

日本標準商品分類番号
871124

貯法	錠：室温保存 細粒：遮光、室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

抗不安剤

処方箋医薬品*

	錠0.5mg	錠1mg	細粒0.1%
承認番号	15800AMZ00623	15800AMZ00624	22000AMX00739
薬価収載	1984年3月	1984年3月	2008年6月
販売開始	1984年4月	1984年4月	2008年6月
再審査結果	1992年6月	1992年6月	1992年6月

メレックス®錠0.5mg メレックス®錠1mg メレックス®細粒0.1%

MELEX® TABLETS, FINE GRANULES

メキサゾラム製剤

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し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[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
3. 重症筋無力症の患者[筋弛緩作用により症状を悪化させるおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

1 錠又は細粒1g中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
メレックス錠0.5mg	メキサゾラム0.5mg	D-マンニトール、バレイシヨデンブ、ステアリン酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース
メレックス錠1mg	メキサゾラム1.0mg	D-マンニトール、乳糖水和物、バレイシヨデンブ、ヒドロキシプロピルセルロース
メレックス細粒0.1%	メキサゾラム1.0mg	

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
メレックス錠0.5mg	素錠	白色				SANKYO 131
			6.5	1.9	80	
メレックス錠1mg	素錠(割線入)	白色				SANKYO 132
			7.0	2.2	110	
メレックス細粒0.1%	細粒	白色	-			-

【効能・効果】

- 神経症における不安・緊張・抑うつ、易疲労性、強迫・恐怖・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、高血圧症、心臓神経症、自律神経失調症)における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ・易疲労性・睡眠障害

【用法・用量】

通常、成人にはメキサゾラムとして1日1.5～3mgを3回に分けて経口投与する。なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、高齢者には1日1.5mgまでとする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心障害のある患者[症状が悪化するおそれがある。]

- (2) 肝障害、腎障害のある患者[肝障害、腎障害のある患者では一般に排泄が遅延する傾向があるので、薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。]
- (3) 脳に器質的障害のある患者[作用が強くあらわれる。]
- (4) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児[副作用発生の危険性が高い。]
- (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (6) 衰弱患者[嗜眠状態や運動失調になりやすい。]
- (7) 中等度呼吸障害又は重篤な呼吸障害(呼吸不全)のある患者[他のベンゾジアゼピン系薬剤で、呼吸機能の低下している患者に投与したところ、呼吸不全をおこし、炭酸ガスナルコーシスになったとの報告がある。]

2. 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)。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される(「薬物動態」の項参照)。

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 フェニチン誘導体、バルビツール酸誘導体等(クロルプロマジン、フェノバルビタール等) アルコール	併用によりその作用が増強されることがあるので、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。	相加的な中枢神経抑制作用の増強
MAO阻害剤	併用によりその作用が増強されることがあるので、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。	本剤の代謝が抑制される。

4. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。) 総症例8,195例中、副作用が報告されたのは577例(7.04%)であり、そのうち主なものは、眠気(3.90%)、ふらつき(1.29%)、倦怠感(0.54%)、めまい(0.43%)、傾眠(0.31%)、口渇(0.20%)等であった。 [再審査終了時]

(1) 重大な副作用

- *1) 依存性(頻度不明)：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中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想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。
- *2) 刺激興奮(0.1%未満)、錯乱(頻度不明)：刺激興奮、錯乱等があらわれることがある。

(2) その他の副作用

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気(3.90%)、ふらつき(1.29%)、傾眠、めまい、歩行困難、ろれつがまわらない	頭痛、頭重感、多夢、物忘れ、立ちくらみ	運動失調、舌のもつれ
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、ALP上昇	肝機能異常	
血液		貧血、白血球減少、白血球増多、好酸球増多	
循環器		血圧低下	
消化器	口渇、食欲不振	悪心、嘔吐、嘔気、胃部不快感、胃もたれ、胃痛、腹痛、下痢	
過敏症 ^{注)}		発疹	
骨格筋	倦怠感、脱力感	易疲労感	
泌尿器		BUN上昇	
その他		性欲減退	

注) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦(3ヵ月以内)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、出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)等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他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム)で報告されており、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(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

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

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。

【薬物動態】

1. 血中濃度及び代謝・排泄¹⁾

健康成人にメキサゾラムを経口投与して観察を行った結果によれば、メキサゾラムは消化管から吸収された後、代謝を受けてchlornordiazepam(CND)及びロラゼパムとして血中に存在することが確認されており、CNDは投与後1~2時間で最高血中濃度に達し、その後極めて緩徐に血中から消失し、ロラゼパム、CND又はベンゾフェノン型の代謝物として、尿中及び糞便中に排泄される。

2. 薬物代謝酵素²⁾

メキサゾラムは、ヒトチトクロームP450の分子種である3A4(CYP3A4)の基質となることが明らかとなっており、CYP3A4によってCNDに代謝された後、さらにロラゼパムに代謝される。

3. 血漿蛋白結合率

*in vitro*におけるメキサゾラム及び主要代謝物CND、ロラゼパムの正常成人血漿への蛋白結合を平衡透析法により検討した結果、メキサゾラムの血漿蛋白結合率は約97%であり、CND及びロラゼパムの血漿蛋白結合率はいずれも90%以上であった。

【臨床成績】^{3~6)}

本剤の臨床試験は二重盲検比較試験を含めた総症例921例を対象に実施された。このうち効果判定の行われた対象疾患(神経症・心身症・自律神経失調症)783例の臨床成績の概要は次のとおりである。大部分の症例において1日量1.5~3mg(神経症：3mg/日、心身症・自律神経失調症：1.5mg/日)の分割3回投与が行われたが、上記疾患に対する全般改善率は70.5%(552/783)であった。特に神経症に対する効果については、不安神経症では有効率75.1%(127/169)、抑うつ神経症では75.9%(60/79)を示し、一方、心身症では慢性胃炎、高血圧症、心臓神経症に対する有効率はそれぞれ85.7%(42/49)、75.0%(63/84)、72.7%(24/33)とすぐれた効果が認められた。

症状に対する効果については、不安・緊張、強迫・恐怖症状、睡眠障害等の精神症状に特に明らかな改善が認められた。各疾患群共、本剤の効果発現までの日数を集計した結果、2週間以内に80%以上の症例に改善がみられ、本剤の効果の発現はすみやかであることが示された。

また内科領域にて、主として心身症を対象疾患としたオキサゾラムとの二重盲検比較試験ならびに精神科領域にて、神経症を対象疾患とした二重盲検比較試験が行われた結果、いずれも本剤の有用性が確認された。

【薬効薬理】

1. 静穏作用^{7,8,9)}

動物実験(マウス、ハムスター、ラット、サル)から、闘争反応、狂暴性、攻撃性、興奮を抑制する作用がジアゼパムより強いことが認められている。

これらの静穏作用は、ネコ、ウサギの実験から、扁桃核一視床下部を含めた大脳辺縁系に本剤が作用する結果と推定される。

2. 抗痙攣作用^{7,8)}

動物実験(マウス、ラット、サル)からメジマイド、カルデアゾールによる間代性痙攣を抑制する作用がジアゼパムより強いことが認められている。

3. 筋弛緩作用^{7,10)}

動物実験(ネコ)による除脳固縮の抑制、 γ -運動ニューロンの活動性の低下がみられ、中枢性の筋弛緩作用が認められる。

4. 運動機能系に及ぼす影響⁷⁾

動物実験(マウス、ラット、イヌ)において、自発運動量抑制作用、筋弛緩作用、正位反射抑制作用、運動失調作用など運動機能系に及ぼす影響は少ないことが認められている。

5.その他¹¹⁾

無麻酔ラットでストレス条件下の脳波変化を定量的に調べた結果、ストレス状態における亢進反応を有意に抑制することが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

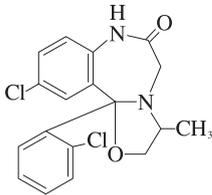
一般名：メキサゾラム (Mexazolam)

化学名：10-chloro-11b-(2-chlorophenyl)-2,3,7,
11b-tetrahydro-3-methyloxazolo-[3,2-d][1,4]
benzodiazepin-6(5H)-one

分子式：C₁₈H₁₆Cl₂N₂O₂

分子量：363.24

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

酢酸(100)又はクロロホルムに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、メタノール又はジエチルエーテ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。

光によって徐々に着色する。

融点：約191℃(分解)

分配係数：

pH	1.2(日局、第1液)	6.8(日局、第2液)
分配係数(log Pow)	-0.8	3.5

Pow=(オクタノール相のメキサゾラム濃度/水相のメキサゾラム濃度)
(フラスコ振とう法)

【包装】

メレックス錠0.5mg (PTP) 100錠

メレックス錠 1 mg (PTP) 100錠

メレックス細粒0.1% (瓶) 100g

【主要文献】

- 1)比嘉康宏ほか：診療と新薬 1979；16(4)：984-1000
- 2)石神未知ほか：Prog Med. 1998；18(5)：972-980
- 3)松本博之ほか：臨牀と研究 1981；58(1)：241-248
- 4)大野孝則ほか：薬物療法 1979；12(11)：1381-1386
- 5)長田洋文ほか：薬理と治療 1979；7(9)：2791-2806
- 6)鈴木仁一ほか：心身医学 1980；20(4)：301-316
- 7)Takagi H, et al.：三共研究所年報 1971；23：1-53
- 8)上岡利春ほか：脳研究会誌 1984；9(2)：176-187
- 9)Kamioka T, et al.：Psychopharmacology 1977；52(1)：17-23
- 10)Iwata N, et al.：J Pharm Dyn. 1980；3(8)：413-422
- 11)Iwata N, et al.：Psychopharmacology 1980；71(2)：117-122

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL：0120-189-132