

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤

クロバザム製剤

マイスタン[®]錠5mg
マイスタン[®]錠10mg
マイスタン[®]細粒1%**MYSTAN[®] Tablets, Fine Granules**

剤形	素錠、散剤（細粒）
製剤の規制区分	向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品 ^{注1} 、処方箋医薬品 ^{注2} 注1) 注意－習慣性あり 注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	マイスタン錠 5mg：1錠中クロバザム 5mg マイスタン錠 10mg：1錠中クロバザム 10mg マイスタン細粒 1%：1g 中クロバザム 10mg
一般名	和名：クロバザム 洋名：Clobazam
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日： マイスタン錠 5mg/錠 10mg：2000年3月10日 マイスタン細粒 1%：2003年2月14日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日： マイスタン錠 5mg/錠 10mg：2000年5月2日 マイスタン細粒 1%：2003年7月4日（販売名変更による） 販売開始年月日： マイスタン錠 5mg/錠 10mg/細粒 1%：2000年5月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2022年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	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）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	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、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 薬理作用	10

VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移	16
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18
4. 吸収	18
5. 分布	19
6. 代謝	21
7. 排泄	22
8. トランスポーターに関する情報	22
9. 透析等による除去率	22
10. 特定の背景を有する患者	22
11. その他	23
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
1. 警告内容とその理由	24
2. 禁忌内容とその理由	24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
5. 重要な基本的注意とその理由	24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
7. 相互作用	27
8. 副作用	29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	37
11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	37
IX. 非臨床試験に関する項目	39
1. 薬理試験	39
2. 毒性試験	40
X. 管理的事項に関する項目	42
1. 規制区分	42
2. 有効期間	42
3. 包装状態での貯法	42
4. 取扱い上の注意	42
5. 患者向け資材	42
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	42
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	42
9. 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	43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	43
11. 再審査期間	43
12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	43
14. 保険給付上の注意	43
XI. 文献	44
1. 引用文献	44

2. その他の参考文献	45
XII 参考資料	46
1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	47
XIII 備考	48
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	48
2. その他の関連資料	48

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クロバザムは1966年にイタリアのMaestretti研究所で合成された抗てんかん薬である。ジアゼパムに代表されるそれまでのベンゾジアゼピン系薬剤が複素環1,4位に窒素原子を有するのに対し、クロバザムは1,5位に窒素原子を有する初めてのベンゾジアゼピン系薬剤である。海外においてヘキスト社（ドイツ）及びルセル社（フランス）により、先ず抗不安薬として、その後、1978年、Gastautにより難治性てんかん患者に対するクロバザムの有用性が報告されて以来、てんかんを対象とした数多くの臨床的検討が行われ、てんかんを適応症として使用されている。

本邦においては、2000年3月に承認され、2000年5月から販売している。

なお、マイスタン細粒は、医療事故防止対策の一環として、2003年にマイスタン細粒1%に名称変更している。

2. 製品の治療学的特性

- (1)本剤は、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかんの部分発作*、全般発作**に対して他の抗てんかん薬との併用で有用性が認められている。（「V-5. 臨床成績」の項参照）
- (2)1日1～3回投与が可能で、併用されている抗てんかん薬の1日投与回数に合わせる事ができる。（「V-3. 用法及び用量」の項参照）
- (3)保護係数（協調運動能低下作用ED₅₀値/抗けいれん作用ED₅₀値）は、1.2～17.6で、他のベンゾジアゼピン系抗てんかん薬よりも概して高い値を示す（マウス）。（「VI-2-(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (4)重大な副作用として、依存性、呼吸抑制、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が認められている。（「VIII-8-(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

*部分発作：単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作

**全般発作：強直間代発作、強直発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、脱力発作

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

マイスタン錠 5mg
マイスタン錠 10mg
マイスタン細粒 1%

(2) 洋名

MYSTAN Tablets, Fine Granules

(3) 名称の由来

大部分の（マイスト：ドイツ語 *meist*）発作に有効な抗てんかん薬

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

クロバザム（JAN）

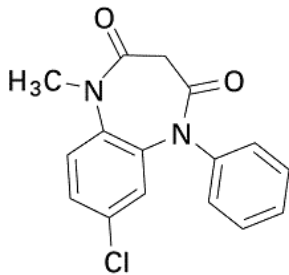
(2) 洋名（命名法）

Clobazam（JAN、INN）

(3) ステム

-azam：ジアゼパム系の薬剤（参照：-azepam）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₁₃ClN₂O₂

分子量：300.74

5. 化学名（命名法）又は本質

7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepine-2,4(3*H*,5*H*)-dione（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：CLB

治験番号：NH-15

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

アセトンに溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：182～185℃

(5) 酸塩基解離定数

酸性、中性及びアルカリ性領域において解離は認められない

(6) 分配係数

30 (1-オクタノール/水系溶媒、pH8.0、25±1℃)

(7) その他の主な示性値

pH：約6 (1W/V%水懸濁液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：外観、融点、乾燥減量、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、類縁物質、含量

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	温度	50℃/50%RH	無色ガラス瓶、開栓	3ヵ月	変化なし
		80℃	無色ガラス瓶、密栓	14日	
	湿度	30℃/50%RH	無色ガラス瓶、開栓	24ヵ月	
		30℃/90%RH		24ヵ月	
		40℃/50%RH		12ヵ月	
		40℃/90%RH		12ヵ月	
	光	室内散光 (約800lux)	無色ガラス瓶、密栓	12ヵ月	
		直射散光 (約8万lux)		14日	
長期保存試験		室温	無色ガラス瓶、密栓	36ヵ月	

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1)日局 紫外可視吸光度測定法 (吸収極大 230～234nm)

(2)日局 赤外吸収スペクトル測定法

(3)日局 炎色反応試験法 (2)

定量法

日局 窒素定量法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠、散剤（細粒）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	マイスタン錠 5mg			マイスタン錠 10mg		
色・剤形	うすいだいだい色の割線入り素錠			白色の割線入り素錠		
外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 6.5	約 2.3	約 100	約 7	約 2.5	約 120

販売名	マイスタン細粒 1%
色・剤形	白色の散剤（細粒）

(3) 識別コード

マイスタン錠 5mg : P771 [本体、PTP に記載]

マイスタン錠 10mg : P772 [本体、PTP に記載]

(4) 製剤の物性

マイスタン錠 5mg/錠 10mg

崩壊時間（日局 崩壊試験法）：

錠 5mg : 7 分以内

錠 10mg : 7 分以内

マイスタン細粒 1%

粒度：18 号ふるいを全量通過し、30 号ふるいに残留するものは全量の 5% 以下で、200 号ふるいを通過するものは全量の 10% 以下である。

安息角：42° *

逃飛率：17.8%* *3 ロットの実測値の平均

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	マイスタン錠 5mg	マイスタン錠 10mg	マイスタン細粒 1%
有効成分	1 錠中クロバザム 5mg	1 錠中クロバザム 10mg	1g 中クロバザム 10mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、黄色五号	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、部分アルファードキシデンプン、プルラン、ステアリン酸カルシウム、タルク

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

マイスタン錠 5mg、10mg

試験項目 長期保存試験・加速試験：性状、溶出性、確認試験、含量

苛酷試験：性状、溶出性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP 包装、紙箱	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH	PTP 包装、紙箱	6 ヶ月	変化なし	
		無色ガラス瓶（密栓） 錠 10mg のみ		変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	無色ガラス瓶（密栓）	4 週間	変化なし
	温度 湿度	40℃、75%RH	無色ガラス瓶（開栓）	6 ヶ月	変化なし
	湿度	30℃、93%RH	PTP 包装	3 ヶ月	変化なし
	光	白色蛍光灯	シャーレ	120 万 lx・hr	変化なし
		ケミカルランプ	シャーレ	48 時間	変化なし

マイスタン細粒 1%

試験項目：性状、溶出性、確認試験、含量、粒度試験

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン瓶（密栓）	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH	ポリエチレン瓶（密栓）	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	無色ガラス瓶（密栓）	4 週間	変化なし
	温度 湿度	40℃、75%RH	無色ガラス瓶（開栓）	6 ヶ月	性状の変化 （凝集物）
	湿度	30℃、93%RH	ポリエチレン瓶（密栓）	3 ヶ月	変化なし
	光	白色蛍光灯	シャーレ	120 万 lx・hr	変化なし
		ケミカルランプ	シャーレ	48 時間	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

マイスタン細粒 1%：「XIII. -その他の関連資料 マイスタン細粒 1%配合変化表」を参照

9. 溶出性

日局 溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈マイスタン錠 5mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

1,000 錠 [10 錠 (PTP) ×100]

500 錠 [瓶、バラ]

〈マイスタン錠 10mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

1,000 錠 [10 錠 (PTP) ×100]

500 錠 [瓶、バラ]

〈マイスタン細粒 1%〉

100g [瓶、バラ]

500g [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

マイスタン錠 5mg/錠 10mg :

PTP 包装	PTP	PVC（ポリ塩化ビニル）、アルミニウム箔
--------	-----	----------------------

バラ包装	瓶	ガラス
	キャップ	金属（ブリキ）、ゴム

マイスタン細粒 1% :

瓶包装	瓶	PE（ポリエチレン）
	キャップ	PP（ポリプロピレン）
	中蓋	PE（ポリエチレン）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかんの下記発作型における抗てんかん薬との併用部分発作
単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作
全般発作
強直間代発作、強直発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、脱力発作

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはクロバザムとして1日10mgの経口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は1日10～30mgを1～3回に分割経口投与する。
なお、症状により適宜増減する(最高1日量は40mgまでとする)。
小児に対しては、通常クロバザムとして1日0.2mg/kgの経口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は1日0.2～0.8mg/kgを1～3回に分割経口投与する。
なお、症状により適宜増減する(最高1日量は1.0mg/kgまでとする)。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3)用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。(本剤単独での使用経験が少ない。)

承認時までに実施された臨床試験では、ほとんどの症例が他の抗てんかん薬との併用(add-on)で用いられており、本剤単独での使用例は2例のみであった。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

国内において1977年より1059例の心身症又は神経症を対象とした臨床試験がすでに終了しており、投与量別副作用発現頻度は、40mgまでの投与量では25%以下で、40mgを超えると50%近くまで上昇した。また、140例の難治性てんかんに対する治療用輸入による使用では、1日量5～60mgの投与が行われ、40mgまでの投与量では副作用の発現頻度は50%以下であった。副作用として眠気、ふらつき等がみられたが重篤なものはなく、40mgまでの耐受性が確認された。これらのことから、40mgまでの臨床試験であれば、健康成人を対象とする第I相試験を改めて実施する必要はないものと判断し、実施しなかった。

(3) 用量反応探索試験

1) 前期第 II 相試験 (成人てんかん)

既存の抗てんかん薬を投与しても発作の軽減が認められない成人てんかん患者を対象に、多施設共同オープン試験が実施された¹⁾。用法及び用量は 1 日 10~40mg、分 1~3 投与とし、4 週間で維持用量を決定した後、その用量が 8 週間 (合計 12 週間) 投与された。

改善率は 73.1% (57/78 例) であった。副作用は 62.5% (50/80 例) に認められた。

2) 後期第 II 相試験 (成人てんかん)

既存の抗てんかん薬を投与しても発作の軽減が認められない成人てんかん患者を対象に、多施設共同オープン試験が実施された²⁾。用量は 1 日 5~10mg から開始し、発作の軽減がみられない場合は最高 40mg まで増量され、12 週間投与による至適用量の検討が行われた。用法は分 1~3 投与とされた。

改善率は 5mg 群で 33.3% (1/3 例)、10~15mg 群で 66.7% (26/39 例)、20~25mg 群で 69.7% (23/33 例)、30mg 群で 100% (10/10 例)、40mg 群で 100% (2/2 例) であった。副作用は 46.7% (42/90 例) に認められた。

これらの成績から、成人てんかんに対する至適用量域は 1 日 10~30mg (分 1~3) と判断された。

3) 後期第 II 相試験 (小児てんかん)

既存の抗てんかん薬を投与しても発作の軽減が認められない小児てんかん患者を対象に、多施設共同オープン試験が実施された³⁾。用量は 1 日 0.1~0.2 mg/kg から開始し、発作の軽減がみられない場合は最高 1.0mg/kg まで増量され、12 週間投与による至適用量の検討が行われた。用法は分 1~3 投与とされた。

改善率は 0.20mg/kg 未満の群で 40.0% (4/10 例)、0.20~0.40mg/kg 群で 61.5% (24/39 例)、0.41~0.60mg/kg 群で 45.8% (11/24 例)、0.61~0.80mg/kg 群で 57.1% (4/7 例)、0.81~1.0 mg/kg 群で 44.4% (4/9 例) であった。副作用は 49.5% (45/91 例) に認められた。

これらの成績から、小児てんかんに対する至適用量域は 1 日 0.2~0.8mg/kg (分 1~3) と判断された。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第 III 相試験

既存の抗てんかん薬を投与しても発作の軽減が認められない主として部分てんかん患者 (成人) を対象に、多施設共同二重盲検比較試験 (対照薬: プラセボ) が実施された^{4,5)}。

改善率はプラセボ群の 14.9% (7/47 例) に対して、クロバザム群で 64.2% (34/53 例) と有意に高かった ($p < 0.0001$ 、Fisher の直接確率計算法)。副作用の発現頻度はクロバザム群 35.8% (19/53 例)、プラセボ群 25.0% (13/52 例) であった。主な副作用として、両群ともに眠気、めまいなどがみられた。これらの成績から、本剤 (1 日量 10~30mg、分 1~3) の有効性はプラセボよりも有意に優れ、有用性が確認された。

また、既存の抗てんかん薬を投与しても発作の軽減が認められない小児のレンノックス症候群及び症候性全般てんかん患者を対象とした多施設共同無作為化比較試験⁶⁾において、本剤の有用性が確認された。

2) 安全性試験

① 成人てんかん

後期第 II 相試験において 12 週間投与が終了した時点で有用性が認められた成人てんかん患者 66 例について、長期投与試験 (12 ヶ月投与) が実施された⁷⁾。用法及び用量は後期第 II 相試験終了時の維持用量が継続投与された。

改善率は 68.9% (42/61 例) であり、長期投与により発作は良好にコントロールされた。長期試験移行後に新たにみられた副作用は 6.1% (4/66 例) であった。

これらの成績から、本剤は成人てんかんに対して有効性及び安全性の点から長期投与が可能な薬剤であると考えられた。

② 小児てんかん

後期第 II 相試験において 12 週間投与が終了した時点で有用性が認められた小児てんかん患者 68 例について、長期投与試験 (12 ヶ月投与) が実施された⁸⁾。用法及び用量は後期第 II 相試験終了時の維持用量が継続投与された。

改善率は 61.7% (29/47 例) であり、長期投与により発作は良好にコントロールされた。長期試験移行後に新たにみられた副作用は 23.5% (16/68 例) であった。

これらの成績から、本剤は小児てんかんに対して有効性及び安全性の点から長期投与が可能な薬剤であると考えられた。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査・特定使用成績調査（脱力発作に対する特別調査）の2,060例中、副作用発現例数は378例（18.3%）であった。主な副作用は、眠気・傾眠167件（8.1%）、AST（GOT）・ALT（GPT）・ γ -GTP・ALPの上昇等の肝機能検査値異常70件（3.4%）、ふらつき・めまい64件（3.1%）、唾液分泌過多15件（0.7%）等であった。

使用成績調査の有効性評価対象症例1,840例における改善率は60.9%（1,120/1,840例）、成人で63.1%（780/1,237例）、小児で56.4%（340/603例）であった。

特定使用成績調査（脱力発作に対する特別調査）は、承認時に脱力発作（失立発作）の評価症例が12例で少なかったことから、脱力発作について重点的に市販後調査を行うこととされたため実施した。有効性評価対象症例30例における改善率は60.0%（18/30例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

二重盲検比較試験を含む有効性解析対象症例325例についての臨床成績は次のとおりである。また、主として部分てんかんを対象とした二重盲検比較試験⁴⁾及び全般てんかんを対象とした比較試験⁶⁾において本剤の有効性が認められている。

てんかん類型別最終改善率

てんかん類型	改善率	
	成人	小児
部分てんかん		
側頭葉てんかん	71% (85/119)	60% (6/10)
非側頭葉てんかん	65% (31/48)	67% (14/21)
全般てんかん		
レンノックス症候群	83% (10/12)	64% (32/50)
その他の症候性全般てんかん	70% (21/30)	46% (11/24)
分類不能てんかん	—	27% (3/11)

発作型別改善率

発作型	改善率	
	成人	小児
部分発作		
単純部分発作	64% (38/59)	50% (6/12)
複雑部分発作	67% (100/150)	68% (19/28)
二次性全般化強直間代発作	79% (15/19)	71% (5/7)
全般発作		
強直間代発作	80% (12/15)	58% (11/19)
強直発作	60% (18/30)	64% (46/72)
非定型欠伸発作	92% (12/13)	55% (6/11)
ミオクロニー発作	75% (3/4)	48% (12/25)
脱力発作	60% (3/5)	43% (3/7)

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

クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパム

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、ベンゾジアゼピン受容体に選択的に結合し、GABA ニューロンの働きを増強すると考えられている^{9,10,11}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 薬物誘発けいれん抑制作用（マウス）⁹⁾

ビククリン、ペンチレンテトラゾール、ピクロトキシン、イソニアジド、ベメグリド、ニコチン及びストリキニーネの投与によりマウスに誘発される強直性けいれんに対する被験薬の効果を検討した。被験薬はけいれん誘発薬投与の30分前に経口投与し、それぞれの試験における用量反応に基づいてED₅₀値を算出した。

クロバザムは、ビククリン、ペンチレンテトラゾール、ベメグリド、ピクロトキシン、イソニアジド、ニコチンあるいはストリキニーネにより誘発されるけいれんを近接した用量ですべて抑制し、これらの作用のED₅₀値は1.85~28.13mg/kgであった（表-1）。クロナゼパムは、ビククリン、ペンチレンテトラゾール、ベメグリド、ピクロトキシン及びイソニアジド誘発けいれんをクロバザムよりも15~19倍強く抑制したが、ニコチン誘発けいれん抑制作用は弱く、ストリキニーネ誘発けいれん抑制作用は認められなかった。また、ジアゼパムならびにニトラゼパムも、ビククリン誘発けいれんをクロバザムより6~7倍強く抑制したが、この作用に比べてストリキニーネ誘発けいれん抑制作用はかなり弱かった。

表-1 マウスの各種薬物誘発けいれんに対する作用

薬物	抗けいれん作用 (ED ₅₀ : mg/kg p.o.)						
	BIC	PTZ	BMG	PTX	INH	NIC	STN
クロバザム	1.85 (1)	4.13 (2.2)	3.44 (1.9)	5.31 (2.9)	10.14 (5.5)	4.93 (2.7)	28.13 (15.2)
クロナゼパム	0.12 (1)	0.25 (2.1)	0.22 (1.8)	0.31 (2.6)	0.53 (4.4)	7.63 (63.6)	>100 (>833.3)
ジアゼパム	0.30 (1)	1.01 (3.4)	0.92 (3.1)	1.98 (6.6)	2.96 (9.9)	3.35 (11.2)	9.93 (33.1)
ニトラゼパム	0.26 (1)	0.75 (2.9)	0.28 (1.1)	0.53 (2.0)	3.45 (13.3)	1.31 (5.0)	21.15 (81.3)

BIC：ビククリン、各用量10匹（対照群のみ20匹）

INH：イソニアジド、各用量10匹（対照群のみ20匹）

PTZ：ペンチレンテトラゾール、各用量10匹

NIC：ニコチン、各用量10匹（対照群のみ16匹）

BMG：ベメグリド、各用量10匹（対照群のみ20匹）

STN：ストリキニーネ、各用量10匹（対照群のみ20匹）

PTX：ピクロトキシン、各用量10匹（対照群のみ15匹）

()内の数字は抗BIC作用のED₅₀値を1としたときの換算値。

2) 最大電撃けいれん抑制作用及び電撃けいれん閾値上昇作用（マウス）⁹⁾

① 最大電撃けいれん抑制作用

マウスに被験薬を経口投与し、30分後に角膜を介して最大電撃ショック（強直性伸展けいれんを100%発現する電気刺激）を与え、強直性伸展けいれん誘発の有無を検討した。

クロバザムは、最大電撃ショックによる強直性伸展けいれんに対して抑制作用を示し、そのED₅₀値は5.88mg/kgであった。この作用は、クロナゼパムの約1/4、ジアゼパムの約1/2、ニトラゼパムの約1/6の強さであった（表-2）。

② 電撃けいれん閾値上昇作用

マウスに種々の強さの電撃ショックを与え、各々の電流値における強直性伸展けいれん発現率より、50%の動物に強直性伸展けいれんを誘発する電流値（TC₅₀）を算出した。さらに、対照群のTC₅₀値を

2 倍に上昇させる被験薬の用量 (ED₂₀₀) を求めた。各々の電流量の刺激には異なる群のマウスを用い、被験薬は電撃刺激の 30 分前に経口投与した。対照群の TC₅₀ 値は 18.90mA であった。クロバザム投与により用量依存的に TC₅₀ 値が上昇し、本薬による電撃けいれん閾値上昇作用が示された。ED₂₀₀ 値は 7.09mg/kg であり、この作用の強さはクロナゼパムならびにジアゼパムと同程度、ニトラゼパムの約 1/3 であった (表-3)。

表-2 マウスの最大電撃けいれんに対する作用

薬物	抗けいれん作用 ED ₅₀ , mg/kg p.o.
クロバザム	5.88 (4.79~6.97)
クロナゼパム	1.51 (0.88~2.15)
ジアゼパム	3.02 (1.52~4.52)
ニトラゼパム	0.97 (0.60~1.34)

各群 10 匹。ED₅₀ 値は Miller & Tainter 法にて算出。

() 内の数字は 95%信頼限界。

表-3 マウスの電撃けいれん閾値に対する作用

薬物	投与量 (mg/kg p.o.)	動物数	抗けいれん作用	
			TC ₅₀ (mA)	ED ₂₀₀ (mg/kg)
対照	—	60	18.90 (18.05~19.75)	—
クロバザム	3	40	23.61 (21.90~25.32)	7.09
	6	60	30.34 (27.43~33.25)	
	10	50	50.27 (44.63~55.91)	
クロナゼパム	0.3	30	22.17 (20.80~23.54)	8.09
	1	40	27.49 (26.16~28.82)	
	3	40	30.96 (28.24~33.67)	
	10	60	39.53 (29.47~49.60)	
ジアゼパム	1	40	21.79 (20.76~22.82)	7.67
	3	40	25.70 (23.34~28.05)	
	6	40	33.62 (31.48~35.75)	
	8	40	38.79 (34.28~43.29)	
ニトラゼパム	1	30	25.54 (24.45~26.63)	2.23
	2	50	35.42 (30.61~40.23)	
	3	60	45.55 (39.01~52.09)	

TC₅₀ 値は Miller & Tainter 法にて、ED₂₀₀ 値は回帰直線分析法にて算出。

() 内の数字は 95%信頼限界。

3) キンドリングモデル (ラット) 及び遺伝的てんかんモデル動物 (マウス、ラット、ヒヒ) における作用

① 扁桃核キンドリングラットにおける作用¹²⁾

ラットの左側扁桃核に電気刺激及び脳波誘導用の三極電極を、また、大脳皮質に脳波誘導用の単極電極をあらかじめ慢性的に植え込み、キンドリング形成を行った。全身けいれん閾値 (generalized seizure triggering threshold : GST) の電気刺激で確実にけいれんが誘発されることを確認した後、薬物効果を検討した。被験薬は電気刺激の 1 時間前に経口投与した。

クロバザムは、クロナゼパムと同様、発作ステージ指数 (発作強度に応じて 5 段階に指数化) を低下させ、後発射持続時間を短縮させた。その EDS_{2.5} 値 (発作ステージ指数を 2.5 に低下させる用量) ならびに EDD₅₀ 値 (後発射時間を薬物投与前の 50% に短縮させる用量) は 15.75mg/kg と 15.86mg/kg であり、これらの作用の強さは、クロナゼパムの約 1/26 及び 1/36 であった。

② 海馬キンドリングラットにおける作用¹²⁾

ラットの左側海馬に電気刺激及び脳波誘導用の三極電極を、また、大脳皮質に脳波誘導用の単極電極をあらかじめ慢性的に植え込み、キンドリング形成を行った。GST 電気刺激で確実にけいれんが誘発されることを確認した後、薬物効果を検討した。被験薬は電気刺激の 1 時間前に経口投与した。

クロバザムは、クロナゼパムと同様、発作ステージ指数を低下させ、後発射持続時間を短縮させた。その EDS_{2.5} 値ならびに EDD₅₀ 値は 22.23mg/kg と 38.44mg/kg であり、これらの作用の強さは、クロナゼパムの約 1/54 及び 1/27 であった。

③聴原性発作マウスにおける作用¹³⁾

マウスに強直性伸展けいれんが起こるまで音刺激を加え（最長 60 秒）、疾走発作、間代性発作及び強直性発作が誘発されるかどうかを観察した。クロバザムは音刺激の 30 分前に腹腔内投与した。クロバザムは 2mg/kg 以上の腹腔内投与で音刺激による疾走発作、間代性発作、強直性発作のすべてを抑制した。各発作に対する抑制作用の ED₅₀ 値はそれぞれ 2.1、1.5 及び 1.1mg/kg であった。

④光原性発作ヒヒにおける作用¹³⁾

ヒヒにストロボ刺激をクロバザムの投与前、投与 5 分、1、2、4、5 及び 6 時間後に 5 分間ずつ与えた。この刺激で誘発されるミオクローヌスの強度を 0~5 に指数化した。

クロバザム 2mg/kg の静脈内投与により、5 分後から 6 時間後までほぼ完全にミオクローヌスの消失が認められた。

⑤自然発症てんかんラットにおける作用¹⁴⁾

大脳皮質ならびに海馬に脳波記録用電極を慢性的に埋めこんだ自然発症てんかんラットの強直性けいれんならびに欠伸様発作に及ぼすクロバザムの効果を検討した。強直性けいれんは症状観察により、また、欠伸様発作は脳波上に出現する棘徐波複合を指標にして発作回数をカウントした。クロバザム投与 15、35、55、75 及び 95 分後から 15 分間の発作回数を投与前の値と比較した。なお、けいれん発作を確実に誘発するため、ラットの背部に息を吹きかける操作を 5 分毎に行った。

自然発症てんかんラットに 5 分毎に息を吹きかける操作を行うと、30 分間に平均 5.1±0.5 回の強直性けいれんと 9.1±2.3 回の欠伸様発作が観察された。クロバザム 30 ならびに 60mg/kg の経口投与により強直性けいれんの回数は 15~30 分後に投与前の 55.0 ならびに 21.7%に、また、35~50 分後には 50.0 ならびに 31.7%に減少した。一方、欠伸様発作の回数は 10mg/kg 以上の経口投与で減少し、30mg/kg では 15~30 分後に投与前の 2.8%、35~50 分後には 7.0%に減少した（図-1）。

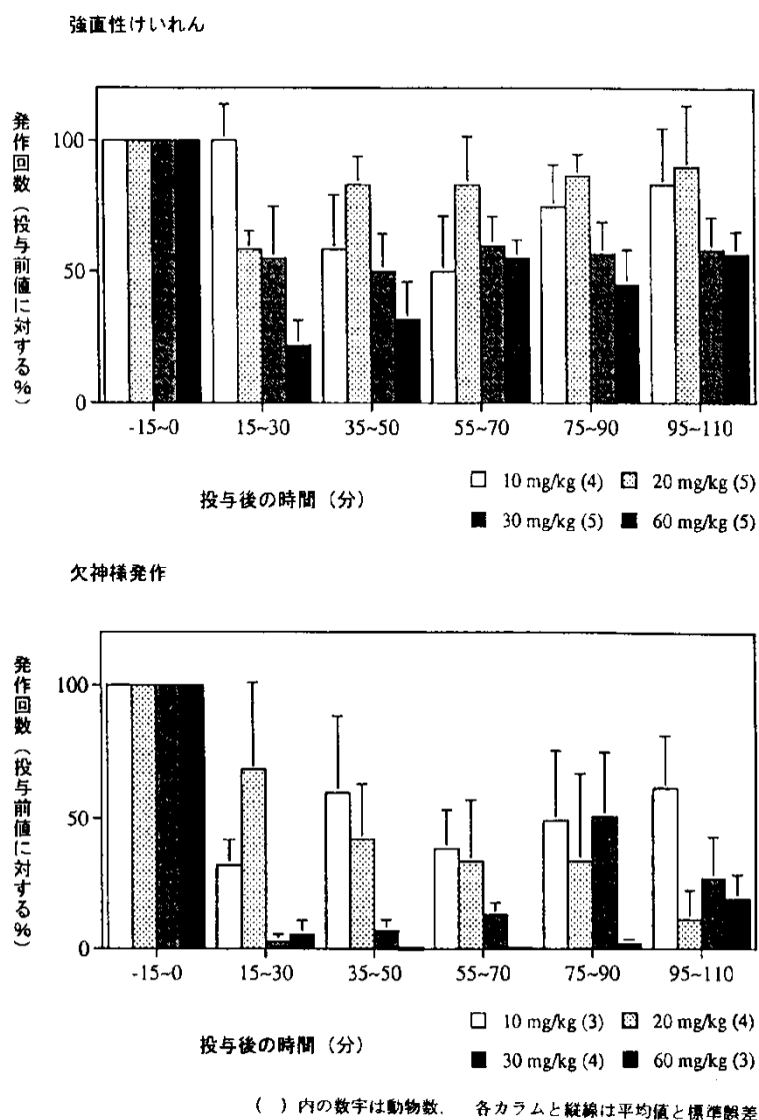


図-1 自然発症てんかんラットのけいれんに対するクロバザムの作用

4) 協調運動能低下作用と保護係数 (マウス) ^{9,15)}

① 協調運動能低下作用

被験薬の筋弛緩作用を協調運動能試験により検討した。予備訓練により1分間に10回転する回転棒上に留まるようになったマウスを予め選択した。被験薬の投与30分ならびに60分後に回転棒上にマウスを乗せ、いずれかの試行において3分間回転棒上に留まらない場合を作用陽性と判定した。クロバザムは用量依存的に協調運動能を低下させた。そのED₅₀値は32.62mg/kgで、クロナゼパム、ジアゼパム及びニトラゼパムに比べて、それぞれ約1/20、1/7及び1/10の強さであり、クロバザムのマウスにおける協調運動能低下作用は弱かった(表-4)。

② 保護係数

抗てんかん薬による協調運動能低下作用は、通常、臨床における神経学的中毒作用の指標として用いられており、抗けいれん作用との乖離が大きい程、このような副作用が発現しにくいと考えられている。そこで、種々薬物誘発けいれん及び最大電撃けいれん試験におけるクロバザムの保護係数(協調運動能低下作用のED₅₀値/抗けいれん作用のED₅₀値)を求め、対照薬(ベンゾジアゼピン系抗てんかん薬)と比較した。

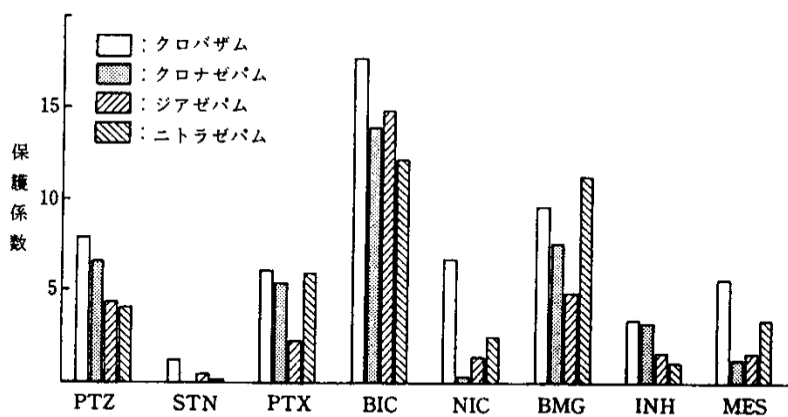
クロバザムは7つの薬物誘発けいれん試験において1.16~17.63の保護係数を示し、これらはベメグリド誘発けいれん試験におけるニトラゼパムの場合を除いて対照薬よりも高い値であった。また、最大電撃けいれん試験におけるクロバザムの保護係数は5.55であり、この試験においても対照薬より高い値を示した(図-2)。

表-4 マウスの協調運動能に対する作用

薬物	協調運動能低下作用 ED ₅₀ , mg/kg p.o.
クロバザム	32.62 (19.56~45.69)
クロナゼパム	1.66 (0.96~2.35)
ジアゼパム	4.45 (2.89~6.01)
ニトラゼパム	3.11 (0.97~5.25)

各群10匹。ED₅₀値はMiller & Tainter法にて算出。

()内の数字は95%信頼限界。



PTZ; ペンチレンテトラゾール誘発けいれん. STN; ストリキニーネ誘発けいれん.
 PTX; ピクロトキシン誘発けいれん. BIC; ビククリン誘発けいれん.
 NIC; ニコチン誘発けいれん. BMG; ベメグリド誘発けいれん.
 INH; イソニアチド誘発けいれん. MES; 最大電撃けいれん.

図-2 マウスの各種けいれん試験における保護係数

5) 幼若動物における抗けいれん作用 (ラット) ¹²⁾

クロバザムの抗けいれん作用の強さが幼若ラット(3週齢)と成熟ラット(7~8週齢)で異なるかどうかを、ペンチレンテトラゾールあるいは最大電撃により誘発される強直性伸展けいれんの有無を指標にして検討した。被験薬はけいれん誘発刺激の30分前に腹腔内投与した。

クロバザムのペンチレンテトラゾールけいれん抑制作用の ED₅₀ 値は、成熟ラットでは 6.62mg/kg、幼若ラットでは 4.45mg/kg であり、週齢による差は認められなかった。また、最大電撃けいれん抑制作用の ED₅₀ 値（それぞれ、21.84mg/kg、25.22mg/kg）にも、両群間で差は見られなかった（表-5）。

表-5 幼若ならびに成熟ラットにおける抗けいれん作用

薬物	週齢	ペンチレンテトラゾール誘発けいれん抑制作用 ED ₅₀ (mg/kg i.p.)	最大電撃けいれん抑制作用 ED ₅₀ (mg/kg i.p.)
クロバザム	幼若	4.45 (2.89~6.01)	25.22 (11.97~38.48)
	成熟	6.62 (3.83~9.40)	21.84 (16.28~27.41)

各群 10 匹（成熟ラットのペンチレンテトラゾール試験における対照群のみ 12 匹）。

ED₅₀ 値は Miller & Tainter 法にて算出。（ ）内の数字は 95% 信頼限界。

6) 作用機序

① けいれんに関与する各種受容体への結合作用^{9,10)}

ベンゾジアゼピン (BZ)、ガンマアミノ酪酸 A (GABA_A)、ガンマアミノ酪酸 B (GABA_B)、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA)、N-メチル-D-アスパラギン酸-グリシンサイト (NMDA-Gly)、グリシン (Gly)、ヒスタミン 1 (His₁)、ヒスタミン 3 (His₃)、ムスカリン性アセチルコリン (Mus) 及びニコチン性アセチルコリン (Nic) 受容体に対する被験薬の *in vitro* 結合能を検討した。受容体組織としては、ラットの脳と脊髄及びモルモットの脳を用いた。種々の濃度の被験薬による標識リガンド結合阻害曲線より IC₅₀ 値を求めた。

クロバザムはベンゾジアゼピン受容体に選択的に結合し、この作用の IC₅₀ 値は 2.4μM で、クロナゼパムの約 1/114 の強さであった。また、100μM という高濃度において His₁ 受容体に対する標識リガンドの特異的結合を約 55% 抑制したが、GABA_A、GABA_B、NMDA、NMDA-Gly、Gly、His₃、Mus 及び Nic 受容体に対しては、この濃度でもほとんど影響を及ぼさなかった（表-6）。

② ベンゾジアゼピン受容体サブタイプへの結合作用¹¹⁾

中枢性ベンゾジアゼピン受容体の 2 つのサブタイプである ω₁ ならびに ω₂ 受容体に対する被験薬の *in vitro* 結合能を検討した。受容体組織としては、ω₁ ならびに ω₂ 受容体の局在部位であるラットの小脳ならびに脊髄を用いた。種々の濃度の被験薬による放射性リガンド結合阻害曲線より IC₅₀ 値を求め、 $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$ 式から K_i 値を算出した（L：放射性リガンドの濃度、K_d：放射性リガンドの解離定数）。

クロバザムの ω₁ ならびに ω₂ 受容体結合作用の K_i 値は 2,827 ならびに 1,798nM で、ω₂ 受容体に対して ω₁ 受容体よりも 1.6 倍高い親和性を示した（表-7）。ジアゼパムでも同様の傾向が認められたが、クロナゼパムは、逆に、ω₁ 受容体により強い結合を示した。また、クロバザムの両受容体への結合作用の強さは、クロナゼパムの 1/269~1/120、ジアゼパムの 1/22~1/19 であった。

③ 抗けいれん作用のフルマゼニルによる拮抗（マウス）¹⁰⁾

ビククリン、ペンチレンテトラゾール及びニコチン誘発強直性けいれんに対するクロバザムの抑制作用が中枢性ベンゾジアゼピン受容体アンタゴニストのフルマゼニルで拮抗されるかどうかについて検討した。クロバザムの用量は、これらのけいれんをほぼ完全に抑制する 10 mg/kg の経口投与に設定した。また、フルマゼニルは 10 mg/kg をけいれん誘発薬投与 20 分前に腹腔内投与した。

クロバザムは、ビククリン、ペンチレンテトラゾール及びニコチン誘発けいれんの発現を 10 例すべてのマウスで抑制した。クロバザムによるビククリンならびにニコチン誘発けいれんの抑制は、フルマゼニルを処置したマウスでは全く認められず、ペンチレンテトラゾール誘発けいれんの抑制も 10 例中 2 例にみられたのみであった。

表-6 各種受容体に対する作用

薬物	受容体結合能：IC ₅₀ (nM)			
	BZ	GABA _A	GABA _B	NMDA
クロバザム	2,400	>100,000	>100,000	>100,000
クロナゼパム	21.1	>100,000	>100,000	>100,000

受容体	クロバザムの受容体結合能：IC ₅₀ (nM)
NMDA-Gly	>100,000
Gly	>100,000
His ₁	ca. 100,000 [#]
His ₃	>100,000
Mus	>100,000
Nic	>100,000

[#] 100,000nM で 55.12%の抑制

表-7 ベンゾジアゼピン受容体サブタイプに対する作用

薬物	受容体結合能：Ki (nM)	
	ω ₁	ω ₂
クロバザム	2,827±142	1,798±333
クロナゼパム	10.5±0.5	15.0±1.2
ジアゼパム	127±24	95.1±38.4

各値は 3~4 回の実験の平均値±標準誤差。

7) 反復投与による抗けいれん作用の変化 (マウス、ラット) ^{9,14)}

マウスのペンチレンテトラゾール誘発ならびに最大電撃誘発けいれん及び自然発症てんかんラットのてんかん様発作に対する被験薬の抑制作用の効力が、薬効用量を 1 日 1 回 7 日間反復投与した場合に減弱するかどうかを検討した。マウスのペンチレンテトラゾール誘発ならびに最大電撃誘発けいれん試験における反復投与量は ED₅₀ 値の約 2 倍量とした。最終投与 30 分後に抗けいれん作用を強直性けいれんを指標にして検討し、その強さを単回投与の場合と比較した。自然発症てんかんラットにはクロバザム 30mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、投与 15、55 及び 90 分後から 30 分間における強直性けいれんならびに欠神様発作の回数を投与前と比較した。

クロバザムの単回ならびに 7 日間反復投与によるマウスのペンチレンテトラゾール誘発けいれんの抑制率はそれぞれ 91.7%及び 75.0%であり、クロナゼパムやニトラゼパムと同様、反復投与による作用強度の有意な変化は認められなかった。ジアゼパムでは、反復投与により有意な作用の減弱が観察された。一方、最大電撃けいれんに対するクロバザムの抑制作用は、ジアゼパムと同様に反復投与で有意に減弱した。クロナゼパムやニトラゼパムでも減弱傾向が認められた。

自然発症てんかんラットにクロバザムを反復投与した場合、強直性けいれんの明らかな抑制効果は投与 2 日目以降に認められた。この効果は投与 4 日以降に安定して認められ、発作回数は投与前の 50~70%にまで減少した。欠神様発作の抑制は投与 1 日目から認められ、15~45 分後の発作回数は投与前の 10~25%に減少した。また、投与期間中、効果の減弱は認められなかったが、作用の持続は短く、次の投与前には発作抑制はほとんど見られなくなった。

8) 代謝物 N-脱メチルクロバザムの薬効薬理作用 (マウス) ⁹⁾

クロバザムの代謝物である N-脱メチルクロバザムは、クロバザムと同様、ベンゾジアゼピン受容体を選択的な結合を示し、その親和性はクロバザムの約 1/2 の強さであった。また、経口投与による薬物誘発ならびに最大電撃けいれん抑制作用の強さは 1/2~1/15 であった。反復投与した場合、クロバザムと同様に最大電撃けいれん抑制作用の減弱が認められた。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人 5 例、空腹時 1 回経口投与後の血漿中未変化体の薬動学的パラメータ¹⁶⁾

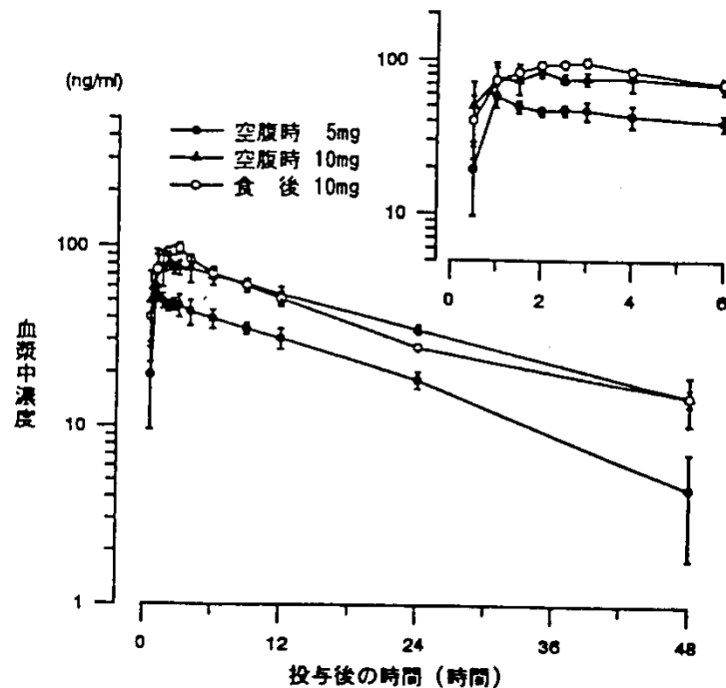
投与量 (mg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	
			α	β
5	1.4±0.4	68.1±4.3	1.3±0.6	25.3±5.2
10	1.7±0.6	112.5±2.8	1.1±0.6	30.1±7.9

平均値±標準誤差

C_{max} 及び AUC₀₋₄₈ は投与量とほぼ比例関係にあり、T_{max}、t_{1/2α} 及び t_{1/2β} は投与量によらずほぼ一定であり、クロバザムの体内動態は線形と考えられる。

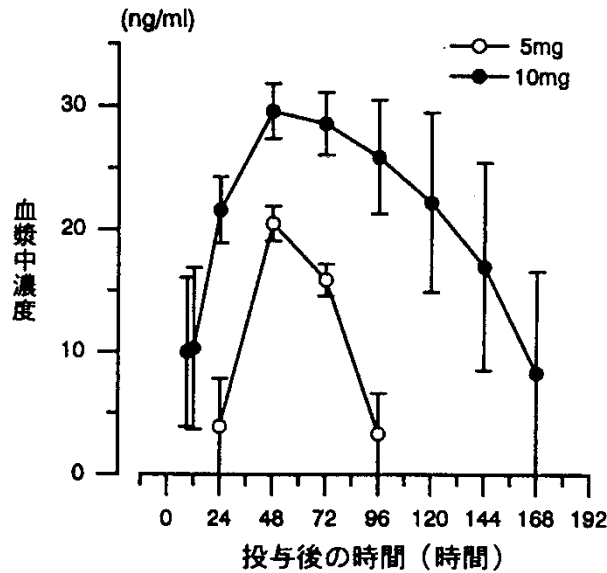
また、クロバザム 10mg を食後投与後の血漿中濃度は空腹時投与後とほぼ同様の推移を示し、薬物速度論的パラメータにも両群間に有意な差は認められなかった。

なお、代謝物 N-脱メチルクロバザム (M-9) の平均血漿中濃度は、クロバザム 5mg 及び 10mg 空腹時 1 回投与後 48 時間にそれぞれ 20.5ng/mL、29.6ng/mL のピークに達し、以後緩徐に消失した。



(平均値±標準誤差, n = 5)

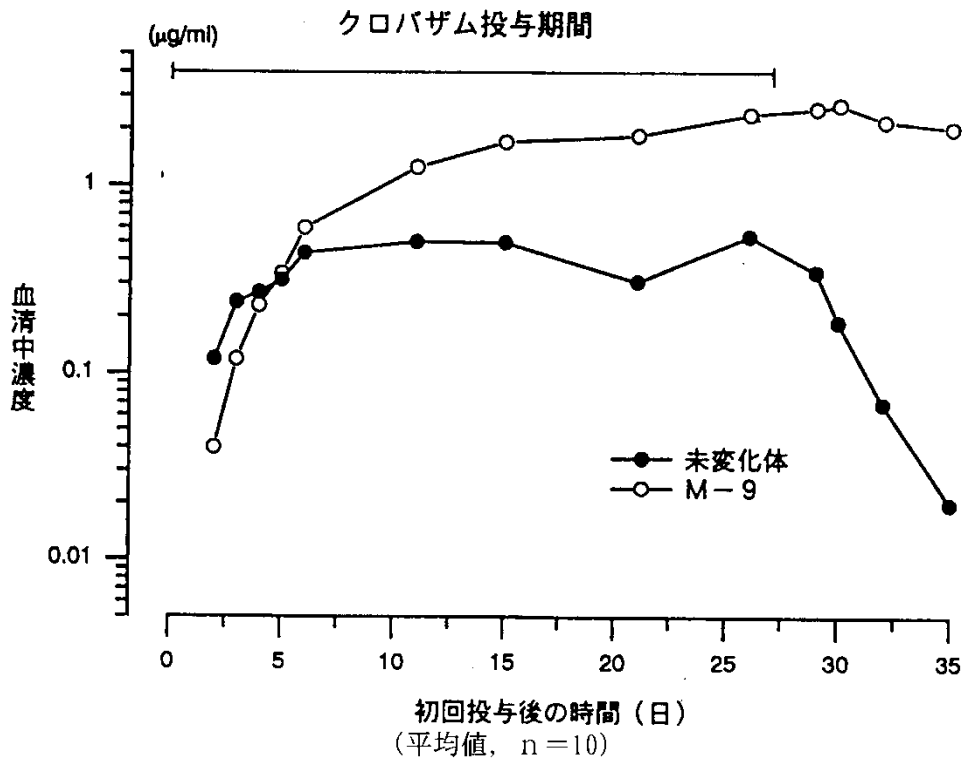
健康成人におけるクロバザム 1 回投与後の血漿中未変化体濃度



(平均値±標準誤差, n = 5)

健康成人におけるクロバザム空腹時1回投与後の血漿中N-脱メチルクロバザム (M-9) 濃度

健康成人 (外国人) 10 例にクロバザム 10mg を 1 日 2 回 28 日間反復経口投与時、各投与前の血清中未変化体濃度 (C_{min}) は 7 日以内に定常状態に達した¹⁷⁾。一方、血清中 N-脱メチルクロバザム (M-9) 濃度は投与期間中徐々に増加し、最終投与日の濃度は 2811ng/mL と、未変化体の約 8 倍であった。最終投与 3 日後から徐々に低下し、7 日後に 2031ng/mL となった。



健康成人 (外国人) におけるクロバザム反復投与時の血清中未変化体およびN-脱メチルクロバザム (M-9) 濃度

活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人 6 例、空腹時 30mg1 回投与¹⁸⁾

クロバザム： $T_{max}=1.7\pm 0.4h$ 、 $C_{max}=622\pm 60ng/mL$ 、 $t_{1/2\beta}=31\pm 5h$

N-脱メチルクロバザム： $T_{max}=47.0\pm 8.5h$ 、 $C_{max}=143\pm 19ng/mL$ 、 $t_{1/2\beta}=70\pm 15h$

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

クロバザム 10mg を食後投与後の血漿中濃度は空腹時投与後とほぼ同様の推移を示し、薬物速度論的パラメータにも両群間に有意な差は認められなかった¹⁶⁾。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

吸収速度定数、消失半減期、消失速度定数、分布容積：2-コンパートメントモデル解析
クリアランス：モデルに依存しない解析

(2) 吸収速度定数

$ka=1.9\pm 0.4h^{-1}$ (健康成人 5 例、空腹時 5mg1 回投与)¹⁶⁾

$ka=2.0\pm 0.6h^{-1}$ (健康成人 5 例、空腹時 10mg1 回投与)¹⁶⁾

(3) 消失速度定数

$kel=0.066$ (36) h^{-1} [健康成人 (外国人) 6 例、空腹時 20mg1 回投与]¹⁹⁾
平均値 (変動係数%)

(4) クリアランス

$CL/F=2.8$ (14) L/h [健康成人 (外国人) 6 例、空腹時 20mg1 回投与]¹⁹⁾
平均値 (変動係数%)

(5) 分布容積

$Vd/F=81$ (25) L [健康成人 (外国人) 6 例、空腹時 20mg1 回投与]¹⁹⁾
平均値 (変動係数%)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

$AUC_{0-48}=1023.4\pm 90.7ng\cdot h/mL$ (健康成人 5 例、空腹時 5mg1 回投与)¹⁶⁾

$AUC_{0-48}=1903.0\pm 112.8ng\cdot h/mL$ (健康成人 5 例、空腹時 10mg1 回投与)¹⁶⁾

健康成人におけるクロバザム 1 回投与後の血漿中未変化体の薬物速度論的パラメータ¹⁶⁾

投与量 (mg)	食事の 有無	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)		AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)
				α	β	
5	無	1.4±0.4	68.1±4.3	1.3±0.6	25.3±5.2	1023.4±90.7
10	無	1.7±0.6	112.5±2.8	1.1±0.6	30.1±7.9	1903.0±112.8
10	有	2.2±0.4	107.1±4.4	2.3±0.7	25.8±10.8	1796.5±77.0

平均値±標準誤差、n=5

ラット及びイヌに¹⁴Cクロバザムをそれぞれ 4mg/kg、2mg/kg 単回経口投与したところ、血漿中放射能濃度の T_{max} はラットでは 0.5 時間以内、イヌでは 2 時間であり、クロバザムの消化管からの吸収は速やかと考えられる。また、ラット及びイヌに¹⁴Cクロバザムを静脈内及び経口投与後の放射能の尿中排泄比は、ラットに 1、4、20mg/kg 経口投与後ではそれぞれ 1.12、1.19、1.17 であり、イヌに 0.5、2、8mg/kg を経口投与後ではそれぞれ 1.04、1.06、0.87 であった。これらのことから、ラット及びイヌにおけるクロバザムの消化管からの吸収率は 87~100% であると推定される。

胆管瘻形成ラットに¹⁴Cクロバザム 4mg/kg を単回経口投与後 48 時間までに投与放射能の 68.2% が胆汁中に排泄された。この胆汁の一部を別のラットの十二指腸内に投与すると 48 時間までに 74.7% が胆汁に、6.9% が尿中に排泄され、合計 81.6% が回収された。したがって、クロバザムは投与量の約 68% が胆汁中に排泄され、その約 82% が再吸収され、腸肝循環を受けた。再吸収されるのはラット胆汁中に抱合体として存在する代謝物と推定される^{20,21)}。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

¹⁴Cクロバザムをラット (4mg/kg) 及びイヌ (2mg/kg) に単回経口投与後、それぞれ 30 分、2 時間における血漿中及び大脳内代謝物組成を以下の表に示す。

血漿中代謝物組成と大脳内代謝物組成との比較より、未変化体及び N-脱メチルクロバザム (M-9) の脳移行性が他の代謝物より良好であることが示唆される²¹⁻²³⁾。

ラット、イヌにおける¹⁴Cクロバザム単回経口投与後の血漿中代謝物組成

動物	ラット雄 7 週齢	ラット雌 7 週齢	ラット雄 3 週齢	イヌ雄	
投与後の時間 (時間)	0.5	0.5	0.5	2	
放射能濃度 (µg eq/mL)	0.798±0.033	1.206±0.167	1.759±0.049	1.670±0.044	
代謝物組成 (試料中放射能に対する%)	未変化体	7.5±4.1	17.9±7.6	6.9±2.0	0.6±0.1
	M-9	3.7±1.1	1.3±0.1	3.0±1.3	80.6±2.5
	M-8	3.2±0.5	1.0±0.1	1.1±0.0	0.8±0.1
	M-7	31.1±10.8	42.3±2.9	8.8±2.2	0.7±0.1
	M-6	1.3±0.3	1.6±0.1	0.9±0.1	0.5±0.0
	M-5	10.4±0.6	2.5±0.4	6.2±1.5	1.0±0.1
	RUM-1	9.9±3.4	6.4±1.1	6.7±1.2	N.D.
	RUM-2	12.8±5.5	1.2±0.1	12.4±3.9	2.3±0.8
	極性成分	12.6±1.8	21.7±5.8	43.4±7.4	10.9±1.7
その他	7.5±0.7	4.2±0.4	10.7±1.0	2.6±0.3	
例数	3	3	3	3	

平均値±標準誤差 N.D.: 検出されず。

ラット、イヌにおける $[^{14}\text{C}]$ クロバザム単回経口投与後の大脳内代謝物組成

動物	ラット雄 7 週齢	ラット雌 7 週齢	ラット雄 3 週齢	イヌ雄	
投与後の時間 (時間)	0.5	0.5	0.5	2	
代謝物組成 (試料中放射能に対する%)	未変化体	30.8±14.4	54.6±13.4	55.2±10.3	0.7
	M-9	12.2±5.5	3.9±1.1	13.9±6.5	94.1
	M-8	5.7±1.2	1.9±0.7	2.9±0.4	2.5
	M-7	39.9±17.7	29.8±10.0	18.5±9.9	0.4
	M-6	0.6±0.1	0.8±0.3	0.4±0.1	0.4
	M-5	3.2±0.6	0.6±0.2	2.5±0.6	0.3
	RUM-1	0.5±0.2	0.2±0.1	0.0±0.0	0.1
	RUM-2	0.7±0.2	0.5±0.2	0.1±0.1	0.2
	極性成分	0.6±0.2	1.1±0.4	2.1±0.6	0.1
	その他	5.8±0.7	6.7±1.2	4.4±0.4	1.3
例数	3	3	3	1	

平均値±標準誤差

(2) 血液—胎盤関門通過性

妊娠 17～20 日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ クロバザム 4mg/kg を単回経口投与したところ、投与後 30 分における母体子宮及び胎盤内濃度は血漿中濃度のそれぞれ 1.2 倍、1.1 倍であり、胎児の血液中、脳、腎臓及び肝臓内濃度は母体血漿中濃度のそれぞれ 0.54、0.67、1.1 及び 1.2 倍であった。投与後 4 時間までの子宮及び胎盤内放射能の消失は母体他組織と比較して遅く、胎児内の各組織からの消失も同様の傾向を示した。投与後 30 分では胎児 1 匹当たり投与量の 0.107% に相当する放射能が回収された²⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

6 名の授乳期の婦人にクロバザムを朝 10mg、夕 20mg 4 日間経口投与し、毎投薬 2 時間後に血液及び乳汁を採取した。乳汁中のクロバザムと代謝産物の濃度の合計は、血清中クロバザム濃度の約 50% を示し、クロバザムの乳汁移行が認められた (外国人データ)²⁵⁾。

授乳ラットに $[^{14}\text{C}]$ クロバザム 4mg/kg を単回経口投与後の乳汁中の放射能は、投与後 30 分で最高値 0.529 $\mu\text{g eq/mL}$ であり、血液中濃度の 1.4 倍であった。その後の乳汁中における放射能の消失は血液中より速やかであり、投与後 24 時間では 0.025 $\mu\text{g eq/mL}$ と最高時の約 1/20 となった²⁴⁾。

(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

ラットに $[^{14}\text{C}]$ クロバザム 4mg/kg を単回経口投与したところ、血漿中濃度と対応して大部分の組織内放射能濃度は投与後 15 分で最大であった。消化管以外の組織で最も高い放射能濃度を示したのは肝臓で血漿中濃度の約 14 倍であった。次いで下垂体、甲状腺、顎下腺、副腎、脾臓、膵臓、心臓、肺、腎臓で 2 倍以上、その他の中枢神経系、眼球、皮膚、精巣及び精巣上体等の組織では血漿中濃度とほぼ同等ないしそれ以下であった。大部分の組織における放射能濃度の推移は血漿中濃度推移とほぼ対応したが、血液中からの消失は遅く、血球への残留性が認められた。投与後 168 時間では血液、脾臓、心臓、肺、腎臓、肝臓及び胃に放射能が検出されたが、いずれも最高濃度の 1/20 以下であった。

また、イヌに $[^{14}\text{C}]$ クロバザム 2mg/kg を単回経口投与したところ、投与後 2 時間において眼球及び皮膚を除く組織の放射能濃度は血漿中濃度よりも高く、最も高かったのはラットと同様に肝臓 (血漿中濃度の 4.5 倍) であった。ラットの場合とは異なり、大脳、小脳、延髄の放射能濃度が血漿中濃度より 1.7～2.2 倍高値であったが、24 時間以降での消失は他臓器より速やかであった。中枢神経系以外の各臓器からの放射能の消失は血漿中からの消失とほぼ対応し、血液中からの消失も同様の傾向を示し、ラットでみられた血球への残留性は認められなかった^{20,21)}。

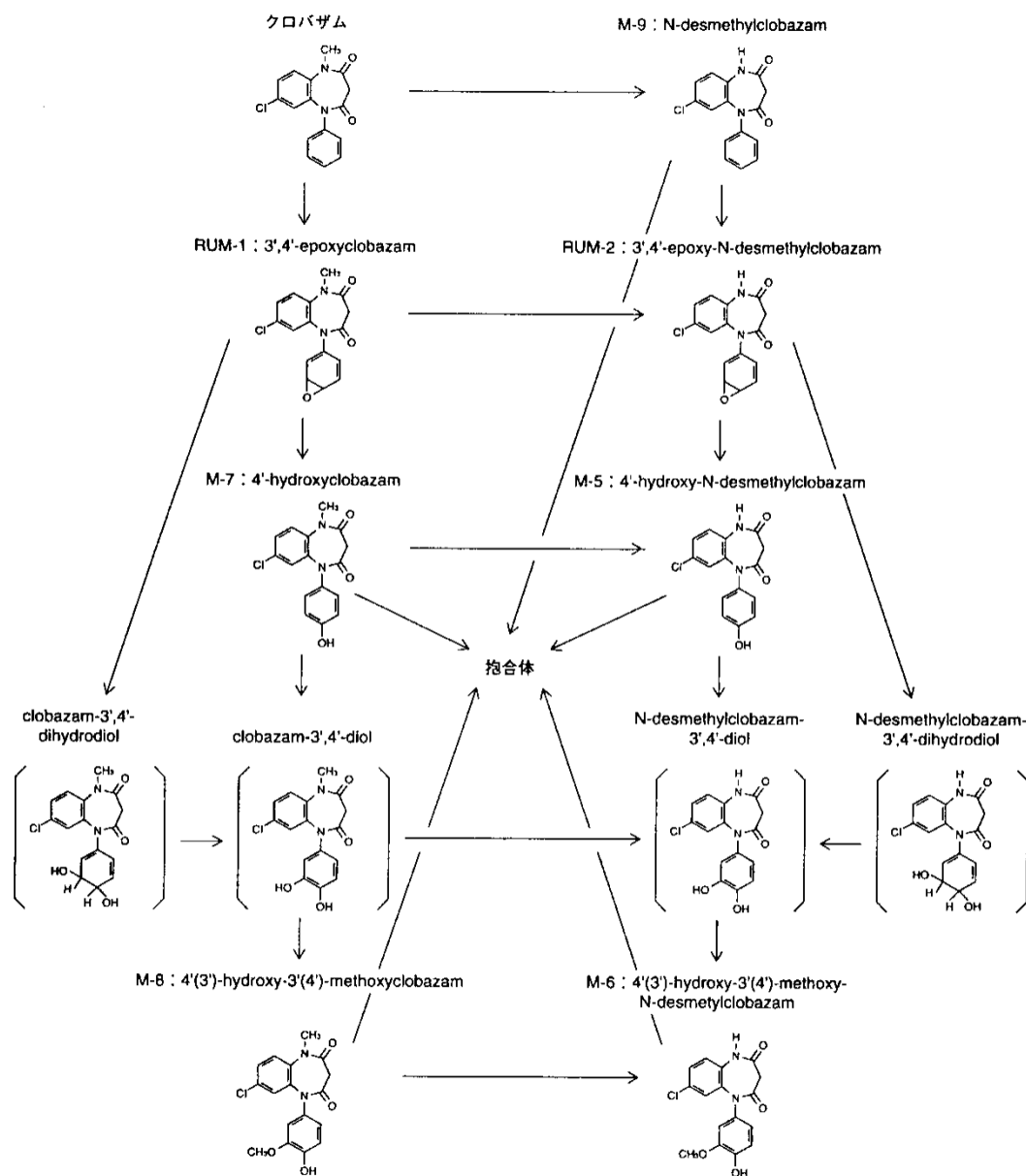
(6) 血漿蛋白結合率

89.6~90.6% (*in vitro*、ヒト血漿、0.05~5μg/mL、限外ろ過法)²⁰⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓で N-脱メチル、5-フェニル基の 3'、4'位の水酸化、水酸基のメチル化、N 位の抱合化等によって代謝される^{16,21,22)}。主な代謝産物は、N-脱メチルクロバザム (M-9、活性あり)、4'-水酸化-N-脱メチルクロバザム (M-5)、4'-水酸化クロバザム (M-7) 等であった^{9,16,21,22)}。



[] 内の化合物は代謝経路より推定した中間代謝物、存在未確認

クロバザム経口投与後の推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

チトクローム P-450 分子種

クロバザムの代謝：主として CYP3A4 (脱メチル化反応)²⁶⁾

N-脱メチルクロバザムの代謝：主として CYP2C19 (水酸化反応)^{27,28)}

(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活性比、存在比率

N-脱メチルクロバザム (M-9) は活性を有する。

「VI-2. 薬理作用」の項参照

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として尿中、糞便中^{16,20,21)}

ラットに¹⁴C]クロバザム 0.1mg/kg を単回静脈内あるいは 4mg/kg を単回経口投与後 168 時間までに投与放射能の 35.9~42.7%が尿中に、53.3~62.7%が糞中に排泄され、投与経路差は認められなかった。また、イヌに¹⁴C]クロバザム 0.1mg/kg を単回静脈内あるいは 2mg/kg を単回経口投与後では、168 時間までに尿中に 62.9~66.8%、糞中に 32.6~36.5%排泄され、イヌでは尿中排泄が主であった^{20,21)}。

(2) 排泄率

投与後 168 時間までの尿中排泄率は、未変化体として 0.97~2.72%、M-5 (4'-水酸化-N-脱メチルクロバザム) として 3.54~14.29%、M-7 (4'-水酸化クロバザム) として 6.24~11.22%、M-9 (N-脱メチルクロバザム) として 3.61~6.79%であった。これらは投与量の 18.93~30.03%であった。〔健康成人 5 例、5mg (空腹時) 及び 10mg (空腹時及び食後) 1 回投与〕¹⁶⁾

健康成人 5 例、空腹時 1 回経口投与後 168 時間¹⁶⁾

投与量 (mg)	尿中排泄率 (投与量に対する%)				
	未変化体	M-5	M-7	M-9	合計
5	2.7±0.7	14.3±3.6	6.2±1.6	6.8±1.3	30.0±3.9
10	1.0±0.3	4.8±1.0	9.6±2.8	3.6±0.7	18.9±3.2

平均値±標準誤差

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：1 週間に 3 回血液透析を行っている腎機能低下者 1 例 (外国人) にクロバザム 5mg を 1 日 2 回 9 週間反復経口投与したところ、血清中未変化体及び N-脱メチルクロバザム (M-9) の L/D 比 (血中濃度/投与量比) は腎機能正常者の個体間変動内にあった²⁹⁾。

直接血液灌流：該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

● 肝機能障害患者における薬物動態

健康成人 6 例、肝炎患者 6 例及び肝硬変患者 9 例 (いずれも外国人) にクロバザム 20mg を空腹時 1 回投与した¹⁹⁾。未変化体の T_{max} には健康成人と肝炎・肝硬変患者との間に有意差は認められなかった。

一方、C_{max} は健康成人が 350ng/mL であるのに対し、肝炎患者 239ng/mL、肝硬変患者 240ng/mL と有意に減少し、V_d/F は肝炎・肝硬変患者で有意に増加した。患者の血清アルブミン値 (肝炎：474μM、肝硬変：408μM) は健康成人 (677μM) より低いことより、クロバザムの血清蛋白非結合分率が患者では高いと考えられ、このため組織への分布が増加し、C_{max} が減少するものと推測される。また、t_{1/2} も肝機能の低下に伴い有意に延長したが、CL/F には有意な変化は認められなかった。なお、N-脱メチルクロバザム (M-9) の T_{max} も肝炎・肝硬変患者において有意に延長した。

外国人データ、空腹時 20mg 1 回経口投与

被験者	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)
健康成人 (6 例)	1.6 (50)	350 (18)	22 (26)	81 (25)	2.8 (14)
肝炎患者 (6 例)	3.0 (63)	239 (29)	47 (36)	173 (51)	3.3 (84)
肝硬変患者 (9 例)	2.5 (44)	240 (47)	51 (39)	178 (40)	2.7 (40)

平均値 (変動係数%)

Vd/F : 分布容積、CL/F : クリアランス

●高齢者における薬物動態

健康成人 (外国人) 29 例を対象とし、非高齢男性、非高齢女性、高齢男性及び高齢女性の 4 群に分け、クロバザム 20mg を空腹時 1 回投与した³⁰⁾。血漿中未変化体濃度はいずれの群においても、投与後 1.3 ~ 1.6 時間に C_{max}390~480ng/mL に達し、吸収過程に年齢の相違による影響は認められなかった。一方、血漿中からの消失については、加齢により t_{1/2} が男性で非高齢 17 時間から高齢 48 時間に、女性でも非高齢 31 時間から高齢 49 時間に有意に延長した。また、Vd/F も男女とも加齢により有意に増加した。CL/F は男性では加齢により有意に低下し、女性では低下傾向を示したが、有意な差ではなかった。

健康成人 (外国人データ)、空腹時 20mg 1 回経口投与

被験者	年齢	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	Vd/F (L/kg)	CL/F (mL/min/kg)
高齢男性 (7 例)	63 (60-69)	1.6 (0.5-2.5)	390 (243-710)	48 (29-77)	1.4 (0.9-1.9)	0.4 (0.2-0.6)
非高齢男性 (8 例)	28 (20-37)	1.6 (0.5-2.5)	408 (337-485)	17 (11-23)	0.9 (0.7-1.1)	0.6 (0.4-0.8)
高齢女性 (6 例)	65 (60-72)	1.5 (0.8-2.0)	456 (373-550)	49 (23-72)	1.8 (1.4-2.2)	0.5 (0.3-0.7)
非高齢女性 (8 例)	21 (18-26)	1.3 (0.8-2.0)	480 (330-585)	31 (18-46)	1.4 (1.2-1.6)	0.6 (0.4-0.7)

平均値 (範囲)

Vd/F : 分布容積、CL/F : クリアランス

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者 [眼圧を上昇させるおそれがある。]
- 2.3 重症筋無力症の患者 [重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。]

(解説)

2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者

本剤は動物実験では抗コリン作用は認められていないが³¹⁾、他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に、急性閉塞隅角緑内障の患者には投与禁忌としている。

2.3 重症筋無力症の患者

本剤は動物実験において抗コリン作用は認められていないが³¹⁾、他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に、投与禁忌としている。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、慎重に維持量まで漸増すること。 [11.2 参照]
- 8.2 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 8.3 本剤の投与により発作が悪化又は誘発されることがあるので、このような場合には、適切な処置を行うこと。
- 8.4 長期投与により抗けいれん作用の減弱が認められることがあるので、耐性の発現に十分注意すること。
- 8.5 本剤の投与に際しては、併用抗てんかん薬との相互作用に注意すること。 [10.2 参照]
- 8.6 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
- 8.7 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

(解説)

8.1 投与初期の眠気、ふらつき等

本剤の承認時までの臨床試験において、投与初期に眠気、ふらつき等の副作用が認められたので、少量から開始し、慎重に漸増することとしている。

8.2 服用中の抗てんかん剤を急激に減量あるいは中止すると、てんかん重積状態があらわれることがある。てんかん重積状態は、「発作がある程度の長さ以上に続くか、又は短い発作でも反復してその間の意識の回復がない状態」と定義され、いずれの場合でも発熱、呼吸循環障害などの重篤な全身症状を示し、生命の危険にさらされることがある。したがって、薬を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行う必要がある。

8.3 発作の悪化又は誘発

本剤は難治性のてんかん患者に投与されることがあるため、発作の悪化や誘発が副作用かどうかの判断は困難であるが、本剤の投与を契機に、既存の発作の悪化³²⁾又は他の発作型の誘発がみられた症例が報告されている。本剤により悪化又は誘発される発作型に一定の傾向は認められなかった。

8.4 耐性

承認時までの臨床試験で、投与4週後において改善以上の効果がみられ、かつその後12週までの経過観察が可能であったクロバザム群の13例、クロナゼパム群の11例について、発作の転帰及び投与量を耐性発現の指標として比較した。その結果、6週後でクロナゼパム群の改善率はクロバザム群よりも有意に低下し、その差は投与期間が長くなるほど大きくなった。一方、12週後の平均投与量は4週後に比較してクロバザム群で32%増加したのに対し、クロナゼパム群では39%増加した。

8.5 相互作用

本剤は他の抗てんかん薬と併用されるため、相互作用に注意する必要がある。

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

8.6 定期的な肝・腎機能、血液検査について

本剤投与により、白血球減少、血小板減少、肝機能検査値の異常等が報告されている。これらの異常を含め、本剤服用中に生ずる副作用を防止するためには、肝・腎機能、血液検査を定期的に行う必要がある。なお、本剤は肝・腎障害のある患者には慎重投与としている。

8.7 危険を伴う機械の操作について

一般に、抗てんかん薬は中枢神経抑制作用、運動機能抑制作用等を有するため、その投与により、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下があらわれることがある。したがって、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する必要がある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心障害のある患者

心障害が悪化するおそれがある。

9.1.2 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれる。

9.1.3 衰弱患者

作用が強くあらわれる。

9.1.4 呼吸機能の低下している患者

呼吸抑制作用が増強されることがある。 [11.1.2 参照]

(解説)

9.1.1 心障害のある患者

本剤の動物実験では、軽度の血圧下降が認められたが、心拍数や心電図には影響は認められていない³⁾。したがって、本剤の経口投与による循環器系への影響は少ないものと考えられるが、他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に、心障害のある患者に投与するときは慎重に行うこととした。

9.1.4 呼吸機能の低下している患者

本剤の動物実験では、軽度の呼吸抑制が認められている³⁾。また、本剤による呼吸抑制の症例の中には、もともと呼吸機能が低下していた患者が含まれている。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。一般に排泄が遅延する傾向がある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。一般に排泄が遅延する傾向がある。 [16.6.1 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(1) 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、口唇裂、口蓋裂等の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が報告されている。

(2) ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

9.5.2 本剤を妊娠動物へ投与した試験において、胎児死亡及び死産が認められている。

(解説)

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

本注意は、他のベンゾジアゼピン系薬剤についての報告を参考に記載した。

(1) 障害児出産に関する疫学的調査

妊娠の初期にジアゼパムを服用した母親では、口唇裂、口蓋裂等の奇形を有する児を出産する率がジアゼパムを服用しなかった群と比較して高くなっているとの疫学的調査の報告がある^{33,34)}。

(2) 新生児

国内のベンゾジアゼピン系薬剤の副作用の集積報告について、個々の薬剤で差はあるものの、新生児の哺乳困難等の離脱症状が多く報告されていることから、クラスラベリングとして改訂された。記載の症状は、集積報告で多く見られる症状と離脱症状の一般的な症状である。また、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、新生児で黄疸の増強を起こすことが報告されている。

(3) 新生児の離脱症状

母親が分娩前にジアゼパム、クロルジアゼポキンドを連用していた症例で、出産後新生児に離脱症状が起きたとの報告がある^{35,36)}。

9.5.2 妊娠動物

本剤を妊娠動物に投与した実験において、胎児死亡及び死産が認められた。「IX-2-(5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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、肝障害等を起こすことが報告されている。また、他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、クロナゼパム)で新生児に無呼吸、嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、新生児の黄疸を増強する可能性がある。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 喘鳴、喀痰増加、気道分泌過多、唾液分泌過多、嚥下障害があらわれ、肺炎、気管支炎に至ることがある。[11.2 参照]

(解説)

9.7.1 承認時までに実施された臨床試験では、1歳未満の新生児、乳児への投与は1例のみであることから、本記載を行っている。なお、1歳以上の幼児、小児では、安全性について特に問題はなかった。

9.7.2 本剤による喘鳴、喀痰等の分泌物増加が、肺炎・気管支炎の発症や増悪に影響したと考えられる症例が報告されている。本剤では、ほとんどの症例が15歳以下の小児であった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

- 9.8.1 少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。高齢者では、本剤の消失半減期の延長が報告されている。 [16.6.2 参照]
- 9.8.2 喘鳴、喀痰増加、気道分泌過多、唾液分泌過多、嚥下障害があらわれ、肺炎、気管支炎に至ることがある。 [11.2 参照]

(解説)

- 9.8.2 本剤による喘鳴、喀痰等の分泌物増加が、肺炎・気管支炎の発症や増悪に影響したと考えられる症例が報告されている。本剤では、ほとんどの症例が15歳以下の小児であるが、高齢者では喀痰等の排出機能や嚥下機能が低下していることから小児と同様に肺炎・気管支炎を起こしやすい可能性が考えられる。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、本剤の代謝物 N-脱メチルクロバザムは主として CYP2C19 で代謝される。 [16.4.3 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢抑制薬 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 モノアミン酸化酵素阻 害剤 等	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
アルコール	併用により本剤の血中濃度の上昇がみられ、相互に作用が増強したとの報告がある。	中枢神経抑制作用による。
フェニトイン [8.5 参照]	本剤の血中未変化体濃度が低下することがある。また、フェニトインの血中濃度を上昇させることがあるので、眼振等が認められた場合には、フェニトインを減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤の血中未変化体濃度の低下は、フェニトインが CYP3A4 を誘導することによって考えられる。フェニトインの血中濃度上昇の機序は不明である。
フェノバルビタール カルバマゼピン [8.5 参照]	本剤の血中未変化体濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	本剤の血中未変化体濃度の低下は、これらの薬剤が CYP3A4 を誘導することによって考えられる。これらの薬剤の血中濃度上昇の機序は不明である。
バルプロ酸 [8.5 参照]	本剤の血中未変化体濃度が低下することがある。また、バルプロ酸の血中濃度を上昇させることがある。	バルプロ酸により、本剤の血漿蛋白結合率が低下することによって考えられる。バルプロ酸の血中濃度上昇の機序は不明である。
スチリペントール [8.5 参照]	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	スチリペントールが CYP3A4 及び CYP2C19 を阻害することによって考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメチジン	併用により本剤の血中消失半減期が遅延し、AUCが増大することがある。	シメチジンが本剤の肝薬物代謝酵素を阻害することによると考えられる。
CYP3A4を阻害する薬剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇することが予測される。	これらの薬剤がCYP3A4による薬物代謝を抑制することによると考えられる。
主にCYP3A4によって代謝される薬剤	主にCYP3A4によって代謝される薬剤及び本剤の血中濃度が上昇することが予測される。	本剤は <i>in vitro</i> 試験で主にCYP3A4で代謝され、これらの薬剤との間で互いに代謝を競合的に阻害することが予測される。
CYP2C19を阻害する薬剤 オメプラゾール等	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇することが予測される。	これらの薬剤がCYP2C19による薬物代謝を阻害することによると考えられる。
主にCYP2D6によって代謝される薬剤 デキストロメトルフアン等	併用によりデキストロメトルフアンの血中濃度が上昇するとの報告 ³⁷⁾ がある。	本剤のCYP2D6阻害作用によると考えられる。

(解説)

中枢抑制薬

海外における本剤の「使用上の注意」及び国内の同種同効品の「使用上の注意」に基づいて記載した。

アルコール

外国の臨床試験において、アルコールにより本剤の血中濃度が上昇したとの報告³⁸⁾がある。

フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、バルプロ酸

これらの抗てんかん薬との併用により、クロバザムの血中濃度が低下したという報告³⁹⁾がある。

クロバザムの代謝には主としてCYP3A4が関与しており²⁶⁾、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトインの併用によりCYP3A4酵素が誘導されたため、クロバザムの代謝が促進したものと考えられる。

バルプロ酸との相互作用については、クロバザムの血漿蛋白結合率が90～91%と比較的高く²⁰⁾、バルプロ酸の血漿蛋白結合率も約93%と高いことから、併用によりクロバザムの蛋白結合率が低下したことによると推測される。

一方、これらの抗てんかん薬の血中濃度が上昇したという報告^{1,40,41)}もあるが、機序は不明である。

スチリペントール

本剤はCYP3A4で代謝されること²⁶⁾、本剤の代謝物N-脱メチルクロバザムはCYP2C19で代謝されること^{27,28)}、スチリペントールはその両方を阻害することから記載した。両剤の併用により本剤及びN-脱メチルクロバザムの血中濃度の上昇が臨床的に認められている⁴²⁾。

シメチジン

本剤はCYP3A4によって代謝されること²⁶⁾、シメチジンはCYP3A4を阻害すること⁴³⁾、両剤の併用により本剤のAUC増加及び $t_{1/2}$ の延長が臨床的に認められている⁴³⁾ため記載した。

CYP3A4を阻害する薬剤、CYP3A4により代謝される薬剤

本剤はCYP3A4により代謝されることが*in vitro*で示されており²⁶⁾、これらの薬剤との相互作用が予測されるため記載した。

CYP2C19を阻害する薬剤

本剤の代謝物N-脱メチルクロバザムはCYP2C19で代謝される^{27,28)}ため記載した。CYP2C19の阻害作用を有するオメプラゾールとの併用により、本剤の代謝物の血中濃度が上昇するとの報告³⁷⁾がある。

CYP2D6により代謝される薬剤

本剤とCYP2D6により代謝されるデキストロメトルフアンとの併用によりデキストロメトルフアン血中濃度が上昇するとの報告³⁷⁾がある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性(頻度不明)

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。

また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、けいれん発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

11.1.2 呼吸抑制(頻度不明)

投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 [9.1.4 参照]

11.1.3 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(解説)

11.1.1 依存性

本剤の中断により、ヒトで易刺激性、不安、集中困難等の症状が出現したとの報告⁴⁴⁾がある。アカゲザルを用いた交差身体依存性試験(バルビタール型)、身体依存形成試験及び精神依存性試験の結果⁴⁵⁾から、クロバザムはジアゼパム等の標準的ベンゾジアゼピン系薬物と同程度の身体依存性及び精神依存性を有するものと考えられた。

11.1.2 呼吸抑制

本剤により呼吸抑制、無呼吸、呼吸困難、多呼吸(過呼吸)がみられた症例が報告されている。また、これらの症例の中には、もともと呼吸機能が低下した患者があった。

「Ⅷ-6-(1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照

なお、本剤の投与を中止する場合には、徐々に減量するなど注意が必要である。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気・傾眠(38.6%)、ふらつき・めまい(10.9%)	構音障害、無気力、不機嫌、失調、情動不安	ぼんやり感、焦燥、筋緊張低下、易刺激性、行動異常、多動、頭重感、酩酊感、想起力低下、精神活動減退、軽躁状態、発揚状態、浮遊感、気分高揚、注意力低下、活動低下、不眠、意欲低下	妄想、意識障害、振戦、不随意運動、幻覚、不穩、攻撃性
眼		複視	眼振、眼のかすみ、眼痛	
呼吸器(注1)			喀痰増加、気道分泌過多、喘鳴	
消化器		唾液分泌過多(注1)、食欲不振	嘔気、嘔吐、便秘、胃腸障害、胃部不快感、下痢	嚥下障害(注1)、腹痛
血液		白血球減少、好酸球増加	血小板減少	
肝臓		AST・ALT・γ-GTP・ALP上昇等の肝機能検査値異常		
腎臓				BUN上昇、クレアチニン上昇
皮膚			発疹、かゆみ、湿疹	
その他		倦怠感	脱力感、体重増加、疲労感、尿失禁、胸痛、肩の重圧感、心窩部痛	転倒(注2)浮腫、脱毛、発熱、尿閉、女性化乳房

注1：[9.7.2, 9.8.2参照]
 注2：眠気、ふらつき・めまい、失調、意識障害等から転倒することがあるので注意すること。[8.1参照]

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

マイスタンの承認時までの臨床試験、使用成績調査、特別調査の副作用 (1)

	成人				小児				合計
	承認迄の状況	使用成績調査	特別調査	合計	承認迄の状況	使用成績調査	特別調査	合計	
調査症例数	217	1,379	19	1,596	133	651	11	784	2,410
副作用等の発現症例数	110	267	6	377	61	104	1	165	549
副作用等の発現件数	182	428	8	610	105	160	2	265	885
副作用等の発現症例率	50.7%	19.4%	31.6%	23.6%	45.9%	16.0%	9.1%	21.1%	22.8%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数 (発現率：%)								
感染症および寄生虫症	-	5(0.36)	-	5(0.31)	-	12(1.84)	-	12(1.53)	17(0.71)
気管支炎	-	3(0.22)	-	3(0.19)	-	4(0.61)	-	4(0.51)	7(0.29)
気管支肺炎	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
インフルエンザ	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
肺炎	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	3(0.46)	-	3(0.38)	5(0.21)
足部白癬	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
上気道感染	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
細菌感染	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
血液およびリンパ系障害	-	3(0.22)	-	3(0.19)	-	1(0.15)	-	1(0.13)	4(0.17)
貧血	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
播種性血管内凝固	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
白血球減少症	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
血小板減少症	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
代謝および栄養障害	2(0.92)	7(0.51)	1(5.26)	10(0.63)	7(5.26)	3(0.46)	-	10(1.28)	20(0.83)
食欲不振	2(0.92)	5(0.36)	1(5.26)	8(0.50)	5(3.76)	1(0.15)	-	6(0.77)	14(0.58)
高アンモニア血症	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	2(0.31)	-	2(0.26)	4(0.17)
肥満	-	-	-	-	2(1.50)	-	-	2(0.26)	2(0.08)
精神障害	14(6.45)	45(3.26)	-	59(3.70)	10(7.52)	17(2.61)	-	27(3.44)	86(3.57)
攻撃性	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
激越	-	6(0.44)	-	6(0.38)	-	3(0.46)	-	3(0.38)	9(0.37)
怒り	1(0.46)	2(0.15)	-	3(0.19)	-	-	-	-	3(0.12)
不安	1(0.46)	1(0.07)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
無感情	4(1.84)	-	-	4(0.25)	2(1.50)	-	-	2(0.26)	6(0.25)
泣き	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
活動性低下	-	2(0.15)	-	2(0.13)	1(0.75)	4(0.61)	-	5(0.64)	7(0.29)
離人症	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
うつ病	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
情動障害	-	1(0.07)	-	1(0.06)	1(0.75)	1(0.15)	-	2(0.26)	3(0.12)
多幸気分	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
幻覚	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
軽躁	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
不眠症	-	5(0.36)	-	5(0.31)	1(0.75)	1(0.15)	-	2(0.26)	7(0.29)
気力低下	-	2(0.15)	-	2(0.13)	1(0.75)	-	-	1(0.13)	3(0.12)
言葉もれ	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
気分動揺	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	1(0.15)	-	1(0.13)	3(0.12)
気分変化	3(1.38)	6(0.44)	-	9(0.56)	3(2.26)	2(0.31)	-	5(0.64)	14(0.58)
妄想性人格障害	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
落ち着きのなさ	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
感情不安定	3(1.38)	4(0.29)	-	7(0.44)	-	-	-	-	7(0.29)
精神障害	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
異常行動	-	4(0.29)	-	4(0.25)	1(0.75)	3(0.46)	-	4(0.51)	8(0.33)
精神病性障害	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)

(次ページに続く)

マイスタンの承認時までの臨床試験、使用成績調査、特別調査の副作用 (2)

副作用等の種類	成人				小児				合計
	承認迄の状況	使用成績調査	特別調査	合計	承認迄の状況	使用成績調査	特別調査	合計	
	副作用等の種類別発現件数 (発現率：%)								
神経系障害	129(59.45)	175(12.69)	2(10.53)	306(19.17)	68(51.13)	62(9.52)	1(9.09)	131(16.71)	437(18.13)
健忘	1(0.46)	1(0.07)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
自律神経失調	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
複雑部分発作	-	-	-	-	-	2(0.31)	-	2(0.26)	2(0.08)
痙攣	-	4(0.29)	-	4(0.25)	-	5(0.77)	-	5(0.64)	9(0.37)
協調運動異常	4(1.84)	4(0.29)	-	8(0.50)	-	1(0.15)	-	1(0.13)	9(0.37)
認知症	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
意識レベルの低下	-	3(0.22)	-	3(0.19)	-	-	-	-	3(0.12)
注意力障害	1(0.46)	2(0.15)	-	3(0.19)	1(0.75)	-	-	1(0.13)	4(0.17)
浮動性めまい	-	6(0.44)	-	6(0.38)	-	-	-	-	6(0.25)
体位性めまい	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
構語障害	-	4(0.29)	-	4(0.25)	-	-	-	-	4(0.17)
味覚異常	-	3(0.22)	-	3(0.19)	-	-	-	-	3(0.12)
ジスキネジー	-	3(0.22)	-	3(0.19)	-	-	-	-	3(0.12)
構音障害	6(2.76)	1(0.07)	-	7(0.44)	-	-	-	-	7(0.29)
頭痛	1(0.46)	2(0.15)	-	3(0.19)	-	-	-	-	3(0.12)
知覚過敏	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
運動過多	1(0.46)	4(0.29)	-	5(0.31)	-	4(0.61)	-	4(0.51)	9(0.37)
感覚鈍麻	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
筋緊張低下	1(0.46)	1(0.07)	-	2(0.13)	1(0.75)	-	-	1(0.13)	3(0.12)
嗜眠	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
精神的機能障害	1(0.46)	4(0.29)	-	5(0.31)	-	-	-	-	5(0.21)
眼振	2(0.92)	-	-	2(0.13)	1(0.75)	-	-	1(0.13)	3(0.12)
鎮静	3(1.38)	5(0.36)	-	8(0.50)	-	2(0.31)	-	2(0.26)	10(0.41)
傾眠	88(40.55)	117(8.48)	2(10.52)	207(13.03)	47(35.34)	46(7.07)	1(9.09)	94(12.00)	301(12.49)
会話障害	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
てんかん重積状態	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
振戦	-	4(0.29)	-	4(0.25)	-	-	-	-	4(0.17)
ふらつき・めまい ^(注)	20(9.22)	-	-	20(1.25)	18(13.53)	-	-	18(2.30)	38(1.58)
眼障害	9(4.15)	2(0.15)	1(5.26)	12(0.75)	2(1.50)	-	-	2(0.26)	14(0.58)
複視	7(3.23)	2(0.15)	1(5.26)	10(0.63)	1(0.75)	-	-	1(0.13)	11(0.46)
眼痛	-	-	-	-	1(0.75)	-	-	1(0.13)	1(0.04)
眼瞼下垂	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
霧視	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
心臓障害	-	3(0.22)	-	3(0.19)	-	-	-	-	3(0.12)
チアノーゼ	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
動悸	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	10(0.73)	-	10(0.63)	3(2.26)	5(0.77)	-	8(1.02)	18(0.75)
無呼吸	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
喘息	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
咳嗽	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
呼吸困難	-	3(0.22)	-	3(0.19)	-	-	-	-	3(0.12)
湿性咳嗽	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
呼吸抑制	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
呼吸不全	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
変色痰	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
上気道性喘鳴	-	-	-	-	1(0.75)	-	-	1(0.13)	1(0.04)
上気道の炎症	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
気管支分泌増加	-	1(0.07)	-	1(0.06)	2(1.50)	1(0.15)	-	3(0.38)	4(0.17)

(次ページに続く)

注) : 治験時には「ふらつき・めまい」として集計されたため、治験時の用語をそのまま使用した。

マイスタンの承認時までの臨床試験、使用成績調査、特別調査の副作用 (3)

副作用等の種類	成人			小児			合計		
	承認迄の状況	使用成績調査	特別調査	承認迄の状況	使用成績調査	特別調査			
	副作用等の種類別発現件数 (発現率：%)								
胃腸障害	7(3.23)	15(1.09)	-	22(1.38)	13(9.77)	14(2.15)	-	27(3.44)	49(2.03)
腹部不快感	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
腹部膨満	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
腹痛	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
上腹部痛	-	-	-	-	1(0.75)	-	-	1(0.13)	1(0.04)
便秘	2(0.92)	2(0.15)	-	4(0.25)	-	1(0.15)	-	1(0.13)	5(0.21)
下痢	-	-	-	-	1(0.75)	-	-	1(0.13)	1(0.04)
消化不良	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
嚥下障害	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
胃炎	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	1(0.15)	-	1(0.13)	2(0.08)
胃腸障害	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
悪心	1(0.46)	1(0.07)	-	2(0.13)	-	1(0.15)	-	1(0.13)	3(0.12)
口腔内分泌物	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
流涎過多	1(0.46)	6(0.44)	-	7(0.44)	8(6.02)	8(1.23)	-	16(2.04)	23(0.95)
胃不快感	2(0.92)	-	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
嘔吐	-	-	-	-	3(2.26)	-	-	3(0.38)	3(0.12)
亜イレウス	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
胃粘膜病変	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
肝胆道系障害	-	14(1.02)	-	14(0.88)	-	3(0.46)	-	3(0.38)	17(0.71)
肝機能異常	-	12(0.87)	-	12(0.75)	-	3(0.46)	-	3(0.38)	15(0.62)
肝障害	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
皮膚及び皮下組織障害	5(2.30)	6(0.44)	-	11(0.69)	-	4(0.61)	-	4(0.51)	15(0.62)
脱毛症	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
薬疹	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
湿疹	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
痒痒症	2(0.92)	-	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
発疹	2(0.92)	5(0.36)	-	7(0.44)	-	3(0.46)	-	3(0.38)	10(0.41)
筋骨格系及び結合組織障害	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	1(0.15)	-	1(0.13)	2(0.08)
運動性低下	-	-	-	-	-	1(0.15)	-	1(0.13)	1(0.04)
筋骨格硬直	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
腎及び尿路障害	-	5(0.36)	-	5(0.31)	1(0.75)	-	-	1(0.13)	6(0.25)
遺尿	-	-	-	-	1(0.75)	-	-	1(0.13)	1(0.04)
尿失禁	-	3(0.22)	-	3(0.19)	-	-	-	-	3(0.12)
腎機能障害	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
妊娠、産褥及び周産期の状態	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
切迫流産	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
生殖系及び乳房障害	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
勃起不全	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
全身障害及び投与局所様態	14(6.45)	73(5.29)	1(5.26)	88(5.51)	1(0.75)	14(2.15)	1(9.09)	16(2.04)	104(4.32)
無力症	1(0.46)	7(0.51)	-	8(0.50)	1(0.75)	1(0.15)	-	2(0.26)	10(0.41)
胸痛	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
歩行困難	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
薬物相互作用	-	4(0.29)	-	4(0.25)	-	-	-	-	4(0.17)
疲労	1(0.46)	1(0.07)	-	2(0.13)	-	1(0.15)	-	1(0.13)	3(0.12)
異常感	1(0.46)	2(0.15)	-	3(0.19)	-	-	-	-	3(0.12)
酩酊感	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
歩行障害	-	43(3.12)	1(5.26)	44(2.76)	-	11(1.69)	1(9.09)	12(1.53)	56(2.32)
易刺激性	3(1.38)	4(0.29)	-	7(0.44)	-	-	-	-	7(0.29)
倦怠感	6(2.76)	5(0.36)	-	11(0.69)	-	1(0.15)	-	1(0.13)	12(0.50)
多臓器不全	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
末梢性浮腫	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
発熱	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
不活発	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)

(次ページに続く)

マイスタンの承認時までの臨床試験、使用成績調査、特別調査の副作用 (4)

副作用等の種類	成人				小児				合計
	承認迄の状況	使用成績調査	特別調査	合計	承認迄の状況	使用成績調査	特別調査	合計	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数 (発現率：%)								
臨床検査	58(26.73)	54(3.92)	3(15.79)	115(7.21)	33(24.81)	24(3.69)	-	57(7.27)	172(7.14)
ALT(GPT)増加	6(2.76)	9(0.65)	-	15(0.94)	3(2.26)	5(0.77)	-	8(1.02)	23(0.95)
AST(GOT)増加	7(3.23)	6(0.44)	-	13(0.81)	3(2.26)	4(0.61)	-	7(0.89)	20(0.83)
血中ビリルビン増加	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
CK (PCK) 増加	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
血中クレアチニン減少	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
血中クレアチニン増加	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
LDH増加	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
BUN増加	-	-	-	-	1(0.75)	1(0.15)	-	2(0.26)	2(0.08)
γ-GTP増加	9(4.15)	14(1.02)	1(5.26)	24(1.50)	6(4.51)	9(1.38)	-	15(1.91)	39(1.62)
血小板数減少	3(1.38)	6(0.44)	-	9(0.56)	-	1(0.15)	-	1(0.13)	10(0.41)
赤血球数減少	1(0.46)	1(0.07)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
赤血球数増加	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
体重減少	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
体重増加	-	2(0.15)	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
白血球数減少	6(2.76)	4(0.29)	-	10(0.63)	-	1(0.15)	-	1(0.13)	11(0.46)
白血球数増加	2(0.92)	1(0.07)	-	3(0.19)	-	1(0.15)	-	1(0.13)	4(0.17)
血小板数増加	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	1(0.15)	-	1(0.13)	2(0.08)
ALP増加	4(1.84)	2(0.15)	1(5.26)	7(0.44)	7(5.26)	1(0.15)	-	8(1.02)	15(0.62)
好酸球数増加	2(0.92)	-	1(5.26)	3(0.19)	1(0.75)	-	-	1(0.13)	4(0.17)
ヘモグロビン減少	-	-	-	-	1(0.75)	-	-	1(0.13)	1(0.04)
ヘマトクリット減少	-	-	-	-	1(0.75)	-	-	1(0.13)	1(0.04)
好中球数増加	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
リンパ球数減少	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
単球数増加	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
総蛋白減少	-	-	-	-	2(1.50)	-	-	2(0.26)	2(0.08)
血中カリウム増加	2(0.92)	-	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
血中クロール増加	2(0.92)	-	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
血中クロール減少	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
血中カルシウム増加	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
血中カルシウム減少	2(0.92)	-	-	2(0.13)	1(0.75)	-	-	1(0.13)	3(0.12)
血中リン増加	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
血中リン減少	2(0.92)	-	-	2(0.13)	-	-	-	-	2(0.08)
血中コレステロール減少	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
血中トリグリセリド増加	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
血中ナトリウム減少	1(0.46)	-	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
血中コリンエステラーゼ増加	-	-	-	-	1(0.75)	-	-	1(0.13)	1(0.04)
血中ブドウ糖増加	-	-	-	-	1(0.75)	-	-	1(0.13)	1(0.04)
尿沈渣異常	1(0.46)	-	-	1(0.06)	1(0.75)	-	-	1(0.13)	2(0.08)
尿中蛋白陽性	-	-	-	-	3(2.26)	-	-	3(0.38)	3(0.12)
尿中血陽性	-	-	-	-	1(0.75)	-	-	1(0.13)	1(0.04)
傷害、中毒および処置合併症	-	9(0.65)	-	9(0.56)	-	-	-	-	9(0.37)
転倒	-	7(0.51)	-	7(0.44)	-	-	-	-	7(0.29)
骨折	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
顎の骨折	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
社会環境	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)
日常生活動作障害者	-	1(0.07)	-	1(0.06)	-	-	-	-	1(0.04)

太字は器官別大分類による件数

副作用の用語は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver11.1)」で記載し、副作用名は基本語 (PT)、器官別大分類名はプライマリーSOC を用いた。

◆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

使用成績調査における患者背景別副作用発現状況（1）

要因		成人				小児					
		症例数	副作用発現			検定	症例数	副作用発現			検定
			症例数	件数	症例率(%)			症例数	件数	症例率(%)	
安全性評価対象		1,379	267	428	19.4		651	104	160	16.0	
性	男	713	126	206	17.7	p=0.1022	355	60	79	16.9	p=0.5199
	女	666	141	222	21.2	N.S.	296	44	81	14.9	N.S.
年齢	0～6歳						288	36	59	12.5	p=0.0588
	7～9歳						147	31	42	21.1	N.S.
	10～14歳						216	37	59	17.1	
	15～19歳	185	43	75	23.2	p=0.8093					
	20～29歳	382	65	112	17.0	N.S.					
	30～39歳	300	59	83	19.7						
	40～49歳	190	35	50	18.4						
	50～59歳	152	30	46	19.7						
	60～69歳	92	20	42	21.7						
	70～79歳	60	11	15	18.3						
	80歳～(最大95歳)	18	4	5	22.2						
受診区分	入院	171	47	92	27.5	p=0.0092	50	11	17	22.0	p=0.4272
	外来	1,108	206	305	18.6	*	514	78	115	15.2	N.S.
	入院・外来	99	14	31	14.1		87	15	28	17.2	
	未記載	1	0	0	0.0						
合併症	なし	670	105	155	15.7	p=0.0008	263	32	44	12.2	p=0.0296
	あり	708	162	273	22.9	*	388	72	116	18.6	*
	未記載	1	0	0	0.0						
合併症 (精神障害)	なし	1,000	173	276	17.3	p=0.0022	382	53	88	13.9	p=0.0835
	あり	378	94	152	24.9	*	269	51	72	19.0	N.S.
	未記載	1	0	0	0.0						
てんかん 診断	局在関連性てんかん	784	150	235	19.1	p=0.9694	354	58	87	16.4	p=0.4515
	全般てんかん	495	96	158	19.4	N.S.	210	28	46	13.3	N.S.
	未決定てんかん	94	20	34	21.3		83	17	26	20.5	
	特殊症候群	5	1	1	20.0		4	1	1	25.0	
	その他（非てんかん）	1	0	0	0.0						
発症年齢	(0ヵ月)～1歳	185	47	91	25.4	p=0.2757	306	48	66	15.7	p=0.2069
	2～6歳	184	38	56	20.7	N.S.	154	28	46	18.2	N.S.
	7～9歳	75	18	29	24.0		39	4	5	10.3	
	10～14歳	156	28	50	17.9		27	1	1	3.7	
	15～19歳	121	23	34	19.0						
	20～29歳	104	21	32	20.2						
	30～39歳	49	4	5	8.2						
	40～49歳	25	4	6	16.0						
	50～59歳	29	7	9	24.1						
	60～69歳	19	7	12	36.8						
	70歳～(最大88歳)	24	5	6	20.8						
	不明	408	65	98	15.9		125	23	42	18.4	

(次ページに続く)

使用成績調査における患者背景別副作用発現状況 (2)

要因	成人					小児					
	症例数	副作用発現			検定	症例数	副作用発現			検定	
		症例数	件数	症例率(%)			症例数	件数	症例率(%)		
安全性評価対象	1,379	267	428	19.4	/	651	104	160	16.0	/	
罹病期間	(0ヵ月)～1年未満	104	22	38	21.2	p=0.9626	117	10	18	8.5	p=0.0283
	1～3年未満	85	18	24	21.2	N.S.	151	19	26	12.6	*
	3～5年未満	57	12	14	21.1		107	15	23	14.0	
	5～10年未満	132	22	29	16.7		170	34	53	20.0	
	10～15年未満	156	30	56	19.2		87	19	24	21.8	
	15～20年未満	180	36	66	20.0						
	20～30年未満	273	56	83	20.5						
	30年～(最長85年)	246	55	88	22.4						
	不明	146	16	30	11.0	/	19	7	16	36.8	/
投与前 肝機能障害	なし	1,028	181	290	17.6	p=0.0002	544	84	133	15.4	p=0.0899
	あり	225	65	109	28.9	*	72	17	24	23.6	N.S.
	不明	125	21	29	16.8	/	31	3	3	9.7	/
	未記載	1	0	0	0.0	/	4	0	0	0.0	/
投与前 腎機能障害	なし	1,164	222	357	19.1	p=0.5288	578	95	147	16.4	p=0.0960
	あり	38	9	18	23.7	N.S.	11	4	5	36.4	N.S.
	不明	174	35	52	20.1	/	57	5	8	8.8	/
	未記載	3	1	1	33.3	/	5	0	0	0.0	/
併用薬 抗てんかん薬 以外	なし	722	140	206	19.4	p=1.0000	453	65	84	14.3	p=0.0813
	あり	657	127	222	19.3	N.S.	196	39	76	19.9	N.S.
	未記載					/	2	0	0	0.0	/
併用薬数 抗てんかん薬 (投与開始時)	1剤	400	71	101	17.8	p=0.0047	225	27	38	12.0	p=0.1797
	2剤	446	67	111	15.0	*	248	40	66	16.1	N.S.
	3剤	335	84	137	25.1		127	29	41	22.8	
	4剤	120	32	57	26.7		27	4	9	14.8	
	5剤	26	7	14	26.9		6	2	3	33.3	
	6剤	2	0	0	0.0		1	0	0	0.0	
	7剤	1	0	0	0.0						
	なし	49	6	8	12.2		17	2	3	11.8	
1日投与量 (投与開始時)	(0.01mg/kg)～0.1mg/kg未満						63	10	21	15.9	p=0.0722
	0.1～0.2 mg/kg未満						279	53	70	19.0	N.S.
	0.2～0.4 mg/kg未満						268	34	62	12.7	
	0.4～0.6 mg/kg未満						17	3	3	17.6	
	0.6～0.8 mg/kg未満						4	0	0	0.0	
	0.8mg/kg～(最大0.96mg/kg)						1	1	1	100.0	
	(0.2)～5 mg未満	60	11	25	18.3	p=0.9569					
	5～10 mg未満	467	92	143	19.7	N.S.					
	10～15 mg未満	715	134	210	18.7						
	15～20 mg未満	24	6	12	25.0						
	20～25 mg未満	97	21	35	21.6						
	25～30 mg未満										
	30mg～(最大40 mg)	15	3	3	20.0						
不明	1	0	0	0.0	/	19	3	3	15.8	/	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

嗜眠、錯乱、失調、呼吸抑制、血圧低下、昏睡等があらわれることがある。

13.2 処置

13.2.1 強制利尿又は血液透析は無効である。

13.2.2 本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意を必ず読むこと。

13.2.3 他のベンゾジアゼピン系薬剤(クロナゼパム)を長期間投与されているてんかん患者に、フルマゼニルを投与してけいれん発作を誘発したとの報告がある。

(解説)

13.1 CCDS の記載内容に基づいて、本剤の過量投与によりあらわれることがある症状及び処置法を記載した。

13.2.2 類薬(ジアゼパム、ニトラゼパム)の「過量投与」を参考に、過量投与時のフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)の投与に関する注意を記載した。「重要な基本的注意」に記載しているとおり、連用中の急激な投与量減少や投与中止はてんかん重積状態をおこす可能性があり、受容体拮抗剤の投与はこれと同様の効果を示すおそれがある。

13.2.3 類薬(ニトラゼパム)の「その他の注意(抗てんかん剤として用いる場合)」を参考に、記載した。フルマゼニルはベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与時における鎮静や呼吸抑制の解除のために用いられるが、他のベンゾジアゼピン系薬剤(クロナゼパム)を長期間投与されているてんかん患者に、フルマゼニルを投与してけいれん発作を誘発したとの報告があり、長期間ベンゾジアゼピン系薬剤を投与されているてんかん患者に対しては投与禁忌となっている。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 他のベンゾジアゼピン系薬剤(クロナゼパム)で混合発作のある患者に投与すると、強直間代発作の誘発や回数を増加することが、また、レンノックス症候群の患者に投与すると induced microseizures(睡眠中の多呼吸発作等)を誘発することが報告されている。

15.1.3 他のベンゾジアゼピン系薬剤(クロナゼパム)で、刺激興奮、錯乱等があらわれることが報告されている。

15.1.4 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く(抗てんかん薬服用群: 0.43%、プラセボ群: 0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 1.9 人多いと計算された(95%信頼区間: 0.6~3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

(解説)

15.1.1 原因不明の突然死

本剤との関連は不明と判断されているが、突然死の症例が報告されたために記載した。
てんかん患者での突然死の危険性は、一般人に比べて、24 倍程度高いという疫学的調査報告⁴⁶⁾がある。また、てんかん患者における死亡の中で、原因不明の突然死は 20～35%を占めると報告されている^{47,48)}。

原因不明の突然死が発生する背景として、抗てんかん薬の多剤併用、発作コントロールの不良等の重症型、発作タイプの関連(強直間代発作では危険)等が危険因子としてあげられている⁴⁶⁻⁵⁰⁾。

15.1.2、15.1.3 発作誘発、刺激興奮等

クロナゼパムの「使用上の注意」に合せて記載した。本剤では、承認時までにはこのような報告はされていない。

15.1.4 抗てんかん薬による自殺関連行動リスクの上昇

米国食品医薬品局 (FDA) のメタアナリシスの結果、抗てんかん薬により自殺関連行動リスクが上昇することが示されたことから記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットに本剤を 24 カ月間投与したがん原性試験において、雄 100mg/kg/日投与で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生増加が認められたとの報告がある。

(解説)

15.2 甲状腺濾胞細胞腺腫の発生増加

「IX-2-(7) その他の特殊毒性」の項参照

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

【自律神経系に対する作用】

クロバザムは 10mg/kg の十二指腸内投与により、麻酔イヌの両側頸動脈閉塞誘発昇圧反応を抑制し、ヒスタミン誘発降圧反応を増強した。25mg/kg の十二指腸内投与によりネコの瞬膜収縮に、100mg/kg の経口投与によりマウスの瞳孔径に対してそれぞれ影響を及ぼさなかった。また、ウサギ摘出大動脈標本において、 $1 \times 10^{-4} \text{M}$ の高濃度でヒスタミン、カリウム及びセロトニン誘発の収縮反応を抑制した。モルモット及びラットの摘出回腸標本においても、同濃度で各収縮物質による収縮反応に対する抑制作用を示した^{31,51)}。

【呼吸・循環器系に対する作用】

クロバザムは 10mg/kg 以上の十二指腸内投与により、麻酔イヌで呼吸の頻度減少と呼吸深度の増大及び平均血圧の緩徐な下降及び大腿動脈血流量の用量依存的な増加傾向を示したが、30mg/kg で心拍数、椎骨動脈血流量及び心電図に対して著明な影響を与えなかった。また、ウサギ摘出心房標本においては、 $1 \times 10^{-4} \text{M}$ の高濃度でも影響を及ぼさなかった³¹⁾。

【消化器系及び平滑筋に対する作用】

クロバザムは 30mg/kg 以上の経口投与によりラットの拘束水浸ストレス誘発胃潰瘍を抑制した。その他の消化器系に対する作用は認められなかった。また 100mg/kg の十二指腸内投与により、生体位子宮の自動運動を消失させたが、ラット摘出子宮においては $1 \times 10^{-5} \text{M}$ の濃度で影響を与えなかった^{31,51)}。

【腎機能に対する作用】

クロバザムは 100mg/kg の経口投与により、尿中 Na^+/K^+ 比を低下させた³¹⁾。

(3) その他の薬理試験

1) 体性神経系に対する作用

クロバザムは 10mg/kg 以上の経口投与により、マウスで筋弛緩作用を示したが、その作用は対照薬（ジアゼパム、ニトラゼパム、クロナゼパム）の 1/5～1/12 であった。30mg/kg の十二指腸内投与により、ラットの脛骨神経電気刺激誘発腓腹筋収縮に影響を与えなかった。また、1% の点眼により、モルモットで軽度な局所麻酔作用を示した^{15,31)}。

2) 代謝物 N-脱メチルクロバザムの一般薬理作用

代謝物 N-脱メチルクロバザムはクロバザムと同様の睡眠時間延長作用を示したが、その活性はクロバザムの 1/6 であった。その他の中枢神経系に対する作用もクロバザムより弱かった。呼吸及び循環器系に対する作用はクロバザムより弱く血圧低下作用も認められなかった。体性神経系、自律神経系及び消化管に対しても、影響しないか、クロバザムより弱い作用しか示さなかった^{15,31)}。

3) 中枢神経系に対する作用

クロバザムは 10mg/kg 以上の経口投与により、マウスで一般症状の変化（鎮静作用、運動性低下、協調運動能抑制、筋緊張度低下、眼裂の狭小化）を示したが、その発現用量は対照薬（ジアゼパム、ニトラゼパム、クロナゼパム）より高かった¹⁵⁾。

クロバザムは 1mg/kg 以上の経口投与により、マウスのチオペンタール誘発睡眠時間を延長したが、その作用は対照薬（ジアゼパム、ニトラゼパム、クロナゼパム）の 1/4～1/11 であった。30mg/kg 以上の経口投与により、マウスで鎮痛作用を示したが、その作用はジアゼパムの 1/2 であった。50mg/kg 以上の腹腔内投与により、ラットの条件回避反応を抑制し、その作用はジアゼパムと同程度でニトラゼパム及びクロナゼパムの 1/2～1/3 であった。100mg/kg の経口投与により、マウスの自発運動量を低下させ、300mg/kg の高用量で、マウスの正向反射を抑制した。また、2mg/kg の静脈内投与により、ウサギの自発脳波の高振幅徐波化と傾眠パターン、同用量の十二指腸内投与により、ネコの脊髄後根反射の増強を示した^{15, 51, 52)}。

以上のように、クロバザムの一般症状及び中枢神経系に対する作用は、ベンゾジアゼピン系薬剤に共通したものであった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種 (系統)・性		LD ₅₀ (mg/kg)				
		投与経路	経口	静脈内	腹腔内	皮下
マウス ⁵³⁾ (ICR)	♂		680	>0.20	510	2250
	♀		820	>0.20	615	2600
ラット ⁵³⁾ (SD)	♂		12900	>0.10	950	8700
	♀		>12500	>0.10	1070	>8000
イヌ (ビーグル)	♀		>400	—	—	—

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験では、ラットに 100、400、1000mg/kg/日を 4 週間⁵⁴⁾、イヌに 3、10、30mg/kg/日を 13 週間⁵⁵⁾、サルに 5、10、20mg/kg/日を 10 週間経口投与した。ラットにおける毒性量 100mg/kg/日で立毛及び精囊の萎縮が、組織学的には精囊上皮細胞の萎縮及び精囊の分泌物減少が認められた。イヌにおける毒性量 10mg/kg/日で血清中 ALP の上昇が、組織学的には小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。サルにおいては死亡例が認められたため致死量と判断された 20mg/kg/日で、死亡例に運動失調を伴う攻撃性の低下、四肢の振戦、食欲減退及び血清中アルブミンの低下が、生存例には食欲減退及び肝薬物代謝酵素活性の上昇がみられた。

亜急性毒性試験における無毒性量は、ラット 4 週間投与で 100mg/kg/日未満、イヌ 13 週間投与で 3mg/kg/日、サル 10 週間投与で 10mg/kg/日であった。

慢性毒性試験では、ラットに 25、100、400mg/kg/日を 6 ヶ月間⁵⁴⁾、イヌに 5、20、80mg/kg/日を 6 ヶ月間、及び 2.5、5、10、40mg/kg/日を 1 年間、サルに 2.5、7.1、20mg/kg/日を 1 年間経口投与した。ラットにおける毒性量 100mg/kg/日で立毛、肝臓の軽度肥大、肝臓、甲状腺及び副腎の重量増加が、組織学的には小葉中心～周辺性の肝細胞肥大、甲状腺濾胞内のコロイド減少及び濾胞上皮の円柱状化が認められた。また、イヌ 6 ヶ月間投与における毒性量 5mg/kg/日で、痙攣を示唆する口元の泡沫液付着及び呼吸亢進がみられ、1 年間投与では、死亡が認められたため致死量と判断された 5mg/kg/日で、血清中 ALP の上昇と、組織学的検査で肝細胞及びクッパー細胞に色素沈着が認められた。サル 1 年間投与における毒性量 7.1mg/kg/日で心拍数の減少が認められた。

慢性毒性試験における無毒性量は、ラット 6 ヶ月間投与で 25mg/kg/日、イヌ 6 ヶ月間投与で 5mg/kg/日未満、イヌ 1 年間投与で 2.5mg/kg/日、サル 1 年間投与で 2.5mg/kg/日であった。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験、及びマウスを用いた小核試験において、変異原性は認められなかった⁵⁶⁾。

(4) がん原性試験

マウス 80 週間 (4、20、100mg/kg/日)、ラット 104 週間 (4、20、100mg/kg/日) のがん原性試験において、雄ラットの最高用量 (100mg/kg/日) で甲状腺濾胞細胞腺腫発生率の上昇が認められた。

クロバザムには変異原性が認められていないこと、及び肝薬物代謝酵素誘導作用を有することから、肝薬物代謝酵素である UDP-グルクロン酸転移酵素の誘導による甲状腺ホルモンの代謝・排泄亢進により血中甲状腺ホルモン濃度の低下が起こり、視床下部及び下垂体へのフィードバック機構を介して血中甲状腺刺激ホルモン (TSH) 濃度が上昇し、その結果 TSH による甲状腺の慢性的刺激が起こることにより、甲状腺濾胞細胞腺腫が生じたと考えられた。

ラットは正常状態でも甲状腺の機能が亢進した状態にあることから、肝薬物代謝酵素の誘導に伴う血中 TSH 濃度の上昇を介した甲状腺濾胞細胞腫瘍を容易に惹起する動物種と考えられている。クロバザムのヒト臨床試験において、血中甲状腺ホルモンの低下及び TSH の上昇は認められていない。また、甲状腺濾胞細胞腺腫発生に関するクロバザムの安全係数 (ラット無作用量とヒト臨床用量との比率) は、同様の機序でラットに甲状腺濾胞細胞腺腫を誘発する他の市販薬と同範囲であり、これらの市販薬のヒト臨床使用において甲状腺腫瘍はこれまで特に問題となっていない。

以上より、クロバザム投与によりヒトで肝薬物代謝酵素の誘導を介した甲状腺濾胞細胞腺腫が誘発される可能性はほとんどないものと考えられる。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験（25、250、750mg/kg/日）⁵⁷⁾、胎児の器官形成期投与試験（25、250、750mg/kg/日）⁵⁸⁾、周産期及び授乳期投与試験（25、250、750mg/kg/日）⁵⁹⁾において、親動物では250mg/kg/日以上の投与で体重増加抑制、摂餌量の減少あるいは肝臓の重量増加などの毒性所見がみられたが、生殖機能（交尾能力、妊娠率、分娩状態及び哺育能力）に影響はなく、親動物に対する無毒性量はいずれの試験においても25mg/kg/日と判断された。ラット次世代動物に対しては、750mg/kg/日の投与で死産児率の上昇及び生後の体重増加抑制（周産期及び授乳期投与試験）が認められたが、胎児の発生・発育、出生児の行動、感覚・反射機能、学習能力、生殖能力に影響はなく、妊娠前及び妊娠初期投与試験の胎児に対する無毒性量は750mg/kg/日、胎児の器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験の次世代動物に対する無毒性量はそれぞれ750mg/kg/日、250mg/kg/日と判断された。

ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験（10、25、50mg/kg/日）⁶⁰⁾において、母動物では25mg/kg/日以上以上の投与で流涎、流涙、鼻汁の排出、体重減少及び摂餌量の減少などの毒性所見が、50mg/kg/日群ではさらに死亡例が認められ、母動物に対する無毒性量は10mg/kg/日と判断された。胎児では、50mg/kg/日の投与で死亡率の上昇及び尾長の低値がみられたが催奇形性はなく、胎児に対する無毒性量は25mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性試験

アカゲザルを用いた交差身体依存性試験（バルビタール型）、身体依存形成試験及び精神依存性試験の結果から、クロバザムはジアゼパムなどの標準的ベンゾジアゼピン系薬物と同程度の身体依存性及び精神依存性を有するものと考えられた³³⁾。

2) 抗原性試験

モルモット及びウサギを用いた抗原性試験において、抗原性は認められなかった。

3) 幼若ラットにおける毒性試験

幼若ラット（3週齢以下）を用いた単回投与毒性試験におけるLD₅₀値は、若齢ラット（5～6週齢）のLD₅₀値（約12000mg/kg）と比較して、離乳直後の3週齢の動物で約1/7、授乳期の10日齢の動物では約1/30、3日齢の動物では約1/50と、動物が幼若なほど低かった。一方、幼若動物の一般状態及び剖検所見は、若齢動物の結果とほぼ同様であった。

また、離乳直後（3週齢）に投与を開始したラット4週間反復投与毒性試験における無毒性量は100mg/kg/日で、毒性量400mg/kg/日で血小板数の増加、肝臓の重量増加、組織学的には肝細胞の均質化、甲状腺濾胞上皮細胞の円柱状化及び細胞分裂像が認められた。若齢動物（5週齢）での4週間反復投与毒性試験成績と比較して、肝臓及び甲状腺に対する影響がやや強くみられたが、質的には類似していた。

4) 代謝物 N-脱メチルクロバザムの単回投与毒性試験

クロバザムの代謝物 N-脱メチルクロバザムのラット腹腔内投与におけるLD₅₀値は4517mg/kg以上であり、親化合物クロバザムのLD₅₀値に比べて高かった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：マイスタン錠 5mg／錠 10mg／細粒 1% 向精神薬（第三種向精神薬）、習慣性医薬品^{注1)}、
処方箋医薬品^{注2)}

注 1) 注意－習慣性あり

注 2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：クロバザム 向精神薬、習慣性医薬品

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：バルプロ酸、カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミド、クロナゼパムなど

7. 国際誕生年月日

1970年2月6日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
マイスタン錠 5mg	2000年3月10日	21200AMZ00165	2000年5月2日	2000年5月29日
マイスタン錠 10mg	2000年3月10日	21200AMZ00166	2000年5月2日	2000年5月29日

マイスタン細粒 1%

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 マイスタン細粒	2000年3月10日	21200AMZ00167	2000年5月2日	2000年5月29日
販売名変更 マイスタン細粒 1%	2003年2月14日 (代替新規承認)	21500AMZ00044	2003年7月4日	2003年8月

9. 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2009年3月30日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

再審査期間：6年 2003年2月14日～2009年2月13日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、投薬は1回90日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
マイスタン錠5mg	1139006F1028	1139006F1028	112109401	610443011
マイスタン錠10mg	1139006F2024	1139006F2024	112110001	610443012
マイスタン細粒1%	1139006C1030	1139006C1030	112108701	620000139

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1)八木和一ほか: 神経精神薬理. 1995; 17: 161-173
- 2)扇谷 明ほか: 臨床医薬. 1995; 11: 1423-1437
- 3)山磨康子ほか: 臨床医薬. 1997; 13: 2647-2664
- 4)八木和一ほか: 医学のあゆみ. 1995; 174: 229-241
- 5)社内資料: 成人てんかんを対象とした第 III 相比較試験
- 6)山磨康子ほか: てんかん研究. 1997; 15: 110-121
- 7)扇谷 明ほか: 臨床医薬. 1995; 11: 2455-2466
- 8)山磨康子ほか: 臨床医薬. 1997; 13: 2665-2677
- 9)町田幸一ほか: 基礎と臨床. 1994; 28: 2593-2612
- 10)社内資料: 抗けいれん作用におけるベンゾジアゼピン受容体の役割 (2000年3月10日承認、申請資料概要ホー1)
- 11)社内資料: 中枢ベンゾジアゼピン受容体に対する結合親和性 (2000年3月10日承認、申請資料概要ホー1)
- 12)町田幸一ほか: 基礎と臨床. 1994; 28: 2613-2640
- 13)Chapman, A. G., et al. : *Epilepsia*. 1978; 19: 293-299 (PMID: 98317)
- 14)笹 征史ほか: 薬理と治療. 2000; 28: 259-265
- 15)町田幸一ほか: 基礎と臨床. 1994; 28: 2641-2654
- 16)社内資料: 健康成人における薬物動態の検討(2000年3月10日承認、申請資料概要へー3)
- 17)Rupp, W., et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1979; 7: 51S-57S (PMID: 35205)
- 18)Pullar, T. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1987; 23: 317-321 (PMID: 3567046)
- 19)Monjanel-Mouterde, S., et al. : *Pharmacol. Toxicol.* 1994; 74: 345-350 (PMID: 7937568)
- 20)横山信治ほか: 医薬品研究. 1997; 28: 399-420
- 21)西本敬史ほか: 医薬品研究. 1997; 28: 458-467
- 22)西本敬史ほか: 医薬品研究. 1997; 28: 421-431
- 23)横山信治ほか: 医薬品研究. 1998; 29: 1-17
- 24)横山信治ほか: 医薬品研究. 1997; 28: 450-457
- 25)社内資料: 乳汁中への移行性
- 26)社内資料: 代謝に関するヒト P-450 分子種の同定(2000年3月10日承認、申請資料概要へー2)
- 27)Giraud, C., et al. : *Drug Metab. Dispos.* 2004; 32: 1279-1286 (PMID: 15483195)
- 28)Kosaki, K., et al. : *Brain Dev.* 2004; 26: 530-534 (PMID: 15533655)
- 29)Roberts G.W., et al. : *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: 966-967 (PMID: 7949528)
- 30)Greenblatt, D. J., et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1981; 12: 631-636 (PMID: 6120710)
- 31)北条雅一ほか: 基礎と臨床. 1996; 30: 2539-2557
- 32)本郷和久ほか: 第 36 回日本てんかん学会. 2002; 136
- 33)Saxén, I. : *Int. J. Epidemiol.* 1975; 4: 37-44 (PMID: 1116890)
- 34)Safra, M. J., et al. : *Lancet.* 1975; 2: 478-480 (PMID: 51287)
- 35)Mazzi, E. : *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977; 129: 586-587 (PMID: 910847)
- 36)Athinarayanan, P., et al. : *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 124: 212-213 (PMID: 1247060)
- 37)Walzer, M., et al. : *Pharmacotherapy.* 2012; 32: 340-353 (PMID: 22422635)
- 38)Taeuber, K., et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1979; 7: 91S-97S (PMID: 35214)
- 39)Sennoune, S., et al. : *Ther. Drug Monit.* 1992; 14: 269-274 (PMID: 1519299)
- 40)Zifkin, B., et al. : *Neurology.* 1991; 41: 313-314 (PMID: 1992382)
- 41)Goggin, T., et al. : INTERNATIONAL CONGRESS AND SYMPOSIUM SERIES / ROYAL SOCIETY OF MEDICINE. 1985; 74: 149-153
- 42)Chiron, C., et al. : *Lancet.* 2000; 356: 1638-1642 (PMID: 11089822)
- 43)Grigoleit, H. G., et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 25: 139-142 (PMID: 6617718)
- 44)Koeppen, D., et al. : *Epilepsia.* 1987; 28: 495-506 (PMID: 3115770)
- 45)柳田知司ほか: 実中研・前臨床研究報. 1981; 7: 115-122
- 46)Ficker, D. M. : *Epilepsia.* 2000; 41(Supple 2): S7-S12 (PMID: 10885735)
- 47)Yagi, K., et al. : *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica.* 1985; 39(3): 391-392
- 48)Annegers, J. F., et al. : *Seizure.* 1999; 8: 347-352 (PMID: 10512776)
- 49)Racoosin, J. A., et al. : *Neurology.* 2001; 56: 514-519 (PMID: 11222797)
- 50)Langan, Y. : *Seizure.* 2000; 9: 179-183 (PMID: 10775513)

- 51)桜井真夫ほか: 応用薬理. 1983; 25: 19-33
- 52)五味田 裕ほか: 日本薬理学雑誌. 1983; 82: 267-292
- 53)森岡 浩ほか: 応用薬理. 1983; 25: 663-671
- 54)稲津水穂ほか: 応用薬理. 1983; 25: 673-696
- 55)小田重人ほか: 基礎と臨床. 1994; 28: 2829-2850
- 56)山影康次ほか: 医薬品研究. 1994; 25: 874-885
- 57)淵上勝野ほか: 応用薬理. 1983; 25: 907-916
- 58)淵上勝野ほか: 応用薬理. 1983; 25: 1039-1053
- 59)淵上勝野ほか: 応用薬理. 1983; 25: 917-929
- 60)淵上勝野ほか: 応用薬理. 1983; 25: 1055-1064

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な外国での効能又は効果、用法及び用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。

	米国添付文書 (2018年6月)	英国 SPC (2020年3月)
会社名	Lundbeck	SANOFI
販売名	ONFI	Frisium
承認年月	2011年10月	2002年1月
剤形・規格	錠剤：1錠中クロバザム 10mg 又は 20mg 含有 内服液：1mL 中クロバザム 2.5 mg 含有	錠剤：1錠中クロバザム 10mg 含有
効能又は効果	<p>1. INDICATIONS AND USAGE ONFI® (clobazam) is indicated for the adjunctive treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) in patients 2 years of age or older.</p>	<p>4.1 Therapeutic indications Frisium is a 1,5-benzodiazepine indicated for the short-term relief (2-4 weeks) only of anxiety that is severe, disabling or subjecting the individual to unacceptable distress, occurring alone or in association with insomnia or short term psychosomatic, organic or psychotic illness. The use of Frisium to treat short-term “mild” anxiety is inappropriate and unsuitable. Frisium may be used as adjunctive therapy in epilepsy. (抜粋)</p>
用法及び用量 (抜粋)	<p>2. DOSAGE AND ADMINISTRATION A daily dose of ONFI greater than 5 mg should be administered in divided doses twice daily; a 5 mg daily dose can be administered as a single dose. Dose patients according to body weight. Individualize dosing within each body weight group, based on clinical efficacy and tolerability. Do not proceed with dose escalation more rapidly than weekly, because serum concentrations of clobazam and its active metabolite require 5 and 9 days, respectively, to reach steady-state.</p>	<p>4.2 Posology and method of administration <u>Treatment of anxiety</u> The usual anxiolytic dose for adults is 20-30 mg daily in divided doses or as a single dose given at night. Doses up to 60mg daily have been used in the treatment of adult in-patients with severe anxiety. <u>Treatment of epilepsy in association with one or more other anticonvulsants</u> <i>Adults:</i> In epilepsy a starting dose of 20-30 mg/day is recommended, increasing as necessary up to a maximum of 60 mg daily. <i>Paediatric patients aged 6 years and above:</i> When prescribed for children treatment requires low initial doses and gradual dose increments under careful observation. It is recommended that normally treatment should be started at 5mg daily. A maintenance dose of 0.3 - 1mg/kg body weight daily is usually sufficient. As there is no age appropriate formulation to enable safe and accurate dosing, no dosage recommendations can be made in children under 6 years of age.</p>

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかんの下記発作型における抗てんかん薬との併用部分発作

単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作

全般発作

強直間代発作、強直発作、非定型欠神発作、ミオクロニー発作、脱力発作

6. 用法及び用量

通常、成人にはクロバザムとして1日10mgの経口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は1日10～30mgを1～3回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減する(最高1日量は40mgまでとする)。

小児に対しては、通常クロバザムとして1日0.2mg/kgの経口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は1日0.2～0.8mg/kgを1～3回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減する(最高1日量は1.0mg/kgまでとする)。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類	C (2020年1月)	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.

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(1) 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、口唇裂、口蓋裂等の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が報告されている。

(2) ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

9.5.2 本剤を妊娠動物へ投与した試験において、胎児死亡及び死産が認められている。

9.6 授乳婦

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、肝障害等を起こすことが報告されている。また、他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、クロナゼパム)で新生児に無呼吸、嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、新生児の黄疸を増強する可能性がある。

(2)小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2018年6月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in patients less than 2 years of age have not been established.
英国 SPC (2020年3月)	4.3 Contraindications Benzodiazepines must not be given to children without careful assessment of the need for their use. Frisium must not be used in children between the ages of 6 months and 3 years, other than in exceptional cases for anticonvulsant treatment where there is a compelling indication.

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

9.7 小児等

9.7.1 新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 喘鳴、喀痰増加、気道分泌過多、唾液分泌過多、嚥下障害があらわれ、肺炎、気管支炎に至ることがある。[11.2 参照]

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

2. その他の関連資料

該当資料なし

マイスタン細粒 1%配合変化表

- 『マイスタン細粒の配合変化試験成績』（2000.5.12 報告）
『マイスタン細粒の配合変化試験成績-第2報-』（2000.5.16 報告）
『マイスタン細粒の配合変化試験成績-第3報-』（2000.7.14 報告）
『マイスタン細粒の配合変化試験成績-第4報-』（2000.7.28 報告）

※薬剤名は試験実施当時の名称とした。「マイスタン細粒」は「マイスタン細粒 1%」の旧名称である。

試験条件

保存条件

- (1)中間条件〔25℃/75%RH（遮光）、90日間〕
- (2)最悪条件〔40℃/75%RH（遮光）、14日間〕
- (3)室内散光下（90日間）

配合方法

試験結果に示す配合比（マイスタン細粒：配合薬剤）に従い、マイスタン細粒 1.0g 及びそれに対応する配合薬剤を量り、ラミネート加工グラシン紙に入れ、混合後、ヒートシール分包品とした。なお、セレンカ R 顆粒及びビオフェルミンについては配合薬剤の配合比が高く、全量が多くなるため、マイスタン細粒を 0.5g とした。

配合薬剤の単味についても、上記と同量を分包して試験の対照とした。

測定項目

- (1)中間条件…測定項目は外観、吸湿増量及びクロバザム含量

①外観

色、湿潤状態及び流動性（肉眼観察）について観察し、日本薬剤師会調剤技術委員会配合変化試験法¹⁾に準じて次のように判定した。

- (-)：変化の全く認められないもの
 - (±)：変化の有無の疑わしいもの
 - (+)
 - (++)
- ：明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のもの
：実際の調剤投与に差し支える程度の変化の認められるもの

②吸湿増量

分包品の保存前後の重量の差より吸湿増量 (%) を算出した。なお、グラシン紙自体の吸湿を考慮して、同時に保存した空包の吸湿増量値により補正を行った。

③クロバザム含量

分包品のクロバザム含量を HPLC 法により定量し、開始時のクロバザム含量 (99.1%) を 100 としたときの残存率 (%) を算出した。なお、配合直後、1 日及び 3 日後は測定を省略した。

- (2)最悪条件…測定項目は外観、吸湿増量及びクロバザム含量

なお、クロバザム含量については、中間条件 14 日間保存で外観に変化がなく、最悪条件で外観に変化が認められた品目のみ測定した。

- (3)室内散光下…測定項目は外観のみ

1)久保文苗ほか：薬剤学. 1959; 19 : 276

1. 保存期間 (25°C/75%RH、遮光、グラシン分包)

配合薬剤	配合比	種類	試験項目	保存期間(25°C/75%RH、遮光、グラシン分包)									備考	
				開始時	配合直後	1日	3日	7日	14日	30日	60日	90日		
マイスタン細粒 (121)		単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	-	-	0.9	1.1	1.2	1.2	1.3	1.3	1.3		
			含量(残存率, %)	100	-	-	-	101.5	99.8	98.3	100.4	100.2		
クランボール (7721)	2 : 1	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	-0.3	0.1	-0.1	0.1	-0.2	0.0	0.1		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.6	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9	0.9		
			含量(残存率, %)	100	-	-	-	102.2	99.4	100.1	102.0	100.7		
アクセノン (7841)	4 : 3	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	-0.3	-0.1	-0.2	-0.1	-0.3	-0.1	-0.2		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.4	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7		
			含量(残存率, %)	100	-	-	-	99.0	99.4	97.8	97.9	99.0		
アレビアチン10倍散 (11011)	1 : 1	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.5	1.2	1.5	1.5	1.6	1.7	1.7		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.4	1.0	1.2	1.3	1.4	1.5	1.5		
			含量(残存率, %)	100	-	-	-	100.6	100.1	98.9	103.3	100.4		
ミノ・アレビアチン散 (0711)	2 : 1	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.7	1.3	1.2	1.2	0.1	-0.5	-0.9		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.6	1.1	1.1	1.1	0.9	0.6	0.3		
			含量(残存率, %)	100	-	-	-	100.2	100.3	99.2	101.0	100.4		
マイソリン細粒 (1111)	4 : 3	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	-0.2	0.0	0.0	0.1	-0.1	0.0	0.0		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.8	0.8		
			含量(残存率, %)	100	-	-	-	100.4	100.7	99.6	100.6	100.7		
エビレオブチマル散 (9YC86M)	2 : 1	単味	外観	白色	-	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	1日目から凝集を認めた。	
			吸湿増量(%)	-	-	1.6	3.0	3.6	3.9	4.0	4.3	4.6		
		配合	外観	白色	(-)	(±)	(±)	(±)	(±)	(+)	(+)	(+)	1日目からわずかに凝集を認め、30日目に凝集が認められた。	
			吸湿増量(%)	-	-	0.7	1.5	1.9	2.0	2.2	2.3	2.4		
			含量(残存率, %)	100	-	-	-	99.9	99.8	97.9	100.4	100.3		
テグレート細粒 (91930)	1 : 1	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	1.7	4.1	5.4	5.9	6.1	6.3	6.4		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.9	2.3	3.2	3.5	3.8	3.9	4.0		
			含量(残存率, %)	100	-	-	-	105.4	104.4	99.5	105.3	106.0		
エクセグラン散 (1111)	1 : 1	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.1	0.3	0.4	0.4	0.2	0.3	0.3		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.4	0.6	0.7	0.8	0.8	0.8	0.8		
			含量(残存率, %)	100	-	-	-	102.5	98.5	96.3	99.0	100.7		
デバケン細粒400 (637AIJ)	1 : 1	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	2.0	5.5	10.3	17.2	22.4	24.7	25.8		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(±)	(±)	30日目にわずかな凝集が認められた。	
			吸湿増量(%)	-	-	1.1	3.0	5.6	8.7	11.7	12.4	13.2		
			含量(残存率, %)	100	-	-	-	99.8	98.6	99.0	99.9	101.0		
デバケン細粒200 (257AIJ)	1 : 2	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	1.2	3.8	7.1	10.5	14.0	15.9	17.0		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(+)	(+)	30日目にわずかな凝集が認められ、60日目に凝集した。	
			吸湿増量(%)	-	-	0.8	2.6	5.1	7.5	9.9	11.0	11.7		
			含量(残存率, %)	100	-	-	-	99.7	98.6	98.9	100.5	100.3		

配合比 マイスタン細粒：配合薬剤

配合品の開始時の成績は配合前の配合薬剤の性状を示す。なお、マイスタン細粒の外観は白色である。

外観の判定基準 (-) : 変化の全く認められないもの

(±) : 変化の有無の疑わしいもの

(+) : 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のもの

(++) : 実際の調剤投与に差し支える程度の変化の認められるもの

含量はマイスタン細粒のクロバザム含量 (99.1%) を 100% に換算したときの残存率。配合直後、1日及び3日後は測定を省略した。

配合薬剤	配合比	種類	試験項目	保存期間(25℃/75%RH, 遮光, グラスン分包)									備考	
				開始時	配合直後	1日	3日	7日	14日	30日	60日	90日		
ハイセレニン細粒 (49L9W)	1 : 1	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(±)	(±)	(±)	(±)	14日目にわずかな凝集が認められた。	
			吸湿増量(%)	-	-	1.7	4.9	9.1	14.3	19.7	21.9	22.6		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(±)	(+)	(+)	(+)	(+)		7日目にわずかな凝集が認められ、14日目に凝集・グラスン紙に付着し、60日目に凝集した。
			吸湿増量(%)	-	-	0.9	2.7	4.9	7.7	10.2	11.2	11.5		
含量(残存率, %)	100	-	-	-	100.4	98.8	99.4	100.6	101.4					
ハイセレニン細粒20 (IXL9Y)	1 : 2	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.5	1.9	3.7	5.6	7.4	8.4	9.0		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.4	1.4	2.7	4.0	5.3	5.9	6.3		
含量(残存率, %)	100	-	-	-	100.4	100.0	99.0	100.5	101.6					
セレニカR 顆粒 (3069XA)	1 : 3	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	30日目に凝集し、グラスン紙に付着した。	
			吸湿増量(%)	-	-	0.5	1.6	3.6	6.9	12.7	23.2	28.0		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)		60日目に凝集し、グラスン紙に付着した。
			吸湿増量(%)	-	-	0.5	1.3	2.9	5.2	11.0	18.2	20.7		
含量(残存率, %)	100	-	-	-	102.3	101.0	102.9	102.5	103.2					
フェノバル末 (P01A)	20 : 1	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	-0.6	-0.2	-0.4	-0.2	-0.4	-0.3	-0.2		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.7	1.0	1.0	1.1	1.1	1.2	1.2		
含量(残存率, %)	100	-	-	-	100.8	98.0	97.1	99.8	102.2					
フェノバル10倍散 (P03D)	2 : 1	単味	外観	淡紅色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	-0.5	-0.2	-0.3	-0.2	-0.5	-0.2	-0.2		
		配合	外観	淡紅色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.5	0.7	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8		
含量(残存率, %)	100	-	-	-	100.4	98.8	97.8	101.6	103.5					
ダイアモックス末 (637-1)	4 : 1	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	-0.6	-0.3	-0.6	-0.3	-0.5	-0.3	-0.2		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.5	0.8	0.8	0.8	1.0	1.1	1.0		
含量(残存率, %)	100	-	-	-	100.5	98.6	97.4	100.6	102.0					
バントシン5倍散 (LW456)	2 : 3	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.8	2.3	4.0	5.1	5.8	5.9	6.1		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.6	1.6	2.7	3.5	4.0	4.2	4.2		
含量(残存率, %)	100	-	-	-	100.7	98.2	98.3	99.6	102.5					
アデロキザール散 (K907)	5 : 1	単味	外観	淡黄色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	1.2	2.5	2.7	2.9	2.6	3.0	3.0		
		配合	外観	淡黄色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.7	1.3	1.4	1.5	1.7	1.6	1.6		
含量(残存率, %)	100	-	-	-	102.1	99.1	97.1	100.3	101.8					
ハイシー顆粒「タケダ」 (0709)	1 : 2	単味	外観	白色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.9	1.9	2.2	2.3	2.5	3.0	4.6		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.6	1.5	1.8	2.0	2.1	2.4	3.1		
含量(残存率, %)	100	-	-	-	99.4	96.4	98.2	99.1	101.7					
シナール (9145)	1 : 2	単味	外観	淡黄色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.5	1.0	1.1	1.1	1.0	1.1	1.3		
		配合	外観	淡黄色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.4	0.9	1.1	1.2	1.1	1.2	1.3		
含量(残存率, %)	100	-	-	-	99.0	96.4	98.2	99.9	100.6					
パンカルG (KW38)	2 : 1	単味	外観	黄色	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	1.8	4.6	6.9	7.7	8.6	8.9	9.4		
		配合	外観	黄色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	-	-	0.8	2.1	3.1	3.6	3.8	3.9	4.2		
含量(残存率, %)	100	-	-	-	100.5	99.1	98.5	99.8	101.4					

配合比 マイスタン細粒：配合薬剤

配合品の開始時の成績は配合前の配合薬剤の性状を示す。なお、マイスタン細粒の外観は白色である。

外観の判定基準 (-) : 変化の全く認められないもの

(±) : 変化の有無の疑わしいもの

(+) : 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のもの

(++) : 実際の調剤投与に差し支える程度の変化の認められるもの

含量はマイスタン細粒のクロバザム含量 (99.1%) を 100% に換算したときの残存率。配合直後、1 日及び 3 日後は測定を省略した。

配合薬剤	配合比	種類	試験項目	保存期間(25℃/75%RH, 遮光, グラシン分包)									備考
				開始時	配合直後	1日	3日	7日	14日	30日	60日	90日	
調剤用バンビタン末 (0973)	1 : 2	配合	外観	黄色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(±)	(±)	30日目にわずかに凝集した。
			吸湿増量(%)	—	—	0.0	0.3	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	
			外観	黄色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(±)	(±)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.3	0.5	0.6	0.5	0.6	0.6	0.7	
ラックビー (4809YA)	1 : 2	配合	外観	帯黄白色	—	(-)	(±)	(±)	(+)	(+)	(+)	3日目からわずかに凝集し、14日目に凝集した。	
			吸湿増量(%)	—	—	1.3	4.0	7.3	8.8	10.0	10.2		10.4
			外観	帯黄白色	(-)	(-)	(±)	(±)	(+)	(+)	(+)		(+)
			吸湿増量(%)	—	—	0.9	2.7	5.0	6.5	7.2	7.4		7.6
ビオフェルミン (9N527)	1 : 3	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(±)	60日目にわずかに凝集した。 30日目にわずかに凝集した。	
			吸湿増量(%)	—	—	1.5	4.2	6.4	9.2	10.9	11.4		11.5
			外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(±)		(±)
			吸湿増量(%)	—	—	1.2	3.5	5.4	7.2	8.6	9.1		9.0
ガストローム顆粒 (9X235)	2 : 3	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	0.4	0.7	0.8	1.3	2.6	4.2		5.0
			外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
			吸湿増量(%)	—	—	0.5	0.8	1.0	1.3	2.0	2.1		2.1
アルサルミン細粒 (19F06)	1 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	1.6	4.1	6.8	9.4	11.0	11.3		11.3
			外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
			吸湿増量(%)	—	—	0.9	2.3	3.8	5.3	6.2	6.3		6.2
セルベックス細粒10% (9YA85K)	2 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	0.5	0.4	0.3	0.2	-0.1	0.3		0.3
			外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
			吸湿増量(%)	—	—	0.7	1.0	1.0	0.9	0.8	0.9		0.9
コランチル顆粒 (9157)	1 : 2	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	0.9	2.2	3.6	5.1	6.3	7.2		7.8
			外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
			吸湿増量(%)	—	—	0.6	1.7	2.7	3.7	4.5	5.1		5.3
マーズレンS顆粒 (K19C)	2 : 1	配合	外観	帯青色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	ND : ピークの分離が不十分なため測定不能	
			吸湿増量(%)	—	—	-0.1	-0.3	-0.2	-0.4	-0.7	-0.2		-0.2
			外観	帯青色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
			吸湿増量(%)	—	—	0.6	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7		0.7
S・M散 (KX364)	1 : 1	配合	外観	淡褐色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	0.5	1.2	1.4	1.6	1.1	0.9		0.6
			外観	淡褐色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
			吸湿増量(%)	—	—	0.4	0.9	1.1	1.4	1.4	1.2		1.2
酸化マグネシウム「エビス」 (450729)	1 : 2	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	0.1	0.1	0.1	0.4	1.4	3.1		0.8
			外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
			吸湿増量(%)	—	—	0.3	0.5	0.5	0.7	1.4	1.9		2.2
アローゼン (A0002)	1 : 1	配合	外観	茶褐色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	90日目に凝集し、グラシン紙に付着した。	
			吸湿増量(%)	—	—	1.4	3.9	6.7	9.8	12.4	13.2		10.4
			外観	茶褐色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(+)
			吸湿増量(%)	—	—	0.9	2.3	3.6	5.4	6.7	7.2		6.8
ガスモチン散 (10301)	2 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	0.2	-0.1	0.1	0.0	-0.4	0.1		0.2
			外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
			吸湿増量(%)	—	—	0.6	0.9	1.0	0.9	0.8	0.8		0.8
			外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	—	—	—	—	—	—		—
			外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)
			吸湿増量(%)	—	—	—	—	—	—	—	—		—

配合比 マイスタン細粒 : 配合薬剤

配合品の開始時の成績は配合前の配合薬剤の性状を示す。なお、マイスタン細粒の外観は白色である。

外観の判定基準 (-) : 変化の全く認められないもの

(±) : 変化の有無の疑わしいもの

(+) : 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のもの

(++) : 実際の調剤投与に差し支える程度の変化の認められるもの

含量はマイスタン細粒のクロバザム含量 (99.1%) を 100% に換算したときの残存率。配合直後、1日及び3日後は測定を省略した。

2. 保存期間 (40°C/75%RH、遮光、グラシン分包)

配合薬剤	配合比	種類	試験項目	保存期間(40°C/75%RH, 遮光, グラシン分包)						備考
				開始時	配合直後	1日	3日	7日	14日	
マイスタン細粒 (121)		単味	外観	白色	—	(—)	(—)	(—)	(—)	
			吸湿増量(%)	—	—	1.1	1.1	1.1	1.2	
			含量(残存率, %)	—	—	—	—	—	—	
クランボール (7721)		単味	外観	白色	—	(—)	(—)	(±)	(±)	7日目からわずかに凝集を認めた。
			吸湿増量(%)	—	—	-0.3	-0.3	0.1	-0.1	
	2 : 1	配合	外観	白色	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.7	0.7	0.7	0.8	
アクセノン (7841)		単味	外観	白色	—	(—)	(—)	(±)	(±)	7日目からわずかに凝集を認めた。
			吸湿増量(%)	—	—	-0.3	-0.3	-0.1	-0.1	
	4 : 3	配合	外観	白色	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.5	0.5	0.6	0.6	
アレビアチン10倍散 (11011)		単味	外観	白色	—	(—)	(—)	(—)	(—)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.9	1.2	1.3	1.4	
	1 : 1	配合	外観	白色	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.8	1.1	1.2	1.3	
ミノ・アレビアチン散 (0711)		単味	外観	白色	—	(+)	(+)	(++)	(++)	1日目から凝集し、7日目にグラシン紙に付着した。
			吸湿増量(%)	—	—	-0.3	0.8	-33.0	-44.4	
	2 : 1	配合	外観	白色	(—)	(+)	(+)	(+)	(+)	
			吸湿増量(%)	—	—	1.2	0.1	-1.1	-4.1	
マイソリン細粒 (1111)		単味	外観	白色	—	(—)	(—)	(—)	(—)	
			吸湿増量(%)	—	—	-0.3	-0.5	-0.1	0.0	
	4 : 3	配合	外観	白色	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.5	0.5	0.5	0.6	
エピレオプチマル散 (9YC86M)		単味	外観	白色	—	(±)	(+)	(+)	(+)	1日目からわずかに凝集を認め、3日目から凝集した。
			吸湿増量(%)	—	—	3.3	4.0	5.3	5.7	
	2 : 1	配合	外観	白色	(—)	(±)	(+)	(+)	(+)	
			吸湿増量(%)	—	—	1.6	2.1	2.4	2.6	
テグレート細粒 (91930)		単味	外観	白色	—	(—)	(—)	(—)	(—)	
			吸湿増量(%)	—	—	3.9	5.1	5.7	5.7	
	1 : 1	配合	外観	白色	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	
			吸湿増量(%)	—	—	2.2	3.1	3.4	3.4	
エクセグラン散 (1111)		単味	外観	白色	—	(—)	(—)	(—)	(—)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.0	-0.2	0.2	0.2	
	1 : 1	配合	外観	白色	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.5	0.6	0.6	0.6	
デバケン細粒400 (637AIJ)		単味	外観	白色	—	(—)	(—)	(—)	(—)	
			吸湿増量(%)	—	—	5.8	12.8	20.2	23.5	
	1 : 1	配合	外観	白色	(—)	(—)	(—)	(±)	(±)	
			吸湿増量(%)	—	—	3.1	7.1	10.6	12.6	
デバケン細粒200 (257AIJ)		単味	外観	白色	—	(—)	(—)	(—)	(—)	
			吸湿増量(%)	—	—	4.1	8.6	12.6	15.0	
	1 : 2	配合	外観	白色	(—)	(—)	(—)	(±)	(±)	
			吸湿増量(%)	—	—	2.9	6.0	8.9	10.3	
			含量(残存率, %)	100	—	—	—	100.1	98.4	

配合比 マイスタン細粒 : 配合薬剤

配合品の開始時の成績は配合前の配合薬剤の性状を示す。なお、マイスタン細粒の外観は白色である。

外観の判定基準

(—) : 変化の全く認められないもの

(±) : 変化の有無の疑わしいもの

(+) : 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のもの

(++) : 実際の調剤投与に差し支える程度の変化の認められるもの

含量はマイスタン細粒のクロバザム含量 (99.1%) を 100% に換算したときの残存率。配合直後、1 日及び 3 日後は測定を省略した。

配合薬剤	配合比	種類	試験項目	保存期間(40℃/75%RH, 遮光, グラシン分包)						備考	
				開始時	配合直後	1日	3日	7日	14日		
ハイセレニン細粒 (49L9W)	1 : 1	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(±)	(±)	7日目からわずかに凝集を認めた。	
			吸湿増量(%)	—	—	4.7	11.0	17.1	20.5		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(±)	(±)	(+)		3日目からわずかに凝集を認め、14日目に凝集した。
			吸湿増量(%)	—	—	2.8	6.0	9.1	10.5		
ハイセレニン細粒20 (IXL9Y)	1 : 2	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	14日目にわずかに凝集を認めた。	
			吸湿増量(%)	—	—	1.9	4.3	6.5	7.6		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)		
			吸湿増量(%)	—	—	1.3	3.0	4.7	5.4		
セレニカR顆粒 (3069XA)	1 : 3	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(+)	(+)	7日目に凝集し、グラシン紙に付着した。	
			吸湿増量(%)	—	—	1.6	4.3	10.5	19.0		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)		14日目に凝集し、グラシン紙に付着した。
			吸湿増量(%)	—	—	1.4	3.7	8.4	15.2		
フェノパール末 (P01A)	20 : 1	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(±)	(+)	7日目からわずかに凝集を認め、14日目に凝集した。	
			吸湿増量(%)	—	—	-0.5	-0.8	-0.2	-0.2		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	0.9	0.9	1.0	1.0		
フェノパール10倍散 (P03D)	2 : 1	単味	外観	淡紅色	—	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	-0.4	-0.8	-0.2	-0.2		
		配合	外観	淡紅色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	0.7	0.7	0.7	0.8		
ダイアモックス末 (637-1)	4 : 1	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	-0.4	-0.9	-0.2	-0.3		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	0.8	0.8	0.8	0.9		
バントシン5倍散 (LW456)	2 : 3	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	2.4	4.1	5.4	5.4		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	1.7	3.1	3.7	3.8		
アデロキザール散 (K907)	5 : 1	単味	外観	淡黄色	—	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	1.9	1.9	2.5	2.4		
		配合	外観	淡黄色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	1.1	1.2	1.3	1.3		
ハイシー顆粒「タケダ」 (0709)	1 : 2	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(+)	14日目に凝集した。	
			吸湿増量(%)	—	—	1.9	2.4	3.8	7.9		
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)		
			吸湿増量(%)	—	—	1.5	2.0	2.8	5.3		
シナール (9145)	1 : 2	単味	外観	淡黄色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	14日目にわずかに凝集を認めた。	
			吸湿増量(%)	—	—	0.8	0.9	1.9	4.2		
		配合	外観	淡黄色	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)		
			吸湿増量(%)	—	—	1.0	1.2	1.5	2.8		
パンカルG (KW38)	2 : 1	単味	外観	黄色	—	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	4.7	6.9	8.4	8.5		
		配合	外観	黄色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
			吸湿増量(%)	—	—	2.1	3.2	3.9	3.6		
			含量(残存率, %)	—	—	—	—	—	—		

配合比 マイスタン細粒：配合薬剤

配合品の開始時の成績は配合前の配合薬剤の性状を示す。なお、マイスタン細粒の外観は白色である。

外観の判定基準 (-) : 変化の全く認められないもの

(±) : 変化の有無の疑わしいもの

(+) : 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のも

(++) : 実際の調剤投与に差し支える程度の変化の認められるもの

含量はマイスタン細粒のクロバザム含量 (99.1%) を 100% に換算したときの残存率。配合直後、1日及び3日後は測定を省略した。

配合薬剤	配合比	種類	試験項目	保存期間(40℃/75%RH, 遮光, グラス分包)						備考
				開始時	配合直後	1日	3日	7日	14日	
調剤用パンビタン末 (0973)	1 : 2	単味	外観	黄色	—	(-)	(+)	(+)	(++)	3日目から凝集を認め、 14日目黄褐色となり凝集した。
			吸湿増量(%)	—	—	0.1	0.2	0.5	0.4	
		配合	外観	黄色	(-)	(-)	(±)	(±)	(++)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.4	0.5	0.6	0.6	
ラックビー (4809YA)	1 : 2	単味	外観	帯黄白色	—	(-)	(+)	(+)	(+)	3日目から凝集を認めた。
			吸湿増量(%)	—	—	4.2	7.8	9.5	9.6	
		配合	外観	帯黄白色	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	
			吸湿増量(%)	—	—	2.8	5.5	6.7	7.1	
バイオフェルミン (9N527)	1 : 3	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(±)	(±)	7日目からわずかに凝集を認めた。 14日目にわずかに凝集を認めた。
			吸湿増量(%)	—	—	4.0	7.6	9.6	10.6	
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	
			吸湿増量(%)	—	—	3.0	6.0	7.5	8.1	
ガストローム顆粒 (9X235)	2 : 3	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.5	1.2	2.6	5.1	
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.6	1.1	2.1	3.2	
アルサルミン細粒 (I9F06)	1 : 1	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	3.9	7.7	9.5	10.5	
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	2.2	4.3	5.3	5.6	
セルベックス細粒10% (9YA85K)	2 : 1	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.0	-0.2	-0.1	0.3	
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.5	0.5	0.6	0.7	
コランチル顆粒 (9157)	1 : 2	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	1.9	3.9	6.3	7.3	
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	1.8	3.3	4.4	5.1	
マーズレンS顆粒 (K19C)	2 : 1	単味	外観	帯青色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	-0.4	-0.5	-0.6	-0.1	
		配合	外観	帯青色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.4	0.4	0.4	0.5	
S・M散 (KX364)	1 : 1	単味	外観	淡褐色	—	(-)	(-)	(±)	(±)	7日目からわずかに凝集を認めた。
			吸湿増量(%)	—	—	0.6	0.9	0.6	0.7	
		配合	外観	淡褐色	(-)	(-)	(-)	(±)	(±)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.6	0.9	0.8	0.8	
酸化マグネシウム「エビス」 (450729)	1 : 2	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.0	0.3	1.0	1.6	
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.2	0.4	0.9	1.5	
アローゼン (A0002)	1 : 1	単味	外観	茶褐色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	4.0	8.0	11.3	13.1	
		配合	外観	茶褐色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	2.3	4.5	6.3	7.0	
ガスモチン散 (10301)	2 : 1	単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	-0.3	-0.2	-0.4	0.2	
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.5	0.5	0.5	0.6	
		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	-0.3	-0.2	-0.4	0.2	
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.5	0.5	0.5	0.6	
		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	-0.3	-0.2	-0.4	0.2	
		配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
			吸湿増量(%)	—	—	0.5	0.5	0.5	0.6	

配合比 マイスタン細粒 : 配合薬剤

配合品の開始時の成績は配合前の配合薬剤の性状を示す。なお、マイスタン細粒の外観は白色である。

外観の判定基準 (-) : 変化の全く認められないもの

(±) : 変化の有無の疑わしいもの

(+) : 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のも

(++) : 実際の調剤投与に差し支える程度の変化の認められるもの

含量はマイスタン細粒のクロバザム含量(99.1%)を100%に換算したときの残存率。配合直後、1日及び3日後は測定を省略した。

3. 保存期間（室内散光下、グラスン分包）

配合薬剤	配合比	種類	試験項目	保存期間(室内散光下、グラスン分包)										備考
				開始時	配合直後	1日	3日	7日	14日	30日	60日	90日		
マイスタン細粒 (121)		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
クランボール (7721)	2 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
アクセノン (7841)	4 : 3	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
アレビアチン10倍散 (11011)	1 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
ミノ・アレビアチン散 (0711)	2 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
マイソリン細粒 (1111)	4 : 3	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
エピレオプチマル散 (9YC86M)	2 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(+)	7日目からわずかに凝集し、90日目に凝集した。
テグレート細粒 (91930)	1 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
エクセグラン散 (1111)	1 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
デバケン細粒400 (637AII)	1 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
デバケン細粒200 (257AII)	1 : 2	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
ハイセレニン細粒 (49L9W)	1 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	90日目にわずかに凝集を認めた。 90日目に凝集した。
ハイセレニン細粒20 (IXL9Y)	1 : 2	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
セレニカR顆粒 (3069XA)	1 : 3	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	

配合比 マイスタン細粒：配合薬剤

配合品の開始時の成績は配合前の配合薬剤の性状を示す。なお、マイスタン細粒の外観は白色である。

外観の判定基準 (-) : 変化の全く認められないもの

(±) : 変化の有無の疑わしいもの

(+) : 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のもの

(++) : 実際の調剤投与に差し支える程度の変化の認められるもの

配合薬剤	配合比	種類	試験項目	保存期間(室内散光下, ガラス分包)									備考
				開始時	配合直後	1日	3日	7日	14日	30日	60日	90日	
フェノバル末 (P01A)		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	20 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
フェノバル10倍散 (P03D)		単味	外観	淡紅色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	2 : 1	配合	外観	淡紅色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
ダイアモックス末 (637-1)		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	4 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
パントシン5倍散 (LW456)		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	2 : 3	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
アデロキザール散 (K907)		単味	外観	淡黄色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	5 : 1	配合	外観	淡黄色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
ハイシー顆粒「タケダ」 (0709)		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	1 : 2	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
シナール (9145)		単味	外観	淡黄色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	1 : 2	配合	外観	淡黄色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
バンカルG (KW38)		単味	外観	黄色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	2 : 1	配合	外観	黄色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
調剤用パンピタン末 (0973)		単味	外観	黄色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	1 : 2	配合	外観	黄色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
ラックビー (4809YA)		単味	外観	帯黄白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(+)	60日目にわずかに凝集を認め、90日目に凝集した。
	1 : 2	配合	外観	帯黄白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(+)	
ビオフェルミン (9N527)		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	1 : 3	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
ガストローム顆粒 (9X235)		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	2 : 3	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
アルサルミン細粒 (I9F06)		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	1 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
セルベックス細粒10% (9YA85K)		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	2 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	

配合比 マイスタン細粒 : 配合薬剤

配合品の開始時の成績は配合前の配合薬剤の性状を示す。なお、マイスタン細粒の外観は白色である。

外観の判定基準

(-) : 変化の全く認められないもの

(±) : 変化の有無の疑わしいもの

(+) : 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のもの

(++) : 実際の調剤投与に差し支える程度の変化の認められるもの

配合薬剤	配合比	種類	試験項目	保存期間(室内散光下, ガラス分包)									備考
				開始時	配合直後	1日	3日	7日	14日	30日	60日	90日	
コランチル顆粒 (9157)		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	1 : 2	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
マーズレンS顆粒 (K19C)		単味	外観	帯青色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	2 : 1	配合	外観	帯青色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
S・M散 (KX364)		単味	外観	淡褐色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	1 : 1	配合	外観	淡褐色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
酸化マグネシウム 「エビス」 (450729)		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	1 : 2	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
アローゼン (A0002)		単味	外観	茶褐色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	1 : 1	配合	外観	茶褐色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
ガスモチン散 (10301)		単味	外観	白色	—	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	2 : 1	配合	外観	白色	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	

配合比 マイスタン細粒：配合薬剤

配合品の開始時の成績は配合前の配合薬剤の性状を示す。なお、マイスタン細粒の外観は白色である。

外観の判定基準 (-) : 変化の全く認められないもの

(±) : 変化の有無の疑わしいもの

(+) : 明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差し支えない程度のも

(++) : 実際の調剤投与に差し支える程度の変化の認められるもの



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>