 (10)：2093-2116

(4) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

○ 頻脈性不整脈(上室性) *

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¹⁾。

1) 橋場 邦武 他: Progress in Medicine 1987; 7 (6): 1155-1177

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・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。

* ヘルベッサー注射用 250 の承認効能・効果は高血圧性緊急症, 不安定狭心症である。

2) 比較試験:

○ 手術時の異常高血圧の救急処置*

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 ~ 30 μ g/kg/min で点滴静注, 対照薬としてニトログリセリンを 0.5 ~ 5 μ g/kg/min 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²⁾。

2) 山村 秀夫 他: 薬理と治療 1987; 15 (7): 2941-2960

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/h 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/h 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¹⁴⁾。

14) 河野 克彬 他: 兵庫医科大学麻酔学教室資料

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ている用法・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 ~ 15 μ g/kg/min で点滴静注である。

* ヘルベッサー注射用 250 の承認効能・効果は高血圧性緊急症, 不安定狭心症である。

○ 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 1 μ g/kg/min で点滴静注, 対照薬としてニコランジルを 2mg/h で点滴静注し, 発作が発現した場合は, 本剤は 3 μ g/kg/min, ニコランジルは 4mg/h に増量, さらに発作が発現した場合は本剤は 5 μ g/kg/min, ニコランジルは 6mg/h 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⁴⁾。

4) 木之下正彦 他：医学のあゆみ 1997；181（2）：173-198

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

○ 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 ~ 10 μ g/kg/min 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¹⁵⁾。

15) 榎木 直子 他：臨床麻酔 1984；8（6）：703-706

* ヘルベッサー注射用 250 の承認効能・効果は高血圧性緊急症, 不安定狭心症である。

○ 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 ~ 5 μ g/kg/min で点滴静注したところ, 2 例は 3 μ g/kg/min で発作消失し, その後薬物治療にて経過良好, 1 例は 5 μ g/kg/min 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 5 μ g/kg/min 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¹⁶⁾。

16) 橋本 喬 他：済生会熊本病院循環器内科資料

(5) 治療的使用 :

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 :

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(上室性)」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-(2)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試験の概要 :

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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, カンシル酸トリメタファンなど

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。

* ヘルベッサ注射用 250 の承認効能・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, 並びに機能的な不応期を延長させ, 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

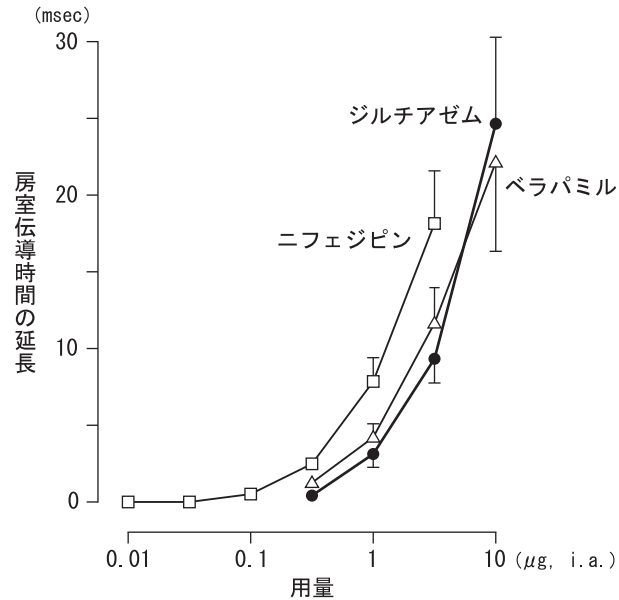
心筋虚血時, 細胞内への Ca^{2+} 過剰流入を抑制することにより, 心機能・心筋エネルギー代謝を保持する(イヌ, ネコ) ^{30, 31)}。

* ヘルベッサ注射用 250 の承認効能・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) *

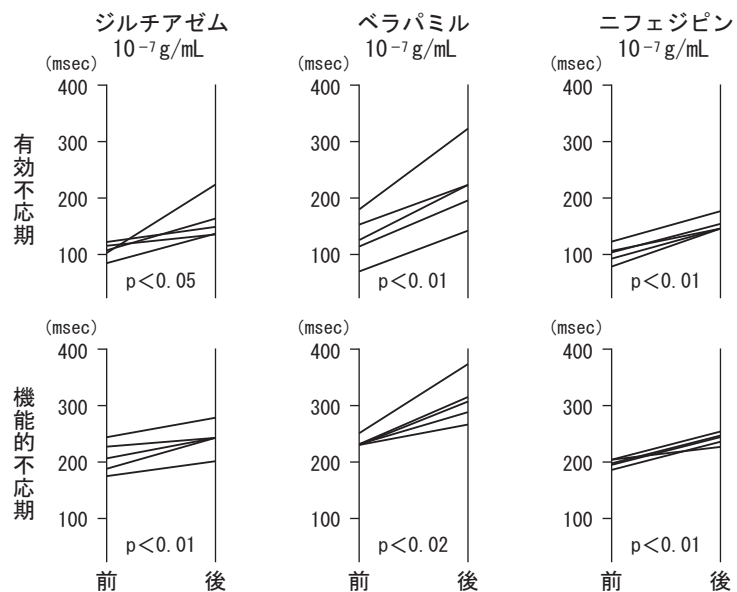
① ジルチアゼムは AV 時間(房室結節伝導時間)を用量依存的に延長させる。この作用はベラパミル, ニフェジピンにもみられる(摘出イヌ房室結節標本)³²⁾。

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な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⁾。

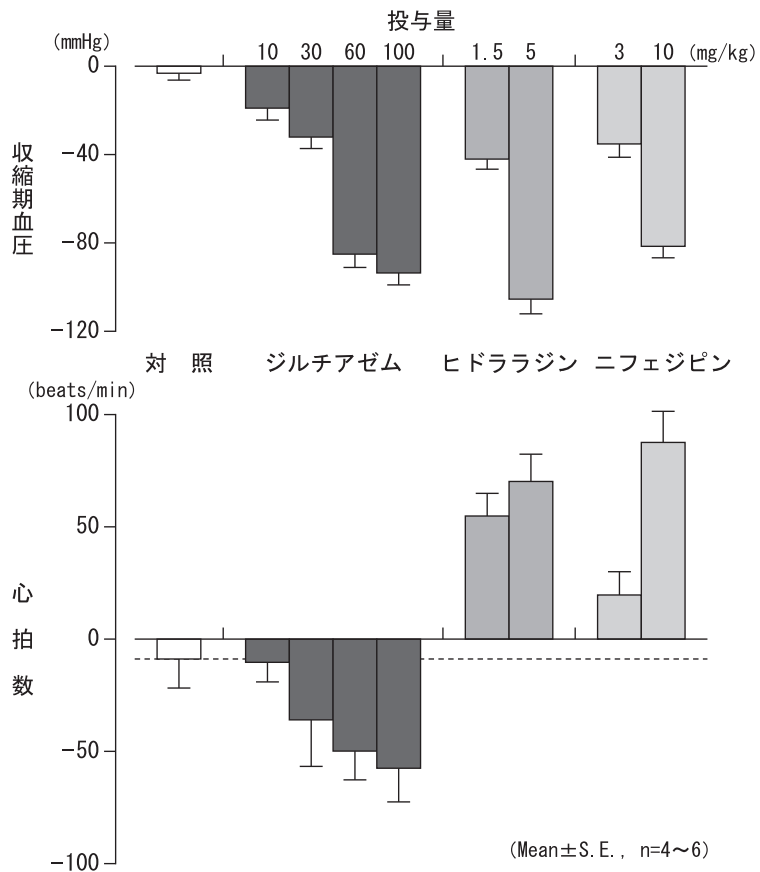
ジルチアゼム, ベラパミル, ニフェジピンの房室結節不応期に対する作用



* ヘルベッサ一注射用 250 の承認効能・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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

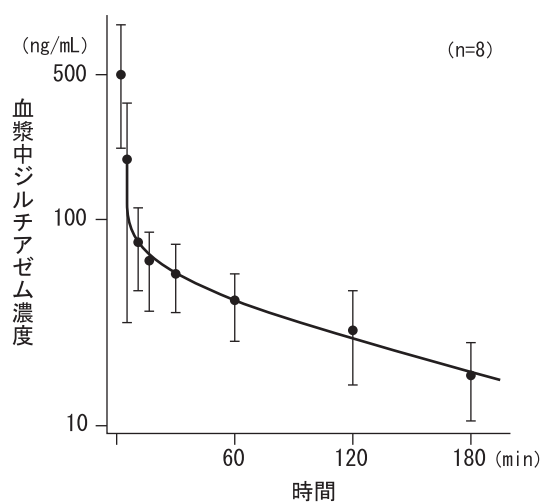
(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

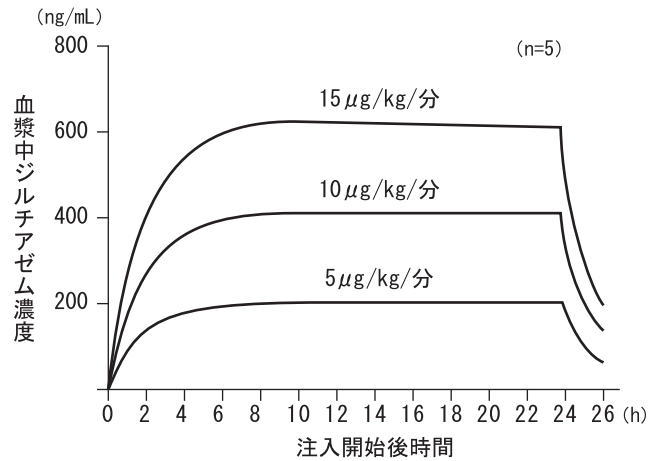
○1回静注

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⁾。



○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, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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) 通常用量での血中濃度 :

「1.血中濃度の推移・測定法(2)」の項参照

(4) 中毒症状を発現する血中濃度 :

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数 :

該当しない(本剤は静注用製剤である)

(2) バイオアベイラビリティ :

該当しない(本剤は静注用製剤である)

(3) 消失速度定数 :

$0.386 \pm 0.092 \text{h}^{-1}$ (10mg 1 回静注時, 患者 8 例)³⁵⁾

$t_{1/2\beta} : 1.9 \pm 0.4 \text{h}$

(4) クリアランス :

Body Clearance : $998 \pm 407 \text{mL}/\text{min}$ (10mg 静注時, 患者 8 例)³⁵⁾

(5) 分布容積 :

$160.9 \pm 82.3 \ell$ (10mg 静注時, 患者 8 例)³⁵⁾

(6) 血漿蛋白結合率：

約 60 ～ 75% (血漿中濃度約 180 ～ 540ng/mL, ヒト, *in vitro*)³⁷⁾

3. 吸収

該当しない(本剤は静注用製剤である)

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

(2) 胎児への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

¹⁴C 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³⁸⁾。

(3) 乳汁中への移行性：

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³⁹⁾。

* 本剤の狭心症, 異型狭心症に対して承認されている用法・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 ¹⁴C 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 2.00 μ g/mL, 投与後 6 時間で 0.57 μ g/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⁴⁰⁾。

(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

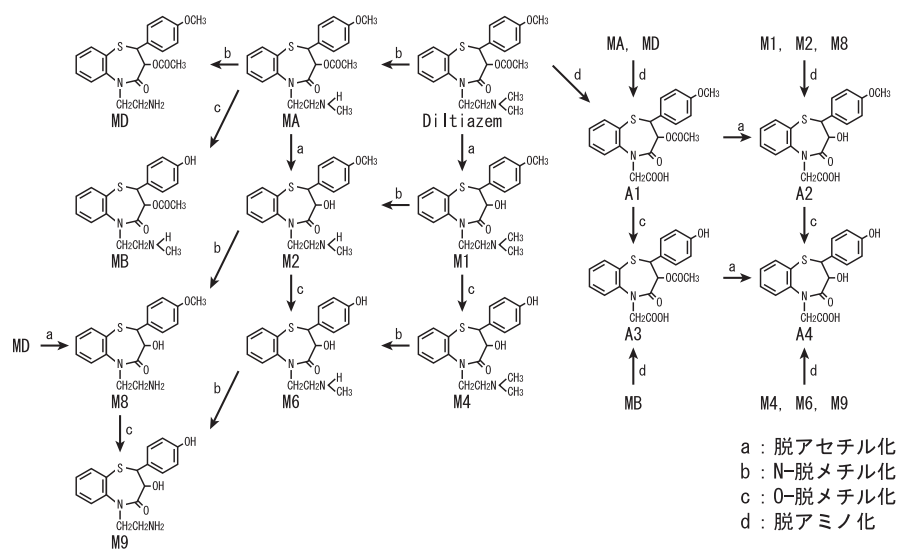
¹⁴C 標識ジルチアゼム塩酸塩 3mg/kg を SD 系雄性ラットに静脈内投与したとき, 各組織, 臓器に速やかに分布し, 肝, 肺, 副腎, 心筋, 下垂体, 腸管壁, ハーダー腺等で濃度が高かった⁴⁰⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

健常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⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種：

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⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位：

尿中及び糞中に排泄される⁴³⁾。

(2) 排泄率：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

¹⁴C 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⁴⁰⁾。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析：

該当資料なし

(2) 血液透析：

該当資料なし

(3) 直接血液灌流：

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

現段階では定められていない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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) 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。〕
- 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。〕
- 5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 6) 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〕

<解説>

- 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.非臨床試験に関する項目-2-(3)」の項参照)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- 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) 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。〕
- 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。〕
- 4) 徐脈, 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。〕
- 5) 低血圧のある患者
〔血圧を更に低下させるおそれがある。〕
- 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。〕
- 7) β 遮断剤の投与を受けている患者
〔徐脈, 心伝導抑制作用が過度にあらわれるおそれがある。〕
- 8) 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。〕

<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及び β 遮断剤の併用は, 本剤の房室結節伝導作用, 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。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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 1) 心電図と血圧を連続的に監視すること。
- 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〔「副作用」の項参照〕。
 - ① 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。
 - ② 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。
 - ③ 投与に際してはこれらの症状に対処できる十分な準備を行い, 異常が認められた場合には, 直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 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。
- 4) 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>

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。

7. 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) 併用禁忌とその理由：

現段階では定められていない

(2) 併用注意とその理由：

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。
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。
アプリンジン塩酸塩[抗不整脈薬]	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
トリアゾラム [睡眠導入剤]	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 [催眠鎮静導入剤]	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 [向精神作用性てんかん治療剤・躁状態治療剤]	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 [パーキンソン病治療剤]	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 [気管支拡張剤]	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 [抗血小板剤]	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。	
ビノレルビン酒石酸塩 [抗悪性腫瘍剤]	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。	
シクロスポリン [免疫抑制剤]	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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス水和物 [免疫抑制剤]	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。	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。
フェニトイン [抗てんかん剤]	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 [H ₂ 受容体拮抗剤]	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。	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)	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 [結核治療剤]	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(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

(1) 副作用の概要：

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(1.1%)、血圧低下(0.7%)、1 度房室ブロック(0.4%)、2 度房室ブロック(0.3%)、房室接合部調律(0.3%)等であった。(再審査結果時)

[なお、調査総数には頻脈性不整脈、手術時の異常高血圧の救急処置に使用した症例も含む。]

1) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用(ときに：0.1～5%未満、まれに：0.1%未満)

1) ときに**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。

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

2) まれに**うっ血性心不全**があらわれることがあるので、このような症状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。

(発生原因及び処置方法)

① 徐脈又は伝導ブロック発現時の処置

ヘルベッサー注射用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、あるいはヘルベッサー注射用投与中止後、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。

○ ヘルベッサー®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。

1) アトロピン 1.0mg 分 3 内服

2) アロテック(オルシプレナリン硫酸塩) 6錠分 3 内服

3) アトロピン 0.5～1.0mg 筋注

4) アトロピン 0.5～1.0mg 静注

5) a) イソプレナリン注 0.4 ~ 0.8mg

b) アロテック注 1 ~ 4mg (2 ~ 8 管)

a) または b) を 500mL の生食液又はブドウ糖液に混じり、1 分間 10 ~ 30 滴の速さで点滴静注する。

以上 1) ~ 5) の処置は効果発現が緩徐な順であるが、ヘルベッサ注射用投与の対象患者は、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やアロテック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

ヘルベッサ注射用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。

○ ヘルベッサ注射用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。

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。

	頻度不明	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満
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	洞房ブロック、脚ブロック、動悸、めまい、一過性の頻脈
精神神経系			頭痛、嘔気、嘔吐
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH の上昇	ALP 上昇
腎臓			尿量減少、血清クレアチニン、BUN の上昇
過敏症	光線過敏症*		発疹、そう痒
その他			注射部位の局所発赤

*：内服剤による症例報告

(2) 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%
	副作用の種類別発現件数 (%)			
	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%)

	副作用の種類別発現件数(%)			
	承認時迄の調査	使用成績調査	効能追加時の調査	合計
肝臓・胆管系障害		4 (0.08%)		4 (0.06%)
肝機能障害		3 (0.06%)		3 (0.05%)
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	6 (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%)

(3) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :
該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 :

禁忌(次の患者には投与しないこと) <抜粋>

5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用 <抜粋>

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。

	頻度不明	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満
過敏症	光線過敏症*		発疹, そう痒

* : 内服剤による症例報告

<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⁾。

(試験法)

一般的に貼布試験は被験薬剤を, 通常白色ワセリンに 5 ~ 20w/v% とし, 貼布試験用のパッチ絆(鳥居薬品)やフィンチャンバー(大正富山薬品)のリント布や濾紙につけ, 上腕屈側又は背中に貼布し, 24 又は 48 時間後判定する。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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。

10. 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, 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) 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。〕

11. 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

現段階では定められていない

13. 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、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。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

調製時：

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。

15. その他の注意

現段階では定められていない

16. その他

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

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ン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⁾ 。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験：

- 1) マウス及びラット
LD₅₀ 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、呼吸促進、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) 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⁵³⁾。

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⁵⁴⁾。

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⁵⁵⁾。

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⁵⁶⁾。

(4) その他の特殊毒性：

1) 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⁵⁷⁾。

2) 変異原性

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変異原性は認められなかった^{58~60)}。

3) 癌原性

マウスにおける試験で癌原性は認められなかった⁶¹⁾。

4) 局所刺激性

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⁾。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

注意－医師等の処方せんにより使用すること

4. 承認条件

なし

5. 包装

ヘルベッサー注射用 10：10mg×10瓶
ヘルベッサー注射用 50：50mg×10瓶
50mg×50瓶
ヘルベッサー注射用 250：250mg×5瓶

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ヘルベッサー錠 30・錠 60 (田辺三菱)

ヘルベッサー R カプセル 100mg・R カプセル 200mg (田辺三菱)

同効薬：

ニカルジピン塩酸塩など

7. 国際誕生年月日

1973年8月8日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

ヘルベッサー注射用 10：承認年月日 1989年6月30日
承認番号 20100AMZ00343000
ヘルベッサー注射用 50：承認年月日 1989年6月30日
承認番号 20100AMZ00344000
ヘルベッサー注射用 250：承認年月日 1995年3月24日
承認番号 20700AMZ00426000

9. 薬価基準収載年月日

ヘルベッサー注射用 10：2009年11月13日(バイアルでの収載日)
ヘルベッサー注射用 50：2009年11月13日(バイアルでの収載日)
ヘルベッサー注射用 250：1995年6月2日

10. 効能・効果追加, 用法・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

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

○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1～5 μ g 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5 μ g までとする。

11. 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

使用成績調査にて収集された情報に基づき再審査申請を行った結果, 薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの結果を得た。

なお, 不安定狭心症は効能追加のため対象外である。

12.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)

13.長期投与の可否

該当しない

14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ヘルベッサー注射用 10 : 2171405D4050

ヘルベッサー注射用 50 : 2171405D5057

ヘルベッサー注射用 250 : 2171405D3020

15.保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 橋場 邦武 他 : *Progress in Medicine* 1987 ; 7 (6) : 1155-1177
- 2) 山村 秀夫 他 : *薬理と治療* 1987 ; 15 (7) : 2941-2960
- 3) 尾前 照雄 他 : *臨牀と研究* 1987 ; 64 (10) : 3221-3236
- 4) 木之下正彦 他 : *医学のあゆみ* 1997 ; 181 (2) : 173-198
- 5) 佐野 郁夫 他 : 千葉大学医学部第三内科資料
- 6) 西邑 信男 他 : *麻酔* 1972 ; 21 (11) : 1147-1151
- 7) Ikeda, F. et al. : *Endocrinol. Japon* 1980 ; 27 (6) , 779-784
- 8) 橋場 邦武 他 : *Progress in Medicine* 1986 ; 6 (9) : 2661-2680
- 9) 田中 行夫 他 : *循環制御* 1987 ; 8 (2) : 245-251
- 10) 古家 仁 : 奈良県立医科大学麻酔学教室資料
- 11) 斉藤 俊弘 他 : 千葉大学医学部第三内科資料
- 12) 弘田 雄三 他 : *診断と新薬* 1996 ; 33 (7) : 1191-1208
- 13) 細田 瑳一 他 : *臨床医薬* 1996 ; 12 (10) : 2093-2116
- 14) 河野 克彬 他 : 兵庫医科大学麻酔学教室資料
- 15) 榎木 直子 他 : *臨床麻酔* 1984 ; 8 (6) : 703-706
- 16) 橋本 喬 他 : 済生会熊本病院循環器内科資料
- 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 ; A5 (6) : 827-847
- 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
- 22) Sato, M. et al. : *Arzneimittelforschung* 1971 ; 21 (9) : 1338-1343
- 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.* 1977 ; 27 (2) : 330-332
- 26) Nagao, T. et al. : *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1980 ; 12 (1) : 29-43
- 27) Nagao, T. et al. : *Jpn. J. Pharmacol.* 1975 ; 25 (3) : 281-288
- 28) Shimokawa, H. et al. : *Science* 1983 ; 221 (4610) : 560-562
- 29) Yasue, H. et al. : *Circulation* 1978 ; 58 (1) : 56-62
- 30) Kinoshita, M. et al. : *Jpn. Circ. J.* 1985 ; 49 (2) : 179-189
- 31) Bush, L. R. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981 ; 218 (3) : 653-661
- 32) Narimatsu, A. et al. : *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1976 ; 294 (2) : 169-177
- 33) 河合 忠一 他 : *Circulation* 1981 ; 63 (5) : 1035-1042
- 34) Nagao, T. et al. : *Am. J. Cardiol.* 1985 56 (16) : 56H-61H
- 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) 山北 博一 他：田辺三菱製薬(株)社内資料
- 38) Meshi, T. et al. : Chem. Pharm. Bull. 1971 ; 19 (8) : 1546-1556
- 39) 岡田 雅彦 他：薬理と治療 1985 ; 13 (Suppl. 6) : 1609-1612
- 40) Nakamura, S. et al. : Arzneimittelforschung 1987 ; 37 (11) : 1244-1252
- 41) Sugawara, Y. et al. : J. Pharmacobio-dyn. 1988 ; 11 (4) : 224-233
- 42) Sugawara, Y. et al. : J. Pharmacobio-dyn. 1988 ; 11 (4) : 211-223
- 43) Höglund, P. et al. : Ther. Drug Monit. 1989 ; 11 (5) : 551-557
- 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
- 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) 池尾 富弘 他：田辺三菱製薬(株)社内資料
- 49) 岩澤 義郎 他：田辺三菱製薬(株)社内資料
- 50) 佐藤 匡徳 他：田辺三菱製薬(株)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) 平松 保造 他：基礎と臨床 1987 ; 21 (12) : 4857-4867
- 54) 清水 雅良 他：田辺三菱製薬(株)社内資料
- 55) 清水 雅良 他：田辺三菱製薬(株)社内資料
- 56) 平松 保造 他：基礎と臨床 1987 ; 21 (12) : 4869-4881
- 57) 藤井 建男 他：田辺三菱製薬(株)社内資料
- 58) 山口東太郎 他：田辺三菱製薬(株)社内資料
- 59) 仁藤 新治 他：田辺三菱製薬(株)社内資料
- 60) 仁藤 新治 他：田辺三菱製薬(株)社内資料
- 61) Lough, R. et al. : 田辺三菱製薬(株)社内資料
- 62) 久世 博 他：田辺三菱製薬(株)社内資料

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

ジルチアゼム塩酸塩注射剤は世界 19 ヶ国以上で発売されている(1998 年 11 月現在)。

主な発売国における製品名など

国名	ドイツ
会社名	Pfizer 社
販売名	DILZEM
剤形・規格	10mg/25mg/100mg 注射剤
発売年	1986 年
効能・効果	先天性心疾患 経皮的冠動脈再開療法 など
国名	イタリア
会社名	Sigma-Tau 社
販売名	DILZENE
剤形・規格	50mg 注射剤
発売年	1986 年
効能・効果	冠動脈スパズム又は冠動脈閉塞による急性虚血時の心筋保護 体外循環を行っている心臓外科手術時の心筋保護 発作性房室接合部頻拍心房細動及び心房粗動
国名	アメリカ
会社名	Biovail 社
販売名	CARDIZEM®
剤形・規格	Cardizem 25mg 注射剤
発売年 1991 年	1982 年
効能・効果	発作性上室性頻拍 心房細動・粗動
国名	スペイン
会社名	Esteve 社
販売名	MASDIL
剤形・規格	25mg 注射剤
発売年	1994 年
効能・効果	発作性上室性頻拍 など

本邦における効能・効果, 用法・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。

効能・効果(注射剤) *

- 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

用法・用量(注射剤) *

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 ~ 15 μ g 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 ~ 15 μ g 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 ~ 5 μ g 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 5 μ g までとする。

* ヘルベッサ注射用 250 の承認効能・効果は, 高血圧性緊急症, 不安定狭心症である。

XⅢ. 備考

その他の関連資料