

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（1998年9月）に準拠して作成（一部2018に準拠）

睡眠導入剤
トリアゾラム錠
向精神薬 習慣性医薬品 処方箋医薬品
ハルシオン[®] 0.125mg錠
ハルシオン[®] 0.25mg錠
Halcion [®] Tablets 0.125mg
Halcion [®] Tablets 0.25mg

剤 形	錠剤（素錠）
規 格 ・ 含 量	0.125mg：1錠中トリアゾラム0.125mg含有 0.25mg：1錠中トリアゾラム0.25mg含有
一 般 名	和名：トリアゾラム（JAN） 洋名：Triazolam（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日 ハルシオン0.125mg錠：1989年 8月 16日 ハルシオン0.25mg錠：1982年 12月 15日 薬価基準収載年月日 ハルシオン0.125mg錠：1990年 7月 13日 ハルシオン0.25mg錠：1983年 2月 3日 発売年月日 ハルシオン0.125mg錠：1990年 7月 17日 ハルシオン0.25mg錠：1983年 4月 11日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：

本IFは2022年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	7
3. 製剤の各種条件下における安定性	7
4. 混入する可能性のある夾雑物	8
5. 溶出試験	8
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
7. 製剤中の有効成分の定量法	8
8. 容器の材質	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 血中濃度の推移・測定法	18
2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 吸収	20
4. 分布	21
5. 代謝	24

6. 排泄	24
7. 透析等による除去率	25
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 重要な基本的注意とその理由	28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
7. 相互作用	30
8. 副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	37
11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	38
IX. 非臨床試験に関する項目	39
1. 一般薬理	39
2. 毒性	39
X. 取扱い上の注意等に関する項目	41
1. 有効期間又は使用期限	41
2. 貯法・保存条件	41
3. 薬剤取扱い上の注意点	41
4. 承認条件	41
5. 包装	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	41
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	42
9. 薬価基準収載年月日	42
10. 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	42
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
12. 再審査期間	42
13. 長期投与の可否	42
14. 各種コード	43
15. 保険給付上の注意	43
XI. 文献	44
1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	44
XII. 参考資料	45
主な外国での発売状況	45
XIII. 備考	46
その他の関連資料	46

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

馴化作用、鎮静作用、睡眠誘発・増強作用、抗痙攣作用及び筋弛緩作用等を示すベンゾジアゼピン系化合物は、1960年にクロルジアゼポキサイドが、続いてジアゼパムが開発されて以来、より優れた抗不安剤及び睡眠剤を求めて、新しい置換基を持つ1,4-ベンゾジアゼピン誘導体の合成並びにスクリーニングが広くかつ精力的に行われた。その結果、ニトラゼパム、オキサゾラム、エスタゾラム、ニメタゼパム、フルラゼパム等の各種製剤が相次いで医療に供されている。

睡眠剤として広く使用されているニトラゼパムは1965年Randallらによって発表されたが、その作用は従来のバルビツレートと異なり大脳辺縁系、視床下部及び中脳網様体に作用し、不眠の原因となる過剰な刺激伝達を抑え、情動活動を低下させて睡眠導入効果を示す。しかし、ニトラゼパムはハングオーバー様の症状と考えられる覚醒時の脱力感や残眠感等、改善されるべき点を残していた。

本ベンゾジアゼピン化合物、一般名トリアゾラム (Triazolam) は、米国ファイザー社 (旧米国アップジョン社) における一連のベンゾジアゼピン系薬剤研究開発中に発見された化合物群、トリアゾロベンゾジアゼピンの一つである。薬理作用のスペクトルはニトラゼパムに近似しているが、活性はニトラゼパム及び他のベンゾジアゼピン系化合物より強い。しかし、臨床的に問題となる宿酔感、宿酔感等はニトラゼパム等より弱く、吸収・排泄が速いため、より自然に近い睡眠をもたらすことが臨床薬理学的に確認されている。

日本においては日本アップジョン株式会社と住友化学工業株式会社の2社共同で開発を行った。1975年6月より臨床試験を開始し、昭和57年(1982年)12月15日製造承認を得、1983年4月11日より発売を開始した。12,027例の市販後調査を実施し、再審査申請を行った結果、1990年9月薬事法第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審査結果を得た。

2. 製品の特徴及び有用性

(1) 半減期は2.9時間と短く、吸収・分布・代謝から排泄までの時間が速い。

(VII-1. 血中濃度の推移・測定法、VII-6. 排泄)

(2) 0.125mg～0.25mg投与で、速やかな入眠、熟眠効果が得られる。

(「V-5. (7)その他」の項参照)

(3) 副作用の発現率は2.61% (338例/12,930例)

調査症例数12,930例中、副作用発現症例は338例(2.61%)であり、副作用発現件数は延べ700件であった。その主なものは、めまい・ふらつき164件(1.27%)、眠気155件(1.20%)、倦怠感100件(0.77%)、頭痛・頭重91件(0.70%)等であった。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)

重大な副作用として、薬物依存、離脱症状、精神症状、呼吸抑制、一過性前向性健忘、もうろう状態、睡眠随伴症状(夢遊症状等)、肝炎、肝機能障害、黄疸、ショック、アナフィラキシーが報告されている。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ハルシオン[®]0.125mg 錠

ハルシオン[®]0.25mg 錠

(2) 洋名

Halcion[®] Tablets 0.125mg

Halcion[®] Tablets 0.25mg

(3) 名称の由来

風と波を静め、穏やかな海にする不思議な力を持つ古代ギリシャの伝説の鳥、Halcyon に由来している。

2. 一般名

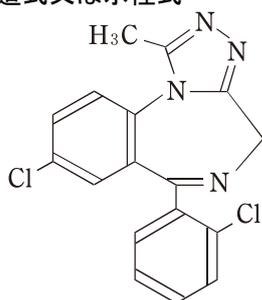
(1) 和名（命名法）

トリアゾラム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Triazolam（JAN、INN）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₂Cl₂N₄

分子量：343.21

5. 化学名 (命名法)

8-chloro-6-(*o*-chlorophenyl)-1-methyl-4*H*-*s*-triazolo[4,3- α][1,4]benzodiazepine
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : U-33030

7. CAS 登録番号

28911-01-5

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

向精神薬（第三種向精神薬）

習慣性医薬品^{注1)}

処方箋医薬品^{注2)}

注1) 注意－習慣性あり

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

測定温度：24～26℃

溶媒名	溶解性（日局）
クロロホルム	溶けやすい
メタノール	やや溶けにくい
エタノール（95）	溶けにくい
アセトン	極めて溶けにくい
酢酸エチル	
ジエチルエーテル	
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：239～243℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：約2.0

(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

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 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
室温	20~27℃,23~90%RH	24ヵ月	A	変化なし
加温	40℃	6ヵ月	A	変化なし
	50℃	3ヵ月	A	変化なし
加温	40℃,75%RH	3ヵ月	A	変化なし
加湿	40℃,83%RH	3ヵ月	A	変化なし
室 内 散 光		6ヵ月	B	変化なし
人工太陽光	4000ルクス	30日	C	変化なし
水溶液* 1mg/mL	室温	3日	D	変化なし
	40℃	3日	D	変化なし
	50℃	3日	D	変化なし

*水に溶けにくいため50%メタノール水溶液に溶解

A:褐色ガラス製瓶 B:無色透明ガラス製瓶
C:無色透明ガラス製ペトリ皿 D:栓付きフラスコ

(2) トリアゾラムの分解生成物の検討

トリアゾラムは酸性条件下で容易に開環し、定量的に AMT^{*}) を pH 依存的に生成する。しかし AMT からの二次的分解物は生成されなかった。

また、AMT は中性又は塩基性条件下で容易にトリアゾラムに戻る。

*) AMT : Aminomethyl triazole derivative

4. 有効成分の確認試験法

- (1) ニンヒドリンを用いる呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法
- (4) ハロゲン化合物の炎色反応

5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名	含量	外形				識別コード	色調等
		上面	下面	側面			
ハルシオン 0.125mg錠	0.125 mg					UPJOHN 10	淡紫色 素錠
		長径 7.9 mm	短径 5.7 mm	厚さ 2.2 mm	重量 0.10 g		
ハルシオン 0.25mg錠	0.25 mg					UPJOHN 17	淡青色 割線入り 素錠
		長径 7.9 mm	短径 5.7 mm	厚さ 2.0 mm	重量 0.10 g		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

錠剤の上面に刻印

ハルシオン[®]0.125mg 錠 : UPJOHN 10

ハルシオン[®]0.25mg 錠 : UPJOHN 17

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ハルシオン[®] 0.125mg 錠：1錠中にトリアゾラム 0.125mg を含有する。

ハルシオン[®] 0.25mg 錠：1錠中にトリアゾラム 0.25mg を含有する。

(2) 添加剤

「医療用医薬品添加物の記載について」（1988年10月1日薬発第853号）並びに『「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ」の実施について』（2002年3月13日日薬連発第170号）に準じ、全添加物について記載した。

ハルシオン 0.125mg 錠	ハルシオン 0.25mg 錠
安息香酸ナトリウム	安息香酸ナトリウム
軽質無水ケイ酸	軽質無水ケイ酸
結晶セルロース	結晶セルロース
ジオクチルソジウムスルホサクシネート	ジオクチルソジウムスルホサクシネート
ステアリン酸マグネシウム	ステアリン酸マグネシウム
トウモロコシデンブレン	トウモロコシデンブレン
乳糖水和物	乳糖水和物
青色2号アルミニウムレーキ	青色2号アルミニウムレーキ
赤色3号アルミニウムレーキ	

3. 製剤の各種条件下における安定性

(1) バラ包装での各種条件下における安定性（0.25mg 錠）

保存条件		保存期間	保存形態	結果
室温	20～27℃、23～90%RH	24ヵ月	無色透明	変化なし
加温	40℃	6ヵ月		変化なし
	50℃	3ヵ月		変化なし
加温	40℃、75%RH	3ヵ月	ガラス瓶	変化なし
加湿	40℃、83%RH	3ヵ月		変化なし
室内散光		6ヵ月		変化なし
蛍光灯 1000ルクス		30日		変化なし

(2) PTP+アルミピロー包装での安定性（0.125mg 錠及び0.25mg 錠）

保存条件	保存期間	保存形態	結果	
加速試験	40℃±2℃ 75%RH±5%RH	6ヵ月	PTP/ アルミピロー包装、 シリカゲルなし	変化なし

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、含量、水分

(3) アルミピロー開封後の安定性（0.125mg 錠及び0.25mg 錠）

保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃±2℃ 60%RH±5%RH	3ヵ月	PTP	変化なし

試験項目：性状、溶出性、含量、水分

4. 混入する可能性のある夾雑物

- (1) 原薬の固体状態での長期保存試験及び熱、温度、光などの苛酷試験により分解物の生成は認められない。(ガスクロマトグラフィー)
- (2) 本剤 0.25mg 錠の長期保存試験及び熱、温度、光などの苛酷試験により分解物の生成は認められない。(薄層クロマトグラフィー)

5. 溶出試験

(方法) 局方溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う。

条 件：回転数 50r. p. m.

試験液：局方崩壊試験法第2液 (pH6.8) 900mL

(結果) 速やかに溶出

6. 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

7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

8. 容器の材質

バラ包装：ガラス瓶

SP 包装：ポリエチレン、セロファン、アルミ箔

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔 (※2021年5月より SP 包装から PTP 包装に変更)

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 不眠症
- 麻酔前投薬

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈不眠症〉

通常成人には1回トリアゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。高度な不眠症には0.5mgを投与することができる。なお、年齢・症状・疾患などを考慮して適宜増減するが、高齢者には1回0.125mg～0.25mgまでとする。

〈麻酔前投薬〉

手術前夜：通常成人には1回トリアゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。なお、年齢・症状・疾患などを考慮し、必要に応じ0.5mgを投与することができる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤に対する反応には個人差があり、また、眠気、めまい、ふらつき及び健忘等は用量依存的にあらわれるので、本剤を投与する場合には少量（1回0.125mg以下）から投与を開始すること。やむを得ず増量する場合は観察を十分に行いながら慎重に行うこと。ただし、0.5mgを超えないこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。[1.、7.2、11.1.4 参照]

〈不眠症〉

7.2 就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、患者が起床して活動を開始するまでに十分な睡眠時間がとれなかった場合、又は睡眠途中において一時的に起床して仕事等を行った場合などにおいて健忘があらわれたとの報告があるので、薬効が消失する前に活動を開始する可能性があるときは服用させないこと。[1.、7.1、11.1.4 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

健康成人男性 13 名に対してトリアゾラム（2 名に 0.125mg、3 名に 0.25mg、3 名に 0.5mg、その他 0.125mg～1.25mg まで投与した 3 名）又はプラセボ（2 名）を就寝前に 1 回、3 日間連続投与した単盲検試験の結果、0.5mg ないし 0.75mg までには特に問題となる副作用を認めず、安全性に問題がないことが確認された。¹⁾

健康成人男女 10 名（男性 5 名、女性 5 名）にトリアゾラム 0.25mg 及び 0.5mg、ニトラゼパム 10mg、フルラゼパム 30mg、プラセボのいずれかをラテン方格配置に割り付けて睡眠に及ぼす影響を 24 時間ポリグラフィで観察した結果、本剤は夜間での催眠効果が著明であり、翌日の昼間への影響が少ないことが知られ、優れた睡眠薬であると結論された。²⁾

(3) 用量反応探索試験

〈不眠症〉

神経症、躁うつ病、統合失調症など各種精神神経疾患に伴う睡眠障害患者 40 例にトリアゾラム 0.25mg（11 例）、0.5mg（20 例）、0.75mg（17 例）、1.0mg（2 例）のいずれかを就寝前に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、0.25mg～1.0mg の有効性が確認された。副作用は 15 例に「体がだるい」等のいわゆる hung over と考えられる症状が認められたが、投与量と副作用の発現率との間に関連はみられず、特に重篤なものは認められなかった。臨床検査では異常所見は認められなかった。³⁾

睡眠障害を訴える入院中の多種精神神経疾患患者 30 例にトリアゾラム 0.25mg（3 例）、0.5mg（16 例）、1.0mg（10 例）、1.5mg（1 例）のいずれかを就寝前に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した結果、0.25mg～0.75mg の有用性が確認された。⁴⁾

60 歳以上の不眠を訴える患者 30 例に対してトリアゾラム 0.125mg 錠を就寝前に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、トリアゾラム 0.125mg 錠は高齢者の不眠に対して有効であり、重篤な副作用も認められなかった。⁵⁾

注) 本剤の承認されている用法・用量は、不眠症には 1 回 0.25mg（最大 0.5mg）、ただし、高齢者には 0.125mg～0.25mg まで、麻酔前投薬には手術前夜 1 回 0.25mg（最大 0.5mg）を経口投与である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化平行用量反応試験

〈不眠症〉

内科に入院又は通院治療中の睡眠障害を訴える患者 242 例を対象にトリアゾラム 0.25mg、ニトラゼパム 5.0mg、プラセボのいずれかを 1 日 1 回就寝直前に 3 日間反復経口投与する二重盲検比較試験を実施した結果、トリアゾラムは医師による概括効果判定及び有用度においてプラセボより優れた成績を示した。⁶⁾

内科外来に各種慢性疾患で通院中の睡眠障害を訴える患者 31 例にトリアゾラム 0.25mg 錠を就寝前に 1 日 1 回単回経口投与した結果、有効以上は 74% で 0.25mg で睡眠剤として十分使用に耐えられるものと考えられ、また、副作用も少なく、安全に用い得る睡眠剤と考えられた。⁷⁾

〈麻酔前投薬〉

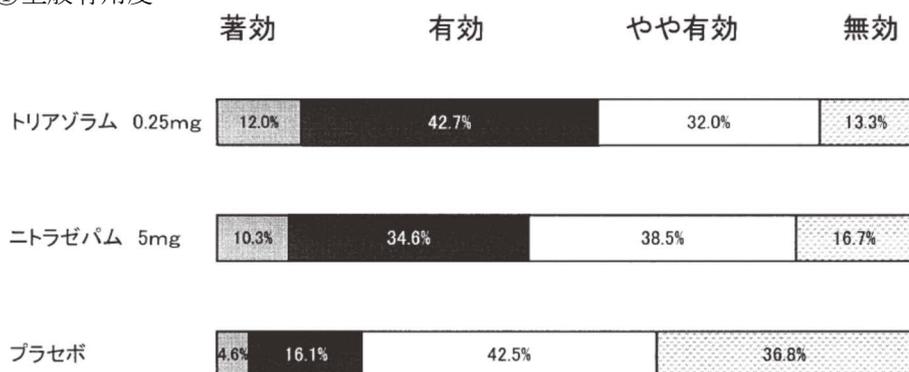
手術前夜の患者 296 例にトリアゾラム 0.5mg (99 例)、フルラゼパム 15mg (98 例) 又は 30mg (99 例) のいずれかを就寝時に単回経口投与した二重盲検比較試験の結果、本剤の 0.5mg 投与は優れた処置であると結論した。⁸⁾

比較試験

〈不眠症〉

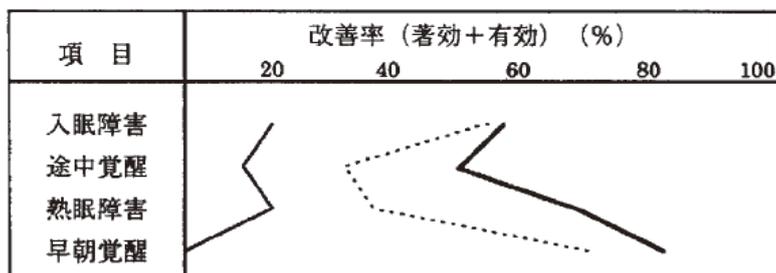
内科に入院又は通院治療中の睡眠障害を訴える患者 242 例を対象にトリアゾラム 0.25mg、ニトラゼパム 5.0mg、プラセボのいずれかを 1 日 1 回就寝直前に 3 日間反復経口投与する二重盲検比較試験を実施した結果、トリアゾラムはニトラゼパムと同等以上の有用な睡眠剤であることが確認された。⁶⁾

① 全般有用度⁶⁾



Wilcoxon検定

②睡眠障害の型別薬効比較⁶⁾



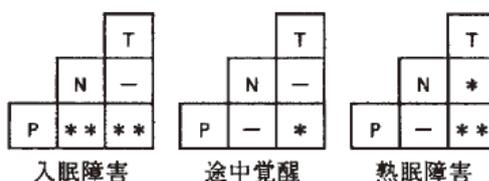
—— トリアゾラム (ハルシオン) ニトラゼパム —— プラセボ

Wilcoxon 検定

T : トリアゾラム (ハルシオン)

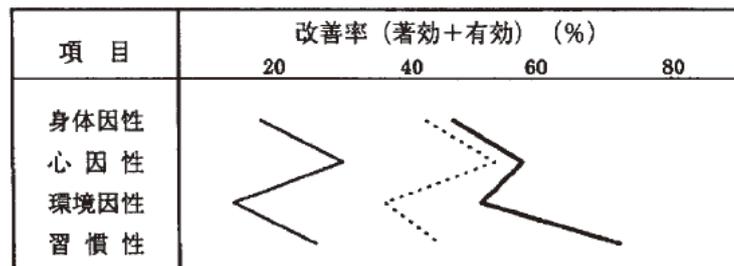
N : ニトラゼパム

P : プラセボ



* : p<0.05 ** : p<0.01

③睡眠障害の原因別薬効比較⁶⁾



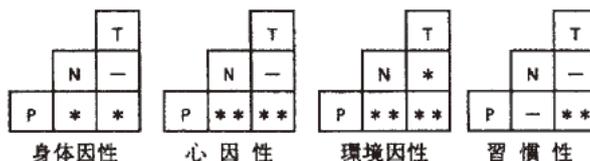
—— トリアゾラム (ハルシオン) ニトラゼパム —— プラセボ

Wilcoxon 検定

T : トリアゾラム (ハルシオン)

N : ニトラゼパム

P : プラセボ



* : p<0.05 ** : p<0.01

不眠症患者に対して既存の同種同効薬との比較のため、内科領域で 240 例にトリアゾラム 0.25mg、ニトラゼパム 5mg、プラセボのいずれかを 1 日 1 回就寝前に 3 日間反復投与する群間比較試験を、精神科領域で 268 例にトリアゾラム 0.5mg、ニトラゼパム 5mg、プラセボのいずれかを 1 日 1 回就寝前に 1 週間 1 期反復投与する 6 群 2 期のクロスオーバー試験⁹⁾ を、同じく精神科領域で 109 例にトリアゾラム 0.25mg、トリアゾラム 0.5mg、フルラゼパム 15mg のいずれかを 1 日 1 回就寝前に 1 週間 1 期反復投与する 6 群 2 期のクロスオーバー試験を実施した。不眠症に対する有効率 (著効+有効) は全体で 48.1%であった。トリアゾラム 0.25mg 群で認められた主な副作用は眠気 (9.0%)、ふらつき (8.2%)、倦怠感 (7.1%)、頭重 (5.8%) であった。

〈麻酔前投薬〉

手術前夜の患者 296 例にトリアゾラム 0.5mg (99 例)、フルラゼパム 15mg (98 例) 又は 30mg (99 例) のいずれかを就寝時に単回経口投与した二重盲検比較試験の結果、薬効要因による評価で入眠の速さ、睡眠の深さ及び睡眠の中断（途中覚醒）において本剤はフルラゼパム 15mg 及び 30mg に対して有意 ($P < 0.01$) に優れていた。副作用の発現率はトリアゾラム 0.5mg 群が 29.3%、フルラゼパム 15mg 群が 29.6%、フルラゼパム 30mg 群が 42.4%であった。トリアゾラム 0.5mg 群で認められた主な副作用は眠気 (19.2%)、ふらつき (11.1%)、倦怠感 (8.1%) であった⁸⁾。

2) 安全性試験

〈不眠症〉

不眠を伴う精神神経科疾患患者 147 例に対してトリアゾラム 0.25mg 又は 0.5mg を 1 日 1 回反復経口投与した。5 例には長期投与 (28 日 1 例、35 日 2 例、42 日 1 例、63 日 1 例) が行われたが、随伴症状及び副作用は認められず、臨床検査値異常も認められなかった。依存性は 0.5mg35 日間投与例において、継続使用欲求と投与中止後の睡眠障害増強が認められた。¹⁰⁾

(5) 患者・病態別試験

〈不眠症〉 (高齢者)

60 歳以上の不眠を訴える患者 30 例に対してトリアゾラム 0.125mg 錠を就寝前に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、トリアゾラム 0.125mg 錠は高齢者の不眠に対して有効であり、重篤な副作用も認められなかった。⁵⁾

60 歳以上の睡眠障害患者 28 例に対してトリアゾラム 0.125mg 錠を就寝前に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、本剤の有効性、安全性が確認された。¹¹⁾

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査での不眠症に対する有効率 (有効以上) は 76.8% (4,059 例/5,286 例) であり、麻酔前投薬に対する有効率 (有効以上) は 92.8% (1,320 例/1,422 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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

適応症別臨床効果^{3) ~13)}

睡眠障害を訴える症例 (不眠症) 並びに手術前夜投与例を対象とした一般臨床試験 (16 施設 384 例) 及び二重盲検試験 (40 施設 483 例) において、本剤トリアゾラムの有用性が計 867 例 (未服用 6 例) で検討された。その結果、入眠時間の短縮、睡眠時間の延長、並びに途中覚醒の減少等の有意な効果が認められた。

1. 投与量別分布

投与量 (mg/日)	0.125	0.25	0.5	0.75	1.0	1.5	0.25 ↓ 0.5	0.5 ↓ 0.25	0.5 ↓ 1.0	計
例数	57	284	451	7	50	1	7	1	3	861

2. 投与期間分布

投与期間(日)	1	2-6	7	8-13	14	28	35	42	63	計
例数	155	82	541	4	74	1	2	1	1	861

3. 適応症別臨床効果

	著効	有効	やや有効	無効	悪化	判定不能	総例数	有効数 /例数	有効率 (%)
不眠症	88	330	193	145	1	11	768	418/757 [611/757]	55.2 [80.7]
手術前夜投与		95		2		2	99	95/97	97.9

[] 有効率をやや有効以上で計算

注) 本剤の承認されている用法・用量は、不眠症には1回0.25mg(最大0.5mg)、ただし、高齢者には0.125mg~0.25mgまで、麻酔前投薬には手術前夜1回0.25mg(最大0.5mg)を経口投与である。

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

ブロチゾラム、ニトラゼパム、エスタゾラ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

作用部位：大脳辺縁系、視床下部

作用機序：大脳辺縁系及び視床下部における情動機構の抑制、並びに大脳辺縁系賦活機構の抑制
によると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 静穏・馴化作用¹⁴⁾

中隔野破壊ラット及び臭球摘出ラットの情動過多抑制作用並びに臭球摘出ラットの噛み殺し行動抑制作用を有し、これら抑制作用はジアゼパムの4～5倍強力である。また、長期単独隔離マウスの闘争行動抑制作用についてはジアゼパムとほぼ同等である。

	ED ₅₀ mg/kg (p.o.)		効力比 (ジアゼパム=1)
	トリアゾラム	ジアゼパム	
中隔野破壊ラット 情動過多抑制作用	2.83	11.2	4
臭球摘出ラット 情動過多抑制作用	5.82	28.5	5
臭球摘出ラット muricide抑制作用	4.20	17.0	4
長期単独隔離マウス fighting抑制作用	12.3	14.2	1

2) 睡眠増強作用¹⁵⁾

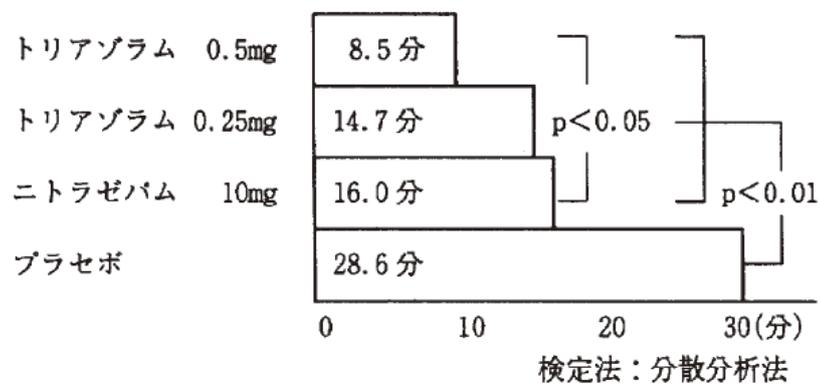
チオペンタールナトリウム睡眠に対する強い増強作用が認められ ED₅₀ 値は 0.032mg/kg であった (マウス)。

3) 抗痙攣作用¹⁴⁾

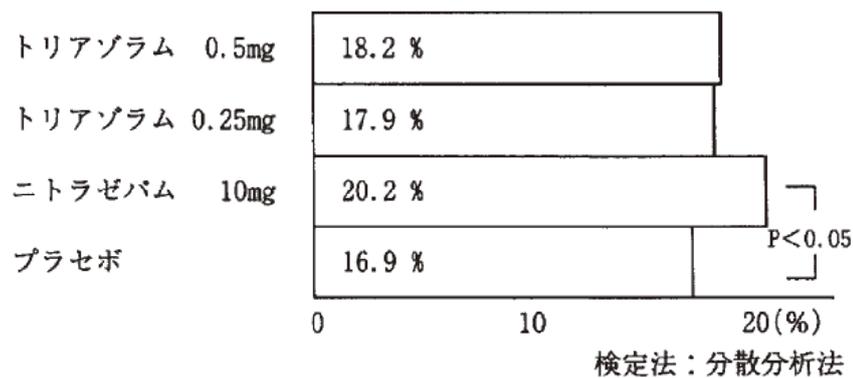
ペンテトラゾール痙攣抑制作用はジアゼパムの約4倍、最大電撃痙攣抑制作用は逆にジアゼパムの1/10程度と弱く、ジアゼパムと比べより選択的な痙攣抑制作用が示唆される (マウス)。

4) 睡眠脳波による検討²⁾

①睡眠潜時



②REM 睡眠出現率



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

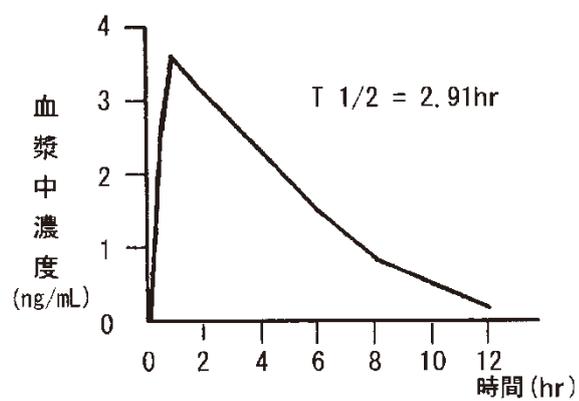
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間¹⁶⁾

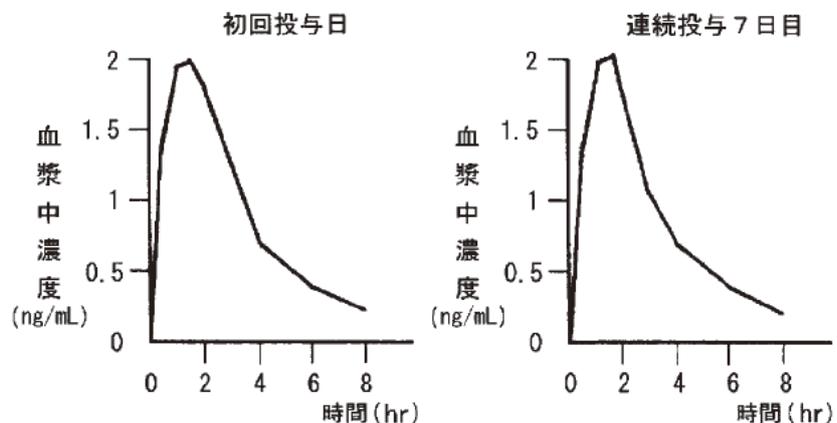
1.2 時間 (健康成人男子 32 名にトリアゾラム 0.5mg を単回経口投与したときの平均)

(3) 通常用量での血中濃度

1) 健康成人男子 32 名にトリアゾラム 0.5mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度¹⁶⁾



- 2) 高齢者 8 名 (平均年齢 80 歳) にトリアゾラム 0.25mg を食後に 1 日 1 回連続 7 日間投与した結果、1 日目と 7 日目における平均血漿中濃度と薬物動態パラメータはいずれも有意差はみられず、1 日目、7 日目とも同様な血漿中濃度推移を示した。¹⁷⁾



反復投与時の薬物速度論的パラメータ

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
1日目	1.5	2.0	1.41	7.65
7日目	1.38	2.04	1.37	7.98

注) 本剤の承認されている用法・用量は、不眠症には 1 回 0.25mg (最大 0.5mg)、ただし、高齢者には 0.125mg~0.25mg まで、麻酔前投薬には手術前夜 1 回 0.25mg (最大 0.5mg) を経口投与である。

- (4) 中毒症状を発現する血中濃度
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数 (外国人データ)

11.43hr⁻¹ (0.25mg 空腹時経口投与、健康成人)

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

〈参考〉¹⁸⁾ (外国人データ)

AUC : 16.4 ± 1.6ng · hr/mL (0.5mg 単回経口投与、健康成人 9 名 (男性 6 名、女性 3 名))

(3) 消失速度定数¹⁹⁾ (外国人データ)

0.37 ± 0.18hr⁻¹ (0.5mg 単回経口投与、健康成人 6 名 (男性 3 名、女性 3 名))

(4) クリアランス²⁰⁾ (外国人データ)

3.65mL/min/kg (22~28 歳) (0.5mg 単回経口投与、健康成人男性 5 名)

3.56mL/min/kg (68~76 歳) (0.5mg 単回経口投与、健康成人男性 5 名)

(5) 分布容積²⁰⁾ (外国人データ)

0.79L/kg (22~28 歳) (0.5mg 単回経口投与、健康成人男性 5 名)

1.03L/kg (68~76 歳) (0.5mg 単回経口投与、健康成人男性 5 名)

(6) 血漿蛋白結合率 (外国人データ)

89% (ヒト血清、37℃、限外濾過法)

3. 吸収

吸収部位 : 消化管

吸収率 : 85% (外国人データ)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉ラットにおけるデータ²¹⁾

ラットに、¹⁴C-トリアゾラム 0.5mg/kg を単回経口投与したところ、中枢神経系に分布した。
(本剤は脳のベンゾジアゼピンレセプターに結合して作用を発揮する。)

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

〈参考〉ラットにおけるデータ²¹⁾

妊娠 18 日目ラットにおける ¹⁴C-トリアゾラム (0.5mg/kg) 単回経口投与後の器官及び組織内放射能は次表のとおりであり、胎盤関門を通過することが認められた。

器官及び組織	放射能 (×10 ² ng トリアゾラム相当量/g or mL)		
	0.5h	1h	24h
母体血液	0.72±0.29	1.97±0.25	0.18±0.04
胎児血液	0.38±0.03	0.33±0.09	0.00±0.00
胎盤	1.17±0.14	2.45±0.02	0.09±0.01
卵巣	2.70±0.54	4.56±0.47	0.09±0.02
子宮	1.85±0.17	3.57±0.31	0.07±0.01
羊水	0.18±0.12	0.29±0.06	0.01±0.00
胎仔	0.37±0.04	1.18±0.01	0.23±0.04

3例の平均値±S.E.

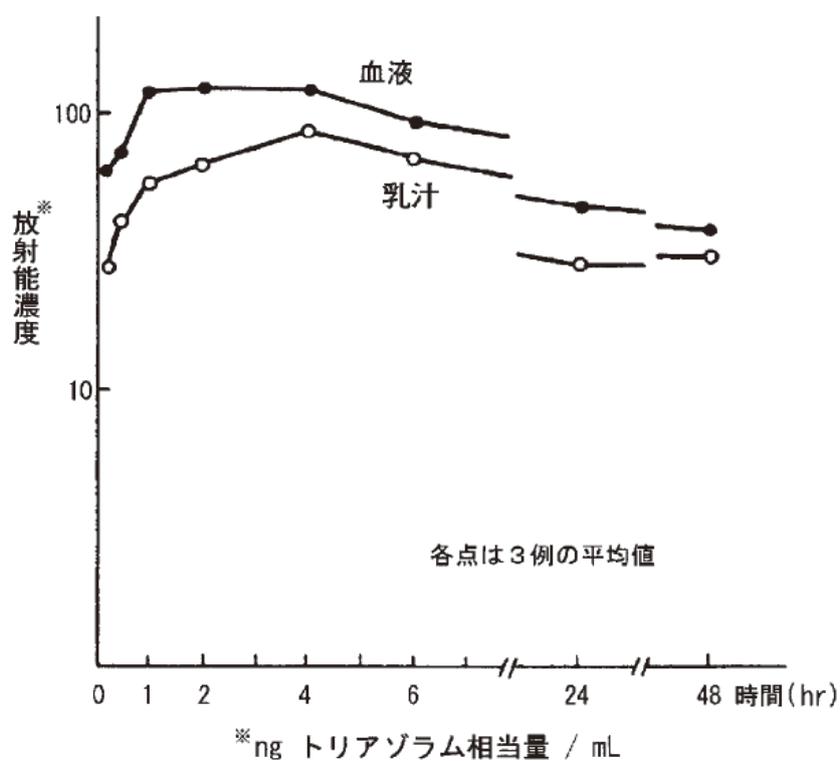
(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

〈参考〉 ラットにおけるデータ

産後 14 日のラットに ^{14}C -トリアゾラム (0.5mg/kg) 単回経口投与時の乳汁中放射能は投与後 15 分で検出され、4 時間後にピークに達した。乳汁中の活性は全期間を通じて血中の活性より低かった。最高乳汁中濃度は血中濃度のピーク時の約 70% に達し、以後は血中濃度と平行に推移した。

授乳ラットにおける ^{14}C -トリアゾラム (0.5mg/kg)
経口投与後の乳汁及び血液中放射能



(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

〈参考〉ラットにおけるデータ²¹⁾

雄性 Wistar 系ラットに、¹⁴C-トリアゾラム 0.5mg/kg を単回経口投与した結果、投与後 5 分で ¹⁴C-トリアゾラムは、ほとんどの器官及び組織中に認められ、15 分から 1 時間でピークに達した。中枢神経系では、投与 15 分後に大脳、下垂体及び延髄でピークを示し、小脳では 1 時間後にピークが認められた。肝、腎及び副腎では 24 時間後でも放射能は高かったが、他の器官及び組織では減少した。肝、腎では 96 時間後でも相対的に高い放射能が認められた。

器官及び組織内放射能 [¹⁴C-トリアゾラム (0.5mg/kg) 単回経口投与]

器官及び組織	放射能 ($\times 10^2$ ng トリアゾラム相当量/g or mL)				
	15min	1h	6h	24h	96h
血液	0.94	1.13	0.63	0.20	0.20
大脳	0.30	0.25	0.12	0.00	0.00
小脳	0.26	0.31	0.11	0.01	0.00
脳下垂体	1.28	0.99	0.44	0.07	0.06
肝	16.85	6.16	3.52	0.31	0.51
腎	1.74	6.49	1.37	0.29	0.11
副腎	5.60	4.80	1.34	0.10	0.07
延髄	0.31	0.25	0.10	0.00	0.01

3例の平均値±S.E.

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）

ヒトに ^{14}C -トリアゾラムを経口投与すると 24 時間以内に投与量の 81%が尿中に回収され、代謝物は少なくとも 6 種類が検出された。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

(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

主たる代謝物：

- 1) α -hydroxytriazolam は triazolam と同等か 1/2 程度の活性を有する。
- 2) 4-hydroxytriazolam には活性がない。

(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（外国人データ）

主として尿

(2) 排泄率（外国人データ）

ヒトに ^{14}C -トリアゾラム 0.88mg を単回経口投与し、その後 10 日目までの尿、糞便中の回収率は 90%である。

尿中回収率は 82%、糞便中回収率は 8%である。

(3) 排泄速度（外国人データ）

ヒトに ^{14}C -トリアゾラムを経口投与した場合、尿中への排泄は速やかで投与後 10 時間及び 24 時間までの排泄率は尿中総排泄率の各々 73%及び 94%である。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、不眠症には 1 回 0.25mg（最大 0.5mg）、ただし、高齢者には 0.125mg～0.25mg まで、麻酔前投薬には手術前夜 1 回 0.25mg（最大 0.5mg）を経口投与である。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

1. 警告

本剤の服用後に、もうろう状態、睡眠随伴症状（夢遊症状等）があらわれることがある。また、入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがあるので注意すること。
[7.1、7.2、11.1.4 参照]

<解説>

国内において“もうろう状態”“健忘”等の副作用報告があり、このような状態下においては重大な事故につながる危険性があるため【警告】を設け特に注意を喚起した。

更に、2007年3月14日に米国食品医薬品局（FDA）は本剤を含む睡眠剤について、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ことを踏まえて、当該薬剤の米国添付文書の改訂指示を行っていることから、本剤においても注意喚起することとした。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤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 [筋弛緩作用により、症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.4 次の薬剤を投与中の患者：イトラコナゾール、ポサコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害剤（アタザナビル硫酸塩、ダルナビルエタノール付加物、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、リトナビル、ロピナビル・リトナビル）、ニルマトレルビル・リトナビル、コビシスタット含有製剤、エファビレンツ
[10.1 参照]
- 2.5 本剤により睡眠随伴症状（夢遊症状等）として異常行動を発現したことがある患者 [重篤な自傷・他傷行為、事故等に至る睡眠随伴症状を発現するおそれがある。]

<解説>

睡眠随伴症状（夢遊症状等）

米国FDAにて、非ベンゾジアゼピン系薬剤について（1）複雑な睡眠行動既往患者への使用は禁忌とする、（2）複雑な睡眠行動により死亡を含む重篤な傷害を負う又は負わせる危険がある旨を注意喚起するという措置がとられたことから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）において「不眠症」の効能・効果を有する超短時間型ベンゾジアゼピン受容体作動薬を調査対象とした本邦における添付文書改訂の必要性が検討された。睡眠随伴症状の薬理学的発現メカニズムに関する公表文献及び国内症例の集積状況等を踏まえ、以下の点を考慮し、専門委員の意見も聴取した結果、使用上の注意を改訂することが適切と判断された。

- ・薬剤による睡眠随伴症状の既往歴のある患者では再発の危険性は排除できず、二次的に発現し得る重篤な自傷・他傷、事故の可能性は予測困難であり、また副作用発現時に意識がない又は意図的制御が及ばないと考えられる。
- ・薬剤の減量や発生時の制御に確実性はなく、現状被疑薬の中止が睡眠随伴症状再発の可能性を回避できる最善策とされている。
- ・睡眠随伴症状関連の国内症例が集積している。
- ・半減期等の薬理特性より睡眠随伴症状を発現しやすいとの報告がある。

ポサコナゾール

本剤の CCDS* (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) が改訂され、強い CYP3A 阻害剤との併用が禁忌であることが明記されたので、CCDS との整合性に基づき、「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に強い CYP3A 阻害剤と考えられる「ポサコナゾール」を追加する旨を PMDA に相談した。

In vivo 試験より得られたパラメータによるモデルを用いた予測により、トリアゾラムとポサコナゾールを併用した場合において、トリアゾラムの血漿中曝露量が、安全性の懸念が生じる程度以上の曝露量まで増加するとの推定結果が得られ、リスクがベネフィットを上回ると考えられることから、専門委員の意見も聴取した結果、使用上の注意を改訂することが適切と判断された。

*CCDS : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書。

アタザナビル硫酸塩、ダルナビルエタノール付加物、ホスアンブレナビルカルシウム水和物、ロピナビル・リトナビル、コビシスタット含有製剤

CCDS が改訂され、強い CYP3A 阻害剤との併用が禁忌であることが明記されたので、「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項にこれらの強い CYP3A 阻害剤を追記した。

ニルマトレルビル・リトナビル

弊社製品のニルマトレルビル・リトナビル (パキロビッドパック) の「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に、「トリアゾラム」を記載したので、本剤の「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に「ニルマトレルビル・リトナビル」を追記した。

インジナビル、テラプレビル

「禁忌」及び「併用禁忌」の項に記載していた「インジナビル」及び「テラプレビル」は、本邦での販売が中止されたことから削除した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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]
- 8.2 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、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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患者

呼吸抑制により炭酸ガスナルコーシスを起こしやすいので投与しないこと。やむを得ず投与が必要な場合には、少量より投与を開始し、呼吸の状態を見ながら投与量を慎重に調節すること。

[11.1.3 参照]

9.1.2 心障害のある患者

9.1.3 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。

9.1.4 衰弱患者

副作用があらわれやすい。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害又はその既往歴のある患者

肝障害が悪化又は再発することがある。また、肝臓で代謝されるため、クリアランスが低下するおそれがある。[11.1.5 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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化合物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化合物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化合物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化合物で報告されている。

<解説>

9.5.2、9.5.3

ベンゾジアゼピン系化合物共通の注意喚起である。

医薬品医療機器総合機構において、2004年4月から2010年3月までの副作用報告状況を鑑み、ベンゾジアゼピン系化合物全体での新生児における離脱症状について検討された結果、注意喚起することとした。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

少量から投与を開始すること。運動失調等の副作用が発現しやすい。

7. 相互作用

10. 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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール (イトリゾール) ポサコナゾール (ノクサフィル) フルコナゾール (ジフルカン) ホスフルコナゾール (プロジフ) ボリコナゾール (ブイフェンド) ミコナゾール (フロリード) [2.4参照]	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。	本剤とこれらの薬剤の代謝酵素が同じ (CYP3A4) であるため、本剤の代謝が阻害される。
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル硫酸塩 (レイアタツツ) ダルナビルエタノール 付加物 (プリジスタ) ホスアンブレナビルカルシウム 水和物 (レクシヴァ) リトナビル (ノービア) ロピナビル・リトナビル (カレトラ) [2.4参照]		
ニルマトレルビル・リトナビル (パキロビッド) [2.4参照]		
コビシスタット含有製剤 (ゲンボイヤ、シムツーズ、 スタリビルド、プレジコビックス) [2.4参照]		
エファビレンツ (ストックリン) [2.4参照]		

<解説>

ボサコナゾール、アタザナビル硫酸塩、ダルナビルエタノール付加物、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ロピナビル・リトナビル、コビススタット含有製剤、ニルマトレルビル・リトナビル、インジナビル、テラプレビルについては、「VIII-2. 禁忌内容とその理由<解説>」を参照。

(2) 併用注意とその理由

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
アルコール 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	精神神経系等の副作用があらわれるおそれがある。 なお、できるだけ飲酒は避けさせること。	中枢神経抑制作用が増強される。
エリスロマイシン クラリスロマイシン ジョサマイシン シメチジン ジルチアゼム イマチニブメシル酸塩	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤とこれらの薬剤の代謝酵素が同じ (CYP3A4) であるため、本剤の代謝が阻害される。
キヌプリスチン ダルホプリスチン		これらの薬剤が代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン、フェノバルビタール、リファンピシン等	本剤の作用が低下するおそれがある。	本剤の代謝が促進される。
グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤のバイオアベイラビリティが増加する。
モノアミン酸化酵素阻害剤	多汗、起立性低血圧等の副作用があらわれるおそれがある。	機序不明
セリチニブ	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、セリチニブとの併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。	セリチニブが代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。

<解説>

強いCYP3A誘導剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、リファンピシン等）

現在「併用注意」の項に、併用により本剤の代謝が促進され、本剤の作用が低下するおそれがある薬剤として「リファンピシン」を記載しているが、リファンピシンとの臨床薬物相互作用試験の結果を踏まえ、本剤のCCDS*（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）に強いCYP3A誘導剤との併用に関する注意喚起が追記された。CCDSとの整合性に基づき記載した。

*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書。

グレープフルーツジュース

グレープフルーツジュースとの臨床薬物相互作用試験の結果、本剤のバイオアベイラビリティが増加したことから、本剤のCCDSにグレープフルーツジュースとの併用に関する注意喚起が追記された。CCDSとの整合性に基づき追記した。

セリチニブ

CCDS* (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) が改訂され、強いCYP3A阻害剤との併用に関する注意喚起が追記された。

セリチニブが代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の代謝が阻害されることから、治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、セリチニブとの併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮する旨を追記し、注意喚起を行うこととした。

*CCDS : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書。

(2022年10月)

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 薬物依存 (頻度不明)、離脱症状 (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。特に、痙攣の既往歴のある患者では注意して減量すること。[8.1 参照]

11.1.2 精神症状 (頻度不明)

刺激興奮、錯乱、攻撃性、幻覚、妄想、激越等があらわれることがある。

11.1.3 呼吸抑制 (頻度不明)

呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、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。[9.1.1 参照]

11.1.4 一過性前向性健忘 (0.12%)、もうろう状態 (0.05%)、睡眠随伴症状 (夢遊症状等) (頻度不明)

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。[1.、7.1、7.2 参照]

11.1.5 肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (頻度不明)
[9.3.1 参照]

11.1.6 ショック (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明)

ショック、アナフィラキシー (発疹、血管性浮腫、呼吸困難等) があらわれることがある。

<解説>

11.1.4 睡眠随伴症状 (夢遊症状等) については、「VIII-2. 禁忌内容とその理由<解説>」を参照。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気 (14.3%)、ふらつき (9.0%)、頭重 (5.1%)、頭痛 (4.2%)、めまい (2.9%)、協調運動失調 (1.1%)	舌のもつれ、耳鳴、焦燥感、霧視	不安、不眠、不快感、言語障害、見当識障害、意識混濁、視覚異常 (散瞳、羞明、眼精疲労)、多夢、魔夢、知覚減退、転倒、多幸症、鎮静
肝臓			AST、ALT、 γ -GTP、Al-Pの上昇
消化器	下痢	口渇、心窩部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛	便秘
循環器		動悸、胸部圧迫感	血圧上昇、血圧降下
過敏症		発疹、そう痒	
骨格筋	倦怠感 (11.1%)		脱力感等の筋緊張低下症状
その他		味覚変化	皮下出血、尿失禁、便秘、尿閉、CK 上昇

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

() 内%

調査症例数		12,930例	
副作用発現例数		338例 (2.61%)	
副作用発現件数		700件 (5.41%)	
種 類	件数 (発現率)	種 類	件数 (発現率)
[中枢・末梢神経系障害]		[精神障害] (続)	
協調運動障害	9 (0.07)	健忘 (症)	11 (0.09)
痙攣発作	1 (0.01)	記憶障害	3 (0.02)
眩暈	1 (0.01)	もの忘れ	1 (0.01)
言語障害	1 (0.01)	見当識障害	3 (0.02)
ろれつがまわらない	2 (0.02)	いらいら感	1 (0.01)
舌のもつれ	3 (0.02)	焦燥感	2 (0.02)
昏迷	2 (0.02)	せん妄	1 (0.01)
意識障害	2 (0.02)	気分高揚	1 (0.01)
覚醒困難	2 (0.02)	魔夢	1 (0.01)
もうろう状態	7 (0.06)	不安	1 (0.01)
振戦	1 (0.01)	不眠 (症)	1 (0.01)
手指振戦	1 (0.01)	悪夢	1 (0.01)
頭痛	40 (0.31)	妄想	1 (0.01)
頭重 (感)	51 (0.39)	依存性	1 (0.01)
頭痛・頭重 (感)	2 (0.02)	多夢	2 (0.02)
口唇しびれ感	1 (0.01)	刺激興奮	1 (0.01)
四肢しびれ (感)	2 (0.02)	[視覚障害]	
手足のしびれ (感)	2 (0.02)	瞳孔散大	1 (0.01)
尿失禁	3 (0.02)	羞明	1 (0.01)
夜尿	1 (0.01)	霧視 (感)	1 (0.01)
便秘	2 (0.02)	眼精疲労	1 (0.01)
めまい	27 (0.21)	[消化管障害]	
ふらつき (感)	128 (0.99)	嘔気	1 (0.01)
ふらふら (感)	1 (0.01)	悪心	1 (0.01)
めまい・ふらつき	8 (0.06)	むかつき	1 (0.01)
[精神障害]		嘔吐	1 (0.01)
傾眠	1 (0.01)	下痢	12 (0.09)
眠気	152 (1.18)	口内乾燥	1 (0.01)
眠りすぎ	2 (0.02)	口渇	13 (0.10)
幻覚	2 (0.02)	胸やけ	1 (0.01)

()内%

種 類	件数 (発現率)	種 類	件数 (発現率)
[消化管障害] (続)		[その他の特殊感覚障害]	
食 欲 不 振	6 (0.05)	味 覚 変 化	4 (0.03)
腹 痛	1 (0.01)	[皮膚・付属器官障害]	
胃 不 快 感	1 (0.01)	か ゆ み	1 (0.01)
心 窩 部 不 快 感	6 (0.05)	そ う 痒 感	2 (0.02)
腹 部 不 快 感	1 (0.01)	発 疹	8 (0.06)
便 秘	4 (0.03)	皮 疹	1 (0.01)
[肝臓・胆管系障害]		皮 下 出 血	1 (0.01)
肝 機 能 悪 化	1 (0.01)	[泌尿器系障害]	
G O T 上 昇	2 (0.02)	血 中 クレアチニン上昇	1 (0.01)
G P T 上 昇	2 (0.02)	血 中 カリウム上昇	1 (0.01)
γ - G T P 上 昇	1 (0.01)	[一般的全身障害]	
[代謝・栄養障害]		胸 部 圧 迫 感	1 (0.01)
A l - P 上 昇	1 (0.01)	胸 苦 し さ	1 (0.01)
[心・血管障害 (一般)]		倦 怠 (感)	97 (0.75)
血 圧 上 昇	1 (0.01)	気 分 不 良	1 (0.01)
[心拍数・心リズム障害]		全 身 倦 怠 (感)	2 (0.02)
動 悸	2 (0.02)	不 快 感	1 (0.01)
[聴覚・前庭障害]		脱 力 (感)	4 (0.03)
耳 鳴	3 (0.02)	[そ の 他]	
		そ の 他	18 (0.14)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

傾眠、錯乱、協調運動障害、不明瞭言語を生じ、昏睡に至ることがある。悪性症候群（無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等）、呼吸抑制、無呼吸、痙攣発作があらわれることがある。

他のベンゾジアゼピン系化合物と同様に本剤の過量投与において死亡が報告されている。また、本剤を含むベンゾジアゼピン系化合物とアルコールとを過量に併用した患者で死亡が報告されている。

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。

11. 適用上の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

15.1.2 外国において、本剤を1～2週間程度投与された患者で、投与期間中に日中不安、激越があらわれたことが報告されている。また、情緒不安、失神、躁状態、離人症、抑うつ状態、異常感覚、錯感覚、利尿剤併用中の患者の肝不全からの死亡、胆汁うっ滞性黄疸、舌灼熱感、舌炎、口内炎、うっ血、頻脈、筋緊張異常、筋痛、疲労、性欲減退、月経不順、発汗があらわれたとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理^{15)、22)}

ラット、マウス、モルモット、イヌ、ウサギ等を用い一般薬理作用を検討したが、呼吸器・循環器及び平滑筋に対する作用以外、特に有意な作用は認められなかった。

(1) 呼吸器・循環器に対する作用

イヌにおいて 15mg/kg の大量静脈内投与により血圧降下、心拍数減少が認められた。

(2) 平滑筋に対する作用

ウサギにおいて 5mg/kg 静脈内投与により生体腸運動の軽度な振幅縮小と緊張上昇が認められた。

その他の試験項目

- 1) 頸動脈洞反射、迷走神経刺激効果並びに交感神経節前、節後刺激効果に対する作用
- 2) 脊髄反応活動電位及び除脳固縮に及ぼす影響
- 3) 胆汁排泄に対する作用
- 4) 瞳孔に対する作用
- 5) 毛細血管透過性及び組織内色素浸潤に対する作用
- 6) 溶血性及び血液凝固に対する作用
- 7) 局所麻痺並びに粘膜刺激作用
- 8) 血糖に及ぼす作用
- 9) 利尿作用
- 10) 鎮痛作用

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

LD₅₀ (mg/kg)

投与経路	種・性		ラット		マウス	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	>7,500	>7,500	>7,500	>7,500	>7,500	>7,500
皮下	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000
腹腔内	>5,000	>3,300	3,450	1,625		

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットに2、10、50あるいは250mg/kg/日を3ヵ月間連続経口投与した結果、50及び250mg/kg/日投与群で、尿・血液学的並びに血液生化学的検査において若干の変動が認められたが、いずれも正常範囲内であった。また、250mg/kg/日投与群では、肝並びに副腎の重量増加と肝小葉周辺性の軽度な脂肪浸潤がみられたが、投与中止により回復する可逆的変化であった。

慢性毒性

イヌに3、10及び30mg/kg/日を1年間連続経口投与した結果、一部に肝の中等度ヘモジデリン沈着とアルカリ性フォスファターゼの上昇が認められたが、その他の有意な異常所見はみられなかった。

(3) 生殖発生毒性試験²³⁾

- 1) SD-JCL系ラットの妊娠前では300mg/kg/日経口投与で雌雄の生殖機能に影響は認められず、妊娠初期投与では胎仔毒性・催奇形性ともに認められなかった。
- 2) Himalayas ウサギの器官形成期投与では3mg/kg/日経口投与で母体重の減少と平均生存仔数の減少が認められたが、催奇形性は認められなかった。
- 3) SD-JCL系ラットの周産期投与では30及び300mg/kg/日経口投与で母体重の増加抑制がみられ、授乳期投与では300mg/kg/日投与で母動物の育仔能が低下したが、新生仔の発育には影響はなく、また母動物の次産仔、あるいは次々世代仔への影響も認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性²⁴⁾

アカゲザルにおいてジアゼパム等既存のベンゾジアゼピン系薬剤とほぼ同等の依存性が認められた。

2) 抗原性

モルモットを用いた能動性アナフィラキシーの検討においてトリアゾラム投与によりアナフィラキシー症状は認められなかった。

3) 変異原性

サルモネラを用いた試験において突然変異誘発性は認められなかった。

また、ハムスター肺線維芽細胞を用いた試験においてもDNAの損傷は認められず、トリアゾラムの変異原性は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

習慣性医薬品：注意－習慣性あり

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

〈ハルシオン 0.125mg 錠〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [瓶]

〈ハルシオン 0.25mg 錠〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

500錠 [瓶]

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：先発医薬品、一物二名称の製品はない。

同効薬：ブロチゾラム、ニトラゼパム、エスタゾラ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

7. 国際誕生年月日

1977年3月8日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日

ハルシオン 0.125mg 錠：1989年 8月 16日

ハルシオン 0.25mg 錠：1982年 12月 15日

承認番号

ハルシオン 0.125mg 錠：20100AMZ00434

ハルシオン 0.25mg 錠：15700AMZ01290

9. 薬価基準収載年月日

ハルシオン 0.125mg 錠：1990年 7月 13日

ハルシオン 0.25mg 錠：1983年 2月 3日

10. 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

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ハルシオン 0.25mg 錠、0.5mg 錠

再審査結果：1990年 9月 5日（1990年度その1）

再評価結果：該当しない

12. 再審査期間

1982年 12月 15日～1988年 12月 14日

13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）により、投薬量が1回30日分を限度とすることが規定されている。

また、使用上の注意には以下の記載がある。

8. 重要な基本的注意

8.1 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]

11.1 重大な副作用

11.1.1 薬物依存（頻度不明）、離脱症状（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。

14. 各種コード

販売名/包装	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
ハルシオン 0.125mg 錠 100錠 (SP※)	1124007F1020	1124007F1020	1003680030202	611120117
ハルシオン 0.25mg 錠 100錠 (SP※)	1124007F2026	1124007F2026	1003710030202	611120055
ハルシオン 0.25mg 錠 1000錠 (SP※)	1124007F2026	1124007F2026	1003710030201	611120055
ハルシオン 0.125mg 錠 100錠 (PTP)	1124007F1020	1124007F1020	1003680030501	611120117
ハルシオン 0.25mg 錠 100錠 (PTP)	1124007F2026	1124007F2026	1003710030501	611120055
ハルシオン 0.25mg 錠 1000錠 (PTP)	1124007F2026	1124007F2026	1003710030502	611120055
ハルシオン 0.125mg 錠 500錠 (瓶)	1124007F1020	1124007F1020	1003680030101	611120117
ハルシオン 0.25mg 錠 500錠 (瓶)	1124007F2026	1124007F2026	1003710030101	611120055

※2021年5月より SP包装から PTP包装に変更

15. 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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 阿部 武二郎：新薬と臨床 25 (8) : 1347-1353, 1976 [L20030714004]
- 2) 中澤 和嘉ほか：臨床精神医学 6 (10) : 1415-1425, 1977 [L20030310007]
- 3) 中澤 和嘉ほか：新薬と臨床 26 (8) : 1469-1477, 1977 [L20030310015]
- 4) 西園 昌久ほか：臨床と研究 56 (9) : 2994-3000, 1979 [L20030310019]
- 5) 酒井 瑛ほか：新薬と臨床 37 (12) : 2235-2245, 1988 [L20030310006]
- 6) 酒井 瑛ほか：臨床と研究 56 (11) : 3826-3832, 1979 [L20030310020]
- 7) 阿部 武二郎：新薬と臨床 28 (3) : 517-521, 1979 [L20030310018]
- 8) 橘 直矢ほか：臨床と研究 56 (11) : 3776-3790, 1979 [L20030310021]
- 9) 工藤 義雄ほか：医学のあゆみ 113 (2) : 120-140, 1980 [L20030310013]
- 10) 工藤 義雄ほか：新薬と臨床 28 (8) : 1329-1340, 1979 [L20030310017]
- 11) 八代 信義ほか：臨床と研究 66 (2) : 679-685, 1989 [L20030310014]
- 12) 栗原 雅直ほか：臨床評価 8 (1) : 79-110, 1980 [L20030307004]
- 13) 中澤 和嘉ほか：新薬と臨床 28 (5) : 835-841, 1979 [L20030310016]
- 14) 植木 昭和ほか：日本薬理学雑誌 74 (5) : 597-614, 1978 [L20030310012]
- 15) 古川 達雄ほか：医学研究 45 (5) : 285-302, 1975 [L20030310023]
- 16) 社内資料：トリアゾラム 0.5mg 単回経口投与時における最高血漿中濃度
および半減期 [L20040130056]
- 17) Dehlin, O. et al. : Eur J Clin Pharmacol 25 (1) : 91-94, 1983 [L20030305026]
- 18) Abernethy, D. R. et al. : Clin Pharmacokinet 9 (2) : 177-183, 1984 [L20030304011]
- 19) Baktir, G. et al. : Clin Pharmacol Ther 34 (2) : 195-201, 1983 [L20030304010]
- 20) Smith, R. B. et al. : J Clin Psychopharmacol 3 (3) : 172-176, 1983 [L20030306021]
- 21) Kitagawa, H. et al. : Xenobiotica 9 (7) : 415-428, 1979 [L20030304008]
- 22) 君島 健次郎ほか：米子医学会雑誌 27 (4) : 314-323, 1976 [L20030310022]
- 23) 松尾 朝紀ほか：医薬品研究 10 (5) : 52-67, 1979 [L20030310024]
- 24) 柳田 知司ほか：実中研・前臨床研究報 3 (1) : 1-7, 1977 [L20030307003]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

国名 (承認順)	商品名	承認年月日	
		0.125mg錠	0.25mg錠
ベルギー	Halcion	1986年12月	1977年3月
アイルランド	Halcion	1984年11月	1977年9月
ドイツ	Halcion	—	1979年5月
米国	Halcion	1985年4月	1982年11月
スイス	Halcion	1985年12月	1984年3月
スペイン	Halcion	1988年10月	—
イタリア	Halcion	1992年3月	1992年3月
ラトビア	Halcion	2000年9月	2000年9月
韓国	Halcion	2006年9月	2006年9月

上記の国を含めて世界 25 ヶ国以上で販売されている。(2020年12月現在)

XIII. 備考

その他の関連資料

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

