

東京クリニック

医薬品情報

TEL 03-5287-5532

Web <http://www.tokyo-clinic.jp>

Mail info@tokyo-clinic.jp

貯法	室温保存
使用期限	外箱に最終年月表示

持続性心身安定剤
向精神薬、指定医薬品、要指示医薬品^{注1)}

	1 mg	2 mg
承認番号	(63AM)957	(63AM)958
薬価収載	1988年11月	
販売開始	1989年1月	
再審査結果	1999年3月	

メイラックス[®]錠 1mg

メイラックス[®]錠 2mg

MEILAX[®] TABLETS

ロフラゼブ酸エチル



禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】

(1)組成

メイラックス錠 1 mg は、1錠中に下記の成分を含有する。

有効成分	ロフラゼブ酸エチル	1 mg
添加物	乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	

メイラックス錠 2 mg は、1錠中に下記の成分を含有する。

有効成分	ロフラゼブ酸エチル	2 mg
添加物	乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色五号	

(2)製剤の性状

製品	剤形	色	外形			重量(g)
			表	裏	側面	
メイラックス錠 1 mg	素錠	白色				0.1
メイラックス錠 2 mg	素錠	うすい だいだい色				0.1

【効能・効果】

- 神経症における不安・緊張・抑うつ・睡眠障害
- 心身症(胃・十二指腸潰瘍、慢性胃炎、過敏性腸症候群、自律神経失調症)における不安・緊張・抑うつ・睡眠障害

【用法・用量】

通常、成人には、ロフラゼブ酸エチルとして2 mgを1日1～2回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

【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)心障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - 2)肝障害、腎障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
 - 3)脳に器質的障害のある患者〔作用が強くあらわれることがある。〕
 - 4)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - 5)乳児、幼児、小児〔「小児等への投与」の項参照〕
 - 6)衰弱患者〔作用が強くあらわれる。〕
 - 7)中等度又は重篤な呼吸不全のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

(2)重要な基本的注意

眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない**ように注意すること。

** (3)相互作用

本剤の代謝には主に肝薬物代謝酵素CYP3A4が関与している。

【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 塩酸クロロプロマジン等 バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等	両剤の作用が増強されるおそれがある。	中枢神経抑制剤のベンゾジアゼピン系化合物は抑制性神経伝達物質であるGABA受容体への結合を増大し、GABAニューロンの機能を亢進させる。中枢神経抑制剤との併用で相加的な作用の増強を示す可能性がある。
モノアミン酸化酵素阻害剤	両剤の作用が増強されるおそれがある。	不明
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	シメチジンが肝での代謝(酸化)を抑制して排泄を遅延させ、半減期を延長、血中濃度を上昇させるためと考えられている。この作用は特に肝で酸化されるベンゾジアゼピン系化合物で起こりやすい。

注1) 注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

アルコール (飲酒)	本剤の作用が増強されることがある。	エタノールとの併用で相加的な中枢抑制作用を示す。アルコールの血中濃度が高い場合は代謝が阻害され、クリアランスが低下し、半減期は延長する。
四環系抗うつ剤 塩酸マプロチリン等	併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作が起こるおそれがある。	本剤の抗痙攣作用が、四環系抗うつ剤による痙攣発作の発現を抑えている可能性がある。

(4)副作用

市販後使用成績調査の結果、全国983施設から総症例14,522例の臨床例が報告された。

副作用発現症例は545例(3.75%)であり、副作用発現件数は676件であった。(再審査終了時)

主な副作用は、精神障害(眠気、思考減退、集中力低下等)356例(2.45%)、中枢・末梢神経系障害(ふらつき、頭重感、構音障害等)131例(0.90%)、一般的全身障害(倦怠感、脱力感等)44例(0.30%)、消化管障害(口渇、便秘、胃不快感等)42例(0.29%)、肝臓・胆管系障害(γ -GTP上昇、ALT(GPT)上昇等)31例(0.21%)であった。

1)重大な副作用

- ①大量連用により、**薬物依存**(0.1%未満)を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。また、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作(0.1%未満)、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の**禁断症状**(0.1%未満)があらわれることがあるので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- ②精神分裂病等の精神障害者、高齢者への投与により逆に**刺激興奮、錯乱**(0.1%未満)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ③**幻覚**(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ④呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、**呼吸抑制**(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)その他の副作用

種類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
精神神経系 ^{注2)}	眠気、ふらつき、めまい、頭がボーッとする	頭痛、言語障害(構音障害等)、舌のもつれ、しびれ感、霧視、味覚倒錯、健忘、いらいら感、複視、耳鳴、不眠
消化器	口渇	嘔気、便秘、食欲不振、腹痛、下痢、胃痛、口内炎、胸やけ、心窩部痛
肝臓	肝機能障害(γ -GTP、ALT(GPT)、AST(GOT)、LDH上昇)	—

血液	—	貧血、好酸球増多、白血球減少
泌尿器	—	頻尿、残尿感
過敏症 ^{注2)}	発疹	皮膚掻痒感
骨格筋	倦怠感	脱力感、易疲労感、筋弛緩
その他	—	発赤、性欲減退、ウロビリノーゲン陽性、冷感、いびき

注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。(味覚倒錯を除く)

(5)高齢者への投与

高齢者では、運動失調等の副作用が発現しやすいので少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

(6)妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1)妊婦(3箇月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)の投与を受けた患者の中に、奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。]

**2)妊娠後期の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[新生児に筋緊張低下、嗜眠、呼吸抑制(新生児仮死)、哺乳困難、黄疸の増強等を起こすことがある。]

3)分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状(神経過敏、振戦、過緊張等)があらわれることがある。

**4)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、また、黄疸を増強する可能性がある。]

(7)小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

(8)過量投与

症状:本剤の過量投与時の主な症状は過度の傾眠で、昏睡を起こすことがある。

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

(9)適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

(10)その他の注意

- 1)投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。
- 2)他のベンゾジアゼピン系化合物で長期投与により耐性があらわれることが報告されている。

【薬物動態】

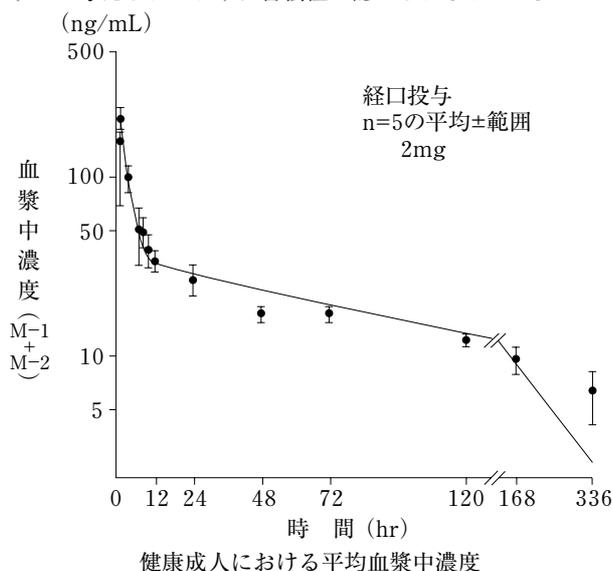
(1)吸収・代謝^{1,2)}

本剤は経口投与後速やかに吸収され、消化管通過時や肝によって初回通過効果を受け、未変化体は血中から検出されず、活性代謝物M-1（エチルエステル基が加水分解されたカルボン酸体）及びM-2（M-1の脱炭酸体）として血中に存在した。健康成人（n = 5）に本剤 2 mgを経口投与した時の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 薬物動態パラメータ

T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng・hr/mL)
0.8 ± 0.3	182 ± 21.5	122 ± 58.0 (59.2 ~ 207)	4663 ± 393

連続投与時の血漿中濃度は 1 ~ 3 週間程度で定常状態に到達すると考えられており、蓄積性は認められなかった。



(2)生物学的利用度（吸収率）

健康成人（n = 5）に本剤 2 mgを経口投与及び静脈内投与し、それらのAUC（M-1 + M-2）から求めた吸収率は69 ± 8 %であった。

(3)蛋白結合²⁾

限外濾過法により測定したヒト血清蛋白との結合率は表 2 のとおりであった。（*in vitro*）

表 2 蛋白結合率（ヒト血清）

代謝物	濃度 (ng/mL)	蛋白結合率 (%) (平均 ± S.D.)
M-1	100	>99
	500	96.0
M-2	100	98.6
	500	94.3 ± 6.7
M-3	100	96.7 ± 0.8

(4)排泄²⁾

尿中には、投与後14日間で投与量の50%が排泄（同定）され、主要尿中代謝物は、M-3（M-2の3位水酸化体）の抱合体であった。

【臨床成績】

国内172施設において神経症、心身症を対象とし、一般臨床試験³⁻⁹⁾（7グループ726例）及び二重盲検比較試験¹⁰⁻¹⁵⁾（6グループ771例）が総症例1,497例について実施され、有効性評価対象症例1,415例での成績は次のとおりであった。

- 1) 神経症では中等度以上の改善率は62.3% (458/735)、軽度以上の改善率は85.4%を示した。
- 2) 心身症では中等度以上の改善率は71.3% (485/680)、軽度以上の改善率は87.5%を示した。そのうち胃・十二指腸潰瘍における中等度以上の改善率は89.7%、慢性胃炎75.0%、過敏性腸症候群70.0%、自律神経失調症65.3%、また軽度改善以上の改善率は、それぞれ96.2%、89.3%、84.6%及び89.3%であった。

病型別臨床効果

病型	有効性 解析対象 症例数	最終全般改善度					改善率 (%)
		著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	悪化	
神経症	735	215	243	170	79	21	62.3
心身症	680	239	246	110	72	13	71.3
計	1,415	454	489	280	151	34	66.6

【薬効薬理】

本薬は質的にはジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系化合物に共通した中枢神経作用を有しているが、その作用強度や薬理学的プロフィールは他のベンゾジアゼピン系化合物とは異なっている。鎮静作用、意識水準の低下、筋弛緩作用及び協調運動抑制作用は比較的弱い反面、抗痙攣作用や抗コンフリクト作用が強い点が特徴的である。

(1)抗コンフリクト作用⁶⁾

抗コンフリクト作用は 5 mg/kgで認められ、その強度はジアゼパムの2倍、ロラゼパムの8倍であった（ラット）。

(2)馴化静穏作用¹⁶⁾

嗅球摘出及び中脳縫線核破壊により誘発される攻撃行動 (muricide) に対する抑制作用は、それぞれロラゼパムの1/6及び1/3で、ジアゼパムとほぼ同等であった（ラット）。

(3)抗痙攣作用¹⁶⁾

抗ペンテトラゾール痙攣作用はロラゼパムと同等で、ジアゼパムの7倍であった（マウス）。

(4)麻酔・睡眠増強作用^{6,17)}

チオペンタール麻酔増強作用はロラゼパムの1/4で、ジアゼパムの1/2であった（マウス）。

ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬で特に強く発現するクロルプロチキセン睡眠増強作用は弱く、ニトラゼパムの1/14であった（マウス）。

(5)筋弛緩作用・協調運動抑制作用^{16,17)}

傾斜板法による筋弛緩作用はジアゼパムとほぼ同等であった（マウス）。回転棒法による協調運動抑制作用は極めて弱く、ロラゼパムの1/7で、ジアゼパムの1/4であった（マウス）。

(6)運動系機能に及ぼす影響¹⁷⁾

脊髄多シナプス反射及び後根反射電位並びに除脳固縮による頸部筋放電に対する作用は、いずれもジアゼパムより弱かった（ネコ）。

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：ロフラゼブ酸エチルは白色の結晶性の粉末で、おいはない。

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

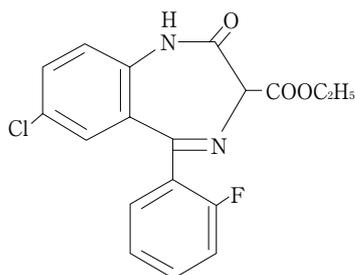
一般名：ロフラゼブ酸エチル Ethyl Loflazepate

化学名：ethyl 7-chloro-5-(*o*-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepine-3-carboxylate

分子式：C₁₈H₁₄ClFN₂O₃

分子量：360.77

構造式：



融点：約199℃（分解）

分配係数：(log₁₀ 1-オクタノール層/水層、20±5℃)

pH2.0～10.0
>3.0

【包装】

メイラックス錠 1mg	1錠中 1mg含有
PTP包装	100錠 (10錠×10シート×1袋)
	500錠 (10錠×10シート×5袋)
	1,000錠 (10錠×10シート×10袋)
瓶 (バラ)	1,000錠
メイラックス錠 2mg	1錠中 2mg含有
PTP包装	100錠 (10錠×10シート×1袋)
	500錠 (10錠×10シート×5袋)
	1,000錠 (10錠×10シート×10袋)
瓶 (バラ)	1,000錠

【主要文献】

- 1) 筒井末春ほか：薬理と治療, 13(6)：3389, 1985
- 2) 甲斐文夫ほか：薬理と治療, 14(2)：535, 1986
- 3) 筒井末春ほか：薬理と治療, 14(1)：299, 1986
- 4) 川上 澄ほか：薬理と治療, 14(4)：2563, 1986
- 5) 中川哲也ほか：薬理と治療, 14(1)：281, 1986
- 6) 森 温理ほか：臨床精神医学, 15(2)：275, 1986
- 7) 大下 敦ほか：基礎と臨床, 20(4)：2423, 1986
- 8) 奥 瀬 哲：薬理と治療, 13(11)：6853, 1985
- 9) 立花 俊郎：薬理と治療, 14(7)：4867, 1986
- 10) 筒井末春ほか：薬理と治療, 14(3)：1627, 1986
- 11) 川上 澄ほか：薬理と治療, 14(4)：2581, 1986
- 12) 木村政資ほか：臨床評価, 14(3)：643, 1986
- 13) 村崎光邦ほか：臨床評価, 14(3)：603, 1986
- 14) 並木正義ほか：基礎と臨床, 20(4)：2407, 1986
- 15) 村崎光邦ほか：臨床評価, 16(2)：375, 1988
- 16) 植木昭和ほか：日薬理誌, 82：395, 1983
- 17) 酒井 豊ほか：Jap. J. Pharmacol., 36：319, 1984

【文献請求先】

明治製菓株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16

〈製品情報問い合わせ先〉

明治製菓株式会社 くすり相談室 電話 (03)3273-3539
FAX (03)3272-2438

製造販売元 **明治製菓株式会社**
104-8002東京都中央区京橋2-4-16

*技術導入 明治サノフィ・サンテラボ薬品株式会社
販売提携 102-0094東京都千代田区紀尾井町3番23号