

メキシレチン一回経口投与による薬物動態の検討

(昭和62年9月19日受付)

(昭和63年7月6日受理)

社会保険中京病院小児循環器科

小川 昭正 奥村 直哉 松島 正気

名古屋大学小児科

浅井 俊行 中島 崇博 長嶋 正實

名城病院小児循環器科

木村 隆 牧 貴子 田内 宣生

藤田学園保険衛生大学小児科

田中 宏 兼子 哲一 小倉 良介 大須賀明子

国立名古屋病院小児科

渡辺 俊彦 北條 泰 男

名古屋第一赤十字病院小児科

羽田野 為 夫 辻 明 人

key words : メキシレチン, 経口投与, 薬物動態

要 旨

11例の心室性頻拍症の小児にメキシレチン一回1.5mg/kgから5mg/kgを服用後, 経時的に血中濃度を測定した。時間血中濃度曲線は1-コンパートメントモデルによく一致し, その薬物動態パラメーターを計算した。結果は表1のごとくでありこのパラメーターを使い, 各個々の例で反復服用時の定常状態での血中濃度を推定した。この推定値より小児の標準投与量は6mg/kg/日から15mg/kg/日と推測した。

緒 言

小児期にみられる心室性不整脈のうち, 突然死の危険性のある心室性頻拍に対する治療の適応, 治療薬剤の検討がなされている^{1)~3)}。

キニジン系薬物は心室性頻拍, 心室細動などの重篤な副作用を認める場合があり, リドカイン系薬剤のうち, 最も繁用されているリドカインは生体内薬物利用度が低いため経口投与による治療に適さず, 効果時間も短い欠点がある⁴⁾。今回検討したメキシレチンは電気生理学的特性がリドカインによく類似し⁵⁾⁶⁾、しかも経口投与が可能であり, 比較的安全に投与されると, 成人領域から報告されている^{7)~9)}。しかし, 小児領域では薬物動態理論上のパラメーターの報告もなく投与量の基準が不明である。そこで我々は小児期に発見され

た心室性頻拍症で治療および治療薬選定のためメキシレチン投与をうけた患児に経時的に血中濃度を測定し, 薬物動態を検討したので報告する。

対 象

心室性頻拍の治療および治療薬選定のためメキシレチン投与をうけ, 経時的に採血された11例(男児3名女児8名)で, 年齢は7歳から13歳, 体重は20kgより56kgである。

なお患者にはメキシレチン服用の必要性, 薬の性質, 副作用などについて説明し経時的採血の同意を得た。

方 法

本剤はカプセル製剤(1カプセル50mg)でカプセルをはずしての服用ができないため, 1回投与量は50mg, 100mg, 150mgで体重あたりは1.5mg/kgから5mg/kgとなった。

食後1~3時間に服用後1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間に採血し血漿中濃度を測定した。測定は日本ペー

別刷請求先: (〒446) 愛知県安城市御幸本町12-38
愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院
小児科 小川 昭正

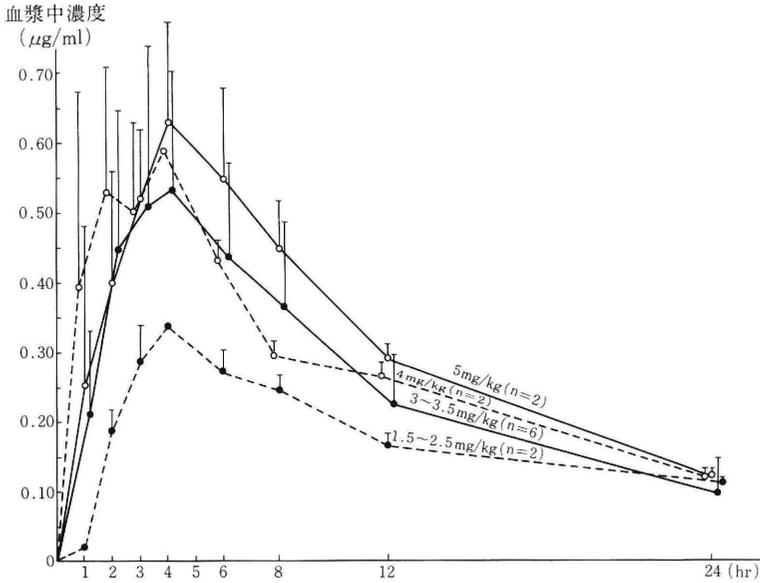


図1 メキシレチン 1回服用後の血漿中濃度の経時変化 (Mean+SD)

表1 Mexiletine 投与量別 Pharmacokinetic Parameters

投与量	症例数	Cmax (µg/ml)	Tmax (hr)	AUC (µgml ⁻¹ hr)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)
1.5~2.5mg/kg	2	0.30±0.01	4.1±0.5	5.8±0.5	1.0±0.1	11.1±2.1
3~3.5mg/kg	6	0.56±0.12	3.3±0.4	7.8±1.2	0.8±0.1	8.4±2.1
4mg/kg	2	0.59±0.13	2.7±1.1	8.0±0.7	1.0±0.1	8.2±0.4
5mg/kg	2	0.68±0.2	3.7±1.8	9.1±0.1	1.0±0.2	7.2±3.2
平均	—	—	3.5±1.3	—	0.9±0.2	8.5±2.9

リンガーインゲルハイム(株)西医薬研究所にてBradbrookらの方法を一部改変してガスクロマトグラフィーにて行った¹⁰⁾。薬物動態値、連続投与時の血漿中濃度の推移は、山岡清著の薬物速度論入門によるプログラムを一部改変して処理しとめた²¹⁾²²⁾。

結果

メキシレチン投与量別の症例数は1.5~2.5mg/kg服用2例、3~3.5mg/kg服用6例、4mg/kg服用2例、5mg/kg服用2例であった。投与量別の血漿中濃度の推移を図1に示した。血漿中濃度は、用量依存性に上昇し、最高血漿中濃度 (Cmax) の平均はそれぞれ0.30µg/ml、0.56µg/ml、0.59µg/ml、0.68µg/mlであった。血漿中濃度を1-コンパートメントモデルと2-コンパートメントモデルにあてはめたところ、1-コンパートメントモデルによく適合したのでパラメーターはこのモデルにて求めた (表1)。

曲線下面積 (AUC: 台形法) は、1.5~2.5mg/kg 群

5.8µg hr/ml、3~3.5mg/kg 群7.83µg hr/ml、4mg/kg 群8.04µg hr/ml、5mg/kg 群7.63µg hr/mlであった。

排泄相の生物学的半減期は8.45±2.89hrであった。反復経口投与を行い、定常状態になったと考えられる3~4日頃に血中濃度を4例で測定した得た。それらの例で1回投与時の薬物動態値をもとに、反復投与時の時間血中濃度をシュミレーションしたグラフに実例血漿中濃度を黒点で示したものが図2であり、よく一致するものが多かった。そこで各症例で1回経口投与群の薬物動態値をもとに反復投与時の血中濃度のシュミレーションを行い、定常状態の最高、最低、平均血漿中濃度を計算し、各々の仮想経口投与量における平均と標準偏差を計算した (表2)。

この表から、分2投与では1日の最高最低の血中濃度の変動が激しいため分3投与の方がよく、できれば分4投与の方が安定した血中濃度が得られることがわ

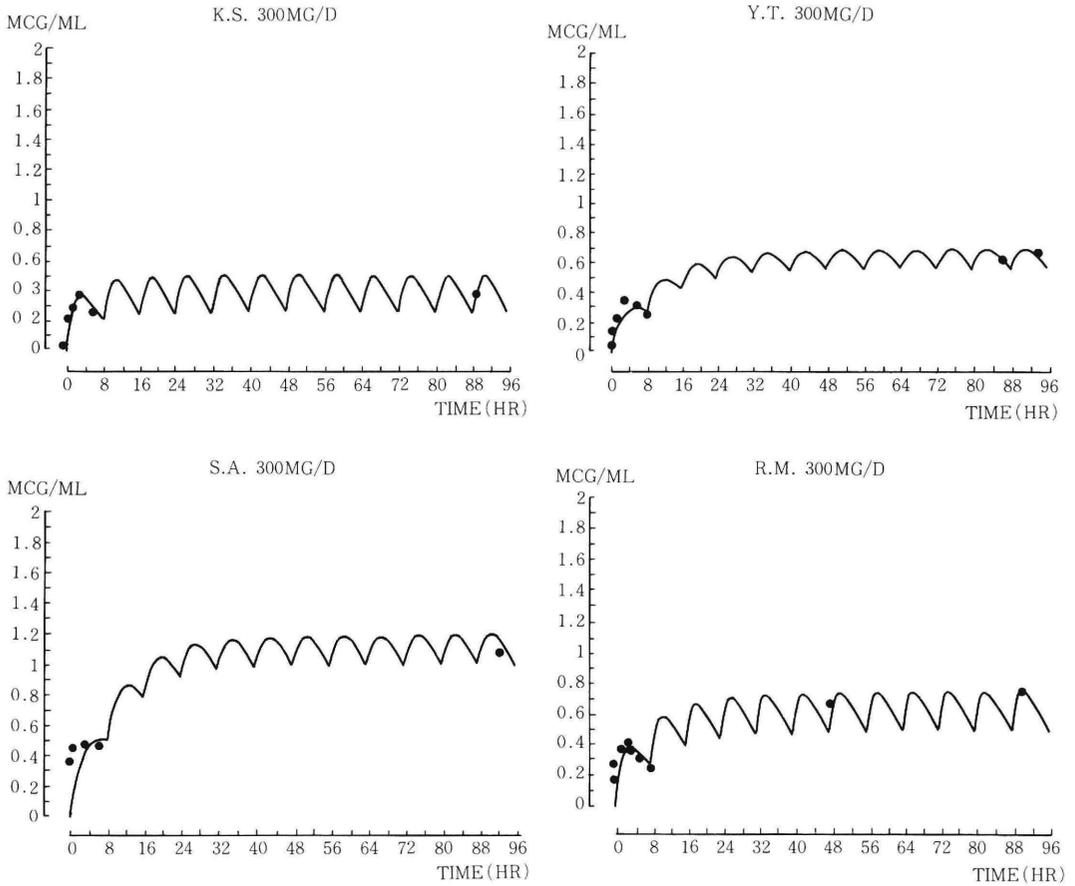


図2 連続投与におけるシュミレーション曲線と実測値

表2 定常状態の最高 最低 平均血漿中濃度

投与量	Css max $\mu\text{g/ml}$	Css min $\mu\text{g/ml}$	Css mean $\mu\text{g/ml}$
6mg/kg/日分3	0.70±0.20	0.49±0.13	0.61±0.16
9mg/kg/日分3	1.06±0.30	0.73±0.19	0.91±0.24
12mg/kg/日分3	1.41±0.41	0.97±0.25	1.21±0.31
15mg/kg/日分3	1.75±0.51	1.22±0.32	1.52±0.39
18mg/kg/日分3	2.11±0.61	1.46±0.38	1.82±0.47
8mg/kg/日分4	1.87±0.25	0.71±0.19	0.81±0.21
12mg/kg/日分4	1.31±0.37	1.06±0.28	1.21±0.32
16mg/kg/日分4	1.74±0.49	1.41±0.37	1.62±0.42
20mg/kg/日分4	2.18±0.62	1.76±0.46	2.02±0.53
6mg/kg/日分2	0.81±0.24	0.41±0.11	0.61±0.16
8mg/kg/日分2	1.08±0.32	0.54±0.14	0.81±0.21
10mg/kg/日分2	1.35±0.40	0.68±0.18	1.01±0.26
12mg/kg/日分2	1.62±0.48	0.81±0.21	1.21±0.32
14mg/kg/日分2	1.88±0.57	0.95±0.25	1.42±0.37
16mg/kg/日分2	2.16±0.64	1.08±0.28	1.62±0.42

かる。また治療域を成人例の報告の0.5~2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ⁹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾とすれば、分3か分4にて投与する場合は6mg/kg/dayより漸次増加させ15mg/kg/dayまで増加させ得る例が多いことが推定された。

考 案

メキシレチンはVaughan Williams分類のクラスIbに属し、リドカインと類似した作用を有する。電気生理学的には(1) Purkinje線維の自動能の抑制と伝導の抑制(2) Purkinje線維および心室筋線維の有効不応期が活動電位持続時間に対して相対的に延長することにより抗不整脈作用を表すと考えられている⁵⁾¹⁴⁾。

しかし、リドカインと異なり経口投与後の生体内薬物利用度が高く、排泄相の半減期が長く経口投与に適し成人領域の有用な薬剤との報告が多い。諸家の報告によればメキシレチン血漿中濃度は経口投与後2~4時間で最高となり生体内に広く分布(Vd: 2.1~5.7 L/kg)した後に代謝され多くは尿中に排泄される^{11)~13)15)}。

投与量について成人の検討では欧州で維持量として通常600~750mg/日が投与され、心室性期外収縮の抑制効果はプロカインアミド3.0~4.5g/日とほぼ同等ないし優れていると言われている¹⁸⁾¹⁹⁾。一方、日本人では300~450mg/日が妥当であり、症例によって600mg/日も使うとの報告がある⁷⁾。

そこで今回の検討はメキシレチンの小児における投与量のガイドラインを知るために計画した。成人の報告では2-コンパートメントモデルに適合したとの報告が多いが⁵⁾⁹⁾¹³⁾、この点については投与直後の採血時間の間隔が長いことまた吸収のパラッキが多く、経静脈投与ほど正確に血中濃度の変化がとらえられないため1-コンパートメントモデルにより適合している結果となった。しかし経口反復投与における血中濃度推定には、1-コンパートメントモデルの使用でよい結果を得ると思われる。パラメーターを成人の報告と比較すると、最高血漿中濃度到達時間(Tmax)を得る時間は、ほぼ3時間と同様の結果であるが、T1/2は8.5時間と成人の報告の10~13時間^{11)~13)}より排泄が速い結果であり、投与間隔を考える必要のある例もあることを示している。

反復投与時の血中濃度の推定は、パラメーターの平均値を使用することも考えられるが、各例のばらつきが存在することより、各症例のパラメーターを用いおのおの例における仮想した種々の投与量での正常状

態での最高、最低、平均血中濃度を算出し、その平均と標準偏差を計算した。これにより新しい例に投与する時、個体差も含めたバラッキを考えた場合、小児では分3か分4投与では6mg/kg/dayから15mg/kg/dayが投与量と考えられた。

しかし一方Holtらは生後2週の女児で治療域に達するために25mg/kg/day投与した例と、生後20カ月の男児で15mg/kg/day投与し1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血中濃度であった例を報告している。今回の検討した投与量より多いのは対象年齢が異なり乳児では細胞外液量が多く分布容積(Vd)が多い可能性が高く、有効血中濃度に達するためには体重あたりより多量必要になるとおもわれるが、この点に関してはこれからの検討をまちたい。

最後に、血漿中メキシレチン濃度を測定していただいた日本ベーリンガーインゲルハイム(株)西医薬研究所に深謝します。

なお本論文の要旨は昭和61年7月19日第22回日本小児循環器学会総会(於大阪)にて発表した。

文 献

- 1) 原口寿夫, 新村一郎: 『Holter心電図からみた不整脈』心室性頻拍症の重症度判定と治療への応用。日小循誌, 1: 14, 1985.
- 2) 新村一郎, 原口寿夫, 横山修三, 戸塚武和, 真部秀治, 斎木和夫: 原発性心室性頻拍児童の運動負担試験及び24時間心電図所見—学童心臓検診における検出例を中心として—。日児誌, 87: 48, 1983.
- 3) 松島正気, 長嶋正実, 小川昭正, 奥村直哉, 兼子哲一, 大須賀明子, 矢崎雄彦, 岡島光治: 小児の心室性頻拍症の臨床的検討。日小循誌, 2: 321, 1987.
- 4) Parkison, P.I., Margolin, L. and Dickinson, D.S. P.: Oral lignocaine: Its absorption and effectiveness in ventricular arrhythmia control. Brit. Med. J., 2: 29, 1970.
- 5) Singh, B. and Williams, E.M.V.: Investigation of the mode of action of a new antidysrhythmic drug Kö 1173. Brit. J. Pharmacol., 44: 1, 1972.
- 6) Iwamura, N., Shimizu, T., Toyoshima, H., Toyama, J and Yamada, K.: Electrophysiological actions of a new antiarrhythmic agent on isolated preparations of the canine purkinje fiber and ventricular muscle. Cardiology, 61: 329, 1976.
- 7) 山田和生, 外山淳治, 小川宏一, 神戸 忠, 元田憲, 下村克郎, 杉本恒明, 外畑 巖, 竹沢英郎, 伊東裕康, 藤浪隆夫, 水野 康, 村上暎二, 山崎 昇, 渡辺 務: 不整脈治療薬 Mexiletine カプセルの効果と安全性の検討。薬理と治療, 11: 695, 1983.
- 8) Podrid, P.J. and Lown, B.: Mexiletine for ventricular arrhythmias. Am. J. Cardiol., 47:

- 895, 1981.
- 9) Campbell, R.W.F., Talbot, R.G., Julian, D.G. and Prescott, L.F.: Long term treatment of ventricular arrhythmias with oral mexiletine. *Postgrad. Med. J.*, 53(Suppl. 1): 146, 1977.
 - 10) Bradbrook, I.D., James, C. and Rogers, H.J.: A rapid method for the determination of plasma mexiletine levels by gas chromatography. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 4: 380, 1977.
 - 11) Prescott, L.F., Pottage, A. and Clements, J.A.: Absorption, distribution and elimination of mexiletine. *Postgrad. Med. J.*, 53(Suppl. 1): 50, 1977.
 - 12) Ohashi, K., Ebihara, A., Hashimoto, T., Hosoda, S., Kondo, K. and Oka, T.: Pharmacokinetics and the antiarrhythmic effect of mexiletine in patients with chronic ventricular arrhythmias. *Arzneim-Forsch/Drug. Res.*, 34(1): 503, 1984.
 - 13) 加藤林也, 外畑 巖, 林 博史, 横田充弘, 山内一信, 都築実紀, 棚橋淑文: 不整脈治療薬 Mexiletine の pharmacokinetics と pharmacodynamics. *臨床薬理*, 13: 505, 1982.
 - 14) Arita, M., Goto, M., Nagamoto, Y. and Saikawa, T.: Electrophysiological actions of mexiletine on canine purkinje fibers and ventricular muscle. *Br. J. Pharmacol.*, 67: 143, 1979.
 - 15) Harrison, D.C., Meffin, P.J. and Winkle, R.A.: Clinical pharmacokinetics of antiarrhythmia drugs. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 10: 217, 1977.
 - 16) Campbell, P.S. IV, Kelly, J.D. and Adgey, A.A. G.: The clinical pharmacology of mexiletine. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 6: 103, 1978.
 - 17) Pottage, A.: Oral dosage schedules for mexiletine. *Postgrad. Med. J.*, 53(Suppl. 1): 155, 1977.
 - 18) Campbell, R.W.F., Talbot, R.G. and Dolder, M. A.: Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction treated with procainamide or mexiletine. *Postgrad. Med. J.*, 53(Suppl. 1): 150, 1977.
 - 19) Jewitt, D.K., Mackson, G. and McComish, M.: Comparative antiarrhythmia efficacy of mexiletine, procainamide and tolamolol in patients with symptomatic ventricular arrhythmias. *Postgrad. Med. J.*, 53(Suppl. 1): 158, 1977.
 - 20) David, W.H., Anthony, C.W., Paul, V.C. and Michael, T.: Paediatric use of mexiletine and disopyramide. *Br. Med. J.*, 2: 1476, 1979.
 - 21) 山岡 清, 谷川原祐介: マイコンによる薬物速度輸入門. 南江堂, 東京, 1983, p. 159—192.
 - 22) 田村善蔵, 堀岡正義 編集: 薬物治療適正化のための薬物血中濃度測定の実際. 薬業時報社, 東京, 1985, p. 32—57.

The Pharmacokinetics of Mexiletine Following One Oral Administration in Children with Ventricular Arrhythmias

Akimasa Ogawa¹⁾, Naoya Okumura¹⁾, Masaki Matsushima¹⁾, Masami Nagasima²⁾, Toshiyuki Asai²⁾, Munehiro Nakasima²⁾, Takasi Kimura³⁾, Takako Maki³⁾, Nobuo Tauchi³⁾, Hiroshi Tanaka⁴⁾, Tetuichi Kaneko⁴⁾, ryousuke Ogura⁴⁾, Akiko Osuga⁴⁾, Toshihiko Watanabe⁵⁾, Yasuo Hojo⁵⁾, Tameo Hatano⁶⁾ and Akito Tuji⁶⁾

1) Department of Pediatric Cardiology, Chukyo Insurance Hospital

2) Department of Pediatrics, Nagoya University Medical School

3) Department of Pediatrics Cardiology, Meijo Hospital

4) Department of Pediatrics, Fujita Gakuen University School of Medicine

5) Department of Pediatrics, Nagoya National Hospital

6) Department of Pediatrics, The Japanese Red Cross Nagoya First Hospital

Mexiletine in dose of 1.5 mg/kg to 5 mg/kg was administered orally to 11 children with ventricular tachycardia, and the plasma concentration was measured.

These plasma mexiletine concentration time data were well fitted to one-compartment open pharmacokinetic models. The parameters were shown in the Table. The simulated time-concentration curve of multiple oral dosings by those kinetic parameters were calculated in each case.

From those data we estimated that the optimal doses of mexiletine in children was 6 mg/kg/day to 15 mg/kg/day.