

## 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

持続性心身安定剤

**アズトレム<sup>®</sup>錠 1mg**  
**アズトレム<sup>®</sup>錠 2mg**  
 ロフラゼブ酸エチル錠

AZUTOLEM<sup>®</sup> Tablets 1mg / Tablets 2mg

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	アズトレム錠 1mg:1錠中 1mg アズトレム錠 2mg:1錠中 2mg
一般名	和名:ロフラゼブ酸エチル 洋名:Ethyl Loflazepate
製造販売承認年月日	1997年2月19日
薬価基準収載	1997年7月11日
発売年月日	1997年7月11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 TEL:048-622-2617 FAX:048-623-3065 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.takata-seiyaku.co.jp">http://www.takata-seiyaku.co.jp</a>

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 A 4 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、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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>17</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	17
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）.....	17
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	17
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.....	17
2. 一般名.....	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	17
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.....	17
4. 分子式及び分子量.....	2	7. 相互作用.....	18
5. 化学名（命名法）.....	2	8. 副作用.....	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	9. 高齢者への投与.....	19
7. CAS登録番号.....	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	20
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. 小児等への投与.....	20
1. 物理化学的性質.....	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	13. 過量投与.....	20
3. 有効成分の確認試験法.....	4	14. 適用上の注意.....	21
4. 有効成分の定量法.....	4	15. その他の注意.....	21
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	16. その他.....	21
1. 剤形.....	5	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>22</b>
2. 製剤の組成.....	5	1. 薬理試験.....	22
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	5	2. 毒性試験.....	22
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>23</b>
5. 調整法及び溶解後の安定性.....	8	1. 規制区分.....	23
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	2. 有効期間又は使用期限.....	23
7. 溶出性.....	8	3. 貯法・保存条件.....	23
8. 生物学的試験法.....	10	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	10	5. 承認条件.....	23
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	10	6. 包装.....	23
11. 力価.....	10	7. 容器の材質.....	23
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	10	8. 同一成分・同効薬.....	23
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報.....	10	9. 国際誕生年月日.....	23
14. その他.....	10	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	24
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>	11. 薬価基準収載年月日.....	24
1. 効能又は効果.....	11	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.....	24
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.....	24
3. 臨床成績.....	11	14. 再審査期間.....	24
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>12</b>	15. 投与期間制限医薬品に関する情報.....	24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	12	16. 各種コード.....	24
2. 薬理作用.....	12	17. 保険給付上の注意.....	24
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>13</b>	<b>XI. 文献</b> .....	<b>25</b>
1. 血中濃度の推移・測定法.....	13	1. 引用文献.....	25
2. 薬物速度論的パラメータ.....	15	2. その他の参考文献.....	25
3. 吸収.....	15	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>26</b>
4. 分布.....	15	1. 主な外国での発売状況.....	26
5. 代謝.....	16	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>26</b>
6. 排泄.....	16	1. その他の関連資料.....	26
7. 透析等による除去率.....	16		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ロフラゼプ酸エチルは、1975年にフランスで合成されたベンゾジアゼピン系抗不安薬で、吸収過程において速やかに加水分解されて、活性代謝物(脱エチル体)及び持続性活性代謝物(脱炭酸体)として血中に存在するプロドラッグである。抗不安作用が選択的に強く、鎮静作用及び筋弛緩作用が弱い。

国内では1979年から非臨床試験を実施し、1988年9月に製造が承認されている。

当社では、1997年2月に製造承認を得て、同年7月より発売している。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 既存のベンゾジアゼピン系化合物の中では、抗不安作用が強く、鎮静作用及び筋弛緩作用が弱い。
- (2) 1日1～2回の投与で神経症、心身症における不安・緊張・抑うつ・睡眠障害に対して効果をあらわす。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

アズトレム錠1mg

アズトレム錠2mg

(2) 洋名

AZUTOLEM Tablets 1mg

AZUTOLEM Tablets 2mg

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

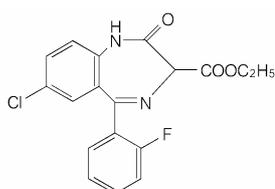
ロフラゼプ酸エチル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Ethyl Loflazepate（JAN、INN）

(3) ステム

### 3. 構造式又は示性式



### 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 7-chloro-5-(*o*-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepine-3-carboxylate  
(JAN, INN)

**6. 慣用名、別名、略号、記号番号**

特になし

**7. CAS 登録番号**

129177-84-2

### 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、においはない。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトン又はクロロホルムにやや溶けやすく、アセトニトリル、酢酸(100)又は酢酸エチルにやや溶けにくく、エタノール(95)、無水酢酸、ジエチルエーテル又はトルエンに溶けにくく、水、ヘキサン又はヘプタンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点: 199℃(分解)

(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

アセトン溶液(1→40)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

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 硫酸溶液に紫外線(主波長 365nm)を照射するとき、黄緑色の蛍光を発する。
- (2) 日局「芳香族第一アミンの定性反応」
- (3) 日局「フッ化物の定性反応」
- (4) 日局「紫外可視吸光度測定法」による
- (5) 日局「赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法」による

#### 4. 有効成分の定量法

0.1mol/L 過塩素酸による電位差滴定法

## 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	アズトレム錠 1mg	アズトレム錠 2mg
性状	白色の裸錠	片面に二分割線のある うすいだいだい色の裸錠
表面 直径 (mm)	 約 6.4	 約 6.4
裏面 重さ (g)	 約 0.1	 約 0.1
側面 厚さ (mm)	 約 2.4	 約 2.4

#### (2) 製剤の物性

硬度: 3kg/cm<sup>2</sup> 以上

#### (3) 識別コード

アズトレム錠 1mg	アズトレム錠 2mg
TTS-112	TTS-113

#### (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

アズトレム錠 1mg	アズトレム錠 2mg
1錠中 ロフラゼプ酸エチル 1mg	1錠中 ロフラゼプ酸エチル 2mg

#### (2) 添加物

アズトレム錠 1mg	アズトレム錠 2mg
乳糖水和物、トウモロコシデンプン、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、トウモロコシデンプン、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) 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) 長期保存試験(室温)<sup>1,2)</sup>

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、36ヵ月)の結果、3年間安定であることが確認された。

##### ●アズトレム錠 1mg

OPピロ包装 (3ロットのまとめ)

	開始時	6ヵ月後	12ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後	42ヵ月後
性状	白色の裸錠					
残存率(%)	100	98.6- 99.9	97.7- 99.5	98.7- 100.1	97.5- 98.8	97.1- 98.0
水分(%)	5.59- 5.68	5.49- 5.55	5.13- 5.27	5.83- 6.07	5.21- 5.36	5.40- 5.49

##### ●アズトレム錠 2mg

OPピロ包装 (3ロットのまとめ)

	開始時	6ヵ月後	12ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後	42ヵ月後
性状	うすいだいだい色の裸錠					
残存率(%)	100	97.4- 99.4	97.9- 100.1	96.5- 98.4	97.7- 99.8	98.8- 100.4
水分(%)	5.36- 5.83	5.29- 5.49	5.09- 5.11	5.75- 5.81	5.08- 5.46	5.73- 5.91

##### (2) 加速試験(40±1℃、75±5%RH)<sup>1,2)</sup>

##### ●アズトレム錠 1mg

ポリエチレン瓶 (3ロットのまとめ)

	開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	白色の裸錠			
残存率(%)	100	99.0-100.5	98.3-99.1	98.3-99.8

PTP包装 (3ロットのまとめ)

	開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	白色の裸錠			
残存率(%)	100	99.3-99.4	99.0-99.7	99.0-99.2

##### ●アズトレム錠 2mg

ポリエチレン瓶 (3ロットのまとめ)

	開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	うすいだいだい色で、片面に二分割線のある裸錠			
残存率(%)	100	99.0-99.5	99.0-99.4	99.0-99.2

PTP包装 (3ロットのまとめ)

	開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	うすいだいだい色で、片面に二分割線のある裸錠			
残存率(%)	100	99.4-100.5	99.1-99.8	99.3-99.6

(2) 無包装状態の安定性(参考資料)<sup>3,4)</sup>

●アズトレム錠 1mg

①温度(40℃、しゃ光・気密容器[瓶])

	開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
性状	白色の裸錠			
硬度(N)	29.4	29.4	30.4	29.4
溶出(%)	92.8	85.7	94.9	92.3
残存率(%)	100	99.3	101.0	101.1

②湿度(25℃ 75%RH、しゃ光・開放)

	開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
性状	白色の裸錠			
硬度(N)	29.4	18.6	18.6	16.7
溶出(%)	92.8	84.0	92.3	94.9
残存率(%)	100	101.7	101.1	100.1

③光(1000lx、気密容器)

	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	白色の裸錠		
硬度(N)	29.4	28.4	21.6
溶出(%)	92.8	90.7	84.0
残存率(%)	100	100.2	99.6

●アズトレム錠 2mg

①温度(40℃、しゃ光・気密容器[瓶])

	開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
性状	うすいだいだい色で、片面に二分割線のある裸錠			
硬度(N)	31.9	32.2	32.4	28.9
溶出(%)	91.2	90.5	91.8	92.9
残存率(%)	100	100.1	99.3	99.7

②湿度(25℃ 75%RH、しゃ光・開放)

	開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
性状	うすいだいだい色で、片面に二分割線のある裸錠			
硬度(N)	31.9	20.9	20.1	17.6
溶出(%)	91.2	86.4	90.8	90.1
残存率(%)	100	101.0	100.1	101.2

③光(1000lx、気密容器)

	開始時	60万lx・hr
性状	うすいだいだい色で、片面に二分割線のある裸錠	
硬度(N)	31.9	30.4
溶出(%)	91.2	91.1
残存率(%)	100	99.7

## 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（物理化学的变化）

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部に定められたロフラゼブ酸エチル錠の溶出規格に適合していることが確認されている。<sup>5,6)</sup>

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:紫外可視吸光度測定法(測定波長:230nm)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
1mg	30 分	80%以上
2mg	30 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

#### ●アズトレム錠 1mg

[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。

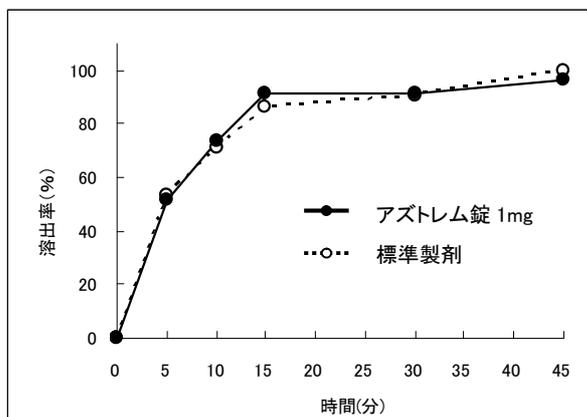
試験液:水、pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8

回転数:毎分 50 回転

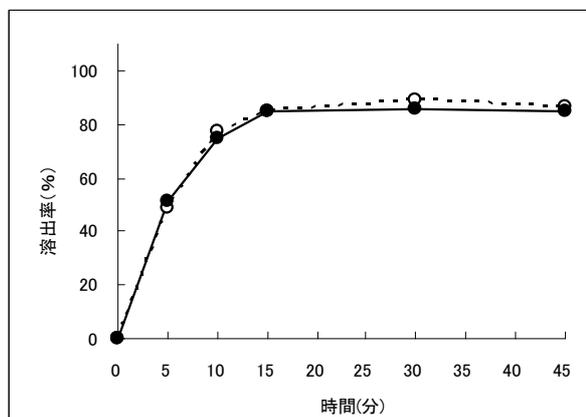
界面活性剤:なし

溶出試験法:日局「溶出試験法パドル法」で試験

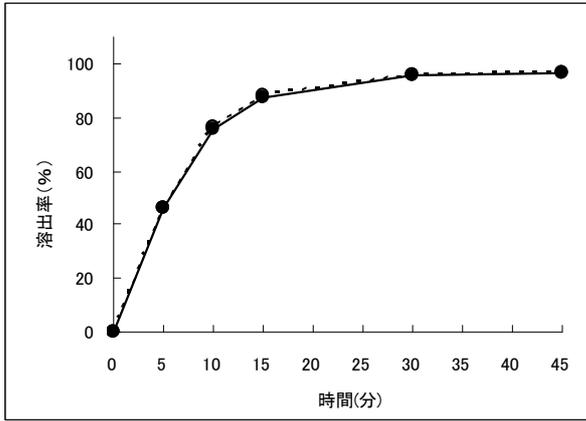
分析法:紫外吸光光度測定法



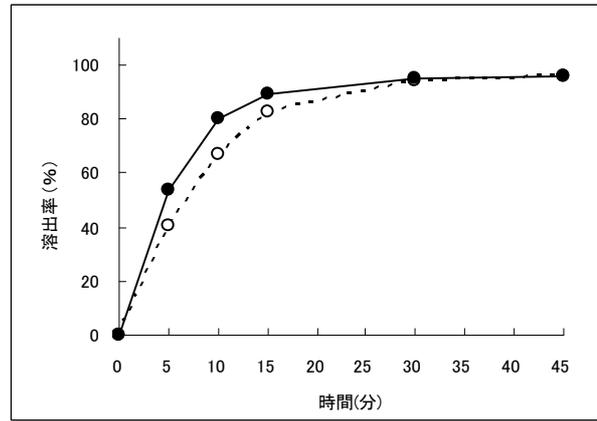
水、50rpm



pH1.2、50rpm



pH4.0、50rpm



pH6.8、50rpm

●アズトレム錠 2mg

〔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。

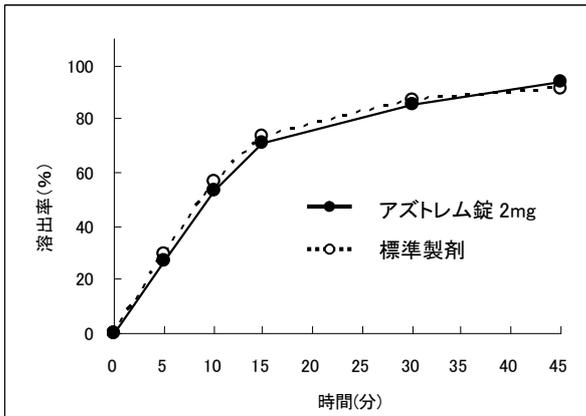
試験液: 水、pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8

回転数: 毎分 50 回転

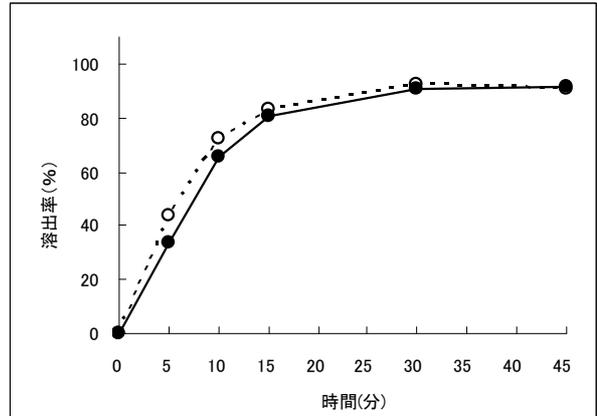
界面活性剤: なし

溶出試験法: 日局「溶出試験法パドル法」で試験

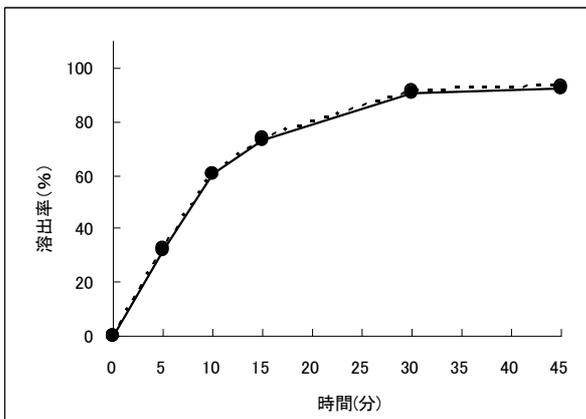
分析法: 紫外吸光光度測定法



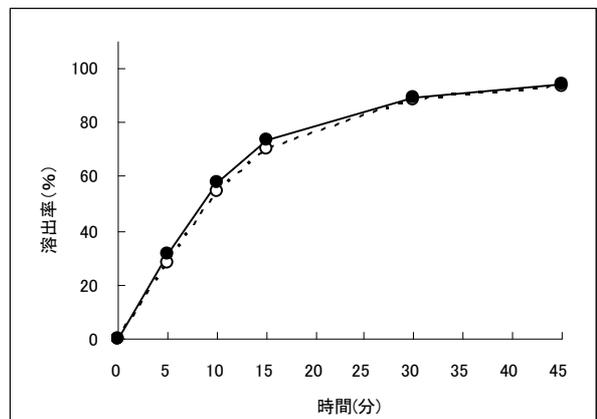
水、50rpm



pH1.2、50rpm



pH4.0、50rpm



pH6.8、50rpm

## 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」
- (2) 塩化鉄(Ⅲ)試液による呈色反応
- (3) 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「液体クロマトグラフィー」による  
カラム:液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲル(5 μm)  
移動相:水/アセトニトリル/エタノール混液(10:5:4)  
検出器:紫外吸光光度計(測定波長:229nm)

## 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・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、ロフラゼプ酸エチルとして2mg (1mg錠:2錠、2mg錠:1錠)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

ロフラゼプ酸エチルは、ベンゾジアゼピン系抗不安薬であり、吸収過程において速やかに加水分解されて、活性代謝物(脱エチル体)及び持続性活性代謝物(脱炭酸体)として血中に存在するプロドラッグである。

抗不安作用の選択性が高く、鎮静作用や筋弛緩作用が弱い。

#### (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

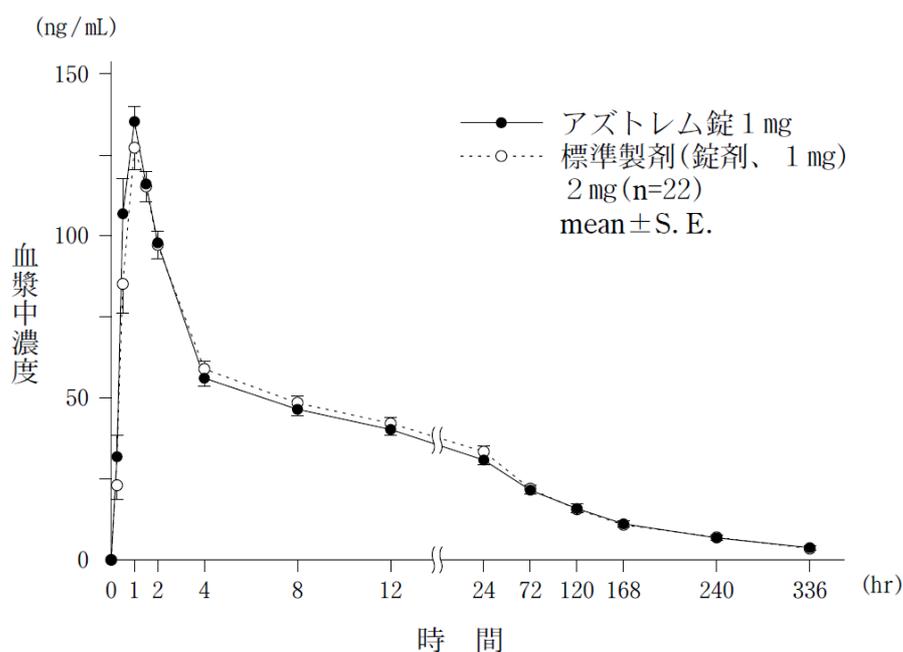
#### (2) 最高血中濃度到達時間

投与 1 時間後<sup>7)</sup>

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度(生物学的同等性試験)

##### ●アズトレム錠 1mg<sup>7)</sup>

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 22 名にそれぞれ 2 錠(ロフラゼブ酸エチルとして 2mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、4、8、12、24、72、120、168、240 及び 336 時間に前腕静脈から採血した。GCMS により測定したロフラゼブ酸エチルの活性代謝物の血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、AUC 及び Cmax 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。



図VII-1 アズトレム錠 1mg の平均血漿中濃度の時間的推移

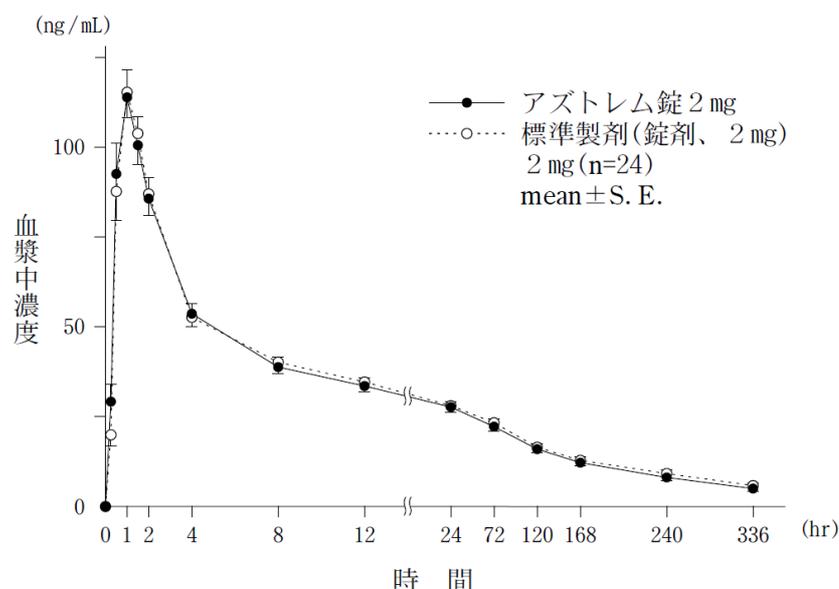
製剤	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt(ng・hr/mL)	Cmax(ng/mL)	tmax(hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
アズトレム錠 1mg	5104.12 ± 288.26	144.91 ± 4.67	0.9 ± 0.1	105.4 ± 5.6
標準製剤 (錠剤、1mg)	5195.41 ± 240.47	130.58 ± 5.65	1.1 ± 0.1	100.9 ± 5.0

(mean ± S.E.)

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。

●アズトレム錠 2mg<sup>8)</sup>

本剤と標準製剤(錠剤、2mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子 24 名にそれぞれ1錠(ロフラゼブ酸エチルとして 2mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、4、8、12、24、72、120、168、240 及び 336 時間に前腕静脈から採血した。GCMS により測定したロフラゼブ酸エチルの活性代謝物の血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、AUC 及び Cmax 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。



図Ⅶ-2 アズトレム錠 2mg の平均血漿中濃度の時間的推移

製 剤	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt(ng・hr/mL)	Cmax(ng/mL)	tmax(hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
アズトレム錠 2mg	5158.38 ± 298.62	125.37 ± 5.57	1.1 ± 0.2	127.4 ± 11.5
標準製剤 (錠剤、2mg)	5428.24 ± 277.87	121.78 ± 4.80	1.1 ± 0.1	142.0 ± 11.4

(mean ± S.E.)

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。

(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動態変動要因

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

該当資料なし

### (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

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 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<sup>9)</sup>

授乳ラットに <sup>14</sup>C-ロフラゼブ酸エチル 5mg/kg を経口投与後の乳汁中濃度は、投与後 30 分で最高濃度 263ng/g を示したが、24 時間後には検出限界以下に減少した。全血中濃度と比較し、乳汁中濃度はいずれの時間においても低く、最高濃度を示した投与後 30 分では全血中濃度の 37.6% であった。

### (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

該当資料なし

### (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

該当資料なし

## 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) ベンゾジアゼピン系化合物に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 急性狭隅角緑内障のある患者[眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。]
- (3) 重症筋無力症のある患者[筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。]

### 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（「9.高齢者への投与」の項参照）
- (5) 乳児、幼児、小児（「11.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

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。

## 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。

### (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 フェノチアジン誘導体(クロルプロマジン塩酸塩等)、バルビツール酸誘導体(フェノバルビタール等)等	両剤の作用が増強されるおそれがある。	中枢神経抑制剤のベンゾジアゼピン系化合物は抑制性神経伝達物質である GABA の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。	機序は不明である。
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化合物で起こりやすい。
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 塩酸マプロチリン等	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

重大な副作用

- 1) 大量連用により、**薬物依存**(0.1%未満)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**(0.1%未満)、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の**離脱症状**(0.1%未満)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) 統合失調症等の精神障害者、高齢者への投与により逆に**刺激興奮、錯乱**(0.1%未満)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**(0.1%未満)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**(0.1%未満)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

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系 <sup>注)</sup>	眠気、ふらつき、めまい、頭がぼーっとする	頭痛、言語障害(構音障害等)、舌のもつれ、しびれ感、霧視、味覚倒錯、健忘、いらいら感、複視、耳鳴、不眠
消化器	口渇	嘔気、便秘、食欲不振、腹痛、下痢、胃痛、口内炎、胸やけ、心窩部痛
肝臓	肝機能障害(γ-GTP上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、LDH上昇)	
血液		貧血、好酸球増多、白血球減少
泌尿器		頻尿、残尿感
過敏症 <sup>注)</sup>	<b>発疹</b>	<b>皮膚瘙癢感</b>
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。(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. 2.「禁忌内容とその理由」に以下の記載あり。

**【禁忌】**(次の患者には投与しないこと)

ベンゾジアゼピン系化合物に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと

VIII. 8. (3)「その他の副作用」に以下の記載あり。

発疹、皮膚瘙癢感の過敏症状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。

## 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ヵ月以内)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化合物(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

添付文書に記載なし

## 13. 過量投与

**症状:** 本剤の過量投与時の主な症状は過度の傾眠で、昏睡を起こすことがある。

**処置:** 呼吸、脈拍、血圧の監視を行うとともに、胃洗浄、輸液、気道の確保等の適切な処置を行うこと。  
また、本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置として、フルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。

#### 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

- (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化合物で長期投与により、耐性があらわれることが報告されている。

#### 16. その他

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)

該当資料なし

- (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:アズトレム錠 1mg 向精神薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>  
アズトレム錠 2mg 向精神薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>  
注)注意－医師等の処方せんにより使用すること  
有効成分:ロフラゼプ酸エチル 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

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

アズトレム錠 1mg		アズトレム錠 2mg	
PTP 包装	100 錠(10 錠×10) 1000 錠(10 錠×100)	PTP 包装	100 錠(10 錠×10) 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:メイラックス  
同 効 薬:フルトプラゼパム、プラゼパム

### 9. 国際誕生年月日

1980 年 11 月に承認登録、1982 年 2 月より発売(フランス、サノフィ社)

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

	アズトレム錠 1mg	アズトレム錠 2mg
製造承認年月日	1997 年 2 月 19 日	1997 年 2 月 19 日
承認番号	20900AMZ00084	20900AMZ00085

**11. 薬価基準収載年月日**

1997 年 7 月 11 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**

該当しない

**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
アズトレム錠 1mg	100537001	1124029F1034	610412004
アズトレム錠 2mg	100546201	1124029F2030	610412005

**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) 高田製薬株式会社内資料(1mg:安定性)
- 2) 高田製薬株式会社内資料(2mg:安定性)
- 3) 高田製薬株式会社内資料(1mg:無包装の安定性)
- 4) 高田製薬株式会社内資料(2mg:無包装の安定性)
- 5) 高田製薬株式会社内資料(1mg:溶出性)
- 6) 高田製薬株式会社内資料(2mg:溶出性)
- 7) 高田製薬株式会社内資料(1mg:生物学的同等性)
- 8) 高田製薬株式会社内資料(2mg:生物学的同等性)
- 9) 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

### **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
VICTAN	ルクセンブルク、ウルグアイ、タイ、韓国、アルゼンチン、ポルトガル、メキシコ、イタリア、フランス、エクアドル、ドミニカ、ベルギー
BIGSON	韓国

## XIII 備考

### 1. その他の関連資料

