

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2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	素錠
製剤の規制区分	向精神薬（第三種向精神薬） 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	ワイパックス錠0.5：1錠中 日局 ロラゼパム0.5mg ワイパックス錠1.0：1錠中 日局 ロラゼパム1.0mg
一般名	和名：ロラゼパム（JAN） 洋名：Lorazepam（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1997年11月 4日 薬価基準収載年月日：1978年 3月10日 販売開始年月日：1978年 3月10日
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 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2023年5月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 一日本病院薬剤師会一

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関する周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
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）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
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	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力値	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関する注意	11
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 血中濃度の推移	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 母集団（ポピュレーション）解析	16
4. 吸收	16
5. 分布	16

6. 代謝	17
7. 排泄	18
8. トランスポーターに関する情報	18
9. 透析等による除去率	19
10. 特定の背景を有する患者	19
11. その他	19
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
1. 警告内容とその理由	20
2. 禁忌内容とその理由	20
3. 効能又は効果に関する注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関する注意とその理由	20
5. 重要な基本的注意とその理由	21
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
7. 相互作用	24
8. 副作用	26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
10. 過量投与	29
11. 適用上の注意	30
12. 他の注意	30
IX. 非臨床試験に関する項目	31
1. 薬理試験	31
2. 毒性試験	31
X. 管理の事項に関する項目	33
1. 規制区分	33
2. 有効期間	33
3. 包装状態での貯法	33
4. 取扱い上の注意	33
5. 患者向け資材	33
6. 同一成分・同効薬	33
7. 国際誕生年月日	33
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	34
9. 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	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
11. 再審査期間	34
12. 投薬期間制限に関する情報	34
13. 各種コード	35
14. 保険給付上の注意	35
XI. 文献	36
1. 引用文献	36
2. 他の参考文献	36
XII. 参考資料	37
1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	38
XIII. 備考	39
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	39
2. 他の関連資料	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Wyeth Laboratories Inc (アメリカ) では、抗不安作用、抗痙攣作用が強く、副作用の少ない minor tranquilizer の開発を意図して 3 位に OH 基を有する各種のベンゾジアゼピン誘導体を合成し、1964 年には、オキサゼパムを開発した。更に研究を続けて 1968 年に一連の化合物の中からロラゼパムの開発に成功した。本邦での開発は、1970 年、実験動物中央研究所において各種の毒性試験、効力試験の結果、抗不安効果の効力が強く、安全性の高い薬剤である事が確認された。

1977 年に日本ワイズ株式会社(現 ファイザー株式会社)がロラゼパムの初回の輸入承認を取得し、1978 年薬価収載、同年山之内製薬株式会社から発売された。1997 年 6 月に再評価の結果「カテゴリー II」(効能又は効果の表現の変更) として公示された。更に 2002 年 4 月より武田薬品工業株式会社からの販売に至ったが、2013 年 1 月よりファイザー株式会社へ販売会社が変更となった。

2. 製品の治療学的特性

1) ロラゼパムは不安緊張症状、抑うつ症状に対する効果が認められている。

(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)

2) 重大な副作用として、依存性、刺激興奮、錯乱、呼吸抑制が報告されている。

(「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ワイパックス錠 0.5
ワイパックス錠 1.0

(2) 洋名

WYPAX TABLETS 0.5
WYPAX TABLETS 1.0

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ロラゼパム (JAN)

(2) 洋名（命名法）

Lorazepam (JAN)

(3) ステム (stem)

Diazepam 誘導体 : -azepam

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 : C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂
分子量 : 321.16

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

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、におい及び味はない。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。

溶 媒	mg/mL
水	0.08
エタノール (95)	15.1
クロロホルム	3.04
アセトン	29.2
ジメチルホルムアミド	243.0

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

約 165°C (融点)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ : 1.3

pKa₂ : 11.5

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル

極大吸収 : 229nm (約 5 μg/mL エタノール) 、

320nm (約 50 μg/mL エタノール)

赤外吸収スペクトル (KBr 錠剤法)

3500cm⁻¹、3370cm⁻¹、1700cm⁻¹、1650～1480cm⁻¹、1450～850cm⁻¹、850～700cm⁻¹

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 温度に対する安定性

室温保存では、外観、UV、TLC、乾燥減量、含有量ともに3年間規格内であった。

(2) 湿度に対する安定性

37°Cで60%以上の湿度で外観上ブロック化と乾燥減量の増加が認められた。

(3) 光に対する安定性

弱い光に対しては殆ど変化しないが、直射日光下では表面が黄色化していく。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ロラゼパム」の確認試験法による

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

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			色調等
	上面	下面	側面	
ワイパックス錠 0.5				白色 素錠
	直径 約 6.4mm	厚さ 約 2.4mm	重量 約 100mg	
ワイパックス錠 1.0				白色 素錠 割線入り
	直径 約 6.4mm	厚さ 約 2.4mm	重量 約 100mg	

(3) 識別コード

ワイパックス錠 0.5 :

ワイパックス錠 1.0 :

(4) 製剤の物性

日局崩壊度試験法 1~2 分以内

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ワイパックス錠 0.5	ワイパックス錠 1.0
有効成分	1錠中 日局 ロラゼパム 0.5mg	1錠中 日局 ロラゼパム 1.0mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

ワイパックス錠 0.5、ワイパックス錠 1.0 の非包装状態における安定性試験の結果を以下に示す。
試験項目として外観、崩壊試験、TLC、含量測定を行なった。

ワイパックス錠 0.5

試験項目	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	室温・散乱光下	3年	12カ月以上で黄変、含量の低下
苛 酷 試 験	37°C	3カ月	規格内
	60°C	3カ月	黄変、TLCで一部分解、含量の低下
加温・加湿試験	37°C 70%	3カ月	黄変、TLCで一部分解
	60°C 67.5%	3カ月	黄変、TLCで一部分解、含量の低下
曝 光 試 験	蛍光灯	3カ月	規格内
	直射日光	1カ月	黄変、TLCで一部分解

ワイパックス錠 1.0

試験項目		保存条件	保存期間	結果
長期保存試験		室温・散乱光下	3年	18カ月以上で黄変、含量の低下
苛 酷 試 験	加温試験	37°C	3カ月	規格内
		60°C	3カ月	黄変、TLCで一部分解、含量の低下
	加温・加湿試験	37°C 70%	3カ月	黄変、TLCで一部分解
		60°C 67.5%	3カ月	黄変、TLCで一部分解、含量の低下
	曝光試験	蛍光灯	3カ月	規格内
		直射日光	1カ月	黄変、TLCで一部分解

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

局外規第3部「ロラゼパム錠」の溶出試験法による。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ワイパックス錠 0.5〉

100錠 [10錠(PTP)×10、乾燥剤入り]

1,000錠 [瓶、乾燥剤入り]

〈ワイパックス錠 1.0〉

100錠 [10錠(PTP)×10、乾燥剤入り]

1,000錠 [瓶、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミニウム

瓶(瓶) : 茶褐色ガラス

(キャップ) : ブリキ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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

4. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人 1 日ロラゼパムとして 1~3mg 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化平行用量反応試験

ワイパックスの比較対照試験は、二重盲検比較試験により 110 例に実施され、不安、緊張、抑うつに対して効果が確認されている^{3, 4)}。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内延べ 113 施設で総計 1,448 例について、二重盲検比較試験を含む臨床成績の概要は以下のとおりである。

1. 神経症、自律神経失調症、心臓神経症^{1, 2)}

神経症に対する有効率は 52.7% (490/930 例) であった。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められた。

自律神経失調症、心臓神経症に対する有効率は 59.3% (102/172 例) であった。

2. その他

本剤の薬理作用から、胃・十二指腸潰瘍、過敏性大腸症候群、慢性胃炎、高血圧症等の適用が類推されるが、本剤は、神経症、心身症（自律神経失調症、心臓神経症）以外の効能について、その効果を裏付ける臨床試験を十分行っていない。

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

クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、ニトラゼパム、メダゼパム、オキサゾラム、フルラゼパム等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

部位：大脳辺縁系や視床下部及び脳幹網様体付近。

機序：ロラゼパムは脳内に広く存在する γ -アミノ酪酸 (GABA) /ベンゾジアゼピン受容体複合体と相互作用し、抑制性神経伝達物質である GABA の同受容体複合体への親和性を亢進し、その作用を増強する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①抗不安作用^{5, 6)}

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、抗不安作用を有する。

②馴化作用⁶⁾

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その他の中枢神経関連の行動作用^{6, 7)}

(ED₅₀ • mg/kg)

項目	実験方法	動物	ロラゼパム	ジアゼパム
麻酔強化作用	ベントバルビタール麻酔	マウス	0.125 (po)	>0.5 (po)
	チオペンタール麻酔	〃	0.2 (po)	0.6 (po)
抗痙攣作用	抗電撃痙攣	マウス	1.9 (po)	4.9 (po)
	抗ペンテトラゾール痙攣	〃	0.09 (po)	1.2 (po)
行動抑制作用	ロータバー試験 (rotarod テスト)	マウス	2.7 (po)	6.2 (po)

行動作用としての麻酔強化作用、抗痙攣作用、ロータバー試験などは、全般的にロラゼパムの方がジアゼパムより強力であることが認められた。特に麻酔強化作用が強いことが認められた。

④脳波に及ぼす影響⁸⁾

自発脳波、覚醒睡眠周期、脳波覚醒反応、脳波漸増反応、知覚路誘発電位等の成績より、ロラゼパムは中枢神経に対し、他のベンゾジアゼピン系誘導体と共に作用を持ち、ウサギにおける睡眠効果及びネコにおける脱抑制効果はジアゼパムより強い傾向にあった。

⑤骨髄反射に及ぼす影響⁹⁾

ロラゼパムは他のベンゾジアゼピン誘導体に見られる一般的性質である後根反射電位の増大を示し、シナプス前抑制の増強することが認められている。しかし、その効果はジアゼパムの 1/10 以下である所から、本剤は骨髄作用の弱いベンゾジアゼピン誘導体の 1 つと見ることができる。

⑥除脳固縮に及ぼす影響⁹⁾

脳幹を切断したウサギに対し、ロラゼパム、ジアゼパムを十二指腸内投与した結果、ロラゼパムでは 32～45mg/kg ではじめて筋弛緩効果が見られたのに対し、ジアゼパムでは 2～4mg/kg の投与であきらかに固縮が緩解したことから、固縮寛解作用はジアゼパムと比較して弱かった。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健常成人にロラゼパム 1.0mg を経口投与したとき、未変化体の血中濃度は約 2 時間で最高値を示し、24 時間後に消失した。なお、本剤の半減期は約 12 時間であり、尿中からは、大部分がグルクロン酸抱合体として排泄された^{10, 11)}。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

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

(外国人データ)

99.8%¹²⁾

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人データ)

37mL/min (2mg 経口投与)¹¹⁾

(注意)

本邦で承認された本剤の用法及び用量：

通常、成人 1 日ロラゼパムとして 1~3mg 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。

(5) 分布容積

(外国人データ)

1. 3L/kg¹²⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

投与後速やかに吸収され、約2時間後に未変化体の血中濃度が最高に達する。

バイオアベイラビリティ

(外国人データ)

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¹³⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

ラットにロラゼパム2mg/kgを経口投与したところ、投与後2時間までの脳には、血中と同程度の濃度が認められた。

(注意)

本邦で承認された本剤の用法及び用量：

通常、成人1日ロラゼパムとして1～3mg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。

(2) 血液-胎盤関門通過性

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¹⁵⁾。

＜参考＞

妊娠 20 日目のラットにロラゼパム 2mg/kg を経口投与したところ、投与後 30 分までは胎仔に母体の血中と同程度の濃度であった。

(3) 乳汁への移行性

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¹⁶⁾。

＜参考＞

分娩後 2 週間前のラットにロラゼパムを 2mg/kg 経口投与したところ、投与後 30 分で血中と同程度の濃度を認めた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

＜参考＞

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)¹⁷⁾。

(5) その他の組織への移行性

＜参考＞

ラットにロラゼパム 2mg/kg 経口投与したところ、投与後 2 時間までは胃、小腸、肝、腎に血中濃度の 4 倍以上の濃度がみられた。中枢神経系は血中濃度と同程度であった。24 時間後には肝、腎及び赤血球が血漿より高い濃度を示したが、他の組織では血漿と同程度かそれ以下であった。また、24 時間後では全ての組織内濃度が最高濃度の 10% 以下となった。

(6) 血漿蛋白結合率

(外国人データ)

ロラゼパムの血漿蛋白結合率は約 87% である¹⁴⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓で代謝され、尿中に排泄される。

大部分が直接グルクロン酸抱合される¹¹⁾。

(注意)

本邦で承認された本剤の用法及び用量：

通常、成人 1 日ロラゼパムとして 1～3mg 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。

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ロラゼパムの主代謝経路は肝臓中の UGT2B7 及び UGT2B15 によるグルクロロン酸抱合である¹⁸⁾。

(外国人データ)

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¹⁹⁾。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²⁰⁾。

(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活性比、存在比率

該当資料なし

<参考>

動物においてグルクロロン酸抱合体は、中枢神経系への活性がない。

7. 排泄

(1) 排泄部位

腎臓、肝臓 (外国人データ)¹¹⁾

(2) 排泄率

健康成人尿中排泄率 : 1mg 投与 72 時間 平均 41.7% (25.2-57.1%)

2mg 投与 72 時間 平均 38.5% (26.0-70.9%)¹⁰⁾

<参考>

経口投与においては、一部は胆汁中に排泄され腸肝循環を受けることが報告されている²¹⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

(注意)

本邦で承認された本剤の用法及び用量 :

通常、成人 1 日ロラゼパムとして 1～3mg 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。

9. 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

<参考> (外国データ)

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²²⁾。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

(注意)

本邦で承認された本剤の用法及び用量：

通常、成人1日ロラゼパムとして1～3mg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。

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
 - 2.1 急性閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させことがある。〕
 - 2.2 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。〕

<解説>

- 2.1 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、閉塞隅角緑内障の患者には禁忌とされている。
- 2.2 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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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注意すること。
- 8.2 連用により薬物依存を生じがあるので、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]

<解説>

- 8.1 ベンゾジアゼピン系化合物の投与により、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。
- 8.2 類薬（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ため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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おそれがある。

9.1.3 衰弱患者

作用が強くあらわれるおそれがある。

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。

<解説>

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

<解説>

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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

<解説>

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠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。

9.5.2 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。

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化合物で報告されている。

9.5.4 妊娠動物（マウス）にロラゼパムを大量投与した実験で、胎児に口蓋裂及び眼瞼裂を認めたとの報告がある^{26, 27, 28)}。

＜解説＞

9.5.2、9.5.3 ベンゾジアゼピン系化合物共通の注意喚起である。

医薬品医療機器総合機構において、2004年4月から2010年3月までの副作用報告状況を鑑み、ベンゾジアゼピン系化合物全体での新生児における離脱症状について検討された結果、注意喚起することとした。（「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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¹⁶⁾。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＞

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）で報告されている旨を記載し、注意喚起を行っている。

引用文献及び弊社製品で同一の有効成分（ロラゼパム）を含有するロラピタ静注2mgでの記載を踏まえ、本剤の乳汁移行が明確となるように、ロラゼパムの乳汁中への移行が報告されていること、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ことを記載し、注意喚起を行うこととした。

「VIII-6. (5) 妊婦」、「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項参照。

(7) 小児等

9.7 小児等

作用が強くあらわれるおそれがある。

<解説>

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。

(8) 高齢者

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。

<解説>

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。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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 バルビツール酸誘導体等 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	(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	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所以があるので、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＞

本剤と同一の有効成分（ロラゼパム）を含有するロラピタ静注の「併用注意」の項には、本剤に記載されている薬剤の他、クロザピン、プロベネシド、バルプロ酸、リファンピシン及び経口避妊ステロイドが記載されている。

ロラピタ静注の記載との整合性を踏まえ、これらの薬剤を「併用注意」の項に追記し注意喚起を行うこととした。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性（頻度不明）

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。 [8.2 参照]

11.1.2 刺激興奮（頻度不明）、錯乱（頻度不明）

11.1.3 呼吸抑制

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	3%以上	0.1～3%未満	0.1%未満	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	
肝臓				肝機能異常
消化器		悪心、下痢、便秘、食欲不振、口渴、胃部不快感	嘔吐、胃部膨満感、上腹部痛、胸焼け等	
過敏症			そう痒感、発疹	浮腫・血管性浮腫、呼吸困難
その他			倦怠感、脱力感	

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象	時期	承認時の調査		承認後の調査 (昭和 56 年 3 月 31 日迄)	計
		承認時までの調査	承認後の調査		
調査施設数		45	1,584	1,629	
調査症例数		1,045	9,763	10,808	
副作用発現症例数		255	989	1,244	
副作用発現件数		417	1,330	1,747	
副作用発現症例率		24.4%	9.9%	11.5%	
副作用の種類		副作用発現件数 (%)			
精神神経系		251 (24.0)	964 (9.9)	1,215 (11.2)	
眠気		148 (14.1)	593 (6.1)	741 (6.9)	
不眠		6 (0.6)	6 (0.06)	12 (0.1)	
眼症状		1 (0.1)	—	1 (0.01)	
複視・霧視		3 (0.3)	3 (0.03)	6 (0.06)	
ふらつき・めまい・立ちくらみ		57 (5.4)	311 (3.2)	368 (3.2)	
頭痛・頭重		14 (1.3)	31 (0.3)	45 (0.4)	
頭部圧迫感		1 (0.1)	—	1 (0.01)	
頭がボートする		3 (0.3)	2 (0.02)	5 (0.05)	
耳鳴		1 (0.1)	—	1 (0.01)	
幻聴		1 (0.1)	—	1 (0.01)	
躁動		1 (0.1)	—	1 (0.01)	
振戦		2 (0.2)	2 (0.02)	4 (0.04)	
胸内苦悶		8 (0.8)	—	8 (0.07)	
運動失調		1 (0.1)	1 (0.01)	2 (0.02)	
アカシジア		—	1 (0.01)	1 (0.01)	
気分高揚		2 (0.2)	1 (0.01)	3 (0.03)	
脱抑制		—	1 (0.01)	1 (0.01)	
気分不快		—	1 (0.01)	1 (0.01)	
無気力		—	1 (0.01)	1 (0.01)	
いらいら		1 (0.1)	1 (0.01)	2 (0.02)	
舌のもつれ		—	5 (0.05)	5 (0.05)	
知覚異常		1 (0.1)	3 (0.03)	4 (0.04)	
不穏・混迷状態		—	1 (0.01)	1 (0.01)	
循環器系		8 (0.8)	12 (0.1)	20 (0.2)	
動悸		7 (0.7)	11 (0.1)	18 (0.2)	
不整脈		—	1 (0.01)	1 (0.01)	
血圧低下		1 (0.1)	—	1 (0.01)	
消化器系		94 (9.0)	216 (2.2)	310 (2.9)	
悪心・嘔気		8 (0.8)	—	8 (0.07)	
悪心		12 (1.1)	25 (0.3)	37 (0.3)	
嘔気		11 (1.1)	30 (0.3)	41 (0.4)	
嘔吐		1 (0.1)	6 (0.06)	7 (0.06)	
胃部不快感		2 (0.2)	30 (0.3)	32 (0.3)	
胃部膨満感		8 (0.8)	—	8 (0.07)	
胃腸障害		6 (0.6)	—	6 (0.06)	
上腹部痛		1 (0.1)	3 (0.03)	4 (0.04)	
食欲不振		20 (2.0)	31 (0.3)	51 (0.5)	
胸やけ		1 (0.1)	—	1 (0.01)	
下痢		3 (0.3)	8 (0.08)	11 (0.1)	
便秘		6 (0.6)	24 (0.2)	30 (0.3)	
口渴		15 (1.4)	59 (0.6)	74 (0.7)	

皮膚発疹	3 (0.3) 1 (0.1) 2 (0.2)	11 (0.1) 9 (0.09) 2 (0.02)	14 (0.1) 10 (0.09) 4 (0.04)
骨格筋	44 (4.2)	119 (1.2)	163 (1.5)
倦怠・脱力・疲労感	42 (4.0)	119 (1.2)	161 (1.5)
筋弛緩	2 (0.2)	—	2 (0.02)
その他の発汗	17 (1.6) 4 (0.4)	8 (0.08) —	25 (0.2) 4 (0.04)
口内炎	1 (0.1)	1 (0.01)	2 (0.02)
唾液分泌過多	1 (0.1)	1 (0.01)	2 (0.02)
あくび	1 (0.1)	—	1 (0.01)
口の苦み	—	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻閉	1 (0.1)	—	1 (0.01)
肩こり	1 (0.1)	—	1 (0.01)
首筋のこり	1 (0.1)	—	1 (0.01)
月経異常	2 (0.2)	—	2 (0.02)
性欲亢進	2 (0.2)	—	2 (0.02)
手足のほてり	1 (0.1)	1 (0.01)	2 (0.02)
目の周りがはれぼったい	1 (0.1)	—	1 (0.01)
むくみ	—	2 (0.02)	2 (0.02)
酒が嫌になる	1 (0.1)	—	1 (0.01)
もの忘れ	—	1 (0.01)	1 (0.01)

◆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

a. 性別

性 対 象	男	女	不明	計
調査症例数	4,167	5,299	297	9,763
副作用発現症例数	369	604	16	989
副作用発現件数	473	824	29	1,330
副作用発現症例率(%)	8.9	11.4	5.4	10.1

b. 年齢別

年齢別 対 象	0～9 歳	10～19 歳	20～29 歳	30～39 歳	40～49 歳	50～59 歳
調査症例数	2	226	1,009	1,781	2,239	2,097
副作用発現症例数	—	33	119	166	237	192
副作用発現件数	—	41	166	217	308	263
副作用発現症例率(%)	0	14.6	11.8	9.3	10.6	9.2

年齢 対 象	60～69 歳	70～79 歳	80～89 歳	90～99 歳	不明	計
調査症例数	1,296	734	96	5	278	9,763
副作用発現症例数	144	70	11	—	17	989
副作用発現件数	187	103	15	—	30	1,330
副作用発現症例率(%)	11.1	9.5	11.5	0	6.1	10.1

c. 投与量別

1日投与量 対 象	0.5～1.5mg	2.0～3.0mg	4.0～6.0mg	不明	計
調査症例数	6,417	2,154	417	775	9,763
副作用発現症例数	578	278	53	90	989
副作用発現件数	741	415	65	109	1,330
副作用発現症例率(%)	9.0	12.9	12.7	11.6	10.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

11. 適用上の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{7, 8, 23)}

1) 循環器及び呼吸器に及ぼす影響

ラット、犬での実験では、血圧、心拍数及び呼吸に対して殆ど影響は認められていない。

2) 平滑筋に及ぼす影響

一般にベンゾジアゼピンは抗ヒスタミン作用、抗アセチルコリン作用、抗セロトニン作用があるとされているが、ロラゼパムにはこの種の作用は認められず、また、直接作用も認められていない。

3) 神経筋に及ぼす影響

ジアゼパムは神経筋標本に対し抑制的に働くが、ロラゼパムには、このような作用は認められていない。

(3) その他の薬理試験^{7, 8, 23)}

食欲試験、尿量及び尿中電解質、鎮痛効果、局所麻酔作用等の試験においてロラゼパムには特異な作用は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性²⁴⁾

(LD₅₀、mg/kg)

動物	投与経路	♂	♀
ラット	経 口	5,100	4,500
	腹 腔 内	1,790	1,480
	皮 下	>10,000	—

(2) 反復投与毒性試験

慢性毒性

ロラゼパムをラットに25、100、400mg/kg/日を1ヵ月及び8、50、300mg/kg/日を6ヵ月間投与、並びに犬に60、120、240、480mg/kg/日を6ヵ月間投与した実験で、ラットの高用量群で休薬により正常化する肝臓の重量増加と病理組織変化を認める以外に特記すべき異常所見は認められていない²⁵⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ロラゼパムをラット、マウスの胎仔の器官形成期に 0.4、4、20mg/kg 経口投与した実験において、胎仔の器官に異常は認められていない。

しかしながら、マウスの胎仔の器官形成期にロラゼパムを 32mg/kg 腹腔内投与した実験において、一部の胎仔に口蓋裂及び眼瞼裂が認められている^{26、27)}。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ロラゼパムは、サルにおいてジアゼパムと同程度の薬物依存を生ずる²⁹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 : 向精神薬（第三種向精神薬）、処方箋医薬品^{注)}

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

有効期間 : 3年

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存し、服用直前まで PTP シート又は瓶から取り出さないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : あり

くすりのしおり : あり

その他の患者向け資材 : なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分 : ロラビタ静注 2 mg (ファイザー株式会社)

同 効 薬 : ジアゼパム、クロルジアゼポキシド、エチゾラム、オキサゾラム

7. 国際誕生年月日

1970 年 10 月 22 日 (ベルギー)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ワイパックス錠 0.5	1997年11月4日	20900AMY00232	1978年3月10日	1978年3月10日
ワイパックス錠 1.0	1997年11月4日	20900AMY00233	1978年3月10日	1978年3月10日

※第1回承認（国内製造）：1987年10月1日、初回承認（輸入）：1977年11月4日

9. 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

1997年6月5日（再評価時）：「自律神経失調症、心臓神経症による不安・緊張・抑うつ」を「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」に変更

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果 1997年6月5日

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）により、投薬量が1回30日分を限度とされることが規定されている。

また、本剤の添付文書には以下の記載がある。

8. 重要な基本的注意

8.2 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。
(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性（頻度不明）

連用により薬物依存を生じがあるので、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。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ワイパックス錠0.5	1124022F1067	1124022F1067	100493903	611170470
ワイパックス錠1.0	1124022F2071	1124022F2071	100495303	611170471

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日向野 春総ほか：臨床精神医学. 1974 ; 3 (11) : 1245-1255
- 2) 筒井 末春ほか：基礎と臨床. 1973 ; 7 (9) : 2044-2048
- 3) 伊藤 斎ほか：臨床評価. 1975 ; 3 (2) : 177-269
- 4) 工藤 義雄ほか：臨床精神医学. 1974 ; 4 (5) : 563-576
- 5) 安東 潔ほか：日本薬理学雑誌. 1974 ; 70 (5) : 637-647
- 6) 五味田 裕ほか：医学研究. 1974 ; 44 (6) : 602-618
- 7) 飯塚 宏美ほか：実中研・前臨床研究報. 1975 ; 1 (1) : 59-66
- 8) 桧山 隆司ほか：基礎と臨床. 1974 ; 8 (14) : 4399-4412
- 9) 村山 智ほか：千葉医学雑誌. 1975 ; 51 (4) : 201-204
- 10) 林 長蔵ほか：臨床化学. 1975 ; 4 (1) : 99-106
- 11) Greenblatt, DJ. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1976 ; 20 (3) : 329-341 (PMID: 8232)
- 12) Greenblatt, DJ. et al. : J Pharm Sci. 1982 ; 71 (2) : 248-252 (PMID: 6121043)
- 13) Greenblatt, DJ. et al. : J Pharm Sci. 1979 ; 68 (1) : 57-63 (PMID: 31453)
- 14) Chin, PK. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2011 ; 72 (6) : 985-989 (PMID: 21671987)
- 15) McBride, RJ. et al. : Br J Anaesth. 1979 ; 51 (10) : 971-978 (PMID: 42422)
- 16) Summerfield, RJ. et al. : Br J Anaesth. 1985 ; 57 (10) : 1042-1043 (PMID: 4041315)
- 17) Arendt, RM. et al. : J Pharmacol Exp Ther. ; 227 (1) : 98-106 (PMID: 6137558)
- 18) Uchaipichat, V. et al. : Drug Metab Dispos. 2013 ; 41 (6) : 1273-1284 (PMID: 23554428)
- 19) Chung, JY. et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 77 (6) : 486-494 (PMID: 15961980)
- 20) Lampe, JW. et al. : Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000 ; 9 (3) : 329-333 (PMID: 10750673)
- 21) Herman, RJ. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1989 ; 46 (1) : 18-25 (PMID: 2743706)
- 22) Morrison, G. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1984 ; 35 (5) : 646-652 (PMID: 6713774)
- 23) 稲永 和豊ほか：基礎と臨床. 1973 ; 7 (11) : 2647-
- 24) 田中 寿子ほか：実中研・前臨床研究報. 1975 ; 1 (1) : 5
- 25) Owen, G. et al. : Arzneimittelforschung. 1971 ; 21 (7a) : 1065-1073 (PMID: 5109348)
- 26) Jurand, A. et al. : Pharmacol Toxicol. 1994 ; 74 (6) : 228-235
- 27) 江崎 孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報. 1975 ; 1 : 25-34
- 28) Pasbakhsh, P. et al. : Acta Medica Iranica. 2003 ; 41 : 29-32
- 29) Yanagita, T. et al. : CIEA preclinical reports. 1975 ; 1 (1) : 1-4

2. その他の参考文献

- 参考資料 1) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第4版, 東京, じほう. 2020 ; : 44-48
- 参考資料 2) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第4版, 東京, じほう. 2020 ; : 880-881
- 参考資料 3) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第4版, 東京, じほう. 2020 ; : 87-88

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022年3月現在、ファイザー社のロラゼパム錠は不安症、睡眠障害、麻酔前投薬等の適応で、カナダ、オーストリア、スペイン、スイス、ドイツ、ブラジルで承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【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

【用法及び用量】

通常、成人1日ロラゼパムとして1～3mg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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

本邦における9. 特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.5 妊婦

妊娠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。

9.5.2 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。

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化合物で報告されている。

9.5.4 妊娠動物（マウス）にロラゼパムを大量投与した実験で、胎児に口蓋裂及び眼瞼裂を認めたとの報告がある^{26, 27, 28)}。

9.6 授乳婦

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¹⁶⁾。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
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2025年3月現在)

＜参考：分類の概要＞

オーストラリアの分類：(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

Category 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. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児に関する海外情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

ワイパックス錠を粉碎しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を行っていない。適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

参考情報として、ワイパックス錠の粉碎後の安定性試験の結果を以下に示す。

なお、本剤を粉碎しての投与は、医療従事者の裁量と判断のもとに行うこと。

試験条件

- ①密栓(透明瓶)：室温／常湿／室内散光
- ②密栓(透明瓶)：室温／常湿／室内遮光
- ③開放(ペトリ皿)：室温／常湿／室内散光
- ④開放(ペトリ皿)：室温／常湿／室内遮光
- ⑤開放(ペトリ皿)：30°C／75%RH／遮光

注) 室温／常湿(試験室の実測値)：25～30°C／52～87%RH

散光の累積照射量：3 日後=30,000Lux·hr、7 日後=70,000Lux·hr、

14 日後=140,000Lux·hr、30 日後=300,000Lux·hr、

試験項目：外観試験、定量値、水分

試験実施日：開始時、3 日目、7 日目、14 日目、30 日目

試験結果：

ワイパックス錠 0.5mg (Lot No.229)

試験項目	保存条件	開始時	3日後	7日後	14日後	30日後
外観試験	室温／常湿／散光(密栓)	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	室温／常湿／遮光(密栓)	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	室温／常湿／散光(開放)	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	室温／常湿／遮光(開放)	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30°C／75%RH／遮光(開放)	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	淡黄色に変化
定量値(残存率:%)	室温／常湿／散光(密栓)	103.2 (100.0)	102.0 (98.8)	101.4 (98.3)	101.4 (98.3)	100.2 (97.1)
	室温／常湿／遮光(密栓)	103 (100.0)	103 (99.4)	102 (98.4)	102 (98.4)	100 (97.3)
	室温／常湿／散光(開放)	103 (100.0)	102 (99.2)	102 (98.4)	102 (98.6)	102 (98.4)
	室温／常湿／遮光(開放)	103 (100.0)	103 (99.6)	101 (98.3)	102 (99.0)	102 (98.8)
	30°C／75%RH／遮光(開放)	103 (100.0)	101 (97.5)	98 (94.8)	97 (93.8)	93 (90.5)
水分(%)	室温／常湿／散光(密栓)	5	5	5	5	5
	室温／常湿／遮光(密栓)	5	5	5	5	5
	室温／常湿／散光(開放)	5	5	5	5	5
	室温／常湿／遮光(開放)	5	5	5	5	5
	30°C／75%RH／遮光(開放)	5	5	5	5	5

ワイパックス錠 1.0mg (Lot No.. 207)

試験項目	保存条件	開始時	3日後	7日後	14日後	30日後
外観試験	室温／常湿／散光(密栓)	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	室温／常湿／遮光(密栓)	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	室温／常湿／散光(開放)	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	室温／常湿／遮光(開放)	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30°C／75%RH／遮光(開放)	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	淡黄色に変化
定量値(残存率:%)	室温／常湿／散光(密栓)	99 (100.0)	96 (97.6)	98 (99.5)	98 (98.8)	96 (97.2)
	室温／常湿／遮光(密栓)	99 (100.0)	99 (100.0)	98 (99.6)	98 (99.2)	97 (97.8)
	室温／常湿／散光(開放)	99 (100.0)	99 (99.8)	98 (99.7)	98 (99.3)	96 (97.5)
	室温／常湿／遮光(開放)	99 (100.0)	98 (99.3)	98 (99.7)	99 (99.9)	97 (98.0)
	30°C／75%RH／遮光(開放)	99 (100.0)	96 (97.6)	97 (97.8)	95 (96.6)	92 (93.5)
水分(%)	室温／常湿／散光(密栓)	4.7	4.8	4.7	4.7	4.8
	室温／常湿／遮光(密栓)	4.7	4.9	4.9	4.8	4.9
	室温／常湿／散光(開放)	4.7	5.0	5.0	4.7	4.6
	室温／常湿／遮光(開放)	4.7	5.1	5.0	4.7	4.6
	30°C／75%RH／遮光(開放)	4.7	5.1	5.1	4.7	4.8

(社内資料)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

ワイヤックス錠の簡易懸濁法での投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を行っていない。適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

参考情報として、「内服薬経管投与ハンドブック第4版」^{参考資料1)}に記載されている関連箇所を以下に示す。

なお、本剤を使用の際には電子添文を確認の上、医療従事者の裁量と判断のもとに行うこと。

【崩壊懸濁試験】（「内服薬経管投与ハンドブック第4版」^{参考資料1)}より抜粋）

試験方法	注入器のピストン部を抜き取り、注入器に錠剤又はカプセルをそのまま1個入れてピストンを戻し注入器に55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。5分後に注入器を手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行う。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止する薬品のうち、粉碎可能な錠剤はコーティング破壊をしてから、開封可能なカプセル剤は開封して充填薬を注入器内に入れて同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。
------	---

錠剤粉碎・カプセル開封の可否は下記による（「内服薬経管投与ハンドブック第4版 表8」^{参考資料1)}より抜粋）。

- 粉碎化の可否判断は、原則としてインタビューフォームを参考とする。インタビューフォームにデータの記載がない場合、「錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック第6版」（じほう、2012）を参考にし判断する。
- インタビューフォーム内の「原薬の安定性」中の「苛酷試験」の項目で「温度・湿度・光」の全条件が「4週間あるいは30日間安定」の場合、「可」とする。
 - 光の条件は、「室内散光」程度が安定であれば「可」とする。
 - 「安定」とは、含量・力価が90%以上維持される場合とする（含量・力価の試験結果が記載されている場合）。
 - 多少の着色・吸湿はあっても安定で服用可能なら「可」とする。
- 苦み・酸味・麻痺性などがある場合は「可」とする（経管栄養チューブ投与では影響がないため）
- 製剤的工夫（徐放性・腸溶性など）がされており、粉碎化することでその特性が失われる可能性がある場合は「不可」とする。
- その他
 - 抗がん剤はバイオハザードを考慮し、原則として「不可」とする。
 - 内容が液状・油状などで、散剤として調剤できないものは「不可」とする。

【通過性試験】（「内服薬経管投与ハンドブック第4版」^{参考資料1)}より抜粋）

試験方法	崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より約2~3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットする。サイズ8Fr.（フレンチ）、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr.のチューブに注入し、通過性を観察する。薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していないければ通過性に問題なしとする。
------	--

試験結果：「内服薬経管投与ハンドブック第4版^{参考資料2)}」より

剤型	簡易懸濁法					
	判定 ^{*1}	通過性試験	簡易懸濁試験			
		最小通過サイズ	水 (約 55°C)	破壊→水		
ワイパックス錠 0.5	適 1 ^{*1}	8Fr.	○ ^{*2}			

*1 適 1:10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブ又はガストロボタンを通過する^{参考資料3)}

*2 ○：完全崩壊又は注入器に吸い取り可能な崩壊状況

2. 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

Pfizer Connect /メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

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

