

	錠0.5mg	錠1mg	錠2mg	細粒0.1%	細粒0.5%
承認番号	22000AMX00466	22000AMX00465	22000AMX00467	22000AMX00480	22000AMX00464
販売開始	1981年1月	1981年9月	1981年1月	1981年1月	1981年1月

向精神薬(第三種向精神薬)
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

ランドセン[®]錠0.5mg

ランドセン[®]錠1mg

ランドセン[®]錠2mg

日本薬局方 クロナゼパム細粒

ランドセン[®]細粒0.1%

ランドセン[®]細粒0.5%

Landsen[®] Tablets, Fine Granules

貯法：室温保存
有効期間：3年

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。]
- 2.3 重症筋無力症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]




3. 組成・性状

3.1 組成

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錠中日局クロナゼパム0.5mg	1錠中日局クロナゼパム1mg	1錠中日局クロナゼパム2mg
添加剤	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	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	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

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中日局クロナゼパム1mg	1g中日局クロナゼパム5mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン	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

3.2 製剤の性状

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
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%
色・剤形	白色の細粒	うすいだいだい色の細粒

4. 効能又は効果

- 小型(運動)発作(ミオクローニー発作、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

6. 用法及び用量

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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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を増加することが、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。[11.1.2参照]
- 8.4 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。
- 8.5 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。[13.2参照]
- 8.6 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。[9.2、9.3、11.1.4参照]
- 8.7 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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おそれがある。
 - 9.1.3 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。[11.1.2参照]
 - 9.1.4 衰弱患者
副作用があらわれやすい。
- 9.2 腎機能障害患者
排泄が遅延するおそれがある。[8.6参照]

9.3 肝機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。[8.6参照]

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(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。

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。

9.6.1 ヒト母乳中に移行し、新生児において無呼吸を起こすことがあり、また、黄疸を増強するおそれがある。

9.6.2 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。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。

9.8 高齢者

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. 相互作用

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
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。	機序は不明である。
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。	機序は不明である。
バルプロ酸ナトリウム	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。	

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性(頻度不明)

連用により生じることがある。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。

11.1.2 呼吸抑制(0.1%未満)、睡眠中の多呼吸発作(0.1~5%未満)

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。[8.3、9.1.3参照]

11.1.3 刺激興奮、錯乱等(いずれも頻度不明)

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。

11.1.4 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、 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。[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気(24.7%)、ふらつき(15.6%)	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、不眠、もうろう感、振戦	頭重、行動異常、筋緊張亢進、知覚異常、寡動(活動低下、運動抑制等)	意識障害、運動過多、注意力低下、眩暈、しびれ、歩行異常、不安、幻覚、うつ状態、攻撃的反応
呼吸器	喘鳴		咳	呼吸困難、気道分泌過多、喀痰増加
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、便秘	口内炎、下痢、吃逆、食欲亢進、口渇	腹痛
泌尿器		尿失禁、排尿困難		
血液				血小板減少、好酸球増多、白血球減少、貧血
肝臓				AST、ALTの上昇、LDH、 γ -GTP、ALPの上昇
過敏症		発疹		過敏症状
その他		脱力、倦怠感、体重減少	ほてり(熱感、顔面潮紅)、発熱、いびき、月経不順	性欲減退、疲労、体重増加

13. 過量投与

13.1 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おそれがある。

13.2 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(けいれん)を誘発したとの報告がある。)[8.5参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

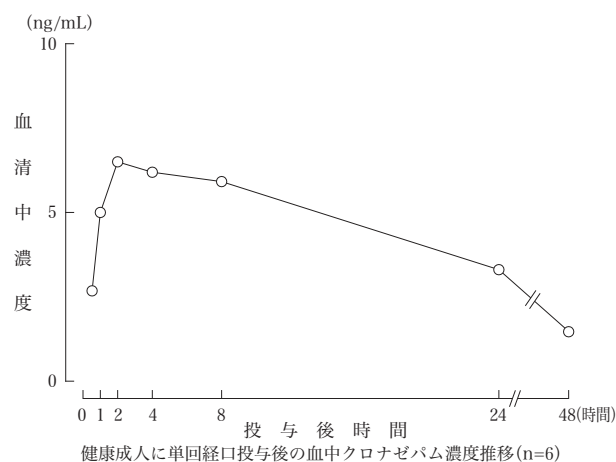
15.1.2 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6~3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にクロナゼパム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。



16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

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

16.4 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。

16.5 排泄

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⁾(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

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効性が認められている^{2,3)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

GABAを介し、てんかんの発作の抑制を増強する。

18.2 抗けいれん作用

抗pentetrazolけいれん作用⁴⁾⁻⁶⁾(マウス、ラット)、抗bemegrideけいれん作用⁵⁾(マウス)、抗bicucullineけいれん作用⁴⁾(マウス)、抗strychnineけいれん作用⁶⁾(マウス)、抗picrotoxinけいれん作用⁶⁾(マウス)並びに抗電撃けいれん作用⁴⁾⁻⁶⁾(マウス)があり、特に抗pentetrazolけいれん作用が著明である。

18.3 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⁶⁾(ラット、ネコ)、pentetrazol誘発脳波発作波⁶⁾(ラット)並びにpenicillin誘発けいれん波⁷⁾(ネコ)に対し抑制作用を示す。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クロナゼパム(Clonazepam)

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

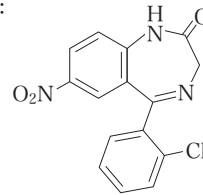
分子式：C₁₅H₁₀ClN₂O₃

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。

化学構造式：



融点：約240°C(分解)

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

光により変色することがある。

〈錠〉

バラ包装は、外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈ランドセン錠0.5mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]
1,000錠[10錠(PTP)×100]
1,000錠[瓶、バラ]

〈ランドセン錠1mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]
1,000錠[10錠(PTP)×100]
1,000錠[瓶、バラ]

〈ランドセン錠2mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]
1,000錠[瓶、バラ]

〈ランドセン細粒0.1%〉

100g[瓶、バラ]
500g[バラ]

〈ランドセン細粒0.5%〉

100g[瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1) Eschenhof E.: *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*. 1973; 23: 390-400
- 2) 鈴木昌樹ほか：小児内科. 1978; 10: 322-345
- 3) 宮坂松衛ほか：臨床精神医学. 1977; 6: 1267-1286
- 4) 福島英明ほか：応用薬理. 1977; 14: 357-361
- 5) 小野信文ほか：日薬理誌. 1976; 72: 297-312
- 6) 矢島 孝ほか：日薬理誌. 1976; 72: 763-794
- 7) 土屋俊郎ほか：日薬理誌. 1976; 72: 861-877

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8
<すり情報センター>
TEL 0120-034-389

25. 保険給付上の注意

25.1 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。

26. 製造販売業者等

* 26.1 製造販売元

住友ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8