

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

重症筋無力症治療剤

ピリドスチグミン臭化物製剤

メスチノン[®]錠 60mg

Mestinon Tablets

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（JAN） 洋名：Pyridostigmine Bromide（JAN、INN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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） 販売開始年月日：2002 年 12 月 20 日
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 お問い合わせ窓口 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 https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本 IF は 2023 年 1 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020 年 4 月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I F と略す)が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構(以下、P M D A)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F 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 I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は, PMDA の医療用医薬品情報検索の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 I F を作成・提供するが, I F の原点を踏まえ, 医療現場に不足している情報や I F 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利用者自らが内容を充実させ, I F 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, I F が改訂されるまでの間は, 製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等, あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに, I F の使用にあたっては, 最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお, 適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」, 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり, その取り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

I F を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いただきたい。I F は日病薬の要請を受けて, 当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する, 医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが, 記載・表現には医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン, 製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは, 未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について, 製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており, MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより, 利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し, その客観性を見抜き, 医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり, I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	11
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	11
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	11
3. 製品の製剤学的特性	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
6. RMP の概要	2	2. 薬理作用	13
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	15
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	16
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	16
5. 化学名(命名法)又は本質	3	5. 分布	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	16
		7. 排泄	17
III. 有効成分に関する項目	5	8. トランスポーターに関する情報	17
1. 物理化学的性質	5	9. 透析等による除去率	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	10. 特定の背景を有する患者	17
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	11. その他	17
IV. 製剤に関する項目	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18
1. 剤 形	8	1. 警告内容とその理由	18
2. 製剤の組成	8	2. 禁忌内容とその理由	18
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	18
4. 力価	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	18
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	5. 重要な基本的注意とその理由	18
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	19
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	7. 相互作用	20
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	8. 副作用	21
9. 溶出性	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
10. 容器・包装	10	10. 過量投与	22
11. 別途提供される資材類	10	11. 適用上の注意	23
12. その他	10	12. その他の注意	23
V. 治療に関する項目	11		
1. 効能又は効果	11		
2. 効能又は効果に関連する注意	11		

IX. 非臨床試験に関する項目	24
1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24
X. 管理的事項に関する項目	26
1. 規制区分	26
2. 有効期間	26
3. 包装状態での貯法	26
4. 取扱い上の注意	26
5. 患者向け資材	26
6. 同一成分・同効薬	26
7. 国際誕生年月日	26
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日	27
9. 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
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	27
11. 再審査期間	27
12. 投薬期間制限に関する情報	27
13. 各種コード	27
14. 保険給付上の注意	27
X I. 文献	28
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28
X II. 参考資料	29
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	30
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	30
2. その他の関連資料	31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メスチノンはいすいす、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年以来臨床にも試用された。

1953年11月よりメスチノンの商品名で市販された。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. 製品の治療学的特性

- (1) 一般骨格筋のほか脳神経支配下の小骨格筋に効果がある¹⁾。

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効果がある¹⁾。

- (2) 本薬は、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。本薬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、抗クラー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^{2,3)}。(「VI.2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

- (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。(「VIII.8.副作用」の項参照)

- (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。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メスチノン[®]錠 60mg

(2) 洋名

Mestinon Tablets

(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(JAN)

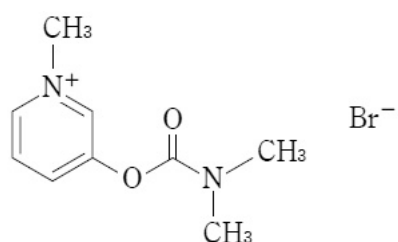
(2) 洋名(命名法)

Pyridostigmine Bromide (JAN,INN)

(3) ステム(s t e m)

-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: C₉H₁₃BrN₂O₂

分子量: 261.12

5. 化学名(命名法)又は本質

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

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)⁴⁾ : pH1.2 : 1 g/mL 以上、pH4.0 : 1 g/mL 以上、pH6.8 : 1 g/mL 以上、水 : 1 g/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⁴⁾

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 10 mL 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

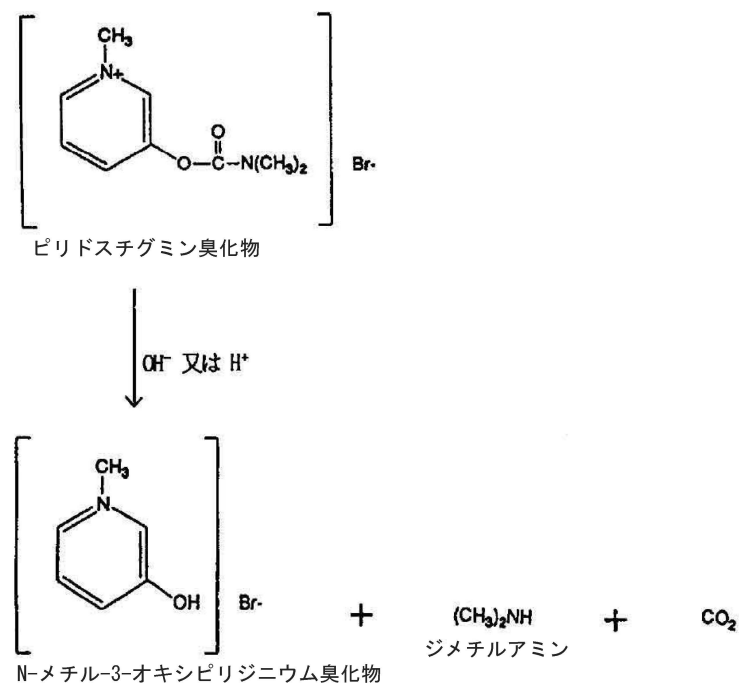
ピリドスチグミン臭化物は極めて吸湿性であるが、温度、湿度、直射日光に対して比較的安定であった。

[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 ヲ月	室温	密封遮光容器	白色	99.0	1.2
苛酷試験	温度	5 ヲ月	45±1℃	密封褐色ガラス容器	白色	102.0	1.2
	湿度	2 ヲ月	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 ヲ月	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、定量法

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

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 (0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 26.11 mg $C_9H_{13}BrN_2O_2$)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

糖衣錠

(2) 製剤の外観及び性状

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		KW600
	だいたい色	直径：約 9.2mm 厚さ：約 5.2mm 質量：約 350mg	

(3) 識別コード

IV-1-(2)参照

SP 包装資材に表示。

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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。

添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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

6. 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 ⁵⁾

メスチノン錠 60mg

保存条件	保存形態※	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	SP 包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※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

(2) 無包装下の安定性 ⁶⁾

メスチノン錠 60mg

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25℃、75%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
40℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 60 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 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
60 mg	50 rpm	水	60 分	80%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100 錠[10 錠(SP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

重症筋無力症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

国内一般臨床試験

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⁷⁾。

表 V-1 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)

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

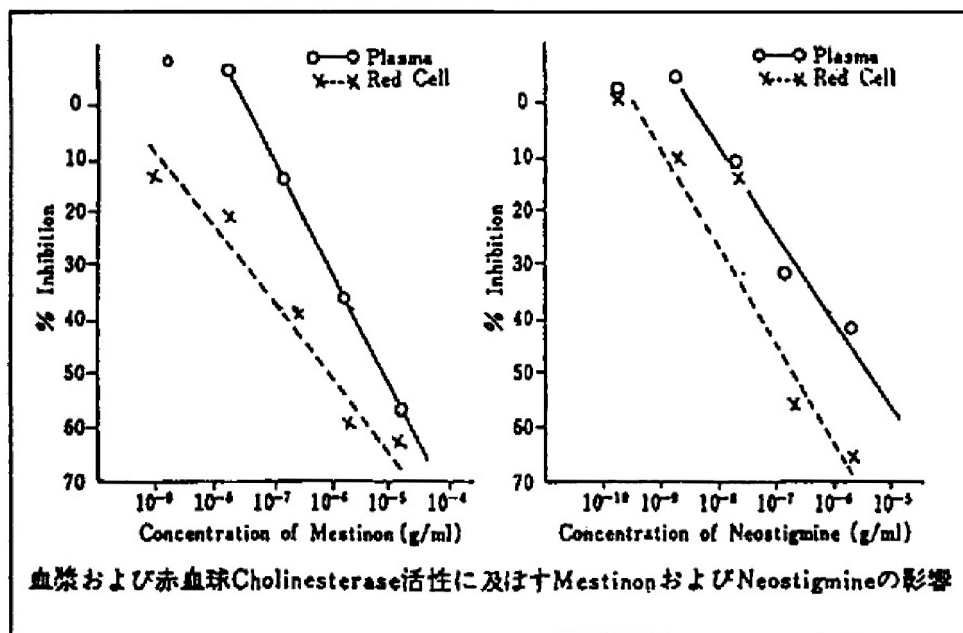
(1) 作用部位・作用機序^{2,3)}

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

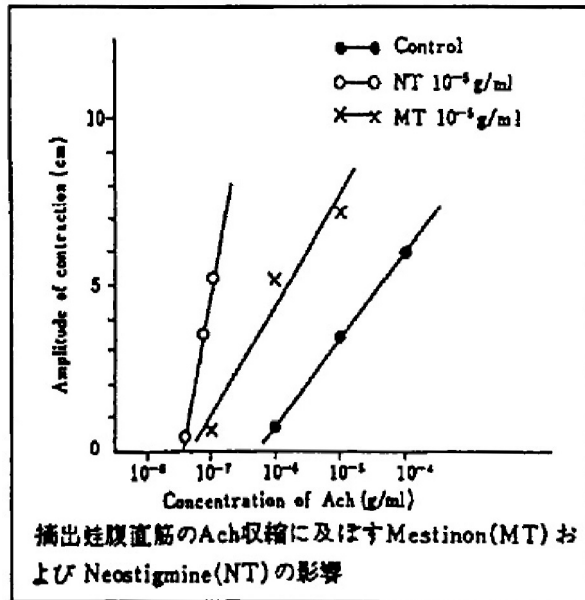
1) コリンエステラーゼ阻害作用²⁾

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、 2×10^{-7} g/mL、血漿では 10^{-5} g/mL、 8×10^{-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。



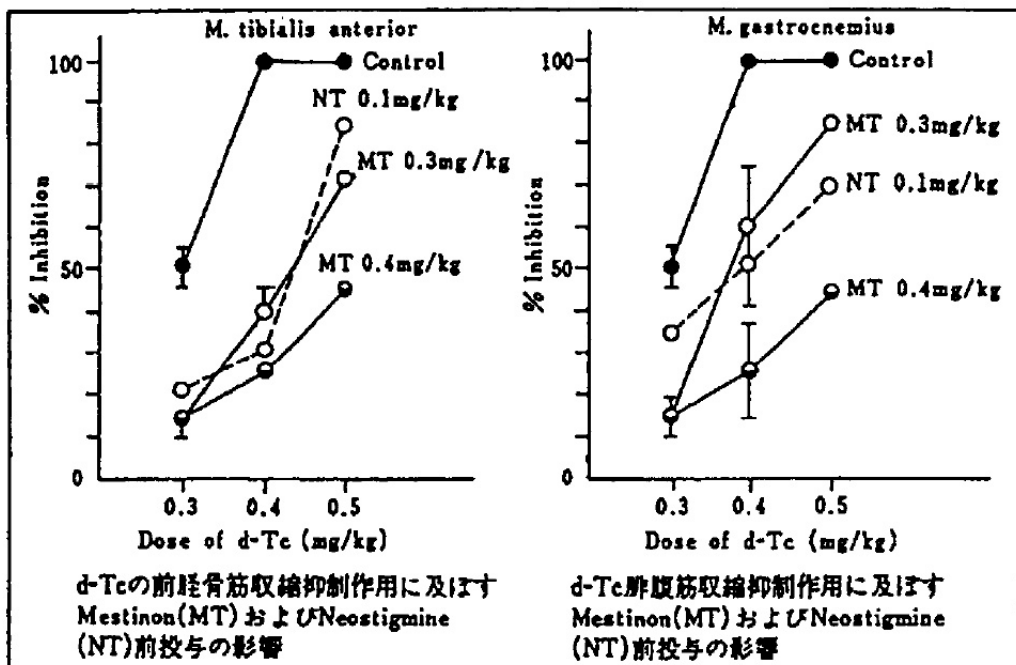
2) アセチルコリン作用増強作用³⁾

メスチノン³⁾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³⁾

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⁸⁾

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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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⁹⁾。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¹⁰⁾。重症筋無力症患者 5 例に経口投与したとき、投与後 24 時間の尿中未変化体総排泄率は 2 ～ 16% であった¹¹⁾ (外国人における成績)。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹²⁾

全身クリアランスは 9.7 mL/min/kg

(5) 分布容積¹²⁾

1.0 L/kg

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収⁸⁾

吸収部位：腸管

5. 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>^{13)、14)}

ラットに ¹⁴C-ピリドスチグミン 100 μ 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値に達した時点では、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) の項参照

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位・代謝経路：肝臓¹¹⁾

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(CYP等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位：腎臓、肝臓¹¹⁾

<参考：外国人によるデータ>¹¹⁾

重症筋無力症患者 5 例にピリドスチグミン 180 ～ 3600 mg/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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。]
- 2.3 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。]
- 2.4 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[10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
 - 8.1.1 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。
 - 8.1.2 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。[11.1.1、 13.1 参照]
- 8.2 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 徐脈のある患者

心拍数低下を起こすおそれがある。

9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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(レラキシン) [2.4 参照]	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

10.2 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

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 コリン作動性クリーゼ(頻度不明)

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。[8.1.2、13.1 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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

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。

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)

■ 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 (%)
ムスカリン様作用		
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
ニコチン様作用		
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
その他		
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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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。[8.1.2、11.1.1 参照]

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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²⁾

LD₅₀ (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²⁾

ラット(Wistar 系)に 0.0375 ～ 2.4 mg/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²⁾

ラット(Wistar 系)に 6、12、25、50、100 mg/kg/日を 26 週間連続経口投与したとき、6 mg/kg 以上で体重増加の軽度抑制が、また 50 mg/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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験¹⁵⁾

器官形成期のラット(Wistar 系)に 12、50 mg/kg 及びウサギ(白色雑系)に 5、20 mg/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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

SP 包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：有り

6. 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

7. 国際誕生年月日

1953 年 12 月 1 日（スイス）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表X-1 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
旧販売名 ^{注1)} メスチノン 「ロシュ」錠	1970年4月16日	45 (AM 輸)第96号	不明	1970年
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2002年9月
旧販売名 ^{注2)} メスチノン錠	〃	14500AMY00096	2002年9月20日	2002年12月20日
販売名変更 メスチノン錠 60mg	2008年10月1日 (代替新規承認)	22000AMX02170	2008年12月19日	2009年2月

注1)経過措置期限終了

注2)経過措置期限 2009年8月31日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
メスチノン錠 60 mg	1239003F1046	1239003F1046	101787802	620008751

14. 保険給付上の注意

該当資料なし

1. 引用文献

- 1) K E OSSERMAN : Am. J. Med. 1955 ; 19 (5) : 737-739
- 2) 梶本礼義, 他 : 現代の臨床. 1969 ; 3 : 645-658 (D-001086)
- 3) 梶本礼義 : 現代の臨床. 1968 ; 2 (6) : 395-405 (D-001090)
- 4) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集. 薬事日報社. (D-001087)
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験(加速試験)
- 6) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験(無包装)
- 7) 社内資料 : 臨床試験(D-001099)
- 8) 岡正義, 他編集 : 新開発医薬品便覧 第3版. 薬業時報社. 1983 ; pp.351 (D-001091)
- 9) Breyer-Pfaff, U., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1985 ; 37 : 495-501 (PMID : 3987173) (D-001093)
- 10) Cronnelly, R., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1980 ; 28 : 78-81 (PMID : 6993086) (D-001094)
- 11) Nowell, P. T., et al. : Br. J. Pharmacol. 1962 ; 18 : 617-624 (PMID : 14480648) (D-001092)
- 12) 第十八改正日本薬局方 解説書. 廣川書店. 2021 ; C-4467
- 13) Husain. M. A., et al. : Brit. J. Pharmacol. 1968 ; 34 : 445-450 (D-001096)
- 14) Birtley. R. D. N., et al. : Brit. J. Pharmacol. 1966 ; 26 : 393-402 (PMID : 5912686) (D-001097)
- 15) 島本暉郎, 他 : 現代の臨床. 1969 ; 3 (1) : 10-17 (D-001098)

2. その他の参考文献

該当資料なし

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	SANDOZ INC	Bausch Health US, LLC		
販売名	REGONOL	MESTINON		
剤形	注射剤	内用液	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	5 mg/mL	60 mg/ 5mL	60 mg	180 mg

※外国では、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

メスチノン錠 60mg

粉砕状態における安定性は、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であったが、経時的に吸湿によるものと考えられる弱い固まり状態となった。この固まりは、分包を軽くほぐすことにより元の粉末状態に戻った。

湿度(25±1℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性 状	だいたい色の糖衣錠	うすくだいたい色を帯びた粉末	変化なし	わずかに弱い固結が認められたが大きな変化なし※1	全体的に弱い固結が認められたが大きな変化なし※1
吸湿水分量	—	—	0.41%	1.29%	1.71%
定 量 法	95.0～105.0%	99.1	98.5	99.4	99.2

※1. 固結(軽い固まり)が認められたが、少しほぐすことにより元の粉末に戻った。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、棚じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。崩壊懸濁しない場合は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

メスチノン錠60mg：破壊後、水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし

