

貯 法：室温保存
有効期間：3年

睡眠導入剤
ブロチゾラム口腔内崩壊錠

ブロチゾラム OD錠 0.25mg「アメル」

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

Brotizolam OD Tablets「AMEL」

承認番号	22500AMX01541
販売開始	2013年12月

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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ブロチゾラム OD 錠 0.25mg「アメル」
有効成分	1錠中、日局ブロチゾラム 0.25mg を含有する。
添加剤	D-マンニトール、クロスポビドン、スクラロース、キシリトール、デキストリン、無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
ブロチゾラム OD 錠 0.25mg「アメル」	割線入り素錠		KW555 /OD0.25
	白色	直径：約 7.0mm 厚さ：約 2.4mm 質量：約 120.0mg	

4. 効能又は効果 不眠症、麻酔前投薬

6. 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回ブロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。

〈麻酔前投薬〉

手術前夜：1回ブロチゾラムとして0.25mgを就寝前に経口投与する。

麻酔前：1回ブロチゾラムとして0.5mgを経口投与する。

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。

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 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。

8.3 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。[11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

9.2 腎機能障害患者

代謝・排泄が遅延するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

代謝・排泄が遅延するおそれがある。

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。

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。

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。

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。

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]

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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されるおそれがある。
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されるおそれがある。
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。

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)}。

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。[8.3 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]

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

注) レンドルミン錠再審査終了時の調査症例を含む

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。

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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

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。

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¹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人に経口投与した場合、速やかに吸収され約 1.0～1.5 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²⁾。

健康成人にプロチゾラム錠（普通錠）又はプロチゾラム口腔内崩壊錠 0.25mg（D 錠）を経口投与（「①普通錠（水で服用）」と D 錠（水なしで服用）」及び「②普通錠（水で服用）」と D 錠（水で服用）」した場合のそれぞれの同等性試験において、いずれの場合も剤形間で血漿中濃度の推移は類似しており、Cmax 及び AUC_{0-24hr} の統計的評価において生物学的に同等であった²⁾。

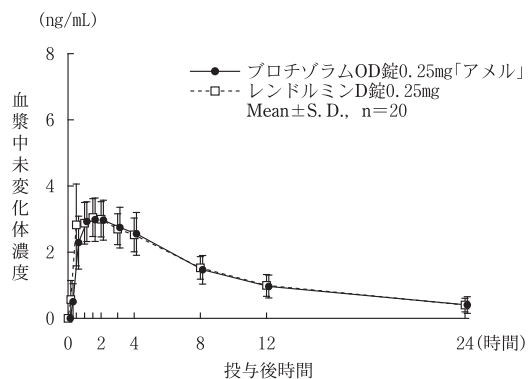
16.1.2 生物学的同等性試験

プロチゾラム OD 錠 0.25mg「アメル」とレンドルミン D 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）健康成人男子に水なし又は水ありで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、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）～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³⁾。

薬物動態パラメータ（生物学的同等性、水なし）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→24) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
プロチゾラム OD 錠 0.25mg「アメル」	31.40±8.53	3.29±0.53	1.60±0.87	8.48±2.43
レンドルミン D 錠 0.25mg	32.03±7.37	3.56±0.68	1.23±0.91	8.25±1.96

(Mean±S.D., n = 20)

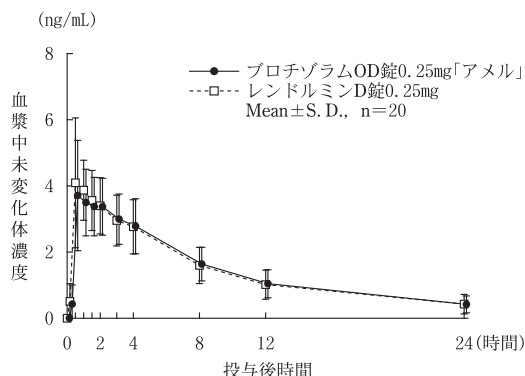


血漿中未変化体濃度（生物学的同等性、水なし）

薬物動態パラメータ（生物学的同等性、水あり）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→24) (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
プロチゾラム OD錠0.25mg 「アメル」	35.02±10.81	4.26±1.17	1.08±0.88	7.76±1.63
レンドルミン D錠0.25mg	35.06±11.90	4.65±1.47	0.85±0.37	8.24±2.60

(Mean±S.D., n = 20)



血漿中未変化体濃度（生物学的同等性、水あり）

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、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。

16.3 分布

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⁴⁾（ラット）。血液－脳関門及び胎盤を通過する。乳汁中濃度は血中濃度にほぼ平行して推移する⁵⁾（ラット）。

16.4 代謝

プロチゾラムは主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される⁶⁾。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⁷⁾（外国人データ）。[10. 参照]

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⁷⁾（外国人データ）。

18. 薬効薬理

18.1 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⁸⁾（ラット）。その結果、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^{9)~11)}（マウス、ラット、ネコ）。

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^{9),10)}（ネコ、マウス）。また、レム睡眠には影響を与えない⁹⁾（ネコ）。

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¹⁰⁾（ウサギ）。

18.4 臨床薬理作用

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¹²⁾。

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^{13),14)}。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¹⁵⁾。

19. 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-a] [1,4] diazepine

分子式

C₁₅H₁₀BrClN₄S

分子量

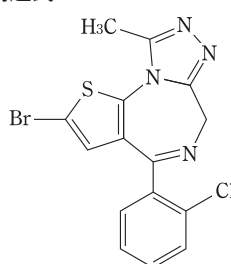
393.69

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。

構造式



融点

208～212℃

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて遮光して保存すること。

22. 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

1,000 錠 [10 錠 (PTP) ×100、乾燥剤入り]

500 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- Hewett, C. et al. : Arzneimittelforschung. 1986 ; 36 : 592-596
- 関野久邦, 他 : 新薬と臨牀. 2002 ; 51 : 480-488
- 社内資料 : 生物学的同等性試験 [OD 錠 0.25mg]
- 吉田剛, 他 : 薬理と治療. 1985 ; 13 : 3333-3344
- Bechtel, W. D. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 16 (Suppl.2) : 261S-266S
- Senda, C. et al. : Xenobiotica. 1997 ; 27 (9) : 913-922
- Bechtel, W. D. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 16 (Suppl.2) : 279S-283S
- Ishiko, J. et al. : Neuropharmacology. 1983 ; 22 : 221-226
- Kuhn, F. J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 16 (Suppl.2) : 253S-260S
- Kimishima, K. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1984 ; 36 : 461-475
- Ueki, S. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1984 ; 35 : 287-299
- 花岡一雄, 他 : 臨床薬理. 1983 ; 14 : 365-377
- 大川敏彦, 他 : 臨床精神医学. 1984 ; 13 : 749-760
- Nicholson, A. N. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1980 ; 10 : 75-81
- 金英道, 他 : 臨床精神医学. 1991 ; 20 : 55-63

24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒 530-0005 大阪市北区中之島 3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

25. 保険給付上の注意

本剤は厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、投薬量は 1 回 30 日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

共和薬品工業株式会社

大阪市北区中之島 3-2-4