

# 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2013に準拠して作成

## 精神安定剤

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

日本薬局方 エチゾラム錠

**エチゾラム錠0.25mg「フジナガ」**

**エチゾラム錠0.5mg「フジナガ」**

**エチゾラム錠1mg「フジナガ」**

ETIZOLAM TABLETS “FUJINAGA”

剤形	錠	素錠		
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	エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」 : 1錠中にエチゾラム（日局）0.25mgを含有 エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」 : 1錠中にエチゾラム（日局）0.5mgを含有 エチゾラム錠 1mg「フジナガ」 : 1錠中にエチゾラム（日局）1mgを含有			
一般名	和名：エチゾラム（JAN） 洋名：Etizolam（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」	2015年2月16日	2015年6月19日	2015年7月10日
	エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」	2015年2月2日 （販売名変更による）	2015年6月19日 （販売名変更による）	1992年7月23日
	エチゾラム錠 1mg「フジナガ」	2015年2月2日 （販売名変更による）	2015年6月19日 （販売名変更による）	1992年7月23日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：藤永製薬株式会社 販売元：第一三共株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>			

本IFは2019年11月改訂（第22版）の添付文書の記載に基づき改訂した。  
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  
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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

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

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

### 2. IF とは

IF 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 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、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。

[IF 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。

②IF 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「IF 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。

#### [IF の作成]

①IF 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。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製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、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF 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。

#### [IF の発行]

①「IF 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、「IF 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 IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 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 IF 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、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薬剤師等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、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、IF 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

IF 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。IF 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、IF 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	10. 製剤中の有効成分の定量法	11
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	11
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11
1. 販売名	2	14. その他	11
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	12
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	12
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	12
2. 一般名	2	3. 臨床成績	12
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	12
(3) システム	2	(3) 臨床薬理試験	12
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	12
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	12
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	12
7. CAS登録番号	2	3) 安全性試験	13
III. 有効成分に関する項目	3	4) 患者・病態別試験	13
1. 物理化学的性質	3	(6) 治療の使用	13
(1) 外観・性状	3	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)	13
(2) 溶解性	3	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	13
(3) 吸湿性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
(5) 酸塩基解離定数	3	2. 薬理作用	14
(6) 分配係数	3	(1) 作用部位・作用機序	14
(7) その他の主な示性値	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(3) 作用発現時間・持続時間	14
3. 有効成分の確認試験法	5	VII. 薬物動態に関する項目	15
4. 有効成分の定量法	5	1. 血中濃度の推移・測定法	15
IV. 製剤に関する項目	6	(1) 治療上有効な血中濃度	15
1. 剤 形	6	(2) 最高血中濃度到達時間	15
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(2) 製剤の物性	6	(4) 中毒域	16
(3) 識別コード	6	(5) 食事・併用薬の影響	16
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	6	(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	16
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	16
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(1) 解析方法	16
(2) 添加物	6	(2) 吸収速度定数	16
(3) その他	6	(3) バイオアベイラビリティ	16
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(4) 消失速度定数	16
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(5) クリアランス	16
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(6) 分布容積	17
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	(7) 血漿蛋白結合率	17
7. 溶出性	7		
8. 生物学的試験法	11		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11		

3. 吸 収 .....	17	13. 過量投与 .....	22
4. 分 布 .....	17	14. 適用上の注意 .....	23
(1) 血液－脳関門通過性 .....	17	15. その他の注意 .....	23
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	17	16. その他 .....	23
(3) 乳汁への移行性 .....	17		
(4) 髄液への移行性 .....	17		
(5) その他の組織への移行性 .....	17		
5. 代 謝 .....	18	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	24
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	18	1. 薬理試験 .....	24
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種 .....	18	(1) 薬効薬理試験 .....	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	18	(2) 副次的薬理試験 .....	24
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	18	(3) 安全性薬理試験 .....	24
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	18	(4) その他の薬理試験 .....	24
6. 排 泄 .....	18	2. 毒性試験 .....	24
(1) 排泄部位及び経路 .....	18	(1) 単回投与毒性試験 .....	24
(2) 排泄率 .....	18	(2) 反復投与毒性試験 .....	24
(3) 排泄速度 .....	18	(3) 生殖発生毒性試験 .....	25
7. トランスポーターに関する情報 .....	18	(4) その他の特殊毒性 .....	25
8. 透析等による除去率 .....	18		
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	19	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	26
1. 警告内容とその理由 .....	19	1. 規制区分 .....	26
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	19	2. 有効期間又は使用期限 .....	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	19	3. 貯法・保存条件 .....	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	19	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	26
5. 慎重投与内容とその理由 .....	19	5. 承認条件等 .....	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	19	6. 包 装 .....	26
7. 相互作用 .....	19	7. 容器の材質 .....	26
(1) 併用禁忌とその理由 .....	19	8. 同一成分・同効薬 .....	27
(2) 併用注意とその理由 .....	20	9. 国際誕生年月日 .....	27
8. 副作用 .....	20	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	27
(1) 副作用の概要 .....	20	11. 薬価基準収載年月日 .....	27
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	20	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 .....	27
(3) その他の副作用 .....	21	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	27
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	21	14. 再審査期間 .....	27
(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 .....	21	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	27
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	21	16. 各種コード .....	28
9. 高齢者への投与 .....	21	17. 保険給付上の注意 .....	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	22		
11. 小児等への投与 .....	22	<b>XI. 文 献</b> .....	29
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	22	1. 引用文献 .....	29
		2. その他の参考文献 .....	29
		<b>XII. 参考資料</b> .....	30
		1. 主な外国での発売状況 .....	30
		2. 海外における臨床支援情報 .....	30
		<b>XIII. 備 考</b> .....	31
		その他の関連資料 .....	31

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エチゾラムは、わが国で合成・開発されたチエノジアゼピン系誘導体の抗不安剤として1984年（昭和59年）に発売された。化学構造的にはジアゼピン環の1, 2位にトリアゾール環が、6, 7位にチオフェン環が縮合したトリアゾロチエノジアゼピンに属する三環系化合物である。

エチゾラムは、チエノジアゼピン系抗不安剤であるクロチアゼパムのチエノジアゼピン環にトリアゾール環を縮合し、全般に薬理活性が強化されたものである。

「パルギン錠0.5mg<sup>注)</sup>」「パルギン錠1mg<sup>注)</sup>」は、「デパス錠0.5mg」「デパス錠1mg」の後発医薬品として開発を企画し、薬発第698号（昭和55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、1992年（平成4年）2月に承認を得て、1992年（平成4年）7月に発売した。

2015年2月（平成27年）に「エチゾラム錠0.5mg「フジナガ」」及び「エチゾラム錠1mg「フジナガ」」へそれぞれ販売名を変更した。

「エチゾラム錠0.25mg「フジナガ」」は、「デパス錠0.25mg」の後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成17年3月31日薬食発第0331015号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験を実施し、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成12年2月14日医薬審第64号、平成24年2月29日薬食審査発0229第10号一部改正）」に基づき、「エチゾラム錠0.5mg「フジナガ」」を標準剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされ、2015年（平成27年）2月に承認を得て、7月に発売した。

注) パルギン各製剤は、エチゾラム「フジナガ」各製剤の旧販売名である。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 抗不安作用、鎮静・催眠作用、筋緊張緩解作用の3つの強力な作用に、抗うつ作用も併せ持つという特徴を有する（「V.治療に関する項目」、「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 抗不安作用は、動物実験において、ジアゼパムの3～5倍強力で、筋弛緩作用、鎮静作用も強いことが報告されている<sup>1)</sup>（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (3) 抗不安作用が強く、作用持続時間の短いグループに属しており<sup>2)</sup>、神経症の中でも、特に不安が強く重症の神経症に有効である<sup>3)</sup>（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (4) 定量薬理脳波学的研究（ヒト）により、強力な催眠・鎮静作用－抗不安作用と抗うつ作用を併せもつ抗不安剤として位置づけられている<sup>4,5)</sup>（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (5) 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ため、副作用発現頻度は不明である。なお、重大な副作用として、依存性、呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス、悪性症候群、横紋筋融解症、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸が報告されている（「VIII.安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照）。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」

エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」

エチゾラム錠 1mg「フジナガ」

#### (2)洋名

ETIZOLAM TABLETS 0.25mg “FUJINAGA”

ETIZOLAM TABLETS 0.5mg “FUJINAGA”

ETIZOLAM TABLETS 1mg “FUJINAGA”

#### (3)名称の由来

本剤の一般名「エチゾラム」、藤永製薬株式会社の屋号に由来

### 2. 一般名

#### (1)和名（命名法）

エチゾラム（JAN）

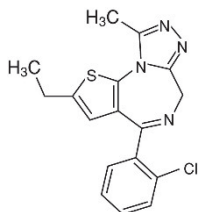
#### (2)洋名（命名法）

Etizolam（JAN）

#### (3)ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>S

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

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である。

## (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

## &lt;参考&gt;

本品は 40°C/RH82% のような高湿度条件下で 3 ヶ月間保存した時、変化を認めず、安定であった<sup>6)</sup>。

## (4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：147～151°C

## (5)酸塩基解離定数

該当資料なし

## (6)分配係数

異なる pH における分配係数<sup>6)</sup>

pH	1.09	2.00	4.02	6.00	8.02	10.07
クロロホルム/緩衝液* (25°C)	73.6	439.8	∞	∞	∞	∞

\* Britton-Robinson 緩衝液

## (7)その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル<sup>6)</sup>

メタノール溶液  $\lambda_{\max}$  244nm

0.1mol/L 塩酸溶液  $\lambda_{\max}$  252nm、296nm、364nm

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性<sup>6)</sup>

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温、遮光	2年	密栓したガラス容器	変化なし
40°C	3ヶ月	無色透明の気密容器	
60°C			
40°C/60%RH		開放	
40°C/75%RH			
40°C/82%RH			
直射日光下	21日	密栓した無色透明ガラス容器	表面が黄色に着色し、わずかに含量低下がみられた。
		密栓した褐色ガラス容器	変化なし

試験項目：外観、含量、TLC、吸湿量（湿度条件下時のみ測定）

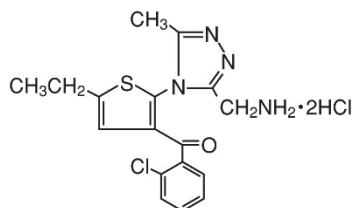


### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (2) 強制分解による生成物<sup>6)</sup>

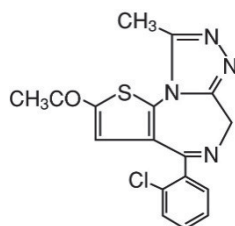
下記条件で保存した時、分解物が認められる。

1) 条件：4mol/L 塩酸試液、遮光、80℃、2 時間



3-aminomethyl-4-[3-(*o*-chlorobenzoyl)-5-ethylthiophen-2-yl]-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole dihydrochloride

2) 条件：原末、直射日光下、無色透明ガラス容器、1 ヶ月



8-acetyl-6-(*o*-chlorophenyl)-1-methyl-4*H*-s-triazolo[3,4-*c*]thieno[2,3-*e*][1,4]diazepine

#### (3) 溶液中の安定性試験<sup>6)</sup>

各 pH 緩衝液 (5%メタノールを含む) にエチゾラムを 0.05%(w/v)の濃度に溶かしたところ下記の結果が得られた。

保存条件	保存期間	保存形態	結果	
pH 2.1	40℃	3 時間	アンプル封入	顕著に含量低下
pH 4.0				わずかに含量低下
pH 6.0				変化なし
pH 8.0				
pH 10.0				
pH 12.0				

試験項目：含量、TLC

含量低下は 3-aminomethyl-4-[3-(*o*-chlorobenzoyl)-5-ethylthiophen-2-yl]-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole の生成によるものであった。「Ⅲ.有効成分に関する項目 2.(2) 1)」参照

pH 7 の緩衝液 (5%メタノールを含む) にエチゾラムを 0.05%(w/v)の濃度に溶かしたところ下記の結果が得られた。

保存状態	保存期間	保存形態	結果
pH 7 緩衝液 直射日光下	6 時間	無色透明アンプル	約 20%の含量低下
		褐色アンプル	変化なし

試験項目：含量、TLC

含量低下は、主に 8-acetyl-6-(*o*-chlorophenyl)-1-methyl-4*H*-s-triazolo[3,4-*c*]thieno[2,3-*e*][1,4]diazepine の生成によるものであった。「Ⅲ.有効成分に関する項目 2.(2) 2)」参照

3. 有効成分の確認試験法

日局「エチゾラム」による










4. 有効成分の定量法

日局「エチゾラム」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	表面	裏面	側面	剤形	色調
エチゾラム錠 0.25mg 「フジナガ」				素錠	白色
	重さ 100 (mg) ・ 直径 6.2 (mm) ・ 厚さ 2.8 (mm)				
エチゾラム錠 0.5mg 「フジナガ」				素錠	白色
	重さ 100 (mg) ・ 直径 6.2 (mm) ・ 厚さ 2.8 (mm)				
エチゾラム錠 1mg 「フジナガ」				素錠	白色
	重さ 100 (mg) ・ 直径 6.2 (mm) ・ 厚さ 2.8 (mm)				

## (2) 製剤の物性

硬度：エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」	6.74kg
エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」	4.66kg
エチゾラム錠 1mg「フジナガ」	4.07kg

## (3) 識別コード

エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」	錠剤表 ◇PG	錠剤裏 0.25
エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」	錠剤表 ◇PG	錠剤裏 0.5
エチゾラム錠 1mg「フジナガ」	錠剤表 ◇PG	錠剤裏 1

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 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「フジナガ」	： 1 錠中に日本薬局方エチゾラム 0.25mg を含有
エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」	： 1 錠中に日本薬局方エチゾラム 0.5mg を含有
エチゾラム錠 1mg「フジナガ」	： 1 錠中に日本薬局方エチゾラム 1mg を含有

## (2) 添加物

販売名	添加物	
エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」	乳糖水和物	賦形剤 日局
	バレイショデンプン	賦形剤 日局
エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」	クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤 日局
	ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤 日局

## (3) その他

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

## エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP・アルミピロー	変化なし

試験項目：性状、定量、溶出試験

## エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」、エチゾラム錠 1mg「フジナガ」

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP・アルミピロー	変化なし
		瓶	
室温	36 ヶ月	PTP・アルミピロー	変化なし
		瓶	

試験項目：性状、定量、溶出試験

## 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（物理化学的变化）

該当しない

## 7. 溶出性

## エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」

(1)公的溶出規格への適合性<sup>7)</sup>

日局エチゾラム錠の各条に従い試験するとき、30分の溶出率が70%以上であった。

(2)本剤と先発製剤の溶出挙動<sup>7)</sup>

〔後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：

平成9年12月22日医薬審第487号、平成24年2月29日薬食審査発第0229第10号一部改正〕

試験製剤：エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」

標準製剤：先発製剤（エチゾラム 0.25mg 含有錠）

試験方法：日局一般試験法溶出試験第2法（パドル法）

試験条件：

試験液 pH 1.2＝日局溶出試験第1液

pH 5.0＝薄めた McIlvaine の緩衝液

pH 6.8＝日局溶出試験第2液

水＝日局精製水

回転数 50 rpm

判定基準：標準製剤の溶出に明確なラグタイムはない。

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合（pH1.2）：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内にある。

標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合（pH5.0、pH6.8、水）：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±15%の範囲にある。又はf2関数の値は42以上である。

試験結果：pH1.2において、標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出した。試験製剤が15分以内に平均

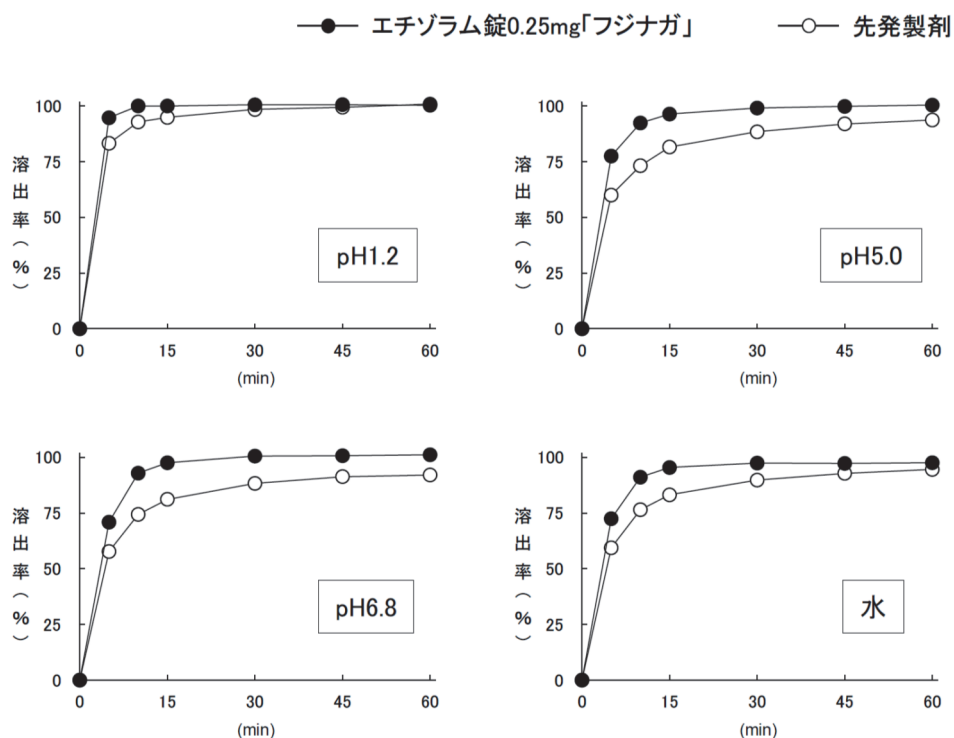
#### IV. 製剤に関する項目

85%以上溶出し、15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。

pH5.0において、標準製剤は15～30分に平均85%以上溶出した。試験製剤は、f2関数により標準製剤と比較した結果、値は42以上であった。

pH6.8及び水において、標準製剤は15～30分に平均85%以上溶出した。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 $\pm 15\%$ の範囲にあった。

したがって、エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」と先発製剤の溶出挙動は類似していると判定した。



#### (3)本剤と含量違い製剤の溶出挙動<sup>8)</sup>

(「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン：平成12年2月14日医薬審第64号、平成24年2月29日薬食審査発0229第10号一部改正」)

試験製剤：エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」

標準製剤：エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」(含量違い製剤)

試験方法：日局一般試験法溶出試験第2法(パドル法)

試験条件：標準製剤の規格及び試験方法の溶出試験条件

試験液 水＝日局精製水

回転数 50 rpm

判定基準：標準製剤の溶出に明確なラグタイムはない。

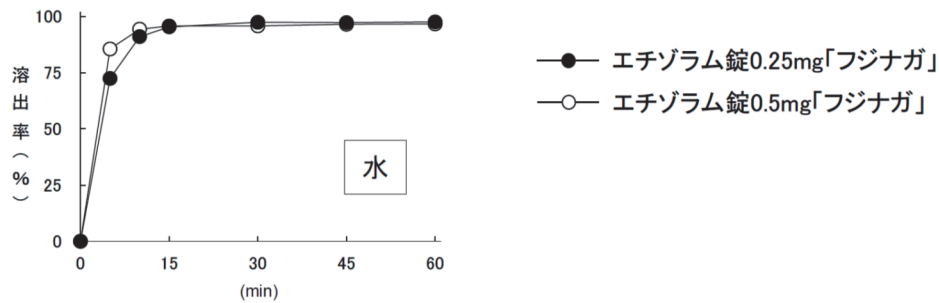
平均溶出率 標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。

個々の溶出率 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

試験結果：平均溶出率 標準製剤及び試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。

個々の溶出率 最終比較時点（15 分）における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中に存在しなかった。

したがって、エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」とエチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」の溶出挙動が同等と判定し、生物学的に同等とみなすことができた。



#### エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」

本剤は 2004 年 2 月 23 日に品質再評価が終了し、医療用医薬品品質情報集 No.19 に掲載されている。

##### (1) 公的溶出規格への適合性 <sup>7)</sup>

日局エチゾラム錠の各条に従い試験するとき、30 分の溶出率が 70%以上であった。

##### (2) 本剤と標準製剤の溶出挙動 <sup>7)</sup>

###### 品質再評価時の溶出試験結果

（「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について：平成 10 年 7 月 15 日医薬発第 634 号」）

試験方法：日局一般試験法溶出試験第 2 法（パドル法）

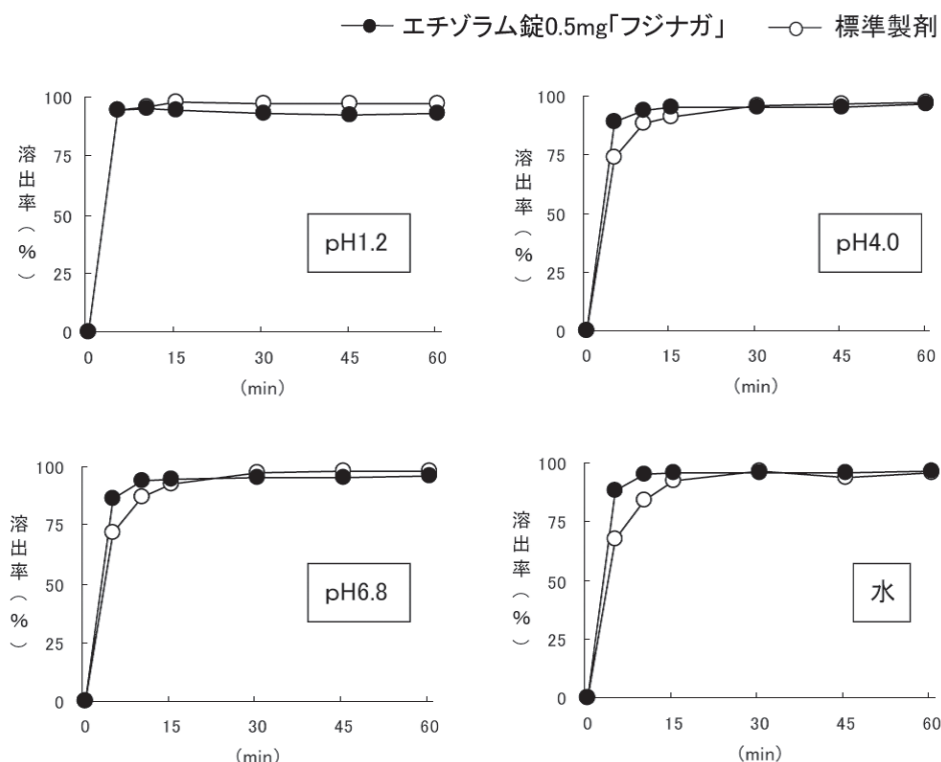
試験条件：

- 試験液 pH 1.2＝日局崩壊試験の第 1 液
- pH 4.0＝酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（0.05mol/L）
- pH 6.8＝日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液
- 水＝日局精製水

回転数 50 rpm

判定基準：標準製剤の溶出に明確なラグ時間はなく、4 試験液すべて 15 分以内に平均 85%以上溶出する。試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、15 分において、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。

試験結果：4 試験液すべて 15 分以内に平均 85%以上溶出した。したがって溶出挙動は標準製剤と同等と判定された。



#### エチゾラム錠 1mg「フジナガ」

本剤は 2004 年 2 月 23 日に品質再評価が終了し、医療用医薬品品質情報集 No.19 に掲載されている。

##### (1) 公的溶出規格への適合性 <sup>7)</sup>

日局エチゾラム錠の各条に従い試験するとき、30 分の溶出率が 70% 以上であった。

##### (2) 本剤と標準製剤の溶出挙動 <sup>7)</sup>

###### 品質再評価時の溶出試験結果

(「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について：平成 10 年 7 月 15 日医薬発第 634 号」)

試験方法：日局一般試験法溶出試験第 2 法 (パドル法)

試験条件：

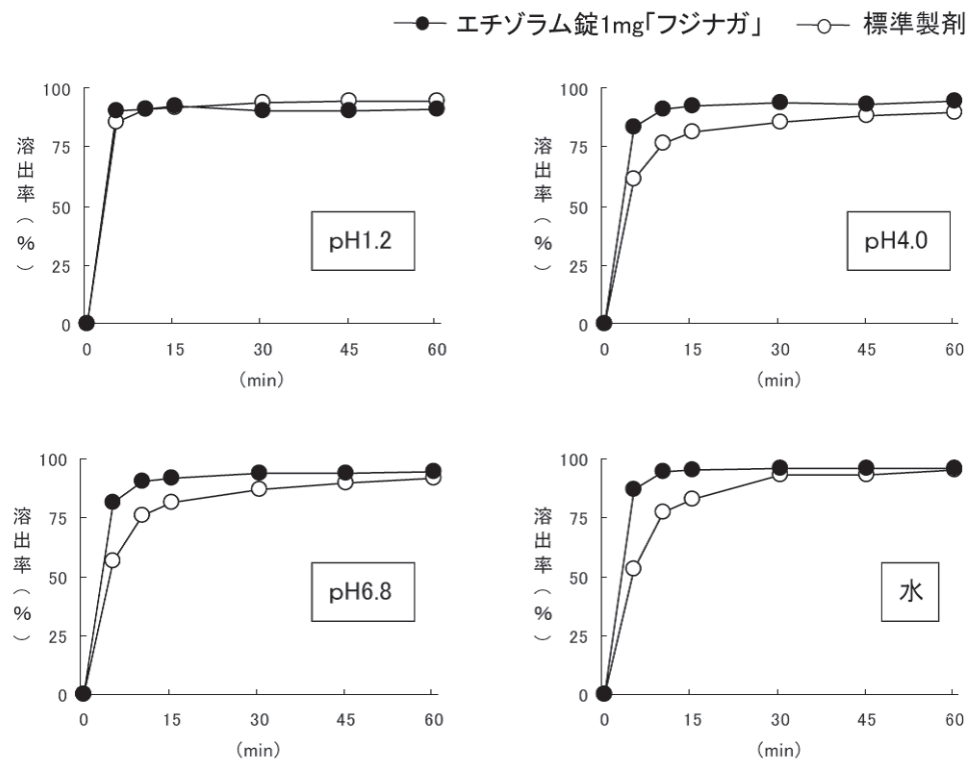
- 試験液    pH 1.2 = 日局崩壊試験の第 1 液
- pH 4.0 = 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)
- pH 6.8 = 日局試薬・試液のリン酸塩緩衝液
- 水 = 日局精製水

回転数    50 rpm

判定基準：標準製剤の溶出に明確なラグ時間はない。試験液 pH 1.2 では、標準製剤は 15 分以内に平均 85% 以上溶出する。試験製剤は 15 分以内に平均 85% 以上溶出する。又は、15 分において、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。

他の 3 試験液では標準製剤は 15~30 分に平均 85% 以上溶出する。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は標準製剤の平均溶出率 ± 15% の範囲にある。又は、f 2 関数の値は 45 以上である。

試験結果：試験液 pH 1.2 では、試験製剤は 15 分以内に平均 85% 以上溶出した。他の 3 試験液では、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、自社製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ± 15% の範囲から外れるものもあったが、f 2 関数の値はいずれも 45 以上であった。したがって溶出挙動は標準製剤と同等と判定された。



## 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

日局「エチゾラム錠」による

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「エチゾラム錠」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

- 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

#### 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。

#### 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。

#### 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。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)臨床効果

該当資料なし

#### (3)臨床薬理試験

該当資料なし

#### <参考>

健康成人男子に対しエチゾラム2mgを単回経口投与したところ、REM睡眠を有意に抑制し、反跳上昇を伴わなかった<sup>9)</sup>。

#### (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

#### <参考>

神経症に対して、エチゾラム1mgは、ジアゼパム3mgより優れ、より多くの症状に有効であり<sup>10)</sup>、またクロキサゾラムとほぼ同様の治療効果をもち、副作用はやや少ないと報告されている<sup>11)</sup>。

統合失調症の睡眠障害に対して、エチゾラム3mgは、レボメプロマジン25mgより著しく優れ、ニトラゼパム10mgよりやや優れていると報告されている<sup>12)</sup>。

統合失調症を中心とした精神障害の慢性睡眠障害に対しては、エチゾラム 4mg の効果は、ニトラゼパム 10mg に匹敵すると報告されている<sup>13)</sup>。

精神身体症状を伴う脊椎疾患に対して、エチゾラム 1.5mg は、ジアゼパム 6mg と同様の効果を有すると報告されている<sup>14)</sup>。

脊髄性痙性麻痺に対するエチゾラムの筋弛緩効果は、塩酸トルペリゾンに匹敵すると報告されている<sup>15)</sup>。また、副作用については、エチゾラムとジアゼパム<sup>10,14)</sup>、ニトラゼパム<sup>12,13)</sup>との間に有意差は見られないと報告されている。

### 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）

該当しない

### 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

該当しない

## 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

作用部位<sup>16)</sup>：

大脳辺縁系、視床下部

作用機序<sup>16)</sup>：

主に大脳辺縁系の $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA： $\gamma$ -aminobutyric acid）の作用を増強することによって中枢作用を現していると考えられている。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

薬理作用：

##### 1) ヒトでの作用

###### ①抗不安作用

エチゾラムは、健康成人での定量薬理脳波学的検討の結果、強力な鎮静・催眠-抗不安作用を示した<sup>4,5)</sup>。

###### ②鎮静・催眠作用

エチゾラムは、健康成人での終夜睡眠脳波では、全睡眠時間を有意に延長させたが、徐波睡眠には影響を及ぼさず、REM睡眠を抑制したが、REM反跳現象は認められなかった<sup>9)</sup>。

##### 2) 動物での作用

###### ①抗不安作用

エチゾラムは、ネコによる実験で、視床下部性情動防禦反応を強く抑制した<sup>1,17)</sup>。

Wistar系ラット、dd系マウスにて、臨床上抗不安作用と相関が高いといわれている抗ペンチレンテトラゾール試験を行った結果、ペンチレンテトラゾール痙攣の阻害作用が極めて強かった<sup>1)</sup>。

Wistar系ラット、dd系マウスによる*in vivo*の実験で、エチゾラムは、ストレス負荷による脳内アミン（ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニン）の代謝回転の亢進を強く抑制した<sup>18)</sup>。

###### ②鎮静・催眠作用

dd系マウスによる実験で、エチゾラムは、ヘキソバルビタール、クロルプロキセチンとの併用により麻醉増強作用を示した<sup>1)</sup>。

###### ③筋緊張緩解作用

ネコによる実験で、エチゾラムは、ジアゼパムとは異なり、 $\gamma$ -固縮（Sherrington型去脳）のみでなく、 $\alpha$ -固縮（Pollock-Davis型虚血性去脳）に対しても強い筋緊張緩解作用を示した<sup>1)</sup>。

###### ④抗うつ作用

dd系マウスによる実験で、エチゾラムは、三環系抗うつ剤イミプラミンと同様に脳内ノルアドレナリンの再取り込みを抑制した<sup>18)</sup>。

###### ⑤心身安定化作用

イヌによる実験で、血圧に対してエチゾラムの1mg/kg経口投与は下降傾向を示し、10mg/kg経口投与では明らかな下降を示した。エチゾラムの最大効果到達時間は投与90分後であり、ジアゼパムでは150分後であった。また心拍数に対しては、エチゾラムは、ジアゼパムと同様に用量に依存して減少を示した<sup>19)</sup>。

#### (3)作用発現時間・持続時間

本剤は作用持続時間の短いグループに属している<sup>2)</sup>。

## 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

下記「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

<参考：外国人データ>

$T_{max}$  :  $0.9 \pm 0.7$  hr (健康成人男子にエチゾラム 0.5mg 単回投与、Mean  $\pm$  S.D.、n=6) <sup>20)</sup>

## (3)臨床試験で確認された血中濃度

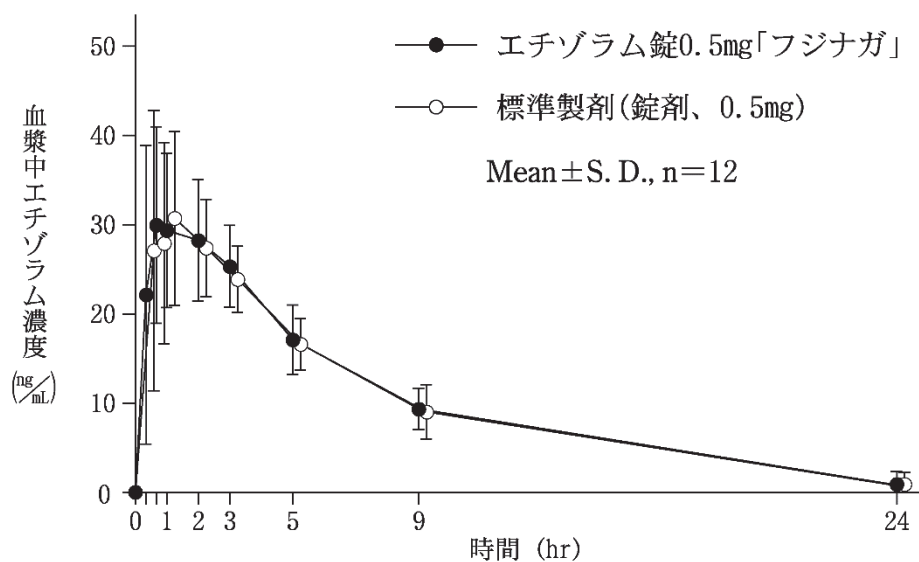
生物学的同等性試験 <sup>21)</sup>

エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」4錠、エチゾラム錠 1mg「フジナガ」2錠 (エチゾラムとして 2mg) と各標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ健康成人男子 12名に空腹時単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ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。

エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」

	AUC <sub>(0-24hr)</sub> (hr·ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エチゾラム錠 0.5mg 「フジナガ」	250.3 $\pm$ 48.3	36.0 $\pm$ 7.2	0.94 $\pm$ 0.80	4.96 $\pm$ 1.32
標準製剤 (錠剤、0.5mg)	242.9 $\pm$ 59.7	35.2 $\pm$ 8.8	0.94 $\pm$ 0.82	4.50 $\pm$ 1.15

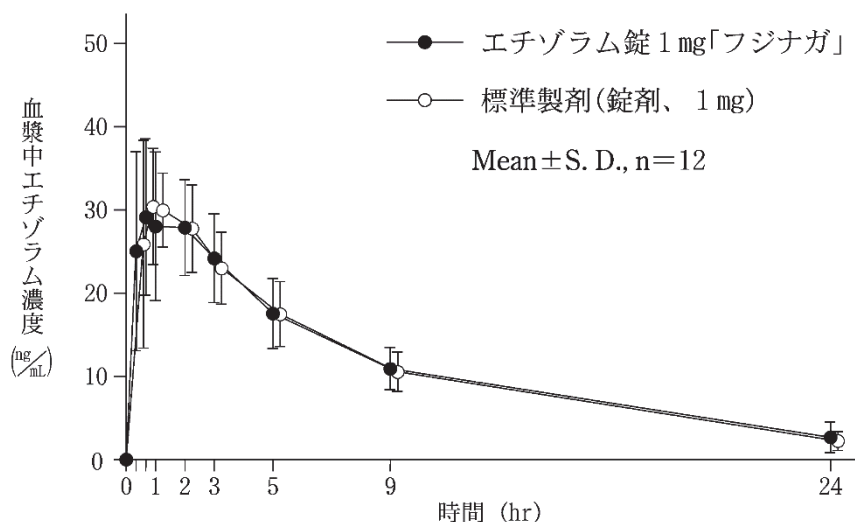
(Mean  $\pm$  S.D., n=12)



エチゾラム錠 1mg「フジナガ」

	AUC <sub>(0-24hr)</sub> (hr・ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
エチゾラム錠 1mg 「フジナガ」	277.5±62.7	33.9±6.5	1.14±0.89	6.63±1.24
標準製剤 (錠剤、1mg)	270.4±56.3	34.2±5.2	0.78±0.43	5.99±1.04

(Mean±S.D., n=12)



血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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」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

該当資料なし

(4)消失速度定数<sup>21)</sup>

Kel (エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」 4 錠、エチゾラム錠 1mg「フジナガ」 2 錠、空腹時単回投与、Mean±S.D., n=12)

エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」 : 0.149±0.037hr<sup>-1</sup>

エチゾラム錠 1mg「フジナガ」 : 0.109±0.022hr<sup>-1</sup>

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積<sup>21)</sup>

Vd/F (エチゾラム錠 1mg「フジナガ」、2錠空腹時単回投与)

エチゾラム錠 1mg「フジナガ」: 1.0L/kg

<参考: 外国人データ>

健康成人男子 6 名にエチゾラム 0.5mg を単回投与したところ Vd は  $0.9 \pm 0.2$  (Mean  $\pm$  S.D.) L であった<sup>20)</sup>。

## (7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸 収

該当資料なし

<参考: 動物データ>

雄性 Wistar 系ラット及び雄性 dd 系マウスに <sup>14</sup>C-エチゾラムを経口投与した結果、血中の放射活性は、ラットでは 0.5 時間後に、マウスでは 1 時間後にピークレベルに達し、マウスはラットよりも血中レベルが高かったが、ともに半減期は約 1.5 時間であった。ラット、マウスとも、投与 1 時間後の血清中放射活性の約 45% は血清タンパクと結合していたが、6 時間以降は測定不能であった<sup>22)</sup>。

以上から、エチゾラムは急速に吸収されてピークレベルに到達し、その後は半減期 1.5 時間で、急速に低下することが明らかである<sup>22)</sup>。

## 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

<参考: 動物データ>

妊娠中のマウス母体に <sup>14</sup>C-エチゾラムを経口投与した場合のオートラジオグラムによる分布パターンは、非妊娠雌マウスのものとほぼ等しかった。放射活性は一部胎盤を通過して胎児に移行したが、胎児各臓器中放射活性は対応する母体臓器と比べて同程度か又はそれ以下であった<sup>23)</sup>。

## (3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考: 動物データ>

授乳中のマウス母体に <sup>14</sup>C-エチゾラム 5mg/kg を経口投与した結果、投与 0.5 時間後に血中レベルと同程度の放射活性が母体乳腺中に検出され、6 時間後に乳児マウスの胃及び腸管内に明らかに放射活性が認められた<sup>23)</sup>。

以上より母マウスの乳汁を介して、放射活性が哺乳中の乳児マウスに移行するものと考えられる<sup>23)</sup>。

## (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

<参考: 動物データ>

雄性 Wistar 系ラットに <sup>14</sup>C-エチゾラムを経口投与後、放射活性は肝臓では 2 時間後、その他の臓器では 0.5 時間後にピークを示した。24 時間後には、肝臓では最高血中放射活性レベルの 1/10 を示したが、他の臓器においてはほとんど消失した<sup>22)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

また、3週間反復経口投与した際に、肝臓、腎臓、血清、脳のいずれにおいても単回経口投与と比較し、放射活性に有意な上昇はみられなかった<sup>22)</sup>。

### 5. 代謝

#### (1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：外国人データ>

エチゾラムは、肝臓で代謝される<sup>20)</sup>。

#### (2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

エチゾラムは、肝薬物代謝酵素 CYP2C9 及び CYP3A4 で代謝される。

#### (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考：外国人データ>

エチゾラムの肝抽出率（肝除去率）は、10～18%と推測される<sup>20)</sup>。

#### (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

<参考：外国人データ>

健康成人男子 6 名にエチゾラム 0.5mg を単回投与したところ尿中未変化体排泄率は投与量の 0.3%以下であった<sup>20)</sup>。

<参考：動物データ>

雄性 Wistar 系ラット及び雄性 dd 系マウスに <sup>14</sup>C-エチゾラムを経口及び腹腔内投与し、尿及び糞中排泄量を測定した結果、ラットでは 3 日以内に投与した放射活性の約 30%が尿中に、70%が糞中に排泄された。また、マウスでは 3 日以内に約 60%が尿中に、40%が糞中に排泄された。両動物とも投与した放射活性は 3 日間でほぼ完全に排泄され、投与経路による排泄パターンの変化はほとんどみられなかった<sup>22)</sup>。

#### (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）

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

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。]

## 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

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

## 2. 重要な基本的注意

- (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）。

## 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

3. 相互作用		
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、意識障害等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、興奮等を起こすおそれがある。	MAO 阻害剤が本剤の肝代謝を抑制し、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神経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

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。

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用
(1) 重大な副作用
1) 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（いずれも頻度不明）：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（頻度不明）：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を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（頻度不明）：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（頻度不明）：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（いずれも頻度不明）：肝機能障害（AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -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

## 4. 副作用

## (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、歩行失調、頭痛・頭重、言語障害、不眠、酩酊感、興奮、焦燥、振戦、眼症状（霧視、調節障害）、健忘、刺激興奮、錯乱
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 <sup>注1)</sup>	発疹、蕁麻疹、掻痒感、紅斑
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	発汗、排尿障害、浮腫、鼻閉、乳汁分泌、女性化乳房、高プロラクチン血症、眼瞼痙攣 <sup>注2)</sup>

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

## 4. 副作用

## (2) その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹、蕁麻疹、掻痒感、紅斑

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

## 5. 高齢者への投与

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること〔高齢者では、運動失調等の副作用が発現しやすい。〕。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦（3 ヶ月以内）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) 授乳中の婦人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。〕。

11. 小児等への投与

7. 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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

8. 過量投与

- (1) 過量投与により運動失調、低血圧、呼吸抑制、意識障害等があらわれることがある。
- (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。

解説：

処置法<sup>24)</sup>：

ベンゾジアゼピン系及び類似薬剤の中毒に対する一般的な処置を示す。

- 1) 呼吸管理（気道確保、酸素吸入、人工呼吸等）
- 2) 胃洗浄（意識障害がある時は気管挿管をして行う）
- 3) 吸着剤  
活性炭（40～60g→水 200mL）

## 4) 下剤

硫酸マグネシウム又はクエン酸マグネシウム

## 5) 輸液（肝保護剤を加える）

## 6) 対症療法

低血圧：ドパミン注、ノルエピネフリン注等

注）呼吸低下に刺激剤、興奮剤は禁忌

## 7) 重症の場合

直接血液灌流（DHP：Direct Hemoperfusion）、血漿交換等

注）強制利尿、血液透析（HD：Hemodialysis）はあまり効果的でない。

## 8) 拮抗剤

フルマゼニル注

初回 0.2mg を緩徐に静注。4 分以内に効果が得られなければ 0.1mg を追加する。以後必要に応じて 1 分間隔で 0.1mg ずつ総量 1mg まで、ただし ICU 領域では総量 2mg まで投与可能。フルマゼニル注は半減期が極めて短いため、持続的に投与することが望ましい。また意識障害があり体動が少ない場合には、本剤を積極的に用いることが必要と思われる（高齢者や血栓を起しやすい人は体動が少ないと塞栓等が生じる可能性がある）。

## 14. 適用上の注意

## 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。）。

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

## 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）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

ラットにエチゾラムを経口投与した結果、1.25mg/kg 以上で体温降下作用が認められたが、この作用はジアゼパムとほぼ同程度であった<sup>19)</sup>。

また、呼吸・循環器系に対する作用は、麻酔下動物で認められ、麻酔イヌへの10mg/kg 投与で、呼吸数及び心拍数の減少、血圧降下、心電図ではR-R 間隔の延長が認められた<sup>19)</sup>。

ラットの mast cell からのヒスタミン遊離作用は、ジアゼパム (100 $\mu$ g/mL) よりも高濃度を要し (300 $\mu$ g/mL 以上)、polymyxin B によるヒスタミン遊離作用に対してはジアゼパムとは反対に抑制作用を示した<sup>19)</sup>。

自律神経系、平滑筋、血液凝固・線溶系・血小板凝集能に対する作用、抗炎症・鎮痛作用については、認められないか、あるいはほとんど認められないかのいずれかであった<sup>19)</sup>。

(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

LD<sub>50</sub> 値 (エチゾラムとして)<sup>25)</sup>

動物	投与経路	雄	雌
マウス (dd系)	経口	4,358.1	4,258.4
	腹腔内	829.5	782.6
	皮下	>5,000	>5,000
ラット (Wistar系)	経口	3,619.4	3,509.4
	腹腔内	864.6	825.3
	皮下	>5,000	>5,000

(mg/kg)

(2)反復投与毒性試験

1) (Wistar系ラット 100・400・1,600mg/kg/日、5週経口及び12.5・25・50・100・200mg/kg/日、26週経口)<sup>25)</sup>  
 亜急性及び慢性毒性試験ともに、いずれの投与群でも、自発運動の低下、失調性歩行、腹臥・鎮静あるいは傾眠等の中枢抑制症状が認められた。1,600mg/kg/日投与群では死亡例がみられ、死因は呼吸麻痺と推定された。100mg/kg/日以上投与群では副腎及び肝の重量増加が、また1,600mg/kg/日以上投与群では精巣の変化、精囊腺・前立腺の萎縮、胸腺・脾・骨髄・腹腔内脂肪組織の萎縮、腺胃の充血・出血・びらん等が認められた。なお、本試験条件下でのラットにおける安全量は50mg/kg/日と推定された。

2) (イヌ 1・10・100mg/kg/日、28週経口)<sup>26)</sup>

100mg/kg/日投与群で、薬物代謝酵素誘導によると思われる肝重量の増加と肝細胞内滑面小胞体の増生が認められた。10及び100mg/kg/日投与群では、興奮、歩行失調、振戦あるいは傾眠傾向のほか、ゴナドトロピン分泌抑制によると思われる前立腺萎縮あるいは性周期抑制が認められた。その他の検査項目については顕著な変化はみられなかった。なお、本試験条件下でのイヌにおける安全量は1mg/kg/日と推定された。

**(3)生殖発生毒性試験**

## 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

(ラット 1・5・25mg/kg/日経口)<sup>27)</sup>

生殖能力への影響、胎児発育抑制作用、胎児致死作用及び催奇形性は認められなかった。

生殖能力及び胎児の発生発育に対する最大無作用量は 25mg/kg である。

## 2) 器官形成期投与試験

(マウス 5・50・250・500mg/kg/日経口、ラット 5・25・100mg/kg/日経口、ウサギ 0.25・1・5・25・100mg/kg/日経口)<sup>28)</sup>

マウス 500mg/kg/日投与群で胎児発育抑制、外脳症が認められ、250 及び 500mg/kg/日投与群で骨格異常、骨変異の発生増加がみられた。

ラット 100mg/kg/日投与群では、胎児発育抑制、骨変異の発生増加がみられた。

またウサギでは、1mg/kg/日以上の投与で腰肋骨数の増加が認められた。

胎児に対する最大無作用量はマウス、ラット、ウサギでそれぞれ 50、25、0.25mg/kg である。

## 3) 周産期及び授乳期投与試験

(ラット 0.25・1・5・25・100mg/kg/日経口)<sup>29)</sup>

5mg/kg/日以上投与群で、抗不安薬に共通する出産直後の児の死亡数の増加等がみられたが、これは、鎮静作用等に伴う母獣の哺育行為の怠慢に起因するものと考えられた。また、児の成長、発達及び生殖能力等への影響は認められなかった。

最大無作用量は 1mg/kg である。

**(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

製 剤：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  
有効成分：向精神薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

##### 【取 扱 い 上 の 注 意】

安定性試験<sup>30)</sup>

エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」：最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」、エチゾラム錠 1mg「フジナガ」：最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、3年間）の結果、規格の範囲内であり、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。

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(1)」、「Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由 アルコール（飲酒）」、「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」：100錠（PTP）

エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」：100錠（PTP） 1,000錠（PTP・瓶）

エチゾラム錠 1mg「フジナガ」：100錠（PTP） 1,000錠（PTP・瓶）

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

瓶：ガラス（褐色）、ポリエチレン、金属キャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：デパス

同効薬：チエノジアゼピン系抗不安剤、ベンゾジアゼピン系抗不安剤

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」：2015年2月16日

エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」：2015年2月2日（販売名変更による）

注：旧販売名：パルギン錠 0.5mg 承認年月日：1992年2月26日

エチゾラム錠 1mg「フジナガ」：2015年2月2日（販売名変更による）

注：旧販売名：パルギン錠 1mg 承認年月日：1992年2月26日

承認番号

エチゾラム錠 0.25mg「フジナガ」：22700AMX00337

エチゾラム錠 0.5mg「フジナガ」：22700AMX00106

エチゾラム錠 1mg「フジナガ」：22700AMX00107

11. 薬価基準収載年月日

2015年6月19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。



X. 管理的事項に関する項目

16.各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	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 「フジナガ」	1243949010101（PTP 100錠）	1179025F3010	622713600
エチゾラム錠 0.5mg 「フジナガ」	1014952010203（PTP 100錠） 1014952010204（PTP 1,000錠） 1014952010102（瓶 1,000錠）	1179025F1018	622713400
エチゾラム錠 1mg 「フジナガ」	1015041010203（PTP 100錠） 1015041010204（PTP 1,000錠） 1015041010102（瓶 1,000錠）	1179025F2294	620150401

17.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。

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Tsumagari T, et al. : *Arzneimittelforschung* 1978;28(7):1158-1164
- 2) 上島国利 : 診断と治療 1991;79(5):1293-1300
- 3) 上島国利 : 日本医師会雑誌 1990;104(9):1272-1276
- 4) Itil TM, et al. : *Psychopharmacol Bull* 1982;18(4):165-172
- 5) 斎藤正巳ほか : 脳波と筋電図 1976;4:27-40
- 6) 堺 純一ほか : 医薬品研究 1978;9(5):1012-1021
- 7) 藤永製薬社内資料 : 溶出に関する資料
- 8) 藤永製薬社内資料 : 生物学的同等性に関する資料 (錠 0.25mg)
- 9) Nakazawa Y, et al. : *Psychopharmacologia* 1975;44(2):165-171
- 10) 葉田 裕 : 臨床精神医学 1979;8(1):111-131
- 11) 山内育郎ほか : 新薬と臨床 1979;28(7):1135-1145
- 12) 小島卓也ほか : 臨床精神医学 1983;12(10):1293-1314
- 13) 斎藤正巳ほか : 臨床精神医学 1981;10(7):891-913
- 14) 室 捷之ほか : 新薬と臨床 1978;27(8):1407-1422
- 15) 大森和夫 : 新薬と臨床 1979;28(8):1301-1315
- 16) 久保木富房、佐々木 直 : 抗不安薬の選び方と使い方 1990:32-35, 新興医学出版社
- 17) 小口 徹ほか : 脳研究会会誌 1977;3(1):82-83
- 18) Setoguchi M, et al. : *Arzneimittelforschung* 1978;28(7):1165-1169
- 19) 津曲立身ほか : 応用薬理 1979;17(6):899-912
- 20) Fracasso C, et al. : *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40(2):181-185
- 21) 藤永製薬社内資料 : 生物学的同等性に関する資料 (錠 0.5mg・錠 1mg)
- 22) Kato Y and Nishimine H : *Arzneimittelforschung* 1978;28(7):1170-1173
- 23) 加藤安之ほか : 応用薬理 1979;17(6):913-921
- 24) 森 博美、山崎 太編 : 急性中毒情報ファイル第4版 2008:422, 廣川書店
- 25) 枝長正修ほか : 応用薬理 1978;16(6):1021-1046
- 26) 枝長正修ほか : 応用薬理 1978;16(6):1047-1072
- 27) 浜田佑二、今西雅典 : 応用薬理 1979;17(5):781-785
- 28) 浜田佑二ほか : 応用薬理 1979;17(5):763-779
- 29) 浜田佑二、今西雅典 : 応用薬理 1979;17(5):787-797
- 30) 藤永製薬社内資料 : 安定性に関する資料

## 2. その他の参考文献

- 第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店  
第十七改正日本薬局方 第二追補解説書 2019, 廣川書店  
医療用医薬品品質情報集 No.19 2004, 日本公定書協会

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

以下の国で販売されている。

インド、イタリア

(Martindale 39th ed. 2017)

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132