

# 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2013に準拠して作成

## 重症筋無力症治療剤

# メスチノン<sup>®</sup>錠60mg

MESTINON<sup>®</sup> Tab.60mg

剤形	糖衣錠
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錠中、日局ピリドスチグミン臭化物 60.0mg を含有する。
一般名	和名：ピリドスチグミン臭化物 洋名：Pyridostigmine Bromide
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年10月1日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（販売名変更による） 発売年月日：2002年12月20日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 営業本部 営業企画部 学術情報課 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a>

本IFは2014年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 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 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」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 2013」は，平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては，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ある。

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，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。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	11
		3. 臨床成績	11
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 一般名	2	2. 薬理作用	13
3. 構造式又は示性式	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	16
5. 化学名（命名法）	2	2. 薬物速度論的パラメータ	16
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	17
7. CAS 登録番号	3	4. 分布	17
		5. 代謝	17
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		6. 排泄	18
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	8. 透析等による除去率	18
3. 有効成分の確認試験法	6	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
4. 有効成分の定量法	6	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
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 製剤の組成	7	5. 慎重投与内容とその理由	19
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	7. 相互作用	20
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	8. 副作用	21
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	9. 高齢者への投与	22
7. 溶出性	9	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	22
8. 生物学的試験法	9	11. 小児等への投与	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	13. 過量投与	23
11. 力価	10	14. 適用上の注意	23
12. 混入する可能性のある夾雑物	10		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10		
14. その他	10		

15. その他の注意	23
16. その他	23

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
11. 薬価基準収載年月日	27
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	27
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27

#### X I. 文献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28

#### X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29

#### X III. 備考

その他の関連資料	30
----------	----

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

メスチノン<sup>®</sup>はスイス、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社において開発された抗コリンエステラーゼ剤でネオスチグミンと同じくカルバミン酸誘導体である。1945年にアメリカ、ロシュ社 Urban らによって合成されたメスチノンは数多くの動物実験の後、1952年以來臨床にも試用された。

作用が緩和で、安全域が広く副作用の少ない、優れた重症筋無力症治療剤であることが確認され、1953年11月よりメスチノンの商品名で市販されるに至った。本邦においては、1970年に日本ロシュ株式会社(現 中外製薬株式会社)がメスチノン「ロシュ」錠の商品名で発売した。共和薬品工業株式会社は2002年9月に、日本ロシュ株式会社が販売していたメスチノン「ロシュ」錠の承認を承継し、名称をメスチノン錠と変更して販売することとなった。

なお、医療事故防止のため平成20年10月1日に販売名を「メスチノン錠」から「メスチノン錠 60mg」として代替新規承認を取得し、同年12月に薬価収載された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 一般骨格筋のほか脳神経支配下の小骨格筋に優れた効果がある。

特に、嚥下障害や構音障害などの球麻痺症状、及び眼瞼下垂、複視、眼球運動障害などの眼筋障害に優れた効果がある。

(2) Neostigmine 様の Cholinesterase 活性阻害および特有の薬理作用を示すが、その活性はより緩和であって、作用は徐々に発現するが持続的である。<sup>1)</sup>

(3) 主な副作用は、下痢、腹痛、発汗、骨格筋の線維性攣縮、流涎等である。

(4) 重大な副作用として、コリン作動性クリーゼがあらわれることがある。

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名:

メスチノン<sup>®</sup>錠 60mg

(2) 洋名:

Mestinon<sup>®</sup> Tab.60mg

(3) 名称の由来:

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法):

ピリドスチグミン臭化物

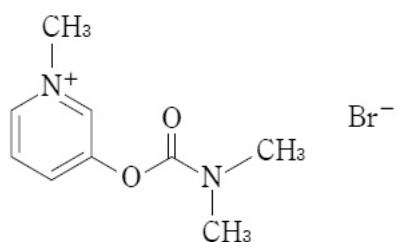
(2) 洋名(命名法):

Pyridostigmine Bromide (JAN,INN)

(3) ステム:

-stigmine:アセチルコリンエステラーゼ阻害剤

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量: 261.12

### 5. 化学名(命名法)

3-Dimethylcarbamoyloxy-1-methyl pyridinium bromide(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

記号番号 : Ro01-5130

7. CAS 登録番号

101-26-8



---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

(2) 溶解性：

溶 媒	日局表現
水	極めて溶けやすい
エタノール(95) 酢酸(100)	溶けやすい
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

溶解度(室温)<sup>2)</sup>：pH1.2：1g/mL以上、pH4.0：1g/mL以上、pH6.8：1g/mL以上、水：1g/mL以上

(3) 吸湿性：

潮解性である。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：153～157℃

(5) 酸塩基解離定数<sup>2)</sup>：

pKa：1.046（4級アミン、吸光度法）

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

本品 1.0 g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.0 ～ 6.0 である。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 温度、湿度、光による安定性

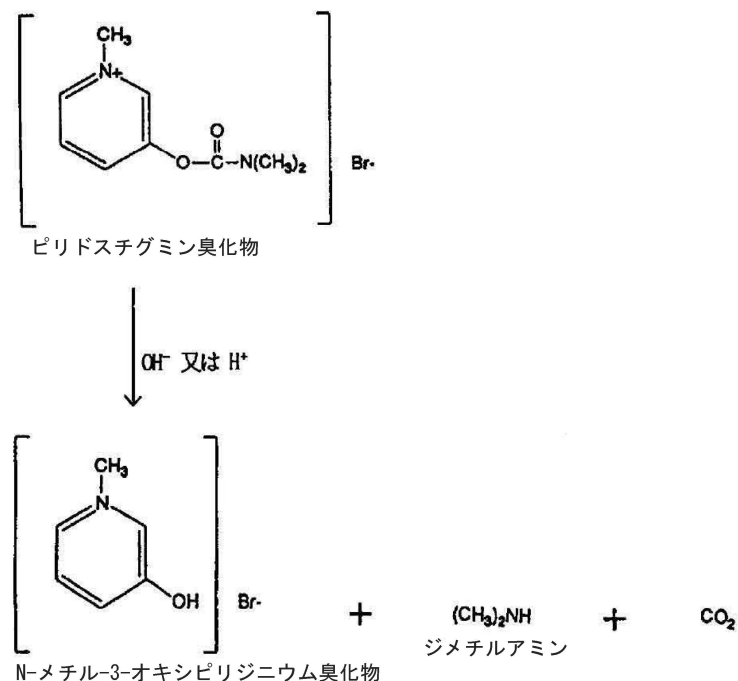
ピリドスチグミン臭化物は極めて吸湿性であるが、温度、湿度、直射日光に対して比較的安定であった。

[試験項目：性状、定量試験、分解産物(N-メチル-3-オキシピリジニウム臭化物)の定量試験]

試験区分	試験期間	試験条件	包装形態	性状	ピリドスチグミン臭化物含量(%)	N-メチル-3-オキシピリジニウム臭化物含量(%) *	
長期保存試験	24 ヶ月	室温	密封遮光容器	白色	99.0	1.2	
苛酷試験	温度	5 ヶ月	45±1℃	密封褐色ガラス容器	白色	102.0	1.2
	湿度	2 ヶ月	室温	開封ガラス容器	淡黄色液状	101.0	1.3
			25±2℃ 70±2%RH			99.4	2.4
光	5 ヶ月	直射日光	密封ガラス容器	微黄色	100.3	1.8	

\* 分解産物含量(%)は分解産物をピリドスチグミン臭化物に換算して求めた。

### (2) 強制分解による生成物(酸、アルカリによる強制分解)



### (3) 溶液中での安定性

本品の1%水溶液(pH4、5、6、7、8、8.2、8.5、9)を、室温及び45℃で4ヶ月間保存したところ、室温ではpH9以上、45℃ではpH6以上でピリドスチグミン臭化物の分解が認められた。

### 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「ピリドスチグミン臭化物」による

- (1) ライネッケ塩試液による沈殿反応
- (2) 水酸化ナトリウム試液によるジメチルアミンの合成
- (3) 紫外可視吸光度測定法による吸収スペクトル
- (4) 臭化物の定性反応

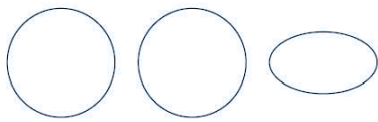
### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方「ピリドスチグミン臭化物」による  
電位差滴定法(0.1mol/L 過塩素酸)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

販売名	剤形	色	外形・大きさ等	識別コード
メスチノン錠60mg	糖衣錠	だいたい色		KW600
			直径：約9.2mm 厚さ：約5.2mm 質量：約350mg	

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

IV-1-(1)参照

SP包装資材に表示。

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

1錠中、日局ピリドスチグミン臭化物 60.0mg を含有する。

(2) 添加物 :

軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプン、ポビドン、アルファー化デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、コメデンプン、アラビアゴム末、パラフィン、流動パラフィン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

(3) その他 :

該当資料なし

### 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

##### (1) 加速試験での安定性<sup>3)</sup>：

メスチノン錠 60mg で実施した加速試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	加速試験
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±1℃、湿度：75±5%RH
包装形態	SP 包装品

##### SP 包装品\*(n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	だいたい色の糖衣錠	だいたい色の糖衣錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	60 分間 80%以上	93.8%	85.7%	85.4%	85.6%
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.6%	99.7%	98.7%	97.2%

\*SP 包装品：未包装バルク製剤を両面アルミニウム箔で SP 包装しポリプロピレン袋に充てんしたもの。

##### (2) 無包装下の安定性<sup>4)</sup>：

メスチノン錠 60mg で実施した苛酷試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	苛酷試験(温度、湿度、光)
試験期間	90 日間
試験条件	温度：40±2℃ 湿度：25±1℃、75±5%RH 光：25℃、曝光量 60 万 lux・hr
包装形態	温度：遮光・気密容器 湿度：遮光・開放 光：気密容器

##### 1) 温度(遮光・気密容器)

試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	だいたい色の糖衣錠	だいたい色の糖衣錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	60 分間 80%以上	98.8%	93.5%	90.2%	92.5%
硬 度	—	5.0kg	4.5kg	3.9kg	3.9kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.1%	99.3%	97.9%	97.3%

2) 湿度(遮光・開放容器)

試験項目	規 格	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	だいたい色の糖衣錠	だいたい色の糖衣錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	60 分間 80%以上	98.8%	99.9%	96.1%	93.2%
硬 度	—	5.0kg	4.6kg	3.8kg	3.2kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.1%	99.2%	99.6%	99.4%

3) 光(気密容器)

試験項目	規 格	開始時	60 万 lux・hr
性 状	だいたい色の糖衣錠	だいたい色の糖衣錠	変化なし
溶出試験	60 分間 80%以上	98.8%	95.9%
硬 度	—	5.0kg	5.5kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.1%	99.1%

5. 調製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

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたピリドスチグミン臭化物 60mg 錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
60mg	50rpm	水	60 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) ライネッケ塩試液による沈殿反応
- (2) 臭化物の定性反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. カ 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

N-メチル-3-オキシピリジニウム臭化物、ジメチルカルバミン酸 3-ピリジル

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

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

重症筋無力症

### 2. 用法及び用量

通常成人 1 日 3 錠を 1 日 3 回に分けて経口投与する。

ただし、医師の監督下に症状に応じて、適宜、用量および服用回数を増減することができる。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

#### (2) 臨床効果：

66 例(小児 14 例、成人 52 例)の一般臨床試験における有効率は 87.9% (58/66 例)で、症状別臨床効果は以下のとおりであった。

表. 症状別臨床効果

症 状	有効率(%) (有効以上)
眼瞼下垂	92.6 (50/54)
複 視	81.3 (26/32)
構音障害	84.6 (33/39)
嚥下障害	82.1 (32/39)
咀嚼障害	80.0 (4/5)
呼吸障害	61.3 (19/31)
四肢脱力	93.3 (42/45)

#### (3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：

該当資料なし



(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：

該当資料なし

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)：

該当資料なし

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：

該当資料なし

## 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

ネオスチグミン臭化物、ジスチグミン臭化物、アンベノニウム塩化物、エドロホニウム塩化物

### 2. 薬理作用

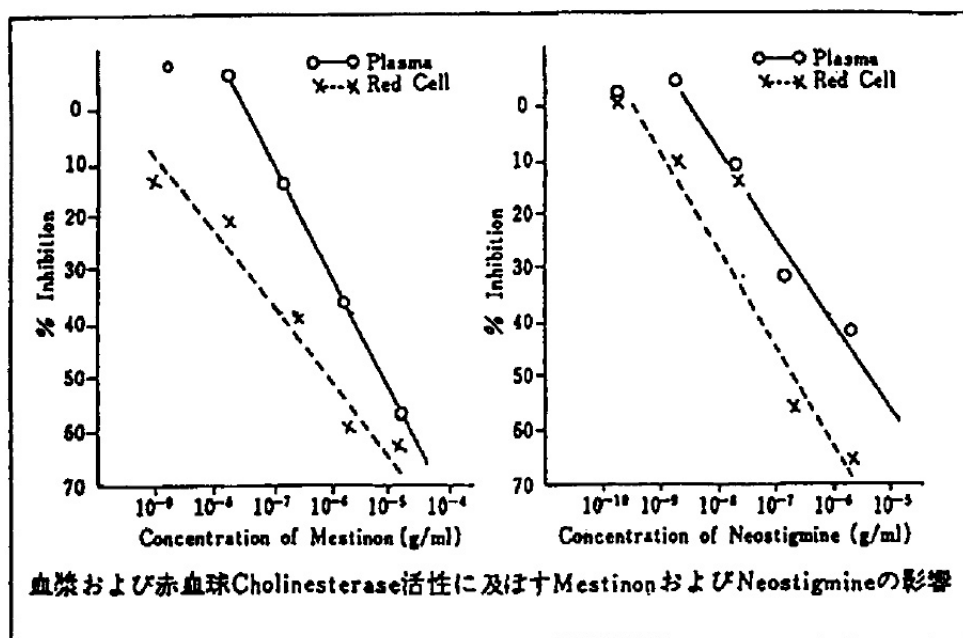
#### (1) 作用部位・作用機序<sup>1,5)</sup> :

メスチノン、主に神経筋接合部のコリンエステラーゼ活性を可逆的に阻害してアセチルコリンの分解を抑制する結果、間接的にアセチルコリンの作用を増強するとともに、自らもアセチルコリン様作用を呈する。メスチノンのコリンエステラーゼ阻害作用、アセチルコリン作用増強作用、抗クラレ作用等はいずれもネオスチグミンより弱く、作用発現は緩徐でより持続的であった。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績 :

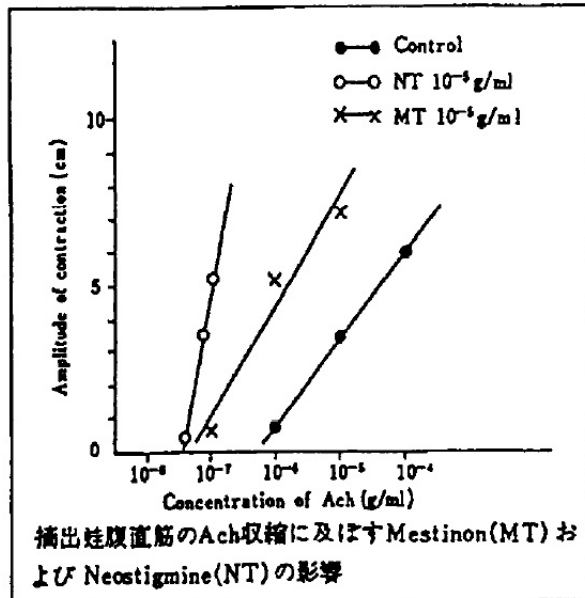
##### 1) コリンエステラーゼ阻害作用<sup>1)</sup>

メスチノン及びネオスチグミンの *in vitro* におけるラット赤血球及び血漿コリンエステラーゼ活性 50%阻害濃度 ( $ED_{50}$ ) は、赤血球ではそれぞれ  $10^{-6}$ g/mL、 $2 \times 10^{-7}$ g/mL、血漿では  $10^{-5}$ g/mL、 $8 \times 10^{-6}$ g/mL であり、メスチノンのコリンエステラーゼ阻害作用はネオスチグミンの約 1/2 であった。



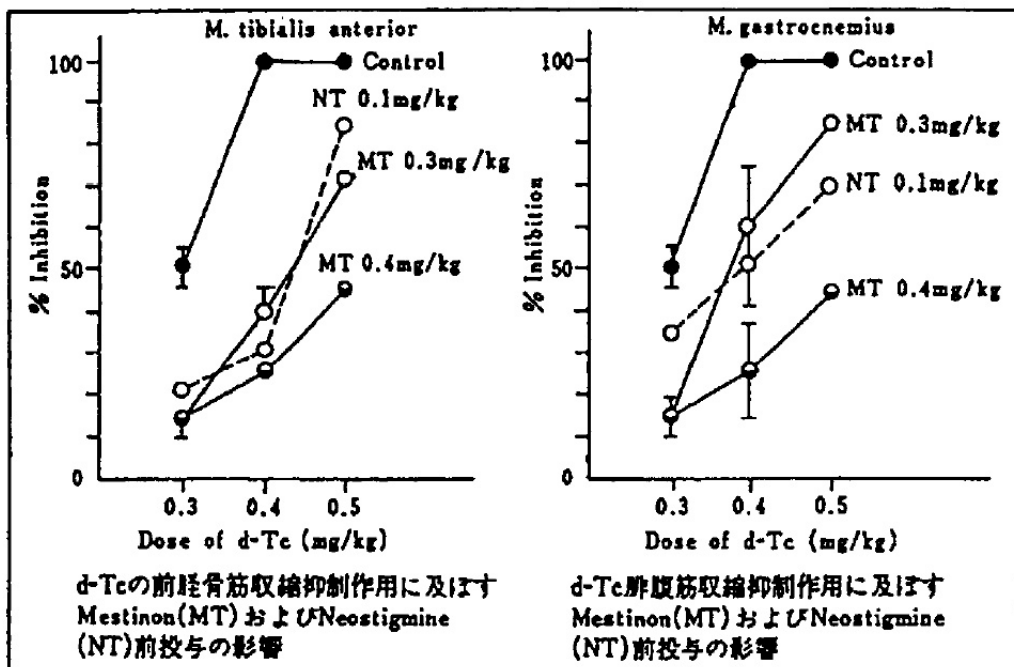
2) アセチルコリン作用増強作用<sup>5)</sup>

メスチノン<sup>5)</sup>は  $10^{-8} \sim 10^{-5}$ g/mL の濃度で摘出蛙腹直筋のアセチルコリンによる筋収縮を増強する。この増強作用はネオスチグミンの約 1/4 に相当した。



3) 抗クラレ作用<sup>5)</sup>

猫前脛骨筋及び腓腹筋において、メスチノンの抗クラレ作用はネオスチグミンの約 1/4 ~ 1/3 であった。



(3) 作用発現時間・持続時間<sup>6)</sup>：

作用発現時間：約 30 ～ 40 分

作用持続時間：約 3 ～ 6 時間

---

## 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：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間<sup>6)</sup>：

約 2 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>7~9)</sup>：

<参考：外国人における成績>

健康成人 11 例にピリドスチグミン臭化物として、60mg を単回経口投与したときの血中半減期は約 200 分であった。また、腎機能障害を有する患者 4 例に静脈注射したとき、腎機能障害のない患者 5 例と比べ半減期は約 3.4 倍に延長し、クリアランス値は約 1/4 に減少した。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」参照

(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) 解析方法：

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<sup>10)</sup>：

ヒトに経口投与した場合のバイオアベイラビリティは 14.3%である。

(4) 消失速度定数：

該当資料なし

(5) クリアランス<sup>10)</sup>：

全身クリアランスは 9.7mL/min/kg

(6) 分布容積<sup>10)</sup> :

1.03L/kg

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

### 3. 吸 収<sup>6)</sup>

吸収部位 : 腸管

### 4. 分 布

(1) 血液—脳関門通過性 :

該当資料なし(但し、以下の動物における試験から、血液—脳関門は通過しないと考えられる。)

<参考><sup>11)、12)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-ピリドスチグミン 100 $\mu$ g の筋注 30 分後及び 60 分後に種々の組織で放射能を測定したとき、尿中への排泄が最高頂に達した時点では、腎中に高濃度の放射能が検出される。腎ほどではないが、肝、腸内容、心臓、骨格筋、血中にも放射能が検出される。また、肺、脾、皮膚にも放射能があったが、脳、胸腺、腸壁、体脂肪には検出されなかった。

(2) 血液—胎盤関門通過性 :

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

(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 :

<参考>

VII-4-(1)を参照のこと。

### 5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

代謝部位・代謝経路 : 肝臓<sup>7)</sup>

主な代謝物 : 3-ヒドロキシ-N-メチルピリジニウム

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(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：

排泄部位：腎臓、肝臓<sup>7)</sup>

(2) 排泄率：

<参考：外国人によるデータ><sup>7)</sup>

重症筋無力症患者 5 例にピリドスチグミン 180 ～ 3600mg/日を経口投与したとき、投与後 24 時間の尿中未変化体総排泄率は 2 ～ 16% で、ネオスチグミンより高率であった。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

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) 消化管又は尿路の器質的閉塞のある患者〔蠕動運動を亢進させ、また排尿筋を収縮させるおそれがある。〕
- (3) 迷走神経緊張症の患者〔迷走神経を興奮させるおそれがある。〕
- (4) 脱分極性筋弛緩剤(スキサメトニウム塩化物水和物)を投与中の患者(VIII-7-(1)参照)

### 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) 気管支喘息の患者〔気管支平滑筋を収縮させ、気管支喘息の症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある(VII-1-(3)参照)。〕
- (3) 冠動脈閉塞のある患者〔冠血流を著しく低下させるおそれがある。〕
- (4) 徐脈のある患者〔心拍数低下を起こすおそれがある。〕
- (5) 消化性潰瘍のある患者〔胃液分泌を亢進させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6) てんかんの患者〔てんかんの症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7) パーキンソン症候群の患者〔パーキンソン症候群の症状を悪化させるおそれがある。〕



## 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) 重症筋無力症患者では、症状の重篤かつ急速な悪化をみる場合がある(クリーゼ)。

クリーゼには抗コリンエステラーゼ剤不足による**筋無力性のクリーゼ**(症状：呼吸困難、唾液排出困難、チアノーゼ、全身の脱力等)と同剤過剰による**コリン作動性クリーゼ**(症状：腹痛、下痢、発汗、流涎、縮瞳、線維性攣縮、徐脈等)とがある。

この2種類のクリーゼの鑑別は、次のとおりである。

1. **筋無力性クリーゼ**：エドロホニウム塩化物 10mg を小注射器にとり、まず 2mg を静注し、約 1 分前後で過敏反応がみられない場合に、残りの 8mg を投与する。これにより筋力の改善が認められれば、筋無力性クリーゼであるので、メスチノンを増量すべきである。

2. **コリン作動性クリーゼ**：エドロホニウム塩化物投与後に症状悪化がみられればコリン作動性クリーゼであるので、直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物 1～2mg を静注する。必要に応じて陽圧人工呼吸、気管切開等により気道を確保する。

(2) ムスカリン様作用軽減のために、**アトロピン硫酸塩水和物**を投与することは、コリン作動性作用を過小評価し、メスチノンの過剰投与を招くおそれがあるので、**常用すべきではない**。

## 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

### 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム塩化物水和物 (レラキシシン)	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強するおそれがある。	本剤が脱分極性筋弛緩剤の代謝を阻害するためと考えられている。

(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
副交感神経抑制剤 アトロピン硫酸塩水和物等	副交感神経抑制剤は、ムスカリン様作用を隠蔽し、本剤の過剰投与を招くおそれがある。	本剤と拮抗する。
コリン作動薬 アセチルコリン塩化物 ベタネコール塩化物等 コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル塩酸塩等	コリン作用が増強するおそれがある。	本剤はコリンエステラーゼを阻害するため、相互に作用が増強する。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要：

承認時迄の調査及び承認時以降の調査 589 例において、副作用は 207 例(35.1%)に認められた。

主な副作用は、下痢 87 件(14.8%)、腹痛 83 件(14.1%)、発汗 48 件(8.2%)、線維性攣縮 34 件(5.8%)、流涎 30 件(5.1%)等であった。(副作用調査終了時)

### (2) 重大な副作用と初期症状：

**重大な副作用(頻度不明)**

**コリン作動性クリーゼ：**本剤の過剰投与によりニコチン様作用として呼吸筋麻痺、線維性攣縮が、ムスカリン様作用として腹痛、下痢、発汗、流涎、縮瞳、徐脈等があらわれることがある。このような場合には直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物 1～2mg を静注する。また、必要に応じて陽圧人工呼吸、気管切開等により気道を確保し、症状改善がみられるまで慎重に観察する(VIII-6 参照)。

### (3) その他の副作用：

**その他の副作用**

次の症状があらわれた場合には、症状に応じて減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
骨格筋	骨格筋の線維性攣縮			
消化器	下痢(14.8%)、腹痛(14.1%)、流涎	悪心	腹鳴	嘔吐
循環器		動悸		
その他	発汗	頭痛	流涙、気管支分泌の亢進、耳鳴、発疹	縮瞳

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

抗コリンエステラーゼ剤投与に際しては、副作用としてしばしばムスカリン様作用及びニコチン様作用をみるが、メスチノン投与による副作用発現頻度は比較的 low、一般にきわめて軽度で、投与継続中に消失する例が少なくなかった。

■589例の患者にみられた副作用とその頻度

副作用	発現件数	発現率(%)
<b>ムスカリン様作用</b>		
下痢	87	14.8
腹痛	83	14.1
発汗	48	8.1
流涎	30	5.1
悪心	20	3.4
腹鳴	4	0.7
流涙	4	0.7
気管支分泌の亢進	1	0.2
<b>ニコチン様作用</b>		
線維性攣縮	34	5.8
呼吸筋麻痺(呼吸困難)	10	1.7
脱力	2	0.3
<b>その他</b>		
頭痛	18	3.1
動悸	11	1.9
喘息性気管支炎悪化	2	0.3
発疹	1	0.2
耳鳴	1	0.2

このほか血液像、肝機能検査所見及び尿所見については異常は特に認められなかった。

(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 :

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 :

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9. 高齢者への投与

高齢者へ投与する場合には、少量から投与を開始するなど投与量に留意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕

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) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。〔授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。〕

#### 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

本剤の過量投与により、コリン作動性クリーゼ(腹痛、下痢、発汗、流涎、縮瞳、線維性攣縮、徐脈等)が起こるおそれがある。このような場合には、直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物 1～2mg を静注する。また、必要に応じて陽圧人工呼吸、気管切開等により気道を確保し、症状改善がみられるまで慎重に観察する。(Ⅷ-6 参照)

#### 14. 適用上の注意

該当資料なし

#### 15. その他の注意

該当資料なし

#### 16. その他

該当資料なし

## 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 :

該当資料なし

(4) その他の薬理試験 :

マウス、ネコ、ラット及びウサギを用いて中枢神経系、呼吸循環器系、平滑筋などに及ぼす影響を検討したところ、特に問題となる所見は認められなかった。

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 :

急性毒性<sup>1)</sup>

LD<sub>50</sub>(mg/kg)

動物	系統・性	経口	腹腔内	皮下	
マウス	dd系	♂	17.3	2.3	1.5
		♀	16.0	1.0	1.5
ラット	Wistar系	♂	38.0	3.3	3.6
		♀	37.5	3.5	4.7

(2) 反復投与毒性試験 :

1) 亜急性毒性<sup>1)</sup>

ラット(Wistar系)に0.0375～2.4mg/kg/dayの各用量を4週間腹腔内投与し、経口では各々10倍量投与したところ、経口・腹腔内投与の最大投与量で、一般症状の変化、下痢、体重増加抑制が認められたが、各用量群の血液・尿所見、生化学的所見、各臓器の組織学的所見に本薬によると考えられる著しい異常所見は認められなかった。

2) 慢性毒性<sup>1)</sup>

ラット(Wistar系)に6、12、25、50、100mg/kg/日を26週間連続経口投与したとき、6mg/kg以上で体重増加の軽度抑制が、また50mg/kg以上の一部に下痢等のコリン作動性症状が認められた以外、血液・尿・生化学的所見及び主要臓器の病理組織学的所見に本薬によると考えられる著しい異常所見は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験<sup>13)</sup> :

器官形成期のラット(Wistar系)に12、50mg/kg及びウサギ(白色雑系)に5、20mg/kgを連続経口投与したとき、本薬によると考えられる著しい異常所見は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：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)

有効成分：ピリドスチグミン臭化物 毒薬

### 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

遮光、室温保存

吸湿注意

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

SP100錠

### 7. 容器の材質

SP包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム、ポリプロピレン袋

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ネオスチグミン臭化物、ジスチグミン臭化物、アンベノニウム塩化物、エドロホニウム塩化物

9. 国際誕生年月日

1953年12月1日(スイス)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：

メスチノン錠 60mg：2008年10月1日

(旧販売名)メスチノン錠(2009年8月31日経過措置期間終了)：1970年4月16日

承認番号：22000AMX02170

11. 薬価基準収載年月日

メスチノン錠 60mg：2008年12月19日

(旧販売名)メスチノン錠(2009年8月31日経過措置期間終了)：2002年9月20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

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

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
101787802	1239003F1046	620008751

17. 保険給付上の注意

該当資料なし



---

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 梶本礼義 ほか：現代の臨床、第 3 卷、10 号、P.645、1969.
- 2) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集、薬事日報社.
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(加速試験)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(無包装)
- 5) 梶本礼義：現代の臨床、第 2 卷、6 号、P.395、1968.
- 6) 岡正義 他編集：新開発医薬品便覧 第 3 版、薬業時報社、P.351、1983.
- 7) Nowell,P.T.,et al. : Brit.J.Pharmacol.、18、P.617、1962.
- 8) Breyer-Pfaff,U.,et al. : Clin.Pharmacol.Ther.、37、P.495、1985.
- 9) Cronnelly,R.,et al. : Clin.Pharmacol.Ther.、28、P.78、1980.
- 10) 第十五改正日本薬局方 解説書、ピリドスチグミン臭化物、廣川書店、2006.
- 11) Husain,M.A.,et al. : Brit.J.Pharmacol.、34、P.445、1968.
- 12) Birtley,R.D.N.,et al. : Brit.J.Pharmacol.、26、P.393、1966.
- 13) 島本暉郎 他：現代の臨床、第 3 卷、1 号、P.10、1969.

### 2. その他の参考文献

特になし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認事項とは異なる。

#### 【効能・効果】

重症筋無力症

#### 【用法・用量】

通常成人 1日 3錠を 1日 3回に分けて経口投与する。

ただし、医師の監督下に症状に応じて、適宜、用量および服用回数を増減することができる。

<参考>

同一成分薬の発売状況

国名	アメリカ			
会社名	Valeant Pharmaceutical International			
販売名	MESTINON			
剤形	注射剤	シロップ剤	普通錠	徐放錠
発売年	1982年			
効能又は効果	・重症筋無力症 ・非脱分極性筋弛緩薬や ガラミン(筋弛緩薬)の 拮抗薬		重症筋無力症	
用法及び用量	(重症筋無力症の場合) 経口が困難な場合に経口 量の 1/30 の量を筋注ま たは緩徐に静脈内投与す る。	通常、1日 600mg とし、 重症には 1日 1.5 g まで、 軽症には 60mg ~ 360mg を 投与する。	通常、1日 1~3錠を 1~2回に 分けて投与する。投与間隔は少 なくとも 6時間以上あけること。 緊急時は普通錠又はシロ ップ剤を用いること。	
規格・用量	5mg/mL	60mg/5mL	60mg	180mg

### 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