

| | |
|------|---------------|
| 使用期限 | 外箱、容器に使用期限を表示 |
|------|---------------|

| | |
|-------|------------------|
| 承認番号 | 22000AMX02019000 |
| 薬価収載 | 2008年12月 |
| 販売開始 | 1987年9月 |
| 再審査結果 | 1994年9月 |

不整脈治療剤

**劇薬、処方箋医薬品^{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-医師等の処方箋により使用すること

【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。]

【組成・性状】

| | |
|-------|--------------------------------|
| 販売名 | メキシチール点滴静注125mg |
| 成分・含量 | 1管(5mL)中メキシレチン塩酸塩 125mg |
| 添加物 | 塩化ナトリウム 9.5mg |
| 剤形 | 無色アンプル入り注射剤 アンプル上部に緑色カラーリング |
| 内容物 | 無色注射液 |
| pH | 5.0~6.5 |
| 浸透圧比 | 0.9~1.1 |

【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シリンジ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分間に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)

- 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。]
- 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。]
- 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。]

- 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。]
- 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。]
- 低血圧の患者
[循環状態を悪化させることがある。]
- 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。]
- 高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]
- 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

- 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。
 - 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。)
 - 高齢者
(「高齢者への投与」の項参照)
 - 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。)
- 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。
- 本剤の投与中に、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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

* (8) 本剤は心臓ペースング閾値を上昇させる場合があるので、恒久的ペースメーカー使用中、あるいは一時的ペースング中の患者に対しては十分注意して投与すること。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。また、本剤は植え込み型除細動器(ICD)の除細動閾値を上昇させる場合があるので、ICDを使用している患者に投与した場合には、十分に注意して経過観察を行うこと。

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。 |
| 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。 |
| 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。 |
| 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 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 |

| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|--------------------|---|----------------|-------|
| 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)} | | 手掌掻痒感 | |
| 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) 投与時

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」を使用しているので、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。

【薬物動態】

1. 代謝・排泄

健康成人での主代謝産物はメキシレチンの2-ヒドロキシメチル体と4-ヒドロキシ体である。¹⁾

健康成人に静脈内投与した場合、96時間で75%が尿中に排泄される。²⁾

心室性不整脈患者に静脈内1回投与した場合、半減期は10.2～11.5時間で、未変化体尿中排泄率(24時間)は約11%である。^{3,4)}

[参考：1), 2)は外国人でのデータ]

2. 分布(参考)

静脈内投与した場合、消化管の他に肝、腎、肺、唾液腺、脾、副腎に分布し、血液-脳関門を通過する(ラット⁵⁾)。胎児及び乳汁中にわずかに移行する(ラット⁶⁾)。

【臨床成績】

国内122施設、総計533例について実施された臨床試験成績は次のとおりであった。

- (1)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。⁷⁾
- (2)二重盲検比較試験を含む臨床試験成績は次のとおりであった。

| 投与対象 | 有効例数/ 効果判定例数 | 有効率(有効以上) |
|--------------------------|-----------------|-----------|
| 心室期外収縮 | 174/238 | 73.1% |
| 心室頻拍 | 33/ 44* | 75.0% |
| 手術及び麻酔に伴う 頻脈性不整脈(心室性) | 26/ 30 | 86.7% |

※心室期外収縮に合併した症例を含む。

なお、上室性不整脈に対する有用性は確立されていない。

【薬効薬理】

1. 実験不整脈に対する作用

冠動脈二段階結紮、ウアバイン、アドレナリンにより惹起された心室性不整脈を抑制する(イヌ^{8,9)})。

2. 電気生理学的作用

- (1)最大脱分極速度及び膜反応性に対する作用
プルキンエ線維の最大脱分極速度(\dot{V}_{max})を用量依存的に減少させ(イヌ¹⁰⁾)、また膜反応性を抑制する(イヌ^{10,11)})。
- (2)活動電位に対する作用
静止膜電位(ウサギ心房、心室¹²⁾)及び閾値電位(ウサギ洞結節¹⁰⁾)に影響を与えず、活動電位持続時間を用量依存的に短縮させる(イヌプルキンエ線維^{10,11)})。
- (3)自動能に対する作用
洞調律に影響を与えることなく(ウサギ心房¹²⁾)、プルキンエ線維の緩徐拡張期脱分極相の勾配を抑制し、自動能を抑制する(イヌ^{11,13)})。
- (4)伝導時間に対する影響
プルキンエ線維-心室筋接合部の伝導時間を遅延させる(イヌ¹³⁾)。

3. 臨床薬理

心室性不整脈患者に静脈内投与した場合、血圧、1回拍出量、心係数などに変化はみられず、心電図波形(PQ時間、QRS幅、QTc)にも変化はみられなかった。¹⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

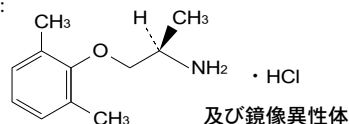
一般名：メキシレチン塩酸塩(JAN)

Mexiletine Hydrochloride(JAN)

Mexiletine(INN)

化学名：(1*R,S*)-2-(2,6-Dimethylphenoxy)-1-methylethylamine monohydrochloride

化学構造式：



分子式：C₁₁H₁₇NO・HCl

分子量：215.72

性状：

- ・白色の粉末である。
- ・水又はエタノール(95)に溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
- ・本品の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。
- ・本品1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.8～5.8である。

融点：200～204℃

【包装】

メキシチール点滴静注125mg(5 mL)：10管

【主要文献】

- 1) Beckett A H et al : J Pharm Pharmacol 29 : 281, 1977
- 2) Häselbarth V et al : 社内資料 ヒト薬物動態試験
- 3) 加藤林也ほか：薬理と治療 11 : 3105, 1983
- 4) Ohashi K et al : Arzneimittelforschung 34(I) : 503, 1984
- 5) 吉田 剛ほか：薬理と治療 11 : 1761, 1983
- 6) 吉田 剛ほか：薬理と治療 11 : 1781, 1983
- 7) 山田和生ほか：基礎と臨床 20 : 531, 1986
- 8) 橋本敬太郎ほか：薬理と治療 11 : 1755, 1983
- 9) Allen J D et al : Br J Pharmacol 45 : 561, 1972
- 10) Yamaguchi I et al : Cardiovasc Res 13 : 288, 1979
- 11) Arita M et al : Br J Pharmacol 67 : 143, 1979
- 12) Singh B N et al : Br J Pharmacol 44 : 1, 1972
- 13) Iwamura N et al : Cardiology 61 : 329, 1976
- 14) 後藤英道ほか：臨床薬理 14 : 191, 1983

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779

(受付時間) 9:00～18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号

09-18 ①



