

衛研発 第 2482 号
平成 12 年 5 月 31 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

販売名 メキシチールカプセル 50mg、同 100mg

一般名 塩酸メキシレチン

申請者名 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

申請年月日 平成 8 年 9 月 27 日

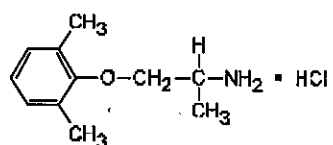
薬効分類名 190 その他の神経系及び感覚器官用医薬品

申請区分 新効能 1 - (4)

化学構造式

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

構造式



化学名

(日本名) 塩酸メキシレチン

(英 名) Mexiletine Hydrochloride

特記事項 医薬品輸入承認事項一部変更承認申請

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成12年5月31日作成

販売名	メキシチールカプセル 50mg、同 100mg
一般名	塩酸メキシレチン
申請者名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
申請年月日	平成 8 年 9 月 27 日（製剤：輸入承認事項一部変更承認申請）
審査結果	本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第一調査会の審議の結果、承認して差し支えないと判断する。
効能・効果	1. 頻脈性不整脈（心室性） 2. <u>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</u> （下線部が今回追加部分）
用法・用量	1. 頻脈性不整脈（心室性） 通常、成人には塩酸メキシレチンとして、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. <u>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</u> <u>通常、成人には塩酸メキシレチンとして、1日 300mg を1日 3回に分割し食後に経口投与する。</u> （下線部が今回追加部分）

審査報告（１）

平成 12 年 1 月 14 日

1. 品目の概要

販売名	メキシチールカプセル 50mg、同 100mg
一般名	塩酸メキシレチン
有効成分名	塩酸メキシレチン
申請者	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
申請年月日	平成 8 年 9 月 27 日
剤型・含量	カプセル剤・50mg／カプセル、100mg／カプセル
申請時の効能・効果	1. 頻脈性不整脈（心室性） 2. <u>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</u> (下線部が今回追加部分)
申請時の用法・用量	1. 頻脈性不整脈（心室性） 通常、成人には塩酸メキシレチンとして、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. <u>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</u> 通常、成人には塩酸メキシレチンとして、1 日 300mg を 1 日 3 回に分割し食後に経口投与する。なお、効果が不十分な場合は 450mg まで増量するが、1 日用量は 450mg を限度とする。 (下線部が今回追加部分)
特記事項	医薬品輸入承認事項一部変更承認申請

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

[本品目については審査センターにおける審査の他、多くの部分については新医薬品第一調査会（平成 11 年 3 月 8 日開催）で審議されている。]

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、ドイツのベーリンガーインゲルハイム社で開発された抗不整脈剤で、Vaughan Williams らの不整脈治療剤分類上クラス Ib に属するものである。現時点ではドイツを含む 52 ヶ国で使用され、わが国においても、「頻脈性不整脈（心室性）」の治療薬として、昭和 60 年 1 月 31 日にメキシチールカプセル 50mg 及び同 100mg が、昭和 62 年 6 月 30 日にメキ

シチール注射液がそれぞれ承認されている。

本薬は、薬理作用として、 Na^+ チャネル阻害作用を有することから神経細胞において求心性の活動電位を抑制して鎮痛作用を発現する。日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社は、この鎮痛作用を利用して糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対して適応する経口剤の開発を行ったものである。

糖尿病性神経障害は、糖尿病の3大合併症の一つであり、糖尿病の比較的早期から発生し、疼痛、しびれ、起立性低血圧、下痢、神経因性膀胱等全身に多様な症状をもたらすもので、これまでは対症療法としてビタミン剤や非ステロイド性消炎鎮痛剤等が使用されてきたが、これらでは満足する鎮痛効果が得られなかった。

なお、外国においては、ドイツで本効能にかかる開発が臨床試験の途中まで進められたが、開発の capacity 等を理由に 1996 年に臨床開発が中止されている。

ホ. 薬理作用に関する資料

塩酸メキシレチンの鎮痛効果は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を用いて検討され、機械的侵害刺激、熱的侵害刺激及び化学的侵害刺激に対する鎮痛効果が正常及び病態モデル動物において認められている。特に、熱的侵害刺激に対する鎮痛効果は正常マウスよりも糖尿病モデルマウスの方に強く認められた。また、塩酸メキシレチンの2週間連続腹腔内投与により、機械的侵害刺激に対する痛み認識の潜時が短縮したことから、本薬の連続投与により機械的侵害刺激に対する痛覚閾値が低下することが示唆されている。

塩酸メキシレチンは疼痛の伝達経路である末梢知覚神経の求心性活動を抑制することが、ウサギ摘出頸動脈洞神経の灌流標本を用いた電気生理学的試験で認められた。更に人為的にラットで作製した神経腫からの自発性活動電位及び自然発症性糖尿病ラットでの自発性求心性神経活動も抑制した。なお、正常な神経伝導に対して本薬は影響しなかった。

塩酸メキシレチンの作用機作に関する検討として、細胞膜の Na^+ 電流に対する直接作用並びに中枢神経系における神経伝達物質に対する作用が検討されている。心筋細胞及び各種神経細胞標本を用いた電気生理学的試験の結果、心筋細胞において本薬は Na^+ チャネルに作用し細胞膜の Na^+ 電流を抑制することが示された。また、中枢神経及び神経腫細胞に対しても、本薬は Na^+ 電流抑制作用を示し、細胞膜の Na^+ チャネルを阻害することが示された。さらに神経、骨格筋、心筋標品に対しても、本薬は Na^+ 電流抑制作用を示した。抑制の程度はリドカインと同程度であった。なお、概要p36(表ホー7の直前)ではリドカインの方が弱いと記載されており、データと異なる記載になっている。この Na^+ 電流抑制作用が、糖尿病により知覚神経で発生する求心性の自発性異常活動電位を抑制し、また脊髄を含む中枢神経系の知覚に関与する各種神経細胞においても活動電位を抑制して痛みの伝達を抑えると推定されている。

糖尿病モデルマウスで本薬が痛みの伝達物質であるサブスタンスPの遊離を抑制したこと並びにソマトスタチンが関与する化学的侵害刺激による疼痛第2相反応を抑制したことから、これらの作用も本薬の脊髄レベルでの鎮痛作用に関与していると推定されている。また内因性オピオイド δ

1- 受容体拮抗薬が本薬の鎮痛作用に影響を与えたことから、本薬による内因性オピオイド系を介する下行性疼痛抑制作用も鎮痛効果に寄与していることが示唆された。

本薬には一対の光学異性体が存在する。光学異性体間の効力を比較したところ、正常マウスでは(－)体の方が鎮痛作用はやや強かったが、糖尿病モデルマウスでは光学異性体間に差は認められなかった。

調査会では指示事項として下記 3 点に関し回答を求めた。審査センターはこれら回答をおおむね妥当であると判断した。

- 1) 本薬の臨床用量投与時の血中濃度(2~4 μ M)と *in vitro* 薬理実験で作用が認められた濃度(100 μ M)との乖離に関して尋ねた。これに対し、*in vitro* 薬理実験では刺激頻度は 1Hz であり、単回刺激に相当すること、並びに本薬は頻度依存性抑制の特性を有する(高頻度刺激ほど強く Na^+ 電流を抑制)ことが *in vitro* 薬理試験において作用発現に高濃度を有した理由であるとの回答が得られた。更に、本薬による神経腫標本及び自然発症性糖尿病モデルラットを用いた電気生理学的実験では、それぞれ推定血中濃度 5~16 μ M 及び 9 μ M と、比較的臨床用量時の血中濃度と近い濃度で神経活動の抑制効果を示したことから、本薬による神経活動抑制作用の少なくとも一部は神経細胞膜の Na^+ 電流の抑制効果によると考えられると申請者は回答した。
- 2) 本薬とリドカインの神経や骨格筋に対する作用はほぼ同程度の濃度で発現しているにもかかわらず、*in vivo* での作用には両剤に大きな差が認められたことに関して尋ねた。これに対し、*in vivo* 実験で認められた差は両剤の血中濃度消失半減期の違い(リドカインの血中消失半減期はかなり短い)並びに肝臓における初回通過効果の受けやすさ(リドカインの初回通過効果は大きい)に起因すると申請者は回答した。
- 3) 薬理実験において本薬の連続投与により認められた機械的刺激に対する痛覚閾値の低下はサブスタンスPの遊離抑制が原因であるとしているが、ヒトでも同様な事象が生じている可能性があるにもかかわらず、臨床試験において認められないと考察している理由に関して回答を求めた。これに対して申請者は、薬理実験においてサブスタンスPが恒常的に遊離抑制された結果、感受性が亢進し、疼痛閾値が低下したと考えられるが、臨床試験ではサブスタンスPによる感受性の亢進に関しては確認していない。概要中の「臨床試験において認められていない」との記載を「長期試験によっても効果の減弱は認められなかった」との内容に変更すると回答した。

へ. 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料

本申請は効能追加に係る申請であり、実験動物(ラット、ウサギ、イヌ、サル)及びヒトを対象とした薬物動態試験成績は、頻脈性不整脈(心室性)の治療薬としての承認申請時に提出されている。今般の申請に伴い、新たに健常成人を対象とした単回及び反復投与による薬物動態試験並びに糖尿病性神経障害患者での体内動態試験が実施された。また、薬理試験が糖尿病モデルマウスを用いて実施されているため、本実験動物を用いた薬物動

態試験も併せて実施された。

健常成人に塩酸メキシレチン（100～200mg）を単回経口投与した時、未変化体の血漿中濃度は投与後 3～4 時間で最高濃度（ C_{max} ）に達し、半減期約 10 時間で減衰した。この投与範囲で C_{max} 及び血中濃度曲線下面積（AUC）と投与量との間に直線関係が認められた。塩酸メキシレチン（150mg）を健常成人に 1 日 3 回経口反復投与すると、未変化体の血漿中濃度は投与 3 日目に定常状態に達した。上記単回投与条件下、主代謝物 Ko2259（ヒドロキシメチル体）及び代謝物 Ko2127（p-水酸化体）の投与 3 時間後の血漿中濃度は未変化体のそれぞれ 11%及び 1%と低かった。また、反復投与した時も、代謝物の未変化体に対する割合は単回投与時のそれと大きな差はなかった。また健常成人に塩酸メキシレチンを単回（100～200mg）あるいは反復（150mg、1 日 3 回）経口投与したとき、尿中への主代謝物 Ko2259 並びに代謝物 Ko2127 の尿中排泄量は、未変化体と同程度かあるいはそれを上回る量であった。

一方、糖尿病性神経障害患者に塩酸メキシレチン 100mg を 1 日 3 回反復経口投与した時、未変化体血漿中濃度は投与 3 日目から定常状態に達した。また、個々の患者の未変化体血漿中濃度は、健常成人の成績に基づいて反復投与時のバラツキを考慮しシミュレーションして得られた曲線の範囲の中に分布していた。従って、未変化体の患者の血漿中濃度推移は健常成人のそれと同様の推移を示すものと考えられた。また投与 8 日目の投与後 3 時間における主代謝物 Ko2259 の濃度は未変化体の 24%、代謝物 Ko2127 は未変化体の 1%と低かった。

塩酸メキシレチンは CYP1A2 及び 2D6 によって代謝を受けることが報告されている。本薬の投与は、テオフィリンの血漿クリアランスを低下させる。この低下は CYP1A2 に対する競合拮抗反応に起因するとされている。また、CYP2D6 の Extensive metabolizer (EM) を対象とした試験では、キニジンの併用により CYP2D6 が阻害され、本薬の血漿クリアランスが低下することが示されている。一方、本薬と臨床上併用の機会が多いと考えられるエパルレスタット（アルドース還元酵素阻害剤）に関しては、本薬との相互作用は認められないことが、ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 実験により推定されている。併用が予想される糖尿病治療薬であるスルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤、 α -グリコシダーゼ阻害剤及びチアゾリジン系薬剤に関して、本薬との代謝に起因する薬物相互作用の可能性については、申請者の考察によれば、特段の相互作用を引き起こす薬剤は想定されていない。また本薬の分布容積及び血清タンパク結合率から、本薬の経口投与時のタンパク結合における相互作用の臨床的意義は小さいと考えられている。

調査会及び審査センターでは薬物動態に関する資料について特段の問題はないと判断した。

ト. 臨床試験成績に関する資料

提出された臨床試験成績の内容

第Ⅰ相試験は、健康成人男子 10 例（延べ 29 例）に対し、プラセボを対照として塩酸メキシレチン 100mg、150mg 及び 200mg の単回経口投与を実施し、血圧、脈拍数、体温、呼吸数の測定、ホルター心電図の実施により安全性が確認された。引き続き、不整脈治療としての最大投与量である 1 日 450mg（150mg を 1 日 3 回）を健康成人 6 例に 6 日間連続投与し、血圧、脈拍数、体温、呼吸数、心電図、ホルター心電図、血液・生化学検査による安全性が確認された。

糖尿病性神経障害患者を対象にした前期第Ⅱ相試験の補足的試験として、薬物動態試験が施行されたが、6 例中 3 例は市販薬が投与されたためプロトコル逸脱例として除外された。3 例とも、安全性は問題なく、薬物動態は健康成人と差はないと推定された。

前期第Ⅱ相試験は、糖尿病性末梢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、臨床推奨用量を探索するために、150mg/日、300mg/日、450mg/日（いずれも分 3）を漸増法により 2 週間ずつ投与し、各投与量における有効性、安全性及び有用性を検討する試験が実施された。その結果、全般改善度の累積改善率（「改善」以上）は 150mg/日が 15.4%、300mg/日が 36.6%、450mg/日が 57.1%であった。副作用発現率は全投与期間で 29.8%であった。重篤な副作用としては、1 回 50mg を 2 回投与後に、けいれん、意識障害が生じ、意識レベルが正常化するまで 1 週間要した 1 例が報告された。その他の 450mg/日までの副作用は、29.8%（14/47）に発現し、自他覚症状の中で多かったものは、めまい、消化器症状であり、臨床検査異常の主なものは、GOT、GPT などの肝機能異常であった。以上の結果から、150mg/日では十分な効果が得られず、本疾患に効果が期待できる臨床推奨用量は、300mg/日又は 450mg/日と推定された。

後期第Ⅱ相試験は、糖尿病性末梢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、プラセボを対照に塩酸メキシレチン 300mg/日（分 3）及び 450mg/日（分 3）を 4 週間投与し、3 群による二重盲検比較試験が実施された。その結果、最終全般改善度の改善率（「改善」以上）はプラセボが 15.3%に対し、300mg/日群が 46.4%、450mg/日群が 42.6%であり、Cochran-Armitage 検定において有意な用量反応性が認められた（ $p=0.0019$ ）。また多重比較ではプラセボ群に比し、300mg/日群及び 450mg/日群のいずれもが有意に優れていた（ $p<0.01$ ）。自覚症状のうち自発痛の程度（スコアの推移）において、Cochran-Armitage 検定では投与 2 週後、4 週後ともに有意な用量反応が認められ（ $p<0.05$ ）、多重比較では投与 2 週後で 300mg/日群及び 450mg/日群のいずれもがプラセボ群に比し有意に優れていた（ $p<0.05$ ）。自覚症状の推移では、投与 2 週後と 4 週後の下肢の自発痛で用量反応性が認められた（Cochran-Armitage 検定： $p<0.01$ ）。副作用発現率はプラセボが 28.8%、300mg/日群が 30.4%、450mg/日群が 33.3%であったが、副作用のために試験が中止となった症例は、プラセボ群 5 例に対し、300mg/日投与群 6 例、450mg/日投与群 13 例と増加し、「安全性に非常に問題あり」と判定された症例はプラセボ群 3.4%、300mg/日投与群 3.6%に対し、450mg/日投与群が 13.0%であった。塩酸メキシレチン投与群における主な副作用は嘔気、胸やけ、胃部不快感及びめまい

であった。以上の結果から、塩酸メキシレチンの糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状（自発痛）を有する患者に対する効果は、300mg/日群と 450mg/日群でほぼ同等と推定されたが、安全性の面で 450mg/日群で、問題となる副作用が多くなることが認められた。

第Ⅲ相比較臨床試験は、糖尿病性末梢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二重盲検法により行われた。投与量は後期第Ⅱ相試験の成績から 300mg/日（分3）とし、投与期間は2週間とされた。その結果、主要評価項目である自発痛改善度において改善率（「改善」以上）は、塩酸メキシレチン群が 46.6%、プラセボ群が 13.3%であり、塩酸メキシレチン群がプラセボ群に比し有意に優れていた（Fisher の直接確率法： $p=0.0001$ ）。有用度（「有用」以上）は塩酸メキシレチン群が 41.4%、プラセボ群が 11.7%であった（Fisher の直接確率法： $p=0.0003$ ）。異常感覚のうち“しびれ感”及び“知覚鈍麻”の程度の推移は、第Ⅱ相後期試験では有意差が示されていなかったが、第Ⅲ相試験では塩酸メキシレチン群がプラセボ群に比し有意に優れていた（Fisher の直接確率法： $p<0.05$ ）。その他の異常感覚である“冷感”及び“熱感”については両群間に有意差は認められなかった。副作用の発現率は塩酸メキシレチン群が 27.6%、プラセボ群が 20.0%であった。

一般臨床試験は糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状（自発痛、異常感覚）を有する患者 18 例に塩酸メキシレチン 300mg（分3）を4週間投与し、有効性、安全性及び神経機能（電流知覚閾値、温度差識別閾値、ヘッドアップチルトテスト、心電図 R-R 間隔）への影響が検討されたが、神経機能に対する改善効果は認められなかった。

臨床薬理試験は、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、塩酸メキシレチン 300mg/日（分3）を投与し、神経伝導速度及び表在知覚への影響が検討されたが、これらの改善効果は認められなかった。

長期投与試験は、糖尿病性末梢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、塩酸メキシレチン 300mg/日（分3）又は 450mg/日（分3）を4週間以上最長 24 週間投与し、安全性及び有効性が検討された。副作用は 12 週まで投与された 21 例のうち8週以内に 5 例発現し、肝機能障害、胸やけを呈した 2 例は投与を中止し、上腹部痛、腹部膨満・便秘、心窩部むかつき感を呈した症例は、投与継続可能であった。

審査センター及び調査会における審査内容

審査センター及び調査会では、本剤の有効性評価が医師の総合的判断であるため、有効性評価の判定基準が、糖尿病性末梢神経障害による自覚的な感覚障害とどのような関連性にあるのか尋ねた。申請者は、前期第Ⅱ相試験では、自発痛を「痛くない」から「耐えられない」の十段階で患者に評価してもらい、これと痛みの程度（「なし」から「重度」まで）とを表にして対応させ、自覚症状（自発痛）の推移を示した。後期第Ⅱ相も同様に自発痛のスコア化した推移、第Ⅲ相でも同様に自発痛のスコア化した推移と、異常感覚（しびれ感、知覚鈍麻、熱感、冷感）のスコア化した推移を示し、審査センターはこれにより医師の総合評価が患者の自覚症状の推移を反映しているものと了承した。

本剤が市販された場合、糖尿病性末梢神経障害に適応があるエパルレスタットとの併用が予想されるため、代謝の面から安全性について指摘した。これに対し申請者は、本剤は主に CYD2D6 及び CYP1A2 で代謝をうけること、エパルレスタットの代謝に関与する CYP 分子種は報告されていないが、ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* の試験系からは、塩酸メキシレチンはエパルレスタットの代謝に影響を及ぼさず、エパルレスタットも塩酸メキシレチンの代謝に影響を及ぼさないと推定されることを述べた。また鎮痛を目的とした非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) との併用、各種糖尿病治療薬、降圧剤、高脂血症治療薬との併用が予想されるが、これらの薬剤との代謝酵素が異なることから、薬物動態学的な相互作用の可能性は小さいものと考えられることを回答し、審査センターはこれを了承した。

糖尿病性末梢神経障害の病態機序は non-enzymatic glycosylation あるいは神経栄養血管の虚血などの原因により、有髄神経線維及び無髄神経線維とも軸索の変性が主体となり生じることが知られている。本剤は神経生理学的検査で改善効果が無かったことに示されているように、これらの病態に対する根本的な改善作用はなく、対症療法にすぎないことから、適切な服用期間について見解を求めた。これについて申請者は糖尿病性末梢神経障害における長期投与の安全性が確認されていないこと、また中止によるリバウンド (痛み・しびれ感の悪化) が認められないことから、本剤による治療は 4 週間を限度とすること、及び 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を用法・用量に関する使用上の注意に加えると回答し、審査センターはこれを了承した。

今回の申請では糖尿病を有する患者が対象になるため、糖尿病で合併する頻度が高い臓器障害に対し安全であるか、審査センター及び調査会は検討した。

腎機能障害については蛋白尿の有無、BUN、クレアチニン、クレアチニン・クリアランス (Ccr) の値で層別解析を行わせた。安全性に問題なしと判定された症例の割合は、これらの層別解析による腎障害の有無で、差を認めなかった。しかし全般改善度の「改善」以上の割合は、腎機能障害を有する群のほうが、低い傾向にあった。一方、海外で行われた腎不全例における薬力学的試験では、コントロール群 (Ccr > 75ml/min) より腎不全群 (Ccr < 30ml/min) のほうが、血漿中濃度並びに $t_{1/2}$ とも上昇していることが認められた。

本剤は僅不整脈作用を有し、対症療法であること、基礎心疾患の有無に関らず副作用がみられること、意識障害などの重篤な副作用がみられていることから、心筋障害を有する患者に対する使用法に、禁忌とすべきものが無いか、申請者の見解を求めた。これに対し申請者は、糖尿病性神経障害を有する患者は知覚神経障害があるため、狭心痛の自覚症状が乏しく、治療を受ける時期を逸し、突然致命的な心筋梗塞を発生することがある危険性を述べ、さらに自律神経障害のため交感神経優位になり症状として安静時の心拍数増加、労作時の心拍数増加、血圧上昇の減弱、QT 延長、致死的な心室性不整脈の先駆となり、糖尿病性患者の突然死のひとつと考えられていると述べた。そして QT の延長、心拍数増加 を重要な基本的注意に加えたが、「使用上の注意」で注意を喚起すれば特に禁忌とすべきもの

はないと判断したとの回答があった。これに対し、本治験でみられた副作用には意識障害のほかにもめまい、心窩部むかつき感など循環器系の副作用が生じている可能性があることから、心疾患・心電図異常合併例（刺激伝導障害、著明な洞性徐脈、QRS 増大、QT 延長など）での使用法については「慎重投与」でよいとする申請者の意見に対し、この取扱いが妥当であるか専門家の意見を求める必要がある。

用法・用量に関して、後期第Ⅱ相試験で 450mg/日投与群において中止例、問題となる副作用が多かったにも関わらず、1 日 300mg で効果不十分な場合は 450mg まで増量可能となっていることについて、安全性の面からその根拠を求めた。これに対し申請者は、前期第Ⅱ相試験での 16 例及び長期投与試験での 5 例、合計 21 例で 300mg/日から増量されて 450mg/日が投与され、これらの中で 300mg 投与中に軽度のめまいがあったが 450mg に増量して症状が悪化すること無く試験が終了した症例が 1 例、300mg で副作用がなく 450mg へ増量した結果副作用が発現した症例が 3 例（5 件：嘔気、食欲不振、胃部不快感、めまい、眠気各 1）あったが、高度のものは認められなかったとの回答があった。また、後期第Ⅱ相試験で 450mg から投与した群では高度な副作用が多い傾向であったが、300mg から開始した場合は患者が忍容できる程度の副作用にとどまったこと、また前期第Ⅱ相では 300mg/日から 450mg/日へ増量することにより有効率が高くなったことから、効果不十分な場合に 450mg/日に増量することは妥当であると述べた。審査センターは、糖尿病性末梢神経障害を有する患者は腎障害を有していることが多いこと、本剤は腎障害を有する患者（Ccr<30ml/min）に投与された場合、血中濃度が高くなることが確かめられていること、また 300mg/日から 450mg/日に増量することで患者が忍容できるとした根拠も、わずかに 21 例のみの治験結果であることから、450mg への増量は安全性に問題があると考えているが、増量に係る安全性の問題について、専門家の意見を求める必要があると考える。

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査に対する審査センターの判断

本品目に係る適合性書面調査は実施されていない。（平成 8 年 9 月 27 日申請）

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

本品目の申請時期においては効能追加における GCP 実地調査は実施されていない。また、生データ調査（厚生省審査課実施）においては特に問題となる症例は見られなかった。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、本剤に、「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」の効能を追加することは、以下の 2 点についての専門協議の結果を踏まえた上で、承認して差し支えないと判断

する。

- 1) 基礎心疾患、心電図異常を有する患者での安全性について、特に禁忌とすべき事項がないか。
- 2) 300mg で効果不十分の場合 450mg に増量することが安全性の上で妥当であるか。また、増量するのであればどのようなケースで認めるべきか、又、その場合に安全性の上でさらに注意すべき点はないか。

審査報告（2）

平成 12 年 4 月 25 日

販 売 名：メキシチールカプセル 50mg、同 100mg

一 般 名：塩酸メキシレチン

申 請 者：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

申請年月日：平成 8 年 9 月 27 日

I. 審査内容

今回、効能・効果の追加となる対象患者が糖尿病を基礎疾患に有し、血管障害を合併していることが多いと考えられるため、専門協議では主として本剤の安全性について検討された。これを受けて審査センターは、次に示すように申請者に質し、申請者より必要な対応がなされたので、これらを了承した。

1. 用量に関して、300mg で効果が不十分な場合は 450mg への増量が可能と当初申請者は主張したが、例数・投与経験、安全性の確認とも十分でないと判断されることから、糖尿病性神経障害患者に対して 450mg/日の投与を認めることは困難であると質した。これに対し申請者は、糖尿病性末梢神経障害に伴う自覚症状（自発痛、しびれ感）の改善には 300mg/日を限度として投与すること及び 450mg の記載を削除することを回答し、これを審査センターは了承した。

2. 糖尿病性末梢神経障害患者には自律神経障害、冠動脈病変に基づく徐脈、刺激伝導障害、心不全を有する患者もいると考えられ、本剤が基本的に Na pump inhibitor であることから、本剤の使用により自律神経障害、冠動脈病変に基づく徐脈、刺激伝導障害、心不全の症状が悪化する懸念がある。糖尿病性末梢神経障害における本剤の使用においては、1) 洞性徐脈、2) 刺激伝導障害を有する患者、3) 重篤な心不全患者（NYHAⅢ～Ⅳ）に、本剤を投与することの安全性について指摘した。また PDR ではⅡ～Ⅲ度の A-V block は禁忌となっていることも併せて指摘した。

これに対し申請者は、

1) 徐脈に関して、糖尿病性自律神経障害は通常初期には副交感神経の障害が進行するため頻脈が生じるが、本剤は頻脈に対しては抑制的に作用するかまたは影響しないと考えられていること、また交感神経が障害され徐脈が問題となる糖尿病病変後期には神経障害も知覚鈍麻の段階であり、本剤の適応はない状況と考えられると回答した。また申請者は、本剤は抗不整脈薬としては Vaughan Williams の分類では Ib 群に属し、洞結節機能を抑制しないと考えられていること、房室結節伝導時間や心房筋、房室結節、心室筋活動電位の不応期に影響を与えないと報告があることを回答し、現行の使用上の注意「慎重投与」の項

に「著明な洞性徐脈のある患者」は既に記載されていることから注意喚起は十分であると考えると回答し、審査センターは了解した。

2) 刺激伝導障害に関して、現行の添付文書「禁忌」の項において「重篤な刺激伝導障害（完全房室ブロック等）」が記載されているが、「ペースメーカー未使用のⅡ－Ⅲ度房室ブロック等」と訂正され、審査センターはこれを了承した。

3) 心不全に関しては、「The Sicilian Gambit」の概念に基づいた「抗不整脈薬ガイドライン」では本剤が心室性不整脈治療に推奨されていることから、適応症毎に禁忌患者を区別することは医療現場に混乱を招くおそれがあると申請者は述べた。また不整脈患者における使用成績調査の集計結果から、糖尿病合併患者における心不全の有無で副作用発現率を比較したところ、心不全あり例での副作用発現率は7.87% (7/89)、心不全なし例では7.58% (21/277) であり有意差がないこと、また心不全あり例での副作用の内容は消化器系の症状で、心不全の悪化例はなかったことを述べた。これに対し審査センターは再度、本剤が基本的に Na pump inhibitor の作用に基づく心筋収縮力の低下をきたす可能性があることから、心室性不整脈を伴わない心筋梗塞後の心不全患者に対し用いることの安全性について再考を求めたところ、申請者は重篤な心不全を合併している患者を原則禁忌とし、心不全を合併している糖尿病性末梢神経障害に対する安全性は確立していないこと、糖尿病性末梢神経障害の自覚症状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と回答し、審査センターは了解した。

3. 糖尿病では腎障害が合併症として多く、ことに神経障害のある場合は何らかの腎障害の併存が予想され、また腎機能障害患者で血中濃度の上昇がみられることから、更なる情報を添付文書に反映させるよう指摘したところ、添付文書「薬物動態」の項に、腎不全患者における血漿中濃度および消失半減期に関する情報が追記され、審査センターは了解した。

4. 糖尿病性壊疽を合併している患者に本剤を投与すると、痛みを和らげることにより、かえって壊疽が放置、あるいは気づかれずに悪化する可能性があるため糖尿病性壊疽、あるいは足潰瘍を合併していた例がないか明らかにし、これらの合併症が併存する場合の使用について指摘した。これに対し申請者は、臨床試験の範囲では下肢の潰瘍・壊疽が合併していた症例はなかったが、重要な基本的注意に、下肢の状態を十分に観察することを追記すると回答し、審査センターは了解した。

5. 急性肝障害が PDR で禁忌に続く項目に設定され、「肝機能異常は治療開始の最初の数週間以内に起こりやすい」と記載されていることから、本邦における肝障害の副作用発現状況について尋ね、また添付文書の記載の妥当性について指摘した。これに対し申請者は、国内においては急性肝障害の副作用報告はないこと、現行の使用上の注意に、重篤な肝・

腎障害のある患者に対しては、慎重に投与する旨を記し、副作用として「GOT、GPT、 γ -GPT の上昇」が認められているが、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）に伴って重篤な肝障害がみられることから、添付文書の重大な副作用に肝障害を加えると回答し、審査センターは了解した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目の効能・効果に、「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」を承認して差し支えないものと判断した。

II.再審査期間等

本剤は新効能医薬品であるので、再審査期間を 4 年とすることが適当と判断する。

平成 12 年 5 月 31 日

審査報告 (3)

販売名 メキシチールカプセル 50mg、同 100mg
一般名 塩酸メキシレチン
申請者名 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
申請年月日 平成 8 年 9 月 27 日

医薬品第一特別部会において審査報告書 p13 及び p14 の「Na pump inhibitor」という表現に関し、不適切ではないかという疑義が提出された。これに対し審査センターは、メキシレチンが興奮膜の Na⁺ channel に対する作用を有していること及び Na⁺ pump と Na⁺ channel が別のものと定義されていることから、薬理学的には正確でないと判断した。以上のことから、「Na pump inhibitor」は「Na channel blocker」に訂正する。

なお、この修正による審査結果の変更はない。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知（平成5年8月25日薬発第725号）]の第1の2（1）イ（ア）に該当する医薬品（平成12年7月3日承認）

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等（注3）	再審査期間 （注1）	備 考
メキシチールカプセル50mg メキシチールカプセル100mg	日本ベビーリンガー・インゲルハイルム(株)	1)「ア」セル中、塩酸はリチン50mg又は100mg含有する「ア」セル剤 新効能医薬品 （「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」の効能・効果及びその用法・用量の追加：従来は「頻脈性不整脈（心室性）」である。） （その他の神経系及び感覚器官用医薬品：190）	4 年 規制区分 劇薬 指定医薬品 要指示医薬品	再審査の対象は「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」の効能・効果及びその用法・用量である。

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示（又は指定）する期間。

(注2) 薬事法施行令（昭和36年政令第11号）第14条第1項第3号イ（1）ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第64条の1第1号の（ ）内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。