

貯法：室温保存  
有効期間：錠1mg・2mgは4年、  
錠0.5mg、細粒0.1%・  
0.5%は5年

抗てんかん剤  
日本薬局方クロナゼパム錠  
向精神薬（第三種）、処方箋医薬品<sup>注</sup>  
**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  
向精神薬（第三種）、処方箋医薬品<sup>注</sup>  
**リボトリール細粒0.1%**  
**リボトリール細粒0.5%**  
**RIVOTRIL® Tablets、Fine Granules**

	錠0.5mg	錠1mg	錠2mg
承認番号	21800AMX10254	21800AMX10255	21800AMX10256
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	
販売開始	1981年1月	1981年1月	

注)注意－医師等の処方箋により使用すること



## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。]
- 2.3 重症筋無力症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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%
有効成分・含有量	日局クロナゼパム				
	1錠中0.5mg	1錠中1mg	1錠中2mg	1g中1mg	1g中5mg
添加剤	<錠共通> 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 <錠2mg> 上記に加え、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄			<細粒共通> 乳糖水和物、トウモロコシデンプン <細粒0.5%> 上記に加え、黄色5号アルミニウムレーキ	

### 3.2 製剤の性状

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%
色	白色	白色	うすいだい色	白色	うすいだい色
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	TYP0.5/ DU	TYP・1・/ FT	TYP・2・/ 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	-	-

## 4. 効能又は効果

- 小型（運動）発作 [ミオクローニー発作、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

## 6. 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。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。[11.1.2参照]
- 8.4 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。
- 8.5 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。[13.2参照]
- 8.6 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。[9.2、9.3、11.1.4参照]
- 8.7 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 心障害のある患者  
症状が悪化するおそれがある。
  - 9.1.2 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。
  - 9.1.3 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。[11.1.2参照]
  - 9.1.4 衰弱患者  
副作用があらわれやすい。
- 9.2 腎機能障害患者  
排泄が遅延するおそれがある。[8.6参照]

### 9.3 肝機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。[8.6参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.5.1 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤（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が報告されている。

9.5.2 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。

9.5.3 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。

### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。

9.6.1 ヒト母乳中に移行し、新生児において無呼吸を起こすことがあり、また、黄疸を増強するおそれがある。

9.6.2 他のベンゾジアゼピン系薬剤（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。

### 9.7 小児等

#### 9.7.1 低出生体重児、新生児

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 9.7.2 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。

### 9.8 高齢者

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. 相互作用

### 10.2 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 導體	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。 ・本剤又は、フェニトインの血中 濃度が低下する。 ・フェニトインの血中濃度が上昇 する。	機序は不明である。
抗てんかん剤 バルピツール酸 誘導體 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 ことが考えられている。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン 誘導體 等 アルコール（飲酒）	中枢神経抑制作用が増強され ることがある。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。	機序は不明である。
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。	

## 11. 副作用

次の副作用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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 依存性（頻度不明）

連用により生じることがある。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、けいれん発作、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。

#### 11.1.2 呼吸抑制（0.1%未満）、睡眠中の多呼吸発作（0.1～5%未満）

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。[8.3、9.1.3参照]

#### 11.1.3 刺激興奮、錯乱等（いずれも頻度不明）

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。

#### 11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -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。[8.6参照]

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気(24.7%)、 ふらつき (15.6%)	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、 不眠、もうろ う感、振戦	頭重、行動 異常、筋緊張 亢進、知覚異 常、寡動（活 動低下、運 動抑制等）	意識障害、運 動過多、注意 力低下、眩暈、 しびれ、歩行 異常、不安、 幻覚、うつ状 態、攻撃的反 応
呼吸器	喘鳴		咳	呼吸困難、気 道分泌過多、 喀痰増加
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、嚥下障 害、便秘	口内炎、下痢、 吃逆、食欲 亢進、口渇	腹痛
泌尿器		尿失禁、排 尿困難		
血液				血小板減少、 好酸球增多、 白血球減少、 貧血
肝臓				AST、ALTの 上昇、LDH、 $\gamma$ -GTP、 ALPの上昇
過敏症		発疹		過敏症状
その他		脱力、倦怠 感、体重減 少	ほてり（熱感、 顔面潮紅）、 発熱、いびき、 月経不順	性欲減退、 疲労、体重 増加

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

傾眠、錯乱、昏睡、反射性低下、呼吸抑制、血圧低下等が起こるおそれがある。

### 13.2 処置

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（けいれん）を誘発したとの報告がある。）[8.5参照]

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

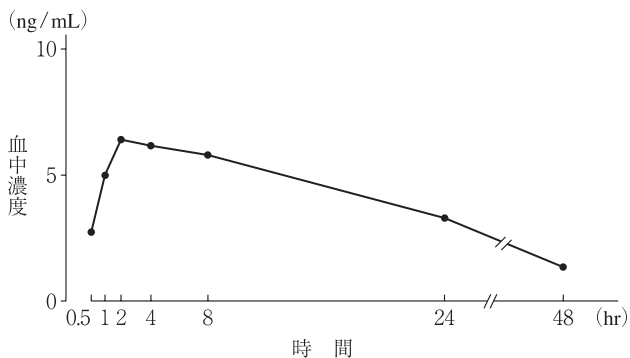
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人男性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。

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）



### 16.3 分布

#### 16.3.1 蛋白結合率

ヒト血清蛋白との結合率は約95%であった（*in vitro*、限外濾過法）。

### 16.4 代謝

#### 16.4.1 主な代謝物

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

### 16.5 排泄

<sup>14</sup>C-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<sup>1)</sup>（外国人データ）。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内臨床試験

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における有効率（有効以上）は以下のとおりであった<sup>2)</sup>。

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効性が認められた<sup>3),4)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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。

### 18.2 抗けいれん作用

実験てんかんモデルに対する作用として、pentetrazolけいれん（マウス、ラット）及びbemegride・bicuculline・strychnine・

microtoxin・電撃けいれん（マウス）の抑制作用が認められたが、特にpentetrazolけいれんに対する作用が著明であった<sup>5)-7)</sup>。

### 18.3 脳波に対する作用

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<sup>5),8)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クロナゼパム（Clonazepam）（JAN）

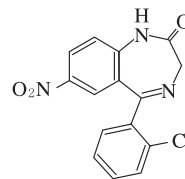
化学名：5-(2-Chlorophenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

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。

構造式：



融点：約240℃（分解）

## 20. 取扱い上の注意

（製剤共通）

光により変色することがある。

（錠）

バラ包装は、外箱開封後は遮光して保存すること。

## 22. 包装

（錠0.5mg）

100錠（SP10錠×10）、1,000錠（SP10錠×100、バラ）

（錠1mg）

100錠（SP10錠×10）、1,000錠（SP10錠×100、バラ）

（錠2mg）

100錠（SP10錠×10）、1,000錠（バラ）

（細粒0.1%）

100g（缶）、500g（缶）

（細粒0.5%）

100g（缶）

## 23. 主要文献

- 1) Eschenhof, E.: *Arzneim-Forsch.* 1973; 23: 390-400
- 2) 社内資料：一般臨床試験
- 3) 宮坂松衛, 他: *臨床精神医学.* 1977; 6: 1267-1286
- 4) 鈴木昌樹, 他: *小児内科.* 1978; 10: 322-345
- 5) 矢島 孝, 他: *日本薬理学雑誌.* 1976; 72: 763-794
- 6) 小野信文, 他: *日本薬理学雑誌.* 1976; 72: 297-312
- 7) 福島英明, 他: *応用薬理.* 1977; 14: 357-361
- 8) 土屋俊郎, 他: *日本薬理学雑誌.* 1976; 72: 861-877

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

太陽ファルマ株式会社 お客様相談室  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内1-6-5  
電話：0120-533-030  
<https://www.taiyo-pharma.co.jp>

## 25. 保険給付上の注意

### 25.1 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ます。

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

太陽ファルマ株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内1-6-5

®登録商標