

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

精神安定剤

日本薬局方 エチゾラム錠

エチゾラム錠 0.25mg 「クニヒロ」

エチゾラム錠 0.5mg 「クニヒロ」

エチゾラム錠 1mg 「クニヒロ」

Etizolam Tablets 0.25mg 「KUNIHIRO」

Etizolam Tablets 0.5mg 「KUNIHIRO」

Etizolam Tablets 1mg 「KUNIHIRO」

剤形	フィルムコーティング錠			
製剤の規制区分	向精神薬、 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	錠 0.25mg :1 錠中エチゾラム (日局) 0.25mg 含有 錠 0.5mg:1 錠中 エチゾラム (日局) 0.5mg 含有 錠 1mg:1 錠中 エチゾラム (日局) 1mg 含有			
一般名	和名 : エチゾラム 洋名 : Etizolam			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		錠 0.25mg	錠 0.5mg	錠 1mg
	製造販売承認年月日	2016年8月15日	2014年7月16日	2016年8月15日
	薬価基準収載年月日	2016年12月9日	2016年12月9日	2016年12月9日
	発売年月日	2016年12月9日	2016年12月9日	2016年12月9日
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売元 : 皇漢堂製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先	TEL:			
問い合わせ窓口	TEL:0120-023-706 FAX:06-6482-7492 医療関係者向けホームページ http://www.kokando.co.jp/			

本 I F は 2019 年 7 月改訂(第 4 版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F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、I F と略す)の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領2008が策定された。

I F 記載要領2008では、I F 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-I F)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-I F が提供されることとなった。

最新版のe-I F は、(独)医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)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-I F を掲載する医薬品総合機構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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F 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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

- ① 規格はA4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 I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 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、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 …………… 17
1. 開発の経緯	1. 警告内容とその理由
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）
II. 名称に関する項目 …………… 2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由
1. 販売名	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由
2. 一般名	5. 慎重投与内容とその理由
3. 構造式又は示性式	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法
4. 分子式及び分子量	7. 相互作用
5. 化学名（命名法）	8. 副作用
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	9. 高齢者への投与
7. CAS 登録番号	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
III. 有効成分に関する項目 …………… 3	11. 小児等への投与
1. 物理化学的性質	12. 臨床検査結果に及ぼす影響
2. 有効成分の各種条件下における安定性	13. 過量投与
3. 有効成分の確認試験法	14. 適用上の注意
4. 有効成分の定量法	15. その他の注意
IV. 製剤に関する項目 …………… 4	16. その他
1. 剤形	IX. 非臨床試験に関する項目 …………… 21
2. 製剤の組成	1. 薬理試験
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	2. 毒性試験
4. 製剤の各種条件下における安定性	X. 管理的事項に関する項目 …………… 22
5. 調製法及び溶解後の安定性	1. 規制区分
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	2. 有効期間又は使用期限
7. 溶出性	3. 貯法・保存条件
8. 生物学的試験法	4. 薬剤取扱い上の注意点
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5. 承認条件等
10. 製剤中の有効成分の定量法	6. 包装
11. 力価	7. 容器の材質
12. 混入する可能性のある夾雑物	8. 同一成分・同効薬
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9. 国際誕生年月日
14. その他	10. 製造販売承認年月日及び承認番号
V. 治療に関する項目 …………… 13	11. 薬価基準収載年月日
1. 効能又は効果	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
2. 用法及び用量	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容
3. 臨床成績	14. 再審査期間
VI. 薬効薬理に関する項目 …………… 14	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16. 各種コード
2. 薬理作用	17. 保険給付上の注意
VII. 薬物動態に関する項目 …………… 15	XI. 文献 …………… 24
1. 血中濃度の推移・測定法	1. 引用文献
2. 薬物速度論的パラメータ	2. その他の参考文献
3. 吸収	XII. 参考資料 …………… 24
4. 分布	1. 主な外国での発売状況
5. 代謝	2. 海外における臨床支援情報
6. 排泄	XIII. 備考 …………… 24
7. トランスポーターに関する情報	1. その他の関連資料
8. 透析等による除去率	

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エチゾラムは、本邦において新しいマイナートランキライザー探索のために合成されたトリアゾロチエンジアゼピン系化合物のうちの一つで、麻酔増強作用、攻撃性の抑制、抗痙攣性効果が認められている。臨床では不安・緊張・抑うつに効果が認められ、1984年より販売されている。竹島製薬株式会社(ニプロジェネファ株式会社)が後発医薬品としてグペリース錠(エチゾラム製剤、0.5mg錠)の開発を企画し、薬発第698号及び薬審第718号(1980年5月30日)に基づき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実施し、1991年9月に承認を取得、1992年7月に販売を開始した。2004年2月の品質再評価結果通知により薬事法第14条第項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。その後、医療事故防止対策に伴い販売名が変更され、グペリース錠はグペリース錠0.5mgとして2007年9月に承認を取得、2007年12月に薬価基準収載された。2014年7月にニプロジェネファ株式会社から皇漢堂製薬株式会社に製造販売承認が承継され、販売名を変更し、2016年12月に薬価基準収載された。また、規格揃えのため、エチゾラム錠0.25mg「クニヒロ」およびエチゾラム錠1mg「クニヒロ」を2016年8月16日に承認を得て、2016年12月に薬価基準収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、既存のエチゾラム製剤と、効能・効果および用法・用量は同一である。
- (2) 臨床的には、1)神経症における不安・緊張・抑うつ・神経衰弱症状・睡眠障害、2)うつ病における不安・緊張・睡眠障害、3)心身症(高血圧症、胃・十二指腸潰瘍)における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害、4)統合失調症における睡眠障害、5)頸椎症、腰痛症、筋収縮性頭痛における不安・緊張・抑うつおよび筋緊張に有用性が認められている。
- (3) 重大な副作用としては、①依存性、②呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス、③悪性症候群、④横紋筋融解症、⑤間質性肺炎、⑥肝機能障害、黄疸が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目	
--------------	--

1. 販売名

(1) 和名

エチゾラム錠0.25mg「クニヒロ」
 エチゾラム錠0.5mg「クニヒロ」
 エチゾラム錠1mg「クニヒロ」

(2) 洋名

Etizolam Tablets 0.25mg 「KUNIHIRO」
 Etizolam Tablets 0.5mg 「KUNIHIRO」
 Etizolam Tablets 1mg 「KUNIHIRO」

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エチゾラム (JAN)

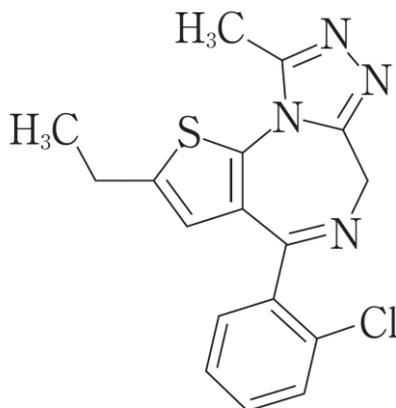
(2) 洋名 (命名法)

Etizolam (JAN)

(3) ステム

ジアゼパム誘導体(-azepam)の同類薬 : -tizolam

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₇H₁₅ClN₄S

分子量 : 342.85

5. 化学名 (命名法)

4-(2-Chlorophenyl)-2-ethyl-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

特になし

7. CAS登録番号

40054-69-1

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～微黄白色の結晶性の粉末
(2) 溶解性	エタノール(99.5)にやや溶けやすく、アセトニトリル又は無水酢酸にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	融点 : 146～149℃
(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし
(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	該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法	日本薬局方「エチゾラム」の確認試験による。
4. 有効成分の定量法	日本薬局方「エチゾラム」の定量法による。

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	色調・性状	外形		
		直径	厚さ	重量
エチゾラム錠 0.25mg「クニヒロ」	微赤色のフィルムコーティング錠	 6.6mm	 3.8mm	 112mg
エチゾラム錠 0.5mg「クニヒロ」	白色のフィルムコーティング錠	 5.6mm	 3.4mm	 80mg
エチゾラム錠 1mg「クニヒロ」	白色のフィルムコーティング錠	 6.6mm	 3.8mm	 112mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

エチゾラム錠0.25mg「クニヒロ」 : KS211
 エチゾラム錠0.5mg「クニヒロ」 : KS212
 エチゾラム錠1mg「クニヒロ」 : KS213

(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

エチゾラム錠0.25mg「クニヒロ」 : 本品1錠中にエチゾラム(日局)0.25mgを含有する。
 エチゾラム錠0.5mg「クニヒロ」 : 本品1錠中にエチゾラム(日局)0.5mgを含有する。
 エチゾラム錠1mg「クニヒロ」 : 本品1錠中にエチゾラム(日局)1mgを含有する。

(2) 添加物

エチゾラム錠0.25mg「クニヒロ」 :
 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、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、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000、三二酸化鉄

エチゾラム錠0.5mg「クニヒロ」 :
 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、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、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000、シリコーン樹脂

エチゾラム錠1mg「クニヒロ」 :
 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、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、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性
に関する注意

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

PTP包装品及びバラ包装品は、加速条件下で6ヵ月間安定であり、最終包装形態で保存すれば室温で市場流通期間中少なくとも3年間は品質の安定な製剤であると推定された。¹⁾

	保存条件	包装形態	試験項目	結果
加速試験	40±1℃ 75±5%RH 6ヵ月	<ul style="list-style-type: none"> ・PTP包装品 ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、紙函 ・バラ包装品 ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ、紙函 	<ul style="list-style-type: none"> ・性状 ・確認試験 ・含量均一性 ・溶出性 ・含量 	いずれの試験項目とも規格に適合し、変化は認められなかった。

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(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

(1) 公的溶出試験への適合性

エチゾラム錠 0.25mg「クニヒロ」、エチゾラム錠 0.5mg「クニヒロ」及びエチゾラム錠1mg「クニヒロ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたエチゾラム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。²⁾

(2) 本剤と標準製剤との溶出挙動

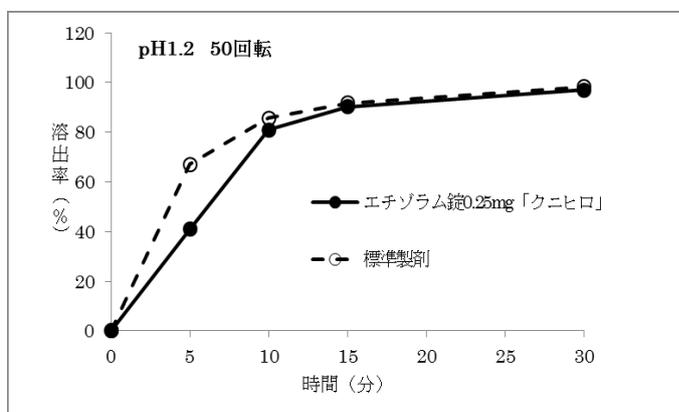
1) エチゾラム錠 0.25 mg「クニヒロ」

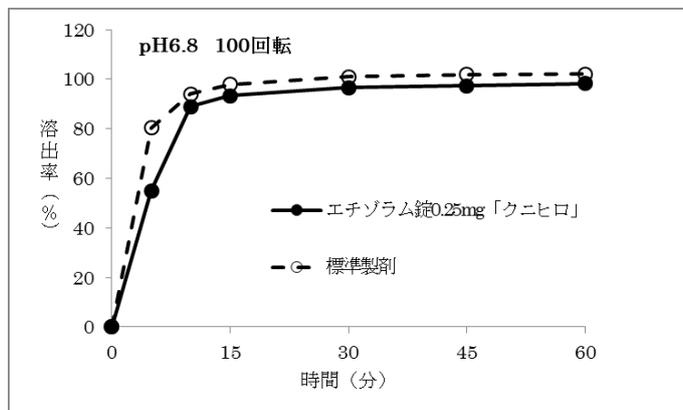
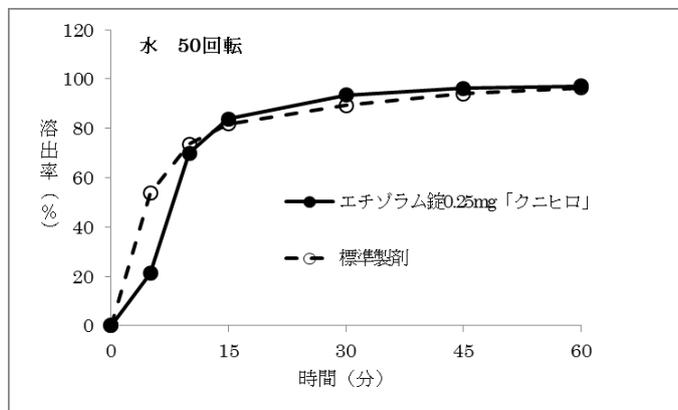
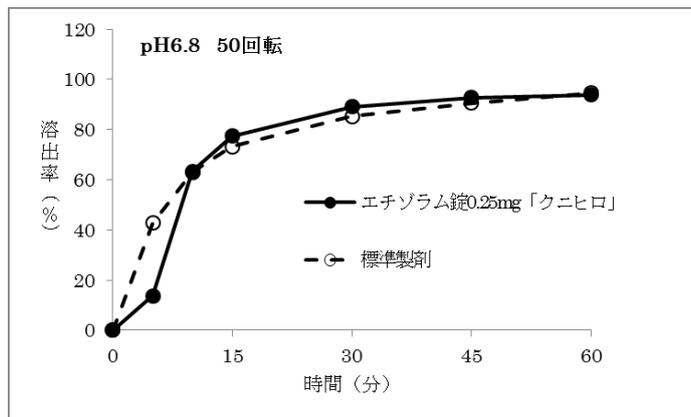
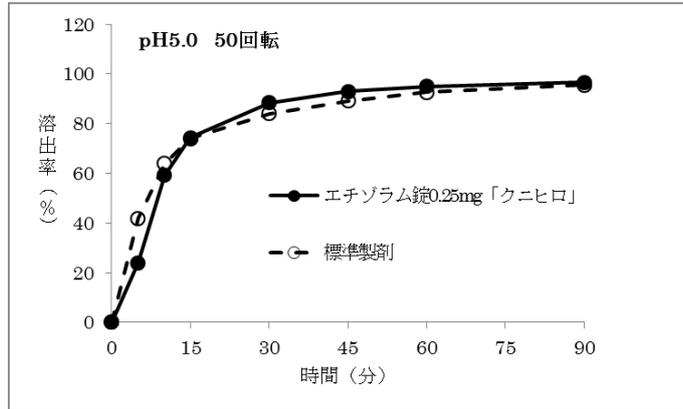
「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドラインの一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、エチゾラム錠 0.25 mg「クニヒロ」と標準製剤(錠剤、0.5 mg)の溶出挙動の同等性を評価した結果、溶出曲線及び試験結果から、両剤の溶出挙動は同等であると判定した。

試験方法	日本薬局方	一般試験法	溶出試験法	パドル法
試験条件	試験液量	900mL		
	温度	37±0.5℃		
	試験液	pH 1.2	日本薬局方	溶出試験第1液
		pH 5.0	薄めたMcIlvaine緩衝液	
pH 6.8		日本薬局方	溶出試験第2液	
	水	日本薬局方精製水		
回転数	50回転(pH 1.2, pH 5.0, pH 6.8, 水), 100回転(pH 6.8)			

判定基準

平均溶出率		
回転数	試験液	判定
50 回転	pH 1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する
	pH 5.0	標準製剤の平均溶出率が約85%となる適当な時点を Ta とするとき、Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4 及び Ta を溶出率比較時点として f2 関数を算出し、その値が 50 以上である
	pH 6.8	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある
	水	15, 30 及び 45 分を溶出率比較時点として f2 関数の値を算出し、その値が 50 以上である
100 回転	pH 6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する
個々の溶出率		
回転数	試験液	判定
50 回転	pH 1.2	最終比較時点における標準製剤の平均溶出率は85%以上であり、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものは12個中0個で、±25%の範囲を超えるものはない
	pH 5.0	
	pH 6.8	
	水	
100 回転	pH 6.8	





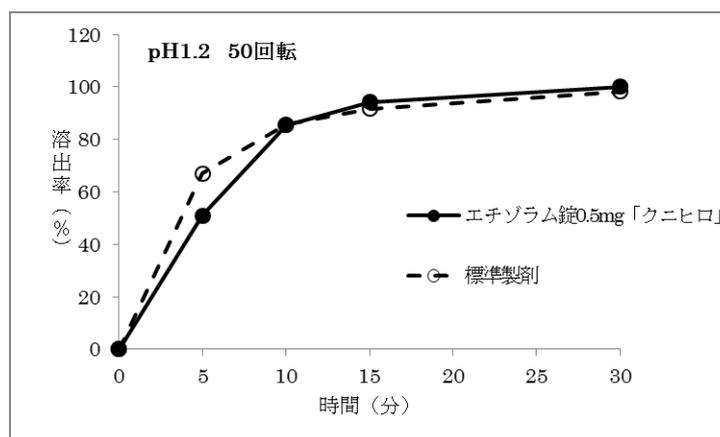
2)エチゾラム錠 0.5 mg「クニヒロ」

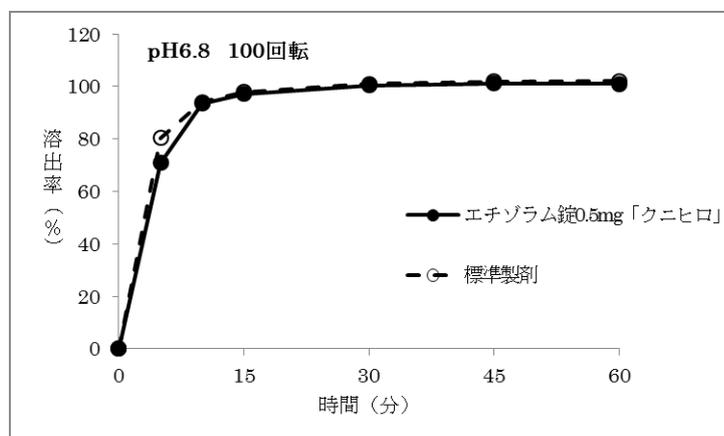
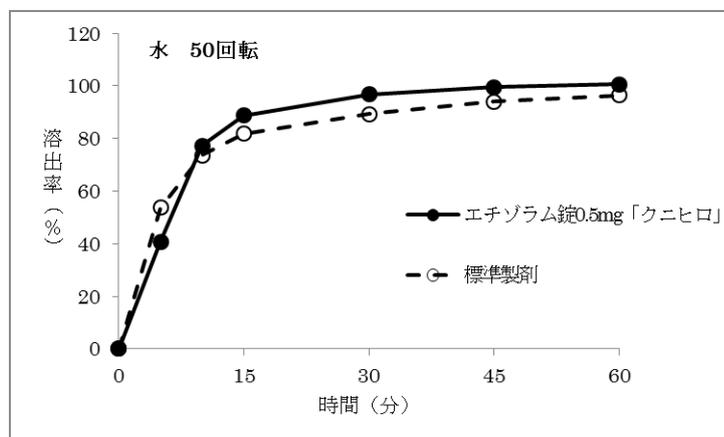
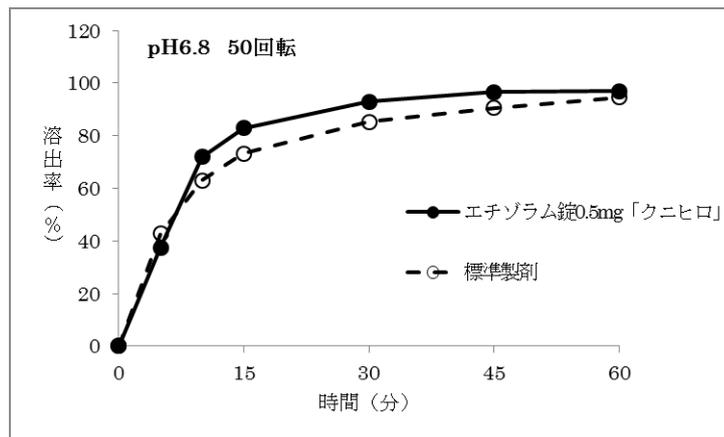
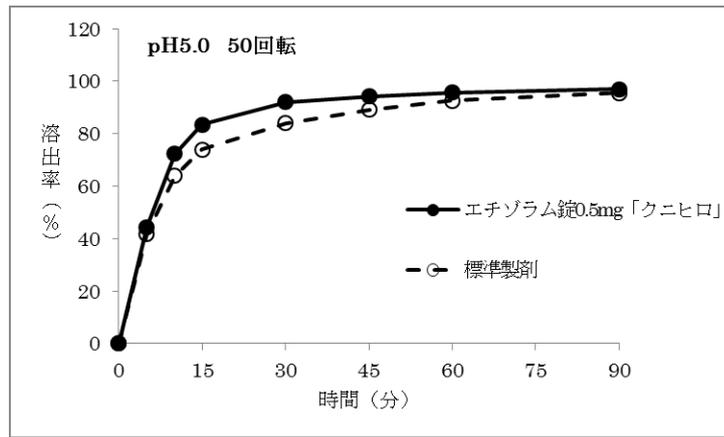
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、エチゾラム錠 0.5 mg「クニヒロ」と標準製剤(錠剤, 0.5 mg)の溶出挙動の同等性を評価した結果、溶出曲線及び試験結果から、両剤の溶出挙動は同等であると判定した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法	溶出試験法	パドル法	
試験条件	試験液量	900mL		
	温度	37±0.5℃		
	試験液	pH 1.2	日本薬局方 溶出試験第1液	
		pH 5.0	薄めたMcIlvaine緩衝液	
pH 6.8		日本薬局方 溶出試験第2液		
水		日本薬局方精製水		
回転数	50回転(pH 1.2, pH 5.0, pH 6.8, 水), 100回転(pH 6.8)			

判定基準

平均溶出率		
回転数	試験液	判定
50 回転	pH 1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する
	pH 5.0	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある
	pH 6.8	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある
	水	15, 30 及び 45 分を溶出率比較時点として f2 関数の値を算出し、その値が 50 以上である
100 回転	pH 6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する
個々の溶出率		
回転数	試験液	判定
50 回転	pH 1.2	最終比較時点における標準製剤の平均溶出率は 85% 以上であり、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものは 12 個中 0 個で、±25%の範囲を超えるものはない
	pH 5.0	
	pH 6.8	
	水	
100 回転	pH 6.8	





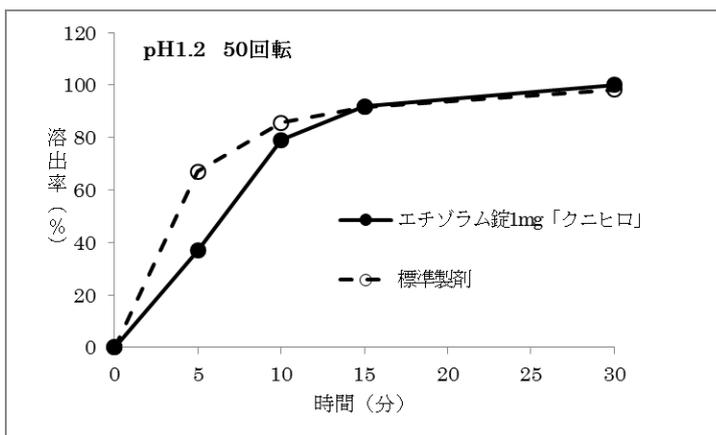
3)エチゾラム錠 1mg「クニヒロ」

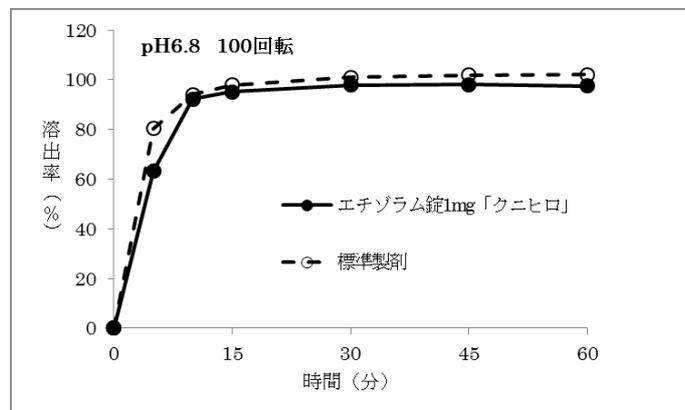
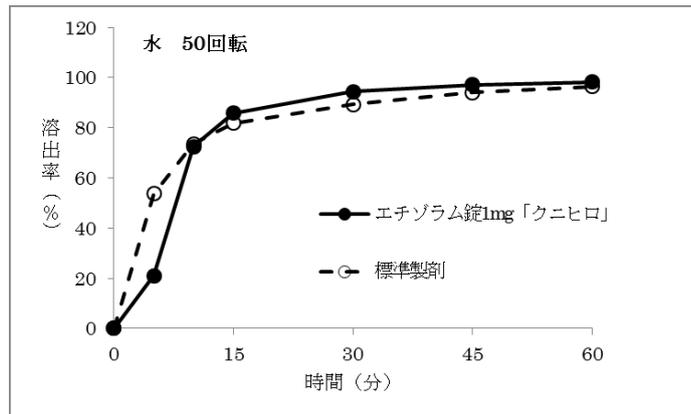
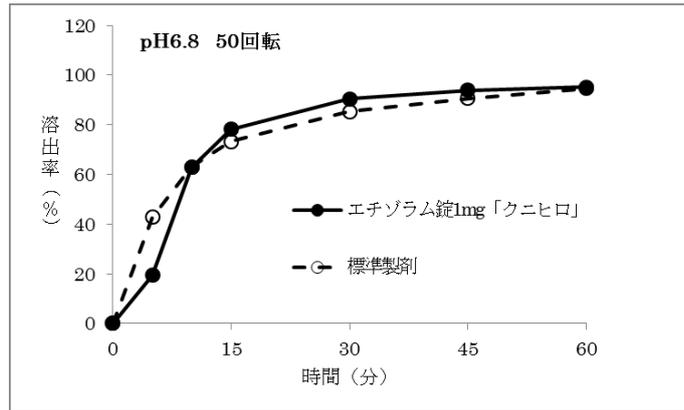
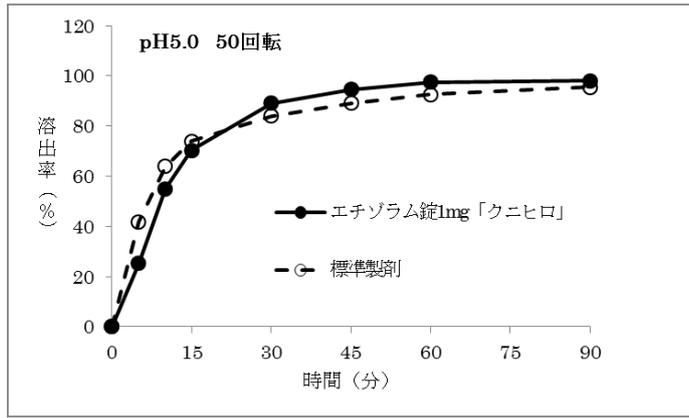
「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドラインの一部改正について(平成 24 年 2 月29 日薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、エチゾラム錠 1mg「クニヒロ」と標準製剤(錠剤、0.5 mg)の溶出挙動の同等性を評価した結果、溶出曲線及び試験結果から、両剤の溶出挙動は同等であると判定した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
試験条件	試験液量	900mL	
	温度	37±0.5℃	
	試験液	pH 1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
		pH 5.0	薄めたMcIlvaine緩衝液
pH 6.8		日本薬局方 溶出試験第2液	
水		日本薬局方精製水	
回転数	50回転(pH 1.2, pH 5.0, pH 6.8, 水), 100回転(pH 6.8)		

判定基準

平均溶出率		
回転数	試験液	判定
50 回転	pH 1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する
	pH 5.0	標準製剤の平均溶出率が約 85%となる適当な時点を Ta とするとき、Ta/4, 2Ta/4, 3Ta/4 及び Ta を溶出率比較時点として f2 関数を算出し、その値が 50 以上である
	pH 6.8	標準製剤の平均溶出率が 60%及び85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある
	水	15, 30 及び 45 分を溶出率比較時点として f2 関数の値を算出し、その値が 50 以上である
100 回転	pH 6.8	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する
個々の溶出率		
回転数	試験液	判定
50 回転	pH 1.2	最終比較時点における標準製剤の平均溶出率は 85% 以上であり、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものは 12 個中 0 個で、±25%の範囲を超えるものはない
	pH 5.0	
	pH 6.8	
	水	
100 回転	pH 6.8	





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	日本薬局方「エチゾラム錠」の確認試験による。
10. 製剤中の有効成分の定量法	日本薬局方「エチゾラム錠」の定量法による。
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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 神経症における不安・緊張・抑うつ・神経衰弱症状・睡眠障害 ・ うつ病における不安・緊張・睡眠障害 ・ 心身症(高血圧症、胃・十二指腸潰瘍)における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害 ・ 統合失調症における睡眠障害 ・ 下記疾患における不安・緊張・抑うつおよび筋緊張 頸椎症、腰痛症、筋収縮性頭痛
2. 用法及び用量	<p>神経症、うつ病の場合 通常、成人にはエチゾラムとして1日3mgを3回に分けて経口投与する。</p> <p>心身症、頸椎症、腰痛症、筋収縮性頭痛の場合 通常、成人にはエチゾラムとして1日1.5mgを3回に分けて経口投与する。</p> <p>睡眠障害に用いる場合 通常、成人にはエチゾラムとして1日1～3mgを就寝前に1回経口投与する。 なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減するが、高齢者には、エチゾラムとして1日1.5mgまでとする。</p>
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	チエノジアゼピン系化合物、ベンゾジアゼピン系化合物
2. 薬理作用	
(1)作用部位・作用機序	ベンゾジアゼピン結合部位に作用して抗不安作用や催眠作用を現す。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 ⁻ チャネル開口作用を増強して神経機能抑制作用を促進する。 ³⁾
(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

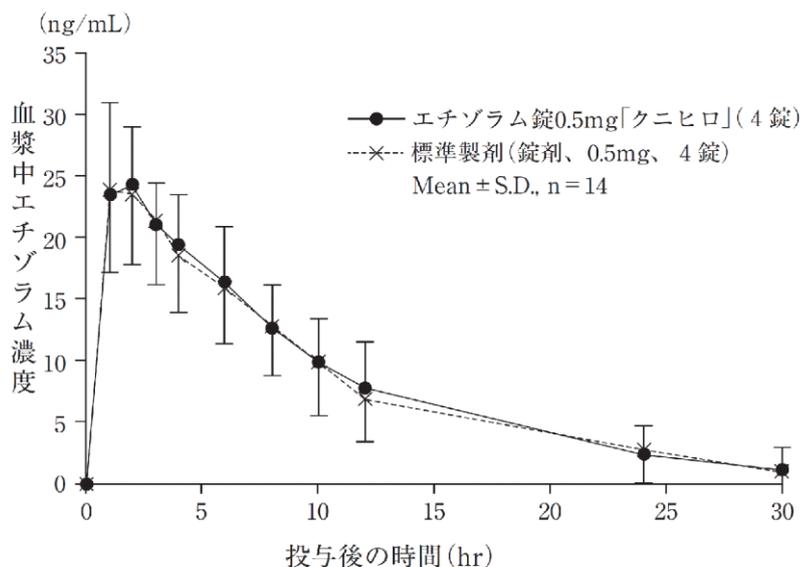
VII-1-(3) 「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

エチゾラム錠0.5mg「クニヒロ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ4錠(エチゾラムとして2mg)健康成人男子に空腹時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_{0→30hr}、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～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。⁴⁾

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→30hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
エチゾラム錠 0.5mg 「クニヒロ」(4錠)	256.6±69.1	27.3±4.5	1.8±0.9	7.9±6.4
標準製剤 (錠剤、0.5mg、4錠)	248.5±86.1	26.5±5.4	1.8±0.9	6.9±3.8

(Mean±S.D., n=14)



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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII-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	該当資料なし
(3) バイオアベイラビリティ	「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
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-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	本剤は、肝薬物代謝酵素CYP2C9及びCYP3A4で代謝される(「VIII-7. 相互作用」の項参照)。
(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	該当資料なし
(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)	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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[筋弛緩作用により、症状を悪化させるおそれがある。] </div>
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	該当しない
5. 慎重投与内容とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 心障害のある患者[血圧低下があらわれるおそれがあり、心障害のある患者では症状の悪化につながるおそれがある。] (2) 肝障害、腎障害のある患者[作用が強くあらわれるおそれがある。] (3) 脳に器質的障害のある患者[作用が強くあらわれるおそれがある。] (4) 小児(「小児等への投与」の項参照) (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照) (6) 衰弱患者[作用が強くあらわれるおそれがある。] (7) 中等度呼吸障害又は重篤な呼吸障害(呼吸不全)のある患者[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。] </div>
6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 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、本剤投与中の患者には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) </div>

7. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C9及び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
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 等)	眠気、血圧低下、運動失調、意識障害などを起こすおそれがある。	中枢神経抑制剤との併用で相加的な増強作用が考えられる。
MAO阻害剤	過鎮静、昏睡、痙攣発作、興奮などを起こすおそれがある。	MAO阻害剤が本剤の肝での代謝を抑制し、半減期を延長し、血中濃度を上昇させるため作用が増強されることが考えられる。
フルボキサミンマレイン酸塩	本剤の血中濃度を上昇させることがあるので、本剤の用量を減量するなど、注意して投与する。	フルボキサミンマレイン酸塩が本剤の肝での代謝を阻害し、血中濃度を上昇させるため本剤の作用が増強されることがある。
アルコール (飲酒)	精神機能、知覚・運動機能の低下を起こすおそれがある。	エタノールと本剤は相加的な中枢抑制作用を示すことが考えられる。

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

重大な副作用(頻度不明)

- (1) **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の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想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、炭酸ガスナルコーシス** : 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行うこと。
- (3) **悪性症候群** : 本剤の投与、又は抗精神病薬等との併用、あるいは本剤の急激な減量・中止により悪性症候群があらわれることがある。発熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球の増加、血清CK(CPK)の上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。また、本症候群発症時にはミオグロビン尿に伴う腎機能の低下があらわれることがある。
- (4) **横紋筋融解症** : 筋肉痛、脱力感、血清CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **間質性肺炎** : 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (6) **肝機能障害、黄疸** : 肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-P、ビリルビン上昇等)、黄疸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。

(3) その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	健忘、刺激興奮、錯乱、眠気、ふらつき、めまい、歩行失調、頭痛・頭重、言語障害、不眠、酩酊感、興奮、焦躁、振戦、眼症状(霧視、調節障害)
呼吸器	呼吸困難感
循環器	動悸、立ちくらみ
消化器	口渇、悪心・嘔気、食欲不振、胃・腹部不快感、嘔吐、腹痛、便秘、下痢
過敏症 ^{注1)}	紅斑、発疹、蕁麻疹、掻痒感
骨格筋	倦怠感、脱力感、易疲労感、筋弛緩等の筋緊張低下症状
その他	乳汁分泌、女性化乳房、高プロラクチン血症、眼瞼痙攣 ^{注2)} 、発汗、排尿障害、浮腫、鼻閉

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
 注2) 本剤の投与中は観察を十分に行い、瞬目過多、羞明感、眼乾燥感等の眼症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(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

その他の副作用	
	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	紅斑、発疹、蕁麻疹、掻痒感

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では、運動失調等の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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦(3ヵ月以内)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回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験により催奇形作用が報告されており、また、妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)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報告がある。]
- (2) 妊娠後期の婦人には、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。[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。なお、妊娠後期に本剤を連用していた患者から出生した新生児に血清CK(CPK)上昇があらわれることがある。]
- (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。
- (4) 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、新生児に体重増加不良があらわれることがある。また、他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)で嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されており、また黄疸を増強する可能性がある。]

1 1. 小児等への投与	小児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)
1 2. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
1 3. 過量投与	<p>(1) 過量投与により運動失調、低血圧、呼吸抑制、意識障害などがあらわれることがある。</p> <p>(2) 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。なお、投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル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。</p>
1 4. 適用上の注意	<p>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。]</p>
1 5. その他の注意	該当しない
1 6. その他	該当資料なし

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)	該当資料なし
(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	<p>製剤 エチゾラム錠0.25mg「クニヒロ」：向精神薬、処方箋医薬品^{注)} エチゾラム錠0.5mg「クニヒロ」：向精神薬、処方箋医薬品^{注)} エチゾラム錠1mg「クニヒロ」：向精神薬、処方箋医薬品^{注)}</p> <p>有効成分 エチゾラム：向精神薬、処方箋医薬品^{注)}</p> <p>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること</p>
2. 有効期間又は使用期限	<p>使用期限：製造後3年(安定性試験結果に基づく) (「IV-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。)</p>
3. 貯法・保存条件	<p>遮光した気密容器、室温保存</p>
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	<p>該当料なし</p>
(2) 薬剤交付時の取り扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	<p>「VIII-14. 適用上の注意」の項参照</p>
(3) 調剤時の留意点について	<p>該当資料なし</p>
5. 承認条件等	<p>該当しない</p>
6. 包装	<p>エチゾラム錠0.25mg「クニヒロ」： 100錠 (PTP:10錠×10) 1000錠 (PTP:10錠×100) 500錠 (バラ)</p> <p>エチゾラム錠0.5mg「クニヒロ」： 100錠 (PTP:10錠×10) 1000錠 (PTP:10錠×100) 500錠 (バラ) 1000錠 (バラ)</p> <p>エチゾラム錠1mg「クニヒロ」： 100錠 (PTP:10錠×10) 1000錠 (PTP:10錠×100) 1000錠 (バラ)</p>
7. 容器の材質	<p>PTP製品：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 バラ製品：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ</p>
8. 同一成分・同効薬	<p>[同一成分薬] デパス錠</p> <p>[同効薬] ジアゼパム、クロチアゼパム、アルプラゾラム、ニトラゼパム 等</p>

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	(1) エチゾラム錠0.25mg「クニヒロ」 製造承認年月日：2016年8月15日 承認番号：22800AMX00528000 (2) エチゾラム錠0.5mg「クニヒロ」 製造承認年月日：2014年7月16日 承認番号：22600AMX00859000 (3) エチゾラム錠1mg「クニヒロ」 製造承認年月日：2016年8月15日 承認番号：22800AMX00498000																
11. 薬価基準収載年月日	2016年12月9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 365 号(平成 28 年 10 月 13 日付)に基づき、1回 30 日分を限度として投薬する。																
16. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>HOT 番号 (9 桁)</th> <th>厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th>レセプト電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エチゾラム錠 0.25mg「クニヒロ」</td> <td>125256901</td> <td>1179025F3177</td> <td>622525601</td> </tr> <tr> <td>エチゾラム錠 0.5mg「クニヒロ」</td> <td>125257601</td> <td>1179025F1344</td> <td>622525701</td> </tr> <tr> <td>エチゾラム錠 1mg「クニヒロ」</td> <td>125258301</td> <td>1179025F2308</td> <td>622525801</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT 番号 (9 桁)	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	エチゾラム錠 0.25mg「クニヒロ」	125256901	1179025F3177	622525601	エチゾラム錠 0.5mg「クニヒロ」	125257601	1179025F1344	622525701	エチゾラム錠 1mg「クニヒロ」	125258301	1179025F2308	622525801
販売名	HOT 番号 (9 桁)	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														
エチゾラム錠 0.25mg「クニヒロ」	125256901	1179025F3177	622525601														
エチゾラム錠 0.5mg「クニヒロ」	125257601	1179025F1344	622525701														
エチゾラム錠 1mg「クニヒロ」	125258301	1179025F2308	622525801														
17. 保険給付上の注意	本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。																

XI. 文献

- | | |
|-------------|---|
| 1. 引用文献 | 1) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料
2) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料
3) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店, 東京, 2016, C-849
4) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料 |
| 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 | 該当しない |
| 2. 海外における臨床支援
情報 | 該当資料なし |

XIII. 備考

- | | |
|-------------|--------|
| 1. その他の関連資料 | 該当資料なし |
|-------------|--------|

エチゾラム錠 0.25mg/0.5mg/1mg 「クニヒロ」

製造販売元

皇漢堂製薬株式会社

兵庫県尼崎市長洲本通 2 丁目 8 番 27 号