

使用上の注意改訂のお知らせ

2015年11月
丸石製薬株式会社

マイナートランキライザー
向精神薬、処方箋医薬品[※]

ホリゾン®注射液10mg

Horizon® Injection 10mg

(ジアゼパム注射液)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、標記の弊社製品につきまして、「使用上の注意」を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

謹白

—記—

1. 改訂内容（改訂箇所抜粋（自主改訂：_____部））

改訂後	改訂前
【使用上の注意】 7. 小児等への投与 <u>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。]</u> <u>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。]</u>	【使用上の注意】 記載なし

2. 改訂の概要

○薬生安発 1013 第 1 号通知による自主改訂

- ・使用上の注意に「小児等への投与」を新たに設け、ベンジルアルコールに対する注意喚起を行いました。

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^{1,2)}、平成 24 年 3 月に使用上の注意の改訂が行われています。

今般、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、「小児等への投与」の項を新設し、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になりました。

（参考文献）

- 1) Gershanik J et al : N Engl J Med 1982 ; 307(22) : 1384-8
- 2) Brown WJ et al : Lancet 1982 ; 1(8283) : 1250

以上

今回の改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報（DSU）No. 245 に掲載される予定です。

弊社ホームページ（<http://www.maruishi-pharm.co.jp>）では、改訂後の添付文書情報などの弊社製品に関する安全管理情報を掲載しております。また、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページでも、改訂後の添付文書情報をご覧になれます。

2 頁以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、ご参照下さい。

【使用上の注意】全文（改訂後）（改訂箇所→自主改訂：_____部）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 急性狭隅角緑内障のある患者〔本剤の弱い抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (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（「3. 相互作用」の項参照）

＜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】

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

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。

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。
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	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

- 1) **依存性**（頻度不明^{注1)}）：大量連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は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)}）：統合失調症等の精神障害者に投与すると逆に刺激興奮、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。

(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：

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。〕

7. 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。〕

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：

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。

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。

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