

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（1998年9月）に準拠して作成

<p>睡眠障害改善剤</p> <p>ドラル[®]錠15</p> <p>ドラル[®]錠20</p> <p>DORAL[®] TABLETS</p>	<p>向精神薬 習慣性医薬品 処方箋医薬品</p>
--	-----------------------------------

剤形	錠剤（素錠）
規格・含量	1錠中クアゼパム15mg又は20mg
一般名	和名：クアゼパム（JAN） 洋名：Quazepam（JAN, INN）
製造・輸入承認年月日	承認年月日：1999年6月16日
薬価基準収載・ 発売年月日	薬価基準収載年月日：1999年8月13日 発売年月日：1999年11月24日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：久光製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL. FAX.

本IFは2017年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IF利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等） に関する項目	33
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	33
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	33
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由	34
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由	34
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	34
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	35
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	36
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	37
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	9. 高齢者への投与	46
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	46
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	47
1. 有効成分の規制区分	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
2. 物理化学的性質	3	13. 過量投与	47
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）	48
4. 有効成分の確認試験法	6	15. その他の注意	48
5. 有効成分の定量法	6	16. その他	48
IV. 製剤に関する項目	7	IX. 非臨床試験に関する項目	49
1. 剤形	7	1. 一般薬理	49
2. 製剤の組成	7	2. 毒性	50
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7	X. 取扱い上の注意等に関する項目	55
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	1. 有効期間又は使用期限	55
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	2. 貯法・保存条件	55
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	3. 薬剤取扱い上の注意点	55
7. 混入する可能性のある夾雑物	9	4. 承認条件	55
8. 溶出試験	9	5. 包装	55
9. 生物学的試験法	9	6. 同一成分・同効薬	55
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	7. 国際誕生年月日	55
11. 製剤中の有効成分の定量法	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号	55
12. 力価	9	9. 薬価基準収載年月日	55
13. 容器の材質	9	10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容	55
14. その他	9	11. 再審査結果，再評価結果公表年月日 及びその内容	55
V. 治療に関する項目	10	12. 再審査期間	55
1. 効能又は効果	10	13. 長期投与の可否	55
2. 用法及び用量	10	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	55
3. 臨床成績	10	15. 保険給付上の注意	55
VI. 薬効薬理に関する項目	22	XI. 文献	56
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22	1. 引用文献	56
2. 薬理作用	22	2. その他の参考文献	56
3. 文献請求先	56	3. 文献請求先	56
VII. 薬物動態に関する項目	25	XII. 参考資料	57
1. 血中濃度の推移・測定法	25	主な外国での発売状況	57
2. 薬物速度論的パラメータ	27	XIII. 備考	57
3. 吸収	28	その他の関連資料	57
4. 分布	28		
5. 代謝	29		
6. 排泄	31		
7. 透析等による除去率	32		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クアゼパムは、米国ジェリング・プラウ社で1971年に合成された1位にトリフルオロエチル基を有するベンゾジアゼピン系薬物で、中・長時間型薬剤に分類される睡眠障害改善剤である。

米国をはじめとした諸外国で実施された臨床試験で不眠症に対する有効性が認められており、本邦では、エスエス製薬で1986年から第I相試験が開始され、1987年に第II相試験、1988年に第III相試験が順次行われ、1999年6月16日に承認を取得し発売するに至った。なお、本剤は2005年4月1日に久光製薬がエスエス製薬から製造販売承認を承継している。

また、発売後3,925例の使用成績調査、303例の長期使用調査（特定使用成績調査）を実施し、2005年9月に再審査申請を行った。その結果、2008年10月に薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された（2008年10月）。

2. 製品の特徴及び有用性

(1) ベンゾジアゼピン1受容体へ選択的に作用する（ラット）。(p.22参照)

(2) 睡眠障害の各種症状（熟眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、入眠障害）に効果を示す。(p.10～21参照)

(3) 麻酔前投薬（手術前夜睡眠）に効果を示す。(p.14～15参照)

(4) 血中濃度半減期が36.6時間で、中・長時間作用型に分類される。(p.22参照)

(5) 臨床試験の安全性評価対象症例495例中、副作用が報告されたのは52例（10.5%）で、その主なものは眠気・傾眠30件（6.1%）、ふらつき18件（3.6%）、頭重感7件（1.4%）、倦怠感5件（1.0%）等であった。（承認時）

製造販売後調査の安全性評価対象症例3,925例中、副作用が報告されたのは140例（3.6%）で、その主なものは傾眠50件（1.3%）、浮動性めまい46件（1.2%）、悪心8件（0.2%）、倦怠感8件（0.2%）等であった。（再審査終了時）

重大な副作用として、依存性、刺激興奮、錯乱、呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス、精神症状（幻覚、妄想等）、意識障害、思考異常、勃起障害、興奮、運動失調、運動機能低下、協調異常、言語障害、振戦、一過性前向性健忘、もうろう状態があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ドラール[®]錠15

ドラール[®]錠20

(2) 洋名：

DORAL[®] TABLETS

(3) 名称の由来：

該当資料なし

2. 一般名

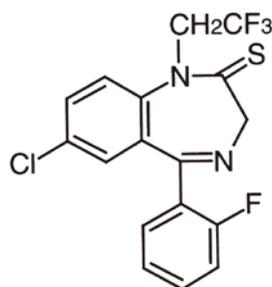
(1) 和名：

クアゼパム (JAN)

(2) 洋名：

Quazepam (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₁ClF₄N₂S

分子量：386.80

5. 化学名 (命名法)

7-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-2H-1,4-benzodiazepine-2-thione

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

Sch161 (開発コード)

7. CAS登録番号

36735-22-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

向精神薬（第3種）、習慣性医薬品、処方箋医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

淡黄白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

(2) 溶解性：

クロロホルムに溶けやすく、メタノール又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

表1

溶媒	本品1gを溶かすのに必要な容量 (mL)	局方の表現
クロロホルム	2.0	溶けやすい
メタノール	23.0	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	23.0	やや溶けやすい
エタノール（95）	41.0	やや溶けにくい
水	10,000以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性：

吸湿性はほとんど認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：148～151℃

(5) 酸塩基解離定数：

$pK_a = 1.76$

（5%、10%及び15%メタノールの各種pH溶液の吸収スペクトルより各々の解離定数を求め、メタノール濃度0%に外挿して得た値）

(6) 分配係数：

1-オクタノール、Britton-Robinson緩衝液（pH2～10）系における分配係数（1-オクタノール層中の濃度/水層中の濃度の比）は、いずれのpHにおいても∞であった。

(7) その他の主な示性値：

紫外吸収スペクトル：メタノール中で吸収極大波長286nmを示した。

結晶多形は確認できなかった。

3. 有効成分の各種条件下 (1) 原末状態
 における安定性

表2

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験		直射日光を避けた室内 (室温)	3年6ヵ月	褐色ガラス容器	性状, 確認試験, 融点, 純度試験, 乾燥減量, 強熱残分, 定量値 (成分含量) に変化は認められず, 安定であった。
苛酷・加速試験	温度	40℃	6ヵ月	褐色ガラス容器	いずれの保存条件においても性状, 定量値に変化がなく, 分解物も検出されなかった。
		50℃	3ヵ月		
		60℃			
	湿度	40℃, 75%RH	6ヵ月	褐色ガラス容器 (開放状態)	
		50℃, 75%RH			
		60℃, 75%RH			
光	1,000 lx照射	3ヵ月	無色透明ガラス容器	性状, 定量値に変化がなく, 分解物も検出されなかった。	
	直射日光照射		無色透明ガラスアンプル	1ヵ月後変色が認められたが, 定量値に変化がなく, 分解物も検出されなかった。	

(2) 溶液状態

〔溶液〕

中性溶液：クアゼパムの80%エタノール溶液（1→1,000）

酸性溶液：クアゼパムの0.05mol/L塩酸80%エタノール溶液（1→1,000）

アルカリ性溶液：クアゼパムの0.001mol/L水酸化ナトリウム80%エタノール溶液（1→1,000）

表3

液性	試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
中性	温度	室温	21日	褐色 アンプル	性状、定量値に変化は認めず、分解物も検出されなかった。
		60℃			7日後から定量値が減少し、分解物も検出された。
	光	1,000 lx照射	14日	無色透明 アンプル	7日後に分解物が認められ、14日後含量は約6%低下し、光分解物として主にD ₁ が認められた。
		直射日光照射			7日後に分解物が認められ、14日後含量は約43%低下し、光分解物として主にD ₁ が認められた。
酸性	温度	室温	7日	褐色 アンプル	1日後より分解物が認められ、7日後含量は約40%低下した。
		60℃	24時間		6時間後より分解物が認められ、24時間後含量は約45%低下し、分解物としてD ₁ 及びD ₃ が認められ、その他微少の分解物も認められた。
アルカリ性	温度	室温	7日		保存開始時より微少の分解物が認められ、1日後含量は約27%低下したが、以後大きな含量低下は認められなかった。分解物としてD ₁ が認められた。
		60℃	24時間		保存開始時より微少の分解物が認められ、6時間後含量は約30%低下したが、以後大きな含量低下は認められなかった。分解物としてD ₁ が認められた。

注) D₁～D₃：クアゼパムの分解物（次頁の図参照）

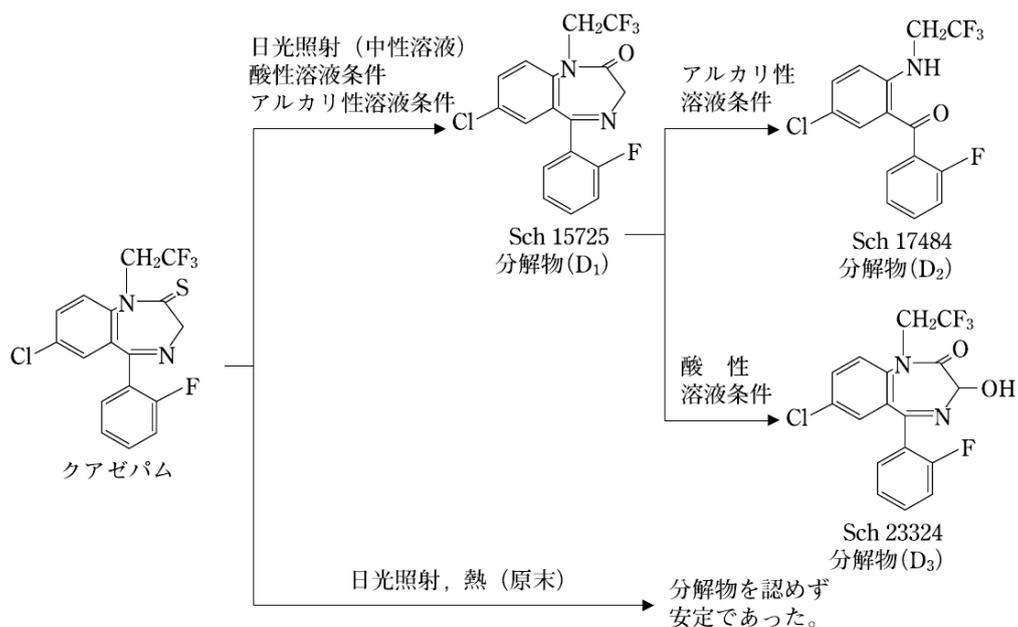


図 クアゼパムの分解過程

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 硫酸による蛍光生成反応試験
- (2) 紫外可視吸光度測定法 (吸収極大波長 : 286nm)
- (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
- (5) フッ化物の定性反応試験
- (6) 硫酸塩の定性反応試験

5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状：

	錠15			錠20		
性状・ 剤形	淡橙色・においなし・わずかに特異な味・素錠（割線入り）					
外形						
規格	直径 (mm) 8.5	厚さ (mm) 2.8	質量 (mg) 200	直径 (mm) 9.0	厚さ (mm) 3.3	質量 (mg) 267

(2) 製剤の物性：

硬度：錠15 20.0N以上，錠20 25.0N以上

質量偏差試験：日局一般試験法「製剤均一性試験」により試験を行うとき，10%以下（判定値）である。

崩壊試験：日局一般試験法「崩壊試験法」により試験を行うとき，崩壊時間は2～4分である。

(3) 識別コード：

錠15：SS515

錠20：SS520

(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

(5) 酸価，ヨウ素価等：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

錠15：1錠中クアゼパムを15mg含有

錠20：1錠中クアゼパムを20mg含有

(2) 添加物：

アルファー化デンプン，黄色5号，黄色5号アルミニウムレーキ，軽質無水ケイ酸，結晶セルロース，ステアリン酸マグネシウム，乳糖水和物，ラウリル硫酸ナトリウム

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

表4 錠15の安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	直射日光を避けた室内(室温)	PTP包装し, アルミニウム中袋入り	3年2ヵ月	変化なし (別途, 6年間保存した試料につき溶出試験を実施したが, 規格に適合した。)
苛酷試験	温度	PTP包装	6ヵ月	変化なし
			3ヵ月	
			3ヵ月	
	湿度	PTP包装	6ヵ月	変化なし
			3ヵ月	
	光	PTP包装	3ヵ月	直射日光照射3ヵ月後わずかに変色が認められたものの含量の低下は認められず, いずれの条件においても分解物は認められなかった。
3ヵ月				
相対比較試験	40°C/75%RH	PTP包装し, アルミニウム中袋入り	6ヵ月	いずれの保存形態でも変化なし
		ガラス容器に充てん		

〔試験項目〕

長期保存試験, 相対比較試験: 性状(色, 形状, におい, 味), 確認試験, 崩壊試験, 定量値
 苛酷試験: 性状(色, 形状, におい), 分解物の検索, 定量値

表5 錠20の安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
加速試験及び相対比較試験	室温	PTP包装し, アルミニウム中袋入り	6ヵ月	いずれも変化なし
	40°C/75%RH	PTP包装し, アルミニウム中袋入り		
		ガラス容器に充てん		

〔試験項目〕

性状(色, 形状, におい, 味), 確認試験, 崩壊試験, 定量値

5. 調製法及び溶解後の安定性 該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 該当しない

7. 混入する可能性のある 夾雑物	D ₁ ：製造原料，分解物 D ₂ ：分解物 (p.6 図 クアゼパムの分解過程 参照)
8. 溶出試験	本品1個をとり，試験液にラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→165) 900mLを用い，「日局」の溶出試験法のパドル法により，毎分50回転で試験を行うとき，30分間の溶出率は80%以上であった。
9. 生物学的試験法	該当しない
10. 製剤中の有効成分の確 認試験法	(1) 硫酸による蛍光生成反応 (2) 薄層クロマトグラフィー
11. 製剤中の有効成分の定 量法	液体クロマトグラフィー
12. 力価	該当しない
13. 容器の材質	PTP包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔）+アル ミニウム袋+紙箱 バラ包装：ガラス瓶
14. その他	特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 不眠症
2. 麻酔前投薬

2. 用法及び用量

1. 不眠症	通常,成人にはクアゼパムとして1回20mgを就寝前に経口投与する。 なお,年齢,症状,疾患により適宜増減するが,1日最高量は30mgとする。
2. 麻酔前投薬	手術前夜:通常,成人にはクアゼパムとして1回15~30mgを就寝前に経口投与する。 なお,年齢,症状,疾患により適宜増減するが,1日最高量は30mgとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

不眠症には,就寝の直前に服用させること。また,服用して就寝した後,睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

<解説>

本剤の投与により,一過性前向き健忘,もうろう状態を来したとの報告がある(「重大な副作用」の項参照)。本剤を投与する場合には少量から投与を開始するなど慎重に行い,就寝の直前に服用させること。また,睡眠途中に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないなどの注意が必要である。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果¹⁻⁶⁾ :

不眠症及び麻酔前投薬(手術前夜)を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められた。これらの試験及び長期投与試験を含む国内における有効率は以下のとおりであった。

表6

対象	症例数	有効率 (%)
不眠症	145/225	64.4
麻酔前投薬(手術前夜)	131/189	69.3
計	276/414	66.7

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験 :

クアゼパムの米国における臨床試験の用量が15~30mgを中心としていることより15mg及び30mgについて単回投与及び反復投与を行った。この際,被験者に投与量を知らせないため,クアゼパム15mg(SCH15)群はクアゼパム15mg錠を1錠及びクアゼパム15mg錠のプラセボ錠(PL)1錠を組み合わせ,クアゼパム30mg(SCH30)群はSCH15を2錠服用する単盲検法により実施した。

表7

目的	安全性, 忍容性, 睡眠効果, 並びに薬物動態について検討 ⁷⁾	
試験の種類	単回投与試験	反復投与試験
対象	健常成人男子6例	健常成人男子6例
投与薬剤	ドラー15mg錠 (1錠SCH15, 2錠SCH30), プラセボ錠 (PL)	
投与方法	<p>SCH15群: 被験者3例にSCH15 1錠とPL1錠を午前9時に経口投与 (投与前12時間は絶食)</p> <p>SCH30群: 被験者3例にSCH15 2錠を午前9時に経口投与 (投与前12時間は絶食)</p>	<p>SCH15群: 被験者3例に第1~3夜はPL2錠, 第4~6夜はSCH15 1錠とPL1錠, 第7夜はPL2錠を午後9:30に経口投与</p> <p>SCH30群: 被験者3例に第1~3夜はPL2錠, 第4~6夜はSCH15 2錠, 第7夜はPL2錠を午後9:30に経口投与</p>
観察・検査項目	精神身体症状, 睡眠の程度, バイタルサイン, 血液検査, 血液生化学検査, 尿検査, 心電図	精神身体症状, 睡眠の程度, 睡眠調査 (寝つき, 睡眠時間, 睡眠の深さ, 覚醒回数, 覚醒後の状態, 夢, 朝の目覚め, 朝目覚めたときの気分), バイタルサイン, 血液検査, 血液生化学検査, 尿検査, 心電図
結果	SCH15群では全例に軽度の睡眠がみられたが, SCH30群では2例に投与3~4時間後に中等度の睡眠がみられ, 他の1例は投与7時間後に高度の睡眠がみられた。睡眠の程度はSCH30群の方が若干高かった。安全性は6例とも「副作用なく安全である」と判定された。	睡眠の程度についてはSCH30群の方がSCH15群より高度な睡眠がみられた。睡眠効果の判定はSCH15群で著効1例, 有効2例, SCH30群では著効1例, 有効1例, やや有効1例であった。安全性は, SCH30群で1例眠気がみられた (「副作用が軽度で特にそれに対する処置を要しない」と判定) が, 他の5例は「副作用なく安全である」と判定された。

SCH15 : クアゼパム15mg

SCH30 : クアゼパム30mg

PL : クアゼパム15mg錠と外観上同一のプラセボ錠

注) 本剤の承認されている用法・用量は不眠症で1回20mgを就寝前, 麻酔前投薬で手術前夜1回15~30mgを就寝前である。いずれも1日最高量は30mgである。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験：

表8

目的	用量設定試験のための予備試験として有効性，安全性，有用性の検討 ¹⁾
対象	不眠症患者
薬剤	SCH10, SCH20, SCH30
投与方法	原則として1週目SCH20の投与を行い，効果不十分ならSCH30に増量，副作用が効果を上回るならばSCH10に減量し2週目の投与を行う (fixed and flexible法)
投与期間	2週間
観察項目	睡眠調査（寝つき，睡眠状態，中途覚醒の回数，中途覚醒後の寝つきの状態，夢の回数，睡眠時間，覚醒時刻，覚醒時の気分，覚醒時の身体の状態，日中の気分，日中の身体の状態），副作用及び随伴症状，臨床検査
結果	〔総合効果判定〕 各投与量別の有効率は，1，2週ともSCH10を投与したA群で85.7%であり，1，2週ともSCH20を投与したB群で60.0%，1週目SCH20，2週目SCH30を投与したD群で50.0%，1，2週ともSCH30を投与したE群で50.0%であった（表9参照）。A群及びE群はover doseあるいは薬効の不足を防ぐための担当医の判断によるものである。 〔副作用〕 A群（10→10mg）7例中4例に7件（眠気4，眼瞼浮腫1，ふらつき1，倦怠感1），B群（20→20mg）10例中2例に4件（眠気2，めまい1，悪心1）の副作用がみられたが，重篤な症状はみられず処置を要しなかった。 〔有用性〕 「有用」以上ではA群が最も高い有用性を示した（表10参照）

SCH10：クアゼパム10mg

SCH20：クアゼパム20mg

SCH30：クアゼパム30mg

表9 総合判定効果

	著効	有効	やや有効	無効	やや悪化	計
全症例	4 (12.5)	14 (56.3)	7 (78.1)	6 (96.9)	1 (100.0)	32
A群 (10→10)	1 (14.3)	5 (85.7)	0 (85.7)	1 (100.0)	0	7
B群 (20→20)	2 (20.0)	4 (60.0)	2 (80.0)	2 (100.0)	0	10
C群 (20→10)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0	0	1
D群 (20→30)	0 (0.0)	4 (50.0)	3 (87.5)	0 (87.5)	1 (100.0)	8
E群 (30→30)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (50.0)	1 (100.0)	0	2
F群 (1w : 20)	1 (25.0)	0 (25.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	0	4

() 内は累積%

表10 有用性

	極めて有用	有用	やや有用	有用でない	やや好ましくない	計
全症例	5 (15.6)	13 (56.3)	7 (78.1)	5 (93.8)	2 (100.0)	32
A群 (10→10)	1 (14.3)	5 (85.7)	0 (85.7)	0 (85.7)	1 (100.0)	7
B群 (20→20)	3 (30.0)	3 (60.0)	2 (80.0)	2 (100.0)	0	10
C群 (20→10)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0	0	1
D群 (20→30)	0 (0.0)	4 (50.0)	3 (87.5)	0 (87.5)	1 (100.0)	8
E群 (30→30)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (50.0)	1 (100.0)	0	2
F群 (1w : 20)	1 (25.0)	0 (25.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	0	4

() 内は累積%表

注) 本剤の承認されている用法・用量は不眠症で1回20mgを就寝前、麻酔前投薬で手術前夜1回15～30mgを就寝前である。いずれも1日最高量は30mgである。

(4) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

第Ⅱ相試験において、不眠症患者及び麻酔前投薬（手術前夜睡眠）に対する用量設定試験を実施し、次の結果が得られた。（表11～表14）

表11

目的	不眠症患者を対象とする用量設定試験 ²⁾
対象	神経症性（習慣性を含む）、うつ病、うつ状態、心身症で不眠を訴える患者
薬剤	SCH10, SCH20, PL
投与方法	就寝前に経口投与
投与期間	1週間
観察項目	睡眠調査（寝つき、睡眠状態、中途覚醒の回数、中途覚醒後の寝つきの状態、夢の回数及び内容、睡眠時間、覚醒時刻、覚醒時の気分、覚醒時の身体の状態、日中の気分、日中の身体の状態）、副作用及び随伴症状、臨床検査
評価方法	二重盲検法による群間比較試験
結果	<p>〔総合効果判定〕</p> <p>対の比較においてSCH20群とSCH10群（$p < 0.05$）、SCH20群とPL群（$p < 0.01$）に有意差がみられた（表12参照）。</p> <p>〔副作用〕</p> <p>副作用のみられた症例は16例（SCH10群3例、SCH20群9例、PL群4例）で、主な副作用はふらつき、眠気、口渇などで、重篤な症状はみられず処置を要しなかった。</p> <p>〔用量反応相関性〕</p> <p>PL、SCH10及びSCH20の用量反応相関性の検討をDunnnettの多重比較、Cochran-Armitageの傾向検定及び有効率とその90%信頼区間により行った。SCH10群はDunnnettの多重比較においてPL群に対し有意差は示さなかったものの、有効率は単調増加的な用量反応相関を認めた。またSCH10群の有効率は47.9%とPL群の有効率33.3%に対して上回っており有効性が窺われた。本試験では対象を睡眠障害の程度が中程度の患者としたが、これらの患者に対してSCH10は効果がやや弱いことが推察され、本剤の臨床用量は20mgであると推察された。</p>

SCH10：クアゼパム10mg

SCH20：クアゼパム20mg

PL：プラセボ

表12 総合効果判定

	著効	有効	やや有効	無効	やや悪化	悪化	極めて悪化	計
SCH10群	7 (14.6)	16 (47.9)	11 (70.8)	13 (97.9)	1 (100.0)	0	0	48
SCH20群	15 (30.6)	22 (75.5)	7 (89.8)	4 (98.0)	1 (100.0)	0	0	49
PL群	5 (10.4)	11 (33.3)	18 (70.8)	11 (93.8)	1 (95.8)	2 (100.0)	0	48

() 内は累積%

χ^2 検定
(有効以上)

N.S.	*	SCH10群
**		SCH20群

PL群

各薬剤の対としての比較はBonferroniの不等式より $\chi^2_{\alpha} F/M$ (1)

* : 5%有意水準 $\chi^2_{0.017} (1) = 5.731$,

** : 1%有意水準 $\chi^2_{0.003} (1) = 8.615$ を採用した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は不眠症で1回20mgを就寝前、麻酔前投薬で手術前夜1回15~30mgを就寝前である。いずれも1日最高量は30mgである。

表13

目的	麻酔前投薬（手術前夜睡眠）に対する臨床用量を検討 ⁴⁾
対象	翌日、全身麻酔にて手術予定の患者
薬剤	SCH7.5, SCH15, SCH30, PL, FLZ15, FLZプラセボ
投与方法	手術前夜の就寝前（原則として午後9時）にSCHのいずれか1錠とFLZプラセボ1カプセル又はPL 1錠とFLZ15 1カプセルを服用させた。
投与期間	単回投与
観察項目	睡眠状態（入眠の早さ、睡眠の状態、中途覚醒回数、睡眠時間、朝の気分）、手術への不安、副作用及び随伴症状、臨床検査
評価方法	二重盲検法による群間比較試験
結果	<p>〔総合効果判定〕 総合効果判定において、χ^2検定では、「有効」以上でSCH30群はSCH7.5群より優れる傾向を示した（表14参照）。</p> <p>〔副作用〕 4例に副作用がみられた。その内訳はSCH15群では翌朝軽度の頭痛1例、SCH30群では軽度の頭痛1例と起床時の軽度のぼんやり感1例であったが、いずれも軽度で処置を要しなかった。</p> <p>〔結果〕 睡眠調査の各項目で3用量中30mgが一番強い効果を示している。 「朝の気分」及び副作用の結果からSCH30群でも持ち越し効果は少ないと考えられた。 総合効果判定でSCH30群がSCH7.5群より有意に優れていた。 有用性においても、SCH30群がSCH7.5群より有意に優れていた。 以上より麻酔前投薬（手術前夜睡眠）の臨床用量は30mgと推察された。</p>

SCH7.5 : クアゼパム7.5mg

SCH15 : クアゼパム15mg

SCH30 : クアゼパム30mg

PL : プラセボ

FLZ15 : フルラゼパム15mg

表14 総合効果判定

	著効	有効	やや有効	無効	やや悪化	悪化	極めて悪化	計
SCH7.5群	4 (11.8)	13 (50.0)	13 (88.2)	4 (100.0)	0	0	0	34
SCH15群	6 (17.6)	15 (61.8)	5 (76.5)	6 (94.1)	2 (100.0)	0	0	34
SCH30群	8 (26.7)	16 (80.0)	4 (93.3)	2 (100.0)	0	0	0	30
FLZ15群	5 (15.2)	17 (66.7)	8 (90.9)	2 (97.0)	1 (100.0)	0	0	33

() 内は累積%

χ^2 検定
(有効以上)

N.S.	△	N.S.	SCH 7.5群
N.S.	N.S.	N.S.	SCH 15群
N.S.	SCH 30群		

FLZ 15群

2×4分割の χ^2 検定の場合の対としての比較はBonferroniの不等式より

△: 10%有意水準 $\chi^2_{0.10/6}(1) = 5.73114$

*: 5%有意水準 $\chi^2_{0.05/6}(1) = 6.96040$

**: 1%有意水準 $\chi^2_{0.01/6}(1) = 9.88461$

N.S.:Not Significant

注) 本剤の承認されている用法・用量は不眠症で1回20mgを就寝前，麻酔前投薬で手術前夜1回15～30mgを就寝前である。いずれも1日最高量は30mgである。

2) 比較試験^{3,5)} :

不眠症及び麻酔前投薬(手術前夜)を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められた。

3) 安全性試験：

表15

目的	不眠症に対する有効性，安全性（特に薬物依存の発生，用量の増加傾向，退薬症候など）及び有用性を長期投与試験により検討 ⁶⁾
対象	不眠症患者
薬剤	クアゼパム20mg錠（SCH20は1錠，SCH30は1.5錠），PL
投与方法	1日1回就寝前にSCH20又はSCH30を経口投与する。原則としてSCH20を1週間投与し，効果不十分のときはSCH30まで増量する。 投与期間は12週間を目標とし，12週間投与後PLを2週間投与する。
投与期間	14週間
観察項目	睡眠調査（睡眠時間，寝つき，睡眠状態，夢の回数及び内容，中途覚醒の回数，中途覚醒後の寝つきの状態，覚醒時刻，覚醒時の気分，覚醒時の身体の状態，日中の気分，日中の身体の状態），依存性調査（精神症状，身体症状，薬物欲求度，耐薬性），副作用及び臨床検査
結果	〔総合効果判定〕 「有効」以上は70.8%であった。 〔副作用，臨床検査〕 7例に副作用がみられた。主な副作用は眠気とふらつきであり，その程度はふらつきが高度にみられた1例を除きいずれも軽度であった。また，臨床検査では，副作用としてあげられたAST (GOT)，LDHの上昇した1例及びAST (GOT)，ALT (GPT)が上昇した1例以外は薬剤に起因すると思われる異常はなかった。 〔総合的依存性〕 2例に軽度の依存性ありと判定されたが，明確に依存性が形成された症例はみられなかったものと考えられた。 〔概括安全性〕 「安全である」は85.4%であった。 〔有用性〕 「有用」以上は69.8%であった。

SCH20：クアゼパム20mg

SCH30：クアゼパム30mg

PL：プラセボ

<参考>外国人のデータ

クアゼパム15mg (SCH15) 及びクアゼパム30mg (SCH30) を4週間投与したときの睡眠ポリグラフィに対する影響を，フルラゼパム30mg (FLZ30) を対照薬とし，不眠症患者により検討した。

結果：短期（5～7夜）において，全例で総覚醒時間の短縮がみられた。また，覚醒回数に関してはSCH30のみが有意に減少した。SCH15とSCH30で睡眠効果に用量依存性がみられた。

中期（16～18夜）及び長期（30～32夜）の測定においては，3薬剤群で基準夜より総覚醒時間の改善がみられたが，SCH30では有意差はみられなかった。3薬剤とも，投与中止によるREMの反跳は認められなかった。また，全ての被験者に副作用がみられた。以上よりSCH30及びFLZ30の効果と安全性は同程度であった⁸⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は不眠症で1回20mgを就寝前、
麻酔前投薬で手術前夜1回15～30mgを就寝前である。いずれも1日
最高量は30mgである。

クアゼパム15mg (SCH15) 及びクアゼパム30mg (SCH30) を4週間
投与したときの睡眠ポリグラフィに対する影響をフルラゼパム30mg
(FLZ30) を対照薬とし、不眠症患者により検討した。

結果: 総睡眠時間に対する各睡眠段階の%では3薬剤とも同様な傾向を
示し、睡眠段階2が増加し、段階3, 4, REMは減少した。全症例にお
いて服薬による精神運動機能の低下や服薬中止による離脱症状は起こ
らなかった。また副作用はSCH15群5例, SCH30群4例, FLZ30群3例
に認められた。以上より28夜投与においてSCH15及びSCH30はFLZ30
と同程度の効果を示した⁹⁾。

SCH15 : クアゼパム15mg

SCH30 : クアゼパム30mg

FLZ30 : フルラゼパム30mg

注) 本剤の承認されている用法・用量は不眠症で1回20mgを就寝前、
麻酔前投薬で手術前夜1回15～30mgを就寝前である。いずれも1日
最高量は30mgである。

表16

目的	安全性と忍容性の検討 ¹⁰⁾
対象	不眠症患者
薬剤	SCH30, PL, FLZ30及びFLZプラセボ
投与方法	第1～12週は二重盲検法にてSCH30とFLZプラセボ又はPLとFLZ30を投与し, 第13, 14週目は単盲検法にてPLとFLZプラセボを投与する。
投与期間	14週間
観察項目	バイタルサイン, 眼科検査, 神経学的検査, 心電図, 臨床検査
評価方法	二重盲検法による群間比較試験
結果	<p>〔副作用〕 SCH30群247例中140例 (56.7%), FLZ30群122例中67例 (54.9%) に副作用がみられた。主な症状は日中の眠気, 運動機能の低下, 運動失調等であった。副作用の発現に薬剤間の差はみられなかった。</p> <p>〔結果〕 神経学的検査: 投与前正常で, 投与期間中又は投与後異常のみられたのは22例 (SCH30群17例, FLZ30群5例) であり, 最も多かったのはheel-to-toe walking testでの異常であったが, 試験終了後は全例軽快した。異常の発現頻度に差はみられなかった。</p> <p>臨床検査: SCH30群の1例のAST (GOT) 及びALT (GPT) 上昇のみが治療に起因すると判定された。</p> <p>眼科検査, 身体検査, バイタルサイン: 試験薬剤による異常はみられなかった。</p> <p>以上の結果より, SCH30とFLZ30の安全性及び忍容性は同程度であると判断された。</p>

SCH30 : クアゼパム30mg

PL : プラセボ

FLZ30 : フルラゼパム30mg

注) 本剤の承認されている用法・用量は不眠症で1回20mgを就寝前, 麻酔前投薬で手術前夜1回15～30mgを就寝前である。いずれも1日最高量は30mgである。

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

表17

目的	老人性不眠に対する効果をプラセボを対照として検討 ¹⁾
対象	60～81歳の不眠症患者63例〔SCH15群31例（うち安全性のみ評価1例）、PL群32例（うち安全性のみ評価5例）〕
薬剤	SCH15, PL
投与方法	第1～3日は単盲検法にてPLを投与し、第4～8日は二重盲検法にてSCH15又はPLを投与する。
投与期間	8日間
観察項目	入眠時間、総睡眠時間、夜間の覚醒回数、早朝覚醒、睡眠状態、覚醒時の状態、覚醒時の気分、悪夢、副作用、神経学的検査、臨床検査及び心電図
評価方法	二重盲検法による群間比較試験
結果	〔医師の評価〕 SCH15群の有効率は63%（19/30）、PL群の有効率は22%（6/27）で、有意差がみられた。 〔忍容性〕 身体検査、心電図、臨床検査及び神経学的検査で問題となる変化はなかった。 〔副作用〕 因果関係ありとされた副作用は、SCH群で頭痛2件であった。

SCH15：クアゼパム15mg

PL：プラセボ

注）本剤の承認されている用法・用量は不眠症で1回20mgを就寝前、麻酔前投薬で手術前夜1回15～30mgを就寝前である。いずれも1日最高量は30mgである。

表18

目的	老人性不眠に対する効果をプラセボを対照として検討 ²⁾
対象	54～90歳の不眠症患者60例（うち41例は65歳以上）（SCH15群31例、PL群29例）
薬剤	SCH15, PL
投与方法	第1～3日は単盲検法にてPLを投与し、第4～8日は二重盲検法にてSCH15又はPLを投与する。
投与期間	8日間
観察項目	入眠時間、総睡眠時間、夜間の覚醒回数、早朝覚醒、睡眠状態、覚醒時の状態、覚醒時の気分、悪夢、副作用及び臨床検査
評価方法	二重盲検法による群間比較試験
結果	〔睡眠評価〕 催眠活動指数及び睡眠質的指数は、投与期間中SCH15群が有意に優れていた。 〔副作用〕 因果関係ありとされた副作用は、SCH群で食欲不振1件、運動失調2件、頭痛1件、痒痒1件であった。

SCH15：クアゼパム15mg

PL：プラセボ

注）本剤の承認されている用法・用量は不眠症で1回20mgを就寝前、麻酔前投薬で手術前夜1回15～30mgを就寝前である。いずれも1日最高量は30mgである。

表19

目的	老人性不眠に対する効果をプラセボを対照として検討 ¹³⁾
対象	60～90歳の不眠症患者60例（SCH15群30例，PL群30例）
薬剤	SCH15， PL
投与方法	第1～3日は単盲検法にてPLを投与し，第4～8日は二重盲検法にてSCH15又はPLを投与する。
投与期間	8日間
観察項目	入眠時間，睡眠時間，夜間の覚醒回数，早朝覚醒，睡眠状態，覚醒時の状態，覚醒時の気分，悪夢，副作用及び臨床検査
評価方法	二重盲検法による群間比較試験
結果	〔医師の評価〕 SCH15群の有効率は73%（22/30），PL群の有効率は23%（7/30）で，有意差がみられた。 〔副作用〕 因果関係ありとされた副作用は，傾眠がSCH群で12件であった。

SCH15：クアゼパム15mg

PL：プラセボ

注）本剤の承認されている用法・用量は不眠症で1回20mgを就寝前，麻酔前投薬で手術前夜1回15～30mgを就寝前である。いずれも1日最高量は30mgである。

(5) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

使用成績調査：

再審査期間の1999年6月16日から2005年6月15日の6年間に，598施設を対象に調査を実施した。安全性評価対象症例595施設，3,925例における副作用発現率は3.6%（140/3,925例）であった。発現した副作用の種類としては，薬理作用から予測できる傾眠1.3%（50/3,925例），浮動性めまい1.2%（46/3,925例）が承認時と同様に多く認められた。発現した副作用のうち重篤なものは，アナフィラキシーショック，低カリウム血症，浮動性めまい，傾眠，浮腫の各1件であった。

副作用の詳細については，「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照。有効性解析対象症例は3,872例で，担当医師の判断で改善・不変・悪化の3段階で臨床症状改善度を評価した。使用理由別の有効性は次のとおりであった。

表20 使用理由別の有効性（使用成績調査）

使用理由	症例数	臨床症状改善度		
		改善	不変	悪化
不眠症	3,314	2,759	491	64
		83.3%	14.8%	1.9%
麻酔前投薬	558	467	84	7
		83.7%	15.1%	1.3%
合計	3,872	3,226	575	71
		83.3%	14.9%	1.8%

特定使用成績調査：

長期使用に関する調査

不眠症の患者で、医師が継続投与を必要と考えた患者における長期使用時の安全性、有効性を確認することを目的として、82施設を対象に調査を実施した。

睡眠薬は継続投与を避け短期間の投与にとどめることを考慮し、投与期間は6ヵ月とした。

安全性評価対象症例81施設303例における副作用発現率は9.24%（28/303例）で、発現した主な副作用は傾眠4.29%（13/303例）、浮動性めまい1.98%（6/303例）であった。

副作用の詳細については、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照。有効性評価対象症例は204例で、担当医師の判断で改善・不変・悪化の3段階で臨床症状改善度を評価した結果、24週以上投与された症例の改善率は86.8%（177/204例）であった。

表21 特定使用成績調査の臨床症状改善状況

改善	不変	悪化	合計
177	26	1	204
86.8%	12.7%	0.5%	—

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：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

表22

	血中濃度半減期	薬剤名	
短時間作用型	2～4時間	ベンゾジアゼピン系	トリアゾラム, ミダゾラム ^{注1)}
		シクロピロロン系	ゾピクロン
	4～10時間	ベンゾジアゼピン系	リルマザホン塩酸塩, ロルメタゼパム ^{注2)}
		チエノジアゼピン系	クロチアゼパム ^{注1)} , エチゾラム ^{注3)} , プロチゾラム
中・長時間作用型	10～30時間	ベンゾジアゼピン系	フルニトラゼパム, ニメタゼパム ^{注2)} , エスタゾラム, ニトラゼパム, プロマゼパム ^{注1)}
	30時間以上	ベンゾジアゼピン系	ハロキサゾラム ^{注2)} , フルラゼパム塩酸塩, ジアゼパム ^{注1)} , オキサゾラム ^{注1)} , フルラゼパム, プラゼパム ^{注1)}

注1) 不眠症の効能・効果なし

注2) 麻酔前投薬の効能・効果なし

注3) 不眠症, 麻酔前投薬の効能・効果なし

※クアゼパムは血中濃度半減期が36.6時間で中・長時間作用型に分類される。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

<作用部位>

下部脳幹を起源とする睡眠導入機構

<作用機序>

下部脳幹を起源とする睡眠導入機構を介して作用すること、ベンゾジアゼピン1受容体に対する親和性が高いことから、この受容体を介する覚醒系の抑制と睡眠に関係した神経系の刺激に関与すると考えられる。^{14,15)}

<参考>動物(ラット)におけるベンゾジアゼピン(BZ)受容体に対する親和性¹⁶⁾

ラット脳各部位から調整した膜標本と、種々の濃度の被験薬物を3H-フルニトラゼパムとともに反応させ、膜標本への3H-フルニトラゼパムの結合を50%阻害する被験薬物濃度を算出した。

クアゼパムはベンゾジアゼピン受容体のサブタイプ、BZ₁受容体に選択的な親和性を示した。

表23

薬物	³ H-フルニトラゼパム 結合親和性		BZ ₁ 選択性 (海馬/小脳)
	小脳 (BZ ₁ > BZ ₂) IC ₅₀ (nM)	海馬 (BZ ₁ = BZ ₂) IC ₅₀ (nM)	
クアゼパム	29.7	163.7	5.50
フルラゼパム	62.3	69.3	1.11
ジアゼパム	12.8	13.6	1.06
ニトラゼパム	24.0	20.8	0.87
フルニトラゼパム	2.9	2.7	0.92
トリアゾラム	0.4	0.5	1.24
エスタゾラム	21.1	21.4	1.00

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

<ヒトでの作用>

終夜睡眠ポリグラフィ¹⁷⁻¹⁹⁾

健常成人男子に本剤15mg及び30mgの経口投与で総睡眠時間の延長傾向が認められた。また、服薬中止時の反跳性不眠及びREM睡眠の反跳はみられない。

<動物での作用>

睡眠作用²⁰⁻²³⁾

各種動物実験（マウス、ラット、ネコ及びリスザル）において、他のベンゾジアゼピン系化合物と同様の薬理学的スペクトラム（催眠鎮静、抗痙攣・馴化静穏、筋弛緩・運動失調作用など）を示した。マウスにおける睡眠増強作用と筋弛緩作用の選択性を検討したところ、睡眠増強作用の選択性の高い薬物であることが示唆された。

表24

試験項目		動物	試験成績				
睡眠鎮静作用	一般症状から得たネコの行動に対する作用	ネコ	症状		SCH (n=5)	FLZ (n=5)	
			行動 (眠気・鎮静・興奮)		0.8±0.2	0.8±0.2	
			筋弛緩 (軽度な運動失調)		6.1±2.4	2.2±0.4	
			姿勢障害 (運動失調)		45.7±20.4	4.0±1.0	
			正向反射消失		なし	282±57.2	
			死亡		>1000	470±58.3	
	睡眠作用及び運動失調作用		リスザル	SCH1,875mg/kgより用量依存的な睡眠作用 (眼瞼閉鎖スコアで評価) を示した。同時に運動失調誘発活性を観察した結果, SCHの睡眠作用発現用量での運動失調誘発活性は, FLZやロラゼパムより軽度であった。			
睡眠作用	ヘキソバルビタール睡眠増強作用	マウス		SCH	FLZ	ジアゼパム	
			ED ₅₀ (mg/kg)	2.99	4.76	3.47	
			50%の動物が2分間以上正向反射消失する用量を示す。				
	チオペンタール睡眠増強作用	マウス		SCH	FLZ	ジアゼパム	
			ED ₁₀₀ (mg/kg)	0.53	3.58	0.62	
			対照群の睡眠時間を100%延長する用量を示す。				
	睡眠増強と筋弛緩作用の選択性	マウス	薬物	睡眠増強作用 ED ₅₀	筋弛緩作用 ED ₅₀	選択性	
SCH			2.99	97.9	32.74		
FLZ			4.76	55.9	11.74		
ジアゼパム			3.47	24.4	7.03		
ヘキソバルビタール睡眠増強作用と筋弛緩作用のED ₅₀ 値と比を示す。							
脳波に対する作用	自発脳波の徐波発現時間に対する作用	ラット	薬物	用量 mg/kg	例数	徐波発現時間 (分)	持続的徐波発現時間 ^{a)} (分)
			対照群		4	10.4±1.4	19.9±1.9
			SCH	10	4	8.5±1.6	11.3±2.1*
				20	4	6.4±0.6*	9.1±0.7**
				30	4	6.2±0.8*	8.9±0.8**
			FLZ	10	3	6.7±0.3	16.0±2.1
				20	3	7.7±2.2	10.4±0.9*
				30	3	4.1±0.5*	7.0±1.0**
ジアゼパム	10	3	9.8±3.0	13.4±2.5			
	20	3	5.6±1.3	12.8±1.8*			
	30	3	4.7±0.3*	7.3±0.9**			
a) 薬物投与後, 1分間以上持続する徐波発現までの時間 対照群に対する有意差, * : p<0.05, ** : p<0.01							

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

本剤15mgを健常成人男子に絶食時経口投与した場合、血漿中濃度は3.4時間で最高に達し、半減期は36.6時間であった。また、食後30分後経口投与と比較すると、食後投与のCmax及びAUCは、絶食時投与のそれらに比して大きい値を示し、tmax及び半減期は絶食時と食後投与の間に有意差はみられなかった。

このことから、本剤の吸収は食事の影響を受け、そのバイオアベイラビリティは増大することが示唆された²⁴⁾。

表25

平均値±標準偏差 (n=6)

	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC _{0~∞} (ng·h/mL)	t _{1/2β} (h)
絶食時投与	15.36±6.07	3.42±1.63	287.91±79.59	36.60±7.26
食後30分後投与	47.90±17.49*	3.67±0.52	621.99±263.54*	31.91±7.10

* : p<0.05 (絶食時投与に対して、t検定あるいはAspin-Welch法)

(1) 治療上有効な血中濃度 :

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間 :

3.4時間 (15mg投与時), 4.3時間 (30mg投与時)

(3) 通常用量での血中濃度 :

健常成人男子 (1群6例) にクアゼパムを15mg及び30mg絶食時に単回経口投与したときの未変化体のパラメータを表26に、シミュレーション曲線を図に示した²⁴⁾。

表26

平均値±標準偏差 (n=6)

	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	AUC _{0~235} (ng·h/mL)	AUC _{0~∞} (ng·h/mL)	t _{1/2β} (h)
15mg	15.36±6.07	3.42±1.63	282.77±76.30	287.91±79.59	36.60±7.26
30mg	46.33±27.16	4.25±2.82	811.21±416.76	822.01±427.76	36.18±5.48

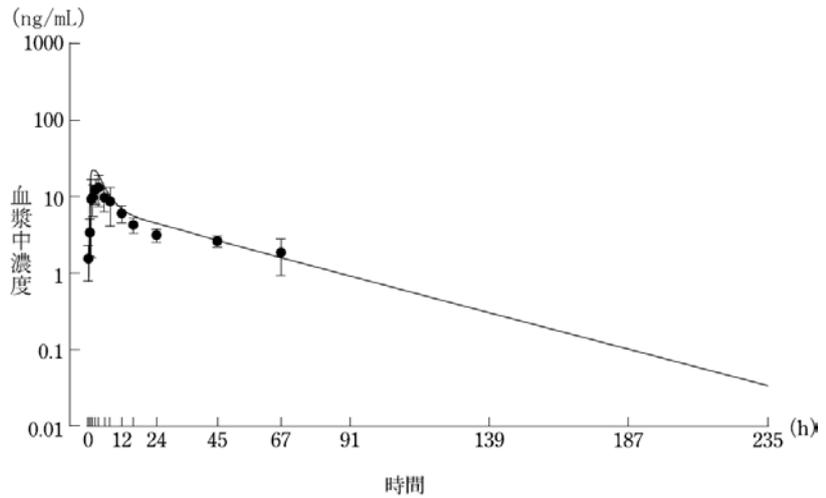


図 日本人の健常成人男子にSCH15を絶食時経口投与時の未変化体の平均血漿中濃度及びシミュレーション曲線（平均値±標準偏差，n=6）

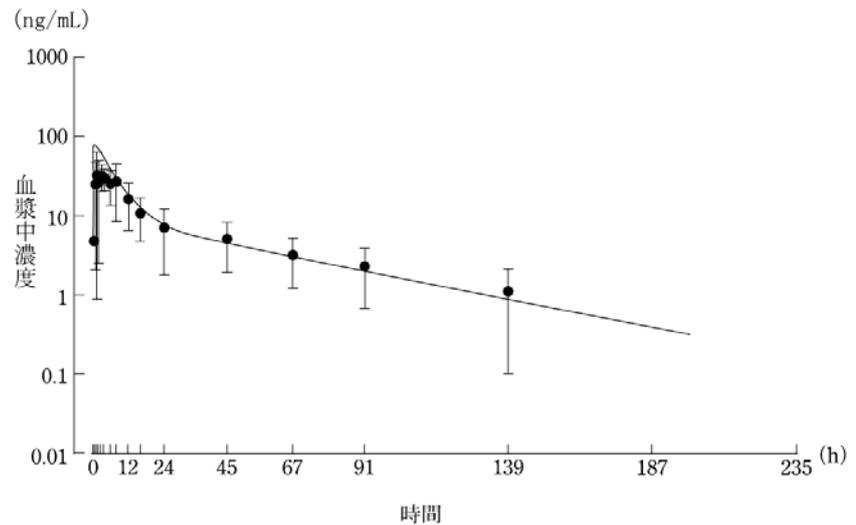


図 日本人の健常成人男子にSCH30を絶食時経口投与時の未変化体の平均血漿中濃度及びシミュレーション曲線（平均値±標準偏差，n=6）

健常成人男子にクアゼパム15mg及び30mgを1日1回（夕食後約3.5時間後），3日間反復経口投与したとき，未変化体の血漿中濃度は，シミュレーションの予測値とほぼ一致した。クアゼパム15mg投与群のシミュレーションの予測値は米国人のそれに近似した。^{7,25)}

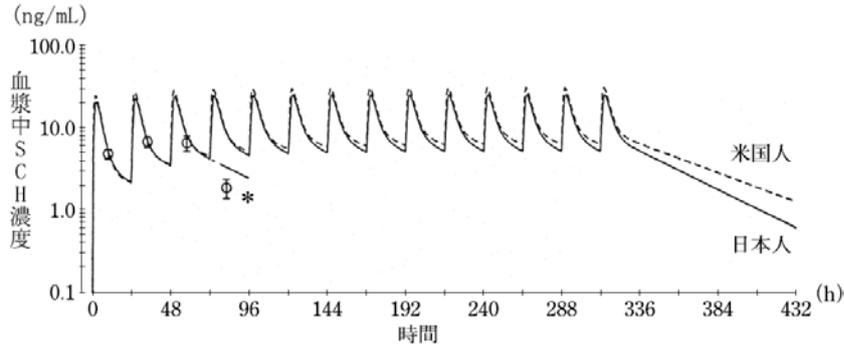


図 日本人の健常成人男子にSCH15を1日1回、3日間反復経口投与時の未変化体の平均血漿中濃度（平均値±標準偏差，n=3，*：3回目投与後34時間の濃度）及び日本人，米国人のシミュレーション曲線

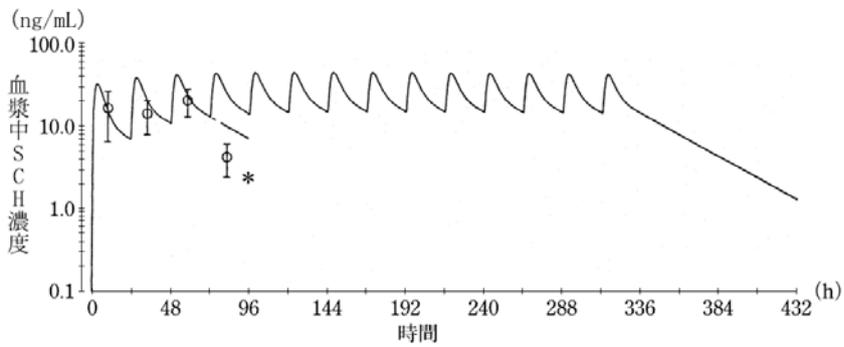


図 日本人の健常成人男子にSCH30を1日1回、3日間反復経口投与時の未変化体の平均血漿中濃度（平均値±標準偏差，n=3，*：3回目投与後34時間の濃度）及びシミュレーション曲線

2. 薬物速度論的パラメータ

(4) 中毒症状を発現する血中濃度：

該当資料なし

(1) 吸収速度定数：

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

(4) クリアランス：

該当資料なし

(5) 分布容積：

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率²⁶⁾：

95.1±0.7% (遠心限外ろ過法)

3. 吸収

「血中濃度の推移・測定法」の項参照

<参考>動物(マウス, ラット)における吸収

マウスにおいて, クアゼパムは投与後速やかに吸収され, 初回通過効果を大きく受けることが示唆された。尿及び糞中総排泄量より, 静脈内投与と経口投与時の排泄動態が類似することから, クアゼパムの吸収はほぼ完全であると推察された。

胆管カニューレを施したラットに¹⁴C標識クアゼパムを5mg/kg経口投与したとき, 投与後48時間までの胆汁中に68.1%が排泄され, その時の尿中に1.4%が排泄されたことから, 吸収率は少なくとも69.5%であると考えられた²⁶⁾。また, 静脈内(1mg/kg)及び腹腔内(20mg/kg)投与し, 腹腔内投与時のバイオアベイラビリティを求めたところ24%であった。このことから, クアゼパムは初回通過効果を大きく受けることが示唆された。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>マウスでの組織内放射能濃度²⁷⁾

雄性マウスに¹⁴C標識クアゼパムを経口投与(5mg/kg)したときの血漿, 血液, 脳への分布は次のとおりであった。

表27 マウスに¹⁴C-SCHを経口投与時(5mg/kg)の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 (µg equiv. of SCH/g)		
	投与後時間 (h)		
	1.0	5.0	24.0
血漿	0.58±0.19	0.37±0.05	0.12±0.02
血液	0.42±0.13	0.25±0.03	0.09±0.02
脳	0.61±0.25	0.52±0.08	0.06±0.03

平均値±標準偏差 (n=6)

(2) 胎児への移行性：

該当資料なし

<参考>動物(マウス)のデータ²⁸⁾

妊娠12日目及び18日目のマウスに¹⁴C標識クアゼパムを単回経口投与(5mg/kg)したとき, 胎児の組織内放射能濃度は投与後5時間に

最高値を示したが、母獣の濃度より低かった。

(3) 乳汁中への移行性：

該当資料なし

<参考>外国人（米国）のデータ²⁹⁾

米国人の健常な授乳婦にクアゼパム15mgを絶食時経口投与したとき、未変化体の母乳中濃度は血漿中濃度に比べて高く推移した。投与後48時間までの母乳中への総移行率は投与量の0.11%であった。

表28 米国人の健常な授乳婦にSCH15を絶食時経口投与時の未変化体の平均血漿及び母乳中濃度

時間 (h)	血漿及び母乳中濃度 (ng/mL)	
	血漿	母乳
0	0.0	0.0
1	12.8 (68)	— **
2	17.4 (70)	65.3 (97)
3	19.2 (17)	— **
4	11.1 (29)	85.9 (102)
6	7.6 (22)	56.2 (105)
8	4.9 (28)	31.3 (95)
12	2.5 (18)	9.9 (102)
24	1.6 (26)	2.7 (58)
36	1.5 (19)	2.9 (69)
48	0.8* (18)	2.3* (49)

平均値, () は変動係数 (%), n=4

* : 各々のデータ中に定量限界未満の値あり

** : 母乳は採取されず

(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：

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

健常成人男子に本剤15mg又は30mgを絶食時経口投与したとき、投与後96時間までの尿中累積総排泄率はそれぞれ9.48%、7.86%で、主代謝物は非抱合型+抱合型M₅ (3-Hydroxy-2-oxoquazepam) であった⁷⁾。

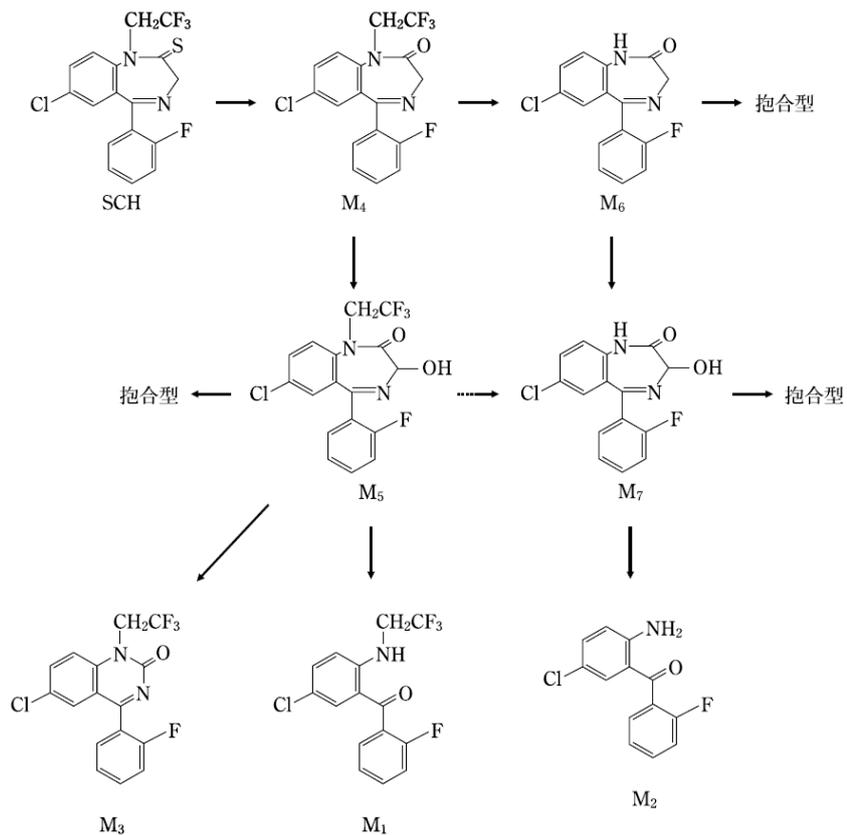


図 クアゼパムの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種³⁰⁾ :

CYP2C9, CYP3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

<参考>

「3.吸収」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

活性代謝物はM₄及びM₆である。

<参考>

米国人の健常成人男子に¹⁴C標識クアゼパム (SCH) を溶液で、絶食時単回経口投与 (25mg) したとき、血漿中にはクアゼパムが最も多く、次に抱合型M₅、非抱合型M₄が多かった。(表29参照)

クアゼパム、M₄及びM₆の薬理作用をマウスにおける電撃痙攣抑制試験及びヘキソバルビタール睡眠再導入試験で検討した結果、抗痙攣作用ではクアゼパム、M₄及びM₆の作用には有意差がみられず、睡眠再導入作用でクアゼパムとM₄は同程度の作用であったが、M₆はクアゼパムより有意 (p<0.05) に強い作用を示した。

表29 米国人の健常成人男子に¹⁴C-SCH25mgを溶液として絶食時単回経口投与後2時間における血漿中総放射能に対する抽出放射能の割合

	放射能の割合 (%)					
	SCH	M ₄	M ₅	M ₆	M ₇	他 ^{注1)}
非抱合型	26.64±3.21	18.65±1.63	4.19±0.48	11.65±1.32	1.02±0.16	3.48±0.55
非抱合型 + 抱合型 ^{注2)}	22.82±2.79	18.40±2.00	26.15±2.87	12.19±1.17	1.64±0.21	5.01±0.39

平均値±標準誤差 (n=6)

注1) 未同定TLC画分

注2) *glusulase* (β -glucuronidase/sulfatase) 処理

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

健常成人男子 (1群6例) にクアゼパムを絶食時及び食後30分後に単回経口投与したときの未変化体及び代謝物M₄, M₆のパラメータを表30に示した。

表30

平均値±標準偏差 (n=6)

			Cmax	Tmax	AUC _{0~235}	AUC _{0~∞}	t _{1/2β}
			(ng/mL)	(h)	(ng · h/mL)	(ng · h/mL)	(h)
15 mg	絶食時 投与	SCH	15.36±6.07	3.42±1.63	282.77±76.30	287.91±79.59	36.60±7.26
		M ₄	10.83±3.04	3.42±1.63	262.09±96.56	270.95±103.75	38.31±10.80
		M ₆	30.21±7.21	12.00±6.69	3,999.85±937.81	5,112.18±932.05	107.26±35.51
	食後 30分 後投与	SCH	47.90±17.49*	3.67±0.52	618.08±262.61*	621.99±263.54*	31.91±7.10
		M ₄	28.81±4.97**	5.50±2.17	590.76±213.94**	597.26±222.82**	31.47±8.15
		M ₆	48.76±5.69**	8.00±0.00	6,009.02±1390.51*	9,406.02±4306.24	143.75±82.47
30 mg	絶食時 投与	SCH	46.33±27.16	4.25±2.82	811.21±416.76	822.01±427.76	36.18±5.48
		M ₄	33.09±16.44	4.58±2.46	783.05±297.06	798.05±317.25	38.43±7.00
		M ₆	56.70±16.52	21.67±23.33	8,062.33±2818.36	11,368.72±5688.62	115.56±32.97

注) SCH : 未変化体 M₄, M₆ : 代謝物

* : p<0.05 (15mg絶食時投与に対して, t検定あるいはAspin-Welch法)

** : p<0.01 (15mg絶食時投与に対して, t検定あるいはAspin-Welch法)

6. 排泄

(1) 排泄部位 :

尿中及び糞便中に排泄される。

(2) 排泄率 :

健常成人男子にクアゼパム15mg錠 (SCH15) 及びクアゼパム30mg錠 (SCH30) を絶食時単回経口投与したとき, 投与後96時間までの尿中累積総排泄率はそれぞれ9.48%, 7.86%であった⁷⁾。

表31 日本人の健常成人男子にSCH15及びSCH30をそれぞれ絶食時経口投与後96時間までの尿中累積排泄率

	尿中排泄率 (% of dose)					総排泄率
	SCH ^{注1)}	M ₄ ^{注1)}	M ₆ ^{注2)}	M ₇ ^{注2)}	M ₅ ^{注2)}	
SCH15	N.D.—	0.02±0.01	N.D.—	2.67±1.05	6.78±3.47	9.48±4.10
SCH30	0.00±0.01	0.03±0.01	N.D.—	1.51±0.38	6.32±2.28	7.86±2.65

平均値±標準偏差 (n=3)

注1) 非抱合型

注2) 非抱合型+抱合型, N.D.: 定量限界未満

健常成人男子にクアゼパム15mg錠 (SCH15) 及びクアゼパム30mg錠 (SCH30) を1日1回 (夕食後約3.5時間後), 3日間反復経口投与したとき, 最終投与後120時間までの尿中累積総排泄率はそれぞれ累積投与量の25.27%, 19.86%であった⁷⁾。

表32 日本人の健常成人男子にSCH15及びSCH30をそれぞれ1日1回, 3日間反復経口投与時における最終投与後120時間までの尿中累積排泄率

	尿中排泄率 (% of dose)					総排泄率
	SCH ^{注1)}	M ₄ ^{注1)}	M ₆ ^{注2)}	M ₇ ^{注2)}	M ₅ ^{注2)}	
SCH15	N.D.—	0.03±0.01	N.D.—	3.89±1.18	21.36±6.64	25.27±7.81
SCH30	0.00±0.00	0.02±0.01	N.D.—	3.17±0.40	16.66±6.54	19.86±6.74

平均値±標準偏差 (n=3)

注1) 非抱合型

注2) 非抱合型+抱合型, N.D.: 定量限界未満

<参考>

米国人の健常成人男子に¹⁴C標識クアゼパム (SCH) の25mgを溶液として絶食時経口投与したとき, 尿及び糞中総排泄率は5日間で54.03% (尿: 31.32%, 糞: 22.71%) であった³¹⁾。

表33 米国人の健常成人男子に¹⁴C-SCH 25mgを溶液として絶食時経口投与時の平均尿及び糞中総排泄率

	放射能排泄率 (% of dose)					総排泄率
	投与後時間 (日)					
	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	
尿	13.44	7.23	5.19	3.15	2.31	31.32*
糞	—	—	—	—	—	22.71**
計	—	—	—	—	—	54.03

*: 投与後96時間までのSCH及びM₄~M₇の尿中排泄率の総計は23.7%であった

** : 0~48時間の糞中に投与量の12.6%が排泄された

7. 透析等による除去率

(3) 排泄速度:

該当資料なし

(1) 腹膜透析:

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

現段階では定められていない

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ある患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
- (3) 重症筋無力症のある患者〔重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 睡眠時無呼吸症候群の患者〔呼吸障害を悪化させるおそれがある。〕
- (5) リトナビルを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

<解説>

- (1) 国内の臨床試験において発疹の報告があり、本剤の投与により過敏症を呈した患者では再投与により症状が再発するおそれがあることから、ベンゾジアゼピン系睡眠剤の記載を参考に設定した。
- (2) 一般に閉塞隅角緑内障の患者では抗コリン作用を有する薬剤の投与により眼圧を上昇させるおそれがある。本剤は弱いながら抗コリン作用を有していることから、ベンゾジアゼピン系睡眠剤共通の注意として設定した。
- (3) 本剤は抗コリン作用と筋弛緩作用を有しており、投与により重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがあることから、ベンゾジアゼピン系睡眠剤共通の注意として設定した。
- (4) 健常高齢者の呼吸に対する影響を検討した試験成績及び一般薬理試験成績より、本剤の呼吸抑制作用は弱いことが推察されるが、睡眠時無呼吸症候群の患者に投与した場合、呼吸障害を悪化させる可能性は否定できないこと、また本剤の米国の添付文書において睡眠時無呼吸症候群の患者に対する使用は禁忌としていることから設定した。
- (5) リトナビルのチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用により本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測され、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがあることから設定した。（「相互作用」の項参照）

原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

肺性心，肺気腫，気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合〔炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕

<解説>

他のベンゾジアゼピン系睡眠剤（エスタゾラム，ニトラゼパム）を呼吸機能の低下している患者に投与したところ，呼吸不全を起こし炭酸ガスナルコーシスを来したとする報告があり，ベンゾジアゼピン系睡眠剤共通の注意として設定した^{a)}。

3. 効能・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・用量に関連する
使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 衰弱患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (3) 心障害のある患者〔心障害が悪化するおそれがある。〕
- (4) 肝障害，腎障害のある患者〔肝障害，腎障害のある患者では一般に排泄が遅延する傾向があるので，薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。〕
- (5) 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。〕
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
- (7) 小児等（「小児等への投与」の項参照）

<解説>

- (1) 衰弱患者では嗜眠状態や運動失調を来しやすいことから，ベンゾジアゼピン系睡眠剤の記載に準じて設定した。
- (2) 高齢者ではベンゾジアゼピン系薬剤の投与により，運動や認知に関する能力が低下するとの報告があることから，ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。「高齢者への投与」の項参照
- (3) ベンゾジアゼピン系薬剤で血圧降下があらわれることがあり，症状の悪化につながるおそれがあるため，ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。
- (4) 本剤は肝臓及び腎臓で代謝・排泄され，肝障害，腎障害のある患

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

者では薬物の排泄が遅延する可能性があるため設定した。

(5) 脳血管障害、脳腫瘍、頭部外傷など脳に器質的障害がある患者に対して本剤を投与した場合、作用が強くあらわれるおそれがあることから、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。

(6) 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(7) 「小児等への投与」の項参照

(1) 食後の服用を避けること（「相互作用」の項参照）。

(2) 本剤の影響が翌朝以後に及び、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、**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。

(3) 本剤を投与する場合、反応に個人差があるため少量から投与を開始すること。やむを得ず増量する場合は観察を十分に行いながら慎重に行うこと。ただし、**30mg**を超えないこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。

(4) 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（「重大な副作用」の項参照）^{d)}。

<解説>

(1) 健常成人男子を対象とした薬物動態試験において、食後投与群の血漿中クアゼパム及び代謝物のC_{max}、AUCは、絶食時投与群の2～3倍に上昇することから設定した。（「相互作用」の項参照）

(2) 本剤の作用が翌朝まで及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こるおそれがあることから、ベンゾジアゼピン系睡眠剤共通の注意として設定した。

(3) ベンゾジアゼピン系睡眠剤の記載を参考に設定した。なお、国内での臨床試験では1回**30mg**を超える投与例がないことから、1回**30mg**を最高用量としている。

(4) 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するため、継続投与に関する注意を設定した^{d)}。

7. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C9, CYP3A4で代謝される。

<解説>

クアゼパム並びにその活性代謝物M₄及びM₆について代謝酵素のP450の分子種を検討した。その結果、クアゼパム→M₄→M₆への代謝にはCYP2C9及びCYP3A4が関与することが明らかになったことから記載した³⁰⁾。

(1) 併用禁忌とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
食物	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	難溶性薬物である本剤は、胃内容物の残留によって吸収性が向上し、未変化体及びその代謝物の血漿中濃度が空腹時の2～3倍に高まることが報告されている。
リトナビル (ノービア)		リトナビルのチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用した場合、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測される。

<解説>

・食物：

健常成人男子を対象とした薬物動態試験において、食後投与群の血漿中クアゼパム及び代謝物のC_{max}, AUCは、絶食時投与群の2～3倍に上昇することが認められている。本剤の用法は就寝前服用であるが、夜食を摂る可能性が考えられるため、「併用禁忌」として設定した。
(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目-5- (5)」の項参照)

・リトナビル：

リトナビルのチトクロームP450に対する競合的阻害作用により、併用により本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測され、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがあることから設定した。

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（飲酒）	相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
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）		
MAO阻害剤		
シメチジン	本剤の作用が増強されることがある。	シメチジンのチトクロームP450に対する阻害作用により，本剤の代謝が阻害されるおそれがある。

<解説>

・アルコール，中枢神経抑制剤，MAO阻害剤：

本剤を含むベンゾジアゼピン系薬物では，中枢神経系の抑制作用を有する中枢神経抑制剤，MAO阻害剤，アルコールとの併用により，相加的な中枢神経系抑制作用が増強されることがあるので注意を要する。

・シメチジン：

本剤とシメチジンとの相互作用に関する報告はないが，他のベンゾジアゼピン系薬剤とシメチジンとの併用によりベンゾジアゼピン系のバイオアベイラビリティが上昇したとの報告がある。作用機序として肝チトクロームP450に対する阻害が考えられており，併用により本剤の代謝阻害が起こり，本剤の作用が増強する可能性があるので注意を要する。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

臨床試験の安全性評価対象症例495例中，副作用が報告されたのは52例（10.5%）で，その主なものは眠気・傾眠30件（6.1%），ふらつき18件（3.6%），頭重感7件（1.4%），倦怠感5件（1.0%）等であった。（承認時）製造販売後調査の安全性評価対象症例3,925例中，副作用が報告されたのは140例（3.6%）で，その主なものは傾眠50件（1.3%），浮動性めまい46件（1.2%），悪心8件（0.2%），倦怠感8件（0.2%）等であった。（再審査終了時）

1) 重大な副作用と初期症状：

- 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中止により、痙攣発作、譫妄、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^{d)}。
- 2) **刺激興奮、錯乱**（いずれも頻度不明）：刺激興奮、錯乱等があらわれることがある^{d)}。
- 3) **呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス**（いずれも頻度不明）：呼吸抑制があらわれることがある。また、呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気を図るなど適切な処置を講ずること。
- 4) **精神症状（幻覚、妄想等）、意識障害、思考異常、勃起障害、興奮、運動失調、運動機能低下、錯乱、協調異常、言語障害、振戦**（いずれも頻度不明）があらわれたとの報告があるので、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。
- 5) **一過性前向性健忘、もうろう状態**（いずれも頻度不明）：一過性前向性健忘、また、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に行うこと。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。

<解説>

- 1) ベンゾジアゼピン受容体作動薬の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、ベンゾジアゼピン受容体作動薬共通の注意として設定した^{d)}。
- 2) ベンゾジアゼピン受容体作動薬が投与された患者に、刺激興奮、錯乱等の副作用があらわれる可能性があるため、ベンゾジアゼピン受容体作動薬共通の注意として設定した^{d)}。
- 3) 他のベンゾジアゼピン系睡眠剤（エスタゾラム、ニトラゼパム）を呼吸機能の低下している患者に投与したところ、呼吸不全を起こし炭酸ガスナルコーシスを来したとする報告があり、ベンゾジアゼピン系睡眠剤共通の注意として設定した^{a)}。
- 4) 米国での臨床報告並びに国内で本剤投与との関連性が否定できない症例報告があることから設定した。

5) 本剤の投与との関連性が否定できない症例報告がある。「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載のとおり、就寝の直前に服用させること。また、睡眠途中で起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないなどの注意が必要である。

2) その他の副作用：

頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気・傾眠，めまい，ふらつき，頭痛，頭重感，ぼんやり感	抑うつ，神経過敏，健忘，不眠，昏迷，心悸亢進，尿失禁，歩行異常	リビドー減退，感情鈍麻，魔夢，多幸感，不安，運動過多，知覚異常，味覚倒錯，口内乾燥
肝臓		肝機能障害(AST(GOT)，ALT(GPT)，LDH等の上昇)	黄疸
消化器	悪心	口渇，食欲不振，嘔気・嘔吐，消化不良，下痢，便秘，胃痛，腹痛	口臭
過敏症		発疹	
骨格筋	倦怠感	膝脱力等の筋緊張低下症状	
眼		眼痛	眼の異常，視力異常
耳			耳鳴
皮膚			瘙痒
その他	無力	眼瞼浮腫，発汗	疲労，悪寒，排尿困難，尿閉，ほてり，潮紅

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

1) 副作用発現頻度一覧（承認時）

表34

	承認時までの状況
調査症例数	495
副作用発現症例数	52
副作用発現件数	82
副作用発現症例率	10.51%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)
精神神経系	
眠気・傾眠	30 (6.06)
ふらつき	18 (3.64)
頭重感	7 (1.41)
めまい	3 (0.61)
頭痛	3 (0.61)
ぼんやり感	1 (0.20)
肝臓	
AST (GOT) 上昇	2 (0.40)
ALT (GPT) 上昇	1 (0.20)
LDH上昇	1 (0.20)
消化器症状	
口渇	2 (0.40)
悪心	1 (0.20)
食欲不振	1 (0.20)
胃痛	1 (0.20)
腹痛	1 (0.20)
過敏症	
発疹	1 (0.20)
骨格筋	
倦怠感	5 (1.01)
下肢倦怠感	1 (0.20)
膝脱力感	1 (0.20)
眼	
眼瞼浮腫（眼痛）	1 (0.20)
その他	
発汗	1 (0.20)

2) 副作用発現頻度一覧（使用成績調査の集計）

表35

	使用成績 調査	特定使用 成績調査・ 長期	合計
調査症例数	3,925	303	4,228
副作用発現症例数	140	28	168
副作用発現件数	194	36	230
副作用発現症例率	3.57%	9.24%	3.97%
副作用等の種類	副作用発現症例数又は件数 (%)		
免疫系障害	1 (0.03)	0	1 (0.02)
アナフィラキシー	1 (0.03)	0	1 (0.02)
ショック			
代謝および栄養障害	3 (0.08)	1 (0.33)	4 (0.09)
食欲不振	1 (0.03)	0	1 (0.02)
低カリウム血症	1 (0.03)	0	1 (0.02)
食欲減退	1 (0.03)	0	1 (0.02)
高コレステロール血症	0	1 (0.33)	1 (0.02)
精神障害	11 (0.28)	2 (0.66)	13 (0.31)
錯乱状態	1 (0.03)	0	1 (0.02)
譫妄	2 (0.05)	1 (0.33)	3 (0.07)
抑うつ気分	1 (0.03)	0	1 (0.02)
失見当識	3 (0.08)	0	3 (0.07)
初期不眠症	1 (0.03)	0	1 (0.02)
不眠症	2 (0.05)	1 (0.33)	3 (0.07)
神経過敏	1 (0.03)	0	1 (0.02)
徘徊癖	1 (0.03)	0	1 (0.02)
神経系障害	101 (2.57)	20 (6.60)	121 (2.86)
健忘	3 (0.08)	0	3 (0.07)
協調運動異常	1 (0.03)	0	1 (0.02)
意識レベルの低下	2 (0.05)	0	2 (0.05)
浮動性めまい	46 (1.17)	6 (1.98)	52 (1.23)
体位性めまい	1 (0.03)	0	1 (0.02)
異常感覚	1 (0.03)	0	1 (0.02)
構音障害	2 (0.05)	0	2 (0.05)
頭痛	7 (0.18)	1 (0.33)	8 (0.19)
過眠症	5 (0.13)	0	5 (0.12)
記憶障害	1 (0.03)	0	1 (0.02)
精神的機能障害	6 (0.15)	1 (0.33)	7 (0.17)
傾眠	50 (1.27)	13 (4.29)	63 (1.49)
会話障害	1 (0.03)	1 (0.33)	2 (0.05)
昏迷	1 (0.03)	0	1 (0.02)
眼障害	1 (0.03)	1 (0.33)	2 (0.05)
眼瞼浮腫	1 (0.03)	1 (0.33)	2 (0.05)
心臓障害	2 (0.05)	0	2 (0.05)
動悸	2 (0.05)	0	2 (0.05)

表35 (つづき)

	使用成績 調査	特定使用 成績調査・ 長期	合計
副作用の種類	副作用発現症例数又は件数 (%)		
胃腸障害	15 (0.38)	2 (0.66)	17 (0.40)
腹部不快感	1 (0.03)	0	1 (0.02)
腹痛	2 (0.05)	1 (0.33)	3 (0.07)
便秘	1 (0.03)	2 (0.66)	3 (0.07)
下痢	1 (0.03)	0	1 (0.02)
消化不良	1 (0.03)	0	1 (0.02)
嚥下障害	1 (0.03)	0	1 (0.02)
悪心	8 (0.20)	0	8 (0.19)
胃不快感	1 (0.03)	0	1 (0.02)
嘔吐	2 (0.05)	0	2 (0.05)
肝胆道系障害	1 (0.03)	1 (0.33)	2 (0.05)
肝障害	1 (0.03)	0	1 (0.02)
肝機能異常	0	1 (0.33)	1 (0.02)
筋骨格系および 結合組織障害	0	1 (0.33)	1 (0.02)
筋力低下	0	1 (0.33)	1 (0.02)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.03)	0	1 (0.02)
発疹	1 (0.03)	0	1 (0.02)
腎および尿路障害	1 (0.03)	0	1 (0.02)
尿失禁	1 (0.03)	0	1 (0.02)
全身障害および 投与局所様態	15 (0.38)	3 (0.99)	18 (0.43)
無力症	6 (0.15)	0	6 (0.14)
歩行障害	1 (0.03)	0	1 (0.02)
倦怠感	8 (0.20)	1 (0.33)	9 (0.21)
浮腫	1 (0.03)	0	1 (0.02)
不活発	1 (0.03)	0	1 (0.02)
口渇	1 (0.03)	0	1 (0.02)
胸部不快感	0	1 (0.33)	1 (0.02)
足のもつれ	0	1 (0.33)	1 (0.02)
臨床検査	5 (0.13)	2 (0.66)	7 (0.17)
アラニン・アミノ トランスフェラーゼ 増加	1 (0.03)	0	1 (0.02)
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	1 (0.03)	0	1 (0.02)
血圧低下	1 (0.03)	0	1 (0.02)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	1 (0.03)	0	1 (0.02)
血中ミオグロビン増加	1 (0.03)	0	1 (0.02)
血中アルカリ ホスファターゼ増加	2 (0.05)	0	2 (0.05)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.33)	1 (0.02)
脂質異常	0	1 (0.33)	1 (0.02)
傷害, 中毒および 処置合併症	2 (0.05)	0	2 (0.05)
転倒	2 (0.05)	0	2 (0.05)

3) 臨床検査値異常一覧（承認時）

表36

臨床検査項目		臨床検査異常症例数/検査例数 (%)	
血液 一般	白血球数	12/292 (4.1)	
	赤血球数	5/292 (1.7)	
	血小板数	1/278 (0.4)	
	ヘモグロビン	2/291 (0.7)	
	ヘマトクリット	3/273 (1.1)	
	白血球 分画	好塩基球	0/185 (0.0)
		好酸球	2/185 (1.1)
		棒状核球	2/163 (1.2)
		分節核球	2/180 (1.1)
		リンパ球	1/186 (0.5)
単球		1/186 (0.5)	
血清 生化学 検査	AST (GOT)	8/294 (2.7) ^a	
	ALT (GPT)	6/291 (2.1) ^b	
	Al-P KA-U単位	3/ 89 (3.4)	
	IU単位	2/182 (1.1)	
	γ-GTP	2/ 83 (2.4)	
	LDH	9/257 (3.5) ^c	
	総ビリルビン	4/236 (1.7)	
	BUN	1/278 (0.4)	
クレアチニン	0/ 92 (0.0)		
尿 検 査	蛋白	0/270 (0.0)	
	糖	0/270 (0.0)	
	ウロビリノーゲン	0/262 (0.0)	

薬剤との因果関係：

無印 関連なし

a うち1例「どちらともいえない」、1例「多分あり」

b うち1例「多分あり」

c うち1例「どちらともいえない」

(3) 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：

表37 患者背景別副作用発現状況一覧表（使用成績調査）

要因		症例数	副作用発現		検定結果
			症例数	症例率	
性別	男	1,636	47	2.87%	P=0.058
	女	2,289	93	4.06%	
患者年齢	15歳未満	1	0	0.00%	P=0.097
	15～39歳	684	27	3.95%	
	40～64歳	1,486	39	2.62%	
	65歳以上	1,754	74	4.22%	
使用理由	不眠症	3,364	139	4.13%	P≒0.000**
	麻酔前投薬	558	1	0.18%	
	使用理由複数	3	0	0.00%	
不眠症の睡眠障害の程度	軽度	1,289	34	2.64%	P=0.003**
	中等度	1,810	91	5.03%	
	重度	265	14	5.28%	
合併症有無	なし	1,779	44	2.47%	P=0.001**
	あり	2,146	96	4.47%	
1日投与量（最大）	15mg未満	84	4	4.76%	P=0.055
	15～20mg	3,055	119	3.90%	
	20mg以上	786	17	2.16%	
使用期間（累積）	1～7日	3,925	81	2.06%	—
	8～14日	3,170	19	0.60%	
	15～28日	2,643	24	0.91%	
	29～56日	1,785	9	0.50%	
	57日以上	988	3	0.30%	
	不明 ^{注)}	—	4	—	
総投与量（累積）	100mg未満	3,925	77	1.96%	—
	100～200mg	3,252	21	0.65%	
	200～400mg	2,969	24	0.81%	
	400～800mg	1,938	8	0.41%	
	800mg以上	1,123	6	0.53%	
	不明 ^{注)}	—	4	—	
併用薬有無	なし	750	11	1.47%	P=0.001**
	あり	3,175	129	4.06%	
全症例		3,925	140	3.57%	—

** : P<0.01

注) 副作用発現日が特定できないため不明として処理した。

表38 患者背景別副作用発現状況一覧表（特定使用成績調査・長期）

要 因		症例数	副作用発現		検定結果
			症例数	症例率	
性別	男	157	14	8.92%	P=0.997
	女	146	14	9.59%	
患者年齢	15歳未満	0	0	—	P=0.304
	15～39歳	66	4	6.06%	
	40～64歳	180	16	8.89%	
	65歳以上	57	8	14.04%	
不眠症の睡眠障害の程度	軽度	53	8	15.09%	P=0.196
	中等度	205	15	7.32%	
	重度	45	5	11.11%	
合併症有無	なし	135	6	4.44%	P=0.017*
	あり	168	22	13.10%	
1日投与量（最大）	15mg未満	3	0	0.00%	P=0.534
	15～20mg	194	21	10.82%	
	20～30mg	60	3	5.00%	
	30mg以上	46	4	8.70%	
使用期間（累積）	4週未満	303	14	4.62%	—
	4～12週	273	8	2.93%	
	12～24週	240	3	1.25%	
	24週以上	205	0	0.00%	
	不明 ^{注)}	—	3	—	
総投与量（累積）	400mg未満	303	13	4.29%	—
	400～1,200mg	275	6	2.18%	
	1,200～2,400mg	247	6	2.43%	
	2,400mg以上	213	0	0.00%	
	不明 ^{注)}	—	3	—	
併用薬有無	なし	5	1	20.00%	P=0.953
	あり	298	27	9.06%	
全症例		303	28	9.24%	—

* : P<0.05

注) 副作用発現日が特定できないため不明として処理した。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

禁忌（次の患者には投与しないこと）＜抜粋＞

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用＜抜粋＞

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	

9. 高齢者への投与

高齢者では、運動失調等の副作用が発現しやすいので、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

<解説>

一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、特に高齢者ではベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、運動や認知に関する能力が低下するとの報告があることから、ベンゾジアゼピン系薬剤共通の注意として設定した。海外の報告で、高齢者において、クアゼパムの代謝物の排泄半減期が成人の2倍に延長したとの報告がある^{b)}。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦（3ヵ月以内）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。〔妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬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。〕
- (2) 妊娠後期の婦人には、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。〔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。
- (4) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は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他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）で報告されており、また黄疸を増強する可能性がある。〕

<解説>

- (1) 妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた患者の中に奇形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ことから設定した^{c)}。
- (2) 妊娠後期にベンゾジアゼピン系薬剤を連用していた患者から出生した新生児に哺乳困難、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、新生児に黄疸の増強を起こす症例が報告されている。

これらは、ベンゾジアゼピン系薬剤共通の注意として設定した。

(3) 分娩前にベンゾジアゼピン系薬剤を連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが報告されていることからベンゾジアゼピン系薬剤共通の注意として設定した。

(4) 本剤は母乳中へ投与量の約0.1%が移行するとの報告がある²⁷⁾。また、ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）で、母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすとの報告があることから記載した。

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

<解説>

小児等に対する臨床試験を実施しておらず，安全性について確認できていないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

現段階では定められていない

13. 過量投与

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（禁忌，慎重投与，相互作用等）を必ず読むこと。

<解説>

マウスを用いたベンゾジアゼピン受容体拮抗薬フルマゼニルの拮抗作用について検討された。その結果，本剤の作用がフルマゼニルにより拮抗されたことより，ベンゾジアゼピン系薬剤の記載を参考に設定した。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時：

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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

<解説>

PTPシートの誤飲により，鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されており，誤飲を防止するため，平成8年3月27日付日薬連発第240号「PTPの誤飲対策について」及び平成8年4月18日付及び第304号「PTP誤飲対策について（改訂）」に準拠して設定した。

15. その他の注意

投与した薬剤が特定されないままフルマゼニル（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。

<解説>

ベンゾジアゼピン系薬剤を過量服用し，同時に三環系抗うつ剤等の他の薬剤を服用している場合，フルマゼニル投与により，ベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静・抗痙攣作用の減弱により興奮，痙攣等が発現するおそれがある。これらの症状にベンゾジアゼピン系薬剤を投与しても鎮静・抗痙攣作用が変化，遅延し，効果が発現しないことも考えられる。このように投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与する場合には注意が必要なため，ベンゾジアゼピン系薬剤共通の注意として設定した。

16. その他

特になし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理^{18,19)}

表39

試験項目	動物	実験方法	実験結果
(1) 催眠鎮静作用以外の 中枢神経系に対する 作用			
①一般症状	マウス	多次元観察法	30～300mg/kg p.o. でフルラ ゼパムと同程度の鎮静作用
②自発運動	マウス	回転籠法	0.3～3.0mg/kg p.o. で自発運 動量を用量依存的に抑制
③抗痙攣作用	マウス	電撃	明らかな抑制作用 (ED ₅₀ =8.24mg/kg p.o.)
④馴化静穏作用	マウス	ペンチレンテトラゾール	ED ₅₀ =0.55mg/kg p.o.
	マウス	ピクロトキシン	ED ₅₀ =1.67mg/kg p.o.
	マウス	ビキュキュリン	ED ₅₀ =0.60mg/kg p.o.
	マウス	足刺激誘発闘争	ED ₅₀ =1.6mg/kg p.o.
	マウス	隔離誘発攻撃	ED ₅₀ =10.7mg/kg i.p.
	ラット	マウス噛み殺し行動	40mg/kg i.p. で40%抑制
⑤筋弛緩作用	ラット	一試行性コンフリクト行動	20mg/kg i.p. で抑制なし
	ラット	エトニタジン誘発硬直	100mg/kg p.o. で作用なし
⑥健忘惹起作用	マウス	受動的回避学習課題	3.0mg/kg p.o. で惹起
⑦鎮痛作用	マウス	酢酸ライジング	ED ₅₀ =7.7mg/kg p.o.
⑧体温	ウサギ	正常体温	10mg/kg p.o. で無影響
⑨脊髄反射	ネコ	前根単シナプス反射電位	64mg/kg i.d. で無影響
		前根多シナプス反射電位	64mg/kg i.d. で無影響
		後根反射電位	64mg/kg i.d. で増強
(2) 呼吸・循環器系に対 する作用			
①無麻酔ラット		血圧・心拍数	30mg/kg p.o. で著変なし
②麻酔イヌ		呼吸	30mg/kg p.o. で著変なし
		血圧・心拍数	30mg/kg p.o. で著変なし
③モルモット摘出心房		自律神経作動薬の血圧反応	30mg/kg p.o. で無影響
		収縮力	10 ⁻⁵ g/mL で軽度増加後抑制
		拍動数	10 ⁻⁵ g/mL で軽度増加後抑制
		イソプロテレノールの変 力・変時作用	10 ⁻⁶ g/mL で無影響
(3) 自律神経系及び平滑 筋に対する作用			
①ネコ瞬膜収縮への影響		自発収縮	100mg/kg p.o. で無影響
		アセチルコリン収縮	10 ⁻⁵ g/mL p.o. で軽度な抑制
②モルモット摘出回腸		ヒスタミン収縮	3×10 ⁻⁶ g/mL で抑制
		静止張力	10 ⁻⁶ g/mL で抑制
③モルモット摘出気管		アセチルコリン収縮	10 ⁻⁵ g/mL で無影響
		ヒスタミン収縮	10 ⁻⁵ g/mL で抑制
④ラット摘出子宮		自発収縮	10 ⁻⁵ g/mL で無影響
		アセチルコリン収縮	10 ⁻⁶ g/mL で無影響
⑤ラット生体子宮		オキシトシン収縮	10 ⁻⁶ g/mL で抑制
		自発収縮	3×10 ⁻⁷ g/mL で抑制 30mg/kg i.d. で著変なし

表39 つづき

験項目	動物	実験方法	実験結果
⑥妊娠ラット生体子宮		自発収縮	30mg/kg i.d.で無影響
(4) 消化器系に対する作用 ①マウス腸管輸送能 ②ラット胃腸管粘膜に対する作用			100mg/kg p.o.で無影響 50mg/kg p.o.で無影響
(5) 水・電解質代謝に対する作用 ラット尿・電解質排泄量			30mg/kg p.o.で無影響
(6) 血液に対する作用 ①ウサギ血液凝固時間：PT, PTT, RT ②ウサギ血糖値			30mg/kg p.o.で無影響 30mg/kg p.o.で無影響

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験：

急性毒性

(LD50mg/kg)

	マウス		ラット		イヌ	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
経口	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>1,000	>1,000
腹腔内	2,271	2,185	>7,066	>7,066	—	—
皮下	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	—	—

- ・マウスにおける経口投与で死亡例はみられなかった。一般症状として鎮静，呼吸浅速，眼瞼下垂，知覚麻痺及び立毛がみられたが，5日目に回復した。体重増加抑制がみられたが，徐々に回復した。マウスにおける腹腔内投与で，一般症状として鎮静，呼吸浅速などがみられ，更に高用量では知覚麻痺及びクスマウル呼吸などがみられた。体重は初め抑制あるいはその傾向であったが，4日目以降回復し増加した。剖検及び病理組織学的検査では，腹腔内臓器の癒合，腹膜の肉芽性肥厚及び肉芽形成がみられ，死亡例では肺，肝などのうっ血がみられた。
- ・マウスにおける皮下投与で，死亡例はみられず，一般症状として鎮静，呼吸浅速，眼瞼下垂などがみられたが，1週間以内に回復した。
- ・ラットにおける経口投与で死亡例はみられなかった。一般症状として投与後1～6時間後に軽度の鎮静がみられたが，翌日には回復した。その他の変化はみられなかった。

ラットにおける腹腔内投与で、一般症状として鎮静、知覚麻痺などがみられ、更に高用量ではクスマウル呼吸などがみられた。体重は雄では観察期間を通じ抑制、雌では投与後に一過性の抑制を示した。剖検及び病理組織学的検査では、肝の萎縮、腹腔内臓器の癒合、肉芽性肥厚及び肉芽形成などがみられ、死亡例では肺のうっ血、胃の出血などがみられた。

ラットにおける皮下投与で、死亡例はみられず、一般症状としてクアゼパムによる影響はみられなかった。

- ・イヌにおける経口投与で死亡例はみられず、一般症状として体温上昇、心拍数、呼吸数の増加及び嘔吐がみられた。

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性

- ・マウスにおける13週間経口投与亜急性毒性試験（5, 25, 50, 100mg/kg）において、用量相関的に筋緊張の低下と、それに伴う正向反射の遅延が毎日みられた。また、運動失調が散発的にみられた。その他薬物によると思われる変化はみられなかった。無毒性量は、薬理作用に基づく中枢神経作用を除いて50mg/kgと推定された。
- ・リスザルにおける13週間経口投与亜急性毒性試験（2, 10, 50mg/kg）において、一般状態で試験物質の薬理作用によるものと考えられる協調不能、自発運動の減少及び傾眠などがみられた。その他に影響はみられず、無毒性量は50mg/kgと推定された。

2) 慢性毒性

- ・ハムスターにおける1年間経口投与慢性毒性試験（3, 20, 120mg/kg）において、死亡例は自然発症的であった。一般状態は運動失調、脱毛及び自発運動の増加がみられた。体重は高用量群で増加を示したが、回復期間の初期には低下した。臓器重量では高用量群で肝及び腎の増加がみられた。病理組織学的検査では20及び120mg/kg群で肝細胞の肥大及び胆汁うっ滞がみられ、回復群にもみられた。無毒性量は3mg/kgと推定された。
- ・リスザルにおける1年間経口投与慢性毒性試験（2, 10, 50mg/kg）において、投与期間中薬物による死亡はみられず、回復期間中に退薬症状による死亡例がみられた。一般症状は薬理作用と思われる鎮静、傾眠、運動失調及び振戦などがみられた。血液生化学的検査では最高用量群の雌でアルカリフォスファターゼ

活性値の上昇がみられた。

臓器重量では精巣重量の減少がみられ、50mg/kg群で前立腺、精囊の重量減少、肝の相対重量増加がみられた。病理組織学的検査では雌の最高用量群に肝の小壊死巣がみられた。回復期間中、運動失調、嘔吐、振戦及び痙攣、体重及び摂餌量の減少、精巣、前立腺及び精囊の重量減少、肝の脂肪変性、精子形成減少及び副生殖腺の萎縮などがみられた。50mg/kg群の雌の3例中2例にみられた肝臓の小壊死巣の所見は雄あるいは雌の他用量群にはみられていないが、自然発生的な程度の変化と考えられた。無毒性量は雄では2mg/kg、雌では10mg/kgと推定された。

(3) 生殖発生毒性試験：

1) 生殖能と生殖活動全般に対する作用

動物	マウス
投与量	対照群，クアゼパム6，18，54mg/kg群，ジアゼパム54mg/kg群，1日1回経口投与
投与期間	雄；交配前8週間，交配期間（最高2週間）及び妊娠期間から分娩後21日目まで。 雌（妊娠17日目屠殺群）；交配前2週間，交配期間（最高2週間）から妊娠16日目まで。 雌（自然分娩群）；交配前2週間，交配及び妊娠期間から分娩後21日目まで。
結果	F0世代に対する影響としては、用量相関的な投与後の鎮静、雄の体重増加の促進、雌における分娩後のわずかな体重増加の抑制、18及び54mg/kg群における雌の交尾率及び妊娠率の低下を認めたが、これはクアゼパムの薬理作用による鎮静とベンゾジアゼピン系薬物に共通した性周期に及ぼす影響が関わっている可能性が考えられた。 胎児はいずれの用量群でも影響を認めなかったが、出生児については、18mg/kg以上の群で死亡率の増加と体重増加の抑制、わずかな発達の遅延が認められた。無毒性量は、F0親動物については6mg/kg、F1胎児については54mg/kg、F1出生児については6mg/kgと判断された。

2) 胎児の器官形成期投与試験

動物	ウサギ
投与量	対照群，クアゼパム10，20，40mg/kg群，1日1回経口投与
投与期間	妊娠6～18日目（13日間）
結果	母動物に対して、最高用量の40mg/kg投与によっても何ら影響を及ぼさなかった。胎児に対して、40mg/kgで体重が低値を示した。また、20mg/kg投与で1例に無尾がみられ、40mg/kgで1例に臍ヘルニアがみられた。これらの所見はウサギの生殖試験でよくみられる変化で、自然発生頻度内の変化と考えられた。無毒性量

	は、母動物に対しては40mg/kg、胎児については20mg/kgと判断された。
--	---

動物	ラット
投与量	対照群, クアゼパム25, 50, 100mg/kg群, 1日1回経口投与
投与期間	妊娠6～15日目 (10日間)
結果	母動物に対して何ら影響を与えなかった。胎児に対して、外脳症が対照群の1例に、臍ヘルニアが25mg/kg群の2例及び100mg/kg群の1例に、臍ヘルニア及び外脳症、無顎症、無眼球症の合併した例が100mg/kgの1例にみられたが、自然発生頻度内の変化と考えられた。無毒性量は、母動物及び胎児ともに100mg/kg以上と判断された。

動物	マウス
投与量	対照群, クアゼパム3, 20, 120mg/kg群, ジアゼパム160mg/kg群, 1日1回経口投与
投与期間	妊娠6～15日目 (10日間)
結果	母動物への影響として、120mg/kg群において投与後30分から3時間まで自発運動の減少がみられ、20, 120mg/kg群に投与期間以後の体重増加の減少がみられた。これは摂餌量の減少によるものと推察した。胎児に対しては、20, 120mg/kg投与によって化骨遅延がみられた。なお、3mg/kg群に口蓋裂がみられたが、自然発生頻度内の変化と考えられた。無毒性量は、母動物及び胎児に対しては、いずれも3mg/kgと判断された。

3) 周産期及び授乳期投与試験

動物	マウス
投与量	対照群, クアゼパム3, 9, 18mg/kg群, ジアゼパム18mg/kg群, 1日1回経口投与
投与期間	妊娠13日より分娩後21日目まで。
結果	母動物への影響として、9mg/kg以上の群において一過性の自発運動の減少がみられた。また、授乳期間中において体重の減少がみられた。出生児に対しては、9mg/kg以上群で体重増加の一時的な抑制のほか、全ての投与群で、薬理作用による母性行動の欠如が原因と思われる死亡率の上昇がみられた。これらクアゼパムにみられた変化は、ジアゼパム群にもみられた。その他、出生児に停留睾丸、睾丸形成不全、口蓋裂、胃の膨満及び不整咬合がみられたが、いずれもクアゼパムに関連した変化ではないと考えられた。腎臓に用量依存的な変化（水腎症、腎盂の拡張）がみられたが、再試験において再現性はなかった。無毒性量は、母動物に対して3mg/kg、出生児に対しては3mg/kg未満と判断された。

(4) その他の特殊毒性：

1) 変異原性

①細菌を用いた復帰変異試験（Ames試験）

サルモネラ菌を用いた変異原性試験において、代謝活性化の有無に関わらず変異原性は陰性であった。

②培養細胞を用いた復帰変異試験

培養細胞を用いた変異原性試験において、代謝活性化を行わなかった場合、高用量で溶媒の2倍の変異頻度を示したが、用量依存性はみられず、不確定と判断された。代謝活性化を行った場合、用量依存的な変異頻度の増加がみられたが、高用量では細胞の増殖率が10%以下であったため、疑陽性と判定された。

2) がん原性

①マウスにおけるがん原性試験

がん原性はないものと推定された。

②ハムスターにおけるがん原性試験

がん原性はないものと推定された。

3) 依存性

アカゲザルにおける依存性試験

クアゼパムの急性作用はフルラゼパムのそれと同様であり、カニクイザルに比べアカゲザルの症状がより明らかに観察された。バルビタール依存性獲得サルにクアゼパム及びフルラゼパムを投与することによりバルビタール退薬症状を抑制した。依存性獲得試験において、自然退薬により弱いバルビタール様の薬物退薬症状がみられた。自己投与実験において、4例中2例に自己投与が確認されたがその速度は徐々に減少し、退薬期間中は速度の増大はみられなかった。なお、正常サルの行動及びバルビタール退薬症状への影響は、比較薬のフルラゼパムと同等又はそれ以下であった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
2. 貯法・保存条件	室温保存，開封後は湿気を避けて，遮光保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	注意－習慣性あり 注意－医師等の処方箋により使用すること
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	ドラール錠15：100錠（10錠×10），140錠（14錠×10），500錠（10錠×50），500錠（バラ） ドラール錠20：100錠（10錠×10），140錠（14錠×10），500錠（バラ）
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬： なし 同効薬： ベンゾジアゼピン系薬剤，非ベンゾジアゼピン系薬剤，メラトニン受容体作動薬，オレキシン受容体拮抗薬など
7. 国際誕生年月日	1984年6月26日
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	承認年月日：1999年6月16日 承認番号：ドラール錠15 21100AMY00142000 ドラール錠20 21100AMY00143000
9. 薬価基準収載年月日	1999年8月13日
10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果公表年月日：2008年10月3日 内容：薬事法第14条第2項3号イ～ハ（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。
12. 再審査期間	1999年6月16日～2005年6月15日（終了）
13. 長期投与の可否	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，1回30日分を限度として投薬する。
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	ドラール錠15：1124030F1029 ドラール錠20：1124030F2025
15. 保険給付上の注意	該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 筒井末春 ほか: 臨床医薬 1992; 8(1): 31.
- 2) 筒井末春 ほか: 臨床医薬 1992; 8(2): 335.
- 3) 筒井末春 ほか: 臨床医薬 1992; 8(2): 357.
- 4) 山村秀夫 ほか: 薬理と臨床 1993; 3(9): 1575.
- 5) 山村秀夫 ほか: 薬理と治療 1991; 19(12): 4957.
- 6) 久光製薬社内資料. 慢性不眠症に対する長期投与試験 (日本人).
- 7) 久光製薬社内資料. ドラール[®]錠15mg, 20mg承認時評価資料, 第I相試験.
- 8) 久光製薬社内資料. ドラール[®]錠15mg, 20mg承認時評価資料, 慢性不眠症に対する長期投与試験 (外国人1).
- 9) 久光製薬社内資料. ドラール[®]錠15mg, 20mg承認時評価資料, 慢性不眠症に対する長期投与試験 (外国人2).
- 10) 久光製薬社内資料. ドラール[®]錠15mg, 20mg承認時評価資料, 第III相試験 慢性不眠症に対する安全性と認容性の長期投与試験.
- 11) Caldwell JR.: Pharmatherapeutica 1982; 3(4): 278-82.
- 12) Martinez HT, et al.: Clin Ther 1982; 5(2): 174-8.
- 13) Winsauer HJ, et al.: Curr Ther Res 1984; 35(2): 228.
- 14) Iorio LC, et al.: Life Sci 1984; 35(1):105-13.
- 15) Wamsley JK, et al.: Clin Neuropharmacol 1985; 8(Suppl 1): S26-40.
- 16) Sieghart W, et al.: Biochem Pharmacol 1984; 33(24): 4033-8.
- 17) 田中正敏 ほか: 臨床と研究 1990; 67(2): 561-70.
- 18) Kales A, et al.: J Clin Pharmacol 1980; 20(4 Pt 1): 184-92.
- 19) Mamelak M, et al.: J Clin Pharmacol 1984; 24(2-3): 65-75.
- 20) 久光製薬社内資料. ドラール[®]錠15mg, 20mg承認時評価資料, ネコにおける行動的、神経学および自律神経系に対する作用.
- 21) 久光製薬社内資料. ドラール[®]錠15mg, 20mg承認時評価資料, リスザルでの睡眠鎮静作用.
- 22) 久光製薬社内資料. ドラール[®]錠15mg, 20mg承認時評価資料, マウスでの中枢神経系に対する作用.
- 23) 川崎博己 ほか: 日薬理誌 1987; 90: 221.
- 24) 久光製薬社内資料. ドラール[®]錠15mg, 20mg承認時評価資料, 薬物動態および薬力学試験.
- 25) Chung M, et al.: Clin Pharmacol Ther 1984; 35(4): 520-4.
- 26) 矢野憲一 ほか: 基礎と臨床 1991; 25(7): 2181.
- 27) Hilbert JM, et al.: Drug Metab Dispos 1984; 12(4): 452-9.
- 28) Hilbert JM, et al.: Drug Metab Dispos 1986; 14(3): 310-2.
- 29) Hilbert JM, et al.: J Clin Pharmacol 1984; 24(10): 457-62.
- 30) 藤崎浩 ほか: 薬物動態 2001; 16(6): 558.
- 31) Zampaglione N, et al.: Drug Metab Dispos 1985; 13(1): 25-9.

2. その他の参考文献

- a) 厚生省 厚生省医薬品情報No.25、昭和52年6月.
- b) Hilbert JM, et al.: Clin Pharmacol Ther 1984; 36(4): 566-9.
- c) 厚生省 厚生省医薬品情報No. 5、昭和51年12月.
- d) 薬生安発0321第1号、平成29年3月21日

3. 文献請求先

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室
フリーダイヤル 0120-381332
FAX. (03) 5293-1723

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

2016年12月現在、以下の国等で発売されている。

国名	商品名	承認年月日
アメリカ	DORAL	1985年12月27日

<参考>

アメリカでの効能・効果，用法・用量を次表に示す。

【効能・効果】	【用法・用量】
入眠困難，頻繁な夜間覚醒及び早朝覚醒の両方又はどちらか一方の特徴を示す不眠症。	用量に関連する重要な副作用があるため、効果が認められる最小用量を投与する。 推奨される初回用量は7.5 mg。 必要に応じて15mgまで増量可能。

下線部の効能・効果，用法・用量については，本邦の承認事項と異なる。

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりである。

【効能・効果】	【用法・用量】
1. 不眠症	通常，成人にはクアゼパムとして1回20mgを就寝前に経口投与する。 なお，年齢，症状，疾患により適宜増減するが，1日最高量は30mgとする。
2. 麻酔前投薬	手術前夜：通常，成人にはクアゼパムとして1回15～30mgを就寝前に経口投与する。 なお，年齢，症状，疾患により適宜増減するが，1日最高量は30mgとする。

XIII. 備考

その他の関連資料

特になし

 **久光製薬株式会社**