

**2019年6月改訂(第14版)
*2019年1月改訂

向精神薬
処方箋医薬品^{注)}

抗てんかん剤
日本薬局方 クロナゼパム錠

日本標準商品分類番号

871139

ランドセン[®]錠0.5mgランドセン[®]錠1mgランドセン[®]錠2mg

	承認番号	薬価収載	販売開始	再審査結果
錠0.5mg	22000AMX00466	2008年6月	1981年1月	
錠1mg	22000AMX00465	2008年6月	1981年9月	
錠2mg	22000AMX00467	2008年6月	1981年1月	1987年4月
細粒0.1%	22000AMX00480	2008年6月	1981年1月	
細粒0.5%	22000AMX00464	2008年6月	1981年1月	

日本薬局方 クロナゼパム細粒

ランドセン[®]細粒0.1%ランドセン[®]細粒0.5%Landsen[®]

貯法：遮光・気密容器・室温保存(光により変色
することがある)

使用期限：外箱等に記載

^{注)} 注意-医師等の処方箋により使用すること

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。〕

■組成・性状

販売名	ランドセン錠0.5mg	ランドセン錠1mg	ランドセン錠2mg
有効成分	1錠中クロナゼパム 0.5mg	1錠中クロナゼパム 1mg	1錠中クロナゼパム 2mg
添加物	乳糖水和物、トウ モロコシデンブ ン、タルク、ステ アリン酸マグネシ ウム	乳糖水和物、トウ モロコシデンブ ン、タルク、ステ アリン酸マグネシ ウム	乳糖水和物、トウ モロコシデンブ 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
色・剤形	白色の素錠	白色の割線入り素 錠	うすいだいだい色 の割線入り素錠
*外形			
大きさ	直径(mm) 厚さ(mm) 重さ(mg) 約8 約2.3 約150	直径(mm) 厚さ(mm) 重さ(mg) 約8 約2.3 約150	直径(mm) 厚さ(mm) 重さ(mg) 約8 約2.3 約150
*識別コード	DS011	DS012	DS013

販売名	ランドセン細粒0.1%	ランドセン細粒0.5%
有効成分	1g中クロナゼパム1mg	1g中クロナゼパム5mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシ デンブ	乳糖水和物、トウモロコシ デンブ、黄色五号アルミ ニウムレーキ
色・剤形	白色の細粒	うすいだいだい色の細粒

■効能・効果

小型(運動)発作(ミオクロニー発作、失立(無動)発作、點頭
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～
1mgを1～3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2～6mgを1～3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1～3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1kgあたり0.1mgを1～3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。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)心障害のある患者〔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。〕

2. 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。

3. 相互作用

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
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いる。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体等	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。	
アルコール(飲酒)		
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

4. 副作用

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。

(1)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。

(2)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	頭重、注意力低下、もうろう感、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、うつ状態、攻撃的反応
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、口渇
泌尿器		尿失禁	排尿困難
血液	血小板減少 ^{※2)} 、好酸球増多 ^{※2)}		白血球減少、貧血
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	LDH、 γ -GTP、ALPの上昇

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
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。

5. 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。〕

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(母体での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。

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。

8. 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。〕

9. その他の注意

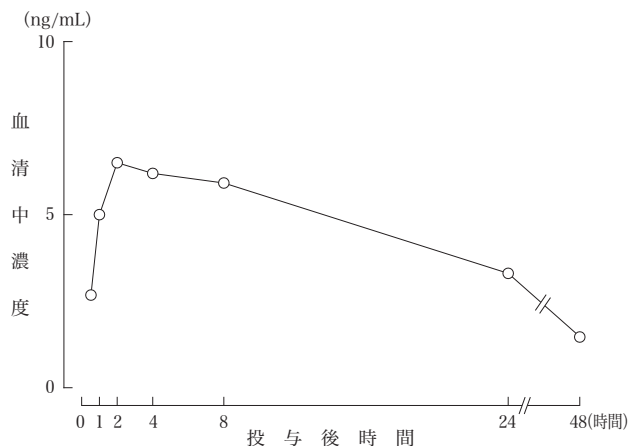
(1)投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗けいれん作用が変化、遅延するおそれがある。

(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。

■薬物動態

1. 血中濃度

健常成人にクロナゼパム 1mg を単回経口投与した場合、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。血中半減期は約27時間であった。



健常成人に単回経口投与後の血中クロナゼパム濃度推移 (n=6)

2. 蛋白結合率

ヒト血清蛋白との結合率は約95% (in vitro、限界濾過法)であった。

3. 代謝

健康成人にクロナゼパム 1mg を単回経口投与した場合の主な尿中代謝体として、7-amino 体、7-acetylamino 体が検出された。

4. 排泄(外国人データ)

¹⁴C-クロナゼパムを単回経口投与後4日までに糞中に10～30%、尿中に40～60%が排泄された。¹⁾

■臨床成績

臨床効果

発作回数、発作強度等を指標とした二重盲検比較試験によって小型(運動)発作(ミオクローニー、失立発作、Lennox症候群等)、精神運動発作に対する本剤の有用性が認められている。^{2,3)}

■薬効薬理

1. 抗けいれん作用

抗pentetrazolけいれん作用(マウス、ラット)、⁴⁻⁶⁾ 抗bemegrideけいれん作用(マウス)、⁵⁾ 抗bicucullineけいれん作用(マウス)、⁴⁾ 抗strychnineけいれん作用(マウス)、⁶⁾ 抗picrotoxinけいれん作用(マウス)⁶⁾ 並びに抗電撃けいれん作用(マウス)⁴⁻⁶⁾ 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

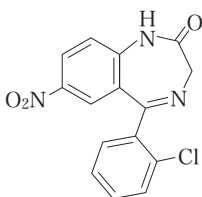
海馬及び扁桃核刺激による脳波後発射(ラット、ネコ)、⁶⁾ pentetrazol誘発脳波発作波(ラット)⁶⁾ 並びにpenicillin誘発けいれん波(ネコ)⁷⁾ に対し抑制作用を示す。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：クロナゼパム(Clonazepam)

化学名：5-(2-Chlorophenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

構造式：



分子式：C₁₅H₁₀ClN₃O₃

分子量：315.71

性状：白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

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。光によって徐々に着色する。

融点：約240℃(分解)

■包装

ランドセン錠0.5mg：

[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1mg：

[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

■主要文献

- 1) Eschenhof E. : *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, 23 : 390, 1973.
- 2) 鈴木昌樹^{ほか} : *小児内科*, 10 : 322, 1978.
- 3) 宮坂松衛^{ほか} : *臨床精神医学*, 6 : 1267, 1977.
- 4) 福島英明^{ほか} : *応用薬理*, 14 : 357, 1977.
- 5) 小野信文^{ほか} : *日薬理誌*, 72 : 297, 1976.
- 6) 矢島 孝^{ほか} : *日薬理誌*, 72 : 763, 1976.
- 7) 土屋俊郎^{ほか} : *日薬理誌*, 72 : 861, 1976.

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

■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ます。

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