

持続性心身安定剤

向精神薬（第三種）、処方箋医薬品^注

日本薬局方

ロフラゼパ酸エチル錠

ロフラゼパ酸エチル錠1mg「トーフ」

ロフラゼパ酸エチル錠2mg「トーフ」

ETHYL LOFLAZEPATE TABLETS 1mg “TOWA”/ TABLETS 2mg “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠1mg	錠2mg
承認番号	22600AMX00115	22600AMX00095
販売開始	1997年7月	2009年11月

2. 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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロフラゼパ酸エチル錠1mg「トーフ」	ロフラゼパ酸エチル錠2mg「トーフ」
1錠中の有効成分	日局 ロフラゼパ酸エチル ……………1mg	日局 ロフラゼパ酸エチル ……………2mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色5号

3.2 製剤の性状

販売名	ロフラゼパ酸エチル錠1mg「トーフ」	ロフラゼパ酸エチル錠2mg「トーフ」	
性状・剤形	白色の素錠	うすいだいだい色の素錠	
識別コード	本体		
	包装	Tw116	Tw148
外形	表		
	裏		
	側面		
直径(mm)	6.5	6.0	
厚さ(mm)	2.3	2.5	
質量(mg)	100	90	

4. 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

6. 用法及び用量

通常、成人には、ロフラゼパ酸エチルとして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。

8. 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。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 心障害のある患者
症状が悪化するおそれがある。
 - 9.1.2 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。
 - 9.1.3 衰弱患者
作用が強くあらわれる。
 - 9.1.4 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。[11.1.4参照]
- 9.2 腎機能障害患者
血中濃度が上昇するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
血中濃度が上昇するおそれがある。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
 - 9.5.1 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。
 - 9.5.2 妊娠後期の女性にベンゾジアゼピン系薬剤を投与したとき、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。
 - 9.5.3 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。
- 9.6 授乳婦
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。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
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。

10. 相互作用

本剤の活性代謝物の代謝には主に肝薬物代謝酵素CYP3A4が関与している。[16.4参照]

10.2 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 クロロプロマジン塩酸塩等 バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 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乗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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性 (0.1%未満)、離脱症状 (5%未満)

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 (0.1%未満)、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想 (いずれも0.1~5%未満) 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。[8.2参照]

11.1.2 刺激興奮、錯乱 (いずれも頻度不明)

11.1.3 幻覚 (頻度不明)

11.1.4 呼吸抑制 (0.1%未満)

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。[9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気	ふらつき、めまい、頭がボーッとする、頭痛、舌のもつれ、しびれ感、霧視	言語障害 (構音障害等)、味覚倒錯、いらいら感、複視、耳鳴、不眠	健忘
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		ALT、AST上昇		肝機能障害、 γ -GTP、LDH上昇
血液		好酸球増多、白血球減少		貧血
泌尿器			頻尿、残尿感	
過敏症		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		

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 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を必ず読むこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

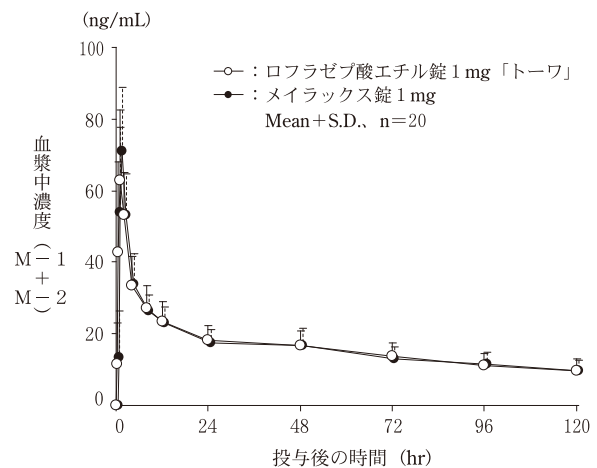
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

(ロフラゼパ酸エチル錠1mg「トーワ」)

ロフラゼパ酸エチル錠1mg「トーワ」とメイラックス錠1mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (ロフラゼパ酸エチルとして1mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して活性代謝物であるM-1^{注1)}及びM-2^{注2)}の血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾



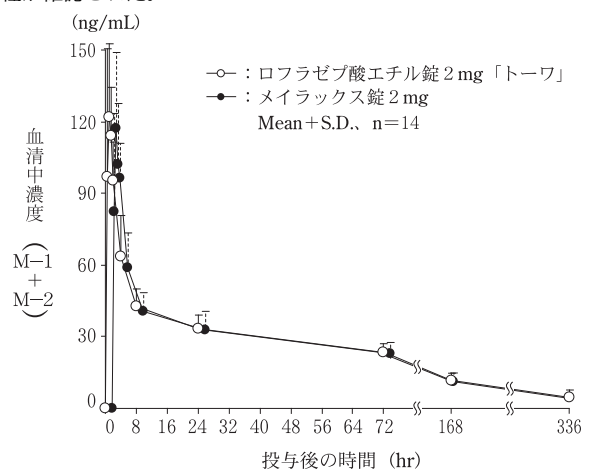
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂₀ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ロフラゼパ酸エチル錠1mg「トーワ」	1977±455	67.3±14.8	1.28±0.80	106.9±60.8
メイラックス錠1mg	1980±425	73.8±15.6	1.25±0.99	97.3±29.5

(Mean±S.D., n=20)

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

(ロフラゼパ酸エチル錠2mg「トーワ」)

ロフラゼパ酸エチル錠2mg「トーワ」とメイラックス錠2mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (ロフラゼパ酸エチルとして2mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して活性代謝物であるM-1^{注1)}及びM-2^{注2)}の血清中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₃₆ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ロフラゼブ酸エチル錠2mg「トーワ」	5619±866	132.7±30.2	1.0±0.4	112.6±42.7
メイラックス錠2mg	5418±1159	127.4±23.3	1.2±0.4	115.8±44.1

(Mean±S. D.、n=14)

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

16.4 代謝

ロフラゼブ酸エチルは経口投与後速やかに吸収され、消化管通過時や肝によって初回通過効果を受け、未変化体は血中から検出されず、活性代謝物M-1^{注1)}及びM-2^{注2)}として血中に存在した。M-2^{注2)}からM-3^{注3)}の代謝には、主にCYP3A4が関与している。^{3)、4)} [10. 参照]

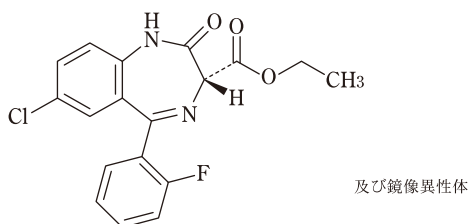
注1) エチルエステル基が加水分解されたカルボン酸体

注2) M-1の脱炭酸体

注3) M-2の3位水酸化体

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ロフラゼブ酸エチル (Ethyl Loflazepate)

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

分子式：C₁₈H₁₄ClF₂N₂O₃

分子量：360.77

性状：白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセト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。ジメチルスルホキシド溶液(1→50)は旋光性を示さない。

融点：約199℃(分解)

22. 包装

〈ロフラゼブ酸エチル錠1mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

1000錠 [10錠×100：PTP]

1000錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈ロフラゼブ酸エチル錠2mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

23. 主要文献

- 社内資料：生物学的同等性試験(錠1mg)
- 社内資料：生物学的同等性試験(錠2mg)
- 相沢一雅ほか：薬理と治療, 1986; 14(2): 535-548
- 森田 順ほか：分子精神医学, 2004; 4(1): 103-108

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

25. 保険給付上の注意

本剤は厚生労働省告示第42号(平成30年3月5日付)に基づき、1回30日分投薬を上限とされております。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号