

# 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

## メキシチール<sup>®</sup>カプセル50mg

## メキシチール<sup>®</sup>カプセル100mg

### Mexitil<sup>®</sup> Capsules 50mg・100mg

（メキシレチン塩酸塩製剤）

® = 登録商標

剤 形	硬カプセル剤
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬 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 メキシレチン塩酸塩 50mg 含有 100mg カプセル：1 カプセル中 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 洋 名：Mexiletine Hydrochloride
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 年 月 日 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：1985年1月31日 薬価基準収載年月日：1985年7月29日 発売年月日：1985年7月29日
開 発 ・ 製 造 販 売 ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DI センター TEL 0120-189-779 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.bij-kusuri.jp/">http://www.bij-kusuri.jp/</a>

本 IF は 2014 年 11 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、 医 薬 品 医 療 機 器 情 報 提 供 ホ ー ム ペ ー ジ <http://www.info.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	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶 解 性	4
(3) 吸 湿 性	4
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	5
(7) その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6

IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
(1) 剤形の区別, 規格及び性状	8
(2) 製剤の物性	8
(3) 識別コード	8
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等	8
2. 製剤の組成	8
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	8
(2) 添加物	9
(3) その他	9
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	9
4. 製剤の各種条件下における安定性	9
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	11
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	11
14. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	12
(1) 臨床データパッケージ (2009 年 4 月以降承認品目)	12
(2) 臨床効果	12
(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験	13
(4) 探索的試験: 用量反応探索試験	14
(5) 検証的試験	15
(6) 治療的使用	16
VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
(1) 作用部位・作用機序	17
(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
(3) 作用発現時間・持続時間	20

VII. 薬物動態に関する項目 .....	21
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	21
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	21
(2) 最高血中濃度到達時間 .....	21
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 .....	21
(4) 中毒域 .....	25
(5) 食事・併用薬の影響 .....	25
(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 .....	25
2. 薬物速度論的パラメータ .....	26
(1) コンパートメントモデル .....	26
(2) 吸収速度定数 .....	26
(3) バイオアベイラビリティ .....	26
(4) 消失速度定数 .....	26
(5) クリアランス .....	26
(6) 分布容積 .....	27
(7) 血漿蛋白結合率 .....	27
3. 吸 収 .....	27
4. 分 布 .....	27
(1) 血液－脳関門通過性 .....	27
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	28
(3) 乳汁への移行性 .....	28
(4) 髄液への移行性 .....	28
(5) その他の組織への移行性 .....	28
5. 代 謝 .....	28
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	28
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 .....	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	28
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	29
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	29
6. 排 泄 .....	29
(1) 排泄部位及び経路 .....	29
(2) 排 泄 率 .....	29
(3) 排泄速度 .....	30
7. 透析等による除去率 .....	30

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31
1. 警告内容とその理由	31
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	31
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. 慎重投与内容とその理由	35
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	37
7. 相互作用	40
(1) 併用禁忌とその理由	40
(2) 併用注意とその理由	40
8. 副作用	41
(1) 副作用の概要	41
(2) 重大な副作用と初期症状	41
(3) その他の副作用	42
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	43
(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	46
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	48
9. 高齢者への投与	48
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	48
11. 小児等への投与	48
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
13. 過量投与	48
14. 適用上の注意	49
15. その他の注意	49
16. その他	49
VIII. 非臨床試験に関する項目	50
1. 薬理試験	50
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	50
(2) 副次的薬理試験	50
(3) 安全性薬理試験	50
(4) その他の薬理試験	53
2. 毒性試験	54
(1) 単回投与毒性試験	54
(2) 反復投与毒性試験	54
(3) 生殖発生毒性試験	54
(4) その他の特殊毒性	55

X. 管理的事項に関する項目	56
1. 規制区分	56
2. 有効期間又は使用期限	56
3. 貯法・保存条件	56
4. 薬剤取扱い上の注意点	56
(1) 薬局での取り扱いについて	56
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	56
5. 承認条件等	56
6. 包    装	56
7. 容器の材質	57
8. 同一成分・同効薬	57
9. 国際誕生年月日	57
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	57
11. 薬価基準収載年月日	57
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	57
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	58
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	58
16. 各種コード	58
17. 保険給付上の注意	58
XI. 文    献	59
1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	60
XII. 参考資料	61
1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	61
XIII. 備    考	62
その他の関連資料	62



## 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方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チャン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。

## 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 ( $V_{max}$ ) 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

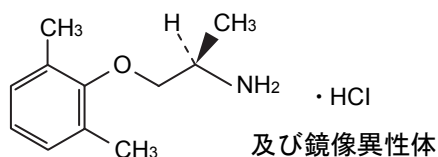
## 1. 販売名

- (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-xyllyloxy)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



## 4. 分子式及び分子量

$C_{11}H_{17}NO \cdot HCl : 215.72$

## 5. 化学名 (命名法)

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

(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

別名: メキシレチン, 塩酸メキシレチン

治験番号: Kö 1173, Kö 1173-C1

## 7. CAS 登録番号

31828-71-4

### 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°C)

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°C 95%RH

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点：200~204°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.06 (25°C, 電位差滴定法)

(6) 分配係数

分配係数,  $K_p$  (有機層/水層)

pH	$K_p$ (クロロホルム)	$K_p$ (n-オクタノール)
1	$<1 \times 10^{-2}$	$5.3 \times 10^{-1}$
3	$1.5 \times 10^{-2}$	$8.2 \times 10^{-2}$
5	$7.3 \times 10^{-2}$	$6.5 \times 10^{-2}$
7	7.6	1.5
9	$6.2 \times 10$	$1.2 \times 10$
11	$>5 \times 10^2$	$>5 \times 10^2$
13	$>5 \times 10^2$	$>5 \times 10^2$

(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。

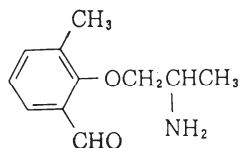
2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存状態	結果
室温散光下	36 ヶ月	褐色瓶 (密栓)	変化は認められなかった。
40℃, 暗所	12 ヶ月	無色瓶 (密栓)	9 ヶ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 ヶ月	無色瓶 (密栓)	3 ヶ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。 6 ヶ月保存した試料の外観はごくわずかに褐色に着色し、特異なおおいが認められた。しかし、分解物は検出されなかった。
25℃, 75%R.H.	12 ヶ月	無色瓶 (開栓)	変化は認められなかった。
40℃, 75%R.H.	6 ヶ月	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。

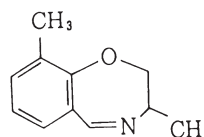
### III. 有効成分に関する項目

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]benzoxazine

### 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、結晶をろ取り、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 20  $\mu$ L 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 ( $C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$  : 215.72) の量 (mg)

$$= \text{メキシレチン塩酸塩標準品の量 (mg)} \times Q_T / Q_S$$

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 7 $\mu$ m 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 20 $\mu$ L 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。


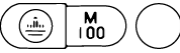
## IV. 製剤に関する項目

### 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:

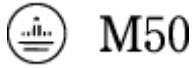
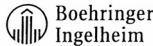

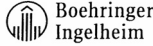
	剤形・色調	外形 (mm)	重さ (g)
メキシチール カプセル 50mg	胴部ごくうすい黄褐色不透明, 頭部うすい黄赤色不透明の硬カ プセル剤 内容物: 白色の粉末		約 0.12
		4号 { 長さ 約 14 直径 約 5	
メキシチール カプセル 100mg	胴部白色不透明, 頭部うすい黄 赤色不透明の硬カプセル剤 内容物: 白色の粉末		約 0.21
		3号 { 長さ 約 16 直径 約 6	

(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°C, 水)

(3) 識別コード

	薬物本体	包 装 材 料	
		表	裏
メキシチール カプセル 50mg		Mexitil 50mg M50	メキシチール 50mg 
		表	裏
メキシチール カプセル 100mg		Mexitil 100mg M100	メキシチール 100mg 
		表	裏

(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 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 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。

カプセル本体には，以下の添加物を含有する。

メキシチール 50mg : 赤色 3 号，黄色三二酸化鉄，酸化チタン，軽質無水ケイ酸，ラウリル硫酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，アセチルグリセリン脂肪酸エステル，氷酢酸，タルク，ゼラチン

メキシチール 100mg : 赤色 3 号，黄色三二酸化鉄，酸化チタン，軽質無水ケイ酸，ラウリル硫酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，アセチルグリセリン脂肪酸エステル，氷酢酸，タルク，ゼラチン

## (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
室温散光下	36 ヶ月	褐色瓶（密栓）	変化は認められなかった。
40℃，暗所	12 ヶ月	無色瓶（密栓）	変化は認められなかった。
60℃，暗所	6 ヶ月	無色瓶（密栓）	6 ヶ月後に試料の内容物はごくわずかに褐色を呈した。しかし，分解物は検出されなかった。
25℃，75%R.H.	12 ヶ月	無色瓶（開栓）	1 ヶ月で吸湿によるわずかな重量増加が認められたが，その他は変化を認めない。
40℃，75%R.H.	6 ヶ月	無色瓶（開栓）	1 ヶ月で吸湿によるわずかな重量増加が認められたが，その他は変化を認めない。
キセノンランプ光照射	屋外曝光 4 週間相当	無色瓶（密栓）	カプセルの退色が認められた。しかし，外観以外はほとんど変化を認めず，内容物は安定であった。
40℃，暗所	12 ヶ月	PTP（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミ箔），紙箱	変化は認められなかった。
60℃，暗所	6 ヶ月	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。
キセノンランプ光照射	屋外曝光 4 週間相当	PTP（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミ箔）	カプセルの退色が認められた。しかし，外観以外はほとんど変化を認めず，内容物は安定であった。

#### 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（物理化学的变化）

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、内容物を取り出し、表示量に従いメキシレチン塩酸塩 0.25g に対応する量を取り、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 10  $\mu$ L 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、内容物を取り出し、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。

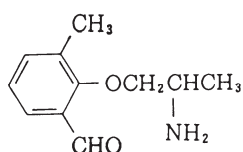
$$\text{メキシレチン塩酸塩の量 (mg)} = \text{メキシレチン塩酸塩標準品の量 (mg)} \times A_T / A_S$$

## 11. カ 価

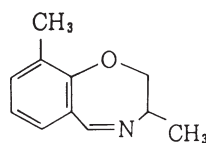
該当しない

## 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 がごくわずかに認められる。



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

1. 頻脈性不整脈（心室性）
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

### 2. 用法及び用量

1. 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。

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

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。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

1. 頻脈性不整脈（心室性）に投与する場合：

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。  
 （「過量投与」の項参照）

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

- (1) 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。（「重要な基本的注意」の項（5）の1），3）参照）
- (2) 1日300mgの用量を超えて投与しないこと。（「重要な基本的注意」の項（5）の2）参照）

### 3. 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。

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。

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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>。

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<sup>6)</sup>。

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<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。

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<sup>9)</sup>。

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<sup>10)</sup>。

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<sup>11)</sup>。

## 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<sup>12)</sup>。

## 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<sup>13)</sup>。

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、コハク酸ンベンゾリン、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 ( $V_{max}$ ) 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<sup>14-19)</sup>

動物種	投与量 投与経路	結果の要約
-----	-------------	-------

##### (1) 自動能に対する作用<sup>14-16)</sup>

ウサギ 右心房	1~5 $\mu$ g/mL <i>in vitro</i>	洞調律に影響を与えない。
イヌーブルキンエ線維	2~20 $\mu$ g/mL <i>in vitro</i>	拡張期脱分極相の勾配を用量依存性に抑制。
イヌーブルキンエ線維	0.4~20 $\mu$ g/mL <i>in vitro</i>	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<sup>14)</sup>

ウサギ 左心房-左心室	1~5 $\mu$ g/mL <i>in vitro</i>	静止膜電位に影響を与えず。
----------------	-----------------------------------	---------------

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 閾値電位に対する影響<sup>17)</sup>

ウサギ 洞結節	0.02~21.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <i>in vitro</i>	閾値電位に影響を与えず。
------------	--	--------------

(4) 伝導速度に対する作用<sup>15)</sup>

イヌープリキンエ線維	1~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <i>in vitro</i>	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<sup>17)</sup>

イヌープリキンエ線維	0.02~21.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <i>in vitro</i>	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<sup>16, 17)</sup>

イヌープリキンエ線維	2, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <i>in vitro</i>	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。
イヌープリキンエ線維	0.02~21.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <i>in vitro</i>	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<sup>18)</sup>

イヌ	0.6, 1.5 $\text{mg}/\text{kg}$ i. v.	ウアバイン誘発心室性頻脈を抑制。
	0.2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{分}$ i. v.	ウアバイン誘発不整脈を用量依存性に抑制。 洞調律を回復するのに要する用量: 1.3 $\pm$ 0.6 $\text{mg}/\text{kg}$

② アドレナリン誘発不整脈<sup>18)</sup>

イヌ	0.1~1.0 $\text{mg}/\text{kg}$ i. v.	アドレナリン誘発不整脈を用量依存性に抑制。 不整脈を完全に抑制するのに要する用量: 0.6 $\pm$ 0.1 $\text{mg}/\text{kg}$
----	--	--

③ 冠動脈二段階結紮誘発不整脈<sup>19)</sup>

イヌ	25 $\text{mg}/\text{kg}$ p. o.	投与4, 6時間後に不整脈比の有意の減少。
	5 $\text{mg}/\text{kg}$ i. v.	正常調律の増加, 不整脈比の減少。 最小有効血中濃度: 1.9 $\pm$ 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$

(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<sup>2)</sup>。

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<sup>20-27)</sup>

動物種	投与量 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)<sup>20)</sup>

マウス	30mg/kg 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)<sup>21)</sup>

マウス	10, 30mg/kg 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)<sup>22)</sup>

マウス	10, 30mg/kg 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<sup>20)</sup>

マウス	30mg/kg 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<sup>23, 24)</sup>

マウス	10, 30mg/kg 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 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<sup>25)</sup>

ラット	3～10mg/kg 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。
-----	--------------------	----------------------------------

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (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<sup>26)</sup>

WBN/Kob ラット	10mg/kg 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<sup>27)</sup>

ラット培養海馬神経細胞, NG108-15, マウス培養三叉神経細胞標本	100 μM <i>in vitro</i>	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<sup>21)</sup>

マウス摘出脊髄切片標本	10 μM <i>in vitro</i>	糖尿病マウスの摘出脊髄切片を用いた K <sup>+</sup> 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<sup>22)</sup>

マウス	10, 30mg/kg 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 δ <sub>1</sub> -受容体の選択的拮抗薬の前投与により消失した。また δ <sub>2</sub> , 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<sup>20)</sup>

マウス	30mg/kg 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<sup>5)</sup>。

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：0.5～2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>30)</sup>

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）<sup>3)</sup>

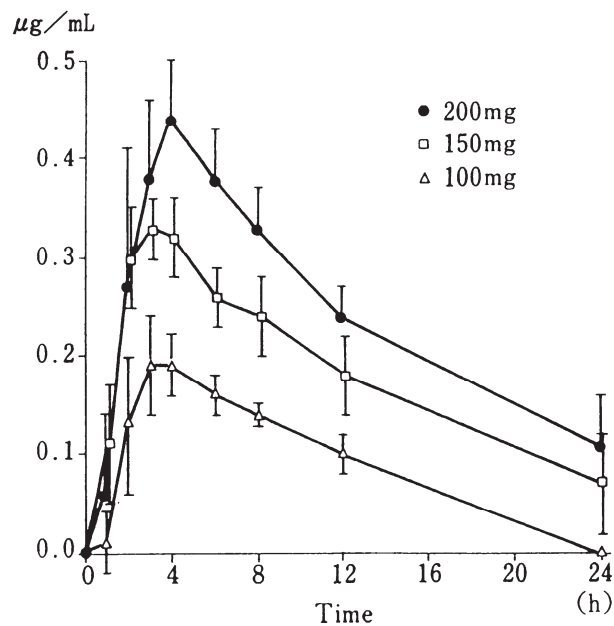
不整脈患者：約3時間（食後投与）<sup>1)</sup>

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<sup>3)</sup>。



メキシレチンの未変化体の血漿中濃度（平均値±S.D.，n=7）

VII. 薬物動態に関する項目

薬物動態パラメータ

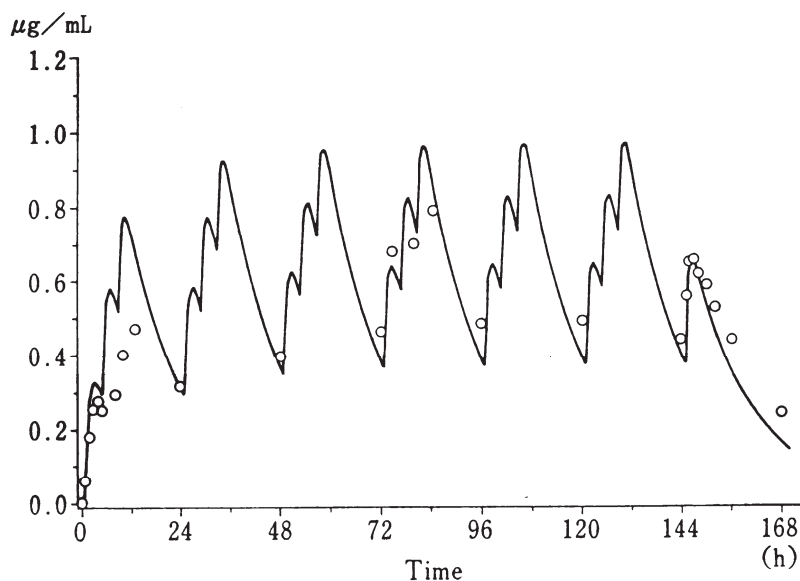
		$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC*	MRT*	Vd*	CL*
					( $\mu\text{g}/\text{h} \cdot \text{mL}$ )	(h)	(L)	(L/h)
100mg	平均値	0.21	3.14	9.4	2.96	15.36	459.6	35.3
	S. D.	0.03	0.69	2.1	0.63	2.61	51.8	8.3
150mg	平均値	0.35	2.86	10.8	5.80	16.64	406.1	27.2
	S. D.	0.02	0.69	2.2	1.52	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）

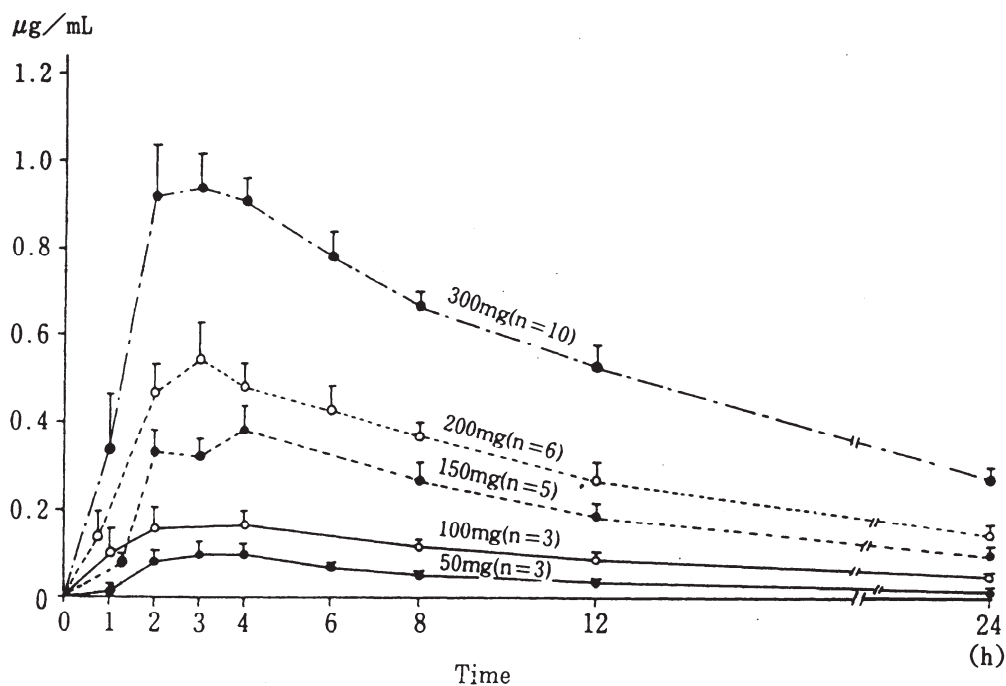
健康成人 6 例（男性，21~27 歳）に本剤 150mg を 1 日 3 回食後，6 日間連続経口投与し，最終日（第 7 日目）に 1 回経口投与したときの血漿中濃度と本剤 150mg 単回投与時の成績に基づくシミュレーション曲線はほぼ一致した。血漿中濃度は 3 日目にほぼ定常状態に達し，定常状態時の最高血漿中濃度は  $0.91 \mu\text{g}/\text{mL}$ ，最低血漿中濃度は  $0.39 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。投与中止後は，9.72 時間の半減期で減少した<sup>4)</sup>。



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<sup>1)</sup>。



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

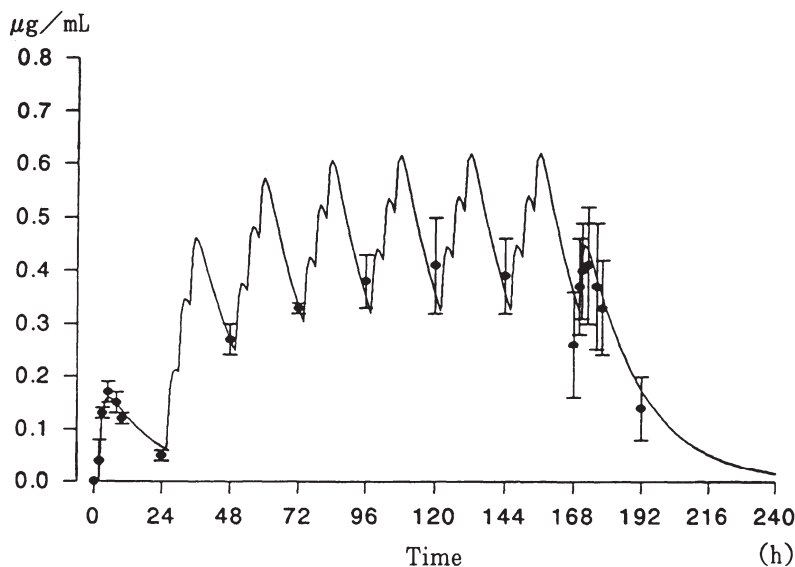
投与量 (mg)	例数	体重 (kg)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	$t_{1/2\beta}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)
50	3	56.0 ± 4.4	0.11 ± 0.05	2.90 ± 0.70	1.058 ± 0.191	0.73 ± 0.07	14.57 ± 8.47
100	3	54.3 ± 3.5	0.19 ± 0.07	2.77 ± 1.66	2.053 ± 0.746	0.82 ± 0.26	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<sup>28)</sup>。



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	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )
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）<sup>29)</sup>

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) ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)
コントロール群	9	> 75	0.14 $\pm$ 0.15	10.35 $\pm$ 3.2
腎不全患者群	7	10~30	0.19 $\pm$ 0.10	13.76 $\pm$ 3.76
	8	< 10	0.31 $\pm$ 0.15	15.69 $\pm$ 4.96

(平均値 $\pm$ 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：0.21  $\mu\text{g/mL}$ （100mg 食後経口投与）<sup>3)</sup>

不整脈患者：0.19  $\mu\text{g/mL}$ （100mg 食後経口投与）<sup>1)</sup>

糖尿病性神経障害患者：0.17  $\mu\text{g/mL}$ （100mg 食後経口投与）<sup>28)</sup>

反復投与（定常状態における血漿中濃度）

健康成人：0.39~0.91  $\mu\text{g/mL}$ （450mg 分 3 食後経口投与，シミュレーション曲線）<sup>4)</sup>

不整脈患者：該当資料なし

糖尿病性神経障害患者：0.32~0.61  $\mu\text{g/mL}$ （300mg 分 3 食後経口投与）<sup>28)</sup>

## (4) 中毒域

不整脈患者：2.0  $\mu\text{g/mL}$  以上で副作用発現頻度が増大<sup>6)</sup>

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<sup>-1</sup>)

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<sup>-1</sup>) であった<sup>31)</sup>。

### (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<sup>31)</sup>。

### (4) 消失速度定数

0.06±0.009 (h<sup>-1</sup>)（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 日間の間隔をあげ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<sup>-1</sup>) であった<sup>32)</sup>。

### (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<sup>3)</sup>。

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<sup>31)</sup>。

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<sup>33)</sup>。

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<sup>28)</sup>。

#### (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<sup>3)</sup>。

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<sup>33)</sup>。

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 カ月間投与後，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<sup>34)</sup>。

### 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）<sup>35)</sup>

### 4. 分 布

<sup>3</sup>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）<sup>36)</sup>

#### (1) 血液-脳関門通過性

通過する（参考：ラット）<sup>36)</sup>

(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<sup>37)</sup>。

(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 週間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 週間後の血漿中濃度は 0.05 µg/mL 以下で検出されなかった<sup>37)</sup>。

(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)<sup>36)</sup>

## 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)<sup>38, 39)</sup>

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

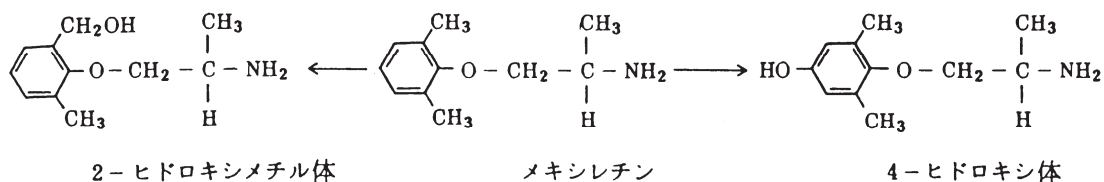
主に肝臓のチトクローム P-450 の CYP2D6 及び CYP1A2 で代謝を受ける。(ヒト, *in vitro*)<sup>40)</sup>

(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)<sup>31)</sup>

## (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)<sup>38, 39)</sup>



## 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）の薬理的効力はメキシレチンの1/12～1/25と小さい。(参考：マウス)<sup>41)</sup>

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)<sup>22)</sup>

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）<sup>1)</sup>

## (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<sup>3)</sup>。

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<sup>1)</sup>。

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<sup>42)</sup>。

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<sup>43)</sup>。

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（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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）

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. 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チャン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<sup>44)</sup>。

**【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】**

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

[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）ので、重篤な心不全を合併している患者には、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。]

（理由）

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。

そのため、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を原則禁忌に設定しました。

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、重篤な心不全のある患者は慎重投与に設定しております。

### 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

## 用法・用量に関連する使用上の注意

## 1. 頻脈性不整脈（心室性）に投与する場合：

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。  
 （「過量投与」の項参照）

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

(1) 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。（「重要な基本的注意」の項（5）の1）、3）参照）

(2) 1日300mgの用量を超えて投与しないこと。（「重要な基本的注意」の項（5）の2）参照）

（理由）

## 1. 頻脈性不整脈（心室性）に投与する場合：

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チャン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
	300～ 450	450	100～ 200	300	400～ 450	500～ 600	750～ 1300	
投与量 (mg/日)								
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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

- (1) 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) 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	乾せき	1件	—
			尿失禁	—	1件

## 5. 慎重投与内容とその理由

## 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。（「薬物動態」の項参照）]
- (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  
「重要な基本的注意」及び「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。]
- (10) 他の抗不整脈薬による治療を受けている患者  
[有効性，安全性が確立していない。（「重要な基本的注意」の項（1）の3），（4）及び「相互作用」の項参照]

## （理由）

- (1) 心機能抑制や催不整脈作用が出現することがある<sup>45)</sup>。  
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）。
- (2) 刺激伝導障害を悪化させることがある<sup>44)</sup>。  
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。
- (3) 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ぼしませんが、洞機能回復時間（SNRT）を延長するとの報告<sup>46)</sup>があります。

- (4) 本剤の血中濃度が上昇することがある<sup>47, 48)</sup>。

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。

- (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<sup>49)</sup>。

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。

- (6) 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。

- (7) 振戦を増強させることがある<sup>50)</sup>。

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。

- (8) 「高齢者への投与」の項参照

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り、副作用が発現しやすい傾向があります。

- (9) 副作用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。

- (10) 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。[「重要な基本的注意」の項 (1) の 3), (4), 及び「相互作用」の項も併せてご参照下さい。]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

## 重要な基本的注意

(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。

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とともに、頻回に心電図検査を実施すること。

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ため、開始後 1~2 週間は入院させること。）

2) 高齢者（入院させて開始することが望ましい。）

「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) 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。

(4) 他の抗不整脈薬（リン酸ジソピラミド）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。

(5) 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。また、ペースメーカー使用中の患者に投与する場合は適当な間隔でペースング閾値を測定すること。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。

(6) 糖尿病性神経障害の患者に投与する場合

- 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。
- 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。)
- 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。
- 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)

- (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。

一般に本項目の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) これらの患者では、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。
- 2) 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。
- 3) 複数の抗不整脈薬のそれぞれ常用量を併用し、心室頻拍、心室細動等が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厳重な注意が必要です。

- (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<sup>51)</sup>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。
- (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。
- (4) テルフェナジンとクラス Ia の抗不整脈薬であるリン酸ジソピラミドとの併用例において、QT 延長が認められたとの報告があることから、本剤においても注意喚起の記載をしています。（平成 9 年 3 月 28 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づき記載）
- (5) 本剤との関連が疑われる心臓ペース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、適当な間隔でペース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。
- また、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。
- (6) 糖尿病性神経障害の患者に投与する場合
- 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。
  - 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。
  - 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ください。
  - 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。

## 7. 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。

### (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

【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 アブリンジン 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又は相乗的に増強することがある。
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。
胃排出能を抑制する薬剤 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) による本剤の代謝に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 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。



## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

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。

## (2) 重大な副作用と初期症状

- 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) **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候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。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ので注意すること。  
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ので，このような場合には，適切な処置を行うこと。
- 3) **心室頻拍，房室ブロック**：心室頻拍（Torsades de pointes を含む）（0.1%未満），房室ブロック（頻度不明）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。
- 4) **腎不全**：腎不全（頻度不明）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，適切な処置を行うこと。
- 5) **幻覚，錯乱**：幻覚（頻度不明），錯乱（頻度不明）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，適切な処置を行うこと。
- 6) **肝機能障害，黄疸**：AST (GOT)，ALT (GPT)， $\gamma$ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害（0.1～5%未満），黄疸（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，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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7) 間質性肺炎，好酸球性肺炎：間質性肺炎（頻度不明），好酸球性肺炎（頻度不明）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。

・重大な副作用（類薬）

心停止，心室細動，失神，洞房ブロック，徐脈：本剤と類似の Na チャネル阻害作用を有する薬剤でこのような症状があらわれることがあるので，定期的かつ必要に応じて心電図検査を実施し，異常が観察された場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(3) 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	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	悪心・嘔吐，食欲不振，胸やけ， 胃・腹部不快感，口渇，便秘， 下痢，腹部膨満感，消化不良， 腹痛	嚥下障害，口唇炎，舌炎，胃痛	食道炎，食 道潰瘍
精神神経系	振戦，めまい，しびれ感，眠気， 頭痛	不眠，耳鳴，眼振，いらいら感， 複視，発汗，意識障害	痙攣，譫妄， 構音障害
過敏症 <sup>注1)</sup>	掻痒感，全身発疹	発熱，蕁麻疹，紅斑	多形（滲出 性）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 <sup>注2)</sup>		白血球数異常，赤血球減少，血 色素量減少，ヘマトクリット減 少，血小板数異常，好酸球増多， リンパ球減少，好中球増多	顆粒球減少
泌尿器		排尿困難・尿閉，尿失禁	
その他		咽頭異和感，にがみ，倦怠感， 咳，足のこわばり，血清カリウ ム，総コレステロールの上昇， 脱力感，ほてり	味覚異常

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。

## (4) 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		承認時までの調査	再審査までの調査
調査症例数	698	5,630	副作用の種類	件数(発現率)	件数(発現率)
副作用発現症例数	132	473	中枢・末梢神経系障害	小計 35 例 (5.01)	小計 45 例 (0.80)
副作用発現件数	215	729	音声障害	—	1 (0.02)
副作用発現症例率	18.91%	8.40%	眼振	1 (0.14)	—
副作用の種類	件数(発現率)	件数(発現率)	眩暈	—	2 (0.04)
皮膚・皮膚付属器障害	小計 4 例 (0.57)	小計 34 例 (0.60)	感覚異常	—	1 (0.02)
紅斑性発疹	2 (0.29)	5 (0.09)	振戦	22 (3.15)	18 (0.32)
湿疹	—	1 (0.02)	頭痛	1 (0.14)	10 (0.18)
蕁麻疹	—	1 (0.02)	舌麻痺	2 (0.29)	1 (0.02)
掻痒	2 (0.29)	5 (0.09)	知覚減退	3 (0.43)	7 (0.12)
多汗	—	2 (0.04)	めまい	12 (1.72)	15 (0.27)
発疹	—	24 (0.43)	開眼不良	—	1 (0.02)
皮膚炎	—	1 (0.02)	自律神経系障害	—	小計 1 例 (0.02)
筋・骨格系障害	—	小計 1 例 (0.02)	涙腺疾患	—	1 (0.02)
筋(肉)痛	—	1 (0.02)	心・血管障害(一般)	—	小計 1 例 (0.02)
視覚障害	小計 3 例 (0.43)	小計 2 例 (0.04)	高血圧	—	1 (0.02)
視力異常	—	1 (0.02)	心拍数・心リズム障害	小計 2 例 (0.29)	小計 12 例 (0.21)
調節障害	1 (0.14)	—	脚ブロック	1 (0.14)	1 (0.02)
複視	1 (0.14)	1 (0.02)	徐脈	1 (0.14)	2 (0.04)
眼前暗黒	1 (0.14)	—	心悸亢進	—	3 (0.05)
聴覚・前庭障害	小計 2 例 (0.29)	小計 2 例 (0.04)	心室性頻脈	—	1 (0.02)
耳鳴	2 (0.29)	2 (0.04)	洞房ブロックの悪化	—	1 (0.02)
その他の特殊感覚障害	—	小計 2 例 (0.04)	洞機能不全症候群の悪化	—	1 (0.02)
味覚倒錯	—	2 (0.04)	上室性頻拍の頻発	—	1 (0.02)
精神障害	小計 7 例 (1.00)	小計 8 例 (0.14)	動悸の増悪	—	2 (0.04)
あくび	—	1 (0.02)	房室ブロックの悪化	—	1 (0.02)
感情不安定	—	1 (0.02)	血管(心臓外)障害	—	小計 2 例 (0.04)
傾眠	3 (0.43)	4 (0.07)	紫斑(病)	—	1 (0.02)
神経過敏(症)	1 (0.14)	—	潮紅(フラッシング)	—	1 (0.02)
不眠(症)	4 (0.57)	2 (0.04)	呼吸器系障害	小計 1 例 (0.14)	小計 5 例 (0.09)
消化管障害	小計 98 例 (14.04)	小計 347 例 (6.16)	咽頭炎	1 (0.14)	1 (0.02)
胃炎	—	1 (0.02)	呼吸困難	—	2 (0.04)
嚥下障害	—	4 (0.07)	喘鳴	—	1 (0.02)
嘔気	38 (5.44)	126 (2.24)	咽喉狭窄感	—	1 (0.02)
嘔吐	7 (1.00)	41 (0.73)	赤血球障害	—	小計 1 例 (0.02)
おくび	1 (0.14)	—	貧血	—	1 (0.02)
下痢	5 (0.72)	22 (0.39)	白血球・網内系障害	—	小計 5 例 (0.09)
口唇炎	1 (0.14)	1 (0.02)	好酸球増多(症)	—	1 (0.02)
口内乾燥	4 (0.57)	11 (0.20)	白血球減少(症)	—	3 (0.05)
しゃっくり	—	1 (0.02)	白血球増多(症)	—	1 (0.02)
十二指腸潰瘍	—	1 (0.02)	血小板・出血凝血障害	—	小計 1 例 (0.02)
消化不良	21 (3.01)	57 (1.01)	血小板減少(症)	—	1 (0.02)
食欲不振	26 (3.72)	70 (1.24)	泌尿器系障害	小計 1 例 (0.14)	小計 4 例 (0.07)
舌炎	—	3 (0.05)	尿閉	—	1 (0.02)
腹痛	37 (5.03)	127 (2.26)	排尿困難	1 (0.14)	1 (0.02)
便秘	4 (0.57)	9 (0.16)	排尿障害	—	2 (0.04)
鼓腸放屁	2 (0.29)	6 (0.11)	一般的全身障害	小計 5 例 (0.72)	小計 26 例 (0.46)
消化管障害	—	9 (0.16)	顔面浮腫	—	2 (0.04)
食道疼痛	—	1 (0.02)	胸痛	—	5 (0.09)
肝臓・胆管系障害	小計 1 例 (0.14)	小計 25 例 (0.44)	発熱	1 (0.14)	3 (0.05)
黄疸	—	1 (0.02)	疲労	—	1 (0.02)
AST (GOT) 上昇	1 (0.14)	22 (0.39)	倦怠(感)	—	4 (0.07)
ALT (GPT) 上昇	1 (0.14)	24 (0.43)	浮腫	—	2 (0.04)
γ-GTP 上昇	—	14 (0.25)	ほてり	1 (0.14)	6 (0.11)
代謝・栄養障害	—	小計 4 例 (0.07)	末梢性浮腫	—	1 (0.02)
高コレステロール	—	1 (0.02)	無力症	2 (0.29)	6 (0.11)
高尿酸血症	—	1 (0.02)	のぼせ感, のぼせ	1 (0.14)	—
低カリウム血症	—	1 (0.02)			
BUN 上昇	—	2 (0.04)			

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
	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)
尿中ウロビリルン陽性	1 (0.36)	-
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.72)	1 (0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

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 (%)	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
	キサランチン製剤		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
	不 明		15	0 ( 0.00)	0
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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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。（「重要な基本的注意」の項参照）

### 9. 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）

### 10. 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<sup>37)</sup>されている。]

### 11. 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。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

- (1) 症 状  
過量服用の結果、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<sup>52-54)</sup>があるので注意すること。また、症状に応じて適切な処置を行うこと。
- (2) 処置方法
- 1) 一般的な対症療法が望ましいが、過量服用の可能性のある場合は必要に応じ胃洗浄を行うこと。
  - 2) 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。
  - 3) 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

重要な基本的注意

(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。

薬剤交付時：

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

服用時：

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

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」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<sup>55-58)</sup>

試験項目	動物種	投与経路 投与量	結果の要約
中枢神経系に対する作用 ① 一般行動	マウス	p. o. 3~300mg/kg	3~30mg/kg で筋弛緩作用（懸垂法）みられなかった。 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。 300mg/kg で投与 5 分後痙攣発現, 15 分後に死亡。
② 自発運動 （振動籠法）	マウス	p. o. 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 i. 自動脳波 （慢性植込電極）	ネコ	i. p. 10~40mg/kg	10mg/kg で軽度の痙攣波（棘波）。 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. 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 a. 海馬刺激後放電	ネコ	i. v. 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. 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 i. 電撃痙攣	マウス	p. o. 8~72mg/kg	最大伸展性痙攣を用量依存性に抑制。ED <sub>50</sub> は 19mg/kg。
ii. 小脳扁桃の電気刺激 （精神運動性発作）	ネコ	s. c. 3~10mg/kg	3mg/kg で 3 例中 2 例において精神運動性発作（歯ざしり, 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. 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. 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. 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. 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. 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 i. Haffner 法	マウス	s. c. 30, 100mg/kg	作用はみられなかった。
ii. 熱板法	マウス	s. c. 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 （フェニールペンギノン）	マウス	s. c. 10~100mg/kg	ED <sub>50</sub> 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. 100~400mg/kg	一過性の体温下降作用がみられ用量依存性。 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. 24~72mg/kg	影響しなかった。
⑧ 筋弛緩作用 （懸垂法）	マウス	p. o. 3~300mg/kg	作用はみられなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種	投与経路 投与量	結果の要約
⑨ 制吐作用 (アポモルヒネ投与)	イヌ	s. c. 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. 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<sup>55-57, 59)</sup>

試験項目	動物種	投与経路 投与量	結果の要約
自律神経系に対する作用 ① 瞬膜	ネコ	i. v. 0.005~1.28 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. 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. 3, 30mg/kg	ほとんど影響しなかった。
④ 摘出腸管 i. 回腸	モルモット	<i>in vitro</i> 10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	カリウム収縮に対し10 <sup>-4</sup> Mで軽度に抑制。
⑤ 子宮 i. 摘出 a. 非妊娠	ラット	<i>in vitro</i> 10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-4</sup> Mで軽度に収縮増強。
b. 妊娠	ラット	<i>in vitro</i> 10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	作用はみられなかった。
ii. 生体位 (非妊娠)	ラット	<i>in vitro</i> 1~10mg/kg	作用はみられなかった。
⑥ 胸部大動脈	モルモット	<i>in vitro</i> 10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-4</sup> Mでノルアドレナリン収縮を軽度に増強。
⑦ 門脈	ラット	<i>in vitro</i> 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-4</sup> Mで電気刺激による収縮を抑制。
⑧ 気管 i. 摘出	モルモット	<i>in vitro</i> 10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-4</sup> 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. 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	<i>in vitro</i> 10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-4</sup> 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 i. アセチルコリン拮抗作用	ネコ	i. v. 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. 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。 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. 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. 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 (摘出心房)	<i>in vitro</i> 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。 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. 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。 抗ヒスタミン作用はみられなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種	投与経路 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. 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<sup>57, 59)</sup>

試験項目	動物種	投与経路 投与量	結果の要約
呼吸器系に対する作用 i. 呼吸数, 呼吸量, 分時呼吸量	ウサギ	i. v. 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。呼吸停止は心臓停止にひきつづいてあらわれた。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 <sub>2</sub> 濃度	イヌ	i. v. 0.02~35mg/kg	8mg/kg で呼吸数と呼吸量増加, 呼気CO <sub>2</sub> の減少。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 i. 摘出心房 a. 変時作用	モルモット	<i>in vitro</i> 2~67mg/L	37mg/L で拍動数は30%減少。52mg/L では50%減少。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	<i>in vitro</i> 2~67mg/L	60mg/L で明らかな等張性収縮の抑制。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. 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. 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。 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。 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。 血圧: 1.28~5mg/kg で明らかな血圧下降。 10mg/kg で心臓循環不全。
iv. 大動脈圧と肺動脈圧	イヌ	i. v. 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. 0.3~3.0mg/kg	心拍数: 影響しなかった。 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. 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。 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. 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<sup>57, 59)</sup>

試験項目	動物種	投与経路 投与量	結果の要約
体性神経系に対する作用 ① 神経-筋標本 (横隔膜)	ラット	i. v. 10 <sup>-10</sup> ~10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-10</sup> ~10 <sup>-5</sup> M で神経刺激による横隔膜の攣縮に影響しないが, 10 <sup>-4</sup> M で攣縮の抑制がみられた。
② 局所麻酔作用 (ウサギ角膜)	ウサギ	点眼 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<sup>59)</sup>

試験項目	動物種	投与経路 投与量	結果の要約
① 胃液分泌及び胃酸分泌	ラット	i. p. 3mg/kg	胃液量及び酸分泌影響なし。
② 胆汁排泄	ラット	i. d. 3, 30mg/kg	作用はみられなかった。
③ 腸管運動	イヌ	i. v. 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. 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<sup>57)</sup>

試験項目	動物種	投与経路 投与量	結果の要約
① 尿量	ラット	p. o. 3~100mg/kg	作用はみられなかった。
② 尿中電解質 Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup>	ラット	p. o. 3~100mg/kg	3~30mg/kg で Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> の排泄に影響しないが, Cl <sup>-</sup> の排泄が増加した。 100mg/kg で Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> の排泄が増加した。

7) その他<sup>55, 60)</sup>

試験項目	動物種	投与経路 投与量	結果の要約
代謝に及ぼす影響	ラット	p. o. 10, 50mg/kg	50mg/kg で1時間後に軽度の減少。
① 血糖	ラット	p. o. 10, 50mg/kg	50mg/kg で30分後に軽度の減少。
② 乳酸	ラット	p. o. 10, 50mg/kg	50mg/kg で1時間後に軽度の上昇。
③ 遊離脂肪酸	ラット	p. o. 10, 50mg/kg	有意の変動はみられなかった。
④ コレステロール	ラット	p. o. 10, 50mg/kg	影響しなかった。
その他の作用	ラット	p. o. 3~30mg/kg	影響しなかった。
① カラゲニン浮腫 (ラット後肢)	ラット	s. c. 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。
② 局所刺激作用	ウサギ	点眼 1%液	作用はみられなかった。
i. 後肢足蹠	ラット	p. o. 1~10mg/匹	作用はみられなかった。
ii. 角膜	ラット	p. o. 1~10mg/匹	作用はみられなかった。
iii. 胃粘膜	ラット	p. o. 1~10mg/匹	作用はみられなかった。
③ 肥満細胞に及ぼす影響	ラット	<i>in vitro</i> 0.01~10%	1%以上でヒスタミン遊離作用がみられた。
i. ヒスタミン遊離	ラット	<i>in vitro</i> 0.01~10%	0.1%以上で脱顆粒像がみられた。
ii. 肥満細胞の脱顆粒	ラット	<i>in vitro</i> 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<sup>61)</sup>LD<sub>50</sub> (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<sup>61)</sup>

ラットに 40, 90, 200mg/kg/日を 6 ヶ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<sup>62)</sup>

## 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<sub>1</sub>胎児には特記すべき奇形は認められなかった。F<sub>1</sub>新生児の発育、機能、生殖能等は正常であり、F<sub>1</sub>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<sub>1</sub>新生児の発育、機能、生殖能及び F<sub>2</sub>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<sup>63)</sup>

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<sup>64)</sup>

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<sup>65)</sup>

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<sup>66)</sup> 及びラット<sup>67)</sup> 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<sup>注)</sup>

メキシチールカプセル 100mg 劇薬，処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：メキシレチン塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

気密容器，遮光保存

### 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）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照

### 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

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



## 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

メキシチール注射液，オルゾロン注射液

チルミメールカプセル，メキシバーカプセル，メルデストカプセル，メクトライドカプセル，

メキラチンカプセル，メレートカプセル，モバレーンカプセル，メトレキシカプセル，

オルゾロンカプセル，ポエルテンカプセル

メキシレート錠，トイ錠

## 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（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）

製造販売承認番号：メキシチールカプセル 50mg（60AMY 第29号）

メキシチールカプセル 100mg（60AMY 第30号）

## 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

## X. 管理的事項に関する項目

---

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	102580404	2129003M1021	612120222
メキシチールカプセル 100mg	102583504	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) 徳富直史ほか：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。(2014年10月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

**XIII. 備 考**

**その他の関連資料**

該当資料なし

**【資料請求先】**

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, FAX：0120-189-255

(受付時間) 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)