

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

マイナートランキライザー
バランス[®]錠 5mg
バランス[®]錠 10mg
Balance[®] Tablets 5mg・10mg
バランス[®]散 10%
Balance[®] Powder 10%

日本薬局方
クロルジアゼポキシド錠
クロルジアゼポキシド散

剤形	バランス錠 5mg・錠 10mg：糖衣錠 バランス散 10%：散剤			
製剤の規制区分	向精神薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	バランス錠 5mg：1錠中に日局 クロルジアゼポキシド 5mg 含有 バランス錠 10mg：1錠中に日局 クロルジアゼポキシド 10mg 含有 バランス散 10%：1g 中に日局 クロルジアゼポキシド 100mg 含有			
一般名	和名：クロルジアゼポキシド 洋名：Chlordiazepoxide			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		バランス錠 5mg	バランス錠 10mg	バランス散 10%
	製造承認年月日	1961年3月14日	2001年7月17日	2001年7月17日
	薬価基準収載年月日	1961年11月1日	2001年7月17日	2001年7月17日
発売年月日	2011年10月3日	2011年10月3日	2011年10月3日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 丸石製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	丸石製薬株式会社 学術情報部 TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 医薬関係者向けホームページ http://www.maruishi-pharm.co.jp/			

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。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<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 判、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もあり、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

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 吸収	16
4. 分布	16
5. 代謝	18
6. 排泄	20
7. トランスポーターに関する情報	20
8. 透析等による除去率	20
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
1. 警告内容とその理由	21
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	21

6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
7.	相互作用	22
8.	副作用	23
9.	高齢者への投与	25
10.	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
11.	小児等への投与	25
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	25
13.	過量投与	26
14.	適用上の注意	26
15.	その他の注意	26
16.	その他	26
IX.	非臨床試験に関する項目	27
1.	薬理試験	27
2.	毒性試験	28
X.	管理的事項に関する項目	31
1.	規制区分	31
2.	有効期間又は使用期限	31
3.	貯法・保存条件	31
4.	薬剤取扱い上の注意点	31
5.	承認条件等	31
6.	包装	31
7.	容器の材質	31
8.	同一成分・同効薬	32
9.	国際誕生年月日	32
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	32
11.	薬価基準収載年月日	32
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	32
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
14.	再審査期間	33
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	33
16.	各種コード	33
17.	保険給付上の注意	33
XI.	文献	34
1.	引用文献	34
2.	その他の参考文献	35
XII.	参考資料	36
1.	主な外国での発売状況	36
2.	海外における臨床支援情報	37
XIII.	備考	37
	その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1957年にスイス、Roche 研究所の Sternback らは Benzodiazepine 誘導体の最初のものとして Chlordiazepoxide を合成した。次いで、同研究所の Bowes、Farbe、Randall らによって、動物実験及び 20,000 例にわたる臨床試験により検討された結果、特異な馴化作用をはじめ、筋弛緩作用、抗痙攣作用、二次的抗抑うつ作用を有し、不安・緊張・焦燥などに優れた治療効果をもつことが明らかにされ、Librium (Roche) の商品名で製品化された。

わが国においては、1961年から、バランス及びコントロールとして臨床に用いられている。不安・緊張を症状の中核とする神経症に限らず、心身症、うつ病などによる不安・緊張・焦燥・などを緩和し情動面の改善を目的として、また、癲癇に対しても症例によっては発作と性格変化とを同時に改善するなど、その適応はひろいスペクトルにわたるものである。

山之内製薬（現 アステラス製薬）において、「バランス錠 5mg」「バランス錠」は 1961年 3月に、「バランス 10倍散」は同年 5月に承認を取得した。

「バランス錠」「バランス 10倍散」は、平成 12年 9月 19日付医薬発 935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の製造承認を取得し、新販売名を「バランス錠 10mg」「バランス散 10%」とした。

平成 23年 10月 1日付で丸石製薬が製造販売承認を承継し、販売している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・神経症における不安・緊張・抑うつに対する効能・効果を有する。
- ・うつ病における不安・緊張に対する効能・効果を有する。
- ・心身症（胃・十二指腸潰瘍、高血圧症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつに対する効能・効果を有する。
- ・本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献等を参考に集計した。
重大な副作用として、依存性、刺激興奮、錯乱、呼吸器（いずれも頻度不明）が認められている。

II. 名称に関する項目

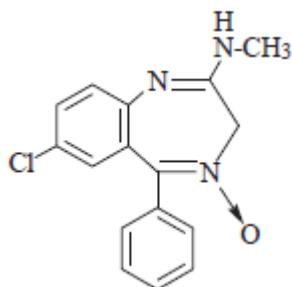
1. 販売名

- (1) 和名 バランス®錠 5mg、バランス®錠 10mg、バランス®散 10%
- (2) 洋名 Balance® Tablets 5mg、Balance® Tablets 10mg、Balance® Powder 10%
- (3) 名称の由来 該当資料なし

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) クロルジアゼポキシド(JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Chlordiazepoxide (JAN、INN)
JAN：日本名、INN：国際一般名
- (3) ステム 不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₁₄ClN₃O
分子量：299.75

5. 化学名 (命名法)

7-Chloro-2-methylamino-5-phenyl-3*H*1, 4-benzodiazepin-4-oxide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

58-25-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

クロルジアゼポキシドは白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって徐々に変化する。

(2) 溶解性

酢酸 (100) に溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、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。希塩酸に溶ける。

(3) 吸湿性

水分含有量は 0.1% 程度で、吸湿性はない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 240°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pK_{a1} : 4.74

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

温度安定性：60°C 以下では、1 ヶ月間安定である。

湿度安定性：常温では吸湿性もなく、かなりの高湿度条件下でも安定である。

光安定性：日局貯法では「遮光」となっており、光には一部不安定といわれているが、室内散乱光下ではほとんど変化しない。

安定な pH 域：酸性側では溶けやすくなるが、通常の状態では安定である。

3. 有効成分の確認試験法

[バランス錠 5mg・バランス錠 10mg]

日局「クロルジアゼポキシド錠」の確認試験法による。

(1) 本品を粉末とし、「クロルジアゼポキシド」0.01 g に対応する量を取り、0.1 mol/L 塩酸試液 100 mL を加えて振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 5 mL に 0.1 mol/L 塩酸試液を加えて 100 mL とする。この液につき、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するとき、波長 244 ~ 248 nm 及び 306 ~ 310 nm に吸収の極大を示し、288 ~ 292 nm に吸収の極小を示す。

(2) 本品を粉末とし、「クロルジアゼポキシド」0.01 g に対応する量を取り、ジエチルエーテル 10 mL を加えて激しく振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液 5 mL をとり、水浴上で加温してジエチルエーテルを蒸発する。残留物につき、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測定するとき、波数 1625 cm^{-1} 、1465 cm^{-1} 、1265 cm^{-1} 、850 cm^{-1} 及び 765 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

[バランス散 10%]

日局「クロルジアゼポキシド散」の確認試験法による。

(1) 本品の「クロルジアゼポキシド」0.01 g に対応する量を取り、0.1 mol/L 塩酸試液 100 mL を加えて振り混ぜた後、ろ過する。ろ液 5 mL に 0.1 mol/L 塩酸試液を加えて 100 mL とする。この液につき、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するとき、波長 244 ~ 248 nm 及び 306 ~ 310 nm に吸収の極大を示し、288 ~ 292 nm に吸収の極小を示す。

(2) 本品の「クロルジアゼポキシド」0.02 g に対応する量を取り、メタノール 10 mL を加え、5 分間振り混ぜた後、ガラスろ過器(G4)で吸引ろ過し、ろ液に窒素を送風しながら蒸発乾固する。残留物を 60°C で 1 時間減圧乾燥し、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測定するとき、波数 1625 cm^{-1} 、1465 cm^{-1} 、1265 cm^{-1} 、850 cm^{-1} 及び 765 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

[バランス錠 5mg・バランス錠 10mg]

日局「クロルジアゼポキシド錠」の定量法による。

本操作は、光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品のクロルジアゼポキシド($C_{16}H_{14}ClN_3O$)約 0.1 g に対応する個数を取り、水 10 mL を加え、よく振り混ぜて崩壊させる。次にメタノール 60 mL を加えて更によく振り混ぜた後、メタノールを加えて正確に 100 mL とし、遠心分離する。この上澄液 10 mL を正確に量り、内標準溶液 5 mL を正確に加え、メタノールを加えて 100 mL とし、試料溶液とする。別にクロルジアゼポキシド標準品をデシケーター(減圧、酸化リン(V)、60°C)で 4 時間乾燥し、その約 10 mg を精密に量り、水 1 mL 及びメタノールを加えて溶かし、内標準溶液 5 mL を正確に加え、更にメタノールを加えて 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するクロルジアゼポキシドのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

クロルジアゼポキシド($C_{16}H_{14}ClN_3O$)の量(mg)

$$= M_s \times Q_T / Q_S \times 10$$

M_s : クロルジアゼポキシド標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 サリチル酸イソブチルのメタノール溶液(1→20)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254 nm)

カラム：内径 4 mm，長さ 25 cm のステンレス管に 10 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25°C 付近の一定温度

移動相：メタノール/0.02 mol/L リン酸二水素アンモニウム試液混液(7 : 3)

流量：クロルジアゼポキシドの保持時間が約 5 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、クロルジアゼポキシド、内標準物質の順に溶出し、その分離度は 9 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するクロルジアゼポキシドのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

[バランス散 10%]

日局「クロルジアゼポキシド散」の定量法による。

本操作は、光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品のクロルジアゼポキシド($C_{16}H_{14}ClN_3O$) 約 0.1 g に対応する量を精密に量り、共栓フラスコに入れ、水 10 mL を正確に加え、本品をよく潤した後、メタノール 90 mL を正確に加え、密栓して 15 分間激しく振り混ぜ、遠心分離する。上澄液 10 mL を正確に量り、内標準溶液 5 mL を正確に加え、更にメタノールを加えて 100 mL とし、試料溶液とする。別にクロルジアゼポキシド標準品をデシケーター(減圧, 酸化リン(V), 60°C) で 4 時間乾燥し、その約 0.1 g を精密に量り、水 10 mL 及びメタノール 90 mL を正確に加えて溶かす。この液 10 mL を正確に量り、内標準溶液 5 mL を正確に加え、更にメタノールを加えて 100 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィー (2.01) により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するクロルジアゼポキシドのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

クロルジアゼポキシド($C_{16}H_{14}ClN_3O$)の量(mg)

$$= M_S \times Q_T / Q_S$$

M_S : クロルジアゼポキシド標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 サリチル酸イソブチルのメタノール溶液(1→20)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254 nm)カラム: 内径 4 mm, 長さ 25 cm のステンレス管
に 10 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度: 25°C 付近の一定温度

移動相: メタノール/0.02 mol/L リン酸二水素アンモニウム試液混液(7:3)

流量: クロルジアゼポキシドの保持時間が約 5 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、クロルジアゼポキシド、内標準物質の順に溶出し、その分離度は 9 以上である。

システムの再現性: 標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するクロルジアゼポキシドのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表	裏	側面
バランス錠 5mg	糖衣錠	白色～帯黄白色			
			直径	厚さ	重量
			5.7mm	3.2mm	0.08g
バランス錠 10mg	糖衣錠	白色～帯黄白色			
			直径	厚さ	重量
			6.9mm	4.3mm	0.16g
バランス散 10%	散剤	帯黄白色			

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

[バランス錠 5mg] MI-504

[バランス錠 10mg] MI-505

[バランス散 10%] なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

安定な pH 域：酸性側では溶けやすくなるが、通常の状態では安定である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

[バランス錠 5mg] 1錠中に日局 クロルジアゼポキシド 5mg を含有する。

[バランス錠 10mg] 1錠中に日局 クロルジアゼポキシド 10mg を含有する。

[バランス散 10%] 1g 中に日局 クロルジアゼポキシド 100mg を含有する。

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」（平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号）並びに『「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ」の実施について』（平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号）に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

[バランス錠 5mg・バランス錠 10mg]

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム末、カルナウバロウ

[バランス散 10%]

乳糖水和物、リン酸水素カルシウム水和物、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸

(3) その他

該当しない

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
〔バランス錠 5mg・バランス錠 10mg〕

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH	PTP 又は プラスチックボトル	36 ヶ月	類縁物質の増加を認めたが、 規格の範囲内であった
苛酷試験	40℃	密栓	3 ヶ月	僅かな着色が認められた
	50℃	密栓	3 ヶ月	僅かな着色と含量の低下が 認められた
	50℃	開放	3 ヶ月	僅かな着色と含量の低下が 認められたが、含量の変化は 規格の範囲内であった
	温湿度	40℃、75%RH	開放	3 ヶ月

〔バランス散 10%〕

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH	プラスチックボトル	36 ヶ月	類縁物質の増加を認めたが、 規格の範囲内であった	
苛酷試験	光	10 万 Lux・hr	シャーレ	6 時間	変化なし
	湿度	25℃、75%RH	開放	3 ヶ月	変化なし

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（物理化学的变化）
該当資料なし

7. 溶出性
〔バランス錠 5mg・バランス錠 10mg〕

日局「クロルジアゼポキシド錠」溶出性による。

〈6.10〉試験液に溶出試験第 2 液 900 mL を用い、パドル法により、毎分 100 回転で試験を行うとき、本品の 60 分間の溶出率は 70% 以上である。本操作は光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品 1 個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液 30 mL 以上をとり、孔径 0.8 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液 V mL を正確に量り、1 mL 中にクロルジアゼポキシド(C₁₆H₁₄ClN₃O)約 3.7 μg を含む液となるように試験液を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別にクロルジアゼポキシド標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60℃で 4 時間減圧乾燥し、その約 12 mg を精密に量り、0.1 mol/L 塩酸試液 5 mL に溶かした後、試験液を加え、正確に 200 mL とする。この液 3 mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行い、波長 260 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

クロルジアゼポキシド(C₁₆H₁₄ClN₃O)の表示量に対する溶出率(%)

$$= M_s \times A_T / A_S \times V' / V \times 1 / C \times 27$$
M_s : クロルジアゼポキシド標準品の秤取量(mg)
C : 1 錠中のクロルジアゼポキシド(C₁₆H₁₄ClN₃O)の表示量(mg)

[バランス散 10%]

日局「クロルジアゼポキシド散」溶出性による。

〈6.10〉試験液に溶出試験第2液 900 mLを用い、パドル法により、毎分 100 回転で試験を行うとき、本品の 60 分間の溶出率は 70%以上である。本品のクロルジアゼポキシド(C₁₆H₁₄ClN₃O)約 3.3 mg に対応する量を精密に量り、試験を開始し、規定された時間に溶出液 15 mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10 mL を除き、次のろ液を試料溶液とする。別にクロルジアゼポキシド標準品を酸化リン(V)を乾燥剤として 60°Cで 4 時間減圧乾燥し、その約 12 mg を精密に量り、0.1 mol/L 塩酸試液 20 mL に溶かし、試験液を加えて正確に 200 mL とする。この液 3 mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 50 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法 (2.24) により試験を行い、波長 260 nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

クロルジアゼポキシド(C₁₆H₁₄ClN₃O)の表示量に対する溶出率(%)

$$= M_S / M_T \times A_T / A_S \times 1 / C \times 27$$

M_S : クロルジアゼポキシド標準品の秤取量(mg)

M_T : 本品の秤取量(g)

C : 1 g 中のクロルジアゼポキシド(C₁₆H₁₄ClN₃O)の表示量(mg)

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

[バランス錠 5mg・バランス錠 10mg]

日局「クロルジアゼポキシド錠」の確認試験法による。

(Ⅲ. 3. 有効成分の確認試験法 参照)

[バランス散 10%]

日局「クロルジアゼポキシド散」の確認試験法による。

(Ⅲ. 3. 有効成分の確認試験法 参照)

10. 製剤中の有効成分の定量法

[バランス錠 5mg・バランス錠 10mg]

日局「クロルジアゼポキシド錠」の定量法による。

(Ⅲ. 4. 有効成分の定量法 参照)

[バランス散 10%]

日局「クロルジアゼポキシド散」の定量法による。

(Ⅲ. 4. 有効成分の定量法 参照)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

7-chloro-1, 3-dihydro-5-phenyl-2H-1, 4-benzodiazepin-2-one 4-oxide
2-amino-5-chlorobenzophenone

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 神経症における不安・緊張・抑うつ
- うつ病における不安・緊張
- 心身症（胃・十二指腸潰瘍、高血圧症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ

2. 用法及び用量

クロルジアゼポキシドとして、通常成人 1 日 20～60mg を 2～3 回に、小児 1 日 10～20mg を 2～4 回にそれぞれ分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

〈参考：一般臨床試験〉

1) 神経症における不安・緊張・抑うつ¹⁻⁷⁾

国内の複数の施設に於いて、各種神経症〔精神神経症、不安神経症、ヒステリー、強迫神経症、神経衰弱、神経質、神経性心気症、離人神経症、心因反応、抑うつ反応、等〕と診断され、不安、緊張及び抑うつの症状を呈している患者を対象に多くの一般臨床試験が実施され、これらの試験結果（1314 例）を集計したところ、有効以上で 60.4%、やや有効以上で 82.7%と高い有効率が得られた。

2) うつ病における不安・緊張¹⁻⁴⁾

国内の複数の施設に於いて、うつ病の患者で不安、緊張を訴える者を対象に一般臨床試験が実施され、これらの試験結果を集計したところ、高い有効率が得られた。

3) 心身症（胃・十二指腸潰瘍）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ⁶⁻¹¹⁾

国内の複数の施設に於いて、消化器系心身症〔胃腸神経症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃・十二指腸潰瘍、内臓下垂症、胃腸障害（慢性胃炎・過敏性腸症候群・慢性便秘、等）〕と診断され、身体症候、不安、緊張及び抑うつの症状を呈している患者を対象に多くの一般臨床試験が実施され、これらの試験結果（263 例）を集計したところ、有効以上で 60.8%、やや有効以上で 80.6%と高い有効率が得られた。

4) 心身症（高血圧症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ⁶⁻¹¹⁾

国内の複数の施設に於いて、高血圧症を有する心身症の患者で身体症候、不安、緊張及び抑うつの症状を呈している者を対象に多くの一般臨床試験が実施され、これらの試験結果（130 例）を集計したところ、有効以上で 73.8%、やや有効以上で 81.5%と高い有効率が得られた。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

① 神経症における不安・緊張・抑うつ

i) メダゼパム (M) の各種神経症に対する臨床効果を、クロルジアゼポキシド (C) 及びジアゼパム (D) を対照薬として二重盲検法により比較検討した [使用薬剤: M=10mg 錠、C=10mg 錠、D=5mg 錠、用法・容量: 1 日量 2~4 錠を分割投与、投与期間: 2~4 週間] 結果、C は症状別改善度の一部で M 及び D よりやや劣るものの、医師による総合的評価に基づく改善率は、3 剤間に有意な差はなく、各薬剤の改善率 (かなり良くなった以上) は、C: 45.5% (10/22 例)、M: 40.7% (11/27 例)、D: 55.6% (5/9 例) であった¹²⁾。

ii) スルピリド (S) の各種心身症及び神経症に対する臨床効果を、クロルジアゼポキシド (C) を対照薬として二重盲検法により比較検討した [使用薬剤: S=50mg カプセル、C=7mg カプセル、用法・用量: 1 回 1 カプセル 1 日 3 回投与、投与期間: 2~3 週間 (最低 2 週間)] 結果、神経症に対する C の改善率は S に比べ有意に優れていた。各薬剤の改善率は、有効以上→C: 70.0% (7/10 例)、S: 20.0% (1/5 例)、やや有効以上 C: 80.0% (8/10 例)、S: 60.0% (3/5 例) であった¹³⁾。

② 心身症 (消化器系症状)¹³⁾

スルピリド (S) の各種消化器疾患 (過敏性大腸症候群、胃潰瘍、慢性胃炎、胃下垂症、神経性食欲不振、等) を有する心身症に対する臨床効果を、クロルジアゼポキシド (C) を対照薬として二重盲検法により比較検討した [使用薬剤: S=50mg カプセル、C=7mg カプセル、用法・用量: 1 回 1 カプセル 1 日 3 回投与、投与期間: 2~3 週間 (最低 2 週間)] 結果、投与 2 週後の悪心・嘔吐、腹部膨満感、腹部不快感、腹痛、便通異常、食道狭窄感などの消化器系症状の改善率 (やや改善以上) は C: 91% (19/21 例)、S: 94% (15/16 例) と高い値が得られ、両群間に有意差はなかった。

③ 心身症 (呼吸・循環器系症状)¹³⁾

スルピリド (S) の各種循環器系疾患 (高血圧症、脳動脈硬化症、脳出血後遺症) を有する心身症に対する臨床効果を、クロルジアゼポキシド (C) を対照薬として二重盲検法により比較検討した [使用薬剤: S=50mg カプセル、C=7mg カプセル、用法・用量: 1 回 1 カプセル 1 日 3 回投与、投与期間: 2~3 週間 (最低 2 週間)] 結果、投与 2 週後の呼吸・循環器系症状の改善率 (やや有効以上) は、C: 93% (13/14 例)、S: 63% (5/8 例) と C 群が S 群より有意に優れていた ($P \leq 0.05$)。

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

〈参考〉

[高血圧症にクロルジアゼポキシドを 95 日間投与した使用経験]¹⁴⁾

本態性高血圧症 (14 例) 及び動脈硬化性高血圧症 (6 例) と診断され、神経症症状を訴える患者を対象に、クロルジアゼポキシドを初回 30mg/日から反復経口投与し、症状により適宜増減した。投与期間は 10~95 日であった。併用薬として降圧剤を使用した。神経症状は 20 例中 17 例に効果が認められ、そのうち 6 例に寛解をみた。副作用は最高 95 日間の長期投与においても問題となるものは認められず、3 例にねむけ、各 1 例にふらつき、口内苦味を認めたが、いずれも軽微であって減量により投与を続行できた。

4) 患者・病態別試験

上記「(2) 臨床効果」「(5) 検証的試験 1) 無作為化並行用量反応試験」参照

(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)

該当しない

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

〈ベンゾジアゼピン系精神神経系用薬〉

ジアゼパム、クロキサゾラム、オキサゾラム、メダゼパム、ブロマゼパム、ロラゼパム、プラゼパム、フルジアゼパム、クロラゼブ酸二カリウム、メキサゾラム、アルプラゾラム、フルタゾラム、フルトプラゼパム、ロフラゼブ酸エチル

〈チエノジアゼピン系精神神経系用薬〉

クロチアゼパム、エチゾラム

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

〔作用部位〕：情動に関与する大脳辺縁系（特に扁桃核、海馬）及び大脳皮質¹⁵⁾

〔作用機序〕：クロルジアゼポキシドは他のベンゾジアゼピン系化合物と同様にベンゾジアゼピン受容体との結合を介し、大脳辺縁系及び視床下部 GABA 作動系ニューロンを増強するものと考えられている。

ベンゾジアゼピンの抗不安作用は、大脳辺縁系（扁桃核、海馬、嗅球）及び大脳皮質に分布した受容体と関連しており、上記の作用機序で神経過剰活動を抑制し、不安を減少させると考えられている¹⁵⁾。ベンゾジアゼピン誘導体のこの作用は多シナプス的な抑制作用によるもので、しかもその作用点は主にシナプス前部であり、それは中枢神経の抑制性神経伝達物質の一つであるγ-アミノ酪酸（GABA）によるシナプス前部への抑制作用を増強することにより起こると考えられている¹⁶⁾。

ベンゾジアゼピン誘導体の主な分子標的は、シナプス膜に存在する前述のγアミノ酪酸（GABA）によって直接活性化される抑制性神経伝達物質受容体である。中枢神経におけるこの GABA 受容体は GABA_A 受容体とよばれ、このサブタイプであるγサブユニットがベンゾジアゼピン結合に重要である（ベンゾジアゼピン誘導体との結合部位を持つ）ことがわかっている¹⁷⁾。ベンゾジアゼピン誘導体がベンゾジアゼピン受容体へ結合すると、GABA_A 受容体での GABA 親和性が増し、結果として GABA の作用を増強することとなる。GABA が GABA_A 受容体と結合すると、イオンチャンネルを介してクロルイオンが細胞内に流入し、シナプス膜に脱分極を生じ、抑制性神経機能を亢進させて興奮性シナプス伝達を抑制するものと考えられている^{15,16)}。

また、ベンゾジアゼピン系薬物は、アセチルコリン放出の抑制、カテコールアミンやセロトニンの代謝回転の抑制など、GABA 以外の神経伝達物質にも作用するが、これらの作用も GABA を介しているものと思われる¹⁶⁾。睡眠作用は大脳辺縁系（特に扁桃核、海馬）及び視床下部にある覚醒を起こす上行性網様体賦活系への余剰の刺激を遮断することにより睡眠へ導くとされている¹⁶⁾。筋弛緩作用は骨髄のシナプス前抑制を増強させることによる。抗痙攣作用は大脳皮質、海馬、扁桃核に分布する受容体が関与し、GABA 神経機能が亢進して、痙攣閾値を上昇させ、痙攣発作を抑制するものと考えられる¹⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 鎮静及び緊張除去作用

本剤は大脳辺縁系、特に海馬、扁桃核に作用することで、各種の実験動物（マウス、ラット、ネコ、イヌ、サル）において強力な鎮静・緊張除去作用を示す¹⁸⁻²⁰⁾。特に攻撃的なサル²¹⁾や脳中隔部を損じて実験的にどう猛化したラット^{18,20)}に対して、本剤は静穏化に要する量よりはるかに低い薬量で狂暴性を抑制する特異な馴化効果を示している。正常な意識・行動に影響をほとんど及ぼさずに不安・緊張等の情動異常を改善する¹⁸⁻²⁰⁾。

(動物試験結果)

- ① 電気ショックによるマウスの闘争行動に対し、クロルジアゼポキシド (CDP) は筋弛緩作用を示す用量以下で抑制した²¹⁻²³⁾。
- ② 隔離飼育したマウスを同一ゲージに入れた時の闘争行動に対し、CDP は筋弛緩作用を示す用量以下で抑制した²⁴⁾。
- ③ 脳の中隔部を破壊した時に生じるラットの狂暴性行動に対し、CDP はこれを抑制した¹⁸⁾。
- ④ サルの攻撃的行動に対し、CDP は一般の活動性、筋弛緩及び傾眠に影響を与えない用量で抑制した^{20,25)}。

2) 自律神経安定化作用

本剤は大脳辺縁系に作用して、視床下部の機能を調整し、自律神経安定化作用を示す^{20,26)}。

(動物試験結果)

- ① ネコの皮質、扁桃核、視床下部、脳幹網様体等の電気刺激による昇圧反応は、CDP (10~20mg/kg : 静注) により著しく抑制され、皮質、扁桃核刺激によって誘発された不整脈も完全に抑制した^{26,27)}。
- ② ネコの視床下部刺激による腸管運動の抑制に対し、CDP はこれを阻止した²⁷⁾。
- ③ 慢性埋め込み電極ネコに CDP を 5mg/kg 腹腔内投与すると、海馬、扁桃核及び中隔野に徐波がみられ、10mg/kg で睡眠状態となり新皮質脳波には徐波が出現した¹⁸⁾。

3) 抗痙攣、筋弛緩作用

本剤の経口投与によりマウスでの抗痙攣作用並びにマウス、ネコでの筋弛緩作用が認められている²⁰⁾。

4) 抗不安、抗ストレス作用

本剤はネコの餌への接近一回避型の葛藤行動に陥らせた実験的神経症に対して、著明に餌とり行動の回復を示した²⁸⁾。また、ラットを拘束して惹起されるストレス胃潰瘍に対しても、本剤は潰瘍の発生を著しく減少させた²⁹⁾。

(動物試験結果)

- ① ネコの餌への接近一回避型の葛藤行動に陥らせた実験的神経症に対し、CDP (5mg/kg : 皮下注) は著明に餌取り行動の回復を示した²⁸⁾。
- ② イヌによるヨヒンビン (0.5mg/kg : 静注) による昇圧反応及び興奮状態に対し、CDP (2mg/kg : 静注) は抑制作用を示した³⁰⁾。
- ③ ラットに毎分2秒間の電撃ショックを1.5時間与えることにより惹起された血漿遊離脂肪酸の増加に対し、CDP は抑制作用を示した³¹⁾。
- ④ ラットを拘束して惹起されるストレス胃潰瘍²⁹⁾や過剰運動により発生する活性ストレス潰瘍³²⁾に対し、CDP は潰瘍の発生を著しく減少させた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

該当資料なし

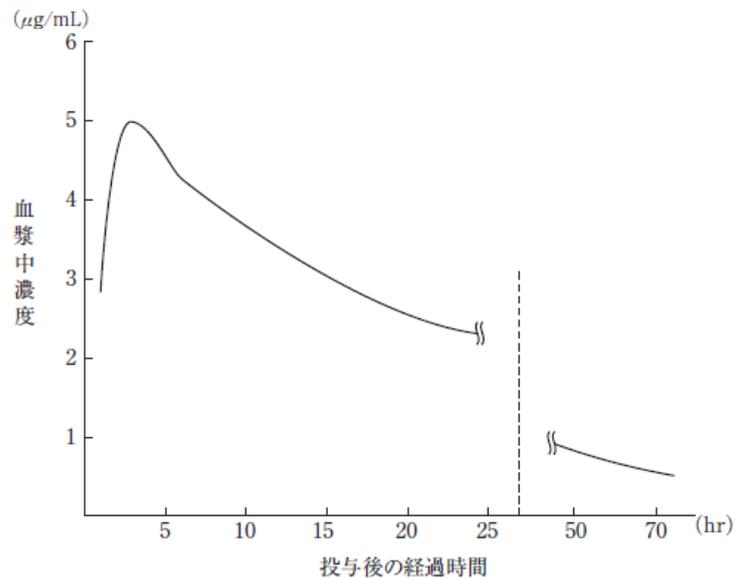
(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人への単回経口投与

- ① 健康成人（9例）にクロルジアゼポキシドを 100mg 単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度推移を調査した結果、投与後約 3 時間で最高濃度に達し、それ以降徐々に下降した。投与後 24 時間でまだかなりの量が血漿中に残存しており、48 時間後でも残存が認められた³³⁾。（外国人での成績）

健康成人（9例）にクロルジアゼポキシド 100mg を単回経口投与した時の
血漿中未変化体濃度推移（平均値）



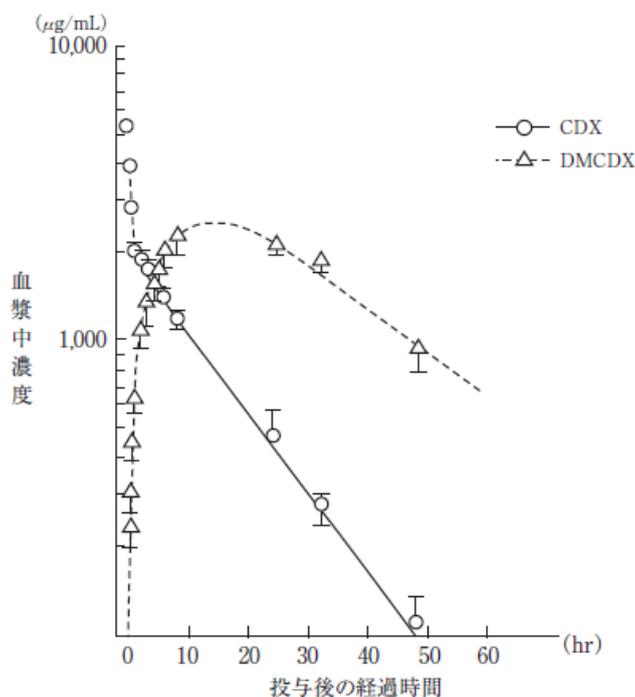
投与後の経過時間 (hr)	1	1.5	3	6	24	48	72
血漿中未変化体濃度 (µg/mL)	2.85	3.81	5.00	4.27	2.33	0.91	0.52

- ② 健康成人（8例）にクロルジアゼポキシド塩酸塩 50mg を経口投与し、投与後 72 時間までの血中の未変化体及びその主要代謝物である N-desmethylchlorazepoxide の濃度推移を蛍光法により測定した。未変化体の血中濃度は、1~4 時間でピーク ($1.75 \pm 0.18 \mu\text{g/mL}$) に達し、8 時間急速に、それ以降はなだらかに 2 相性の消失を示した。投与後 72 時間までの AUC は $40.7 \pm 13.0 \mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ であった。また、N-desmethylchlorazepoxide の血中濃度は、6~36 時間でピーク (約 $0.75 \mu\text{g/mL}$) に達し、投与後 72 時間までの AUC は $19.8 \pm 4.4 \mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ であった³⁴⁾。（外国人での成績）

2) 健康成人への単回静脈内投与³⁵⁾

健康成人 (8 例) にクロルジアゼポキシドを 0.6mg/kg 単回静脈内投与し、血漿中の未変化体濃度及び主要代謝物である N-desmethylchloridiazepoxide 濃度推移を調査した。また、このときのクロルジアゼポキシドの薬動力学定数を下表に示す。

健康成人 (8 例) にクロルジアゼポキシド (CDX) を 0.6mg/kg 単回静脈内投与し、血漿中の未変化体濃度及び N-desmethylchloridiazepoxide (DMCDX) 濃度推移



クロルジアゼポキシドの薬動力学定数

算出項目	n=8、平均±S.E.
初期分布容積：V ₁	0.14±0.01 (L/kg)
α相消失半減期：t _{1/2α}	0.22±0.05 (hr)
β相消失半減期：t _{1/2β}	10.06±1.17 (hr)
消失時の分布容積：V _{dβ}	0.30±0.32 (L/kg)
平衡時の分布容積：V _{dss}	0.29±0.03 (L/kg)
血漿中クリアランス	0.38±0.05 (mL/min · kg)
血漿蛋白結合率	94.09±0.37 (%)
未変化体の血漿中クリアランス	6.56±1.04 (mL/min · kg)

3) 成人軽症患者への投与³⁶⁾

成人軽症患者にクロルジアゼポキシド 100mg を静脈内投与したとき、血清中濃度は速やかに上昇し、15～30分で最高値(約 7 µg/mL)となり、以後徐々に減少し4日後に消失した。筋肉内投与の場合、投与1時間後に約 1 µg/mLとなり、この値が4日前後持続した。(外国人での成績)

- (4) 中毒域
該当資料なし
- (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
該当資料なし
〈参考〉（外国人での成績）³⁷⁾
0.0202hr⁻¹（ヒト、筋注 50mg）
吸収速度定数は小さいことから、筋組織から循環血液中への吸収は非常に緩慢であると
考えられる。
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
〈参考〉（外国人での成績）³⁸⁾
健康成人 6 例にクロルジアゼポキシド（20mg/kg）を経口投与した時の消失速度定数は、
0.025～0.105（hr⁻¹）であり、消失半減期は 6.6～28 時間であった。
- (5) クリアランス
 - 1) 健康成人（8 例）にクロルジアゼポキシドを 0.6mg/kg 単回静脈内投与した時の血漿中ク
リアランスは、0.38±0.05（mL/min・kg）、未変化体の血漿中クリアランスは 6.56±1.04
（mL/min・kg）であった³⁵⁾。
 - 2) クロルジアゼポキシドの肝疾患（肝硬変、急性肝炎、等）を持つ患者の代謝は、正常者の
代謝の約 60%であると報告されている。また、薬理作用の発現に寄与する総血中濃度
に占める遊離型の比率は、正常者：3.5%に対し、肝硬変患者：5.4%、急性肝炎患者：8.1%
と高くなっており、肝硬変患者及び急性肝炎患者の肝クリアランス値も正常に比し低下
する³⁹⁾。
- (6) 分布容積
 - 1) 健康成人（8 例）にクロルジアゼポキシドを 0.6mg/kg 単回静脈内投与した時の初期分布
容積（V₁）は 0.14±0.01（L/kg）、消失時の分布容積（V_{dβ}）は 0.30±0.32（L/kg）、平
衡時の分布容積（V_{dss}）は 0.29±0.03（L/kg）であった³⁵⁾。
 - 2) 山田らの報告では、いくつかの仮説を立て、これらの作業仮説を元に種々の薬物の正常時
と肝障害時の薬物動態パラメータを収集し、生理学的薬物動態論を元に予測法を構築した。
下表に実測値から算出したクロルジアゼポキシドの正常者と肝硬変患者及び肝炎患者の
血漿中非結合型分率（fp）及び平衡時の分布容積（V_{dss}）と予測法から求めた V_{dss} の評
価結果を示す。肝硬変患者及び肝炎患者におけるクロルジアゼポキシドの実測値から算出
した血漿中非結合型分率（fp）及び平衡時の分布容積（V_{dss}）は共に増加した。また、
V_{dss} の予測値と実測値をプロットし、その相関を調べた結果、相関係数 0.990（p<0.001）
が得られた⁴⁰⁾。

**クロルジアゼポキシドの正常者と肝硬変患者の実測値から算出した
血漿中非結合型分率（fp）及び平衡時の分布容積（V_{dss}）と予測 V_{dss}**

	血漿中非結合型分率：fp		平衡時分布容積 V _{dss} (L/kg)		V _{dss} (L/kg) 予測値
	実測値	増加率	実測値	増加率	
正常者	0.035	1.00	0.33	1.00	0.45
肝硬変患者	0.054	1.54	0.48	1.45	

**クロルジアゼポキシドの正常者と肝炎患者の実測値から算出した
血漿中非結合型分率 (fp) 及び平衡時の分布容積 (Vdss) と予測 Vdss**

	血漿中非結合型分率 : fp		平衡時分布容積 Vdss (L/kg)		Vdss (L/kg)
	実測値	増加率	実測値	増加率	予測値
正常者	0.035	1.00	0.27	1.00	0.49
肝硬変患者	0.081	2.31	0.44	1.63	

(7) 血漿蛋白結合率

- 1) 90~97% (ヒト、クロルジアゼポキシド 100mg 又は 100mg×2、経口投与) ⁴¹⁾
- 2) 94.09±0.37% (ヒト、クロルジアゼポキシド 0.6mg/kg 静注) ³⁵⁾

3. 吸収

[吸収部位] : 消化管 (胃、腸)

[吸収率] : 経口投与時の吸収速度は、ジアゼパムと比較して遅く、およそ 4 時間以内で最高血中濃度に達し、良く吸収される ^{33,34,41)}。

[腸肝循環] : 該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(参考) (動物での各種組織内分布) ⁴²⁾

ラットに ¹⁴C-クロルジアゼポキシドを 4mg/kg 単回経口投与し、薬剤投与後の血液及び各種臓器への放射能分布推移を測定した。この放射能をクロルジアゼポキシドの組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$) に換算した分布推移を次表に示す。ただし、この組織内濃度はクロルジアゼポキシドの代謝物も含まれており、この代謝物についてもクロルジアゼポキシドとして換算されている。

**ラットに ¹⁴C-クロルジアゼポキシド (4mg/kg) を単回経口投与した時の、
各組織内でのクロルジアゼポキシド分布推移**

経過時間 組織名	組織内濃度 : $\mu\text{g/g}$ (血漿中濃度を 1.00 とした時の比率)				
	2 時間	6 時間	12 時間	24 時間	72 時間
血漿	2.00 (1.00)	1.00 (1.00)	0.43 (1.00)	0.57 (1.00)	0.10 (1.00)
血液	1.82 (0.91)	0.68 (0.68)		0.33 (0.58)	0.06 (0.60)
肝臓	12.90 (6.50)	7.32 (7.32)	3.40 (7.90)	2.49 (4.36)	0.45 (4.50)
腎臓	5.80 (2.90)	3.39 (3.39)	1.46 (3.40)	0.49 (0.86)	0.12 (1.20)
脳	1.75 (0.88)	0.59 (0.59)	0.13 (0.31)	0.08 (0.15)	0.03 (0.30)
肺	3.29 (1.65)	2.15 (2.15)	0.80 (1.87)		
脾臓	3.78 (1.98)	1.52 (1.52)	0.59 (1.38)		
精巣	1.69 (0.85)	0.77 (0.77)	0.29 (0.68)	0.10 (0.18)	0.05 (0.50)
脾臓	2.84 (1.42)	1.16 (1.16)	0.43 (1.00)		
心臓	3.50 (1.75)	1.32 (1.32)	0.43 (1.00)		
筋肉	1.83 (0.92)	0.90 (0.90)	0.26 (0.62)		
脂肪	1.54 (0.77)	0.91 (0.91)	0.48 (1.12)		
甲状腺	2.09 (1.05)	0.51 (0.51)			
その他胴体	2.60 (1.30)	1.08 (1.08)	0.55 (1.28)		0.15 (1.50)

(2) 血液－胎盤関門通過性

1) 通過する (VI. 2. (1) 作用部位・作用機序 参照)

2) クロルジアゼポキシドの脳脊髄液中濃度⁴³⁾

Stanki D.R.らの報告では、外科患者 (外科治療以外は健康) 16 人にクロルジアゼポキシド塩酸塩を (投与 1) 100mg×2 回 10 時間以上間隔をおいて経口投与、(投与 2) 100mg 単回経口投与した時の血漿中及び脳脊髄液中クロルジアゼポキシド (末変化体) 濃度を同時に測定した結果、(投与 1) では、血漿中濃度：3.39～13.34 $\mu\text{g/mL}$ の時に脳脊髄液中濃度：0.08～0.34 $\mu\text{g/mL}$ 、(投与 2) では、血漿中濃度：2.32～5.54 $\mu\text{g/mL}$ の時に脳脊髄液中濃度：0.04～0.22 $\mu\text{g/mL}$ であった。

(参考) (動物での成績)⁴²⁾

ラットに ¹⁴C-クロルジアゼポキシドを 4mg/kg 単回経口投与し、血液、各種臓器への放射能の分布を測定した。これをクロルジアゼポキシドの組織内濃度に換算した結果、脳におけるクロルジアゼポキシド (代謝物を含む) の濃度は投与 2 時間後で 1.75 $\mu\text{g/g}$ であり、この時の血漿中濃度 (2.00 $\mu\text{g/g}$) の 0.88 倍であった。

(3) 乳汁への移行性

排泄される^{45,46)}。

(4) 髄液への移行性

移行する⁴³⁾。

上記「(1) 血液－脳関門通過性」参照

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考) (動物での各種組織内分布)

「4. 分布」参照

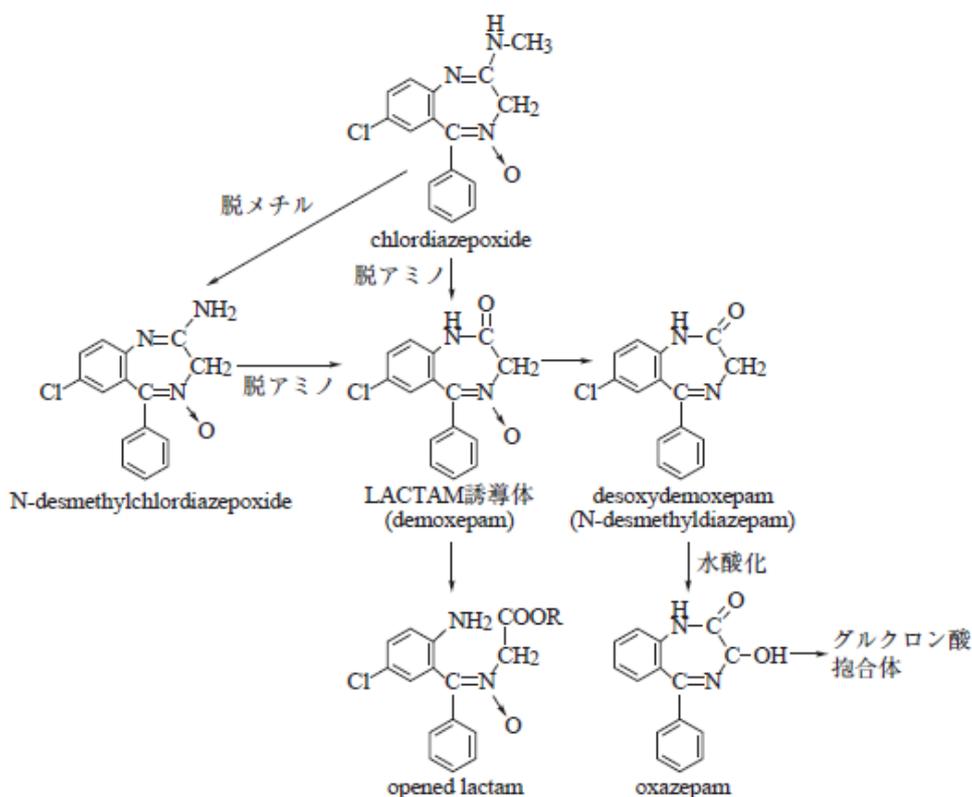
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

[代謝部位]：肝臓

[代謝経路]：ヒトに 2-¹⁴C-クロルジアゼポキシドを経口投与した試験結果によると、クロルジアゼポキシドは2位のメチルアミノ基が脱メチル化されて N-demethylchlordiazepoxide : [7-chloro-2-amino-5-phenyl-3H-1, 4-benzodiazepine-4-oxide] となり、さらに脱アミノ化されて LACTAM 誘導体 (demoxepam) : [7-chloro-1, 3-dihydro-5-phenyl-2H-1, 4-benzodiazepine-2-one-4-oxide] となる。これは大部分そのままの型で排泄されるが、一部は開環されたラクタム (opened lactam) : [N- (2-amino-5-chloro- α -phenylbenzyliden) -glycine-N-oxide] に変化する。このアミノ酸は薬理的に不活性であり、この型のまま、あるいはアルカリに不安定な抱合体となって排泄される⁴²⁾。また、demoxepam の一部は diazepam の主要代謝物である N-desmethyldiazepam (desoxydemoxepam) となり、さらに水酸化されて oxazepam となる。oxazepam はグルクロン酸抱合を受け尿中に排泄される^{41,47,58)}。

クロルジアゼポキシドの代謝経路^{41, 47, 48)}



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(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

N-desmethylchlordiazepoxide, demoxepam, desoxydemoxepam (N-desmethyl-diazepam), oxazepam については薬理活性が有る。これに対し opend lactam 及び oxazepam のグルクロン酸抱合体については薬理活性は認められない。

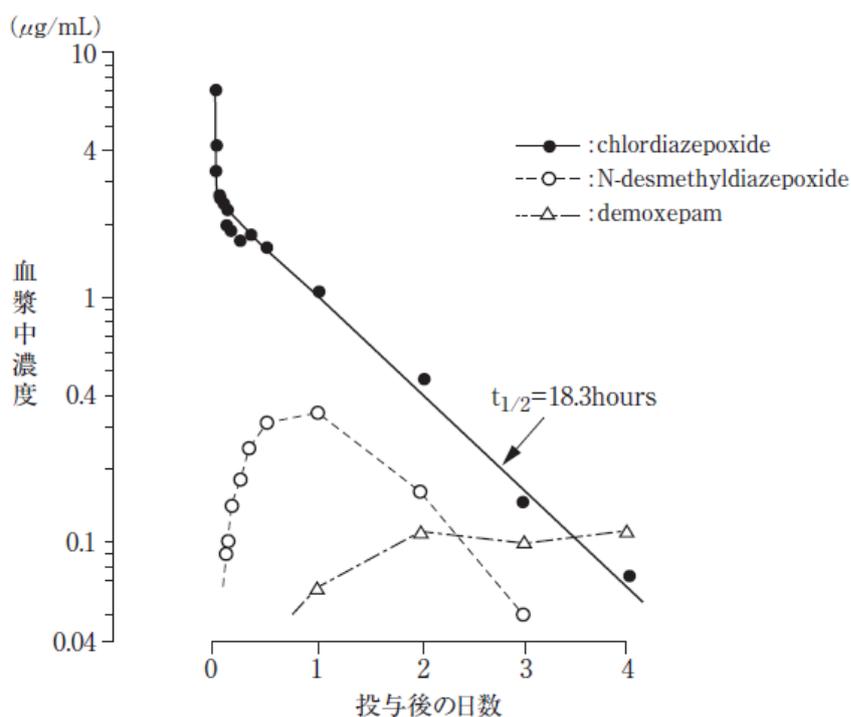
上記活性代謝物の内、特に N-deschlordiazepoxide 及び demoxepam については治療量で検出可能であり、クロルジアゼポキシドの薬理作用に大きく関与しているものと推測される^{37,49)}。特に、demoxepam はクロルジアゼポキシドとほぼ同程度の筋弛緩作用、馴化作用及び抗痙攣作用を示す⁴⁸⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

1) 健康成人 (8 例) にクロルジアゼポキシド塩酸塩 50mg を経口投与し、投与後 72 時間までの主要代謝物である N-desmethylchlordiazepoxide の濃度推移を蛍光法により測定した。N-desmethylchlordiazepoxide の血中濃度は、6~36 時間でピーク (約 0.75 μ g/mL) に達し、投与後 72 時間までの AUC は 19.8 \pm 4.4 μ g/mL \cdot hr であった³⁴⁾。

2) 健康女性 (75 歳) にクロルジアゼポキシド塩酸塩を 50mg 単回静脈内投与し、未変化体及びその主要代謝物である N-desmethylchlordiazepoxide 及び demoxepam の血漿中濃度推移を測定した結果を下図に示す^{37,49)}。

健康女性 (75 歳) にクロルジアゼポキシド塩酸塩 (50mg) を静脈内投与した時の未変化体及び代謝物の血漿中濃度推移^{37,49)}



6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

排泄部位：尿（腎臓）、糞便

(2) 排泄率

〈外国人での成績〉

- 1) 健康成人（n=4）にクロルジアゼポキシド 100mg を経口投与した場合、48 時間後の未変化体の尿中排泄量は 0.51~1.3mg であり、これは投与量の 0.51~1.3%（平均 0.8%）に相当する³³⁾。
- 2) 回復期にある急性肺水腫患者（LIH-1：62 歳）と肥大型骨関節症患者（LIH-2：44 歳）に ¹⁴C-クロルジアゼポキシドをそれぞれ 15.1mg、14.7mg 経口投与し、尿及び糞便に排泄された ¹⁴C-クロルジアゼポキシドを測定した結果（→下表参照）、LIH-1 では尿中に投与量の 61%が排泄され、この時の半減期は 3.0 日であった。LIH-2 では 34.2%が尿中に排泄され、半減期は 3.5 日であった。また、LIH-1 での糞便中の累積回収率は 20.2%であり、尿・糞便中の総回収率は 81.3%であった⁴²⁾。

患者に ¹⁴C-クロルジアゼポキシドを単回経口投与した時の
投与量に対する尿・糞便中の排泄率及び累積回収率

患者	回収期間	尿中排泄			糞便中の 累積回収率	尿・糞便中の 総回収率
		累積回収率	最大排泄率	半減期		
LIH-1	12 日	61.1%	0.45%/hr	3.0 日	20.2%	81.3%
LIH-2	9 日	34.2%	0.24%/hr	3.5 日	(3.7%) *	(37.9%)

() * : LIH-2 からの糞便の回収は完全でなかった。

- 3) ヒトにクロルジアゼポキシドを 150mg/日の高用量を連続経口投与し、血漿中の未変化体濃度がほぼ平衡に達した（2~7 μg/mL）後、20~75mg/日の投与で血漿中濃度を維持した時の尿中における未変化体の排泄量を測定した。この時、尿中には毎日の投与量の 1~2%が未変化体として排泄され、酸による加水分解により遊離される薬物として 3~6%が排泄された⁵⁰⁾。
- 4) クロルジアゼポキシドは、ヒトの尿中に、demoxepam（→「5. 代謝（1）代謝部位及び代謝経路」の項参照）として投与量の約 50~60%が排泄される。また、未変化体を含む代謝物の合計として、尿中に投与量の 60~70%、糞中には 10~20%が排泄される⁴⁸⁾。

(3) 排泄速度

上記 「(2) 排泄率」 参照

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

血液透析：除去されない⁵¹⁾

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

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) 急性狭隅角緑内障のある患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 重症筋無力症のある患者 [筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

- (1) 弱い抗コリン作用があるとされ、毛様体の弛緩と共に房水通路が狭くなり、眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心障害、肝障害、腎障害のある患者 [心障害では症状が悪化、肝・腎障害では排泄が遅延するおそれがある。]
- (2) 脳に器質的障害のある患者 [作用が強くあらわれる。]
- (3) 乳・幼児 [作用が強くあらわれる。]
- (4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (5) 衰弱患者 [作用が強くあらわれる。]
- (6) 中等度又は重篤な呼吸不全のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

- (1) ① 心障害のある患者
一般にベンゾジアゼピン系薬物では血圧低下をみることがある。本剤による血圧低下の報告もあるため、心障害のある患者においては血圧低下が症状悪化につながるおそれがある。
- ② 肝障害のある患者
ベンゾジアゼピン系化合物ではアレルギー反応としての肝障害（胆汁うっ血症）がまれに起こるとされており、本剤による肝機能検査異常例も報告されている。また、本剤は肝で代謝されるため、肝障害のある患者では代謝が障害され、排泄が遅延するおそれがあるため、蓄積による症状の悪化もしくは副作用の発生の可能性がある。
- ③ 腎障害のある患者
腎に対する影響を示唆する報告は得られていないが、腎障害のある患者では、排泄機能が低下しているため、薬剤の排泄が遅延し、蓄積による症状の悪化もしくは副作用の発生の可能性がある。
- (2) ベンゾジアゼピン系化合物では、高齢者において逆説反応（錯乱、見当識障害、興奮、せん妄、等）を起こしたとの報告がある。この原因は、高齢者にみられる脳の器質的障害や薬物代謝能の低下が関与していると推察されている。
- (3) 乳児、幼児については、薬剤の吸収、分布、代謝、排泄、等が成人と異なり、小児（特に乳幼児）は通常ベンゾジアゼピン系化合物に対し、感受性がより強い。また、新生児はベンゾジアゼピン系化合物を不活性代謝物に代謝することができず、中枢抑制が遷延することがある。したがって治療に際しては最小限の用量から必要に応じ増量していくべきである。
- (4) 「9. 高齢者への投与」参照
- (5) 一般に衰弱患者では薬物の作用が強くとされており、ベンゾジアゼピン系化合物では、運動失調、嗜眠、失神、等の副作用が現れやすい。
- (6) 一般にベンゾジアゼピン系化合物では呼吸抑制作用がみられることがあり、呼吸器疾患のある患者では、症状を悪化させるおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

<p>重要な基本的注意</p> <p>(1) 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に注意すること。</p> <p>(2) 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。（「副作用 重大な副作用」の項参照）</p>

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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
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	中枢神経抑制作用を増強することがある。	中枢神経抑制剤との併用で相加的な増強作用を示す可能性がある。
モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤の肝ミクロゾーム酵素阻害等が考えられる。
アルコール (飲酒)		アルコールの中枢神経抑制作用及び肝ミクロゾーム酵素阻害による本剤の血中濃度の上昇が推定される。
マプロチリン塩酸塩	中枢神経抑制作用を増強することがある。また、併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作が起こることがある。	明らかにされていないが、相加的な中枢神経抑制作用の増強と考えられる。
ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用を増強することがある。	相互に筋弛緩作用を増強することがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献等を参考に集計した。

(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、痙攣発作、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) **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。
- 3) **呼吸器**（頻度不明）：慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合、呼吸抑制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。

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	眠気	ふらつき、眩暈、歩行失調、頭痛、多幸症	
肝臓 ^{注1)}		黄疸	
血液 ^{注1)}			顆粒球減少、白血球減少
循環器		血圧低下	
消化器		悪心、便秘、口渇	
過敏症 ^{注2)}		発疹	光線過敏症
骨格筋		倦怠感、脱力感等の筋緊張低下症状	
その他			浮腫

注1) このような場合は観察を十分に行い、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。

注2) このような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

医薬品再評価申請（昭和49年7月29日付・薬発第686号局長通知により再評価結果通知）時に収集された資料（総症例数：5,974例）より抜粋し、国内におけるクロルジアゼポキシドの副作用及び頻度を以下に示す。

症状として多いのは、眠気、ふらつき、運動失調、倦怠感、眩暈、脱力感、便秘などであり、特に重篤なものは認められていない。眠気、ふらつき、運動失調等の副作用は、本剤の薬理作用に基づくものと考えられる。

本剤により生ずる副作用は一過性であり、減量あるいは投薬中止により症状は消失している。30mg/日程度の投与量では、副作用の発現はほとんど認められていない。

ただし、高齢者や小児で強い眠気や転倒等が見られることがあるので、全身症状や併用薬を考慮して投与量を調節する必要があると思われる。

医薬品再評価申請時（昭和49年7月29日付）	
調査症例数	5,974例

副作用の種類	件数	頻度(%)
皮膚障害		
発疹	28	0.47
顔面又は全身潮紅	3	0.05
中枢・末梢神経系障害		
ふらつき(動揺感)	178	2.98
運動失調	55	0.92
眩暈	35	0.59
言語障害(口のもつれ)	13	0.22
頭痛(重)	8	0.13
振戦	6	0.10
筋緊張亢進	2	0.03
性欲亢進	3	0.05
不安感	2	0.03
多弁	2	0.03
気力減退	2	0.03
勃起不全	2	0.03
消化器障害		
便秘	28	0.47
悪心	16	0.27
胃腸障害	16	0.27
食欲不振	15	0.25
口渇	14	0.23
下痢	6	0.10
食欲亢進	3	0.05
腹痛	2	0.03

副作用の種類	件数	頻度(%)
自律神経系障害		
流涎	3	0.05
精神・神経障害		
眠気	344	5.76
頭がぼうつとする	18	0.30
多幸症	9	0.15
ねつきが悪くなる	8	0.13
躁状態	6	0.10
睡眠障害(不眠)	5	0.08
性欲減退(射精不能)	4	0.07
抑うつ状態	3	0.05
口内苦味	2	0.03
吃逆(しゃっくり)	2	0.03
心・血管系障害		
血圧低下	6	0.10
呼吸器系障害		
鼻出血	3	0.47
泌尿器系障害		
頻尿	2	0.03
一般的全身障害		
倦怠感	36	0.60
脱力感	33	0.55
浮腫	5	0.08
発熱・熱感	5	0.08

(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

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者へ投与する場合は、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔運動失調等の副作用が発現しやすい。〕

(解説)

一般に高齢者では腎機能、肝機能が低下しており、薬剤の排泄遅延による蓄積が起りやすく、薬剤の副作用が発現しやすいといわれている。また、高齢者では、脳機能も低下していることもあり、本剤のような中枢神経系に作用する薬剤では影響を受けやすく、副作用が発生しやすい。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：

1) 妊婦（3 ヶ月以内）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。〔妊娠中に本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。

(2) 授乳婦：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。〔ヒト母乳中に移行し、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。〕

11. 小児等への投与

「VIII. 5. 慎重投与」参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

本剤の過量投与が明白又は疑われる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。

〈処置法〉⁶⁸⁾

- ① 呼吸管理（気道確保、酸素吸入、人工呼吸など）
- ② 胃洗浄（意識障害がある時は気管挿管をして行う）
- ③ 吸着剤 活性炭（40～60g→水 200mL）
- ④ 下剤 硫酸マグネシウム（30g→水 200mL）またはマグコロール®P（1包→水 200mL）
- ⑤ 輸液 [肝保護剤（グルタチオン）を加える]
- ⑥ 対症療法 血圧低下：ドパミン注（イノバン®）、ノルエピネフリン注（ノルアドレナリン®）など
※呼吸低下に刺激剤・興奮剤は禁忌
- ⑦ 重症の場合 血液吸着（DHP）、血漿交換など
※強制利尿、血液透析（HD）は、あまり効果的でない。
- ⑧ 拮抗剤 フルマゼニル注（アネキセート®）0.5mg/A
初回 0.2mg を緩徐に静注。4分以内に効果が得られなければ 0.1mg を追加する。以後必要に応じて 1分間隔で 0.1mg ずつ総量 1mg まで、ただし ICU 領域では総量 2mg まで投与可能。フルマゼニル注は半減期が極めて短いため、持続的に投与することが望ましい。また、意識障害があり体動が少ない場合には、本剤を積極的に用いることが必要と思われる（高齢者や血栓を起こしやすい人は体動が少ないと塞栓等が生じる可能性がある）。

14. 適用上の注意

[錠 5mg・錠 10mg]

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)

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

15. その他の注意

その他の注意

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・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

16. その他

該当しない

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）

(1) 抗痙攣、筋弛緩作用

クロルジアゼポキシド（CDP）の経口投与によりマウスでの抗痙攣作用並びにマウス、ネコでの筋弛緩作用が認められている²⁰⁾。

（詳細：動物試験結果）

1) 抗痙攣作用

- ① 各種動物（マウス、ラット、ウサギ、ネコ、サル）にメトラゾールを投与し惹起された痙攣に対し、CDP 投与により著しい抑制作用を示した^{20,21,52-54)}。
- ② 大脳皮質へのアルミナクリーム処理により誘発したサルの痙攣に対し、CDP（静注）は強力な抑制作用を示した⁵⁵⁾。
- ③ マウスの電撃痙攣において CDP は抑制作用を示した^{20,21,52-54)}。
- ④ マウスのストリキニン誘発痙攣に対し、CDP（87mg/kg²¹⁾、100mg/kg²⁰⁾：経口）は抑制作用を示した。
- ⑤ ラットの海馬及び視床にコバルトゼラチンの小棒を埋め込み誘発される脳波の発作性パターンに対し、CDP（9～15mg/kg：腹腔内注）はその発生率を著明に減少させ、発生持続時間を短縮させた⁵⁶⁾。
- ⑥ 神経ワクシニア（ウイルス）感染マウスの強直性痙攣に対し、CDP（20mg/kg：腹腔内注）は抑制作用を示した⁵⁷⁾。

2) 筋弛緩作用

- ① マウスに CDP を投与し、傾斜板法により筋弛緩作用を発現する用量を測定した結果、経口投与において 228mg/kg としており²⁰⁾、別の報告では PD₅₀ 値（試験動物の半数が作用を発現した時の濃度）として 100mg/kg としており、ジアゼパムの 4 倍量を必要とした²¹⁾。
- ② ネコにおける CDP（経口）の筋弛緩作用はフェノバルビタールの約 1/5 であった²⁰⁾。
- ③ ネコの徐脳硬直に対する CDP の緩解作用は、クロルプロマジン、ペントバルビタール、ジアゼパムより遥かに弱かった^{21,26,58)}。
- ④ ネコの延髄反射に対しては、CDP（3mg/kg²⁰⁾、2mg/kg²¹⁾：静注）により polysynaptic 性の屈曲反射を抑制したが、マウスでの延髄反射に対しては 300mg/kg 以上の皮下投与でも反射を抑制しなかった⁵⁸⁾。
- ⑤ ネコの脳幹網様体への電気刺激による脳波の活性は、CDP（20mg/kg：静注）により抑制を示した²⁰⁾。

(2) 睡眠延長作用

- 1) マウスにおいて、ヘキソバルビタール投与（100mg/kg：腹腔内）30分前に CDP を単回投与（50mg/kg：経口）した場合、ヘキソバルビタール単独での睡眠時間（22分）を大幅に延長（142分）させたが、4日間 CDP を連続投与（20～80mg/kg：経口）後、5日目にヘキソバルビタールを投与（100mg/kg：腹腔内）した場合の睡眠時間はヘキソバルビタール単独よりも短縮させた⁵³⁾。
- 2) ラットにおいて、ヘキソバルビタール投与（100mg/kg：腹腔内）60分前に CDP を単回投与（経口：150、300mg/kg または腹腔内：50、100mg/kg）した場合、ヘキソバルビタール単独での睡眠時間を大幅に延長させたが、CDP を 14 日間連続投与（経口：150mg/kg×2 または腹腔内：50mg/kg×2）し、15日目に CDP を投与（経口：150mg/kg または腹腔内：50mg/kg）し 60分後にヘキソバルビタールを投与（100mg/kg：腹腔内）した場合の睡眠時間は、ヘキソバルビタール単独での睡眠時間を延長させなかった⁵⁹⁾。
- 3) マウスにおいて、アルコール麻酔による睡眠時間は、CDP を前投与（1.0～10mg/kg：経口）によりこれを大きく延長させた⁶⁰⁾。

(3) 条件行動（回避反応）への影響

- 1) ラットを用いた分別シドマン型回避試験で、CDP 投与により抑制効果を示したが、その効果はジアゼパムより弱かった⁶¹⁾。
- 2) ラットの分別シャトルボックス回避反応試験で CDP は著明に習得の度合を増し、回避反応の消去を遅延したが、棒のぼり回避反応の習得は CDP により減少した⁶²⁾。
- 3) ラット及びサルの場合、条件回避反応を CDP は抑制したが、クロルプロマジンに比し大量の投与を必要とした^{20,21)}。

(4) 制吐作用²¹⁾

イヌにクロルジアゼポキシド (CDP) を経口投与し、一時間後に催吐剤としてアポモルフィネ塩酸塩を皮下投与した時の嘔吐回数/30 分をアポモルフィネ塩酸塩単独投与の場合と比較した結果、CDP : 40mg/kg 投与で 34% の嘔吐抑制効果が認められた。

(5) 血圧への影響²⁰⁾

イヌに CDP を 4mg/kg まで投与（静注）した場合は血圧に影響を及ぼさないが、8～16mg/kg でわずかに血圧を下降させ、32mg/kg では持続的な血圧降下を示した。

(6) 心拍数への影響²⁰⁾

イヌに CDP を 4mg/kg まで増量した（静注）場合は心拍数に影響を与えないが、これより高い用量では、わずかな徐脈を生じた。

(7) 食欲への影響²⁰⁾

飢餓状態のラットに CDP を 12.5mg/kg 単回経口投与した場合、4 時間で消費した餌の量は 50% 増加した。これらのラットに 13 週間 CDP を 60mg/kg 連続投与した場合、体重は 10% 増加した。

同様に、飢餓状態のイヌに CDP を 1mg/kg 単回経口投与した場合、4 時間で消費した餌の量は 50% 増加した。これらのイヌに 13 週間 CDP を 15mg/kg 連続投与した場合、投与群の体重はコントロール群に比し大きく増加し、その増加量は 26% であった。

(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

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びウサギの各投与経路におけるクロルジアゼポキシド (CDP) の LD₅₀ 値は下表に示す通りである。

投与経路	LD ₅₀ 値 (mg/kg)		
	マウス	ラット	ウサギ
経口	720±51 ^{52,53)} 、620 ²¹⁾	1,315 ⁵²⁾	590 ⁵²⁾
皮下	530±31 ^{21,52,53)}	>800 ⁵²⁾	
腹腔内	268±2 ^{21,52,53)}		
静脈内	95±5 ^{21,52,53)} 、123±12 ⁶³⁾	165 ⁵²⁾ 、120±7 ⁶³⁾	
筋肉内	366±7 ⁶³⁾	>160 ⁶³⁾	

(2) 反復投与毒性試験

- 1) 雄、雌を均等に割り付けた 1 群 10 匹のラットに CDP (15、30、60mg/kg) 餌に混ぜて毎日経口的に 13 週間反復投与した。薬剤を投与していないラットと比較した場合、体重増加は雄の 30mg/kg 投与以上の群でこれを増強し、雌では 60mg/kg 投与群で増強した。餌の摂取量についても、雄雌共に増加した。また、血液学的検査値や組織の肉眼的及び顕微鏡での観察において薬剤投与に関連した変化は認められなかった⁶⁴⁾。
- 2) 雄、雌を均等に割り付けた 1 群 16 匹のラットに CDP (20、40、80mg/kg) を餌に混ぜて毎日経口的に 1 年間反復投与した。薬剤を投与されたラットはこれらの用量で中毒の発生はなく、忍容性を示した。薬剤を投与していないラットと比較した場合、餌の摂取量は a) の結果とは一致せず、変らなかった。また、血液像には異常は認められず、器官及び組織についての肉眼的及び顕微鏡での観察において薬剤投与に関連した薬理学的変化は認められなかった⁶⁴⁾。
- 3) 雄 40 羽、雌 40 羽のニワトリを 1 群とし、0.002%、0.01%、0.05%の濃度で CDP を餌に混ぜ 7~11 週間摂取させた(薬剤の摂取量は、それぞれ一日当り 1.7、8.1、40.6mg/kg)。本試験では、薬剤に関連した毒性は認められず、この種(トリ)での薬剤による食欲刺激作用も認められなかった⁶⁴⁾。
- 4) イヌを対象に、CDP (1 日 : 5、10、15mg/kg) を 13 週間経口的に投与した結果、餌の摂取量は薬剤を投与していないコントロール群に比し増加しており、3 ヶ月後の体重でも投与前の 21.9%増加し、コントロールに対し 3.6%増加した。また、血球の数や肉眼的及び顕微鏡での観察において薬剤投与に関連した病理学的変化は認められなかった⁶⁴⁾。
- 5) イヌを対象に、CDP (1 日 : 5~80mg/kg) を 6 ヶ月間経口的に投与した試験では、投与後 15 週間後の結果として、20mg/kg 以上で鎮静作用を誘発し、40~60mg/kg で断続的な 3~4 時間の催眠を誘発したが、これは容易に覚醒する程度のものであった。鎮静、催眠、嘔吐、下痢、流涎及び運動失調などの中等度の中枢抑制効果は 80mg/kg で認められた。投与 5 週目の血液学的検査では、どの投与量でも血球新生及び肝機能系の値にほとんど影響を与えなかった。心血管系及び呼吸器系への作用は有意なものではなく、血圧にも変化はなかった。肉眼的及び顕微鏡での観察において薬剤投与に関連した病理学的変化は認められなかった⁶⁴⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットに 10、20 及び 80mg/kg の CDP を餌に混ぜ、連日経口投与し、1 世代もしくは 2 世代交配させて繁殖させた生殖試験では、新生仔に先天的な異常は認められず、母獣への副作用及び新生仔の成長への影響も認められなかったとの報告がある⁶³⁾。

一方、1 日 100mg/kg をラットに連続経口投与した別の試験では、受精率の有意な減少が認められ、薬剤の鎮静作用に起因した子孫の生存率及び体重にも著しい減少が認められたと報告している。これは、交配、母性看護及び新生仔の世話への関心の欠如に起因するものと考えられる。また、このラットの 1 世代及び 2 世代の新生仔各 1 例に骨格欠損症が認められている⁶³⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 薬物依存性〈ベンゾジアゼピン系薬物全般について（ヒトの疫学調査）〉

① 精神依存⁶⁵⁾

ベンゾジアゼピン（BZ）系の薬剤はアルコールや barbiturate などの他の中枢抑制性薬物との比較において薬剤依存性が低いことが示唆されている。BZ 系薬剤には覚醒剤、コカイン、opioid などに認められるような多幸作用はほとんどなく、臨床場面でも BZ 系薬物による精神依存が問題となることは少なく、その多くはアルコールなどの乱用を合併している場合が多い。

② 耐性⁶⁵⁾

BZ 系の薬剤はアルコールや barbiturate とは異なり、代謝酵素の誘導をほとんど起こさず、代謝耐性は生じにくいとされるが、鎮静作用や抗痙攣作用に対しては速やかに耐性が生じることは動物実験や臨床研究からも明らかである。抗不安作用に対する耐性は、これらより緩徐に形成されると考えられている。また、BZ 系薬剤はアルコールや barbiturate と交差耐性を持つ。

③ 離脱症状⁶⁵⁾

離脱症状は身体依存形成の確証となるものであり、離脱症状発現のためには BZ 系薬剤の大量投与が必要であるとされてきたが、最近の臨床研究では抗不安用量（常用量）で長期間服用した患者における離脱症状が認められている。この時の発現率については極めて多様であり、その服薬期間も 4 ヶ月、6 ヶ月、8 ヶ月など多様であった。

④ 依存形成に関与する因子

BZ 系薬剤の薬物依存性を生ずる因子は、a.高用量、b.長期投与、c.薬物の急激な禁断、d.短時間作用型薬剤が挙げられ、これらは離脱症状の重症度にも相関するとされている。このことは、a、b は生態側の適応のための変化を、c、d は急激な血中濃度の変化を起こす要因となる^{65,66)}。堀川らの更年期障害または不定愁訴で通院し BZ 系薬剤を服用している患者を対象とした疫学調査報告では、服薬期間 1 年以上の症例で薬物依存の形成が認められ、使用された薬剤の 7 割以上が短時間作用型の薬剤であった⁶⁶⁾。CDP については、消失半減期が約 10 時間以上の長時間作用型の薬剤であるため、d のリスクは大きく軽減される。

2) 溶血性

ウサギ及びヒトの血液を用いた *in vitro* での溶血性試験（37℃、低張による溶血を避けるためにウサギ：0.6%NaCl 溶液、ヒト：0.9%NaCl 溶液を使用）を実施した結果を下表に示す⁶⁷⁾。

ウサギ及びヒトの溶血性試験結果

動物種	10%溶血濃度	完全溶血濃度
ウサギ	0.12mg/mL	1.00mg/mL
ヒト	0.30mg/mL	0.60mg/mL

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

向精神薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

2. 有効期間又は使用期限

[使用期限]

[バランス錠 5mg・バランス錠 10mg]

3 年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

[バランス散 10%]

4 年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

3. 貯法・保存条件

[バランス錠 5mg・バランス錠 10mg]

室温保存

[バランス散 10%]

遮光、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

向精神薬（注意－医師等の処方箋により使用すること）

(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）

[バランス錠 5mg・バランス錠 10mg]

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。]

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

[バランス錠 5mg] 100 錠（バラ）、1000 錠（10 錠×100）

[バランス錠 10mg] 100 錠（バラ）、1000 錠（10 錠×100）

[バランス散 10%] 100g

7. 容器の材質

[バランス錠 5mg、バランス錠 10mg]

100 錠（バラ）：瓶－ガラス、キャップ－ブリキ

1000 錠（10 錠×100）PTP：シート表－ポリ塩化ビニル、シート裏－アルミニウム

[バランス散 10%] 100g

円柱容器－ポリエチレン、キャップ－ブリキ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：コントロール錠、コントロール散（武田テバ薬品）、クロルジアゼポキシド錠「ツルハラ」、
クロルジアゼポキシド散「ツルハラ」（鶴原製薬）

同効薬：ベンゾジアゼピン系（ジアゼパム、クロキサゾラム他）
チエノジアゼピン系（クロチアゼパム、エチゾラム）
ヒドロキシジン、タンドスピロンクエン酸塩

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

販売名	製造承認年月日	承認番号
バランス錠 5mg	1961年3月14日	13600AZZ00126
バランス錠 10mg (旧販売名) バランス錠	2001年7月17日 1961年3月14日	21300AMZ00560 36A-125
バランス散 10% (旧販売名) バランス 10 倍散	2001年7月17日 1961年5月17日	21300AMZ00559 36A-1012

11. 薬価基準収載年月日

販売名	承認番号	薬価基準収載年月日
バランス錠 5mg	13600AZZ00126	1961年11月1日
バランス錠 10mg (旧販売名) バランス錠	21300AMZ00560 36A-125	2001年7月17日 1961年11月1日
バランス散 10% (旧販売名) バランス 10 倍散	21300AMZ00559 36A-1012	2001年7月17日 1961年11月1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

対象製品名	一変承認年月日	変更内容
バランス錠 5mg バランス錠 10mg バランス散 10%	1961年9月8日	<p>〈変更前〉 不安神経症、精神緊張症、神経症、うつ病</p> <p>〈変更後〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 神経症（不安神経症、強迫神経症、心臓神経症、胃・腸神経症、神経性心気症、ヒステリー、抑うつ反応） ・ 神経緊張症（「不眠・不安・緊張・集躁感」、「高血圧・脳動脈硬化症・胃潰瘍・結核性疾患・甲状腺機能亢進に伴う不定神経症状」、「術前・術後の不安緊張、分娩前の不安・興奮状態、月経前の不安・緊張状態」） ・ うつ病 ・ てんかん発作
バランス錠 5mg バランス錠 10mg	1983年7月30日 1983年8月18日	[用法及び用量] 及び [効能又は効果] : 医薬品再評価結果昭和 49 年度（その 2）に合わせ変更
バランス散 10%	1986年12月10日	[用法及び用量] 及び [効能又は効果] : 日本薬局方「クロルジアゼポキシド散」の「用法及び用量」及び「効能又は効果」欄に合わせて記載
バランス錠 5mg バランス錠 10mg バランス散 10%	1997年10月3日	[効能又は効果] : 医薬品再評価結果平成 9 年度（その 1）に合わせ変更

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

[再評価結果]

医薬品再評価結果平成9年度（その1）

バランス各製剤の再評価結果報告年月日及びその内容

対象薬剤名	報告年月日	内容
バランス錠 5mg バランス錠 10mg バランス散 10%	1997年6月5日	<p>「用法及び用量」：変更なし 「効能・効果」：下記項目以外は変更なし <変更前></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 下記疾患における不安・緊張・抑うつ 高血圧症、動脈硬化症、肺結核、甲状腺機能亢進症、 月経前、分娩前、術前・術後、胃・十二指腸潰瘍 ・ てんかん性精神障害 <p><変更後></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 心身症（胃・十二指腸潰瘍、高血圧症）における身体 症候並びに不安・緊張・抑うつ

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第76号（平成22年3月5日付）に基づき、1回30日分を越える投薬は認められていない。

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
バランス錠 5mg	100533204	1124028F1013	611170779
バランス錠 10mg	100534905	1124028F2010	611170782
バランス散 10%	100532504	1124028B2018	611170775

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 薄井 省吾 他 : 診断と治療, 36 (8) : 1418-1421, 1961[M1330001]
- 2) 古沢 清三郎 他 : 脳と神経, 13 (11) : 925-928, 1961[M1330002]
- 3) 佐藤 幹正 他 : 新薬と治療, 69 : 14-17, 1963[M1330003]
- 4) 石坂 直巳 他 : 新薬と臨床, 13 (3) : 297-301, 1964 [M1330004]
- 5) 若木 保男 他 : 小児科診療, 24 (12) : 1656-1659, 1961[M1330005]
- 6) 祖父江 逸郎 他 : 診断と治療, 37 (7) : 1223-1229, 1962[M1330006]
- 7) 内藤 孝和 他 : 新薬と臨床, 10 (11) : 1057-1061, 1961[M1330007]
- 8) 松永 藤雄 他 : 臨床内科小児科, 18 (9) : 1091-1094, 1963[M1330008]
- 9) 五島 雄一郎 他 : 治療, 43 (9) : 1644-1650, 1961[M1330009]
- 10) 和田 武雄 他 : 診断と治療, 37 (9) : 1607-1619, 1962[M1330010]
- 11) 奥村 利雄 : 新薬と治療, 70 : 22-24, 1963[M1330011]
- 12) 西園 昌久 他 : 精神医学, 12 (10) : 883-887, 1970[M1330012]
- 13) 川上 澄 他 : 薬物療法, 7 (11) : 1701-1710, 1974[M1330013]
- 14) 鈴木 糺 他 : 新薬と治療, 70 : 7-9, 1963[M1330014]
- 15) 田中 千賀子 他 編 : NEW 薬理学 (南江堂), 改定第4版 : 331-335, 2002[M1330015]
- 16) 村田 亮 他 : 薬局, 46 (4) : 513-519, 1995[M1330016]
- 17) グッドマン・ギルマン薬理書 [上] (廣川書店), 第9版 : 475-490, 1999[M1330017]
- 18) Schallek, W. et al : Ann. N. Y. Acad. Sci., 96 : 303-314, 1962[M1330018]
- 19) Requin, S. et al : Comptes Rendus des seances de la Biologie et de ses Filiales, 157 : 2015-2019, 1963[M1330019]
- 20) Lowell, O. et al : Dis. Nerv. Syst., 21 (S3) : 7-10, 1960[M1330020]
- 21) Randall, L. O. et al : Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 3 (9) : 405-425, 1961[M1330021]
- 22) Goldberg, M. E. et al : Toxicol. Appl. Pharmacol., 19 (2) : 385-386, 1971[M1330022]
- 23) Kostowski, W. : J. Pharm. Pharmacol., 18 : 747-749, 1966[M1330023]
- 24) Valzelli, L. et al : Eur. J. Pharmacol., 2 : 144-146, 1967[M1330024]
- 25) Randanll, L. O. et al : Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 7 (9) : 590-606, 1965[M1330025]
- 26) Schallek, W. et al : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 149 (3-4) : 467-483, 1964[M1330026]
- 27) Carroll, M. N. et al : Biochem. Pharmacol., 8 : 15, 1961[M1330027]
- 28) Mikhel' , son M. Y. et al : 2nd Int. Pharmacol. Meeting, 1 : 181-193, 1965[M1330028]
- 29) Haot, J. et al : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 148 : 557-559, 1964[M1330029]
- 30) Lang, W. J. et al : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 142 (3-4) : 457-472, 1963[M1330030]
- 31) Khan, A. U. et al : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 151 (3-4) : 466-474, 1964[M1330031]
- 32) Hara, C. et al : Jpn. J. Pharmacol., 35 (4) : 474-477, 1984[M1330032]
- 33) Smyth, D. et al : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 145 (1-2) : 154-165, 1963[M1330033]
- 34) David, J. et al : N. Engl. J. Med., 291 (21) : 1116-1118, 1974[M1330034]
- 35) Desmond, P. V. et al : Ann. Intern. Med., 93 (2) : 266-268, 1980[M1330035]
- 36) Whitman, E. N. et al. : J. Newark City Hosp, 3 : 3-10, 1966[M1330036]
- 37) 川田 昌和 他 : 薬局, 36 (3) : 315-331, 1985[M1330037]
- 38) Schwartz, M. A. et al : J. Pharm. Sci., 60 (10) : 1500-1503, 1971[M1330038]
- 39) 洞井 由紀夫 : 日本臨床, 46 (88) : 1097-1105, 1988[M1330039]
- 40) 山田 安彦 他 : 薬物動態, 8 (3) : 283-293, 1993[M1330040]
- 41) 西郡 秀夫 : 薬局, 33 (1) : 23-28, 1982[M1330041]
- 42) Koechlin, B. A. et al : J. Pharmacol. Exp. Ther., 148 (3) : 399-411, 1965[M1330042]
- 43) Stanski, D. R. et al : Clin. Pharmacol. Ther., 20 (5) : 571-578, 1976[M1330043]
- 44) Mark, P. M. et al : Obstet. Gynecol., 32 (2) : 188-194, 1968[M1330044]
- 45) 新井 正夫 : 産婦人科の実際, 27 (9) : 1065-1073, 1978[M1330045]
- 46) O' Brien, T. E. et al : Am. J. Hosp. Pharm., 31 : 844-854, 1974[M1330046]
- 47) Bailey, L. et al : J. Clin. Pharmacol., 34 (8) : 804-811, 1994[M1330047]
- 48) 渡辺 勝宏 : 薬局, 34 (4) : 471-475, 1983[M1330048]

- 49) Divoll, M. et al : Pharmacology, 24 : 261-266, 1982[M1330049]
- 50) Randall, L. O. : Dis. Nerv. Syst., 22 : 7-15, 1961[M1330050]
- 51) 大塚 正一 他 : 臨床透析, 11 (5) : 856-859, 1995[M1330051]
- 52) Randall, L. O. et al : J. Pharmacol. Exp. Ther., 129 : 163-171, 1960[M1330052]
- 53) Randoll, L. O. et al : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 178 (1) : 216-241, 1969[M1330053]
- 54) Banziger, R. F. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 154 (1) : 131-136, 1965[M1330054]
- 55) Chusid, J. G. et al : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 109 : 546-548, 1962[M1330055]
- 56) Roldan, E. et al : Psychopharmacology, 19 : 266-272, 1971[M1330056]
- 57) Lieberman, M. et al : Antimicrob. Agents Chemother. : 531-535, 1966[M1330057]
- 58) Keary, E. M. et al : Br. J. Pharmacol., 30 (2) : 400-416, 1967[M1330058]
- 59) Goldberg, M. E. et al : Life. Sci., 6 (5) : 481-491, 1967[M1330059]
- 60) Eickstedt, K. W. : Arzneimittelforschung, 19 (6) : 995-997, 1969[M1330060]
- 61) Bignami, G. et al : J. Pharmacol. Exp. Ther., 176 (3) : 725-732, 1971[M1330061]
- 62) Cole, H. F. et al : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 132 : 1067-1071, 1969[M1330062]
- 63) Physicians' Desk Reference (PDR) , 55 edition : 1536-1537, 2001[M1330063]
- 64) Zbinden, G. et al : Toxicol. Appl. Pharmacol., 3 : 619-637, 1961[M1330064]
- 65) 藤堂 直之 : 精神医学, 34 (8) : 843-847, 1992[M1330065]
- 66) 堀川 桂津美 他 : 日本病院薬剤師会雑誌, 37 (1) : 55-58, 2001[M1330066]
- 67) Fievet, C. J. et al : Am. J. Hosp. Pharm., 28 : 961-966, 1971[M1330067]
- 68) 森 博美 他 : 急性中毒情報ファイル (廣川書店), 第4版 : 422, 2008

2. その他の参考文献

第17改正日本薬局方

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では主に以下に示す国々で発売されている。

主な外国での発売状況

国名	販売名	会社名
Australia	Librium	Roche
Belgian	Librium	Roche
Canada	Librium	Roche
	Novo-Poxide	Novopharm
	Solium	Horner
France	Librium	Roche
Germany	Librium	Roche
	Multum	Rosen
	Radepur	Dresden
Ireland	Librium	Roche
Italy	Benzodiapin	Lisapharma
	Librium	Roche
	Psicofar	Sifarma
	Psicoterina	Francia
	Reliberan	Geymonat
	Seren Vita	Synthelabo
	Seren	Vita
Netherlands	Librium	Roche
South Africa	Librium	Roche
Spain	Huberplex	ICN
	Normide	Inibsa
	Omnalio	Estedi
Sweden	Librium	Roche
Switzerland	Librium	Roche
United Kingdom	Librium	ICN
	Tropium	DDSA Pharmaceuticals
U.S.A.	Libritabs	Roche Products
	Librium	Roche Products
	Mitran	Hauck
	Reposans	Wesley

(2011年10月)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

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る。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦等：

- 1) 妊婦（3カ月以内）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。[妊娠中に本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。

(2) 授乳婦：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。[ヒト母乳中に移行し、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。]

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2017年4月)

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

URL（2017年4月14日現在）：

<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

A-1