

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

睡眠導入剤

日本薬局方 プロチゾラム錠

プロチゾラム錠 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、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
規格・含量	1錠中日局プロチゾラム 0.25mg を含有する。
一般名	和名：プロチゾラム [JAN] 洋名：Brotizolam [JAN]
製造販売承認年月日	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 ・発売年月日	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 http://www.ohara-ch.co.jp

本 I F は 2017 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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」

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

I F 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に審査・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. I F 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。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，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. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
II 名称に関する項目		
1. 販売名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	2	
(3) 名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1) 和名 (命名法)	2	
(2) 洋名 (命名法)	2	
(3) ステム	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名 (命名法)	3	
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	
7. CAS 登録番号	3	
III 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	4	
(1) 外観・性状	4	
(2) 溶解性	4	
(3) 吸湿性	4	
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	4	
(5) 酸塩基解離定数	4	
(6) 分配係数	4	
(7) その他の主な示性値	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	5	
4. 有効成分の定量法	5	
IV 製剤に関する項目		
1. 剤形	6	
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	6	
(2) 製剤の物性	6	
(3) 識別コード	6	
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨 及び安定な pH 域等	6	
2. 製剤の組成	6	
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6	
(2) 添加物	6	
(3) その他	6	
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	6	
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	9	
7. 溶出性	9	
8. 生物学的試験法	10	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	
11. 力価	11	
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	11	
14. その他	11	
V 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	12	
2. 用法及び用量	12	
3. 臨床成績	12	
(1) 臨床データパッケージ	12	
(2) 臨床効果	12	
(3) 臨床薬理試験	12	
(4) 探索的試験	12	
(5) 検証的試験	12	
(6) 治療的使用	13	
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	14	
2. 薬理作用	14	
(1) 作用部位・作用機序	14	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	14	
(3) 作用発現時間・持続時間	14	
VII 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	15	
(1) 治療上有効な血中濃度	15	
(2) 最高血中濃度到達時間	15	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	15	
(4) 中毒域	16	
(5) 食事・併用薬の影響	16	
(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	16	
2. 薬物速度論的パラメータ	16	
(1) 解析方法	16	
(2) 吸収速度定数	16	
(3) バイオアベイラビリティ	16	
(4) 消失速度定数	16	
(5) クリアランス	16	
(6) 分布容積	16	
(7) 血漿蛋白結合率	16	
3. 吸収	16	
4. 分布	17	
(1) 血液-脳関門通過性	17	
(2) 血液-胎盤関門通過性	17	

(3) 乳汁への移行性	17	(3) 安全性薬理試験	24
(4) 髄液への移行性	17	(4) その他の薬理試験	24
(5) その他の組織への移行性	17	2. 毒性試験	24
5. 代謝	17	(1) 単回投与毒性試験	24
(1) 代謝部位及び代謝経路	17	(2) 反復投与毒性試験	24
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	17	(3) 生殖発生毒性試験	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17	(4) その他の特殊毒性	24
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17	X 管理的事項に関する項目	
6. 排泄	17	1. 規制区分	25
(1) 排泄部位及び経路	17	2. 有効期間又は使用期限	25
(2) 排泄率	17	3. 貯法・保存条件	25
(3) 排泄速度	18	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
7. トランスポーターに関する情報	18	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	25
8. 透析等による除去率	18	(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)	25
		(3) 調剤時の留意点について	25
VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目		5. 承認条件等	25
1. 警告内容とその理由	19	6. 包装	26
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19	7. 容器の材質	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	19	8. 同一成分・同効薬	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	19	9. 国際誕生年月日	26
5. 慎重投与内容とその理由	19	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19	11. 薬価基準収載年月日	26
7. 相互作用	20	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	26
(1) 併用禁忌とその理由	20	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	26
(2) 併用注意とその理由	20	14. 再審査期間	26
8. 副作用	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
(1) 副作用の概要	20	16. 各種コード	27
(2) 重大な副作用と初期症状	21	17. 保険給付上の注意	27
(3) その他の副作用	21		
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	21	X I 文献	
(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	21	1. 引用文献	28
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	22	2. その他の参考文献	28
9. 高齢者への投与	22	X II 参考資料	
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	22	1. 主な外国での発売状況	29
11. 小児等への投与	22	2. 海外における臨床支援情報	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22		
13. 過量投与	22	X III 備考	
14. 適用上の注意	23	その他の関連資料	30
15. その他の注意	23		
16. その他	23	付表	31
IX 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	24		
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	24		
(2) 副次的薬理試験	24		

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 9 月に上市されている。

本剤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、日薬発第 698 号別表 1 及び別表 2-(1) (付表参照)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 7 月に上市された。

2012 年 12 月に販売名変更を行った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 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。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¹⁾。
- (2) 薬剤の翌朝への持ち越しが少ない。
- (3) レム睡眠に影響を与えず、また筋弛緩作用も比較的弱い。
- (4) 重大な副作用として、AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -GTP 上昇等の**肝機能障害、黄疸、一過性前向性健忘、もうろう状態、依存性**(いずれも頻度不明)が報告されている。また、他のベンゾジアゼピン系薬剤で**呼吸抑制**(頻度不明)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)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ブロチゾラム錠 0.25 mg 「オーハラ」

(2) 洋名

BROTIZOLAM TABLETS 0.25 mg 「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)

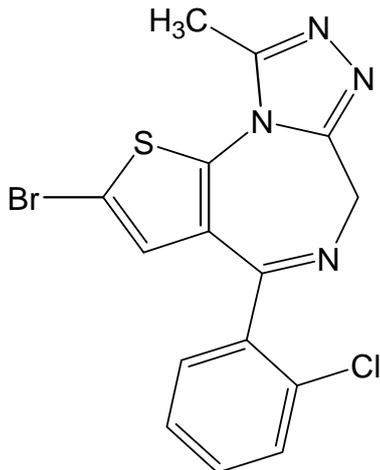
(2) 洋名(命名法)

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 : C₁₅H₁₀BrClN₄S

(2) 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 命名法)

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

本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は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)²⁾

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°C

(5) 酸塩基解離定数²⁾

$pK_a(25^\circ\text{C})$: 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²⁾

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

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)

4. 有効成分の定量法

日局「プロチゾラム」による。

電位差滴定法

溶媒：無水酢酸/酢酸(100)混液(2:1) 75mL

容量分析用標準液：0.1mol/L 過塩素酸

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 19.68mg C₁₅H₁₀BrClN₄S

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：錠剤(素錠)

剤形	色調	外形・サイズ・識別コード		
		表面	裏面	側面
錠剤(割線入りの素錠)	白色			
		直径：8.0mm 厚さ：2.3mm 重量：150 mg 識別コード※：OH-54		

※錠剤に刻印表示及びPTPシートの表面に表示

(2) 製剤の物性^{3),4)}

崩壊試験[試験液：水] ^{※1} (min, n=3)	硬度 ^{※2} (kp, n=5)
2.0(1.6~2.5)	3.0

※1 規格：崩壊時間30min以内、平均値(最小値~最大値) ※2 平均値

(3) 識別コード

OH-54

(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 日局プロチゾラム0.25mg含有

(2) 添加物

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

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速条件下での安定性試験³⁾

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

・保存形態

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装し、ポリプロピレン製袋に入れたのち、紙箱に入れ封を施した。

バラ包装：シリカゲル入りポリエチレン製容器に入れ封をした。

試験結果：

ブロチゾラム錠 0.25mg「オーハラ」の最終製品を加速条件下で 1, 3 及び 6 ヶ月間保存した検体について、本製剤の規格及び試験方法により試験した結果、いずれも規格に適合した。

このことから、ブロチゾラム錠 0.25mg「オーハラ」は室温で 3 年間は安定であると推測される。

PTP 包装

測定項目〔規格値〕	40°C(±1°C), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の割線入り素錠で、においはなかった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 ^{※1}	適	適	適	適
純度試験:類縁物質 〔試料溶液の類縁物質のピークの合計面積は標準溶液のブロチゾラムのピーク面積より大きくない。〕	適	適	適	適
崩壊試験〔日局一般試験法〕	適	適	適	適
含量均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適			
定量(%)〔93~107%〕 ^{※2}	100.3	99.1	99.1	99.0

※1：(1)蛍光反応、(2)紫外可視吸光度測定法、(3)液体クロマトグラフィー

※2：3Lot の平均値

バラ包装

測定項目〔規格値〕	40°C(±1°C), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の割線入り素錠で、においはなかった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 ^{※1}	適	適	適	適
純度試験:類縁物質 〔試料溶液の類縁物質のピークの合計面積は標準溶液のブロチゾラムのピーク面積より大きくない。〕	適	適	適	適
崩壊試験〔日局一般試験法〕	適	適	適	適
含量均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適			
定量(%)〔93~107%〕 ^{※2}	100.3	100.2	100.0	99.9

※1：(1)蛍光反応、(2)紫外可視吸光度測定法、(3)液体クロマトグラフィー

※2：3Lot の平均値

(2) 長期安定性試験⁵⁾

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

・保存形態

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装し、ポリプロピレン製袋に入れたのち、紙箱に入れ封を施した。

バラ包装：シリカゲル入りポリエチレン製容器に入れ封をした。

試験結果：本剤は最終包装製品を用いた長期安定性試験の結果、3年間安定であることが確認された。

PTP 包装

測定項目〔規格値〕	なりゆき温度・湿度	
	開始時	36 ヶ月
性状〔白色の割線入り素錠で、においはない。〕	適	適
確認試験 ^{※1}	適	
含量均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	
純度試験：類縁物質 〔試料溶液の類縁物質のピークの合計面積は標準溶液のプロチゾラムのピーク面積より大きくない。〕	適	適
溶出試験〔15 分間に 85%以上溶出〕 ^{※2}	適	適
定量(%)〔93~107%〕 ^{※3}	98.1	97.5

バラ包装

測定項目〔規格値〕	なりゆき温度・湿度	
	開始時	36 ヶ月
性状〔白色の割線入り素錠で、においはない。〕	適	適
確認試験 ^{※1}	適	
含量均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	
純度試験：類縁物質 〔試料溶液の類縁物質のピークの合計面積は標準溶液のプロチゾラムのピーク面積より大きくない。〕	適	適
溶出試験〔15 分間に 85%以上溶出〕 ^{※2}	適	適
定量(%)〔93~107%〕 ^{※3}	98.9	99.1

※1：(1)蛍光反応、(2)紫外可視吸光度測定法、(3)液体クロマトグラフィー

※2：公的溶出試験規格 ※3：3Lot の平均値

(3) 無包装状態での安定性試験⁴⁾

プロチゾラム錠 0.25mg「オーハラ」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、溶出試験、硬度、定量)を行った。

試験結果：本製品は下記条件下で、ほとんど変化を認めず、品質に問題はないと判断された。

	試験条件	結果
温度	40°C、3 ヶ月(遮光・気密容器)	問題なし
湿度	30°C、75%RH、3 ヶ月(遮光・開放)	問題なし
光	総照射量 120 万 Lux・hr(気密容器)	問題なし

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)

該当しない

7. 溶出性

(1) 公的溶出試験⁶⁾

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)に適合する。

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⁷⁾

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 医薬審発第 786 号)に準じ試験を実施した。

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

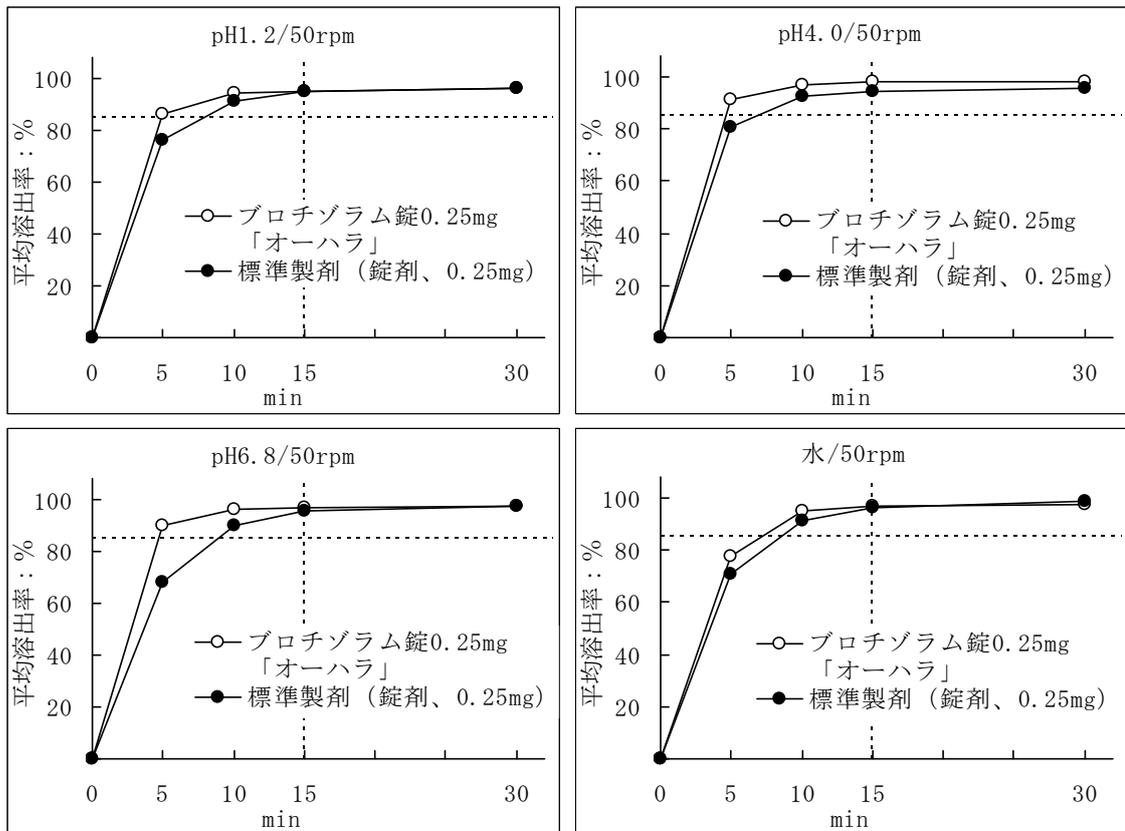
試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。これによりプロチゾラム錠 0.25mg「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤と同等と判定された。

表 溶出挙動における同等性(プロチゾラム錠 0.25mg「オーハラ」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(%)		同等性の判定基準 (プロチゾラム錠 0.25mg「オーハラ」の溶出条件)	判定
			プロチゾラム錠 0.25mg「オーハラ」	標準製剤 (錠剤、0.25mg)		
50rpm	pH1.2	15	94.9	94.7	15分間に平均85%以上溶出	適
	pH4.0	15	97.8	94.5		適
	pH6.8	15	97.0	95.8		適
	水	15	96.6	96.2		適

(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

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」による。

紫外可視吸光度測定法：波長 239～243nm に吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ブロチゾラム錠」による。

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：240nm)

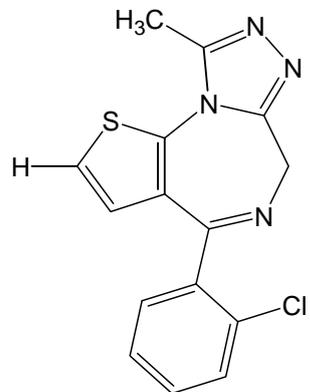
カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

移動相：炭酸アンモニウム 1.1g を水 100mL に溶かした液/アセトニトリル混液(6:5)

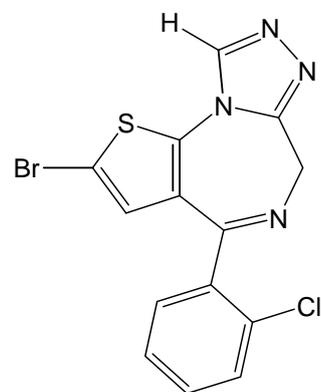
11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾



デスブロモブロチゾラム



デスメチルブロチゾラム

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. 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. 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0.25 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。

<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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

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。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⁸⁾

プロチゾラム錠 0.25 mg 「オーハラ」 を 2 錠 : 1.1 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁸⁾

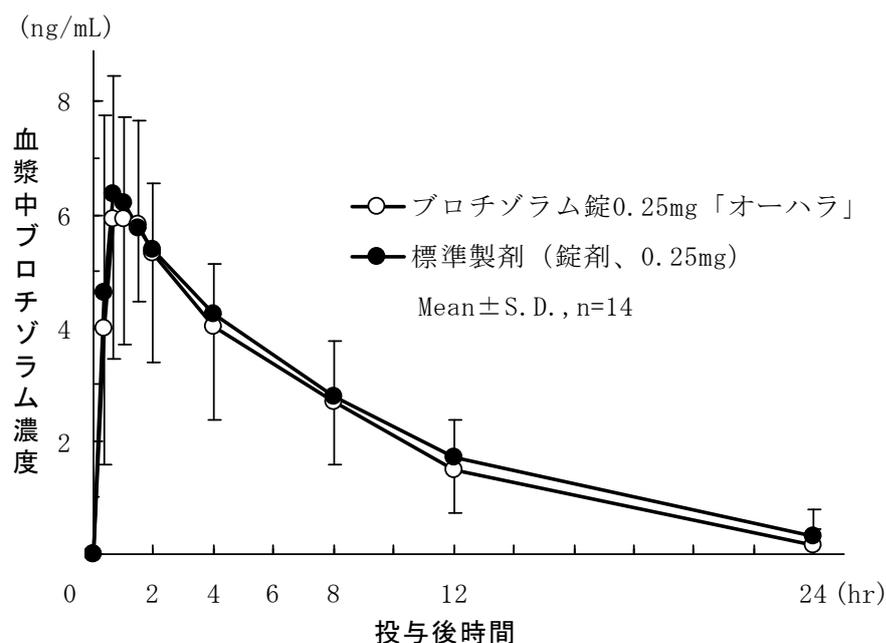
生物学的同等性試験

プロチゾラム錠0.25mg「オーハラ」と標準製剤を、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 _{0→24} (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
標準製剤 (錠剤、0.25mg)	14	55.33±14.77	7.31±2.15	0.8±0.5	7.0±3.1

(Mean±S. D.)



血漿中プロチゾラム濃度の推移

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、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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(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¹⁾

健康成人(外国人のデータ) : 0.069min⁻¹

(3) バイオアベイラビリティ

健康成人(外国人のデータ) : 70%¹⁾

その他「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス¹⁾

健康成人(外国人のデータ) : 113mL/min

(6) 分布容積¹⁾

健康成人(外国人のデータ) : 0.66L/kg

(7) 血漿蛋白結合率¹⁾

90%

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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項を参照のこと。

(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

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

(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

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。〕
(「副作用(1) 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

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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

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に注意すること。
- (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。（「副作用(1) 重大な副作用」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

(2) 併用注意とその理由

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

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

- 1) 肝機能障害、黄疸(頻度不明) : 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(頻度不明) : 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(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。

(2) 重大な副作用(類薬)

呼吸抑制(頻度不明) : 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。

	副作用の頻度
	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1)} 、興奮 ^{注1)} 、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)の上昇、ALT(GPT)の上昇、 γ -GTPの上昇、AL-Pの上昇、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2)}	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) 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

該当資料なし

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化合物(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

- (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(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。

16. その他

特になし

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

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 : ブロチゾラム錠 0.25mg 「オーハラ」 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

有効成分：ブロチゾラム 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：最終包装製品を用いた長期保存試験（なりゆき温度及び湿度、3年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ブロチゾラム錠 0.25mg 「オーハラ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された⁵⁾。

3. 貯法・保存条件

室温保存、遮光した気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(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) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

- ・ 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。（「Ⅷ. - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 重要な基本的注意」の項参照）
- ・ 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照すること。
- ・ くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

(PTP) 100錠、500錠

(バラ) 500錠

7. 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：ポリエチレン

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(日本ベーリン
ガーインゲルハイム株式会社)

同効薬：ロルメタゼパム等

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

ブロチゾラム錠 0.25 mg 「オーハラ」：

製造販売承認年月日：2012年 8月 3日(販売名変更による)

承認番号：22400AMX00809000

(旧販売名)レドルパー[®]錠 0.25mg(平成25年9月30日経過措置期間終了)

製造販売承認年月日：1998年 1月26日

承認番号：21000AMZ00120000

11. 薬価基準収載年月日

2012年12月14日

(旧販売名)レドルパー[®]錠 0.25mg：1998年 7月10日

(平成25年9月30日経過措置期間終了)

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日分を限度とされている。

16. 各種コード

	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
ブロチゾラム錠 0.25mg 「オーハラ」	100394902	1124009F1304	620039402

(旧販売名)

	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
レドルパー錠 0.25mg	100394902	1124009F1096	610422315

(平成25年9月30日経過措置期間終了)

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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書(廣川書店) C-4795(2016)
- 2) (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)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験(1996年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 苛酷試験(2006年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期安定性試験
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(2014年)
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 品質再評価における溶出挙動の同等性
(2003年)
- 8) 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)

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。

(2017年3月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

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 薬理試験に関する資料	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 日薬発第 481 号により改正された。