

## 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

日本薬局方 ブロチゾラム錠

## ブロチゾラム錠 0.25mg 「オーハラ」

BROTIZOLAM TABLETS 0.25mg 「OHARA」

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 <sup>注1)</sup> 、処方箋医薬品 <sup>注2)</sup> 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
規格・含量	1錠中日局ブロチゾラム 0.25mg を含有する。
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: 2012年8月3日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日: 2012年12月14日(販売名変更による) 発売年月日: 1998年7月10日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL <a href="https://www.ohara-ch.co.jp">https://www.ohara-ch.co.jp</a>

本 IF は 2023 年 12 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、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。

## 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・表現には薬機法の広告規則や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、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 を活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. 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	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	2
II 名称に関する項目	
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	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3
III 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
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	
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	11
5. 臨床成績	11
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	13
2. 薬理作用	13
VII 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	14
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 母集団（ポピュレーション）解析	15
4. 吸収	15
5. 分布	15
6. 代謝	16
7. 排泄	17
8. トランスポーターに関する情報	17
9. 透析等による除去率	17
10. 特定の背景を有する患者	17
11. その他	17
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	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	18
5. 重要な基本的注意とその理由	18
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	18
7. 相互作用	20
8. 副作用	20
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
10. 過量投与	22
11. 適用上の注意	22
12. その他の注意	22
IX 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23
X 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	24
2. 有効期間	24
3. 包装状態での貯法	24
4. 取扱い上の注意	24
5. 患者向け資材	24
6. 同一成分・同効薬	24
7. 国際誕生年月日	24
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	24
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	25
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	25
11. 再審査期間	25
12. 投薬期間制限に関する情報	25
13. 各種コード	25
14. 保険給付上の注意	25

X I 文献

- 1. 引用文献 ..... 26
- 2. その他の参考文献 ..... 26

X II 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 ..... 27
- 2. 海外における臨床支援情報 ..... 27

X III 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 ..... 28
- 2. その他の関連資料 ..... 28

付表 ..... 29

## 略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
GABA	gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミントランスペプチダーゼ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
t <sub>1/2</sub>	elimination half-life	半減期
t <sub>max</sub>	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ブロチゾラム(一般名)は、睡眠導入剤であり、本邦では1988年に上市されている。

ブロチゾラム錠 0.25mg「オーハラ」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬発第698号表1及び別表2-(1)(昭和55年5月30日)(付表参照)に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1998年1月に製造販売承認を取得し、1998年7月に上市した。

その後、2012年12月に医療事故防止のための販売名変更を行った。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は不眠症及び麻酔前投薬の適応を有している。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (2) ブロチゾラムは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)。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。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (3) 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、呼吸抑制が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 成分名、含量、屋号、GS1コードが表示されたPTPシートである。
- (2) 個装箱には、製品名カード、剤形イメージ、GS1コードの3つの製品情報が盛り込まれている。また、解体用ミシン目を設けることによって廃棄時の負担軽減に配慮している。

## 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
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 「オーハラ」

#### (2) 洋名

BROTIZOLAM TABLETS 0.25mg 「OHARA」

#### (3) 名称の由来

通知「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)

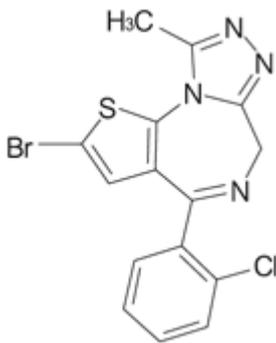
#### (2) 洋名 (命名法)

Brotizolam (JAN)

#### (3) ステム

特になし

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

(1) 分子式 :  $C_{15}H_{10}BrClN_4S$

(2) 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 命名法)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	やや溶けにくい
アセトニトリル	溶けにくい
エタノール(99.5)	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

溶解度(室温)<sup>1)</sup>

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<sup>1)</sup>

$pK_a(25^\circ\text{C})$ : 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(室温)

pH1.2	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	24時間は安定である。
pH6.8	24時間は安定である。
水	24時間は安定である。

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 確認試験法

日局「プロチゾラム」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)

#### 定量法

日局「プロチゾラム」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

錠剤(素錠)

#### (2) 製剤の外観及び性状

剤形	性状	外形・サイズ		
		表面	裏面	側面
片面割線入り 素錠	白色			
		直径：8.0mm 厚さ：2.3mm 質量：150mg		

#### (3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：OH-54

#### (4) 製剤の物性<sup>2,3)</sup>

崩壊試験 <sup>2)</sup> (min, n=3)	硬度 <sup>3)</sup> (kp, n=5)
2.0(1.6~2.5) <sup>*1</sup>	3.0 <sup>*2</sup>

※1: 平均値(最小値~最大値)、※2: 平均値

#### (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	1錠中日局プロチゾラム 0.25mg を含有
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

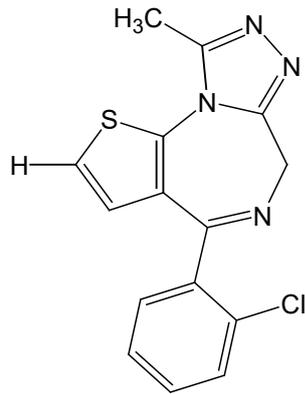
### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

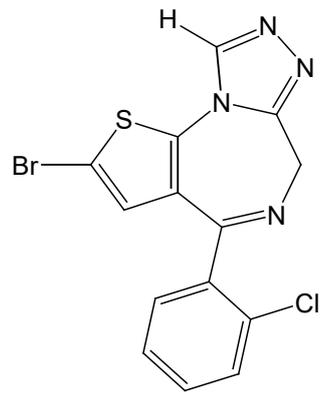
### 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物



デスプロモプロチゾラム



デスメチルプロチゾラム

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存条件下での安定性試験<sup>4)</sup>

- 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニル及びアルミ箔)包装し、ポリプロピレン製袋に入れたのち、紙箱に入れた。

バラ包装：ポリエチレン製容器に入れ、ポリプロピレン製キャップ(シリカゲル付き)で封をした。

- 保存条件：25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)
- 保存期間：36 ヶ月
- 試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、含量均一性試験、溶出試験、定量
- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃(±2℃)、 60%RH(±5%RH)	36 ヶ月	PTP 包装	類縁物質増加(規格内)、溶出率低下(規格内)及び含量低下(規格内)。その他は変化なし。
		バラ包装	類縁物質増加(規格内)。その他は変化なし。

### (2) 加速条件下での安定性試験<sup>2)</sup>

- 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニル及びアルミ箔)包装し、ポリプロピレン製袋に入れたのち、紙箱に入れ封をした。

バラ包装：ポリエチレン製容器に入れ、ポリプロピレン製キャップ(シリカゲル付き)で封をした。

- 保存条件：40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)
- 保存期間：6 ヶ月
- 試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、含量均一性試験、崩壊試験、定量
- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	保存形態	結果
40°C(±1°C)、 75%RH(±5%RH)	6 ヶ月	PTP 包装	全て変化なし。
		バラ包装	全て変化なし。

(3) 無包装状態での安定性試験<sup>3)</sup>

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、溶出試験、定量、硬度)を行った。

	試験条件	結果
温度	40°C、3 ヶ月(遮光・気密容器)	全て変化なし。
湿度	30°C、75%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	全て変化なし。
光	総照射量 120 万 lx・hr(開放)	全て変化なし。

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

(1) 日局溶出試験

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により、試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 水

試験結果：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(15 分間の溶出率が 85%以上)に適合した。

時間	溶出率※(最小値～最大値)
15 分	99.9%(95.0～102.4%)

※:3Lot 平均値

(2) 品質再評価における溶出挙動の同等性<sup>5)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審 786 号)」に従って試験を行った。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C

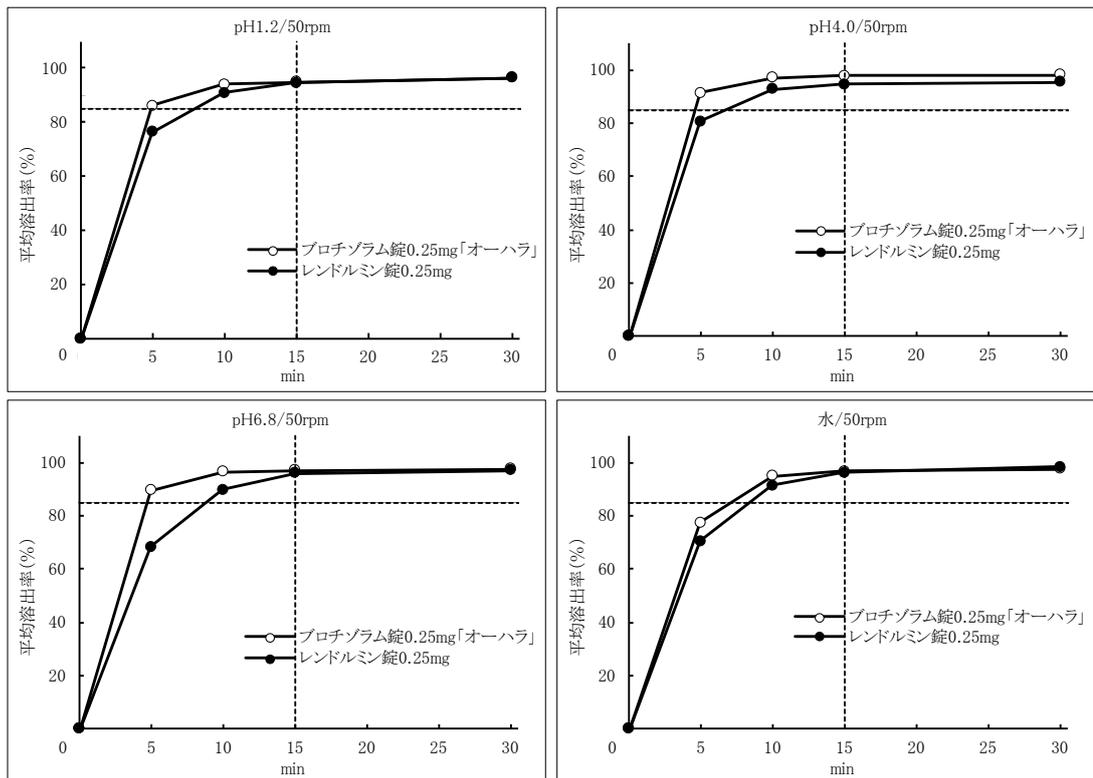
試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。これによりプロチゾラム錠 0.25mg「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤(レンドルミン錠 0.25mg)と同等であると判定された。

表 溶出挙動における同等性

試験条件		判定 時点 (分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定
			試験製剤	レンドルミン 錠 0.25mg		
50rpm	pH1.2	15	94.9	94.7	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	pH4.0	15	97.8	94.5	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	pH6.8	15	97.0	95.8	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	水	15	96.6	96.2	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等

(n=6)

(溶出曲線)



試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液  
pH6.8=日本薬局方リン酸塩緩衝液(1→2)

pH4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)  
水=日本薬局方精製水

## 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

(PTP) 100錠(10錠×10)

500錠(10錠×50)

(バラ) 500錠(乾燥剤入り)

### (3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔、ポリプロピレン

バラ包装

ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、乾燥剤(シリカゲル)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

## 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. 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

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0.25 mg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0.25 mg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0.5 mg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

該当資料なし

#### (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

国内臨床試験

ブロチゾラム錠について、不眠症及び麻酔前投薬(手術前夜あるいは麻酔前)を対象とした二重盲検比較試験の結果、ブロチゾラム錠の有用性が認められた<sup>6~11)</sup>。

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

該当資料なし

(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

トリアゾラム、リルマザホン、ロルメタゼパ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

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)<sup>12)</sup>。

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)<sup>13~15)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 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)<sup>13,14)</sup>。また、レム睡眠には影響を与えない(ネコ)<sup>13)</sup>。

##### 2) 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)<sup>14)</sup>。

##### 3) 臨床薬理作用

###### 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<sup>16)</sup>。

###### 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<sup>17,18)</sup>。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<sup>19)</sup>。

#### (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) 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<sup>20)</sup>。

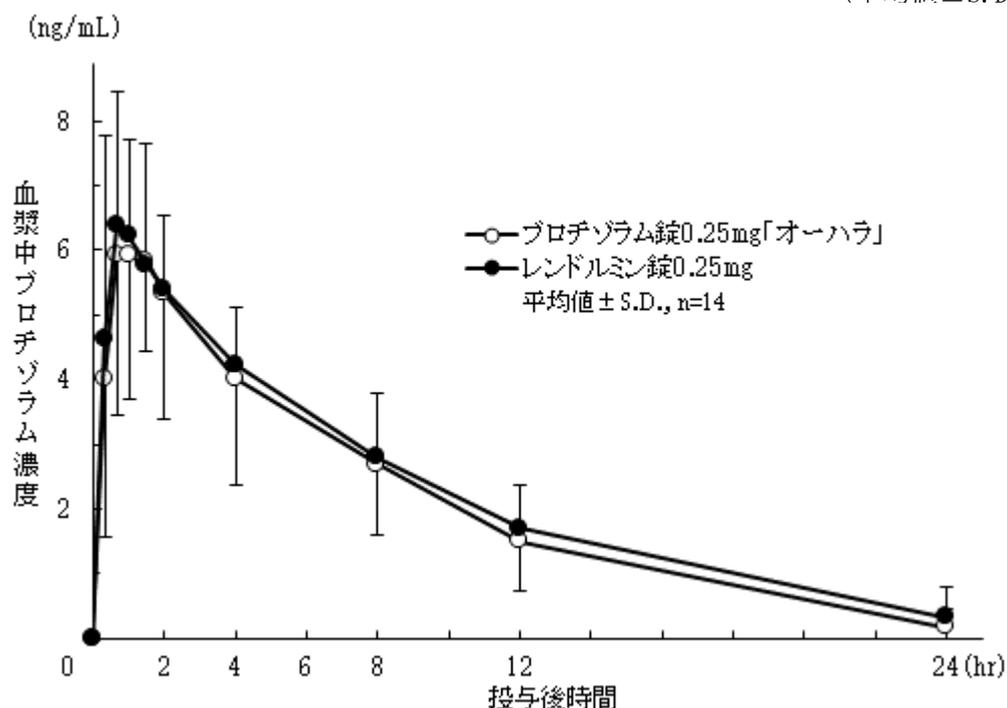
##### 2) 生物学的同等性試験<sup>21)</sup>

プロチゾラム錠0.25mg「オーハラ」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2錠(プロチゾラムとして0.5mg)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、 $C_{max}$ )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。

薬物動態パラメータ

	n	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 「オーハラ」	14	51.09±18.81	7.09±2.38	1.1±0.5	6.2±2.6
レンドルミン錠 0.25mg	14	55.33±14.77	7.31±2.15	0.8±0.5	7.0±3.1

(平均値±S.D.)



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、血液の採取回数・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

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 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<sup>22)</sup>

健康成人(外国人のデータ) : 0.069min<sup>-1</sup>

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス<sup>22)</sup>

健康成人(外国人のデータ) : 113mL/min

(5) 分布容積<sup>22)</sup>

健康成人(外国人のデータ) : 0.66L/kg

(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

該当資料なし

<参考>

血液-脳関門を通過する(ラット)<sup>23)</sup>。

(2) 血液-胎盤関門通過性

- ・ 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。

- ・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。
- ・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。

(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照)

<参考>

胎盤を通過する(ラット)<sup>23)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

- ・新生児の黄疸を増強する可能性がある。
- ・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。

(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (6) 授乳婦」の項参照)

<参考>

乳汁中濃度は血中濃度にはほぼ平行して推移する(ラット)<sup>23)</sup>。

### (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>

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)<sup>24)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>22)</sup>

90%

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

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<sup>25)</sup>(外国人データ)。

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率

プロチゾラムは主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される<sup>26)</sup>。

### (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**

健康成人に経口投与した場合、ブロチゾラムは96時間までに尿中に64.9%、糞中に21.6%が排泄される<sup>25)</sup>(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. 治療に関する項目 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 合併症・既往歴等のある患者

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

<p><b>9.8 高齢者</b> 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。</p>
--

7. 相互作用

<p><b>10. 相互作用</b> 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]</p>
---

(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

<b>10.2 併用注意（併用に注意すること）</b>		
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

<p><b>11. 副作用</b> 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<sup>注)</sup>。 注)再審査終了時の調査症例を含む</p>
--

(1) 重大な副作用と初期症状

<p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 肝機能障害 (0.1%)、黄疸 (頻度不明)</b> AST、ALT、<math>\gamma</math>-GTP 上昇等があらわれることがある。</p> <p><b>11.1.2 一過性前向性健忘、もうろう状態 (頻度不明)</b> 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。</p> <p><b>11.1.3 依存性 (頻度不明)</b> 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]</p> <p><b>11.1.4 呼吸抑制 (頻度不明)</b> 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]</p>
---

(2) その他の副作用

<b>11.2 その他の副作用</b>			
	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、 $\gamma$ -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

該当資料なし

## 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(200 mg/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<sup>27)</sup>。

## 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) 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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (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

製 剤：プロチゾラム錠 0.25mg 「オーハラ」

向精神薬(第三種)、習慣性医薬品<sup>注1)</sup>、処方箋医薬品<sup>注2)</sup>

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

有効成分：プロチゾラム 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

外箱開封後は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：無し
- ・くすりのしおり：有り
- ・患者用指導箋：無し

### 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：ロルメタゼパム 等

### 7. 国際誕生年月日

1983年 5月 17日

### 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

履歴	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
旧販売名 レドルパー錠 0.25mg	1998年 1月 26日	21000AMZ00120000	1998年 7月 10日	1998年 7月 10日
販売名変更 プロチゾラム錠 0.25mg 「オーハラ」	2012年 8月 3日	22400AMX00809000	2012年 12月 14日	2012年 12月 14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日分を限度とされています。

13. 各種コード

販売名	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
プロチゾラム錠 0.25mg 「オーハラ」	100394902	1124009F1010	620039402

14. 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。

## X I . 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 No. 14(薬事日報社) p146 (2002)
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 加速試験(1996年)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 苛酷試験(2006年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期保存試験(2020年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(2003年)
- 6) 筒井末春ほか: 医学のあゆみ. 1984: 131: 412
- 7) 村田忠良ほか: 臨床精神医学. 1985: 14: 121
- 8) 工藤義雄ほか: 医学のあゆみ. 1985: 134: 494
- 9) 稲永和豊ほか: 薬理と治療. 1984: 12: 5111
- 10) 山村秀夫ほか: 臨牀と研究. 1985: 62: 1924
- 11) 吉武潤一ほか: Therapeutic Research. 1984: 1: 829
- 12) Ishiko J. et al: Neuropharmacology. 1983: 22: 221
- 13) Kuhn F. J. et al: Br J Clin Pharmacol. 1983: 16(Suppl. 2): 253S
- 14) Kimishima K. et al: Jpn J Pharmacol. 1984: 36: 461-475
- 15) Ueki S. et al: Jpn J Pharmacol. 1984: 35: 287-299
- 16) 花岡一雄ほか: 臨床薬理. 1983: 14: 365-377
- 17) 大川敏彦ほか: 臨床精神医学. 1984: 13: 749
- 18) Nicholson A. N. et al: Br J Clin Pharmacol. 1980: 10: 75
- 19) 金 英道ほか: 臨床精神医学. 1991: 20: 55
- 20) 樽井佐千代ほか: 新薬と臨牀. 2002: 51: 480
- 21) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(1996年)
- 22) 第十八改正日本薬局方解説書 2021: C5029-5033
- 23) Bechtel W. D. et al.: Br J Clin Pharmacol. 1983: 16(Suppl. 2): 261s
- 24) 吉田 剛ほか: 薬理と治療. 1985: 13: 3333
- 25) Bechtel W. D.: Br J Clin Pharmacol. 1983: 16(Suppl. 2): 279S
- 26) Senda C. et al: Xenobiotica. 1997: 27(9): 913
- 27) Hewett C. et al: Arzneimittelforschung. 1986: 36: 592-596
- 28) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 粉碎後の安定性試験(2006年)
- 29) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 経管通過性試験(2006年)

### 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

本剤は海外では発売されていない。  
尚、プロチゾラム製剤としては海外で販売されている。

(2024年5月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## 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)

#### (1) 粉砕<sup>28)</sup>

粉砕品について保存し、安定性試験(性状、定量)を行った。

試験条件	結果
25°C、60%RH、2週間(遮光・開放)	全て変化なし。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>29)</sup>

試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサー内に試料1錠を入れ、約55°Cの温湯20mLをディスペンサーに吸い取り、筒先の蓋をしてディスペンサーを90度横転(15往復)させてかき混ぜた後、崩壊・懸濁の状態を観察した。

なお、5分後に崩壊・懸濁しない場合は、更に5分間放置した後の崩壊・懸濁の状態を観察した。

また、10分以内に崩壊・懸濁しない場合は、錠剤を破砕した後に注射器内に入れ、同様に操作した。

[通過性試験]

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、経管栄養チューブの注入端より2~3mL/秒の速度で注入し、チューブ(サイズ;8フレンチ)の通過性を確認した。

なお、8フレンチのチューブを通過しない場合は、18フレンチのチューブを用いて同様に通過性を確認した。

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	5分以内に崩壊・懸濁した。	チューブ(8フレンチ)を通過した。	適1

### 2. その他の関連資料

特になし

## 付表

薬発第 698 号(昭和 55 年 5 月 30 日)に基づく承認申請時に添付する資料\*

別表 1 及び別表 2-(1) 医療用医薬品より改変

※昭和 55 年 6 月 30 日から平成 12 年 3 月 31 日の間に申請した医薬品に適用された。

添付資料の内容		新有効成分含有製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○添付 ×添付不要 △個々の医薬品により判断される。

\*本通知は平成 11 年 4 月 8 日医薬発第 481 号により改正された。