

# 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

持続性抗ヒスタミン剤

日本薬局方 メキタジン錠

**ゼスラン<sup>®</sup>錠 3mg Zesulan<sup>®</sup> Tablets 3mg**

アレルギー性疾患治療剤

**ゼスラン<sup>®</sup>小児用シロップ0.03%**

Zesulan<sup>®</sup> Syrup 0.03% for Pediatric

**ゼスラン<sup>®</sup>小児用細粒0.6%**

Zesulan<sup>®</sup> Fine Granules 0.6% for Pediatric

（メキタジン小児用シロップ・メキタジン小児用細粒）

剤形	ゼスラン錠 3mg : 白色素錠（片面割線入り） ゼスラン小児用シロップ 0.03% : 液剤（シロップ剤） ゼスラン小児用細粒 0.6% : 散剤（細粒）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	ゼスラン錠 3mg : 1錠中にメキタジン 3mg を含有する。 ゼスラン小児用シロップ 0.03% : 1mL 中にメキタジン 0.3mg を含有する。 ゼスラン小児用細粒 0.6% : 1g 中にメキタジン 6mg を含有する。
一般名	和名：メキタジン（JAN） 洋名：Mequitazine (r-INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ゼスラン錠 3mg : 製造販売承認年月日：2009年3月26日 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 発売年月日：2009年10月26日 ゼスラン小児用シロップ 0.03% : 製造販売承認年月日：2008年3月7日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：2008年8月1日 ゼスラン小児用細粒 0.6% : 製造販売承認年月日：2001年3月14日 薬価基準収載年月日：2001年7月6日 発売年月日：2001年7月13日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：旭化成ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成ファーマ株式会社 【医薬情報部 くすり相談窓口】 ☎0120-114-936 FAX:03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.asahikasei-pharma.co.jp">http://www.asahikasei-pharma.co.jp</a>

本IFは2019年7月（ゼスラン錠）、2019年7月（ゼスラン小児用細粒）、2019年7月（ゼスラン小児用シロップ）改訂の添付文書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」

<http://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。この変更に合わせて、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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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 版、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料であり、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

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名	2
2. 一般名	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）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法	7
4. 有効成分の定量法	7
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	9
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9
4. 製剤の各種条件下における安定性	9
5. 調製法及び溶解後の安定性	10
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
7. 溶出性	11
8. 生物学的試験法	11
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11
10. 製剤中の有効成分の定量法	11
11. 力価	11
12. 混入する可能性のある夾雑物	11
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な 容器に関する情報	11
14. その他	12
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	13
2. 用法及び用量	13
3. 臨床成績	14
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 薬理作用	20
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	22
2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 吸収	25
4. 分布	25
5. 代謝	26
6. 排泄	28
7. トランスポーターに関する情報	28
8. 透析等による除去率	28
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	29
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	29
3. 効能又は効果に関連する使用上の 注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の 注意とその理由	30
5. 慎重投与内容とその理由	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	31
7. 相互作用	32
8. 副作用	33
9. 高齢者への投与	38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
11. 小児等への投与	39
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
13. 過量投与	39
14. 適用上の注意	40
15. その他の注意	41
16. その他	41

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………42
2. 毒性試験……………43

## Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………45
2. 有効期間又は使用期限……………45
3. 貯法・保存条件……………45
4. 薬剤取扱い上の注意点……………45
5. 承認条件等……………46
6. 包装……………46
7. 容器の材質……………46
8. 同一成分・同効薬……………47
9. 国際誕生年月日……………47
10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………47
11. 薬価基準収載年月日……………47
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……………47
13. 再審査結果、再評価結果公表年月  
日及びその内容……………48
14. 再審査期間……………48
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………48
16. 各種コード……………48
17. 保険給付上の注意……………48

## ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献……………49
2. その他の参考文献……………51

## ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………52
2. 海外における臨床支援情報……………53

## ⅩⅢ. 備考

- その他の関連資料……………54

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ゼスランは、1969年フランス・ファルムカ社（現サノフィ・アベンティス株式会社）研究所の Mr.Gueremy により発見された化合物で、キヌクリジン環を有するフェノチアジン系の持続性抗ヒスタミン剤である。

ゼスランは薬理的検討により持続的な抗アレルギー作用、ケミカルメディエーター遊離抑制作用及び拮抗作用を有することが認められている。

本邦では、アレルギー性鼻炎、じん麻疹などの皮膚痒痒性疾患に対する有用性が認められ、1982年に「ゼスラン錠」として承認され、1983年より販売している。また、1990年に気管支喘息に対する効能が追加され、各種アレルギー性疾患に用いられている。

さらに、小児用製剤として液状シロップ剤「ゼスラン小児用シロップ」を開発、「ゼスラン錠」同様気管支喘息、アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹、皮膚炎、皮膚痒痒症）に対して優れた臨床効果を示すことが認められ、1997年承認を得て発売に至った。

また、小児用としてのコンプライアンスと製剤の安定性の向上を目的として、「ゼスラン小児用細粒」を開発、「ゼスラン錠」「ゼスラン小児用シロップ」同様の効能・効果で2001年承認・発売に至った。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ケミカルメディエーター拮抗作用・遊離抑制作用を示す (*in vitro*)。
- (2) 抗アレルギー作用を有し、その作用は持続的である（ラット、モルモット）。
- (3) 気管支喘息、アレルギー性鼻炎、じん麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症に対し、有用性が認められている。
- (4) 1日2回の投与で症状のコントロールが可能である。
- (5) 小児用シロップ：小児に服用しやすいミックスフルーツの香りの液状シロップ剤である。  
小児用細粒：小児に服用しやすいイチゴの香りの細粒である。
- (6) ゼスラン錠及びニポラジン錠（共同開発品目）、総症例 30,168 例中、1,005 例（3.33%）に副作用が認められた。その主なものは、眠気 654 例（2.17%）、倦怠感 139 例（0.46%）、口渇 134 例（0.44%）等であった。（再審査終了時）  
また、重大な副作用（頻度不明）として、ショック・アナフィラキシー、肝機能障害・黄疸、血小板減少があらわれることがある。
- (7) ゼスランシロップ及びニポラジンシロップ（共同開発品目）総症例 9,417 例中、52 例（0.55%）に副作用が認められた。その主なものは、眠気 15 例（0.16%）、下痢 10 例（0.11%）、発疹 8 例（0.09%）等であった。（再審査終了時）  
また、重大な副作用（頻度不明）として、ショック・アナフィラキシー、肝機能障害・黄疸、血小板減少があらわれることがある。

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名：

ゼスラン錠                                 : ゼスラン<sup>®</sup>錠 3mg  
ゼスラン小児用シロップ                 : ゼスラン<sup>®</sup>小児用シロップ 0.03%  
ゼスラン小児用細粒                     : ゼスラン<sup>®</sup>小児用細粒 0.6%

(2) 洋名：

ゼスラン錠                                 : Zesulan<sup>®</sup> Tablets 3mg  
ゼスラン小児用シロップ                 : Zesulan<sup>®</sup> Syrup 0.03% for Pediatric  
ゼスラン小児用細粒                     : Zesulan<sup>®</sup> Fine Granules 0.6% for Pediatric

(3) 名称の由来：

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

メキタジン（JAN）

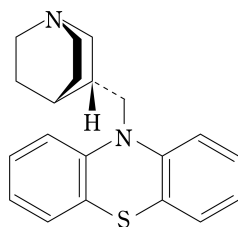
(2) 洋名（命名法）：

Mequitazine（r-INN）

(3) ステム：

不明

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>S

分子量：322.47

5. 化学名 (命名法)

10-[(3*RS*)-1-Azabicyclo[2.2.2] oct-3-ylmethyl]-10*H*-phenothiazine

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : LM209 (治験番号)

7. CAS 登録番号

29216-28-2



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状：

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品はメタノール又は酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

本品のメタノール溶液（1→50）は旋光性を示さない。

本品は光によって徐々に着色する。

##### (2) 溶解性：

各種溶媒に対する溶解性

（測定温度：20±5℃）

溶 媒	溶媒量 (mL) 注)	日局表現
クロロホルム	0.97	極めて溶けやすい
メタノール	6.66	溶けやすい
n-ブタノール	2.82	溶けやすい
ベンゼン	5.14	溶けやすい
氷酢酸	3.60	溶けやすい
エタノール	16.72	やや溶けやすい
アセトン	20.80	やや溶けやすい
酢酸エチル	22.12	やや溶けやすい
エーテル	57.66	やや溶けにくい
石油エーテル	408.56	溶けにくい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない

注) 1g を溶かすのに要する溶媒量

各種 pH 溶液に対する溶解性

（測定温度：20±5℃）

溶 媒	溶媒量 (mL) 注)	日局表現
日局第 1 液	69.94	やや溶けにくい
日局第 2 液	10,000 以上	ほとんど溶けない
pH2.0	60.16	やや溶けにくい
pH3.0	2118.16	極めて溶けにくい
pH5.0	4159.72	極めて溶けにくい
pH7.0	10,000 以上	ほとんど溶けない
pH8.0	10,000 以上	ほとんど溶けない
pH10.0	10,000 以上	ほとんど溶けない

注) 1g を溶かすのに要する溶媒量

##### (3) 吸湿性：

相対湿度 40～92%の条件下気密容器（デシケーター）、遮光下で 30 日間保存した結果、吸湿性を示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：146～150℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：10～12

(6) 分配係数：

(測定温度：25℃)

水層 (pH)	クロロホルム層/水層
2.00 <small>注1)</small>	0.36
3.03 <small>注2)</small>	0.31
4.00 <small>注1)</small>	4.55
5.00 <small>注2)</small>	6.34
6.00 <small>注1)</small>	319.00
6.99 <small>注2)</small>	71.7
8.90 <small>注2)</small>	183.00

注1) メキタジン 0.015mM、22℃、5 分間

注2) メキタジン 0.025mg/mL、23～24℃、20 分間

分配率は酸性側で小さく、アルカリ性側で極めて大きかった。

(7) その他の主な示性値：

吸収極大及び分子吸光係数： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (256nm)：992.7±13.2

(乾燥後、0.01g、エタノール、100mL)

[日局一般試験法吸光度測定法]

旋光度：旋光性は示さなかった。

## 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	保存状態	結 果	
長期保存試験	室温	36 ヶ月	遮光下、開放、気密 (褐色規格びん)	経時変化なし	
苛酷試験	温度	45℃	遮光下、開放、気密 (褐色規格びん)		
		65℃	遮光下、開放、気密 (褐色規格びん)		
	湿度	30℃ 80%RH	6 ヶ月	遮光下、開放、気密 (褐色規格びん)	経時変化なし
		30℃ 90%RH	6 ヶ月	遮光下、開放、気密 (褐色規格びん)	
	光	太陽光下	積算照度 400 ラングリー	遮光下、密閉 (無色透明シャーレ)	経時変化なし
				非遮光下、密閉 (無色透明シャーレ)	経時的に着色
		人工 光線下	300 時間	遮光下、密閉 (無色透明シャーレ)	経時変化なし
				非遮光下、密閉 (無色透明シャーレ)	経時的に着色
		室内 散光下	24 ヶ月	遮光下、密閉 (無色透明シャーレ)	経時変化なし
			12 ヶ月	非遮光下、密閉 (無色透明シャーレ)	
溶液 (0.1w/v%)	室温	15 日間	遮光下、密封	pH2.0 以下で経時的に着色	
	65℃	15 日間	遮光下、密封	pH6.0 以下で経時的に着色 pH2.0 以下で分解物の生成	

試験項目：性状、紫外吸収スペクトル、定量、類縁物質他

### 反応生成物

(1) 溶液中の分解物 (pH : 1.2、2.0、65℃15 日間)

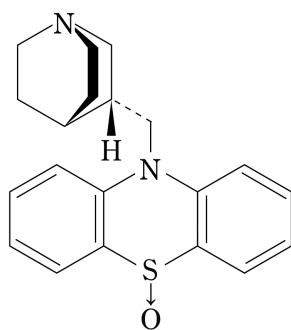
メキタジン-S-オキサイド (a)

(2) 光分解物 (太陽光下、400 ラングリー<sup>注</sup>)

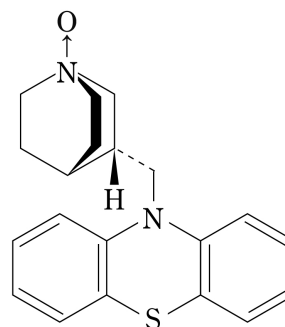
メキタジン-N-オキサイド (b)

注) 1 ラングリー = 1 [cal/cm<sup>2</sup>] = 69.77mW・min/cm<sup>2</sup>

(a)



(b)



### 3. 有効成分の確認試験法

日局「メキタジン錠」の確認試験法による。

### 4. 有効成分の定量法

日局「メキタジン錠」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状：

##### 1) 区別

- ゼスラン錠                               ： 白色素錠（片面割線入り）  
ゼスラン小児用シロップ： 液剤（シロップ剤）  
ゼスラン小児用細粒               ： 散剤（細粒）

##### 2) 性状

ゼスラン錠：

外形	色調	直径	厚み	重量
	白 色	8.0mm	2.6mm	170mg

ゼスラン小児用シロップ：

性 状	味	におい
無色～微黄色の澄明な濃稠の液	甘い	芳香がある

ゼスラン小児用細粒：

性 状	味	におい
白色～微黄白色の散剤（細粒）	甘い	芳香がある

#### (2) 製剤の物性：

ゼスラン錠：硬度：3.5kgf 以上

ゼスラン小児用細粒：粒度：日局製剤総則散剤（細粒剤）の規格に適合する。  
18号ふるい通過量 100%  
30号ふるい残留量 5%以下  
200号ふるい通過量 10%以下

#### (3) 識別コード：

錠：TOYO 141（錠剤に刻印表示及び PTP シートの裏面に表示）

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：

ゼスラン小児用シロップ：比重： $d_{20}^{20}$ ：約 1.23

pH：5.6～6.1

粘度：12.5～14.5mm<sup>2</sup>/s（第1法、20℃）

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量：

- ゼスラン錠 : 1錠中にメキタジン 3mg を含有する。  
 ゼスラン小児用シロップ : 1mL 中にメキタジン 0.3mg を含有する。  
 ゼスラン小児用細粒 : 1g 中にメキタジン 6mg を含有する。

### (2) 添加物：

- ゼスラン錠 : D-マンニトール、トウモロコシデンプン、カルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム  
 ゼスラン小児用シロップ : D-ソルビトール、無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、β-シクロデキストリン、エタノール、香料  
 ゼスラン小児用細粒 : D-マンニトール、タルク、ヒプロメロース、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、香料、バニリン、エチルバニリン、アラビアゴム末、デキストリン

### (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

ゼスラン錠：

試験の種類	保存条件	保存形態	試験結果 <sup>注2)</sup>	
長期保存試験	室温 60ヶ月	商品包装 <sup>注1)</sup>	変化なし	
苛酷試験	温度	45℃ 6ヶ月	着色 PTP	変化なし
		65℃ 6ヶ月	着色 PTP	変化なし
	湿度	30℃ 80%RH 6ヶ月	着色 PTP	変化なし
			開放	1ヶ月後、わずかな外観変化と硬度の低下
		30℃ 90%RH 5週間	着色 PTP	経時的に硬度の低下、摩損度の若干の増加
			開放	1週間後、外観変化、硬度低下、摩損度の若干の増加
	光	太陽光下 150 ラングリー	着色 PTP	わずかな着色
			密閉	経時的に着色、微量の光分解物生成
		人工光線下 300 時間	着色 PTP	変化なし
			密閉	経時的に着色
室内 散光下	24ヶ月	着色 PTP	変化なし	
	12ヶ月	密閉	経時的に着色	

注1) 着色 PTP、防湿袋に封入後、紙ケースに納入

注2) 検査項目：外観、色差、吸湿度、硬度、摩損度、崩壊時間、溶出率、TLC、含量（左記のほか、光は HPLC による分解物の検索、定量）

ゼスラン小児用シロップ：

試験の種類	保存条件	容 量	保存形態	試験結果 <sup>注1)</sup>	
長期保存試験	室温 39ヶ月	500mL	遮光ガラスびん／紙箱 <sup>注2)</sup>	微量の分解物の生成 <sup>注3)</sup> 以外、変化なし	
苛酷試験	温度	40℃ 75%RH 6ヶ月	500mL 100mL	遮光ガラスびん／紙箱 <sup>注2)</sup>	微量の分解物の生成 <sup>注3)</sup> 以外、変化なし
		65℃ 3ヶ月	500mL	遮光ガラスびん／紙箱 <sup>注2)</sup>	微量の分解物の生成 <sup>注3)</sup> 、外観が淡黄色に変化
	光	室温散光下 (500lx) 3ヶ月	500mL	遮光ガラスびん	微量の分解物の生成 <sup>注3)</sup> 以外、変化なし
				非遮光ガラスびん	微量の分解物の生成 <sup>注3)</sup> 以外、変化なし

注1) 試験項目：外観、におい、味、pH、粘度、含量、分解物

注2) 商品包装形態

注3) メキタジン-S-オキシド（規格値内）、メキタジン-N-オキシド（検出限界以下）

ゼスラン小児用細粒：

試験の種類	試験条件			試験結果 <sup>注1)</sup>	
	保存条件	期間	保存形態		
苛酷試験	温度	60℃	1ヶ月	ポリエチレンボトル包装品 (気密)	微量の分解物の生成 <sup>注2)</sup> 以外、変化なし
	湿度	30℃、75%RH	1ヶ月	ポリエチレンボトル包装品 (開放)	変化は認められなかった
	光	D-65 蛍光ランプ (3000Lux)	120万 Lux・hr	プラスチック製シャーレ (開放)	微量の分解物の生成 <sup>注2)</sup> 以外、変化なし
加速試験	40℃、75%RH	6ヶ月	ポリエチレンボトル包装品 (気密)	微量の分解物の生成 <sup>注2)</sup> 以外、変化なし	

注1) 試験項目：外観、におい、味、pH、粘度、含量、分解物

注2) メキタジン-N-オキシド 0.5%以下

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（物理化学的変化）

ゼスラン錠：該当資料なし。

ゼスラン小児用シロップ：別冊子「ゼスランシロップ配合変化一覧表」を参照。

ゼスラン小児用細粒：別冊子「ゼスラン小児用細粒 0.6%配合変化一覧表」を参照。

## 7. 溶出性

ゼスラン錠 : 日局「メキタジン錠」の溶出性による。

ゼスラン小児用細粒 : 日本薬局方外医薬品規格メキタジン細粒溶出性(a)により試験を行うとき、適合する。

## 8. 生物学的試験法

該当資料なし。

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ゼスラン錠 : 日局「メキタジン錠」の確認試験法による。

ゼスラン小児用シロップ : (1)硫酸・重クロム酸カリウムによる呈色反応  
(2)紫外吸収スペクトル  
(3)薄層クロマトグラフ法

ゼスラン小児用細粒 : (1)呈色反応  
(2)紫外吸収スペクトル

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

ゼスラン錠 : 日局「メキタジン錠」の定量法による。

ゼスラン小児用シロップ : 吸光度測定法

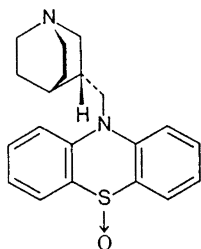
ゼスラン小児用細粒 : 液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

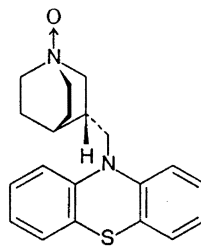
該当しない。

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

Ⅲ.3.「有効成分の各種条件下における安定性」の項参照。



メキタジン-S-オキシド



メキタジン-N-オキシド

## 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

該当資料なし。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 気管支喘息
- アレルギー性鼻炎
- じん麻疹
- 皮膚疾患に伴う瘙痒  
(湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症)

### 2. 用法及び用量

ゼスラン錠：

〔気管支喘息の場合〕

通常成人 1 回メキタジンとして **6mg** を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

〔アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）の場合〕

通常成人 1 回メキタジンとして **3mg** を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

ゼスラン小児用シロップ：

〔気管支喘息の場合〕

通常小児 1 回メキタジンとして **0.12mg/kg** を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

〔アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）の場合〕

通常小児 1 回メキタジンとして **0.06mg/kg** を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を 1 回量とする。

年 齢	標準体重	シロップ 1 回投与量 mL (メキタジンとして mg)	
		気管支喘息	アレルギー性鼻炎、 じん麻疹、皮膚疾患 に伴う瘙痒
1 歳以上 2 歳未満	8 kg 以上 12kg 未満	4 mL (1.2mg)	2 mL (0.6mg)
2 歳以上 4 歳未満	12kg 以上 17kg 未満	6 mL (1.8mg)	3 mL (0.9mg)
4 歳以上 7 歳未満	17kg 以上 25kg 未満	8 mL (2.4mg)	4 mL (1.2mg)
7 歳以上 11 歳未満	25kg 以上 40kg 未満	12mL (3.6mg)	6 mL (1.8mg)
11 歳以上 16 歳未満	40kg 以上	20mL (6.0mg)	10mL (3.0mg)

ゼスラン小児用細粒：

〔気管支喘息の場合〕

通常小児 1 回メキタジンとして 0.12mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

〔アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症）の場合〕

通常小児 1 回メキタジンとして 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を 1 回量とする。

年 齢	標準体重	細粒 1 回投与量 g (メキタジンとして mg)	
		気管支喘息	アレルギー性鼻炎、 じん麻疹、皮膚疾患 に伴う瘙痒
1 歳以上 2 歳未満	8 kg 以上 12kg 未満	0.2g (1.2mg)	0.1 g (0.6mg)
2 歳以上 4 歳未満	12kg 以上 17kg 未満	0.3g (1.8mg)	0.15g (0.9mg)
4 歳以上 7 歳未満	17kg 以上 25kg 未満	0.4g (2.4mg)	0.2 g (1.2mg)
7 歳以上 11 歳未満	25kg 以上 40kg 未満	0.6g (3.6mg)	0.3 g (1.8mg)
11 歳以上 16 歳未満	40kg 以上	1 g (6.0mg)	0.5 g (3.0mg)

### 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：

ゼスラン錠：一般臨床試験及び二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は以下のとおりである<sup>1～13)</sup>。

疾患名	有効率（有効以上）
気管支喘息 <sup>注)</sup>	39.9% (81/203)
アレルギー性鼻炎	54.8% (244/445)
じん麻疹	69.5% (228/328)
湿疹・皮膚炎群	62.6% (122/195)
皮膚瘙痒症	71.1% (59/83)

注) 改善率（中等度改善以上）

ゼスラン小児用シロップ：メキタジンシロップによる一般臨床試験及び二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は以下のとおりである<sup>14～19)</sup>。

疾患名	改善率（中等度改善以上）
気管支喘息	75.4% (92/122)
アレルギー性鼻炎	59.1% (81/137)
じん麻疹	100% (13/13)
湿疹・皮膚炎群	80.7% (88/109)

ゼスラン小児用細粒：該当資料なし。

### (3) 臨床薬理試験：

ゼスラン錠：健常成人男性9名に対して本剤を6、12、24mg<sup>注)</sup>を各3例ずつ単回投与した結果、6、12mg投与群の各1例に眠気の訴えを認めたが、ともに症状は軽度であった。各群で脈拍数の減少を認めたが、血圧、心電図測定には異常を認めなかった<sup>20)</sup>。

石岡 忠夫：医学と薬学、5(5),807(1981)

注)ゼスラン錠の用法・用量は（〔気管支喘息の場合〕通常成人1回メキタジンとして6mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。〔アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）の場合〕通常成人1回メキタジンとして3mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。）である。

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒：該当資料なし。

### (4) 探索的試験：

ゼスラン錠：

#### 1)気管支喘息<sup>2)</sup>

気管支喘息219例を対象とし封筒法により1日6mg<sup>注)</sup>及び12mgの2用量で比較試験を行った。全般改善度は“中等度改善以上”で12mg/日投与群33.7%、6mg/日投与群28.4%（ $p < 0.05$ ）、全般的有用度は“かなり有用以上”で12mg/日投与群32.6%、6mg/日投与群27.1%（ $p < 0.05$ ）と、12mg/日投与群の方が6mg/日投与群よりも優れ、有意差が認められた。よって気管支喘息の至適投与量は1日12mgと判断された。

長野 準 他：臨床医薬、4(6),991(1988)

注)ゼスラン錠の用法・用量は（〔気管支喘息の場合〕通常成人1回メキタジンとして6mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。）である。

#### 2)アレルギー性鼻炎

該当資料なし。

#### 3)じん麻疹など

該当資料なし。

ゼスラン小児用シロップ

#### 1)気管支喘息<sup>14)</sup>

小児気管支喘息109例に対するオープン臨床試験による体重1kg当たりメキタジンシロップ0.06mg、0.12mg、0.24mg及び0.48mgの4用量<sup>注)</sup>での検討により、小児気管支喘息に対する至適投与量は、成人気管支喘息に対する成人用量（1日12mg、体重50kg換算で0.24mg/kg）と同量の0.24mg/kgと判断された。

三河 春樹 他：小児科臨床、46(4),983(1993)

## 2)アレルギー性鼻炎<sup>16)</sup>

小児通年性アレルギー性鼻炎 175 例に対する封筒法による体重 1kg 当たりメキタジンシロップ 0.06mg、0.12mg 及び 0.24mg の 3 用量<sup>注)</sup>での検討により、小児アレルギー性鼻炎に対する至適投与量は、成人アレルギー性鼻炎に対する成人用量（1 日 6mg、体重 50kg 換算で 0.12mg/kg）と同量の 0.12mg/kg と判断された。

奥田 稔 他：耳鼻咽喉科展望、33(補 5),637(1990)

## 3)じん麻疹など

該当資料なし。

注)ゼスラン小児用シロップの用法・用量は（〔気管支喘息の場合〕通常小児 1 回メキタジンとして 0.12mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。〔アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症）の場合〕通常小児 1 回メキタジンとして 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。）である。

ゼスラン小児用細粒：該当資料なし。

## (5) 検証的試験：

### 1) 無作為化並行用量反応試験：

ゼスラン錠：

#### ① 気管支喘息

該当資料なし。

#### ② アレルギー性鼻炎

該当資料なし。

#### ③ じん麻疹など<sup>10)</sup>

慢性じん麻疹計 133 例に対し 1 日用量 2、6、10mg（1 回用量 1、3、5mg）<sup>注)</sup>投与群に分けて二重盲検試験を行った結果、有効率は“有効以上”で 2mg 投与群 46.6%、6mg 投与群 67.4%、10mg 投与群 71.4%であり、2、6mg 投与群間並びに 2、10mg 投与群間に有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）。

外松 茂太郎 他：皮膚、23(2),260(1981)

注)ゼスラン錠の用法・用量は（〔アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症）の場合〕通常成人 1 回メキタジンとして 3mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。）である。

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒：該当資料なし。

## 2) 比較試験：

ゼスラン錠：

### ① 気管支喘息<sup>21)</sup>

気管支喘息 195 例を対象とし、メキタジン 12mg/日 (M 群) 及び対照薬ケトチフェン 2mg/日 (K 群) を 1 日 2 回 (朝食後、就寝前) 投与の二重盲検比較試験を行った。最終全般改善度では「軽度改善」以上で M 群 80.2%、K 群 67.0%と M 群が高かったが、有意差は認められなかった。副作用の発現率は M 群 11.2% (11/98)、K 群 10.3% (10/97) とほぼ同等で、その主なものは眠気、ふらふら感等で副作用出現のため投与を中止した症例が M 群に 3 例、K 群に 4 例認められたが、いずれも中止後症状は消失した。

長野 準 他：臨床医薬、4(6),1013(1988)

### ② アレルギー性鼻炎<sup>11)</sup>

通年性アレルギー性鼻炎 185 例を対象とし、メキタジン 6mg/日 (M 群) 及び対照薬フマル酸クレマスチン 2mg/日 (C 群) の二重盲検比較試験を行った。医師による評価において、「有効」以上の有効率では M 群 57.0%、C 群 51.3%、「有用」以上の有用率では M 群 52.5%、C 群 47.5%と M 群が高かった。また、副作用発現率については M 群 14.0% (12/86 例)、C 群 21.6% (19/88 例) で M 群の方が低く、眠気の発現率では有意差が認められた ( $p < 0.05$ 、U 検定)。

武田 一雄 他：耳鼻臨床、74(3),381(1981)

### ③ じん麻疹など<sup>12)</sup>

慢性じん麻疹 297 例を対象とし、メキタジン 6mg/日 (M 群) 及び対照薬フマル酸クレマスチン 2mg/日 (C 群) の二重盲検比較試験を行った。「有効」以上の有効率は M 群 72.9%、C 群 63.8%と M 群が高かった。「有用」以上の有用性では M 群 70.8%、C 群 52.5%と M 群が高く、有意差が認められた ( $p < 0.05$ 、U 検定)。副作用の発現率は M 群 22.2% (32/144 例)、C 群 33.6% (48/142 例) で M 群の方が低く、眠気・倦怠感の発現率では M 群の方が低い傾向が認められた。

久木田 淳 他：西日本皮膚科、43(6),1346(1981)

ゼスラン小児用シロップ：

① 気管支喘息<sup>15)</sup>

小児気管支喘息 201 例を対象として、メキタジンシロップ投与群（M 群：体重により 0.20 ～ 0.30mg/kg/日分<sup>2)</sup>）及びオキサトミドドライシロップ投与群（O 群：体重により 0.83 ～ 1.30mg/kg/日分<sup>2)</sup>）の電話登録法による比較試験を行った。最終全般改善度と概括安全度を総合的に判定した有用度判定において、「かなり有用」以上の有用度は M 群 75.0%、O 群 53.5%と M 群が高く、有意差が認められた（ $p < 0.01$ 、 $\chi^2$  検定）。副作用は O 群に 2 例認められたが、M 群には認められなかった。

三河 春樹 他：小児科臨床、46(4),967(1993)

② アレルギー性鼻炎<sup>17)</sup>

小児通年性アレルギー性鼻炎 203 例に対するメキタジンシロップ投与群（M 群：体重により 1.8 ～ 6mg/日分<sup>2)</sup>）とクレマスチンシロップ投与群（O 群：0.4 ～ 2mg/日分<sup>2)</sup>）の封筒法による比較試験を行った。全般改善度では M 群 55.3%、O 群 44.8%と M 群が高かったが有意差は認められなかった。症状別効果判定では、鼻閉に対して M 群 64.0%、O 群 37.5%と M 群が高く、有意差が認められた（ $p < 0.01$ 、Wilcoxon 検定及び  $\chi^2$  検定）。副作用は M 群には認められず、O 群に 1.0%（1/98 例）に認められたが両群間に有意差は認められなかった。

奥田 稔 他：耳鼻咽喉科展望、36(4),515(1993)

③ じん麻疹など

該当資料なし。

注) ゼスラン小児用シロップの用法・用量は（〔気管支喘息の場合〕通常小児 1 回メキタジンとして 0.12mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。〔アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症）の場合〕通常小児 1 回メキタジンとして 0.06mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。）である。

ゼスラン小児用細粒：該当資料なし。

### 3) 安全性試験：

ゼスラン錠：

#### ① 気管支喘息<sup>3,4)</sup>

気管支喘息に対する長期投与試験の結果、安全性については追加調査症例を加えた 63 例中 1 例 (1.6%) に軽度の副作用が認められたのみであったことから、長期投与が可能な薬剤であると推察された。

佐野 靖之 他：Prog.Med.、8(9),2159(1988)

三井 健司：臨床医薬、4(5),745(1988)

#### ② アレルギー性鼻炎

該当資料なし。

#### ③ じん麻疹など<sup>7)</sup>

慢性じん麻疹 3 例、湿疹・皮膚炎群 7 例にメキタジン 6mg/日が 28～41 日間投与され、「有効」以上の有効率は慢性じん麻疹 100%、湿疹・皮膚炎群 57.1%であった。

安全性については、2 例に副作用が認められたが、投与中止に至る程度のものではなく、減量又は継続投与により症状は消失した。また、10 例について投与前後に臨床検査が実施されたが全例に異常は認められなかった。

須貝 哲郎：基礎と臨床、15(9),4466(1981)

ゼスラン小児用シロップ：

小児気管支喘息患児 40 例についてメキタジン 0.12mg/kg・分 1 を 24～48 週間の継続投与が実施された。最終全般改善度の改善率は 67.5%、副作用、臨床検査値の異常変動例は全く認められなかった<sup>22)</sup>。

佐々木 聖 他：基礎と臨床、27(3), 1003(1993)

ゼスラン小児用細粒：該当資料なし。

### 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）：

ゼスラン錠：該当資料なし。

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒：再審査期間中に実施。

#### 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

- (1) 抗ヒスタミン剤：プロメタジン塩酸塩、アリメマジン酒石酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩、ホモクロルシクリジン塩酸塩、クレマスチンフマル酸塩、ジフェニルピラリン塩酸塩、トリプロリジン塩酸塩、ヒドロキシジン塩酸塩、シプロヘプタジン塩酸塩など。
- (2) 抗アレルギー剤：ケトチフェンフマル酸塩、アゼラスチン塩酸塩、オキサトミド、フェキソフェナジン塩酸塩、エメダスチンフマル酸塩、エバスチン、アンレキサノクス、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、イブジラスト、ペミロラストカリウム、タザノラスト、オザグレル塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、スプラタストトシル酸塩、プラナルカスト、レボカバスチン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、セチリジン塩酸塩、ロラタジンなど。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

作用部位：特定できない。

作用機序：抗原抗体反応等により遊離される各種ケミカルメディエーターの遊離抑制及び拮抗作用により抗アレルギー作用を示すと考えられる。この遊離抑制作用の機序は細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  の流入抑制作用、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の動員抑制作用及びホスホジエステラーゼ活性阻害に基づく、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇の抑制によるものと考えられている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 1) ケミカルメディエーター拮抗作用<sup>23~26)</sup>

- ① ヒスタミン、ロイコトリエン、アセチルコリンによるモルモット摘出回腸・気管筋・肺実質収縮、ブラディキニン、セロトニンによるモルモット摘出回腸収縮、PAF（血小板活性化因子）によるモルモット摘出気管筋収縮、プロスタグランジン  $\text{F}_{2\alpha}$  によるモルモット摘出肺実質収縮を抑制する (*in vitro*)。
- ② ヒスタミン及びメタコリンによる致死を用量依存的に防禦し、ヒスタミン致死を長時間防禦する（マウス）。

##### 2) ケミカルメディエーター遊離抑制作用<sup>25, 26)</sup>

ラット腹腔細胞、ヒト肺、ヒト白血球からのヒスタミン及びヒト肺、ヒト白血球からのロイコトリエンの遊離を抑制する (*in vitro*)。これらの遊離抑制作用の機序の一部としてホスホジエステラーゼ活性の阻害 (*in vitro*)、 $\text{Ca}^{2+}$  流入阻害 (*in vitro*) 等の関与が考えられている。

3) 抗アレルギー作用<sup>24, 27)</sup>

① 遊離メディエーターに対する作用

感作モルモット肺切片からの遊離メディエーターによる回腸収縮反応を抑制する (*in vitro*)。

② 局所アナフィラキシー反応に対する作用

homologous PCA 反応を長時間抑制する (ラット)。

③ 全身アナフィラキシー反応に対する作用

能動的及び受動的全身アナフィラキシー反応を抑制する (モルモット)。

④ 抗喘息作用

抗原の静注又は吸入により誘発される実験的喘息を抑制する (モルモット)。

(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：

ゼスラン錠：健康成人に 3mg (n=4) 又は 6mg (n=4) を食後 2 時間単回経口投与した場合の最高血漿中濃度到達時間は以下の通りであった<sup>28)</sup>。

投与量 (mg)	Tmax (hr)
3	6.70±0.62
6	6.74±0.91

(Mean±S.E.)

ゼスラン小児用シロップ：

8～14 歳 (体重 25～49kg) の気管支喘息患児 7 例にゼスランシロップ 0.12mg/kg を朝食後経口投与した後の最高血漿中濃度到達時間は投与後 4.86±0.40 時間 (Mean±S.E.) であった<sup>22)</sup>。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

ゼスラン錠：

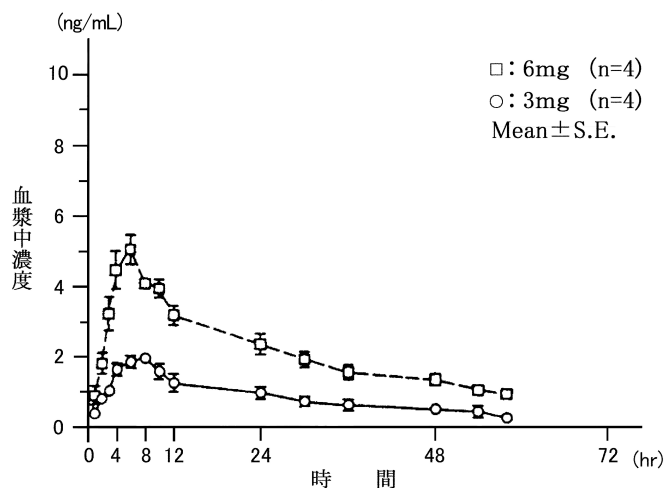
1) 単回投与 (健康成人)<sup>28)</sup>

健康成人に 3mg (n=4) 又は 6mg (n=4) を食後 2 時間単回経口投与した場合の薬動学的パラメーターは以下の通りであった。

投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2α</sub> (hr)	T <sub>1/2β</sub> (hr)
3	2.00±0.10	6.70±0.62	99.40±29.16	5.43±0.71	32.7±3.2
6	5.36±0.23	6.74±0.91	252.38±14.60	6.65±1.61	38.6±3.7

(n=4, Mean±S.E.)

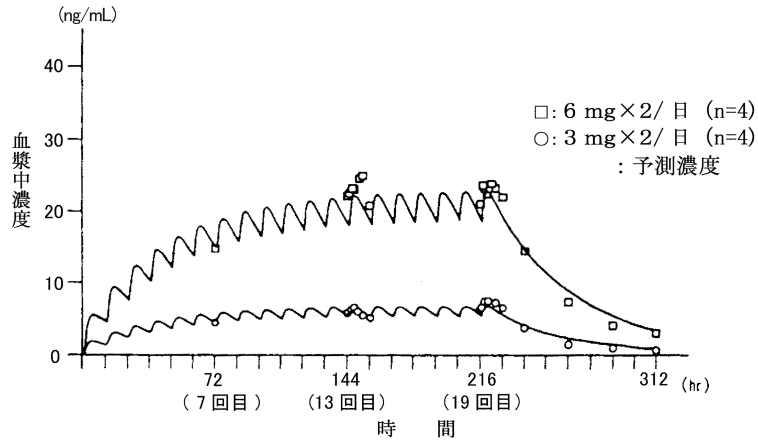
単回投与時 (食後) の血漿中濃度



2) 反復投与（健康成人）<sup>28)</sup>

健康成人に 3mg (n=4) 又は 6mg (n=4) を食後連続経口投与した場合、血漿中メキタジン濃度は投与 7 日目までに定常状態に達し、その血漿中濃度は単回投与時の最高血漿中濃度の 3～4 倍であった。また、生物学的半減期  $T_{1/2}(\beta)$  は、単回投与時とほぼ同程度であった。

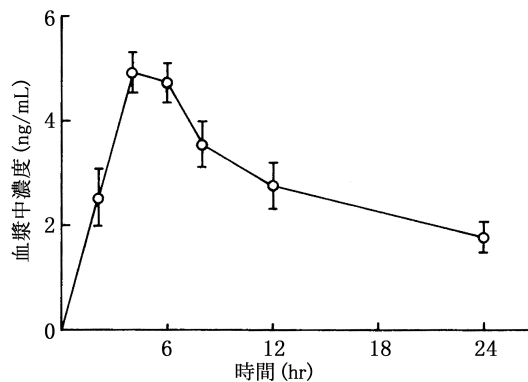
反復投与時の血漿中未変化体濃度の推移



ゼスラン小児用シロップ：

8～14 歳（体重 25～49kg）の気管支喘息患児 7 例にゼスランシロップ 0.12mg/kg を朝食後経口投与した時、血漿中濃度は投与後平均 4.86 時間で 5.1ng/mL の最高濃度に達し、以後徐々に減少した。生物学的半減期は平均 23.3 時間であった<sup>22)</sup>。

単回投与時の血漿中濃度の推移 (n=7)



Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0~24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2α</sub> (hr)	T <sub>1/2β</sub> (hr)
5.10±0.41	4.86±0.40	67.04±8.56	5.81±1.19	23.3±3.59

Cmax、Tmax、AUC<sub>0~24</sub> は実測値、T<sub>1/2α</sub>、T<sub>1/2β</sub> は 2-コンパートメントモデルより算出  
(n=7、Mean±S.E.)

(4) 中毒域 :

該当資料なし。

(5) 食事・併用薬の影響<sup>28)</sup> :

体内動態に及ぼす食事の影響は少ないものと考えられる。

(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<sup>28)</sup> :

4例の健康成人男子に対し、メキタジン 3mg 及び 6mg を食後経口投与した後の血漿中メキタジン濃度測定データ 15 点を収集し、2-コンパートメントモデルに従い、薬動学的パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数 :

ゼスラン錠<sup>28)</sup> :  $K_{ab} : 0.332\text{hr}^{-1}$  [健康成人 (n=4) に食後 3mg 経口投与]

$0.445\text{hr}^{-1}$  [健康成人 (n=4) に食後 6mg 経口投与]

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒 : 該当資料なし。

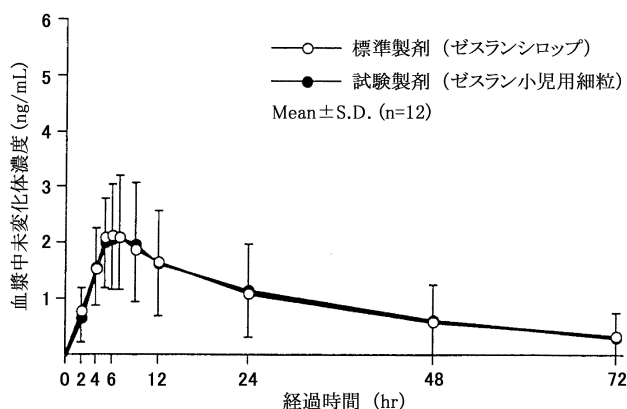
(3) バイオアベイラビリティ :

ゼスラン錠 : 該当資料なし。

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒 :

健康成人 (n=12) にいずれもメキタジンとして 6mg を空腹時単回経口投与した場合、ゼスランシロップとゼスラン小児用細粒の血漿中未変化体濃度はほぼ同様の推移を示し、薬物動態パラメータについても同様の値を示した<sup>29)</sup>。

投与薬剤別血漿中未変化体濃度の推移



製 剤	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>72</sub> (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	Kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	MRT (hr)
ゼスラン 小児用細粒	2.232 ±1.085	67.518 ±48.956	6.25 ±1.22	0.03470 ±0.01332	24.11 ±12.19	86.477 ±73.826	35.79 ±17.89
ゼスラン 小児用シロップ	2.256 ±0.877	66.425 ±45.880	5.92 ±0.90	0.03596 ±0.01579	23.60 ±11.30	84.397 ±68.456	35.91 ±17.04

(n=12, Mean ± S.D.)

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし。

(5) クリアランス :

該当資料なし。

(6) 分布容積 :

該当資料なし。

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし。

<参考>

- 1) ラットに  $^{14}\text{C}$ -メキタジンを経口投与したときの血漿蛋白結合率は約 60%、静脈内投与したときの血漿蛋白結合率は約 80%であった<sup>30)</sup>。
- 2) 幼若ラット (3 週齢) に  $^{14}\text{C}$ -メキタジン 5mg/kg を経口投与したときの 4 時間後の血漿蛋白結合率は 31.5%であった (*in vivo*)。  $^{14}\text{C}$ -メキタジンを 0.05 ~ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  になるよう添加した際のメキタジンの幼若ラット (3 週齢) に対する血漿蛋白結合率は 71 ~ 75%であった (*in vivo*)<sup>31)</sup>。

### 3. 吸収

吸収部位 : 小腸と考えられる。

<参考>

幼若ラット (3 週齢) に  $^{14}\text{C}$ -メキタジン 5mg/kg を経口投与した場合、血液中放射能は約 4 時間後に最高濃度に達し (0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、その後 $\alpha$  相 4.2 時間、 $\beta$  相 27 時間の半減期で消失した<sup>31)</sup>。

### 4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし。

<参考>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -メキタジン 5mg/kg を経口及び静脈内投与したときの脳内濃度は測定臓器中最も低い値を示し、血液-脳関門はほとんど通過しない<sup>32)</sup>。

(2) 血液-胎盤関門通過性 :

該当資料なし。

<参考>

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ -メキタジン 5mg/kg を経口投与したとき、胎仔 1 匹への移行率は最大取り込み時において 0.02%で、血液-胎盤関門はほとんど通過しない<sup>30)</sup>。

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし。

<参考>

ラットにおける乳汁を介しての乳仔 (12 匹) への移行は  $^{14}\text{C}$ -メキタジン 5mg/kg を経口投与 24 時間後で乳仔 1 匹当たり 0.039%であったとの報告がある<sup>30)</sup>。

(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>

- 1) ラットに  $^{14}\text{C}$ -メキタジン 5mg/kg を経口投与したときの組織内濃度は、ほとんどの組織で投与後 1 ~ 4 時間で最高に達し、その順位は 1 時間値で小腸 > 胃 > 肺・肝 > 腎・副腎・膵・脾 > 大腸・下垂体・心・子宮の順で、中枢神経系への分布は低い<sup>30, 33)</sup>。
- 2) 幼若ラット (3 週齢) に  $^{14}\text{C}$ -メキタジン 5mg/kg を経口投与した場合、放射能の分布は肺、肝、副腎に高く、肺中の未変化体濃度は血漿中の約 50 倍 (4 時間後) であった<sup>31)</sup>。

## 5. 代謝

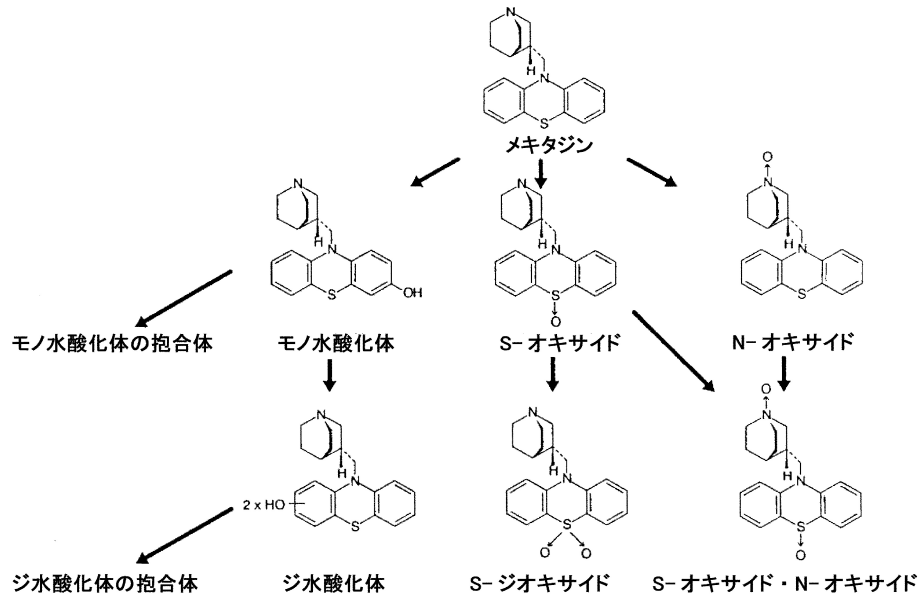
(1) 代謝部位及び代謝経路 :

ゼスラン錠 : 健康成人 (n=6) にゼスラン錠を 15mg 経口投与したときの尿中排泄量は、投与量の約 20%であった。尿、血漿から未変化体のほか代謝物としてモノ水酸化体、S-オキサイド、N-オキサイド及び抱合体が確認されている<sup>34)</sup>。

ゼスラン小児用シロップ :

小児気管支喘息患児 (n=7) にゼスランシロップ 0.12mg/kg を経口投与したときの尿中排泄量は、投与量の約 20%であった。尿、血漿から未変化体のほか代謝物としてモノ水酸化体、S-オキサイド、N-オキサイド及び抱合体が確認されている<sup>22)</sup>。

メキタジンの推定代謝経路



<参考>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -メキタジン 5mg/kg を経口投与したとき、尿、血漿などからモノ水酸化体、ジ水酸化体、スルホン、N-オキシド、S-オキシド及び抱合体が確認されている。その主な割合は、糞中では未変化体が 36 ~ 42%、モノ水酸化体の抱合体が 30 ~ 34%、尿中では抱合体が 36 ~ 73%、胆汁中では抱合体が 77 ~ 81%、血漿中では抱合体 40 ~ 58%であった<sup>35)</sup>。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種<sup>36)</sup> :

メキタジンは主に CYP2D6 により代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

<参考>

ラットに経口投与した場合、モノ水酸化体の同種 PCA 反応の抑制及び N-オキシドの毒性はメキタジンに比し弱く、モノ水酸化体の静脈内投与による毒性はメキタジンと同程度である<sup>37~39)</sup>。モルモット回腸における S-オキシドの抗ヒスタミン活性及び抗アセチルコリン活性はメキタジンに比し弱く、また、マウスに経口投与した場合、S-オキシドの毒性はメキタジンに比し弱い<sup>40)</sup>。

(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：

尿中及び糞中（推定）

<参考>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -メキタジン 5mg/kg を経口投与したとき、48 時間までに投与量の約 24% が尿中へ、約 67% が糞中に排泄され、また 21 日間の連続投与でも生体内蓄積性はみられない<sup>30, 32, 33)</sup>。

### (2) 排泄率：

ゼスラン錠：健康成人（n=6）にゼスラン錠 15mg を経口投与したとき 48 時間までに投与量の約 20% が尿中に排泄される<sup>34)</sup>。

ゼスラン小児用シロップ：

小児気管支喘息患児（n=7）にゼスランシロップ 0.12mg/kg を経口投与したとき投与後 24 時間までに尿中に排泄された未変化体は 0.46% であり、代謝物を含めた総排泄率は 12.6% であった<sup>22)</sup>。

メキタジンの尿中未変化体及び代謝物の尿中排泄率（%）

メキタジン	メキタジン N-オキシサイド	メキタジン モノ水酸化体	メキタジン S-オキシサイド	抱合体	合計
0.46±0.11	0.11±0.02	2.11±0.92	1.07±0.36	8.86±1.86	12.62±3.14

(n=7、Mean±S.E.)

### (3) 排泄速度：

VII.6. 「(2)排泄率」を参照

## 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）

ゼスラン錠：

#### 禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分、フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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. 前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者 [抗コリン作用により排尿困難等を起こすことがある。]

<解説>

1. 本剤はフェノチアジン骨格を有する化合物であり、フェノチアジン系化合物あるいはその類似化合物に対して過敏症の既往を有する患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性がある。
2. 本剤には抗コリン作用があり、瞳孔括約筋弛緩による散瞳と共に房水通路が狭くなり眼圧を上昇させることにより閉塞隅角緑内障の病態を悪化させるおそれがある。
3. 本剤には抗コリン作用があり、排尿筋の弛緩と尿道括約筋の収縮により排尿困難等の症状を起こすおそれがある。

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒：

#### 禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分、フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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. 下部尿路に閉塞性疾患のある患者 [抗コリン作用により排尿困難等を起こすことがある。]

<解説>

1. 本剤はフェノチアジン骨格を有する化合物であり、フェノチアジン系化合物あるいはその類似化合物に対して過敏症の既往を有する患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性がある。
2. 本剤には抗コリン作用があり、瞳孔括約筋弛緩による散瞳と共に房水通路が狭くなり眼圧を上昇させることにより閉塞隅角緑内障の病態を悪化させるおそれがある。
3. 本剤には抗コリン作用があり、排尿筋の弛緩と尿道括約筋の収縮により排尿困難等の症状を起こすおそれがある。

### 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

ゼスラン錠：

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎障害のある患者〔長期投与例で臨床検査値異常として BUN 上昇がみられることがある。〕
- (2) 開放隅角緑内障の患者〔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) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

#### <解説>

- (1) ゼスラン錠の気管支喘息の承認時迄の調査において、18 週以上長期投与された 63 例において、BUN が検査された 53 例のうち臨床検査値異常として BUN 上昇が 2 例に認められた（19.4→22.2mg/dL、15.8→21.9mg/dL）。いずれの症例も担当医より本剤との因果関係は否定されたが慎重を期して記載した。なお、本剤の使用成績調査において、腎疾患合併患者 143 例（18,552 例中）に使用されたが、腎障害あるいは腎機能異常の副作用が発現したとの指摘はない。
- (2) 開放隅角緑内障の患者に本剤を投与した場合における急性緑内障発作のリスクを完全には否定できない。
- (3) VIII.9.「高齢者への投与」の項参照。

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒：

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎障害のある患者〔長期投与例で臨床検査値異常として BUN 上昇がみられることがある。〕
- (2) 開放隅角緑内障の患者〔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。〕

#### <解説>

- (1) ゼスランシロップ承認時迄の調査で長期投与された 51 例（痒疹性皮膚疾患：8～14 週、11 例、気管支喘息：6～12 ヶ月、40 例）において副作用の発現あるいは臨床検査値の異常変動は認められていない<sup>18,22)</sup>。なお、ゼスランシロップの使用成績調査において、腎障害合併患者 11 例（5,164 例中）に使用されたが、腎障害あるいは腎機能異常の副作用が発現したとの指摘はない。
- (2) 開放隅角緑内障の患者に本剤を投与した場合における急性緑内障発作のリスクを完全には否定できない。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

ゼスラン錠：

### 重要な基本的注意

**眠気**を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作には従事させないよう十分注意すること。

<解説>

本剤には中枢抑制作用があり、眠気を催すことがあるため、危険を伴う作業等への従事について注意を促している。

ゼスラン小児用シロップ：

### 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により**眠気**を催すことがあるので保護者に対し注意を与えること。  
また、高年齢の小児に対し本剤投与中には危険を伴う機械操作や遊戯などを行わないよう十分注意を与えること。
- (2) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が欠けるので、投与にあたっては保護者に対し患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等適切な処置をするよう注意を与えること。
- (3) 本剤は甘みがあるので、誤飲を避けるため、保護者に対し保管および取扱いについて十分注意を与えること。

<解説>

- (1) 本剤には中枢神経抑制作用があり、眠気を催すことがあるため、小児用製剤であることから危険を伴う機械操作・遊戯等が想定されるため、日常生活態度について注意を喚起している。
- (2) 本剤は小児用製剤であり、一般に自覚症状を訴える能力に欠ける年少児が対象であることを考慮して、処方の際には、保護者に対し患児の日常生活態度を十分観察するよう注意を促している。
- (3) 甘味による誤飲防止について注意を促している。

ゼスラン小児用細粒：

### 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により**眠気**を催すことがあるので保護者に対し注意を与えること。  
また、高年齢の小児に対し本剤投与中には危険を伴う機械操作や遊戯などを行わないよう十分注意を与えること。
- (2) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が欠けるので、投与にあたっては保護者に対し患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等適切な処置をするよう注意を与えること。

<解説>

- (1) 本剤には中枢神経抑制作用があり、眠気を催すことがあるため、小児用製剤であることから危険を伴う機械操作・遊戯等が想定されるため、日常生活態度について注意を喚起している。
- (2) 本剤は小児用製剤であり、一般に自覚症状を訴える能力に欠ける年少児が対象であることを考慮して、処方の際には、保護者に対し患児の日常生活態度を十分観察するよう注意を促している。

## 7. 相互作用

(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（バルビツール酸誘導体、麻酔剤、麻薬性鎮痛剤、鎮静剤、精神安定剤等） フェノバルビタール等	眠気等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。
抗コリン作用を有する薬剤（三環系抗うつ剤、MAO阻害剤等） イミプラミン塩酸塩、ブチルスコポラミン臭化物等	口渇、排尿困難等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	本剤の抗コリン作用により、作用が増強されることがある。
メトキサレン	光線過敏症を起こすおそれがある。	これらの薬剤は光線感受性を高める作用を有する。
アルコール	眠気等があらわれることがあるので、アルコール含有清涼飲料水等の摂取に注意すること。	本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。

<解説>

- 1) 本剤及び中枢神経抑制剤やアルコールの併用により中枢神経抑制作用が相加的に増強されることがある。また、他の抗ヒスタミン剤でも同様の記載がなされている。
- 2) 本剤及び抗うつ剤、MAO阻害剤、アトロピン様作用を有する薬剤の併用により抗コリン作用が相加的に増強されることがある。また、他の抗ヒスタミン剤でも同様の記載がなされている。
- 3) メトキサレンは尋常性白斑の治療薬で、光線感受性を高める薬理作用を有し、「相互作用」の項にフェノチアジン系薬剤等の光線過敏症を起こすことがある薬剤との併用注意の記載がある。なお、本剤では光線過敏症の報告はあるが、これらの薬剤との併用により、相互作用が発現したとの報告はない。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要：

ゼスラン錠：

ゼスラン錠及びニポラジン錠（共同開発品目）、総症例 30,168 例中、1,005 例（3.33%）に副作用が認められた。  
その主なものは、眠気 654 例（2.17%）、倦怠感 139 例（0.46%）、口渇 134 例（0.44%）等であった。（再審査終了時）

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒：

ゼスランシロップ及びニポラジンシロップ（共同開発品目）、総症例 9,417 例中、52 例（0.55%）に副作用が認められた。その主なものは、眠気 15 例（0.16%）、下痢 10 例（0.11%）、発疹 8 例（0.09%）等であった。（再審査終了時）

### (2) 重大な副作用と初期症状：

#### 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー**（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、咽頭浮腫、蕁麻疹、嘔気等の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。
- 2) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、劇症肝炎の報告がある。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) **血小板減少**（頻度不明）：血小板減少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) その他の副作用：

ゼスラン錠：

分類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、光線過敏症	
肝臓 <sup>注2)</sup>		AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇	黄疸
血液 <sup>注1)</sup>		血小板減少	
精神神経系	眠気、倦怠感、ふらふら感	頭痛、めまい	興奮
消化器	口渇、胃部不快感	下痢、便秘、食欲不振、嘔吐、胃痛、腹痛	
循環器		胸部苦悶感、心悸亢進	
泌尿器		排尿困難	
その他		咽頭痛、浮腫、顔面潮紅、視調節障害、月経異常、味覚異常、口内しびれ感	

注 1) 発現した場合には投与を中止すること。

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し、適切な処置を行うこと。

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒：

分類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>			発疹、光線過敏症	
肝臓 <sup>注2)</sup>			AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇	黄疸
血液 <sup>注1)</sup>			好中球減少	血小板減少
精神神経系	眠気		倦怠感	ふらふら感、頭痛、めまい、興奮
消化器	下痢		嘔吐、口渇、食欲不振、胃痛	胃部不快感、便秘、腹痛
循環器			心悸亢進	胸部苦悶感
泌尿器				排尿困難
その他			味覚異常	浮腫、視調節障害、顔面潮紅、咽頭痛、月経異常、口内しびれ感

注1) 発現した場合には投与を中止すること。  
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し、適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

ゼスラン錠<sup>注)</sup>副作用発現頻度一覧表 (1)

	アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹、皮膚炎、皮膚痒痒症）		気管支喘息		計
	承認時迄の調査	承認時以降の調査（昭和63年10月6日迄）	承認時迄の調査	承認時以降の調査（平成6年3月29日迄）	
調査症例数 (1)	1,124	23,203	484	5,357	30,168
副作用発現症例数 (2)	200	601	45	159	1,005
副作用発現件数 (3)	276	716	57	208	1,257
副作用発現症例率 (2)/(1)×100	17.79%	2.59%	9.30%	2.97%	3.33%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)				
皮膚・皮膚付属器障害	<b>3 (0.27)</b>	<b>9 (0.04)</b>	<b>3 (0.62)</b>	<b>6 (0.11)</b>	<b>21 (0.07)</b>
発疹	2 (0.18)	8 (0.03)	1 (0.21)	4 (0.07)	15 (0.05)
蕁麻疹	—	—	1 (0.21)	—	1 (0.003)
かゆみ	—	—	1 (0.21)	1 (0.02)	2 (0.01)
皮疹	—	—	1 (0.21)	—	1 (0.003)
皮膚炎	1 (0.09)	—	—	1 (0.02)	2 (0.01)
日光過敏症	—	1 (0.004)	—	—	1 (0.003)
中枢・末梢神経系障害	<b>4 (0.36)</b>	<b>42 (0.18)</b>	<b>1 (0.21)</b>	<b>12 (0.22)</b>	<b>59 (0.20)</b>
ろれつがまわらない	—	—	—	1 (0.02)	1 (0.003)
頭痛	1 (0.09)	8 (0.03)	—	1 (0.02)	10 (0.03)
頭重 (感)	—	1 (0.004)	—	—	1 (0.003)
しびれ (感)	—	1 (0.004)	—	—	1 (0.003)
めまい	—	4 (0.02)	—	—	4 (0.01)
舌しびれ	—	1 (0.004)	—	1 (0.02)	2 (0.01)
口唇しびれ (感)	—	—	—	2 (0.04)	2 (0.01)
手指しびれ (感)	—	—	—	1 (0.02)	1 (0.003)
ふらふら (感)	3 (0.27)	29 (0.12)	1 (0.21)	7 (0.13)	40 (0.13)

注) 共同開発品目「ニボラジン錠」(アルフレッサファーマ株式会社) との合算である。

ゼスラン錠<sup>注</sup>副作用発現頻度一覧表 (2)

	アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒(湿疹、皮膚炎、皮膚癢痒症)		気管支喘息		計 <sup>注</sup>
	承認時迄の調査	承認時以降の調査(昭和63年10月6日迄)	承認時迄の調査	承認時以降の調査(平成6年3月29日迄)	
副作用の種類	副作用発現件数 (%)				
視覚障害	—	—	<b>2 (0.41)</b>	<b>1 (0.02)</b>	<b>3 (0.01)</b>
調節障害	—	—	2 (0.41)	1 (0.02)	3 (0.01)
その他の特殊感覚障害	—	<b>3 (0.01)</b>	—	<b>1 (0.02)</b>	<b>4 (0.01)</b>
苦味	—	1 (0.004)	—	1 (0.02)	2 (0.01)
味覚異常	—	2 (0.01)	—	—	2 (0.01)
精神障害	<b>160 (14.23)</b>	<b>401 (1.73)</b>	<b>20 (4.13)</b>	<b>73 (1.36)</b>	<b>654 (2.17)</b>
眠気	160 (14.23)	401 (1.73)	20 (4.13)	73 (1.36)	654 (2.17)
消化管障害	<b>28 (2.49)</b>	<b>154 (0.66)</b>	<b>19 (3.93)</b>	<b>51 (0.95)</b>	<b>252 (0.84)</b>
嘔気	4 (0.36)	9 (0.04)	1 (0.21)	2 (0.04)	16 (0.05)
嘔吐	—	1 (0.004)	—	—	1 (0.003)
下痢	5 (0.44)	8 (0.03)	1 (0.21)	3 (0.06)	17 (0.06)
口内炎	—	1 (0.004)	—	1 (0.02)	2 (0.01)
口渴	9 (0.80)	74 (0.32)	16 (3.31)	35 (0.65)	134 (0.44)
胸やけ	—	1 (0.004)	—	—	1 (0.003)
食欲不振	3 (0.27)	8 (0.03)	—	2 (0.04)	13 (0.04)
舌炎	—	—	—	1 (0.02)	1 (0.003)
腹痛	1 (0.09)	4 (0.02)	—	—	5 (0.02)
胃不快感	5 (0.44)	38 (0.16)	—	6 (0.11)	49 (0.16)
胃痛	2 (0.18)	13 (0.06)	—	1 (0.02)	16 (0.05)
心窩部不快感	—	—	1 (0.21)	—	1 (0.003)
便秘	1 (0.09)	15 (0.06)	—	3 (0.06)	19 (0.06)
肝臓・胆管系障害	—	<b>13 (0.06)</b>	—	<b>10 (0.19)</b>	<b>23 (0.08)</b>
AST (GOT) 上昇	—	9 (0.04)	—	9 (0.17)	18 (0.06)
ALT (GPT) 上昇	—	11 (0.05)	—	8 (0.15)	19 (0.06)
代謝・栄養障害	—	—	—	<b>2 (0.04)</b>	<b>2 (0.01)</b>
ALP 上昇	—	—	—	2 (0.04)	2 (0.01)
心拍数・心リズム障害	<b>1 (0.09)</b>	<b>3 (0.01)</b>	—	<b>2 (0.04)</b>	<b>6 (0.02)</b>
心悸亢進	1 (0.09)	3 (0.01)	—	2 (0.04)	6 (0.02)
呼吸器系障害	<b>3 (0.27)</b>	<b>1 (0.004)</b>	<b>5 (1.03)</b>	<b>13 (0.24)</b>	<b>22 (0.07)</b>
去痰困難	—	1 (0.004)	5 (1.03)	13 (0.24)	19 (0.06)
咽頭痛	3 (0.27)	—	—	—	3 (0.01)
白血球・網内系障害	—	—	—	<b>3 (0.06)</b>	<b>3 (0.01)</b>
好酸球増多(症)	—	—	—	1 (0.02)	1 (0.003)
白血球増多(症)	—	—	—	2 (0.04)	2 (0.01)
血小板・出血凝血障害	—	<b>1 (0.004)</b>	—	—	<b>1 (0.003)</b>
血小板減少(症)	—	1 (0.004)	—	—	1 (0.003)
泌尿器系障害	—	<b>3 (0.01)</b>	<b>2 (0.41)</b>	<b>4 (0.07)</b>	<b>9 (0.03)</b>
排尿困難	—	3 (0.01)	2 (0.41)	4 (0.07)	9 (0.03)
女性生殖(器)障害	—	<b>1 (0.004)</b>	—	—	<b>1 (0.003)</b>
月経異常	—	1 (0.004)	—	—	1 (0.003)
一般的全身障害	<b>73 (6.49)</b>	<b>54 (0.23)</b>	<b>4 (0.83)</b>	<b>19 (0.35)</b>	<b>150 (0.50)</b>
顔面浮腫	2 (0.18)	2 (0.01)	—	—	4 (0.01)
下肢浮腫	—	1 (0.004)	—	—	1 (0.003)
胸内苦悶症	1 (0.09)	1 (0.004)	—	1 (0.02)	3 (0.01)
ピリピリ感	—	1 (0.004)	—	—	1 (0.003)
倦怠(感)	71 (6.32)	48 (0.21)	2 (0.41)	18 (0.34)	139 (0.46)
浮腫	—	—	2 (0.41)	—	2 (0.01)
ほてり	—	1 (0.004)	—	—	1 (0.003)
顔面潮紅	1 (0.09)	4 (0.02)	—	—	5 (0.02)

器官別(過敏症、肝臓等)の小計は、副作用発現件数の合計ではなく、器官別副作用発現症例数(%)とした。

注) 共同開発品目「ニボラジン錠」(アルフレッサファーマ株式会社)との合算である。



ゼスランシロップ<sup>注</sup>副作用発現頻度一覧表

	承認時迄の調査	使用成績調査 (平成13年4月21日迄)	合計
調査施設数	67	905	972
調査症例数 (1)	588	8,829	9,417
副作用発現症例数 (2)	6	46	52
副作用発現件数 (3)	6	53	59
副作用発現症例率 (2)/(1)×100)	1.02%	0.52%	0.55%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
<b>皮膚・皮膚付属器障害</b>	<b>2 (0.34)</b>	<b>7 (0.08)</b>	<b>9 (0.10)</b>
じん麻疹	1 (0.17)	3 (0.03)	4 (0.04)
皮膚癢痒症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
発疹	1 (0.17)	3 (0.03)	4 (0.04)
<b>その他の特殊感覚障害</b>	—	<b>1 (0.01)</b>	<b>1 (0.01)</b>
苦味	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>精神障害</b>	<b>4 (0.68)</b>	<b>11 (0.12)</b>	<b>15 (0.16)</b>
眠気	4 (0.68)	11 (0.12)	15 (0.16)
<b>消化器障害</b>	—	<b>17 (0.19)</b>	<b>17 (0.18)</b>
嘔吐	—	5 (0.06)	5 (0.05)
下痢	—	10 (0.11)	10 (0.11)
口渇	—	2 (0.02)	2 (0.02)
食欲不振	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腸炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	—	<b>2 (0.02)</b>	<b>2 (0.02)</b>
AST (GOT) 上昇	—	2 (0.02)	2 (0.02)
ALT (GPT) 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>代謝・栄養障害</b>	—	<b>1 (0.01)</b>	<b>1 (0.01)</b>
ALP 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>心拍数・心リズム障害</b>	—	<b>1 (0.01)</b>	<b>1 (0.01)</b>
動悸	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>呼吸器障害</b>	—	<b>3 (0.03)</b>	<b>3 (0.03)</b>
息苦しい	—	1 (0.01)	1 (0.01)
アトピー性アレルギー性鼻炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻閉	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>白血球・網内系障害</b>	—	<b>3 (0.03)</b>	<b>3 (0.03)</b>
好中球減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球増多 (症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
好酸球増多 (症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>血小板・出血凝固障害</b>	—	<b>1 (0.01)</b>	<b>1 (0.01)</b>
血小板増多 (症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>泌尿器系障害</b>	—	<b>1 (0.01)</b>	<b>1 (0.01)</b>
血尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>一般的全身障害</b>	—	<b>1 (0.01)</b>	<b>1 (0.01)</b>
倦怠 (感)	—	1 (0.01)	1 (0.01)

器官別 (過敏症、肝臓等) の小計は、副作用発現件数の合計ではなく、器官別副作用発現症例数 (%) とした。

注) 共同開発品目「ニボラジンシロップ」(アルフレッサファーマ株式会社) との合算である。

ゼスランシロップ臨床検査値異常一覧表

ゼスランシロップ承認時迄の調査

臨床検査項目		発現症例数／検査症例数 (%)
一般血液検査	赤血球数	1/300 (0.30)
	白血球数	0/330
	ヘモグロビン	1/330 (0.30)
	ヘマトクリット	1/330 (0.30)
	血小板	1/329 (0.30)
	好塩基球	0/300
白血球分画	好酸球	3/304 (0.99)
	好中球	1/304 (0.33)
	リンパ球	1/315 (0.32)
	単球	0/315
肝機能	AST (GOT)	1/328 (0.30)
	ALT (GPT)	0/328
	ALP	3/317 (0.95)
	総ビリルビン	1/296 (0.34)
腎機能	BUN	0/317
	クレアチニン	0/218
尿生化学	蛋白	1/313 (0.32)
	糖	0/313
	ウロビリノーゲン	0/312
	潜血	1/158 (0.63)

(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：  
該当資料なし。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

関連事項として以下の記載あり。

VIII.2.「禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照。

**禁忌（次の患者には投与しないこと）**

1. 本剤の成分、フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

VIII.8.「(1)副作用の概要」の項参照。

- 1) **ショック、アナフィラキシー**（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、咽頭浮腫、蕁麻疹、嘔気等の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。

VIII.8.「(3)その他の副作用」の項参照。

頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
分類 過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹、光線過敏症	

注 1) 発現した場合には投与を中止すること。

<解説>

光毒性及び光感作性については、健常成人 20 例においてメキタジン 6mg/日の連続 2 週間内服投与による紫外線等に対する影響を検討した結果、内服量が少ないので何らの光毒性反応は認められなかった<sup>41)</sup>

## 9. 高齢者への投与

ゼスラン錠：

高齢者では副作用があらわれやすいので、注意すること。臨床試験において高齢者に口渇等の副作用の発現率が高い傾向が認められている。

<解説>

使用成績調査において 65 歳以上の高齢者 2,166 例（15,256 例中）に投与され、そのうち 71 例（3.28%）に眠気、口渇、胃不快感等の副作用が発現した。また、口渇等の胃腸系障害の発現頻度が高齢者では高かった。

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒：該当しない。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

ゼスラン錠：

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒：

本剤は、小児用製剤である。

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

<解説>

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、ゼスラン錠の使用成績調査において 13 例の妊婦に投与されたが、その妊婦及び新生児には特に異常が発現したとの指摘はない。また、動物実験にて特記すべき異常所見は認められていない [IX.2. 「(3) 生殖発生毒性試験」の項を参照]。
- (2) 動物実験（ラット）において、乳汁を介する乳仔（12 匹）への移行が、経口投与 24 時間後に乳仔 1 匹当たり 0.039%認められたが<sup>30)</sup>、ヒトの乳汁移行に関する報告はない。なお、ゼスラン錠の使用成績調査において 24 例の授乳婦に投与されたが、その授乳婦及び乳児に副作用が発現したとの指摘はない [VII.4. 「(3)乳汁中の移行性」の項を参照]。

## 11. 小児等への投与

ゼスラン錠：

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）。

<解説>

ゼスラン錠の使用成績調査において15才未満の小児2,110例（18,552例中）に投与され、そのうち17例（0.81%）に眠気、倦怠感等の副作用が発現した。

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒：

低出生体重児、新生児（使用経験がない）及び乳児（使用経験が少ない）に対する安全性は確立していない。

<解説>

ゼスランシロップの使用成績調査において1歳未満の乳児643例（5,390例中）に投与され、そのうち6例（0.93%）に眠気等の副作用が発現した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

## 13. 過量投与

徴候・症状：誤って過量服用したときに眠気、悪心、嘔吐、軽度の抗コリン作用性障害がみられる。

処置：通常、早期には催吐、胃洗浄を行う。必要に応じ補助呼吸又は人工呼吸、抗痙攣剤を投与する。

<解説>

本剤の開発国であるフランスの添付文書集（DICTIONNAIRE VIDAL）に「大量誤飲の場合、眠気、嘔気、嘔吐、軽い抗コリン作用性障害があらわれる。対症療法としては補助呼吸、人工呼吸を行うとともに抗痙攣剤を投与する。」との記載がある。また、類薬（マレイン酸クロルフェニラミン）の米国の添付文書集（PDR）では、「過量投与：中枢抑制症状（無呼吸等）、刺激症状（痙攣等）、アトロピン様症状（瞳孔の固定散大等）が発現することがある。処置としては催吐、胃洗浄を行い、透析は無効で興奮剤は禁忌である。」との記載がある。

#### 14. 適用上の注意

ゼスラン錠：

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、更には穿孔を起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)

また、関連事項としてVIII.6.「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項に以下の記載あり。

**眠気**を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作には従事させないよう十分注意すること。

ゼスラン小児用シロップ：

- (1) 本剤は防腐剤を添加していないので、他の容器に分割して使用する場合には、微生物汚染等を考慮して取扱いに注意すること。
- (2) 本剤は強い光にあると着色することがあるので、他の容器に分割して使用する場合には、取扱いに注意すること。
- (3) 他剤との配合についてはできるだけ避けることが望ましいが、やむを得ず配合する場合には、配合変化を起こすことがあるので注意すること。

また、関連事項としてVIII.6.「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項に以下の記載あり。

- (1) 本剤の投与により**眠気**を催すことがあるので保護者に対し注意を与えること。  
また、高年齢の小児に対し本剤投与中には危険を伴う機械操作や遊戯などを行わないよう十分注意を与えること。
- (2) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が欠けるので、投与にあたっては保護者に対し患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等適切な処置をするよう注意を与えること。
- (3) 本剤は甘みがあるので、誤飲を避けるため、保護者に対し保管および取扱いについて十分注意を与えること。

ゼスラン小児用細粒：該当しない。

ただし、関連事項としてVIII.6.「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項に以下の記載あり。

- (1) 本剤の投与により**眠気**を催すことがあるので保護者に対し注意を与えること。  
また、高年齢の小児に対し本剤投与中には危険を伴う機械操作や遊戯などを行わないよう十分注意を与えること。
- (2) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が欠けるので、投与にあたっては保護者に対し患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等適切な処置をするよう注意を与えること。

## 15. その他の注意

動物実験（ラット）でメラニンに対する親和性が認められている。また、他のフェノチアジン系化合物の長期投与又は大量投与により角膜・水晶体の混濁、網膜・角膜の色素沈着が報告されているので注意すること。

### <解説>

本剤 5mg/kg を有色ラット（Long-Evans 系）に、経口投与した実験<sup>32)</sup>において、メラニン含有組織（眼など）に対する親和性が認められた。また、構造類似であるクロルプロマジン、レボメプロマジン、塩酸チオリダジン（フェノチアジン系 Neuroleptics）は各々の使用上の注意の副作用の項に、長期又は大量投与により角膜・水晶体の混濁、網膜・角膜の色素沈着が発現する旨記載され、注意が喚起されている。しかし、本剤 5mg/kg/日 を白色ラット（Wistar 系）に経口投与した実験<sup>30)</sup>においては有色ラットで報告されたようなメラニン含有組織に対する親和性は認められていない。

## 16. その他

該当資料なし。

---

## 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」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし。

(3) 安全性薬理試験：

#### 1. 中枢作用

(1) 0.3 ～ 5mg/kg を静脈内投与した場合、自発脳波を徐波化し、また脳波覚醒反応及び脳波漸増反応を抑制する（ウサギ）。5 ～ 10mg/kg の経口投与では、オキシトレモリン振戦を抑制し、また 5 ～ 100mg/kg の経口投与では、自発運動、協調運動及び薬物誘発痙攣に明らかな作用をおよぼさない（マウス）<sup>42)</sup>。

(2) 5mg/kg の腹腔内投与にて H<sub>1</sub> レセプターに特異的親和性を示す <sup>3</sup>H-メピラミンの結合に対し、回腸（末梢組織）では有意な結合阻害を示すが、脳では有意な結合阻害は認められず、脳内 H<sub>1</sub> レセプターに対する親和性は低いと考えられる（モルモット）<sup>43)</sup>。

#### 2. 自律神経系に対する作用<sup>44)</sup>

(1) 0.1mg/kg の静脈内投与でノルエピネフリンによる昇圧反応を増強し、チラミン昇圧反応を抑制する（イヌ）。

(2) 25mg/kg 経口投与で持続性の散瞳を発現する（マウス）。

#### 3. 循環器作用<sup>44)</sup>

静脈内投与において 1 ～ 5mg/kg で心拍数の増加及び脈圧増大、5mg/kg 以上で血圧下降などを発現し、20mg/kg で心電図変化をきたす（麻酔イヌ）。

(4) その他の薬理試験：

局所麻酔作用<sup>44)</sup>

0.01 ～ 0.30% の点眼投与にてリドカインと同等（浸潤麻酔）及び 3.5 倍（表面麻酔）の局所麻酔作用を有する（モルモット）。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>45, 46)</sup> :

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)

動物		投与経路			
		経口	皮下	腹腔	
JCL-Wistar ラット	1 日齢 <sup>注1)</sup>	幼若雄	86	—	—
		幼若雌	81	—	—
	1 週齢 <sup>注1)</sup>	幼若雄	119	—	—
		幼若雌	122	—	—
	2 週齢 <sup>注1)</sup>	幼若雄	202	—	—
		幼若雌	229	—	—
	3 週齢 <sup>注1)</sup>	幼若雄	298	—	—
		幼若雌	296	—	—
	6 週齢 <sup>注2)</sup>	成熟雄	245	1,050	58
		成熟雌	400	690	54
JCL-ICR 系 マウス	7 週齢 <sup>注2)</sup>	成熟雄	210	278	71
		成熟雌	273	350	54

注 1) Probit 法 注 2) Litchfield-Wilcoxon 法

### (2) 反復投与毒性試験 :

1. Wistar 系雌雄ラットに 1 日 4、12、36、108mg/kg を 30 日間連続経口投与した試験において、12mg/kg 以上で散瞳、体重増加の抑制が認められている。36mg/kg 群で自発運動の抑制が認められ、108mg/kg では全例が死亡している<sup>46)</sup>。
2. Wistar 系雌雄幼若ラット (3 週齢) に 1 日 1.33、4、12、36mg/kg を 28 日間連続投与した試験において、12mg/kg 以上で散瞳、36mg/kg 以上で有意な体重増加の抑制が認められている。この変化は休薬により回復した。無影響量は 4mg/kg と考えられる<sup>47)</sup>。
3. ビーグル犬 (雌雄) に 1 日 1、5、25mg/kg を 13 週間連続経口投与した試験において、5 及び 25mg/kg で散瞳が認められている。25mg/kg で、投与初期に摂餌、摂水量の減少に伴う体重増加抑制、自発運動の抑制、嗜眠が認められた以外、特記すべき異常所見は認められていない<sup>48)</sup>。
4. Wistar 系雌雄ラットに 1 日 2、6、18、54mg/kg を 180 日間連続経口投与した試験において、6mg/kg 以上で散瞳、18mg/kg 以上で軽度の鎮静症状、衰弱、体重増加の抑制などが、また、54mg/kg 群で死亡が発現し、その剖検で、肺及び肝のうっ血性変化が認められた以外、特記すべき異常は認められていない<sup>49)</sup>。  
最大無作用量 : 2mg/kg/日 (ラット)



(3) 生殖発生毒性試験<sup>50～53)</sup> :

JCL-Wistar 系ラットの妊娠前・妊娠初期 (S<sub>1</sub>) に 1.25、5、20mg/kg/日、器官形成期 (S<sub>2</sub>) に 1.25、5、10、20mg/kg/日、周産期・授乳期 (S<sub>3</sub>) に 1.25、5、10mg/kg/日を各々経口投与した試験では、親動物 (妊娠あるいは哺育中) で S<sub>1</sub>、S<sub>3</sub> においては 1.25mg/kg 以上、S<sub>2</sub> においては 5mg/kg 以上、また新生仔で 5mg/kg 以上の用量で体重増加の抑制が認められた以外、本剤投与によると思われる特記すべき異常所見は認められていない。

また、日本白色ウサギの器官形成期に 5、25、125mg/kg/日を経口投与した試験では、125mg/kg 群の親動物に軽度の体重増加抑制がみられた以外、特記すべき異常所見は認められていない。

(4) その他の特殊毒性 :

1. 変異原性<sup>54)</sup>

マウス微小核法による染色体異常誘発性試験及び微生物による変異原性試験で変異原性は認められていない。

2. 依存性<sup>55)</sup>

バルビタール型依存マウス及びラット長期投与による身体的依存性形成能試験で依存性は認められていない。

3. 抗原性<sup>56)</sup>

モルモットによる全身アナフィラキシー試験及びマウスによる IgE 抗体産生能試験で抗原性は認められていない。

4. 光感作用<sup>57)</sup>

モルモットによる光アレルギー試験、光毒性試験、光化学反応試験において軽度の光感反応が認められている。

[VIII.15. 「その他の注意」の<解説>を参照]

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：ゼスラン錠                      該当しない。  
          ゼスラン小児用シロップ    該当しない。  
          ゼスラン小児用細粒        該当しない。  
有効成分：メキタジン 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限

ゼスラン錠                            : 外箱等に表示 (5年)  
ゼスラン小児用シロップ : 外箱等に表示 (3年)  
  (使用期限内であっても、開栓後は速やかに使用すること。)  
ゼスラン小児用細粒                 : 外箱等に表示 (3年)

### 3. 貯法・保存条件

ゼスラン錠                            : 遮光・室温保存  
ゼスラン小児用シロップ : 遮光・室温保存  
ゼスラン小児用細粒                 : 遮光・室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当資料なし。

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

ゼスラン錠：

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから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、更には穿孔を起して縦隔  
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)

VIII.14.「適用上の注意」の項参照。

#### (3) 調剤時の留意点について：

ゼスラン小児用シロップ：

- (1) 本剤は防腐剤を添加していないので、他の容器に分割して使用する場合には、微生物汚染等を考慮して取扱いに注意すること。
- (2) 本剤は強い光にあたると着色することがあるので、他の容器に分割して使用する場合には、取扱いに注意すること。

VIII.14.「適用上の注意」の項参照。

<液ダレ防止キャップ装着方法>

液ダレ防止のため、添付の液ダレ防止キャップを以下の手順で付け替えてください。



- ① 金属キャップ・ゴム栓を取りはずし、捨ててください。
- ② 添付の液ダレ防止キャップを袋から取り出し一旦瓶に取り付けてください。
- ③ 液ダレ防止キャップを最後まで締めた後、キャップを緩めはずしてください。
- ④ 瓶口に液ダレ防止用の中栓が残ります。

## 5. 承認条件等

該当しない。

## 6. 包装

ゼスラン錠 (1錠中メキタジン 3mg 含有) :

PTP 100錠 (10錠×10)、PTP 500錠 (10錠×50)

PTP 1,000錠 (10錠×100)、PTP 3,000錠 (10錠×300)

PTP 1,400錠 (14錠×100)

バラ 500錠

ゼスラン小児用シロップ (1mL 中メキタジン 0.3mg 含有) : 100mL、500mL (瓶)

ゼスラン小児用細粒 (1g 中メキタジン 6mg 含有) : 100g (瓶)

## 7. 容器の材質

ゼスラン錠 : ・ PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔  
・ バラ : 褐色ガラス瓶

ゼスラン小児用シロップ : 遮光ガラス瓶

ゼスラン小児用細粒 : 乳白色ポリエチレン瓶

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：ニポラジン錠・小児用シロップ 0.03%・小児用細粒 0.6%、メキタミン錠 3mg、シークナロン錠 3mg、ハレムニン錠 3mg、ベナンザール錠 3mg、メキタゼノン錠 3mg、ヒスポラン錠 3mg、メキタジン DS0.6%「KN」、メキタジン細粒 0.6%「タイヨー」、メキタジン錠 3mg「タイヨー」など。

同効薬：ケトチフェンフマル酸塩、アゼラスチン塩酸塩、オキサトミド、フェキソフェナジン塩酸塩、エメダスチンフマル酸塩、エバスチン、アンレキサノクス、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、イブジラスト、ペミロラストカリウム、タザノラスト、オザグレル塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、スプラタストトシル酸塩、プランルカスト、レボカバスチン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、オロパタジン塩酸塩、セチリジン塩酸塩、ロラタジン、ジフェンヒドラミン、プロメタジン塩酸塩、アリメマジン酒石酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジフェニルピラリン塩酸塩、シプロヘプタジン塩酸塩、ホモクロルシクリジン塩酸塩、クレマスチンフマル酸塩、ヒドロキシジン塩酸塩など。

## 9. 国際誕生年月日

1970年1月31日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
ゼスラン錠 3mg <sup>注1)</sup>	2009年3月26日	22100AMX00514000
ゼスラン小児用シロップ 0.03% <sup>注2)</sup>	2008年3月7日	22000AMX00469000
ゼスラン小児用細粒 0.6%	2001年3月14日	21300AMZ00194000

注1) 販売名変更前の「ゼスラン錠」は承認番号 15700AMZ01116000 で 1982年10月7日に製造承認された。

注2) 販売名変更前の「ゼスランシロップ」は承認番号 20900AMZ00332000 で 1997年4月22日に製造承認された。

## 11. 薬価基準収載年月日

ゼスラン錠 3mg<sup>注1)</sup> : 2009年9月25日

ゼスラン小児用シロップ 0.03%<sup>注2)</sup> : 2008年6月20日

ゼスラン小児用細粒 0.6% : 2001年7月6日

注1) 販売名変更前の「ゼスラン錠」は 1983年2月3日に薬価基準収載、1983年2月3日に販売開始された。

注2) 販売名変更前の「ゼスランシロップ」は 1997年6月20日に薬価基準収載、1997年8月1日に販売開始された。

## 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

ゼスラン錠 : 1990年3月30日 気管支喘息効能追加

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒 : 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

ゼスラン錠：・アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒  
(湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症)：1990年9月5日承認内容に同じ。  
・気管支喘息：1996年3月7日承認内容に同じ。  
ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒：2005年1月13日承認内容に同じ。

### 14. 再審査期間

ゼスラン錠：・アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒  
(湿疹・皮膚炎・皮膚瘙痒症)  
：1982年10月7日～1988年10月6日(終了)  
・気管支喘息：1990年3月30日～1994年3月29日(終了)  
ゼスラン小児用シロップ：1997年4月22日～2001年4月21日(終了)  
ゼスラン小児用細粒：2001年3月14日～2001年4月21日(終了)

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

販売名	包装	HOT 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
ゼスラン錠 3mg <sup>注1)</sup>	PTP 100錠	1093278010205	4413004F1251	620932701
	PTP 500錠	1093278010206		
	PTP1,000錠	1093278010207		
	PTP1,400錠	1093278010302		
	PTP3,000錠	1093278010208		
	バラ 500錠	1093278010102		
ゼスラン小児用 シロップ 0.03% <sup>注2)</sup>	100mL (瓶)	1093391010103	4413004Q1058	620006955
	500mL (瓶)	1093391010201		
ゼスラン小児用 細粒 0.6%	100g (瓶)	1143799010101	4413004C2022	610453057

注1) 販売名変更前の「ゼスラン錠」の薬価基準収載医薬品コードは4413004F1030であった。

注2) 販売名変更前の「ゼスランシロップ」の薬価基準収載医薬品コードは4413004Q1023であった。

### 17. 保険給付上の注意

該当しない。

1. 引用文献

- 1) 信太 隆夫 他：臨床医薬、4(4),611(1988)
- 2) 長野 準 他：臨床医薬、4(6),991(1988)
- 3) 佐野 靖之 他：Prog.Med.、8(9),2159(1988)
- 4) 三井 健司：臨床医薬、4(5),745(1988)
- 5) 須貝 哲郎：基礎と臨床、15(5),2897(1981)
- 6) 久木田 淳 他：皮膚、23(3),332(1981)
- 7) 須貝 哲郎：基礎と臨床、15(9),4466(1981)
- 8) 雲井 健雄 他：耳鼻臨床、74(2),171(1981)
- 9) 古内 一郎 他：耳鼻咽喉科展望、24(補 1),74(1981)
- 10) 外松 茂太郎 他：皮膚、23(2),260(1981)
- 11) 武田 一雄 他：耳鼻臨床、74(3),381(1981)
- 12) 久木田 淳 他：西日本皮膚科、43(6),1346(1981)
- 13) 斎藤 英雄 他：耳鼻咽喉科展望、27(補 4),531(1984)
- 14) 三河 春樹 他：小児科臨床、46(4),983(1993)
- 15) 三河 春樹 他：小児科臨床、46(4),967(1993)
- 16) 奥田 稔 他：耳鼻咽喉科展望、33(補 5),637(1990)
- 17) 奥田 稔 他：耳鼻咽喉科展望、36(4),515(1993)
- 18) 木村 俊次 他：西日本皮膚科、55(3),507(1993)
- 19) 須貝 哲郎 他：基礎と臨床、27(3),1081(1993)
- 20) 石岡 忠夫：医学と薬学、5(5),807(1981)
- 21) 長野 準 他：臨床医薬、4(6), 1013(1988)
- 22) 佐々木 聖 他：基礎と臨床、27(3),1003(1993)
- 23) 藤村 一 他：日薬理誌、78,279(1981)A
- 24) 藤村 一 他：日薬理誌、78,291(1981)
- 25) 河野 茂勝 他：日薬理誌、92,145 (1988)
- 26) K. Tasaka et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*、40(II)10,1092(1990)
- 27) 河野 茂勝 他：日薬理誌、92,159(1988)
- 28) 寺門 敬夫 他：社内資料 メキタジンの健常人における体内動態に関する研究
- 29) 夜船 勝彦：社内資料 ゼスラン小児用細粒 0.6%生物学的同等性に関する試験成績
- 30) 宗田 靖二 他：医薬品研究、12(2),462(1981)
- 31) 横山 信治 他：基礎と臨床、26(14),67(1992)
- 32) 横山 信治 他：医薬品研究、12(2),506(1981)
- 33) 横山 信治 他：医薬品研究、12(2),481(1981)
- 34) 中島 光好 他：社内資料 新抗ヒスタミン剤 Mequitazine の健康人における薬物動態と作業能率におよぼす影響
- 35) 宗田 靖二 他：医薬品研究、12(2),489(1981)
- 36) K.Nakamura et al. : *J.Pharmacol.Exp.Ther.*、284(2),437 (1998)

- 37)佐野 光一 他：社内資料 メキタジン代謝物のラットにおける静脈内投与による単回投与毒性試験
- 38)高橋 秀俊：社内資料 メキタジン分解物の雄ラットにおける経口単回投与毒性試験
- 39)舩木 成幸 他：社内資料 メキタジン代謝物の抗アレルギー作用 ～モノ水酸化体のラット 48 時間同種 PCA に及ぼす影響～
- 40)北条 雅一 他：日薬理誌、78,431(1981)
- 41)須貝 哲郎：皮膚、25(3),344(1983)
- 42)藤村 一 他：日薬理誌、78,249(1981)
- 43)A.Uzan. et al. : Allergie et Immunologie、11,27(1979)
- 44)北条 雅一 他：日薬理誌、78,403(1981)
- 45)小林 洋四郎 他：社内資料 Mequitazine の幼若ラットにおける経口投与による急性毒性試験
- 46)藤村 一 他：応用薬理、22(4),491(1981)
- 47)高橋 みち子 他：薬理と治療、20(11),4281(1992)
- 48)矢野 譲次 他：J.Toxicol.Sci.、6,129(1981)
- 49)藤村 一 他：応用薬理、22(4),507(1981)
- 50)前田 広由 他：応用薬理、21(6),855(1981)
- 51)前田 広由 他：応用薬理、21(6),867(1981)
- 52)前田 広由 他：応用薬理、21(6),893(1981)
- 53)前田 広由 他：応用薬理、21(6),881(1981)
- 54)園 明 他：J.Toxicol.Sci.、6,123(1981)
- 55)金戸 洋：J.Toxicol.Sci.、6,61(1981)
- 56)辻野 正俊 他：社内資料 Mequitazine の抗原性に関する研究
- 57)村井 和征 他：社内資料 抗ヒスタミン剤 Mequitazine (LM-209) の光毒性および光アレルギー試験

## 2. その他の参考文献

ゼスラン錠：＜気管支喘息、その他に関する臨床文献＞

- 1) 長野 準 他：臨床医薬、4(5),735(1988)
- 2) 長岡 滋 他：Therapeutic Research,、4(3),589(1986)

＜アレルギー性鼻炎等に関する臨床文献＞

- 1) 黒坂 文武 他：基礎と臨床、18(7),3143(1984)
- 2) 小林 一女 他：医学と薬学、12(1),263(1984)
- 3) 山岸 益夫 他：耳鼻咽喉科展望、27(5),579(1984)
- 4) 増山 敬祐 他：耳鼻と臨床、31(2),270(1985)
- 5) 朝倉 光司 他：Prog.Med.、5(4),1237(1985)
- 6) 古内 一郎 他：Prog.Med.、6(1),235(1986)
- 7) 石崎 道治 他：Prog.Med.、7(1),161(1987)

＜じん麻疹に関する臨床文献＞

- 1) 鬼頭 芳子 他：Prog.Med、4(7),1456(1984)
- 2) 手嶋 秀毅 他：診療と新薬、21(8),1659(1984)

＜痒痒性皮膚疾患に関する臨床文献＞

- 1) 花咲 宏一 他：新薬と臨床、32(11),1868(1983)
- 2) 山田 健一 他：西日本皮膚科、46(増),287(1984)
- 3) 手塚 正 他：薬理と治療、12(4),1829(1984)
- 4) 菊池 一郎 他：Prog.Med、5(8),2408(1985)

ゼスラン小児用シロップ・ゼスラン小児用細粒：なし



## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

メキタジン錠剤は1974年11月に錠剤が、1983年2月にシロップ剤がフランス政府に承認されており、1976年にプリマラン錠、1984年にプリマランシロップの商品名で発売された。

国名	フランス
販売名(会社名)	PRIMALAN (Pierre Fabre Medicament)
発売年	1976年
剤型	10mg錠
効能・効果	種々のアレルギー症状(アレルギー性鼻炎、じん麻疹、結膜炎)
用法・用量	10mg/日(1～2回)
国名	フランス
販売名(会社名)	PRIMALAN Sirup (Pierre Fabre Medicament)
発売年	1984年
剤型	0.5mg/L(60mLボトル)
効能・効果	種々のアレルギー症状(痙攣性鼻炎、アレルギー性鼻炎、結膜炎、クイケンケ病の浮腫、じん麻疹)、湿疹痒疹に伴う皮膚痒疹症の緩和治療
用法・用量	1.25mg/5kg/日(1～2回)

メキタジン錠剤のフランス以外の主な承認国及び商品名は次の通りである。

国名	販売名	承認年
ドイツ	METAPLEXAN メタプレキセン	1976
イギリス	PRIMALAN プリマラン	1976

メキタジンシロップのフランス以外の主な承認国及び商品名は次の通りであり、小児用細粒の開発は本邦のみである。

国名	販売名	承認年
ドイツ	METAPLEXAN メタプレキセン	1985
オランダ	MIRCOL ミルコール	1985
ベルギー	MIRCOL ミルコール	1984
韓国	PRIMALAN プリマラン	1985
スペイン	MIRCOL ミルコール	1985
モロッコ	PRIMALAN プリマラン	1986
ポルトガル	PRIMALAN プリマラン	1984
スイス	VIGIGAN ビジガン	1987
ジャマイカ	PRIMALAN プリマラン	1988

本邦における効能効果は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

<効能・効果>

気管支喘息 アレルギー性鼻炎 じん麻疹

皮膚疾患に伴う痒疹(湿疹・皮膚炎、皮膚痒疹症)

## 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  
なし

# 旭化成ファーマ株式会社