

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

日本薬局方 プロチゾラム錠

プロチゾラム錠0.25mg「JG」

Brotizolam Tablets

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 日局 プロチゾラム 0.25mg 含有
一般名	和名:プロチゾラム(JAN) 洋名:Brotizolam(JAN, INN)
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:2010年7月15日 薬価基準収載年月日:2010年11月19日 発売年月日:2010年11月19日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:大興製薬株式会社 販売元:日本ジェネリック株式会社
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 お客さま相談室 受付時間:9時~18時(土、日、祝日を除く) TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ: http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html

本IFは2019年7月改訂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、(独)医薬品医療機器総合機構(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。

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 (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>) 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 PMDA 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 A 4 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 I F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「I F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。

〔I Fの作成〕

- ① I F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 I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI F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。

〔I Fの発行〕

- ①「I F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、「I F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I Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F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I Fについては、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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、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薬剤師等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、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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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

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

3. 吸収	13	IX. 非臨床試験に関する項目	19
4. 分布	13	1. 薬理試験	19
(1)血液-脳関門通過性	13	(1)薬効薬理試験(「VI.薬効薬理に関する項目」参照)	19
(2)血液-胎盤関門通過性	13	(2)副次的薬理試験	19
(3)乳汁への移行性	13	(3)安全性薬理試験	19
(4)髄液への移行性	13	(4)その他の薬理試験	19
(5)その他の組織への移行性	13	2. 毒性試験	19
5. 代謝	13	(1)単回投与毒性試験	19
(1)代謝部位及び代謝経路	13	(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	X. 管理的事項に関する項目	20
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	13	1. 規制区分	20
6. 排泄	13	2. 有効期間又は使用期限	20
(1)排泄部位及び経路	13	3. 貯法・保存条件	20
(2)排泄率	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	20
(3)排泄速度	14	(1)薬局での取扱い上の留意点について	20
7. トランスポーターに関する情報	14	(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
8. 透析等による除去率	14	(3)調剤時の留意点について	20
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	15	5. 承認条件等	20
1. 警告内容とその理由	15	6. 包装	20
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	15	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	15	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	15	9. 国際誕生年月日	21
5. 慎重投与内容とその理由	15	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	15	11. 薬価基準収載年月日	21
7. 相互作用	16	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	16	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	16	14. 再審査期間	21
8. 副作用	16	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	21
(1)副作用の概要	16	16. 各種コード	21
(2)重大な副作用と初期症状	16	17. 保険給付上の注意	21
(3)その他の副作用	17	XI. 文献	22
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	17	1. 引用文献	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	17	2. その他の参考文献	22
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	17	XII. 参考資料	23
9. 高齢者への投与	17	1. 主な外国での発売状況	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	17	2. 海外における臨床支援情報	23
11. 小児等への投与	18	XIII. 備考	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18	その他の関連資料	24
13. 過量投与	18		
14. 適用上の注意	18		
15. その他の注意	18		
16. その他	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロチゾラムは、短時間作用型のベンゾジアゼピン系睡眠薬で睡眠導入剤として臨床的に広く使用されている。

本邦では、プロチゾラム錠は1988年に上市されている。

本剤は大興製薬株式会社が後発医薬品として企画し、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行い、2010年7月に製造販売承認を得て、2010年11月に発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)プロチゾラムは、ベンゾジアゼピン構造のベンゼン環をチエノ環に置き換えたチエノジアゼピン誘導体である。¹⁾

ベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA神経系の抑制機能を増強することにより催眠作用を示す。短時間作用型（6～12時間）に分類される。²⁾

(2)重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、一過性前向き健忘、もうろう状態、依存性があらわれることがある（頻度不明）。また、類薬の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（頻度不明）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

プロチゾラム錠0.25mg「JG」

(2)洋名

Brotizolam Tablets 0.25mg “JG”

(3)名称の由来

「一般的名称」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「屋号」 により命名

2. 一般名

(1)和名(命名法)

プロチゾラム (JAN)

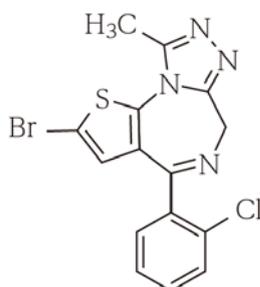
(2)洋名(命名法)

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：C₁₅H₁₀BrClN₄S

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

特になし

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。

溶解度 (室温) ³⁾	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 ³⁾

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

安定性 ³⁾	水	室温、24時間は安定である。
	液性 (pH)	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。
	光	なし
	その他	なし

3. 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)

4. 有効成分の定量法

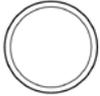
日局「プロチゾラム」の定量法による。

電位差滴定法

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	プロチゾラム錠0.25mg「JG」		
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	2.4mm	160mg

(2) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法 含量均一性試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

錠剤本体ならびにPTPシート上に記載：JG C23

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

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、セルロース、カルメロース、ポビドン、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

◎加速試験⁴⁾

包装形態：アルミパックして紙箱包装した PTP 包装(乾燥剤入り)

試験条件：40±1℃、75±5%RH

試験期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、純度試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験			製剤均一性試験	純度試験	溶出試験 (%)	定量試験 (%)
		(2)	(3)	(4)				
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	90.8~105.5	101.8
2 ヶ月後	変化なし	—	—	—	—	適合	92.8~104.0	101.0
4 ヶ月後	変化なし	—	—	—	—	適合	92.1~103.8	100.7
6 ヶ月後	変化なし	適合	適合	適合	適合	適合	92.4~101.2	100.8

(1) 白色の片面1/2 割線入り素錠である。

(2) 紫外線照射(主波長365nm)による蛍光反応：黄緑色の蛍光を発する。

(3) 紫外可視吸光度測定法：波長239~243nmに吸収の極大を示す。

(4) 液体クロマトグラフィー：内標準物質のピークに対するプロチゾラムのピークの相対保持時間を求め、比較するとき、それらは等しい。

(5) 含量均一性試験を行うとき、適合する。

(6) 試料溶液のプロチゾラムのピーク及び溶媒から得たピーク以外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。

(7) 15分間、85%以上

(8) 93~107%

◎無包装状態の安定性⁵⁾

包装形態：検体を PTP シートから取り出し、無包装としたもの

試験条件及び試験期間：

条件	内容
1	温度に対する安定性 (40℃、遮光・気密容器 (瓶)) 試験期間：3 ヶ月
2	湿度に対する安定性 (75%RH/25℃、遮光・開放容器 (瓶)) 試験期間：3 ヶ月
3	光に対する安定性 (曝光量 60 万 Lux・hr、透明・気密容器) 試験期間：曝光量 60 万 Lux・hr

試験項目：性状、色差 (dE)、硬度、溶出試験、定量試験

項目 条件	性状 (規格：白色の片面 1/2 割線 入りの素錠である)	色差 (dE)	硬度 (kg)	溶出試験 (%) (規格：85%以上)	定量 ^{注)} (%)
開始時	白色の片面 1/2 割線 入りの素錠であった	—	6.0	97.3~103.2	100
条件 1	白色の片面 1/2 割線 入りの素錠であった	1.06	5.7	93.8~105.0	100.4
条件 2	白色の片面 1/2 割線 入りの素錠であった	0.65	4.6	99.4~107.8	101.8
条件 3	白色の片面 1/2 割線 入りの素錠であった	0.98	5.9	102.2~105.5	99.0

注) 試験開始時を100とした残存率で示した。

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)

該当資料なし

7. 溶出性⁶⁾

＜公的溶出規格への適合＞

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従い行った。

試験法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法

試験液：水 900mL、37.0±0.5℃

ベッセル数：6 ベッセル

回転数：50rpm

測定方法：液体クロマトグラフィー

判定基準：15 分間の溶出率が 85%以上のとき適合とする。

【試験結果】

プロチゾラム錠 0.25mg 「JG」 溶出試験結果を表 1 及び図 1～3 に示した。

表 1 製剤の溶出率 (%)

試料番号	時間(min)	0	15
A	溶出率±S.D.(%)	0	99.4±1.1
B	溶出率±S.D.(%)	0	101.5±0.9
C	溶出率±S.D.(%)	0	101.2±2.2

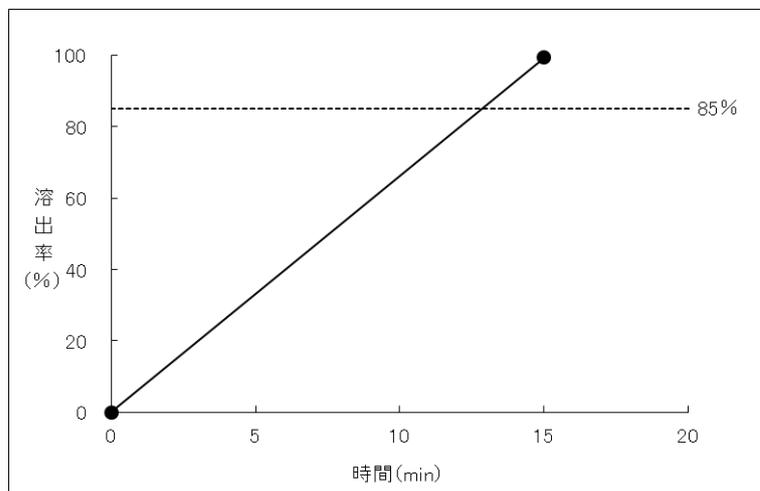


図 1 試料番号 A の溶出率のグラフ

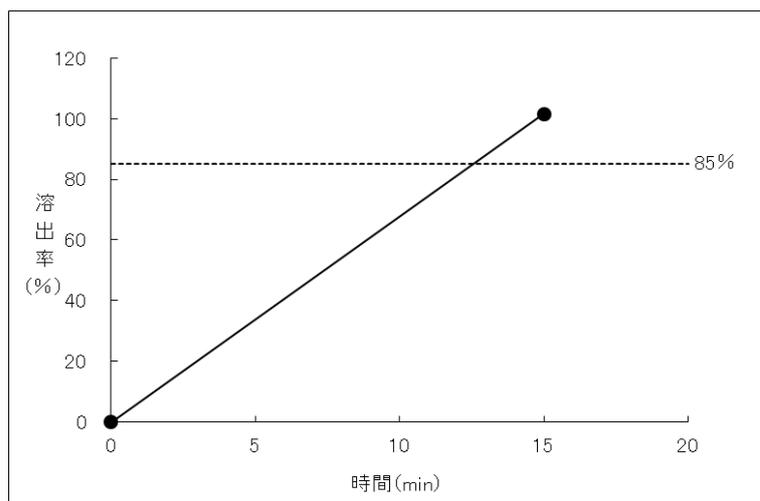


図 2 試料番号 B の溶出率のグラフ

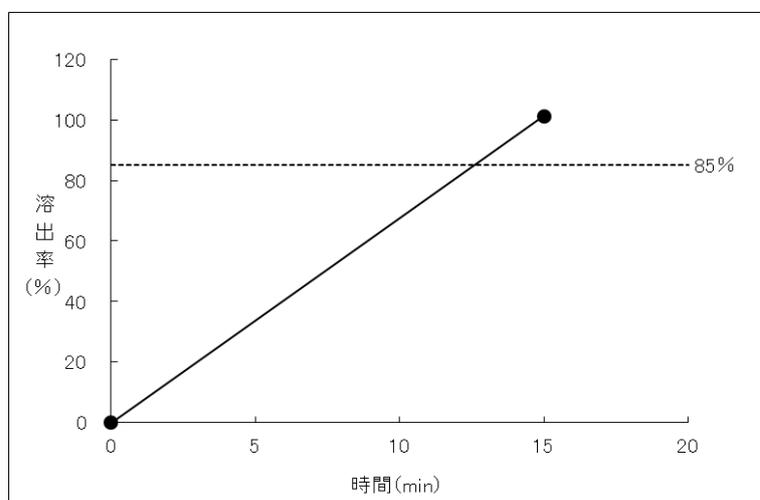


図 3 試料番号 C の溶出率のグラフ

【結論】

プロチゾラム錠 0.25mg「JG」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することが確認された。

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」の確認試験による

紫外可視吸光度測定法（最大吸収波長：239～243nm）

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「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. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

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

該当しない

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⁷⁾

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の受容体への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⁾

薬剤名	投与量	Tmax(hr)	
プロチゾラム錠 0.25mg 「JG」	プロチゾラム 0.25mg	絶食投与 水 100mL	1.2±0.3

(Mean±S.D.,n=14)

(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>

プロチゾラム製剤であるプロチゾラム錠0.25mg「JG」と標準製剤との生物学的同等性を「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について（昭和55年5月30日薬審第718号）」に規定する「生物学的同等性に関する試験基準」に従い比較検討した。

【試験方法と投与方法】

健康成人男子志願者 14 名を無作為に各 7 名の 2 群 A、B に割り付け、クロスオーバー法により試験を行った。投与前 14 時間以上絶食後、水 100mL と共に 1 錠（プロチゾラムとして 0.25mg）を経口単回投与した。

【採血時間】

採血は投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、4、8、12、24 及び 32 時間後に行った。

【結果】

投与後の平均血漿中濃度推移を図 1 に示した。

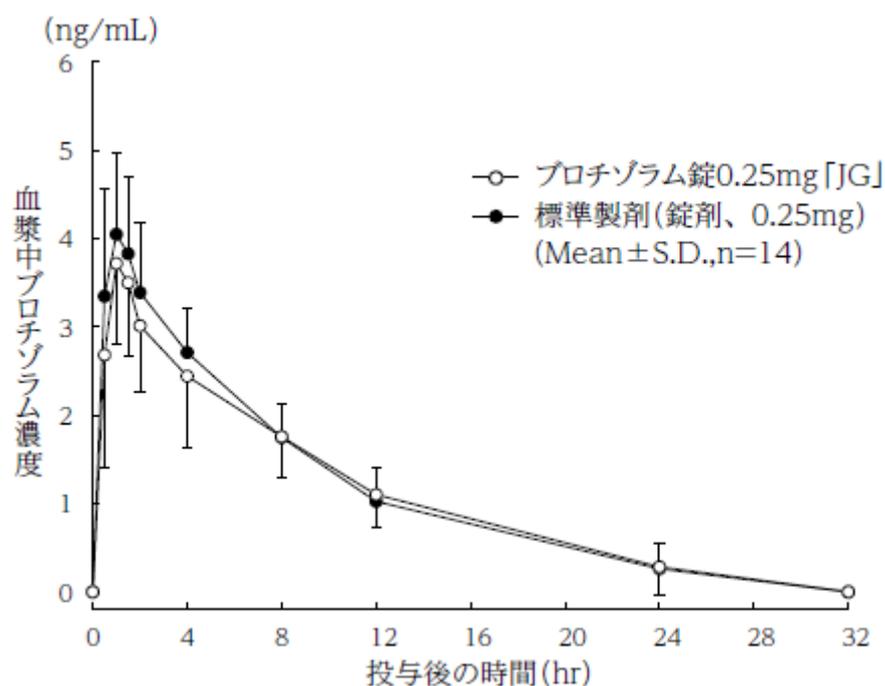


図1 絶食経口投与後の血漿中濃度曲線

【評価】

薬物動態パラメータを表1に、同等性判定結果を表2に示した。

試験製剤及び標準製剤の薬物動態パラメータについて統計解析を行ったところ、両製剤に有意差は認められなかった。

表1 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
プロチゾラム錠 0.25mg「JG」	34.8±9.5	3.9±0.8	1.2±0.3	8.5±3.6
標準製剤 (錠剤、0.25mg)	35.8±8.7	4.3±0.8	1.0±0.4	7.0±2.4

(Mean±S.D., n=14)

AUC₀₋₃₂：32時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

Cmax：最高血漿中濃度

Tmax：最高血漿中濃度到達時間

T_{1/2}：消失半減期

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。

表2 同等性の判定結果

項目	AUC ₀₋₃₂	Cmax
母平均の比	0.96	0.92
90%信頼区間	log(0.89)～log(1.04)	log(0.83)～log(1.03)

【結論】

プロチゾラム錠 0.25mg「JG」及び標準製剤をクロスオーバー法により健康成人男子に投与し、生物学的同等性の比較検討を行った結果、両製剤間に有意差は認められず、プロチゾラム錠 0.25mg「JG」と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

(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⁷⁾

0.069min⁻¹ (外国人データ)

(3) バイオアベイラビリティ⁷⁾

70% (外国人データ)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス⁷⁾

113mL/min (外国人データ)

(6) 分布容積⁷⁾

0.66L/kg (外国人データ)

(7) 血漿蛋白結合率⁷⁾

90% (外国人データ)

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

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種⁷⁾

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⁷⁾

主代謝物のメチル基の水酸化体及びジアゼピン環の水酸化体が96時間までに尿中に64.9%、糞中

に21.6%が排泄される（外国人データ）。

(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)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(2)重大な副作用と初期症状 2)重大な副作用 (類薬)」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 -2.用法及び用量」の項参照

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(2)重大な副作用と初期症状」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 (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。

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)、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2) 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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 -8.副作用(3)その他の副作用「過敏症」」の項参照

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薬剤(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

該当しない

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(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

該当しない

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	プロチゾラム錠0.25mg「JG」	向精神薬 習慣性医薬品 ^{注1)} 処方箋医薬品 ^{注2)}
有効成分	プロチゾラム	向精神薬 習慣性医薬品 ^{注1)}

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光、気密容器保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

「X. 管理的事項に関する項目 -1.規制区分」の項参照

(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)

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 -6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法、-14.適用上の注意」の項参照

・くすりのしおり：有り

(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

プロチゾラム錠0.25mg「JG」

PTP：100錠

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル・アルミニウム（PTP）、ポリエチレン・アルミニウム（アルミピロー）、ゼオライト(乾燥剤)、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分：レンドルミン[®]錠0.25mg（日本ベーリンガーインゲルハイム）、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）、プロチゾラムOD錠0.25mg「JG」

同 効 薬：ロルメタゼパム 等

9. 国際誕生年月日

該当しない

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「JG」	2010年7月15日	22200AMX00559000

11. 薬価基準収載年月日

2010年11月19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

本剤は厚生労働省告示第75号（平成24年3月5日付）に基づき、投与期間に上限が設けられている（1回の投与量の上限は30日分）。

16. 各種コード

	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「JG」	120154301	1124009F1290	622015401

17. 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) グッドマン・ギルマン薬理学・第10版〔上巻〕, 廣川書店, 2003, 501-503
- 2) NEW薬理学(改訂第3版), 南江堂, 1997, 330-333
- 3) 日本版オレンジブック研究会;
オレンジブック総合版 <http://www.jp-orangebook.gr.jp/index.html>
(アクセス日: 2014年10月30日)
- 4) 大興製薬株式会社: プロチゾラム錠0.25mg「JG」の安定性に関する資料(社内資料)
- 5) 大興製薬株式会社: プロチゾラム錠0.25mg「JG」の無包装状態の安定性に関する資料(社内資料)
- 6) 大興製薬株式会社: プロチゾラム錠0.25mg「JG」の溶出性に関する資料(社内資料)
- 7) 第十七改正日本薬局方解説書; 廣川書店, 2016, C-4765-4803
- 8) 大興製薬株式会社: プロチゾラム錠0.25mg「JG」の生物学的同等性に関する資料(社内資料)

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

Memo

Memo



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