

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

向精神薬
処方箋医薬品

リーゼ[®]錠 5mg
リーゼ[®]錠 10mg

心身安定剤
向精神薬
処方箋医薬品

リーゼ[®]顆粒 10%
クロチアゼパム顆粒

RIZE[®] TABLETS & GRANULES 10%

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）、顆粒		
剤形の規制区分	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：1錠中 クロチアゼパム 5mg 又は 10mg 含有 顆粒：1g中 クロチアゼパム 100mg 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		リーゼ錠 5mg・10mg	リーゼ顆粒 10%
	製造販売承認年月日	1998年1月26日 (フィルムコーティング錠での再承認)	2002年3月4日 (販売名変更に伴う再承認)
	薬価基準収載年月日	1998年7月10日 (フィルムコーティング錠での収載日)	2002年7月5日 (変更銘柄名での収載日)
	発売年月日	1998年7月13日	1979年4月19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土，日，祝日，会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.mt-pharma.co.jp		

本IFは2019年7月改訂の電子化された添付文書（電子添文）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 ー日本病院薬剤師会ー

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があり、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	6	VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 開発の経緯	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	22
II. 名称に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	23
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	23
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	24
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	24
5. 化学名（命名法）	7	5. 代謝	25
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	8	6. 排泄	26
7. CAS 登録番号	8	7. トランスポーターに関する情報	26
III. 有効成分に関する項目	9	8. 透析等による除去率	27
1. 物理化学的性質	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	1. 警告内容とその理由	28
3. 有効成分の確認試験法	12	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	28
4. 有効成分の定量法	12	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	28
IV. 製剤に関する項目	13	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	28
1. 剤形	13	5. 慎重投与内容とその理由	28
2. 製剤の組成	14	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	14	7. 相互作用	29
4. 製剤の各種条件下における安定性	14	8. 副作用	30
5. 調製法及び溶解後の安定性	15	9. 高齢者への投与	32
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	32
7. 溶出性	16	11. 小児等への投与	32
8. 生物学的試験法	17	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	17	13. 過量投与	33
10. 製剤中の有効成分の定量法	17	14. 適用上の注意	34
11. 力価	17	15. その他の注意	34
12. 混入する可能性のある夾雑物	17	16. その他	34
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	17	IX. 非臨床試験に関する項目	35
14. その他	17	1. 薬理試験	35
V. 治療に関する項目	18	2. 毒性試験	35
1. 効能又は効果	18		
2. 用法及び用量	18		
3. 臨床成績	18		

X. 管理的事項に関する項目	37
1. 規制区分.....	37
2. 有効期間又は使用期限.....	37
3. 貯法・保存条件.....	37
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	37
5. 承認条件等.....	37
6. 包装.....	37
7. 容器の材質.....	38
8. 同一成分・同効薬.....	38
9. 国際誕生年月日.....	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	38
11. 薬価基準収載年月日.....	38
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.....	38
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	39
14. 再審査期間.....	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	39
16. 各種コード.....	39
17. 保険給付上の注意.....	39
X I. 文献	40
1. 引用文献.....	40
2. その他の参考文献.....	40
X II. 参考資料	42
1. 主な外国での発売状況.....	42
2. 海外における臨床支援情報.....	43
X III. 備考	44
その他の関連資料.....	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リーゼ（一般名：クロチアゼパム）は、当社研究所で開発された心身安定剤で、従来のベンゾジアゼピン系化合物と化学構造上異なるチエノジアゼピン化合物である。

本剤は心身症（消化器疾患，循環器疾患）における身体症候並びに不安・緊張・心気・抑うつ・睡眠障害，自律神経失調症に伴うめまい・肩こり・食欲不振を改善させる。また，麻酔前投薬としても用いられる。

1969年よりクロチアゼパム製剤の前臨床試験を開始し，その後の臨床試験により本剤の有効性，安全性並びに有用性が確認され，1978年5月に承認を取得しリーゼ糖衣錠（5mg・10mg）並びにリーゼ顆粒を発売するに至った。その後，1988年5月31日に「自律神経失調症」の効能追加の一部変更承認を受け，更に1989年3月1日には再評価結果その31にて結果通知された。

1998年1月には糖衣錠からフィルムコーティング錠に処方変更したリーゼ錠5mg並びにリーゼ錠10mgの代替新規承認を取得，1998年7月より販売を開始し現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) リーゼは優れた抗不安作用を示し，催眠鎮静作用，筋弛緩作用は弱いことが認められている。
- (2) 総症例数14,032例（糖衣錠，顆粒）中692例（4.93%）883件の副作用が報告されている。主な副作用は眠気390件（2.78%），ふらつき109件（0.78%），倦怠感57件（0.41%）等であった。（国内文献及び効能追加申請資料〔自律神経失調症〕等の集計―再審査対象外）なお，重大な副作用としては依存性，肝機能障害，黄疸が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

リーゼ錠 5mg

リーゼ錠 10mg

リーゼ顆粒 10%

(2) 洋名 :

RIZE TABLETS

RIZE GRANULES 10%

(3) 名称の由来 :

lyze (分解する) →不安をとる, Rise (上る) →気分高揚, RIESE (独) 巨人

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

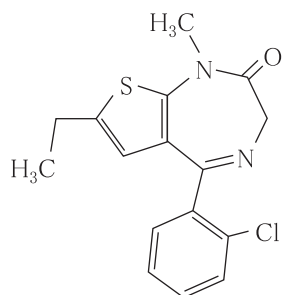
クロチアゼパム (JAN)

(2) 洋名 (命名法) :

Clotiazepam (JAN)

(3) ステム :

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{16}H_{15}ClN_2OS$

分子量 : 318.82

5. 化学名 (命名法)

5-(2-Chlorophenyl)-7-ethyl-1,3-dihydro-1-methyl-2*H*-thieno- [2,3-*e*] -1,4-diazepin-2-one (Chemical Abstracts name)

II. 名称に関する項目

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

Y-6047 (治験番号)

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。光によって徐々に着色する。

(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。本品は 0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

クロチアゼパムの各種溶媒に対する溶解性

「日局」通則に従い測定（25℃）

溶媒	1g を溶解するのに要した溶媒量	局方での溶解性の表現
クロロホルム	1mL 未満	極めて溶けやすい
メタノール	3mL	溶けやすい
エタノール（95）	5mL	溶けやすい
アセトン	2.4mL	溶けやすい
酢酸（100）	1.4mL	溶けやすい
酢酸エチル	4mL	溶けやすい
ジエチルエーテル	17mL	やや溶けやすい
水	10,000mL 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性：

吸湿性は認められない。

平衡吸湿率

Day \ RH	32%RH	52%RH	75%RH	90%RH
21	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

融点：106～109℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa' = 4.11±0.05（紫外外部吸光度測定法）

(6) 分配係数：

(25℃)

pH	Hexane/Buffer	Chloroform/Buffer
1.7	0.53	40
2.6	4.21	332
4.8	50.0	∞
6.8	118.0	∞
8.8	∞	∞
10.5	∞	∞

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値：

紫外吸収スペクトル

CH₃OH λ max244nm

λ max320nm

0.1mol/L-HCl λ max262nm

λ max392nm

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 固体状態での安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験* ¹	25℃, 60%RH		ポリエチレン袋 (二重) + ミニファイバードラム	4年	変化なし
加速試験* ¹	40℃, 75%RH		ポリエチレン袋 (二重) + ミニファイバードラム	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度* ²	40℃	無色透明容器 (気密)	90日	変化なし
		60℃	無色透明容器 (気密)	90日	変化なし
	湿度* ³	40℃, 60%RH	無色透明容器 (開放)	90日	変化なし
		40℃, 82%RH	無色透明容器 (開放)	90日	変化なし
	光* ²	直射日光	無色透明アンプル (with air)	21日	外観が7日目に淡黄色に14日目に黄色に着色し、7日目以降分解スポット (TLC) が確認された。また、経時的にわずかな含量低下を認めた。
			無色透明アンプル (with N ₂)	21日	14日目に淡黄色に着色し、21日目に分解スポット (TLC) が確認された。また、わずかな含量低下を認めた。
褐色アンプル (with air)			21日	変化なし	

*1. 試験項目：性状，融点，溶状，乾燥減量，類縁物質 (薄層クロマトグラフィー (TLC))，含量

*2. 試験項目：外観，類縁物質 (薄層クロマトグラフィー (TLC))，含量

*3. 試験項目：外観，吸湿度，類縁物質 (薄層クロマトグラフィー (TLC))，含量

(2) クロチアゼパム水溶液の直射日光下での安定性

	外観	定量値 (%) *	TLC**
初期値	Colorless	101.6	1spot
無色透明アンプル	Colorless	78.8	3spots
褐色アンプル	Colorless	99.1	1spot

* Averages of two determinations

** Solvent ; Toluene/Ethylacetate/Methanol/28% Ammonia Water (15/20/7/2)

Adsorbent ; Silicagel GF254, Thickness 0.25mm

Detection ; Iodine vapor

(3) 溶液中の安定性

飽和水溶液の pH : 約 6

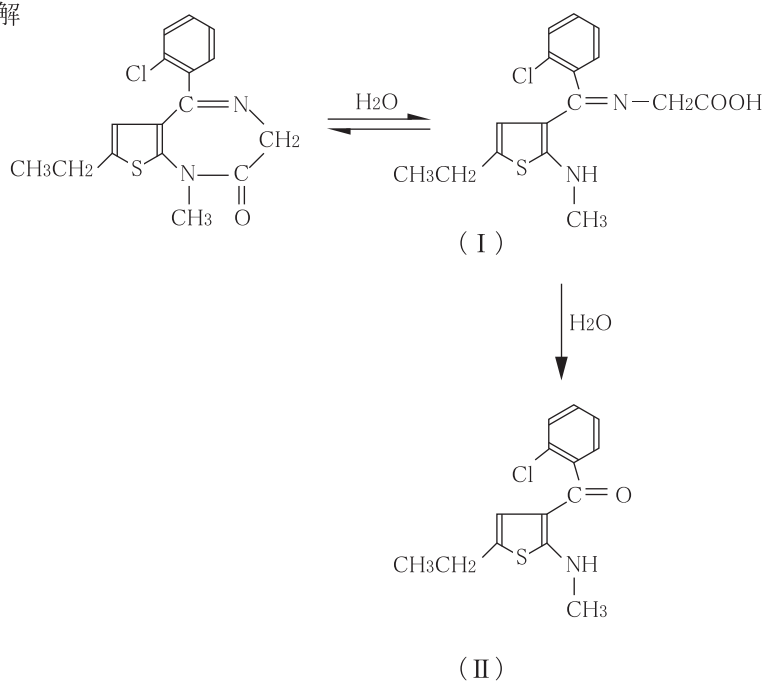
pH5~7 (50%エタノール溶液) で安定であるが、強酸性あるいは特にアルカリ性で不安定となる傾向がみられた。

緩衝液中における安定性 (50%エタノール溶液)

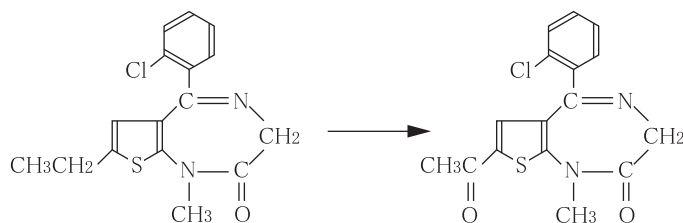
pH	Residual content (%)					
	40℃			60℃		
	16h	40h	72h	16h	40h	72h
1.20	99.2	97.9	96.8	97.2	89.3	79.9
3.01	101.2	99.3	100.9	98.8	94.3	86.0
5.50	102.1	99.3	99.8	101.2	99.9	100.4
7.03	101.2	101.9	100.1	100.8	99.7	99.3
9.16	94.1	89.2	80.4	87.0	76.3	61.8

<強制分解による生成物>

○加水分解



○光分解



Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法

日局「クロチアゼパム」の確認試験による。

- (1) 硫酸溶液に紫外線照射することによる蛍光発色法
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 塩化物の定性反応 (2) 及び硫酸塩の定性反応 (1)

4. 有効成分の定量法







日局「クロチアゼパム」の定量法による。

電位差滴定法 (0.1mol/L 過塩素酸)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

	リーゼ錠 5mg			リーゼ錠 10mg		
有効成分 (1錠中)	日局 クロチアゼパム 5mg			日局 クロチアゼパム 10mg		
性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠					
外形						
規格	直径 (mm) 6.1	厚さ (mm) 2.9	重量 (mg) 86	直径 (mm) 6.1	厚さ (mm) 2.9	重量 (mg) 86

	リーゼ顆粒 10%		
有効成分 (1g中)	日局 クロチアゼパム 100mg		
性状・剤形	白色・顆粒剤		

(2) 製剤の物性 :

<錠>

- ・ 硬度 : 約 90N (錠 5mg・錠 10mg 共)

<顆粒>

- ・ 粒度分布 : 「日局」の顆粒剤の粒度試験に適合する。

「日局」顆粒剤の粒度規格		実測値
10号	全通	全通
12号残	5%以下	0%
42号通過	15%以下	約 10%
30号残*	—	約 1%

* 5%以下の場合には、溶出試験、崩壊試験は適用しない。

- ・ 安息角 : 流動性の指標として、オリフィス径を測定
*オリフィス径 : 3.15mm
- ・ 飛散性 : 飛散性は未測定。逃避率を測定
*逃避率 : 約 28%

(3) 識別コード :

錠 5mg : Y-RZ5
錠 10mg : Y-RZ10
顆粒 10% : なし

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

	リーゼ錠 5mg	リーゼ錠 10mg
有効成分 (1錠中)	日局 クロチアゼパム 5mg	日局 クロチアゼパム 10mg
添加物	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, メチルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, 酸化チタン, カルナウバロウ	
	リーゼ顆粒 10%	
有効成分 (1錠中)	日局 クロチアゼパム 100mg	
添加物	D-マンニトール, メチルセルロース	

(2) 添加物：

上記 (1) 項参照

(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

< 錠 5mg >

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C, 60%RH	PTP + 紙箱*1	3年	変化なし
		ポリエチレン容器*2	4年	変化なし
加速試験*3	40°C, 75%RH	PTP + 紙箱	6ヵ月	吸湿による若干の硬度低下が認められたが, その他の試験項目は変化なし。
		着色ポリエチレン容器	6ヵ月	変化なし
苛酷試験*4	光 25°C, 60%RH 白色蛍光灯 (約 2,000lx) 25°C, 60%RH 近紫外線蛍光灯 (20W の蛍光ランプ/光エネルギー 約 5W/m ²)	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルムで覆う)	120万 (lx・h)	120万 lx・h 目に照射表面がわずかに微黄白色に着色したが, その他の試験項目は変化なし。
			40時間 (200W・h/m ²)	変化なし

*1. 試験項目：外観, 色差, 硬度, 水分, 類縁物質 (薄層クロマトグラフィー (TLC)), 崩壊試験, 溶出試験, 含量

*2. 試験項目：外観, 類縁物質 (薄層クロマトグラフィー (TLC)), 崩壊試験, 溶出試験, 含量

*3. 試験項目：外観, 硬度, 類縁物質 (薄層クロマトグラフィー (TLC)), 崩壊試験, 溶出試験, 水分, 含量

*4. 試験項目：性状, 硬度, 類縁物質 (薄層クロマトグラフィー (TLC)), 崩壊試験, 溶出試験, 含量

<錠 10mg >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
加速試験*1	40℃, 75%RH		PTP + 紙箱	6 ヶ月	吸湿による若干の硬度低下が認められたが、その他の試験項目は変化なし。
			着色ポリエチレン容器	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験*2	光	25℃, 60%RH 白色蛍光灯 (約 2,000lx)	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルムで覆う)	120 万 (lx・h)	120 万 lx・h 目に照射表面がわずかに微 黄白色に着色したが、その他の試験項 目は変化なし。
		25℃, 60%RH 近紫外線蛍光灯 (20W の蛍光ラン プ/光エネルギー 約 5W/m ²)		40 時間 (200W・h/m ²)	変化なし

*1. 試験項目：外観，硬度，類縁物質（薄層クロマトグラフィー (TLC)），崩壊試験，溶出試験，水分，含量

*2. 試験項目：性状，硬度，類縁物質（薄層クロマトグラフィー (TLC)），崩壊試験，溶出試験，含量

<顆粒 10% >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		褐色瓶	5 年 7 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度*2	40℃	無色透明容器	90 日	変化なし
		60℃	無色透明容器	30 日	変化なし
	湿度*3	40℃, 60%RH	無色透明容器	90 日	変化なし
		40℃, 82%RH	無色透明容器	90 日	変化なし
	光*4	直射日光	無色透明アンプル	14 日	7 日目に外観が白色から淡黄色に変 化し，14 日目には含量が低下し分 解スポット (TLC) が確認された。
			褐色アンプル	14 日	変化なし
	蛍光灯 (1,000lx)	無色透明気密容器	60 万 lx・h	10 万 lx・h 目から外観が白色から 微黄色に変化し，分解スポット (TLC) が確認された。	
		着色気密容器	60 万 lx・h	変化なし	

*1. 試験項目：外観，類縁物質（薄層クロマトグラフィー (TLC)），崩壊試験，溶出試験，含量

*2. 試験項目：外観，性状，類縁物質（薄層クロマトグラフィー (TLC)），崩壊試験，含量

*3. 試験項目：外観，吸湿率，類縁物質（薄層クロマトグラフィー (TLC)），崩壊試験，含量

*4. 試験項目：外観，類縁物質（薄層クロマトグラフィー (TLC)），含量

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）

リーゼ顆粒 10%0.3g と配合薬品の常用 1 日最大量を配合し，最悪条件（30℃，湿度 92%），中間条件（20℃，湿度 75%），室温放置（14～23℃，湿度 37～78%）の 3 条件で 14 日間保存し外観変化，吸湿度を検討した。

（XⅢ. 備考：リーゼ顆粒 10%配合変化参照）

IV. 製剤に関する項目

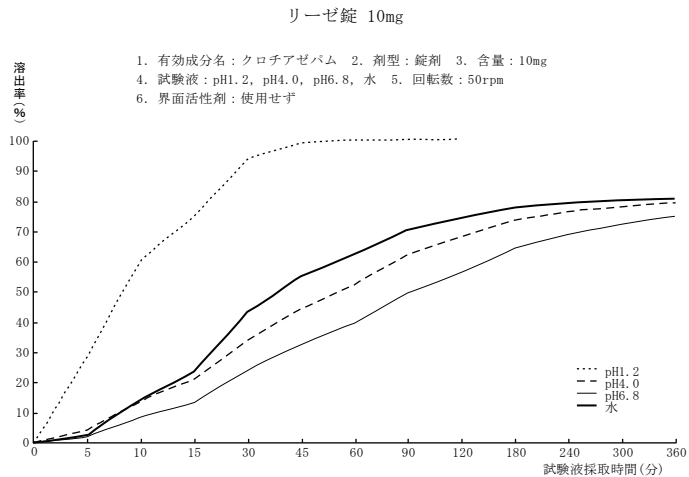
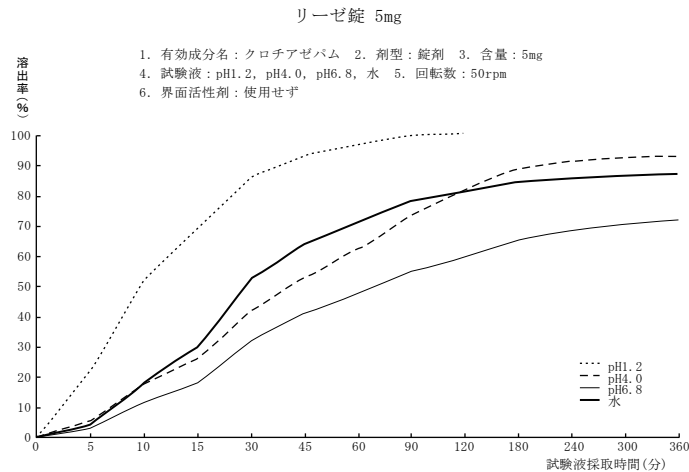
7. 溶出性

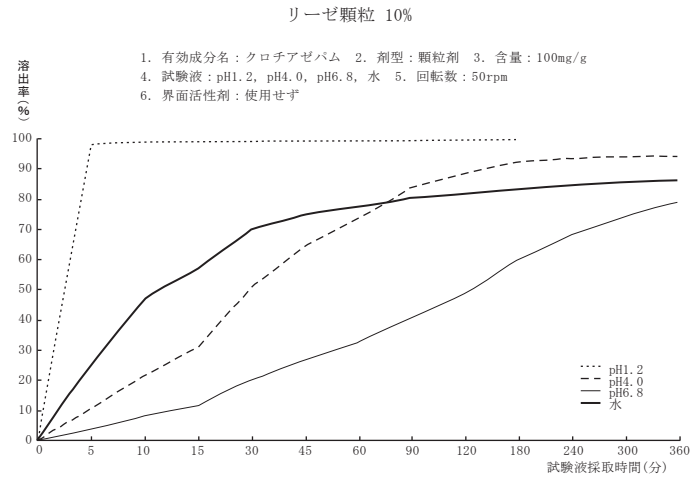
<錠>

「局外規」クロチアゼパム錠の溶出試験による。すなわち、試験液に崩壊試験法の第1液 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により毎分 50 回転で試験を行うとき、45 分間の溶出率は 80%以上（錠 5mg）又は 85%以上（錠 10mg）である。

<顆粒>

「局外規」クロチアゼパム顆粒の溶出試験による。すなわち、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により毎分 50 回転で試験を行うとき、90 分間の溶出率は 70%以上である。





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

<錠>

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 薄層クロマトグラフィー

<顆粒>

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

<錠>

紫外可視吸光度測定法

<顆粒>

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

無

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

- 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：

二重盲検比較試験を含む1,393例（糖衣錠，顆粒）について実施された臨床試験の概要は次のとおりである。なお，投与量は麻酔前投薬の場合は10～15mg，その他の効能・効果の場合は1日15～30mgである。

（有効率は“有効と認められるもの”以上を集計。）

疾患名	有効率
心身症（消化器疾患，循環器疾患） ^{2～7, 10～14}	58.5%（523例/894例）
自律神経失調症 ^{15～17}	57.6%（83例/144例）
麻酔前投薬 ^{8, 9}	63.1%（224例/355例）

心身症^{2～7}，自律神経失調症¹⁵，麻酔前投薬⁸に対して二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。

- 2) 並木 正義 他：精神身体医学，14，230（1974）
- 3) 若原 孝雄 他：診療と新薬，10，2063（1973）
- 4) 水川 勇 他：新薬と臨床，22，647（1973）
- 5) 稲垣 義明 他：薬理と治療，13，841（1985）
- 6) 並木 正義 他：臨床と研究，61，2705（1984）
- 7) 小島 敏 他：臨床と研究，52，2820（1975）
- 8) 萩森 正紀 他：麻酔，21，243（1972）
- 9) 佐野 公人 他：新薬と臨床，29，691（1980）
- 10) 菅田 芳文：診療と新薬，16，1789（1979）
- 11) 奥瀬 哲 他：心身医学，20，200（1980）
- 12) 名尾 良憲 他：臨床成人病，10，1057（1980）
- 13) 長田 洋文 他：治療，62，2045（1980）
- 14) 岩根 久夫 他：臨床と研究，58，3362（1981）
- 15) 筒井 末春 他：臨床医薬，2，1395（1986）
- 16) 石田 嘉彦：診療と新薬，23，2559（1986）
- 17) 大下 修一 他：新薬と臨床，35，2609（1986）

(3) 臨床薬理試験：

(1) 健康成人にクロチアゼパム 1 回 15mg 又はニトラゼパム 10mg を投与し、終夜睡眠脳波及び主観的な睡眠に対する影響（熟眠感、覚醒時の気分、薬の影響、副作用）を観察したところ、クロチアゼパム服用により十分な催眠効果がみられ、しかも REM 睡眠の抑制は軽度で、副作用（ふらつき）は少なく、覚醒時の気分も良好でかつ熟眠感も充分であった¹⁸⁾。

18) 稲永 和豊 他：社内資料

(2) 健康成人にクロチアゼパム 10mg, 20mg 及びプラセボを投与し、psychomotor performance に及ぼす影響について鏡映描写法による作業達成量、自覚症の変化及び脈拍数を指標として検討したところ、クロチアゼパム 20mg 投与で、プラセボ群と明らかな差が認められ、その変化が高不安群と低不安群で異なることが示唆された¹⁹⁾。

19) 小川 暢也 他：精神薬療基金研究年報第 4 集 p.163 (1972)

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 日 15～30mg を 1 日 3 回に分服、麻酔前投薬の場合は就寝前又は手術前に 10～15mg である。

(4) 探索的試験：

・対象：

入院・外来の心身症・神経症患者 71 例，男 29 例，女 42 例，年齢 15～79 歳。

主な症状は不安感 (29)，睡眠障害 (24)，頭痛・頭重 (18)，易疲労感 (14)，緊張・焦燥感 (13) であった。

・方法：

1 錠中クロチアゼパム 2mg, 5mg, 10mg を含む錠剤を用い，1 日 3～4 回経口投与した。投与期間：3～28 日。

・評価基準：

著効：症状はほとんど消失し，日常生活に支障のないもの

有効：症状は若干残っているが，日常生活にほとんど支障のないもの

やや有効：症状は軽減したが，なお残っており，日常生活にもやや支障のあるもの

無効：症状はほとんど不変で，日常生活にも支障のあるもの

増悪：投与前に比べて，症状並びに日常生活の支障が増大したもの

・結果：

著効率は 30mg 投与群においては 38% で，6～15mg 投与群の 25～17% に比べて高かったが，有効まで加えた率では 3 投与量群間に大きな差は認められなかった。したがって，useful dose range は 6～30mg/日 で，至適用量は 15～30mg/日 であると考えられた。最大耐薬量は 40mg/日以上と考えられた。

V. 治療に関する項目

投与量，重症度と効果

投与量	重症度	著効	有効	やや有効	無効
6mg	重症	0	0	0	0
	中等症	1	2	1	0
	軽症	1	1	1	1
計		2(25%)	3(38%)	2(25%)	1(13%)
～15mg	重症	3	4	2	0
	中等症	4	13	8	6
	軽症	1	4	1	0
計		8(17%)	21(46%)	11(24%)	6(13%)
～30mg	重症	1	0	0	3
	中等症	2	4	2	1
	軽症	3	0	0	0
計		6(38%)	4(25%)	2(13%)	4(25%)

※頓用の1例は除く

・副作用：

ふらつきが増した1例，眠気1例，頭痛1例であった。

眠気の1例は15mg/日の投与であったがそのまま継続できる程度で，次第に消失した²⁰⁾。

20)並木 正義 他：精神身体医学，13，180（1973）

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日15～30mgを1日3回に分服，麻酔前投薬の場合は就寝前又は手術前に10～15mgである。

(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：

心身症（消化器疾患，循環器疾患）^{2～7)}，自律神経失調症¹⁵⁾，麻酔前投薬⁸⁾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。

2)並木 正義 他：精神身体医学，14，230（1974）

3)若原 孝雄 他：診療と新薬，10，2063（1973）

4)水川 勇 他：新薬と臨床，22，647（1973）

5)稲垣 義明 他：薬理と治療，13，841（1985）

6)並木 正義 他：臨床と研究，61，2705（1984）

7)小島 敏 他：臨床と研究，52，2820（1975）

8)萩森 正紀 他：麻酔，21，243（1972）

15)筒井 末春 他：臨床医薬，2，1395（1986）

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

チエノジアゼピン系化合物, 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：

視床下部及び大脳辺縁系，特に扁桃核のベンゾジアゼピン受容体に作用し²¹⁾，不安・緊張などの情動異常を改善する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

動物での作用

(1) 抗不安作用

- 1) 抗不安作用との相関が高いといわれるマウス，ラットでの抗ペンチレンテトラゾール作用はジアゼパムより強い²¹⁾。
- 2) ラットでのコンフリクト行動（神経症的行動モデル）の寛解作用はジアゼパムより強い²¹⁾。
- 3) 闘争性マウス，嗅球摘出ラットによる馴化作用及びサル²¹⁾の行動観察においてはジアゼパムよりやや弱い²¹⁾。
- 4) ラットによる *in vitro* の実験で，脳内ベンゾジアゼピン受容体に対しジアゼパムとほぼ同等の高い親和性を示す²²⁾。

(2) 心身安定化作用

- 1) 血圧に対する作用：高血圧自然発症ラット（SHR）の高血圧発症過程を抑制する²³⁾。
- 2) 潰瘍に対する作用：水浸拘束法による実験的ストレス潰瘍だけでなく，アスピリン潰瘍形成も抑制する²⁴⁾。

(3) 鎮静催眠作用

マウスでの Photocell 法による自発運動抑制作用，クロルプロチキセン麻酔増強作用及び正向反射に及ぼす影響はジアゼパムより弱い²¹⁾。

(4) 筋弛緩作用

マウスの回転カゴ試験及び回転棒試験，またラットの後肢を用いた試験において筋弛緩作用はジアゼパムより弱い^{21, 25)}。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

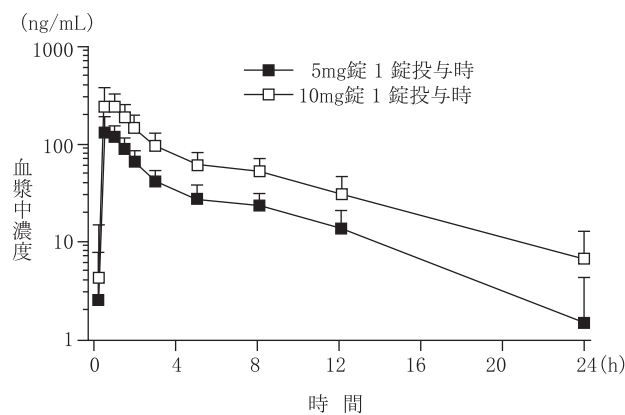
VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

健康成人に 5mg 及び 10mg リーゼ錠を単回経口投与した場合、速やかに吸収され、約 1 時間で最高血漿中濃度に達し、その消失半減期はそれぞれ約 6.3 時間及び 5.8 時間であった²⁶⁾。

健康成人男性 34 人、5mg 及び 10mg 単回投与（平均値±SD）

投与量	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)
5mg	0.78±0.31	153.2±40.2	6.29±2.27	546.1±152.0
10mg	0.85±0.54	304.5±89.4	5.82±1.48	1206.4±368.4



5mg及び10mg錠投与時の血漿中クロチアゼパム濃度の推移
平均値±SD, n=34

(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：

5mg：0.78±0.31 時間（健康成人男性 34 人，平均値±SD）

10mg：0.85±0.54 時間（健康成人男性 34 人，平均値±SD）

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

上図参照

(4) 中毒域：

該当資料なし

(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

VII. 薬物動態に関する項目

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²⁷⁾ :

K_a (h^{-1}) : 2.3545 (健康成人にクロチアゼパム 10mg 単回経口投与時)

(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

<参考>外国人でのデータ²⁸⁾

全身クリアランス 3.59mL/min/kg (健康成人男性 11 名, 女性 18 名にクロチアゼパム 5mg 単回経口投与時の平均値)

(6) 分布容積 :

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ²⁸⁾

2.47L/kg (健康成人男性 11 名, 女性 18 名にクロチアゼパム 5mg 単回経口投与時の平均値)

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ²⁹⁾

約 99%

3. 吸収

ヒトにおいて未変化体の血中濃度は投与後約 1 時間で最高値に達することから, 本剤の消化管からの吸収は, 速やかであると考えられる。

<参考>動物 (ラット) における吸収

ラットに ³⁵S-クロチアゼパムを経口又は腹腔内投与した場合, 両投与経路の排泄率に差を認めないので消化管吸収は良好であると考えられる³⁰⁾。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ (ラット)

脳内に移行する (ラット, p.o.)。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ（マウス）

妊娠第 17 日目の雌マウスに ^{35}S -クロチアゼパムを経口投与すると、胎盤を通過して胎児に移行がみられた。しかし胎児の各臓器中 ^{35}S 濃度は、いずれも対応する母体の各臓器及び血中濃度より低く、24 時間後にはほとんど検出されなかった。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ（マウス）

出産後 10 日目の雌マウスに ^{35}S -クロチアゼパムを経口投与すると、乳汁中 ^{35}S 濃度は、母マウスの血清中 ^{35}S 濃度と同程度又はやや低く、また血清中 ^{35}S 濃度とほぼ平行した時間的推移を示した。

(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：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ（ラット）³⁰⁾

ラットに ^{35}S -クロチアゼパムを経口投与すると各組織中濃度は投与後 0.5～1 時間後に最高となり、肝、腎及び副腎に高濃度に分布する。また、3 週間にわたる連続投与でも各組織中濃度は 1 回投与時に比べ著しい上昇はなく、蓄積性は認められていない。

ラット	5mg/kg p.o. 1 回					5mg/kg/日 連続投与（1 時間値）				5mg/kg/日 2 週間 p.o.
	0.5h	1	3	6	24	4 日	1 週	2 週	3 週	1 週後
肝	6.97	7.75	6.85	4.97	1.92	13.76	13.85	13.95	12.83	0.45
腎	2.83	3.88	2.26	1.48	0.52	5.76	5.59	7.42	5.97	0.17
脳	0.54	0.37	0.19	0.07	0.10	0.48	0.35	0.36	0.33	0.00
肺	1.09	0.84	0.57	0.31	0.03	1.23	1.36	1.17	1.02	0.08
副腎	4.02	3.29	1.80	1.14	0.23	4.19	3.36	3.78	3.22	0.03
脾	1.07	0.92	0.47	0.32	0.01	1.27	0.98	1.01	0.85	0.12
睾丸	0.53	0.58	0.46	0.23	0.00	0.90	0.79	0.08	0.58	0.00
心	1.31	1.14	0.68	0.37	0.10	1.38	1.29	1.18	1.34	0.22
筋	0.96	0.88	0.48	0.29	0.03	1.25	0.98	1.04	0.88	0.00
脂肪	1.50	2.52	1.54	0.74	0.03	4.07	2.47	2.17	1.53	0.00
甲状腺	1.19	1.34	0.65	0.41	0.09	—	—	—	—	—
胸腺	0.91	0.93	0.35	0.28	0.02	1.32	0.83	1.09	0.92	0.02

($\mu\text{g/g}$ 組織 $\mu\text{g equiv. } ^{35}\text{S}$ -クロチアゼパム/g)

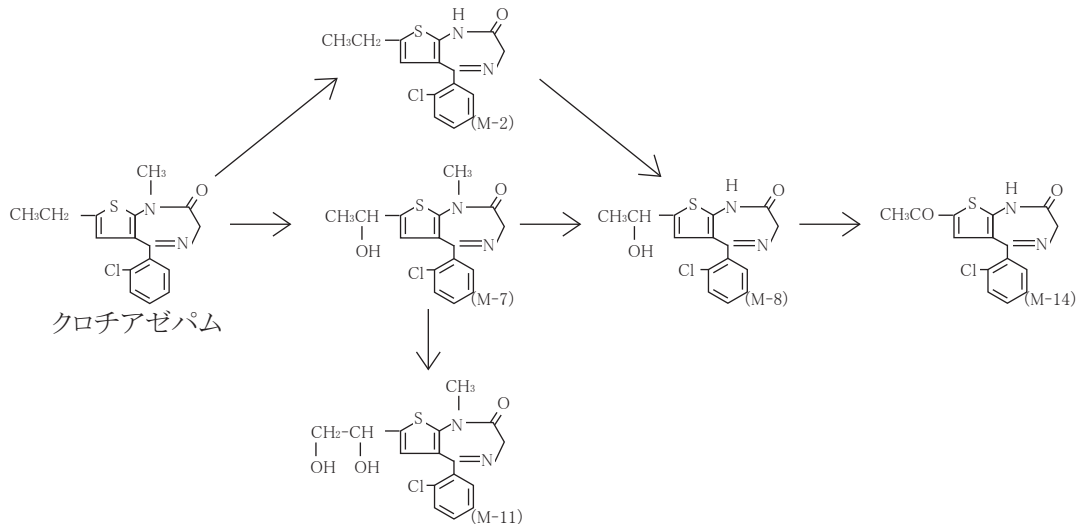
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝部位：肝臓

代謝経路：健康成人男性に 10mg を経口投与すると、尿中に代謝物として 3 種のエチル基の水酸化体及びそれらのグルクロナイドが排泄された³¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目



ヒトにおけるクロチアゼパムの代謝経路

(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：

代謝物は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³¹⁾。

(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

(2) 排泄率：

代謝物の尿中排泄量の合計は投与量の約 33%に相当する（0～60 時間）。未変化体は、投与量の約 0.5%以下であった²⁷⁾。

<参考>動物でのデータ（ラット）³⁰⁾

ラットに ³⁵S-クロチアゼパムを経口投与した場合、1 日目に尿中に約 40%，糞中に 30%排泄され、3 日目には尿中に約 50%，糞中に約 40%が排泄される。

(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（現段階では定められていない）

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。〕

<解説>

- (1) 一般に閉塞隅角緑内障の患者では抗コリン作用を有する薬剤の投与により眼圧を上昇させるおそれがある。本剤は弱いながら抗コリン作用を有していることから、ベンゾジアゼピン系薬剤同様の注意として設定した。
- (2) 本剤は弱いながら抗コリン作用と筋弛緩作用を有しており、投与により重症筋無力症の症状を悪化させるおそれのあることから、ベンゾジアゼピン系薬剤と同様の注意として設定した。

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（現段階では定められていない）

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（現段階では定められていない）

5. 慎重投与内容とその理由

- (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。〕

<解説>

- (1) 血圧低下があらわれるおそれがあり、症状の悪化につながるおそれがあるため、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。
- (2) 本剤は肝臓で代謝・排泄され、肝障害のある患者では薬物の排泄が遅延する可能性がある。
- (3) 本剤は腎臓で排泄され、腎障害のある患者では薬物の排泄が遅延する可能性がある。
- (4) 脳血管障害、脳腫瘍、頭部外傷など脳に器質的障害がある患者に対して本剤を投与した場合、作用が強くあらわれるおそれがあることから、ベンゾジアゼピン系の薬剤の記載に準じて設定した。

- (5) 「小児等への投与」の項参照
- (6) 高齢者ではベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、運動や認知に関する能力が低下すると
の報告があることから、ベンゾジアゼピン系の薬剤の記載に準じて設定した。
- (7) 衰弱患者では嗜眠状態や運動失調を来しやすいことから、ベンゾジアゼピン系の薬剤の
記載に準じて設定した。
- (8) ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、呼吸不全を起こし炭酸ガスナルコーシスを来した
とする症例が報告されていることから、ベンゾジアゼピン系の薬剤の記載に準じて設定
した。

炭酸ガスナルコーシスは、呼吸不全の結果生ずる中枢神経症状で、真夜中から、早朝にか
けて起こるのが特徴とされている。症状は、初期には頭痛が多く、進行すれば、様々な意
識障害、精神錯乱、呼吸抑制、反射の減弱ないし消失などの症状が起こる。(医薬品副作
用情報 No.25)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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）。

<解説>

- (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ことから、ベンゾジア
ゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

(2) 併用注意とその理由：

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。

<解説>

ベンゾジアゼピン系薬剤では、中枢神経系の抑制作用を有する中枢神経抑制剤^{a~c)}、MAO
阻害剤^{b)}、アルコール^{a, d)}との併用により、中枢神経系抑制作用が増強されることがあるの
で注意を要する。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例数 14,032 例（糖衣錠，顆粒）中 692 例（4.93%）883 件の副作用が報告されている。主な副作用は眠気 390 件（2.78%），ふらつき 109 件（0.78%），倦怠感 57 件（0.41%）等であった。（国内文献及び効能追加申請資料〔自律神経失調症〕等の集計－再審査対象外）

(2) 重大な副作用と初期症状：

- 1) 依存性（まれに：0.1%未満，ときに：0.1～5%未満）：連用によりまれに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，まれに痙攣発作，ときにせん妄，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（いずれも頻度不明）：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。

<解説>

- 1) ベンゾジアゼピン系薬剤の大量長期服用後の離脱性痙攣は，投与中止後 1～3 日後に起こるが，1 週間から数週間後に起きた例も報告されている。禁断症状の成因として，アセチルコリンの亢進によりせん妄が，ドパミンの亢進により精神症状が，GABA の急激な減少により痙攣発作が起こるといわれている⁹⁾。
- 2) 本剤投与との関連性が否定できない重篤な肝機能障害，黄疸を来したとする症例が集積されたことより，その他の副作用の「肝臓」の項を削除し重大な副作用の項に記載している。（平成 13 年 7 月 4 日付厚生労働省医薬局安全対策課長事務連絡）

(3) その他の副作用：

種類 \ 頻度	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，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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

副作用の種類	発現件数	%
神経系		
眠気	390	2.78
ふらつき	109	0.78
眩暈	42	0.30
歩行失調	10	0.07
頭痛・頭重	30	0.21
振戦	6	0.04
手足のしびれ	5	0.04
霧視	4	0.03
舌のもつれ	6	0.04
その他*	22	0.16
消化器症状		
悪心・嘔吐	42	0.30
食欲不振	28	0.20
便秘	12	0.09
口渇	17	0.12
胃痛	5	0.04
胃腸障害	24	0.17
皮膚症状		
発疹	14	0.10
癢痒感	6	0.04
呼吸循環系		
耳鳴	2	0.01
血圧低下	3	0.02
立ちくらみ	2	0.01
頻脈	2	0.01
その他		
易疲労・倦怠感	57	0.41
脱力感	29	0.21
浮腫	4	0.03
AST(GOT), ALT(GPT)値の上昇	7	0.05
眼瞼下垂	1	0.01
呼吸抑制	1	0.01
射精困難	1	0.01
白血球減少	1	0.01
胸苦しさ	1	0.01
発現例数	692	4.93

* 睡眠障害 5件, アカシジア, 発汗 各3件, 記憶力低下, 頭がぼっとする 各2件, 夢迷状態, 沈滞状態, 頭の回転が悪くなる, 目の上が重たい感じ, 二重視, 耳の周囲の痛み, 感覚疎遠感 各1件

(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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

その他の副作用<抜粋>			
種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
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 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（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。

<参考>クロルジアゼポキシド，ジアゼパムの中毒症状及び治療法は次のとおりである³²⁾。

chlordiazepoxide クロルジアゼポキシド

(1) 症状

傾眠，錯乱，昏睡，反射性の低下。

(2) 治療

- 直ちに胃洗。
- 一般的維持療法。
- 呼吸，脈拍，血圧の監視。
- 気道の確保。
- 静脈輸液。
- 低血圧には，ノルエピネフリン（ノルアドレナリン＝ノルアドリナリン），メタラミノール酒石酸水素塩（アラミノン）を投与。
- 中枢神経系の抑制には，メチルフェニデート塩酸塩（リタリン）あるいは安息香酸ナトリウムカフェイン（アンナカ）を使用。
- 興奮が生じた場合に，バルビツール酸塩類は使用不可。
- 他の薬物を併用している可能性に注意。

diazepam ジアゼパム

(1) 症状

過量投与時には，中枢神経系の抑制，傾眠，錯乱，昏睡，反射性の低下，低血圧を生じる。ベンゾジアゼピン類は，とくに高用量で使用するとき，あるいは，重篤な情緒障害の患者に使用するとき，ときに逆説的反応を生じる。鎮静に代わって，興奮と不快な気分を誘発する。

(2) 治療

- 特異的治療法はない。
- 呼吸，脈拍，血圧の監視。
- 一般的維持療法。
- 内服の場合，直ちに吸引と胃洗により，胃内容物を排除する。
- 静脈輸液。
- 気道の確保。
- 低血圧には，ノルエピネフリン（ノルアドレナリン＝ノルアドリナリン），メタラミノール酒石酸水素塩（アラミノン）を投与。
- 中枢神経系抑制には，安息香酸ナトリウムカフェイン（アンナカ）を投与。
- 透析の価値は限定される。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

<解説>

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき、PTP 誤飲対策の一環として「薬剤交付時」の注意を記載している。

15. その他の注意

該当しない（現段階では定められていない）

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³³⁾：

(1) 呼吸、循環系に対しては、3～10mg/kg 静注、30～300mg/kg 経口投与で全般に抑制作用を示すが、薬効量では、ほとんど影響を及ぼさない（イヌ）。

(2) 抗ヒスタミン、抗アセチルコリン、抗ノルエピネフリン作用などは、ほとんどみられず、末梢自律神経系に対する作用は弱い（モルモット）。

(3) 尿量及び尿中電解質に対しては、影響を及ぼさない（ラット）。

(4) 抗炎症作用及び鎮痛作用は認められず、解熱作用は弱い（ラット、マウス）。

(5) 血液凝固系ならびに線溶系には影響を及ぼさない（ラット）。

(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：

急性毒性³⁴⁾

(LD₅₀mg/kg)

使用動物	投与経路	♂	♀
dd マウス	経口	957.2	1,011.1
	皮下	2,877.9	2,837.2
	腹腔内	440.2	440.2
Wistar ラット	経口	1,616.7	1,460.7
	皮下	> 5,000	> 5,000
	腹腔内	707.7	681.8

中毒症状として自発運動低下，歩行失調，腹臥，横臥，呼吸抑制，眼瞼下垂，流涙，正向反射，撤退反射，耳翼反射，刺激反射などの消失，四肢の麻痺がみられた。死因としては呼吸麻痺が推定された。

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性³⁵⁾：

雌雄 Wistar ラットに 5, 20, 50, 200, 800mg/kg を 5 週間経口投与した。

800mg/kg 投与により 3 日目までに半数近い死亡例が認められ，生存例も衰弱状態であった。死因は呼吸麻痺と推定された。

50mg/kg 以上投与により肝重量の増加がみられたが，肝障害を疑わしめる所見は認められない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 慢性毒性³⁵⁾ :

ラットに1日5, 20, 50, 100mg/kg 26週間経口投与した実験では, 雌50mg/kg 投与群, 雄100mg/kg 投与群で肝細胞肥大がみられたが, これは薬物代謝酵素誘導の活性化に基づくものである。

(3) 生殖発生毒性試験 :

器官形成期投与試験³⁶⁾

クロチアゼパムをラット及びマウスに1日5, 25, 100mg/kg 経口投与した実験では, 100mg/kg 投与群にマウス胎児の発育と骨格に軽度の影響がみられた以外特に異常は認められていない。

(4) その他の特殊毒性 :

薬物依存性³⁷⁾

ラット及びイヌを用いた実験において薬物依存性はベンゾジアゼピン系化合物に類似し, その程度はジアゼパムより弱い。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：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

(2) 有効成分：向精神薬（第3種）

2. 有効期間又は使用期限

使用期限

錠：3年

顆粒：3年

（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光保存，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) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

1) 留意事項

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」－「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」，「10. 妊婦，産婦，授乳婦への投与」及び「14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

2) 患者用の使用説明書

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：あり

(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

リーゼ錠 5mg : 100錠（10錠×10），1,000錠（10錠×100），1,000錠（バラ）

リーゼ錠 10mg : 100錠（10錠×10），1,000錠（バラ）

リーゼ顆粒 10% : 100g

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

<錠>

PTP包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔）＋紙箱

バラ包装：着色したポリエチレン容器，ポリプロピレンキャップ

<顆粒>

アルミニウムポリエチレンラミネート袋＋紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

クロチアゼパム錠 5mg・10mg「サワイ」，クロチアゼパム錠 5mg・10mg「日医工」，他
同効薬：

オキサゾラム，ジアゼパム，エチゾラム，他

9. 国際誕生年月日

1978年5月18日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
リーゼ錠 5mg	1998年1月26日 (フィルムコーティング錠での再承認)	21000AMZ00129000
リーゼ錠 10mg	1998年1月26日 (フィルムコーティング錠での再承認)	21000AMZ00128000
リーゼ顆粒 10%	2002年3月4日 (販売名変更に伴う再承認)	21400AMZ00171000

11. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
リーゼ錠 5mg	1998年7月10日 (フィルムコーティング錠での収載日)
リーゼ錠 10mg	1998年7月10日 (フィルムコーティング錠での収載日)
リーゼ顆粒 10%	2002年7月5日 (変更銘柄名での収載日)

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

<リーゼ顆粒>

効能・効果追加年月日：1988年5月31日

内容：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

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

<リーゼ顆粒>

再評価結果公表年月日：1989年3月1日（第31次再評価結果公示）

内容：承認内容どおり

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
リーゼ錠 5mg	101383202	1179012F1118	610422300
リーゼ錠 10mg	101385602	1179012F2033	610422299
リーゼ顆粒 10%	101375702	1179012D1036	610463216

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 工藤 章 他：基礎と臨床, 6, 1879 (1972)
- 2) 並木 正義 他：精神身体医学, 14, 230 (1974)
- 3) 若原 孝雄 他：診療と新薬, 10, 2063 (1973)
- 4) 水川 勇 他：新薬と臨床, 22, 647 (1973)
- 5) 稲垣 義明 他：薬理と治療, 13, 841 (1985)
- 6) 並木 正義 他：臨床と研究, 61, 2705 (1984)
- 7) 小島 敏 他：臨床と研究, 52, 2820 (1975)
- 8) 萩森 正紀 他：麻酔, 21, 243 (1972)
- 9) 佐野 公人 他：新薬と臨床, 29, 691 (1980)
- 10) 菅田 芳文：診療と新薬, 16, 1789 (1979)
- 11) 奥瀬 哲 他：心身医学, 20, 200 (1980)
- 12) 名尾 良憲 他：臨床成人病, 10, 1057 (1980)
- 13) 長田 洋文 他：治療, 62, 2045 (1980)
- 14) 岩根 久夫 他：臨床と研究, 58, 3362 (1981)
- 15) 筒井 末春 他：臨床医薬, 2, 1395 (1986)
- 16) 石田 嘉彦：診療と新薬, 23, 2559 (1986)
- 17) 大下 修一 他：新薬と臨床, 35, 2609 (1986)
- 18) 稲永 和豊 他：社内資料
- 19) 小川 暢也 他：精神薬療基金研究年報第4集 p.163 (1972)
- 20) 並木 正義 他：精神身体医学, 13, 180 (1973)
- 21) Nakanishi Michio et al. : *Arzneim.-Forsch.(Drug Res.)*, 22, 1905 (1972)
- 22) 瀬戸口通英 他：社内資料
- 23) 矢岡 修 他：社内資料
- 24) Haga, K. et al. : *Jpn. J. Pharmacol.*, 34, 381 (1984)
- 25) 津曲 立身 他：社内資料
- 26) 丁 宗鉄 他：社内資料
- 27) 加藤 安之 他：社内資料
- 28) Ochs, H. R. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 26, 55 (1984)
- 29) Arendt, R. et al. : *Arzneim.-Forsch.(Drug Res.)*, 32, (I), 453 (1982)
- 30) 中西美智夫 他：薬学雑誌, 93, 311 (1973)
- 31) 枝長 正修 他：社内資料
- 32) 清藤 英一：過量投与時の症状と治療 第2版, 東洋書店, p.380, 384 (1990)
- 33) 滝川 幸雄 他：基礎と臨床, 6, 2207 (1972)
- 34) 枝長 正修 他：社内資料
- 35) 枝長 正修 他：基礎と臨床, 6, 2228 (1972)
- 36) 浜田 佑二 他：基礎と臨床, 6, 2264 (1972)
- 37) 浜田 佑二 他：社内資料

2. その他の参考文献

- a) 仲川 義人編：医薬品相互作用第2版, 医薬ジャーナル社, p.42 (1998)
- b) 酒井 正雄：向精神薬の相互作用, 中央公論事業, p.23, 36, 58 (1989)

- c) 吉利 和 他監訳：マーチン薬の副作用と臨床 繁用医薬品の相互作用 一覧表 (第 2 版), 廣川書店, p.122, 123 (1984)
- d) 中村 紘一：綜合臨牀, 48 (6), 1515 (1999)
- e) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 3, 薬業時報社, p.40 (1999)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	商品名	承認年月	発売年月
スペイン	Distensan	1981年3月	1981年4月
フランス	Veratran	1982年10月	1984年1月
イタリア	Tienor	1984年5月	1984年9月
イタリア	Rizen	1984年6月	1984年10月
ベルギー	Clozan	1984年11月	1985年4月
大韓民国	Rize	1988年7月	1990年1月
チリ	Rize	2002年10月	2004年9月

(2015年5月31日現在)

イタリア

<p>効能・効果*</p>	<p>不安。不眠症。 クロチアゼパムは、患者の障害が重篤または深刻あるいは重大な不快感を生じている場合にのみ適応である。</p>
<p>用法・用量*</p>	<p><u>成人</u>： <u>錠剤</u>：1回1錠を1日1～3回服用。用量は、いかなる患者でも医師の見解に従って決め、病理学的な重篤度に適合したものとする必要がある。 <u>滴剤</u>：成人は1回12～15滴を1日あたり1～3回服用する。</p> <p><u>小児</u>：0.2～0.6mg/kg/日すなわち1日あたり5～15滴を、2～3回に分けて服用（クロチアゼパム2mg＝5滴）。</p> <p>患者の応答は様々であるので、一日の用量は患者の年齢、臨床歴及び全身状態に合わせる。高齢患者および軽症患者は5～15mg/日とする。若い患者および重度の患者は、医師の判断によって5～30mg/日とする。肝臓及び腎臓機能障害は用量調節を必要とする。睡眠導入薬としては夕方の就寝時に10または20mgの服用を推奨する。高齢患者の治療用量は、医師によって上記投与量の減量を検討し慎重に決定すること。治療はできる限り短期で漸減方法を盛り込むこと。</p> <p><u>不安</u> 患者は定期的に再検査すること。継続治療が必要かどうかは、とくに患者に症状がない場合には慎重に検討すること。全治療期間は、漸減期間を含めて通常は8～12週間を超えてはならない。 特定の症例では、最大治療期間を超えて治療を延長する必要があるあり得る。このような症例では、患者の状態の再評価なしに延長を実施しないこと。</p> <p><u>不眠症</u> 投与期間は、通常は数日から2週間で最大4週間までと様々である。 特定の症例では、最大投与期間を超えて治療を延長する必要があるかもしれない。もしそのような場合は、患者の状態の再評価なしに治療期間延長を実施しないこと。 治療は最低推奨用量で開始すること。 最大投与量を超えてはならない。</p>

ベルギー

効能・効果※	CLOZAN の適応は： - 不安状態 - 不安からくる睡眠障害（不眠症）				
用法・用量※	用量は、患者の年齢及び状態を踏まえて個々の患者ごとに設定すること。通常平均 1 日用量は以下に示す。				
		成人 mg/24 時間	高齢患者 mg/24 時間	小児 (mg/kg/24 時間) (6 歳以上)	24 時間あたりの 投与回数
	一般診療	10～15	7.5～10	0.1～0.2	2～3
	睡眠障害	10		0.1	1
	精神科	15～30		0.25～0.5	3
	<p>不安：治療期間はできる限り短期とすること。患者の状態は定期的に再評価し、とくに患者が無症状の場合には継続治療の必要性を検討すること。全治療期間は投与量減量期間を含めて 8～12 週間を超えてはならない。特定の症例では、最大治療期間を超えての治療延長が必要となるかもしれない。もしそのような場合、患者の状態について専門医による再評価をすること。</p> <p>不眠症：治療期間はできる限り短期とすること。通常の治療期間は数日～2 週間、最大で 4 週間まで（用量低減期間を含む）と様々である。特定の症例では、最大治療期間を超えて治療を延長する必要があるかもしれない。そのような場合は、患者の状態を再評価すること。</p> <p>腎機能不全での使用：腎機能障害では、クロチアゼパムの用量を減量する必要がある。</p> <p>肝機能不全での使用：ベンゾジアゼピンは重度の肝機能不全には適応ではない。軽度から中等度の肝機能不全では、クロチアゼパムの用量を減量する必要がある。</p> <p>高齢患者・器質性脳障害患者・呼吸不全患者での使用：高齢患者には減量した用量を投与すること。器質性脳障害、呼吸不全または超高齢患者では適切な用量が推奨される。</p> <p>小児での使用（6 歳以上）：6 歳未満の小児でのベンゾジアゼピン使用は、治療をモニターし用量を患者ごとに決定する専門医（精神小児科医、精神科医）によってのみ決定し得る。治療期間はできるだけ短期とすること。CLOZAN の小児への投与はほとんど指示されず、上記の指示のみに限る。最近の小児科診療では、CLOZAN は患者の重症度により体重 25kg に対して 5mg 錠の半分の用量を 1 日 1 回または 1 日 2 回投与可能である。精神医学的適応症では、これらの用量は 2 倍にすることができる。小児の睡眠障害については、5mg 錠の半分～1 錠を就寝前に服用してもよい。</p> <p>投与は最小推奨用量で開始し、いかなる事情でも最大推奨用量を超えないこと。依存リスクを最小限にするために、投与はできる限り短期とし定期的に再評価を行うこと。高用量の長期投与後には用量の漸減を推奨する。</p>				

※ 本邦での承認効能・効果、用法・用量と異なる。

本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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
用法・用量	<p>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。</p> <p>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。</p>

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

リーゼ顆粒 10%配合変化

本資料は、リーゼ顆粒 10%を他剤と混和した時のリーゼ顆粒 10%の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性については検討していない。

試験条件

配合比：リーゼ顆粒 10%0.3g と配合薬品の常用 1 回最大量を配合。

保存条件：薬包紙及びポリエチレンラミネートグラシン紙に分包し、最悪条件（30℃，湿度 92%），中間条件（20℃，湿度 75%），室内放置（14～23℃，湿度 37～78%）の 3 条件で保存。

試験項目

外観，吸湿度（重量増加%）

外観変化

－：何ら変化を認めない

±：一部に凝集を認めるが容易に崩壊するもの，又はわずかに変色したもの

＋：凝集を認めるが指で圧すると崩壊するもの，又は変色したもの

++：湿潤塊化を認め，指で圧しても崩壊しないもの，又は明らかな変色を認めたもの

+++：製剤の外観をとどめないもの

リーゼ顆粒 10%（薬包紙）

薬剤名*	配合量(g)	色調	中間条件 (20℃, 湿度 75%)							備考	最悪条件 (30℃, 湿度 92%)	室内放置 (14~23℃ 湿度 37%~78%)			
			観察項目	直後	1日	2日	4日	7日	10日				14日		
リーゼ顆粒 単味	0.3	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	外観変化なし	外観変化なし	外観変化なし
			重増%	—	0.3	0.3	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	外観変化なし	外観変化なし	外観変化なし
S・M 散	3.9	灰褐色	外観	—	—	—	—	—	±	±	10日目：色調がわずかに濃くなる	2日目：色調がわずかに濃くなる 7日目：凝集	10日目：色調がわずかに濃くなる		
			重増%	—	0.2	0.4	0.8	1.0	1.1	1.2					
つくしA・M 散	3.9	うすい類褐色	外観	—	—	—	—	—	±	±		2日目：色調がわずかに濃くなる 10日目：吸湿・凝集	同上		
			重増%	—	0.7	0.8	1.1	1.2	1.3	1.2					
ジアスターゼ	1.5	淡黄色	外観	—	—	—	+	+	+	+	4日目：凝集	1日目：固化 7日目：飴状	外観変化なし		
			重増%	—	5.4	6.5	7.8	7.8	8.2	8.6					
ガストロピロール	2.0	灰黄白色	外観	—	—	—	±	±	±	±	同上	1日目：色調がわずかに濃くなる 10日目：固化	7日目：色調がわずかに濃くなる		
			重増%	—	1.0	1.0	1.7	1.6	1.8	1.6					
ベリチーム顆粒	3.0	灰褐色および淡黄色	外観	—	—	±	±	±	±	±	2日目：色調がわずかに濃くなる	1日目：吸湿 7日目：湿潤 14日目：飴状	外観変化なし		
			重増%	—	3.5	5.0	6.0	5.8	6.5	6.9					
マーズレン-S 顆粒	2.0	青味を帯びた顆粒	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	2日目：色調がわずかに濃くなる	同上		
			重増%	—	-0.1	0	-0.1	0	0.1	0					
アデホスコワ 顆粒	1.8	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	4日目：吸湿・凝集 7日目：湿潤・飴状	同上		
			重増%	—	0.5	1.1	2.2	2.6	2.8	2.7					
10%アブレゾリン 散「チバ」	2.0	ほとんど白色	外観	—	—	±	±	±	+	+	2日目：色調がわずかに黄味， 4日目：微黄白色， 10日目：微黄色	2日目：色調がわずかに黄味，4日目：微黄白色，14日目：淡黄白色	4日目：色調がわずかに黄味，10日目：微黄白色		
			重増%	—	0	0.2	0.3	0.2	0.4	0.4					
クロフェクトン 顆粒 10%	1.5	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	14日目：色調がわずかに黄味		
			重増%	—	-0.2	0	0.3	0.1	0.2	0.4					
リントン細粒 1%	0.6	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	外観変化なし		
			重増%	—	-0.2	0	0.2	0.1	-0.1	0.2					
レボトミン 10 倍散	2.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上		
			重増%	—	0	0.5	0.5	0.7	0.5	0.4					
レボトミン 2 倍散	0.4	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上		
			重増%	—	-0.1	0.4	0.4	0.5	0.2	0.4					
レボトミン顆粒	2.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上		
			重増%	—	-0.2	0	0.1	0.2	0.1	0.1					

*：試験実施当時（1982年3月）の販売名である。

リーゼ顆粒 10% (分包)

薬剤名*	配合量(g)	色調	中間条件 (20℃, 湿度 75%)								備考	最悪条件 (30℃, 湿度 92%)	室内放置 (14~23℃ 湿度 37%~78%)	
			観察項目	直後	1日	2日	4日	7日	10日	14日				
リーゼ顆粒 単味	0.3	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	外観変化なし	外観変化なし	14日目:色調が微黄色
			重増%	—	0.2	0.2	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4			
S・M散	3.9	灰褐色	外観	—	—	—	—	—	—	±	±	14日目:色調がわずかに濃くなる	4日目:色調がわずかに濃くなる	14日目:色調がわずかに濃くなる
			重増%	—	0.1	0.1	0.5	0.7	0.9	1.0	1.0			
つくしA・M散	3.9	うすい類褐色	外観	—	—	—	—	—	±	±	±	10日目:色調がわずかに濃くなる	同上	10日目:色調がわずかに濃くなる
			重増%	—	0.4	0.7	1.1	1.3	1.4	1.4	1.4			
ジアスターゼ	1.5	淡黄色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	外観変化なし	7日目:凝集 10日目:わずかに褐色味・固化	外観変化なし
			重増%	—	1.0	1.7	3.3	4.6	5.9	7.2	7.2			
ガストロピロール	2.0	灰黄 白色	外観	—	—	—	—	±	±	±	±	7日目:わずかに凝集	2日目:凝集 10日目:色調がわずかに濃くなる	同上
			重増%	—	0.8	1.1	1.7	1.9	2.1	2.1	2.1			
ベリチウム顆粒	3.0	灰褐色 および 淡黄色	外観	—	—	—	—	—	±	±	±	10日目:色調がわずかに濃くなる	4日目:色調がわずかに濃くなる, 10日目:わずかに吸湿	同上
			重増%	—	0.7	1.1	2.3	3.4	4.3	5.2	5.2			
マーブレン-S顆粒	2.0	青味を帯びた顆粒	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	2日目:色調がわずかに濃くなる	同上
			重増%	—	0	0	0	0.1	0.1	0.9	0.9			
アデホスコーフ顆粒	1.8	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0.2	0.4	0.8	1.6	2.3	2.8	2.8			
10%アブレゾリン散「チバ」	2.0	ほとんど白色	外観	—	—	—	±	+	+	+	+	4日目:色調がわずかに黄味, 7日目:帯黄白色	2日目:色調がわずかに黄味, 4日目:帯黄白色, 10日目:わずかに赤味	7日目:色調がわずかに黄味
			重増%	—	0	0.3	0.4	0.4	0.6	0.6	0.6			
クロフェクトン顆粒 10%	1.5	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	外観変化なし	14日目:色調がわずかに黄味
			重増%	—	0.1	0.1	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3			
リントン細粒 1%	0.6	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	外観変化なし
			重増%	—	0.1	0.1	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3			
レボトミン 10倍散	2.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0.2	0.5	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8			
レボトミン 2倍散	0.4	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0.3	0.5	0.7	0.8	0.8	0.8	0.8			
レボトミン顆粒	2.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.1	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4			

* : 試験実施当時 (1982年3月) の販売名である。