

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

睡眠剤
エスタゾラム錠・散

ユロジン[®]1mg錠
ユロジン[®]2mg錠
ユロジン[®]散1%

EURODIN[®]1mg., 2mg.TABLETS & POWDER1%

剤形	錠：素錠 散：細粒状の粉末												
製剤の規制区分	向精神薬（第三種向精神薬） 習慣性医薬品（注意－習慣性あり） 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）												
規格・含量	錠：1錠中エスタゾラム1mg又は2mg含有 散：1g中エスタゾラム10mg含有												
一般名	和名：エスタゾラム（JAN） 洋名：Estazolam（JAN）												
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	<table><thead><tr><th></th><th>錠</th><th>散</th></tr></thead><tbody><tr><td>製造販売承認年月日</td><td>1975年4月25日</td><td>2001年8月24日*</td></tr><tr><td>薬価基準収載年月日</td><td>1975年9月22日</td><td>2001年9月7日*</td></tr><tr><td>販売開始年月日</td><td>1975年12月15日</td><td>1975年12月15日</td></tr></tbody></table>		錠	散	製造販売承認年月日	1975年4月25日	2001年8月24日*	薬価基準収載年月日	1975年9月22日	2001年9月7日*	販売開始年月日	1975年12月15日	1975年12月15日
	錠	散											
製造販売承認年月日	1975年4月25日	2001年8月24日*											
薬価基準収載年月日	1975年9月22日	2001年9月7日*											
販売開始年月日	1975年12月15日	1975年12月15日											
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：武田テバ薬品株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社												
医薬情報担当者の連絡先													
問い合わせ窓口	武田テバ薬品株式会社 武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com												

*：販売名変更に伴い、新販売名の製造販売承認年月日、薬価基準収載年月日を記載

本IFは2023年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名 (命名法)	3
(2) 洋名 (命名法)	3
(3) ステム (stem)	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名 (命名法) 又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶解性	5
(3) 吸湿性	5
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5
(5) 酸塩基解離定数	5
(6) 分配係数	6
(7) その他の主な示性値	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
(1) 剤形の区別	7
(2) 製剤の外観及び性状	7
(3) 識別コード	7
(4) 製剤の物性	7
(5) その他	7
2. 製剤の組成	7
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	7
(2) 電解質等の濃度	8
(3) 熱量	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8

5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	10
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	12
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	12
(2) 包装	12
(3) 予備容量	13
(4) 容器の材質	13
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
(1) 用法及び用量の解説	14
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	14
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	14
(1) 臨床データパッケージ	14
(2) 臨床薬理試験	14
(3) 用量反応探索試験	15
(4) 検証的試験	15
(5) 患者・病態別試験	16
(6) 治療的使用	17
(7) その他	17

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	18
2. 薬理作用	18
(1) 作用部位・作用機序	18
(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(3) 作用発現時間・持続時間	21

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	22
(1) 治療上有効な血中濃度	22
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	22
(3) 中毒域	23
(4) 食事・併用薬の影響	23
2. 薬物速度論的パラメータ	24
(1) 解析方法	24
(2) 吸収速度定数	24
(3) 消失速度定数	24
(4) クリアランス	24
(5) 分布容積	24
(6) その他	24

3. 母集団（ポピュレーション）解析	24
(1) 解析方法	24
(2) パラメータ変動要因	24
4. 吸収	25
5. 分布	25
(1) 血液－脳関門通過性	25
(2) 血液－胎盤関門通過性	26
(3) 乳汁への移行性	26
(4) 髄液への移行性	26
(5) その他の組織への移行性	27
(6) 血漿蛋白結合率	27
6. 代謝	27
(1) 代謝部位及び代謝経路	27
(2) 代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	29
7. 排泄	30
8. トランスポーターに関する情報	30
9. 透析等による除去率	30
10. 特定の背景を有する患者	30
11. その他	30

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	31
2. 禁忌内容とその理由	31
3. 効能又は効果に關連する注意とその理由	31
4. 用法及び用量に關連する注意とその理由	31
5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. 特定の背景を有する患者に關する注意	31
(1) 合併症・既往歴等のある患者	31
(2) 腎機能障害患者	32
(3) 肝機能障害患者	32
(4) 生殖能を有する者	32
(5) 妊婦	32
(6) 授乳婦	32
(7) 小児等	33
(8) 高齢者	33
7. 相互作用	33
(1) 併用禁忌とその理由	33
(2) 併用注意とその理由	33
8. 副作用	34
(1) 重大な副作用と初期症状	34
(2) その他の副作用	35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	37
11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	37
(1) 臨床使用に基づく情報	37
(2) 非臨床試験に基づく情報	37

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	38
(1) 薬効薬理試験	38
(2) 安全性薬理試験	38
(3) その他の薬理試験	38
2. 毒性試験	38
(1) 単回投与毒性試験	38
(2) 反復投与毒性試験	38
(3) 遺伝毒性試験	38
(4) がん原性試験	38
(5) 生殖発生毒性試験	39
(6) 局所刺激性試験	39
(7) その他の特殊毒性	39

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	40
2. 有効期間	40
3. 包装状態での貯法	40
4. 取扱い上の注意	40
5. 患者向け資材	40
6. 同一成分・同効薬	40
7. 国際誕生年月日	40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	41
9. 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	41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
11. 再審査期間	41
12. 投薬期間制限に関する情報	41
13. 各種コード	42
14. 保険給付上の注意	42

XI. 文献

1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	43

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	45
(1) 粉碎	45
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	45
2. その他の関連資料	45

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯

1960年に1,4-ベンゾジアゼピン骨格をもつクロルジアゼポキシドが開発されて以来、武田薬品工業株式会社において、よりすぐれた抗不安作用及び催眠作用をもつ1,4-ベンゾジアゼピン誘導体のスクリーニングを行い、トリアゾロベンゾジアゼピン誘導体が、一般的に強力な薬理作用を有することを見いだした。その中からエスタゾラムの催眠作用が強いことが確認された。その後、各種生物試験及び二重盲検比較対照試験を含む各種臨床試験で、不眠症、麻酔前投薬に有用性が確認され、1975年4月に承認を受けた。

その後、医療事故防止対策のため、ユーロジン散からユーロジン散1%へ販売名を変更し、2001年8月承認された。

2016年10月に武田テバ薬品株式会社が武田薬品工業株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

(1) トリアゾロベンゾジアゼピン系の睡眠剤である。

(2) 効果の発現は速やかであり、途中覚醒の少ない安定した睡眠を示す。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

(3) 入眠障害、熟眠障害はもとより、早朝覚醒にも効果を示す。

(4) 神経症性、精神病性、器質性の不眠症、手術前夜の睡眠障害、麻酔前投薬に有用性が認められている。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

(5) 重大な副作用として、依存性、離脱症状、呼吸抑制、刺激興奮、錯乱、無顆粒球症、一過性前向き健忘、もうろう状態が報告されている。

(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（医薬品リスク管理計画）	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

(2025年5月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名 _____

(1) 和名 _____

ユーロジン[®] 1mg 錠

ユーロジン[®] 2mg 錠

ユーロジン[®] 散 1%

(2) 洋名 _____

EURODIN[®] 1mg. TABLETS

EURODIN[®] 2mg. TABLETS

EURODIN[®] POWDER 1%

(3) 名称の由来 _____

該当資料なし

2. 一般名 _____

(1) 和名 (命名法) _____

エスタゾラム (JAN)

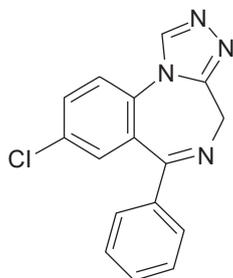
(2) 洋名 (命名法) _____

Estazolam (JAN)

(3) ステム (stem) _____

ジアゼパム誘導体：-azepam

3. 構造式又は示性式 _____



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₁₁ClN₄

分子量：294.74

5. 化学名（命名法）又は本質

8-Chloro-6-phenyl-4*H*-[1,2,4] triazolo[4,3-*a*][1,4] benzodiazepine (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：D-40TA

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～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(日本薬局方)

(2) 溶解性

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。

(日本薬局方)

■各種溶媒に対する溶解度 (25°C) ¹⁾

溶 媒	溶解度 (W/V%)
クロロホルム	18.5
メタノール	6.50
1,4-ジオキサン	5.27
アセトン	3.43
エタノール (95)	2.30
酢酸エチル	1.21
ベンゼン	1.06
0.1mol/L塩酸	0.64
ジエチルエーテル	0.175
水	0.015
0.1mol/L水酸化ナトリウム	0.010
ヘプタン	0.001

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：229 ～ 233°C

(日本薬局方)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：2.84 ¹⁾

(6) 分配係数

本品は酢酸エチル及び3-メチル-1-ブタノールではpH値が高くなるにつれて、有機層への分配率が高くなった。一方、クロロホルムではpHに関係なく無限大に有機層に分配された¹⁾。

■分配係数 (25℃)

pH	溶媒	酢酸エチル/ 緩衝液	3-メチル-1-ブタノール/ 緩衝液
1.7		3.86	2.87
4.1		120.5	14.25
6.3		∞	16.14
7.5		∞	—
10.2		∞	18.14

(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¹⁾

試験方法	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温	—	—	開放状態	2ヵ年	変化なし	
苛酷試験	温度	200℃	—	ガラスアンプル(密栓)	7時間		
	湿度	40℃	94%RH	—	恒温器(開栓)		12週間
		50℃	98%RH				
		60℃	80%RH				
光	—	—	室内散乱光(330lx)	無色ガラスアンプル(密栓)	56週間		
			直射日光		12週間		

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「エスタゾラム」確認試験による。

定量法

日局「エスタゾラム」定量法による。

IV：製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠：素錠

散：細粒状の粉末

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ユーロジン 1mg 錠	ユーロジン 2mg 錠	ユーロジン散1%
色・剤形	白色の片面割線入りの素錠		白色の細粒状の粉末
形状			—
直径 (mm)	7.0	7.1	—
厚さ (mm)	2.4	2.4	—
重量 (mg)	120	120	—

(3) 識別コード

1mg 錠：△141

2mg 錠：△142

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ユーロジン 1mg 錠	ユーロジン 2mg 錠	ユーロジン散1%
有効成分	1錠中： エスタゾラム 1mg	1錠中： エスタゾラム 2mg	1g中： エスタゾラム 10mg
添加剤	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセル ローズ、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物		アルファー化デンプン、 軽質無水ケイ酸、乳糖水 和物

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

薄層クロマトグラフィーにより試験を実施したが、検出限界以下であった。

(武田薬品・研究所)

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験 (保存条件：室温)

1) 錠 (保存形態：PTP + 内袋 + 紙箱)

	試験項目	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月	66ヵ月
1 mg 錠	外 観	白色の片面割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率(%)	100	100.4	99.9	101.9	100.9	100.8	101.0
2 mg 錠	外 観	白色の片面割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率(%)	100	101.8	101.1	102.8	102.0	101.9	102.2

(武田薬品・品質保証部)

2) 散 (保存形態：ガラス瓶 + 紙箱)

試験項目	イニシャル	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月
外 観	白色の細粒状の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	99.9	97.8	98.6	97.3	98.5

(武田薬品・品質保証部)

(2) 温度安定性 (保存条件：40℃、保存形態：無色ガラス瓶、密栓)

	試験項目	イニシャル	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
2mg錠	外観	白色の片面割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率(%)	100	100.6	100.6	101.0
散	外観	白色の細粒状の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率(%)	100	101.9	99.5	99.7

(武田薬品・研究所)

(3) 湿度安定性

1) 2mg錠 (保存条件：25℃、83% RH、1ヵ月→30℃、気密、保存形態：PTP)

試験項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	白色の片面割線入りの錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	8.4	4.6	4.8	4.7
含量(%)	100	—	98.0	99.6

(武田薬品・研究所)

2) 散 (保存条件：25℃、75% RH、保存形態：薬包紙に分包)

試験項目	イニシャル	2週間
外観	白色の細粒状の粉末	変化なし
残存率(%)	100	100.1

(武田薬品・研究所)

(4) 光安定性 (保存条件：蛍光灯、500lx)

1) 2mg錠 (保存条件：PTP)

試験項目	イニシャル	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
外観	白色の片面割線入りの錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	99.9	100.0	99.6

(武田薬品・研究所)

2) 散 (保存形態：無色透明ガラス瓶)

試験項目	イニシャル	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
外観	白色の細粒状の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
残存率(%)	100	99.5	98.4	100.2

(武田薬品・研究所)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ユーロジン散 0.2g と他剤を混合し、耐湿試験はグラシン紙に包み、耐熱試験は瓶に入れて外観変化を観察した。

◇保存条件

最悪条件：30℃、92% RH

中間条件：20℃、75% RH

最良条件：5℃、52% RH

耐熱試験：50℃

◇判定基準

－：全く変化の認められないもの

±：変化の有無が疑わしいもの

＋：明らかに変化が認められるが實際上調剤投与に支障がないもの

++：調剤投与に差し支える程度の変化が認められるもの

◇試験結果

薬剤	量(g)	条件	配合	1日	3日	6日	8日	10日	14日	21日	28日	
ユーロジン散	0.2	最悪	単味	－	－	－	－	－	－	－	－	
		中間		－	－	－	－	－	－	－	－	
		最良		－	－	－	－	－	－	－	－	
		耐熱		－	－	－	－	－	－	－	－	
ネルボン散 1%	0.5	最悪	単味	－	－	－	－	－	－	－	－	
			混合	－	－	－	－	－	－	－	－	
		中間	単味	－	－	－	－	－	－	－	－	－
			混合	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		最良	単味	－	－	－	－	－	－	－	－	－
			混合	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		耐熱	単味	－	－	－	－	－	－	－	－	－
			混合	－	－	－	－	－	－	－	－	－
コントロール 10%	0.05	最悪	単味	－	－	－	－	－	－	－	－	
			混合	－	－	－	－	－	－	－	－	
		中間	単味	－	－	－	－	－	－	－	－	－
			混合	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		最良	単味	－	－	－	－	－	－	－	－	－
			混合	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		耐熱	単味	－	－	－	－	－	－	－	－	CY±
			混合	－	－	－	－	－	－	－	－	CY±
セルシン 1%	0.2	最悪	単味	－	－	－	－	－	－	－	－	
			混合	－	－	－	－	－	－	－	－	
		中間	単味	－	－	－	－	－	－	－	－	－
			混合	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		最良	単味	－	－	－	－	－	－	－	－	－
			混合	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		耐熱	単味	－	－	－	－	－	－	－	－	－
			混合	－	－	－	－	－	－	－	－	－

C：ケーキング、CY：褐変

薬剤	量 (g)	条件	配合	1日	3日	6日	8日	10日	14日	21日	28日	
セレナール散10%	0.1	最悪	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	
			混合	—	—	—	—	—	—	—	C±,CY±	C±,CY±
		中間	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		最良	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
耐熱	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—	CY±	
	混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—	CY±	
ピーゼットシー1%	0.6	最悪	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		中間	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		最良	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
耐熱	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
レボトミン散10%	1.0	最悪	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		中間	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		最良	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
耐熱	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
プロピタン散10%	1.5	最悪	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		中間	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		最良	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
耐熱	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—	CY±	
	混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—	CY±	
スルモンチール散10%	0.3	最悪	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		中間	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		最良	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
耐熱	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

C：ケーキング、CY：褐変

薬剤	量(g)	条件	配合	1日	3日	6日	8日	10日	14日	21日	28日			
ヒベルナ散 10%	0.25	最悪	単味	—	—	—	—	—	—	—	—			
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—			
		中間	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		最良	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		耐熱	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		アーテン散 1%	0.6	最悪	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	
					混合	—	—	—	—	—	—	—	—	
				中間	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
					混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
最良	単味			—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	混合			—	—	—	—	—	—	—	—	—		
耐熱	単味			—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	混合			—	—	—	—	—	—	—	—	—		
テグレートール細粒 50%	0.4			最悪	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	
					混合	—	—	—	—	—	—	—	—	
				中間	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—
					混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		最良	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		耐熱	単味	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
			混合	—	—	—	—	—	—	—	—	—		

C：ケーキング、CY：褐変

試験実施時の薬剤名

(武田薬品・研究所)

9. 溶出性

局外規「エスタゾラム錠」又は「エスタゾラム散」溶出試験による。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<ユーロジン 1mg 錠>

PTP包装：100錠 [10錠 (PTP) × 10]、1000錠 [10錠 (PTP) × 100]

バラ包装：500錠 [ガラス瓶、バラ]

<ユーロジン 2mg 錠>

PTP包装：100錠 [10錠 (PTP) × 10]、1000錠 [10錠 (PTP) × 100]

バラ包装：500錠 [ガラス瓶、バラ]

<ユーロジン散 1% >

バラ包装：100g [ガラス瓶]

(3) 予備容量 _____
該当しない

(4) 容器の材質 _____

◇錠

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔、紙箱

バラ包装：ガラス瓶、金属キャップ、紙箱

◇散

ガラス瓶、キャップ（ポリエチレン、ポリプロピレン）、紙箱

11. 別途提供される資材類 _____

該当しない

12. その他 _____

該当しない

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果 _____
不眠症、麻酔前投薬

2. 効能又は効果に関連する注意 _____
設定されていない

3. 用法及び用量 _____
(1) 用法及び用量の解説 _____

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 _____
「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意 _____

7. 用法及び用量に関連する注意

<不眠症>

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。

5. 臨床成績 _____

(1) 臨床データパッケージ _____
該当資料なし

(2) 臨床薬理試験 _____

健康成人男子 5 例（34～40 歳、うち 1 例は 2 回実施）を対象に、前夜十分に睡眠を取らせた状態で、エスタゾラム 4mg を朝 9～10 時に経口投与し、薬理作用を検討した。

薬物投与後 28 ± 12 分で睡眠に入り、4.8 ± 1.7 時間持続した。また、平衡機能障害は 7.0 ± 2.2 時間持続した。また、血圧下降、腸音の減少が認められたが、呼吸、脈数、皮膚血流、GSR、心電図には変化が認められなかった²⁾。

(関 隆：臨床薬理 1973, 4 : 76)

(3) 用量反応探索試験

○ 内科領域での試験

不眠症を訴える患者 74 例を対象に、エスタゾラム 1mg から投与を開始し、連日 1mg ずつ 5mg まで増量し、6 日目はプラセボを投与し、以後 5mg から 1mg ずつ減量する試験を行い、至適用量を検討した。

増量期の有効率は、1mg で 37%、2mg で 48%、3mg で 61%、4mg で 74%、5mg で 69% と 4mg までは有効率が上昇した。漸減期の有効率は 5mg で 67%、4mg で 64%、3mg で 50%、2mg で 40%、1mg で 34% と投与量の減少に伴い低下した。また、随伴症状の発現により中止した症例は 3mg 投与時 3 例、4mg 投与時 6 例、5mg 投与時 1 例であった。以上の結果から至適用量は 2～3mg と推定された³⁾。

(木村 政資, 他: 臨床と研究 1974, 51: 3255)

注) 不眠症に関して本剤が承認を受けた用法・用量は、「1 回エスタゾラムとして 1～4mg を就寝前に経口投与する。」である。

○ 手術前夜睡眠薬としての試験

全身麻酔を受ける患者 589 例を対象に、術前日にエスタゾラム 2mg、3mg、4mg、ニトラゼパム 5mg 及びプラセボを投与する試験を行い、至適用量を検討した。

睡眠状態良好以上はエスタゾラム 2mg で 88.8%、3mg で 94.8%、4mg で 97.4% であり、プラセボ 44.4% に比して有意に優れていた ($p < 0.01$, Mann Whitney の U 検定)。また、随伴症状の発現率はエスタゾラム 2mg で 38.8%、3mg で 47.0%、4mg で 61.2% であり、プラセボは 11.6% であった。以上の結果から、至適用量は 3mg 以下と考えられた⁴⁾。

(久家 輝義, 他: 薬物療法 1973, 6: 2088)

注) 麻酔前投薬 (手術前夜) に関して本剤が承認を受けた用法・用量は、「1 回エスタゾラムとして 1～2mg を就寝前に経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

二重盲検比較対照試験

○ 内科領域での不眠症に対する比較試験

不眠を訴える内科疾患の患者 138 例を対象に、エスタゾラム 1mg、3mg 及びニトラゼパム 5mg の二重盲検比較対照試験を実施し、1 週間に 2 回以上服用した患者 127 例を解析対象とした。

有効以上の有効率はエスタゾラム 1mg 群 74.4%、エスタゾラム 3mg 群 65.9%、ニトラゼパム 5mg 群 52.5% であり、エスタゾラム群でやや高かったが、有意差は認められなかった (Kruskal-Wallis 検定)。ハングオーバーの出現率はエスタゾラム 1mg 群 13.9%、エスタゾラム 3mg 群 22.7%、ニトラゼパム 5mg 群 13.2% であり、エスタゾラム 3mg 群でやや多かったが、有意差は認められなかった (χ^2 検定)⁵⁾。

(五島雄一郎, 他: 医学のあゆみ 1976, 97: 370)

○ 精神科領域での不眠症に対する比較試験

週4～5回不眠を訴える精神科に通院あるいは入院中の患者64例を対象に、外来患者にはエスタゾラム2mgあるいはプラセボを、入院患者にはエスタゾラム4mgあるいはプラセボを1日1回3日間ずつ投与したクロスオーバー法による二重盲検比較対照試験を実施した。外来患者での有効率は、エスタゾラム群48.4%、プラセボ群19.4%であり、入院患者ではエスタゾラム群54.6%、プラセボ群21.2%であり、外来、入院ともエスタゾラム群が有意に優れていた ($p < 0.01$, McNemar 検定)。ハングオーバーの出現率はエスタゾラム群9.4%、プラセボ群7.8%で差は認められなかった⁶⁾。

(大原健士郎, 他: 臨床精神医学 1975, 4: 1361)

○ 手術前夜睡眠薬としての比較試験

全身状態の比較的良い手術予定患者109例を対象に、エスタゾラム1mg、2mg、ニトラゼパム5mgあるいはプラセボを手術前夜に投薬する二重盲検比較対照試験を実施した。麻酔担当医師が判定した患者の睡眠状態は、良好以上でエスタゾラム2mg群88.5%、エスタゾラム1mg群72.0%、ニトラゼパム5mg群76.7%、プラセボ群32.1%であり、いずれの薬剤もプラセボに対して有意に優れていたが ($p < 0.01$, χ^2 検定)、薬剤間で有意差は認められなかった (χ^2 検定)。ハングオーバーの出現率は、エスタゾラム2mg群26.9%、エスタゾラム1mg群16.7%、ニトラゼパム5mg群33.3%、プラセボ群11.1%であった⁷⁾。

(謝 直道, 他: 診療と保険 1973, 15: 1147)

○ 麻酔前投薬としての比較試験

手術患者143例を対象に、エスタゾラム4mg、ニトラゼパム10mgあるいはプラセボを手術1.5時間前に投与する二重盲検比較対照試験を実施した。医師の概括評価では、良好以上でエスタゾラム群82.9%、ニトラゼパム群72.0%、プラセボ群63.0%であり、エスタゾラム群が高かったが、薬剤間に有意差は認められなかった (Kruskal-Wallis 検定)。副作用はエスタゾラム群10.6%、ニトラゼパム群10.0%、プラセボ群8.7%に認められた⁸⁾。

(水口 公信, 他: 麻酔と蘇生 1973, 9: 103)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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。

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

ベンゾジアゼピン系化合物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ベンゾジアゼピン (BZ) の作用の本態は、GABA 系の機能を促進することである。ベンゾジアゼピン受容体は、GABA 受容体及び Cl⁻ イオンチャネルとともに 1 つの複合体を形成しており、GABA-BZ 受容体 -Cl⁻ チャネル複合体と呼ばれる。GABA 受容体には GABA_A 受容体と GABA_B 受容体の 2 種類があるが、GABA-BZ 受容体 -Cl⁻ チャネル複合体を形成しているのは GABA_A 受容体である。GABA が GABA_A 受容体に結合すると、GABA-BZ 受容体 -Cl⁻ チャネル複合体の Cl⁻ イオンチャネルが開き、Cl⁻ イオンの細胞内への流入が増加する。通常の状態では細胞膜の内側はマイナスに外側はプラスに荷電しており、細胞内に陽イオンが流入することで脱分極が生じて活動電位が発生し、細胞の興奮が起こる。GABA-BZ 受容体 -Cl⁻ チャネル複合体の Cl⁻ イオンチャネルが開き細胞内への Cl⁻ イオンの流入が増加すると、細胞内の荷電状態はさらにマイナス方向に傾き過分極状態となって細胞の興奮が抑制される。この時ベンゾジアゼピンが BZ 受容体に結合すると GABA 受容体の高親和状態をもたらし、GABA が GABA 受容体に結合しやすくなり、その結果 Cl⁻ イオンチャネルの開口回数が増加する。これによって Cl⁻ イオンの流入もさらに増加し、GABA による細胞興奮の抑制を強めることになる。ベンゾジアゼピンが GABA-BZ 受容体 -Cl⁻ チャネル複合体に対して作用を発現するのは GABA の存在下においてのみであり、ベンゾジアゼピン自体は BZ 受容体に結合しても Cl⁻ イオンチャネルを開くことはないし、細胞の興奮を抑制することもない。すなわちベンゾジアゼピンは GABA-BZ 受容体 -Cl⁻ チャネル複合体における GABA の作用を強めることにより細胞興奮の抑制作用を発現しているのである。

(村崎 光邦他編：臨床精神医学講座 14 精神科薬物療法 1999, p216 中山書店)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ジアゼパム、ニトラゼパムとの薬理作用の比較 (マウス、ラット、サル)

エスタゾラムとジアゼパム、ニトラゼパムの静穏・馴化作用、鎮静・睡眠誘起作用、筋弛緩作用及び抗痙攣作用をED₅₀を指標に比較した。エスタゾラムは特に、鎮静・睡眠誘起作用で強い作用を示した^{9~11)}。

■ジアゼパム、ニトラゼパムとの薬理作用の比較 (ED₅₀)

試 験 項 目		動物	投与経路	ED ₅₀ (mg/kg)		
				エスタゾラム	ニトラゼパム	ジアゼパム
静穏・ 馴化作用	足部通電による闘争行動抑制 ¹⁰⁾	M	p.o.	3.6	2.3	11
	中隔野破壊ラットの静穏化 ⁹⁾	R	i.p.	4.1	9.5	8.1
	嗅球摘出ラットの情動過多抑制 ¹⁰⁾	R	i.p.	5.7	4.7	5.7
	嗅球摘出ラットのマウス殺し行動抑制 ¹⁰⁾	R	i.p.	3.6	1.6	8.2
	馴化作用 ⁹⁾	K	p.o.	0.48	0.49	1.1
鎮静・ 睡眠誘起作用	メチルヘキサビタール睡眠増強作用 ⁹⁾	M	p.o.	0.35	1.5	1.7
	クロルプロチキセン睡眠増強作用 ⁹⁾	M	p.o.	1.0	0.5	1.5
	エタノール麻酔増強作用 ¹⁰⁾	M	p.o.	0.15	0.30	0.62
	睡眠誘起作用 ⁹⁾	N	p.o.	0.54	0.85	2.5
筋弛緩作用	懸垂法 ¹⁰⁾	M	p.o.	0.72	0.8	3.75
	傾斜板法 ¹⁰⁾	M	p.o.	6.1	5.8	44
	回転棒法 ¹⁰⁾	M	p.o.	1.6	0.5	3.9
	回転棒法 ¹⁰⁾	R	p.o.	0.7	1.5	2.5
抗痙攣作用	抗最大電撃痙攣法 ⁹⁾	M	p.o.	4.6	8.4	14.0
	抗メトラゾール痙攣作用 ⁹⁾	M	p.o.	2.2	0.75	3.0
	抗ベメグライド作用15分 ¹¹⁾	M	p.o.	1.65	0.71	—
	抗ベメグライド作用30分 ¹¹⁾	M	p.o.	2.35	0.86	2.35
	抗ストリキニーネ作用 ¹¹⁾	M	p.o.	30	31	30

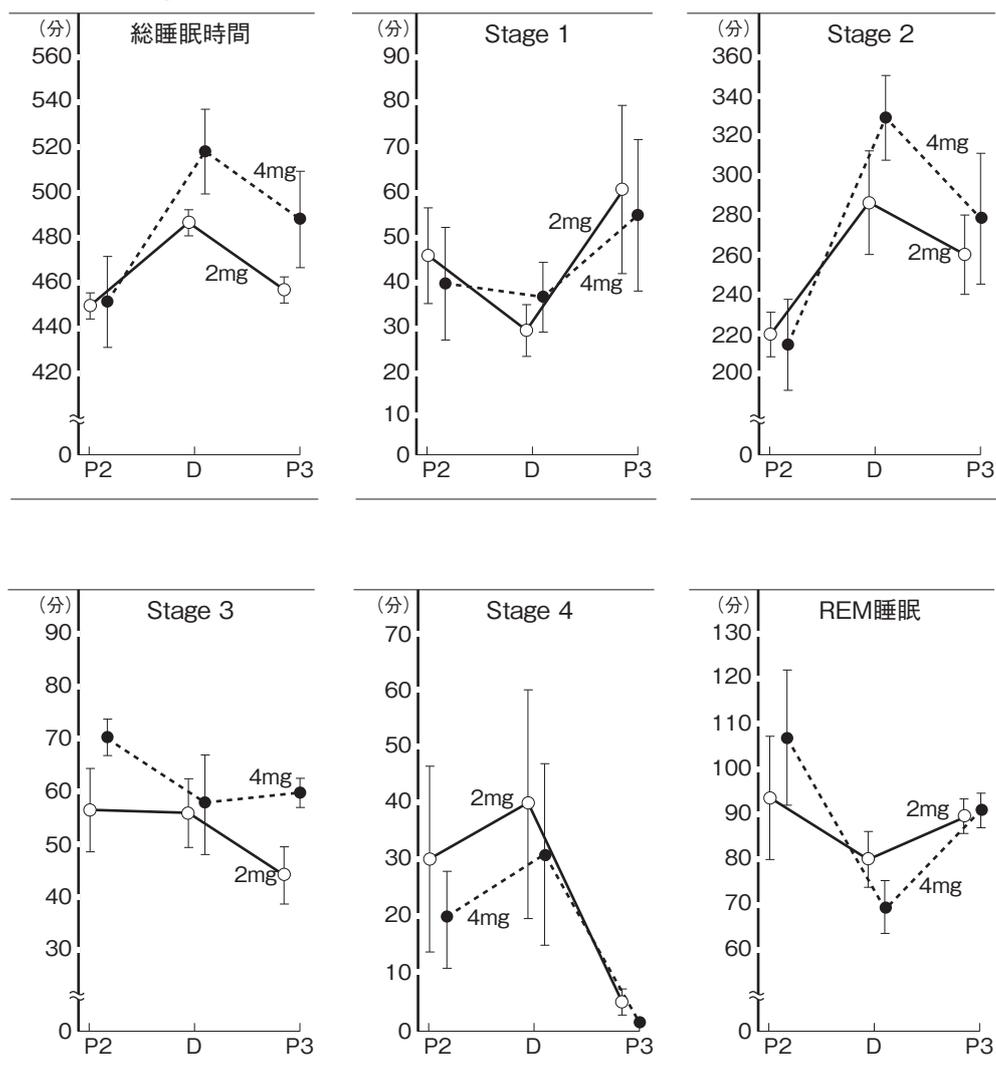
[動物] M: マウス、R: ラット、K: カニクイザル、N: ニホンザル

2) 睡眠パターンに及ぼす影響

① 健康成人での検討

健康成人男子 4 例（年齢：29～40 歳）を対象に、1 日目にプラセボ、2 日目にユーロジン（2mg あるいは 4mg）、4 日目にプラセボを単回経口投与し、クロスオーバー法で終夜睡眠パターンに及ぼす影響を検討した。総睡眠時間の増加、stage 1 の減少、stage 2 の増加、stage REM の軽度減少が認められたが、stage 3、4 への影響はあまり認められなかった¹²⁾。

■各睡眠 stage のユーロジン投与日とプラセボ投与日との比較



P2：プラセボ投与日(2日目) D：ユーロジン投与日(3日目) P3：プラセボ投与日(4日目)

② うつ病患者での検討

うつ病患者 4 例（年齢：35～63 歳）を対象に、ユーロジン 4mg を単回経口投与して睡眠に及ぼす影響を検討した。総睡眠時間の延長、% stage 1 の減少、% stage 2 の増加が認められ、% stage 3 の増加傾向が 4 例中 3 例に、% stage REM の軽度の減少傾向が全例に、夜間中途覚醒の減少が全例に、入眠までの時間の減少が 2 例に認められたが、% stage 4 では著しい変化は認められなかった¹³⁾。

■ユーロジン投与日とプラセボ投与日との比較

	プラセボ投与日	ユーロジン投与日	プラセボとの比較
入眠までの時間 (分)	28.5±8.4	24.0±11.2	↓ 4.5
REM潜時 (分)	153±46.8	131.5±12.3	↓ 21.5
REMの回数	4.8	4.5	↓ 0.3
中途覚醒回数	4	0.5	↓ 3.5
全睡眠時間 (分)	424±35.5	512±89.1	↑ 88
stage 1の時間 (%)	128±51.8 (30.2)	80.5±42.1 (15.7)	↓ (14.5)
stage 2の時間 (%)	156±91.1 (36.8)	264.5±90.9(51.7)	↑ (14.9)
stage 3の時間 (%)	21.5±18.0 (5.1)	51.5±13.9 (10.1)	↑ (5.0)
stage 4の時間 (%)	5.5 (1.3)	4 (0.8)	→ (0.5 ↓)
stage REMの時間 (%)	113±34.8 (26.7)	111.5±36.0(21.8)	↓ (4.9)

mean±SD、↑：延長（増加）、↓：短縮（減少）、→：不変

③ 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¹⁴⁾。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

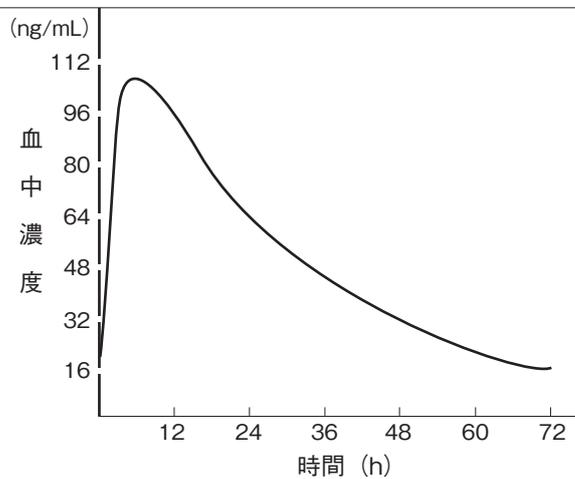
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 4mg 投与での検討

健康成人5例（年齢：30～40歳）を対象に、エスタゾラム 4mg を単回経口投与したとき、72時間までの血中濃度は下記のとおりであった²⁾。

■血中濃度の推移



■パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
4mg	107±21	4.9±2.3	24±5

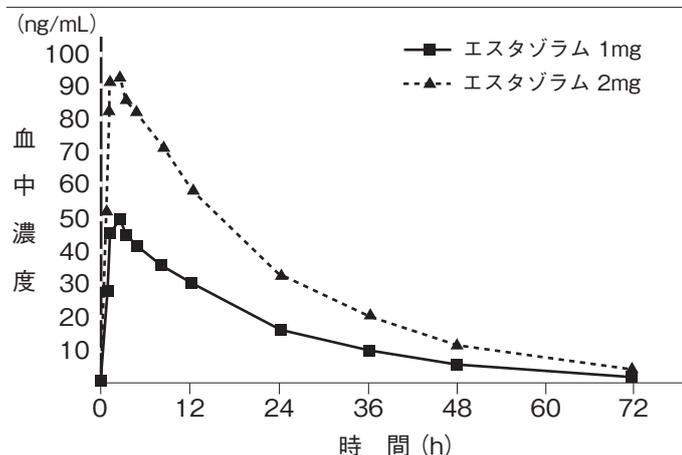
mean

2) 1mg あるいは 2mg 投与での検討

[外国人データ]

健康成人 17 例（年齢：18～34 歳）を対象に、エスタゾラム 1mg あるいは 2mg を単回経口投与したときの血中濃度の推移は下記のとおりであった¹⁵⁾。

■血中濃度の推移



■パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
1mg	54.7 (42.0~70.4)	1.9 (0.33~2.0)	1,050 (555~1,440)	14.9 (9.2~27.5)
2mg	98.6 (74.7~137)	1.6 (0.67~4.0)	2,060 (1,170~2,950)	14.3 (8.6~28.2)

mean、()内は範囲

3) 喫煙の影響

健康成人 16 例（年齢：32.5 ± 7.0 歳、喫煙者 7 例、非喫煙者 9 例）を対象に、エスタゾラム 4mg を単回経口投与した時のパラメータは下記のとおりであった¹⁶⁾。

■パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
喫煙者	122.2±33.2	2.4±1.8	4127.7±1019.6	29.5±4.5
非喫煙者	140.0±35.2	1.7±0.9	4657.6±813.4	27.5±7.4

mean±SD

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

[外国人データ]

健康成人 17 例（年齢：18～34 歳）を対象に、エスタゾラム 1mg 錠 1 錠、1mg 錠 2 錠、2mg 錠 1 錠を 2 週間の間隔をあけて、クロスオーバー法で単回経口投与したときの消失速度定数は、それぞれ $0.0464 \pm 0.0156\text{h}^{-1}$ 、 $0.0494 \pm 0.0148\text{h}^{-1}$ 、 $0.0485 \pm 0.0130\text{h}^{-1}$ であった（mean \pm SD）¹⁵⁾。

(4) クリアランス

非喫煙の健康成人 9 例を対象に、エスタゾラム 4mg を経口投与したときのクリアランスは $0.24 \pm 0.04\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ であった（mean \pm SD）¹⁶⁾。

(5) 分布容積

非喫煙の健康成人 9 例を対象に、エスタゾラム 4mg を経口投与したときの分布容積は $0.57 \pm 0.16\text{L}/\text{kg}$ であった（mean \pm SD）¹⁶⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

◇バイオアベイラビリティ

(参考) [マウス]

マウスにエスタゾラム 5mg/kg を経口投与あるいは静脈内投与したときの AUC からみた、バイオアベイラビリティは 98%であった¹⁷⁾。

◇吸収

(参考) [ラット]

[¹⁴C] エスタゾラムをラットに経口投与すると、小腸で門脈を介して未変化体のまま吸収され、リンパへの吸収はほとんどなかった¹⁸⁾。

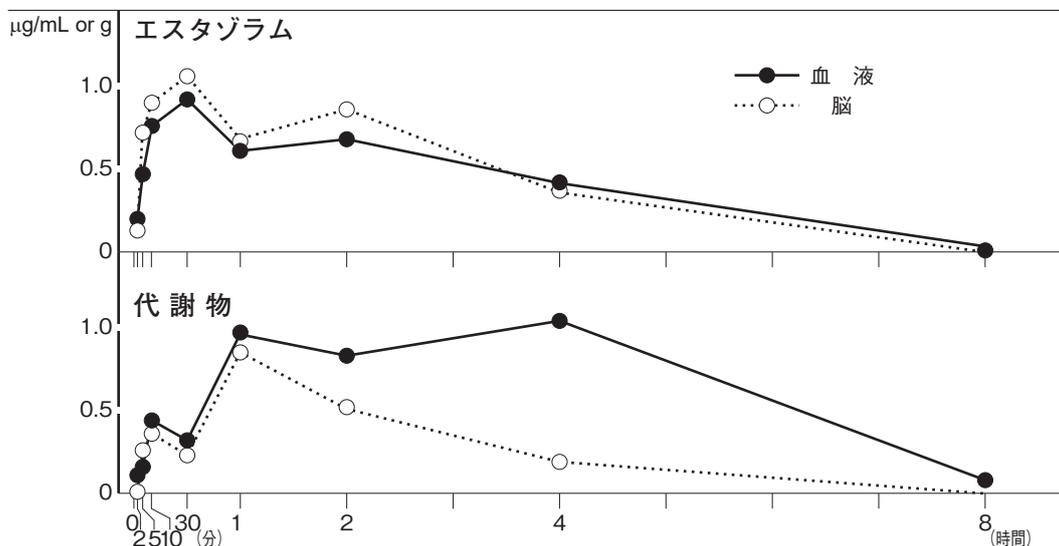
5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

(参考) [ラット]

[¹⁴C] エスタゾラム 5mg/kg をラットに経口投与すると、エスタゾラム及び代謝物は、その作用部位である脳へ速やかに移行し、投与後の各時間における脳内濃度は血中濃度とほぼ同じであった。血中代謝物のなかで脳内に移行するのは、薬理的に活性の強い代謝物 M-I (「VII. 6. (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率」の項参照) のみであった¹⁸⁾。

■エスタゾラム及び代謝物の血中濃度と脳内濃度



n=3

(2) 血液－胎盤関門通過性

(参考) [ラット]

[¹⁴C] エスタゾラム 5mg/kg を妊娠中期 (12～14 日目) と後期 (20 日目) のラットに静脈内投与して、胎児への移行を検討した。妊娠中期のラットでは、放射能は胎盤が最も高く、胎児、羊水の順であった。放射能は時間とともに減少し、その消失速度は母体血濃度の推移とよく一致した。妊娠後期のラットでも、ほぼ同様の結果が得られたが、胎児中濃度は中期のラットよりも高かった¹⁹⁾。

■エスタゾラムの胎児への移行

妊娠 日数	投与後の 時間 (h)	組 織 濃 度 (μg/mL or g)				
		母 体 血	胎 盤	羊 水	胎 児 血	胎児組織
12	0.25	4.06	—	1.29 (0.3)	—	3.27 (0.8)
	0.5	3.83	—	1.24 (0.3)	—	3.39 (0.9)
	1	3.55	—	1.04 (0.3)	—	2.46 (0.7)
	2	2.77	—	0.72 (0.3)	—	1.91 (0.7)
	4	1.76	—	0.40 (0.2)	—	1.26 (0.7)
	6	1.34	—	0.35 (0.3)	—	0.93 (0.7)
14	0.25	4.37	6.64 (1.5)	1.24 (0.3)	—	3.60 (0.8)
	0.5	4.11	6.29 (1.5)	1.24 (0.3)	—	3.13 (0.8)
	1	3.53	5.25 (1.5)	0.70 (0.2)	—	2.76 (0.8)
20	0.5	3.06	5.47 (1.8)	1.23 (0.4)	2.14 (0.7)	3.85 (1.3)
	1	2.99	5.32 (1.8)	1.33 (0.4)	2.14 (0.7)	3.88 (1.3)
	2	2.56	4.40 (1.7)	0.87 (0.3)	1.65 (0.7)	3.13 (1.2)
	4	1.70	2.71 (1.6)	0.54 (0.3)	1.04 (0.6)	1.90 (1.1)
	6	1.05	1.53 (1.4)	0.42 (0.4)	0.63 (0.6)	1.49 (1.4)

2匹の平均値、—：測定せず、() 内は母体血との比

(3) 乳汁への移行性

(参考) [ラット]

[¹⁴C] エスタゾラム 5mg/kg を出産後 12～21 日目のラットに静脈内投与して、乳汁への移行を検討した。投与 6 時間後の乳汁中濃度は $0.22 \pm 0.08 \mu\text{g/mL}$ ($n = 3$) であり、24 時間後の濃度は $0.04 \mu\text{g/mL}$ ($n = 1$) であった¹⁹⁾。

(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

(参考) [ラット]

[¹⁴C] エスタゾラム 5mg/kg をラットに経口投与して、各組織への移行を検討した。各組織内濃度は下記のとおりであった¹⁸⁾。

■エスタゾラムの各組織内濃度

組織	測定物質	濃度 (µg/mL or g)								
		2分	5分	10分	30分	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間
血中	総 ¹⁴ C	0.22±0.23	0.63±0.63	1.20±0.17	1.23±0.44	1.58±0.44	1.52±0.70	1.46±0.78	0.09±0.03	0.01±0.00
	未変化体	0.20±0.24	0.47±0.48	0.76±0.30	0.92±0.29	0.61±0.33	0.68±0.27	0.42±0.41	0.01±0.01	N
	代謝物	0.11±0.19	0.16±0.15	0.44±0.20	0.32±0.17	0.97±0.31	0.83±0.43	1.04±0.77	0.08±0.04	0.01±0.00
脳	総 ¹⁴ C	0.14±0.07	0.98±1.02	1.26±0.22	1.28±0.56	1.49±0.74	1.37±0.90	0.56±0.65	0.02±0.00	0.01±0.00
	未変化体	0.13±0.06	0.72±0.74	0.90±0.34	1.06±0.35	0.64±0.38	0.86±0.39	0.37±0.43	T	N
	代謝物	0.01±0.01	0.26±0.28	0.36±0.13	0.23±0.24	0.85±0.62	0.52±0.51	0.19±0.22	0.01±0.00	0.01±0.00
心臓	総 ¹⁴ C	0.41±0.23	1.81±1.68	2.27±0.17	2.54±1.02	3.48±0.79	2.56±2.19	1.71±1.74	0.09±0.03	T
胸腺	総 ¹⁴ C	0.13±0.07	0.77±0.73	1.41±0.23	1.70±0.82	1.83±0.51	1.29±0.99	1.23±1.12	0.10±0.04	0.01±0.00
肝臓	総 ¹⁴ C	7.50±1.88	11.6±5.85	12.4±2.21	8.67±1.67	8.83±1.51	7.82±2.77	5.31±3.31	1.63±0.29	0.14±0.03
肺	総 ¹⁴ C	1.74±0.75	1.76±0.28	2.05±0.49	2.40±0.55	2.38±0.59	1.97±0.96	1.62±1.53	0.16±0.06	0.01±0.00
脾臓	総 ¹⁴ C	0.16±0.15	1.00±1.19	1.72±0.23	1.48±0.27	1.98±0.21	1.74±1.09	1.30±1.35	0.10±0.04	T
腎臓	総 ¹⁴ C	0.22±0.11	1.93±1.91	2.68±0.25	3.12±0.99	3.46±0.61	2.94±1.14	1.74±1.39	0.35±0.13	0.02±0.00
副腎	総 ¹⁴ C	1.21±0.83	11.9±14.2	13.1±9.53	16.5±5.90	11.1±4.79	11.9±2.76	7.83±11.5	0.60±0.14	N
精巣	総 ¹⁴ C	0.04±0.03	0.08±0.03	0.50±0.10	1.16±0.49	1.41±0.52	1.39±1.05	1.00±0.75	0.06±0.02	N
脂肪	総 ¹⁴ C	0.16±0.02	1.85±1.33	1.84±0.27	2.49±1.14	4.00±1.70	2.07±1.67	1.44±1.50	0.11±0.08	N
骨格筋	総 ¹⁴ C	0.64±0.72	1.60±1.51	3.09±0.98	6.65±2.48	8.10±3.64	7.59±4.05	2.51±1.09	0.33±0.20	N

mean±SD、n=3、N：none、T：trace

(6) 血漿蛋白結合率

(参考) [in vitro]

ラットの血漿蛋白を用い、平衡透析法で測定した [¹⁴C] エスタゾラムの蛋白結合率は 80.2% であった。

(承認時資料：1975 年 4 月)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

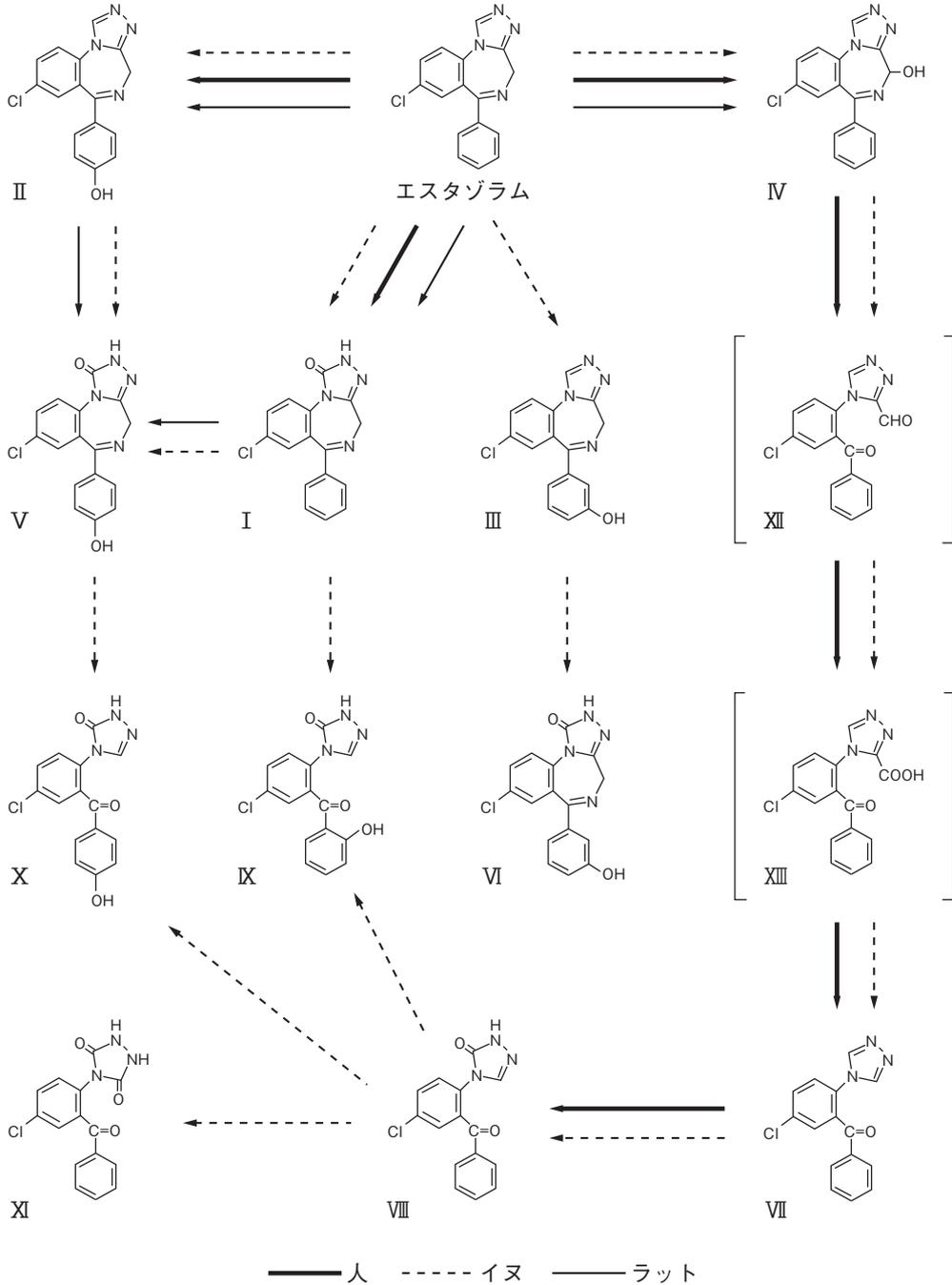
(参考) [ラット、イヌ]

未変化体のまま吸収されたエスタゾラムは肝臓で代謝される。

ラットではベンゾジアゼピン環骨格をそのまま保持しつつ、酸化及び水酸化をうけて生成した代謝物 (M-Ⅱ、M-Ⅳ、M-Ⅴ) がほとんどグルクロン酸あるいは硫酸抱合をうけて排泄されるのに対し、イヌではラットと同じ代謝物の生成の他に、4-hydroxy 体 (M-Ⅳ) を介して酸化的に 7 員環が開裂して生成したと推定される一連の代謝物が存在する。ヒトにお

いてはラットとイヌに共通な代謝物がみつき、そのパターンはラットとイヌの中間型と考えられる²⁰⁾。

■ラット、イヌ、ヒトの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 _____
 CYP3A4 により、4-hydroxy 体へ代謝される²¹⁾。

(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活性比、存在比率

代謝物M-Iは活性を有するが²²⁾、ヒト血中には微量しか存在しない²³⁾。

(参考) [ラット]

■未変化体と代謝物M-Iの薬理作用の比較

	ED ₅₀ , mg/kg	
	鎮静作用	筋弛緩作用
エスタゾラム	3.6	0.7
M-I	3.4	9.2

嗅球摘出ラットにおけるマウス殺し行動抑制作用で、筋弛緩作用はラットの回転棒法で試験を実施した。

[外国人データ]

■未変化体と代謝物の血中濃度の推移

		投与後の時間 (ng/mL)			
		0.5時間	3時間	8時間	18時間
未変化体	フリー体	103±18	67.5±9.1	61.3±12.0	37.7±6.0
M-IV	フリー体	3.0±0.4	4.8±1.6	7.6±2.3	7.3±2.4
	抱合体	0	0.6	1.1±1.3	6.5±1.2
M-I	フリー体	0.8±0.2	1.6±0.7	2.8±0.6	3.9±8.1
	抱合体	0.4±0.2	0.6±0.9	0.25±0.3	0.2±0.2

mean±SD、n=4

7. 排泄

◇排泄部位

[外国人データ]

主に尿中へ排泄される²³⁾。

◇排泄率、排泄速度

[外国人データ]

健康成人4例に [¹⁴C] エスタゾラム 2mg を経口投与したとき、5日間の総排泄率は、投与量の $91.4 \pm 6.7\%$ であり、尿中に $87.2 \pm 5.1\%$ 、糞中に $4.2 \pm 2.1\%$ 排泄された。

なお、3日間の累積尿中排泄率 76.9% のほとんどが代謝物であり、未変化体は 3.6% にすぎなかった。代謝物では M-VII が 17.0% と最も多く、ついで M-II の 11.9% あり、M-I、M-IV、M-VIII もそれぞれ 4.4%、6.5%、3.6% 検出された²³⁾。

■排泄速度

投与後の日数	尿中排泄率	糞中排泄率
1日目	30.9	0.1
2日目	29.9	1.2
3日目	16.1	1.3
4日目	7.2	1.1
5日目	3.1	0.5
合計	87.2 ± 5.1	4.2 ± 2.1

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当しない

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重症筋無力症の患者 [本剤の筋弛緩作用により、症状が悪化するおそれがある。]

2.2 リトナビル（HIV プロテアーゼ阻害剤）、ニルマトレルビル・リトナビルを投与中の患者 [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により、その影響が翌朝以後に及ぶことがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

8.2 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。
[11.1.1 参照]

8.3 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。炭酸ガスナルコーシスを起こしやすい。 [11.1.2 参照]

9.1.2 衰弱患者

できるだけ少量から投与を開始すること。作用が強くあらわれる。

9.1.3 心障害のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれる。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.5.1 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤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²⁴⁾。

9.5.2 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。

9.5.3 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²⁵⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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薬剤（ジアゼパム）で報告されており²⁶⁾、また、黄疸を増強する可能性がある。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児等では作用が強くあらわれる。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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® ニルマトレルビル・ リトナビル パキロビッド® [2.2 参照]	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) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 他の催眠・鎮静剤 フェノチアジン誘 導体等 抗うつ剤 モノアミン酸化酵素 阻害剤 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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性、離脱症状（いずれも頻度不明）

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、せん妄、痙攣等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。[8.2 参照]

11.1.2 呼吸抑制（頻度不明）

呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、炭酸ガスナルコーシスを起こすことがあるので、このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を講ずること。[9.1.1 参照]

11.1.3 刺激興奮、錯乱（いずれも頻度不明）

奇異反応があらわれることがある。

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

11.1.5 一過性前向性健忘、もうろう状態（いずれも頻度不明）

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。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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気、ふらつき	めまい感、歩行失調、頭痛、頭重、不快感、構音障害		発揚状態
肝臓		AST、ALTの上昇		
腎臓				BUNの上昇
血液				貧血、白血球減少
循環器			動悸	血圧低下
消化器		悪心、口渇		口内苦味感
過敏症			そう痒感	発疹
骨格筋		倦怠感、脱力感等の筋緊張低下症状		
その他			浮腫	覚醒遅延傾向（麻酔前投薬として用いた場合）

◆副作用頻度一覧表等

■副作用の発現状況

	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
調査施設数	52	968	1,020
調査症例数	1,882	8,731	10,613
副作用発現症例数	557	1,897	2,454
副作用発現件数	752	3,217	3,969
副作用発現症例率(%)	29.6	21.7	23.1

■副作用の種類別発現頻度

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
[精神神経系]	539(28.64)	1,732(19.84)	2,271(21.40)
眠気	234(12.43)	345(3.95)	579(5.46)
傾眠	2(0.11)	2(0.02)	4(0.04)
ふらつき	251(13.34)	647(7.41)	898(8.46)
めまい	7(0.37)	171(1.96)	178(1.68)
歩行失調	3(0.16)	3(0.03)	6(0.06)
頭重	75(3.99)	398(4.56)	473(4.46)
頭痛	3(0.16)	116(1.33)	119(1.12)
頭がボーッとする	85(4.52)	567(6.49)	652(6.14)
倦怠感	45(2.39)	541(6.20)	586(5.52)
疲労感	2(0.11)	1(0.01)	3(0.03)
脱力感	0	14(0.16)	14(0.13)
不快感	13(0.69)	12(0.14)	25(0.24)
構音障害	2(0.11)	8(0.09)	10(0.09)
耳鳴	1(0.05)	2(0.02)	3(0.03)
焦躁感	0	6(0.07)	6(0.06)
不眠	0	1(0.01)	1(0.01)
表情乏しい	0	4(0.05)	4(0.04)
興奮性	0	3(0.03)	3(0.03)
発揚状態	0	5(0.06)	5(0.05)
酩酊状態	0	3(0.03)	3(0.03)
もうろう状態	0	2(0.02)	2(0.02)
痴呆的言語	0	1(0.01)	1(0.01)
気力低下	0	3(0.03)	3(0.03)
幻覚	0	3(0.03)	3(0.03)
多夢	0	4(0.05)	4(0.04)
注意集中困難	0	1(0.01)	1(0.01)
四肢シビレ感	0	4(0.05)	4(0.04)
知覚鈍麻	0	1(0.01)	1(0.01)
抑うつ	0	1(0.01)	1(0.01)
多幸感	0	1(0.01)	1(0.01)
夜間せん妄	0	1(0.01)	1(0.01)
[肝臓]	4(0.21)	61(0.70)	65(0.61)
AST(GOT)上昇	4(0.21)	43(0.49)	47(0.44)
ALT(GPT)上昇	4(0.21)	46(0.53)	50(0.47)
ALP上昇	2(0.11)	12(0.14)	14(0.13)
LDH上昇	0	7(0.08)	7(0.07)
TTT上昇	0	1(0.01)	1(0.01)
ZTT上昇	0	1(0.01)	1(0.01)
II上昇	0	1(0.01)	1(0.01)
総ビリルビン上昇	0	1(0.01)	1(0.01)
尿ウロビリノーゲン異常	0	1(0.01)	1(0.01)
意識不明瞭	0	3(0.03)	3(0.03)
[血液]	0	14(0.16)	14(0.13)
赤血球減少	0	10(0.11)	10(0.09)
ヘマトクリット値減少	0	5(0.06)	5(0.05)
ヘモグロビン減少	0	6(0.07)	6(0.06)
白血球減少	0	5(0.06)	5(0.05)
白血球増加	0	1(0.01)	1(0.01)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
[腎臓]	1(0.05)	14(0.16)	15(0.14)
BUN上昇	0	10(0.11)	10(0.09)
尿蛋白異常	1(0.05)	2(0.02)	3(0.03)
排尿困難	0	2(0.02)	2(0.02)
[循環器]	3(0.16)	59(0.68)	62(0.58)
下肢冷感	2(0.11)	0	2(0.02)
動悸	1(0.05)	5(0.06)	6(0.06)
前胸部痛	0	1(0.01)	1(0.01)
ST低下	0	1(0.01)	1(0.01)
血圧下降	0	49(0.56)	49(0.46)
血圧上昇	0	1(0.01)	1(0.01)
脈拍数増加	0	2(0.02)	2(0.02)
脈拍数減少	0	8(0.09)	8(0.08)
胸部圧迫感	0	1(0.01)	1(0.01)
[呼吸器]	0	2(0.02)	2(0.02)
呼吸抑制	0	1(0.01)	1(0.01)
息苦しい	0	1(0.01)	1(0.01)
[過敏症]	1(0.05)	15(0.17)	16(0.15)
発疹	0	14(0.16)	14(0.13)
痒痒感	1(0.05)	4(0.05)	5(0.05)
[消化器]	11(0.58)	72(0.82)	83(0.78)
悪心	3(0.16)	16(0.18)	19(0.18)
嘔吐	1(0.05)	4(0.05)	5(0.05)
胃・腹部不快感	2(0.11)	3(0.03)	5(0.05)
食欲不振	1(0.05)	9(0.10)	10(0.09)
食欲亢進	0	5(0.06)	5(0.05)
胃・腹痛	0	4(0.05)	4(0.04)
腹部膨満感	0	4(0.05)	4(0.04)
下痢・軟便	0	3(0.03)	3(0.03)
便秘	0	4(0.05)	4(0.04)
嚥下障害	1(0.05)	1(0.01)	2(0.02)
流涎	0	2(0.02)	2(0.02)
口渇	2(0.11)	15(0.17)	17(0.16)
胃腸障害	0	1(0.01)	1(0.01)
胸やけ	0	2(0.02)	2(0.02)
口内苦味感	0	5(0.06)	5(0.05)
[その他]	4(0.21)	23(0.26)	27(0.25)
浮腫	1(0.05)	6(0.07)	7(0.07)
腰痛	1(0.05)	0	1(0.01)
肩こり	1(0.05)	0	1(0.01)
鼻閉	1(0.05)	1(0.01)	2(0.02)
発汗	0	1(0.01)	1(0.01)
嗄声	0	1(0.01)	1(0.01)
眼瞼痛	0	1(0.01)	1(0.01)
覚醒遅延	0	10(0.11)	10(0.09)
尿失禁	0	2(0.02)	2(0.02)
血糖上昇	0	1(0.01)	1(0.01)

承認時資料集計：1975年4月
製造販売後の調査集計：1975年4月

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

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を必ず読むこと。

三環系抗うつ剤は、大量投与で不整脈、低血圧等の循環器症状、痙攣、呼吸抑制等の中枢神経症状を起こすことが知られているが、アモキサピン、クロミプラミン、アルプラゾラム、プロチゾラム、エスタゾラム、炭酸リチウム、スルピリドを大量服用した患者にフルマゼニルを投与したところ、それまでベンゾジアゼピン系薬剤の抗痙攣作用により抑えられていた三環系抗うつ剤の痙攣作用が、フルマゼニルを投与したことで誘発された症例が報告されている²⁷⁾。このような事象が起こることがあるので、ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与に際してフルマゼニルを使用する場合は、フルマゼニルの使用上の注意も必ず読む必要がある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

区：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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて一般薬理作用を検討した。明らかに認められた作用は、麻酔ネコに 0.5 ~ 1mg/kg、麻酔ウサギに 5mg/kg 静脈内投与時の中枢性の血圧低下、呼吸抑制であり、無麻酔動物の循環器系、その他自律神経系、消化器系、子宮などへの影響はみられないか、非常に弱いものであった²⁸⁾。

(3) 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

(LD₅₀, mg/kg)²⁹⁾

投与経路	動物		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	740	830	3,200	2,500

(2) 反復投与毒性試験

エスタゾラムをラットに 1日 3、10、30、100mg/kg を 6 ヶ月間経口投与し、さらに投与終了後休薬 1 ヶ月及び 3 ヶ月目に観察する回復試験を行った。その結果、エスタゾラムの 10mg/kg 以下では毒性の発現は認められていない。なお、30mg/kg 以上では、主な所見として白血球の軽度減少、血清総コレステロールの軽度増加、肝重量の増加、肝の薬物代謝酵素誘導によると考えられる肝細胞の変化等がみられているが、これらはいずれも休薬 1 ヶ月で回復している。また生殖系には異常は認められていない。

(承認時資料：1975 年 4 月)

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

エスタゾラムをラットに 3、30、100mg/kg/日を経口投与した試験では、30mg/kg/日以下では繁殖機能に対して障害は認められていない。

エスタゾラムをマウス、ラットの器官形成期に 5、50、100、200mg/kg/日を経口投与した試験では、催奇形性は認められていない。

(承認時資料：1975年4月)

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

薬物依存性試験

アカゲザルを用いた薬物依存性形成試験では、バルビタール交叉身体依存性及び反復投与による身体依存性の形成等を示し、質的にジアゼパム等のベンゾジアゼピン系化合物と類似する依存性が認められている。程度はジアゼパムと同等又はそれ以下である³⁰⁾。

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：向精神薬（第三種向精神薬）

習慣性医薬品（注意－習慣性あり）

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：向精神薬（第三種向精神薬）

習慣性医薬品（注意－習慣性あり）

2. 有効期間

錠：66 ヶ月

散：5 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド：有り

・くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：各種後発医薬品

同 効 薬：ニトラゼパム等のベンゾジアゼピン系睡眠剤

7. 国際誕生年月日

1975 年 4 月 30 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ユーロジン 1mg 錠	1975 年 4 月 25 日	15000AMZ00205	1975 年 9 月 22 日	1975 年 12 月 15 日
ユーロジン 2mg 錠		15000AMZ00206		
ユーロジン散 1%	2001 年 8 月 24 日*	21300AMZ00671*	2001 年 9 月 7 日*	

*販売名変更に伴い、新販売名の情報を記載した。

旧販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
ユーロジン散	1975 年 4 月 25 日	50AM-204	1975 年 9 月 22 日

9. 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

1978 年 5 月 23 日、用量が下記のように変更された。

変 更 前	変 更 後
<p>本剤の用量は、年齢、症状、患者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。</p> <p>◇不眠症 1回エスタゾラムとして2～4mgを就寝前に経口投与する。</p> <p>◇麻酔前投薬 ○手術前夜：1回エスタゾラムとして2mgを就寝前に経口投与する。 ○麻酔前：1回エスタゾラムとして4mgを経口投与する。</p>	<p>本剤の用量は、年齢、症状、患者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。</p> <p>◇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。</p> <p>◇麻酔前投薬 ○手術前夜：1回エスタゾラムとして1～2mgを就寝前に経口投与する。 ○麻酔前：1回エスタゾラムとして2～4mgを経口投与する。</p>

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

厚生労働省告示第 75 号（平成 24 年 3 月 5 日付）に基づき、投薬量は 1 回 30 日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ユーロジン 1mg 錠	1124001F1022	1124001F1022	100328401	611120080
ユーロジン 2mg 錠	1124001F2029	1124001F2029	100329101	611120081
ユーロジン散 1%	1124001B1039	1124001B1039	100327701	610454088

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI : 文献

1. 引用文献

- 1) Koyama H., et al. : J. Takeda Res. Lab. 1973, **32** : 77-90
- 2) 関 隆 : 臨床薬理 1973, **4** : 76-86
- 3) 木村 政資, 他 : 臨床と研究 1974, **51** : 3255-3267
- 4) 久家 輝義, 他 : 薬物療法 1973, **6** : 2088-2099
- 5) 五島 雄一郎, 他 : 医学のあゆみ 1976, **97** : 370-385
- 6) 大原 健士郎, 他 : 臨床精神医学 1975, **4** : 1361-1372
- 7) 謝 直道, 他 : 診療と保険 1973, **15** : 1147-1157
- 8) 水口 公信, 他 : 麻酔と蘇生 1973, **9** : 103-112
- 9) Nakajima R., et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1971, **21** : 497-516 (PMID : 5000774)
- 10) Nakajima R., et al. : J. Takeda Res. Lab. 1972, **31** : 349-364
- 11) Saji Y., et al. : J. Takeda Res. Lab. 1973, **32** : 172-180
- 12) Isozaki H., et al. : Curr. Ther. Res. 1976, **20** : 493-509
- 13) 佐藤 泰三, 他 : 臨床精神医学 1978, **7** : 743-750
- 14) Take Y., et al. : J. Takeda Res. Lab. 1973, **32** : 289-298
- 15) Gustavson L. E., et al. : Am. J. Med. 1990, **88** (Suppl 3A) : 2S-5S (PMID : 1968715)
- 16) Aoshima T., et al. : Prog.Neuro-Psychopharmacol.Biol.Psychiatry 2003, **27** : 535-538 (PMID : 12691790)
- 17) Mancinelli A., et al. : Xenobiotica 1985, **15** : 257-265 (PMID : 2862746)
- 18) Tanayama S., et al. : Xenobiotica 1974, **4** : 33-47 (PMID : 4826814)
- 19) Tanayama S., et al. : Xenobiotica 1974, **4** : 219-227 (PMID : 4847030)
- 20) Kanai Y. : Xenobiotica 1974, **4** : 441-456 (PMID : 4473868)
- 21) Miura M., et al. : Xenobiotica 2005, **35** : 455-465 (PMID : 16012077)
- 22) Nakajima R., et al. : J. Takeda Res. Lab. 1973, **32** : 264-274
- 23) Machinist J. M., et al. : Xenobiotica 1986, **16** : 11-20 (PMID : 2868576)
- 24) Safra M. J., et al. : Lancet 1975, **7933** : 478-480 (PMID : 51287)
- 25) Rementeria J. L., et al. : J. Pediatr. 1977, **90** : 123-126 (PMID : 830876)
- 26) Patrick M. J., et al. : Lancet 1972, **I** : 542-543 (PMID : 4110044)
- 27) 小松 孝美, 他 : 中毒研究 1995, **8** : 441-442
- 28) Saji Y., et al. : J. Takeda Res. Lab. 1972, **31** : 186-205
- 29) Yokotani H., et al. : J. Takeda Res. Lab. 1973, **32** : 152-157
- 30) 柳田 知司, 他 : 実中研・前臨床 1976, **2** : 35-39

2. その他の参考文献

該当しない

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

イタリア、フランス等で販売されている。(2016年10月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII: 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

2. その他の関連資料

特になし

