

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 ——

【使用上の注意】改訂のお知らせ

2009年9月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

不整脈治療剤

劇薬、処方せん医薬品^{注)}

メキシチール[®]点滴静注 125mg

Mexitil[®] Injection 125mg

(メキシレチン塩酸塩製剤)

[®]=登録商標

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は弊社製品につきましてご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、自主改訂によりメキシチール[®]点滴静注 125mg の添付文書の【使用上の注意】を下記のとおり改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

つきましては、今後の使用に際しまして遵守して頂きますようお願い申し上げます。

謹言

改訂内容 (_____ 部 追加・改訂)

改 訂 後			改 訂 前		
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 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。]			【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 重篤な刺激伝導障害（完全房室ブロック等）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。]		
3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP1A2 及び CYP2D6 で代謝される。 【併用注意】(併用に注意すること)			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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(中略：現行のとおり)			(中略)		
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。	肝機能を抑制する薬剤	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	チトクローム P-450 (CYP1A2、2D6) による本剤の代謝が阻害されるおそれがある。
アミオダロン	Torsades de pointes を発現したとの報告がある。	機序不明。	(中略)		
(中略：現行のとおり)					

P.3～4 に改訂後の【使用上の注意】全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

改訂理由

- **【禁忌】の項**
 - **「重篤な刺激伝導障害」の具体的内容の記載**

本剤の CCDS*および同薬の経口剤**の記載にあわせ、重篤な刺激伝導障害の内容をより具体的に記載することに致しました。
- **相互作用の項**
 - **「代表酵素分子種、寄与割合の目安等の概要」の記載**

平成 12 年厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡に従い同薬の経口剤に記載していることから、本剤にも記載することに致しました。
 - **「肝機能を抑制する薬剤」から「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」への変更**

本剤の血中濃度に影響を及ぼす薬剤についてわかりやすい表現に改め、また、同薬の経口剤の記載との整合を図りました。
 - **「アミオダロン」の追記**

既に同薬の経口剤に記載していることから本剤にも追記することに致しました。

* : CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)
CCDS には、安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学および製品に関するその他の情報が含まれています。ドイツ ベーリンガーインゲルハイム社では収集した安全性情報を評価し、必要に応じて CCDS の変更を行っております。

** : メキシチールカプセル 50mg・100mg

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.183 (2009 年 10 月上旬発行予定)」に掲載されます。

***【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

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。]

【効能・効果】

頻脈性不整脈(心室性)

【用法・用量】

静脈内1回投与方法：

通常成人には1回1管(メキシレチン塩酸塩として125mg、2～3mg/kg)を必要に応じて生理食塩液又はブドウ糖液等に希釈し、心電図の監視下に臨床症状の観察、血圧測定を頻回に行いながら5～10分間かけ徐々に静脈内に注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

点滴静脈内投与方法：

静脈内1回投与が有効で、効果の持続を期待する場合に、心電図の連続監視下に臨床症状の観察、血圧測定を頻回に行いながら点滴静脈内注射を行う。

通常成人には、次のいずれかの方法で投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

①インフュージョンポンプを用いる場合

1管(メキシレチン塩酸塩として125mg)を必要に応じて生理食塩液又はブドウ糖液等に希釈し、1時間にメキシレチン塩酸塩として0.4～0.6mg/kgの速度で投与する。

②微量調整用の自動点滴装置又は微量調整用の輸液セットを用いる場合

1管(メキシレチン塩酸塩として125mg)を必要に応じて生理食塩液又はブドウ糖液等500mLに希釈し、メキシレチン塩酸塩として0.4～0.6mg/kg/時(体重50kgの場合1時間に1.3～2.0mLに相当)の速度で投与する。

【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)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。]
- (2)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。]
- (3)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。]
- (4)重篤な肝・腎障害のある患者
 [本剤の血中濃度が上昇することがある。]
- (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。]
- (6)低血圧の患者
 [循環状態を悪化させることがある。]
- (7)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。]
- (8)高齢者
 「高齢者への投与」の項参照
- (9)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。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与に際しては、必ず心電図の連続監視と頻回の臨床症状の観察、血圧測定等を行うこと。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。
 特に、次の患者又は場合には、少量から開始するなど投与量に十分注意すること。
 - 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
 (「高齢者への投与」の項参照)
 - 3)他の抗不整脈薬との併用
 (有効性、安全性が確立していない。)
- (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(Lyell症候群)、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。

- (3)本剤の投与中に、頭がボーとする、めまい、しびれ等の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。
- (4)完全房室ブロックのある患者に本剤を投与する場合、一過性の心停止を来すことがある。
- (5)重篤な心不全のある患者に本剤を投与する場合、完全房室ブロックを来すことがある。
- (6)経口投与が困難な場合や、緊急の場合に使用すること。なお、経口投与が可能となった後は、速やかに経口投与に切りかえること。
- (7)他の抗不整脈薬(ジソピラミドリン酸塩)でテルフェナジンとの併用により、QT延長、心室性不整脈を起こしたとの報告がある。

3. 相互作用

*本剤は、主として薬物代謝酵素CYP1A2及びCYP2D6で代謝される。

【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 プロカインアミド キニジン カルシウム拮抗剤 β受容体遮断剤	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または相乗的に増強することがある。
* <u>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</u>	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)による本剤の代謝に影響を受けるおそれがある。
* <u>アミオダロン</u>	Torsades de pointesを発現したとの報告がある。	機序不明。
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 フェントイン	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 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 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。

4. 副作用

調査症例1,892例(承認時528例、再審査終了時1,364例)中副作用が報告されたのは144例(7.61%)であった。主な副作用は頭がボーとする20件(1.06%)、口・舌等のしびれ感19件(1.00%)、悪心・嘔気17件(0.90%)、血圧低下17件(0.90%)、熱感・灼熱感16件(0.85%)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。

(1)重大な副作用

- 1)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)、紅皮症：中毒性表皮壊死症(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(0.1%未満)、紅皮症(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、皮膚粘膜眼症候群、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、適切な処置を行うこと。
- 2)心停止、完全房室ブロック、幻覚、心室頻拍、ショック、錯乱：心停止、完全房室ブロック、幻覚(0.1～5%未満)、心室頻拍、ショック(0.1%未満)、錯乱(頻度不明)があらわれることがあるので、このような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) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧低下、動悸、胸部圧迫感	洞停止、徐脈	QRS延長
消化器	悪心・嘔吐、口渇、食欲不振、胃・腹部不快感	胃重圧感、胸やけ、腹部膨満感	
精神神経系	頭がボーとする、口・舌等のしびれ感、めまい、頭痛、発汗、耳鳴、顔面潮紅、眠気、痙攣	せん妄	運動失調
過敏症 ^{注1)}		手掌痒痒感	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇		黄疸
血液 ^{注2)}			血小板減少
その他	熱感・灼熱感、血管痛、倦怠感	鼻閉	

注1)このような症状があらわれた場合には、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、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、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発現しやすいので慎重に投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

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、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。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[母乳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。

8. 過量投与

(1) 症状

過量投与の結果、副作用の項に記載した悪心、眠気、徐脈、低血圧、痙攣、錯乱、心停止等の症状の他に、知覚異常、意識障害、不穏、妄想、心室細動、呼吸停止があらわれたとの報告があるので注意すること。また、症状に応じ適切な処置を行うこと。

(2) 処置方法

1)徐脈、低血圧が重篤な場合、必要に応じアトロピンを使用する等適切な処置を行うこと。

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。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は静脈内注射にのみ使用すること。

(2) 投与时

通常の成人用点滴装置を用いて点滴静注をしないこと。静脈内投与によりときに血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

(3) アンブルカット時

本剤は「ワンポイントカットアンブル」を使用しているため、カット部をエタノール綿等で清拭した後、ヤスリを用いず、アンブル枝部のマークの反対方向に折り取ること。

(4) 調製時

本剤はソルダクトン(静注用)、ヘパリンナトリウム注射液あるいはラシックス注等との配合で白濁を生じるため、これらの薬剤とは配合しないこと。