

貯 法：室温保存
有効期間：3年
向精神薬(第三種)
処方箋医薬品^{注)}

持続性心身安定剤

ロフラゼブ酸エチル細粒

メイラックス[®] 細粒1%

MEILAX[®] FINE GRANULES

| | |
|------------------|---------|
| 承認番号 | 販売開始 |
| 22000AMX02087000 | 1998年7月 |

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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
- 2.2 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。]
- 2.3 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。]

3. 組成・性状

*3.1 組成

| 販売名 | 有効成分(1g中) | 添加剤 |
|---------------------|---------------------|---|
| * メイラックス 細粒1% | 日局ロフラゼブ酸 エチル10mg | 乳糖水和物、ヒドロキシプロピル セルローズ、ステアリン酸マグネ シウム |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | 剤形 | 色 |
|------------|----|----|
| メイラックス細粒1% | 細粒 | 白色 |

4. 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

6. 用法・用量

通常、成人には、ロフラゼブ酸エチルとして2mg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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 8.2 連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 心障害のある患者
症状が悪化するおそれがある。
 - 9.1.2 脳に器質的障害のある患者
作用が強くあらわれることがある。
 - 9.1.3 衰弱患者
作用が強くあらわれる。
 - 9.1.4 中等度又は重篤な呼吸不全のある患者
症状が悪化するおそれがある。[11.1.4参照]
- 9.2 腎機能障害患者
血中濃度が上昇するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
血中濃度が上昇するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

- 9.5.1 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤(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。
- 9.5.2 妊娠後期の女性にベンゾジアゼピン系薬剤を投与したとき、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。

- 9.5.3 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

9.6 授乳婦

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

本剤の活性代謝物の代謝には主に肝薬物代謝酵素CYP3A4が関与している。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|------------------------------------|--|
| 中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 クロロ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 | 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可能性がある。 | 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。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性(0.1%未満)、離脱症状(5%未満)

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用

中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作(0.1%未満)、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想(いずれも0.1~5%未満)等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[8.2参照]

11.1.2 刺激興奮、錯乱(いずれも頻度不明)

11.1.3 幻覚(頻度不明)

11.1.4 呼吸抑制(0.1%未満)

呼吸機能が高度に低下している患者に投与した場合、呼吸抑制があらわれることがある。[9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

| 種類\頻度 | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 精神神経系 | 眠気 | ふらつき、めまい、頭がボーとする、頭痛、舌のもつれ、しびれ感、霧視 | 言語障害(構音障害等)、味覚倒錯、いらいら感、複視、耳鳴、不眠 | 健忘 |
| 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 | | ALT、AST上昇 | | 肝機能障害、 γ -GTP、LDH上昇 |
| 血液 | | 好酸球増多、白血球減少 | | 貧血 |
| 泌尿器 | | | | 頻尿、残尿感 |
| 過敏症 | | 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 | | |

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 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を必ず読むこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人(n=20)にクロスオーバー法で、メイラックス錠又はメイラックス細粒(各々有効成分2mg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1のとおりであり、平均血漿中活性代謝物濃度推移は図のとおりであった。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¹⁾。

表1 薬物動態パラメータ

| 剤形 | Tmax(hr) | Cmax(ng/mL) | T1/2(hr) | AUC(ng・hr/mL) |
|----|----------|-------------|----------|---------------|
| 錠剤 | 1.0±0.4 | 130±24 | 110±36 | 5,970±1,474 |
| 細粒 | 1.2±0.5 | 121±23 | 110±35 | 5,770±1,327 |

Mean±S.D.

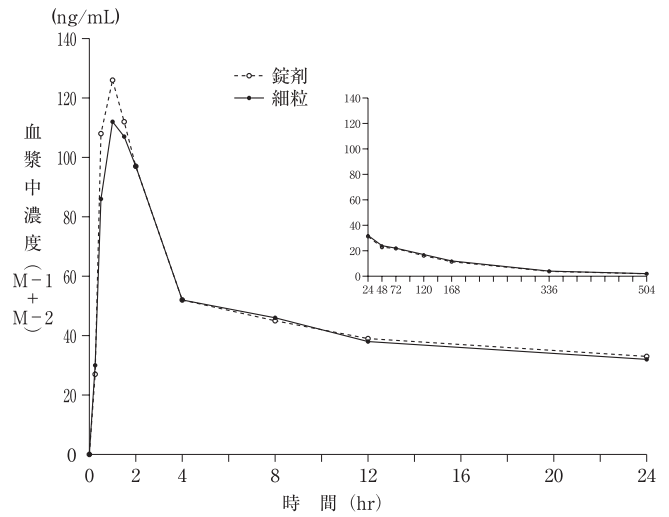


図 健康成人における平均血漿中濃度

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用度(吸収率)

本剤との生物学的同等性が確認されている錠剤での生物学的利用度(吸収率)は、健康成人(n=5)に錠剤2mgを経口投与及び静脈内投与し、それらのAUC(M-1^{注1)}+M-2^{注2)}から求め、69±8%であった(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合

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²⁾(*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 ^{注1)} | 100 | >99 |
| | 500 | 96.0 |
| M-2 ^{注2)} | 100 | 98.6 |
| | 500 | 94.3±6.7 |
| M-3 ^{注3)} | 100 | 96.7±0.8 |

16.4 代謝

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^{注1)}及びM-2^{注2)}として血中に存在した。M-2^{注2)}からM-3^{注3)}の代謝には、主にCYP3A4が関与している。[10.参照]

16.5 排泄

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^{注3)}の抱合体であった²⁾。

注1) エチルエステル基が加水分解されたカルボン酸体

注2) M-1の脱炭酸体

注3) M-2の3位水酸化体

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 一般臨床試験

1日投与量を200mgとして、1日1回又は2回食後に原則4週間投与した。その結果は次のとおりであった³⁾。

表1 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 |

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上昇50例中3件(6.00%)であった。

17.1.2 一般臨床試験及び二重盲検比較試験(錠剤)

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での成績は次のとおりであった^{4~16)}。

表2 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 |

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は消化管や肝で速やかに代謝され、活性代謝物であるM-1及びM-2がベンゾジアゼピン受容体に結合し、抑制性神経伝達物質GABAのシナプス伝達を増強する結果、抗不安作用等の中枢神経作用を発揮すると考えられる。

18.2 薬理作用

本剤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学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。

18.2.1 ラット脳内ベンゾジアゼピン受容体への結合性

活性代謝物であるM-1及びM-2のベンゾジアゼピン受容体への結合能は、M-1はジアゼパムの1/17であり、M-2はジアゼパムとほぼ同等であった(*in vitro*、ラット)。

18.2.2 抗コンフリクト作用

抗コンフリクト作用は5mg/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)¹⁷⁾。

18.2.3 馴化静穏作用

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)¹⁷⁾。

18.2.4 抗痙攣作用

抗ペンテトラー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)¹⁷⁾。

18.2.5 麻酔・睡眠増強作用

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)^{17,18)}。

18.2.6 筋弛緩作用・協調運動抑制作用

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)^{17,18)}。

18.2.7 運動系機能に及ぼす影響

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)¹⁸⁾。

* 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ロフラゼパ酸エチル (Ethyl Loflazepate)

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

分子式：C₁₈H₁₄ClFN₂O₃

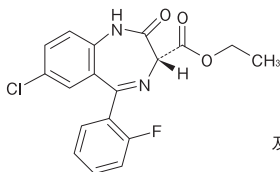
分子量：360.77

性状：ロフラゼパ酸エチルは白色の結晶性の粉末である。

本品は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。

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。

化学構造式：



及び鏡像異性体

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 |

22. 包装

ボトル 100g

23. 主要文献

1) 社内資料：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

2) 相沢一雅ほか：薬理と治療. 1986；14(2)：535-548

3) 村崎光邦ほか：臨床医薬. 1996；12(5)：887-902

4) 筒井末春ほか：薬理と治療. 1986；14(1)：299-316

5) 川上 澄ほか：薬理と治療. 1986；14(4)：2563-2579

6) 中川哲也ほか：薬理と治療. 1986；14(1)：281-298

7) 森 温理ほか：臨床精神医学. 1986；15(2)：275-285

8) 大下 敦ほか：基礎と臨床. 1986；20(4)：2423-2438

9) 奥瀬 哲：薬理と治療. 1985；13(11)：6853-6858

10) 立花俊郎：薬理と治療. 1986；14(7)：4867-4887

11) 筒井末春ほか：薬理と治療. 1986；14(3)：1627-1664

12) 川上 澄ほか：薬理と治療. 1986；14(4)：2581-2610

13) 木村政資ほか：臨床評価. 1986；14(3)：643-681

14) 村崎光邦ほか：臨床評価. 1986；14(3)：603-642

15) 並木正義ほか：基礎と臨床. 1986；20(4)：2407-2422

16) 村崎光邦ほか：臨床評価. 1988；16(2)：375-406

17) 植木昭和ほか：日薬理誌. 1983；82：395-409

18) 酒井 豊ほか：Jpn. J. Pharmacol. 1984；36：319-328

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16

フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539

FAX(03)3272-2438

25. 保険給付上の注意

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ます。

26. 製造販売業者等

26.1 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