

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2013に準拠して作成

マイナートランクライザー
ホリゾン[®]注射液 10mg
Horizon[®] Injection 10mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	向精神薬、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	1管 2mL 中 ジアゼパム 10mg
一般名	和名：ジアゼパム 洋名：Diazepam
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：1969年 8月30日 薬価基準収載年月日：1970年 8月 1日 発売年月日：2012年10月 1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 丸石製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	丸石製薬株式会社 学術情報部 TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 医薬関係者向けホームページ http://www.maruishi-pharm.co.jp/

本IFは2019年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式】

- ①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（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	1
1. 販売名	1
2. 一般名	1
3. 構造式又は示性式	1
4. 分子式及び分子量	1
5. 化学名（命名法）	1
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	1
7. CAS登録番号	1
III. 有効成分に関する項目	2
1. 物理化学的性質	2
2. 有効成分の各種条件下における安定性	2
3. 有効成分の確認試験法	2
4. 有効成分の定量法	2
IV. 製剤に関する項目	3
1. 剤形	3
2. 製剤の組成	3
3. 注射剤の調製法	3
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	3
5. 製剤の各種条件下における安定性	3
6. 溶解後の安定性	3
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	3
8. 生物学的試験法	3
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	3
10. 製剤中の有効成分の定量法	4
11. 力価	4
12. 混入する可能性のある夾雑物	4
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	4
14. その他	4
V. 治療に関する項目	4
1. 効能又は効果	4
2. 用法及び用量	4
3. 臨床成績	4
VI. 薬効薬理に関する項目	5
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	5
2. 薬理作用	5
VII. 薬物動態に関する項目	6
1. 血中濃度の推移・測定法	6
2. 薬物速度論的パラメータ	8
3. 吸収	9
4. 分布	9
5. 代謝	13
6. 排泄	15
7. トランスポーターに関する情報	15
8. 透析等による除去率	15
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
1. 警告内容とその理由	16
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17

7. 相互作用	17
8. 副作用	18
9. 高齢者への投与	19
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	20
14. 適用上の注意	20
15. その他の注意	21
16. その他	21
IX. 非臨床試験に関する項目	21
1. 薬理試験	21
2. 毒性試験	21
X. 管理的事項に関する項目	22
1. 規制区分	22
2. 有効期間又は使用期限	22
3. 貯法・保存条件	22
4. 薬剤取扱い上の注意点	22
5. 承認条件等	22
6. 包装	22
7. 容器の材質	22
8. 同一成分・同効薬	22
9. 国際誕生年月日	22
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
11. 薬価基準収載年月日	22
12. 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	22
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
14. 再審査期間	23
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
16. 各種コード	23
17. 保険給付上の注意	23
XI. 文献	23
1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	24
XII. 参考資料	25
1. 主な外国での発売状況	25
2. 海外における臨床支援情報	25
XIII. 備考	25
その他の関連資料	25

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジアゼパムは、1960年 Hoffman-La Roche 社の Sternbach 及び Reeder¹⁻³⁾によって初めて合成されたもので、chlordiazepoxide に続く benzodiazepine 誘導体である。1961年 Randall 等⁴⁾の基礎実験において、本物質は強力な馴化作用、筋弛緩作用、抗痙攣作用及び鎮静作用があり、その作用は chlordiazepoxide より数倍強力であることが明らかにされた。海外では 1963年頃より臨床に用いられるようになり、初めは錠剤、カプセル剤、散剤あるいはシロップ剤等の経口剤が市販されたが、その後 1965年にスイス、ドイツ及び英国で、次いで 1967年1月に米国で注射剤が発売された。国内では、山之内製薬(現 アステラス製薬)において「ホリゾン」の名称で 1964年8月に 2mg・5mg・10mg の錠剤の承認を取得したのち、注射剤は 1969年8月に散剤と共に承認を取得し、精神科領域をはじめ各科領域でマイナートランキライザーの代表的薬剤として繁用されるようになった。

2012年10月1日付で丸石製薬が製造販売承認を承継し、販売している。
なお、原薬のジアゼパムは第8改正日本薬局方(1971年)より収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ホリゾン注射液は、鎮静作用、緊張除去作用、自律神経安定化作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用を有するマイナートランキライザーのジアゼパム製剤である。

- (1) 本剤は脳辺縁系に特異的に作用し、正常な意識・行動に影響を及ぼすことなく、選択的に不安、その他情動異常を除去し、鎮静作用、緊張除去作用を現す⁴⁾。
- (2) 本剤は主として脊髄反射を抑制することにより、筋肉の異常緊張を緩解し、また、筋痙攣を抑制する^{5,6)}。
- (3) 本剤は間脳に作用して、自律神経支配下の諸臓器の異常状態を安定化する⁷⁾。

II. 名称に関する項目

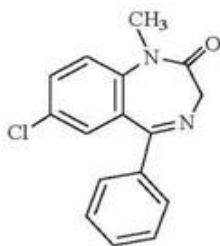
1. 販売名

- (1) 和名 ホリゾン注射液 10mg
- (2) 洋名 Horizon Injection 10mg
- (3) 名称の由来 精神安定剤として心の安定を示唆する水平線：ホリゾン(Horizon)が選ばれた。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) ジアゼパム(JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Diazepam(JAN、BAN、USAN、INN)
- (3) システム ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬：-azepam

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₁₃ClN₂O 分子量：284.74

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

LA-III、NSC-77518、Ro-5-2807、Wy-3467

7. CAS 登録番号

439-14-5

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～淡黄色の結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

ほとんどない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：130～134℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.4

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

<参考>第十五改正日本薬局方 医薬品各条 ジアゼパム

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ (285nm)：425～445

[乾燥後、2mg、硫酸の無水エタノール溶液 (3→1000)、200mL]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 熱に対する安定性

100℃に保管し、経時的に外観変化および含量を測定し、8時間後に物理学的検討 (融点、赤外吸収、核磁気共鳴吸収、X線粉末回析スペクトル、薄層クロマトグラフィー) を行った結果、保存前後で変化は認められなかった。

(2) 湿度に対する安定性

40℃、50～90%RH で70日間保存し、吸湿量および含量を測定した結果、いずれの項目においても変化は認められなかった。

(3) 光に対する安定性

無色および褐色粉末用アンプルに封入して、屋外直射日光 (3月～5月) および屋内の散乱光に70日間曝し、外観変化および含量を測定した結果、無色アンプル中で直射日光に曝したもので表面がやや黄色に変色した以外変化は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法

(1) 本品 10mg を硫酸 3mL に溶かし、この液に紫外線 (主波長 365nm) を照射するとき、黄緑色の蛍光を発する。

(2) 本品 2mg を硫酸のエタノール (99.5) 溶液 (3→1000) 200mL に溶かした液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法 (2.25) の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(4) 本品につき、炎色反応試験 (2) (1.04) を行うとき、青色～青緑色を呈する。

4. 有効成分の定量法

本品を乾燥し、その約 0.6g を精密に量り、無水酢酸 60mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定 (2.50) する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=28.47mg C₁₆H₁₃ClN₂O

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

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）

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

本剤は容器中を窒素ガスで置換している。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

有効成分（1 管 2 mL 中）	添加物（1 管 2 mL 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) 添加物

「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

該当しない

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

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25±2℃	42 ヶ月	褐色ガラスアンプル*	変化なし

[測定項目] 性状、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、含量

(※最終包装形態)

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

<参 考>

調製時：他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 蛍光光度法

(2) 紫外可視吸光度測定法（極大吸収波長：283～287nm、366～370nm）

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

2-methylamino-5-chlorobenzophenone、3-amino-6-chloro-1-methyl-4-phenylcarbostyryl、7-chloro-1, 3-dihydro-5-phenyl-2H-1, 4-benzodiazepin-2-one

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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

2. 用法及び用量

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 2 mL（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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

国内の 168 施設で実施された一般臨床試験の概要は次の通りである。

適 応 名	臨床成績(やや有効以上で集計)	有効率(%)
麻酔前	409/500	81.8
麻酔導入時	3135/3362	93.2
麻酔中	23/38	60.5
術後	174/197	88.3
てんかん様重積状態	65/76	85.5

適 応 名	臨床成績(やや有効以上で集計)	有効率(%)
てんかん性もうろく状態	4/4	100
不安神経症	35/36	97.2
ヒステリー	29/29	100
心気症	3/3	100
抑うつ状態	6/6	100
アルコール中毒	9/10	90.0
面接前処理	24/32	75.0
分娩時	231/289	79.9

- (3) 臨床薬理試験
該当資料なし
- (4) 探索的試験
該当資料なし
- (5) 検証的試験
 - 1) 無作為化並行用量反応試験
該当資料なし
 - 2) 比較試験
該当資料なし
 - 3) 安全性試験
該当資料なし
 - 4) 患者・病態別試験
該当資料なし
- (6) 治療的使用
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）
該当資料なし
 - 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

ベンゾジアゼピン系精神神経用薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- 1) 作用部位
大脳辺縁系及び視床に選択的な抑制作用を持つ。新皮質や視床下部、網様体には通常量では作用しないが大量では網様体を抑制する。
- 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(8-12)。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¹³⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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¹⁴⁾において自発運動減少作用を示す。また、イヌ¹⁵⁾及びサル¹⁶⁾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¹⁷⁾、ラットの高架式十字迷路試験¹⁸⁾及びラットのコンフリクト試験¹⁹⁾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²⁰⁾並びにラットのペンテトラゾール誘発キンドリング^{21,22)}及び扁桃体キンドリング^{23,24)}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²⁵⁾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²⁰⁾を示す。
 - 5) 自律神経安定化作用
間脳に作用して自律神経支配下の諸臓器の異常状態を安定化する⁷⁾。
- (3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

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

治療上で有効に働くジアゼパムの血中濃度は個体差が大きく、症状の程度、薬剤の用量、併用薬等の影響により、大きくばらついている。以下にいくつかの報告を示す。

- 1) 抗不安効果を現わす血中濃度は300ng/mL以上²⁶⁾もしくは400ng/mL以上²⁷⁾と考えられるが他の様々な報告では、血漿中濃度と効果との間に明らかな傾向が認められていない。
- 2) ジアゼパムでの抗不安効果は、300~400ng/mLの血中濃度で予想できるが、ある程度の鎮静効果と精神運動障害は同様の濃度で始まる²⁸⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間

単回投与

1) 筋肉内投与（外国人における成績）

筋肉内投与时の吸収率は低く、血中濃度のばらつきも大きい。

下表の各種海外文献においても最高血中濃度及びその到達時間は共に大きくばらついており、個体差も大きい。

単回筋肉中投与における最高血中濃度及び到達時間

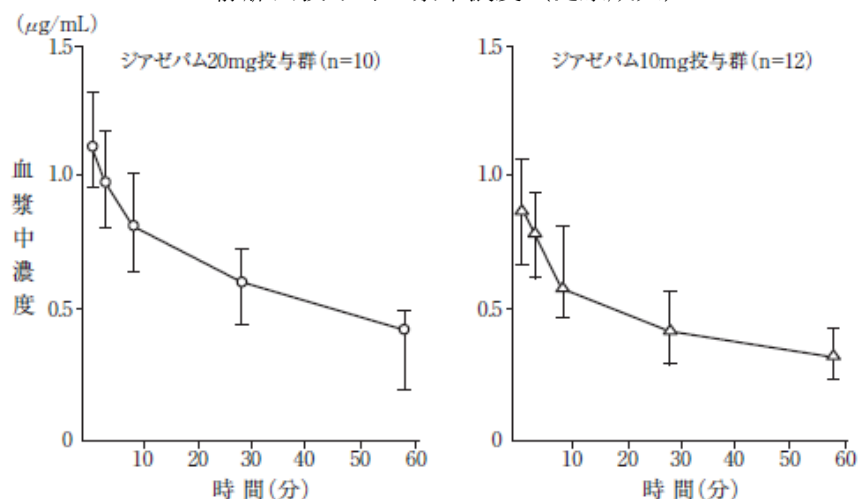
報告文献	例数	平均年齢	投与量 (mg)	対象	最高血漿中濃度 到達時間(分)	最高血漿中濃度 (ng/mL)
29)	4	18-60	10	健康成人	33.8(25-40)	199.3(107-317)
30)	15	22-42	10	健康成人	228(30-480)	223.3(73-770)
31)	6	19-35	20	健康成人	60	293
32)	5	32	5	若年男性	33(15-60)	125(73-171)
	6	27		若年女性	300(15-1440)	95(20-196)
	5	73		老年男性	27(15-45)	98(66-148)
	6	71		老年女性	500(15-2880)	113(26-195)

2) 静脈内投与（外国人における成績）

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であった³³⁻³⁷⁾。

また、血漿中未変化体濃度は用量依存性を示し³¹⁾、最高血漿中濃度及び血漿中濃度-時間曲線(AUC)は用量に比例していたとの報告もある³⁸⁾。

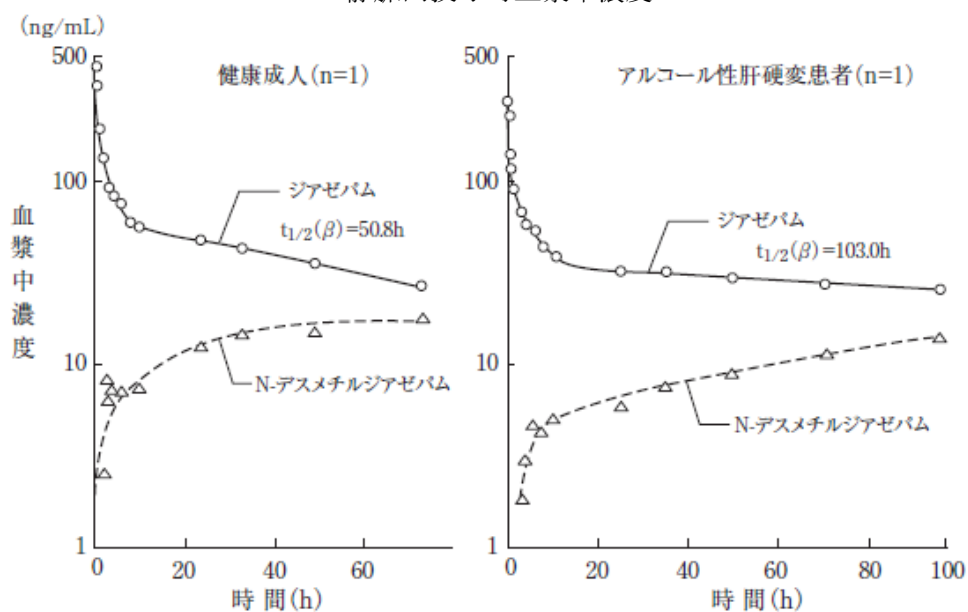
静脈内投与時血漿中濃度（健康成人）³⁹⁾



(3) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 単回投与
「VII. 1. (2) 最高血中濃度到達時間」の項参照
- 2) 連続投与
該当資料なし
- 3) 高齢者
健康高齢男性及び健康非高齢男性にジアゼパムを静脈内投与したとき、高齢者群における分布容積及び消失半減期が、健康非高齢者での値の約2倍高値を示す³⁶⁾。
- 4) 肝機能低下患者
肝硬変患者において血中ジアゼパムの分布容積及び消失半減期が健康人よりも高値を示す^{40,41)}。

静脈内投与時血漿中濃度⁴¹⁾



- 5) 腎不全患者における血漿中濃度
該当資料なし

(4) 中毒域

中毒症状を発現する血中濃度は個体差が大きく、症状の程度、併用薬等の影響により大きくばらついている。

- 1) ジアゼパムの血清中濃度が 1,000ng/mL 以上は明らかな中毒濃度、500~1,000ng/mL は中毒域と治療域オーバーラップ濃度域である。但し、最終的には症状、薬剤の用量、最終服薬後の時間、併用薬等を考え合わせ、総合的に判断すべきである⁴²⁾。
- 2) ジアゼパムの中樞神経系での中毒は、900~1,000ng/mL 以上の濃度で予想できる²⁸⁾。

- (5) 食事・併用薬の影響
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
(外国人における成績)
年齢別の筋肉内投与でのバイオアベイラビリティを以下に示す³²⁾。

筋肉内投与での年齢別バイオアベイラビリティ

分類	若年男性	若年女性	老年男性	老年女性
平均年齢	32(25-39)	27(20-30)	73(68-77)	71(64-78)
治験者数	5	6	5	6
バイオアベイラビリティ	101	77	97	86

また、健康成人男性(4例、18～60歳)にジアゼパム 10mg（ミタゾラム 5mg 併用）を筋肉内投与したときのバイオアベイラビリティは 103%以下であった²⁹⁾。

- (4) 消失速度定数
(外国人における成績)
下表に各種文献から得られた静脈内単回投与での消失半減期及びこの値から算出した消失速度定数を示す。

各種文献でのジアゼパム静脈内投与における血漿中消失半減期及び消失速度定数

報告文献	投与量	対象	症例数	消失半減期 (hr)	消失速度定数 ^{a)} ×10 ⁻³ (hr ⁻¹)
41)	10mg(単回)	健康成人	13	46.6	14.9
		アルコール性肝硬変	9	105.6 ^{*4}	6.6
43)	10mg(単回)	肝疾患なし	4	32.1	21.6
		肝硬変	9	164.0 ^{*1}	4.2
44)	0.1mg/kg(単回)	健康男性	7	36.0	19.3
32)	5mg(単回)	若年男性(平均32歳)	5	31.9	21.7
		老年男性(平均73歳)	5	100.7 ^{*2}	6.9
		若年女性(平均27歳)	6	44.2	15.7
		老年女性(平均71歳)	6	99.2 ^{*3}	7.0
45)	5～10mg(単回)	若年男性(平均26歳)	10	34.4	20.1
		若年女性(平均26歳)	13	37.1	18.7
46)	7.5～15mg(単回)	健康成人	17	40.0	17.3
		肥満患者	17	95.0 ^{*3}	7.3

a) : 消失速度定数 : 0.693/消失半減期(hr)で算出

*1 : P<0.05、*2 : P<0.025、*3 : P<0.01、*4 : P<0.001

- (5) クリアランス
(外国人における成績)
下表に各種文献による静脈内投与でのクリアランス及び分布容積の値を示す。

各種文献によるジアゼパムの血漿クリアランス及び分布容積

報告文献	投与量	対象	症例数	消失半減期 (hr)	血漿クリアランス(mL/min)	分布容積 (L/kg)
42)	0.1mg/kg (単回)静注	健康成人	5	46.6±14.2	26.6±4.1	1.13±0.28
		アルコール性 肝硬変	9	105.6±15.2*4	13.8±2.4*4	1.74±0.21*4
43)	10mg (単回)静注	肝疾患なし	4	32.1	35.0	1.16
		肝硬変	9	164.0*1	17.1	2.86
44)	0.1mg/kg 静注	単回投与	5	36.0±11.8	26.0±10.8	0.95±0.21
	10mg/日 経口	反復投与	5	53.0±17.4*2	18.2±7.0*2	0.91±0.33
32)	5mg (単回)静注	若年男性 (平均32歳)	5	31.9	0.46 (mL/min/kg)	1.19
		高齢男性 (平均73歳)	6	100.7*2	0.24 (mL/min/kg)*1	1.65
		若年女性 (平均27歳)	5	44.2	0.35 (mL/min/kg)	1.38
		高齢女性 (平均71歳)	6	99.2*3	0.29 (mL/min/kg)	2.46*2
45)	5~10mg (単回)静注	若年男性 (平均32歳)	10	34.4	0.49 (mL/min/kg)	1.34
		若年女性 (平均27歳)	13	37.1	0.63 (mL/min/kg)	1.87*1
46)	7.5~15mg (単回)静注	健康成人 (62.5kg、 IBW% 96.9)	25	40.0	27.3	1.53
		肥満患者 (100.3kg、 IBW% 162.3)	23	95.0*4	38.1*2	2.81*4

*1 : P<0.05、*2 : P<0.025、*3 : P<0.01、*4 : P<0.001

(6) 分布容積

「VII. 2. (5) クリアランス」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合率は96.8~98.6%と極めて高い³⁶⁾。高齢者では結合率が上昇し、特に女性での程度は著しい⁴⁰⁾。肝疾患及び腎疾患による非結合率は上昇し^{36,47)}、妊産婦でも非結合率は2.19%と上昇する^{40,48)}。胎児及び新生児では84%と健康成人と比べ低値である³⁶⁾。

3. 吸収

筋肉内投与の場合、吸収は経口投与と比較して遅く^{30,49)}一定しない。これは、血中濃度の推移の結果からも明らかである。これに対し、三角筋に注入した場合、一般的に吸収は速やかでほぼ完全である^{32,49)}。また、ジアゼパム、活性代謝物(N-デスメチルジアゼパム等)共に消失半減期は長く、反復投与によるジアゼパム及びその活性代謝物の蓄積は顕著であり、血清中濃度が定常状態に達するのは通常5日~2週間である⁴⁹⁾。

4. 分布

<参考> (ラット)⁵⁰⁾

ラットに³H-ジアゼパム(0.6mg/kg)を腹腔内投与し、1、2、48時間経過後の各組織におけるジアゼパムの分布状態を下表に示す。ジアゼパム濃度は一部組織を除き1時間後が最も高く、肝臓(血漿の14.6倍)、腎周囲の脂肪(12.9倍)、腎臓(5.3倍)の順で高濃度となった。これに対し、脳では0.7倍と最も低い値を示した。また、1時間値と2時間値で血漿、全血共に差がなく低下がほとんど

ど認められなかったことから、血漿中と赤血球中にはジアゼパムが均一に分布していると考えられる。48 時間後ではカーカス(胴体)中に最も残留しており、他の組織では消失もしくは大幅に低下しているのに対し、カーカス(胴体)ではほとんど低下は認められない。

³H-ジアゼパム(0.6mg/kg)腹腔内投与後のラット組織におけるジアゼパムの分布

組 織	腹腔内投与後の各組織におけるジアゼパムの分布				
	1時間後		2時間後		48時間後
	μg/組織1g	血漿中濃度比*	μg/組織1g	血漿中濃度比*	μg/組織1g
〈血 漿〉	0.047	〈1.0〉	0.045	〈1.0〉	
血 液	0.047	1.0	0.042	0.9	
肝 臓	0.688	14.6	0.613	13.6	0.031
腎 臓	0.250	5.3	0.315	7.0	0.027
心 臓	0.071	1.5	D.S.	0.0	
肺	0.075	1.6	0.113	2.5	D.S.
脾 臓	0.073	1.6	0.047	1.0	D.S.
脳	0.032	0.7	0.028	0.6	D.S.
精 巢	0.096	2.0	0.027	0.6	0.016
胴 体	0.071	1.5	0.039	0.9	0.060
筋 肉	0.050	1.1	D.S.	0.0	
脂肪(腎周囲)	0.605	12.9	0.152	3.4	D.S.

*：組織中³H-ジアゼパム濃度の血漿中濃度に対する比

D.S.：測定値が対照値と非常に接近しており有意の値とは思われないもの

(1) 血液－脳関門通過性

成人にジアゼパムを静脈内投与したとき、投与後 10 秒以内に脳内へ移行する。脳内濃度は投与後 8 分に最高値に達する⁵¹⁾。

<参 考> (動物での成績)

- 1) オス CD-1 マウス(n=3)にジアゼパム (8.3mg/kg) 静注後の血漿中及び脳組織でのジアゼパム及び代謝物の濃度推移、ジアゼパムの「脳組織中濃度/血漿中濃度」を調べたところ、脳組織へのジアゼパムの移行は、最大値で血漿中濃度の 3.43 倍 (平均) であった⁵²⁾。
- 2) マウス、ラット及びブタにジアゼパム (5mg/kg) 静注後の脳組織でのジアゼパム濃度推移及びジアゼパムの「脳組織中濃度/血中濃度」を調べた結果を示す⁵³⁾。

ジアゼパム静注後の脳組織でのジアゼパム濃度推移及び
ジアゼパムの脳組織濃度/血漿中濃度の推移

投与後の 経過時間	脳組織中のジアゼパム濃度(μg/g±S.E.)			脳組織濃度/血中濃度(%)		
	マウス	ラット	ブタ	マウス	ラット	ブタ
1分	7.04±0.37	4.28±0.14		5.17	1.83	
5分	3.06±0.12	3.64±0.15	6.28±0.30	3.40	2.75	9.81
30分	0.74±0.09	1.01±0.02	1.13±0.06	7.40	3.60	4.03
1時間	0.13±0.007	0.42±0.02	0.45±0.02	2.60	4.66	2.81
3時間	<0.01	0.23±0.01	0.13±0.02	—	5.75	3.25
5時間	<0.01	0.08±0.01	0.08±0.008	—	>8	4.00
10時間	<0.01	<0.01	0.01±0.002	—	—	—
20時間	<0.01	—	0.01±0.002	—	—	—

(2) 血液－胎盤関門通過性

(外国人における成績)

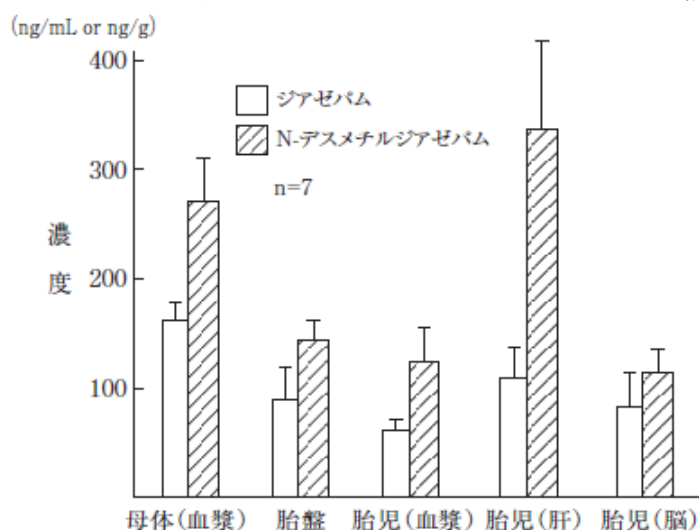
- 1) ジアゼパムを睡眠導入剤として 73 例の帝王切開前及び鉗子分娩前の妊婦に静注し、胎児における薬物濃度と胎児/母体の薬物濃度比を検討した結果、ジアゼパムの胎盤通過速度は速く、薬物注入後、母体と胎児間の血中濃度は 5～10 分以内に平衡に達した⁵⁴⁾。
- 2) ジアゼパム (10-20mg) を分娩前、分娩中に一定間隔で筋注もしくは静注し、母親と胎児の全血及び血漿中ジアゼパム濃度を測定した結果、ジアゼパムが母親側の循環で存在する時は全て、相応する胎児循環においてもジアゼパムは確認されており、その全血及び血漿中濃度における母体と胎児の分布比はほぼ 1 対 1 であった⁵⁵⁾。
- 3) 妊婦に対してジアゼパムを単回投与もしくは反復投与し、ジアゼパム(DZ)及び主要代謝物である N-デスメチルジアゼパム (NDZ) の母体血漿、臍動脈血漿及び臍静脈血漿中濃度を測定した結果、単回投与に比べて反復投与ではそれぞれの血漿中濃度は上昇し、DZ、NDZ 共に母体血漿中濃度より著しく増加した⁵⁶⁾。
また、妊娠 27 週目より産褥子癩となった妊婦に、ジアゼパム (15mg/日) を反復投与 (経口及び静注) した場合の、胎児 (31 週、910g) の組織内 DZ 及び NDZ 濃度を測定した結果を以下に示す。DZ の各組織内濃度は 80mg/g を超えることはなかった。NDZ の組織内濃度は 78-284ng/g であり、特に心臓と肺に蓄積が認められた⁵⁶⁾。

胎児におけるジアゼパム(DZ)及びN-デスメチルジアゼパム(NDZ)の組織内濃度分布

組織名	DZ濃度(ng/g)	NDZ濃度(ng/g)
脳	48	120
心臓	76	155
肺	28	284
腎臓	32	78
肝臓	60	110
胎盤	8	80

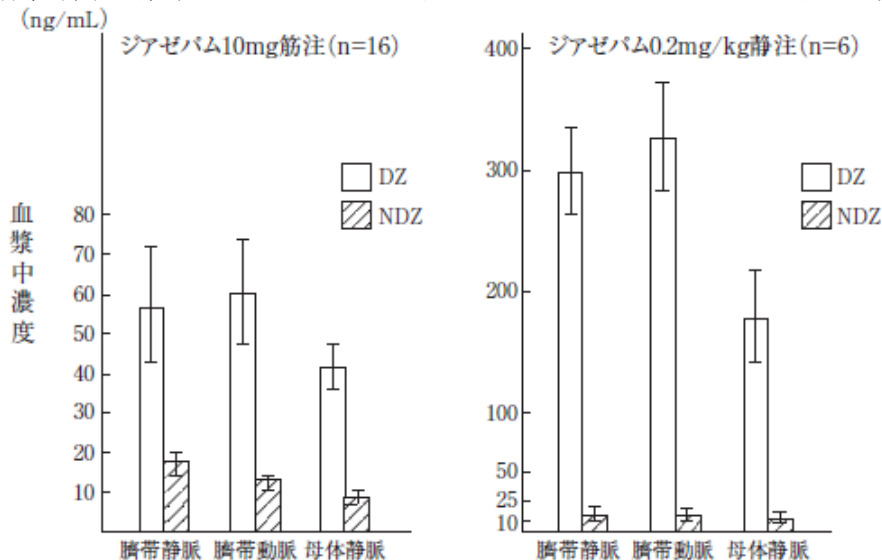
- 4) 妊婦 12～15 週の妊婦に対して、ジアゼパム (15mg/日) を 1～4 週間反復経口投与し、母体血漿中、胎盤、胎児血漿中、胎児肝臓、胎児脳の前述のジアゼパム (DZ) 及び N-デスメチルジアゼパム (NDZ) 濃度を調べた結果を以下に示す。全てにおいて DZ、NDZ の蓄積が認められ、特に NDZ の蓄積が著しく、DZ 濃度を遥かに凌ぐ値を示した。また、胎児肝臓における NDZ の値は、母体血漿中濃度を上回る値であった⁵⁷⁾。

妊婦へのジアゼパム反復経口投与における
ジアゼパム(DZ)及びN-デスメチルジアゼパム(NDZ)の濃度



5) 妊婦に対して、分娩中にジアゼパムを単回筋肉内投与(10mg)及び静脈内投与(0.2mg/kg)後、筋注：30-140分及び静注：17-265分の血液サンプルを集め、ジアゼパム(DZ)及び主要代謝物であるN-デスメチルジアゼパム(NDZ)の母体血漿、臍動脈血漿及び臍静脈血漿中濃度を測定した結果を以下に示す。筋注、静注共に、DZ及びNDZの臍動脈血漿及び臍静脈血漿中濃度は、母体血漿中濃度より明らかに高い値を示した⁵⁸⁾。

妊婦におけるジアゼパムの単回筋肉内及び静脈内投与での母体、臍帯血漿中のジアゼパム(DZ)及びN-デスメチルジアゼパム(NDZ)濃度 (ng/mL)



(3) 乳汁への移行性

(外国人における成績)

分娩後6日間、ジアゼパム(DZ)を(10mg×3回/日)母親に投与し、4日目(総DZ量として130mg)、6日目(総DZ量として190mg)に、DZ及びN-デスメチルジアゼパム(NDZ)の母親・子供の血漿中及び母乳中での濃度を測定した結果を以下に示す。この測定結果から、母親へのDZ投与により母乳中へのDZ及び主要代謝物であるNDZの移行が認められ、母乳を通してこれらの化合物は子供へ移行することが示された⁵⁹⁾。

母親にジアゼパムを反復投与した場合のジアゼパム(DZ)、N-デスメチルジアゼパム(NDZ)の母子の血漿中及び母乳中濃度

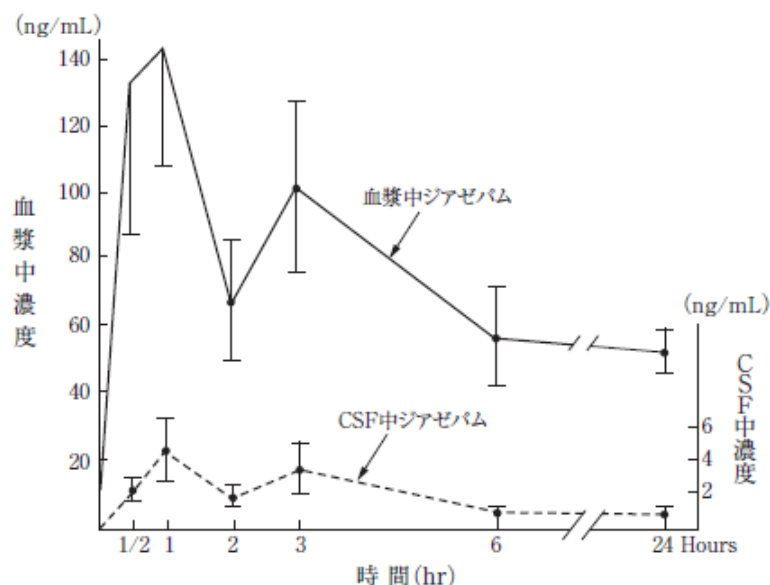
分娩後の経過時間	4日目(総DZ : 130mg)		6日目(総DZ : 190mg)	
	DZ	NDZ	DZ	NDZ
母親の血漿中濃度(ng/mL±S.E.)	491±56	340±59	601±22	483±32
母乳中濃度 (ng/mL±S.E.)	51±2	28±4	78±18	52±8
子供の血漿中濃度(ng/mL±S.E.)	172±5	243±8	74±10	31±6

(4) 髄液への移行性

(外国人における成績)

神経的疾患を持つ42例の患者に対し、ジアゼパム(10mg)筋注後の血漿中及び脳脊髄液(CSF)中ジアゼパム濃度を測定し、血漿中濃度の何%がCSFへ移行したか(CSF中濃度/血漿中濃度)を以下に示す⁶⁰⁾。

ジアゼパム筋注後の血漿中及び脳脊髄液(CSF)中のジアゼパム濃度推移



血漿中ジアゼパム濃度に対する脳脊髄液(CSF)中ジアゼパム濃度の比率

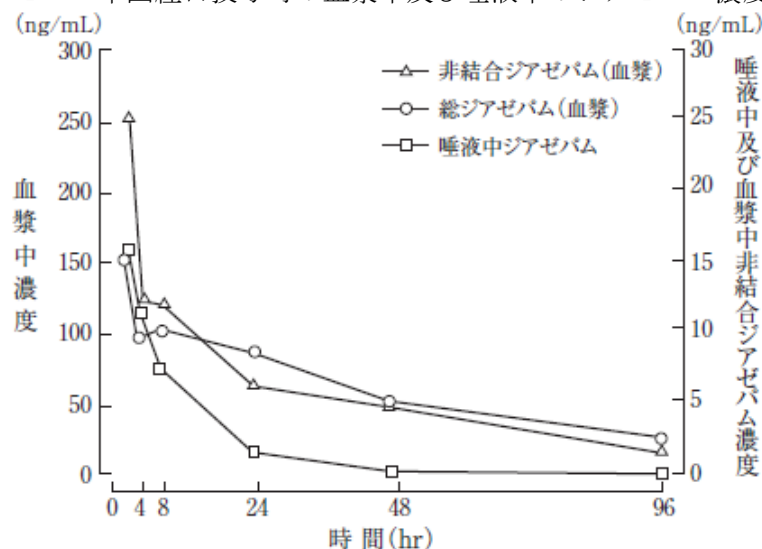
投与後の経過時間(時間)	0.5	1	2	3	6	24
CSF中濃度/血漿中濃度(%)	2	3	3	3	2	2

(5) その他の組織への移行性

(外国人での成績：唾液への移行性) 61)

6例の健康成人にジアゼパム(10mg)を単回経口投与し、血漿中の総ジアゼパム濃度、非結合ジアゼパム濃度及び唾液中の濃度推移を測定した結果を以下に示す。唾液中へのジアゼパムの移行は、総血漿中濃度の $1.6 \pm 0.3\%$ (Mean \pm S.E.) であった。

ジアゼパム単回経口投与時の血漿中及び唾液中のジアゼパム濃度推移

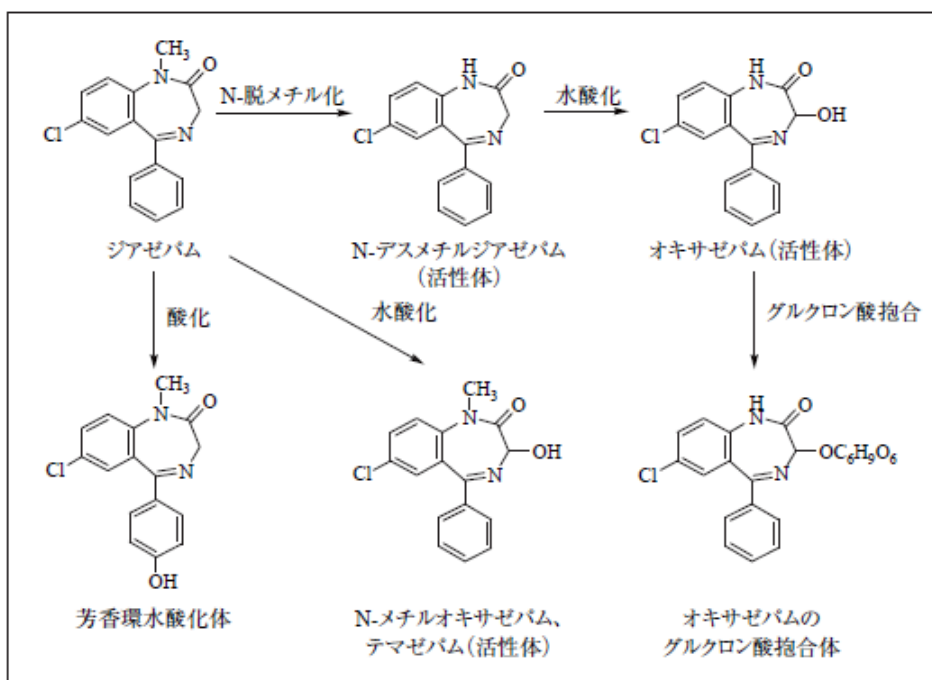


5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ジアゼパムは、主に肝臓で代謝され、活性を持つ代謝物である N-デスメチルジアゼパム及び N-メチルジアゼパムを経てオキサゼパムとなり、グルクロン酸抱合され体外に排泄される³⁶⁾。また、ジアゼパムは CYP3A4 によりベンゾジアゼピン環の水酸化を受けテマゼパムに代謝され、その他に芳香環水酸化体も生成する^{62,63)}。

なお、静脈内投与したとき、血漿中代謝物はデスメチルジアゼパムのみ検出される³⁷⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ジアゼパムは、主に肝臓で代謝され、その主経路は N-脱メチル化及び 3 位水酸化であり、CYP2C サブファミリー及び CYP3A サブファミリーの関与が示唆されている。

P450-cDNA を組込んだワクシニアウイルスを HepG2 細胞に感染させ、ジアゼパム代謝に関与する分子種 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5) を調べたところ、ジアゼパムから N-脱アルキル化 (脱メチル) を経てノルジアゼパムへの代謝では CYP2C19、CYP2B6、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9、また、ジアゼパムから 3 ヒドロキシ化、テマゼパム、N-脱アルキル化 (脱メチル) を経てオキサゼパムへの代謝では CYP3A4、CYP2C19、CYP3A5、CYP2C9、CYP2C8、CYP2B6 の代謝酵素が関与していることが確認された⁶⁴⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

1) N-デスメチルジアゼパムは各種動物のスクリーニング試験において薬理学的な活性が認められている⁶⁵⁾。

2) N-メチルオキサゼパムは各種動物のスクリーニング試験において薬理学的な活性が認められている⁶⁵⁾。

3) オキサゼパムは動物スクリーニング試験及び臨床的使用で活性が認められている⁶⁵⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

(外国人における成績)

下表に各種文献によるジアゼパムの主要代謝物である N-デスメチルジアゼパム (NDZ) の消失半減期を示す。

各種文献での N-デスメチルジアゼパム(NDZ)の消失半減期

報告文献	対象患者	NDZの消失半減期(時間)
66)	健康成人	92
67)	健康成人	250(71-603)
	肝硬変患者	395(136-690)
68)	精神的疾患	57(42- 96)

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿、糞便⁵⁰⁾

(2) 排泄率

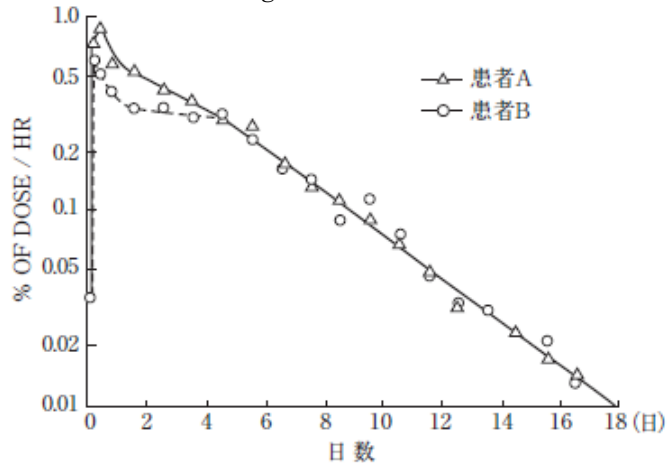
ヒトでの尿中排泄は投与量の約 71%、糞便中への排泄は投与量の約 10%である⁵⁰⁾。

尿中の未変化体は 1～2%であり、代謝物としてはテマゼパム、デスメチルジアゼパム、オキサゼパムが排泄される⁶⁴⁾。

(3) 排泄速度

ヒト (n=2) に ³H-ジアゼパム (10mg) を経口投与して尿中排泄を経時的に測定した結果を以下の図に示す。排泄量の最大は投与後 4 及び 9 時間後にみられ、尿中排泄の半減期は 2.7 日で 18 日間にわたって排泄が認められた⁵⁰⁾。

³H-ジアゼパム(10mg)を経口投与した 2 例の尿中排泄



7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

透析性：5%以下⁶⁹⁾

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

該当しない

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) 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 [ときに頻脈、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（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

(解説)

- (1) 抗コリン作用を有する薬剤は、散瞳と共に房水通路を狭くし眼圧の上昇を来し症状を増悪するおそれがある。外国での開発初期の動物実験で、ジアゼパムは弱い抗コリン作用が認められたために禁忌とされている。しかし、実際の臨床では閉塞隅角緑内障の患者で症状の悪化例は無かったとの報告がある⁷⁰⁾。
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）に基づき、「狭隅角緑内障」を「閉塞隅角緑内障」に変更した。（2019年7月）
- (2) 本剤は筋弛緩作用を有する薬剤である。従って筋無力症の患者には禁忌とされている。
- (3) ショック、昏睡患者では睡眠、低血圧状態が延長、増強されるおそれがあり、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒患者では中枢神経抑制が強くあらわれるおそれがある⁶⁴⁾。
- (4) 「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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（「Ⅷ. 9. 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。]

(解説)

- (1) 心障害患者：頻脈、血圧低下等の報告があり症状を悪化させるおそれがある。
肝障害患者：ジアゼパムの代謝が阻害され消失半減期が遅延することが知られており、体内に蓄積するおそれがある^{41,67,71)}。
腎障害患者：ジアゼパムは主に肝で代謝され、ほとんどが腎より尿中に排泄される。腎障害患者では、腎より排泄される活性代謝物が蓄積されることがあり注意が必要である。
- (2) 作用が強くあらわれることがある^{72,73)}。
- (3) 小児(特に乳幼児)では、通常ベンゾジアゼピン系薬物に対する感受性がより強い。また、新生児はベンゾジアゼピン系薬物を代謝して不活化する能力が弱く、中枢抑制が遷延することがある。
- (4) 一般に高齢者では腎機能、肝機能が低下しており、薬剤の排泄遅延がみられ、副作用が発現しやすいと言われている。
- (5) 高齢者と同様に代謝、排泄機能が低下しているおそれがあり副作用が発現しやすい。
- (6) 静脈内投与時、無呼吸、低血圧、徐脈、心停止が起こりやすい。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。（「Ⅷ. 8. 副作用 (2) 重大な副作用」の項参照）

(解説)

- (2) 平成 29 年 3 月 21 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課通知により、催眠鎮静薬、抗不安薬及び抗てんかん薬として使用されるベンゾジアゼピン受容体作動薬等の医薬品について、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に依存性に関する注意喚起を記載した。改訂の理由は以下の通り。
- ① 依存は連用により形成されることがあるため、漫然とした継続投与による長期使用を避けるよう注意喚起するため。
- ② 承認用量の範囲内で長期使用した場合にも、身体依存が形成されることがあり、減量や中止時に離脱症状があらわれるため。
- ③ 長期投与により依存が生じることがあり、長期投与の要因として高用量投与等があるため。
- ④ 刺激興奮、錯乱等の副作用は、統合失調症等の患者に限らずベンゾジアゼピン受容体作動薬が投与された全ての患者にあらわれる可能性があるため。
- ⑤ 承認用量の範囲内においても、身体依存が形成されることがあり、減量や中止時に離脱症状があらわれるおそれがあるため。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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) 併用注意とその理由

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。
シメチジン、オメプラゾール		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・中止によりあられ

		ることがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **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。
- 2) **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。
- 3) **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。
- 4) **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。

(3) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの調査	市販後の調査 (1973年11月16日まで)	合計
調査症例数	896 例	5,231 例	6,127 例
副作用発現症例数	385 例	783 例	1,168 例
副作用発現率	42.97%	14.97%	19.06%

副作用の種類	副作用発現症例数(%)		
	承認時まで	市販後	合計
ねむけ	167(18.64)	279(5.33)	446(7.28)
倦怠感・脱力感	42(4.69)	99(1.89)	141(2.30)
ふらつき	41(4.58)	46(0.88)	87(1.42)
逆説反応	17(1.90)	6(0.11)	23(0.38)
頭痛・頭重	16(1.79)	14(0.27)	30(0.49)
血管痛	16(1.79)	163(3.12)	179(2.92)
注射部疼痛・異和感	15(1.67)	56(1.07)	71(1.16)
血圧下降	14(1.56)	36(0.69)	50(0.82)
陳痛微弱	11(1.23)	3(0.06)	14(0.23)
児心音変化	9(1.00)	0	9(0.15)
悪心・嘔吐	8(0.89)	21(0.40)	29(0.47)
口 渇	7(0.78)	13(0.25)	20(0.33)
呼吸抑制	5(0.56)	8(0.15)	13(0.21)
便秘	5(0.56)	0	5(0.08)
血圧上昇	4(0.45)	2(0.04)	6(0.10)
sleeping baby	3(0.33)	5(0.10)	8(0.13)
不快感	2(0.22)	0	2(0.03)
心悸亢進	1(0.11)	5(0.10)	6(0.10)
めまい感	1(0.11)	10(0.19)	11(0.18)
熱 感	1(0.11)	0	1(0.02)
舌根沈下	0	8(0.15)	8(0.13)
舌のもつれ	0	4(0.08)	4(0.07)
脈数減少	0	3(0.06)	3(0.05)
発 熱	0	2(0.04)	2(0.03)

(5) 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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

その他の副作用

過敏症^{注1)}：発疹（5%以上又は頻度不明^{注2)}）

注1) 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。

注2) 自発報告による。

確立した方法はない。十分に問診を行ってから投与する。

9. 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。]

10. 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産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。]

- 3) 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。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に使用する場合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。]

(解説)

ベンジルアルコールを含有するビタミン B6 注射剤について、新生児への大量投与による重篤な副作用が確認されたことから^{74,75)}、平成 24 年 3 月に使用上の注意改訂が行われている。本製剤によると疑われる同様の報告は確認されていないものの、本製剤もベンジルアルコール (0.03mL/1 管 2mL) を含有していることから、ベンジルアルコールの新生児における中毒症状について注意喚起を行うこととなった。(薬生安発 1013 号第 1 号通知による)

慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (3) 乳・幼児 [作用が強くあらわれる。]

(解説)

「Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由 (3)」の解説 参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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。

14. 適用上の注意

(1) 調製時：

- 1) 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。
- 2) 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にのみ使用すること。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。

15. 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。

16. その他

該当資料なし

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」参照）
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) 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

マウスの投与経路における LD₅₀ 値⁴⁾

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	経口	720
	皮下	>800
	腹腔内	220

(2) 反復投与毒性試験

(ラット)

ラットによる試験（20、80、240mg/kg/日、42週間経口投与）では、各群とも成長は正常で、鎮静や運動失調等は観察されず、血液像に異常なく、病理組織学的にも異常は認められなかった⁴⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

(マウス)

生後3ヶ月以後のICR-JCLマウスに妊娠第7日目から第13日目に至る7日間、ジアゼパムを腹腔内（10mg/kg及び20mg/kg）、臀部筋肉内（20mg/kg）投与し、プラセボを投与した対照群と比較した。各投与群の母体は妊娠第18日目に帝王切開を行って胎仔の死亡率、体重、体長、外形異常、骨格異常などを調べ、また、各投与群の5母体は満期出産させ、離乳期（出産後21日目）までの保育率、仔の体重の推移、外形異常、内臓異常、臓器重量、骨格異常などを調べた。

胎児死亡率はいずれの投与群においても対照群と有意な差はなく、胎仔に対する致死作用はみられなかった。胎仔体重は、腹腔内投与20mg/kg及び筋肉内投与20mg/kgで対照群と比較して有意に小さく、発育抑制の傾向がみられた。全実験を通しジアゼパムによる胎仔の外形、内臓、骨格に対する催奇形作用はみられなかった。離乳期までの哺育率、仔の体重増加、一般症状の観察、離乳期における外形、内臓および骨格観察でも異常はみられなかった。

従って、本実験条件下ではジアゼパムには催奇形作用はないと考えられる⁷⁶⁾。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤（ホリゾン注射液 10mg）：向精神薬、処方箋医薬品^{注)}

有効成分（ジアゼパム）：向精神薬、処方箋医薬品^{注)}

注)：医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

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）

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

本剤は第三種向精神薬である。

廃棄するときは、焼却その他の向精神薬を回収することが困難な方法により行わなければならない。（麻薬及び向精神薬取締法施行規則（昭和二十八年四月十八日厚生省令第十四号）第四十条第三項による）

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

注射液 10mg/2mL：10 管

7. 容器の材質

アンプル：褐色ガラス

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ホリゾン錠 2mg・5mg・散 1%、セルシン注射液

同効薬：ベンゾジアゼピン系注射剤、フルニトラゼパム、ミダゾラム

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1969年8月30日

承認番号：14400AMZ00435

11. 薬価基準収載年月日

1970年8月1日

12. 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

1997年10月13日 効能・効果 変更

医薬品再評価結果 平成9年度（その1）に合わせ変更

2003年12月2日 効能・効果 追加

「有機リン酸中毒、カーバメート中毒における痙攣の抑制」

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1997年6月5日＜平成9年度（その1）＞

内容：神経症およびアルコール中毒症にかかる効能・効果について表現を改めた。

用法・用量については変更なし。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ホリゾン注射液 10mg	100558502	1124402A2045	641170026

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Sternbach, L. H. et al. : J. Org. Chem. 1961 ; 26 : 4936-4941 [HR-02093]
- 2) Sternbach, L. H. et al. : J. Org. Chem. 1961 ; 26 : 1111-1118 [HR-02094]
- 3) Sternbach, L. H. et al. : J. Org. Chem. 1961 ; 26 : 4488-4497 [HR-02095]
- 4) Randall, L. O. et al. : Curr. Ther. Res. 1961 ; 3(9) : 405-425 [HR-02103]
- 5) Ngai, S. H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1966 ; 153(2) : 344-351 [HR-02113]
- 6) 吉野 泰二 : 日本薬理学雑誌 1969 ; 65 : 315-325 [HR-00338]
- 7) Brockmann, A. W. : Arch. Pharm. 1966 : 229-235 [HR-02118]
- 8) Upton, N. et al. : GABA Receptors 2nd Ed. 1997 : 83-120 [HR-05890]
- 9) Goodman Gilmans. Pharmacol. Bas. Therap. 10th. Ed. 2001 ; Chapter 17 : 403-405 [HR-05891]
- 10) Birner, B. et al. : Nature 1997 ; 388(6637) : 71-75 [HR-05036]
- 11) Williams, D. B. et al. : Mol. Pharmacol. 2000 ; 58(5) : 1129-1136 [HR-05892]
- 12) Tanelian, D. L. et al. : Anesthesiology 1993 ; 78(4) : 757-776 [HR-05893]
- 13) Khan, G. M. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2000 ; 407(1-2) : 139-144 [HR-05894]
- 14) Dubinsky, B. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002 ; 303(2) : 777-790 [HR-05881]
- 15) Gallagher, L. V. et al. : J. Vet. Pharmacol. Ther. 1992 ; 15(3) : 259-266 [ANX-0982]
- 16) Davidson, R. J. et al. : Biol. Psychiatry 1992 ; 32(5) : 438-451 [HR-05882]
- 17) 今西 泰一 他 : 日本薬理学雑誌 2001 ; 118(6) : 403-410 [HR-05576]
- 18) Mechan, A. O. et al. : Psychopharmacology(Berl) 2002 ; 159(2) : 188-195 [HR-05883]
- 19) Pericic, D. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1996 ; 353(4) : 369-376 [HR-05884]
- 20) Griebel, G. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001 ; 298(2) : 753-768 [HR-05885]
- 21) Becker, A. et al. : Pharmacol. Res. 1997 ; 35(1) : 27-32 [HR-05886]
- 22) Becker, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1994 ; 349(5) : 492-496 [HR-03045]
- 23) Ishizawa, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 2000 ; 82(1) : 48-53 [HR-05887]
- 24) Albertson, T. E. et al. : Brain Res. Dev. Brain Res. 1990 ; 51(2) : 249-252 [HR-05888]
- 25) McDonough, J. H. Jr. et al. : Epilepsy Res. 2000 ; 38(1) : 1-14 [HR-05889]
- 26) Bowden, C. L. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1982 ; 2(2) : 110-114 [HR-02086]
- 27) Dasberg, H. H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1974 ; 15 : 473-483
- 28) Goodman Gilmans. Pharmacol. Bas. Therap. 9th. ed. 1996 ; Chapter 18 : 399-430
- 29) Hung, O. R. et al. : Can. J. Anaesth. 1996 ; 43(5) : 450-455 [ZYZO-60956]
- 30) Saletu, B. et al. : Int. Clin. Psychopharmacol. 1988 ; 3 : 287-323
- 31) Hillestad, L. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1974 ; 16(3PART1) : 479-484 [HR-00238]
- 32) Divoll, M. et al. : Anesth. Analg. 1983 ; 62 : 1-8 [ADR-00972]
- 33) Finder, R. L. et al. : Compendium 1993 ; 14(8) : 972-980 [DMC-1837]
- 34) Browne, T. R. et al. : Neurology 1990 ; 40(SUPPL.2) : 28-32 [HR-05878]
- 35) Treiman, D. M. et al. : Epilepsia 1989 ; 30(SUPPL.2) : S4-S10 [HR-05877]

- 36) Garattini, S. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1978 ; 3 : 72-91 [HR-02107]
- 37) Hvidberg, E. F. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1976 ; 1 : 161-188 [HR-05879]
- 38) Mould, D. R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1995 ; 58 : 35-43 [DMC-2305]
- 39) Baird, E. S. : Brit. J. Anaesth. 1972 ; 44 : 803-808
- 40) 高田 寛治 : 改訂薬物動態学 1996 : 300-324, 薬業時報社
- 41) Klotz, U. et al. : J. Clin. Invest. 1975 ; 55 : 347-359 [HR-02661]
- 42) 西川 隆 他 : Rep. Inst. Appl. Microbiol. Univ. Tokyo 1991 ; 39 : 207 [HR-00630]
- 43) Andreassen, P. B. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1976 ; 10 : 115-120 [HR-02644]
- 44) Klotz, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1976 ; 10 : 121-126 [HR-02664]
- 45) Ochs, H. R. et al. : Pharmacology 1981 ; 23 : 24-30 [HR-02105]
- 46) Abernethy, D. R. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1981 ; 217(3) : 681-685 [HR-02087]
- 47) Shargel, L. et al. : Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics ; 103-104 : 594-595
- 48) Ridd, M. J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1982 ; 45 : 506-512
- 49) Drug Information for the Health Care Professional : USPDI 20th Edition 2000 ; Volume I : 568-591
- 50) Schwartz, M. A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1965 ; 149(3) : 423-435 [HR-00232]
- 51) Fink, M. : Convulsive Therapy ; 10 : 236
- 52) Greenblatt, D. J. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989 ; 250(1) : 134-140 [HR-02085]
- 53) Garattini, S. et al. : The significance of measuring blood levels of benzodiazepines ; in Davis and Prichard (Eds) Biological Effects of Drugs in Relation to their Plasma Concentrations 1973 : 211-225
- 54) Bakke, O. M. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1982 ; 7 : 353-362 [HR-02089]
- 55) Desilva, J. A. F. et al. : Curr. Ther. Res. 1964 ; 6(2) : 115-121 [HR-02119]
- 56) Mandelli, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1975 ; 17 : 564-572 [HR-02120]
- 57) Kanto, J. H. : Drugs 1982 ; 23 : 354-380 [ADR-00225]
- 58) Kanto, J. et al. : Ann. Clin. Res. 1973 ; 5 : 375-379 [HR-00299]
- 59) Erkkola, R. et al. : Lancet 1972 ; 299 (7762) : 1235-1236 [HR-00120]
- 60) Kanto, J. et al. : Acta Pharmacologica et Toxicologica 1975 ; 36 : 328-334
- 61) Hallstrom, C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1980 ; 9 : 333-339 [HR-02112]
- 62) 加藤 隆一 他 : 薬物代謝学, 第2版 2000 : 174-175, 東京化学同人
- 63) 山本 郁男 : 薬物代謝学辞典 1996 : 22-23, 廣川書店
- 64) Ono, S. et al. : Xenobiotica. 1996 ; 26(11) : 1155-1166 [HR-06725]
- 65) Drayer, D. E. : Clin. Pharmacokinet. 1976 ; 1 : 426-443 [HR-02116]
- 66) Hillestad, L. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1974 ; 16 : 485-489
- 67) Ochs, H. R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1983 ; 33(4) : 471-476 [ADR-00803]
- 68) Van Der Kleijn, E. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol. 1971 ; 29(3) : 109-127
- 69) 平田純生、他編 : 改訂2版 透析患者への投薬ガイドブック 2009 : 211-212, じほう
- 70) Reid, W. H. et al. : Int. Pharmacopsychiatry, 11 1976 : 163-174 [HR-00307]
- 71) Klotz, U. et al. : J. Clin. Pharmacol. Ther. 1977 ; 21(4) : 430-436 [HR-02101]
- 72) Rosenbaum, A. H. et al. : Lancet 1979 ; 314 (8148) : 900 [HR-0090]
- 73) Walters, A. et al. : New Zealand Med. J. 1977 ; 86 : 473-475 [HR-02096]
- 74) Gershanik J et al : N Engl J Med. 1982 ; 307 (22) : 1384-1388 [HR-06953]
- 75) Brown WJ et al : Lancet 1982 ; 319 (8283) : 1250 [HR-06954]
- 76) 社内報告書 (D200001674-01.00)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、英国、フランス、ドイツ、イタリア、スイス、カナダ、オーストラリア、デンマーク、ノルウェー他、ほとんどの主要国で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報(FDA、オーストラリア分類)

妊婦に関する海外情報	分類
FDA : Pregnancy Category	D
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2017年3月)

FDA : Pregnancy Category

D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks.

オーストラリアの分類(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

(1) 妊婦等 :

- 1) 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産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。]
- 2) 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。]
- 3) 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。]

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

