2023年7月（改訂第12版）

日本標準商品分類番号
872129
87190

# 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 2008に準拠して作成

不整脈治療剤・糖尿病性神経障害治療剤
メキシレチン塩酸塩製剤

# メキシチール®カプセル50mg
# メキシチール®カプセル100mg
# MEXITIL® Capsules

®＝登録商標

| | |
|---|---|
| 剤形 | 硬カプセル剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬<br>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 | 50mgカプセル：1カプセル中 日局メキシレチン塩酸塩 50mg含有<br>100mgカプセル：1カプセル中 日局メキシレチン塩酸塩100mg含有 |
| 一般名 | 和名：メキシレチン塩酸塩（JAN）<br>洋名：Mexiletine Hydrochloride（JAN） |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載年月日<br>発売年月日 | 製造販売承認年月日：1985年1月31日<br>薬価基準収載年月日：1985年7月29日<br>発売年月日：1985年7月29日 |
| 開発・製造販売・提携・販売会社名 | 製造販売元　太陽ファルマ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 太陽ファルマ株式会社　　お客様相談室<br>TEL 0120-533-030<br>受付時間 9:00-17:30（土・日・祝・弊社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br>https://www.taiyo-pharma.co.jp/ |

本IFは2023年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
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https://www.pmda.go.jp/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 年が経過した現在，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新たな IF 記載要領が策定された。

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「IF 記載要領 2008」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「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下，「IF 記載要領 2008」と略す）は，平成 21 年 4 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 2008」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

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては，従来の主に MR による紙媒体での提供に替え，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，医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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があり，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，今後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。

（2008 年 9 月）

# 目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 ..... 1
１．開発の経緯 ..... 1
２．製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 2

Ⅱ．名称に関する項目 ..... 3
１．販　売　名 ..... 3
(1) 和　　名 ..... 3
(2) 洋　　名 ..... 3
(3) 名称の由来 ..... 3
２．一　般　名 ..... 3
(1) 和　　名（命名法） ..... 3
(2) 洋　　名（命名法） ..... 3
(3) ス　テ　ム ..... 3
３．構造式又は示性式 ..... 3
４．分子式及び分子量 ..... 3
５．化学名（命名法） ..... 3
６．慣用名，別名，略号，記号番号 ..... 4
７．CAS 登録番号 ..... 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 ..... 5
１．物理化学的性質 ..... 5
(1) 外観・性状 ..... 5
(2) 溶 解 性 ..... 5
(3) 吸 湿 性 ..... 5
(4) 融点（分解点），沸点，凝固点 ..... 5
(5) 酸塩基解離定数 ..... 5
(6) 分配係数 ..... 6
(7) その他の主な示性値 ..... 6
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 ..... 8

Ⅳ．製剤に関する項目 ..... 9
１．剤　　形 ..... 9
(1) 剤形の区別，規格及び性状 ..... 9
(2) 製剤の物性 ..... 9
(3) 識別コード ..... 9
(4) pH，浸透圧比，粘度，比重，無菌の旨及び安定な pH 域等 ..... 9
２．製剤の組成 ..... 9
(1) 有効成分（活性成分）の含量 ..... 9
(2) 添 加 物 ..... 9
(3) そ の 他 ..... 10

３．懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 ..... 10
４．製剤の各種条件下における安定性 ..... 10
５．調整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 ..... 10
８．生物学的試験法 ..... 10
９．製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 10
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 ..... 12
13．治療上注意が必要な容器に関する情報 ..... 12
14．そ　の　他 ..... 12

Ⅴ．治療に関する項目 ..... 13
１．効能又は効果 ..... 13
２．用法及び用量 ..... 13
３．用法及び用量に関連する注意
４．臨 床 成 績 ..... 14
(1) 臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目） ..... 14
(2) 臨床効果 ..... 14
(3) 臨床薬理試験：忍容性試験 ..... 14
(4) 探索的試験：用量反応探索試験 ..... 15
(5) 検証的試験 ..... 16
(6) 治療的使用 ..... 17

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ..... 18
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 18
２．薬 理 作 用 ..... 18
(1) 作用部位・作用機序 ..... 18
(2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 18
(3) 作用発現時間・持続時間 ..... 21

Ⅶ．薬物動態に関する項目 ..... 22
１．血中濃度の推移・測定法 ..... 22
(1) 治療上有効な血中濃度 ..... 22
(2) 最高血中濃度到達時間 ..... 22
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 22
(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
２．薬物速度論的パラメータ ..... 27
(1) コンパートメントモデル ..... 27
(2) 吸収速度定数 ..... 27
(3) バイオアベイラビリティ ..... 27
(4) 消失速度定数 ..... 27

(5) クリアランス ..... 27
(6) 分布容積 ..... 28
(7) 血漿蛋白結合率 ..... 28
３．吸　　収 ..... 28
４．分　　布 ..... 28
(1) 血液－脳関門通過性 ..... 28
(2) 血液－胎盤関門通過性 ..... 29
(3) 乳汁への移行性 ..... 29
(4) 髄液への移行性 ..... 29
(5) その他の組織への移行性 ..... 29
５．代　　謝 ..... 29
(1) 代謝部位及び代謝経路 ..... 29
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 ..... 29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ..... 29
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 ..... 30
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ ..... 30
６．排　　泄 ..... 30
(1) 排泄部位及び経路 ..... 30
(2) 排 泄 率 ..... 30
(3) 排泄速度 ..... 31
７．透析等による除去率 ..... 31

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..... 32
１．警告内容とその理由 ..... 32
２．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..... 32
３．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ..... 32
４．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ..... 33
５．重要な基本的注意その理由 ..... 34
６．特定の背景を有する患者に関する注意とその理由 ..... 36
７．相互作用 ..... 39
(1) 併用禁忌とその理由 ..... 39
(2) 併用注意とその理由 ..... 40
８．副　作　用 ..... 40
(1) 重大な副作用と初期症状 ..... 40
(2) その他の副作用 ..... 41
(3) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 ..... 42
(4) 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 ..... 45
(5) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 ..... 47
９．高齢者への投与 ..... 47
10．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 ..... 47
11．小児等への投与 ..... 47
12．臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 47
13．過量投与 ..... 48
14．適用上の注意 ..... 48
15．その他の注意 ..... 48

16. そ　の　他 ..... 48

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ..... 49
１．薬理試験 ..... 49
(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照） ..... 49
(2) 副次的薬理試験 ..... 49
(3) 安全性薬理試験 ..... 49
(4) その他の薬理試験 ..... 52
２．毒 性 試 験 ..... 53
(1) 単回投与毒性試験 ..... 53
(2) 反復投与毒性試験 ..... 53
(3) 生殖発生毒性試験 ..... 53
(4) その他の特殊毒性 ..... 54

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ..... 55
１．規制区分 ..... 55
２．有効期間又は使用期限 ..... 55
３．貯法・保存条件 ..... 55
４．薬剤取扱い上の注意点 ..... 55
(1) 薬局での取り扱いについて ..... 55
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） ..... 55
５．承認条件等 ..... 55
６．包　　装 ..... 56
７．容器の材質 ..... 56
８．同一成分・同効薬 ..... 56
９．国際誕生年月日 ..... 56
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ..... 56
11. 薬価基準収載年月日 ..... 56
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 ..... 56
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 ..... 57
14. 再審査期間 ..... 57
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ..... 57
16. 各種コード ..... 57
17. 保険給付上の注意 ..... 57

Ⅺ. 文　　献 ..... 58
１．引 用 文 献 ..... 58
２．その他の参考文献 ..... 59

Ⅻ. 参考資料 ..... 60
１．主な外国での発売状況 ..... 60
２．海外における臨床支援情報 ..... 60

ⅩⅢ. 備　　考 ..... 61
その他の関連資料 ..... 61

# Ⅰ．概要に関する項目

## １．開発の経緯

本剤は，1964 年西ドイツ （現ドイツ），ベーリンガーインゲルハイム社で合成された一連の 1-フェノキシ-2-アミノ-アルカン誘導体のひとつで，薬理学的には，局所麻酔作用，抗不整脈作用を有する。電気生理学的にはリドカインに類似し，詳細な検討の結果，リドカインより優れた抗不整脈作用を有することが見出された。従来広く使用されているリドカインは肝初回通過効果が大きいため，静脈内投与に限られている。メキシレチンは経口及び静脈内投与のいずれの投与法によっても各種実験的不整脈に対して優れた抑制作用を有することから，リドカインと同等もしくはそれ以上の優れた抗不整脈作用を有し，経口投与可能でかつ副作用の少ない薬剤として開発された。我が国では，西ドイツ，イギリスにおける前臨床及び臨床成績を検討し，1974 年 2 月より開発に着手した。

その結果，「頻脈性不整脈（心室性）」に対し，改善効果を示すことが認められ，1985 年に承認を得て発売した。

1988 年に Dejgard らにより本剤が糖尿病性神経障害に伴う疼痛及びしびれ感に有効であると報告された。その後，本邦においても当該疾患に対する有効性を示唆する研究報告が発表された。本剤は薬理作用としてリドカインと同様に Na チャネル阻害作用を有することから神経細胞において求心性の活動電位を抑制して鎮痛作用をあらわし，臨床的には経口投与が可能であることから，有効な治療法が少ない糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対して有用性が期待されたので 1989 年 10 月から本剤の経口剤について開発に着手した。

その結果，「糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善」に対し，改善効果を示すことが認められ，2000 年 7 月に承認を得た。

2019 年 10 月，太陽ファルマ株式会社は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社から製造販売を承継した。

## ２．製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 頻脈性不整脈（心室性）に対する作用

1) Vaughan Williams らの抗不整脈薬分類ではクラス Ib に，Sicilian Gambit の抗不整脈薬分類における Na チャネルに対する効果では，Fast drug に分類される。

2) 心室筋の最大脱分極速度（$\dot{V}$max）を抑制し，活動電位持続時間（APD）を短縮させる。

3) 頻脈性不整脈（心室性）に対して改善効果を示す。

(2) 糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善に対する作用

1) 神経細胞膜の Na チャネル電流を抑制し，末梢神経由来の神経活動を抑制する。

2) 中枢において，サブスタンス P の遊離抑制作用，内因性オピオイドを介した疼痛抑制作用の賦活作用を示す。

3) 糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）に対して改善効果を示す。

4) 投与 2 週後の下肢自発痛の改善率は 54%。（プラセボを対照とした二重盲検比較試験）

# Ⅱ．名称に関する項目

## １．販　売　名

(1) 和　　名

メキシチール®カプセル 50mg，100mg

(2) 洋　　名

MEXITIL® Capsules 50mg，100mg

(3) 名称の由来

本剤の有効成分であるMexiletineより由来している。Mexiletineの化学名は(±)-1-methyl-2-(2,6-xylyloxy)ethylamine hydrochlorideであり（旧化学名），下線部をつなぎあわせたものが，Mexiletineである。

## ２．一　般　名

(1) 和　　名（命名法）

メキシレチン塩酸塩（JAN）

(2) 洋　　名（命名法）

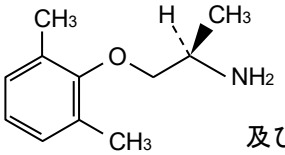
Mexiletine Hydrochloride（JAN）

Mexiletine（INN）

(3) ス　テ　ム

1．(3)参照

## ３．構造式又は示性式




・HCl

及び鏡像異性体

## ４．分子式及び分子量

$C_{11}H_{17}NO$・HCl：215.72

## ５．化学名（命名法）

(1*RS*)-2-(2,6-Dimethylphenoxy)-1-methylethylamine monohydrochloride（IUPAC）

(1*RS*)-2-(2,6－ジメチルフェノキシ)-1-メチルエチルアミン一塩酸塩（IUPAC）

## ６．慣用名，別名，略号，記号番号

一般名：メキシレチン塩酸塩

略号：MXL

治験番号：Kö 1173, Kö 1173-Cl

## ７．CAS 登録番号

31828-71-4 [Mexiletine]

5370-01-4 [Mexiletine Hydrochloride]

# Ⅲ．有効成分に関する項目

## １．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末で，においはなく，味は苦い。

(2) 溶 解 性

各種溶媒に対する溶解性（20℃）

| 溶 媒 名 | 本剤 1g を溶かすのに要する溶媒量（mL） | 溶 解 性 |
|---|---|---|
| 水 | 1.2 | 溶けやすい |
| メ タ ノ ー ル | 1.4～1.5 | 溶けやすい |
| エタノール （95） | 2.7 | 溶けやすい |
| 氷 酢 酸 | 2.7 | 溶けやすい |
| ク ロ ロ ホ ル ム | 35～37 | やや溶けにくい |
| ア セ ト ン | 589～604 | 溶けにくい |
| ジ オ キ サ ン | 220～233 | 溶けにくい |
| ジエチルエーテル | 10000 以上 | ほとんど溶けない |
| 1N HCl | 2.8～2.9 | 溶けやすい |
| 1N NaOH | 341～343 | 溶けにくい |

(3) 吸 湿 性

臨界相対湿度：25℃ 95%RH

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：200～204℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa＝9.06（25℃，電位差滴定法）

(6) 分配係数

分配係数，Kp（有機層／水層）

| pH | Kp（クロロホルム） | Kp（n-オクタノール） |
|---|---|---|
| 1 | $<1\times10^{-2}$ | $5.3\times10^{-1}$ |
| 3 | $1.5\times10^{-2}$ | $8.2\times10^{-2}$ |
| 5 | $7.3\times10^{-2}$ | $6.5\times10^{-2}$ |
| 7 | 7.6 | 1.5 |
| 9 | $6.2\times10$ | $1.2\times10$ |
| 11 | $>5\times10^{2}$ | $>5\times10^{2}$ |
| 13 | $>5\times10^{2}$ | $>5\times10^{2}$ |

(7) その他の主な示性値

旋　光　度：本品はラセミ体であり，その溶液は旋光性を示さない。

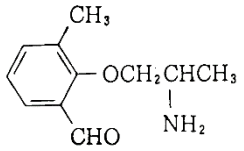
溶液の液性：本品 1g を水 10mL に溶かした液の pH は 3.8～5.8 である。

## ２．有効成分の各種条件下における安定性

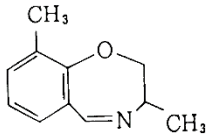
| 保存条件 | 保存期間 | 保存状態 | 結　果 |
|---|---|---|---|
| 室温散光下 | 36 ヵ月 | 褐色瓶（密栓） | 変化は認められなかった。 |
| 40℃，暗所 | 12 ヵ月 | 無色瓶（密栓） | 9 ヵ月以上保存した資料の溶状試験（10%水溶液）では，微褐色澄明に変化した。しかし，分解物は検出されなかった。 |
| 60℃，暗所 | 6 ヵ月 | 無色瓶（密栓） | 3 ヵ月以上保存した資料の溶状試験（10%水溶液）では，微褐色澄明に変化した。<br>6 ヵ月保存した試料の外観はごくわずかに褐色に着色し，特異なにおいが認められた。しかし，分解物は検出されなかった。 |
| 25℃，75%R.H. | 12 ヵ月 | 無色瓶（開栓） | 変化は認められなかった。 |
| 40℃，75%R.H. | 6 ヵ月 | 無色瓶（開栓） | 変化は認められなかった。 |
| キセノンランプ光照射 | 屋外曝光 4 週間相当 | 無色瓶（密栓） | 試料の表面はごくわずかに褐色に着色した。 |

加速試験による主な反応生成物

メキシレチン塩酸塩は酸及びアルカリに対しては安定であるが，酸素の存在下では光の影響を受け，次の分解生成物が認められる（キセノンランプ照射－屋外曝光５日間相当量）。




2－(2－Aminopropoxy)－3－methylbenzaldehyde




2,3－Dihydro－3,9－dimethyl－[1,4] benzoxazepine

## ３．有効成分の確認試験法

1）紫外吸収スペクトル

本品の 0.01N 塩酸試液溶液 （1→2000） につき，吸光光度法により吸収スペクトルを測定するとき，波長 259～263nm に吸収の極大を示す。

2）赤外吸収スペクトル

本品を乾燥し，赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は乾燥したメキシレチン塩酸塩標準品のスペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。もし，これらのスペクトルに差を認めるときは，本品をエタノールから再結晶し，結晶をろ取し，乾燥したものにつき，同様の試験を行う。

3）本品の水溶液（1→100）は「日局」一般試験法定性反応の塩化物反応（2）を呈する。

## ４．有効成分の定量法

本品及びメキシレチン塩酸塩標準品を乾燥し，その約 0.02g ずつを精密に量り，それぞれを移動相に溶かし，正確に 20mL とする。この液 5mL ずつを正確に量り，それぞれに内標準溶液 5mL を正確に加えた後，移動相を加えて 100mL とし，試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20μL につき，次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い，内標準物質のピーク面積に対するメキシレチンのピーク面積の比 $Q_T$ 及び $Q_S$ を求める。

メキシレチン塩酸塩（$C_{11}H_{17}NO$・HCl：215.72）の量（mg）

＝メキシレチン塩酸塩標準品の量（mg）×$Q_T$／$Q_S$

内標準溶液 塩酸フェネチルアミンの移動相溶液（3 → 5000）

測定条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

カラム：内径約 4mm，長さ約 15cm のステンレス管に約 7μm の液体クロマトグラフ用オクチルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：30℃付近の一定温度

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム 2.5g 及びリン酸二水素ナトリウム 3g を水 600mL に溶かし，アセトニトリル 420mL を加える。

流　量：メキシレチンの保持時間が約 6 分になるように調整する。

カラムの選定：標準溶液 20μL につき，上記条件で操作するとき，内標準物質，メキシレチンの順に溶出し，その分離度が 9 以上のものを用いる。

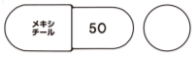
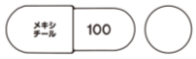
# Ⅳ．製剤に関する項目

## １．剤　　形

(1) 剤形の区別，規格及び性状

区　別：硬カプセル剤

性　状：

| | 剤 形 ・ 色 調 | 外 形（mm） | 重 さ（g） |
|---|---|---|---|
| メキシチール<br>カプセル<br>50mg | 胴部ごくうすい黄褐色不透明，<br>頭部うすい黄赤色不透明の硬カプセル剤<br>内容物：白色の粉末 |  <br>4 号　長さ 約 14mm<br>直径 約 5mm | 約 0.12 |
| メキシチール<br>カプセル<br>100mg | 胴部白色不透明，頭部うすい黄赤色不透明の硬カプセル剤<br>内容物：白色の粉末 |  <br>3 号　長さ 約 16mm<br>直径 約 6mm | 約 0.21 |

(2) 製剤の物性

崩壊試験：「日局」一般試験法の崩壊試験法（4）カプセル剤試験を行うとき，これに適合する。

崩壊時間：20 分以内（37±2℃，水）

(3) 識別コード

| | 薬 物 本 体 |
|---|---|
| メキシチールカプセル 50mg | メキシチール 50 |
| メキシチールカプセル 100mg | メキシチール 100 |

(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

メキシチールカプセル 50mg　：1 カプセル中 日局メキシレチン塩酸塩　　50mg 含有

メキシチールカプセル 100mg　：1 カプセル中 日局メキシレチン塩酸塩　　100mg 含有

(2) 添 加 物

本剤は添加物としてトウモロコシデンプン，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウムを含有する。

カプセル本体は添加物として，赤色 102 号，黄色三二酸化鉄，酸化チタン，ラウリル硫酸ナトリウム，ゼラチンを含有する。

(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

| 保存条件 | 保存期間 | 保存状態 | 結　　果 |
|---|---|---|---|
| 25℃，60%R.H. | 12ヵ月 | PTP（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミ箔）／アルミピロー | 変化は認められなかった。 |
| 40℃，75%R.H. | 6ヵ月 | PTP（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミ箔）／アルミピロー | 変化は認められなかった。 |
| 30℃，65%R.H.<br>暗所 | 3ヵ月 | シャーレ | 変化は認められなかった。 |
| D65蛍光ランプ照射 | 120万<br>Lx・hr | PTP（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミ箔） | 変化は認められなかった。 |

## ５．調整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）

該当しない

## ７．溶出性

（方法）　日局溶出試験第2法（パドル法（シンカー使用））により試験を行う。

条件：回転数　毎分50回転

試験液　水900mL

（結果）　溶出規格：15分80%以上

## 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

本品の定量法で得た試料溶液1mLをとり，pH9.0のホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液5mLを加える。この液にフローレスカミンのアセトン溶液（1→1000）1mLを加えてすばやく振り混ぜ，紫外線（360～390nm）を照射するとき，液は青緑色の蛍光を発する。

2）紫外吸収スペクトル

本品の定量法で得た試料溶液につき，吸収スペクトルを測定するとき，波長 259～263nm に吸収の極大を示す。

3）薄層クロマトグラフィー

本品のカプセルを開き，内容物をとり出し，表示量に従いメキシレチン塩酸塩 0.25g に対応する量をとり，水 10mL を加えて振り混ぜた後，ろ過し，ろ液を試料溶液とする。別にメキシレチン塩酸塩標準品 0.05g をとり，水 2mL を加えて溶かし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10μL ずつを薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調整した薄層板にスポットする。次にクロロホルム・メタノール・強アンモニア水溶液（85：14：1）を展開溶媒として約 12cm 展開した後，薄層板を 80℃で 30 分間乾燥する。これをヨウ素蒸気中に放置するとき，褐色の単一のスポットを認める。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

本品 20 個以上をとり，その重量を精密に量る。カプセルを開き，内容物をとり出し，空のカプセルの重量を精密に量る。表示量に従い内容物のメキシレチン塩酸塩約 0.05g に対応する量を精密に量り，0.01N 塩酸試液 60mL を加えてよく振り混ぜた後，0.01N 塩酸試液を加えて正確に 100mL とし，ろ過する。初めのろ液約 50mL を除き，次のろ液を試料溶液とする。別にメキシレチン塩酸塩標準品を 105℃で 3 時間乾燥し，その約 0.05g を精密に量り，0.01N 塩酸試液を加えて溶かし，正確に 100mL とし，標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき，0.01N 塩酸試液を対照として，波長 261nm における吸光度 $A_T$ 及び $A_S$ を測定する。

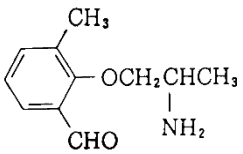
メキシレチン塩酸塩の量（mg）＝メキシレチン塩酸塩標準品の量（mg）×$A_T$／$A_S$

## 11. カ　　価

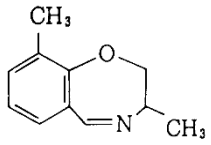
該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

メキシレチン塩酸塩のアルデヒド体である化合物Ⅰ及び化合物Ⅰが酸触媒下に分子内でシッフ塩基となり，7員環を形成した化合物Ⅱがごくわずか認められる。




化合物Ⅰ




化合物Ⅱ

## 13. 治療上注意が必要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

4. 効能又は効果

○頻脈性不整脈（心室性）

○糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善

## ２．用法及び用量

6. 用法及び用量

〈頻脈性不整脈（心室性）〉

通常、成人にはメキシレチン塩酸塩として、1日300mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は450mgまで増量し、1日3回に分割し食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛、しびれ感）の改善〉

通常、成人にはメキシレチン塩酸塩として、1 日 300mg を 1 日 3 回に分割し食後に経口投与する。

## ３．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈頻脈性不整脈（心室性）〉

7.1　1日用量450mgを超えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。［13.参照］

〈糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛、しびれ感）の改善〉

7.2　2週間投与しても効果が認められない場合には、投与を中止すること。［8.4.1、8.4.3参照］

7.3　1日300mgの用量を超えて投与しないこと。［8.4.2参照］

## ４．臨 床 成 績

(1) 臨床データパッケージ（2009 年 4 月以降承認品目）：該当しない

(2) 臨床効果

1) 頻脈性不整脈（心室性）の場合：

心室期外収縮患者を対象とした多施設二重盲検比較試験の結果，本剤の有用性が認められた。

心室期外収縮及び心室頻拍患者を対象とした二重盲検比較試験を含む国内 69 施設，総計 703 例について実施された臨床試験の結果，承認された用法・用量の範囲における臨床試験成績は次のとおりであった[10,11]。

| 投 与 対 象 | 有効例数／効果判定例数 | 有効率（有効以上） |
|---|---|---|
| 頻脈性不整脈（心室性） | 385／543 | 70.9% |

なお，上室性不整脈に対する有用性は確立されていない。

2) 糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善の場合：

糖尿病性神経障害患者を対象とした多施設二重盲検試験の結果，本剤の有用性が認められた。

二重盲検比較試験を含む国内延べ 114 施設，総計 302 例について実施された臨床試験の結果，承認された用法・用量の範囲における臨床試験成績は次のとおりであった[12]。

| 投 与 対 象 | 有効例数／効果判定例数 | 有効率（有効以上） |
|---|---|---|
| 糖尿病性神経障害 | 77／168 | 45.8% |

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 頻脈性不整脈（心室性）の場合：

我が国で実施した一般毒性 （急性及び亜急性毒性），薬理試験の知見及び外国における前臨床，臨床成績について検討した結果，前臨床試験に問題がなく，外国では広く臨床的に使用され十分な臨床経験があること等から安全性に確信が得られたので専門家の合意の下に第Ⅰ相試験は行なわれなかった。

心室性期外収縮患者 27 例を対象に，メキシレチン塩酸塩 50～300mg を単回経口投与した結果，副作用は認めず，心電図波形（PQ 時間，QRS 幅，QTc）にも変化はみられなかった[1]。

注）本剤の頻脈性不整脈（心室性）に対して承認されている用法・用量は 300～450mg／日を 1 日 3 回に分割し，食後に投与である。

心室性期外収縮患者 26 例を対象に，メキシレチン塩酸塩 1 日 3 回（150～600mg／日）を 1～14 週間連続経口投与した結果，血圧に変化はみられず，心電図波形（PQ 時間，QRS 幅，QTc）にも変化はみられなかった[2]。

注）本剤の頻脈性不整脈（心室性）に対して承認されている用法・用量は 300～450mg／日を 1 日 3 回に分割し，食後に投与である。

2）糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善の場合：

健康成人 10 例を対象に，プラセボを対照薬としてメキシレチン塩酸塩 100mg，150mg，200mg の単回経口投与試験を実施した結果，安全性を確認した[3)]。

健康成人 6 例を対象に，メキシレチン塩酸塩 1 回 150mg を 1 日 3 回 7 日間（7 日目は 1 回投与）の連続経口投与試験を実施した結果，メキシレチン塩酸塩に起因する異常所見は認められず，連続投与における安全性を確認した[4)]。

糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛）を有する患者 20 例を対象に，メキシレチン塩酸塩 1 日 3 回（300 mg／日）を 4 週間連続経口投与した結果，神経伝導速度や表在知覚には影響を与えなかった[5)]。

注）本剤の糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善に対して承認されている用法・用量は 300mg／日を 1 日 3 回に分割し食後に投与である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1）頻脈性不整脈（心室性）の場合：

心室期外収縮患者 57 例を対象に，メキシレチン塩酸塩 1 回 100mg，1 日 3 回（300mg／日）を初期投与量として 7 日間投与し，7 日間毎に 150mg／日ずつ段階的に増量投与した。効果と副作用を総合すると日本人における連続投与時の有効かつ安全な臨床投与量は 300～450mg／日が妥当であり，症例によっては 600mg／日も使いうると考えられた[6)]。

注）本剤の頻脈性不整脈（心室性）に対して承認されている用法・用量は 300～450mg／日を 1 日 3 回に分割し，食後に投与である。

心室期外収縮患者 146 例を対象に，メキシレチン塩酸塩 1 回 100mg，1 日 3 回（300mg／日）を初期投与量として 4 日間以上経口投与した。効果が不十分と判断された場合には 450mg／日，次いで 600mg／日まで増量投与し，それぞれ少なくとも 4 日間以上投与することとした。効果と副作用を勘案すると，至適用量は 300～450mg／日，特に 450mg／日が妥当とみなされる[7)]。

注）本剤の頻脈性不整脈（心室性）に対して承認されている用法・用量は 300～450mg／日を 1 日 3 回に分割し，食後に投与である。

2）糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善の場合：

糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，異常感覚）を有する患者 51 例を対象に，メキシレチン塩酸塩 150mg／日，300mg／日及び 450mg／日，1 日 3 回を漸増法により 2 週間ずつ投与した結果，本疾患に効果が期待できる用量は，300mg／日または 450mg／日と推定された[8)]。

注）本剤の糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善に対して承認されている用法・用量は 300mg／日を 1 日 3 回に分割し食後に投与である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

1) 頻脈性不整脈（心室性）の場合：

該当資料なし

2) 糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善の場合：

糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，異常感覚）を有する患者171例を対象に，プラセボを対照薬としてメキシレチン塩酸塩300mg／日及び450mg／日，1日3回を4週間投与した結果，効果は300mg／日群と450mg／日群でほぼ同程度と推定されたが，安全性の面で副作用による中止例が450mg／日群で54例中13例と300mg／日群の56例中6例に比しやや多く認められた[9)]。

注）本剤の糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善に対して承認されている用法・用量は300mg／日を1日3回に分割し食後に投与である。

2) 比較試験

1) 頻脈性不整脈（心室性）の場合：

心室期外収縮145例を対象に，メキシレチン塩酸塩300～450mg／日，ピンドロール15～30mg／日を1日3回食後，3週間経口投与とする二重盲検比較試験を実施した結果，本剤の有効性が認められた[10)]。

心室期外収縮163例を対象に，メキシレチン塩酸塩450mg／日，ジソピラミド300mg／日を1日3回食後，1～2週間経口投与とする二重盲検比較試験を実施した結果，本剤の有効性が認められた[11)]。

2) 糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善の場合：

糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛）を有する患者118例を対象に，プラセボを対照薬としてメキシレチン塩酸塩300mg／日，1日3回を2週間経口投与とする二重盲検比較試験を実施した結果，本剤の有効性が認められた[12)]。

3）安全性試験

1）頻脈性不整脈（心室性）の場合：

該当資料なし

2）糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善の場合：

糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，異常感覚）を有する患者24例を対象に，メキシレチン塩酸塩300mg／日または450mg／日，1日3回を4週間以上，最長24週間経口投与した結果，12週間以上投与された症例において効果の明らかな減弱は認められなかった。また，長期投与による新たな副作用も発現することはなく安全性にも問題はないものと考えられた[13)]。

注）本剤の糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善に対して承認されている用法・用量は300mg／日を1日3回に分割し食後に投与である。

4）患者・病態別試験

1）頻脈性不整脈（心室性）の場合：

該当資料なし

2）糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善の場合：

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）

1）頻脈性不整脈（心室性）の場合：

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　８．副作用参照

2）糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善の場合：

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　８．副作用参照

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

1）頻脈性不整脈（心室性）の場合：

該当しない

2）糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善の場合：

該当しない

# Ⅵ．薬効薬理に関する項目

## １．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

硫酸キニジン，塩酸プロカインアミド，ジソピラミド，リン酸ジソピラミド，コハク酸シベンゾリン，塩酸ピルメノール，塩酸リドカイン，塩酸アプリンジン，塩酸プロパフェノン，酢酸フレカイニド，塩酸ピルジカイニドなどのNaチャネル遮断薬

## ２．薬 理 作 用

(1) 作用部位・作用機序

1) 頻脈性不整脈（心室性）に対する作用機序

心筋細胞膜活動電位の第０相最大立ち上がり速度（$\dot{V}max$）を抑制し，不整脈の原因となるリエントリーを消失させる。また，活動電位第４相勾配を減少させ異所性刺激生成を抑制する。

2) 糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善に対する作用機序

神経細胞膜のNaチャネルを遮断し，傷害された小径有髄線維と無髄線維の再生過程における異常発火を抑制する。また，Naチャネル遮断作用に加え，中枢神経系（脊髄レベル）における，痛みの伝達物質であるサブスタンスＰの遊離抑制作用，上位中枢からの内因性オピオイドを介する下行性疼痛抑制神経の賦活により脊髄後角ニューロンの過剰興奮を抑制する。これらの機序により，痛みの閾値を上昇させ，鎮痛効果を発現する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 不整脈に対する作用[14−19)]

| 動 物 種 | 投 与 量<br>投与経路 | 結 果 の 要 約 |
|---|---|---|

(1) 自動能に対する作用[14−16)]

| | | |
|---|---|---|
| ウサギ<br>右心房 | 1～5μg／mL<br>*in vitro* | 洞調律に影響を与えない。 |
| イヌープルキンエ線維 | 2～20μg／mL<br>*in vitro* | 拡張期脱分極相の勾配を用量依存性に抑制。 |
| イヌープルキンエ線維 | 0.4～20μg／mL<br>*in vitro* | 張力負荷，電気刺激により発生する活動電位の第４相拡張期脱分極の勾配を抑制。 |

(2) 静止膜電位，最大拡張期電位に対する作用[14)]

| | | |
|---|---|---|
| ウサギ<br>左心房－左心室 | 1～5μg／mL<br>*in vitro* | 静止膜電位に影響を与えず。 |

(3) 閾値電位に対する影響[17)]

| | | |
|---|---|---|
| ウサギ<br>洞結節 | 0.02～21.7μg／mL<br>*in vitro* | 閾値電位に影響を与えず。 |

(4) 伝導速度に対する作用[15)]

| | | |
|---|---|---|
| イヌープルキンエ線維 | 1～20μg／mL<br>*in vitro* | プルキンエ線維，心室筋，プルキンエ線維－心室筋接合部における伝導速度を比較的高用量で抑制。特に接合部での伝導速度を強く抑制。 |

(5) 0相 dV／dt に対する作用[17)]

| | | |
|---|---|---|
| イヌープルキンエ線維 | 0.02～21.7μg／mL<br>*in vitro* | 0相 dV／dt を用量依存性に抑制。 |

(6) 活動電位持続時間及び有効不応期に対する作用[16, 17)]

| | | |
|---|---|---|
| イヌープルキンエ線維 | 2，10μg／mL<br>*in vitro* | 種々駆動頻度での活動電位持続時間を用量依存性に短縮。 |
| イヌープルキンエ線維 | 0.02～21.7μg／mL<br>*in vitro* | 活動電位持続時間及び有効不応期を用量依存性に短縮。 |

(7) 実験的不整脈に対する作用

① ウアバイン誘発不整脈[18)]

| | | |
|---|---|---|
| イ　ヌ | 0.6，1.5mg／kg<br>i.v. | ウアバイン誘発心室性頻脈を抑制。 |
| | 0.2mg／kg／分<br>i.v. | ウアバイン誘発不整脈を用量依存性に抑制。<br>洞調律を回復するのに要する用量：1.3±0.6mg／kg |

② アドレナリン誘発不整脈[18)]

| | | |
|---|---|---|
| イ　ヌ | 0.1～1.0mg／kg<br>i.v. | アドレナリン誘発不整脈を用量依存性に抑制。<br>不整脈を完全に抑制するのに要する用量：0.6±0.1mg／kg |

③ 冠動脈二段階結紮誘発不整脈[19)]

| | | |
|---|---|---|
| イ　ヌ | 25mg／kg<br>p.o. | 投与4，6時間後に不整脈比の有意の減少。 |
| | 5mg／kg<br>i.v. | 正常調律の増加，不整脈比の減少。<br>最小有効血中濃度：1.9±0.3μg／mL |

(8) 臨床薬理

心室性不整脈患者に150～450 mg／日を連続経口投与した場合，血圧に変化はみられず，心電図波形（PQ時間，QRS幅，QTc）にも変化はみられず，静注時も，血圧，1回拍出量，心係数，心電図波形（PQ時間，QRS幅，QTc）に変化はみられなかった[2)]。

本剤の承認された適応症は心室性不整脈であり，上室性不整脈に対する有用性は確立されていない。

2) 糖尿病性神経障害に対する作用[20－27)]

| 動物種 | 投与量<br>投与経路 | 結果の要約 |
|---|---|---|

(1) 正常及びストレプトゾトシン誘発性糖尿病モデルマウスに対する作用

① Tail－pinch法による鎮痛効果／持続時間の検討（経口投与）[20)]

| | | |
|---|---|---|
| マウス | 30mg／kg<br>p.o. | 正常及び糖尿病マウスにおいて，痛みの反応潜時を延長した。糖尿病マウスにおける鎮痛効果の方が強かった。 |

② Tail－pinch法による鎮痛効果の検討（腹腔内投与）[21)]

| | | |
|---|---|---|
| マウス | 10，30mg／kg<br>i.p. | 30mg／kg i.p.以上で正常及び糖尿病マウスの痛みの反応潜時を延長した。 |

③ Tail－pinch法による鎮痛効果／持続時間の検討（腹腔内投与）[22)]

| | | |
|---|---|---|
| マウス | 10，30mg／kg<br>i.p. | 30mg／kg i.p.以上で正常及び糖尿病マウスにおいて，投与約60分後に最大鎮痛効果を示し，投与120分後に効果はほぼ消失した。糖尿病マウスにおける鎮痛効果の方が強かった。 |

④ Tail－flick法による鎮痛効果の検討[20)]

| | | |
|---|---|---|
| マウス | 30mg／kg<br>p.o. | 正常及び糖尿病マウスにおいて，痛みの反応潜時を延長した。糖尿病マウスにおける鎮痛効果の方が強かった。 |

⑤ ホルマリン，サブスタンスP及びソマトスタチン誘発性疼痛に対する作用[23，24)]

| | | |
|---|---|---|
| マウス | 10，30mg／kg<br>i.p. | 糖尿病マウスでは10mg／kg i.p.以上で，正常マウスでは30mg／kg i.p.でホルマリン誘発性疼痛反応の第1相及び第2相を抑制した。 |
| マウス | 30mg／kg<br>i.p. | 正常及び糖尿病マウスにおいて，サブスタンスP及びソマトスタチン誘発性疼痛反応を抑制した。 |

(2) 神経腫標本を用いた電気生理学的検討[25)]

| | | |
|---|---|---|
| ラット | 3～10mg／kg<br>i.v. | 坐骨神経を結紮して作製した神経腫からの自発性神経活動を抑制した。 |

(3) 自然発症性糖尿病モデルラットを用いた電気生理学的検討[26)]

| | | |
|---|---|---|
| WBN／Kob<br>ラット | 10mg／kg<br>p.o. | 糖尿病による自発性の活動電位発生を抑制した。 |

(4) 各種神経細胞標本を用いた電気生理学的検討[27)]

| | | |
|---|---|---|
| ラット培養海馬神経細胞，NG108－15，<br>マウス培養三叉神経細胞標本 | 100μM<br>*in vitro* | 三種の神経細胞標本の細胞膜 Na 電流を抑制し，その不活性化曲線を過分極側に移動させた。また Na 電流の Window current に対しても抑制作用を示した。 |

(5) サブスタンスＰの遊離に対する作用[21)]

| | | |
|---|---|---|
| マウス摘出脊髄切片標本 | 10μM<br>*in vitro* | 糖尿病マウスの摘出脊髄切片を用いた $K^+$誘発性のサブスタンスＰの遊離増加を抑制した。 |

(6) オピオイド受容体に対する作用[22)]

| | | |
|---|---|---|
| マウス | 10，30mg／kg<br>i.p. | 糖尿病マウスにおいて，30mg／kg i.p.の鎮痛効果は，δ－受容体及び$\delta_1$－受容体の選択的拮抗薬の前投与により消失した。また$\delta_2$，μ及びκ－受容体の選択的拮抗薬は鎮痛作用に影響を与えなかった。 |

(7) 血漿中βエンドルフィン濃度に対する作用[20)]

| | | |
|---|---|---|
| マウス | 30mg／kg<br>i.p. | 糖尿病マウスの血漿中β－エンドルフィン濃度を増加させた。その効果は糖尿病マウスの方が正常マウスに比べて大きい傾向を示した。 |

(8) 臨床薬理

糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛）を有する患者 20 例を対象に，メキシレチン塩酸塩 1 日 3 回（300mg／日）を 4 週間連続経口投与した結果，神経伝導速度や表在知覚には影響を与えなかった[5)]。

本剤の承認された適応症は，糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善である。

(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

不整脈患者：0.5～2.0μg／mL[30]

糖尿病性神経障害患者：該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人：約３時間（食後投与）[3]

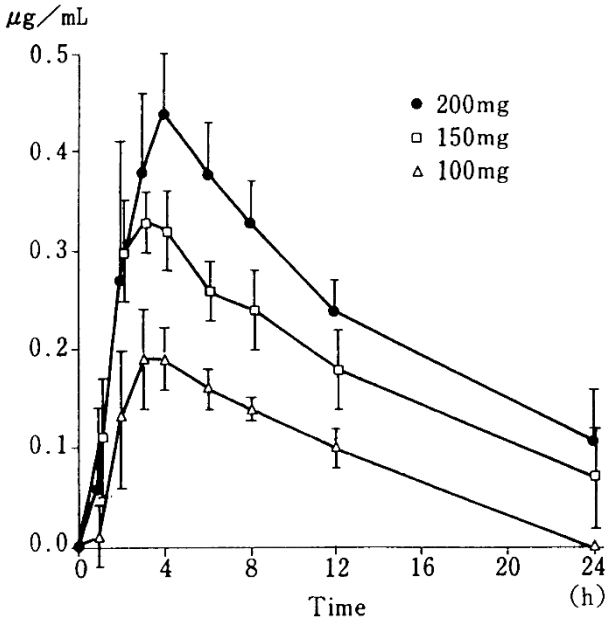
不整脈患者：約３時間（食後投与）[1]

糖尿病性神経障害患者：該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人への投与（単回投与）

健康成人７例（男性，21～26 歳）に本剤 100・150・200mg を朝食後に経口投与し，血漿中濃度をガスクロマトグラフ法により測定した結果，約３時間で最高血漿中濃度に達した。血漿中濃度消失半減期は約 9～11 時間であった[3]。




メキシレチンの未変化体の血漿中濃度（平均値±S.D.，n＝7）

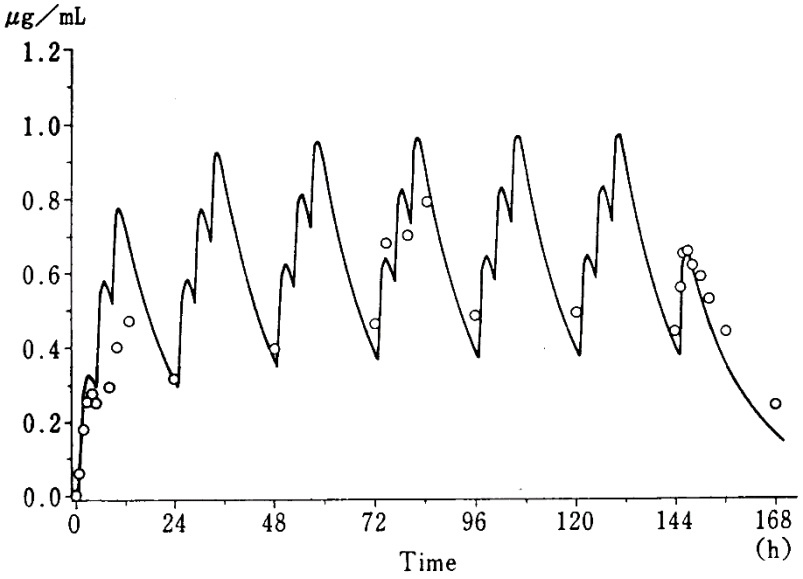
薬物動態パラメータ

| | | $C_{max}$ (μg／mL) | $t_{max}$ (h) | $t_{1/2}$ (h) | AUC* (μg／h・mL) | MRT* (h) | Vd* (L) | CL* (L／h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 100mg | 平均値 | 0.21 | 3.14 | 9.4 | 2.96 | 15.36 | 459.6 | 35.3 |
| | S.D. | 0.03 | 0.69 | 2.1 | 0.63 | 2.61 | 51.8 | 8.3 |
| 150mg | 平均値 | 0.35 | 2.86 | 10.8 | 5.80 | 16.64 | 406.1 | 27.2 |
| | S.D. | 0.02 | 0.69 | 2.2 | 1.52 | 3.25 | 27.1 | 6.3 |
| 200mg | 平均値 | 0.45 | 3.71 | 11.1 | 7.76 | 17.69 | 412.6 | 27.0 |
| | S.D. | 0.05 | 0.49 | 2.5 | 1.50 | 3.18 | 52.7 | 7.4 |

Vd：分布容積　　*：0～∞
CL：クリアランス

2）健康成人への投与（反復投与）

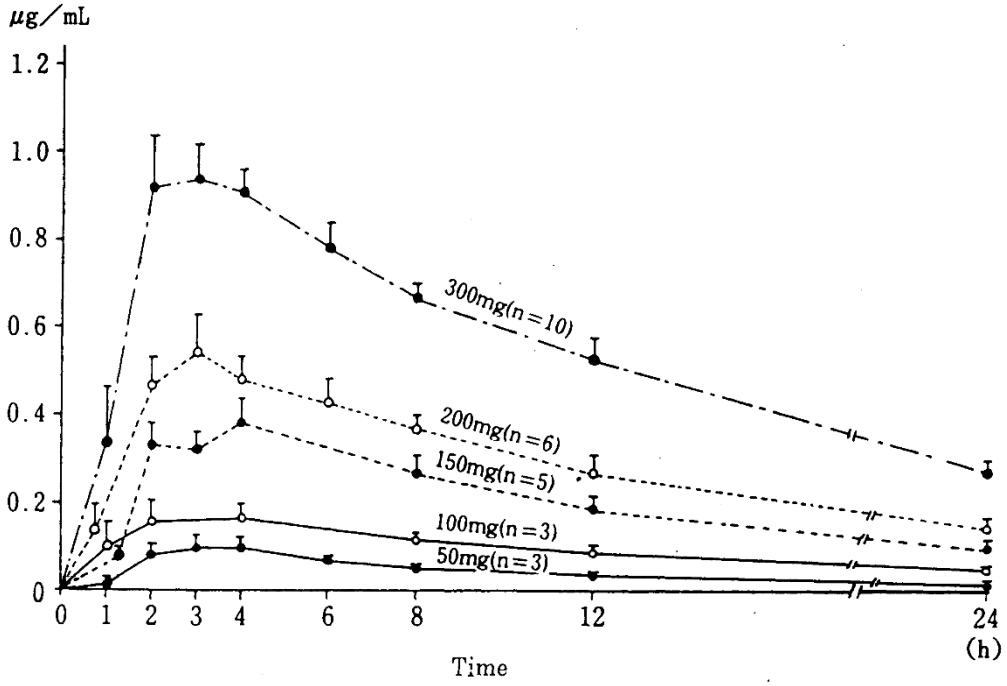
健康成人6例（男性，21～27歳）に本剤150mgを1日3回食後，6日間連続経口投与し，最終日（第7日目）に1回経口投与したときの血漿中濃度と本剤150mg単回投与時の成績に基づくシミュレーション曲線はほぼ一致した。血漿中濃度は3日目にほぼ定常状態に達し，定常状態時の最高血漿中濃度は0.91μg／mL，最低血漿中濃度は0.39μg／mLであった。投与中止後は，9.72時間の半減期で減少した[4)]。




メキシレチンの未変化体の血漿中濃度及びシミュレーションカーブ

3）不整脈患者への投与（単回投与）

心室期外収縮患者 27 例（男性 14 例，女性 13 例，平均年齢 49 歳）に本剤 50・100・150・200・300mg を食後に経口投与し，血漿中濃度をガスクロマトグラフ法により測定した結果，約 3 時間で最高血漿中濃度に達した。血漿中濃度消失半減期は約 11～17 時間であった[1)]。




メキシレチン血漿中濃度の経時的変化（平均値＋S.E.）

メキシレチン（50，100，150，200，300mg）を経口投与した時の薬物動態パラメータ

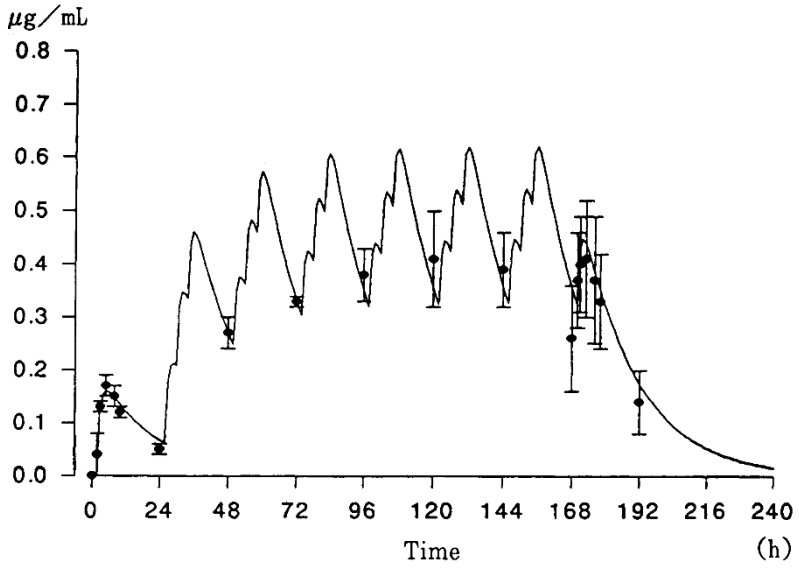
| 投与量 (mg) | 例　数 | 体　重 (kg) | $C_{max}$ (μg／mL) | $t_{max}$ (h) | AUC (μg・h／mL) | $t_{1/2\beta1}$ (h) | $t_{1/2\beta}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | 3 | 56.0± 4.4 | 0.11±0.05 | 2.90±0.70 | 1.058±0.191 | 0.73±0.07 | 14.57±8.47 |
| 100 | 3 | 54.3± 3.5 | 0.19±0.07 | 2.77±1.66 | 2.053±0.746 | 0.82±0.26 | 16.81±7.43 |
| 150 | 5 | 57.8±13.1 | 0.41±0.10 | 3.09±1.35 | 5.178±1.775 | 0.77±0.26 | 10.97±4.40 |
| 200 | 6 | 59.3±10.2 | 0.56±0.16 | 3.01±0.96 | 6.446±1.936 | 0.81±0.22 | 11.15±4.20 |
| 300 | 10 | 51.1± 8.5 | 1.09±0.20 | 3.02±1.47 | 12.853±2.661 | 0.72±0.44 | 12.44±5.13 |
| 平均（n=27） | | 55.1± 9.3 | － | 2.99±1.21 | － | 0.76±0.31 | 12.60±5.32 |

（平均値±S.D.）

本剤の頻脈性不整脈（心室性）に対して承認されている用法・用量は 300～450mg／日を 1 日 3 回に分割し，食後に投与である。

4）糖尿病性神経障害患者への投与（単回・反復投与）

糖尿病性神経障害患者3例（男性2例，女性1例，50～64歳）に第1日目に本剤100mgを朝食後に経口投与し，第2日目より1日3回食後，第8日目朝まで連続経口投与（計20回）したときの血漿中濃度と192時間までの測定値について2－コンパートメントモデルへの当てはめ計算を行って得られたシミュレーション曲線を示した。血漿中濃度は3日目にほぼ定常状態に達した[28]。




メキシレチン100mgを糖尿病性神経障害患者に1日3回反復経口投与したときの血漿中濃度－時間曲線（平均値±S.D.，n＝3），曲線は192時間までのデータの当てはめによって得たシミュレーション曲線

メキシレチン100mgを糖尿病性神経障害患者に反復経口投与したときの初回投与後の血漿中未変化体濃度の推移に基づく薬物動態パラメータ

| 被験者 | 投与量 | 経路 | 例数 | $C_{max}$ (μg／mL) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0-\infty}$ (μg・h／mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 患　者 | 100mg | p.o. | 3 | 0.17 ±0.02 | 10.3 ±0.4 | 3.18 ±0.31 |
| 健常人 | 100mg | p.o. | 7 | 0.21 ±0.03 | 9.4 ±2.1 | 2.96 ±0.63 |

（平均値±S.D.）

本剤の糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善に対して承認されている用法・用量は300mg／日を1日3回に分割し食後に投与である。

5）腎不全患者に対する投与（参考：外国人でのデータ，反復投与）[29]

腎不全例に対してメキシレチン1回50mgを1日3回10日間投与したとき，定常状態での薬物動態は次のとおりである。

| | 例数 | クレアチニンクリアランス（mL／min） | 血漿中濃度（8日目）（μg／mL） | $t_{1/2}$（h） |
|---|---|---|---|---|
| コントロール群 | 9 | ＞ 75 | 0.14±0.15 | 10.35±3.2 |
| 腎不全患者群 | 7 | 10～30 | 0.19±0.10 | 13.76±3.76 |
| | 8 | ＜ 10 | 0.31±0.15 | 15.69±4.96 |

（平均値±S.D.）

6）通常用量での血中濃度

単回投与（最高血漿中濃度）

健康成人：0.21μg／mL（100mg食後経口投与）[3]

不整脈患者：0.19μg／mL（100mg食後経口投与）[1]

糖尿病性神経障害患者：0.17μg／mL（100mg食後経口投与）[28]

反復投与（定常状態における血漿中濃度）

健康成人：0.39～0.91μg／mL（450mg分3食後経口投与，シミュレーション曲線）[4]

不整脈患者：該当資料なし

糖尿病性神経障害患者：0.32～0.61μg／mL（300mg分3食後経口投与）[28]

(4) 中毒域

不整脈患者：2.0μg／mL以上で副作用発現頻度が増大[6]

糖尿病性神経障害患者：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) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

1.39（$h^{-1}$）

心室期外収縮患者10例（男性5例，女性5例，29～88歳）に本剤150mgを5～10分間かけて単回静脈内投与した。2日間の休薬後，150mgの朝食前単回経口投与を実施した結果，吸収速度定数は1.39（$h^{-1}$）であった[31)]。

(3) バイオアベイラビリティ

約83%

心室期外収縮患者10例（男性5例，女性5例，29～88歳）に本剤150mgを5～10分間かけて単回静脈内投与した。2日間の休薬後，150mgの朝食前単回経口投与を実施した結果，バイオアベイラビリティは約83%であった[31)]。

(4) 消失速度定数

0.06±0.009（$h^{-1}$）（参考：外国人でのデータ）

健康成人5例（男性，25～28歳）に本剤200mgを少なくとも5日間の間隔をあけ朝食後に単回経口投与及び単回静脈内投与し，投与後24時間までの血漿中濃度を測定した結果，消失速度定数は0.063±0.009（$h^{-1}$）であった[32)]。

(5) クリアランス

健康成人：27.0～35.3L／h

健康成人7例（男性，21～26歳）に本剤100・150・200mgを朝食後に単回経口投与し，投与後24時間までの血漿中濃度を測定した結果，全身クリアランスは27.0～35.3L／hであった[3)]。

不整脈患者：6.01～6.30mL／min／kg

心室期外収縮患者10例（男性5例，女性5例，29～88歳）に本剤150mgを5～10分間かけて単回静脈内投与した。2日間の休薬後，本剤150mgを朝食前単回経口投与し，それぞれ投与後24時間までの血漿中濃度を測定した結果，全身クリアランスは6.01±0.63mL／min／kgであった[31)]。

心室期外収縮患者12例（男性8例，女性4例，34～78歳）に本剤100～200mgを5分間かけて単回静脈内投与し，投与後24時間までの血漿中濃度を測定した結果，全身クリアランスは6.30±2.35mL／min／kgであった[33)]。

糖尿病性神経障害患者：450±100mL／min

糖尿病性神経障害患者3例（男性2例，女性1例，50～64歳）に第1日目に本剤100mgを朝食後に経口投与し，第2日目より1日3回食後，第8日目朝まで連続経口投与（計20回）し，血漿中濃度を測定した結果，全身クリアランスは450±100mL／minであった[28]。

(6) 分布容積

健康成人：406.1～459.6L

健康成人7例（男性，21～26歳）に本剤100mg，150mg，200mgを朝食後に単回経口投与し，投与後24時間までの血漿中濃度を測定した結果，分布容積は406.1～459.6Lであった[3]。

不整脈患者：5.79±1.19L／kg

心室期外収縮患者12例（男性8例，女性4例，34～78歳）に本剤100～200mgを5分間かけて単回静脈内投与し，投与後24時間までの血漿中濃度を測定した結果，分布容積は5.79±1.19L／kgであった[33]。

糖尿病性神経障害患者：該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

51.3±2.8％（参考：外国人でのデータ）

心室期外収縮患者3例（男性2例，女性1例）に対し，本剤600～900mg／日を3週間～15ヵ月間投与後，血漿蛋白結合率を測定した結果，血漿蛋白結合率は51.3±2.8％であった[34]。

## ３．吸収

吸収部位：消化管

吸 収 率：約100％（参考：外国人でのデータ）[35]

## ４．分布

$^{3}$H-メキシレチン塩酸塩をラットに経口投与した場合，吸収は速やかであり，消化管の他に肝，腎，肺，唾液腺，脾，副腎等，全身に広範に分布し，血液－脳関門を通過する。投与後24時間の組織内濃度は0.5時間値の1／40～1／100の濃度に低下することより体内からの消失は速い。また静脈内投与した場合の分布パターンは経口投与時と同様である。（参考：ラット）[36]

(1) 血液－脳関門通過性

通過する（参考：ラット）[36]

(2) 血液－胎盤関門通過性

通過する。(参考：外国人でのデータ)

発作性心室頻拍患者1例（34歳）に妊娠32週よりプロプラノロール40mgとメキシレチン塩酸塩200mgを1日3回併用投与したところ，妊娠39週で普通分娩により出生した胎児の臍帯血中濃度は0.3mg／Lであった[37]。

(3) 乳汁への移行性

乳汁中へ移行する。乳汁中濃度は血漿中濃度とほぼ同様である。(参考：外国人でのデータ)

発作性心室頻拍患者1例（34歳）に妊娠32週よりプロプラノロール40mgとメキシレチン塩酸塩200mgを1日3回併用投与したところ，妊娠39週で普通分娩により出産した2日後の血漿中及び乳汁中濃度はそれぞれ0.3，0.6mg／L，出産6週後においてはそれぞれ0.7，0.8mg／Lであった。乳児の出生2日後及び6週後の血漿中濃度は0.05μg／mL以下で検出されなかった[37]。

(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

消化管の他に肝，腎，肺，唾液腺，脾，副腎等，全身に広範に分布する。(参考：ラット)[36]

## 5．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓（参考：外国人でのデータ)[38, 39]

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

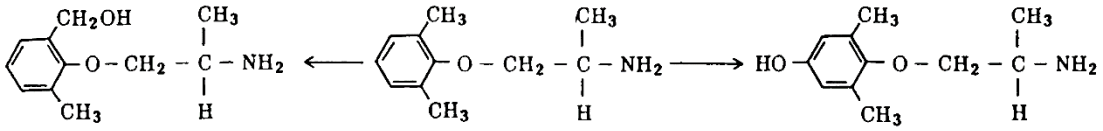
主に肝臓のチトクロームP-450のCYP2D6及びCYP1A2で代謝を受ける。(ヒト，*in vitro*)[40]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

バイオアベイラビリティ：約83%（不整脈患者)[31]

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

本剤の生体内での主要代謝物は，2-ヒドロキシメチル体と 4-ヒドロキシ体である。(参考：外国人でのデータ)[38, 39]




不整脈に対する作用

クロロホルム誘発不整脈（マウス）における検討では，メキシレチンの主代謝物（2-ヒドロキシメチル体,4-ヒドロキシ体）の薬理学的効力はメキシレチンの 1／12～1／25 と小さい。(参考：マウス)[41]

注) 本剤の承認された適応症は心室性不整脈であり，上室性不整脈に対する有用性は確立されていない。

糖尿病性神経障害に対する作用

正常及びストレプトゾトシン糖尿病モデル（マウス）における検討において，メキシレチンの主代謝物（2-ヒドロキシメチル体）の鎮痛効果は正常マウスでは認められなかった。糖尿病マウスでは投与 30 分後に弱い鎮痛効果を示した。(参考：マウス)[22]

注) 本剤の承認された適応症は，糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善である。

(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

腎臓（不整脈患者）[1]

(2) 排泄率

健康成人：4.9～6.3%

健康成人 7 例（男性，21～26 歳）に本剤 100・150・200mg を食後に単回経口投与した結果，未変化体排泄率（24 時間）は 4.9～6.3%であった[3]。

不整脈患者：約 8%

心室期外収縮患者 27 例（男性 14 例，女性 13 例，平均年齢 49 歳）に本剤 50（n＝3）・100（n＝3）・150（n＝5）・200（n＝6）・300mg（n＝10）を食後に単回経口投与した結果，未変化体排泄率（24 時間）は約 8%であった[1)]。

糖尿病性神経障害患者：該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

## 7．透析等による除去率

1) 腹膜透析

除去率：2.8%（不整脈患者）

腹膜透析患者 1 例（男性，70 歳）に心室性期外収縮治療のためメキシレチン 200mg を 1 日 3 回 8 時間置きに 6 日間経口投与を行った後の腹膜透析によるメキシレチンの除去は,1 日 17mg（2.8%）であった[42)]。

2) 血液透析

除去率：33.4±10.4%（不整脈患者）

血液透析患者 5 例（男性 1 例，女性 4 例，43.6±7.7 歳）に本剤 100mg を朝晩に経口投与し，投与 7～8 日目の透析性検討日の透析開始 1～2 時間前に 100mg を経口投与した結果，透析による除去率は 33.4±10.4%であった[43)]。

3) 直接血液灌流

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

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な刺激伝導障害（ペースメーカー未使用のⅡ～Ⅲ度房室ブロック等）のある患者

［刺激伝導障害の悪化，心停止を来すことがある。］

（理由）

2.1 本剤に対する過敏症と思われる全身発疹等の副作用が発現していることから，本剤に対し過敏症の既往歴のある患者に対しては投与を避ける必要があります。

2.2 完全房室ブロック（第Ⅲ度房室ブロック）では，洞結節で発生した刺激が房室結節で杜絶し心室へ伝達されず，心室は房室接合部以下で代償的に発生した自動能により，興奮，収縮します。この場合，心拍出量は極端に低下した状態となり，また下位中枢でのペーシング機能は不安定であるため，十分な循環血液量が確保できない状態となります。

第Ⅱ度房室ブロックとは，房室伝導が時折杜絶するもので，PQ 間隔が徐々に延長し，ついに QRS 波が脱落する MobitzⅠ型（Wenckebach type）と PQ 間隔の延長を伴わずに突然 QRS が脱落する MobitzⅡ型に分類されます。第Ⅱ度房室ブロックでは，ペースメーカーの適応となるものも少なくありません。このような状態に本剤のような Na チャネル阻害作用を有する抗不整脈薬を投与することは，下位中枢の生理的自動能をさらに抑制することになり，徐脈状態が悪化し，ついには心停止を招く恐れがあります。

本剤は心室の異常自動能を抑制する作用（主作用）を持つため，完全房室ブロック例に本剤を投与すると，心停止を来すことがある[44)]。

## 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

**7.用法及び用量に関連する注意**
**〈頻脈性不整脈（心室性）〉**
7.1　１日用量450mgを超えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。[13.参照]
**〈糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛、しびれ感）の改善〉**
7.2　２週間投与しても効果が認められない場合には、投与を中止すること。[8.4.1、8.4.3参照]
7.3　１日300mgの用量を超えて投与しないこと。[8.4.2参照]

（理由）

〈頻脈性不整脈（心室性）に投与する場合〉

7.1 頻脈性不整脈（心室性）を対象とした治験時における副作用の発現率は，下表に示しましたとおり，450mg／日を超えて本剤を投与した場合，30%近くに増加します。また，Naチャネル阻害作用を有する抗不整脈剤は，過量投与により副作用の他に心機能の抑制や，刺激伝導抑制が顕在化する可能性が高くなります。

以上より，450mg／日を超えて本剤を投与する場合は，副作用の発現に注意が必要です。

治験時の投与量別副作用発現率

| 試験方法 | 二重盲検比較試験 | | 初期・予備，一般臨床試験 | | | | | 合計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(mg／日) | 300～450 | 450 | 100～200 | 300 | 400～450 | 500～600 | 750～1300 | |
| 投与症例数 | 69 | 78 | 21 | 270 | 163 | 56 | 10 | 667 |
| 副作用発現例数 | 16 | 12 | 3 | 47 | 35 | 16 | 3 | 132 |
| 副作用発現件数 | 26 | 22 | 5 | 75 | 58 | 23 | 5 | 214 |
| 発現症例率(%) | 23.2 | 15.4 | 14.3 | 17.4 | 21.5 | 28.6 | 30.0 | 19.8 |

〈糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛、しびれ感）の改善を目的として投与する場合〉

7.2 国内で実施した後期第Ⅱ相試験において，効果発現のあった症例の90%以上が2週間以内の発現であったことから，効果判定時期は本剤の投与開始から2週間に設定しました。

7.3 国内で実施した臨床試験において，1日300mgを超える投与の経験は少なく，安全性が十分確認されていないことから，用量の上限を300mgと設定しました。

糖尿病性神経障害患者に対し本剤150～450mg／日の投与量で実施した臨床試験の結果，臨床効果の面では用量依存性が認められております。しかし，国内で実施した後期第Ⅱ相試験において，300mg／日投与群に比し，450mg／日投与群では副作用による臨床試験からの脱落例が多く認められている（下表参照）ことから，「糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善」に対して本剤を用いる場合の臨床投与量は300mg／日が妥当であると考えられました。

投与量別副作用による中止症例数（後期第Ⅱ相試験）

| 1日投与量 | 300mg | 450mg |
|---|---|---|
| 投与例数 | 56例 | 54例 |
| 発現例数（率） | 17例（30.4%） | 18例（33.3%） |
| 副作用のため投与を中止した例数 | 6例（10.7%） | 13例（24.1%） |

投与量別副作用による投与中止症例における副作用の種類別件数（後期第Ⅱ相試験）

| 1日投与量 | 300mg | 450mg | 1日投与量 | 300mg | 450mg |
|---|---|---|---|---|---|
| 消化器系 | | | 精神神経系 | | |
| 嘔気（吐き気） | 2件 | 3件 | めまい（ふらつき） | 2件 | 1件 |
| 嘔吐 | 1件 | 2件 | 頭痛 | － | 1件 |
| 悪心・気分不快 | － | 2件 | 皮膚 | | |
| 胸やけ | － | 1件 | 顔面発疹 | － | 1件 |
| 上腹部痛・心窩部痛 | － | 2件 | 全身瘙痒・皮膚瘙痒感 | － | 1件 |
| 胃痛・腹痛 | 1件 | － | その他 | | |
| 胃部不快感・腹部不快感 | 2件 | 3件 | 前胸部圧迫感 | － | 1件 |
| 食欲不振 | － | 1件 | 動悸 | 1件 | － |
| 下痢 | 1件 | 1件 | 乾ぜき | 1件 | － |
| | | | 尿失禁 | － | 1件 |

## ５．重要な基本的注意とその理由

**8.重要な基本的注意**

8.1 本剤の投与に際しては、頻回に患者の状態を観察し、心電図、脈拍、血圧、心胸比を定期的に調べること。PQの延長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下等の異常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。[9.1.2-9.1.5、9.1.11、9.8参照]

8.2 紅斑、水疱・びらん、結膜炎、口内炎、発熱等があらわれた場合には中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、紅皮症の前駆症状である可能性があるため、投与を中止し、直ちに皮膚科専門医を受診させる等適切な処置を行うこと。[11.1.1参照]

8.3 頭がボーとする、めまい、しびれ等の精神神経系症状が発現し、増悪する傾向がある場合には、直ちに減量又は投与を中止すること。また、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。

8.4 糖尿病性神経障害の患者に投与する場合

8.4.1 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であるので、漫然と投与しないこと。

8.4.2 糖尿病性神経障害の患者に対し1日300mgを超える投与での安全性は確立していない。使用経験が少ない。

8.4.3 2週間投与しても症状の改善が認められない場合は投与を中止し、血糖コントロールや食事療法等の適切な治療を継続すること。

| |
|---|
| 8.4.4 糖尿病性神経障害の患者では、下肢の状態を十分に観察すること。本剤の投与により疼痛が緩解され、末梢血管障害性の下肢の潰瘍や壊疽の進行を看過するおそれがある。 |

（理由）

8.1 抗不整脈薬の投与中に心室頻拍，心室細動等が発現したとする症例が報告されており，重篤な転帰をとる症例もあることから，本剤を含む抗不整脈薬の投与にあたって注意が必要です。（平成3年11月12日付厚生省薬務局安全課長通知第130号に基づき記載）

抗不整脈薬の投与中の不整脈悪化・誘発に注意するため，心電図所見，脈拍，血圧等の監視（モニタリング）を定期的に行う必要があります。

何らかの原因で血漿中濃度が上昇したときや，他の抗不整脈薬との相加・相乗作用による影響又は患者自身の病態等により，心電図所見，脈拍，血圧等に変化があらわれた場合は，直ちに対応する必要があります。抗不整脈薬の投与に際しては，これらのパラメーターについて頻回に検査することは非常に大切なことです。

また，モニタリングの結果，PQの延長，QRS幅の増大，QTの延長等の心電図異常や，徐脈，血圧低下などの循環不全が発現した場合，本剤に起因するか否かにかかわらず，直ちに減量又は投与を中止する必要があります。

一般に以下の1）～3）に該当する場合には，不整脈悪化・誘発の危険性が高いと考えられていることから，特に注意して投与する必要があります。

1）心不全のある患者又は基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）があり、心不全を来すおそれのある患者 （心室頻拍、心室細動等が発現するおそれが高い。）

2）高齢者

3）他の抗不整脈薬との併用

8.2 本剤の投与により，中毒性表皮壊死症 （Lyell 症候群），皮膚粘膜眼症候群 （Stevens-Johnson症候群）及び紅皮症が発現したとの報告[51]があります。このような重篤な皮膚障害については，紅斑，水疱・びらん，結膜炎，口内炎，発熱等の前駆症状に基づく早期診断，早期治療により症状の悪化を防止することが重要です。このような場合には，本剤の投与を中止し，患者が速やかに適切な処置を受けられるよう直ちに皮膚科専門医を受診させる必要があります。

8.3 本剤の投与により，精神神経系の副作用としてこれらの症状の他，振戦等が報告されています。このような症状が発現したときに本剤を継続投与することにより，症状が増悪する可能性があることから，投与を継続せず，直ちに減量又は投与を中止する必要があります。また，自動車の運転等機械の操作に従事させないよう注意を与える必要があります。なお，この記載は眠気等の精神神経系の副作用が発現する薬剤についての一般的な注意です。

8.4 糖尿病性神経障害の患者に投与する場合

8.4.1 糖尿病性神経障害の患者においては，糖尿病に対する原因療法 （例えば血糖の適切なコントロール） により自発痛等の症状もコントロールされます。本剤による治療は，症状が

発現した際に使用する対症療法であることから，漫然と長期にわたり投与するのではなく，短期間の投与で用いることが望ましい薬剤であることから，新たに設定しました。

8.4.2 国内で実施した臨床試験において，糖尿病性神経障害に伴う自発痛を有する患者に対する1日300mgを超える投与の経験は少なく，安全性が十分確認されていません。

8.4.3 国内で実施した後期第Ⅱ相試験において，効果発現のあった症例の90%以上が2週間以内の発現であったことから，効果判定時期は本剤の投与開始から2週間に設定しました。2週間投与しても効果が認められない場合には，本剤の投与を中止し，他の治療を継続するようご注意下さい。

8.4.4 本剤の投与により疼痛が緩解し，下肢の潰瘍，壊疽の発生または進展を看過する可能性があることから，下肢の状態を十分に観察する必要があります。

## ６．特定の背景を有する患者に関する注意とその理由

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**〈糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛、しびれ感）の改善〉**

**9.1.1 重篤な心不全を合併している患者**

自覚症状（自発痛、しびれ感）に対する本剤の有益性が危険性（心不全の悪化、不整脈の誘発等）を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

心不全を合併している糖尿病性神経障害患者に対する安全性は確立していない。使用経験がない。

**〈効能共通〉**

**9.1.2 基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）のある患者**

心機能抑制や催不整脈作用が出現することがある。心不全を来すおそれのある患者では、少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。また、開始後1～2週間は入院させること。心室頻拍、心室細動等が出現するおそれが高い。[8.1参照]

**9.1.3 軽度の刺激伝導障害（不完全房室ブロック、脚ブロック等）のある患者**

刺激伝導障害を悪化させることがある。[8.1参照]

**9.1.4 著明な洞性徐脈のある患者**

徐脈を悪化させることがある。[8.1参照]

**9.1.5 心不全のある患者**

心不全を悪化、不整脈を悪化・誘発させることがあり、また、本剤の血中濃度が上昇することがある。開始後1～2週間は入院させること。心室頻拍、心室細動が発現するおそれが高い。少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。 [8.1参照]

**9.1.6 恒久的ペースメーカー使用中あるいは一時的ペーシング中の患者**

適当な間隔でペーシング閾値を測定すること。また、異常が認められた場合には直ちに減量又は投与を中止すること。本剤は心臓ペーシング閾値を上昇させる場合がある。

**9.1.7 植え込み型除細動器（ICD）を使用中の患者**

本剤を追加投与した場合又は本剤の投与量の変更を行った場合には、十分に注意して経

過観察を行うこと。ICD の除細動閾値を上昇させる場合がある。

**9.1.8 低血圧の患者**

循環状態を悪化させることがある。

**9.1.9 パーキンソン症候群の患者**

振戦を増強させることがある。

**9.1.10 血清カリウム低下のある患者**

不整脈を誘発させることがある。

**9.1.11 他の抗不整脈薬による治療を受けている患者**

少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。有効性、安全性が確立していない。[8.1、10.2 参照]

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者**

本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.1.2 参照]

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者**

本剤の血中濃度が上昇することがある。

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中へ移行することが報告されている。

**9.7 小児等**

小児等に対する臨床試験は実施していない。

**9.8 高齢者**

入院させて開始することが望ましい。少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすい。[8.1 参照]

（理由）

9.1.1 重篤な心不全を合併している患者

糖尿病性神経障害に伴う自覚症状を有する患者に対する臨床試験では，心不全合併患者を除外したため心不全合併例に対する使用経験はありません。

また，一般的に糖尿病性神経障害の患者は冠動脈病変合併症の頻度が高く，特に，重篤な心不全を合併した糖尿病性神経障害の患者は，生命に対する危険性が増大していると考えられます。

このため，本剤を糖尿病性神経障害の自覚症状の改善を目的として投与する場合には，患者の自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善に対する有益性と心不全の悪化，不整脈の誘発等の危険性を十分考慮した上で，投与の可否を慎重に判断する必要があります。

以上より、糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛、しびれ感）の改善を目的として投与する場合、重篤な心不全を合併している患者に関する注意を設定しました。

なお、本剤を頻脈性不整脈（心室性）の患者に投与する場合は9.1.5を参照ください。

9.1.2 心機能抑制や催不整脈作用が出現することがある[45]。

基礎心疾患（心筋梗塞，弁膜症，心筋症等）を有する患者では，心機能が低下している場合や潜在的に不整脈の素因を有している場合が多く，本剤のようなNaチャネル阻害作用を有する抗不整脈薬によって心機能を悪化，又は新たな不整脈を誘発（催不整脈作用）する可能性があることから，慎重に投与する必要があります（「重要な基本的注意」の項参照）。

9.1.3 刺激伝導障害を悪化させることがある[44]。

本剤のようなNaチャネル阻害作用を有する抗不整脈薬は薬理学的に伝導時間を抑制する可能性があることから，慎重に投与する必要があります。

9.1.4 徐脈を悪化させることがある。

すべての抗不整脈薬は少なからず血行動態に対する影響を有しています。本剤はリドカイン同様，心抑制作用，血行動態に対する影響は弱いと言われていますが，既に循環状態が悪くなっている患者では，さらにそれを悪化させる可能性があることから，慎重に投与する必要があります。

本剤は正常洞調律にはほとんど影響を及しませんが，洞機能回復時間（SNRT）を延長するとの報告[46]があります。

9.1.5 心不全を悪化，不整脈を悪化・誘発させることがあり，また，本剤の血中濃度が上昇することがある[49]。

心不全のある患者では，心機能が低下している場合や潜在的に不整脈の素因を有している場合が多く，本剤のようなNaチャネル阻害作用を有する抗不整脈薬によって心機能を悪化，又は新たな不整脈を誘発（催不整脈作用）する可能性があることから，慎重に投与する必要があります。

また，薬物動態学的にみますと，心拍出量低下を来している心不全患者では，血流量の低下による代謝・排泄の遅れから本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから，慎重に投与する必要があります。

心不全のある患者では，心室頻拍，心室細動等が発現するおそれが高く，抗不整脈薬によって心機能の悪化や催不整脈作用が発現しやすい状況にあることから，投与開始後1～2週間は入院させ，十分な管理の上，少量から投与して下さい。

9.1.6 本剤との関連が疑われる心臓ペーシング閾値の上昇が報告されています。ペースメーカー使用患者に本剤を投与する際は十分注意し，適当な間隔でペーシング閾値を測定して，異常が認められた場合には直ちに減量又は投与を中止してください。

9.1.7 本剤との関連が疑われる植え込み型除細動器（ICD）の除細動閾値の上昇が報告されています。ICDを使用している患者に本剤を投与する際は十分に注意して経過観察を行ってください。

9.1.8 循環状態を悪化させることがある。

すべての抗不整脈薬は少なからず血行動態に対する影響を有しています。本剤はリドカイン同様，心抑制作用，血行動態に対する影響は弱いと言われていますが，既に循環状態が悪くなっている患者では，さらにそれを悪化させる可能性があることから，慎重に投与する必要があります。

9.1.9 振戦を増強させることがある[50]。

本剤の副作用の中で，振戦は比較的多く報告されています。パーキンソン症候群の患者は，元来振戦を有していることが多く，本剤の投与により振戦が増強される可能性があることから，慎重に投与する必要があります。

9.1.10 不整脈を誘発させることがある。

一般に，血清カリウムが低下している患者は不整脈を起こしやすいことが知られています。このような患者では，本剤のようなNaチャネル阻害作用を有する抗不整脈薬により新たな不整脈を誘発する可能性があることから，慎重に投与する必要があります。

9.1.11 複数の抗不整脈薬のそれぞれ常用量を併用し，心室頻拍，心室細動等を発現した症例が報告されています。複数の抗不整脈薬の併用については有効性，安全性が確立していないので慎重に投与する必要があります。（「Ⅷ．５．重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ．７．(2) 併用注意とその理由」の項参照）

9.2 9.3 本剤の血中濃度が上昇することがある[47, 48]。

本剤は主に肝臓で代謝され腎臓より排泄されるため，重篤な肝，腎機能障害のある患者に投与した場合，本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから，慎重に投与する必要があります。

9.8 抗不整脈薬の投与中に心室頻脈、心室細動等が発現したと報告された症例の多くは高齢者であり，そのほとんどが成人常用量を投与されていました。一般に高齢者は肝・腎機能が低下していることが多く，また，体重が少ない傾向があるなど副作用があらわれやすいので少量から投与して下さい。

なお，できるだけ入院させて投与して下さい。

（「Ⅷ．５．重要な基本的注意とその理由」参照）

## ７．相互作用

**10. 相互作用**

本薬は主に肝臓のチトクロームP-450のCYP2D6及びCYP1A2で代謝を受ける。

### (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

10.2 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 |
|---|---|---|
| リドカイン<br>プロカインアミド<br>キニジン<br>アプリンジン<br>カルシウム拮抗剤<br>β受容体遮断剤［9.1.11 参照］ | 本剤の作用が増強することがある。 | 両剤の陰性変力作用と変伝導作用が相加的又は相乗的に増強することがある。 |
| アミオダロン［9.1.11 参照］ | Torsade de pointes を発現したとの報告がある。 | 機序不明。 |
| 胃排出能を抑制する薬剤<br>モルヒネ等 | 本剤の吸収が遅延することがある。 | モルヒネ等により胃の運動が低下し，胃内容排出時間が延長すると，本剤の吸収が遅延することがある。 |
| 肝薬物代謝酵素機能（特にチトクローム P-450 系の CYP1A2 及び 2D6）に影響を与える薬剤 | 本剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。 | チトクローム P-450（CYP1A2, 2D6）による本剤の代謝が影響を受けるおそれがある。 |
| シメチジン | 本剤の血中濃度が上昇することがある。 | シメチジンによりチトクローム P-450 の薬物代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇することがある。 |
| リファンピシン<br>フェニトイン | 本剤の血中濃度が低下することがある。 | 本剤の代謝が促進されることがある。 |
| テオフィリン | テオフィリンの血中濃度が上昇することがある。 | 本剤はテオフィリンに比べ，チトクローム P-450 への親和性が強く，テオフィリンの代謝が抑制される。 |
| 尿の pH をアルカリ化させる薬剤<br>炭酸水素ナトリウム等 | 本剤の血中濃度が上昇することがある。 | アルカリ性尿は，本剤の腎排泄を抑制する。 |
| 尿の pH を酸性化させる薬剤<br>塩化アンモニウム等 | 本剤の血中濃度が低下することがある。 | 酸性尿は，本剤の腎排泄を促進する。 |

## ８．副作用

### （１）重大な副作用と初期症状

11.　副作用

11.1 重大な副作用

次の副作用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。

11.1.1 **中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（いずれも頻度不明）、**紅皮症**（0.3%未満）［8.2参照］

11.1.2 **過敏症症候群**（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。

また、過敏症症候群に伴い、1型糖尿病を発症しケトアシドーシスに至った例も報告されている。

11.1.3 **心室頻拍、房室ブロック**（いずれも頻度不明）

心室頻拍（torsade de pointesを含む）、房室ブロックがあらわれることがある。

11.1.4 **腎不全**（頻度不明）

11.1.5 **幻覚、錯乱**（いずれも頻度不明）

11.1.6 **肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.7 **間質性肺炎、好酸球性肺炎**（いずれも頻度不明）

間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 **心停止、心室細動、失神、洞房ブロック**（いずれも頻度不明）、**徐脈**（0.1%）

### (2) その他の副作用

11.2 **その他の副作用**

| | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 循環器 | | 動悸、徐脈 | 起立時めまい、QRS延長、血圧上昇、浮腫、胸部圧迫感、心房細動、低血圧 |
| 消化器 | 食欲不振、消化不良、腹痛 | 胃・腹部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感 | 悪心・嘔吐、胸やけ、口渇 |
| 精神神経系 | 振戦、めまい | 頭痛、不眠、耳鳴、眼振、複視 | しびれ感、眠気、いらいら感、発汗、意識障害、痙攣、譫妄、構音障害 |
| 過敏症 | | 瘙痒感、発熱多形（滲出性）紅斑 | 全身発疹、蕁麻疹、紅斑 |
| 肝臓 | | 尿ウロビリノゲンの上昇 | |
| 腎臓 | | BUN、クレアチニンの上昇 | 腎機能障害 |
| 血液 | | 赤血球減少、ヘマトクリット減少、好酸球増加症、リンパ球減少 | 白血球数異常、血色素量減少、血小板数異常、好中球増多、顆粒球減少 |
| 泌尿器 | | 排尿困難、尿失禁 | 尿閉 |
| その他 | | 咳、血清カリウム、総コレステロールの上昇、ほてり | 咽頭異和感、にがみ、倦怠感、足のこわばり、脱力感、味覚異常 |

### (3) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

頻脈性不整脈（心室性）を対象とした調査症例6,328例（承認時698例，再審査終了時5,630例）中副作用が報告されたのは605例（9.56%）であった。また，糖尿病性神経障害を対象とした調査症例3,673例（承認時276例，再審査終了時3,397例）中副作用が報告されたのは279例（7.60%）であった。

主な副作用は嘔気213件（2.13%），腹痛181件（1.81%），食欲不振115件（1.15%），消化不良107件（1.07%），嘔吐62件（0.62%）等であった。また，臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。

頻脈性不整脈（心室性）における承認時から再審査期間終了時までの副作用集計

| | 承認時までの調査 | 再審査までの調査 |
|---|---|---|
| 調査症例数 | 698 | 5,630 |
| 副作用発現症例数 | 132 | 473 |
| 副作用発現件数 | 215 | 729 |
| 副作用発現症例率 | 18.91% | 8.40% |
| 副作用の種類 | 件数（発現率） | 件数（発現率） |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 小計4例（0.57） | 小計34例（0.60） |
| 紅斑性発疹 | 2（0.29） | 5（0.09） |
| 湿疹 | － | 1（0.02） |
| 蕁麻疹 | － | 1（0.02） |
| 瘙痒 | 2（0.29） | 5（0.09） |
| 多汗 | － | 2（0.04） |
| 発疹 | － | 24（0.43） |
| 皮膚炎 | － | 1（0.02） |
| 筋・骨格系障害 | － | 小計1例（0.02） |
| 筋（肉）痛 | － | 1（0.02） |
| 視覚障害 | 小計3例（0.43） | 小計2例（0.04） |
| 視力異常 | － | 1（0.02） |
| 調節障害 | 1（0.14） | － |
| 複視 | 1（0.14） | 1（0.02） |
| 眼前暗黒 | 1（0.14） | － |
| 聴覚・前庭障害 | 小計2例（0.29） | 小計2例（0.04） |
| 耳鳴 | 2（0.29） | 2（0.04） |
| その他の特殊感覚障害 | － | 小計2例（0.04） |
| 味覚倒錯 | － | 2（0.04） |
| 精神障害 | 小計7例（1.00） | 小計8例（0.14） |
| あくび | － | 1（0.02） |
| 感情不安定 | － | 1（0.02） |
| 傾眠 | 3（0.43） | 4（0.07） |
| 神経過敏（症） | 1（0.14） | － |
| 不眠（症） | 4（0.57） | 2（0.04） |
| 消化管障害 | 小計98例（14.04） | 小計347例（6.16） |
| 胃炎 | － | 1（0.02） |
| 嚥下障害 | － | 4（0.07） |
| 嘔気 | 38（5.44） | 126（2.24） |
| 嘔吐 | 7（1.00） | 41（0.73） |
| おくび | 1（0.14） | － |
| 下痢 | 5（0.72） | 22（0.39） |
| 口唇炎 | 1（0.14） | 1（0.02） |
| 口内乾燥 | 4（0.57） | 11（0.20） |
| しゃっくり | － | 1（0.02） |
| 十二指腸潰瘍 | － | 1（0.02） |
| 消化不良 | 21（3.01） | 57（1.01） |
| 食欲不振 | 26（3.72） | 70（1.24） |
| 舌炎 | － | 3（0.05） |
| 腹痛 | 37（5.03） | 127（2.26） |
| 便秘 | 4（0.57） | 9（0.16） |
| 鼓腸放屁 | 2（0.29） | 6（0.11） |
| 消化管障害 | － | 9（0.16） |
| 食道疼痛 | － | 1（0.02） |
| 肝臓・胆管系障害 | 小計1例(0.14) | 小計25例（0.44） |
| 黄疸 | － | 1（0.02） |
| AST（GOT）上昇 | 1（0.14） | 22（0.39） |
| ALT（GPT）上昇 | 1（0.14） | 24（0.43） |
| γ-GTP上昇 | － | 14（0.25） |
| 代謝・栄養障害 | － | 小計4例（0.07） |
| 高コレステロール | － | 1（0.02） |
| 高尿酸血症 | － | 1（0.02） |
| 低カリウム血症 | － | 1（0.02） |
| BUN上昇 | － | 2（0.04） |

| | 承認時までの調査 | 再審査までの調査 |
|---|---|---|
| 副作用の種類 | 件数（発現率） | 件数（発現率） |
| 中枢・末梢神経系障害 | 小計35例（5.01） | 小計45例（0.80） |
| 音声障害 | － | 1（0.02） |
| 眼振 | 1（0.14） | － |
| 眩暈 | － | 2（0.04） |
| 感覚異常 | － | 1（0.02） |
| 振戦 | 22（3.15） | 18（0.32） |
| 頭痛 | 1（0.14） | 10（0.18） |
| 舌麻痺 | 2（0.29） | 1（0.02） |
| 知覚減退 | 3（0.43） | 7（0.12） |
| めまい | 12（1.72） | 15（0.27） |
| 開眼不良 | － | 1（0.02） |
| 自律神経系障害 | － | 小計1例（0.02） |
| 涙腺疾患 | － | 1（0.02） |
| 心・血管障害（一般） | － | 小計1例（0.02） |
| 高血圧 | － | 1（0.02） |
| 心拍数・心リズム障害 | 小計2例（0.29） | 小計12例（0.21） |
| 脚ブロック | 1（0.14） | 1（0.02） |
| 徐脈 | 1（0.14） | 2（0.04） |
| 心悸亢進 | － | 3（0.05） |
| 心室性頻脈 | － | 1（0.02） |
| 洞房ブロックの悪化 | － | 1（0.02） |
| 洞機能不全症候群の悪化 | － | 1（0.02） |
| 上室性頻拍の頻発 | － | 1（0.02） |
| 動悸の増悪 | － | 2（0.04） |
| 房室ブロックの悪化 | － | 1（0.02） |
| 血管（心臓外）障害 | － | 小計2例（0.04） |
| 紫斑（病） | － | 1（0.02） |
| 潮紅（フラッシング） | － | 1（0.02） |
| 呼吸器系障害 | 小計1例（0.14） | 小計5例（0.09） |
| 咽頭炎 | 1（0.14） | 1（0.02） |
| 呼吸困難 | － | 2（0.04） |
| 喘鳴 | － | 1（0.02） |
| 咽喉狭窄感 | － | 1（0.02） |
| 赤血球障害 | － | 小計1例（0.02） |
| 貧血 | － | 1（0.02） |
| 白血球・網内系障害 | － | 小計5例（0.09） |
| 好酸球増多（症） | － | 1（0.02） |
| 白血球減少（症） | － | 3（0.05） |
| 白血球増多（症） | － | 1（0.02） |
| 血小板・出血凝血障害 | － | 小計1例（0.02） |
| 血小板減少（症） | － | 1（0.02） |
| 泌尿器系障害 | 小計1例（0.14） | 小計4例（0.07） |
| 尿閉 | － | 1（0.02） |
| 排尿困難 | 1（0.14） | 1（0.02） |
| 排尿障害 | － | 2（0.04） |
| 一般的全身障害 | 小計5例（0.72） | 小計26例（0.46） |
| 顔面浮腫 | － | 2（0.04） |
| 胸痛 | － | 5（0.09） |
| 発熱 | 1（0.14） | 3（0.05） |
| 疲労 | － | 1（0.02） |
| 倦怠（感） | － | 4（0.07） |
| 浮腫 | － | 2（0.04） |
| ほてり | 1（0.14） | 6（0.11） |
| 末梢性浮腫 | － | 1（0.02） |
| 無力症 | 2（0.29） | 6（0.11） |
| のぼせ感，のぼせ | 1（0.14） | － |

糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛・しびれ感）の改善における
承認時から再審査期間終了時までの副作用集計

| | 承認時迄の状況 | 使用成績調査の累計 |
|---|---|---|
| 調査症例数 | 276 | 3,397 |
| 副作用等の発現症例数 | 78 | 201 |
| 副作用等の発現件数 | 147 | 275 |
| 副作用等の発現症例率 | 28.26% | 5.92% |
| 副作用等の種類 | 発現症例（件数率） | |
| 血液およびリンパ系障害 | 5例（1.81） | 1例（0.03） |
| 貧血 | 1（0.36） | 1（0.03） |
| 好酸球増加症 | 1（0.36） | − |
| 白血球増加症 | 2（0.72） | − |
| 白血球減少症 | 1（0.36） | − |
| リンパ球減少症 | 1（0.36） | − |
| 代謝および栄養障害 | 6例（2.17） | 17例（0.50） |
| 食欲不振 | 5（1.81） | 14（0.41） |
| コントロール不良の糖尿病 | − | 1（0.03） |
| 高カリウム血症 | − | 1（0.03） |
| 食欲減退 | 1（0.36） | 1（0.03） |
| 精神障害 | − | 1例（0.03） |
| 不眠症 | − | 1（0.03） |
| 神経系障害 | 14例（5.07） | 33例（0.97） |
| 意識レベルの低下 | 1（0.36） | 1（0.03） |
| 浮動性めまい | 9（3.26） | 23（0.68） |
| 頭痛 | 1（0.36） | 7（0.21） |
| 感覚減退 | − | 2（0.06） |
| 鎮静 | − | 1（0.03） |
| 傾眠 | 3（1.09） | 1（0.03） |
| 会話障害 | − | 1（0.03） |
| 振戦 | 1（0.36） | 1（0.03） |
| 眼障害 | − | 2例（0.06） |
| 流涙増加 | − | 1（0.03） |
| 眼そう痒症 | − | 1（0.03） |
| 耳および迷路障害 | − | 2例（0.06） |
| 耳鳴 | − | 2（0.06） |
| 心臓障害 | 4例（1.45） | 16例（0.47） |
| 狭心症 | − | 1（0.03） |
| 不整脈 | − | 1（0.03） |
| 心房細動 | − | 1（0.03） |
| 第一度房室ブロック | − | 1（0.03） |
| 心不全 | − | 1（0.03） |
| うっ血性心不全 | − | 1（0.03） |
| 動悸 | 4（1.45） | 8（0.24） |
| 心室性期外収縮 | − | 1（0.03） |
| ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群 | − | 1（0.03） |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 1例（0.36） | 1例（0.03） |
| 咳嗽 | 1（0.36） | − |
| 咽喉頭疼痛 | − | 1（0.03） |
| 胃腸障害 | 42例（15.22） | 96例（2.83） |
| 腹部不快感 | 1（0.36） | 3（0.09） |
| 腹部膨満 | 1（0.36） | 3（0.09） |
| 腹痛 | 2（0.72） | 1（0.03） |
| 上腹部痛 | 5（1.81） | 13（0.38） |
| 口唇炎 | 1（0.36） | − |
| 便秘 | 4（1.45） | 6（0.18） |
| 下痢 | 3（1.09） | 2（0.06） |
| 口内乾燥 | 1（0.36） | − |
| 消化不良 | 5（1.81） | 23（0.68） |
| 変色便 | − | 1（0.03） |
| 舌炎 | − | 1（0.03） |
| 血便排泄 | − | 1（0.03） |
| 軟便 | − | 1（0.03） |
| 悪心 | 12（4.35） | 18（0.53） |
| 口腔内痛 | − | 1（0.03） |
| レッチング | 4（1.45） | 19（0.56） |
| 胃不快感 | 15（5.43） | 11（0.32） |
| 口内炎 | − | 1（0.03） |

| | 承認時迄の状況 | 使用成績調査の累計 |
|---|---|---|
| 副　作　用　等　の　種　類 | 発現症例（件数率） | |
| 胃腸障害 | 42 例（15.22） | 96 例（ 2.83） |
| 嘔吐 | 5（ 1.81） | 9（ 0.26） |
| 頬粘膜のあれ | － | 1（ 0.03） |
| 胃障害 | － | 1（ 0.03） |
| 口の感覚鈍麻 | 1（ 0.36） | 1（ 0.03） |
| 肝胆道系障害 | 1 例（ 0.36） | 9 例（ 0.26） |
| 肝機能異常 | 1（ 0.36） | 5（ 0.15） |
| 脂肪肝 | － | 1（ 0.03） |
| 肝細胞障害 | － | 2（ 0.06） |
| 肝障害 | － | 2（ 0.06） |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 例（ 1.09） | 13 例（ 0.38） |
| 湿疹 | － | 1（ 0.03） |
| そう痒症 | 1（ 0.36） | 7（ 0.21） |
| 発疹 | 1（ 0.36） | 4（ 0.12） |
| 斑状皮疹 | － | 1（ 0.03） |
| 蕁麻疹 | － | 1（ 0.03） |
| 全身性そう痒症 | 1（ 0.36） | － |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 例（ 0.36） | 1 例（ 0.03） |
| 筋痙攣 | － | 1（ 0.03） |
| 筋骨格硬直 | 1（ 0.36） | － |
| 腎および尿路障害 | 1 例（ 0.36） | 4 例（ 0.12） |
| 遺尿 | － | 1（ 0.03） |
| 頻尿 | － | 1（ 0.03） |
| 腎障害 | － | 1（ 0.03） |
| 尿失禁 | 1（ 0.36） | 1（ 0.03） |
| 全身障害および投与局所様態 | 4 例（ 1.45） | 17 例（ 0.50） |
| 無力症 | － | 1（ 0.03） |
| 胸部不快感 | 2（ 0.72） | 5（ 0.15） |
| 胸痛 | － | 1（ 0.03） |
| 歩行困難 | － | 1（ 0.03） |
| 異常感 | 1（ 0.36） | 4（ 0.12） |
| 冷感 | － | 1（ 0.03） |
| 倦怠感 | － | 3（ 0.09） |
| 浮腫 | － | 1（ 0.03） |
| 末梢性浮腫 | 1（ 0.36） | － |
| 口渇 | － | 1（ 0.03） |
| 異物感 | － | 1（ 0.03） |
| 臨床検査 | 21 例（ 7.61） | 20 例（ 0.59） |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 10（ 3.62） | 10（ 0.29） |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6（ 2.17） | 7（ 0.21） |
| 血中塩化物減少 | － | 1（ 0.03） |
| 血中コレステロール増加 | 2（ 0.72） | － |
| 血中クレアチニン増加 | 1（ 0.36） | 3（ 0.09） |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | － | 1（ 0.03） |
| 血中カリウム増加 | 1（ 0.36） | － |
| 血中尿素増加 | 3（ 1.09） | 2（ 0.06） |
| 白血球百分率数異常 | 2（ 0.72） | － |
| 心電図 QRS 延長 | － | 1（ 0.03） |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 6（ 2.17） | 3（ 0.09） |
| ヘマトクリット減少 | 3（ 1.09） | － |
| ヘモグロビン減少 | 4（ 1.45） | － |
| 血小板数減少 | － | 1（ 0.03） |
| 赤血球数減少 | 3（ 1.09） | 1（ 0.03） |
| 白血球数増加 | － | 1（ 0.03） |
| 血小板数増加 | 1（ 0.36） | － |
| 尿中蛋白陽性 | － | 1（ 0.03） |
| 尿中ウロビリン陽性 | 1（ 0.36） | － |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2（ 0.72） | 1（ 0.03） |

### (4) 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

頻脈性不整脈（心室性）における再審査期間の背景別副作用発現率

| 背景因子 | 要因 | 症例数 | 副作用発現 例数（%） | 副作用発現 件数 |
|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男 | 3,485 | 244 ( 7.00) | 365 |
| | 女 | 2,145 | 229 (10.68) | 364 |
| 年齢 | 60歳未満 | 2,290 | 200 ( 8.73) | 298 |
| | 60歳～80歳未満 | 2,946 | 232 ( 7.88) | 366 |
| | 80歳以上 | 388 | 41 (10.57) | 65 |
| | 不明 | 6 | 0 ( 0.0 ) | 0 |
| 入院・外来 | 入院 | 947 | 107 (11.30) | 185 |
| | 外来 | 3,400 | 257 ( 7.56) | 378 |
| | 入院・外来 | 1,232 | 106 ( 8.60) | 162 |
| | 不明 | 51 | 3 ( 5.88) | 4 |
| 使用理由別 | 心室期外収縮 | 4,644 | 361 ( 7.77) | 559 |
| | 心室頻拍 | 139 | 15 (10.79) | 28 |
| | その他の適応疾患 | 783 | 92 (11.75) | 131 |
| | 適応外疾患 | 64 | 5 ( 7.81) | 11 |
| 1日投与量別 | ～250mg | 1,257 | 76 ( 6.05) | 121 |
| | 300～450mg | 4,251 | 377 ( 8.87) | 573 |
| | 500mg | 121 | 19 (15.70) | 33 |
| | 不明 | 1 | 1 (100.00) | 2 |
| 罹病期間 | 1年未満 | 2,255 | 164 ( 7.27) | 250 |
| | 1年～5年未満 | 1,595 | 155 ( 9.72) | 229 |
| | 5年～10年未満 | 414 | 33 ( 7.97) | 53 |
| | 10年以上 | 208 | 22 (10.58) | 40 |
| | 不明 | 1,158 | 99 ( 8.55) | 157 |
| 併用薬有無別 | 有 | 4,578 | 379 ( 8.30) | 592 |
| | 無 | 1,062 | 94 ( 8.85) | 137 |
| 併用薬種類別 | 血管拡張剤 | 2,795 | 216 ( 7.73) | 331 |
| | 強心剤 | 1,503 | 131 ( 8.72) | 211 |
| | 利尿剤 | 1,283 | 121 ( 9.43) | 197 |
| | 不整脈用剤 | 1,033 | 98 ( 9.49) | 155 |
| | 血圧降下剤 | 845 | 58 ( 6.86) | 84 |
| | シメチジン | 26 | 6 (23.08) | 11 |
| | キサンチン製剤 | 72 | 13 (18.06) | 24 |
| 合併症有無別 | 有 | 2,808 | 252 ( 8.97) | 398 |
| | 無 | 2,807 | 221 ( 7.87) | 331 |
| | 不明 | 15 | 0 ( 0.00) | 0 |
| 合併症種類別 | 心不全 | 1,315 | 128 ( 9.73) | 207 |
| | 肝障害 | 315 | 21 ( 6.67) | 28 |
| | 腎障害 | 241 | 29 (12.03) | 44 |
| | その他 | 1,752 | 153 ( 8.73) | 246 |
| 基礎疾患有無別 | 有 | 4,127 | 322 ( 7.80) | 491 |
| | 無 | 1,488 | 151 (10.15) | 238 |
| | 不明 | 15 | 0 ( 0.00) | 0 |
| 基礎疾患種類別 | 急性心筋梗塞 | 461 | 31 ( 6.72) | 58 |
| | 陳旧性心筋梗塞 | 775 | 44 ( 5.68) | 62 |
| | 虚血性心疾患 | 1,072 | 81 ( 7.56) | 123 |
| | 弁膜疾患 | 369 | 31 ( 8.40) | 49 |
| | 心筋症 | 490 | 56 (11.43) | 91 |
| | 高血圧症 | 1,597 | 124 ( 7.76) | 185 |
| | その他 | 520 | 45 ( 8.65) | 67 |
| 投与前重症度別 | 軽症 | 2,403 | 172 ( 7.16) | 262 |
| | 中等症 | 2,430 | 208 ( 8.56) | 330 |
| | 重症 | 79 | 79 (11.83) | 118 |
| | 不明 | 129 | 14 (10.85) | 19 |
| 合計 | | 5,630 | 473 ( 8.40) | 729 |

糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛・しびれ感）の改善における
再審査期間の背景別副作用発現率

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用発現 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 症例数 | 症例率（%） |
| 性別 | 男 | 1,929 | 85 | 4.41 |
| | 女 | 1,468 | 116 | 7.90 |
| 年齢 | 64歳以下 | 1,490 | 80 | 5.37 |
| | 65歳以上 | 1,907 | 121 | 6.35 |
| 症状の程度 | ＋ | 1,098 | 56 | 5.10 |
| | ＋＋ | 1,904 | 122 | 6.41 |
| | ＋＋＋ | 393 | 23 | 5.85 |
| | 不明 | 2 | 0 | 0.00 |
| 糖尿病罹病期間 | 5年未満 | 550 | 25 | 4.55 |
| | 5年～10年未満 | 660 | 37 | 5.61 |
| | 10年～15年未満 | 563 | 43 | 7.64 |
| | 15年以上 | 674 | 42 | 6.23 |
| | 不明 | 950 | 54 | 5.68 |
| 血糖コントロール状態 | Excellent | 374 | 28 | 7.49 |
| | Good | 1,058 | 63 | 5.95 |
| | Fair | 962 | 52 | 5.41 |
| | Poor | 982 | 53 | 5.40 |
| | 不明 | 21 | 5 | 23.81 |
| 入院・外来 | 入院 | 255 | 17 | 6.67 |
| | 外来 | 2,979 | 175 | 5.87 |
| | 入院・外来 | 163 | 9 | 5.52 |
| 合併症有無 | 有 | 2,502 | 165 | 6.59 |
| | 無 | 871 | 35 | 4.02 |
| | 不明 | 24 | 1 | 4.17 |
| 1日最大投与量 | 150mg／日未満 | 59 | 4 | 6.78 |
| | 150mg～300mg／日未満 | 603 | 37 | 6.14 |
| | 300mg／日 | 2,726 | 158 | 5.80 |
| | 300mg／日超 | 8 | 1 | 12.50 |
| | 不明 | 1 | 1 | 100.00 |
| 併用薬剤有無 | 有 | 3,294 | 192 | 5.83 |
| | 無 | 103 | 9 | 8.74 |
| 使用期間（累積集計） | 1日～ 3日 | 3,378 | 56 | 1.66 |
| | 4日～ 7日 | 3,318 | 39 | 1.18 |
| | 8日～ 14日 | 3,265 | 31 | 0.95 |
| | 15日～ 21日 | 3,102 | 14 | 0.45 |
| | 22日～ 28日 | 2,721 | 10 | 0.37 |
| | 29日～ 42日 | 2,470 | 21 | 0.85 |
| | 43日～ 56日 | 1,794 | 6 | 0.33 |
| | 57日～ 84日 | 1,509 | 7 | 0.46 |
| | 85日～589日 | 1,070 | 5 | 0.47 |
| | 不明 | 19 | 12 | 63.16 |
| 合計 | | 3,397 | 201 | 5.92 |

### (5) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

8.重要な基本的注意

8.2 紅斑、水疱・びらん、結膜炎、口内炎、発熱等があらわれた場合には中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群)、紅皮症の前駆症状である可能性があるため、投与を中止し、直ちに皮膚科専門医を受診させる等適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

## ９．高齢者への投与

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

入院させて開始することが望ましい。少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに、頻回に心電図検査を実施すること。肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすい。[8.1 参照]

## 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中へ移行すること[37]が報告されている。

## 11. 小児等への投与

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与 [52-54]

13. 過量投与

13.1 症状

悪心、眠気、徐脈、低血圧、痙攣、錯乱等の症状の他に、知覚異常及び心停止があらわれたとの報告がある。

13.2 処置方法

13.2.1 徐脈、低血圧が重篤な場合、必要に応じてアトロピンを使用するなど適切な処置を行うこと。

13.2.2 痙攣等があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、ベンゾジアゼピン系薬剤等の投与、人工呼吸、酸素吸入等必要に応じて適切な処置を行うこと。

## 14. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

14.2 薬剤服用時の注意

食道に停留し、崩壊すると食道潰瘍を起こすことがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意すること。

## 15. その他の注意

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤とリドカインとの交叉過敏性（交叉アレルギー）についての証明はされていないが，本剤の投与により発現した副作用症状（過敏症状等）が，本剤の投与中止後，リドカイン投与により再発したとの報告がある。

## 16. そ　の　他

該当しない

# 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」の項参照）

### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

### (3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響[55−58)]

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路<br>投与量 | 結果の要約 |
|---|---|---|---|
| 中枢神経系に対する作用<br>① 一般行動 | マウス | p.o.<br>3～300mg／kg | 3～30mg／kg で筋弛緩作用（懸垂法）みられなかった。<br>100mg／kg で投与 5 分後痙攣発現，20 分後鎮静状態，2 時間後に回復。<br>300mg／kg で投与 5 分後痙攣発現，15 分後に死亡。 |
| ② 自発運動<br>（振動籠法） | マウス | p.o.<br>0.1～100mg／kg | 0.5～10mg／kg で運動（探索行動）増大。高用量で運動減少。 |
| ③ 脳波<br>ⅰ．自動脳波<br>（慢性植込電極） | ネコ | i.p.<br>10～40mg／kg | 10mg／kg で軽度の痙攣波（棘波）。<br>30～40mg／kg で全誘導（大脳皮質，海馬，視床，尾状核，網様体）に痙攣波，全身に強直性－間代性痙攣。 |
| 筋弛緩剤で不動化 | ネコ | i.v.<br>1～10mg／kg | 10mg／kg で中枢抑制を示す徐波がみられた。 |
| ⅱ．覚醒反応<br>a．海馬刺激後放電 | ネコ | i.v.<br>1～10mg／kg | 1～3mg／kg で海馬刺激後の放電時間は延長されるが，10mg／kg では短縮。 |
| b．扁桃核刺激後放電 | ネコ | i.v.<br>1～10mg／kg | 1～3mg／kg で放電時間は延長され，10mg／kg では短縮。 |
| ④ 抗痙攣作用<br>ⅰ．電撃痙攣 | マウス | p.o.<br>8～72mg／kg | 最大伸展性痙攣を用量依存性に抑制。$ED_{50}$ は 19mg／kg。 |
| ⅱ．小脳扁桃の電気刺激<br>（精神運動性発作） | ネコ | s.c.<br>3～10mg／kg | 3mg／kg で 3 例中 2 例において精神運動性発作（歯ぎしり，流涎，眼瞼の痙攣，振戦，頻尿）の抑制がみられた。 |
| ⅲ．電撃痙攣抑制の発現時間と持続 | マウス | p.o.<br>40mg／kg | 最大抑制効果は投薬後 15 分以内に発現，4 時間後でも 70%の効果を示し，6 時間後に効果消失。 |
| ⅳ．ペンテトラゾール | マウス | p.o.<br>10～40mg／kg | ペンテトラゾール（i.v.）の中毒作用（致死効果）を用量依存性に抑制。 |
| ⅴ．トレモリン | マウス | p.o.<br>0.43～54mg／kg | トレモリン（s.c.）振戦に対する拮抗作用なし。 |
| ⅵ．ストリキニーネ | マウス | p.o.<br>2.5～40mg／kg | ストリキニーネ（i.p.）による致死効果に対し軽度の拮抗作用を示した。 |
| ⅶ．水酸化アルミニウムによる癲癇性痙攣 | ネコ | i.p.<br>3～10mg／kg／日 | 水酸化アルミニウムの尾状核または小脳扁桃部への注入によって誘発される再発性慢性痙攣（癲癇様発作）に対して改善効果（発作回数の減少）がみられた。 |
| ⑤ 鎮痛作用<br>ⅰ．Haffner 法 | マウス | s.c.<br>30，100mg／kg | 作用はみられなかった。 |
| ⅱ．熱板法 | マウス | s.c.<br>30，60mg／kg | 30～60mg／kg で反応が現れるまでの時間を 100%延長。この用量で運動失調の時に痙攣がみられた。 |
| ⅲ．Writhing 法<br>(フェニールベンゾキノン) | マウス | s.c.<br>10～100mg／kg | $ED_{50}$ 値は 12mg／kg であり，鎮痛作用は用量依存性。 |
| ⑥ 体温 | ラット | p.o.<br>100～400mg／kg | 一過性の体温下降作用がみられ用量依存性。<br>400mg／kg で作用は 6 時間持続し，24 時間以内に正常にもどった。 |
| ⑦ ヘキソバルビタール睡眠 | マウス | p.o.<br>24～72mg／kg | 影響しなかった。 |
| ⑧ 筋弛緩作用<br>（懸垂法） | マウス | p.o.<br>3～300mg／kg | 作用はみられなかった。 |

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路<br>投与量 | 結果の要約 |
|---|---|---|---|
| ⑨ 制吐作用<br>（アポモルヒネ投与） | イヌ | s.c.<br>1～10mg／kg | 作用はみられなかった。 |
| ⑩ カタレプシー誘発作用 | ラット | p.o.<br>3～300mg／kg | 作用はみられなかった。 |

2）自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響[55－57, 59)]

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路<br>投与量 | 結果の要約 |
|---|---|---|---|
| 自律神経系に対する作用<br>① 瞬膜 | ネコ | i.v.<br>0.005～1.28<br>mg／kg | 節前及び節後線維の電気刺激による瞬膜の収縮に対し影響しなかった。 |
| ② 瞳孔 | マウス | p.o.<br>3～30mg／kg | 3～10mg／kg で作用なし。30mg／kg で一過性の散瞳。 |
| ③ 唾液分泌 | マウス | s.c.<br>3，30mg／kg | ほとんど影響しなかった。 |
| ④ 摘出腸管<br>ⅰ．回腸 | モルモット | *in vitro*<br>$10^{-8}$～$10^{-4}$M | カリウム収縮に対し $10^{-4}$M で軽度に抑制。 |
| ⑤ 子宮<br>ⅰ．摘出<br>a．非妊娠 | ラット | *in vitro*<br>$10^{-8}$～$10^{-4}$M | $10^{-4}$M で軽度に収縮増強。 |
| b．妊娠 | ラット | *in vitro*<br>$10^{-8}$～$10^{-4}$M | 作用はみられなかった。 |
| ⅱ．生体位<br>（非妊娠） | ラット | *in vitro*<br>1～10mg／kg | 作用はみられなかった。 |
| ⑥ 胸部大動脈 | モルモット | *in vitro*<br>$10^{-6}$～$10^{-4}$M | $10^{-4}$M でノルアドレナリン収縮を軽度に増強。 |
| ⑦ 門脈 | ラット | *in vitro*<br>$10^{-5}$，$10^{-4}$M | $10^{-4}$M で電気刺激による収縮を抑制。 |
| ⑧ 気管<br>ⅰ．摘出 | モルモット | *in vitro*<br>$10^{-6}$～$10^{-4}$M | $10^{-4}$M で軽度の収縮反応がみられた。 |
| ⅱ．生体位 | モルモット | i.v.<br>1～30mg／kg | 10mg／kg 以上で気管支抵抗の増大がみられた。 |
| ⑨ 摘出輸精管 | ラット | *in vitro*<br>$10^{-5}$～$10^{-4}$M | 電気刺激による収縮に対して影響しなかった。 |
| ⑩ 自律神経作働薬（生体アミン）に対する拮抗作用及び相乗作用<br>ⅰ．アセチルコリン拮抗作用 | ネコ | i.v.<br>0.02～1.28mg／kg | アセチルコリン（i.v.）の血圧下降作用に影響しなかった。抗コリン作用はみられなかった。 |
| ⅱ．ノルアドレナリン拮抗作用 | ネコ | i.v.<br>0.02～1.28mg／kg | ノルアドレナリン（i.v.）の血圧上昇作用に影響しなかった。<br>α-遮断作用はみられなかった。 |
| ⅲ．アドレナリン拮抗作用 | マウス | p.o.<br>1.1～90mg／kg | アドレナリン 10mg／kg s.c.による致死作用に影響しなかった。 |
| ⅳ．イソプレナリン拮抗作用 | モルモット | i.v.<br>0.1～10mg／kg | 10mg／kg でイソプレナリン頻脈が軽度に抑制されるが，β-遮断作用はみられなかった。 |
| | モルモット<br>（摘出心房） | *in vitro*<br>0.06～6γ／mL | イソプレナリンの陽性変時作用及び陽性変力作用を抑制しなかった。<br>β-遮断作用はみられなかった。 |
| ⅴ．ヒスタミン拮抗作用 | ネコ | i.v.<br>0.02～1.28mg／kg | ヒスタミン（i.v.）の血圧下降作用に影響しなかった。<br>抗ヒスタミン作用はみられなかった。 |

| 試　験　項　目 | 動物種 | 投与経路<br>投 与 量 | 結　果　の　要　約 |
|---|---|---|---|
| ⅵ．迷走神経の陰性変時作用及び血圧下降作用に対する影響 | ネコ | i.v.<br>0.02～1.28mg／kg | 迷走神経の電気刺激による陰性変時作用及び血圧下降反応に対し影響しなかった。 |

3）呼吸・循環器系に及ぼす影響[57, 59)]

| 試　験　項　目 | 動物種 | 投与経路<br>投 与 量 | 結　果　の　要　約 |
|---|---|---|---|
| 呼吸器系に対する作用<br>ⅰ．呼吸数，呼吸量，分時呼吸量 | ウサギ | i.v.<br>0.02～10mg／kg | 3mg／kg で呼吸数に変化なく，呼吸量の減少がみられなかった。10mg／kg で循環障害，心臓機能の低下に伴って呼吸の抑制があらわれた。<br>呼吸停止は心臓停止にひきつづいてあらわれた。<br>呼吸中枢に対する一時的作用はみられなかった。 |
| ⅱ．呼吸数，呼吸量，呼気 $CO_2$ 濃度 | イヌ | i.v.<br>0.02～35mg／kg | 8mg／kg で呼吸数と呼吸量増加，呼気 $CO_2$ の減少。<br>35mg／kg で循環障害，血圧下降がみられ，中枢における酸素欠乏の結果として呼吸停止があらわれた。 |
| 循環器系に対する作用<br>ⅰ．摘出心房<br>a．変時作用 | モルモット | *in vitro*<br>2～67mg／L | 37mg／L で拍動数は 30％減少。52mg／L では 50％減少。<br>ヒトで抗不整脈作用をあらわすのに必要な血漿中濃度よりはるかに高い濃度で心拍数の減少がみられた。 |
| b．変力作用 | モルモット | *in vitro*<br>2～67mg／L | 60mg／L で明らかな等張性収縮の抑制。<br>22mg／L 以上で等尺性収縮の抑制。 |
| ⅱ．冠血流量及び冠状静脈洞酸素飽和度 | イヌ | i.v.<br>1～10mg／kg | 10mg／kg で 30 分間にわたって血流減少，同時に血圧及び静脈洞の酸素飽和度も減少。 |
| ⅲ．心拍数，血圧及び心電図 | ウサギ | i.v.<br>0.02～10mg／kg | 心拍数：1.28～3mg／kg で一過性の軽度の心拍数減少。5mg／kg で 1 例に非可逆性徐脈。10mg／kg で心室粗動，循環障害。<br>心電図：0.08～1.28mg／kg で陰性 T 波。3～5mg／kg で陰性 T 波及び陰性 QRS。<br>10mg／kg で QRS の消失，不整脈発現，房室分離，心室細動，心臓循環不全。<br>血圧：1.28～5mg／kg で明らかな血圧下降。<br>10mg／kg で心臓循環不全。 |
| ⅳ．大動脈圧と肺動脈圧 | イヌ | i.v.<br>0.72～2.86mg／kg | 1.43～2.86mg／kg で大動脈圧の軽度の減少が見られたが肺動脈圧は変化しなかった。 |
| ⅴ．覚醒犬の心拍数及び血圧に及ぼす影響 | イヌ | i.v.<br>0.3～3.0mg／kg | 心拍数：影響しなかった。<br>血　圧：影響しなかった。 |
| ⅵ．頸動脈洞反射に及ぼす影響 | イヌ | i.v.<br>0.02～1.28mg／kg | 心拍数：イヌで一般に認められている頸動脈閉塞反射による陽性変時作用（頻脈反応）は影響されなかった。<br>血　圧：頸動脈洞反射による血圧上昇反応は影響されなかった。 |
| ⅶ．末梢抵抗に及ぼす影響 | ネコ | i.a.<br>1mg／kg | 軽度の血圧下降及び心拍数の減少がみられたが，末梢抵抗に変化なし。 |

4）体性神経系に及ぼす影響[57, 59)]

| 試　験　項　目 | 動物種 | 投与経路<br>投 与 量 | 結　果　の　要　約 |
|---|---|---|---|
| 体性神経系に対する作用<br>①　神経－筋標本<br>（横隔膜） | ラット | i.v.<br>$10^{-10}$～$10^{-4}$M | $10^{-10}$～$10^{-5}$M で神経刺激による横隔膜の攣縮に影響しないが，$10^{-4}$M で攣縮の抑制がみられた。 |
| ②　局所麻酔作用<br>（ウサギ角膜） | ウサギ | 点眼<br>0.5～1％溶液 | コカインとほぼ同じ強さの麻酔作用がみられた。 |

5）消化器系に及ぼす影響[59)]

| 試　験　項　目 | 動物種 | 投与経路<br>投 与 量 | 結　果　の　要　約 |
|---|---|---|---|
| ①　胃液分泌及び胃酸分泌 | ラット | i.p.<br>3mg／kg | 胃液量及び酸分泌影響なし。 |
| ②　胆汁排泄 | ラット | i.d.<br>3，30mg／kg | 作用はみられなかった。 |
| ③　腸管運動 | イヌ | i.v.<br>0.01～3.0mg／kg | 作用はみられなかった。 |
| ④　腸管輸送能 | マウス | p.o.<br>10～100mg／kg | 作用はみられなかった。 |

6）水及び電解質代謝に及ぼす影響[57)]

| 試　験　項　目 | 動物種 | 投与経路<br>投 与 量 | 結　果　の　要　約 |
|---|---|---|---|
| ①　尿量 | ラット | p.o.<br>3～100mg／kg | 作用はみられなかった。 |
| ②　尿中電解質<br>$Na^+$，$K^+$，$Cl^-$ | ラット | p.o.<br>3～100mg／kg | 3～30mg／kg で $Na^+$，$K^+$ の排泄に影響しないが，$Cl^-$ の排泄が増加した。<br>100mg／kg で $Na^+$，$K^+$ 及び $Cl^-$ の排泄が増加した。 |

7）そ の 他[55，60)]

| 試　験　項　目 | 動物種 | 投与経路<br>投 与 量 | 結　果　の　要　約 |
|---|---|---|---|
| 代謝に及ぼす影響<br>①　血糖 | ラット | p.o.<br>10，50mg／kg | 50mg／kg で 1 時間後に軽度の減少。 |
| ②　乳酸 | ラット | p.o.<br>10，50mg／kg | 50mg／kg で 30 分後に軽度の減少。 |
| ③　遊離脂肪酸 | ラット | p.o.<br>10，50mg／kg | 50mg／kg で 1 時間後に軽度の上昇。 |
| ④　コレステロール | ラット | p.o.<br>10，50mg／kg | 有意の変動はみられなかった。 |
| その他の作用<br>①　カラゲニン浮腫<br>（ラット後肢） | ラット | p.o.<br>3～30mg／kg | 影響しなかった。 |
| ②　局所刺激作用<br>ⅰ．後肢足蹠 | ラット | s.c.<br>1%液 | 1%液の皮下投与により浮腫がみられ，この作用はジフェンヒドラミン及びフェニルブタゾンで抑制された。 |
| ⅱ．角膜 | ウサギ | 点眼<br>1%液 | 作用はみられなかった。 |
| ⅲ．胃粘膜 | ラット | p.o.<br>1～10mg／匹 | 作用はみられなかった。 |
| ③　肥満細胞に及ぼす影響<br>ⅰ．ヒスタミン遊離 | ラット | *in vitro*<br>0.01～10% | 1%以上でヒスタミン遊離作用がみられた。 |
| ⅱ．肥満細胞の脱顆粒 | ラット | *in vitro*<br>0.01～10% | 0.1%以上で脱顆粒像がみられた。 |

## (4) その他の薬理試験

該当しない

## 2．毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験[61)]

$LD_{50}$ (mg／kg)

| | | 経　口 | 皮　下 | 静脈内 |
|---|---|---|---|---|
| マウス | ♂ | 310 | 235 | 43 |
| | ♀ | 400 | 255 | 50 |
| ラット | ♂ | 330 | 540 | 27 |
| | ♀ | 400 | 500 | 30 |

### (2) 反復投与毒性試験[61)]

ラットに 40，90，200mg／kg／日を 6 ヵ月間経口投与した試験では，各投与群とも特記すべき一般状態の変化は認められなかったが，200mg／kg／日投与群では体重増加がわずかに抑制された。いずれの投与群においても臓器重量，血液生化学的検査，剖検，病理組織学的所見に異常は認められなかった。

### (3) 生殖発生毒性試験[62)]

妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットに 25，75，150mg／kg を雄（交配 60 日前から交配成立時），雌（交配 14 日前から妊娠 7 日）経口投与した試験では，75mg／kg（雌），150mg／kg（雌雄）投与群で親動物に強直性間代性痙攣がみられ，150mg／kg 投与群では雌雄各 1 例が死亡したが，生殖能に異常はなく，胎児に対する影響はみられなかった。

器官形成期投与試験

ラットに 25，75，150mg／kg を妊娠 7 日から 17 日まで経口投与した試験では，150mg／kg 投与群で母動物に強直性間代性痙攣がみられ，2 例が死亡した。体重増加は僅かに抑制されたが，$F_1$ 胎児には特記すべき奇形は認められなかった。$F_1$ 新生児の発育，機能，生殖能等は正常であり，$F_1$ 次産児に対しても影響はなかった。

周産期及び授乳期投与試験

ラットに 25，50，75mg／kg を妊娠 17 日から分娩後 21 日まで経口投与した試験では，75mg／kg 投与群で母動物に強直性間代性痙攣がみられたが，母動物の分娩，$F_1$ 新生児の発育，機能，生殖能及び $F_2$ 胎児に対する影響は認められなかった。

### (4) その他の特殊毒性

1) 依 存 性[63)]

ラットにメキシレチン 40 及び 100mg／kg／日を 7 週間連続経口投与し，投与中及び 1 週間の休薬中の体重及び一般行動について検討した試験では，投薬中及び休薬中を通じて禁断症状の指標としての体重減少及び体温低下は認められなかった。その他一般行動にも禁断症状を示唆する所見は認められなかった。

2) 抗 原 性[64)]

モルモットにおける試験で抗原性は認められなかった。

3) 変異原性[65)]

微生物（*B. subtilis*，*E. coli*，*S. typhimurium*）における試験で変異原性は認められなかった。

4) がん原性

マウス[66)]及びラット[67)]における試験でがん原性は認められなかった。

# Ⅹ．管理的事項に関する項目

## １．規制区分

製剤：メキシチールカプセル 50mg　劇薬，処方箋医薬品[注)]

メキシチールカプセル 100mg　劇薬，処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局メキシレチン塩酸塩　劇薬

## ２．有効期間又は使用期限

有効期間：3 年（安定性試験結果に基づく）

## ３．貯法・保存条件

室温保存

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は遮光のうえ、湿気を避けて保存すること。

## ４．薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

本剤は処方箋医薬品に指定されている

（注意－医師等の処方箋により使用すること）

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

14.2 薬剤服用時の注意

食道に停留し、崩壊すると食道潰瘍を起こすことがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意すること。

## ５．承認条件等

該当しない

## ６．包装

メキシチールカプセル 50mg：　100 カプセル（10 カプセル× 10）PTP
1000 カプセル（10 カプセル×100）PTP
250 カプセル 瓶　バラ

メキシチールカプセル 100mg：　100 カプセル（10 カプセル× 10）PTP
1000 カプセル（10 カプセル×100）PTP
250 カプセル 瓶　バラ

## ７．容器の材質

PTP（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミ箔）

褐色のガラス瓶

## ８．同一成分・同効薬

メキシチール点滴静注

## ９．国際誕生年月日

不明

## 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：1985 年 1 月 31 日

製造販売承認番号：メキシチールカプセル　50mg（16000AMY00029000）
メキシチールカプセル 100mg（16000AMY00030000）

## 11．薬価基準収載年月日

メキシチールカプセル 50mg　：1985 年 7 月 29 日

メキシチールカプセル 100mg ：1985 年 7 月 29 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

2000 年 7 月 3 日：効能・効果追加

糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善

## 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

1）頻脈性不整脈（心室性）の場合：

6 年間

再審査結果通知年月日：1992 年 6 月 3 日

薬事法第 14 条 2 項各号のいずれにも該当しない

2）糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善に投与する場合：

4 年間

再審査結果通知年月日：2008 年 10 月 3 日

薬事法第 14 条 2 項各号のいずれにも該当しない

## 14. 再審査期間

頻脈性不整脈（心室性）　6 年：1985 年 1 月 31 日～1991 年 1 月 30 日

糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善　4 年：

2000 年 7 月 3 日～2004 年 7 月 2 日

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による投与期間の制限は設けられていない。

## 16. 各種コード

| 販売名 | HOT(9 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 |
|---|---|---|---|
| メキシチールカプセル 50mg | 102580405 | 2129003M1021 | 612120222 |
| メキシチールカプセル 100mg | 102583505 | 2129003M2028 | 612120223 |

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文　献

## 1. 引 用 文 献


1) 加藤林也ほか：臨床薬理. 1982；13：505.
2) 山田和生ほか：薬理と治療. 1983；11：679.
3) 岸田秀人ほか：医学と薬学. 1996；35：711.
4) 関野久之ほか：医学と薬学. 1996；35：731.
5) 浅野次義ほか：医学と薬学. 1996；36：727.
6) 山田和生ほか：薬理と治療. 1983；11：695.
7) 早川弘一ほか：薬理と治療. 1983；11：709.
8) 平田幸正ほか：医学と薬学. 1996；35：749.
9) 松岡健平ほか：医学と薬学. 1997；38：729.
10) 山田和生ほか：心電図. 1983；3：231.
11) 加藤和三ほか：臨床と研究. 1984；61：271.
12) 松岡健平ほか：医学と薬学. 1997；38：759.
13) 松岡健平ほか：医学と薬学. 1996；36：741.
14) Singh BN. *et al.*：Br J Pharmacol. 1979；44：1.
15) Iwamura N. *et al.*：Cardiology. 1976；61：329.
16) Arita M. *et al.*：Br J Pharmacol. 1979；67：143.
17) Yamaguchi I. *et al.*：Cardiovasc Res. 1979；13：288.
18) Allen JD. *et al.*：Br J Pharmacol. 1972；45：561.
19) 橋本敬太郎ほか：薬理と治療. 1983；11：1755.
20) 亀井淳三：日本神経精神薬理学雑誌. 2000；20：11.
21) Kamei J. *et al.*：Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1992；77：245.
22) Kamei J. *et al.*：Neuroscience Letters. 1995；196：169.
23) 亀井淳三：社内資料
24) Kamei J. *et al.*：Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1993；80：153.
25) Chabal C. *et al.*：Pain. 1989；38：333.
26) 堀内城司ほか：日本薬理学雑誌. 2000；115：353.
27) 徳冨直史ほか：薬理と治療. 2000；28：133.
28) 平田幸正ほか：社内資料
29) El Allaf D. *et al.*：Br J clin Pharmac. 1982；14：431.
30) 加藤林也ほか：臨床薬理. 1980；11：363.
31) Ohashi K. *et al.*：Arzneimittelforschung. 1984；34：503.
32) Campbell NPS.：Br J Clin Pharmacol. 1978；6：372.
33) 加藤林也ほか：薬理と治療. 1983；11：3105.
34) Haselbarth V.：社内資料
35) Haselbarth V.：社内資料

36) 吉田剛ほか：薬理と治療. 1983；11：1761.
37) Timmis AD. *et al.*：Lancet. 1980；(Sep. 20)：647.
38) Beckett A. *et al.*：J Pharm Pharmac. 1977；29：281.
39) Beckett A. *et al.*：Postgrad Med J. 1977；53 (Suppl.1)：60.
40) Nakajima M. *et al.*：Br J Clin Pharmacol. 1998；46：55.
41) Danneberg P. *et al.*：社内資料
42) Guay DRP. *et al.*：Br J Clin Pharmacol. 1985；19：857.
43) 林正博：臨床透析. 1989；5：317.
44) 前川裕ほか：臨床心臓電気生理. 1982；5：201.
45) IMPACT RESEACH GROUP：J Am Coll Cardiol. 1984；4：1148.
46) 余川茂ほか：心臓. 1982；14：30.
47) Pentikainen PJ. *et al.*：Eur J Pharmacol. 1986；30：83.
48) 磯田和雄ほか：腎と透析. 1989；26：759.
49) Ravid S. *et al.*：J Am Coll Cardiol. 1989；14：1326.
50) 横山正一ほか：薬理と治療. 1983；11：755.
51) 影山恵ほか：皮膚. 1992；34 (増13)：272.
52) Denaro CP. *et al.*：Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1989；4：412.
53) Frank SE. *et al.*：Am J Emerg Med. 1991；9：43.
54) Olson KR. *et al.*：Am J Emerg Med. 1993；11：565.
55) 公平宏ほか：薬理と治療. 1983；11：49.
56) Danneberg P. *et al.*：社内資料
57) Danneberg P. *et al.*：社内資料
58) Danneberg P. *et al.*：社内資料
59) 公平宏ほか：薬理と治療. 1983；11：31.
60) 公平宏ほか：社内資料
61) アレキサンダー・カストほか：医薬品研究. 1982；13：922.
62) 松尾朝紀ほか：医薬品研究. 1983；14：527.
63) 本間征人ほか：社内資料
64) 江田昭英ほか：基礎と臨床. 1982；16：75.
65) 青沼繁ほか：基礎と臨床. 1982；16：81.
66) Friedmann J Ch. *et al.*：社内資料
67) Friedmann J Ch. *et al.*：社内資料

## ２．その他の参考文献

該当資料なし

# Ⅻ．参考資料

## １．主な外国での発売状況

外国ではメキシレチン塩酸塩の経口剤は発売されていない。(2019 年 6 月現在)

## ２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

# Ⅻ．備　　考

## その他の関連資料

該当資料なし