

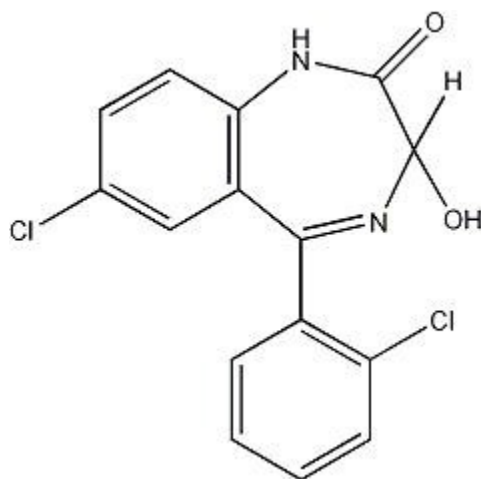
## Ativan (lorazepam)

錠剤

処方箋のみ

### 説明

Ativan (lorazepam)、抗不安薬、の化学式は以下の通りである。7-chloro-5-(*o*-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one:



$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

MW: 321.16

白に近い粉状で、水にはほとんど溶けない。経口服用されるものとするが、Ativan (lorazepam)1錠には0.5mg, 1mg または2mgのlorazepamを含有する。含まれる不活性成分は一水和ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、ポラクリリン・カリウム

### 臨床薬理学

健康人ボランティアでの研究では、Ativan (lorazepam)を高用量で単回投与すると中枢神経系に鎮静作用があるが、呼吸器系や循環器系にははっきりした影響はない。

Ativan (lorazepam)は容易に吸収され、絶対的バイオアベイラビリティは90パーセントである。血漿中濃度がピークに達するのは投与後2時間である。2mg服用した場合の血漿中濃度は20 ng/mLになる。ヒト血漿中の非結合 lorazepam の平均半減期は約12時間であり、その主な代謝物である lorazepam glucuronide では約18時間である。臨床的に意味のある濃度であれば、lorazepam は血漿タンパク質に85%結合する。Ativan (lorazepam)は3-ヒドロキシ基で急速に結合され、lorazepam glucuronide に転換し、その後尿で排泄される。lorazepam glucuronide は動物では明白な CNS 作用はない。

lorazepam の血漿濃度は服用量に比例する。6ヵ月までであれば、lorazepam が投与後に蓄積したという証拠はない。

若者と高齢者を比較した研究が示すところは、年齢が増しても lorazepam の薬物動態に大きな影響はない。しかしながら、Ativan を1.5mg から3mg を単回静脈投与した場合のある研究で、19歳から38歳までの15名の若い被験者と比べ、60歳から84歳までの15名の高齢者の被験者では lorazepam の平均合計体クリアランスが20%減少したとの報告がある。

## 適応症と服用

Ativan (lorazepam)の適応は、不安障害の管理または不安症状あるいは抑うつ症状に伴う不安症状の短期的軽減のためである。日常のストレスに見られる不安や緊張は通例抗不安薬による治療を必要としない。

4ヵ月以上長期服用した場合の、Ativan (lorazepam) の効果はシステマチックな臨床研究によって評価されたことはない。各患者についてのこの薬の有用性について医師は定期的に再評価すべきである。

## 禁忌

Ativan (lorazepam)は以下の患者には禁忌である。

- ベンゾジアゼピンあるいは合成成分いずれかに対する過敏症
- 急性狭隅角緑内障

## 警告

lorazepam を含むベンゾジアゼピンを服用中に、前からある抑うつ症状が出現するか、悪化することがある。原発性のうつ病やサイコース（精神病症状）のある患者には Ativan (lorazepam) の服用は薦められない。

lorazepam を含むベンゾジアゼピンを単独で使っても、他の中枢神経抑制剤と併用しても致命的になる可能性のある呼吸抑制に至るかもしれない。（注意、臨床的に重要な薬の相互作用を参照）。

lorazepam を含むベンゾジアゼピンを服用すると身体的及び心理的依存に至るかもしれない。

中枢神経抑制剤を服用中のすべての患者と同じように、lorazepam を服用中の患者は危険な機械や自動車の運転を控えるように、またアルコールやその他の中枢神経抑制剤に対する耐容性が減少することについて警告されるべきである。

### 身体的及び心理的依存

lorazepam を含むベンゾジアゼピンを服用すると身体的及び心理的依存に至るかもしれない。用量が多いと、また服用期間が長いと依存のリスクは高まる。アルコール依存歴、薬物乱用歴のある患者、著しい人格障害のある患者ではリスクはさらに高まる。Lorazepam を適切な用量で、短期治療で使うのであれば依存の可能性は低くなる。依存に陥り易い人（例えば薬物中毒者やアルコール中毒者）は、lorazepam やその他の向精神薬を投与する時は慎重に観察すべきである。

一般的に、ベンゾジアゼピンは短期間のみ（例：2～4週間）処方すべきである。治療を続ける必要があるかどうかの再評価なしには治療期間の延長は行われるべきではない。

この製品の継続的長期服用は薦められない。推奨服用量で、僅か1週間の治療の後でも離脱症状（例：リバウンドによる不眠症）が現れることがある。この薬の突然の中断は回避すべきであり、長く服用した後では、漸減スケジュールに従って減量すべきである。

治療を突然終了すると離脱症状が現れることがある。ベンゾジアゼピンを中止後現れた症状には以下のものが含まれる：頭痛、不安、緊張、抑うつ、不眠、落ち着きのなさ、錯乱、イラつき、発汗、リバウンド現象、不快気分、眩暈、現実感喪失、離人症、聴覚過

敏、手足のしびれと刺痛、光、音や身体的接触に対する過敏症、知覚変容、不随意運動、吐き気、嘔吐、下痢、食欲不振、幻覚／譫妄、痙攣／発作、振戦、腹部痙攣、筋肉痛、心的動揺、動悸、頻拍頻脈、パニック症状、めまい、反射亢進、短期記憶喪失、体温上昇。痙攣／発作はすでに発作障害がある患者または、抗うつ薬のような痙攣閾値を下げる他の薬を服用している患者では頻度がより高いかもしれない。

ベンゾジアゼピンの鎮静効果については耐性が生じるという証拠がある。

lorazepam には乱用の可能性がある。特に薬物及び／またはアルコール乱用歴のある患者ではそれが言える。

## 注意

抑うつのある患者では、自殺の可能性を念頭に置くべきである；そういった患者では、十分な抗うつ薬による治療をせずに、ベンゾジアゼピンを使うべきではない。

呼吸機能が損なわれた患者（例：COPD、睡眠時無呼吸症候群）では lorazepam は慎重に使うべきである。

高齢者や衰弱した患者は lorazepam の鎮静効果を受けやすい。従ってこういった患者は頻繁にモニターし、患者の反応に応じて服用量を注意深く調整すべきである；初回服用量は 2mg を超えるべきではない。

ベンゾジアゼピン服用中に逆説的反応が現れたとする報告が時折ある。小児や高齢者にそういった反応はより多いのかも知れない。若し現れたのなら、この薬の服用を中止すべきである。

腎臓や肝臓の機能が損なわれた患者の治療では、そういった患者に対する通常の注意が払われるべきである。すべてのベンゾジアゼピンでそうであるように、lorazepam の服用によって、肝性脳症が悪化するかもしれない；従って重度の肝不全及び／または脳症の患者では lorazepam は注意深く使うべきである。

重度の肝不全の患者に対する服用量は、患者の反応を見て注意深く調整されなくてはならない；そういった患者では少なめの服用量で十分かもしれない。

胃腸障害、循環器障害と不安症状とが併発している場合に、胃腸障害や循環器障の治療にとって lorazepam は特段有益であるとの報告はないということに留意すべきである。

6 mg/kg/day（1日あたり体重 1kg につき 6 mg）で1年以上、lorazepam を投与したラットで食道拡張が発生した。影響が出なかった服用量は 1.25 mg/kg/day（人間にとっての s 最大治療用量である 1日 10 mg の約6倍）であった。この現象が初めて観察されてから2か月以内に投与が中止された場合にのみこの影響は可逆的であった。この臨床的な意義は不明である。しかしながら lorazepam を長期に渡って使うこと、老人患者に使うのは注意を要する。上部消化管の頻繁なモニタリングを行うべきである。

12歳未満の小児に対する Ativan (lorazepam)の安全性と有効性は確立されていない。

### 患者のための情報

安全で効果的な Ativan (lorazepam)の使用を図るために、ベンゾジアゼピンは心理的、身体的依存を生むことがあるので、服用量を増やしたり、突然服用を中止する前に医師と必ず相談するのが望ましいことを患者には知らせておくべきである。

### 不可欠な検査室テスト

Ativan (lorazepam)を服用中の患者の中には白血球減少症を発症したり、LDH の値が高まった患者もいる。他のベンゾジアゼピンの場合と同様に、長期治療を受けている患者では、定期的な血液検査、肝機能検査が薦められる。

### 臨床的に重要な薬の相互作用

Ativan (lorazepam)を含むベンゾジアゼピンは、アルコール、バルビツール、抗精神病薬、鎮静薬／催眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、麻薬性鎮痛薬、鎮静性抗ヒスタミン薬、抗けいれん薬や麻酔薬のような中枢神経抑制薬とともに投与すると、中枢神経抑制効果が増大する。

クロザピンと lorazepam との併用は著しい鎮静、過剰な唾液分泌、低血圧、運動失調、譫妄、呼吸器停止をもたらすことがある。

lorazepam とバルプロ酸の同時併用は、lorazepam の血漿濃度の上昇と lorazepam のクリアランスの減少となって現れる。バルプロ酸と併用する場合には、lorazepam の服用量を約 50%に減らすべきである。

lorazepam とプロベネシドの同時併用は、半減期が伸びたり、トータル・クリアランスが減少するために、lorazepam の作用が早まったり、作用が延長されることもあり得る。プロベネシドと併用する場合には、lorazepam の服用量を約 50%減らす必要がある。

プロベネシドとバルプロ酸の lorazepam に与える影響はグルクロン酸抱合の阻害によるものかも知れない。

テオフィリンやアミノフィリンの投与は lorazepam を含むベンゾジアゼピンの鎮静効果を減ずるかも知れない。

## 発がん性と変異誘発性

Ativan (lorazepam)を使った18か月のラットの試験では発がん性は出現しなかった。変異誘発性についての研究はなされていない。

## 妊娠

マウス、ラット、ウサギ2種を使った動物の生殖研究が行われている。時折、奇形（足根、脛骨、中足骨の縮小、回転異常肢、腹壁破裂、頭蓋骨奇形、小眼球）が薬を投与したウサギに投与量には無関係に発見されている。同時並行の対照群にはこれらすべての奇形が存在していなかったが、歴史的対照群ではランダムに発生していることが報告されている。40 mg/kg 以上の服用量ではウサギにおいて胎児吸収や胎児死亡率の増加があるとする証拠があるが、それよりも少ない服用量では見られていない。

以上の発見の臨床的な意義は不明。しかしながら、妊娠第1トリメスター期間で服用すると、先天性奇形とマイナー・トランキライザー（クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、メプロバメート）が結びつくリスクが増大するということがいくつかの研究で指摘されている。これらの薬の使用は急を要するものではないことが多いので、この期間における lorazepam の使用は避けるべきである。治療を始めた時に、出産年齢の女性が既に妊娠している可能性も考慮されるべきである。妊娠した場合には薬を中止するのが好ましいかどうか医師と相談すべきであると患者には伝えておくべきである。

ヒトでは、臍帯血から得られる血液の濃度を見れば lorazepam や lorazepam glucuronide が胎盤を通じて移行したかどうか判る。出産前数週間以上、ベンゾジアゼピンを摂取した母親の乳児には出産後離脱症状が現れることが報告されている。妊娠後期や出産時にベンゾジアゼピンを摂取した母親から生まれた新生児には、機能低下、筋緊張低下、低体温、呼吸抑制、無呼吸、哺乳困難、寒冷ストレスに対する代謝反応の障害などが報告されている。

## 授乳中の母親

ヒトの母乳の中に lorazepam は検知されている。従って、女性に対する予想されるベネフィットが乳児に対するあり得るリスクを上回るものでなければ、授乳中の女性に投与すべきではない。

ベンゾジアゼピンを服用している授乳中の母親の新生児に鎮静や哺乳不能が発生している。授乳中の母親の乳児に薬理学的作用（鎮静やいら立ちを含めて）が及んでいないか、観察すべきである。

## 老人の服用

若い人と比べて65歳以上の高齢者の反応がどうかを判定する十分な臨床研究はない。しかしながら、加齢に伴ない、鎮静や不安定さが観察されている（[副作用](#)を参照）。

年齢は lorazepam の薬物動態には大きな影響を与えてはいないように思える（[臨床薬理学](#)参照）。

肝臓や腎臓の障害と言った、高齢者により頻繁に見られる臨床的状況を考慮すべきである。高齢者の中には敏感性（例えば鎮静に対して）が高まる人もいるということは否定できない。一般的に言って、高齢者の患者では、用量の設定は注意深く行うべきである。

そういった患者では低めの用量で十分かも知れない（[用量と投与](#)参照）。

## 副作用

中枢神経作用や呼吸抑制を含むベンゾジアゼピンの副作用のほとんどは服用量に依存する、服用量が多くなればより重度の副作用が発生する。

不安症状で治療を受けた約 3,500 名の患者のサンプルでは、最も頻度の高かった Ativan(lorazepam)の副作用は鎮静（15%）、続いて、めまい（6.9%）、脱力感（4.2%）、動作不安定（3.4%）であった。年齢と共に、鎮静と動作不安定の頻度が高まった。

lorazepam を含むベンゾジアゼピンのその他の副作用には以下のものがある：疲労感、眠気、健忘、記憶障害、錯乱、見当識障害、抑うつ、抑うつ<sup>の</sup>暴露（unmasking of depression）、脱抑制、多幸感、自殺念慮／企図、運動失調、無力症、錐体外路症状、けいれん／発作 振戦、眩暈、眼機能／視覚障害（複視、霧視かすみ目を含む）、構音障害／不明瞭発語、リビドーの変化、勃起不全、オルガスム減少；頭痛、昏睡（コーマ）；呼吸抑制、無呼吸、睡眠時無呼吸の悪化、閉塞性肺疾患の悪化；消化器症状で以下を含む 吐き気、食欲の変化、便秘、黄疸、ビリルビンの増加、肝臓トランスアミナーゼの増加、アルカリフォスファターゼの増加；過敏反応、アナフィラキシー及びアナフィラキシー様の反応；皮膚症状、アレルギー皮膚反応、脱毛症；SIADH（抗利尿ホルモン分泌異常症候群）、低ナトリウム血症；血小板減少症、無顆粒球症、汎血球減少症；低体温症；自律神経症状。

逆説的<sup>反</sup>応、これに含まれるのは不安、興奮、不穏、敵意、攻撃性、激越、睡眠障害／不眠症、性的覚醒などがあり、幻覚が発現することもある。血圧の若干の低下、低血圧が起こることがあるが、通常、臨床的には重要ではない。恐らくは Ativan（lorazepam）による不安の解放に関連付けられるかもしれない。

## 過量服用

市販後の経験では、lorazepam の過量服用はアルコール及び／または他の薬物との併用で起きている。従って、過量服用の措置をする際には、複数の薬剤が摂取されたかも知れないということを念頭におくべきである。

## 症状

ベンゾジアゼピンの過量服用は眠気から昏睡（コーマ）に至る様々な程度の中樞神経抑制の形で現れる。軽微な例では、症状には眠気、精神錯乱、逆説的<sup>反</sup>応、構音障害、嗜眠などがある。重度の例では、特にアルコールや他の薬物が摂取された場合の症状に含まれるものとしては、運動失調、筋緊張低下、低血圧、心筋抑制、呼吸抑制、催眠状態、昏睡（コーマ）及び死亡がある。

## 措置



一般的な生命維持処置、対症療法処置が薦められる；バイタル・サインをモニターし、患者は注意深く観察される必要がある。誤嚥のリスクがある時は、催吐は薦められない。胃洗浄は、摂取のすぐ後であるとか、症候性患者の場合であれば行ってもいいかも知れない。活性炭を使えば薬の吸収を阻止するかもしれない。低血圧は、滅多にないが、ノルエピネフリン酒石酸水素塩の注射でコントロールできる。lorazepam は余り透析できない。不活性代謝物の lorazepam glucuronide は大いに透析可能かも知れない。

ベンゾジアゼピンの過量服用の適切な措置に代わるものではないが、それを捕捉するものとして、ベンゾジアゼピン拮抗薬のフルマゼニルは入院患者には使うことができる。特に長期的ベンゾジアゼピン服用者や抗うつ薬の過量服用を繰り返す患者に、フルマゼニルを使う場合には、処方者は発作のリスクを意識すべきである。使用前に、フルマゼニル・パッケージ同封の説明書の**禁忌、警告、注意**の項目をよく読むべきである。

### 服用量と投与方法

Ativan (lorazepam)は経口により投与する。最適な結果を出すためには、服用量、投与の頻度、及び治療期間を患者の反応に合わせて個別化すべきである。それを容易にするために、0.5 mg, 1 mg, 2 mg 錠がある。

通常範囲は 2 mg ~ 6 mg/日で、何回かに分けて投与し、就寝前に一番多く投与する。しかし1日の服用量は 1 mg ~ 10 mg/日の範囲で変えてよい。

不安症状の場合には、ほとんどの患者では当初必要用量は 2 ~ 3 mg/日で、1日2回又は3回に分けて投与する。

不安または一時的状況ストレスによる不眠症の場合には、通常は就寝時に 2 mg ~ 4 mg を1日1回投与する。

高齢者または衰弱者の場合には、当初用量 1 mg ~ 2 mg/日を数回に分けて投与することが薦められるが、必要に応じて調節するものとする。

Ativan (lorazepam)の服用量は必要に応じて増量する時は、副作用を避けるために徐々に増量すべきである。より多い用量が必要な時は、昼間の用量よりも、まず夜の用量を増やすべきである。

## どう提供されているか

Ativan® (lorazepam)錠は以下の用量のものが販売されている：

0.5 mg、白、五角形の錠剤で“A”という浮き彫りの文字が表に、裏には“BPI”と“63”が刻印されている。

NDC64455-063-01 – 100 錠入りびん

1 mg、白、五角形の錠剤で“A”という浮き彫りの文字が表に、分割ラインのある裏には“BPI”と“64”が刻印されている。

NDC64455-064-01 – 100 錠入りびん

NDC64455-064-10 – 1000 錠入りびん

2 mg、白、五角形の錠剤で“A”という浮き彫りの文字が表に、分割ラインのある裏には“BPI”と“65”が刻印されている。

NDC64455-065-01 – 100 錠入りびん

これら錠剤の外観は Biovail Laboratories Incorporated の登録商標です。

## びん

密封して保管すること。

温度調整し、室温 20° ~ 25° C (68° ~ 77° F)で 保管すること。

ディスペンサーは密閉した容器を使って下さい。

製造：

Wyeth Pharmaceuticals Inc.  
Philadelphia, PA, 19101, USA

販売：

Biovail Pharmaceuticals, Inc.  
Bridgewater, NJ, 08807, USA



Pharmaceuticals, Inc.

Made and Printed in USA

CIXXXX-X

Rev 03/07

黄色のハイライトは翻訳者によるもの

(日本語訳：笠井裕貴)