

# 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

抗けいれん剤 向精神薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ロラゼパム注射液

**ロラピタ**<sup>®</sup> 薬価基準収載 静注2mg

**LORA-PITA<sup>®</sup> Intravenous Injection 2mg**

注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
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	1バイアル中 日局 ロラゼパム2.0mg
一般名	和名：ロラゼパム（JAN） 洋名：Lorazepam（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2018年 9月21日 薬価基準収載年月日：2018年11月20日 発売年月日：2019年 2月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 <a href="https://www.pfizermedicalinformation.jp/ja-jp/home">https://www.pfizermedicalinformation.jp/ja-jp/home</a>

本 IF は 2019 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、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。

平成 20 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]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- 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もあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	2
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>
1. 販売名 .....	3
2. 一般名 .....	3
3. 構造式又は示性式 .....	3
4. 分子式及び分子量 .....	3
5. 化学名（命名法） .....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4
7. CAS 登録番号 .....	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 物理化学的性質 .....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	5
3. 有効成分の確認試験法 .....	5
4. 有効成分の定量法 .....	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 剤形 .....	6
2. 製剤の組成 .....	6
3. 注射剤の調製法 .....	7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	7
5. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7
6. 溶解後の安定性 .....	8
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	8
8. 生物学的試験法 .....	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	8
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	8
11. 力価 .....	8
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	8
14. その他 .....	8
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>
1. 効能又は効果 .....	9
2. 用法及び用量 .....	9
3. 臨床成績 .....	10
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>23</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	23
2. 薬理作用 .....	23
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>25</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	25
2. 薬物速度論的パラメータ .....	28
3. 吸収 .....	29
4. 分布 .....	29
5. 代謝 .....	30
6. 排泄 .....	31
7. トランスポーターに関する情報 .....	31
8. 透析等による除去率 .....	31

<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>32</b>
1. 警告内容とその理由	32
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	32
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	33
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	33
5. 慎重投与内容とその理由	34
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	36
7. 相互作用	37
8. 副作用	39
9. 高齢者への投与	42
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43
11. 小児等への投与	45
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
13. 過量投与	46
14. 適用上の注意	47
15. その他の注意	47
16. その他	47
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>48</b>
1. 薬理試験	48
2. 毒性試験	49
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>52</b>
1. 規制区分	52
2. 有効期間又は使用期限	52
3. 貯法・保存条件	52
4. 薬剤取扱い上の注意点	52
5. 承認条件等	53
6. 包装	53
7. 容器の材質	53
8. 同一成分・同効薬	53
9. 国際誕生年月日	53
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	53
11. 薬価基準収載年月日	54
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	54
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	54
14. 再審査期間	54
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	54
16. 各種コード	54
17. 保険給付上の注意	54
<b>XI. 文献</b>	<b>55</b>
1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	56
<b>XII. 参考資料</b>	<b>57</b>
1. 主な外国での発売状況	57
2. 海外における臨床支援情報	60
<b>XIII. 備考</b>	<b>63</b>
その他の関連資料	63

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ロラピタ静注 2mg（一般名：ロラゼパム注射液）は、ファイザー社により生後3ヵ月以上の小児及び成人におけるてんかん重積状態治療剤として開発されたベンゾジアゼピン系抗けいれん剤である。

外国では1970年に経口剤、1976年に注射剤が承認され、2018年6月現在、ファイザー社のロラゼパムの注射剤は11ヵ国で承認されている。そのうち、てんかん重積状態の適応症を有しているのは、米国、カナダ、ドイツ、アイルランド、イタリア、英国、オーストリアの7ヵ国で、ドイツ、アイルランド、英国、オーストリアの4ヵ国では小児のてんかん重積状態に対する適応症を有している。

日本では、ロラゼパムの錠剤（ワイパックス錠）が1977年に承認され、現在「神経症における不安・緊張・抑うつ」並びに「心身症（自律神経失調症、心臓神経症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ」の効能・効果で販売されている。本剤については、日本てんかん学会及び日本小児神経学会から、てんかん重積状態に対する開発要望書が厚生労働省に提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、医療上の必要性が高いと判断されたことを受けて、2010年12月13日に出された開発要請書に基づき、2013年12月から第I相試験を開始し、ロラピタ静注 2mg を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。その後、てんかん重積状態又はてんかん頻発状態の患者を対象とした国内第III相試験を実施した。これらの国内臨床試験成績に基づき、2018年9月にてんかん重積状態を効能・効果として承認された。

[てんかん重積状態 (status epilepticus : SE)]

てんかん重積状態は、国際抗てんかん連盟 (The International League Against Epilepsy : ILAE) により「発作がある程度の長さ以上に続くか、又は、短い発作でも反復し、その間の意識の回復がないもの」と定義されてきた (ILAE, 1981)<sup>1)~3)</sup>。2015年、ILAEは「てんかん重積状態とは、発作停止機構の破綻、あるいは異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態である。また発作型や持続時間によっては、神経細胞死、神経細胞障害、神経ネットワーク変化を含む長期的な後遺症をもたらす状態である。」と提唱した<sup>1)、2)、4)</sup>。持続時間については、「けいれん発作が5分以上持続すれば治療を開始すべきで、30分以上持続すると後遺障害の危険性がある。」とされている<sup>1)、2)、4)</sup>。

成人のSEをきたす原因は主として脳血管障害、頭部外傷、てんかん（抗てんかん薬血中濃度の低いもの）がある。一方、小児では熱性けいれんが32%と最も多く、潜因性てんかん29%、中枢神経感染症9%、脳形成異常及び先天性代謝異常が各6%、その他に特発性てんかん、脳血管障害、海馬硬化症、染色体異常などがある<sup>5)</sup>。

米国における疫学調査<sup>6)</sup>では、SEの年間発症率は、約41人/10万人、小児（15歳以下）は約38人/10万人、成人（16歳以上）は約42人/10万人と報告されている。また、初発のSEの約50%が小児期の低年齢で発症し、特に1歳未満<sup>注)</sup>（年間発症率：約150人/10万人）の発症が最も多く、次いで高齢者の発症が多かった（60歳以上、年間発症率：約86人/10万人）と報告されている。日本の疫学調査<sup>7)</sup>では、15歳未満のSEの年間発症率は約40人/10万人であり、1歳での発症が最も多く（179.1人/10万人）、約60%が2歳までに発症したと報告されている。また、臨床現場ではけいれん性てんかん重積状態の患者は1歳未満も多いと報告されており、日本における発症年齢並びに年間発症率に、米国と比べて大きな違いはないと考えられる<sup>8)</sup>。

注：ロラピタ静注 2mg の対象は生後3ヵ月以上の小児及び成人のてんかん重積状態の患者である。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1.  $\gamma$ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid:GABA)<sub>A</sub> 受容体に結合し、抑制性神経伝達物質である GABA の親和性を増大させることにより、抗けいれん作用を示す。  
(「VI-2. 薬理作用」の項参照)
2. 対象は生後 3 ヶ月以上の小児及び成人のてんかん重積状態の患者である。  
(「V-1. 効能又は効果」及び「V-2. 用法及び用量」の項参照)
3. 主な代謝経路は UGT2B7 及び UGT2B15 によるグルクロン酸抱合である。  
(「VII-5. 代謝」の項参照)
4. 本剤 1mL に対し、同量の注射用水、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈してから静脈内投与するバイアル製剤である。  
(「IV-3. 注射剤の調整法」及び「VIII-14. 適用上の注意」の項参照)
5. 国内第Ⅲ相試験において主要評価項目である初回投与終了後 30 分以内の有効率は 48.0% (95%信頼区間: 27.8, 68.7) であり、95%信頼区間の下限値は事前に規定した期待最小有効率である 30%を下回った。重要な副次評価項目である全投与後 (初回投与又は 2 回目投与後) の有効率は 64.0% (95%信頼区間: 42.5, 82.0) であった。  
(「V-3. (4) 探索的試験」の項参照)
6. 国内第Ⅲ相試験において初回投与後 10 分以内に発作が消失した 15 例における副次評価項目である発作がロラゼパムの初回投与終了から消失するまでの時間の中央値は 1.0 分 (範囲: 0 ~10 分)、初回投与後 10 分以内に発作が消失し、24 時間以内に発作が再発した 9 例における副次評価項目である発作がロラゼパムの初回投与終了後消失し、発作が再発するまでの時間 (投与終了後 24 時間まで) の中央値は 62.0 分 (範囲: 11~879 分) であった。  
(「V-3. (4) 探索的試験」の項参照)
7. 国内の成人及び小児の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した 26 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現症例は 4 例 (15.4%) で、発現した副作用は傾眠 2 例 (7.7%)、運動失調 1 例 (3.8%)、平衡障害 1 例 (3.8%) であった。(承認時)  
なお、重大な副作用として、呼吸抑制、無呼吸、心停止、昏睡、激越、錯乱、攻撃性 (いずれも頻度不明) が報告されている。  
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

ロラピタ 静注 2mg

(2) 洋名

LORA-PITA Intravenous Injection 2mg

(3) 名称の由来

Lorazepam による Epilepsy (てんかん) Treatment (治療) を由来とした。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ロラゼパム (JAN)

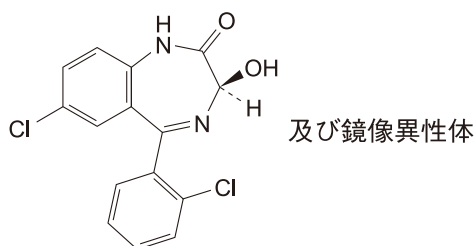
(2) 洋名 (命名法)

Lorazepam (JAN、INN)

(3) ステム

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：C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：321.16



5. 化学名 (命名法)

(3*RS*)-7-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one  
(JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：特になし

記号番号 (治験番号)：PF-00345101

7. CAS 登録番号

846-49-1

---

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。光によって徐々に着色する。

##### (2) 溶解性

エタノール（95）又はアセトンにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (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

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「ロラゼパム」の確認試験法による。

#### 4. 有効成分の定量法


日局「ロラゼパム」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

1 バイアル中

販売名	ロラピタ静注 2mg
区別	注射剤
外観	
バイアル	無色透明のガラスバイアル
有効成分	日局 ロラゼパム 2.0mg
性状	無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等  
該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類  
窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル 1.0mL 中 日局 ロラゼパム 2.0mg 含有

(本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。)

#### (2) 添加物

添加物	1 バイアル中の分量
ベンジルアルコール	20.8mg
マクロゴール 400	0.18mL
プロピレングリコール	適量

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。適切なシリンジで本剤の適用量を採取し、同量の注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を加え、シリンジ内で希釈（希釈後の濃度：ロラゼパムとして1mg/mL）して投与すること。なお、希釈後は、30分以内に使用すること。

「IV-6. 溶解後の安定性」及び「VIII-14. (2) 調製方法」の項参照

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	5±3℃、倒立状態	24 ヶ月	ガラスバイアル	変化なし
加速試験	25℃/60%RH、倒立状態	6 ヶ月	ガラスバイアル	類縁物質の増加が認められた
苛酷試験	光 白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	総照度 120 万 Lx・hr 及び総照射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup>	ガラスバイアル 二次包装：なし	分解した
			ガラスバイアル 二次包装：紙箱	変化なし

試験項目：性状（外観）、確認試験\*<sup>1</sup>、純度試験（類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子試験、無菌試験\*<sup>2</sup>、エンドトキシン試験\*<sup>2</sup>、含量 等

\*<sup>1</sup>：加速試験及び光安定性試験のみ実施

\*<sup>2</sup>：長期保存試験及び加速試験のみ実施

## 6. 溶解後の安定性

希釈液として使用する注射用水、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液について本注射液と同量の比率で混和した液にて室温下での安定性試験を実施した。測定は混和直後と 30 分後に行い、色、澄明性、類縁物質、pH、不溶性微粒子、含量を評価した。本注射液を同量の注射用水、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で混和した液は 30 分間無色澄明で混和直後と比較して変化を認めなかった。

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

（「IV-3. 注射剤の調製法」の項参照）

## 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

液体クロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィー

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

合成副生成物、分解生成物、類縁物質

## 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

てんかん重積状態

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはロラゼパムとして4mgを静脈内投与する。投与速度は2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として8mgを超えないこと。

通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05mg/kg（最大4mg）を静脈内投与する。投与速度は2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1mg/kgを超えないこと。

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 本剤は同量の注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈してから投与すること。[「適用上の注意」の項参照]
2. 本剤は注意しながら緩徐に投与すること。[呼吸抑制があらわれることがある。]
3. 本剤を1回の発作に対して2回を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤を2回を超えて投与したときの追加効果は限定的であることから、本剤を追加投与しても発作が消失しない場合、他の抗けいれん薬の投与を考慮すること。

#### <解説>

1. 外国の添付文書を参考に設定した。  
詳細な調製方法については、「適用上の注意」の項を参照すること。  
(「VIII-14. 適用上の注意 (2)」の項参照)
2. 外国の添付文書を参考に設定した。  
外国臨床試験1試験(201試験<sup>9)</sup>)において、ロラゼパム4mgを静脈内投与したてんかん重積状態の患者46例中1例に、急速な投与速度に起因すると考えられる呼吸停止が認められた。
3. 米国の添付文書、外国の教科書、ガイドライン、総説を参考に設定した。  
外国の教科書、ガイドライン、総説におけるてんかん重積状態に対する本剤の位置付けは第一選択薬であり、投与回数について記載がある場合には、2回まで許容している。国内第Ⅲ相試験(B3541002試験<sup>10)</sup>)では、本剤の投与は2回までと設定した。  
本剤の国内外の臨床試験で、1回の発作に対する有効率は、初回投与が多くの試験で60%程度と最も高く、2回目投与での有効率の増加は多くの試験で10~20%であった。3回目投与は外国臨床試験の415/416試験<sup>11)</sup>のみで行われ、有効率の増加は数%であった。そのため、1回の発作に対して3回目の投与の必要性は低いと考える。  
以上のことから、本剤を2回を超えて投与したときの追加効果は限定的であるため、本剤を追加投与しても発作が消失しない場合、他の抗けいれん薬の投与を考慮すること。

#### <参考>

米国の添付文書では、「てんかん重積状態の治療では、18歳以上の患者に対する本剤の通常推奨用量は4mgで緩徐に投与(2mg/分)する。発作が治まれば、本剤を追加する必要はない。10~15分の観察期間後に発作の持続又は再発が認められれば、さらに4mgを静脈内に緩徐に投与する。ロラゼパムをこれ以上投与した経験はきわめて少ない。」「バイタルサインをモニターし、気道が閉塞していない状態を維持して、人工呼吸装置を使用できるようにしておく必要がある。」と記載されている。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ<sup>12)</sup>

本剤は、「てんかん重積状態」の効能・効果で承認を取得した。

本剤の製造販売承認申請には、日本で実施し終了した国内第Ⅰ相試験（B3541001 試験）及び国内第Ⅲ相試験（B3541002 試験）を評価資料とした。また、外国で実施した臨床試験（415/416、411、100、312、DMT、201 試験）を参考資料とした。

有効性は、てんかん重積状態を対象とした国内試験（評価資料：B3541002 試験）及び外国試験 6 試験（参考資料：415/416、411、100、312、DMT、201 試験）の成績に基づき評価した。

安全性は、国内試験 2 試験（評価資料：B3541001、B3541002 試験）及び外国試験 6 試験（参考資料：415/416、411、100、312、DMT、201 試験）の成績に基づき評価した。

#### 評価資料

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象	投与例数	用法・用量	安全性	有効性	薬物動態
第Ⅰ相試験 B3541001 [日本]	無作為化、単盲検 (被験者盲検)、 プラセボ対照	日本人健康成人	8 例	プラセボ ロラゼパム 2mg IV	○	—	○
第Ⅲ相試験 B3541002 [日本]	多施設共同、 非盲検、無対照	てんかん重積状態 あるいはてんかん 頻発状態 <sup>a)</sup> の患者	26 例	ロラゼパム 成人：4mg IV 小児：0.05mg/kg IV	○	○	○

IV：静脈内投与、a) 1 時間以内に 3 回以上の発作が発現している状態と定義した。

#### 参考資料

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象	投与例数	用法・用量	安全性	有効性	薬物動態
- 415/416 [米国、カナダ]	多施設共同、無作為化、 二重盲検、並行群間比較	てんかん重積状態の患者	119 例	ロラゼパム 1、2、4mg IV	○	○	—
- 411 [カナダ]	多施設共同、無作為化、 二重盲検、並行群間比較	てんかん重積状態の患者	58 例	ロラゼパム 4mg IV ジアゼパム 10mg IV	○	○	—
- 100 [米国]	多施設共同、無作為化、 二重盲検、並行群間比較	てんかん重積状態の患者	101 例	ロラゼパム 4mg IV ジアゼパム 10mg IV	○	○	—
- 312 [米国]	多施設共同、非盲検	てんかん重積状態の小児患者	31 例	ロラゼパム 0.05mg/kg IV	○	○	—
- DMT [米国]	単施設、無作為化、 非盲検、医師主導	てんかん重積状態の患者	79 例	ロラゼパム 0.1mg/kg IV フェニトイン 18mg/kg IV <sup>a)</sup>	○	○	—
- 201 [米国]	多施設共同、非盲検	てんかん重積状態の患者	47 例	ロラゼパム 4mg IV	○	○	—

IV：静脈内投与、a) 本邦におけるフェニトインの承認された用法・用量とは異なる。

12) 社内資料：国内承認申請の臨床データパッケージの概略 [L20180808003]

注) 国内で承認された本剤の用法・用量：

通常、成人にはロラゼパムとして 4mg を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 4mg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 8mg を超えないこと。  
通常、生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05mg/kg (最大 4mg) を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 0.05mg/kg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.1mg/kg を超えないこと。

## (2) 臨床効果

### 国内第Ⅲ相臨床試験 (B3541002 試験)<sup>10)</sup>

生後 4 ヶ月～49 歳のでんかん重積状態の患者に、本剤 (小児には 0.05mg/kg、成人には 4mg) を静脈内投与 (必要な場合、10 分後以降に 2 回目の投与) したとき、初回投与で 25 例中 12 例 (48.0%) で発作が消失した。初回投与に続いて追加投与したときも含めると、25 例中 16 例 (64.0%) で発作が消失した。

「V-3. (4) 探索的試験」の項参照

10) 社内資料：国内臨床試験 (B3541002) [L20180808004]

## (3) 臨床薬理試験

### 国内第Ⅰ相臨床試験 (B3541001 試験)<sup>13)</sup>

日本人成人健康被験者にロラゼパム 2mg (6 例) あるいはプラセボ (生理食塩水) (2 例) を単回静脈内投与 (注入時間約 1 分間) したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。ロラゼパム投与群 4 例に治験薬と関連のある中等度の有害事象 6 件 [傾眠 (4 件)、浮動性めまい (1 件)、無力症 (1 件)] が認められたが、いずれも他の処置を必要とせず消失した。心電図では、ロラゼパム群の 1 例で投与 1 時間後にベースラインから QTcB 間隔<sup>\*1</sup>の延長 (30～60msec 未満) が認められたが、同時点における QTcF 間隔<sup>\*2</sup>に延長は認められず、臨床上問題となるものではないと判断された。

\*1: Bazett 法による補正 QT 間隔

\*2: Fridericia 法による補正 QT 間隔

13) 社内資料：国内臨床試験 (B3541001) [L20180808008]

注) 国内で承認された本剤の用法・用量：

通常、成人にはロラゼパムとして 4mg を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 4mg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 8mg を超えないこと。通常、生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05mg/kg (最大 4mg) を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 0.05mg/kg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.1mg/kg を超えないこと。



#### (4) 探索的試験

国内試験の成人に対する初回投与量は、①ロラゼパム錠剤を用いた国内外の臨床試験の結果に日本人と外国人の間に大きな民族差は認められなかったこと、②国内臨床試験(B3541002 試験)の結果より、日本人と外国人の安全性及び薬物動態に大きな民族差はないと判断されたことから、外国(ドイツ、英国、アイルランド、イタリア)でのロラゼパム注射液の承認初回用量 4mg に設定した。

国内試験の小児の初回投与量は、安全性のリスクが少ないと考えられたことから、教科書及びガイドライン<sup>14)</sup>~<sup>19)</sup>で推奨されている最も低い体重換算用量であり、ドイツの承認用量でもある 0.05mg/kg と設定した。国内試験の 12 時間以内の最大投与量及び初回投与と 2 回目投与との投与間隔もドイツの添付文書に準拠した。

##### 国内第Ⅲ相臨床試験 (B3541002 試験)<sup>10)</sup>

てんかん重積状態又はてんかん頻発状態の患者にロラゼパムを静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価した。

試験デザイン	多施設共同 <sup>a)</sup> 、非盲検、無対照試験
対象	てんかん重積状態 <sup>b)</sup> 又はてんかん頻発状態 <sup>c)</sup> の患者 16 歳以上の成人：10 例 16 歳未満の小児等：16 例 (乳児 1 例、幼児 8 例、小児 7 例)
主な登録基準	1. 生後 3 ヶ月以上の患者 2. 治験責任医師の目視により、発作の発現・消失が判定可能な運動症状を有するてんかん重積状態又はてんかん頻発状態の患者、脳波により発作の発現・消失が判定可能なてんかん重積状態又はてんかん頻発状態の患者 ・てんかん発作が 5 分以上継続している、全般発作、部分発作、又は二次性全般化発作のてんかん重積状態の患者 ・1 時間以内に 3 回以上のてんかん発作が発現している、全般発作、部分発作、又は二次性全般化発作のてんかん頻発状態の患者 等
主な除外基準	1. 違法薬物あるいはアルコールの離脱に伴う発作の患者 2. ベンゾジアゼピン系薬剤に過敏症又は依存症の既往歴がある患者 3. ロラゼパムを投与継続中の患者 等
試験方法	ロラゼパムを成人 (16 歳以上) に 4mg、小児等 (生後 3 ヶ月以上、16 歳未満) に 0.05mg/kg (4mg を超えない)、可能な限り緩徐 (投与速度の目安：2mg/分) に静脈内投与した。 初回投与後に発作が持続又は投与後 10 分以内に発作の再発が確認された場合は、初回投与終了後 10 分以上経過後に同量のロラゼパムを同じ投与速度で追加投与可能とした。また、初回投与終了後 10 分以降 (初回投与から 12 時間後まで) に発作が再発した場合も、同量のロラゼパムを同じ投与速度で追加投与した。ただし、ロラゼパムの投与は 2 回までとした。 投与期間：最長 2 日間

評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目： 発作がロラゼパムの初回投与終了後10分以内に消失し、投与終了後30分以内に再発しない患者の割合（有効率）</p> <p>重要な副次評価項目： 発作がロラゼパムの投与〔初回投与又は2回目（初回投与後10～30分）投与〕終了後10分以内に消失し、投与終了後30分以内に再発しない患者の割合</p> <p>副次評価項目：  <ul style="list-style-type: none"> <li>・発作がロラゼパムの初回投与終了後10分以内に消失し、投与終了後12時間以内に発作が再発しない患者の割合</li> <li>・発作がロラゼパムの初回投与又は2回目（初回投与後10～30分）投与終了後10分以内に消失し、投与終了後12時間以内に発作が再発しない患者の割合</li> <li>・発作がロラゼパムの初回投与終了後10分以内に消失し、投与終了後24時間以内に発作が再発しない患者の割合</li> <li>・発作がロラゼパムの初回投与又は2回目（初回投与後10～30分）投与終了後10分以内に消失し、投与終了後24時間以内に発作が再発しない患者の割合</li> <li>・発作がロラゼパムの初回投与終了から消失するまでの時間</li> <li>・発作がロラゼパムの初回投与又は2回目投与終了から消失するまでの時間</li> <li>・発作がロラゼパムの初回投与終了後消失し、発作が再発するまでの時間（投与終了後24時間まで）</li> <li>・発作がロラゼパムの初回投与又は2回目投与終了後に消失し、発作が再発するまでの時間（投与終了後24時間まで）</li> </ul> </p> <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、血中酸素飽和度及び身体的検査</p>
------	---

a) 日本

b) てんかん発作が5分以上継続している、全般発作、部分発作、又は二次性全般化発作のてんかん重積患者

c) 1時間以内に3回以上のてんかん発作が発現している、全般発作、部分発作、又は二次性全般化発作のてんかん頻発状態の患者

<結果>

有効性

主要評価項目：

発作がロラゼパムの初回投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 30 分以内に再発しない患者の割合は全体で 48.0% [12/25 例、95%信頼区間 (CI) : 27.8, 68.7] であり、95%CI の下限値は事前に規定した期待最小有効率である 30%を下回った [Clopper-Pearson 法、最大の解析対象集団 (FAS) を対象]。

重要な副次評価項目：

発作がロラゼパムの投与〔初回投与又は2回目（初回投与後10～30分）投与〕終了後10分以内に消失し、投与終了後30分以内に再発しない患者の割合は、全体で64.0% (16/25例、95%CI : 42.5, 82.0) であった。

#### 副次評価項目：

発作がロラゼパムの初回投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 12 時間以内に発作が再発しない患者の割合は 32.0% (8/25 例、95%CI : 14.9, 53.5) であった。発作がロラゼパムの初回投与又は 2 回目 (初回投与後 10~30 分) 投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 12 時間以内に発作が再発しない患者の割合は 44.0% (11/25 例、95%CI : 24.4, 65.1) であった。発作がロラゼパムの初回投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 24 時間以内に発作が再発しない患者の割合は 24.0% (6/25 例、95%CI : 9.4, 45.1) であった。発作がロラゼパムの初回投与又は 2 回目 (初回投与後 10~30 分) 投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 24 時間以内に発作が再発しない患者の割合は 32.0% (8/25 例、95%CI : 14.9, 53.5) であった。

発作がロラゼパムの初回投与終了後 10 分以内に消失した 15 例において、発作がロラゼパムの初回投与終了から消失するまでの時間の中央値は 1.0 分 (範囲 : 0~10 分) であった。発作がロラゼパムの初回投与又は 2 回目投与終了後 10 分以内に消失した 17 例において、発作がロラゼパムの初回投与又は 2 回目投与終了から消失するまでの時間の中央値は 1.0 分 (範囲 : 0~10 分) であった。

発作がロラゼパムの初回投与終了後 10 分以内に消失した 15 例中 9 例で、24 時間以内に発作が再発した。発作がロラゼパムの初回投与終了後に消失し、発作が再発するまでの時間 (投与終了後 24 時間まで) の中央値は 62.0 分 (範囲 : 11~879 分) であった。発作がロラゼパムの初回投与又は 2 回目投与終了後 10 分以内に消失した 17 例中 9 例で 24 時間以内に発作が再発した。発作がロラゼパムの初回投与又は 2 回目投与終了後に消失し、発作が再発するまでの時間 (投与終了後 24 時間まで) の中央値は 103.0 分 (範囲 : 23~1246 分) であった。

#### 年齢別サブグループ解析：

< 成人 (16 歳以上) >

初回投与終了後 10 分以内に発作が消失し、投与終了後 30 分以内に再発しなかった患者の割合は成人 (16 歳以上) で 9 例中 6 例であった。

初回投与後 10 分以内に発作が消失した成人 (16 歳以上) 6 例において、効果発現時間の中央値は 2.0 分 (範囲 : 0~9 分) であった。初回投与又は 2 回目投与終了後 10 分以内に発作が消失した成人 7 例において、効果発現時間の中央値は 1.0 分 (範囲 : 0~9 分) であった。

初回投与後 10 分以内に発作が消失した成人 (16 歳以上) 6 例中 2 例で、24 時間以内に発作が再発した。発作消失から再発までの時間の中央値は 83.0 分 (範囲 : 63 ~ 103 分) であった。初回投与又は 2 回目投与終了後 10 分以内に発作が消失した成人 7 例中 3 例で 24 時間以内に発作が再発した。発作消失から再発までの時間の中央値は 103.0 分 (範囲 : 63~1246 分) であった。

<小児等（生後3ヵ月以上16歳未満）>

初回投与終了後10分以内に発作が消失し、投与終了後30分以内に再発しなかった患者の割合は乳児（生後3ヵ月以上1歳未満）で1例中0例、幼児（1歳以上7歳未満）で8例中4例、小児（7歳以上16歳未満）で7例中2例、合計で16例中6例（37.5%）であった。

初回投与後10分以内に発作が消失した乳児（生後3ヵ月以上1歳未満）1例、幼児（1歳以上7歳未満）4例、小児（7歳以上16歳未満）4例、合計9例において、効果発現時間の中央値は乳児で2.0分（範囲：2～2分）、幼児で0.0分（範囲：0～1分）、小児で4.0分（範囲：0～10分）、合計で1.0分（範囲：0～10分）であった。初回投与又は2回目投与終了後10分以内に発作が消失した乳児0例、幼児5例、小児5例、合計10例において、効果発現時間の中央値は幼児で0.0分（範囲：0～1分）、小児で3.0分（範囲：0～10分）、合計で0.5分（0～10分）であった。

初回投与後10分以内に発作が消失した乳児（生後3ヵ月以上1歳未満）1/1例、幼児（1歳以上7歳未満）3/4例、小児（7歳以上16歳未満）3/4例、合計9例中7例で、24時間以内に発作が再発した。発作消失から再発までの時間の中央値は乳児で11.0分（範囲：11～11分）、幼児で743.0分（範囲：49～879分）、小児で23.0分（14～62分）、合計で49.0分（11～879分）であった。初回投与又は2回目投与終了後10分以内に発作が消失した乳児0/0例、幼児4/5例、小児2/5例、合計10例中6例で、24時間以内に発作が再発した。発作消失から再発までの時間の中央値は幼児で520.0分（範囲：49～879分）、小児で42.5分（23～62分）、合計179.5分（23～879分）であった。

#### 安全性

副作用は15.4%（4/26例）に認められた。いずれも神経系障害の副作用であり、内訳は傾眠7.7%（2/26例）、運動失調及び平衡障害が各3.8%（各1/26例）であった。投与回数別では、1回投与例で9.1%（1/11例；傾眠）、2回投与例で20.0%（3/15例；運動失調、平衡障害、傾眠）であった。ロラゼパム投与回数の違いにより副作用の発現傾向に大きな差異はなかった。

重篤な副作用、副作用による投与中止又は一時中止は認められなかった。治験薬投与例に死亡例は認められなかった。

10) 社内資料：国内臨床試験（B3541002） [L20180808004]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

外国臨床試験（415/416 試験、参考資料：外国人データ）

てんかん重積状態の成人患者を対象にロラゼパム 1、2 又は 4mg を静脈内に投与した時の用量反応を検討した。

試験デザイン	多施設共同 <sup>a)</sup> 、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	てんかん重積状態（強直間代発作、単純部分発作、複雑部分発作及び欠神発作のてんかん重積状態）の患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT 集団（初回発作）：119 例（1mg 群 41 例、2mg 群 37 例、4mg 群 41 例）</li> <li>ITT 集団（すべての発作<sup>b)</sup>）：130 例（1mg 群 43 例、2mg 群 39 例、4mg 群 48 例）</li> </ul>
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>18 歳～85 歳の患者</li> <li>強直間代発作の重積状態にあり、かつ 2 時間以内に 3 回以上の発作、短時間に 2 回以上連続する発作（発作間で意識の回復なし）、又は 15 分以上持続する発作で治験責任医師が 30 分以上持続すると判断する発作がある患者（発作は治験実施施設で確認することとした）</li> <li>欠神発作（小発作）の重積状態にあるか又は既往歴を有する患者で、脳波により全般性 3Hz 棘徐波を伴う昏迷状態の患者</li> <li>複雑部分発作（精神運動性）の重積状態で、脳波異常を伴い、短間隔で繰り返す側頭葉発作又は持続的な昏迷状態の患者（自動症の有無は問わない）</li> <li>単純部分発作の重積状態にあるか既往歴を有する患者で、意識混濁を伴わずに、臨床及び脳波の体性運動発作が頻発する患者（ジャクソン発作の有無は問わない）</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>救急救命室の到着前に、進行中の発作に対して抗けいれん薬が投与された患者</li> <li>ベンゾジアゼピン系薬剤又は他の静注製剤（ポリエチレン又はプロピレングリコール、エチルアルコール又はベンジルアルコール、安息香酸ナトリウム等）に対して過敏症を有する患者、又は緑内障を罹患する患者</li> </ol>
試験方法	二重盲検下の初回投与時、ロラゼパム 1、2 又は 4mg を、2mL に希釈した注射液として緩徐に（投与速度の目安：1mL/分）静脈内投与した <sup>c)</sup> 。初回投与完了から 10 分経過後 <sup>d)</sup> も発作が消失しない場合は、非盲検下でロラゼパム 4mg を緩徐に追加投与した（2 回目投与；2mg ずつ投与し、途中 2 分間は投与を中断した）。2 回目投与から 10 分経過後も発作が消失せず、かつ忍容性に問題が認められない場合は、ロラゼパム 4mg を同様の方法で再度追加投与した（3 回目投与）。
評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目：          発作が治験薬の初回投与終了後 10 分以内に消失し、投与後 30 分以内に再発しない患者の割合（初回投与時の有効率）</p> <p>副次評価項目：  <ul style="list-style-type: none"> <li>発作が治験薬の初回又は 2 回目の追加投与終了後 10 分以内に消失し、投与後 30 分以内に再発しない患者の割合（初回及び 2 回目投与の有効率）</li> <li>発作が治験薬の初回、2 回目又は 3 回目の追加投与終了後 10 分以内に消失し、投与後 30 分以内に再発しない患者の割合（全投与の有効率）</li> <li>効果持続時間（発作消失後 31～90 分の間に発作が再発した患者）</li> <li>治験薬の初回投与開始時から発作消失までの時間</li> </ul> </p> <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（仰臥位血圧、脈拍数、呼吸数、意識レベル）</p>

a) 米国及びカナダ

b) 8 例が複数回組み入れられたため（5 例は 2 回、3 例は 3 回）、延べ例数を示した。

c) 投与前、50%ブドウ糖注射液 50mL を静脈内投与し、挿管して酸素吸入（2L/分）を行った。ロラゼパム初回投与 10 分後に発作が消失しない場合にのみ、他の抗けいれん薬を投与した。

d) 20 分以上継続する強直間代発作の場合は、初回投与終了から 5 分経過後に発作が消失しない場合。

## <結果>

### 有効性

#### 主要評価項目：

初回発作に対する初回投与時の有効率は、1mg 群で 61.0% (25/41 例)、2mg 群で 56.7% (21/37 例)、4mg 群で 75.6% (31/41 例) と、4mg の有効率が高かったが、用量群間で統計的に有意な差は認められなかった [Mantel-Haenszel 検定、ITT 集団 (初回発作)]。

#### 副次評価項目：

初回及び 2 回目投与時の有効率は 1mg 群で 75.6% (31/41 例)、2mg 群で 86.5% (32/37 例)、4mg 群で 95.1% (39/41 例)、全投与の有効率は 1mg 群で 80.5% (33/41 例)、2mg 群で 94.6% (35/37 例)、4mg 群で 95.1% (39/41 例) であり、用量群間で統計的に有意な差は認められなかった。無効例を欠測として取り扱った場合又は打ち切りとした場合でも、初回投与開始時から発作消失までの時間 (効果発現時間) も用量群間で統計的に有意な差は認められなかった [生存時間解析 4mg 群対 1mg 群：Log-rank 検定、4mg 群対 2mg 群：Wilcoxon 検定、ITT 集団 (初回発作)]。初回投与後に発作が消失した患者のうち、2 例 (2mg 群及び 4mg 群の各 1 例) で発作消失後 31~90 分の間に発作が再発した [ITT 集団 (初回発作)]。

### 安全性

ITT 集団 (すべての発作) 130 例のうち死亡例が 5 例 (脳腫瘍、脳悪性腫瘍・肺梗塞・心筋虚血の可能性、気管支肺炎・糖尿病・脳出血の可能性、慢性アルコール乱用の合併症、脳症) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は 10 例であり、初回投与量 1mg 群で 7.0% (3/43 例)、2mg 群で 5.1% (2/39 例)、4mg 群で 10.4% (5/48 例) に発現した。このうち、呼吸器関連の事象は 4 例 (呼吸停止、呼吸抑制、過換気、呼吸不全)、低血圧は 2 例、覚醒遅延は 1 例に認められた。これらの事象と治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも対症療法により消失した。呼吸停止の 1 例 (初回投与量 4mg) は、追加投与を受けずに試験を中止した。

※社内資料

#### 注) 国内で承認された本剤の用法・用量：

通常、成人にはロラゼパムとして 4mg を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 4mg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 8mg を超えないこと。

通常、生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05mg/kg (最大 4mg) を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 0.05mg/kg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.1mg/kg を超えないこと。

## 2) 比較試験

### 外国臨床試験（411 試験、参考資料：外国人データ）<sup>20)</sup>

ロラゼパム又はジアゼパムを静脈内投与した時のてんかん重積状態に対する有効性及び安全性を比較した。

試験デザイン	多施設共同 <sup>a)</sup> 、二重盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較試験
対象	18歳～65歳のてんかん重積状態の入院患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT 集団（初回発作）：58例（ロラゼパム群 30例、ジアゼパム群 28例）</li> <li>ITT 集団（すべての発作<sup>b)</sup>）：62例（ロラゼパム群 34例、ジアゼパム群 28例）</li> </ul>
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>強直間代発作の重積状態で、1時間以内に2回以上の発作、短時間に2回以上連続する発作（発作間で意識の回復なし）又は15分以上持続する発作を呈し、未治療なら30分以上持続すると治験責任医師が判断する発作を伴う患者</li> <li>欠伸発作（小発作）の重積状態で、脳波により全般性 3Hz 棘徐波を伴う昏迷状態の患者</li> <li>複雑部分発作（精神運動性）の重積状態で、脳波異常を伴い、短間隔で繰り返す側頭葉発作又は持続的な昏迷状態の患者（自動症の有無は問わない）</li> <li>単純部分発作の重積状態で、意識混濁を伴わずに、临床上及び脳波の体性運動発作が頻発する患者（ジャクソン発作の有無は問わない）等</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>救急救命室への到着前に、進行中の発作に対して抗けいれん薬が投与された患者</li> <li>ベンゾジアゼピン系薬剤又は他の静注製剤（ポリエチレンもしくはプロピレングリコール、エチルアルコールもしくはベンジルアルコール、安息香酸ナトリウムなど）に対する既知の過敏症を有する患者</li> <li>48時間以上にわたる持続性部分てんかんの患者等</li> </ol>
試験方法 <sup>c)</sup>	ロラゼパム (2mg/mL) 又はジアゼパム (5mg/mL) を、2mL の注射液として緩徐に静脈内投与した（投与速度の目安：1mL/分）。初回投与終了後 10～15 分に発作が持続又は再発した場合は、同量のロラゼパム又はジアゼパムを追加投与した。
評価項目	<p><b>有効性</b></p> <p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>発作がロラゼパム又はジアゼパムの初回投与終了後 10 分以内に消失し、投与後 30 分以内に再発しない患者の割合（初回投与の有効率）</li> <li>発作がロラゼパム又はジアゼパムの初回又は 2 回目の追加投与終了後 10 分以内に消失し、投与後 30 分以内に再発しない患者の割合（全投与の有効率）</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の最終投与終了時から発作消失までの時間</li> <li>発作が消失したが維持療法の効果発現前に発作が再発した患者（一時的に発作が消失した患者）の割合</li> </ul> <p>その他の評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の初回投与開始から発作消失までの時間</li> </ul> <p><b>安全性</b></p> <p>有害事象及びバイタルサイン（仰臥位血圧、脈拍数、呼吸数）</p>

a) カナダ

b) 4例が2回組み入れられたため、延べ例数を示した。

c) 本邦におけるジアゼパムの承認された用法・用量とは異なる。

## <結果>

### 有効性

#### 主要評価項目：

ITT 集団（初回発作）における初回投与の有効率は、ロラゼパム群で 80%（23/30 例）、ジアゼパム群では 57.1%（12/28 例）であり、ロラゼパム群の有効率はジアゼパム群に比べて統計的に有意に高かった（Mantel-Haenszel 検定、両側、 $p=0.044$ ）。全投与の有効率は、ロラゼパム群で 93.3%（28/30 例）、ジアゼパム群では 85.7%（24/28 例）であった。

有効性評価可能集団（初回発作）における初回投与の有効率は、ロラゼパム群で 82.8%（24/29 例）、ジアゼパム群では 53.8%（14/26 例）であり、ロラゼパム群の有効率はジアゼパム群に比べて統計的に有意に高かった（Mantel-Haenszel 検定、両側、 $p=0.009$ ）。全投与の有効率は、ロラゼパム群で 93.1%（27/29 例）、ジアゼパム群では 84.6%（22/26 例）であった。

ITT 集団（すべての発作）及び有効性評価可能集団（すべての発作）における初回投与及び全投与の有効率も、初回発作に対する結果と同様であった（ITT 集団：Mantel-Haenszel 検定、両側、初回投与  $p=0.043$ 、全投与  $p=0.419$  及び有効性評価可能集団：層別並べ替え検定、両側、初回投与  $p=0.010$ 、全投与  $p=0.410$ ）。

#### 副次評価項目：

ITT 集団（初回発作）における一時的に発作が消失した患者の割合は、ロラゼパム群で 4%（1/28 例）、ジアゼパム群で 17%（4/24 例）であった。有効性評価可能集団（初回発作）における一時的に発作が消失した患者の割合は、ロラゼパム群で 4%（1/27 例）、ジアゼパム群で 18%（4/22 例）であった。

#### その他の評価項目：

初回発作に対する初回投与開始から発作消失までの時間は、ロラゼパム群の方がジアゼパム群に比べて短い傾向にあったが、群間で有意な差は認められなかった [ITT 集団（初回発作）の Log-rank 検定  $p=0.237$ ]。

有効性評価可能集団（初回発作）における単純部分発作に対する有効率は、強直間代発作に対する有効率に比べて低い傾向にあった。なお、有効率の群間差は全投与よりも初回投与時において顕著であった。特に強直間代発作に対する初回投与の有効率はロラゼパム群で 88%（15/17 例）、ジアゼパム群で 54%（7/13 例）であり、群間差が大きかった。

### 安全性

ITT 集団（すべての発作）において、副作用発現率は、ロラゼパム群で 34 例中 2 例（5.9%）、ジアゼパム群で 28 例中 1 例（3.6%）であった。副作用の内訳は、ロラゼパム群で傾眠（2 例）、ジアゼパム群で呼吸不全（1 例）であった。本試験において副作用による死亡及び中止例は報告されなかった。重篤な副作用については、総括報告書に記載がなかった。

20) 社内資料：外国臨床試験（411 試験） [L20180808005]

#### 注) 国内で承認された本剤の用法・用量：

通常、成人にはロラゼパムとして 4mg を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 4mg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 8mg を超えないこと。  
通常、生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05mg/kg（最大 4mg）を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 0.05mg/kg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.1mg/kg を超えないこと。



外国臨床試験（100 試験、参考資料：外国人データ）

ロラゼパム又はジアゼパムを静脈内投与したときのてんかん重積状態に対する有効性及び安全性を比較した。

試験デザイン	多施設共同 <sup>a)</sup> 、二重盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較試験
対象	18 歳～65 歳のてんかん重積状態の入院患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ITT 集団（初回発作）：98 例<sup>b)</sup>（ロラゼパム群 49 例、ジアゼパム群 49 例）</li> <li>・ ITT 集団（すべての発作<sup>c)</sup>）：101 例（ロラゼパム群 50 例、ジアゼパム群 51 例）</li> </ul>
主な登録基準	1. 強直間代発作の重積状態で、1 時間以内に 3 回以上の発作、又は短時間に 2 回以上連続する発作（発作間で意識の回復なし）を伴う患者 2. 欠伸発作（小発作）の重積状態で、脳波により全般 3-Hz 棘徐波を伴う昏迷状態の患者 3. 複雑部分発作（精神運動性）の重積状態で、脳波異常及び昏迷状態を伴う患者 4. 単純部分発作（局所運動発作）の重積状態の患者 等
主な除外基準	1. ベンゾジアゼピン系薬剤又は他の静注製剤（ポリエチレンもしくはプロピレングリコール、エチルアルコールもしくはベンジルアルコール、安息香酸ナトリウムなど）に対する既知の過敏症を有する患者 2. 急性可逆性代謝異常（低血糖、低カルシウム血症、低ナトリウム血症等）に起因するてんかん重積状態の患者 等
試験方法 <sup>d)</sup>	ロラゼパム（2mg/mL）又はジアゼパム（5mg/mL）を、2mL の注射液として 2 分以上かけて緩徐に静脈内投与した。初回投与終了後 10～15 分以内に発作が持続又は再発した場合は、同量のロラゼパム又はジアゼパムを追加投与した。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発作がロラゼパム又はジアゼパムの初回投与終了後 10 分以内に消失し、投与後 30 分以内に再発しない患者の割合（初回投与の有効率）</li> <li>・ 発作がロラゼパム又はジアゼパムの初回又は 2 回目の追加投与終了後 10 分以内に消失し、投与後 30 分以内に再発しない患者の割合（全投与の有効率）</li> </ul> 副次評価項目： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬の初回投与開始から発作消失までの時間</li> <li>・ 効果持続時間（治験薬投与後の発作消失から、抗けいれん薬追加、発作再発又は退院までの時間） 等</li> </ul> <u>安全性</u> 有害事象及びバイタルサイン（仰臥位血圧、脈拍数、呼吸数）

a) 米国

b) 有効性データがすべて欠測していた 2 例（ロラゼパム群 1 例、ジアゼパム群 1 例）は除外された。

c) 延べ例数

d) 本邦におけるジアゼパムの承認された用法・用量とは異なる。

<結果>

#### 有効性

主要評価項目：

ITT 集団（初回発作）における初回投与の有効率は、ロラゼパム群で 69.4%（34/49 例）、ジアゼパム群で 58.3%（28/48 例）であり、ロラゼパム群でより高い有効率を示したが、群間に有意差は認められなかった（Mantel-Haenszel 検定、両側、 $p=0.277$ ）。また、初回発作に対する初回又は追加投与後の全投与の有効率はロラゼパム群で 71.4%（35/49 例）、ジアゼパム群で 64.6%（31/48 例）であり、ロラゼパム群でより高い有効率を示したが、群間に有意差は認められなかった（Mantel-Haenszel 検定、両側、 $p=0.507$ ）。ITT 集団（すべての発作）、有効性評価可能集団（初回発作）及び有効性評価可能集団（すべての発作）でも同様の結果であった [Mantel-Haenszel 検定、両側、ITT 集団（すべての発作）初回投与  $p=0.225$  及び全投与  $p=0.414$ 、有効性評価可能集団（初回発作）初回投与  $p=0.275$  及び全投与  $p=0.504$ 、有効性評価可能集団（すべての発作）初回投与  $p=0.250$  及び全投与  $p=0.475$ ]。

副次評価項目：

初回発作に対する初回投与から発作消失までの時間は、いずれの解析対象集団においても、ロラゼパム群とジアゼパム群で同じであった [ITT 集団（初回発作）の Log-rank 検定  $p=0.549$ ]。

ロラゼパム群及びジアゼパム群ともに、効果持続時間の中央値は 1 時間以上であった\*。

\* 治験薬投与後に発作が消失した大部分の患者で、維持療法として抗けいれん薬が追加投与されたため、治験薬投与による発作消失持続時間の評価には限界があった。

#### 安全性

ITT 集団（すべての発作）において、副作用発現率は、ロラゼパム群で 51 例中 7 例（13.7%）、ジアゼパム群で 52 例中 7 例（13.4%）であった。発現した副作用は、ロラゼパム群で低血圧（2 例）、傾眠（1 例）、低喚気（2 例）、無呼吸（1 例）、呼吸不全（1 例）、ジアゼパム群で傾眠（3 例）、低喚気（3 例）、無呼吸（1 例）であった。本試験において副作用による死亡及び中止例は報告されなかった。死亡例以外の重篤な副作用については、総括報告書に記載がなかった。

※社内資料

注) 国内で承認された本剤の用法・用量：

通常、成人にはロラゼパムとして 4mg を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 4mg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 8mg を超えないこと。  
通常、生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05mg/kg（最大 4mg）を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 0.05mg/kg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.1mg/kg を超えないこと。

### 3) 安全性試験

該当資料なし

「V-3. (4) 探索的試験及び (5) 検証的試験」の項参照

#### 4) 患者・病態別試験

##### 外国臨床試験（312 試験、参考資料：外国人データ）

てんかん重積状態の小児患者を対象にロラゼパムを静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同 <sup>a)</sup> 、非盲検試験
対象	2歳～18歳のてんかん重積状態の小児患者（31例）
主な登録基準	1. 強直間代発作（大発作）の重積状態で1時間以内に3回以上の発作がある又は継続した発作の間に意識が戻らない患者 2. 欠伸発作（小発作）の重積状態で脳波により3Hz棘徐波を伴う昏迷状態の患者 3. 単純部分発作（局所運動発作）の重積状態の患者 4. 複雑部分発作（精神運動性）の重積状態で脳波の異常を伴う昏迷状態の患者等
主な除外基準	1. ベンゾジアゼピン系薬剤に対する過敏症の既往症を有する患者 2. 急性期の可逆的な代謝異常（低血糖など）によるてんかん重積状態の患者等
試験方法 <sup>b)</sup>	ロラゼパム（2mg/mL）の注射液として0.05mg/kgの用量を1mL/分の速度で静脈内投与した。初回投与終了後15分以内に発作が持続又は再発した場合は、同量のロラゼパムを追加投与した（2回目投与）。追加投与終了後15分以内に発作が消失しない場合は、必要に応じて同量のロラゼパムを追加投与した（3回目投与）。
評価項目	<u>有効性</u> 投与終了後の発作消失の有無、治験薬の投与終了から発作が消失するまでの時間、効果持続時間 <u>安全性</u> 有害事象、注射部位反応、身体的検査、バイタルサイン（呼吸数、脈拍数、血圧、体温）、神経学的検査、臨床検査等

a) 米国

<結果>

##### 有効性

投与回数にかかわらず81%（25/31例）の患者でロラゼパム投与後に発作が消失した。発作が消失した25例の投与終了から発作消失までの時間の中央値は10分であり、10分以内に発作が消失した患者は60%（15/25例）であった。効果持続時間は、45分未満が4例、3～18時間が8例、1～4日が3例であった。

##### 安全性

本試験において、副作用は報告されなかった。呼吸停止が1例で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

※社内資料

注) 国内で承認された本剤の用法・用量：

通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05mg/kg（最大4mg）を静脈内投与する。投与速度は2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1mg/kgを超えないこと。

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## 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

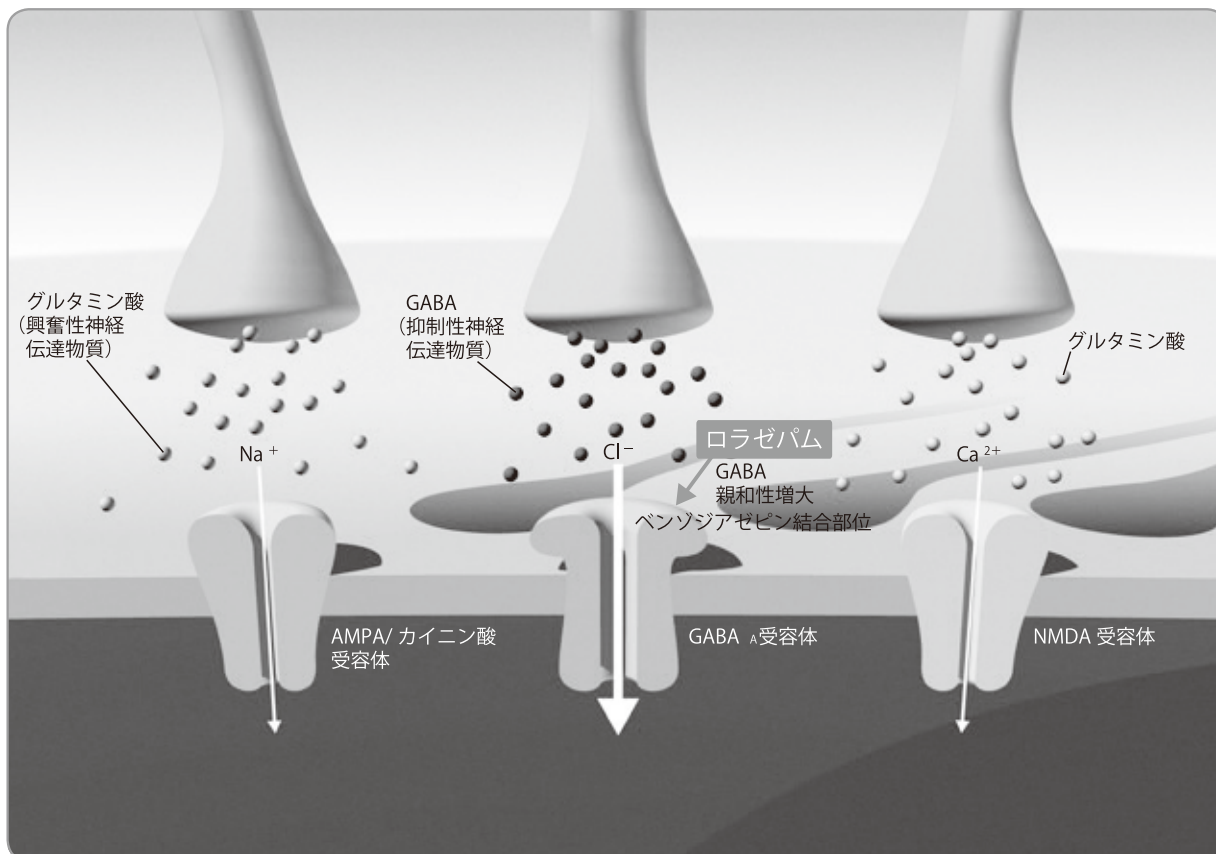
ミダゾラム、ジアゼパム、クロバザム、クロナゼパム 等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>21)</sup>

てんかん発作は、脳の興奮性神経伝達と抑制性神経伝達のバランスが崩れ、神経伝達が興奮性優位になり、神経細胞が過剰に興奮することで出現すると考えられる。

ロラゼパムはベンゾジアゼピン系の薬剤であり、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid:GABA)<sub>A</sub> 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することで、GABA<sub>A</sub> 受容体自体の構造を変化させ、その結果、抑制性神経伝達物質である GABA の親和性を増大させるため、抗けいれん作用を発揮する。



21) White HS: Epilepsia 38 (Suppl 1) : S9, 1997 [L20180821012] より作図

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) カイニン酸誘発てんかん重積発作モデル (マウス)<sup>22)</sup>

C57BL/6 マウス (雄 n=6/群) の扁桃体基底外側核にカイニン酸 0.3  $\mu$ g を投与した 40 分後に、ロラゼパム 8mg/kg 又はミダゾラム 8mg/kg を腹腔内投与した。投与後 60 分まで脳波測定を行い、投与前後の脳波のトータルパワー及び平均振幅を比較した。その結果、ロラゼパム又はミダゾラム投与によりてんかん発作重積状態における脳波の異常が改善された。

### 2) コバルトノホモシステイン誘発けいれん重積発作モデル (ラット)<sup>23)</sup>

SD 系ラット (雄 n=6/群) の左前頭硬膜上にコバルト末を載せ、5 日後以降にホモシステインチオラクトン 5.5mmol/kg を投与した。2 回目の発作後又は 1 回目の発作が 5 分以上継続した時に、ロラゼパム 0 (溶媒対照)、0.33、0.67、1.0、1.5、2.0 及び 3.0mg/kg を腹腔内投与し、ロラゼパムの抗けいれん作用を、6 段階の指標で記録した。また、全般性強直間代発作に対する抑制作用の ED<sub>50</sub> は Litchfield and Wilcoxon 法<sup>24)</sup>により算出した。その結果、ロラゼパムは抗けいれん作用を示し、全般性強直間代発作に対する ED<sub>50</sub> 値は 0.94mg/kg (95%信頼限界: 0.67, 1.32mg/kg) であった。

### 3) ソマン誘発重積発作モデル (ラット)<sup>25)</sup>

SD 系ラット (雄 n=5~6/群) に HI-6\* 125mg/kg を腹腔内投与し、30 分後にソマン 180  $\mu$ g/kg を皮下投与した。生理食塩液又はロラゼパム 3.0mg/kg を発作開始 5 分及び 40 分後に腹腔内投与し、脳波を測定した。その結果、ロラゼパムは発作開始 5 分後では 6 例中 5 例で発作の抑制作用を示したが、40 分後では作用は減弱し、5 例中 1 例で抑制作用を示した。

\*1- [[4-(アミノカルボニル)ピリジニオ] メトキシ] メチル]-2- [(ヒドロキシイミノ)メチル]ピリジニウム・ジクロリド。アセチルコリンエステラーゼ再活性化作用を有する。

### 4) ソマン誘発重積発作モデル (モルモット)<sup>26)</sup>

Hartley モルモット (雄 n=4~6/群) に臭化ピリドスチグミン\*0.026mg/kg を筋肉内投与し、30 分後にソマン 56  $\mu$ g/kg を皮下投与した。発作開始 5 分及び 40 分後にロラゼパムを筋肉内投与し、投与後 4 時間連続及び 24 時間後の 30 分間の脳波を記録した。その結果、ロラゼパムは発作抑制作用を示し、ロラゼパムの ED<sub>50</sub> 値及び発作終了までに要した時間は発作開始 5 分で 3.53mg/kg (95%信頼限界: 1.96, 9.96mg/kg) 及び 108.68 $\pm$ 13.56 分 (±標準誤差) で、発作開始 40 分で 6.67mg/kg (95%信頼限界: 4.61, 10.25mg/kg) 及び 69.33 $\pm$ 10.64 分 (±標準誤差) であった。

\*アセチルコリンエステラーゼに可逆的に結合する。

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考><sup>10)</sup>

国内臨床試験 (B3541002 試験) において、発作が消失するまでの時間の中央値 (範囲) は、初回投与後 (15 例) 及び初回又は 2 回目投与後 (17 例) とともに 1.0 分 (0~10 分) であった。また、発作消失後から投与終了後 24 時間以内に再発するまでの時間の中央値 (範囲) は、初回投与後 (9/15 例) で 62.0 分 (11~879 分)、初回又は 2 回目投与後 (9/17 例) で 103.0 分 (23~1246 分) であった。

「V-3. (4) 探索的試験」の項参照

## 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

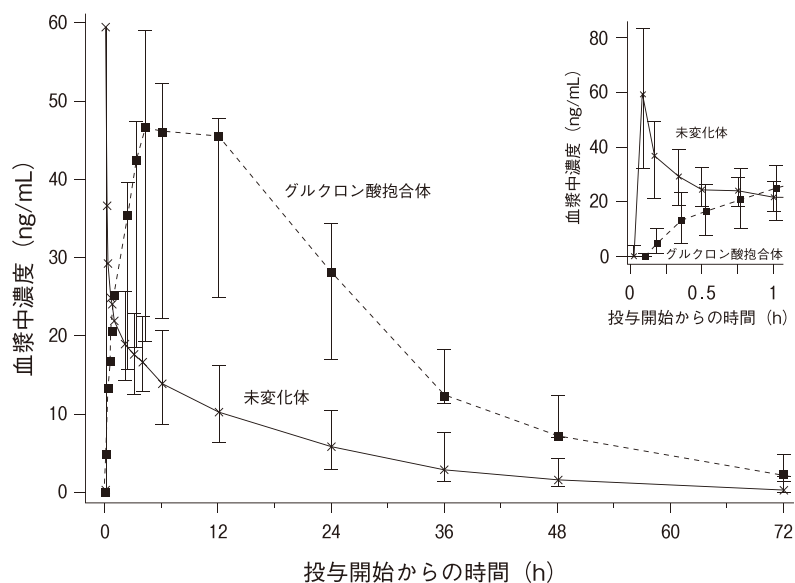
該当しない

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>13)</sup>

健康成人男性被験者 6 例（平均体重：74.1kg）に本剤 2mg を約 1 分間かけて静脈内投与したときの血漿中濃度推移（中央値、エラーバーは最大値と最小値）及び薬物動態パラメータを以下に示す。

日本人健康被験者に本剤 2mg を単回静脈内投与したときのロラゼパムとグルクロン酸抱合体（ロラゼパム 3-O-グルクロニド）の血漿中濃度推移（n=6）



UGT2B15 遺伝子型	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min)	V <sub>d</sub> (L)	CL <sub>r</sub> (mL/min)
*1/*1 (3 例)	327.3±83.0	12.83±2.02	106.4±27.7	115.0±13.2	0.263±0.111
*1/*2 (1 例)	406.0	11.00	82.1	77.9	0.341
*2/*2 (2 例) <sup>a)</sup>	622.5	18.95	55.6	90.4	0.199
全体 (6 例)	438.8±171.6	14.57±3.75	85.4±31.2	100.6±20.1	0.255±0.088

平均値±標準偏差

AUC<sub>0-∞</sub>：血漿中濃度時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL：全身クリアランス、V<sub>d</sub>：分布容積、CL<sub>r</sub>：腎クリアランス

a) 中央値

## 2) 腎機能障害者（外国人データ）<sup>27)</sup>

腎機能正常被験者 6 例、腎機能障害患者 6 例 [クレアチニンクリアランス（平均値±標準偏差）：22±4mL/min]、維持透析患者 4 例にそれぞれ本剤 1.5mg を静脈内単回投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

	未変化体			グルクロン酸抱合体	
	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min)	V <sub>ss</sub> (L)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sub>m</sub> (mL/min)
腎機能正常被験者（6 例）	16 [2]	71 [11]	90 [10]	16 [2]	31 [5]
腎機能障害患者（6 例）	20 [4]	85 [15]	101 [10]	25 [4]	7 [1]
維持透析患者（4 例）	28 [7]	82 [20]	143 [5]	36 [3]	3.1 [0.2]

平均値 [標準誤差]

t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL：全身クリアランス、V<sub>ss</sub>：定常状態における分布容積、  
CL<sub>m</sub>：代謝物（グルクロン酸抱合体）の見かけのクリアランス

維持透析患者において、透析の 1 時間前に静脈内投与されたロラゼパムは、6 時間の透析により投与量の約 40%に相当する量がグルクロン酸抱合体として透析液中に回収されたものの、未変化体の回収率は投与量の約 8%であった。

## 3) 肝機能障害者（外国人データ）<sup>28)</sup>

アルコール性肝硬変患者 13 例、B 型肝炎ウイルス抗原（HBsAg）陽性の急性ウイルス性肝炎患者 9 例と健康被験者 11 例（対照群）に本剤 2mg を 2 分間かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

	未変化体（総濃度）			未変化体（遊離形濃度）		
	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min/kg)	V <sub>d</sub> (L/kg)	f <sub>u</sub> (%)	CL <sub>f</sub> (mL/min/kg)	V <sub>df</sub> (L/kg)
健康被験者 (11 例)	22.1±5.4	0.75±0.23	1.28±0.34	6.8±1.8	11.7±4.8	19.9±6.7
肝硬変患者 (13 例)	31.9±9.6	0.81±0.48	2.01±0.82	11.4±2.5	10.6±6.7 <sup>a)</sup>	25.3±8.8 <sup>a)</sup>
急性肝炎患者 (9 例)	25.0±6.4	0.74±0.34	1.52±0.61	9.0±1.9	9.4±4.1 <sup>b)</sup>	18.1±9.7 <sup>b)</sup>

平均値±標準偏差

t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL：全身クリアランス、V<sub>d</sub>：分布容積、f<sub>u</sub>：血漿中遊離形分率、  
CL<sub>f</sub>：遊離形濃度のクリアランス、V<sub>df</sub>：遊離形濃度の分布容積  
a) 5 例、b) 6 例

注) 国内で承認された本剤の用法・用量：

通常、成人にはロラゼパムとして 4mg を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 4mg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 8mg を超えないこと。  
通常、生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05mg/kg（最大 4mg）を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 0.05mg/kg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.1mg/kg を超えないこと。

#### 4) 小児<sup>10)、13)</sup>

健康成人被験者及びてんかん重積患者から得られた血漿中濃度データを対象とした本剤の母集団薬物動態解析結果に基づく薬物動態パラメータのベイズ推定値と、それに基づく本剤単回投与後の推定曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ ) を以下に示す。

年齢	CL (mL/min/kg)	$V_1$ (L/kg)	$V_{ss}$ (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
3 ヶ月以上 1 歳未満 (1 例) <sup>a)</sup>	1.76	0.55	2.28	14.99	99	520
1 歳以上 7 歳未満 (8 例) <sup>a)</sup>	1.50±0.09	0.67±0.04	1.74±0.12	13.34±0.75	77±4	571±51
7 歳以上 16 歳未満 (7 例) <sup>a)</sup>	1.30±0.21	0.94±0.22	1.49±0.12	13.46±1.74	59±11	705±172
16 歳以上 (16 例) <sup>b)</sup>	1.11±0.10	1.24±0.17	1.49±0.08	15.64±1.94	67±44	1123±388

平均値±標準偏差

CL: 全身クリアランス、 $V_1$ : 中央コンパートメントの分布容積、 $V_{ss}$ : 定常状態における分布容積、 $t_{1/2}$ : 消失半減期、 $C_{max}$ : 最高血漿中濃度、

a) 投与量: 0.05mg/kg、b) 投与量: 4mg

#### 5) 高齢者及び性差 (外国人データ)<sup>29)</sup>

19~38 歳の健康被験者 (非高齢群) 15 例及び 60~84 歳の健康高齢被験者 (高齢群) 15 例にロラゼパム 1.5~3.0mg を 5 分間かけて静脈内投与したとき、高齢者群では非高齢者群に比べて遊離形濃度のクリアランス ( $CL_f$ ) 及び遊離形濃度の分布容積 ( $V_{df}$ ) の平均値は、それぞれ 28% 及び 18% 小さかった。性別による薬物動態の違いは認められなかった。

	体重 (kg)	未変化体 (総濃度)		未変化体 (遊離形濃度)		
		CL (mL/min/kg)	$V_d$ (L/kg)	$f_u$ (%)	$CL_f$ (mL/min/kg)	$V_{df}$ (L/kg)
非高齢群 男性 (6 例)	76.0 (69.5-86.4)	1.0 (0.52-1.56)	1.07 (0.91-1.13)	10.5 (9.5-10.8)	9.63 (4.82-16.40)	10.25 (8.61-11.88)
非高齢群 女性 (9 例)	57.1 (48.6-70.0)	0.98 (0.71-1.52)	1.14 (0.93-1.30)	10.9 (9.1-12.6)	9.08 (6.01-14.04)	10.52 (7.79-11.73)
高齢群 男性 (9 例)	82.0 (65.5-90.9)	0.80 (0.49-1.30)	1.02 (0.83-1.21)	11.6 (10.4-12.8)	6.95 (3.83-11.38)	8.81 (7.13-11.16)
高齢群 女性 (6 例)	59.9 (45.5-72.7)	0.72 (0.58-0.89)	0.95 (0.89-1.0)	11.3 (10.5-12.0)	6.42 (5.01-7.75)	8.44 (8.19-8.84)

平均値 (範囲)

CL: 全身クリアランス、 $V_d$ : 分布容積、 $f_u$ : 血漿中遊離形分率、 $CL_f$ : 遊離形濃度のクリアランス、 $V_{df}$ : 遊離形濃度の分布容積

注) 国内で承認された本剤の用法・用量:

通常、成人にはロラゼパムとして 4mg を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 4mg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 8mg を超えないこと。通常、生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05mg/kg (最大 4mg) を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 0.05mg/kg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.1mg/kg を超えないこと。



#### (4) 中毒域

該当資料なし

<参考>

「VIII-14. 小児等への投与」の項参照

#### (5) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響

該当資料なし

##### 2) 併用薬の影響

「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

#### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

ロラゼパムのクリアランスと中央コンパートメントの分布容積には、体重の影響が認められたが、年齢及びUGT2B15の遺伝子型は統計学的に有意な共変量としては検出されなかった。ベイズ法により推定された個別クリアランス及び中央コンパートメントの分布容積において、これらのパラメータは16歳前後まではほぼ単調増加し、16歳以上では加齢に伴う増加傾向がみられなくなる一方で、個体間のばらつきが大きくなる傾向がみられた。母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションの結果から、16歳未満の患者では、投与量を体重あたりとすることで投与終了時の血漿中薬物濃度を一定の範囲内に制御できると考えられた。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

日本人健康被験者6例にロラゼパム2mgを単回静脈内投与（注入時間：60～90秒）したときの血漿中ロラゼパム濃度から、ノンコンパートメントモデル法により算出した。

#### (2) 吸収速度定数

該当しない

#### (3) バイオアベイラビリティ

該当しない

<参考>（外国人データ）<sup>30)</sup>

外国人健康被験者へのロラゼパム2又は4mg空腹時経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは約93%であった。また、ロラゼパム筋肉内投与時の平均バイオアベイラビリティについても90%以上であった。

#### (4) 消失速度定数

母集団解析結果からの体重36.5kgにおける推定値は $0.0694\text{hr}^{-1}$

(5) クリアランス<sup>10)</sup>

日本人健康被験者 6 例にロラゼパム 2mg を単回静脈内投与（注入時間：60～90 秒）したとき全身クリアランスの平均値は 85.4mL/min であった。

(6) 分布容積<sup>10)</sup>

日本人健康被験者 6 例にロラゼパム 2mg を単回静脈内投与（注入時間：60～90 秒）したとき分布容積の平均値は 100.6L であった。

(7) 血漿蛋白結合率<sup>31)</sup>

約 87%

<参考>

*in vitro*でのロラゼパムのヒト血漿中遊離形分率の平均値は 13%であった。

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

[<sup>14</sup>C] ロラゼパムをラットに経口投与した結果、放射能濃度は前脳、後脳及び小脳において血中濃度とほぼ同程度の濃度で認められ、中枢移行は良好であった。

※社内資料

(2) 血液－胎盤関門通過性<sup>32)</sup>

産婦 22 例 [帝王切開開始前（分娩 1 期群）10 例、分娩 2 期開始時（分娩 2 期群）12 例] と非妊娠女性 10 例に、ロラゼパム 2.5mg を 15 秒間かけて静脈内投与した。その結果、ロラゼパムは母体から新生児へ移行し、その濃度比（新生児／母体）の範囲は、分娩 1 期群では 0.85～1.33（平均 1.05）、分娩 2 期群では 0.59～1.21（平均 0.76）であった。

「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性<sup>33)</sup>

ロラゼパムを経口投与した授乳婦では乳汁中への移行が確認された。

「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考><sup>34)</sup>

ロラゼパムをネコに静脈内投与した結果、平衡脳脊髄液（CSF）中濃度／血漿中濃度比は 0.15 ± 0.01、最高 CSF 中濃度到達時間は 7.0 ± 4.2 分であった（平均値 ± 標準誤差）。

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

[<sup>14</sup>C] ロラゼパムをラットに経口投与した結果、放射能濃度は腎臓、肝臓で最も高値を示し、肺、心臓、脾臓、甲状腺、食道、筋肉及び脂肪組織において血中濃度とほぼ同程度の濃度で認められた。

※社内資料

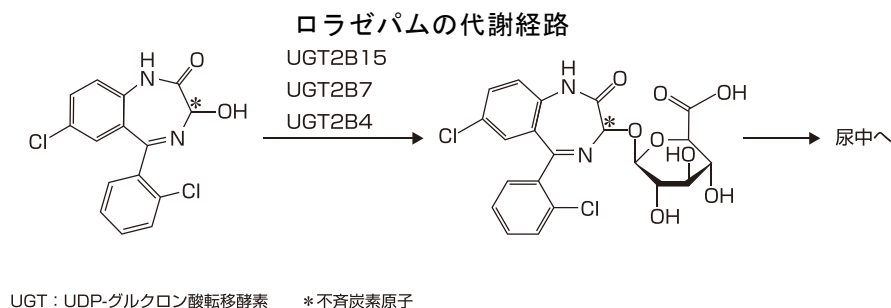
### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>35)、36)</sup>

本剤はヒトにおいて主に肝代謝を受ける。

主要代謝経路：グルクロン酸抱合

副次代謝経路：水酸化体への酸化代謝及びそのグルクロン酸抱合



#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

ロラゼパムのグルクロン酸抱合反応は主に UGT2B15 によると考えられるが、UGT2B4 及び UGT2B7 の寄与も考えられる<sup>37)</sup>。

韓国人を対象にロラゼパム 2mg を静脈内投与したときの CL は、UGT2B15 \*1/\*1（野生型、85DD）と UGT2B15 \*2/\*2（SNP 85YY）とで違いがみられ、UGT2B15 \*2/\*2 では\*1/\*1 に比べて CL が約 40%～50% 低く、ロラゼパムの薬物動態は、UGT2B15 の遺伝子多型の影響を受けると報告されている<sup>38)</sup>。一方で、CL を低下させる要因となる UGT2B15 Y85 のアレルは、白人と比較してアジア人で発現頻度が低いとの報告もある<sup>39)</sup>。

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>

動物においてグルクロン酸抱合体は、中枢神経系への活性がない。

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

主な排泄経路は尿中である。

#### (2) 排泄率<sup>13)</sup>

健康男性被験者 6 例に本剤 2mg を約 1 分間かけて単回静脈内投与したとき、投与 72 時間後までに投与量の 60.9%がグルクロン酸抱合体、0.3%が未変化体として尿中に排泄された。

<参考>

経口投与においては腸肝循環を受けることが報告されている<sup>35)</sup>。

#### (3) 排泄速度

該当資料なし

注) 国内で承認された本剤の用法・用量：

通常、成人にはロラゼパムとして 4mg を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 4mg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 8mg を超えないこと。通常、生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05mg/kg (最大 4mg) を静脈内投与する。投与速度は 2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて 0.05mg/kg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.1mg/kg を超えないこと。

### 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

(外国人データ)<sup>27)</sup>

維持透析患者において、透析の 1 時間前に静脈内投与されたロラゼパムは、6 時間の透析により投与量の約 40%に相当する量がグルクロン酸抱合体として透析液中に回収されたものの、未変化体の回収率は投与量の約 8%であった。

「VII-1. (3) 2) 腎機能障害者 (外国人データ)」及び「VIII-13. 過量投与」の項参照

## 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

### 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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 急性閉塞隅角緑内障のある患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
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。]
4. ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者 [副作用として心停止が報告されており、これらの患者の症状を悪化させるおそれがある。]

#### <解説>

#### 1. 一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、投与により重篤な過敏症が発現するおそれがある。

#### 2. 米国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

他のベンゾジアゼピン系化合物では、化合物によりその程度に差はあるが、抗コリン作用を有するものがあり、「緑内障」の患者を禁忌とし、当該患者には薬剤を投与しないよう注意喚起が行われてきた。

平成31年3月24日付けで、公益財団法人 日本眼科学会より厚生労働省に提出された要望を受け、令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会 薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて「緑内障」に係る記載について審議がなされた。「開放隅角緑内障」と「閉塞隅角緑内障」に大別される「緑内障」のうち、抗コリン作用により安全性の懸念が生じうるのは「閉塞隅角緑内障」のみと考えられること、また「開放隅角緑内障」の患者に抗コリン薬を投与した場合における急性緑内障発作のリスクは完全に否定されないとされ、「使用上の注意」改訂に関する通知が発出された。

本通知に基づき、禁忌とされている「急性狭隅角緑内障」を「急性閉塞隅角緑内障」に変更することとした。

令和元年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料  
([https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979\\_00004.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979_00004.html))

#### 3. 英国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

重症筋無力症は神経筋接合部でのアセチルコリンによる刺激伝達の障害によるものと考えられるため、抗コリン作用を有する薬物の投与は禁忌とされている。

4. 外国の添付文書及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

本剤投与後に心停止が報告されている。また、本剤は中枢神経薬の抑制作用を有するため、ショック、昏睡の患者やバイタルサインが悪い急性アルコール中毒患者では、本剤の薬理作用が増強され、呼吸抑制や血圧低下等の副作用の発現が助長される可能性が高いと考えられることから設定した。

**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

**4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由**

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者 [無呼吸、心停止が起こりやすい。]
- (2) 心障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- (3) 肝機能障害患者 [代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。]
- (4) 腎機能障害患者 [排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。]
- (5) 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。]
- (6) 衰弱患者 [作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (7) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

### <解説>

- (1) 外国の添付文書及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。  
B3541001 試験<sup>13)</sup> 及び B3541002 試験<sup>10)</sup>（以下、国内第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験）では呼吸抑制に関する有害事象は認められなかったが、外国臨床試験及び外国製造販売後の自発報告では呼吸抑制に関連する副作用（呼吸不全、低換気、無呼吸、呼吸停止等）が報告されており、呼吸不全の発現率は、415/416 試験<sup>11)</sup> のロラゼパム 2mg 投与群で 2.5%（1/39 例）及び 4mg 投与群で 4.1%（2/48 例）、100 試験<sup>40)</sup> のロラゼパム投与群で 1.9%（1/51 例）であった。低換気の発現率は、100 試験<sup>40)</sup> のロラゼパム投与群で 3.9%（2/51 例）であった。無呼吸の発現率は、100 試験<sup>40)</sup> のロラゼパム投与群で 1.9%（1/51 例）であった。呼吸停止の発現率は、201 試験<sup>9)</sup> のロラゼパム投与群で 2.0%（1/50 例）であった。高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者では、無呼吸、心停止が起こりやすいため設定した。

（「V-3. (3) 臨床薬理試験、(4) 探索的試験及び (5) 検証的試験」の項参照）

- (2) 外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。  
外国製造販売後の自発報告において、MedDRA 器官別大分類基本語「心臓障害」の副作用が報告されている。重症心不全等の心疾患のある患者では、本剤の投与により症状の悪化又は急激な血圧低下を来すことがあるため設定した。動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用を考慮すること。
- (3) 外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。  
本剤は肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがあるため設定した。

### <参考>

#### 薬物動態試験

アルコール性肝硬変患者 13 例、B 型肝炎ウイルス抗原陽性の急性ウイルス性肝炎患者 9 例と健康被験者 11 例（対照群）に本剤 2mg を静脈内投与したときの薬物動態を検討した<sup>28)</sup>。その結果、肝機能障害による本剤の薬物動態への影響は軽微と考えられ、用量調整は不要と考えられた。

（「VII-1. (3) 3) 肝機能障害患者」の項参照）

- (4) 外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。  
本剤は、尿中に排泄されるため、腎機能障害のある患者では排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがあるため設定した。

<参考>

薬物動態試験

腎機能正常患者 6 例、腎機能障害患者 6 例 [クレアチニンクリアランス (平均値±標準偏差) : 22±4mL/min]、維持透析患者 4 例にそれぞれ本剤 1.5mg を静脈内単回投与したときの薬物動態を検討した<sup>27)</sup>。その結果、腎機能正常患者及び腎機能障害患者で、投与量の 60%を超える量がグルクロン酸抱合体として尿から回収されたが、糞便中からのグルクロン酸抱合体の回収率は全群で 0.2~0.4%であった<sup>27)</sup>。

以上のことから、本剤の主代謝物であり腎排泄が主消失経路であるグルクロン酸抱合体の体内からの消失には腎機能の影響を強く受けることが示されていた<sup>27)</sup>。

腎機能障害患者及び維持透析患者では、腎機能正常患者に比べて本剤投与後の遊離形薬物濃度が長時間高値を維持する可能性があることから、投与後の管理に留意する必要があると考えられた。ただし、腎機能障害患者及び維持透析患者における投与直後の最高血漿中遊離形濃度は腎機能正常患者と同様と考えられることから、腎機能の低下に伴う用量調整は必要ないと考えられた。

(「VII-1. (3) 2) 腎機能障害者」の項参照)

- (5) 外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

脳に器質的障害のある患者では、作用が強くあらわれるおそれがあるため記載した。

- (6) 外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

衰弱患者では、本剤の作用が強くあらわれるおそれがあるため記載した。

- (7) 一般に高齢者では、加齢に伴う生理機能の低下が知られており、代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれやすいことから設定した。

患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。

(「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照)

- (8) 外国の添付文書及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

(「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)



## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (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、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に從事させないよう注意すること。
- (2) 無呼吸、呼吸抑制、心停止等があらわれることがあるので、本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具、人工呼吸装置等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。
- (3) 本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。また、気道が閉塞していない状態を維持しておく必要がある。

### <解説>

- (1) 一般に、抗けいれん薬は中枢神経抑制作用、運動機能抑制作用等を有するため、その投与により、眠気、注意力・集中力・反射運動能力の低下等があらわれることがあるため設定した。国内外の臨床試験において、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する情報は得られなかった。なお、本剤は推奨される用法・用量で使用した場合でも、反応力を低下させ、患者の運転能力及び機械操作能力に影響を及ぼす可能性がある。特に高齢者、術後患者又は全身状態が不良な患者では注意力の低下が長期化する可能性がある。
- (2) 無呼吸、呼吸抑制、心停止等があらわれることがあるため設定した。  
本剤を投与する前に、酸素吸入器、吸引器具、挿管器具、人工呼吸装置等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。  
呼吸抑制はベンゾジアゼピン系化合物にみられる致死的な副作用であり、ファイザー社の安全性データベースに2017年12月31日までに報告された本剤の副作用報告では、重篤な副作用として呼吸停止が28件、呼吸抑制が26件報告されている。
- (3) 類薬での医療現場の対応と外国の添付文書を参考に、重篤な副作用を防止する目的で注意喚起として設定した。  
本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察し、呼吸抑制や循環抑制に関連する有害事象発現のリスクに対する準備を行うこと。

## 7. 相互作用

本剤は、主に UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 2B7 及び 2B15 によるグルクロン酸抱合によって代謝される。[「薬物動態」の項参照]

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体等 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を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ある。
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を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起こることがある。	(1) 相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。 (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ある。
ダントロレンナトリウム水和物	筋弛緩作用を増強することがある。	相互に筋弛緩作用を増強することがある。
プレガバリン	認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。	相加的な作用による。
クロザピン	循環虚脱を発現する危険性が高まり、重度の循環虚脱から心停止、呼吸停止に至るおそれがある。	心循環系の副作用が相互に増強されると考えられる。
プロベネシド	ロラゼパムの消失半減期が延長することがあるので、プロベネシドと併用する際は適宜減量すること。	プロベネシドのグルクロン酸抱合阻害による。
バルプロ酸	ロラゼパムの消失半減期が延長することがある。	バルプロ酸のグルクロン酸抱合阻害による。
リファンピシン	ロラゼパムの血中濃度が低下することがある。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
経口避妊ステロイド	ロラゼパムの血中濃度が低下することがある。	経口避妊ステロイドの UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 誘導作用によると考えられる。

#### <解説>

本剤の代謝経路及び薬理作用、外国の添付文書及びワイパックス錠の添付文書を参考に設定した。本剤の主代謝経路は肝臓中のUDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 2B7 及び 2B15 によるグルクロン酸抱合であり、その代謝には立体選択性が認められている。ロラゼパムはベンゾジアゼピン系の化合物であり、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid:GABA)<sub>A</sub> 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することで、GABA<sub>A</sub> 受容体自体の構造を変化させ、その結果、抑制性神経伝達物質である GABA の親和性を増大させるため、抗不安作用、鎮静作用、抗痙攣作用を発揮すると考えられている。

(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

#### 1) 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)、モノアミン酸化酵素阻害剤、アルコール (飲酒)

相互に中枢神経抑制作用を増強することがあり、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下を増強することがある。

ドイツの添付文書では、「本剤を他の中枢神経抑制剤 (神経弛緩剤、精神安定剤、抗うつ薬、睡眠薬・鎮静剤、麻酔剤、 $\beta$ 遮断薬、麻薬性鎮痛剤、鎮静性抗ヒスタミン剤、抗てんかん剤など) 又はアルコールを併用すると、相互に中枢神経抑制効果を増強させることがある。」と記載されている。

また、米国の添付文書では、「本剤は他のベンゾジアゼピン系注射剤と同じように、エチルアルコール、フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、モノアミン酸化酵素阻害剤をはじめとする抗うつ薬など、他の中枢神経抑制剤と併用投与すると、中枢神経系抑制作用を増強することがある。」と記載されている。

#### 2) マプロチリン塩酸塩

①相互に中枢神経抑制作用を増強することがあり、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下を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、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あらわれることがある。

#### 3) ダントロレンナトリウム水和物

相互に筋弛緩作用を増強することがある。

ドイツの添付文書では、「筋弛緩薬及び鎮痛剤の作用を増強することがある。」と記載されている。

#### 4) プレガバリン

相加的な作用により、認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。

#### 5) クロザピン

心循環系の副作用が相互に増強されると考えられ、循環虚脱を発現する危険性が高まり、重度の循環虚脱から心停止、呼吸停止に至るおそれがある。

ドイツの添付文書では、「ロラゼパムとクロザピンの併用により、循環虚脱及び呼吸停止を伴う顕著な鎮静、唾液分泌過多及び協調運動障害が認められた例がある。」と記載されている。

また、米国の添付文書では、「クロザピンとロラゼパムの併用では、顕著な鎮静、唾液分泌過多、運動失調が報告されており、まれに死亡が報告されている。」と記載されている。

#### 6) プロベネシド<sup>41)</sup>

25～47歳の健康成人男女9例に本剤2mgの単回静脈内投与後、あるいは本剤投与の12時間前から6時間毎にプロベネシド500mgを継続経口投与し、本剤2mgを併用投与したときのロラゼパムの薬物動態について検討した結果、プロベネシド併用下において、プロベネシドのグルクロン酸抱合阻害により、ロラゼパムのCLの約45%低下とそれに伴う $t_{1/2}$ の延長(131%)がみられた。プロベネシドと併用する際は適宜減量すること。

#### 7) バルプロ酸<sup>42)</sup>

健康成人24例を対象に、バルプロ酸600mg/日の経口反復投与下で本剤2mgを単回静脈内投与し(注入時間:2分間)、本剤単独投与と薬物動態を比較した結果、UGT2B15の遺伝子型に関わらず、ロラゼパムのCLはバルプロ酸の併用により単独投与時と比べて約20%低下した。バルプロ酸のグルクロン酸抱合阻害により、ロラゼパムの消失半減期が延長することが考えられる。

#### 8) リファンピシン<sup>42)</sup>

健康成人24例を対象に、リファンピシン600mg/日の経口反復投与下で本剤2mgを単回静脈内投与し(注入時間:2分間)、本剤単独投与と薬物動態を検討した結果、リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導により、UGT2B15の遺伝子型に関わらずロラゼパムのCLは単独投与時の約2.4倍となった。

#### 9) 経口避妊ステロイド<sup>43)</sup>

経口避妊ステロイド(酢酸ノルエチステロン1mg、エチニルエストラジオール50 $\mu$ g)を6ヵ月以上服薬中の健康女性7例に本剤2mgを単回静脈内投与したとき、経口避妊ステロイドを服用していない健康女性8例と比べて、ロラゼパムの $t_{1/2}$ が57%短縮し、分布容積は48%大きく、CLは非併用群の3.7倍となった。

注) 国内で承認された本剤の用法・用量:

通常、成人にはロラゼパムとして4mgを静脈内投与する。投与速度は2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として8mgを超えないこと。

通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05mg/kg(最大4mg)を静脈内投与する。投与速度は2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1mg/kgを超えないこと。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

国内の成人及び小児の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した26例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は4例(15.4%)で、発現した副作用は傾眠2例(7.7%)、運動失調1例(3.8%)、平衡障害1例(3.8%)であった。(承認時)

<解説>

副作用の概要は、国内の成人及び小児の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における本剤投与群の結果に基づき記載した。

## (2) 重大な副作用と初期症状

### 重大な副作用

- 1) **呼吸抑制、無呼吸（頻度不明）**：呼吸抑制、無呼吸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。
- 2) **心停止（頻度不明）**：心停止が報告されているので、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) **昏睡（頻度不明）**：昏睡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。
- 4) **激越、錯乱、攻撃性（頻度不明）**：激越、錯乱、攻撃性等の精神症状が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### <解説>

- 1) 外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。  
安全対策上の観点より、呼吸抑制／無呼吸発現時の一般的な注意喚起として、異常が認められた場合は投与中止等の処置を行う旨を記載した。  
国内第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験では呼吸抑制に関する有害事象は認められなかったが、外国臨床試験及び外国製造販売後の自発報告では呼吸抑制に関連する副作用（呼吸不全、低換気、無呼吸、呼吸停止等）が報告されている。
- 2) 外国製造販売後の安全性情報で循環抑制に関連する副作用（心停止、心肺停止）が報告されていることから設定した。  
国内第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験では循環抑制に関連する有害事象は認められなかった。外国臨床試験は実施時期が古く、詳細な検討はできなかったが、ファイザー社の安全性データベースに2017年12月31日までに報告された本剤の副作用報告では、重篤な副作用として心停止が9件、心肺停止が6件報告されている。
- 3) 米国の添付文書を参考に設定した。  
国内第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験では昏睡に関する有害事象は認められなかったが、外国臨床試験及び外国製造販売後の自発報告では昏睡が報告されており、ファイザー社の安全性データベースに2017年12月31日までに報告された本剤の副作用報告では、重篤な副作用として昏睡が19件報告されている。
- 4) 外国製造販売後の安全性情報で逆説反応に関連する副作用について、激越、錯乱、攻撃性が10件以上報告されていること、ワイパックス錠の重大な副作用に「刺激興奮、錯乱」が記載されていることから設定した。  
国内第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験では激越、錯乱、攻撃性は認められなかった。外国臨床試験は実施時期が古く、詳細な検討はできなかったが、ファイザー社の安全性データベースに2017年12月31日までに報告された本剤の副作用報告では、激越が22件（うち重篤13件）、錯乱状態が21件（うち重篤10件）、攻撃性が10件（うち重篤8件）報告されている。

(3) その他の副作用

	1%以上	頻度不明 <sup>注2)</sup>
血液及びリンパ系障害		血小板減少症
免疫系障害 <sup>注1)</sup>		過敏症反応、血管浮腫
代謝及び栄養障害		低ナトリウム血症、食欲不振、口渇
精神障害		うつ病、脱抑制、多幸症、自殺念慮・自殺企図、逆説反応（不安、興奮、敵意、激しい怒り、睡眠障害・不眠症、性的興奮及び幻覚）
神経系障害	傾眠、運動失調、平衡障害	鎮静、浮動性めまい、錐体外路症状、振戦、回転性めまい、複視、霧視、構語障害・不明瞭発語、頭痛、痙攣発作、健忘、ふらつき、立ちくらみ、頭重、不眠、頭部圧迫感、耳鳴、歩行失調、舌のもつれ、睡眠の質低下
心臓障害		動悸
血管障害		低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		閉塞性肺疾患増悪
胃腸障害		悪心、便秘、下痢、胃部不快感、嘔吐、胃部膨満感、上腹部痛、胸焼け
肝胆道系障害		肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害		アレルギー性皮膚反応、脱毛症、そう痒感 <sup>注1)</sup> 、発疹 <sup>注1)</sup>
生殖系及び乳房障害		リビドーの変化、インポテンス、オルガズム感減少
筋骨格系及び結合組織障害		筋力低下
全身障害及び投与部位の状態		疲労、無力症、低体温、浮腫 <sup>注1)</sup> 、倦怠感、脱力感、注射部位反応
臨床検査		ビリルビン増加、肝トランスアミナーゼ上昇、ALP増加、血圧低下

注1：投与を中止すること。  
注2：自発報告又は海外での症例のため頻度不明（他剤形で認められたものを含む）

<解説>

その他の副作用の頻度表には、国内第Ⅲ相試験の本剤投与群で発現したすべての副作用を記載した。国内第Ⅲ相試験の本剤投与群では発現しなかったが、外国の添付文書及びワイパックス錠の頻度表に記載がある副作用は、頻度不明欄にその副作用名を記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅲ相試験においてみられた副作用

	全体	成人	小児等			
			合計	乳児	幼児	小児
評価対象例数	26	10	16	1	8	7
副作用発現件数	4	2	2	0	2	0
副作用発現例 (発現率%)	4 (15.4)	2 (20.0)	2 (12.5)	0	2 (25.0)	0
神経系障害	4 (15.4)	2 (20.0)	2 (12.5)	0	2 (25.0)	0
運動失調	1 ( 3.8)	1 (10.0)	0	0	0	0
平衡障害	1 ( 3.8)	0	1 ( 6.3)	0	1 (12.5)	0
傾眠	2 ( 7.7)	1 (10.0)	1 ( 6.3)	0	1 (12.5)	0

副作用名はMedDRA/J ver19.1の基本語 (PT) で記載

例数 (%)

成人：16歳以上、乳児：3ヵ月～1歳未満、幼児：1～7歳未満、小児：7～16歳未満（乳児、幼児、小児は初回投与時年齢を示した）

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。[運動失調等の副作用が発現しやすい。]

<解説>

外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

<参考>

19～38歳の健康被験者（非高齢者群）15例及び60～84歳の健康高齢被験者（高齢者群）15例にロラゼパム 1.5～3.0mg を5分間かけて静脈内投与したとき、高齢者群では非高齢者群に比べて遊離形濃度のクリアランス及び遊離形濃度の分布容積の平均値は、それぞれ28%及び18%小さいことが報告されている<sup>44)</sup>。

本試験の結果から、高齢者では非高齢者に比べて血漿中濃度が高値になる可能性があるものの、用量調節が必要なほどの変化ではないと考えられた。しかしながら、一般に高齢者では、加齢に伴う生理機能の低下が知られていて、運動失調等の副作用が発現しやすいことから、患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。

（「Ⅶ-1. (3) 5) 高齢者及び性差」及び「Ⅷ-5. 慎重投与とその理由 (7)」の項参照）

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦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。[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど、安全性は確立していない。]

- (1) 産婦への本剤静脈内投与後のロラゼパムの胎児への移行が報告されている<sup>32)</sup>。また、妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物の投与をうけ、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等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) ベンゾジアゼピン系化合物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化合物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化合物で報告されている。
- (4) 妊娠動物（マウス及びラット）にロラゼパムを投与した実験で、胎児に口蓋裂及び眼瞼裂を認めたとの報告がある<sup>45)～47)</sup>。
- (5) 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。[ロラゼパムの乳汁中への移行が報告されている<sup>33)</sup>。また、他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）でもヒト母乳中への移行と、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。また、黄疸を増強する可能性がある。]

### <解説>

- (1) 国内外の臨床試験では妊娠中及び授乳中の投与に関する報告はないことから、外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

### <参考>

帝王切開時の妊産婦 22 例と対照群の非妊娠女性 10 例に、ロラゼパム 2.5mg を 15 秒間かけて静脈内投与したところ、ロラゼパムは母体から新生児へ移行し、その濃度比（新生児／母体）の範囲は、分娩 1 期群では 0.85～1.33（平均 1.05）、分娩 2 期群では 0.59～1.21（平均 0.76）であることが報告されている<sup>32)</sup>。

（「VII-4. (2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照）

ドイツの添付文書では、「妊婦に対する本剤の十分な治療経験が報告されていないため、止むを得ない医療上の必要性を要する例外的な場合にのみ使用すること。産科での十分な使用経験はないため、産科での使用は避けること。」「これまでのヒトでの使用経験において、ロラゼパムの治療用量での催奇形作用を示す所見は得られていない。しかしながら、他のベンゾジアゼピン系化合物の使用経験から、ロラゼパムの小児発達への影響は排除できない。過量投与や中毒により出生前にロラゼパムに曝露された小児では奇形や精神遅滞が報告されている。」と記載されている。



また、米国の添付文書では、「妊娠の可能性のある女性では、治療時に妊娠している可能性についても考慮する必要がある。」、「妊娠第1期にマイナートランキライザー（クロルジアゼポキシド、ジアゼパム及びメプロバメート）を使用すると先天性奇形のリスクが高くなることが、いくつかの試験で示唆されている。ヒトでは、臍帯血の血中濃度から、ロラゼパム及びロラゼパム-グルクロン酸抱合体が胎盤を通過することが示されている。」、「ロラゼパムの妊婦への投与は胎児に損傷を与えるおそれがある。通常、重篤な状態又は生命を脅かす状態にあり、本薬より安全な薬剤が使用できないか又はその薬剤が無効である場合を除き、ロラゼパム注射液を妊婦に使用してはならない。てんかん重積状態は、このような重篤で生命を脅かす状態である。」と記載されている。

妊婦に対する本剤の十分な治療経験が報告されていないため、止むを得ない医療上の必要性を要する例外的な場合にのみ本剤を使用すること。また、産科での十分な使用経験はないため、産科での使用は避けること。

（「VIII-5. 慎重投与（8）」の項参照）

- (2) 外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

国内外の臨床試験では、生後3ヵ月未満の小児に対する使用経験がないことから、新生児の有害事象は検討されていない。

ファイザー社の安全性データベースに2017年12月31日までに報告された本剤の有害事象報告では、新生児及び生後3ヵ月未満の乳児への注射剤投与において、筋緊張低下が1件（うち重篤1件）、呼吸抑制が2件（うち重篤2件）、チアノーゼが1件（うち重篤1件）などが報告されている。

- (3) 外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

ロラゼパムは、他のベンゾジアゼピン系化合物と同様に、長期反復投与により身体依存及び精神依存を誘発し、突然の休薬により離脱症状が認められることがある。分娩前の妊婦への連用により、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<sup>48)</sup>。

- (4) 外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

<参考>

生殖発生毒性試験

妊娠ラットにロラゼパム 20mg/kg/日を妊娠 9 日から 18 日に腹腔内投与したところ、口蓋裂、眼瞼開裂、頭蓋骨の異常などの神経堤障害がみられたとの報告がある<sup>47)</sup>。

ラット、マウスの胎仔の器官形成期にロラゼパム 0.4、4、20mg/kg を経口投与したところ、胎仔の器官に異常は認められなかった。しかしながら、マウスの胎仔の器官形成期にロラゼパム 32mg/kg を腹腔内投与したところ、一部の胎仔に口蓋裂及び眼瞼裂が認められた<sup>45)、46)</sup>。

胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（35 又は 36 匹/群）にロラゼパムを 0（溶媒対照）、2、4、8mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 15 日に静脈内投与したところ、2mg/kg/日以上投与により母動物の投与期間中の体重増加抑制が認められたが、8mg/kg/日投与によっても母動物の妊娠への影響及び胎児発生への影響はみられなかった<sup>49)</sup>。

妊娠した NZW ウサギ（13 又は 14 匹/群）にロラゼパムを 0（溶媒対照）、1、2 及び 4mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 18 日に静脈内投与したところ、1mg/kg/日以上投与により母動物の投与期間中の体重増加抑制が認められたが、4mg/kg/日投与によっても母動物の妊娠への影響及び胎児発生への影響はみられなかった<sup>50)</sup>。

（「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照）

- (5) ロラゼパムを経口投与した授乳婦ではロラゼパムの乳汁中への移行が確認されていることから<sup>33)</sup>、外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

（「VII-4. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]

<解説>

国内外の臨床試験では、低出生体重児、新生児に対する使用経験がないことから、外国の添付文書及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

本剤は添加剤にベンジルアルコール（1 バイアル 1.0mL 中：20.8mg）を含有することから、低出生体重児、新生児に使用する場合は十分注意すること。また、3 歳以下の乳幼児に使用するとベンジルアルコールによる中毒及びアナフィラキシー様反応を引き起こす可能性があるので慎重に投与すること。

（「IV-2. (2) 添加物」の項参照）

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

#### (1) 症状

本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡、呼吸抑制、循環抑制等である。

#### (2) 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（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。

#### <解説>

- (1) 外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

国内第Ⅲ相試験では、小児1例に本剤の成人用量4mgが誤って投与されたが、過量投与に関連した有害事象は認められず、本剤に対する処置を必要としなかった。外国臨床試験6試験では、過量投与の報告はなかった。

- (2) 外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。

維持透析患者において、透析の1時間前に静脈内投与されたロラゼパムは、6時間の透析により投与量の約40%に相当する量がグルクロン酸抱合体として透析液中に回収されたものの、未変化体の回収率は投与量の約8%であった<sup>27)</sup>。

*In vitro*での本剤のヒト血漿中血漿蛋白結合率は約87%であり、限外ろ過膜への有意な非特異的結合は認められていない<sup>31)</sup>。

（「Ⅶ-8. 透析等による除去率」の項参照）

ドイツの添付文書では、「過量投与の治療は主に対症療法となる。バイタルサインや体液バランスを注意して観察する必要がある。必要に応じて、気道を確保して人工呼吸器を装着すること。低血圧に対しては血漿置換液を投与し、ノルエピネフリン系の末梢血管収縮薬を用いてもよい。ベンゾジアゼピンの中枢抑制作用を中和するには、ベンゾジアゼピンの拮抗剤であるフルマゼニルを投与する場合もある。血液透析法は、ロラゼパムによる中毒に対する効果はほとんどないが、混合薬物中毒の場合は有用であるかもしれない。」と記載されている。

また、米国の添付文書では、「過量投与の処置は主に、ロラゼパムが身体から排泄されるまでの対症療法である。患者を詳細に観察しながら、バイタルサイン及び体液バランスを慎重にモニタリングする必要がある。気道を十分に確保して、必要に応じて補助呼吸を行う。腎臓が正常に機能していれば、水分及び電解質を静脈内投与し、強制利尿によりベンゾジアゼピン系化合物の身体からの排泄を促進する。マンニトールなどの浸透圧利尿薬も補助的手段として有効な場合がある。より危機的な状況では、腎透析及び交換輸血が適応となる場合がある。ロラゼパムが透析によって大量に除去されるとは考えられないが、ロラゼパム-グルクロン酸抱合体は透析性が高い可能性がある。ロラゼパムに対する透析の有用性は十分に確認されていない。」、「入院患者では、ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤であるフルマゼニルをベンゾジアゼピン系化合物過量投与時の管理に補助的に用いることがあるが、適切な管理の代わりになるものではない。フルマゼニルを処方する際は、特にベンゾジアゼピン系化合物の長期服用者及び環状抗うつ薬の過量投与では、フルマゼニル投与に関連した発作のリスクについて注意する必要がある。フルマゼニルの添付文書を禁忌、警告及び使用上の注意を含めてすべて、使用前によく読むこと。」と記載されている。

#### 14. 適用上の注意

- (1) 本剤は静脈内にのみ投与すること。
- (2) 調製方法：  
本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。適切なシリンジで本剤の適用量を採取し、同量の注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を加え、シリンジ内で希釈（希釈後の濃度：ロラゼパムとして1mg/mL）して投与すること。なお、希釈後は、30分以内に使用すること。

##### <解説>

- (1) 本剤は静脈内投与用の製剤であるため、それ以外の投与経路での有効性、安全性は確立していない。
- (2) 外国の添付文書を参考に設定した。  
本剤を同量の注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、希釈適合性と調製後30分の安定性を確認したところ、30分後も無色澄明で不溶性異物を認めず、含量の低下は認められなかった。そのため、調製後の薬液の使用期限を30分以内と設定した。  
注射剤は、注入する溶液に、不純物、混濁又は変色がないかを投与前に視覚的に検査をする必要がある。溶液に変色又は沈殿物が認められる場合には使用しないこと。  
〔IV-6. 溶解後の安定性〕及び〔V-2. 用法及び用量〔用法・用量に関連する使用上の注意〕(1)〕の項参照

#### 15. その他の注意

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。

##### <解説>

ワイパックス錠及び類薬（ベンゾジアゼピン系化合物）の添付文書を参考に設定した。  
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。

#### 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<sup>51) ~53)</sup>

	試験	動物種	所見	作用発現用量・濃度
中枢神経系	一般症状観察	ラット	tail pinch 反応抑制、体温下降、呼吸抑制、縮瞳、腹筋弛緩、歩行失調	≥0.5mg/kg (経口投与) ≥0.125mg/kg (腹腔内投与)
		イヌ	歩行失調	≥8mg/kg (経口投与)
		サル	自発運動抑制、緩慢活動、注意力減退、体平衡欠除、運動失調	≥1mg/kg (経口投与)
心血管系	運動失調	ラット ：無麻酔	所見あり (30分~4時間)	1mg/kg (経口投与)
	血圧		変化なし	>1mg/kg (経口投与)
	心拍数		変化なし	>1mg/kg (経口投与)
	血圧	イヌ	変化なし	>1mg/kg (腹腔内投与)
	心拍数		変化なし	>1mg/kg (腹腔内投与)
	心臓に対する陰性変時効果	<i>in vitro</i> ：摘出心臓	所見あり (有意)	10 <sup>-4</sup> M (溶液)
	心臓に対する陰性変力作用		所見あり (有意)	3.2×10 <sup>-4</sup> g/mL (懸濁液)
	心臓に対する作用：心電図	ウサギ	影響なし	3.2×10 <sup>-4</sup> g/mL (懸濁液)
呼吸系	呼吸	イヌ	わずかに抑制	>2mg/kg (静脈内投与)
平滑筋	平滑筋に対する直接作用	<i>in vitro</i> ：摘出回腸	影響なし	>10 <sup>-5</sup> M
	ヒスタミン収縮		影響なし	>10 <sup>-5</sup> M
	アセチルコリン収縮		影響なし	>10 <sup>-5</sup> M
	セロトニン収縮		影響なし	>10 <sup>-5</sup> M
	平滑筋に対する直接作用	<i>in vitro</i> ：摘出子宮	影響なし	>3×10 <sup>-5</sup> M
その他	食餌摂取量増加	ラット	わずかに増加	2~5mg/kg
	歩行失調	ラット	所見あり	10mg/kg (経口投与)
	神経筋接合部直接刺激	<i>in vitro</i> ：横隔膜標本	抑制的な作用なし	3.1×10 <sup>-5</sup> M
	神経筋接合部間接刺激		抑制的な作用なし	3.1×10 <sup>-5</sup> M
	尿量	ラット	増加傾向	10mg/kg (経口投与)
	尿中電解質：Na <sup>+</sup>		増加傾向	10mg/kg (経口投与)
	尿中電解質：Cl <sup>-</sup>		増加傾向	10mg/kg (経口投与)
	尿中電解質：K <sup>+</sup>		増加傾向	10mg/kg (経口投与)
	光眼輪筋反射	ヒト	有意に抑制	1mg/kg (経口投与)
	鎮痛効果 (酢酸 Writhing 法)	マウス	軽度抑制	0.125mg/kg (経口投与)
	鎮痛効果 (尾圧法)	マウス	軽度上昇	0.125mg/kg (経口投与)
	局所麻酔作用：眼瞼反射反応	ウサギ	影響なし	>20mg/mL
局所刺激作用：眼瞼結膜刺激作用	ウサギ	影響なし	>10~50mg/mL	

(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<sup>54)</sup>

ロラゼパムの LD<sub>50</sub> と溶媒の LD<sub>50</sub> はほぼ同等であった。また、本試験で認められた毒性所見はいずれも溶媒によるものと考えられた。

動物種 性別 数	投与経路	ロラゼパムの LD <sub>50</sub>		溶媒の LD <sub>50</sub>
		(mg/kg)	(mL/kg)	(mL/kg)
マウス 雌雄 各 n=5/群	静脈内投与	24.0	4.8	5.5
	筋肉内投与	70.0	14.0	16.2
	腹腔内投与	46.0	9.2	9.3
ラット 雌雄 各 n=5/群	筋肉内投与	59.0	11.8	14.3
	腹腔内投与	48.0	10.6	11.6
イヌ 雌雄 各 n=1/群	静脈内投与	50.0	10.0	12.5

### (2) 反復投与毒性試験<sup>54)</sup>

動物種 性別 数	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	主な毒性所見
ラット 雌雄 各 n=18/群	静脈内 1日1回 10日間	0 (溶媒対照)、 0 (生理食塩液対照)、 4、8	未設定 <sup>a)</sup>	4mg/kg/日：死亡 <sup>b)</sup> (雄1匹)、軽度な鎮静 4mg/kg/日以上：体重増加抑制、精巣及び副腎の相対重量の増加、血清脂質の低下 <sup>b)</sup> 、注射部位の局所反応 <sup>b)</sup> 8mg/kg/日：虚脱、重度の鎮静、運動失調、腎臓・心臓・脳の重量増加、胸腺の重量減少
ラット 雌雄 各 n=10/群	静脈内 1日1回 2週間 (33~37日間)	0 (溶媒対照)、 0 (生理食塩液対照)、 1、5、10 [追加試験] 0 (溶媒対照)、 0 (生理食塩液対照)、 0.25、2.5	1mg/kg/日 未満  0.25 mg/kg/日	特記すべき事項なし
ラット 雌雄 各 n=10/群	筋肉内 1日2回 1ヵ月間	0 (溶媒対照)、 0 (生理食塩液対照)、 5、10、20	未設定 <sup>a)</sup>	5mg/kg/日以上：後肢の跛行 <sup>b)</sup> 、投与部位の出血 <sup>b)</sup> 、注射部位における重篤な組織反応 <sup>b)</sup> 、肝臓・腎臓の重量増加 10mg/kg/日以上：副腎の重量増加 <sup>b)</sup> 20mg/kg/日：死亡 (雌2匹)、鎮静、失血に伴う貧血、脾臓重量の増加、脾臓における髄外造血の亢進
イヌ 雌雄 各 n=3/群	静脈内 1日2回 2週間	0 (溶媒対照)、 0 (生理食塩液対照)、 2、5、10	2mg/kg/日 未満	特記すべき事項なし
イヌ 雌雄 各 n=2/群	筋肉内 1日3回 1ヵ月間 (33~34日間)	0 (溶媒対照)、 0 (生理食塩液対照)、 2.5、5、10	未設定 <sup>a)</sup>	2.5mg/kg/日以上：軟便、鎮静、運動失調、振戦、不穏、不安、流涎 <sup>b)</sup> 、失血に伴う貧血 <sup>b)</sup> 、赤血球沈降速度の高値 <sup>b)</sup> 、注射部位周辺の硬結腫脹・変色 <sup>b)</sup> 、脾臓の髄外造血 <sup>b)</sup> 5mg/kg/日以上：ASTの上昇、骨髄細胞の過形成 <sup>b)</sup> 10mg/kg/日：コレステロールの増加 <sup>b)</sup> 、ALTの上昇、脾臓・腎臓の重量増加

a) 溶媒による影響と区別できないため、無毒性量を設定できず

b) 溶媒対照群でも認められた所見

(3) 生殖発生毒性試験（ラット、マウス、ウサギ）<sup>45~47)、54)</sup>

- 1) 妊娠ラットにロラゼパム 20mg/kg/日を妊娠 9 日から 18 日に腹腔内投与したところ、口蓋裂、眼瞼開裂、頭蓋骨の異常などの神経堤障害がみられた。
- 2) ラット、マウスの胎仔の器官形成期にロラゼパム 0.4、4、20mg/kg を経口投与したところ、胎仔の器官に異常は認められなかった。しかしながら、マウスの胎仔の器官形成期にロラゼパム 32mg/kg を腹腔内投与したところ、一部の胎仔に口蓋裂及び眼瞼裂が認められた。
- 3) ラット（妊娠 6~15 日、雌 n=35 又は 36/群）にロラゼパム 0（溶媒対照）、2、4、8mg/kg/日を静脈内投与した（溶媒：ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコール）。試験期間中に死亡例は認められなかった。すべてのロラゼパム投与群で、運動失調及び鎮静が用量依存的に認められ、有意な体重増加抑制が認められた。1 腹当たりの胎児数や胎児重量等の帝王切開時の成績、胎児の外表、内臓及び骨格検査ではロラゼパムによる影響は認められなかった。母動物の一般毒性に関する無毒性量は 2mg/kg/日未満、母動物の生殖及び胎児の発生に関する無毒性量は 8mg/kg/日と考えられた。
- 4) ウサギ（妊娠 6~18 日、雌 n=13 又は 14/群）にロラゼパム 0（溶媒対照）、1、2、4mg/kg/日を静脈内投与した（溶媒：ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコール）。試験期間中にロラゼパム投与による死亡例は認められなかった。すべてのロラゼパム投与群で鎮静、運動失調及び有意な体重増加抑制が認められた。1 腹当たりの胎児数にロラゼパムによる影響は認められなかった。胎児重量の減少傾向及び胎児損失率の増加傾向が 4mg/kg/日で認められたが、有意な変化ではなかった。口蓋裂、頭頂間骨欠損、過剰肋骨等の骨格や内臓の異常が散見されたものの、ロラゼパムとの関連性は示唆されなかった。母動物の一般毒性に関する無毒性量は 1mg/kg/日未満、母動物の生殖及び胎児の発生に関する無毒性量は 4mg/kg/日と考えられた。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 局所刺激性試験 (ウサギ) <sup>54)</sup>

###### ① 単回投与局所刺激性試験

ウサギにロラゼパム 5mg/mL を 2.0mL の用量で、静脈内投与 (雌雄 n=1~3/処置) 又は筋肉内投与 (雌雄 n=3/処置) した (溶媒: ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコール)。いずれの投与によってもロラゼパムによる注射部位への影響は認められなかった。

###### ② 1 週間静脈内投与局所刺激性試験

ウサギ (雌雄 n=4/群) にロラゼパムの海外市販製剤 4mg/mL (溶媒: ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコール) を同量の滅菌水で希釈して 2mg/mL とし、1mL を 1 日 1 回、1 週間静脈内投与した。その結果、生理食塩液注射と比較して刺激がみられたが、いずれも溶媒成分によるものである可能性が示唆された。

また、ウサギ (雌雄 n=4/群) にロラゼパムのシクロデキストリン含有製剤 1mg/mL (溶媒: HPB\* 含有滅菌水) 又は 4mg/mL (溶媒: HPB 含有生理食塩液) を 1mL 1 日 1 回、1 週間静脈内投与した。その結果、いずれの薬液も、生理食塩液を注射した場合と同様の刺激反応を示した。

\*HPB: ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

##### 2) 溶血性試験 (*in vivo*、イヌ) <sup>54)</sup>

イヌ (雄 n=3/群) にロラゼパム注射液の臨床用量相当 (0.1mg/kg : 0.04mL/kg、2.5mg/mL) を静脈内投与した。その結果、溶血性は認められなかった。

##### 3) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

マウス及びラットにおける 18 ヶ月間経口投与試験で発がん性を示唆する変化が認められなかったこと、本剤は臨床において長期に投与される薬剤ではないことから、がん原性試験は実施しなかった。

※社内資料

##### 4) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考> <sup>55)</sup>

ロラゼパムには変異原性はないとされている。



---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：ロラピタ静注 2mg 向精神薬、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

有効成分：日局 ロラゼパム 向精神薬

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：24 ヶ月

使用期限：最終年月を外箱等に記載

(「IV-5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

### 3. 貯法・保存条件

2～8℃で保存、遮光保存

### 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）

該当しない

#### (3) 調剤時の留意点について

「V-2. 用法及び用量 [用法・用量に関連する使用上の注意]」及び「VIII-14. 適用上の注意 (2) 調製方法」の項参照

## 5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。その内容は以下のとおりである。

### (1) 安全性検討事項

- 1) 重要な特定されたリスク  
呼吸抑制、心停止、昏睡、逆説反応
- 2) 重要な潜在的リスク  
なし
- 3) 重要な不足情報  
なし

### (2) 有効性検討事項

てんかん重積状態患者における使用実態下での本剤の有効性

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL にて公表されている。

ファイザー株式会社「PfizerPRO 医薬品リスク管理計画」ページ

<http://pfizerpro.jp/cs/sv/rmp/index.html>

(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)「RMP 提出品目一覧」ページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

## 6. 包装

ロラピタ静注 2mg : 2 バイアル

## 7. 容器の材質

ガラスバイアル : ホウケイ酸ガラス

ゴム栓 : ブロモブチルゴム

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分 : ワイパックス錠 0.5・1.0 (ファイザー株式会社)

同効薬 : ミダゾラム、ジアゼパム、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタールナトリウム、フェニトインナトリウム等

## 9. 国際誕生年月日

1970年10月22日 (ベルギー)

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 : 2018年9月21日

承認番号 : 23000AMX00814

11. 薬価基準収載年月日

2018年11月20日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

6年（2018年9月21日～2024年9月20日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

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
ロラピタ静注 2mg	126534701	1139403A1020	622653401

17. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 日本神経学会 てんかん診療ガイドライン作成委員会 編：てんかん診療ガイドライン 2018  
医学書院：76, 2018 [L20180723017]
- 2) 一般社団法人日本小児神経学会 小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ  
編：小児けいれん重積治療ガイドライン 2017 診断と治療社：4, 2017 [L20180723016]
- 3) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic  
seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International  
League Against Epilepsy: *Epilepsia* 22(4): 489, 1981 [L20060511047]
- 4) Trinka, E. et al.: *Epilepsia* 56(10): 1515, 2015 [L20180723018]
- 5) 山内秀雄: *日本臨床* 72(5): 895, 2014 [L20180723019]
- 6) DeLorenzo, RJ. et al.: *Neurology* 46(4): 1029, 1996 [L20180723021]
- 7) 西山逸子ほか: *てんかん研究* 25(3): 291, 2007 [L20180723020]
- 8) 菊池健二郎ほか: *日本小児科学会雑誌* 116(4): 689, 2012 [L20180731010]
- 9) 社内資料：外国臨床試験 (201) [L20180919001]
- 10) 社内資料：国内臨床試験 (B3541002) [L20180808004]
- 11) 社内資料：外国臨床試験 (415/416) [L20180919002]
- 12) 社内資料：国内承認申請の臨床データパッケージの概略 [L20180808003]
- 13) 社内資料：国内臨床試験 (B3541001) [L20180808008]
- 14) Swaiman KF, et al. : *Pediatric neurology: principles & practice*. 4th ed. Mosby Elsevier :  
1096, 2006 [L20180921001]
- 15) Behrman RE, et al. : *Nelson textbook of pediatrics* 17th ed. Saunders : 2005, 2004  
[L20180920008]
- 16) Treiman DM, et al. : "Treatment of status epilepticus." : *Epilepsy: a comprehensive textbook*.  
Engel J, Pedley TA, ed. Vol. II : Lippincott-Raven : 1317, 1997 [L20180921005]
- 17) Kälviäinen R, et al. : *CNS Drugs* 19(9): 759, 2005 [L20180919015]
- 18) The Status Epilepticus Working Party : *Arch Dis Child* 83 : 415, 2000 [L20180919016]
- 19) Working Group on Status Epilepticus. : *JAMA* 270(7) : 854, 1993 [L20180919014]
- 20) 社内資料：外国臨床試験 (411 試験) [L20180808005]
- 21) White HS: *Epilepsia* 38 (Suppl 1) : S9, 1997 [L20180821012]
- 22) Diviney M, et al.: *Epilepsy Behav* 51: 191, 2015 [L20180904007]
- 23) Walton NY, et al.: *Neurology* 40(6): 990, 1990 [L20180904008]
- 24) Litchfield JT Jr, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 96(2): 99, 1949 [L20150724313]
- 25) Shih T, et al.: *J Biomed Sci* 6(2): 86, 1999 [L20180904009]
- 26) McDonough JH Jr, et al.: *Arch Toxicol* 73(8-9): 473, 1999 [L20180904010]
- 27) Morrison G, et al.: *Clin Pharmacol Ther* 35(5): 646, 1984 [L70030010561]
- 28) Kraus JW, et al.: *Clin Pharmacol Ther* 24(4): 411, 1978 [L20180723011]
- 29) Divoll M, et al.: *J Pharm Pharmacol* 34(2): 122, 1982 [L20180723010]
- 30) Greenblatt DJ, et al.: *J Pharm Sci* 68(1): 57, 1979 [L20180920009]
- 31) Chin PK, et al.: *Br J Clin Pharmacol* 72(6): 985, 2011 [L20180723005]
- 32) McBride RJ, et al.: *Br J Anaesth* 51(10): 971, 1979 [L20180723013]
- 33) Summerfield RJ, et al.: *Br J Anaesth* 57(10): 1042, 1985 [L70030009673]

- 34) Arendt RM, et al.: J Pharmacol Exp Ther 227(1): 98, 1983 [L20180927009]
- 35) Herman RJ, et al.: Clin Pharmacol Ther 46(1): 18, 1989 [L20180723007]
- 36) Elliott HW.: Br J Anaesth 48(10): 1017, 1976 [L20180920010]
- 37) Uchaipichat V, et al.: Drug Metab Dispos 41(6): 1273, 2013 [L20130523073]
- 38) Chung JY, et al.: Clin Pharmacol Ther 77(6): 486, 2005 [L70030007233]
- 39) Lampe JW, et al.: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 9(3): 329, 2000 [L20180920011]
- 40) 社内資料：外国臨床試験（100） [L20180919003]
- 41) Abernethy DR, et al.: J Pharmacol Exp Ther 234(2): 345, 1985 [L20150724116]
- 42) Chung JY, et al.: Clin Pharmacol Ther 83(4): 595, 2008 [L20180723006]
- 43) Patwardhan RV, et al.: Hepatology 3(2): 248, 1983 [L20180723014]
- 44) Greenblatt DJ, et al.: Clin Pharmacol Ther. 26(1): 103, 1979 [L70030010085]
- 45) 江崎 孝三郎ほか：実中研・前臨床 1: 25, 1975 [L70010001705]
- 46) Jurand A, et al.: Pharmacol & Toxicol 74: 228, 1994 [L70010001701]
- 47) Pasbakhsh P, et al.: Acta Medica Iranica 41: 29, 2003 [L20180911005]
- 48) Rementeria JL, et al.: J. Pediatr. 90(1): 123, 1977 [L20180919017]
- 49) 社内資料：The effect of Wy 4036 injectable on pregnancy in the rat. [L20180919004]
- 50) 社内資料：The effect of Wy 4036 injectable on pregnancy in the rabbit. [L20180919005]
- 51) 飯塚宏美ほか：実中研・前臨床研究報 1 (1): 59, 1975 [L70010001693]
- 52) 桧山隆司ほか：基礎と臨床 8 (14): 4399, 1974 [L70010001694]
- 53) 稲永和豊ほか：基礎と臨床 7 (11): 2647, 1973 [L70010001702]
- 54) 社内資料：毒性試験 [L20180808013]
- 55) Filippova LM, et al.: Genetica 11(6): 77, 1975 [L20180921002]

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2018年6月現在、ファイザー社のロラゼパム注射液はてんかん重積状態の適応症で米国、カナダ、ドイツ、アイルランド、イタリア、英国、オーストリアの7ヵ国で承認され、小児のてんかん重積状態に対する適応症でドイツ、アイルランド、英国、オーストリアの4ヵ国で承認されている。

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

#### 【効能・効果】

てんかん重積状態

#### 【用法・用量】

通常、成人にはロラゼパムとして4mgを静脈内投与する。投与速度は2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として8mgを超えないこと。

通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05mg/kg（最大4mg）を静脈内投与する。投与速度は2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1mg/kgを超えないこと。

#### 米国の添付文書

国名	米国
会社名	Hospira, Inc.
販売名	LORAZEPAM Injection
剤形・規格	注射剤 2mg/mL (1mL, 10mL)、4mg/mL (1mL, 10mL)
承認年月日	1994年4月12日
効能・効果	てんかん重積状態 麻酔前投薬
用法・用量	<b>てんかん重積状態</b> <b>静脈内投与</b> てんかん重積状態の治療では、18歳以上の患者に対する本剤の通常の推奨用量は4mgで緩徐に投与（2mg/分）する。発作が治まれば、本剤を追加する必要はない。10～15分の観察期間後に発作の持続又は再発が認められれば、さらに4mgを静脈内に緩徐に投与する。 <b>筋肉内投与</b> ロラゼパムの筋肉内投与では、静脈内投与と同じくらい速く治療濃度に到達しないため、てんかん重積状態の治療では、ロラゼパムの筋肉内投与は好ましくない。しかし、静脈内ポートが利用できない場合には、筋肉内投与が有用であると思われる。 <b>麻酔前投薬</b> <b>筋肉内投与</b> 指定適応症である前投薬では、ロラゼパム筋肉内投与の通常の推奨用量は0.05mg/kgから最高4mgである。あらゆる前投薬と同様に、用量を個別化する必要がある。通常、他の中枢神経抑制薬の用量を減量する必要がある。最適な効果（想起の欠如として評価）を得るには、予定した手術の2時間以上前にロラゼパムを筋肉内投与すること。麻薬性鎮痛薬は術前の通常の時間に投与する。18歳未満の患者に対する有効性を裏づけるにはデータが不足しており、また、筋肉内投与時の推奨用量を決定するにもデータが不足している。したがって、18歳未満の患者への使用は推奨しない。

	<p><b>静脈内投与</b></p> <p>主要目的である鎮静及び不安の軽減では、ロラゼパム静脈内投与の通常の推奨開始用量は、総量 2mg 又は 0.02mg/lb (0.044mg/kg) のいずれか少ない用量である。これは、成人患者の大半で十分な鎮静が得られる用量であり、50 歳超の患者には通常、これを超える量を投与してはならない。周術期の出来事の想起の欠如が有益である可能性が高い患者では、0.05mg/kg から総量 4mg までの高用量を投与してもよい。通常、注射可能な他の中枢神経抑制薬の用量を減量する必要がある。最適な効果（想起の欠如として評価）を得るには、予定した手術の 15～20 分前にロラゼパムを静脈内投与すること。</p> <p>18 歳未満の患者に対する有効性を裏づけるにはデータが不足しており、また、静脈内投与時の推奨用量を決定するにもデータが不足している。したがって、18 歳未満の患者への使用は推奨しない。</p>
--	---

(2017 年 6 月)

### 欧州（英国）の SPC

国名	英国
会社名	Pfizer Ltd.
販売名	Ativan Injection
剤形・規格	注射剤・4mg/mL (1mL)
承認年月日	2011 年 8 月 11 日
効能・効果	術前の投薬、又は気管支鏡検査、動脈造影、内視鏡検査等の不快な検査もしくは長時間の検査の前投薬 急性の不安状態、急性の興奮又は急性躁病の治療 てんかん重積状態のコントロール
用法・用量	<p><b>1. 前投薬</b></p> <p>成人：0.05mg/kg（平均的な 70kg の男性では 3.5mg）。静脈内投与する場合は、手術の 30～45 分前に投与すれば 5～10 分後に鎮静効果が現れ、30～45 分後に記憶の消失が最大となる。</p> <p>筋肉内投与する場合は、手術の 1～1.5 時間前に投与すれば 30～45 分後に鎮静効果が現れ、60～90 分後に記憶の消失が最大となる。</p> <p>小児：12 歳未満の小児には本剤の投与は推奨しない。</p> <p><b>2. 急性不安</b></p> <p>成人：0.025～0.03mg/kg（平均的な 70kg の男性では 1.75～2.1mg）。6 時間ごとに反復投与する。</p> <p>小児：12 歳未満の小児には本剤の投与は推奨しない。</p> <p><b>3. てんかん重積状態</b></p> <p>成人：4mg を静脈内投与</p> <p>小児：2mg を静脈内投与</p> <p>高齢者：高齢者では低用量でも効果が現れる場合があり、通常の成人用量の半量で十分である可能性がある。</p> <p><b>腎又は肝障害患者：</b></p> <p>これらの患者では低用量で十分である可能性がある。重度の肝不全患者での使用は禁忌である。</p>

(2014 年 5 月)

欧州（ドイツ）の添付文書

国名	ドイツ
会社名	Pfizer Pharma PFE GmbH
販売名	Tavor pro injectione 2mg
剤形・規格	注射剤・2mg/mL (1mL)
承認年月日	1988年6月22日
効能・効果	<p>外科的及び診断のための処置の前後に不安と緊張を軽減し、患者が詳細を覚えていないようにするための鎮静（基本的鎮静状態）</p> <p>重度の神経症の不安症状と顕著な恐怖症の初期治療（静脈内投与が好ましい）</p> <p>神経弛緩薬又は抗うつ薬を用いた1次治療で十分な症状のコントロールが不可能な場合の重度の不安状態、精神病及びうつ病の興奮に対する短期補助治療</p> <p>様々な焦点発作と全般化発作によるてんかん重積状態の治療。下記に本剤に対する反応を示す：全般化発作（強直性間代性、「大発作」）、全般化欠伸発作（「小発作」）又はいわゆる棘徐波昏迷、焦点運動発作、精神運動発作、焦点発作に続く全般化発作のような複合発作。本剤の初期治療は発作活動を長期間抑制する。</p>
用法・用量	<p><b>麻酔前投薬</b></p> <p>最も有益な治療効果を得るため、用量は体重により設定する。</p> <p>a) 静脈内投与</p> <p>想起の障害に関し、最適な効果を得るために、外科的処置の15～20分前に体重1kgあたり0.044mg/kgを投与する。</p> <p>この投与量は大半の成人には十分であり、50歳超の患者はこの用量を超えてはならない。50歳超の患者では、通常、2mgの開始用量で十分である。外科的処置に伴い想起を障害する効果を期待する患者には、体重1kgあたり0.05mg最大用量4mgまで投与できる。</p> <p>静脈内投与開始前に、気道の開存の維持のために適切な器具を準備する。</p> <p>b) 筋肉内投与</p> <p>想起の障害に関して、最適な効果を得るために、少なくとも外科的処置2時間前に体重1kgあたり0.05mgを投与する。</p> <p>高齢患者、衰弱した患者及び重篤な呼吸障害又は心血管障害の患者には低用量を選択する。軽度から中等度の肝機能障害又は腎機能障害を有する患者には、作用時間の延長が予想されるため、有効性を示す最低用量を投与すること。</p> <p>原則として、他の中枢神経抑制薬は減量すること。個々の薬剤投与では個別のシリンジを使用することが推奨される。</p> <p><b>精神医学</b></p> <p>精神運動興奮の有無にかかわらず、急性の不安状態には開始用量（静脈内投与が推奨される）として体重1kgあたり0.05mgを静脈内投与又は筋肉内投与する。必要に応じて2時間後に同じ用量を再投与してもよい。急性症状の回復後はロラゼパム経口剤を継続投与することができる。</p> <p><b>てんかん重積状態</b></p> <p>18歳以上の患者に対する本剤の通常開始用量は4mgであり、静脈内に緩徐に投与する（2mg/分）。発作が持続するか、投与後10～15分間に再び発作が起こる場合は、同じ用量を再投与してもよい。再投与後10～15分間に効果がみられない場合は、別の措置をとること。12時間以内に投与可能な本剤の用量は最大8mgである。</p> <p><b>小児集団</b></p> <p>小児や青少年に対しては、開始用量として体重1kgあたり0.05mgを投与する。発作が持続するか、投与後10～15分間に再び発作が起こる場合は、さらに体重1kgあたり0.05mgを再投与してもよい。</p>

(2017年7月)



## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリアの分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリアの分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

妊婦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のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど、安全性は確立していない。〕

- (1) 産婦への本剤静脈内投与後のロラゼパムの胎児への移行が報告されている<sup>32)</sup>。また、妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物の投与をうけ、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等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) ベンゾジアゼピン系化合物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化合物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化合物で報告されている。
- (4) 妊娠動物（マウス及びラット）にロラゼパムを投与した実験で、胎児に口蓋裂及び眼瞼裂を認めたとの報告がある<sup>56) ~58)</sup>。
- (5) 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。〔ロラゼパムの乳汁中への移行が報告されている<sup>33)</sup>。また、他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）でもヒト母乳中への移行と、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。また、黄疸を増強する可能性がある。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	D (2019年4月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2019年6月)

<参考：分類の概要>

#### FDA : Pregnancy Category

##### D : POSITIVE EVIDENCE OF RISK

Studies in humans, or investigational or post-marketing data, have demonstrated fetal risk. Nevertheless, potential benefits from the use of the drug may outweigh the potential risk. For example, the drug may be acceptable if needed in a life-threatening situation or serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective.

#### オーストラリアの分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.

## (2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州（英国）の添付文書とは異なる。

### 【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年4月)	<p><b>Pediatric Use</b></p> <p>Status Epilepticus The safety and effectiveness of lorazepam for status epilepticus have not been established in pediatric patients.</p> <p>Lorazepam Injection contains benzyl alcohol as a preservative. Benzyl alcohol, a component of this product, has been associated with serious adverse events and death, particularly in pediatric patients. The “gaspingsyndrome”, (characterized by central nervous system depression, metabolic acidosis, gasping respirations, and high levels of benzyl alcohol and its metabolites found in the blood and urine) has been associated with benzyl alcohol dosages greater than 99 mg/kg/day in neonates and low-birth-weight neonates. Additional symptoms may include gradual neurological deterioration, seizures, intracranial hemorrhage, hematologic abnormalities, skin breakdown, hepatic and renal failure, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse. Although normal therapeutic doses of this product deliver amounts of benzyl alcohol that are substantially lower than those reported in association with the “gaspingsyndrome”, the minimum amount of benzyl alcohol at which toxicity may occur is not known. Premature and low-birth-weight infants, as well as patients receiving high dosages, may be more likely to develop toxicity. Practitioners administering this and other medications containing benzyl alcohol should consider the combined daily metabolic load of benzyl alcohol from all sources.</p> <p><i>Preanesthetic</i></p> <p>There are insufficient data to support the efficacy of injectable lorazepam as a preanesthetic agent in patients less than 18 years of age.</p> <p>General</p> <p>Seizure activity and myoclonus have been reported to occur following administration of Lorazepam Injection, especially in very low birth weight neonates.</p>

<p>欧州（英国）の SPC (2019年2月)</p>	<p><b>Contraindications</b> Ativan Injection is not recommended for out-patient use unless the patient is accompanied.</p> <p><b>Special warnings and precautions for use</b> Paradoxical reactions have been occasionally reported during benzodiazepine use. Such reactions may be more likely to occur in children and the elderly. Should these occur, use of the drug should be discontinued.</p> <p>Ativan Injection contains the excipients polyethylene glycol and propylene glycol. There have been reports of propylene glycol toxicity (e.g. lactic acidosis, hyperosmolality, hypotension) and polyethylene glycol toxicity (e.g. acute tubular necrosis) during administration of Ativan Injection, including at higher than recommended doses. Central nervous system toxicity, including seizures, as well as unresponsiveness, tachypnoea, tachycardia and diaphoresis have also been associated with propylene glycol toxicity. Those prone to propylene glycol accumulation and its potential adverse effects include patients with impaired alcohol and aldehyde dehydrogenase enzyme systems, those with renal or hepatic disease; and paediatric patients.</p> <p><b>Dosage:</b></p> <p><b>1. Premedication:</b> <i>Paediatric population:</i> Ativan Injection is not recommended in children under 12.</p> <p><b>2. Acute Anxiety</b> <i>Paediatric population:</i> Ativan Injection is not recommended in children under 12.</p> <p><b>3. Status epilepticus</b> <i>Paediatric population:</i> 2mg intravenously</p>
--------------------------------------	--

---

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

---

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

製造販売

---

ファイザー株式会社  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

