

日本標準商品分類番号	
871124	
承認番号	14400AMZ00435
薬価収載	1970年8月
販売開始	2012年10月
再評価結果	1997年6月
効能追加	2003年12月

貯法：室温保存
使用期限：3年6カ月（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

マイナートランキライザー
向精神薬、処方箋医薬品^注
ホリゾン[®]注射液10mg
Horizon[®] Injection 10mg
(ジアゼパム注射液)

®登録商標

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

*** 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

(改訂箇所：——)

- (1) 急性閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- (2) 重症筋無力症のある患者 [本剤の筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。]
- (3) ショック、昏睡、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者 [ときに頰脈、徐脈、血圧低下、循環性ショックがあらわれることがある。]
- (4) リトナビル (HIVプロテアーゼ阻害剤) を投与中の患者 (「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

有効成分(1管2mL中)	添加物(1管2mL中)
ジアゼパム 10mg	プロピレングリコール 0.80mL、エタノール 0.20mL、ベンジルアルコール 0.03mL、安息香酸ナトリウム 97.60mg、安息香酸 4.80mg

2. 製剤の性状

剤形	色・形状	pH	浸透圧比*
注射剤 (褐色アンプル)	淡黄色～黄色澄明の液	6.0～7.0	約27

※(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

- 神経症における不安・緊張・抑うつ
- 下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつ^{の軽減}
麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の禁断(離脱)症状、分娩時
- 下記状態における痙攣の抑制
てんかん様重積状態、有機リン中毒、カーバメート中毒

【用法・用量】

本剤は、疾患の種類、症状の程度、年齢及び体重等を考慮して用いる。一般に成人には、初回2mL(ジアゼパムとして10mg)を筋肉内又は静脈内にできるだけ緩徐に注射する。以後、必要に応じて3～4時間ごとに注射する。なお、静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に(2分間以上をかけて)注射する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 次の患者には筋肉内注射しないこと。
低出生体重児、新生児、乳・幼児、小児
- (2) 痙攣の抑制のために本剤を投与する時、特に追加投与を繰り返す際には、呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。
- (3) 有機リン中毒、カーバメート中毒患者に本剤を投与する際は、特に下記事項に注意すること。
 - 1) 有機リン中毒、カーバメート中毒における痙攣に対して投与する場合は、必ず呼吸状態の把握及び気道確保を行うこと。
 - 2) 本剤は直接的な解毒作用を有さないため、アトロピン及びプラリドキシムを投与した上で本剤を投与すること。

*** 【使用上の注意】 (改訂箇所：~~~~)**

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心障害、肝障害、腎障害のある患者 [心障害では症状が悪化、肝・腎障害では排泄が遅延するおそれがある。]
- (2) 脳に器質的障害のある患者 [作用が強くあらわれる。]
- (3) 乳・幼児 [作用が強くあらわれる。]
- (4) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (5) 衰弱患者 [作用が強くあらわれる。]
- (6) 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者 [静脈内投与時、無呼吸、心停止が起こりやすい。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (2) 連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。(「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用

(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
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル (ノービア)	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	チトクロームP450に対する競合的阻害作用による。

(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
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール (飲酒)	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用が増強することが考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメチジン、オメプラゾール	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスがシメチジンとの併用により27～51%、オメプラゾールとの併用により27～55%減少することが報告されている。
シプロフロキサシン		本剤のクリアランスがシプロフロキサシンとの併用により低下することが報告されている。
フルボキサミンマレイン酸塩		本剤の代謝が阻害されることにより本剤のクリアランスが低下することが報告されている。
マプロチリン塩酸塩	(1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。 (2) 併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作が起こる可能性がある。	(1) 相互に中枢神経抑制作用が増強することが考えられている。 (2) 本剤の抗痙攣作用により抑制されたマプロチリン塩酸塩の痙攣作用が本剤の減量・中止によりあらわれることがある。
ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用を増強する可能性がある。	相互に筋弛緩作用が増強することが考えられている。

4. 副作用

承認時までの調査では896例中385例(43.0%)に、市販後の頻度調査(1973年11月時点)では5,231例中783例(15.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 依存性** (頻度不明^{注1)}): 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 舌根沈下による気道閉塞** (0.1～5%未満)、**呼吸抑制** (頻度不明^{注2)}): 舌根沈下による気道閉塞が、また、慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合、呼吸抑制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。
- 刺激興奮、錯乱** (いずれも頻度不明^{注2)}): 刺激興奮、錯乱等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。
- 循環性ショック** (頻度不明^{注2)}): 循環性ショック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。

注1) ベンゾジアゼピン系薬剤共通の注意のため。

注2) 自発報告による。

(2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明 ^{注1)}	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	眠気	ふらつき、眩暈、頭痛、失禁、言語障害、歩行失調	振戦、複視、霧視、眼振、失神、多幸症
肝臓 ^{注2)}		黄疸	
血液 ^{注2)}			顆粒球減少、白血球減少
循環器		血圧低下、頻脈、徐脈	
消化器		悪心、嘔吐、便秘、口渇、食欲不振	
過敏症 ^{注3)}	発疹		
その他		倦怠感、脱力感、浮腫	

注1) 自発報告による。

注2) 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。

注3) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者へ投与する場合は、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。[運動失調等の副作用が発現しやすい。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等:

- 妊婦(3カ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中に本剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出生した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。]
- 妊娠後期の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。また、分娩時に静脈内注射した例にsleeping babyが報告されている。]
- 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

(2) 授乳婦:

授乳婦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。[ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、また、黄疸を増強する可能性がある。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に使用するには十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99～234mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]

8. 過量投与

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。

9. 適用上の注意

(1) 調製時:

- 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。
- 本品は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(2) 投与時：

- 1) 経口投与が困難な場合や、緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合のみ使用すること。なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には、速やかに経口投与に切りかえること。
- 2) 投与経路は静脈内注射を原則とすること。
- 3) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
 - ① 筋肉内注射は、やむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。
 - ② 神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - ③ 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 4) 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には、**血栓性静脈炎**を起こすおそれがある。
- 5) 動脈内に注射した場合には、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、**動脈内には絶対に注射しない**こと。
- 6) 静脈内注射時に血管痛が、また、筋肉内注射時に注射部痛、硬結がみられることがある。

10. その他の注意

投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

【薬物動態】

[参考]

1. 血漿中濃度

健康成人にジアゼパムを静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度は2～3相性を示して推移し、分布相の半減期は20.4～60分、消失相の半減期は9～96時間、分布容積は約0.32～2.0L/kg、クリアランスは0.3～0.8mL/min/kgであった^{1)～5)}。筋肉内投与したときの吸収率のばらつきは大きく⁴⁾、バイオアベイラビリティは103%以下であった^{4) 6)}。

2. 代謝・排泄

³Hで標識したジアゼパム10mgをヒトに経口投与したとき、尿中総排泄率は71%であった。また、経口投与時の尿中未変化体排泄率は1～2%であり、尿中には未変化体以外に代謝物として、テマゼパム、デスメチルジアゼパム及びオキサゼパムが排泄された^{4) 5) 7)～9)}。

【薬効薬理】

[参考]

1. 薬理作用

ジアゼパムは、各種動物において他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に鎮静作用、抗不安作用、抗痙攣作用及び筋弛緩作用を示すことが認められている。

(1) 鎮静作用

マウス、ラット及びサル¹⁰⁾において自発運動減少作用を示す。また、イヌ¹¹⁾及びサル¹²⁾において自発脳波の抑制作用を示す。

(2) 抗不安作用

マウスの明暗箱試験¹³⁾、ラットの高架式十字迷路試験¹⁴⁾及びラットのコンフリクト試験¹⁵⁾において抗不安作用を示す。

(3) 抗痙攣作用

マウスのペンテトラゾール誘発痙攣及び電撃誘発痙攣¹⁶⁾並びにラットのペンテトラゾール誘発キンドリング^{17) 18)}及び扁桃体キンドリング^{19) 20)}に対して抗痙攣作用を示す。また、モルモットの有機リン誘発痙攣²¹⁾に対して抗痙攣作用を示す。

(4) 筋弛緩作用

マウス及びラットにおいて筋弛緩作用を示す¹⁶⁾。

2. 作用機序

ジアゼパムは、ベンゾジアゼピン受容体に高い親和性を有する。ベンゾジアゼピン受容体は、GABA_A受容体と複合体を形成しており機能的にも共役していることから、本薬がベンゾジアゼピン受容体に結合すると、ベンゾジアゼピン受容体とGABA_A受容体との相互作用により、GABAのGABA_A受容体への親和性が増加し、間接的にGABAの作用が増強すると考えられている。GABAは脳内抑制性神経伝達物質の一つであり、

GABA_A受容体を活性化させることにより、クロロイオンチャンネルを介してクロロイオンを細胞内に流入させ、神経細胞の興奮を抑制する^{22)～26)}。

コリンエステラーゼ阻害薬により誘発された痙攣における本薬の抗痙攣作用の機序の一つとして、本薬が上記のように間接的にGABAの作用を増強させる結果、神経細胞の興奮を抑制し、脳内グルタミン酸等興奮性伝達物質遊離を抑制することが考えられる²⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ジアゼパム (Diazepam)

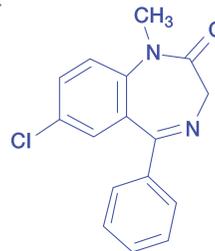
化学名：7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

分子式：C₁₆H₁₃ClN₂O

分子量：284.74

融点：130～134℃

構造式：



性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。

アセトンに溶けやすく、無水酢酸又はエタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

注射液 10mg/2mL：10管

【主要文献】

- 1) Finder, R. L. et al. : Compendium. 14(8) : 972(1993)
- 2) Browne, T. R. : Neurology 40(Suppl.2) : 28(1990)
- 3) Treiman, D. M. : Epilepsia 30(Suppl.2) : S4(1989)
- 4) Mandelli, M. et al. : Clin. Pharmacokinet. 3 : 72(1978)
- 5) Hvidberg, E. F. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1 : 161(1976)
- 6) Hung, O. R. et al. : Can. J. Anaesth. 43 : 450(1996)
- 7) 島田英世 他 : 薬物の体内動態と薬物療法 2刷. 39-43(1996)
- 8) Schwartz, M. A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 149(3) : 423(1965)
- 9) Zingales, I. A. : J. Chromatogr. 75 : 55(1973)
- 10) Dubinsky, B. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 303(2) : 777(2002)
- 11) Greene, S. A. et al. : J. Vet. Pharmacol. Ther. 15(3) : 259(1992)
- 12) Davidson, R.J. et al. : Biol. Psychiatry 32(5) : 438(1992)
- 13) 今西泰一郎 他 : 日薬理誌. 118(6) : 403(2001)
- 14) Mechan, A. O. et al. : Psychopharmacology 159(2) : 188(2002)
- 15) Peričić, D. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 353(4) : 369(1996)
- 16) Griebel, G. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 298(2) : 753(2001)
- 17) Becker, A. et al. : Pharmacol. Res. 35(1) : 27(1997)
- 18) Becker, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 349(5) : 492(1994)
- 19) Ishizawa, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 82(1) : 48(2000)
- 20) Timothy, E. et al. : Brain Res. Dev. Brain Res. 51(2) : 249(1990)
- 21) McDonough, J.H. Jr. et al. : Epilepsy Res. 38(1) : 1(2000)
- 22) Upton, N. et al. : The GABA Receptors 2nd Ed. 83-120(1997)
- 23) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th Ed. 403-405(2001)
- 24) Eghbali, M. et al. : Nature 388(6637) : 71(1997)
- 25) Williams, D.B. et al. : Mol. Pharmacol. 58(5) : 1129(2000)
- 26) Tanelian, D. L. et al. : Anesthesiology 78(4) : 757(1993)
- 27) Khan, G. M. et al. : Eur. J. Pharmacol. 407(1) : 139(2000)

【文献請求先】

丸石製薬株式会社 学術情報部
〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2
TEL. 0120-014-561

製造販売元

 **丸石製薬株式会社**
大阪市鶴見区今津中2-4-2