

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

向精神薬（第三種）
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]
Brotizolam Tablets

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・販売開始年月日	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） 販売開始年月日：1999年4月1日
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： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本 IF は 2024 年 1 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。

(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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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て、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	6
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	8
3. 製品の製剤学的特性	1	(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	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2)包装	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(3)予備容量	8
(1)承認条件	1	(4)容器の材質	8
(2)流通・使用上の制限事項	1	11. 別途提供される資材類	8
6. RMPの概要	1	12. その他	9
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	10
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	10
(1)和名	2	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(2)洋名	2	3. 用法及び用量	10
(3)名称の由来	2	(1)用法及び用量の解説	10
2. 一般名	2	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(1)和名（命名法）	2	4. 用法及び用量に関連する注意	10
(2)洋名（命名法）	2	5. 臨床成績	10
(3)ステム（stem）	2	(1)臨床データパッケージ	10
3. 構造式又は示性式	2	(2)臨床薬理試験	10
4. 分子式及び分子量	2	(3)用量反応探索試験	10
5. 化学名（命名法）又は本質	2	(4)検証的試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1)有効性検証試験	10
III. 有効成分に関する項目	3	2)安全性試験	10
1. 物理化学的性質	3	(5)患者・病態別試験	11
(1)外観・性状	3	(6)治療的使用	11
(2)溶解性	3	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	11
(3)吸湿性	3	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	11
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	3	(7)その他	11
(5)酸塩基解離定数	3	VI. 薬効薬理に関する項目	12
(6)分配係数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
(7)その他の主な示性値	3	2. 薬理作用	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(1)作用部位・作用機序	12
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	(2)薬効を裏付ける試験成績	12
IV. 製剤に関する項目	4	(3)作用発現時間・持続時間	12
1. 剤形	4	VII. 薬物動態に関する項目	13
(1)剤形の区別	4	1. 血中濃度の推移	13
(2)製剤の外観及び性状	4	(1)治療上有効な血中濃度	13
(3)識別コード	4	(2)臨床試験で確認された血中濃度	13
(4)製剤の物性	4	(3)中毒域	13
(5)その他	4	(4)食事・併用薬の影響	14
2. 製剤の組成	4	2. 薬物速度論的パラメータ	14
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	4	(1)解析方法	14
(2)電解質等の濃度	4	(2)吸収速度定数	14
(3)熱量	4	(3)消失速度定数	14
3. 添付溶解液の組成及び容量	4		
4. 力価	4		
5. 混入する可能性のある夾雑物	5		
6. 製剤の各種条件下における安定性	5		
7. 調製法及び溶解後の安定性	6		

(4)クリアランス	14	(1)臨床使用に基づく情報	19
(5)分布容積	14	(2)非臨床試験に基づく情報	20
(6)その他	14		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	14	IX. 非臨床試験に関する項目	21
(1)解析方法	14	1. 薬理試験	21
(2)パラメータ変動要因	14	(1)薬効薬理試験	21
4. 吸収	14	(2)安全性薬理試験	21
5. 分布	14	(3)その他の薬理試験	21
(1)血液－脳関門通過性	14	2. 毒性試験	21
(2)血液－胎盤関門通過性	14	(1)単回投与毒性試験	21
(3)乳汁への移行性	14	(2)反復投与毒性試験	21
(4)髄液への移行性	14	(3)遺伝毒性試験	21
(5)その他の組織への移行性	14	(4)がん原性試験	21
(6)血漿蛋白結合率	15	(5)生殖発生毒性試験	21
6. 代謝	15	(6)局所刺激性試験	21
(1)代謝部位及び代謝経路	15	(7)その他の特殊毒性	21
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	15	X. 管理的事項に関する項目	22
(3)初回通過効果の有無及びその割合	15	1. 規制区分	22
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	15	2. 有効期間	22
7. 排泄	15	3. 包装状態での貯法	22
8. トランスポーターに関する情報	15	4. 取扱い上の注意	22
9. 透析等による除去率	15	5. 患者向け資材	22
10. 特定の背景を有する患者	15	6. 同一成分・同効薬	22
11. その他	15	7. 国際誕生年月日	22
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16	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	22
1. 警告内容とその理由	16	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	22
2. 禁忌内容とその理由	16	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	16	11. 再審査期間	23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	16	12. 投薬期間制限に関する情報	23
5. 重要な基本的注意とその理由	16	13. 各種コード	23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	16	14. 保険給付上の注意	23
(1)合併症・既往歴等のある患者	16	X I. 文献	24
(2)腎機能障害患者	16	1. 引用文献	24
(3)肝機能障害患者	17	2. その他の参考文献	24
(4)生殖能を有する者	17	X II. 参考資料	25
(5)妊婦	17	1. 主な外国での発売状況	25
(6)授乳婦	17	2. 海外における臨床支援情報	25
(7)小児等	17	X III. 備考	26
(8)高齢者	17	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	26
7. 相互作用	17	(1)粉碎	26
(1)併用禁忌とその理由	17	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	27
(2)併用注意とその理由	18	2. その他の関連資料	27
8. 副作用	18		
(1)重大な副作用と初期症状	18		
(2)その他の副作用	19		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	19		
10. 過量投与	19		
11. 適用上の注意	19		
12. その他の注意	19		

略語表

略語	略語内容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve)
AUC ₀₋₂₄	投与 24 時間後までの AUC (AUC from zero to 24 hours)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
Al-P	アルカリホスファターゼ (Alkaline phosphatase)
Cmax	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
CYP	チトクローム P450 (Cytochrome P450)
GABA	γ -アミノ酪酸 (Gamma amino butyric acid)
γ -GTP	γ -グルタミルトランスぺプチターゼ (γ -Glutamyl transpeptidase)
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase)
LD ₅₀	50%致死量 (Median lethal dose)
RH	相対湿度 (Relative humidity)
S.E.	標準誤差 (Standard error)
Tmax	最高血漿中濃度到達時間 (Time to maximum plasma concentration)

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、不眠症、麻酔前投薬に対し効果が認められている。（〔V.1.効能又は効果〕の項参照）

(2) 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、呼吸抑制があらわれることがある。（〔VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状〕の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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材、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材	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

ブロチゾラム錠 0.25mg 「CH」

(2) 洋名

Brotizolam Tablets 0.25mg “CH”

(3) 名称の由来

一般的名称+剤形+含量+「CH」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号) に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ブロチゾラム (JAN)

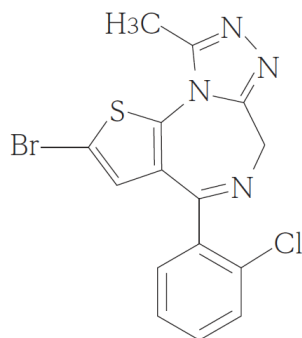
(2) 洋名 (命名法)

Brotizolam (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{15}H_{10}BrClN_4S$

分子量 : 393.69

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

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。

溶解度（室温）¹⁾：pH1.2：0.3mg/mL、pH4.0：0.03mg/mL
pH6.8：0.03mg/mL、水：0.02mg/mL

(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¹⁾

pKa：2.1（トリアゾール環、吸光度法）

(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、定量法

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

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

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

〔1. (2) 製剤の外観及び性状〕の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	プロチゾラム錠 0.25mg 「CH」		
色調・剤形	白色の片面割線入り素錠		
外形			
大きさ	直径	8.0mm	
	厚さ	2.4mm	
重量	150mg		

(3) 識別コード

錠剤本体、PTP シート : ch16

(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

有効成分（活性成分）の含量

1 錠中 日局 プロチゾラム 0.25mg 含有

添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験²⁾

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%

(2) 長期安定性試験³⁾

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⁴⁾

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。）

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）

該当資料なし

9. 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⁵⁾

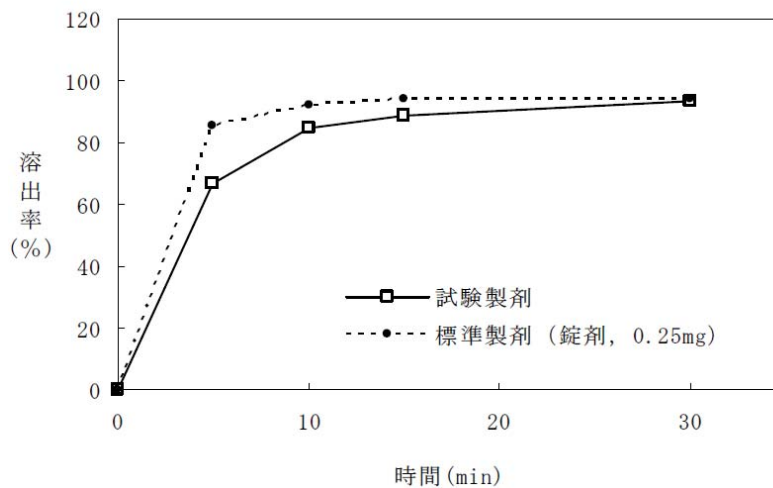
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号）」に従い、レンドルミン錠 0.25mg を標準製剤として溶出挙動の同等性を判定した結果、両製剤の溶出挙動は同等であった。

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

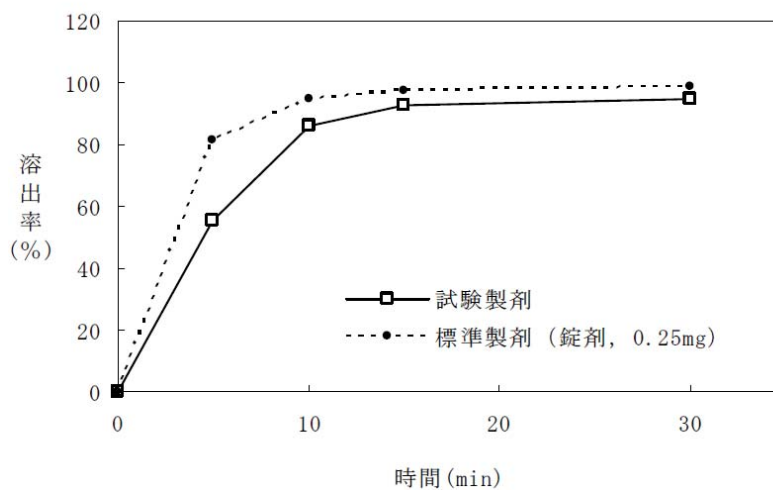
[判定基準]

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 $\pm 15\%$ の範囲にある。

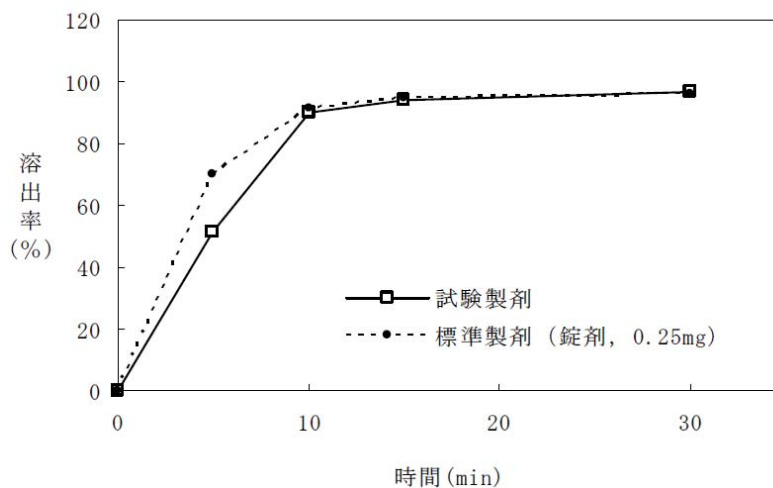
①pH1.2、50rpm



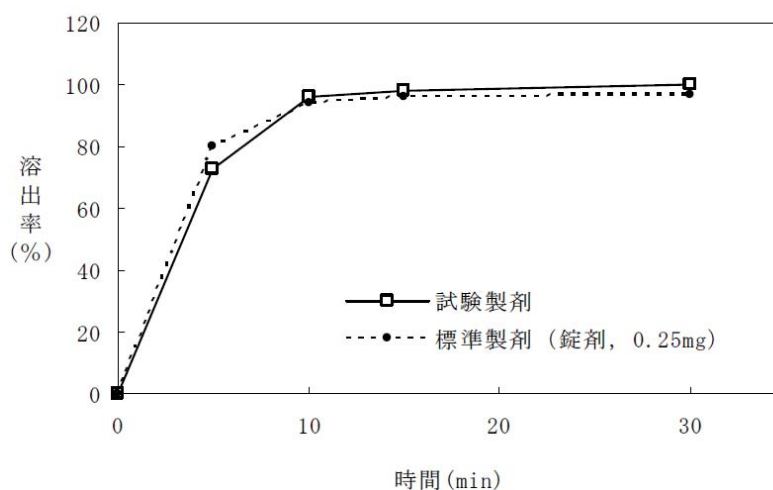
②pH4.0、50rpm



③pH6.8、50rpm



④水、50rpm



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

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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

本剤の用量は、年齢、症状、疾患などを考慮して適宜増減するが、一般に成人には次のように投与する。

〈不眠症〉

1 回プロチゾラムとして 0.25mg を就寝前に経口投与する。

〈麻酔前投薬〉

手術前夜：1 回プロチゾラムとして 0.25mg を就寝前に経口投与する。

麻酔前：1 回プロチゾラムとして 0.5mg を経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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

7.1 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（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

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

注意：関連のある化合物の効能・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

18.1 作用機序

中枢神経系の代表的抑制性伝達物質である GABA を介して情動をつかさどる視床下部や大脳辺縁系を抑制する（ラット）⁶⁾。その結果、自律神経系その他の部位からの余剰刺激は遮断され、催眠、鎮静、抗不安等の中枢神経作用を示す。

ジアゼパム、ニトラゼパム等既存のベンゾジアゼピン系薬剤と共通した薬理活性スペクトラムを示すが、催眠、抗不安、抗痙攣作用は強く、筋弛緩作用は比較的弱い（マウス、ラット、ネコ）^{7～9)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 催眠作用

低用量から催眠作用を示し、睡眠延長作用が認められる（ネコ、マウス）^{7,8)}。また、レム睡眠には影響を与えない（ネコ）⁷⁾。

18.3 動物脳波に対する作用

脳波は傾眠パターンとなり、また中脳網様体あるいは視床下部後部刺激による脳波覚醒反応も抑制される（ウサギ）⁸⁾。

18.4 臨床薬理作用

18.4.2 終夜睡眠脳波に対する作用

健康成人に経口投与した場合、脳波上入眠時間の短縮と中途覚醒時間の減少が認められている。睡眠の各段階において徐波睡眠及びレム睡眠にほとんど影響を与えない^{10,11)}。また、神経症及び精神生理学的不眠症の患者に経口投与した場合、入眠を改善し、中途覚醒を減少させ、徐波睡眠を増加させることが認められている¹²⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

18.4 臨床薬理作用

18.4.1 効果発現・持続時間

健康成人に経口投与した場合、催眠作用は 15 ～ 30 分より発現し、7 ～ 8 時間で消失する¹³⁾。

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

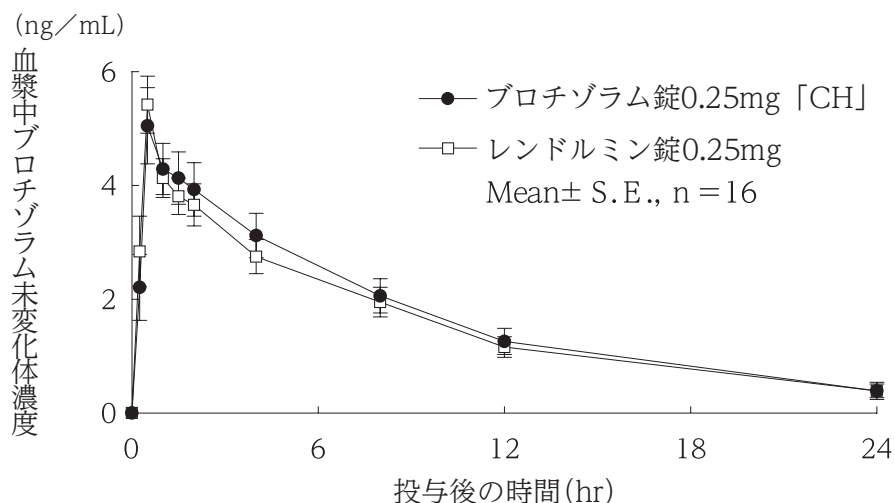
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に経口投与した場合、速やかに吸収され約 1.0 ～ 1.5 時間で最高血漿中濃度に達する。血漿中濃度消失半減期は約 7 時間である¹⁴⁾。

生物学的同等性試験

プロチゾラム錠 0.25mg 「CH」とレンドルミン錠 0.25mg 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¹⁵⁾。



	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
レンドルミン錠 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

〔Ⅷ.7.相互作用〕の項参照

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) 消失速度定数

該当資料なし

(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) その他

該当資料なし

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

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

〔5. (5) その他の組織への移行性〕の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

〔5. (5) その他の組織への移行性〕の項参照

(3) 乳汁への移行性

〔5. (5) その他の組織への移行性〕、〔Ⅷ.6. (6) 授乳婦〕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

16.3 分布

経口投与した場合、速やかに全身に分布し、その濃度は消化管、肝臓、副腎、腎臓及び甲状腺で高い（ラット）¹⁶⁾。血液－脳関門及び胎盤を通過する。乳汁中濃度は血中濃度にほぼ平行して推移する（ラット）¹⁷⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

プロチゾラムは主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される¹⁸⁾。健康成人に経口投与した場合、主代謝産物はメチル基の水酸化体及びジアゼピン環の水酸化体である¹⁹⁾ (外国人データ)。[10.参照]

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

[6. (1) 代謝部位及び代謝経路]、[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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人に経口投与した場合、プロチゾラムは 96 時間までに尿中に 64.9%、糞中に 21.6% が排泄される¹⁹⁾ (外国人データ)。

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

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

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 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。]

2.2 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。]

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 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に注意すること。

8.2 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。[11.1.3 参照]

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 呼吸機能が高度に低下している患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。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。[11.1.4 参照]

9.1.2 心障害のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 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。

9.1.4 衰弱患者

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

代謝・排泄が遅延するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

代謝・排泄が遅延するおそれがある。

(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。妊娠中の投与に関し、次のような報告がある。

9.5.1 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ある。

9.5.2 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ある。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ある。

9.5.3 ベンゾジアゼピン系薬剤で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ある。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。

- ・動物実験で乳汁中に移行する。
- ・ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）で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など慎重に投与すること。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。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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（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

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^{注)}。

注) 再審査終了時の調査症例を含む

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（0.1%）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP 上昇等があらわれることがある。

11.1.2 一過性前向き健忘、もうろう状態（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。

11.1.3 依存性（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。[8.2 参照]

11.1.4 呼吸抑制（頻度不明）

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。[9.1.1 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	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、興奮、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、ALT、 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		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

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 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

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) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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²⁰⁾。

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

該当資料なし

(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²¹⁾

LD₅₀ 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²¹⁾

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 ヶ月）

特記すべき異常所見として、鎮静～睡眠状態、反射亢進性痙れんが見られた。

(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

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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（第三種）、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（第三種）、習慣性医薬品

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は、湿気を避け、遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り

6. 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

7. 国際誕生年月日

不明

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

販売名	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
プロチゾラム錠 0.25mg「CH」	2009年6月26日 (販売名変更による)	22100AMX01108000	2009年9月25日 (販売名変更による)	1999年4月1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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

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）に基づき、投薬は、1 回 30 日分が限度とされています。

13. 各種コード

販売名	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 (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 コード
プロチゾラム錠 0.25mg「CH」	1124009F1010	1124009F1282	100393203	620039301

14. 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) 医療用医薬品品質情報集 (オレンジブック) No.14 (平成 14 年 10 月版、厚生労働省医薬食品局)
- 2) 長生堂製薬株式会社 社内資料 (プロチゾラム錠 0.25mg 「CH」 の加速試験)
- 3) 長生堂製薬株式会社 社内資料 (プロチゾラム錠 0.25mg 「CH」 の長期保存試験)
- 4) 長生堂製薬株式会社 社内資料 (プロチゾラム錠 0.25mg 「CH」 の無包装状態での安定性試験)
- 5) 長生堂製薬株式会社 社内資料 (プロチゾラム錠 0.25mg 「CH」 の溶出試験)
- 6) Ishiko J. et al : Neuropharmacology. 1983 : 22 : 221
- 7) Kuhn F J et al : Br J Clin Pharmacol. 1983 : 16 (Suppl. 2) : 253S
- 8) Kimishima K et al : Jpn J Pharmacol. 1984 : 36 : 461-475
- 9) Ueki S et al : Jpn J Pharmacol. 1984 : 35 : 287-299
- 10) 大川敏彦ほか : 臨床精神医学. 1984 : 13 : 749
- 11) Nicholson A N et al : Br J Clin Pharmacol. 1980 : 10 : 75
- 12) 金 英道ほか : 臨床精神医学. 1991 : 20 : 55
- 13) 花岡一雄ほか : 臨床薬理. 1983 : 14 : 365-377
- 14) 第十八改正日本薬局方解説書
- 15) 長生堂製薬株式会社 社内資料 (プロチゾラム錠 0.25mg 「CH」 の生物学的同等性試験)
- 16) 吉田 剛ほか : 薬理と治療 1985 : 13 : 3333
- 17) Bechtel W.D. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1983 : 16 (Suppl. 2) : 261s
- 18) Senda C et al : Xenobiotica. 1997 : 27 (9) : 913
- 19) Bechtel W D : Br J Clin Pharmacol. 1983 : 16 (Suppl. 2) : 279S
- 20) Hewett C et al : Arzneimittelforschung. 1986 : 36 : 592-596
- 21) 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

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。

(1) 粉砕

1. 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〕

光に対する安定性試験：120万lx・hr〔シャーレ+ラップ〕※

※1000lx/hr 25±2°C/60±5%RH

2. 試験項目

性状、定量試験

3. 試験結果

試験項目		性状	定量試験 (%) (残存率 (%))
製剤の規格 (参考) (粉砕前の状態)		(1)	(2)
試験開始時		白色の粉末	98.8 (100.0)
①温度	15日	変化なし	97.9 (99.1)
	30日	変化なし	98.1 (99.3)
②湿度	15日	変化なし	98.5 (99.7)
	30日	変化なし	98.9 (100.1)
③光	30万lx・hr	変化なし	98.1 (99.3)
	60万lx・hr	変化なし	96.3 (97.5)
	120万lx・hr	変化なし	92.4 (93.5)

(1) 白色の片面割線入り素錠

(2) 表示量の95.0～105.0%

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 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。

2. 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。

2. その他の関連資料

該当資料なし

Memo

Memo

