

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

持続性心身安定剤

日本薬局方 ロフラゼプ酸エチル錠

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

剤形	錠1mg：素錠 錠2mg：割線入り素錠
製剤の規制区分	向精神薬、処方箋医薬品※ ※注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠1mg：1錠中日局ロフラゼプ酸エチル1mg含有 錠2mg：1錠中日局ロフラゼプ酸エチル2mg含有
一般名	和名：ロフラゼプ酸エチル 洋名：Ethyl Loflazepate
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：2012年12月5日(販売名変更) 薬価基準収載年月日：2013年6月21日(販売名変更) 発売年月日：1997年9月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2021年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>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。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	19
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	19
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	22
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	22
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	22
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	22
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	23
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	23
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	24
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	24
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	24
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	25
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	1. 規制区分	25
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	2. 有効期間又は使用期限	25
7. 溶出性	7	3. 貯法・保存条件	25
8. 生物学的試験法	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	5. 承認条件等	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	6. 包装	25
11. 力価	9	7. 容器の材質	26
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	8. 同一成分・同効薬	26
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10	9. 国際誕生年月日	26
14. その他	10	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
V. 治療に関する項目	11	11. 薬価基準収載年月日	26
1. 効能又は効果	11	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	26
2. 用法及び用量	11	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
3. 臨床成績	11	14. 再審査期間	26
VI. 薬効薬理に関する項目	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	16. 各種コード	27
2. 薬理作用	13	17. 保険給付上の注意	27
VII. 薬物動態に関する項目	14	XI. 文献	28
1. 血中濃度の推移・測定法	14	1. 引用文献	28
2. 薬物速度論的パラメータ	16	2. その他の参考文献	28
3. 吸収	16	XII. 参考資料	29
4. 分布	16	1. 主な外国での発売状況	29
5. 代謝	17	2. 海外における臨床支援情報	29
6. 排泄	17	XIII. 備考	29
7. トランスポーターに関する情報	18	その他の関連資料	29
8. 透析等による除去率	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロフラゼプ酸エチル錠 1 mg/錠 2 mg「サワイ」は、ロフラゼプ酸エチルを含有する持続性心身安定剤である。

ロフラゼプ酸エチルはベンゾジアゼピン系抗不安薬で、神経症や心身症(胃・十二指腸潰瘍、慢性胃炎等)における不安・緊張・抑うつ・睡眠障害に用いられる。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	メダックス錠 1 /錠 2 (旧販売名)
承認申請に際し準拠した通知名	昭和55年 5月30日 薬発第698号
承認	1996年 3月
上市	1997年 9月

2012年 4月にメディサ新薬株式会社から沢井製薬株式会社に製造販売承認が承継された。

2013年 6月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年 9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『ロフラゼプ酸エチル錠 1 mg「サワイ」』及び『ロフラゼプ酸エチル錠 2 mg「サワイ」』に販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 長期作用型のベンゾチアゼピン系向精神薬で、情動をつかさどる中脳網様体、視床下部及び大脳辺縁系(特に海馬、扁桃核)を抑制することにより抗不安等の中枢神経作用をあらわす。¹⁾
- 2) 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。
- 3) 重大な副作用として、薬物依存、離脱症状、刺激興奮、錯乱、幻覚、呼吸抑制が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ロフラゼブ酸エチル錠 1mg「サワイ」

ロフラゼブ酸エチル錠 2mg「サワイ」

2) 洋名

ETHYL LOFLAZEPATE

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ロフラゼブ酸エチル(JAN)

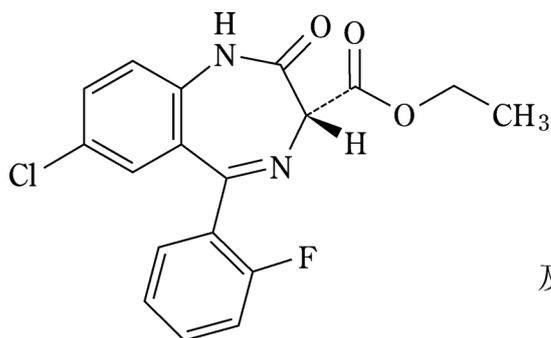
2) 洋名(命名法)

Ethyl Loflazepate(JAN、INN)

3) ステム

–azepam : diazepam系のトランキライザー、催眠鎮静剤

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$

分子量 : 360.77

5. 化学名(命名法)
Ethyl(3*RS*)-7-chloro-5-(2-fluorophenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepine-3-carboxylate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし

7. CAS登録番号
29177-84-2

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ある。

臭いはない。²⁾

2) 溶解性

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶解度(37°C)³⁾: pH1.2:0.011mg/mL、pH4.0:0.007mg/mL、pH6.8:0.006mg/mL、水:0.006mg/mL

3) 吸湿性

乾燥減量: 0.2%以下(0.2g、105°C、3時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約199°C(分解)

5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=0.5$ 、 $pK_{a2}=11.2$ ³⁾

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

旋光性: ジメチルスルホキシド溶液(1→50)は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

水³⁾: 濃度約5 μg/mLの水溶液は、37°C、3日間は安定である。

液性(pH)³⁾: 濃度約5 μg/mLの溶出試験第1液溶液は37°C、1時間で約40%分解する。濃度約5 μg/mLの崩壊試験第2液溶液の37°C、1時間は安定である。

3. 有効成分の確認試験法

核磁気共鳴スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

日局「ロフラゼブ酸エチル」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
ロフラゼブ酸エチル錠 1mg「サワイ」	素錠	 6.0	 約90	 2.4	白色
ロフラゼブ酸エチル錠 2mg「サワイ」	割線入り素錠	 6.0	 約90	 2.4	うすい黄赤色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局ロフラゼブ酸エチル錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局ロフラゼブ酸エチル錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。(水、30分：80%以上)

3) 識別コード

- ロフラゼブ酸エチル錠 1mg「サワイ」：SW 212
- ロフラゼブ酸エチル錠 2mg「サワイ」：SW 213

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

- ロフラゼブ酸エチル錠 1mg「サワイ」：1錠中に日局ロフラゼブ酸エチル 1mgを含有する。
- ロフラゼブ酸エチル錠 2mg「サワイ」：1錠中に日局ロフラゼブ酸エチル 2mgを含有する。

2) 添加物

- ロフラゼブ酸エチル錠 1mg「サワイ」
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。
- ロフラゼブ酸エチル錠 2mg「サワイ」
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。

3) その他

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意
 該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性.....

●ロフラゼプ酸エチル錠 1 mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)⁴⁾

ロフラゼプ酸エチル錠 1 mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。
 その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	白色の素錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.3	98.7

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(長期保存試験)⁴⁾

ロフラゼプ酸エチル錠 1 mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。
 その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	白色の素錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.3	98.5

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験⁵⁾

ロフラゼプ酸エチル錠 1 mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。
 その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C 75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温散光下 (なりゆき 3ヵ月)
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	5.1	5.2	3.8	5.1	4.5
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	100.4	100.6	98.4	101.4

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
 ※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ロフラゼプ酸エチル錠 2 mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)⁶⁾

ロフラゼプ酸エチル錠 2 mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。
 その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	うすい黄赤色の割線入り素錠であった	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	98.7	97.3

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁷⁾

ロフラゼプ酸エチル錠 2mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C 75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温散光下 (なりゆき 3ヵ月)
性状	うすい黄赤色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	4.1	4.5	3.0	4.3	3.8
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.8	99.9	101.4	102.2

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●ロフラゼプ酸エチル錠 1mg「サワイ」⁸⁾

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成18年12月27日 薬食審査発第1227001号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	6 ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH4.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

IV. 製剤に関する項目

<50rpm : pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

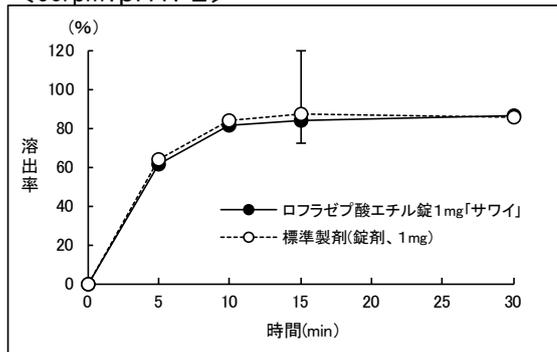
<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

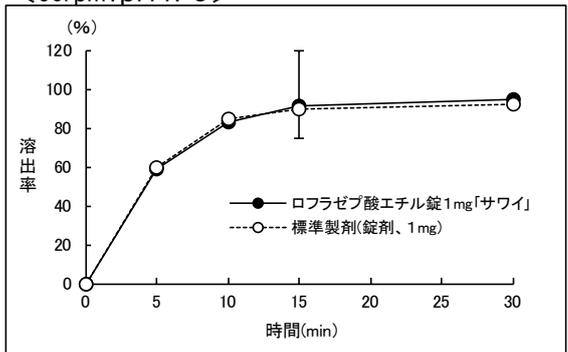
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)

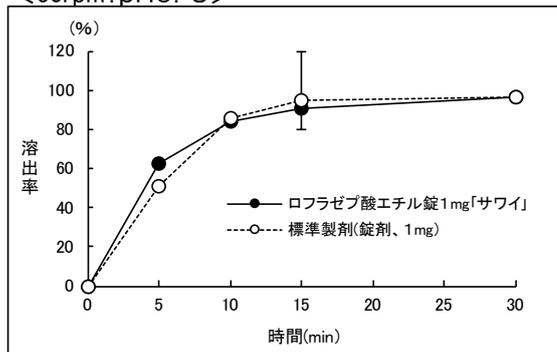
<50rpm : pH1.2>



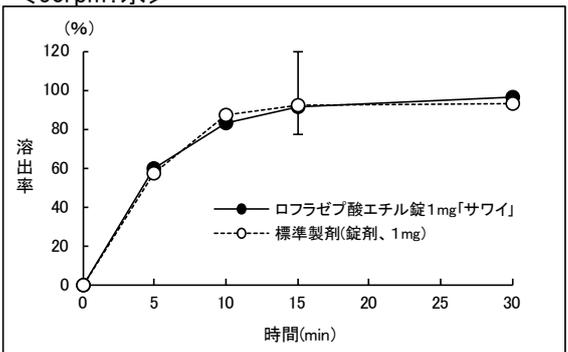
<50rpm : pH4.0>



<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



([] : 判定基準の適合範囲)

●ロフラゼブ酸エチル錠 2mg「サワイ」⁹⁾

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成18年12月27日 薬食審査発第1227001号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	6 ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

標準製剤の平均溶出率が60%(5分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH4.0>

15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH6.8>

15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

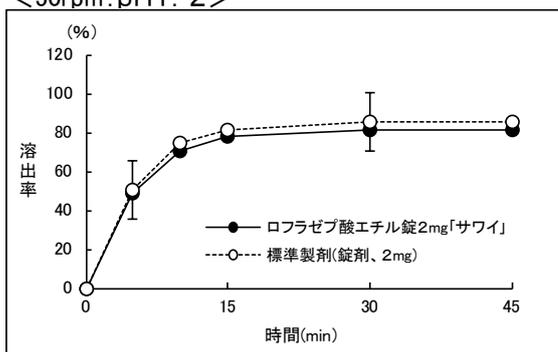
<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

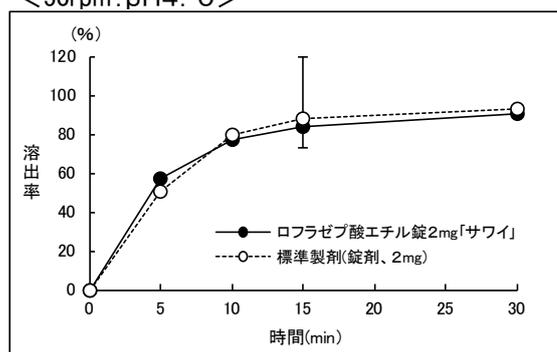
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)

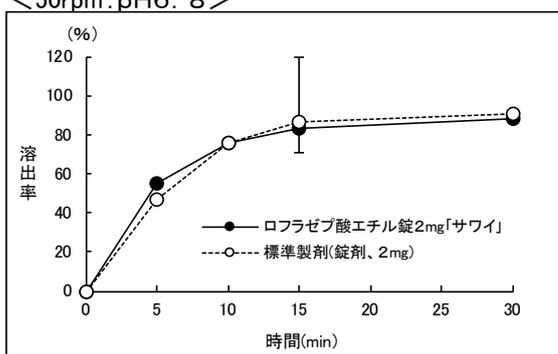
<50rpm:pH1. 2>



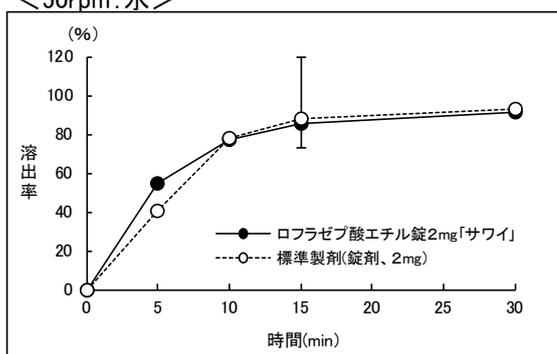
<50rpm:pH4. 0>



<50rpm:pH6. 8>



<50rpm:水>



(I : 判定基準の適合範囲)

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

日局「ロフラゼブ酸エチル錠」の確認試験に準ずる。(紫外可視吸光度測定法)

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ロフラゼブ酸エチル錠」の定量法に準ずる。(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

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
 該当資料なし

14. その他
 該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………
 - 神経症における不安・緊張・抑うつ・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

2. 用法及び用量……………

通常、成人には、ロフラゼブ酸エチルとして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。

3. 臨床成績……………
 - 1) 臨床データパッケージ
該当しない

 - 2) 臨床効果
該当資料なし

 - 3) 臨床薬理試験
該当資料なし

 - 4) 探索的試験
該当資料なし

 - 5) 検証的試験
 - (1) 無作為化並行用量反応試験
該当資料なし

 - (2) 比較試験
該当資料なし

 - (3) 安全性試験
該当資料なし

 - (4) 患者・病態別試験
該当資料なし

 - 6) 治療的使用
 - (1) 使用成績調査・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)
該当資料なし

V. 治療に関する項目

- (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……………
ベンゾジアゼピン系抗不安薬：エチゾラム、ジアゼパム、ロラゼパム等¹⁰⁾

2. 薬理作用……………
 - 1) 作用部位・作用機序
 - 1) 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。
 - 2) ロフラゼプ酸エチルは、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。

 - 2) 薬効を裏付ける試験成績
該当資料なし

 - 3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・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

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

● ロフラゼブ酸エチル錠 1mg「サワイ」¹¹⁾

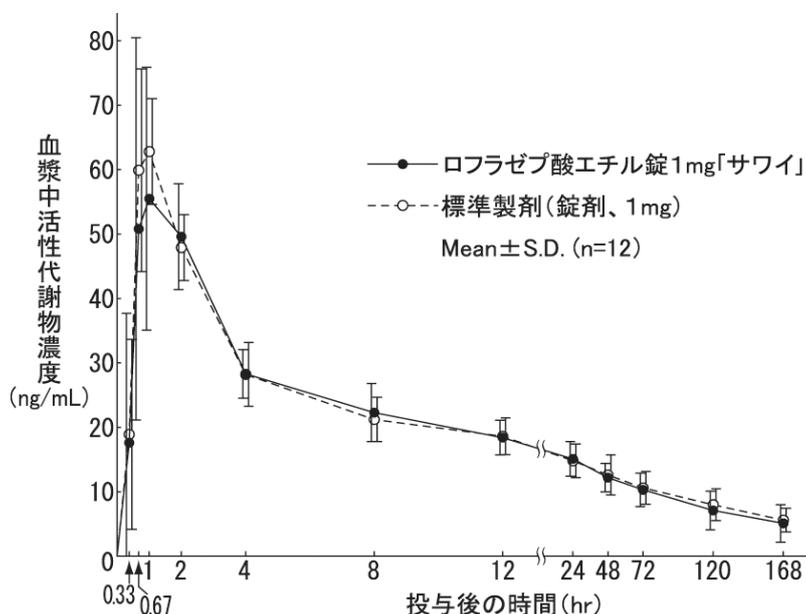
通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」： 昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、0.33、0.67、1、2、4、8、12、24、48、72、120、168hr
休薬期間	21日間
測定方法	高速液体クロマトグラフィー

ロフラゼブ酸エチル錠 1mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ロフラゼブ酸エチルとして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。

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)
ロフラゼブ酸エチル錠 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.)



●ロフラゼプ酸エチル錠 2mg「サワイ」¹²⁾

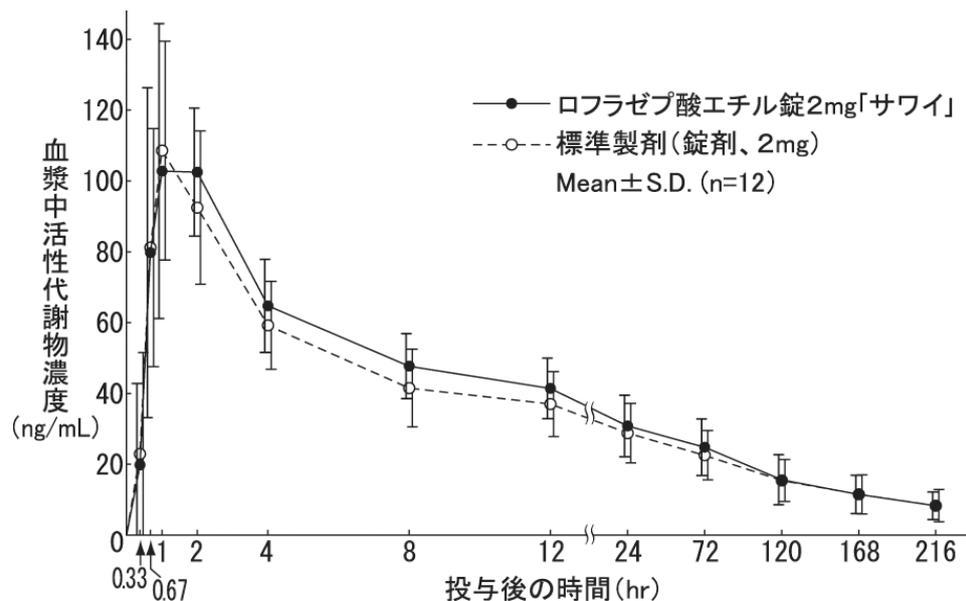
通知等	「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」： 昭和55年5月30日 薬審第718号
採血時点	0、0.33、0.67、1、2、4、8、12、24、72、120、168、216hr
休薬期間	21日間
測定方法	高速液体クロマトグラフィー

ロフラゼプ酸エチル錠 2mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ロフラゼプ酸エチルとして2mg)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。

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)
ロフラゼプ酸エチル錠 2mg「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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 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

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) バイオアベイラビリティ

VII. -1. -3) 参照

4) 消失速度定数

●ロフラゼプ酸エチル錠 1 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠(ロフラゼプ酸エチルとして 1 mg) 空腹時単回経口投与した場合の活性代謝物の消失速度定数¹¹⁾

$0.008 \pm 0.004 \text{hr}^{-1}$

●ロフラゼプ酸エチル錠 2 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠(ロフラゼプ酸エチルとして 2 mg) 空腹時単回経口投与した場合の活性代謝物の消失速度定数¹²⁾

$0.007 \pm 0.002 \text{hr}^{-1}$

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

代謝物濃度 100 ng/mL で測定(限外濾過法)したヒト血清タンパク結合率は M-1 (エチルエステル基が加水分解されたカルボン酸体) : >99%、M-2 (M-1 の脱炭酸体) : 98.6%、M-3 (M-2 の 3 位水酸化体) : 96.7% であった。¹⁾

3. 吸収

本剤は経口投与後速やかに吸収され、消化管や肝で初回通過効果を受ける。¹⁾

4. 分布

連続投与時の血漿中濃度は 1 ~ 3 週間程度で定常状態に到達し、蓄積性は認められない。¹⁾

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

1) 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)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。

3) 乳汁への移行性

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。

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

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。

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

主に肝薬物代謝酵素CYP3A4が関与している。

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物の脱エステル体及び脱炭酸体は活性を持つ。

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

VII. -1. -3)及びVII. -2. -4)参照

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

尿中には、投与後14日間で投与量の50.1%が排泄(同定)され、そのうちM-3の抱合体が最も多く(32.9%)、次いでM-1(8.0%)、M-2(3.7%)であった。

2) 排泄率

VII. -6. -1)参照

VII. 薬物動態に関する項目

3) 排泄速度

VII. -6. -1) 参照

7. トランスポーターに関する情報.....

該当資料なし

8. 透析等による除去率.....

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………
該当しない

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)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。〕

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……………
該当しない

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)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。〕

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、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)。

7. 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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 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	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。

8. 副作用

1) 副作用の概要

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。

2) 重大な副作用と初期症状

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。

3) その他の副作用

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、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、皮膚そう痒感
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)

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

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

【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

副作用

2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、皮膚そう痒感

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与

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

10. 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。]

11. 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- 1) 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。

14. 適用上の注意

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

15. 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。

16. その他.....

IX. 非臨床試験に関する項目

ロフラゼプ酸エチルの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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

該当資料なし

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

LD₅₀ (mg/kg)²⁾

動物種	性	経口	皮下注	腹腔内
マウス	♂	5,506	1,795	780
ラット	♂	10,000以上	2,000	1,021

2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

イヌへの最大無影響量(経口) : 6.25mg/kg/日 (91日)²⁾

2) 慢性毒性試験

イヌへの最大無影響量(経口) : 1.0mg/kg/日 (52週)²⁾

3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	向精神薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	向精神薬

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

●ロフラゼプ酸エチル錠 1mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

バラ：1,000錠

●ロフラゼプ酸エチル錠 2mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質
- ロフラゼプ酸エチル錠1mg「サワイ」
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔、[ピロー]ポリエチレンフィルム
バラ：ポリエチレン袋
 - ロフラゼプ酸エチル錠2mg「サワイ」
PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔、[ピロー]ポリエチレンフィルム
8. 同一成分・同効薬
- 同一成分：メイラックス錠1mg/錠2mg/細粒1%
- 同効薬：ベンゾジアゼピン系抗不安薬：エチゾラム、ジアゼパム、ロラゼパム等¹⁰⁾
9. 国際誕生年月日
- 該当しない
10. 製造販売承認年月日及び承認番号
- ロフラゼプ酸エチル錠1mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2012年12月5日(販売名変更)、承認番号：22400AMX01452000
メデタックス錠1(旧販売名)
製造販売承認年月日：1996年3月15日、承認番号：(08AM)0455
 - ロフラゼプ酸エチル錠2mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2012年12月5日(販売名変更)、承認番号：22400AMX01453000
メデタックス錠2(旧販売名)
製造販売承認年月日：1996年3月15日、承認番号：(08AM)0457
11. 薬価基準収載年月日
- ロフラゼプ酸エチル錠1mg/錠2mg「サワイ」：2013年6月21日(販売名変更)
メデタックス錠1/錠2(旧販売名)：1997年7月11日 経過措置期間終了：2014年3月31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
- 該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第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。

16. 各種コード

品名	HOT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
ロフラゼプ酸エチル錠 1mg「サワイ」	100538701	1124029F1018	620053801
ロフラゼプ酸エチル錠 2mg「サワイ」	100547901	1124029F2090	620054701

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編，第十八改正 日本薬局方解説書，廣川書店，2021，C-6353
-C-6359.
- 2) 薬事研究会編，規制医薬品事典，第5版，じほう，1992，p. 583.
- 3) 日本公定書協会編，医療用医薬品 品質情報集，No. 29，薬事日報社，2008，p. 212.
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[長期保存試験] ロフラゼプ酸エチル錠 1mg「サワイ」
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] ロフラゼプ酸エチル錠 1mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[長期保存試験] ロフラゼプ酸エチル錠 2mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] ロフラゼプ酸エチル錠 2mg「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ロフラゼプ酸エチル錠 1mg「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] ロフラゼプ酸エチル錠 2mg「サワイ」
- 10) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>
(2022/3/16 アクセス)
- 11) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] ロフラゼプ酸エチル錠 1mg「サワイ」
- 12) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] ロフラゼプ酸エチル錠 2mg「サワイ」

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

