

貯法：室温保存
有効期間：3年

向精神薬(第三種)
処方箋医薬品注)

日本薬局方 クロチアゼパム錠

クロチアゼパム錠5mg「ツルハラ」

クロチアゼパム錠10mg「ツルハラ」

Clotiazepam Tablets [TSURUHARA]

	錠5mg	錠10mg
承認番号	22500AMX 00732000	22500AMX 00733000
販売開始	1992年7月	2011年6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 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。〕
2.2 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。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	クロチアゼパム錠5mg 「ツルハラ」	クロチアゼパム錠10mg 「ツルハラ」
有効成分	1錠中 クロチアゼパム5mg	1錠中 クロチアゼパム10mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース2910、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース2910、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	クロチアゼパム錠5mg 「ツルハラ」	クロチアゼパム錠10mg 「ツルハラ」	
剤形	フィルムコート錠	フィルムコート錠	
色調	白色	白色	
外形			
大きさ	直径	約5.1mm	約6.1mm
	厚さ	約2.9mm	約2.6mm
質量	約52mg	約84mg	
識別コード	N3	N7	

4. 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

6. 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
8.2 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。〔11.1.1 参照〕

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

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。

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 衰弱患者

作用が強くあらわれるおそれがある。

9.1.4 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。

9.2 腎機能障害患者

作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

症状を悪化させるおそれがある。

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）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。

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。ヒト母乳中へ移行し、哺乳中の児に嗜眠、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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。運動失調等の副作用が発現しやすい。

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
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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。[8.2 参照]

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

肝機能障害（AST、ALT、 γ -GTP、LDH、ALP、ビリルビン上昇等）、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	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	眠気、ふらつき
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	

注）発現頻度は、製造販売後調査の結果を含む。

13. 過量投与

13.1 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回経口投与

健康成人男性34例に5mg及び10mgクロチアゼパム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⁾。

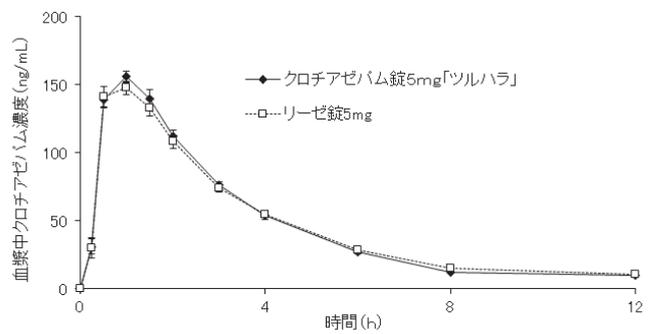
投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (ng・h/mL)
5mg	0.78 ± 0.31	153.2 ± 40.2	6.29 ± 2.27	546.1 ± 152.0
10mg	0.85 ± 0.54	304.5 ± 89.4	5.82 ± 1.48	1206.4 ± 368.4

(平均値 ± SD)

16.1.2 生物学的同等性試験

〈クロチアゼパム錠5mg「ツルハラ」〉

クロチアゼパム錠5mg「ツルハラ」及びリゼ錠5mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（クロチアゼパム5mg）を健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.8）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
クロチアゼパム錠5mg「ツルハラ」	561.3 ± 14.0	162.4 ± 4.6	1.0 ± 0.1	1.9 ± 0.1
リゼ錠5mg	562.1 ± 19.1	154.8 ± 5.5	0.9 ± 0.1	2.1 ± 0.1

(Mean ± S.E., n=12)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

16.3.1 組織への移行性

ラットに³⁵S-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³⁾。

16.3.2 蛋白結合率

約99%⁴⁾（外国人のデータ）

16.4 代謝

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^{1)・5)}。

16.5 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^{1)・5)}。

16.8 その他

〈クロチアゼパム錠10mg「ツルハラ」〉

クロチアゼパム錠10mg「ツルハラ」は、クロチアゼパム錠5mg「ツルハラ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベンゾジアゼピン系薬物としての共通の作用機序により鎮静、抗不安、催眠、などの作用を現す。すなわち、GABA_A受容体のサブユニットに存在するベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、抑制性伝達物質GABAの受容体親和性を高め、Cl⁻チャネル開口作用を増強して神経機能抑制作用を促進する¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般的名称：クロチアゼパム（Clotiazepam）

化学名：5-(2-Chlorophenyl)-7-ethyl-1-methyl-1,3-dihydro-2H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-one

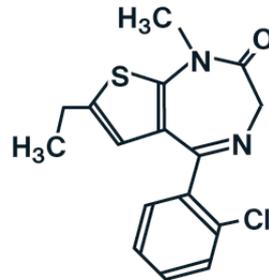
分子式：C₁₆H₁₅ClN₂O_S

分子量：318.82

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、味は僅かに苦い。

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。

化学構造式：



融点：106～109℃

20. 取扱い上の注意

〈PTP包装〉

外箱開封後は遮光保存すること。

〈バラ包装〉

缶開封後は遮光保存すること。

22. 包装

〈クロチアゼパム錠 5mg 「ツルハラ」〉

PTP：100錠（10錠×10）、1,000錠（10錠×100、乾燥剤入り）

バラ【缶】：1,200錠（乾燥剤入り）

〈クロチアゼパム錠 10mg 「ツルハラ」〉

PTP：100錠（10錠×10）

23. 主要文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021 ; C-1724-C-1728
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験（錠5mg）
- 3) 中西美智夫, 他：薬学雑誌. 1973; 93 (3) : 311-317
- 4) Arendt R, et al.: Arzneimittelforschung. 1982; 32 (4) : 453-455
- 5) 十八改正日本薬局方 医薬品情報 JPDI2021 ; 229
- 6) 社内資料：生物学的同等性試験（錠10mg）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鶴原製薬株式会社 医薬情報部

〒563-0036 大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

TEL：072-761-1456（代表） FAX：072-760-5252

25. 保険給付上の注意

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。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号