**2019年6月改訂（第13版）
*2017年3月改訂

日本標準商品分類番号
871124

貯法	室温保存
使用期限	外箱に最終年月表示

持続性心身安定剤
向精神薬、処方箋医薬品[注1)]

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

ロフラゼプ酸エチル錠

承認番号	1mg：16300AMZ00957000 2mg：16300AMZ00958000
薬価収載	1988年11月
販売開始	1989年1月
再審査結果	1999年3月

禁忌（次の患者には投与しないこと）
⑴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
** ⑵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。］
⑶重症筋無力症のある患者［筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。］

【組成・性状】

⑴組成

メイラックス錠1mgは、1錠中に下記の成分を含有する。

有効成分	ロフラゼプ酸エチル	1mg
添加物	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は、1錠中に下記の成分を含有する。

有効成分	ロフラゼプ酸エチル	2mg
添加物	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	

⑵製剤の性状

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

【効能・効果】

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

【用法・用量】

通常、成人には、ロフラゼプ酸エチルとして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。

【使用上の注意】**

⑴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。］

⑵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］。

⑶相互作用

本剤の代謝には主に肝薬物代謝酵素CYP3A4が関与している。

［**併用注意**］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 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。

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(4)副作用

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

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

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）

1)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。

2)その他の副作用

種類＼頻度	0.1～5％未満	0.1％未満
精神神経系[注2)]	眠気、ふらつき、めまい、頭がボーッとする	頭痛、言語障害（構音障害等）、舌のもつれ、しびれ感、霧視、味覚倒錯、健忘、いらいら感、複視、耳鳴、不眠
消化器	口渇	嘔気、便秘、食欲不振、腹痛、下痢、胃痛、口内炎、胸やけ、心窩部痛
肝臓	肝機能障害（γ-GTP、ALT（GPT）、AST（GOT）、LDH上昇）	――
血液	――	貧血、好酸球増多、白血球減少
泌尿器	――	頻尿、残尿感
過敏症[注2)]	発疹	皮膚瘙痒感
骨格筋	倦怠感	脱力感、易疲労感、筋弛緩
その他	――	発赤、性欲減退、ウロビリノーゲン陽性、冷感、いびき

注2）観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（味覚倒錯を除く）

(5)高齢者への投与

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

(6)妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1）妊婦（3箇月以内）又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤（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にのみ投与すること。［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。］

(7)小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

(8)過量投与

症状：本剤の過量投与時の主な症状は過度の傾眠で、昏睡を起こすことがある。

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

(9)適用上の注意

薬剤交付時

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

(10)その他の注意

1）投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

2）他のベンゾジアゼピン系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。

【薬 物 動 態】

⑴吸収・代謝[1,2]

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

表1　薬物動態パラメータ

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.

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。

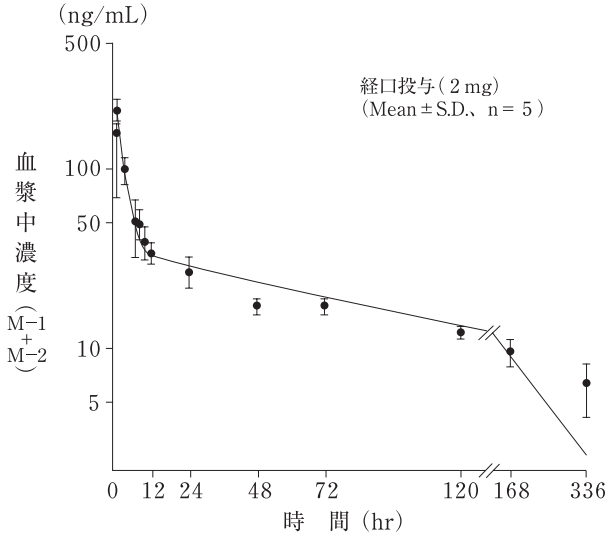


図　健康成人における平均血漿中濃度

⑵生物学的利用度（吸収率）

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

⑶蛋白結合[2]

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

表2　蛋白結合率（ヒト血清）

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

⑷排泄[2]

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

【臨 床 成 績】

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

1）神経症では中等度以上の改善率は62.3％（458/735）、軽度以上の改善率は85.4％を示した。

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

表3　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

【薬 効 薬 理】

本薬は質的にはジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系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ィー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。

⑴抗コンフリクト作用[16]

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）。

⑵馴化静穏作用[16]

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

⑶抗痙攣作用[16]

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

⑷麻酔・睡眠増強作用[16,17]

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

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

⑸筋弛緩作用・協調運動抑制作用[16,17]

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

⑹運動系機能に及ぼす影響[17]

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

【有効成分に関する理化学的知見】

性　状：ロフラゼプ酸エチルは白色の結晶性の粉末でにおいはない。

本品は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。

本品は旋光性を示さない。

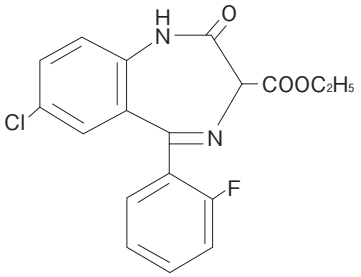
一般名：ロフラゼプ酸エチル　Ethyl Loflazepate

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

分子式：$C_{18}H_{14}ClFN_2O_3$

分子量：360.77

構造式：



融　点：約199℃（分解）

分配係数：　　（$\log_{10}$ 1-オクタノール層／水層、20±5℃）

pH2.0～10.0
＞3.0

【包　　装】**

メイラックス錠1mg　1錠中1mg含有
- PTP包装　100錠（10錠×10シート）
- 　　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）
- 　　500錠（10錠×50シート）
- バラ包装（ボトル入）　1,000錠

【主 要 文 献】

1）筒井末春ほか：薬理と治療, 13（6）：3389, 1985
2）相沢一雅ほか：薬理と治療, 14（2）：535, 1986
3）筒井末春ほか：薬理と治療, 14（1）：299, 1986
4）川上　澄ほか：薬理と治療, 14（4）：2563, 1986
5）中川哲也ほか：薬理と治療, 14（1）：281, 1986
6）森　温理ほか：臨床精神医学, 15（2）：275, 1986
7）大下　敦ほか：基礎と臨床, 20（4）：2423, 1986
8）奥 瀬　　哲：薬理と治療, 13（11）：6853, 1985
9）立 花 俊 郎：薬理と治療, 14（7）：4867, 1986
10）筒井末春ほか：薬理と治療, 14（3）：1627, 1986
11）川上　澄ほか：薬理と治療, 14（4）：2581, 1986
12）木村政資ほか：臨床評価, 14（3）：643, 1986
13）村崎光邦ほか：臨床評価, 14（3）：603, 1986
14）並木正義ほか：基礎と臨床, 20（4）：2407, 1986
15）村崎光邦ほか：臨床評価, 16（2）：375, 1988
16）植木昭和ほか：日薬理誌, 82：395, 1983
17）酒井　豊ほか：Jpn. J. Pharmacol., 36：319, 1984

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

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。

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