

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「EMEC」
Brotizolam Tab.0.25mg「EMEC」

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: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含有	
一般名	和名:ブロチゾラム(JAN) 洋名:Brotizolam(JAN, INN)	
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日	2020年7月8日(販売名変更による)
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日	2020年12月11日(販売名変更による)
	販売開始年月日	2002年7月24日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:アルフレッサファーマ株式会社 発売会社:エルメッド株式会社 販売会社:日医工株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL:0120-517-215 FAX:076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/	

本IFは2023年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

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(<http://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て、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……………2
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……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
3. 添付溶解液の組成及び容量……………5
4. 力価……………6
5. 混入する可能性のある夾雑物……………6
6. 製剤の各種条件下における安定性……………6
7. 調製法及び溶解後の安定性……………7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………7
9. 溶出性……………7
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……………16
8. トランスポーターに関する情報……………16
9. 透析等による除去率……………16
10. 特定の背景を有する患者……………16
11. その他……………16

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……………17
2. 禁忌内容とその理由……………17
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………17
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………17
5. 重要な基本的注意とその理由……………17
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………17
7. 相互作用……………18
8. 副作用……………19
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………20
10. 過量投与……………20
11. 適用上の注意……………20
12. その他の注意……………21

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験22
2. 毒性試験22

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分23
2. 有効期間23
3. 包装状態での貯法23
4. 取扱い上の注意23
5. 患者向け資材23
6. 同一成分・同効薬23
7. 国際誕生年月日23
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23
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24
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容24
11. 再審査期間24
12. 投薬期間制限に関する情報24
13. 各種コード24
14. 保険給付上の注意24

XI. 文献

1. 引用文献25
2. その他の参考文献25

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況26
2. 海外における臨床支援情報26

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27
2. その他の関連資料29

略 語 表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブロチゾラムは睡眠導入剤であり、本邦では1988年に上市された。

ブロチゾラム M錠 0.25「EMEC」は、サンノーバ株式会社が後発医薬品として開発し、2002年3月に承認を得て、2002年7月にエルメッド エーザイ株式会社が発売に至った。

2019年4月1日にエルメッド エーザイ株式会社からエルメッド株式会社に社名変更され、日医工株式会社が販売することとなった。

なお、医療事故防止のために「ブロチゾラム錠 0.25mg「EMEC」」に販売名の変更を申請し、2020年7月に承認を得て、2020年12月に発売に至った。

2023年4月1日、サンノーバ株式会社はアルフレッサ ファーマ株式会社と統合し、製造販売承認をアルフレッサ ファーマ株式会社に承継した。

2. 製品の治療学的特性

(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である。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。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。（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(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、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

本剤は、薬効成分を含む湿潤粉体を直接打錠し、乾燥させることにより製した、内部が多孔構造となった錠剤（湿製錠*）である。

*湿製錠（molded tablets）：薬品を含む湿潤した練合物を一定の型にはめ込んで成型した後、乾燥して製するもので、口腔内で速やかに崩壊する錠剤などの限られた用途に利用されている。

（第十八改正日本薬局方解説書 製剤総則の項より抜粋）

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

I. 概要に関する項目

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

1. 販売名

(1) 和名

ブロチゾラム錠 0.25mg「EMEC」

(2) 洋名

Brotizolam Tab. 0.25mg「EMEC」

(3) 名称の由来

成分名を名称の一部とした。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ブロチゾラム (JAN)

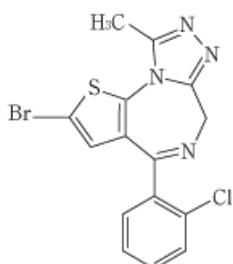
(2) 洋名(命名法)

Brotizolam (JAN、INN)

(3) ステム(stem)

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)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)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

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

白色～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 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

(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

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

(1) 水

室温、24 時間は安定である。

(2) 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。

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

日本薬局方 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)

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

錠剤(素錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
プロチゾラム錠 0.25mg 「EMEC」	白色の割線入りの素錠			
		8.0	3.2	165

(3) 識別コード

	プロチゾラム錠 0.25mg 「EMEC」
識別コード	EE13
表示部位	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

崩壊性：日局 崩壊試験法 即放性製剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

(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

	プロチゾラム錠 0.25mg 「EMEC」
有効成分	1錠中 プロチゾラム (日局) 0.25mg
添加剤	軽質無水ケイ酸、ジメチルポリシロキサン(内服用)、トウモロコシデンプン、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、D-マンニトール

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

プロチゾラム錠 0.25mg「EMEC」¹⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃・60%RH、36ヵ月）の結果、プロチゾラム錠 0.25mg「EMEC」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。

苛酷試験（光（1000lx）、湿度（25℃、75%RH））の結果、いずれの試験項目とも規格値内であった。

苛酷試験（湿度（25℃、57%、75%及び84%RH））の結果、いずれの試験項目とも規格値内であった。

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	試験結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃・75%RH	PTP包装品 (PTPシートをアルミ袋に入れた状態)	6ヵ月	性状	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
				確認試験①*1	黄緑色の蛍光を発した	黄緑色の蛍光を発した
				確認試験②*2 (極大吸収波長 (nm))	240.0~242.0	240.0~241.0
				溶出性 (%)	79.8~100.6	96.0~104.3
				含量 (%)	96.8~99.3	101.6~103.7
	40℃・75%RH	バラ包装品 (錠剤をアルミ袋に入れた状態)	6ヵ月	性状	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
				確認試験①*1	黄緑色の蛍光を発した	黄緑色の蛍光を発した
				確認試験②*2 (極大吸収波長 (nm))	240.0~242.0	240.0~241.0
				溶出性 (%)	79.8~100.6	93.3~102.7
				含量 (%)	96.8~99.3	100.4~103.6
長期保存試験	25℃・60%RH	PTP包装品 (PTPシートをアルミ袋に入れた状態)	36ヵ月	性状	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
				確認試験①*1	黄緑色の蛍光を発した	黄緑色の蛍光を発した
				確認試験②*2 (極大吸収波長 (nm))	239~243	239~243
				溶出性 (%)	88.0~101.0	88.0~97.5
				含量 (%)	100.0~101.0	98.1~99.4
				硬度 (kg)	4.35~7.45	2.95~8.10
				バラ包装品 (錠剤をアルミ袋に入れた状態)	性状	白色の割線入りの素錠
		確認試験①*1	黄緑色の蛍光を発した		黄緑色の蛍光を発した	
		確認試験②*2 (極大吸収波長 (nm))	239~243		239~243	
		溶出性 (%)	86.0~91.0		86.6~98.4	
		含量 (%)	97.0~100.0		98.2~99.6	
		硬度 (kg)	3.95~7.45		3.00~8.31	

IV. 製剤に関する項目

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	試験結果		
					試験開始時	試験終了時	
苛酷試験	光に対する安定性	1000lx (144万lx・hr)	錠剤をシャーレに入れた状態	2ヵ月	性状	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
					確認試験①*1	黄緑色の蛍光を発した	黄緑色の蛍光を発した
					確認試験②*2 (極大吸収波長 (nm))	241.5~242.0	239.0~240.0
					溶出性 (%)	79.8~100.1	99.0~105.5
					含量 (%)	97.0~97.4	100.4
	湿度に対する安定性	25℃・75%RH	錠剤をアルミ袋に入れ封をしない状態 (バラ包装の封を開けた状態)	3ヵ月	性状	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
					確認試験①*1	黄緑色の蛍光を発した	黄緑色の蛍光を発した
					確認試験②*2 (極大吸収波長 (nm))	241.5~242.0	240.0~241.0
					溶出性 (%)	79.8~100.1	99.7~102.8
					含量 (%)	97.0~97.4	99.7~101.3
		25℃・57%RH	無包装の状態 (秤量瓶に入れ蓋を開けた状態)	2週間	性状	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
					硬度 (kg)	—	5.22
性状					白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	
硬度 (kg)					—	4.83	
25℃・75%RH	無包装の状態 (秤量瓶に入れ蓋を開けた状態)	2週間	性状	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠		
			硬度 (kg)	—	4.47		
25℃・84%RH	無包装の状態 (秤量瓶に入れ蓋を開けた状態)	2週間	性状	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠		
			硬度 (kg)	—	4.47		

*1 確認試験①：蛍光反応、*2 確認試験②：紫外可視吸光度測定法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

(1) 公的溶出規格への適合性

プロチゾラム錠 0.25mg「EMEC」は、日本薬局方プロチゾラム錠に従い試験するとき、15分間の溶出率が85%以上(回転数：50rpm、試験液：水)であった。

(2) プロチゾラム錠 0.25mg「EMEC」と標準製剤(レンドルミン錠 0.25mg)の溶出挙動²⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて(平成9年12月22日付医薬審第487号)に従って実施した。

1) 試験方法

日本薬局方(JP13)一般試験法 溶出試験法第2法

IV. 製剤に関する項目

2) 試験条件

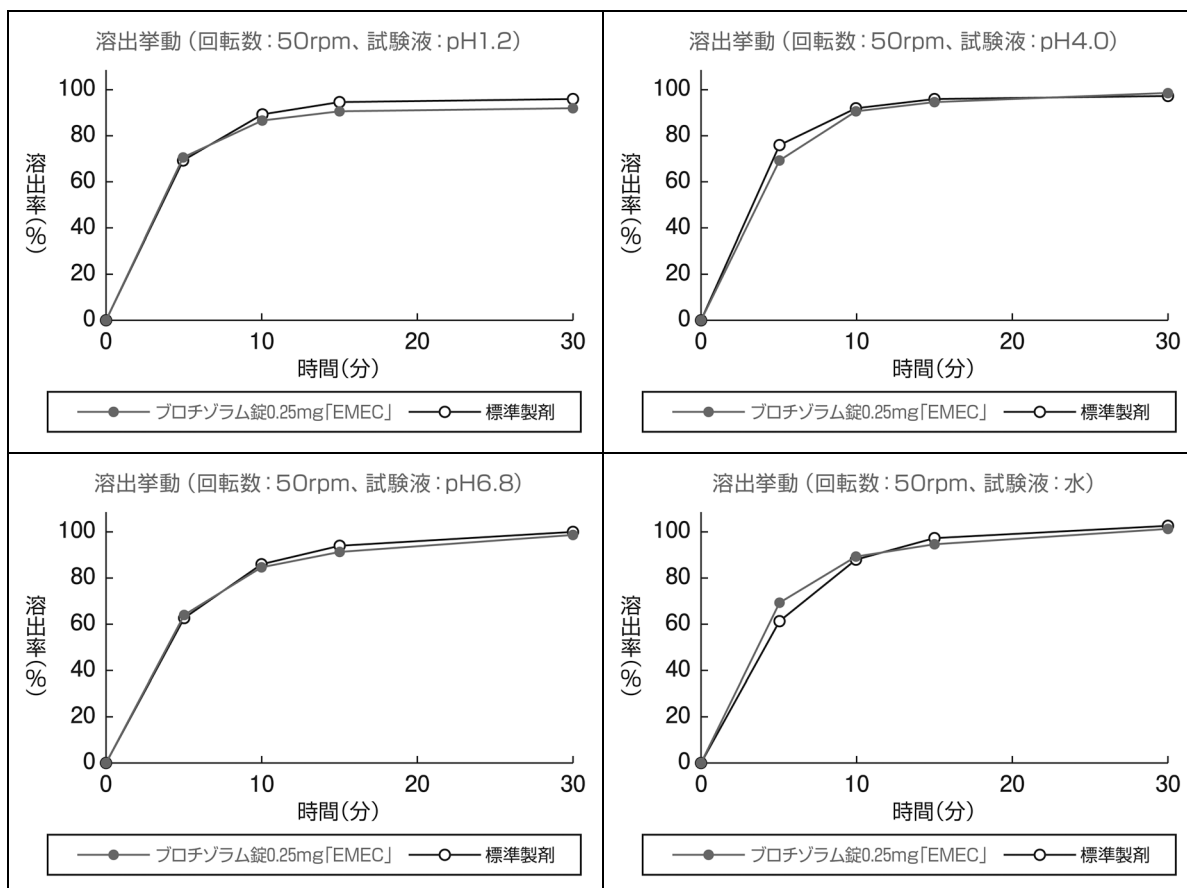
- ・試験回数：12 ベッセル
- ・装置：パドル法
- ・試験液量：900mL
- ・試験液温度：37℃±0.5℃
- ・試験液：pH1.2 日本薬局方 崩壊試験第1液
 pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
 pH6.8 日本薬局方 崩壊試験第2液
 水 日本薬局方 精製水
- ・回転数：50rpm (pH1.2、4.0、6.8 及び水)、100rpm (pH6.8)
- ・判定時点：15分

3) 判定基準

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、標準製剤の平均溶出率が 85%付近の適当な時点において、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。

4) 結果



IV. 製剤に関する項目

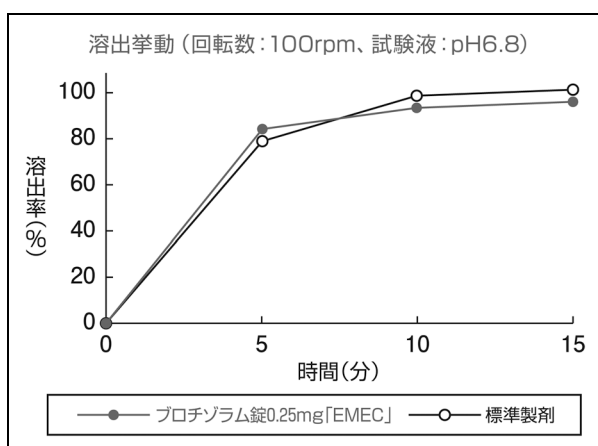


表 プロチゾラム錠 0.25mg「EMEC」の溶出挙動における同等性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	溶出時間 (判定時点)	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	50rpm	pH1.2	15分	90.8	94.7	適合
		pH4.0	15分	95.4	97.0	適合
		pH6.8	15分	93.4	96.6	適合
		水	15分	95.1	97.7	適合
	100rpm	pH6.8	15分	95.9	100.8	適合

以上より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等と判断された。

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

100錠 [10錠 (PTP) × 10]、1000錠 [10錠 (PTP) × 100]、500錠 [アルミ袋、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装

PTPシート	バンディング	箱
ポリ塩化ビニル アルミニウム	ポリプロピレン	紙

バラ包装

アルミ袋	間接用緩衝材	箱
ポリエチレンテレフ タレート アルミニウム ポリエチレン	ポリエチレン	紙

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

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0.25mg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。

(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

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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

ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤

(クアゼパム、ロルメタゼパム、ニトラゼパム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、リルマザホン塩酸塩等)

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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)³⁾。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)^{4~6)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18. 2 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)^{4),5)}。また、レム睡眠には影響を与えない(ネコ)⁴⁾。

18. 3 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)⁵⁾。

18. 4 臨床薬理作用

18. 4. 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^{7),8)}。

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⁹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

18. 4. 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¹⁰⁾。

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

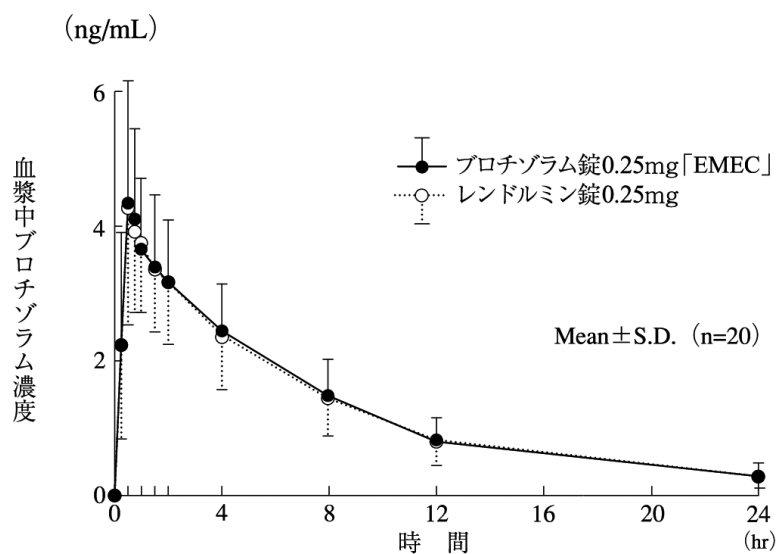
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16. 1. 1 生物学的同等性試験

プロチゾラム錠 0.25mg 「EMEC」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1錠（プロチゾラムとして 0.25mg）健康成人男性に絶食下单回経口投与して血漿中のプロチゾラム濃度を測定し、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¹⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
プロチゾラム錠 0.25mg 「EMEC」	30.99±10.48	4.68±1.60	0.66±0.37	6.52±1.44
レンドルミン錠 0.25mg	30.66±10.71	4.73±1.43	0.81±0.53	6.49±1.33

(Mean±S.D., n=20)



1錠投与時の平均血漿中薬物濃度推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

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

健康成人(外国人のデータ) : 0.069min^{-1} ¹²⁾

(3) 消失速度定数

0.11074hr^{-1}

(4) クリアランス

健康成人(外国人のデータ) : $113\text{mL}/\text{min}$ ¹²⁾

(5) 分布容積

健康成人(外国人のデータ) : $0.66\text{L}/\text{kg}$ ¹²⁾

(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

健康成人(外国人のデータ) : バイオアベイラビリティ 70%¹²⁾

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈参考：ラット〉

血液-脳関門を通過する¹³⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

〈参考：ラット〉

血液-胎盤を通過する¹³⁾。(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

〈参考：ラット〉

乳汁中濃度は血中濃度にほぼ並行して推移する¹³⁾。(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

〈参考：ラット〉

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¹⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

90%¹²⁾

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（外国人データ）¹⁵⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種,寄与率

主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される¹⁶⁾。

(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

16. 5 排泄

健康成人に経口投与した場合、プロチゾラムは 96 時間までに尿中に 64.9%、糞中に 21.6%が排泄される（外国人データ）¹⁵⁾。

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. 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に注意すること。

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。

9.1.4 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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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

9.8 高齢者

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。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 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

11. 副作用

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[※]。

注）再審査終了時の調査症例を含む

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（0.1%）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP 上昇等があらわれることがある。

11.1.2 一過性前向性健忘、もうろう状態（頻度不明）

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。

11.1.3 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。[8.2 参照]

11.1.4 呼吸抑制（頻度不明）

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]

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	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、 γ -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

設定されていない

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 薬剤調整時の注意

14.1.1 本剤は服用時の崩壊性を考慮し設計された製剤（湿製錠）のため、製剤の製法上、錠剤のエッジや側面が滑らかでないことがある。

14.1.2 自動分包機を使用する場合は欠けることがあるため、カセットの位置および錠剤投入量などに配慮すること。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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（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¹⁷⁾。

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」の項参照

(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：向精神薬（第三種）、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：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 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：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

プロチゾラム錠「日医工」・「EMEC」を服用される方へ

（日医工株式会社ホームページ（[日医工株式会社 \(nichiiiko.co.jp\)](http://nichiiiko.co.jp)）参照）

「Ⅷ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レンドルミン錠 0.25mg、D 錠 0.25mg

同効薬：クアゼパム、ロルメタゼパム、ニトラゼパム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、
リルマザホン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

不明

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

	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準承認収載 年月日	販売開始年月日
旧販売名 プロチゾラム M	2002年3月11日	21400AMZ00191000	2002年7月5日	2002年7月24日

X. 管理的事項に関する項目

	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準承認収載 年月日	販売開始年月日
錠 0.25 「EMEC」				
販売名変更 プロチゾラム錠 0.25mg 「EMEC」	2020年7月8日 (販売名変更による)	30200AMX00616000	2020年12月11日 (販売名変更による)	2020年12月11日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2023年4月1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、1回30日分を限度として投薬する。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
プロチゾラム錠 0.25mg 「EMEC」	1124009F1010	1124009F1410	114657802	621465702

14. 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。

1. 引用文献

- 1) 安定性に関する資料 (アルフレッサ ファーマ株式会社 社内資料)
- 2) 溶出性に関する資料 (アルフレッサ ファーマ株式会社 社内資料)
- 3) Ishiko, J. et al. : Neuropharmacology. 1983 ; 22 : 221-226 (PMID : 6835488)
- 4) Kuhn, F.J. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1983 ; 16 (Suppl. 2) : 253S-260S (PMID: 6140946)
- 5) Kimishima, K. et al. : Jpn J Pharmacol. 1984 ; 36 : 461-475 (PMID: 6151995)
- 6) Ueki, S. et al. : Jpn J Pharmacol. 1984 ; 35 : 287-299 (PMID: 6541265)
- 7) 大川敏彦 他 : 臨床精神医学. 1984 ; 13 : 749-760
- 8) Nicholson, A.N. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1980 ; 10 : 75-81 (PMID: 7397057)
- 9) 金 英道 他 : 臨床精神医学. 1991 ; 20 : 55-63
- 10) 花岡一雄 他 : 臨床薬理. 1983 ; 14 : 365-377
- 11) 生物学的同等性に関する資料 (アルフレッサ ファーマ株式会社 社内資料)
- 12) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店. 2021 ; C5029-5033
- 13) Bechtel, W.D. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1983 ; 16 (Suppl. 2) : 261S-266S (PMID: 6661372)
- 14) 吉田 剛 他 : 薬理と治療. 1985 ; 13 : 3333-3344
- 15) Bechtel, W.D. : Br J Clin Pharmacol. 1983 ; 16 (Suppl. 2) : 279S-283S (PMID: 6661373)
- 16) Senda, C. et al. : Xenobiotica. 1997 ; 27 (9) : 913-922 (PMID: 9381732)
- 17) Hewett, C. et al. : Arzneimittelforschung. 1986 ; 36 : 592-596 (PMID: 3718582)

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

本剤は外国では発売されていない（プロチゾラム製剤としては、外国で販売されている）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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QA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 事務連絡)

(1) 粉碎

プロチゾラム錠 0.25mg 「EMEC」

粉碎物の安定性試験

粉碎物の安定性を 40℃、25℃・75%RH 及び 120 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、40℃の保存条件で性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。25℃・75%RH の保存条件で性状は開始時白色の粉末で、2 ヶ月後振ると崩れる程度のダマ (1~2mm 程度) が認められた。含量は規格内であった。120 万 Lx・hr の保存条件で性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

試験実施期間：2015/6/10~2015/9/29

● 粉碎物 40℃ [遮光・気密容器]

(最小値~最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	53A95S	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0~105.0%>	53A95S	99.39~99.80	99.44~99.65	99.17~99.93	99.77~100.17

※：表示量に対する含有率 (%)

● 粉碎物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値~最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	53A95S	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末※2	白色の粉末※2
含量 (%) ※1 n=3 <95.0~105.0%>	53A95S	99.39~99.80	99.65~99.81	99.65~99.88	99.10~99.97

※1：表示量に対する含有率 (%)

※2：振ると崩れる程度のダマ (1~2mm 程度) が認められた。

XIII. 備考

- 粉砕物 曝光量 120 万 Lx・hr [気密容器]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状	53A95S	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0%>	53A95S	99.39～99.80	98.98～99.24	98.88～99.31

※：表示量に対する含有率 (%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

プロチゾラム錠 0.25mg 「EMEC」

1. 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2013/3/1

ロット番号：31A805

2. 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
プロチゾラム錠 0.25mg 「EMEC」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	6.5Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

患者向け指導箋

ブロチゾラム錠「日医工」・「EMEC」を服用される方へ

(日医工株式会社ホームページ ([日医工株式会社 \(nichiko.co.jp\)](http://nichiko.co.jp)) 参照)

「X. 5. 患者向け資材」の項参照