

貯法：しゃ光、気密容器保存
使用期限：外箱等に表示
規制区分：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

承認番号	22200AMX00558000
薬価収載	2010年11月
販売開始	2010年11月

睡眠導入剤(口腔内崩壊錠)

プロチゾラムOD錠0.25mg「JG」

BROTIZOLAM

【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〕(「4. 副作用(2) 重大な副作用(類薬)」の項参照)

【組成・性状】

販売名	プロチゾラム OD 錠 0.25mg「JG」		
成分・含量 (1錠中)	日局 プロチゾラム 0.25mg		
添加物	D-マンニトール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、水アメ、グルコノ-δ-ラクトン、クロスポビドン、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、香料、ステアリン酸マグネシウム		
色・剤形	白色の片面1/2割線入り素錠		
外形	表面	裏面	側面
規格	直径	厚さ	重さ
	8.0mm	2.9mm	180mg
識別コード	JG C24		

【効能・効果】

不眠症、麻酔前投薬

【用法・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。

【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) 衰弱患者
- (2) 高齢者(「5. 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〕

** 2. 重要な基本的注意

- (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) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。
- (3) 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(「4. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照)。

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。

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ため、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。

**** 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) 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) 一過性前向き健忘、もうろう状態

一過性前向き健忘、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、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 ^{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。

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]

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。

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。

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。

9. 適用上の注意

(1) 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)

(2) 服用時

1) 本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶすことにより、崩壊後唾液のみで服用可能である。

2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

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。

【薬物動態】

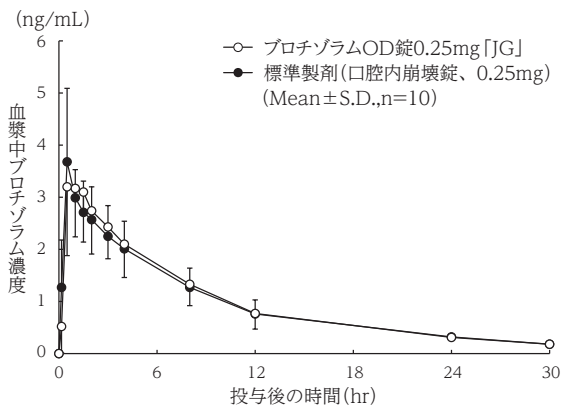
生物学的同等性試験

プロチゾラム OD錠 0.25mg [JG] 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)健康成人男子に絶食後水あり及び水なし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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

(水あり投与)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₀ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
プロチゾラム OD錠 0.25mg[JG]	29.2±9.8	3.8±1.1	1.1±0.8	8.1±2.2
標準製剤 (口腔内崩壊錠、0.25mg)	28.5±8.8	3.9±1.1	0.8±0.5	8.1±2.7

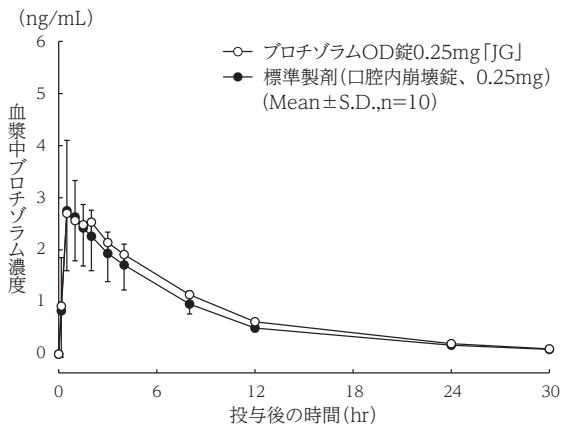
(Mean±S.D.,n=10)



(水なし投与)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₀ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
プロチゾラム OD 錠 0.25mg[JG]	24.3±7.5	3.1±0.9	1.1±0.7	7.1±1.0
標準製剤 (口腔内崩壊錠、0.25mg)	21.4±5.8	3.1±1.1	1.0±0.4	6.8±1.3

(Mean±S.D.,n=10)



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。

【薬効薬理】

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⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

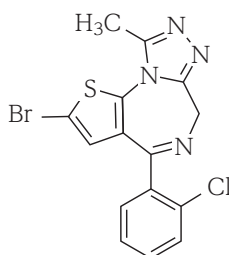
一般名：プロチゾラム (Brotizolam)

化学名：2-Bromo-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-α][1,4]diazepine

分子式：C₁₅H₁₀BrClN₄S

分子量：393.69

構造式：



性状：白色～微黄色の結晶性の粉末である。
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。

融点：208～212℃

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6ヵ月)の結果、プロチゾラム OD 錠 0.25mg[JG]は通常の市場流通下において安定であることが推測された。³⁾

*【包装】

プロチゾラム OD 錠 0.25mg[JG]

PTP：100 錠、500 錠

【主要文献】

- 1) 大興製薬(株)：プロチゾラム OD 錠 0.25mg[JG]の生物学的同等性に関する資料(社内資料)
- 2) 日本薬局方解説書、廣川書店
- 3) 大興製薬(株)：プロチゾラム OD 錠 0.25mg[JG]の安定性に関する資料(社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本ジェネリック株式会社 お客様相談室
〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号
TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

販売元



日本ジェネリック株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目9番1号

製造販売元

大興製薬株式会社

埼玉県川越市下赤坂560番地1