

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 2013 に準拠して作成

向精神薬
習慣性医薬品^{注1)}
処方箋医薬品^{注2)}

睡眠導入剤

日本薬局方 **ブロチゾラム錠** **ブロチゾラム錠0.25mg「CH」**

剤形	素錠
製剤の規制区分	向精神薬 習慣性医薬品 注1) 注意－習慣性あり 処方箋医薬品 注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 日局 ブロチゾラム 0.25mg を含有
一般名	和名：ブロチゾラム 洋名：Brotizolam
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 (販売名変更による) 発売年月日：1999年4月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：日本ジェネリック株式会社 製造販売元：長生堂製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2019 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(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)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤, 注射剤, 外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの, 製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下, 「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は, 電子媒体での提供を基本とし, 必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は, 平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については, 「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂, 再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ, 記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては, PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は, 電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については, PMDA ホーム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薬剤師等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, 当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等, あるいは医薬品医療機器情報配信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 ホームページで確認する。

なお, 適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり, その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし, 薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により, 製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて, 当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから, 記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は, IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり, インターネットでの公開等も踏まえ, 薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………6

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………7
2. 一般名……………7
3. 構造式又は示性式……………7
4. 分子式及び分子量……………7
5. 化学名(命名法) ……8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………8
7. CAS 登録番号……………8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………9
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………9
3. 有効成分の確認試験法……………9
4. 有効成分の定量法……………9

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………10
2. 製剤の組成……………10
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意……………10
4. 製剤の各種条件下における安定性…11
5. 調製法及び溶解後の安定性……………12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ……12
7. 溶出性……………12
8. 生物学的試験法……………15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…15
10. 製剤中の有効成分の定量法……………15
11. 力価……………15
12. 混入する可能性のある夾雑物……………15
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………15
14. その他……………15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………16
2. 用法及び用量……………16
3. 臨床成績……………16

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……………18
2. 薬理作用……………18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………19
2. 薬物速度論的パラメータ……………20
3. 吸収……………20
4. 分布……………20
5. 代謝……………21
6. 排泄……………21
7. トランスポーターに関する情報…21
8. 透析等による除去率……………21

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……………22
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………22
5. 慎重投与内容とその理由……………22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………22
7. 相互作用……………23
8. 副作用……………23
9. 高齢者への投与……………25
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与……………25
11. 小児等への投与……………26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………26
13. 過量投与……………26
14. 適用上の注意……………26

15. その他の注意	26
16. その他	26

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	27

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	28
2. 有効期間又は使用期限	28
3. 貯法・保存条件	28
4. 薬剤取扱い上の注意点	28
5. 承認条件等	28
6. 包装	28
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
11. 薬価基準収載年月日	29
12. 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	29
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	29
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30

X I. 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	32

X III. 備考

その他の関連資料	33
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、プロチゾラムを有効成分とする睡眠導入剤である。

メクト株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬発第 698 号(昭和 55 年 5 月 30 日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、1998 年 1 月にユリモラン®錠として承認を得て、発売に至った。

その後、1999 年 2 月に長生堂製薬株式会社がメクト株式会社より承継を受け、製造販売を行っている。

なお、本剤は販売名変更に伴う再承認を得て、販売名を 2009 年 6 月にプロチゾラム錠 0.25mg 「CH」に変更し、2009 年 9 月に変更銘柄名で薬価基準に収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 本剤は、チエノトリアゾロジアゼピン系の睡眠導入剤である。

(2) 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。なお、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、依存性があらわれることがある。また、類薬で、重大な副作用として呼吸抑制があらわれることがある。([VIII.8. (2) 重大な副作用と初期症状]の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

ブロチゾラム錠 0.25mg 「CH」

(2) 洋名 :

BROTIZOLAM Tablets 0.25mg “CH”

(3) 名称の由来 :

一般名+剤形+含量+「CH」

2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

ブロチゾラム(JAN)

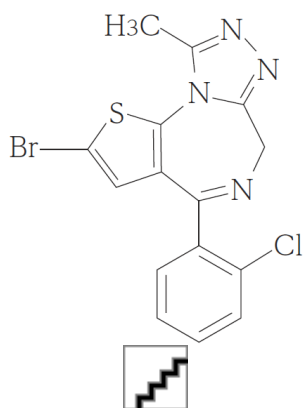
(2) 洋名(命名法) :

Brotizolam (JAN, INN)

(3) ステム :

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₅H₁₀BrClN₄S

分子量 : 393.69

5. 化学名(命名法)

2-Bromo-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6*H*-thieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo
[4,3-*a*][1,4]diazepine (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

7. CAS 登録番号

57801-81-7

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～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

メタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)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：208～212℃

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「プロチゾラム」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

日局「プロチゾラム」の定量法による。

電位差滴定法(0.1mol/L 過塩素酸による滴定)




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

剤形・性状 : 白色の片面割線入り素錠

外形 :

表	裏	側面	直径	8.0 mm
			厚さ	2.4 mm
			重量	150 mg

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

CH16

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

1錠中 日局 ブロチゾラム 0.25mg 含有

(2) 添加物 :

乳糖水和物, トウモロコシデンプン, 結晶セルロース, クロスカルメロー
スナトリウム, ステアリン酸マグネシウム

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験¹⁾

加速試験(40℃, 相対湿度 75%, 6 ヶ月)の結果, 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。

保存形態	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
最終包装製品 (PTP 包装)	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	溶出試験	97.8 ~ 102.9%	98.4 ~ 101.7%	98.0 ~ 101.2%	95.3 ~ 99.3%
	定量試験	99.5%	97.8%	97.4%	96.5%
最終包装製品 (バラ包装)	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験	適合	適合	適合	適合
	溶出試験	97.8 ~ 102.9%	97.1 ~ 100.8%	96.6 ~ 100.7%	94.9 ~ 101.2%
	定量試験	99.5%	98.2%	98.4%	97.9%

(2) 長期安定性試験¹⁾

長期保存試験(室温保存, 3 年)の結果, 外観及び含量等は規格の範囲内であり, 室温保存における 3 年間の安定性が確認された。

保存形態	試験項目	開始時	3 年
最終包装製品 (PTP 包装)	性状	適合	適合
	確認試験	適合	適合
	純度試験	適合	適合
	含量均一性試験	適合	適合
	溶出試験	99.5%	101.5%
	定量試験	101.2%	98.5%

(3) 無包装状態での安定性試験

保存条件	保存期間	結果
温度(40℃, 遮光・気密容器)	3 ヶ月	変化あり※ ¹ (規格内)(○)
湿度(30℃, 75%RH, 遮光・開放)	3 ヶ月	変化あり※ ² (規格内)(○)
光(120 万 lux・hr, 気密容器)	50 日	変化あり※ ³ (規格内)(○)

※1 含量, 硬度

※2 硬度

※3 含量

試験項目：外観, 含量, 質量, 硬度, 崩壊性, 溶出性, 純度試験

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会学術第5小委員会)の評価分類基準(下記)に準じる(質量, 純度試験の項目については, 社内的に判定を追加)。

◎：すべての測定項目において変化を認めなかった。

(外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。質量：150mg±5mg 内の変化。硬度：30%未満の変化。崩壊性・溶出性：規格値内。純度試験：規格値内。)

○：いずれかの測定項目で「規格内」の変化を認めた。

(外観：わずかな色調変化(退色等)等を認めるが, 品質上, 問題とならない程度の変化であり, 規格を満たしている。含量：3%以上の低下で, 規格値内。硬度：30%以上の変化で, 硬度が2.0kgf以上。)

△：いずれかの測定項目で「規格外」の変化を認めた。

(外観：形状変化や著しい色調変化等を認め, 規格を逸脱している。含量：規格値外。質量：150mg±5mg 外の変化。硬度：30%以上の変化で, 硬度が2.0kgf未満。崩壊性・溶出性：規格値外。純度試験：規格値外。)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

(1) 溶出規格

日本薬局方医薬品各条 プロチゾラム錠溶出規格に適合する。

試験法：日局溶出試験法(パドル法)

条件：回転数 50rpm

試験液 水

結果：15 分間 85%以上

(2) 品質再評価における溶出試験結果²⁾

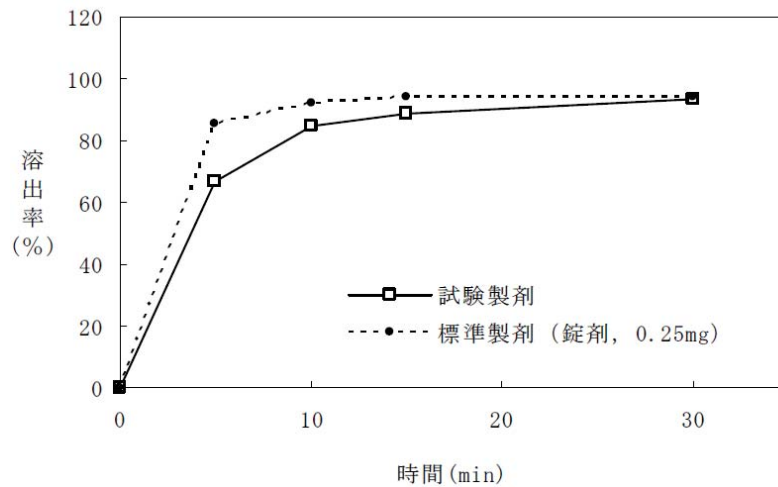
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日医薬審第487号)」に従い、標準製剤との溶出挙動の同等性を判定した結果、両製剤の溶出挙動は同等であった。

試験法	パドル法
試験液/回転数	①pH1.2/50rpm ②pH4.0/50rpm ③pH6.8/50rpm ④水/50rpm

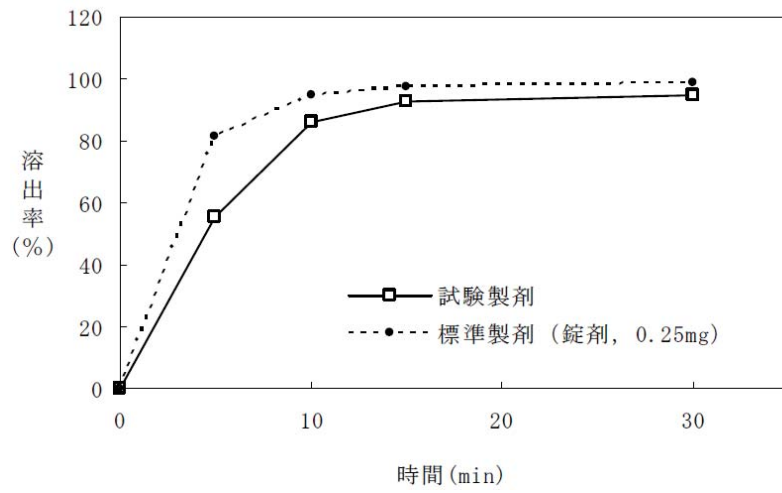
[判定基準]

①～④：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

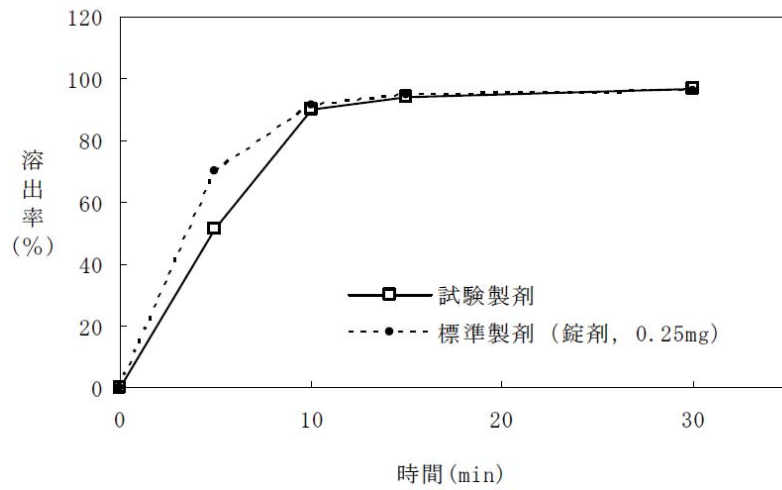
①pH1.2, 50rpm



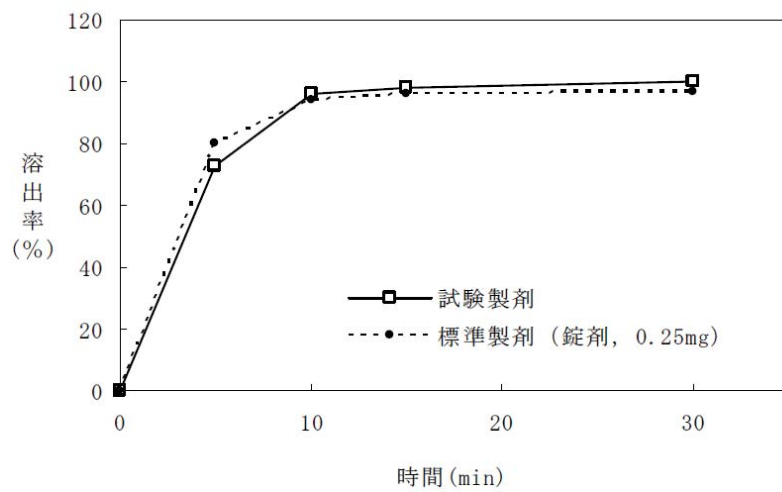
②pH4.0, 50rpm



③pH6.8, 50rpm



④水, 50rpm



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「プロチゾラム錠」の確認試験による。

紫外可視吸光度測定法

極大吸収波長：239～243nm

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「プロチゾラム錠」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

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

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回ブロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。

◦麻酔前投薬

手術前夜: 1回ブロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。

麻酔前: 1回ブロチゾラムとして0.5mgを経口投与する。

<用法・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

(1) 臨床データパッケージ:

該当しない

(2) 臨床効果:

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験:

該当資料なし

(4) 探索的試験:

該当資料なし

(5) 検証的試験:

1) 無作為化並行用量反応試験:

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

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験
(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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾：

短時間作用型ベンゾジアゼピン系化合物。抑制性伝達物質 GABA_A 受容体のサブユニットに存在するベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、GABA_A 受容体への GABA の親和性をたかめ、GABA の抑制作用を促進する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

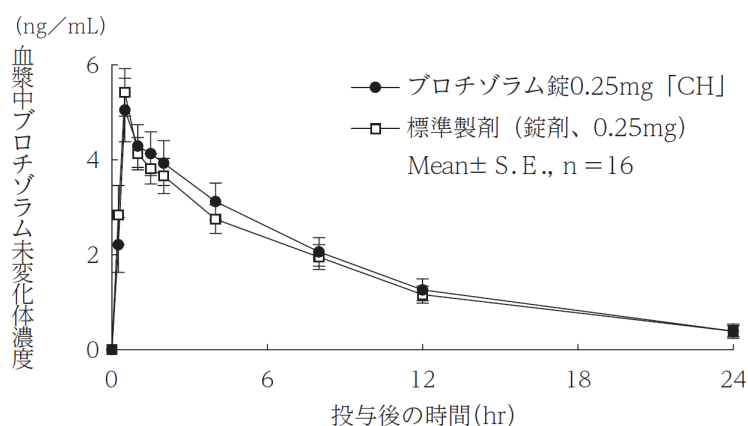
(2) 最高血中濃度到達時間：

〔(3)臨床試験で確認された血中濃度〕の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

生物学的同等性試験⁴⁾

プロチゾラム錠 0.25mg 「CH」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(プロチゾラムとして0.25mg)健康成人男子に空腹時単回経口投与して血漿中プロチゾラム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。



	判定パラメータ		参考パラメータ
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
プロチゾラム錠 0.25mg 「CH」	41.64±6.19	5.77±0.65	0.77±0.12
標準製剤 (錠剤, 0.25mg)	38.97±4.79	6.08±0.44	0.64±0.13

(Mean±S.E., n=16)

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。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

〔VIII.7.相互作用〕の項参照

- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：
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：
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ：
該当資料なし
- (4) 消失速度定数：
該当資料なし
- (5) クリアランス：
該当資料なし
- (6) 分布容積：
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率：
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

- (1) 血液—脳関門通過性：
該当資料なし
- (2) 血液—胎盤関門通過性：
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性：
[VIII.10.妊婦,産婦,授乳婦等への投与]の項参照
- (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 :

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

[VIII.7.相互作用]の項参照

(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 :

該当資料なし

(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) 排泄部位及び経路 :

該当資料なし

(2) 排泄率 :

該当資料なし

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 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) 重症筋無力症のある患者[重症筋無力症を悪化させるおそれがある。]

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

肺性心, 肺気腫, 気管支喘息及び脳血管障害の急性期等で呼吸機能が高度に低下している場合
[炭酸ガスナルコーシスを起こすおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

[V.治療に関する項目]を参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 衰弱患者[作用が強くあらわれる。]
- (2) 高齢者([9.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) 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（〔8.副作用(2) 重大な副作用と初期症状〕の項参照）。

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：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール (飲酒)	鎮静作用、倦怠感等が増強されるおそれがあるので、アルコールとの服用は避けさせることが望ましい。	本剤とアルコールを併用するとクリアランスの低下及び排泄半減期の延長がみられている。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体	鎮静作用が増強されるおそれがある。	本剤との併用により鎮静作用が増強するおそれがある。
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール ミコナゾール シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用の増強及び作用時間の延長が起こるおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 が、これらの薬剤で阻害される。
モノアミン酸化酵素阻害剤	鎮静作用が増強されるおそれがある。	本剤との併用により鎮静作用が増強するおそれがある。
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進される。

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。

(2) 重大な副作用と初期症状：

1) 重大な副作用(頻度不明)

- ① 肝機能障害, 黄疸：AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP 上昇等の肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には, 直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- ② 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。
- ③ 依存性：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中止により, 不眠, 不安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。

2) 重大な副作用(類薬)(頻度不明)

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
精神神経系	残眠感・眠気, ふらつき, 頭重感, めまい, 頭痛, 不穏 ^{注3)} , 興奮 ^{注3)} , 気分不快, 立ちくらみ, いらいら感, せん妄, 振戦, 幻覚, 悪夢
肝臓	AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, Al-P, LDH の上昇
循環器	軽度の脈拍数増加
消化器	嘔気, 悪心, 口渇, 食欲不振, 下痢
過敏症 ^{注4)}	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, 味覚異常

注3) 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 4) 発現した場合には、投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

[8.副作用]の項参照

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。]

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薬剤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) ベンゾジアゼピン系薬剤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薬剤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薬剤で報告されている。
- (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薬剤(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

該当資料なし

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. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

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

該当しない

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〕参照）：
- (2) 副次的薬理試験：
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験：
該当資料なし
- (4) 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⁵⁾：

LD ₅₀ 値		(mg/kg)		
動物	性別	経口	腹腔内	静注
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
イヌ	♂♀	2,000 以上	—	—

- (2) 反復投与毒性試験⁵⁾：

亜急性毒性：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、反射亢進性痙れんが見られた。

慢性毒性：サル(アカゲ)への最大無影響量(経口) 7mg/kg/日(12ヵ月)
特記すべき異常所見として、鎮静～睡眠状態、反射亢進性痙れんが見られた。

- (3) 生殖発生毒性試験：
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性：
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：向精神薬, 習慣性医薬品^{注1)}, 処方箋医薬品^{注2)}
注1) 注意－習慣性あり
注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること
- (2) 有効成分：向精神薬, 習慣性医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

遮光保存, 室温保存, 気密容器

4. 薬剤取り扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について：
該当資料なし
- (2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：
〔V.2.用法及び用量〕の<用法・用量に関連する使用上の注意>
〔VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法〕
〔VIII.14.適用上の注意〕の項参照
- くすりのしおり：有り
- (3) 調剤時の留意点について：
該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP：100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50)
バラ：500錠

7. 容器の材質

PTP：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔）, ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）, 紙箱
バラ：ポリプロピレン製容器, ポリプロピレン製キャップ, 紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レンドルミン®錠 0.25mg, レンドルミン®D 錠 0.25mg
同効薬：リルマザホン塩酸塩水和物, ロルメタゼパム, ゾピクロン等

9. 国際誕生年月日

1983年5月17日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ブロチゾラム錠 0.25mg 「CH」	2009年6月26日 (販売名変更による)	22100AMX01108000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日	薬価基準経過措置期限
ブロチゾラム錠 0.25mg 「CH」	2009年9月25日 (販売名変更による)	—

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 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, 投薬は, 1回30日分が限度とされています。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
プロチゾラム錠 0.25mg 「CH」	100393203	1124009F1010	620039301

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 長生堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験に関する資料)
- 2) 長生堂製薬株式会社 社内資料(溶出試験に関する資料)
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書
- 4) 長生堂製薬株式会社 社内資料(生物学的同等性試験に関する資料)
- 5) 厚生省薬務局推薦：規制医薬品事典(第5版), 薬業時報社

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

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。

(1) 粉碎：

1. 試験目的

プロチゾラム錠0.25mg「CH」について、粉碎した検体を下記条件にて保存し、安定性を確認した。

2. 保存条件

- ・温度に対する安定性試験：40±2°C/60±5%RH 30日〔遮光・気密容器〕
- ・湿度に対する安定性試験：25±2°C/75±5%RH 30日〔遮光・開放容器〕
- ・光に対する安定性試験：120万lux・hr〔密閉容器(シャーレ+ラップ)〕*

※ 25±2°C/60±5%RH 1000 lux/hr 50日

3. 試験項目

性状、定量試験

4. 試験結果

〈参考〉製剤の規格(粉碎前の状態)

性状	白色の片面割線入り素錠
含量	95.0～105.0%

保存条件	試験項目	試験開始時	15日	30日	
温度	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	
	定量試験	実測値	98.8%	97.9%	98.1%
		残存率	100.0%	99.1%	99.3%
湿度	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	
	定量試験	実測値	98.8%	98.5%	98.9%
		残存率	100.0%	99.7%	100.1%

保存条件	試験項目	試験開始時	30万lux・hr (12.5日)	60万lux・hr (25日)	120万lux・hr (50日)	
光	性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	
	定量試験	実測値	98.8%	98.1%	96.3%	92.4%
		残存率	100.0%	99.3%	97.5%	93.5%

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

1. 試験目的

プロチゾラム錠 0.25mg「CH」について、崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性を確認するため試験を実施した。

2. 試験製剤

プロチゾラム錠 0.25mg「CH」(素錠)

3. 試験方法

・崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤を破壊して上記と同様の操作を行う。

・通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管投与チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入し、チューブ(8Fr.)の通過性を確認する。注入後、水を使い洗浄する。

4. 試験結果

●崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
プロチゾラム錠 0.25mg「CH」	5 分以内に崩壊・懸濁した。

●通過性試験結果

品目名	通過性
プロチゾラム錠 0.25mg「CH」	8Fr.のチューブを通過した。