



日本標準商品分類番号
871139

規制区分：向精神薬
処方せん医薬品^{注1)}
貯法：遮光した気密容器、室温保存
使用期限：錠1mg・2mgは4年、錠0.5mg、細粒0.1%・0.5%は5年（いずれも外箱に表示の使用期限内に使用すること）

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[®]

	錠0.5mg	錠1mg	錠2mg
承認番号	21800AMX10254	21800AMX10255	21800AMX10256
薬価収載	2006年6月	2006年6月	2006年6月
販売開始	1981年1月	1981年9月	1981年1月

	細粒0.1%	細粒0.5%
承認番号	21800AMX10253	21800AMX10292
薬価収載	2006年6月	2006年6月
販売開始	1981年1月	1981年1月

再審査結果：1987年4月



Roche ロシュグループ

【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。]

【組成・性状】

販売名	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%
成分 (1錠、1g中)	有効成分・含有量				
	日局クロナゼパム				
成分 (1錠、1g中)	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	
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
識別コード	DU	FT	DV	—	—
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	—	—

【効能・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・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。

【使用上の注意】

- 1.慎重投与(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
- 2.重要な基本的注意
(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使用されるので、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)。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

(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。

3.相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。 一本剤または、フェニトインの血中濃度が低下する。 一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 バルピツール酸誘導体等	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。	
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。	機序不明。
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。

4.副作用

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)

(1)重大な副作用(まれに:0.1%未満、副詞なし:頻度不明)

- *1) **依存性**: 大量連用により薬物依存を生じるおそれがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は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、譫妄、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**: まれに呼吸抑制、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: 精神障害を合併している患者に投与すると逆に刺激興奮、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**: 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。

(2)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、攻撃的反応等
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	AI-P、LDH、 γ -GTPの上昇
過敏症*2)	過敏症状*	発疹	
その他	性欲減退*	脱力、倦怠感	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2) 投与を中止すること。

5.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。]

* 6.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。

7.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、ときには唾液増加(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。

8.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。]

9.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。

【薬物動態】

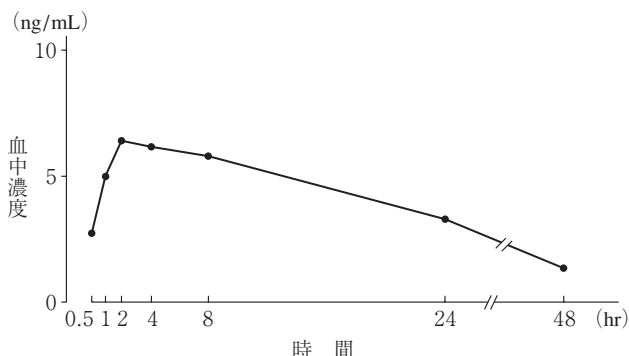
<日本人における成績>

血中濃度・代謝

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。また、尿中代謝物として、7-amino体、7-acetylamino体が検出されている。

なお、各種の文献報告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。

健康成人におけるクロナゼパム1mg経口投与の
血中未変化体濃度推移(n=6)



<外国人における成績(参考)>

排泄¹⁾

¹⁴C-クロナゼパムを単回経口投与後4日までに尿中に40~60%が、糞中には10~30%が排泄された。

【臨床成績】

承認時までに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における有効率(有効以上)は以下のとおりであった。²⁾

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、小児科領域及び精神科領域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。^{3,4)}

【薬効薬理】

1.抗痙れん作用⁵⁻⁷⁾

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

2.脳波に対する作用^{5,8)}

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

3.作用機序

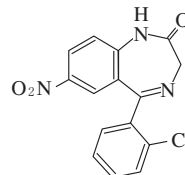
抑制性のGABAニューロンのシナプス後膜に存在するベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして高い親和性で結合し、GABA親和性を増大させることにより、GABAニューロンの作用を特異的に増強すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：クロナゼパム (Clonazepam) (JAN)

化学名：5-(2-Chlorophenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

構造式：



分子式：C₁₅H₁₀ClN₃O₃

分子量：315.71

性状：白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。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。光によって徐々に着色する。

融点：約240℃(分解)

【包装】

- リボトリール錠0.5mg : 100錠(SP), 1,000錠(SP, パラ)
- リボトリール錠1mg : 100錠(SP), 1,000錠(SP, パラ)
- リボトリール錠2mg : 100錠(SP), 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)

【主要文献】

- 1) Eschenhof, E. : *Arzneim-Forsch* 23 : 390, 1973
- 2) 社内資料：一般臨床試験
- 3) 宮坂松衛, 他 : *臨床精神医学* 6 : 1267, 1977
- 4) 鈴木昌樹, 他 : *小児内科* 10 : 322, 1978
- 5) 矢島 孝, 他 : *日本薬理学雑誌* 72 : 763, 1976
- 6) 小野信文, 他 : *日本薬理学雑誌* 72 : 297, 1976
- 7) 福島英明, 他 : *応用薬理* 14 : 357, 1977
- 8) 土屋俊郎, 他 : *日本薬理学雑誌* 72 : 861, 1976

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話 : 0120-189706
Fax : 0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>


【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、投薬量は1回90日分を限度とされています。

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

 ロシュグループ

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

KAL310/CHU-02