

\*\*2003年10月改訂 (第6版)

\*2002年2月改訂

日本標準商品分類番号

874413

持続性抗ヒスタミン剤

指定医薬品

# ゼスラン錠

## Zesulan® Tablets

(メキタジン錠)

|       |            |
|-------|------------|
| 承認番号  | (57AM)1116 |
| 薬価収載  | 1983年2月    |
| 販売開始  | 1983年2月    |
| 再審査結果 | 1996年3月    |
| 効能追加  | 1990年3月    |

貯法：遮光・室温保存

使用期限：外箱等に表示（5年）

### 【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. 緑内障のある患者 [抗コリン作用により緑内障を悪化させるおそれがある。]
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。]

### 【組成・性状】

|                |                                                                                     |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名            | ゼスラン錠                                                                               |
| 成分・含量<br>(1錠中) | メキタジン<br>3mg                                                                        |
| 添加物            | 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                                        |
| 色・剤形           | 白色素錠（片面割線入り）                                                                        |
| 外形             |  |
| 大きさ            | 直径8.0mm、厚み2.6mm                                                                     |
| 識別コード          | TOYO 141                                                                            |

### 【効能・効果】

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

### 【用法・用量】

〔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。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)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)高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照]

#### 2. 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に十分注意すること。

### 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<br>(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)<br>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。 |
| 抗うつ剤<br>塩酸イミプラミン等<br>MAO阻害剤<br>アトロピン様作用を有する薬剤<br>臭化プチルスコポラミン等 | 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。 |

### 4. 副作用

ゼスラン錠及びニボラジン錠（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）

#### \* (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状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。

#### (2) その他の副作用

| 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                |      |
| 肝臓 <sup>(注2)</sup>  |          | AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇 | 黄疸   |

| 頻度<br>分類          | 0.1～5%未満         | 0.1%未満                                             | 頻度不明 |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------|------|
| 血液 <sup>注1)</sup> |                  | 血小板減少                                              |      |
| 精神神経系             | 眠気、倦怠感、<br>ふらふら感 | 頭痛、めまい                                             |      |
| 消化器               | 口渇、胃部不<br>快感     | 下痢、便秘、食欲<br>不振、嘔吐、胃痛、<br>腹痛                        |      |
| 循環器               |                  | 胸部苦悶感、心悸<br>亢進                                     |      |
| 泌尿器               |                  | 排尿困難                                               |      |
| その他               |                  | 咽頭痛、浮腫、顔<br>面潮紅、視調節障<br>害、月経異常、味<br>覚異常、口内しび<br>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。

### 5. 高齢者への投与

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。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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。]

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

### 8. 過量投与

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。

### 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)

### 10. 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。

## 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度<sup>1)</sup>

##### (1) 単回投与

健康成人に3mg(n=4)又は6mg(n=4)を食後1回経口投与した場合の薬物動態パラメータは以下の通りであった。

| 投与量<br>(mg) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・hr/mL) | T <sub>1/2</sub> (α)<br>(hr) | T <sub>1/2</sub> (β)<br>(hr) |
|-------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 3           | 2.00±0.10                   | 6.70±0.62                | 39.40±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                     |

##### (2) 反復投与

健康成人に3mg(n=4)又は6mg(n=4)を食後反復経口投与した場合、血中濃度は投与7日目までに定常状態に達し、その血中濃度は単回投与の最高血中濃度の3～4倍であり、生物学的半減期T<sub>1/2</sub>(β)は単回投与時とほぼ同程度であった。

#### 2. 代謝<sup>2)</sup>

健康成人に経口投与した場合、血漿及び尿から未変化体のほか代謝物として3種類の遊離体とグルクロン酸抱合体が確認されている。

#### 3. 排泄<sup>2)</sup>

健康成人に経口投与した場合、48時間以内に約20%が尿中へ排泄される。

<参考><sup>3～5)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-メキタジンを経口投与した場合、小腸、胃、肺、肝に比較的多く分布し、1～4時間でピークに達する。また、ラットに経口投与した場合、48時間以内に約24%が尿中へ、約67%が糞中へ排泄され、蓄積性は連続投与(21日)でもみられない。

## 【臨床成績】

本剤の臨床試験成績の概要は以下のとおりである<sup>6～18)</sup>。

| 疾患名      | 有効率(有効以上)       |
|----------|-----------------|
| 気管支喘息*   | 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) |
| 皮膚掻痒症    | 71.1% (59/83)   |

※改善率(中等度改善以上)

## 【薬効薬理】

#### 1. ケミカルメディエーター拮抗作用<sup>19～22)</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F<sub>2α</sub>によるモルモット摘出肺実質収縮を抑制する(*in vitro*)。

##### (2) 抗ヒスタミン作用

ヒスタミン致死を長時間防衛する(マウス)。

#### 2. ケミカルメディエーター遊離抑制作用<sup>21, 22)</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*)、Ca<sup>2+</sup>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>20, 23)</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)。

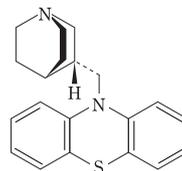
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メキタジン (JAN)

Mequitazine (r-INN)

化学名：10-[ (RS)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl]-10H-phenothiazine

構造式：



及び鏡像異性体

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

分子量：322.47

融点：146～150℃

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。

## 【包装】

ゼスラン錠：PTP100錠（10錠×10）、PTP500錠（10錠×50）  
PTP1,000錠（10錠×100）、PTP1,400錠（14錠×100）  
PTP3,000錠（10錠×300）  
バラ500錠

## 【主要文献】

- 1) 寺門 敬夫他：社内資料
- 2) 中島 光好他：社内資料
- 3) 宗田 靖二他：医薬品研究, 12(2), 462(1981)
- 4) 横山 信治他：医薬品研究, 12(2), 481(1981)
- 5) 横山 信治他：医薬品研究, 12(2), 506(1981)
- 6) 信太 隆夫他：臨床医薬, 4(4), 611(1988)
- 7) 長野 準他：臨床医薬, 4(6), 991(1988)
- 8) 佐野 靖之他：Prog. Med., 8(9), 2159(1988)
- 9) 三井 健司：臨床医薬, 4(5), 745(1988)
- 10) 雲井 健雄他：耳鼻臨床, 74(2), 171(1981)
- 11) 古内 一郎他：耳鼻咽喉科展望, 24(補1), 74(1981)
- 12) 武田 一雄他：耳鼻臨床, 74(3), 381(1981)
- 13) 斎藤 英雄他：耳鼻咽喉科展望, 27(補4), 531(1984)
- 14) 須貝 哲郎：基礎と臨床, 15(5), 2897(1981)
- 15) 久木田 淳他：皮膚, 23(3), 332(1981)
- 16) 須貝 哲郎：基礎と臨床, 15(9), 4466(1981)
- 17) 外松茂太郎他：皮膚, 23(2), 260(1981)
- 18) 久木田 淳他：西日本皮膚科, 43(6), 1346(1981)
- 19) 藤村 一他：日薬理誌, 78, 279(1981)
- 20) 藤村 一他：日薬理誌, 78, 291(1981)
- 21) 河野 茂勝他：日薬理誌, 92, 145(1988)
- 22) K. Tasaka et al. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res., 40(II)10, 1092(1990)
- 23) 河野 茂勝他：日薬理誌, 92, 159(1988)

## 【文献請求先】

\*\* 旭化成ファーマ株式会社 医薬学術部  
〒101-8481 東京都千代田区神田美土代町9番地1



製造発売元  
\*\* 旭化成ファーマ株式会社  
東京都千代田区神田美土代町9番地1

ZET