

東京クリニック

医薬品情報

TEL 03-5287-5532

Web <http://www.tokyo-clinic.jp>

Mail info@tokyo-clinic.jp

*2001年2月改訂(第2版)
1999年4月改訂

| | |
|------|---------------|
| 貯法 | 気密容器、遮光保存 |
| 使用期限 | 外箱、容器に使用期限を表示 |

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 871124 |

| | |
|-------|-----------|
| 承認番号 | 63AMY-114 |
| 薬価収載 | 1988年8月 |
| 販売開始 | 1988年9月 |
| 再審査結果 | 1996年3月 |

睡眠導入剤

向精神薬、習慣性医薬品^{注1)}

指定医薬品、要指示医薬品^{注2)}

レンドルミン[®]錠

Lendormin[®]Tablets

(プロチゾラム製剤)

®=登録商標

注1) 注意-習慣性あり

注2) 注意-医師等の処方せん・指示により使用すること



【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。]

【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

【組成・性状】

| | |
|-------|---|
| 販売名 | レンドルミン錠 |
| 成分・含量 | 1錠中プロチゾラム 0.25mg |
| 添加物 | 乳糖、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 |
| 剤形 | 白色の素錠(割線) |
| 外形 |  |
| 直径 | 8.0mm |
| 厚さ | 2.5mm |
| 重さ | 0.15g |
| 識別コード |  13A |

【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。

【使用上の注意】

1. 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。]

2. 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注意すること。

3. 相互作用

*本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。
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。 |
| * 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。 |

4. 副作用

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。

* (1) 重大な副作用

肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -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) 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。

(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 ^{注1)} | | | 不眠、不安等の禁断症状 |
| 精神神経系 | 残眠感・眠気、ふらつき、頭重感、めまい、頭痛 | 不穏 ^{注2)} 、興奮 ^{注2)} 、中途覚醒時の一過性健忘、気分不快、立ちくらみ、いらいら感 | せん妄、振戦、幻覚 |
| 肝臓 | | AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -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 ^{注3)} | | 発疹 | |
| 骨格筋 | だるさ、倦怠感 | 下肢痙攣 | |
| その他 | | 発熱、貧血 | 尿失禁 |

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。

注2)統合失調症等の精神障害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。

5. 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。]

6. 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。]

ア. 妊娠中に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が報告されている。

イ. 新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等を起こすことがベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム、ニトラゼパム)で報告されている。

ウ. 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(神経過敏、振戦、過緊張等)があらわれることがベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)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。]

ア. 動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。

イ. 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化合物(ジアゼパム)で報告されている。

7. 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。

8. 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。

9. 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。)

10. 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。¹⁾

【薬物動態】

1. 吸収・代謝・排泄

健康成人に経口投与した場合、速やかに吸収され約1.5時間で最高血漿中濃度に達する。血漿中濃度消失半減期は約7時間である。²⁾

健康成人に経口投与した場合、本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝され³⁾、主代謝産物はメチル基の水酸化体及びジアゼピン環の水酸化体であり、96時間までに尿中に64.9%、糞中に21.6%が排泄される。⁴⁾

[参考：4)は外国人でのデータ]

2. 分布(参考)

経口投与した場合、速やかに全身に分布し、その濃度は消化管、肝臓、副腎、腎臓及び甲状腺で高い。血液-脳関門及び胎盤を通過する。乳汁中濃度は血漿中濃度にほぼ平行して推移する(ラット)。

【臨床成績】

不眠症及び麻酔前投薬(手術前夜あるいは麻酔前)を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。^{5~10)}これらの二重盲検比較試験を含む国内延べ191施設、総計1,723例について実施された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(有効以上) | |
|-------|-----------------|-----------|-------|
| 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% | |

【薬効薬理】

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^{11~13)})。

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¹¹⁾、マウス¹²⁾)。また、レム睡眠には影響を与えない(ネコ¹¹⁾)。

2. 動物脳波に対する作用

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¹²⁾)。

3. 作用機序

中枢神経系の代表的抑制性伝達物質であるGABAを介して情動をつかさどる視床下部や大脳辺縁系を抑制する(ラット¹⁴⁾)。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示す。

4. 臨床薬理

(1)効果発現・持続時間

健康成人に経口投与した場合、催眠作用は15~30分より発現し、7~8時間で消失する。¹⁵⁾

(2)終夜睡眠脳波に対する作用

ア. 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。

睡眠の各段階において徐波睡眠及びレム睡眠にほとんど影響を与えない。^{16,17)}

イ. 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。¹⁸⁾

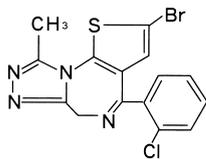
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プロチゾラム(JAN)

Brotizolam(JAN)

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

化学構造式：



分子式：C₁₅H₁₀BrClN₄S

分子量：393.69

性状：

- ・白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはない。
- ・酢酸(100)又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)、アセトン又は2-ブタノンに溶けにくく、無水ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：208～212℃

分配係数：1.01×10⁴(pH7.0、クロロホルム/水)

【包装】

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

【主要文献】

- 1) Hewett C et al : *Arzneimittelforschung* 36 : 592, 1986
- 2) 河野恒文ほか：社内資料
- 3) Senda C et al : *Xenobiotica* 27(9) : 913, 1997
- 4) Bechtel W D : *Br J Clin Pharmacol* 16(Suppl. 2) : 279S, 1983
- 5) 筒井末春ほか：医学のあゆみ 131 : 412, 1984
- 6) 村田忠良ほか：臨床精神医学 14 : 121, 1985
- 7) 工藤義雄ほか：医学のあゆみ 134 : 494, 1985
- 8) 稲永和豊ほか：薬理と治療 12 : 5111, 1984
- 9) 山村秀夫ほか：臨牀と研究 62 : 1924, 1985
- 10) 吉武潤一ほか：Therapeutic Research 1 : 829, 1984
- 11) Kuhn F J et al : *Br J Clin Pharmacol* 16(Suppl. 2) : 253S, 1983
- 12) Kimishima K et al : *Jpn J Pharmacol* 36 : 461, 1984
- 13) Ueki S et al : *Jpn J Pharmacol* 35 : 287, 1984
- 14) Takaori S et al : *Neuropharmacology* 22 : 221, 1983
- 15) 花岡一雄ほか：臨床薬理 14 : 365, 1983
- 16) 中沢洋一ほか：臨床精神医学 13 : 749, 1984
- 17) Nicholson A N et al : *Br J Clin Pharmacol* 10 : 75, 1980
- 18) 金 英道ほか：臨床精神医学 20 : 55, 1991

【文献請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
メディカルアフェアーズ部DIセンターグループ
〒101-0064 東京都千代田区猿樂町2丁目8番8号
住友不動産猿樂町ビル

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
兵庫県川西市矢問3丁目10番1号



