

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

マイナートランキライザー
ジアゼパム注射液

ホリゾン®注射液10mg

Horizon® Injection 10mg

®登録商標

剤形	注射液（アンプル：溶液）
製剤の規制区分	向精神薬（第三種向精神薬） 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 日局ジアゼパム 10mg
一般名	和名：ジアゼパム（JAN） 洋名：Diazepam（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1969年8月30日 薬価基準収載年月日：1970年8月1日 販売開始年月日：1969年10月15日
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 受付時間：9：00～17：00（土日祝日、当社休日を除く） 医薬関係者向けホームページ https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs

本IFは2023年8月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987211157859

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	1
II. 名称に関する項目	1
1. 販売名	1
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
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、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	3
1. 剤形	3
2. 製剤の組成	3
3. 添付溶解液の組成及び容量	3
4. 力価	3
5. 混入する可能性のある夾雑物	3
6. 製剤の各種条件下における安定性	4
7. 調製法及び溶解後の安定性	4
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	4
9. 溶出性	4
10. 容器・包装	4
11. 別途提供される資材類	4
12. その他	4
V. 治療に関する項目	4
1. 効能又は効果	4
2. 効能又は効果に関連する注意	4
3. 用法及び用量	4
4. 用法及び用量に関連する注意	5
5. 臨床成績	5
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	6
2. 薬物速度論的パラメータ	7
3. 母集団（ポピュレーション）解析	9
4. 吸収	9
5. 分布	9
6. 代謝	13
7. 排泄	14
8. トランスポーターに関する情報	15
9. 透析等による除去率	15
10. 特定の背景を有する患者	15
11. その他	16

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	16
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	16
5. 重要な基本的注意とその理由	16
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	17
7. 相互作用	18
8. 副作用	20
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
10. 過量投与	21
11. 適用上の注意	21
12. その他の注意	22
IX. 非臨床試験に関する項目	22
1. 薬理試験	22
2. 毒性試験	22
X. 管理的事項に関する項目	23
1. 規制区分	23
2. 有効期間	23
3. 包装状態での貯法	23
4. 取扱い上の注意	23
5. 患者向け資材	23
6. 同一成分・同効薬	23
7. 国際誕生年月日	23
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	23
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	23
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
11. 再審査期間	24
12. 投薬期間制限に関する情報	24
13. 各種コード	24
14. 保険給付上の注意	24
X I. 文献	24
1. 引用文献	24
2. その他の参考文献	25
X II. 参考資料	26
1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26
X III. 備考	28
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	28
2. その他の関連資料	29

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジアゼパムは、1960年 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年に米国で注射剤が発売された。国内では、山之内製薬株式会社(現 アステラス製薬株式会社)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採用されるようになった。その後、ホリゾン錠10mgは2007年12月に販売を中止している。2012年10月1日付で丸石製薬株式会社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)より収載された。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤の有効成分ジアゼパムは、鎮静作用、抗不安作用、抗痙攣作用及び筋弛緩作用を有するマイナートランキライザーである。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
2. ホリゾン注射液10mgは以下の効能又は効果を有している。
 - 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
(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
3. 重大な副作用として依存性、刺激興奮、錯乱、呼吸抑制が報告されている。
(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤の浸透圧比(生理食塩液に対する比)は約30である。
(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)
2. 誤投与防止のため、シリンジ等に貼付可能な副片付きラベルである。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年12月28日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

該当しない(RMP策定対象外の事例)

II. 名称に関する項目

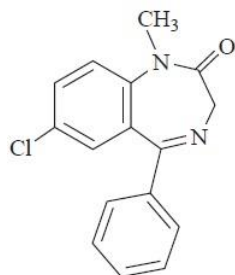
1. 販売名

- (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, INN)
(3) 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) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名：ジアゼパム
記号番号：LA-III、NSC-77518、Ro-5-2807、Wy-3467

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

該当資料なし

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、定量法

確認試験法

- (1) 硫酸に溶かした液→紫外線（主波長 365nm）照射により黄緑色の蛍光を発する
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (4) 炎色反応試験

[日局「ジアゼパム」の確認試験による]

定量法

電位差滴定法

[日局「ジアゼパム」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

注射剤（褐色アンプル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ホリゾン注射液 10mg
性状	淡黄色～黄色澄明の液
pH	6.0～7.0
浸透圧比	約 30（生理食塩液に対する比）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体（窒素置換等）の有無：有

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ホリゾン注射液 10mg	1 アンプル（2mL）中の分量
有効成分	日局ジアゼパム	10mg
添加剤	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) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

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

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C±2°C/ 60%RH±5%RH	42 ヶ月	最終包装形態 (褐色ガラスアンプル)	規格の範囲内で あった。

試験項目：性状、確認試験、pH、エンドトキシン試験、採取容量試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

<参考>

薬剤調製時の注意：他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

2mL×10 アンプル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル：褐色ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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

7.2 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。

7.3 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。

- ・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。
- ・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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

一般名：アルプラゾラム、エスタゾラム、エチゾラム、フルラゼパム塩酸塩、オキサゾラム、クアゼパム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、クロラゼブ酸二カリウム、クロルジアゼポキシド、トフィソパム、トリアゾラム、ニトラゼパム、ハロキサゾラム、プラゼパム、フルジアゼパム、フルタゾラム、フルトプラゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム塩酸塩、プロチゾラム、プロマゼパム、ミダゾラム、メキサゾラム、メダゼパム、ロフラゼブ酸エチル、ロラゼパム、ロルメタゼパム

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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。

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^{5)~9)}。ムスカリン受容体作動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¹⁰⁾。

(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。

鎮静作用

マウス、ラット及びサル¹¹⁾において自発運動減少作用を示す。また、イヌ¹²⁾及びサル¹³⁾において自発脳波の抑制作用を示す。

抗不安作用

マウスの明暗箱試験¹⁴⁾、ラットの高架式十字迷路試験¹⁵⁾及びラットのコンフリクト試験¹⁶⁾において抗不安作用を示す。

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¹⁷⁾並びにラットのペンテトラゾール誘発キンドリング^{18・19)}及び扁桃体キンドリング^{20・21)}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²²⁾に対して抗痙攣作用を示す。

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¹⁷⁾。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

ジアゼパムの治療上有効な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。

<外国人データ>

1) 抗不安効果を発現する血中濃度は 300ng/mL 以上²³⁾もしくは 400ng/mL 以上²⁴⁾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 の血中濃度で発現すると予想できるが、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²⁵⁾。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①筋肉内投与<外国人データ>

筋肉内投与時の吸収率は低く、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

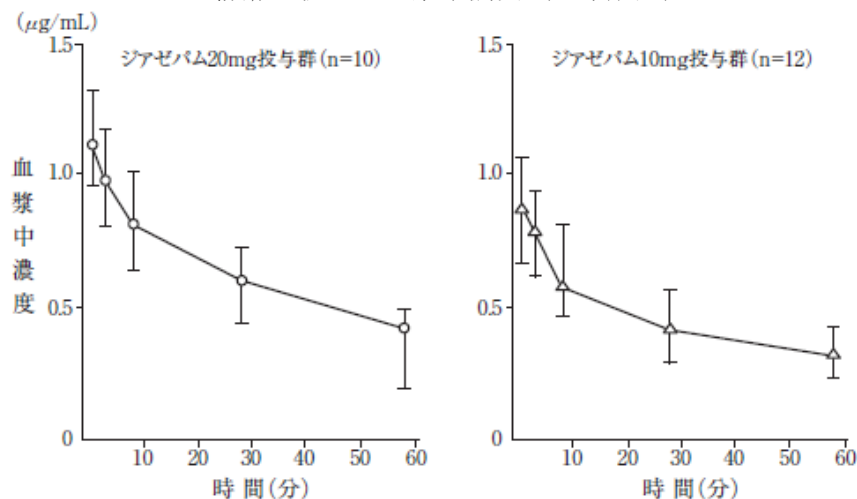
報告文献	例数	平均年齢	投与量 (mg)	対象	最高血漿中濃度 到達時間(分)	最高血漿中濃度 (ng/mL)
26)	4	18-60	10	健康成人	33.8(25-40)	199.3(107-317)
27)	15	22-42	10	健康成人	228(30-480)	223.3(73-770)
28)	6	19-35	20	健康成人	60	293
29)	5	32	5	若年男性	33(15-60)	125(73-171)
	6	27		若年女性	300(15-1440)	95(20-196)
	5	73		老年男性	27(15-45)	98(66-148)
	6	71		老年女性	500(15-2880)	113(26-195)

② 静脈内投与<外国人データ>

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^{30~34)}。

また、血漿中未変化体濃度は用量依存性を示し²⁸⁾、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³⁵⁾。

静脈内投与時血漿中濃度(健康成人)³⁶⁾



2) 連続投与
該当資料なし

(3) 中毒域

中毒症状を発現する血中濃度は、治療上有効な血中濃度と同様に個体差が大きく、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。以下に2つの報告を示す。

1) ジアゼパムの血清中濃度が、1,000ng/mL以上では明らかな中毒濃度、500~1,000ng/mLでは中毒域と治療域の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、併用薬等を考慮し、総合的に判断すべきである³⁷⁾。

2) ジアゼパムの中樞神経系での中毒は、900~1,000ng/mL以上の血中濃度と予想できる²⁵⁾。

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

<外国人データ>

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)
38)	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
39)	10mg(単回)	肝疾患なし	4	32.1	21.6
		肝硬変	9	164.0* ¹	4.2
40)	0.1mg/kg(単回)	健康男性	7	36.0	19.3
29)	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
41)	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
42)	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

(4) クリアランス

<外国人データ>

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)
37)	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
39)	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
40)	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
29)	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
41)	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

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)	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

(5) 分布容積

「VII. 2. (4) クリアランス」の項参照

(6) その他

バイオアベイラビリティ

<外国人データ>

1) 筋肉内投与したときの吸収率のばらつきは大きく³³⁾、バイオアベイラビリティは103%以下であった^{26、33)}。

2) 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²⁹⁾。

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

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

筋肉内投与の場合、吸収は経口投与と比較して遅く^{27,43)}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^{29,43)}。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⁴³⁾。

5. 分布

(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⁴⁴⁾。

<動物データ> (マウス、ラット、ブタ)

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⁴⁵⁾。

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⁴⁶⁾。

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

<外国人データ>

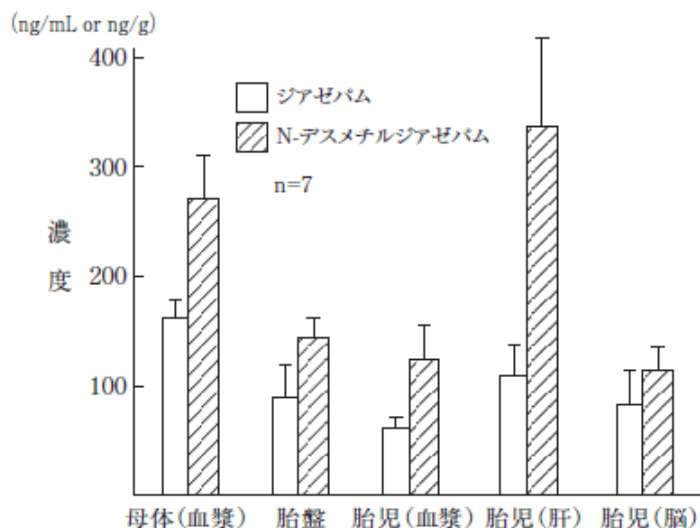
- 1) ジアゼパムを睡眠導入剤として 73 例の帝王切開前及び鉗子分娩前の妊婦に静注し、胎児における薬物濃度と胎児/母体の薬物濃度比を検討した結果、ジアゼパムの胎盤通過速度は速く、薬物注入後、母体と胎児間の血中濃度は 5～10 分以内に平衡に達した⁴⁷⁾。
- 2) ジアゼパム (10・20mg) を分娩前、分娩中に一定間隔で筋注もしくは静注し、母親と胎児の全血及び血漿中ジアゼパム濃度を測定した結果、ジアゼパムが母親側の循環で存在する時は全て、相応する胎児循環においてもジアゼパムは確認されており、その全血及び血漿中濃度における母体と胎児の分布比はほぼ 1 対 1 であった⁴⁸⁾。
- 3) 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-デスマチルジアゼパム (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⁴⁹⁾。
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⁴⁹⁾。

胎児におけるジアゼパム(DZ)及び N-デスマチルジアゼパム(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

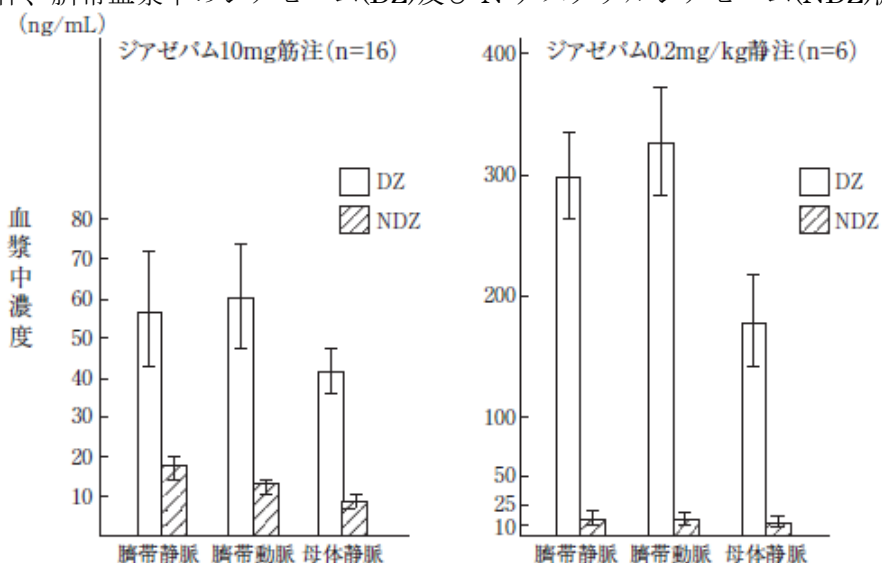
- 4) 妊婦 12～15 週の妊婦に対して、ジアゼパム (15mg/日) を 1～4 週間反復経口投与し、母体血漿中、胎盤、胎児血漿中、胎児肝臓、胎児脳でのジアゼパム (DZ) 及び N-デスマチルジアゼパム (NDZ) 濃度を調べた結果を以下に示す。全てにおいて DZ、NDZ の蓄積が認められ、特に NDZ の蓄積が著しく、DZ 濃度を遥かに凌ぐ値を示した。また、胎児肝臓における NDZ の値は、母体血漿中濃度を上回る値であった⁵⁰⁾。

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⁵¹⁾。

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



(3) 乳汁への移行性

<外国人データ>

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・乳児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⁵²⁾。

母親にジアゼパム (10mg×3回/日) 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

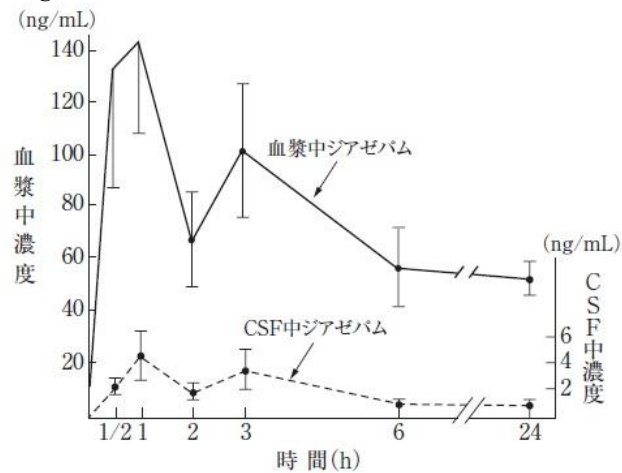
分娩後の経過時間	4日目(総DZ : 130mg)		6日目(総DZ : 190mg)	
薬剤	DZ	NDZ	DZ	NDZ
母親の血漿中濃度(ng/mL±S.E.)	491±56	340±59	601±22	483±32
母乳中濃度 (ng/mL±S.E.)	51±2	28±4	78±18	52±8
子供の血漿中濃度(ng/mL±S.E.)	172±5	243±8	74±10	31±6

(4) 髄液への移行性

<外国人データ>

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⁵³⁾。

ジアゼパム (10mg) 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

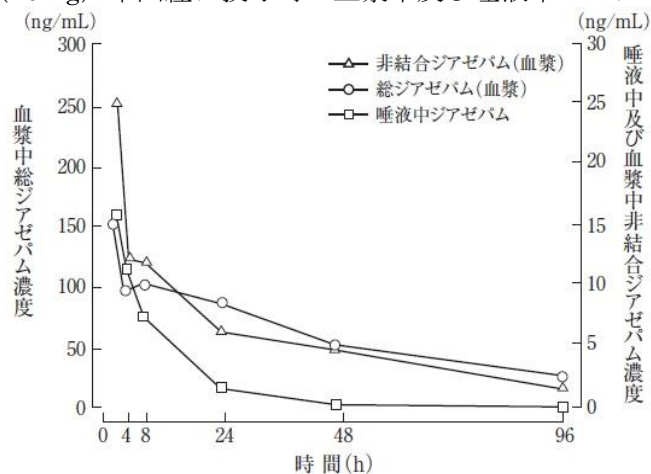
投与後の経過時間(時間)	0.5	1	2	3	6	24
CSF中濃度/血漿中濃度(%)	2	3	3	3	2	2

(5) その他の組織への移行性

<外国人データ：唾液への移行性>⁵⁴⁾

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±0.3% (Mean±S.E.) であった。

ジアゼパム (10mg) 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



<動物データ> (ラット) 55)

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、全血ともに差がなく低下がほとん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 巣	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

(6) 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⁵⁶⁾。

高齢者では結合率が上昇し、特に女性での程度は著しい⁵⁷⁾。

肝疾患及び腎疾患による非結合率は上昇し^{56,58)}、妊産婦でも非結合率は 2.19%と上昇する^{57,59)}。

胎児及び新生児では 84%と健康成人と比べ低値である⁵⁶⁾。

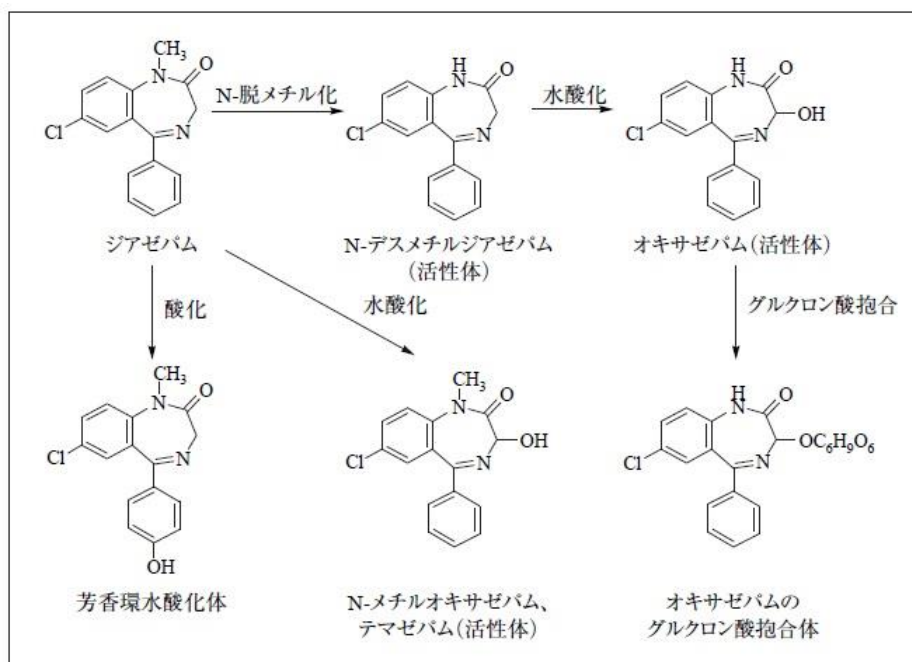
6. 代謝

(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⁵⁶⁾。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^{60,61)}。

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³⁴⁾。

ジアゼパムの代謝経路 56)



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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⁶²⁾。

(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活性比、存在比率

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的な活性が認められている⁶³⁾。

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的な活性が認められている⁶³⁾。

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⁶³⁾。

<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)
64)	健康成人	92
65)	健康成人	250(71-603)
	肝硬変患者	395(136-690)
66)	精神的疾患	57(42- 96)

7. 排泄

1) 排泄部位および経路：尿、糞便⁵⁵⁾

2) 排泄率

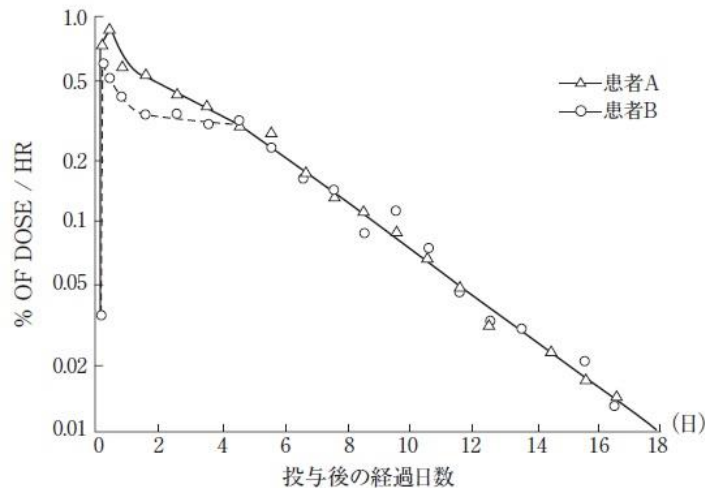
³H で標識したジアゼパム 10mg をヒトに経口投与したとき、尿中総排泄率は 71%であった。ま

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、デスマチルジアゼパム及びオキサゼパムが排泄された^{33,34,55,67,68}。

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。最大排泄量は投与後 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⁵⁵。

³H-ジアゼパム(10mg)を経口投与した 2 例の尿中排泄



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

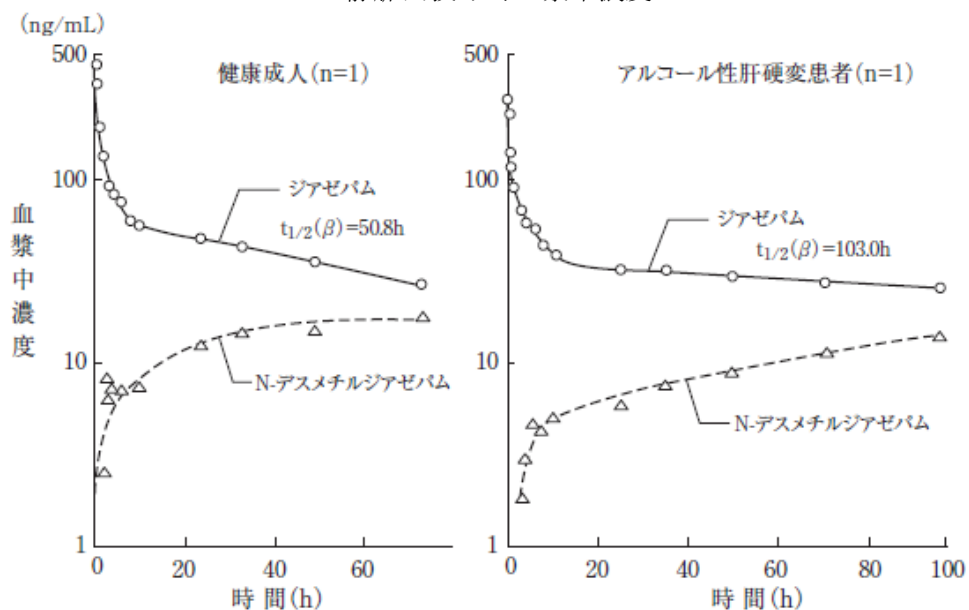
高齢者

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⁵⁶。

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^{38,57}。

静脈内投与時血漿中濃度³⁸



11. その他
該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。]
2.2 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。]
2.3 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。]
2.4 リトナビル（HIV プロテアーゼ阻害剤）、ニルマトレルビル・リトナビルを投与中の患者 [10.1 参照]

(解説)

- 2.1 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、実際の臨床上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⁶⁹⁾。
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月付「使用上の注意」改訂）
2.2 本剤は筋弛緩作用を有する薬剤であるため、重症筋無力症の患者には禁忌とされている。
2.3 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⁾。
2.4 ニルマトレルビル・リトナビル（販売名：パキロビッドパック）の電子添文との整合性を図り、追記した。CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。（2023年2月付「使用上の注意」改訂）[「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由 (10.1)」の項参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
8.2 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。[11.1.1 参照]

(解説)

- 8.2 平成 29 年（2017 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。
〔Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)〕の項参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- | |
|--|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 心障害のある患者
症状が悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.2 脳に器質的障害のある患者
作用が強くあらわれる。</p> <p>9.1.3 衰弱患者
作用が強くあらわれる。</p> <p>9.1.4 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。</p> |
|--|

(解説)

- 9.1.1 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。
9.1.2 作用が強くあらわれることがある^{70,71)}。
9.1.3 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。
9.1.4 静脈内投与時、無呼吸、低血圧、徐脈、心停止が起こりやすい。

(2) 腎機能障害患者

- | |
|---------------------------------------|
| <p>9.2 腎機能障害患者
排泄が遅延するおそれがある。</p> |
|---------------------------------------|

(解説)

- 9.2 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。

(3) 肝機能障害患者

- | |
|---------------------------------------|
| <p>9.3 肝機能障害患者
排泄が遅延するおそれがある。</p> |
|---------------------------------------|

(解説)

- 9.3 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^{38,65,72)}。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

- | |
|--|
| <p>9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。</p> <p>9.5.1 妊娠中に本剤の投与を受けた患者の中に奇形を有するとの疫学的調査報告がある。</p> <p>9.5.2 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。</p> <p>9.5.3 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。</p> |
|--|

(6) 授乳婦

- | |
|---|
| <p>9.6 授乳婦
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。</p> |
|---|

(7) 小児等

- | |
|---|
| <p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 乳児、幼児において、作用が強くあらわれる。</p> <p>9.7.2 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</p> |
|---|

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)

9.7.1 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。

9.7.2 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^{73,74)}、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）

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

(解説)

9.8 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル (ノービア) [2.3 参照]	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。
ニルマトレルビル・リトナビル (パキロビッド) [2.3 参照]		

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（2.3）」の項参照

・ニルマトレルビル・リトナビル

ニルマトレルビル・リトナビル（販売名：パキロビッドパック）の電子添文との整合性を図り、追記した。CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。（2023 年 2 月付「使用上の注意」改訂）

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 オピオイド鎮痛剤 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 エソメプラゾール ランソプラゾール		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。 本剤の代謝、排泄を遷延させるおそれがある。
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。
強いCYP3Aを阻害する薬剤 コビスタットを含有する製剤 ボリコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害されるため。
CYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン ホスアンプレナビル等	本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されるおそれがある。	本剤とこれらの薬剤がCYP3A4を競合的に阻害することにより、相互のクリアランスが低下すると考えられる。
エトラピリン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	エトラピリンのCYP2C9、CYP2C19阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
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。
ミルタザピン	鎮静作用が増強されるおそれがある。 また、ミルタザピンとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用が増強することがある。	本剤の非結合型の血中濃度を上昇させる。

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 ボツリヌス毒素製剤	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。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	リファンピシンの CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
アパルタミド		アパルタミドの CYP2C19 誘導作用により、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
シナカルセト エボカルセト	これら薬剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿蛋白結合率が高いことによる。
無水カフェイン	本剤の血中濃度が減少することがある。	不明

(解説)

「ジアゼパム」又は「ベンゾジアゼピン系薬剤」との併用に注意することと注意喚起が行われている各製品の電子添文との整合性を図り「相互作用：併用注意」の項に追記した。(2023年2月付「使用上の注意」改訂)

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性（頻度不明）

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。[8.2 参照]

11.1.2 舌根沈下による気道閉塞、呼吸抑制（いずれも頻度不明）

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。

11.1.3 刺激興奮、錯乱（いずれも頻度不明）

11.1.4 循環性ショック（頻度不明）

(解説)

11.1.1 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 (8.2)」の項参照

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
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			黄疸
血液			顆粒球減少、白血球減少
循環器		血圧低下	頰脈、徐脈
消化器		悪心、嘔吐、便秘、口渇	食欲不振
過敏症			発疹
その他		倦怠感、脱力感	浮腫

◆副作用頻度一覧表等

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。

	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 渴	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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

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を必ず読むこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 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。
- 14.2.2 投与経路は静脈内注射を原則とすること。
- 14.2.3 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。
- ・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。
 - ・神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - ・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。
- 14.2.4 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。
- 14.2.5 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。
- 14.2.6 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウスの各種投与経路における 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

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 で対照群に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⁷⁵⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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（第三種向精神薬）、処方箋医薬品^{注)} 注)：医師等の処方箋により使用すること
有効成分（ジアゼパム）：向精神薬

2. 有効期間

3 年 6 ヶ月

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：該当資料なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ホリゾン錠 2mg・5mg・散 1%、セルシン錠・散・シロップ・注射液

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ホリゾン注射液 10mg	1969年8月30日	14400AMZ00435	1970年8月1日	1969年10月15日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

1997 年 10 月 13 日 効能又は効果 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 効能又は効果 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」

10. 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。
用法及び用量については変更なし。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ホリゾン注射液 10mg	1124402A2045	1124402A2045	100558502	641170026

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

注射

- 1) Sternbach, L. H. et al. : J. Org. Chem. 1961 ; 26 : 4936-4941 [HR0610001]
- 2) Sternbach, L. H. et al. : J. Org. Chem. 1961 ; 26 : 1111-1118 [HR0610002]
- 3) Sternbach, L. H. et al. : J. Org. Chem. 1961 ; 26 : 4488-4497 [HR0610003]
- 4) Randall, L. O. et al. : Curr. Ther. Res. 1961 ; 3(9) : 405-425 [HR0610004]
- 5) Upton, N. et al. : The GABA Receptors 2nd Ed.,1997 ; 83-120 [HR0970161]
- 6) 高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（上）薬物治療の基礎と臨床 第12版（廣川書店）2013；568-569
- 7) Eghbali, M. et al. : Nature, 1997 ; 388 (6637) : 71-75 [HR0970108]
- 8) Williams, D. B. et al. : Mol. Pharmacol., 2000 ; 58 (5) : 1129-1136 [HR2000035]
- 9) Tanelian, D. L. et al. : Anesthesiology, 1993 ; 78 (4) : 757-776 [HR0930016]
- 10) Khan, G. M. et al. : Eur. J. Pharmacol., 2000 ; 407 (1) : 139-144 [HR2000038]
- 11) Dubinsky, B. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002 ; 303 (2) : 777-790 [HR2020022]
- 12) Greene, S. A. et al. : J. Vet. Pharmacol. Ther., 1992 ; 15 (3) : 259-266 [HR0920310]
- 13) Davidson, R. J. et al. : Biol. Psychiatry, 1992 ; 32 (5) : 438-451 [HR0920041]
- 14) 今西泰一郎 他：日薬理誌, 2001 ; 118 (6) : 403-410 [HR2010140]
- 15) Mehan, A. O. et al. : Psychopharmacology, 2002 ; 159 (2) : 188-195 [HR2020025]
- 16) Peričić, D. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1996 ; 353 (4) : 369-376 [HR0960052]
- 17) Griebel, G. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 2001 ; 298 (2) : 753-768 [HR2010003]
- 18) Becker, A. et al. : Pharmacol. Res., 1997 ; 35 (1) : 27-32 [HR0970033]
- 19) Becker, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1994 ; 349 (5) : 492-496 [HR0940301]
- 20) Ishizawa, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 2000 ; 82 (1) : 48-53 [HR2000029]
- 21) Timothy, E. et al. : Brain Res. Dev. Brain Res., 1990 ; 51 (2) : 249-252 [HR0900050]
- 22) McDonough, J. H. Jr. et al. : Epilepsy Res., 2000 ; 38 (1) : 1-14 [HR2000032]
- 23) Bowden, C. L. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1982 ; 2(2) : 110-114 [HR0820156]
- 24) Dasberg, H. H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1974 ; 15 : 473-483 [HR0740017]
- 25) Goodman Gilmans. Pharmacol. Bas. Therap. 9th. ed.1996 ; Chapter 18 : 399-430
- 26) Hung, O. R. et al. : Can. J. Anaesth. 1996 ; 43(5) : 450-455 [HR0960330]
- 27) Saletu, B. et al. : Int. Clin. Psychopharmacol. 1988 ; 3 : 287-323
- 28) Hillestad, L. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1974 ; 16(PART1) : 479-484 [HR0740001]

- 29) Divoll, M. et al. : *Anesth. Analg.* 1983 ; 62 : 1-8 [HR0830171]
- 30) FINDER, R. L. et al., 1993 ; *Compendium* .14 (8) : 972 [HR0930302]
- 31) Browne, T. R. : *Neurology*, 1990 ; 40 (Suppl.2) : 28-32 [HR0900033]
- 32) Treiman, D. M. : *Epilepsia*, 1989 ; 30 (Suppl.2) : S4-10 [HR0890028]
- 33) Mandelli, M. et al. : *Clin. Pharmacokinet.*, 1978 ; 3 : 72-91 [HR0780026]
- 34) Hvidberg, E. F. et al. : *Clin. Pharmacokinet.*, 1976 ; 1 : 161-188 [HR0760001]
- 35) Mould, D. R. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995 ; 58 : 35-43 [DMC0950241]
- 36) Baird, E. S. : *Brit. J. Anaesth.* 1972 ; 44 : 803-808
- 37) 西川 隆 他 : *臨床病理* 1991 ; 39 : 207 [HR0910068]
- 38) Klotz, U. et al. : *J. Clin. Invest.* 1975 ; 55 : 347-359 [HR0750003]
- 39) Andreasen, P. B. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1976 ; 10 : 115-120 [HR0760003]
- 40) Klotz, U. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1976 ; 10 : 121-126 [HR0760010]
- 41) Ochs, H. R. et al. : *Pharmacology* 1981 ; 23 : 24-30 [HR0810100]
- 42) Abernethy, D. R. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981 ; 217(3) : 681-685 [HR0810086]
- 43) *Drug Information for the Health Care Professional : USPDI 20th Edition 2000 ; Volume I : 568-591*
- 44) Fink, M. : *Convulsive Therapy* ; 10 : 236
- 45) Greenblatt, D. J. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989 ; 250(1) : 134-140 [HR0890244]
- 46) 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
- 47) Bakke, O. M. et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 1982 ; 7 : 353-362 [HR0820162]
- 48) Desilva, J. A. F. et al. : *Curr. Ther. Res.* 1964 ; 6(2) : 115-121 [HR0640011]
- 49) Mandelli, M. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975 ; 17 : 564-572 [HR0750030]
- 50) Kanto, J. H. : *Drugs* 1982 ; 23 : 354-380 [HR0820029]
- 51) Kanto, J. et al. : *Ann. Clin. Res.* 1973 ; 5 : 375-379 [HR0730007]
- 52) Erkkola, R. et al. : *Lancet* 1972 ; 299 (7762) : 1235-1236 [HR0720006]
- 53) Kanto, J. et al. : *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 1975 ; 36 : 328-334
- 54) Hallstrom, C. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1980 ; 9 : 333-339 [HR0800071]
- 55) Schwartz, M. A. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1965 ; 149(3) : 423-435 [HR0650005]
- 56) Garattini, S. et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 1978 ; 3 : 72-91 [HR0780026]
- 57) 高田 寛治 : *改訂薬物動態学* 1996 : 300-324, 薬業時報社
- 58) Shargel, L. et al. : *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* ; 103-104 : 594-595
- 59) Ridd, M. J. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 1982 ; 45 : 506-512
- 60) 加藤 隆一 他 : *薬物代謝学*, 第2版 2000 : 174-175, 東京化学同人
- 61) 山本 郁男 : *薬物代謝学辞典* 1996 : 22-23, 廣川書店
- 62) Ono, S. et al. : *Xenobiotica*. 1996 ; 26(11) : 1155-1166 [HR0960184]
- 63) Drayer, D. E. : *Clin. Pharmacokinet.* 1976 ; 1 : 426-443 [HR0760024]
- 64) Hillestad, L. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 1974 ; 16 : 485-489
- 65) Ochs, H. R. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983 ; 33(4) : 471-476 [HR0830134]
- 66) Van Der Kleijn, E. et al. : *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1971 ; 29(3) : 109-127
- 67) 島田英世 他 : *薬物の体内動態と薬物療法* 2刷, 1996 ; 39-43
- 68) Zingales, I. A. : *J. Chromatogr.*, 1973 ; 75 : 55-78 [HR0730018]
- 69) Reid, W. H. et al. : *Int. Pharmacopsychiatry*, 11 1976 : 163-174 [HR0760016]
- 70) Rosenbaum, A. H. et al. : *Lancet* 1979 ; 314 (8148) : 900 [HR0790016]
- 71) Walters, A. et al. : *New Zealand Med. J.* 1977 ; 86 : 473-475 [HR0770034]
- 72) Klotz, U. et al. : *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1977 ; 21(4) : 430-436 [HR0770035]
- 73) Gershanik J et al : *N Engl J Med.* 1982 ; 307 (22) : 1384-1388 [HR0820119]
- 74) Brown WJ et al : *Lancet* 1982 ; 319 (8283) : 1250 [HR0820121]
- 75) 社内資料 (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

本邦における効能又は効果は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

本邦における効能又は効果

4. 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

米国における効能又は効果

(DIAZEPAM- diazepam injection, solution : Hospira, Inc.2023 年 4 月)

INDICATIONS AND USAGE

Diazepam is indicated for the management of anxiety disorders or for the short-term relief of the symptoms of anxiety. Anxiety or tension associated with the stress of everyday life usually does not require treatment with an anxiolytic.

In acute alcohol withdrawal, diazepam may be useful in the symptomatic relief of acute agitation, tremor, impending or acute delirium tremens and hallucinosis.

As an adjunct prior to endoscopic procedures if apprehension, anxiety or acute stress reactions are present, and to diminish the patient's recall of the procedures (see **WARNINGS**).

Diazepam is a useful adjunct for the relief of skeletal muscle spasm due to reflex spasm to local pathology (such as inflammation of the muscles or joints, or secondary to trauma); spasticity caused by upper motor neuron disorders (such as cerebral palsy and paraplegia); athetosis; stiff-man syndrome; and tetanus.

Diazepam Injection is a useful adjunct in status epilepticus.

Diazepam is a useful premedication (the intramuscular route is preferred) for relief of anxiety and tension in patients who are to undergo surgical procedures. Intravenously, prior to cardioversion for the relief of anxiety and tension and to diminish the patient's recall of the procedure.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦、授乳婦に関する海外情報（FDA、オーストラリアの分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には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。

9.5.1 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。

9.5.2 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。また、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。

9.5.3 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。

9.6 授乳婦

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。

FDA（米国添付文書の記載）

(DIAZEPAM- diazepam injection, solution : Hospira, Inc.2023 年 4 月)

Pregnancy

Advise pregnant females that use of Diazepam Injection late in pregnancy can result in sedation (respiratory depression, lethargy, hypotonia) and/or withdrawal symptoms (hyperreflexia, irritability, restlessness, tremors, inconsolable crying, and feeding difficulties) in newborns (see **WARNINGS; Neonatal Sedation and Withdrawal Syndrome** and **PRECAUTIONS; Pregnancy**). Instruct patients to inform their healthcare provider if they are pregnant.

Advise patients that there is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to Diazepam Injection during pregnancy (see **PRECAUTIONS; Pregnancy**).

Nursing

Advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with Diazepam Injection (see **PRECAUTIONS; Nursing Mothers**).

Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to AEDs, such as Diazepam injection, during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to recommend that pregnant patient taking Diazepam injection enroll in the NAAED Pregnancy Registry by calling 1-888- 233-2334 or online at <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Risk Summary

Neonates born to mothers using benzodiazepines late in pregnancy have been reported to experience symptoms of sedation and/or neonatal withdrawal (see **WARNINGS; Neonatal Sedation and Withdrawal Syndrome**, and **PRECAUTIONS; Clinical Considerations**). Available data from published observational studies of pregnant women exposed to benzodiazepines do not report a clear association with benzodiazepines and major birth defects (see Data).

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Benzodiazepines cross the placenta and may produce respiratory depression, hypotonia, and sedation in neonates. Monitor neonates exposed to Diazepam injection during pregnancy or labor for signs of sedation, respiratory depression, hypotonia, and feeding problems. Monitor neonates exposed to Diazepam injection during pregnancy for signs of withdrawal. Manage these neonates accordingly (see **WARNINGS; Neonatal Sedation and Withdrawal Syndrome**).

Data

Human Data

Published data from observational studies on the use of benzodiazepines during pregnancy do not report a clear association with benzodiazepines and major birth defects.

Although early studies reported an increased risk of congenital malformations with diazepam and chlordiazepoxide, there was no consistent pattern noted. In addition, the majority of more recent case-control and cohort studies of benzodiazepine use during pregnancy, which were adjusted for confounding exposures to alcohol, tobacco and other medications, have not confirmed these findings.

Animal Data

Diazepam has been shown to produce increased incidences of fetal malformations in mice and hamsters when given orally at single doses of 100 mg/kg or greater (approximately 20 times the maximum recommended adult dose [0.4 mg/kg/day] or greater on a mg/m² basis). Cleft palate and exencephaly are the most common and consistently reported malformations produced in these species by administration of high, maternally-toxic doses of diazepam during organogenesis. In published animal studies, administration of benzodiazepines or other drugs that enhance GABAergic inhibition to neonatal rats has been reported to result in widespread apoptotic neurodegeneration in the developing brain at plasma concentrations relevant for seizure control in humans. The window of vulnerability to these changes in rats (postnatal days 0-14) includes a period of brain development that takes place during the

third trimester of pregnancy in humans.

Nursing Mothers

Risk Summary

Diazepam is present in breastmilk. There are reports of sedation, poor feeding and poor weight gain in infants exposed to benzodiazepines through breast milk. There are no data on the effects of diazepam on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Diazepam injection and any potential adverse effects on the breastfed infant from Diazepam injection or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

Infants exposed to Diazepam injection through breast milk should be monitored for sedation, poor feeding and poor weight gain.

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

diazepam : Category C

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details. (2023年12月現在)

小児等に関する記載

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書の記載）とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7.1 乳児、幼児において作用が強くあらわれる。

9.7.2 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。

FDA（米国添付文書の記載）

(DIAZEPAM- diazepam injection, solution : Hospira, Inc.2023年4月)

Pediatric Use:

Efficacy and safety of parenteral diazepam has not been established in the neonate (30 days or less of age).

Prolonged central nervous system depression has been observed in neonates, apparently due to inability to biotransform diazepam into inactive metabolites.

In pediatric use for the treatment of status epilepticus, in order to obtain maximal clinical effect with the minimum amount of drug and thus to reduce the risk of hazardous side effects, such as apnea or prolonged periods of somnolence, it is recommended that the drug be given as a slow intravenous push over 1 minute (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). The safety and tolerability of the recommended dosage regimen is supported by a randomized, double-blind study that included 162 pediatric patients ages 3 months to 17 years who received intravenous diazepam for the treatment of status epilepticus. In this study, 16% of pediatric patients who received diazepam experienced severe or life-threatening respiratory depression.

Benzyl alcohol has been reported to be associated with a fatal gasping syndrome in premature infants.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料
該当資料なし

