

貯法：室温保存

有効期間：錠 3年
散 5年

	錠2mg	錠5mg	散1%
承認番号	13900AZY00363	13900AZY00364	21700AMX00004
販売開始	1964年11月		

マイナートランクライザー

日本薬局方 ジアゼパム錠

向精神薬（第三種向精神薬）、処方箋医薬品^注

ホリゾン[®]錠2mg

ホリゾン[®]錠5mg

Horizon[®] Tablets 2mg・5mg

ジアゼパム散

向精神薬（第三種向精神薬）、処方箋医薬品^注

ホリゾン[®]散1%

Horizon[®] Powder 1%

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）







- 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。〕
- 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。〕
- リトナビル（HIVプロテアーゼ阻害剤）、ニルマトレビル・リトナビルを投与中の患者〔10.1 参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ホリゾン錠 2mg	ホリゾン錠 5mg	ホリゾン散 1%
有効成分	1錠中 日局ジアゼパム 2mg	1錠中 日局ジアゼパム 5mg	1g中 日局ジアゼパム 10mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム		乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプン

3.2 製剤の性状

販売名	ホリゾン錠 2mg			ホリゾン錠 5mg			ホリゾン散 1%
剤形	裸錠			裸錠			散剤
色	白色			白色			白色
外形	表	裏	側面	表	裏	側面	
							
大きさ	直径 6.0mm			直径 7.0mm			
厚さ	2.4mm			2.5mm			
重量	0.09g			0.12g			
識別コード	MI510			MI511			

4. 効能又は効果

- 神経症における不安・緊張・抑うつ
- うつ病における不安・緊張
- 心身症（消化器疾患、循環器疾患、自律神経失調症、更年期障害、腰痛症、頸肩腕症候群）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ
- 下記疾患における筋緊張の軽減
脳脊髄疾患に伴う筋痙攣・疼痛
- 麻酔前投薬

6. 用法及び用量

通常、成人には1回ジアゼパムとして2～5mgを1日2～4回経口投与する。ただし、外来患者は原則として1日量ジアゼパムとして15mg以内とする。
また、小児に用いる場合には、3歳以下は1日量ジアゼパムとして1～5mgを、4～12歳は1日量ジアゼパムとして2～10mgを、それぞれ1～3回に分割経口投与する。
筋痙攣患者に用いる場合は、通常成人には1回ジアゼパムとして2～10mgを1日3～4回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
麻酔前投薬の場合は、通常成人には1回ジアゼパムとして5～10mgを就寝前または手術前に経口投与する。なお、年齢、症状、疾患により適宜増減する。

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〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心障害のある患者

症状が悪化するおそれがある。

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。

9.1.3 衰弱患者

作用が強くあらわれる。

9.1.4 中等度又は重篤な呼吸不全のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には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。

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。

9.7 小児等

乳児、幼児において作用が強くなる。

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。

10. 相互作用

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]		

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、排泄を遅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 コビシ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン ホスアンブレナビル等	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。
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。
シナカルセット エボカルセット	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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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 刺激興奮、錯乱（いずれも頻度不明）

11.1.3 呼吸抑制（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。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	眠気、ふらつき、眩暈、歩行失調、頭痛、失禁、言語障害、振戦、霧視、複視、多幸症
肝臓	黄疸
血液	顆粒球減少、白血球減少
循環器	頻脈、血圧低下
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、口渇
過敏症	発疹
その他	倦怠感、脱力感、浮腫

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

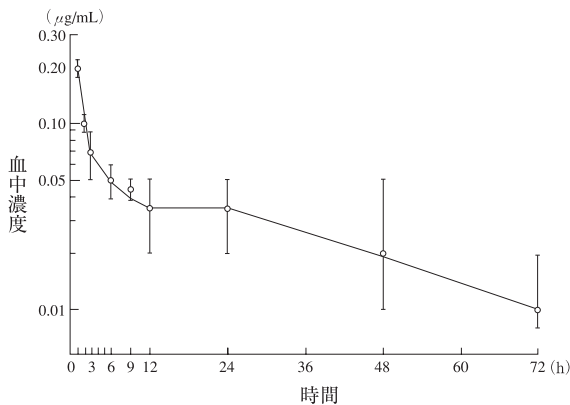
15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

ヒトにジアゼパム10mgを経口投与したとき、投与後1時間に最高血中濃度に達し、その濃度は0.18~0.22 μ g/mLであった。また、血中濃度は投与後6時間以内に減少しつつ、0.04~0.05 μ g/mLで定常状態に達し、12~24時間持続した¹⁾（外国人データ）。



16.5 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、デスマチルジアゼパム及びオキサゼパムが排泄された^{2)~6)}。

18. 薬効薬理

18.1 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^{7)~11)}。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¹²⁾。

18.2 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。

18.2.1 鎮静作用

マウス、ラット及びサル¹³⁾において自発運動減少作用を示す。また、イヌ¹⁴⁾及びサル¹⁵⁾において自発脳波の抑制作用を示す。

18.2.2 抗不安作用

マウスの明暗箱試験¹⁶⁾、ラットの高架式十字迷路試験¹⁷⁾及びラットのコンフリクト試験¹⁸⁾において抗不安作用を示す。

18.2.3 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¹⁹⁾並びにラットのペンテトラゾール誘発キンドリング²⁰⁾、²¹⁾及び扁桃体キンドリング²²⁾、²³⁾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²⁴⁾に対して抗痙攣作用を示す。

18.2.4 筋弛緩作用

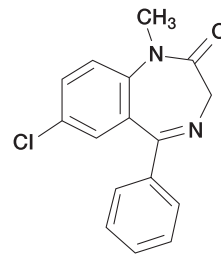
マウス及びラットにおいて筋弛緩作用を示す¹⁹⁾。

19. 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

構造式：



分子式：C₁₆H₁₃ClN₂O

分子量：284.74

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。

融点：130~134℃

22. 包装

〈ホリゾン錠2mg〉

100錠 [10錠 (PTP)×10]、1000錠 [10錠 (PTP)×100]、1000錠 [バラ]

〈ホリゾン錠5mg〉

100錠 [10錠 (PTP)×10]、1000錠 [10錠 (PTP)×100]、1000錠 [バラ]

〈ホリゾン散1%〉

500g [缶]

23. 主要文献

- 1) De Silva, J. A. F. et al.: J. Pharm. Sci., 1966; 55 (7): 692-702 [HR0660003]
- 2) Hvidberg, E. F. et al.: Clin. Pharmacokinet., 1976; 1: 161-188 [HR0760001]
- 3) 島田英世 他：薬物の体内動態と薬物療法 2刷, 1996; 39-43
- 4) Mandelli, M. et al.: Clin. Pharmacokinet., 1978; 3: 72-91 [HR0780026]
- 5) Schwartz, M. A. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 1965; 149 (3): 423-435 [HR0650005]
- 6) Zingales, I. A.: J. Chromatogr., 1973; 75: 55-78 [HR0730018]

- 7) Upton, N. et al. : The GABA Receptors 2nd Ed., 1997 ; 83-120 [HR0970161]
- 8) 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
- 9) Eghbali, M. et al. : Nature, 1997 ; 388 (6637) : 71-75 [HR0970108]
- 10) Williams, D. B. et al. : Mol. Pharmacol., 2000 ; 58 (5) : 1129-1136 [HR2000035]
- 11) Tanelian, D. L. et al. : Anesthesiology, 1993 ; 78 (4) : 757-776 [HR0930016]
- 12) Khan, G. M. et al. : Eur. J. Pharmacol., 2000 ; 407 (1) : 139-144 [HR2000038]
- 13) Dubinsky, B. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002 ; 303 (2) : 777-790 [HR2020022]
- 14) Greene, S. A. et al. : J. Vet. Pharmacol. Ther., 1992 ; 15 (3) : 259-266 [HR0920310]
- 15) Davidson, R. J. et al. : Biol. Psychiatry, 1992 ; 32 (5) : 438-451 [HR0920041]
- 16) 今西泰一郎 他 : 日薬理誌, 2001 ; 118 (6) : 403-410 [HR2010140]
- 17) Mechan, A. O. et al. : Psychopharmacology, 2002 ; 159 (2) : 188-195 [HR2020025]
- 18) Perićić, D. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1996 ; 353 (4) : 369-376 [HR0960052]
- 19) Griebel, G. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 2001 ; 298 (2) : 753-768 [HR2010003]
- 20) Becker, A. et al. : Pharmacol. Res., 1997 ; 35 (1) : 27-32 [HR0970033]
- 21) Becker, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1994 ; 349 (5) : 492-496 [HR0940301]
- 22) Ishizawa, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 2000 ; 82 (1) : 48-53 [HR2000029]
- 23) Timothy, E. et al. : Brain Res. Dev. Brain Res., 1990 ; 51 (2) : 249-252 [HR0900050]
- 24) McDonough, J. H. Jr. et al. : Epilepsy Res., 2000 ; 38 (1) : 1-14 [HR2000032]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

25. 保険給付上の注意

本剤は厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、1回90日分を超える投薬は認められていない。

26. 製造販売業者等

26.1 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