

貯 法：室温保存
有効期間：3年

注射用Ca拮抗剤

ジルチアゼム塩酸塩注射剤

劇薬
処方箋医薬品^(注)

ジルチアゼム塩酸塩 注射用250mg「サワイ」

DILTIAZEM HYDROCHLORIDE for Injection [SAWAI]

承認番号 22100AMX02317000

販売開始 1998年7月

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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 アスナブ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]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 [1バイアル中]	日局ジルチアゼム塩酸塩 250mg
------------------	-------------------

3.2 製剤の性状

剤形・性状	白色の凍結乾燥品 用時溶解して用いる注射剤
pH	4.5~5.5 (1バイアル/5mL注射用水)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.4 (1バイアル/5mL注射用水)

4. 効能又は効果

- 高血圧性緊急症
○不安定狭心症

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5~15 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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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]

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
アスナブレビル(スンベブラ) ダクラタスビル塩酸塩/ アスナブレビル/ベクラ ピル塩酸塩(ジメン シー) [2.7参照]	アスナブ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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(ピソプロロール 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。
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。	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。
麻酔剤(イソフルラン 等)	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。	
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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	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。	
アビキサバン	アビキサバンの作用が 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。	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)	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(バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物等)	筋弛緩剤の作用が増強することがある。 筋弛緩作用に注意し、異常が認められた場合には減量若しくは投与を中止する。	本剤が神経筋接合部において、シナプス前からのアセチルコリン放出を抑制させると考えられる。

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。

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ス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]

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

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ス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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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、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。1回静注時の半減期(消失相)は約1.9時間である¹⁾。

16.1.2 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、15 μ g/kg/分で24時間点滴静注したときの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²⁾。

16.4 代謝

16.4.1 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³⁾。

16.4.2 代謝酵素

ジルチアゼム塩酸塩は主として代謝酵素チトクロームP450 3A4(CYP3A4)で代謝される⁴⁾。[10.参照]

16.5 排泄

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⁵⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<高血圧性緊急症>

17.1.1 国内一般臨床試験

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%(27/27例)であった。副作用発現頻度は、18.5%(5/27例)であった⁶⁾。

<不安定狭心症>

17.1.2 国内臨床試験

無作為単純盲検比較試験の結果、不安定狭心症に対するジルチアゼム塩酸塩の有効性が認められた。有効率(中等度改善以上)は80.0%(32/40例)であった⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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Ca²⁺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。

18.2 血圧に対する作用

18.2.1 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)⁸⁾⁻¹⁰⁾。

18.2.2 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)¹¹⁾。

18.2.3 脳、冠、腎の血流量を減少させず、血圧を低下させる(イヌ、サル)¹¹⁾⁻¹³⁾。

18.3 心筋虚血に対する作用

18.3.1 心筋の酸素需要供給バランス改善作用

(1) 太い冠血管及び副血行路を拡張し、心筋虚血部への血流を増加させる(イヌ)¹³⁾⁻¹⁶⁾。

(2) 冠動脈スパズムを抑制する(ブタ)¹⁷⁾。

18.3.2 心筋保護作用

心筋虚血時、細胞内へのCa²⁺過剰流入を抑制することにより、心機能・心筋エネルギー代謝を保持し梗塞巣の広がりを縮小する(イヌ、ネコ)^{18)、19)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ジルチアゼム塩酸塩(Diltiazem Hydrochloride)

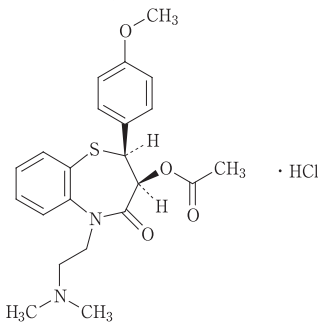
化学名：(2S,3S)-5-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl acetate monohydrochloride

分子式：C₂₂H₂₆N₂O₄S · HCl

分子量：450.98

融点：210～215℃(分解)

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。ギ酸に極めて溶けやすく、水、メタノール又はクロロホルムに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、無水酢酸又はエタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

22. 包装

5バイアル

23. 主要文献

- 1) 江藤晃他：基礎と臨床, 1980；14(10)：3082-3088
- 2) 溝辺雅一他：基礎と臨床, 1987；21(11)：4623-4628
- 3) Sugawara, Y. et al.：J. Pharmacobio-dyn., 1988；11(4)：224-233
- 4) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021；C-2450-2457
- 5) Nakamura, S. et al.：Arzneimittelforschung, 1987；37(11)：1244-1252
- 6) 尾前照雄他：臨牀と研究, 1987；64(10)：3221-3236
- 7) 木之下正彦他：医学のあゆみ, 1997；181(2)：173-198
- 8) 佐藤匡徳他：日本薬理学雑誌, 1979；75(2)：99-106
- 9) Takata, Y. et al.：Clin. Exp. Hypertens., 1983；A5(6)：827-847
- 10) 山口勲他：日本薬理学雑誌, 1979；75(2)：191-199
- 11) 長尾拓他：日本薬理学雑誌, 1981；77(2)：195-203
- 12) Murata, S. et al.：Jpn. J. Pharmacol., 1982；32(6)：1033-1040
- 13) Sato, M. et al.：Arzneimittelforschung, 1971；21(9)：1338-1343
- 14) Nagao, T. et al.：Jpn. J. Pharmacol., 1977；27(2)：330-332
- 15) Nagao, T. et al.：J. Mol. Cell. Cardiol., 1980；12(1)：29-43
- 16) Nagao, T. et al.：Jpn. J. Pharmacol., 1975；25(3)：281-288
- 17) Shimokawa, H. et al.：Science, 1983；221(4610)：560-562
- 18) Kinoshita, M. et al.：Jpn. Circ. J., 1985；49(2)：179-189
- 19) Bush, L. R. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 1981；218(3)：653-661

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30