

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

抗てんかん剤

日本薬局方クロナゼパム錠

リボトリール[®]錠 0.5mg

リボトリール[®]錠 1mg

リボトリール[®]錠 2mg

日本薬局方クロナゼパム細粒

リボトリール[®]細粒 0.1%

リボトリール[®]細粒 0.5%

RIVOTRIL[®]

剤 形	素錠 細粒剤			
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	錠 0.5mg:1 錠中日局クロナゼパム 0.5mg 含有 錠 1mg :1 錠中日局クロナゼパム 1mg 含有 錠 2mg :1 錠中日局クロナゼパム 2mg 含有 細粒 0.1%:1g 中日局クロナゼパム 1mg 含有 細粒 0.5%:1g 中日局クロナゼパム 5mg 含有			
一 般 名	和名：クロナゼパム（JAN） 洋名：Clonazepam（JAN）、clonazepam（INN）			
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 (販売名変更による)	薬価基準収載年月日 (販売名変更による)	発売年月日
	錠0.5mg・2mg、 細粒0.1%	2006年2月7日	2006年6月9日	1981年1月12日
	錠 1mg	2006年2月7日	2006年6月9日	1981年9月1日
	細粒0.5%	2006年2月10日	2006年6月9日	1981年1月12日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元 太陽ファルマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問 い 合 わ せ 窓 口	太陽ファルマ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-533-030 医療関係者向けホームページ https://www.taiyo-pharma.co.jp			

本 I F は 2018 年 10 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 <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.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-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F 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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 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。

- ② I F 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「I F 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。

【I F の作成】

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【I F の発行】

- ① 「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、P D F 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 I F については、医薬品医療機器総合機構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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

I F 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。I F 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、I F 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. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

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） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 7
5. 調製法及び溶解後の安定性 7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
7. 溶出性 8
8. 生物学的試験法 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 8
11. 力価 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 8
14. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群
..... 12
2. 薬理作用 12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 13
2. 薬物速度論的パラメータ 13
3. 吸収 14
4. 分布 14
5. 代謝 14
6. 排泄 15
7. トランスポーターに関する情報 15
8. 透析等による除去率 15

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 16
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）
..... 16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と
その理由 16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と
その理由 16
5. 慎重投与内容とその理由 16
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 16
7. 相互作用 17
8. 副作用 17
9. 高齢者への投与 20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 21
11. 小児等への投与 21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 21

13. 過量投与	21	その他の関連資料	32
14. 適用上の注意	21		
15. その他の注意	21		
16. その他	22		

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
5. 承認条件等	25
6. 包装	25
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	26
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	26
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27

XI. 文献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	30

XIII. 備考

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クロナゼパムは F. Hoffmann-La Roche 社で合成された一連のベンゾジアゼピン系誘導体である。1969 年に Gastaut が健康人及び各種てんかんに使用し、効果及び安全性の上で良好な薬剤であることを報告した。

1972 年に国内で開発を開始し、1980 年に製造承認を取得（錠 0.5、錠 2、細粒 0.1、細粒 0.5）、1981 年には剤型を追加した（錠 1）。1987 年には「薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」との再審査結果を得た。

2002 年には日本ロシュ株式会社と中外製薬株式会社との統合により製造発売元が中外製薬株式会社となり、2006 年に医薬発第 935 号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名を変更した。

2018 年 10 月、太陽ファルマ株式会社は中外製薬株式会社から製造販売を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 強力な抗けいれん作用と広範囲な抗てんかんスペクトラムを有する。（マウス、ラット）
（「VI-2(2)薬効を裏付ける試験成績」を参照）
2. 難治性てんかんにも臨床効果を発揮する。
（「V-3(2)臨床効果」を参照）
3. 承認時迄の調査及び使用成績調査 5,206 例において、副作用は 1,423 例（27.3%）に認められた。主な副作用は、眠気 726 件（13.9%）、ふらつき 397 件（7.6%）、喘鳴 143 件（2.7%）等であった。（再審査終了時）なお、重大な副作用として依存性、呼吸抑制、睡眠中の多呼吸発作、刺激興奮、錯乱、肝機能障害、黄疸があらわれることが報告されている。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

リボトリール[®]錠 0.5mg

リボトリール[®]錠 1mg

リボトリール[®]錠 2mg

リボトリール[®]細粒 0.1%

リボトリール[®]細粒 0.5%

(2) 洋名

RIVOTRIL[®] Tablet 0.5mg

RIVOTRIL[®] Tablet 1mg

RIVOTRIL[®] Tablet 2mg

RIVOTRIL[®] Fine Granule 0.1%

RIVOTRIL[®] Fine Granule 0.5%

(3) 名称の由来

特になし

2．一般名

(1) 和名（命名法）

クロナゼパム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

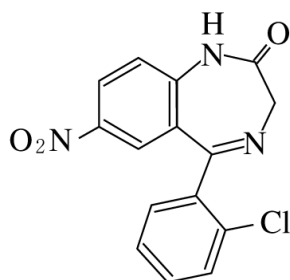
Clonazepam（JAN）

clonazepam（INN）

(3) ステム

ジアゼパム系の薬剤：-azepam

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

C₁₅H₁₀ClN₃O₃ : 315.71

5. 化学名 (命名法)

5-(2-Chlorophenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : CZP

記号番号 : Ro5-4023

7. CAS登録番号

1622-61-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性

無水酢酸又はアセトンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25℃で、相対湿度 97%、77%、63.5%において、36 日間保存したが、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 240℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=1.63、pKa₂=10.35

(6) 分配係数

水相の pH	P	log P
1.0	37.56	1.57
2.0	158.59	2.20
3.0	208.25	2.32
5.0	242.02	2.38
7.0	304.23	2.48
9.0	239.98	2.38

$P = [C]_{\text{オクタノール}} / [C]_{\text{水}}$

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル：

λ_{max} 248～252、310～314nm（2-プロパノール／メタノール混液（37：3）溶液中）

λ_{min} 278～282nm（2-プロパノール／メタノール混液（37：3）溶液中）

赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）：

1698cm⁻¹、1616cm⁻¹、1583cm⁻¹、1539cm⁻¹、1490cm⁻¹、1435cm⁻¹、1340cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
室温	24ヵ月	褐色ガラス瓶	試験開始時と変化を認めない。
40℃	12ヵ月	褐色ガラス瓶	試験開始時と変化を認めない。
25℃、80%RH	6ヵ月	褐色ガラス瓶 (瓶開放)	試験開始時と変化を認めない。
40℃、80%RH	3ヵ月	褐色ガラス瓶 (瓶開放)	試験開始時と変化を認めない。
室内散乱光 (約1,000 lx×10時間/日)	3ヵ月	無色ガラス瓶	2ヵ月で淡黄色、3ヵ月で黄色へ変化。薄層クロマトグラフィーにて、2、3ヵ月で異種スポットを認めた。
		褐色ガラス瓶	試験開始時と変化を認めない。

試験項目：性状、薄層クロマトグラフィー、定量等

3. 有効成分の確認試験法

日局「クロナゼパム」による

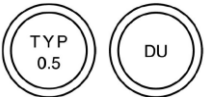
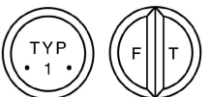
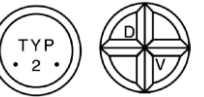
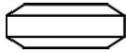
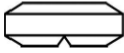
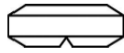
4. 有効成分の定量法

日局「クロナゼパム」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	リボトリール錠			リボトリール細粒	
	0.5mg	1mg	2mg	0.1%	0.5%
色	白色	白色	うすいだいだい色	白色	うすいだいだい色
剤形	素錠	素錠(割線入り)	素錠(割線入り)	細粒剤	細粒剤
平面				—	—
側面				—	—
直径	約 8.0mm	約 8.0mm	約 8.0mm	—	—
厚さ	約 2.3mm	約 2.3mm	約 2.3mm	—	—
平均重量	約 150mg	約 150mg	約 150mg	—	—

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

販売名	リボトリール錠			リボトリール細粒	
	0.5mg	1mg	2mg	0.1%	0.5%
識別コード	DU	FT	DV	—	—

(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

リボトリール錠 0.5mg : 1 錠中日局クロナゼパム 0.5mg 含有
 リボトリール錠 1mg : 1 錠中日局クロナゼパム 1mg 含有
 リボトリール錠 2mg : 1 錠中日局クロナゼパム 2mg 含有
 リボトリール細粒 0.1% : 1g 中日局クロナゼパム 1mg 含有
 リボトリール細粒 0.5% : 1g 中日局クロナゼパム 5mg 含有

(2) 添加物

販売名	リボトリール				
	錠 0.5mg	錠 1mg	錠 2mg	細粒0.1%	細粒0.5%
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム 以下錠 2mg のみ添加 三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄			乳糖水和物、トウモロコシデンプン 以下細粒 0.5%のみ添加 黄色 5 号アルミニウムレーキ	

(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

リボトリール錠 0.5mg、リボトリール錠 1mg、リボトリール錠 2mg

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	48 ヶ月	SP 包装, バラ包装	錠 1mg, 錠 2mg : 試験開始時と変化を認めない。
	60 ヶ月	SP 包装, バラ包装	錠 0.5mg : 試験開始時と変化を認めない。
25°C-80%RH	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (瓶開放)	錠 0.5mg : 乾燥減量がわずかに増加した。 錠 1mg, 錠 2mg : 試験開始時と変化を認めない。
40°C-80%RH	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (瓶開放)	錠 0.5mg, 錠 1mg : 薄層クロマトグラフィーにて、3 ヶ月で分解物をわずかに認めた(錠 0.5mg)。 また、乾燥減量がわずかに増加した。 錠 2mg : 試験開始時と変化を認めない。
		SP 包装	試験開始時と変化を認めない。
室内散乱光 (約 1,000 lx×10 時間/日)	3 ヶ月	無色ガラス瓶	錠 0.5mg, 錠 2mg : 3 ヶ月で淡黄色へ変化。薄層クロマトグラフィーにて、わずかに異種スポットを認めた。 錠 1mg : 3 ヶ月で淡黄褐色へ変化。薄層クロマトグラフィーにて、2 ヶ月からごくわずかに異種スポットを認めた。
	6 ヶ月	SP 包装	試験開始時と変化を認めない。

リボトリール細粒 0.1%、リボトリール細粒 0.5%

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	64 ヶ月	最終包装	試験開始時と変化を認めない。
50°C	3 ヶ月	ポリエチレン 袋入り缶包装	試験開始時と変化を認めない。
40°C-80%RH	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (瓶開放)	薄層クロマトグラフィーにて、1 ヶ月でごくわずかに、3 ヶ月でわずかに分解物を認めた(細粒0.1%)。 また、乾燥減量がわずかに増加した。
		ポリエチレン 袋入り缶包装	試験開始時と変化を認めない。
室内散乱光 (約1,000 lx×10時間/日)	4週間	無色ガラス瓶	試験開始時と変化を認めない。
	6 ヶ月	ポリエチレン 袋入り缶包装	試験開始時と変化を認めない。

試験項目：性状、薄層クロマトグラフィー、定量、乾燥減量（加湿試験の場合）等

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

リボトリール錠 0.5mg、リボトリール錠 1mg、リボトリール錠 2mg :

日局溶出試験法のパドル法により試験を行うとき、これに適合する。

(錠 0.5mg、錠 1mg の 30 分間の溶出率は 80%以上、錠 2mg の 30 分間の溶出率は 75%以上である)

条件： 回転数 50rpm

試験液 水

リボトリール細粒 0.1%、リボトリール細粒 0.5% :

日局溶出試験法のパドル法により試験を行うとき、これに適合する。

(細粒 0.1%、細粒 0.5%の 90 分間の溶出率は 80%以上である)

条件： 回転数 50rpm

試験液 水

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「クロナゼパム錠」、「クロナゼパム細粒」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「クロナゼパム錠」、「クロナゼパム細粒」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

2-アミノ-2'-クロロ-5-ニトロベンゾフェノン

3-アミノ-4-(2-クロロフェニル)-6-ニトロカルボスチル

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

- 小型（運動）発作〔ミオクロニー発作、失立（無動）発作、点頭てんかん（幼児けい縮発作、BNS けいれん等）〕
- 精神運動発作
- 自律神経発作

2. 用法及び用量

通常 成人、小児は、初回量クロナゼパムとして、1 日 0.5～1mg を 1～3 回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして 1 日 2～6mg を 1～3 回に分けて経口投与する。

乳、幼児は、初回量クロナゼパムとして、1 日体重 1kg あたり 0.025mg を 1～3 回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして 1 日体重 1kg あたり 0.1mg を 1～3 回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当しない（2009 年 3 月以前の承認であるため）

（2）臨床効果

承認時まで実施された国内延べ 35 施設、総計 1,485 例を対象とした一般臨床試験¹⁾における有効率（有効以上）は次のとおりであった。

発作型	有効率（%）
小型（運動）発作	45.2(328/726)
精神運動発作	49.6(66/133)
自律神経発作	75.0(12/16)

また、小児科領域²⁾及び精神科領域³⁾のてんかん患者を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められた。

1) 社内資料：一般臨床試験

2) 鈴木昌樹，他：小児内科 10：322，1978

3) 宮坂松衛，他：臨床精神医学 6：1267，1977

（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

小児てんかんに対する二重盲検試験（ミオクロニー・失立発作、Lennox 症候群を中心として）²⁾

対 象	体重が 10～20kg で、ミオクロニー発作、失立発作、強直性痙攣、非定型欠伸発作が少なくとも 1 週間に 1 回ある小児てんかん患者 48 例
使用薬剤	クロナゼパム 0.1%細粒、ニトラゼパム 0.3%細粒 体重 10～15kg 未満用：クロナゼパム 0.3mg 分包、ニトラゼパム 0.9mg 分包 体重 15～20kg 用：クロナゼパム 0.45mg 分包、ニトラゼパム 1.35mg 分包
投 与 法	試験前 4 週間を従来服用していた抗てんかん剤での状態を観察した後、第 1 薬、第 2 薬を加える形で、各々 6 週間計 12 週間投与するクロスオーバー法。 第 1 薬、第 2 薬共に 1 週目は 1 包、2 週目は 2 包、3 週目は 4 包、4 週目は 6 包と漸増し、1 日 3 分割投与。主治医の判断で多少変更できるが、最高投与量は 1 日 6 包。
薬効判定	各治療薬使用前後の発作改善度（発作回数、発作強度）、性格面改善度、全般改善度等を判定し、加えてこれらの項目及び副作用、有用性について第 1 薬、第 2 薬の優劣比較を検討。
結 果	脱落 3 例を除いた 45 例で両剤の薬効を検討したところ、全般改善度、発作回数において carry over effect が十分推定され、順序効果があると考えられたので、同一症例で両薬剤の優劣比較をするのは不相当で、carry over effect のない第 1 薬での成績による群間比較が適当と考えられた。これに伴い脱落例中 1 例の成績は使用できると判定され、クロナゼパム群 27 例、ニトラゼパム群 19 例で比較検討した。 クロナゼパムの発作回数の改善度は 78%、発作強度の改善度は 70%を示した。 全般改善度は以下の通り。

改善度	著名改善	改善	不変	悪化	計	U 検定	χ^2 検定
薬剤							
クロナゼパム (CZP)	11 (41%)	10 (81%)	5	1 (4%)	27	N.S.	CZP>NZP P<0.05
ニトラゼパム (NZP)	2 (11%)	12 (74%)	2	3 (16%)	19		
計	13 (28%)	22 (76%)	7	4 (9%)	46		

出現した副作用は、眠気、ふらつき、流涎、いらいら、喘鳴が多かった。

2) 鈴木昌樹，他：小児内科 10：322，1978

精神運動発作に対する二重盲検試験³⁾

対 象	従来抗てんかん剤治療を受けており、本試験開始直前に少なくとも 8 週間以上の期間にわたり発作が 2 週間に 1 回以上残っている、精神運動発作を有するてんかん患者 41 例
使用薬剤	クロナゼパム 1mg 錠、ニトラゼパム 3mg 錠
投 与 法	試験前 8 週間を従来服用していた抗てんかん剤のみでの状態を観察した後、第 1 薬、第 2 薬を加える形で、各々 12 週間計 24 週間投与するクロスオーバー法。 第 1 薬、第 2 薬共に 1 日 1 錠を 2 分割しての投与開始を原則とするが、主治医の判断で多量から始めることも可。以後、最適用量まで漸増（ただし最高投与量は 1 日 6 錠）。
薬効判定	発作回数、発作強度、精神症状、全般改善度等を判定し、その結果に基づいて発作総合、精神症状、副作用、全般改善度、有用性について第 1 薬、第 2 薬の優劣比較を検討。 さらに精神運動発作を 0)subjective seizure、1)psychomotor lapse、2)oral automatism、3)behavioral automatism、4)secondary generalized convulsion の subtype に分類し、それぞれの発作頻度を観察し、subtype 別に両薬剤での発作回数による改善度を比較。
結 果	脱落 6 例を除いた 35 例で両剤の薬効を検討した。 改善度を基準に両剤の優劣比較を行ったところ、発作頻度、発作強度、精神症状、全般改善度のいずれもが有意差は認められなかった（Wilcoxon 検定）。 精神運動発作 subtype 別の発作回数による改善度の比較は以下の通り。

改善度	クロナゼパム (CZP)						ニトラゼパム (NZP)						Wilcoxon 検定
	+++	++	+	-	×	DP	+++	++	+	-	×	DP	
Subtype													
Subtype 0 (35)	2	16	2	6	4	5	6	9	7	1	7	5	N. S.
Subtype 1 (39)	9	17	1	2	5	5	9	8	5	1	11	5	CZP>NZP P<0.05
Subtype 2 (22)	11	3	0	4	1	3	9	1	0	1	8	3	CZP>NZP P<0.05
Subtype 3 (21)	9	4	1	3	1	3	9	2	0	1	6	3	N. S.
Subtype 4 (3)	2	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	N. S.

+++：100%減少 ++：～50%減少 +：～25%減少 -：25%未満減少～25%未満増加 ×：25%以上増加 DP：Drop out
自覚的副作用は、両剤共通してねむけ、ふらつきがみられた。

3) 宮坂松衛，他：臨床精神医学 6：1267，1977

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）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

抑制性の GABA ニューロンのシナプス後膜に存在するベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして高い親和性で結合し、GABA 親和性を増大させることにより、GABA ニューロンの作用を特異的に増強すると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗痙攣作用^{4,6)}

実験てんかんモデルに対する作用として、pentetrazol 痙攣（マウス、ラット）及び bemegride・bicuculline・strychnine・picrotoxine・電撃痙攣（マウス）の抑制作用が認められたが、特に pentetrazol 痙攣に対する作用が著明であった。

脳波に対する作用^{4,7)}

海馬及び扁桃核刺激による脳波後発射（ラット、ネコ）、pentetrazol 誘発の脳波発作波（ラット）及び penicillin 痙攣（ネコ）の抑制作用が認められた。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度⁸⁾

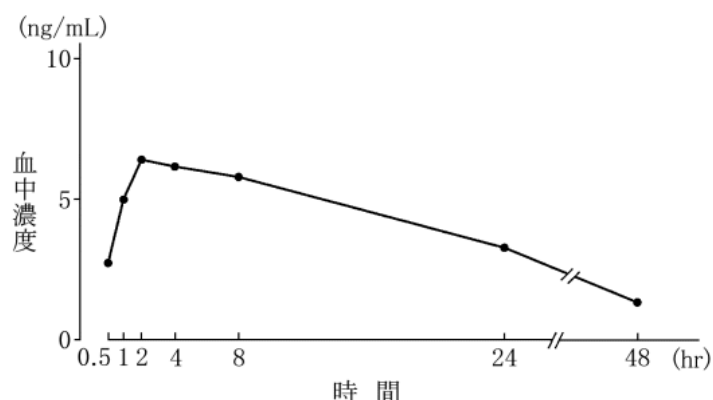
本剤の有効血中濃度は確立されていないが、小児、成人の未治療の各種てんかん患者 93 例に本剤を投与し、発作を完全抑制した 45 例の血中濃度は 3~40ng/mL であった。

(2) 最高血中濃度到達時間

「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 6 例にクロナゼパム 1mg を単回経口投与したとき、未変化体の血中濃度は投与 2 時間後に最高に達し (6.5ng/mL)、半減期は約 27 時間であった。



なお、各種文献によると本剤の臨床用量における血中濃度は 20~70ng/mL である。

また、小児てんかん患者 20 例に平均 0.1mg/kg を投与したときの血中濃度は 34.0~56.3ng/mL であり、有効例と無効例で血中濃度に差を認めなかった。⁹⁾

(4) 中毒域

＜外国人における成績＞

副作用発現の有無、その重症度と、血漿中濃度、その上昇率のいずれとも密接な関係は得られなかった。¹⁰⁾

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(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

約 95% (ヒト血清蛋白、*in vitro*、限外濾過法)

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考：ラット¹¹⁾、イヌ¹²⁾>

¹⁴C-クロナゼパムのラットならびにイヌへの経口投与で脳への移行が認められた。

(2) 血液－胎盤関門通過性¹³⁾

<参考：ラット>

¹⁴C-クロナゼパムの妊娠ラットへの経口投与で胎仔への移行が認められた。

(3) 乳汁への移行性¹⁴⁾

<外国人における成績>

乳汁中への移行が認められた。

(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¹¹⁾

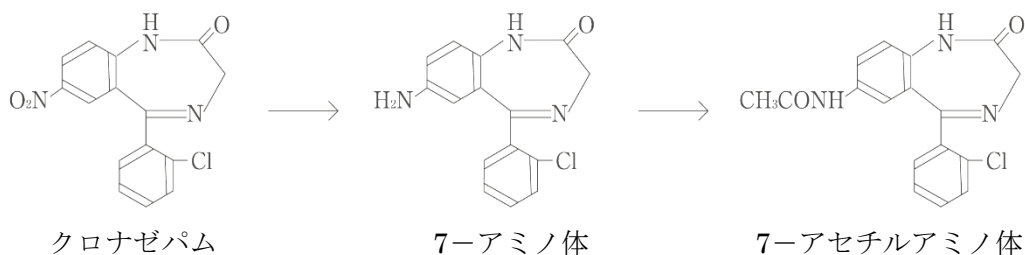
<参考：ラット>

¹⁴C-クロナゼパムをラットへ経口投与したとき、投与後 2～4 時間では、消化管（胃及び小腸）を除き、肝臓、腎臓に多く分布した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

クロナゼパムは 7 位のニトロ基が還元され、7-アミノ体、7-アセチルアミノ体に代謝される。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

クロナゼパムの代謝にはチトクローム P-450 が関与しているが、分子種は特定されていない。

(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⁶⁾

主代謝物の 7-アミノ体の抗けいれん作用は未変化体に比べ弱い。

(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

「VII-6(2)排泄率」参照

(2) 排泄率¹⁵⁾

＜外国人における成績＞

¹⁴C-クロナゼパム投与後 4 日までに総放射活性の 40～60%が尿中に、10～30%が糞中に排泄された。

(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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 急性狭隅角緑内障の患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
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. ベンゾジアゼピン系薬剤は弱い抗コリン作用を有するため、眼圧が上昇するおそれがあるので禁忌としている。
3. ベンゾジアゼピン系薬剤は筋弛緩作用を有するため、重症筋無力症を悪化させるおそれがあるので禁忌としている。

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

（次の患者には慎重に投与すること）

次の患者には少量から投与を開始するなど注意すること。

- （1）心障害のある患者〔ジアゼパムで循環器への影響があらわれたとの報告がある。〕
- （2）肝障害又は腎障害のある患者
- （3）脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれやすい。〕
- （4）呼吸機能の低下している患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- （5）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- （6）衰弱患者

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- （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。
- （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。
- （3）混合発作（2種類以上の発作型をもつ）のある患者に本剤を投与すると、強直間代発作の誘発や回数を増加することが、また、特に Lennox 症候群の患者に本剤を投与すると induced microseizures（睡眠中の多呼吸発作等）を誘発することがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- （4）本剤は比較的若年齢から長期投与されるので、耐性の上昇に十分注意すること。
- （5）本剤を投与されているてんかん患者には、フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与しないこと（「過量投与」の項参照）。
- （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。
- （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。

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
抗てんかん剤 ヒダントイン誘導体	以下のような報告があるので、本剤と併用する場合には、フェニトインの血中濃度をモニタリングすることが望ましい。 ー本剤または、フェニトインの血中濃度が低下する。 ーフェニトインの血中濃度が上昇する。	機序不明。
抗てんかん剤 バルビツール酸誘導体 等	中枢神経抑制作用が増強されることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強するおそれがある。
アルコール（飲酒）	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがあるので、併用しないことが望ましい。	
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 等	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。併用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。	機序不明。
モノアミン酸化酵素阻害剤	クロルジアゼポキシドで舞踏病が発現したとの報告がある。併用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。	
バルプロ酸ナトリウム	アブサンス重積（欠神発作重積）があらわれたとの報告がある。	機序不明。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時迄の調査及び使用成績調査 5,206 例において、副作用は 1,423 例（27.3%）に認められた。主な副作用は、眠気 726 件（13.9%）、ふらつき 397 件（7.6%）、喘鳴 143 件（2.7%）等であった。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **依存性**（頻度不明）：連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、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) **呼吸抑制、睡眠中の多呼吸発作**（0.1%未満）：呼吸抑制、睡眠中の多呼吸発作があらわれることがあるので観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。なお、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。
- 3) **刺激興奮、錯乱等**（頻度不明）：刺激興奮、錯乱等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。なお、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。
- 4) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、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

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(頻度不明は※)

	5%以上又は 頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	眠気(13.9%)、 ふらつき、 意識障害※	めまい、運動失調、神経過敏(不機嫌、興奮等)、無気力、情動不安定、筋緊張低下、頭痛、構音障害、寡動(活動低下、運動抑制等)、運動過多、不眠	頭重、もうろう感、注意力低下、眩暈、振戦、しびれ、行動異常、歩行異常、不安、幻覚、筋緊張亢進、知覚異常、うつ状態、攻撃的反応
呼吸器		喘鳴	呼吸困難、気道分泌過多、喀痰増加、咳
眼		複視	目がかすむ、羞明
消化器		唾液増加(流涎等)、食欲不振、悪心、嘔吐	口渇、嚥下障害、口内炎、腹痛、便秘、下痢、吃逆、食欲亢進
泌尿器		尿失禁	排尿困難
血液	血小板減少※、 好酸球増多※		白血球減少、貧血
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	Al-P、LDH、 γ -GTPの上昇
過敏症 ^{注)}	過敏症状※	発疹	
その他	性欲減退※	脱力、けん怠感	体重減少、疲労、ほてり(熱感、顔面潮紅)、発熱、体重増加、いびき、月経不順

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

「リボトリール」と「ランドセン」の合計

	承認時迄の調査	使用成績調査累計	合計
調査症例数(例)	1,609	3,597	5,206
副作用発現症例数(例)	778	645	1,423
副作用発現件数(件)	1,086	891	1,977
副作用発現症例率(%)	48.35	17.93	27.33
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
皮膚付属器官障害	—	4(0.11)	—
発疹	6(0.37)	3(0.08)	9(0.17)
脱毛(症)	—	1(0.03)	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害	—	241(6.70)	—
めまい	258(16.03)	165(4.59)	423(8.13)
眩暈	—	5(0.14)	5(0.10)
失調	50(3.11)	42(1.17)	92(1.77)
緊張低下	14(0.87)	4(0.11)	18(0.35)
言語障害	9(0.56)	5(0.14)	14(0.27)
昏迷	3(0.19)	3(0.08)	6(0.12)
振戦	3(0.19)	1(0.03)	4(0.08)
頭痛	3(0.19)	12(0.33)	15(0.29)
知覚減退	—	4(0.11)	4(0.08)
歩行異常	—	3(0.08)	3(0.06)
攣縮	—	1(0.03)	1(0.02)
緊張亢進	1(0.06)	—	1(0.02)
感覚異常	1(0.06)	—	1(0.02)
寡動(症)	1(0.06)	10(0.28)	11(0.21)
運動過多	—	9(0.25)	9(0.17)
視覚障害	—	10(0.28)	—
複視	5(0.31)	7(0.19)	12(0.23)
羞明	—	1(0.03)	1(0.02)
視力異常	—	2(0.06)	2(0.04)
精神障害	—	380(10.56)	—
傾眠	398(24.74)	346(9.62)	744(14.29)

	承認時迄の調査	使用成績調査累計	合計
神経過敏（症）	46(2.86)	14(0.38)	60(1.15)
感情不安定	21(1.31)	—	21(0.40)
不眠（症）	6(0.37)	2(0.06)	8(0.15)
感情鈍麻	13(0.81)	12(0.33)	25(0.48)
攻撃的反応	—	1(0.03)	1(0.02)
思考異常	—	7(0.19)	7(0.13)
幻覚	—	2(0.06)	2(0.04)
精神病性うつ病	—	1(0.03)	1(0.02)
多幸症	—	1(0.03)	1(0.02)
不安	—	2(0.06)	2(0.04)
行動異常	1(0.06)	3(0.08)	4(0.08)
胃腸系障害	—	73(2.03)	—
食欲不振	28(1.74)	12(0.33)	40(0.77)
唾液増加	26(1.62)	42(1.17)	68(1.31)
嘔気	8(0.50)	15(0.42)	23(0.44)
嘔吐	4(0.25)	10(0.28)	14(0.27)
嚥下障害	4(0.25)	—	4(0.08)
下痢	1(0.06)	1(0.03)	2(0.04)
口唇炎	—	1(0.03)	1(0.02)
口内炎	1(0.06)	2(0.06)	3(0.06)
腹痛	—	3(0.08)	3(0.06)
便秘	3(0.19)	—	3(0.06)
食欲亢進	1(0.06)	—	1(0.02)
口内乾燥	1(0.06)	—	1(0.02)
しゃっくり	1(0.06)	1(0.03)	2(0.04)
肝臓・胆管系障害	—	13(0.36)	—
血清AST(GOT)上昇	—	10(0.28)	10(0.19)
血清ALT(GPT)上昇	—	10(0.28)	10(0.19)
γ-GTP上昇	—	2(0.06)	2(0.04)
肝機能異常	—	1(0.03)	1(0.02)
代謝・栄養障害	—	7(0.19)	—
LDH上昇	—	3(0.08)	3(0.06)
アルカリフォスファターゼ上昇	—	5(0.14)	5(0.10)
呼吸器系障害	—	35(0.97)	—
喘鳴	116(7.21)	27(0.75)	143(2.75)
呼吸障害	3(0.19)	5(0.14)	8(0.15)
咳	1(0.06)	1(0.03)	2(0.04)
呼吸抑制	1(0.06)	—	1(0.02)
喀痰増加	—	3(0.08)	3(0.06)
呼吸困難	—	3(0.08)	3(0.06)
赤血球障害	—	1(0.03)	—
貧血	—	1(0.03)	1(0.02)
白血球・網内系障害	—	2(0.06)	—
白血球減少（症）	—	2(0.06)	2(0.04)
泌尿器系障害	—	14(0.39)	—
尿失禁	5(0.31)	11(0.31)	16(0.31)
排尿困難	3(0.19)	2(0.05)	5(0.10)
血尿	1(0.06)	—	1(0.02)
乏尿	—	1(0.03)	1(0.02)
女性生殖障害	—	—	—
月経異常	1(0.06)	—	1(0.02)
一般的全身障害	—	42(1.17)	—
無力症	22(1.37)	20(0.56)	42(0.81)
けん怠（感）	10(0.62)	18(0.50)	28(0.54)
発熱	1(0.06)	1(0.03)	2(0.04)
体重減少	3(0.19)	1(0.03)	4(0.08)
ほてり	1(0.06)	2(0.05)	3(0.06)

	承認時迄の調査	使用成績調査累計	合計
体重増加	—	1(0.03)	1(0.02)
疲労	—	4(0.11)	4(0.08)
その他	—	—	—
いびき	1(0.06)	—	1(0.02)
不明	—	1(0.03)	—
不明	—	1(0.03)	1(0.02)

(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

「リボトリール」と「ランドセン」の合計（使用成績調査）

背景	要因	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
性別	男	1,873	312	437	16.66
	女	1,694	329	449	19.42
	不明	30	4	5	13.33
年齢別	1歳以下	261	57	81	21.84
	2～3歳	252	52	71	20.63
	4～6歳	451	72	95	15.96
	7～12歳	703	123	172	17.50
	13～15歳	228	49	66	21.49
	16～20歳	285	57	82	20.00
	21～40歳	774	145	199	18.73
	41～65歳	493	66	93	13.39
	66歳以上	91	11	14	12.09
	不明	59	13	18	22.03
使用理由別	小型（運動）発作	1,297	248	340	19.12
	精神運動発作	678	145	197	21.39
	自律神経発作	89	9	10	10.11
	その他のてんかん	1,291	231	329	17.89
	その他	302	30	39	9.93
罹病期間別	1年未満	505	107	156	21.19
	1～2年	490	95	137	19.39
	3～4年	340	52	67	15.29
	5～6年	268	41	48	15.30
	7～8年	190	30	44	15.79
	9～10年	183	29	39	15.85
	11～14年	176	32	43	18.18
	15～19年	171	24	34	14.04
	20～24年	126	23	29	18.25
	25～29年	49	15	17	39.61
	30年以上	79	13	17	16.46
	不明	1,020	184	260	18.04
外来・入院別	入院	317	71	94	22.40
	外来	1,979	396	547	20.01
	入院・外来	81	25	42	30.86
	不明	1,220	153	208	12.54

(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

9. 高齢者への投与

高齢者へ投与する場合には、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。[運動失調等の副作用があらわれやすい。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関し、次のような報告があるので、妊婦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（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化合物（ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等）を服用していた患者が出産した新生児において、口唇裂、口蓋裂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) ベンゾジアゼピン系化合物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化合物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化合物で報告されている。
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。
- 1) ヒト母乳中に移行し、新生児において無呼吸をおこすことが、また、黄疸を増強する可能性がある。
 - 2) 他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）でヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。

11. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児：低出生体重児、新生児における安全性は確立していない。
- (2) 乳児、幼児：喘鳴、ときに唾液増加（流涎等）、嚥下障害を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわ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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

- (1) 本剤の過量投与により、傾眠、錯乱、昏睡、反射性低下、呼吸抑制、血圧低下等がおこるおそれがある。このような場合には、呼吸、血圧、脈拍数を監視しながら、胃洗浄等の適切な処置を行うこと。
- (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）を投与しないこと。[本剤を投与されているてんかん患者にフルマゼニルを投与し、てんかん発作（痙攣）を誘発したとの報告がある。]

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

- (1) 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・抗けいれん作用が変化、遅延するおそれがある。
- (2) 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 1000 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 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{16, 17)}

中枢性と推測される呼吸抑制作用（ネコ）、軽度の心拍数減少・血圧低下（イヌ、ネコ）も認められたが、これらはベンゾジアゼピン系薬剤に共通に認められる薬理作用であった。他に、神経筋伝達、自律神経系、平滑筋、腸管輸送能、胆汁分泌、排尿・電解質排泄などへの作用は認められなかった。

(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¹⁸⁾

LD₅₀ (mg/kg)

動物 投与経路	マウス (ICR 系)		ラット (SD 系)	
	♂	♀	♂	♀
経口	> 15,000	> 15,000	> 15,000	> 15,000
腹腔内	14,200	13,300	> 15,000	14,200
皮下	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000

(2) 反復投与毒性試験

ラット (SD 系) に 10、40、160、640、2,000mg/kg/日を 30 日間連続経口投与したとき、雄 640mg/kg/日以上、雌 160mg/kg/日以上で体重増加の抑制ならびに肝肥大が認められた。肝機能障害や肝臓の著明な組織変化は認められなかった。また、高用量群では甲状腺重量増加、血清コレステロールの上昇、好中球の増加が認められた。640mg/kg/日以下の投与群では精子形成能に異常は認められなかった。¹⁸⁾

ラット (SD 系) に 10、20、40、80、160mg/kg/日を 6 ヶ月間連続経口投与したとき、40mg/kg/日以上で体重増加の抑制が認められた以外、血液・血液生化学・尿所見及び主要臓器の病理組織学的所見において、本薬によると考えられる著しい異常所見は認められなかった。¹⁹⁾

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠前・妊娠初期投与試験

ラット (SD 系) に 2、10、40mg/kg/日を連続経口投与したとき、生殖能及び胎児に対し本薬によると考えられる異常所見は認められなかった。

器官形成期投与試験²⁰⁾

ラット (SD 系) に 3、10、40mg/kg/日を連日経口投与したとき、胎児及び新生児に対し本薬によると考えられる異常所見は認められなかった。

周産期・授乳期投与試験

ラット (SD 系) に 2、5、10mg/kg/日を連続経口投与したとき、妊娠期間・分娩率及び新生児に対し本薬によると考えられる異常所見は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

薬物依存性²¹⁾

アカゲザルでの依存性試験においてジアゼパムに類似の依存性が認められた。

抗原性 ²²⁾

モルモットでの能動感作アナフィラキシーショック試験、受動感作アナフィラキシーショック試験、**Reversed Passive Arthus** 反応のいずれの試験においても陰性であった。また、寒天ゲル内沈降反応の試験においても陰性であった。

変異原性 ²³⁾

致死感受性試験 (MIC 測定及び **rec assay**)、復帰変異試験及び宿主経路試験のいずれの試験においても陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：リボトリール錠 0.5mg 向精神薬、処方箋医薬品^{注)}
リボトリール錠 1mg 向精神薬、処方箋医薬品^{注)}
リボトリール錠 2mg 向精神薬、処方箋医薬品^{注)}
リボトリール細粒 0.1% 向精神薬、処方箋医薬品^{注)}
リボトリール細粒 0.5% 向精神薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局クロナゼパム 向精神薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：錠 1mg・2mg は 4 年、錠 0.5mg、細粒 0.1%・0.5% は 5 年
(包装に表示の使用期限内に使用すること)

3. 貯法・保存条件

遮光した気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

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）

「Ⅷ－6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項を参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調、デザイン等に注意し、取り違えないこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

リボトリール錠 0.5mg : 100 錠 (SP10 錠×10), 1,000 錠 (SP10 錠×100, バラ)
リボトリール錠 1mg : 100 錠 (SP10 錠×10), 1,000 錠 (SP10 錠×100, バラ)
リボトリール錠 2mg : 100 錠 (SP10 錠×10), 1,000 錠 (バラ)
リボトリール細粒 0.1% : 100g (缶), 500g (缶)
リボトリール細粒 0.5% : 100g (缶)

7. 容器の材質

リボトリール錠 0.5mg、リボトリール錠 1mg、リボトリール錠 2mg

SP：ポリエチレン、アルミニウム箔

バラ：ポリエチレンボトル

リボトリール細粒 0.1%、リボトリール細粒 0.5%

缶：スチール容器、ポリエチレン袋

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ランドセン（大日本住友製薬）

同 効 薬：ニトラゼパム、他抗てんかん剤

9. 国際誕生年月日

1973 年 6 月 27 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日 (販売名変更による)	承認番号 (販売名変更による)
リボトリール錠 0.5mg	2006 年 2 月 7 日	21800AMX10254
リボトリール錠 1mg	2006 年 2 月 7 日	21800AMX10255
リボトリール錠 2mg	2006 年 2 月 7 日	21800AMX10256
リボトリール細粒 0.1%	2006 年 2 月 7 日	21800AMX10253
リボトリール細粒 0.5%	2006 年 2 月 10 日	21800AMX10292

<旧販売名>

旧販売名	製造承認年月日
リボトリール錠 0.5	1980 年 6 月 10 日
リボトリール錠 1	1981 年 1 月 29 日
リボトリール錠 2	1980 年 6 月 10 日
リボトリール細粒 0.1	1980 年 6 月 10 日
リボトリール細粒 0.5	1980 年 6 月 10 日

11. 薬価基準収載年月日

2006 年 6 月 9 日

<旧販売名>

旧販売名	薬価基準収載年月日	経過措置期間終了年月日
リボトリール錠 0.5	1980 年 12 月 25 日	2007 年 3 月 31 日
リボトリール錠 1	1981 年 9 月 1 日	2007 年 3 月 31 日
リボトリール錠 2	1980 年 12 月 25 日	2007 年 3 月 31 日
リボトリール細粒 0.1	1980 年 12 月 25 日	2007 年 3 月 31 日
リボトリール細粒 0.5	1980 年 12 月 25 日	2007 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

再審査結果：1987 年 4 月 20 日

薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

1980 年 6 月 10 日～1986 年 6 月 9 日（旧販売名：リボトリール錠 0.5・2、細粒 0.1・0.5）

1981 年 1 月 29 日～1986 年 6 月 9 日（旧販売名：リボトリール錠 1）

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 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、投薬量は 1 回 90 日分を限度とされている。

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
リボトリール錠 0.5mg	100638403	1139003F1040	620003654
リボトリール錠 1mg	100640703	1139003F2047	620003655
リボトリール錠 2mg	100642103	1139003F3043	620003656
リボトリール細粒 0.1%	100634603	1139003C1044	620003652
リボトリール細粒 0.5%	100636003	1139003C2040	620003653

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：一般臨床試験
- 2) 鈴木昌樹, 他：小児内科 10 : 322, 1978
- 3) 宮坂松衛, 他：臨床精神医学 6 : 1267, 1977
- 4) 矢島 孝, 他：日本薬理学雑誌 72 : 763, 1976
- 5) 小野信文, 他：日本薬理学雑誌 72 : 297, 1976
- 6) 福島英明, 他：応用薬理 14 : 357, 1977
- 7) 土屋俊郎, 他：日本薬理学雑誌 72 : 861, 1976
- 8) 西田牧衛, 他：臨床精神医学 15 : 1433, 1986
- 9) 三浦寿男, 他：てんかん研究 5 : 41, 1987
- 10) Sjö, O. et al : Eur J Clin Pharmacol 8 : 249, 1975
- 11) 立石 満, 他：基礎と臨床 10 : 2206, 1976
- 12) 立石 満, 他：基礎と臨床 10 : 2605, 1976
- 13) 立石 満, 他：応用薬理 16 : 987, 1978
- 14) Söderman, P. et al : Eur J Pediatr 147 : 212, 1988
- 15) Eschenhof, E. : Arzneim-Forsch 23 : 390, 1973
- 16) 矢島 孝, 他：応用薬理 13 : 565, 1977
- 17) 仲谷 坦, 他：応用薬理 15 : 425, 1978
- 18) 金津赫生, 他：薬理と治療 3 : 2261, 1975
- 19) 高折修二, 他：薬理と治療 4 : 1441, 1976
- 20) 竹内祐幸, 他：薬理と治療 3 : 2285, 1975
- 21) 柳田知司, 他：実中研・前臨床研究報 7 : 29, 1981
- 22) 桜井恵子, 他：薬理と治療 5 : 2451, 1977
- 23) Matsubara, E. et al : Mutat Res 57 : 17, 1978

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

主な外国での効能・効果等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。

出典	アメリカ添付文書（2016年12月）
会社名	Genentech USA, Inc.
販売名	Klonopin
剤形・規格	錠 0.5mg/1mg/2mg
効能・効果 （抜粋）	INDICATIONS AND USAGE <i>Seizure Disorders:</i> Klonopin is useful alone or as an adjunct in the treatment of the Lennox-Gastaut syndrome (petit mal variant), akinetic and myoclonic seizures. In patients with absence seizures (petit mal) who have failed to respond to succinimides, Klonopin may be useful. <i>Panic Disorder:</i> Klonopin is indicated for the treatment of panic disorder, with or without agoraphobia, as defined in DSM-V. Panic disorder is characterized by the occurrence of unexpected panic attacks and associated concern about having additional attacks, worry about the implications or consequences of the attacks, and/or a significant change in behavior related to the attacks.
用法・用量 （抜粋）	DOSAGE AND ADMINISTRATION <i>Seizure Disorders:</i> <i>Adults:</i> The initial dose for adults with seizure disorders should not exceed 1.5 mg/day divided into three doses. Dosage may be increased in increments of 0.5 to 1 mg every 3 days until seizures are adequately controlled or until side effects preclude any further increase. Maintenance dosage must be individualized for each patient depending upon response. Maximum recommended daily dose is 20 mg. <i>Pediatric Patients:</i> Klonopin is administered orally. In order to minimize drowsiness, the initial dose for infants and children (up to 10 years of age or 30 kg of body weight) should be between 0.01 and 0.03 mg/kg/day but not to exceed 0.05 mg/kg/day given in two or three divided doses. Dosage should be increased by no more than 0.25 to 0.5 mg every third day until a daily maintenance dose of 0.1 to 0.2 mg/kg of body weight has been reached, unless seizures are controlled or side effects preclude further increase. Whenever possible, the daily dose should be divided into three equal doses. If doses are not equally divided, the largest dose should be given before retiring. <i>Panic Disorder:</i> <i>Adults:</i> The initial dose for adults with panic disorder is 0.25 mg bid. An increase to the target dose for most patients of 1 mg/day may be made after 3 days. The recommended dose of 1 mg/day is based on the results from a fixed dose study in which the optimal effect was seen at 1 mg/day. Higher doses of 2, 3 and 4 mg/day in that study were less effective than the 1 mg/day dose and were associated with more adverse effects. Nevertheless, it is possible that some individual patients may benefit from doses of up to a maximum dose of 4 mg/day, and in those instances, the dose may be increased in increments of 0.125 to 0.25 mg bid every 3 days until panic disorder is controlled or until side effects make further increases undesired. To reduce the inconvenience of somnolence, administration of one dose at bedtime may be desirable. Treatment should be discontinued gradually, with a decrease of 0.125 mg bid every 3 days, until the drug is completely withdrawn. <i>Pediatric Patients:</i> There is no clinical trial experience with Klonopin in panic disorder patients under 18 years of age.

本邦における効能・効果、用法・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。

【効能又は効果】

- 小型（運動）発作〔ミオクロニー発作、失立（無動）発作、點頭てんかん（幼児けい縮発作、BNS けいれん等）〕
- 精神運動発作
- 自律神経発作

【用法及び用量】

通常 成人、小児は、初回量クロナゼパムとして、1 日 0.5～1mg を 1～3 回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして 1 日 2～6mg を 1～3 回に分けて経口投与する。

乳、幼児は、初回量クロナゼパムとして、1 日体重 1kg あたり 0.025mg を 1～3 回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして 1 日体重 1kg あたり 0.1mg を 1～3 回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦への投与に関する情報＞

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、アメリカ FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊娠中の投与に関し、次のような報告があるので、妊婦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（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化合物（ジアゼパム、クロルジアゼポキンド等）を服用していた患者が出産した新生児において、口唇裂、口蓋裂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) ベンゾジアゼピン系化合物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化合物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、ベンゾジアゼピン化合物で報告されている。
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。
 - 1) ヒト母乳中に移行し、新生児において無呼吸をおこすことが、また、黄疸を増強する可能性がある。
 - 2) 他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）でヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。

	分類
FDA : Pregnancy Category	D (2016 年 12 月のアメリカ添付文書による)
オーストラリアの分類 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B3 (2017 年 6 月のオーストラリア添付文書による)

＜参考：分類の概要＞

FDA : Pregnancy Category

D : There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks.

オーストラリアの分類：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

＜小児等への投与に関する情報＞

本邦における使用上の注意「小児への投与」の項の記載は以下のとおりであり、アメリカ添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

(1) 低出生体重児、新生児：低出生体重児、新生児における安全性は確立していない。

(2) 乳児、幼児：喘鳴、ときに唾液増加（流涎等）、嚥下障害を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわ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。

出典	記載内容（抜粋）
アメリカ添付文書(2016年12月)	PRECAUTIONS <i>Pediatric Use:</i> Because of the possibility that adverse effects on physical or mental development could become apparent only after many years, a benefit-risk consideration of the long-term use of Klonopin is important in pediatric patients being treated for seizure disorder. Safety and effectiveness in pediatric patients with panic disorder below the age of 18 have not been established.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

