

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

睡眠導入剤

向精神薬・習慣性医薬品・指定医薬品・処方せん医薬品

レンデム<sup>®</sup>錠 0.25mg

LENDEM

レンデム<sup>®</sup>D錠 0.25mg

LENDEM D

ブロチゾラム製剤

|                      |                                                                                                                |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形                   | 錠 0.25mg：割線入り素錠<br>D錠 0.25mg：割線入り素錠(口腔内崩壊錠)                                                                    |
| 規格・含量                | 1錠中ブロチゾラム 0.25mg 含有                                                                                            |
| 一般名                  | 和名：ブロチゾラム<br>洋名：Brotizolam                                                                                     |
| 製造・輸入承認年月日           | 製造販売承認年月日：2007年 6月19日(錠0.25mg)<br>2009年 1月 6日(D錠0.25mg)                                                        |
| 薬価基準収載・発売年月日         | 薬価基準収載年月日：2007年12月21日(錠0.25mg)<br>2009年 5月15日(D錠0.25mg)<br>発売年月日：1998年 7月10日(錠0.25mg)<br>2009年 5月15日(D錠0.25mg) |
| 開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名 | 製造販売元：メディサ新薬株式会社<br>発 売 元：沢井製薬株式会社                                                                             |
| 担当者の連絡先・電話番号・FAX番号   |                                                                                                                |

本IFは2008年6月改訂(錠0.25mg)、2009年5月作成(D錠0.25mg)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性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) 用法及び用量                     | 12 |
| 1. 開発の経緯             | 1  | 2) 用法及び用量に関連する使用上の注意          | 12 |
| 2. 製品の特徴及び有用性        | 1  | 3. 臨床成績                       | 12 |
|                      |    | 1) 臨床効果                       | 12 |
| II. 名称に関する項目         | 2  | 2) 臨床薬理試験：忍容性試験               | 12 |
| 1. 販売名               | 2  | 3) 探索的試験：用量反応探索試験             | 12 |
| 1) 和名                | 2  | 4) 検証的試験                      | 13 |
| 2) 洋名                | 2  | (1) 無作為化平行用量反応試験              | 13 |
| 3) 名称の由来             | 2  | (2) 比較試験                      | 13 |
| 2. 一般名               | 2  | (3) 安全性試験                     | 13 |
| 1) 和名(命名法)           | 2  | (4) 患者・病態別試験                  | 13 |
| 2) 洋名(命名法)           | 2  | 5) 治療の使用                      | 13 |
| 3. 構造式又は示性式          | 2  | (1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験       | 13 |
| 4. 分子式及び分子量          | 2  | (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 | 13 |
| 1) 分子式               | 2  |                               |    |
| 2) 分子量               | 2  |                               |    |
| 5. 化学名(命名法)          | 3  | VI. 薬効薬理に関する項目                | 14 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号    | 3  | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群         | 14 |
| 7. CAS登録番号           | 3  | 2. 薬理作用                       | 14 |
|                      |    | 1) 作用部位・作用機序                  | 14 |
| III. 有効成分に関する項目      | 4  | 2) 薬効を裏付ける試験成績                | 14 |
| 1. 有効成分の規制区分         | 4  |                               |    |
| 2. 物理化学的性質           | 4  | VII. 薬物動態に関する項目               | 15 |
| 1) 外観・性状             | 4  | 1. 血中濃度の推移・測定法                | 15 |
| 2) 溶解性               | 4  | 1) 治療上有効な血中濃度                 | 15 |
| 3) 吸湿性               | 4  | 2) 最高血中濃度到達時間                 | 15 |
| 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点    | 4  | 3) 通常用量での血中濃度                 | 15 |
| 5) 酸塩基解離定数           | 4  | 4) 中毒症状を発現する血中濃度              | 17 |
| 6) 分配係数              | 4  | 2. 薬物速度論的パラメータ                | 17 |
| 7) その他の主な示性値         | 4  | 1) 吸収速度定数                     | 17 |
| 3. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4  | 2) バイオアベイラビリティ                | 17 |
| 4. 有効成分の確認試験法        | 5  | 3) 消失速度定数                     | 17 |
| 5. 有効成分の定量法          | 5  | 4) クリアランス                     | 18 |
|                      |    | 5) 分布容積                       | 18 |
| IV. 製剤に関する項目(内用剤)    | 6  | 6) 血漿蛋白結合率                    | 18 |
| 1. 剤形                | 6  | 3. 吸収                         | 18 |
| 1) 剤形の区別及び性状         | 6  | 4. 分布                         | 18 |
| 2) 製剤の物性             | 6  | 1) 血液－脳関門通過性                  | 18 |
| 3) 識別コード             | 6  | 2) 胎児への移行性                    | 18 |
| 2. 製剤の組成             | 6  | 3) 乳汁中への移行性                   | 18 |
| 1) 有効成分(活性成分)の含量     | 6  | 4) 髄液への移行性                    | 18 |
| 2) 添加物               | 7  | 5) その他の組織への移行性                | 18 |
| 3. 製剤の各種条件下における安定性   | 7  | 5. 代謝                         | 19 |
| 4. 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 9  | 1) 代謝部位及び代謝経路                 | 19 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物     | 9  | 2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種    | 19 |
| 6. 溶出試験              | 9  | 3) 初回通過効果の有無及びその割合            | 19 |
| 7. 製剤中の有効成分の確認試験法    | 11 | 4) 代謝物の活性の有無及び比率              | 19 |
| 8. 製剤中の有効成分の定量法      | 11 | 5) 活性代謝物の速度論的パラメータ            | 19 |
| 9. 容器の材質             | 11 | 6. 排泄                         | 19 |
| 10. その他              | 11 | 1) 排泄部位                       | 19 |
|                      |    | 2) 排泄率                        | 19 |
| V. 治療に関する項目          | 12 | 3) 排泄速度                       | 19 |
| 1. 効能又は効果            | 12 | 7. 透析等による除去率                  | 19 |
| 2. 用法及び用量            | 12 | 1) 腹膜透析                       | 19 |
|                      |    | 2) 血液透析                       | 19 |

# 目次

|                                              |    |                             |    |
|----------------------------------------------|----|-----------------------------|----|
| 3) 直接血液灌流 .....                              | 19 | 11. 再審査期間 .....             | 28 |
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....               | 20 | 12. 長期投与の可否 .....           | 28 |
| 1. 警告内容とその理由 .....                           | 20 | 13. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード ..... | 28 |
| 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) .....                  | 20 | 14. 保険給付上の注意 .....          | 28 |
| 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 .....               | 20 | XI. 文献 .....                | 29 |
| 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 .....               | 20 | 1. 引用文献 .....               | 29 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 .....                         | 20 | 2. その他の参考文献 .....           | 29 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....                 | 20 | XII. 参考資料 .....             | 30 |
| 7. 相互作用 .....                                | 21 | 主な外国での発売状況 .....            | 30 |
| 1) 併用禁忌とその理由 .....                           | 21 | XIII. 備考 .....              | 30 |
| 2) 併用注意とその理由 .....                           | 21 | その他の関連資料 .....              | 30 |
| 8. 副作用 .....                                 | 21 |                             |    |
| 1) 副作用の概要 .....                              | 21 |                             |    |
| 2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一<br>覧 .....           | 22 |                             |    |
| 3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背<br>景別の副作用発現頻度 ..... | 23 |                             |    |
| 4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 .....                  | 23 |                             |    |
| 9. 高齢者への投与 .....                             | 23 |                             |    |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....                     | 24 |                             |    |
| 11. 小児等への投与 .....                            | 24 |                             |    |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....                       | 24 |                             |    |
| 13. 過量投与 .....                               | 24 |                             |    |
| 14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意す<br>べき必須事項等) .....  | 24 |                             |    |
| 15. その他の注意 .....                             | 25 |                             |    |
| 16. その他 .....                                | 25 |                             |    |
| IX. 非臨床試験に関する項目 .....                        | 26 |                             |    |
| 1. 一般薬理 .....                                | 26 |                             |    |
| 2. 毒性 .....                                  | 26 |                             |    |
| 1) 単回投与毒性試験 .....                            | 26 |                             |    |
| 2) 反復投与毒性試験 .....                            | 26 |                             |    |
| 3) 生殖発生毒性試験 .....                            | 26 |                             |    |
| 4) その他の特殊毒性 .....                            | 26 |                             |    |
| X. 取扱い上の注意等に関する項目 .....                      | 27 |                             |    |
| 1. 有効期間又は使用期限 .....                          | 27 |                             |    |
| 2. 貯法・保存条件 .....                             | 27 |                             |    |
| 3. 薬剤取扱い上の注意点 .....                          | 27 |                             |    |
| 4. 包装 .....                                  | 27 |                             |    |
| 5. 同一成分・同効薬 .....                            | 27 |                             |    |
| 1) 同一成分 .....                                | 27 |                             |    |
| 2) 同効薬 .....                                 | 27 |                             |    |
| 6. 国際誕生年月日 .....                             | 27 |                             |    |
| 7. 製造・輸入承認年月日及び承認番号 .....                    | 27 |                             |    |
| 8. 薬価基準収載年月日 .....                           | 28 |                             |    |
| 9. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月<br>日及びその内容 .....    | 28 |                             |    |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内<br>容 .....         | 28 |                             |    |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

レンデム錠0.25mg/D錠0.25mgは、ブロチゾラムを含有する睡眠導入剤である。

ブロチゾラムは、ドイツにて開発されたチエノトリアゾロジアゼピン系の薬剤で、不眠症及び麻酔前投薬に用いられる。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法[D錠のみ]並びに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、承認を得て上市に至った。

|                | レンデム錠(旧販売名)        | レンデムD錠0.25mg            |
|----------------|--------------------|-------------------------|
| 承認申請に際し準拠した通知名 | 昭和55年5月30日 薬発第698号 | 平成17年3月31日 薬食発第0331015号 |
| 承認             | 1996年12月           | 2009年1月                 |
| 上市             | 1998年7月            | 2009年5月                 |

レンデム錠は、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成12年9月19日付 医薬発第935号)に基づき、2007年12月に「レンデム錠0.25mg」に名称変更した。

### 2. 製剤の特徴及び有用性

1) 水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠である[D錠]。

2) メントールによる清涼感を有し、味は甘い[D錠]。

3) 短時間で作用が発現する。また、半減期が短く、吸収・排泄が速やかなため、翌日への持ち越し効果が少ない。

4) 徐波睡眠やレム睡眠に影響が少なく自然な睡眠パターンが得られる。<sup>1)</sup>

5) 催眠作用、抗不安作用及び抗痙攣作用を有するが、筋弛緩作用は少ない。

6) 既存のブロチゾラム製剤と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。

7) 重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、一過性前向性健忘、もうろう状態が報告されている(頻度不明)。また、類薬の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。

副作用として、残眠感・眠気、ふらつき、頭重感、だるさ、倦怠感等が報告されている(頻度不明)。

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名 .....

#### 1) 和名

レンデム錠0.25mg

レンデムD錠0.25mg

#### 2) 洋名

Lendem

Lendem D

#### 3) 名称の由来

通知「平成12年9月19日 医薬発第935号」に基づき命名した。

### 2. 一般名 .....

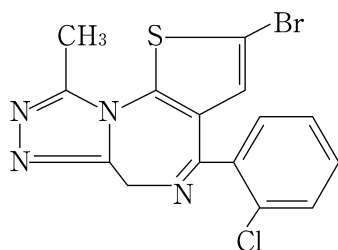
#### 1) 和名(命名法)

ブロチゾラム(JAN)

#### 2) 洋名(命名法)

Brotizolam(JAN、INN)

### 3. 構造式又は示性式 .....



### 4. 分子式及び分子量 .....

#### 1) 分子式

$C_{15}H_{10}BrClN_4S$

#### 2) 分子量

393.69

5. 化学名(命名法) .....  
2-Bromo-4-(*o*-chlorophenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3, 2-*f*]-*s*-triazolo[4, 3-*a*][1, 4]diazepine (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....  
特になし

7. CAS 登録番号 .....  
57801-81-7

---

### 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、習慣性医薬品、指定医薬品

2. 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

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。

溶解度(室温)<sup>2)</sup>: pH1.2: 0.3mg/mL、pH4.0: 0.03mg/mL、pH6.8: 0.03mg/mL、水: 0.02mg/mL

3) 吸湿性

乾燥減量: 0.5%以下(1g、105℃、3時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 208～212℃

5) 酸塩基解離定数

pKa=2.1(25℃、トリアゾール環、吸光度法)<sup>2)</sup>

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 .....

水: 室温、24時間は安定である。<sup>2)</sup>

液性(pH): pH1.2でジアゼピン環のケトイミン型結合が直ちに開裂する。<sup>2)</sup>

pH4.0及びpH6.8において、室温、24時間は安定である。<sup>2)</sup>

4. 有効成分の確認試験法 .....

- 1) 紫外線照射による蛍光の確認
- 2) 紫外可視吸光度測定法による確認
- 3) 赤外吸収スペクトル測定法による確認
- 4) 炎色反応試験による確認

5. 有効成分の定量法 .....

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目 (内用剤)

## 1. 剤形 .....

## 1) 剤形の区別及び性状

区別

● レンデム錠0.25mg : 割線入り素錠

● レンデムD錠0.25mg : 割線入り素錠 (口腔内崩壊錠)

|           | 表<br>(直径 mm)                                                                             | 裏<br>(重量 mg)                                                                               | 側面<br>(厚さ mm)                                                                             | 性 状 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 錠 0.25mg  | <br>8.0 | <br>約 175 | <br>2.8 | 白 色 |
| D錠 0.25mg | <br>8.0 | <br>約 170 | <br>2.8 | 白 色 |

## 2) 製剤の物性

● レンデム錠0.25mg

含量均一性試験 : 日局一般試験法 含量均一性試験の項により試験を行うとき、これに適合する。

溶出試験 : 日本薬局方外医薬品規格第3部 溶出性の項により試験を行うとき、これに適合する。(水、15分 : 85%以上)

● レンデムD錠0.25mg

含量均一性試験 : 日局一般試験法 含量均一性試験の項により試験を行うとき、これに適合する。

崩壊試験 : 日局一般試験法 崩壊試験法の項により試験を行うとき、これに適合する。

溶出試験 : 日局一般試験法 溶出試験法 (パドル法) の項により試験を行うとき、60分間で80%以上溶出する。

## 3) 識別コード

● レンデム錠0.25mg : SW-733 (錠剤本体及びPTPシート上に記載)

● レンデムD錠0.25mg : SW-LND (錠剤本体及びPTPシート上に記載)

## 2. 製剤の組成 .....

## 1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 錠中にブロチゾラム 0.25mg を含有する。

## 2) 添加物

## ●レンデム錠0.25mg

添加物として、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、部分アルファードン、ポビドン、D-マンニトールを含有する。

## ●レンデムD錠0.25mg

添加物として、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、1-メントール、香料を含有する。

## 3. 製剤の各種条件下における安定性

## ●レンデム錠0.25mg

## 1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

レンデム錠0.25mgをPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>3)</sup>

| 保 存 条 件   | イニシャル         | 室温・遮光<br>3 年 |
|-----------|---------------|--------------|
| 性 状       | 白色の割線入り素錠であった | 同左           |
| 純 度 試 験   | 規格に適合         | 同左           |
| 溶 出 試 験   | 規格に適合         | 同左           |
| 定 量 試 験 ※ | 101.6         | 101.3        |

※：表示量に対する含有率(%)

## 2) 無包装下の安定性

レンデム錠0.25mgの無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度及び光の条件下で硬度低下が観察された。<sup>4)</sup>

| 保存条件      | イニシャル         | 温度<br>(40℃ 3 ヶ月) | 湿度<br>(25℃75%RH<br>3 ヶ月) | 光<br>(総照射量<br>60万lx・hr) |
|-----------|---------------|------------------|--------------------------|-------------------------|
| 性 状       | 白色の割線入り<br>素錠 | 変化なし             | 変化なし                     | 変化なし                    |
| 硬 度 (k g) | 7.5           | 7.8              | 3.0                      | 5.2                     |
| 純 度 試 験   | 問題なし          | 問題なし             | 問題なし                     | 問題なし                    |
| 溶 出 試 験   | 問題なし          | 問題なし             | 問題なし                     | 問題なし                    |
| 定 量 試 験 ※ | 100.0         | 100.2            | 100.4                    | 98.3                    |

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

#### IV. 製剤に関する項目(内用剤)

##### ●レンデムD錠0.25mg

##### 1) PTP包装品の安定性(加速試験)

レンデムD錠0.25mgをPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ箔)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>5)</sup>

| 保 存 条 件       | イニシャル             | 40°C75%RH・遮光<br>6 ヶ月 |
|---------------|-------------------|----------------------|
| 性 状           | 白色の割線入り口腔内崩壊錠であった | 同左                   |
| 確 認 試 験       | 規格に適合             | 同左                   |
| 含 量 均 一 性 試 験 | 規格に適合             | 同左                   |
| 純 度 試 験       | 規格に適合             | 同左                   |
| 崩 壊 試 験       | 規格に適合             | 同左                   |
| 溶 出 試 験       | 規格に適合             | 同左                   |
| 定 量 試 験 ※     | 101.4             | 100.5                |

※：表示量に対する含有率(%)

##### 2) バラ包装品の安定性(加速試験)

レンデムD錠0.25mgをバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。<sup>5)</sup>

| 保 存 条 件       | イニシャル             | 40°C75%RH・遮光<br>6 ヶ月 |
|---------------|-------------------|----------------------|
| 性 状           | 白色の割線入り口腔内崩壊錠であった | 同左                   |
| 確 認 試 験       | 規格に適合             | 同左                   |
| 含 量 均 一 性 試 験 | 規格に適合             | 同左                   |
| 純 度 試 験       | 規格に適合             | 同左                   |
| 崩 壊 試 験       | 規格に適合             | 同左                   |
| 溶 出 試 験       | 規格に適合             | 同左                   |
| 定 量 試 験 ※     | 101.4             | 100.9                |

※：表示量に対する含有率(%)

##### 3) 無包装下の安定性

レンデムD錠0.25mgの無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度及び室温の条件下で硬度低下が観察された。<sup>6)</sup>

| 保存条件      | イニシャル              | 温度<br>(40°C 3 ヶ月) | 湿度<br>(25°C75%RH<br>3 ヶ月) | 光<br>(総照射量<br>60万lx・hr) | 室温<br>(25°C60%RH<br>3 ヶ月) |
|-----------|--------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 性 状       | 白色の割線入り口腔内崩壊錠      | 変化なし              | 変化なし                      | 変化なし                    | 変化なし                      |
| 硬 度 (kg)  | 6.6<br>(湿度条件時：6.1) | 6.3               | 3.7                       | —                       | 4.3                       |
| 純 度 試 験   | 問題なし               | 問題なし              | 問題なし                      | 問題なし                    | 問題なし                      |
| 崩 壊 試 験   | 問題なし               | 問題なし              | 問題なし                      | 問題なし                    | 問題なし                      |
| 溶 出 試 験   | 問題なし               | 問題なし              | 問題なし                      | 問題なし                    | 問題なし                      |
| 定 量 試 験 ※ | 100.0              | 99.5              | 99.8                      | 98.2                    | 99.6                      |

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。  
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

## 4. 他剤との配合変化(物理化学的变化) .....

該当資料なし

## 5. 混入する可能性のある夾雑物 .....

該当資料なし

## 6. 溶出試験 .....

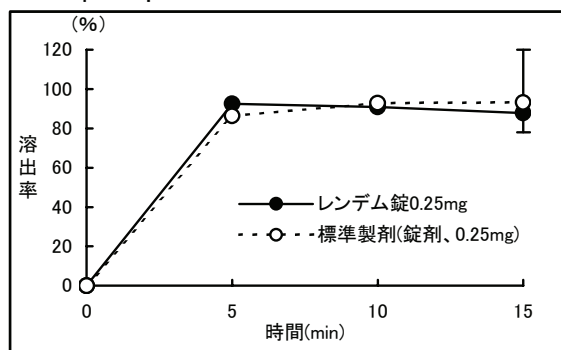
&lt;溶出挙動における同等性及び類似性&gt;

●レンデム錠0.25mg<sup>7)</sup>

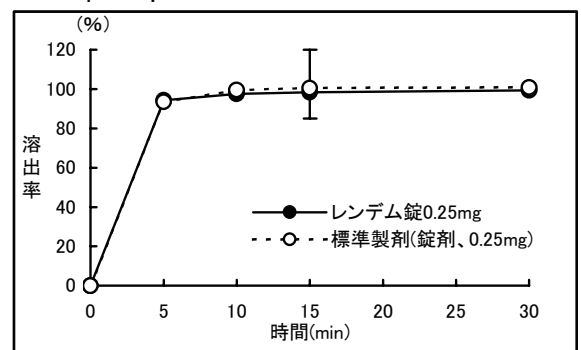
本剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 通知等    | 「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成13年12月13日 医薬審発第1642号                                                                                                                                                                                                                            |                                 |
| 試験条件   | パドル法                                                                                                                                                                                                                                                                              | 50r. p. m. (pH1. 2、4. 0、6. 8、水) |
| 試験回数   | 6 ベッセル                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                 |
| 結果及び考察 | <p>&lt;50r. p. m. : pH1. 2&gt;<br/>両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。<br/>&lt;50r. p. m. : pH4. 0&gt;<br/>両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。<br/>&lt;50r. p. m. : pH6. 8&gt;<br/>両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。<br/>&lt;50r. p. m. : 水&gt;<br/>両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。</p> |                                 |

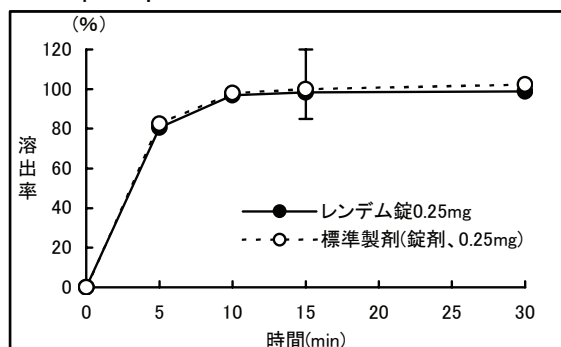
&lt;50r.p.m.:pH1. 2&gt;



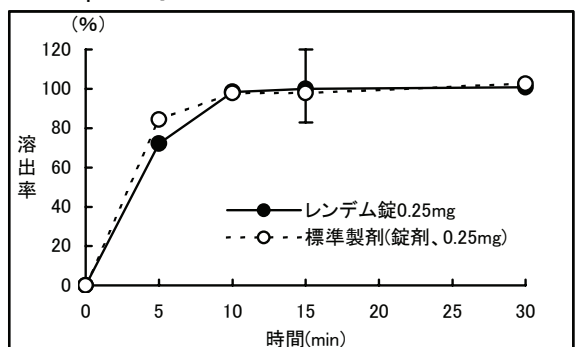
&lt;50r.p.m.:pH4. 0&gt;



&lt;50r.p.m.:pH6. 8&gt;



&lt;50r.p.m.:水&gt;



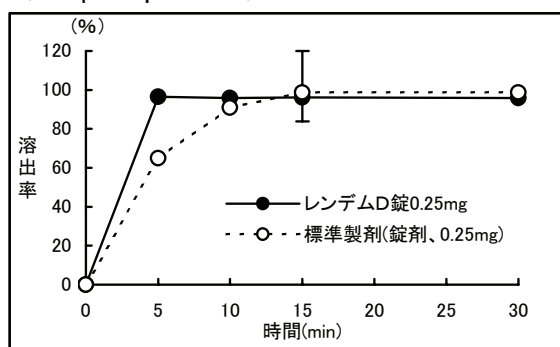
#### IV. 製剤に関する項目(内用剤)

##### ●レンデムD錠0.25mg<sup>8, 9)</sup>

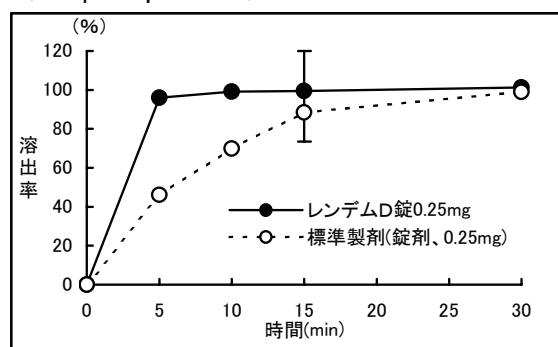
現時点で、本剤は品質再評価に指定されていない。

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 通知等    | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正)                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                  |
| 試験条件   | パドル法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 50r. p. m. (pH1.2、5.0、6.8、水)、100r. p. m. (pH5.0) |
| 試験回数   | 12ベッセル                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                  |
| 結果及び考察 | <p>&lt;50r. p. m. : pH1.2&gt;<br/>両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;50r. p. m. : pH5.0&gt;<br/>両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;50r. p. m. : pH6.8&gt;<br/>両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;50r. p. m. : 水&gt;<br/>両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>&lt;100r. p. m. : pH5.0&gt;<br/>両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p> |                                                  |

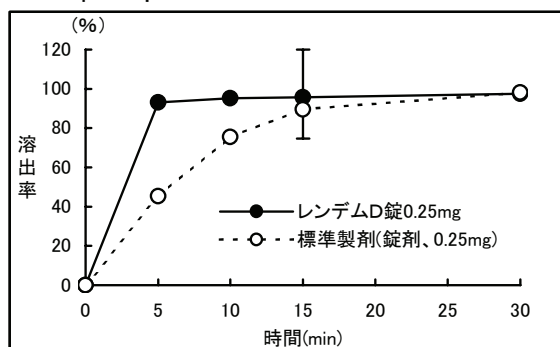
<50r.p.m.:pH1.2>



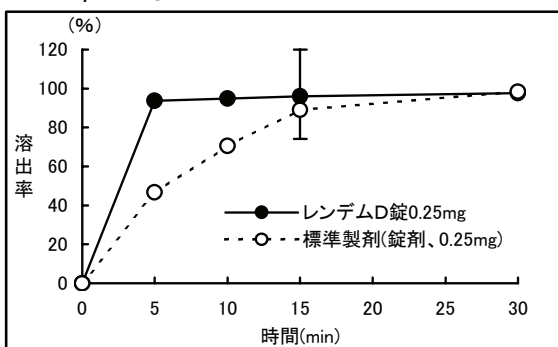
<50r.p.m.:pH5.0>



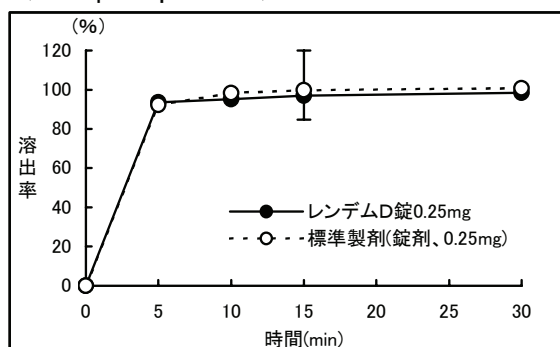
<50r.p.m.:pH6.8>



<50r.p.m.:水>



<100r.p.m.:pH5.0>



( $\bar{\sigma}$ : 判定基準の適合範囲)

7. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....

● レンデム錠0.25mg

- 1) 紫外線照射による蛍光の確認
- 2) 紫外可視吸光度測定法による確認
- 3) 薄層クロマトグラフィーによる確認

● レンデムD錠0.25mg

- 1) 紫外線照射による蛍光の確認
- 2) 紫外可視吸光度測定法による確認

8. 製剤中の有効成分の定量法 .....

液体クロマトグラフィー

9. 容器の材質 .....

● レンデム錠0.25mg

PTP：ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔  
バラ：ポリエチレン袋、アルミ袋

● レンデムD錠0.25mg

PTP：ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔  
バラ：ポリエチレン瓶

10. その他 .....

## 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 .....

#### 1) 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(本剤1錠)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(本剤1錠)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(2錠)を経口投与する。

#### 2) 用法及び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 .....

本剤と生物学的に同等と考えられる製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

#### 1) 臨床効果

##### ●不眠症に対する一般臨床試験

217例の心療内科領域の睡眠障害患者における全般改善度のうち、0.25mg投与群の最終判定は、「著明改善」34%、「中等度改善」以上60%であり、安全性と臨床効果とを勘案して評価する有用度判定では、「極めて有用」27%、「有用」以上64%であった。精神科領域の135例についての検討でも「著明改善」38%、「中等度改善」以上81%であり、内科領域でもほぼ同等の臨床的効果が得られ、不眠症に対する有用性が確かめられている。<sup>1)</sup>

##### ●麻酔前投薬

inactive placebo、0.25mg、0.5mgの3群間比較が行われているが、0.25mg群の有効率は51%、0.5mg群の有効率は69%で、効果、有用度のいずれについてもプラセボ群と有意差が認められて、麻酔前投薬としての効果が認められている。<sup>1)</sup>

#### 2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### 3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

4) 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

5) 治療的使用

(1) 使用成績調査・特別調査・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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤

短時間作用型：リルマザホン塩酸塩水和物、ロルメタゼパム等

### 2. 薬理作用

ブロチゾラムの薬理作用について以下のとおり報告されている。

#### 1) 作用部位・作用機序

視床下部及び大脳辺縁系においてベンゾジアゼピン受容体に結合し、GABAの受容体への親和性を増大させることにより、GABA作動性ニューロンの抑制作用を増強させる。

#### 2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ブロチゾラムは健康成人において、徐波睡眠及びREM睡眠に影響を与えず、また不眠症の患者に対して、減少した徐波睡眠を増加させた。<sup>10)</sup>

2) 嗅球を摘出し狂暴化させたラットに対しブロチゾラムを投与したところ、ムリシド(マウスを咬み殺す行動)を抑制する馴化作用が認められた。更にブロチゾラム 1 mg/kgを経口投与したマウスにおいても自発運動の抑制という強い鎮静作用が認められた。<sup>1)</sup>

## 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

VII. - 1. -3) 参照

## 3) 通常用量での血中濃度

&lt;生物学的同等性試験&gt;

●レンデム錠0.25mg<sup>11)</sup>

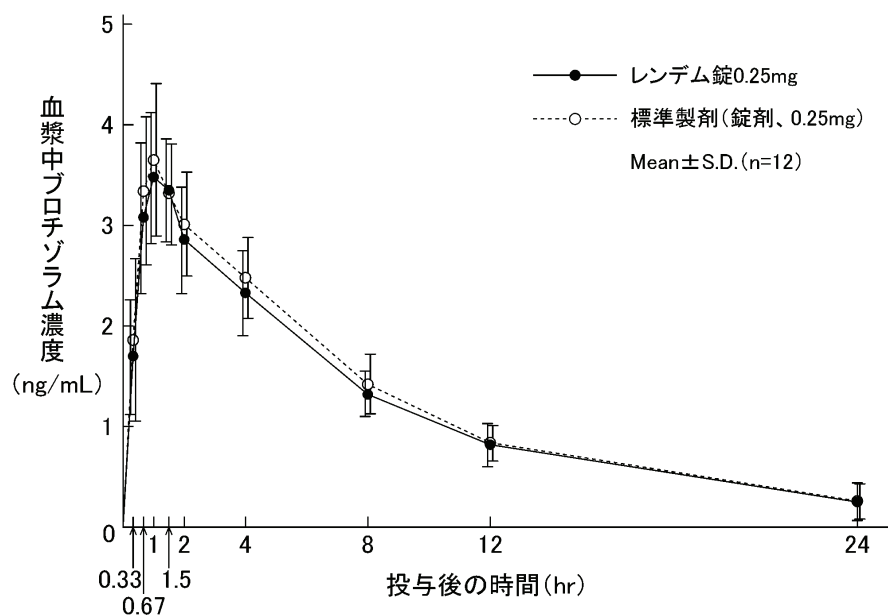
|      |                                                        |
|------|--------------------------------------------------------|
| 通知等  | 「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」：昭和55年5月30日 薬審第718号 |
| 採血時点 | 0、0.33、0.67、1、1.5、2、4、8、12、24hr                        |
| 休薬期間 | 8日間                                                    |
| 測定方法 | GC-ECD法                                                |

レンデム錠0.25mgと標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(プロチゾラムとして0.25mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中プロチゾラム濃度を測定した。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。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

|                     | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T <sub>1/2</sub> (hr) | AUC <sub>0-24hr</sub> (ng・hr/mL) |
|---------------------|--------------|-----------|-----------------------|----------------------------------|
| レンデム錠0.25mg         | 3.61±0.58    | 1.1±0.3   | 7.2±2.7               | 28.64±4.98                       |
| 標準製剤<br>(錠剤、0.25mg) | 3.73±0.65    | 1.0±0.3   | 6.9±1.9               | 30.02±3.90                       |

(Mean±S.D.)



VII. 薬物動態に関する項目

●レンデムD錠0.25mg<sup>8, 12)</sup>

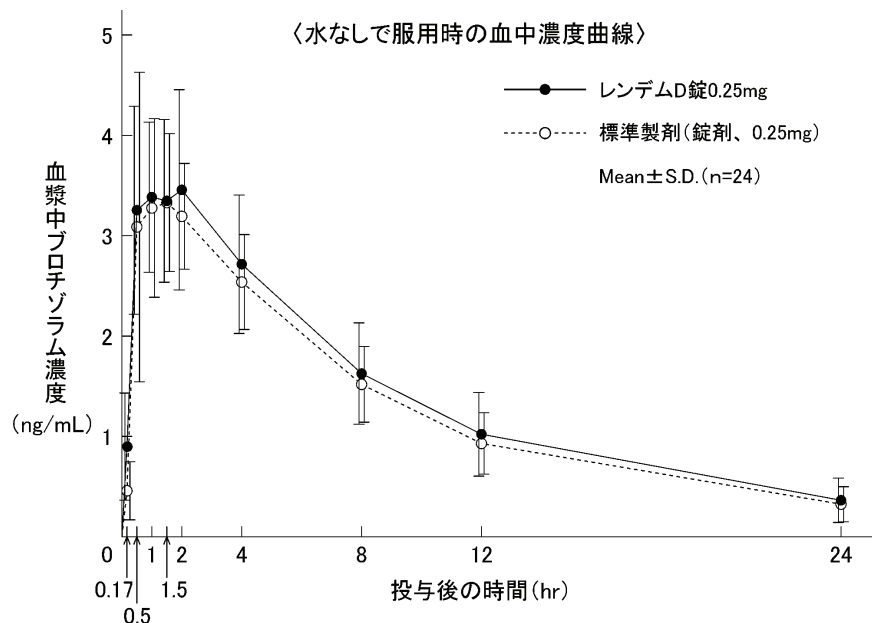
|      |                                                                                                         |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 通知等  | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：<br>平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正) |
| 採血時点 | 0、0.17、0.5、1、1.5、2、4、8、12、24hr                                                                          |
| 休薬期間 | 7日間                                                                                                     |
| 測定方法 | LC/MS法                                                                                                  |

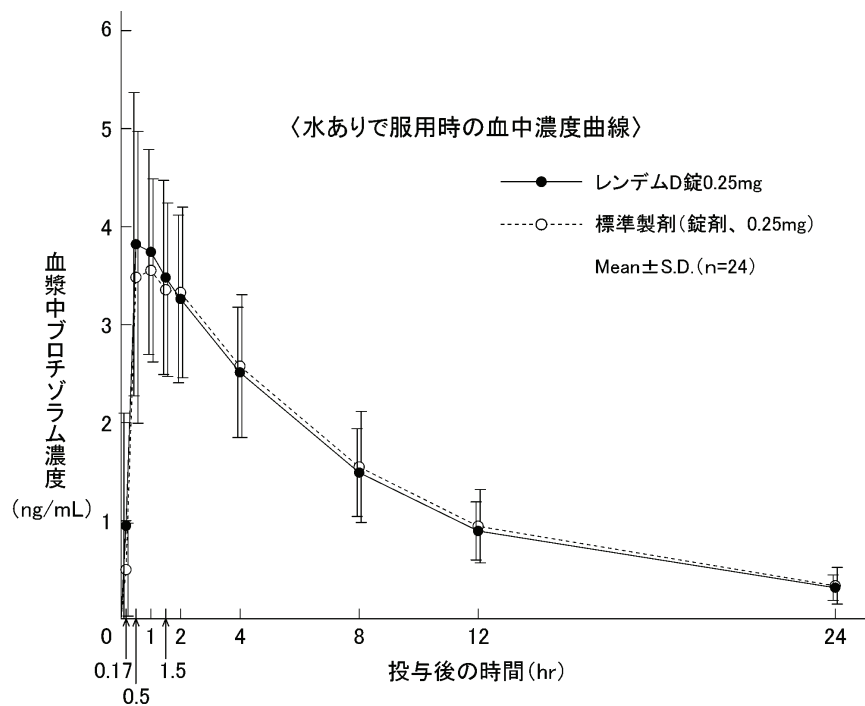
レンデムD錠0.25mgと標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(プロチゾラムとして0.25mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中プロチゾラム濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

|     |                     | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-24hr</sub><br>(ng・hr/mL) |
|-----|---------------------|-----------------|--------------|--------------------------|-------------------------------------|
| 水なし | レンデムD錠<br>0.25mg    | 3.84±0.97       | 1.2±0.6      | 7.2±1.6                  | 34.28± 9.98                         |
|     | 標準製剤<br>(錠剤、0.25mg) | 3.88±1.04       | 1.1±0.6      | 7.0±1.6                  | 31.77± 7.29                         |
| 水あり | レンデムD錠<br>0.25mg    | 4.13±1.24       | 0.8±0.4      | 7.1±1.0                  | 32.05± 9.27                         |
|     | 標準製剤<br>(錠剤、0.25mg) | 3.98±1.11       | 0.9±0.5      | 7.1±1.1                  | 32.65±10.73                         |

(Mean±S.D.)





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。

#### 4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

ブロチゾラム製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

## 2. 薬物速度論的パラメータ .....

### 1) 吸収速度定数

該当資料なし

### 2) バイオアベイラビリティ

70% (外国人データ)<sup>10)</sup>

### 3) 消失速度定数

#### ● レンデム錠0.25mg

レンデム錠0.25mgを健康成人男子に1錠(ブロチゾラムとして0.25mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数<sup>11)</sup>

0.108hr<sup>-1</sup>

#### ● レンデムD錠0.25mg

レンデムD錠0.25mgを健康成人男子に1錠(ブロチゾラムとして0.25mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数<sup>8, 12)</sup>

[水なし] 0.102hr<sup>-1</sup>、[水あり] 0.099hr<sup>-1</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

### 4) クリアランス

該当資料なし

### 5) 分布容積

該当資料なし

### 6) 血漿蛋白結合率

約 90% (ヒト血清アルブミン)<sup>10)</sup>

## 3. 吸収 .....

吸収部位：消化管<sup>10)</sup>

## 4. 分布 .....

### 1) 血液－脳関門通過性

＜参考＞通過する(ラット)<sup>10)</sup>

### 2) 胎児への移行性

＜参考＞通過する(ラット)<sup>10)</sup>

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

### 3) 乳汁中への移行性

＜参考＞

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化合物(ジアゼパム)で報告されている。

### 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

代謝部位：肝臓<sup>10)</sup>

2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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

代謝物名：4-hydroxybrotizolam、1-methylhydroxy brotizolam<sup>13)</sup>

活性の有無：不活性<sup>13)</sup>

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

尿中及び糞中<sup>1)</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%が排泄された(外国人データ)。<sup>10)</sup>

3) 排泄速度

VII. -6. -2) 参照

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 .....

該当項目なし

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) .....

(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) 重症筋無力症の患者〔重症筋無力症を悪化させるおそれがある。〕

(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)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 .....

該当項目なし

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 .....

V. -2. -2) 参照

5. 慎重投与内容とその理由 .....

(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。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....

- 1) 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。
- 2) 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。〔D錠のみ〕

## 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

該当項目なし

## 2) 併用注意とその理由

| (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<br>(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<br>フェノチアジン誘導体<br>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<br>ミコナゾール<br>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。                 |

## 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。

## 1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) 肝機能障害、黄疸：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：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**：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。

|                      | 頻度不明                                                                                    |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 依 存 症 <sup>注1)</sup> | 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 <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 |
| 肝 臓                  | AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-P、LDHの上昇                                            |

# VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

|                    |                  |
|--------------------|------------------|
|                    | 頻度不明             |
| 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        |

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。

## 2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤と生物学的に同等と考えられる製剤の副作用が以下のとおり報告されている[錠剤]。  
副作用発現率は3.91%(256/6,548)であり、主な副作用は残眠感・ねむけ2.20%、ふらつき1.01%、頭重感0.76%、だるさ0.73%、めまい0.38%等であった。<sup>14)</sup>

| 対 象 \ 時 期       | 承認時迄の調査               | 使用成績調査の累計<br>(1988年6月28日～<br>1994年6月27日) | 計         |
|-----------------|-----------------------|------------------------------------------|-----------|
| 調 査 症 例 数       | 1,701例                | 4,847例                                   | 6,548例    |
| 副 作 用 発 現 症 例 数 | 215例                  | 41例                                      | 256例      |
| 副作用発現症例率(%)     | 12.64                 | 0.85                                     | 3.91      |
| 副作用の種類          | 副作用発現率[%](副作用発現件数[件]) |                                          |           |
| 皮膚・皮膚付属器障害      | 0.12( 2)              | —                                        | 0.03( 2)  |
| 湿疹              | 0.06( 1)              | —                                        | 0.02( 1)  |
| 薬疹              | 0.06( 1)              | —                                        | 0.02( 1)  |
| 中枢・末梢神経系障害      | 5.76( 98)             | 0.39( 19)                                | 1.79(117) |
| 下肢痙攣            | 0.06( 1)              | —                                        | 0.02( 1)  |
| 構語障害            | —                     | 0.02( 1)                                 | 0.02( 1)  |
| 頭痛              | 0.47( 8)              | —                                        | 0.12( 8)  |
| 頭重感             | 2.76( 47)             | 0.06( 3)                                 | 0.76( 50) |
| めまい             | 1.41( 24)             | 0.02( 1)                                 | 0.38( 25) |
| 立ちくらみ           | 0.12( 2)              | —                                        | 0.03( 2)  |
| ふらつき            | 2.94( 50)             | 0.33( 16)                                | 1.01( 66) |
| 精神障害            | 8.11(138)             | 0.31( 15)                                | 2.34(153) |
| ぼんやり            | 0.06( 1)              | —                                        | 0.02( 1)  |
| 残眠感・ねむけ         | 7.82(133)             | 0.23( 11)                                | 2.20(144) |
| 健忘(症)           | —                     | 0.02( 1)                                 | 0.02( 1)  |
| もの忘れ            | 0.06( 1)              | 0.02( 1)                                 | 0.03( 2)  |
| 頭の回転の鈍さ         | 0.06( 1)              | —                                        | 0.02( 1)  |
| いらいら感           | 0.06( 1)              | —                                        | 0.02( 1)  |
| 興奮              | —                     | 0.02( 1)                                 | 0.02( 1)  |
| 抑制欠如            | —                     | 0.02( 1)                                 | 0.02( 1)  |
| ボーッとする          | 0.06( 1)              | —                                        | 0.02( 1)  |
| あくび             | 0.06( 1)              | —                                        | 0.02( 1)  |
| 過度鎮静            | 0.06( 1)              | —                                        | 0.02( 1)  |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| 副作用の種類     | 副作用発現率[%] (副作用発現件数[件]) |           |            |
|------------|------------------------|-----------|------------|
|            | 承認時迄の調査                | 使用成績調査の累計 | 計          |
| 消化管障害      | 0.76 ( 13)             | 0.06 ( 3) | 0.24 ( 16) |
| 嘔気         | 0.24 ( 4)              | 0.02 ( 1) | 0.08 ( 5)  |
| 悪心         | 0.18 ( 3)              | —         | 0.05 ( 3)  |
| むかつき       | 0.06 ( 1)              | —         | 0.02 ( 1)  |
| 嘔吐         | —                      | 0.02 ( 1) | 0.02 ( 1)  |
| 口渇         | 0.12 ( 2)              | —         | 0.03 ( 2)  |
| 胸やけ        | 0.06 ( 1)              | 0.02 ( 1) | 0.03 ( 2)  |
| 食欲不振       | 0.06 ( 1)              | —         | 0.02 ( 1)  |
| 胃部不快感      | 0.06 ( 1)              | —         | 0.02 ( 1)  |
| 肝臓・胆管系障害   | 0.06 ( 1)              | 0.02 ( 1) | 0.03 ( 2)  |
| γ-GTP上昇    | —                      | 0.02 ( 1) | 0.02 ( 1)  |
| AST(GOT)上昇 | 0.06 ( 1)              | 0.02 ( 1) | 0.03 ( 2)  |
| ALT(GPT)上昇 | 0.06 ( 1)              | 0.02 ( 1) | 0.03 ( 2)  |
| 代謝・栄養障害    | 0.06 ( 1)              | 0.02 ( 1) | 0.03 ( 2)  |
| AI-P上昇     | 0.06 ( 1)              | —         | 0.02 ( 1)  |
| LDH上昇      | —                      | 0.02 ( 1) | 0.02 ( 1)  |
| 心拍数・心リズム障害 | 0.12 ( 2)              | —         | 0.03 ( 2)  |
| 軽度の脈拍数増加   | 0.12 ( 2)              | —         | 0.03 ( 2)  |
| 呼吸器系障害     | 0.06 ( 1)              | —         | 0.02 ( 1)  |
| いびき        | 0.06 ( 1)              | —         | 0.02 ( 1)  |
| 赤血球障害      | 0.06 ( 1)              | 0.02 ( 1) | 0.03 ( 2)  |
| 貧血         | 0.06 ( 1)              | —         | 0.02 ( 1)  |
| ヘマトクリット値上昇 | —                      | 0.02 ( 1) | 0.02 ( 1)  |
| 泌尿器系障害     | —                      | 0.02 ( 1) | 0.02 ( 1)  |
| 頻尿         | —                      | 0.02 ( 1) | 0.02 ( 1)  |
| 一般的全身障害    | 3.29 ( 56)             | 0.08 ( 4) | 0.92 ( 60) |
| 倦怠感        | 0.41 ( 7)              | —         | 0.11 ( 7)  |
| 気分不良       | 0.12 ( 2)              | 0.02 ( 1) | 0.05 ( 3)  |
| 発熱         | 0.06 ( 1)              | —         | 0.02 ( 1)  |
| だるさ        | 2.70 ( 46)             | 0.04 ( 2) | 0.73 ( 48) |
| 薬効過多       | —                      | 0.02 ( 1) | 0.02 ( 1)  |

3) 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

4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| 副作用                      |       |
| 3) その他の副作用               |       |
|                          | 頻度不明  |
| 過 敏 症 <small>注3)</small> | 発疹、紅斑 |

注3)発現した場合には、投与を中止すること。

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。〕

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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。
  - (2) 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。
  - (3) 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。〕
  - (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化合物(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

該当項目なし

### 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。

### 14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

#### 重要な基本的注意

- 1) 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。
- 2) 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。〔D錠のみ〕

#### 適用上の注意

- 1) 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)

2) 服用時[D錠のみ] :

- (1) 本剤は舌の上に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。

16. その他 .....

## IX. 非臨床試験に関する項目

プロチゾラムの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

## 1. 一般薬理 .....

該当資料なし

## 2. 毒性 .....

## 1) 単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> (mg/kg)<sup>15)</sup>

| 動物種 | 性  | 経口        | 腹腔内      | 静脈内   |
|-----|----|-----------|----------|-------|
| マウス | ♂♀ | 10,000 以上 | 1,000 以上 | 20 以上 |
| ラット | ♂♀ | 7,000 以上  | 1,000 以上 | 20 以上 |

## 2) 反復投与毒性試験

## 1) 亜急性毒性試験

サル(アカゲ)への最大無影響量(経口)10mg/kg/日(13 週)

特記すべき異常所見として、鎮静～睡眠状態、反射亢進性痙攣が見られた。<sup>15)</sup>

## 2) 慢性毒性試験

サル(アカゲ)への最大無影響量(経口)7mg/kg/日(12 ヶ月)

特記すべき異常所見として、鎮静～睡眠状態、反射亢進性痙攣が見られた。<sup>15)</sup>

## 3) 生殖発生毒性試験

特に問題はないと考えられた。<sup>16)</sup>

## 4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験：特に問題はないと考えられた。<sup>16)</sup>

2) 変異原性試験：特に問題はないと考えられた。<sup>16)</sup>

3) がん原性試験：特に問題はないと考えられた。<sup>16)</sup>

4) 依存性試験：ジアゼパムと同程度と考えられた。<sup>16)</sup>

---

## 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
2. 貯法・保存条件 .....  
遮光室温保存  
開封後は湿気を避けて保存すること
3. 薬剤取扱い上の注意点 .....  
本剤は、向精神薬、指定医薬品である。  
注意－習慣性あり  
注意－医師等の処方せんにより使用すること
4. 包装 .....  
● レンデム錠0.25mg：100錠(PTP)、500錠(PTP、バラ)  
● レンデムD錠0.25mg：100錠(PTP)、500錠(PTP、バラ)
5. 同一成分・同効薬 .....  
1) 同一成分  
レンドルミン錠 0.25mg/D錠 0.25mg  
  
2) 同効薬  
ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤  
短時間作用型：リルマザホン塩酸塩水和物、ロルメタゼパム等
6. 国際誕生年月日 .....  
該当しない
7. 製造・輸入承認年月日及び承認番号 .....  
● レンデム錠0.25mg  
製造販売承認年月日：2007年6月19日  
承認番号：21900AMX00954000  
レンデム錠(旧販売名)  
製造販売承認年月日：1996年12月20日  
承認番号：20800AMZ10312000

X. 取扱い上の注意等に関する項目

●レンデムD錠 0.25mg

製造販売承認年月日：2009年1月6日

承認番号：22100AMX00015000

8. 薬価基準収載年月日 .....

●レンデム錠0.25mg：2007年12月21日

レンデム錠(旧販売名)：1998年7月10日

●レンデムD錠0.25mg：2009年5月15日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....

該当しない

11. 再審査期間 .....

該当しない

12. 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日分を限度とされています。

13. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード .....

●レンデム錠0.25mg：1124009F1266

●レンデムD錠0.25mg：1124009F2050

14. 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。

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献 .....

- 1) 吉成昌郎他監修, “時の新薬,” 9 巻, メディカルレビュー社, 大阪, 1988, pp. 18-21.
- 2) 日本公定書協会編, “医療用医薬品 品質情報集,” No. 14, 薬事日報社, 東京, 2002, p. 146.
- 3)～6) 沢井製薬 社内資料[安定性試験]
- 7) 沢井製薬 社内資料[溶出試験]
- 8) 陶 易王他, 診療と新薬, **46**(3), 290(2009).
- 9) 沢井製薬 社内資料[溶出試験]
- 10) 厚生省医薬安全局安全対策課監修, “STANDARD 医師・歯科医師・薬剤師のための医薬品服薬指導情報集[薬効別],” 上巻, じほう, 東京, 2000, pp. 138-151.
- 11)～12) 沢井製薬 社内資料[生物学的同等性試験]
- 13) 石井公道監修, “肝機能低下時の薬剤使用ガイドブック,” じほう, 東京, 2004, pp. 100-101.
- 14) 厚生省薬務局, “平成7年度 新医薬品等の副作用のまとめ,” 1997, p. 4.
- 15) 薬事研究会編, “規制医薬品事典,” 第5版, じほう, 東京, 1992, pp. 475-476.
- 16) 月刊薬事, **31**(5), 894(1989).

### 2. その他の参考文献 .....

---

## XII. 参考資料

---

主な外国での発売状況 .....

---

## XIII. 備考

---

その他の関連資料 .....



