

# ロラピタ静注 2mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

**1. 起原又は発見の経緯**

当該内容については、[CTD 2.5.1 項](#)参照。

**2. 開発の経緯図**

開発の経緯図を Table 1 に示す。なお、毒性に関する試験は 1990 年代までに実施されている。

**Table 1. 開発の経緯図**

試験項目	実施国	試験内容	2004	~	2013	2014	2015	2016	2017
			平成 16		平成 25	平成 26	平成 27	平成 28	平成 29
品質に関する試験	外国	製剤	10						..... 継続中
臨床薬物動態試験	国内	第 1 相試験 B3541001			12	1			
有効性及び安全性試験	国内	第 3 相試験 B3541002				11		8	

2018年6月現在、ファイザー社のロラゼパム注射液は11カ国において承認されている。そのうち、てんかん重積状態の適応症を有しているのは、米国、カナダ、ドイツ、アイルランド、イタリア、英国、オーストリアの7カ国である。また、小児のてんかん重積状態に対する適応症を有しているのは、ドイツ、アイルランド、英国、オーストリアの4カ国である。

てんかん重積状態に対する本剤の用法・用量は、ドイツでは成人には1回4 mg、小児には1回0.05 mg/kg、英国およびアイルランドでは成人には1回4 mg、小児には1回2 mg、イタリアでは成人には1回4 mgである。また、ドイツおよび米国の添付文書では、初回投与から10～15分間で発作が消失しなかった場合や発作の消失後に再発がみられた場合には、初回投与と同量を追加投与が可能とされている。

本申請では外国の添付文書として、米国、英国およびドイツの添付文書の原文と和訳を添付する。

**LORAZEPAM**  
Injection, USP



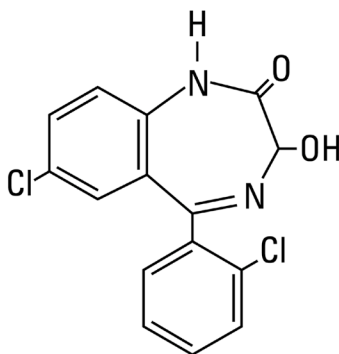
**For intravenous and intramuscular use**  
**NOT FOR USE IN NEONATES**  
**CONTAINS BENZYL ALCOHOL**

**WARNING: RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH OPIOIDS**

**Concomitant use of benzodiazepines and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. Monitor patients for respiratory depression and sedation (see WARNINGS and PRECAUTIONS, Drug Interactions).**

**DESCRIPTION**

Lorazepam, a benzodiazepine with antianxiety, sedative, and anticonvulsant effects, is intended for the intramuscular or intravenous routes of administration. It has the chemical formula: 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one. The molecular weight is 321.16, and the C.A.S. No. is [846-49-1]. The structural formula is:



Lorazepam is a nearly white powder almost insoluble in water. Each mL of sterile injection contains either 2.0 or 4.0 mg of lorazepam, 0.18 mL polyethylene glycol 400 in propylene glycol with 2.0% benzyl alcohol as preservative.

**CLINICAL PHARMACOLOGY**

Lorazepam interacts with the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)-benzodiazepine receptor complex, which is widespread in the brain of humans as well as other species. This interaction is presumed to be responsible for lorazepam's mechanism of action. Lorazepam exhibits relatively high and specific affinity for its recognition site but does not displace GABA. Attachment to the specific binding site enhances the affinity of GABA for its receptor site on the same receptor complex. The pharmacodynamic consequences of benzodiazepine agonist actions include antianxiety effects,

sedation, and reduction of seizure activity. The intensity of action is directly related to the degree of benzodiazepine receptor occupancy.

### **Effects in Pre-Operative Patients**

Intravenous or intramuscular administration of the recommended dose of 2 mg to 4 mg of lorazepam injection to adult patients is followed by dose-related effects of sedation (sleepiness or drowsiness), relief of preoperative anxiety, and lack of recall of events related to the day of surgery in the majority of patients. The clinical sedation (sleepiness or drowsiness) thus noted is such that the majority of patients are able to respond to simple instructions whether they give the appearance of being awake or asleep. The lack of recall is relative rather than absolute, as determined under conditions of careful patient questioning and testing, using props designed to enhance recall. The majority of patients under these reinforced conditions had difficulty recalling perioperative events or recognizing props from before surgery. The lack of recall and recognition was optimum within 2 hours following intramuscular administration and 15 to 20 minutes after intravenous injection.

The intended effects of the recommended adult dose of lorazepam injection usually last 6 to 8 hours. In rare instances, and where patients received greater than the recommended dose, excessive sleepiness and prolonged lack of recall were noted. As with other benzodiazepines, unsteadiness, enhanced sensitivity to CNS-depressant effects of ethyl alcohol and other drugs were noted in isolated and rare cases for greater than 24 hours.

### **Physiologic Effects in Healthy Adults**

Studies in healthy adult volunteers reveal that intravenous lorazepam in doses up to 3.5 mg/70 kg does not alter sensitivity to the respiratory stimulating effect of carbon dioxide and does not enhance the respiratory depressant effects of doses of meperidine up to 100 mg/70 kg (also determined by carbon dioxide challenge) as long as patients remain sufficiently awake to undergo testing. Upper airway obstruction has been observed in rare instances where the patient received greater than the recommended dose and was excessively sleepy and difficult to arouse (see WARNINGS and ADVERSE REACTIONS).

Clinically employed doses of lorazepam injection do not greatly affect the circulatory system in the supine position or employing a 70-degree tilt test. Doses of 8 mg to 10 mg of intravenous lorazepam (2 to 2-1/2 times the maximum recommended dosage) will produce loss of lid reflexes within 15 minutes.

Studies in 6 healthy young adults who received lorazepam injection and no other drugs revealed that visual tracking (the ability to keep a moving line centered) was impaired for a mean of 8 hours following administration of 4 mg of intramuscular lorazepam and 4 hours following administration of 2 mg intramuscularly with considerable subject variation. Similar findings were noted with pentobarbital, 150 and 75 mg. Although this study showed that both lorazepam and pentobarbital interfered with eye-hand coordination, the data are insufficient to predict when it would be safe to operate a motor vehicle or engage in a hazardous occupation or sport.

## **Pharmacokinetics and Metabolism**

### Absorption

#### *Intravenous*

A 4-mg dose provides an initial concentration of approximately 70 ng/mL.

#### *Intramuscular*

Following intramuscular administration, lorazepam is completely and rapidly absorbed reaching peak concentrations within 3 hours. A 4-mg dose provides a  $C_{max}$  of approximately 48 ng/mL. Following administration of 1.5 to 5.0 mg of lorazepam IM, the amount of lorazepam delivered to the circulation is proportional to the dose administered.

### Distribution/Metabolism/Elimination

At clinically relevant concentrations, lorazepam is  $91 \pm 2\%$  bound to plasma proteins; its volume of distribution is approximately 1.3 L/kg. Unbound lorazepam penetrates the blood/brain barrier freely by passive diffusion, a fact confirmed by CSF sampling. Following parenteral administration, the terminal half-life and total clearance averaged  $14 \pm 5$  hours and  $1.1 \pm 0.4$  mL/min/kg, respectively.

Lorazepam is extensively conjugated to the 3-O-phenolic glucuronide in the liver and is known to undergo enterohepatic recirculation. Lorazepam-glucuronide is an inactive metabolite and is eliminated mainly by the kidneys.

Following a single 2-mg oral dose of  $^{14}\text{C}$ -lorazepam to 8 healthy subjects,  $88 \pm 4\%$  of the administered dose was recovered in urine and  $7 \pm 2\%$  was recovered in feces. The percent of administered dose recovered in urine as lorazepam-glucuronide was  $74 \pm 4\%$ . Only 0.3% of the dose was recovered as unchanged lorazepam, and the remainder of the radioactivity represented minor metabolites.

## **Special Populations**

### Effect of Age

#### *Pediatrics*

##### *Neonates (Birth to 1 month)*

Following a single 0.05 mg/kg (n=4) or 0.1 mg/kg (n=6) intravenous dose of lorazepam, *mean total clearance normalized to body-weight was reduced by 80% compared to normal adults*, terminal half-life was prolonged 3-fold, and volume of distribution was decreased by 40% in neonates with asphyxia neonatorum compared to normal adults. All neonates were of  $\geq 37$  weeks of gestational age.

##### *Infants (1 month up to 2 years)*

There is no information on the pharmacokinetic profile of lorazepam in infants in the age range of 1 month to 2 years.

##### *Children (2 years to 12 years)*

Total (bound and unbound) lorazepam had a 50% higher mean volume of distribution (normalized to body-weight) and a 30% longer mean half-life in children with acute lymphocytic leukemia in complete remission (2 to 12 years, n=37) compared to normal adults (n=10). *Unbound* lorazepam clearance normalized to body-weight was comparable in children and adults.

##### *Adolescents (12 years to 18 years)*

Total (bound and unbound) lorazepam had a 50% higher mean volume of distribution (normalized to body-weight) and a mean half-life that was two fold greater in adolescents with acute lymphocytic leukemia in complete remission (12 to 18 years, n=13) compared to normal adults (n=10). *Unbound* lorazepam clearance normalized to body-weight was comparable in adolescents and adults.

### Elderly

Following single intravenous doses of 1.5 to 3 mg of Lorazepam Injection, mean total body clearance of lorazepam decreased by 20% in 15 elderly subjects of 60 to 84 years of age compared to that in 15 younger subjects of 19 to 38 years of age. Consequently, no dosage adjustment appears to be necessary in elderly subjects based solely on their age.

### Effect of Gender

Gender has no effect on the pharmacokinetics of lorazepam.

### Effect of Race

Young Americans (n=15) and Japanese subjects (n=7) had very comparable mean total clearance value of 1.0 mL/min/kg. However, elderly Japanese subjects had a 20% lower mean total clearance than elderly Americans, 0.59 mL/min/kg vs 0.77 mL/min/kg, respectively.

### Patients with Renal Insufficiency

Because the kidney is the primary route of elimination of lorazepam-glucuronide, renal impairment would be expected to compromise its clearance. This should have no direct effect on the glucuronidation (and inactivation) of lorazepam. There is a possibility that the enterohepatic circulation of lorazepam-glucuronide leads to a reduced efficiency of the net clearance of lorazepam in this population.

Six normal subjects, six patients with renal impairment ( $Cl_{cr}$  of  $22 \pm 9$  mL/min), and four patients on chronic maintenance hemodialysis were given single 1.5 to 3.0 mg intravenous doses of lorazepam. Mean volume of distribution and terminal half-life values of lorazepam were 40% and 25% higher, respectively, in renally impaired patients than in normal subjects. Both parameters were 75% higher in patients undergoing hemodialysis than in normal subjects. Overall, though, in this group of subjects the mean total clearance of lorazepam did not change. About 8% of the administered intravenous dose was removed as intact lorazepam during the 6-hour dialysis session.

The kinetics of lorazepam-glucuronide were markedly affected by renal dysfunction. The mean terminal half-life was prolonged by 55% and 125% in renally impaired patients and patients under hemodialysis, respectively, as compared to normal subjects. The mean metabolic clearance decreased by 75% and 90% in renally impaired patients and patients under hemodialysis, respectively, as compared with normal subjects. About 40% of the administered lorazepam intravenous dose was removed as glucuronide conjugate during the 6-hour dialysis session.

### Hepatic Disease

Because cytochrome oxidation is not involved with the metabolism of lorazepam, liver disease would not be expected to have an effect on metabolic clearance. This prediction is supported by the observation that following a single 2 mg intravenous dose of lorazepam, cirrhotic male patients

(n=13) and normal male subjects (n=11) exhibited no substantive difference in their ability to clear lorazepam.

#### Effect of Smoking

Administration of a single 2 mg intravenous dose of lorazepam showed that there was no difference in any of the pharmacokinetic parameters of lorazepam between cigarette smokers (n=10, mean=31 cigarettes per day) and nonsmoking subjects (n=10) who were matched for age, weight, and gender.

#### **Clinical Studies**

The effectiveness of Lorazepam Injection in status epilepticus was established in two multi-center controlled trials in 177 patients. With rare exceptions, patients were between 18 and 65 years of age. More than half the patients in each study had tonic-clonic status epilepticus; patients with simple partial and complex partial status epilepticus comprised the rest of the population studied, along with a smaller number of patients who had absence status.

One study (n=58) was a double-blind active-control trial comparing lorazepam and diazepam. Patients were randomized to receive lorazepam 2 mg intravenous (with an additional 2 mg intravenous if needed) or diazepam 5 mg intravenous (with an additional 5 mg intravenous if needed). The primary outcome measure was a comparison of the proportion of responders in each treatment group, where a responder was defined as a patient whose seizures stopped within 10 minutes after treatment and who continued seizure-free for at least an additional 30 minutes. Twenty-four of the 30 (80%) patients were deemed responders to lorazepam and 16/28 (57%) patients were deemed responders to diazepam (p=0.04). Of the 24 lorazepam responders, 23 received both 2 mg infusions.

Non-responders to lorazepam 4 mg were given an additional 2 to 4 mg lorazepam; non-responders to diazepam 10 mg were given an additional 5 to 10 mg diazepam. After this additional dose administration, 28/30 (93%) of patients randomized to lorazepam and 24/28 (86%) of patients randomized to diazepam were deemed responders, a difference that was not statistically significant.

Although this study provides support for the efficacy of lorazepam as the treatment for status epilepticus, it cannot speak reliably or meaningfully to the comparative performance of either diazepam (Valium) or lorazepam under the conditions of actual use.

A second study (n=119) was a double-blind dose-comparison trial with 3 doses of Lorazepam Injection: 1 mg, 2 mg, and 4 mg. Patients were randomized to receive one of the three doses of lorazepam. The primary outcome and definition of responder were as in the first study. Twenty-five of 41 patients (61%) responded to 1 mg lorazepam; 21/37 patients (57%) responded to 2 mg lorazepam; and 31/41 (76%) responded to 4 mg lorazepam. The p-value for a statistical test of the difference between the lorazepam 4 mg dose group and the lorazepam 1-mg dose group was 0.08 (two-sided). Data from all randomized patients were used in this test.

Although analyses failed to detect an effect of age, sex, or race on the effectiveness of lorazepam in status epilepticus, the numbers of patients evaluated were too few to allow a definitive conclusion about the role these factors may play.

## **INDICATIONS AND USAGE**

### **Status Epilepticus**

Lorazepam Injection is indicated for the treatment of status epilepticus.

### **Preanesthetic**

Lorazepam injection is indicated in adult patients for preanesthetic medication, producing sedation (sleepiness or drowsiness), relief of anxiety, and a decreased ability to recall events related to the day of surgery. It is most useful in those patients who are anxious about their surgical procedure and who would prefer to have diminished recall of the events of the day of surgery (see PRECAUTIONS: Information for Patients).

## **CONTRAINDICATIONS**

Lorazepam injection is contraindicated in patients with a known sensitivity to benzodiazepines or its vehicle (polyethylene glycol, propylene glycol, and benzyl alcohol), in patients with acute narrow-angle glaucoma, or in patients with sleep apnea syndrome. It is also contraindicated in patients with severe respiratory insufficiency, except in those patients requiring relief of anxiety and/or diminished recall of events while being mechanically ventilated. The use of lorazepam injection intra-arterially is contraindicated because, as with other injectable benzodiazepines, inadvertent intra-arterial injection may produce arteriospasm resulting in gangrene which may require amputation (see WARNINGS).

Lorazepam injection is contraindicated for use in premature infants because the formulation contains benzyl alcohol (see WARNINGS and PRECAUTIONS - Pediatric Use).

## **WARNINGS**

### **Risks From Concomitant Use with Opioids**

Concomitant use of benzodiazepines, including Lorazepam Injection, and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. If a decision is made to use Lorazepam Injection concomitantly with opioids, monitor patients closely for respiratory depression and sedation (see PRECAUTIONS, Drug Interactions).

### **Use in Status Epilepticus**

#### *Management of Status Epilepticus*

Status epilepticus is a potentially life-threatening condition associated with a high risk of permanent neurological impairment, if inadequately treated. The treatment of status, however, requires far more than the administration of an anticonvulsant agent. It involves observation and management of all parameters critical to maintaining vital function and the capacity to provide support of those functions as required. Ventilatory support must be readily available. The use of benzodiazepines, like Lorazepam Injection, is ordinarily only one step of a complex and sustained intervention which may require additional interventions (e.g., concomitant intravenous administration of phenytoin). Because status epilepticus may result from a correctable acute cause such as hypoglycemia, hyponatremia, or other metabolic or toxic derangement, such an abnormality must be immediately sought and corrected. Furthermore, patients who are susceptible to further seizure episodes should receive adequate maintenance antiepileptic therapy.

Any health care professional who intends to treat a patient with status epilepticus should be familiar with this package insert and the pertinent medical literature concerning current concepts for the

treatment of status epilepticus. A comprehensive review of the considerations critical to the informed and prudent management of status epilepticus cannot be provided in drug product labeling. The archival medical literature contains many informative references on the management of status epilepticus, among them the report of the working group on status epilepticus of the Epilepsy Foundation of America "Treatment of Convulsive Status Epilepticus" (*JAMA* 1993; 270:854-859). As noted in the report just cited, it may be useful to consult with a neurologist if a patient fails to respond (e.g., fails to regain consciousness).

For the treatment of status epilepticus, the usual recommended dose of Lorazepam Injection is 4 mg given slowly (2 mg/min) for patients 18 years and older. If seizures cease, no additional Lorazepam Injection is required. If seizures continue or recur after a 10- to 15-minute observation period, an additional 4 mg intravenous dose may be slowly administered. *Experience with further doses of lorazepam is very limited.* The usual precautions in treating status epilepticus should be employed. An intravenous infusion should be started, vital signs should be monitored, an unobstructed airway should be maintained, and artificial ventilation equipment should be available.

#### *Respiratory Depression*

The most important risk associated with the use of Lorazepam Injection in status epilepticus is respiratory depression. Accordingly, airway patency must be assured and respiration monitored closely. Ventilatory support should be given as required.

#### *Excessive Sedation*

Because of its prolonged duration of action, the prescriber should be alert to the possibility, especially when multiple doses have been given, that the sedative effects of lorazepam may add to the impairment of consciousness seen in the post-ictal state.

#### **Preanesthetic Use**

AIRWAY OBSTRUCTION MAY OCCUR IN HEAVILY SEDATED PATIENTS. INTRAVENOUS LORAZEPAM AT ANY DOSE, WHEN GIVEN EITHER ALONE OR IN COMBINATION WITH OTHER DRUGS ADMINISTERED DURING ANESTHESIA, MAY PRODUCE HEAVY SEDATION; THEREFORE, EQUIPMENT NECESSARY TO MAINTAIN A PATENT AIRWAY AND TO SUPPORT RESPIRATION/VENTILATION SHOULD BE AVAILABLE.

As is true of similar CNS-acting drugs, the decision as to when patients who have received injectable lorazepam, particularly on an outpatient basis, may again operate machinery, drive a motor vehicle, or engage in hazardous or other activities requiring attention and coordination must be individualized. It is recommended that no patient engage in such activities for a period of 24 to 48 hours or until the effects of the drug, such as drowsiness, have subsided, whichever is longer. Impairment of performance may persist for greater intervals because of extremes of age, concomitant use of other drugs, stress of surgery, or the general condition of the patient.

Clinical trials have shown that patients over the age of 50 years may have a more profound and prolonged sedation with intravenous lorazepam (see also DOSAGE AND ADMINISTRATION: Preanesthetic).

As with all central-nervous-system depressant drugs, care should be exercised in patients given injectable lorazepam as premature ambulation may result in injury from falling.

There is no added beneficial effect from the addition of scopolamine to injectable lorazepam, and their combined effect may result in an increased incidence of sedation, hallucination, and irrational behavior.

### **General (All Uses)**

PRIOR TO INTRAVENOUS USE, LORAZEPAM INJECTION MUST BE DILUTED WITH AN EQUAL AMOUNT OF COMPATIBLE DILUENT (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). INTRAVENOUS INJECTION SHOULD BE MADE SLOWLY AND WITH REPEATED ASPIRATION. CARE SHOULD BE TAKEN TO DETERMINE THAT ANY INJECTION WILL NOT BE INTRA-ARTERIAL AND THAT PERIVASCULAR EXTRAVASATION WILL NOT TAKE PLACE. IN THE EVENT THAT A PATIENT COMPLAINS OF PAIN DURING INTENDED INTRAVENOUS INJECTION OF LORAZEPAM INJECTION, THE INJECTION SHOULD BE STOPPED IMMEDIATELY TO DETERMINE IF INTRA-ARTERIAL INJECTION OR PERIVASCULAR EXTRAVASATION HAS TAKEN PLACE.

Since the liver is the most likely site of conjugation of lorazepam and since excretion of conjugated lorazepam (glucuronide) is a renal function, this drug is not recommended for use in patients with hepatic and/or renal *failure*. Lorazepam should be used with caution in patients with mild-to-moderate hepatic or renal disease (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

### **Pregnancy**

LORAZEPAM MAY CAUSE FETAL DAMAGE WHEN ADMINISTERED TO PREGNANT WOMEN. Ordinarily, Lorazepam Injection should not be used during pregnancy except in serious or life-threatening conditions where safer drugs cannot be used or are ineffective. Status epilepticus may represent such a serious and life-threatening condition.

An increased risk of congenital malformations associated with the use of minor tranquilizers (chlordiazepoxide, diazepam, and meprobamate) during the first trimester of pregnancy has been suggested in several studies. In humans, blood levels obtained from umbilical cord blood indicate placental transfer of lorazepam and lorazepam glucuronide.

Reproductive studies in animals were performed in mice, rats, and two strains of rabbits. Occasional anomalies (reduction of tarsals, tibia, metatarsals, malrotated limbs, gastroschisis, malformed skull, and microphthalmia) were seen in drug-treated rabbits without relationship to dosage. Although all of these anomalies were not present in the concurrent control group, they have been reported to occur randomly in historical controls. At doses of 40 mg/kg orally or 4 mg/kg intravenously and higher, there was evidence of fetal resorption and increased fetal loss in rabbits which was not seen at lower doses.

The possibility that a woman of childbearing potential may be pregnant at the time of therapy should be considered.

There are insufficient data regarding obstetrical safety of parenteral lorazepam, including use in cesarean section. Such use, therefore, is not recommended.

### **Usage in Preterm Infants and Neonates**

Lorazepam Injection contains benzyl alcohol. Exposure to excessive amounts of benzyl alcohol has been associated with toxicity (hypotension, metabolic acidosis), particularly in neonates, and an increased incidence of kernicterus, particularly in small preterm infants. There have been rare reports of deaths, primarily in preterm infants, associated with exposure to excessive amounts of benzyl alcohol. The amount of benzyl alcohol from medications is usually considered negligible compared to that received in flush solutions containing benzyl alcohol. Administration of high dosages of medications (including VERSED) containing this preservative must take into account the total amount of benzyl alcohol administered. The recommended dosage range of VERSED for preterm and term infants includes amounts of benzyl alcohol well below that associated with toxicity; however, the amount of benzyl alcohol at which toxicity may occur is not known. If the patient requires more than the recommended dosages or other medications containing this preservative, the practitioner must consider the daily metabolic load of benzyl alcohol from these combined sources (see WARNINGS and PRECAUTIONS - Pediatric Use).

### **Pediatric Neurotoxicity**

Published animal studies demonstrate that the administration of anesthetic and sedation drugs that block NMDA receptors and/or potentiate GABA activity increase neuronal apoptosis in the developing brain and result in long-term cognitive deficits when used for longer than 3 hours. The clinical significance of these findings is not clear. However, based on the available data, the window of vulnerability to these changes is believed to correlate with exposures in the third trimester of gestation through the first several months of life, but may extend out to approximately three years of age in humans (see PRECAUTIONS, Pregnancy, Pediatric Use; ANIMAL TOXICOLOGY AND/OR PHARMACOLOGY).

Some published studies in children suggest that similar deficits may occur after repeated or prolonged exposures to anesthetic agents early in life and may result in adverse cognitive or behavioral effects. These studies have substantial limitations, and it is not clear if the observed effects are due to the anesthetic/sedation drug administration or other factors such as the surgery or underlying illness.

Anesthetic and sedation drugs are a necessary part of the care of children needing surgery, other procedures, or tests that cannot be delayed, and no specific medications have been shown to be safer than any other.

Decisions regarding the timing of any elective procedures requiring anesthesia should take into consideration the benefits of the procedure weighed against the potential risks.

### **Endoscopic Procedures**

There are insufficient data to support the use of lorazepam injection for outpatient endoscopic procedures. Inpatient endoscopic procedures require adequate recovery room observation time.

When lorazepam injection is used for peroral endoscopic procedures; adequate topical or regional anesthesia is recommended to minimize reflex activity associated with such procedures.

## **PRECAUTIONS**

### **General**

The additive central-nervous-system effects of other drugs, such as phenothiazines, narcotic analgesics, barbiturates, antidepressants, scopolamine, and monoamine-oxidase inhibitors, should be borne in mind when these other drugs are used concomitantly with or during the period of recovery from lorazepam injection (see CLINICAL PHARMACOLOGY and WARNINGS).

Extreme caution must be used when administering lorazepam to elderly patients, very ill patients, or to patients with limited pulmonary reserve because of the possibility that hypoventilation and/or hypoxic cardiac arrest may occur. Resuscitative equipment for ventilatory support should be readily available (see WARNINGS and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

When lorazepam injection is used intravenous as the premedicant prior to regional or local anesthesia, the possibility of excessive sleepiness or drowsiness may interfere with patient cooperation in determining levels of anesthesia. This is most likely to occur when greater than 0.05 mg/kg is given and when narcotic analgesics are used concomitantly with the recommended dose (see ADVERSE REACTIONS).

As with all benzodiazepines, paradoxical reactions may occur in rare instances and in an unpredictable fashion (see ADVERSE REACTIONS). In these instances, further use of the drug in these patients should be considered with caution.

There have been reports of possible propylene glycol toxicity (e.g., lactic acidosis, hyperosmolality, hypotension) and possible polyethylene glycol toxicity (e.g., acute tubular necrosis) during administration of Lorazepam Injection at higher than recommended doses. Symptoms may be more likely to develop in patients with renal impairment.

### **Information for Patients**

Patients should be informed of the pharmacological effects of the drug, including sedation, relief of anxiety, and lack of recall, the duration of these effects (about 8 hours), and be apprised of the risks as well as the benefits of therapy.

Patients who receive lorazepam as a premedicant should be cautioned that driving a motor vehicle, operating machinery, or engaging in hazardous or other activities requiring attention and coordination, should be delayed for 24 to 48 hours following the injection or until the effects of the drug, such as drowsiness, have subsided, whichever is longer. Sedatives, tranquilizers, and narcotic analgesics may produce a more prolonged and profound effect when administered along with injectable lorazepam. This effect may take the form of excessive sleepiness or drowsiness and, on rare occasions, interfere with recall and recognition of events of the day of surgery and the day after.

Patients should be advised that getting out of bed unassisted may result in falling and injury if undertaken within 8 hours of receiving lorazepam injection. Since tolerance for CNS depressants will be diminished in the presence of lorazepam injection, these substances should either be avoided or taken in reduced dosage. Alcoholic beverages should not be consumed for at least 24 to 48 hours after receiving lorazepam injectable due to the additive effects on central-nervous-system

depression seen with benzodiazepines in general. Elderly patients should be told that lorazepam may make them very sleepy for a period longer than 6 to 8 hours following surgery.

### **Effect of Anesthetic and Sedation Drugs on Early Brain Development**

Studies conducted in young animals and children suggest repeated or prolonged use of general anesthetic or sedation drugs in children younger than 3 years may have negative effects on their developing brains.

Discuss with parents and caregivers the benefits, risks, and timing and duration of surgery or procedures requiring anesthetic and sedation drugs (See WARNINGS/Pediatric Neurotoxicity).

### **Laboratory Tests**

In clinical trials, no laboratory test abnormalities were identified with either single or multiple doses of lorazepam. These tests included: CBC, urinalysis, SGOT, SGPT, bilirubin, alkaline phosphatase, LDH, cholesterol, uric acid, BUN, glucose, calcium, phosphorus, and total proteins.

### **Drug Interactions**

#### Interaction with Benzodiazepines and Other CNS Depressants

The concomitant use of benzodiazepines and opioids increases the risk of respiratory depression because of actions at different receptor sites in the CNS that control respiration. Benzodiazepines interact at GABA<sub>A</sub> sites and opioids interact primarily at mu receptors. When benzodiazepines and opioids are combined, the potential for benzodiazepines to significantly worsen opioid-related respiratory depression exists. Monitor patients closely for respiratory depression and sedation.

Lorazepam injection, like other injectable benzodiazepines, produces additive depression of the central nervous system when administered with other CNS depressants such as ethyl alcohol, phenothiazines, barbiturates, MAO inhibitors, and other antidepressants. When scopolamine is used concomitantly with injectable lorazepam, an increased incidence of sedation, hallucinations, and irrational behavior has been observed.

There have been rare reports of significant respiratory depression, stupor and/or hypotension with the concomitant use of loxapine and lorazepam.

Marked sedation, excessive salivation, ataxia, and, rarely, death have been reported with the concomitant use of clozapine and lorazepam.

Apnea, coma, bradycardia, arrhythmia, heart arrest, and death have been reported with the concomitant use of haloperidol and lorazepam.

The risk of using lorazepam in combination with scopolamine, loxapine, clozapine, haloperidol, or other CNS-depressant drugs has not been systematically evaluated. Therefore, caution is advised if the concomitant administration of lorazepam and these drugs is required.

Concurrent administration of any of the following drugs with lorazepam had no effect on the pharmacokinetics of lorazepam: metoprolol, cimetidine, ranitidine, disulfiram, propranolol,

metronidazole, and propoxyphene. No change in lorazepam dosage is necessary when concomitantly given with any of these drugs.

#### Lorazepam-Valproate Interaction

Concurrent administration of lorazepam (2 mg intravenously) with valproate (250 mg twice daily orally for 3 days) to 6 healthy male subjects resulted in decreased total clearance of lorazepam by 40% and decreased formation rate of lorazepam-glucuronide by 55%, as compared with lorazepam administered alone. Accordingly, lorazepam plasma concentrations were about two-fold higher for at least 12 hours post-dose administration during valproate treatment. Lorazepam dosage should be reduced to 50% of the normal adult dose when this drug combination is prescribed in patients (see also DOSAGE AND ADMINISTRATION).

#### Lorazepam-Oral Contraceptive Steroids Interaction

Coadministration of lorazepam (2 mg intravenously) with oral contraceptive steroids (norethindrone acetate, 1 mg, and ethinyl estradiol, 50 mcg, for at least 6 months) to healthy females (n=7) was associated with a 55% decrease in half-life, a 50% increase in the volume of distribution, thereby resulting in an almost 3.7-fold increase in total clearance of lorazepam as compared with control healthy females (n=8). It may be necessary to increase the dose of lorazepam in female patients who are concomitantly taking oral contraceptives (see also DOSAGE AND ADMINISTRATION).

#### Lorazepam-Probenecid Interaction

Concurrent administration of lorazepam (2 mg intravenously) with probenecid (500 mg orally every 6 hours) to 9 healthy volunteers resulted in a prolongation of lorazepam half-life by 130% and a decrease in its total clearance by 45%. No change in volume of distribution was noted during probenecid co-treatment. Lorazepam dosage needs to be reduced by 50% when coadministered with probenecid (see also DOSAGE AND ADMINISTRATION).

#### **Drug/Laboratory Test Interactions**

No laboratory test abnormalities were identified when lorazepam was given alone or concomitantly with another drug, such as narcotic analgesics, inhalation anesthetics, scopolamine, atropine, and a variety of tranquilizing agents.

#### **Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

No evidence of carcinogenic potential emerged in rats and mice during an 18-month study with oral lorazepam. No studies regarding mutagenesis have been performed. The results of a preimplantation study in rats, in which the oral lorazepam dose was 20 mg/kg, showed no impairment of fertility.

#### **Pregnancy**

*Teratogenic Effects - Pregnancy Category D (See WARNINGS.)*

Published studies in pregnant primates demonstrate that the administration of anesthetic and sedation drugs that block NMDA receptors and/or potentiate GABA activity during the period of peak brain development increases neuronal apoptosis in the developing brain of the offspring when used for longer than 3 hours.

There are no data on pregnancy exposures in primates corresponding to periods prior to the third trimester in humans.

In a published study in primates, administration of an anesthetic dose of ketamine for 24 hours on Gestation Day 122 increased neuronal apoptosis in the developing brain of the fetus. In other published studies, administration of either isoflurane or propofol for 5 hours on Gestation Day 120 resulted in increased neuronal and oligodendrocyte apoptosis in the developing brain of the offspring. With respect to brain development, this time period corresponds to the third trimester of gestation in the human. The clinical significance of these findings is not clear; however, studies in juvenile animals suggest neuroapoptosis correlates with long-term cognitive deficits (See WARNINGS/Pediatric Neurotoxicity, Pediatric Use, and ANIMAL TOXICOLOGY AND/OR PHARMACOLOGY.)

### **Labor and Delivery**

There are insufficient data to support the use of lorazepam injection during labor and delivery, including cesarean section; therefore, its use in this clinical circumstance is not recommended.

### **Nursing Mothers**

Lorazepam has been detected in human breast milk. Therefore, lorazepam should not be administered to nursing mothers because, like other benzodiazepines, the possibility exists that lorazepam may sedate or otherwise adversely affect the infant.

### **Pediatric Use**

#### *Status Epilepticus*

The safety and effectiveness of lorazepam for status epilepticus have not been established in pediatric patients. A randomized, double-blind, superiority-design clinical trial of lorazepam versus intravenous diazepam in 273 pediatric patients ages 3 months to 17 years failed to establish the efficacy of lorazepam for the treatment of status epilepticus. In that trial, assisted ventilation was required in 18% of patients treated with lorazepam versus 16% of patients treated with diazepam. Patients treated with lorazepam were also more likely to be reported as sedated (67% for lorazepam vs. 50% for diazepam), and the time for return to baseline mental status was, on average, 2 hours longer for lorazepam than for diazepam.

Open-label studies described in the medical literature included 273 pediatric patients; the age range was from a few hours old to 18 years of age. Paradoxical excitation was observed in 10% to 30% of the pediatric patients under 8 years of age and was characterized by tremors, agitation, euphoria, logorrhea, and brief episodes of visual hallucinations. Paradoxical excitation in pediatric patients also has been reported with other benzodiazepines when used for status epilepticus, as an anesthesia, or for pre-chemotherapy treatment.

Pediatric patients (as well as adults) with atypical petit mal status epilepticus have developed brief tonic-clonic seizures shortly after lorazepam was given. This “paradoxical” effect was also reported for diazepam and clonazepam. Nevertheless, the development of seizures after treatment with benzodiazepines is probably rare, based on the incidence in the uncontrolled treatment series reported (i.e., seizures were not observed for 112 pediatric patients and 18 adults or during approximately 400 doses).

Lorazepam Injection contains benzyl alcohol as a preservative. Benzyl alcohol, a component of this product, has been associated with serious adverse events and death, particularly in pediatric patients. The “gaspings syndrome”, (characterized by central nervous system depression, metabolic acidosis, gasping respirations, and high levels of benzyl alcohol and its metabolites found in the blood and urine) has been associated with benzyl alcohol dosages greater than 99 mg/kg/day in neonates and low-birth-weight neonates. Additional symptoms may include gradual neurological deterioration, seizures, intracranial hemorrhage, hematologic abnormalities, skin breakdown, hepatic and renal failure, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse. Although normal therapeutic doses of this product deliver amounts of benzyl alcohol that are substantially lower than those reported in association with the “gaspings syndrome”, the minimum amount of benzyl alcohol at which toxicity may occur is not known. Premature and low-birth-weight infants, as well as patients receiving high dosages, may be more likely to develop toxicity. Practitioners administering this and other medications containing benzyl alcohol should consider the combined daily metabolic load of benzyl alcohol from all sources.

#### Preanesthetic

There are insufficient data to support the efficacy of injectable lorazepam as a preanesthetic agent in patients less than 18 years of age.

#### *General*

Seizure activity and myoclonus have been reported to occur following administration of Lorazepam Injection, especially in very low birth weight neonates.

Pediatric patients may exhibit a sensitivity to benzyl alcohol, polyethylene glycol and propylene glycol, components of Lorazepam Injection (see also CONTRAINDICATIONS). The “gaspings syndrome”, characterized by central nervous system depression, metabolic acidosis, gasping respirations, and high levels of benzyl alcohol and its metabolites found in the blood and urine, has been associated with the administration of intravenous solutions containing the preservative benzyl alcohol in neonates. Additional symptoms may include gradual neurological deterioration, seizures, intracranial hemorrhage, hematologic abnormalities, skin breakdown, hepatic and renal failure, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse. Central nervous system toxicity, including seizures and intraventricular hemorrhage, as well as unresponsiveness, tachypnea, tachycardia, and diaphoresis have been associated with propylene glycol toxicity. Although normal therapeutic doses of Lorazepam Injection contain very small amounts of these compounds, premature and low-birth-weight infants as well as pediatric patients receiving high doses may be more susceptible to their effects.

Published juvenile animal studies demonstrate that the administration of anesthetic and sedation drugs, such as lorazepam that either block NMDA receptors or potentiate the activity of GABA during the period of rapid brain growth or synaptogenesis, results in widespread neuronal and oligodendrocyte cell loss in the developing brain and alterations in synaptic morphology and neurogenesis. Based on comparisons across species, the window of vulnerability to these changes is believed to correlate with exposures in the third trimester of gestation through the first several months of life, but may extend out to approximately 3 years of age in humans.

In primates, exposure to 3 hours of ketamine that produced a light surgical plane of anesthesia did not increase neuronal cell loss, however, treatment regimens of 5 hours or longer of isoflurane increased neuronal cell loss. Data from isoflurane-treated rodents and ketamine-treated primates suggest that the neuronal and oligodendrocyte cell losses are associated with prolonged cognitive deficits in learning and memory. The clinical significance of these nonclinical findings is not known, and healthcare providers should balance the benefits of appropriate anesthesia in pregnant women, neonates and young children who require procedures with the potential risks

suggested by the nonclinical data (see WARNINGS, Pediatric Neurotoxicity; PRECAUTIONS, Pregnancy; ANIMAL TOXICOLOGY AND/OR PHARMACOLOGY).

### **Geriatric Use**

Clinical studies of lorazepam generally were not adequate to determine whether subjects aged 65 and over respond differently than younger subjects; however, age over 65 may be associated with a greater incidence of central nervous system depression and more respiratory depression (see WARNINGS: Preanesthetic Use, PRECAUTIONS: General, and ADVERSE REACTIONS: Preanesthetic).

Age does not appear to have a clinically significant effect on lorazepam kinetics (see CLINICAL PHARMACOLOGY).

Clinical circumstances, some of which may be more common in the elderly, such as hepatic or renal impairment, should be considered. Greater sensitivity (e.g., sedation) of some older individuals cannot be ruled out. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

### **ADVERSE REACTIONS**

#### **Status Epilepticus**

The most important adverse clinical event caused by the use of Lorazepam Injection is respiratory depression (see WARNINGS).

The adverse clinical events most commonly observed with the use of Lorazepam Injection in clinical trials evaluating its use in status epilepticus were hypotension, somnolence, and respiratory failure.

#### *Incidence in Controlled Clinical Trials*

All adverse events were recorded during the trials by the clinical investigators using terminology of their own choosing. Similar types of events were grouped into standardized categories using modified COSTART dictionary terminology. These categories are used in the table and listings below with the frequencies representing the proportion of individuals exposed to Lorazepam Injection or to comparative therapy.

The prescriber should be aware that these figures cannot be used to predict the frequency of adverse events in the course of usual medical practice where patient characteristics and other factors may differ from those prevailing during clinical studies. Similarly, the cited frequencies cannot be directly compared with figures obtained from other clinical investigators involving different treatment, uses, or investigators. An inspection of these frequencies, however, does provide the prescribing physician with one basis to estimate the relative contribution of drug and non-drug factors to the adverse event incidences in the population studied.

#### *Commonly Observed Adverse Events in a Controlled Dose-Comparison Clinical Trial*

Table 1 lists the treatment-emergent adverse events that occurred in the patients treated with Lorazepam Injection in a dose-comparison trial of lorazepam 1 mg, 2 mg, and 4 mg.

**TABLE 1. NUMBER (%) OF STUDY EVENTS  
IN A DOSE COMPARISON CLINICAL TRIAL**

<b>Body System Event</b>	<b>Lorazepam Injection (n=130)<sup>a</sup></b>
<b>Any Study Event (1 or more)<sup>b</sup></b>	16 (12.3%)
<b>Body as a whole</b>	
Infection	1 (<1%)
<b>Cardiovascular system</b>	
Hypotension	2 (1.5%)
<b>Digestive system</b>	
Liver function tests abnormal	1 (<1%)
Nausea	1 (<1%)
Vomiting	1 (<1%)
<b>Metabolic and Nutritional</b>	
Acidosis	1 (<1%)
<b>Nervous system</b>	
Brain edema	1 (<1%)
Coma	1 (<1%)
Convulsion	1 (<1%)
Somnolence	2 (1.5%)
Thinking abnormal	1 (<1%)
<b>Respiratory system</b>	
Hyperventilation	1 (<1%)
Hypoventilation	1 (<1%)
Respiratory failure	2 (1.5%)
<b>Terms not classifiable</b>	
Injection site reaction	1 (<1%)
<b>Urogenital system</b>	
Cystitis	1 (<1%)

<sup>a</sup> One hundred and thirty (130) patients received Lorazepam Injection.

<sup>b</sup> Totals are not necessarily the sum of the individual study events because a patient may report two or more different study events in the same body system.

*Commonly Observed Adverse Events in Active-Controlled Clinical Trials*

In two studies, patients who completed the course of treatment for status epilepticus were permitted to be reenrolled and to receive treatment for a second status episode, given that there was a sufficient interval between the two episodes. Safety was determined from all treatment episodes for all intent-to-treat patients, i.e., from all “patient-episodes.” Table 2 lists the treatment emergent adverse events that occurred in at least 1% of the patient-episodes in which Lorazepam Injection or diazepam was given. The table represents the pooling of results from the two controlled trials.

**TABLE 2. NUMBER (%) OF STUDY EVENTS  
IN ACTIVE CONTROLLED CLINICAL TRIAL**

<b>Body System Event</b>	<b>Lorazepam Injection (n=85)<sup>a</sup></b>	<b>Diazepam (n=80)<sup>a</sup></b>
<b>Any Study Event (1 or more)<sup>b</sup></b>	14 (16.5%)	11 (13.8%)
<b>Body as a whole</b>		
Headache	1 (1.2%)	1 (1.3%)
<b>Cardiovascular system</b>		
Hypotension	2 (2.4%)	0
<b>Hemic and lymphatic system</b>		
Hypochromic anemia	0	1 (1.3%)
Leukocytosis	0	1 (1.3%)
Thrombocythemia	0	1 (1.3%)
<b>Nervous system</b>		
Coma	1 (1.2%)	1 (1.3%)
Somnolence	3 (3.5%)	3 (3.8%)
Stupor	1 (1.2%)	0
<b>Respiratory system</b>		
Hypoventilation	1 (1.2%)	2 (2.5%)
Apnea	1 (1.2%)	1 (1.3%)
Respiratory failure	2 (2.4%)	1 (1.3%)
Respiratory disorder	1 (1.2%)	0

<sup>a</sup> The number indicates the number of “patient-episodes.” Patient-episodes were used rather than “patients” because a total of 7 patients were reenrolled for the treatment of a second episode of status: 5 patients received Lorazepam Injection on two occasions that were far enough apart to establish the diagnosis of status epilepticus for each episode, and, using the same time criterion, 2 patients received diazepam on two occasions.

<sup>b</sup> Totals are not necessarily the sum of the individual study events because a patient may report two or more different study events in the same body system.

These trials were not designed or intended to demonstrate the comparative safety of the two treatments.

The overall adverse experience profile for lorazepam was similar between women and men. There are insufficient data to support a statement regarding the distribution of adverse events by race. Generally, age greater than 65 years may be associated with a greater incidence of central-nervous-system depression and more respiratory depression.

*Other Events Observed During the Pre-marketing Evaluation of Lorazepam Injection for the Treatment of Status Epilepticus*

Lorazepam Injection, active comparators, and Lorazepam Injection in combination with a comparator were administered to 488 individuals during controlled and open-label clinical trials. Because of reenrollments, these 488 patients participated in a total of 521 patient-episodes.

Lorazepam Injection alone was given in 69% of these patient-episodes (n=360). The safety information below is based on data available from 326 of these patient-episodes in which Lorazepam Injection was given alone.

All adverse events that were seen once are listed, except those already included in previous listings (Table 1 and Table 2).

Study events were classified by body system in descending frequency by using the following definitions: frequent adverse events were those that occurred in at least 1/100 individuals; infrequent study events were those that occurred in 1/100 to 1/1000 individuals.

#### Frequent and Infrequent Study Events

<i>BODY AS A WHOLE -</i>	Infrequent: asthenia, chills, headache, infection.
<i>DIGESTIVE SYSTEM -</i>	Infrequent: abnormal liver function test, increased salivation, nausea, vomiting.
<i>METABOLIC AND NUTRITIONAL -</i>	Infrequent: acidosis, alkaline phosphatase increased.
<i>NERVOUS SYSTEM -</i>	Infrequent: agitation, ataxia, brain edema, coma, confusion, convulsion, hallucinations, myoclonus, stupor, thinking abnormal, tremor.
<i>RESPIRATORY SYSTEM -</i>	Frequent: apnea; Infrequent: hyperventilation, hypoventilation, respiratory disorder.
<i>TERMS NOT CLASSIFIABLE -</i>	Infrequent: injection site reaction.
<i>UROGENITAL SYSTEM -</i>	Infrequent: cystitis.

#### **Preanesthetic**

##### Central Nervous System

The most frequent adverse drug event reported with injectable lorazepam is central-nervous-system depression. The incidence varied from one study to another, depending on the dosage, route of administration, use of other central-nervous-system depressants, and the investigator's opinion concerning the degree and duration of desired sedation. Excessive sleepiness and drowsiness were the most common consequences of CNS depression. This interfered with patient cooperation in approximately 6% (25/446) of patients undergoing regional anesthesia, causing difficulty in assessing levels of anesthesia. Patients over 50 years of age had a higher incidence of excessive sleepiness or drowsiness when compared with those under 50 (21/106 versus 24/245) when lorazepam was given intravenously (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). On rare occasion (3/1580) the patient was unable to give personal identification in the operating room on arrival, and one patient fell when attempting premature ambulation in the postoperative period.

Symptoms such as restlessness, confusion, depression, crying, sobbing, and delirium occurred in about 1.3% (20/1580). One patient injured himself by picking at his incision during the immediate postoperative period.

Hallucinations were present in about 1% (14/1580) of patients and were visual and self-limiting.

An occasional patient complained of dizziness, diplopia and/or blurred vision. Depressed hearing was infrequently reported during the peak-effect period.

An occasional patient had a prolonged recovery room stay, either because of excessive sleepiness or because of some form of inappropriate behavior. The latter was seen most commonly when scopolamine was given concomitantly as a premedicant.

Limited information derived from patients who were discharged the day after receiving injectable lorazepam showed one patient complained of some unsteadiness of gait and a reduced ability to perform complex mental functions. Enhanced sensitivity to alcoholic beverages has been reported more than 24 hours after receiving injectable lorazepam, similar to experience with other benzodiazepines.

#### Local Effects

Intramuscular injection of lorazepam has resulted in pain at the injection site, a sensation of burning, or observed redness in the same area in a very variable incidence from one study to another. The overall incidence of pain and burning in patients was about 17% (146/859) in the immediate postinjection period and about 1.4% (12/859) at the 24-hour observation time. Reactions at the injection site (redness) occurred in approximately 2% (17/859) in the immediate postinjection period and were present 24 hours later in about 0.8% (7/859).

Intravenous administration of lorazepam resulted in painful responses in 13/771 patients or approximately 1.6% in the immediate postinjection period, and 24 hours later 4/771 patients or about 0.5% still complained of pain. Redness did not occur immediately following intravenous injection but was noted in 19/771 patients at the 24-hour observation period. This incidence is similar to that observed with an intravenous infusion before lorazepam is given. Intra-arterial injection may produce arteriospasm resulting in gangrene which may require amputation (see CONTRAINDICATIONS).

#### Cardiovascular System

Hypertension (0.1%) and hypotension (0.1%) have occasionally been observed after patients have received injectable lorazepam.

#### Respiratory System

Five patients (5/446) who underwent regional anesthesia were observed to have airway obstruction. This was believed due to excessive sleepiness at the time of the procedure and resulted in temporary hypoventilation. In this instance, appropriate airway management may become necessary (see also CLINICAL PHARMACOLOGY, WARNINGS, and PRECAUTIONS).

#### Other Adverse Experiences

Skin rash, nausea, and vomiting have occasionally been noted in patients who have received injectable lorazepam combined with other drugs during anesthesia and surgery.

#### **Paradoxical Reactions**

As with all benzodiazepines, paradoxical reactions such as stimulation, mania, irritability, restlessness, agitation, aggression, psychosis, hostility, rage, or hallucinations may occur in rare instances and in an unpredictable fashion. In these instances, further use of the drug in these patients should be considered with caution (see PRECAUTIONS: General).

## **Postmarketing Reports**

Voluntary reports of other adverse events temporally associated with the use of Lorazepam Injection that have been received since market introduction and that may have no causal relationship with the use of Lorazepam Injection include the following: acute brain syndrome, aggravation of pheochromocytoma, amnesia, apnea/respiratory arrest, arrhythmia, bradycardia, brain edema, coagulation disorder, coma, convulsion, gastrointestinal hemorrhage, heart arrest/failure, heart block, liver damage, lung edema, lung hemorrhage, nervousness, neuroleptic malignant syndrome, paralysis, pericardial effusion, pneumothorax, pulmonary hypertension, tachycardia, thrombocytopenia, urinary incontinence, ventricular arrhythmia.

Fatalities also have been reported, usually in patients on concomitant medications (e.g., respiratory depressants) and/or with other medical conditions (e.g., obstructive sleep apnea).

## **DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**

### **Controlled Substance Class**

Lorazepam is a controlled substance in Schedule IV.

### **Abuse and Physical and Psychological Dependence**

As with other benzodiazepines, lorazepam injection has a potential for abuse and may lead to dependence. Physicians should be aware that repeated doses over a prolonged period of time may result in physical and psychological dependence and withdrawal symptoms, following abrupt discontinuance, similar in character to those noted with barbiturates and alcohol.

## **OVERDOSAGE**

### **Symptoms**

Overdosage of benzodiazepines is usually manifested by varying degrees of central-nervous-system depression, ranging from drowsiness to coma. In mild cases symptoms include drowsiness, mental confusion, and lethargy. In more serious examples, symptoms may include ataxia, hypotonia, hypotension, hypnosis, stages one (1) to three (3) coma, and, very rarely, death.

### **Treatment**

Treatment of overdosage is mainly supportive until the drug is eliminated from the body. Vital signs and fluid balance should be carefully monitored in conjunction with close observation of the patient. An adequate airway should be maintained and assisted respiration used as needed. With normally functioning kidneys, forced diuresis with intravenous fluids and electrolytes may accelerate elimination of benzodiazepines from the body. In addition, osmotic diuretics, such as mannitol, may be effective as adjunctive measures. In more critical situations, renal dialysis and exchange blood transfusions may be indicated. Lorazepam does not appear to be removed in significant quantities by dialysis, although lorazepam glucuronide may be highly dialyzable. The value of dialysis has not been adequately determined for lorazepam.

The benzodiazepine antagonist flumazenil may be used in hospitalized patients as an adjunct to, not as a substitute for, proper management of benzodiazepine overdose. **The prescriber should be aware of a risk of seizure in association with flumazenil treatment, particularly in long-term benzodiazepine users and in cyclic antidepressant overdose.** The complete flumazenil package

insert including CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, and PRECAUTIONS should be consulted prior to use.

## **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

NOTE: CONTAINS BENZYL ALCOHOL (see WARNINGS and PRECAUTIONS - Pediatric Use)

Lorazepam must never be used without individualization of dosage particularly when used with other medications capable of producing central-nervous-system depression.

EQUIPMENT NECESSARY TO MAINTAIN A PATENT AIRWAY SHOULD BE IMMEDIATELY AVAILABLE PRIOR TO INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF LORAZEPAM (see WARNINGS).

### **Status Epilepticus**

#### *General Advice*

Status epilepticus is a potentially life-threatening condition associated with a high risk of permanent neurological impairment, if inadequately treated. The treatment of status, however, requires far more than the administration of an anticonvulsant agent. It involves observation and management of all parameters critical to maintaining vital function and the capacity to provide support of those functions as required. Ventilatory support must be readily available. The use of benzodiazepines, like Lorazepam Injection, is ordinarily only an initial step of a complex and sustained intervention which may require additional interventions, (e.g., concomitant intravenous administration of phenytoin). Because status epilepticus may result from a correctable acute cause such as hypoglycemia, hyponatremia, or other metabolic or toxic derangement, such an abnormality must be immediately sought and corrected. Furthermore, patients who are susceptible to further seizure episodes should receive adequate maintenance antiepileptic therapy.

Any health care professional who intends to treat a patient with status epilepticus should be familiar with this package insert and the pertinent medical literature concerning current concepts for the treatment of status epilepticus. A comprehensive review of the considerations critical to the informed and prudent management of status epilepticus cannot be provided in drug product labeling. The archival medical literature contains many informative references on the management of status epilepticus, among them the report of the working group on status epilepticus of the Epilepsy Foundation of America "Treatment of Convulsive Status Epilepticus" (*JAMA* 1993; 270:854-859). As noted in the report just cited, it may be useful to consult with a neurologist if a patient fails to respond (e.g., fails to regain consciousness).

#### *Intravenous Injection*

For the treatment of status epilepticus, the usual recommended dose of lorazepam injection is 4 mg given slowly (2 mg/min) for patients 18 years and older. If seizures cease, no additional lorazepam injection is required. If seizures continue or recur after a 10- to 15-minute observation period, an additional 4 mg intravenous dose may be slowly administered. *Experience with further doses of lorazepam is very limited.* The usual precautions in treating status epilepticus should be employed. An intravenous infusion should be started, vital signs should be monitored, an unobstructed airway should be maintained, and artificial ventilation equipment should be available.

### *Intramuscular Injection*

Intramuscular lorazepam is not preferred in the treatment of status epilepticus because therapeutic lorazepam levels may not be reached as quickly as with intravenous administration. However, when an intravenous port is not available, the intramuscular route may prove useful (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics and Metabolism).

### *Pediatric*

The safety of lorazepam in pediatric patients has not been established.

## **Preanesthetic**

### Intramuscular Injection

For the designated indications as a premedicant, the usual recommended dose of lorazepam for intramuscular injection is 0.05 mg/kg up to a maximum of 4 mg. As with all premedicant drugs, the dose should be individualized (see also CLINICAL PHARMACOLOGY, WARNINGS, PRECAUTIONS, and ADVERSE REACTIONS). Doses of other central-nervous-system-depressant drugs ordinarily should be reduced (see PRECAUTIONS). *For optimum effect, measured as lack of recall, intramuscular lorazepam should be administered at least 2 hours before the anticipated operative procedure.* Narcotic analgesics should be administered at their usual preoperative time. There are insufficient data to support efficacy or make dosage recommendations for intramuscular lorazepam in patients less than 18 years of age; therefore, such use is not recommended.

### Intravenous Injection

For the primary purpose of sedation and relief of anxiety, the usual recommended initial dose of lorazepam for intravenous injection is 2 mg total, or 0.02 mg/lb (0.044 mg/kg), whichever is smaller. This dose will suffice for sedating most adult patients and ordinarily should not be exceeded in patients over 50 years of age. In those patients in whom a greater likelihood of lack of recall for perioperative events would be beneficial, larger doses as high as 0.05 mg/kg up to a total of 4 mg may be administered (see CLINICAL PHARMACOLOGY, WARNINGS, PRECAUTIONS, and ADVERSE REACTIONS). Doses of other injectable central-nervous-system-depressant drugs ordinarily should be reduced (see PRECAUTIONS). *For optimum effect, measured as lack of recall, intravenous lorazepam should be administered 15 to 20 minutes before the anticipated operative procedure.*

There are insufficient data to support efficacy or make dosage recommendations for intravenous lorazepam in patients less than 18 years of age; therefore, such use is not recommended.

## **Dose Administration in Special Populations**

### *Elderly Patients and Patients with Hepatic Disease*

No dosage adjustments are needed in elderly patients and in patients with hepatic disease.

### *Patients with Renal Disease*

For acute dose administration, adjustment is not needed for patients with renal disease. However, in patients with renal disease, caution should be exercised if frequent doses are given over relatively short periods of time (see also CLINICAL PHARMACOLOGY).

### *Dose Adjustment Due to Drug Interactions*

The dose of lorazepam should be reduced by 50% when coadministered with probenecid or valproate (see PRECAUTIONS: Drug Interactions).

It may be necessary to increase the dose of lorazepam in female patients who are concomitantly taking oral contraceptives.

### **Administration**

When given intramuscularly, Lorazepam Injection, undiluted, should be injected deep in the muscle mass.

Injectable lorazepam can be used with atropine sulfate, narcotic analgesics, other parenterally used analgesics, commonly used anesthetics, and muscle relaxants.

Immediately prior to intravenous use, Lorazepam Injection must be diluted with an equal volume of compatible solution. When properly diluted, the drug may be injected directly into a vein or into the tubing of an existing intravenous infusion. The rate of injection should not exceed 2 mg per minute.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use if solution is discolored or contains a precipitate.

Lorazepam injection is compatible for dilution purposes with the following solutions: Sterile Water for Injection, USP; Sodium Chloride Injection, USP; 5% Dextrose Injection, USP.

To prevent needle-stick injuries, needles should not be recapped, purposely bent or broken by hand.

### **HOW SUPPLIED**

Lorazepam Injection, USP is supplied as follows:

#### **Total Lorazepam**

<b>NDC No.</b>	<b>Container</b>	<b>Volume</b>	<b>Concentration</b>	<b>Content</b>
0409-6778-02	Fliptop Vial	1 mL fill in 2 mL size	2 mg/mL	2 mg
0409-6779-02	Fliptop Vial	1 mL fill in 2 mL size	4 mg/mL	4 mg
0409-6780-02	Fliptop Vial	10 mL	2 mg/mL	20 mg
0409-6781-02	Fliptop Vial	10 mL	4 mg/mL	40 mg

### **Directions for Dilution for Intravenous Use**

*For vial*

Aspirate the desired amount of Lorazepam Injection into the syringe. Then proceed as follows:

**To dilute, adhere to the following procedure:**

1. Slowly aspirate the desired volume of diluent. Do not exceed the volume of the drug.
2. Do not add additional medication to the syringe.

3. Pull back slightly on the plunger to provide additional mixing space.
4. Immediately mix contents thoroughly by gently inverting syringe repeatedly until a homogenous solution results. Do not shake vigorously, as this will result in air entrapment.

For intramuscular or intravenous injection

Protect from light. Use carton to protect contents from light.

Store in a refrigerator 2° to 8°C (36° to 46°F).

### **ANIMAL TOXICOLOGY AND/OR PHARMACOLOGY**

Published studies in animals demonstrate that the use of anesthetic agents during the period of rapid brain growth or synaptogenesis results in widespread neuronal and oligodendrocyte cell loss in the developing brain and alterations in synaptic morphology and neurogenesis. Based on comparisons across species, the window of vulnerability to these changes is believed to correlate with exposures in the third trimester through the first several months of life, but may extend out to approximately 3 years of age in humans.

In primates, exposure to 3 hours of an anesthetic regimen that produced a light surgical plane of anesthesia did not increase neuronal cell loss, however, treatment regimens of 5 hours or longer increased neuronal cell loss. Data in rodents and in primates suggest that the neuronal and oligodendrocyte cell losses are associated with subtle but prolonged cognitive deficits in learning and memory. The clinical significance of these nonclinical findings is not known, and healthcare providers should balance the benefits of appropriate anesthesia in neonates and young children who require procedures against the potential risks suggested by the nonclinical data (See WARNINGS, Pediatric Neurotoxicity; PRECAUTIONS; Pregnancy, Pediatric Use).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact the FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

Hospira, Inc., Lake Forest, IL 60045 USA



LAB: 0904-2.0

Revised: June 2017

米国添付文書の和訳を以下に示す。

ロラゼパム

注射液, 米国薬局方

静脈内または筋肉内投与用

新生児には使用しないこと

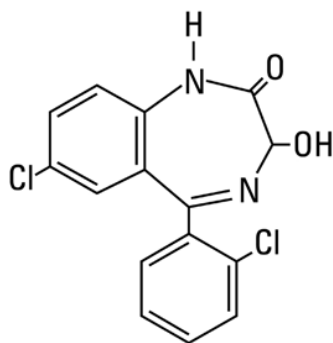
ベンジルアルコールを含む

**警告：オピオイド系薬剤との併用によるリスク**

ベンゾジアゼピン系薬剤およびオピオイド系薬剤との併用は、深刻な鎮静、呼吸抑制、昏睡、および死亡を引き起こすおそれがある。呼吸抑制および鎮静に関して患者をモニタリングすること（警告および使用上の注意：薬物相互作用の項参照）。

**組成・性状**

ロラゼパムは、抗不安作用、鎮静作用および抗痙攣作用を有するベンゾジアゼピン系薬剤であり、筋肉内または静脈内を投与経路とする。ロラゼパムの化学名は 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one であり、分子量は 321.16、CAS 番号は[846-49-1]である。化学構造式を以下に示す。



ロラゼパムは白色の粉末であり、水にほとんど溶けない。本品は無菌の注射溶液で、1 mL 中にロラゼパム 2 mg または 4 mg、ポリエチレングリコール 400 0.18 mL、保存剤としてベンジルアルコール 2.0% を含有するプロピレングリコール溶液である。

**臨床薬理**

ロラゼパムは、ヒトをはじめとする動物種の脳内に広範に分布するγ-アミノ酪酸 (GABA) - ベンゾジアゼピン受容体複合体に結合する。この結合による作用が、ロラゼパムの作用機序と考えられる。ロラゼパムは、その結合部位に対して比較的高い特異的親和性を示すが、GABA とは競合しない。特異的結合部位への結合は、同受容体複合体に存在する GABA 結合部位の GABA への親和性を高める。ベンゾジアゼピン作動薬の作用による薬力学的効果には、抗不安作用、鎮静および発作活動の軽減がある。作用の強さは、ベンゾジアゼピン受容体の占有率が決定する。

### 術前患者に対する作用

ロラゼパム注射液（以下、本剤）の推奨用量（2～4 mg）を成人患者の静脈内または筋肉内に投与すると、ほとんどの患者で用量依存的に、鎮静作用（眠気または傾眠）、術前不安の軽減および手術日の出来事想起の欠如が生じる。この臨床的鎮静（眠気または傾眠）とは、外見的な覚醒中あるいは睡眠中に関係なく、患者の大半が簡単な指示に反応することができるものである。患者への質問および検査を慎重に行う状況下で、想起を促進するように設計された小道具を用いて測定した想起の欠如は、絶対的よりも相対的であった。このような強化条件下にある患者の大半は、周術期の出来事の想起または小道具の認識が手術前から困難であった。至適の想起および認識の欠如が得られたのは、筋肉内投与後 2 時間以内、静脈内投与後 15～20 分以内であった。

本剤の成人推奨用量を投与すると、目的とする作用が通常 6～8 時間持続する。まれに、推奨用量を上回る用量を投与した場合には、過剰な眠気および長期間の想起の欠如が認められた。他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に、よろめきや、エチルアルコールおよび他の薬剤の中枢神経系抑制作用に対する感受性の増大が孤発的に認められ、まれに 24 時間を超えて持続した。

### 健康成人に対する生理作用

健康成人被験者を対象とする試験では、被験者が検査を受けるのに十分に覚醒している限り、ロラゼパムを 3.5 mg/70 kg まで静脈内投与しても、二酸化炭素の呼吸刺激作用に対する感受性は変化せず、メペリジンを 100 mg/70 kg まで投与したときの呼吸抑制作用も増強しない（二酸化炭素負荷試験によっても測定）ことが明らかになっている。推奨用量を超えて投与したことにより過剰な眠気を催して、覚醒させるのが困難であった患者に、まれに上気道閉塞が発現した（**警告**および**副作用**を参照）。

仰臥位または 70° ティルト試験において、臨床用量の本剤が、循環器系に大きな影響を及ぼすことはなかった。8～10 mg（最大推奨用量の 2～2.5 倍）のロラゼパムを静脈内投与すると、眼瞼反射が 15 分以内に消失する。

健康若年成人 6 例を対象に実施した本剤の単独投与試験において、ロラゼパム 4 mg の筋肉内投与では平均 8 時間、ロラゼパム 2 mg の筋肉内投与では平均 4 時間にわたって視覚追跡（動く線を注視し続ける能力）が低下したが、被験者変動が大きいことが明らかになっている。これと同じような所見が、ペントバルビタール 150 mg および 75 mg の投与で認められている。この試験は、ロラゼパムおよびペントバルビタールの眼 - 手協調運動機能への干渉を示すものであるが、当該試験のデータは、自動車運転、危険な業務またはスポーツを安全に行えるまでの時間を推測するには不十分である。

### 薬物動態および代謝

#### 吸収

##### 静脈内投与

4 mg 投与直後の濃度は約 70 ng/mL である。

##### 筋肉内投与

筋肉内投与したロラゼパムは完全かつ速やかに吸収されて、3 時間以内に最高濃度に到達する。

4 mg 投与時の  $C_{max}$  は約 48 ng/mL である。ロラゼパム 1.5～5 mg の筋肉内投与において全身循環に到達するロラゼパムの量は投与量に比例する。

#### 分布／代謝／排泄

臨床的に適切な濃度域では、ロラゼパムは  $91 \pm 2\%$  が血漿タンパク質に結合し、その分布容積は約 1.3 L/kg である。非結合形ロラゼパムは受動拡散によって血液脳関門を自由に通過することが、脳脊髄液の検体より確認されている。非経口投与時の終末相消失半減期および全身クリアランスの平均値はそれぞれ、 $14 \pm 5$  時間および  $1.1 \pm 0.4$  mL/min/kg であった。

ロラゼパムは肝臓で大部分が抱合代謝を受けて 3-O-グルクロニドになり、腸肝循環を受けることが知られている。ロラゼパム・グルクロニドは不活性化代謝物であり、腎臓で主に排泄される。

$^{14}\text{C}$ -ロラゼパム 2 mg を健康被験者 8 例に単回経口投与したところ、投与量の  $88 \pm 4\%$  が尿中に回収され、 $7 \pm 2\%$  が糞便中に回収された。投与量の  $74 \pm 4\%$  がロラゼパム・グルクロニドとして尿中に回収された。投与量のわずか  $0.3\%$  が未変化体ロラゼパムとして回収され、残りの放射能は副代謝物であった。

### **特別な集団**

#### 年齢の影響

##### 小児

##### 新生児（出生から 1 ヶ月未満）

ロラゼパム 0.05 mg/kg（4 例）または 0.1 mg/kg（6 例）を単回静脈内投与した新生児仮死児では正常成人に比して、体重で標準化した平均全身クリアランスが  $80\%$  低く、終末相の消失半減期は 3 倍長く、分布容積は  $40\%$  小さかった。新生児全例が妊娠 37 週以降の出生児であった。

##### 乳児（1 ヶ月から 2 歳未満）

生後 1 ヶ月から 2 歳までの乳児における、ロラゼパムの薬物動態プロファイルに関する情報は無い。

##### 小児（2～12 歳未満）

急性リンパ性白血病の患児（2～12 歳，37 例）では正常な成人（10 例）に比して、ロラゼパム全体（結合形と非結合形）の（体重で標準化した）平均分布容積が  $50\%$  大きく、平均半減期は  $30\%$  長かった。体重で標準化した非結合形ロラゼパムのクリアランスは、小児と成人でほぼ同じであった。

##### 青年（12～18 歳未満）

急性リンパ性白血病の青年（12～18 歳，13 例）では正常な成人（10 例）に比して、ロラゼパム全体（結合形と非結合形）の（体重で標準化した）平均分布容積は  $50\%$  大きく、平均半減期は 2 倍長かった。体重で標準化した非結合形ロラゼパムのクリアランスは、青年と成人でほぼ同じであった。

### 高齢者

本剤 1.5～3 mg を単回静脈内投与したところ、60～84 歳の高齢被験者 15 例では 19～38 歳の若年被験者 15 例に比して、ロラゼパムの平均全身クリアランスは 20%低かった。この結果から、高齢被験者の年齢のみを基準にした用量調節は必要ないと考えられる。

### 性別の影響

ロラゼパムの薬物動態に対する性別の影響はない。

### 人種の影響

米国人（15 例）および日本人（7 例）の若年被験者の平均全身クリアランス値にほとんど差はなく 1.0 mL/min/kg であった。しかし、日本人の高齢被験者の平均全身クリアランスはアメリカ人の高齢被験者より 20%低く、それぞれ 0.59 mL/min/kg と 0.77 mL/min/kg であった。

### 腎機能不全患者

ロラゼパム・グルクロニドの主な消失経路は腎排泄であるため、腎機能障害がクリアランスを低下させることが予想される。これがロラゼパムのグルクロン酸抱合（および不活性化）に直接影響を及ぼすことはおそくない。ただし、当該集団においては、ロラゼパム・グルクロニドの腸肝循環がロラゼパムの真のクリアランスを低下させる可能性はある。

正常被験者 6 例、腎機能障害患者 6 例 ( $Cl_{cr}$ : 22±9 mL/min) および慢性維持血液透析患者 4 例に、ロラゼパム 1.5～3.0 mg を静脈内投与した。腎機能障害患者では正常被験者に比して、ロラゼパムの平均分布容積が 40%大きく、終末相の平均消失半減期は 25%長かった。また、血液透析患者では正常被験者に比して、平均分布容積が 75%大きく、終末相の平均消失半減期は 75%長かった。しかし、総合すると、この被験者集団では、ロラゼパムの平均全身クリアランスは変化しなかった。静脈内投与量の約 8%が、6 時間の透析中に未変化体として除去された。

腎機能低下がロラゼパム・グルクロニドの薬物動態に著明な影響を及ぼした。腎機能障害患者および血液透析患者の終末相消失半減期の平均値は正常被験者に比して、それぞれ 55%および 125%長かった。また、腎機能障害患者および血液透析患者の平均代謝クリアランスは正常被験者に比して、それぞれ 75%および 90%低かった。静脈内投与したロラゼパムの約 40%が、6 時間の透析中にグルクロニド結合物として除去された。

### 肝疾患

ロラゼパムの代謝にはチトクロムによる酸化反応が関与しないため、肝疾患が代謝クリアランスに影響を及ぼすとは考えにくい。この予測は、ロラゼパム 2 mg を単回静脈内投与した男性肝硬変患者（13 例）と正常な男性被験者（11 例）では、ロラゼパムの消失能に実質的な差は認められなかったという観察所見によって裏づけられている。

## 喫煙の影響

年齢、体重および性別を合致させた喫煙被験者（10例、平均値：1日31本）と非喫煙被験者（10例）にロラゼパム2mgを単回静脈内投与したところ、いずれの薬物動態パラメータにも差がなかった。

## 臨床成績

てんかん重積状態に対する本剤の有効性は、177例を対象とした2試験の多施設共同対照試験で確立されている。まれな例外を除き、患者は18～65歳であった。各試験とも、患者の半数超が強直間代てんかん重積状態であり、残る試験対象集団は、単純部分てんかん重積状態患者および複雑部分てんかん重積状態患者、さらに少数の欠神発作患者で構成されていた。

1試験はロラゼパムとジアゼパムを比較する二重盲検実薬対照試験であった（被験者数58例）。患者はロラゼパム2mg（必要に応じてさらに2mg）静脈内投与またはジアゼパム5mg（必要に応じてさらに5mg）静脈内投与に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、各投与群のレスポンドアの割合の比較であった。レスポンドアとは、治験薬投与後10分以内に発作が止まり、発作が無い状態が30分以上持続した患者であると定義した。30例中24例（80%）がロラゼパムのレスポンドア、28例中16例（57%）がジアゼパムのレスポンドアであると判断された（ $p=0.04$ ）。ロラゼパムのレスポンドア24例中23例が、2mg投与を2回受けた。

ロラゼパム4mgに対する非レスポンドアには、ロラゼパム2～4mgを追加投与し、ジアゼパム10mgに対する非レスポンドアには、ジアゼパム5～10mgを追加投与した。この追加投与後は、ロラゼパム群の30例中28例（93%）およびジアゼパム群の28例中24例（86%）がレスポンドアであると判断されたが、統計学的に有意な差ではなかった。

本試験は、てんかん重積状態の治療薬としてのロラゼパムの有効性を支持するものであるが、使用実態下でのジアゼパム（Valium）またはロラゼパムの作用の比較に確実にまたは有意義に言及することはできない。

もう1試験は本剤の3用量（1、2および4mg）を用いた二重盲検用量比較試験であった（被験者数119例）。患者はロラゼパム1、2または4mgに無作為に割り付けられた。主要評価項目およびレスポンドアの定義は、最初の試験と同じであった。41例中25例（61%）がロラゼパム1mgに反応し、37例中21例（57%）が2mg、41例中31例（76%）が4mgに反応した。ロラゼパム4mg群と1mg群との差の統計学的検定のp値は0.08（両側）であった。この検定には、全無作為化例のデータを使用した。

てんかん重積状態に対するロラゼパムの有効性に及ぼす年齢、性別および人種の影響を解析で検出することはできなかったが、評価対象例数が少なかったため、これらの因子が及ぼす影響について決定的な結論を出すことはできなかった。

## 効能・効果および用法

### てんかん重積状態

本剤はてんかん重積状態の治療を適応とする。

## 麻酔前投薬

本剤には成人患者の麻酔前投薬の適応があり、鎮静（眠気または傾眠）、不安の軽減、手術日の出来事を想起する能力の低下をもたらす。外科的処置に不安がある患者および手術日の出来事の想起を減少させる方が望ましい患者に最も有用である（**使用上の注意**：患者向け情報の項参照）。

## 禁忌

ベンゾジアゼピン系薬剤またはその溶媒（ポリエチレングリコール、プロピレングリコールおよびベンジルアルコール）に感受性がある患者、急性狭隅角緑内障患者または睡眠時無呼吸症候群患者には本剤は禁忌である。このほか、人工呼吸器装着中の不安の軽減および（または）出来事の想起の減少を必要とする患者を除く重度の呼吸不全患者にも禁忌である。また、他のベンゾジアゼピン注射剤と同様に、不用意に動脈内投与すると、動脈痙攣が発現して壊疽に至り、切断が必要になることがあるため、本剤の動脈内投与は禁忌である（**警告**を参照）。

本剤はベンジルアルコールを含有しているため、早産児には投与しないこと（**禁忌および使用上の注意**：小児等への投与の項参照）。

## 警告

### オピオイドとの併用によるリスク

本剤を含むベンゾジアゼピン系薬剤とオピオイド系薬剤を併用すると、深刻な鎮静、呼吸抑制、昏睡、死亡のおそれがある。本剤とオピオイドの併用が決定した場合、患者を呼吸抑制と鎮静について注意深くモニタリングすること（**使用上の注意**：薬物相互作用の項参照）。

### てんかん重積状態に対する使用

#### てんかん重積状態の管理

てんかん重積状態は生命を脅かすおそれがある状態であり、治療が不十分な場合には、恒久的な神経学的障害が残るリスクが高い。しかし、この治療は、抗痙攣薬の投与だけでは全く不十分であり、生活機能および生活機能を随時支援する能力の維持に重要なあらゆるパラメータの観察および管理が必要となる。補助換気を直ちに使用できるようにする必要がある。本剤のようなベンゾジアゼピン系薬剤の使用は通常、別の介入（たとえば、フェニトインの静脈内併用投与）を必要とする複雑な長期間の介入の最初の段階にすぎない。てんかん重積状態は、低血糖、低ナトリウム血症をはじめとする代謝障害または中毒性障害が原因であるため、このような異常を直ちに発見して正す必要がある。さらに、新たな発作が起きやすい患者には、抗てんかん薬による維持療法を十分に行う必要がある。

てんかん重積状態患者を治療しようとする医療専門家は全員、本添付文書や、てんかん重積状態治療の最新の考え方に関する適切な医学文献に精通している必要がある。てんかん重積状態を情報に基づいて慎重に管理するうえで考慮すべき重要な問題を包括的に見直して製剤ラベルに記載することはできない。アーカイブにある医学文献には、てんかん重積状態の管理に関する有益な参考文献が多数あり、特に、アメリカてんかん財団（Epilepsy Foundation of America）のてんかん重積状態に関する作業部会の報告“Treatment of Convulsive Status Epilepticus”（*JAMA* 1993;270:854-859）が有益である。先に挙げた報告に記載のあるように、患者が反応しない場合（意識を取り戻さない場合など）には、神経内科医に相談することが有用である。

てんかん重積状態の治療では、18歳以上の患者に対する本剤の通常の推奨用量は4 mgで緩徐に投与（2 mg/分）する。発作が治まれば、本剤を追加する必要はない。10～15分の観察期間後に発作の持続または再発が認められれば、さらに4 mgを静脈内に緩徐に投与する。ロラゼパムをこれ以上投与した経験はきわめて少ない。てんかん重積状態の治療には、通常の使用上の注意を適用すること。静脈内投与を開始する必要がある、バイタルサインをモニターし、気道が閉塞していない状態を維持して、人工呼吸装置を使用できるようにしておく必要がある。

#### 呼吸抑制

てんかん重積状態に対する本剤の使用に伴う最も重要なリスクが呼吸抑制である。このため、気道開存性を確保して、呼吸を綿密にモニターする必要がある。必要に応じて補助換気を行うこと。

#### 過度の鎮静

作用持続時間が長いため、特に反復投与している場合には、処方者は、発作後状態にみられる意識障害にロラゼパムの鎮静作用が加わる可能性があることに注意する必要がある。

#### 麻酔前投薬としての投与

強い鎮静剤を投与している患者では、気道閉塞が発現するおそれがある。すべての用量で、ロラゼパム単独の静脈内投与またはロラゼパムと他剤との併用の静脈内投与を麻酔中に行うと、重度の鎮静を来すおそれがある。このため、気道開存性の確保および呼吸／換気の維持に必要な装置を使用できるようにしておく必要がある。

特に外来の患者に本剤を投与した場合、他の同様の中枢神経に作用する薬剤と同じように、機械操作や自動車の運転または注意および協調を要する危険な活動などを再開する時間は患者ごとに決定すること。投与後24～48時間または傾眠などの薬の影響が弱まるまでのいずれか長い間は、このような活動を行わないことが望ましい。極端な低年齢または高齢、他剤の併用、術後ストレス、または患者の全身状態によっては、これらに従事する能力がより長時間にわたり低下するおそれがある。

臨床試験では、ロラゼパム静脈内投与後の鎮静持続時間が50歳超の患者で顕著に長いことが示されている（用法・用量：麻酔前投薬の項も参照）。

他の中枢神経抑制薬と同様に、薬剤の影響が十分に消失する前に歩行を開始すると、転倒して負傷するおそれがある。本剤を投与した患者では十分に注意すること。

本剤とスコポラミンを併用することにより、有益な作用が増すことはなく、併用効果により鎮静、幻覚および非合理的行動の発現頻度が増加するおそれがある。

#### 全般（各使用時）

静脈内投与の前に、本剤を混合可能な等量の希釈液で希釈すること（用法・用量を参照）。吸引を繰り返しながら静脈内にゆっくり投与すること。注射液が動脈内に入らないことと、血管外漏出が起きないことを確認するために、注意が必要である。予定した本剤の静脈内投与中に患者が疼痛を訴えた場合には、直ちに投与を中止して、動脈内に投与していないかまたは血管外に漏出していないかを確認する必要がある。

ロラゼパムは肝臓で抱合を受ける可能性が最も高く、抱合型ロラゼパム（グルクロニド）は腎臓から排泄されるため、肝不全患者および（または）腎不全患者に対する本剤の投与は推奨しない。軽度から中等度の肝疾患患者または腎疾患患者には、ロラゼパムを慎重に投与する必要がある（用法・用量を参照）。

### 妊婦への投与

ロラゼパムを妊婦に投与すると、胎児に障害を引き起こすおそれがある。通常、重篤な状態または生命を脅かす状態にあり、本剤より安全な医薬品が使用できないかまたは無効である場合を除き、本剤を妊婦に使用してはならない。てんかん重積状態は、このような重篤で生命を脅かす状態を引き起こす場合がある。

妊娠初期にマイナートランキライザー（クロルジアゼポキシド、ジアゼパムおよびメプロバメート）を使用すると先天奇形のリスクが高くなるのが、数件の試験で示唆されている。ヒトでは、臍帯血の血中濃度から、ロラゼパムおよびロラゼパム・グルクロニドが胎盤を通過することがわかっている。

マウス、ラットおよび2系統のウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した。ロラゼパムを投与したウサギには、散発的な異常（足根骨、脛骨および中足骨の短縮、回転異常肢、腹壁破裂、頭蓋骨奇形ならびに小眼球）が投与量に関係なく認められた。これらの異常はすべて対照群には認められなかったが、背景データでは対照群でランダムに発生したとの報告がある。ウサギでは、40 mg/kg 以上の経口投与または 4 mg/kg 以上の静脈内投与で胎児吸収および胎児死亡の増加が確認されているが、これより低用量では確認されていない。

妊娠の可能性のある女性が、治療時に妊娠している可能性を考慮する必要がある。

経口投与以外の経路で投与したロラゼパムの産科学的安全性に関しては、帝王切開での使用も含めてデータが不足している。したがって、このような使用は推奨されない。

### 早産児および新生児への投与

本剤はベンジルアルコールを含有している。過量のベンジルアルコールへの曝露は、特に新生児における毒性（低血圧、代謝性アシドーシス）、および特に小さな早産児におけるケルネテラスの発生率の増加に関連している。過量のベンジルアルコールへの曝露に関連して、主に早産児における死亡例がまれに報告されている。薬剤でのベンジルアルコール含有量は、通常はベンジルアルコールを含有するフラッシュ溶液に比べて無視できる量と考えられる。この防腐剤を含有する高用量の薬剤（VERSED を含む）の投与に関しては、投与されるベンジルアルコールの総量を考慮しなければならない。早産児および乳児での VERSED の推奨用量範囲は、毒性に関連するベンジルアルコールの量をはるかに下回る量である。しかし、毒性が発現する可能性があるベンジルアルコールの量は未知である。患児に、推奨用量を超える用量、または、この防腐剤を含有する他剤が必要とされる場合は、医師はこれらをすべて合わせ、ベンジルアルコールの1日の代謝負荷を考慮すること（警告および使用上の注意：小児等への投与の項参照）。

### 小児での神経毒性

公表されている非臨床試験で、NMDA 受容体をブロックする、または GABA 活性を増強する麻酔薬および鎮静薬の投与が、発達中の脳におけるニューロンのアポトーシスを増加させ、3 時間

以上使用すると長期の認知障害をもたらすことが示されている。これらの所見の臨床的意義は不明である。しかし、利用可能なデータに基づいて、これらの変化が起こりやすい期間は、妊娠後期から生後数ヵ月の間に相当すると考えられている。ヒトではおよそ3歳まで延長する可能性がある（**使用上の注意**：妊婦への投与，小児等への投与，**非臨床毒性および薬理**の項参照）。

公表されている小児の試験では、麻酔薬の反復投与または曝露期間の延長により同様の障害が発現し、認知または行動に有害な影響をもたらす可能性があることが示されている。これらの試験には実質的な限界があり、観察された影響が麻酔薬／鎮静薬の投与によるものか、手術や基礎疾患などの要因によるものかどうかは不明である。

麻酔薬および鎮静薬は、手術が必要な小児の治療やその他の手順や検査が遅れないようにするために必要な処置であり、どの特定の薬剤も、他剤より安全であることは示されていない。

麻酔を必要とする選択的処置の実施時期を決定するときには、潜在的リスクに対する処置のベネフィットの重要性を考慮に入れること。

### 内視鏡検査時の使用

外来患者の内視鏡検査時に本剤を使用する根拠となるデータが不足している。入院患者の内視鏡検査では、回復室での観察に十分な時間をとる必要がある。

本剤を経口内視鏡検査時に使用する場合には、検査時の反射活動を最小限に抑えるために十分な局所麻酔を推奨する。

### 使用上の注意

#### 全般的注意

フェノチアジン系薬剤，麻薬性鎮痛薬，バルビツール酸系薬剤，抗うつ薬，スコポラミンおよびモノアミン酸化酵素阻害薬などの薬剤を併用投与するかまたはロラゼパム投与からの回復期間中に投与する場合には、このような薬剤の中樞神経作用を増強することを認識しておく必要がある（**臨床薬理**および**警告**を参照）。

高齢患者，重症患者または肺予備能が低い患者にロラゼパムを投与すると，低換気または低酸素性心停止が発現するおそれがあるため，細心の注意を払うこと。補助換気に用いる蘇生装置を直ちに使用できるようにしておくこと（**警告**および**用法・用量**を参照）。

本剤を局所麻酔の前投薬として静脈内投与する場合には，過剰な眠気または傾眠を引き起こして，麻酔レベルの確認時に患者の協力が得られない可能性がある。これは，0.05 mg/kg 超を投与するかまたは推奨用量に麻薬性鎮痛薬を併用投与する場合に発生する可能性が最も高い（**副作用**を参照）。

他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に，予測不可能な逆説反応がまれに発現することがある（**副作用**を参照）。逆説反応が発現した場合には，その後本剤を使用するかどうかを慎重に検討する必要がある。

推奨用量より高用量の本剤の投与期間中に、プロピレングリコールの毒性（乳酸アシドーシス、高浸透圧、低血圧など）およびポリエチレングリコールの毒性（急性腎尿細管壊死など）が発現するおそれがあるとの報告がある。腎機能障害患者に症状が発現する可能性が高い。

### 患者向け情報

鎮静、不安の軽減、想起の欠如、このような作用の持続時間（約 8 時間）をはじめとする本剤の薬理作用および治療によるリスクとベネフィットを患者に伝えること。

ロラゼパムを前投薬として投与する患者では、自動車の運転、機械操作、または注意および協調を必要とする危険な活動などを行うことに注意が必要であり、投与の後 24～48 時間または傾眠などの本剤の影響が弱まるまでのどちらか長い時間まで待つ必要がある。鎮静薬、トランキライザーおよび麻薬性鎮痛薬を本剤と併用投与すると、作用がさらに長く著明に現れることがある。この作用は過剰な眠気または傾眠となって現れ、まれに、手術日および手術翌日の出来事の想起および認識を妨げることがある。

本剤の投与後 8 時間以内にひとりでベッドから出ると、転倒して負傷するおそれがあることを患者に知らせておく必要がある。本剤の存在下では中枢神経抑制薬に対する忍容性が低下するため、中枢神経抑制薬を投与しないかまたは減量投与する必要がある。本剤は、ベンゾジアゼピン系薬剤で一般に認められる中枢神経系抑制に対して相加作用を示すため、投与後少なくとも 24～48 時間はアルコール飲料を摂取してはならない。また、高齢患者には、ロラゼパムを投与すると、手術後 6～8 時間を過ぎても強い眠気を催すことがあると伝えること。

### 脳発達早期に及ぼす麻酔薬および鎮静薬の影響

幼若動物や小児で行われた試験は、3 歳未満の小児における全身麻酔薬または鎮静薬の反復投与または長期投与が、発達中の脳に悪影響を与える可能性があることを示唆している。麻酔薬および鎮静薬を必要とする手術または処置のベネフィット、リスク、時期および期間については、両親および介護者と話し合うこと（警告：小児での神経毒性の項参照）。

### 臨床検査

臨床試験では、ロラゼパムの単回投与および反復投与による臨床検査値異常は確認されなかった。臨床試験で評価した臨床検査項目には、CBC、検尿、血清 GOT、血清 GPT、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、LDH、コレステロール、尿酸、BUN、ブドウ糖、カルシウム、リンおよび総タンパクがあった。

### 薬物相互作用

#### ベンゾジアゼピン系薬剤およびその他中枢神経抑制剤との相互作用

本剤とベンゾジアゼピン系薬剤およびオピオイド系薬剤との併用投与は、呼吸をコントロールしている中枢神経系の別々の受容体に作用するため、呼吸抑制を引き起こすリスクが高くなる。ベンゾジアゼピン系薬剤は GABA<sub>A</sub> に、オピオイド系薬剤は主に  $\mu$  受容体に作用する。ベンゾジアゼピン系薬剤とオピオイド系薬剤を併用すると、ベンゾジアゼピン系薬剤がオピオイド系薬剤に関連した呼吸抑制を顕著に悪化させる可能性がある。呼吸抑制および鎮静のある患者に対しては注意深く観察すること。

本剤は他のベンゾジアゼピン系注射剤と同様に、エチルアルコール、フェノチアジン系薬剤、バルビツール酸系薬剤、MAO 阻害薬をはじめとする抗うつ薬など、他の中枢神経抑制薬と併用投与すると、中枢神経系抑制を増強する。スコポラミンと本剤とを併用すると、鎮静、幻覚および非合理的行動の発現頻度が増加する。

ロキサピンとロラゼパムとの併用では、重大な呼吸抑制、昏迷および（または）低血圧がまれに報告されている。

クロザピンとロラゼパムとの併用では、著明な鎮静、流涎過多、運動失調が報告されており、まれに死亡が報告されている。

ハロペリドールとロラゼパムとの併用では、無呼吸、昏睡、徐脈、不整脈、心停止および死亡が報告されている。

ロラゼパムとスコポラミン、ロキサピン、クロザピン、ハロペリドールなどの中枢神経抑制薬との併用によるリスクは未だ、系統的に評価されていない。このため、ロラゼパムと中枢神経抑制薬との併用投与が必要な場合には、注意が必要である。

ロラゼパムと併用投与してもロラゼパムの薬物動態に影響を及ぼさなかった薬剤には、メトプロロール、シメチジン、ラニチジン、ジスルフィラム、プロプラノロール、メトロニダゾールおよびプロポキシフェンがあった。ここに挙げた薬剤と併用投与する場合には、ロラゼパムの用量変更は必要ない。

#### ロラゼパムとバルプロ酸との相互作用

ロラゼパム（2 mg 静脈内投与）とバルプロ酸（250 mg 1 日 2 回経口投与、3 日間）を健康男性被験者 6 例に併用投与してロラゼパム単独投与時と比較したところ、ロラゼパムの全身クリアランスが 40% 低く、ロラゼパム・グルクロニドの産生率が 55% 低かった。このため、バルプロ酸投与時の血漿中ロラゼパム濃度は、投与後 12 時間以上にわたって約 2 倍であった。ロラゼパムとバルプロ酸を併用して患者に処方する場合には、ロラゼパムの用量を正常成人量の半量にすること（用法・用量も参照）。

#### ロラゼパムと経口避妊ステロイドとの相互作用

ロラゼパム（2 mg 静脈内投与）と経口避妊ステロイド（酢酸ノルエチンドロン 1 mg、エチニルエストラジオール 50 µg、6 ヶ月以上）を健康女性（7 例）に併用投与して対照健康女性（8 例）と比較したところ、ロラゼパムの半減期は 55% 短く、分布容積が 50% 大きかったため、全身クリアランスが約 3.7 倍になった。経口避妊薬を併用している女性患者では、ロラゼパムの用量を増量する必要がある（用法・用量も参照）。

### ロラゼパムとプロベネシドとの相互作用

ロラゼパム (2 mg 静脈内投与) とプロベネシド (500 mg 経口投与, 6 時間ごと) を健康被験者 9 例に併用投与したところ, ロラゼパムの半減期が 130%延長し, 全身クリアランスが 45%低下した。プロベネシドとの併用投与期間中には, 分布容積は変化しなかった。プロベネシドと併用投与する場合には, ロラゼパムの用量を半量にする必要がある (用法・用量も参照)。

### 薬物と臨床検査値との相互作用

ロラゼパムを単独投与しても, 麻薬性鎮痛薬, 吸入麻酔薬, スコポラミン, アトロピンおよび各種トランキライザーなどの他剤と併用投与しても, 臨床検査値異常は発現しなかった。

### がん原性, 変異原性, 受胎能障害

ラットおよびマウスを用いたロラゼパムの 18 ヶ月間の経口投与試験では, 発がん性は認められなかった。変異原性に関する試験は実施していない。ラットにロラゼパム 20 mg/kg を経口投与した着床前試験の結果から, 受胎能障害がないことが示された。

### 妊婦への投与

催奇形作用 — 妊娠カテゴリーD (警告を参照)

公表されている妊娠サルでの試験では, 脳の発達のピーク時に, NMDA 受容体をブロックする, または GABA の活性を増強する麻酔薬および鎮静薬を投与すると, 3 時間以上の使用で, 出生児の発達中の脳におけるニューロンのアポトーシスを増加させることが示されている。

ヒトの妊娠後期より前に相当する期間の妊娠サルへの曝露に関するデータはない。

公表されているサルの試験では, 妊娠 122 日目における麻酔用量のケタミンの 24 時間投与は, 胎児の発達中の脳におけるニューロンのアポトーシスを増加させた。他の公表されている試験では, 妊娠 120 日目にイソフルランまたはプロポフォールいずれかを 5 時間投与すると, 出生児の発達中の脳におけるニューロンおよびオリゴデンドロサイトのアポトーシスが增加した。脳発達に関して, この期間はヒトの妊娠後期に相当する。これらの所見の臨床的意義は不明である。しかし, 幼若動物での試験では, ニューロンのアポトーシスは, 長期の認知障害と相関することが示唆されている (警告: 小児での神経毒性, 小児等への投与, 非臨床毒性および薬理の項参照)。

### 分娩時の投与

本剤を分娩 (帝王切開を含む) 時に使用する根拠となるデータが不足している。したがって, 分娩 (帝王切開を含む) 時の本剤の使用は推奨しない。

### 授乳婦

ロラゼパムは母乳中に移行する。よって, 他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に, ロラゼパムが乳児を鎮静させるかまたは乳児に悪影響を及ぼすおそれがあるため, ロラゼパムを授乳婦に投与してはならない。

## 小児等への投与

### てんかん重積状態

てんかん重積状態の患児に対するロラゼパムの安全性および有効性は確立されていない。3ヵ月～17歳の患児 273 例でのロラゼパム静注とジアゼパム静注の無作為化二重盲検優越性検証試験では、てんかん重積状態の治療へのロラゼパムの有効性は確認できなかった。本試験では、ジアゼパムを投与した患者の 16%に対して、ロラゼパムを投与した患者の 18%が補助換気が必要とした。ロラゼパムを投与した患者では、鎮静状態であると報告される可能性も高かった（ロラゼパムでは 67%に対し、ジアゼパムでは 50%）。ベースライン時の精神状態への復帰時間は平均してジアゼパムに比べてロラゼパムの方が 2 時間長かった。

医学文献に記載されている非盲検試験は、小児および青年患者 273 例を対象としたものであり、その年齢範囲は生後数時間から 18 歳までであった。8 歳未満の患児の 10%～30%に逆説的な興奮が認められ、振戦、激越、多幸症、言葉もれおよび短時間の幻視発作が特徴であった。他のベンゾジアゼピン系薬剤を麻酔または化学療法前の治療としててんかん重積状態に使用した場合にも、患児の逆説的な興奮が報告されている。

非定型的な小発作てんかん重積状態の患児（および成人）にロラゼパムを投与して間もなく、強直間代痙攣発作が発現した。この「逆説的な」作用は、ジアゼパムおよびクロナゼパムにも報告されている。しかし、報告されている非対照投与試験での発現頻度（患児 112 例および成人 18 例または約 400 回の投与時に発作は発現しなかった）に基づけば、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与による発作の発現はまれであると考えられる。

本剤は防腐剤としてベンジルアルコールを含有している。特に小児患者に対する使用において、本剤の成分であるベンジルアルコールと重篤な有害事象および死亡とに関連が認められている。新生児および低出生体重児において「あえぎ症候群」（中枢神経系抑制、代謝性アシドーシス、あえぎ呼吸、および血中、尿中に高濃度のベンジルアルコールとその代謝物の存在を特徴とする）は、ベンジルアルコールを 99 mg/kg/日超を投与した場合に関連が認められている。その他の症状としては、段階的な神経学的状態の悪化、発作、頭蓋内出血、血液学的異常、皮膚の異常、肝不全、腎不全、低血圧、徐脈、および心血管虚脱などがある。本剤の通常投与量で投与されるベンジルアルコールの用量は、「あえぎ症候群」と関連があると報告された用量よりもはるかに低用量であるが、毒性が発生する可能性のあるベンジルアルコールの最低用量は分かっていない。早産児、低出生体重児、および高用量の投与を受けている患者には、毒性が発現する可能性が高い。本剤およびベンジルアルコールを含有する他の薬剤を投与する医師は、全薬剤からのベンジルアルコールの 1 日の代謝負荷を考慮すべきである。

### 麻酔前投薬

18 歳未満の患者では、本剤の麻酔前投薬としての有効性の根拠となるデータが不足している。

### 患者全体

本剤投与後の発作活動およびミオクロヌスの発現が、特に極低出生体重児に報告されている。

小児患者が、本剤の成分であるベンジルアルコール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールに感受性を示すことがある（**禁忌**も参照）。新生児に発現する「あえぎ症候群」は、

ベンジルアルコール（防腐剤）を含有する静注用液剤の投与に関連しており、中枢神経系抑制、代謝性アシドーシス、あえぎ呼吸ならびに血中および尿中の高濃度のベンジルアルコールとその代謝物の存在を特徴とする。その他の症状には、段階的な神経学的悪化、痙攣発作、頭蓋内出血、血液学的異常、皮膚の異常、肝不全、腎不全、低血圧、徐脈および心血管虚脱がある。痙攣発作および脳室内出血をはじめとする中枢神経毒性、不応症、頻呼吸、頻脈および発汗は、プロピレングリコールの毒性に関連している。本剤の通常の治療量には、上記化合物はごく少量しか含まれていないが、未熟児および低出生体重児ならびに高用量を投与している患児では、このような影響を受けやすくなる可能性がある。

公表されている幼若動物試験では、急速な脳の発達またはシナプス形成の期間中に、NMDA 受容体をブロックする、あるいは GABA の活性を増強するような、ロラゼパムを含む麻酔薬および鎮静薬の投与が、発達中の脳における広範なニューロンおよびオリゴデンドロサイトの消失、ならびにシナプス形態および神経新生の変化をもたらすことが示されている。動物種間の比較に基づいて、これらの変化の起こりやすい期間は、妊娠後期から生後数ヶ月間に相当すると考えられているが、ヒトでは、およそ3歳まで延長する可能性がある。

サルでは、低侵襲の手術が可能なレベルのケタミンに3時間曝露しても神経細胞の消失は増加しなかったが、イソフルランで5時間以上処置すると、神経細胞の消失が増加した。イソフルランを投与したげっ歯類およびケタミンを投与したサルのデータでは、ニューロンおよびオリゴデンドロサイトの細胞消失が、学習および記憶における長期の認知障害と関連していることが示されている。これらの非臨床所見の臨床的意義は不明であり、医療従事者は、非臨床データによって示唆される潜在的リスクに対する処置を必要とする妊婦、新生児および幼児での適切な麻酔の有効性ととのバランスを取る必要がある（**警告**：小児での神経毒性、**使用上の注意**：妊婦への投与、**非臨床毒性および薬理**の項参照）。

### 高齢者への投与

ロラゼパムの臨床試験は一般に、65歳以上の被験者と若年被験者の反応に差があるかどうかを明らかにするには不十分であったが、65歳超の被験者の方が中枢神経系抑制の発現頻度が高く、さらに呼吸抑制の発現頻度も高い（**警告**：麻酔前投薬としての投与、**使用上の注意**：患者全体および**副作用**：麻酔前投薬の項参照）。

年齢がロラゼパムの薬物動態に臨床的に重大な影響を及ぼすようには考えられない（**臨床薬理**を参照）。

肝障害または腎機能障害のような高齢者によくみられるものも含めて、臨床状況を考慮する必要がある。一部の高齢者がより高い感受性を示す可能性を排除することはできない（鎮静など）。一般に、高齢患者に対する用量選択には注意を払う必要があり、通常、用量範囲の下限から投与を開始する（**用法・用量**を参照）。

### 副作用

#### てんかん重積状態

本剤の使用による最も重要な有害事象は呼吸抑制である（**警告**を参照）。

てんかん重積状態を対象に本剤の使用を評価する臨床試験で発現した主な有害事象は、低血圧、傾眠および呼吸不全であった。

**比較対照臨床試験での発現頻度**

治験期間中に発現したあらゆる有害事象を治験責任医師が選択した用語を用いて記録した。副作用用語集 COSTART 修正版を用いて、類似した事象を標準カテゴリーに分類した。この標準カテゴリーを下の表および一覧表を用い、本剤または対照薬を投与した患者の割合を示す発現頻度を記載した。

処方者は、患者背景をはじめとする因子が臨床試験で一般的な因子とは異なる通常の診療での有害事象の発現頻度を、ここに示す数字を用いて予測できないことを心得ておく必要がある。また、ここに引用した発現頻度と、別の治療もしくは用途を検討している他の治験責任医師から得た数字とを直接比較することもできない。しかし、このような発現頻度を検証すれば、処方者が試験対象集団の有害事象の発現頻度に対する薬剤因子および非薬剤因子の相対的寄与を推定する根拠のひとつになる。

**用量比較対照臨床試験で発現した主な有害事象**

ロラゼパム 1, 2 および 4 mg での用量比較臨床試験で本剤投与中に発現した有害事象を Table 1 にまとめた。

**Table 1. 用量比較臨床試験での有害事象発現件数 (%)**

器官分類 事象	ロラゼパム注射液 (n=130) <sup>a</sup>
<b>有害事象合計 (1 例以上)<sup>b</sup></b>	16 (12.3%)
<b>全身</b>	
感染	1 (<1%)
<b>心血管系</b>	
低血圧	2 (1.5%)
<b>消化器系</b>	
肝機能検査異常	1 (<1%)
悪心	1 (<1%)
嘔吐	1 (<1%)
<b>代謝および栄養</b>	
アシドーシス	1 (<1%)
<b>神経系</b>	
脳浮腫	1 (<1%)
昏睡	1 (<1%)
痙攣	1 (<1%)
傾眠	2 (1.5%)
思考異常	1 (<1%)
<b>呼吸器系</b>	
過換気	1 (<1%)
低換気	1 (<1%)
呼吸不全	2 (1.5%)
<b>分類不能</b>	
注射部位反応	1 (<1%)

**Table 1. 用量比較臨床試験での有害事象発現件数 (%)**

器官分類 事象	ロラゼパム注射液 (n=130) <sup>a</sup>
<b>泌尿生殖器系</b>	
膀胱炎	1 (<1%)

a. 130 例にロラゼパム注射液を投与した。

b. 同一患者に同一器官分類の有害事象が複数発現することがあるため、合計が必ずしも個々の有害事象の和に一致するとは限らない。

**実薬対照臨床試験で発現した主な有害事象**

実薬対照臨床試験の2試験では、てんかん重積状態の治療を完了した患者の再登録が可能であり、エピソード2件の間に十分な間隔があていければ、別のエピソードとして治療を受けることができた。Intent-to-treat 患者全例の全投与エピソード、すなわち、すべての「患者 - エピソード」から安全性を評価した。本剤またはジアゼパムを投与した患者 - エピソードの1%以上に発現した有害事象を Table 2 にまとめた。Table 2 は、実薬対照臨床試験2試験の結果を併合したものである。

**Table 2. 実薬対照臨床試験での有害事象発現件数 (%)**

器官分類 事象	ロラゼパム注射液 (n=85) <sup>a</sup>	ジアゼパム (n=80) <sup>a</sup>
<b>有害事象合計 (1 例以上)<sup>b</sup></b>	14 (16.5%)	11 (13.8%)
<b>全身</b>		
頭痛	1 (1.2%)	1 (1.3%)
<b>心血管系</b>		
低血圧	2 (2.4%)	0
<b>血液およびリンパ系</b>		
低色素性貧血	0	1 (1.3%)
白血球増加症	0	1 (1.3%)
血小板血症	0	1 (1.3%)
<b>神経系</b>		
昏睡	1 (1.2%)	1 (1.3%)
傾眠	3 (3.5%)	3 (3.8%)
昏迷	1 (1.2%)	0
<b>呼吸器系</b>		
低換気	1 (1.2%)	2 (2.5%)
無呼吸	1 (1.2%)	1 (1.3%)
呼吸不全	2 (2.4%)	1 (1.3%)
呼吸障害	1 (1.2%)	0

a. 数字は「患者 - エピソード」数を示す。別の状態エピソードの治療に計7例を再登録したため、「患者」ではなく「患者 - エピソード」を用いた。5例にロラゼパム注射液を2回投与したが、てんかん重積状態と診断するには各エピソードが離れすぎていた。また、同じ時間基準を用いて、2例にジアゼパムを2回投与した。

b. 同一患者に同一器官分類の有害事象が複数発現することがあるため、合計が必ずしも個々の有害事象の和に一致するとは限らない。

ここに挙げた試験は、この2剤の安全性の比較のためにデザインしたものではなかった。

ロラゼパムの有害事象プロファイル全体には、男女間の差は認められなかった。有害事象の人種別分布に関する記述を裏づけるにはデータが不足している。一般に、65歳超の患者の方が中枢神経系抑制の発現頻度が高く、さらに呼吸抑制の発現頻度も高い。

てんかん重積状態の治療に用いた本剤の市販前評価期間に発現したその他の事象  
対照試験および非盲検試験では、本剤、実対照薬および本剤 + 対照薬を488例に投与した。再登録があったため、この488例は患者 - エピソードでは合計521件になった。

患者・エピソードの69% (n=360) に本剤を単回投与した。以下の安全性情報は、本剤を単回投与した患者 - エピソード326件から得たデータに基づくものである。

前の一覧表 (Table 1 および Table 2) にすでに記載した有害事象を除き、これまでに発現したすべての有害事象を記載した。

器官分類別に有害事象を分類し、100例中1例以上に発現した有害事象を高頻度の有害事象、100例中1例～1000例中1例に発現した有害事象を低頻度の有害事象と定義して、発現頻度の降順に記載した。

#### 高頻度および低頻度の有害事象

全身 - 低頻度：無力症、悪寒、頭痛、感染

消化器系 - 低頻度：肝機能検査異常、唾液分泌亢進、悪心、嘔吐

代謝および栄養 - 低頻度：アシドーシス、アルカリホスファターゼ増加

神経系 - 低頻度：激越、運動失調、脳浮腫、昏睡、錯乱、痙攣、幻覚、ミオクローヌス、昏迷、思考異常、振戦

呼吸器系 - 高頻度：無呼吸、低頻度：過換気、低換気、呼吸障害

分類不能 - 低頻度：注射部位反応

泌尿生殖器系 - 低頻度：膀胱炎

#### 麻酔前投薬

##### 中枢神経系

本剤による主な有害事象は、中枢神経系抑制である。その発現頻度は試験によってさまざまであり、用量、投与経路、他の中枢神経抑制薬の使用、目的とする鎮静の程度および持続時間に関する治験責任医師の見解によって異なる。中枢神経系抑制による主な影響は、過剰な眠気および傾眠であった。これにより、局所麻酔患者の約6% (446例中25例) で協力が得られず、麻酔レベルの評価が困難となった。ロラゼパムを静脈内投与したときの過剰な眠気または傾眠の発現頻度は、50歳超の患者 (106例中21例)の方が50歳以下の患者 (245例中24例)より高かった (用

**法・用量**を参照)。まれに（1580 例中 3 例），手術室到着時に，患者の本人確認ができないことがあり，また，1 例が術後期に早期歩行を試みて転倒した。

落ち着きのなさ，錯乱，うつ病，泣き，すすり泣きおよび譫妄などの症状が，約 1.3%（1580 例中 20 例）に発現した。1 例が術直後期に創部を突いて負傷した。

幻覚が患者の約 1%（1580 例中 14 例）に発現した。この幻覚は，自己限定性の幻視であった。

まれに，浮動性めまい，複視および（または）霧視が発現した。最大効果発現期には，まれに聴覚低下が発現した。

なかには，過剰な眠気または何らかの不適切な行動により，回復室滞在時間が延長した患者もいた。何らかの不適切な行動は主に，スコポラミンを前投薬として併用投与した場合に認められた。

本剤の投与翌日に退院した患者から得た少ない情報から，歩行不安定および複雑な精神機能を営む能力の低下が 1 例に発現したことが明らかになった。他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に，本剤の投与後 24 時間超経過後に，アルコール飲料に対する感受性の増大が報告されている。

#### 局所作用

ロラゼパムを筋肉内投与すると，注射部位疼痛，灼熱感または注射部位発赤が発現するが，その発現頻度は試験によって実にさまざまである。疼痛および灼熱感の総発現頻度は，投与直後が約 17%（859 例中 146 例），24 時間後の観察時が約 1.4%（859 例中 12 例）であった。注射部位反応（発赤）の発現頻度は，投与直後が約 2%（859 例中 17 例），24 時間後が約 0.8%（859 例中 7 例）であった。

ロラゼパムの静脈内投与による有痛反応の発現頻度は，投与直後が約 1.6%（771 例中 13 例）であり，24 時間後も依然として約 0.5%（771 例中 4 例）に疼痛が発現していた。静脈内投与直後には発赤は発現しなかったが，24 時間後の観察時には約 2.5%（771 例中 19 例）に発現した。この発現頻度は，ロラゼパム投与前の静脈内投与で観察された発現頻度とほぼ同じである。動脈内投与により動脈痙攣が発現して壊疽に至り，切断が必要になることがある（**禁忌**を参照）。

#### 心血管系

本剤を投与した患者には，高血圧（0.1%）および低血圧（0.1%）がまれに発現している。

#### 呼吸器系

局所麻酔を施行した 5 例（446 例中 5 例）に気道閉塞が発現した。これは，処置時の過剰な眠気によるものであると思われ，一過性の低換気を来した。この場合，適切な気道確保が必要になる（**臨床薬理**，**警告**および**使用上の注意**も参照）。

#### その他の有害事象

麻酔時および手術時に本剤と他剤を併用投与した患者には，皮疹，悪心および嘔吐がまれに発現している。

## 逆説反応

あらゆるベンゾジアゼピン系薬剤と同様に、刺激、躁病、易刺激性、落ち着きのなさ、激越、攻撃性、精神病、敵意、激しい怒りまたは幻覚などの予測不可能な逆説反応がまれに発現することがある。逆説反応が発現した場合には、その後本剤を使用するかどうかを慎重に検討する必要がある（**使用上の注意**：患者全体の項参照）。

## 市販後報告

市販後以降に投与した本剤の使用と時間的に相関し、本剤の使用との因果関係がないと思われるその他の有害事象の自発報告には次のものがある。急性脳症候群、褐色細胞腫の増悪、健忘、無呼吸／呼吸停止、不整脈、徐脈、脳浮腫、凝固障害、昏睡、痙攣、胃腸出血、心停止／心不全、心ブロック、肝損傷、肺水腫、肺出血、神経過敏、悪性症候群、麻痺、心嚢液貯留、気胸、肺高血圧症、頻脈、血小板減少症、尿失禁、心室性不整脈。

死亡も発現しているが、通常、併用薬（呼吸機能抑制薬など）の使用および（または）別の疾患（閉塞性睡眠時無呼吸など）を認める患者に発現していた。

## 薬物乱用および薬物依存

### 規制物質の種類

ロラゼパムはスケジュール IV 薬物として規制されている。

### 乱用、身体依存および精神依存

他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に、本剤には乱用性があり、依存をきたすおそれがある。バルビツール酸系薬およびアルコールと同様に、ロラゼパムの長期反復投与は身体依存および精神依存を誘発し、突然の休薬は離脱症状を誘発するおそれがあるため、医師は留意する必要がある。

## 過量投与

### 症状

ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与は通常、傾眠から昏睡に至るさまざまな程度の中樞神経系抑制を引き起こす。軽度の症状には、傾眠、精神錯乱および嗜眠がある。さらに重篤な症状には運動失調、筋緊張低下、低血圧、催眠、ステージ 1～3 の昏睡があり、きわめてまれだが死亡する場合がある。

### 処置

過量投与の処置は主に、ロラゼパムが身体から排泄されるまでの対症療法である。患者を詳細に観察しながら、バイタルサインおよび体液バランスを慎重にモニタリングする必要がある。気道を十分に確保して、必要に応じて補助呼吸を行う。腎臓が正常に機能していれば、水分および電解質を静脈内投与し、強制利尿によりベンゾジアゼピン系薬剤の身体からの排泄を促進する。マンニトールなどの浸透圧利尿薬も補助的手段として有効な場合がある。より危機的な状況では、腎透析および交換輸血が適応となる場合がある。ロラゼパムが透析によって大量に除去されるとは考えられないが、ロラゼパム・グルクロン酸抱合体は透析性が高い可能性がある。ロラゼパムに対する透析の有用性は十分に確認されていない。

入院患者では、ベンゾジアゼピン拮抗薬であるフルマゼニルをベンゾジアゼピン系薬剤過量投与時の管理に補助的に用いることがあるが、適切な管理の代わりになるものではない。フルマゼニルを処方する際は、特にベンゾジアゼピン系薬剤の長期服用者および環状抗うつ薬の過量投与では、フルマゼニル投与に関連した痙攣発作のリスクについて注意する必要がある。フルマゼニルの添付文書を禁忌、警告および使用上の注意を含めてすべて、使用前によく読むこと。

### 用法・用量

**注：ベンジルアルコールを含む（警告および使用上の注意：小児等への投与の項参照）。**

ロラゼパムは、特に中枢神経系抑制を起こしうる他剤と併用する場合には、用量の個別化が必要不可欠である。

ロラゼパムを静脈内投与する前に、気道開放の確保に必要な装置を直ちに使用できるようにしておく必要がある（警告を参照）。

### てんかん重積状態

#### 一般的注意

てんかん重積状態は生命を脅かすおそれがある状態であり、治療が不十分な場合には、恒久的な神経学的障害が残るリスクが高い。しかし、この治療は、抗痙攣薬の投与だけでは全く不十分であり、生活機能および生活機能を随時支援する能力の維持に重要なあらゆるパラメータの観察および管理が必要となる。補助換気を直ちに使用できるようにする必要がある。本剤のようなベンゾジアゼピン系薬剤の使用は通常、別の介入（たとえば、フェニトインの静脈内併用投与）を必要とする複雑な長期間の介入の最初の段階にすぎない。てんかん重積状態は、低血糖、低ナトリウム血症をはじめとする代謝障害または中毒性障害が原因であるため、このような異常を直ちに発見して正す必要がある。さらに、新たな発作が起きやすい患者には、抗てんかん薬による維持療法を十分に行う必要がある。

てんかん重積状態患者を治療しようとする医療専門家は全員、本添付文書や、てんかん重積状態治療の最新の考え方に関する適切な医学文献に精通している必要がある。てんかん重積状態を情報に基づいて慎重に管理するうえで考慮すべき重要な問題を包括的に見直して製剤ラベルに記載することはできない。アーカイブにある医学文献には、てんかん重積状態の管理に関する有益な参考文献が多数あり、特に、アメリカてんかん財団 (Epilepsy Foundation of America) のてんかん重積状態に関する作業部会の報告“Treatment of Convulsive Status Epilepticus” (JAMA 1993; 270:854-859) が有益である。先に挙げた報告に記載のあるように、患者が反応しない場合（意識を取り戻さない場合など）には、神経内科医に相談することが有用である。

#### 静脈内投与

てんかん重積状態の治療では、18歳以上の患者に対する本剤の通常の推奨用量は4 mgで緩徐に投与（2 mg/分）する。発作が治まれば、本剤を追加する必要はない。10～15分の観察期間後に発作の持続または再発が認められれば、さらに4 mgを静脈内に緩徐に投与する。ロラゼパムをこれ以上投与した経験はきわめて少ない。てんかん重積状態の治療には、通常の使用上の注意を適用すること。静脈内投与を開始する必要がある、バイタルサインをモニターし、気道が閉塞していない状態を維持して、人工呼吸装置を使用できるようにしておく必要がある。

### 筋肉内投与

ロラゼパムの筋肉内投与では、静脈内投与と同じくらい速く治療濃度に到達しないため、てんかん重積状態の治療では、ロラゼパムの筋肉内投与は好ましくない。しかし、静脈内ポートが利用できない場合には、筋肉内投与が有用であると思われる（**臨床薬理**：薬物動態および代謝の項参照）。

### 小児

小児患者では、ロラゼパムの安全性は確立されていない。

## **麻酔前投薬**

### 筋肉内投与

指定適応症である前投薬では、ロラゼパム筋肉内投与の通常の推奨用量は0.05 mg/kg から最高4 mg である。あらゆる前投薬と同様に、用量を個別化する必要がある（**臨床薬理**、**警告**、**使用上の注意**および**副作用**を参照）。通常、他の中枢神経抑制薬の用量を減量する必要がある（**使用上の注意**を参照）。最適な効果（想起の欠如として評価）を得るには、予定した手術の2時間以上前にロラゼパムを筋肉内投与すること。麻薬性鎮痛薬は術前の通常の時間に投与する。18歳未満の患者に対する有効性を裏づけるにはデータが不足しており、また、筋肉内投与時の推奨用量を決定するにもデータが不足している。したがって、18歳未満の患者への使用は推奨しない。

### 静脈内投与

主要目的である鎮静および不安の軽減では、ロラゼパム静脈内投与の通常の推奨開始用量は、総量2 mg または0.02 mg/lb (0.044 mg/kg) のいずれか少ない用量である。これは、成人患者の大半で十分な鎮静が得られる用量であり、50歳超の患者には通常、これを超える量を投与してはならない。周術期の出来事の想起の欠如が有益である可能性が高い患者では、0.05 mg/kg から総量4 mg までの高用量を投与してもよい（**臨床薬理**、**警告**、**使用上の注意**および**副作用**を参照）。通常、注射可能な他の中枢神経抑制薬の用量を減量する必要がある（**使用上の注意**を参照）。最適な効果（想起の欠如として評価）を得るには、予定した手術の15～20分前にロラゼパムを静脈内投与すること。

18歳未満の患者に対する有効性を裏づけるにはデータが不足しており、また、静脈内投与時の推奨用量を決定するにもデータが不足している。したがって、18歳未満の患者への使用は推奨しない。

## **特別な集団への投与**

### 高齢患者および肝疾患患者

高齢患者および肝疾患患者では、用量調節は必要ない。

### 腎疾患患者

腎疾患患者への急性投与では、用量調節は必要ない。ただし、比較的短期間に頻回投与する場合には、注意を払う必要がある（**臨床薬理**を参照）。

#### 薬物相互作用による用量調節

プロベネシドまたはバルプロ酸と併用投与する場合には、ロラゼパムの用量を半量にする必要がある（**使用上の注意**：薬物相互作用の項参照）。

経口避妊薬を併用している女性患者では、ロラゼパムの用量を増量する必要がある。

#### 投与

筋肉内に投与する場合には、本剤を希釈せずに筋肉内深部に投与する。

本剤は、アトロピン硫酸塩、麻薬性鎮痛薬、これ以外の非経口鎮痛薬、一般的な麻酔薬および筋弛緩薬と併用することができる。

静脈内投与する直前に、本剤を混合可能な等量の溶液で希釈する必要がある。適切に希釈したら、直接静脈内に投与するかまたは既存の静脈内投与用チューブ内に注入する。この速度は2 mg/minを超えてはならない。

非経口投与製剤の溶液および容器の確認が可能な場合は常に投与前に目視検査を行って、微粒子状物質および変色の有無を確認する必要がある。溶液に変色または沈殿物が認められる場合には使用しないこと。

本剤は、注射用水（米国薬局方）、塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）および5%ブドウ糖注射液（米国薬局方）と混合して希釈することができる。

針刺し事故を防ぐために、針をリキャップしたり、手で故意に曲げたり折ったりしてはならない。

#### 包装

本剤（米国薬局方）は以下の包装で供給する。

#### ロラゼパム注射液

NDC 番号	容器	容量	濃度	含量
0409-6778-02	フリップトップバイアル	2 mL 容器に 1 mL 充填	2 mg/mL	2 mg
0409-6779-02	フリップトップバイアル	2 mL 容器に 1 mL 充填	4 mg/mL	4 mg
0409-6780-02	フリップトップバイアル	10 mL	2 mg/mL	20 mg
0409-6781-02	フリップトップバイアル	10 mL	4 mg/mL	40 mg

#### 静脈内投与時の希釈方法

##### バイアル

必要量の本剤をシリンジに吸引する。その後は以下の手順で進める。

以下の手順に従って希釈する。

1. 必要量の希釈液をゆっくり吸引する。注射液の量を超えないこと。
2. シリンジに別の薬剤を追加しないこと。
3. プランジャーを少し引き、新たな混合スペースを確保する。
4. 溶液が均一になるまでシリンジの上下反転を静かに繰り返し、内容物を素早く十分に混合する。  
激しく振ると空気が入ってしまうので、激しく振らないこと。

筋肉内または静脈内投与

遮光して保存すること。紙箱を使用してバイアルを遮光すること。

2～8°C (36～46°F) の冷蔵庫内に保存すること。

### 非臨床毒性および薬理

公表されている動物での試験では、急速な脳の発達またはシナプス形成の期間中の麻酔薬の使用が、発達中の脳における広範囲のニューロンおよびオリゴデンドロサイトの消失、ならびにシナプス形態および神経新生に変化をもたらすことが示されている。動物種間の比較に基づいて、これらの変化が起こりやすい期間は妊娠後期から生後数ヶ月間に相当すると考えられているが、ヒトでは、およそ3歳まで延長する可能性がある。

サルでは、低侵襲外科手術用の麻酔薬に3時間曝露しても神経細胞の消失は増加しなかったが、5時間以上の処置では神経細胞の消失が増加した。げっ歯類およびサルのデータは、ニューロンおよびオリゴデンドロサイトの細胞消失が、学習および記憶におけるわずかな長期の認知障害に関連することを示唆している。これらの非臨床所見の臨床的意義は不明であり、医療従事者は非臨床データが示唆する潜在的リスクに対する処置を必要とする新生児および幼児に適切な麻酔の有用性とのバランスを取る必要がある（警告：小児での神経毒性、使用上の注意：妊婦への投与、小児等への投与の項参照）。

**副作用（および副作用と疑われる事象）**を報告するには電話：1-800-FDA-1088 または Web サイト：[www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch) にご連絡ください。

Hospira, Inc., Lake Forest, IL 60045 USA

LAB: 0904-2.0

2017年6月改訂

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Ativan® Injection

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Ativan Injection contains the active ingredient lorazepam at a concentration of 4 mg/ml.

Lorazepam (INN, BAN) is chemically defined as 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Solution for injection

Clear, colourless solution supplied in clear glass ampoules containing 4 mg lorazepam in 1 ml of solution.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic Indications**

Pre-operative medication or premedication for uncomfortable or prolonged investigations, e.g. bronchoscopy, arteriography, endoscopy.

The treatment of acute anxiety states, acute excitement or acute mania.

The control of status epilepticus.

### **4.2 Posology and method of administration**

Dosage and duration of therapy should be individualised. The lowest effective dose should be prescribed for the shortest time possible.

Treatment in all patients should be withdrawn gradually to minimise possible withdrawal symptoms (See special warnings and precautions for use).

#### **Route of administration**

Ativan Injection can be given intravenously or intramuscularly. However, the intravenous route is to be preferred. Care should be taken to avoid injection into small veins and intra-arterial injection.

Absorption from the injection site is considerably slower if the intramuscular route is used and as rapid an effect may be obtained by oral administration of lorazepam.

Ativan should not be used for long-term chronic treatment.

#### **Preparation of the injection**

Ativan Injection is slightly viscid when cool.

#### **Intramuscular administration:**

A 1:1 dilution of Ativan Injection with normal saline or Sterile Water for Injection BP is recommended in order to facilitate intramuscular administration.

#### Intravenous administration:

For intravenous administration, Ativan Injection should always be diluted with saline or Sterile Water for Injection BP as a 1:1 dilution.

Ativan Injection is presented as a 1ml solution in a 2ml ampoule to facilitate dilution.

Ativan Injection should not be mixed with other drugs in the same syringe.

#### ***Dosage:***

##### **1. Premedication:**

*Adults:* 0.05mg/kg (3.5mg for an average 70kg man). By the intravenous route the injection should be given 30-45 minutes before surgery when sedation will be evident after 5-10 minutes and maximal loss of recall will occur after 30-45 minutes.

By the intramuscular route the injection should be given 1-1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> hours before surgery when sedation will be evident after 30-45 minutes and maximal loss of recall will occur after 60-90 minutes.

*Children:* Ativan Injection is not recommended in children under 12.

##### **2. Acute Anxiety**

*Adults:* 0.025-0.03mg/kg (1.75-2.1mg for an average 70kg man). Repeat 6 hourly.

*Children:* Ativan Injection is not recommended in children under 12.

##### **3. Status epilepticus**

*Adults:* 4mg intravenously

*Children:* 2mg intravenously

*Elderly:* The elderly may respond to lower doses and half the normal adult dose may be sufficient.

#### **Patients with Renal or Hepatic impairment:**

Lower doses may be sufficient in these patients (*See special warnings and precautions for use*). Use in patients with severe hepatic insufficiency is contraindicated.

#### **4.3 Contra-indications**

- Acute pulmonary insufficiency
- Hypersensitivity to benzodiazepines, including Ativan Injection or any of the vehicle constituents (polyethylene glycol, propylene glycol, benzyl alcohol)
- Sleep apnoea syndrome
- Myasthenia gravis
- Severe hepatic insufficiency
- Ativan Injection contains benzyl alcohol and is contraindicated in infants or young children, up to 3 years old.

Ativan Injection is not recommended for out-patient use unless the patient is accompanied.

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Prior to use, Ativan Injection may be diluted for IM administration and should always be diluted for IV administration with equal amounts of compatible diluent (*see Posology and method of administration*). Intravenous injection should be administered slowly except in the control of status epilepticus where rapid injection is required.

The possibility that respiratory arrest may occur or that the patient may have partial airway obstruction should be considered. Therefore, equipment necessary to maintain a patent airway and to support respiration/ventilation should be available and used where necessary.

The use of benzodiazepines, including lorazepam, may lead to physical and psychological dependence.

Severe anaphylactic/anaphylactoid reactions have been reported with the use of benzodiazepines. Cases of angioedema involving the tongue, glottis or larynx have been reported in patients after taking the first or subsequent doses of benzodiazepines. Some patients taking benzodiazepines have had additional symptoms such as dyspnoea, throat closing, or nausea and vomiting. Some patients have required medical therapy in the emergency department. If angioedema involves the tongue, glottis or larynx, airway obstruction may occur and be fatal. Patients who develop angioedema after treatment with a benzodiazepine should not be rechallenged with the drug.

It is recommended that patients receiving Ativan Injection should remain under observation for at least eight hours and preferably overnight. When Ativan Injection is used for short procedures on an outpatient basis, the patient should be accompanied when discharged.

Patients should be advised that their tolerance for alcohol and other CNS depressants will be diminished in the presence of Ativan Injection. Alcoholic beverages should not be consumed for at least 24 to 48 hours after receiving Ativan Injection.

Use of benzodiazepines, including lorazepam, may lead to potentially fatal respiratory depression. Extreme care must be taken in administering Ativan Injection to elderly or very ill patients and to those with limited pulmonary reserve or compromised respiratory function (e.g. chronic obstructive pulmonary disease [COPD]), because of the possibility that apnoea and/or cardiac arrest may occur. Care should also be exercised when administering Ativan Injection to a patient with status epilepticus, especially when the patient has received other central nervous system depressants.

There is no evidence to support the use of Ativan Injection in coma or shock.

Ativan is not intended for the primary treatment of psychotic illness or depressive disorders, and should not be used alone to treat depressed patients. The use of benzodiazepines may have a disinhibiting effect and may release suicidal tendencies in depressed patients.

Pre-existing depression may emerge during benzodiazepine use.

There are no clinical data available for Ativan Injection with regard to abuse or dependence. However, based upon experience with oral benzodiazepines, doctors should be aware that repeated doses of Ativan Injection over a prolonged period of time may lead to physical and psychological dependence. The risk of dependence on Ativan is low when used at the recommended dose and duration, but increases with higher doses and longer term use. The risk of dependence is further increased in patients with a history of alcoholism or drug abuse, or in patients with significant personality disorders. Therefore, use in individuals with a history of alcoholism or drug abuse should be avoided.

Dependence may lead to withdrawal symptoms, especially if treatment is discontinued abruptly. Therefore, **the drug should always be discontinued gradually** - using the oral preparation if necessary.

Symptoms reported following discontinuation of oral benzodiazepines include headaches, muscle pain, anxiety, tension, depression, insomnia, restlessness, confusion, irritability, sweating, and the occurrence of "rebound" phenomena whereby the symptoms that led to treatment with benzodiazepines recur in an enhanced form. These symptoms may be difficult to distinguish from the original symptoms for which the drug was prescribed.

In severe cases the following symptoms may occur: derealisation; depersonalisation; hyperacusis; tinnitus; numbness and tingling of the extremities; hypersensitivity to light, noise, and physical contact; involuntary movements; vomiting; hallucinations; convulsions. Convulsions may be more common in patients with pre-existing seizure disorders or who are taking other drugs that lower the convulsive threshold, such as antidepressants.

It may be useful to inform the patient that treatment will be of limited duration and that it will be discontinued gradually. The patient should also be made aware of the possibility of "rebound" phenomena to minimise anxiety should they occur.

Withdrawal symptoms (e.g. rebound insomnia) can appear following cessation of recommended doses after as little as one week of therapy.

There are indications that, in the case of benzodiazepines with a short duration of action, withdrawal phenomena can become manifest within the dosage interval, especially when the dosage is high.

When benzodiazepines with a long duration of action are being used, it is important to warn against changing to a benzodiazepine with a short duration of action, as withdrawal symptoms may develop.

Abuse of benzodiazepines has been reported.

Anxiety or insomnia may be a symptom of several other disorders. The possibility should be considered that the complaint may be related to an underlying physical or psychiatric disorder for which there is more specific treatment.

Caution should be used in the treatment of patients with acute narrow-angle glaucoma.

As with all benzodiazepines, the use of lorazepam may worsen hepatic encephalopathy. Patients with impaired renal or hepatic function should be monitored frequently and have their dosage adjusted carefully according to patient response. Lower doses may be sufficient in these patients. The same precautions apply to elderly or debilitated patients and patients with chronic respiratory insufficiency.

As with all CNS-depressants, the use of benzodiazepines may precipitate encephalopathy in patients with severe hepatic insufficiency. Therefore, use in these patients is contraindicated.

Some patients taking benzodiazepines have developed a blood dyscrasia, and some have had elevations in liver enzymes. Periodic haematologic and liver-function assessments are recommended where repeated courses of treatment are considered clinically necessary.

Transient anterograde amnesia or memory impairment has been reported in association with the use of benzodiazepines. This effect may be advantageous when Ativan is used as a premedicant.

Paradoxical reactions have been occasionally reported during benzodiazepine use (see Undesirable effects). Such reactions may be more likely to occur in children and the elderly. Should these occur, use of the drug should be discontinued.

Although hypotension has occurred only rarely, benzodiazepines should be administered with caution to patients in whom a drop in blood pressure might lead to cardiovascular or cerebrovascular complications. This is particularly important in elderly patients.

Ativan Injection contains the excipients polyethylene glycol and propylene glycol. There have been reports of propylene glycol toxicity (e.g. lactic acidosis, hyperosmolality, hypotension) and polyethylene glycol toxicity (e.g. acute tubular necrosis) during administration of Ativan Injection, including at higher than recommended doses. Central nervous system toxicity, including seizures, as well as unresponsiveness, tachypnoea, tachycardia and diaphoresis have also been associated with propylene glycol toxicity. Those prone to propylene glycol accumulation and its potential adverse effects include patients with impaired alcohol and aldehyde dehydrogenase enzyme systems, those with renal or hepatic disease; and paediatric patients.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

##### **Not recommended: Concomitant intake with alcohol**

The sedative effects may be enhanced when the product is used in combination with alcohol. This affects the ability to drive or use machines.

The benzodiazepines, including Ativan Injection, produce additive CNS depressant effects when co-administered with other medications which themselves produce CNS depression, e.g. barbiturates, antipsychotics, sedatives/hypnotics, anxiolytics, antidepressants, narcotic analgesics, sedative antihistamines, anticonvulsants and anaesthetics.

Concurrent administration of lorazepam with sodium valproate may result in reduced clearance (20 to 40%) and increased concentrations of lorazepam. Therefore clinical monitoring is advised and lorazepam dosage should be reduced when appropriate.

Concurrent administration of lorazepam with probenecid may result in reduced clearance, increased elimination half-life and increased concentrations of lorazepam. Therefore clinical monitoring is advised and lorazepam dosage should be reduced when appropriate.

An enhancement of the euphoria induced by narcotic analgesics may occur with benzodiazepine use, leading to an increase in psychic dependence.

Compounds which inhibit certain hepatic enzymes (particularly cytochrome P450) may enhance the activity of benzodiazepines. To a lesser degree this also applies to benzodiazepines which are metabolised only by conjugation.

The addition of scopolamine to Ativan Injection is not recommended, since their combination has been observed to cause an increased incidence of sedation, hallucination and irrational behaviour.

Concomitant use of clozapine and lorazepam may produce marked sedation, excessive salivation, and ataxia.

Administration of theophylline or aminophylline may reduce the sedative effects of benzodiazepines, including lorazepam.

There have been reports of apnoea, coma, bradycardia, heart arrest and death with the concomitant use of lorazepam injection solution and haloperidol.

#### **4.6 Pregnancy and Lactation**

Ativan Injection should not be used during pregnancy, especially during the first and last trimesters, unless in the judgement of the physician such administration is clinically justifiable. Benzodiazepines may cause foetal damage when administered to pregnant women.

If the drug is prescribed to a woman of childbearing potential, she should be warned to contact her physician about stopping the drug if she intends to become, or suspects that she is, pregnant.

Use of Ativan Injection during the late phase of pregnancy may require ventilation of the infant at birth.

If, for compelling medical reasons, the product is administered during the late phase of pregnancy, or during labour at high doses, effects on the neonate, such as hypothermia, hypotonia and moderate respiratory depression, can be expected, due to the pharmacological action of the compound.

Infants of mothers who ingested benzodiazepines for several weeks or more preceding delivery have been reported to have withdrawal symptoms during the postnatal period.

Symptoms such as hypotonia, hypothermia, respiratory depression, apnoea, feeding problems, and impaired metabolic response to cold stress have been reported in neonates born of mothers who have received benzodiazepines during the late phase of pregnancy or at delivery.

There are insufficient data regarding obstetrical safety of parenteral Ativan, including use in caesarean section. Such use, therefore, is not recommended.

Since benzodiazepines are found in breast milk, Ativan Injection should not be given to breast feeding mothers unless the expected benefit to the woman outweighs the potential risk to the infant.

#### **4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines**

This medicine can impair cognitive function and can affect a patient's ability to drive safely. This class of medicine is in the list of drugs included in regulations under 5a of the Road Traffic Act 1988. When prescribing this medicine, patients should be told:

- The medicine is likely to affect your ability to drive
- Do not drive until you know how the medicine affects you
- It is an offence to drive while under the influence of this medicine
- However, you would not be committing an offence (called 'statutory defence') if:
  - o The medicine has been prescribed to treat a medical or dental problem and
  - o You have taken it according to the instructions given by the prescriber and in the information provided with the medicine and
  - o It was not affecting your ability to drive safely

Sedation, amnesia, impaired concentration and impaired muscular function may adversely affect the ability to drive or use machines. Therefore, patients should not drive or operate machinery within 24-48 hours of administration of Ativan Injection and should be advised not to take alcohol (*see also Interactions*).

#### **4.8 Undesirable effects**

Adverse reactions are listed in the table in CIOMS frequency categories:

Very common:  $\geq 10\%$

Common:  $\geq 1\%$  and  $< 10\%$

Uncommon:  $\geq 0.1\%$  and  $< 1\%$

Rare:  $\geq 0.01\%$  and  $< 0.1\%$

Very rare:  $< 0.01\%$

Undetermined:           Insufficient data to calculate significant frequencies.

System Organ Class and           Adverse Reaction  
Frequency

Blood and lymphatic system disorders

Undetermined:           Thrombocytopenia, agranulocytosis, pancytopenia.

Immune system disorders

Undetermined:           Hypersensitivity reactions, anaphylactic/oid reactions,  
angioedema.

Endocrine disorders

Undetermined:           Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion  
(SIADH)

Metabolism and nutrition disorders

Undetermined:           Hyponatremia.

Psychiatric disorders

Common:                 Confusion, depression, unmasking of depression.  
Undetermined:           Disinhibition, euphoria, suicidal ideation/attempt.  
Paradoxical reactions, including anxiety, agitation,  
excitation, hostility, aggression, rage, sleep  
disturbances/insomnia, sexual arousal, and hallucinations.

Nervous system disorders\*

Very common:           Sedation, drowsiness.  
Common:                 Ataxia, dizziness.  
Undetermined:           Extrapyramidal symptoms, tremor, vertigo, visual  
disturbances (including diplopia and blurred vision),  
dysarthria/slurred speech, headache, convulsions/seizures,  
amnesia, coma.

\* Benzodiazepine effects on the CNS are dose dependent, with more severe CNS depression occurring with higher doses.

Vascular disorders

Undetermined:           Hypotension.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<sup>†</sup>

Undetermined:           Respiratory depression, apnoea, worsening of sleep  
Worsening of obstructive pulmonary disease.

<sup>†</sup> The extent of respiratory depression with benzodiazepines is dose dependent with more severe depression occurring with high doses.

System Organ Class and Frequency	Adverse Reaction
Gastrointestinal disorders	
Uncommon:	Nausea.
Undetermined:	Constipation.
Hepatobiliary disorders	
Undetermined:	Increase in bilirubin, increase in liver transaminases, increase in alkaline phosphatase.
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Undetermined:	Allergic skin reactions, alopecia.
Reproductive system and breast disorders	
Uncommon:	Change in libido, impotence, decreased orgasm.
General disorders and administration site conditions	
Very common:	Fatigue.
Common:	Muscle weakness, asthenia.
Undetermined:	Hypothermia.

Tolerance at the injection site is generally good although, rarely, pain and redness have been reported after Ativan Injection.

Transient anterograde amnesia or memory impairment may occur using therapeutic doses, the risk increasing at higher doses (see Special warnings and precautions for use).

Paradoxical reactions may be more likely to occur in children and the elderly (see Special warnings and precautions for use).

#### **4.9 Overdose**

In the management of overdosage with any drug, it should be borne in mind that multiple agents may have been taken.

Overdosage of benzodiazepines is usually manifested by degrees of central nervous system depression ranging from drowsiness to coma. In mild cases, symptoms include drowsiness, mental confusion and lethargy. In more serious cases, and especially when other CNS-depressant drugs or alcohol are ingested, symptoms may include ataxia, hypotension, hypotonia, respiratory depression, cardiovascular depression, coma and, very rarely, death.

Propylene glycol toxicity and polyethylene glycol toxicity have been reported following higher than recommended doses of Ativan Injection (*See Section 4.4 Special warnings and precautions for use*).

Treatment of overdosage is mainly supportive including monitoring of vital signs and close observation of the patient. An adequate airway should be maintained and assisted respiration used as needed. Hypotension, though unlikely, may be controlled with noradrenaline. Lorazepam is poorly dialysable.

The benzodiazepine antagonist, flumazenil, may be useful in hospitalised patients for the management of benzodiazepine overdose. Flumazenil product information should be consulted prior to use. The physician should be aware of a risk of seizure in association with flumazenil treatment, particularly in long-term benzodiazepine users and in tricyclic antidepressant overdose.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Ativan is a benzodiazepine with anxiolytic, sedative, hypnotic, anticonvulsant and muscle relaxant properties.

### **5.2 Pharmacokinetic Properties**

Ativan Injection is readily absorbed when given intramuscularly. Peak plasma concentrations occur approximately 60-90 minutes following intramuscular administration.

Ativan is metabolised by a simple one-step process to a pharmacologically inactive glucuronide. There is minimal risk of accumulation after repeated doses, giving a wide margin of safety.

There are no major active metabolites. The elimination half-life is about 12-16 hours when given intramuscularly or intravenously.

### **5.3 Preclinical Safety Data**

Nothing of relevance to the prescriber.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of Excipients**

Polyethylene glycol 400  
Benzyl alcohol  
Propylene glycol

### **6.2 Incompatibilities**

None known

### **6.3 Shelf Life**

12 months

### **6.4 Special Precautions for Storage**

Store and transport refrigerated (2°C to 8°C).  
Keep ampoule in the outer carton.

### **6.5 Nature and Contents of Container**

1ml solution in 2ml ampoules (Type I glass) with a one-point-cut opening, position marked by red spot in pack sizes of 10.

**6.6 Special precautions for disposal and other handling**

None.

**7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent,  
CT13 9NJ  
United Kingdom

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER**

PL 00057/1279

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

11 August 2011

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

05/2014

欧州製品特性概要（英国）の1～10項の和訳を以下に示す。

## 1. 販売名

Ativan<sup>®</sup>注射剤

## 2. 成分および組成

Ativan 注射剤（以下、本剤）は有効成分のロラゼパムを1 mLあたり4 mgを含有する。

ロラゼパム（INN, BAN）の化学名：7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

## 3. 剤形

注射溶液

透明ガラスアンプルに充填された無色透明の溶液で、1 mL中にロラゼパムを4 mg含有する。

## 4. 臨床に関する詳細

### 4.1. 効能・効果

術前の投薬、または気管支鏡検査、動脈造影、内視鏡検査等の不快な検査もしくは長時間の検査の前投薬。

急性の不安状態、急性の興奮または急性躁病の治療。

てんかん重積状態のコントロール。

### 4.2. 用法・用量

用量および投与期間を患者に応じて個別に調節すること。できるだけ短期間に最小有効量を処方すること。

いずれの患者も投与を中止する場合は、離脱症状が生じる可能性を最小限に抑えるため緩徐に中止すること（4.4項を参照）。

### 投与経路

本剤は静脈内投与または筋肉内投与が可能であるが、静脈内投与が望ましい。小静脈投与および動脈内投与は避けるよう注意を払うこと。

筋肉内投与した場合は、注射部位からの吸収はかなり遅く、ロラゼパム経口投与でも同程度の速度で効果を得られる場合がある。

長期にわたる慢性治療に Ativan を使用しないこと。

## 注射剤の調製

本剤は冷却時にわずかに粘稠性がある。

### 筋肉内投与：

筋肉内投与を容易にするため、本剤を生理食塩水または英国薬局方注射用滅菌水で1対1に希釈することが推奨される。

### 静脈内投与：

静脈内投与する場合は、本剤を常時、生理食塩水または英国薬局方注射用滅菌水で1対1に希釈すること。

希釈を容易にするため、本剤は2 mL アンプルに充填された1 mL 溶液として提供される。

同一シリンジ内で本剤を他の薬剤と混合しないこと。

## 用量：

### 1. 前投薬

成人： 0.05 mg/kg（平均的な70 kgの男性では3.5 mg）。静脈内投与する場合は、手術の30～45分前に投与すれば5～10分後に鎮静効果が現れ、30～45分後に記憶の消失が最大となる。

筋肉内投与する場合は、手術の1～1.5時間前に投与すれば30～45分後に鎮静効果が現れ、60～90分後に記憶の消失が最大となる。

小児： 12歳未満の小児には本剤の投与は推奨しない。

### 2. 急性不安

成人： 0.025～0.03 mg/kg（平均的な70 kgの男性では1.75～2.1 mg）。6時間ごとに反復投与する。

小児： 12歳未満の小児には本剤の投与は推奨しない。

### 3. てんかん重積状態

成人： 4 mg を静脈内投与

小児： 2 mg を静脈内投与

高齢者： 高齢者では低用量でも効果が現れる場合があり、通常の成人用量の半量で十分である可能性がある。

### 腎または肝障害患者：

これらの患者では低用量で十分である可能性がある（4.4項を参照）。重度の肝不全患者での使用は禁忌である。

### 4.3. 禁忌

- 急性呼吸不全
- 本剤を含むベンゾジアゼピン系薬剤または溶媒成分（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ベンジルアルコール）のいずれかに対する過敏症
- 睡眠時無呼吸症候群
- 重症筋無力症
- 重度の肝不全
- 本剤はベンジルアルコールを含有しており、3歳までの幼小児には禁忌である。
- 同伴者がいない限り、外来患者に対する本剤の使用は推奨しない。

### 4.4. 警告および使用上の注意

本剤を筋肉内投与する場合は使用前に希釈してもよく、静脈内投与する場合は常時等用量の適合する希釈液で希釈すること（4.2項を参照）。迅速な注射が必要とされるてんかん重積状態のコントロールの場合を除き、静脈内投与する場合は緩徐に投与すること。

呼吸停止または部分的な気道閉塞が起こる可能性を考慮すること。そのため、患者の気道を確保し呼吸／換気を補助するために必要な装置を用意しておき、必要があれば使用すること。

ロラゼパムを含むベンゾジアゼピン系薬剤の使用は、身体的および精神的依存につながる可能性がある。

ベンゾジアゼピン系薬剤の使用時に重度のアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応が報告されている。ベンゾジアゼピン系薬剤の初回またはそれ以降の服用後に舌、声門または喉頭に血管浮腫が生じた症例が報告されている。ベンゾジアゼピン系薬剤を服用した一部の患者では、さらに呼吸困難、のどの閉塞感または悪心、嘔吐といった症状が生じている。一部の患者は救急診療部での治療が必要であった。舌、声門または喉頭に血管浮腫が生じている場合は、気道閉塞が生じて死に至る可能性がある。ベンゾジアゼピン系薬剤の投与後に血管浮腫が生じた患者には、その薬剤を再投与しないこと。

本剤を投与された患者は8時間以上、可能ならば一晚観察下に置くことが推奨される。外来患者に短時間の処置で本剤を使用した場合、帰宅時には同伴者が必要である。

本剤が体内に存在すると、アルコールや他の中枢神経抑制薬に対する耐容能が低下することを患者に助言すること。本剤の投与後、少なくとも24～48時間はアルコール飲料を摂取しないこと。

ロラゼパムを含むベンゾジアゼピン系薬剤を使用すると、致命的な呼吸抑制に至る可能性がある。高齢者や極めて重篤な患者ならびに肺の予備能が低いかまたは呼吸機能が低下した患者〔慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者等〕に本剤を投与する場合は、無呼吸または、心停止が生じる可能性

があるため、細心の注意を払わなければならない。また、てんかん重積状態の患者に本剤を投与する場合にも、特にその患者が他の中枢神経抑制薬の投与を受けている場合は注意を払うこと。

昏睡またはショック状態での本剤の使用を裏付ける根拠はない。

本剤は精神病またはうつ病の一次治療のためのものではなく、うつ病患者の治療には単剤で使用しないこと。ベンゾジアゼピン系薬剤は脱抑制効果を示してうつ病患者の自殺傾向を引き出す可能性がある。

ベンゾジアゼピン系薬剤の使用中に既存のうつ病が発現する可能性がある。

本剤の乱用または依存に関する臨床データは得られていない。しかし、ベンゾジアゼピン系薬剤の経口製剤の使用経験から、医師は長期間にわたる本剤の反復投与が身体的および精神的依存につながる可能性について注意すること。推奨された用量および期間で使用すれば Ativan への依存のリスクは低いが、高用量で長期間使用すればリスクは上昇する。アルコール症もしくは薬物乱用の既往がある患者または重大な人格障害のある患者では、依存のリスクはさらに上昇する。そのため、アルコール症もしくは薬物乱用の既往がある患者での使用を避けること。

本剤への依存から離脱症状に至る可能性があり、特に本剤の投与を急に中止した場合はその傾向が強くなる。そのため、**本剤の投与を中止する場合は常時、緩徐に中止すること**。その際に必要であれば経口製剤も使用する。

ベンゾジアゼピン系薬剤の経口剤の投与中止後に報告された症状には頭痛、筋肉痛、不安、緊張、うつ病、不眠症、落ち着きのなさ、錯乱、易刺激性、発汗および「反跳」現象の出現が含まれているため、ベンゾジアゼピン系薬剤による治療を要した症状が増強された形で再発している。これらの症状と薬剤が処方された当初の症状を区別することは難しいと考えられる。

重度の症例で発現する可能性のある症状：現実感消失、離人症、聴覚過敏、耳鳴、四肢のしびれ感およびピリピリ感、光、音および身体的接触に対する過敏症、不随意運動、嘔吐、幻覚ならびに痙攣。既存の発作性疾患を有する患者または抗うつ薬のような痙攣閾値を下げる他の薬剤を服用している患者では、痙攣がより頻繁に起こる場合がある。

本剤による治療期間は限られており、徐々に投与を中止する予定であることを患者に知らせることは有用と考えられる。「反跳」現象が生じる可能性についても、それが生じたときの不安を最小限に抑えるために、患者に知らせておくこと。

本剤を推奨用量で1週間投与しただけでも、投与中止後に離脱症状（反跳不眠等）が生じる可能性がある。

作用時間の短いベンゾジアゼピン系薬剤を投与すると、特に高用量で使用した場合に、離脱症状が投与間隔内に顕在化する可能性が指摘されている。

作用時間の長いベンゾジアゼピン系薬剤では、離脱症状が発現する可能性があるため作用時間の短いベンゾジアゼピン系薬剤に切り替えないよう警告することが重要である。

ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用が報告されている。

不安または不眠症は、いくつかの他の疾患の症状である場合がある。患者の訴える症状は、より特異的な治療法が存在する身体的または精神的基礎疾患に関連している可能性を考慮すること。

急性狭隅角緑内障の患者では、本剤の投与に注意を払うこと。

すべてのベンゾジアゼピン系薬剤の場合と同様に、ロラゼパムを使用すると肝性脳症が悪化する可能性がある。腎または肝機能障害を有する患者には頻繁にモニタリングを行い、患者の反応に従って慎重に用量を調節すること。これらの患者には低用量の投与で十分な場合がある。同じことが高齢者または衰弱している患者、慢性呼吸不全のある患者にも当てはまる。

すべての中枢神経抑制薬の場合と同様に、重度の肝不全を有する患者ではベンゾジアゼピン系薬剤の使用により脳症が引き起こされる可能性がある。そのため、これらの患者での使用は禁忌である。

ベンゾジアゼピン系薬剤を服用している患者の一部では血液疾患が発現しており、また一部では肝酵素上昇が生じている。本剤による治療過程を繰り返すことが臨床的に必要と考えられる患者では、血液学的評価および肝機能評価を定期的実施することが推奨される。

ベンゾジアゼピン系薬剤の使用に関連して、一時的な前向き健忘または記憶障害が報告されている。Ativanを前投与薬として使用する場合には、この効果が有用である場合がある。

時折、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用中に逆説反応が報告されている（4.8項を参照）。小児および高齢者ではこうした反応がより起こりやすいと考えられる。逆説反応が生じた場合は本剤の使用を中止する。

低血圧はまれにしか認められないが、血圧の低下が心血管系または脳血管系の合併症に至る可能性がある患者では、ベンゾジアゼピン系薬剤を慎重に投与すること。これは高齢患者では特に重要である。

本剤は添加剤としてポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールを含有する。推奨用量より高用量の場合も含め、本剤の投与中にプロピレングリコール毒性（乳酸アシドーシス、高浸透圧、低血圧等）およびポリエチレングリコール毒性（急性腎尿細管壊死等）が報告されている。痙攣発作を含む中枢神経系毒性、無反応、頻呼吸、頻脈および発汗もプロピレングリコール毒性と関連している。アルコールデヒドロゲナーゼおよびアルデヒドデヒドロゲナーゼの酵素系に障害がある患者、腎または肝疾患を有する患者および小児患者では、プロピレングリコールが蓄積されやすく、その有害作用が生じやすい。

#### 4.5. 薬物相互作用

**本剤の投与と同時にアルコールを摂取することは推奨されない。**

アルコール摂取と同時に本剤を使用すると、鎮静効果が増強される可能性がある。そのために自動車の運転または機械操作能力に影響が生じる。

本剤を含むベンゾジアゼピン系薬剤は、バルビツール酸系薬剤、抗精神病薬、鎮静薬／睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、麻薬性鎮痛薬、鎮静性抗ヒスタミン薬、抗痙攣薬および麻酔薬等のそれ自体が中枢神経抑制効果を示す他の薬剤と併用投与すると、相加的な中枢神経抑制効果を生じる。

ロラゼパムをバルプロ酸ナトリウムと併用投与すると、ロラゼパムのクリアランス低下（20%～40%）および血中濃度の上昇を引き起こす可能性がある。そのため臨床モニタリングを行い、ロラゼパムの用量を適宜減量する必要がある。

ロラゼパムをプロベネシドと併用投与すると、ロラゼパムのクリアランス低下、消失半減期の延長および血中濃度の上昇を引き起こす可能性がある。そのため臨床モニタリングを行い、ロラゼパムの用量を適宜減量する必要がある。

麻薬性鎮痛薬によって誘発される多幸症がベンゾジアゼピン系薬剤の使用に伴って亢進し、精神依存が強まる可能性がある。

特定の肝酵素（特にチトクロム P450）阻害薬によってベンゾジアゼピン系薬剤の活性が高まる場合がある。より程度は低いですが、抱合反応のみによって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤にも同じことが当てはまる。

本剤とスコポラミンの併用は、鎮静、幻覚および非合理的行動の発現頻度の上昇を引き起こすことが観察されているため、推奨しない。

クロザピンとロラゼパムの併用によって顕著な鎮静、過度の流涎および運動失調が生じる可能性がある。

テオフィリンまたはアミノフィリンの投与によって、ロラゼパムを含むベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静効果が低下する場合がある。

ロラゼパム注射剤とハロペリドールの併用投与に伴う無呼吸、昏睡、徐脈、心停止および死亡が報告されている。

#### 4.6. 妊娠、授乳婦等への影響

医師が臨床的に正当と判断した場合を除き、妊娠中（特に妊娠初期および後期）に本剤を使用しないこと。妊婦にベンゾジアゼピン系薬剤を投与すると胎児損傷を引き起こす可能性がある。

妊娠可能な女性に本剤を処方する場合、患者が妊娠を希望するかまたは妊娠の疑いがあるときには医師に連絡して本剤の投与中止について相談するよう患者に通知すること。

妊娠後期に本剤を使用する場合は、出産時に新生児の人工呼吸が必要となる場合がある。

やむを得ない医学的理由で妊娠後期または陣痛中に本剤を高用量で投与する場合は、本剤の薬理作用のために低体温、筋緊張低下および中等度の呼吸抑制といった影響が新生児に生じることが予測される。

出産前に数週間以上ベンゾジアゼピン系薬剤を服用した女性患者から生まれた新生児には、生後期間中に離脱症状が発現したことが報告されている。

妊娠後期または分娩時にベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた女性患者から生まれた新生児では、筋緊張低下、低体温、呼吸抑制、無呼吸、哺乳障害および低温ストレスに対する代謝応答の障害といった症状が報告されている。

帝王切開での使用も含めて、Ativan の非経口投与の産科学的安全性に関するデータは不足している。したがって、そうした使用は推奨されない。

ベンゾジアゼピン系薬剤は母乳中に移行することが知られているため、授乳婦の患者に予測されるベネフィットが乳児への潜在的风险を上回る場合を除き、授乳婦に本剤を投与しないこと。

#### 4.7. 自動車の運転、機械の操作への影響

本剤は患者の認知機能を低下させ、安全運転能力に影響を及ぼす可能性がある。本薬効群の医薬品は、1988年施行の道路交通法の5a項に基づく規制に記載された薬剤一覧に含まれている。本剤の処方時には、患者に下記の事項を伝えること。

- 本剤は患者の運転能力に影響を及ぼす可能性がある
- 本剤が患者にどのような影響を及ぼすのか自覚するまで運転しないこと
- 本剤の影響を受けている状態で運転することは違法である
- ただし、以下に該当する場合は違法とはみなされない（「法的防御」と呼ばれる）
  - 本剤が医学的または歯科的疾患の治療のために処方されている、かつ
  - 処方者の指示および本剤とともに提供された情報に従って本剤を使用している、かつ
  - 本剤が患者の安全運転能力に影響を及ぼしていない

鎮静、健忘、集中力の低下および筋肉機能障害が運転能力または機械操作能力に悪影響を及ぼす可能性がある。そのため、本剤の投与から24～48時間以内は運転または機械操作をしてはならず、飲酒しないよう助言すること（4.5項を参照）。

#### 4.8. 副作用

CIOMS 発現頻度カテゴリーの表中に副作用の一覧を示す。

Very common : 10%以上  
 Common : 1%以上 10%未満  
 Uncommon : 0.1%以上 1%未満  
 Rare : 0.01%以上 0.1%未満  
 Very rare : 0.01%未満

発現頻度不明： データ不足のため意味のある発現頻度を算出できない。

器官別大分類および発現頻度	副作用
血液およびリンパ系障害	

発現頻度不明：	血小板減少症，無顆粒球症，汎血球減少症
免疫系障害	
発現頻度不明：	過敏症反応，アナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応，血管浮腫
内分泌障害	
発現頻度不明：	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）
代謝および栄養障害	
発現頻度不明：	低ナトリウム血症
精神障害	
Common:	錯乱，うつ病，うつ病の顕在化
発現頻度不明：	脱抑制，多幸症，自殺念慮／自殺企図， 不安，激越，興奮，敵意，攻撃性，激しい怒り，睡眠障害／不眠症，性的興奮および幻覚を含む逆説反応
神経系障害*	
Very common:	鎮静，傾眠状態
Common:	運動失調，浮動性めまい
発現頻度不明：	錐体外路症状，振戦，回転性めまい，視覚障害（複視および霧視を含む），構語障害／不明瞭発語，頭痛，痙攣／痙攣発作，健忘，昏睡
*中枢神経系に対するベンゾジアゼピン系薬の効果は用量依存的であり，用量が高いほどより重度の中枢神経抑制が生じる。	
血管障害	
発現頻度不明：	低血圧

呼吸器，胸郭および縦隔障害†

発現頻度不明： 呼吸抑制，無呼吸，睡眠の悪化，閉塞性肺疾患増悪

†ベンゾジアゼピン系薬による呼吸抑制の程度は用量依存的であり，用量が高いほどより重度の呼吸抑制が生じる。

胃腸障害

Uncommon: 悪心

発現頻度不明： 便秘

肝胆道系障害

発現頻度不明： ビリルビン増加，肝トランスアミナーゼ上昇，アルカリホスファターゼ増加

皮膚および皮下組織障害

発現頻度不明： アレルギー性皮膚反応，脱毛症

生殖系および乳房障害

Uncommon: リビドーの変化，インポテンス，オルガズム感減少。

一般・全身障害および投与部位の状態

Very common: 疲労

Common: 筋力低下，無力症

発現頻度不明： 低体温

注射部位における本剤の忍容性はおおむね良好であるが，投与後に注射部位の疼痛および発赤がまれに報告されている。

治療用量での本剤の使用時に一時的な前向き健忘または記憶障害が生じる場合があり，用量が高くなるほどそのリスクが増大する（4.4 項を参照）。

小児および高齢者では逆説反応がより起こりやすいと考えられる（4.4 項を参照）。

#### 4.9. 過量投与

どのような薬剤の過量投与の管理においても，患者が複数の薬剤を服用している可能性を念頭に置くこと。

通常、ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与は、傾眠状態から昏睡までの様々な程度の中枢神経抑制の症状を呈する。軽症例でみられる症状は傾眠状態、精神錯乱および嗜眠である。より重篤な症例で特に他の中枢神経抑制薬またはアルコールを摂取している場合では、運動失調、低血圧、筋緊張低下、呼吸抑制、循環抑制、昏睡といった症状がみられ、非常にまれに死亡する症例がある。

本剤を推奨用量よりも高用量で投与した場合に、プロピレングリコール毒性およびポリエチレングリコール毒性が報告されている（4.4 項を参照）。

過量投与の治療は主に支持療法であり、バイタルサインのモニタリングや患者の綿密な観察が含まれる。適切に気道を確保し、必要に応じて補助呼吸法を用いること。低血圧が生じる可能性は低い、ノルアドレナリンで管理することができる。透析によるロラゼパムの除去は困難である。

入院患者にベンゾジアゼピン系薬剤を過量投与した場合の管理には、ベンゾジアゼピン拮抗薬のフルマゼニルが有用である場合がある。使用前にフルマゼニルの製品情報を参照すること。特に長期にわたるベンゾジアゼピン系薬剤の使用および三環系抗うつ薬の過量投与の場合では、医師はフルマゼニルの投与に関連して痙攣発作が生じるリスクに注意すること。

## 5. 薬理学的特性

### 5.1. 薬効薬理

Ativan は、抗不安、鎮静、催眠、抗痙攣および筋弛緩作用を有するベンゾジアゼピン系薬剤である。

### 5.2. 薬物動態学的特性

本剤は筋肉内投与後に速やかに吸収される。筋肉内投与後約 60～90 分後に最高血漿中濃度に達する。

Ativan は単純な第 1 段階反応で薬理学的に不活性なグルクロニドに代謝される。本剤は安全域が広いことから、反復投与後に累積するリスクは非常に小さい。

主な活性代謝物はない。筋肉内または静脈内投与したときの消失半減期は約 12～16 時間である。

### 5.3. 前臨床安全性データ

処方者向けの情報はない。

## 6. 製剤特性

### 6.1. 添加剤の一覧

ポリエチレングリコール 400

ベンジルアルコール

プロピレングリコール

### 6.2. 配合禁忌

情報が得られていない。

### 6.3. 有効期間

12 ヶ月

### 6.4. 保存に関する注意

冷蔵庫（2～8℃）で保存および輸送すること。  
アンプルは外箱に入れて保存すること。

### 6.5. 容器の特性及び包装単位

2 mL のワンポイントカットアンプル（Type I ガラス）に 1 mL の溶液が充填されている。アンプルのカット箇所には赤点のマーク付き。包装単位：10 アンプル。

### 6.6. 廃棄およびその他の取り扱いに関する注意

なし

### 7. 製造販売承認取得者

Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich  
Kent, CT13 9NJ  
United Kingdom

### 8. 製造販売承認番号

PL 00057/1279

### 9. 初回承認日／承認更新日

2011年8月11日

### 10. 改訂日

2014年5月

**PFIZER**

**LOCAL PRODUCT DOCUMENT**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT(S)**

Tavor® pro injectione 2 mg

Solution for injection

**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each ampoule with 1 ml solution for injection contains 2 mg lorazepam.  
Excipient with known effect: contains 20.9 mg benzyl alcohol per ml

For the full list of excipients, see section 6.1.

**3. PHARMACEUTICAL FORM**

Solution for injection

**4. CLINICAL PARTICULARS**

**4.1 Therapeutic indications**

- For sedation (basic sedation) prior to and after surgical and diagnostic interventions to reduce anxiety and tension and to ensure that the patient will not remember all details
- Initiation of treatment of severe neurotic anxiety symptoms and marked phobia (preferably with intravenous administration)
- Adjuvant short-term treatment of severe anxiety states and excitement in psychoses and depression, if primary treatment with neuroleptics and/or antidepressants fails to adequately control such symptoms
- Treatment of status epilepticus due to various focal and generalised seizure types. The following conditions show response to the injection of Tavor pro injectione 2 mg: generalised (clonic-tonic, "grand mal") seizures, generalised absences ("petit mal") or conditions of so-called spike wave stupor, focal-motor or psychomotor seizures as well as combinations such as generalised seizures with focal start. Initial treatment with Tavor pro injectione 2 mg produces prolonged neutralisation of seizure activity.

Tavor pro injectione 2 mg is not intended for chronic treatment of epilepsy. After the seizures have resolved, other medications are to be used for seizure prevention. Treatment of status epilepticus due to acute, reversible metabolic disorders (e.g. hypoglycemia, hypocalcemia, hyponatremia) should involve immediate attempts to eliminate the respective specific disorder.

**4.2 Posology and method of administration**

Dosage with indication of individual and daily doses

Premedication

For achieving the most beneficial effects dosage should be selected according to body weight. Administration should either be

- a) intravenous: 0.044 mg/kg body weight 15 to 20 minutes prior to the surgical intervention in order to achieve optimised results regarding memory failure

This IV dose will be sufficient for most adults and should not be exceeded in patients aged over 50 years; in such patients an initial dosage of 2 mg will usually be sufficient. For patients in whom the likelihood of a memory failure for events associated with the surgical procedure is especially desirable, 0.05 mg/kg body weight up to an overall maximum of 4 mg may be administered.

Prior to initiation of the intravenous injection the appropriate instruments for maintaining patency of airways must be prepared.

- b) intramuscular: 0,05 mg/kg body weight at least 2 hours prior to surgery in order to achieve optimised results regarding memory failure.

For elderly or debilitated patients and for those with serious respiratory or cardiovascular disorders a lower dose should be selected.

In patients with mild to moderate hepatic or renal dysfunction the lowest dose still being effective should be used as prolonged duration of action must be anticipated in such cases.

As a rule, the doses of other central depressants should be reduced.

Injection of each individual medication with a separate syringe is recommended.

### Psychiatry

For acute anxiety states with or without psychomotor excitement 0.05 mg/kg body weight IV or IM as starting dose (intravenous administration should be preferred). If needed, the same dose may be given once again after 2 hours. After acute symptoms have resolved treatment may be continued with oral forms of lorazepam.

### Status epilepticus

The usual starting dose for patients older than 18 years is 4 mg lorazepam given by slow IV injections (2 mg/min). If the seizures persist or recur within the next 10 to 15 minutes, the same dose may be injected once again. If reinjection within 10 to 15 minutes does not produce the desired results, other measures for the elimination status epilepticus should be taken. The maximum dose to be administered within 12 hours is 8 mg.

### Paediatric population

Children and juveniles should be given an initial dose of 0.05 mg/kg body weight; if the seizures persist or recur within the next 10 to 15 minutes, a second dose of 0.05 mg/kg may be given.

### Method of administration

Tavor pro injectione 2 mg may be given together with narcotic analgesics, other injectable analgesics, the usual narcotics and muscle relaxants as well as atropine sulfate, but not together with scopolamine.

For intramuscular administration, Tavor pro injectione 2 mg may be used in undiluted form. It

should be given by deep IM injection. As the solution for injection is slightly viscous, injection may be facilitated by diluting the content of the ampoule with the same volume of a compatible solution (see below).

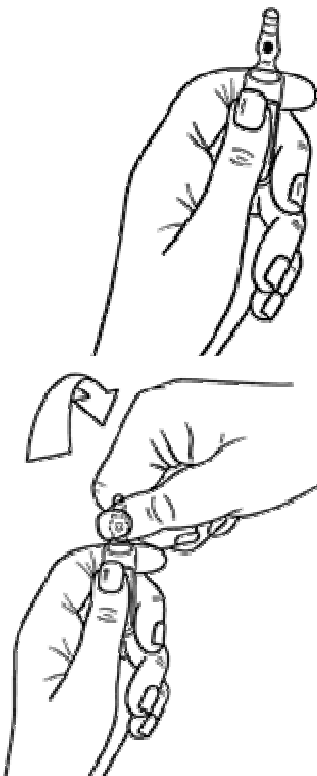
For intravenous injection, Tavor pro injectione 2 mg should be diluted at a ratio of 1:1 with physiological saline or water for injection. After dilution the solution is given by slow injection into a vein or into the infusion line; inadvertent intra-arterial injection must be strictly avoided (see section 4.4 *Warnings*). The rate of injection should not exceed 2 mg lorazepam per minute; injection should be supervised by repeated aspiration.

As usual, the solution to be injected must be visually inspected for impurities, clouding or discoloration. Solutions with discoloration or precipitations must not be used.

The following diluents are fully compatible for dilution of Tavor pro injectione 2 mg for at least one hour: water for injection, physiological saline, 5% dextrose.

#### Instructions to open the ampoule

The injection solution is filled in an OPC (one point cut)-ampoule which can only be opened in specific direction via a predetermined breaking point. Please follow the instructions to avoid injuries during opening.



Step 1:

To open the ampoule hold the bottom part of the ampoule in one hand presenting the coloured point to you.

Step 2:

Grasp the top of the ampoule with the other hand, positioning the thumb at the coloured point.

Open the ampoule by pressing the top of the ampoule away from the body to break at the existing cut under the point.

Instructions to prepare the dilution

The required volume of solution for injection must be extracted from the ampoule with a syringe; thereafter the intended volume of diluent must be added. Then the plunger of the syringe must be pulled back and the contents moved back and forth cautiously until the solution has been homogenously mixed. Do not shake vigorously as this may produce air bubbles in the solution for injection.

If multiple or repeated administration of Tavor pro injectione 2 mg is indicated, the physician will decide on the duration of use.

**4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance, to other benzodiazepines or to any of the excipients listed in section 6.1 as well in conditions of shock or collapse.

Tavor pro injectione 2 mg must not be co-administered with scopolamine, since their combination has been observed to cause an increased incidence of sedation, hallucination and irrational behavior.

Tavor pro injectione 2 mg contains benzyl alcohol and is therefore contraindicated in pre-term newborn infants or neonates (See section 4.4).

**4.4 Special warnings and precautions for use**

Risks of concomitant use of opioids and benzodiazepines

Concomitant use of benzodiazepines, including Tavor pro injection 2 mg, and opioids may result in sedation, respiratory depression, coma, and death. Due to these risks the concomitant prescription is only indicated for patients with no appropriate alternative treatments. Limit dosages and durations to the minimum of concomitant use are required if it is decided to use a concomitant prescription of Tavor pro injection 2 mg and an opioid. Patients should be closely monitored in regards to signs and symptoms of respiratory depression and sedation (see section 4.5).

Intra-arterial injection of Tavor pro injectione 2 mg must be strictly avoided as it may result in arterial spasms and consequently in an interruption of blood supply in the supply region of the artery which may lead to the development of gangrene and may require amputation.

Tavor pro injectione 2 mg must only be used with particular caution in patients with myasthenia gravis, spinal and cerebellar ataxia, acute intoxication with alcohol or central depressants (e.g. soporifics or analgesics, neuroleptics, antidepressants and lithium) as well as in patients with sleep apnea syndrome or severe respiratory insufficiency.

Like any premedication, this medicinal product should only be used with extreme caution in elderly or severely ill patients, in patients with low respiratory reserve and those with central respiratory or cardiovascular regulation disorders because of the risk of cardiac or respiratory arrest.

Caution is indicated in patients with a predisposition for alcohol, drug or medication dependence or actually showing such a dependence. Benzodiazepines may lead to dependence upon prolonged use.

The use of Tavor pro injectione 2 mg in patients with renal insufficiency or substantial hepatic dysfunction is not recommended.

Tavor pro injectione 2 mg is not intended for the primary treatment of endogenous depression and psychotic disease. However, tranquilisers of the type of lorazepam may be temporarily used as adjunct, if primary treatment with antidepressants or neuroleptics fails to fully control concurrent anxiety states or insomnia. Caution is indicated in patients with depressive mood, because depressive symptoms may be enhanced in isolated cases, if no concomitant medication with antidepressants is used.

Benzodiazepines may induce tonic-clonic convulsions in patients with Lennox-Gastaut syndrome. This should be considered, if such patients are treated with Tavor pro injectione 2 mg.

Intoxication by propylene glycol (e.g. lactic acidosis, hyperosmolality, hypotension) and polyethylene glycol (e.g. acute tubular necrosis) has been reported, when using Tavor pro injectione 2 mg at doses higher than those recommended. The patients predisposed for accumulation of propylene glycol and its potential adverse effects include patients with impaired alcohol and aldehyde dehydrogenase enzyme system including children younger than 4 years, pregnant women, patients with severe renal and hepatic disease and those treated with disulfiram or metronidazole.

Use of this medication in highly sedated patients, especially during anaesthesia, in patients with obstructive pulmonary disease and in elderly and debilitated patients may cause respiratory disorders. Therefore, instruments for maintaining patency of airways and for assisted ventilation must be available.

Special caution is required when Tavor pro injectione 2 mg is given to a patient in status epilepticus, especially if the patient has been given other central depressants or is severely ill. In such cases, the possibility of respiratory arrest or partial airways obstruction must be considered. Appropriate instruments for ventilation and resuscitation must be available.

Patients discharged home on the same day on which they received Tavor pro injectione 2 mg must be accompanied home.

Patients having been given Tavor pro injectione 2 mg should remain under medical supervision for 24 hours after the injection.

As use of benzodiazepines has been associated with changes in blood counts or with increased liver enzymes in plasma in isolated cases, regular monitoring of blood counts and liver enzymes is recommended, if repeated doses of Tavor pro injectione 2 mg are given.

Paradoxical reactions have been occasionally reported during benzodiazepine use (see section 4.8 *Undesirable effects*). Such reactions may be more likely to occur in children and the elderly. Should paradoxical reactions occur, use of lorazepam should be discontinued.

Use of benzodiazepines, including lorazepam, may lead to potentially fatal respiratory depression.

Severe anaphylactic/anaphylactoid reactions have been reported with the use of benzodiazepines. Cases of angioedema involving the tongue, glottis or larynx have been reported in patients after taking the first or subsequent doses of benzodiazepines. Some patients taking benzodiazepines have had additional symptoms such as dyspnoea, throat closing, or nausea and vomiting. Some patients have required medical therapy in the emergency department. If angioedema involves the tongue, glottis or larynx, airway obstruction may occur and be fatal. Patients who develop angioedema after treatment with a benzodiazepine should not be rechallenged with the drug.

Kidney-function assessments are recommended in patients undergoing long-term treatment.

### Use in children and juveniles

Juveniles younger than 18 years and children should not be treated with Tavor pro injectione 2 mg except for the treatment of status epilepticus. Use is contraindicated in pre-term newborn infants and neonates (see section 4.3).

Seizures and myoclonia have been reported in infants following the use of Tavor pro injectione 2 mg.

Children may show sensitivity to benzyl alcohol, polyethylene glycol and propylene glycol as excipients of Tavor pro injectione 2 mg. Benzyl alcohol may induce toxic and anaphylactoid reactions in infants and children up to an age of 3 years.

Central nervous depression, metabolic acidosis, wheezing and high levels of benzyl alcohol and its metabolites in blood and urine (so-called "gasping syndrome") were reported for newborns after the administration of IV solutions containing benzyl alcohol as preservative. Other potential symptoms include gradual neurologic deterioration, seizures, cerebral hemorrhage, hematologic anomalies, skin disruption, liver and renal failure, hypotension, bradycardia and circulatory collapse. Central nervous symptoms (e.g. seizures, ventricular bleeding) and unresponsiveness, accelerated breathing, tachycardia and sweating have been associated with propylene glycol toxicity. Although normal therapeutic doses of Tavor pro injectione 2 mg contain very small volumes of these substances, children given high doses may be predisposed for their effects.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Concomitant use of Tavor pro injectione 2 mg with other central depressants (e.g. neuroleptics, tranquilisers, antidepressants, hypnotics/sedatives, anaesthetics, beta-blockers, opiate analgesics, sedative antihistamines, anti-epileptics) or with alcohol may produce a mutual potentiation of the central depressant effects. Concomitant intake of alcohol is not recommended.

#### Opioids

Using benzodiazepines with opioids increases the risk of sedation, respiratory depression, coma, and death due to the mutual enhancement of the central depressant effect. Limit dosages and durations to the minimum of concomitant use are required (see section 4.4).

The effects of muscle relaxants and analgesics may be enhanced.

If the drug is co-administered with scopolamine, the incidence of hallucination, irrational behavior or marked sedation may increase. Therefore concomitant use should be avoided (see section 4.3).

In isolated cases, concomitant use of lorazepam and clozapine has been associated with marked sedation with circulatory collapse and respiratory arrest, excessive salivation and incoordination of movements.

There have been reports of apnea, coma, bradycardia, cardiac arrest and deaths in predominantly severely ill patients given lorazepam together with haloperidol.

Concurrent administration of lorazepam with valproic acid may result in increased plasma concentrations and reduced clearance of lorazepam. If valproic acid is administered concurrently, lorazepam dosage should be reduced by approximately 50%.

Concurrent administration of lorazepam with probenecid may result in a more rapid onset of action or a prolonged duration of action of lorazepam caused by an increased half-life and

reduced total clearance. If probenecid is used concurrently, lorazepam dosage should be reduced by approximately 50%.

Administration of theophylline or aminophylline may reduce the sedative effects of benzodiazepines, including lorazepam.

Lorazepam has not effect on the activity of the oxidative metabolic system (cytochrome P450 system). Therefore no interactions due to enzyme-inducing effects on this system (e.g. with cimetidine) are to be expected.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Pregnancy

Tavor pro injectione 2 mg should only be used during pregnancy in exceptional cases upon stringent indication as no adequate therapeutic experience with lorazepam has yet been reported. As there is no adequate experience with lorazepam in obstetrics, use of Tavor pro injectione 2 mg for this indication should be avoided.

The excipient benzyl alcohol in Tavor pro injection can cross the placenta and lead to severe adverse events in neonates (see section 4.4).

Prolonged and high-dose use should be avoided. Prolonged use of lorazepam in a pregnant woman may result in a withdrawal syndrome in the newborn. Higher doses given immediately before or during delivery may induce reduced activity, hypothermia, hypotension, minor respiratory depression and feeding problems (so-called "floppy infant syndrome") in the newborn.

Observations in humans to date have not produced any evidence of teratogenic effects at therapeutic doses. However – based on the experience with other benzodiazepines – effects of lorazepam on the development of the child cannot be excluded. There have been case reports of malformation and mental retardation of children with prenatal exposure after overdose and intoxication.

##### Breast-feeding

Lorazepam should not be used during lactation as it is excreted into breast milk to a minor extent (see section 5.2). Therefore, if strictly indicated with adequate consideration of the individual circumstances and especially dosage, a decision on stopping breast-feeding should be taken.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Even when used as recommended, this medicinal product may affect the reaction ability to an extent that the ability to drive and use machines is impaired. This is especially true for its combination with alcohol.

Therefore, patients having been given Tavor pro injectione 2 mg should avoid driving a vehicle, operating hazardous machinery or performing any activity requiring particular attention within the next 24 to 48 hours. Decreased attentiveness may be prolonged, e.g. in elderly persons, debilitation by surgery or poor general condition.

## 4.8 Undesirable effects

Very common ( $\geq 1/10$ )	Common ( $\geq 1/100$ bis < 1/10)	Uncommon ( $\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	Rare ( $\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)	Very rare (< 1/10.000)	Not known (cannot be estimated from the available data)
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>					
					Thrombocyto- penia, agranulocyto- sis, pancytopeni- a
<i>Immune system disorders</i>					
					Hypersensiti- vity reactions, anaphylactic/ anaphylactoi- d reactions, angioedema
<i>Endocrine disorders</i>					
					Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion (SIADH)
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>					
					Hyponatremi- a
<i>Psychiatric disorders</i>					
	Confusion, depression, unmasking of depression				Disinhibition, euphoria, suicidal ideation/atte- mpt., paradoxical reactions, including anxiety, agitation, excitation, hostility, aggression, rage, sleep disturbances /insomnia, sexual arousal, and hallucination

<b>Very common</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Common</b> ( $\geq 1/100$ bis < 1/10)	<b>Uncommon</b> ( $\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)	<b>Very rare</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Not known</b> (cannot be estimated from the available data)
					s
<i>Nervous system disorders</i>					
Sedation, drowsiness	Ataxia (tendency to fall), dizziness				Extrapyramidal symptoms, tremor, vertigo, visual disturbances (diplopia, blurred vision), dysarthria/slurred speech, headache, convulsions/ seizures, amnesia, coma
<i>Vascular disorders</i>					
					Hyper- and hypotensive circulatory reactions
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>					
					Respiratory depression (extent dose- dependent), apnoea, worsening of sleep apnea, worsening of obstructive pulmonary disease
<i>Gastrointestinal disorders</i>					
		Nausea, vomiting			Constipation
<i>Hepatobiliary disorders</i>					
					Increase in bilirubin, increase in liver transaminases, increase in alkaline

Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 bis < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Rare (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Very rare (< 1/10.000)	Not known (cannot be estimated from the available data)
					phosphatase
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>					
					Allergic skin reactions, alopecia
<i>Reproductive system and breast disorders</i>					
		Change in libido, impotence, decreased orgasm			
<i>General disorders and administration site conditions</i>					
Fatigue	Muscle weakness, asthenia				Hypothermia

Benzodiazepines cause a dose-dependent central nervous attenuation.

Transient failure of memory (anterograde amnesia) or memory impairment must be expected.

Withdrawal after high-dose administration or prolonged use may trigger withdrawal symptoms. Such symptoms may range from mild dysphoria and sleep disturbance to severe symptoms with generalised convulsions, tremor, abdominal and muscle cramps, vomiting and sweating. In order to avoid withdrawal symptoms dosage of Tavor pro injektion 2 mg should be gradually tapered off if needed.

As with other agents of the same type the risk of dependence will increase with continued use.

There is some evidence of development of tolerance to the sedative effects of benzodiazepines.

Local effects such as pain, burning sensation and reddening at the injection site after IM administration have been reported. Local phlebitis, pain immediately after injection and redness at the injection site have been described for IV administration.

Hypersensitivity reactions caused by benzyl alcohol may occur in rare instances.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>.

#### **4.9 Overdose**

For any assessment of intoxication the possibility of the use of multiple medications should

be considered.

### Symptoms of intoxication

Overdose with benzodiazepines is usually manifested by central nervous depression of varying severity ranging from drowsiness to comatose conditions. Symptoms of mild overdose may include stupor, confusion, somnolence, lethargy, ataxia, dysarthria, myalgia and blood pressure drop. In cases with severe intoxication central respiratory and circulatory depression and loss of consciousness occur (ICU monitoring!). For combination with other central depressants the risk of multiple intoxication will be increased and the risk of a fatal outcome must be considered.

### Treatment of intoxication

Treatment will primarily be symptomatic. Vital signs and fluid balance must be carefully supervised. Patency of airways must be ensured and assisted ventilation be instituted, if needed. Hypotension may be treated with plasma substitution fluid and possibly with peripheral circulatory agents of the norepinephrine type. For neutralising the central depressant effect of benzodiazepines the benzodiazepine antagonist flumazenil may be used. Hemodialysis is hardly useful for intoxication with lorazepam but may be helpful for mixed intoxications.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Anxiolytic, benzodiazepine (tranquiliser)

ATC Code: N05 B A06

Lorazepam is a psychotropic substance from the class of 1,4-benzodiazepines with relaxant and anxiolytic properties and sedative and hypnotic effects. In addition, lorazepam shows also muscle relaxant and anticonvulsant effects.

Lorazepam shows a very high receptor affinity at specific binding sites in the CNS. These benzodiazepine receptors are in close functional association with the receptors of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA). Following binding to the benzodiazepine receptor lorazepam increases the inhibitory effects of GABA-ergic transmission.

### **5.2 Pharmacokinetic properties**

#### Absorption

Pharmacokinetics following intramuscular administration is similar to the cumulation after oral administration. Lorazepam is rapidly and almost completely absorbed following oral and intramuscular administration. With doses of 2 (and 4 mg) the average absorption half-lives vary between 10.8 and 40.4 minutes with oral and 12.1 and 40 minutes with intramuscular administration. Maximum plasma levels of about 14 ng/ml per 1 mg IM lorazepam will be reached after about 60 to 90 minutes.

Maximum plasma levels of more than 30 ng/ml per 1 mg lorazepam are reached immediately after intravenous injection. Onset of action is usually seen after 0.5 to 5 minutes.

#### Protein binding

Data on plasma protein binding of lorazepam, which is predominantly bound to albumin, range from 80.4 to 93.2% and are thus slightly above the values of 65-70% determined for the primary metabolite, lorazepam glucuronide.

#### Passage into the CNS

The CSF concentrations of lorazepam and its conjugate are significantly lower than the concentrations in plasma seen at the same time points (on average less than 5% of the respective plasma levels).

#### Placenta passage

Lorazepam and lorazepam glucuronide cross the placenta barrier and pass into fetal circulation and into the amniotic fluid. No cumulation of either lorazepam or the glucuronide is seen in the fetus. In the newborn, lorazepam is also inactivated by glucuronidation, though at a slower rate than in the mother.

#### Passage into breast milk

Lorazepam and the glucuronide pass into breast milk to a very limited extent. The concentrations measured were approx. 13% of the maximum maternal serum concentrations for lorazepam and approx. 20% for the glucuronide corresponding to 2.4 µg lorazepam and 7 µg lorazepam glucuronide per liter breast milk for each 1 mg of the daily maternal dose.

#### Metabolism

The glucuronide metabolite being hardly active in animal experiments is the primary metabolite of lorazepam, which will be virtually completely metabolised. No active metabolites have been identified.

Following IM administration of 4 mg lorazepam, concentrations of the glucuronide being formed with a half-life of approx. 3.8 hours can already be measured after a few minutes. Concentrations of this metabolite reach a plateau after 4 hours which will be maintained for about 8 hours.

#### Elimination

Values of 12-16 hours have been reported in various studies for the elimination half-life being independent of the route of administration. The elimination half-life determined for the glucuronide is 12.9-16.2 hours.

In the first days of life elimination half-life may be the 2- to 4-fold of the maternal half-life. However, terminal half-life shows no essential age dependence with the exceptions of the first days of life.

#### *Elimination with impaired renal function*

Metabolic inactivation and plasma half-life of lorazepam will be unaffected by existing renal insufficiency, but elimination of the pharmacodynamically inactive glucuronide will be substantially delayed.

#### *Dialysability and behavior with forced diuresis*

Lorazepam clearance is normal in patients with impaired renal function, while the pharmacodynamically inactive lorazepam glucuronide will culminate. Six-hour hemodialysis

eliminated only 8% of the non-conjugated substance, but 40% of the glucuronide. Thus, the benefit of hemodialysis in the case of high-degree intoxication is rather small. The same also holds for forced diuresis.

#### Elimination with impaired hepatic function

Clearance of lorazepam will not be significantly affected by the presence of existing hepatic disease (hepatitis, cirrhosis). Obviously, glucuronidation in the presence of hepatic disease is not essentially affected. However, severe hepatic disease may result in a prolongation of terminal half-life.

#### Bioavailability

If 2 mg lorazepam are given IM, the value measured for bioavailability accounts for 95.9% vs. IV administration.

### **5.3 Preclinical safety data**

#### Acute toxicity

LD<sub>50</sub> following intravenous, intramuscular or intraperitoneal administration will range between 24 and 70 mg/kg body weight depending on animal species.

See also section 4.9.

#### Subchronic and chronic toxicity

Chronic toxicity studies evaluated lorazepam in rats (80 weeks) and dogs (12 months) with oral administration. Histopathologic, ophthalmologic and hematologic evaluations and tests of organ function showed no or only slightly significant, biologically irrelevant alterations at high doses.

The solution for injection was given to rats at doses of up to 20 mg lorazepam per kg body weight (4 ml/kg) and dogs at doses of up to 10 mg/kg body weight (2 ml/kg) for up to 5 weeks by IM route. Intravenous doses in rats were up to 8 mg/kg (3.2 ml/kg) for 10 days. Some of the animals given higher volumes of the drug or the solvent died. As with oral administration no unusual findings except for reversible tissue reactions at the injection site after both injection of the drug and the corresponding volume of solvent were observed.

#### Mutagenic and tumorigenic potential

Mutagenicity tests with lorazepam have been done to a limited extent. The tests done to date have been negative. No evidence of a tumorigenic potential was seen in studies in rats and mice given oral doses of lorazepam.

#### Reproduction toxicity

The effects of oral lorazepam on embryonal and fetal development and reproduction was studied in rabbits, rats and mice; in addition, Tavor pro injectione 2 mg IV was also given to rats (day 6-15 of pregnancy) and rabbits (day 6-18 of pregnancy). The animal species used were known to show sensitivity to teratogens. In the context of these tests no evidence for teratogenic effects or disturbances of fertility could be identified.

Experimental studies showed no evidence of behavioral disorders in the offspring of mothers with long-term benzodiazepine exposure.

There have been case reports of external dysmorphic findings and subsequent mental

retardation in children whose mothers had taken high-dosed benzodiazepines for prolonged periods.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Benzyl alcohol, propylene glycol, macrogol 400

Contains 20.9 mg benzyl alcohol per ml

### **6.2 Incompatibilities**

None known

Compatible solutions see section 4.2.

It is recommended to administer any additional medication in a separate syringe.

### **6.3 Shelf life**

15 Months

Solution of injection should be immediately used after opening the ampoules; remaining unused solution should be discarded.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C).

Keep in the original package in order to protect the content from light!

### **6.5 Nature and contents of container(s)**

5 ampoules of 1 ml solution for injection (N1)

10 ampoules of 1 ml solution for injection (N2)

50 ampoules of 1 ml solution for injection (hospital pack)

Not all pack sizes may be marketed.

### **6.6 Special precautions for disposal (and other handling)**

No special requirements for disposal.

## **7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

PFIZER PHARMA PFE GmbH

Linkstr. 10

10785 Berlin

Phone: 0800 8535555

Fax: 0800 8545555

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

7379.00.00

## 9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 22 June 1988  
Date of latest renewal: 28 December 2010

## 10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

July 2017

## 11. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription

---

### Other instructions

#### **Supplementary information for medical professionals on the appropriate use of benzodiazepine tranquilisers/hypnotics**

Benzodiazepines are drug substances being used for the symptomatic treatment of temporary severe anxiety and sleep disorders requiring pharmacological therapy.

For some time abuse and dependence have been reasons for concern. According to the findings to date, benzodiazepines are prescribed with excessive frequency and for an excessively long duration. The risk of dependence will increase with dose level and with duration of use.

In addition to their dependence potential, benzodiazepines are associated with several other risks such as the risk of residual effects (impairment of reaction ability, e.g. traffic risk), withdrawal phenomena including rebound effects (increased recurrence of the original symptomatology upon discontinuation of treatment), disturbed memory and anterograde amnesia, neuropsychiatric adverse effects including paradoxical reactions, and also changes of half-lives of certain substances, especially in elderly persons.

Therefore, prescribing physicians are to observe the following guidelines having been formulated with adequate consideration of publications of the Drug Commission of German Physicians and the Working Group of Neuropsychopharmacology and Pharmacopsychiatry:

1. Careful establishment of therapeutic indication!
2. Particular caution is indicated with patients with a history of dependence. As a rule, no prescription is recommended.
3. As a rule, the smallest pack size should be prescribed.
4. Prescription in the lowest, but adequate dosage. Dosage should be reduced as early as possible (if possible in the first week of treatment) or dosing interval should be prolonged.

5. Duration of treatment should be agreed with the patient before the start of treatment and the need of continued treatment should be re-evaluated at short intervals. Dependence without dose increases and so-called "low-dose dependence" have also been reported!
6. Gradual dose reduction after prolonged use (more than one week) in order to avoid withdrawal symptoms such as restlessness, anxiety, sleep disorders, delirium syndromes or seizures.  
Even minor withdrawal symptoms may result in repeated administration.
7. Consultation and information of the patient that benzodiazepines must not be passed on to others.
8. Prescriptions of benzodiazepines should always be completed by the physician himself/herself and personally handed to the patient.
9. Appropriate consultation of Prescribing Information and Package Leaflet and of pertaining scientific publications.
10. Any cases of dependence should be reported to the German Federal Institute for Drugs and Medicinal Products (BfArM) through the respective Drug Commissions of the Chambers of the Medical Profession.

spcde-7v6tr-il-2

欧州製品特性概要（ドイツ）の1～11項の和訳を以下に示す。

## 1. 販売名

Tavor<sup>®</sup> pro 注射剤 2 mg

## 2. 成分および組成

1 アンプルあたり注射用溶液 1 mL 入りで、ロラゼパムを 2 mg 含有する。

既知の作用を有する添加剤：ベンジルアルコールを 1 mL あたり 20.9 mg 含有する。

添加剤の一覧は、6.1 項を参照のこと。

## 3. 剤形

注射溶液

## 4. 臨床に関する詳細

### 4.1. 効能・効果

外科的および診断のための処置の前後に不安と緊張を軽減し、患者が詳細を覚えていないようにするための鎮静（基本的鎮静状態）

重度の神経症の不安症状と顕著な恐怖症の初期治療（静脈内投与が好ましい）

神経弛緩薬または抗うつ薬を用いた1次治療で十分な症状のコントロールが不可能な場合の重度の不安状態、精神病およびうつ病の興奮に対する短期補助治療

様々な焦点発作と全般化発作によるてんかん重積状態の治療。下記に本剤に対する反応を示す：全般化発作（強直性間代性、「大発作」）、全般化欠伸発作（「小発作」）または、いわゆる棘徐波昏迷、焦点運動発作、精神運動発作、焦点発作に続く全般化発作のような複合発作。本剤の初期治療は発作活動を長期間抑制する。

本剤はてんかんの慢性的な治療のための薬剤ではない。発作が消失後、発作予防のためには他剤を使用すべきである。急性で可逆的な代謝障害（低血糖症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症など）によるてんかん重積状態の治療では、それぞれの障害を取り除くための処置を即時に行うべきである。

### 4.2. 用法・用量

#### 麻酔前投薬

最も有益な治療効果を得るため、用量は体重により設定する。

#### a) 静脈内投与

想起の障害に関し、最適な効果を得るために、外科的処置の15～20分前に体重1 kgあたり0.044 mg/kgを投与する。

この投与量は大半の成人には十分であり、50歳超の患者はこの用量を超えてはならない。50歳超の患者では、通常、2 mg の開始用量で十分である。外科的処置に伴い想起を障害する効果を期待する患者には、体重 1 kg あたり 0.05 mg 最大用量 4 mg まで投与できる。

静脈内投与開始前に、気道の開存の維持のために適切な器具を準備する。

#### b) 筋肉内投与

想起の障害に関して、最適な効果を得るために、少なくとも外科的処置 2 時間前に体重 1 kg あたり 0.05 mg を投与する。

高齢患者、衰弱した患者および重篤な呼吸障害または心血管障害の患者には低用量を選択する。

軽度から中等度の肝機能障害または腎機能障害を有する患者には、作用時間の延長が予想されるため、有効性を示す最低用量を投与すること。

原則として、他の中枢神経抑制薬は減量すること。

個々の薬剤投与では個別のシリンジを使用することが推奨される。

### 精神医学

精神運動興奮の有無にかかわらず、急性の不安状態には開始用量（静脈内投与が推奨される）として体重 1 kg あたり 0.05 mg を静脈内投与または筋肉内投与する。必要に応じて 2 時間後に同じ用量を再投与してもよい。急性症状の回復後はロラゼパム経口剤を継続投与することができる。

### てんかん重積状態

18 歳以上の患者に対する本剤の通常の開始用量は 4 mg であり、静脈内に緩徐に投与する（2 mg/分）。発作が持続するか、投与後 10～15 分間に再び発作が起こる場合は、同じ用量を再投与してもよい。再投与後 10～15 分間に効果がみられない場合は、別の措置をとること。12 時間以内に投与可能な本剤の用量は最大 8 mg である。

### 小児集団

小児や青少年に対しては、開始用量として体重 1 kg あたり 0.05 mg を投与する。発作が持続するか、投与後 10～15 分間に再び発作が起こる場合は、さらに体重 1 kg あたり 0.05 mg を再投与してもよい。

### 投与方法

本剤は、硫酸アトロピンと同様に麻薬性鎮痛薬、他の注射用鎮痛剤、通常の催眠剤、筋弛緩剤と併用してもよいが、スポコラミンとは併用してはならない。

筋肉内投与では、本剤は希釈せずに使用できるが、深部筋肉内に投与すること。注射用溶液はわずかに粘性があるため、アンプル内の溶液と同量の希釈液で希釈することで注入を容易にすることができる（下記参照）。

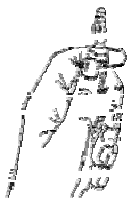
静脈内投与では、本剤と生理食塩水または注射用水は1対1で希釈する。希釈後、静脈内または輸液ラインに緩徐に投与する。動脈内投与は絶対に避けること（4.4項参照）。1分間に2mgを超える注入速度で投与してはならず、注入は反復吸引で管理すること。

通常どおり、注入する溶液に、不純物、混濁または変色がないかを視覚的に検査しなければならない。変色または沈殿のある溶液は使用してはならない。

少なくとも1時間の安定性がある、本剤の希釈に最適な溶液は次のとおりである：注射用水、生理食塩水、5%デキストロース。

#### アンプルの開封手順

注射溶液は、所定の破断点で特定の方向でのみ開けることができるワンポイントカット（OPC）-アンプルに充填されている。開封の間、怪我をしないように手順に従うこと。



手順1：色のついたポイントが手前に来るように片手でアンプル胴部をしっかりと持つ。



手順2：もう片方の手で色のついたポイントに親指を合わせ、アンプルの頭部をしっかりとつかむ。アンプルの頭部を胴体から切り離すため、ポイントの下にあるカット部分を折り、頭部を押し倒してアンプルをあける。

#### 希釈液を準備する手順

注射溶液の必要量を注射器でアンプルから吸い上げる。その後、必要量の希釈液を付加する。次いで、注射器のピストンを引き、溶液が均質に混合されるまで内容物を慎重に前後に動かす。注射溶液中に気泡が発生する可能性もあるので力強く振ってはいならない。

本剤を複数回または反復投与する場合、医師は使用期間を決定する。

### 4.3. 禁忌

本剤の有効成分や他のベンゾジアゼピン系薬剤または6.1項に記載される本剤の添加剤に過敏症を示す患者およびショックまたは虚脱状態の患者には使用してはならない。

併用により、鎮静、幻覚および異常行動の発現頻度の上昇が認められているため、スコポラミンと併用してはならない。

本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有するため、早産児や新生児には禁忌である（4.4項参照）。

#### 4.4. 警告および使用上の注意

##### オピオイドおよびベンゾジアゼピン系薬剤の併用に伴うリスク

本剤を含むベンゾジアゼピン系薬剤とオピオイドの併用により、鎮静、呼吸抑制、昏睡および死亡に至る可能性がある。このようなリスクを伴うことから、併用投与は適切な代替療法のない患者のみに適応する。本剤とオピオイドを併用する場合、投与量と投与期間を最小限に抑えること。呼吸抑制および鎮静の徴候および症状に関して、患者を慎重に観察すること（4.5項参照）。

本剤の動脈内投与は絶対に避けること。動脈内投与は動脈攣縮を引き起こし、動脈の供給領域での血液供給が阻害され、切断が必要となる壊疽の発生に繋がる可能性がある。

重症筋無力症、脊髄性運動失調、小脳性運動失調、アルコールまたは中枢神経抑制剤（催眠剤、鎮痛剤、神経弛緩剤、抗うつ剤、リチウムなど）による急性中毒、睡眠時無呼吸症候群、重度の呼吸不全のある患者に使用する場合には、特に注意すること。

他の前投薬と同様に、心停止または呼吸停止のリスクがあるため、高齢患者、重症患者、呼吸予備力の低下した患者、呼吸中枢または心臓血管系の調節障害の患者に使用する場合には、十分に注意すること。

アルコール、薬剤などの依存症の素因または症候のある患者には慎重に使用すること。ベンゾジアゼピン系薬剤の長期使用により、依存を引き起こす可能性がある。

腎機能不全、重度の肝機能障害のある患者への使用は推奨しない。

本剤は内因性うつ病および精神病の1次治療を目的としていない。しかしながら、抗うつ剤または神経遮断剤の1次治療において、併発する不安状態、不眠への効果が不完全な場合、補助的な精神安定剤として、本剤を一時的に使用してもよい。抗うつ剤の併用がない患者でうつ症状が悪化する可能性があることから、うつ気分の患者に使用する場合には、注意すること。

ベンゾジアゼピン系薬剤はLennox-Gastaut症候群の患者に強直性間代性痙攣を引き起こす可能性がある。これらの患者に本剤を使用する場合には考慮すること。

本剤の推奨用量を超えて使用したときにプロピレングリコール（乳酸アシドーシス、高浸透圧、低血圧など）、ポリエチレングリコール（急性腎尿細管壊死など）による中毒の報告がある。プロピレングリコールを蓄積し、潜在的な有害作用を認める傾向がある患者は、4歳未満の小児を含むアルコールおよびアルデヒド脱水素酵素系が低下した患者、妊娠している女性、重度の腎機能障害や肝機能障害の患者およびジスルフィラムまたはメトロニダゾールを投与中の患者である。

高度な鎮静時、特に麻酔時の患者、閉塞性肺疾患の患者、高齢患者または衰弱した患者に使用する場合、呼吸障害を引き起こす可能性があるため、気道を確保するための装置および人工呼吸器を用意すること。

てんかん重積状態の患者に使用する場合、特にこれらの患者が他の中枢神経抑制剤を投与されている場合または重症の場合には、特別な注意が必要である。呼吸停止または気道部分閉塞の可能性を考慮しなければならない。適切な換気装置および蘇生装置を必ず利用できるようにすること。

本剤投与後、同日に帰宅する患者に対しては、必ず帰宅時に同伴者を伴うこと。

本剤投与後 24 時間は、医学的管理を継続すること。

ベンゾジアゼピン系薬剤投与と関連した血球数の変化または肝酵素の上昇の例があるため、本剤を繰り返し投与する場合は、血球数および肝酵素の定期的なモニタリングを行うことが推奨される。

ベンゾジアゼピン系薬剤の使用時に逆説反応が時折報告されている（4.8 項参照）。小児や高齢者においては、より多く認められることがある。逆説反応が認められた場合には、本剤の使用を中止すること。

本剤を含むベンゾジアゼピン系薬剤の使用は、死に至る可能性がある呼吸抑制を引き起こすことがある。

ベンゾジアゼピン系薬剤の使用時に重度のアナフィラキシー・アナフィラキシー様反応が報告されている。ベンゾジアゼピン系薬剤の初回投与または 2 回目以降の投与後に舌、声門、喉頭などに血管浮腫をきたした症例が報告されている。さらに呼吸困難、のどの閉塞感、悪心および嘔吐といった症状を発現した患者もいる。また、救急診療部での治療が必要となった患者もいる。血管浮腫が舌、声門、喉頭などまで広がると、気道閉塞を起こし、死に至ることがある。ベンゾジアゼピン系薬剤の投与後に血管浮腫が認められた場合は、その薬剤を再投与してはならない。

長期間投与をしている患者では腎機能を評価することが推奨される。

#### 小児および青少年への投与

てんかん重積状態の治療を除き、18 歳未満の青少年や小児患者に本剤を使用しないこと。早産児や新生児には禁忌である（4.3 項参照）。

幼児に本剤を投与後、発作およびミオクローヌスが認められたとの報告がある。

小児患者は本剤の添加剤であるベンジルアルコール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールに対する過敏症を有する可能性がある。3 歳以下の幼児および小児患者に使用すると、ベンジルアルコールによる中毒およびアナフィラキシー様反応を引き起こす可能性がある。新生児に保存剤としてベンジルアルコールを含んだ本剤を静脈内投与後、中枢神経抑制、代謝性アシドーシス、喘鳴およびベンジルアルコールまたはその代謝物の血中および尿中濃度の高値など（いわゆる、あえぎ症候群）の報告がある。他の潜在的な症状は、漸進的な神経学的症状の悪化、発作、脳出血、血液系の異常、皮膚の損傷、肝不全および腎不全、低血圧、徐脈および循環虚脱である。中枢神経症状（発作、脳室出血など）および無反応、過呼吸、頻脈、発汗はプロピレングリコールの毒性と関連がある。本剤の通常用量では添加剤の量は非常に少ないが、高用量を投与された小児は、その影響を受けやすい。

#### 4.5. 薬物相互作用

本剤を他の中枢神経抑制剤（神経弛緩剤，精神安定剤，抗うつ剤，睡眠剤・鎮静剤，麻酔剤， $\beta$  ブロッカー，麻薬性鎮痛剤，鎮静性抗ヒスタミン剤，抗てんかん剤など）またはアルコールと併用すると，相互に中枢神経抑制効果が増加することがある。アルコールとの同時摂取は推奨しない。

##### オピオイド

ベンゾジアゼピン系薬剤をオピオイドと併用すると，中枢神経抑制効果が相互に増強されることにより，鎮静，呼吸抑制，昏睡および死亡のリスクが上昇する。併用時は投与量と投与期間を最小限に抑えること（4.4 項参照）。

筋弛緩薬および鎮痛薬の効果が増加することがある。

スコポラミンと併用すると，幻覚，異常行動または顕著な鎮静の発現頻度が増加する可能性がある。したがって，スコポラミンとの併用を避けること（4.3 項参照）。

本剤とクロザピンの併用により，循環虚脱および呼吸停止に伴う顕著な鎮静，過剰な唾液分泌，協調運動障害が認められた例がある。

主に重症患者で本剤とハロペリドールを併用したとき，無呼吸，昏睡，徐脈，心停止および死亡が認められたとの報告がある。

本剤とバルプロ酸の併用により本剤の血漿中濃度が上昇し，本剤のクリアランスが低下することがある。バルプロ酸と併用する場合には，本剤の投与量を約 50%に減らすこと。

本剤とプロベネシドの併用により本剤の消失半減期が延長し，全身クリアランスが低下することから，本剤の効果発現が早くなったり，効果が持続することがある。プロベネシドと併用する場合には，本剤の投与量を約 50%に減らすこと。

テオフィリンまたはアミノフィリンの投与により，本剤を含むベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静効果が減弱することがある。

本剤は酸化代謝系（チトクロム P450）に対する作用は認められていないため，酵素誘導作用を有する薬剤（シメチジンなど）との相互作用は予期されていない。

#### 4.6. 受胎能，妊娠，授乳婦等への影響

##### 妊娠

妊婦に対する本剤の十分な治療経験が報告されていないため，止むを得ない医療上の必要性を要する例外的な場合にのみ使用すること。産科での十分な使用経験はないため，産科での使用は避けること。

添加物であるベンジルアルコールは胎盤を通過するため，新生児に重度の有害事象を引き起こす可能性がある（4.4 項参照）。

高用量での長期的な使用は避けること。妊婦に本剤を長期間使用した場合、新生児に離脱症候群を引き起こす可能性がある。分娩直前または分娩時に高用量を母親に投与した場合、新生児に活動低下、低体温、低血圧、軽度の呼吸抑制および哺乳障害（いわゆるフロッピーインファント症候群）を引き起こす場合がある。

これまでのヒトでの使用経験において、本剤の治療用量での催奇形作用を示す所見は得られていない。しかしながら、他のベンゾジアゼピン系製剤の使用経験から、本剤の小児発達への影響は排除できない。過量投与や中毒により出生前に本剤に曝露された小児では奇形や精神遅滞が報告されている。

#### 授乳

本剤は乳汁にわずかに移行するため、授乳中に使用しないこと（5.2項参照）。したがって、本剤の使用が個々の状況、特に用量を十分考慮した上でやむを得ないとされた場合は、授乳を中止すること。

#### 4.7. 自動車の運転、機械の操作への影響

推奨される用法用量で使用した場合でも、本剤は反応力を低下させ患者の運転能力および機械操作能力に影響を及ぼす可能性がある。特にアルコールと併用した場合に、本影響が顕著に出現する。

したがって、本剤投与後 24～48 時間は、自動車運転、危険な機械の操作、または細心の注意を要する活動に従事することは避けること。高齢者、術後患者または全身状態が不良な衰弱した患者などでは注意力の低下が長期化する可能性がある。

#### 4.8. 副作用

Very common (10%以上)	Common (1%以上 10%未満)	Uncommon (0.1%以上 1%未満)	Rare (0.01%以上 0.1%未満)	Very rare (0.01%未満)	Not known (利用可能データからは評価できない)
血液およびリンパ系障害					
					血小板減少症、無顆粒球症、汎血球減少症
免疫系障害					
					過敏症反応、アナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応、血管浮腫
内分泌障害					
					抗利尿ホルモン不適合分

Very common (10%以上)	Common (1%以上 10%未満)	Uncommon (0.1%以上 1%未満)	Rare (0.01%以上 0.1%未満)	Very rare (0.01%未満)	Not known (利用可能データからは評価できない)
					泌症候群 (SIADH)
代謝および栄養障害					
					低ナトリウム血症
精神障害					
	錯乱, うつ病, うつ病の顕在化				脱抑制, 多幸症, 自殺念慮 / 企図, 不安, 激越, 興奮, 敵意, 攻撃性, 激しい怒り, 睡眠障害 / 不眠症, 性的興奮および幻覚を含む逆説反応
神経系障害					
鎮静, 傾眠状態	運動失調 (転倒傾向), 浮動性めまい				錐体外路症状, 振戦, 回転性めまい, 視覚障害 (複視, 霧視), 構語障害 / 不明瞭発語, 頭痛, 痙攣 / 痙攣発作, 健忘, 昏睡
血管障害					
					高・低血圧
呼吸器, 胸郭および縦隔障害					
					呼吸抑制 (用量依存的), 無呼吸, 睡眠時無呼吸の悪化, 閉塞性肺疾患の悪化
胃腸障害					
		悪心, 嘔吐			便秘
肝胆道系障害					
					ビリルビン増加, 肝トラン

Very common (10%以上)	Common (1%以上 10%未満)	Uncommon (0.1%以上 1%未満)	Rare (0.01%以上 0.1%未満)	Very rare (0.01%未満)	Not known (利用可能データからは評価できない)
					スアミナーゼ上昇, アルカリホスファターゼ増加
皮膚および皮下組織障害					
					アレルギー性皮膚反応, 脱毛症
生殖系および乳房障害					
		リビドーの変化, インポテンス, オルガズム感減少			
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	筋力低下, 無力症				低体温

ベンゾジアゼピン系薬剤は用量依存的に中枢神経系を減弱させる。

一過性の記憶力の低下（前向性健忘）または記憶障害は既知の事象である。

高用量での投与または長期間の投与後に投与を中止すると離脱症状が誘発される場合がある。離脱症状は軽度の不快気分や睡眠障害から、全身痙攣、振戦、腹部仙痛や筋痙攣、嘔吐や発汗を伴う重度の症状として現れる場合がある。これらの離脱症状を避けるためには、必要に応じて少しずつ減量する。

他の同種の薬剤のように、依存性のリスクは使用期間と共に増大する。

ベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静効果に耐性ができたとのエビデンスがいくつかある。

筋肉内投与後の注射部位の疼痛、灼熱感、発赤などの局所反応が報告されている。静脈内投与後の局所静脈炎、投与直後の疼痛、注射部位の発赤が報告されている。

まれに、ベンジルアルコールに対する過敏反応が認められることがある。

#### 4.9. 過量投与

中毒を評価する際、多剤投与の可能性を考慮する必要がある。

## 中毒の症状

通常、ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与では、傾眠から昏睡まで様々な程度の中枢神経抑制が出現する。軽度の過量投与では、昏迷、錯乱、傾眠、嗜眠、運動失調、構語障害、筋肉痛および血圧低下などが起きる場合がある。重度な中毒では、中枢性呼吸抑制、循環抑制および意識消失が起きる場合がある（集中治療室でのモニタリングを要する）。他の中枢抑制剤が併用された場合は、複数薬物による中毒のリスクが高まり、死亡のリスクを考慮する必要がある。

## 中毒の治療

治療は主に対症療法となる。バイタルサインや体液バランスを注意して観察する必要がある。必要に応じて、気道を確保して人工呼吸器を装着すること。低血圧に対しては血漿置換液を投与し、ノルエピネフリン系の末梢血管収縮薬を用いてもよい。ベンゾジアゼピンの中枢抑制作用を中和するには、ベンゾジアゼピンの拮抗薬であるフルマゼニルを投与する場合もある。血液透析法は、ロラゼパムによる中毒に対する効果はほとんどないが、混合薬物中毒の場合は有用であるかもしれない。

## 5. 薬理学的特性

### 5.1. 薬効薬理

薬物療法的分類：抗不安薬，ベンゾジアゼピン（精神安定剤）

ATC Code: N05 B A06

ロラゼパムは弛緩薬特性，抗不安薬特性，鎮静効果，および催眠効果を有する 1,4-ベンゾジアゼピン系の向精神薬である。また，筋弛緩効果，抗痙攣効果も有する。

ロラゼパムは中枢神経系にて特定の結合部位に非常に高い親和性受容体を有する。ベンゾジアゼピン受容体は抑制性神経伝達物質 $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）の受容体と密接な機能的関連を示す。また，ベンゾジアゼピン受容体との結合後，GABA 作動性伝達による抑制性効果を増強する。

### 5.2. 薬物動態学的特性

#### 吸収

筋肉内投与後の薬物動態は，経口投与後の累積状態に類似している。ロラゼパムは経口投与および筋肉内投与後，速やかに，ほぼ完全に吸収される。2 mg（および 4 mg）の用量での平均吸収半減期は経口投与では 10.8～40.4 分であり，筋肉内投与では 12.1～40 分である。約 60～90 分後に，ロラゼパム筋注 1 mg あたり約 14 ng/mL の最大血漿濃度に到達する。

静脈内投与後では，直ちに，ロラゼパム 1 mg あたり 30 ng/mL 超の最大血漿濃度に到達する。作用の発現は，通常 0.5～5 分後に認められる。

### タンパク結合

血漿タンパク結合に関するデータによると、ロラゼパムは80.4%～93.2%の範囲で主にアルブミンと結合している。したがって、1次代謝産物ロラゼパムグルクロニドの65%～70%の決定値をわずかに超えている。

### 中枢神経系への移行

同時点で見られるロラゼパムとその複合体の脳脊髄液中濃度は血漿中濃度より有意に低い（平均各血漿中濃度の5%未満）。

### 胎盤通過

ロラゼパムとロラゼパムグルクロニド（以下グルクロニド）は胎盤関門を通過し、胎児循環および羊水中に入る。胎児には、ロラゼパムとグルクロニドのいずれの蓄積も認められない。ロラゼパムはまた、新生児ではグルクロン酸抱合によって母体中よりも遅い速度で不活性化する。

### 母乳への移行

ロラゼパムとグルクロニドは非常に少量だが母乳へ移行する。母乳中のロラゼパムおよびグルクロニドの濃度はそれぞれの最大母体血清中濃度の約13%および約20%であった。これは、母体に1mg/日投与した場合、母乳1Lあたりに2.4µgのロラゼパム、7µgのグルクロニドが含まれることに相当する。

### 代謝

動物実験にて、ほとんど活性しないグルクロニド代謝物はロラゼパムの主要代謝物であり、事実、完全に代謝される。活性代謝物は確認されていない。

ロラゼパム4mgを筋肉内投与後、約3.8時間の半減期で形成されるグルクロニド濃度は、数分後にはすでに測定が可能である。本代謝物濃度は、4時間後にプラトーに到達し、約8時間維持される。

### 排泄

投与経路に依存しない消失半減期の様々な研究で、12～16時間値が報告されている。グルクロニドの消失半減期は12.9～16.2時間であると算出された。

初期段階では、消失半減期は母動物の半減期の2～4倍である可能性がある。しかしながら終末相半減期は初期段階を除き、本質的な年齢依存性を示さない。

### 腎機能障害患者での排泄

ロラゼパムの代謝不活性化および血漿半減期は既存の腎機能障害では影響されないが、薬力学的に不活性グルクロニドの排泄は顕著に遅い。

### 強制利尿に対する透析性と行動

腎機能障害患者では、ロラゼパムクリアランスは正常であるが、薬力学的に不活性ロラゼパム グルクロニドは頂点に達する。6時間の血液透析では、非抱合型物質の排泄は8%のみであるが、グルクロニドの排泄は40%である。したがって高度な中毒の場合、血液透析の利点はかなり小さい。同じことが強制利尿にも言える。

### 肝機能障害患者での排泄

既存の肝機能障害（肝炎、肝硬変）では、ロラゼパムのクリアランスは顕著には影響されない。明らかに、肝疾患でのグルクロン酸抱合は本質的に影響されない。しかしながら重度の肝疾患では終末相半減期が延長する可能性がある。

### バイオアベイラビリティ

ロラゼパム 2 mg を筋肉内投与した場合、バイオアベイラビリティの測定値は、静脈内投与に対し 95.9%を占める。

## **5.3. 前臨床安全性データ**

### 急性毒性

静脈内、筋肉内または腹腔内投与したときの LD<sub>50</sub> は、各動物種で 24～70 mg/kg の範囲である（4.9 項参照）。

### 亜急性および慢性毒性

慢性毒性試験では、ラット（80 週間）およびイヌ（12 ヶ月間）に経口投与し、本剤を評価した。病理組織学的、眼科学的小および血液学的評価ならびに臓器機能評価において変化を示さないか、高用量でのみわずかに有意だが生物学的に重要でない変化が認められた。

ロラゼパムをラットに 20 mg/kg (4 mL/kg)までの用量を、イヌには 10 mg/kg (2 mL/kg)までの用量を最長 5 週間筋肉内投与した。ラットの静脈内投与試験では、最大 8 mg/kg (3.2 mL/kg)を 10 日間投与した。高い容量の本剤または溶媒を投与した動物に数例の死亡がみられた。本剤とそれに相当する容量の溶媒を注射後、注射部位の可逆的な組織反応を除き異常所見は認められなかった。経口投与では異常所見は認められなかった。

### 変異原性および腫瘍形成能

ロラゼパムを用いた変異原性試験は限定された範囲で行われている。これまでに行われた試験結果は陰性であった。ロラゼパムを経口投与したラットおよびマウスの試験では腫瘍形成能は証明されなかった。

### 生殖毒性

ロラゼパム経口投与による胚・胎児発生に対する影響をウサギ、ラットおよびマウスを用い検討した。加えて、本剤をラット（妊娠 6～15 日）およびウサギ（妊娠 6～18 日）に静脈内投与した。

使用した動物種は催奇形性に対する感受性を示すことが知られている。これらの試験では催奇形性と受胎能の障害は認められなかった。

実験的な検討で長期間ベンゾジアゼピンを曝露された母動物の出生児に行動障害は認められなかった。

長期間、高用量のベンゾジアゼピンが投与された母親の子には、外表検査の異常所見およびその後の精神遅滞が生じたとの症例報告がある。

## 6. 製剤特性

### 6.1. 添加剤の一覧

ベンジルアルコール、プロピレングリコール、マクロゴール 400

注射溶液 1 mL あたりベンジルアルコールを 20.9 mg 含有する。

### 6.2. 配合禁忌

情報が得られていない。

希釈液に関しては 4.2 項を参照のこと。

別の注射剤を投与する場合は別のシリンジで行うこと。

### 6.3. 有効期間

15 ヶ月

注射溶液はアンプル開封後直ちに使用すること。未使用の残液は廃棄すること。

### 6.4. 保存に関する注意

冷蔵庫 (2~8°C) に保存する。

遮光のため、元の箱に入れて保存する。

### 6.5. 容器の特性および包装単位

注射溶液 1 mL 入り : 5 アンプル (N1)

注射溶液 1 mL 入り : 10 アンプル (N2)

注射溶液 1 mL 入り : 50 アンプル (病院用パック)

すべての包装単位の製品が市販されるわけではない。

### 6.6. 廃棄およびその他の取り扱いに関する特別な注意

廃棄 : 特記事項なし

## 7. 製造販売承認取得者

PFIZER PHARMA PFE GmbH

Linkstr. 10

10785 Berlin

Phone: 0800 8535555

Fax: 0800 8545555

## 8. 製造販売承認番号

7379.00.00

## 9. 初回承認日／承認更新日

初回承認：1988年6月22日

承認最新更新：2010年12月28日

## 10. 改訂日

2017年7月

## 11. 一般分類

処方箋医薬品

## その他の説明事項

### ベンゾジアゼピン系精神安定剤／催眠剤の適切な使用に関する医療従事者への補足情報

ベンゾジアゼピンは薬物療法が必要な一時的な重度の不安や睡眠障害の症状の治療のために使用される薬剤である。

乱用と依存性については、懸念されている。これまでの所見によれば、ベンゾジアゼピンは、必要以上に高頻度かつ長期間にわたり処方されている。依存性のリスクは投与量と、使用期間に伴って増加する。

依存の可能性に加えて、ベンゾジアゼピンは残留効果（反応性の障害、交通上のリスクなど）、リバウンド効果（治療の中止時に本来の症状の再発を増進させる）を含む離脱症状、記憶障害および前向き健忘、逆説反応を含む神経精神的副作用、さらに特に高齢者における特定の物質の半減期の変化などのリスクと関連している。

したがって、処方医はドイツ医師会の医薬品委員会および神経精神薬理学および精神薬力学のワーキンググループの出版物を十分に考慮して策定された以下のガイドラインを遵守すること。

1. 治療指標を慎重にたてること。
2. 依存症の既往歴を有する患者には特に注意すること。原則としてどの処方も推奨されない。
3. 原則として、最小単位を処方すること。

4. 最低用量ではあるが、適切な用量の処方であること。用量はできるだけ早く減量すること（可能であるなら投与1週目）、または投与間隔を延長すること。
5. 投与期間は投与開始前に患者との同意のもとに決定し、継続投与の必要性は短期間での再評価にもとづいて決定すること。増量のない依存および、いわゆる「低用量依存症」が報告されている。
6. 落ち着きのなさ、不安、睡眠障害、譫妄症候群または発作のような離脱症状を避けるために延長使用（1週間以上）後は段階的に用量を減量すること。軽度の離脱症状でさえ反復投与につながる可能性がある。
7. ベンゾジアゼピンを他人に渡してはならないことを患者に指導すること。
8. ベンゾジアゼピンの処方は、医師によってなされ、自ら患者に渡すことで完了すること。
9. 処方情報、添付文書および科学出版物を適切に参照すること。
10. 依存の症例については、各医療機関の医薬品委員会を通じて連邦医薬品医療機器研究所（BfArM）に報告すること。

### 1. 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品として、ミダフレッサ<sup>®</sup>静注 0.1% (一般名：ミダゾラム) およびセルシン<sup>®</sup>注射液 5mg/10mg (一般名：ジアゼパム) の情報を [Table 1](#) に、ホストイン<sup>®</sup>静注 750mg (一般名：ホスフェニトインナトリウム水和物) , ノーベルバル<sup>®</sup>静注用 250mg (一般名：フェノバルビタールナトリウム) , アレビアチン<sup>®</sup>注 250mg (一般名：フェニトインナトリウム) の情報を [Table 2](#) に示す。

ロラゼパム注射液  
1.7 同種同効品一覧表

Table 1. 同種同効品一覧表 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム)


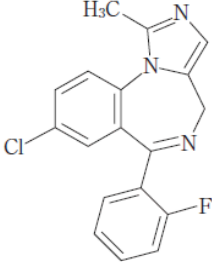
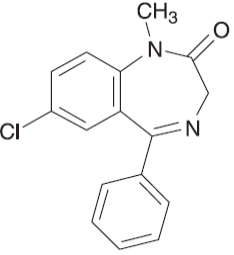
一般的名称	ロラゼパム	ミダゾラム	ジアゼパム
販売名	ロラピタ <sup>®</sup> 静注 2mg	ミダフレッサ <sup>®</sup> 静注 0.1%	セルシン <sup>®</sup> 注射液 5mg セルシン <sup>®</sup> 注射液 10mg
会社名	ファイザー株式会社	アルフレッサファーマ株式会社	武田テバ薬品株式会社
承認年月日	-	2014年9月26日	2001年8月24日
再審査年月日	-	-	-
再評価年月日	-	-	1997年6月5日
規制区分	-	向精神薬, 習慣性医薬品, 処方箋医薬品	向精神薬, 処方箋医薬品 <sup>注1)</sup>
化学構造式			
剤形・含量	1バイアル 1.0 mL 中, ロラゼパム 2.0 mg を含有する。	1バイアル (10 mL) 中, ミダゾラム 10 mg を含有する。	セルシン注射液 5 mg は 1 管 1 mL 中, ジアゼパム 5 mg を含有する。 セルシン注射液 10 mg は 1 管 2 mL 中, ジアゼパム 10 mg を含有する。
効能・効果	てんかん重積状態	てんかん重積状態	神経症における不安・緊張・抑うつ 下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつ の軽減 ・ 麻酔前, 麻酔導入時, 麻酔中, 術後 ・ アルコール依存症の禁断 (離脱) 症状 ・ 分娩時 てんかん様重積状態におけるけいれんの抑制
効能・効果に関連する使用上の注意	-	-	-

Table 1. 同種同効品一覧表 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム)

一般的名称	ロラゼパム	ミダゾラム	ジアゼパム
用法・用量	通常, 成人にはロラゼパムとして 4 mg を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお, 必要に応じて 4 mg を追加投与するが, 初回投与と追加投与の総量として 8 mg を超えないこと。通常, 生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05 mg/kg (最大 4 mg) を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお, 必要に応じて 0.05 mg/kg を追加投与するが, 初回投与と追加投与の総量として 0.1 mg/kg を超えないこと。	<u>静脈内投与</u> 通常, 修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児には, ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1 mg/分を目安とすること。なお, 必要に応じて 1 回につき 0.1~0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが, 初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと。 <u>持続静脈内投与</u> 通常, 修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児には, ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し, 必要に応じて 0.05~0.1 mg/kg/時ずつ増量する。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。	本剤は, 疾患の種類, 症状の程度, 年齢及び体重などを考慮して用いる。一般に成人には, 初回 2 mL (ジアゼパムとして 10 mg) を静脈内又は筋肉内に, できるだけ緩徐に注射する。以後, 必要に応じて 3~4 時間ごとに注射する。静脈内に注射する場合には, なるべく太い静脈を選んで, できるだけ緩徐に (2 分以上の時間をかけて) 注射する。
用法及び用量に関連する使用上の注意	(1) 本剤は同量の注射用水, 生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈してから投与すること。[「適用上の注意」の項参照] (2) 本剤は注意しながら緩徐に投与すること。[呼吸抑制があらわれることがある。] (3) 本剤を 1 回の発作に対して 2 回を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤を 2 回を超えて投与したときの追加効果は限定的であることから, 本剤を追加投与しても発作が消失しない場合, 他の抗けいれん薬の投与を考慮すること。	(1) ミダゾラムに対する反応は個人差があり, 患者の年齢, 感受性, 全身状態及び併用薬等を考慮して, 投与量を決定すること。特に, 高齢者, 衰弱患者, 心不全患者, 及び中枢神経系抑制剤等を併用する場合は投与量を減量すること。[作用が強くあらわれやすい。(「1. 慎重投与」の項, 「5. 高齢者への投与」の項参照) (2) 投与量の急激な減少又は中止によりてんかん重積状態があらわれることがあるので, 持続静脈内投与を終了する場合には 0.05~0.1 mg/kg/時を目安として緩徐に減量すること。	(1) 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児, 小児には, 筋肉内注射しないこと。 (2) 痙攣の抑制のために本剤を投与する時, 特に追加投与を繰り返す際には, 呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。
警告	-	(1) 「重要な基本的注意」に留意し, 呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること。[呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことがあり, 速やかな処置が行われないうちに死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されている。] (2) 低出生体重児及び新生児に対して急速静	-

**Table 1. 同種同効品一覧表 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム)**

一般的名称	ロラゼパム	ミダゾラム	ジアゼパム
		脈内投与をしてはならない。[急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。]	
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の成分に対し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 [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。] 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。] 4. ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者 [副作用として心停止が報告されており、これらの患者の症状を悪化させるおそれがある。]	(次の患者には投与しないこと) (1) 本剤の成分に対し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 [眼圧を上昇させるおそれがある。] (3) 重症筋無力症のある患者 [重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。] (4) HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビルを含有する製剤, サキナビル, インジナビル, ネルフィナビル, ダルナビル, アタザナビル, ホスアンプレナビル), エファピレンツ及びコビスタットを含有する製剤を投与中の患者 (「3. 相互作用」の項参照) (5) ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者	(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 [本剤の弱い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 [本剤の筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。] (3) ショック、昏睡、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者 [ときに頻脈、徐脈、血圧低下、循環性ショックがあらわれることがある。] (4) リトナビル (HIV プロテアーゼ阻害剤) を投与中の患者 (「相互作用」の項参照)
原則禁忌	-	-	-
使用上の注意	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者 [無呼吸、心停止が起こりやすい。] (2) 心障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある。] (3) 肝機能障害患者 [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。] (4) 腎機能障害患者 [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。] (5) 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。]	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者 [無呼吸、心停止が起こりやすい。] (2) 肝障害、腎障害のある患者 [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。] (3) 衰弱患者 [作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。] (4) 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。] (5) 低出生体重児、新生児 [臨床試験において投与経験がない。] (「7. 小児等への	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 心障害、肝障害、腎障害のある患者 [心障害では症状が悪化、肝・腎障害では排泄が遅延するおそれがある。] (2) 脳に器質的障害のある患者 [作用が強くあらわれる。] (3) 乳児、幼児 [作用が強くあらわれる。] (4) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照) (5) 衰弱患者 [作用が強くあらわれる。] (6) 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者 [静脈内注射時、無呼吸、心停止が起こり易い。]

Table 1. 同種同効品一覧表 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム)

一般的名称	ロラゼパム	ミダゾラム	ジアゼパム
	<p>(6) 衰弱患者 [作用が強くあらわれるおそれがある。]</p> <p>(7) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(8) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人, 授乳婦 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]</p>	<p>投与」の項参照)</p> <p>(6) 重症心不全等の心疾患のある患者 [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ので, 必ず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すること。]</p> <p>(7) 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者 [脱水等により体液が不足している患者では, 本剤の投与により血圧低下を来しやすいので, 十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと。]</p> <p>(8) アルコール又は薬物乱用の既往のある患者</p> <p>(9) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(10) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人, 授乳婦 (「6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)</p>	
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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, 危険を伴う機械の操作等に從事させないように注意すること。</p> <p>(2) 無呼吸, 呼吸抑制, 心停止等があらわれることがあるので, 本剤投与前に酸素吸入器, 吸引器具, 挿管器具, 人工呼吸装置等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。</p> <p>(3) 本剤投与中は, パルスオキシメーターや血圧計等を用いて, 患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。また, 気道が閉塞していない状態を維持しておく必要がある。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の作用には個人差があるので, 投与量 (初回量, 追加量) 及び投与速度に注意すること。</p> <p>(2) 無呼吸, 呼吸抑制, 舌根沈下, 血圧低下等があらわれることがあるので, 本剤投与中は, パルスオキシメーターや血圧計等を用いて, 患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。</p> <p>(3) 本剤投与前に酸素吸入器, 吸引器具, 挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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從事させないように注意すること。</p> <p>(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)。</p>

Table 1. 同種同効品一覧表 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム)

一般名称	ロラゼパム	ミダゾラム	ジアゼパム																																																
	<p>3. 相互作用 本剤は, 主に UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 2B7 及び 2B15 によるグルクロン酸抱合によって代謝される。 [「薬物動態」の項参照]</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。</td> </tr> <tr> <td>モノアミン酸化酵素阻害剤</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>アルコール (飲酒)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>マプロチリン塩酸塩</td> <td>(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ることがある。</td> <td>(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。</td> </tr> <tr> <td>ダントロレンナトリウム水</td> <td>筋弛緩作用を増強すること</td> <td>相互に筋弛緩作用を増強す</td> </tr> </tbody> </table>	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	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。	モノアミン酸化酵素阻害剤			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。 (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水	筋弛緩作用を増強すること	相互に筋弛緩作用を増強す	<p>3. 相互作用 本剤は, 主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 (「薬物動態」の項参照)</p> <p>併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIV プロテアーゼ阻害剤 ゼラナビル リトナビルを含む製剤 (ノービア, カレトラ) サキナビル (インビラーゼ) インジナビル (クリキシバン) ネルフィナビル (ピラセプト) ダルナビル (プリジスタ, プリジスタナイーブ) アタザナビル (レイアタツ) ホスアンブレナビル (レクシヴァ) エファビレンツ (ストックリン) コビスタットを含む製剤 (スタリビルド)</td> <td>過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。</td> <td>これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により, 本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>不整脈, 持続的な鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HIV プロテアーゼ阻害剤 ゼラナビル リトナビルを含む製剤 (ノービア, カレトラ) サキナビル (インビラーゼ) インジナビル (クリキシバン) ネルフィナビル (ピラセプト) ダルナビル (プリジスタ, プリジスタナイーブ) アタザナビル (レイアタツ) ホスアンブレナビル (レクシヴァ) エファビレンツ (ストックリン) コビスタットを含む製剤 (スタリビルド)	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により, 本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。			不整脈, 持続的な鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	<p>3. 相互作用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リトナビル ノービア®</td> <td>過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。</td> <td>チトクローム P450 に対する競合的阻害により, 本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。</td> <td>相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。</td> </tr> <tr> <td>アルコール (飲酒)</td> <td>眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。</td> <td>相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。</td> </tr> <tr> <td>シメチジン, オメプラゾール</td> <td>眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。</td> <td>本剤のクリアランスがシメチジンとの併用により 27~51%, オメプラゾールとの併用により 27~55%減少することが報告されている。</td> </tr> <tr> <td>シプロフロキサシン</td> <td>眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低</td> <td>本剤のクリアランスが 37%減少することが報告されて</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リトナビル ノービア®	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	チトクローム P450 に対する競合的阻害により, 本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。	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が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考えられている。	アルコール (飲酒)	眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が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考えられている。	シメチジン, オメプラゾール	眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスがシメチジンとの併用により 27~51%, オメプラゾールとの併用により 27~55%減少することが報告されている。	シプロフロキサシン	眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低	本剤のクリアランスが 37%減少することが報告されて
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	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。																																																	
モノアミン酸化酵素阻害剤																																																			
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。 (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水	筋弛緩作用を増強すること	相互に筋弛緩作用を増強す																																																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																	
HIV プロテアーゼ阻害剤 ゼラナビル リトナビルを含む製剤 (ノービア, カレトラ) サキナビル (インビラーゼ) インジナビル (クリキシバン) ネルフィナビル (ピラセプト) ダルナビル (プリジスタ, プリジスタナイーブ) アタザナビル (レイアタツ) ホスアンブレナビル (レクシヴァ) エファビレンツ (ストックリン) コビスタットを含む製剤 (スタリビルド)	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により, 本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。																																																	
		不整脈, 持続的な鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。																																																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																	
リトナビル ノービア®	過度の鎮静や呼吸抑制等が起こる可能性がある。	チトクローム P450 に対する競合的阻害により, 本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。																																																	
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が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考えられている。																																																	
アルコール (飲酒)	眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が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考えられている。																																																	
シメチジン, オメプラゾール	眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。	本剤のクリアランスがシメチジンとの併用により 27~51%, オメプラゾールとの併用により 27~55%減少することが報告されている。																																																	
シプロフロキサシン	眠気, 注意力・集中力・反射運動能力等の低	本剤のクリアランスが 37%減少することが報告されて																																																	



**Table 1. 同種同効品一覧表 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム)**

一般的名称	ロラゼパム			ミダゾラム			ジアゼパム		
			用によると考えられる。	テリスロマイシン キヌプリスチン・ ダルホプリスチン 等					
				抗悪性腫瘍剤 ビノレルビン酒 石酸塩 パクリタキセル 等	骨髄抑制等の 副作用が増強 するおそれがある。	本剤がチトク ローム P450 を 阻害し、これ らの薬剤の代 謝を阻害し血 中濃度が上昇 することが考 えられている。			
				プロポフォール	麻酔・鎮静作用 が増強されたり、 収縮期血圧、 拡張期血圧、 平均動脈圧、 及び心拍出量 が低下すること がある。	相互に作用 (麻酔・鎮静 作用、血圧低 下作用)を増 強させる。ま た、CYP3A4 に対する競合 的阻害作用に より、本剤の 血中濃度が上 昇したとの報 告がある。			
				CYP3A4 を誘導 する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビ タール等	本剤の作用を 減弱させるこ とがある。	CYP3A4 が誘 導され、本剤 の代謝が促進 される。			
	4. 副作用 国内の成人及び小児の患者を対象とした第 III 相試験において安全性を評価した 26 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現症例は 4 例 (15.4%) で、発現した副作用は傾眠 2 例 (7.7%)、運動失調 1 例			4. 副作用 国内成績：承認時までに国内において実施されたてんかん重積状態の小児患者を対象とした臨床試験で、35 例中 3 例 (8.6%) に 4 件の副作用 (発熱、呼吸抑制、発疹、AST (GOT) 上昇) が認めら			4. 副作用 承認時までの調査では 1,221 例中 315 例 (25.8%) に、製造販売後の副作用の頻度調査 (1973 年 9 月時点) では 1,091 例中 263 例 (24.1%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下の副作		

Table 1. 同種同効品一覧表 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム)

一般名称	ロラゼパム	ミダゾラム	ジアゼパム
	(3.8%) , 平衡障害 1 例 (3.8%) であった。(承認時)	れた。	用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。
	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 呼吸抑制, 無呼吸 (頻度不明) : 呼吸抑制, 無呼吸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。</p> <p>2) 心停止 (頻度不明) : 心停止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するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 昏睡 (頻度不明) : 昏睡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。</p> <p>4) 激越, 錯乱, 攻撃性 (頻度不明) : 激越, 錯乱, 攻撃性等の精神症状が報告されているので, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 呼吸抑制 (1%以上) , 無呼吸, 舌根沈下 (頻度不明<sup>註</sup>) : 無呼吸, 呼吸抑制, 舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し, 換気をはかるなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 心停止 (頻度不明<sup>註</sup>) : 心停止が報告されている。</p> <p>3) 心室頻拍, 心室性頻脈 (頻度不明<sup>註</sup>) : 心疾患患者において心室頻拍, 心室性頻脈があらわれることがあるので, 投与中には循環動態の変化に十分注意し, 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。</p> <p>4) ショック, アナフィラキシー (頻度不明<sup>註</sup>) : ショック, アナフィラキシーがあらわれることがあるので, 本剤投与中は観察を十分に行い, 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。</p> <p>5) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明<sup>註</sup>) : 無動緘黙, 強度の筋強剛, 嚥下困難, 頻脈, 血圧の変動, 発汗等が発現し, それに引き続き発熱がみられる場合は, 投与を中止し, 体冷却, 水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと。本症発症時には, 白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く, また, ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお, 高熱が持続し, 意識障害, 呼吸困難, 循環虚脱, 脱水症状, 急性腎不全へと移行すること</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 連用により薬物依存 (頻度不明) 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 (頻度不明) 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。</p> <p>2) 舌根の沈下による上気道閉塞 (0.1~5%未満) が, また, 慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合, 呼吸抑制 (頻度不明) 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。</p> <p>3) 刺激興奮, 錯乱 (0.1~5%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。</p> <p>4) 循環性ショック (頻度不明) 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。</p>

Table 1. 同種同効品一覧表 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム)

一般の名称	ロラゼパム	ミダゾラム	ジアゼパム																																																																										
		<p>がある。</p> <p>6) 依存性 (頻度不明<sup>注1)</sup>) : 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。連用中における投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動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。</p> <p>注) 麻酔・鎮静に関する効能・効果を有する他のミダゾラム注射剤における報告に基づく記載のため、頻度不明とした。</p>																																																																											
	(2) その他の副作用	(2) その他の副作用	(2) その他の副作用																																																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>頻度不明<sup>注2)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td>—</td> <td>血小板減少症</td> </tr> <tr> <td>免疫系障害<sup>注1)</sup></td> <td>—</td> <td>過敏症反応、血管浮腫</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td>—</td> <td>低ナトリウム血症、食欲不振、口渇</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>—</td> <td>うつ病、脱抑制、多幸症、自殺念慮・自殺企図、逆説反応 (不安、興奮、敵意、激しい怒り、睡眠障害・不眠症、性的興奮及び幻覚)</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>傾眠、運動失調、平衡障害</td> <td>鎮静、浮動性めまい、錐体外路症状、振戦、回転性めまい、複視、霧視、構語障害・不明瞭発語、頭痛、痙攣発作、健忘、ふらつき、立ちくらみ、頭重、不眠、頭部圧迫感、耳鳴、歩行失調、舌のも</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	頻度不明 <sup>注2)</sup>	血液及びリンパ系障害	—	血小板減少症	免疫系障害 <sup>注1)</sup>	—	過敏症反応、血管浮腫	代謝及び栄養障害	—	低ナトリウム血症、食欲不振、口渇	精神障害	—	うつ病、脱抑制、多幸症、自殺念慮・自殺企図、逆説反応 (不安、興奮、敵意、激しい怒り、睡眠障害・不眠症、性的興奮及び幻覚)	神経系障害	傾眠、運動失調、平衡障害	鎮静、浮動性めまい、錐体外路症状、振戦、回転性めまい、複視、霧視、構語障害・不明瞭発語、頭痛、痙攣発作、健忘、ふらつき、立ちくらみ、頭重、不眠、頭部圧迫感、耳鳴、歩行失調、舌のも	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>頻度不明<sup>注2)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>呼吸器</td> <td>—</td> <td>しゃっくり、咳、喀痰</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>—</td> <td>不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>—</td> <td>覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、視覚異常、せん妄、不随意運動</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>—</td> <td>悪心、嘔吐、嘔気</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) 上昇</td> <td>ALT (GPT) 上昇、<math>\gamma</math>-GTP 上昇、総ビリルビン上昇、ALT (GPT) 低下、LDH 上昇、AI-P 上昇</td> </tr> <tr> <td>過敏症<sup>注2)</sup></td> <td>発疹</td> <td>紅斑、蕁麻疹、痒痒感等</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱</td> <td>体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK (CPK) 上昇</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 麻酔・鎮静に関する効能・効果を有する他のミダゾラム注射剤における報告に基づく記載のため、頻度不明とした。</p> <p>注2) このような場合には投与を中止するなど、適切な処</p>		1%以上	頻度不明 <sup>注2)</sup>	呼吸器	—	しゃっくり、咳、喀痰	循環器	—	不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動	精神神経系	—	覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、視覚異常、せん妄、不随意運動	消化器	—	悪心、嘔吐、嘔気	肝臓	AST (GOT) 上昇	ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、総ビリルビン上昇、ALT (GPT) 低下、LDH 上昇、AI-P 上昇	過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹	紅斑、蕁麻疹、痒痒感等	その他	発熱	体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK (CPK) 上昇	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) 精神神経系</td> <td>眠気</td> <td>ふらつき、眩暈、頭痛、言語障害</td> <td>振戦、複視、霧視、眼振、失神、失禁、歩行失調、多幸症</td> </tr> <tr> <td>2) 肝臓<sup>注2)</sup></td> <td></td> <td></td> <td>黄疸</td> </tr> <tr> <td>3) 血液<sup>注2)</sup></td> <td></td> <td></td> <td>顆粒球減少、白血球減少</td> </tr> <tr> <td>4) 循環器</td> <td></td> <td>血圧低下</td> <td>頻脈、徐脈</td> </tr> <tr> <td>5) 消化器</td> <td></td> <td>悪心、嘔吐、便秘、口渇</td> <td>食欲不振</td> </tr> <tr> <td>6) 過敏症<sup>注3)</sup></td> <td></td> <td></td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>7) その他</td> <td></td> <td>倦怠感、脱力感</td> <td>浮腫</td> </tr> </tbody> </table> <p>注2) 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。</p> <p>注3) このような場合には投与を中止すること。</p>		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	1) 精神神経系	眠気	ふらつき、眩暈、頭痛、言語障害	振戦、複視、霧視、眼振、失神、失禁、歩行失調、多幸症	2) 肝臓 <sup>注2)</sup>			黄疸	3) 血液 <sup>注2)</sup>			顆粒球減少、白血球減少	4) 循環器		血圧低下	頻脈、徐脈	5) 消化器		悪心、嘔吐、便秘、口渇	食欲不振	6) 過敏症 <sup>注3)</sup>			発疹	7) その他		倦怠感、脱力感	浮腫
	1%以上	頻度不明 <sup>注2)</sup>																																																																											
血液及びリンパ系障害	—	血小板減少症																																																																											
免疫系障害 <sup>注1)</sup>	—	過敏症反応、血管浮腫																																																																											
代謝及び栄養障害	—	低ナトリウム血症、食欲不振、口渇																																																																											
精神障害	—	うつ病、脱抑制、多幸症、自殺念慮・自殺企図、逆説反応 (不安、興奮、敵意、激しい怒り、睡眠障害・不眠症、性的興奮及び幻覚)																																																																											
神経系障害	傾眠、運動失調、平衡障害	鎮静、浮動性めまい、錐体外路症状、振戦、回転性めまい、複視、霧視、構語障害・不明瞭発語、頭痛、痙攣発作、健忘、ふらつき、立ちくらみ、頭重、不眠、頭部圧迫感、耳鳴、歩行失調、舌のも																																																																											
	1%以上	頻度不明 <sup>注2)</sup>																																																																											
呼吸器	—	しゃっくり、咳、喀痰																																																																											
循環器	—	不整脈、血圧低下、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動																																																																											
精神神経系	—	覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、視覚異常、せん妄、不随意運動																																																																											
消化器	—	悪心、嘔吐、嘔気																																																																											
肝臓	AST (GOT) 上昇	ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、総ビリルビン上昇、ALT (GPT) 低下、LDH 上昇、AI-P 上昇																																																																											
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹	紅斑、蕁麻疹、痒痒感等																																																																											
その他	発熱	体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK (CPK) 上昇																																																																											
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満																																																																										
1) 精神神経系	眠気	ふらつき、眩暈、頭痛、言語障害	振戦、複視、霧視、眼振、失神、失禁、歩行失調、多幸症																																																																										
2) 肝臓 <sup>注2)</sup>			黄疸																																																																										
3) 血液 <sup>注2)</sup>			顆粒球減少、白血球減少																																																																										
4) 循環器		血圧低下	頻脈、徐脈																																																																										
5) 消化器		悪心、嘔吐、便秘、口渇	食欲不振																																																																										
6) 過敏症 <sup>注3)</sup>			発疹																																																																										
7) その他		倦怠感、脱力感	浮腫																																																																										

Table 1. 同種同効品一覧表 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム)

一般的名称	ロラゼパム	ミダゾラム	ジアゼパム																																	
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>つれ、睡眠の質低下</td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td>—</td> <td>動悸</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>—</td> <td>低血圧</td> </tr> <tr> <td>呼吸器、 胸郭及び 縦隔障害</td> <td>—</td> <td>閉塞性肺疾患増悪</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>—</td> <td>悪心、便秘、下痢、胃部 不快感、嘔吐、胃部膨満 感、上腹部痛、胸焼け</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系 障害</td> <td>—</td> <td>肝機能異常</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び 皮下組織 障害</td> <td>—</td> <td>アレルギー性皮膚反応、 脱毛症、そう痒感<sup>注1)</sup>、発 疹<sup>注1)</sup></td> </tr> <tr> <td>生殖系 及び乳房 障害</td> <td>—</td> <td>リビドーの変化、インポ テンズ、オルガズム感減 少</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系 及び結合 組織障害</td> <td>—</td> <td>筋力低下</td> </tr> <tr> <td>全身障害 及び投与 部位の状 態</td> <td>—</td> <td>疲労、無力症、低体温、 浮腫<sup>注1)</sup>、倦怠感、脱 力感、注射部位反応</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>—</td> <td>ビリルビン増加、肝ト ランスアミナーゼ上昇、 ALP 増加、血圧低下</td> </tr> </table> <p>注1：投与を中止すること。 注2：自発報告又は海外での症例のため頻度不明（他剤形 で認められたものを含む）</p>			つれ、睡眠の質低下	心臓障害	—	動悸	血管障害	—	低血圧	呼吸器、 胸郭及び 縦隔障害	—	閉塞性肺疾患増悪	胃腸障害	—	悪心、便秘、下痢、胃部 不快感、嘔吐、胃部膨満 感、上腹部痛、胸焼け	肝胆道系 障害	—	肝機能異常	皮膚及び 皮下組織 障害	—	アレルギー性皮膚反応、 脱毛症、そう痒感 <sup>注1)</sup> 、発 疹 <sup>注1)</sup>	生殖系 及び乳房 障害	—	リビドーの変化、インポ テンズ、オルガズム感減 少	筋骨格系 及び結合 組織障害	—	筋力低下	全身障害 及び投与 部位の状 態	—	疲労、無力症、低体温、 浮腫 <sup>注1)</sup> 、倦怠感、脱 力感、注射部位反応	臨床検査	—	ビリルビン増加、肝ト ランスアミナーゼ上昇、 ALP 増加、血圧低下	<p>置を行うこと。</p>	
		つれ、睡眠の質低下																																		
心臓障害	—	動悸																																		
血管障害	—	低血圧																																		
呼吸器、 胸郭及び 縦隔障害	—	閉塞性肺疾患増悪																																		
胃腸障害	—	悪心、便秘、下痢、胃部 不快感、嘔吐、胃部膨満 感、上腹部痛、胸焼け																																		
肝胆道系 障害	—	肝機能異常																																		
皮膚及び 皮下組織 障害	—	アレルギー性皮膚反応、 脱毛症、そう痒感 <sup>注1)</sup> 、発 疹 <sup>注1)</sup>																																		
生殖系 及び乳房 障害	—	リビドーの変化、インポ テンズ、オルガズム感減 少																																		
筋骨格系 及び結合 組織障害	—	筋力低下																																		
全身障害 及び投与 部位の状 態	—	疲労、無力症、低体温、 浮腫 <sup>注1)</sup> 、倦怠感、脱 力感、注射部位反応																																		
臨床検査	—	ビリルビン増加、肝ト ランスアミナーゼ上昇、 ALP 増加、血圧低下																																		
	5. 高齢者への投与 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。 [運動失調等の副作用が発現しやすい。]	5. 高齢者への投与 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。 [高齢者では、作用が強く又は長くあら われやすい。]	5. 高齢者への投与 高齢者へ投与する場合には、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。]																																	
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 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	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 には投与しないことが望ましい。[妊娠	6. 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																																	

Table 1. 同種同効品一覧表 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム)

一般名称	ロラゼパム	ミダゾラム	ジアゼパム
	<p>と判断される場合にのみ投与すること。[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。]</p> <p>(1) 産婦への本剤静脈内投与後のロラゼパムの胎児への移行が報告されている<sup>1)</sup>。また、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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 妊娠動物(マウス及びラット)にロラゼパムを投与した実験で、胎児に口蓋裂及び眼瞼裂を認めたとの報告がある<sup>2)~4)</sup>。</p> <p>(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。[ロラゼパムの乳汁中への移行が報告されている<sup>5)</sup>。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。]</p>	<p>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。]</p> <p>1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、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。</p> <p>2) 妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、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おり、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。</p> <p>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。</p> <p>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。[ヒト母乳中への移行が認められている。]</p>	<p>危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中に本剤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。]</p> <p>(2) 妊娠後期の婦人には治療上の有益性が危険性を上まわ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。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。また、分娩時に静脈内注射した例に Sleeping baby が報告されている。]</p> <p>(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。</p> <p>(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。]</p>

Table 1. 同種同効品一覧表 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム)

一般的名称	ロラゼパム	ミダゾラム	ジアゼパム
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児, 新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において, ベンジルアルコールの静脈内大量投与 (99~234 mg/kg) により, 中毒症状 (あえぎ呼吸, アシドーシス, 痙攣等) が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。[急速静脈内投与後, 重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。]</p> <p>(2) 幼児では小児より, 小児では成人より高用量を必要とすることがあり, より頻繁な観察が必要である。[成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。 (「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(3) 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減量する必要がある。[低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり, 血中の消失時間が長く, また, 本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。 (「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(4) 6ヵ月未満の小児では, 特に気道閉塞や低換気を発現しやすいため, 呼吸数, 酸素飽和度を慎重に観察すること。</p> <p>(5) 小児等において, 激越, 不随意運動 (強直性/間代性痙攣, 筋振戦を含む), 運動亢進, 敵意, 激しい怒り, 攻撃性, 発作性興奮, 暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児, 新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において, ベンジルアルコールの静脈内大量投与 (99~234 mg/kg) により, 中毒症状 (あえぎ呼吸, アシドーシス, 痙攣等) が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]</p>
	<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 症状 本剤の過量投与にみられる主な症状は, 過鎮静, 傾眠, 錯乱, 昏睡, 呼吸抑制, 循環抑制等である。</p> <p>(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</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>症状: 本剤の過量投与にみられる主な症状は, 過鎮静, 傾眠, 錯乱, 昏睡, 呼吸抑制, 循環抑制等である。</p> <p>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 (禁忌, 慎重投与, 相互作用等)</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>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。</p>

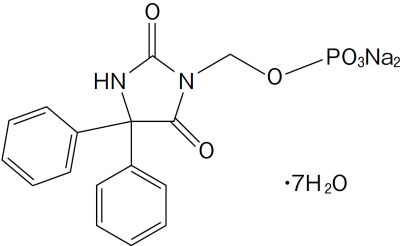
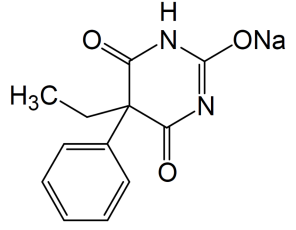
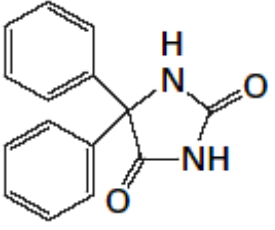
**Table 1. 同種同効品一覧表 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム)**

一般的名称	ロラゼパム	ミダゾラム	ジアゼパム
	意（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。	を必ず読むこと。	
	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 本剤は静脈内にのみ投与すること。</p> <p>(2) 調製方法: 本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。適切なシリンジで本剤の適用量を採取し、同量の注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を加え、シリンジ内で希釈（希釈後の濃度：ロラゼパムとして1 mg/mL）して投与すること。なお、希釈後は、30分以内に使用すること。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 動脈内に注射した場合、末梢の壊死を起こすおそれがあるので動脈内には絶対に注射しないこと。</p> <p>(2) 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与すること。</p> <p>(3) 静脈内に注射した場合、ときに血管痛、静脈炎があらわれることがある。</p> <p>(4) 血管外へ漏出した場合には、投与部位に疼痛、発赤、腫脹等があらわれることがあるので、注入時には十分注意すること。</p> <p>(5) 本剤は原則希釈せずに使用する。なお、本剤は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液との配合は避けること。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路</p> <p>1) 経口投与が困難な場合や、緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ使用すること。なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には、速やかに経口投与に切りかえること。</p> <p>2) 投与経路は静脈内注射を原則とすること。</p> <p>(2) 投与方法</p> <p>1) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。</p> <p>① 筋肉内注射は、やむを得ない場合のみ、必要最少限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。</p> <p>② 神経走行部位を避けるよう注意すること。</p> <p>③ 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。</p> <p>2) 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には、血栓性静脈炎を起こすおそれがある。</p> <p>3) 動脈内に注射した場合には、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しないこと。</p> <p>(3) 投与部位</p> <p>静脈内注射時に血管痛が、また、筋肉内注射時に注射部痛、硬結がみられること</p>

**Table 1. 同種同効品一覧表 (ロラゼパム, ミダゾラム, ジアゼパム)**

一般的名称	ロラゼパム	ミダゾラム	ジアゼパム
			がある。 (4) 配合変化 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。
	10. 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。	10. 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。	10. 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。
作成・改訂年月	20XX年XX月	2017年3月	2017年3月
備考	—	—	—

**Table 2. 同種同効品一覧表 (ホスフェニトインナトリウム水和物, フェノバルビタールナトリウム, フェニトインナトリウム)**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム
販売名	ホストイン®静注 750mg	ノーベルバル®静注用 250mg	アレビアチン®注 250mg
会社名	ノーベルファーマ株式会社	ノーベルファーマ株式会社	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	2011年7月1日	2008年10月16日	2003年2月27日
再審査年月日	-	-	-
再評価年月日	-	-	-
規制区分	劇薬, 処方箋医薬品 <sup>注)</sup>	劇薬, 向精神薬, 習慣性医薬品, 処方箋医薬品	劇薬, 処方箋医薬品
化学構造式			
剤形・含量	1バイアル 10 mL 中にホスフェニトインナトリウム 750 mg (ホスフェニトインナトリウム水和物として 982.8 mg)	1バイアル中フェノバルビタールナトリウム 274 mg (フェノバルビタールとして 250 mg)	1アンプル 5 mL 中フェニトインをフェニトインナトリウムとして 250 mg
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> <li>てんかん重積状態</li> <li>脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作の発現抑制</li> <li>フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法</li> </ol>	<p>新生児けいれん</p> <p>てんかん重積状態</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合 (てんかん発作重積症)</li> <li>経口投与が不可能でかつけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合 (特に意識障害, 術中, 術後)</li> <li>急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合</li> </ol>
効能・効果に関連する使用上の注意	フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に用いる場合には, フェニトインの経口投与により発作がコントロールされているてんかん患者で, 一時的にフェニトインの経口投与が不可能となった場合にのみ投与すること。	本剤は, 作用発現が遅く, 長時間作用型に属することから, てんかん重積状態の患者では, 速効性の薬剤を第一選択とし, 本剤は第二選択以降に使用することが望ましい。(「薬効薬理」の項参照)	-

**Table 2. 同種同効品一覧表（ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタールナトリウム，フェニトインナトリウム）**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム
用法・用量	<p>通常，成人又は2歳以上の小児には，以下の用法・用量にて投与すること。</p> <p>1. てんかん重積状態 初回投与 ホスフェニトインナトリウムとして22.5 mg/kgを静脈内投与する。投与速度は3 mg/kg/分又は150 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。</p> <p>維持投与 ホスフェニトインナトリウムとして5～7.5 mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1 mg/kg/分又は75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。</p> <p>2. 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制 初回投与 ホスフェニトインナトリウムとして15～18 mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1 mg/kg/分又は75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。</p> <p>維持投与 ホスフェニトインナトリウムとして5～7.5 mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1 mg/kg/分又は75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。</p> <p>3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法 ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの1日投与量の1.5倍量を，1日1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1 mg/kg/分又は75 mg/分のいずれか低い方を超えないこと。</p>	<p>新生児けいれん 初回投与：フェノバルビタールとして，20 mg/kgを静脈内投与する。けいれんがコントロールできない場合は，患者の状態に応じ，初回投与量を超えない範囲で用量を調節し，静脈内に追加投与する。</p> <p>維持投与：フェノバルビタールとして，2.5～5 mg/kgを1日1回静脈内投与する。</p> <p>てんかん重積状態 フェノバルビタールとして，15～20 mg/kgを1日1回静脈内投与する。</p>	<p>本剤の有効投与量は，発作の程度，患者の耐薬性などにより異なるが，通常成人には，本剤2.5～5 mL（フェニトインナトリウムとして125～250 mg）を1分間1 mLを越えない速度で徐々に静脈内注射する。</p> <p>以上の用量で発作が抑制できない時には，30分後さらに2～3 mL（フェニトインナトリウムとして100～150 mg）を追加投与するか，他の対策を考慮する。</p> <p>小児には成人量を基準として，体重により決定する。</p> <p>本剤の投与により，けいれんが消失し，意識が回復すれば経口投与に切り換える。</p>

**Table 2. 同種同効品一覧表（ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタールナトリウム，フェニトインナトリウム）**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>1. 急速に静脈内投与した場合、心停止、一過性の血圧低下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、用法・用量を遵守すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患、肝障害又は腎障害のある患者等では、通常の投与速度よりも、より緩徐に投与するなど注意すること。〔「慎重投与」の項参照〕</p> <p>2. 維持投与は、初回投与から12～24時間あけて行うこと。また、本剤を投与しても発作が止まらない場合、他の抗てんかん薬の投与を考慮し、本剤の追加投与はしないこと。〔血漿蛋白との結合部位においてホスフェニトインとフェニトインの置換が生じることにより、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕</p> <p>3. 初回投与、維持投与前には、可能な限り血中フェニトイン濃度を測定し、過量投与とならないよう注意すること。なお、初回投与時に神経症状等が発現した患者では、血中フェニトイン濃度の測定を行うとともに、維持投与速度の減速を考慮すること。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕</p> <p>4. 経口投与が可能になった場合は速やかに経口フェニトイン製剤に切り替えること。〔国内では、3日間を超えて連用した経験がない。〕</p> <p>5. 本薬（ホスフェニトインナトリウムとして）の分子量はフェニトインナトリウムの約1.5倍である。</p> <p>6. 本剤を希釈する場合には、配合変化に注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕</p>	<p>&lt;新生児けいれん及びてんかん重積状態&gt; 意識障害、血圧低下、呼吸抑制があらわれることがあるので、用量調節を適切に行うために、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。また、呼吸抑制があらわれた場合には、直ちに人工呼吸など適切な処置を行うこと。（「小児等への投与」、「過量投与」の項参照）</p> <p>&lt;新生児けいれん&gt; 新生児では、5～10分かけて緩徐に投与すること。ただし、患者の状態に応じ、より緩徐に投与することも考慮すること。また、追加投与を行う際には、患者の状態を観察し、初回投与から十分な間隔をあけた上で、実施すること。（「臨床成績」の項参照）</p> <p>&lt;てんかん重積状態&gt; 小児及び成人では、10分以上かけて緩徐に投与すること。ただし、100 mg/分の投与速度を超えないこと。</p>	<p>(1) 眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等があらわれた場合は過量になっているので、投与を直ちに中止すること。また、意識障害、血圧降下、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。用量調整をより適切に行うためには、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。</p> <p>(2) 急速に静注した場合、心停止、一過性の血圧降下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、1分間1 mLを超えない速度で徐々に注射すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患のある患者ではこれらの副作用が発現しやすいので、注射速度をさらに遅くするなど注意すること。</p>

**Table 2. 同種同効品一覧表（ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタールナトリウム，フェニトインナトリウム）**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム
	7. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法における用法は、フェニトイン経口投与時と同じ用法とすること。		
警告	-	-	-
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者</li> <li>2. 洞性徐脈，高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕</li> <li>3. タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合），リルピピリン，アスナプレビル，ダクラタスビル，パニプレビル，マシテンタン，ソホスブビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</li> </ol>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の既往歴のある患者</li> <li>(2) 急性間欠性ポルフィリン症の患者〔ポルフィリン合成が増加し，症状が悪化するおそれがある。〕</li> <li>(3) ポリコナゾール，タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合），リルピピリン，アスナプレビル，ダクラタスビル，パニプレビル，マシテンタンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</li> </ol>	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者</li> <li>(2) 洞性徐脈，高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕</li> <li>(3) タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合），リルピピリン，アスナプレビル，ダクラタスビル，パニプレビル，マシテンタン，ソホスブビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</li> </ol>
原則禁忌	-	-	-
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 衰弱の著しい患者，高齢者，低血圧又は心疾患のある患者〔心停止，呼吸停止が起りやすい。〕</li> <li>(2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化，また，血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕</li> <li>(3) 腎障害のある患者，低アルブミン血症の患者〔血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕</li> <li>(4) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕</li> <li>(5) 薬物過敏症の患者</li> <li>(6) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕</li> <li>(7) 糖尿病の患者〔2型糖尿病の患者で，高血糖を起こしたとの報告がある。〕</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 低出生体重児〔これらの症例に対する投与経験が少ない（「小児等への投与」の項参照）。〕</li> <li>(2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</li> <li>(3) 虚弱者，呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制を起こすことがある。〕</li> <li>(4) 頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者〔本剤の作用が強くあらわれることがある。〕</li> <li>(5) 心障害のある患者〔血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。〕</li> <li>(6) 肝障害，腎障害のある患者〔これらの症状の悪化，また血中濃度上昇のおそれがある。〕</li> <li>(7) 薬物過敏症の患者</li> <li>(8) アルコール中毒のある患者〔中枢抑制作</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 衰弱の著しい患者，高齢者，心疾患のある患者〔心停止，呼吸停止が起りやすい。〕</li> <li>(2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化，また，血中濃度上昇のおそれがある。〕</li> <li>(3) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕</li> <li>(4) 薬物過敏症の患者</li> <li>(5) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕</li> <li>(6) 糖尿病の患者〔2型糖尿病の患者で，高血糖を起こしたとの報告がある。〕</li> </ol> </li> </ol>

**Table 2. 同種同効品一覧表（ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタールナトリウム，フェニトインナトリウム）**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム									
		用が増強される。] (9) 薬物依存の傾向又は既往歴のある患者 〔精神依存及び身体依存を示すことがある。〕 (10) 重篤な神経症の患者〔依存を示すおそれがある。〕 (11) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕										
	2. 重要な基本的注意 (1) 投与に際しては、心電図、血圧、呼吸機能等のバイタルサインのモニタリングを実施するなど、慎重に患者の状態を観察すること。また、意識障害、血圧低下、心抑制、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 (2) 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、てんかん重積状態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。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (3) 連用する場合には、定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (4) 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など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。	2. 重要な基本的注意 (1) 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、てんかん重積状態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。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (2) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (3) 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。	2. 重要な基本的注意 (1) 混合発作型では、単独投与により小発作の誘発又は増悪を招くことがある。 (2) 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、てんかん重積状態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。 なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。 (3) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (4) 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など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。									
	3. 相互作用 本剤は、フェニトインのプロドラッグである。フェニトインは、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 <sup>1)</sup> 及び一部 CYP2C19 <sup>2)</sup> で代謝される。また、CYP3A4、CYP2B6 及び P 糖蛋白の誘導作用を有する <sup>3)</sup> 。	3. 相互作用 本剤は薬物代謝酵素 CYP3A 等の誘導作用を有する <sup>1)</sup> 。 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">薬剤名等</td> <td style="width: 33%;">臨床症状・措置方法</td> <td style="width: 33%;">機序・危険因子</td> </tr> <tr> <td>ボリコナゾール</td> <td>これらの薬剤</td> <td>本剤の肝薬物</td> </tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ボリコナゾール	これらの薬剤	本剤の肝薬物	3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 及び一部 CYP2C19 で代謝される。また、CYP3A、CYP2B6 及び P 糖蛋白の誘導作用を有する。〔「薬物動態」の項参照〕 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">薬剤名</td> <td style="width: 33%;">臨床症状・</td> <td style="width: 33%;">機序・危険因子</td> </tr> </table>	薬剤名	臨床症状・	機序・危険因子
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
ボリコナゾール	これらの薬剤	本剤の肝薬物										
薬剤名	臨床症状・	機序・危険因子										

**Table 2. 同種同効品一覧表 (ホスフェニトインナトリウム水和物, フェノバルビタールナトリウム, フェニトインナトリウム)**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物			フェノバルビタールナトリウム			フェニトインナトリウム		
	<b>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</b>			(ブイフェンド)の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。 代謝酵素 (CYP3A4) 誘導作用による。			<b>措置方法</b> これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
	タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ)	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導による。	リルピピリン (エジュラント、コムプレラ配合錠)	リルピピリン (エジュラント、コムプレラ配合錠)	アスナプレビル (スンベプラ)	アスナプレビル (スンベプラ)	アスナプレビル (スンベプラ)	
	リルピピリン (エジュラント)			アスナプレビル (スンベプラ)	アスナプレビル (スンベプラ)	ダクラタスビル (ダクルインザ)	ダクラタスビル (ダクルインザ)	ダクラタスビル (ダクルインザ)	
	コムプレラ配合錠			ダクラタスビル (ダクルインザ)	ダクラタスビル (ダクルインザ)	パニプレビル (パニヘップ)	パニプレビル (パニヘップ)	パニプレビル (パニヘップ)	
	アスナプレビル (スンベプラ)			マシテンタン (オプスミット)	マシテンタン (オプスミット)	マシテンタン (オプスミット)	マシテンタン (オプスミット)	マシテンタン (オプスミット)	
	ダクラタスビル (ダクルインザ)								
	パニプレビル (パニヘップ)								
	マシテンタン (オプスミット)								
	ソホスブビル (ソバルディ)	ソホスブビルの血中濃度が低下することがある。	フェニトインの P 糖蛋白誘導による。						
	ハーボニー配合錠								
				<b>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</b>			<b>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</b>		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	ゾニサミド	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注1)。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。	中枢神経抑制剤	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	相加的中枢神経抑制作用による。	ゾニサミド	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注1)。	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。
	トピラマート	(2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注2)。	(2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。	フェノチアジン誘導体			トピラマート	(2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注2)。	(2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
	ポリコナゾール			バルビツール酸誘導体			ポリコナゾール		
	スチリペンツール			トランキライザートピラマート等			スチリペンツール		
				抗ヒスタミン剤					
				ジフェンヒドラミン等					
				アルコール					
				MAO 阻害剤		機序不明			
	クロバザム		(1) 機序は不明である。	三環系抗うつ剤	(1) 相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど	(1) 相加的中枢神経抑制作用による。	クロバザム		(1)機序は不明である。
	タクロリムス			イミプラミン等		(2) 本剤の肝薬物	タクロリムス		(2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
				四環系抗うつ剤			マプロレビル		
				マプロチリン					

Table 2. 同種同効品一覧表 (ホスフェニトインナトリウム水和物, フェノバルビタールナトリウム, フェニトインナトリウム)

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物		フェノバルビタールナトリウム			フェニトインナトリウム		
	テラプレビル	(2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。	等	注意すること。 (2) これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある <sup>注3)</sup> 。	代謝酵素誘導作用による。	ルフィナミド		(1), (2)機序は不明である。
	ルフィナミド	(1), (2) 機序は不明である。				カルバマゼピン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注1)。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある (注3)。 (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注2)。	(1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	カルバマゼピン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注1)。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある (注3)。 (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注2)。	メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。			
			バルプロ酸スチリペントール	(1)本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある <sup>注3)</sup> 。	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。	バルプロ酸		(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	バルプロ酸	(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。	クロバザム	(1)本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2)クロバザムの血中濃度が低下することがある <sup>注3)</sup> 。	(1)機序不明 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。			
			ソホスブビル	ソホスブビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤のP糖蛋白誘導作用による。	ネルフィナビル		(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
	ネルフィナビル	(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明	イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。			
			主に CYP3A4 で代謝される薬剤	これらの薬剤の血中濃度が低下	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用	ラモトリギン	これらの薬剤の血	本剤がこれらの

Table 2. 同種同効品一覧表 (ホスフェニトインナトリウム水和物, フェノバルビタールナトリウム, フェニトインナトリウム)

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物			フェノバルビタールナトリウム			フェニトインナトリウム		
			である。 (3) 機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。	アゼルニジピン <sup>3)</sup> イグラチモド イマチニブ インジナビル カルバマゼピン サキナビル シクロスポリン ゾニサミド タクロリムス フェロジピン ベラパミル モンテルカスト <sup>4)</sup> 等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲステレル・エチニルエストラジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィ ル (勃起不全, 前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合: シアリス, ザルディア)シルデナフィル, バルデナ	し, 作用が減弱することがあるの で, 用量に注意すること <sup>注3)</sup> 。 による。		デフェラシロクス クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	中濃度が低下することがある (注2)。  (1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注1)。 (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い, クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。 (1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)本剤による蛋白結合からの置換により, クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある (注2)。	フェニトインがこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。						
	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注1)。 (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い, クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1) クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2) フェニトインによる蛋白結合からの置換により, クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。					通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い, クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	
	アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム	フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。					フェニトインの血中濃度が上昇することがある (注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。

Table 2. 同種同効品一覧表 (ホスフェニトインナトリウム水和物, フェノバルビタールナトリウム, フェニトインナトリウム)

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物		フェノバルビタールナトリウム			フェニトインナトリウム		
	スルチアム スルファメトキ サゾール・トリメ トプリム チクロピジン パラアミノサリ チル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナ ゾール ミコナゾール メチルフェニ デート		フィル アミノフィリン 水和物 クロラムフェニ コール テオフィリン トロピセトロン パロキセチン <sup>5)</sup> フレカイニド			パラアミノサ リチル酸 フルコナゾー ル フルボキサ ミン ホスフルコナ ゾール ミコナゾール メチルフェニ デート		
			ラモトリギン デフェラシロク ス	これらの薬剤の 血中濃度が低下 することがある 注 <sup>3)</sup> 。	本剤がこれらの 薬剤のグルクロ ン酸抱合を促進 する。	フルオロウラ シル系薬剤 テガフル 製剤 ドキシフル リジン等 三環系抗うつ 剤 イミブラ ミン等 四環系抗うつ 剤 マプロチ リン等 トラゾドン		機序は不明であ る。
	フルオロウラシ ル系薬剤 テガフル製 剤 ドキシフルリ ジン等 三環系抗うつ剤 イミブラ ミン等 四環系抗うつ剤 マプロチ リン等 トラゾドン	機序は不明であ る。	ドキシサイク リン	ドキシサイク リンの血中濃度 半減期が短縮す ることがある。	本剤の肝薬物代 謝酵素誘導作用 による。			
			クマリン系抗凝 血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝 血剤の作用が減 弱することがあ るので、通常より 頻回に血液凝固 時間の測定を行 い、クマリン系抗 凝血剤の量を調 整すること				
	テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニトイン の血中濃度が 低下することが ある(注3)。 (2)テオフィリン の血中濃度が 低下することが ある(注2)。	(1) 機序は不明 である。 (2) フェニト インの肝薬物 代謝酵素誘導 による。	アルペンダゾー ル	アルペンダゾー ルの活性代謝物 の血中濃度が低 下し、効果が減弱 することがある。	機序は不明 である。	(1)フェニトインの 血中濃度が低 下することが ある(注3)。 (2)テオフィリンの 血中濃度が低 下することが ある(注2)。	(1)機序は不明で ある。 (2)本剤の肝薬物 代謝酵素誘導 による。
	リファンピシン	フェニトインの 血中濃度が低下 することがある (注3)。	リファンピシ ンの肝薬物代謝 酵素誘導による。 機序は不明であ る。	利尿剤 チアジド系降 圧利尿 剤等	起立性低血圧が 増強されること があるので、減量 するなど注意す ること。	機序は不明であ るが、高用量の本 剤は血圧を低下 させることがあ る。	リファンピシ ンの肝薬物代謝 酵素誘導による。	
	ジアゾキシド		アセタゾラミド	クル病、骨軟化症 があらわれやす い。	本剤によるピタ ミンDの不活性	ジアゾキシド シスプラチン		機序は不明であ る。

Table 2. 同種同効品一覧表 (ホスフェニトインナトリウム水和物, フェノバルビタールナトリウム, フェニトインナトリウム)

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物			フェノバルビタールナトリウム			フェニトインナトリウム		
	シスプラチン ビンカルカロイド ビンクリスチン等 シプロフロキサシン		る。		い。	化促進, 又はアセタゾラミドによる腎尿細管障害, 代謝性アシドーシス等が考えられている。	ビンカルカロイド ビンクリスチン等 シプロフロキサシン		
	イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し, 作用が減弱することがあるので, 併用を避けることが望ましい。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。	アセトアミノフェン <sup>6)</sup>	本剤の長期連用者はアセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により, アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されると考えられている。	イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し, 作用が減弱することがあるので, 併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン ブラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物, 代謝酵素誘導作用によると考えられている。	主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン ブラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメ	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。

注3) 本剤を減量又は中止する場合には, これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

**Table 2. 同種同効品一覧表 (ホスフェニトインナトリウム水和物, フェノバルビタールナトリウム, フェニトインナトリウム)**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム
	剤・黄体ホル モン剤 ノルゲスト レル・エチニ ルエストラ ジオール等 PDE5 阻害剤 タダラフィ ル (勃起不 全, 前立腺肥 大症に伴う 排尿障害を 適応とする 場合: シアリ ス, ザルティ ア) シルデナ フィル バルデナ フィル		タゾン等 卵胞ホル モン剤・黄体 ホルモン剤 ノルゲス トレル・エ チニルエ ストラジ オール等 PDE5 阻害剤 タダラフィ ル (勃起不 全, 前立腺 肥大症に伴 う排尿障害 を適応とす る場合: シ アリス, ザ ルティア) シルデナ フィル バルデナ フィル
	パロキセチン フレカイニド メキシレチン		パロキセチン フレカイニド メキシレチン
	シクロスポリン	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。また、フェニトインが吸収を阻害する。	シクロスポリン
	甲状腺ホルモン 剤 レボチロキ シン等	機序は不明である。	甲状腺ホル モン剤 レボチロ キシシン等
	カスポファンギン	フェニトインがカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのク	カスポ ファンギン
			本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。また、本剤が吸収を阻害する。 機序は不明である。 本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのク

**Table 2. 同種同効品一覧表 (ホスフェニトインナトリウム水和物, フェノバルビタールナトリウム, フェニトインナトリウム)**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物			フェノバルビタールナトリウム			フェニトインナトリウム		
			リアランス誘導が起こると考えられている。						リアランス誘導が起こると考えられている。
	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。				ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
	アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。				アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
	非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。				非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
	血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	フェニトインのインスリン分泌抑制作用による。				血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	本剤のインスリン分泌抑制作用による。
	アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	フェニトインによるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。				アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔「副作用」の項参照〕	本剤によるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
	アセトアミノフェン	フェニトインの長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセ				アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノリンイミンへの

**Table 2. 同種同効品一覧表 (ホスフェニトインナトリウム水和物, フェノバルビタールナトリウム, フェニトインナトリウム)**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物			フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム		
		る。	チル-p-ベンズキノイミンへの代謝が促進されると考えられている。				代謝が促進されると考えられている。
	セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。		セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
	<p>注1: フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。</p> <p>注2: これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。</p> <p>注3: フェニトインの作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、フェニトインの血中濃度の上昇に注意すること。</p> <p>4. 副作用 国内の患者を対象とした第 III 相試験において安全性を評価した 47 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現症例は 29 例 (61.7%) で、主な副作用は、血圧低下 8 例 (17.0%)、眼振 4 例 (8.5%)、ふらつき 4 例 (8.5%)、そう痒症 3 例 (6.4%)、発熱 3 例 (6.4%)、肝機能障害 3 例 (6.4%)、尿蛋白陽性 3 例 (6.4%) であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 皮膚粘膜眼症候群</p>			<p>4. 副作用 新生児けいれんを対象として実施された国内臨床試験において安全性を評価した 10 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現症例は 6 例 (60%) で、呼吸抑制 3 例 3 件 (30%)、酸素飽和度低下 2 例 2 件 (20%)、血圧低下 1 例 1 件 (10%)、徐脈 1 例 1 件 (10%)、体温低下 1 例 1 件 (10%)、気管支分泌増加 1 例 1 件 (10%)、尿量減少 1 例 1 件 (10%) であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal</p>	<p>注1: フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>注2: これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。</p> <p>注3: 本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。</p> <p>4. 副作用 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、痒痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 過敏症症候群</p>		

**Table 2. 同種同効品一覧表（ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタールナトリウム，フェニトインナトリウム）**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム
	<p>(Stevens-Johnson 症候群) 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 過敏症症候群 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状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。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>3) SLE 様症状 SLE 様症状（発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等）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。</p> <p>4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎、著しい AST (GOT) , ALT (GPT) , <math>\gamma</math>-GTP の上昇等を伴う重篤な</p>	<p>Necrolysis : TEN) <sup>7)</sup>、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) <sup>7)</sup>、紅皮症 (剥脱性皮膚炎 <sup>8)-11)</sup> ) (頻度不明) : 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと <sup>12)</sup>。</p> <p>2) 過敏症症候群 (頻度不明) : 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状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。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること <sup>12)</sup>。</p> <p>3) 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、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態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。</p> <p>4) 顆粒球減少、血小板減少 (頻度不明) : 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。</p>	<p>初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状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。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>3) SLE 様症状 SLE 様症状（発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等）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。</p> <p>4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 劇症肝炎、著しい AST(GOT), ALT(GPT), <math>\gamma</math>-GTP の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸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。</p> <p>6) 間質性肺炎 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎 (肺臓炎)</p>

**Table 2. 同種同効品一覧表（ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタールナトリウム，フェニトインナトリウム）**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム
	肝機能障害，黄疸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。	5) 肝機能障害（頻度不明）：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害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。	があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
	6) 間質性肺炎 発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常，好酸球増多等を伴う間質性肺炎（肺臓炎）があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	6) 呼吸抑制（5%以上）：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。	7) 心停止，心室細動，呼吸停止 注射速度や患者の状態により，これらの症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような場合には，投与を中止し，直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」，「慎重投与」，「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
	7) 心停止，心室細動，呼吸停止 投与速度や患者の状態により，これらの症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような場合には，投与を中止し，直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」の項参照〕	(2) その他の副作用 頻度不明	8) 強直発作 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，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
	8) 強直発作 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，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	過敏症 <sup>注4)</sup> 5%以上 猩紅熱様発疹，麻疹様発疹，中毒疹様発疹	9) 悪性リンパ腫，リンパ節腫脹 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，減量するなど適切な処置を行うこと。
	9) 悪性リンパ腫，リンパ節腫脹 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，減量するなど適切な処置を行うこと。	血液 <sup>注5)</sup> 血小板減少，巨赤芽球性貧血	10) 小脳萎縮 長期投与例で，小脳萎縮があらわれることがあり，持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので，小脳症状（眼振，構音障害，運動失調等）に注意し，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
	10) 小脳萎縮 長期投与例で，小脳萎縮があらわれることがあり，持続したフェニトインの血中濃度上昇との関連が示唆されているので，小脳症状（眼振，構音障害，運動失調等）に注意し，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，直ちに減量又は投与を中止す	肝臓 <sup>注6)</sup> AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP上昇等の肝機能障害，黄疸	11) 横紋筋融解症 横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に
		腎臓 <sup>注7)</sup> 蛋白尿等の腎障害	
		精神神経系 眠気，アステリキシス（asterixis），眩暈，頭痛せん妄，昏迷，鈍重，構音障害，知覚異常，運動失調，精神機能低下，興奮，多動	
		循環器 血圧低下，徐脈	
		消化器 食欲不振	
		骨・歯 クル病 <sup>注8)</sup> ，骨軟化症 <sup>注8)</sup> ，歯牙の形成不全 <sup>注8)</sup> ，低カルシウム血症	
		内分泌 甲状腺機能検査値（血清T4等）の異常	

**Table 2. 同種同効品一覧表（ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタールナトリウム，フェニトインナトリウム）**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム			フェニトインナトリウム																														
	<p>るなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 横紋筋融解症 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>12) 急性腎不全，間質性腎炎 急性腎不全，間質性腎炎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。</p> <p>13) 悪性症候群 悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。</p> <p>(2) 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、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <tr> <td>頻度 分類</td> <td>5%以上 (注1)</td> <td>0.1～5%未満 (注1)</td> <td>頻度不明 (注2)</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>アレルギー反応</td> <td>蕁麻疹，中毒性皮疹</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td></td> <td>敗血症</td> </tr> </table>	頻度 分類	5%以上 (注1)	0.1～5%未満 (注1)	頻度不明 (注2)	過敏症		アレルギー反応	蕁麻疹，中毒性皮疹	感染症			敗血症	<p>その他</p> <p>酸素飽和度低下，気管支分泌増加，尿量減少，体温低下</p> <p>血清葉酸値の低下，ヘマトポルフィリン尿<sup>注7)</sup>，発熱</p> <p>注4) 投与を中止すること。 注5) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注6) 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。 注7) 連用によりあらわれることがある。 注8) 連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇，血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与等適切な処置を行うこと。</p>	<p>注意すること。</p> <p>12) 急性腎不全，間質性腎炎 急性腎不全，間質性腎炎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。</p> <p>13) 悪性症候群 悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <tr> <td>分類</td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td>過敏症<sup>(注1)</sup></td> <td>猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹</td> </tr> <tr> <td>血液<sup>(注2)</sup></td> <td>巨赤芽球性貧血</td> </tr> <tr> <td>肝臓<sup>(注3)</sup></td> <td>AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>蛋白尿等の腎障害</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>不随意運動 [ジスキネジア、舞踏病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等]、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪</td> </tr> <tr> <td>歯肉増殖 (注4)</td> <td>歯肉増殖</td> </tr> <tr> <td>骨・歯<sup>(注5)</sup></td> <td>クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全</td> </tr> <tr> <td>内分泌系</td> <td>甲状腺機能検査値(血清 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>値等)の異常、高血糖</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>口渇、血管痛、血清葉酸値の低下、CK (CPK) 上昇、免疫グロブリン低</td> </tr> </table>	分類	頻度不明	過敏症 <sup>(注1)</sup>	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹	血液 <sup>(注2)</sup>	巨赤芽球性貧血	肝臓 <sup>(注3)</sup>	AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸	腎臓	蛋白尿等の腎障害	精神神経系	不随意運動 [ジスキネジア、舞踏病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等]、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪	歯肉増殖 (注4)	歯肉増殖	骨・歯 <sup>(注5)</sup>	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全	内分泌系	甲状腺機能検査値(血清 T <sub>3</sub> 、T <sub>4</sub> 値等)の異常、高血糖	その他	口渇、血管痛、血清葉酸値の低下、CK (CPK) 上昇、免疫グロブリン低
頻度 分類	5%以上 (注1)	0.1～5%未満 (注1)	頻度不明 (注2)																																
過敏症		アレルギー反応	蕁麻疹，中毒性皮疹																																
感染症			敗血症																																
分類	頻度不明																																		
過敏症 <sup>(注1)</sup>	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹																																		
血液 <sup>(注2)</sup>	巨赤芽球性貧血																																		
肝臓 <sup>(注3)</sup>	AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸																																		
腎臓	蛋白尿等の腎障害																																		
精神神経系	不随意運動 [ジスキネジア、舞踏病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等]、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪																																		
歯肉増殖 (注4)	歯肉増殖																																		
骨・歯 <sup>(注5)</sup>	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全																																		
内分泌系	甲状腺機能検査値(血清 T <sub>3</sub> 、T <sub>4</sub> 値等)の異常、高血糖																																		
その他	口渇、血管痛、血清葉酸値の低下、CK (CPK) 上昇、免疫グロブリン低																																		

**Table 2. 同種同効品一覧表 (ホスフェニトインナトリウム水和物, フェノバルビタールナトリウム, フェニトインナトリウム)**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物		フェノバルビタールナトリウム		フェニトインナトリウム
					下(IgA, IgG等)
	血液及びリンパ系		白血球増加症	貧血, 白血球減少症	<p>注1: このような場合には、投与を中止すること。</p> <p>注2: このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注3: これらの症状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。</p> <p>注4: 連用により、歯肉増殖があらわれることがある。</p> <p>注5: 連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等）があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与など適切な処置を行うこと。</p>
	内分泌系			尿崩症	
	代謝及び栄養		血糖値上昇	低カルシウム血症, アシドーシス	
	精神神経系	眼振, めまい, ふらつき, 傾眠, 失調性歩行	頭痛, 片頭痛, 昏睡, 落ち着きのなさ, 気分不良, 浮遊感, 倦怠感, 睡眠障害, 意識レベル低下, 振戦, 錯乱状態, 失神, 協調運動異常, 反射亢進, 頭蓋内圧上昇, 動作緩慢, 歩行障害, 構語障害, 反射減弱, 多幸感, 感覚鈍麻, 神経過敏, うつ病, 感情不安定, 人格障害, 運動過多, ニューロパシー, ミオクローヌス, 錯感覚, 不安, 嗅覚錯誤, 錐体外路障害, 伸展性足底反応	脳症, せん妄	
	眼		複視, 弱視		
	耳		耳鳴, 難聴	聴覚過敏	
	心及び血管系	血圧低下	心拍数増加, 血圧上昇, 頻脈, 動悸, 徐脈, チアノーゼ, 不整	心不全, ショック, 心房細動, 房室ブ	

**Table 2. 同種同効品一覧表 (ホスフェニトインナトリウム水和物, フェノバルビタールナトリウム, フェニトインナトリウム)**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物		フェノバルビタールナトリウム		フェニトインナトリウム
			脈, 血管炎	ロック, 播種性血管内凝固, 心筋梗塞, 血栓症	
	呼吸器		呼吸数増加, 呼吸数減少, 過換気, 咳嗽, しゃっくり	呼吸不全, 無呼吸, 肺炎, 慢性閉塞性肺疾患	
	胃腸		悪心, 嘔吐, 下痢, 腹痛, 便秘, 味覚異常	嚥下障害	
	肝胆道系	肝機能異常	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇, $\gamma$ -GTP 上昇, 胆汁うっ滞	
	皮膚及び皮下組織	そう痒症	水疱, 発疹, 斑状丘疹状皮疹, 皮膚変色, 斑状出血, 多汗症, 口唇炎	紅斑性皮疹, 紅斑血管浮腫	
	筋骨格系		筋痛, 関節痛, 背部痛, 筋力低下, 筋痙攣	CK (CPK) 上昇	
	腎及び尿路	尿蛋白陽性		乏尿, 血尿	
	全身及び投与局所	発熱	疼痛, 浮腫, 無力症, 胸痛, 口渇, 注射部位腫脹, 注射部位紅斑, 注射部位疼痛, 注射部位硬結, 注射部位内出血, 擦過部位腫脹	多臓器不全, 溢血	
注1: 承認時の国内及び海外の臨床試験成績に基づき記載した。					

**Table 2. 同種同効品一覧表（ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタールナトリウム，フェニトインナトリウム）**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム
	注2：海外の市販後の自発報告に基づく記載のため、頻度不明とした。		
	<p>5. 高齢者への投与 本剤の初回投与量の減量又は投与速度の減速を考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起こりやすいので、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]</p>	<p>5. 高齢者への投与 少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、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。[高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい（「重要な基本的注意」の項参照）。]</p>	<p>5. 高齢者への投与 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、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。[高齢者では、心停止、呼吸停止が起こりやすい。「重要な基本的注意」の項参照]</p>
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）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) 妊娠中にフェニトインを投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。 2) 妊娠中のフェニトイン投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。 3) 妊娠中のフェニトイン投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。 4) 本薬をラットの交配前から妊娠期間中に投与した場合、胎児の脳及び心血管系等に奇形がみられた。また、周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた。 5) 妊娠期間中にフェニトインを投与さ</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）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。[妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形<sup>14）-18）</sup>、大動脈縮窄症等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。] (2) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。 (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状（多動、振戦、反射亢進、過緊張等）があらわれることがある。 (4) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある<sup>19)</sup>。 (5) 授乳中の婦人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には、授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある<sup>20),21)</sup>。]</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）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。[妊娠中に本剤を投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。] (2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。[妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。] (3) 妊娠中の投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。 (4) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。 (5) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。</p>

**Table 2. 同種同効品一覧表（ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタールナトリウム，フェニトインナトリウム）**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム
	<p>れたラットの新生児においては、行動発達の抑制、自発運動の増加あるいは減少、異常回転運動、迷路学習の抑制等の報告がある。</p> <p>(2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。</p> <p>1) 妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用してフェニトイン投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例がフェニトイン単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。</p> <p>2) 妊娠中のフェニトイン投与により、血中葉酸低下が生じるとの報告がある。</p> <p>(3) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ラット及びウサギにおいて、乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>		
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>本剤の主要代謝系は生後10日～20日に完成するとの報告があることから、特に低出生体重児及び新生児では血中濃度モニタリングを実施することが望ましい<sup>22)</sup>。</p>	-
	<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 症状：</p> <p>本剤を過量投与した症例でそう痒症、眼振、傾眠、運動失調、悪心、嘔吐、耳鳴、嗜眠、頻脈、徐脈、心不全、心停止、低血圧、失神、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、死亡が報告されている。また、フェニトインを過量投与した症例では、上記の事象に加えて、構音障害、眼筋麻痺、振戦、過度の緊張亢進、言語</p>	<p>8. 過量投与<sup>23)</sup></p> <p>(1) 症状：</p> <p>中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度40～45 µg/mL以上で眠気、眼振、運動失調が起こり、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。</p> <p>(2) 処置：</p>	<p>7. 過量投与</p> <p>症状 主な初期症状は、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。</p> <p>処置 特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の</p>

**Table 2. 同種同効品一覧表（ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタールナトリウム，フェニトインナトリウム）**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム
	<p>障害、昏睡状態、呼吸障害、血管系の抑制が報告されている</p> <p>(2) 処置： 特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析又は血漿交換を考慮すること。</p>	<p>呼吸管理。炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。</p>	<p>投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析を考慮すること。</p>
	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路 本剤は静脈内注射にのみ使用すること。</p> <p>(2) 調製方法</p> <p>1) 本剤は、使用直前に適宜希釈すること。</p> <p>2) 液に不溶性異物又は微粒子が認められる場合は本剤を使用しないこと。</p> <p>3) 希釈後の残液は廃棄すること。</p> <p>(3) 投与 投与にあたっては、投与速度を適切に調節できる方法で行うこと。</p> <p>(4) 配合変化 本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に30倍(2.5 mg/mL)で希釈したとき、室温で8時間、冷所(5~8℃)で24時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液又は維持液に5倍(15 mg/mL)で希釈したとき、室温で24時間安定であった。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 本剤は静脈内にのみ投与すること。</p> <p>(2) 調製方法</p> <p>1) 投与に際しては、通常、1バイアルを5 mLの注射用水又は生理食塩液に溶解する(溶解後の濃度：フェノバルビタールとして50 mg/mL)。なお、溶解後は、速やか(6時間以内)に使用すること。</p> <p>2) 以下に示す注射剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。 ドパミン塩酸塩、L-アスパラギン酸カリウム、メナテトレノン(ビタミンK)、ベクロニウム臭化物、アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、注射用エリスロマイシン(エリスロマイシンラクトビオン酸塩)。</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路 本剤は静脈内注射にのみ使用すること。</p> <p>1) 強アルカリ性で組織障害を起こすおそれがあるので、皮下、筋肉内又は血管周辺には注射しないこと。</p> <p>2) 動脈内に注射した場合には、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しないこと。</p> <p>(2) 投与時</p> <p>1) 静脈内注射に際しては、薬液が血管外に漏れると疼痛、発赤、腫脹等の炎症、壊死を起こすことがあるので、慎重に投与すること。</p> <p>2) 静脈内注射時に、血管外漏出が明らかではない場合においても、投与部位に皮膚の変色、疼痛、浮腫が起り、次第に遠位部に広がり、さらに壊死に至ることもあるので、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、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 静脈内注射により血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等について十分注意すること。</p> <p>(3) アンブルカット時 アンブルカット時には異物の混入を避け</p>

**Table 2. 同種同効品一覧表（ホスフェニトインナトリウム水和物，フェノバルビタールナトリウム，フェニトインナトリウム）**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム
			るため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。
	<p>10. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤投与後2時間は免疫分析法による血中フェニトイン濃度測定を行わないこと。[ホスフェニトインとフェニトインの交叉反応性のため、血中フェニトイン濃度を過大評価する可能性がある。]</p>		
	<p>11. その他の注意 (1) フェニトイン製剤では、血清免疫グロブリン (IgA, IgG 等) の異常があらわれることがある。 (2) フェニトイン製剤では、経腸栄養剤を投与中の患者で、血中フェニトイン濃度が低下したとの報告がある。 (3) 5日間を超える投与期間においては、安全性及び有効性の体系的な評価は行われていない。 (4) フェニトインと他の抗てんかん薬（フェノバルビタール、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。 (5) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。</p>	<p>10. その他の注意 (1) ラット新生児への大量反復投与（60 mg/kg 皮下投与）で、脳の成長が対照群に比較して抑制されたとの報告がある<sup>24), 25)</sup>。 (2) ラット及びマウスに長期間大量投与（ラット：25 mg/kg, マウス：75 mg/kg）したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある<sup>26), 27)</sup>。 (3) 血清免疫グロブリン (IgA, IgG 等) の異常があらわれることがある<sup>28)</sup>。 (4) 本剤と他の抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。</p>	<p>9. その他の注意 (1) 血清免疫グロブリン (IgA, IgG 等) の異常があらわれることがある。 (2) 経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 (3) 本剤と他の抗てんかん薬（フェノバルビタール、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。 (4) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。</p>

**Table 2. 同種同効品一覧表 (ホスフェニトインナトリウム水和物, フェノバルビタールナトリウム, フェニトインナトリウム)**

一般的名称	ホスフェニトインナトリウム水和物	フェノバルビタールナトリウム	フェニトインナトリウム
作成・改訂年月	2015年10月	2017年3月	2015年10月
備考	—	—	—

※添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること

2018年●月作成（第1版）

抗けいれん剤  
向精神薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

日本標準商品分類番号  
87113

# ロラピタ<sup>®</sup> 静注2mg

## LORA-PITA<sup>®</sup> Intravenous Injection 2mg

### ロラゼパム注射液

貯法：2～8℃で保存、遮光保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注：注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	●
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2018年●月
国際誕生	1970年10月

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し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〔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。〕
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。〕
4. ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者〔副作用として心停止が報告されており、これらの患者の症状を悪化させるおそれがある。〕

- (5) 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。〕
- (6) 衰弱患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

#### 2. 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ので、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事させないように注意すること。
- (2) 無呼吸、呼吸抑制、心停止等があらわれることがあるので、本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具、人工呼吸装置等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。
- (3) 本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。また、気道が閉塞していない状態を維持しておく必要がある。

#### 3. 相互作用

本剤は、主にUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）2B7及び2B15によるグルクロン酸抱合によって代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

#### 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。 (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。
ブレガバリン	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ことがあるので、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。

#### 4. 副作用

国内の成人及び小児の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した26例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は4例

#### 【組成・性状】

##### 1. 組成

1パイアル1.0 mL中：

成分	ロラピタ 静注2mg
有効成分	ロラゼパム 2.0 mg
添加物	ベンジルアルコール 20.8 mg マクロゴール400 0.18 mL プロピレングリコール 適量

注：本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。〔「適用上の注意」の項参照〕

##### 2. 性状

本剤は無色澄明の液である。

#### 【効能・効果】

てんかん重積状態

#### 【用法・用量】

通常、成人にはロラゼパムとして4 mgを静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4 mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として8 mgを超えないこと。通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05 mg/kg（最大4 mg）を静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05 mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1 mg/kgを超えないこと。

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤は同量の注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈してから投与すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
2. 本剤は注意しながら緩徐に投与すること。〔呼吸抑制があらわれることがある。〕
3. 本剤を1回の発作に対して2回を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤を2回を超えて投与したときの追加効果は限定的であることから、本剤を追加投与しても発作が消失しない場合、他の抗けいれん薬の投与を考慮すること。

#### 【使用上の注意】

##### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者〔無呼吸、心停止が起こりやすい。〕
- (2) 心障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) 肝機能障害患者〔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。〕
- (4) 腎機能障害患者〔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。〕

(15.4%)で、発現した副作用は傾眠2例(7.7%)、運動失調1例(3.8%)、平衡障害1例(3.8%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 呼吸抑制、無呼吸(頻度不明)：呼吸抑制、無呼吸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。
- 心停止(頻度不明)：心停止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するなど適切な処置を行うこと。
- 昏睡(頻度不明)：昏睡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。
- 激越、錯乱、攻撃性(頻度不明)：激越、錯乱、攻撃性等の精神症状が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上	頻度不明 <sup>注2)</sup>
血液及びリンパ系障害	—	血小板減少症
免疫系障害 <sup>注1)</sup>	—	過敏症反応、血管浮腫
代謝及び栄養障害	—	低ナトリウム血症、食欲不振、口渇
精神障害	—	うつ病、脱抑制、多幸症、自殺念慮・自殺企図、逆説反応(不安、興奮、敵意、激しい怒り、睡眠障害・不眠症、性的興奮及び幻覚)
神経系障害	傾眠、運動失調、平衡障害	鎮静、浮動性めまい、錐体外路症状、振戦、回転性めまい、複視、霧視、構語障害・不明瞭発語、頭痛、痙攣発作、健忘、ふらつき、立ちくらみ、頭重、不眠、頭部圧迫感、耳鳴、歩行失調、舌のもつれ、睡眠の質低下
心臓障害	—	動悸
血管障害	—	低血圧
呼吸器、胸部及び縦隔障害	—	閉塞性肺疾患増悪
胃腸障害	—	悪心、便秘、下痢、胃部不快感、嘔吐、胃部膨満感、上腹部痛、胸焼け
肝胆道系障害	—	肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害	—	アレルギー性皮膚反応、脱毛症、そう痒感 <sup>注1)</sup> 、発疹 <sup>注1)</sup>
生殖系及び乳房障害	—	リビドーの変化、インポテンス、オルガズム感減少
筋骨格系及び結合組織障害	—	筋力低下
全身障害及び投与部位の状態	—	疲労、無力症、低体温、浮腫 <sup>注1)</sup> 、倦怠感、脱力感、注射部位反応
臨床検査	—	ビリルビン増加、肝トランスアミナーゼ上昇、ALP増加、血圧低下

注1：投与を中止すること。

注2：自発報告又は海外での症例のため頻度不明(他剤形で認められたものを含む)

5. 高齢者への投与

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。[運動失調等の副作用が発現しやすい。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。[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。]

- 産婦への本剤静脈内投与後のロラゼパムの胎児への移行が報告されている<sup>1)</sup>。また、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。
- 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。

- 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。
- 妊娠動物(マウス及びラット)にロラゼパムを投与した実験で、胎児に口蓋裂及び眼瞼裂を認めたとの報告がある<sup>2)~4)</sup>。
- 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。[ロラゼパムの乳汁中への移行が報告されている<sup>5)</sup>。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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に使用するには十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99~234 mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]

8. 過量投与

(1) 症状

本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡、呼吸抑制、循環抑制等である。

(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(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。

9. 適用上の注意

(1) 本剤は静脈内へのみ投与すること。

(2) 調製方法:

本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。適切なシリンジで本剤の適用量を採取し、同量の注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を加え、シリンジ内で希釈(希釈後の濃度：ロラゼパムとして1mg/mL)して投与すること。なお、希釈後は、30分以内に使用すること。

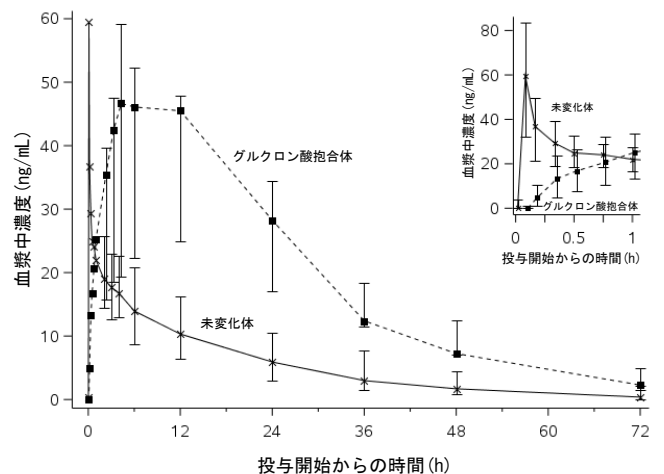
10. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男性被験者6例(平均体重：74.1 kg)に本剤2 mgを約1分間かけて静脈内投与したときの血漿中濃度推移(中央値、エラーバーは最大値と最小値)及び薬物動態パラメータを以下に示す<sup>6)</sup>。



UGT2B15 遺伝子型	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min)	V <sub>d</sub> (L)	CL <sub>r</sub> (mL/min)
*1/*1 (3例)	327.3±83.0	12.83±2.02	106.4±27.7	115.0±13.2	0.263±0.111
*1/*2 (1例)	406.0	11.00	82.1	77.9	0.341
*2/*2 (2例) <sup>a</sup>	622.5	18.95	55.6	90.4	0.199
全体 (6例)	438.8±171.6	14.57±3.75	85.4±31.2	100.6±20.1	0.255±0.088

a. 中央値 平均値±標準偏差

## 2. 分布 (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<sup>7)</sup>。

## 3. 代謝・排泄

本剤の主代謝経路は肝臓中のUGT2B7及びUGT2B15によるグルクロン酸抱合である。健康男性被験者6例に本剤2mgを約1分間かけて単回静脈内投与したとき、投与72時間後までに投与量の0.3%が未変化体として、60.9%がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された<sup>6)</sup>。グルクロン酸抱合されたロラゼパムの大部分は尿中に排泄されるが、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<sup>8)</sup>。

## 4. 特殊集団における薬物動態

### (1) 腎機能障害者 (外国人データ)

腎機能正常被験者6例、腎機能障害患者6例〔クレアチニンクリアランス (平均値±標準偏差) : 22±4 mL/min〕、維持透析患者4例にそれぞれ本剤1.5mgを静脈内単回投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

	未変化体			グルクロン酸抱合体	
	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min)	V <sub>ss</sub> (L)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sub>r</sub> (mL/min)
腎機能正常被験者 (6例)	16 [2]	71 [11]	90 [10]	16 [2]	31 [5]
腎機能障害患者 (6例)	20 [4]	85 [15]	101 [10]	25 [4]	7 [1]
維持透析患者 (4例)	28 [7]	82 [20]	143 [5]	36 [3]	3.1 [0.2]

平均値 [標準偏差]

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8%が未変化体として、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<sup>9)</sup>。

### (2) 肝機能障害者 (外国人データ)

アルコール性肝硬変患者13例、B型肝炎ウイルス抗原 (HBsAg) 陽性の急性ウイルス性肝炎患者9例と健康被験者11例 (対照群) に本剤2mgを静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す<sup>10)</sup>。

	未変化体 (総濃度)			未変化体 (遊離形濃度)		
	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min/kg)	V <sub>d</sub> (L/kg)	f <sub>0</sub> (%)	CL <sub>r</sub> (mL/min/kg)	V <sub>df</sub> (L/kg)
健康被験者 (11例)	22.1±5.4	0.75±0.23	1.28±0.34	6.8±1.8	11.7±4.8	19.9±6.7
肝硬変患者 (13例)	31.9±9.6	0.81±0.48	2.01±0.82	11.4±2.5	10.6±6.7	25.3±8.8
急性肝炎患者 (9例)	25.0±6.4	0.74±0.34	1.52±0.61	9.0±1.9	9.4±4.1	18.1±9.7

平均値±標準偏差

### (3) 小児

健康成人被験者<sup>6)</sup>及びてんかん重積患者<sup>11)</sup>から得られた血漿中濃度データを対象とした本剤の母集団薬物動態解析結果に基づく薬物動態パラメータのバイズ推定値と、それに基づく本剤単回投与後の推定曝露量 (C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>) を以下に示す。

年齢	CL (mL/min/kg)	V <sub>i</sub> (L/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)
3ヵ月以上 1歳未満 (1例) <sup>a</sup>	1.76	0.55	2.28	14.99	99	520
1歳以上 7歳未満 (8例) <sup>a</sup>	1.50 ±0.09	0.67 ±0.04	1.74 ±0.12	13.34 ±0.75	77 ±4	571 ±51
7歳以上 16歳未満 (7例) <sup>a</sup>	1.30 ±0.21	0.94 ±0.22	1.49 ±0.12	13.46 ±1.74	59 ±11	705 ±172
16歳以上 (16例) <sup>b</sup>	1.11 ±0.10	1.24 ±0.17	1.49 ±0.08	15.64 ±1.94	67 ±44	1123 ±388

a. 投与量: 0.05 mg/kg b. 投与量: 4 mg 平均値±標準偏差

### (4) 高齢者及び性差 (外国人データ)

19~38歳の健康被験者 (非高齢群) 15例及び60~84歳の健康高齢被験者 (高齢群) 15例にロラゼパム1.5~3.0mgを5分間かけて静脈内投与したとき、高齢者群では非高齢者群に比べて遊離形濃度のクリアランス (CL<sub>r</sub>) 及び遊離形濃度の分布容積 (V<sub>df</sub>) の

平均値は、それぞれ28%及び18%小さかった。性別による薬物動態の違いは認められなかった<sup>12)</sup>。

	体重 (kg)	未変化体 (総濃度)		未変化体 (遊離形濃度)		
		CL (mL/min/kg)	V <sub>d</sub> (L/kg)	f <sub>0</sub> (%)	CL <sub>r</sub> (mL/min/kg)	V <sub>df</sub> (L/kg)
非高齢群 男性 (6例)	76.0 (69.5-86.4)	1.0 (0.52-1.56)	1.07 (0.91-1.13)	10.5 (9.5-10.8)	9.63 (4.82-16.40)	10.25 (8.61-11.88)
非高齢群 女性 (9例)	57.1 (48.6-70.0)	0.98 (0.71-1.52)	1.14 (0.93-1.30)	10.9 (9.1-12.6)	9.08 (6.01-14.04)	10.52 (7.79-11.73)
高齢群 男性 (9例)	82.0 (65.5-90.9)	0.80 (0.49-1.30)	1.02 (0.83-1.21)	11.6 (10.4-12.8)	6.95 (3.83-11.38)	8.81 (7.13-11.16)
高齢群 女性 (6例)	59.9 (45.5-72.7)	0.72 (0.58-0.89)	0.95 (0.89-1.0)	11.3 (10.5-12.0)	6.42 (5.01-7.75)	8.44 (8.19-8.84)

平均値 (範囲)

## 5. 薬物相互作用 (外国人データ)

### (1) バルプロ酸

健康成人24例を対象に、バルプロ酸 600 mg/日の経口反復投与で本剤2mgを単回静脈内投与し (注入時間: 2分間)、ロラゼパム単独投与と薬物動態を比較した結果、UGT2B15の遺伝子型に関わらずロラゼパムのCLはバルプロ酸の併用により単独投与時と比べて約20%低下した<sup>13)</sup>。

### (2) リファンピシン

健康成人24例を対象に、リファンピシン 600 mg/日の経口反復投与で本剤2mgを単回静脈内投与し (注入時間: 2分間)、ロラゼパム単独投与と薬物動態を検討した結果、UGT2B15の遺伝子型に関わらずロラゼパムのCLは単独投与時の約2.4倍となった<sup>13)</sup>。

### (3) プロベネシド

25~47歳の健康成人男女9例に本剤2mgの単回静脈内投与後、あるいは本剤投与の12時間前から6時間毎にプロベネシド 500 mgを継続経口投与し、本剤2mgを併用投与したときのロラゼパムの薬物動態について検討した結果、プロベネシド併用下において、ロラゼパムのCLの約45%低下とそれに伴うt<sub>1/2</sub>の延長 (131%) がみられた<sup>14)</sup>。

### (4) 経口避妊ステロイド

経口避妊ステロイド (酢酸ノルエチステロン 1 mg、エチニルエストラジオール 50 µg) を6ヵ月以上服薬中の健康女性7例に本剤2mgを単回静脈内投与したとき、経口避妊ステロイドを服用していない健康女性8例と比べて、ロラゼパムのt<sub>1/2</sub>が57%短縮し、CLは3.7倍となった<sup>15)</sup>。

## 【臨床成績】

### 国内第Ⅲ相試験 (非盲検試験)

生後4ヵ月~49歳のでんかん重積状態の患者に、本剤 (小児には0.05 mg/kg、成人には4 mg) を静脈内投与 (必要な場合、10分後以降に2回目の投与) したとき、初回投与で25例中12例 (48.0%) で発作が消失した。初回投与に続いて追加投与したときも含めると、25例中16例 (64.0%) で発作が消失した<sup>11)</sup>。

## 【薬効薬理】

### 1. 抗てんかん作用

マウス、ラット及びモルモットのてんかん重積モデルにおいて、筋肉内又は腹腔内投与により脳波及び全般的強直間代発作を指標としたてんかん重積状態が改善した<sup>16)~19)</sup>。

### 2. 作用機序

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。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ロラゼパム (Lorazepam)

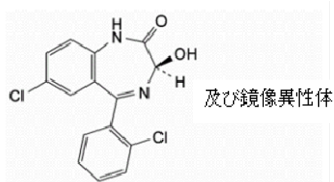
化学名:

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

分子式: C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量: 321.16

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。本品はエタノール(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。本品は光によって徐々に着色する。

#### 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### 【包装】

ロラピタ静注2mg：2バイアル

#### 【主要文献】

- 1) McBride RJ, et al. Br J Anaesth. 1979;51(10):971-978.  
[L20180723013]
- 2) 江崎 孝三郎ほか、実中研・前臨床. 1974;1:25-34.  
[L70010001705]
- 3) Jurand A. et al. Pharmacol & Toxicol. 1994;74:228-235.  
[L70010001701]
- 4) Pasbakhsh P. et al. Acta Medica Iranica. 2003;41:29-32.  
[L20180911005]
- 5) Summerfield RJ, Nielsen MS. Br J Anaesth. 1985;57(10):1042-1043.  
[L70030009673]
- 6) 社内資料：国内臨床試験(B3541001) [L20180808008]
- 7) Chin PK, et al. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(6):985-989.  
[L20180723005]
- 8) Herman RJ, et al. Clin Pharmacol Ther. 1989;46(1):18-25.  
[L20180723007]
- 9) Morrison G, et al. Clin Pharmacol Ther. 1984;35(5):646-652.  
[L70030010561]
- 10) Kraus JW, et al. Clin Pharmacol Ther. 1978;24(4):411-419.  
[L20180723011]
- 11) 社内資料：国内臨床試験(B3541002) [L20180808004]
- 12) Divoll M, Grennbkatt DJ. J Pharm Pharmacol. 1982;34(2):122-123.  
[L20180723010]
- 13) Chung JY, et al. Clin Pharmacol Ther. 2008;83(4):595-600.  
[L20180723006]
- 14) Abernethy DR, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1985;234(2):345-349.  
[L20150724116]
- 15) Patwardhan RV, et al. Hepatology. 1983;3(2):248-253.  
[L20180723014]
- 16) Diviney M, et al. Epilepsy Behav. 2015;51:191-198.  
[L20180904007]
- 17) Walton NY and Treiman DM. Neurology. 1990;40(6):990-994.  
[L20180904008]
- 18) Shih T, et al. J Biomed Sci. 1999;6(2):86-96.  
[L20180904009]
- 19) McDonough JH Jr, et al. Arch Toxicol. 1999;73(8-9):473-478.  
[L20180904010]

#### 【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX

03-3379-3053

#### 【製造販売】

ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7

## TABLE OF CONTENTS

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	2
1.1. 効能・効果（案） .....	2
1.2. 効能・効果（案）の設定根拠 .....	2
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	2
2.1. 用法・用量（案） .....	2
2.2. 用法・用量（案）の設定根拠 .....	2
2.2.1. 国内試験（B3541002 試験）の用法・用量 .....	2
2.2.2. 国内試験（B3541002 試験）の結果 .....	3
2.2.3. 用法・用量に関する考察.....	3
2.2.3.1. 成人.....	3
2.2.3.2. 小児等（乳児，幼児，小児） .....	4
3. 参考文献.....	5

## 1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

### 1.1. 効能・効果（案）

てんかん重積状態

### 1.2. 効能・効果（案）の設定根拠

外国の教科書，ガイドラインおよび総説において，本剤はてんかん重積状態の第1選択薬とされている（CTD 2.7.3 項 Table 44）。

日本人てんかん重積状態の成人および小児患者を対象とした国内試験（B3541002 試験）において，本剤投与により一定の有効性が示された。本試験では，主要評価項目の真の有効率を65%と仮定し，期待最小有効率の閾値を30%に設定した。有効率の95%信頼区間を算出し，その下限値が閾値30%を上回った場合に有効であるとしたが，主要評価項目の有効率は48.0%（12/25例，95%信頼区間：27.8%，68.7%）であり，主要有効性評価項目の95%信頼区間の下限値が事前に規定した有効率の閾値を下回った。しかし，治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症（CTD 2.7.3 項 Table 39）を有し，発作を繰り返す難治性の患者が多く組み入れられたことを考慮すると（CTD 2.7.3.3.3.5 項），本剤の有効性はてんかん重積状態の治療において意義のあるものと考えられた。また，本試験における治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有さない被験者に対する有効性は，過去の外国臨床試験の結果と同様であった。これらのことから，1.1 項に示した効能・効果（案）を設定した。

## 2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

### 2.1. 用法・用量（案）

通常，成人にはロラゼパムとして4 mgを静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお，必要に応じて4 mgを追加投与するが，初回投与と追加投与の総量として8 mgを超えないこと。

通常，生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05 mg/kg（最大4 mg）を静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお，必要に応じて0.05 mg/kgを追加投与するが，初回投与と追加投与の総量として0.1 mg/kgを超えないこと。

### 2.2. 用法・用量（案）の設定根拠

本邦における本剤のてんかん重積状態に対する推奨用法・用量（案）は，国内試験（B3541002 試験）の結果に基づき，外国試験，外国の教科書，ガイドライン，総説を参考にして設定した。以下にその詳細を示す。

#### 2.2.1. 国内試験（B3541002 試験）の用法・用量

国内試験の用法・用量は主としてドイツの用法・用量に基づき設定した。1回あたりの初回投与量は，成人：4 mg，小児：0.05 mg/kgとした。初回投与終了後も発作が持続するもしくは発作が再発した場合には，初回投与終了後から10分経過以降に同量の本剤を1回のみ追加投与できる

こととした。初回投与から 12 時間以内の最大総投与量は初回投与量の 2 倍まで (最大 8 mg) とした。

### 2.2.2. 国内試験 (B3541002 試験) の結果

有効性の主要評価項目である初回投与終了後 10 分以内に発作が消失し、投与終了後 30 分間以内に再発しなかった被験者の割合 (初回投与後の有効率) は、全体で 48.0% (95%信頼区間: 27.8%, 68.7%) であり、95%信頼区間の下限値は事前に規定した有効率の閾値である 30%を下回った。年齢別にみると、成人では 66.7%, 小児等では 37.5%であった。また、重要な副次評価項目である初回投与または 2 回目 (初回投与後 10~30 分) 投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 30 分間以内に再発しない被験者の割合 (全投与後の有効率) は、全体で 64.0% (95%信頼区間: 42.5%, 82.0%) であり、年齢別にみると、成人では 77.8%, 小児等では 56.3%であった (CTD 2.7.3.3.2.1.1 項)。

主要有効性評価項目の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した有効率の閾値を下回ったが、国内試験では外国試験と比べて低い有効率を示し、特に小児等では有効率が低かった。なかでも、治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有する小児等では有効率が低い傾向が認められた。

しかしながら、国内試験において、治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有する被験者に対して、主要評価項目である本剤の初回投与後の有効率は 42.1% (8/19 例) であり、重要な副次評価項目である本剤の初回投与もしくは 2 回目投与後の有効率が 57.9% (11/19 例) であったことから、本剤の 2 回の投与により、約半数の患者で発作が消失することが期待できる。一方で、治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有しない被験者に対する有効率は、主要評価項目で 66.7% (4/6 例) , 重要な副次評価項目で 83.3% (5/6 例) であったことから、これら患者集団においては、本剤の初回投与もしくは 2 回目投与により、過去の外国試験結果と大きく異なる有効性を示唆する成績が得られた。

以上のとおり、治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有する被験者に対して本剤は一定の有効性を示したことから、治療抵抗性が示唆される基礎疾患・合併症を有さない被験者に対する有効性は外国臨床試験の結果と同様であったことから、日本人のてんかん重積状態の患者において本剤の有効性が期待できると考えられる (CTD 2.7.3.3.4 項)。

また、本試験の安全性評価の結果から、本試験で設定した用法・用量での本剤の安全性に問題はなく、また忍容性も良好であった (CTD 2.7.4 項)。

### 2.2.3. 用法・用量に関する考察

#### 2.2.3.1. 成人

国内試験では、初回投与量 4 mg を投与した成人における初回投与後の有効率は、66.7% (6/9 例) と過去の外国試験の成人対象試験の結果とほぼ同様であり、用法・用量は適切であったと考えられる。

### 2.2.3.2. 小児等 (乳児, 幼児, 小児)

小児等に対して初回投与量 0.05 mg/kg を投与した国内試験では有効率が低かった。一方、本剤は教科書、ガイドライン、総説での 1 回あたりの投与量は、0.1 mg/kg であることが多かった

(CTD2.7.3 項 Table 44) ことから、国内試験の投与量が低かったことも考えられた (CTD 2.7.3.3.4 項)。

Gonzalez ら<sup>1</sup>は、本剤を使用した 2 試験 [年齢の中央値 (範囲) 5.4 歳 (0.3~17.8 歳) , 本剤の投与量の中央値 (範囲) : 0.10 mg/kg (0.02~0.18 mg/kg) ] から得られた 145 例, 439 検体から構築した母集団解析モデルから、本剤の有効性 (発作が 10 分以内に消失し, 30 分持続) と薬物濃度には関連がないと報告している (CTD2.7.3 項 Figure 5)。また、本試験で本剤の投与を受けた小児患者で、有効性と薬物濃度との関係を検討した結果、同様に本剤の有効性 (発作が 10 分以内に消失し, 30 分間持続) と薬物濃度に関連がみられなかった (CTD2.7.3 項 Figure 6)。

次に、本剤 0.05 mg/kg または 0.10 mg/kg あるいはこれらの用量に近い用量を小児に投与したときの有効性および安全性を文献等から検討した (CTD2.7.3 項 Table 45)。本剤 0.05 mg/kg を投与したときに発作が初回投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 30 分以内に再発しなかった被験者の割合は、B3451002 試験では 37.5% (6/16 例) であった。また、外国 312 試験では、発作が初回投与終了後 10 分以内に消失した被験者の割合は 48.4% (15/31 例) であった。一方、本剤 0.10 mg/kg を投与したときに発作が初回投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 30 分以内に再発しなかった被験者の割合は 72.9% (97/133 例) と報告されている<sup>2</sup>。また、別の報告では本剤 0.13 mg/kg を投与したときに点滴ライン確保後 15 分以内に消失した被験者の割合が 64.5% (20/31 例) と報告されている<sup>3</sup>。有害事象については、本剤 0.05 mg/kg を投与した試験では、呼吸抑制、傾眠、鎮静や循環抑制等の有害事象はみられなかったものの、0.10 mg/kg ではこれらの事象の発現がある程度の頻度でみられた。

本剤やその他のベンゾジアセピン系薬剤の小児てんかん重積状態を対象とした用量反応試験は実施されていないが、本剤の成人てんかん重積状態を対象とした用量反応試験 (415/416 試験) では、1 回の発作に対する 1 回目投与の消失率は、1 mg 群で 61.0%、2 mg 群で 56.7%、4 mg 群で 75.6%であり、4 mg 群で 2 mg 群および 1 mg 群よりも高い結果であった。しかしながら、2 回目および 3 回目の投与は、いずれの投与群でも非盲検下で 4 mg がそれぞれの投与後 10 分に投与されたが、このときの 1 回目または 2 回目投与の有効率の増加は、いずれの投与群においても 1 回目投与の有効率より小さく、3 回目の投与後の有効率の増加はわずかであった (CTD2.7.3 項 Figure 7)。このことから、成人の初回投与量である 4 mg の半量の 2 mg、1/4 用量の 1 mg でも、4 mg と比較して低いものの、十分な有効性が得られていると考えられる。

以上のことから、小児てんかん重積状態を対象とした本剤 0.05 mg/kg、0.10 mg/kg の用量反応を直接比較した試験がないため、明確に結論づけることはできないが、試験間の比較から、発作が消失した被験者の割合は、0.05 mg/kg に比べて 0.10 mg/kg の方が高い傾向がみられた。また、呼吸抑制や傾眠、鎮静等の有害事象の発現割合は、0.05 mg/kg に比べて 0.10 mg/kg の方が高い傾向がみられた。成人の用量反応試験から本剤 0.10 mg/kg 投与の方が 0.05 mg/kg 投与よりも有効率が高くなると推測されるが、その差は大きくはなく、本剤 0.05 mg/kg でも十分な有効性が得られると考えられる。一方、呼吸抑制や傾眠、鎮静等の有害事象の発現割合は、0.10 mg/kg の方が高くなることが推測された。

国内では、本剤の用法・用量（案）として、本剤 0.05 mg/kg でも十分な有効性が得られると考えられること、初回投与と同量の追加投与が可能であり、追加投与により有効率の増加があること、呼吸抑制や傾眠、鎮静等の発現リスクの軽減が期待できることから、小児に対する本剤の1回投与量を 0.05 mg/kg と設定することは適切であると考えられる。

また、乳児の検討例は、国内試験に組み入れられた乳児（生後4ヵ月）の1例のみであった。この乳児のてんかん重積状態の発作に対し、本剤が連続して2回投与されたが、主要評価項目および重要な副次評価項目の規定を満たさず、無効と判定された（2回目投与後、30分で発作は消失した）。本被験者はウェスト症候群を合併し、また、既にゾニサミドとフェノバルビタールの経口投与が行われていたことから、治療抵抗性を有することが示唆された。上述のようにこの乳児は、有効性評価項目の規定を満たさなかったものの、2回目投与後に他剤の追加治療なく発作が消失したことから、一定の有効性が示された可能性が考えられる。一方、安全性に関しては、有害事象は認められず、また、特記すべき臨床検査値およびバイタルサインの変動は認められなかったことから、本被験者においては、ベネフィットがリスクを上回ったと考えられた。また、外国の教科書、ガイドライン、総説において1歳未満でのみ注意すべき有効性および安全性に特記すべき事項はないこと、国内第3相試験および市販後安全性情報から本剤の安全性プロファイルは年齢による大きな違いはないと推測されたことから、国内試験では乳児（生後4ヵ月）が1例のみであったものの、ベネフィット／リスクを考慮して、生後3ヵ月以上1歳未満のてんかん重積状態の乳児患者でも小児と同一の用法・用量を設定することは可能と考えられた。

以上のことから、2.1項に示した用法・用量（案）を設定した。

### 3. 参考文献

- 1 Gonzalez D, Chamberlain JM, Guptill JT, et al. Population pharmacokinetics and exploratory pharmacodynamics of lorazepam in pediatric status epilepticus. Clin Pharmacokinet 2017;56(8):941-51.
- 2 Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. JAMA 2014;311(16):1652-60.
- 3 Qureshi A, Wassmer E, Davies P, et al. Comparative audit of intravenous lorazepam and diazepam in the emergency treatment of convulsive status epilepticus in children. Seizure 2002;11(3):141-4.

### 1. 使用上の注意（案） 設定根拠

使用上の注意（案）は、平成9年4月25日付薬発第606号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第607号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本薬の国内臨床試験成績、外国の添付文書および同種同効薬の添付文書を参考に設定した。なお、関連する詳細なデータおよび情報については、「使用上の注意の解説」に記載し、注意喚起を図る予定である。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>4. ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者〔副作用として心停止が報告されており、これらの患者の症状を悪化させるおそれがある。〕</li> </ol>	<p>外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬の添付文書を参考に設定した。</p>
<p><b>【用法・用量に関連する使用上の注意】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤は同量の注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈してから投与すること。〔「適用上の注意」の項参照〕</li> <li>2. 本剤は注意しながら緩徐に投与すること。〔呼吸抑制があらわれることがある。〕</li> <li>3. 本剤を1回の発作に対して2回を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤を2回を超えて投与したときの追加効果は限定的であることから、本剤を追加投与しても発作が消失しない場合、他の抗けいれん薬の投与を考慮すること。</li> </ol>	<p>外国の添付文書を参考に設定した。</p>
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者〔無呼吸、心停止が起こりやすい。〕</li> <li>(2) 心障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕</li> <li>(3) 肝機能障害患者〔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。〕</li> <li>(4) 腎機能障害患者〔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。〕</li> <li>(5) 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。〕</li> <li>(6) 衰弱患者〔作用が強くあらわれるおそれがある。〕</li> <li>(7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</li> <li>(8) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳婦〔「妊</li> </ol>	<p>外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬の添付文書を参考に設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠												
<p>婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</p>													
<p><b>2.重要な基本的注意</b></p> <p>(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、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事させないよう注意すること。</p> <p>(2) 無呼吸、呼吸抑制、心停止等があらわれることがあるので、本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具、人工呼吸装置等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。</p> <p>(3) 本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。また、気道が閉塞していない状態を維持しておく必要がある。</p>	<p>外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬の添付文書を参考に設定した。</p>												
<p><b>3.相互作用</b></p> <p>本剤は、主に UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT)2B7 及び 2B15 によるグルクロン酸抱合によって代謝される。[「薬物動態」の項参照]</p> <p><b>併用注意（併用に注意すること）</b></p>	<p>本剤の代謝経路及び薬理作用、外国の添付文書及びワイパックス錠の添付文書を参考に設定した。</p>												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="232 953 444 995">薬剤名等</th> <th data-bbox="444 953 691 995">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="691 953 915 995">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="232 995 444 1352"> <p>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 アルコール（飲酒）</p> </td> <td data-bbox="444 995 691 1352"> <p>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。</p> </td> <td data-bbox="691 995 915 1352"> <p>相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="232 1352 444 1772"> <p>マプロチリン塩酸塩</p> </td> <td data-bbox="444 1352 691 1772"> <p>(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。</p> </td> <td data-bbox="691 1352 915 1772"> <p>(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。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="232 1772 444 1885"> <p>ダントロレンナトリウム水和物</p> </td> <td data-bbox="444 1772 691 1885"> <p>筋弛緩作用を増強することがある。</p> </td> <td data-bbox="691 1772 915 1885"> <p>相互に筋弛緩作用を増強することがある。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>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 アルコール（飲酒）</p>	<p>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。</p>	<p>相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。</p>	<p>マプロチリン塩酸塩</p>	<p>(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。</p>	<p>(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。</p>	<p>ダントロレンナトリウム水和物</p>	<p>筋弛緩作用を増強することがある。</p>	<p>相互に筋弛緩作用を増強することがある。</p>	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
<p>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 アルコール（飲酒）</p>	<p>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。</p>	<p>相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。</p>											
<p>マプロチリン塩酸塩</p>	<p>(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。</p>	<p>(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。</p>											
<p>ダントロレンナトリウム水和物</p>	<p>筋弛緩作用を増強することがある。</p>	<p>相互に筋弛緩作用を増強することがある。</p>											

ロラゼパム注射液

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）			設定根拠
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ことがあるので、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。	

使用上の注意（案）	設定根拠																		
<p><b>4.副作用</b> 国内の成人及び小児の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した 26 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は 4 例（15.4%）で、発現した副作用は傾眠 2 例（7.7%）、運動失調 1 例（3.8%）、平衡障害 1 例（3.8%）であった。（承認時）</p> <p><b>(1)重大な副作用</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>呼吸抑制、無呼吸（頻度不明）</b>：呼吸抑制、無呼吸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。</li> <li>2) <b>心停止（頻度不明）</b>：心停止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するなど適切な処置を行うこと。</li> <li>3) <b>昏睡（頻度不明）</b>：昏睡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。</li> <li>4) <b>激越、錯乱、攻撃性（頻度不明）</b>：激越、錯乱、攻撃性等の精神症状が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</li> </ol> <p><b>(2)その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="251 1087 930 1885"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>頻度不明<sup>注2)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td>—</td> <td>血小板減少症</td> </tr> <tr> <td>免疫系障害<sup>注1)</sup></td> <td>—</td> <td>過敏症反応、血管浮腫</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td>—</td> <td>低ナトリウム血症、食欲不振、口渇</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>—</td> <td>うつ病、脱抑制、多幸症、自殺念慮・自殺企図、逆説反応（不安、興奮、敵意、激しい怒り、睡眠障害・不眠症、性的興奮及び幻覚）</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>傾眠、運動失調、平衡障害</td> <td>鎮静、浮動性めまい、錐体外路症状、振戦、回転性めまい、複視、霧視、構語障害・不明瞭発語、頭痛、痙攣発作、健忘、ふらつき、立ちくらみ、頭重、不眠、頭部圧迫感、耳鳴、歩行失調、舌のもつれ、睡眠の質低下</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	頻度不明 <sup>注2)</sup>	血液及びリンパ系障害	—	血小板減少症	免疫系障害 <sup>注1)</sup>	—	過敏症反応、血管浮腫	代謝及び栄養障害	—	低ナトリウム血症、食欲不振、口渇	精神障害	—	うつ病、脱抑制、多幸症、自殺念慮・自殺企図、逆説反応（不安、興奮、敵意、激しい怒り、睡眠障害・不眠症、性的興奮及び幻覚）	神経系障害	傾眠、運動失調、平衡障害	鎮静、浮動性めまい、錐体外路症状、振戦、回転性めまい、複視、霧視、構語障害・不明瞭発語、頭痛、痙攣発作、健忘、ふらつき、立ちくらみ、頭重、不眠、頭部圧迫感、耳鳴、歩行失調、舌のもつれ、睡眠の質低下	<p>副作用の概要は、国内の成人及び小児の患者を対象とした第Ⅲ相試験（B3541002 試験）における本剤投与群の結果に基づき記載した。</p> <p>重大な副作用は、外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬の添付文書を参考に設定した。</p> <p>その他の副作用の頻度表には、B3541002 試験の本剤投与群で発現したすべての副作用を記載した。 B3541002 試験の本剤投与群では発現しなかったが、外国の添付文書及びワイパックス錠の頻度表に記載がある副作用は、頻度不明欄にその副作用名を記載した。</p>
	1%以上	頻度不明 <sup>注2)</sup>																	
血液及びリンパ系障害	—	血小板減少症																	
免疫系障害 <sup>注1)</sup>	—	過敏症反応、血管浮腫																	
代謝及び栄養障害	—	低ナトリウム血症、食欲不振、口渇																	
精神障害	—	うつ病、脱抑制、多幸症、自殺念慮・自殺企図、逆説反応（不安、興奮、敵意、激しい怒り、睡眠障害・不眠症、性的興奮及び幻覚）																	
神経系障害	傾眠、運動失調、平衡障害	鎮静、浮動性めまい、錐体外路症状、振戦、回転性めまい、複視、霧視、構語障害・不明瞭発語、頭痛、痙攣発作、健忘、ふらつき、立ちくらみ、頭重、不眠、頭部圧迫感、耳鳴、歩行失調、舌のもつれ、睡眠の質低下																	

使用上の注意（案）			設定根拠
心臓障害	—	動悸	
血管障害	—	低血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	閉塞性肺疾患増悪	
胃腸障害	—	悪心、便秘、下痢、胃部不快感、嘔吐、胃部膨満感、上腹部痛、胸焼け	
肝胆道系障害	—	肝機能異常	
皮膚及び皮下組織障害	—	アレルギー性皮膚反応、脱毛症、そう痒感 <sup>注1)</sup> 、発疹 <sup>注1)</sup>	
生殖系及び乳房障害	—	リビドーの変化、インポテンス、オルガズム感減少	
筋骨格系及び結合組織障害	—	筋力低下	
全身障害及び投与部位の状態	—	疲労、無力症、低体温、浮腫 <sup>注1)</sup> 、倦怠感、脱力感、注射部位反応	
臨床検査	—	ビリルビン増加、肝トランスアミナーゼ上昇、ALP 増加、血圧低下	
注1：投与を中止すること。 注2：自発報告又は海外での症例のため頻度不明（他剤形で認められたものを含む）			
<b>5.高齢者への投与</b> 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。[運動失調等の副作用が発現しやすい。]			外国の添付文書，ワイパックス錠及び類薬の添付文書を参考に設定した。
<b>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> 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。[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。] (1) 産婦への本剤静脈内投与後のロラゼパムの胎児への移行が報告されている。また、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。 (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			外国の添付文書，ワイパックス錠及び類薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 妊娠動物（マウス及びラット）にロラゼパムを投与した実験で、胎児に口蓋裂及び眼瞼裂を認めたとの報告がある。</p> <p>(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。[ロラゼパムの乳汁中への移行が報告されている。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。]</p>	
<p><b>7.小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234 mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]</p>	<p>平成27年10月13日付薬生安発第1013第1号厚生労働省 医薬・生活衛生局安全対策課長通知「添加剤としてベンジルアルコールを含有する注射剤に係る添付文書の改訂について」に基づき設定した。</p>
<p><b>8.過量投与</b></p> <p>(1) 症状 本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡、呼吸抑制、循環抑制等である。</p> <p>(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（禁忌、慎重投与、相互作用等）を必ず読むこと。</p>	<p>外国の添付文書、ワイパックス錠及び類薬の添付文書を参考に設定した。</p>
<p><b>9.適用上の注意</b></p> <p>(1) 本剤は静脈内にのみ投与すること。</p> <p>(2) 調製方法: 本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。適切なシリンジで本剤の適用量を採取し、同量の注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を加え、シリンジ内で希釈（希釈後の濃度：ロラゼパムとして1 mg/mL）して投与すること。なお、希釈後は、30分以内に使用すること。</p>	<p>外国の添付文書を参考に設定した。</p>
<p><b>10.その他の注意</b></p> <p>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</p>	<p>ワイパックス錠及び類薬の添付文書を参考に設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
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. 副作用

国内の成人及び小児の患者を対象とした第Ⅲ相試験（B3541002 試験）の本剤投与群で発現したすべての副作用を記載した。本剤投与群の解析結果を Table 1 に示した。

B3541002 試験の本剤投与群では発現しなかったが、外国の添付文書及びワイパックス錠の添付文書の頻度表に記載がある副作用は、頻度不明欄にその副作用名を記載した。

**Table 1. 治験薬との因果関係別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）：B3541002 試験**

MedDRA/J ver 19.1 器官別大分類 基本語	全体		成人		小児等							
					合計		乳児		幼児		小児	
	因果関係 を問わない	治験薬と 関連あり	因果関係 を問わない	治験薬と 関連あり	因果関係 を問わない	治験薬と 関連あり	因果関係 を問わない	治験薬と 関連あり	因果関係 を問わない	治験薬と 関連あり	因果関係 を問わない	治験薬と 関連あり
安全性解析対象集 団	26		10		16		1		8		7	
有害事象発現件数	17	4	8	2	9	2	0	0	5	2	4	0
有害事象発現例	12 (46.2)	4 (15.4)	4 (40.0)	2 (20.0)	8 (50.0)	2 (12.5)	0	0	4 (50.0)	2 (25.0)	4 (57.1)	0
重篤な有害事象発 現例	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
重度の有害事象発 現例	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
胃腸障害	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害お よび投与部位の状 態	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生 虫症	2 (7.7)	0	0	0	2 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0
肺炎	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
尿路感染	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
傷害、中毒および 処置合併症	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ロラゼパム注射液  
 1.8 添付文書（案）  
 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

**Table 1. 治験薬との因果関係別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）：B3541002 試験**

MedDRA/J ver 19.1 器官別大分類 基本語	全体		成人		小児等							
					合計		乳児		幼児		小児	
	因果関係 を問わない	治験薬と 関連あり	因果関係 を問わない	治験薬と 関連あり	因果関係 を問わない	治験薬と 関連あり	因果関係 を問わない	治験薬と 関連あり	因果関係 を問わない	治験薬と 関連あり	因果関係 を問わない	治験薬と 関連あり
臨床検査	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
血中クレアチン	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
ホスホキナーゼ 増加												
神経系障害	4 (15.4)	4 (15.4)	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	0	0
運動失調	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
傾眠	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
精神障害	2 (7.7)	0	1 (10.0)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
不眠症	2 (7.7)	0	1 (10.0)	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
腎および尿路障害	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
頻尿	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (7.7)	0	0	0	2 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0
鼻出血	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
誤嚥性肺炎	1 (3.8)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (3.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source : B3541002 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1, Table 14.3.1.3.1.1, Table 14.3.1.2.2.1 and Table 14.3.1.3.2.1

例数 (%)

成人 : 16 歳以上, 乳児 : 3 ヶ月~1 歳未満, 幼児 : 1 歳~7 歳未満, 小児 : 7 歳~16 歳未満 (乳児, 幼児, 小児は初回投与時年齢を示した)

ロラゼパム注射液

1.9 一般的名称に係る文書

---

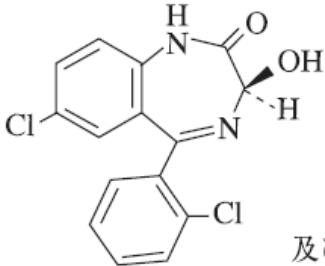
本薬は第十七改正日本薬局方に収載されており，以下の記載となっている。

一般的名称：

(日本名) ロラゼパム

(英 名) Lorazepam

(現行)

化学名・別名	(3 <i>RS</i> )-7-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2-one																	
構造式	 <p>及び鏡像異性体</p>																	
効能・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・用量	通常，成人1日ロラゼパムとして1～3 mg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。																	
劇薬等の指定	向精神薬，処方箋医薬品																	
市販名及び有効成分・分量	原体：日局ロラゼパム 製剤：ワイパックス錠 0.5（日局ロラゼパム 0.5 mg 含有） ワイパックス錠 1.0（日局ロラゼパム 1.0 mg 含有）																	
毒性	急性毒性 <table border="1" data-bbox="454 955 1230 1066"> <thead> <tr> <th colspan="2">LD<sub>50</sub></th> <th>経口</th> <th>腹腔内</th> <th>皮下</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>♂</td> <td>5,100 mg/kg</td> <td>1,790 mg/kg</td> <td>&gt;10,000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>4,500 mg/kg</td> <td>1,480 mg/kg</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> 慢性毒性 ロラゼパムをラットに 25，100 および 400 mg/kg/日を1ヵ月間，8，50 および 300 mg/kg/日を6ヵ月間投与，ならびにイヌに 60，120，240 および 480 mg/kg/日を6ヵ月間投与した試験で，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筆すべき異常所見は認められていない。				LD <sub>50</sub>		経口	腹腔内	皮下	ラット	♂	5,100 mg/kg	1,790 mg/kg	>10,000 mg/kg	♀	4,500 mg/kg	1,480 mg/kg	—
LD <sub>50</sub>		経口	腹腔内	皮下														
ラット	♂	5,100 mg/kg	1,790 mg/kg	>10,000 mg/kg														
	♀	4,500 mg/kg	1,480 mg/kg	—														
副作用	・副作用調査結果時 副作用の発現率 1244例/10808例 = 11.5% <table border="1" data-bbox="454 1339 1063 1612"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眠気</td> <td>741 (6.9)</td> </tr> <tr> <td>ふらつき・めまい・立ちくらみ</td> <td>368 (3.2)</td> </tr> <tr> <td>倦怠・脱力・疲労感</td> <td>161 (1.5)</td> </tr> <tr> <td>口渇</td> <td>74 (0.7)</td> </tr> <tr> <td>食欲不振</td> <td>51 (0.5)</td> </tr> </tbody> </table>				副作用の種類	件数 (%)	眠気	741 (6.9)	ふらつき・めまい・立ちくらみ	368 (3.2)	倦怠・脱力・疲労感	161 (1.5)	口渇	74 (0.7)	食欲不振	51 (0.5)		
副作用の種類	件数 (%)																	
眠気	741 (6.9)																	
ふらつき・めまい・立ちくらみ	368 (3.2)																	
倦怠・脱力・疲労感	161 (1.5)																	
口渇	74 (0.7)																	
食欲不振	51 (0.5)																	
会社	ファイザー株式会社																	

(追加)

化学名・別名																																												
構造式																																												
効能・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 <u>てんかん重積状態</u> （下線部を追加）																																											
用法・用量	・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（ワイパックス錠） 通常，成人 1 日ロラゼパムとして 1～3 mg 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。 ・ <u>てんかん重積状態（ロラピタ静注 2 mg）</u> 通常，成人にはロラゼパムとして 4 mg を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお，必要に応じて 4 mg を追加投与するが，初回投与と追加投与の総量として 8 mg を超えないこと。 通常，生後 3 ヶ月以上の小児にはロラゼパムとして 0.05 mg/kg（最大 4 mg）を静脈内投与する。投与速度は 2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお，必要に応じて 0.05 mg/kg を追加投与するが，初回投与と追加投与の総量として 0.1 mg/kg を超えないこと。 （下線部を追加）																																											
劇薬等の指定																																												
市販名及び有効成分・分量	原体：日局ロラゼパム 製剤：ワイパックス錠 0.5（日局ロラゼパム 0.5 mg 含有） ワイパックス錠 1.0（日局ロラゼパム 1.0 mg 含有） <u>ロラピタ静注 2 mg（ロラゼパム 2.0 mg 含有）</u> （下線部を追加）																																											
毒性	急性毒性 <table border="1" data-bbox="467 1249 1156 1507"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物種</th> <th rowspan="2">投与経路</th> <th colspan="2">ロラゼパムのLD<sub>50</sub>*</th> </tr> <tr> <th>(mg/kg)</th> <th>(mL/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">マウス</td> <td>静脈内投与</td> <td>24.0</td> <td>4.8</td> </tr> <tr> <td>筋肉内投与</td> <td>70.0</td> <td>14.0</td> </tr> <tr> <td>腹腔内投与</td> <td>46.0</td> <td>9.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>筋肉内投与</td> <td>59.0</td> <td>11.8</td> </tr> <tr> <td>腹腔内投与</td> <td>48.0</td> <td>10.6</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>静脈内投与</td> <td>50.0</td> <td>10.0</td> </tr> </tbody> </table> *：溶媒のLD <sub>50</sub> もロラゼパムのLD <sub>50</sub> とほぼ同等で，認められた毒性所見はいずれも溶媒投与によるものと考えられた。 反復投与毒性 <table border="1" data-bbox="467 1627 1435 1875"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>10日間</td> <td>静脈内</td> <td>0（溶媒），0（生理食塩液），4，8</td> <td>未設定<sup>a</sup></td> <td>4 mg/kg/日：死亡<sup>b</sup>（♂1例） 4 mg/kg/日以上：鎮静，血清脂質の低下<sup>b</sup>，注射部位の局所反応<sup>b</sup> 8 mg/kg/日：運動失調，腎臓・心臓・脳の重量増加，胸腺の</td> </tr> </tbody> </table>					動物種	投与経路	ロラゼパムのLD <sub>50</sub> *		(mg/kg)	(mL/kg)	マウス	静脈内投与	24.0	4.8	筋肉内投与	70.0	14.0	腹腔内投与	46.0	9.2	ラット	筋肉内投与	59.0	11.8	腹腔内投与	48.0	10.6	イヌ	静脈内投与	50.0	10.0	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	主な所見	ラット	10日間	静脈内	0（溶媒），0（生理食塩液），4，8	未設定 <sup>a</sup>	4 mg/kg/日：死亡 <sup>b</sup> （♂1例） 4 mg/kg/日以上：鎮静，血清脂質の低下 <sup>b</sup> ，注射部位の局所反応 <sup>b</sup> 8 mg/kg/日：運動失調，腎臓・心臓・脳の重量増加，胸腺の
動物種	投与経路	ロラゼパムのLD <sub>50</sub> *																																										
		(mg/kg)	(mL/kg)																																									
マウス	静脈内投与	24.0	4.8																																									
	筋肉内投与	70.0	14.0																																									
	腹腔内投与	46.0	9.2																																									
ラット	筋肉内投与	59.0	11.8																																									
	腹腔内投与	48.0	10.6																																									
イヌ	静脈内投与	50.0	10.0																																									
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	主な所見																																							
ラット	10日間	静脈内	0（溶媒），0（生理食塩液），4，8	未設定 <sup>a</sup>	4 mg/kg/日：死亡 <sup>b</sup> （♂1例） 4 mg/kg/日以上：鎮静，血清脂質の低下 <sup>b</sup> ，注射部位の局所反応 <sup>b</sup> 8 mg/kg/日：運動失調，腎臓・心臓・脳の重量増加，胸腺の																																							

		1ヵ月間	筋肉内	0 (溶媒), 0 (生理食塩液), 5, 10, 20	未設定 <sup>a</sup>	重量減少 5 mg/kg/日以上: 後肢の跛行 <sup>b</sup> , 投与部位の出血 <sup>b</sup> , 注射部位における重篤な組織反応 <sup>b</sup> , 肝臓・腎臓の重量増加 10 mg/kg/日以上: 副腎の重量増加 <sup>b</sup> 20 mg/kg/日: 死亡 (♀2例), 鎮静, 失血に伴う貧血, 脾臓重量の増加, 脾臓における髓外造血の亢進										
	イヌ	1ヵ月間	筋肉内	0 (溶媒), 0 (生理食塩液), 2.5, 5, 10	未設定 <sup>a</sup>	2.5 mg/kg/日以上: 軟便, 鎮静, 運動失調, 振戦, 不穏, 不安, 流涎 <sup>b</sup> , 失血に伴う貧血 <sup>b</sup> , 赤血球沈降速度の高値 <sup>b</sup> , 注射部位周辺の硬結腫脹・変色 <sup>b</sup> , 脾臓の髓外造血 <sup>b</sup> 5 mg/kg/日以上: ASTの上昇, 骨髓細胞の過形成 <sup>b</sup> 10 mg/kg/日: コレステロールの増加 <sup>b</sup> , ALTの上昇, 脾臓・腎臓の重量増加										
<sup>a</sup> 溶媒による影響と区別できないため, 無毒性量を設定できず <sup>b</sup> 溶媒対照群でも認められた所見																
副作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内第3相試験 (B3541002 試験)</li> </ul> <table border="1"> <tr> <td>副作用の発現率</td> <td>4例/26例 = 15.4%</td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>件数 (%)</td> </tr> <tr> <td>傾眠</td> <td>2 (7.7)</td> </tr> <tr> <td>運動失調</td> <td>1 (3.8)</td> </tr> <tr> <td>平衡障害</td> <td>1 (3.8)</td> </tr> </table>						副作用の発現率	4例/26例 = 15.4%	副作用の種類	件数 (%)	傾眠	2 (7.7)	運動失調	1 (3.8)	平衡障害	1 (3.8)
副作用の発現率	4例/26例 = 15.4%															
副作用の種類	件数 (%)															
傾眠	2 (7.7)															
運動失調	1 (3.8)															
平衡障害	1 (3.8)															
会社	ファイザー株式会社															

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
<b>第3部 品質に関する文書</b>									
3.2.S 原薬									
3.2.S	—	Lorazepam Injection 3.2.S Drug Substance	Elise McCorrison	—	—	外国	社内資料	評価	無
3.2.P 製剤									
3.2.P	—	Lorazepam Injection 3.2.P Drug Product	Elise McCorrison	2004年10月～2018年5月	PEH-R&D - PGS Mulgrave, 豪州他	外国	社内資料	評価	無
3.2.A その他									
3.2.A	—	Lorazepam Injection 3.2.A Appendices	Elise McCorrison	—	—	外国	社内資料	評価	無
3.2.R 各種の要求資料									
		該当資料なし							
3.3 参考文献									
		該当資料なし							
<b>第4部 非臨床試験報告書</b>									
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1 効力を裏付ける試験									
4.2.1.1.1	PD-1	Comparison of short-term effects of midazolam and lorazepam in the intramygdala kainic acid model of status epilepticus in mice	Diviney M, Reynolds JP, Henshall DC.	—	—	外国	Epilepsy Behav. 2015;51:191-8.	参考	無
4.2.1.1.2	PD-2	Lorazepam treatment of experimental status epilepticus in the rat: relevance to clinical practice	Walton NY and Treiman DM.	—	—	外国	Neurology. 1990;40(6):990-4.	参考	無
4.2.1.1.3	PD-3	Anticonvulsants for soman-induced seizure activity	Shih T, McDonough JH Jr, Koplovitz I.	—	—	外国	J Biomed Sci. 1999;6(2):86-96.	参考	無
4.2.1.1.4	PD-4	Comparative evaluation of benzodiazepines for control of soman-induced seizures	McDonough JH Jr, McMonagle J, Copeland T, et al.	—	—	外国	Arch Toxicol. 1999;73(8-9):473-8.	参考	無
4.2.1.2 副次的薬理試験									
		該当資料なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験									
		該当資料なし							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験									
		該当資料なし							
4.2.2 薬物動態試験									
4.2.2.1 分析法									
4.2.2.1.1	GTR 21620 (4.2.3.2.6と同様)	Toxicokinetic IV Study of Reformulated Ativan Injection in Dogs	S.F. Sisenwine.	19■■年■月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.2 吸収									
4.2.2.2.1	GTR 21620 (4.2.3.2.6と同様)	Toxicokinetic IV Study of Reformulated Ativan Injection in Dogs	S.F. Sisenwine.	19■■年■月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.3 分布									
		該当資料なし							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
4.2.2.4 代謝									
		該当資料なし							
4.2.2.5 排泄									
		該当資料なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)									
		該当資料なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験									
		該当資料なし							
4.2.3 毒性試験									
4.2.3.1 単回投与毒性試験									
4.2.3.1.1	GTR 1693	Acute Toxicity of Wy-4036 Injectable and Its Vehicle in Rodents and Dogs	Peter B. Russell.	19■■■月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.1.2	GTR 1761	Acute Intravenous Toxicity of Wy-4036 Injectable and its Vehicle in Mice and Dogs	Peter B. Russell.	19■■■月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2 反復投与毒性試験									
4.2.3.2.1	TOX-1	Subacute Toxicity, Ten Day IV Study in Rats	—	—	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.2	GTR 22661	Lorazepam: Two Week Intravenous Toxicity Study - Rat	J.C. Wetzel	19■■■月～19■■■月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.3	GTR 22668	Lorazepam: Two Week Intravenous Toxicity Study with Recovery- Rat	J.C. Wetzel	19■■■月～19■■■月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.4	TOX-2	Subacute Toxicity, One Month IM Study in Rats	—	—	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.5	GTR 21644	Lorazepam: Two Week Intravenous Toxicity Study - Dog	J.C. Wetzel	19■■■月～19■■■月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.6	GTR 21620	Toxicokinetic IV Study of Reformulated Ativan Injection in Dogs	S.F. Sisenwine.	19■■■月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.7	TOX-3	Subacute Toxicity, One Month IM Study in Dogs	Peter B. Russell.	19■■■月～19■■■月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験									
		該当資料なし							
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験									
		該当資料なし							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
4.2.3.4 がん原性試験									
4.2.3.4.1 長期がん原性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.4.3 その他の試験									
		該当資料なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
		該当資料なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験									
4.2.3.5.2.1	GTR 4865	The Effect of Wy 4036 Injectable on Pregnancy in the Rat	J.F.Cavalla	19■■年■月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.2	GTR 5045	The Effect of Wy 4036 Injectable on Pregnancy in the Rabbit	J.F.Cavalla	19■■年■月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験									
		該当資料なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験									
		該当資料なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験									
4.2.3.6.1	GTR 2382	Acute Irritation Studies with Wy-4036 Injectable in New Zealand Rabbits and Albino Mice	Peter B. Russell.	19■■年■月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.6.2	GTR 19916	WY-04,036 (Lorazepam) : One Week Intravenous Irritation Study - Rabbit	J.C. Wetzel	19■■年■月～■■月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7 その他の毒性試験									
4.2.3.7.1 抗原性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.4 依存性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験									
		該当資料なし							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.7 その他の試験									
4.2.3.7.7.1	GTR 4470	Wy-4036 for Injection (WIL) Tartaric Acid Formulation Comparative in vivo Hemolysis Study in Male Dogs	Peter B. Russell.	19██年██月	Wyeth Research社, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考	無
4.3 参考文献									
4.3.1	—	ワイパックス錠 輸入申請書添付資料の概要 非臨床試験成績	—	—	—	—	—	—	無
<b>第5部 臨床試験報告書</b>									
5.2 全臨床試験一覧表									
		全臨床試験一覧	ファイザー社	—	—	—	—	—	無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.3 <i>In Vitro</i> - <i>In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	B3549001	The Validation of a HPLC-MS/MS Method for the Determination of Lorazepam and Lorazepam 3-O-Phenolic Glucuronide in Human K <sub>2</sub> EDTA Human Plasma	Covance Bioanalytical Services, Shanghai, China	2013年10月～2015年10月	Covance Bioanalytical Services, Shanghai, China	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	B3549002	The Validation of a HPLC-MS/MS Method for the Determination of Lorazepam and Lorazepam 3-O-Phenolic Glucuronide in Human Urine	Covance Bioanalytical Services, Shanghai, China	2013年12月～2015年10月	Covance Bioanalytical Services, Shanghai, China	外国	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		該当資料なし							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1.1	B3541001	A Phase 1, Randomized Single-Blind (Subject-Blind), Placebo Controlled Study to Characterize the Safety and Pharmacokinetics of Single Intravenous Dose of Lorazepam in Healthy Japanese Adult Subjects	ファイザー社	2013年12月～2014年1月	日本	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.1.2	GT/MR 1940	Serum and Urine Concentrations of Wy-4036 in Humans Following a Single Intravenous Injection of 2 mg of the Drug	ファイザー社 (旧ワイス社)	～1969年8月	海外	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.1.3	GT/MR 2084	Serum Concentrations of Wy-4036 in Humans Following a Single Intravenous Injection of 5 mg of the Drug	ファイザー社 (旧ワイス社)	～1969年11月	海外	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.1.4	GT/MR 2168	Urinary Excretion of Wy-4036 From Humans Following a Single Intravenous Injection of 5 mg of the drug	ファイザー社 (旧ワイス社)	～1969年12月	海外	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.1.5	GT/MR 2777	Plasma and Erythrocyte Concentrations of Lorazepam (Wy-4036) in Humans Following a Single Injected Dose of 8 or 9 mg and Urinary Recovery of the Drug	ファイザー社 (旧ワイス社)	～1970年9月	海外	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	PMAR- EQDD-B354a- DP4-602	Population pharmacokinetic modeling of PF-00345101 (Lorazepam) after an intravenous injection in Japanese adult and pediatric subjects with status epilepticus	ファイザー社		日本	国内	社内資料	参考	無
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.1	GMR-24447	Double-Blind Comparison of Intravenous Lorazepam (Ativan) and Intravenous Diazepam in the Treatment of Status Epilepticus - Pooled Analyses - Final Report (Protocol No. 345-B-100-1)	ファイザー社 (旧ワイス社)	1979年5月～1982年9月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.1.2	GMR-23510	A Randomized Comparison of Intravenous Phenytoin and Lorazepam (Ativan Injection) in the Initial Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus: Final Report (Protocol No. DMT)	ファイザー社 (旧ワイス社)	1982年1月～1987年6月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.1.3	GMR-20484-A	A Prospective Double-Blind Study of the Effects of Intravenously Administered Lorazepam (Ativan) and Diazepam in the Treatment of Status Epilepticus: Final Report (Protocol No. 345-B-411-CA)	ファイザー社 (旧ワイス社)	1989年10月～1991年2月	カナダ	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.1.4	GMR-23708	A Dose-Response Study of Intravenous Lorazepam (Ativan Injection) in the Treatment of Status Epilepticus (Protocol No. 345-B-415-US, 345-B-416-CA)	ファイザー社 (旧ワイス社)	1991年11月～1993年4月	米国, カナダ	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	B3541002	A Multi-Center, Open-Label, Non-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lorazepam Intravenously Administered in Subjects With Status Epilepticus or Repetitive Status Epilepticus	ファイザー社	2014年11月～2016年8月	日本	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.2.2	GMR-24448	Determination of the Safety and Efficacy of Intravenous Lorazepam in the Treatment of Status Epilepticus (Protocol No. 345-B-201)	ファイザー社 (旧ワイス社)	1976年9月～1979年6月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.2.3	GMR-11918	Open Study of Intravenous Lorazepam for the Treatment of Status Epilepticus in Children and Adolescents: Final Report (Protocol No. 345B-312)	ファイザー社 (旧ワイス社)	記載なし	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
		該当資料なし							
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書									
5.3.5.4.1	—	B3541002 Additional Analyses for Module 2.7.3 and 2.7.4	—	—	—	—	—	—	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6.1		Periodic Safety Update Report for Active Substance: Lorazepam	ファイザー社	2011年1月1日～2016年1月31日	—	—	社内資料	—	無
5.3.6.2		Periodic Safety Update Report for Active Substance: Lorazepam	ファイザー社	2016年2月1日～2018年1月31日	—	—	社内資料	—	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	—	症例一覧表 (B3541002)	—	—	—	—	—	—	無
5.3.7.2	—	有害事象一覧表 (B3541002)	—	—	—	—	—	—	無
5.3.7.3	—	重篤な有害事象一覧表 (B3541002)	—	—	—	—	—	—	無
5.3.7.4	—	臨床検査値異常変動症例一覧表 (B3541002)	—	—	—	—	—	—	無
5.4 参考文献									
5.4.1	—	Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures: from the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy	International League Against Epilepsy	—	—	外国	Epilepsia 1981;22(4):489-501.	—	無
5.4.2	—	Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus	Working Group on Status Epilepticus	—	—	外国	JAMA 1993;270(7):854-9.	—	無
5.4.3	—	第8章 てんかん重積状態	日本神経学会監修, 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編	—	—	国内	てんかん治療ガイドライン2010. 東京: 医学書院; 2010: p. 72-85	—	無
5.4.4	—	けいれん重積の治療ガイドライン	大澤 真木子, 林 北見, 山野 恒一	—	—	国内	小児内科 2006;38(2):236-43.	—	無
5.4.5	—	Occurrence of seizure clusters and status epilepticus during inpatient video-EEG monitoring	Rose AB, McCabe PH, Gilliam FG, et al	—	—	外国	Neurology 2003;60:975-8.	—	無
5.4.6	—	Seizure clustering during drug treatment affects seizure outcome and mortality of childhood-onset epilepsy	Sillanpää M, Schmidt D	—	—	外国	Brain 2008;131:938-44.	—	無
5.4.7	—	Seizure clustering: risks and outcomes	Haut SR, Shinnar S, Moshé SL	—	—	外国	Epilepsia 2005;46(1):146-9.	—	無
5.4.8	—	Seizure clustering during epilepsy monitoring	Haut SR, Swick C, Freeman K, et al	—	—	外国	Epilepsia 2002;43(7):711-5.	—	無
5.4.9	—	てんかん重積状態の治療	山内秀雄	—	—	国内	日本臨床 2014;72(5):895-901.	—	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.4.10	—	A-5. 発作重積（延）状態とその治療	工藤達也	—	—	国内	臨床精神医学講座 第9巻 てんかん. 東京: 中山書店; 1998: p. 118-29.	—	無
5.4.11	—	Management of status epilepticus	Sirven JI	—	—	外国	Am Fam Physician 2003;68(3):469-76.	—	無
5.4.12	—	A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia	DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al	—	—	外国	Neurology 1996;46:1029-35.	—	無
5.4.13	—	岡山市における小児のてんかん重積状態の疫学調査（2003～2005年） －発生率と病因－	西山 逸子, 石崎 裕美子, 若井 麻里, 他	—	—	国内	てんかん研究 2007;25(3):291.	—	無
5.4.14	—	小児けいれん重積状態に対する静注用抗けいれん薬の選択と有効性の検討	菊池 健二郎, 浜野 晋一郎, 松浦 隆樹, 他	—	—	国内	日本小児科学会雑誌 2012;116(4):687- 92.	—	無
5.4.15	—	IV. 治療 薬物治療 重積状態の治療	依藤 史郎	—	—	国内	アクチュアル脳・ 神経疾患の臨床 てんかんテキストN ew Version. 東京: 中山書店; 2012: p. 257-62.	—	無
5.4.16	—	第1 章 てんかんの診断・分類、鑑別（REM 睡眠行動異常症を含む）	日本神経学会監修, 「 てんかん治療ガイドラ イン」作成委員会編	—	—	国内	てんかん治療ガイ ドライン2010. 東京: 医学書院; 2010: p. 1- 16.	—	無
5.4.17	—	けいれん重積状態に対する治療選択肢	日本小児神経学会監修, 小児けいれん重積治 療ガイドライン策定ワ ーキンググループ編	—	—	国内	小児けいれん重積 治療ガイドライン2 017. 東京: 診断と治療社; 2017:p. xiii.	—	無
5.4.18	—	Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: a randomized controlled trial	Sreenath TG, Gupta P, Sharma KK, et al	—	—	外国	Eur J Paediatr Neurol 2010;14(2):162-8.	—	無
5.4.19	—	A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus	Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al	—	—	外国	N Engl J Med 2001;345(9):631-7.	—	無
5.4.20	—	Pharmacokinetics and bioavailability of intravenous, intramuscular, and oral lorazepam in humans	Greenblatt DJ, Shader RI, Franke K, et al	—	—	外国	J Pharm Sci 1979;68(1):57-63.	—	無
5.4.21	—	Adult age and ex vivo protein binding of lorazepam, oxazepam and temazepam in healthy subjects	Chin PK, Jensen BP, Larsen HS, et al	—	—	外国	Br J Clin Pharmacol 2011;72(6):985-9.	—	無
5.4.22	—	The glucuronidation of R- and S-lorazepam: human liver microsomal kinetics, UDP-glucuronosyltransferase enzyme selectivity, and inhibition by drugs	Uchaipichat V, Suthisisang C, Miners JO	—	—	外国	Drug Metab Dispos 2013;41(6):1273-84.	—	無
5.4.23	—	Lorazepam kinetics in the elderly	Greenblatt DJ, Allen MD, Lozniskar A, et al	—	—	外国	Clin Pharmacol Ther 1979;26(1):103-13.	—	無
5.4.24	—	Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam	Kraus JW, Desmond PV, Marshall JP, et al	—	—	外国	Clin Pharmacol Ther 1978;24(4):411-9.	—	無
5.4.25	—	Effect of renal impairment and hemodialysis on lorazepam kinetics	Morrison G, Chiang ST, Koepke HH, Walker BR	—	—	外国	Clin Pharmacol Ther 1984;35(5):646-52.	—	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.4.26	—	A study of the plasma concentrations of lorazepam in mother and neonate	McBride RJ, Dundee JW, Moore J, et al	—	—	外国	Br J Anaesth 1979;51(10):971-8.	—	無
5.4.27	—	Kinetics of diazepam, midazolam, and lorazepam in cigarette smokers	Ochs HR, Greenblatt DJ, Knöchel M	—	—	外国	Chest 1985;87(2):223-6.	—	無
5.4.28	—	Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers	Chung JY, Cho JY, Yu KS, et al	—	—	外国	Clin Pharmacol Ther 2005;77(6):486-94.	—	無
5.4.29	—	Differential effects of oral contraceptive steroids on the metabolism of benzodiazepines	Patwardhan RV, Mitchell MC, Johnson RF, et al	—	—	外国	Hepatology 1983;3(2):248-53.	—	無
5.4.30	—	Probenecid impairment of acetaminophen and lorazepam clearance: direct inhibition of ether glucuronide formation	Abernethy DR, Greenblatt DJ, Ameer B, et al	—	—	外国	J Pharmacol Exp Ther 1985;234(2):345-9.	—	無
5.4.31	—	Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults	Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, et al	—	—	外国	Eur J Clin Pharmacol 1971;3:189-93.	—	無
5.4.32	—	10. 薬物代謝の年齢差, 性差, 人種差および種差	加藤隆一, 鎌滝哲也編	—	—	国内	薬物代謝学. 第2版. 東京: 東京化学同人; 2000: p. 157-68.	—	無
5.4.33	—	Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age	Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, et al	—	—	外国	Pediatr Nephrol 2009;24:67-76.	—	無
5.4.34	—	Pediatric neurology: principles & practice. 4th ed.	Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, editors	—	—	外国	Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006: p.1096-104.	—	無
5.4.35	—	Nelson textbook of pediatrics. 17th ed.	Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors	—	—	外国	Philadelphia: Saunders; 2004: p.2005-9.	—	無
5.4.36	—	Treatment of status epilepticus	Treiman DM	—	—	外国	Epilepsy: a comprehensive textbook. Vollume II. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: p.1317-23.	—	無
5.4.37	—	Refractory generalised convulsive status epilepticus, a guide to treatment	—	—	—	外国	CNS Drugs 2005;19(9):759-68.	—	無
5.4.38	—	The treatment of convulsive status epilepticus in children	The Status Epilepticus Working Party	—	—	外国	Arch Dis Child 2000;83:415-9.	—	無
5.4.39	—	Association of the polymorphisms of genes involved in androgen metabolism and signaling pathways with familial prostate cancer risk in a Japanese population	Okugi H, Nakazato H, Matsui H, et al	—	—	外国	Cancer Detect Prev 2006;30(3):262-8.	—	無
5.4.40	—	Lorazepam in therapy for status epilepticus	Griffith PA, Karp HR	—	—	外国	Ann Neurol 1980;7(5):493.	—	無
5.4.41	—	Treatment of status epilepticus with lorazepam	Levy RJ, Krall RL	—	—	外国	Arch Neurol 1984;41(6):605-11.	—	無
5.4.42	—	Lorazepam in childhood status epilepticus and serial seizures: effectiveness and tachyphylaxis	Crawford TO, Mitchell WG, Snodgrass SR	—	—	外国	Neurology 1987;37(2):190-5.	—	無
5.4.43	—	Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus	Appleton R, Sweeney A, Choonara I, et al	—	—	外国	Dev Med Child Neurol 1995;37(8):682-8.	—	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.4.44	—	A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus	Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al	—	—	外国	N Engl J Med 1998;339(12):792-8.	—	無
5.4.45	—	A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus	Cock HR, Schapira AH	—	—	外国	QJM 2002;95(4):225-31.	—	無
5.4.46	—	Comparative audit of intravenous lorazepam and diazepam in the emergency treatment of convulsive status epilepticus in children	Qureshi A, Wassmer E, Davies P, et al	—	—	外国	Seizure 2002;11(3):141-4.	—	無
5.4.47	—	Pharmacokinetics of intravenous lorazepam in pediatric patients with and without status epilepticus	Chamberlain JM, Capparelli EV, Brown KM, et al	—	—	外国	J Pediatr 2012;160(4):667-72.	—	無
5.4.48	—	Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study	Misra UK, Kalita J, Maurya PK	—	—	外国	J Neurol 2012;259(4):645-8.	—	無
5.4.49	—	Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus	Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al	—	—	外国	N Engl J Med 2012;366(7):591-600.	—	無
5.4.50	—	Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus. a randomized clinical trial	Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al	—	—	外国	JAMA 2014;311(16):1652-60.	—	無
5.4.51	—	Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: a multicenter comparison	Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, et al	—	—	外国	Epilepsia 2015;56(8):1275-85.	—	無
5.4.52	—	A comparison of four antiepileptic drugs in status epilepticus: experience from India	Misra UK, Kalita J	—	—	外国	Int J Neurosci 2016;126(11):1013-9.	—	無
5.4.53	—	Effect of age and sex on lorazepam protein binding	Divoll M, Greenblatt DJ	—	—	外国	J Pharm Pharmacol 1982;34(2):122-3.	—	無
5.4.54	—	Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of lorazepam and valproic acid in relation to UGT2B7 genetic polymorphism in healthy subjects	Chung JY, Cho JY, Yu KS, et al	—	—	外国	Clin Pharmacol Ther 2008;83(4):595-600.	—	無
5.4.55	—	健康人に対する抗真菌薬Ketoconazole クリームの単回塗布試験	小林 孝志, 西川 武二	—	—	国内	薬理と治療 1991;19(5):1857-61.	—	無