

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

持続性心身安定剤

向精神薬、処方箋医薬品

日本薬局方 ロフラゼパ酸エチル錠
メイラックス[®]錠1mg
メイラックス[®]錠2mg
 MEILAX[®] TABLETS 1mg・2mg

メイラックス[®]細粒1%
 MEILAX[®] FINE GRANULES 1%
 ロフラゼパ酸エチル細粒

剤形	錠剤、細粒剤		
製剤の規制区分	向精神薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)		
規格・含量	メイラックス錠1mg 1錠中 日局ロフラゼパ酸エチル1mg含有 メイラックス錠2mg 1錠中 日局ロフラゼパ酸エチル2mg含有 メイラックス細粒1% 1g中 ロフラゼパ酸エチル10mg含有		
一般名	和名：ロフラゼパ酸エチル (JAN) 洋名：Ethyl Loflazepate (JAN、INN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		メイラックス錠1mg・2mg	メイラックス細粒1%
	製造販売承認年月日	1988年9月20日	2008年9月10日 (販売名変更による)
	薬価基準収載年月日	1988年11月16日	2008年12月19日 (販売名変更による)
	発売年月日	1989年1月25日	2009年1月 (販売名変更による)
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時(土・日・祝日及び当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/		

本IFはメイラックス錠1mg・2mg：2021年11月改訂（第14版）、メイラックス細粒1%：2019年6月改訂（第8版）の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 …………… 2
 - (1) 和名 …………… 2
 - (2) 洋名 …………… 2
 - (3) 名称の由来 …………… 2
2. 一般名 …………… 2
 - (1) 和名 (命名法) …………… 2
 - (2) 洋名 (命名法) …………… 2
 - (3) システム …………… 2
3. 構造式又は示性式 …………… 2
4. 分子式及び分子量 …………… 2
5. 化学名 (命名法) …………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 3
7. CAS 登録番号 …………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …………… 4
 - (1) 外観・性状 …………… 4
 - (2) 溶解性 …………… 4
 - (3) 吸湿性 …………… 4
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …… 4
 - (5) 酸塩基解離定数 …………… 4
 - (6) 分配係数 …………… 4
 - (7) その他の主な示性値 …………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法 …………… 5
4. 有効成分の定量法 …………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 7
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状 …… 7
 - (2) 製剤の物性 …………… 7
 - (3) 識別コード …………… 7
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 …………… 7
2. 製剤の組成 …………… 7
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …… 7
 - (2) 添加物 …………… 8
 - (3) その他 …………… 8
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 … 8
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 …………… 8
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) … 8
7. 溶出性 …………… 9
8. 生物学的試験法 …………… 9

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 10
11. 力価 …………… 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …………… 10
14. その他 …………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 11
2. 用法及び用量 …………… 11
3. 臨床成績 …………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ …… 11
 - (2) 臨床効果 …………… 11
 - (3) 臨床薬理試験 …………… 12
 - (4) 探索的試験 …………… 12
 - (5) 検証的試験 …………… 12
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 12
 - 2) 比較試験 …………… 12
 - 3) 安全性試験 …………… 13
 - 4) 患者・病態別試験 …………… 13
 - (6) 治療的使用 …………… 13
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …… 13
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 …… 13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 …… 14
2. 薬理作用 …………… 14
 - (1) 作用部位・作用機序 …………… 14
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 14
 - (3) 作用発現時間・持続時間 …… 16

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 17
 - (1) 治療上有効な血中濃度 …… 17
 - (2) 最高血中濃度到達時間 …… 17
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 … 17
 - (4) 中毒域 …………… 18
 - (5) 食事・併用薬の影響 …………… 18
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 19
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 19
 - (1) 解析方法 …………… 19
 - (2) 吸収速度定数 …………… 19
 - (3) バイオアベイラビリティ …… 19
 - (4) 消失速度定数 …………… 19
 - (5) クリアランス …………… 19

(6) 分布容積	20
(7) 血漿蛋白結合率	20
3. 吸収	20
4. 分布	20
(1) 血液－脳関門通過性	20
(2) 血液－胎盤関門通過性	20
(3) 乳汁への移行性	21
(4) 髄液への移行性	21
(5) その他の組織への移行性	21
5. 代謝	22
(1) 代謝部位及び代謝経路	22
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	22
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22
6. 排泄	22
(1) 排泄部位及び経路	22
(2) 排泄率	22
(3) 排泄速度	23
7. トランスポーターに関する情報	23
8. 透析等による除去率	23

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	24
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を 含む)	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	24
7. 相互作用	24
(1) 併用禁忌とその理由	24
(2) 併用注意とその理由	25
8. 副作用	25
(1) 副作用の概要	25
(2) 重大な副作用と初期症状	26
(3) その他の副作用	26
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	27
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	30
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	31
9. 高齢者への投与	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
11. 小児等への投与	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
13. 過量投与	32

14. 適用上の注意	33
15. その他の注意	33
16. その他	33

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	34
(1) 薬効薬理試験	34
(2) 副次的薬理試験	34
(3) 安全性薬理試験	34
(4) その他の薬理試験	34
2. 毒性試験	34
(1) 単回投与毒性試験	34
(2) 反復投与毒性試験	34
(3) 生殖発生毒性試験	35
(4) その他の特殊毒性	35

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	36
2. 有効期間又は使用期限	36
3. 貯法・保存条件	36
4. 薬剤取扱い上の注意点	36
(1) 薬局での取扱い上の留意点 について	36
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	36
(3) 調剤時の留意点について	36
5. 承認条件等	36
6. 包装	36
7. 容器の材質	37
8. 同一成分・同効薬	37
9. 国際誕生年月日	37
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
11. 薬価基準収載年月日	37
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	37
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	37
14. 再審査期間	37
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
16. 各種コード	38
17. 保険給付上の注意	38

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	39

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40

ⅫⅢ. 備考

その他の関連資料	41
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロフラゼプ酸エチルは、1975年にフランスのSanofi社（現 SANOFI-AVENTIS FRANCE）Clin-Midy研究所のH. DEMARNE及びA. HALLOTによって合成された新規なベンゾジアゼピン系抗不安薬である。クロラゼプ酸二カリウムの後継品としての一連の研究から新たに抗不安作用が選択的に強く、鎮静作用や筋弛緩作用が弱く安全性の高い薬物として開発された。

本薬は、3位にエトキシカルボニル基を有することを化学構造上の特徴とし、生体内ではその活性代謝物が薬効を発現する。

国内では1979年4月から非臨床試験を実施し、1980年8月から、**メイラックス錠1mg・2mg**について一般臨床試験を実施するとともに二重盲検比較試験を実施した。その結果、各種の神経症及び心身症に対し治療効果を示し、また安全性も高いベンゾジアゼピン系抗不安薬であることが確認され、1988年9月20日に承認された。

更に1998年1月8日にメイラックス細粒が承認された。なお、**メイラックス錠1mg・2mg**と**メイラックス細粒**とは生物学的同等性が確認されている。

メイラックス細粒は2008年12月19日付厚生労働省告示第550号にて医療事故防止に係わる販売名変更品として、新たに「**メイラックス細粒1%**」の販売名で薬価基準収載され、2009年1月に発売となった。

「ロフラエプ酸エチル」及び「ロフラゼプ酸エチル錠」は2021年6月に第十八改正日本薬局方に収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本薬はベンゾジアゼピン系の持続性心身安定剤である。
- (2) 動物実験において、試験を実施したベンゾジアゼピン系化合物の中では抗不安作用が強く、筋弛緩作用や協調運動抑制作用の弱いことが確認された。(14～16頁参照)
- (3) 臨床試験において、1日1回もしくは2回投与により、神経症及び心身症（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・睡眠障害に対し治療効果を示した。(11～13頁参照)
- (4) 市販後使用成績調査の結果、副作用発現症例は14,522例中545例(3.75%)676件であった（錠剤、再審査終了時）。一般臨床試験において副作用が認められた症例は55例中10例(18.18%)15件であった（細粒、承認時）。(25～31頁参照)
- (5) 重大な副作用として、薬物依存、離脱症状、刺激興奮、錯乱、幻覚、呼吸抑制があらわれることがある。(26頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メイラックス錠 1mg
メイラックス錠 2mg
メイラックス細粒 1%

(2) 洋名

MEILAX® TABLETS 1mg
MEILAX® TABLETS 2mg
MEILAX® FINE GRANULES 1%
以下*を省略する。

(3) 名称の由来

Meiji Relax

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ロフラゼプ酸エチル (JAN)

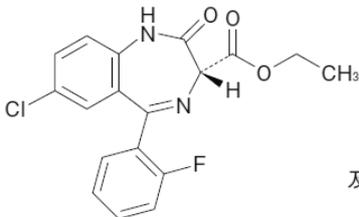
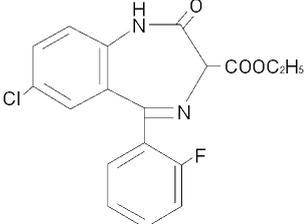
(2) 洋名(命名法)

Ethyl loflazepate (JAN, INN)

(3) ステム¹⁾

diazepam derivatives : -azepam

3. 構造式又は示性式

有効成分	日局ロフラゼプ酸エチル	ロフラゼプ酸エチル
構造式	 及び鏡像異性体	

4. 分子式及び分子量

日局ロフラゼプ酸エチル、ロフラゼプ酸エチル：

分子式：C₁₈H₁₄ClFN₂O₃

分子量：360.77

5. 化学名(命名法)

日局ロフラゼプ酸エチル：

Ethyl (3*RS*)-7-chloro-5-(2-fluorophenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepine-3-carboxylate

ロフラゼブ酸エチル：

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：CM6912

7. CAS登録番号

29177-84-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

日局ロフラゼブ酸エチル：
白色の結晶性の粉末である。

ロフラゼブ酸エチル：
白色の結晶性の粉末でにおいはない。

(2) 溶解性

日局ロフラゼブ酸エチル：
ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

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

(3) 吸湿性

ロフラゼブ酸エチル：
加湿条件下（温度 25℃）で保存しても、ほとんど吸湿は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

日局ロフラゼブ酸エチル、ロフラゼブ酸エチル：
融点：約 199℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

ロフラゼブ酸エチル：
pKa：0.5 及び 11.2

(6) 分配係数

日局ロフラゼブ酸エチル、ロフラゼブ酸エチル：
(log₁₀ 1-オクタノール層/水層、20±5℃)

pH2.0～10.0
>3.0

(7) その他の主な示性値

日局ロフラゼブ酸エチル：
本品のジメチルスルホキシド溶液（1→50）は旋光性を示さない。

ロフラゼブ酸エチル：
吸光度：E_{1cm}^{1%}（229 nm）：970～1030（0.01 g、アセトニトリル、2000 mL）
旋光度：3 位に不斉炭素を有するが、旋光性は示さずラセミ体であることを確認した。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目 ^{e)}	
長期保存試験	25°C75%RH	24 箇月	気密容器 ^{b)}	外観、含量、 融点、吸光度、 乾燥減量、溶状、 純度試験	
苛酷試験	温度	40°C			12 箇月
		60°C	3 箇月		
	湿度	40°C75%RH	6 箇月		開放容器 ^{c)}
		40°C81%RH	6 箇月		
	光	直射日光	6 時間		開放容器 ^{d)}
蛍光灯光 ^{a)}		14 日			

a) 蛍光灯光：照度約 4,500 lx、照射量約 150 万 lx・hr

b) 気密容器：無色透明ガラス瓶（ネジ蓋付き）

c) 開放容器：無色透明ガラス瓶（蓋なし）

d) 開放容器：ガラス製シャーレに入れ、直射日光に対する試験では更に塩化ビニリデンフィルムで覆った。

e) 確認試験、可溶性ハロゲン化物、重金属、ヒ素及び強熱残分は、長期保存試験の最終日のみ測定した。

本品は上記の保存条件下で安定であり、いずれの試験項目にも変化を認めなかった。

●強制分解による生成物

紫外線及び熱による分解物は認められなかった。

酸及びアルカリによる分解では酸分解で 4 種、アルカリ分解で 3 種の分解物が生成した。

●溶液中での安定性

①水溶液中における安定性

本品の飽和水溶液（濃度約 5 μg/mL）を 25°C 及び 37°C で放置したところ、3 日目まで安定であったが、その後残存率は徐々に低下し、14 日目の残存率は 25°C で 91.9%、37°C で 80.6% であった。

②各種 pH 溶液中における安定性

本品の pH1～pH11 の緩衝液の飽和溶液（濃度約 4～9 μg/mL）を 25°C 及び 37°C で 24 時間放置した。中性付近では比較的安定であったが、酸性及びアルカリ性領域では不安定であった。

本品の日局第 1 液及び第 2 液の飽和溶液（濃度約 5 μg/mL）を 37°C で 24 時間放置した。第 1 液では経時的に残存率が低下し、1 時間で約 40% 分解した。第 2 液では比較的安定で、6 時間までは分解物は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法

日局ロフラゼブ酸エチル：

（日本薬局方 ロフラゼブ酸エチルの確認試験による）

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

ロフラゼブ酸エチル：

(1) 定性反応

(2) 炎色反応

(3) 赤外吸収スペクトル

(4) 紫外吸収スペクトル

(5) 核磁気共鳴スペクトル

(6) 呈色反応

4. 有効成分の定量法

日局ロフラゼブ酸エチル：

(日本薬局方 ロフラゼブ酸エチルの定量法による)
液体クロマトグラフィー

ロフラゼブ酸エチル：

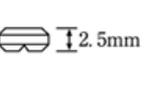
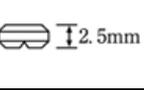
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

メイラックス錠 1mg・2mg

販売名	剤形	色	外形			重量 (g)	識別コードの表示部位
			表	裏	側面		
メイラックス錠 1mg	素錠*	白色				0.1	錠剤、PTPシート
メイラックス錠 2mg	素錠*	うすい だいだい色				0.1	錠剤、PTPシート

*：本剤は割線入りの素錠ではない。

メイラックス細粒 1%：白色の細粒

(2) 製剤の物性

メイラックス錠 1mg・2mg

硬度：

実測値

販売名	硬 度 (kgf)
メイラックス錠 1mg	平均 3.9 (40 バッチの平均)
メイラックス錠 2mg	平均 3.5 (15 バッチの平均)

メイラックス細粒 1%

粒度：試験方法は日局一般試験法：製剤の粒度の試験法に準じた。

粒度試験の実測値

ロット	単位 (%)		
	1	2	3
18号残留 ^{a)}	0	0	0
30号残留 ^{a)}	1.4	1.2	1.0
200号残留 ^{a)}	2.7	1.6	1.7

a) 3回繰り返し測定のうち初回実測値

(3) 識別コード

販売名	薬物本体	PTPシート	
		表	裏
メイラックス錠 1mg	MS M18	meiji M-18	—
メイラックス錠 2mg	MS M19	meiji M-19	—

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

販売名	有効成分	含量
メイラックス錠 1mg	日局ロフラゼブ酸エチル	1錠中 1 mg
メイラックス錠 2mg		1錠中 2 mg
メイラックス細粒 1%	ロフラゼブ酸エチル	1 g 中 10 mg

(2) 添加物

販売名	添加物
メイラックス錠 1mg	乳糖水和物、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 2mg	乳糖水和物、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
メイラックス細粒 1%	乳糖水和物、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

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

メイラックス錠 1mg・2mg

メイラックス錠 1mg・2mg両製剤とも、各保存条件下で安定であり、いずれの試験項目にも変化を認めなかった。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目 ^{e)}	
長期保存試験	25°C75%RH	3年	気密容器 ^{b)}	外観、含量、溶出率	
苛酷試験	温度	40°C			12箇月
		60°C	3箇月		
	湿度	40°C75%RH	6箇月		
		40°C81%RH	6箇月		
	光	直射日光	6時間		開放容器 ^{d)}
		蛍光灯光 ^{a)}	14日		

a) 蛍光灯光：照度約 4,500 lx、照射量約 150 万 lx・hr

b) 気密容器：PTP包装（塩化ビニルフィルム・アルミ箔）及びポリエチレンボトル（ネジ蓋付き）

c) 開放容器：ポリエチレンボトル（蓋なし）

d) 開放容器：ガラス製シャーレに入れ、直射日光に対する試験では更に塩化ビニリデンフィルムで覆った。

e) 確認試験及び含量均一性試験は、長期保存試験の最終日のみ測定した。

メイラックス細粒 1%

40°C75%RH、6箇月保存後も含量の低下はなく、その他の各測定項目も開始時と比較して、変化は認められなかった。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目
加速試験	40°C75%RH	6箇月	ポリエチレンボトル	性状、確認試験、溶出試験、粒度試験、含量、乾燥減量、類縁物質

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

メイラックス錠 1mg

試験方法：公的溶出試験に従う。

試験液に水 900 mL を用い、パドル法（毎分 50 回転）で実施した。

判定基準：30 分間の溶出率が 80%以上のとき適合とする。

ロット	30 分間の溶出率 (%)		
	最大値	最小値	平均値 ^{a)}
1	94.1	91.6	92.6
2	94.2	91.0	92.2
3	93.4	91.1	91.9

a) 測定は各ロット 6 検体で行った。

メイラックス錠 2mg

試験方法：公的溶出試験に従う。

試験液に水 900 mL を用い、パドル法（毎分 50 回転）で実施した。

判定基準：30 分間の溶出率が 80%以上のとき適合とする。

ロット	30 分間の溶出率 (%)		
	最大値	最小値	平均値 ^{a)}
1	94.3	90.8	92.4
2	92.4	90.7	91.6
3	94.5	92.2	93.4

a) 測定は各ロット 6 検体で行った。

メイラックス細粒 1%

試験方法：公的溶出試験に従う。

試験液に水 900 mL を用い、パドル法（毎分 50 回転）で実施した。

判定基準：45 分間の溶出率が 75%以上のとき適合とする。

ロット	45 分間の溶出率 (%)		
	最大値	最小値	平均値 ^{a)}
1	86.2	82.2	84.8
2	90.0	84.5	86.9
3	94.2	92.6	93.3

a) 測定は各ロット 6 検体で行った。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

メイラックス錠 1 mg・2 mg :

(日本薬局方 ロフラゼブ酸エチル錠の確認試験法による)

紫外可視吸光度測定法

メイラックス細粒 1% :

(1) 定性反応

(2) 呈色反応

(3) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

メイラックス錠 1mg・2mg :

(日本薬局方 ロフラゼブ酸エチル錠の定量法による)

液体クロマトグラフィー

メイラックス細粒 1% :

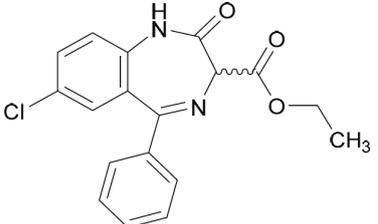
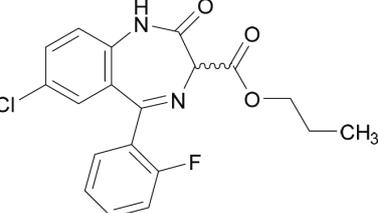
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

日本薬局方 ロフラゼブ酸エチルでは、次の類縁物質が知られている。

	化学名	構造式
類縁物質A	7-クロロ-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸エチル	
類縁物質B	7-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸プロピル	

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 用法及び用量

通常、成人には、ロフラゼプ酸エチルとして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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

メイラックス錠1mg・2mg^{2~14)}

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^{2~8)}（7グループ726例）及び二重盲検比較試験^{9~14)}（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(%) 〔中等度 改善以上〕
		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

メイラックス細粒1%¹⁵⁾

承認時までに実施された5施設における神経症55例を対象とした一般臨床試験の成績は次のとおりであった。

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(%) 〔中等度 改善以上〕
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	
神経症	55	18	21	8	6	2	70.9

- 【参考】本剤との生物学的同等性が確認されている錠剤における一般臨床試験及び二重盲検比較試験の成績は上記「病型別臨床効果」のとおりであった。
 なお、生物学的同等性試験の結果は「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項メイラックス細粒1%を参照のこと。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験¹⁶⁾

メイラックス錠 1mg・2mg

健常成人 12 名に対して本剤 0.5～4.0 mg の単回投与を、また健常成人 6 名に対して本剤 1.0 及び 2.0 mg の 1 日 1 回 7 日間経口投与を行った。

本試験の結果、全被験者の自覚及び他覚症状に、特に問題とすべき症状の変化を認めなかったが、臨床検査で黄疸指数の軽度上昇 (0.5 mg 単回投与)、GPT の軽度一過性の上昇 (1.0 mg 1 日 1 回 7 日間投与) をおのおの 1 例に認めた。これらの変化はごく軽度で、他の生化学的検査ではすべて異常値を示さず、しかも用量依存性ではなかった。

[筒井末春ほか：薬理と治療, 13(6):3389～3413, 1985]

注) 本剤の承認された用法及び用量

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。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験^{2～5)}

メイラックス錠 1mg・2mg

心身症及び神経症の患者に、本剤 0.5～4.0 mg を 1 日 1～2 回に分けて投与期間は 2 週間以上とした結果、1 日量として、1.0～2.0 mg を 1～2 回の投与により、充分かつ速効性の高い効果と安全性が得られた。

[筒井末春ほか：薬理と治療, 14(1):299～316, 1986]

[川上 澄ほか：薬理と治療, 14(4):2563～2579, 1986]

[中川哲也ほか：薬理と治療, 14(1):281～298, 1986]

[森 温理ほか：臨床精神医学, 15(2):275～285, 1986]

注) 本剤の承認された用法及び用量

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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験⁹⁾

心身症及び神経症の患者を対象に、本剤の 2 用量並びにジアゼパム群で比較検討した。

本剤 1 mg、2 mg を 1 日 1 回及びジアゼパム 6 mg を 1 日 3 回分割経口投与した結果、本剤の 1 日 1 回 1 mg 及び 2 mg 投与はジアゼパムと同等の効果と安全性が得られた。

[筒井末春ほか：薬理と治療, 14(3):1627～1664, 1986]

2) 比較試験

精神科領域¹²⁾

神経症を対象とし、本剤 2 mg/日 2 回分割経口投与と 2 mg/日 1 回投与及びジアゼパム(対照薬) 6 mg/日 3 回分割経口投与を 4 週間として二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

[村崎光邦ほか：臨床評価, 14(3):603～642, 1986]

内科領域^{10, 11)}

心身症及び神経症を対象とし、本剤 2 mg/日 1 回投与とプラゼパム(対照薬) 10 mg/日 1 回経口投与を 2 週間として二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

[川上 澄ほか：薬理と治療, 14(4):2581～2610, 1986]

心身症及び神経症を対象とし、本剤 2 mg/日 1 回投与とロラゼパム(対照薬) 1.5 mg/日 3 回分割経口投与を 4 週間として二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

[木村政資ほか：臨床評価, 14(3):643～681, 1986]

胃潰瘍(心身症)¹³⁾

胃潰瘍(心身症)を対象とし、シメチジン 800 mg/日を基礎治療薬として、本剤 2 mg/日を併用並びにプラセボ錠を併用投与し比較検討した結果、本剤の有用性が認められた。

[並木正義ほか：基礎と臨床，20(4)：2407～2422，1986]

3) 安全性試験

長期投与試験⁶⁾

心身症又は神経症 11 例を対象とし、本剤 0.5～3 mg/日を約 6 箇月～27 箇月間投与し、長期投与における安全性を検討した結果、副作用は 3 例に認められたが、いずれもごく軽度で、投与を中止することはなかった。薬物依存は全例に認められなかった。また、詳細に検討した臨床検査値も正常範囲内の変動で経過し、特に問題とすべき異常は認められなかった。

[大下 敦ほか：基礎と臨床，20(4)：2423～2438，1986]

注) 本剤の承認された用法及び用量

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。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

使用成績調査における承認適応疾患 13,874 例の疾患別臨床効果は、『改善』を「著明改善・改善・やや改善・不変・悪化・判定不能」の 6 分類評価の「著明改善」+「改善」とした「改善率」で、承認時の効果判定除外条件に該当する症例を除いたところ、「神経症」70.0% (5,503/7,864)、「心身症」77.6% (2,836/3,654) であり、承認適応疾患全体の改善率は 72.4% (8,339/11,518) であった。承認時の臨床効果は『改善』を「著明改善・中等度改善・軽度改善・不変・悪化・判定不能」の 6 分類評価の「著明改善」+「中等度改善」とした「改善率」としているため、参考として比較してみたところ「神経症」62.3% (458/735)、「心身症」74.3% (252/339) で、全体の改善率は 66.1% (710/1,074) であった。それぞれの疾患別臨床効果は、承認時と比較すると、「神経症」で有意 ($p < 0.01$) に高く、「心身症」で同等の成績であったが、問題となる差は認められなかった。この成績により、承認適応疾患に対する有効性は確認された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム、ロラゼパム、プラゼパム、クロラゼパム酸ナトリウム、フルジアゼパムなど）

2. 薬理作用

本薬は質的にはジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤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的プロファイルは他のベンゾジアゼピン系薬剤とは異なっている。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) 作用部位・作用機序

1) 作用部位：中枢神経

情動の中枢である中脳網様体、視床下部及び大脳辺縁系（特に海馬、扁桃核）に抑制的に作用する。

2) 作用機序

中枢神経のシナプス後膜のベンゾジアゼピン受容体に結合し、これと機能的に関連している抑制性神経伝達物質 GABA 受容体を活性化し、GABA のシナプス伝達を増強する。その結果、情動をつかさどる視床下部及び大脳辺縁系を抑制することにより抗不安等の中枢神経作用をあらわす。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗コンフリクト作用¹⁷⁾

食餌強化によりコンフリクト状態が完成されたラットを用いて安全期、罰期のレバー押し回数を測定し、罰期のレバー押し回数が対照に比し有意に増加した場合を抗コンフリクト作用陽性とした。その結果、5 mg/kg 投与で有意に抗コンフリクト作用を示し、その作用強度はジアゼパムの2倍、ロラゼパムの8倍であった。

2) 馴化静穏作用¹⁷⁾

嗅球を両側性に摘除したラット及び中脳縫線核を破壊したラットは、外部刺激に対して過敏な情動反応を示すようになる。外部刺激に対する攻撃行動（muricide）を示した場合を muricide 陽性とし、muricide に対する抑制作用を検討した。その結果、嗅球摘除ラット及び中脳縫線核破壊ラットに対する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。

薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg、経口)	
	嗅球摘出ラット	中脳縫線核破壊ラット
ロフラゼパム酸エチル	48.0	30.1
ジアゼパム	40.0	40.0
ロラゼパム	8.4	8.7

3) 抗痙攣作用¹⁷⁾

抗不安効果と相関するといわれている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）。

薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg、経口、薬剤投与1時間後)	
	抗ペンテトラゾール痙攣	抗電撃痙攣
ロフラゼパム酸エチル	0.09	13.5
ジアゼパム	0.6	8.0
ロラゼパム	0.13	15.1

4) 麻酔・睡眠増強作用^{17, 18)}

正向反射を指標とし、麻酔時間が対照より2倍以上延長したものを作用陽性としED₅₀を算出した。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)。

薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg、経口)
ロフラゼブ酸エチル	0.85
ジアゼパム	0.5
ロラゼパム	0.2

5) 筋弛緩作用・協調運動抑制作用^{17, 18, 19)}

傾斜板法及び懸垂法による筋弛緩作用、回転棒法による協調運動機能を検討した結果、筋弛緩作用はジアゼパムとほぼ同等、協調運動抑制作用はジアゼパムの1/4、ロラゼパムの1/7で極めて弱い作用であった(マウス)。

薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg、経口)		
	傾斜板法 ¹⁸⁾	懸垂法 ¹⁹⁾	回転棒法 ¹⁷⁾
ロフラゼブ酸エチル	11.4	4.0	22.0
ジアゼパム	12.1	4.5	5.2
ロラゼパム	—	2.6	3.2

6) 運動系機能に及ぼす影響¹⁸⁾

① α運動系機能(ネコ)

脊髄単シナプス反射、多シナプス反射及び後根反射電位に対する影響は認められなかったが、ジアゼパムでは後根反射電位が2倍に増強された。

② γ運動系機能(ネコ)

除脳固縮による頸部筋放電に対する作用は、ジアゼパムより弱かった。

GIa 求心性神経線維の自発性放電は70~80 msecの間隔であったが、投与後60分では80~100 msecと軽度に間隔が延長された。一方、ジアゼパムはGIa 求心性神経線維の自発性放電に対して強い抑制作用を示し、15~125 msecの間隔が投与後60分で35~425 msecの幅になった。

7) 抗不安作用と筋弛緩・協調運動抑制作用の分離性

抗ペンテトラゾール痙攣作用(抗不安作用)と回転棒法による抑制作用(筋弛緩・協調運動抑制作用)につき、それぞれED₅₀値の比をとり分離性をみると、ジアゼパムに比べ大きい値を示した(マウス)。

薬 剤	回転棒法(ED ₅₀) / 抗ペンテトラゾール痙攣作用(ED ₅₀)
ロフラゼブ酸エチル	22.0 / 0.09 = 244.4
ジアゼパム	5.2 / 0.6 = 8.7

(「VI. 2. (2). 3)」及び「VI. 2. (2). 5)」の値を用いて計算)

8) ベンゾジアゼピン受容体に対する結合能及びGABAに対する作用^{20, 21)}

ラット脳粗膜画分を用い、ベンゾジアゼピン受容体に対する結合能を³H-ジアゼパムのベンゾジアゼピン受容体への結合に対する阻害活性を指標に検討した。その結果、ロフラゼブ酸エチルの親和性は弱かったが、その代謝物M-2はジアゼパムとほぼ同等であった。

薬 剤	IC ₅₀ (nmol/L)
ロフラゼブ酸エチル	40.8
代謝物M-2	1.03
ジアゼパム	0.86

また GABA の抑制作用に対する増強作用をモルモット小脳プルキンエ細胞の自発放電を指標に検討したところ、GABA 単独のものに比較してロフラゼブ酸エチル、代謝物 M-2、およびジアゼパムをそれぞれ $10\ \mu\text{mol/L}$ 添加すると抑制作用の増強が認められ、代謝物 M-2 でもっとも強くロフラゼブ酸エチル及びジアゼパムよりもやや強力であった。

薬 剤	GABA の IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)
GABA	96.0
GABA+ロフラゼブ酸エチル	70.7
GABA+代謝物 M-2	48.3
GABA+ジアゼパム	71.4

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

平均 0.8 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

メイラックス錠 1mg・2mg^{22, 23)}

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) にメイラックス錠 2mg を経口投与した時の平均血漿中濃度推移 (M-1+M-2) 及び薬物動態パラメータは図 1 及び表 1 のとおりであった。

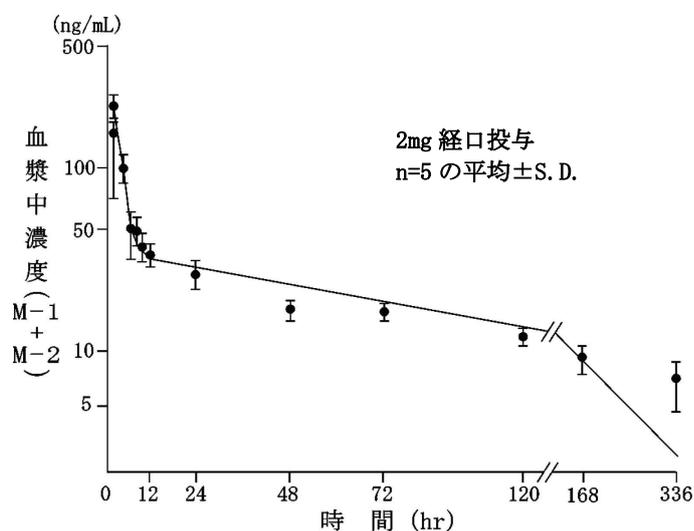


図 1 健康成人にメイラックス錠 2mg 経口投与時の平均血漿中濃度

表 1 薬物動態パラメータ

Tmax (hr)	Cmax (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

(Mean±S. D.、n=5)

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。

メイラックス細粒 1%²⁴⁾

健康成人 (n=20) にクロスオーバー法で、メイラックス錠 2mg 又はメイラックス細粒 1% (各々有効成分 2 mg 含有) を 1 回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、平均血漿中活性代謝物濃度推移は図 2 のとおりであった。この結果より、メイラックス錠とメイラックス細粒の生物学的同等性が証明された。

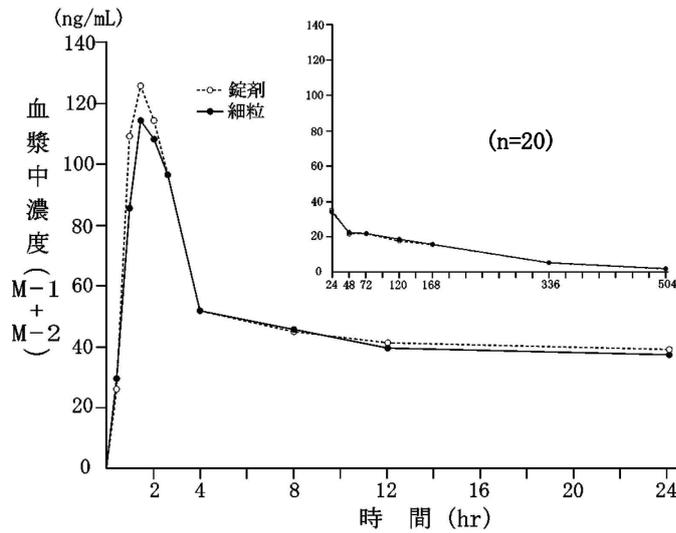


図2 健康成人にメイラックス錠又は細粒 2 mg 経口投与時の平均血漿中濃度

表2 薬物動態パラメータ

剤形	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
錠剤	1.0 ± 0.4	130 ± 24	110 ± 36	5970 ± 1474
細粒	1.2 ± 0.5	121 ± 23	110 ± 35	5770 ± 1327

(Mean ± S. D.、n=20)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

<参考>

食事の影響：イヌ (n=8) にメイラックス錠 1mgを経口投与 (クロスオーバー法) した場合、Tmax は絶食群と給餌群で差はなかったが、Cmax は絶食群で若干高く、AUC_{0-24hr} は給餌群で有意に大きかった (絶食群 320 ± 62 ng·hr/mL、給餌群 399 ± 79 ng·hr/mL)。食餌の摂取により吸収量が若干増加するように思われたが、その影響は比較的少なかった。(図3)。

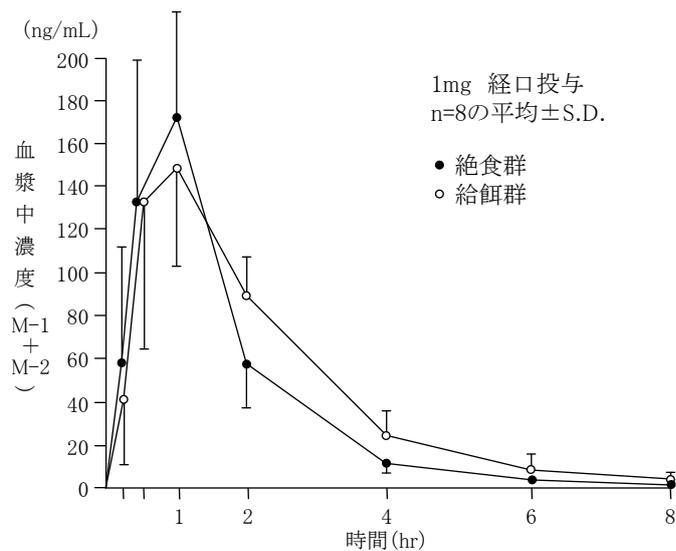


図3 イヌにおける血漿中濃度に及ぼす食餌の影響

シメチジンの影響：イヌ（n=8）にメイラックス錠 2 mg とシメチジン 800 mg 併用経口投与時の血漿中濃度をメイラックスの単独投与と比較した（クロスオーバー法）。シメチジンとの併用により M-1 + M-2 の $T_{1/2}(\beta)$ は 7 倍に延長し、それに伴い AUC は約 2 倍に増加した（図 4）。単独投与で血漿中に認められた M-3 は、併用投与ではほとんど検出されなかった。

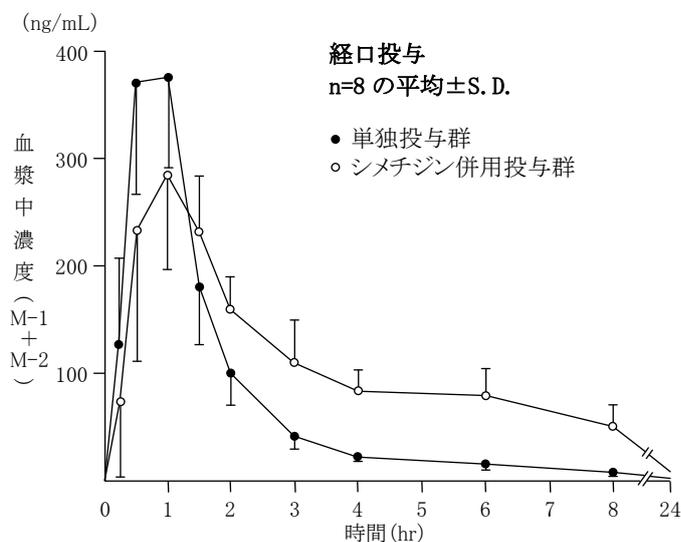


図 4 イヌにおけるシメチジン併用時の血漿中濃度

- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

3.3 hr^{-1} （メイラックス錠 2mg 投与、健康成人）

(3) バイオアベイラビリティ

メイラックス錠 1mg・2mg

（外国人データ）

外国人健康成人（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 $69 \pm 8\%$ であった。

(4) 消失速度定数

$\alpha : 0.55 \text{ hr}^{-1}$

$\beta : 0.0072 \text{ hr}^{-1}$

（健康成人にメイラックス錠 2mg 投与）

(5) クリアランス

健康成人にメイラックス錠 2mg を投与したときの見かけのクリアランス (CL_{tot}/F) は、 0.34 L/hr/man であった。（VII. 1. (3) の AUC を用いて、投与量/AUC より計算した。 CL_{tot} ；全身クリアランス、F；吸収率）

(6) 分布容積

健康成人にメイラックス錠2mgを投与したときの見かけの分布容積 (Vd/F) は、47.2 L/manであった。(VII. 2. (4)の β 及び(5)の CL_{tot}/F を用いて、見かけのクリアランス (CL_{tot}/F) / β 相の消失速度定数 (kel_{β}) より計算した。)

(7) 血漿蛋白結合率^{22, 23)}

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

表3 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

(n=2~5)

3. 吸収

<参考>

吸収部位：消化管 (ラット)

表4 ラット消化管からの吸収率 (ループ法)

消化管	吸収率 (%) ^{a)}
胃	52.1±4.0
十二指腸	65.9±5.1
空腸	60.9±0.6
回腸	48.0±3.4

a) ループ内注入後2時間の吸収率 (Mean±S. E.、n=3)

腸肝循環：胆汁中に排泄された後、50%以上が腸管より再吸収され、腸肝循環を繰り返しながら尿中及び糞中に排泄される (ラット)。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

ラットに¹⁴C-ロフラゼブ酸エチル5 mg/kgを経口投与したとき、大脳及び間脳の濃度は投与4時間後まで検出され、血漿中濃度の約40%で、血漿中濃度に比例して推移した (図6)。

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

妊娠18日目のラットに¹⁴C-ロフラゼブ酸エチル5 mg/kgを経口投与したとき、胎仔の各組織の濃度は母体の血漿中濃度と同様に投与30分後に最高濃度を示し、その濃度は母体の血漿中濃度の5~17%であった。投与24時間後には胎仔の各組織の濃度は、それらの最高濃度の17%以下に減少した。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

授乳期ラットに ^{14}C -ロフラゼブ酸エチル 5 mg/kg を経口投与したとき、乳汁中濃度は全血中濃度と同様に投与 30 分後に最高濃度を示し、全血中濃度の 37.6%であった。

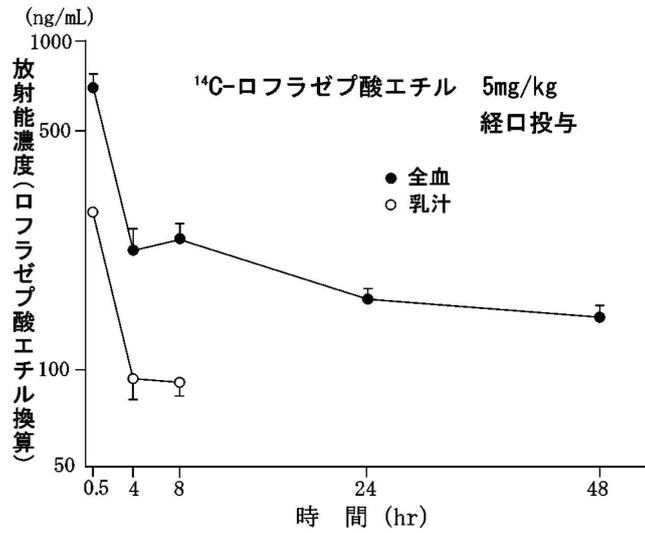


図5 授乳期ラットの乳汁中濃度

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

ラットに ^{14}C -ロフラゼブ酸エチル 5 mg/kg を経口投与したときほとんどの組織で投与 30 分後に最高濃度を示し、消化管以外の組織では、いずれの時間においても肝及び腎の濃度が最も高かった。

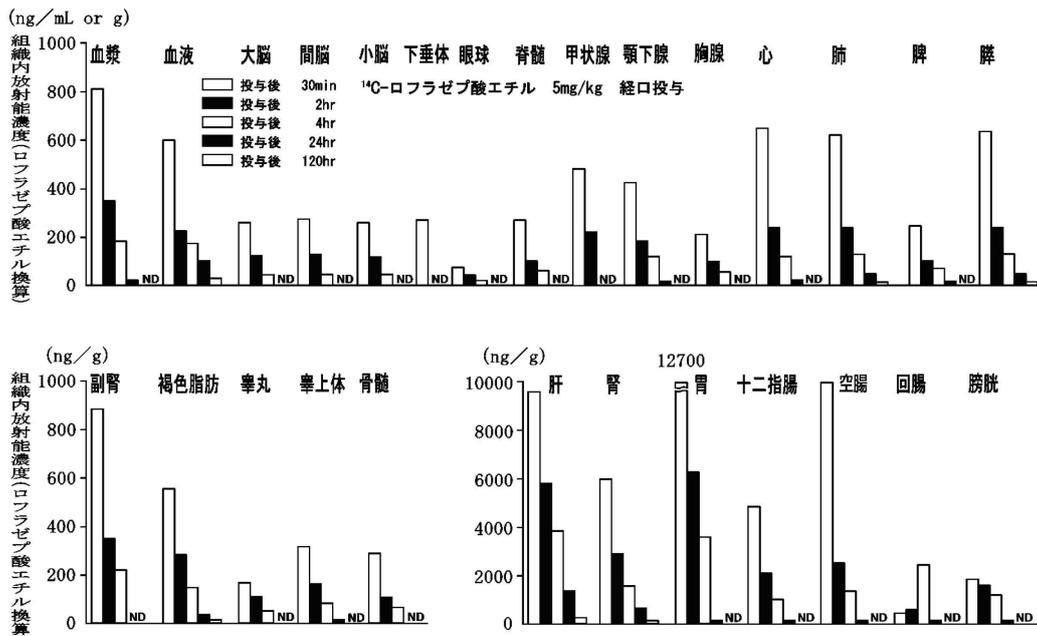


図6 雄ラットにおける組織内濃度

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²²⁾

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）として血中に存在する。

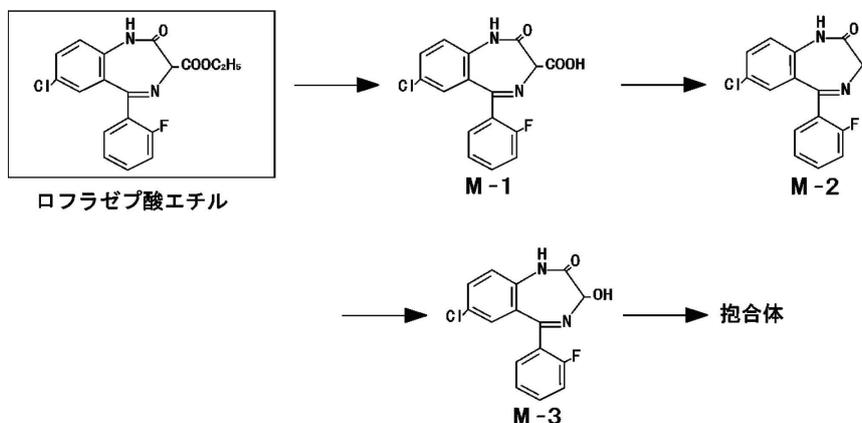


図7 ロフラゼブ酸エチルの主な代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種²⁵⁾

本剤の代謝には主に肝薬物代謝酵素CYP3A4が関与している。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

有（消化管通過時及び肝）

(4) 代謝物の活性の有無及びその比率

有（主として代謝物M-1、M-2）

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中

(2) 排泄率²²⁾

健康成人（n=5）にメイラックス錠 2mg を経口投与したとき、尿中には、投与後 14 日間で投与量の 50.1%が排泄（同定）され、そのうち M-3（M-2 の 3 位水酸化体）の抱合体が最も多く（32.9%）、次いで M-1（8.0%）、M-2（3.7%）であった。

<参考>

1) 尿・糞中排泄

ラットに ¹⁴C-ロフラゼブ酸エチル 5 mg/kg を絶食下で経口投与したとき、累積排泄率は、投与後 24 時間で尿中 22.7%、糞中 53.5%、120 時間後には尿中 29.3%、糞中 68.9%（計 98.2%）であり、主に糞中に排泄されていた。

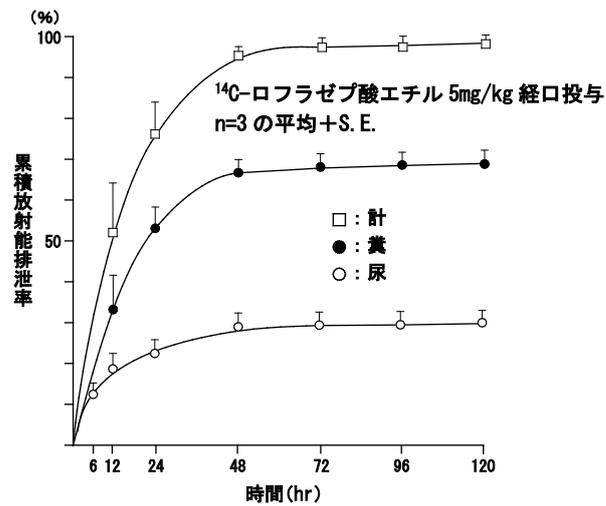


図8 ラット（絶食）における平均累積尿・糞中排泄率

2) 胆汁中排泄

ラットに ^{14}C -ロフラゼブ酸エチル 5 mg/kg を絶食下で経口投与したとき投与後 48 時間の累積胆汁中排泄率は、投与量の 50.0%であった。

また、このときの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 11.0%及び 2.0%であった。

(3) 排泄速度²²⁾

健康成人 (n=5) にメイラックス錠 2mg を経口投与したとき、尿中への M-1 及び M-2 の排泄は速やかで、投与後 8 時間でほとんど完了したが、M-3 の抱合体の排泄は遅く、投与 14 日後にも検出された。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) ベンゾジアゼピン系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 急性閉塞隅角緑内障の患者 [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。]

<理 由>²⁶⁾

- (2) ベンゾジアゼピン系薬剤は弱い抗コリン作用を有しており、散瞳と共に房水通路が狭くなり眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 心障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]
- 2) 肝障害、腎障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。]
- 3) 脳に器質的障害のある患者 [作用が強くあらわれることがある。]
- 4) 高齢者 [「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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。
- 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]。

7. 相互作用

本剤の代謝には主に肝薬物代謝酵素 CYP3A4 が関与している。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

[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 クロルプロマジン塩酸塩等 バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 等	両剤の作用が増強されるおそれがある。	中枢神経抑制剤のベンゾジアゼピン系薬剤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薬剤で起こりやすい。
アルコール（飲酒）	本剤の作用が増強されることがある。	エタノールとの併用で相加的な中枢抑制作用を示す。アルコールの血中濃度が高い場合は代謝が阻害され、クリアランスが低下し、半減期は延長する。
四環系抗うつ剤 マプロチリン塩酸塩等	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。

<理由>²⁷⁾

モノアミン酸化酵素阻害剤

他のベンゾジアゼピン系薬剤との相互作用の報告がある。機序は不明である。

シメチジン

「VII. 1. (5) 食事・併用薬」参照

8. 副作用

(1) 副作用の概要

メイラックス錠 1mg・2mg

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。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。(再審査終了時)

メイラックス細粒 1%

一般臨床試験において副作用が認められた症例は 55 例中 10 例 (18.18%) 15 件であり、主な副作用は眠気 8 件 (14.55%) であった。また、臨床検査値が変動した症例は 50 例中 11 例 (22.00%) で、主なものは好酸球増多 32 例中 3 件 (9.38%)、白血球減少 49 例中 3 件 (6.12%)、ALT (GPT) 上昇 50 例中 3 件 (6.00%) であった。(承認時)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- ①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 (0.1%未満)、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の**離脱症状** (0.1%未満) があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- ②**刺激興奮、錯乱** (0.1%未満) 等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ③**幻覚** (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ④呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、**呼吸抑制** (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

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1)}	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1)}	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 1) 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)

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

メイラックス錠 1mg・2mg

対 象	時 期	使用成績調査の累計	合 計
	承認時迄の調査	(S63.9.20 ～ H6.9.19)	
調査施設数	109	983	1,060
調査症例数①	1,452	14,522	15,974
副作用発現症例数②	204	545	749
副作用発現件数	282	676	958
副作用発現症例率 (②/①×100)	14.05%	3.75%	4.69%

副作用の種類	副作用発現症例数・件数 (%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合 計
皮膚・皮膚付属器障害	6(0.41)	12(0.08)	18(0.11)
*湿 疹		1(0.01)	1(0.01)
*蕁麻疹		2(0.01)	2(0.01)
*かゆみ	1(0.07)		1(0.01)
痒痒感	1(0.07)		1(0.01)
発 疹	5(0.34)	4(0.03)	9(0.06)
中毒疹		1(0.01)	1(0.01)
皮 疹		2(0.01)	2(0.01)
菓 疹		2(0.01)	2(0.01)
中枢・末梢神経系障害	46(3.17)	131(0.90)	177(1.11)
*平衡障害		1(0.01)	1(0.01)
*肩こり		1(0.01)	1(0.01)
*頭がくらくらする		1(0.01)	1(0.01)
言語障害	1(0.07)	1(0.01)	2(0.01)
構音障害	1(0.07)	3(0.02)	4(0.03)
ろれつがまわらない	1(0.07)		1(0.01)
*もうろう状態		1(0.01)	1(0.01)
冷 感	1(0.07)		1(0.01)
*指南力低下 (見当識障害)		1(0.01)	1(0.01)
*四肢振戦		1(0.01)	1(0.01)
*手指振戦		1(0.01)	1(0.01)
頭 痛	4(0.28)	2(0.01)	6(0.04)
頭重(感)		4(0.03)	4(0.03)
舌のもつれ	2(0.14)	2(0.01)	4(0.03)
しびれ(感)	1(0.07)		1(0.01)
手指しびれ(感)	1(0.07)		1(0.01)
筋弛緩	4(0.28)		4(0.03)
*尿失禁		1(0.01)	1(0.01)
*夜尿(症)		1(0.01)	1(0.01)
*尿 閉		1(0.01)	1(0.01)

副作用の種類	副作用発現症例数・件数 (%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合 計
*便失禁		1(0.01)	1(0.01)
*歩行障害		2(0.01)	2(0.01)
めまい	16(1.10)	17(0.12)	33(0.21)
立ちくらみ	1(0.07)	3(0.02)	4(0.03)
ふらつき(感)	26(1.79)	87(0.60)	113(0.71)
ふらふら(感)	1(0.07)	11(0.08)	12(0.08)
めまい感		2(0.01)	2(0.01)
自律神経系障害	1(0.07)	2(0.01)	3(0.02)
*起立性低血圧		1(0.01)	1(0.01)
発 赤	1(0.07)	1(0.01)	2(0.01)
視 覚 障 害	3(0.21)	1(0.01)	4(0.03)
霧視(感)	1(0.07)	1(0.01)	2(0.01)
複 視	1(0.07)		1(0.01)
*眼症状	1(0.07)		1(0.01)
聴覚・前庭障害	1(0.07)	0	1(0.01)
耳 鳴	1(0.07)		1(0.01)
その他の特殊感覚障害	1(0.07)	1(0.01)	2(0.01)
苦 味	1(0.07)	1(0.01)	2(0.01)
精 神 障 害	153(10.54)	356(2.45)	509(3.19)
*気力喪失		1(0.01)	1(0.01)
*傾 眠	1(0.07)	7(0.05)	8(0.05)
眠 気	143(9.85)	324(2.23)	467(2.92)
*眠りすぎ		4(0.03)	4(0.03)
*残眠感	1(0.07)		1(0.01)
幻 覚		1(0.01)	1(0.01)
*もの忘れ		2(0.01)	2(0.01)
*思考減退	6(0.41)	8(0.06)	14(0.09)
注意力低下		1(0.01)	1(0.01)
いらいら感	1(0.07)	1(0.01)	2(0.01)
*睡眠障害	1(0.07)		1(0.01)
*譫 妄		1(0.01)	1(0.01)
*恐 怖		1(0.01)	1(0.01)
*不 穏		1(0.01)	1(0.01)
*悪 夢		1(0.01)	1(0.01)
*浮遊感		1(0.01)	1(0.01)
性欲減退	2(0.14)		2(0.01)
集中力低下		4(0.03)	4(0.03)
*多 夢		1(0.01)	1(0.01)
消 化 管 障 害	22(1.52)	42(0.29)	64(0.40)
嘔 気	2(0.14)		2(0.01)
悪 心	3(0.21)	2(0.01)	5(0.03)

■ : 副作用の種類(器官別大分類)毎の副作用発現症例数(症例率)

□ : 副作用の種類(基本語又は慣用語)毎の副作用発現件数(件数率)

* : 「使用上の注意」(1999年3月改訂)に記載のない副作用

副作用の種類	副作用発現症例数・件数 (%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
吐き気	2(0.14)		2(0.01)
*嘔吐		1(0.01)	1(0.01)
下痢	1(0.07)	1(0.01)	2(0.01)
水様便		1(0.01)	1(0.01)
口内炎	1(0.07)		1(0.01)
*口内異常感		1(0.01)	1(0.01)
*口内乾燥		1(0.01)	1(0.01)
口渇	4(0.28)	21(0.14)	25(0.16)
口渇感	1(0.07)		1(0.01)
*しゃっくり		1(0.01)	1(0.01)
*胃もたれ感	1(0.07)		1(0.01)
胸やけ	1(0.07)		1(0.01)
食欲不振	3(0.21)	2(0.01)	5(0.03)
*舌痛		1(0.01)	1(0.01)
腹痛	1(0.07)		1(0.01)
胃不快感		2(0.01)	2(0.01)
胃痛	2(0.14)	1(0.01)	3(0.02)
上腹部痛	1(0.07)		1(0.01)
腹部不快感		1(0.01)	1(0.01)
心窩部痛(心窩部の疼痛)	1(0.07)		1(0.01)
便秘	2(0.14)	7(0.05)	9(0.06)
*胃腸障害	4(0.28)		4(0.03)
肝臓・胆管系障害	0	31(0.21)	31(0.19)
肝機能障害		6(0.04)	6(0.04)
*肝障害		1(0.01)	1(0.01)
GOT 上昇		5(0.03)	5(0.03)
GPT 上昇		15(0.10)	15(0.09)
*ビリルビン値上昇		1(0.01)	1(0.01)
γ-GTP 上昇		20(0.14)	20(0.13)
代謝・栄養障害	0	6(0.04)	6(0.04)
*A1-P 上昇		2(0.01)	2(0.01)
LDH 上昇		4(0.03)	4(0.03)
呼吸器系障害	2(0.14)	1(0.01)	3(0.02)
*息切れ	1(0.07)		1(0.01)
いびき	1(0.07)		1(0.01)

副作用の種類	副作用発現症例数・件数 (%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
*咽喉頭異物感		1(0.01)	1(0.01)
赤血球障害	0	4(0.03)	4(0.03)
貧血		3(0.02)	3(0.02)
*赤血球減少		1(0.01)	1(0.01)
白血球・網内系障害	0	4(0.03)	4(0.03)
好酸球増多(症)		2(0.01)	2(0.01)
白血球減少(症)		2(0.01)	2(0.01)
血小板・出血凝血障害	0	1(0.01)	1(0.01)
*紫斑(病)		1(0.01)	1(0.01)
泌尿器系障害	2(0.14)	4(0.03)	6(0.04)
*蛋白尿		1(0.01)	1(0.01)
*排尿困難		1(0.01)	1(0.01)
残尿感	1(0.07)		1(0.01)
*尿素窒素上昇		1(0.01)	1(0.01)
頻尿		1(0.01)	1(0.01)
*夜間頻尿	1(0.07)		1(0.01)
一般的全身障害	15(1.03)	44(0.30)	59(0.37)
*顔面浮腫		3(0.02)	3(0.02)
*胸内苦悶感		1(0.01)	1(0.01)
*背(部)痛		1(0.01)	1(0.01)
*疲労	3(0.21)		3(0.02)
易疲労感	3(0.21)		3(0.02)
倦怠(感)	6(0.41)	12(0.08)	18(0.11)
気分不良	1(0.07)		1(0.01)
*身体不快感		1(0.01)	1(0.01)
全身倦怠(感)	2(0.14)	13(0.09)	15(0.09)
*意欲減退		3(0.02)	3(0.02)
*全身異和感		1(0.01)	1(0.01)
*腹部膨満		1(0.01)	1(0.01)
*ほてり		1(0.01)	1(0.01)
*下肢浮腫		2(0.01)	2(0.01)
*下肢脱力感		1(0.01)	1(0.01)
*全身脱力(感)		1(0.01)	1(0.01)
脱力(感)	5(0.34)	4(0.03)	9(0.06)

■ : 副作用の種類(器官別大分類)毎の副作用発現症例数(症例率)

□ : 副作用の種類(基本語又は慣用語)毎の副作用発現件数(件数率)

* : 「使用上の注意」(1999年3月改訂)に記載のない副作用

メイラックス細粒1%

副作用解析対象例数	55例
副作用発現例数	10例
副作用発現症例率	18.18%
副作用発現件数	15件

副作用の種類		件数	発現率 (%)
消化器障害	悪心	1	1.82
精神・神経系障害	眠気	8	14.55
	ふらつき	1	1.82
	脱抑制	1	1.82
	頭重感	1	1.82
筋骨格系障害	倦怠感	1	1.82
	足がだるい	1	1.82
一般的全身障害・その他	癢痒感	1	1.82

臨床検査値異常変動検討症例数	50例
臨床検査値異常変動発現症例数	11例
臨床検査値異常変動発現症例率	22.00%
臨床検査値異常変動発現件数	15件

検査項目	検討例数	異常変動件数	発現率 (%)
白血球数減少	49	3	6.12
好酸球増多	32	3	9.38
血色素量減少	49	1	2.04
ヘマトクリット値低下	49	1	2.04
AST (GOT) 上昇	50	2	4.00
ALT (GPT) 上昇	50	3	6.00
γ-GTP 上昇	49	1	2.04
尿酸値上昇	48	1	2.08

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

メイラックス錠 1mg・2mg

患者背景別副作用発現状況一覧表

検 討 要 因		調査症例数 (占有率%)	副作用発現		
			症例数	件数	症例率
合 計		14,522	545	676	3.75
性 別	男	5,701(39.3)	158	198	2.77
	女	8,789(60.5)	387	478	4.40
	未 記 載	32(0.2)	0	0	0.00
年 齢	6歳~14歳	40(0.3)	6	6	15.00
	15歳~64歳	10,954(75.4)	416	510	3.80
	65歳~98歳	3,411(23.5)	123	160	3.61
	未 記 載	117(0.8)	0	0	0.00
入・外 区 分	入 院	1,211(8.3)	44	54	3.63
	外 来	12,362(85.1)	472	586	3.82
	入院・外来	750(5.2)	27	34	3.60
	未 記 載	199(1.4)	2	2	1.01
一 日 投 与 量*	<2 mg	3,555(24.5)	134	156	3.77
	2 mg	8,918(61.4)	308	392	3.45
	2 mg<、≦4 mg	1,807(12.4)	78	95	4.32
	4 mg<	144(1.0)	13	20	9.03
	未 記 載	98(0.7)	12	13	12.24
総 (累 投 与 積 量) *	≦ 60 mg	14,424(99.3)	462	573	3.20
	≦ 180 mg	9,280(63.9)	48	62	0.52
	≦ 360 mg	4,702(32.4)	15	19	0.32
	≦ 720 mg	2,123(14.6)	6	6	0.28
	≦1,440 mg	780(5.4)	2	3	0.26
	1,440 mg<	195(1.3)	0	0	0.00
	未 記 載	98(0.7)	12	13	12.24
使 (累 用 期 間) *	≦1 箇月	14,436(99.4)	467	581	3.23
	≦3 箇月	9,613(66.2)	44	56	0.46
	≦6 箇月	4,943(34.0)	17	20	0.34
	≦1 年	2,144(14.8)	5	6	0.23
	1 年<	757(5.2)	0	0	0.00
	未 記 載	86(0.6)	12	13	13.95
併 用 薬	な し	3,639(25.1)	114	134	3.13
	あ り	10,878(74.9)	431	542	3.96
	未 記 載	5(0.0)	0	0	0.00
合 併 症	な し	8,500(58.5)	292	342	3.44
	あ り	5,874(40.4)	252	333	4.29
	未 記 載	148(1.0)	1	1	0.68
重 症 度	軽 症	5,781(39.8)	187	231	3.23
	中 等 症	7,931(54.6)	311	383	3.92
	重 症	547(3.8)	43	56	7.86
	未 記 載	263(1.8)	4	6	1.52

*：副作用症例は副作用発現までの値で層別

① 小児に対する調査

安全性解析対象症例 14,522 例のうち、小児（15 歳未満）は 40 例で全体の 0.3%（40/14,522）を占めており、最小年齢は 6 歳であった。小児の副作用発現症例率は 15.00%（6/40）であった。副作用症状は、「眠気」4 件、「夜尿（症）」「肝機能障害」各 1 件で全て軽度であり回復又は軽快していた。

② 高齢者に対する調査

安全性解析対象症例 14,522 例のうち、高齢者（65 歳以上）は 3,411 例で全体の 23.5%（3,411/14,522）を占めており、最高年齢は 98 歳であった。高齢者の副作用発現症例率は 3.61%（123/3,411）であった。

高齢者を「65 歳～79 歳」「80 歳以上」の区分に細分化すると、「65 歳～79 歳」は 3,063 例あり、副作用発現症例率は 3.66%（112/3,063）であった。「80 歳以上」は 348 例あり、副作用発現症例率は 3.16%（11/348）であった。

③ 腎障害を有する患者に対する調査

安全性解析対象症例 14,522 例のうち、合併症に腎障害を有する患者は 78 例で、全体の 0.5%（78/14,522）を占めていた。腎障害を有する患者の副作用発現症例率は、2.56%（2/78）であった。

④ 肝障害を有する患者に対する調査

安全性解析対象症例 14,522 例のうち、合併症に肝障害を有する患者は 392 例あり、全体の 2.7%（392/14,522）を占めていた。肝障害を有する患者の副作用発現症例率は、4.85%（19/392）であった。

⑤ 長期使用に関する調査

本剤は精神神経用剤であり、使用期間が 84 日（12 週）以上の症例を長期使用例とした。安全性解析対象症例 14,522 例のうち、長期使用例は 5,565 例で全体の 38.3%（5,565/14,522）を占めていた。長期使用例の副作用発現症例率は 2.44%（136/5,565）であった。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

種類\頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	発疹	皮膚瘙痒感

注 1) 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）

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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のみ投与すること。[妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤（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のみ投与すること。[ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。またベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。]
- 3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。
- 4) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、また、黄疸を増強する可能性がある。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

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。

<参考>ベンゾジアゼピン系および類似化合物の急性中毒について²⁸⁾

処置法

- 1) 呼吸管理（気道確保、酸素吸入、人工呼吸など）
- 2) 胃洗浄（意識障害がある時は気管挿管をして行う）
- 3) 吸着剤 活性炭（40～60 g→水 200 mL）
- 4) 下剤 硫酸マグネシウム（30 g→水 200 mL）または、マグコロール®P（1包→水 200 mL）
- 5) 輸液 [肝保護剤（グルタチオン）を加える]
- 6) 対症療法 血圧低下……ドパミン注、ノルエピネフリン注など
※呼吸低下に刺激剤・興奮剤は禁忌
- 7) 重症の場合 血液吸着（DHP）、血漿交換など
※強制利尿、血液透析（HD）は、あまり効果的でない。

- 8) 拮抗剤 フルマゼニル注 0.5 mg/A
初回 0.2 mg を緩徐に静注。4 分以内に効果が得られなければ 0.1 mg を追加する。
以後必要に応じて 1 分間隔で 0.1 mg ずつ総量 1 mg まで、ただし ICU 領域では総量 2 mg まで投与可能。フルマゼニル注は半減期が極めて短いため、持続的に投与することが望ましい。また意識障害があり体動が少ない場合には、本剤を積極的に用いることが必要と思われる（高齢者や血栓を起こしやすい人は体動が少ないと塞栓等が生じる可能性がある）。

14. 適用上の注意

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。
- 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]。

メイラックス錠 1mg・2mg

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)

15. その他の注意

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薬剤で長期投与により耐性があらわれることが報告されている。

16. その他

該当しない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験^{29、30)}

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

呼吸・循環器系、末梢神経系、消化器系、平滑筋、肝機能・腎機能などに対する作用は極めて弱く、その作用はジアゼパム、ロラゼパム、プラゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬物に類似しており、本薬に特有な作用は認められなかった。

また、代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の作用はほぼ未変化体と同様であり、問題とすべき作用は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³¹⁾

LD₅₀ (mg/kg)

動物	性	経口	皮下	腹腔内
マウス	♂	5,506	1,795	780
	♀	6,777	2,215	777
ラット	♂	>10,000	2,000	1,021
	♀	>10,000	2,801	1,121

Probit 法

(2) 反復投与毒性試験^{32~34)}

1) ラットに 1 日量 25~1,600 mg/kg を 30 日間経口投与した結果、1,600 mg/kg 投与群に 1 例の死亡が認められた。血液生化学的検査では、400 mg/kg 以上の投与群でコレステロールの増加、コリンエステラーゼの上昇が認められたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。無影響量は 200 mg/kg であった。

2) イヌに 1 日量 6.25~400 mg/kg を 91 日間経口投与した結果、200 mg/kg 以上の投与群で死亡例が認められた。血液生化学的検査では、25 mg/kg 以上の投与群で GPT、Al-P の上昇、トリグリセリド、コレステロールの増加が認められ、100 mg/kg 以上でグルコースの減少が認められた。病理組織学的検査では、25 mg/kg 以上の投与群で肝細胞の腫大、微空胞化等が認められた。無影響量は 6.25 mg/kg であった。

3) ラットに 1 日量 2.5~800 mg/kg を 182 日間経口投与した結果、本薬による死亡例は認められなかった。血液生化学的検査では、50 mg/kg 以上の投与群でコレステロールの増加、200mg/kg 以上の投与群でグルコースの減少が認められた。病理組織学的検査では、いずれの投与群にも異常は認められなかった。無影響量は 25 mg/kg であった。

4) イヌに 1 日量 0.25~4.0 mg/kg を 52 週間経口投与した結果、全投与群に死亡例は認められなかった。血液生化学的検査では、4.0 mg/kg 投与群で Al-P の上昇、アルブミン、コレステロール、トリグリセリド等の増加が認められた。病理組織学的検査ではいずれの群にも著変は認められなかった。無影響量は 1.0 mg/kg であった。

(3) 生殖発生毒性試験^{35~37)}

- 1) ラットに 0.4~400 mg/kg を経口投与した妊娠前及び妊娠初期投与試験では、親動物の発情周期、交尾行動及び授受胎能に影響は認められず、胚・胎仔に対する致死作用及び催奇形作用もなかった。
- 2) ラットに 4.0~1,600 mg/kg を経口投与した胎仔器官形成期投与試験では、親動物の妊娠期間に対する影響は認められず、流産もみられなかった。また、胚・胎仔に対する致死作用及び催奇形作用はみられず、外形及び内臓にも影響は認められなかった。出生仔の成長・発育にも影響は認められなかった。
ウサギに 2.5~100 mg/kg を経口投与した胎仔器官形成期投与試験では、50 及び 100 mg/kg 投与群で親動物の死亡が、また、25 mg/kg 及び 100 mg/kg 投与群において流産が認められた。胎仔に関する観察では、100 mg/kg 投与群で吸収胚・死亡胎仔数の増加が認められたが、外形、内臓、骨格に対しては影響はみられず、催奇形作用は認められなかった。
- 3) ラットに 2.0~800 mg/kg を経口投与した周産期及び授乳期投与試験では、親動物の妊娠期間の延長、分娩異常は認められなかった。親動物の哺育行動に異常はみられず、出生仔の発育分化、初期行動、運動活性、学習能及び生殖能にも影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性^{38, 39)}

サルにおいてバルビツール型の身体依存性及び精神依存性が認められたが、その強さはジアゼパムと同程度か若しくは弱かった。

2) 抗原性

モルモット、ウサギ等を用いた抗原性試験において即時型及び遅延型アレルギー反応は認められなかった。

3) 変異原性⁴⁰⁾

微生物を用いた復帰変異試験及び哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験のいずれの試験においても、変異原性は陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：メイラックス錠 1mg 向精神薬、処方箋医薬品^{注)}
メイラックス錠 2mg 向精神薬、処方箋医薬品^{注)}
メイラックス細粒 1% 向精神薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ロフラゼプ酸エチル 向精神薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年
使用期限：メイラックス錠 1mg・2mg（外箱に最終年月表示）
メイラックス細粒 1%（ボトル及び外箱に最終年月表示）

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

患者向け医薬品ガイド：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 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)

500錠 (10錠×50シート)

1,000錠 (10錠×100シート)

バラ包装 (ボトル入) 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)

バラ包装 (ボトル入) 1,000錠

メイラックス細粒 1%：1g中 10mg含有 ボトル 100g

7. 容器の材質

メイラックス錠 1mg・2mg

PTP 包装

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
バンド : ポリプロピレン

バラ包装

ボトル : ポリエチレン
キャップ : ポリプロピレン
パッキン : ポリエチレン
詰め物 : ポリエチレン

メイラックス細粒 1%

ボトル : ポリエチレン
キャップ : ポリプロピレン
パッキン : ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : ロフラゼブ酸エチル (後発医薬品)

同効薬 : ベンゾジアゼピン系薬剤

(ジアゼパム、ロラゼパム、プラゼパム、クロラゼブ酸ニカリウム、フルジアゼパムなど)

9. 国際誕生年月日

1980年11月3日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
メイラックス錠 1mg	1988年9月20日	16300AMZ00957000
メイラックス錠 2mg	1988年9月20日	16300AMZ00958000
メイラックス細粒 1%	2008年9月10日	22000AMX02087000
メイラックス細粒 (旧販売名)	1998年1月8日	21000AMZ00030000

11. 薬価基準収載年月日

メイラックス錠 1mg・2mg 1988年11月16日

メイラックス細粒 1% 2008年12月19日

メイラックス細粒 (旧販売名) 1998年7月10日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1999年3月3日 (再審査)

14. 再審査期間

6年 : 1988年9月20日～1994年9月19日 (終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 42 号(平成 30 年 3 月 5 日付、平成 18 年厚生労働省告示第 107 号一部改正)に基づき、投薬量は 1 回 30 日分を限度とされている。

16. 各種コード

販売名	HOT(9 桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
メイラックス錠 1mg	100536301	1124029F1026	611170689
メイラックス錠 2mg	100545501	1124029F2022	611170690
メイラックス細粒 1%	100535601	1124029C1038	620008747

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances (WHO) 2018 (World Health Organization)
- 2) 筒井末春ほか：薬理と治療, 14(1) : 299~316, 1986
- 3) 川上 澄ほか：薬理と治療, 14(4) : 2563~2579, 1986
- 4) 中川哲也ほか：薬理と治療, 14(1) : 281~298, 1986
- 5) 森 温理ほか：臨床精神医学, 15(2) : 275~285, 1986
- 6) 大下 敦ほか：基礎と臨床, 20(4) : 2423~2438, 1986
- 7) 奥瀬 哲：薬理と治療, 13(11) : 6853~6858, 1985
- 8) 立花俊郎：薬理と治療, 14(7) : 4867~4887, 1986
- 9) 筒井末春ほか：薬理と治療, 14(3) : 1627~1664, 1986
- 10) 川上 澄ほか：薬理と治療, 14(4) : 2581~2610, 1986
- 11) 木村政資ほか：臨床評価, 14(3) : 643~681, 1986
- 12) 村崎光邦ほか：臨床評価, 14(3) : 603~642, 1986
- 13) 並木正義ほか：基礎と臨床, 20(4) : 2407~2422, 1986
- 14) 村崎光邦ほか：臨床評価, 16(2) : 375~406, 1988
- 15) 村崎光邦ほか：臨床医薬, 12(5) : 887~902, 1996
- 16) 筒井末春ほか：薬理と治療, 13(6) : 3389~3413, 1985
- 17) 植木昭和ほか：日薬理誌, 82 : 395~409, 1983
- 18) 酒井 豊ほか：Jpn. J. Pharmacol., 36 : 319~328, 1984 (PMID : 6151605)
- 19) Ethyl loflazepate (CM6912)及びその代謝物の筋弛緩作用 (社内資料)
- 20) Ethyl loflazepate (CM6912)および代謝物の benzodiazepine 受容体への親和性の検討 (社内資料)
- 21) Y. Sakai & M. Namima : Jpn. J. Pharmacol., 37 : 373~379, 1985 (PMID : 2861304)
- 22) 相沢一雅ほか：薬理と治療, 14(2) : 535~548, 1986
- 23) ヒトにおけるロフラゼパ酸エチルの吸収、代謝および排泄 (社内資料)
- 24) ロフラゼパ酸エチル細粒及びロフラゼパ酸エチル錠の健常成人における生物学的同等性試験 (社内資料) 【D000048】
- 25) 森田順ほか：分子精神医学, 4(1) : 103, 2004
- 26) 中野眞汎監修：医薬品の使用禁忌とその理由(改訂3版), P. 16, 1993, 医薬ジャーナル社
- 27) 仲川義人編：医薬品相互作用, P. 28, 1994, 医薬ジャーナル社
- 28) 森 博美ほか：急性中毒情報ファイル第4版, P. 422, 2008, 廣川書店
- 29) 守下秀治ほか：日薬理誌, 86 : 71~85, 1985 (PMID : 4043871)
- 30) 佐藤勝彦ほか：東医大誌, 43(5) : 858~866, 1985
- 31) 暮部 勝ほか：基礎と臨床, 20(3) : 1411~1417, 1986
- 32) 暮部 勝ほか：基礎と臨床, 20(3) : 1418~1444, 1986
- 33) 暮部 勝ほか：基礎と臨床, 20(3) : 1524~1572, 1986
- 34) 暮部 勝ほか：基礎と臨床, 20(3) : 1463~1501, 1986
- 35) J. M. Tesh, *et al.* : 基礎と臨床, 20(3) : 1635~1653, 1986
- 36) 暮部 勝ほか：基礎と臨床, 20(3) : 1655~1681, 1986
- 37) J. M. Tesh, *et al.* : 基礎と臨床, 20(3) : 1683~1714, 1986
- 38) 柳田知司ほか：実中研・前臨床研究報, 10(2) : 127~133, 1984
- 39) 暮部 勝ほか：基礎と臨床, 20(3) : 1721~1736, 1986
- 40) 平野文也ほか：基礎と臨床, 20(3) : 1715~1720, 1986

2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方 (令和3年6月7日厚生労働省告示第220号)

<<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>> (2021/9/8 アクセス)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

フランスで発売*されている。(2021年9月現在)

販売国	販売名	販売会社
フランス	VICTAN	SANOFI-AVENTIS FRANCE

※ANSM<<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>> (2021/9/7 アクセス)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16