

# 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

睡眠導入剤

**レンドルミン<sup>®</sup>錠 0.25mg**

Lendormin<sup>®</sup> Tablets 0.25mg

**レンドルミン<sup>®</sup> D錠 0.25mg**

Lendormin<sup>®</sup> D Tablets 0.25mg

（プロチゾラム製剤）

® = 登録商標

剤形	レンドルミン錠 0.25mg : 錠剤（素錠） レンドルミンD錠 0.25mg : 錠剤（口腔内崩壊錠）	
製剤の規制区分	向精神薬，習慣性医薬品（注意－習慣性あり） 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	1錠中プロチゾラム 0.25mg	
一般名	和名 : プロチゾラム 洋名 : Brotizolam	
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	レンドルミン錠 0.25mg	レンドルミンD錠 0.25mg
	2006年8月31日	2002年3月14日
	2006年12月8日	2002年7月5日
	1988年9月5日	2002年7月23日
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL : 0120-189-779 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.boehringer-ingenlheim.co.jp/">http://www.boehringer-ingenlheim.co.jp/</a>	

本 IF はレンドルミン錠 0.25mg（2011年6月），レンドルミンD錠 0.25mg（2011年6月）  
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  
てご確認ください。

## 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、医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の 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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	3
1. 販 売 名	3
(1) 和 名	3
(2) 洋 名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一 般 名	3
(1) 和 名 (命名法)	3
(2) 洋 名 (命名法)	3
(3) ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化 学 名 (命名法)	4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4
7. CAS 登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶 解 性	5
(3) 吸 湿 性	5
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	5
(5) 酸塩基解離定数	5
(6) 分配係数	5
(7) その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6

IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
(1) 剤形の区別, 規格及び性状	7
(2) 製剤の物性	7
(3) 識別コード	7
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等	7
2. 製剤の組成	8
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	8
(2) 添加物	8
(3) その他	8
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	8
4. 製剤の各種条件下における安定性	9
5. 調製法及び溶解後の安定性	9
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	9
7. 溶出性	10
8. 生物学的試験法	10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
10. 製剤中の有効成分の定量法	10
11. 力価	11
12. 混入する可能性のある夾雑物	11
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	11
14. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	12
(1) 臨床データパッケージ (2009 年 4 月以降承認品目)	12
(2) 臨床効果	12
(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験	12
(4) 探索的試験: 用量反応探索試験	13
(5) 検証的試験	13
(6) 治療的使用	16
VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
(1) 作用部位・作用機序	17
(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
(3) 作用発現時間・持続時間	18

VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 血中濃度の推移・測定法	20
(1) 治療上有効な血中濃度	20
(2) 最高血中濃度到達時間	20
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	20
(4) 中毒域	20
(5) 食事・併用薬の影響	20
(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	20
2. 薬物速度論的パラメータ	20
(1) コンパートメントモデル	20
(2) 吸収速度定数	20
(3) バイオアベイラビリティ	20
(4) 消失速度定数	20
(5) クリアランス	20
(6) 分布容積	20
(7) 血漿蛋白結合率	21
3. 吸　　収	21
4. 分　　布	21
(1) 血液－脳関門通過性	21
(2) 血液－胎盤関門通過性	21
(3) 乳汁への移行性	21
(4) 髄液への移行性	21
(5) その他の組織への移行性	21
5. 代　　謝	22
(1) 代謝部位及び代謝経路	22
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	22
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22
6. 排　　泄	23
(1) 排泄部位及び経路	23
(2) 排泄率	23
(3) 排泄速度	23
7. 透析等による除去率	23

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
1. 警告内容とその理由	24
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	25
5. 慎重投与内容とその理由	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
7. 相互作用	26
(1) 併用禁忌とその理由	26
(2) 併用注意とその理由	26
8. 副作用	27
(1) 副作用の概要	27
(2) 重大な副作用と初期症状	27
(3) その他の副作用	28
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	29
(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	30
(6) 薬剤アレルギーに対する注意及び試験法	30
9. 高齢者への投与	30
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	31
11. 小児等への投与	31
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
13. 過量投与	32
14. 適用上の注意	32
15. その他の注意	33
16. その他	33
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	34
1. 薬理試験	34
(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）	34
(2) 副次的薬理試験	34
(3) 安全性薬理試験	34
(4) その他の薬理試験	36
2. 毒性試験	36
(1) 単回投与毒性試験	36
(2) 反復投与毒性試験	36
(3) 生殖発生毒性試験	37
(4) その他の特殊毒性	37

X. 管理的事項に関する項目	38
1. 規制区分	38
2. 有効期間又は使用期限	38
3. 貯法・保存条件	38
4. 薬剤取扱い上の注意点	38
(1) 薬局での取り扱いについて	38
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	38
5. 承認条件等	38
6. 包装	38
7. 容器の材質	38
8. 同一成分・同効薬	39
9. 国際誕生年月日	39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
11. 薬価基準収載年月日	39
12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	39
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	39
14. 再審査期間	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
16. 各種コード	40
17. 保険給付上の注意	40
XI 文献	41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	42
XII 参考資料	43
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43
XIII 備考	44
その他の関連資料	44

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

臨床の場では睡眠導入剤として、入眠作用と熟眠作用を有し、比較的副作用の少ないベンゾジアゼピン系化合物が繁用されている。しかし、これらの薬剤のうち、排泄の遅いものは翌日に持ち越し効果（ハングオーバー）をもたらし、逆に排泄の速いものは熟眠障害や早朝覚醒に対する効果が不十分である。

ドイツバーリンガーインゲルハイム社は、持ち越し効果が少なく、かつ生理的睡眠をもたらす薬剤として、2-プロモーチエノトリアゾロジアゼピン誘導体であるプロチゾラムを開発した。

レンドルミン錠について日本においては外国での試験成績を検討し、1980年から開発に着手、臨床試験を実施した。その結果、不眠症治療及び麻酔前投薬に有用性が認められた。また、効果発現は速やかで、作用持続時間は生理的睡眠時間に近く、徐波睡眠、レム睡眠に対する影響はほとんど認められず、自然に近い睡眠をもたらし、覚醒時の気分は良好で翌朝への持ち越し効果が少ないことが確認された。その結果、レンドルミン錠は1988年6月に承認され、同年9月に発売された。

レンドルミンD錠0.25mgについてはコンプライアンスの向上を目的に口腔内崩壊錠として開発が進められ、レンドルミン錠との生物学的同等性試験が実施された結果、同等性が確認された。その結果、レンドルミンD錠0.25mgは2002年3月に承認され、同年7月に発売された。

その後、「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」（平成16年6月2日付 薬食発第0602009号）による事故防止対策の観点から、レンドルミン錠については2006年8月に名称変更品（レンドルミン錠0.25mg）が新たに承認され、同年12月に薬価基準に収載された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 徐波睡眠やレム睡眠への影響が少なく、熟眠感が得られます。
- (2) 本剤投与翌朝の視覚運動協調能力の抑制はプラセボと同等でした。
- (3) 不眠症の各種症状（入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠障害）に優れた効果を示します。
- (4) 水なしでも服用できる口腔内崩壊錠が加わりました。
- (5) 副作用の発現率は3.91%（256例/6,548例）でした。

レンドルミン錠（普通錠）について、臨床試験及び再審査終了時の調査症例数6,548例中、副作用が報告されたのは256例（3.91%）でした。主な副作用は、残眠感・眠気144件（2.20%）、ふらつき66件（1.01%）、頭重感50件（0.76%）、だるさ48件（0.73%）、めまい25件（0.38%）、頭痛8件（0.12%）、倦怠感7件（0.11%）等でした。

また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていません（承認時及び再審査終了時の合算集計）。

なお、重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、一過性前向性健忘、もうろう状態が、また、類薬で呼吸抑制が報告されています。

## I. 概要に関する項目

---

### 睡眠導入剤の分類

長時間型	中間型	短時間型	超短時間型
フルラゼパム ハロキサゾラム クアゼパム	ニトラゼパム エスタゾラム ニメタゼパム フルニトラゼパム	ブロチゾラム (レンドルミン) リルマザホン ロルメタゼパム	トリアゾラム ゾピクロン ゾルピデム

村崎光邦<sup>1)</sup>：一部改変 健康成人における血中濃度半減期（活性代謝物を含む）によって分類  
長時間型：24 時間以上, 中間型：12～24 時間, 短時間型：6～12 時間, 超短時間型 6 時間以内

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和 名

レンドルミン<sup>®</sup>錠 0.25mg

レンドルミン<sup>®</sup>D錠 0.25mg

(2) 洋 名

Lendormin<sup>®</sup> Tablets 0.25mg

Lendormin<sup>®</sup> D Tablets 0.25mg

(3) 名称の由来

眠りにつくことを意味するフランス語 l'endormir に由来する。

### 2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

ブロチゾラム (JAN)

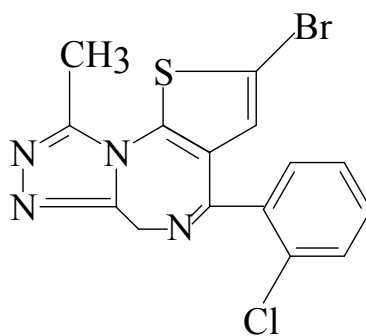
(2) 洋 名 (命名法)

Brotizolam (JAN)

(3) ステム

ジアゼパム誘導体 (-azepam) の関連物質 : -izolam

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrClN<sub>4</sub>S : 393.69

## II. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名 (命名法)

(英名) 2-bromo-4-(*o*-chlorophenyl)-9-methyl-6*H*-thieno  
[3,2-*f*]-*s*-triazolo [4, 3-*a*] [1, 4] diazepine

(日本名) 2-ブロモ-4-(*o*-クロロフェニル)-9-メチル-6*H*-チエノ  
[3,2-*f*]-*s*-トリアゾロ [4, 3-*a*] [1, 4] ジアゼピン

(IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

レンドルミン錠 0.25mg 治験番号: WE 941, We 941

レンドルミンD錠 0.25mg 治験番号: WE 941D, We 941D

### 7. CAS 登録番号

57801-81-7

## 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～微黄色の結晶性の粉末で、においはない。

## (2) 溶解性

溶媒名	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶解性 (日局)
酢 酸 (100)	2.4	溶けやすい
ジクロロメタン	6.1～6.3	
メタノール	62～65	やや溶けにくい
エタノール (95)	111	溶けにくい
アセトン	109～110	
2-ブタノン	107～109	
無水ジエチルエーテル	3,700～3,720	極めて溶けにくい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない

## (3) 吸湿性

認めず (25°C 75% R.H., 25°C 86% R.H., 25°C 95% R.H., 30 日)。

## (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融 点 : 208～212°C

## (5) 酸塩基解離定数

pKa : 2.1 (25°C, 吸光度測定法)

## (6) 分配係数

$1.01 \times 10^4$  (pH 7.0, クロロホルム/水)

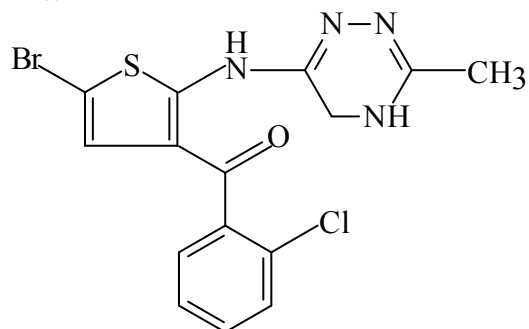
## (7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	室 温	1～36 箇月	褐色瓶, 密栓	変化なし
苛酷試験 (固体状態)	40℃	1～12 箇月	密栓	変化なし
	25℃, 75%R. H.	1～12 箇月	開栓	変化なし
	キセノンランプ 光照射	屋外曝光 2 週間相当	無色瓶, 密栓	試料の表面に着色する傾向を示した。

安定性試験による主な生成物



3. 有効成分の確認試験法

- (1) 蛍光反応 (製剤中の有効成分の確認試験法 参照)
- (2) 紫外吸収スペクトル (製剤中の有効成分の確認試験法 参照)
- (3) 赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法, 1620, 1550, 1480, 1410, 760 $\text{cm}^{-1}$  付近)
- (4) 炎色反応 (炎色反応試験法, 青～青緑色)

4. 有効成分の定量法


本品を無水酢酸・氷酢酸混液に溶かし, 0.1N 過塩素酸で滴定 (電位差滴定法)。

0.1N 過塩素酸 1mL = 19.685mg プロチゾラム

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別, 規格及び性状





商品名	剤形・色調	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	平面	側面
レンドルミン <sup>®</sup> 錠 0.25mg	白色 素錠 (割線)	8.0	2.5	0.15		
レンドルミン <sup>®</sup> D錠 0.25mg	白色 口腔内崩壊錠 (割線)	8.0	2.7	0.17		

## (2) 製剤の物性

崩壊試験: 「日局」一般試験法の崩壊試験法 (1) 錠剤の試験を行うとき, これに適合する。

レンドルミン錠 0.25mg: 崩壊時間約 2 分以内 / レンドルミンD錠 0.25mg: 崩壊時間約 60 秒以内

## (3) 識別コード

商品名	薬剤本体		包装資材 (PTP シート)	
	識別コード	表示部位	表	裏
レンドルミン <sup>®</sup> 錠 0.25mg	13A, 	平面	Lendormin, 13A	レンドルミン,  Boehringer Ingelheim
レンドルミン <sup>®</sup> D錠 0.25mg	13C, 	平面	Lendormin D, 13C	レンドルミンD,  Boehringer Ingelheim

## (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

レンドルミン錠 0.25mg・レンドルミンD錠 0.25mg : 1錠中プロチゾラム 0.25mg 含有する。

(2) 添加物

レンドルミン錠 0.25mg

乳糖水和物, トウモロコシデンプン, カルボキシメチルスターチナトリウム, 結晶セルロース, ゼラチン, ステアリン酸マグネシウム

レンドルミンD錠 0.25mg

乳糖水和物, 結晶セルロース, トウモロコシデンプン, アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物), フマル酸一ナトリウム, 軽質無水ケイ酸, l-メントール, ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当しない

## 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

レンドルミン錠 0.25mg

保存条件	期間	包装	観察項目	結果
(苛酷試験：温度) 40℃	1～12 箇月	瓶・密栓 PTP 包装	1. 性状 2. 純度試験 3. 崩壊試験 4. 溶出試験 5. 定量	分解物の生成を認め たが、規格内であった
(苛酷試験：湿度) 25℃, 75%RH	1～12 箇月	瓶・開栓		分解物の生成を認め たが、規格内であった
(苛酷試験：光) キセノンランプ	屋外曝光 1～ 4 週間相当	無色瓶・密栓 PTP 包装		錠剤の表面がわずか に褐色を呈した
(長期保存試験) 室温, 室内湿度・散光	1～36 箇月	褐色瓶・密栓 PTP 包装・紙箱		瓶包装では変化は認め られなかった 分解物の生成を認め たが、規格内であった

レンドルミンD錠 0.25mg

保存条件	期間	包装	観察項目	結果
(苛酷試験：温度) 50℃, 暗所	1 箇月	無包装 PTP 包装	1. 性状 2. 純度試験 3. 崩壊試験 4. 溶出試験 5. 定量 6. 硬度試験	変化は認められな かった
(苛酷試験：湿度) 25℃, 93%RH, 暗所	1 箇月	無包装 PTP 包装		無包装では崩壊・溶出 速度が遅延した PTP 包装では変化は 認められなかった
(苛酷試験：光) キセノンランプ	$1.2 \times 10^6$ lx·h	無包装 PTP 包装		分解物の生成を認め たが、規格内であった
(加速試験) 40℃, 75%RH, 暗所	3, 6 箇月	PTP 包装と乾燥剤を アルミピロー包装		分解物の生成を認め たが、規格内であった
(長期保存試験) 25℃, 60%RH, 暗所	3～36 箇月	PTP 包装と乾燥剤を アルミピロー包装		変化は認められな かった
(相対比較試験) 40℃, 75%RH, 暗所	1, 3 箇月	褐色瓶・密栓 PTP 包装と乾燥剤を アルミピロー包装		分解物の生成を認め たが規格内であった 褐色瓶包装はPTP 包装 と同等またはそれ以 上の安定性を有す

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

## 7. 溶 出 性

- レンドルミン錠 0.25mg : 15 分間に 85%以上溶出した  
(パドル法 (日局 溶出試験第 2 法) , 37°C水)
- レンドルミンD錠 0.25mg : 60 分間で 80%以上溶出した  
(パドル法 (日局 溶出試験第 2 法) , pH6.8 緩衝液)

## 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

レンドルミン錠 0.25mg

- (1) 本品を粉末とし、ジクロロメタンを加えて振り混ぜ、ろ過する。ろ液を減圧で蒸発乾固し、メタノールを加えて溶かす。これに希硫酸を加えて紫外線 (主波長 365nm) を照射するとき、黄緑色の蛍光を発する。
- (2) 本品を粉末とし、メタノールを加えて振り混ぜ、遠心分離する。上澄液につき紫外吸収スペクトルを測定するとき、波長 239~243nm に吸収の極大を示す。
- (3) 定量法で得た試料溶液及び標準溶液のクロマトグラムについて、内標準物質ピークに対するブロードピークの相対保持時間を求め、比較するとき、それらは等しい (次項「10. 製剤中の有効成分の定量法」を参照)。

レンドルミンD錠 0.25mg

- (1) 本品を粉末とし、ジクロロメタンを加えて振り混ぜ、ろ過する。ろ液を減圧で蒸発乾固し、メタノールを加えて溶かす。これに希硫酸を加えて紫外線 (主波長 365nm) を照射するとき、黄緑色の蛍光を発する。
- (2) 本品を粉末とし、ジクロロメタンを加えて振り混ぜ、遠心分離し上澄み液をろ過する。ろ液を減圧で蒸発乾固し、メタノールを加えて溶かし、紫外吸収スペクトルを測定するとき、波長 239~243nm に吸収の極大を示す。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

レンドルミン錠 0.25mg : 液体クロマトグラフ法により試験を行う。

カラム : 5~10  $\mu$ m のオクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする

移動相 : メタノール 130mL に水 70mL を加える

レンドルミンD錠 0.25mg : 液体クロマトグラフ法により試験を行う。

カラム : 5  $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする

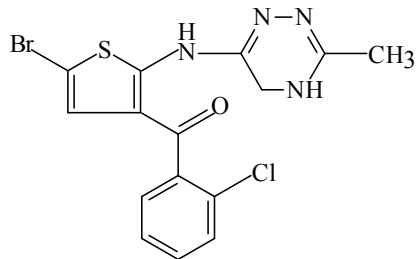
移動相 : 水/アセトニトリル混液 (63:37)

**11. カ 価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

ブロチゾラムの加水分解物である下記の化合物の生成が3年間で約0.8%認められる。この量は、この物質がほとんど薬理作用を認めず、また顕著な毒性を示さないという所見より混在が許容できる範囲内にある。

**13. 治療上注意が必要な容器に関する情報**

該当しない

**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

不眠症，麻酔前投薬

### 2. 用法及び用量

本剤の用量は，年齢，症状，疾患などを考慮して適宜増減するが，一般に成人には次のように投与する。

・不眠症

1回プロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。

・麻酔前投薬

手術前夜：1回プロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。

麻酔前：1回プロチゾラムとして0.5mgを経口投与する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

不眠症には，就寝の直前に服用させること。また，服用して就寝した後，睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

### 3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

レンドルミン錠（普通錠）について，不眠症及び麻酔前投薬（手術前夜あるいは麻酔前）を対象とした国内延べ191施設，総計1,723例について二重盲検比較試験<sup>2~7)</sup>を含む臨床試験が実施された結果，本剤の有用性が認められた<sup>2~25)</sup>。これらの臨床試験成績は次のとおりであった。

投与対象		有効例数／効果判定例数	有効率 (%)
不眠症		712／1,103	64.6
麻酔前 投薬	手術前夜	219／345	63.5
	麻酔前	130／222	58.6
計		1,061／1,670	63.5

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子にプロチゾラム0.125，0.25，0.5mgを3名ずつに単回経口投与し，身体症状，臨床検査値等への影響を検討した結果，プロチゾラムの安全性が確認された<sup>8)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法・用量は不眠症に1回0.25mg，麻酔前投薬に手術前夜1回0.25mg，麻酔前1回0.5mgを経口投与である。

## (4) 探索的試験：用量反応探索試験

## ① 精神神経科領域

- ・精神神経科領域において睡眠障害を訴える患者 20 例にブロチゾラム 0.125mg, 0.25mg または 0.5mg のいずれかを 1 日 1 回 就寝 30 分前に 1 週間経口投与し、有効性ならびに安全性を検討した結果、ブロチゾラムの有用性は高く、臨床用量は 0.25～0.5mg が適当と考えられた<sup>9)</sup>。
- ・精神神経科領域において睡眠障害を訴える患者 20 例にブロチゾラム 0.25mg または 0.5mg を 1 日 1 回 就寝 30 分前に 1 週間経口投与し、有効性ならびに安全性を検討した結果、ブロチゾラムの作用は強力で副作用の少ない薬剤であることが確認された<sup>10)</sup>。

## ② 麻酔科領域

- ・手術当日麻酔前の患者 56 例にブロチゾラム 0.25mg または 0.5mg を麻酔導入 2 時間前に投与し、麻酔前投薬としての効果を検討した結果、ブロチゾラムは有用な薬剤であることが確認された<sup>11)</sup>。
- ・手術当日麻酔前の患者 20 例にブロチゾラム 0.25mg または 0.5mg を手術室搬入 2 時間前に投与し、麻酔前投薬としての有効性ならびに安全性を検討した結果、ブロチゾラムは適切な催眠・鎮静効果を示し特に副作用もみられなかった<sup>12)</sup>。

## (5) 検証的試験

## 1) 無作為化並行用量反応試験

## ① 内科領域

- ・内科（心療内科）・老人科領域において睡眠障害を訴える患者 223 例を対象にブロチゾラム 0.125mg, 0.25mg または 0.5mg のいずれかを 1 日 1 回 就寝 30 分前に 1 週間経口投与し、有効性及び安全性の面から用量検討した結果、ブロチゾラムの至適用量は 0.25mg と考えられた<sup>13)</sup>。
- ・内科・心療内科領域において睡眠障害を訴える患者 115 例を対象にブロチゾラム 0.25mg またはプラセボを 1 日 1 回 就寝 30 分前に 1 週間経口投与し、有効性ならびに安全性を二重盲検比較試験で検討した結果、ブロチゾラムは有効性、安全性の高い薬剤であることが確認された<sup>14)</sup>。

## ② 精神神経科領域

- ・精神神経科領域において睡眠障害を訴える患者 134 例を対象にブロチゾラム 0.25mg～0.5mg を就寝 30 分前に 1～2 週間経口投与し、有効性、安全性、有用性を検討した結果、ブロチゾラムは有用な睡眠薬であると考えられた<sup>15)</sup>。
- ・精神神経科領域において不眠を訴える患者 100 例を対象にブロチゾラム 0.25mg または 0.5mg を就寝 30 分前に 2 週間経口投与し、有効性ならびに安全性を検討した結果、ブロチゾラムは催眠作用が強力で副作用の少ない薬剤であることが確認された<sup>16)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法・用量は不眠症に 1 回 0.25mg, 麻酔前投薬に手術前夜 1 回 0.25mg, 麻酔前 1 回 0.5mg を経口投与である。

③ 麻酔科領域

- ・手術前夜の患者 228 例を対象にブロチゾラム 0.125mg, 0.25mg または 0.5mg のいずれかを手術前夜就寝前に経口投与し, 手術前夜における有効性, 安全性ならびに至適用量を検討した結果, ブロチゾラムの 0.25mg は有用な薬剤であることが確認された<sup>17)</sup>。
- ・手術当日麻酔前の患者 99 例を対象にブロチゾラム 0.25mg, 0.5mg またはプラセボのいずれかを手術室搬入 2 時間前に経口投与し, 麻酔前投薬としての有用性を二重盲検比較試験で検討した結果, ブロチゾラムの 0.25mg または 0.5mg の有用性が確認された<sup>18)</sup>。

2) 比較試験

① 内科領域

- ・内科 (心療内科) ・老人科領域において睡眠障害を訴える患者 257 例を対象にブロチゾラム 0.25mg またはニトラゼパム 5mg を 1 回 1 錠 就寝 30 分前に 1 週間経口投与し, 有効性, 安全性, 有用性を二重盲検比較試験で検討した結果, ブロチゾラムは安全性を有し, 有用性の高い薬剤であることが確認された<sup>2)</sup>。

② 精神神経科領域

- ・精神神経科領域において睡眠障害を訴える患者 180 例を対象にブロチゾラム 0.25mg またはニトラゼパム 5mg を 1 日 1 錠 就寝 30 分前に 1 週間経口投与し, 有効性, 安全性, 有用性を二重盲検比較試験で検討した結果, ブロチゾラムは安全性を有し, かつ有用性の高い薬剤であることが確認された<sup>3)</sup>。
- ・精神神経科領域において睡眠障害を訴える患者 132 例を対象にブロチゾラム 0.25mg またはニトラゼパム 5mg を 1 日 1~2 錠 就寝 30 分前に 2 週間経口投与し, 有用性を二重盲検比較試験で検討した結果, ブロチゾラムは有用性の高い薬剤であることが確認された<sup>4)</sup>。
- ・精神神経科領域において睡眠障害を訴える患者 185 例を対象にブロチゾラム 0.25mg またはフルラゼパム 15mg を 1 日 1~2 錠 (またはカプセル) 就寝前に 2 週間経口投与し, 有効性, 安全性, 有用性を二重盲検比較試験で検討した結果, ブロチゾラムは有効性, 安全性が確認され, 有用性の高い薬剤であると考えられた<sup>5)</sup>。

③ 麻酔科領域

- ・手術前夜の患者 240 例を対象にブロチゾラム 0.25mg またはフルラゼパム 15mg を 1 回 1 錠 (またはカプセル) 手術前夜就寝前に経口投与し, 手術前夜における睡眠効果を二重盲検比較試験で検討した結果, ブロチゾラムは有用な薬剤であることが確認された<sup>6)</sup>。
- ・手術当日麻酔前の患者 246 例を対象にブロチゾラム 0.5mg, フルラゼパム 15mg, または 30mg のいずれかを手術室搬入 2 時間前に経口投与し, 麻酔前投薬としての有効性, 安全性, 有用性を二重盲検比較試験で検討した結果, ブロチゾラムは有用な薬剤であることが確認された<sup>7)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法・用量は不眠症に 1 回 0.25mg, 麻酔前投薬に手術前夜 1 回 0.25mg, 麻酔前 1 回 0.5mg を経口投与である。

## 3) 安全性試験

## ① 内科領域

- ・心療内科領域において睡眠障害を訴える患者 20 例を対象にブロチゾラム 0.25mg または 0.5mg を就寝 30 分前に 4~8 週間経口投与し、長期投与における有効性ならびに安全性を検討した結果、ブロチゾラムは長期投与が可能で有効性、安全性を有する薬剤であると考えられた<sup>19)</sup>。
- ・内科領域（高血圧症、脳血管障害などの合併例）において睡眠障害を訴える患者 22 例を対象にブロチゾラム 0.25~0.5mg を就寝 30 分前に 2~12 週間経口投与し、効果ならびに安全性を検討した結果、ブロチゾラムは有用であると考えられた<sup>20)</sup>。
- ・内科領域において睡眠障害を訴える患者 42 例を対象にブロチゾラム 0.25~0.5mg 就寝 30 分前に 2~8 週間経口投与し、有効性ならびに安全性を検討した結果、ブロチゾラムは優れた薬剤であることが確認された<sup>21)</sup>。
- ・心療内科領域において睡眠障害を訴える患者 18 例を対象にブロチゾラム 0.25~0.5mg を就寝 30 分前に 2~9 週間経口投与し、有効性、安全性、有用性を検討した結果、ブロチゾラムは有用な薬剤であることが確認された<sup>22)</sup>。

## ② 精神神経科領域

- ・精神神経科領域において睡眠障害を訴える患者 58 例を対象にブロチゾラム 0.25~1.0mg を就寝 30 分前に 2~4 週間経口投与し、有効性、安全性、有用性を検討した結果、ブロチゾラムは有効性、安全性の面から有用な薬剤であると考えられた<sup>23)</sup>。
- ・精神神経科領域において睡眠障害を訴える患者 24 例を対象にブロチゾラム 0.25~0.5mg を就寝 30 分前に 2 週間経口投与し、有効性、安全性、有用性を検討した結果、ブロチゾラムは有用な薬剤であると考えられた<sup>24)</sup>。
- ・精神神経科領域において睡眠障害を訴える患者 24 例を対象にブロチゾラム 0.25~0.5mg を就寝前に 1 週間経口投与し、有効性ならびに安全性を検討した結果、ブロチゾラムは有用かつ安全な薬剤であると考えられた<sup>25)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法・用量は不眠症に 1 回 0.25mg、麻酔前投薬に手術前夜 1 回 0.25mg、麻酔前 1 回 0.5mg を経口投与である。

## 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）

使用成績調査（昭和 63 年 6 月 28 日～平成 6 年 6 月 27 日の 6 年間）については、厚生省が昭和 62 年に設置した「医薬品の使用成績調査の実施方法に関する研究班」の報告書に基づく「使用成績調査の実施方法に関するパイロットスタディ」に参加し、副作用発生頻度調査（安全性に関する項目のみの調査）、詳細な使用成績調査、自発報告に関する調査を実施した。

その結果、副作用発生頻度調査では全国 252 施設より 3,873 例、詳細な使用成績調査では全国 103 施設より 974 例、自発報告に関する調査では 68 例を収集した。

有効性に関する成績を適応症ごとに示すと、以下のとおりであった。

適応症		調査症例数	除外（判定不能）例数	改善率又は有効率
不眠症		848 例	11 例	618/837 例（73.8%） <sup>注1)</sup>
麻酔前投薬	手術前夜	63 例	0 例	52/63 例（82.5%） <sup>注2)</sup>
	麻酔前	63 例	0 例	49/63 例（77.8%） <sup>注2)</sup>

注 1)：全般改善度判定区分（著名改善，中等度改善，軽度改善，不変，悪化）のうち、「著名改善」，「中等度改善」と判定された症例を改善例として改善率を算出

注 2)：臨床効果判定区分（著効，有効，やや有効，無効，悪化）のうち、「著効」，「有効」と判定された症例を有効例として有効率を算出

安全性に関し、副作用発生頻度調査及び詳細な使用成績調査で収集された 4,847 例中、41 例（0.85%）49 件の副作用が発現した。発現した副作用の種類は、主に中枢・末梢神経障害，精神障害であり、次いで消化管障害，一般的全身障害であった。

重篤な副作用は 10 例 12 件の発現があり、いずれも自発報告によるものであった。これらの内訳は、「光線過敏性皮膚炎」，「全身発疹，発熱」，「もうろう状態」，「意識障害」，「健忘症様症状」，「健忘を主症状とする異常行動」，「黄疸」，「肝障害，腎障害」，「呼吸抑制」，「突然死」が各 1 例であった。

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トリアゾラム、リルマザホン、ロルメタゼパム等のベンゾジアゼピン系睡眠導入剤

ゾピクロン、ゾルピデム等の睡眠導入剤

## 2. 薬理作用

## (1) 作用部位・作用機序

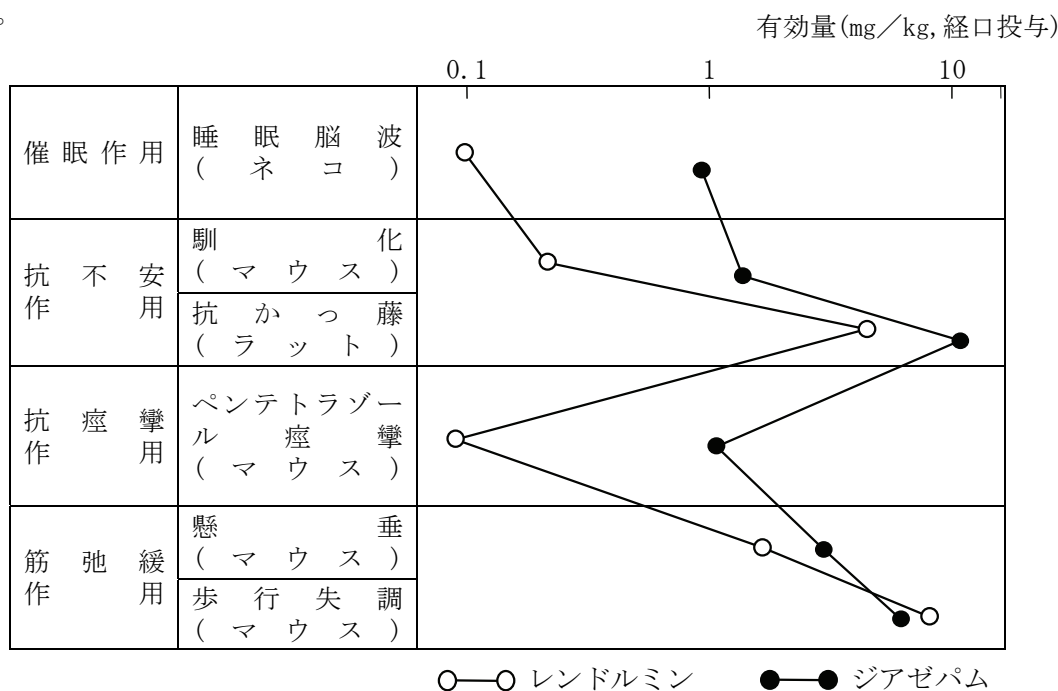
中枢神経系の代表的抑制性伝達物質である GABA を介して情動を司る視床下部や大脳辺縁系を抑制する（ラット<sup>26)</sup>）。その結果、自律神経系その他の部位からの余剰刺激は遮断され、催眠、鎮静、抗不安等の中枢神経作用を現す。

ベンゾジアゼピン受容体に対する親和性を検討したところ、プロチゾラムはベンゾジアゼピン受容体のサブタイプであるベンゾジアゼピン Type II 受容体よりもベンゾジアゼピン Type I 受容体に高い親和性を示した（in vitro<sup>27)</sup>）。

※ ベンゾジアゼピン Type I ( $\omega 1$ ) 受容体は主に催眠作用に関与すると考えられており、脳内では小脳に多く分布している。一方、ベンゾジアゼピン Type II ( $\omega 2$ ) 受容体は抗不安作用、筋弛緩作用に関与するとされ、脊髄に多く分布する。また、大脳皮質では、Type I, II 受容体がほぼ均等に分布している。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

ジアゼパム、ニトラゼパム等既存のベンゾジアゼピン系化合物と共通した薬理活性スペクトラムを示すが、催眠、抗不安、抗痙攣作用は強く、筋弛緩作用は比較的弱い（マウス、ラット、ネコ<sup>28~30)</sup>）。



プロチゾラム（レンドルミン）とジアゼパムの薬理活性スペクトラム

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1) 催眠作用

低用量から催眠作用を示し、睡眠延長作用が認められる（ネコ ED=0.1mg/kg p. o.<sup>28)</sup>、マウス ED<sub>50</sub>=0.042mg/kg p. o.<sup>29)</sup>）。また、レム睡眠には影響を与えない（ネコ ED=0.03~0.3mg/kg p. o.<sup>28)</sup>）。

ED<sub>50</sub>：50%有効用量，ED：有効用量

### 2) 動物脳波に対する作用

本薬投与後、脳波は傾眠パターンとなり、また中脳網様体あるいは視床下部後部刺激による脳波覚醒反応も抑制される（ウサギ ED=2~5mg/kg i. p.<sup>29)</sup>）。

ED：有効用量

### 3) 臨床薬理

終夜睡眠脳波に対する作用

- ・健康成人に経口投与した場合、脳波上入眠時間の短縮と中途覚醒時間の減少が認められている。また、睡眠の各段階において徐波睡眠ならびにレム睡眠にほとんど影響を与えない<sup>31, 32)</sup>。
- ・神経症及び精神生理学的不眠症の患者に経口投与した場合、入眠を改善し、中途覚醒を減少させ、徐波睡眠を増加させることが認められている<sup>33)</sup>。

### (3) 作用発現時間・持続時間

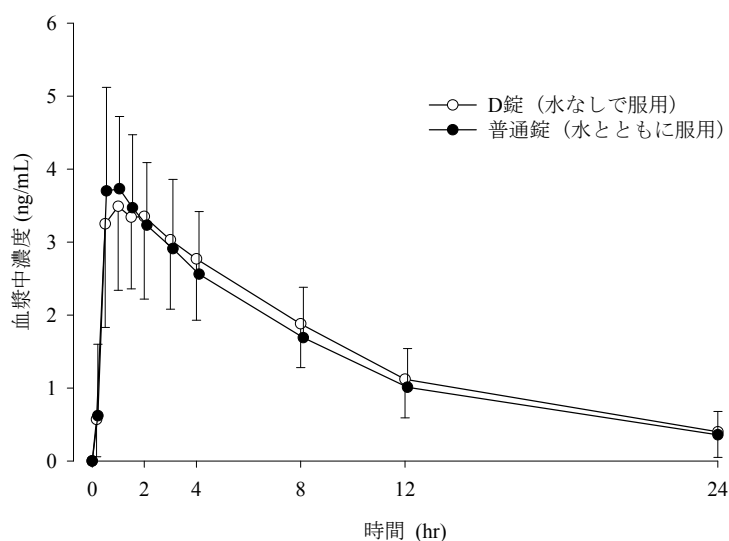
健康成人にレンドルミン錠を経口投与した場合、催眠作用は15~30分より発現し、7~8時間で消失する<sup>8)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

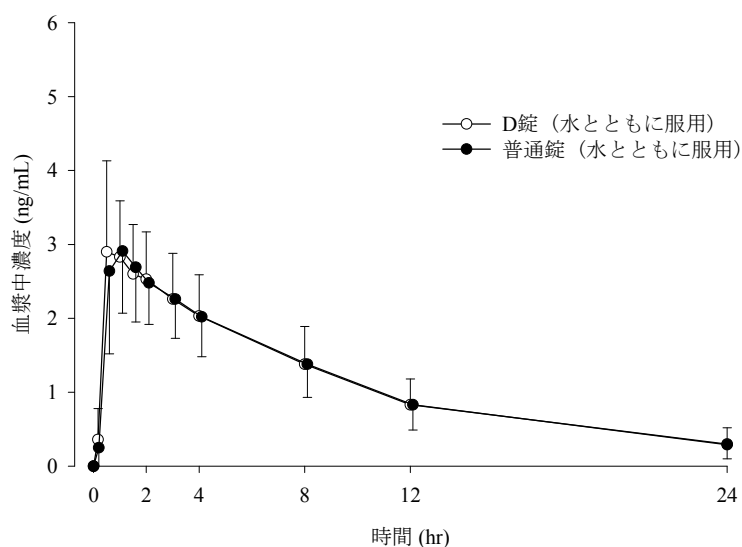
## 1. 血中濃度の推移・測定法

健康成人への投与（単回投与）

健康成人にクロスオーバー法にてプロチゾラム 0.25mg を含有するレンドルミン錠（普通錠）1錠またはレンドルミン D錠（D錠）1錠を経口投与し、血漿中薬物濃度を HPLC-MS/MS 法により測定した結果、速やかに吸収され約 1.0～1.5 時間で最高血漿中濃度に達した。血漿中濃度消失半減期は 7 時間であった<sup>34)</sup>。また、両製剤間の血漿中濃度推移は類似しており、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の統計的評価において同等であった<sup>34)</sup>。



健康成人に水とともに普通錠 0.25mg あるいは水なしで D錠 0.25mg を服用させたときの平均血漿中プロチゾラム濃度推移 (n=30, mean±SD)



健康成人に水とともに普通錠 0.25mg あるいは水とともに D錠 0.25mg を服用させたときの平均血漿中プロチゾラム濃度推移 (n=29, mean±SD)

## VII. 薬物動態に関する項目

---

- (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  
1.0～1.5時間（0.25mg 経口投与時，健康成人 29～30名<sup>34)</sup>）
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度  
最高血漿中濃度：3.35～4.08ng/mL（健康成人 29～30名<sup>34)</sup>）
- (4) 中毒域  
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
- (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

## 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル
- (2) 吸収速度定数  
0.069min<sup>-1</sup>（参考：外国人でのデータ 健康成人 8名に本剤を単回経口投与し算出<sup>35)</sup>）
- (3) バイオアベイラビリティ  
70%（参考：外国人でのデータ 健康成人 8名に本剤を静脈内及び単回経口投与し算出<sup>35)</sup>）
- (4) 消失速度定数  
0.099hr<sup>-1</sup>（健康成人 12名に本剤を単回経口投与し算出<sup>36)</sup>）
- (5) クリアランス  
113mL/min（参考：外国人でのデータ 健康成人 8名に本剤を静脈内投与し算出<sup>35)</sup>）
- (6) 分布容積  
0.66L/kg（参考：外国人でのデータ 健康成人 8名に本剤を静脈内投与し算出<sup>35)</sup>）

## (7) 血漿蛋白結合率

約 90% (in vitro ヒト血清アルブミン 4.4%溶液に  $^{14}\text{C}$ -プロチゾラムを添加し算出<sup>37)</sup>)

**3. 吸 収**

吸収部位：消化管

吸 収 率：該当資料なし

**4. 分 布**

該当資料なし (ヒト)

(参考：動物実験)

ラットに  $^{14}\text{C}$ -プロチゾラム 0.5mg/kg を単回経口投与し、各組織における放射能濃度を測定したところ、投与 1 時間後までにほとんどの組織で最高となり、肝臓、副腎、腎臓及び甲状腺に高濃度に分布した。各組織内濃度は経時的に消失し、24 時間後では極めて低値となった<sup>37)</sup>。

## (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし (ヒト)

(参考：動物実験)

ラットに  $^{14}\text{C}$ -プロチゾラム 2.8mg/kg を単回経口投与したところ中枢神経系に分布した<sup>38)</sup>。  
また、プロチゾラムの作用点は中枢であることが報告されている (ラット)<sup>26)</sup>。

## (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし (ヒト)

(参考：動物実験)

ラットに  $^{14}\text{C}$ -プロチゾラム 3.4mg/kg を単回経口投与した時の胎仔内の放射能濃度は母体中の濃度より全般的に低かった。投与 24 時間後の胎仔における放射能活性はほとんど消失していた<sup>38)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし (ヒト)

(参考：動物実験)

ラットに  $^{14}\text{C}$ -プロチゾラム 1.1mg/kg を単回経口投与した時の乳汁中の放射能濃度は母体血中濃度と同様に推移した<sup>38)</sup>。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

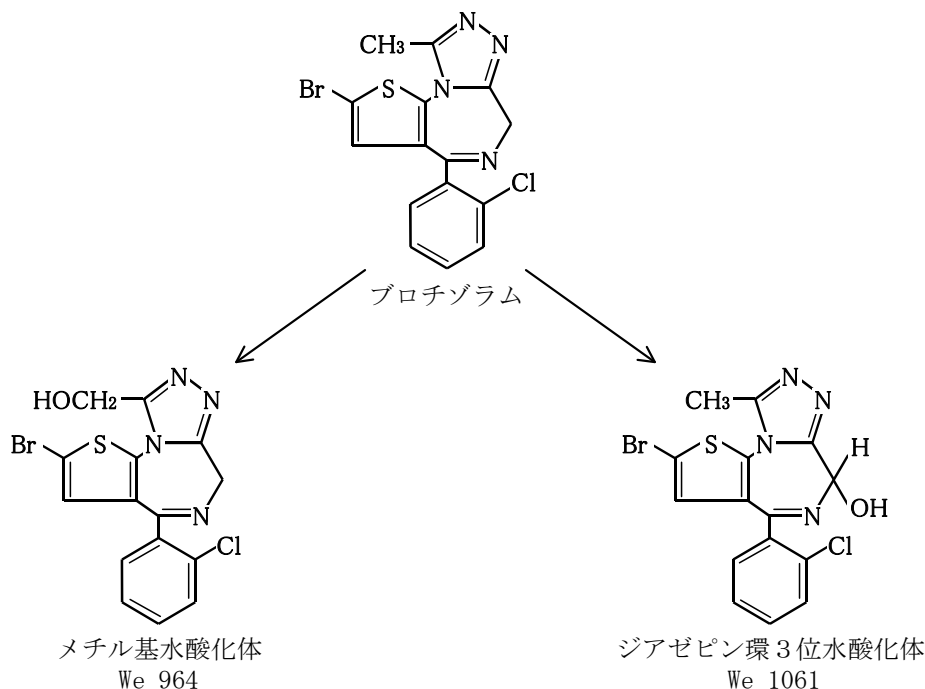
## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## 5. 代 謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に  $^{14}\text{C}$ -プロチゾラムを経口投与した場合の主代謝物は、メチル基水酸化体及びジアゼピン環3位水酸化体である（参考：外国人でのデータ<sup>39)</sup>）。



## (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

プロチゾラムは主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される<sup>40)</sup>。

## (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

プロチゾラムの主代謝物（メチル基水酸化体、ジアゼピン環3位水酸化体）の抗痙攣作用、抗不安作用をラット、マウスで比較したところ、薬理作用はあるがプロチゾラムに比較して弱かった（参考：ラット<sup>41)</sup>）。

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

メチル基水酸化反応：Km  $49.0\ \mu\text{M}$ ,  $V_{\text{max}}\ 1,470\ \text{pmol}/\text{min}/\text{mg}$

ジアゼピン環3位水酸化反応：Km  $595.0\ \mu\text{M}$ ,  $V_{\text{max}}\ 8,983\ \text{pmol}/\text{min}/\text{mg}$

（参考：in vitroでの代謝速度論的パラメータ<sup>40)</sup>）

## 6. 排 泄

### (1) 排泄部位及び経路

肝臓及び腎臓（参考：外国人でのデータ<sup>42)</sup>）

### (2) 排 泄 率

健康成人に<sup>14</sup>C-ブロチゾラムを経口投与した場合、96時間までに尿中に64.9%、糞中に21.6%が排泄される（参考：外国人でのデータ<sup>42)</sup>）。

### (3) 排泄速度

消失半減期  $t_{1/2}(\beta) = 7$  時間（健康成人<sup>36)</sup>）

## 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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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ある患者 [眼内圧を上昇させるおそれがある。]
- (2) 重症筋無力症のある患者 [重症筋無力症を悪化させるおそれがある。]

(解説)

- 1) 一般にベンゾジアゼピン系薬剤は弱い抗コリン作用を有するため、投与により散瞳と共に房水排出障害が起こり眼圧が上昇し、急性狭隅角緑内障の患者では症状を悪化させるおそれがある<sup>43, 44)</sup>。
- 2) 一般にベンゾジアゼピン系薬剤は筋弛緩作用を有しており、重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

肺性心，肺気腫，気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合 [炭酸ガスナルコーシスを起こすおそれがある。]

「重大な副作用」の項参照

(解説)

他のベンゾジアゼピン系薬剤で呼吸機能の低下している患者に投与したところ呼吸抑制が現れたとの報告がある<sup>45, 46)</sup>。一般にベンゾジアゼピン系薬剤は呼吸抑制作用があると言われており、呼吸機能が低下している患者では炭酸ガスナルコーシスが発生するおそれがある。

### 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

不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと

（解説）

米国において、「睡眠薬を服用し就寝後に中途覚醒し、異常行動をとった後、再び就寝したが、中途覚醒時の行動の記憶がない」という副作用が問題となり、2007年3月FDAは米国で販売されている催眠鎮静薬13剤に対し、睡眠薬服用後の中途覚醒時における異常行動のリスクについて注意喚起を行うよう指示を出した。

これを受け、国内においても本剤を含むベンゾジアゼピン系睡眠薬の服用後に同様の副作用が報告されていたことから、これら薬剤服用後の中途覚醒時における異常行動のリスクについて、更なる注意喚起を行うよう指示が出された。

#### 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) 衰弱患者
- (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (3) 心障害、肝障害、腎障害のある患者 [心障害では症状が悪化、肝・腎障害では代謝・排泄が遅延するおそれがある。]
- (4) 脳に器質的障害のある患者 [本剤の作用が増強するおそれがある。]

（解説）

- 1) 一般に衰弱患者では諸臓器の機能が低下していると考えられるため、排泄・代謝が遅延するなど薬剤の作用が強く現れる可能性がある。
- 2) 一般に高齢者では生理機能が低下しており排泄・代謝が遅延するなど薬剤の作用が強く現れ、運動失調等の副作用が発現する可能性がある。
- 3) 心障害のある患者では排泄・代謝が遅延するなど、中枢神経系及び心臓での毒性が出現しやすくなる可能性がある<sup>47)</sup>。  
肝・腎障害のある患者では排泄・代謝が遅延するなど薬剤の作用が強く現れる可能性がある<sup>48, 49)</sup>。
- 4) 脳に器質的障害のある患者に中枢神経作用薬を投与した場合、薬剤の作用が強く現れる可能性がある。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

本剤の影響が翌朝以後に及び、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、自動車の運転等の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。

（レンドルミンD錠 0.25mg）本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

## 7. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (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
アルコール （飲酒）	鎮静作用、倦怠感等が増強されるおそれがあるので、アルコールとの服用は避けさせることが望ましい。	本剤とアルコールを併用するとクリアランスの低下及び排泄半減期の延長がみられている。
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	鎮静作用が増強されるおそれがある。	本剤との併用により鎮静作用が増強するおそれがある。
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール ミコナゾール シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用の増強及び作用時間の延長が起こるおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 が、これらの薬剤で阻害される。
モノアミン酸化酵素 阻害剤	鎮静作用が増強されるおそれがある。	本剤との併用により鎮静作用が増強するおそれがある。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進される。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

レンドルミン錠（普通錠）について臨床試験及び再審査終了時の調査症例 6,548 例中、副作用が報告されたのは 256 例（3.91%）であった。主な副作用は、残眠感・眠気 144 件（2.20%）、ふらつき 66 件（1.01%）、頭重感 50 件（0.76%）、だるさ 48 件（0.73%）、めまい 25 件（0.38%）、頭痛 8 件（0.12%）、倦怠感 7 件（0.11%）等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 1) 重大な副作用

- ① 肝機能障害，黄疸（頻度不明）：AST (GOT)，ALT (GPT)， $\gamma$ -GTP 上昇等の肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- ② 一過性前向性健忘，もうろう状態（頻度不明）：一過性前向性健忘，また，もうろう状態があらわれることがあるので，本剤を投与する場合には少量から開始するなど，慎重に行うこと。なお，十分に覚醒しないまま，車の運転，食事等を行い，その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。

#### 2) 重大な副作用（類薬）

呼吸抑制（頻度不明）：ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により，呼吸抑制があらわれることが報告されているので，このような場合には気道を確保し，換気をはかるなど適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

以下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。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
依存性 <sup>注1)</sup>			不眠, 不安等の離脱症状
精神神経系	残眠感・眠気, ふらつき, 頭重感, めまい, 頭痛	不穏 <sup>注2)</sup> , 興奮 <sup>注2)</sup> , 気分不快, 立ちくらみ, いらいら感	せん妄, 振戦, 幻覚, 悪夢
肝臓		AST (GOT), ALT (GPT), $\gamma$ -GTP, Al-P, LDHの上昇	
循環器		軽度の脈拍数増加	
消化器		嘔気, 悪心, 口渇, 食欲不振	下痢
過敏症 <sup>注3)</sup>		発疹	紅斑
骨格筋	だるさ, 倦怠感	下肢痙攣	
その他		発熱, 貧血	尿失禁, 味覚異常

注1) 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、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不眠、不安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。

注2) 統合失調症等の精神障害患者に投与すると不穏及び興奮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、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

注3) 発現した場合には、投与を中止すること。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対 象	時 期	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計 (昭和 63 年 6 月 28 日 ～平成 6 年 6 月 27 日)	計
	調 査 施 設 数	191	361	545
	調 査 症 例 数	1701	4847	6548
	副作用発現症例数	215	41	256
	副作用発現件数	350	49	399
	副作用発現症例率 (%)	12.64	0.85	3.91
副作用の種類		副作用発現件数 (%)		
精神 神経系	構 語 障 害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	頭 痛	8 (0.47)	—	8 (0.12)
	頭 重 感	47 (2.76)	3 (0.06)	50 (0.76)
	め ま い	24 (1.41)	1 (0.02)	25 (0.38)
	立 ち くらみ	2 (0.12)	—	2 (0.03)
	ふ ら つ き	50 (2.94)	16 (0.33)	66 (1.01)
	ぼ ん や り	1 (0.06)	—	1 (0.02)
	残 眠 感・眠 気	133 (7.82)	11 (0.23)	144 (2.20)
	健 忘 (症)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	も の 忘 れ	1 (0.06)	1 (0.02)	2 (0.03)
	頭の回転の鈍さ	1 (0.06)	—	1 (0.02)
	い ら い ら 感	1 (0.06)	—	1 (0.02)
	興 奮	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	抑 制 欠 如	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	ボーッとす	1 (0.06)	—	1 (0.02)
	あ く び	1 (0.06)	—	1 (0.02)
	過 度 鎮 静	1 (0.06)	—	1 (0.02)
肝臓	γ-GTP 上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	AST (GOT) 上昇	1 (0.06)	1 (0.02)	2 (0.03)
	ALT (GPT) 上昇	1 (0.06)	1 (0.02)	2 (0.03)
	ALP 上昇	1 (0.06)	—	1 (0.02)
	LDH 上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
循環器	軽度の脈拍数増加	2 (0.12)	—	2 (0.03)
消化器	嘔 気	4 (0.24)	1 (0.02)	5 (0.08)
	悪 心	3 (0.18)	—	3 (0.05)
	む か つ き	1 (0.06)	—	1 (0.02)
	嘔 吐	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	口 渴	2 (0.12)	—	2 (0.03)
	胸 や け	1 (0.06)	1 (0.02)	2 (0.03)
	食 欲 不 振	1 (0.06)	—	1 (0.02)
胃 部 不 快 感	1 (0.06)	—	1 (0.02)	
過敏症	湿 疹	1 (0.06)	—	1 (0.02)
	薬 疹	1 (0.06)	—	1 (0.02)
骨格筋	下 肢 痙 攣	1 (0.06)	—	1 (0.02)
	倦 怠 感	7 (0.41)	—	7 (0.11)
	だ る さ	46 (2.70)	2 (0.04)	48 (0.73)
その他	い び き	1 (0.06)	—	1 (0.02)
	貧 血	1 (0.06)	—	1 (0.02)
	ヘマトクリット値上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	頻 尿	—	1 (0.02)	1 (0.02)
	気 分 不 良	2 (0.12)	1 (0.02)	3 (0.05)
	発 熱	1 (0.06)	—	1 (0.02)
	薬 効 過 多	—	1 (0.02)	1 (0.02)

(社内集計)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

要因	区分	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
性別	男	2,307	12	0.52
	女	2,540	29	1.14
患者年齢別	65歳未満	2,951	17	0.58
	65歳以上	1,896	24	1.27
使用理由別	不眠症	4,031	40	0.99
	麻酔前投薬	816	1	0.12
1日投与量別	0.125mg	59	2	3.39
	0.25	4,307	32	0.74
	0.375	5	0	0.00
	0.5	603	7	1.16
	>0.5	9	0	0.00
合併症有無別	有	2,313	24	1.04
	無	2,517	17	0.68
合併症種類別	肝疾患	292	1	0.34
	腎疾患	121	2	1.65
	心疾患	587	8	1.36
	血液疾患	90	0	0.00
	その他	1,607	18	1.12

(社内集計)

(6) 薬剤アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

9. 高齢者への投与

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

## 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。]
- 1) 妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤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が報告されている。
  - 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。
  - 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。
- (2) 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。[授乳中の投与に関し、次のような報告があり，また新生児の黄疸を増強する可能性がある。]
- 1) 動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。
  - 2) 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，ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）で報告されている。

## 11. 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。

## 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。

ベンゾジアゼピン系薬物の過量服薬による中毒時は，傾眠傾向，時に昏睡に陥る。他の睡眠鎮静剤と異なり，循環器系への作用が危険性を生じることがほとんどないが血圧低下を見ることがある。呼吸が緩徐となり急性呼吸不全となることもある。脳波は昏睡などの意識障害があるにもかかわらず， $\alpha$ 波が連続して正しく出現する。<sup>【参考1】</sup>

催眠薬中毒に対する一般的な処置として，以下の内科的な応急処置がとられる。

- 1) 初診時チェック
- 2) 催吐，胃洗浄（服薬1時間以内<sup>【参考2】</sup>）
- 3) 吸着剤（活性炭）投与，血液吸着
- 4) 全身管理（気管内挿管，輸液・昇圧剤投与等）

【参考1】高杉益充編：過量注意薬剤と処置（医薬ジャーナル社 p85，1998年）

【参考2】奥村徹ほか：日本中毒学会が推奨する標準治療の解説－1－胃洗浄（中毒研究 16:199-203，2003）

### 14. 適用上の注意

#### 重要な基本的注意

本剤の影響が翌朝以後に及び，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，自動車の運転等の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。

レンドルミンD錠 0.25mg：本剤は口腔内で崩壊するが，口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため，崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

#### 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，更には穿孔をお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。）

レンドルミンD錠 0.25mg：服用時

- 1) 本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶすことにより，崩壊後唾液のみで服用可能である。
- 2) 本剤は寝たままの状態では，水なしで服用させないこと。

15. 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・抗痙攣作用が変化，遅延するおそれがある。
- (2) ラットの雄で臨床用量の約 40,000 倍（200mg/kg/日）を 2 年間投与した試験において，甲状腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある<sup>50)</sup>。

16. そ の 他

## 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

1) 呼吸器系に及ぼす影響

経口投与ではほとんど影響は認められず、静脈内投与で呼吸抑制作用がみられた（ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、サル<sup>51, 52</sup>）。

試験項目	動物種	投与経路・投与量	結果の要約
呼 吸	ラット <sup>51</sup>	3,000mg/kg p. o. 1,000mg/kg i. p.	鎮静，歩行失調が見られるが呼吸に影響なし
	ネコ <sup>51</sup>	100mg/kg p. o.	鎮静，歩行失調が見られるが呼吸に影響なし
	ウサギ <sup>51, 52</sup>	5,10mg/kg i. v.	10mg/kg で軽度の呼吸抑制が見られた
		1,000mg/kg p. o.	呼吸に影響なし
	イヌ <sup>51, 52</sup>	1,5mg/kg i. v.	呼吸数の減少が見られた
		100mg/kg p. o.	鎮静，歩行失調が見られるが呼吸に影響なし
サル <sup>51</sup>	2.5mg/kg p. o.	鎮静，歩行失調が見られるが呼吸に影響なし	

2) 循環器系に及ぼす影響

循環器系に対する影響は少ないが、軽度の血圧下降及び心拍数の減少がみられた（モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ<sup>52, 53</sup>）。

試験項目	動物種	投与経路・投与量	結果の要約
血 圧	ウサギ <sup>52</sup>	5,10mg/kg i. v.	軽度の血圧低下が見られる
	イヌ <sup>52</sup>	1,5mg/kg i. v.	ほとんど影響なし
心拍数	ウサギ <sup>52</sup>	5,10mg/kg i. v.	ほとんど影響なし
	イヌ <sup>52</sup>	1,5mg/kg i. v.	やや減少した
心 電 図	ネコ <sup>53</sup>	0.005~1.28mg/kg i. v.	影響なし
	イヌ <sup>52</sup>	1,5mg/kg i. v.	T波の増大と周期の延長が見られる
心拍出量	イヌ <sup>52</sup>	0.5~1.0mg/kg i. v.	軽度に減少
大腿動脈 血流量	イヌ <sup>52</sup>	0.5~1.0mg/kg i. v.	影響なし
摘出心房	モルモット <sup>52</sup>	0.001, 0.01mg/mL in vitro	心筋収縮力に影響なく，0.01mg/mL で心拍数が軽度に上昇した

## 3) 自律神経系に及ぼす影響

自律神経系に対してはほとんど影響しないが、体温が低下する傾向がみられた（ラット、イヌ、ネコ<sup>52~54</sup>）。

試験項目	動物種	投与経路・投与量	結果の要約
頸動脈洞反射	ネコ <sup>53)</sup>	0.02~1.28mg/kg i. v.	0.02mg/kg で軽度に抑制されるが用量依存的ではない
	イヌ <sup>52)</sup>	5mg/kg i. v.	反射性の血圧上昇反応に影響しない
迷走神経	ネコ <sup>54)</sup>	0.02~1.28mg/kg i. v.	迷走神経の電気刺激による作用を軽度に抑制した
	イヌ <sup>52)</sup>	5mg/kg i. v.	迷走神経に影響しない
星状神経	頸髄切断 イヌ <sup>52)</sup>	5mg/kg i. v.	節前・節後線維刺激によるいずれの作用も増強した
ノルエピネフリン	ネコ <sup>53)</sup>	0.02~1.28mg/kg i. v.	0.02~0.08mg/kg でノルエピネフリンの作用を軽度に増強した
	イヌ <sup>52)</sup>	5mg/kg i. v.	ノルエピネフリンの作用を軽度に増強した
エピネフリン	ネコ <sup>53)</sup>	0.005~1.28mg/kg i. v.	エピネフリンの作用を軽度に増強した
	イヌ <sup>52)</sup>	5mg/kg i. v.	エピネフリンの作用を軽度に増強した
イソプロテレノール	ネコ <sup>53)</sup>	0.02~1.28mg/kg i. v.	イソプロテレノールの心拍数増加作用を増強し、血圧低下作用を抑制する
アセチルコリン	ネコ <sup>53)</sup>	0.02~1.28mg/kg i. v.	アセチルコリンの心拍数減少作用を増強し、血圧低下作用には影響しない
ヒスタミン	ネコ <sup>53)</sup>	0.005~1.28mg/kg i. v.	影響なし
瞬膜	ネコ <sup>52)</sup>	0.01~3mg/kg i. a.	0.01~1mg/kg で影響なく、3mg/kg で軽度に抑制した
体温	ラット <sup>54)</sup>	1~100mg/kg p. o.	10~100mg/kg で用量依存的な体温下降が見られた

## 4) 骨格筋に及ぼす影響

骨格筋に対しては、弱い筋弛緩作用が認められた（ラット<sup>55)</sup>）。

試験項目	動物種	投与経路・投与量	結果の要約
骨格筋 (神経-筋標本)	ラット <sup>30)</sup>	0.001~10mg/L in vitro	1~10mg/L で電気刺激による収縮反応を軽度に抑制する

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の薬理試験

試験項目	動物種	投与経路・投与量	結果の要約
腎機能	ラット <sup>53)</sup>	0.3~10mg/kg p. o.	尿量, 尿中電解質に変化は見られない
	ラット <sup>54)</sup>	1~100mg/kg p. o.	50, 100mg/kg の投与で尿量が増加, 尿中電解質が減少したが, 尿糖, 尿蛋白には影響なし
代謝	ラット <sup>55)</sup>	10mg/kg/日 p. o.	投与1箇月後で血糖, 血中トリグリセリド, 血中インシュリンに変化は見られず, 遊離脂肪酸, 血中コレステロールは増加し, 血中乳酸は減少した
鎮痛作用	ラット <sup>54)</sup>	1~100mg/kg p. o.	作用なし
局所麻酔作用	モルモット <sup>54)</sup>	1, 2%溶液	作用なし
脊髄反射	ネコ <sup>54)</sup>	0.1mg/kg i. v.	単シナプス反射を軽度に増大させたが, 多シナプス反射には影響しない
	ネコ <sup>54)</sup>	10mg/kg p. o.	単シナプス反射を軽度に増大させ, 多シナプス反射を抑制した
抗炎症作用	ラット <sup>54)</sup>	1~100mg/kg p. o.	作用なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> (mg/kg) 14日間観察

動物	経口	腹腔内 <sup>57)</sup>	静注 <sup>57)</sup>
マウス ♂, ♀	>10,000 <sup>56)</sup>	>1,000	>20
ラット ♂, ♀	>7,000 <sup>58)</sup>	>1,000	>20

### (2) 反復投与毒性試験

ラットに 0.5, 100, 1,000mg/kg/日を 5 週間経口投与した。100mg/kg/日以下の投与群に特記すべき異常は認められなかった。1,000mg/kg/日投与群で血清コレステロール値の上昇, 肝重量の増加(雌)がみられたが, 病理学的変化はみられなかった<sup>58)</sup>。

ラットに 0.3, 10, 400mg/kg/日を 18 箇月間経口投与した試験では, 10mg/kg/日以下の投与群に特記すべき異常は認められなかった。400mg/kg/日投与群では, 摂餌量の減少, 体重増加の停滞, 化膿性腎盂腎炎を伴う死亡動物の増加, 及び臨床生化学検査では血清コレステロールの増加がみられた<sup>59)</sup>。

(3) 生殖発生毒性試験

経口投与による妊娠前及び妊娠初期（ラット），器官形成期（ラット，ウサギ），周産期及び授乳期（ラット）投与試験の結果，高用量群においては，胎児の発育遅延と14肋骨の出現頻度の増加，新生児の発育遅延と死亡児の増加が認められたが，雌雄親動物の生殖能，次世代児の運動・感覚・生殖機能，次々世代胎児の発育に影響は認められず，催奇形性も認められなかった<sup>60)</sup>。

(4) その他の特殊毒性

依存性試験

サルにおける胃内自己投与試験で，ジアゼパム等既存のベンゾジアゼピン系化合物と同等の依存性が認められた<sup>61)</sup>。

抗原性試験

モルモットにおける試験で抗原性は認められなかった<sup>62)</sup>。

変異原性試験

微生物（E. coli, S. typhimurium）における試験で変異原性は認められなかった<sup>63)</sup>。

がん原性試験

マウス及びラットにおける試験でがん原性は認められなかった<sup>50, 64)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤： 向精神薬，習慣性医薬品<sup>注1)</sup>，処方せん医薬品<sup>注2)</sup>

注1) 注意－習慣性あり

注2) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：向精神薬，習慣性医薬品

### 2. 有効期間又は使用期限

レンドルミン錠 0.25mg： 使用期限 3 年（安定性試験結果に基づく）

レンドルミンD錠 0.25mg： 使用期限 3 年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

気密容器，遮光保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

注意－習慣性あり

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

レンドルミン錠 0.25mg： 100 錠（10 錠×10）PTP，1000 錠（10 錠×100）PTP，500 錠 瓶

レンドルミンD錠 0.25mg： 100 錠（10 錠×10）PTP，1000 錠（10 錠×100）PTP，500 錠 瓶

### 7. 容器の材質

レンドルミン錠 0.25mg： ガラス瓶，または PTP 包装（ポリ塩化ビニル，アルミ箔）

レンドルミンD錠 0.25mg： ガラス瓶，または PTP 包装（ポリ塩化ビニル，アルミ箔）

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：グッドミン錠，レンデム錠，レドルパー錠 等

同効薬：ロルメタゼパム 等

## 9. 国際誕生年月日

1983年5月17日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

レンドルミン錠： 1988年6月28日 (63AMY) 114

レンドルミン錠0.25mg： 2006年8月31日 21800AMX10836000

レンドルミンD錠0.25mg： 2002年3月14日 21400AMZ00353000

\* 「レンドルミン錠0.25mg」は、旧製品「レンドルミン錠」より販売名変更

## 11. 薬価基準収載年月日

レンドルミン錠0.25mg： 2006年12月8日

レンドルミンD錠0.25mg： 2002年7月5日

## 12. 効能又は効果追加，用法及び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

レンドルミン錠0.25mg

再審査結果通知年月日：1996年3月7日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

レンドルミンD錠0.25mg：該当しない

## 14. 再審査期間

レンドルミン錠0.25mg： 1988年6月28日～1994年6月27日（終了）

レンドルミンD錠0.25mg： 該当しない

**15. 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、投薬期間に上限が設けられている（1 回の投薬量の上限は 30 日分）。

なお、処方の際しての留意事項が、厚生労働省保険局医療課長通知 保医発第 0328001 号（平成 20 年 3 月 28 日付）で以下のように示されている。

第 10 厚生労働大臣が定める注射薬等（掲示事項等告示第 10 関係）

1 【略】

2 投薬期間に上限が設けられている医薬品

(1) ~ (3) 【略】

(4) 投与期間に上限が設けられている麻薬又は向精神薬の処方は、薬物依存症候群の有無等、患者の病状や疾患の兆候に十分注意した上で、病状が安定し、その変化が予見できる患者に限って行うものとする。

そのほか、当該医薬品の処方に当たっては、当該患者に既に処方した医薬品の残量及び他の医療機関における同一医薬品の重複処方の有無について患者に確認し、診療録に記載するものとする。

**16. 各種コード**

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
レンドルミン錠 0.25mg	100387104	1124009F1223	620004625
レンドルミンD錠 0.25mg	114658501	1124009F2025	610463223

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- (1) 村崎光邦ほか：Therapeutic Research 22, 1659, 2001
- (2) 筒井末春ほか：医学のあゆみ 131, 412, 1984
- (3) 村田忠良ほか：臨床精神医学 14, 121, 1985
- (4) 工藤義雄ほか：医学のあゆみ 134, 494, 1985
- (5) 稲永和豊ほか：薬理と治療 12, 5111, 1984
- (6) 山村秀夫ほか：臨牀と研究 62, 1924, 1985
- (7) 吉武潤一ほか：Therapeutic Research 1, 829, 1984
- (8) 花岡一雄ほか：臨床薬理 14, 365, 1983
- (9) 山下 格ほか：新薬と臨牀 33, 1717, 1984
- (10) 稲永和豊ほか：薬理と治療 12, 3769, 1984
- (11) 吉武潤一ほか：基礎と臨牀 19, 783, 1985
- (12) 青野一哉ほか：臨牀と研究 61, 3692, 1984
- (13) 筒井末春ほか：医学と薬学 10, 1457, 1983
- (14) 筒井末春ほか：診療と新薬 22, 41, 1985
- (15) 村田忠良ほか：薬理と治療 12, 5085, 1984
- (16) 稲永和豊ほか：新薬と臨牀 33, 1135, 1984
- (17) 山村秀夫ほか：医学と薬学 13, 227, 1985
- (18) 吉武潤一ほか：薬理と治療 12, 5101, 1984
- (19) 筒井末春ほか：医学と薬学 13, 143, 1985
- (20) 阿部 裕ほか：新薬と臨牀 34, 40, 1985
- (21) 川上 澄ほか：薬理と治療 12, 5585, 1984
- (22) 中川哲也ほか：診療と新薬 22, 333, 1985
- (23) 工藤義雄ほか：診療と新薬 21, 2255, 1984
- (24) 挟間秀文ほか：新薬と臨牀 34, 29, 1985
- (25) 森 温理ほか：診療と新薬 21, 2581, 1984
- (26) Takaori S et al. : Neuropharmacology 22, 221, 1983
- (27) Hirouchi M et al. : Japan J. Pharmacol. 59, 387, 1992
- (28) Kuhn F J et al. : British Journal of Clinical Pharmacology 16 (Suppl. 2) , 253s, 1983
- (29) Kimishima K et al. : Jpn. J. Pharmacol. 36, 461, 1984
- (30) Ueki S et al. : Jpn. J. Pharmacol. 35, 287, 1984
- (31) 中沢洋一ほか：臨床精神医学 13, 749, 1984
- (32) Nicholson A N et al. : British Journal of Clinical Pharmacology 10, 75, 1980
- (33) 金 英道ほか：臨床精神医学 20, 55, 1991

- (34) 関野久邦ほか：新薬と臨床 51, 480, 2002
- (35) Jochemsen R et al. :British Journal of Clinical Pharmacology 16 (Suppl. 2), 285s, 1983
- (36) 河野恒文ほか：社内資料
- (37) 吉田 剛ほか：薬理と治療 13, 3333, 1985
- (38) Bechtel WD et al. :British Journal of Clinical Pharmacology 16 (Suppl. 2), 261s, 1983
- (39) Bechtel WD et al. :British Journal of Clinical Pharmacology 16 (Suppl. 2), 279s, 1983
- (40) Senda C et al. :Xenobiotica. 27, 913, 1997
- (41) Danneberg P et al. :社内資料
- (42) Bechtel WD et al. :社内資料
- (43) 弘瀬 修ほか：眼科 33, 1517, 1991
- (44) 清水昊幸ほか：日本医事新報 No.3630, 137 (H5.11.20)
- (45) 本間日臣ほか：Geriatric Medicine 12, 663, 1974
- (46) 医薬品副作用情報 No.25, 1977 (日本薬剤師会雑誌 29(8)763, 1977)
- (47) 内山 真ほか：臨床精神医学 20, 285, 1991
- (48) 堀川直史ほか：臨床精神医学 20, 265, 1991
- (49) 長沼英俊ほか：臨床精神医学 20, 275, 1991
- (50) Hewett C et al. :Arzneimittelforschung 36, 592, 1986
- (51) Danneberg P et al. :社内資料
- (52) Furukawa T et al. :Arzneimittelforschung 36, 552, 1986
- (53) Danneberg P et al. :社内資料
- (54) Shibuya T et al. :J. Tokyo Med. Coll. 43, 649, 1985
- (55) Ueno K et al. :Arzneimittelforschung 36, 560, 1986
- (56) Paul W et al. :社内資料
- (57) 西川順子ほか：社内資料
- (58) 恒成靖生ほか：医薬品研究 16, 281, 1985
- (59) Kreuzer H et al. :社内資料
- (60) 松尾朝紀ほか：医薬品研究 16, 818, 1985
- (61) 柳田知司ほか：社内資料
- (62) 小野 宏ほか：社内資料
- (63) 岩原繁雄ほか：薬理と治療 12, 121, 1984
- (64) Paul W et al. :社内資料

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は 1983 年にスイスで承認されて以降、全世界 20 カ国で承認または販売されている。

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

#### 【効能・効果】

不眠症 麻酔前投薬

#### 【用法・用量】

本剤の用量は，年齢，症状，疾患などを考慮して適宜増減するが，一般に成人には次のように投与する。

##### ・不眠症

1 回プロチゾラムとして 0.25mg を就寝前に経口投与する。

##### ・麻酔前投薬

手術前夜：1 回プロチゾラムとして 0.25mg を就寝前に経口投与する。

麻酔前：1 回プロチゾラムとして 0.5mg を経口投与する。

#### 外国における発売状況

ドイツでは 1985 年に承認を受け，Lendormin<sup>®</sup> Tabletten として発売した。

国名	ドイツ
販売名	Lendormin <sup>®</sup> Tabletten
剤形	錠剤
含量	1 錠中プロチゾラム 0.25mg 含有
効能・効果	入眠障害及び熟眠障害
用法・用量	通常，1 日 1 錠投与する。高齢患者及び衰弱患者では患者個々に応じて 1/2 錠から投与を開始する。

ドイツ，イタリア，オーストリア，ベルギー，オランダ，ルクセンブルグ，ポルトガル，韓国，台湾，メキシコ，イスラエル，南アフリカ等をはじめ世界 20 カ国で承認または販売されている。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

**XIII. 備 考**

**その他の関連資料**

該当資料なし

**【資料請求先】**

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779, FAX：0120-189-255

(受付時間) 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)