※※2017年３月改訂（＿＿部分：第11版、重要な基本的注意の項等）
※2014年６月改訂（＿＿部分：第10版）

持続性心身安定剤

向精神薬、処方箋医薬品[注1)]

※ロフラゼプ酸エチル錠1mg「トーワ」
※ロフラゼプ酸エチル錠2mg「トーワ」

《ロフラゼプ酸エチル錠》
ETHYL LOFLAZEPATE TABLETS 1mg “TOWA”/
TABLETS 2mg “TOWA”

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱、ラベルに記載

日本標準商品分類番号 871124				
	承認番号	薬価収載	販売開始	再評価(品質)
※ 錠１mg	22600AMX00115	2014年６月	1997年７月	2007年11月
※ 錠２mg	22600AMX00095	2014年６月	2009年11月	－

【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）急性狭隅角緑内障のある患者［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】

※

		ロフラゼプ酸エチル錠１mg「トーワ」	ロフラゼプ酸エチル錠２mg「トーワ」
１錠中の有効成分		ロフラゼプ酸エチル……１mg	ロフラゼプ酸エチル……２mg
添加物		乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg、黄色５号
性状		白色の素錠	うすいだいだい色の素錠
識別コード	本体包装	Tw116	Tw148
外形	表		
	裏		
	側面		
錠径(mm)		6.5	6.0
厚さ(mm)		2.3	2.5
質量(mg)		100	90

【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 クロルプロマジン塩酸塩 等 バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール 等 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。

注１）注意－医師等の処方箋により使用すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（飲酒）	本剤の作用が増強されることがある。	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。
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2)]	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)、舌のもつれ、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上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、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2)]	発疹、皮膚そう痒感
骨格筋	けん怠感、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２）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ヵ月以内)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。[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。[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

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。

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。]

10. その他の注意

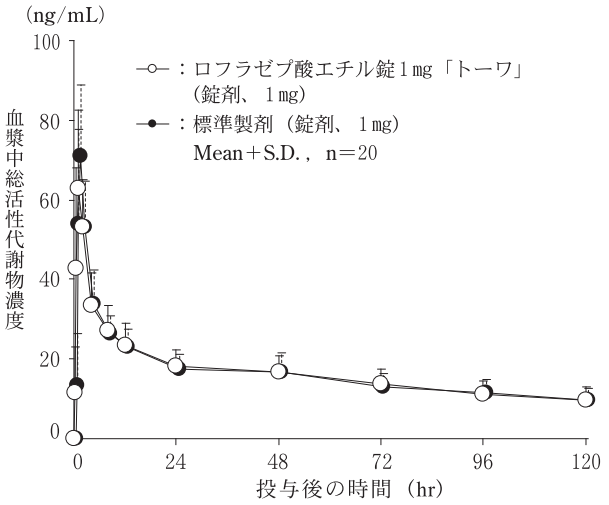
1）投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

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

※1）ロフラゼプ酸エチル錠１mg「トーワ」
ロフラゼプ酸エチル錠１mg「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ１錠(ロフラゼプ酸エチルとして１mg)健康成人男子(n＝20)に絶食単回経口投与して活性代謝物であるCM6913(エトキシカルボニル基が加水分解されたカルボン酸体)及びCM7116(CM6913の脱炭酸体)の血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された（昭和55年５月30日 薬審第718号に基づく）[1)]。



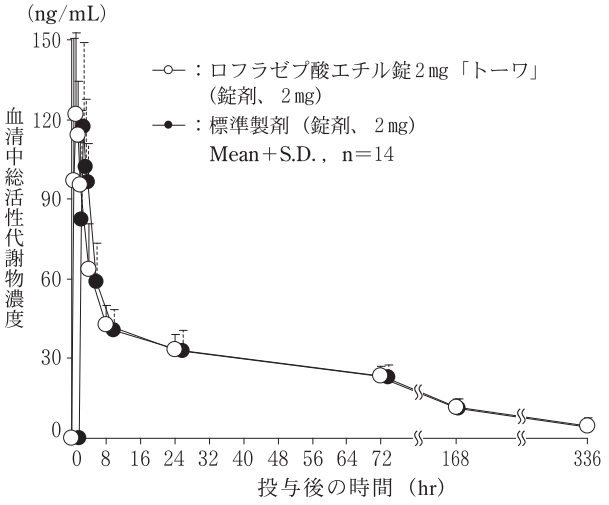
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{120} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ロフラゼプ酸エチル錠1mg「トーワ」（錠剤、1mg）	1976.8±454.5	67.3±14.8	1.28±0.80	106.9±60.8
標準製剤（錠剤、1mg）	1979.7±424.9	73.8±15.6	1.25±0.99	97.3±29.5

(Mean±S.D.，n＝20)

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

※2）ロフラゼプ酸エチル錠2mg「トーワ」

ロフラゼプ酸エチル錠2mg「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ロフラゼプ酸エチルとして2mg）健康成人男子(n＝14)に絶食単回経口投与して活性代謝物であるCM6913（エトキシカルボニル基が加水分解されたカルボン酸体）及びCM7116（CM6913の脱炭酸体）の血清中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された（昭和55年5月30日 薬審第718号に基づく）[2]。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{336} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ロフラゼプ酸エチル錠2mg「トーワ」（錠剤、2mg）	5619.4±866.2	132.7±30.2	1.0±0.4	112.6±42.7
標準製剤（錠剤、2mg）	5417.7±1159.0	127.4±23.3	1.2±0.4	115.8±44.1

(Mean±S.D.，n＝14)

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

※2．溶出挙動

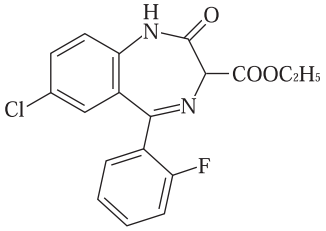
ロフラゼプ酸エチル錠1mg「トーワ」及びロフラゼプ酸エチル錠2mg「トーワ」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたロフラゼプ酸エチル錠の溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている[3)4)]。

【薬 効 薬 理】

$GABA_A$受容体に存在するベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA神経系の抑制機能を増強する。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ロフラゼプ酸エチル（Ethyl Loflazepate）

化学名：Ethyl 7-chloro-5-(*o*-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepine-3-carboxylate

分子式：$C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$

分子量：360.77

性　状：白色の結晶性の粉末で、においはない。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、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（99.5）、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。アセトン溶液（1→40）は旋光性がない。

融　点：約199℃（分解）

※【取扱い上の注意】

※安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75％、6ヵ月）の結果、ロフラゼプ酸エチル錠1mg「トーワ」及びロフラゼプ酸エチル錠2mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが推測された[5)6)]。

※【包　　装】

※ロフラゼプ酸エチル錠1mg「トーワ」：100錠、1000錠（PTP）
1000錠(バラ)

※ロフラゼプ酸エチル錠2mg「トーワ」：100錠（PTP）

【主 要 文 献】

1）東和薬品株式会社　社内資料：生物学的同等性試験(錠１mg)
2）東和薬品株式会社　社内資料：生物学的同等性試験(錠２mg)
3）東和薬品株式会社　社内資料：溶出試験(錠１mg)
4）東和薬品株式会社　社内資料：溶出試験(錠２mg)
5）東和薬品株式会社　社内資料：安定性試験(錠１mg)
6）東和薬品株式会社　社内資料：安定性試験(錠２mg)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献（社内資料を含む）は下記にご請求下さい。

東和薬品株式会社 学術部DIセンター（24時間受付対応）
〒571-8580 大阪府門真市新橋町２番11号
0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797
http://www. towayakuhin. co. jp/forstaff

【長期投与医薬品に関する情報】

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年３月19日付）に基づき、
１回30日分投薬を上限とされております。

製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号