

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

心身安定剤

日本薬局方 クロチアゼパム錠

クロチアゼパム錠5mg「サワイ」 クロチアゼパム錠10mg「サワイ」

CLOTIAZEPAM

剤形	フィルムコーティング錠
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	錠5mg：1錠中日局クロチアゼパム5mg含有 錠10mg：1錠中日局クロチアゼパム10mg含有
一般名	和名：クロチアゼパム 洋名：Clotiazepam
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：2012年12月5日(販売名変更) 薬価基準収載年月日：2013年6月21日(販売名変更) 発売年月日：2012年6月22日(錠5mg) 2010年11月19日(錠10mg)
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2019年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	22
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	23
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	24
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	24
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	25
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	25
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	25
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	25
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	26
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	26
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	26
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	27
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	1. 規制区分	27
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	2. 有効期間又は使用期限	27
7. 溶出性	8	3. 貯法・保存条件	27
8. 生物学的試験法	12	4. 薬剤取扱い上の注意点	27
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12	5. 承認条件等	27
10. 製剤中の有効成分の定量法	12	6. 包装	27
11. 力価	12	7. 容器の材質	28
12. 混入する可能性のある夾雑物	12	8. 同一成分・同効薬	28
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12	9. 国際誕生年月日	28
14. その他	13	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
V. 治療に関する項目	14	11. 薬価基準収載年月日	28
1. 効能又は効果	14	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	28
2. 用法及び用量	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
3. 臨床成績	14	14. 再審査期間	29
VI. 薬効薬理に関する項目	16	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16	16. 各種コード	29
2. 薬理作用	16	17. 保険給付上の注意	29
VII. 薬物動態に関する項目	17	XI. 文献	30
1. 血中濃度の推移・測定法	17	1. 引用文献	30
2. 薬物速度論的パラメータ	19	2. その他の参考文献	30
3. 吸収	20	XII. 参考資料	31
4. 分布	20	1. 主な外国での発売状況	31
5. 代謝	21	2. 海外における臨床支援情報	31
6. 排泄	21	XIII. 備考	31
7. トランスポーターに関する情報	21	その他の関連資料	31
8. 透析等による除去率	21		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クロチアゼパム錠5mg/錠10mg「サワイ」は、日局クロチアゼパムを含有する心身安定剤である。クロチアゼパムは、チエノジアゼピン系化合物に分類され、心身症(消化器疾患、循環器疾患)における身体症候ならびに不安・緊張・心気・抑うつ・睡眠障害、自律神経失調症におけるめまい・肩こり・食欲不振、麻酔前投薬に用いられる。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	イソクリン錠5mg(旧販売名)	イソクリン錠10mg(旧販売名)
承認申請に際し 準拠した通知名	平成17年3月31日 薬食発第0331015号(平成21年3月4日 薬食発第0304004号により一部改正)	平成17年3月31日 薬食発第0331015号
承認	2012年2月	2010年7月
上市	2012年6月	2010年11月

イソクリン錠10mgは、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成18年3月10日付 医政発第0310001号)に基づき、上市に至った。

2013年6月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『クロチアゼパム錠5mg「サワイ」』及び『クロチアゼパム錠10mg「サワイ」』に販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) GABA_A受容体のサブユニットに存在するベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、抑制性伝達物質GABA受容体親和性を高め、Cl⁻チャンネル開口作用を増強して神経機能抑制作用を促進する。¹⁾
- 2) 筋弛緩作用・催眠鎮静作用が弱い。²⁾
- 3) 重大な副作用として、依存性、肝機能障害、黄疸が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

クロチアゼパム錠 5mg「サワイ」

クロチアゼパム錠 10mg「サワイ」

2) 洋名

CLOTIAZEPAM

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

クロチアゼパム(JAN)

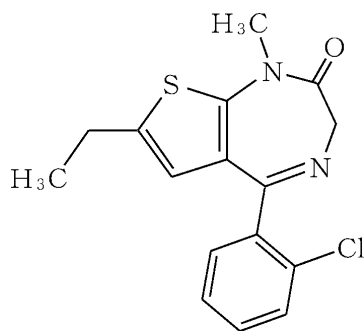
2) 洋名(命名法)

Clotiazepam(JAN、INN)

3) ステム

–azepam : diazepam系のトランキライザー、催眠鎮静剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₆H₁₅ClN₂OS

分子量 : 318.82

5. 化学名(命名法)
5-(2-Chlorophenyl)-7-ethyl-1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-thieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2-one
6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし
7. CAS登録番号
33671-46-4

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～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

2) 溶解性

クロロホルムに極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(95)、アセトン、酢酸(100)又は酢酸エチルに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

溶解度(37°C)³⁾ : pH1.2 : 12.22mg/mL、pH4.0 : 0.11mg/mL、pH6.8 : 0.04mg/mL、水 : 0.04mg/mL

3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

乾燥減量 : 0.5%以下(1g、80°C、3時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 106～109°C

5) 酸塩基解離定数

pKa=4.1(室温、チエノジアゼピン環、吸光度法)³⁾

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光 : 光によって徐々に着色する。

水³⁾ : 37°C、8時間は安定である。

液性(pH)³⁾ : pH1.2、37°C、3時間は安定である。

pH4.0及びpH6.8、37°C、8時間は安定である。

3. 有効成分の確認試験法

日局「クロチアゼパム」の確認試験に準ずる。

1) 紫外線照射による蛍光の確認

2) 紫外可視吸光度測定法







3) 塩化物の定性反応及び硫酸塩の定性反応

4. 有効成分の定量法
日局「クロチアゼパム」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
クロチアゼパム錠 5mg「サワイ」	フィルムコーティング錠	 6.1	 約86	 2.9	白色
クロチアゼパム錠 10mg「サワイ」	フィルムコーティング錠	 6.1	 約86	 2.8	白色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局クロチアゼパム錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局クロチアゼパム錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。
(pH1.2、45分：80%以上)

3) 識別コード

- クロチアゼパム錠5mg「サワイ」：SW CT5
- クロチアゼパム錠10mg「サワイ」：SW 391

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

- クロチアゼパム錠5mg「サワイ」：1錠中に日局クロチアゼパム5mgを含有する。
- クロチアゼパム錠10mg「サワイ」：1錠中に日局クロチアゼパム10mgを含有する。

2) 添加物

●クロチアゼパム錠5mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒプロメロース、マクロゴール6000、メチルセルロースを含有する。

●クロチアゼパム錠10mg「サワイ」

添加物として、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒプロメロース、マクロゴール6000、メチルセルロースを含有する。

3) その他

該当資料なし

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

●クロチアゼパム錠5mg「サワイ」⁴⁾

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

クロチアゼパム錠5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.5	100.9

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

クロチアゼパム錠5mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で硬度低下が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温 (25°C60%RH 3ヵ月)
性状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	6.0	5.0	5.0	4.1	5.2
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	100.2	99.6	99.4	98.8

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●クロチアゼパム錠10mg「サワイ」⁵⁾

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

クロチアゼパム錠10mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

IV. 製剤に関する項目

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.8	100.8

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

クロチアゼパム錠10mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)
性状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	8.4	8.1	5.9	7.0
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	100.7	100.9	100.5

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

5. 調製法及び溶解後の安定性
該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)
該当資料なし

7. 溶出性

本製剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●クロチアゼパム錠 5mg「サワイ」

【標準製剤との比較】⁶⁾

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成15年5月30日 医薬審発第0530002号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	6 バッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

試験製剤の溶出にラグ時間があり、標準製剤との平均溶出ラグ時間の差は10分以内であったため、溶出曲線を溶出ラグ時間で補正した。

標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH4. 0>

標準製剤の平均溶出率が40% (30分) 及び85% (120分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH6. 8>

標準製剤の平均溶出率が40% (30分) 及び85% (240分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

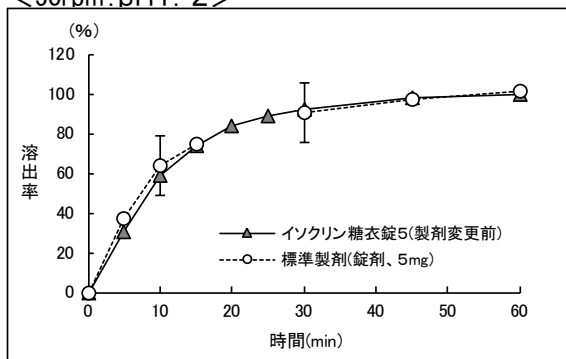
<50rpm : 水>

標準製剤の平均溶出率が40% (15分) 及び85% (120分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

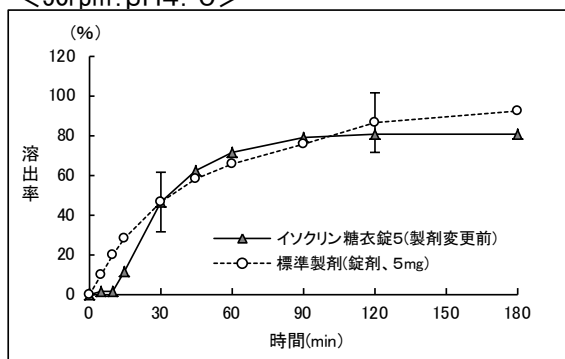
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

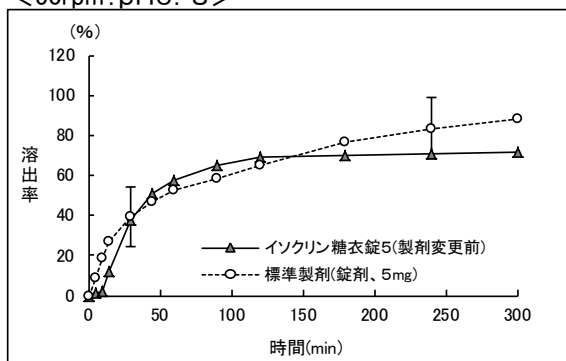
<50rpm: pH1. 2>



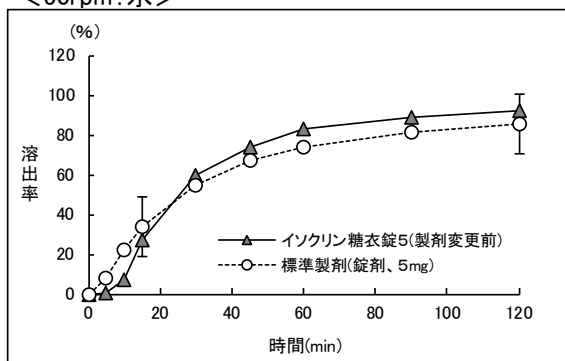
<50rpm: pH4. 0>



<50rpm: pH6. 8>



<50rpm: 水>



(I : 判定基準の適合範囲)

IV. 製剤に関する項目

【製剤変更前後の比較】⁷⁾

通知等	「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」：平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、4.0、6.8、水)、100rpm (pH4.0)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	クロチアゼパム錠5mg「サワイ」※(製剤変更後) ※旧名称：イソクリン錠5mg	
標準製剤	イソクリン糖衣錠5 (製剤変更前)	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

標準製剤との平均溶出ラグ時間*の差が10分を超えていた。

<50rpm : pH4.0>

標準製剤との平均溶出ラグ時間*の差が10分を超えていた。

<50rpm : pH6.8>

標準製剤との平均溶出ラグ時間*の差が10分を超えていた。

<50rpm : 水>

標準製剤との平均溶出ラグ時間*の差が10分を超えていた。

<100rpm : pH4.0>

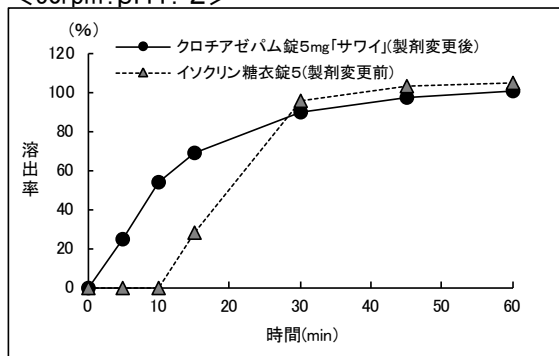
標準製剤との平均溶出ラグ時間*の差が10分を超えていた。

*ラグ時間：5%溶出するまでに要する時間

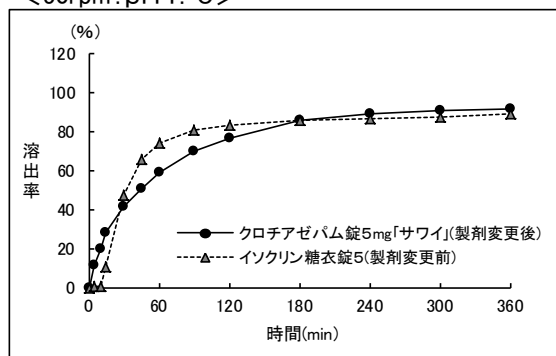
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断した。しかしながら血中濃度比較試験において同等であることが確認されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

(溶出曲線)

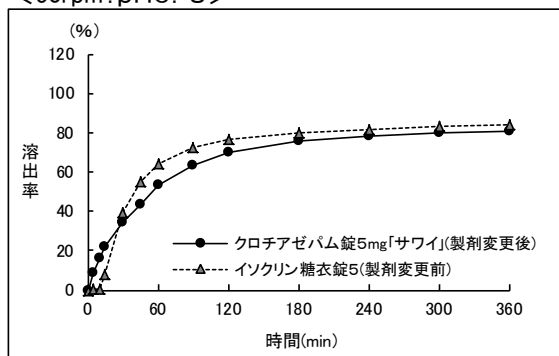
<50rpm:pH1.2>



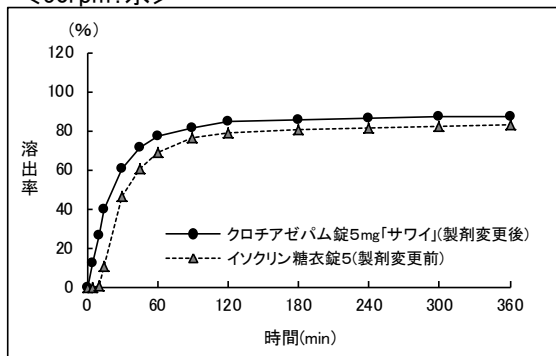
<50rpm:pH4.0>



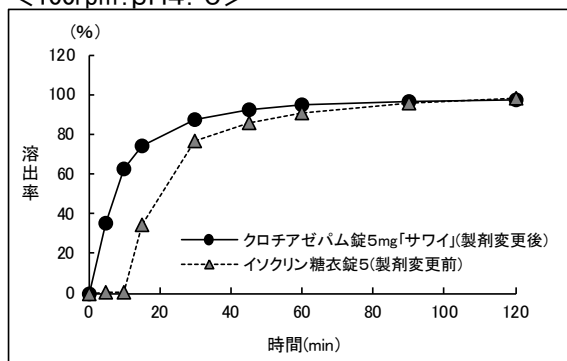
<50rpm:pH6.8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH4.0>



([] : 判定基準の適合範囲)

●クロチアゼパム錠10mg「サワイ」⁸⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、3.0、6.8、水)、100rpm (pH3.0)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

f2 関数の値が42以上であった。

<50rpm : pH3.0>

標準製剤の平均溶出率が40% (15分) 及び85% (180分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH6.8>

標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(60分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。

<50rpm : 水>

標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。

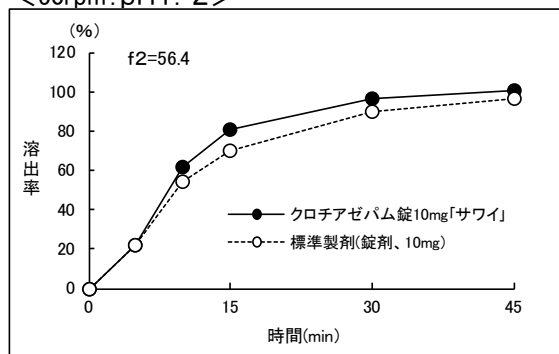
<100rpm : pH3.0>

f2 関数の値が42以上であった。

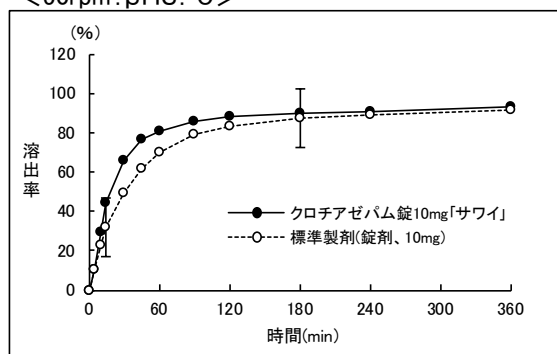
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)

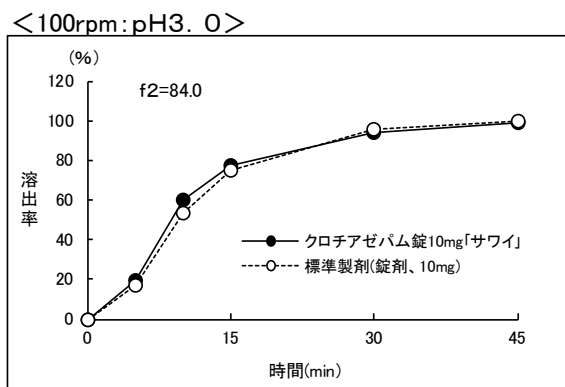
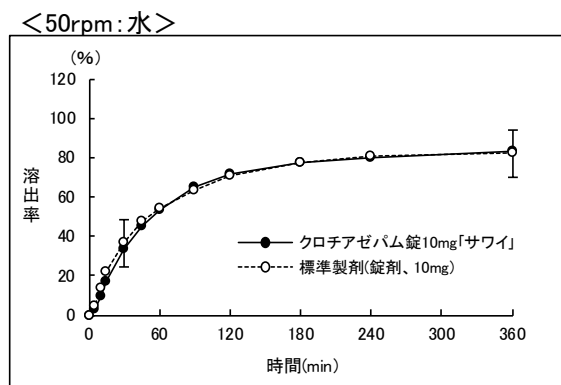
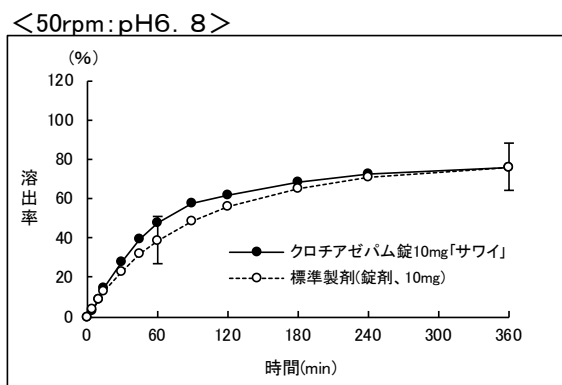
<50rpm:pH1.2>



<50rpm:pH3.0>



IV. 製剤に関する項目



([] : 判定基準の適合範囲)

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
 日局「クロチアゼパム錠」の確認試験に準ずる。(紫外可視吸光度測定法)

10. 製剤中の有効成分の定量法
 日局「クロチアゼパム錠」の定量法に準ずる。(紫外可視吸光度測定法)

11. 力価
 該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物
 該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
 該当資料なし

14. 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……………
 - ・心身症(消化器疾患、循環器疾患)における身体症候ならびに不安・緊張・心気・抑うつ・睡眠障害
 - ・下記疾患におけるめまい・肩こり・食欲不振
自律神経失調症
 - ・麻酔前投薬

2. 用法及び用量……………

用量は患者の年齢、症状により決定するが、通常成人にはクロチアゼパムとして1日15～30mgを1日3回に分けて経口投与する。

麻酔前投薬の場合は、就寝前または手術前にクロチアゼパムとして10～15mgを経口投与する。

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
該当資料なし

 - 3) 臨床薬理試験
該当資料なし

 - 4) 探索的試験
該当資料なし

 - 5) 検証的試験
 - (1) 無作為化並行用量反応試験
該当資料なし

 - (2) 比較試験
該当資料なし

 - (3) 安全性試験
該当資料なし

 - (4) 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・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)

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………

ベンゾジアゼピン系抗不安薬：エチゾラム、フルタゾラム等

2. 薬理作用……………

クロチアゼパムの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

ベンゾジアゼピン系薬物としての共通の作用機序により鎮静、抗不安、催眠などの作用を現す。すなわち、GABA_A受容体のサブユニットに存在するベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、抑制性伝達物質GABAの受容体親和性を高め、Cl⁻チャネル開口作用を増強して神経機能抑制作用を促進する。¹⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

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

クロチアゼパム製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●クロチアゼパム錠 5mg「サワイ」

【標準製剤との比較】⁹⁾

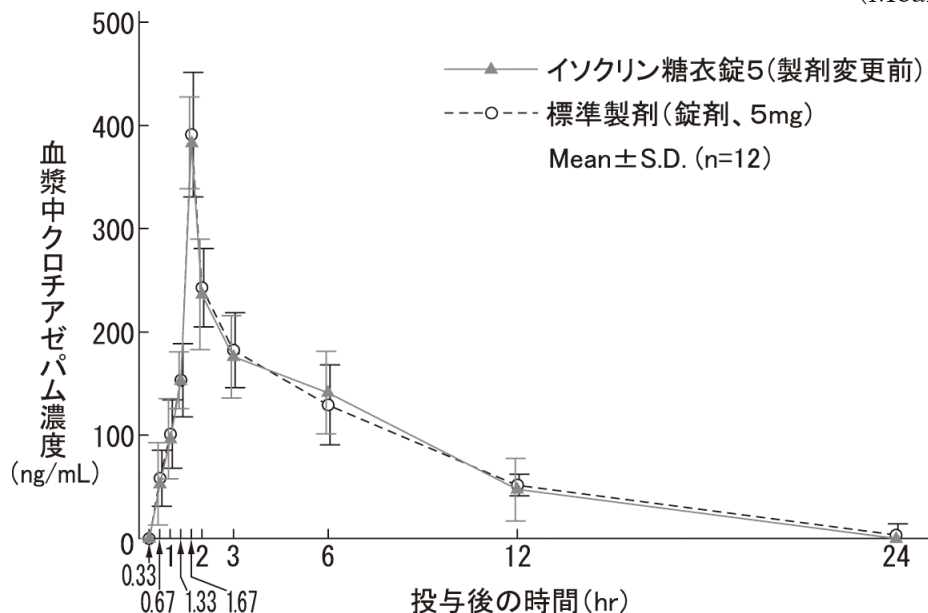
通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」：昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、0.33、0.67、1、1.33、1.67、2、3、6、12、24hr
休薬期間	21日間
測定方法	高性能薄層クロマトグラフィー

イソクリン糖衣錠 5 (製剤変更前) と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ2錠(クロチアゼパムとして10mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中クロチアゼパム濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
イソクリン糖衣錠 5 (製剤変更前)	383±44	1.7±0	5.3±1.8	1798±325
標準製剤 (錠剤、5mg)	391±60	1.7±0	5.4±1.3	1826±227

(Mean±S.D.)



VII. 薬物動態に関する項目

【製剤変更前後の比較】¹⁰⁾

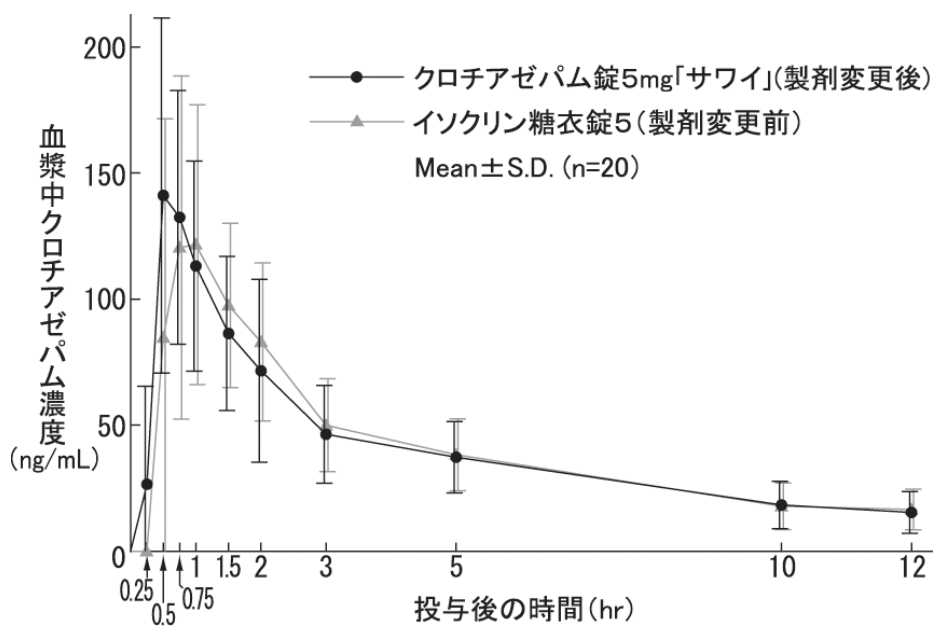
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号 「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号
採血時点	0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、5、10、12hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	クロチアゼパム錠5mg「サワイ」(製剤変更後)
標準製剤	イソクリン糖衣錠5 (製剤変更前)

クロチアゼパム錠5mg「サワイ」(製剤変更後)とイソクリン糖衣錠5 (製剤変更前)を健康成人男子にそれぞれ1錠(クロチアゼパムとして5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中クロチアゼパム濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)
クロチアゼパム錠5mg「サワイ」 (製剤変更後)	162±57	0.8±0.5	5.4±1.9	494±177
イソクリン糖衣錠5 (製剤変更前)	160±57	1.1±0.5	5.2±1.6	496±172

(Mean±S.D.)



●クロチアゼパム錠10mg「サワイ」¹¹⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号
採血時点	0、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、5、8、12、24hr
休薬期間	6日間
測定方法	LC/MS法

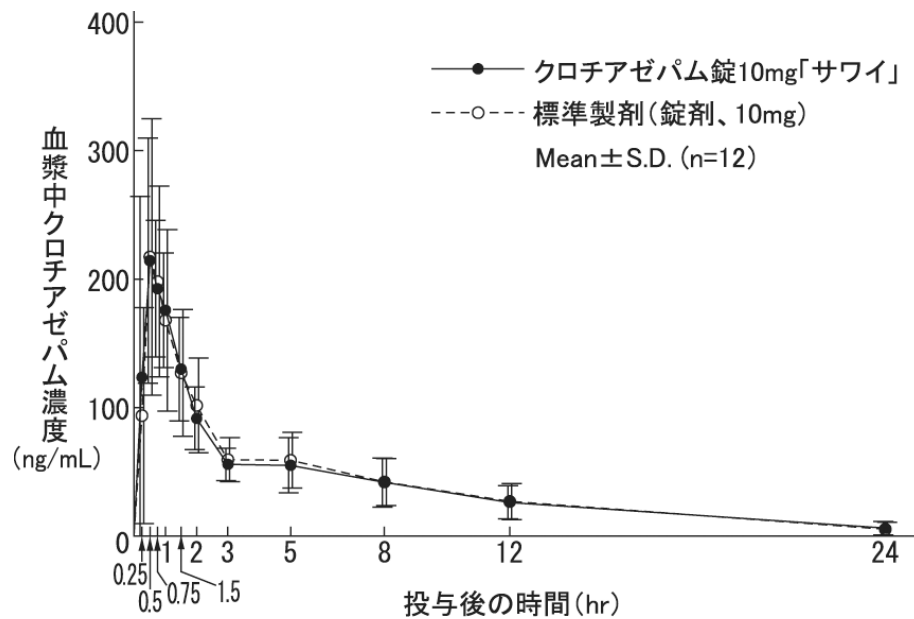
VII. 薬物動態に関する項目

クロチアゼパム錠10mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(クロチアゼパムとして10mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中クロチアゼパム濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
クロチアゼパム錠10mg 「サワイ」	259±88	0.8±0.3	6.1±0.9	949±300
標準製剤(錠剤、10mg)	266±85	0.8±0.5	5.8±1.2	963±322

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

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

VII. 薬物動態に関する項目

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

●クロチアゼパム錠 5 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠 (クロチアゼパムとして 5 mg) 空腹時
単回経口投与した場合の消失速度定数¹⁰⁾

0.140 ± 0.043 hr⁻¹

●クロチアゼパム錠 10 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠 (クロチアゼパムとして 10 mg) 空腹時
単回経口投与した場合の消失速度定数¹¹⁾

0.117 ± 0.020 hr⁻¹

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

99%以上¹⁾

3. 吸収

.....

該当資料なし

4. 分布

.....

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

- ・妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤 (ジアゼパム) の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。
- ・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。
- ・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。

3) 乳汁への移行性

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。

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

血中濃度は未変化体が最も高く、代謝物の中では7位エチル基の α -オキシ化体、*N*-脱メチル化体と7位エチル基の α -水酸化体が比較的高い。¹⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物も薬理活性を有するが、その中枢作用はクロチアゼパムに比べれば弱い。¹⁾

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

尿中には未変化体は0.5%以下、代謝物として水酸化体及びそのグルクロナイドが検出されたが、これら代謝物の尿中排泄率合計は投与量の約33%であった。¹⁾

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

該当資料なし

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) 急性閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕
- 2) 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。〕

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……………

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〔血圧低下があらわれるおそれがあり、心障害のある患者では症状の悪化につながるおそれがある。〕
- 2) 肝障害のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 3) 腎障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 4) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 5) 乳児・幼児(「小児等への投与」の項参照)
- 6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 7) 衰弱患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- 8) 中等度又は重篤な呼吸不全のある患者〔炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………

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に注意すること。
- 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)。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

該当しない

2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 等	眠気、血圧低下、運動失調などを起こすおそれがある。	中枢神経抑制剤との併用で相加的な増強作用が考えられる。
MAO阻害剤	過鎮静、昏睡、痙攣発作、興奮などを起こすおそれがある。	MAO阻害剤が本剤の肝での代謝を抑制し、半減期を延長し、血中濃度を上昇させるため作用が増強されることが考えられる。
アルコール (飲酒)	精神機能、知覚・運動機能の低下を起こすおそれがある。	エタノールと本剤は相加的な中枢抑制作用を示すことが考えられる。

8. 副作用

1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) **依存性**：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) **肝機能障害、黄疸**：肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-P、ビリルビン上昇等)、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) その他の副作用

2) その他の副作用		頻度不明
精神神経系	眠気、ふらつき、眩暈、歩行失調、霧視、頭痛・頭重、振戦、手足のしびれ、舌のもつれ	
循環器	耳鳴、血圧低下、たちくらみ、頻脈	
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃痛、便秘、口渇	
皮膚	発疹、かゆみ	
骨格筋	易疲労・倦怠感、脱力感等の筋緊張低下症状、筋痛、関節痛	
その他	浮腫	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

クロチアゼパム製剤(糖衣錠)の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は4.9%(684/13,885)であり、主な副作用はねむけ2.8%、ふらつき0.66%、倦怠感0.28%、頭痛・頭重0.22%、食欲不振0.20%等であった。¹²⁾

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

副作用	
2) その他の副作用	
	頻度不明
皮 膚	発疹、かゆみ

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

本剤の過量投与が明白又は疑われ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。なお、投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、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。

14. 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

該当しない

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

クロチアゼパムの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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
該当資料なし

4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)¹³⁾

動物種	性	経口	腹腔内
マウス	♂	957.2	440.2
ラット	♀	1,460.7	681.8

2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	向精神薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	向精神薬

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

遮光室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

●クロチアゼパム錠 5mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

●クロチアゼパム錠10mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

●クロチアゼパム錠 5mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]ポリエチレンフィルム

●クロチアゼパム錠10mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]ポリプロピレンフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：リーゼ錠 5mg/錠10mg/顆粒10%

同効薬：ベンゾジアゼピン系抗不安薬：エチゾラム、フルタゾラム等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

●クロチアゼパム錠 5mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2012年12月 5日(販売名変更)、承認番号：22400AMX01436000

イソクリン錠 5mg(旧販売名)

製造販売承認年月日：2012年 2月15日、承認番号：22400AMX00510000

●クロチアゼパム錠10mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2012年12月 5日(販売名変更)、承認番号：22400AMX01435000

イソクリン錠10mg(旧販売名)

製造販売承認年月日：2010年 7月15日、承認番号：22200AMX00462000

11. 薬価基準収載年月日

●クロチアゼパム錠 5mg「サワイ」：2013年 6月21日(販売名変更)

イソクリン錠 5mg(旧販売名)：2012年 6月22日 経過措置期間終了：2014年 3月31日

●クロチアゼパム錠10mg「サワイ」：2013年 6月21日(販売名変更)

イソクリン錠10mg(旧販売名)：2010年11月19日 経過措置期間終了：2014年 3月31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

該当しない

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97号(平成20年3月19日付)により、投薬量が1回30日分を限度とされています。

16. 各種コード

品名	HOT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
クロチアゼパム錠5mg「サワイ」	121692901	1179012F1010	622169202
クロチアゼパム錠10mg「サワイ」	120096601	1179012F2017	622009602

17. 保険給付上の注意
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献
- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十七改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016, C-1632 -C-1636.
 - 2) JAPAN DRUGS編集委員会編, JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧, 2008~2009年版, メディカルレビュー社, 2008, p. 615.
 - 3) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 19, 薬事日報社, 2004, p. 188.
 - 4)~5) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
 - 6)~8) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
 - 9)~11) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
 - 12) 医薬品副作用情報, 第9分冊, 薬務公報社, 1983, p. 187-192.
 - 13) 薬事研究会編, 規制医薬品事典, 第5版, じほう, 1992, p. 139.
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

