

貯 法：室温保存^{注1)}
使用期限：外箱等に表示

睡眠導入剤
向精神薬、習慣性医薬品^{注2)}、処方箋医薬品^{注3)}

トリアゾラム錠0.125mg「KN」 トリアゾラム錠0.25mg「KN」

	0.125mg「KN」	0.25mg「KN」
承認番号	22600AMX00048000	22500AMX01904000
薬価収載	2014年6月	2014年6月
販売開始	2011年11月	1992年7月

注1)「取扱い上の注意」の項参照

注2)注意－習慣性あり

注3)注意－医師等の処方箋により使用すること

TRIAZOLAM Tablets 0.125mg「KN」・0.25mg「KN」

トリアゾラム錠

【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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- * (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。]
- (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。]
- (4)次の薬剤を投与中の患者：イトラコナゾール、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(インジナビル、リトナビル等)、エファピレンツ、テラプレビル[「相互作用」の項参照]

【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。]

【組成・性状】

品名	トリアゾラム錠0.125mg「KN」	トリアゾラム錠0.25mg「KN」
成分・含量	1錠中、トリアゾラム0.125mg含有	1錠中、トリアゾラム0.25mg含有
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、カルメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄	結晶セルロース、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、カルメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、青色2号アルミニウムレーキ
性状	微紅色の割線入りの素錠	うすい青色の割線入りの素錠
大きさ	直径：約6.1mm 厚さ：約2.3mm 重量：約80mg	直径：約8.1mm 厚さ：約2.6mm 重量：約160mg
外形		
識別コード	KN334	KN107

【効能・効果】

不眠症
麻酔前投薬

【用法・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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。
2. 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、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。

【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)心障害のある患者
- (2)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。]
- (3)腎障害のある患者
- (4)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。]
- (5)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (6)衰弱患者[副作用があらわれやすい。]

2. 重要な基本的注意

- (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。[「重大な副作用」の項参照]
- (2)本剤の影響が翌朝以後に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

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) 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) HIVプロテアーゼ 阻害剤 インジナビル (クリキシバン) リトナビル (ノービア)等 エファビレンツ (ストックリン) テラプレビル (テラビック)	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。

(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。
リファンピシン	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。
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

4. 副作用

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)薬物依存、離脱症状：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。
- 2)精神症状：刺激興奮、錯乱、攻撃性、夢遊症状、幻覚、妄想、激越等の精神症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。

3)呼吸抑制：呼吸抑制があらわれることがある。また、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確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。

4)一過性前向性健忘、もうろう状態：一過性前向性健忘(中途覚醒時の出来事をおぼえていない等)、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。

5)肝炎、肝機能障害、黄疸：肝炎、肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。

* 6)ショック、アナフィラキシー：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し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	眠気、ふらつき、めまい、頭痛・頭重、不安、不眠、いらいら感、協調運動失調、不快感、舌のもつれ、言語障害、見当識障害、意識混濁、耳鳴、視覚異常(霧視、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(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇
消化器	口渇、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、心窩部不快感、便秘
循環器	血圧上昇、動悸、胸部圧迫感、血圧降下
過敏症 ^(注)	発疹、痒痒
骨格筋	倦怠感、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、便失禁、尿閉、CK(CPK)上昇

注)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、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。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦

- 1)妊婦(3ヵ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[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。]
- 2)妊娠後期の婦人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。[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。]
- 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。

(2) 授乳婦

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には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. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

症状に関して、以下の報告がある。万一過量投与に至った場合には、以下を参考の上、適切な処置を行うこと。

(1) 症状

本剤の過量投与により、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薬剤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薬剤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。

(2) 処置

呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、胃洗浄、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、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。悪性症候群が疑われた場合は、適切な処置を行うこと。

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、更には穿孔を起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) 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。

【薬物動態】

<生物学的同等性試験>

1. トリアゾラム錠0.125mg「KN」

トリアゾラム錠0.125mg「KN」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、トリアゾラム錠0.25mg「KN」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。¹⁾

2. トリアゾラム錠0.25mg「KN」

トリアゾラム錠0.25mg「KN」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(トリアゾラム0.25mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された(図、表)。²⁾

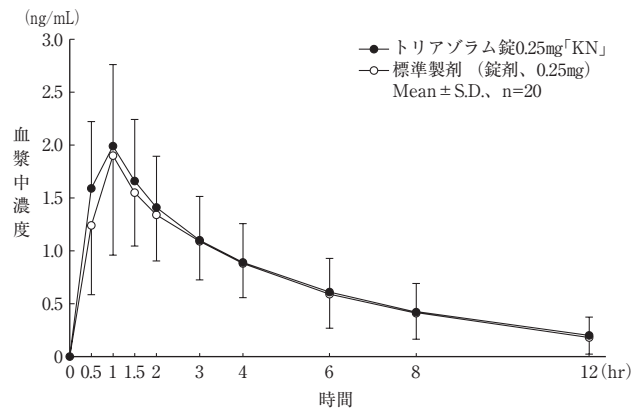


図 トリアゾラムの血漿中濃度推移

表 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
トリアゾラム錠 0.25mg「KN」	8.99 ± 3.88	2.03 ± 0.75	1.1 ± 0.2	3.4 ± 1.2
標準製剤 (錠剤、0.25mg)	8.55 ± 3.52	2.00 ± 0.83	1.2 ± 0.3	3.4 ± 1.0

(Mean ± S.D., n = 20)

血漿中濃度並びに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。

<溶出挙動>

トリアゾラム錠0.125mg「KN」及びトリアゾラム錠0.25mg「KN」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたトリアゾラム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トリアゾラム (Triazolam)

化学名：8-chloro-6-(*o*-chlorophenyl)-1-methyl-4*H*-s-triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepine

分子式：C₁₇H₁₂Cl₂N₄

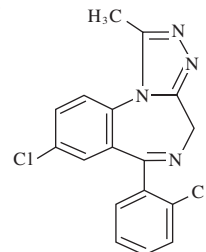
分子量：343.21

性状：白色の粉末で、においはない。

クロロホルムに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、アセトン、酢酸エチル又は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：239～243℃

構造式：



【取扱い上の注意】

開封後は湿気を避けて保存すること。

<安定性試験>

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、75%RH、6ヵ月)の結果、トリアゾラム錠0.125mg「KN」及びトリアゾラム錠0.25mg「KN」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。⁴⁾

****【包装】**

トリアゾラム錠0.125mg「KN」 バラ：100錠
トリアゾラム錠0.25mg「KN」 PTP：100錠 1000錠

【主要文献】

- 1) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)
- 2) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)
- 3) 小林化工株式会社・社内資料(品質再評価溶出試験)
- 4) 小林化工株式会社・社内資料(安定性試験)


【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

小林化工株式会社 安全管理部
〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15
☎ 0120-37-0690 TEL 0776-73-0911
FAX 0776-73-0821

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、
投薬量は1回30日分を限度とされています。

製造販売元
 **小林化工株式会社**
福井県あわら市矢地5-15

(D.10.0)003