

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
セパゾン[®]錠1
セパゾン[®]錠2
セパゾン[®]散1%
 (クロキサゾラム製剤)
SEPAZON[®] Tablets 1・2, Powder 1%

剤形	素錠、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	セパゾン錠 1：1錠中クロキサゾラム（日局）1mg を含有 セパゾン錠 2：1錠中クロキサゾラム（日局）2mg を含有 セパゾン散 1%：1g 中クロキサゾラム（日局）10mg を含有
一般名	和名：クロキサゾラム（JAN） 洋名：Cloxazolam（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1973年8月8日 薬価基準収載年月日：1974年2月1日 発売年月日：1974年1月28日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ 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	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL：06-6941-0306 FAX：06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/

本 IF は 2020 年 9 月改訂（第 2 版）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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp>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 版、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	10. 製剤中の有効成分の定量法	10
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	10
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	10
1. 販売名	2	14. その他	10
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	11
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	11
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	11
2. 一般名	2	3. 臨床成績	11
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	11
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	11
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	11
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	11
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	12
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	13
7. CAS登録番号	3	3) 安全性試験	14
III. 有効成分に関する項目	4	4) 患者・病態別試験	14
1. 物理化学的性質	4	(6) 治療的使用	16
(1) 外観・性状	4	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)	16
(2) 溶解性	4	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	16
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	17
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	17
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	17
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	21
3. 有効成分の確認試験法	5	VII. 薬物動態に関する項目	22
4. 有効成分の定量法	5	1. 血中濃度の推移・測定法	22
IV. 製剤に関する項目	6	(1) 治療上有効な血中濃度	22
1. 剤 形	6	(2) 最高血中濃度到達時間	22
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	22
(2) 製剤の物性	6	(4) 中毒域	23
(3) 識別コード	6	(5) 食事・併用薬の影響	23
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	6	(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	23
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	23
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(1) 解析方法	23
(2) 添加物	6	(2) 吸収速度定数	23
(3) その他	6	(3) バイオアベイラビリティ	23
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(4) 消失速度定数	23
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(5) クリアランス	23
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	(6) 分布容積	23
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	(7) 血漿蛋白結合率	23
7. 溶出性	10		
8. 生物学的試験法	10		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10		

3. 吸 収	23	13. 過量投与	34
4. 分 布	23	14. 適用上の注意	34
(1) 血液－脳関門通過性	23	15. その他の注意	34
(2) 血液－胎盤関門通過性	24	16. その他	34
(3) 乳汁への移行性	24		
(4) 髄液への移行性	24	IX. 非臨床試験に関する項目	35
(5) その他の組織への移行性	24	1. 薬理試験	35
5. 代 謝	25	(1) 薬効薬理試験	35
(1) 代謝部位及び代謝経路	25	(2) 副次的薬理試験	35
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	25	(3) 安全性薬理試験	35
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26	(4) その他の薬理試験	36
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	26	2. 毒性試験	36
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	26	(1) 単回投与毒性試験	36
6. 排 泄	26	(2) 反復投与毒性試験	36
(1) 排泄部位及び経路	26	(3) 生殖発生毒性試験	36
(2) 排泄率	26	(4) その他の特殊毒性	37
(3) 排泄速度	27	X. 管理的事項に関する項目	38
7. トランスポーターに関する情報	27	1. 規制区分	38
8. 透析等による除去率	27	2. 有効期間又は使用期限	38
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28	3. 貯法・保存条件	38
1. 警告内容とその理由	28	4. 薬剤取扱い上の注意点	38
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	28	5. 承認条件等	38
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	28	6. 包 装	38
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	28	7. 容器の材質	38
5. 慎重投与内容とその理由	28	8. 同一成分・同効薬	39
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29	9. 国際誕生年月日	39
7. 相互作用	29	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
(1) 併用禁忌とその理由	29	11. 薬価基準収載年月日	39
(2) 併用注意とその理由	29	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	39
8. 副作用	30	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	39
(1) 副作用の概要	30	14. 再審査期間	39
(2) 重大な副作用と初期症状	30	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
(3) その他の副作用	30	16. 各種コード	40
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	31	17. 保険給付上の注意	40
(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	32	XI. 文 献	41
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	33	1. 引用文献	41
9. 高齢者への投与	33	2. その他の参考文献	41
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33	XII. 参考資料	42
11. 小児等への投与	33	1. 主な外国での発売状況	42
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33	2. 海外における臨床支援情報	42
		XIII. 備 考	43
		その他の関連資料	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1967年、国産初のベンゾジアゼピン系マイナートランキライザーであるオキサゾラム（販売名：セレナール）が三共株式会社（現：第一三共株式会社）により合成されたが、このオキサゾラム誘導体の中から更に一層強力な馴化作用と抗痙攣作用を有する本剤クロキサゾラムが1969年に見出された。臨床的には、各種神経症（不安神経症、強迫神経症、心気症、抑うつ反応など）を始めとして、各科領域での心身症又は自律神経症失調症における不安・緊張・焦燥・抑うつ・易疲労性などの情動障害、自律神経症状及び睡眠障害、あるいは術後の不安除去に効果が認められ、1973年、製造販売承認を取得した。

1989年3月の再評価において「抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいた有効性に関する評価が行われ、効能・効果の表現方法が改められた結果、抗不安薬の効能が神経症と心身症の領域に分類された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

セパゾン[®]はマイナートランキライザー・クロキサゾラムの製剤で、長期作用型（24時間以上）・中力価型ベンゾジアゼピン系薬剤に属する。

- (1) 抗不安効果のみでなく、強迫神経症・恐怖症、抑うつ反応などにも効果を発揮する。（「V.治療に関する項目」、「VI.薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 自律神経調節効果を示し、自律神経失調に基づく症状を改善する。（「V.治療に関する項目」参照）
- (3) 睡眠障害や術前の不安除去に適している。（「V.治療に関する項目」参照）
- (4) 総症例11,701例中、副作用が報告されたのは1,261例（10.78%）であり、そのうち主なものは、眠気（6.35%）、ふらつき（4.16%）、けん怠感（1.38%）、口渇（1.13%）、めまい（0.85%）、悪心・嘔吐（0.86%）、脱力感（0.85%）であった。

[新開発医薬品の副作用のまとめ（その31）¹⁾]

なお、重大な副作用として依存性（頻度不明）、刺激興奮（0.31%）が報告されている。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

セパゾン®錠 1

セパゾン®錠 2

セパゾン®散 1%

(2)洋名

SEPAZON® Tablets 1

SEPAZON® Tablets 2

SEPAZON® Powder 1%

(3)名称の由来

当社セレナル (SERENAL) の姉妹品であることのイメージを考えたセ (SE-)、あるいは SEPA (Sankyo's Extensive Powerful Anxiolytica) に-ZON を付した。

2. 一般名

(1)和名 (命名法)

クロキサゾラム (JAN)

(2)洋名 (命名法)

Cloxazolam (JAN)

cloxazolam (INN)

(3)ステム

ジアゼパム誘導体：-azolam (関連ステム：-azepam)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₄Cl₂N₂O₂

分子量：349.21

5. 化学名 (命名法)

(11b*RS*)-10-Chloro-11b-(2-chlorophenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-one

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：CS-370

7. CAS 登録番号

24166-13-0

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、におい及び味はない。光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性

酢酸（100）に溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けにくく、エタノール（99.5）又はジエチルエーテルに溶けにくく、エタノール（95）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。

クロキサゾラムの溶解性（20.2℃）

溶媒	クロキサゾラム 1g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	日局表現
酢酸（100）	4	溶けやすい
アセトン	122	溶けにくい
酢酸エチル	170	溶けにくい
ベンゼン	417	溶けにくい
エタノール（99.5）	714	溶けにくい
水	100,000	ほとんど溶けない

溶解度（37℃）

pH1.2	606 μ g/mL
pH4.0	27 μ g/mL
pH6.8	6 μ g/mL
水	4 μ g/mL

(3) 吸湿性

吸湿性なし（40℃・96時間・湿度90%での吸湿度は0.1%）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約200℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：7.27（室温、オキサゾリジン環、吸光度法）

(6) 分配係数

pH	1.2（日局、第一液）	6.8（日局、第二液）
分配係数 (log Pow)	-1.4	3.6

Pow = (オクタノール相のクロキサゾラム濃度 / 水相のクロキサゾラム濃度)
(フラスコ振とう法)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $\pm 0^\circ$ （クロロホルム）

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (244nm) : 390~410（乾燥後、1mg、エタノール（99.5）、100mL）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 室温経時試験：室温3~32ヵ月（曝気しや光）で外観、吸湿度、含量、紫外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフ法いずれの試験結果も、試験開始時と比較してほとんど変化は認められなかった。

(2) 加温・加湿経時試験：

- 1) 40℃・80%RH・1～4 ヶ月（密栓しや光）いずれの試験結果も、試験開始時と比較してほとんど変化は認められなかった。
- 2) 40℃・31～100%RH・96 時間（曝気しや光）いずれの試験結果も、試験開始時と比較してほとんど変化は認められなかった。

(3) 光虐待経時試験：フェードメーター1～5 時間光虐待したとき、3～5 時間で結晶の表面がわずかに黄色となったが、含量、その他の試験結果は試験開始時と比較して、ほとんど変化は認められなかった。

溶液状態での安定性

水	37℃、3 時間で 11%分解する。
液性 (pH)	pH1.2、pH4.0 及び pH6.8 において、37℃、3 時間で、それぞれ 10%、79%及び 98%分解する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「クロキサゾラム」による

4. 有効成分の定量法

日局「クロキサゾラム」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
セパゾン錠1	素錠 (割線入)	白色			NF125	
			6.0	1.9		75
セパゾン錠2	素錠 (割線入)	白色			NF126	
			7.0	2.4		120
セパゾン散1%	散剤 ^{註)}	白色	—			—

注) 微細な粒を含む粉末である。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

上記「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠又は散 1g 中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
セパゾン錠1	クロキサゾラム (日局) 1mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース、ヒドロキシ プロピルセルロース、ステアリン 酸カルシウム
セパゾン錠2	クロキサゾラム (日局) 2mg	
セパゾン散1%	クロキサゾラム (日局) 10mg	D-マンニトール、乳糖水和物、バ レイショデンプン、ヒドロキシ プロピルセルロース

(2) 添加物

上記「IV. 2. (1) 有効性成分（活性成分）の含量」参照

(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

(1)各種条件下における安定性

セパゾン錠1・セパゾン錠2

内装：PTP（片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔）、外装：アルミニウム・ポリエチレンラミネート袋を40℃・75%RHで3ヵ月経時した結果、外観、確認試験は試験開始時と比較しほとんど変化を認めず、純度試験、含量も規格値内であった。

セパゾン散1%

- 1) 室温経時品：室温3～24ヵ月（曝気しゃ光）で外観、吸湿度、含量、紫外可視吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィーいずれの試験結果も、試験開始時と比較してほとんど変化は認められなかった。
- 2) 加温・加湿経時品：
 - a) 40℃・80%RH・1～4ヵ月（密栓しゃ光）いずれの試験結果も、試験開始時と比較してほとんど変化は認められなかった。
 - b) 40℃・31～100%RH・96時間（曝気しゃ光）80%RH以下の経時ではいずれの試験結果も、試験開始時と比較してほとんど変化は認められなかったが、90～100%RHの高湿度になると水分を吸収して湿潤又は一部が溶解し、クロキサゾラムの含量は3～4%低下した。
- 3) 光虐待経時品：フェードメーター1～5時間光虐待したとき、3～5時間で外観は淡黄色に変化した。含量の低下はほとんど認められなかった。

(2)長期保存試験

セパゾン錠1

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	36ヵ月	PTP・アルミ ピロー・箱	適合
		36ヵ月	褐色瓶・箱	

試験項目：外観、含量、純度試験、溶出試験

セパゾン錠2

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	36ヵ月	PTP・アルミ ピロー・箱	適合
		36ヵ月	褐色瓶・箱	

試験項目：外観、含量、純度試験、溶出試験

セパゾン散1%

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	42ヵ月	100g/瓶・箱	適合

試験項目：外観、含量、純度試験、溶出試験

<参考情報>

無包装状態における安定性

セパゾン錠1

	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
開始時	白色の錠剤 (片面割線・片面1の刻印)	99	7	3(3~4)

1) 温度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
40℃	3ヵ月	白色の錠剤 (片面割線・片面1の刻印)	3%低下	6	3(2~4)

2) 湿度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
25℃/75%RH	3ヵ月	白色の錠剤 (片面割線・片面1の刻印) *	1%低下	4	5(4~6)

* 3ヵ月で極僅かに黄色がかってくる。黄色味は保存期間が増すにつれ強くなる。

3) 光に対する安定性

保存条件		試験項目			
光	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
1,000lx (室温)	120万 lx・hr	片面がまばらに黄色に変化した錠剤 (片面割線・片面1の刻印)	2%低下	5	3(3~3)

セパゾン錠2

	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
開始時	白色の錠剤 (片面割線・片面2の刻印)	100	7	3(2~4)

1) 温度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
40℃	3ヵ月	帯黄白色に変化した錠剤 (片面割線・片面2の刻印)	2%低下	6	3(2~3)

2) 湿度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
25℃/75%RH	3ヵ月	白色の錠剤 (片面割線・片面2の刻印) *	4%低下	3	7(6~8)

* 3ヵ月で極僅かに黄色がかってくる。黄色味は保存期間が増すにつれ強くなる。

3) 光に対する安定性

保存条件		試験項目			
光	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
1,000lx (室温)	120 万 lx・hr	帯黄色に変化した錠剤 (片面割線・片面2の刻印)	変化なし	4	2(2~3)

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)

セパゾン散 1%

経時条件:

最悪条件 30°C・92%RH、中間条件 20°C・75%RH、最良条件 5°C・52%RH 及び室温で 14 日間経時的に観察し、配合変化 (外観) の有無を判定。

配合比率: セパゾン散 1 回量 (0.2g) と被配合薬の 1 回量

観察期間: 配合直後、1 日、2 日、4 日、7 日、10 日、14 日

成績:

分類	薬剤名 (メーカー)	配合量	結果
催眠鎮静剤	ネルボン散 (三共)	1.0g	●
	フェノバル散 10% (三共)	0.3g	●
鎮痙剤	塩酸パパベリン末	0.03g	●
抗ヒスタミン剤	アレルギン散 (三共)	0.4g	●
強心・利尿剤	アミノフィリン末	0.1g	▲
鎮咳去痰剤	リン酸コデイン散 1% (三共)	2.0g	▲
制酸剤	炭酸水素ナトリウム	0.5g	▲
	酸化マグネシウム	0.5g	▲
健胃消化剤	タカジアスターゼ (三共)	0.3g	●
	パンクレアチン	0.3g	▲
	S・M 散 (三共)	1.3g	●
ビタミン剤	ビタメジン散 (三共)	1.5g	●
	カチーフ (武田)	0.2g	●
肝臓疾患治療剤	リバオール散 (三共)	0.6g	▲
抗生物質・化学療法剤	ピラマイド (三共)	0.6g	●
その他	アドナ (田辺)	0.25g	●

●印: 最悪条件でも配合による変化が全く、又はほとんど認められなかったもの。

▲印: 中間条件で変化が認められないが、最悪条件で変化が認められたもの。

セパゾン散単味の場合は、上記条件で 14 日経時したときにも外観上ほとんど変化は認められていない。

(薬剤名、メーカー名は試験実施当時のものである。)

7. 溶出性

セパゾン錠 1・セパゾン錠 2

局外規「クロキサゾラム錠」溶出試験による

セパゾン散 1%

局外規「クロキサゾラム散」溶出試験による

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

セパゾン錠 1・セパゾン錠 2

(1) 蛍光反応

(2) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

(3) 日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

セパゾン散 1%

(1) 蛍光反応

(2) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

セパゾン錠 1・セパゾン錠 2

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

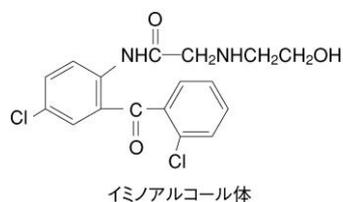
セパゾン散 1%

日局一般試験法「蛍光光度法」による

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物



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・強迫・恐怖・睡眠障害
- ・ 心身症（消化器疾患、循環器疾患、更年期障害、自律神経失調症）における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ
- ・ 術前の不安除去

2. 用法及び用量

1. 通常成人クロキサゾラムとして1日3～12mgを3回に分けて経口投与する。
なお年齢・症状に応じ適宜増減する。
2. 術前の不安除去の場合は、通常クロキサゾラムとして0.1～0.2mg/kgを手術前に経口投与する。
なお年齢・症状に応じ適宜増減する。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

神経症、心身症及び術前の不安除去等を対象とし、二重盲検試験を含め42施設、総症例1,510例につき臨床成績の検討が実施された。その結果、特に神経症に対する効果では、不安神経症〔有効率89.5%（128/143）〕はもとより、強迫神経症・恐怖症〔有効率84.9%（62/73）〕及び抑うつ反応〔有効率85.7%（66/77）〕に対してもすぐれた効果が認められた。また、心身症、術前の不安除去に対する有効率は、それぞれ73.8%（206/279）、92.3%（301/326）であった。本剤の効果発現迄の日数を神経症群、心身症群につき集計²⁻⁹⁾すると、投与後1～2週間までに有効例の90%以上に効果がみられ、本剤の効果の発現は速やかであった。

また、ジアゼパム^{10,11,12)}ならびにメダゼパム^{13,14,15)}を対照とした二重盲検比較試験の結果本剤の有用性が認められた。

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

投与量別効果

投与量が明確な症例についてまとめた成績によると、6mg/日が最も多く用いられ、通常3～12mg/日の用量で有効であった。

投与量別効果

1日 投与量	神経症群		心身症群		自律神経 失調症		麻酔前 投薬		その他		計		有効率 (%)
	症例数	有効 例数	症例数	有効 例数	症例数	有効 例数	症例数	有効 例数	症例数	有効 例数	症例数	有効 例数	
2mg	6	6	6	5							12	11	91.7
3	7	6	48	40	12	10			1	1	68	57	83.8
4	23	20	4	2	2	2	32	21			61	45	73.8
5	2	1	1	1							3	2	
6	164	136	166	116	11	9			4	4	345	265	76.8
8	13	10	2	1							15	11	73.3
9	1	1									1	1	
10	14	14	9	7							23	21	91.3
11	2	2	1	1							3	3	
12	13	12	3	2							16	14	87.5
14	1	0									1	0	
15	40	33	18	14							58	47	81.0
18	2	2									2	2	
20	8	7									8	7	
30	1	0							2	1	3	1	
0.1mg/kg							25	21			25	21	84.0
0.2							32	28			32	28	87.5
0.3							6	6			6	6	
計	297 (84.2%)	250	258 (73.8%)	189	25 (84.0%)	21	95 (80%)	76	7 (85.7%)	6	682	542	79.5

注) 本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりである。

- 通常成人クロキサゾラムとして1日3~12mgを3回に分けて経口投与する。
なお年齢・症状に応じ適宜増減する。
- 術前の不安除去の場合は、通常クロキサゾラムとして0.1~0.2mg/kgを手術前に経口投与する。
なお年齢・症状に応じ適宜増減する。

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

比較対照試験成績

投与薬剤	試験方法	結 論
クロキサゾラム ジアゼパム ¹⁰⁾	二重盲検 群別比較法 (投与量は fixed-flexible 法 をとり、両剤とも最初の 1 週間は 6mg/日、3 分服その 後は効果及び副作用に応じ て適宜増減、最高 18mg/日、 投与期間は原則として 3 週 間)	神経症における概括重症度の推移、症候群の重症度の推移、全般的改善度などの比較において両薬剤間に有意差は認められなかったが、各病型の主症状群に対する効果において、抑うつ神経症における抑うつ症状の改善 (P<0.10)、患者の症状別自己評価における抑うつ症状及び焦燥、不安症状に関連あると思われる項目 (P<0.05) において、クロキサゾラムはジアゼパムに比し、有意の改善を示した。量的な関係では、クロキサゾラムはジアゼパムよりやや少量で同程度の臨床効果を示し得ると推察された。副作用については、両薬剤間に有意差は認められていない。
クロキサゾラム ジアゼパム ¹¹⁾	二重盲検 クロスオーバー法 (両剤とも 6mg/日、3 分 服を 2 週間ずつ服用)	神経症に使用し、医師の総合判定による優劣及び全般的改善度、病型別の効果については有意差は認められなかったが、目標症状についてはクロキサゾラムはジアゼパムと比較して、抑うつ気分、易疲労感、不眠に対し、それぞれ 5%、2.5%、2.5%の危険率で有意の治療効果が認められた。副作用出現の比較では有意差は認められていない。
クロキサゾラム ジアゼパム ¹²⁾	二重盲検 群別比較法 (クロキサゾラム 4.5mg/ 日、ジアゼパム 6mg/日をそ れぞれ 3 分服。原則として 4 週間服用)	高血圧症の随伴症状の全般的改善度は、両剤に差はなかったが、眠気、疲労感、脱力などを示す鎮静作用、筋弛緩作用は、ジアゼパムよりもクロキサゾラムの方が強力と考えられる。また、不安、焦燥のあらわれと解せられる取越し苦勞に対しては、クロキサゾラムの方が有効と判定されている。
クロキサゾラム メダゼパム ¹³⁾	二重盲検 群別比較法 (クロキサゾラム 6mg/日、 メダゼパム 30mg/日を 3 分 服、4 週間服用)	神経症に対して、全般的改善度、重症度別効果については両剤に有意差を認めなかったが、不安神経症群の 4 週にメダゼパムに有意の改善を認め、強迫神経症群の 2 週、4 週にクロキサゾラムに有意 (P<0.05) の改善を認めた。全般的印象として、クロキサゾラムは、焦燥感、緊張感、抑うつ症状などによく奏効する。
クロキサゾラム メダゼパム ¹⁴⁾	二重盲検 クロスオーバー法 (クロキサゾラム 3mg/日、 メダゼパム 15mg/日をそれ ぞれ 3 分服)	婦人科領域の性周期に関連ある不定愁訴症候群全症例についての優劣判定及び 40 歳以上の例での両薬剤の優劣判定において、クロキサゾラムはメダゼパムに有意の差をもってすぐれていた。症状別では、40 歳以上で、精神神経症状である頭痛、頭重感、めまい、不眠、耳鳴、恐怖などにクロキサゾラムはメダゼパムに比べてはるかにすぐれていた。一方消化器症状はメダゼパムの方がすぐれているように思われた。
クロキサゾラム メダゼパム ¹⁵⁾	二重盲検 群別比較法 (クロキサゾラム 3mg/日、 メダゼパム 15mg/日をそれ ぞれ 3 分服。1~3 週間服用)	慢性蕁麻疹、皮膚掻痒症、円形脱毛症、広範囲熱傷瘢痕あるいは梅毒にて長期間入院中の患者の精神症状ないし不定愁訴に対して、両薬剤の効果及び副作用に有意差はなかった。
クロキサゾラム プラセボ ¹⁶⁾	二重盲検 群別比較法 (クロキサゾラムの投与方法 は 3mg/日、3 分服を原則と して 2 週間服用)	外傷後遺症を含む他覚所見の乏しい頸肩腕痛、腰背痛、筋緊張、四肢のシビレ感などに使用し医師の総合判定で 1 週、2 週の時点ともクロキサゾラム群の方がプラセボ群に比べ有意な改善 (P<0.01) を示した。また症状別の効果においても疼痛では、1 週時点 (P<0.01)、2 週時点 (P<0.1) でクロキサゾラム群が有意に改善した。副作用に関しては、両薬剤間に有意差は認められていない。

10) 金子仁郎ほか：医学のあゆみ 1972;82(9):604-612

11) 東 雄司ほか：臨床と研究 1972;49(10): 2893-2898

12) 小玉隆一ほか：臨床と研究 1973;50(4):1211-1215

13) 佐久間有寿ほか：診療と保険 1973;15(4):467-474

14) 飯塚理八ほか：産婦人科の世界 1973;25(6):673-680

15) 藤田恵一：薬物療法 1973;6(8):1535-1541

16) 平田泰治、松原 統：薬物療法 1972;5(6):1261-1264

3) 安全性試験

長期投与例

入院中の患者等 30 例にクロキサゾラム（大部分が 30mg/日）を最高 8 ヶ月まで投与¹⁷⁾して、著効 7 例、有効 6 例、やや有効 10 例で、有効率は 77%であった。長期投与中の随伴作用は不眠を訴えた症例 2 例、興奮 2 例、ふらつき 1 例で 17%にみられたがいずれも一過性のものであり、副作用は軽度の貧血傾向が認められたがとくに問題とすべきものでなく、検尿、検血、肝機能検査上では長期投与によっても悪化を見なかった。

入院中の患者 30 例にクロキサゾラム（大部分が 30mg/日）を 18~19 ヶ月間投与¹⁸⁾して、著効 6 例、有効 15 例で、有効率は 70%であった。長期投与中の随伴作用は興奮 4 例、倦怠感 3 例の 7 例（23.3%）であり、いずれも一過性のものであった。

クロキサゾラム 2~12mg/日（大部分は 4~8mg/日）を 6~18 ヶ月、単独又は他剤と併用されている患者 50 例（19~76 歳）について検討した¹⁹⁾。臨床症状のうえでクロキサゾラムに基づくと思われる副作用は特に見られず、単独投与の 1 例に γ -GTP のみの軽度上昇、他剤併用の 1 例に AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の軽度上昇、1 例に ALT (GPT)、LAP の軽度上昇、1 例に Al-phosphatase の軽度上昇が見られたのみであった。

17) 前田利男：診療と新薬 1971;8(7):1491-1510

18) 前田利男：診療と新薬 1972;9(5):1059-1072

19) 岩永正武、井上令一：臨床と研究 1977;54(2):641-644

注) 本剤の神経症、心身症における承認されている用法・用量は以下のとおりである。

1. 通常成人クロキサゾラムとして 1 日 3~12mg を 3 回に分けて経口投与する。
なお年齢・症状に応じ適宜増減する。

4) 患者・病態別試験

疾患別効果

対 象	有効例数/例数	有効率 (%)
神経症	365/443	82.4
不安神経症	128/143	89.5
強迫神経症・恐怖症	62/73	84.9
心気症	77/100	77.0
ヒステリー	10/23	43.5
抑うつ反応	66/77	85.7
神経衰弱	22/27	81.5
心身症	206/279	73.8
頭部外傷後遺症	52/79	65.8
頸椎障害	18/31	58.1
頸肩腕症候群	18/21	85.7
腰背痛症	15/21	71.4
脳血管障害	11/13	84.6
呼吸・循環器障害	16/18	88.9
消化器障害	17/20	85.0
筋痙攣性疾患	27/33	81.8
関節炎	4/5	
神経性排尿障害	4/4	
更年期障害	17/22	77.3
眼精疲労	7/12	58.3
自律神経失調症	28/32	87.5
術前の不安除去	273/294	92.9

症状別効果

精神神経症状

症 状	症例数	有効例数	有効率 (%)
不 安	353	276	78.1
緊 張	142	89	62.7
焦 燥	204	154	75.5
心 気	215	126	58.6
抑 う つ	371	275	74.1
強 迫	52	33	63.5
離 人	52	25	48.1
意 欲 減 退	246	150	60.9
幻 覚	40	14	35.0
妄 想	106	46	43.4
易 疲 労 感	109	53	48.6
集中力・判断力低下	167	74	44.3
劣 等 感	62	38	61.3
恐 怖	23	20	86.9
全 身 倦 怠	69	42	60.9
脳 波 異 常	17	15	88.2
て ん かん 発 作	10	6	

睡眠障害

症 状	症例数	有効例数	有効率 (%)
不 眠	363	280	77.1
就 眠 障 害	276	226	81.9
熟 眠 障 害	77	65	84.4
途 中 覚 醒	77	62	80.5
翌 朝 覚 醒	77	71	92.2

その他の症状

症 状	症例数	有効例数	有効率 (%)
頭 痛 ・ 頭 重 感	305	204	66.9
め ま い	77	44	57.1
心 悸 亢 進	91	62	68.1
耳 鳴 り	40	24	60.0
食 欲 不 振	57	34	59.6
悪 心 ・ 嘔 吐	49	30	61.2
肩 こ り	104	66	63.5
し び れ	34	21	61.8
腰 背 筋 痛	116	78	67.2
神 経 筋 肉 系 症 状	48	22	45.8
チック・書痙・痙れん	22	20	90.9
振 せ ん	7	6	
泌 尿 器 症 状	25	18	72.0
眼 症 状	10	7	

効果発現日数^{2~9)}

有効例における効果発現を神経症群（96例）、心身症群（50例）について集計したデータによると概ね1～2週間（連日投与）で効果の認められている例が大部分を占めており、効果の発現が速やかであることが認められている。

効果発現迄の日数 疾患群	～7日	8～15日	15～21日	22～28日	29日～
神経症群	61例	26	8	0	1
心身症群	34例	11	0	1	4
計	95例 (65%)	37 (25%)	8	1	5

- 2) 萩原信義ほか：薬物療法 1972;5(5):1059-1069
- 3) 金子嗣郎：薬物療法 1972;5(5):1015-1027
- 4) 東 雄司ほか：薬物療法 1972;5(6):1305-1311
- 5) 井出 毅：新薬と臨床 1972;21(7):1243-1248
- 6) 竹島俊雄ほか：診療と保険 1972;14(7):779-786
- 7) 小池祐治ほか：新薬と臨床 1972;21(5):885-888
- 8) 滝浪寿郎ほか：眼科臨床医報 1972;66(10):1004-1007
- 9) 川上 澄ほか：診療と新薬 1973;10(3):621-626

(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

ベンゾジアゼピン誘導体

ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、ブロマゼパム、ロラゼパム、フルジアゼパム、メキサゾラム、アルプラゾラム、フルタゾラム、フルトプラゼパム等

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序²⁰⁾

作用部位

ベンゾジアゼピン誘導体は脳内に広く存在するベンゾジアゼピン受容体のうち、情動と密接に関連する大脳辺縁系、大脳皮質、小脳などに分布するベンゾジアゼピン受容体に作用して不安、緊張などを解消させる。

作用機序

ベンゾジアゼピン受容体は、抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸（GABA）の受容体及びCl⁻（クロライド）チャンネルと複合体を形成して機能的に共役している²¹⁾。ベンゾジアゼピン誘導体はその受容体に結合することにより、GABAのGABA受容体への親和性を増大させる。その結果、GABA受容体と共役するCl⁻チャンネルが活性化され、Cl⁻イオンの透過性が高まる。即ち、ベンゾジアゼピン系薬物はGABA系を介してCl⁻チャンネルの開口頻度を増加させ、Cl⁻の細胞内への流入を増加させて神経細胞を過分極の状態にさせることによって神経系に抑制的に作用する。GABA受容体はビククリン感受性のGABA_A受容体とビククリン非感受性のGABA_B受容体に分類されているが、ベンゾジアゼピン受容体やCl⁻チャンネルと共役しているのはGABA_A受容体である²²⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

動物実験（マウス、ハムスター、ラット、サル）から、闘争反応、狂暴性、攻撃性、興奮を抑制する作用（静穏作用・馴化作用）が強く、自発性行動（マウス、ネコ）の抑制作用は弱いことが認められている²³⁾。

これらの静穏作用は、ネコ、ウサギの実験から、扁桃核—視床下部—中心灰白質に対して本剤が作用する結果と推定される²⁴⁾。

1. 静穏作用—馴化作用²³⁾

試験項目	方 法	結 果
①電気刺激による闘争反応に対する抑制作用	マウス（経口）：薬剤を投与し、経時的に電気刺激を与えて、闘争反応を誘発させ、その闘争の抑制率から50%闘争を抑制させる量 ED ₅₀ を算出。	ED ₅₀ (mg/kg) 1 時間値：1.5 (0.71~3.2) 2 時間値：1.3 (0.54~3.1) 4 時間値：2.0 (1.3~2.6)
②自発的闘争反応に対する抑制作用	ハムスター（経口）：薬剤を投与し、2匹を1対にして経時的に闘争反応を観察し、その抑制率から ED ₅₀ を算出。	ED ₅₀ (mg/kg) 1 時間値：11 (8.3~15) 2 時間値：6.6 (4.6~9.6) 4 時間値：8 (5.7~11)
③嗅球摘出ラットの狂暴性行動の抑制作用	ラット（経口）：ラットから嗅球を摘出し、2週間後に薬剤を投与し、メタンフェタミン (2mg/kg s.c.) 処理マウスを同一ケージに入れ、30分以内にかみ殺すか否かを経時的に観察し、その抑制率から ED ₅₀ を算出。	ED ₅₀ (mg/kg) 1 時間値：9.8 (5.2~19) 2 時間値：9.8 (5.2~19) 4 時間値：15 (7.9~27) 6 時間値：21 (11~42)
④葛藤行動に対する寛解作用	ラット（経口）：スキナーbox下に安全期、危険期（ブザー音、レバーを押すと電撃）を設定し、これにより訓練された条件付けラット（危険期のレバー押しが顕著に抑制される：葛藤行動）に薬剤を投与し、30分後から30分間にレバー押しがコントロール時の2倍になった場合を有効とし、その有効率から ED ₅₀ を算出。	ED ₅₀ (mg/kg) 30 分値：0.72 (0.25~2.1)
⑤条件回避反応に対する抑制作用	ラット（経口）：条件刺激（ブザー音）、無条件刺激（電気刺激）による回避反応100%を示すラットに薬剤を投与し、条件、無条件刺激に対する回避反応を観察し、その抑制率から ED ₅₀ を算出。	ED ₅₀ (mg/kg) 二次的條件回避反応の抑制： 4.2 (2.0~8.8) ブザー音による回避反応の抑制： 37 (15~92) 条件回避反応の抑制： 37 (15~92) 電気刺激による逃避反応の抑制： >100
⑥行動に及ぼす作用	サル（経口）：カニクイザル4頭に薬剤0.2mg/kgを盲検的に投与し、その行動の変化を点数法により経時的に増減率を算出。	(増減率%) 社会性：+16 満足性：+45 興奮性：-35 防御性：-26 攻撃性：-22

() 内の数値は95%信頼限界、ED₅₀はLitchfield-Wilcoxon法により算出。

2. 抗痙攣作用²³⁾

試験項目	方 法	結 果〔ED ₅₀ (mg/kg)〕
①抗ベメグライド痙攣作用	マウス(経口):薬剤を投与し、ベメグライド(30mg/kg)を皮下投与して経時的に間代性痙攣誘発の有無を観察。	1時間値: 0.23 (0.17~0.32) 2時間値: 0.15 (0.10~0.23) 4時間値: 0.3 (0.22~0.41) 6時間値: 0.36 (0.26~0.49) 24時間値: 1.4 (0.8~2.4)
②抗ペンテトラゾール痙攣作用	マウス(経口)、ラット(経口):マウスあるいはラットに薬剤を投与し、1時間後にペンテトラゾール(100mg/kg)を皮下投与して間代性痙攣誘発の有無を観察。	マウス 1時間値: 0.75 (0.60~0.94) ラット*) 30分値: 1.6 (0.8~3.0) 1時間値: 1.5 (1.2~2.0) 2時間値: 3.4 (1.7~6.6) 4時間値: 15.3 (8.7~26.8)
③抗ストリキニーネ痙攣作用	マウス(経口):薬剤を投与し、1時間後に硝酸ストリキニーネ(1mg/kg)を皮下投与して強直性痙攣発現の有無を観察。	1時間値: 163 (116~228)
④抗電撃痙攣作用	マウス(経口):薬剤を投与し、1時間後に最大電撃を加えて強直性痙攣発現の有無を観察。	1時間値: 25 (22~30)
⑤抗E1マウス痙攣作用	マウス(経口):薬剤を投与し、1時間後10回/3秒の振動を100回与え、これによる痙攣誘発の有無を観察。	1時間値: 0.38 (0.31~0.47)

()内の数値は95%信頼限界、ED₅₀はLitchfield-Wilcoxon法により算出。

*)社内資料

E1マウス:系統確立された特殊なマウスで、諸種の体位変異刺激を与えることによって、てんかん発作に類似する定型的な全身痙攣発作を起こす。

3. 自発性行動抑制作用²³⁾

試験項目	方 法	結 果
①自発運動量に対する抑制作用	マウス(経口):薬剤を投与し、1時間後にケージに入れ、運動量の増減率からED ₅₀ を算出。	ED ₅₀ (mg/kg) 1時間値: 100 (53~190)
②回転棒順応性の抑制作用	マウス(経口):薬剤を投与し、毎分10回/秒の速度で回転する直径3cmの回転棒に載せ、1分以内の落下の有無を経時的に観察し、ED ₅₀ を算出。	ED ₅₀ (mg/kg) 1時間値: 20 (14~29) 2時間値: 20 (14~29) 4時間値: 20 (14~29) 6時間値: 21 (17~27)
③傾斜板順応性の抑制作用	マウス(経口):マウスを35°の傾斜アクリル板上におき、10秒以内の落下の有無を観察し、その抑制率からED ₅₀ を算出。	ED ₅₀ (mg/kg) 1時間値: 32 (27~40) 2時間値: 31 (25~39) 4時間値: 28 (22~35) 6時間値: 37 (29~47)
④正位反射の抑制作用	マウス(経口):薬剤を投与し、背位に静置して、10秒以内に正常姿勢に戻るか否かを経時的に観察し、その抑制率からED ₅₀ を算出。	ED ₅₀ (mg/kg) 1時間値: 650 (541~726) 2時間値: 605 (492~774) 4時間値: 610 (500~742)
⑤行動に及ぼす作用	ネコ(経口):薬剤を投与し、30分毎に6時間行動を観察し、四肢の筋の緊張度、傾斜網、歩行失調などの変化を採点法によって、投与前後の変化率を算出。	(変化率%) 四肢の筋緊張性 1mg/kg: -6.4 5mg/kg: -23.1 20mg/kg: -32.6 傾斜網の順応性抑制 1mg/kg: 0 5mg/kg: 0 20mg/kg: -22.5 歩行失調 1mg/kg: 0 5mg/kg: +12.5 20mg/kg: +44.2

()内の数値は95%信頼限界、ED₅₀はLitchfield-Wilcoxon法により算出。

4. その他の中枢作用²³⁾

試験項目	方 法	結 果
①チオペンタール麻酔の増強作用	マウス（経口）：薬剤を投与し、1時間後にチオペンタールNa（30mg/kg）を静注して正向反射の消失持続時間を観察し、対照群に対する増強率を算出。	（増強率%） 7.5mg/kg：550 15mg/kg：830 30mg/kg：860
②モルヒネの挙尾反応に対する抑制作用	マウス（経口）：薬剤を投与し、1時間後に塩酸モルヒネ（10mg/kg）を腹腔内投与してモルヒネ投与後10、30、60分後に観察し、挙尾45°以下のものを抑制ありと判定し、ED ₅₀ を算出。	ED ₅₀ （mg/kg） 10分後：0.56（0.28～1.12） 30分後：0.70（0.38～1.30） 60分後：0.17（0.08～0.37）
③ドパの興奮反応に対する増強作用	マウス（経口）：マウスにイソカルボキサジド（10mg/kg）腹腔内投与、ついでdl-ドパを静注し、これによって誘発される特徴的な興奮症状に対する作用を経時的に観察。	1mg/kgでコントロールに比し、有意のドパ増強作用をもたらした。

（ ）内の数値は95%信頼限界、ED₅₀はLitchfield-Wilcoxon法により算出。

5. 脳波に及ぼす影響²⁴⁾

試験項目	動 物	結 果
①慢性電極植え込み動物の自発脳波に対する（抑制）作用	ネコ（腹腔内）	本剤の脳波に及ぼす影響としては、扁桃核後発射の抑制が特徴的に強い。 新皮質－網様体賦活系に対する阻害作用はなく、視床下部、大脳辺縁系に対する何らかの影響が考えられ、これは従来のマイナートランキライザーの知見と一致している。
	ウサギ（経口）	
②慢性電極植え込み動物の脳波覚醒反応に対する作用（視床下部後部刺激、中脳網様体刺激）	ウサギ（経口）	
③慢性電極植え込み動物の扁桃核後発射に対する作用	ウサギ（経口）	

6. 交感神経性興奮反応に対する作用²⁴⁾

エーテル麻酔ネコを用いて視床下部電気刺激による瞬膜収縮反応を指標として本剤の影響を検討した結果、本剤は2mg/kgの静注あるいは20mg/kgの経口投与により瞬膜の収縮が認められたが、ノルアドレナリン2.5μg/kgの静注や頸部交感神経節前線維刺激による収縮の抑制は認められておらず、視床下部系への作用が示唆された。

7. 脊髄反射及び筋緊張に対する作用²⁴⁾

動物実験（ネコ）による除脳固縮の抑制、γ-運動ニューロンの活動性の低下がみられ、中枢性の筋弛緩作用が認められる²⁴⁾。

試験項目	動 物	結 果
①脊髄反射に対する作用	ネコ（腹腔内）	脊髄ネコを用いて検討した結果、単シナプス、多シナプス反射はクロキサゾラム10mg/kg投与では影響を受けず、20mg/kgの追加投与で軽度抑制がみられ、同時に記録した後根電位は、本剤20mg/kgの腹腔内投与で変化を受けない。
②除脳固縮に対する作用	ネコ（腹腔内）	除脳ネコを用いて頸筋の筋電図に対する作用を検討した結果、除脳固縮の指標としての頸筋の過放電は、本剤20mg/kg投与により消失する。
③γ-運動ニューロンの活動性に対する作用	ネコ（腹腔内）	除脳ネコを用いて検討した結果、本剤10mg/kg投与で自發放電の抑制がみられる。

(3)作用発現時間・持続時間

作用発現時間：該当資料なし

<参考>

1～2週間（「V.3.(5) 4患者・病態別試験」参照）

作用持続時間：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

＜参考＞「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(2)最高血中濃度到達時間

該当資料なし

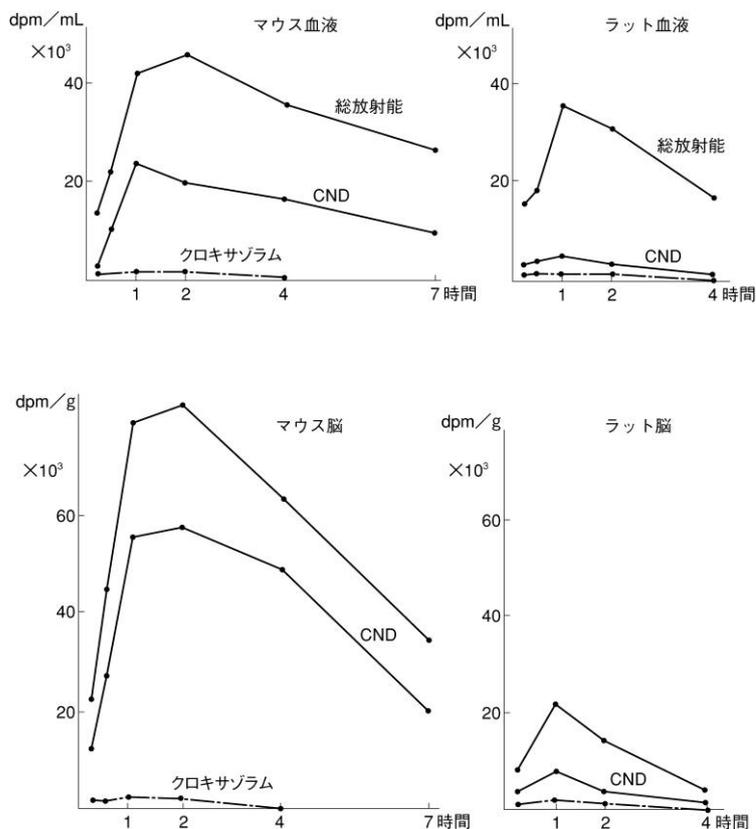
＜参考＞「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3)臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子 5 例に朝食後クロキサゾラム 5mg を経口投与した時、ガスクロマトグラフィーにより活性代謝物 chloro N-desmethyl diazepam (CND) (構造式は「VII. 5. (1)代謝部位及び代謝経路」参照) が検出され、投与 2～4 時間後に最高濃度 2～15ng/mL に達し、24 時間後も 2～9ng/mL と血中濃度は持続した。

＜参考：ラット、マウス＞

ラットあるいはマウスに ^{14}C 標識クロキサゾラム 10mg/kg を経口投与した時の血中及び脳内の総放射活性、並びに酢酸エチル抽出液中の代謝物（遊離型）の推移は以下のとおりであり、未変化体クロキサゾラムは総放射能に比較して濃度は低く投与 4 時間においては有意な量は検出されなかった。また、血中 CND の半減期はラットで約 1 時間、マウスでは約 4.4 時間であった。



^{14}C -クロキサゾラム経口投与後のラット及びマウス血液、脳中未変化体及び代謝物の推移 (社内資料)

また ^{14}C 標識クロキサゾラム 20mg をイヌに経口投与した後の血中放射能は、2～4 時間後で最高値を示した²⁵⁾。

(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

(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

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

<参考：ラット、マウス、イヌ>

吸収部位

ラット小腸上部結紮腸管からの吸収を調べた結果、クロキサゾラムの腸腔からの吸収は速やかに一旦腸組織に蓄積後血流に吸収される挙動を示し、組織中の大部分が未変化体として検出されることから、クロキサゾラムは無変化のまま腸管から吸収されるものと考えられた。

吸収率

ラット及びマウス²⁶⁾、イヌに¹⁴C 標識クロキサゾラムを経口並びに静脈内投与し、放射能の尿中排泄を調べた結果、経口投与と静注投与による尿中排泄量がほぼ等しいことから、消化管からの吸収が良いことが示唆されている。

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット、マウス>

ラットあるいはマウスに¹⁴C 標識クロキサゾラム 10mg/kg を経口投与した時の放射活性の脳内への移行については、「VII. 1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」参照。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット、マウス>

ラットあるいはマウスに ¹⁴C 標識クロキサゾラム 10mg/kg を経口投与し、投与後の放射能の体内分布を経時的に調べた²⁶⁾。

ラット

投与後 30 分に肝臓、腎臓をはじめ、脳、筋肉など組織に広く分布した。放射能は肝臓に著しく高く、血液の約 25 倍、次いで腎臓に血液の約 5 倍を示した。脳内濃度は血液よりやや低かった。血液及び組織中の濃度はいずれも投与 1 時間後に最高値を示し、以後徐々に減少し、24 時間後には肝臓、腎臓と筋肉のみ、48 時間後には肝臓と腎臓のみにわずかな放射能が検出された。

¹⁴C-クロキサゾラムをラットに経口投与後の血中及び組織中放射能濃度
(10mg/kg、2 例平均)

	$\mu\text{g/g wet tissue}^{\text{a)}$						
	0.5	1	2	4	7	24	48hrs
血液 ^{b)}	0.73	1.48	1.40	0.98	0.74	—	—
脳	0.66	1.12	0.84	0.51	0.31	—	—
肺 臓	1.24	2.16	1.57	1.12	0.52	—	—
心 臓	1.01	2.12	1.52	0.80	0.35	—	—
肝 臓	18.00	21.10	17.10	10.83	8.09	2.84	1.15
脾 臓	0.46	1.22	1.02	0.88	0.36	—	—
腎 臓	3.83	7.25	6.69	5.28	4.16	2.01	1.22
脂肪 ^{c)}	0.80	1.86	1.64	0.97	0.78	—	—
筋肉 ^{d)}	0.97	1.02	1.01	0.82	0.33	0.51	—
辜 丸	0.40	0.72	0.77	0.44	0.27	—	—

a) クロキサゾラム μg 数に換算 b) $\mu\text{g/mL}$ c) 腰部皮下脂肪

d) 大腿部骨格筋

—：有意な放射能が検出されなかったことを意味する

マウス

投与後 30 分に肝臓に極めて高い放射能が見出され、脳には投与 30 分～4 時間の間、血液中の約 2 倍の濃度が検出された。脳内濃度は投与 4 時間前後に最高濃度となり血液、肝臓なども含めて、ラットに比し持続性を示したが、48 時間後にはいずれも低値となった。

¹⁴C-クロキサゾラムをマウスに経口投与後の血中及び組織中放射能濃度
(10mg/kg、2 例平均)

	$\mu\text{g/g wet tissue}^{\text{a)}$						
	0.5	1	2	4	7	24	48hrs
血液 ^{a)}	0.99	1.91	2.08	1.60	1.18	1.25	0.18
脳	1.83	3.13	4.36	4.52	2.17	0.78	0.55
肝 臓	17.08	22.09	26.77	23.21	21.56	14.59	3.76
腎 臓	4.31	7.60	8.99	11.02	6.41	3.13	1.15

a) クロキサゾラム μg 数に換算

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

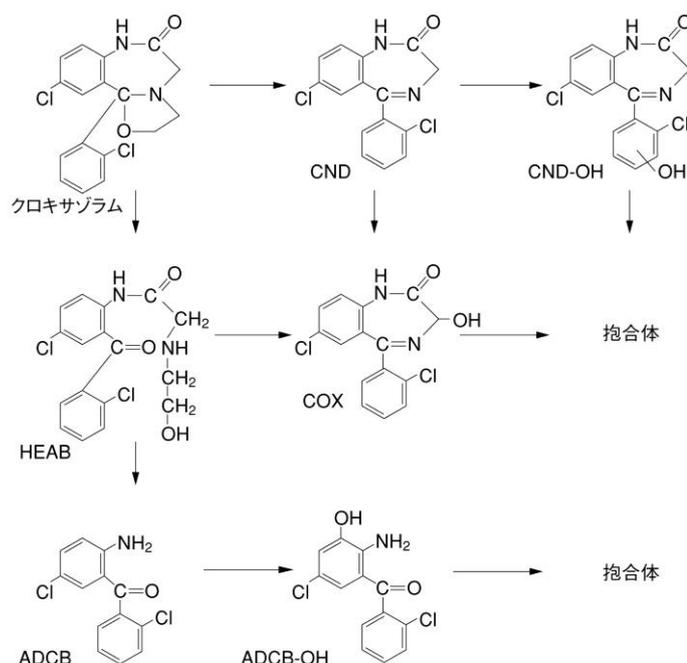
<参考：ラット、マウス>

代謝部位：肝臓

クロキサゾラムから CND、CND から COX の反応を肝臓、腎臓、小腸、及び脳のホモジネートの 600×g 上清を用いて検討した結果、肝臓のみに反応が認められた。また、これら代謝活性の細胞内分布と co-factor の要求性を調べた結果、ミクロソームを用いて NADPH を co-factor とした時に強い活性が見られた。

代謝経路

クロキサゾラムを投与したラット、マウスの組織、胆汁、尿、糞中に 18 種類以上のクロキサゾラム代謝物の存在を認め、これらから主要代謝物を単離・同定した結果、代謝経路を以下のように推定した²⁶⁾。なお、健康成人男子 2 例にクロキサゾラム 5mg を経口投与した時の 0~6 時間尿中には CND、COX、ADCB、ADCB-OH が検出された。



CND : Chloro N-desmethyl diazepam
COX : Chlorooxazepam
HEAB : 5,2'-Dichloro-2-(2-hydroxyethylamino) acetaminobenzophenone
ADCB : 2-Amino-5,2'-dichlorobenzophenone

推定代謝経路

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

ヒト肝ミクロソームを用いてクロキサゾラムの肝 P450 各分子種に及ぼす酵素阻害の影響について検討した結果、0.1~200 μ M のクロキサゾラムでは、CYP2A6、2B6、2C8,9、2E1 活性は阻害されず、CYP1A1&2、2C19、2D6、3A4 活性に対する IC₅₀ 値はそれぞれ約 190 (CYP1A1&2)、30 (2C19)、80 (2D6)、80 (3A4 : モデル基質 Testosterone) μ M であった。

(社内資料)

(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

活性代謝物：chloro N-desmethyl diazepam (CND)

CND とクロキサゾラム薬効薬理比較

試験項目	動物 (投与経路)	結果：1 時間値 ED ₅₀ (mg/kg)	
		CND	クロキサゾラム
①ベメグライド痙攣抑制作用	マウス (経口)	0.23	0.10
②電撃誘発闘争抑制作用	マウス (経口)	1.5	2.5
③回転棒順応性抑制作用	マウス (経口)	20	7.0
④傾斜板順応性抑制作用	マウス (経口)	32	12
⑤正位反射抑制作用	マウス (経口)	650	290
⑥抗ペンテトラゾール痙攣作用	マウス (経口)	0.75	0.27
⑦抗電撃痙攣作用	マウス (経口)	25	4.4
⑧抗ストリキニーネ痙攣作用	マウス (経口)	163	220

(社内資料)

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考：ラット、マウス>

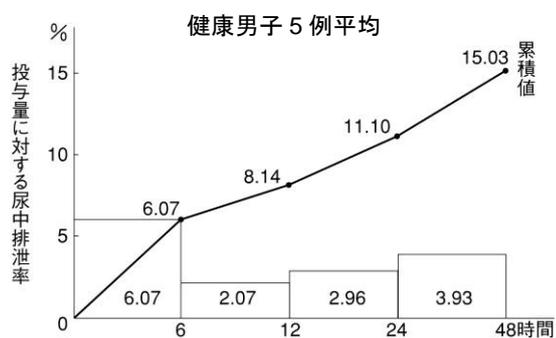
ラットに ¹⁴C 標識クロキサゾラム 10mg/kg を経口投与した時の尿糞中排泄の測定結果では、投与後 48 時間までに尿中に 12.6%、糞中に 64.9%が排泄され、またマウスに ¹⁴C 標識クロキサゾラム 10mg/kg を経口投与した場合にも、投与後 48 時間までに尿中に 39.5%、糞中に 45.6%が排泄されており、胆汁排泄の寄与が大きい²⁶⁾。

(2)排泄率

下記「VII. 6. (3)排泄速度」参照

(3)排泄速度

健康成人男子 5 例に朝食後クロキサゾラム 5mg を経口投与し、尿中の総排泄量を比色法により定量した結果は以下のとおりであり、投与後 48 時間までに投与量の 8~19%が尿中に排泄され、排泄率は 0~6 時間が最も高かった。尿中排泄率から求めた生物学的半減期は 5 例中 4 例で 11~21 時間を示した。



(社内資料)

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

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

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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 急性閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕
3. 重症筋無力症の患者〔筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。〕

解説：1. 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。

2. ベンゾジアゼピン系薬剤等の弱い抗コリン作用を持つ薬剤は瞳孔括約筋を弛緩させ散瞳を起こすが、このとき虹彩根部が厚くなる。このため急性閉塞隅角緑内障の患者の場合には、隅角を圧迫して房水の排出困難をもたらし眼圧を上昇させることがある。本剤の抗コリン作用は弱く、そのため緑内障のうち急性の閉塞隅角緑内障が禁忌となっている。

3. ベンゾジアゼピン系薬剤は主に大脳辺縁系、視床下部のベンゾジアゼピン受容体と共役する γ -アミノ酪酸（GABA）受容体機能を亢進させ神経抑制的に働くが、その薬理作用の一つの筋弛緩作用から症状を悪化させるおそれがある。ベンゾジアゼピン系薬剤共通の禁忌項目。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 肝障害、腎障害のある患者〔肝障害、腎障害のある患者では一般に排泄が遅延する傾向があるので、薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。〕
- (3) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれる。〕
- (4) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児〔副作用発現の危険性が高い。〕
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (6) 衰弱患者〔嗜眠状態や運動失調になりやすい。〕
- (7) 中等度又は重篤な呼吸不全のある患者〔他のベンゾジアゼピン系薬剤で、呼吸機能の低下している患者に投与したところ、呼吸不全をおこし、炭酸ガスナルコーシスになったとの報告がある。〕

解説：(1) 心不全時には、末梢組織の血流が低下するが、脳への血流は比較的保たれるため、中枢神経系の薬物濃度が相対的に上昇し、作用が増強することがあるといわれている。また、ベンゾジアゼピン系薬剤は大量投与したときに低血圧を示すことがあり、心疾患のある場合には血流量の低下の影響等注意が必要である。低血圧は心循環器系への直接作用ではなく、大脳辺縁系や視床下部等自律神経中枢への抑制作用を介した二次的な作用と考えられている。

- (2) 肝障害のある患者では肝血流量の低下や薬物代謝酵素の減少等により、代謝が遅延し血中半減期が延長するといわれている。また、胆汁うっ滞は血中ビリルビンの増加を起し、ビリルビンは薬物の蛋白結合と競合するので、薬物の蛋白結合率が低下して遊離型が増加し、作用が増強することが考えられる。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現の可能性がある。
- (3) 中枢神経系作用薬は、脳に器質的障害のある患者では作用が強くと現れることがある。
- (4) 薬剤の吸収、分布、代謝、排泄等成人と異なり、また感受性も強いことから、副作用発現の可能性が高まる。
- (5) 高齢者では一般に腎機能、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、高齢者では嗜眠状態や運動失調になりやすいので少量より段階的に増量する等注意が必要である。
- (6) 一般に衰弱患者では薬物の作用が強くと現れるとされており、ベンゾジアゼピン系薬剤では嗜眠状態や運動失調等の副作用が現れやすい。
- (7) ベンゾジアゼピン系薬剤では呼吸抑制作用がみられることがあり、呼吸器疾患の患者では、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

2. 重要な基本的注意

- (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**よう注意すること。
- (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。（「重大な副作用」の項参照）

解説：(1) 中枢神経系に対する抑制作用があるので精神的緊張を要する危険な仕事に従事しないよう注意する。
 (2) ベンゾジアゼピン受容体作動薬への薬物依存は連用により形成されることがあるため、漫然とした継続投与による長期使用を避けるよう注意喚起する。

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

3. 相互作用

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 （クロルプロマジン、フェノバルビタール等） アルコール	併用によりその作用が増強されることがあるので、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。	相加的な中枢神経抑制作用の増強。
MAO阻害剤	併用によりその作用が増強されることがあるので、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。	本剤の代謝が抑制される。

解説：中枢神経抑制剤

本剤は主に大脳辺縁系や視床下部の GABA 抑制性神経機能を亢進させ、中枢神経系の神経伝達では抑制的に作用し、一方フェノチアジン誘導体も興奮性神経の節後神経でのモノアミン受容体遮断作用により抑制的に作用するため、併用したとき鎮静作用を増強する。

バルビツール酸誘導体の作用機序の一つは、GABA 神経作用の増強によるものもあると考えられており、本剤と併用したときバルビツール酸誘導体の中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。

アルコール

アルコールによる鎮静・催眠、精神運動機能障害、記憶障害、血圧降下作用を増強する。

MAO 阻害剤

MAO 阻害剤はベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静効果を増強する。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

総症例 11,701 例中、副作用が報告されたのは 1,261 例 (10.78%) であった。そのうち主なものは眠気 (6.35%)、ふらつき (4.16%)、けん怠感 (1.38%)、口渇 (1.13%)、めまい (0.85%)、悪心・嘔吐 (0.86%)、脱力感 (0.85%) であった。 [新開発医薬品の副作用のまとめ (その 31) 1]

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

(1) 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 (0.31%)：刺激興奮、不眠等があらわれることがある。

(3)その他の副作用

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

(2) その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気 (6.35%)、 ふらつき (4.16%)	めまい、舌のもつれ、 運動失調、頭痛・頭重、 性欲減退、不眠、 立ちくらみ、焦燥感	視覚異常、多弁、振戦、 嗜眠状態	見当識障害
肝臓			AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇	
循環器			低血圧、動悸	
消化器	口渇	悪心・嘔吐、食欲不振、 便秘、胃部不快感	下痢、腹痛	
過敏症 ^{注)}			発疹、そう痒感	
骨格筋	けん怠感	脱力感		
泌尿器			頻尿	
その他			尿失禁、意欲減退	

注) 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

時 期 対 象	承認時迄 の調査	承認時以降 の調査 (1977年1月 31日まで)	計
調 査 施 設 数 ①	42	255	213 (延 297)
調 査 症 例 数 ②	1,557	10,144	11,701
副 作 用 発 現 症 例 数 ③	331	930	1,261
副 作 用 発 現 件 数 ④	728	1,719	2,447
副 作 用 発 現 症 例 率 (③/②×100)	21.26%	9.17%	10.78%
副作用の種類	副作用発現件数 (発現率%)		
依 存 性	—	4 (0.04)	4 (0.03)
(精神・神経系)	480 (30.83)	1,214 (11.97)	1,694 (14.48)
ね む け	167 (10.73)	576 (5.68)	743 (6.35)
ふ ら つ き	141 (9.06)	346 (3.41)	487 (4.16)
め ま い	34 (2.18)	65 (0.64)	99 (0.85)
ふらつき・めまい	6 (0.39)	18 (0.18)	24 (0.21)
もうろう状態	12 (0.77)	29 (0.29)	41 (0.35)
ね む り す ぎ	2 (0.13)	1 (0.01)	3 (0.03)
嗜 眠 状 態	2 (0.13)	3 (0.03)	5 (0.04)
頭 痛 ・ 頭 重	19 (1.22)	27 (0.27)	46 (0.39)
も の 忘 れ	3 (0.19)	—	3 (0.03)
抑 う つ	1 (0.06)	—	1 (0.01)
離 人 感	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.03)
不 眠	10 (0.64)	6 (0.06)	16 (0.14)
焦 燥 感 (多 動)	7 (0.45)	6 (0.06)	13 (0.11)
易 怒 性 (怒 り っ ぽ い)	—	4 (0.04)	4 (0.03)
脱 制 止	—	3 (0.03)	3 (0.03)
興 奮 状 態	17 (1.09)	19 (0.19)	36 (0.31)
多 夢	—	1 (0.01)	1 (0.01)
徘 徊	1 (0.06)	—	1 (0.01)
多 弁	2 (0.13)	5 (0.05)	7 (0.06)
平 衡 障 害	3 (0.19)	—	3 (0.03)
(運 動) 失 調	20 (0.28)	27 (0.27)	47 (0.40)
筋 緊 張 低 下	—	1 (0.01)	1 (0.01)
筋 強 剛 仮 面 様 顔 貌	—	2 (0.02)	2 (0.02)
痙 攣	—	1 (0.01)	1 (0.01)
振 せ ん	2 (0.13)	1 (0.01)	3 (0.03)
舌 の も つ れ	18 (1.16)	57 (0.56)	75 (0.64)
流 涎	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
ジアドコキネーゼ	2 (0.13)	—	2 (0.02)
眼 振	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.03)
複 視	2 (0.13)	1 (0.01)	3 (0.03)
視 覚 異 常	4 (0.26)	6 (0.06)	10 (0.09)
知 覚 異 常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
耳 鳴	—	2 (0.02)	2 (0.02)
難 聴	1 (0.06)	—	1 (0.01)
し び れ 感	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
(肝 臓)	3 (0.19)	8 (0.08)	11 (0.09)
急 性 肝 炎	1 (0.06)	—	1 (0.01)
肝 障 害	1 (0.06)	—	1 (0.01)
AST (GOT) 値 上 昇	1 (0.06)	3 (0.03)	4 (0.03)
ALT (GPT) 値 上 昇	—	2 (0.02)	2 (0.02)
γ-GTP 値 上 昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
L A P 値 上 昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
A l - P 値 上 昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数 (発現率%)		
(循環器系)	12 (0.77)	19 (0.19)	31 (0.26)
低血圧	2 (0.13)	6 (0.06)	8 (0.07)
動悸	3 (0.19)	3 (0.03)	6 (0.05)
立ちくらみ	6 (0.39)	9 (0.09)	15 (0.13)
顔面蒼白	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
(消化器系)	113 (7.26)	252 (2.48)	365 (3.12)
食欲不振	26 (1.67)	25 (0.25)	51 (0.44)
悪心・嘔吐	35 (2.25)	66 (0.65)	101 (0.86)
腹部膨満感	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
胃部不快感	4 (0.26)	19 (0.19)	23 (0.20)
胃腸障害	10 (0.64)	—	10 (0.09)
口渇	20 (1.28)	112 (1.10)	132 (1.13)
下痢	1 (0.06)	4 (0.04)	5 (0.04)
便秘	15 (0.96)	23 (0.23)	38 (0.32)
腹痛	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.03)
(過敏症)	4 (0.26)	15 (0.15)	19 (0.16)
発疹	4 (0.26)	6 (0.06)	10 (0.09)
そ痒感	—	6 (0.06)	6 (0.05)
口唇の浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
眼瞼湿疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口唇炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
(その他)	116 (7.45)	207 (2.04)	323 (2.76)
貧血傾向	1 (0.06)	1 (1.01)	2 (0.02)
けん怠感	62 (3.98)	100 (0.99)	162 (1.38)
脱力感	24 (1.54)	76 (0.75)	100 (0.85)
性欲亢進	—	2 (0.02)	2 (0.02)
性欲減退 (不感症を含む)	10 (0.64)	8 (0.08)	18 (0.15)
射精不能	3 (0.19)	—	3 (0.03)
射精時間延長	1 (0.06)	—	1 (0.01)
勃起不能	1 (0.06)	—	1 (0.01)
尿失禁	5 (0.32)	6 (0.06)	11 (0.09)
排尿困難	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
頻尿	—	6 (0.06)	6 (0.05)
浮腫	1 (0.06)	—	1 (0.01)
仕事のミス	2 (0.13)	—	2 (0.02)
意欲減退	1 (0.06)	3 (0.03)	4 (0.03)
熱感	1 (0.06)	—	1 (0.01)
喫煙で気分悪化	1 (0.06)	—	1 (0.01)
舌があれ	1 (0.06)	—	1 (0.01)
発汗	—	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻閉	—	1 (0.01)	1 (0.01)
吃逆	1 (0.06)	—	1 (0.01)
胸部圧迫感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
体重減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)

厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.35¹⁾

(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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

(2) その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹、そう痒感	

注) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

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

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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。[妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。]
- (2) 妊娠後期の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。]
- (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。
- (4) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）で報告されており、また黄疸を増強する可能性がある。]

11.小児等への投与

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (4) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児 [副作用発現の危険性が高い。]

解説：ベンゾジアゼピン系薬剤は乳児・小児の薬物代謝について臨床検討が十分でなく、乳児では代謝が不十分で副作用発現の可能性が高いので注意を要する。

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

7. 過量投与

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

<参考>

（過量投与例）

27歳の不安神経症の女性患者が、治療の過程で投与されていたクロキサゾラム 140mg を自殺目的で服用。10時間睡眠後、覚醒し、単独徒歩で来院。自覚的には、ふらつき、構音障害、気分の発揚を認めたが、いずれも軽度であり、血圧低下・呼吸困難なども認めず、著明な意識障害を思わせる所見はなかった。ただちに諸検査を行ったが、神経学的血清化学的に異常所見なく、脳波所見では、クロキサゾラムの影響と思われる速波の混入が著しいほかは著変はなかった。2ヵ月間の追跡検査においても、精神的・身体的に著変なく、脳波では速波成分の減少のほか著変はなかった。

参考) 野村総一郎ほか：精神身体医学 1975;15(6):351-352

（処置法）

ベンゾジアゼピン系薬剤等の催眠・鎮静薬中毒に対する治療方針を成書より以下に抜粋引用する²⁷⁾。

■ベンゾジアゼピン系薬中毒

特異的な治療法は存在しない。また、治療係数が大きいため、中毒そのもので致命的となることはほとんどない。しかし、遷延する意識障害や咳嗽反射の低下などにより、脱水、低体温、誤嚥性肺炎、嘔吐物による気道閉塞、コンパートメント症候群といった身体合併症が生じる危険性があるため、輸液投与などの全身管理を行うことが大切である。拮抗薬であるフルマゼニルは、半減期が短いため治療には不適である。さらに三環系抗うつ薬などのけいれんを起こしやすい薬物中毒を併発していたり、てんかんや頭部外傷・手術の既往がある患者には、フルマゼニルによってベンゾジアゼピンの抗けいれん作用が減弱し、けいれんが誘発されることがあるため、使用は控える。

（「Ⅷ.15.その他の注意」参照）

■専門医へのコンサルト

患者のほとんどは自殺企図・自傷行為であるため、精神科へコンサルトを行う。

14. 適用上の注意

8. 適用上の注意

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、更には穿孔をお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。）

15. その他の注意

9. 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

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）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験²⁴⁾

試験項目	動物 (投与方法)	投与量	試験結果
呼吸、血圧、心拍数、心電図に対する作用	イヌ (静注)	3、10mg/kg	血圧は一時的な下降、心拍数は減少傾向、呼吸は増加が認められ、心電図所見からは異常波形はほとんどない。
	イヌ (経口)	100mg/kg	血圧は下降、心拍数減少、呼吸数減少、心電図所見には影響を与えない。
自律神経作用薬剤の呼吸、血圧、瞬膜収縮反応に対する作用	ネコ (経口)	5mg/kg	アドレナリン (3 μ g/kg)、DMPP (30 μ g/kg) の昇圧反応を増強し、アセチルコリン (0.2 μ g/kg) の降圧反応を抑制するが、CO の昇圧反応、アドレナリン、DMPP の瞬膜収縮反応には影響を与えない。
摘出心房に対する作用	モルモット (摘出)	3 \times 10 ⁻⁵ g/mL	心収縮力は初期に positive、ついで negative な inotropic 作用を示す。心拍数は negative な chronotropic 作用を示す。
平滑筋に対する作用 ● 摘出腸管の自動能に対する作用 ● 摘出子宮に対する作用	ウサギ (摘出)	3 \times 10 ⁻⁵ g/mL	約 37% 自発性張力を抑制
	ラット (摘出)	3 \times 10 ⁻⁵ g/mL	自動運動発生張力を中程度抑制
Agonist の腸管攣縮作用に対する作用	モルモット (摘出)		アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、ブラジキニン、ニコチンの腸管攣縮に対して non-competitive に作用する。
鎮痛作用 (酢酸 Writting 法、圧刺激法)	マウス (経口)	30mg/kg	作用みられず
消炎作用 (カラゲニン浮腫)	ラット (経口)	30mg/kg	作用みられず
鎮咳作用 (機械的刺激)	モルモット (経口)	100mg/kg	作用みられず
抗トレモリン作用 (振戦、流涙、流涎、下痢症状の抑制)	マウス (経口)	100mg/kg	作用みられず
制吐作用 (アポモルヒネ拮抗)	イヌ (経口)	50mg/kg	作用みられず
催吐作用	イヌ (経口)	100mg/kg	4 例中 1 例に嘔吐あり
瞳孔に対する作用	ラット (経口)	30mg/kg	縮瞳作用を示す
体温に対する作用	ラット (経口)	30mg/kg	軽度の降下
利尿作用	ラット (経口)	100mg/kg	尿量、尿中電解質に著変なし
排便作用 (BaSO ₄ の腸管通過性及び排泄時間)	マウス (経口)	10mg/kg	作用みられず

(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

LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物	経口		腹腔内		皮下	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	2,240 ²⁸⁾	1,780 ²⁸⁾	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000
マウス	3,300 ²³⁾	2,630 ²⁸⁾	>6,000 ²⁸⁾	>6,000 ²⁸⁾	>6,000 ²⁸⁾	>6,000 ²⁸⁾

(2)反復投与毒性試験²⁸⁾

亜急性毒性試験

(ラット 10・30・60・125・250・500・1,000・1,500mg/kg/日 6日/週 5週間 経口)

1,500mg/kg 投与群では雄 1/10 例、雌 6/10 例の死亡例（剖検から餌料摂取量及び体重減少による全身衰弱によると思われる）が認められたが、1,000mg/kg 以下では死亡は認められなかった。1,000mg/kg 以下では投与後の症状として鎮静が観察されたが、昏睡状態にはならず、若干の体重増加抑制、高用量で副腎、肝臓の重量増加及び 250mg/kg 以上で肝細胞のやや肥大傾向のほかは血液、組織学的所見、臨床化学検査に異常は認められなかった。

(イヌ 1・10・50・100mg/kg/日 4ヵ月間 経口)

100mg/kg 投与でも死亡例はなく、10mg/kg 以上の投与で肝細胞の軽度の肥大、50mg/kg 以上の投与でアルカリフォスファターゼ値の軽度の上昇以外には異常は認められなかった。

慢性毒性試験

(ラット 2・10・50・125mg/kg/日 27週間 経口)

125mg/kg 投与でも死亡例はなく、50mg/kg 以上の投与で甲状腺、副腎の重量増加傾向のほかには、血液、病理組織学的所見及び臨床化学検査に異常は認められなかった。

(3)生殖発生毒性試験²⁹⁾

(ラット、マウス 3・30・300・600mg/kg/日 器官形成期 6日間 経口)

ラット、マウスとも胎児に対する致死、催奇形作用あるいは発育抑制作用は認められず、また生後発育に及ぼす有害と思われる影響はほとんど認められなかった。

(4)その他の特殊毒性

身体的依存性³⁰⁾

クロキサゾラムの身体依存性の形成は、サルを用いたバルビタールとの交叉依存性、クロキサゾラムの直接依存性、及びクロキサゾラムの自発的自己摂取実験などにより休薬時の体重減少、その他禁断症状の抑制効果や自発的薬物摂取の状態を指標として検討した結果、本剤はバルビタール型の身体依存性、ならびにサルの薬物探索行動強化があることが認められ、その身体依存性の強さはバルビタール系薬剤より明らかに弱く、ジアゼパムとほぼ同等もしくは弱いことが認められている。また、サルの薬物探索行動強化から、クロキサゾラムに精神的依存が形成される可能性についてもジアゼパムの場合とほぼ同等と考えられている。

動物（投与方法）	指標	結果
サル （経口）	バルビタールとの交叉依存性	バルビタール依存サルの禁断症状は、本剤 20mg/kg で完全に抑制、10mg/kg では十分な抑制効果は認めない。
	投薬中止後の禁断症状	第1回の禁断試験で全頭（4匹）とも中等度の禁断症状、2回目で4頭中3頭に中等度の禁断症状、1頭に大発作痙攣を誘発。
サル （経鼻的に胃内投与）	薬物の自発的自己摂取	5mg/kg/inj. で積極的な自己摂取がみられる。

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：長期作用型ベンゾジアゼピン系抗不安薬

メキサゾラム、ジアゼパム、クロルジアゼポキシド、クロラゼブ酸二カリウム、メダゼパム、オキサゾラム等

9. 国際誕生年月日

1973年8月8日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
セパゾン錠1	1973年8月8日	14800AMZ00577
セパゾン錠2	1973年8月8日	14800AMZ00576
セパゾン散1%	1973年8月8日	14800AMZ00571

11. 薬価基準収載年月日

1974年2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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1989年3月1日

内容：「抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づき、効能・効果の表現が改められた。

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

本剤は厚生労働省告示第42号（平成30年3月5日付）に基づき、1回30日分を限度として投薬する。

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
セパゾン錠 1	100418201	1124014F1038	611170159
セパゾン錠 2	100420501	1124014F2034	611170160
セパゾン散 1%	100416801	1124014B1036	611170158

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 医薬品副作用情報 No.35 1979, 厚生省薬務局*
- 2) 萩原信義ほか：薬物療法 1972;5(5):1059-1069
- 3) 金子嗣郎：薬物療法 1972;5(5):1015-1027
- 4) 東 雄司ほか：薬物療法 1972;5(6):1305-1311
- 5) 井出 毅：新薬と臨床 1972;21(7):1243-1248
- 6) 竹島俊雄ほか：診療と保険 1972;14(7):779-786
- 7) 小池祐治ほか：新薬と臨床 1972;21(5):885-888
- 8) 滝浪寿郎ほか：眼科臨床医報 1972;66(10):1004-1007
- 9) 川上 澄ほか：診療と新薬 1973;10(3):621-626
- 10) 金子仁郎ほか：医学のあゆみ 1972;82(9):604-612
- 11) 東 雄司ほか：臨床と研究 1972;49(10):2893-2898
- 12) 小玉隆一ほか：臨床と研究 1973;50(4):1211-1215
- 13) 佐久間有寿ほか：診療と保険 1973;15(4):467-474
- 14) 飯塚理八ほか：産婦人科の世界 1973;25(6):673-680
- 15) 藤田恵一：薬物療法 1973;6(8):1535-1541
- 16) 平田泰治、松原 統：薬物療法 1972;5(6):1261-1264
- 17) 前田利男：診療と新薬 1971;8(7):1491-1510
- 18) 前田利男：診療と新薬 1972;9(5):1059-1072
- 19) 岩永正武、井上令一：臨床と研究 1977;54(2):641-644
- 20) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書・第12版—薬物治療の基礎と臨床—〔上巻〕 2013:567-600, 廣川書店
- 21) 村崎光邦：臨床精神医学 2000;29(S):137-144
- 22) 宇留野 強、久保田和彦：薬局 1987;38(8):1167-1172
- 23) Kamioka T, et al.: Arzneimittelforschung 1972;22(5):884-891
- 24) 森 昌弘ほか：日本薬理学雑誌 1972;68(3):314-329
- 25) クロキサゾラム・吸収、排泄ならびに代謝（イヌ）（社内資料）
- 26) Murata H, et al.: Chem Pharm Bull 1973;21(2):404-414
- 27) 福井次矢、高木 誠、小室一成 総編集、北元 健：今日の治療指針 2017年版: 2017;133-134, 医学書院
- 28) 増田 裕ほか：三共研究所年報 1971;23:151-179
- 29) 棚瀬久雄ほか：三共研究所年報 1971;23:180-191
- 30) 柳田知司ほか：実中研・前臨床研究報 1975;1(3):223-230

* 日本医事新報 No.2663 1979:106-120 に転載されている

2. その他の参考文献

- 第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店
医療用医薬品品質情報集 No 15 2003, 日本公定書協会

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、ポルトガルで販売されている。

(Martindale 39th ed., 2017)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料