

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

抗不安剤

処方箋医薬品

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

剤形	素錠、細粒		
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	メレックス錠 0.5mg : 1錠中メキサゾラム 0.5mg を含有 メレックス錠 1mg : 1錠中メキサゾラム 1.0mg を含有 メレックス細粒 0.1% : 1g 中メキサゾラム 1.0mg を含有		
一般名	和名：メキサゾラム（JAN） 洋名：Mexazolam（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		メレックス錠 0.5mg、 メレックス錠 1mg	メレックス細粒 0.1%
	製造販売承認年月日	1983年9月21日	2008年3月13日 (販売名変更による)
	薬価基準収載年月日	1984年3月17日	2008年6月20日 (販売名変更による)
	発売年月日	1984年4月2日	2008年6月 (販売名変更による)
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL:0120-189-132 FAX:03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info		

本 IF は 2019 年 7 月改訂（第 9 版）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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<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。この変更にあわせて、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、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）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材であり、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

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	10
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	10
1. 販売名	2	14. その他	10
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	11
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	11
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	11
2. 一般名	2	3. 臨床成績	11
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	11
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	11
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	11
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	12
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	13
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	13
7. CAS登録番号	2	3) 安全性試験	14
4) 患者・病態別試験	14	(6) 治療的使用	14
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)	14	1) 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	14
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 物理化学的性質	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	15
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	15
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	22
(5) 酸塩基解離定数	3	VII. 薬物動態に関する項目	23
(6) 分配係数	3	1. 血中濃度の推移・測定法	23
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 最高血中濃度到達時間	23
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	23
4. 有効成分の定量法	4	(4) 中毒域	26
(5) 食事・併用薬の影響	26	(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	26
IV. 製剤に関する項目	5	2. 薬物速度論的パラメータ	26
1. 剤 形	5	(1) 解析方法	26
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(2) 吸収速度定数	26
(2) 製剤の物性	5	(3) バイオアベイラビリティ	26
(3) 識別コード	5	(4) 消失速度定数	26
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	5	(5) クリアランス	26
2. 製剤の組成	5	(6) 分布容積	26
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	(7) 血漿蛋白結合率	26
(2) 添加物	5		
(3) その他	6		
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6		
4. 製剤の各種条件下における安定性	6		
5. 調製法及び溶解後の安定性	8		
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
7. 溶出性	9		
8. 生物学的試験法	9		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9		

3. 吸 収	26	13. 過量投与	40
4. 分 布	27	14. 適用上の注意	41
(1) 血液－脳関門通過性	27	15. その他の注意	41
(2) 血液－胎盤関門通過性	28	16. その他	41
(3) 乳汁への移行性	28		
(4) 髄液への移行性	28	IX. 非臨床試験に関する項目	42
(5) その他の組織への移行性	29	1. 薬理試験	42
5. 代 謝	30	(1) 薬効薬理試験	42
(1) 代謝部位及び代謝経路	30	(2) 副次的薬理試験	42
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	30	(3) 安全性薬理試験	42
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30	(4) その他の薬理試験	45
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	31	2. 毒性試験	45
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	31	(1) 単回投与毒性試験	45
6. 排 泄	31	(2) 反復投与毒性試験	46
(1) 排泄部位及び経路	31	(3) 生殖発生毒性試験	46
(2) 排泄率	32	(4) その他の特殊毒性	46
(3) 排泄速度	32	X. 管理的事項に関する項目	47
7. トランスポーターに関する情報	32	1. 規制区分	47
8. 透析等による除去率	32	2. 有効期間又は使用期限	47
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33	3. 貯法・保存条件	47
1. 警告内容とその理由	33	4. 薬剤取扱い上の注意点	47
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	33	5. 承認条件等	47
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	33	6. 包 装	47
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	33	7. 容器の材質	47
5. 慎重投与内容とその理由	33	8. 同一成分・同効薬	47
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	34	9. 国際誕生年月日	48
7. 相互作用	34	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	48
(1) 併用禁忌とその理由	34	11. 薬価基準収載年月日	48
(2) 併用注意とその理由	34	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	48
8. 副作用	35	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	48
(1) 副作用の概要	35	14. 再審査期間	48
(2) 重大な副作用と初期症状	35	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
(3) その他の副作用	35	16. 各種コード	48
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	36	17. 保険給付上の注意	48
(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	38	XI. 文 献	49
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	39	1. 引用文献	49
9. 高齢者への投与	39	2. その他の参考文献	50
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	40	XII. 参考資料	51
11. 小児等への投与	40	1. 主な外国での発売状況	51
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	40	2. 海外における臨床支援情報	51
		XIII. 備 考	52
		その他の関連資料	52

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

三共株式会社（現：第一三共株式会社）では、1955年頃から向精神薬の開発を目的に各種誘導体の合成研究を開始し、オキサゾロ〔3,2-d〕〔1,4〕-ベンゾジアゼピン誘導体を多数合成し検討した結果、1970年に国産初のマイナートランクライザー「セレナル」（オキサゾラム）、さらに1974年には「セパゾン」（クロキサゾラム）をそれぞれ上市した。「メレックス」（メキサゾラム）は、これら一連のオキサゾロベンゾジアゼピン誘導体の中から、より抗不安作用が強く、運動機能系に及ぼす影響が少ない化合物としてスクリーニングされたものである。1971年から基礎試験を開始した結果、薬理的には抗不安薬の指標とされる条件付けラットの葛藤改善作用及びマウスのメジマイドに対する抗痙攣作用等の成績から、より強力な作用を有する反面、毒性は低く、筋弛緩、歩行失調等の随伴症状は比較的弱いことが認められた。

一方、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、このうち対象疾患（神経症・心身症・自律神経失調症）で効果判定が行われたのは 783 例であった。その結果、全般改善率（著名改善＋改善例数/判定例数）は 70.5%（552/783）に認められ、特に神経症に対する効果は、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、また心身症についても慢性胃炎、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。さらに、神経領域におけるジアゼパム及びプラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果、強迫症状に対し有意にすぐれた効果が認められ、また内科領域におけるオキサゾラムを対照とした二重盲検比較試験においても緊張、強迫症状、睡眠障害などに有意にすぐれた効果が認められたことから、1983年9月「メレックス錠0.5mg」「メレックス錠1mg」及び「メレックス細粒」として製造販売承認取得に至った。

1992年6月、再審査結果公示の際に、「抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を踏まえ、効能・効果の表現方法が現行に改められた。

なお、医療事故防止対策として、「メレックス細粒」から「メレックス細粒 0.1%」に販売名の変更を申請し、2008年3月承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は「セレナル」（オキサゾラム）、「セパゾン」（クロキサゾラム）に次いで開発されたベンゾジアゼピン系抗不安剤で、長期作用型（24時間以上）に属する。

(1) 抗不安作用がすぐれている（「V.治療に関する項目」参照）。

(2) すぐれた臨床効果が得られている（「V.治療に関する項目」参照）。

（主に、内科領域では1.5mg/日、神経科領域では3mg/日）

(3) 神経症では、強迫、恐怖に高い改善率が得られている（「V.治療に関する項目」参照）。

(4) 胃・十二指腸潰瘍による各種愁訴に改善が見られる（「V.治療に関する項目」参照）。

(5) 頭痛、頭重、肩こり、めまい等の自律神経症状に改善がみられる（「V.治療に関する項目」参照）。

(6) 効果の発現が速やかである（「V.治療に関する項目」参照）。

(7) 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〕

重大な副作用としては、依存性（頻度不明）、刺激興奮（0.1%未満）、錯乱（頻度不明）があらわれることがある（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

メレックス®錠 0.5mg

メレックス®錠 1mg

メレックス®細粒 0.1%

(2)洋 名

MELEX® TABLETS 0.5mg

MELEX® TABLETS 1mg

MELEX® FINE GRANULES 0.1%

(3)名称の由来

一般名 Mexazolam の m、e、x、l を組み合わせ、語呂の良い MELEX と命名された。

2. 一般名

(1)和 名 (命名法)

メキサゾラム (JAN)

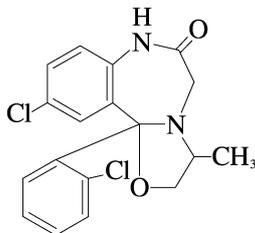
(2)洋 名 (命名法)

Mexazolam (JAN)

(3)ステム

ジアゼパム誘導体：-azolam (関連ステム：-azepam)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₁₆Cl₂N₂O₂

分子量：363.24

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：CS-386

7. CAS 登録番号

31868-18-5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性

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。

溶解度 (37°C)

pH 1.2	271µg/mL
pH 4.0	44µg/mL
pH 6.8	3µg/mL
水	5µg/mL

(3) 吸湿性

吸湿性なし

本品 200mg を秤量瓶にとり、40°C・80%RH の恒温・恒湿室中に放置し、1 週間にわたり重量増加率を測定した結果は以下に示すとおりである。

吸湿性

期間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	1 週間
平均重量増加率 (%) (n=3)	0.04	0.06	0.07	0.13	0.09

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 191°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：6.69 (室温、オキサゾリジン環、吸光度法)

(6) 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)

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品のアセトン溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (243nm)：325~355 (0.01g、メタノール、1000mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 室温経時試験 (開放・暗所*：27 カ月)

性状、紫外吸収スペクトル、吸光度、薄層クロマトグラフィー、含量につき検討した結果、いずれの試験項目においてもほとんど変化は認められなかった。

(2) 加温加湿経時試験 (開放・暗所*：40°C・75%RH・4 カ月、50°C・75%RH・3 カ月、60°C・75%RH・2 カ月)

いずれの試験項目においてもほとんど変化は認められなかった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(3) 光照射試験〔フェードメーター照射（2、6、24時間）、室内散光（20万・40万・60万 lx・時）〕

フェードメーター照射では、外観がその照射時間に応じて微黄色～黄色に変化し、薄層クロマトグラフィーにおいても原点にわずかに分解物のスポットが検出されたが、その他の試験項目においてはほとんど変化が認められなかった。室内散光ではほとんど変化は認められなかった。

* 室温検体保存室は厳密には暗所とはなっていないが、通常検体を紙箱等に入れて整理保存しているので暗所とした。

溶液状態での安定性

水	37℃、3時間で2%分解する。
液性（pH）	pH1.2、pH4.0及びpH6.8において、37℃、3時間で、それぞれ8%、5%及び5%分解する。

3. 有効成分の確認試験法

局外規「メキサゾラム」による

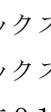
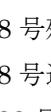
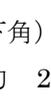
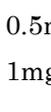
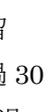
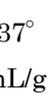
4. 有効成分の定量法

局外規「メキサゾラム」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

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	—			—

(2) 製剤の物性

錠剤

硬度：メレックス錠 0.5mg 4.2kg

メレックス錠 1mg 4.5kg

メレックス細粒 0.1%

粒度分布：18号残留 0%

18号通過 30号残留 1.3%

200号通過 0.3%

安息角（落下角）：37°

比容積：静的 2.0mL/g

動的 1.7mL/g

(3) 識別コード

上記「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

メレックス錠 0.5mg : 1錠中メキサゾラム 0.5mg を含有

メレックス錠 1mg : 1錠中メキサゾラム 1.0mg を含有

メレックス細粒 0.1% : 1g 中メキサゾラム 1.0mg を含有

(2) 添加物

メレックス錠 0.5mg	D-マンニトール、バレイショデンブン、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	
メレックス細粒 0.1%	D-マンニトール、乳糖水和物、バレイショデンブン、ヒドロキシプロピルセルロース

(3)その他

該当しない

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

(1)各種条件下における安定性

錠剤

内装：PTP（片面ポリプロピレンフィルム、片面アルミニウム箔）、外装：アルミニウム・ポリエチレンラミネート袋を 40℃・75%RH で 3 ヶ月経時した結果、外観、確認試験、純度試験は試験開始時と比較しほとんど変化を認めず、含量もほとんど低下を認めなかった。

細粒

1) 室温経時試験〔瓶、缶（乾燥剤入り）：暗所・27 ヶ月〕

性状、紫外吸収スペクトル、吸光度、薄層クロマトグラフ、含量につき検討した。12 ヶ月経時頃より分解物（EACC、DCBP）が認められたが、27 ヶ月経時で生成する EACC の量は約 2%、DCBP の量は約 1% 程度であり、薄層クロマトグラフにおいても対応する分解物が検出され、紫外吸収スペクトルにおける吸収極大波長も 1nm ほど浅色移動（短波長側への移動）したが、その他の試験項目ではほとんど変化が認められなかった。

（EACC、DCBP については「IV. 12. 混入する可能性のある夾雑物」参照）

2) 加温加湿経時試験〔瓶、缶（乾燥剤入り）：暗所・40℃・75%RH・4 ヶ月、50℃・75%RH・3 ヶ月、60℃・75%RH・2 ヶ月〕

経時条件が苛酷になるに従って分解物が認められるようになったが、各経時条件の最終経時期間における EACC の生成量は 0.5~2%、DCBP の生成量は 0~1% 程度であり、薄層クロマトグラフにおいても対応する分解物が検出され、紫外吸収スペクトルにおける吸収極大波長も 1~2nm 浅色移動（短波長側への移動）したが、その他の試験項目ではほとんど変化が認められなかった。

3) 光照射試験〔ポリプロピレン袋入り：フェードメーター照射（2、6、24 時間）、室内散光（20 万・40 万・60 万 lx・時）〕

フェードメーター24 時間照射のごとく苛酷な曝光条件では含量が徐々に低下したが、室内散光では 60 万 lx・時照射でわずかに分解物のスポットが観察されたのみで、その他の試験項目ではほとんど変化が認められなかった。

(2)長期保存試験

メレックス錠 0.5mg

	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	48 ヶ月	PTP・アルミピローパック・函	変化なし

試験項目：外観、含量、溶出試験、純度試験

メレックス錠 1mg

	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	48 ヶ月	PTP・アルミピローパック・函	変化なし

試験項目：外観、含量、溶出試験、純度試験

メレックス細粒 0.1%

	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	48 ヶ月	瓶・函	変化なし
	25°C/60%RH	48 ヶ月	ポリ袋・缶	変化なし

試験項目：外観、含量

<参考情報>

無包装状態における安定性

メレックス錠 0.5mg	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
開始時 ()内は承認規格値	白色の素錠 (片面 0.5 の刻印)	99 (90.0~110.0)	4	6 (5~7) (30 分以内)

1)温度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
40°C (遮光気密容器)	3 ヶ月	白色の素錠 (片面 0.5 の刻印)	変化なし	4	6 (5~7)

2)湿度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
25°C/75%RH (遮光、開放)	3 ヶ月	微黄色の素錠 (片面 0.5 の刻印)	3%低下	2	7 (6~8)

3)光に対する安定性

保存条件		試験項目			
光	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
1,000lx (室温) (気密容器)	120 万 lx・hr	微黄色の素錠 (片面 0.5 の刻印)	7%低下	4	7 (5~8)

IV. 製剤に関する項目

メレックス錠 1mg	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
開始時 ()内は承認規格値	白色の素錠 (片面割線・ 片面1の刻印)	96 (90.0~110.0)	5	6 (5~7) (30分以内)

1) 温度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
40℃ (遮光気密容器)	3ヵ月	白色の素錠 (片面割線・ 片面1の刻印)	変化なし	5	8 (5~9)

2) 湿度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
25℃/75%RH (遮光、開放)	3ヵ月	微黄色の素錠 (片面割線・ 片面1の刻印)	変化なし	3	8 (6~8)

3) 光に対する安定性

保存条件		試験項目			
光	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
1,000lx (室温) (気密容器)	120万 lx・hr	微黄色の素錠 (片面割線・ 片面1の刻印)	5%低下	5	7 (7~8)

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 (物理化学的变化)

メレックス細粒 0.1%

[配合方法]

メレックス細粒 0.1% 1.0g に対して被配合剤の成人 1 回量 (範囲がある場合は最大量) を混和した。

[経時条件]

25℃・75%RH 下で、曝露状態、分包品 (グラシンポリエチレンラミネート紙) の包装形態で 14 日間経時的に観察した。

[観察期間・項目]

配合直後、1・2・4・7・10・14 日目における外観変化 (色調、流動性、におい)、吸湿性 (重量増加率)

〔成績〕

(薬剤名、会社名は試験実施当時のものである)

配合変化のみられなかった薬剤

精神・神経用剤	レボトミン散 10%	(吉富)	コントロール散 10%	(武田)
	ヒルナミン散 50%	(塩野義)	セルシン散 10%	(武田)
	ヒルナミン細粒 10%	(塩野義)	エリスパン細粒	(住友)
	セレナール散 10%	(三共)	レキソタン細粒	(エーザイ)
	セパゾン散 1%	(三共)	リーゼ顆粒	(吉富)
鎮痙剤	アキネトン細粒	(大日本)	ドパストン散	(三共)
	トリモール細粒	(藤沢)		
降圧剤	カプトリル細粒	(三共)	ペルジピン散	(山之内)
消化性潰瘍用剤	ノイエル細粒 40%	(第一)	ドグマチール細粒 50%	(藤沢)
	タガメット細粒 20%	(住友)	コランチル顆粒	(塩野義)
	ドグマチール細粒 10%	(藤沢)		
健胃消化剤	エクセラージェ顆粒	(明治製菓)	ポリトーゼ顆粒	(武田)
	ベリチーム顆粒	(塩野義)	SM 散	(三共)
ビタミン剤	パントシン細粒 50%	(第一)		
その他	ハイゼット細粒	(大塚)	ピレチア	(塩野義)

配合変化のみられた薬剤 (被配合剤の特性による。防湿保存が必要)

タカジアスターゼ (三共) : 14 日目に吸湿によるブロック化 (曝露)
ビタメジン散 10% (三共) : 10 日目よりブロック化 (曝露)

7. 溶出性

メレックス錠 0.5mg・錠 1mg

局外規第三部「メキサゾラム錠」溶出試験による

メレックス細粒 0.1%

局外規第三部「メキサゾラム細粒」溶出試験による

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 蛍光反応

(2) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

(3) 日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

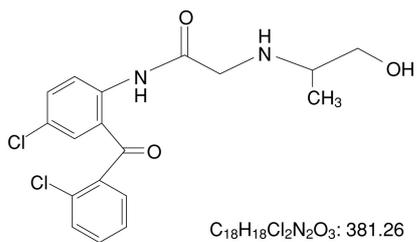
10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

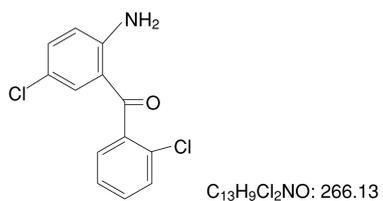
11. 力 価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物



EACC: 2-(2-hydroxy-1-methyl-ethylamino)acetamido-5-chloro-2'-chlorobenzophenone



DCBP: 2-amino-5-chloro-2'-chlorobenzophenone

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

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、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

2. 用法及び用量

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。

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^{1～4)}

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。

(3)臨床薬理試験

第I相試験⁵⁾

メキサゾラム錠1mg、2mg、4mgを1日1回（Step I）、2mgを1日3回（Step II）、及び2mgを1日3回5日間連続（Step III）、それぞれ3例の健康成人男子（26～54歳）に投与した。自覚症状としてはねむけ、ふらつきが主であり、1～2mgの1回投与ではなんら変化を示さないが、用量の増加に伴い増強し、ことにStep IIIでは著明であった。他覚症状としては、Step IIIで精神活動の低下、舌のもつれ、動作緩慢、失調性歩行などがみられた。この自覚症状の回復には、ほぼ4～5日を要した。理学的検査に大きな変動は認められず、臨床検査に異常所見は認められなかった。Step IIIの投与終了翌日に行われた脳波検査において、3例中2例に抗不安薬に特有な速波β波の増大が認められた。以上の試験成績から、健康成人が日常生活に支障をきたさないためには、1日量3～4mg以下が適量であり、1日6mgの連続投与はやや過量であろうと結論された。

5) 比嘉康宏、渡辺礼次郎：診療と新薬 1979;16(4):984-1000

注) 本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

(4)探索的試験

一般臨床試験^{1,2,3,6~21)}のメキサゾラム投与例 769 例及び二重盲検比較試験^{4,22)}のメキサゾラム投与例 152 例を加えた 921 例における 1 日投与量と効果、1 日投与回数と効果は以下のとおりであった。

1 日投与量と効果

1 日 7mg 以上の投与量は 921 例中 9 例のみで、ほとんどの症例に 1 日 6mg 以下の投与が行われ、神経症では 1 日 3mg 以下、心身症では 1 日 1.5mg 以下の投与が多かった。1 日投与量と臨床効果の関係では、神経症では 1 日 6mg 以下の高用量群にやや高い改善率が示され、心身症では各投与群とも 70%前後の改善が得られており、1 日投与量と改善率の間に一定の傾向は認められなかった。

1 日投与量別臨床効果

1 日投与量	神経症	精神病	心身症 (自律神経失調症を除く)	自律神経失調症	その他	計
≦1.5mg	64/96 66.7%	1/4	197/273 72.2%	55/78 70.5%		317/451 70.3%
≦3.0	148/211 70.1%	9/14 64.3%	42/64 65.6%	14/21 66.7%	0/1	213/311 68.5%
≦4.5	12/21 57.1%	0/1	5/5	0/3		17/30 56.7%
≦6.0	55/72 76.4%	8/11 72.7%	25/33 75.8%	1/3	0/1	89/120 74.2%
≧7.0	6/6	3/3				9/9
計	285/406 70.2%	21/33 63.6%	269/375 71.7%	70/105 66.7%	0/2	645/921 70.0%

1 日投与回数と効果

1 日 3 回投与が全症例中 812 例 (88.4%) に行われ、次いで 1 日 4 回投与、1 日 2 回投与の順であった。各疾患とも 1 日投与回数と臨床効果の間に一定の関係は認められなかった。

1 日投与回数別臨床効果

1 日投与回数	神経症	精神病	心身症 (自律神経失調症を除く)	自律神経失調症	その他	計
1 回			3/4	0/1		3/5
2 回	12/17 70.6%	2/6	8/10 80.0%	4/7	0/1	26/41 63.4%
3 回	257/365 70.4%	18/26 69.2%	238/331 71.9%	61/89 68.5%	0/1	574/812 70.7%
4 回	16/24 66.7%	1/1	20/30 66.7%	5/8		42/63 66.7%
計	285/406 70.2%	21/33 63.6%	269/375 71.7%	70/105 66.7%	0/2	645/921 70.0%

- 1) 松本博之ほか：臨床と研究 1981;58(1):241-248
- 2) 大野孝則ほか：薬物療法 1979;12(11):1381-1386
- 3) 長田洋文ほか：薬理と治療 1979;7(9):2791-2806

- 4) 鈴木仁一ほか：心身医学 1980;20(4):301-316
- 6) 石川知子ほか：薬理と治療 1978;6(4):1054-1061
- 7) 福水保郎：薬理と治療 1978;6(4):1062-1069
- 8) 大海作夫ほか：薬物療法 1978;11(11):979-984
- 9) 筒井末春：診療と新薬 1978;15(5):1159-1162
- 10) 佐々木大輔ほか：薬物療法 1978;11(11):985-990
- 11) 長谷川直義：薬理と治療 1978;6(4):1071-1076
- 12) 松嶋 喬ほか：診療と新薬 1979;16(9):2091-2095
- 13) 白水重義：診療と新薬 1980;17(2):387-396
- 14) 綱島康博、片山宗一：薬理と治療 1980;8(2):569-575
- 15) 高橋 清ほか：臨床と研究 1980;57(7):2353-2356
- 16) 中沢秀昭ほか：薬理と治療 1980;8(8):2743-2751
- 17) 比嘉康宏ほか：診療と新薬 1980;17(9):2341-2354
- 18) 古幡憲郎：新薬と臨床 1980;29(12):2041-2045
- 19) 斉藤敏二：診療と新薬 1981;18(3):547-550
- 20) 金子嗣郎：新薬と臨床 1981;30(3):561-566
- 21) 勝沼英宇ほか：Geriatric Medicine 1981;19(1):128-134
- 22) 伊藤 齊ほか：臨床評価 1981;9(2):319-354

注) 本剤の承認されている効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

二重盲検試験

①内科領域⁴⁾

14～72歳の心身症、神経症患者で、特に本態性高血圧症、胃・十二指腸潰瘍、過敏性大腸症候群、心臓神経症、自律神経失調症、不安神経症と診断された204例を対象にメキサゾラムの臨床的有用性について、オキサゾラム（セレナール）を対照とした二重盲検比較試験にて検討した（メキサゾラム99例、オキサゾラム105例）。

投与量は、第1週メキサゾラム1日量1.5mg、オキサゾラム30mg、第2週、第3週はメキサゾラム1日量1.5～3.0mg、オキサゾラム30～60mgのfixed and flexible scheduleによった。1日3回、3週間投与した結果、総合効果でメキサゾラム群の改善率は75.6%、オキサゾラム群は63.8%と心身症、神経症の治療に有用な薬剤であることが確認された。（「XⅢ. 1. 二重盲検試験成績（内科領域）」参照）

②神経科領域²²⁾

不安を主訴とした各種神経症と診断された入院、外来患者 170 例を対象に、神経症に対するメキサゾラムの薬効特性を検討することを目的としてジアゼパム及びプラセボを対照薬とした二重盲検群間比較法により検討した（メキサゾラム 54 例、ジアゼパム 58 例、プラセボ 58 例）。

投与量は、第 1 週メキサゾラム 1 日量 3mg、ジアゼパム 9mg、第 2 週目以降はメキサゾラム 1 日量 3～5mg、ジアゼパム 9～15mg の fixed-flexible schedule によった。原則として 1 日 3 回（毎食後）、4 週間投与した結果、メキサゾラム 1mg はジアゼパム 3mg と全般的効果では大体同等で臨床上有用性が高い薬剤であると推定された。

4) 鈴木仁一ほか：心身医学 1980;20(4):301-316

22) 伊藤 斉ほか：臨床評価 1981;9(2):319-354

注) 本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

3) 安全性試験

依存性

メキサゾラム 1.5～3.0mg/日を 3 週間投与された 98 例では依存性は発現しなかった⁴⁾。

メキサゾラム 1.0～4.5mg/日を 24 週、或いは 48 週間長期投与された 12 例では、1 例（1.5mg/日投与）に軽度の依存性が認められた¹⁷⁾。

4) 鈴木仁一ほか：心身医学 1980;20(4):301-316

17) 比嘉康宏ほか：診療と新薬 1980;17(9):2341-2354

4) 患者・病態別試験

「XⅢ. 2. 臨床試験成績の集計」参照

(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）

使用成績調査

製造販売承認取得後 6 年間に 407 施設から 7,274 例を収集した。

有効性について承認された適応疾患の使用例で、症状の推移に関する経過観察が行われている症例 4,203 例を対象に調査検討した結果、本剤投与前後の臨床症状はいずれの適応疾患群においても改善方向に推移しており、各適応疾患別の改善率及び適応症状の推移からみた改善度はいずれも承認時までの調査結果と同等か又はそれ以上であった。

安全性について全症例を対象に検討した結果、副作用発現症例は 379 例 5.2%で承認時までの調査の 1/4 であったが、臨床検査値異常を除いた自覚的副作用症状についてその構成を承認時までの調査と比較するとほぼ同じであった。また、承認時までの調査で使用経験の少ない症例について検討した結果、65 歳以上の高齢者で 1 日 2mg 以上の投与例では 10%前後の副作用発現症例率を認めた。その他、心障害（401 例）、肝障害（278 例）、腎障害（61 例）、血液障害を有する症例（86 例）、乳児・小児症例（7 歳～14 歳 26 例）、1 年以上の長期使用例（495 例）、妊娠中の症例（2 例）について特に安全性の面から留意する事項は見当たらなかった。6 ヶ月以上使用した症例について依存形成及び脱離症状について調査したが、身体依存を疑わせる症例は見られなかった。

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

ベンゾジアゼピン系抗不安剤

フルジアゼパム、ジアゼパム、クロキサゾラム、メダゼパム、オキサゾラム等

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位

ベンゾジアゼピン誘導体は脳内に広く存在するベンゾジアゼピン受容体のうち、情動と密接に関連する大脳辺縁系、大脳皮質、小脳などに分布するベンゾジアゼピン受容体に作用して不安、緊張等を解消させる。

作用機序

ベンゾジアゼピン受容体は、抑制性神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) の受容体及び Cl^- (クロライド) チャンネルと複合体を形成して機能的に共役している²³⁾。ベンゾジアゼピン誘導体はその受容体に結合することにより、GABA の GABA 受容体への親和性を増大させる。その結果、GABA 受容体と共役する Cl^- チャンネルが活性化され、 Cl^- イオンの透過性が高まる。即ち、ベンゾジアゼピン系薬物は GABA 系を介して Cl^- チャンネルの開口頻度を増加させ、 Cl^- の細胞内への流入を増加させて神経細胞を過分極の状態にさせることによって神経系に抑制的に作用する。GABA 受容体はビククリン感受性の $GABA_A$ 受容体とビククリン非感受性の $GABA_B$ 受容体に分類されているが、ベンゾジアゼピン受容体や Cl^- チャンネルと共役しているのは $GABA_A$ 受容体である²⁴⁾。

メキサゾラムは、闘争反応、狂暴性、攻撃性、興奮を抑制する作用、抗痙攣作用が強く、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。

(2)薬効を裏付ける試験成績

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^{25,26,27)}。

これらの静穏作用は、ネコ、ウサギの実験から、扁桃核-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。

1) 一般行動に対する作用²⁵⁾

カニクイザル (一群 4 匹) の行動に及ぼす作用を Norton の採点表により 6 時間にわたり観察し、ジアゼパムと比較した。その結果、メキサゾラムは 0.2mg/kg の用量で社交性を除く全ての行動に 25% 以上の変化を認めたが、同量のジアゼパムは防御行動にのみ 25% 以上の変化がみられ、メキサゾラムの方がやや強い作用を示した。

サルの行動に及ぼす作用 (0.2mg/kg 経口 n=4)

薬剤 \ 症状	社交性	満足感	興奮性	防御性	攻撃性	運動失調
メキサゾラム	11.3	25.0	-35.0	-43.8	-26.3	1/4
ジアゼパム	8.8	21.3	-21.3	-26.3	-22.5	0/4

数字は投与前に対する平均増減 (%)

2) 条件行動に対する作用

Sidman 型条件回避反応 (ラット)²⁸⁾

20 秒毎に 2 秒間の電気ショックが加えられるが、レバーを押すと、その時点からショック到来がさらに

20 秒延期される Operant box で訓練されたラットに対し、薬剤投与前の 1 時間と投与後の 2 時間にわたり、レバー押し回数と時間を記録し、各種パラメータを計算した。その結果、メキサゾラムはジアゼパムと異なり、反応数（レバー押し回数）を減少させることなく、平均反応時間の延長とショック総数の増加をもたらし、電気ショックの回避という負の強化における行動に対して特異性の高い薬物であることが示された。

Sidman 型条件回避反応に対する作用

薬 剤	投与経路	用量 (mg/kg)	反応数 ^{a)}	反応間時間 (IRT)		ショック総数	反応効率 ^{b)}
				平均	標準偏差		
メキサゾラム	腹腔	1~32	→	↑	↗	↑↑	→
ジアゼパム	皮下	2~8	↓	↑	↑↑	↑↑	↓↓

↑ ↓ : p<0.05 ↑↑ ↓↓ : p<0.01

a) 反応数：レバー押し回数 b) 反応効率： $\sum_{t=1}^{19} t \cdot f(t)$ 、但し f(t) は t 秒の IRT 頻度

3) 葛藤行動に対する作用

① ラットの葛藤行動に対する作用²⁵⁾

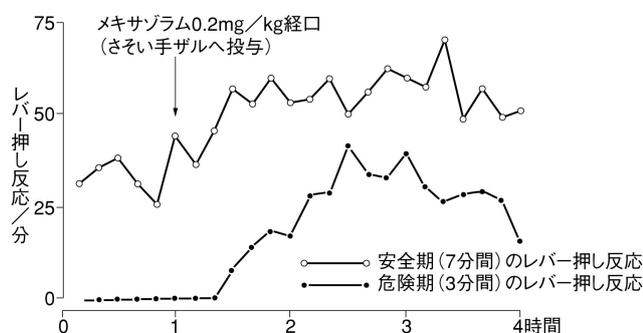
安全期（12 分間）には 12 回のレバー押しに対し 1 個の餌が与えられ、危険期（3 分間のブザー刺激）には 1 回のレバー押し毎に餌が与えられるが、同時に電撃ショックが加えられるよう設定した Skinner box で訓練されたラットにおいて、薬剤投与後と非投与時の葛藤期間（危険期に同じ）中のレバー押し反応を記録し、薬剤投与後のレバー押し反応が非投与時の 2 倍以上に増加した場合を葛藤緩解作用陽性として ED₅₀ 値を算出した。その結果、メキサゾラムの ED₅₀ 値は 0.21mg/kg であり、ジアゼパムの 0.56mg/kg に比し約 2.6 倍の作用を示した。

ラットにおける葛藤行動改善作用

薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg、経口)
メキサゾラム	0.21
ジアゼパム	0.56

② サルの葛藤行動に対する作用²⁷⁾

安全期にさそい手ザル（空腹猿）がレバーを押すと、不定期に餌が与えられるが、危険期（ブザーが鳴り続けている）にレバーを押すと、さそい手ザルに餌が与えられると同時に対座しているボスザル（攻撃猿）に電気ショックが与えられるケージで、さそい手ザルのレバー押し回数を測定した。メキサゾラム投与後の危険期におけるレバー押し回数は、ボスザルの威嚇にもかかわらず増加し、メキサゾラムの社会的に誘発した不安に対する改善効果が示唆された。



4) 馴化作用

① 電気刺激による闘争反応（マウス）

一対のマウスに足部より電気刺激を加えると、噛みつきを主とする闘争反応がみられる。この闘争反応に対してメキサゾラムはジアゼパムの約2倍強い抑制作用を示した。

マウスにおける電気刺激による闘争反応の抑制作用

薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg、経口)			
	薬 剤 投 与 後 (時間)			
	1	2	4	6
メキサゾラム	1.8	2.2	2.0	1.9
ジアゼパム	3.5	3.8	4.2	4.0
クロキサゾラム	2.2	2.3	2.6	2.9
オキサゾラム	19.0	16.0	17.5	20.5

(社内資料)

② 嗅球摘出ラットの狂暴性反応

ラットは嗅球を破壊除去されると噛みつきを主とする狂暴性反応を示す。この狂暴性反応に対する薬剤の抑制作用を score 法及びマウス噛み殺し法により判定した結果、メキサゾラムの抑制効果はジアゼパムの約1.5倍の強さであった。

嗅球摘出ラットの狂暴性反応の抑制作用（score 法）

薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg、経口)			
	薬 剤 投 与 後 (時間)			
	1	2	4	6
メキサゾラム	19	16	17	26
ジアゼパム	27	20	31	59

(社内資料)

③ 隔離ハムスターの闘争反応

ハムスターを隔離飼育したのち一対にすると、噛みつきを主とする闘争反応がみられる。この闘争反応に対してメキサゾラムはジアゼパムの約2~6倍強い抑制作用を示した。

ハムスターの自発的闘争反応の抑制作用

薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg、経口)			
	薬 剤 投 与 後 (時間)			
	1	2	3	4
メキサゾラム	>2	1.50	0.55	0.41
ジアゼパム	>4	2.60	2.20	2.60

(社内資料)

5) 抗痙攣作用

動物実験（マウス、ラット、サル）からメジマイド、カルチ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^{25,26)}。

① マウス

メキサゾラムは、マウスにおけるメジマイド及びカルチアゾール痙攣を抑制し、その効力はジアゼパムの約3倍であった。一方、抗ストリキニーネ痙攣作用はジアゼパムの約1/2.5であったが、抗電撃痙攣作用はジアゼパムとほぼ同程度であった。このことより、メキサゾラムは脊髄より上位の中枢に特異的に作用し、脊髄レベルに対してはジアゼパムより作用が弱いことが推察された。

マウスにおける抗痙攣作用

薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg、経口、薬剤投与1時間後)			
	抗メジマイド痙攣	抗カルチアゾール痙攣	抗ストリキニーネ痙攣	抗電撃痙攣
メキサゾラム	0.11	0.38	155	9.1
ジアゼパム	0.33	0.95	60	6.6
クロキサゾラム	0.23	0.75	180	26.0
オキサゾラム	1.40	5.30	670	35.0

(社内資料)

② ラット

メキサゾラムは、メジマイド及びカルチアゾール痙攣を抑制し、その効力はジアゼパムの約6~12倍であった。

ラットにおける抗痙攣作用

薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg、経口、薬剤投与1時間後)	
	抗メジマイド痙攣	抗カルチアゾール痙攣
メキサゾラム	0.31	0.76
ジアゼパム	3.6	4.7
クロキサゾラム	0.86	1.2
オキサゾラム	5.6	12.0

(社内資料)

6) 運動機能への作用

① マウス

筋弛緩作用を見る目的で傾斜板法を、筋弛緩作用及び運動失調を見る目的で回転棒法の各試験を行った。その結果各試験においてメキサゾラムはジアゼパムとほぼ同程度の作用を示した。

マウスにおける運動機能への作用

薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg、経口、薬剤投与1時間後)	
	傾斜板法	回転棒法
メキサゾラム	12	13
ジアゼパム	15	14
クロキサゾラム	24	19
オキサゾラム	90	75

筋弛緩作用及び催眠作用等を見る目的で正位反射抑制作用の試験を行った結果、メキサゾラムの正位反射抑制作用はジアゼパムの約 1/8 であった。

マウスにおける正位反射抑制作用

薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg、経口)			
	薬剤投与後の時間 (時間)			
	1	2	4	6
メキサゾラム	1150	1200	1200	1300
ジアゼパム	150	160	165	175

(社内資料)

② ラット

垂直網法試験、回転筒法試験において、メキサゾラムはジアゼパムの約 1.8 倍強い作用を示した。

ラットにおける筋弛緩作用

薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg、経口)	
	垂直網法	回転筒法
メキサゾラム	3.0	3.0
ジアゼパム	5.5	5.5
クロキサゾラム	3.9	2.4
オキサゾラム	19	20

(社内資料)

7) 抗不安作用と筋弛緩・運動失調作用の分離性

マウスにおける抗メジマイド痙攣作用（抗不安作用）と、回転棒法による抑制作用（筋弛緩・運動失調作用）につき、それぞれの ED₅₀ 値の比をとり分離性をみると、メキサゾラムはジアゼパムに比べ大きいことが認められた。

薬 剤	回転棒法 (ED ₅₀) / 抗メジマイド痙攣作用 (ED ₅₀)
メキサゾラム	13/0.11 = 118.2
ジアゼパム	14/0.33 = 42.4

8) 電気生理的検討による作用

① 扁桃核後発射の閾値に及ぼす作用（ネコ）²⁹⁾

扁桃核を刺激することにより、怒りや強い恐怖、不安が生ずるとされておりその後発射に対する抑制効果は、抗不安効果とつながる可能性が示唆されている。慢性的に電極を植え込んだネコにメキサゾラム 5mg/kg を経口投与すると、扁桃核の高頻度刺激による反応性後発射は海馬の波及性後発射を含めて著明に抑制され、刺激閾値は上昇し、閾値電圧刺激による後発射の持続時間も短縮した。

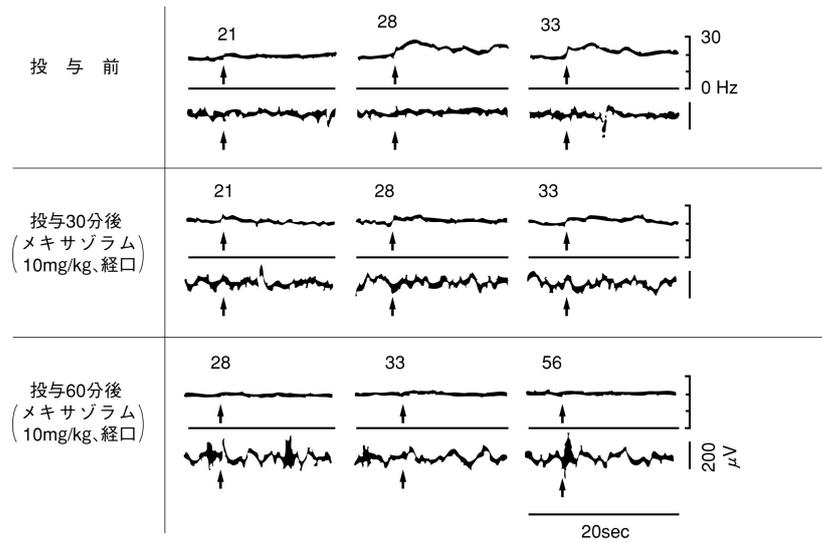
扁桃核後発射の閾値に及ぼす作用

薬 剤	用量 (mg/kg、経口)	ネコの匹数	閾値の増減 (%)
対 照	0	5	— (+10)
メキサゾラム	5	3	↑ (+31)
	10	3	↑ (+30)
ジアゼパム	5	4	— (+5)
	10	4	— (+12)
	20	5	— (+14)

— : -5% ~ +25% ↑ : +25% 以上

② γ -運動ニューロンの興奮に対する作用 (ネコ) 30)

動物は恐怖等で驚愕すると背をまるめ、また水に浸すと体緊張が亢進するので、ストレス性の刺激は筋緊張を高めると考えられる。また、視床下部のニューロンはストレス性刺激によって興奮すること、ならびに視床下部の刺激は筋緊張を維持する γ -運動ニューロンの活動を高めることが知られている。ネコに対してメキサゾラム 10mg/kg を経口投与することにより、視床下部刺激による γ -運動ニューロンの興奮は抑制され、興奮させるための閾値も上昇した。このことは、メキサゾラムがストレス性の筋緊張亢進を緩解することを示している。

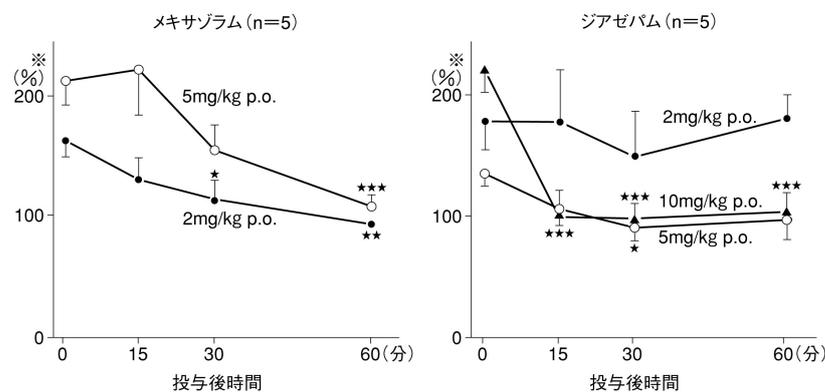


上段の記録：足底神経より記録した単一筋紡錘の発火頻度
 下段の記録：脳波
 矢印：視床下部刺激 (パルス幅50 μ sec、頻度333Hzで100パルス)
 数字：視床下部刺激時の刺激電圧 (V)

視床下部刺激による γ -運動ニューロンの興奮に対する緩解作用

③ 実験的神経症モデルにおける異常脳波に対する改善効果 (ラット) ³¹⁾

ラットを母ケージよりグリッドのついた試験ケージに移し、数十秒後に確実に電撃を与えることを学習させると、ラットは電撃を与えなくともそのケージ内では寡動状態になり、平行棒の間に後肢を落としたりも気付かなかつたり、前面の壁面に前肢をついてもそれがずり落ちるにまかせる等の異常行動を発現する等、神経症様症状を示す。この時の脳波をコンピューターで解析すると、大脳皮質及び背側海馬にのみ 7.5~13.0Hz のパワーが有意に増大したが、腹側海馬、視床、中脳網様体、扁桃核ならびに尾核では有意な変化を認めなかった。この実験的神経症モデルを用いて、メキサゾラム及びジアゼパム投与による影響を定量的に解析し比較した。その結果、メキサゾラム 2mg/kg 以上の投与で、上記の精神的ストレスによって生じた脳波成分の変化を有意に抑制したが、ジアゼパム 2mg/kg 投与では効果なく、5mg/kg 以上の投与量ではじめて抑制を示し、メキサゾラムはジアゼパムの約 2.5 倍の作用を有することが示唆された。



※縦軸は、学習前の大脳皮質における7.5~13.0Hzの脳波成分パワーを基準(100%)とした時の、学習後の精神的ストレス下での同成分パワーの比、各点は5例のmean±S.E.
 ★P<0.05、★★P<0.01、★★★P<0.001

実験的神経症モデルにおける異常脳波に対する改善効果

9) 消化器系への作用

① 視床下部刺激による胃の収縮増強反応及び自発性胃運動（ネコ）³⁰⁾

α -Chloralose で麻酔され、ガラミン又はパンクロニウムで不動化されたネコにおいて、胃は不規則な自発性運動と、視床下部又は迷走神経刺激により振幅の大きい収縮反応を示す。メキサゾラムは 1～10mg/kg の十二指腸内投与で視床下部刺激による胃収縮反応を抑制したが、自発性胃運動及び迷走神経刺激による胃収縮反応には影響を及ぼさなかった。同様に投与したジアゼパムは、1mg/kg では視床下部刺激由来の胃収縮反応にも、自発性胃運動にも、全く影響を及ぼさなかったが、5mg/kg 以上の用量では視床下部又は迷走神経刺激による胃収縮反応ならびに自発性胃運動のいずれをも抑制した。

② ストレス潰瘍（マウス）

メキサゾラムは 5mg/kg の用量で拘束水浸ストレスを加えたマウスの胃潰瘍を 61%抑制し、ブチルスコポラミン臭化物、スルピリド、ゲファルナートの作用を増強した。なお、幽門結紮法によりラットの十二指腸内に 3～30mg/kg を投与した実験では基礎胃液分泌に対する抑制作用がみられなかったため、メキサゾラムの抗潰瘍作用は中枢性のものと考えられた。

マウスのストレス潰瘍に対する抑制作用

薬 剤	用 量 (mg/kg、経口)	匹 数	潰瘍面積 (mm ²)	抑制率 (%)
対 照		15	19.2±2.2	
メキサゾラム	5	10	7.5±2.4	61
ブチルスコポラミン臭化物	50	10	11.2±3.6	42
スルピリド	100	10	11.8±3.8	39
ゲファルナート	100	10	9.0±3.2	53
メキサゾラム ブチルスコポラミン臭化物	5 50	10	3.6±0.6	81
メキサゾラム スルピリド	5 100	10	5.4±1.3	72
メキサゾラム ゲファルナート	5 100	10	4.3±0.8	78

(社内資料)

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考>

「XⅢ.備考 メレックスの臨床試験成績」参照

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

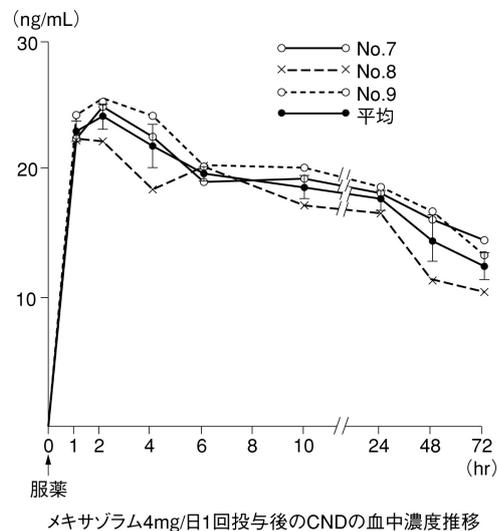
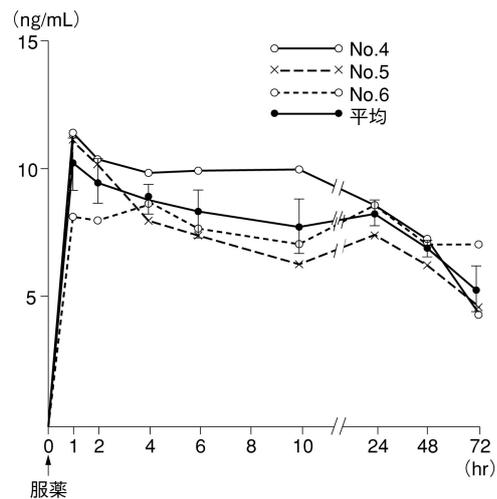
(2)最高血中濃度到達時間

メキサゾラム 1mg 経口投与時、未変化体はいずれの測定時間においても速やかに代謝されるため血中には検出されないが、主要活性代謝物である chlornordiazepam (CND) は 2.01 ± 0.55 時間 (mean \pm SE) 後に最高血中濃度 6.80 ± 0.68 ng/mL (mean \pm SE) を示す³²⁾。

(3)臨床試験で確認された血中濃度

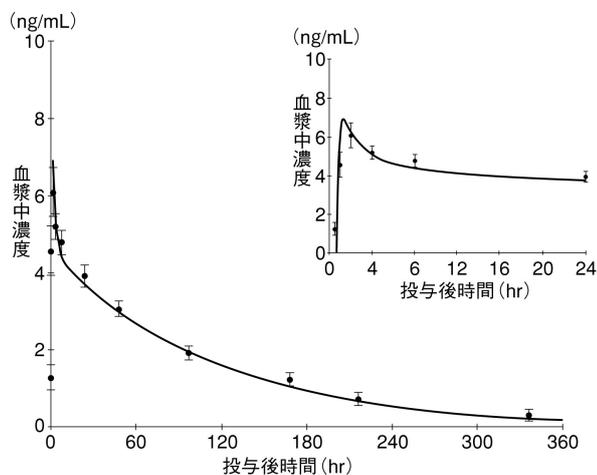
単回投与

健康成人男子 6 例にメキサゾラム 2mg あるいは 4mg を空腹時 1 回経口投与し、血漿中のメキサゾラムならびに代謝物をガスクロマトグラフィーにより測定した⁵⁾。両投与群とも血漿中に未変化体は検出されず、確認された代謝物は CND 及びロラゼパム (COX) のみであった。CND の濃度は投与量に比例して上昇し、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、その半減期は 60~150 時間であった。なお、COX はほとんどが検出限界前後であり、定量を行うには至らなかった。



VII. 薬物動態に関する項目

健康成人男子 10 例（平均年齢 34.4 ± 2.2 歳）にメキサゾラム 1mg を空腹時 1 回投与した後の体内動態について、主要活性代謝物 CND をガスクロマトグラフィー（GC-ECD）で測定した結果、最高血中濃度 C_{max} は投与 2 時間後に $6.80 \pm 0.68 \text{ ng/mL}$ (mean \pm SE) に達し、生物学的半減期 $t_{1/2}$ は 76.4 ± 6.35 時間 (mean \pm SE) であった³²⁾。

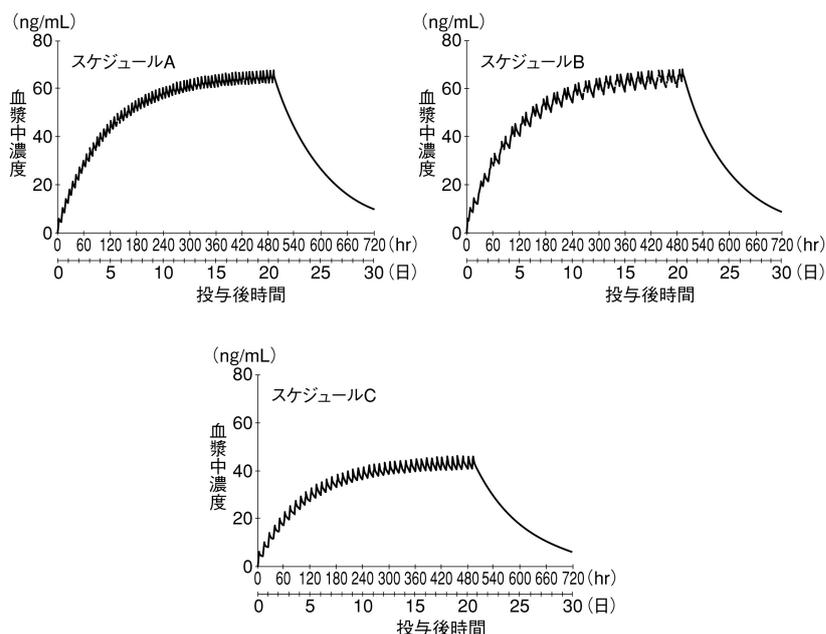


健康人にメキサゾラム (1mg錠) 経口投与後のCND血漿中濃度
各値は10例のmean \pm S.E.で表示
挿入図は最初の24時間での血漿中レベルの詳細

生成速度定数 (hr^{-1})	消失半減期 (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	Lag time (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng \cdot hr/mL)
7.126 ± 1.362	76.4 ± 6.35	2.01 ± 0.55	6.80 ± 0.68	0.74 ± 0.09	626.8 ± 115.3

mean \pm SE

メキサゾラムを繰り返し投与した時の血中 CND 濃度推移を 1 回経口投与の解析値に基づいてシミュレーションした結果は以下のとおりであり、1 回 1mg 1 日 3 回を服用した場合、定常状態における血漿中 CND 濃度の予測値は 65.6 ng/mL 、連続投与後約 11 日目に定常状態の 90%に、14 日目には 95%にまで達するものと推察された。



ヒトにメキサゾラム3週間反復経口投与後のCND血漿中濃度

スケジュール	A	B	C
1回投与量	1.0mg	1.0mg	1.0mg
1日投与回数	3	3	2
投与間隔	8-8-8時間	5-7-12時間	12-12時間
C_{max}^{ss}	69.1	70.1	47.6
C_{min}^{ss} ng/mL	62.4	61.1	40.8
C_{av}^{ss}	65.6	65.6	43.7
t^{ss} 90%	260.5 hr		(10.9日)
95%	338.9 hr		(14.1日)
99%	520.9 hr		(21.7日)

C_{max}^{ss} : ピーク定常状態血漿中濃度

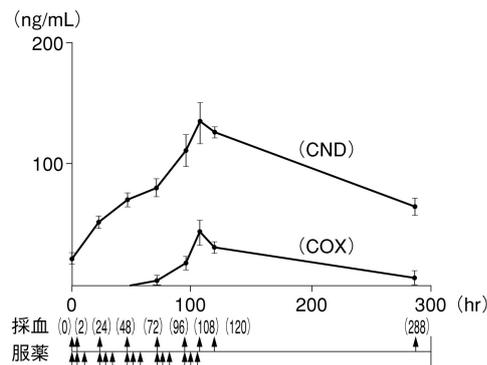
C_{min}^{ss} : トラフ定常状態血漿中濃度

C_{av}^{ss} : 平均定常状態血漿中濃度

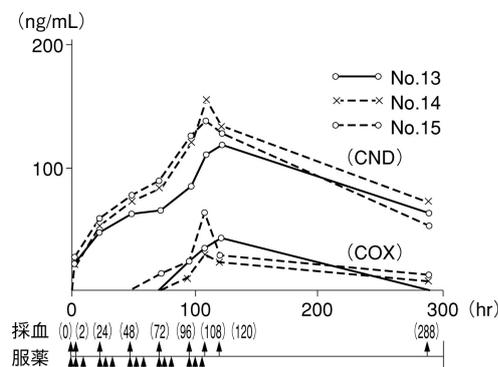
t^{ss} : 定常状態レベルの表記%に達するまでの時間

反復投与

健康成人男子3例にメキサゾラム 2mg を1日3回、5日間経口投与し、血漿中のメキサゾラムならびに代謝物をガスクロマトグラフィーにより測定した⁵⁾。CND及びCOXが検出、定量され、CNDの投与終了時の濃度(135.8ng/mL)は初回投与時(23.7ng/mL)の約5.7倍を示し、休薬後の消失半減期は130~200時間であった。



メキサゾラム1回2mg(6mg/日)5日間連続投与時におけるCND、COXの血中濃度推移(平均)



メキサゾラム1回2mg(6mg/日)5日間連続投与時におけるCND、COXの血中濃度推移

なお、メキサゾラム製剤(メレックス錠 0.5mg、同錠 1mg、同細粒 0.1%)の生物学的同等性が健康成人男子において検討され、生物学的に同等であることが示されている。(社内資料)

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2)吸収速度定数

1mg錠の経口投与10例についてCNDを測定した結果から算出
7.126±1.362hr⁻¹（健康成人での活性代謝物CNDとして、mean±SE）³²⁾

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：動物データ>

雄性ビーグル犬に¹⁴C標識メキサゾラムを5mg/kg静注又は経口投与時の尿中排泄率から算出されるバイオアベイラビリティは75～80%であった。（社内資料）

(4)消失速度定数

0.0091±0.0008hr⁻¹（t_{1/2}=76.4±6.35hr³²⁾として、mean±SE)

(5)クリアランス

1.337 L/hr³²⁾

(6)分布容積

151.3±19.8L（V_d/F:0.812±0.313L/kg、mean±SE）³²⁾

(7)血漿蛋白結合率

in vitro

メキサゾラム及び主要代謝物CND、COXの正常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COXの血漿蛋白結合率はいずれも90%以上であった。その結合は主として血漿成分のアルブミンに依存し、ヒト血清アルブミンに対する結合定数はメキサゾラム：1.21×10⁵M⁻¹、CND：4.4×10⁴M⁻¹、COX：2.0×10⁴M⁻¹であった。

<参考：動物データ>

in vivo

健康なビーグル犬を用いて、メキサゾラム20mgを経口投与した時、血漿中には主としてCNDが認められ、その蛋白結合率は約95%を示し、投与後の時間、血漿中濃度レベルに依存しなかった。（社内資料）

3. 吸 収

該当資料なし

<参考：動物データ>

ラット、イヌに経口投与後の尿中排泄率は静注投与後とほぼ同等で、消化管からの吸収が良好であることが示されている。

ラットに¹⁴C標識メキサゾラム10mg/kg経口投与したラットの胆汁を他の胆管カニューレーションを施したラットの十二指腸内に投与した結果、24時間までの再吸収率は53.1%であった。（社内資料）

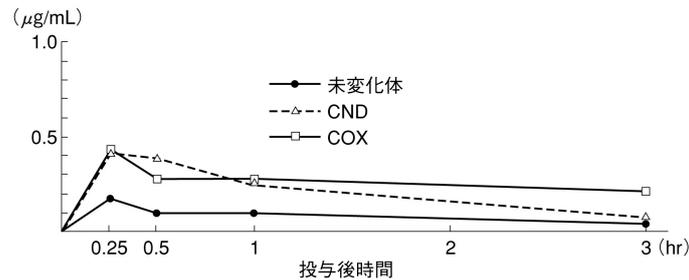
4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

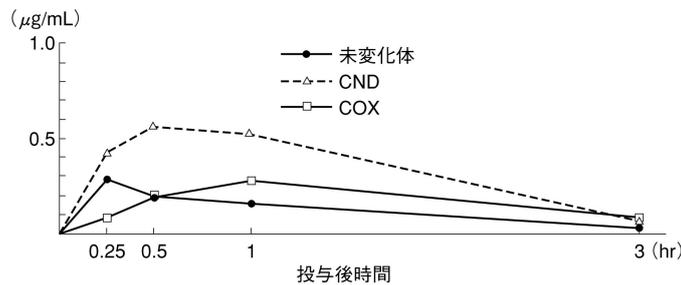
該当資料なし

<参考：動物データ>

ラットに ^{14}C 標識メキサゾラム 10mg/kg 経口投与後の血漿中及び脳内濃度を調べた結果は以下のとおりであり、未変化体、活性代謝物 CND、COX の血漿中濃度は投与 15 分で最高濃度に達し、投与後 15 分の比率は 0.4 (未変化体) : 1 (CND) : 1 (COX)、また脳内濃度は未変化体及び CND が投与後 15 分及び 30 分で、COX は投与後 1 時間で最高濃度に達し、投与後 30 分の比率は 0.4 (未変化体) : 1 (CND) : 0.4 (COX) であった。投与後 15 分の未変化体及び CND の脳内濃度はいずれも血漿中濃度より高く、脳内への移行は良好であった。



^{14}C -標識メキサゾラム経口投与後のラットの血漿中未変化体、活性代謝物CND、COXの濃度 (n=3)



^{14}C -標識メキサゾラム経口投与後のラット脳内未変化体、活性代謝物CND、COXの濃度 (n=3)

(社内資料)

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識メキサゾラムを 10mg/kg 経口投与し、放射能の胎児への移行を測定した。投与 4 時間まで子宮及び胎盤は血漿中濃度の 2~4 倍高い濃度を示したが、胎児の濃度は血漿中濃度とほぼ同等であった。また、胎児の肝では 2~3 倍高値を示したが、脳、腎の濃度は母体血漿中濃度とほぼ同等であった。

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -メキサゾラムを 10mg/kg 経口投与した時の母体ならびに胎児への放射能移行性

組織・臓器		放射能濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$, g ; メキサゾラム換算)			
		30 分	1 時間	4 時間	24 時間
母体	血漿	1.34 \pm 0.22 (1.00)	0.94 \pm 0.21 (1.00)	0.52 \pm 0.09 (1.00)	0.05 \pm 0.01 (1.00)
	血液	2.17 \pm 0.10 (1.62)	1.37 \pm 0.42 (1.46)	1.32 \pm 0.34 (2.54)	0.83 \pm 0.05 (16.60)
	卵巣	9.04 \pm 0.15 (6.75)	7.08 \pm 0.99 (7.53)	2.84 \pm 0.41 (5.46)	0.57 \pm 0.14 (11.40)
	子宮	2.14 \pm 0.29 (1.60)	2.62 \pm 0.51 (2.79)	1.27 \pm 0.28 (2.44)	0.34 \pm 0.03 (6.80)
	胎盤	3.26 \pm 0.40 (2.43)	3.51 \pm 0.53 (3.73)	1.77 \pm 0.43 (3.40)	0.34 \pm 0.02 (6.80)
	羊水	0.06 \pm 0.01 (0.04)	0.05 \pm 0.01 (0.05)	0.04 \pm 0.01 (0.08)	0.18 \pm 0.01 (3.60)
胎児	胎児	1.69 \pm 0.17 (1.26)	1.72 \pm 0.32 (1.83)	0.49 \pm 0.06 (0.94)	0.21 \pm 0.01 (4.20)
	脳	1.45 \pm 0.06 (1.08)	1.35 \pm 0.12 (1.44)	0.45 \pm 0.07 (0.87)	0.06 \pm 0.01 (1.20)
	肝臓	2.90 \pm 0.53 (2.16)	3.21 \pm 0.77 (3.41)	1.25 \pm 0.25 (2.40)	0.26 \pm 0.01 (5.20)
	腎臓	1.23 \pm 0.02 (0.92)	1.69 \pm 0.55 (1.80)	0.49 \pm 0.11 (0.94)	0.15 \pm 0.01 (3.00)

注 1. () 内の数値は血漿中濃度に対する比率

注 2. データは 3 匹の mean \pm SE

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

分娩 14 日目のラットに ^{14}C 標識メキサゾラム 10mg/kg を経口投与して経時的に乳汁及び血中放射能濃度を測定した。乳汁中放射能は投与 2 時間後にピークを示し、6 時間後まで血中の約 1/2 の濃度で推移したが 10 時間以降検出されなかった。

分娩 14 日後のラットに ^{14}C -メキサゾラムを 10mg/kg 経口投与した時の放射能の乳汁中濃度

投与後時間 (hr)	放射能濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
	乳汁中	血中
2	0.78 \pm 0.09	1.57 \pm 0.12
6	0.50 \pm 0.14	1.09 \pm 0.08
10	ND	0.94 \pm 0.06
24	ND	0.66 \pm 0.02
48	ND	0.55 \pm 0.03

数値はメキサゾラム換算 (3 匹の mean \pm SE) ND : Not Detected

(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：動物データ>

1)ラット組織内分布

ラットに ^{14}C 標識メキサゾラムを経口投与 (10mg/kg) し、各組織及び臓器の放射能を経時的に測定した。全身の組織は小腸を除きいずれも投与 30 分～1 時間後に最高濃度を示し、投与 4～24 時間後より減少した。脳は、大脳及び小脳とも投与 30 分後に血漿中濃度の約 2 倍の濃度を示したが、72 時間後には検出されなかった。

ラットに ^{14}C -メキサゾラムを 10mg/kg 経口投与した時の組織及び臓器への放射能移行性

組織・臓器	放射能濃度 ($\mu\text{g/mL}$, g ; メキサゾラム換算)				
	30 分	1 時間	4 時間	24 時間	72 時間
血漿	0.66 \pm 0.12 (1.00)	1.67 \pm 0.08 (1.00)	0.88 \pm 0.13 (1.00)	0.13 \pm 0.02 (1.00)	0.04 \pm 0.00 (1.00)
血液	0.71 \pm 0.18 (1.08)	1.98 \pm 0.03 (1.19)	1.30 \pm 0.19 (1.48)	0.44 \pm 0.06 (3.38)	0.38 \pm 0.03 (9.50)
大脳	1.47 \pm 0.49 (2.23)	1.46 \pm 0.08 (0.87)	0.27 \pm 0.09 (0.31)	0.04 \pm 0.02 (0.31)	ND
小脳	1.64 \pm 0.50 (2.48)	1.66 \pm 0.06 (0.99)	0.30 \pm 0.11 (0.34)	0.06 \pm 0.02 (0.46)	ND
眼球	0.35 \pm 0.04 (0.53)	0.62 \pm 0.03 (0.37)	0.17 \pm 0.02 (0.19)	0.03 \pm 0.00 (0.23)	ND
下垂体	1.16 \pm 0.20 (1.76)	1.01 \pm 0.12 (0.60)	0.43 \pm 0.05 (0.49)	ND	ND
甲状腺	1.36 \pm 0.19 (2.06)	2.22 \pm 0.63 (1.33)	0.67 \pm 0.07 (0.76)	0.24 \pm 0.08 (1.85)	ND
顎下腺	1.88 \pm 0.08 (2.85)	3.41 \pm 0.15 (2.04)	0.86 \pm 0.20 (0.98)	0.15 \pm 0.02 (1.15)	0.06 \pm 0.00 (1.50)
胸腺	1.26 \pm 0.32 (1.91)	1.48 \pm 0.06 (0.89)	0.40 \pm 0.07 (0.45)	0.16 \pm 0.09 (1.23)	ND
心臓	4.79 \pm 1.32 (7.26)	4.00 \pm 0.12 (2.40)	1.05 \pm 0.19 (1.19)	0.21 \pm 0.04 (1.62)	0.09 \pm 0.01 (2.25)
肺臓	3.35 \pm 0.85 (5.08)	3.24 \pm 0.29 (1.94)	1.07 \pm 0.15 (1.22)	0.22 \pm 0.09 (1.69)	ND
肝臓	20.42 \pm 12.65 (30.94)	33.12 \pm 1.74 (19.83)	14.67 \pm 2.02 (16.67)	1.42 \pm 0.16 (10.92)	0.91 \pm 0.16 (22.75)
腎臓	3.75 \pm 0.56 (5.68)	11.47 \pm 0.75 (6.87)	5.56 \pm 0.82 (6.32)	1.08 \pm 0.04 (8.31)	0.61 \pm 0.05 (15.25)
脾臓	1.11 \pm 0.03 (1.68)	2.44 \pm 0.04 (1.46)	0.80 \pm 0.18 (0.91)	0.16 \pm 0.00 (1.23)	0.13 \pm 0.03 (3.25)
膵臓	3.75 \pm 1.32 (5.68)	4.56 \pm 0.15 (2.73)	1.07 \pm 0.21 (1.22)	0.16 \pm 0.03 (1.23)	ND
副腎	6.23 \pm 2.40 (9.43)	6.91 \pm 0.65 (4.14)	1.44 \pm 0.21 (1.64)	0.33 \pm 0.01 (2.54)	ND
筋肉	2.59 \pm 1.61 (3.92)	2.14 \pm 0.41 (1.28)	0.51 \pm 0.12 (0.58)	0.09 \pm 0.01 (0.69)	ND
脂肪	2.67 \pm 0.68 (4.05)	4.96 \pm 0.35 (2.97)	1.58 \pm 0.57 (1.80)	0.29 \pm 0.05 (2.23)	0.26 \pm 0.01 (6.50)
こう丸	0.66 \pm 0.12 (1.00)	1.33 \pm 0.04 (0.79)	0.47 \pm 0.12 (0.53)	0.06 \pm 0.02 (0.46)	0.02 \pm 0.00 (0.50)
胃	12.75 \pm 10.38 (19.32)	7.79 \pm 2.24 (4.66)	2.24 \pm 0.46 (2.55)	0.49 \pm 0.07 (3.77)	0.13 \pm 0.04 (3.25)
十二指腸	13.56 \pm 9.63 (20.55)	18.83 \pm 2.66 (11.28)	2.50 \pm 0.69 (2.84)	0.23 \pm 0.07 (1.77)	0.05 \pm 0.02 (1.25)
小腸	1.49 \pm 0.15 (2.26)	2.83 \pm 0.26 (1.69)	4.27 \pm 1.20 (4.85)	0.53 \pm 0.27 (4.08)	ND

注 1. () 内の数字は血漿中濃度に対する比率

注 2. データは 3 匹の mean \pm SE 注 3. ND : Not Detected

2)全身オートラジオグラム（マウス）

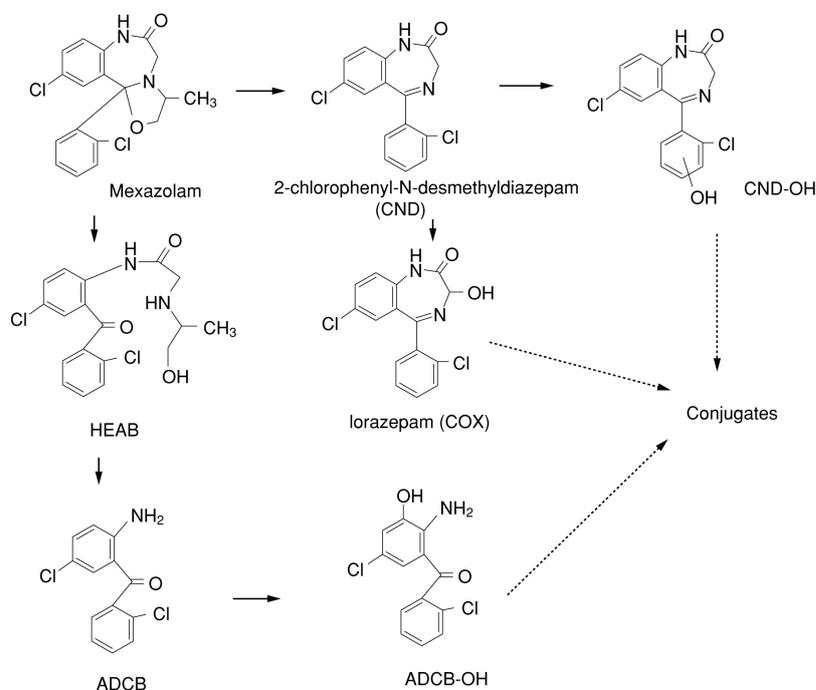
マウスに ^{14}C 標識メキサゾラムを経口投与（20mg/kg）し、経時的に全身組織への放射能分布を観察した。その結果、メキサゾラムは速やかに吸収され血中より組織への移行の良いこと、また肝、胆のうで高濃度であることから胆汁排泄の寄与の大きいことが示唆された。脳において放射能は投与早期より検出され、大脳皮質、視床、延髄及び脊髄の灰白質に局在していた。（社内資料）

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

メキサゾラムの代謝経路は次のとおり報告されており³²⁾、ヒトでの活性代謝物として CND、COX が検出されている。なお、健康成人男子 6 例にメキサゾラム 2mg あるいは 4mg を空腹時 1 回経口投与し、投与後 72 時間までの尿中排泄率でみると、投与量に対して CND 0.40±0.13%、COX 5.88±1.37% であり（mean±SD）、尿中にはそのほか ADCB、ADCB-OH が認められている⁵⁾。

in vitro では、肝ミクロソーム酵素によりメキサゾラムから CND に変換される^{33,34,35)}。



(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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 COX に代謝される^{34,35,36)}。

(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

活性代謝物として、CND 及び COX がある。

1 群 10 匹のマウスを用い、CND 及び COX の作用を調べ、メキサゾラムと比較した結果は以下のとおりである。
(社内資料)

CND 及び COX の ED₅₀ LD₅₀ 値 (mg/kg)

試験項目	メキサゾラム	CND	COX	メキサゾラムとの効力比	
				CND	COX
抗闘争反応	1.8 (1.4~2.4)	2.5 (2.0~3.1)	0.92 (0.59~1.3)	0.7	2.0
抗メジマイド痙攣	0.11 (0.08~0.15)	0.10 (0.077~0.123)	0.071 (0.047~0.11)	1.1	1.6
抗電撃痙攣	9.1 (6.1~14)	4.4 (2.5~7.7)	2.0 (1.6~2.5)	2.1	4.6
抗ストリキニーネ痙攣	155 (119~202)	220 (164~294)	12 (7.6~18)	0.7	12.9
傾斜板順応抑制	12 (8.5~17)	12 (9.2~14)	2.0 (1.5~2.5)	1.0	6.0
回転棒順応抑制	13 (8.6~18)	7.0 (5.2~9.5)	1.9 (1.5~2.4)	1.9	6.8
正位反射抑制	1,150 (790~1,668)	290 (215~392)	420 (333~529)	4.0	2.7
LD ₅₀ 値	2,450 (1,929~3,112)	950 (693~1,305)	1,620 (1,246~2,106)	2.6	1.5

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

CND については、「VII. 1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

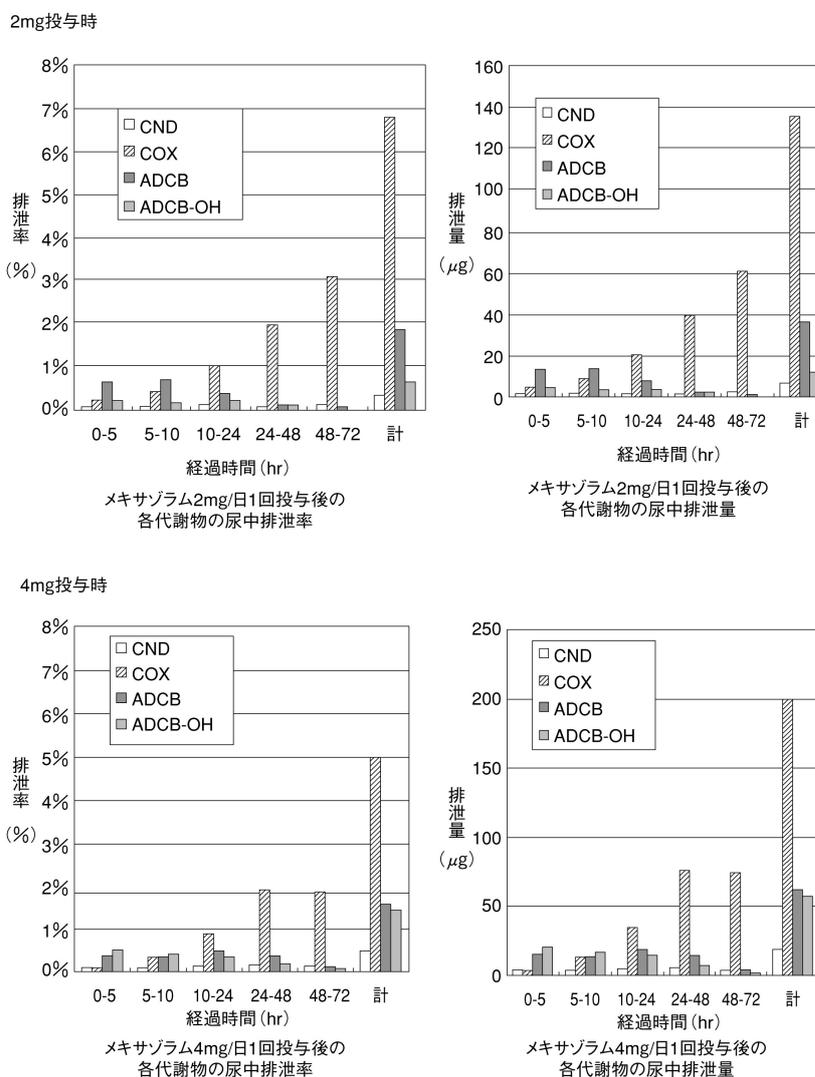
健康成人にメキサゾラムを経口投与して観察を行った結果によれば、メキサゾラムは COX、CND 又はベンゾフェノン型の代謝物として、尿中及び糞便中に排泄される⁵⁾。

＜参考：動物データ＞

胆管カニュレーションを施したラットに ¹⁴C 標識メキサゾラム 10mg/kg を経口投与し、胆汁中排泄を調べた結果、投与後 24 時間の回収率は胆汁中 78.4±26.7%、尿中 5.9±1.1% であり (mean±SD)、胆汁 (糞中) 排泄の寄与が大きい。
(社内資料)

(2)排泄率

健康成人男子 3 例にメキサゾラム 2mg を空腹時 1 回経口投与時、72 時間で COX は投与量の 6.8%、ADCB 1.84%、ADCB-OH 0.62%、CND 0.33%尿中に排泄され、同様に 4mg 投与では COX 4.97%、ADCB 1.56%、ADCB-OH 1.44%、CND 0.47%尿中に排泄された⁵⁾。排泄率及び排泄速度は以下のとおりである。



(3)排泄速度

「Ⅶ. 6. (2)排泄率」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）

【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。〕

解説：1. 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。

2. ベンゾジアゼピン系薬剤等の弱い抗コリン作用を持つ薬剤は瞳孔括約筋を弛緩させ散瞳を起こすが、このとき虹彩根部が厚くなる。このため緑内障患者で閉塞隅角の場合には、隅角を圧迫して房水の排出困難をもたらし眼圧を上昇させ、発作を誘発する危険がある。本剤の抗コリン作用は弱く、そのため緑内障のうち急性の閉塞隅角緑内障が禁忌となっている。

3. ベンゾジアゼピン系薬剤は主に大脳辺縁系、視床下部のベンゾジアゼピン受容体と共役するγ-アミノ酪酸（GABA）受容体機能を亢進させ神経抑制的に働くが、その薬理作用の一つの筋弛緩作用から症状を悪化させるおそれがある。ベンゾジアゼピン系薬剤共通の禁忌項目。

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

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。〕

解説：(1) 心不全時には、末梢組織の血流が低下するが、脳への血流は比較的保たれるため、中枢神経系の薬物濃度が相対的に上昇し、作用が増強することがあるといわれている。また、ベンゾジアゼピン系薬剤は大量投与したときに低血圧を示すことがあり、心疾患のある場合には血流量の低下の影響等注意が必要である。低血圧は心循環器系への直接作用ではなく、大脳辺縁系や視床下部等自律神経中枢への抑制作用を介した二次的な作用と考えられている。

- (2) 肝障害のある患者では肝血流量の低下や薬物代謝酵素の減少等により、代謝が遅延し血中半減期が延長するといわれている。また、胆汁うっ滞は血中ビリルビンの増加を起し、ビリルビンは薬物の蛋白結合と競合するので、薬物の蛋白結合率が低下して遊離型が増加し、作用が増強することが考えられる。腎障害のある患者では、排泄機能が低下しているため、薬剤の排泄が遅延し、蓄積による症状の悪化もしくは副作用の発現の可能性がある。
- (3) 中枢神経系作用薬は、脳に器質的障害のある患者では作用が強くあらわれることがある。
- (4) ベンゾジアゼピン系薬剤は乳児・小児の薬物代謝について臨床検討が十分でなく、乳児では代謝が不十分で副作用発現の可能性が高いので注意を要する。
- (5) 高齢者では一般に腎機能、肝機能が低下しており、薬剤の排泄遅延による蓄積が起りやすく、薬剤の副作用が発現しやすいといわれている。また、高齢者では嗜眠状態や運動失調になりやすいので少量より段階的に増量するなど注意が必要である。
- (6) 一般に衰弱患者では薬物の作用が強くとされており、ベンゾジアゼピン系薬剤では嗜眠状態や運動失調等の副作用があらわれやすい。
- (7) ベンゾジアゼピン系薬剤では呼吸抑制作用がみられることがあり、呼吸器疾患の患者では、症状を悪化させるおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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）。

解説：(1) 中枢神経系に対する抑制作用があるので精神的緊張を要する危険な仕事に従事しないよう注意する。
 (2) ベンゾジアゼピン受容体作動薬への薬物依存は連用により形成されることがあるため、漫然とした継続投与による長期使用を避けるよう注意喚起する。

7. 相互作用

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）。

(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

3. 相互作用

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、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。

解説：本剤は主に大脳辺縁系や視床下部の GABA 抑制性神経機能を亢進させ、中枢神経系の神経伝達では抑制的に作用し、一方フェノチアジン誘導体も興奮性神経の節後神経でのモノアミン受容体遮断作用により抑制的に作用するため、併用したとき鎮静作用を増強する。

バルビツール酸誘導体の作用機序の一つは、GABA 神経作用の増強によるものもあると考えられており、本剤と併用したときバルビツール酸誘導体の中枢神経抑制作用を増強する可能性がある。

また、アルコールによる鎮静・催眠、精神運動機能障害、記憶障害、血圧降下作用を増強する。

MAO 阻害剤はベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静効果を増強する。

8. 副作用

(1)副作用の概要

<p>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。）</p> <p>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。</p> <p style="text-align: right;">〔再審査終了時〕</p>
--

(2)重大な副作用と初期症状

<p>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。）</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
--

(3)その他の副作用

<p>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。）</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1%以上</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td>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</td> <td>頭痛、頭重感、多夢、物忘れ、立ちくらみ</td> <td>運動失調、舌のもつれ</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇</td> <td>肝機能異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血 液</td> <td></td> <td>貧血、白血球減少、白血球増多、好酸球増多</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>血圧低下</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口渇、食欲不振</td> <td>悪心、嘔吐、嘔気、胃部不快感、胃もたれ、胃痛、腹痛、下痢</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>骨格筋</td> <td>倦怠感、脱力感</td> <td>易疲労感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td>BUN 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>性欲減退</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 投与を中止すること。</p>		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	
	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																																						

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

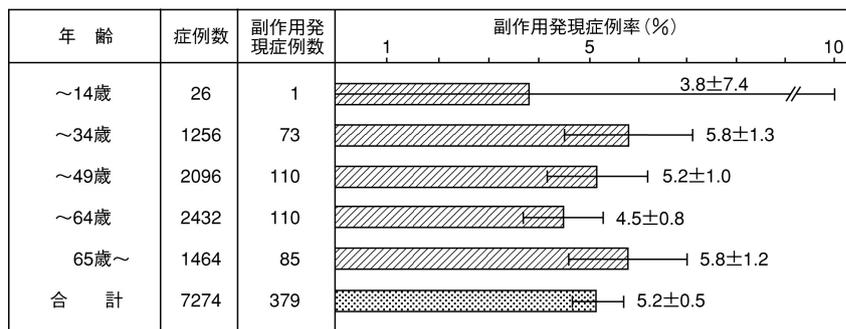
	承認時迄 の調査	承認時以降 の累計	合 計
① 調査施設数	60	407	467
② 調査症例数	921	7,274	8,195
③ 副作用発現症例数	198	379	577
④ 副作用発現件数	290	476	766
⑤ 副作用発現症例率 (③/②×100)	21.5%	5.2%	7.0%
⑥ 副作用の種類 (基本語又は慣用語)	副作用発現件数 (%)		
[皮膚・皮膚付属器障害]	[1 (0.11)]	[5 (0.06)]	[6 (0.07)]
発 疹	1 (0.11)	2 (0.02)	3 (0.03)
薬 疹		2 (0.02)	2 (0.02)
かゆみ		1 (0.01)	1 (0.01)
[筋・骨格系障害]		[1 (0.01)]	[1 (0.01)]
筋 脱 力		1 (0.01)	1 (0.01)
[中枢・末梢神経系障害]	[64 (6.95)]	[92 (1.26)]	[156 (1.90)]
手 指 振 戦		1 (0.01)	1 (0.01)
ろれつがまわらない	2 (0.22)	6 (0.08)	8 (0.09)
め ま い	9 (0.98)	26 (0.35)	35 (0.42)
ふらつき (感)	41 (4.45)	65 (0.89)	106 (1.29)
立 ち く ら み	6 (0.65)	1 (0.01)	7 (0.08)
頭 痛	5 (0.54)	1 (0.01)	6 (0.07)
頭 重 (感)	4 (0.43)	2 (0.02)	6 (0.07)
構 語 障 害	1 (0.11)	1 (0.01)	2 (0.02)
歩 行 障 害		1 (0.01)	1 (0.01)
歩 行 困 難	2 (0.22)	12 (0.16)	14 (0.17)
眩 暈		1 (0.01)	1 (0.01)
[自律神経系障害]	[12 (1.30)]	[15 (0.20)]	[27 (0.32)]
口 渇	11 (1.19)	5 (0.06)	16 (0.19)
血 圧 低 下	1 (0.11)	2 (0.02)	3 (0.03)
起 立 性 低 血 圧		1 (0.01)	1 (0.01)
嘔 吐	1 (0.11)	2 (0.02)	3 (0.03)
食 欲 不 振	5 (0.54)	3 (0.04)	8 (0.09)
便 秘		2 (0.02)	2 (0.02)
低 血 圧		1 (0.01)	1 (0.01)
[視覚障害]	[2 (0.22)]	[1 (0.01)]	[3 (0.03)]
眼窩部不快感	2 (0.22)		2 (0.02)
目がかすむ		1 (0.01)	1 (0.01)
[精神障害]	[152 (16.50)]	[205 (2.81)]	[357 (4.35)]
眠 気	146 (15.85)	174 (2.39)	320 (3.90)
傾 眠		25 (0.34)	25 (0.30)
幻 覚		2 (0.02)	2 (0.02)
失 見 当 識		1 (0.01)	1 (0.01)
挑 戦 的 態 度		1 (0.01)	1 (0.01)
幸 症		1 (0.01)	1 (0.01)
興 奮	2 (0.22)		2 (0.02)
健 忘	2 (0.22)		2 (0.02)
多 夢	1 (0.11)		1 (0.01)
性 欲 減 退	1 (0.11)	2 (0.02)	3 (0.03)
イ ン ポ テ ン ス	1 (0.11)		1 (0.01)

⑥ 副作用の種類 (基本語又は慣用語)	承認時迄 の調査	承認時以降 の累計	合 計
[消化管障害]	[17 (1.85)]	[11 (0.15)]	[28 (0.34)]
嘔 気	2 (0.22)	2 (0.02)	4 (0.04)
腹 痛	1 (0.11)	2 (0.02)	3 (0.03)
胃 不 快 感	1 (0.11)	2 (0.02)	3 (0.03)
下 痢	1 (0.11)	3 (0.04)	4 (0.04)
胃 痛	3 (0.33)	1 (0.01)	4 (0.04)
悪 心	3 (0.33)	2 (0.02)	5 (0.06)
胸 や け		1 (0.01)	1 (0.01)
呑 気	1 (0.11)		1 (0.01)
胃 も た れ	1 (0.11)		1 (0.01)
[肝臓・胆管系障害]		[38 (0.52)]	[38 (0.46)]
AST (GOT) 上昇		13 (0.17)	13 (0.15)
ALT (GPT) 上昇		18 (0.24)	18 (0.21)
γ - G T P 上昇		15 (0.20)	15 (0.18)
肝機能異常		2 (0.02)	2 (0.02)
肝機能障害		4 (0.05)	4 (0.04)
肝機能検査異常		2 (0.02)	2 (0.02)
[代謝・栄養障害]		[10 (0.13)]	[10 (0.12)]
血清コレステロール上昇		2 (0.02)	2 (0.02)
A L P 上昇		8 (0.11)	8 (0.09)
[赤血球障害]		[7 (0.09)]	[7 (0.08)]
貧 血		6 (0.08)	6 (0.07)
ヘモグロビン減少		1 (0.01)	1 (0.01)
[白血球・網内系障害]		[9 (0.12)]	[9 (0.10)]
白血球減少 (症)		4 (0.05)	4 (0.04)
好酸球増多 (症)		1 (0.01)	1 (0.01)
白血球増多 (症)		4 (0.05)	4 (0.04)
[血小板・出血凝血障害]		[1 (0.01)]	[1 (0.01)]
血小板減少 (症)		1 (0.01)	1 (0.01)
[心臓血管障害]	[1 (0.11)]		[1 (0.01)]
四 肢 浮 腫	1 (0.11)		1 (0.01)
[泌尿器系障害]	[1 (0.11)]	[5 (0.06)]	[6 (0.07)]
頻 尿	1 (0.11)		1 (0.01)
B U N 上昇		4 (0.05)	4 (0.04)
B U N 低下		1 (0.01)	1 (0.01)
尿 蛋 白 増 加		1 (0.01)	1 (0.01)
[一般的全身障害]	[27 (2.93)]	[28 (0.38)]	[55 (0.67)]
倦 怠 (感)	22 (2.39)	22 (0.30)	44 (0.53)
易 疲 労 感	1 (0.01)	3 (0.04)	4 (0.05)
脱 力 (感)	6 (0.65)	3 (0.04)	9 (0.11)
眼 瞼 浮 腫		1 (0.01)	1 (0.01)
意 欲 減 退		1 (0.01)	1 (0.01)
胸 内 苦 悶 感	2 (0.22)		2 (0.02)

(再審査終了時)

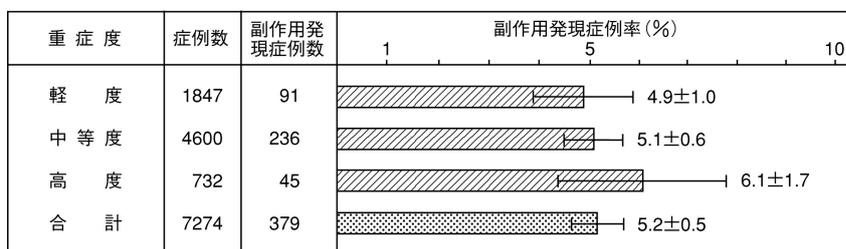
(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

年齢別・副作用発現状況



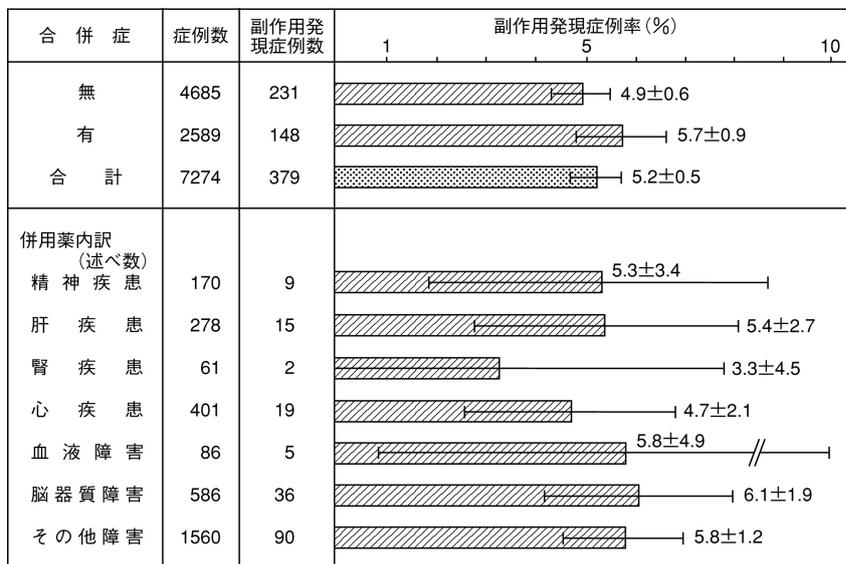
┆┆┆ ; 95%信頼区間

重症度別・副作用発現状況



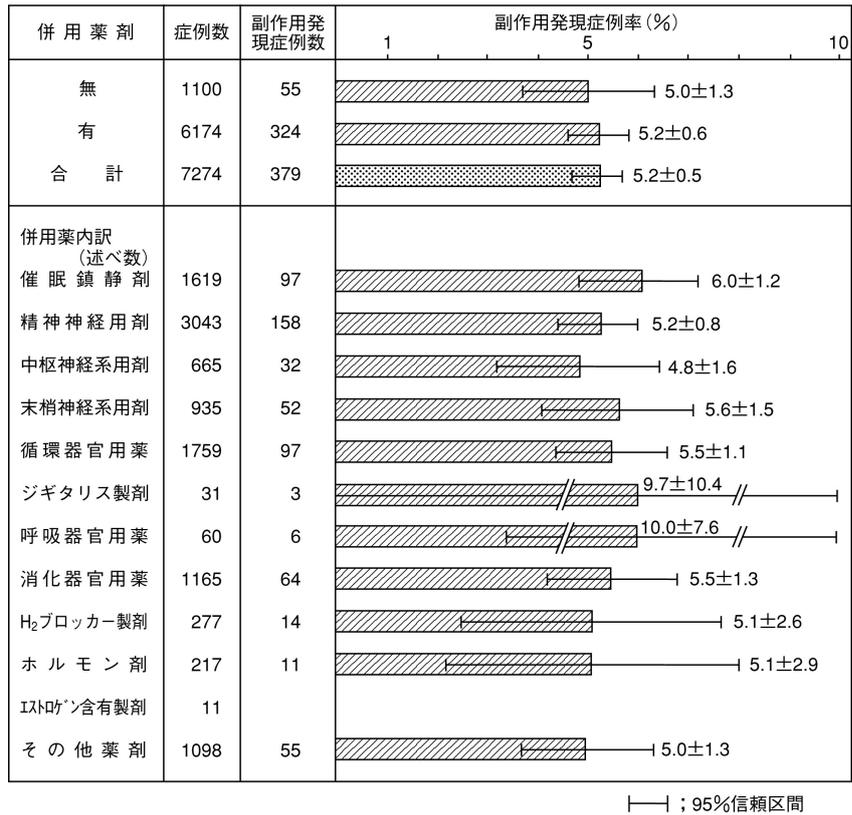
┆┆┆ ; 95%信頼区間

合併症の有無別・副作用発現状況



┆┆┆ ; 95%信頼区間

併用薬の有無別・副作用発現状況



(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

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。）

(2)その他の副作用

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹	

注) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦（3 ヶ月以内）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。〕

11. 小児等への投与

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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

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。

<参考>

2歳男児がメキサゾラムを誤飲した症例報告では、主訴はいずれも傾眠傾向であり、誤飲後の最高血中濃度は成人常用量服用時の約10倍であったが、生理食塩水で胃洗浄後、翌日には意識清明となった³⁷⁾。

(処置法)

ベンゾジアゼピン系薬剤等の催眠・鎮静薬中毒に対する治療方針を成書より以下に抜粋引用する³⁸⁾。

■ベンゾジアゼピン系薬中毒

特異的な治療法は存在しない。また、治療係数が大きいため、中毒そのもので致死的となることはほとんどない。しかし、遷延する意識障害や咳嗽反射の低下などにより、脱水、低体温、誤嚥性肺炎、嘔吐物による気道閉塞、コンパートメント症候群といった身体合併症が生じる危険性があるため、輸液投与などの全身管理を行うことが大切である。拮抗薬であるフルマゼニルは、半減期が短いため治療には不適である。さらに三環系抗うつ薬などのけいれんを起こしやすい薬物中毒を併発していたり、てんかんや頭部外傷・手術の既

往がある患者には、フルマゼニルによってベンゾジアゼピンの抗けいれん作用が減弱し、けいれんが誘発されることがあるため、使用は控える。

（「VIII. 15. その他の注意」参照）

■専門医へのコンサルト

患者のほとんどは自殺企図・自傷行為であるため、精神科へコンサルトを行う。

14. 適用上の注意

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。）

15. その他の注意

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。

16. その他

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

試験項目	試験方法	動物種 (匹数) 投与経路	用量 (mg/kg)	試験成績																			
(1) 呼吸、循環器系に及ぼす影響 1) 麻酔犬の呼吸、循環動態に及ぼす影響	ペントバルビタール(30mg/kg、静注)で麻酔されたイヌの呼吸、心拍数、血圧、心電図に及ぼす影響を観察。	イヌ (4) id	3、10、30	血圧、心拍数、心電図は無変化。呼吸は、30mg/kgで3匹が投与60分後に呼吸停止。																			
2) 頸動脈洞反射、自律神経薬に対する反応に及ぼす影響	ペントバルビタール(30mg/kg、静注)で麻酔されたイヌの総頸動脈閉塞、ノルアドレナリンによる昇圧、ヒスタミン、アセチルコリンによる降圧に及ぼす影響を観察。	イヌ (4) id	3、10、30	3～30mg/kgで有意な作用なし。																			
3) 摘出心房の運動に及ぼす影響	摘出心房をマグヌス法でタイロッド液中に懸垂し、その運動を歪計トランスジューサーを介してレクチコーダ上に記録。	モルモット (2～4)	10 ⁻⁶ ～10 ⁻⁵ (g/mL)	10 ⁻⁶ g/mLでは作用なし。10 ⁻⁵ g/mLでは変力性を軽度抑制。変時性には作用なし。																			
(2) 平滑筋に対する影響 1) 摘出気管筋に対する影響	摘出気管筋をマグヌス法でタイロッド液中に懸垂し、薬剤投与の影響を、歪計トランスジューサーを介してレクチコーダ上に記録。	モルモット (-)	10 ⁻⁵ (g/mL)	10 ⁻⁵ g/mLで作用なし。																			
2) 摘出小腸に対する影響 a. 自動運動	摘出気管筋をマグヌス法でタイロッド液中に懸垂し、その運動をキモグラフ上に記録。	モルモット (-)	10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁵ (g/mL)	10 ⁻⁶ g/mL以上で緊張低下、自動運動減少作用を示す。																			
b. 鎮痙作用	a. 同じ。 収縮薬： アセチルコリン (10 ⁻⁸ g/mL) A ヒスタミン (10 ⁻⁸ g/mL) H ブラジキニン (10 ⁻⁸ g/mL) B	モルモット (-)	10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁵ (g/mL)	収縮抑制率(%)： <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">濃度 (g/mL)</th> <th colspan="3">収縮薬</th> </tr> <tr> <th>A</th> <th>H</th> <th>B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10⁻⁷</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>10⁻⁶</td> <td>21</td> <td>12</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>10⁻⁴</td> <td>93</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	濃度 (g/mL)	収縮薬			A	H	B	10 ⁻⁷	0	0	0	10 ⁻⁶	21	12	55	10 ⁻⁴	93	100	100
濃度 (g/mL)	収縮薬																						
	A	H	B																				
10 ⁻⁷	0	0	0																				
10 ⁻⁶	21	12	55																				
10 ⁻⁴	93	100	100																				
3) 子宮に対する影響 a. 摘出子宮	エストラジオール発情子宮を摘出、マグヌス法でタイロッド液中に懸垂し、その運動に及ぼす影響をキモグラフ上に記録。	ラット (-)	10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁵ (g/mL)	10 ⁻⁵ g/mLで緊張低下、自動運動減少、15分後に自動運動停止。																			
b. 生体内子宮	エストラジオール発情及び妊娠子宮を麻酔下に露出、その運動に及ぼす影響を歪計トランスジューサーを介して記録。	ラット (-) iv	1、3	1～3mg/kgで作用なし。																			

試験項目	試験方法	動物種 (匹数) 投与経路	用量 (mg/kg)	試験成績																												
4) 摘出精囊における 抗アドレナリン作用	摘出精囊をマグヌス法でタイ ロード液中に懸垂し、アドレナ リン (10^{-5} g/mL) による収縮に 及ぼす作用をキモグラフ上に 記録。	ラット (一)	10^{-6} ~ 10^{-4} (g/mL)	収縮抑制 (%) と 筋緊張： <table border="1"> <thead> <tr> <th>濃度 (g/mL)</th> <th>収縮 抑制 (%)</th> <th>筋緊張</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10^{-6}</td> <td>0</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>10^{-5}</td> <td>50</td> <td>軽度低下</td> </tr> <tr> <td>10^{-4}</td> <td>90</td> <td>軽度低下</td> </tr> </tbody> </table>	濃度 (g/mL)	収縮 抑制 (%)	筋緊張	10^{-6}	0	変化なし	10^{-5}	50	軽度低下	10^{-4}	90	軽度低下																
濃度 (g/mL)	収縮 抑制 (%)	筋緊張																														
10^{-6}	0	変化なし																														
10^{-5}	50	軽度低下																														
10^{-4}	90	軽度低下																														
(3) 中枢神経系に対する 影響 1) 抗トレモリン作用	薬剤投与 1 時間後にトレモリン (8mg/kg) を皮下注射し、振せん、 流涙、流涎、下痢の発現の有無 を 15 分、30 分、60 分後の 3 回にわたって判定。	マウス (10) po	10、50、 100	10~100mg/kg で作用なし。																												
2) 鎮痛作用	薬剤投与 1 時間後に酢酸 (0.6%、2mL) を腹腔内注射 して、60 分間にわたり 10 分毎 に Writhing 回数を測定。	マウス (10) po	3、10、30	Writhing 抑制率 (%) <table border="1"> <thead> <tr> <th>B \ A</th> <th>10</th> <th>20</th> <th>30</th> <th>40</th> <th>50</th> <th>60</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>3</th> <td>32</td> <td>31</td> <td>37</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>44</td> </tr> <tr> <th>10</th> <td>50</td> <td>35</td> <td>45</td> <td>53</td> <td>53</td> <td>54</td> </tr> <tr> <th>30</th> <td>67</td> <td>61</td> <td>64</td> <td>66</td> <td>65</td> <td>67</td> </tr> </tbody> </table> A : 用量 (mg/kg) B : 酢酸投与後時間 (分)	B \ A	10	20	30	40	50	60	3	32	31	37	44	44	44	10	50	35	45	53	53	54	30	67	61	64	66	65	67
B \ A	10	20	30	40	50	60																										
3	32	31	37	44	44	44																										
10	50	35	45	53	53	54																										
30	67	61	64	66	65	67																										
3) 鎮咳作用	動物の気管を麻酔下に露出、小 孔をあけ、薬剤投与 15、30、 45、60、90、120 分後に各 2 回 づつ豚の毛を小孔に挿入して、 発咳の有無を調べ、12 (6×2) 回刺激に対し、3 回以上発咳の なかった場合を陽性と判定。	モルモット (5) po	30、100	陽性/実験例数： <table border="1"> <tbody> <tr> <td>30mg/kg</td> <td>0/5</td> </tr> <tr> <td>100mg/kg</td> <td>0/5</td> </tr> </tbody> </table>	30mg/kg	0/5	100mg/kg	0/5																								
30mg/kg	0/5																															
100mg/kg	0/5																															
4) 催吐作用	薬剤投与後 6 時間にわたり嘔吐 の有無を観察。	イヌ (5) po	2、10、50	嘔吐/実験例数： <table border="1"> <tbody> <tr> <td>2mg/kg</td> <td>0/5</td> </tr> <tr> <td>10mg/kg</td> <td>0/5</td> </tr> <tr> <td>50mg/kg</td> <td>*1/5</td> </tr> </tbody> </table> * 投与 90 分後に嘔吐	2mg/kg	0/5	10mg/kg	0/5	50mg/kg	*1/5																						
2mg/kg	0/5																															
10mg/kg	0/5																															
50mg/kg	*1/5																															
5) 抗アポモルヒネ作用	薬剤投与 2 時間後にアポモルヒ ネを 20 μ g/kg 静注し、60 分間 にわたり嘔吐の有無を観察。	イヌ (5) po	2、10、50	嘔吐/実験例： <table border="1"> <tbody> <tr> <td>2mg/kg</td> <td>5/5</td> </tr> <tr> <td>10mg/kg</td> <td>5/5</td> </tr> <tr> <td>50mg/kg</td> <td>5/5</td> </tr> </tbody> </table>	2mg/kg	5/5	10mg/kg	5/5	50mg/kg	5/5																						
2mg/kg	5/5																															
10mg/kg	5/5																															
50mg/kg	5/5																															
6) 瞳孔、体温、心拍数に 対する作用	薬剤投与後 30 分、1、2、4、6、 8、24 時間後に瞳孔の大きさ(実 体顕微鏡)、直腸温(サーミスタ ー)、心拍数(心音計)を測定。	ラット (5) po	1、3、10	瞳孔、体温、心拍数： <table border="1"> <thead> <tr> <th>mg/kg</th> <th>瞳孔</th> <th>体温</th> <th>心拍 数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>変化 なし</td> <td>変化 なし</td> <td>変化 なし</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>縮瞳</td> <td>変化 なし</td> <td>変化 なし</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>縮瞳</td> <td>軽度 低下</td> <td>変化 なし</td> </tr> </tbody> </table>	mg/kg	瞳孔	体温	心拍 数	1	変化 なし	変化 なし	変化 なし	3	縮瞳	変化 なし	変化 なし	10	縮瞳	軽度 低下	変化 なし												
mg/kg	瞳孔	体温	心拍 数																													
1	変化 なし	変化 なし	変化 なし																													
3	縮瞳	変化 なし	変化 なし																													
10	縮瞳	軽度 低下	変化 なし																													
7) 正常体温に対する影響	薬剤投与後 15 分毎に 6 時間後 まで、直腸体温の変動を測定 し、投与前の値と比較。 動物は発熱性物質試験用に訓 練したウサギを使用。	ウサギ (7) po	0.02、0.2、2	2mg/kg (推定人体 1 回用量の約 100 倍) まで正常体温に及ぼす 作用なし。																												

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	試験方法	動物種 (匹数) 投与経路	用量 (mg/kg)	試験成績				
(4) その他の一般薬理作用 1) 横隔膜神経筋標本に対する影響	摘出横隔膜神経筋標本をマグヌス法でタイロッド液中に懸垂し、その運動をレクチコーダ上に記録。 神経刺激は 5 又は 10V、0.1msec の矩形波で 10 秒毎に実施。	ラット (6)	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ (g/mL)	収縮張力抑制率： <table border="1"> <tr> <td>10⁻⁵g/mL</td> <td>1.2%</td> </tr> <tr> <td>10⁻⁴g/mL</td> <td>18.1%</td> </tr> </table>	10 ⁻⁵ g/mL	1.2%	10 ⁻⁴ g/mL	18.1%
10 ⁻⁵ g/mL	1.2%							
10 ⁻⁴ g/mL	18.1%							
2) カラゲニン足蹠浮腫に対する作用	薬剤経口投与 30 分後にカラゲニン (1%、0.05mL) を足蹠に皮下注射し、1、3、5 時間後の浮腫足の体積を薬剤投与前のそれと比較。	ラット (5) po	3、10、30	3~30mg/kg でカラゲニン足蹠浮腫抑制作用なし。				
3) 腸管内輸送及び排便に対する影響 a. 硫酸バリウム腸管通過率	24 時間絶食動物に薬剤投与 1 時間後に 50%硫酸バリウムを 0.2mL 経口投与し、30 分後に屠殺して、腸管を摘出し、バリウム通過距離の腸管全長に対する百分率を対照のそれと比較。	マウス (10) po	1、5、10	1~10mg/kg で便秘作用なし。				
b. 硫酸バリウム排泄時間	非絶食動物に薬剤投与 1 時間後に 50%硫酸バリウムを 0.2mL 経口投与し、1 時間後から 30 分間隔で脱糞の有無を観察し、最初の硫酸バリウム排泄時間を記録。	マウス (10) po	1、5、10	1~10mg/kg で便秘作用なし。				
4) 尿排泄に対する影響	18 時間絶食動物に生食水を負荷し、尿量、Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ の排泄量を薬剤投与後 24 時間にわたり測定。	ラット (3) po	3、10、30	10~30mg/kg で尿量、電解質の排泄を軽度が増大させるが、利尿剤のクロフェナミド(30mg/kg、po) より著しく弱い。				
5) 血液凝固に対する影響	薬剤投与 1 時間後に採血、血漿を分離し、プロトロンビン及び活性化部分プロトロンビン時間に及ぼす影響を対照のそれと比較。	ラット (5) po	3、10、30	3~30mg/kg プロトロンビン及び活性化部分プロトロンビン時間に影響を示さない。				
6) 局所麻酔作用	薬剤 (0.1mL) 点眼 5、10、20、30 分後の瞬目反応を Chance らの角膜刺激法より観察。	モルモット (5) 点眼	0.5、1%	0.5~1%の濃度で瞬目反応を抑制しない。				
7) 局所刺激作用	薬剤 (0.1mL) 点眼直後、15、30、60 分、24 時間後に Draize 法により観察。	ウサギ (5) 点眼	0.5、1%	0.5~1%の濃度で局所刺激性を示さない。				

試験項目	試験方法	動物種	匹数	薬 剤	投与経路	用 量 (mg/kg)	試験成績
8) 他剤との相互作用 a. 中枢神経系疾患治療薬	メジマイド痙攣及び傾斜板順応抑制試験法を用い、メキサゾラムの作用に対する増強、拮抗作用の有無を判定。	マウス マウス マウス マウス マウス マウス マウス マウス マウス マウス マウス	10 10 10 10 20 20 10 10 10 10 10	メキサゾラム (A) (B) (C) (E) (F) (G) (H) (I) (J) (K) (L)	po sc sc ip sc ip ip ip ip ip sc ip	0.05、0.3 1、3、10 0.3、1、3 0.03、0.1、0.3 3、10、30 3、10、30 1、3、10 1、3、10 10、30、100 30、100、300 3、10、30 500、1000、2000	判定： (A) クロルプロマジン 増強 (B) ハロペリドール 増強 (C) ジアゼパム 増強 (E) イミプラミン 拮抗 (F) アミトリプチリン 拮抗 (G) サイプロヘプタジン 増強 (H) クロルフェニラミン 拮抗 (I) アミノピリン 増強 (J) ジフェニルヒダントイン なし (K) フェノバルビタール 増強 (L) エタノール 増強
b. 消化器系及び循環器系疾患治療薬	aに同じ	マウス マウス マウス マウス マウス マウス マウス マウス	10 10 10 10 10 10 10 10	メキサゾラム (A) (B) (C) (E) (F) (G) (H)	po sc ip ip ip ip ip ip	0.05、0.3、10 3、10、30 10、30、100 10、30、100 3、10、30 30、100、300 10、30、100 1、3、10	判定： (A) スコブラミンブチルプロマイド なし (B) スルピリド 増強 (C) ゲファルネート なし (E) トリクロルメチアザイド 増強 (F) α-メチルドパ 増強 (G) プロプラノロール なし (H) ピンドロール なし

(社内資料)

(4) 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³⁹⁾LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物種		投与経路		
		経 口	腹腔内	皮 下
マウス (RFVL)	雄	4,687 (3,571~6,128)	>6,000	>6,000
	雌	4,571 (3,571~5,851)		
ラット (Wistar-Imamichi)	雄	8,100 (6,183~10,611)	>4,000	>4,000
	雌	4,500 (3,462~5,850)		

() 内は 95%信頼区間

ラット経口投与において性差が認められたが、これは雄の肝薬物代謝酵素活性が雌より高いためと考えられた。

また、腹腔内及び皮下投与では吸収が低く、LD₅₀ が算出されなかったものと考えられた。

(2)反復投与毒性試験³⁹⁾

亜急性毒性試験

(ラット 10・30・125・250・500・1500mg/kg/日 5週間 経口)

30mg/kg 以上の投与群に自発運動抑制、ふらつき歩行、125mg/kg 以上の投与群に音及び接触刺激に対する反射能低下、鎮静を認め、500mg/kg 群の雌と 1500mg/kg 群の雌雄数例に righting reflex の消失、不歩行が見られ、投与日数の経過とともに軽減されたが、1500mg/kg 群では雌雄それぞれ 10 例のうち、雄 2 例、雌 7 例の死亡が認められた。雌雄 500mg/kg 以上の群に肝細胞肥大を伴う肝重量の増加、さらに生存した 1500mg/kg の例に肝壊死と赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビンの減少、網赤血球、アルカリフォスファターゼ、トランスアミナーゼなどの増加が認められた。雄ラットにおける 4 週間休薬による回復試験では、500mg/kg、250mg/kg 投与例で休薬 14 日目には肝重量ならびに組織像とも回復した。

慢性毒性試験

(ラット 2・10・50・125mg/kg/日 6ヵ月間 経口)

50mg/kg 以上の投与群に初回投与後より自発運動減少、腹ばい等の症状が見られたが、これらの症状は投与日数の経過と共に軽減、消失した。雌 125mg/kg 投与群に有意な体重増加抑制が認められたが、臓器重量、血液像、臨床生化学的検査値ならびに組織学的検査に異常は見られなかった。

(3)生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験

(ラット 2・10・20mg/kg/日 雄：9週間、雌：同居 14 日前から同居 1～15 日を含む妊娠 7 日目まで 経口)
雄ラットでは交尾能、受胎能力にメキサゾラムの影響はみられず、雌ラットにおいても妊娠持続に異常はなく、妊娠末期胎児に対する致死作用及び催奇形性作用は認められなかった。

器官形成期投与試験

(ラット 2・10・20mg/kg/日 器官形成期 11 日間 経口)

(ウサギ 0.04・0.2・1・5mg/kg/日 器官形成期 13 日間 経口)

いずれも胚・胎児に対し致死、外形、骨格異常等催奇形性作用は認められなかった。

周産期及び授乳期投与試験

(ラット 2・10・20mg/kg/日 妊娠 17 日目より離乳時に至る約 4 週間 経口)

分娩及び哺育能に異常なく、また新生児では外形異常及び生殖能に対する影響も認められなかった。

(社内資料)

(4)その他の特殊毒性

依存性試験

(アカゲザル 1・2・5・10・20mg/kg 経口)

アカゲザルによるバルビタール交差依存性試験、身体依存形成試験、胃内連続自由摂取試験において、他のベンゾジアゼピン系薬剤と類似の薬物依存性を示すことが知られた。

抗原性試験

メキサゾラムの抗原性についてモルモット及びウサギにより検討した結果、全身アナフィラキシーテストにおけるいずれの実験系においてもメキサゾラムの抗体産生は認められなかった。

(社内資料)

変異原性試験

復帰変異試験、DNA 修復試験において、復帰変異原性、DNA 損傷性は認められなかった。

(社内資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年6ヵ月（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

メレックス錠 0.5mg・錠 1mg：室温保存
メレックス細粒 0.1%：遮光、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」参照
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

メレックス錠 0.5mg (PTP) 100 錠
メレックス錠 1mg (PTP) 100 錠
メレックス細粒 0.1% (瓶) 100 g

7. 容器の材質

錠剤

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

細粒

瓶：ガラス瓶（褐色）、金属キャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：フルジアゼパム、ジアゼパム、クロキサゾラム、メダゼパム、オキサゾラム等

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日

1983年9月21日（日本）

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

メレックス錠 0.5mg : 1983年9月21日

メレックス錠 1mg : 1983年9月21日

メレックス細粒 0.1% : 2008年3月13日（販売名変更による）

注：旧販売名：メレックス細粒 承認年月日：1983年9月21日

承認番号

メレックス錠 0.5mg : 15800AMZ00623

メレックス錠 1mg : 15800AMZ00624

メレックス細粒 0.1% : 22000AMX00739

11. 薬価基準収載年月日

メレックス錠 0.5mg : 1984年3月17日

メレックス錠 1mg : 1984年3月17日

メレックス細粒 0.1% : 2008年6月20日

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

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

再審査結果公表年月日：1992年6月3日

内容：「抗不安薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を踏まえ、効能・効果の表現が改められた。

14. 再審査期間

6年（1983年9月21日～1989年9月20日：終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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	HOT（13桁）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
メレックス錠 0.5mg	1005059010201（PTP100錠）	1124025F1028	611170546
メレックス錠 1mg	1005066010201（PTP100錠）	1124025F2024	611170547
メレックス細粒 0.1%	1005042010103（瓶 100g）	1124025C1030	620007121

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 松本博之ほか：臨床と研究 1981;58(1):241-248
- 2) 大野孝則ほか：薬物療法 1979;12(11):1381-1386
- 3) 長田洋文ほか：薬理と治療 1979;7(9):2791-2806
- 4) 鈴木仁一ほか：心身医学 1980;20(4):301-316
- 5) 比嘉康宏、渡辺礼次郎：診療と新薬 1979;16(4):984-1000
- 6) 石川知子ほか：薬理と治療 1978;6(4):1054-1061
- 7) 福水保郎：薬理と治療 1978;6(4):1062-1069
- 8) 大海作夫ほか：薬物療法 1978;11(11):979-984
- 9) 筒井未春：診療と新薬 1978;15(5):1159-1162
- 10) 佐々木大輔ほか：薬物療法 1978;11(11):985-990
- 11) 長谷川直義：薬理と治療 1978;6(4):1071-1076
- 12) 松嶋 喬ほか：診療と新薬 1979;16(9):2091-2095
- 13) 白水重義：診療と新薬 1980;17(2):387-396
- 14) 綱島康博、片山宗一：薬理と治療 1980;8(2):569-575
- 15) 高橋 清ほか：臨床と研究 1980;57(7):2353-2356
- 16) 中沢秀昭ほか：薬理と治療 1980;8(8):2743-2751
- 17) 比嘉康宏ほか：診療と新薬 1980;17(9):2341-2354
- 18) 古幡憲郎：新薬と臨床 1980;29(12):2041-2045
- 19) 斉藤敏二：診療と新薬 1981;18(3):547-550
- 20) 金子嗣郎：新薬と臨床 1981;30(3):561-566
- 21) 勝沼英宇ほか：Geriatric Medicine 1981;19(1):128-134
- 22) 伊藤 斉ほか：臨床評価 1981;9(2):319-354
- 23) 村崎光邦：臨床精神医学 2000;29(増刊号):137-144
- 24) 宇留野強、久保田和彦：薬局 1987;38(8):1167-1172
- 25) Takagi H, et al. : 三共研究所年報 1971;23:1-53
- 26) 上岡利春ほか：脳研究会会誌 1984;9(2):176-187
- 27) Kamioka T, et al. : Psychopharmacology(Berl) 1977;52(1):17-23
- 28) 安東 潔、柳田知司：実中研・前臨床研究報 1984;10(1):9-20
- 29) 長谷川和雄、石橋智恵子：日本薬理学雑誌 1977;73:287-295
- 30) Iwata N, et al. : J Pharmacobiodyn 1980;3(8):413-422
- 31) Iwata N and Mikuni N : Psychopharmacology(Berl) 1980;71(2):117-122
- 32) 長沼英夫ほか：臨床薬理 1985;16(2):367-374
- 33) Ikeda T, et al. : 薬物動態 1988;3(4):395-405
- 34) Ishigami M, et al. : Drug Metab Dispos 2001;29(3):282-288
- 35) Ishigami M, et al. : Drug Metab Dispos 2002;30(8):904-910
- 36) 石神未知、山添 康：Prog Med 1998;18(5):972-980
- 37) 下司亜貴ほか：市立釧路総合病院医学雑誌 2003;15(1):106-109
- 38) 福井次矢、高木 誠、小室一成 総編集、北元 健：今日の治療指針 2017年版: 2017;133-134, 医学書院

39) 増田 裕ほか：三共研究所年報 1978;30:175-192

2. その他の参考文献

日本薬局方外医薬品規格 2002, じほう

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

Sedoxil (ポルトガル)

(Martindale 39th ed., 2017)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA 分類)

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料

メレックスの臨床試験成績

1. 二重盲検試験成績（内科領域）⁴⁾

メレックスの比較臨床試験は、オキサゾラム（セレナール）を対照薬とし、高血圧症、胃・十二指腸潰瘍、過敏性大腸症候群、心臓神経症、自律神経失調症、神経症を対象に検討された。

(1)対象

背景因子に大きな偏りはなかったが、重症度においてオキサゾラム投与群に軽症例が多かった。

（ χ^2 検定： $p < 0.05$ 、U 検体：NS ; No Significance）

メレックス投与群……………99 例

オキサゾラム投与群……………105 例

(2)用法・用量

薬 剤	1 回投与量	1 日投与回数	投与期間
メレックス錠	0.5～1mg	3 回	3 週間
オキサゾラム錠	10～20mg	3 回	3 週間

(3)全般改善度

最終全般改善度はメレックス投与群 75.6%、オキサゾラム投与群 63.8%で有意差はなかったがメレックス投与群の方が高い傾向を示した。

なお、背景因子別にその効果をみると、女性患者（ $P < 0.05$ ）、入院患者（ $P < 0.05$ ）において、メレックス投与群は有意に高い改善率を示した。

■全般改善度

薬 剤	判定例数	著明改善 + 改善例数	改善率※ (%)		
			50	100	
メレックス	82	62	31.7	75.6	95.1
オキサゾラム	83	53	27.7	63.8	92.8

著明改善
 改善
 軽度改善

※改善率 = 著明改善 + 改善 / 判定例数

(4) 症状別改善度

メレックスの症状別改善度は 53.3～83.7%とすぐれており、オキサゾラムの改善率に比し、有意に高いか高い傾向にあった。

■ 症状別改善度

症状	薬剤	著明改善+ 改善例数 / 判定例数	改善率* (%)		χ^2 検定 / U検定
			50	100	
不安感	メレックス	41/57	71.9		P<0.10 / NS
	オキサゾラム	36/65	55.4		
緊張感	メレックス	36/45	80.0		P<0.05 / NS
	オキサゾラム	28/51	54.9		
脅迫症状	メレックス	13/18	72.2		P<0.01 / P<0.01
	オキサゾラム	3/17	17.6		
睡眠障害	メレックス	36/43	83.7		P<0.01 / P<0.05
	オキサゾラム	27/51	52.9		
めまい・ふらつき	メレックス	32/42	76.2		P<0.01 / P<0.05
	オキサゾラム	16/38	42.1		
嘔気	メレックス	13/20	65.0		P<0.10 / NS
	オキサゾラム	8/23	34.8		
前胸部圧迫感	メレックス	26/36	72.2		P<0.10 / P<0.05
	オキサゾラム	18/38	47.4		
頭重	メレックス	36/41	63.4		P<0.05 / NS
	オキサゾラム	14/39	35.9		
肩のこり	メレックス	24/45	53.3		P<0.10 / NS
	オキサゾラム	14/42	33.3		

※改善率＝著明改善＋改善/判定例数

(5) 概括安全度

臨床効果判定不能例も含めた概括安全度は、両群間に有意差 (χ^2 検定、Fisher の直接法、U 検定) はなかったが、副作用発現率はメレックス投与群でやや高かった。なお、両群共に主な副作用は眠気、ふらつきであった。

(6)患者の印象

服薬患者の印象による改善率は、メレックス投与群 78.1%、オキサゾラム投与群 65.1%で、メレックス投与群がすぐれていた。

■患者の印象による改善度

薬 剤	判定例数	著明改善 +改善例数	改善率※ (%)		
			50	100	
メレックス	82	64	30.5	78.1	95.1
オキサゾラム	83	54	24.1	65.1	94.0

著明改善
 改善
 軽度改善

※改善率=著明改善+改善/判定例数

[χ^2 検体 : P<0.10 Fisher の直接法 : P<0.10 U 検定 : NS]

(7)有用度

全般改善度、概括安全度、患者の印象を総合して判定された有用度では、メレックス投与群 78.1%、オキサゾラム投与群 65.1%で、メレックス投与群がすぐれていた。

■有用度

薬 剤	判定例数	極めて有用 +かなり 有用例数	有用率※ (%)		
			50	100	
メレックス	82	64	30.5	78.1	95.1
オキサゾラム	83	54	24.1	65.1	94.0

極めて有用
 かなり有用
 多少は有用

※有用率=極めて有用+かなり有用/判定例数

[χ^2 検体 : P<0.10 Fisher の直接法 : P<0.10 U 検定 : NS]

2. 臨床試験成績の集計

(1)疾患別改善度

メレックスの疾患別改善度は以下に示す如くで、神経症、心身症・自律神経失調症などの各種疾患に61～86%とすべれた改善率を示している。

■疾患別改善度

疾患名	判定例数	改善率* (%)			
		50	100		
神 經 症	神 經 症	44	2.3	68.2	88.6
	不 安 神 經 症	169	35.5	75.1	88.2
	恐 怖 症	31	29.0	61.3	87.1
	強 迫 神 經 症	22	27.3	63.6	81.8
	抑 う つ 神 經 症	79	27.8	75.9	88.6
	そ の 他	61	23.0	57.4	77.0
心 身 症	胃・十二指腸潰瘍	55	18.2	67.3	87.3
	慢 性 胃 炎	49	36.7	85.7	98.0
	過 敏 性 大 腸 症 候 群	51	17.6	60.8	82.3
	高 血 圧 症	84	31.0	75.0	88.1
	心 臓 神 經 症	33	30.3	72.7	93.9
	自 律 神 經 失 調 症	105	34.3	66.7	90.5
	そ の 他	103	30.1	69.9	90.3
そ の 他	35	14.3	60.0	71.4	
合 計	921	27.9	70.0	87.5	

■ 著明改善 ■ 改善 ■ 軽度改善

※改善率＝著明改善＋改善/判定例数

(2)症状別改善度

メレックスの症状別改善度は下図に示す如くで、精神症状、身体症状それぞれに対し57～100%とすぐれた改善率を示している。

■症状別改善度

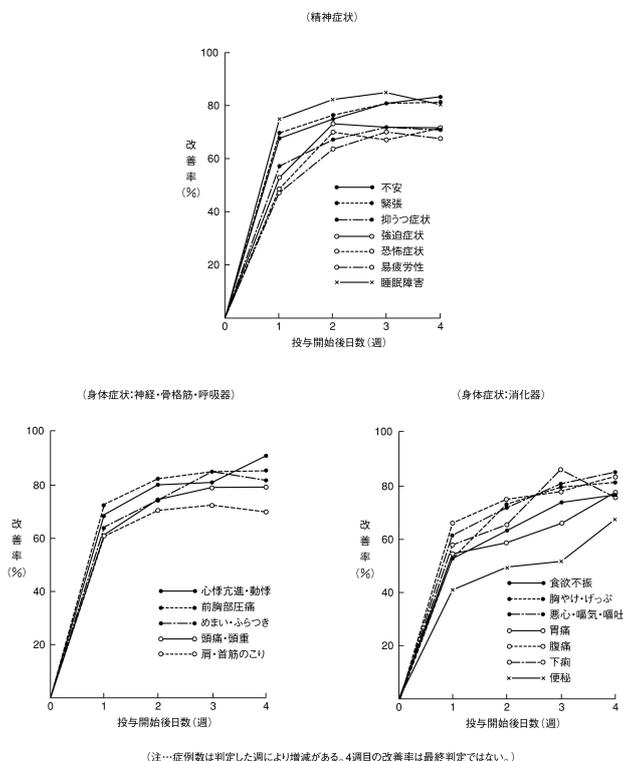
症状名	判定例数	改善率* (%)	
		50	100
精神症状	不安	429	81.1
	緊張	292	82.5
	抑うつ症状	276	71.7
	強迫症状	100	70.0
	恐怖症状	95	71.6
	易疲労性	245	67.7
	睡眠障害	340	83.5
身体症状	心悸亢進・動悸	183	83.0
	前胸部圧迫感	151	83.4
	食欲不振	193	75.1
	胸やけ・げっぷ	123	83.7
	悪心・嘔気・嘔吐	136	77.9
	腹部膨満感	140	75.7
	胃痛	16	100.0
	腹痛	161	75.7
	下痢	79	69.6
	便秘	87	57.4
	めまい・ふらつき	173	81.5
	頭痛・頭重	311	78.1
	肩・首筋のこり	229	72.4

※改善率＝著明改善＋改善/判定例数

(3) 症状別経時的改善度

メレックスの症状別改善度を経時的にみると下図に示す如くで、投与開始1週後より精神・身体症状に対してすぐれた改善率を示している。

■ 症状別経時的改善度



(4) 疾患群別症状別改善度

メレックスの疾患群別症状別改善度は下表に示す如くで、神経症では40～90%、自律神経失調症を除く心身症では63～100%、自律神経失調症では54～87%とすぐれた改善率を示している。

■ 疾患群別症状別改善度

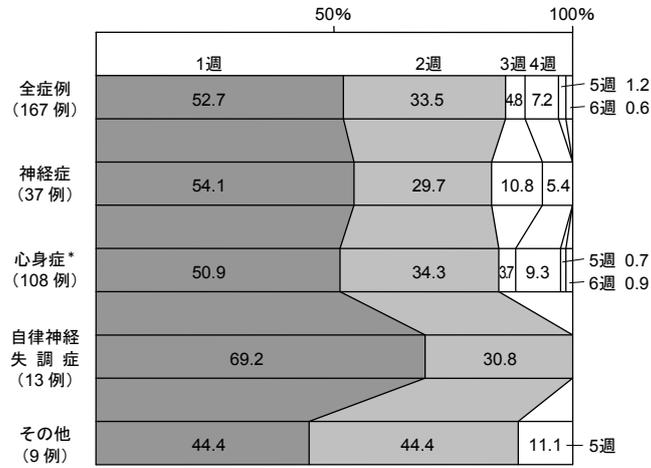
症状	疾患群		神経症	心身症 (自律神経失調症を除く)	自律神経失調症
	不安	緊張			
精神症状	不安	緊張	144/169 (85.2) [*]	90/109 (82.6)	44/53 (83.0)
	抑うつ症状	抑うつ症状	91/125 (72.7)	48/62 (77.4)	31/43 (72.1)
	強迫・恐怖症状	強迫・恐怖症状	57/70 (81.4)	26/32 (81.2)	7/13 (53.8)
	易疲労性	易疲労性	42/60 (70.0)	67/99 (67.6)	33/50 (66.0)
	睡眠障害	睡眠障害	97/108 (89.8)	107/128 (83.6)	38/45 (84.4)
	身体症状	心悸亢進・動悸	心悸亢進・動悸	51/64 (79.7)	53/59 (89.8)
前胸部圧迫感		前胸部圧迫感	40/50 (80.0)	53/60 (88.3)	21/25 (84.0)
食欲不振		食欲不振	39/52 (75.0)	74/97 (76.2)	20/26 (76.9)
胸やけ・げっぷ		胸やけ・げっぷ	9/10	79/93 (84.9)	8/12 (66.6)
悪心・嘔気・嘔吐		悪心・嘔気・嘔吐	21/27 (77.7)	69/86 (80.2)	11/17 (64.7)
腹部膨満感		腹部膨満感	13/19 (68.4)	71/91 (78.0)	14/19 (73.6)
胃痛		胃痛		16/16 (100.0)	
腹痛		腹痛	4/10	100/126 (81.2)	12/16 (75.0)
下痢		下痢	7/9	35/51 (68.6)	9/11 (81.8)
便秘		便秘	10/23 (43.4)	32/51 (62.7)	6/10
めまい・ふらつき		めまい・ふらつき	36/46 (78.2)	51/63 (80.9)	36/43 (83.7)
頭痛・頭重		頭痛・頭重	67/83 (80.7)	73/99 (73.7)	53/61 (86.9)
肩・首筋のこり		肩・首筋のこり	20/39 (51.2)	71/93 (76.3)	40/51 (78.4)

※ 著明改善+改善/判定例数 (改善率%)

(5)効果発現期間

改善以上を示した 645 例中、調査し得た 167 例の効果発現までの期間は下図に示す如くで、投与開始 1 週間以内に効果の発現をみたものが 53%、2 週間以内では 86%の症例が症状の改善を示した。

■効果発現までの期間



*自律神経失調症を除く
(発現時期を調査しえた改善以上の症例)

〔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