

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2008に準拠して作成

<p>心身安定剤</p> <p>リリフター®錠5</p> <p>リリフター®錠10</p> <p>RILYFTER</p>
--

剤形	フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	向精神薬 処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）		
規格・含量	錠5：1錠中、クロチアゼパム5mgを含有する。 錠10：1錠中、クロチアゼパム10mgを含有する。		
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		錠5	錠10
	承認年月日	1989年7月20日	2010年7月15日
	薬価基準収載	1990年7月13日	2010年11月19日
	販売年月日	2004年12月1日	2010年11月19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工ファーマ株式会社 販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター（月曜～金曜 9:00～17:00） TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ http://www.nichiiko.co.jp/		

本IFは2010年11月改訂（第7版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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「IF記載要領2008」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「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）は、平成21年4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2008」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

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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もあり、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、今後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。

(2008年9月)

目 次

[I] 概要に関する項目	1
[II] 名称に関する項目	2
[III] 有効成分に関する項目	3
[IV] 製剤に関する項目	4
[V] 治療に関する項目	6
[VI] 薬効薬理に関する項目	7
[VII] 薬物動態に関する項目	8
[VIII] 安全性（使用上の注意等）に関する項目	12
[IX] 非臨床試験に関する項目	15
[X] 管理的事項に関する項目	16
[X I] 文 献	18
[X II] 参考資料	18
[X III] 備 考	18
[付録] 付 表	19

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジアゼパム環にチオフェン環を縮合させたチエノジアゼピン系化合物がジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系化合物と同程度の心身安定作用のあることが発見され、開発された。

クロチアゼパム製剤のリリフター錠 5 は、マルコ製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施して、1989年7月20日に承認を取得し、1990年7月13日に上市した。（薬発第698号（昭和55年5月30日）に基づき承認申請）

その後、2004年12月1日より日医工株式会社から発売する運びとなった。

再評価（品質再評価）の結果、2004年2月23日、リリフター錠 5 は薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

2009年6月1日、マルコ製薬株式会社は、社名を日医工ファーマ株式会社に変更した。

又、規格揃えとして「リリフター錠10」の開発を日医工ファーマ株式会社が企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2010年7月15日に承認を取得、日医工株式会社が2010年11月19日に上市した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は単時間型のベンゾジアゼピン系抗不安薬に分類される心身安定剤である。
- (2) 製剤規格として錠 5mg, 錠 10mg の 2 規格がある。
- (3) 重大な副作用（頻度不明）として、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

リリフター®錠 5

リリフター®錠 10

(2) 洋名

RILYFTER

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

クロチアゼパム (JAN)

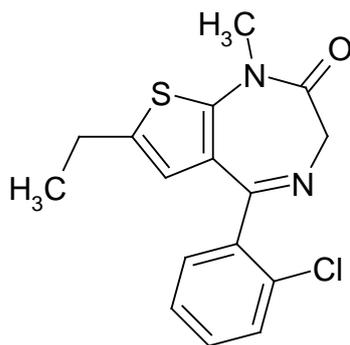
(2) 洋名 (命名法)

Clotiazepam (JAN)

(3) ステム

ジアゼパム系の薬剤: -azepam

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₆H₁₅ClN₂OS

分子量: 318.82

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

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～淡黄白色の結晶または結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

(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) また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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 106~109°C

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に着色する。

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外線による蛍光 (淡黄色)

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 塩化物の定性反応 (2)

(4) 硫酸塩の定性反応 (1)

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の別、規格及び性状

	剤形	色調	形状
リリフター錠 5	フィルムコーティング錠	白色	  直径：5.1mm 厚さ：2.1mm 重量：45mg
リリフター錠 10	フィルムコーティング錠	白色	  直径：6.1mm 厚さ：2.8mm 重量：86mg

(2) 製剤の物性

	製剤均一性試験（質量偏差試験）	
リリフター錠 5	判定値：15.0%以下	試験結果：2.6～3.3%

(3) 識別コード

	本体	PTP
リリフター錠 5	 11L	 11L
リリフター錠 10	 1CL	 1CL

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

リリフター錠 5：1錠中、クロチアゼパム 5mg を含有する。

リリフター錠 10：1錠中、クロチアゼパム 10mg を含有する。

(2) 添加物

リリフター錠 5

添加目的	添加物
賦形剤	乳糖水和物
結合剤	トウモロコシデンプン, メチルセルロース
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム
コーティング剤	ヒプロメロース, マクロゴール 6000, 酸化チタン
光沢化剤	カルナウバロウ

リリフター錠 10

添加目的	添加物
賦形剤	乳糖水和物, トウモロコシデンプン
結合剤	メチルセルロース
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム
コーティング剤	ヒプロメロース, マクロゴール 6000, タルク, 酸化チタン

(3) その他

なし

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¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃, 相対湿度 75%, 6 ヶ月)の結果, リリフター錠 5 およびリリフター錠 10 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

加速試験

	保存条件	保存形態	結果
加速試験	40℃・75%RH・6 ヶ月	最終包装形態<錠5>	変化なし
加速試験	40℃・75%RH・6 ヶ月	最終包装形態<錠10>	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安全性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性²⁾

リリフター錠 5 およびリリフター錠 10 は, 日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたクロチアゼパム錠 (5mg 錠, 10mg 錠) の溶出規格に適合していることが確認されている。

(試験液に崩壊試験法の第 1 液 900mL を用い, 溶出試験法第 2 法により毎分 50 回転で試験を行う)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg	45 分	80%以上
10mg	45 分	85%以上

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

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

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)

該当資料なし

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. 薬理的に関連の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³⁾

ベンゾジアゼピン誘導体の特徴として、抗不安、鎮静・催眠、抗痙攣、筋弛緩、麻酔薬、鎮痛薬の増強作用を示す。中枢神経系で GABA は抑制性の伝達物質として働き、GABA 受容体のサブタイプである GABA_A 受容体と塩素イオンチャネルが複合体を形成しているが、ベンゾジアゼピン誘導体の基本的作用は、GABA_A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位 (α サブユニット) に結合し、塩素イオン (Cl⁻) の細胞内流入を増強することである。その結果、神経細胞膜が過分極し、神経の興奮が抑制される。この作用により、大脳皮質や大脳辺縁系の過剰活動を抑制して、不安を減弱させる。

ベンゾジアゼピン誘導体は、抗不安作用以外に催眠作用や抗痙攣作用を示すが、これらの作用には上記に加えて、脳幹網様体など他の作用部位も関与している可能性がある。また、中枢性筋弛緩作用を示すが、これには多シナプス反射の抑制や脊髄におけるシナプス前抑制の増強が関与していると考えられている。ベンゾジアゼピン誘導体の中で、本薬の特徴は作用の持続時間が長いことであるが、効力は中程度以下である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

(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

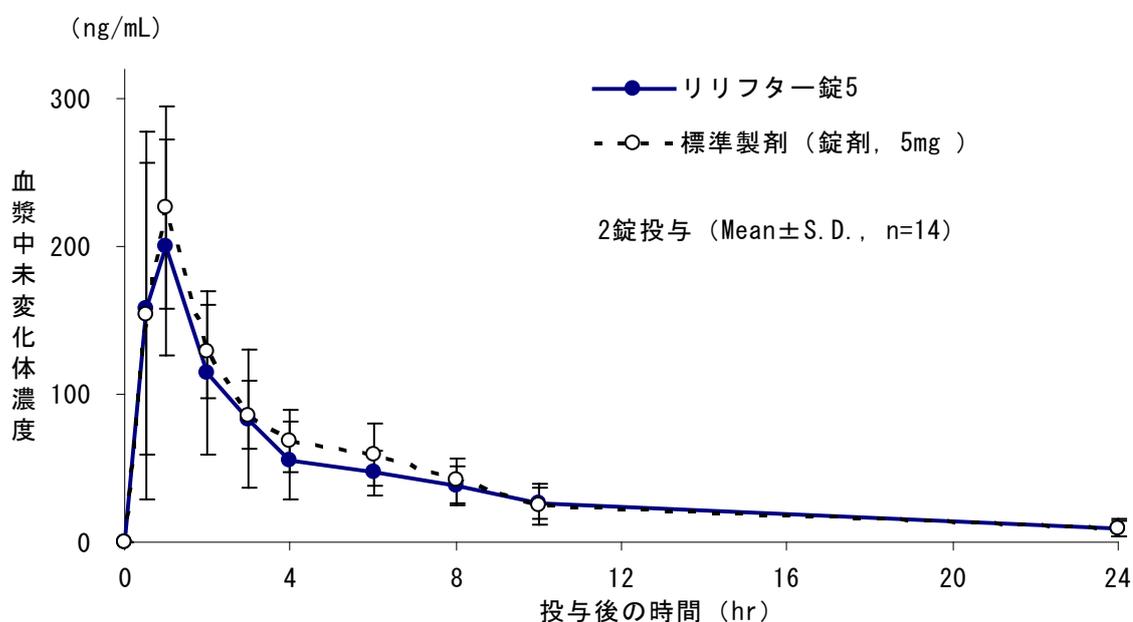
(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾

<リリフター錠 5>

生物学的同等性試験に関する試験基準 (薬審第 718 号 昭和 55 年 5 月 30 日)

リリフター錠 5 と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2 錠 (クロチアゼパムとして 10mg) 健康成人男子に絶食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, Cmax) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。



<薬物速度論的パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)
リリフター錠 5	956.76±246.94	248.84±54.39	0.9±0.4	8.44±2.65
標準製剤 (錠剤, 5mg)	1036.14±238.54	262.42±66.21	0.9±0.4	7.31±2.48

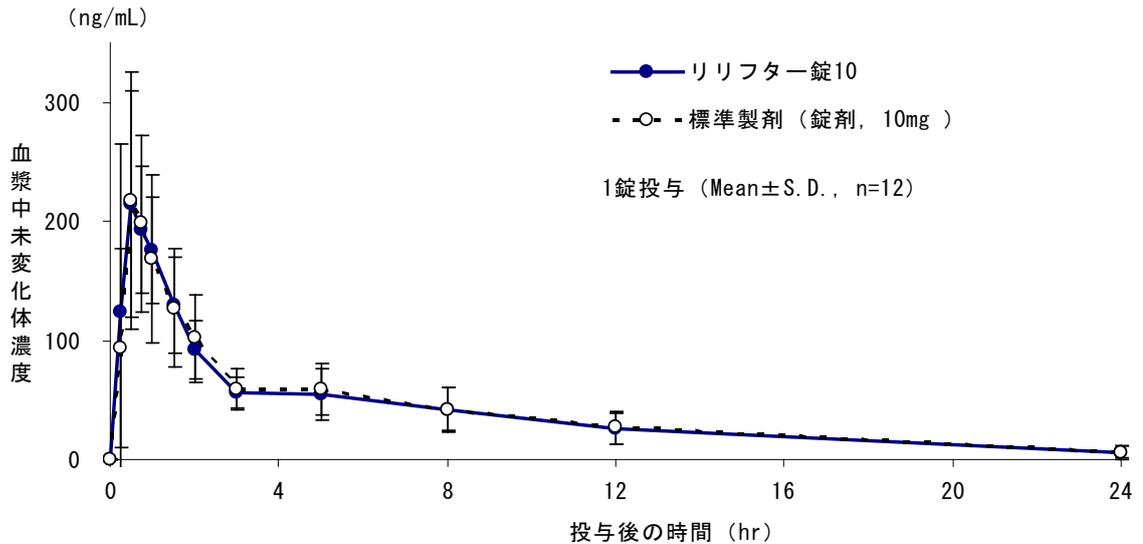
(2 錠投与, Mean±S.D., n=14)

血漿中濃度ならびに AUC, Cmax 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。

<リリフター錠 10>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(薬食審発第 124004号 平成 18 年 11 月 24 日)

リリフター錠 10 と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (クロチアゼパムとして 10mg) 健康成人男子に絶食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, Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。



<薬物速度論的パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)
リリフター錠 10	949±300	258.778± 88.305	0.771±0.345	6.086±0.920
標準製剤 (錠剤, 10mg)	963±322	266.006± 85.465	0.750±0.511	5.814±1.236

(1 錠投与, Mean±S.D.,n=12)

血漿中濃度並びに AUC, Cmax 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(「Ⅷ. 安定性 (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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(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

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率³⁾

99%以上

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

(VIII-10.「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項を参照のこと)

(3) 乳汁への移行性

(VIII-10.「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項を参照のこと)

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

(「排泄率」の項を参照のこと)

(2) 排泄率³⁾

尿中には未変化体は0.5%以下、代謝物として水酸化体及びそのグルクロナイドが検出されるが、これらの代謝物の尿中排泄率合計は投与量の約33%である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由

【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。]

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

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

5. 慎重投与内容とその理由

【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) 中等度また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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(2) 併用注意とその理由

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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状 (頻度不明)

1) **依存性**：大量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、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与また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、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**：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。

(3) その他の副作用

種 類	副作用発現頻度	
	不	明
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

該当資料なし

(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

(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：発疹, かゆみの皮膚症状があらわれることがある。

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）また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。[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。]

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児また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また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。

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）。

15. その他の注意

該当記載事項なし

16. その他

該当記載事項なし

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤	リリフター錠 5	向精神薬，処方せん医薬品 ^{注)}
	リリフター錠 10	向精神薬，処方せん医薬品 ^{注)}
有効成分	クロチアゼパム	向精神薬，処方せん医薬品 ^{注)}

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること。

2. 有効期間又は使用期限

外箱に表示の使用期限内に使用すること。(3年：安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

遮光・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

(「規制区分」及び「貯法・保存条件」の項を参照すること。)

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)の項を参照のこと)

5. 承認条件等

なし

6. 包装

	PTP	バラ
リリフター錠 5	100錠 1000錠	1000錠
リリフター錠 10	100錠	—

7. 容器の材質

リリフター錠 5

PTP：ポリ塩化ビニル，アルミニウム箔

バラ：ガラス瓶

リリフター錠 10

PTP：ポリ塩化ビニル，アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：リーゼ錠 5mg，リーゼ錠 10mg (田辺三菱=吉富薬品)

9. 国際誕生年月日

不明

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
リリフター錠 5	1989年7月20日	20100AMZ00380000
リリフター錠 10	2010年7月15日	22200AMX00466000

11. 薬価基準収載年月日

リリフター錠 5	1990年 7月 13日
リリフター錠 10	2010年 11月 19日

12. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

<リリフター錠 5>

品質再評価結果公表年月日：2004年 2月 23日

内容：承認拒否事由に該当しない。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与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，平成 18 年厚生労働省告示第 107 号一部改正）に基づき，投薬量は 1 回 30 日分を限度とされている。

16. 各種コード

	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9 桁) コード
リリフター錠 5	1179012F1053	611170701	101379502
リリフター錠 10	1179012F2068	622037601	120376901

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 日医工ファーマ株式会社 社内資料（安定性試験）
- 2) 日医工ファーマ株式会社 社内資料（溶出試験）
- 3) 第十五改正日本薬局方解説書，廣川書店（2006）
- 4) 日医工ファーマ株式会社 社内資料（生物学的同等性試験）

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

なし

X III. 備考

その他の関連資料

なし

付表 1—1

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1—2

医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・科学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1—3

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される