

持続性心身安定剤

向精神薬・処方箋医薬品*

ロフラゼプ酸エチル錠1mg「サワイ」 ロフラゼプ酸エチル錠2mg「サワイ」 ETHYL LOFLAZEPATE

ロフラゼプ酸エチル錠

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

日本標準商品分類番号

871124

| | 錠1mg | 錠2mg |
|------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 22400AMX01452000 | 22400AMX01453000 |
| 薬価収載 | 2013年6月 | 2013年6月 |
| 販売開始 | 1997年9月 | 1997年9月 |

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1)ベンゾジアゼピン系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2)急性閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。〕
- 3)重症筋無力症のある患者〔筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。〕

【組成・性状】

・組成

ロフラゼプ酸エチル錠1mg「サワイ」：1錠中にロフラゼプ酸エチル1mgを含有する。

添加物として、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

ロフラゼプ酸エチル錠2mg「サワイ」：1錠中にロフラゼプ酸エチル2mgを含有する。

添加物として、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色5号を含有する。

・製剤の性状

| 品名 | 剤形 | 外形 直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm) | 性状 |
|--------------------|--------|---|------------|
| ロフラゼプ酸エチル錠1mg「サワイ」 | 素錠 |  6.0 約90 2.4 〔識別コード：SW 212〕 | 白色 |
| ロフラゼプ酸エチル錠2mg「サワイ」 | 割線入り素錠 |  6.0 約90 2.4 〔識別コード：SW 213〕 | うすい 黄赤色 |

【効能・効果】

- 神経症における不安・緊張・抑うつ・睡眠障害
- 心身症(胃・十二指腸潰瘍、慢性胃炎、過敏性腸症候群、自律神経失調症)における不安・緊張・抑うつ・睡眠障害

【用法・用量】

通常、成人には、ロフラゼプ酸エチルとして2mgを1日1～2回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1)心障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 2)肝障害、腎障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- 3)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれることがある。〕
- 4)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 5)乳児、幼児、小児〔「小児等への投与」の項参照〕
- 6)衰弱患者〔作用が強くあらわれる。〕

7)中等度又は重篤な呼吸不全のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

*2)連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること〔「重大な副作用」の項参照〕。

3. 相互作用

本剤の代謝には主に肝薬物代謝酵素CYP3A4が関与している。

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---------------------|--|
| 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 クロプロマジン塩酸塩 等 バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール 等 | 両剤の作用が増強されるおそれがある。 | 中枢神経抑制剤のベンゾジアゼピン系薬剤は抑制性神経伝達物質であるGABA受容体への結合を増大し、GABAニューロンの機能を亢進させる。中枢神経抑制剤との併用で相加的な作用の増強を示す可能性がある。 |
| モノアミン酸化酵素阻害剤 | 両剤の作用が増強されるおそれがある。 | 不明 |
| シメチジン | 本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 | シメチジンが肝での代謝(酸化)を抑制して排泄を遅延させ、半減期を延長、血中濃度を上昇させるためと考えられている。この作用は特に肝で酸化されるベンゾジアゼピン系薬剤で起こりやすい。 |
| アルコール(飲酒) | 本剤の作用が増強される可能性がある。 | エタノールとの併用で相加的な中枢抑制作用を示す。アルコールの血中濃度が高い場合は代謝が阻害され、クリアランスが低下し、半減期は延長する。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-----------------------|------------------------------------|--|
| 四環系抗うつ剤 マプロチリン塩酸塩等 | 併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作が起こるおそれがある。 | 本剤の抗痙攣作用が、四環系抗うつ剤による痙攣発作の発現を抑えている可能性がある。 |

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用 (頻度不明)

* (1) 連用により **薬物依存**を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の**離脱症状**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

* (2) **刺激興奮、錯乱**等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) **幻覚**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、**呼吸抑制**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し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

| | 頻度不明 |
|----------------------|--|
| 精神神経系 ^(注) | 眠気、ふらつき、めまい、頭がボーッとする、頭痛、言語障害(構音障害等)、舌のむつれ、しびれ感、霧視、味覚倒錯、健忘、いらいら感、複視、耳鳴、不眠 |
| 消化器 | 口渇、嘔気、便秘、食欲不振、腹痛、下痢、胃痛、口内炎、胸やけ、心窩部痛 |
| 肝臓 | 肝機能障害 (γ-GTP、ALT (GPT)、AST (GOT)、LDH上昇) |
| 血液 | 貧血、好酸球増多、白血球減少 |
| 泌尿器 | 頻尿、残尿感 |
| 過敏症 ^(注) | 発疹、皮膚痒痒感 |
| 骨格筋 | 倦怠感、脱力感、易疲労感、筋弛緩 |
| その他 | 発赤、性欲減退、ウロビリノーゲン陽性、冷感、いびき |

注) 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。(味覚倒錯を除く)

5. 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦(3ヶ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔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。〕

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、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、また、黄疸を増強する可能性がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

1) **症状**: 本剤の過量投与時の主な症状は過度の傾眠で、昏睡を起こすことがある。

2) **処置**: 呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、胃洗浄、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。また、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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

10. その他の注意

1) 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) 他のベンゾジアゼピン系薬剤で長期投与により耐性があらわれることが報告されている。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

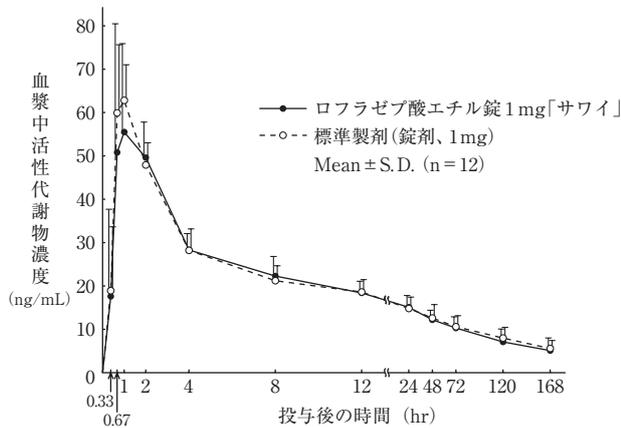
○ロフラゼパ酸エチル錠 1mg「サワイ」

ロフラゼパ酸エチル錠 1mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ロフラゼパ酸エチルとして1mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、活性代謝物(M-1体(エチルエステル基が加水分解されたカルボン酸体)及びM-2体(M-1体の脱炭酸体))の血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _{0-168hr} (ng·hr/mL) |
|---------------------|-----------------|--------------|--------------------------|--------------------------------------|
| ロフラゼパ酸エチル錠 1mg「サワイ」 | 68±14 | 1.2±0.6 | 97±37 | 1852±391 |
| 標準製剤(錠剤, 1mg) | 66±11 | 0.9±0.4 | 99±27 | 1928±381 |

(Mean ± S.D.)



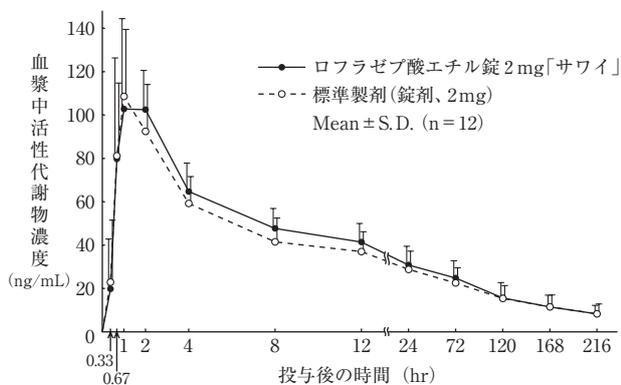
○ロフラゼブ酸エチル錠 2 mg「サワイ」

ロフラゼブ酸エチル錠 2 mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ロフラゼブ酸エチルとして2 mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、活性代謝物(M-1体(エチルエステル基が加水分解されたカルボン酸体)及びM-2体(M-1体の脱炭酸体))の血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

各製剤 1 錠投与時の薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _{0-216hr} (ng·hr/mL) |
|----------------------|-----------------|--------------|--------------------------|--------------------------------------|
| ロフラゼブ酸エチル錠 2 mg「サワイ」 | 125 ± 23 | 1.4 ± 0.6 | 102 ± 33 | 4586 ± 1360 |
| 標準製剤(錠剤、2mg) | 120 ± 22 | 1.3 ± 0.5 | 104 ± 33 | 4328 ± 1350 |

(Mean ± S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動

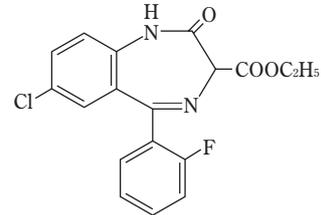
本製剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

- 他のベンゾジアゼピン系抗不安薬に類似した作用を有するが、抗痙攣作用、抗コンフリクト作用等の抗不安作用が選択的に強く、鎮静作用、筋弛緩作用、協調運動抑制作用等は弱い。
- ロフラゼブ酸エチルは、経口投与後速やかに吸収・代謝され、脱エステル体及び脱炭酸体となる。これら代謝物がベンゾジアゼピン受容体に結合し、GABA受容体を活性化し、GABA系の抑制機構を増強させる。その結果、視床下部及び大脳辺縁系を抑制することにより、中枢神経作用をあらわす。これら代謝物は強い活性を持つため持続的な抗不安作用が得られる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ロフラゼブ酸エチル(Ethyl Loflazepate)
 化学名：Ethyl 7-chloro-5-(o-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepine-3-carboxylate
 分子式：C₁₈H₁₄ClFN₂O₃
 分子量：360.77
 融点：約199℃(分解)
 構造式：



性状：ロフラゼブ酸エチルは白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、アセトニトリル、酢酸(100)又は酢酸エチルにやや溶けにくく、エタノール(95)、ジエチルエーテル又はトルエンに溶けにくく、水、ヘキサン又はヘプタンにほとんど溶けない。クロロホルム溶液(1→25)は旋光性がない。

【取扱い上の注意】

- 安定性試験
 PTP包装又はバラ包装したものをを用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。^{3),4)}

**【包装】

- ロフラゼブ酸エチル錠 1 mg「サワイ」：
 PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)
 バラ：1,000錠
 ロフラゼブ酸エチル錠 2 mg「サワイ」：
 PTP：100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

- 主要文献
 1),2) 沢井製薬(株)社内資料 [生物学的同等性試験]
 3),4) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]
- 文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]
 沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
 〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
 TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

本剤は、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)により、投薬量が1回30日分を限度とされています。

製造販売元
沢井製薬株式会社
 大阪市淀川区宮原5丁目2-30