

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

睡眠導入剤
トリアゾラム錠
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}

ハルシオン[®] 0.125mg錠
ハルシオン[®] 0.25mg錠

Halcion[®] Tablets 0.125mg
Halcion[®] Tablets 0.25mg

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

剤形	錠剤（素錠）												
製剤の規制区分	向精神薬（第三種）、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）												
規格・含量	0.125mg：1錠中 日局 トリアゾラム0.125mg含有 0.25mg：1錠中 日局 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）												
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	<table><thead><tr><th></th><th>製造販売承認年月日</th><th>薬価基準収載</th><th>販売開始年月日</th></tr></thead><tbody><tr><td>ハルシオン 0.125mg錠</td><td>1989年 8月16日</td><td>1990年 7月13日</td><td>1990年 7月17日</td></tr><tr><td>ハルシオン 0.25mg錠</td><td>1982年12月15日</td><td>1983年 2月 3日</td><td>1983年 4月11日</td></tr></tbody></table>		製造販売承認年月日	薬価基準収載	販売開始年月日	ハルシオン 0.125mg錠	1989年 8月16日	1990年 7月13日	1990年 7月17日	ハルシオン 0.25mg錠	1982年12月15日	1983年 2月 3日	1983年 4月11日
	製造販売承認年月日	薬価基準収載	販売開始年月日										
ハルシオン 0.125mg錠	1989年 8月16日	1990年 7月13日	1990年 7月17日										
ハルシオン 0.25mg錠	1982年12月15日	1983年 2月 3日	1983年 4月11日										
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社												
医薬情報担当者の連絡先													
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp												

本IFは2024年5月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	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、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18
VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 血中濃度の推移	20
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
4. 吸収	22
5. 分布	22

6. 代謝	24
7. 排泄	25
8. トランスポーターに関する情報	25
9. 透析等による除去率	25
10. 特定の背景を有する患者	25
11. その他	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	28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28
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	38
12. その他の注意	38
IX. 非臨床試験に関する項目	39
1. 薬理試験	39
2. 毒性試験	39
X. 管理的事項に関する項目	41
1. 規制区分	41
2. 有効期間	41
3. 包装状態での貯法	41
4. 取扱い上の注意	41
5. 患者向け資材	41
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	42
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	42
9. 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	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	43
14. 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
1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	46
XIII. 備考	49
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	49
2. その他の関連資料	51

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、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、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. 製品の治療学的特性

(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、VII-7. 排泄」の項参照)

(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. 臨床成績」の項参照)

(3) 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、一過性前向き健忘、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)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用 推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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）

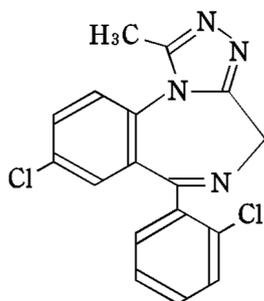
(2) 洋名（命名法）

Triazolam（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

ジアゼパム誘導体：-azepam

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{17}H_{12}Cl_2N_4$

分子量 : 343.21

5. 化学名（命名法）又は本質

8-Chloro-6-(2-chlorophenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepine
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : U-33030

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、エタノール (95) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(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

2. 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°C、23~90%RH	24 ヲ月	A	変化なし
加温	40°C	6 ヲ月	A	変化なし
	50°C	3 ヲ月	A	変化なし
加温	40°C、75%RH	3 ヲ月	A	変化なし
加湿	40°C、83%RH	3 ヲ月	A	変化なし
室 内 散 光		6 ヲ月	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°C	3 日	D	変化なし
	50 度	3 日	D	変化なし

*水に溶けにくいため 50%メタノール巢溶液に溶解

A : 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 : 共栓付きフラスコ

(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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

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

錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

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

(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

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ハルシオン 0.125mg 錠	ハルシオン 0.25mg 錠
有効成分	1 錠中 日局 トリアゾラム 0.125mg	1 錠中 日局 トリアゾラム 0.25mg
添加剤	安息香酸ナトリウム 軽質無水ケイ酸 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 ステアリン酸マグネシウム トウモロコシデンプン 乳糖水和物 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	安息香酸ナトリウム 軽質無水ケイ酸 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 ステアリン酸マグネシウム トウモロコシデンプン 乳糖水和物 青色 2 号アルミニウムレーキ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当資料なし

5. 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)

6. 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 ヶ月	無色透明 ガラス瓶	変化なし
加温	40℃	6 ヶ月		変化なし
	50℃	3 ヶ月		変化なし
加温 加湿	40℃、75%RH	3 ヶ月		変化なし
	40℃、83%RH	3 ヶ月		変化なし
室内散光		6 ヶ月		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 ヶ月	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 ヶ月	PTP	変化なし

試験項目：性状、溶出性、含量、水分

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

(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

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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

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までは特に問題となる副作用を認めず、安全に使用できると結論された。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⁾

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、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。

(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⁾

(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された。⁸⁾

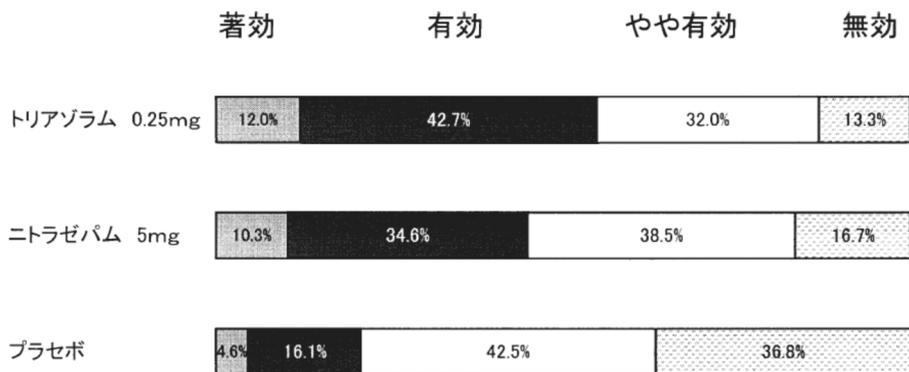
注) 本剤の承認されている用法及び用量は、不眠症には 1 回 0.25mg (最大 0.5mg)、ただし、高齢者には 0.125mg～0.25mg まで、麻酔前投薬には手術前夜 1 回 0.25mg (最大 0.5mg) を経口投与である。

比較試験

〈不眠症〉

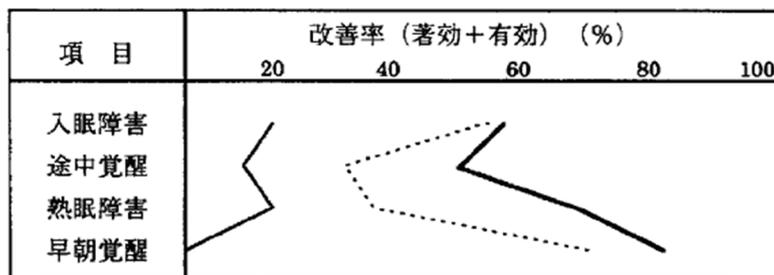
内科に入院又は通院治療中の睡眠障害を訴える患者 242 例を対象にトリアゾラム 0.25mg、ニトラゼパム 5.0mg、プラセボのいずれかを 1 日 1 回就寝直前に 3 日間反復経口投与する二重盲検比較試験を実施した結果、トリアゾラムはニトラゼパムと同等以上の有用な睡眠剤であると結論された。⁶⁾

①全般有用度⁶⁾



Wilcoxon検定

②睡眠障害の型別薬効比較⁶⁾



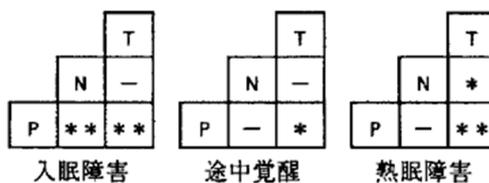
—— トリアゾラム (ハルシオン) ニトラゼパム —— プラセボ

Wilcoxon 検定

T : トリアゾラム (ハルシオン)

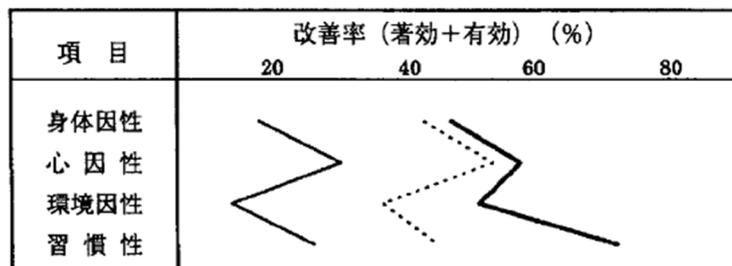
N : ニトラゼパム

P : プラセボ



* : p<0.05 ** : p<0.01

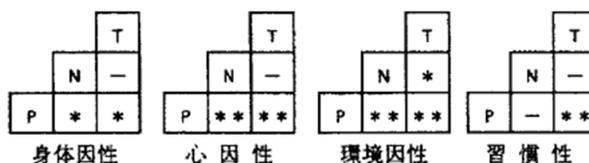
③睡眠障害の原因別薬効比較⁶⁾



—— 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 0.5mg 35 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及び用量は、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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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⁾

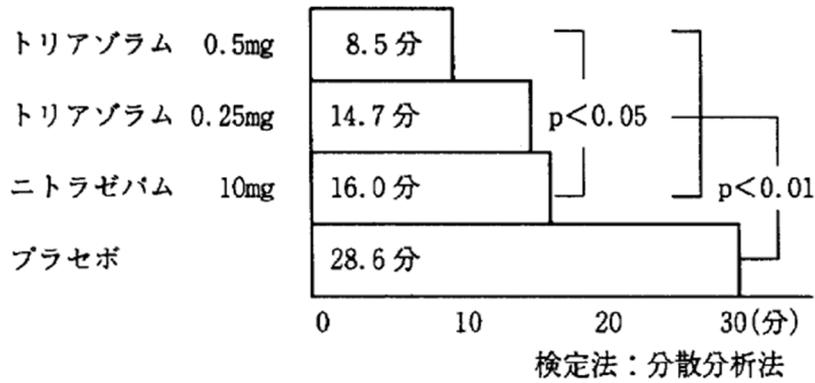
チオペンタールナトリウム睡眠に対する強い増強作用が認められ ED₅₀ 値は 0.032mg/kg であった (マウス)。

3) 抗痙攣作用¹⁴⁾

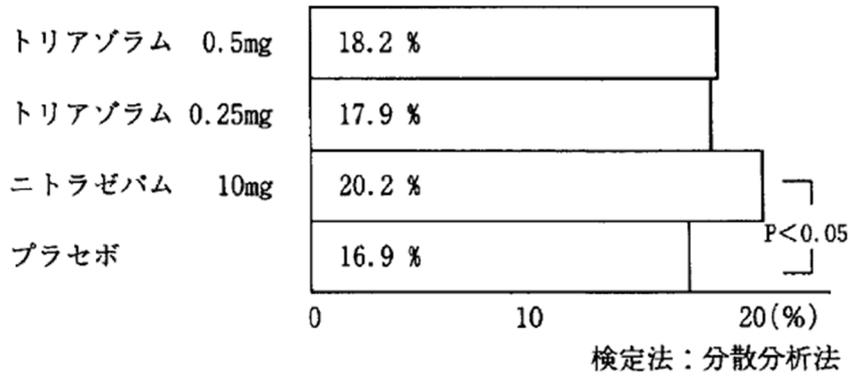
ペントトラゾール痙攣抑制作用はジアゼパムの約4倍、最大電撃痙攣抑制作用は逆にジアゼパムの1/10程度と弱く、ジアゼパムと比べより選択的な痙攣抑制作用が示唆される (マウス)。

4) 睡眠脳波による検討²⁾

①睡眠潜時



②REM 睡眠出現率



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

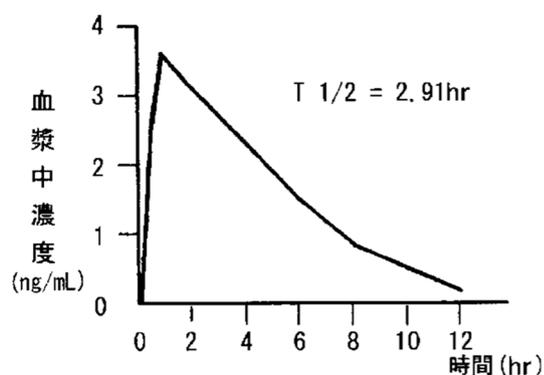
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

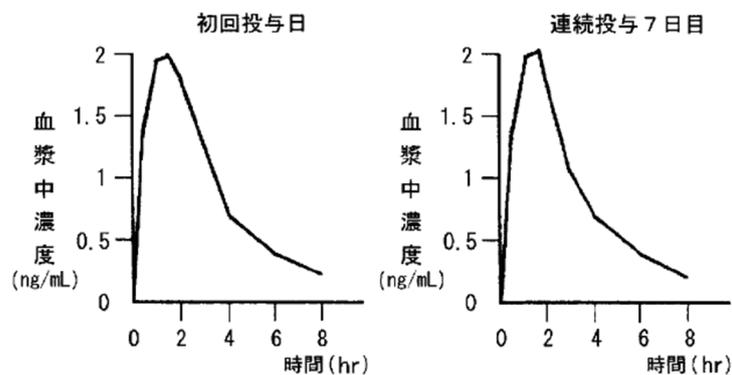
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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 日目とも同様の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

	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (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及び用量は、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。

〈参考〉

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) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 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)

(3) 消失速度定数¹⁸⁾

(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¹⁹⁾

(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¹⁹⁾

(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) その他

該当資料なし

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、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。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位：消化管

（外国人データ）

吸収率：85%

〈参考〉²⁰⁾

（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））

5. 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) 血液－胎盤関門通過性

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	2.07±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.

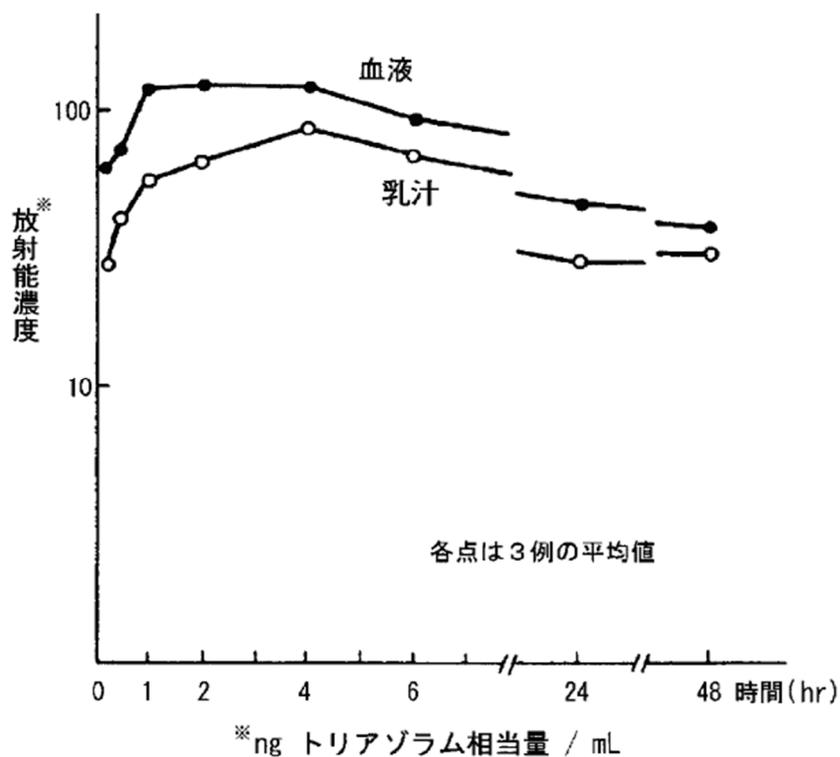
(3) 乳汁への移行性

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 (×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.

(6) 血漿蛋白結合率

(外国人データ)

89% (ヒト血清、37°C、限外濾過法)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)

ヒトに ¹⁴C-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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

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。

7. 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に投与後 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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当しない

11. その他

該当資料なし

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、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。

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、エンシトレルビルフマル酸、コビススタット含有製剤、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。

エンシトレルビルフマル酸

エンシトレルビルフマル酸 (ゾコーバ錠 125mg / 塩野義製薬株式会社) の「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に「トリアゾラム」が記載されたため、本剤の「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に「エンシトレルビルフマル酸」を追加し、注意喚起を行うこととした。

なお、本改訂は相互作用相手薬との整合を目的とした改訂であり、弊社が実施した当該相互作用に関する臨床試験はない。

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に注意すること。

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) ダルナビルエタノール 付加物 (プリジスタ) ホスアンプ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]		
エンシトレルビルフマル酸 (ゾコーバ) [2.4 参照]		
コビシスタット含有製剤 (ゲンボイヤ、シムツォーザ、 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>

ポサコナゾール、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、エンシトレルビルフマル酸については、「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。

(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 一過性前向き健忘（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)

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. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{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

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

LD₅₀ (mg/kg)

種・性 投与経路	ラット		マウス	
	雄	雌	雄	雌
経口	>7,500	>7,500	>7,500	>7,500
皮下	>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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ハルシオン 0.125mg 錠、ハルシオン 0.25mg 錠 向精神薬（第三種）、習慣性医薬品^{注1)}、
処方箋医薬品^{注2)}

有効成分：トリアゾラム 向精神薬、習慣性医薬品^{注1)}

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. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈0.125mg 錠〉

アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。光により変色することがある。

〈解説〉

本剤 0.125mg 錠の変色に関する品質情報を受け、光による外観への影響を評価したところ、光により本剤 0.125mg 錠が変色していることが確認された。これを踏まえ、「20. 取扱い上の注意」の項を新設し、0.125mg 錠については光により変色することがあるため、アルミピロー包装開封後は遮光して保存する旨を追記し注意喚起を行うこととした。

なお、0.125mg 錠の変色は有効成分であるトリアゾラムの変化によるものではなく、色素の変化によるものと考えられ、0.125mg 錠と異なる色素を用いている 0.25mg 錠では、光による錠剤の変色は認められていない。

(2024年5月)

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：「ハルシオン錠を服用される患者様へ」

(「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：先発医薬品、一物二名称の製品はない。

同効薬：プロチゾラム、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（ベルギー）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ハルシオン0.125mg錠	1989年8月16日	20100AMZ00434	1990年7月13日	1990年7月17日
ハルシオン0.25mg錠	1982年12月15日	15700AMZ01290	1983年2月3日	1983年4月11日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

1982年12月15日～1988年12月14日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 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

14. 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. 1976 ; 25 (8) : 1347-1353 [L20030714004]
- 2) 中澤 和嘉ほか：臨床精神医学. 1977 ; 6 (10) : 1415-1425 [L20030310007]
- 3) 中澤 和嘉ほか：新薬と臨床. 1977 ; 26 (8) : 1469-1477 [L20030310015]
- 4) 西園 昌久ほか：臨床と研究. 1979 ; 56 (9) : 2994-3000 [L20030310019]
- 5) 酒井 瑛ほか：新薬と臨床. 1988 ; 37 (12) : 2235-2245 [L20030310006]
- 6) 酒井 瑛ほか：臨床と研究. 1979 ; 56 (11) : 3826-3832 [L20030310020]
- 7) 阿部 武二郎：新薬と臨床. 1979 ; 28 (3) : 517-521 [L20030310018]
- 8) 橘 直矢ほか：臨床と研究. 1979 ; 56 (11) : 3776-3790 [L20030310021]
- 9) 工藤 義雄ほか：医学のあゆみ. 1980 ; 113 (2) : 120-140 [L20030310013]
- 10) 工藤 義雄ほか：新薬と臨床. 1979 ; 28 (8) : 1329-1340 [L20030310017]
- 11) 八代 信義ほか：臨床と研究. 1989 ; 66 (2) : 679-685 [L20030310014]
- 12) 栗原 雅直ほか：臨床評価. 1980 ; 8 (1) : 79-110 [L20030307004]
- 13) 中澤 和嘉ほか：新薬と臨床. 1979 ; 28 (5) : 835-841 [L20030310016]
- 14) 植木 昭和ほか：日本薬理学雑誌. 1978 ; 74 (5) : 597-614 [L20030310012]
- 15) 古川 達雄ほか：医学研究. 1975 ; 45 (5) : 285-302 [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. 1983 ; 25 (1) : 91-94 (PMID : 6137388)
[L20030305026]
- 18) Baktir, G. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1983 ; 34 (2) : 195-201 (PMID : 6135525)
[L20030304010]
- 19) Smith, R. B. et al. : J Clin Psychopharmacol. 1983 ; 3 (3) : 172-176 (PMID : 6135721)
[L20030306021]
- 20) Abernethy, D. R. et al. : Clin Pharmacokinet. 1984 ; 9 (2) : 177-183 (PMID : 6143633)
[L20030304011]
- 21) Kitagawa, H. et al. : Xenobiotica. 1979 ; 9 (7) : 415-428 (PMID : 40350) [L20030304008]
- 22) 君島 健次郎ほか：米子医学会雑誌. 1976 ; 27 (4) : 314-323 [L20030310022]
- 23) 松尾 朝紀ほか：医薬品研究. 1979 ; 10 (5) : 52-67 [L20030310024]
- 24) 柳田 知司ほか：実中研・前臨床研究報. 1977 ; 3 (1) : 1-7 [L20030307003]

2. その他の参考文献

- 参考文献 1) 藤島 一郎 監修, 倉田 なおみ 編集：内服薬経管投与ハンドブック第 4 版 じほう.
2020 ; : 44-48
- 参考文献 2) 藤島 一郎 監修, 倉田 なおみ 編集：内服薬経管投与ハンドブック第 4 版 じほう.
2020 ; : 600-602

XII. 参考資料

1. 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)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

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。

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。

出典	内容
米国添付文書 (2023年1月)	<p>8.1Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Neonates born to mothers using benzodiazepines late in pregnancy have been reported to experience symptoms of sedation and/or neonatal withdrawal. Available data from published observational studies of pregnant women exposed to benzodiazepines do not report a clear association with benzodiazepines and major birth defects.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p>

	<p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Benzodiazepines cross the placenta and may produce respiratory depression, hypotonia, and sedation in neonates. Monitor neonates exposed to Halcion during pregnancy or labor for signs of sedation, respiratory depression, hypotonia, and feeding problems. Monitor neonates exposed to HALCION during pregnancy for signs of withdrawal. Manage these neonates accordingly.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>Published data from observational studies on the use of benzodiazepines during pregnancy do not report a clear association with benzodiazepines and major birth defects. Although early studies reported an increased risk of congenital malformations with diazepam and chlordiazepoxide, there was no consistent pattern noted. In addition, the majority of more recent case-control and cohort studies of benzodiazepine use during pregnancy, which were adjusted for confounding exposures to alcohol, tobacco and other medications, have not confirmed these findings.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are reports of sedation, poor feeding and poor weight gain in infants exposed to benzodiazepines through breast milk. There are no data on the presence of triazolam in human milk or the effects on milk production.</p> <p>Triazolam and its metabolites are present in the milk of lactating rats (see Data). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for HALCION and any potential adverse effects on the breastfed infant from HALCION or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Infants exposed to HALCION through breast milk should be monitored for sedation, poor feeding and poor weight gain. A lactating woman may consider interrupting breastfeeding and pumping and discarding breast milk during treatment and for 28 hours (approximately 5 elimination half-lives) after HALCION administration in order to minimize drug exposure to a breast fed infant.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Both triazolam and triazolam metabolites were detected in milk of rats.</p>
--	--

	Lactating rats were orally administered 0.3 mg/kg ¹⁴ C-triazolam; drug and metabolite levels were determined in milk collected at 6 and 24 hours after administration.
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2024年5月現在) <参考: 分類の概要> C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年1月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness of Halcion have not been established in pediatric patients.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉砕

ハルシオン 0.25mg 錠の粉砕後の安定性を検討した報告（下記の試験方法による）を以下に示す。なお、ハルシオン 0.25mg 錠を粉砕しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を行っていないため、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。錠剤を粉砕しての本剤の投与については、医師の裁量と判断により行うこと。

試験方法：ハルシオン 0.25mg 錠を粉砕後、光、温度、湿度条件下で 30 日間保存したときの安定性を試験した。

試料：ハルシオン 0.25mg 錠を粉砕して微細な粉末とする（3 ロット）

保存条件：①加温加湿保存（40℃、相対湿度 75%、透明ガラス瓶）

②加温保存（50℃、蓋つき透明ガラス瓶）

③光照射保存（2500 lux 1日8時間照射、蓋つき透明ガラス瓶）

保存期間：30 日間

試験項目：性状、乾燥減量、TLC（薄層クロマトグラフ）、定量

試験結果

保存条件		保存期間	保存形態	結果			
				外観	乾燥減量	TLC	含量残存率 (3 lot 平均)
加温・ 加湿	40℃、 75%RH	30 日間	透明ガラス瓶 (恒温恒湿器)	変化なし (淡青色 の粉末)	試験開始時 に比しわず かに増加	変化 なし	98.2%
加温	50℃	30 日間	蓋つき 透明ガラス瓶 (恒温恒湿器)	変化なし (淡青色 の粉末)	経時的にわ ずかに減少	変化 なし	98.8%
光照射	2,500 lux 1日8時間 照射	30 日間	蓋つき 透明ガラス瓶	変化なし (淡青色 の粉末)	変化なし	変化 なし	100.3%

(社内資料)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

ハルシオン 0.125mg 錠、0.25mg 錠の簡易懸濁法試験（崩壊懸濁試験及び通過性試験）の報告^{参考文献1）、参考文献2）}の概要を以下に示す。

なお、ハルシオン錠の簡易懸濁法での投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を行っていないため、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。本剤を簡易懸濁しての投与については、医師の裁量と判断により行うこと。

【崩壊懸濁試験】「内服薬経管投与ハンドブック第4版」^{参考文献1）}より抜粋。

試験方法：

注入器の押し子部を抜き取り、注入器に錠剤またはカプセルをそのまま1個入れて押し子を戻し注入器に55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。5分後に、崩壊・懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、注入器を手で180度15往復横転して攪拌し崩壊・懸濁の状況を再度確認した。

10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止する薬品のうち、粉碎可能な錠剤はコーティング破壊をしてから、開封可能なカプセル剤は開封して充填薬を注入器内に入れて同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

【※】錠剤粉碎・カプセル開封の可否は下記による（「内服薬経管投与ハンドブック第4版表8」^{参考文献1）}より抜粋）

1. 粉碎化の可否判断は、原則としてインタビューフォームを参考とする。インタビューフォームにデータの記載がない場合、「錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック第6版」（じほう、2012）を参考にし判断する。
2. インタビューフォーム内の「原薬の安定性」中の「苛酷試験」の項目で「温度・湿度・光」の全条件が「4週間あるいは30日間安定」の場合、「可」とする。
 - ① 光の条件は、「室内散光」程度が安定であれば「可」とする。
 - ② 「安定」とは、含量・力価が90%以上維持される場合とする（含量・力価の試験結果が記載されている場合）。
 - ③ 多少の着色・吸湿はあっても安定で服用可能なら「可」とする。
3. 苦み・酸味・麻痺性などがある場合は「可」とする（経管栄養チューブ投与では影響がないため）
4. 製剤的工夫（徐放性・腸溶性など）がされており、粉碎化することでその特性が失われる可能性がある場合は「不可」とする。
5. その他
 - ① 抗がん剤はバイオハザードを考慮し、原則として「不可」とする。
 - ② 内容が液状・油状などで、散剤として調剤できないものは「不可」とする。

【通過性試験】「内服薬経管投与ハンドブック第4版」^{参考文献1)}より抜粋。

試験方法：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より約2～3mL/秒（10秒で20mL）の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットする。サイズ8Fr.（フレンチ）、12Fr.長さ120cmのチューブに注入し、通過性を観察する。

薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

試験結果^{参考文献2)}

剤型	簡易懸濁法					
	適否 ^{*1}	通過性試験 最小通過サイズ	崩壊懸濁試験			
			水（約55℃）		亀裂→水	
			5分	10分	5分	10分
ハルシオン0.125mg錠	適1	8Fr.	○ ^{*2}			
ハルシオン0.25mg錠	適1	8Fr.	× ^{*3}	○ ^{*2}		

*1 判定は「内服薬経管投与ハンドブック第4版」^{参考文献1)}の経管投与可否判断基準による。

*2 ○：完全崩壊又は注入器に吸い取り可能

*3 ×：投与困難

経管投与可否判断基準（「内服薬経管投与ハンドブック第4版」^{参考文献1)}

記号	判定基準 ^{*1}
適1	10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブあるいは18Fr.ガストロボタンを通過 ^{*2}
適2	錠剤のコーティングに亀裂を入れる、あるいはカプセルを開封すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブを通過
適3	投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能
条1	条件付通過（経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる）。
条2	条件付通過 （腸溶錠のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸痙であれば使用可能）。
条3	条件付通過（備考欄参照）。
不適	経管投与に適さない

*1 薬品注入後に20mLの水でフラッシングするとき、薬品が残存していなければ通過と判定

*2 8Fr.経鼻チューブを透過した多くの医薬品は、18Fr.ガストロボタンも通過した。

2. その他の関連資料

患者向け資料：「ハルシオン錠を服用される患者様へ」

https://www.pfizerpro.jp/api/vc/ja/content/material/caa98b71-bdba-4f10-8e56-d10f8c413ab2/HAL57L001B_0.pdf

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

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

