

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

マイナートランキライザー
ホリゾン[®]錠 2mg
ホリゾン[®]錠 5mg
Horizon[®] Tablets 2mg・5mg
日本薬局方 ジアゼパム錠

ホリゾン[®]散 1%
Horizon[®] Powder 1%

剤形	ホリゾン錠 2mg・錠 5mg：錠剤 ホリゾン散 1%：散剤
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	ホリゾン錠 2mg：1錠中 ジアゼパム 2mg ホリゾン錠 5mg：1錠中 ジアゼパム 5mg ホリゾン散 1%：1g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	ホリゾン錠2mg・5mg 製造販売承認年月日：1964年 8月10日 薬価基準収載年月日：1965年11月 1日 発売年月日：2012年10月 1日 ホリゾン散 1% 製造販売承認年月日：2005年 9月 14日 薬価基準収載年月日：2005年 12月 16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 https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs

本IFは2023年2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。
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)14987211157613

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	2
7. CAS登録番号	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	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. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	3
4. 製剤の各種条件下における安定性	4
5. 調製法及び溶解後の安定性	4
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	4
7. 溶出性	4
8. 生物学的試験法	5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
10. 製剤中の有効成分の定量法	5
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 用法及び用量	6
3. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	7
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	7
2. 薬理作用	7
VII. 薬物動態に関する項目	8
1. 血中濃度の推移・測定法	8
2. 薬物速度論的パラメータ	10
3. 吸収	11
4. 分布	11
5. 代謝	14
6. 排泄	16
7. トランスポーターに関する情報	16
8. 透析等による除去率	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（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	17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5. 慎重投与内容とその理由	17
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	18
8. 副作用	19
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上の注意	21
15. その他の注意	22
16. その他	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	22
1. 規制区分	22
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	23
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	23
9. 国際誕生年月日	23
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
11. 薬価基準収載年月日	23
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	24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
14. 再審査期間	25
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	25
XI. 文献	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	27
XII. 参考資料	28
1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28
XIII. 備考	28
その他の関連資料	28

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、1969年8月には散剤と注射剤の承認を取得して、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。その後、ホリゾン錠 10mg は 2007年12月に販売を中止している。

また、「ホリゾン散」は平成 12年9月19日付医薬発第 935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の製造販売承認を 2005年9月に取得し、新販売名を「ホリゾン散 1%」とした。

平成 24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)より、ホリゾン錠は第 16 改正日本薬局方(2011)より収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 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。
- (2) 本剤は脳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⁾。
- (3) 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)}。
- (4) 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

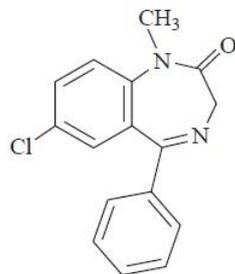
1. 販売名

- (1) 和名 ホリゾン錠 2mg、ホリゾン錠 5mg、ホリゾン散 1%
- (2) 洋名 Horizon Tablets 2mg、Horizon Tablets 5mg、Horizon Powder 1%
- (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) 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： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (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

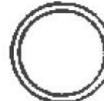
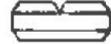
本品を乾燥し、その約 0.6g を精密に量り、無水酢酸 60mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定 (2.50) する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。

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

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

(2) 製剤の物性

[ホリゾン錠 2mg、ホリゾン錠 5mg]

崩壊度 2分以内

硬度 ホリゾン錠 2mg -29~47N、ホリゾン錠 5mg -30~61N

[ホリゾン散 1%]

比容積 1.5~1.7mL/g

(3) 識別コード

「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	有効成分	添加物
ホリゾン錠 2mg	1錠中 ジアゼパム 2mg	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
ホリゾン錠 5mg	1錠中 ジアゼパム 5mg	
ホリゾン散 1%	1g中 ジアゼパム 10mg	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

(2) 添加物

「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
ホリゾン錠 2mg 5mg	加速試験 ^{a)}	40℃	75%RH	暗所	PTP包装 (10錠) ^{b)}	6ヵ月	すべての試験項目について試験開始時と比べてほとんど変化は認められなかった。
					プラスチックボトル		
ホリゾン散 1%	長期保存試験 ^{a)}	25℃	60%RH	暗所	缶	60ヵ月	すべての試験項目について試験開始時と比べてほとんど変化は認められなかった。

[測定項目] 性状、含量、乾燥減量、溶出性

a) 最終包装形態による試験、b) PTP包装+ポリプロピレン製ピロー+個装箱

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

[ホリゾン錠 2mg、ホリゾン錠 5mg]

該当資料なし

[ホリゾン散 1%]

「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

7. 溶出性

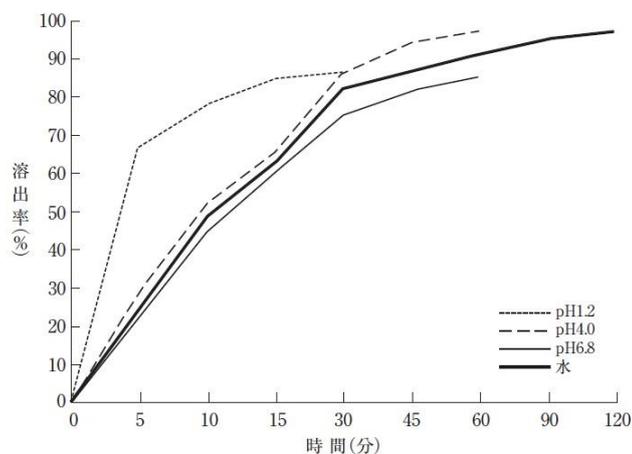
<ジアゼパム2mg錠>

方法：日局 溶出試験法第2法

条件：回転数 75rpm

試験液：水

溶出率：60分で75%以上で適合



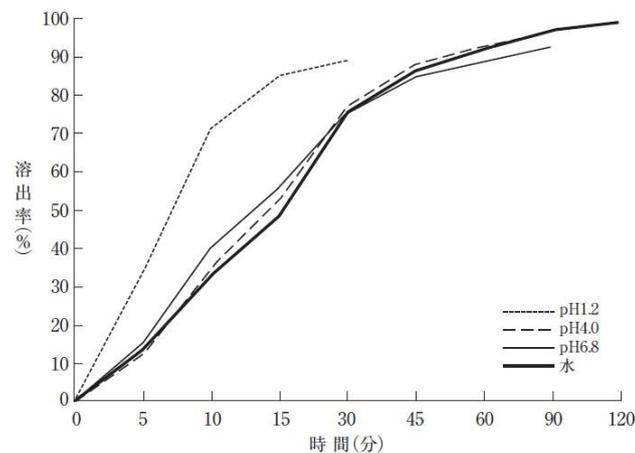
<ジアゼパム5mg錠>

方法：日局 溶出試験法第2法

条件：回転数 75rpm

試験液：水

溶出率：60分で75%以上で適合



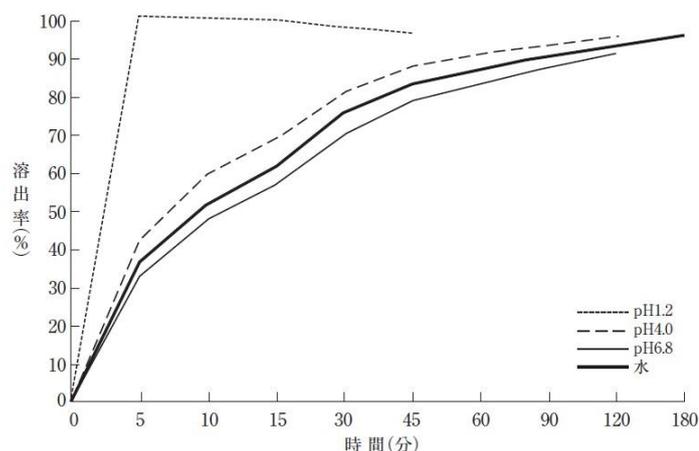
<ジアゼパム1%散>

方法：日局 溶出試験法第2法

条件：回転数 75rpm

試験液：水

溶出率：60分で70%以上で適合



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

[ホリゾン錠 2mg、ホリゾン錠 5mg]

(日局「ジアゼパム錠」の確認試験法による。)

本品を粉末とし、「ジアゼパム」50mg に対応する量を取り、アセトン 50 mL を加えて振り混ぜ、ろ過する。ろ液 1mL をとり、水浴上で蒸発乾固する。残留物を硫酸のエタノール (99.5) 溶液 (3→1000) 100mL 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するとき、波長 240~244nm、283~287nm 及び 360~370nm に吸収の極大を示す。

[ホリゾン散 1%]

日局「ジアゼパム」の確認試験を準用

(「Ⅲ. 有効成分に関する項目 3. 有効成分の確認試験法」の項参照)

10. 製剤中の有効成分の定量法

[ホリゾン錠 2mg、ホリゾン錠 5mg]

(日局「ジアゼパム錠」の定量法による。)

本品 20 個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。ジアゼパム(C₁₆H₁₃ClN₂O)約 50mg に対応する量を精密に量り、水 10mL を加え、振り混ぜ、メタノール 60mL を加えて、10 分間振り混ぜた後、メタノールを加えて正確に 100mL とし、遠心分離する。上澄液 5mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加え、メタノールを加えて 100mL とし、試料溶液とする。別に定量用ジアゼパムを 105°C で 2 時間乾燥し、その約 50 mg を精密に量り、水 10mL 及びメタノールに溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、内標準溶液 5mL を正確に加え、メタノールを加えて 100mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、それぞれの液の内標準物質のピーク面積に対するジアゼパムのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{ジアゼパム(C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O)の量(mg)} = M_S \times Q_T / Q_S$$

M_S : 定量用ジアゼパムの秤取量(mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸エチルのメタノール溶液(1→5000)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254nm)

カラム：内径 4mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：40°C 付近の一定温度

移動相：メタノール/水混液(13 : 7)

流量：ジアゼパムの保持時間が約 10 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、ジアゼパムの順に溶出し、その分離度は6以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するジアゼパムのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

[ホリゾン散 1%]

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

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
- 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

2. 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。

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

現行の「効能・効果」は、1974年7月29日付厚生省薬務局長通知第686号再評価結果に基づいている。再評価申請時(1972年)の文献調査による臨床試験成績総症例26,247例中、有効・無効例数が記載されている成績を集計した結果、ジアゼパムの神経症、心身症等、各種疾患に対する総有効率(やや有効以上を含む)は79.7%(17,002/21,341)であった。

(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
二重盲検法による Medazepam とジアゼパムの神経症に対する薬効の比較では、Medazepam と同等の有用性が認められている^{8,9)}。
 - 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¹⁰⁻¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。

(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¹⁶⁾において自発運動減少作用を示す。また、イヌ¹⁷⁾及びサル¹⁸⁾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¹⁹⁾、ラットの高架式十字迷路試験²⁰⁾及びラットのコンフリクト試験²¹⁾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²²⁾並びにラットのペンテトラゾール誘発キンドリング^{23,24)}及び扁桃体キンドリング^{25,26)}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²⁷⁾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²³⁾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

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。

- 1) 抗不安効果を発現する血中濃度は300ng/mL以上²⁸⁾もしくは400ng/mL以上²⁹⁾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³⁰⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間

下表に各種文献による単回経口投与での最高血中濃度及びその到達時間を示す。

単回経口投与における通常用量での最高血中濃度及び到達時間

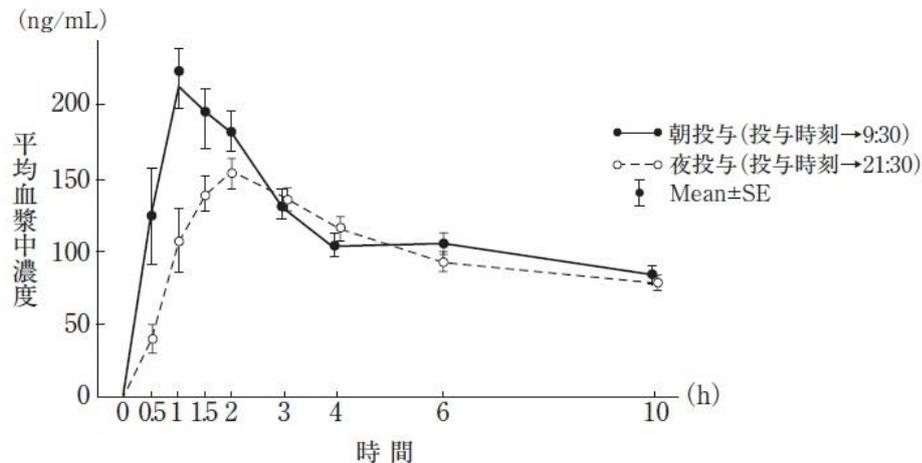
報告文献	例数	年齢	投与量	最高血中濃度 到達時間(分)	最高血中濃度 (ng/mL)
31)	33	15-82	10mg	60	221-440(血漿)
32)	16	21-57	10mg	60	300-400(血清)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

- ① 健康男性 10 例を対象として、投与時刻を変えて（朝→9：30、夜→21：30）ジアゼパム（5mg）を単回経口投与した場合の体内薬物動態を比較（クロスオーバー試験）すると、最高血中濃度（C_{max}）及び投与後 10 時間までの AUC 値は朝投与時が有意に高く、T_{max}も朝投与時の方が有意に速かったが、血中半減期(t_{1/2})は朝・夜で差が認められなかった。また、無限時間までの AUC 値では差がなく、絶対吸収量には差は認められなかった³³⁾。（測定法=ガスクロマトグラフィー）

ジアゼパム（5mg）単回経口投与での血漿中濃度推移における投与時刻の影響



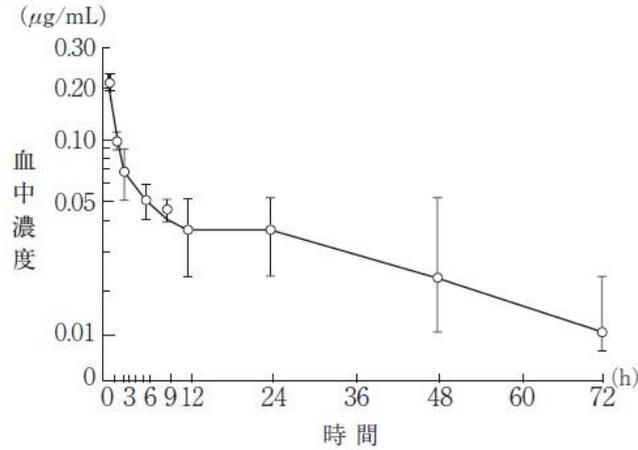
ジアゼパム（5mg）単回経口投与時の薬動学的パラメータにおける投与時刻の影響

投与時間	Mean±SE		
	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
9：30	249.8±12.1	68.8±18.6	1131.2±60.6
21：30	165.3±11.0	58.8±9.5	985.0±64.5
2群の統計学的有意差	P<0.01	NS	P<0.05

* 各群：n=10（クロスオーバー試験）

- ② ヒトにジアゼパム 10mg を単回経口投与した時、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 μg/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 μg/mL で定常状態に達し、12～24 時間持続した。血中濃度が安定した以降の消失半減期は 27～28 時間であった（外国人データ）³⁴⁾。（測定法：³H で標識したジアゼパムの放射能測定）

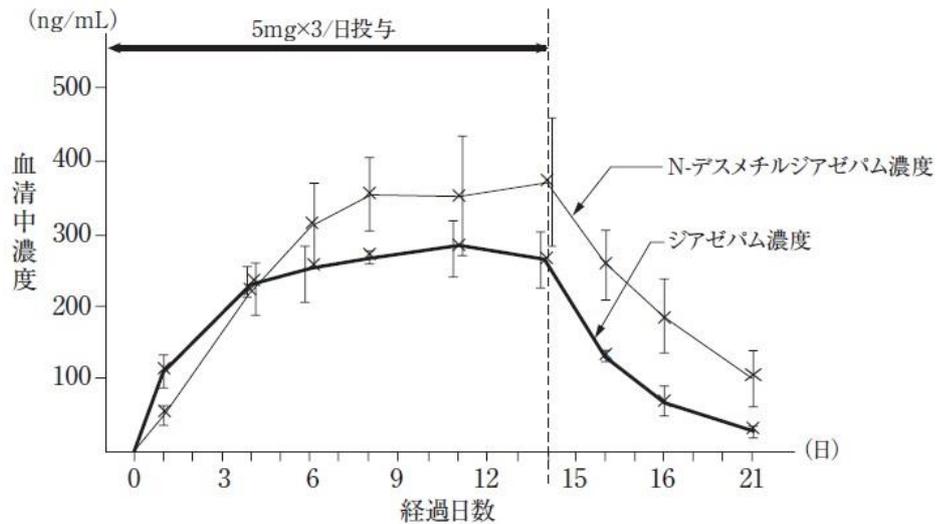
ジアゼパム(10mg)単回経口投与でのジアゼパムの血中(全血)濃度推移



2) 連続投与

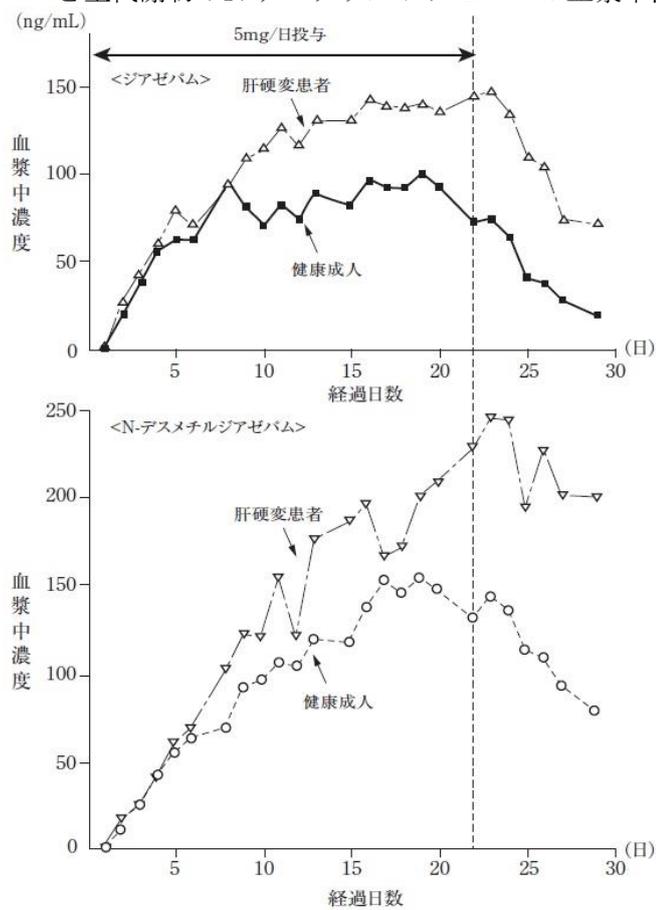
- ① 健康成人にジアゼパム 5mg×3 回/日を 2 週間反復経口投与し、朝食前に採血した時のジアゼパム及び主代謝物：N-デスメチルジアゼパムの血清中動態を以下に示した。ジアゼパムと主代謝物：N-デスメチルジアゼパムの血清中濃度の逆転は、1 週目後半に認められ、血清中濃度の平衡は、前者は 1 週目の最後に、後者では 2 週目のはじめにあらわれた。また、ジアゼパムと N-デスメチルジアゼパムの消失半減期は、54 時間、92 時間であった (外国人データ) ³⁵⁾。

ジアゼパム (5mg×3 回/日) の 2 週間反復経口投与でのジアゼパムと主代謝物：N-デスメチルジアゼパムの血清中動態推移



- ② 肝硬変ではあるが医学的に安定状態にある男性患者 5 例及び年齢及び性別が一致する健康成人 4 例に、ジアゼパム (5mg/日) を 22 日間連続投与し、血漿中のジアゼパム及び主代謝物：N-デスメチルジアゼパムの濃度を測定した結果を以下に示す。連続投与による両薬剤の蓄積については、健康成人より肝硬変患者の方が大きく、投与終了時までの蓄積量は、健康成人の 2 倍近い値を示した。また、ジアゼパムについては健康成人、肝硬変患者ともに、投与開始から 10 日前後に定常状態となっている ³⁶⁾。

健康成人及び肝硬変患者にジアゼパム（5mg/日）を22日間反復経口投与した場合の
 ジアゼパムと主代謝物：N-デスメチルジアゼパムの血漿中濃度動態



(4) 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) ジアゼパムの中枢神経系での中毒は、900~1,000ng/mL以上の血中濃度と予想できる³⁰⁾。

(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)

- 1) 経口投与におけるバイオアベイラビリティは約75%³¹⁾
- 2) 経口投与での年齢別バイオアベイラビリティを以下に示す³⁸⁾。

経口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)
例数	5	6	5	6
バイオアベイラビリティ(%)	97	93	97	92

(4) 消失速度定数

下表に各種文献から得られた経口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。測定毎のバラツキは消失半減期、消失速度定数ともに約3倍の開きがある。

各種文献でのジアゼパム経口投与における血中濃度消失半減期及び消失速度定数

報告文献	海外/国内	投与量	詳細条件	測定	症例数	消失半減期 (hr)	消失速度定数* $\times 10^{-3} (\text{hr}^{-1})$
31)	海外	10mg (単回)	健康成人	血漿	2	21.5	32.2
33)	国内	5mg (単回)	9:30投与	血漿	10	58.8	11.7
			21:30投与	血漿	10	68.8	10.1
34)	海外	10mg (単回)	健康成人	全血		27-28	24.8-25.7
35)	海外	15mg/日 (反復)14日間	健康成人	血清	3	54	12.8
36)	海外	5mg/日 (反復)22日間	健康成人	血漿	4	68	10.2
			肝硬変患者	血漿	5	96	7.2

*: 消失速度定数: 0.693/消失半減期(hr)で算出

(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	詳細条件	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)
31)	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* ³	13.8±2.4* ³	1.74±0.21* ³
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

*1: P<0.05、*2: P<0.025、*3: 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

(外国人における成績)

ジアゼパムは極めて高い血漿蛋白結合率を有している。

99.3% (in vitro) ⁴¹⁾、97.8±1.0% (健康成人) ³¹⁾

3. 吸収

- 健康成人7例に対し、ジアゼパム錠(0.07mg/kg)を50%エタノール(30mL)あるいは水(30mL)とともに服用させた結果、エタノール50%と併用した場合のジアゼパムの最高血漿中濃度は、水とともに服用した場合の2倍近く上昇した⁴²⁾。
- 健康成人においてMPI (Maudsley Personality Inventory) で評価した神経質水準の高い群(11例)と低い群(11例)に対し、朝食後30分にジアゼパム(5mg)を経口投与し、投与後心理的ストレスを与えた場合と与えなかった場合の血漿中ジアゼパム濃度を測定した結果、神経質水準の低い者は、ストレス負荷で大きな変化を認めなかったが、高い者では、ストレス負荷により、有意に血漿中濃度が低下した⁴³⁾。

4. 分布

該当資料なし

<参考> (ラット) ⁴⁴⁾

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 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

該当資料なし

<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

(外国人における成績)

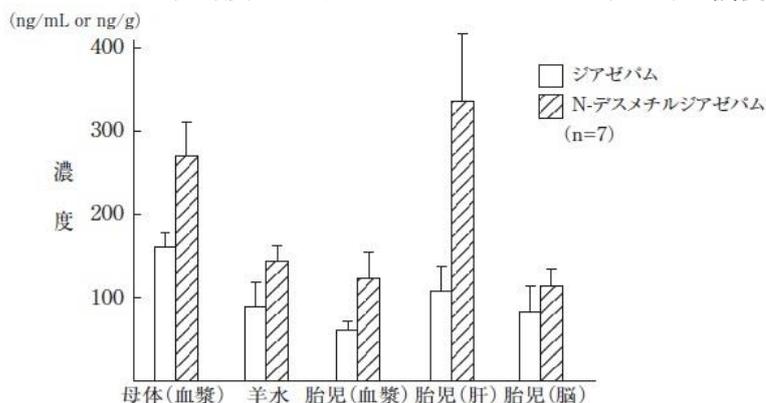
- 1) 妊娠 27 週目より産褥子癩となった妊婦に、ジアゼパム (15mg/日) を反復投与 (経口及び静注) した場合の、胎児 (31 週、910g) の組織内ジアゼパム(DZ)及び N-デスメチルジアゼパム(NDZ)濃度を測定した結果を以下に示す。ジアゼパムの各組織内濃度は 80ng/g を超えることはなかった。N-デスメチルジアゼパムの組織内濃度は 78-284ng/g であり、特に心臓と肺に蓄積が認められた⁴⁷⁾。

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

- 2) 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⁴⁸⁾。

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



(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・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⁴⁹⁾。

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

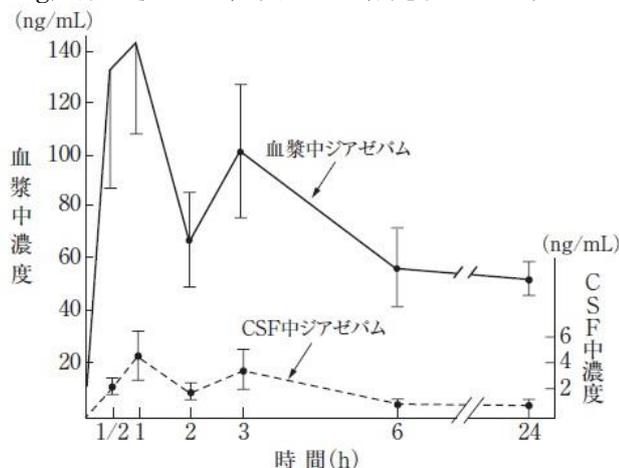
分娩後の経過時間	4日目(総DZ : 130mg)		6日目(総DZ : 190mg)	
	DZ	NDZ	DZ	NDZ
母親の血漿中濃度(ng/mL±S.E.)	491±56	340±59	601±22	483±32
母乳中濃度 (ng/mL±S.E.)	51±2	28±4	78±18	52±8
子供の血漿中濃度(ng/mL±S.E.)	172±5	243±8	74±10	31±6

(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⁵⁰⁾。

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

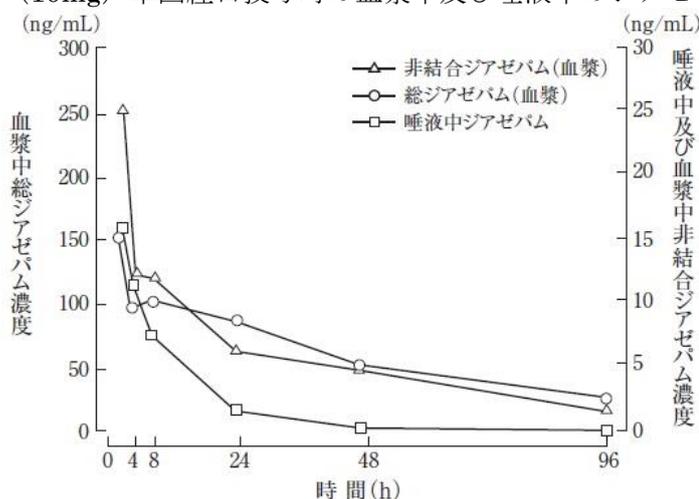
投与後の経過時間(時間)	0.5	1	2	3	6	24
CSF中濃度/血漿中濃度(%)	2	3	3	3	2	2

(5) その他の組織への移行性

(外国人での成績：唾液への移行性)⁵¹⁾

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(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



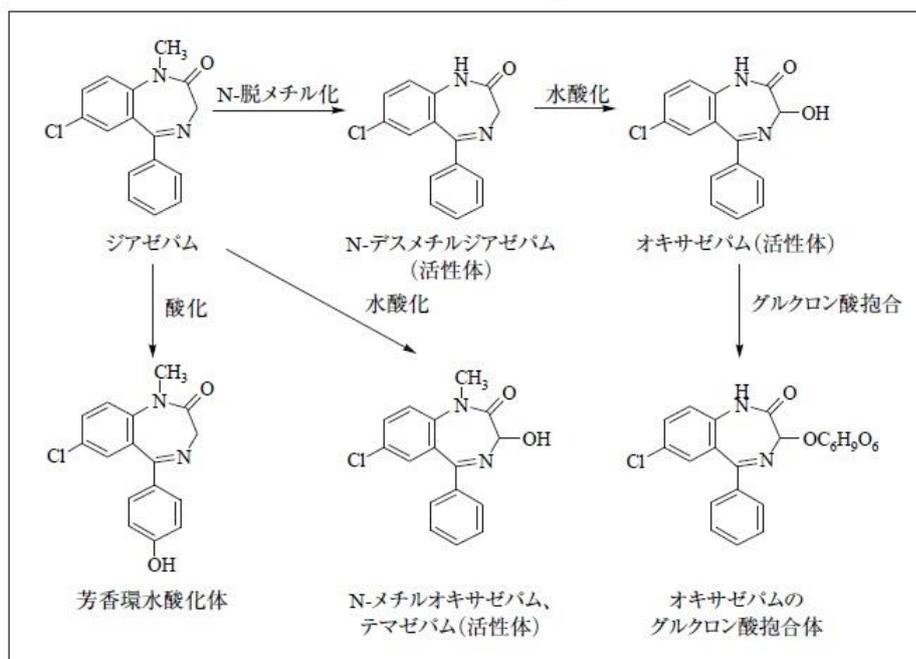
5. 代謝

(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⁵²⁾。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^{53,54)}。

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⁵⁵⁾。

ジアゼパムの代謝経路 52)



(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⁵⁶⁾。

(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的な活性が認められている⁵⁷⁾。

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⁵⁷⁾。

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⁵⁷⁾。

(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)
35)	健康成人	92
36)	健康成人	250(71-603)
	肝硬変患者	395(136-690)
58)	精神的疾患	57(42- 96)

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿、糞便⁴⁴⁾

(2) 排泄率

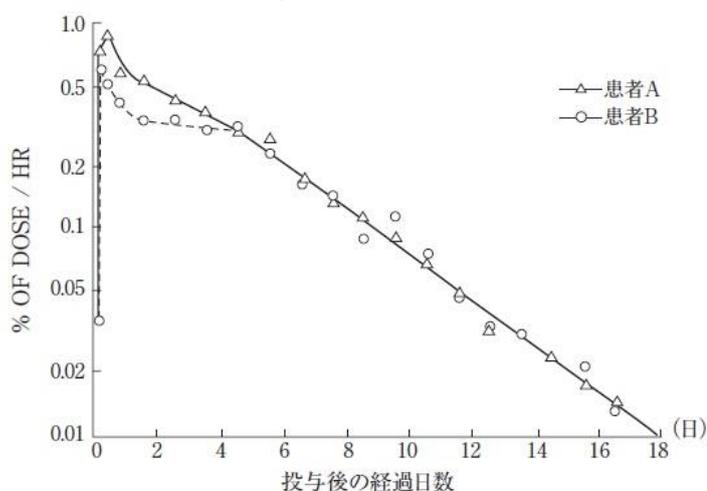
³Hで標識したジアゼパム10mgをヒトに経口投与したとき、尿中総排泄率は約71%、糞便中への排泄は約10%であった。

また、経口投与時の尿中の未変化体排泄率は1~2%であり、尿中には未変化体以外に代謝物として、テマゼパム、デスメチルジアゼパム、オキサゼパムが排泄された⁵⁶⁾。

(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⁴⁴⁾。

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

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) 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（「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⁵⁹⁾。

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ため、重症筋無力症の患者には禁忌とされている。

- (3) 「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照
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）の添付文書との整合性を図り、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）

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

該当しない

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) 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。]

（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^{31,36,60}。
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^{61,62}。
- (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) 術前経口投与で動脈血酸素分圧の低下、肺動脈血酸素分圧の上昇が報告されており⁶³、また、ベンゾジアゼピン系薬剤は気管支炎患者に対して呼吸抑制的に作用する⁶⁴ので呼吸不全のある患者には慎重に投与することが必要である。

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。
ニルマトレルビル・リトナビル (パキロビッド)		

(解説)

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）の添付文書との整合性を図り、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. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照

(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 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、ポリコナゾール等		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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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添付文書との整合性を図り「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

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献等を参考に集計した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 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。
- 刺激興奮、錯乱** (いずれも頻度不明) : 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。

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) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
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 ^{注1)}	黄疸	
血液 ^{注2)}		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 ^{注2)}	発疹	
その他	倦怠感、脱力感、浮腫	

注1) 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2) 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

ホリゾン(経口剤)は、1967年10月以前の承認であるので現行の再審査等は実施していない。再評価申請時(1972年)、文献調査時の総症例 26,247 例中副作用報告例を集計した結果は以下の通りである。

項目別副作用発現率

副作用の種類	副作用発現件数(%)	副作用の種類	副作用発現件数(%)
精神神経系		血液	
ねむけ	1,105 (4.21)	白血球減少	1 (0.04)
嗜眠	32 (0.12)	消化器	
ふらつき	220 (0.84)	口渇	104 (0.40)
めまい	109 (0.42)	悪心・嘔吐	32 (0.12)
運動失調	118 (0.45)	嘔吐	25 (0.10)
頭痛	30 (0.11)	食欲不振	53 (0.20)
頭重感	21 (0.08)	便秘	26 (0.10)
振戦	35 (0.13)	胃腸障害	62 (0.24)
昏迷	28 (0.11)	下痢	3 (0.01)
不眠	15 (0.06)	口内炎	6 (0.02)
眠気障害	4 (0.02)	眼	
失禁	15 (0.06)	目がかすむ	8 (0.03)
発揚状態	14 (0.05)	皮膚	
多夢	14 (0.05)	発疹	17 (0.06)
多幸	11 (0.04)	泌尿器	
目ざめ悪さ・うとうと感	11 (0.04)	排尿困難	13 (0.05)
ぼんやり感	11 (0.04)	その他	
言語障害	8 (0.03)	疲労・倦怠感	236 (0.90)
気分沈滞	5 (0.02)	脱力感	173 (0.66)
酩酊感	4 (0.02)	浮腫	15 (0.06)
錯乱	3 (0.01)	舌のもつれ	16 (0.06)
いらいら感	3(0.01)	遺尿	5 (0.02)
全身違和感	3 (0.01)		
循環器			
頻脈	29 (0.11)		
血圧低下	23 (0.09)		
心悸亢進	4 (0.02)		

(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)}：発疹（0.1～5%未満）

注) 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。

(解説)

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：

- 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。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。]
- 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

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)

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」及び「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由 (3)」(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

[錠 2mg・錠 5mg]

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

(解説)

日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

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)

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⁶⁵⁾。

(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（ホリゾン錠2mg、ホリゾン錠5mg、ホリゾン散1%）：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：錠 3 年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）
散 5 年（ラベル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 3 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

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

〔ホリゾン錠 2mg、ホリゾン錠 5mg〕

PTP の色調：ホリゾン 2mg 金色（紺色の印字）

ホリゾン 5mg 青色（茶色の印字）

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〔ホリゾン錠 2mg〕：100 錠（10 錠×10）、1,000 錠（10 錠×100）、1,000 錠（バラ）

〔ホリゾン錠 5mg〕：100 錠（10 錠×10）、1,000 錠（10 錠×100）、1,000 錠（バラ）

〔ホリゾン散 1%〕：500g

7. 容器の材質

〔ホリゾン錠 2mg、ホリゾン錠 5mg〕

（PTP シート）表：ポリ塩化ビニル、裏：アルミニウム

（バラ）キャップ：ブリキ、ボトル・パッキン・詰め物：ポリエチレン

〔ホリゾン散 1%〕

缶：ブリキ、内袋：ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ホリゾン注射液 10mg、セルシン錠・散・シロップ・注射液、エリスパン錠・細粒
同効薬〈ベンゾジアゼピン系精神神経用薬〉：アルプラゾラム、エスタゾラム、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、クロラゼパム酸二カリウム、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、ニメタゼパム、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、プロチゾラム、ブロマゼパム、メキサゾラム、メダゼパム、ロフラゼパム酸エチル、ロラゼパム、ロルメタゼパム

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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ホリゾン錠2mg	1964年8月10日	13900AZY00363
ホリゾン錠5mg	1964年8月10日	13900AZY00364
ホリゾン散1% ^{注)}	2005年9月14日 (販売名変更による)	21700AMX00004

注) 旧販売名：ホリゾン散 承認年月日：1964年9月11日

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
ホリゾン錠2mg	1965年11月 1日
ホリゾン錠5mg	1965年11月 1日
ホリゾン散1% ^{注)}	2005年12月16日 (販売名変更による)

注：旧販売名：ホリゾン散 薬価基準収載年月日：1965年11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

[ホリゾン錠 2mg、ホリゾン錠 5mg]

<p>《承認時》1964年8月10日</p> <p>＜用法及び用量＞ 用量は患者の年齢・症状により決定しますが、一般に成人には下記の通り使用します。 外来患者 1回ジアゼパムとして 2～5mg 宛、1日 2～3回。但し、原則として 1日量ジアゼパムとして 15mg 以内とする。 老令者及び衰弱している患者本剤に対する感受性が高いので漸増投与が望ましい。 1回ジアゼパムとして 1～2mg 宛、1～2回。入院患者通常 1回ジアゼパムとして 2～5mg 宛、1日 3～4回。但し、症状に入院患者通常 1回ジアゼパムとして 2～5mg 宛、1日 3～4回。但し、症状により 1日量ジアゼパムとして 60mg 迄増量しても差し支えない。筋痙攣疾患 1回ジアゼパムとして 2～10mg 宛、1日 3～4回投与。但し、原則として 1日量ジアゼパムとして 15mg 以内とする。</p>
<p>《医薬品再評価結果（その2）に伴う一部変更承認》1984年6月19日</p> <p>＜用法及び用量＞ 用量は患者の年齢、症状により決定するが、通常ジアゼパムとして下記の通り投与する。 成人 1回 2～5mg、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 15mg 以内とする。 筋痙攣患者には、成人 1回 2～10mg、1日 3～4回経口投与する。 小児には、1日 3歳以下 1～5mg、4～12歳 2～10mg を 1～3回に分割経口投与する。</p>
<p>《医薬品再評価結果（平成9年度その1）に伴う一部変更承認》1997年9月19日</p> <p>現行の「用法及び用量」「効能又は効果」となる。</p>

[ホリゾン散 1%] (2005年9月14日「ホリゾン散」より名称変更)

<p>《承認時》1964年9月11日</p> <p>＜効能又は効果＞ ○ 神経症（不安神経症、強迫神経症、心気症、ヒステリー、抑うつ反応、神経衰弱（神経質）、心臓神経症、胃・腸神経症） ○ 精神分裂病・境界線例・精神病質・精神薄弱・器質性精神病（頭部外傷後遺症、脳動脈硬化症、脳炎後遺症）・非定型精神病・アルコール中毒における不安・緊張・焦燥・抑うつ・興奮・易刺激性・不眠及び幻覚・妄想 ○ うつ病、うつ状態 ○ 精神身体症（高血圧、動脈硬化症、自律神経失調症、肺結核、甲状腺機能亢進症、消化性潰瘍、婦人自律神経症、更年期症候群、月経困難症、月経前緊張症、眼精疲労） ○ 麻酔前投薬 ○ 中枢性及び抹消性筋痙攣疾患（脳脊髄疾患に伴う筋痙攣・疼痛・硬直、神経性筋不随意運動異常、腰痛症、頸肩腕症候群、リウマチ性筋痙攣・疼痛）</p>
<p>《効能・効果の追加による一部変更承認》1970年3月24日</p> <p>＜効能又は効果＞ ○ 神経症〔不安神経症、強迫神経症、心気症、ヒステリー、抑うつ反応、神経衰弱（神経質）、心臓神経症、胃・腸神経症、小児神経症、夜驚症（夜泣き）〕 ……（中略：変更なし）… ○ 精神身体症〔高血圧、動脈硬化症、自律神経失調症、肺結核、甲状腺機能亢進症、消化性潰瘍、婦人自律神経症、更年期症候群、月経困難症、月経前緊張症、眼精疲労、幽門痙攣症、神経性嘔吐症、周期性嘔吐症（自家中毒症）、神経性頻尿〕 ……（中略：変更なし）…</p>

<p>《医薬品再評価結果（その2）に伴う一部変更承認》1984年6月19日</p> <p>＜効能又は効果＞ 神経症における不安・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 うつ病における不安・緊張 下記疾患における不安・緊張・抑うつ及び筋緊張の軽減 慢性リウマチ性疾患、高血圧症、動脈硬化症、自律神経失調症、肺結核、癌、甲状腺機能亢進症、不随意運動症、腰痛症、頸肩腕症候群、眼精疲労、更年期障害、月経困難症、月経前緊張症、頭部外傷後遺症、脳炎後遺症、アルコール中毒、幽門痙攣症、神経性嘔吐、周期性嘔吐、神経性頻尿、胃・十二指腸潰瘍麻酔前投薬</p>
<p>《医薬品再評価結果（平成9年度その1）に伴う一部変更承認》1997年9月19日</p> <p>現行の「用法及び用量」「効能又は効果」となる。</p>

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：1974年7月29日＜その2＞

1997年6月5日＜平成9年度その1＞

内容：「X. 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」の項参照

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

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。

16. 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	容量	HOT番号	レセプト電算 コード
ホリゾン錠2mg	1124017F2151	PTP 10錠×10	1004380020101	611170373
		PTP 10錠×100	1004380020102	611170373
		バラ1000錠	1004380020201	611170373
ホリゾン錠5mg	1124017F4162	PTP 10錠×10	1004557020101	611170374
		PTP 10錠×100	1004557020102	611170374
		バラ1000錠	1004557020201	611170374
ホリゾン散1%	1124017B1145	500g	1004250020101	620003177

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) 市丸 精一 他 : 医学のあゆみ 1970 ; 73 (2) : 92-104
- 9) 福田 市蔵 他 : 最新医学 1971 ; 26 (8) : 1564-1567
- 10) Upton, N. et al. : GABA Receptors 2nd Ed. 1997 : 83-120 [HR-05890]
- 11) Goodman Gilmans. Pharmacol. Bas. Therap. 10th. Ed. 2001 ; Chapter 17 : 403-405 [HR-05891]
- 12) Eghbali, M. et al. : Nature 1997 ; 388 (6637) : 71-75 [HR-05036]
- 13) Williams, D. B. et al. : Mol. Pharmacol. 2000 ; 58(5) : 1129-1136 [HR-05892]
- 14) Tanelian, D. L. et al. : Anesthesiology 1993 ; 78(4) : 757-776 [HR-05893]
- 15) Khan, G. M. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2000 ; 407(1-2) : 139-144 [HR-05894]
- 16) Dubinsky, B. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002 ; 303(2) : 777-790 [HR-05881]
- 17) Greene, S. A. et al. : J. Vet. Pharmacol. Ther. 1992 ; 15 (3) : 259-266 [ANX-0982]
- 18) Davidson, R. J. et al. : Biol. Psychiatry 1992 ; 32(5) : 438-451 [HR-05882]
- 19) 今西 泰一 他 : 日本薬理学雑誌 2001 ; 118(6) : 403-410 [HR-05576]
- 20) Mechan, A. O. et al. : Psychopharmacology(Berl) 2002 ; 159(2) : 188-195 [HR-05883]
- 21) Pericic, D. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1996 ; 353(4) : 369-376 [HR-05884]
- 22) Griebel, G. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001 ; 298(2) : 753-768 [HR-05885]
- 23) Becker, A. et al. : Pharmacol. Res. 1997 ; 35(1) : 27-32 [HR-05886]
- 24) Becker, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1994 ; 349(5) : 492-496 [HR-03045]
- 25) Ishizawa, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 2000 ; 82(1) : 48-53 [HR-05887]
- 26) Albertson, T. E. et al. : Brain Res. Dev. Brain Res. 1990 ; 51(2) : 249-252 [HR-05888]
- 27) McDonough, J. H. Jr. et al. : Epilepsy Res. 2000 ; 38(1) : 1-14 [HR-05889]
- 28) Bowden, C. L. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1982 ; 2(2) : 110-114 [HR-02086]
- 29) Dasberg, H. H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1974 ; 15 : 473-483
- 30) Goodman Gilmans. Pharmacol. Bas. Therap. 9th. ed. 1996 ; Chapter 18 : 399-430
- 31) Klotz, U. et al. : J. Clin. Invest. 1975 ; 55 : 347-359 [HR-02661]
- 32) Arnold, E. : Acta Pharmacol. Toxicol. 1975 ; 36, 335-352
- 33) 渡部 博和 他 : 臨床薬理 1979 ; 10 (4) : 605-606 [HR-00335]
- 34) De Silva, J. A. F. et al : J. Pharm. Sci. 1966 ; 55 : 692-702 [HR-00241]
- 35) Hillestad, L. et al : Clin. Pharmacol. Ther. 1974 ; 16 : 485-489
- 36) Ochs, H. R. et al : Clin. Pharmacol. Ther. 1983 ; 33 (4) : 471-476 [ADR-00803]
- 37) 西川 隆 他 : 臨床病理 1991 ; 39 : 207 [HR-00630]
- 38) Divoll, M. et al. : Anesth. Analg. 1983 ; 62 : 1-8 [ADR-00972]
- 39) Andreasen, P. B. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1976 ; 10 : 115-120 [HR-02644]
- 40) Klotz, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1976 ; 10 : 121-126 [HR-02664]
- 41) Hallstrom, C. et al : Br. J. Clin. Pharmacol. 1980 ; 9 : 333-339 [HR-02106]
- 42) Hayes, S. L. et al : N. Engl. J. Med. 1977 ; 296 (4) : 186-189 [HR-00258]
- 43) 中野 重行 他 : 臨床薬理 1980 ; 11 (4) : 369-370 [HR-04763]
- 44) Schwartz, M. A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1965 ; 149(3) : 423-435 [HR-00232]
- 45) Greenblatt, D. J. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989 ; 250(1) : 134-140 [HR-02085]
- 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) Mandelli, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1975 ; 17 : 564-572 [HR-02120]
- 48) Kanto, J. H. : Drugs 1982 ; 23 : 354-380 [ADR-00225]
- 49) Erkkola, R. et al. : Lancet 1972 ; 299 (7762) : 1235-1236 [HR-00120]
- 50) Kanto, J. et al. : Acta Pharmacologica et Toxicologica 1975 ; 36 : 328-334

- 51) Hallstrom, C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1980 ; 9 : 333-339 [HR-02112]
- 52) Mandelli, M. et al : Clin. Pharmacokinet. 1978 ; 3 : 72-91 [HR-02107]
- 53) 加藤 隆一 他 : 薬物代謝学, 第 2 版 2000 : 174-175, 東京化学同人
- 54) 山本 郁男 : 薬物代謝学辞典 1996 : 22-23, 廣川書店
- 55) Hvidberg, E. F. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1976 ; 1 : 161-188 [HR-05879]
- 56) Ono, S. et al : Xenobiotica. 1996 ; 26(11) : 1155-1166 [HR-06725]
- 57) Drayer, D. E. : Clin. Pharmacokinet. 1976 ; 1 : 426-443 [HR-02116]
- 58) Van Der Kleijn, E. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol. 1971 ; 29(3) : 109-127
- 59) Reid, W. H. et al. : Int. Pharmacopsychiatry, 11 1976 : 163-174 [HR-00307]
- 60) Klotz, U. et al. : J. Clin. Pharmacol. Ther. 1977 ; 21(4) : 430-436 [HR-02101]
- 61) Rosenbaum, A. H. et al. : Lancet 1979 ; 314 (8148) : 900 [HR-0090]
- 62) Walters, A. et al. : New Zealand Med. J. 1977 ; 86 : 473-475 [HR-02096]
- 63) Mikatti, N. E. : Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 1981 ; 63 : 429-431 [HR-02100]
- 64) 真木 正博 他 翻訳 : メイラー医薬品副作用大辞典, 第 12 版, : 106, 西村書店
- 65) 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(オーストラリア分類)

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2023年2月)

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。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。]
- 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

ホリゾン散 1% 配合変化表

ホリゾン散 1% 配合変化表

ホリゾン散 1% <本剤の性状：白色の散剤>

(1) 保存条件

日本薬剤師会・調剤技術委員会の配合変化試験法(薬剤学,19(4),276(1959))に準じて実施した

試験条件	温度	相対湿度 (R.H.)
最悪条件	30℃	92%
中間条件	20℃	75%
最良条件	5℃	52%

(2) 外観変化

- : 変化の全く認められないもの
- ± : 変化の有無の疑わしいもの
- + : 明らかに、変化は認められるが実際の調剤投与に差し支えない程度のもの
- ++ : 調剤投与に差支える程度の変化が認められるもの

配合薬剤		配合剤の性状	配合 単味	使用量		測定 項目	中間条件 (20℃、75%R.H.)	最良条件 (5℃、 52%R.H.)	最悪条件 (30℃、92%R.H.)
製品名 (成分名)	メーカー名			配合 剤	本 剤				
ホリゾン散 (ジアゼパム)	山之内	[白色の散剤]	単 味	/		外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし
<112 催眠鎮静剤、抗不安剤> [1] 有機ブロム化合物製剤									
プロパリン (ブロムワレリル尿 素)	日本新薬	[無色又は白色の 結晶又は結晶性の 粉末]	配 合	1.7 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし
<112 催眠鎮静剤、抗不安剤> [4] ベンゾジアゼピン系製剤									
バランス 10 倍散 (クロルジアゼポキシド)	山之内	[帯黄白色の散剤]	配 合	0.3 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	14 日後よりわずかに 塊(±)
<112 催眠鎮静剤、抗不安剤> [5] バルビツール酸系及びチオバルビツール酸系製剤									
イソミタール (アモバルビタール)	日本新薬	[白色の結晶又は 結晶性の粉末]	配 合	0.2 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14 日後まで変化なし
日局バルビタール (バルビタール)		[白色の結晶又は 結晶性の粉末]	配 合	1.0 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14 日後まで変化なし
フェノバル 10 倍散 (フェノバルビタール)	藤永=三共	[淡紅色の散剤]	配 合	1.0 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14 日後まで変化なし
<113 抗てんかん剤> [1] フェナセタミド系製剤									
クランボール (アセチルフェネトラ イド)	大日本	[白色の結晶性の 粉末]	配 合	0.7 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14 日後まで変化なし
<113 抗てんかん剤> [2] ヒダントイン系製剤									
アクセノン (エトトイン)	大日本	[白色の結晶性の 粉末]	配 合	2.3 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14 日後まで変化なし
<113 抗てんかん剤> [3] オキサソロン系製剤									
ミノ・アレピアチン散 (トリメタジオン)	大日本	[白色の結晶又は 結晶性の粉末]	配 合	1.7 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14 日後まで変化なし
<113 抗てんかん剤> [5] プリミドン系製剤									
プリミドン細粒 (プリミドン)	大日本	[白色の結晶性の 粉末又は粒]	配 合	1.0 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14 日後まで変化なし
<114 解熱鎮痛消炎剤> [4] ピラゾロン系製剤									
日局スルピリン (スルピリン)		[白色～淡黄色の 結晶又は結晶性の 粉末]	配 合	1.0 g	1.0 g	外 観	14 日後まで変化なし	データなし	1 日後よりわずかに変化 (±)、2 日後より湿潤(+) 、7 日後より固化・薬包紙湿 潤(++)、10 日後より潮解 (++)、14 日後より一部残 留(++)
			単 味	1.0 g	/	外 観			1 日後より湿潤(+)、2 日 後より著しく薬包紙湿潤 (++)、10 日後より液化 (++)、14 日後より消失 (++)
日局ミグレニン (ミグレニン)		[白色の粉末又は 結晶性の粉末]	配 合	1.7 g	1.0 g	外 観	14 日後まで変化なし	データなし	2 日後より薬包紙黄線シ ミ(+)、7 日後より湿潤・ 固化(++)、14 日後より帯 黄色結晶・薬包紙湿潤黄 変(++)
			単 味	1.7 g	/	外 観			1 日後より薬包紙黄線シ ミ(+)、7 日後より湿潤・ 固化(++)、10 日後より薬 包紙黄変(++)、14 日後よ り白色結晶(++)

製品名及びメーカー名は試験当時の名称を記載、性状の項の [] は添付文書、日本薬局方品（メーカー名なし）は日本薬局方より引用

配合薬剤		配合剤の性状	配合 単味	使用量		測定 項目	中間条件 (20℃、75%R.H.)	最良条件 (5℃、 52%R.H.)	最悪条件 (30℃、92%R.H.)
製品名 (成分名)	メーカー名			配合 剤	本 剤				
＜114 解熱鎮痛消炎剤＞ [9 J] ピラゾロン・尿素化合物 (カフェイン配合を含む)									
セデスG (ピラゾロン系解熱鎮 痛消炎配合剤(2))	塩野義		配合	1.7 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし
＜117 精神神経用剤＞ [1] クロルプロマジン製剤									
ウインタミン細粒 (10%) (フェノールフタリン 酸クロルプロマジン)	塩野義	[白色の細粒剤]	配合	1.0 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし
＜117 精神神経用剤＞ [2] フェノチアジン系製剤									
ピーゼットシー散 100倍散 (フェンジン酸ペル フェナジン)	吉富	[白色の散剤]	配合	1.0 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし
トリフロベラジン 100倍散「ヨシトミ」 (マレイン酸トリフロ ベラジン)	吉富	[白色の粉末]	配合	1.0 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし
ヒルナミン散 (マレイン酸レボメ プロマジン)	塩野義		配合	0.8 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし
＜124 鎮けい剤＞ [3] パパベリン系製剤									
日局塩酸パパベリン (10%) (塩酸パパベリン)		[白色の結晶又は 結晶性の粉末]	配合	1.0 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし
＜124 鎮けい剤＞ [9 B] 植物製剤									
日局ロートエキス散 (ロートエキス)	大日本	[帯褐黄色～灰黄 褐色の粉末]	配合	0.7 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	2日後よりわずかに変化 (±)、4日後より固化(+) 、7日後より著しく湿潤・固 化(++)
			単味	0.7 g	1.0 g	外 観			2日後より固化(+)、4日 後より著しく湿潤・固化 (++)
ネオフィリン末 (アミノフィリン)	三生＝エー ザイ	[白色～微黄色の 粒又は粉末]	配合	0.3 g	1.0 g	外 観	10日後より小塊・微湿 潤(±)	データなし	4日後よりわずかに小 塊(±)
＜214 血圧降下剤＞ [2] ヒドララジン製剤									
10%アブゾリン散 「チバ」 (塩酸ヒドララジン)	チバガイギ ー	[白色～帯黄白色 の散剤]	配合	0.7 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	4日後より湿潤・変色(+) 変色：14日後 微黄変
ネオフィリン末 (アミノフィリン)	三生＝エー ザイ	[白色～微黄色の 粒又は粉末]	配合	0.3 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし
＜214 血圧降下剤＞ [3] ラウオルフィア製剤									
日局レセルピン散 (0.1%) (レセルピン)		[白色～淡黄色の 結晶又は結晶性の 粉末]	配合	0.7 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	10日後よりわずかに 小塊(±)
＜222 鎮咳剤＞ [1] エフェドリン及びマオウ製剤									
メチエフ10倍散 (dl-塩酸メチルエ フェドリン)	田辺	[白色の粉末]	配合	1.0 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	4日後よりわずかに塊 (±)、薬包紙微湿潤、10 日後より塊・湿潤(+)、14 日後より一部変色(+) 変色：14日後 微黄色
			単味	1.0 g	1.0 g	外 観			4日後よりわずかに塊 (±)、薬包紙微湿潤、10 日後より塊・湿潤(+)
＜222 鎮咳剤＞ [3] デキストロメトर्फアン製剤									
メジコン散 (臭化水素酸デキスト ロメトर्फアン)	塩野義	[白色の粉末]	配合	1.0 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	14日後よりわずかに 小塊(±)
＜222 鎮咳剤＞ [9 i] その他									
アストミン散 (リン酸ジメモルフ ァン)	山之内	[白色の散剤]	配合	0.8 g	0.02 g	外 観	14日後まで変化なし	14日後ま で変化なし	14日後まで変化なし
＜231 止しゃ剤、整腸剤＞ [6] 活性生菌製剤									
ピオフェルミン (ラクトミン(1))	ピオフェル ミン	[白色の粉末]	配合	2.3 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	4日後より小塊(+)、10 日後より塊(+)
			単味	2.3 g	1.0 g	外 観			4日後より小塊(+)、10 日後より塊(+)

製品名及びメーカー名は試験当時の名称を記載、性状の項の [] は添付文書、日本薬局方品（メーカー名なし）は日本薬局方より引用

配合薬剤		配合剤の性状	配合 / 単味	使用量		測定 項目	中間条件 (20℃、75%R.H.)	最良条件 (5℃、 52%R.H.)	最悪条件 (30℃、92%R.H.)
製品名 (成分名)	メーカー名			配合 剤	本 剤				
<233 健胃消化剤> [1] 消化酵素製剤									
日局ジアスターゼ (ジアスターゼ)		[淡黄色～淡褐色 の粉末]	配合 1.7 g	1.0 g	外 観	4日後より固化(+)	データなし	2日後より著しく固化 (++)、4日後より著しく塊 (++)、7日後にアメ状・薬 包紙湿潤(++)	
			単 味 1.7 g	/	外 観	4日後より固化(+)、14 日後より湿潤・固化(+)	データなし	2日後より著しく固化 (++)、4日後より著しく潮 解(++)、7日後にアメ状 (++)	
日局パンクレアチン (パンクレアチン)		[白色～淡黄色の 粉末]	配合 2.3 g	1.0 g	外 観	4日後より微湿潤(±)、 14日後より微湿潤・塊 (±)	データなし	2日後より変化(+)、4日 後より著しく塊(++)、10 日後より固化・薬包紙湿 潤(++)	
			単 味 2.3 g	/	外 観			1日後よりわずかに変化 (±)、2日後より塊(+)、4 日後より著しく薬包紙黄 変(++)、10日後より著し く固化(++)	
<233 健胃消化剤> [2] 酵母製剤									
乾燥酵母エビオス (乾燥酵母)	アサヒビー ル=田辺	[淡黄白色～褐色 の粉末]	配合 3.3 g	1.0 g	外 観	4日後より微湿潤(±)	データなし	4日後よりわずかに塊 (±)、7日後より固化(+)	
			単 味 3.3 g	/	外 観			1日後より小塊(+)、4日 後より著しく湿潤(++)、7 日後より著しく固化(++)	
<233 健胃消化剤> [9N] 消化酵素・制酸・生薬・被覆剤									
S・M散 (タカヂアスターゼ・ 生薬配合剤)	三共	[淡灰色～灰褐色 の粉末]	配合 3.3 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	7日後よりわずかに小塊 (±)、14日後より一部変 色(+) 変色：14日後 灰緑色	
<234 制酸剤> [3] アルミニウム化合物製剤									
ノルモザン [販売中止] (合成ケイ酸アルミニ ウム)	ビオフェル ミン	[白色の粉末]	配合 2.3 g	1.0 g	外 観	14日後より微桃変(±)	データなし	14日後まで変化なし	
			単 味 2.3 g	/	外 観			14日後より変色(+) 変色：14日後 微桃色	
アドソルビン (天然ケイ酸アルミニ ウム)	三共	[白色又はわずかに 着色した粉末]	配合 3.3 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	10日後よりわずかに 塊(±)	
アルミゲル細粒 (乾燥水酸化アルミニ ウムゲル)	中外	[白色細粒剤]	配合 1.7 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし	
<234 制酸剤> [4] 無機塩製剤									
酸化マグネシウム (酸化マグネシウム)	丸石	[白色の粉末また は粒]	配合 1.0 g	1.0 g	外 観	14日後より微黄変(±)	データなし	7日後より変色(+)、10日 後より著しく変色(++) 変色：7日後 灰黄色 →10日後 黄変	
日局炭酸水素ナトリ ウム (炭酸水素ナトリウ ム)		[白色の結晶又は 結晶性の粉末]	配合 2.3 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	4日後よりわずかに塊 (±)、7日後より薬包紙湿 潤(+)	
			単 味 2.3 g	/	外 観			4日後より塊(+)、14日 後より変色(+) 変色：14日後 微桃色	
<236 利胆剤> [1] 胆汁酸製剤									
ウルソ顆粒 (ウルソデオキシコー ル酸)	東京田辺	[白色の顆粒 (5%)]	配合 1.7 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	14日後より一部変色(+) 変色：14日後 一部淡橙 色	
<243 甲状腺、副甲状腺ホルモン> [1] 甲状腺ホルモン製剤									
日局乾燥甲状腺 (乾燥甲状腺)		[淡黄色～灰褐色 の粉末]	配合 0.3 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	14日後よりわずかに 湿潤(±)	
			単 味 0.3 g	/	外 観			4日後よりわずかに塊 (±)、7日後より小塊(+)	
<245 副腎ホルモン剤> [4] フッ素付加副腎皮質ホルモン製剤									
リンデロン散 (ベタメタゾン)	塩野義	[白色の粉末]	配合 1.7 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし	
<312 ビタミンB1剤> [1] ビタミンB1剤									
日局塩酸チアミン (1%) (塩酸チアミン)		[白色の結晶又は 結晶性の粉末]	配合 1.7 g	1.0 g	外 観	14日後より小塊・微湿 潤(±)	データなし	7日後より塊(+)	
			単 味 1.7 g	/	外 観			4日後よりわずかに塊・湿 潤(±)、7日後より塊(+)	
<313 ビタミンB剤(ビタミンB1剤を除く。)> [1] ビタミンB2剤									
フラニン散 [販売中止] (リボフラビン)	東京田辺		配合 1.7 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	2日後よりわずかに変化 (±)、4日後より湿潤・塊 (+)、7日後より著しく固 化(++)	
			単 味 1.7 g	/	外 観			2日後より変化(+)、4日 後より著しく固化(++)	

製品名及びメーカー名は試験当時の名称を記載、性状の項の [] は添付文書、日本薬局方品（メーカー名なし）は日本薬局方より引用

配合薬剤		配合剤の性状	配合 単味	使用量		測定 項目	中間条件 (20℃、75%R.H.)	最良条件 (5℃、 52%R.H.)	最悪条件 (30℃、92%R.H.)
製品名 (成分名)	メーカー名			配合 剤	本 剤				
<313 ビタミンB剤 (ビタミンB1剤を除く。)> [2] ニコチン酸系製剤									
ナイクリン散 (ニコチン酸)	トーアエイ ヨー	[白色の散剤]	配合	0.3 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし
ニコチン酸アミド散 ゾンネ (ニコチン酸アミド)	ゾンネボ ード	[白色の粉末]	配合	0.8 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし
<313 ビタミンB剤 (ビタミンB1剤を除く。)> [3] パントテン酸系製剤									
バンカル散 (パントテン酸カルシ ウム)	第一製薬		配合	2.3 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	10日後よりわずかに 塊(±)
<314 ビタミンC剤> [0 i] ビタミンC製剤									
ビタシミン散 (アスコルビン酸)	武田	[白色の結晶又は 結晶性の粉末]	配合	3.3 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	7日後よりわずかに小塊 (±)、10日後よりわずか に変色(+)、14日後より変 色(+) 変色: 10日後 微黄色 →14日後 黄色
			単味	3.3 g	/	外 観			7日後よりわずかに小塊 (±)
<315 ビタミンE剤> [0] ビタミンE製剤									
ユベラ顆粒 (酢酸トコフェロー ル)	エーザイ	[白色の顆粒剤]	配合	0.7 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	14日後よりわずかに荷 湿潤(±)
<317 混合ビタミン剤 (ビタミンA・D混合製剤を除く。)> [9 L] VC・パントテン酸カルシウム複合剤									
シナール (アスコルビン酸・パ ントテン酸カルシウ ム(1))	塩野義	[淡黄色の顆粒]	配合	3.3 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	1日後より湿潤(+), 2日 後より粉末一部消失 (++)、薬包紙湿潤・黄変、 7日後より薬包紙黄変消 失、14日後より液化・ホ リゾン散残留(++)
			単味	3.3 g	/	外 観			1日後より薬包紙黄変 (++)、7日後より液化・薬 包紙湿潤(++)
<317 混合ビタミン剤 (ビタミンA・D混合製剤を除く。)> [9 N] 総合ビタミン剤									
調剤用パンピタン末 (レチノール・カルシ フェノール配合剤)	武田	[橙黄色の粉末(重 質末)]	配合	3.3 g	1.0 g	外 観	10日後より微湿潤(±)	データなし	2日後より塊(+), 7日後 より著しく薬包紙茶変 (++)
			単味	3.3 g	/	外 観	10日後より微湿潤(±)	データなし	2日後より塊(+), 4日後 より薬包紙黄変(+), 7日 後より著しく薬包紙茶変 (++)
<322 無機質製剤> [1] ヨウ素化合物製剤									
ヨウレチン末 (ヨウ素レシチン)	第一製薬	[淡黄白色細粒状 の散剤]	配合	0.7 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	4日後よりわずかに湿潤 (±)、7日後より固化(+)
			単味	0.7 g	/	外 観			4日後より固化(+)
<391 肝臓疾患用剤> [9 i] その他									
リバオール散 (ジクロロ酢酸ジイソ プロピルアミン)	第一製薬	[白色又はほとん ど白色の粉末]	配合	0.3 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	4日後よりわずかに小塊 (±)
			単味	0.3 g	/	外 観			2日後よりわずかに変化 (±)、4日後より薬包紙湿 潤(+), 14日後より著しく 薬包紙湿潤(++)
<393 習慣性中毒用剤> [9 i] その他									
ノックピン (ジスルフィラム)	東京田辺	[白色～帯黄白色 の結晶性の粉末]	配合	0.7 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし
<421 アルキル化剤> [3] スルホン酸エステル系製剤									
マプリン散 (ブスルファン)	レダリー	[白色～帯黄白色 の粉末(1%)]	配合	0.7 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	4日後よりわずかに小塊 (±)
<422 代謝拮抗剤> [1]メルカプトプリン系製剤									
ロイケリン散「タケ ダ」 (メルカプトプリン)	武田	[黄白色の粉末]	配合	1.0 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	14日後よりわずかに 小塊(±)
<441 抗ヒスタミン剤> [3] フェノチアジン系製剤									
ピレチア細粒 (メチレンジサリチル 酸プロメタジン)	塩野義	[白色の細粒剤]	配合	0.8 g	1.0 g	外 観	14日後まで変化なし	データなし	7日後よりわずかに小塊 (±)
<441 抗ヒスタミン剤> [9 i] その他									
アレルギー散 (マレイン酸クロルフ エニラミン)	三共	[白色の粉末(1%)]	配合	1.0 g	1.0 g	外 観	最悪条件で変化なしの ため実施しなかった	データなし	14日後まで変化なし

製品名及びメーカー名は試験当時の名称を記載、性状の項の □ は添付文書、日本薬局方品（メーカー名なし）は日本薬局方より引用

配合薬剤		配合剤の性状	配合 単味	使用量		測定 項目	中間条件 (20℃、75%R.H.)	最良条件 (5℃、 52%R.H.)	最悪条件 (30℃、92%R.H.)
製品名 (成分名)	メーカー名			配合 剤	本 剤				
<622 抗結核剤> [1] パラアミノサリチル酸系製剤									
日局パラアミノサリチル酸カルシウム(パスカルシウム) (パラアミノサリチル酸カルシウム)		[白色又は微に着色した粉末]	配合	10 g	1.0 g	外観	14日後まで変化なし	データなし	14日後よりわずかに変色(±) 変色: 14日後 帯灰色
<622 抗結核剤> [2] イソニアジド系製剤									
日局イソニアジド (イソニアジド)		[無色の結晶又は白色の結晶性の粉末]	配合	0.7 g	1.0 g	外観	14日後まで変化なし	データなし	10日後より湿潤(+), 14日後より一部変色(+), 薬包紙黄変
			単味	0.7 g	/	外観			10日後より湿潤(+), 14日後より一部変色(+), 薬包紙微黄変 変色: 14日後 黄変
ネオイスコチン (イソニアジドメタン スルホン酸ナトリウム)	第一	[白色の結晶、粒又は結晶性の粉末]	配合	1.0 g	1.0 g	外観	14日後まで変化なし	データなし	4日後よりわずかに薬包紙微黄変(±)
			単味	1.0 g	/	外観	14日後まで変化なし	データなし	2日後より薬包紙黄変(+), 7日後より固化(+), 10日後より著しく薬包紙湿潤(++)
<622 抗結核剤> [3] ピラジナミド製剤									
ピラマイド (ピラジナミド)	三共	[白色の結晶又は結晶性の粉末]	配合	1.7 g	1.0 g	外観	14日後まで変化なし	データなし	14日後よりわずかに変色(±) 変色: 14日後 微茶黄色

製品名及びメーカー名は試験当時の名称を記載、性状の項の [] は添付文書、日本薬局方品（メーカー名なし）は日本薬局方より引用

