

# 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

## 睡眠導入剤

向精神薬、習慣性医薬品、処方箋医薬品

日本薬局方 ブロチゾラム錠

# ブロチゾラム錠0.25mg「日新」

BROTIZOLAM TABLETS「NISSIN」

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	向精神薬 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	1錠中ブロチゾラム（日局）0.25mgを含有
一般名	和名：ブロチゾラム（JAN） 洋名：Brotizolam（JAN）
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：1999年3月9日 （販売名変更）2013年11月15日 薬価基準収載年月日：1999年7月9日 （販売名変更）2014年6月20日 発売年月日：1999年7月9日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日新製薬株式会社 販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： <a href="http://www.daiichisankyo-ep.co.jp">http://www.daiichisankyo-ep.co.jp</a>

本IFは2014年6月改訂（第12版）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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>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、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）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 を掲載する医薬品情報提供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、添付文書で赤枠・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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	7
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8
(1) 和 名	2	14. その他	8
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	9
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	9
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	9
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	9
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	9
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	9
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	9
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	9
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	9
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	9
(2) 溶解性	3	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)	9
(3) 吸湿性	3	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	9
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	10
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 作用発現時間・持続時間	10
4. 有効成分の定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	11
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移・測定法	11
1. 剤 形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	11
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	11
(2) 製剤の物性	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	11
(3) 識別コード	4	(4) 中毒域	12
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	4	(5) 食事・併用薬の影響	12
2. 製剤の組成	4	(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	12
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	2. 薬物速度論的パラメータ	12
(2) 添加物	4	(1) 解析方法	12
(3) その他	4	(2) 吸収速度定数	12
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(3) バイオアベイラビリティ	12
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	(4) 消失速度定数	12
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	(5) クリアランス	12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6		
7. 溶出性	6		
8. 生物学的試験法	7		

(6) 分布容積.....	12	16. その他.....	18
(7) 血漿蛋白結合率.....	12		
3. 吸 収.....	12	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	19
4. 分 布.....	12	1. 薬理試験.....	19
(1) 血液－脳関門通過性.....	12	(1) 薬効薬理試験.....	19
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	12	(2) 副次的薬理試験.....	19
(3) 乳汁への移行性.....	12	(3) 安全性薬理試験.....	19
(4) 髄液への移行性.....	12	(4) その他の薬理試験.....	19
(5) その他の組織への移行性.....	12	2. 毒性試験.....	19
5. 代 謝.....	12	(1) 単回投与毒性試験.....	19
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	12	(2) 反復投与毒性試験.....	19
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	13	(3) 生殖発生毒性試験.....	19
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	13	(4) その他の特殊毒性.....	19
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	13		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	13	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	20
6. 排 泄.....	13	1. 規制区分.....	20
(1) 排泄部位及び経路.....	13	2. 有効期間又は使用期限.....	20
(2) 排泄率.....	13	3. 貯法・保存条件.....	20
(3) 排泄速度.....	13	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	20
7. トランスポーターに関する情報.....	13	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	20
8. 透析等による除去率.....	13	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）.....	20
		(3) 調剤時の留意点について.....	20
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	14	5. 承認条件等.....	20
1. 警告内容とその理由.....	14	6. 包 装.....	20
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	14	7. 容器の材質.....	20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	14	8. 同一成分・同効薬.....	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	14	9. 国際誕生年月日.....	21
5. 慎重投与内容とその理由.....	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	14	11. 薬価基準収載年月日.....	21
7. 相互作用.....	14	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.....	21
(1) 併用禁忌とその理由.....	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	21
(2) 併用注意とその理由.....	15	14. 再審査期間.....	21
8. 副作用.....	15	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	21
(1) 副作用の概要.....	15	16. 各種コード.....	21
(2) 重大な副作用と初期症状.....	15	17. 保険給付上の注意.....	21
(3) その他の副作用.....	16		
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	16	<b>XI. 文 献</b> .....	22
(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.....	16	1. 引用文献.....	22
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	16	2. その他の参考文献.....	22
9. 高齢者への投与.....	16		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	17	<b>XII. 参考資料</b> .....	23
11. 小児等への投与.....	17	1. 主な外国での発売状況.....	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	17	2. 海外における臨床支援情報.....	23
13. 過量投与.....	17		
14. 適用上の注意.....	17	<b>XIII. 備 考</b> .....	24
15. その他の注意.....	18	その他の関連資料.....	24

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ブロチゾラムは、チエノジアゼピン誘導体で、翌日への持ち越し効果が少なく、生理的睡眠をもたらす短時間作用型の睡眠導入剤である。

日新製薬株式会社は、アムネゾン錠 0.25mg を後発医薬品として企画・開発し、昭和 55 年 5 月 30 日付 薬発第 698 号に基づき、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、1999 年 3 月に承認を取得し、1999 年 7 月より販売を開始した。

また、「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 日付 薬食審査発第 0922001 号）に基づき、販売名をアムネゾン錠 0.25mg からブロチゾラム錠 0.25mg「日新」に変更し、2013 年 11 月に承認を取得し、2014 年 6 月に薬価収載された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ブロチゾラムは、極めて少ない用量で十分な効果が得られ、徐波睡眠、レム睡眠に対する影響が少なく、自然に近い睡眠の誘導が期待される。また、効果発現は速やかで、作用持続時間は生理的睡眠時間に近いため、翌日への持ち越し効果がほとんどない。
- (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、もうろう状態が報告され、また、類薬において呼吸抑制が報告されている。

## 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 「日新」

#### (2)洋名

BROTIZOLAM TABLETS 0.25mg 「NISSIN」

#### (3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

### 2. 一般名

#### (1)和名（命名法）

ブロチゾラム（JAN）

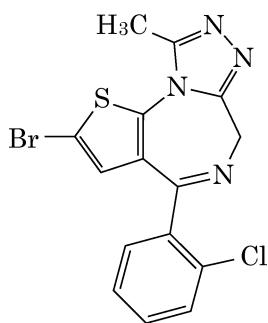
#### (2)洋名（命名法）

Brotizolam（JAN、INN）

#### (3)ステム

ジアゼパム誘導体（-azepam）の関連物質：-izolam

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrClN<sub>4</sub>S

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-*α*][1,4]diazepine (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

### 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。

溶媒	本品 1g を溶解するための溶媒量
メタノール	65mL
エタノール (95)	111mL
酢酸 (100)	2.4mL

溶解度 (室温) <sup>1)</sup>

pH1.2	0.3 mg/mL
pH4.0	0.03 mg/mL
pH6.8	0.03 mg/mL
水	0.02 mg/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 <sup>1)</sup>

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 <sup>1)</sup>

溶解後の安定性：pH1.2 でジアゼピン環のケトイミン型結合が直ちに開裂する。

pH4.0 及び pH6.8 において、室温、24 時間は安定である。

## 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方プロチゾラムの確認試験法による。

## (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)

## 4. 有効成分の定量法

日本薬局方プロチゾラムの定量法による。

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形			識別コード
				大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
プロチゾラム錠 0.25mg「日新」	1錠中 プロチゾラム (日局) 0.25mg	素錠 (楕円形)	白色	NS116			NS116
				10.0 (長径) 6.5 (短径)	2.8	170	

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

NS116 (錠剤、PTPシート表面)

## (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錠中に日本薬局方プロチゾラム 0.25mg を含有

## (2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、タルク、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<sup>2)</sup>

## (1) 加速条件下での安定性試験

プロチゾラム錠 0.25mg「日新」は、最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、遮光保存において 3 年間安定であることが推測された。

## PTP 包装

試験項目〔規格値※〕	40±1℃、75±5%RH、遮光保存			
	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状〔白色の楕円形の素錠〕	適	適	適	適
確認試験	適			適
崩壊試験〔日局：水、30 分以内〕	適	適	適	適
製剤均一性試験〔15.0%以内〕	適	適	適	適
定量（%）〔95～105%〕	102	102	102	100

※：規格値は試験実施時の値

## (2) 長期保存試験

プロチゾラム錠 0.25mg「日新」は、最終包装製品を用いた長期保存試験（遮光保存、3 年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、遮光保存における 3 年間の安定性が確認された。

## PTP 包装

試験項目〔規格値※〕	遮 光 保 存			
	開始時	1 年後	2 年後	3 年後
性状〔白色の楕円形の素錠〕	適	適	適	適
確認試験	適			適
溶出試験〔水、50rpm、15 分、85%以上〕	適	適	適	適
製剤均一性試験〔15.0%以内〕	適			適
定量（%）〔95～105%〕	99	98	98	97

※：規格値は試験実施時の値

## (3) PTP 包装品の曝光条件下での安定性試験

プロチゾラム錠 0.25mg「日新」の PTP 包装の製剤について、曝光条件下で保存し、安定性試験〔性状、確認試験、崩壊試験、製剤均一性試験、定量〕を行った。

試験条件		結 果
光	PTP 包装、1000Lux、6 ヶ月	性状：やや変化あり（わずかに褐色に変色）

## (4) 無包装状態での安定性試験

プロチゾラム錠 0.25mg「日新」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、定量、溶出試験、硬度、純度試験〕を行った。

試験条件		結 果
温度	40℃、3 ヶ月、遮光、密栓	変化なし
湿度	30℃、75%RH、1 ヶ月、遮光、開栓	性状：割れ欠け、硬度：低下
光	1000Lux、総照射量 60 万 Lux・hr	変化なし

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 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<sup>3)</sup>

###### (1) 公的溶出試験

プロチゾラム錠 0.25mg「日新」は、日本薬局方医薬品各条に定められたプロチ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。

溶出規格				
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
0.25mg	水	50rpm	15分	85%以上

###### (2) プロチゾラム錠 0.25mg「日新」の溶出挙動における類似性

「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日付医薬審第487号（一部改正：平成13年5月31日付医薬審発第786号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件

試験液量：900mL      温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2    日本薬局方崩壊試験第1液

pH4.0    酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（0.05mol/L）

pH6.8    日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液（1→2）

水      日本薬局方精製水

回転数：50rpm

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH4.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、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。

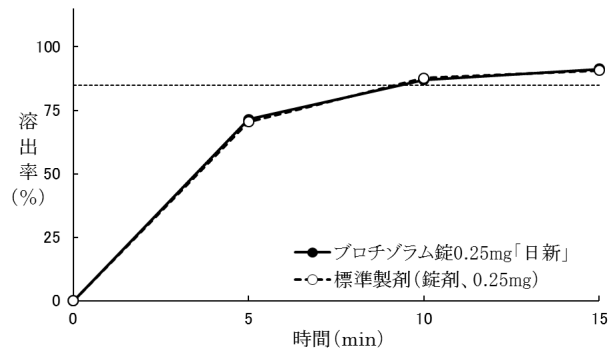
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」の判定基準に適合した。

###### 溶出挙動における同等性（プロチゾラム錠 0.25mg「日新」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

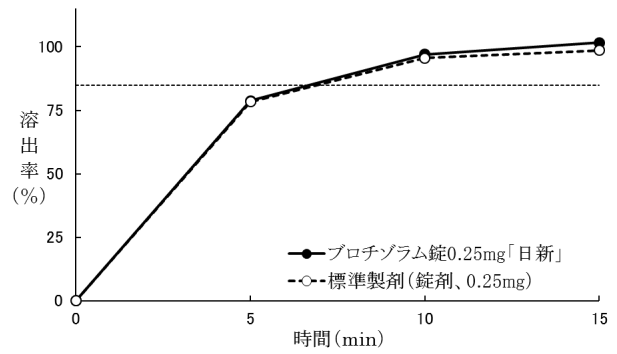
試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (プロチゾラム錠 0.25mg「日新」の溶出条件)
		プロチゾラム錠 0.25mg「日新」	標準製剤 (錠剤、0.25mg)	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	91.3	90.7	0.6	≥85%又は±15%
	pH4.0	15	101.6	98.6	3.0	
	pH6.8	15	99.5	93.4	6.1	
	水	15	101.9	93.3	8.6	

## (溶出曲線)

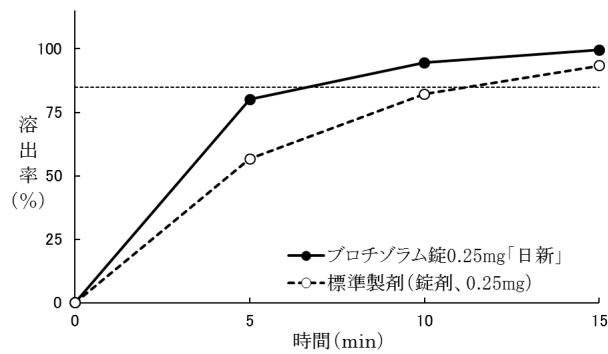
pH1.2/50rpm



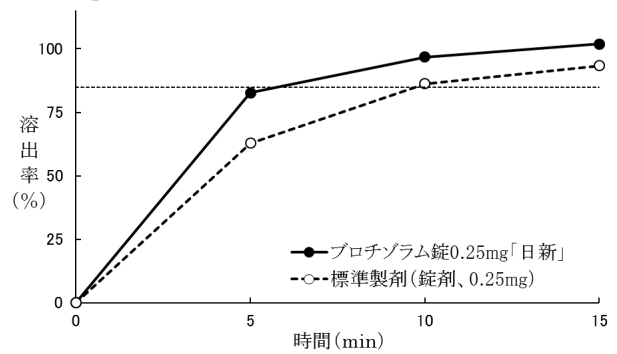
pH4.0/50rpm



pH6.8/50rpm



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

日本薬局方プロチゾラム錠の確認試験法による。

紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方プロチゾラム錠の定量法による。

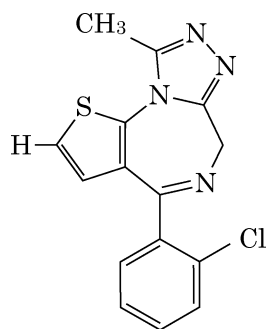
液体クロマトグラフィー

## 11. カ 価

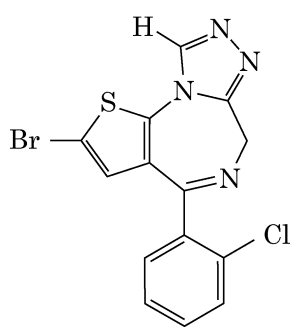
該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物<sup>4)</sup>

デスブromoプロチゾラム



デスメチルプロチゾラム



13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14.その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

不眠症、麻酔前投薬

### 2. 用法及び用量

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。

#### <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

該当資料なし

#### (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化合物：エスタゾラム、クアゼパム、ジアゼパム、トリアゾラム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム塩酸塩、リルマザホン塩酸塩水和物、ロルメタゼパム等  
チエノジアゼピン系化合物：エチゾラム、クロチアゼパム等

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序<sup>4)</sup>

ブロチゾラムは短時間作用型ベンゾジアゼピン系化合物である。抑制性伝達物質 GABA<sub>A</sub> 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<sub>A</sub> 受容体への GABA の親和性を高め、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<sup>5)</sup>

健康成人男子 1錠投与時

1.22 時間

(3)臨床試験で確認された血中濃度<sup>5)</sup>

## 生物学的同等性試験

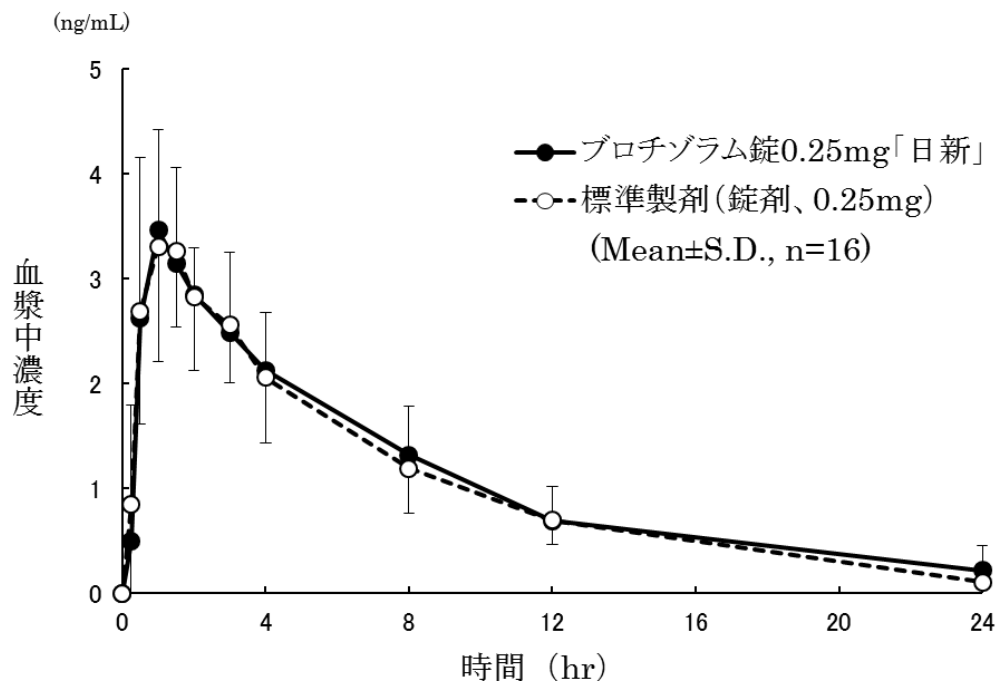
生物学的同等性に関する試験基準：昭和 55 年 5 月 30 日付薬審第 718 号

プロチゾラム錠 0.25mg「日新」と標準製剤を、2 剤 2 期の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）健康成人男子に絶食時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、 $C_{max}$ ）について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

## 薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
プロチゾラム錠 0.25mg「日新」	26.43±6.86	3.62±0.85	1.22±0.31	5.78±1.56
標準製剤（錠剤、0.25mg）	25.33±7.60	3.50±1.02	1.22±0.45	5.17±1.57

(Mean±S.D., n=16)



## 血漿中未変化体濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  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」の項を参照

(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<sup>4)</sup>

0.069min<sup>-1</sup>（外国人健康成人データ）

(3)バイオアベイラビリティ<sup>4)</sup>

70%（外国人健康成人データ）

(4)消失速度定数<sup>5)</sup>

健康成人男子単回投与（1錠）

0.13±0.03（hr<sup>-1</sup>）（n=16）

(5)クリアランス<sup>4)</sup>

113mL/min（外国人健康成人データ）

(6)分布容積<sup>4)</sup>

0.66L/kg（外国人健康成人データ）

(7)血漿蛋白結合率<sup>4)</sup>

90%（外国人健康成人データ）

3. 吸 収

吸収部位：消化管

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

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(3)乳汁への移行性

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項を参照

(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

主として肝臓

## (2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

CYP3A4

## (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<sup>4)</sup>

## (1)排泄部位及び経路

尿中及びふん中

## (2)排泄率

96 時間までに尿中に 64.9%、ふん中に 21.6%が排泄される。（外国人データ）

## (3)排泄速度

「VII.6.(2)排泄率」の項を参照

## 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

### 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. 急性狭隅角緑内障のある患者 [眼内圧を上昇させるおそれがある。]
2. 重症筋無力症の患者 [重症筋無力症を悪化させるおそれがある。]

【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。]（「重大な副作用」の項参照）

### 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

#### ＜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。

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 衰弱患者
- (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (3) 心障害、肝障害、腎障害のある患者 [心障害では症状が悪化、肝・腎障害では代謝・排泄が遅延するおそれがある。]
- (4) 脳に器質的障害のある患者 [本剤の作用が増強するおそれがある。]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 2. 重要な基本的注意

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。

### 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

## (2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
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

## (1)副作用の概要

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。

## (2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用
(1) 重大な副作用（頻度不明）
1) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTP 上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 一過性前向性健忘、もうろう状態：一過性前向性健忘、また、もうろう状態があらわれることがあるので、本剤を投与する場合には少量から開始するなど、慎重に行うこと。なお、十分に覚醒しないまま、車の運転、食事等を行い、その出来事を記憶していないとの報告がある。異常が認められた場合には投与を中止すること。
(2) 重大な副作用（類薬）
呼吸抑制：ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、呼吸抑制があらわれることが報告されているので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

4. 副作用	
(3) その他の副作用	
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。	
	頻 度 不 明
依存性 <sup>注1)</sup>	不眠、不安等の離脱症状
精神神経系	残眠感・眠気、ふらつき、頭重感、めまい、頭痛、不穏 <sup>注2)</sup> 、興奮 <sup>注2)</sup> 、気分不快、立ちくらみ、いらいら感、せん妄、振戦、幻覚、悪夢
肝 臓	AST (GOT) 、ALT (GPT) 、 $\gamma$ -GTP、ALP、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 <sup>注3)</sup>	発疹、紅斑
骨格筋	だるさ、倦怠感、下肢痙攣
その他	発熱、貧血、尿失禁、味覚異常
注1) 大量連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、不眠、不安等の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。	
注2) 統合失調症等の精神障害者に投与すると不穏及び興奮があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。	
注3) 発現した場合には、投与を中止すること。	

(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

4. 副作用	
(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
過敏症 <sup>注3)</sup>	発疹、紅斑
注3) 発現した場合には、投与を中止すること。	

9. 高齢者への投与

5. 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

## 6. 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

## 7. 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

## 8. 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

## 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。〕

15. その他の注意

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) ラットの雄で臨床用量の約 40,000 倍（200mg/kg/日）を 2 年間投与した試験において、甲状腺での腫瘍発生頻度が対照群に比べ高いとの報告がある。

16. その他



## IX. 非臨床試験に関する項目

### 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

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)その他の特殊毒性

「VIII.15.その他の注意(2)」の項を参照

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：向精神薬

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）

有効成分：向精神薬

習慣性医薬品（注意－習慣性あり）

### 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、気密容器

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱いについて

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向け医薬品ガイド：なし、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

#### (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

ブロチゾラム錠 0.25mg「日新」：（PTP）100錠

### 7. 容器の材質

P T P包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー包装：ポリエチレンラミネートアルミニウム

化粧箱：紙

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：レンドルミン錠 0.25mg、レンドルミン D 錠 0.25mg（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）

同 効 薬：ベンゾジアゼピン系化合物（エスタゾラム、クアゼパム、ジアゼパム、トリアゾラム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム塩酸塩、リルマザホン塩酸塩水和物、ロルメタゼパム等）、チエノジアゼピン系化合物（エチゾラム、クロチアゼパム等）

## 9. 国際誕生年月日

不明

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
プロチゾラム錠 0.25mg「日新」	2013年11月15日(販売名変更による)	22500AMX01862000

注：旧販売名承認年月日 アムネゾン錠 0.25mg 1999年3月9日

## 11. 薬価基準収載年月日

プロチゾラム錠 0.25mg「日新」：2014年6月20日

注：旧販売名薬価収載日 アムネゾン錠 0.25mg：1999年7月9日（経過措置期間終了2015年3月31日）

## 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

本剤は平成20年3月19日付厚生労働省告示第97号により、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。

## 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「日新」	100397003	1124009F1010	620039702

## 17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編、医療用医薬品 品質情報集 2002;No.14:146
- 2) 社内資料 (安定性)
- 3) 社内資料 (溶出性)
- 4) 第十六改正日本薬局方第一追補解説書 2012:C-323, 廣川書店
- 5) 社内資料 (生物学的同等性)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 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

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-100-601