2010 年 10 月(改訂第 6 版)

| 日本標準商品分類番号 |
| --- |
| 871124 |

# 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 2008 に準拠して作成

マイナートランキライザー

# アズロゲン®錠0.5
# アズロゲン®錠1.0

**ロラゼパム錠**

## AZROGEN® Tablets 0.5 / Tablets 1.0

| | | |
| --- | --- | --- |
| 剤形 | 裸錠 | |
| 製剤の規制区分 | 向精神薬、処方せん医薬品 (注意－医師等の処方せんにより使用すること) | |
| 規格・含量 | アズロゲン錠 0.5:1 錠中 0.5mg | アズロゲン錠 1.0:1 錠中 1mg |
| 一般名 | 和 名:ロラゼパム<br>洋 名:Lorazepam | |
| 製造販売承認年月日 | 1983 年 3 月 29 日 | 2006 年 7 月 24 日 |
| 薬価基準収載 | 1984 年 6 月 2 日 | 2006 年 12 月 8 日 |
| 発売年月日 | 1984 年 6 月 2 日 | 1984 年 6 月 2 日 |
| 開発・製造販売(輸入)・提携販売会社名 | 製造販売元:高田製薬株式会社 | |
| 問い合わせ窓口 | 高田製薬株式会社 学術部<br>TEL:048-622-2617 FAX:048-623-3065<br>医療関係者向けホームページ http://www.takata-seiyaku.co.jp | |

本 IF は 2010 年 9 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、医薬品医療機器情報提供ホームページhttp://www.info.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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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「IF 記載要領 2008」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「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのＩＴ環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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があり、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、今後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。（2008 年 9 月）

# 目　次


**Ⅰ．概要に関する項目 ..... 1**
1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1
**Ⅱ．名称に関する項目 ..... 2**
1. 販売名 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名（命名法） ..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 3
7. CAS 登録番号 ..... 3
**Ⅲ．有効成分に関する項目 ..... 4**
1. 物理化学的性質 ..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 4
3. 有効成分の確認試験法 ..... 4
4. 有効成分の定量法 ..... 4
**Ⅳ．製剤に関する項目 ..... 5**
1. 剤形 ..... 5
2. 製剤の組成 ..... 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 6
5. 調整法及び溶解後の安定性 ..... 7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 7
7. 溶出性 ..... 7
8. 生物学的試験法 ..... 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 9
11. 力価 ..... 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 9
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ..... 9
14. その他 ..... 9
**Ⅴ．治療に関する項目 ..... 10**
1. 効能又は効果 ..... 10
2. 用法及び用量 ..... 10
3. 臨床成績 ..... 10
**Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ..... 11**
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 11
2. 薬理作用 ..... 11
**Ⅶ．薬物動態に関する項目 ..... 12**
1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 12
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 12
3. 吸収 ..... 12
4. 分布 ..... 13
5. 代謝 ..... 13
6. 排泄 ..... 14
7. 透析等による除去率 ..... 14
**Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..... 15**
1. 警告内容とその理由 ..... 15
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..... 15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 15
5. 慎重投与内容とその理由 ..... 15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..... 15
7. 相互作用 ..... 16
8. 副作用 ..... 16
9. 高齢者への投与 ..... 17
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ..... 17
11. 小児等への投与 ..... 18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 18
13. 過量投与 ..... 18
14. 適用上の注意 ..... 18
15. その他の注意 ..... 18
16. その他 ..... 18
**Ⅸ．非臨床試験に関する項目 ..... 19**
1. 薬理試験 ..... 19
2. 毒性試験 ..... 19
**Ⅹ．管理的事項に関する項目 ..... 20**
1. 規制区分 ..... 20
2. 有効期間又は使用期限 ..... 20
3. 貯法・保存条件 ..... 20
4. 薬剤取扱い上の注意点 ..... 20
5. 承認条件 ..... 20
6. 包装 ..... 20
7. 容器の材質 ..... 20
8. 同一成分・同効薬 ..... 20
9. 国際誕生年月日 ..... 20
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ..... 21
11. 薬価基準収載年月日 ..... 21
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 ..... 21
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 21
14. 再審査期間 ..... 21
15. 投与期間制限医薬品に関する情報 ..... 21
16. 各種コード ..... 21
17. 保険給付上の注意 ..... 21
**ⅩⅠ. 文献 ..... 22**
1. 引用文献 ..... 22
2. その他の参考文献 ..... 22
**ⅩⅡ. 参考資料 ..... 23**
1. 主な外国での発売状況 ..... 23
**ⅩⅢ 備考 ..... 23**
1. その他の関連資料 ..... 23

# Ⅰ. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

1,4-ベンゾジアゼピン化合物は、抗不安薬として数多くのものが開発されているが、1962 年アメリカで 3 位に水酸基を有するオキサゼパムが開発された。

ロラゼパムは、オキサゼパムの 5 位フェニル基の *o* 位に Cl を導入したもので、1964 年アメリカで開発され、抗不安、抗けいれん作用が強い。なお、オキサゼパムはその後になってジアゼパムの代謝物として発見された。

当社では、1983 年 3 月（0.5mg 錠）及び 4 月（1mg 錠）に製造承認を得て、翌年 6 月より発売している。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 活性代謝物を生成することなく、直接グルクロン酸抱合をうけ排泄されるため、肝臓に余分な負担をかけず、中間代謝産物による作用をあらわさない。

(2) 半減期が比較的短く、筋弛緩作用が弱い。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アズロゲン錠0.5

アズロゲン錠1.0

#### (2) 洋名

AZROGEN Tablets 0.5

AZROGEN Tablets 1.0

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

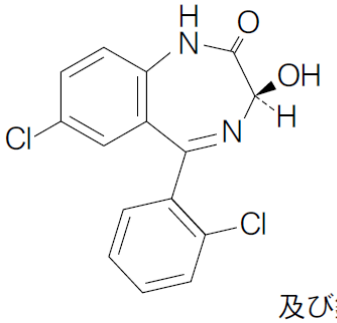
ロラゼパム（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Lorazepam（JAN、INN）

#### (3) ステム

### 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：$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

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（IUPAC）

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

## 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。

### (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

光によって徐々に着色する。

$E_{1cm}^{1\%}$(229nm):1080～1126(乾燥後、1mg、エタノール(95)、200mL)

## 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、規格及び性状

| 品　　名 | アズロゲン錠 0.5 | アズロゲン錠 1.0 |
|---|---|---|
| 剤形の区別 | 裸錠 | 裸錠 |
| 性　　状 | 白色 | 白色・<br>片面二分割線入り |
| 表　　面<br>直 径 (mm) | <br>約 6.0 | <br>約 8.0 |
| 裏　　面<br>重 さ (g) | <br>約 0.08 | <br>約 0.16 |
| 側　　面<br>厚 さ (mm) | <br>約 1.9 | <br>約 2.3 |

### (2) 製剤の物性

| 品　　名 | アズロゲン錠 0.5 | アズロゲン錠 1.0 |
|---|---|---|
| 硬度 | 24.5N 以上 | 29.4N 以上 |
| 水分(KF) | 6.0%以下 | 6.0%以下 |

### (3) 識別コード

| アズロゲン錠 0.5 | アズロゲン錠 1.0 |
|---|---|
| TTS-130 | TTS-131 |

### (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

| アズロゲン錠 0.5 | アズロゲン錠 1.0 |
|---|---|
| 1 錠中　ロラゼパム　0.5mg | 1 錠中　ロラゼパム　1mg |

### (2) 添加物

| アズロゲン錠 0.5 | アズロゲン錠 1.0 |
|---|---|
| クエン酸カルシウム、部分アルファー化デンプン、グリシン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム | クエン酸カルシウム、部分アルファー化デンプン、グリシン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム |

### (3) その他

該当しない

## 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

(1) 加速試験(40±1℃、75±5%RH)[1,2]

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、75%RH、6ヵ月)の結果、3年間安定であることが推測された。

●アズロゲン錠0.5

PTP包装　(3ロットのまとめ)

| | 開始時 | 2ヵ月後 | 4ヵ月後 | 6ヵ月後 |
|---|---|---|---|---|
| 性状 | 白色の裸錠 | | | |
| 残存率(%) | 100 | 98.4-100.3 | 96.0-96.4 | 96.8-98.3 |

●アズロゲン錠1.0

PTP包装　(3ロットのまとめ)

| | 開始時 | 2ヵ月後 | 4ヵ月後 | 6ヵ月後 |
|---|---|---|---|---|
| 性状 | 白色で片面に二分割線のある裸錠 | | | |
| 残存率(%) | 100 | 96.1-99.4 | 92.6-95.4 | 95.2-98.4 |

(2) 長期保存試験(室温)[1,2]

●アズロゲン錠0.5

PTP包装

| | 開始時 | 12ヵ月後 | 24ヵ月後 | 36ヵ月後 |
|---|---|---|---|---|
| 性状 | 白色の裸錠 | | | |
| 残存率(%) | 100 | 100.0 | 98.6 | 96.6 |

●アズロゲン錠1.0

PTP包装

| | 開始時 | 12ヵ月後 | 24ヵ月後 | 36ヵ月後 |
|---|---|---|---|---|
| 性状 | 白色で片面に二分割線のある裸錠 | | | |
| 残存率(%) | 100 | 103.2 | 96.7 | 97.1 |

(3) 無包装状態の安定性(参考資料)[3,4]

●アズロゲン錠0.5

| | 外観 | 含量 | 硬度 | 崩壊性 |
|---|---|---|---|---|
| 温度(40℃3ヵ月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 湿度(25℃75%RH3ヵ月) | やや黄色に変色 | 16%低下 | 53→33Nに低下 | 変化なし |
| 光(60万lx・hr) | やや黄色に変色 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

●アズロゲン錠 1.0

| | 外観 | 含量 | 硬度 | 崩壊性 |
|---|---|---|---|---|
| 温度<br>(40℃3ヵ月) | やや黄色に着色 | 67%低下 | 変化なし | 変化なし |
| 湿度(25℃75%RH3ヵ月) | やや黄色に着色 | 22%低下 | 変化なし | 変化なし |
| 光<br>(60 万 lx･hr) | 変化なし | 7～8%低下 | 変化なし | 変化なし |

## 5. 調整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）

該当しない

## 7. 溶出性

(1) 公的溶出試験

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたロラゼパム錠の溶出規格に適合していることが確認されている。[5、6)]

溶出試験法及び溶出規格

日本薬局方一般試験法の溶出試験法(パドル法)による

試験条件:試験液:水

試験液量:900 mL

回転数:毎分 50 回転

測定:液体クロマトグラフィー

溶出規格:

| 表示量 | 規定時間 | 溶出率 |
|---|---|---|
| 0.5mg | 15 分 | 85%以上 |
| 1mg | 15 分 | 80%以上 |

(2) 生物学的同等性試験ガイドラインにおける標準製剤との溶出挙動の評価 [7、8)]

●アズロゲン錠 0.5

〔参考〕後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドラインに従い溶出の類似性を検討した。

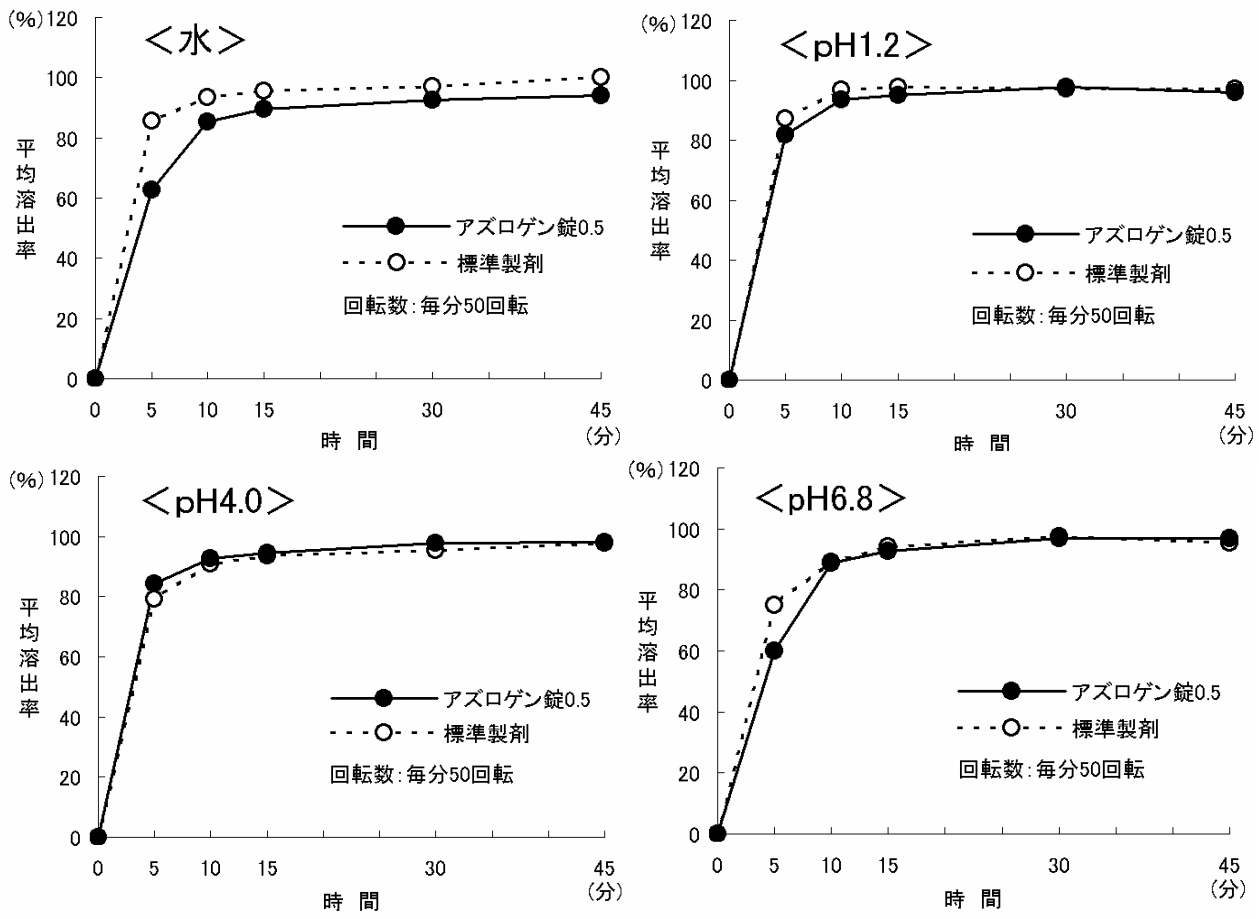
試験液:水、pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8

回転数:毎分 50 回転

界面活性剤:なし

溶出試験法：日局「溶出試験法パドル法」で試験

分析法：液体クロマトグラフィー




●アズロゲン錠 1.0

〔参考〕後発医薬品の生物学的同等性試験のガイドラインに従い溶出の類似性を検討した。

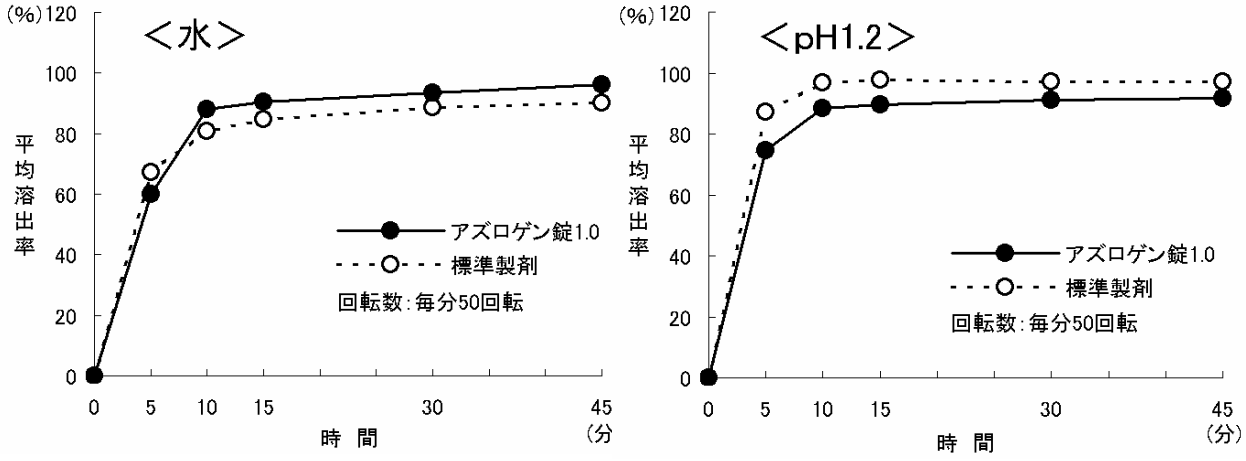
試験液：水、pH 1.2、pH4.0、pH 6.8

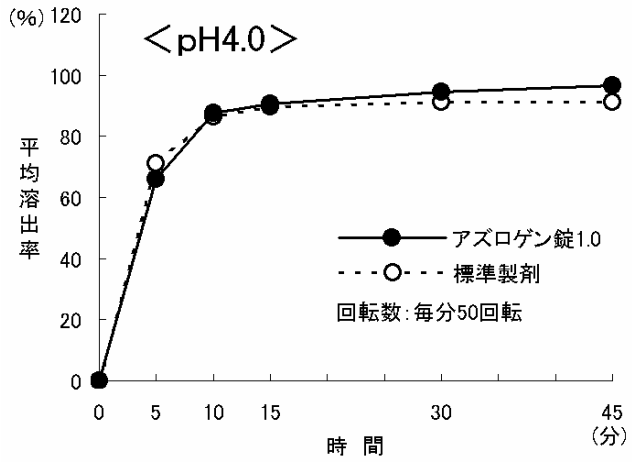
回転数：毎分 50 回転

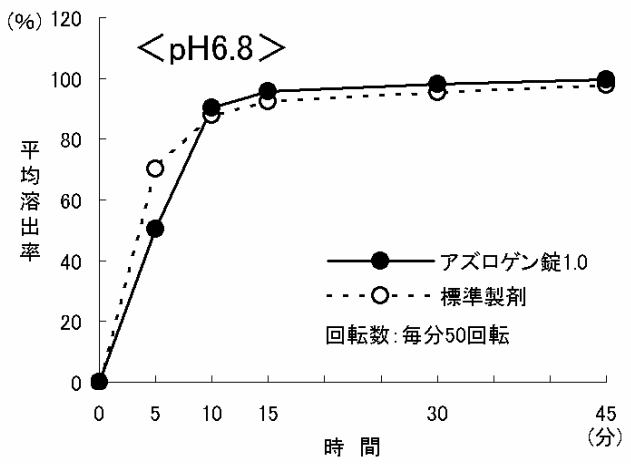
界面活性剤：なし

溶出試験法：日局「溶出試験法パドル法」で試験

分析法：液体クロマトグラフィー






## 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

(1) 日局「芳香族第一アミンの定性反応」による
(2) 日局「紫外可視吸光度測定法」による

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「紫外可視吸光度測定法」による

## 11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 治療上注意が必要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
- 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

## 2. 用法及び用量

通常、成人 1 日ロラゼパムとして 1～3mg(0.5mg 錠:2～6 錠、1mg 錠:1～3 錠)を 2～3 回に分けて経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

### (2) 臨床効果

該当資料なし

### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

#### 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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン系化合物

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

ロラゼパムは、ベンゾジアゼピン系薬物に共通な薬効を示し、中間型ベンゾジアゼピン系抗不安薬に分類される。

ベンゾジアゼピン誘導体の特徴として、抗不安、鎮静・催眠、抗痙攣、筋弛緩、麻酔薬、鎮痛薬の増強作用を示す。中枢神経系でGABAは抑制性の伝達物質として働き、GABA受容体のサブタイプであるGABAA受容体と塩素イオンチャネルが複合体を形成しているが、ベンゾジアゼピン誘導体の基本的作用は、GABAA受容体のベンゾジアゼピン結合部位(αサブユニット)に結合し、塩素イオン(Cl－)の細胞内流入を増強することである。その結果、神経細胞膜が過分極し、神経の興奮が抑制される。この作用により、大脳皮質や大脳辺縁系の過剰活動を抑制して、不安を減弱させる。

ベンゾジアゼピン誘導体は、抗不安作用以外に催眠作用や抗痙攣作用を示すが、これらの作用には上記に加えて、脳幹網様体などの作用部位も関与している可能性がある。また、中枢性筋弛緩作用を示すが、これには多シナプス反射の抑制や脊髄におけるシナプス前抑制の増強が関与していると考えられている。[9)]

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗不安作用[10)]

ラットでの条件反射抑制実験において、ロラゼパムはジアゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラムより低用量で、明瞭な反応を示し、強力な抗不安作用を有する。

(2) 馴化作用[11)]

一般行動を抑制しない用量で、マウス、ラットの実験的情動過多に対し、ロラゼパムはジアゼパムよりも強力な馴化作用を認める。

### (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

該当資料なし

### (3) 臨床試験で確認された血中濃度(生物学的同等性試験)

該当資料なし

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### (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胴体変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) コンパートメントモデル

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

93% [9)]

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

1.3L/kg [9)]

### (7) 血漿蛋白結合率

91% [9)]

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 胎児への移行性

該当資料なし

### (3) 乳汁中への移行性 [12)]

ロラゼパム 2.5mg、1 日 2 回妊娠中より服用、出生後 5 日目の母乳中濃度

遊離型ロラゼパム濃度:12μg/L

結合型ロラゼパム濃度:35μg/L

乳児が 1 日 200mL/kg の母乳を哺乳するならば、ロラゼパム摂取量は 2.6μg/kg/日となり、乳児が結合型ロラゼパム全部を吸収したとしても、最大摂取量は 9.6μg/kg/日となる。最も低い治療用量は 28μg/kg/日である。この乳児に鎮静作用はみられなかった。ロラゼパムは母乳中に移行はするが、乳児の摂取量は有意な量とは思われない。

### (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 [13)]

ロラゼパムは、肝でほとんど直接グルクロン酸抱合を受け、活性代謝物を生成することなく、尿中へ排泄される。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

### (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

該当資料なし

### (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

該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

生物学的同等性試験

●アズロゲン錠 0.5 [7)]

本剤と標準製剤(錠剤、0.5mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子 10 名にそれぞれ 2 錠(ロラゼパムとして1mg)を絶食後に単回経口投与し、ガスクロマトグラフィーにより尿中排泄量を経時的に測定した。

平均累積尿中排泄量は、両薬剤間にほとんど差は認められず、また尿中排泄速度の経時的推移は、両薬剤は同様の傾向を示し、投与後 4～6 時間で最高に達し、以後ゆるやかに減少し、投与後 96 時間までに尿中排泄はほとんど終了した。累積尿中排泄量及び尿中排泄速度について統計的評価を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

●アズロゲン錠 1.0 [8)]

本剤と標準製剤(錠剤、1mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子 10 名にそれぞれ1錠(ロラゼパムとして1mg)を絶食後に単回経口投与し、ガスクロマトグラフィーにより尿中排泄量を経時的に測定した。

平均累積尿中排泄量は、両薬剤間にほとんど差は認められず、また尿中排泄速度の経時的推移は、両薬剤は同様の傾向を示し、投与後 4～6 時間で最高に達し、以後ゆるやかに減少し、投与後 96 時間までに尿中排泄はほとんど終了した。累積尿中排泄量及び尿中排泄速度について統計的評価を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

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

添付文書に記載なし

### 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) 急性狭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、症状が悪化するおそれがある。]

(2) 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[排泄が遅延するおそれがある。]

(3) 脳に器質的障害のある患者[作用が強くあらわれるおそれがある。]

(4) 乳・幼児[作用が強くあらわれるおそれがある。]

(5) 高齢者(「9.高齢者への投与」の項参照)

(6) 衰弱患者[作用が強くあらわれるおそれがある。]

(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

**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**よう注意すること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

添付文書に記載なし

### (2) 併用注意とその理由（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<br>フェノチアジン誘導体、<br>バルビツール酸誘導体等<br>モノアミン酸化酵素阻害剤 | 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。 |
| アルコール（飲酒） | | |
| 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。<br>(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。<br>(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。 |

## 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

重大な副作用（頻度不明）

1) **依存性** 大量連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は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** 統合失調症等の精神障害者に投与すると逆に刺激興奮、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **呼吸抑制（類薬）** 他のベンゾジアゼピン系化合物で、慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合、呼吸抑制があらわれること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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

| | 頻度不明 |
|---|---|
| **精神神経系** | 眠気、ふらつき、めまい、立ちくらみ、頭重、頭痛、不眠、頭部圧迫感、耳鳴、歩行失調、複視、霧視、舌のもつれ等 |
| **循環器** | 動悸、血圧低下 |
| **消化器** | 悪心、下痢、便秘、食欲不振、口渇、胃部不快感、嘔吐、胃部膨満感、上腹部痛、胸焼け等 |
| **過敏症**[注)] | **瘙痒感、発疹** |
| **その他** | 倦怠感、脱力感 |

注)症状があらわれた場合には、投与を中止すること。(太字)

### (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

VIII. 8. (3)「**その他の副作用**」に以下の記載あり。

瘙痒感、発疹の過敏症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

高齢者では、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. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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ので、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。

(1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物の投与を受け、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) 妊娠動物(マウス)にロラゼパムを大量投与した試験で、胎児に口蓋裂及び眼瞼裂を認めたとの

報告がある。

(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。
［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、他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）で報告されており、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。（使用経験が少ない。）

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

## 13. 過量投与

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

## 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。

## 16. その他

該当資料なし

# 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

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

該当資料なし

### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

### (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

製　　剤:アズロゲン錠 0.5　向精神薬、処方せん医薬品[注)]
アズロゲン錠 1.0　向精神薬、処方せん医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方せんにより使用すること
有効成分:ロラゼパム　向精神薬、処方せん医薬品

## 2. 有効期間又は使用期限

使用期限:外箱等に表示(3 年)
(「Ⅳ. 4. 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

しゃ光した気密容器に入れ、室温保存

## 4. 薬剤取扱い上の注意点

### (1) 薬局での取り扱いについて

注意－医師等の処方せんにより使用すること

### (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

## 5. 承認条件

該当しない

## 6. 包装

| アズロゲン錠 0.5 | | アズロゲン錠 1.0 | |
|---|---|---|---|
| PTP 包装 | 100 錠(10 錠×10)<br>1000 錠(10 錠×100) | PTP 包装 | 100 錠(10 錠×10)<br>1000 錠(10 錠×100) |

## 7. 容器の材質

PTP 包装:ポリ塩化ビニル、金属(アルミニウム)

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: ワイパックス
同　効　薬: アルプラゾラム、ブロマゼパム

## 9. 国際誕生年月日

不明

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| | アズロゲン錠 0.5 | アズロゲン錠 1.0 |
|---|---|---|
| 製造承認年月日 | 1983 年 3 月 29 日 | 2006 年 7 月 24 日 |
| 承　認　番　号 | 15800AMZ00311 | 21800AMX10592 |

## 11. 薬価基準収載年月日

| アズロゲン錠 0.5 | アズロゲン錠 1.0 |
|---|---|
| 1984 年 6 月 2 日 | 2006 年 12 月 8 日 |

## 12. 効能・効果追加、用法・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

| | アズロゲン錠 0.5 | アズロゲン錠 1.0 |
|---|---|---|
| 薬効再評価 | 1997 年 6 月 5 日 | 1997 年 6 月 5 日 |
| 品質再評価 | 2002 年 7 月 10 日 | 2002 年 7 月 10 日 |

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投与期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第 97 号(平成 20 年 3 月 19 日付)で定められた「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しており、30 日分を限度とされる内服薬である。

## 16. 各種コード

| 販売名 | HOT コード(9 桁) | 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 |
|---|---|---|---|
| **アズロゲン錠 0.5** | 100490801 | 1124022F1024 | 611170492 |
| **アズロゲン錠 1.0** | 100494602 | 1124022F2080 | 620004436 |

## 17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

# XI. 文献

## 1. 引用文献


1) 高田製薬㈱社内資料(0.5mg:安定性)
2) 高田製薬㈱社内資料(1.0mg:安定性)
3) 高田製薬㈱社内資料(0.5mg:無包装の安定性)
4) 高田製薬㈱社内資料(1.0mg:無包装の安定性)
5) 高田製薬㈱社内資料 0.5(mg:溶出性)
6) 高田製薬㈱社内資料(1.0mg:溶出性)
7) 高田製薬㈱社内資料(0.5mg:生物学的同等性)
8) 高田製薬㈱社内資料(1.0mg:生物学的同等性)
9) 日本薬局方解説書編集委員会編:第十五改正日本薬局方解説書(廣川書店):C-4801, 2006
10) 高田製薬㈱社内資料(薬理試験:抗不安作用)
11) 高田製薬㈱社内資料(薬理試験:馴化作用)
12) 菅原和信, 豊口禎子:薬剤の母乳への移行第 3 版(南山堂):36, 1997
13) R. T. Schillings, et al. :Arzneim.-Forsch., 21(7):1059, 1971


## 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

| 販売名 | 国名 |
|---|---|
| ATIVAN | アメリカ、イギリス |
| ALZAPAM | アメリカ |
| TEMESTA | フランス |
| EQUITAM | フランス |
| TOLID | ドイツ |
| TAVOR | ドイツ |
| PUNKTYL | ドイツ |
| PRO DORM | ドイツ |
| LORAZEP | ドイツ |
| LAUBEEL | ドイツ |
| DURALOZAM | ドイツ |
| BONATRANQUAN | ドイツ |
| SOMAGEROL | ドイツ |

## XIII 備考

### 1. その他の関連資料

高田製薬株式会社

AZR-2(6) 2010年10月作成