



**2017年3月改訂(第13版)
*2016年10月改訂

睡眠剤

日本標準商品分類番号 871124

向精神薬 習慣性医薬品^{注1)} 処方箋医薬品^{注2)}

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

ユーロジン® 1mg錠
ユーロジン® 2mg錠
ユーロジン® 散1%

	承認番号	薬価収載	販売開始
1mg錠	15000AMZ00205	1975年9月	1975年12月
2mg錠	15000AMZ00206	1975年9月	1975年12月
散1%	21300AMZ00671	2001年9月	1975年12月

EURODIN® 1mg, 2mg TABLETS & POWDER 1%

エスタゾラム錠・散

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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。]
- 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】

	ユーロジン 1mg錠			ユーロジン 2mg錠		
1錠中の有効成分	エスタゾラム 1mg			エスタゾラム 2mg		
剤形	片面割線入りの素錠					
錠剤の色	白色					
識別コード	⊙ 141			⊙ 142		
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
直径(mm)	7.0			7.1		
厚さ(mm)	2.4			2.4		

添加物：トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物

ユーロジン散1%：1g中エスタゾラム10mgを含有する白色の細粒状の粉末である。

添加物：アルファー化デンプン、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物

【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

麻酔前：1回エスタゾラムとして2～4mgを経口投与する。

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。

＜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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 衰弱患者[作用が強くあらわれるため、できるだけ少量から投与を開始すること。]
- 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 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。]
- 脳に器質的障害のある患者[作用が強くあらわれる。]
- 乳児、幼児、小児[作用が強くあらわれる。]

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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)。

3. 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	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。
抗うつ剤 モノアミン酸化酵素阻害剤		
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おこる可能性がある。	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。

注1) 習慣性医薬品：注意—習慣性あり

注2) 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

4. 副作用

承認時までの調査では1,882例中557例(29.6%)に、製造販売後の副作用の頻度調査(1978年11月時点)では8,731例中1,897例(21.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- **1) 連用により薬物依存(頻度不明)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(頻度不明)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(0.1%未満)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(頻度不明)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(頻度不明)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(0.1%未満)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、一過性前向性健忘、もうろう状態(頻度不明)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

	5%以上又は不明(不明は〈 〉内)	0.1~5%未満	0.1%未満
1) 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	
2) 肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	
3) 腎臓		BUNの上昇	
4) 血液		貧血、白血球減少	
5) 循環器		血圧低下	動悸
6) 消化器		悪心、口渇	口内苦味感
7) 過敏症 ^(注3)		発疹、痒痒感	
8) 骨格筋		倦怠感、脱力感等の筋緊張低下症状	
9) 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3) 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】¹⁾

健康成人(5例)に1回4mgを経口投与した場合の血中濃度は、投与約5時間後に最高値約107ng/mLに達し、半減期は約24時間である。

【臨床成績】²⁻⁵⁾

二重盲検比較対照試験を含む一般臨床試験1,260例についての不眠症及び麻酔前投薬における有効率は次表のとおりである。投与量は大部分の症例で1日1~4mgであり、不眠症での投与期間は大部分の症例で1週間未満である。

対象別臨床効果

投与対象	有効率		
	例数	%	
不眠症	神経症性	382/473	80.8
	精神病性	45/51	88.2
	器質性	96/116	82.8
手術前夜の睡眠障害	422/529	79.8	
麻酔前投薬	78/91	85.7	
計	1,023/1,260	81.2	

不眠症を対象とし、ニトラゼパム、フルラゼパムを対照薬とした二重盲検比較対照試験及び手術前夜の睡眠障害を対象とし、ニトラゼパムを対照薬とした二重盲検比較対照試験において本剤の有用性が認められている。

【薬効薬理】⁶⁻⁹⁾

ジアゼパム、ニトラゼパム等既存のベンゾジアゼピン系化合物と同様の薬理学的スペクトラム(静穏、馴化、睡眠誘起、睡眠増強、抗痙攣及び筋弛緩作用等)をもつが、とくに睡眠作用は速やかに発現し、強く、かつ安定している。

1. 睡眠脳波におよぼす影響

(1) 日中睡眠-覚醒周期に及ぼす影響(サル)

睡眠誘起作用は速やかに発現し、途中覚醒の際にもその持続時間は短かく、その回数も少ない安定した睡眠が認められ、睡眠状態も8時間で消失している。

(2) 終夜睡眠脳波に及ぼす影響(健康成人)

睡眠stage 2~4 に対してはニトラゼパム等他のベンゾジアゼピン系化合物と同傾向の変化を認めるが、REM睡眠期に対する影響は比較的少ないと考えられる。

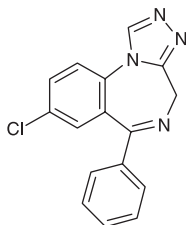
2. 作用機序

本剤の睡眠発現機序は、既存のベンゾジアゼピン系化合物と同様、大脳辺縁系及び視床下部における情動機構並びに視床下部-脳幹覚醒維持機構の抑制によると考えられている。

なお、覚醒機構そのものには直接作用せず、麻酔状態にはいたらない。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：エスタゾラム (Estazolam) [JAN]

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

分子式：C₁₆H₁₁ClN₄

分子量：294.74

融点：229~233℃

性状：エスタゾラムは、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。

【包装】

1mg錠：100錠(10錠×10)、500錠(バラ)、
1,000錠(10錠×100)

2mg錠：100錠(10錠×10)、500錠(バラ)、
700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)

散1%：100g

【主要文献】

- 1) 関 隆 他：臨床薬理, **4**：76, 1973.
- 2) 五島雄一郎 他：医学のあゆみ, **97**：370, 1976.
- 3) 大原健士郎 他：臨床精神医学, **4**：1361, 1975.
- 4) 村田忠良 他：医学のあゆみ, **113**：202, 1980.
- 5) 百瀬 隆 他：ユーロジン文献集(臨床編)：142, 1975.
- 6) 中嶋良子 他：Jpn. J. Pharmacol., **21**：497, 1971.
- 7) 武 陽明 他：武田研究所報, **32**：289, 1973.
- 8) 上田 肇 他：ユーロジン文献集(臨床編)：25, 1975.
- 9) 福田尚久 他：Jpn. J. Pharmacol., **24**：75, 1974.

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献は下記にご請求下さい。

武田テバ薬品株式会社 武田テバDIセンター

〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

TEL 0120-923-093

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

* 販売

武田薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号

* 製造販売元

武田テバ薬品株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号