

499.12
NI
16-Ka-2

甲 第 79 号証

第十六改正 日本薬局方解説書

医薬品各条
【あ行】～【さ行】

2011



名古屋市立大学
総合情報センター
円通分館
2011 年度

東京 廣川書店 刊行

ことにある⁴⁾

- 1) Plempel, M., *et al.* : *Arzneim. -Forsch.* 22, 1280 (1972)
- 2) 宗義朗ら : *真菌と真菌症* 21, 143 (1980)
- 3) 高田道夫ら : *産婦人科の世界* 25, 105 (1973)
- 4) Sawyer, P. R., *et al.* : *Drugs* 9, 424 (1974)

副作用 頻度の高いものとしては、嘔気・嘔吐などの消化器症状、肝機能検査値の異常、口内乾燥、(外用では)局所の刺激感、皮膚炎などがある。

相互作用 免疫抑制薬(タクロリムス水和物)の肝代謝(チトクロム P450 酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるため、タクロリムス水和物の血中濃度が上昇することが報告されている。

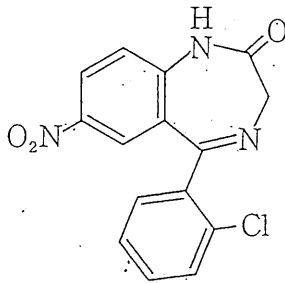
適用 足部白癬(汗疱状白癬、趾間白癬)、頑癬、斑状小水疱性白癬、カンジダ症(指間糜爛症、間擦疹、乳児寄生菌性紅斑、皮膚カンジダ症、爪囲炎)、癩風による皮膚真菌症に対して、1日2～3回患部に塗布する。なお、HIV感染症患者における口腔カンジダ症(軽症、中等症)、カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎に対しては別途用法用量が設定されている。

製剤 トローチ、軟膏、クリーム、ゲル、外用液、膣錠

配合変化 強酸性溶液との配合は好ましくない。

向 丸 ク ロ ナ ゼ パ ム

Clonazepam



$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$: 315.71

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

[1622-61-3]

本品を乾燥したものは定量するとき、クロナゼパム ($C_{15}H_{10}ClN_3O_3$) 99.0% 以上を含む。

性 状 本品は白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は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。

本品は光によって徐々に着色する。

融点：約 240°C (分解)。

確認試験

(1) 本品のメタノール溶液 (1 → 100000) につき、紫外可視吸光度測定法 <2.24> により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。(注1)

(2) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法 <2.25> の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 本品につき、炎色反応試験 (2) <1.04> を行うとき、緑色を呈する。(注2)

純度試験

(1) 塩化物 <1.03> 本品 1.0 g に水 50 mL を加え、時々振り混ぜながら 1 時間放置した後、ろ過する。初めのろ液 20 mL を除き、次のろ液 20 mL に希硝酸 6 mL 及び水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は 0.01 mol/L 塩酸 0.25 mL に希硝酸 6 mL 及び水を加えて 50 mL とする (0.022 % 以下)。

(2) 重金属 <1.07> 本品 1.0 g をとり、第 4 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0 mL を加える (20 ppm 以下)。

(3) 類縁物質 本品 0.25 g をアセトン 10 mL に溶かし、試料溶液とする。この液 1 mL を正確に量り、アセトンを加えて正確に 100 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、アセトンを加えて正確に 10 mL とし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー <2.03> により試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製した薄層板にスポットする。次にニトロメタン/アセトン混液 (10 : 1) を展開溶媒として約 12 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 254 nm) を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準溶液から得たスポットより濃くない。(注3)

乾燥減量 <2.41> 0.30 % 以下 (1 g, 105°C, 4 時間)。

強熱残分 <2.44> 0.1 % 以下 (1 g)。

定量法 本品を乾燥し、その約 0.5 g を精密に量り、無水酢酸 70 mL に溶かし、0.1 mol/L 過塩素酸で滴定 <2.50> する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行い、補正する。(注4)

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 31.57 mg $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$

貯法

保存条件 遮光して保存する。(注5)

容器 密閉容器。

注

注1 本品のメタノール溶液は 309 nm に吸収の極大を示す。

注2 本品は塩素を含有するので緑色の炎色反応を示す(バイルシュタイン反応)。

注3 類縁物質として 2-アミノ-2'-クロロ-5-ニトロベンゾフェノシ [1] 及び 3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6-ニトロカルボスチリル [2] の混在が予想される。試料溶液及び標準溶液のスポット量はそれぞれ 250 µg 及び 0.25 µg であるので、不純物の許容量はほぼ 0.1 % 以下とみなされる。クロナゼパム, [1] 及び [2] の検出限界はいずれも 0.1 µg である。本法におけるクロナゼパム, [1] 及び [2] の R_f 値はそれぞれ約 0.38, 0.78, 0.42 である。[USP] では [1] 及び [2] を標準物質として用い、試験を行い、[1] の許容量を 0.1 % 以下、[2] の許容量を 0.2 % 以下に規定し、その他の不純物の合計を 0.3 % 以下としている。

注4 [USP] では標準品を用いる液体クロマトグラフィーで定量している。

注5 本品は光によって微黄色～淡黄色に変色するので遮光して保存する。

解説

向 処

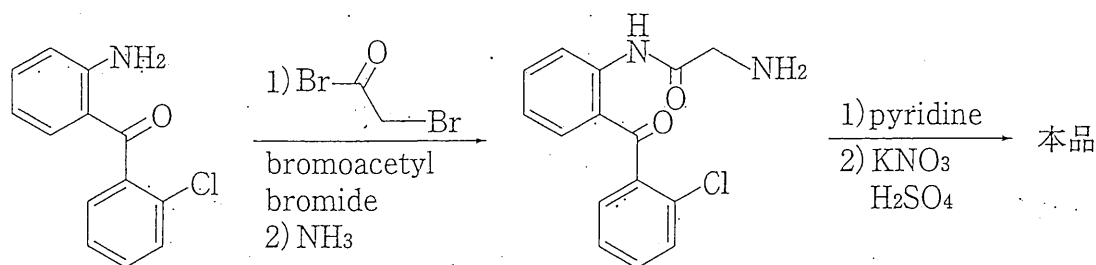
本質 3.3 抗てんかん薬

名称 Clonazepam [INN] [USP] [EP], 氯硝西洋 (Lüxiaoxipan) [中]; 2H-1,4-Benzodiazepin-2-one, 5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-7-nitro-

来歴 (→ クロルジアゼポキシド)。1961年, Hoffmann-La Roche 社が 1,4-ベンゾジアゼピン化合物の抗不安薬を開発して以来、数多くの誘導体が合成されているが、置換基の有無や種類などにより抗不安作用のほかに睡眠作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用などが強く現れて臨床に應用されているものも多い。本品は化学構造的にはニトラゼパムの 5 位フェニル基の *o* 位に Cl が導入された化合物で、抗痙攣作用が強い。最初同社の Sternbach ら¹⁾により合成された。

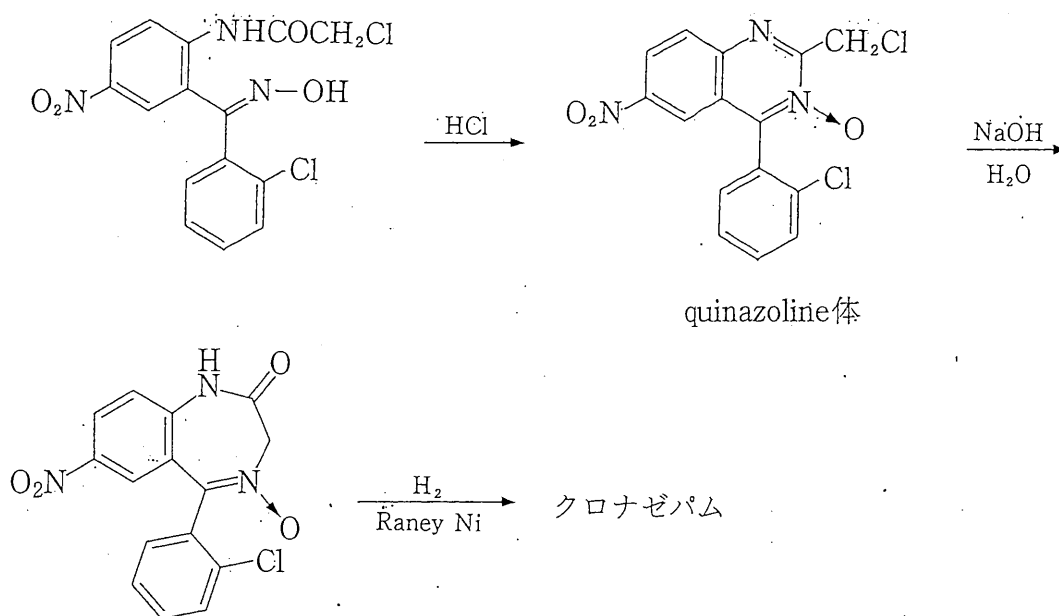
1) Sternbach, L. H., *et al.* : *J. Med. Chem.* 6, 261 (1963) ; *J. Org. Chem.* 27, 3788 (1962)

製法 (1)¹⁾



(2) ほかの 2H-1,4-benzodiazepin-2-one 化合物と同様にして合成される²⁾³⁾. 2-Amino-2'-chloro-5-nitrobenzophenone をクロロ酢酸クロリドにより N-アシル化し、アンモニアを作用させた後、加熱して本品とする。

(3) quinazoline 体 (→ クロルジアゼポキシド) を経由する合成法⁴⁾. (→ 次頁 図)



1) Sternbach, L. H., *et al.* : *J. Med. Chem.* 6, 261 (1963) ; *J. Org. Chem.* 27, 3788 (1962)

2) アーサー・ステムペル : 特公 昭43-17,192

3) Focella, A. and Rachlin, A. I. : *U. S. Pat.* 3,335,181 (1967)

4) Keiler, O., *et al.* : *U. S. Pat.* 3,203,990 (1965)

動態・代謝 経口投与後、消化管よりほぼ完全に吸収され、バイオアベイラビリティは約 98 % と高い。普通投与 1 ~ 2 時間後に最高血中濃度に達する。血漿たん白結合率は 86 % と高いが、新生児では低下している。約 20 ~ 40 時間の消失半減期で徐々に循環血流中より消失し、経口クリアランスは 1.55 mL/min/kg. 分布容積は 3.2 L/kg である。消失は大部分、肝におけるニトロ基の還元によって起こり、生成する 7-アミノクロナゼパムにはほとんど活性は見られない。投与後 24 時間の間に尿中に排泄される未変化体は、投与量の 1 % 以下である。

薬効薬理 ベンゾジアゼピン系薬物としての共通の作用機序により鎮静、抗不安、

催眠，などの作用を現す。すなわち，GABA_A 受容体のサブユニットに存在するベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより，抑制性伝達物質 GABA の受容体親和性を高め，Cl⁻ チャネル開口作用を増強して神経機能抑制作用を促進する（→ ジアゼパム）。

副作用 重大なものとして，依存性，呼吸抑制，睡眠中の多呼吸発作，刺激興奮，錯乱，肝障害がある。頻度の高いものとしては，唾液増加，食欲不振などの消化器症状，眠気，ふらつき，喘鳴，複視，尿失禁，肝機能検査値の異常，発疹，脱力，倦怠感などがある。

相互作用 (1) フェニトイン（ヒダントイン誘導体）との併用で，本薬又はフェニトインの血中濃度が低下，あるいはフェニトインの血中濃度が上昇するとの報告がある。(2) バルビツール酸誘導体等の抗てんかん薬，アルコール（飲酒），フェノチアジン誘導体などの中枢神経抑制薬との併用で中枢神経抑制作用が増強されることがあるので，併用しないことが望ましい。(3) 類薬とモノアミン酸化酵素阻害薬との併用で舞踏病が発生したとの報告があるので，併用しないことが望ましい。(4) バルプロ酸ナトリウムとの併用でアブサンス重積（失神発作重積）が現れたとの報告がある。

適用 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（幼児痙縮発作，BNS 痙攣など）〕，精神運動発作，自律神経発作に対して，初期量 1 日 0.5 ～ 1 mg，維持量 1 日 2 ～ 6 mg を 1 ～ 3 回に分けて，経口投与する。なお，小児，乳児，幼児に対しては別途用法用量が設定されている。

服薬指導 投与初期に眠気，ふらつきなどの症状が現れることがあるので，初めての処方時には特に注意する。投与を急に中止したとき，症状の悪化などが報告されているので，医師の指示なしに服薬を中止しないように注意する。眠気，注意力・集中力・反射運動能力などの低下が起こることがあるので，自動車の運転など危険を伴う機械の操作には従事しないよう指導する。飲酒により作用が増強するので，医師の指示に従うよう指導する。ほかの中枢神経抑制薬あるいは抗てんかん薬との併用により作用が増強されるので，すべての服用薬剤を確認して，必要であれば医師に問合せの上指導する。

製剤 細粒，錠