

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

持続性心身安定剤

日本薬局方 ロフラゼプ酸エチル錠

メイラックス[®]錠 1mg
メイラックス[®]錠 2mg
MEILAX[®] TABLETS

ロフラゼプ酸エチル細粒

メイラックス[®]細粒 1%
MEILAX[®] FINE GRANULES

剤形	メイラックス錠 1mg・2mg：錠剤（素錠） メイラックス細粒 1%：細粒剤		
製剤の規制区分	向精神薬（第三種） 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		
規格・含量	メイラックス錠 1mg 1錠中 日局ロフラゼプ酸エチル 1mg メイラックス錠 2mg 1錠中 日局ロフラゼプ酸エチル 2mg メイラックス細粒 1% 1g中 日局ロフラゼプ酸エチル 10mg		
一般名	和名：ロフラゼプ酸エチル（JAN） 洋名：Ethyl Loflazepate（JAN、INN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		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）
	販売開始年月日	1989 年 1 月 25 日	1998 年 7 月 24 日
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、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/		

本 IF は 2023 年 2 月改訂（第 1 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	8
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	10. 容器・包装	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特 殊な容器・包装に関する情報	9
(1) 承認条件	1	(2) 包装	9
(2) 流通・使用上の制限事項	1	(3) 予備容量	10
6. RMP の概要	2	(4) 容器の材質	10
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	10
1. 販売名	3	12. その他	10
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	11
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	11
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	11
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	11
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	11
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(3) ステム（stem）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	11
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	11
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	11
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(2) 臨床薬理試験	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 用量反応探索試験	11
III. 有効成分に関する項目	4	(4) 検証的試験	12
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	18
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	18
(2) 溶解性	4	(7) その他	18
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	20
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	20
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	20
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	21
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移	21
1. 剤形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	21
(1) 剤形の区別	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	21
(2) 製剤の外観及び性状	6	(3) 中毒域	22
(3) 識別コード	6	(4) 食事・併用薬の影響	22
(4) 製剤の物性	6	2. 薬物速度論的パラメータ	23
(5) その他	7	(1) 解析方法	23
2. 製剤の組成	7	(2) 吸収速度定数	23
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	7	(3) 消失速度定数	23
(2) 電解質等の濃度	7	(4) クリアランス	23
(3) 熱量	7	(5) 分布容積	23
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(6) その他	23
4. 力価	7	3. 母集団（ポピュレーション）解析	24
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	(1) 解析方法	24
		(2) パラメータ変動要因	24

4. 吸収	24
5. 分布	24
(1) 血液－脳関門通過性	24
(2) 血液－胎盤関門通過性	24
(3) 乳汁への移行性	24
(4) 髄液への移行性	25
(5) その他の組織への移行性	25
(6) 血漿蛋白結合率	26
6. 代謝	26
(1) 代謝部位及び代謝経路	26
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分 子種、寄与率	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存 在比率	26
7. 排泄	27
8. トランスポーターに関する情報	27
9. 透析等による除去率	27
10. 特定の背景を有する患者	27
11. その他	27
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
1. 警告内容とその理由	28
2. 禁忌内容とその理由	28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28
5. 重要な基本的注意とその理由	28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
(1) 合併症・既往歴等のある患者	28
(2) 腎機能障害患者	28
(3) 肝機能障害患者	28
(4) 生殖能を有する者	29
(5) 妊婦	29
(6) 授乳婦	29
(7) 小児等	29
(8) 高齢者	29
7. 相互作用	29
(1) 併用禁忌とその理由	29
(2) 併用注意とその理由	30
8. 副作用	30
(1) 重大な副作用と初期症状	30
(2) その他の副作用	31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
10. 過量投与	33
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	34
(1) 臨床使用に基づく情報	34
(2) 非臨床試験に基づく情報	34
IX. 非臨床試験に関する項目	35
1. 薬理試験	35
(1) 薬効薬理試験	35
(2) 安全性薬理試験	35
(3) その他の薬理試験	35

2. 毒性試験	35
(1) 単回投与毒性試験	35
(2) 反復投与毒性試験	35
(3) 遺伝毒性試験	36
(4) がん原性試験	36
(5) 生殖発生毒性試験	36
(6) 局所刺激性試験	36
(7) その他の特殊毒性	36
X. 管理的事項に関する項目	37
1. 規制区分	37
2. 有効期間	37
3. 包装状態での貯法	37
4. 取扱い上の注意	37
5. 患者向け資材	37
6. 同一成分・同効薬	37
7. 国際誕生年月日	37
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日	37
9. 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
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	37
11. 再審査期間	38
12. 投薬期間制限に関する情報	38
13. 各種コード	38
14. 保険給付上の注意	38
XI. 文献	39
1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	39
XII. 参考資料	40
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
XIII. 備考	41
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	41
(1) 粉碎	41
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	41
2. その他の関連資料	41

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
CL _{tot}	全身クリアランス
CYP	チトクロム P-450
C _{max}	最高血漿中濃度
GABA	γ-アミノ酪酸
GPT	グルタミン酸ピルビン酸アミノ基転移酵素
LDH	乳酸脱水素酵素
RMP	医薬品リスク管理計画
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロフラゼブ酸エチルは、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。クロラゼブ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、1988年9月20日に承認された。

その後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。

2021年6月に「ロフラゼブ酸エチル」及び「ロフラゼブ酸エチル錠」が第十八改正日本薬局方に収載された。

2. 製品の治療学的特性

- (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。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (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。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- (4) 重大な副作用として、依存性、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。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 錠剤と細粒剤の生物学的同等性が確認されている。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	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） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

（2023年3月22日現在）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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
MEILAX[®] FINE GRANULES
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）

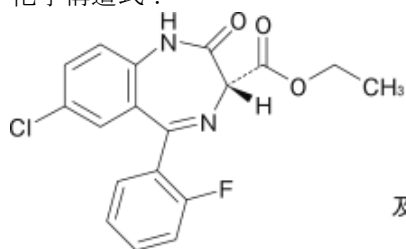
Ethyl Loflazepate（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

-azepam : diazepam derivatives¹⁾

3．構造式又は示性式

化学構造式：



4．分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₁₄ClFN₂O₃

分子量：360.77

5．化学名（命名法）又は本質

化学名：Ethyl (3*RS*) -7-chloro-5- (2-fluorophenyl)

-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepine-3-carboxylate (IUPAC)

6．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：CM6912

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融 点：約 199℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

(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

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。

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℃75%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℃	12 箇月		
		60℃	3 箇月		
	湿度	40℃75%RH	6 箇月	開放容器 ^{c)}	
		40℃81%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 4,500lx、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、いずれの試験項目も適合した。

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 $5\mu\text{g/mL}$ ）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 $4\sim 9\mu\text{g/mL}$ ）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 $5\mu\text{g/mL}$ ）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、定量法

確認試験法：

（日本薬局方 ロフラゼブ酸エチルの確認試験による）²⁾

（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）

定量法：

（日本薬局方 ロフラゼブ酸エチルの定量法による）²⁾

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

メイラックス錠 1mg・2mg：錠剤（素錠）

メイラックス細粒 1%：細粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
メイラックス錠 1mg	素錠*	白色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
			6.35	2.5	0.1
メイラックス錠 2mg	素錠*	うすいだい いだい色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
			6.35	2.5	0.1

*：本剤は割線入りの素錠ではない。

販売名	剤形	色
メイラックス細粒 1%	細粒	白色

(3) 識別コード

メイラックス錠 1mg・2mg

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	—

メイラックス細粒 1%

該当しない

(4) 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

単位 (%)

ロット	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 回繰り返し測定の中の初回実測値

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分（1錠中）	添加剤
メイラックス錠 1mg	日局ロフラゼプ酸エチル 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	日局ロフラゼプ酸エチル 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

販売名	有効成分（1g 中）	添加剤
メイラックス細粒 1%	日局ロフラゼプ酸エチル 10mg	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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²⁾。

	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-1 <i>H</i> -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-1 <i>H</i> -1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸プロピル	

6. 製剤の各種条件下における安定性

メイラックス錠 1 mg・2 mg

メイラックス錠 1 mg・2 mg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適合した。

試 験		保存条件	保存期間	保存形態	測定項目 ^{e)}	結果
長期保存試験		25℃75%RH	3 年	気密容器 ^{b)}	外観、含量、溶出率	適合
苛 酷 試 験	温度	40℃	12 箇月			適合
		60℃	3 箇月			適合
	湿度	40℃75%RH	6 箇月	開放容器 ^{c)}		適合
		40℃81%RH	6 箇月	適合		
	光	直射日光	6 時間	開放容器 ^{d)}		適合
		蛍光灯光 ^{a)}	14 日			適合

a) 蛍光灯光：照度約 4,500lx、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℃75%RH、6 箇月保存条件下で安定であり、いずれの試験項目にも適合した。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
加速試験	40℃75%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	適合

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

メイラックス錠 1 mg

試験方法：公的溶出試験に従う。

試験液に水 900mL 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 2 mg

試験方法：公的溶出試験に従う。

試験液に水 900mL 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 900mL 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。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈メイラックス錠 1mg〉

PTP 包装 100 錠 (10 錠×10) 500 錠 (10 錠×50) 1,000 錠 (10 錠×100)

バラ包装 (ボトル入) 1,000 錠

〈メイラックス錠 2mg〉

PTP 包装 100 錠 (10 錠×10)

バラ包装 (ボトル入) 1,000 錠

〈メイラックス細粒 1%〉

ボトル 100g

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

メイラックス錠 1 mg・2 mg	メイラックス細粒 1%
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	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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、ロフラゼプ酸エチルとして 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（2009 年 4 月以前の承認品目）

(2) 臨床薬理試験

メイラックス錠 1 mg・2 mg³⁾

健常成人 12 名に対して本剤 0.5～4.0mg の単回投与を、また健常成人 6 名に対して本剤 1.0 及び 2.0mg 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（0.5mg 単回投与）、GPT の軽度一過性の上昇（1.0mg1 日 1 回 7 日間投与）をおおの 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、用量依存性ではなかった。

注）本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 用量反応探索試験

メイラックス錠 1 mg・2 mg^{4～7)}

心身症及び神経症の患者に、本剤 0.5～4.0mg を 1 日 1～2 回に分け投与期間は 2 週間以上とした結果、1 日量として 1.0～2.0mg を 1～2 回の用量で十分な効果が期待できると判断された。

注）本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①心身症及び神経症に対する無作為化並行用量反応試験⁸⁾

目的	Ethyl loflazopate 1日1回投与における心身症及び神経症に対する臨床上適切な用法・用量の決定を検討する。また、有効性、安全性及び有用性を diazepam を対照に比較検討する。			
試験デザイン	多施設共同二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）			
対象	心身症及び神経症の症例 有効性解析症例数：245例（CM1群87例、CM2群78例、DZP群80例） 安全性解析症例数：249例（CM1群87例、CM2群81例、DZP群81例） 有用性解析症例数：245例（CM1群87例、CM2群78例、DZP群80例）			
登録基準	原則として15歳以上70歳未満の症例で性別及び入院・外来、初診・再診等は問わない。 ただし、重症度は薬物療法の対象となる程度の症例。			
除外基準	1) Benzodiazepine系薬剤あるいは鎮静剤に対して過敏な症例 2) 重症筋無力症、緑内障のある症例 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある症例 4) その他主治医が不適当と判断した症例			
試験方法	CM1群：ethyl loflazopate 1mgを夕1日1回食後投与 CM2群：ethyl loflazopate 2mgを夕1日1回食後投与 DZP群：diazepam 2mgを朝昼夕1日3回食後投与			
		朝	昼	夕
	CM1群	CM プラセボ錠×1 DZP プラセボ錠×1	CM プラセボ錠×1 DZP プラセボ錠×1	CM 1mg 錠×1 DZP プラセボ錠×1
	CM2群	CM プラセボ錠×1 DZP プラセボ錠×1	CM プラセボ錠×1 DZP プラセボ錠×1	CM 2mg 錠×1 DZP プラセボ錠×1
	DZP群	CM プラセボ錠×1 DZP 2mg 錠×1	CM プラセボ錠×1 DZP 2mg 錠×1	CM プラセボ錠×1 DZP 2mg 錠×1
*CM：ethyl loflazopate DZP：diazepam				
併用薬剤	本試験期間中、併用療法は避け、以下の規定に従った。ただし、下記薬剤・療法を併用した場合には併用理由を記録した。 1) 他の向精神薬の併用は行わない。 2) 向精神薬以外の薬剤でも、効果の評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤の併用は行わない。 3) 試験前より使用していた基礎疾患に対する治療薬剤は継続投与を認めた（期間中は同一用量投与）。 4) 眠剤は原則として避ける。 ただし、不眠のためにやむを得ず睡眠薬を陥る場合には、ブロムワレリル尿素を使用することとした。 5) 日常行っている簡易精神療法は通常通り行ってよい。			
投与期間	2週間			
主な評価項目	i. 有効性の評価：最終全般改善度 5段階で評価「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」 ii. 安全性の評価：概括安全度 4段階で評価 「副作用なし」 「軽度の副作用で、処置を行わずに試験薬剤の投与は継続」 「副作用に対し減量あるいは他薬剤投与などの処置を必要としたが、試験薬剤の投与は継続」 「試験薬剤の投与中止、あるいは中止すべきであった」 iii. 有用性の評価：全般有用度 5段階で評価「極めて有用」「かなり有用」「やや有用」「どちらともいえない」「好ましくない」			
統計解析	検定はχ ² 検定、Kruskal-WallisのH検定およびt検定を用い、有意差検定は危険率5%以下の場合を統計学的に有意とした。また、3群間の多重比較としてはDunnの方法を用いた。			

結果	i. 有効性の評価：最終全般改善度 最終全般改善度は以下の通りであった。 「著明改善」は CM1 群 25.3% (22/87 例)、CM2 群 32.1% (25/78 例)、DZP 群 23.8% (19/80 例)、中等度改善以上（「著明改善」+「中等度改善」）は CM1 群 59.8% (52/87 例)、CM2 群 66.7% (52/78 例)、DZP 群 65.0% (52/80 例) であった。 ii. 安全性の評価：概括安全度 副作用発現頻度は以下の通りであった。 CM1 群で 9.2% (8/87 例)、CM2 群で 16.0% (13/81 例)、DZP 群で 11.1% (9/81 例) であった。最も多かった副作用は眠気で、CM1 群で 6 件 (6/87 例)、CM2 群で 8 件 (8/81 例)、DZP 群で 3 件 (3/81 例) であった。副作用のため投与中止に至った症例は、CM1 群で 1.1% (1/87 例)、CM2 群で 6.2% (5/81 例)、DZP 群で 2.5% (2/81 例) であった。 概括安全度は以下の通りであった。 「副作用なし」は CM1 群 90.8% (79/87 例)、CM2 群 84.0% (68/81 例)、DZP 群 88.9% (72/81 例) であった。 iii. 有用性の評価：全般有用度 全般有用度は以下の通りであった。 「極めて有用」は CM1 群 20.7% (18/87 例)、CM2 群 33.3% (26/78 例)、DZP 群 25.0% (20/80 例)、かなり有用以上（「極めて有用」+「かなり有用」）は CM1 群 56.3% (49/87 例)、CM2 群 61.5% (48/78 例)、DZP 群 62.5% (50/80 例) であった。
----	---

②精神科領域における神経症に対する二重盲検比較試験⁹⁾

目的	精神科領域における ethyl loflazopate の神経症に対する有効性、安全性及び有用性を diazepam を対照に比較検討する。			
試験デザイン	多施設共同二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）			
対象	有効性解析症例数：226 例 (CM1 群 78 例、CM2 群 73 例、DZP 群 75 例) 安全性解析症例数：226 例 (CM1 群 78 例、CM2 群 73 例、DZP 群 75 例) 有用性解析症例数：226 例 (CM1 群 78 例、CM2 群 73 例、DZP 群 75 例)			
登録基準	精神神経科を訪れた各種神経症と診断された入院・外来の症例			
除外基準	1) 急性狭隅角緑内障のある症例 2) 重症筋無力症のある症例 3) 精神分裂病、うつ病および脳器質疾患を有する症例 4) 同系の薬剤に対し薬物依存の既往歴のある症例 5) その他主治医が不適当と判断した症例			
慎重投与	1) 妊婦及び授乳中ならびに妊娠している可能性のある症例 2) 肝、腎、心、肺などに重篤な障害を有する症例 3) 同系の薬剤に対し薬物過敏症の既往歴のある症例 4) 衰弱している症例			
試験方法	CM1 群：ethyl loflazopate 1mg を朝夕 1 日 2 回食後投与 CM2 群：ethyl loflazopate 2mg を夕 1 日 1 回食後投与 DZP 群：diazepam 2mg を朝昼夕 1 日 3 回食後投与			
		朝	昼	夕
	CM1 群	CM 1mg 錠×1 DZP プラセボ錠×1	CM プラセボ錠×1 DZP プラセボ錠×1	CM 1mg 錠×1 DZP プラセボ錠×1
	CM2 群	CM プラセボ錠×1 DZP プラセボ錠×1	CM プラセボ錠×1 DZP プラセボ錠×1	CM 2mg 錠×1 DZP プラセボ錠×1
	DZP 群	CM プラセボ錠×1 DZP 2mg 錠×1	CM プラセボ錠×1 DZP 2mg 錠×1	CM プラセボ錠×1 DZP 2mg 錠×1
	*CM：ethyl loflazopate DZP：diazepam			
併用薬剤	本試験期間中、併用療法はできるだけ避け、やむを得ず併用した場合には以下の規定に従った。 1) 他の向精神薬の併用は行わない。 2) 向精神薬以外の薬剤でも、効果の評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤の併用は行わない。 3) 日常行っている簡易精神療法は通常通り行ってもよい。			

投与期間	4 週間
主な評価項目	i. 有効性の評価：最終全般改善度 5 段階で評価「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」 ii. 安全性の評価：概括安全度 4 段階で評価「安全である」「安全性がやや疑わしい」「安全性が疑わしい」「安全でない」 iii. 有用性の評価：全般有用度 5 段階で評価「極めて有用」「かなり有用」「多少は有用」「それほど有用ではない」「好ましくない」
統計解析	検定は χ^2 検定（2×2 分割表、2×n 分割表）、Fisher の直接確率および Mann-Whitney の U 検定を用いた。有意水準 5%以下を採用とした。
結果	i. 有効性の評価：最終全般改善度 最終全般改善度は以下の通りであった。 「著明改善」は CM1 群 18%（14/78 例）、CM2 群 22%（16/73 例）、DZP 群 15%（11/75 例）であった。 中等度改善以上（「著明改善」+「中等度改善」）は CM1 群 51%（40/78 例）、CM2 群 62%（45/73 例）、DZP 群 56%（42/75 例）であった。 ii. 安全性の評価：概括安全度 副作用発現頻度は以下の通りであった。 CM1 群で 22%（17/78 例）、CM2 群で 23%（17/73 例）、DZP 群で 21%（16/75 例）であった。最も多かった副作用はねむ気で、CM1 群で 11 件、CM2 群で 11 件、DZP 群で 10 件であった。副作用のため投与中止に至った症例は、CM1 群 2 例、DZP 群 3 例であった。 概括安全度は以下の通りであった。 「安全である」は CM1 群 71%（55/78 例）、CM2 群 77%（56/73 例）、DZP 群 76%（57/75 例）であった。 iii. 有用性の評価：全般有用度 全般有用度は以下の通りであった。 「極めて有用」は CM1 群 14%（11/78 例）、CM2 群 22%（16/73 例）、DZP 群 8%（6/75 例）、かなり有用以上（「極めて有用」+「かなり有用」）は CM1 群 50%（39/78 例）、CM2 群 58%（42/73 例）、DZP 群 52%（39/75 例）、多少は有用以上（「極めて有用」+「かなり有用」+「多少は有用」）は CM1 群 73%（57/78 例）、CM2 群 85%（62/73 例）、DZP 群 76%（57/75 例）であった。

③内科領域における心身症及び神経症に対する二重盲検比較試験¹⁰⁾

目的	内科領域における ethyl loflazopate の心身症及び神経症に対する有効性、安全性及び有用性を prazepam を対照に比較検討する。
試験デザイン	多施設共同二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
対象	内科を受診した心身症および神経症の症例 有効性解析症例数：300 例（CM 群 151 例、PZ 群 149 例） 安全性解析症例数：305 例（CM 群 154 例、PZ 群 151 例） 有用性解析症例数：302 例（CM 群 151 例、PZ 群 151 例）
登録基準	1) 原則として 15 歳以上 70 歳未満 2) 本剤の評価に影響を及ぼす恐れのある薬剤が試験前 1 週間以内に投与されていない症例 注：性別及び入院・外来、初診・再診等は問わない
除外基準	1) Benzodiazepine 系薬剤あるいは鎮静剤に対して過敏な症例 2) 重症筋無力症、緑内障のある症例 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある症例および授乳中の症例 4) その他主治医が不適当と判断した症例
試験方法	ethyl loflazopate 群（以下 CM 群）：ethyl loflazopate 1 回 2mg 1 日 1 回 夕※：ethyl loflazopate 2mg×1+prazepam プラセボ錠×1 prazepam 群（以下 PZ 群）：prazepam 1 回 10mg 1 日 1 回 夕※：ethyl loflazopate プラセボ錠×1+prazepam 10mg 錠×1 ※原則として食後 30 分後服用

併用薬剤	本試験期間中、他の向精神薬の併用は避けることと、向精神薬以外の薬剤でも、効果の評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤は特に指定して併用を避けた。ただし、基礎疾患に対する治療薬剤は継続投与を認めた（期間中は同一用量投与）。なお、不眠のためにやむを得ず睡眠薬を用いる場合には、プロムワレリル尿素を使用することとした。
投与期間	2週間
主な評価項目	i. 有効性の評価：最終全般改善度（FGIR） 5段階で評価「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」 ii. 安全性の評価：概括安全度（OSR） 4段階で評価「安全である」「安全性がやや疑わしい」「安全性が疑わしい」「安全でない」 iii. 有用性の評価：全般有用度（GUR） 5段階で評価「極めて有用」「かなり有用」「やや有用」「どちらともいえない」「好ましくない」
統計解析	検定はFisherの直接確率検定（両側）、 χ^2 検定（2×n分割表）、あるいはWilcoxonの順位和検定を用いた。有意差検定は危険率5%以下の場合を統計学的に有意とした。
結果	i. 有効性の評価：最終全般改善度 最終全般改善度は以下の通りであった。 「著明改善」はCM群 41.7%（63/151例）、PZ群 33.6%（50/149例）、中等度改善以上（「著明改善」＋「中等度改善」）はCM群 70.2%（106/151例）、PZ群 63.8%（95/149例）、軽度改善以上（「著明改善」＋「中等度改善」＋「軽度改善」）はCM群 87.4%（132/151例）、PZ群 83.2%（124/149例）であった。 ii. 安全性の評価：概括安全度 副作用発現頻度は、以下の通りであった。 CM群で9.7%（15/154例）PZ群で7.3%（11/151例）であった。最も多かった副作用はねむりで、CM群で11件（11/154例）及びPZ群で6件（6/151例）であった。副作用のため投与中止に至った症例は、CM群で1.3%（2/154例）PZ群で2.6%（4/151例）であった。 概括安全度は以下の通りであった。 「安全である」はCM群 93.5%（144/154例）、PZ群 93.4%（141/151例）であった。 iii. 有用性の評価：全般有用度 全般有用度は以下の通りであった。 「極めて有用」はCM群 39.7%（60/151例）、PZ群 31.8%（48/151例）、かなり有用以上（「極めて有用」＋「かなり有用」）はCM群 71.5%（108/151例）、PZ群 59.6%（90/151例）、やや有用以上（「極めて有用」＋「かなり有用」＋「やや有用」）はCM群 86.1%（136/151例）、PZ群 79.5%（120/151例）であった。

④内科領域における心身症及び神経症に対する二重盲検比較試験¹¹⁾

目的	内科領域における ethyl loflazopate の心身症及び神経症に対する有効性、安全性及び有用性を lorazepam を対照に比較検討する。
試験デザイン	多施設共同二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
対象	内科を受診した心身症及び神経症の症例 有効性解析症例数：220例（CM群 108例、LZ群 112例） 安全性解析症例数：220例（CM群 108例、LZ群 112例） 有用性解析症例数：220例（CM群 108例、LZ群 112例）
登録基準	心身症および神経症またはうつ状態と診断された入院・外来の症例
除外基準	1) 重症筋無力症、狭隅角緑内障のある症例 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある症例 3) 肝、腎、心、肺などに障害を有し、主治医が不適当と判断した症例 4) その他主治医が不適当と判断した症例
試験方法	ethyl loflazopate 群（以下CM群）：ethyl loflazopate 1回2mg 1日1回食後投与 朝、昼：ethyl loflazopate プラセボ錠×1＋lorazepam プラセボ錠×1 夕：ethyl loflazopate 2mg×1＋lorazepam プラセボ錠×1 lorazepam 群（以下LZ群）：lorazepam 1回0.5mg 1日3回食後投与 朝、昼、夕：ethyl loflazopate プラセボ錠×1＋lorazepam 0.5mg 錠×1

併用薬剤	本試験期間中、他の向精神薬や本試験薬剤の評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤の使用は避けることとした。ただし、基礎疾患に対する治療薬剤は継続投与を認めた（期間中は同一用量投与）。 なお、不眠のためにやむを得ず睡眠薬を用いる場合には、プロムフレリル尿素を使用することとした。
投与期間	4 週間
主な評価項目	i. 有効性の評価：最終全般改善度 5 段階で評価「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」 ii. 安全性の評価：概括安全度 4 段階で評価 「副作用なし」 「軽度の副作用で、処置を行わずに試験薬剤の投与は継続」 「副作用に対し減量あるいは他薬剤投与などの処置を必要としたが、試験薬剤の投与は継続」 「重篤な副作用により試験薬剤の投与中止」 iii. 有用性の評価：全般有用度 5 段階で評価「極めて有用」「かなり有用」「やや有用」「有用性なし」「好ましくない」
統計解析	検定は χ^2 検定（2×2 分割表、2×n 分割表）、Fisher の直接確率計算法および Mann-Whitney の U 検定を用いた。有意水準 5% 以下を採用とした。
結果	i. 有効性の評価：最終全般改善度 最終全般改善度は以下の通りであった。 「著明改善」は CM 群 27%（29/108 例）、LZ 群 28%（31/112 例）、中等度改善以上（「著明改善」+「中等度改善」）は CM 群 61%（66/108 例）、LZ 群 60%（67/112 例）、軽度改善以上（「著明改善」+「中等度改善」+「軽度改善」）は CM 群 87%（94/108 例）、LZ 群 81%（91/112 例）であった。 ii. 安全性の評価：概括安全度 副作用発現頻度は、CM 群で 20%（22/108 例）、LZ 群で 12%（13/112 例）であった。最も多かった副作用はねむりで、CM 群で 17/108 例、LZ 群で 8/112 例であった。副作用のため投与中止に至った症例は、CM 群で 5%（5/108 例）、LZ 群で 2%（2/112 例）であった。 概括安全度は以下の通りであった。 「副作用なし」は CM 群 75%（81/108 例）、LZ 群 84%（94/112 例）であった。 iii. 有用性の評価：全般有用度 全般有用度は以下の通りであった。 「極めて有用」は CM 群 23%（25/108 例）、LZ 群 30%（34/112 例）、かなり有用以上（「極めて有用」+「かなり有用」）は CM 群 58%（63/108 例）、LZ 群 60%（67/112 例）、やや有用以上（「極めて有用」+「かなり有用」+「やや有用」）は CM 群 84%（91/108 例）、LZ 群 84%（94/112 例）であった。

⑤胃潰瘍（心身症）に対する二重盲検比較試験¹²⁾

目的	内科領域における ethyl loflazopate (cimetidine 併用投与) の胃潰瘍（心身症）に対する有効性、安全性及び有用性を placebo を対照に比較検討する。
試験デザイン	多施設共同二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）
対象	有効性解析症例数：72 例（C 群 37 例、P 群 35 例） 安全性解析症例数：81 例（C 群 40 例、P 群 41 例） 有用性解析症例数：72 例（C 群 37 例、P 群 35 例）
登録基準	原則として単発性・活動性（A ₁ 、A ₂ ）の潰瘍を有するものとし（多発潰瘍の場合は大きい方を治療対象）、不安・緊張・抑うつなどの精神神経症状を伴う 15 歳以上 70 歳未満の症例。 ただし、70 歳以上の高齢者が含まれているが、いずれも試験が完了されていたことから、除外例の取り扱いとはしなかった。
除外基準	1) Benzodiazepine 系薬剤あるいはヒスタミン H ₂ 受容体拮抗剤に対して過敏な症例 2) 重症筋無力症、緑内障のある症例 3) その他主治医が不適当と判断した症例

試験方法	C 群 : ethyl loflazopate+cimetidine P 群 : placebo+cimetidine 朝・昼・夕は食後に投与した。				
		朝	昼	夕	就寝前
	C 群	CM 1mg 錠×1 Cimetidine200mg 錠×1	CM placebo 錠×1 Cimetidine200mg 錠×1	CM 1mg 錠×1 Cimetidine200mg 錠×1	CM placebo 錠×1 Cimetidine200mg 錠×1
	P 群	CM placebo 錠×1 Cimetidine200mg 錠×1	CM placebo 錠×1 Cimetidine200mg 錠×1	CM placebo 錠×1 Cimetidine200mg 錠×1	CM placebo 錠×1 Cimetidine200mg 錠×1
	*CM : ethyl loflazopate				
併用薬剤	原則として試験薬剤の評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤（抗不安薬・眠剤・抗潰瘍薬など）の併用は行わないこととした。ただし、基礎疾患に対する治療薬剤は継続投与を認めた（期間中は同一用量投与）。				
投与期間	8 週間				
主な評価項目	i . 有効性の評価 : a) 最終潰瘍改善度 5 段階で判定「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」 b) 最終全般改善度 5 段階で判定「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」 ii . 安全性の評価 : 概括安全度 4 段階で判定「安全である」「安全性がやや疑わしい」「安全性が疑わしい」「安全ではない」 iii . 有用性の評価 : 有用度 5 段階で判定「極めて有用」「かなり有用」「やや有用」「どちらともいえない」「好ましくない」				
統計解析	Wilcoxon 順位和検定、 χ^2 検定および直接確率法を用いた。				
結果	i . 有効性の評価 : a) 最終潰瘍改善度 最終潰瘍改善度は以下の通りであった。 「著明改善」は C 群 75.7% (28/37 例)、P 群 80.0% (28/35 例)、中等度改善以上（「著明改善」+「中等度改善」）は C 群 94.6% (35/37 例)、P 群 91.4% (32/35 例)、軽度改善以上（「著明改善」+「中等度改善」+「軽度改善」）は C 群 97.3% (36/37 例)、P 群 97.1% (34/35 例) であった。 b) 最終全般改善度 最終全般改善度は以下の通りであった。 「著明改善」は C 群 64.9% (24/37 例)、P 群 65.7% (23/35 例)、中等度改善以上（「著明改善」+「中等度改善」）は C 群 91.9% (34/37 例)、P 群 91.4% (32/35 例)、軽度改善以上（「著明改善」+「中等度改善」+「軽度改善」）は C 群 97.3% (36/37 例)、P 群 97.1% (34/35 例) であった。 ii . 安全性の評価 : 概括安全度 副作用発現頻度は、C 群で 15.0% (6/40 例)、P 群で 4.9% (2/41 例) であった。最も多かった副作用はねむりで、C 群で 6/40 例、P 群で 1/41 例であった。副作用のため投与中止に至った症例は、C 群 1 例であった。 概括安全度は以下の通りであった。 「安全である」は C 群 87.5% (35/40 例)、P 群 97.6% (40/41 例) であった。 iii . 有用性の評価 : 有用度 有用度は以下の通りであった。 「極めて有用」は C 群 54.1% (20/37 例)、P 群 60.0% (21/35 例)、かなり有用以上（「極めて有用」+「かなり有用」）は C 群 83.8% (31/37 例)、P 群 88.6% (31/35 例) であった。				

※シメチジンはメイラックスの併用注意薬剤である。（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

2) 安全性試験

長期投与試験¹³⁾

心身症又は神経症 11 例を対象とし、本剤 0.5～3mg/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。眠気 2 例、立ち眩み 1 例であり、いずれも軽度であった。全例に薬物依存性は認められなかった。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。

注) 本剤の承認された用法・用量は「V.3. 用法及び用量」の項参照。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

メイラックス錠 1mg・2mg における使用成績調査（終了）

調査期間：1988 年 9 月 20 日～1994 年 9 月 19 日

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

メイラックス錠 1mg・2mg

一般臨床試験及び二重盲検比較試験

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^{4～7、13～15)}（7 グループ 726 例）及び二重盲検比較試験^{8～12, 16)}（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。

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。

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。

表 V-1 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	中等度 改善以上
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%

一般臨床試験

国内 5 施設において神経症を対象として 1 日投与量 200mg を 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¹⁷⁾。

表 V-2 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	中等度 改善以上
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。

副作用の詳細については、「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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、クロラゼパム酸ニカリウム、フルジアゼパムなど)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

本剤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。

(1) 作用部位・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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①ラット脳内ベンゾジアゼピン受容体への結合性 (*in vitro*、ラット)

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。

②抗コンフリクト作用 (ラット)

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¹⁸⁾。

③馴化静穏作用 (ラット)

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¹⁸⁾。

④抗痙攣作用 (マウス)

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¹⁸⁾。

⑤麻酔・睡眠増強作用 (マウス)

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。
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^{18, 19)}。

⑥筋弛緩作用・協調運動抑制作用 (マウス)

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。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^{18, 19)}。

⑦運動系機能に及ぼす影響 (ネコ)

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¹⁹⁾。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

メイラックス錠 1mg・2mg^{20,21)}

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。

①単回投与

健康成人（n=5）に本剤 2 mg 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 VII-1 及び表 VII-1 のとおりであった^{20,21)}。

表 VII-1 薬物動態パラメータ（メイラックス錠 2mg）

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

(Mean±S.D.、n=5)

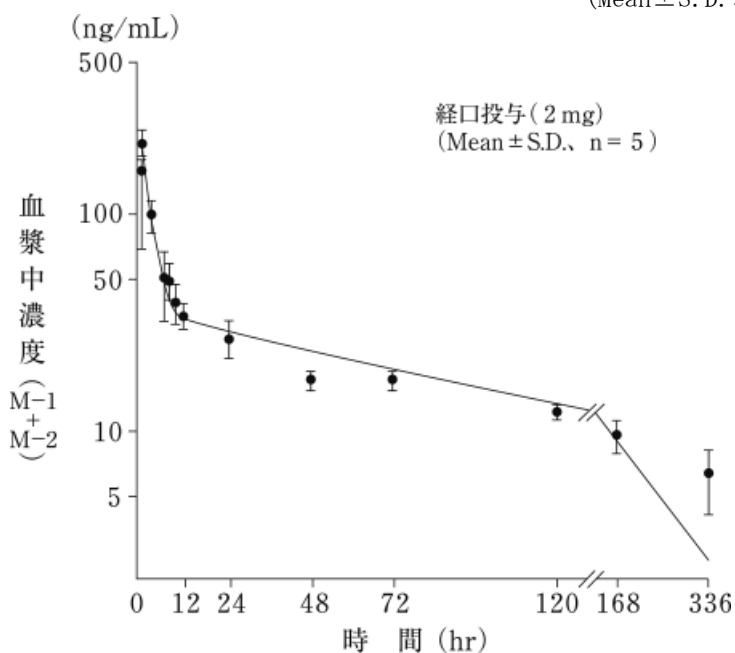


図 VII-1 健康成人における平均血漿中濃度（メイラックス錠 2mg）

②反復投与

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³⁾。

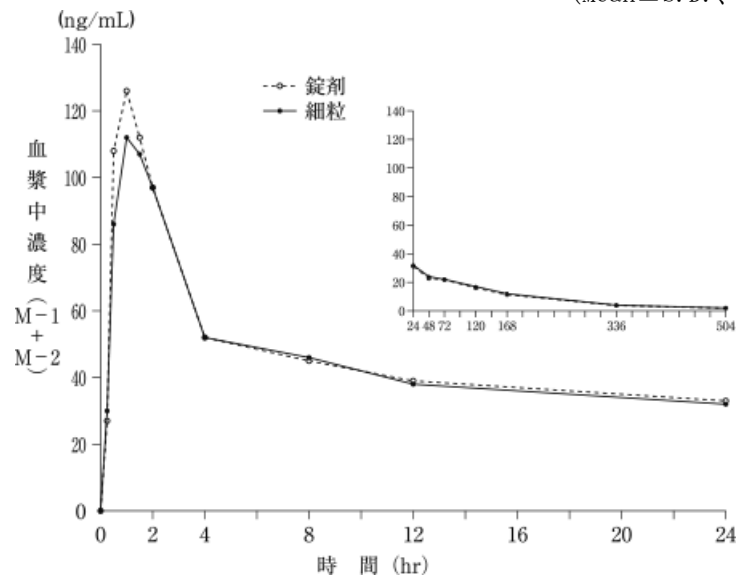
メイラックス細粒 1%

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 VII-2 のとおりであり、平均血漿中活性代謝物濃度推移は図 VII-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²²⁾。

表Ⅶ-2 薬物動態パラメータ（メイラックス錠又は細粒）

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	5,970±1,474
細粒	1.2±0.5	121±23	110±35	5,770±1,327

(Mean±S.D.、n=20)



図Ⅶ-2 健康成人における平均血漿中濃度（メイラックス錠又は細粒）

(3) 中毒域

該当資料なし

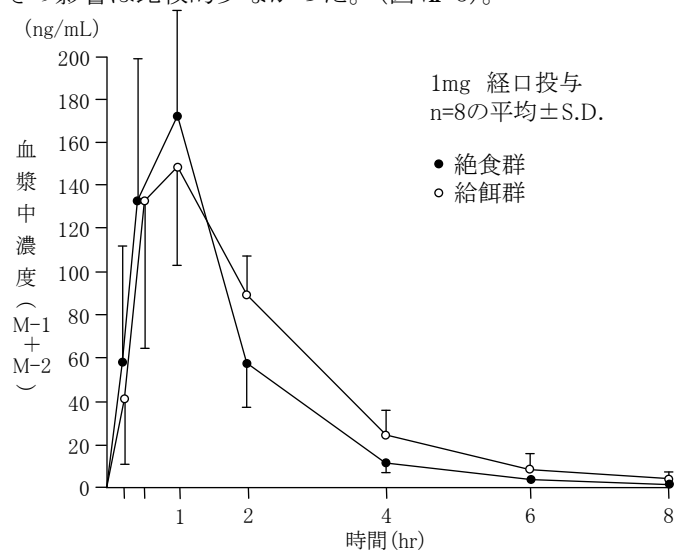
(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

<参考> (イヌ)

① 食事の影響 (イヌ)

イヌ (n=8) にメイラックス錠 1 mg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±62ng・hr/mL、給餌群 399±79ng・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Ⅶ-3）。



図Ⅶ-3 血漿中濃度に及ぼす食餌の影響（イヌ）

②シメチジンの影響 (イヌ)

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 VII-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。

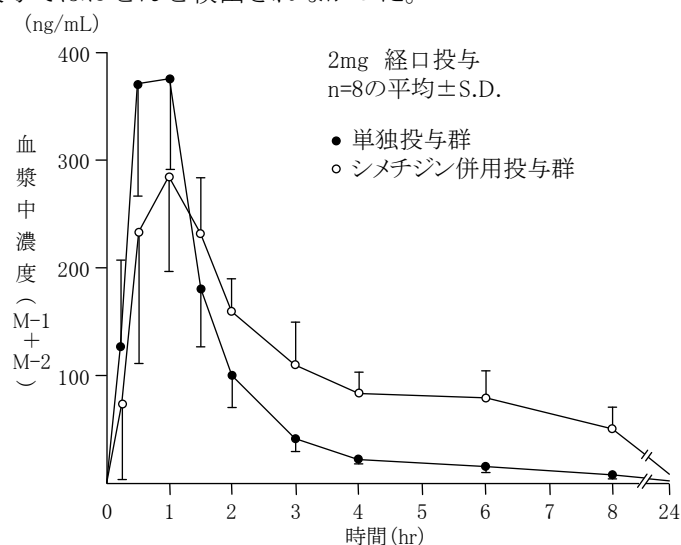


図 VII-4 シメチジン併用時の血漿中濃度 (イヌ)

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

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. 3hr⁻¹ (メイラックス錠 2 mg 投与、健康成人)

(3) 消失速度定数

α : 0. 55hr⁻¹

β : 0. 0072hr⁻¹

(メイラックス錠 2 mg 投与、健康成人)

(4) クリアランス

健康成人にメイラックス錠 2 mg 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. (2) 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)

(5) 分布容積

健康成人にメイラックス錠 2 mg を投与したときの見かけの分布容積 (V_d/F) は、47. 2L/man であった。(VII. 2. (3) の β 及び(4)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 ($k_{el} \beta$) より計算した。)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

生物学的利用度（吸収率）

健康成人（n=5）に本剤 2mg を経口投与（錠剤）及び静脈内投与[＃]し、それらの AUC（M-1^{注1)} + M-2^{注2)} から求めた吸収率は 69±8% であった（外国人データ）。

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

＃本剤の承認された用法・用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>（ラット）

ラットに ¹⁴C-ロフラゼブ酸エチル 5mg/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。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>（ラット）

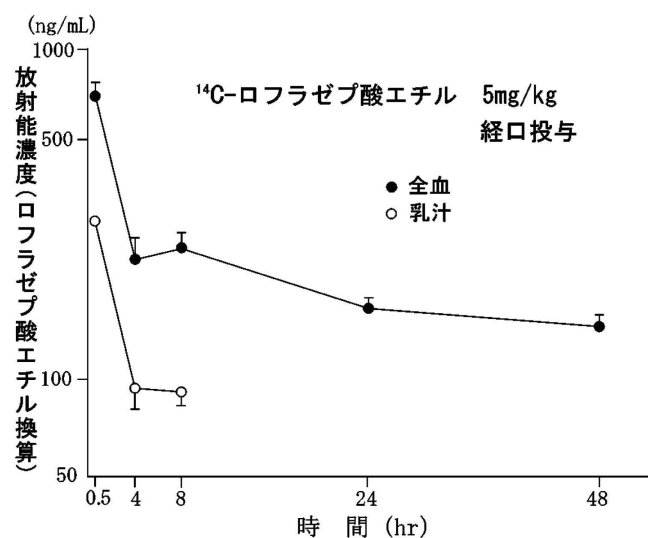
妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-ロフラゼブ酸エチル 5mg/kg を経口投与したとき、胎仔の各組織の濃度は母体の血漿中濃度と同様に投与 30 分後に最高濃度を示し、その濃度は母体の血漿中濃度の 5～17% であった。投与 24 時間後には胎仔の各組織の濃度は、それらの最高濃度の 17% 以下に減少した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>（ラット）

授乳期ラットに ¹⁴C-ロフラゼブ酸エチル 5mg/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VII-5 授乳期ラットの乳汁中濃度

(4) 髄液への移行性

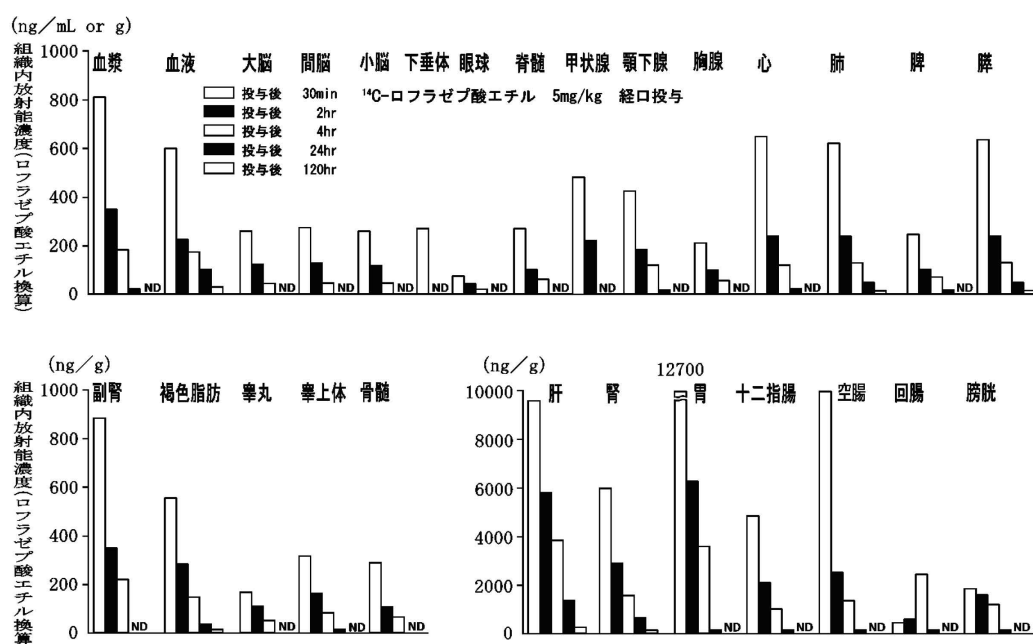
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット)

ラットに ^{14}C -ロフラゼブ酸エチル 5mg/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VII-6 雄ラットにおける組織内濃度

(6) 血漿蛋白結合率

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Ⅶ-3 のとおりであった^{20, 21)} (*in vitro*)。

表Ⅶ-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 ^{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

(n=2~5)

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

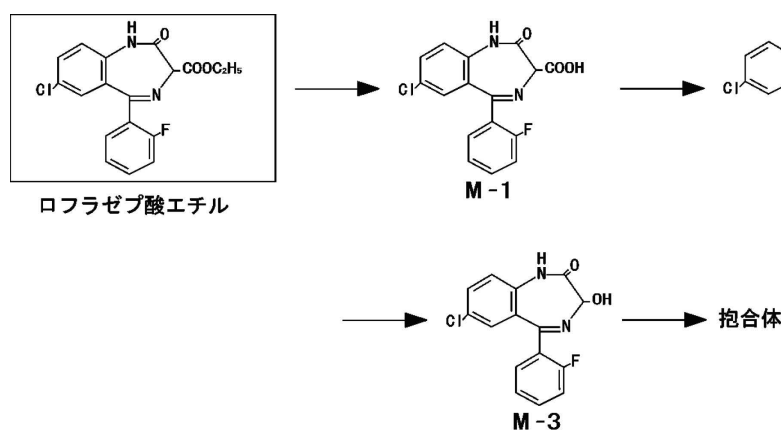
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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)} として血中に存在する²⁰⁾。

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



図Ⅶ-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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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²³⁾。

注2) M-1 の脱炭酸体

注3) M-2 の3位水酸化体

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

(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活性比、存在比率

有 (主として代謝物 M-1^{注1)}、M-2^{注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

7. 排泄

①排泄率

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^{注3)} の抱合体が最も多く (32.9%)、次いで M-1^{注1)} (8.0%)、M-2^{注2)} (3.7%) であった²⁰⁾。

②排泄速度

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^{注1)} 及び M-2^{注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^{注3)} の抱合体の排泄は遅く、投与 14 日後にも検出された²⁰⁾。

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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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。〕

（解説）

2.2 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²⁴⁾。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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〕

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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〕

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

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。

7. 相互作用

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]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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	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。

（解説）

モノアミン酸化酵素阻害剤²⁵⁾

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。

シメチジン

「Ⅶ. 1. (5) 食事・併用薬」の項参照

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

(2) その他の副作用

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、頭がボーッとする、頭痛、舌のむつれ、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		

◆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	承 認 時 迄 査
調 査 施 設 数	109
調 査 症 例 数 ①	1,452
副 作 用 発 現 症 例 数 ②	204
副 作 用 発 現 件 数	282
副 作 用 発 現 症 例 率 (② / ① × 100)	14.05%

副 作 用 の 種 類	副作用発現症例数・件数 (%)
	承 認 時 迄 査
皮膚・皮膚付属器障害	6(0.41)
＊かゆみ	1(0.07)
痒痒感	1(0.07)
発 疹	5(0.34)
中枢・末梢神経系障害	46(3.17)
言語障害	1(0.07)
構音障害	1(0.07)
ろれつがまわらない	1(0.07)
冷 感	1(0.07)
頭 痛	4(0.28)
舌のもつれ	2(0.14)
しびれ (感)	1(0.07)
手指しびれ (感)	1(0.07)
筋弛緩	4(0.28)
めまい	16(1.10)
立ちくらみ	1(0.07)
ふらつき (感)	26(1.79)
ふらふら (感)	1(0.07)
自律神経系障害	1(0.07)
発 赤	1(0.07)
視覚障害	3(0.21)
霧視 (感)	1(0.07)
複 視	1(0.07)
＊眼症状	1(0.07)
聴覚・前庭障害	1(0.07)
耳 鳴	1(0.07)
その他の特殊感覚障害	1(0.07)
苦 味	1(0.07)
精神障害	153(10.54)
＊傾 眠	1(0.07)
眠 気	143(9.85)
＊残眠感	1(0.07)
＊思考減退	6(0.41)

副 作 用 の 種 類	副作用発現症例数・件数 (%)
	承 認 時 迄 査
いらいら感	1(0.07)
＊睡眠障害	1(0.07)
性欲減退	2(0.14)
消化管障害	22(1.52)
嘔 気	2(0.14)
悪 心	3(0.21)
吐き気	2(0.14)
下 痢	1(0.07)
口内炎	1(0.07)
口 渴	4(0.28)
口渇感	1(0.07)
＊胃もたれ感	1(0.07)
胸やけ	1(0.07)
食欲不振	3(0.21)
腹 痛	1(0.07)
胃 痛	2(0.14)
上腹部痛	1(0.07)
心窩部痛 (心窩部の疼痛)	1(0.07)
便 秘	2(0.14)
＊胃腸障害	4(0.28)
呼吸器系障害	2(0.14)
＊息切れ	1(0.07)
いびき	1(0.07)
泌尿器系障害	2(0.14)
残尿感	1(0.07)
＊夜間頻尿	1(0.07)
一般的全身障害	15(1.03)
＊疲 労	3(0.21)
易疲労感	3(0.21)
倦怠 (感)	6(0.41)
気分不良	1(0.07)
全身倦怠 (感)	2(0.14)
脱力 (感)	5(0.34)

：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%（承認時）

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	痒 疹 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
A S T (G O T) 上 昇	50	2	4.00
A L T (G P T) 上 昇	50	3	6.00
γ - G T P 上 昇	49	1	2.04
尿 酸 値 上 昇	48	1	2.08

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

＜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 ²⁶⁾

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（40～60g→水 200mL）
- 4) 下剤 硫酸マグネシウム（30g→水 200mL）または、マグコロール®P（1包→水 200mL）
- 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 0.5mg/A

初回 0.2mg を緩徐に静注。4 分以内に効果が得られなければ 0.1mg を追加する。

以後必要に応じて 1 分間隔で 0.1mg ずつ総量 1mg まで、ただし ICU 領域では総量 2mg 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）。

11. 適用上の注意

メイラックス錠 1mg・2mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

メイラックス細粒 1%

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験（ウサギ、ラット、モルモット、ネコ）^{27, 28)}

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、本薬に特有な作用は認められなかった。

また、代謝物 M-1^{注1)}、M-2^{注2)} 及び M-3^{注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。

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

(3) 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

単回投与毒性試験（マウス、ラット）²⁹⁾

表 IX-1 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

反復投与毒性試験（ラット、イヌ）^{30~32)}

- ラット（各群 n=20）に 1 日量 25～1,600mg/kg を 30 日間経口投与した結果、1,600mg/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、400mg/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 200mg/kg であった。³⁰⁾
- イヌ（各群 n=6）に 1 日量 6.25～400mg/kg を 91 日間経口投与した結果、200mg/kg 以上の投与群で死亡例（4 例）が認められた。血液生化学的検査では、25mg/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、100mg/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、25mg/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 6.25mg/kg であった。³¹⁾
- ラット（各群 n=20）に 1 日量 2.5～800mg/kg を 182 日間経口投与した結果、50mg/kg 以上の投与群で死亡例（7 例）が認められた。血液生化学的検査では、50mg/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 25mg/kg であった。³²⁾

- 4) イヌに 1 日量 0.25～4.0mg/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、4.0mg/kg 投与群で ALP 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 1.0mg/kg であった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験 (*in vitro*)³³⁾

細菌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。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ)

- 1) ラットに 0.4～400mg/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³⁴⁾。
- 2) ラットに 4.0～1,600mg/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³⁵⁾。
ウサギに 2.5～100mg/kg を経口投与した胎仔器官形成期投与試験では、50mg/kg 及び 100mg/kg 投与群で親動物の死亡が、また、25mg/kg 及び 100mg/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、100mg/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、骨格に対して影響はみられず、催奇形作用は認められなかった³⁵⁾。
- 3) ラットに 2.0～800mg/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³⁶⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

- 1) 身体依存性 (サル)³⁷⁾

サルに 4～8mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した身体依存性試験では、バルビツール型の身体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) 精神依存性 (サル)³⁸⁾

サルに 0.15～0.25mg/kg を胃内自己投与した精神依存性試験では、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。

- 3) 抗原性 (モルモット、ウサギ)

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。

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（第三種）、処方箋医薬品^{注)}
 メイラックス錠 2mg 向精神薬（第三種）、処方箋医薬品^{注)}
 メイラックス細粒 1% 向精神薬（第三種）、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

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有
くすりのしおり：有
その他の患者向け資材：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロフラゼプ酸エチル（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、クロラゼプ酸ニカルウム、フルジアゼパムなど）

7. 国際誕生年月日

1980 年 11 月 3 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メイラックス錠 1 mg	1988 年 9 月 20 日	16300AMZ00957000	1988 年 11 月 16 日	1989 年 1 月 25 日
メイラックス錠 2 mg	1988 年 9 月 20 日	16300AMZ00958000	1988 年 11 月 16 日	1989 年 1 月 25 日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 メイラックス細粒	1998 年 1 月 8 日	21000AMZ00030000	1998 年 7 月 10 日	1998 年 7 月 24 日
販売名変更 メイラックス細粒 1%	2008 年 9 月 10 日	22000AMX02087000	2008 年 12 月 19 日	2009 年 1 月

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

メイラックス錠 1mg・2mg

再審査結果通知年月日 1999 年 3 月 3 日

承認拒否事由（薬事法第 14 条第 2 項各号）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

メイラックス錠 1mg・2mg

6年：1988年9月20日～1994年9月19日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
メイラックス錠 1 mg	1124029F1026	1124029F1026	100536301	611170689
メイラックス錠 2 mg	1124029F2022	1124029F2022	100545501	611170690
メイラックス細粒 1%	1124029C1038	1124029C1038	100535601	620008747

14. 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。

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) 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>> (2023/2/7 アクセス)
- 3) 筒井末春ほか：薬理と治療. 1985 ; 13(6) : 3389-3413
- 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) 筒井末春ほか：薬理と治療. 1986 ; 14(3) : 1627-1664
- 9) 村崎光邦ほか：臨床評価. 1986 ; 14(3) : 603-642
- 10) 川上 澄ほか：薬理と治療. 1986 ; 14(4) : 2581-2610
- 11) 木村政資ほか：臨床評価. 1986 ; 14(3) : 643-681
- 12) 並木正義ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20(4) : 2407-2422
- 13) 大下 敦ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20(4) : 2423-2438
- 14) 奥瀬 哲：薬理と治療. 1985 ; 13(11) : 6853-6858
- 15) 立花俊郎：薬理と治療. 1986 ; 14(7) : 4867-4887
- 16) 村崎光邦ほか：臨床評価. 1988 ; 16(2) : 375-406
- 17) 村崎光邦ほか：臨床評価. 1996 ; 12(5) : 887-902
- 18) 植木昭和ほか：日薬理誌. 1983 ; 82 : 395-409
- 19) 酒井 豊ほか：Jpn. J. Pharmacol. 1984 ; 36 : 319-328 (PMID : 6151605)
- 20) 相沢一雅ほか：薬理と治療. 1986 ; 14(2) : 535-548
- 21) ヒトにおけるロフラゼブ酸エチルの吸収、代謝および排泄 (社内資料)
- 22) ロフラゼブ酸エチル細粒及びロフラゼブ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】
- 23) 森田 順ほか：分子精神医学. 2004 ; 4(1) : 103
- 24) 中野眞汎監修：医薬品の使用禁忌とその理由(改訂3版). 1993 ; P. 16 (医薬ジャーナル社)
- 25) 仲川義人編：医薬品相互作用. 1994 ; P. 28 (医薬ジャーナル社)
- 26) 森 博美ほか：急性中毒情報ファイル第4版, 2008 ; P. 422 (廣川書店)
- 27) 守下秀治ほか：日薬理誌. 1985 ; 86 : 71-85 (PMID : 4043871)
- 28) 佐藤勝彦ほか：東医大誌. 1985 ; 43(5) : 858-866
- 29) 暮部 勝ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20(3) : 1411-1417
- 30) 暮部 勝ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20(3) : 1418-1444
- 31) 暮部 勝ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20(3) : 1524-1572
- 32) 暮部 勝ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20(3) : 1463-1501
- 33) 平野文也ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20(3) : 1715-1720
- 34) J. M. Tesh, et al. : 基礎と臨床. 1986 ; 20(3) : 1635-1653
- 35) 暮部 勝ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20(3) : 1655-1681
- 36) J. M. Tesh, et al. : 基礎と臨床. 1986 ; 20(3) : 1683-1714
- 37) 暮部 勝ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20(3) : 1721-1736
- 38) 柳田知司ほか：実中研・前臨床研究報, 1984 ; 10(2) : 127-133

2. その他の参考文献

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。(2023 年 2 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>> (2023/2/2 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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

メイラックス錠 1mg・2mg

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

メイラックス細粒 1%

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

メイラックス錠 1mg・2mg

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

メイラックス細粒 1%

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

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

IFML005415