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

抗てんかん剤

日本薬局方 クロナゼパム錠

ランドセン錠 0.5mg

ラシドセジ錠1mg

ランドセン錠2mg

日本薬局方 クロナゼパム細粒

ランドセツ細粒0.1%

ランドセジ細粒0.5%

Landsen

剤 形	素錠、細粒剤		
製剤の規制区分	向精神薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	ランドセン錠 0.5mg: 1 錠中クロナゼパム 0.5mg ランドセン錠 1mg: 1 錠中クロナゼパム 1mg ランドセン錠 2mg: 1 錠中クロナゼパム 2mg ランドセン細粒 0.1%: 1g 中クロナゼパム 1mg ランドセン細粒 0.5%: 1g 中クロナゼパム 5mg		
一 般 名	和名:クロナゼパム 洋名:Clonazepam		
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日:2008年3月7日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2008年6月20日(販売名変更による) 発売年月日:1981年1月12日(錠0.5mg/錠2mg/細粒0.1%/細粒0.5%) 1981年9月1日(錠1mg)		
開発・製造販売 (輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:大日本住友製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】https://ds-pharma.jp/		

本IFは2019年6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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。

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 版, 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があり、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

Ι.	概要に関する項目	1
	開発の経緯	
Ι.	名称に関する項目	2
2.	販売名	. 2
4.	構造式又は示性式	. 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	3
2. 3.	物理化学的性質	. 4 . 4
IV.	製剤に関する項目・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
2.	剤 形	. 5
	製剤の各種条件下における安定性	. 7
7. 8.	溶出性	. 8 . 8
10. 11.	製剤中の有効成分の定量法 力価	. 8 . 8
13.	混入する可能性のある夾雑物注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 その他	. 8
	治療に関する項目	
2.	効能又は効果 用法及び用量 臨床成績	10
VI.	薬効薬理に関する項目	12
	薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 薬理作用	
WI.	薬物動態に関する項目	13
	血中濃度の推移・測定法	

	吸収	
	分布	
	代謝	
	排泄	
7.	トランスポーターに関する情報	
8.	透析等による除去率	. 15
WII.	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	
2.	禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	
5.	慎重投与内容とその理由	
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	
7.	相互作用	
	副作用	
	高齢者への投与	
	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	
	小児等への投与	
	臨床検査結果に及ぼす影響	
	過量投与	
	適用上の注意	
	その他の注意	
16.	その他	. 21
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
Χ.	管理的事項に関する項目	23
	規制区分	
	有効期間又は使用期限	
	<u> 貯法・保存条件</u>	
	薬剤取扱い上の注意点	
	承認条件等	
	包装	
	容器の材質	
	同一成分・同効薬・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
	国際誕生年月日・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
	製造販売承認年月日及び承認番号	
	薬価基準収載年月日	
	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 再審査期間	
	丹番宜期间	
	技業期间制限	
	谷惶コート	
XI .	文献	26
1.	引用文献	. 26

2.	その他の参考文献 2	6
IIX	参考資料2	7
	主な外国での発売状況	
ШX	備考30)
そ	の他の関連資料3	0

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クロナゼパムは F.Hoffmann-La Roche 社で合成された一連のベンゾジアゼピン系誘導体である。1969 年に Gastaut が健康人及び各種てんかんに使用し、効果及び安全性の上で良好な薬剤であることを報告した。 住友化学工業株式会社は 1967 年ベンゾジアゼピン誘導体の工業的製法の開発に成功し、全世界的な特許権を確立すると同時にスクリーニング研究を実施した結果、クロナゼパムの抗けいれん作用を見出し、1974 年国内で開発を開始した。

1975年に住友化学工業株式会社と日本ロシュ株式会社は共同開発に合意、1977年に2社共同で錠0.5、錠2、細粒0.1、細粒0.5の製造承認申請を行い、1980年に製造承認された。錠1は1980年に承認申請し、追加剤形として1981年に製造承認・許可された。

なお、2004 年 6 月 2 日付薬食発第 0602009 号「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づいて、2008 年に「名称変更に関わる代替新規申請」を実施し、それぞれの販売名を錠 0.5 mg、錠 1 mg、錠 2 mg、細粒 0.1%、細粒 0.5%に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)小型(運動)発作、精神運動発作、自律神経発作の改善効果が認められている。(「**V-3-(2)臨床効果**」 の項参照)
- (2)重大な副作用として依存性、呼吸抑制、睡眠中の多呼吸発作、刺激興奮、錯乱等、肝機能障害、黄疸があらわれることが認められている。(「**W-8-(2)重大な副作用と初期症状**」の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ランドセン錠 0.5 mg /錠 1 mg /錠 2 mg ランドセン細粒 0.1%/細粒 0.5%

(2)洋名

Landsen

(3) 名称の由来

てんかんは小児に多いことから、学童のランドセルをイメージして命名。

- 2. 一般名
 - (1)和名(命名法)

クロナゼパム (JAN)

(2)洋名(命名法)

Clonazepam (INN, USP, EP)

(3) ステム

-azepam:ジアゼパム系の薬剤

3. 構造式又は示性式

$$O_2N$$
 N
 O_1
 O_2
 O_3
 O_4
 O_5
 O_5
 O_7
 O_7

4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₅H₁₀ClN₃O₃

分子量:315.71

5. 化学名(命名法)

5-(2-Chlorophenyl) -7-nitro-1,3-dihydro -2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: CZP 記号番号: ID-691

7. CAS登録番号

1622-61-3

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~淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって徐々に着色する。

(2)溶解性

無水酢酸又はアセトンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性なし。(相対湿度 86%及び 75%に調整した密封容器に 25 $^{\circ}$ で 30 日間保存した場合、重量増加 は認められなかった。)

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

融点(分解点):約240℃

(5)酸塩基解離定数

pKa₁=1.61、pKa₂=10.35 (Albert の方法)

(6)分配係数

水相の pH	P	log P
1.0	37.56	1.57
2.0	158.59	2.20
3.0	208.25	2.32
5.0	242.02	2.38
7.0	304.23	2.48
9.0	239.98	2.38

P= [1-オクタノール中濃度] / [水中濃度]

(7) その他の主な示性値

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目:性状、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、融点、薄層クロマトグラフィー、 定量、乾燥減量

	保存条件	保 存 形 態	保存期間	試 験 結 果
	室温	かっ色透明ガラスびん (密栓)	24 ヵ月	変化を認めず安定であった。
温	40℃	・かっ色透明ガラスびん(密栓)	6ヵ月	変化を認めず安定であった。
度	50°C	かつ色透明カノへいん (名任)	3 ヵ月	変化を認めず安定であった。
湿度	40°C ⋅ 75%RH	かっ色透明ガラスびん (開栓)	3 ヵ月	変化を認めず安定であった。
	蛍光灯 約 1,000lx (連続照射)	無色透明ガラス製ペトリ皿 (ふた付)	30 日	白色の結晶性粉末が10日で淡 黄色に変化し、薄層クロマトグ ラフィーにおいてごくわずかに 1種の分解物を認めた。 その他の試験項目において変化 を認めなかった。
		かっ色透明ガラスびん(密栓)	3ヵ月	変化を認めず安定であった。
光	直射日光	無色透明ガラス製ペトリ皿 (ふた付)	16 時間	白色の結晶性粉末が2時間で淡 黄かっ色となり、薄層クロマト グラフィーにおいてごくわずか に1種の分解物のスポットを認 めた。8、16時間で黄かっ色に 変化し、薄層クロマトグラフィ ーにおいてごくわずかに2種の 分解物のスポットを認めた。 その他の試験項目において変化 を認めなかった。
		かっ色透明ガラスびん (密栓)		変化を認めず安定であった。

3. 有効成分の確認試験法

日局「クロナゼパム」による。

4. 有効成分の定量法

日局「クロナゼパム」による。

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	色・剤形	外 形	直径	厚さ	平均重量
ランドセン 錠 0.5mg	白色の素錠	DS 0.5	約 8mm	約 2.3mm	約 150mg
ランドセン 錠 1mg	白色の割線入り素錠	DS 1 ====	約 8mm	約 2.3mm	約 150mg
ランドセン 錠 2mg	うすいだいだい色の 割線入り素錠	DS 2	約 8mm	約 2.3mm	約 150mg
ランドセン 細粒 0.1%	白色の細粒	_	_	_	_
ランドセン 細粒 0.5%	うすいだいだい色の 細粒	_	_	_	_

(2)製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ランドセン錠 0.5mg: DS011 ランドセン錠 1mg : DS012 ランドセン錠 2mg : DS013

(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

ランドセン錠 0.5 mg: 1 錠中クロナゼパム 0.5 mg を含有する。 ランドセン錠 1 mg: 1 錠中クロナゼパム 1 mg を含有する。 ランドセン錠 2 mg: 1 錠中クロナゼパム 2 mg を含有する。 ランドセン細粒 0.1%: 1 g 中クロナゼパム 1 mg を含有する。 ランドセン細粒 0.5%: 1 g 中クロナゼパム 5 mg を含有する。

(2)添加物

販 売 名	添加物
ランドセン錠 0.5mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム
ランドセン錠 1mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム
ランドセン錠 2mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、黄色五号アルミニウムレーキ、タル ク、ステアリン酸マグネシウム
ランドセン細粒 0.1%	乳糖水和物、トウモロコシデンプン
ランドセン細粒 0.5%	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、黄色五号アルミニウムレーキ

(3) その他

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

ランドセン錠 0.5mg

長期保存試験の試験項目:性状、含量、溶出性 苛酷試験の試験項目:性状、含量、確認試験

田中4次2000000000000000000000000000000000000						
試験	区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験		25°C、60%RH	ポリエチレン瓶	36 ヵ月	変化なし	
区别体	1十八次	23 C, 60 % KH	両面アルミシート	30 ガ月	変化なし	
	温度	40℃	褐色透明ガラス瓶(密栓)	6ヵ月	変化なし	
	(血)支	50℃		3 ヵ月	2ヵ月で分解物を認めた	
	湿度	40℃、75%RH	褐色透明ガラス瓶(開栓)	3 ヵ月	3ヵ月で分解物を認めた	
	业 及	40 C \ /5 % KH	両面アルミ箔ラミネート SP 包装		変化なし	
苛酷 試験		室内散乱光 (最高 3500lx)	無色透明ガラス製ペトリ皿	20 🗆	・表面が 10 日で微黄色、 30 日で淡黄色に変化	
	光	蛍光灯 (1000lx)	30 日	・10日で分解物を認めた		
		室内散乱光 (最高 3500lx)	両面アルミ箔ラミネート SP 包装	6 カ月	変化なし	

ランドセン錠 1mg

長期保存試験の試験項目:性状、含量、溶出性 苛酷試験の試験項目:性状、含量、確認試験

試験	区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25°C 600/ PH	ポリエチレン瓶	36 ヵ月	変化なし
区别体	1十八次	25℃、60%RH	SP シート	30 ガ月	変化なし
	温度	50°C	褐色透明ガラス瓶(密栓)	3 ヵ月	変化なし
	湿度	40°C、75%RH	褐色透明ガラス瓶 (開栓)	3 ヵ月	変化なし
			両面アルミ箔ラミネート分包		変化なし
試験		室内散光	無色透明ガラス製ペトリ皿		・表面が 10 日で微黄色、
H 1001	光	光	一 一 一 一 一 一 一 一 一 一 一 一 一 一 一 一 一 一 一	30 日	30 日で淡黄色に変化 ・10 日で分解物を認めた
		室内散光	両面アルミ箔ラミネート分包	3 ヵ月	変化なし

ランドセン錠 2mg

長期保存試験の試験項目:性状、含量、溶出性 苛酷試験の試験項目:性状、含量、確認試験

試験	試験区分 保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25°C 600/ DII	ポリエチレン瓶	36ヵ月	変化なし
文别体	1十 武 初央	25℃、60%RH	両面アルミシート	30 ガ月	変化なし
	温度	40℃	褐色透明ガラス瓶(密栓)	6ヵ月	変化なし
	 但及	50°C	何巴透明ルノヘ脳(名性)	3 ヵ月	変化なし
	温曲	且度 40℃、75%RH	褐色透明ガラス瓶 (開栓)	3 ヵ月	変化なし
			両面アルミ箔ラミネート SP 包装		変化なし
苛酷 試験	光	室内散乱光 (最高 3500lx)	無色透明ガラス製ペトリ皿	20 🗆	・表面が 10 日で微黄色、 30 日で淡黄色に変化
		光 蛍光灯 (ふた付) (1000lx)	30 日	・10日で分解物を認めた	
		室内散乱光 (最高 3500lx)	両面アルミ箔ラミネート SP 包装	6 カ月	変化なし

ランドセン細粒 0.1%、細粒 0.5%

長期保存試験の試験項目:性状、含量、溶出性 苛酷試験の試験項目:性状、含量、確認試験

田中级公司(0)						
試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験		25℃、60%RH	ガラス瓶	36 ヵ月	変化なし	
	温度	40℃	褐色透明ガラス瓶(密栓)	6ヵ月	変化なし	
	価度	50℃		3 ヵ月	変化なし	
苛酷試験	湿度	40℃、75%RH	褐色透明ガラス瓶(開栓)	3 ヵ月	細粒 0.1%: 2ヵ月で分解物を認めた 細粒 0.5%:変化なし	
	光	室内散乱光 (最高 3500lx)	無色透明ガラス製ペトリ皿	20 🗆	・表面が 10 日で微黄色、 20 日で淡黄色に変化	
		蛍光灯 (1000lx)	(ふた付)	30 日	・10日で分解物を認めた	

無包装状態の安定性

ランドセン錠 0.5mg、錠 1mg、錠 2mg

試験項目:含量、性状、硬度(温度、湿度のみ)、崩壊性

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
温度	40℃ 褐色ガラス容器(密格		6ヵ月	変化なし
湿度	25℃、75%RH	C、75%RH 褐色ガラス容器(開栓)		変化なし
光	1000lx	シャーレ(気密)	1ヵ月	着色変化 (淡黄色に変色)

5. 調製法及び溶解後の安定性

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

ランドセン細粒 0.1%:

(1)配合変化試験 11)

[試験内容]

- •最良条件;5℃ RH52%、中間条件;25℃ RH75%、最悪条件;30℃ RH92%(RH:相対湿度)
- ●混合品を白色パラフィン紙に包み、デシケーター内で外観変化を2週間経時的に観察。

〔配合薬剤(クロナゼパム細粒 0.1%1g に対する配合量)〕

SM 散(1000mg)、シナール(700mg)、フェニトイン 10% (1000mg)、ダイアモックス (300mg)、テグレトール (400mg)、ラクトース (300mg)

[結果]

いずれの条件下でも、ランドセン細粒 0.1%との配合変化によるものと考えられる変化は認められなかった。

※商品名は論文発表当時の名称とした。

(2)配合変化試験 2

[試験内容]

- •最良条件:5℃ RH52%、中間条件:20℃ RH75%、最悪条件:30℃ RH92%(RH:相対湿度)
- ●混合品を瓶に入れ、デシケーター内で外観変化を2週間経時的に観察。

〔配合薬剤(ランドセン細粒 0.1%に対する配合比率)〕

アスピリン(0.75)、アビリット細粒 10%(0.25)、アルサルミン顆粒(0.60)、ウルソ顆粒(0.50)、SM 散(0.65)、ガストロピロール(0.33)、カルニタン顆粒(0.83)、乾燥水酸化アルミニウムゲル(0.50)、グルミン顆粒(0.33)、ゲファニール細粒(0.50)、重質酸化マグネシウム(0.67)、ストミラーゼ顆粒(0.15)、セデス G 末 (0.67)、炭酸水素ナトリウム(1.00)、バルピン細粒(0.13)、パンビタン末(0.33)、ビオタミン 10 倍散(0.17)、ビオフェルミン(1.50)、ビタミン 10 6 散(0.17)、ビタシミン散(6.67)、フラニン散(0.50)、ベリチーム顆粒(0.50)、ポンタール散(0.50)、ミグレニン "第一" (0.50)、メサフィリン末(0.83)、ユベラ顆粒(0.25)、ロバキシン(0.42)

[結果]

いずれの条件下でも、ランドセン細粒 0.1% との配合変化によるものと考えられる変化は認められなかった。

※商品名は試験当時の名称とした。

7. 溶出性

ランドセン錠 0.5mg、錠 1mg、錠 2mg 日局「クロナゼパム錠」に適合する。 ランドセン細粒 0.1%、細粒 0.5% 局外規「クロナゼパム細粒」に適合する。

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

日局「クロナゼパム錠」及び「クロナゼパム細粒」による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「クロナゼパム錠」及び「クロナゼパム細粒」による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

ベンゾフェノン体 (2-amino-2'-chloro-5-nitrobenzophenone) カルボスチル体 (3-amino-4-(2-chlorophenyl)-6-nitrocarbostyril)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

■効能·効果

小型(運動)発作〔ミオクロニー発作、失立(無動)発作、点頭てんかん(幼児けい縮発作、BNS けいれん等)〕

精神運動発作

自律神経発作

2. 用法及び用量

■用法・用量

通常成人、小児は、初回量クロナゼパムとして、1 日 $0.5\sim1mg$ を $1\sim3$ 回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして 1 日 $2\sim6mg$ を $1\sim3$ 回に分けて経口投与する。

乳、幼児は、初回量クロナゼパムとして、1日体重 1 kg あたり 0.025 mg を $1 \sim 3$ 回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして 1 日体重 1 kg あたり 0.1 mg を $1 \sim 3$ 回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

二重盲検比較試験 2,3)

小児科領域においては小児てんかんの中でも難治とされるミオクロニー・失立発作、Lennox 症候群を、また精神科領域では難治な精神運動発作を対象に、各々ニトラゼパムを対照薬として二重盲検試験(クロスオーバー法)で検討された。その結果、ランドセンはニトラゼパムと同程度の効果を示すことが確認されている。

2)宮坂松衛ほか:臨床精神医学,6:1267,1977 3)鈴木昌樹ほか:小児内科,10:322,1978

一般臨床試験

承認時までに実施された国内 35 施設、1,485 例において、有効率(有効以上)は 51.1%であった。 主な発作型別の有効率(有効以上)は次の通りであった。

発作型	有効率(%)
小型(運動)発作	45.2 (328/726)
精神運動発作	49.6 (66/133)
自律神経発作	75.0 (12/16)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

(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

該当資料なし

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)

使用成績調査

承認後6年間に調査された全症例1,734例中、承認を受けた効能・効果の疾患に使用されたのは938例であったが、このうち臨床成績を評価するにあたり臨床改善度を評価項目としている417例についてみると、承認を受けた効能・効果のいずれの疾患についても、承認時までの調査成績と同程度の効果が得られている。

また、当該期間中に収集した 1,734 例中、副作用の有無の記載がある 1,731 例での副作用発現率は 14.73% (255/1,731) で、承認時までの調査成績 48.35% (778/1,609) と比べ有意に低値であった。 (P<0.001、 χ^2 検定)

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

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化合物

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

クロナゼパムは主として脊髄、及び脊髄上位中枢神経各部位(視床の髄板内核群、扁桃核、海馬など)における synaptic recovery の抑制、synapse 前抑制の増強、dopamine ニューロンの receptor レベルの賦活化により、強力な抗けいれん効果ならびにけいれん波の波及の抑制作用を現わすと考えられる。

(2)薬効を裏付ける試験成績

- 1) 抗けいれん作用 ⁴⁶: 抗 pentetrazol けいれん作用(マウス、ラット)、抗 bemegride けいれん作用(マウス)、抗 bicuculline けいれん作用(マウス)、抗 strychnine けいれん作用(マウス)、抗 picrotoxin けいれん作用(マウス)並びに抗電撃けいれん作用(マウス)があり、特に抗 pentetrazol けいれん作用が著明である。
- 2) 脳波に対する作用 ^{4,7)}: 海馬及び扁桃核刺激による脳波後発射 (ラット、ネコ)、pentetrazol 誘発脳 波発作波 (ラット) 並びに penicillin 誘発けいれん波 (ネコ) に対し抑制作用を示す。
- 3) 静穏化作用 ⁸⁾: 情動過多行動を示す嗅球摘出ラット及び 6-hydroxy-dopamine 側脳室前処置ラットに 対する抑制作用が認められている。

(3)作用発現時間・持続時間

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

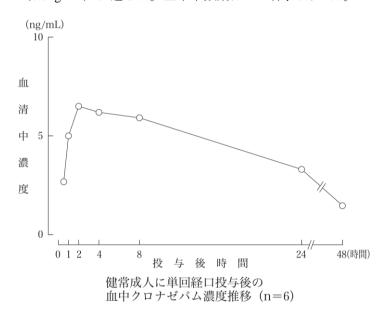
現時点では本剤の有効血中濃度は確立されていないが、海外では $13\sim90$ ng/mL との報告 9がある。 国内の報告 10においては、小児、成人の未治療の各種てんかん患者 93 例に本剤を投与し、クロナゼパムの血中濃度を測定した 57 例のうち、発作を完全に抑制した 45 例の血中濃度は $3\sim40$ ng/mL であった。

(2) 最高血中濃度到達時間

「Ⅷ-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健常成人にクロナゼパム 1mg を経口投与した場合、未変化体の血中濃度は投与後 2 時間で最高値 (6.5ng/mL) に達した。血中半減期は 27 時間であった。



また、欠神発作を示す小児てんかん患者 20 例の報告 $^{11)}$ では、クロナゼパムを 1 日平均 0.1 mg/kg を投与したときの血中濃度は $34.0 \sim 56.3 ng/mL$ で、発作抑制例と非抑制例で血中濃度に差を認めなかった。

(4) 中毒域

現時点では本剤の中毒症状を発現する血中濃度は確立されていないが、海外では副作用出現例で $40\sim 265$ ng/mL との報告 9 がある。

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

(3) バイオアベイラビリティ

(参考)

90% (ラット) 12)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

約95% (ヒト血清蛋白、in vitro、限界濾過法)

3. 吸収

吸収部位:小腸

4. 分布

(1)血液---脳関門通過性

(参考)

通過する。 (ラット¹²⁾、イヌ¹³⁾)

(2)血液—胎盤関門通過性

(参考)

胎盤関門を通過する。 (ラット) ¹⁴⁾

(3)乳汁への移行性

(参考)

移行する。(ラットに 3mg/kg 経口投与 1 時間後の乳汁中クロナゼパム濃度は 62ng/mL であった) 15)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

(参考)

 14 C-クロナゼパムを経口投与した場合、投与2時間後では肝臓、胃、腎臓に多く分布しており、大脳にも比較的多く(対血清中濃度比 $0.5\sim1.1$)分布している。(ラット) 12)

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

クロナゼパムは7位のニトロ基が還元され、7-アミノ体及び7-アセチルアミノ体に代謝される。

クロナゼパム

7-アミノ体

7-アセチルアミノ体

(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

クロナゼパムの代謝にはチトクローム P-450 が関与しているが、分子種は特定されていない。

(参考) KLONOPIN® TABLETS の米国添付文書に以下の記載がある。

クロナゼパムの酸化還元にはチトクローム P-450 (CYP3A を含む) が大きく関与している可能性がある。

(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

主代謝物の7-アミノ体の抗けいれん作用は未変化体に比べて弱い%。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「Ⅷ-6-(2)排泄率」の項参照

(2)排泄率

(外国人データ) 16)

¹⁴C-クロナゼパムを単回投与後4日までに糞中に10~30%、尿中に40~60%が排泄された。

(3)排泄速度

該当資料なし

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

Ⅲ. 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)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)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。〕
- (3)重症筋無力症の患者〔筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。〕

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)心障害のある患者「症状が悪化するおそれがある。]
- (2)肝障害、腎障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕
- (3)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (4)呼吸機能の低下している患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (6)衰弱患者〔副作用があらわれやすい。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1)投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、慎重に維持量まで漸増すること。
- (2)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、てんかん重積状態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。
- (3)混合発作(2種類以上の発作型をもつ)のある患者に本剤を投与すると、強直間代発作の誘発や回数が増加することが、また、特に Lennox 症候群の患者に本剤を投与すると induced microseizures (睡眠中の多呼吸発作等)を誘発することがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- (4)本剤は比較的若年齢から長期使用されるので、耐性の上昇に十分注意すること。
- (5)本剤を投与されているてんかん患者には、フルマゼニル (ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤) を投与しないこと。 (「過量投与」の項参照)
- (6)連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
- (7)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**よう注意すること。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

(2)併用注意とその理由

併田注音	(併用に注意するこ	(لر
177 H / T / S.		(

# 用注息(併用に注息すること)					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子			
抗てんかん剤 ヒダントイン誘導体	以下のような報告があるので、本剤と併用する場合には、フェニトインの血中濃度をモニタリングすることが望ましい。 ・本剤又は、フェニトインの血中濃度が低下する。 ・フェニトインの血中濃度が上昇する。	機序不明			
抗てんかん剤 バルビツール酸誘導体 等	中枢神経抑制作用が増強されることがある。	ともに中枢神経抑制作用を 有するため、相互に作用を 増強することが考えられて			
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 等 アルコール(飲酒)	中枢神経抑制作用が増強されることがある。併用しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与する こと。	いる。			
モノアミン酸化酵素阻害 剤	クロルジアゼポキシドで舞踏病が発現したとの報告がある。併用しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には 慎重に投与すること。	機序不明			
バルプロ酸	アブサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序不明			

8. 副作用

(1)副作用の概要

承認時までの臨床試験における調査症例 1609 例中 778 例 (48.4%)、承認後の使用成績調査症例 3597 例中 645 例 (17.9%)、計 5206 例中 1423 例 (27.3%) に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。

主な副作用は、調査症例 5206 例中、眠気 726 件 (13.9%)、ふらつき 397 件 (7.6%)、喘鳴 143 件 (2.7%) 等であった。また、臨床検査値の異常変動としては AST(GOT)上昇 10 件 (0.2%)、ALT(GPT)上昇 10 件 (0.2%)等であった。

以下の副作用には頻度が算出できない自発報告等を含む。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

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、けいれん発作、 せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する 場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

2) 呼吸抑制、睡眠中の多呼吸発作(0.1%未満)

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。なお、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。

3) 刺激興奮、錯乱等 (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、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。なお、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。

4) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、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

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上又は 頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
精神神経系	眠気 ^{※1)} 、ふらつき、 意識障害 ^{※2)}	めまい、運動失調、神経過敏 (不機嫌、興奮等)、無気力、 情動不安定、筋緊張低下、頭 痛、構音障害、寡動(活動低 下、運動抑制等)、運動過多、 不眠	感、眩暈、振戦、しびれ、行 動異常、歩行異常、不安、幻 覚、筋緊張亢進、知覚異常、
呼吸器		喘鳴	呼吸困難、気道分泌過多、喀 痰増加、咳
眼		複視	目がかすむ、羞明
消化器		唾液増加(流涎等)、食欲不 振、悪心、嘔吐	嚥下障害、口内炎、腹痛、便 秘、下痢、吃逆、食欲亢進、 口渴
泌尿器		尿失禁	排尿困難
血液	血小板減少 ^{*2)} 、 好酸球增多 ^{*2)}		白血球減少、貧血
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の 上昇	LDH、γ-GTP、ALP の上昇
過敏症※3)	過敏症状※2)	発疹	
その他	性欲減退※2)	脱力、倦怠感	体重減少、疲労、ほてり(熱 感、顔面潮紅)、発熱、体重 増加、いびき、月経不順

^{※1)} 発現頻度 13.9%

^{※2)} 頻度不明

^{※3)} 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

承認時までの臨床試験及び承認後の使用成績調査における副作用発現頻度*(ランドセン・リボトリールの合計)

調査症例数	5206 例
副作用発現症例数	1423 例(27.3%)
副作用発現件数	1978 件

副作用の種類	発現件数(%)	副作用の種類	発現件数(%)	副作用の種類	発現件数(%)
中枢・末梢神経系障害		呼吸器系障害		一般的全身障害	
寡動(活動低下、		喀痰増加	3(0.06)	体重減少	4(0.08)
運動抑制等)	11(0.21)	呼吸困難	3(0.06)	体重増加	1(0.02)
運動過多	9(0.17)	気道分泌過多	5(0.10)	発熱	2(0.04)
失調	27(0.52)	睡眠中の多呼吸発作	3(0.06)	疲労	4(0.08)
運動失調	60(1.15)	呼吸抑制	1(0.02)	倦怠感	28(0.54)
アタキシア (失調性歩行)	5(0.10)	咳	2(0.04)	ほてり(熱感、顔面潮紅)	3(0.06)
筋緊張亢進	1(0.02)	喘鳴	143(2.75)	下肢脱力感	1(0.02)
眩暈	5(0.10)	視覚障害		脱力感	41(0.79)
構音障害	11(0.21)	差 明	1(0.02)	その他	(/
ろれつがまわらない	3(0.06)	目がかすむ	2(0.04)	いびき	1(0.02)
酩酊感	1(0.02)	複視	12(0.23)	不明	-(0.02)
もうろう感	5(0.10)	胃腸系障害	12(0.25)	不明	1(0.02)
知覚異常	1(0.02)	嚥下障害	4(0.08)	1.91	1(0.02)
振戦	4(0.08)	悪心	23(0.44)		
頭痛	11(0.21)	嘔吐	14(0.27)		
頭重	4(0.08)	下痢	2(0.04)		
しびれ	4(0.08)	口唇炎	1(0.02)		
筋緊張低下	18(0.35)	口内炎	3(0.06)		
歩行異常	3(0.06)	口渇	1(0.02)		
めまい	27(0.52)	吃逆	2(0.04)		
ふらつき	397(7.63)	食欲亢進	1(0.02)		
チック	1(0.02)	食欲不振	40(0.77)		
<u> </u>	1(0.02)	唾液増加 (流涎等)	68(1.31)		
うつ状態	1(0.02)	腹痛	3(0.06)		
無関心	2(0.04)	便秘	3(0.06)		
無気力	22(0.42)	泌尿器系障害	3(0.00)	†	
無言	1(0.02)	血尿	1(0.02)		
情動不安定	21(0.40)	尿失禁	16(0.31)		
眠気	726(13.9)	排尿困難	5(0.10)		
傾眠	9(0.17)	尿量減少	1(0.02)		
嗜眠	2(0.04)	赤血球障害	1(0.02)	†	
· 嗜眠傾向	1(0.02)	が 血 な降ら 貧血	1(0.02)		
嗜眠状態	4(0.08)	白血球・網内系障害	1(0.02)	-	
鎮静過度	1(0.02)	白血球減少	2(0.04)		
眠りすぎ 眠りすぎ	1(0.02)	肝臓・胆管系障害	2(0.04)	1	
幻覚	2(0.04)		1(0.02)		
攻擊的反応	1(0.02)	AST(GOT)上昇	10(0.19)		
思考異常	1(0.02)	AST (GOT) 上昇 ALT (GPT) 上昇	10(0.19)		
集中力欠如	1(0.02)	γ-GTP 上昇	2(0.04)		
注意集中力困難	2(0.04)	代謝・栄養障害	2(0.04)	-	
注意力低下	2(0.04) 3(0.06)	ALP 上昇	5(0.10)		
神経過敏	3(0.00)	LDH 上昇	3(0.10)		
	60(1.15)	皮膚付属器官障害	3(0.00)	1	
(不機嫌、興奮等)	60(1.15)		1(0.02)		
気分高揚 不安	1(0.02)	円形脱毛症 ※体	1(0.02)		
不安	2(0.04)	発疹	9(0.17)	-	
不眠	8(0.15)	女性生殖器障害	1/0.00		
行動異常	4(0.08)	月経困難	1(0.02)		

^{*}類似の副作用は代表的な副作用用語にまとめて、その頻度を表示した。

(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

注意:「WI-2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」及び「WI-8-(3)その他の副作用」の項目参照試験法:該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者では、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〔運動失調等の副作用があらわれやすい。〕

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊娠中の投与に関し、次のような報告があるので、妊婦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(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
 - 1)妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等)を服用していた患者が出産した新生児において、口唇裂、口蓋裂等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。
 - 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。
 - 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)授乳婦へ投与する場合には授乳を避けさせること。
 - 1)ヒト母乳中に移行し、新生児において無呼吸をおこすことが、また、新生児の黄疸を増強する可能性がある。
 - 2)他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)でヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。

11. 小児等への投与

- (1)低出生体重児・新生児:低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。
- (2)乳児・幼児:喘鳴、ときに唾液増加(流涎等)、嚥下障害を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわ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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

(1)症状:傾眠、錯乱、昏睡、反射性低下、呼吸抑制、血圧低下等が起こる可能性がある。

処置:呼吸、脈拍、血圧の監視をしながら、胃洗浄等の適切な処置を行うこと。

(2)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) を投与しないこと。 [本剤を投与されているてんかん患者にフルマゼニルを投与し、てんかん発作 (痙攣) を誘発したとの報告がある。]

14. 適用上の注意

15. その他の注意

- (1)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・抗けいれん作用が変化、遅延するおそれがある。
- (2)海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ 対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群 でプラセボ群と比較して約 2 倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された(95%信頼区間:0.6~3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

(解説)

(2)米国食品医薬品局 (FDA) のメタアナリシスの結果、抗てんかん薬により自殺関連行動リスクが上昇することが示されたことから記載した。

16. その他

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

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

 LD_{50} (mg/kg) ¹⁸⁾

22 50 (mg/mg/					
	動物 ICR系		マウス	SD系ラット	
投与経路		8	9	70	9
経	П	>15,000	>15,000	>15,000	>15,000
皮	下	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
腹腔	内	14,200	13,300	>15,000	14,200

(2) 反復投与毒性試験

SD 系ラットに 10~2,000mg/kg を 30 日間連続経口投与した実験では、雄 640mg/kg 以上、雌 160mg/kg 以上において体重増加の抑制、肝肥大が認められた。肝機能障害や肝臓の著明な組織変化はみられなかった。また、これら高用量群では甲状腺重量増加、血清コレステロールの上昇、好中球の増加が認められた。640mg/kg 以下の投与群においては精子形成能に異常は認められていない ¹⁸⁾。

SD 系ラットに $10\sim160$ mg/kg を 6 ヵ月連続経口投与した実験では、雄 40mg/kg 以上、雌 160mg/kg において体重増加の抑制が認められた。尿・血液・血液理化学的所見及び主要臓器の病理組織学的所見においては薬剤によると考えられる著しい異常所見は認められていない 190。

(3) 生殖発生毒性試験

- 1)妊娠前・妊娠初期投与試験: SD 系ラットに 2、10、40mg/kg を連続経口投与した実験では、生殖能及び胎児に対し薬剤によると考えられる異常所見は認められていない。
- 2)器官形成期投与試験²⁰⁾: SD 系ラットに 3、10、40mg/kg を連続経口投与した実験では、胎児及び新生児に対し薬剤によると考えられる異常所見は認められていない。
- 3)周産期・授乳期投与試験: SD 系ラットに 2、5、10mg/kg を連続経口投与した実験では、妊娠期間、 分娩率及び新生児に対し薬剤によると考えられる異常所見は認められていない。

(4) その他の特殊毒性

1)変異原性

致死感受性試験(MIC 測定及び rec assay)、復帰変異試験及び宿主経由試験のいずれの試験においても陰性である。

2)薬物依存性 21)

アカゲザルでの試験の結果、ジアゼパムに類似の依存性が認められている。

3)抗原性 22)

モルモットでの能動感作アナフィラキシーショック試験、受身感作アナフィラキシーショック試験及び Reversed Passive Arthus 反応あるいは寒天ゲル内沈降反応のいずれの試験においても陰性である。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:ランドセン錠 0.5mg、錠 1mg、錠 2mg、細粒 0.1%、細粒 0.5% 向精神薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分:クロナゼパム 向精神薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限:3年(安定性試験に基づく)

3. 貯法・保存条件

遮光・気密容器・室温保存(光により変色することがある)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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)

「WI-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

患者向医薬品ガイド:有 くすりのしおり:有

(3)調剤時の留意点について

含量の異なる製剤がある。「IV-1-(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ランドセン錠 0.5 mg: [ヒートシール]100 錠(10 錠×10)、1,000 錠(10 錠×100)、[バラ]1,000 錠 ランドセン錠 1 mg: [ヒートシール]100 錠(10 錠×100)、1,000 錠(10 錠×100)、[バラ]1,000 錠

ランドセン錠 2mg: [ヒートシール]100 錠 (10 錠×10) 、[バラ]1,000 錠

ランドセン細粒 0.1%:[バラ]100g、500g

ランドセン細粒 0.5%:[バラ]100g

7. 容器の材質

[ランドセン錠 0.5mg/錠 1mg /錠 2mg]

ヒートシール包装 ヒートシール アルミニウム・PE (ポリエチレン)

バラ包装

瓶	PE (ポリエチレン)
キャップ	PP (ポリプロピレン)

[ランドセン細粒 0.1%/細粒 0.5%]

瓶包装 (100g)瓶ガラスキャップ金属 (ブリキ) 、ゴム

袋包装 (500g) 袋 アルミニウム・PE (ポリエチレン) (細粒 0.1%のみ)

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:リボトリール

同 効 薬:ニトラゼパム、カルバマゼピン、クロバザム、バルプロ酸ナトリウム

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

製造販売承認年月日:

ランドセン錠 0.5mg: 2008 年 3 月 7 日 ランドセン錠 1mg: 2008 年 3 月 7 日 ランドセン錠 2mg: 2008 年 3 月 7 日 ランドセン錠 2mg: 2008 年 3 月 7 日 ランドセン細粒 0.1%: 2008 年 3 月 7 日 ランドセン細粒 0.5%: 2008 年 3 月 7 日 ランドセン細粒 0.5%: 2008 年 3 月 7 日 (旧販売名) ランドセン錠 2: 1980 年 6 月 10 日 (旧販売名) ランドセン細粒 0.1: 1980 年 6 月 10 日 (旧販売名) ランドセン細粒 0.5: 1980 年 6 月 10 日 (旧販売名) ランドセン細粒 0.5: 1980 年 6 月 10 日

ランドセン錠 0.5mg:22000AMX00466000(旧販売名) ランドセン錠 0.5:15500AMZ00859000ランドセン錠 1mg:22000AMX00465000(旧販売名) ランドセン錠 1:15600AMZ00089000ランドセン錠 2mg:22000AMX00467000(旧販売名) ランドセン錠 2:15500AMZ00860000ランドセン細粒 0.1%:22000AMX00480000(旧販売名) ランドセン細粒 0.1:15500AMZ00861000ランドセン細粒 0.5%:22000AMX00464000(旧販売名) ランドセン細粒 0.5:15500AMZ00863000

11. 薬価基準収載年月日

ランドセン錠 0.5mg: 2008 年 6 月 20 日 ランドセン錠 1mg: 2008 年 6 月 20 日 ランドセン錠 2mg: 2008 年 6 月 20 日 ランドセン錠 2mg: 2008 年 6 月 20 日 ランドセン細粒 0.1%: 2008 年 6 月 20 日 ランドセン細粒 0.5%: 2008 年 6 月 20 日 (旧販売名) ランドセン鍵 2: 1980 年 12 月 25 日 (旧販売名) ランドセン細粒 0.1: 1980 年 12 月 25 日 (旧販売名) ランドセン細粒 0.1: 1980 年 12 月 25 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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審查結果通知年月日:1987年4月20日

薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

6年間:1980年6月10日~1986年6月9日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号 (平成 20 年 3 月 19 日付) に基づき、投薬は 1 回 90 日分を限度とされている。

16. 各種コード

販売名	HOT(9 桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ランドセン錠 0.5mg	100637702	1139003F1059	620007132
ランドセン錠 1mg	100639102	1139003F2055	620007133
ランドセン錠 2mg	100641402	1139003F3051	620007134
ランドセン細粒 0.1%	100633902	1139003C1052	620007130
ランドセン細粒 0.5%	100635302	1139003C2059	620007131

17. 保険給付上の注意

XI. 文献

1. 引用文献

1)高杉益充ほか:病院薬学, 3: 12, 1977

2) 宮坂松衛ほか: 臨床精神医学, 6: 1267, 1977

3)鈴木昌樹ほか: 小児内科, 10: 322, 1978

4)矢島 孝ほか:日薬理誌,72:763,1976

5)小野信文ほか:日薬理誌,72:297,1976

6)福島英明ほか:応用薬理,14:357,1977

7)土屋俊郎ほか:日薬理誌,72:861,1976

8)矢島 孝ほか:応用薬理,13:565,1977

9)Pinder R. M. et al.: Drugs, 12: 321, 1976

10)西田牧衛ほか: 臨床精神医学, 15: 1433, 1986

11)三浦寿男ほか: てんかん研究, 5: 41, 1987

12)立石 満ほか: 基礎と臨床, 10: 2206, 1976

13)立石 満ほか:基礎と臨床, 10: 2605, 1976

14)立石 満ほか:応用薬理,16:987,1978

15)立石 満ほか:応用薬理,16:993,1978

16)Eschenhof E.: Arzneim.-Forsch.(Drug Res.), 23: 390, 1973

17)仲谷 坦ほか:応用薬理, 15: 425, 1978

18)金津赫生ほか:薬理と治療,3:2261,1975

19)高折修二ほか:薬理と治療,4:1441,1976

20)竹内祐幸ほか:薬理と治療,3:2285,1975

21)柳田知司ほか: 実中研・前臨床研究報, 7(1): 29, 1981

22)桜井恵子ほか:薬理と治療,5:2451,1977

2. その他の参考文献

XII.参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な外国での効能・効果及び用法・用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。

出典	米国添付文書(2017年10月)
会社名	Genentech USA,Inc.
販売名	KLONOPIN
承認年月	1975年6月
剤形・規格	錠 0.5mg/1mg/2mg
効能・効果 (抜粋)	INDICATIONS AND USAGE Seizure Disorders: Klonopin is useful alone or as an adjunct in the treatment of the Lennox-Gastaut syndrome (petit mal variant), akinetic, and myoclonic seizures. In patients with absence seizures (petit mal) who have failed to respond to succinimides, Klonopin may be useful. Panic Disorder: Klonopin is indicated for the treatment of panic disorder, with or without agoraphobia, as defined in DSM-V. Panic disorder is characterized by the occurrence of unexpected panic attacks and associated concern about having additional attacks, worry about the implications or consequences of the attacks, and/or a significant change in behavior related to the attacks.
用法・用量(抜粋)	DOSAGE AND ADMINISTRATION Seizure Disorders: Adults: The initial dose for adults with seizure disorders should not exceed 1.5 mg/day divided into three doses. Dosage may be increased in increments of 0.5 to 1 mg every 3 days until seizures are adequately controlled or until side effects preclude any further increase. Maintenance dosage must be individualized for each patient depending upon response. Maximum recommended daily dose is 20 mg. Pediatric Patients: Klonopin is administered orally. In order to minimize drowsiness, the initial dose for infants and children (up to 10 years of age or 30 kg of body weight) should be between 0.01 and 0.03 mg/kg/day but not to exceed 0.05 mg/kg/day given in two or three divided doses. Dosage should be increased by no more than 0.25 to 0.5 mg every third day until a daily maintenance dose of 0.1 to 0.2 mg/kg of body weight has been reached, unless seizures are controlled or side effects preclude further increase. Whenever possible, the daily dose should be divided into three equal doses. If doses are not equally divided, the largest dose should be given before retiring. Panic Disorder: Adults: The initial dose for adults with panic disorder is 0.25 mg bid. An increase to the target dose for most patients of 1 mg/day may be made after 3 days. The recommended dose of 1 mg/day. Higher doses of 2, 3 and 4 mg/day in that study were less effective than the 1 mg/day dose and were associated with more adverse effects. Nevertheless, it is possible that some individual patients may benefit from doses of up to a maximum dose of 4 mg/day, and in those instances, the dose may be increased in increments of 0.125 to 0.25 mg bid every 3 days until panic disorder is controlled or until side effects make further increases undesired. To reduce the inconvenience of somnolence, administration of one dose at bedtime may be desirable. Treatment should be discontinued gradually, with a decrease of 0.125 mg bid every 3 days, until the drug is completely withdrawn. Pediatric Patients: There is

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

■効能·効果

小型(運動)発作〔ミオクロニー発作、失立(無動)発作、点頭てんかん(幼児けい縮発作、BNS けいれん等)〕

精神運動発作

自律神経発作

■用法・用量

通常成人、小児は、初回量クロナゼパムとして、1 日 $0.5\sim1$ mg を $1\sim3$ 回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして 1 日 $2\sim6$ mg を $1\sim3$ 回に分けて経口投与する。

乳、幼児は、初回量クロナゼパムとして、1日体重 1kg あたり 0.025mg を $1\sim3$ 回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして 1日体重 1kg あたり 0.1mg を $1\sim3$ 回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

	分類	参考:分類の概要
オーストラリアの分類	B3 (2019年4月)	B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

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り、上記とは異なる。

■使用上の注意

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊娠中の投与に関し、次のような報告があるので、妊婦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(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
 - 1)妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等)を服用していた患者が出産した新生児において、口唇裂、口蓋裂等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。
 - 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。
 - 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)授乳婦へ投与する場合には授乳を避けさせること。
 - 1)ヒト母乳中に移行し、新生児において無呼吸をおこすことが、また、新生児の黄疸を増強する可能性がある。
 - 2)他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)でヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。

(2)小児等に関する海外情報

米国添付文書 (2017年10月)

PRECAUTIONS

Pediatric Use: Because of the possibility that adverse effects on physical or mental development could become apparent only after many years, a benefit-risk consideration of the long-term use of Klonopin is important in pediatric patients being treated for seizure disorder. Safety and effectiveness in pediatric patients with panic disorder below the age of 18 have not been established.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

■使用上の注意

7. 小児等への投与

- (1)低出生体重児・新生児:低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。
- (2)乳児・幼児:喘鳴、ときに唾液増加(流涎等)、嚥下障害を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわ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。

XIII. 備考

その他の関連資料



製造販売元 大日本住友製薬株式会社 大阪市中央区道修町2-6-8 《製品に関するお問い合わせ先》 くすり情報センター TEL 0120-034-389 受付時間/月~金9:00~17:30(祝祭日を除く) https://ds-pharma.jp/