

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

メキシチール[®]点滴静注125mg

Mexitil[®] Injection125mg

(メキシレチン塩酸塩製剤)

® = 登録商標

剤形	注射剤
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	1管（5mL）中メキシレチン塩酸塩 125mg 含有
一般名	和名：メキシレチン塩酸塩（JAN） 洋名：Mexiletine Hydrochloride（JAN）
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：2008年9月5日* 薬価基準収載年月日：2008年12月19日* 発売年月日：1987年9月9日 *名称変更品
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 http://www.bij-kusuri.jp/

本 IF は 2014 年 9 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「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）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「IF 記載要領 2008」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

「IF 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もあり、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	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 注射剤の調製法	7
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
14. その他	8

V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸 収	16
4. 分 布	16
5. 代 謝	17
6. 排 泄	17
7. 透析等による除去率	18
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
7. 相互作用	22
8. 副 作 用	24
9. 高齢者への投与	26
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	26
11. 小児等への投与	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	27
14. 適用上の注意	27
15. その他の注意	27
16. そ の 他	27
IX. 非臨床試験に関する項目	28
1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	32

X. 管理的事項に関する項目	35
1. 規制区分	35
2. 有効期間又は使用期限	35
3. 貯法・保存条件	35
4. 薬剤取扱い上の注意点	35
5. 承認条件等	35
6. 包 装	35
7. 容器の材質	35
8. 同一成分・同効薬	36
9. 国際誕生年月日	36
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
11. 薬価基準収載年月日	36
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	36
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	36
14. 再審査期間	36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16. 各種コード	37
17. 保険給付上の注意	37
XI. 文 献	38
1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	39
XII. 参考資料	40
1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40
XIII. 備 考	41
その他の関連資料	41

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、優れた抗不整脈作用を有することが見出されている。注射剤及びカプセル剤が、イギリスで1976年4月に、ドイツで1979年11月に、Mexitilの商品名で発売され、現在注射剤はドイツ、イギリスを含む52カ国で使用されている。

我が国では、1987年6月に製造販売承認を取得し、1987年9月に発売された。

また、1994年9月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否理由）のいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

また、「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」（平成16年6月2日付薬食発第0602009号）による事故防止対策の観点から名称変更品（メキシチール点滴静注125mg）が新たに承認され、2008年12月に薬価基準に収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・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チャンネルに対する効果ではFast drugに分類される。
- ・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。
- ・頻脈性不整脈（心室性）に対して改善効果を示す。

II. 名称に関する項目

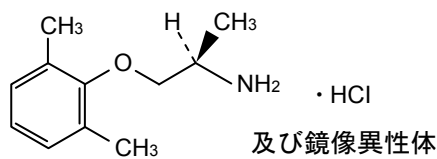
1. 販売名

- (1) 和 名 メキシチール®点滴静注 125mg
(2) 洋 名 Mexitil® Injection 125mg
(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), 下線部をつなぎ合わせたものが, 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)

- (英 名) (1*RS*)-2-(2,6-Dimethylphenoxy)-1-methylethylamine monohydrochloride (IUPAC)
(日本名) (1*RS*)-2-(2,6-ジメチルフェノキシ)-1-メチルエチルアミン-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
記号番号: 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

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。

(3) 吸湿性

認めず

測定条件：25°C51%R.H.，25°C75%R.H.，25°C86%R.H.，30日

臨界湿度：25°C95%R.H.

(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：7.6（クロロホルム/水，pH 7.0）

(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。

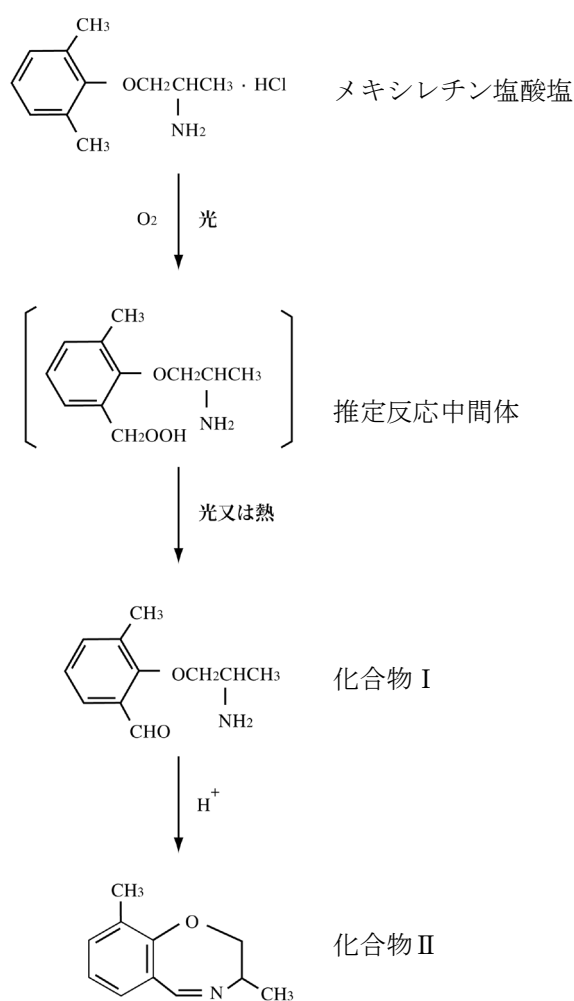
溶液の液性：本品 1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 3.8～5.8 である。

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	保存形態	結 果
長期保存試験	室 温	36 カ月	褐色瓶 (密 栓)	変化なし
苛 酷 試 験 (固体状態)	40℃	6 カ月	無色瓶 (密 栓)	変化なし
	25℃, 75%RH	12 カ月	無色瓶 (開 栓)	変化なし
	キセノンランプ 照射	屋外曝光 2 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）。



メキシレチン塩酸塩の分解過程

3. 有効成分の確認試験法

1) 紫外吸収スペクトル

本品の 0.01mol/L 塩酸試液溶液 (1→2000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はメキシレチン塩酸塩標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

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 (95) から再結晶し、結晶をろ取し、乾燥したものに付き、同様の試験を行う。

3) 本品の水溶液 (1→100) は「日局」一般試験法塩化物の定性反応 (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 20mg 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 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーより試験を行い、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。

$$\begin{aligned} & \text{メキシレチン塩酸塩 (C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO} \cdot \text{HCl} : 215.72) \text{ の量 (mg)} \\ & = \text{メキシレチン塩酸塩標準品の量 (mg)} \times Q_T / Q_S \end{aligned}$$

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 μ m の液体クロマトグラフィー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二水和物 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 μ 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 : 溶液
- ・規 格 : 1 管 (5mL) 中 メキシレチン塩酸塩 125mg
無色アンプル入り
アンプル上部に緑色カラーリング
- ・性 状 : 無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

- ・pH : 5.0~6.5
- ・浸透圧比 : 0.9~1.1
- ・粘 度 : 該当資料なし
- ・比 重 : 該当資料なし
- ・安定な pH 域 : 該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類
窒素置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 管 (5mL) 中 メキシレチン塩酸塩 125mg

(2) 添 加 物

塩化ナトリウム 9.5mg

(3) 電解質の濃度

(2) に記載

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) そ の 他

該当しない

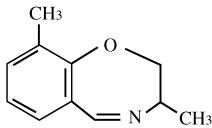
3. 注射剤の調製法

静脈内1回投与法及びシリンジポンプを用いる場合は、1管を必要に応じて生理食塩水液又はブドウ糖液等に希釈する。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は、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液等500mLに希釈する。

4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存	本品（無色アンプル）を室温散光下で3年間にわたり保存するとき、諸試験において変化は認められなかった。
温度	本品を40℃で12カ月及び60℃で6カ月保存するとき、諸試験において変化は認められず安定であった。
光	本品（無色アンプル）に直接キセノンランプの光を屋外曝光2～4週間相当照射したとき、2週間相当照射からわずかずつ微黄色に着色する傾向がみられ、分解物である下記の化合物が検出され、その量は、4週間相当では約0.1～0.2%となった。 

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

pH変動試験

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	←10					2.7→			白濁					
	1.43					6.00			8.93					

1管対1管で配合し、配合直後より24時間までpHを測定し、あわせて外観を肉眼的に観察した。次の製剤との配合変化が認められた。

ソルダクトン（注射用）、ヘパリンナトリウム注射液、ラシックス注、アポプロン注射液、ケフリン、セファメジン注射用、10%フェノバル、ビタシミン注射液、メイロン、ソル・コーテフ

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に、pH9 の緩衝液を加えて振り混ぜる。この液にフローレスカミンのアセトン溶液を加えてすばやく振り混ぜ、紫外線（波長 360～390nm）を照射するとき、液は青緑色の蛍光を発する。

(2) 紫外可視吸収スペクトル

本品の定量法で得た試料につき、紫外可視吸収光度測定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。

(3) 薄層クロマトグラフィー

本品内容物の試料溶液及び標準溶液から得たスポットは褐色を呈し、それらの Rf 値は等しい。

10. 製剤中の有効成分の定量法

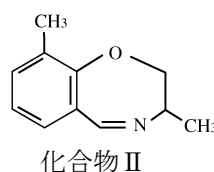
本品の内容物に 0.01mol/L 塩酸試液を加えて混ぜた試料溶液につき、波長 261nm における吸光度を測定する。同様の方法で調整した標準溶液の吸光度と比較し定量する。

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。



13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

無色透明のガラスアンプルの「ワンポイントカットアンプル」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、アンプル枝部のマークの反対方向に折り取る。

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

頻脈性不整脈（心室性）

2. 用法及び用量

静脈内 1 回投与法：

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。

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

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¹⁾。

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。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

緊急処置が可能な手術及び麻酔に伴う心室期外収縮患者5例を対象とし、まず100mgを3例に、次いで200mgを2例に15分間で1回静注した。その結果、いずれの用量（1.4～4.9mg/kg）でも心電図、循環動態、呼吸数に変化を認めず、副作用もみられなかった²⁾。

次いで実施した各種不整脈患者70例を対象とした用量検討試験の結果、本剤の至適用量は、1回静注では2～3mg/kg、投与時間は5～10分間で投与する方法が妥当と考えられた。また、1回静注が有効な場合の効果の持続には引き続き0.4～0.6mg/kg/時を持続点滴静注する方法が妥当であると考えられた^{2～5)}。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

抗不整脈薬の静脈内投与による治療が望ましいと考えられる頻脈性不整脈（心室性）の患者に対して本剤2.5mg/kgとリドカイン1.5mg/kgの1回静注による有効性と安全性を群間比較法で検討した結果、本剤の有効性、安全性が認められた⁶⁾。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

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）

医師への直接依頼方式により使用成績調査を実施し、全国 252 施設から、1,364 例を収集した。調査症例の内訳は、適応疾患である頻脈性不整脈（心室性）1,273 例、適応外疾患 91 例であった。頻脈性不整脈（心室性）には心室期外収縮及び心室頻拍、心室期外収縮・心室頻拍等の併存、心室細動、心室粗動がある。

使用成績調査における改善率は、頻脈性不整脈（心室性）で 82.5%、そのうち心室期外収縮では 84.5%、心室頻拍では 78.4%であった。

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

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，アジマリン，塩酸プロカインアミド，ジソピラミド，塩酸リドカイン，塩酸アプリンジン，塩酸プロプラノロール等の β 遮断剤。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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^{7, 8)}）。

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 (V_{max}) を用量依存的に減少させ（イヌ⁹⁾），また膜反応性を抑制する（イヌ^{9, 10)}）。

2) 活動電位に対する作用

静止膜電位（ウサギ心房，心室¹¹⁾）及び閾値電位（ウサギ洞結節⁹⁾）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^{9, 10)}）。

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¹¹⁾），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^{10, 12)}）。

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¹²⁾）。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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¹³⁾。

(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

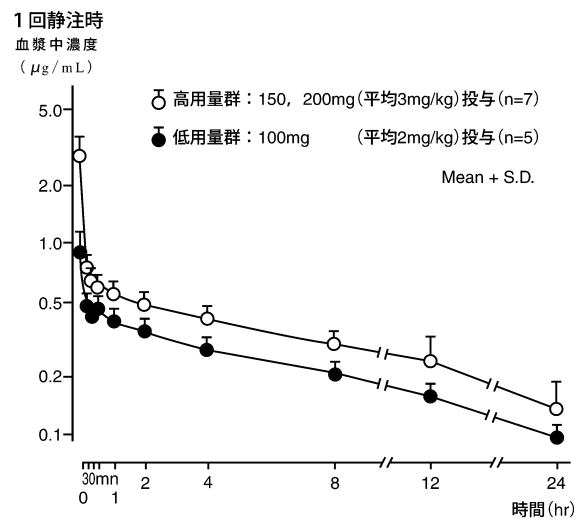
0.5~2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^{14, 15)}

(2) 最高血中濃度到達時間

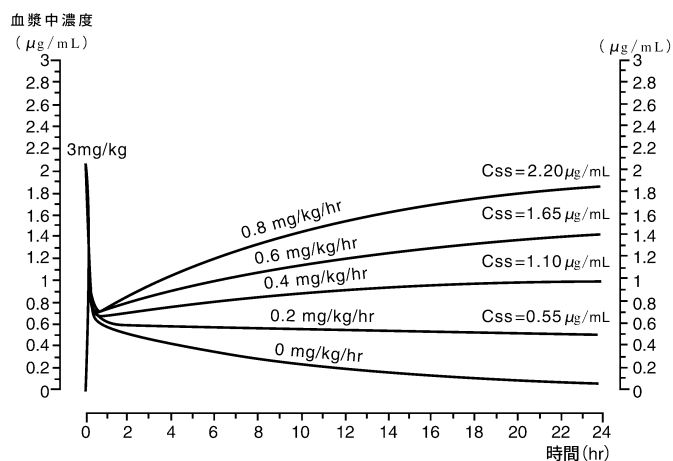
投与直後³⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

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時間である^{3, 16)}。1回静注後の血漿中濃度の推移 (心室期外収縮患者)³⁾

2) 1回静注に引き続く点滴静注



1回静注 (3mg/kg) に引き続く点滴静注 (0.2~0.8mg/kg/hr)⁵⁾

時の血漿中濃度 (computer simulation curve)

Css (恒常状態の濃度) は理論式によって計算

※ メキシチール点滴静注 125mg の点滴静脈内投与の承認用法・用量は
0.4~0.6mg/kg/hr (メキシレチン塩酸塩として) である。

尚, 血漿中濃度測定は, Bradbrook らの方法を modify して, gas-liquid chromatography にて行った。

(4) 中毒域

2.0 μg/mL 以上で副作用発現頻度が増加する可能性がある¹⁵⁾。

(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

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

AUC : $8.54 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ (不整脈患者 150mg 静脈内投与時)³⁾

なお、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¹⁶⁾。

(4) 消失速度定数

$0.06 \pm 0.009 \text{ (h}^{-1}\text{)}$ (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 $0.063 \pm 0.009 \text{ (h}^{-1}\text{)}$ であった¹⁷⁾。

(5) クリアランス

不整脈患者 : $6.01 \sim 6.30 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$

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 の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 $6.01 \pm 0.63 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ であった¹⁶⁾。

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 $6.30 \pm 2.35 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ であった³⁾。

(6) 分布容積

不整脈患者 : $2.10 \sim 5.79 \text{ L}/\text{kg}$

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 の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, 分布容積は $2.10 \pm 0.49 \text{ L}/\text{kg}$ であった¹⁶⁾。

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注射し, 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 $5.79 \pm 1.19 \text{ L}/\text{kg}$ であった³⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

$51.3 \pm 2.8\%$ (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 カ月間経口投与後, 血漿蛋白結合率を測定した結果, 血漿蛋白結合率は $51.3 \pm 2.8\%$ であった¹⁸⁾。

3. 吸 収

該当しない

4. 分 布

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¹⁹⁾）。胎児及び乳汁中にわずかに移行する（ラット²⁰⁾）。

(1) 血液-脳関門通過性

通過する（参考：ラット¹⁹⁾）

(2) 血液-胎盤関門通過性

通過する（参考：外国人でのデータ，経口投与時）

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²¹⁾。

(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²¹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

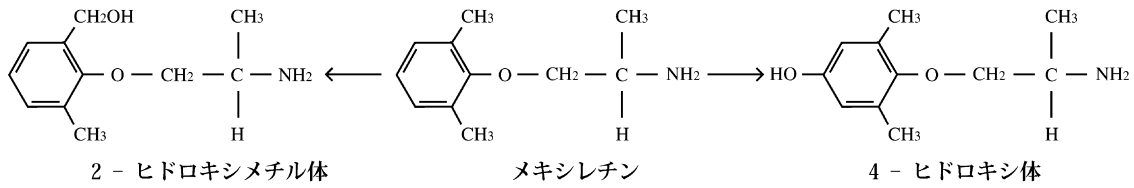
(5) その他の組織への移行性

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¹⁹⁾）

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓



(参考：外国人でのデータ)^{22, 23)}

(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)²⁴⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(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)

(2) 排 泄 率

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¹⁸⁾。

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, 16)}。

[参考:¹⁸⁾ は外国人でのデータ]

(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

該当資料なし

(2) 血液透析

除去率：約 30%

透析前に本剤を持続投与あるいは静脈内注射をした患者 8 例の透析後の本剤の血漿中濃度を 30 分, 1, 2, 3, 4 時間について測定した結果, 透析による除去率は $29.1 \pm 9.9\%$ であった²⁵⁾。

(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）】

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。]

（解説）

完全房室ブロック例では心室は独自の自動能により興奮し，心活動を保持している。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²⁶⁾。

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

該当しない

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。]

(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。]

(解 説)

- (1) 心機能抑制や催不整脈作用が出現することがある²⁷⁾。
一般的に心抑制作用が出現しやすい（一般的注意の項参照）。
- (2) 刺激伝導障害を悪化させることがある²⁶⁾。
薬理学的に、メキシレチンは伝導時間を抑制する傾向がある。
- (3) 徐脈を悪化させることがある。
メキシレチンは正常洞調律にはほとんど影響を及ぼさないが、洞機能回復時間（SNRT）を延長するとの報告がある⁵⁰⁾。
- (4) 本剤の血中濃度が上昇することがある²⁸⁾。
メキシレチン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、メキシレチンの血漿中濃度が上昇する可能性があり注意が必要である。
- (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²⁹⁾。
- (6) 循環状態を悪化させることがある。
全ての抗不整脈剤は大なり小なり血行動態に対する影響を有している。メキシレチンはリドカイン同様、心抑制作用、血行動態に対する影響は弱いと言われているが、既に循環状態が悪くなっている患者では、更にそれを悪化させる可能性がないとは言えない。
- (7) 振戦を増強させることがある³⁰⁾。
メキシレチン（メキシチール）カプセルをパーキンソン症候群の患者に投与し、振戦が増強されたとの報告がある。
- (8) 「高齢者への投与」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る。
- (9) 不整脈を誘発させることがある。
血清カリウムが低下した患者では、自動能の亢進やQT延長が起こることがあり、不整脈が誘発されやすい状況にある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
- (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。
- (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。

○ 理由及び処置方法

- (1) 抗不整脈薬の共通の問題である不整脈悪化等の発現に注意するため、心電図所見、血圧等の監視を行う。一般的に 1)～3) の患者又は場合には、不整脈悪化等のリスクが高いと考えられているので、特に注意を喚起している。徐脈、低血圧等に対しては一般的処置方法を記載している。
- (2) カプセル剤の投与により、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）が発現したとの報告³¹⁾があり、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び紅皮症も含め早期に発見するためにその前駆症状を示した。また早期治療により症状の悪化を防止するため、患者が速やかに適切な処置を受けられるよう皮膚科専門医の受診を促す旨を記載し、注意を喚起している。

- (3) 本剤の副作用の中では、精神神経系症状が最も多く、特に「頭がボーとする」の発現頻度が高いことによる。
- (4) 本剤を完全房室ブロック例に投与したところ、心室停止が観察され、心室ペーシングにより回復したとの報告がある。完全房室ブロック例では心室は心室の自動能により心活動が保たれている。メキシレチンは心室の異常自動能を抑制する作用（主作用）があるため、完全房室ブロック例にメキシレチンを投与すると心室停止を来す。従って完全房室ブロックは、メキシレチンの使用禁忌症であるので、投与は避けなければならない。
- (5) 陳旧性心筋梗塞と両心不全を伴う心室期外収縮例にメキシレチン点滴静注 125mg を点滴投与し、血圧の低下とともに一過性の完全房室ブロックが認められたとの報告がある。この時のメキシレチン血中濃度は、 $5.16 \mu\text{g/mL}$ と治療域 ($0.5 \sim 2.0 \mu\text{g/mL}$) をはるかに上回っている。心不全患者では血中濃度が上昇しやすいため、投与には慎重をきす必要がある。
- (6) 注射液は本来緊急治療に用いられるべきものであり、このような注意がなされている。メキシレチンの内服剤（メキシチールカプセル）の投与量は $300 \sim 450\text{mg/日}$ （分3）である。
- (7) テルフェナジンの一般的注意の項に併用により QT 延長を起こしやすい薬物として「 β 遮断薬を除く抗不整脈薬」の記載がある。これに伴い「 β 遮断薬を除く抗不整脈薬」についても厚生省薬務局安全課事務連絡（平成9年3月28日付）で一般的注意の項に記載するよう指示を受けたため、本剤とテルフェナジンの併用について注意を喚起している。
- (8) 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。
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。

7. 相互作用

- (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

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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(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) **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。

(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	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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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。

	承認時迄の調査	再審査終了時調査	計
調査症例数	528	1,364	1,892
副作用発現症例数	99	45	144
副作用発現件数	160	66	226
副作用発現症例率	18.75%	3.30%	7.61%
副作用の種類	件数 (発現率)	件数 (発現率)	件数 (発現率)
皮膚・皮膚付属器障害	小計 1 例 (0.19)	—	小計 1 例 (0.05)
手掌痒感	1 (0.19)	—	1 (0.05)
中枢・末梢神経系障害	小計 49 例 (9.28)	小計 4 例 (0.29)	小計 53 例 (2.80)
冷感	1 (0.19)	—	1 (0.05)
頭痛	4 (0.76)	2 (0.15)	6 (0.32)
頭重 (感)	—	1 (0.07)	1 (0.05)
めまい	11 (2.08)	1 (0.07)	12 (0.63)
眩暈	—	1 (0.07)	1 (0.05)
頭がボーとする	20 (3.79)	—	20 (1.06)
口・舌等のしびれ感	19 (3.60)	—	19 (1.00)
痙攣	1 (0.19)	—	1 (0.05)
前腕部痙攣	1 (0.19)	—	1 (0.05)
頭が軽くなる感じ	1 (0.19)	—	1 (0.05)
物事が遠くに感じる	1 (0.19)	—	1 (0.05)
天井が流れる感じ	1 (0.19)	—	1 (0.05)
自律神経系障害	小計 4 例 (0.76)	—	小計 4 例 (0.21)
発汗	4 (0.76)	—	4 (0.21)
視覚障害	小計 1 例 (0.19)	—	小計 1 例 (0.05)
物が黄色く見える感じ	1 (0.19)	—	1 (0.05)
聴覚・前庭障害	小計 4 例 (0.76)	—	小計 4 例 (0.21)
耳鳴	3 (0.57)	—	3 (0.16)
耳が遠い感じ	1 (0.19)	—	1 (0.05)
精神障害	小計 3 例 (0.57)	小計 4 例 (0.29)	小計 7 例 (0.37)
生あくび	1 (0.19)	—	1 (0.05)
眠気	2 (0.38)	—	2 (0.11)
幻覚	—	2 (0.15)	2 (0.11)
いらいら感	1 (0.19)	—	1 (0.05)
譫妄	—	1 (0.07)	1 (0.05)
精神症状	—	1 (0.07)	1 (0.05)
消化管障害	小計 20 例 (3.79)	小計 18 例 (1.32)	小計 38 例 (2.01)
嘔気	—	13 (0.95)	13 (0.69)
悪心	—	1 (0.07)	1 (0.05)
吐き気	—	1 (0.07)	1 (0.05)
悪心・嘔気	17 (3.22)	—	17 (0.90)
嘔吐	4 (0.76)	6 (0.44)	10 (0.53)
口渇	3 (0.57)	—	3 (0.16)
胸やけ	—	1 (0.07)	1 (0.05)
食欲不振	—	1 (0.07)	1 (0.05)
食思不振	—	2 (0.15)	2 (0.11)
食欲減退	—	1 (0.07)	1 (0.05)
腹痛	1 (0.19)	—	1 (0.05)
胃部重圧感	1 (0.19)	—	1 (0.05)
胃不快感	—	1 (0.07)	1 (0.05)
心窩部不快感	1 (0.19)	—	1 (0.05)
上腹部不快感	1 (0.19)	—	1 (0.05)
腹部膨満	—	1 (0.07)	1 (0.05)

	承認時迄の調査	再審査終了時調査	計
副作用の種類	件数 (発現率)	件数 (発現率)	件数 (発現率)
肝臓・胆管系障害	—	小計 3 例 (0.22)	小計 3 例 (0.16)
AST (GOT) 上昇	—	2 (0.15)	2 (0.11)
ALT (GPT) 上昇	—	3 (0.22)	3 (0.16)
代謝・栄養障害	—	小計 1 例 (0.07)	小計 1 例 (0.05)
AI-P 上昇	—	1 (0.07)	1 (0.05)
心・血管障害 (一般)	小計 11 例 (2.08)	小計 9 例 (0.66)	小計 20 例 (1.06)
ショック (状態)	—	1 (0.07)	1 (0.05)
低血圧	—	4 (0.29)	4 (0.21)
血圧低下	11 (2.08)	6 (0.44)	17 (0.90)
心拍数・心リズム障害	小計 8 例 (1.52)	小計 5 例 (0.37)	小計 13 例 (0.69)
AV ブロック, 第 1 度	—	1 (0.07)	1 (0.05)
徐脈	1 (0.19)	—	1 (0.05)
動悸	4 (0.76)	—	4 (0.21)
一過性心停止	2 (0.38)	—	2 (0.11)
完全房室ブロック	1 (0.19)	3 (0.22)	4 (0.21)
QRS 拡大を伴う 心室頻拍の悪化	—	1 (0.07)	1 (0.05)
補充調律を伴う洞停止	—	1 (0.07)	1 (0.05)
血管 (心臓外) 障害	小計 4 例 (0.76)	小計 2 例 (0.15)	小計 6 例 (0.32)
血管痛	4 (0.76)	2 (0.15)	6 (0.32)
呼吸器系障害	小計 4 例 (0.76)	小計 1 例 (0.07)	小計 5 例 (0.26)
呼吸困難	1 (0.19)	—	1 (0.05)
息切れ	1 (0.19)	—	1 (0.05)
咳嗽	—	2 (0.15)	2 (0.11)
鼻閉	1 (0.19)	—	1 (0.05)
喉のつまり感	1 (0.19)	—	1 (0.05)
一般的全身障害	小計 27 例 (5.11)	小計 2 例 (0.15)	小計 29 例 (1.53)
胸部圧迫感	4 (0.76)	—	4 (0.21)
胸痛の増強	—	1 (0.07)	1 (0.05)
口怠感	2 (0.38)	—	2 (0.11)
気分不良	—	1 (0.07)	1 (0.05)
不快感	4 (0.76)	—	4 (0.21)
顔面潮紅	2 (0.38)	—	2 (0.11)
のぼせ感	2 (0.38)	—	2 (0.11)
熱感・灼熱感	16 (3.03)	—	16 (0.85)
適用部位障害	小計 1 例 (0.19)	—	小計 1 例 (0.05)
静注した静脈の 発赤と拡張	1 (0.19)	—	1 (0.05)

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

要 因		副作用発現例数/症例数	副作用発現症例率 (%)	
基礎疾患 有 無 別	有	31/918	3.38	N. S.
	無	14/439	3.19	
合併症 有 無 別	有	32/924	3.46	N. S.
	無	13/435	2.99	
投 与 前 重 症 度 別	軽 症	6/360	1.67	P<0.01
	中等症	16/617	2.59	
	重 症	22/298	7.38	

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

紅斑，水泡・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（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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。

14. 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) アンプルカット時

本剤は「ワンポイントカットアンプル」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、アンプ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。

15. その他の注意

該当しない

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³²⁻³⁵⁾

試験項目	動物種	投与経路 投与量	結果の要約
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，全身に強直性一問代性痙攣。
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 ₅₀ 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. 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（癲癇用発作） 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。

試験項目	動物種	投与経路 投与量	結果の要約
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 (フェニールベンゾキノン)	マウス	s. c. 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. 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。
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^{32-34, 36)}

試験項目	動物種	投与経路 投与量	結果の要約
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 ⁻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 i. 摘出 a. 非妊娠	ラット	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M で軽度に収縮増強。
b. 妊娠	ラット	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ 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 ⁻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	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ 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 ⁻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. 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 ⁻⁵ ~10 ⁻⁴ M	電気刺激による収縮に対して影響しなかった。

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
⑩ 自律神経作動薬 (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. 0.02~1.28 mg/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. 0.02~1.28 mg/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> 0.06~6 γ /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つた。 抗ヒスタミン作用はみられなかった。
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^{34, 36)}

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 ₂ 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 ₂ 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。

試験項目	動物種	投与経路 投与量	結果の要約
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^{34, 36)}

試験項目	動物種	投与経路 投与量	結果の要約
① 神経一筋標本 (横隔膜)	ラット	i. v. 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 (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³⁶⁾

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	胃液量及び酸分泌に影響なし。
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³⁴⁾

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 ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻	ラット	p. o. 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。 100mg/kg では Na ⁺ , K ⁺ 及び Cl ⁻ の排泄が増加した。

IX. 非臨床試験に関する項目

7) その他³²⁾

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 ① 血糖	ラット	p. o. 10, 50mg/kg	50mg/kg で1時間後に軽度の減少。
② 乳酸	ラット	p. o. 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. 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. 10, 50mg/kg	有意の変動はみられなかった。
その他の作用 ① カラゲニン浮腫 (ラット後肢)	ラット	p. o. 3~30mg/kg	影響しなかった。
② 局所刺激作用 i. 後肢足蹠	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。
ii. 角膜	ウサギ	点眼 1%液	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 i. ヒスタミン遊離	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。
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

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁷⁾

LD₅₀ (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

1) 亜急性毒性³⁸⁻³⁹⁾

最大無作用量 ラット： 5mg/kg
 (静脈内投与) イヌ： 3mg/kg
 サル： 4.5mg/kg

ラットに0, 5, 10, 20mg/kg/日を4週間投与した。0.5mg/kg群では、一般状態に変化は認められなかった。10mg/kg群では、中程度の強直性間代性痙攣、続いて失調歩行がみられた。20mg/kg群では、すべての動物で投与直後より強直性間代性痙攣がみられた。

2) 慢性毒性⁴⁰⁾

最大無作用量：3mg/kg

イヌに0, 3, 6, 12mg/kgを6カ月間静脈内投与した試験にて6, 12mg/kg群で全身の痙攣がみられた。各群ともに体重増加に対して影響はなく、死亡動物もなかった。心電図, 眼底検査では異常はみられず, 臨床検査値はいずれも正常範囲内であった。病理組織学的検査では薬物に関連した病理学的変化は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験^{41, 42)}

静脈内投与による生殖毒性試験として、妊娠前及び妊娠初期(ラット), 器官形成期(ラット, ウサギ), 周産期及び授乳期(ラット)投与試験において、母動物に強直性間代性痙攣が生じ、かつ体重増加が抑制される用量でも、雌雄動物の生殖能, 次世代の胎仔, 初産仔, 次産仔, 次々世代胎仔に薬物に起因する異常所見は認められず, 催奇形作用も認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

① 変異原性試験⁴³⁾

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

② 溶血性, 組織障害性^{44, 45)}

- 1) メキシレチンの5mL容量製剤(2.5%水溶液, pH5.9)を使用した。37℃に約2分間加温した注射液1mLをヘパリン加ヒト全血0.1mLに混和後30分間加温したのち, 3000rpmで5分間遠心分離を行い, 溶血の程度を肉眼的に観察した。
- 2) メキシレチン2.5%注射液を生理食塩水で15-0mg/kgとなるように10段階に希釈し, その各々に洗浄したヒト赤血球浮遊液0.1mLを加えて, 最低溶血濃度の検索を行った。

結 果：

- 1) 遠心上清は赤色となり，溶血性が認められた。
- 2) 溶血開始濃度は 3mg/mL であり，完全溶血濃度は 15mg/mL であった。なお，同様の方法によって 7 種類の類薬の溶血性を検索したところ，その溶血性の強さは次の通りであった。
塩酸プロプラノロール>アジマリン>メキシレチン塩酸塩～リン酸ジソピラミド>塩酸リドカイン>塩酸プロカインアミド

③ 抗原性試験⁴⁶⁾

モルモットにおける試験で抗原性は認められなかった。

④ がん原性試験

マウス⁴⁷⁾及びラット⁴⁸⁾における試験でがん原性は認められなかった。

⑤ 局所刺激性試験^{44, 49)}

局所刺激性は塩酸リドカインと同等であった（ウサギ）。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：メキシチール点滴静注用 125mg

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：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6カ月（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

特に定められていない

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）

該当しない

5. 承認条件等

特になし

6. 包 装

メキシチール点滴静注 125mg（5mL）：10 管

7. 容器の材質

無色透明のガラスアンプル

8. 同一成分・同効薬

(1) 同一成分

メキシチールカプセル 50mg

メキシチールカプセル 100mg

(2) 同効薬

リドカイン

9. 国際誕生年月日

1976年4月（イギリス）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

メキシチール点滴静注 125mg

製造販売承認年月日：2008年9月5日（販売名変更による）

承認番号：22000AMX02019000

注：旧販売名：メキシチール注射液

製造販売承認年月日：1987年6月30日

11. 薬価基準収載年月日

2008年12月19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

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1994年9月8日

薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

1987年6月30日～1993年6月29日（終了）

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日付け）による投与期間の制限には該当しない。

16. 各種コード

製品名	HOT 番号 (9桁)	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®点滴静注 125mg	102619104	2129403A1044	620008940

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 山田和生ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 : 531.
- 2) 吉武潤一ほか：臨床と研究. 1983 ; 60 : 2699.
- 3) 加藤林也ほか：薬理と治療. 1983 ; 11 : 3105.
- 4) 荒川規矩男ほか：薬理と治療. 1983 ; 11 : 835.
- 5) 加藤林也ほか：薬理と治療. 1983 ; 11 : 3113.
- 6) 山田和生ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 : 1065.
- 7) 橋本敬太郎ほか：薬理と治療. 1983 ; 11 : 1755.
- 8) Allen JD. *et al.* : Br J Pharmacol. 1972 ; 45 : 561.
- 9) Yamaguchi I. *et al.* : Cardiovasc Res. 1979 ; 13 : 288.
- 10) Arita M. *et al.* : Br J Pharmacol. 1979 ; 67 : 143.
- 11) Singh BN. *et al.* : Br J Pharmacol. 1972 ; 44 : 1.
- 12) Iwamura N. *et al.* : Cardiology. 1976 ; 61 : 329.
- 13) 後藤英道ほか：臨床薬理. 1983 ; 14 : 191.
- 14) 加藤林也ほか：臨床薬理. 1980 ; 11 : 363.
- 15) 山田和生ほか：薬理と治療. 1983 ; 11 : 695.
- 16) Ohashi K. *et al.* : Arzneimittelforschung. 1984 ; 34 (I) : 503.
- 17) Campbell NPS. : Br J Clin Pharmacol. 1978 ; 6 : 372.
- 18) Haselbarth V. *et al.* : 社内資料 ヒト薬物動態試験
- 19) 吉田剛ほか：薬理と治療. 1983 ; 11 : 1761.
- 20) 吉田剛ほか：薬理と治療. 1983 ; 11 : 1781.
- 21) Timmis AD. *et al.* : Lancet. 1980 ; (Sep. 20) : 647.
- 22) Beckett AH. *et al.* : J Pharm Pharmac. 1977 ; 29 : 281.
- 23) Beckett A. *et al.* : Postgrad Med J. 1977 ; 53 (Suppl. 1) : 60.
- 24) Nakajima M. *et al.* : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46 : 55.
- 25) 千代孝夫ほか：医学と薬学. 1989 ; 22 : 1521.
- 26) 前川裕ほか：臨床心臓電気生理. 1982 ; 5 : 201.
- 27) IMPACT RESEACH GROUP : J Am Coll Cardiol. 1984 ; 4 : 1148.
- 28) 磯田和雄ほか：腎と透析. 1989 ; 26 : 759.
- 29) Rapid S. *et al.* : J Am Coll Cardiol. 1989 ; 14 : 1326.
- 30) 横山正一ほか：薬理と治療. 1983 ; 11 : 755.
- 31) 影山恵ほか：皮膚. 1992 ; 34 : 272.
- 32) 公平宏ほか：薬理と治療. 1983 ; 11 : 49.
- 33) Danneberg P. *et al.* : 社内資料

- 34) Danneberg P. *et al.* : 社内資料
- 35) Danneberg P. *et al.* : 社内資料
- 36) 公平宏ほか : 薬理と治療. 1983 ; 11 : 31.
- 37) アレキサンダー・カストほか : 医薬品研究. 1982 ; 13 : 922.
- 38) Rivett KF. *et al.* : 社内資料
- 39) Herbst M. *et al.* : 社内資料
- 40) Chesterman, H. *et al.* : 社内資料
- 41) 松尾朝紀ほか : 医薬品研究. 1983 ; 14 : 527.
- 42) 西村美知代ほか : 医薬品研究. 1983 ; 14 : 550.
- 43) 青沼繁ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 81.
- 44) 西川順子ほか : 社内資料
- 45) 西川順子ほか : 社内資料
- 46) 江田昭英ほか : 基礎と臨床. 1982 ; 16 : 75.
- 47) Friedmann J Ch. *et al.* : 社内資料
- 48) Friedmann J Ch. *et al.* : 社内資料
- 49) Kollmer H. *et al.* : 社内資料
- 50) 余川茂ほか : 心臓. 1982 ; 14 : 30.

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注射剤は発売されていない（2014年9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)