

向精神薬
指定医薬品
要指示医薬品^{注)}

心身安定剤
リーゼ[®]錠 5mg
リーゼ[®]錠 10mg
***リーゼ[®]顆粒 10%**

クロチアゼパム錠・顆粒

RIZE[®] TABLETS & GRANULES 10%

貯法：遮光保存、室温保存
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること
注)注意 - 医師等の処方せん・指示により使用すること

	錠 5 mg	錠10mg	顆粒10%
承認番号	21000AMZ00129	21000AMZ00128	21400AMZ00171
薬価収載	1998年7月	1998年7月	2002年7月
販売開始	1998年7月	1998年7月	1979年4月
再評価結果	1989年3月(顆粒)		
効能追加	1988年5月(顆粒)		

【禁忌】次の患者には投与しないこと)

- (1) 急性狭隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (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。〕

***【組成・性状】**

	リーゼ錠 5 mg	リーゼ錠10mg
有効成分 (1錠中)	クロチアゼパム 5 mg	クロチアゼパム 10mg
添加物	乳糖, トウモロコシデンプン, メチルセルロース, ステアリン酸Mg, ヒドロキシプロピルメチルセルロース, 酸化チタン, カルナウバロウ	
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
識別コード	Y-RZ5	Y-RZ10

	リーゼ顆粒10%
有効成分 (1g中)	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
性状・剤形	白色・顆粒剤

【効能・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

【用法・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。

【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)
 - (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〔作用が強くなるおそれがある。〕

- (4) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くなるおそれがある。〕
- (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〔作用が強くなるおそれがある。〕
- (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。〕

2. 重要な基本的注意

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
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。

4. 副作用

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)

(1) 重大な副作用

- 1) 依存性(まれに: 0.1%未満, ときに: 0.1~5%未満): 大量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, まれに痙攣発作, ときにせん妄, 振戦, 不眠, 不安, 幻覚, 妄想等の禁断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), -GTP, LDH, AI-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。



(2) 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	舌のむつれ
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

5. 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。

6. 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化合物(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。〔妊娠後期に他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム、ニトラゼパム)を連用していた患者から出生した新生児に哺乳困難、筋緊張低下、傾眠等の症状が発現したとの報告がある。〕

(3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(神経過敏、振戦、過緊張など)があらわれることが、他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)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化合物(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。〕

7. 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。

8. 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。

9. 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。〕

【薬物動態】

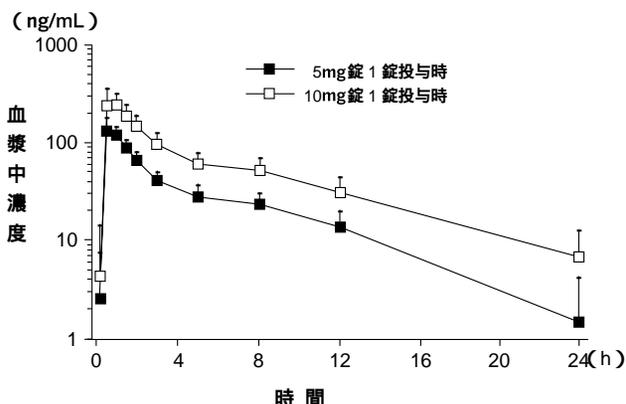
1. 血漿中濃度

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6.3時間及び5.8時間であった¹⁾。

健康成人男性34人、5mg及び10mg単回投与(平均値±SD)

投与量	tmax(h)	Cmax(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

2. 代謝

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。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²⁾。

3. 排泄

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³⁾。

4. 蛋白結合率⁴⁾ 参考 外国人でのデータ

ヒトにおける蛋白結合率は約99%であった。

【臨床成績】

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⁵⁻²⁰⁾。(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)	58.5% (523例/894例)
自律神経失調症	57.6% (83例/144例)
麻酔前投薬	63.1% (224例/355例)

いずれも二重盲検比較試験によって本剤の有用性が確認されている。

【薬効薬理】

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、ラットでの抗ベ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(ヒト)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

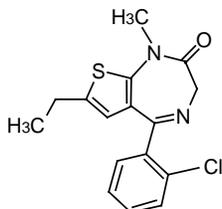
- 血圧発症過程を抑制する²⁴⁾。
- 2) 潰瘍に対する作用：水浸拘束法による実験的ストレス潰瘍だけでなく、アスピリン潰瘍形成も抑制する²⁵⁾。
- (3) 鎮静催眠作用
マウスでのPhotocell法による自発運動抑制作用、クロルプロチキセン麻酔増強作用及び正向反射に及ぼす影響はジアゼパムより弱い²¹⁾。
- (4) 筋弛緩作用
マウスの回転カゴ試験及び回転棒試験、またラットの後肢を用いた試験において筋弛緩作用はジアゼパムより弱い^{21), 23)}。

作用機序

視床下部及び大脳辺縁系、とく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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：クロチアゼパム、Clotiazepam(JAN)
 化学名：5-(2-Chlorophenyl)-7-ethyl-1,3-dihydro-1-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,4-diazepin-2-one
 分子式：C₁₆H₁₅ClN₂O
 分子量：318.82
 構造式：



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。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。光によって徐々に着色する。

融点：106～109
 分配係数：118.0 (pH6.8, *n*-ヘキサン/水系) (pH6.8, クロロホルム/水系)

【包装】

リーゼ錠 5 mg 100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)、
 1,000錠(バラ)、2,100錠(21錠×100)、
 3,000錠(10錠×300)
 リーゼ錠10mg 100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)、
 1,000錠(バラ)

* リーゼ顆粒10% 100g, 500g

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献
- 1) 丁宗鉄 他：未発表
 - 2) 枝長正修 他：未発表
 - 3) 加藤安之 他：未発表
 - 4) R. Arendt et al. : *Arzneim.-Forsch.*, 32 (1), 453(1982)
 - 5) 並木正義 他：精神身体医学, 14, 230(1974)
 - 6) 若原孝雄 他：診療と新薬, 10, 2063(1973)
 - 7) 水川 勇 他：新薬と臨床, 22, 647(1973)
 - 8) 稲垣義明 他：薬理と治療, 13, 841(1985)
 - 9) 並木正義 他：臨床と研究, 61, 2705(1984)
 - 10) 萩森正紀 他：麻酔, 21, 243(1972)
 - 11) 小島 敏 他：臨床と研究, 52, 2820(1975)
 - 12) 佐野公人 他：新薬と臨床, 29, 691(1980)

- 13) 菅田芳文：診療と新薬, 16, 1789(1979)
- 14) 奥瀬 哲 他：心身医学, 20, 200(1980)
- 15) 名尾良憲 他：臨床成人病, 10, 1057(1980)
- 16) 長田洋文 他：治療, 62, 2045(1980)
- 17) 岩根久夫 他：臨床と研究, 58, 3362(1981)
- 18) 筒井未春 他：臨床医薬, 2, 1395(1986)
- 19) 石田嘉彦：診療と新薬, 23, 2559(1986)
- 20) 大下修一 他：新薬と臨床, 35, 2609(1986)
- 21) Nakanishi, M. et al. : *Arzneim.-Forsch.*, 22, 1905(1972)
- 22) 瀬戸口通英 他：未発表
- 23) 津曲立身 他：未発表
- 24) 矢岡 修 他：未発表
- 25) Haga, K. et al. : *Jpn. J. Pharmacol.*, 34, 381(1984)

****2. 文献請求先**

三菱ウェルファーマ株式会社 製品情報部
 〒541-0047 大阪市中央区淡路町2-5-6
 電話 0120-189-707

製造発売元
 三菱ウェルファーマ株式会社
 大阪市中央区平野町2-6-9