

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

<p>日本薬局方 ジアゼパム錠</p> <p>ホリゾン[®]錠2mg</p> <p>ホリゾン[®]錠5mg</p> <p>Horizon[®] Tablets 2mg・5mg</p>	<p>ジアゼパム散</p> <p>ホリゾン[®]散1%</p> <p>Horizon[®] Powder 1%</p>
--	--

®登録商標

剤	形	ホリゾン錠 2mg・錠 5mg：錠剤（裸錠） ホリゾン散 1%：散剤
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		ホリゾン錠 2mg：1錠中 日局ジアゼパム 2mg ホリゾン錠 5mg：1錠中 日局ジアゼパム 5mg ホリゾン散 1%：1g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：錠 2mg・5mg 1964年8月10日 散 2005年9月14日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：錠 2mg・5mg 1965年11月1日 散 2005年12月16日（販売名変更による） 販売開始年月日：錠 2mg・5mg 1964年11月10日 散 1964年11月10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)14987211157613

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	2
1. 販売名	2
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	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	4
4. 力価	4
5. 混入する可能性のある夾雑物	4
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	5
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 効能又は効果に関連する注意	6
3. 用法及び用量	6
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	7
1. 薬理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	8
2. 薬物速度論的パラメータ	10
3. 母集団（ポピュレーション）解析	11
4. 吸収	11
5. 分布	11
6. 代謝	15
7. 排泄	16
8. トランスポーターに関する情報	16
9. 透析等による除去率	16
10. 特定の背景を有する患者	16
11. その他	17

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
1. 警告内容とその理由	17
2. 禁忌内容とその理由	17
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	18
5. 重要な基本的注意とその理由	18
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	18
7. 相互作用	19
8. 副作用	21
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
10. 過量投与	22
11. 適用上の注意	22
12. その他の注意	23
IX. 非臨床試験に関する項目	23
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23
X. 管理的事項に関する項目	24
1. 規制区分	24
2. 有効期間	24
3. 包装状態での貯法	24
4. 取扱い上の注意	24
5. 患者向け資材	24
6. 同一成分・同効薬	24
7. 国際誕生年月日	24
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	24
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	25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
11. 再審査期間	26
12. 投薬期間制限に関する情報	26
13. 各種コード	26
14. 保険給付上の注意	26
X I. 文献	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	27
X II. 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
X III. 備考	30
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	30
2. その他の関連資料	30

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 Reeder^{1~3)}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、1969年8月には散剤と注射剤の承認を取得し、精神科領域をはじめ各科領域でマイナートランキライザーの代表的薬剤として繁用されるようになった。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(2000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。

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、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. ホリゾン錠2mg・5mg、ホリゾン散1%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

○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

(「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. ホリゾン錠2mg・5mgは、PTP包装とバラ包装の2種類がある。

(「IV. 10. 容器・包装」の項参照)

2. ホリゾン散1%は本剤1g中にジアゼパムを10mg含有した製剤である。

(「IV. 2. (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照)

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

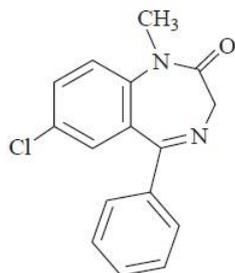
1. 販売名

- (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、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-2H-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

ホリゾン錠 2mg・5mg : 錠剤 (裸錠)

ホリゾン散 1% : 散剤

(2) 製剤の外観及び性状

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			

(3) 識別コード

販売名	ホリゾン錠 2mg	ホリゾン錠 5mg	ホリゾン散 1%
本体表示表面	MI510	MI511	/
PTP シート			

(4) 製剤の物性

ホリゾン錠 2mg、ホリゾン錠 5mg

崩壊度 2 分以内

(5) その他

該当しない

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

(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

6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

販売名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
ホリゾン錠 2mg・5mg	25°C±2°C/ 60%RH±5%RH	最終包装形態 (PTP)	36 ヶ月	規格の範囲内であった。
		最終包装形態 (プラスチック ボトル)	36 ヶ月	規格の範囲内であった。
ホリゾン散 1%	25°C±2°C/ 60%RH±5%RH	最終包装形態 (缶)	60 ヶ月	規格の範囲内であった。

試験項目：性状、溶出性、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）

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. 2. その他の関連資料」の項参照

9. 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

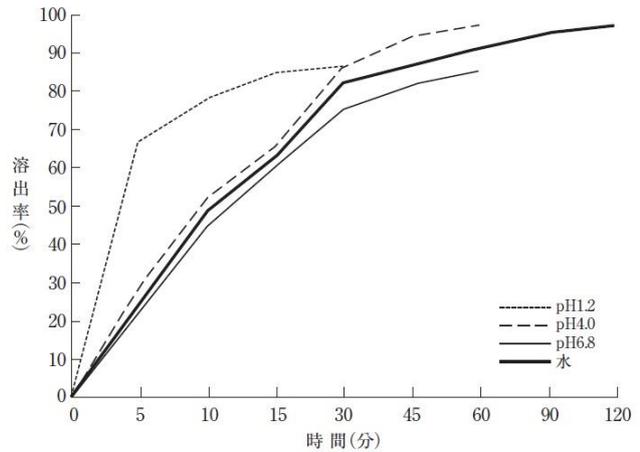
試験液：水

溶出率：60分で75%以上で適合

溶出挙動

1.有効成分名：ジアゼパム 2.剤形：錠剤 3.含量：2mg

4.試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 5.回転数：75rpm



<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

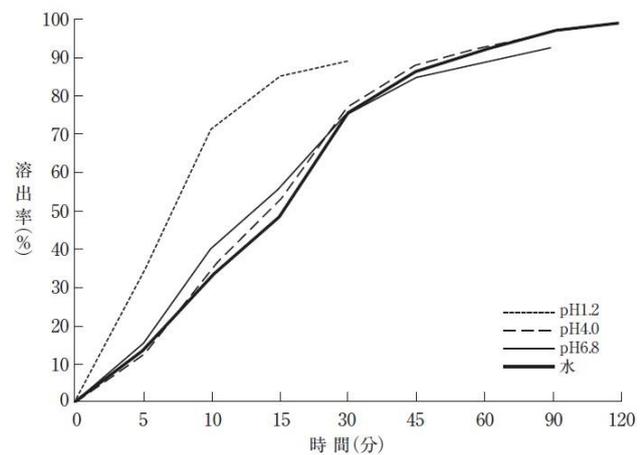
試験液：水

溶出率：60分で75%以上で適合

溶出挙動

1.有効成分名：ジアゼパム 2.剤形：錠剤 3.含量：5mg

4.試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 5.回転数：75rpm



<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

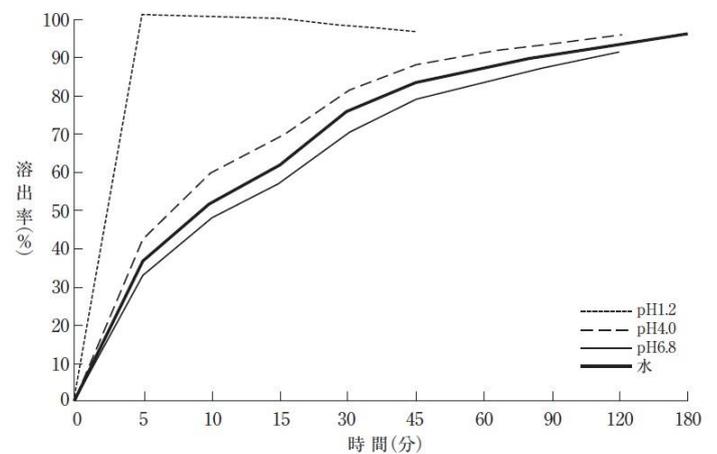
試験液：水

溶出率：60分で70%以上で適合

溶出挙動

1.有効成分名：ジアゼパム 2.剤形：散剤 3.含量：10mg/g

4.試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 5.回転数：75rpm



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

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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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) 2mg 瓶：ポリエチレン、詰め物：ポリウレタン、キャップ：金属

5mg 瓶：ポリエチレン、詰め物：ポリエチレン、キャップ：金属

ホリゾン散 1%

缶：金属、内袋：ポリエチレン

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

○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. 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

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。

(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

設定されていない

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

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^{5,6)}。

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

現行の「効能又は効果」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。

(「Ⅷ. 8. ◆副作用頻度一覧表等」の項参照)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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、クロルイオンチャンネルを介してクロル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⁾。

(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。

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。

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。

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⁾。

(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²⁴⁾もしくは 400ng/mL 以上²⁵⁾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²⁶⁾。

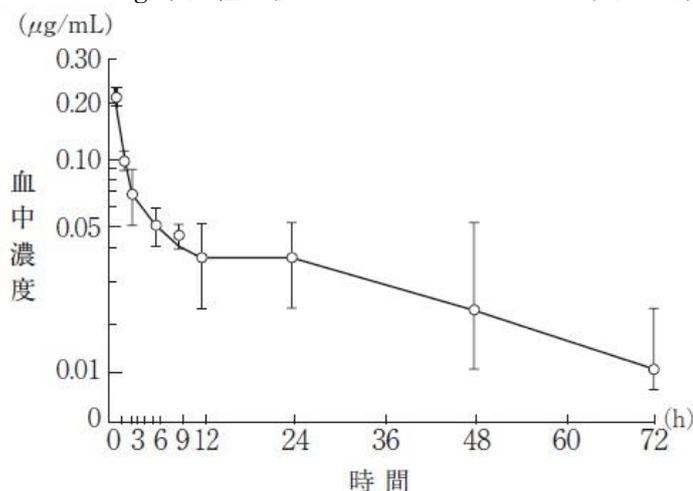
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

① <外国人データ>

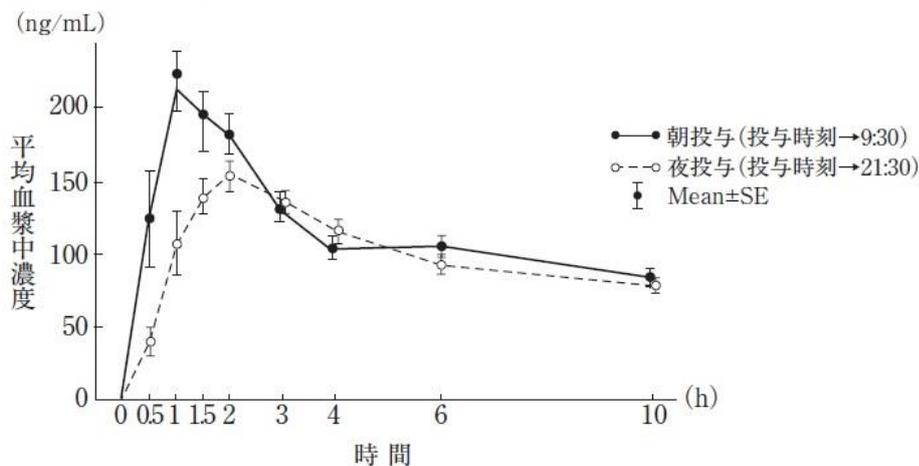
ヒトにジアゼパム 10mg を単回経口投与した時、投与後 1 時間に最高血中濃度に達し、その濃度は 0.18~0.22 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、血中濃度は投与後 6 時間以内に減少しつつ、0.04~0.05 $\mu\text{g/mL}$ で定常状態に達し、12~24 時間持続した。血中濃度が安定した以降の消失半減期は 27~28 時間であった²⁷⁾。(測定法: ^3H で標識したジアゼパムの放射能測定)

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²⁸⁾。(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)

- ③<外国人データ>

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

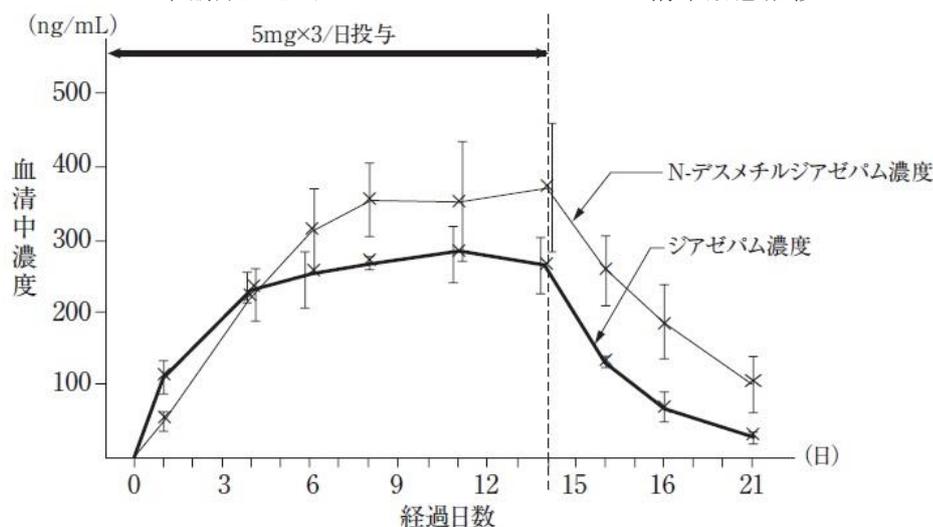
報告文献	例数	年齢	投与量	最高血中濃度 到達時間(分)	最高血中濃度 (ng/mL)
29)	33	15-82	10mg	60	221-440(血漿)
30)	16	21-57	10mg	60	300-400(血清)

- 2) 連続投与

<外国人データ>

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³¹⁾。

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



(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³²⁾。
- 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²⁶⁾。

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

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

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* $\times 10^{-3}$ (hr ⁻¹)
29)	海外	10mg (単回)	健康成人	血漿	2	21.5	32.2
28)	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
27)	海外	10mg (単回)	健康成人	全血		27-28	24.8-25.7
31)	海外	15mg/日 (反復)14日間	健康成人	血清	3	54	12.8
33)	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

(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	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)
29)	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
34)	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
35)	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

(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) 経口投与におけるバイオアベイラビリティは約 75%²⁹⁾

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³⁶⁾。

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

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

1) <外国人データ>

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³⁷⁾。

2) 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³⁸⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<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³⁹⁾。

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⁴⁰⁾。
 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($\mu\text{g}/\text{g}\pm\text{S.E.}$)			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 \pm 0.37	4.28 \pm 0.14		5.17	1.83	
5分	3.06 \pm 0.12	3.64 \pm 0.15	6.28 \pm 0.30	3.40	2.75	9.81
30分	0.74 \pm 0.09	1.01 \pm 0.02	1.13 \pm 0.06	7.40	3.60	4.03
1時間	0.13 \pm 0.007	0.42 \pm 0.02	0.45 \pm 0.02	2.60	4.66	2.81
3時間	<0.01	0.23 \pm 0.01	0.13 \pm 0.02	—	5.75	3.25
5時間	<0.01	0.08 \pm 0.01	0.08 \pm 0.008	—	>8	4.00
10時間	<0.01	<0.01	0.01 \pm 0.002	—	—	—
20時間	<0.01	—	0.01 \pm 0.002	—	—	—

(2) 血液—胎盤関門通過性

<外国人データ>

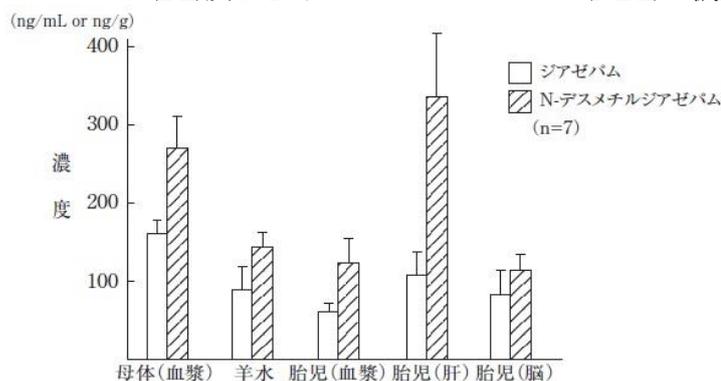
- 1) 妊娠 27 週目より産褥子痛となった妊婦に、ジアゼパム (15mg/日) を反復投与 (経口及び静注) した場合の、胎児 (31 週、910g) の組織内ジアゼパム(DZ)及び N-デスマチルジアゼパム(NDZ)濃度を測定した結果を以下に示す。ジアゼパムの各組織内濃度は 80ng/g を超えることはなかった。N-デスマチルジアゼパムの組織内濃度は 78-284ng/g であり、特に心臓と肺に蓄積が認められた⁴¹⁾。

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

- 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、胎児肝臓においての NDZ の値は、母体血漿中濃度を上回る値であった⁴²⁾。

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-デスマチルジアゼパム(NDZ)の濃度



(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⁴³⁾。

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

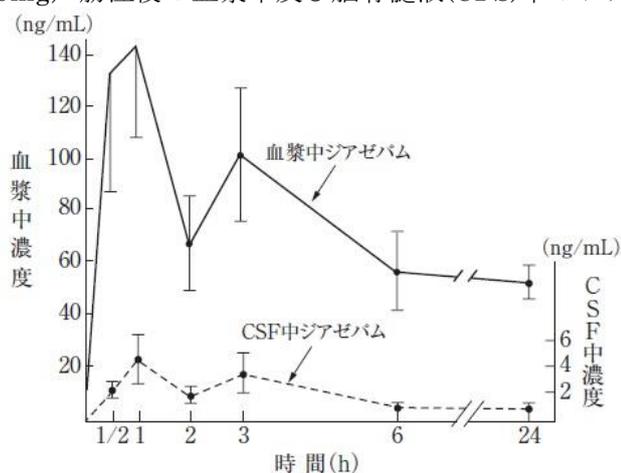
分娩後の経過時間	4日目(総DZ : 130mg)		6日目(総DZ : 190mg)	
薬剤	DZ	NDZ	DZ	NDZ
母親の血漿中濃度(ng/mL±S.E.)	491±56	340±59	601±22	483±32
母乳中濃度 (ng/mL±S.E.)	51±2	28±4	78±18	52±8
子供の血漿中濃度(ng/mL±S.E.)	172±5	243±8	74±10	31±6

(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⁴⁴⁾。

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

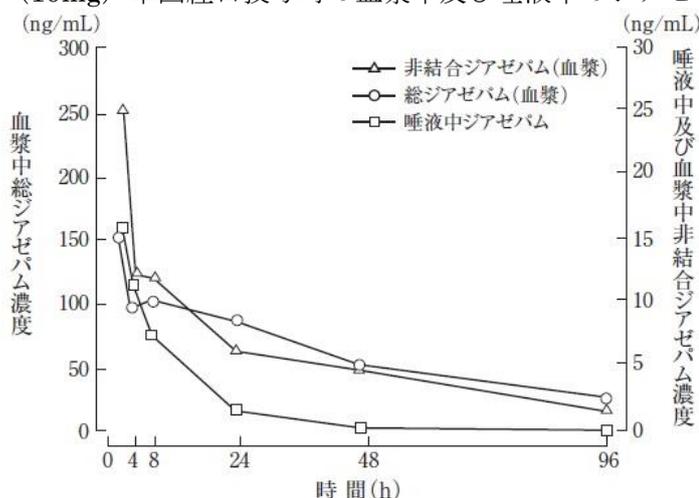
投与後の経過時間(時間)	0.5	1	2	3	6	24
CSF中濃度/血漿中濃度(%)	2	3	3	3	2	2

(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>⁴⁵⁾

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) 46)

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

(6) 血漿蛋白結合率

<外国人データ>

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*) 45)、97.8±1.0% (健康成人) 29)

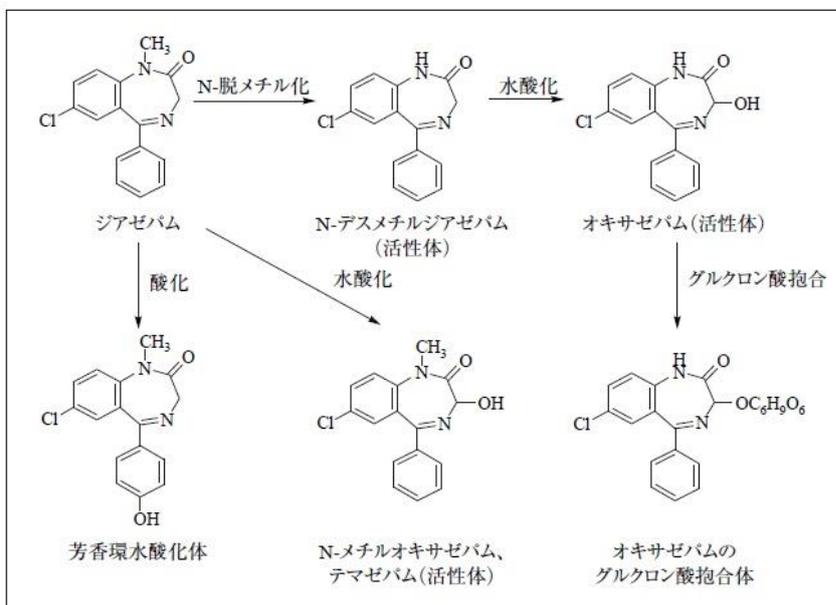
6. 代謝

(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⁴⁷⁾。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^{48,49)}。

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⁵⁰⁾。

ジアゼパムの代謝経路⁴⁷⁾



(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⁵¹⁾。

(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⁵²⁾。
- 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⁵²⁾。
- 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⁵²⁾。

<外国人データ>

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

7. 排泄

1) 排泄部位および経路：尿、糞便⁴⁶⁾

2) 排泄率

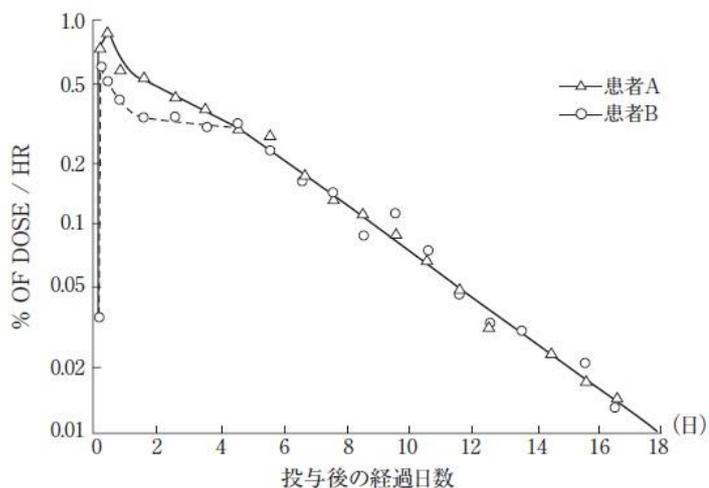
³H で標識したジアゼパム 10mg をヒトに経口投与したとき、尿中総排泄率は 71%であった。

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、デスメチルジアゼパム及びオキサゼパムが排泄された^{46,47,50,54,55)}。

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⁴⁶⁾。

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

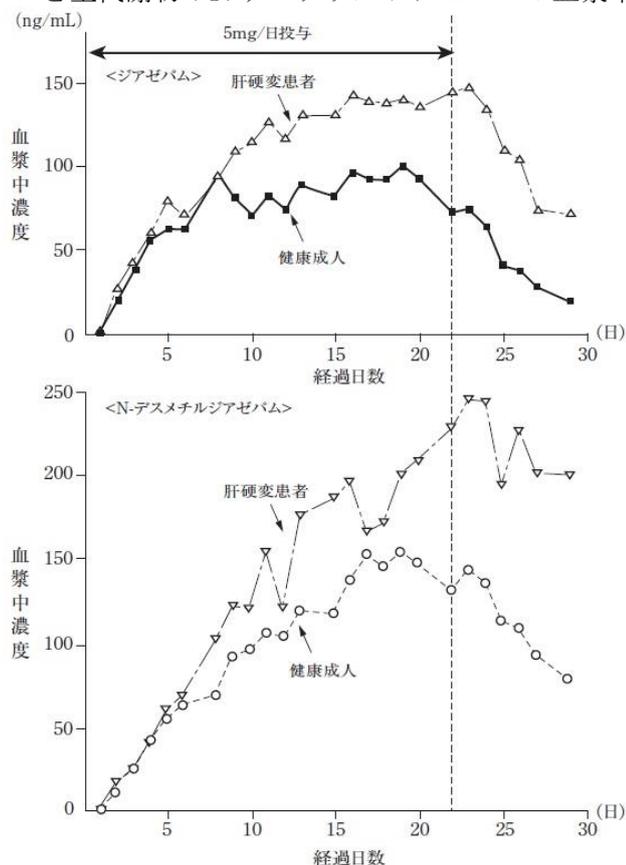
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

<外国人データ>

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³³⁾。

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



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 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⁵⁶⁾。

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 ニルマトレルビル・リトナビル（販売名：パキロビッドバック）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

設定されていない

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

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。

(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^{57,58)}。

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 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⁵⁹⁾、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⁶⁰⁾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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

(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

9.3 肝機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

(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^{29,33,61)}。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

乳児、幼児において作用が強くあらわれる。

(解説)

9.7 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、中枢抑制が遅延することがある。

(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 コビシ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 ホスアンプルナビル等	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 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。

(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

	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

◆副作用頻度一覧表等

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を実施していない。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)		

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。

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で対照群と比較して有意に小さく、発育抑制の傾向がみられた。全実験を通しジアゼパムによる胎仔の外形、内臓、骨格に対する催奇形作用はみられなかった。離乳期までの哺育率、仔の体重増加、一般症状の観察、離乳期における外形、内臓および骨格観察でも異常はみられなかった。

従って、本実験条件下ではジアゼパムには催奇形作用はないと考えられる⁶²⁾。

(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（ホリゾン錠 2mg、ホリゾン錠 5mg、ホリゾン散 1%）
 : 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

ホリゾン錠 2mg・3mg：3年
 ホリゾン散 1%：5年

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：ホリゾン注射液 10mg、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

ホリゾン錠 2mg

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
ホリゾン錠2mg	1964年8月10日	13900AZY00363	1965年11月1日	1964年11月10日
製造販売承認承継	2012年10月1日		〃	2012年10月1日

ホリゾン錠 5mg

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
ホリゾン錠5mg	1964年8月10日	13900AZY00364	1965年11月1日	1964年11月10日
製造販売承認承継	2012年10月1日		〃	2012年10月1日

ホリゾン散 1%

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
旧販売名 ホリゾン散	1964年9月11日	(39A) 第4664号	1965年11月1日	1964年11月10日
販売名変更 ホリゾン散1%	2005年9月14日	21700AMX00004	2005年12月16日	
製造販売承認承継	2012年10月1日		〃	2012年10月1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

[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＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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>《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＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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>《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</p>

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

《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

現行の「用法及び用量」「効能又は効果」となる。

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：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. 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」の項参照

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

厚生労働省告示第107号（平成18年（2006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。

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
ホリゾン錠2mg	1124017F2151	1124017F2151	100438002	611170373
ホリゾン錠5mg	1124017F4162	1124017F4162	100455702	611170374
ホリゾン散1%	1124017B1145	1124017B1145	100425002	620003177

14. 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 [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) 市丸 精一 他：医学のあゆみ 1970 ; 73 (2) : 92-104
- 6) 福田 市蔵 他：最新医学 1971 ; 26 (8) : 1564-1567
- 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) Mehan, A. O. et al. : Psychopharmacology, 2002 ; 159 (2) : 188-195 [HR2020025]

- 18) Peričić, 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) Bowden, C. L. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1982 ; 2(2) : 110-114 [HR0820156]
- 25) Dasberg, H. H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1974 ; 15 : 473-483 [HR0740017]
- 26) Goodman Gilmans. Pharmacol. Bas. Therap. 9th. ed. 1996 ; Chapter 18 : 399-430
- 27) De Silva, J. A. F. et al. : J. Pharm. Sci., 1966 ; 55 (7) : 692-702 [HR0660003]
- 28) 渡部 博和 他 : 臨床薬理 1979 ; 10 (4) : 605-606 [HR0790025]
- 29) Klotz, U. et al. : J. Clin. Invest. 1975 ; 55 : 347-359 [HR0750003]
- 30) Arnold, E. : Acta Pharmacol. Toxicol. 1975 ; 36, 335-352
- 31) Hillestad, L. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1974 ; 16 : 485-489
- 32) 西川 隆 他 : 臨床病理 1991 ; 39 : 207 [HR0910068]
- 33) Ochs, H. R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1983 ; 33 (4) : 471-476 [HR0830134]
- 34) Andreasen, P. B. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1976 ; 10 : 115-120 [HR0760003]
- 35) Klotz, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1976 ; 10 : 121-126 [HR0760010]
- 36) Divoll, M. et al. : Anesth. Analg. 1983 ; 62 : 1-8 [HR0830171]
- 37) Hayes, S. L. et al. : N. Engl. J. Med. 1977 ; 296 (4) : 186-189 [HR-00258]
- 38) 中野 重行 他 : 臨床薬理 1980 ; 11 (4) : 369-370 [HR0800032]
- 39) Greenblatt, D. J. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989 ; 250(1) : 134-140 [HR0890244]
- 40) 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
- 41) Mandelli, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1975 ; 17 : 564-572 [HR0750030]
- 42) Kanto, J. H. : Drugs 1982 ; 23 : 354-380 [HR0820029]
- 43) Erkkola, R. et al. : Lancet 1972 ; 299 (7762) : 1235-1236 [HR0720006]
- 44) Kanto, J. et al. : Acta Pharmacologica et Toxicologica 1975 ; 36 : 328-334
- 45) Hallstrom, C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1980 ; 9 : 333-339 [HR0800071]
- 46) Schwartz, M. A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1965 ; 149(3) : 423-435 [HR0650005]
- 47) Mandelli, M. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1978 ; 3 : 72-91 [HR0780026]
- 48) 加藤 隆一 他 : 薬物代謝学, 第2版 2000 : 174-175, 東京化学同人
- 49) 山本 郁男 : 薬物代謝学辞典 1996 : 22-23, 廣川書店
- 50) Hvidberg, E. F. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1976 ; 1 : 161-188 [HR0760001]
- 51) Ono, S. et al. : Xenobiotica. 1996 ; 26(11) : 1155-1166 [HR0960184]
- 52) Drayer, D. E. : Clin. Pharmacokinet. 1976 ; 1 : 426-443 [HR0760024]
- 53) Van Der Kleijn, E. et al. : Acta Pharmacol. Toxicol. 1971 ; 29(3) : 109-127
- 54) 島田英世 他 : 薬物の体内動態と薬物療法 2刷, 1996 ; 39-43
- 55) Zingales, I. A. : J. Chromatogr., 1973 ; 75 : 55-78 [HR0730018]
- 56) Reid, W. H. et al. : Int. Pharmacopsychiatry, 11 1976 : 163-174 [HR0760016]
- 57) Rosenbaum, A. H. et al. : Lancet 1979 ; 314 (8148) : 900 [HR0790016]
- 58) Walters, A. et al. : New Zealand Med. J. 1977 ; 86 : 473-475 [HR0770034]
- 59) Mikatti, N. E. : Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 1981 ; 63 : 429-431 [HR0810095]
- 60) 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
- 61) Klotz, U. et al. : J. Clin. Pharmacol. Ther. 1977 ; 21(4) : 430-436 [HR0770035]
- 62) 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
- 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

米国における効能又は効果

(VALIUM- diazepam tablet : Roche Laboratories Inc.2019年11月)

INDICATIONS

Valium 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, Valium may be useful in the symptomatic relief of acute agitation, tremor, impending or acute delirium tremens and hallucinosis.

Valium 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, and stiff-man syndrome.

Oral Valium may be used adjunctively in convulsive disorders, although it has not proved useful as the sole therapy.

The effectiveness of Valium in long-term use, that is, more than 4 months, has not been assessed by systematic clinical studies. The physician should periodically reassess the usefulness of the drug for the individual patient.

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。

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）

(VALIUM- diazepam tablet : Roche Laboratories Inc.2019年11月)

Pregnancy

An increased risk of congenital malformations and other developmental abnormalities associated with the use of benzodiazepine drugs during pregnancy has been suggested. There may also be non-teratogenic risks associated with the use of benzodiazepines during pregnancy. There have been reports of neonatal flaccidity, respiratory and feeding difficulties, and hypothermia in children born to mothers who have been receiving benzodiazepines late in pregnancy. In addition, children born to mothers receiving benzodiazepines on a regular basis late in pregnancy may be at some risk of experiencing withdrawal symptoms during the postnatal period.

Diazepam has been shown to be teratogenic in mice and hamsters when given orally at daily doses of 100 mg/kg or greater (approximately eight times the maximum recommended human dose [MRHD=1 mg/kg/day] or greater on a mg/m basis). Cleft palate and encephalopathy are the most common and consistently reported malformations produced in these species by administration of high, maternally toxic doses of diazepam during organogenesis. Rodent studies have indicated that prenatal exposure to diazepam doses similar to those used clinically can produce long-term changes in cellular immune responses, brain neurochemistry, and behavior.

In general, the use of diazepam in women of childbearing potential, and more specifically during known pregnancy, should be considered only when the clinical situation warrants the risk to the fetus. The possibility that a woman of childbearing potential may be pregnant at the time of institution of therapy should be considered. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Patients should also be advised that if they become pregnant during therapy or intend to become pregnant they should communicate with their physician about the desirability of discontinuing the drug.

Labor and Delivery

Special care must be taken when Valium is used during labor and delivery, as high single doses may produce irregularities in the fetal heart rate and hypotonia, poor sucking, hypothermia, and moderate respiratory depression in the neonates. With newborn infants it must be remembered that the enzyme system involved in the breakdown of the drug is not yet fully developed (especially in premature infants).

Nursing Mothers

Diazepam passes into breast milk. Breastfeeding is therefore not recommended in patients receiving Valium.

Pregnancy

Category D

(see **WARNINGS: Pregnancy**).

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

乳児、幼児において作用が強くあらわれる。

FDA（米国添付文書の記載）

(VALIUM- diazepam tablet : Roche Laboratories Inc.2019年11月)

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 6 months have not been established.

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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するQ&A について（その3）」（令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

(1) 粉碎

個別に照会すること。

照会先は表紙の問い合わせ窓口を参照。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

[簡易懸濁法における崩壊懸濁試験およびチューブ通過性試験]

試験製剤

ホリゾン錠 2mg（裸錠） 1錠

ホリゾン錠 5mg（裸錠） 1錠

試験器材

注射筒：経腸栄養注入セット「ジェイフィード注入器」20mL（株）ジェイ・エム・エス

チューブ：食道経由経腸栄養用チューブ「ジェイフィード栄養カテーテル」外径 8Fr（外径：2.7mm）（株）ジェイ・エム・エス

試験方法

①崩壊懸濁試験

1. 注射筒の押し子を抜き取り、注射筒内に各試験製剤を1個入れて押し子を戻した。
2. 55℃の水 20mLを吸い取り、筒先の蓋をして横向きで5分間自然放置した。
3. 注射筒を手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。
4. 3.の時点で崩壊しない場合、さらに5分放置後（計10分放置）、3.の操作を行った。

②チューブ通過性試験

1. ①で得られた懸濁液を経管チューブの注入端より約2mL/秒で20mLを約10秒かけて注入した。尚、チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から2/3を水平にし、注入端を30cmの高さにセットした。
2. 薬液を注入後、同じ注射筒で適量の水を吸い取ってチューブ内を洗った。
3. チューブ内に残存物がない場合、通過と判定した。

試験結果

ホリゾン錠2mg・5mgについて崩壊懸濁試験およびチューブ通過性試験を行った。その結果、ホリゾン錠2mg・5mgともに5分の時点で錠剤は崩壊・懸濁し、8Frチューブを通過した。

	①崩壊懸濁試験	②チューブ通過性試験
ホリゾン錠 2mg	5分の時点で崩壊・懸濁した	8Frチューブを通過した
ホリゾン錠 5mg	5分の時点で崩壊・懸濁した	8Frチューブを通過した

参考文献

藤島一郎，倉田なおみ：内服薬経管投与ハンドブックー簡易懸濁法可能医薬品一覧ー，第3版．じほう，2015，41-54.

丸石製薬株式会社 社内資料：簡易懸濁法における崩壊懸濁試験およびチューブ通過性試験（ホリゾン錠 2mg・5mg）

2. 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									
プロバリオン (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] オキサゾリン系製剤									
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] ピラズロン・尿素化合物（カフェイン配合を含む）									
セデスG (ピラズロン系解熱鎮 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 (フェンジゾ酸ペルフ エナジン)	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 (マレイン酸レボメブ 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] パパバリン系製剤									
日局塩酸パパバリン (10%) (塩酸パパバリン)		[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		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%アブレンゾン散 「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 (±)、葉包紙微湿潤、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		外 観			4日後よりわずかに塊 (±)、葉包紙微湿潤、10日 後より塊・湿潤(+)
＜222 鎮咳剤＞ [3] デキストロメトर्फエン製剤									
メジコン散 (臭化水素酸デキスト ロメトर्फエン)	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									
ピオフィェルミン (ラクトミン(1))	ピオフィェル 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		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 (タカチアスターゼ・ 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
アドソルピン (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
			単味	2.3 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(+)
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日後より塊(+)、14日後 より変色(+) 変色：14日後 微桃色
			単味	2.3 g	/	外 観			
＜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									
ピタシミン散 (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			
＜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			
＜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									
調剤用パンビタン末 (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			
＜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			
＜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									
アレルギン散 (マレイン酸クロルフ ェニラミン)	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

※製造販売承認承継時（2012年10月）に入手した情報であり、配合薬品の販売名は試験当時の名称を記載している（販売名変更や販売中止になっていることがある）。

