

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2008に準拠して作成

精神安定剤

日本薬局方 エチゾラム錠

エチゾラン錠0.5mg

エチゾラン錠1mg

ETIZOLAN Tablets 0.5mg・1mg

剤形	フィルムコート錠			
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意 - 医師等の処方せんにより使用すること）			
規格・含量	エチゾラン錠0.5mg：1錠中、日局エチゾラム0.5mg含有 エチゾラン錠1mg：1錠中、日局エチゾラム1mg含有			
一般名	和名：エチゾラム（JAN） 洋名：Etizolam(JAN) etizolam(INN)			
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
	エチゾラン錠0.5mg	2007年9月14日 (販売名変更による)	2007年12月21日 (販売名変更による)	1994年10月31日
	エチゾラン錠1mg	2011年1月14日	2011年6月24日	2011年6月24日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： 小林化工株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	小林化工株式会社 安全管理部 TEL：0776-73-0911 FAX：0776-73-0821 医療関係者向けホームページ： http://www.kobayashikako.co.jp			

本IFは2011年6月改訂（第13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、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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]

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。

IF 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。

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]

IF 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。

IF 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。

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。

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。

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」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]

「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。

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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
名称に関する項目		
1. 販売名	2	
(1)和名	2	
(2)洋名	2	
(3)名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1)和名(命名法)	2	
(2)洋名(命名法)	2	
(3)ステム	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名(命名法)	2	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	
7. CAS登録番号	3	
有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	4	
(1)外観・性状	4	
(2)溶解性	4	
(3)吸湿性	4	
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	
(5)酸塩基解離定数	4	
(6)分配係数	4	
(7)その他の主な示性値	4	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	
3. 有効成分の確認試験法	4	
4. 有効成分の定量法	5	
製剤に関する項目		
1. 剤形	6	
(1)剤形の区別、規格及び性状	6	
(2)製剤の物性	6	
(3)識別コード	6	
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	6	
2. 製剤の組成	6	
(1)有効成分(活性成分)の含量	6	
(2)添加物	6	
(3)その他	6	
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	
7. 溶出性	8	
8. 生物学的試験法	8	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	
11. 力価	9	
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9	
14. その他	9	
治療に関する項目		
1. 効能又は効果	10	
2. 用法及び用量	10	
3. 臨床成績	10	
(1)臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)	10	
(2)臨床効果	10	
(3)臨床薬理試験：忍容性試験	10	
(4)探索的試験：用量反応探索試験	10	
(5)検証的試験	10	
1)無作為化並行用量反応試験	10	
2)比較試験	10	
3)安全性試験	10	
4)患者・病態別試験	10	
(6)治療的使用	11	
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)	11	
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	11	
薬効薬理に関する項目		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は 化合物群	12	
2. 薬理作用	12	
(1)作用部位・作用機序	12	
(2)薬効を裏付ける試験成績	12	
(3)作用発現時間・持続時間	12	
薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	13	
(1)治療上有効な血中濃度	13	
(2)最高血中濃度到達時間	13	
(3)臨床試験で確認された血中濃度	13	
(4)中毒域	16	
(5)食事・併用薬の影響	16	
(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. 薬物速度論的パラメータ	16	
(1)コンパートメントモデル	16	
(2)吸収速度定数	16	
(3)バイオアベイラビリティ	16	
(4)消失速度定数	16	
(5)クリアランス	16	
(6)分布容積	16	
(7)血漿蛋白結合率	16	
3. 吸収	16	
4. 分布	16	
(1)血液-脳関門通過性	16	
(2)血液-胎盤関門通過性	16	
(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	17	
(1)代謝部位及び代謝経路	17	
(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	17	
(3)初回通過効果の有無及びその割合	17	
(4)代謝物の活性の有無及び比率	17	
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	17	

6 . 排泄	18	5 . 承認条件等	25
(1)排泄部位及び経路	18	6 . 包装	25
(2)排泄率	18	7 . 容器の材質	25
(3)排泄速度	18	8 . 同一成分・同効薬	26
7 . 透析等による除去率	18	9 . 国際誕生年月日	26
		10 . 製造販売承認年月日及び承認番号	26
. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		11 . 薬価基準収載年月日	26
1 . 警告内容とその理由	19	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	26
2 . 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19	13 . 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	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	14 . 再審査期間	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	15 . 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
5 . 慎重投与内容とその理由	19	16 . 各種コード	26
6 . 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19	17 . 保険給付上の注意	26
7 . 相互作用	19	. 文献	
(1)併用禁忌とその理由	19	1 . 引用文献	27
(2)併用注意とその理由	20	2 . その他の参考文献	27
8 . 副作用	20	. 参考資料	
(1)副作用の概要	20	1 . 主な外国での発売状況	28
(2)重大な副作用と初期症状	20	2 . 海外における臨床支援情報	28
(3)その他の副作用	21	. 備考	
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	21	その他の関連資料	29
(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	付表1	30
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	21	付表2	31
9 . 高齢者への投与	21		
10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21		
11 . 小児等への投与	22		
12 . 臨床検査結果に及ぼす影響	22		
13 . 過量投与	22		
14 . 適用上の注意	22		
15 . その他の注意	22		
16 . その他	22		
. 非臨床試験に関する項目			
1 . 薬理試験	23		
(1)薬効薬理試験			
（「 . 薬効薬理に関する項目」参照）	23		
(2)副次的薬理試験	23		
(3)安全性薬理試験	23		
(4)その他の薬理試験	23		
2 . 毒性試験	23		
(1)単回投与毒性試験	23		
(2)反復投与毒性試験	23		
(3)生殖発生毒性試験	24		
(4)その他の特殊毒性	24		
. 管理的事項に関する項目			
1 . 規制区分	25		
2 . 有効期間又は使用期限	25		
3 . 貯法・保存条件	25		
4 . 薬剤取り扱い上の注意	25		
(1)薬局での取り扱いについて	25		
(2)薬剤交付時の注意			
（患者等に留意すべき必須事項等）	25		

．概要に関する項目

1 ．開発の経緯

治療上有用な新しいマイナートランキライザー探索のため合成された、トリアゾロチエノジアゼピン系化合物のうちの1つで、麻酔増強作用、攻撃性向の抑制抗けいれん性効果が認められている、抗不安薬である。

エチゾラン錠は、小林化工(株)が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、規格及び試験方法の設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1992 年(平成 4 年)9 月に承認を取得し、1994 年(平成 6 年)7 月に薬価収載され、同年 10 月の発売に至った(付表 1 参照)。

2007 年(平成 19 年)12 月には、医療事故防止対策に基づく販売名の変更(薬食審査発第 0922001 号通知)により、製品名を「エチゾラン錠」から「エチゾラン錠 0.5mg」に改めた。

エチゾラン錠 1mg は、小林化工(株)が後発医薬品の規格追加品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき申請を行い、2011 年(平成 23 年)1 月に承認を取得し、同年 6 月の薬価収載とともに発売に至った(付表 2 参照)。

エチゾラン錠 0.5mg 及びエチゾラン錠 1mg は、日局溶出試験に適合している。

2 ．製品の治療学的・製剤学的特性

神経症における不安・緊張・抑うつ・神経衰弱症状・睡眠障害に有効性が認められています。

うつ病における不安・緊張・睡眠障害に有効性が認められています。

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・睡眠障害に有効性が認められています。

統合失調症における睡眠障害に有効性が認められています。

頸椎症、腰痛症、筋収縮性頭痛における不安・緊張・抑うつ及び筋緊張に有効性が認められています。

副作用(頻度不明)

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・黄疸があらわれたとの報告がある。

．名称に関する項目

1 ．販売名

(1)和名

エチゾラン錠0.5mg

エチゾラン錠1mg

(2)洋名

ETIZOLAN Tablets 0.5mg

ETIZOLAN Tablets 1mg

(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)

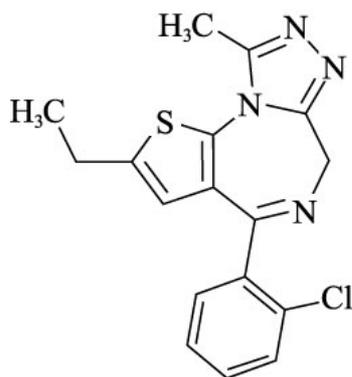
etizolam(INN)

(3)ステム¹⁾

-azepamとほぼ同じ作用を持つトランキライザー：-azolam

3 ．構造式又は示性式

構造式：



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

6 . 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : KET(治験薬コード)

7 . CAS登録番号

40054-69-1(Etizolam)

．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

各種溶媒における溶解度

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。

各種pH緩衝液に対する溶解度²⁾

試験液 (37)	溶解度 (mg/mL)
pH1.2	2.04
pH4.0	0.18
pH6.8	0.16
水	0.16

(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²⁾

pKa：2.6 (チエノジアゼピン環、吸光度法)

(6)分配係数

該当資料なし

(7)その他の主な示性値³⁾

紫外部吸収スペクトル：本品のエタノール(99.5)溶液(1 100000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 252nm 付近及び 295nm 付近に吸収の極大を示す。

2．有効成分の各種条件下における安定性²⁾

水：37、8時間は安定である。

液性(pH)：pH1.2 及び pH4.0 において、37 で加水分解を起こし開環するが、試験液をアルカリ性にする事で元に戻る。アルカリ水溶液中では 37、4 時間は安定である。

pH6.8、37、8時間は安定である。

光：室内散光(約1,000Lux)下、37、pH1.2、2時間で約15%分解するが、pH4.0、pH6.8 及び水において、8時間は安定である。

3．有効成分の確認試験法³⁾

(日局エチゾラムの確認試験による。)

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4 . 有効成分の定量法³⁾

(日局エチゾラムの定量法による。)

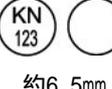
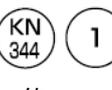
本品を乾燥し、その約 0.3g を精密に量り、無水酢酸/酢酸(100)混液(7:3)70mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。ただし、滴定の終点は第 2 変曲点とする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸1mL = 17.14mg $C_{17}H_{15}ClN_4S$

．製剤に関する項目

1 ． 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

製品名	有効成分の名称・含量	剤形	色調	外形		
				直径	厚さ	重量
エチゾラン錠 0.5mg	1錠中、 日局エチゾラム 0.5mg含有	フィルムコ-ト錠	白色	 約6.5mm	 約3.4mm	— 約112.5mg
エチゾラン錠 1mg	1錠中、 日局エチゾラム 1mg含有	フィルムコ-ト錠	白色	 約6.6mm	 約3.6mm	— 約112.5mg

(2) 製剤の物性

溶出性：「 ．製剤に関する項目 7 ．溶出性」の項参照

(3) 識別コード

製品名	薬物本体	PTPシート
エチゾラン錠0.5mg	KN 123	KN123 0.5mg
エチゾラン錠1mg	KN 344	KN344 1mg

(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

エチゾラン錠0.5mg：

1錠中、日局エチゾラム0.5mg含有

エチゾラン錠1mg：

1錠中、日局エチゾラム1mg含有

(2) 添加物

製品名	添加物
エチゾラン錠0.5mg	乳糖水和物、トウモロコシデンブ、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、低置換度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、マクロゴール6000、酸化チタン
エチゾラン錠1mg	

(3) その他

該当資料なし

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⁴⁾

エチゾラン錠0.5mg :

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	40、75%RH	無包装品	30日	性状	*1	*1
				定量試験(対表示量%)	100.0~101.6	99.4~101.2
	直射日光		30時間	性状	*1	*1
				定量試験(対表示量%)	100.0~101.6	99.4~101.0
加速試験	40、75%RH	PTP包装 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				定量試験(対表示量%)	100.0~101.6	99.6~101.8
	室温		6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				定量試験(対表示量%)	100.0~101.6	99.6~101.6
	40、75%RH	ガラスビン包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
		定量試験(対表示量%)	100.0~101.6	99.2~101.4		
アルミ箔包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2		
		定量試験(対表示量%)	100.0~101.6	99.8~101.2		
長期保存試験	室温	PTP包装 (最終包装品)	3年	性状	*1	*1
				溶出試験	77.1~94.3	81.5~99.5
				定量試験(対表示量%)	102.5~104.0	100.2~101.7

*1: 白色のフィルムコート錠

*2: 「 . 製剤に関する項目 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、エチゾラン錠0.5mgは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。

エチゾラン錠1mg :

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	25、75%RH	無包装品	3ヵ月	性状	*1	*1
				溶出試験	94.1~96.6	92.2~97.0
				定量試験(対表示量%)	98.7	100.5
	50		3ヵ月	性状	*1	*1
				溶出試験	94.1~96.6	91.0~97.7
				定量試験(対表示量%)	98.7	104.7
	蛍光灯照射		50日 (120万 Lux・hr)	性状	*1	*1
				溶出試験	94.1~96.6	94.1~98.4
				定量試験(対表示量%)	98.7	100.1
加速試験	40、75%RH	ポリエチレン製容器入り (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				含量均一性試験	*3	*3
				溶出試験	95.4~102.0	93.6~103.2
				定量試験(対表示量%)	98.7~101.1	99.2~100.5

*1: 白色のフィルムコート錠

*2: 「 . 製剤に関する項目 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

*3: 日局(JP15)一般試験法 製剤均一性試験法 1. 含量均一性試験に適合した。

最終包装製品を用いた加速試験(40、75%RH、6ヵ月)の結果、エチゾラン錠1mg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。

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）

該当資料なし

7. 溶出性⁵⁾

< 溶出挙動における類似性：生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験 >

エチゾラン錠1mg：

エチゾラン錠1mgは、「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」に基づき、エチゾラン錠0.5mgを標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた（「 . 薬物動態に関する項目」参照）。

< 公的溶出試験への適合性：日本薬局方に基づく溶出試験 >

エチゾラン錠0.5mg：

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試験により試験を行うとき、これに適合することが確認されている。

試験条件

日局溶出試験法（パドル法）

回転数 : 50min⁻¹

試験液 : 水、900mL

溶出規格：30分間の溶出率は70%以上である。

試験結果

30分間の溶出率は80.7～101.2%であり、規格に適合した(n=18)。

エチゾラン錠1mg：

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試験により試験を行うとき、これに適合することが確認されている。

試験条件

日局溶出試験法（パドル法）

回転数 : 50min⁻¹

試験液 : 水、900mL

溶出規格：30分間の溶出率は70%以上である。

試験結果

30分間の溶出率は95.4～101.5%であり、規格に適合した(n=18)。

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⁶⁾

(日局エチゾラム錠の確認試験による。)

(1)呈色反応

(2)紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法⁶⁾

(日局エチゾラム錠の定量法による。)

本品20個をとり、水50mLを加えて崩壊するまでかき混ぜる。次にメタノール400mLを加えて20分間かき混ぜた後、更にメタノールを加えて正確に500mLとし、遠心分離する。エチゾラム(C₁₇H₁₅ClN₄S)約0.2mgに対応する容量の上澄液を正確に量り、内標準溶液10mLを正確に加え、更に薄めたメタノール(9 10)を加えて25mLとし、試料溶液とする。別に定量用エチゾラムを105 で3時間乾燥し、その約100mgを精密に量り、薄めたメタノール(9 10)に溶かし、正確に100mLとする。この液2mLを正確に量り、薄めたメタノール(9 10)を加えて正確に100mLとする。この液10mLを正確に量り、内標準溶液10mLを正確に加え、更に薄めたメタノール(9 10)を加えて25mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するエチゾラムのピーク面積の比Q_T及びQ_Sを求める。

$$\text{エチゾラム(C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_{4}\text{S)の量(mg)} = W_s \times \frac{Q_T}{Q_S} \times \frac{1}{500}$$

W_s : 定量用エチゾラムの秤取量(mg)

内標準溶液 パラオキシ安息香酸エチルの薄めたメタノール(9 10)溶液(1 50000)

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. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

・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・抑うつ及び筋緊張

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（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2)臨床効果

該当資料なし

(3)臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4)探索的試験：用量反応探索試験

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

・薬効薬理に関する項目

1 . 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群⁷⁾

ベンゾジアゼピン系抗不安薬：

短時間作用型：クロチアゼパム、フルタゾラム

中時間作用型：ロラゼパム、アルプラゾラム、プロマゼパム

長時間作用型：フルジアゼパム、メキサゾラム、ジアゼパム、クロキサゾラム、クロルジアゼポキシド、クロラゼブ酸二カリウム、メダゼパム、オキサゾラム

超長時間作用型：フルトプラゼパム、ロフラゼブ酸エチル、プラゼパム

2 . 薬理作用

(1)作用部位・作用機序³⁾

視床下部及び大脳辺縁系（特に扁桃核）のベンゾジアゼピン受容体に作用し、不安・緊張などの情動異常を改善すると共に、鎮静・催眠作用を発揮する。

(2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

以下の報告がある。⁸⁾

ヒトでの作用（健康成人男性）

抗不安作用：

定量薬理脳波学的検討で強力な鎮静・催眠 - 抗不安作用を示した。

鎮静・催眠作用：

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なかった。

またREM睡眠を抑制したが、REM反跳現象は認められなかった。

<参考>

動物での作用

抗不安作用：

臨床上抗不安作用との相関が高いといわれる抗ペンチレンテトラゾール作用（マウス）及び視床下部刺激による指向性攻撃反応の抑制作用（ネコ）は、ジアゼパムの5~6倍強力だった。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（マウス、ラット *in vitro*）。

脳内ベンゾジアゼピン受容体に対し高い親和性を示した（ラット *in vitro*）。

鎮静・催眠作用：

自発脳波で、ジアゼパムの1/4（0.16mg/kg）から著明な徐波化を示した（家兎）。

正向反射実験で、クロルプロチキセン、ハロペリドール、レボメプロマジンなどの抗精神病薬との併用で睡眠増強作用を示した（マウス）。

筋緊張緩解作用：

ジアゼパムと異なり、 α -固縮（Sherrington 型去脳）だけでなく、 β -固縮（Pollock -Davis 型虚血性去脳）にも強い筋緊張緩解作用を示した（ラット）。

抗うつ作用：

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（ラット *in vitro*）。

心身安定化作用：

gallamine 不動化による動揺性の高血圧及び頻脈を持続的に抑制した（イヌ）。

水浸拘束による潰瘍形成を有意に抑制した（ラット）。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

．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⁹⁾

薬 剤 名	投与量	Tmax(hr)
エチゾラン錠0.5mg	1mg	0.8±0.1

(Mean±S.E.、n=14)

(3)臨床試験で確認された血中濃度⁹⁾

< 生物学的同等性試験 >

エチゾラン錠0.5mg：

生物学的同等性に関する試験基準 薬審第718号（昭和55年5月30日付）

エチゾラン錠0.5mgと標準製剤を、それぞれ2錠(エチゾラム1mg)を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に水180mLとともに絶食単回経口投与した。第 期と第 期の休薬期間は7日間とした。治験薬の投与前、投与20、40分及び1、1.5、2、4、8、12、24時間後の計10時点に採血を行い、液体クロマトグラフィーにて血清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(図、表)。

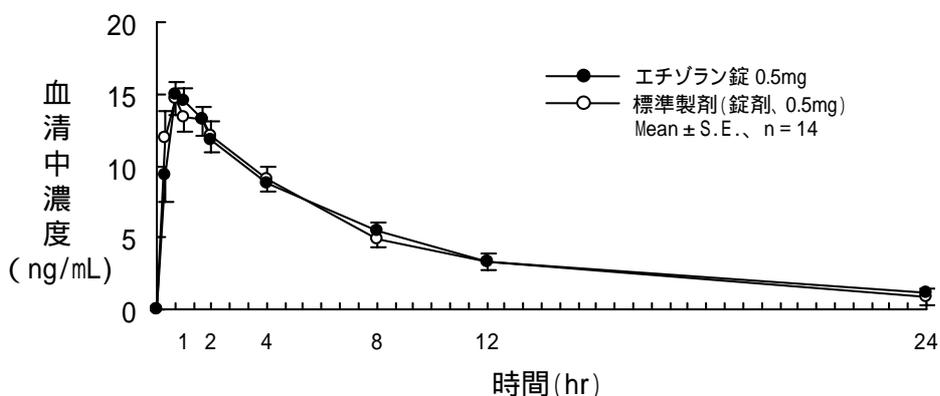


図 エチゾラムの血清中濃度推移

表 薬物動態パラメータ

薬 剤 名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
エチゾラン錠0.5mg	117.1 ± 10.9	16.8 ± 1.0	0.8 ± 0.1	6.3 ± 0.6
標準製剤 (錠剤、0.5mg)	114.6 ± 13.0	16.4 ± 1.2	0.8 ± 0.1	5.7 ± 0.5

(Mean±S.E.、n=14)

血清中濃度並びに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。

エチゾラン錠1mg：

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 薬食審査発第1124004号（平成18年11月24日付）、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について 医薬審第64号（平成12年2月14日付）

< 試験条件 >

試験方法：日本薬局方(JP15)一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

温度：37±0.5

パドル法：試験液： pH1.2（日局溶出試験 第1液）
pH4.0（薄めたMcIlvaineの緩衝液）
pH6.8（日局溶出試験 第2液）
水

回転数：50min⁻¹ 試験液 ~
100min⁻¹ 試験液

< 判定基準 >

(1) 平均溶出率

試験液 ~ 、試験液（100min⁻¹）

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±10%の範囲にある。

(2) 個々の溶出率

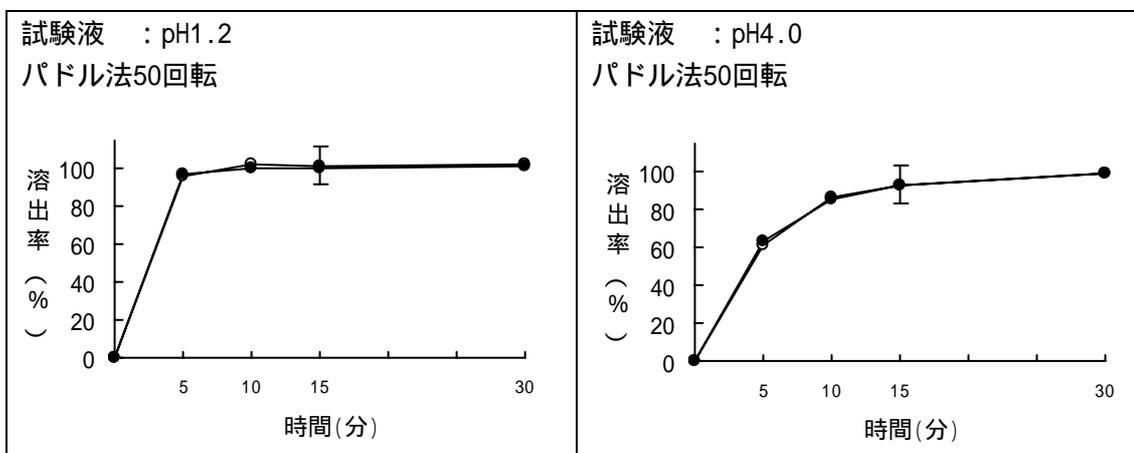
最終比較時点（15分）における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

< 試験結果 >

エチゾラン錠1mgは、エチゾラン錠0.5mgを標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、両剤の生物学的同等性が確認された。

図 エチゾラン錠1mgの溶出挙動における同等性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

● エチゾラン錠 1mg
○ 標準製剤(エチゾラン錠 0.5mg)
n=12



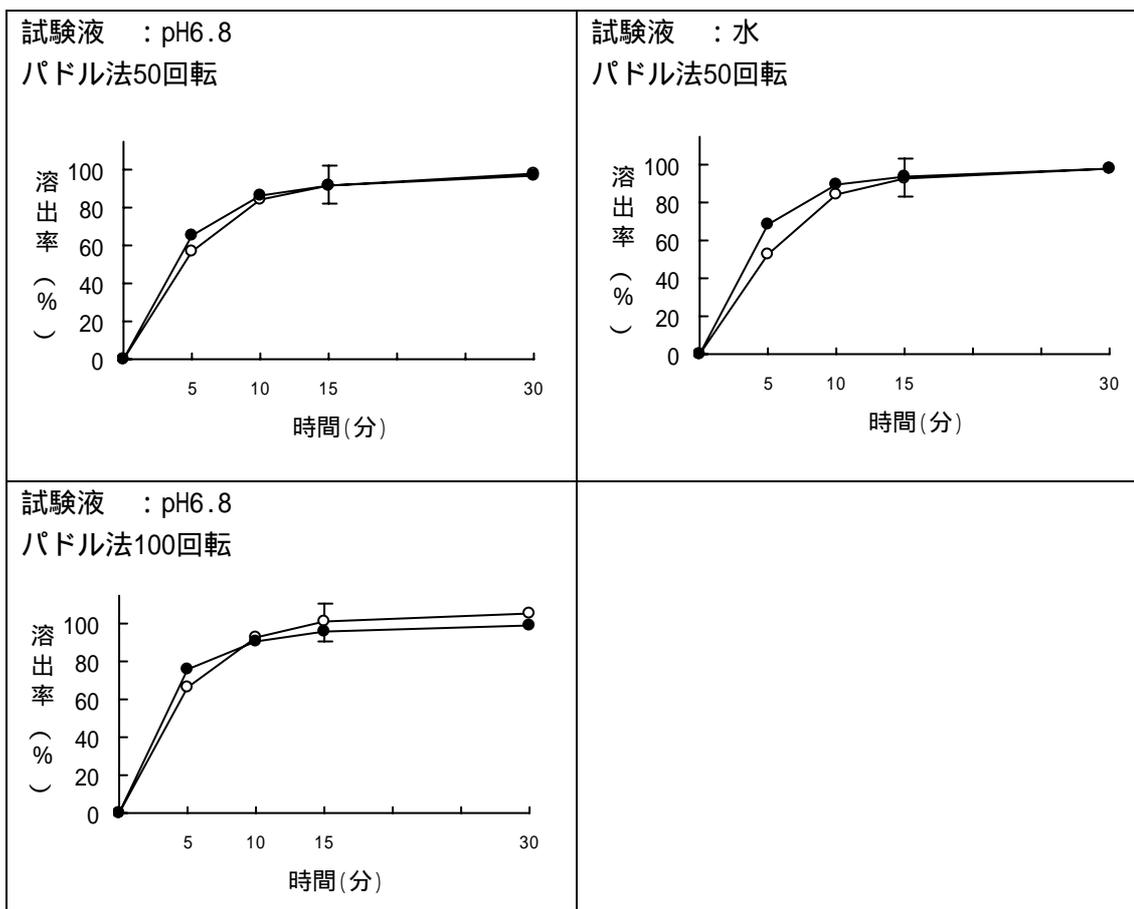


表 エチゾラン錠1mgの溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				試験製剤 (エチゾラン錠1mg)	標準製剤 (エチゾラン錠0.5mg)	判定
方法	攪拌数	試験液	判定時点	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法 (パドル法)	50min ⁻¹	pH1.2	15分	100.6	101.7	適合
		pH4.0	15分	93.1	93.3	適合
		pH6.8	15分	92.1	92.1	適合
		水	15分	93.9	93.2	適合
	100min ⁻¹	pH6.8	15分	95.7	101.2	適合

(n = 12)

(試験製剤の個々の溶出率)

試験条件				エチゾラン錠1mg		判定
方法	攪拌数	試験液	判定時点	個々の溶出率(%)	平均溶出率(%) ± S.D.	
溶出試験法 (パドル法)	50min ⁻¹	pH1.2	15分	101.2、98.7、100.8、100.5、102.0、103.1、101.3、102.4、101.7、97.9、98.1、98.9	100.6 ± 1.75	適合
		pH4.0	15分	90.4、94.4、92.9、93.6、93.1、90.9、92.3、91.9、95.1、92.8、96.1、93.8	93.1 ± 1.65	適合
		pH6.8	15分	91.2、92.1、90.3、91.6、91.4、93.3、90.1、91.2、89.8、93.7、95.2、95.0	92.1 ± 1.83	適合
		水	15分	94.3、93.0、93.5、96.3、92.1、92.9、92.7、93.9、95.2、93.1、94.0、95.7	93.9 ± 1.28	適合
	100min ⁻¹	pH6.8	15分	96.9、92.8、92.8、96.8、96.8、93.9、96.1、95.1、95.9、96.4、97.9、97.3	95.7 ± 1.72	適合

(n = 12)

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「 .安全性(使用上の注意等)に関する項目 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)コンパートメントモデル

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

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

93% (ヒト血清中での *in vitro* 蛋白結合率) との報告がある。¹⁾

3 . 吸収

該当資料なし

消化管から比較的速やかに吸収されるとの報告がある。³⁾

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

以下の報告がある。¹⁰⁾

< 参考 >

妊娠17日目のマウスあるいは授乳中の母獣マウスに¹⁴C - エチゾラムを投与した場合、胎仔、胎盤への¹⁴Cの移行が認められた。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁰⁾

<参考>

妊娠 17 日目のマウスあるいは授乳中の母獣マウスに ¹⁴C - エチゾラムを投与した場合、乳汁を介して乳仔マウスにも少量の ¹⁴C が認められた。

(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

以下の報告がある。¹⁰⁾

<参考>

ラットに¹⁴C - エチゾラムを経口投与した場合、肝臓では2時間後、脳およびその他の臓器では0.5時間後に¹⁴C濃度が最高となり、24時間後には、肝臓に最高濃度の1/10程度の¹⁴Cが認められたほか、各組織中からほぼ完全に消失した。

5 . 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁾

代謝部位：肝臓

代謝経路：尿中主代謝物は1位メチル基の水酸化体(M)、8位エチル基の -水酸化体(M)、
両基の水酸化体およびこれらのグルクロン酸抱合体である(経口投与、健常成人)。

(2)代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

主代謝物であるM を生成するP450分子種はCYP2C9、M を生成するP450分子種はCYP3A4であるとの報告がある。¹⁾

(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

以下の報告がある。¹⁾

<参考>

M は抗痙攣作用(マウス)やchlorprothixene麻酔増強作用ではエチゾラムより強い活性を示したが、体性機能に対する作用はむしろ弱い傾向を示した。M は全般にエチゾラムより弱い活性を示した。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6 . 排泄

(1)排泄部位及び経路

該当資料なし

排泄部位：尿中、糞中との報告がある。¹⁰⁾

(2)排泄率

該当資料なし

投与量の約53%が50時間で尿中から排泄され、そのうち主なものはM₁及びそのグルクロン酸抱合体、M₂のグルクロン酸抱合体で未変化体は少なかったとの報告がある（ヒト）。¹⁾

<参考>

¹⁴C-エチゾラムを経口または腹腔内投与した場合、両投与経路とも投与後3日以内の尿中には投与した¹⁴Cの約30%が排泄され、糞中には約70%が排泄されたとの報告がある（ラット）。¹⁰⁾

(3)排泄速度

該当資料なし

<参考>

経口投与の場合、尿中排泄量の96%および糞中排泄量の88%が投与後24時間以内に排泄されたとの報告がある（ラット）。¹⁰⁾

7 . 透析等による除去率

該当資料なし

．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)急性狭隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。]
- (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

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

重要な基本的注意

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。

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：薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。また、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：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、AI-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

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 ^{注1)} 、錯乱 ^{注1)}
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2)}	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 ^{注3)}

注1) 統合失調症等の精神障害者に投与すると逆に刺激興奮、錯乱等があらわれることがある。
注2) 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3) 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2)}	発疹、蕁麻疹、掻痒感、紅斑

注2) 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

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。]

11. 小児等への投与

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

過量投与

- (1) 過量投与により運動失調、低血圧、呼吸抑制、意識障害など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。

14. 適用上の注意

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

該当しない

・非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「**・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

該当資料なし

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

以下の報告がある。¹¹⁾

本品はジアゼパムに比し全般に活性が強く、脳内アミン、自発脳波、筋固縮などに対してはジアゼパムと異質の作用が認められている。すなわち、モルモットの摘出輪精管でノルエピネフリンの作用増加が認められ、マウスの脳内ではノルエピネフリンのup takeをイミプラミン同様に抑制し、またメタンフェタミンによるマウスの運動量増加もイミプラミン同様に増強している。

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁰⁾

使用動物 投与経路	L D ₅₀ (mg/kg)			
	ddマウス		Wistarラット	
経口	4358.1	4258.4	3619.4	3509.4
腹腔内	829.5	782.6	864.6	825.3
皮下	>5000	>5000	>5000	>5000

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁰⁾

慢性毒性試験：

ラットに12.5、25、50、100、200mg/kg/日26週間経口投与およびイヌに1、10、100mg/kg/日28週間経口投与を行った結果、ラットの200mg/kg群で薬物代謝酵素誘導に基づく肝細胞肥大および副腎肥大、甲状腺の重量増加が認められたが、休薬により回復した。また、イヌの100mg/kg投与群で肝重量の増加、10mg/kg以上群でゴナドトロピン分泌抑制に基づくと推定される前立腺萎縮あるいは性周期の抑制が認められた。なお、これらの変化は他のベンゾジアゼピン系化合物でもみられている。

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。¹⁰⁾

器官形成期投与試験：

マウスに 5、50、250、500mg/kg 経口投与、ラットに 5、25、50、100、250mg/kg 経口投与およびウサギに 0.25、1、5、25、100mg/kg 経口投与では、マウス 250mg/kg 以上の投与群で骨格異常、500mg/kg 投与群で外脳症や脛椎および肋骨の癒着が観察され、ラット 50mg/kg 以上、マウス 250mg/kg 以上、ウサギ 1mg/kg 以上の投与群で腰肋骨数などに骨格変異が認められており、本剤の器官形成期投与試験での胎仔に対する最大無作用量は、マウスで 50mg/kg、ラットで 25mg/kg、ウサギで 0.25mg/kg と推定されている。なお、ラットの 50mg/kg 以上群では胎仔死亡数の増加が認められた。

妊娠前・妊娠初期投与試験および周産期・授乳期投与試験：

妊娠の成立、胎仔の発生および発育、仔の成長および発達、生殖機能等に異常は認められなかった（ラット）。

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

以下の報告がある。^{10)、11)}

薬物依存性：

身体依存性形成試験、バルビタールとの交叉依存性試験および胃内連続自由摂取試験で、他のベンゾジアゼピン系化合物と類似の薬物依存性が認められた（アカゲザル）。

変異原性試験：

優性致死試験、微生物を用いたDNA損傷試験および復帰変異試験において、変異原性は認められなかった（マウス）。

・管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エチゾラン錠0.5mg 処方せん医薬品^{注)}

エチゾラン錠1mg 処方せん医薬品^{注)}

有効成分：エチゾラム 該当しない

注)注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱に表示）（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

貯法：気密容器、遮光保存、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2)薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「 . 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

エチゾラン錠0.5mg：

PTP：100錠（10錠×10シート）、1000錠（10錠×100シート）

バラ：1000錠

エチゾラン錠1mg：

バラ：100錠

7. 容器の材質

エチゾラン錠0.5mg、エチゾラン錠1mg：

PTP包装

シート：ポリ塩化ビニル(PVC)、アルミ箔(金属)

ピロー：ポリエチレン(PE)、ポリプロピレン(PP)

箱：紙

バラ包装

瓶：ガラス

キャップ：ポリプロピレン(PP)

中栓、詰め物：ポリエチレン(PE)

キャップシール：ポリ塩化ビニル(PVC)

箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：デパス錠0.5mg、デパス錠1mg（田辺三菱製薬株式会社）

同効薬：クロチアゼパム、ジアゼパム、クロキサゾラム、クロルジアゼポキシド

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
エチゾラン錠0.5mg (旧：エチゾラン錠)	2007年9月14日 (1992年12月28日)	21900AMX01546000 ((4AM)1291)
エチゾラン錠1mg	2011年1月14日	22300AMX00209000

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
エチゾラン錠0.5mg (旧：エチゾラン錠)	2007年12月21日 (1994年7月8日)
エチゾラン錠1mg	2011年6月24日

(旧：エチゾラン錠 経過措置期間終了：2008年8月31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、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT(9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
エチゾラン錠0.5mg	101497601	1179025F1204	620005930
エチゾラン錠1mg	120514501	1179025F2146	622051401

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

I . 文献

1 . 引用文献

- 1) 日本薬剤師研修センター - 編：医薬品服薬指導情報集 [薬効別] 上 879
- 2) (財)日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報集(Orange Book) 19
- 3) 第十五改正日本薬局方解説書
- 4) 小林化工株式会社・社内資料 (安定性試験)
- 5) 小林化工株式会社・社内資料 (溶出試験)
- 6) 第十五改正日本薬局方解説書 第一追補
- 7) JAPAN DRUGS 編：日本医薬品総覧 2008 ~ 2009
- 8) 日本医薬情報センター - 編：日本医薬品集第 2011、515
- 9) 小林化工株式会社・社内資料 (生物学的同等性試験)
- 10) (株)薬事日報社編：最近の新薬 36 集
- 11) 薬事研究会編：月刊薬事、25(10)、75(1983)

2 . その他の参考文献

．参考資料

1．主な外国での発売状況

該当資料なし

2．海外における臨床支援情報

該当資料なし

・備考

その他の関連資料

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

- ・ 医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について 薬発第698号(昭和55年5月30日付)
- ・ 医薬品の承認申請について 薬食発第0331015号(平成17年3月31日付)
- ・ 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 薬食審査発第1124004号(平成18年11月24日付)
- ・ 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について 医薬審第64号(平成12年2月14日付)
- ・ 生物学的同等性に関する試験基準 薬審第718号(昭和55年5月30日付)
- ・ 医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について 薬食審査発第0922001号(平成17年9月22日付)

付表 1

薬発第 698 号(昭和 55 年 5 月 30 日)に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2 - (1) 医療用医薬品より改変

		新有効成分含有医薬品(先発医薬品)	その他の医薬品(後発医薬品)	剤型追加に係る医薬品(後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯		×	
	2 外国における使用状況		×	
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等		×	
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定		×	×
	2 物理的・化学的性質等		×	×
	3 規格及び試験方法			
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験		×	×
	2 苛酷試験		×	×
	3 加速試験	×		
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性		×	×
	2 亜急性毒性		×	×
	3 慢性毒性		×	×
	4 生殖に及ぼす影響		×	×
	5 依存性		×	×
	6 抗原性		×	×
	7 変異原性		×	×
	8 がん原性			
	9 局所刺激			
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験成績		×	×
	2 一般薬理		×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収		×	×
	2 分布		×	×
	3 代謝		×	×
	4 排泄		×	×
	5 生物学的同等性	×		
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績		×	

：添付、 ×：添付不要、 ：個々の医薬品により判断される

付表2

薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2 - (1) 医療用医薬品より改変

		新有効成分含有医薬品(先発医薬品)	その他の医薬品(後発医薬品)	剤型追加に係る医薬品(後発医薬品)
イ起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯		×	
	2 外国における使用状況		×	
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等		×	
ロ製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等		×	×
	2 製造方法			
	3 規格及び試験方法			
ハ安定性に関する資料	1 長期保存試験		×	
	2 苛酷試験		×	
	3 加速試験			
ニ薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験		×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理		×	×
	3 その他の薬理		×	×
ホ吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収		×	×
	2 分布		×	×
	3 代謝		×	×
	4 排泄		×	×
	5 生物学的同等性	×		
	6 その他の薬物動態		×	×
ヘ急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性		×	×
	2 反復投与毒性		×	×
	3 遺伝毒性		×	×
	4 がん原性		×	×
	5 生殖発生毒性		×	×
	6 局所刺激性		×	×
	7 その他の毒性		×	×
ト臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験成績		×	×

：添付、×：添付不要、：個々の医薬品により判断される

製造販売元



小林化工株式会社

〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15