

# 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

向精神薬  
処方箋医薬品

精神安定剤

日本薬局方 エチゾラム錠

**デパス<sup>®</sup>錠 0.25mg**

**デパス<sup>®</sup>錠 0.5mg**

**デパス<sup>®</sup>錠 1mg**

向精神薬  
処方箋医薬品

日本薬局方 エチゾラム細粒

**デパス<sup>®</sup>細粒 1%**

**DEPAS<sup>®</sup> TABLETS & FINE GRANULES 1%**

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠），細粒剤	
製剤の規制区分	向精神薬，処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	錠：1錠中 日局エチゾラム 0.25mg，0.5mg 又は 1mg 含有 細粒：1g 中 日局エチゾラム 10mg 含有	
一般名	和名：エチゾラム 洋名：Etizolam	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	錠 0.25mg	製造販売承認年月日：2012年2月15日 薬価基準収載年月日：2012年6月22日 発売年月日：2012年7月24日
	錠 0.5mg 錠 1mg	製造販売承認年月日：1983年9月21日 薬価基準収載年月日：1984年3月17日 発売年月日：1984年3月21日
	細粒 1%	製造販売承認年月日：2002年2月12日 （販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2002年7月5日 （変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1984年3月21日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社 プロモーション提携：吉富薬品株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土，日，祝日，会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://medical.mt-pharma.co.jp/">http://medical.mt-pharma.co.jp/</a>	

本 IF は 2016 年 10 月改訂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  
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

## 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があり、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	6	VI. 薬効薬理に関する項目	25
1. 開発の経緯	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	25
II. 名称に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	27
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	28
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	28
5. 化学名（命名法）	8	5. 代謝	29
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	8	6. 排泄	30
7. CAS 登録番号	8	7. トランスポーターに関する情報	31
III. 有効成分に関する項目	9	8. 透析等による除去率	31
1. 物理化学的性質	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	1. 警告内容とその理由	32
3. 有効成分の確認試験法	11	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	32
4. 有効成分の定量法	11	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	32
IV. 製剤に関する項目	12	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	32
1. 剤形	12	5. 慎重投与内容とその理由	32
2. 製剤の組成	13	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	33
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	13	7. 相互作用	33
4. 製剤の各種条件下における安定性	13	8. 副作用	34
5. 調製法及び溶解後の安定性	15	9. 高齢者への投与	39
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	39
7. 溶出性	16	11. 小児等への投与	40
8. 生物学的試験法	19	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	19	13. 過量投与	40
10. 製剤中の有効成分の定量法	19	14. 適用上の注意	41
11. 力価	19	15. その他の注意	42
12. 混入する可能性のある夾雑物	20	16. その他	42
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	20	IX. 非臨床試験に関する項目	43
14. その他	20	1. 薬理試験	43
V. 治療に関する項目	21	2. 毒性試験	43
1. 効能又は効果	21		
2. 用法及び用量	21		
3. 臨床成績	21		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	45
1. 規制区分.....	45
2. 有効期間又は使用期限.....	45
3. 貯法・保存条件.....	45
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	45
5. 承認条件等.....	45
6. 包装.....	46
7. 容器の材質.....	46
8. 同一成分・同効薬.....	46
9. 国際誕生年月日.....	46
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	46
11. 薬価基準収載年月日.....	47
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.....	47
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	47
14. 再審査期間.....	48
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	48
16. 各種コード.....	48
17. 保険給付上の注意.....	48
<b>X I. 文献</b> .....	49
1. 引用文献.....	49
2. その他の参考文献.....	50
<b>X II. 参考資料</b> .....	51
1. 主な外国での発売状況.....	51
2. 海外における臨床支援情報.....	52
<b>X III. 備考</b> .....	53
その他の関連資料.....	53

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

デパス（一般名：エチゾラム）は、当社研究所における一連のチエノジアゼピン系化合物に関する研究により、“心身安定剤リーゼ”について創製された精神安定剤である。チエノジアゼピン環にトリアゾール環を縮合したデパスは、全般に薬理活性の強化が認められ、強力な抗不安作用とともに優れた鎮静・催眠作用、抗うつ作用、筋緊張緩解作用を示す。

1971年よりエチゾラム製剤の前臨床試験を開始し、その後の臨床試験により本剤の有効性、安全性並びに有用性が確認され、1983年9月に承認を取得し発売するに至った（錠0.5mg・1mg、細粒1%）。

発売後、10,720例の使用成績調査を実施し、1989年12月に再審査申請を行った。その結果、1992年6月に「製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない」旨再審査結果通知され（1992年6月3日付厚生省薬務局長通知）、効能・効果及び用法・用量の表現を改めた。

また、細粒剤は2002年2月に販売名変更に伴う再承認を受け、2002年7月に変更銘柄名で薬価収載された。

さらに、医療現場では、エチゾラム製剤が処方される患者のうち、50%以上を65歳以上の高齢者が占めており、1日投与量では0.5mg/dayが最も多くなっているが、高齢者には0.5mg錠では効果が強すぎるため、さらなる低用量製剤が望まれていた。この要望に応えるため、0.25mg錠の開発に着手し、加速試験、生物学的同等性試験を実施して2012年2月に承認を取得、2012年7月に販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 神経症における不安・緊張・抑うつ・神経衰弱症状に対して改善効果を示す。
- (2) うつ病における不安・緊張に対して改善効果を示す。
- (3) 心身症（高血圧症、胃・十二指腸潰瘍）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつに対して改善効果を示す。
- (4) 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対して改善効果を示す。
- (5) 神経症、うつ病、心身症（高血圧症、胃・十二指腸潰瘍）、統合失調症における睡眠障害に対して改善効果を示す。
- (6) 総症例数12,328例中866例（7.02%）1,133件の副作用が報告されている。主な副作用は眠気444件（3.60%）、ふらつき241件（1.95%）、倦怠感77件（0.62%）、脱力感46件（0.37%）等であった。（再審査終了時）  
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、黄疸があらわれることがある。



Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

デパス錠 0.25mg

デパス錠 0.5mg

デパス錠 1mg

デパス細粒 1%

(2) 洋名：

DEPAS TABLETS

DEPAS FINE GRANULES 1%

(3) 名称の由来：

(病的状態から) 離れ = De 通り過ぎる = Pas

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)：

エチゾラム (JAN)

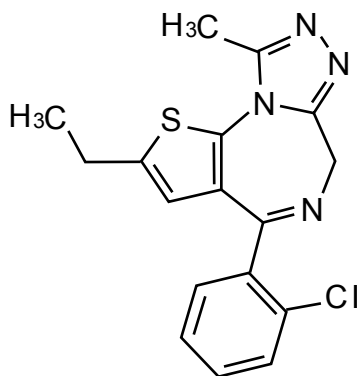
(2) 洋名 (命名法)：

Etizolam (JAN)

(3) ステム：

ジアゼパム誘導体 (-azepam) の同類薬として分類されている。： -tizolam

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

## II. 名称に関する項目

---

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- $\alpha$ ][1,4]diazepine

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

Y-7131（治験番号）

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。

エチゾラムの各種溶媒に対する溶解性 (25℃)

溶媒	1gを溶解するのに要した溶媒量	局方での溶解性の表現
酢酸 (100)	3.7mL	溶けやすい
エタノール (99.5)	28.3mL	やや溶けやすい
アセトニトリル	35mL	やや溶けにくい
無水酢酸	46.7mL	やや溶けにくい
水	10,000mL以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性：

吸湿性は認められない。

平衡吸湿率 (室温)

Day	63%RH	75%RH	84%RH
45	0%	0%	0%

(4) 融点 (分解点)，沸点，凝固点：

融点：146～149℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa = 2.6 (チエノジアゼピン環，吸光度法)<sup>a)</sup>

(6) 分配係数<sup>1)</sup>：

エチゾラムの分配係数 (クロロホルム/水系)

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

\* Britton-Robinson 緩衝液

エチゾラムの分配係数 (オクタノール/水系)

pH	オクタノール/緩衝液* (23℃)
3	181
5	345
7	354
9	364

\* Britton-Robinson 緩衝液

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値：

紫外吸収スペクトル

0.1mol/L 塩酸試液  $\lambda$  max250~254nm 及び 293~297nm

2. 有効成分の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		褐色容器 (気密)	3年6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度*2	40℃	無色透明容器 (気密)	90日	変化なし
		60℃	無色透明容器 (気密)	90日	変化なし
	湿度*3	40℃, 60% RH	無色透明容器 (開放)	90日	変化なし
		40℃, 75% RH	無色透明容器 (開放)	90日	変化なし
		40℃, 82% RH	無色透明容器 (開放)	90日	変化なし
	光*2	直射日光	無色透明容器 (気密)	21日	21日目に淡黄色に着色し、わずかな含量低下を認めた (TLC上に光分解物の1スポット)。
			褐色容器 (気密)	21日	変化なし

\*1. 試験項目：外観，薄層クロマトグラフィー (TLC)，融点，含量

\*2. 試験項目：外観，薄層クロマトグラフィー (TLC)，含量

\*3. 試験項目：外観，薄層クロマトグラフィー (TLC)，吸湿度，含量

<溶液中の安定性>

エチゾラムを pH7 の緩衝液 (5%のメタノールを含む) に 0.05% (w/v) の濃度に溶かした液を 6 時間直射日光下にさらすと，無色透明アンプル中では光分解物の他に 2 個の痕跡程度の分解物がみられ，含量が低下した。しかし，褐色アンプル中では変化はみられなかった。

エチゾラム溶液の直射日光下での安定性

保存形態	試験項目	開始時	6 時間後 (直射日光下)
無色透明アンプル	外観	無色透明	無色透明
	TLC	1 スポット	4 スポット*
	含量 (%)	101.3	83.6
褐色アンプル	外観	無色透明	無色透明
	TLC	1 スポット	1 スポット
	含量 (%)	101.3	101.2

\* Rf0.41：エチゾラム，Rf0.34：光分解物，Rf0.18：痕跡，Rf0.22：痕跡

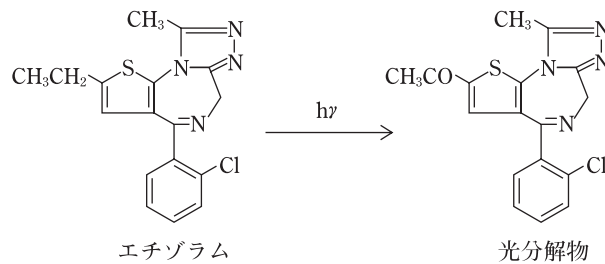
また，エチゾラムを各種 pH 液 (5%メタノールを含む) の 40℃中に保存した場合，pH6~12 で変化はみられなかったが，pH4 以下で経時的に開環体の生成による含量低下がみられた。酸性溶液中では，エチゾラムと開環体は pH に依存した平衡混合物を形成していると考えられる。(飽和水溶液の pH：約 6)

各種 pH 溶液中の 40℃中における安定性, 含量 (%)

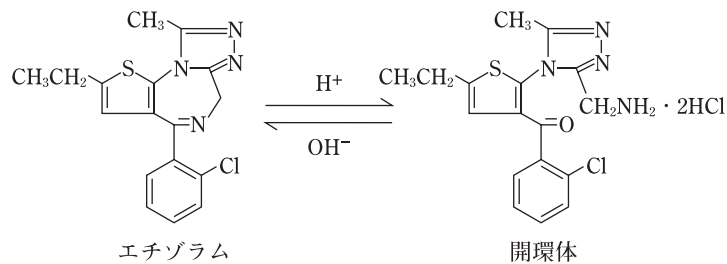
時間 \ pH	2.1	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0
0.5	77.5	98.5	100.2	100.4	100.0	100.0
1	67.0	96.9	100.2	100.4	99.5	99.0
2	57.3	97.9	100.2	100.4	99.5	100.0
3	54.2	97.9	100.4	99.4	100.0	99.5

< 強制分解による生成物 >

・ 光分解



・ 酸性溶液中



### 3. 有効成分の確認試験法

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

日局「エチゾラム」の定量法による

電位差滴定法 (0.1mol/L 過塩素酸)

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

	錠 0.25mg			錠 0.5mg			錠 1mg		
有効成分 (1錠中)	日局エチゾラム 0.25mg			日局エチゾラム 0.5mg			日局エチゾラム 1mg		
性状・剤形	微赤色・ フィルムコーティング錠			白色・フィルムコーティング錠					
外形									
規格	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	6.5	3.4	112.0	6.5	3.1	112.0	6.5	3.1	112.0
	細粒 1%								
有効成分 (1g 中)	日局エチゾラム 10mg								
性状・剤形	白色・細粒剤								

###### (2) 製剤の物性 :

###### <錠剤>

硬度 :

錠 0.25mg 40N 以上

錠 0.5mg 約 60N

錠 1mg 約 60N

###### <細粒>

- ・ 粒度分布 : 日局「製剤総則 顆粒剤」の (3) 製剤の粒度の試験法を行うとき, 細粒剤の規定に適合する。
- ・ 安息角 : 流動性の指標として, オリフィス径を測定  
\*オリフィス径 : 3.15mm
- ・ 飛散性 (逃飛率) : 約 18%

###### (3) 識別コード :

錠 0.25mg : Y-DP025

錠 0.5mg : Y-DP0.5

錠 1mg : Y-DP1

###### (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：

	錠 0.25mg	
有効成分（1錠中）	日局エチゾラム 0.25mg	
添加物	乳糖水和物，セルロース，トウモロコシデンプン，タルク，白糖，マクロゴール 6000，酸化チタン，ヒプロメロース，カルナウバロウ，三二酸化鉄	
	錠 0.5mg	錠 1mg
有効成分（1錠中）	日局エチゾラム 0.5mg	日局エチゾラム 1mg
添加物	乳糖水和物，セルロース，トウモロコシデンプン，タルク，白糖，マクロゴール 6000，酸化チタン，ヒプロメロース，カルナウバロウ	
	細粒 1%	
有効成分（1g中）	日局エチゾラム 10mg	
添加物	乳糖水和物，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース	

## (2) 添加物：

上記（1）項参照

## (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

## &lt; デパス錠 0.25mg &gt;

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
加速試験*1	40℃，75%RH		PTP + 紙箱	6 ヶ月	変化なし
			ポリエチレン容器	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験*2	温度	40℃，75%RH	褐色ガラス瓶	3 ヶ月	変化なし
	湿度	30℃，75%RH	褐色ガラス瓶（開放）	3 ヶ月	硬度が低下したが，他の試験項目は変化なし。
	光	D65 蛍光ランプ， 25℃，60%RH	透明ガラス瓶	120 万 lx・h	硬度がわずかに低下したが，他の試験項目は変化なし。

\*1. 試験項目：性状，確認試験，製剤均一性（含量均一性試験），溶出試験，含量

\*2. 試験項目：外観，硬度，溶出試験，含量

## &lt; デパス錠 0.5mg &gt;

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃，60%RH		PTP + 紙箱*1	4 年	変化なし
			ポリエチレン容器*2	4 年	変化なし
加速試験*3	40℃，75%RH		PTP + 紙箱	6 ヶ月	水分が増加し，それに伴い硬度が低下した。崩壊が速くなったが，溶出試験では品質上問題となる変化は認められなかった。
			ポリエチレン容器	6 ヶ月	変化なし

IV. 製剤に関する項目

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
苛酷試験*4	温度	40℃, 60%RH 以下	着色ガラス容器 (密栓)	3 ヶ月	含量がわずかに減少 (規格内) したが, 他の項目は変化なし。
			グラシン分包	3 ヶ月	含量がわずかに減少 (規格内) し硬度が低下したが, 他の項目は変化なし。
			PTP	3 ヶ月	硬度が低下したが, 他の項目は変化なし。
	湿度	30℃, 75%RH	ガラスシャーレ (開放)	3 ヶ月	硬度が低下したが, 他の項目は変化なし。
			グラシン分包	3 ヶ月	硬度が低下したが, 他の項目は変化なし。
			PTP	3 ヶ月	硬度が低下したが, 他の項目は変化なし。
	光	1,000lx (D65 蛍光ランプ), 25℃, 60%RH	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデンフ ィルムで覆う)	120 万 lx・h	含量が減少 (規格内) したが, 他の項目は変化なし。
			グラシン分包	60 万 lx・h	変化なし
			PTP	60 万 lx・h	変化なし

- \*1. 試験項目: 外観, 色差, 硬度, 溶出試験, 崩壊試験, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 含量
- \*2. 試験項目: 外観, 溶出試験, 崩壊試験, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 含量
- \*3. 試験項目: 性状, 確認試験, 含量均一性試験, 硬度, 水分, 溶出試験, 崩壊試験, 純度試験, 含量
- \*4. 試験項目: 性状, 色差, 吸湿率, 硬度, 溶出試験, 含量

<デパス錠 1mg >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃, 60%RH	PTP + 紙箱*1	4 年	変化なし
			ポリエチレン容器*2	4 年	変化なし
加速試験*3		40℃, 75%RH	PTP + 紙箱	6 ヶ月	水分が増加し, それに伴い硬度 が低下した。崩壊が速くなっ たが, 溶出試験では品質上問題 となる変化は認められなかった。
			ポリエチレン容器	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験*4	温度	40℃, 60%RH 以下	着色ガラス容器 (密栓)	3 ヶ月	変化なし
			グラシン分包	3 ヶ月	硬度が低下したが, 他の項目は 変化なし。
			PTP	3 ヶ月	硬度が低下したが, 他の項目は 変化なし。
	湿度	30℃, 75%RH	ガラスシャーレ (開放)	3 ヶ月	硬度が低下したが, 他の項目は 変化なし。
			グラシン分包	3 ヶ月	硬度が低下したが, 他の項目は 変化なし。
			PTP	3 ヶ月	硬度が低下したが, 他の項目は 変化なし。
	光	1,000lx (D65 蛍光ランプ), 25℃, 60%RH	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデンフ ィルムで覆う)	120 万 lx・h	含量がわずかに減少 (規格内) し硬度が低下したが, 他の項目 は変化なし。
			グラシン分包	60 万 lx・h	硬度が低下したが, 他の項目は 変化なし。
			PTP	60 万 lx・h	硬度が低下したが, 他の項目は 変化なし。

- \*1. 試験項目: 外観, 色差, 硬度, 溶出試験, 崩壊試験, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 含量
- \*2. 試験項目: 外観, 溶出試験, 崩壊試験, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 含量
- \*3. 試験項目: 性状, 確認試験, 含量均一性試験, 硬度, 水分, 溶出試験, 崩壊試験, 純度試験, 含量
- \*4. 試験項目: 性状, 色差, 吸湿率, 硬度, 溶出試験, 含量

## &lt;デパス細粒 1%&gt;

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH		アルミニウムラミネート袋+紙箱*1	4年	変化なし
			ポリエチレンセロファン分包+紙箱*2	3年	問題のない程度の外観上の変化(白色度の減少及び黄色度の増加)が認められたが、他の試験項目は変化なし。
加速試験*3	40℃, 75%RH		アルミニウムラミネート袋+紙箱	6ヵ月	変化なし
			ポリエチレンセロファン分包+紙箱	6ヵ月	変化なし
苛酷試験*4	温度	40℃	気密容器	90日	変化なし
		60℃	気密容器	30日	変化なし
	湿度	40℃, 60%RH	気密容器	90日	変化なし
		40℃, 82%RH	気密容器	90日	変化なし
		40℃, 60%RH	開放容器	90日	吸湿が経時的に認められ、90日目にはごくわずかにケーキングがみられた。
		40℃, 75%RH	開放容器	90日	吸湿が経時的に認められ、60日目以降はごくわずかにケーキングがみられた。
		40℃, 82%RH	開放容器	90日	吸湿が経時的に認められ、30日目以降はごくわずかにケーキングがみられた。
		光	直射日光	無色透明容器(気密)	7日
	遮光容器(気密)			7日	変化なし
	室内散乱光		無色透明容器(気密)	120日	90日目以降わずかに淡褐色化した。

\*1. 試験項目：外観，色差，類縁物質，含量

\*2. 試験項目：性状，色差，確認試験，水分，溶出試験，粒度試験，含量

\*3. 試験項目：性状，確認試験，純度試験，水分，重量偏差試験(ポリエチレンセロファン分包のみ)，溶出試験，粒度試験，含量

\*4. 試験項目：外観，薄層クロマトグラフィー(TLC)，吸湿度[湿度(開放容器)のみ]，含量

## 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)

「XIII. 備考」の項を参照。

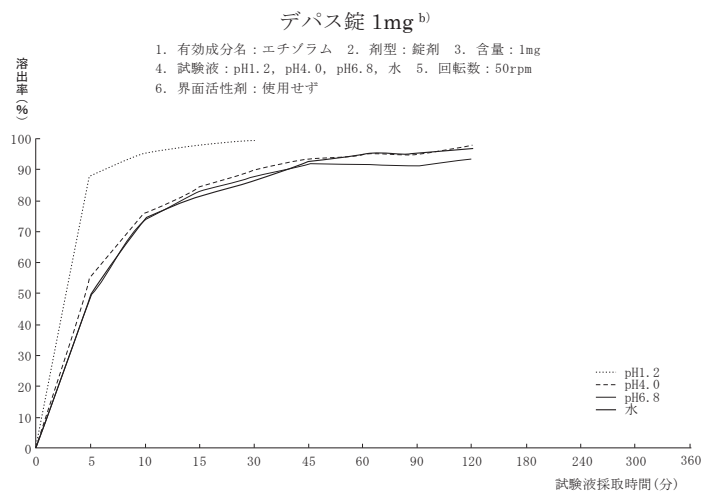
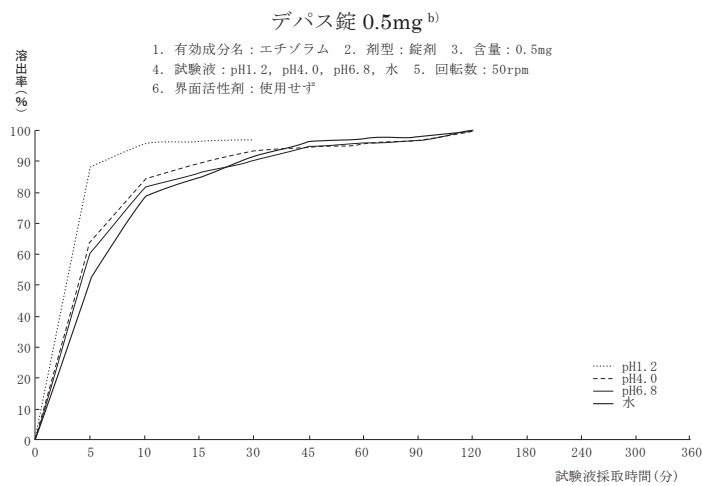
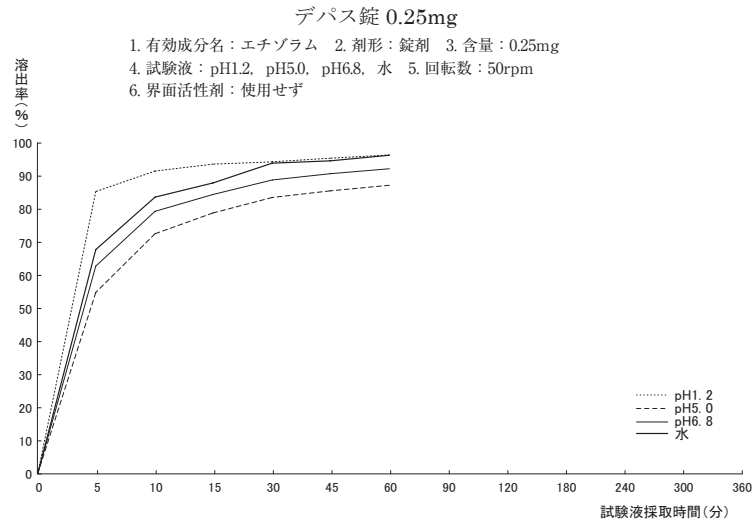


## IV. 製剤に関する項目

### 7. 溶出性

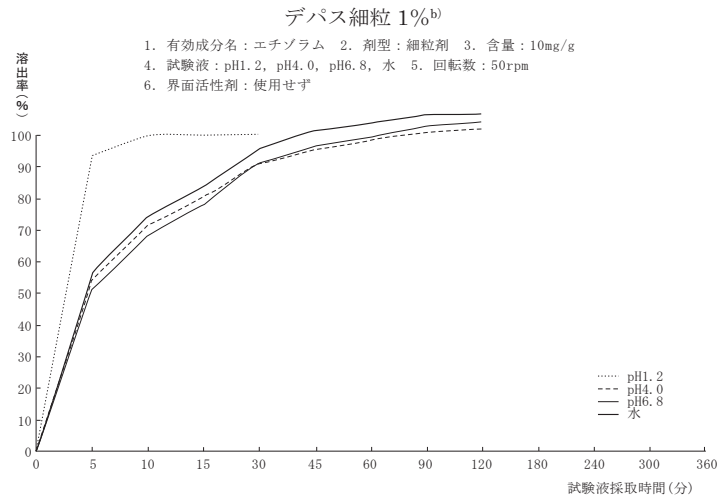
<錠>

日局「エチゾラム錠」の溶出性による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、パドル法により毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 70% 以上である。



<細粒>

日局「エチゾラム細粒」の溶出性による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、パドル法により毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 75%以上である。



<参考>

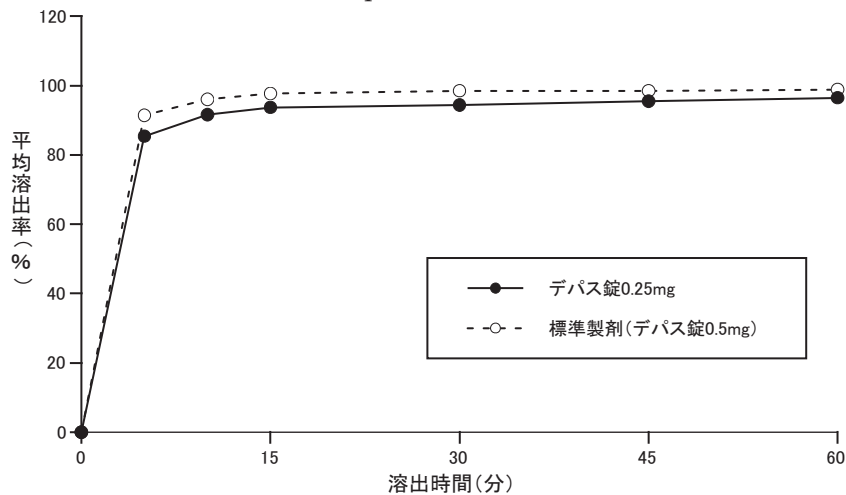
デパス錠 0.25mg とデパス錠 0.5mg の溶出挙動の類似性

デパス錠 0.5mg を標準製剤として、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 13 年 5 月 31 日付医薬審第 783 号）に従い、溶出試験を実施した。

下記の 5 条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、デパス錠 0.25mg とデパス錠 0.5mg の溶出挙動は類似していると判断した。

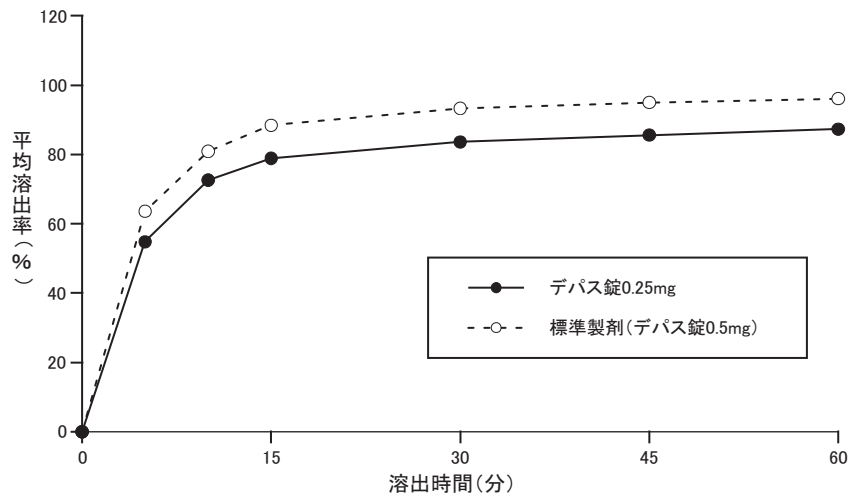
検体	デパス錠 0.25mg (Lot No.H012-I1) 標準製剤：デパス錠 0.5mg (Lot No.Q406)
試験法	パドル法
試験液 (試験液量) ／回転数	①pH1.2 (900mL) /50rpm ②pH5.0 (900mL) /50rpm ③pH6.8 (900mL) /50rpm ④ 水 (900mL) /50rpm ⑤pH5.0 (900mL) /100rpm
判断基準	①④⑤：試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。 ②③：15 分における試験製剤の平均溶出率は、標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

① 試験液：pH1.2 (900mL) 回転数：50rpm

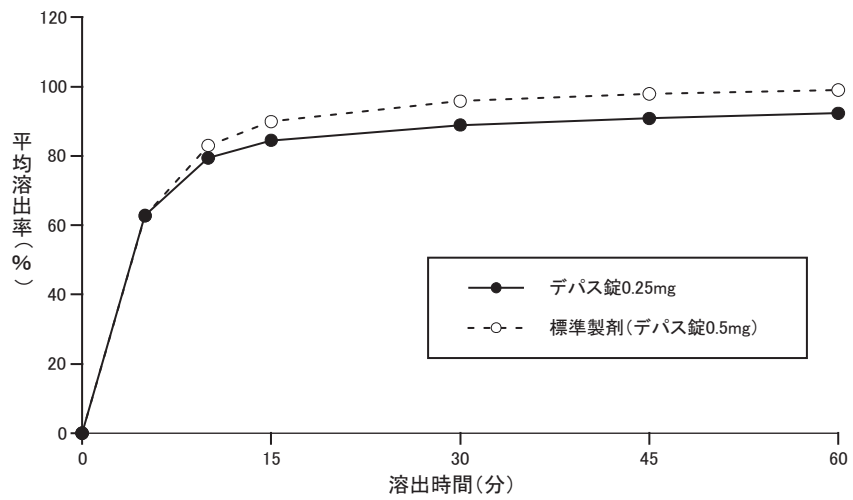


#### IV. 製剤に関する項目

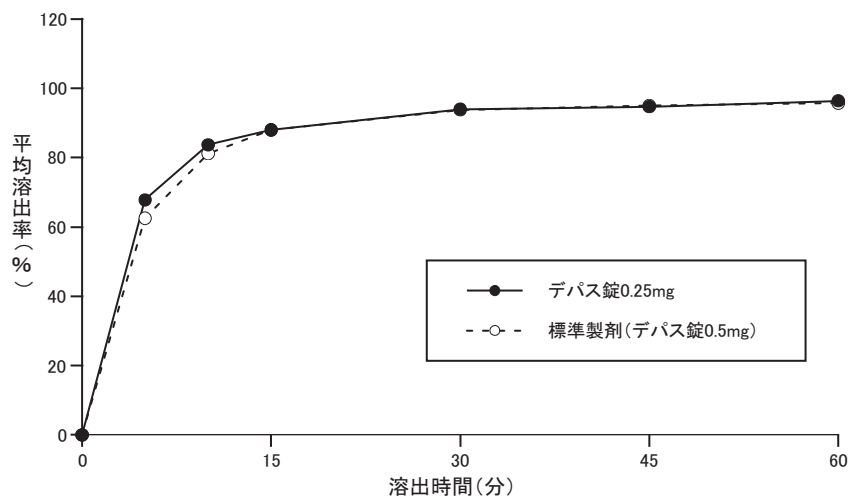
② 試験液：pH5.0 (900mL) 回転数：50rpm



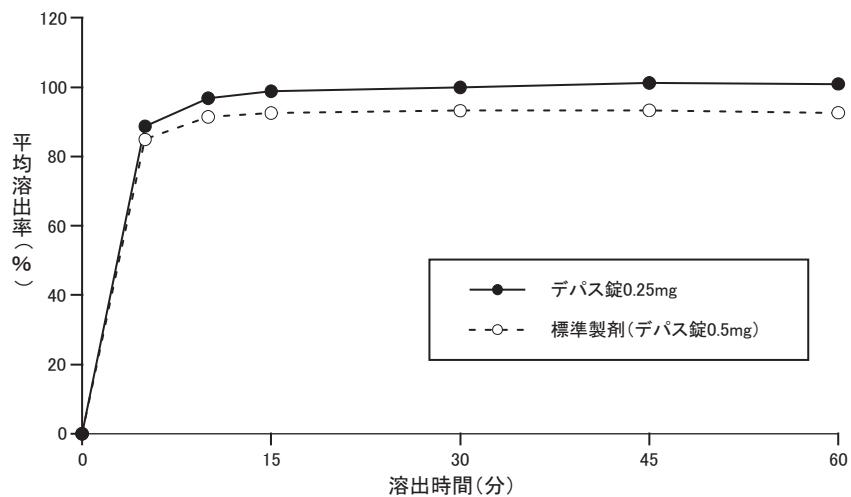
③ 試験液：pH6.8 (900mL) 回転数：50rpm



④ 試験液：水 (900mL) 回転数：50rpm



⑤ 試験液：pH5.0 (900mL) 回転数：100rpm



## 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

<錠>

日局「エチゾラム錠」の確認試験による。

- (1) 硫酸溶液への紫外線照射による蛍光の発生 (チエノジアゼピン環の確認)。
- (2) 紫外可視吸光度測定法

<細粒>

日局「エチゾラム細粒」の確認試験による。

- (1) 硫酸溶液への紫外線照射による蛍光の発生 (チエノジアゼピン環の確認)。
- (2) 紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

<錠>

日局「エチゾラム錠」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

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→10000)

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：240nm)

<細粒>

日局「エチゾラム細粒」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

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 (7→10) 溶液 (1→50000)

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：240nm)

## 11. 力価

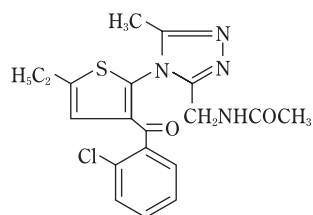
該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

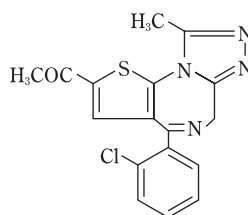
---

##### 12. 混入する可能性のある夾雑物

副生成物



光分解物



##### 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：

国内136施設で総計1,608例について実施された9種の二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである。（有効率は“有効と認められるもの”以上を集計。）

疾患名	有効率
神経症 <sup>2~4)</sup>	61.2% (207例/338例)
心身症（高血圧症，胃・十二指腸潰瘍） <sup>5,6)</sup>	64.2% (70例/109例)
頸椎症，腰痛症，筋収縮性頭痛 <sup>7)</sup>	73.3% (77例/105例)
統合失調症における睡眠障害 <sup>8)</sup>	58.9% (56例/95例)
うつ病	58.0% (40例/69例)

神経症，心身症（高血圧症，胃・十二指腸潰瘍），統合失調症における睡眠障害に対して二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている（錠0.5mg，錠1mg，細粒1%承認時の成績）。

## V. 治療に関する項目

- 2) 葉田 裕 他：臨床精神医学 1979；8（1）：111-131  
 3) 山内育郎 他：新薬と臨床 1979；28（7）：1135-1145  
 4) 鈴木仁一 他：臨床と研究 1979；56（10）：3425-3442  
 5) 並木正義 他：臨床と研究 1982；59（12）：4101-4112  
 6) 鈴木仁一 他：臨床と研究 1982；59（11）：3797-3808  
 7) 室 捷之 他：新薬と臨床 1978；27（8）：1407-1422  
 8) 小島卓也 他：臨床精神医学 1983；12（10）：1293-1314

### (3) 臨床薬理試験：

- 1) 健康成人における第 I 相試験では、エチゾラム 0.5～2mg<sup>注)</sup> の投与により眠気や鎮静作用に伴う軽度な呼吸数・分時換気量の減少がみられた他は、血液ガス、pH、その他の臨床検査において問題とすべき作用は認められなかった。
- 2) 健康成人における定量薬理的脳波分析では、ジアゼパム 2mg に対する等価量は少なくとも 1mg 以下あるいは 0.1mg で、脳波変化の量を根拠にする限り、ジアゼパムに数倍勝る抗不安作用がみられ、その作用は速やかにあらわれ、増量すれば強い眠気を生じる半面、多少の抗うつ効果を示すことが予想され、この抗うつ効果も感情転てつ作用によるものではなく、むしろ感情抑制作用によるものであるとの評価を得た<sup>9)</sup>。

9) 斎藤正己 他：脳波と筋電図 1976；4：27-40

- 3) 健康成人における終夜睡眠脳波による検討では、一夜の全睡眠時間はエチゾラム 2mg<sup>注)</sup> で有意に延長したが、ジアゼパム 6mg では変化はみられなかった。また、REM 睡眠に関しては、エチゾラム 2mg<sup>注)</sup> で有意に抑制されたが、反跳現象は認められなかった。一方、ジアゼパム 6mg では REM 睡眠の抑制は認められなかった<sup>10)</sup>。

10) Nakazawa Y. et al. : Psychopharmacologia (Berl.) 1975；44：165-171

以上の健康成人による臨床薬理試験において、ジアゼパムの 1/2～1/4 量で強い抗不安、鎮静、催眠並びに抗うつ作用がみられることが示唆された。

注) 本剤の承認されている用法・用量は神経症、うつ病の場合は 1 日 3mg、心身症、頸椎症、腰痛症、筋収縮性頭痛の場合は 1 日 1.5mg を 3 回に分服及び睡眠障害に用いる場合は 1 日 1～3mg を就寝前に 1 回である。

### (4) 探索的試験：

- 1) 不安神経症 9 例、強迫神経症 2 例、神経性不眠 5 例、反応性うつ病 4 例、退行期うつ病 8 例、内因性うつ病 4 例、躁病 1 例、統合失調症 9 例、非定型精神病 6 例の計 48 例にエチゾラム 1～8mg/日<sup>注)</sup> を 4～730 日間（平均 88 日間）投与した。

効果	著効	有効	やや有効	無効	有効率（「有効」以上）
例数	7	15	14	12	45.83%

有効投与量は 1～5mg<sup>注)</sup> で、作用の発現は早く、投与後数日以内にあらわれた。

随伴症状は 13 例（27.08%）にみられたが、ほとんどが日中眠気・倦怠感・眩暈感という臨床効果と密接に関係した過鎮静ともいえるべきものであった<sup>11)</sup>。

11) 南 克昌 他：新薬と臨床 1978；27（6）：987-997

- 2) 神経症・抑うつ状態の患者 97 例にエチゾラム 1～12mg/日<sup>注)</sup> を 4～82 日間（平均 30 日間）投与した。

効果	著効	有効	やや有効	無効	悪化	有効率（「有効」以上）
例数	17	50	23	5	2	69.07%



副作用は33%の症例にみられ、主な症状は眠気、ふらつきが最も多く14%にみられた。使用量としては3mg/日が適当と思われた<sup>12)</sup>。

12) 山内育郎 他：新薬と臨床 1978；27 (6)：999-1004

- 3) 不安-緊張を主症状とした神経症を中心に19例にエチゾラム1~9mg/日<sup>注)</sup>を1~10週間投与した。

主として神経症を対象としてみると、エチゾラムは不安、緊張の鎮静に優れた効果が認められ、その効果はジアゼパムに優る安定感が認められた。標準的な使用量は、1回2mg<sup>注)</sup>として1日2~3回の使用が適当であった<sup>13)</sup>。

13) 矢部 徹：新薬と臨床 1978；27 (7)：1230-1234

- 4) 神経症、心身症の患者125例にエチゾラムを投与した。

総合的な有効率は67%で、いわゆる心因性自律神経失調症も含めた広義の心身症の治療に有用であると考えられた。

最小有効量は1日量1mgであるが、至適用量は1日量3~6mg<sup>注)</sup>であり、必要な場合は1日量9mg<sup>注)</sup>までの増量が可能と考えられる。

副作用として28%に眠気、ふらつき、浮動感がみられた<sup>14)</sup>。

14) 鈴木仁一 他：臨床と研究 1977；54 (10)：3398-3404

注) 本剤の承認されている用法・用量は神経症、うつ病の場合は1日3mg、心身症、頸椎症、腰痛症、筋収縮性頭痛の場合は1日1.5mgを3回に分服及び睡眠障害に用いる場合は1日1~3mgを就寝前に1回である。

#### (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：

神経症<sup>2,3)</sup>、心身症（高血圧症<sup>6)</sup>、胃・十二指腸潰瘍<sup>5)</sup>）、統合失調症における睡眠障害<sup>8)</sup>を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められた。

2) 葉田 裕 他：臨床精神医学 1979；8 (1)：111-131

3) 山内育郎 他：新薬と臨床 1979；28 (7)：1135-1145

5) 並木正義 他：臨床と研究 1982；59 (12)：4101-4112

6) 鈴木仁一 他：臨床と研究 1982；59 (11)：3797-3808

8) 小島卓也 他：臨床精神医学 1983；12 (10)：1293-1314

##### 3) 安全性試験：

該当資料なし

<参考>

エチゾラムの第I相試験及び臨床薬理試験<sup>10)</sup>では、眠気及び鎮静作用に伴う軽度の呼吸数・分時換気量の減少が観察された以外は格別の作用はみられず、また反跳現象のないREM睡眠の抑制がみられた。

10) Nakazawa Y. et al. : Psychopharmacologia (Berl.) 1975；44：165-171

##### 4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (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）：

使用成績調査：1983年9月21日の承認から1989年9月20日までの6年間で、全国907施設より総計10,720例の症例をレトロスペクティブに収集した。その内、有効性除外症例（①対象疾患が複数ある症例，②効能・効果外の症例，③効果判定が未記載の症例）3,157例を除いた7,563例を有効性解析症例とした。改善度は自他覚症状を総合的に評価し、「著効，有効，やや有効，無効，悪化，不明」の基準で判定した。（一部の症例では著明改善，改善，やや改善，不変，悪化，不明と判定した。）

	有効率（有効以上の例数/計）	改善率（改善以上の例数/計）
神経症	843/1,253（67.3）	243/359（67.7）
うつ病	604/ 891（67.8）	141/215（65.6）
高血圧症	322/ 403（79.9）	71/102（69.6）
胃・十二指腸潰瘍	104/ 122（85.2）	36/ 49（73.5）
頸椎症	145/ 210（69.0）	73/112（65.2）
腰痛症	228/ 327（69.7）	117/160（73.1）
筋収縮性頭痛	417/ 571（73.0）	166/252（65.9）
統合失調症	1,339/2,031（65.9）	310/506（61.3）

安全性評価対象症例10,720例における副作用発現症例率は4.30%（461/10,720例）であり，承認時までの発現症例率25.2%（405/1,608例）に比して約21%程低下している。副作用はいずれも主作用の延長上のものと考えられるものが多かった。副作用の詳細については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照。

#### 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：

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。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績：

## 1) ヒトでの作用

## ① 抗不安作用

健康成人男性での定量薬理脳波学的検討の結果, 強力な鎮静・催眠-抗不安作用を示す<sup>9, 15)</sup>。

## ② 鎮静・催眠作用

健康成人男性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<sup>10)</sup>。

## 2) 動物での作用

## ① 抗不安作用

a) 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)が, ジアゼパムの5~6倍強力である<sup>16)</sup>。

b) マウス, ラットにおける *in vivo* の実験で, 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する<sup>17)</sup>。

c) ラットにおける *in vitro* の実験で, 脳内ベンゾジアゼピン受容体に対して高い親和性を示す<sup>18)</sup>。

## ② 鎮静・催眠作用

a) 家兎の自発脳波では, ジアゼパムの1/4量(0.16mg/kg)から著明な徐波化を示す<sup>16)</sup>。

b) マウスにおける正向反射の実験で, クロロプロチキセン, ハロペリドール, レボメプロマジンなどの抗精神病薬と併用することにより睡眠増強作用を示す<sup>16, 19)</sup>。

## ③ 筋緊張緩解作用

ラットにおける実験で, ジアゼパムと異なり,  $\gamma$ -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す<sup>20)</sup>。

## ④ 抗うつ作用

ラットにおける *in vivo* の実験で, 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込みを抑制する<sup>17)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### ⑤ 心身安定化作用

- a) イヌにおける実験で、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する<sup>21)</sup>。
- b) ラットにおける実験で、水浸拘束による潰瘍の形成を有意に抑制する<sup>22)</sup>。

### (3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

<参考>

本剤は短時間作用型の睡眠薬に分類されている<sup>o)</sup> (本剤の半減期は6時間)。

## 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：

3.3 時間（食後 30 分に錠 1mg, 2 錠を経口投与）<sup>23)</sup>

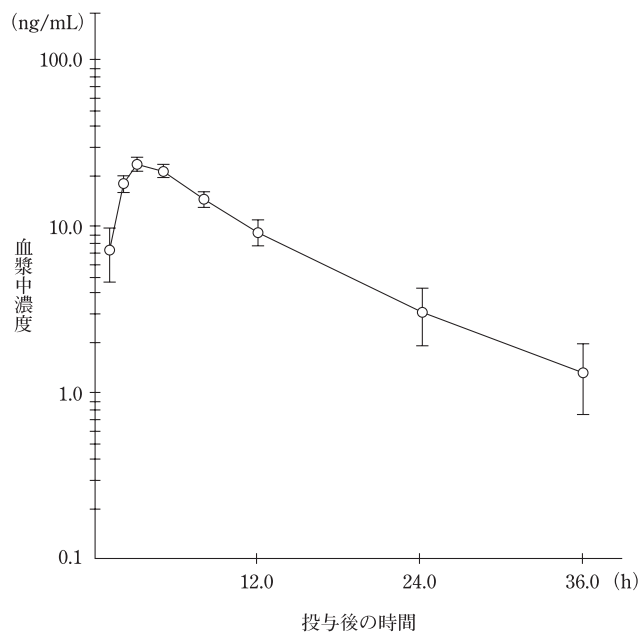
## (3) 臨床試験で確認された血中濃度：

## 1) 単回投与

健康成人にデパス 2mg（錠 1mg, 2 錠）を食後 30 分を経口投与した場合、吸収は良好で、最高血漿中濃度は約 3 時間後に得られ、血漿中濃度の半減期は約 6 時間であった<sup>23)</sup>。

健康成人 10 人, 2mg 単回投与（平均値±SE）

$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\sim 36h}$ (ng · h/mL)
3.3±0.3	25±1.5	6.3±0.8	284.3±40.4



## 2) 反復投与

神経症の例にデパス錠 1mg を 1 日 3 回食後 30 分から 1 時間に反復経口投与した場合、投与開始後 7 日, 14 日及び 28 日目の血漿中濃度はほぼ等しかった<sup>24)</sup>。

## (4) 中毒域：

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響：

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。

## (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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 :

1 - コンパートメントモデル<sup>23)</sup>

(2) 吸収速度定数 :

$K_a$  ( $h^{-1}$ ) :  $0.8500 \pm 0.1999$  (健康成人, 錠 1mg, 2 錠を単回経口投与)<sup>23)</sup>

(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 :

$K_{el}$  ( $h^{-1}$ ) :  $0.1230 \pm 0.0130$  (健康成人, 錠 1mg, 2 錠を単回経口投与)<sup>23)</sup>

(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 :

93% (*in vitro*)<sup>25)</sup>

### 3. 吸収

エチゾラムは消化管から比較的速やかに吸収される。

<参考>動物(マウス, ラット)における吸収

マウス, ラットに<sup>14</sup>C-エチゾラムを経口又は腹腔内投与した場合, いずれの動物種においても両投与経路による尿中, 糞中の放射能排泄率に差が認められず, しかも投与した放射能がほぼ定量的に尿中又は糞中に回収されるのでエチゾラムの消化管からの吸収は良好であると考えられる<sup>26)</sup>。

### 4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物(ラット)における移行性

脳内に移行するが, 脳内濃度は血液中濃度より低い(ラット, p.o.)<sup>26)</sup>。

(2) 血液-胎盤関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物(マウス)における移行性

妊娠 17 日目のマウスに<sup>14</sup>C-エチゾラムを投与した場合, 胎児, 胎盤への放射能の移行が認められた<sup>27)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物（マウス）における移行性

授乳中の母獣マウスに  $^{14}\text{C}$ -エチゾラムを投与した場合、乳汁を介して乳児マウスにも少量の放射能が移行した<sup>27)</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（ラット）における移行性

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

また、最長3週間まで反復投与しても、肝臓、腎臓、血清、脳の濃度は、単回投与の場合と比較して著しい上昇はなく、体内蓄積性は少ないと考えられる<sup>26)</sup>。

$^{14}\text{C}$ -エチゾラム (5mg/kg) をラットに経口投与後の臓器中放射能濃度

臓器	時間 (h)					
	0.5	1	2	4	6	24
血液	1.60	1.24	0.53	0.29	0.05	0.03
血清	2.14	1.44	0.81	0.47	0.07	0.05
脳	0.35	0.24	0.12	0.06	0.01	0.00
肝臓	6.26	6.27	7.62	5.32	5.29	0.83
肺	1.54	1.17	0.61	0.49	0.11	0.05
心臓	1.70	1.22	0.72	0.42	0.05	0.03
腎臓	4.48	3.29	2.13	1.21	0.25	0.09
副腎	5.08	3.22	3.11	1.45	0.10	0.03
胸腺	1.32	1.10	0.57	0.41	0.04	0.02
脾臓	1.54	1.23	0.71	0.51	0.05	0.02
睾丸	0.85	0.82	0.72	0.48	0.05	0.03
脂肪	0.78	0.54	0.32	0.23	0.04	0.03
筋肉	1.45	1.17	0.62	0.34	0.03	0.03

エチゾラムとして $\mu\text{g/g}$ 湿重量, 平均値 (n = 3)

## 5. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝部位：肝臓

代謝経路：健康成人にデパスを経口投与した場合の尿中主代謝物は8位エチル基の $\alpha$ 水酸化体 (MIII) 及びそのグルクロン酸抱合体, 1位メチル基の水酸化体 (MVI) のグルクロン酸抱合体である<sup>28)</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（現段階では定められていない）

### 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。〕

#### <解説>

- (1) 一般に閉塞隅角緑内障の患者では抗コリン作用を有する薬剤の投与により眼圧を上昇させるおそれがある。本剤は弱いながら抗コリン作用を有していることから、ベンゾジアゼピン系薬剤同様の注意として設定した。
- (2) 本剤は抗コリン作用と筋弛緩作用を有しており、投与により重症筋無力症の症状を悪化させるおそれのあることから、ベンゾジアゼピン系薬剤同様の注意として設定した。

### 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（現段階では定められていない）

### 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（現段階では定められていない）

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (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。〕

#### <解説>

- (1) 血圧低下があらわれるおそれがあり、症状の悪化につながるおそれがあるため、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。
- (2) 本剤は肝臓及び腎臓で代謝・排泄され、肝障害、腎障害のある患者では薬物の排泄が遅延する可能性がある。
- (3) 脳血管障害、脳腫瘍、頭部外傷など脳に器質的障害がある患者に対して本剤を投与した場合、作用が強くあらわれるおそれがあることから、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。
- (4) 「小児等への投与」の項参照

- (5) 高齢者ではベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、運動や認知に関する能力が低下するとの報告があることから、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。
- (6) 衰弱患者では嗜眠状態や運動失調を来しやすいことから、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。
- (7) 本剤との因果関係が明確でないものを含めて、炭酸ガスナルコーシス等の呼吸抑制が報告されており、原疾患として肺結核等の呼吸器疾患を有している例が含まれていたことから、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

<解説>

本剤は鎮静・催眠作用を有しており、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ことから、ベンゾジアゼピン系薬剤の記載に準じて設定した。

7. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素 CYP2C9 及び CYP3A4 で代謝される。

<解説>

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

(2) 併用注意とその理由：

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。

<解説>

1) 中枢神経抑制剤

中枢神経系の抑制作用を有する中枢神経抑制剤との併用により、相加的な中枢神経系抑制作用が増強されることがあるので注意を要する。併用時の対応としては、用量の調節等を行い、慎重に投与すること。

2) MAO 阻害剤

中枢神経系の抑制作用を有する MAO 阻害剤との併用により、相加的な中枢神経系抑制作用が増強されることがあるので注意を要する。MAO 阻害剤がベンゾジアゼピン系薬

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

剤の代謝を抑制し、血中濃度を上昇させるため、中枢神経抑制作用が増強されると考えられる<sup>4)</sup>。併用時の対応としては、用量の調節等を行い、慎重に投与すること。

### 3) フルボキサミンマレイン酸塩

エチゾラムとフルボキサミンの併用により、エチゾラムの血中濃度が平均で 86% 上昇したとの報告<sup>5)</sup>があるが、影響の受け方には個人差があるため注意が必要である。併用時の対応としては、用量を減量するなど、注意して投与すること。

### 4) アルコール（飲酒）

中枢神経系の抑制作用を有するアルコールとの併用により、相加的な中枢神経系抑制作用が増強されることがあるので注意を要する。本剤投与時には飲酒させないことが望ましい。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要：

総症例数 12,328 例中 866 例（7.02%）1,133 件の副作用が報告されている。主な副作用は眠気 444 件（3.60%）、ふらつき 241 件（1.95%）、倦怠感 77 件（0.62%）、脱力感 46 件（0.37%）等であった。（再審査終了時）

### (2) 重大な副作用と初期症状：

- 1) **依存性**（頻度不明）：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**（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。

<解説>

1) ベンゾジアゼピン系薬剤の大量長期服用後の離脱性痙攣は、投与中止後1～3日後に起こるが、1週間から数週間後に起きた例も報告されている。禁断症状の成因として、アセチルコリンの亢進によりせん妄が、ドパミンの亢進により精神症状が、GABAの急激な減少により痙攣発作が起こるといわれている<sup>f)</sup>。

2) ベンゾジアゼピン系薬剤による炭酸ガスナルコーシスは、真夜中から早朝にかけて起きやすく、朝起床時の頭痛には注意が必要である<sup>g)</sup>。

機序：モルヒネやベンゾジアゼピン系薬剤などの中枢神経抑制剤による炭酸ガスナルコーシスは、呼吸抑制により生じる中枢神経症状で、肺泡低換気による低酸素血症とCO<sub>2</sub>の蓄積が進展して動脈血のpH低下を伴う。

治療法：a. 中枢神経抑制剤による炭酸ガスナルコーシスの傾向があるときは、治療は困難になり、ICUでの適確な治療が必要となる。

b. モルヒネによる呼吸抑制の発生はまれであるが、①舌根が沈下していれば気道確保、②PaO<sub>2</sub>が低下していれば酸素吸入、③PaCO<sub>2</sub>が上昇していれば麻薬拮抗剤ナロキソンの投与を行う。

3) 本剤と抗精神病薬、抗うつ剤、抗パーキンソン剤との併用、又は本剤の急激な減量・中止により、本剤との因果関係を否定できない悪性症候群があらわれたとの報告があることから記載している。

悪性症候群は主として抗精神病薬の投与により発生する重篤な副作用として知られている。発生頻度は不明であるが、抗精神病薬服薬患者の0.2～1%程度と考えられている。患者の8割以上が発生前に拒薬や不穏興奮に伴う脱水や低栄養状態を呈しており、この身体衰弱、脱水状態、低栄養状態が悪性症候群の準備状態と考えられている。

特徴的な臨床症状等は以下の通りである。

- ① 解熱剤に反応しない38℃を超える高熱
- ② 筋強剛や振戦などの錐体外路症状
- ③ 発汗、頻脈、流涎などの自律神経症状
- ④ 昏迷を含む意識障害
- ⑤ 骨格筋の障害に伴い血清CK（CPK）値上昇
- ⑥ ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下

発生の報告は抗精神病薬がほとんどであるが、抗精神病薬以外にもイミプラミンなどの抗うつ薬や制吐剤メトクロプラミドなどでの報告もある。治療の基本は、早期発見による原因薬剤の中止、水分補給や体温の管理などの全身状態への対処である。薬物治療としては、ダントロレンナトリウムの静注、経口投与、プロモクリプチンメシル酸塩の経鼻、経口投与などが行われる。

4) 横紋筋融解症は、骨格筋細胞の融解、壊死により、筋体成分が血中へ流出した病態である。その際、流出した大量のミオグロビンにより尿細管に負荷がかかる結果、急性腎不全を併発することが多い<sup>h)</sup>。

初期症状：手足の筋肉の痛み、こわばり、しびれや脱力感、全身倦怠感、赤褐色尿など。

機序：不明

治療法：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5) 薬剤性の間質性肺炎は重篤な転帰に至らないようにするため、胸部 X 線撮影などによる早期診断と原因薬剤の中止をはじめとする早期治療が重要である<sup>1)</sup>。

初期症状：発熱，咳，息切れなど。

機序：本剤に対するアレルギー反応と考えられる。

治療法：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。

6) 重篤な肝機能障害，黄疸は，起因薬剤が継続して投与された場合，治癒が遅くなること，また薬剤性肝障害による死亡率が 4.8%あることなどを念頭において，より早期に気づいて主治医と連絡をとれるように指導する必要がある。服薬を中止した後に黄疸が強くなる症例があるので，経過管理にあわせて指導を行う<sup>1)</sup>。

初期症状：発熱（38～39℃），発疹等のアレルギー症状が早期にあらわれ，次に次第に強くなる全身倦怠感と嘔気，嘔吐等の消化器症状が出現する。

機序：アレルギー性機序に基づくものと，中毒性機序に基づくものに大別されるが，エチゾラムの場合は前者と考えられる。アレルギー性肝障害の場合，薬物あるいはその代謝中間体が肝細胞と結合し，薬物と肝ミクロソーム蛋白によるハプテン-キャリアを形成して抗原性を獲得する。この抗原が非自己と認識されアレルギー性肝障害を起こすと考えられている。

治療法：(1)初期症状に気づいた時点で，直ちに服薬を中止する。

(2)安静

(3)薬物による治療：副腎皮質ステロイド，ウルソデオキシコール酸，フェノバルビタール，タウリン（アミノエチルスルホン酸），セクレチンなど

(3) その他の副作用：

種類 \ 頻度	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，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 <sup>注1)</sup> ，錯乱 <sup>注1)</sup>
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2)</sup>	発疹	蕁麻疹，痒痒感	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3)</sup>

注 1) 統合失調症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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

(錠 0.5mg, 錠 1mg, 細粒 1%の再審査終了時)

	承認時迄の調査	承認時以降の累計	計
調査症例数	1,608	10,720	12,328
副作用発現症例数	405	461	866
副作用発現件数	567	566	1133
副作用発現症例率	25.2%	4.30%	7.02%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
<b>皮膚・皮膚付属器障害</b>	<b>5 (0.31)</b>	<b>15 (0.14)</b>	<b>20 (0.16)</b>
発疹	4 (0.25)	9 (0.08)	13 (0.11)
湿疹	0	2 (0.02)	2 (0.02)
滲出性紅斑	0	1 (0.01)	1 (0.01)
蕁麻疹	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
掻痒感	0	3 (0.03)	3 (0.02)
<b>中枢・末梢神経系障害</b>	<b>171 (10.6)</b>	<b>153 (1.43)</b>	<b>324 (2.63)</b>
肩こり	0	1 (0.01)	1 (0.01)
痙攣	0	3 (0.03)	3 (0.02)
言語障害	12 (0.75)	13 (0.12)	25 (0.20)
もうろう状態	0	4 (0.04)	4 (0.03)
ムズムズ感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
振戦	1 (0.06)	3 (0.03)	4 (0.03)
頭痛	0	5 (0.05)	5 (0.04)
頭重(感)	10 (0.62)	9 (0.08)	19 (0.15)
めまい	11 (0.68)	16 (0.15)	27 (0.22)
立ちくらみ	3 (0.19)	4 (0.04)	7 (0.06)
ふらつき(感)	135 (8.40)	106 (0.99)	241 (1.95)
歩行失調	6 (0.37)	9 (0.08)	15 (0.12)
手のしびれ	1 (0.06)	0	1 (0.01)
酩酊感	2 (0.12)	0	2 (0.02)
気が遠くなる	2 (0.12)	0	2 (0.02)
<b>自律神経系障害</b>	<b>3 (0.19)</b>	<b>5 (0.05)</b>	<b>8 (0.06)</b>
起立性低血圧	0	1 (0.01)	1 (0.01)
低血圧	0	1 (0.01)	1 (0.01)
流涎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
尿失禁	0	1 (0.01)	1 (0.01)
発汗	3 (0.19)	1 (0.01)	4 (0.03)
<b>視覚障害</b>	<b>1 (0.06)</b>	<b>2 (0.02)</b>	<b>3 (0.02)</b>
調節障害	0	2 (0.02)	2 (0.02)
霧視	1 (0.06)	0	1 (0.01)
<b>精神障害</b>	<b>224 (13.9)</b>	<b>243 (2.27)</b>	<b>467 (3.79)</b>
眠気	213 (13.3)	231 (2.15)	444 (3.60)
失見当識	0	1 (0.01)	1 (0.01)
思考減退	0	1 (0.01)	1 (0.01)
注意力低下	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.02)
興奮	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
焦燥感	2 (0.12)	5 (0.05)	7 (0.06)
易怒性	0	1 (0.01)	1 (0.01)
不安	0	1 (0.01)	1 (0.01)
不眠(症)	4 (0.25)	3 (0.03)	7 (0.06)
抑うつ	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
幻覚	1 (0.06)	0	1 (0.01)
幻覚妄想	1 (0.06)	0	1 (0.01)
悪夢	1 (0.06)	0	1 (0.01)
性欲減退	1 (0.06)	0	1 (0.01)



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	承認時迄の調査	承認時以降の累計	計
副作用発現件数 (%)			
消化管障害	44 (2.74)	51 (0.48)	95 (0.77)
嘔吐	0	2 (0.02)	2 (0.02)
口角炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
口内異常感	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
口渇	16 (1.00)	21 (0.20)	37 (0.30)
胃膨満	0	1 (0.01)	1 (0.01)
胃もたれ感	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.02)
胸やけ	0	2 (0.02)	2 (0.02)
食欲不振	6 (0.37)	4 (0.04)	10 (0.08)
腹痛	2 (0.12)	6 (0.06)	8 (0.06)
胃・腹部不快感	6 (0.37)	4 (0.04)	10 (0.08)
便秘	6 (0.37)	5 (0.05)	11 (0.09)
悪心・嘔気	8 (0.50)	10 (0.09)	18 (0.15)
下痢	3 (0.19)	0	3 (0.02)
心拍数・心リズム障害	2 (0.12)	0	2 (0.02)
動悸	2 (0.12)	0	2 (0.02)
呼吸器系障害	4 (0.25)	0	4 (0.03)
呼吸困難感	4 (0.25)	0	4 (0.03)
鼻閉	1 (0.06)	0	1 (0.01)
泌尿器系障害	2 (0.12)	5 (0.05)	7 (0.06)
排尿障害	2 (0.12)	5 (0.05)	7 (0.06)
女性生殖器障害	0	1 (0.01)	1 (0.01)
非産褥性乳汁分泌	0	1 (0.01)	1 (0.01)
一般的全身障害	83 (5.16)	51 (0.48)	134 (1.09)
筋緊張低下	6 (0.37)	1 (0.01)	7 (0.06)
発熱	0	1 (0.01)	1 (0.01)
易疲労感	6 (0.37)	3 (0.03)	9 (0.07)
倦怠（感）	51 (3.17)	26 (0.24)	77 (0.62)
浮腫	1 (0.06)	6 (0.06)	7 (0.06)
ほてり	0	1 (0.01)	1 (0.01)
脱力（感）	26 (1.62)	20 (0.19)	46 (0.37)

臨床検査値では、AST (GOT), ALT (GPT), Al-Pの上昇が、それぞれ13/3,642例, 14/3,629例, 4/3,339例にみられたのみで、その他の検査項目では特に問題となる異常は認められなかった。

(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：

疾患別副作用発現率（合併症無）（使用成績調査）

疾患名	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
神経症	1,232	67	5.44%
うつ病	855	47	5.50%
心身症	460	10	2.17%
統合失調症	2,138	93	4.35%
頸椎症, 腰痛症, 筋収縮性頭痛	1,362	39	2.86%
計	6,047	256	4.23%

合併症の有無別副作用発現率（使用成績調査）

合併症	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率
無	7,995	324	4.05%
有	2,445	123	5.03%

(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<抜粋>			
種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹	蕁麻疹, 痒痒感	紅斑

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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

<解説>

一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、特に高齢者ではベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、運動や認知に関する能力が低下するとの報告があることから、ベンゾジアゼピン系薬剤共通の注意として設定した。本剤の承認された用法及び用量では、高齢者には、エチゾラムとして1日1.5mgまでの投与である。

なお、10,720例を対象とした使用成績調査の年齢別副作用の解析結果より、高齢者に副作用発現頻度の高い傾向がみられたが、ふらつき、眠気等の主作用に関係する一過性の副作用がほとんどであった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦（3ヵ月以内）又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験により催奇形作用が報告されており、また、妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。〕
- (2) 妊娠後期の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。なお、妊娠後期に本剤を連用していた患者から出生した新生児に血清CK（CPK）上昇があらわれることがある。〕
- (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。
- (4) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行し、新生児に体重増加不良があらわれることがある。また、他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）で嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されており、また黄疸を増強する可能性がある。〕

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### <解説>

- (1) 本剤の動物実験で催奇形作用が報告されている。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<sup>10)</sup>。
- (2) 妊娠後期にベンゾジアゼピン系薬剤を連用していた患者から出生した新生児に哺乳困難、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、新生児に黄疸の増強をを起こす症例が報告されている。これらは、ベンゾジアゼピン系薬剤共通の注意として設定した。  
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）上昇があらわれた症例が報告されている。
- (3) 分娩前にベンゾジアゼピン系薬剤を連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが報告されていることから、ベンゾジアゼピン系薬剤共通の注意として設定した。
- (4) 本剤の動物実験で母乳中への移行及び乳汁を介した児への移行が確認されていること<sup>27)</sup>、また、本剤投与との関連性が否定できない新生児の体重増加不良が報告されていることから設定した。他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）でもヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少の報告や黄疸を増強する可能性が示唆されている。

### 11. 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。）

### <解説>

小児に対する安全性については確認できていない。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 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。

### <解説>

- (1) 本剤の過量投与により運動失調、低血圧、呼吸抑制、意識障害等の症状があらわれたとの報告がある。
- (2) 過量投与時の処置としてフルマゼニルを投与する場合の注意を記載した。

## ＜参考＞

他のベンゾジアゼピン系薬剤（クロルジアゼポキシド，ジアゼパム）の中毒症状及び治療法は次のとおりである。

クロルジアゼポキシド

## (1) 症状

傾眠，錯乱，昏睡，反射性の低下。

## (2) 治療

- ・直ちに胃洗。
- ・一般的維持療法。
- ・呼吸，脈拍，血圧の監視。
- ・気道の確保。
- ・静脈輸液。
- ・低血圧には，ノルエピネフリン（ノルアドレナリン＝ノルアドリナリン）を投与。
- ・中枢神経系の抑制には，メチルフェニデート塩酸塩（リタリン<sup>注</sup>）あるいは安息香酸ナトリウムカフェイン（アンナカ）を使用。
- ・興奮が生じた場合に，バルビツール酸塩類は使用不可。
- ・他の薬物を併用している可能性に注意。

注) リタリンの承認された効能又は効果はナルコレプシーである。

ジアゼパム

## (1) 症状

過量投与時には，中枢神経系の抑制，傾眠，錯乱，昏睡，反射性の低下，低血圧を生じる。ベンゾジアゼピン類は，とくに高用量で使用するとき，あるいは，重篤な情緒障害の患者に使用するとき，ときに逆説的の反応を生じる。鎮静に代わって，興奮と不快な気分を誘発する。

## (2) 治療

- ・特異的治療法はない。
- ・呼吸，脈拍，血圧の監視。
- ・一般的維持療法。
- ・内服の場合，直ちに吸引と胃洗により，胃内容物を排除する。
- ・静脈輸液。
- ・気道の確保。
- ・低血圧には，ノルエピネフリン（ノルアドレナリン＝ノルアドリナリン）を投与。
- ・中枢神経系抑制には，安息香酸ナトリウムカフェイン（アンナカ）を投与。
- ・透析の価値は限定される。

## 14. 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，更には穿孔を起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。]

## ＜解説＞

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発 240 号に基づき，PTP 誤飲の一環として「薬剤交付時」の注意を記載している。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

15. その他の注意

該当しない（現段階では定められていない）

16. その他

該当しない

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：

- 1) 呼吸・循環器系への影響は全般に軽度で、ほとんどがその中枢神経抑制作用によるものと考えられる（イヌ，ラット）<sup>30)</sup>。
- 2) 自律神経系及び平滑筋には、ほとんど影響を及ぼさない（モルモット，マウス）<sup>16, 30)</sup>。水浸拘束ラットの胃潰瘍に対しては、ジアゼパムと同様の予防効果を示す。
- 3) 筋弛緩作用や協調運動の抑制など体性機能を抑制する作用を有しているが、intact 動物での協調運動障害は比較的軽度である<sup>16)</sup>。
- 4) 炎症反応・疼痛反応にはほとんど影響を及ぼさず、体温低下作用はジアゼパムと同程度である（ラット）<sup>30)</sup>。
- 5) 血液凝固系並びに線溶系にはほとんど影響を及ぼさない（ラット）<sup>30)</sup>。
- 6) ジアゼパムと同様に、モルヒネの鎮痛作用に影響を及ぼさない（ウサギ）。

(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：

急性毒性<sup>31)</sup>

(LD<sub>50</sub>mg/kg)

投与経路	使用動物	dd マウス		Wistar ラット	
		♂	♀	♂	♀
経口		4,358.1	4,258.4	3,619.4	3,509.4
腹腔内		829.5	782.6	864.6	825.3
皮下		> 5,000	> 5,000	> 5,000	> 5,000

中毒症状としてはマウス，ラットともいずれの投与経路及び投与量でも，投与 5～15 分後から自発運動の低下，飼料・床敷の摂食行動，歩行失調，筋緊張の低下，投与 20～30 分後から腹臥，体温降下，鎮静，傾眠，呼吸数減少がみられた。症状は投与 24 時間後から 3 日後までに回復した。瀕死期には呼吸困難があらわれ，死亡例の剖検では肺に充血と出血がみられ，死因としては呼吸麻痺が推定された。

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性<sup>31)</sup>：

ラットに 100, 400, 1600mg/kg を 5 週間経口投与した。

1600mg/kg 投与で衰弱がみられたほか，一部の例で体温降下，腹部膨満あるいは呼吸困難などがみられ，雌では投与期間中に死亡する例がみられた。死因は呼吸麻痺と推定された。

## IX. 非臨床試験に関する項目

100mg/kg 投与で体重増加抑制，甲状腺濾胞上皮の高さの増加及び肝，副腎の重量増加などがみられたため最大無作用量は 100mg/kg 以下と推定された。

(回復試験)

ラットに 1 日 100, 500mg/kg を 5 週間経口投与した回復性試験の結果，甲状腺，副腎，生殖器に対する影響はいずれも回復若しくは回復傾向が認められた。

### 2) 慢性毒性<sup>31, 32)</sup> :

ラットに 12.5, 25, 50, 100, 200mg/kg/日を 26 週間経口投与，イヌに 1, 10, 100mg/kg/日を 28 週間経口投与した。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及び副腎肥大，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 群で肝重量の増加，10mg/kg 以上の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 :

#### 1) 器官形成期投与試験

[マウス]

5, 50, 250, 500mg/kg/日を経口投与した実験で，500mg/kg 投与群に胎児の発育抑制が，また 500mg/kg 投与群で外脳症，250, 500mg/kg 投与群で骨格異常（頸椎椎弓癒着，肋骨癒着），骨格変異（腰肋骨形成）の発生率の増加がみられた<sup>33)</sup>。

[ラット]

5, 25, 50, 100, 250, 500mg/kg/日を経口投与した実験で，100mg/kg 以上の投与群で胎児の発育抑制が，50mg/kg 以上の投与群で骨格変異（腰肋骨形成，頸椎椎弓分離，胸骨骨核分離，趾骨発育遅延）の発生率の増加がみられた。なお，50mg/kg 以上投与群では胎児死亡数の増加が認められた<sup>33)</sup>。

[ウサギ]

0.25, 1, 5, 25mg/kg/日を経口投与した実験で 1mg/kg 投与群に腰肋骨の発生率の増加がみられた<sup>33)</sup>。

#### 2) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットに 1, 5, 25mg/kg/日を経口投与した実験では特記すべき異常所見は認められず，生殖及び胎児の発生と発育に影響を及ぼさないものと考えられる<sup>34)</sup>。

#### 3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットに 0.25, 1, 5, 25, 100mg/kg/日を経口投与した実験では 5mg/kg 以上の投与群で，抗不安薬投与に共通する出産直後の児の死亡数の増加などがみられたが，これは鎮静作用などに伴う母獣の哺育行為の怠慢によるものと考えられる。児の成長，発達（行動を含む）及び生殖機能には影響を及ぼさないものと考えられる<sup>35)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性 :

#### 1) 薬物依存性

アカゲザルを用いた身体依存性形成試験，バルビタールとの交叉依存性試験及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。

#### 2) 変異原性

マウスを用いた優性致死試験，微生物を用いた DNA 損傷試験及び復帰変異試験において，変異原性は認められなかった。



## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

- (1) 製剤：向精神薬（第三種），処方箋医薬品<sup>注</sup>  
 注）注意-医師等の処方箋により使用すること
- (2) 有効成分：向精神薬（第三種）

## 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) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

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

## 1) 留意事項

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」，「10. 妊婦，産婦，授乳婦への投与」及び「14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

## 2) 患者用の使用説明書

くすりのしおり：あり

## (3) 調剤時の留意点について：

錠剤には複数の含量規格があるため，製品の表示，色調等に注意すること

販売名	錠剤の色調	錠剤の印字（識別コード）
デパス錠 0.25mg	微赤色	Y-DP 025
デパス錠 0.5mg	白色	Y-DP 0.5
デパス錠 1mg	白色	Y-DP 1

## 5. 承認条件等

該当しない



## X. 管理的事項に関する項目

### 6. 包装

デパス錠 0.25mg : 100錠 (10錠×10)  
デパス錠 0.5mg : 100錠 (10錠×10), 500錠 (10錠×50),  
1,000錠 (10錠×100), 2,100錠 (21錠×100),  
1,000錠 (バラ)  
デパス錠 1mg : 100錠 (10錠×10), 500錠 (10錠×50),  
2,100錠 (21錠×100), 1,000錠 (バラ)  
デパス細粒 1% : 100g, 0.3g×500包

### 7. 容器の材質

<錠>

バラ包装 : 着色ポリエチレン容器, ポリプロピレンキャップ

PTP包装 : PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔) + 紙箱

<細粒>

バラ包装 : アルミニウムポリエチレンラミネート袋 + 紙箱

分包包装 : ポリエチレンセロファンフィルム袋 + 紙箱

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 :

デゾラム錠 (武田テバ=武田), パルギン錠 (藤永=第一三共), 他

同効薬 :

クロチアゼパム, ジアゼパム, クロルジアゼポキシド, クロキサゾラム, ニトラゼパム, トリアゾラム, エスタゾラム, 他

### 9. 国際誕生日

1983年9月21日

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
デパス錠 0.25mg	2012年2月15日	22400AMX00200000
デパス錠 0.5mg	1983年9月21日	15800AMZ00606000
デパス錠 1mg	1983年9月21日	15800AMZ00607000
デパス細粒 1%	2002年2月12日 (販売名変更に伴う再承認)	21400AMZ00084000

注 : 旧販売名 : デパス細粒 承認年月日 : 1983年9月21日

11. 薬価基準収載年月日

デパス錠 0.25mg : 2012 年 6 月 22 日

デパス錠 0.5mg : 1984 年 3 月 17 日

デパス錠 1mg : 1984 年 3 月 17 日

デパス細粒 1% : 2002 年 7 月 5 日 (変更銘柄名での収載日)

[注] デパス細粒 (旧販売名) : 1984 年 3 月 17 日 (2003 年 3 月 31 日経過措置期間終了)

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

効能・効果の呼称変更 : 2004 年 4 月 6 日付通知 (薬食審査発第 0406005 号, 薬食安発第 0406001 号) 『医薬品の効能又は効果等における「統合失調症」の呼称の取扱いについて』に基づく。

内容 : 「精神分裂病」を「統合失調症」に変更した。

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

○ デパス錠 0.5mg・1mg, 細粒 1%

再審査結果公表年月日 : 1992 年 6 月 3 日

内容 : 「製造 (輸入) 承認事項の一部を変更すれば薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない」と判定され, 効能・効果及び用法・用量の表現を改めた。

	承認内容	再審査結果
効能・効果	神経症における不安・緊張・抑うつ・神経衰弱症状 うつ病における不安・緊張 心身症 (高血圧症, 胃・十二指腸潰瘍) における不安・緊張・抑うつ) 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 下記疾患における睡眠障害 神経症, うつ病, 統合失調症, 心身症 (高血圧症, 胃・十二指腸潰瘍)	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
用法・用量	神経症, うつ病の場合には, 通常成人エチゾラムとして 3mg を 1 日 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には, 通常成人エチゾラムとして 1.5mg を 1 日 3 回に分けて経口投与する。 睡眠障害に用いる場合には, 通常成人エチゾラムとして 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。	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。

評価判定 : 「抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を踏まえ, 効能・効果の表現を改めた。また, 用法・用量を適切な表現に改めた。

○ デパス錠 0.25mg

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 14. 再審査期間

- デパス錠 0.5mg・1mg, 細粒 1%  
1983年9月21日～1989年9月20日 (終了)
- デパス錠 0.25mg  
該当しない

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第365号(平成28年10月13日付)に基づき、1回30日分を限度として投薬する。

### 16. 各種コード

販売名	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
デパス錠 0.25mg	121382901	1179025F3029	622138201
デパス錠 0.5mg	101484602	1179025F1026	611170513
デパス錠 1mg	101502702	1179025F2022	611170514
デパス細粒 1%	101481502	1179025C1054	610463116

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 堺 純一 他：医薬品研究 1978 ; 9 (5) : 1012-1021
- 2) 葉田 裕 他：臨床精神医学 1979 ; 8 (1) : 111-131
- 3) 山内育郎 他：新薬と臨床 1979 ; 28 (7) : 1135-1145
- 4) 鈴木仁一 他：臨床と研究 1979 ; 56 (10) : 3425-3442
- 5) 並木正義 他：臨床と研究 1982 ; 59 (12) : 4101-4112
- 6) 鈴木仁一 他：臨床と研究 1982 ; 59 (11) : 3797-3808
- 7) 室 捷之 他：新薬と臨床 1978 ; 27 (8) : 1407-1422
- 8) 小島卓也 他：臨床精神医学 1983 ; 12 (10) : 1293-1314
- 9) 斎藤正己 他：脳波と筋電図 1976 ; 4 : 27-40
- 10) Nakazawa Y. et al. : Psychopharmacologia (Berl.) 1975 ; 44 : 165-171
- 11) 南 克昌 他：新薬と臨床 1978 ; 27 (6) : 987-997
- 12) 山内育郎 他：新薬と臨床 1978 ; 27 (6) : 999-1004
- 13) 矢部 徹：新薬と臨床 1978 ; 27 (7) : 1230-1234
- 14) 鈴木仁一 他：臨床と研究 1977 ; 54 (10) : 3398-3404
- 15) Itil, T. M. et al. : Psychopharmacol. Bull. 1982 ; 18 (4) : 165-172
- 16) Tsumagari T. et al. : Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 1978 ; 28 (II) : 1158-1164
- 17) Setoguchi M. et al. : Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 1978 ; 28 (II) : 1165-1169
- 18) 田辺三菱製薬 (株) : エチゾラムの薬効薬理に関わる資料 1 (Etizolam のラット大脳皮質の benzodiazepine 受容体に対する親和性) (社内資料)
- 19) 田辺三菱製薬 (株) : エチゾラムの薬効薬理に関わる資料 2 (Etizolam (Y-7131) の薬理作用 (補遺 I)) (社内資料)
- 20) 田辺三菱製薬 (株) : エチゾラムの薬効薬理に関わる資料 5 (エチゾラムの薬理作用 (補遺 II)) (社内資料)
- 21) 田辺三菱製薬 (株) : エチゾラムの薬効薬理に関わる資料 3 (Etizolam の各種実験動物の血圧に対する作用) (社内資料)
- 22) 田辺三菱製薬 (株) : エチゾラムの薬効薬理に関わる資料 4 (Etizolam の抗潰瘍作用および胃液分泌抑制作用) (社内資料)
- 23) 田辺三菱製薬 (株) : エチゾラムの薬物動態に関わる資料 1 (エチゾラム製剤 (デパス錠 0.5mg, デパス錠 1mg およびデパス細粒) のヒトでの生物学的同等性試験) (社内資料)
- 24) 田辺三菱製薬 (株) : エチゾラムの薬物動態に関わる資料 2 (患者におけるエチゾラム反復投与時の血中, 尿中濃度の測定) (社内資料)
- 25) 田辺三菱製薬 (株) : エチゾラムの薬物動態に関わる資料 5 (ヒト血清中におけるエチゾラムのタンパク結合率の測定) (社内資料)
- 26) Kato Y. et al. : Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 1978 ; 28 (II) : 1170-1173
- 27) 加藤安之 他：応用薬理 1979 ; 17 (6) : 913-921
- 28) 田辺三菱製薬 (株) : エチゾラムの薬物動態に関わる資料 3 (新規チエノジアゼピン誘導体 (Y-7131) のラット, イヌ, サルおよびヒトにおける代謝) (社内資料)
- 29) 田辺三菱製薬 (株) : エチゾラムの薬物動態に関わる資料 4 (ヒトにおける Y-7131 の代謝酵素の同定) (社内資料)
- 30) 津曲立身 他：応用薬理 1979 ; 17 (6) : 899-912
- 31) 枝長正修 他：応用薬理 1978 ; 16 (6) : 1021-1046

- 32) 枝長正修 他：応用薬理 1978 ; 16 (6) : 1047-1072
- 33) 浜田佑二 他：応用薬理 1979 ; 17 (5) : 763-779
- 34) 浜田佑二 他：応用薬理 1979 ; 17 (5) : 781-785
- 35) 浜田佑二 他：応用薬理 1979 ; 17 (5) : 787-797

## 2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集（オレンジブック），薬事日報社 2004 ; 19 : 183-183
- b) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集（オレンジブック），薬事日報社 2004 ; 19 : 131-132
- c) 三浦貞則 監修：精神治療薬大系 中巻，星和書店 2001 ; 623-628
- d) 酒井正雄：向精神薬の相互作用，中央公論事業 1989 ; 54-61
- e) 鈴木雄太郎 他：日本臨床精神神経薬理学会抄録 2000 ; 125-125
- f) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 3，薬業時報社 1999 ; 40-43
- g) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1，薬業時報社 1997 ; 95-97
- h) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1，薬業時報社 1997 ; 29-31
- i) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1，薬業時報社 1997 ; 46-48
- j) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1，薬業時報社 1997 ; 49-52
- k) 厚生省：厚生省医薬品情報 1976 ; 5 : 3-4
- l) 清藤英一：過量投与時の症状と治療 第2版，東洋書店 1990 ; 380-385

## X II. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

イタリア及び韓国で発売されている（2012年7月現在）。

国名	会社名	販売名	承認年月	発売年月
イタリア	Bayer S.p.A	Pasaden	1989.3	1989.10
イタリア	Solvay Pharma	Depas	1987.11	1990.1
韓国	Chong Kun Dang	Depas	1990.2	1991.2

本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 神経症における不安・緊張・抑うつ・神経衰弱症状・睡眠障害</li> <li>● うつ病における不安・緊張・睡眠障害</li> <li>● 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</li> <li>● 統合失調症における睡眠障害</li> <li>● 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</li> </ul>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul>

## イタリアにおける発売状況

販売名	Pasaden
剤形・規格	錠剤・0.5mg, 1mg 液剤・0.05g/100mL
効能・効果	不安，緊張，不安に伴う身体又は精神症候群の兆候，不眠症
用法・用量(抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 不安，緊張，不安に伴う身体又は精神症候群の兆候：0.25～0.50mgを1日に2～3回。重症の場合は朝に1mg錠を1錠及び夕方に1mg錠を1錠。</li> <li>・ 不眠症：就寝前に1～2mg。</li> </ul> 液剤は10滴が0.25mgに相当する。 高齢者又は肝機能/腎機能が変化している患者では，用量は医師によって慎重に決定されるべきである。医師は上記用量をできるだけ減少させるように考慮しなければならない。 高齢者では1.5mgを超えないこと。 成人だけに投与すること。

Pasaden (Bayer S.p.A), 2011年12月改訂添付文書より

## X II. 参考資料

### 韓国における発売状況

販売名	Depas
剤形・規格	錠剤・0.5mg, 1mg
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"><li>● 神経症における不安, 緊張, 抑うつ, 神経衰弱症状</li><li>● うつ病における不安, 緊張</li><li>● 心身症 (高血圧症, 胃・十二指腸潰瘍) における不安, 緊張, 抑うつ</li><li>● 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</li><li>● 下記疾患における睡眠障害 神経症, うつ病, 統合失調症, 心身症 (高血圧症, 胃・十二指腸潰瘍)</li></ul>
用法・用量 (抜粋)	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 神経症, うつ病: 通常, 1日 3mg を 3回に分けて経口投与。</li><li>・ 心身症, 頸椎症, 腰痛症, 筋収縮性頭痛: 通常, 1日 1.5mg を 3回に分けて投与。</li><li>・ 睡眠障害: 通常, 1~3mg を就寝前に 1回経口投与。</li></ul> 高齢者には 1日 1.5mg までとする。いずれの場合も, 年齢, 症状により適宜増減する。

Depas (Chong Kun Dang), 2002 年 10 月改訂添付文書より

## 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

## その他の関連資料

## 〔配合変化試験〕

本資料はデパス細粒（旧販売名）と他剤を配合した時のデパス細粒の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性については検討していない。

## ・ 試験条件

配合比：デパス細粒 0.3g と配合薬品の常用 1 回最大量を配合。

保存条件：薬包紙及びポリエチレンラミネートグラシン紙に分包し、最悪条件（30℃，92%RH），中間条件（20℃，75%RH），室内放置（29～33℃，71～86%RH）の 3 条件で保存。

## ・ 試験項目

外観，吸湿度（重量増加％）

## ・ 外観変化

－：何ら変化を認めない

±：一部に凝集を認めるが容易に崩壊するもの，又はわずかに変色したもの

＋：凝集を認めるが指で圧すると崩壊するもの，又は変色したもの

++：湿潤塊化を認め，指で圧しても崩壊しないもの，又は明らかな変色を認めたもの

+++：製剤の外観をとどめないもの

注) 中間条件（20℃，75%RH）で外観変化を認めた場合のみ，配合薬品単味での保存結果を併記した。

※デパス細粒単味の試験成績

※※デパス細粒と各薬剤配合の試験成績

(薬包紙)

薬剤名*	配合量(g)	色調	中間条件 (20℃, 75%RH)								備考	最悪条件 (30℃, 92%RH)	室内放置 (29~33℃, 71~86%RH)
			観察項目	直後	1日	2日	4日	7日	10日	14日			
※デパス細粒単味	0.3	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	外観変化なし	外観変化なし	外観変化なし
			重増%	—	-0.5	-0.5	-0.1	-0.9	-0.4	-0.5			
※※白色コントミン散	1.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0.1	0.2	0.1	0.1	0.4	0.2			
白色コントミン顆粒	1.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0.4	0.1	0	0.1	0.1	0.1			
ドグマチール細粒	1.5	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	-0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2			
クロフェクトン顆粒	1.5	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.1	0	0.1	0.3	0.3			
リントン細粒	0.6	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0.1	0.2	0	0.1	0.2	0.2			
レボトミン 10 倍散	2.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0.2	0.3	0.1	0.2	0.5	0.9			
レボトミン散 (2)	0.4	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	-0.1	0.2	0	0.1	0.5	0.6			
レボトミン顆粒	2.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.1	0	0	0.1	0.1			
スルモンチール散 10%	2.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0.1	0.2	0.1	0.2	0.5	0.5			
リーゼ顆粒	0.3	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.3	-0.1	0.2	0.4	0.2			
セルシン 100 倍散	2.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.1	-0.1	0.1	0.4	0.5			
プロバリリン	0.8	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0.1	0.1	0	0.1	0.2	0.2			

\*：試験実施当時（1983年10月）の販売名である。



ⅩⅢ. 備考

薬剤名*	配合量(g)	色調	中間条件 (20℃, 75%RH)								備考	最悪条件 (30℃, 92%RH)	室内放置 (29~33℃, 71~86%RH)	
			観察項目	直後	1日	2日	4日	7日	10日	14日				
ヒベルナ散	0.75	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
			重増%	-	0.1	0.1	0	0.2	0.2	0.1				
タスモリン散	単味	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	14日目： わずかに凝集	同上	
			重増%	-	0.4	0.5	-0.2	0.5	1.7	1.9				
	0.6		外観	-	-	-	-	-	-	±	14日目： わずかに凝集	同上	同上	
			重増%	-	0.8	1.2	0.5	1.3	2.3	2.5				
パーキン散	2.0	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	外観変化なし	1日目： わずかに赤味 7日目：桃白色	同上	
			重増%	-	0	0	0	0	0.1	0.1				
アーテン 100 倍散	1.0	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	外観変化なし	同上	
			重増%	-	0.2	0.3	0.1	0.2	0.5	0.4				
トレミン散	1.0	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上	
			重増%	-	0.1	0.2	0.1	0.2	0.4	0.4				
ムスカラム顆粒	単味	ほとんど白色	外観	-	-	-	-	-	-	±	14日目： わずかに凝集	1日目：凝集 4日目：固化 14日目：吸湿	7日目：凝集	
			重増%	-	0.1	0.1	-0.4	-0.1	0.3	1.0				
	3.0		外観	-	-	-	-	-	-	±	同上	同上	7日目：一部凝集	
			重増%	-	0.2	0.3	-0.1	0.3	0.7	0.7				
コリンホール散	単味	白色	外観	-	±	±	±	±	±	±	2日目： わずかに凝集	1日目： わずかに凝集	2日目： わずかに凝集	
			重増%	-	0.1	0.3	0.3	0.5	0.8	1.0				
	1.5		外観	-	-	±	±	±	±	±	同上	同上	同上	
			重増%	-	0.4	0.5	0.5	0.7	1.0	1.2				
10%アブレゾリン散「チバ」	単味	ほとんど白色	外観	-	-	±	±	+	+	+	2日目： わずかに黄味 7日目：帯黄白色	1日目： わずかに黄味 2日目：微黄白色 7日目：帯黄白色 14日目：微黄色	2日目： わずかに黄味 7日目：帯黄白色 10日目：微黄色	
			重増%	-	0.1	0.2	0	0.2	0.5	0.7				
	0.4		外観	-	-	±	±	+	+	+	同上	同上	同上	
			重増%	-	0.1	0.2	0.1	0.1	0.5	0.5				
S・M 散	単味	灰褐色	外観	-	-	-	±	±	±	±	4日目：わずかに凝集 10日目：わずかに濃くなる	1日目：わずかに凝集し濃くなる 14日目：吸湿凝集	2日目：わずかに凝集し、わずかに濃くなる	
			重増%	-	0.1	0.1	-0.1	0.3	1.0	1.5				
	3.9		外観	-	-	-	±	±	±	±	同上	同上	同上	
			重増%	-	0.1	0.4	-0.1	0.4	0.9	1.6				
ジアスターゼ	単味	淡黄色	外観	-	-	-	±	±	+	+	4日目：わずかに凝集 10日目：凝集	1日目：凝集 4日目：固化 10日目：飴状	2日目：わずかに凝集 4日目：凝集 10日目：固化	
			重増%	-	2.4	4.7	4.0	6.4	6.7	7.4				
	1.5		外観	-	-	-	±	±	+	+	同上	同上	2日目：わずかに凝集 4日目：凝集	
			重増%	-	3.9	6.4	4.9	6.6	8.0	8.5				
アルサルミン細粒	3.6	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	外観変化なし	10日目：わずかに黄味	外観変化なし	
			重増%	-	3.9	6.4	6.2	7.2	8.8	9.1				
マーズレン S 顆粒	2.0	青味を帯びた色	外観	-	-	-	-	-	-	-	外観変化なし	4日目：わずかに色あせる	外観変化なし	
			重増%	-	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2				
アランタ	3.0	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	外観変化なし	同上	
			重増%	-	0.6	1.3	0	0.9	2.2	3.0				

\* : 試験実施当時 (1983 年 10 月) の販売名である。

(分包)

薬剤名*	配合量(g)	色調	中間条件 (20℃, 75%RH)								備考	最悪条件 (30℃, 92%RH)	室内放置 (29~33℃, 71~86%RH)		
			観察項目	直後	1日	2日	4日	7日	10日	14日					
デバス細粒単味	0.3	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	外観変化なし	外観変化なし	外観変化なし
			重増%	—	-0.2	0.1	0	-0.2	-0.2	1.3					
白色コントミン散	1.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	-0.1	0.1	0	0.1	0.2	0.3					
白色コントミン顆粒	1.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.1	-0.1	0	0.1	0.1					
ドグマチール細粒	1.5	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.1	0	0	0.5	0.8					
クロフェクトン顆粒	1.5	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.1	0	0.1	0.2	0.3					
リントン細粒	0.6	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.1	-0.1	0	0.2	0.3					
レボトミン 10 倍散	2.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0.1	0.3	0.2	0.3	0.5	0.6					
レボトミン散 (2)	0.4	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.2	-0.1	0.3	0.5	0.6					
レボトミン顆粒	2.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0	-0.1	0	0	0					
スルモンチール散 10%	2.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.2	0.1	0.2	0.4	0.4					
リーゼ顆粒	0.3	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	-0.1	0	-0.1	0.3	0	0					
セルシン 100 倍散	2.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.1	0	0	0.2	1.6					
プロバリン	0.8	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	-0.1	0	-0.1	-0.1	0	0					
ヒベルナ散	0.75	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.1	-0.1	-0.1	0.1	0					
タスモリン散	単味	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	±	14日目： わずかに凝集	14日目： わずかに凝集	同上	
			重増%	—	1.0	2.0	2.7	3.7	4.8	4.4					
	0.6	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	±	同上	同上	同上	
重増%			—	0.7	1.3	1.5	1.9	5.6	3.0						
パーキン散	2.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	外観変化なし	外観変化なし	同上
			重増%	—	0	0	0	0	0	0.1					
アーテン 100 倍散	1.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0.1	0.2	0.1	0.3	0.5	0.5					
トレミン散	1.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	—	—	同上	同上	同上
			重増%	—	0	0.1	0	0	0.3	0.4					
ムスカラム顆粒	単味	ほとんど白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	±	14日目： わずかに凝集	1日目：わずかに凝集 2日目：凝集	7日目：わずかに凝集 10日目：凝集	
			重増%	—	0.2	0.3	0.3	0.4	0.8	1.0					
	3.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	±	同上	同上	10日目：凝集	
重増%			—	0.1	0.3	0.3	0.5	0.9	1.0						
コリンホール散	単味	白色	外観	—	—	±	±	±	±	±	±	2日目： わずかに凝集	1日目： わずかに凝集	2日目： わずかに凝集	
			重増%	—	0.1	0.4	0.5	0.5	0.9	1.3					
	1.5	白色	外観	—	—	±	±	±	±	±	同上	同上	同上		
重増%			—	0.1	0.4	0.4	0.6	0.9	1.1						
10%アプレゾリン散「チバ」	単味	ほとんど白色	外観	—	—	—	—	—	—	±	±	10日目： わずかに黄味	7日目： わずかに黄味	7日目： わずかに黄味	
			重増%	—	-0.3	0	-0.3	-0.2	0.1	0.6					
	0.4	白色	外観	—	—	—	—	—	—	±	±	同上	1日目： わずかに黄味	2日目： わずかに黄味	
重増%			—	0	0.1	0	-0.1	0.3	0.3				10日目：帯黄白色 10日目：帯黄白色		
S・M 散	単味	灰褐色	外観	—	—	—	±	±	±	±	4日目：わずかに凝集 14日目：わずかに濃くなる	1日目：わずかに凝集し、わずかに濃くなる	7日目：わずかに凝集し、わずかに濃くなる		
			重増%	—	-0.1	0.1	0	0.1	0.5	1.0					
	3.9	灰褐色	外観	—	—	—	±	±	±	±	同上	同上	同上		
重増%			—	0	0.2	0	0.4	0.4	0.8						

\* : 試験実施当時 (1983 年 10 月) の販売名である。

ⅩⅢ. 備考

薬剤名*	配合量 (g)	色調	中間条件 (20℃, 75%RH)								備考	最悪条件 (30℃, 92%RH)	室内放置 (29~33℃, 71~86%RH)
			観察 項目	直 後	1日	2日	4日	7日	10日	14日			
ジアスターゼ	単味	淡黄色	外観	—	—	—	—	±	±	±	7日目：わずかに 凝集	1日目：わずかに凝集	7日目：わずかに凝集
			重増%	—	1.1	1.9	2.7	5.0	5.5	8.0		7日目：凝集 14日目：固化	
	1.5		外観	—	—	—	—	±	±	±	同上	同上	同上
			重増%	—	0.8	1.5	2.2	3.9	4.8	6.7			
アルサルミン細粒	3.6	白色	外観	—	—	—	—	—	—	外観変化なし	10日目：わずかに 黄味	外観変化なし	
重増%	—	0.8	1.8	2.6	4.6	6.0	7.7						
マーブレン S 顆粒	2.0	青味を 帯びた色	外観	—	—	—	—	—	—	同上	4日目：わずかに 色あせる	同上	
重増%	—	0	0.1	-0.1	0	0.5	0						
アランタ	3.0	白色	外観	—	—	—	—	—	—	同上	外観変化なし	同上	
			重増%	—	-0.1	0	-0.2	-0.1	0.3				0.1

\* : 試験実施当時 (1983年10月) の販売名である。