

睡眠剤

エスタゾラム錠1mg「アメル」

エスタゾラム錠2mg「アメル」

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

貯 法:
室温保存
使用期限:
包装箱、ラベルに表示。
使用期限を過ぎた製品は使用しないこと。

ESTAZOLAM
〈エスタゾラム製剤〉

	錠1mg	錠2mg
承認番号	21300AMZ00108	21300AMZ00107
薬価収載	2001年7月	2001年7月
販売開始	2001年7月	2001年7月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)重症筋無力症の患者[本剤の筋弛緩作用により、症状が悪化するおそれがある。]
- (2)リトナビル(HIVプロテアーゼ阻害剤)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【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しやすい。](「重大な副作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	エスタゾラム錠1mg「アメル」	エスタゾラム錠2mg「アメル」
有効成分	1錠中、日局エスタゾラム1mgを含有する。	1錠中、日局エスタゾラム2mgを含有する。
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム

2. 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード(表/裏)
エスタゾラム錠1mg「アメル」	片面割線入り素錠		KW087 / 1
	白色	直径: 約7.0mm 厚さ: 約2.3mm 質量: 約120mg	
エスタゾラム錠2mg「アメル」	片面割線入り素錠		KW088 / 2
	白色	直径: 約7.0mm 厚さ: 約2.3mm 質量: 約120mg	

【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回エスタゾラムとして1~4mgを就寝前に経口投与する。
- ◇麻酔前投薬
○手術前夜: 1回エスタゾラムとして1~2mgを就寝前に経口投与する。
○麻酔前: 1回エスタゾラムとして2~4mg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】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1)衰弱患者[作用が強くなるため、できるだけ少量から投与を開始すること。]
 - (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[作用が強くなる。]
 - (5)乳児、幼児、小児[作用が強くなる。]
- 重要な基本的注意
 - (1)本剤の投与により、その影響が翌朝以後に及ぶことがあるので、自動車の運転等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(「重大な副作用」の項参照)。
- 相互作用
 - (1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル (ノービア®)	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	チトクロームP450に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。

(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
中枢神経抑制剤 他の催眠・鎮静剤、フェノチアジン誘導体等 抗うつ剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。
アルコール (飲酒)	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。
マプロチリン塩酸塩	1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。 2)併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作が起こる可能性がある。	1)相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。 2)本剤の抗痙攣作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩の痙攣誘発作用が本剤の減量・中止によりあらわれることが考えられている。
ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用が増強する可能性がある。	相互に筋弛緩作用を増強することが考えられている。

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) 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の中止**により、**せん妄、痙攣等の離脱症状**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) **呼吸抑制**があらわれることがある。また、呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、**炭酸ガスナルコーシス**を起こすことがあるので、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講ずること。
- *3) **刺激興奮、錯乱**等の奇異反応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。
- 4) **無顆粒球症**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。
- 5) 類薬(他の不眠症治療薬)で、**一過性前向き健忘、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、類薬で、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ので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。

(2)その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	眠気、ふらつき、めまい感、歩行失調、頭痛、頭重、不快感、発揚状態、構音障害
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇
腎臓	BUNの上昇
血液	貧血、白血球減少
循環器	血圧低下、動悸

	頻度不明
消化器	悪心、口渇、口内苦味感
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒感
骨格筋	倦怠感、脱力感等の筋緊張低下症状
その他	覚醒遅延傾向(麻酔前投薬として用いた場合)、浮腫

注)このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用が発現しやすいので少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)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ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

- 1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物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に比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。
- 2) ベンゾジアゼピン系化合物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化合物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化合物で報告されている。

(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。[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、他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されており、また、黄疸を増強する可能性がある。]

7. 小児等への投与

乳児、幼児、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

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、更には穿孔をお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。]

10. その他の注意

- (1)長期投与に際しては、定期的に肝機能、腎機能、血液等の検査を行うことが望ましい。
- (2)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。

【薬物動態】

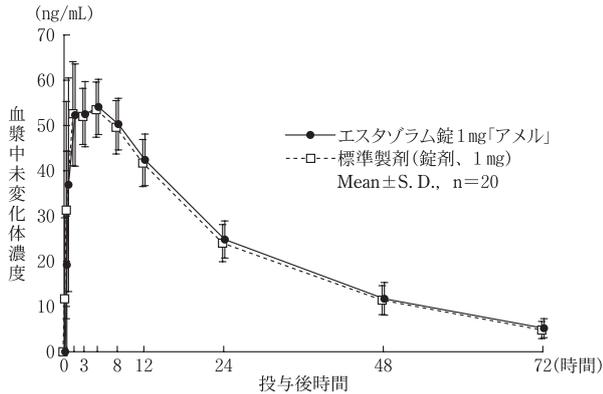
〈生物学的同等性試験〉

エスタゾラム錠 1mg[アメル]及びエスタゾラム錠 2mg[アメル]と各標準剤について、下記の通りクロスオーバー法により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、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⁾

	標準製剤	試験投与量
エスタゾラム錠 1 mg 「アメル」	錠剤、1 mg	それぞれ 1 錠(エスタゾラムとして 1 mg)
エスタゾラム錠 2 mg 「アメル」	錠剤、2 mg	それぞれ 1 錠(エスタゾラムとして 2 mg)

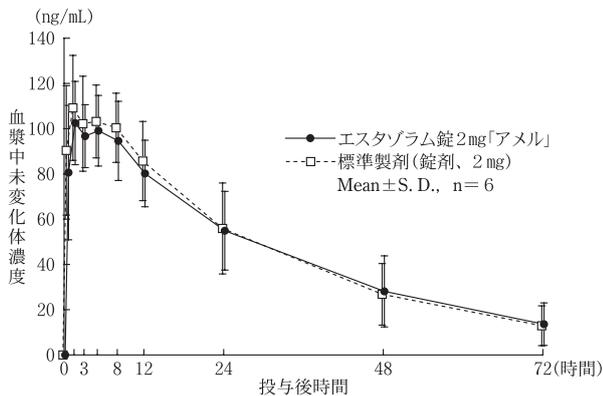
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エスタゾラム錠 1 mg 「アメル」	1624.9± 251.8	60.3±9.9	2.19±1.70	21.16± 4.42
標準製剤 (錠剤、1 mg)	1585.6± 240.1	59.7±6.7	2.08±1.52	20.74± 4.08

(Mean ± S. D., n = 20)



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
エスタゾラム錠 2 mg 「アメル」	3405.0± 1023.3	109.4± 18.6	2.33±2.11	22.77± 6.85
標準製剤 (錠剤、2 mg)	3481.4± 1085.1	112.4± 18.4	2.58±1.39	21.59± 4.93

(Mean ± S. D., n = 6)



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。

〈溶出挙動〉²⁾

エスタゾラム錠 1 mg「アメル」・錠 2 mg「アメル」は、それぞれ日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたエスタゾラム 1 mg 錠・2 mg 錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

*【薬効薬理】

ベンゾジアゼピン系薬物としての共通の作用機序により鎮静、抗不安、催眠、などの作用を現す。すなわち、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、抑制性伝達物質GABAの受容体親和性を高め、Cl⁻チャネルの開口作用を増強して神経機能抑制作用を促進する。³⁾

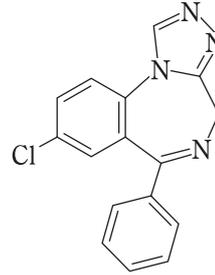
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エスタゾラム (Estazolam)

分子式：C₁₆H₁₁ClN₄

分子量：294.74

構造式：



化学名：8-Chloro-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。
メタノール又は無水酢酸にやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：229～233℃

【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度75±5%、6ヵ月)の結果、エスタゾラム錠 1 mg「アメル」・錠 2 mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

エスタゾラム錠 1 mg「アメル」：

PTP100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)
バラ1,000錠

エスタゾラム錠 2 mg「アメル」：

PTP100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)
バラ1,000錠

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- * 3) 第十七改正日本薬局方解説書、廣川書店、C-794(2016)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験

**〈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。

共和薬品工業株式会社 学術情報課

〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

** 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

