

貯 法：室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
 使用期限：外箱に表示

ミオクローヌス治療剤

※**処方箋医薬品**(注意—医師等の処方箋により使用すること)

ミオカーム® 内服液 33.3%

MYOCALM® SOLUTION 33.3%

ピラセタム内服液

	ミオカーム内服液 33.3%
承認番号	22000AMX01669000
薬価収載	2008年12月
販売開始	1999年11月
再審査結果	2011年3月

【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. 重症腎不全(腎クレアチニン・クリアランスが20mL/分以下)の患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
3. 脳出血が確認されている又は疑われる患者[脳出血を悪化させるおそれがある。]

【組成・性状】

販売名	ミオカーム内服液 33.3%
成分・含量	1mL中 ピラセタム333.3mg
添加物	グリセリン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸
性状	無色澄明の液である。
pH	5.3~6.3

【効能・効果】

皮質性ミオクローヌスに対する抗てんかん剤などとの併用療法

【用法・用量】

通常、成人は1回12mL(ピラセタムとして4g)を1日3回、3~4日間経口投与する。その後患者の状態に合わせて、1回3mL(ピラセタムとして1g)ずつ1日3回の割合で3~4日ごとに増量し、至適用量を決定し、投与を継続する。なお、1回15~21mL(ピラセタムとして5~7g)、1日3回まで漸増するが、最高量は1回21mL(ピラセタムとして7g)、1日3回までとし、症状に応じて適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. ピラセタムはほぼ100%腎臓から排泄されるため、腎障害患者及び腎機能が低下している患者に対しては下記基準を参考とし投与量を調節する。

クレアチニン・クリアランス	血清クレアチニン	ピラセタム投与量
60~40mL/分	1.25~1.70mg/dL	通常量の1/2
40~20mL/分	1.7 ~3.0 mg/dL	通常量の1/4

なお、腎クレアチニン・クリアランスが20mL/分以下の患者には禁忌である。

2. 本剤は他の抗てんかん剤などとの併用にて使用すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1)腎障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
 - (2)肝障害のある患者[肝障害が悪化するおそれがある。]
 - (3)出血傾向のある患者[本剤は血小板凝集抑制作用を有するため。]

- (4)薬物過敏症の患者
- (5)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (6)甲状腺機能亢進症の患者[錯乱、過敏状態、睡眠障害があらわれるおそれがある。]
- (7)ハンチントン病の患者[症状を悪化させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与に際しては、次のことを含めて本剤の有効性及び安全性について患者に十分説明し、同意を得ること。
 - 1)国内においては比較臨床試験が実施されていないこと。
 - 2)一般臨床試験において、少数例で有効性と安全性が検討されたものであること。
- (2)連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、ミオクローヌス重積状態があらわれることがあるので、通常投与を中止する場合には3~4日間毎に1回3mL(ピラセタムとして1g)ずつ1日3回の割合で減量すること。
- (3)本剤は血小板凝集抑制作用があるため、出血のある患者に対しては観察を十分に行うこと^{1)~3)}
- (4)連用中には定期的に肝・腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。
- (5)眠気、抑うつ、運動過剰等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (6)目のかすみ、白内障があらわれることがあるので、定期的に眼科検査を行うことが望ましい。
- (7)長期投与により横紋筋融解症があらわれる可能性があるので観察を十分に行うとともに、必要に応じてCK(CPK)等の臨床検査を行うことが望ましい。

3. 相互作用

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
甲状腺抽出物(T ₃ (リオチロニン)、T ₄ (レボチロキシン))	錯乱、過敏状態、睡眠障害があらわれたとの報告がある。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。	機序不明

4. 副作用

承認時の臨床試験における副作用評価可能症例数58例中、21例(36.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は下痢・軟便7例(12.1%)、嘔気・嘔吐2例(3.4%)、食欲不振2例(3.4%)等の消化器症状、眠気3例(5.2%)、白血球減少3例(5.2%)、倦怠感2例(3.4%)等であった^{4,5)}

製造販売後調査(使用成績調査及び特定使用成績調査)における評価症例数521例中、181例(34.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は肝機能異常(AST増加、ALT増加等含む)33例(6.3%)、下痢25例(4.8%)、傾眠22例(4.2%)、血小板数減少16例(3.1%)、ALP増加16例(3.1%)、白血球数減少15例(2.9%)等であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

- 1) けいれん発作：連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止によりけいれん発作(1.7%)があらわれることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。
- 2) 白内障：白内障(1.7%)があらわれることがあるので、定期的に眼科検査を行うなど観察を十分に行い、目のかすみ等の症状があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

分類	頻度	5%以上	5%未満
血液		白血球減少	血小板減少
精神神経系		眠気	倦怠感、ふらつき感、易怒・粗暴性、記憶力低下、運動過剰、神経過敏、不安感、抑うつ、不眠
消化器		下痢・軟便	嘔気・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、腹痛、口渇、舌苔
肝臓		肝機能異常	
その他			熱感・発汗、胸部圧迫感、筋肉痛、感冒様症状、女性型乳房、血圧上昇、皮疹、ALP増加、CK増加

5. 高齢者への投与

高齢者では生理機能(腎機能、肝機能)が低下していることが多いので、少量から投与を開始するなど用量に留意すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には本剤の投与を避けることが望ましい。[動物実験で胎盤関門の通過が報告されている。また、乳汁移行の可能性も高いと考えられる。]

7. 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。[国内では低出生体重児、新生児に対して使用経験がない。乳児、幼児又は小児に対して使用経験が少ない。]

外国では約3g/日投与において活動性亢進、不眠、抑うつ、興奮、不安が報告されている(頻度不明)。

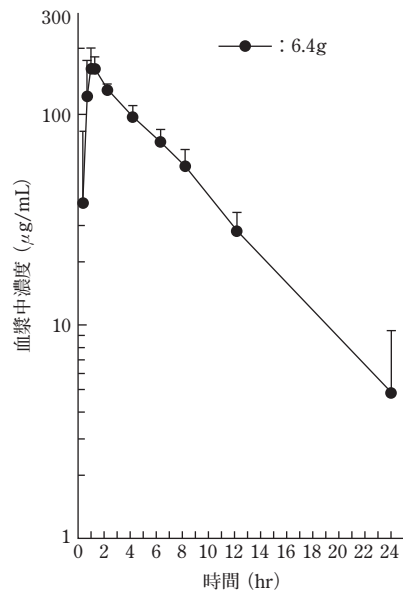
【薬物動態】

1. 血漿中濃度⁶⁾

健康成人男子にピラセタムとして6.4g単回経口投与した場合、投与後1.0時間にC_{max} 173.7 μ g/mLを示し、半減期5.6時間で消失した。健康成人男子にピラセタムとして1回6.4g、1日3回7日間反復経口投与した場合、血漿中濃度は投与3日目で定常状態に達した。

投与量	AUC _(0→∞) (μ g·hr/mL)	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
6.4g	1192.5 \pm 159.4	173.7 \pm 25.2	1.00 \pm 0.52	5.6 \pm 2.0

(n=6, 平均値 \pm 標準偏差)



単回投与における血漿中ピラセタム濃度推移

2. 代謝⁶⁾

健康成人男子にピラセタムとして6.4gを単回又は1日3回7日間反復経口投与した後の血漿中、尿中には未変化体のみが確認され、代謝物は検出されなかった。

3. 尿中排泄⁶⁾

健康成人男子にピラセタムとして6.4g単回経口投与した場合、投与後48時間までに投与量の92.7%が尿中に排泄された。健康成人男子にピラセタムとして1回6.4g、1日3回7日間反復経口投与した場合、累積尿中排泄率は投与後3~7日目においてほぼ一定の値を示した。

【臨床成績】

1. 臨床効果⁴⁾

臨床第Ⅱ相試験を集計した結果、皮質性ミオクローヌス35例におけるミオクローヌス評価指数(平均値 \pm 標準偏差)は、4.7 \pm 1.6から3.3 \pm 1.5と有意に減少し、ミオクローヌスの改善が認められた。

2. 長期投与試験⁵⁾

ミオクローヌス評価指数は1年後の集計(23例)において4.6 \pm 1.4から2.8 \pm 1.5と有意に減少し、また、2年後の集計(14例)において4.6 \pm 1.5から2.8 \pm 1.6と有意に減少した。

【薬効薬理】

1. 薬理作用⁷⁾

ラット尿素誘発ミオクローヌスモデルにおいて、自発性ミオクローヌスの出現頻度及び体性感覚誘発電位(SEP)を低下させ、また、脳波の高振幅律動性徐波を抑制し、低電位速波化した。

2. 作用機序

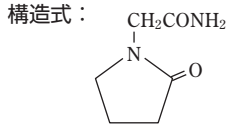
(1) 神経伝達物質の受容体に対する作用⁸⁾

ラット及びウシの脳を用いた受容体結合試験において、グルタミン酸受容体に対する50%阻害濃度は1.3mMであった。また、GABA、ベンゾジアゼピン、オピエート及びセロトニン受容体に対する50%阻害濃度は17.0~57.0mMであった。

(2) 神経伝達物質に対する作用⁹⁾

ラットにおいて5-hydroxytryptophan投与により誘発されるhead-twitchの回数を増加させた。また、線条体、黒質及び脳幹の5-hydroxytryptamineと5-hydroxyindoleacetic acid含量を増加させ、セロトニン代謝回転を促進することが示唆された。

【有効成分に関する理化学的知見】



一般名：ピラセタム (Piracetam)

化学名：2-oxo-1-pyrrolidineacetamide

分子式：C₆H₁₀N₂O₂

分子量：142.16

融点：151～154℃

分配係数：0.02 (1-オクタノール/水系溶媒、pH2～12)

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)又はアセトニトリルにやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

室温(1～30℃)保存すること。

冷蔵庫等の低温の場所に保存すると液層の分離、凍結、結晶析出の可能性はある。

【包装】

380mL×1瓶

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Bick, R. L., et al. : Int. Symp. on Nootropic Drugs, Rio de Janeiro, Oct. 25/26 (1979)
- 2) Moriau, M., et al. : *Arzneim. -Forsch./Drug Res.*, 43(1): 110 (1993)
- 3) Moriau, M., et al. : *Arzneim. -Forsch./Drug Res.*, 43(1): 526 (1993)
- 4) 池田昭夫 他：臨床医薬, 13(2): 457 (1997)
- 5) 池田昭夫 他：臨床医薬, 13(2): 485 (1997)
- 6) 木下利彦 他：基礎と臨床, 30(9): 2211 (1996)
- 7) 謝慶良 他：尿素誘発ミオクローヌスに対するPiracetamの影響—ラットにおける電気生理学的研究—, 社内資料, 研究報告書No.164 (1999)
- 8) Bering, B., et al. : *Arzneim. -Forsch./Drug Res.*, 35(9): 1350 (1985)
- 9) Allikmets, L. H., et al. : *Activ. Nerv. Sup.*, 25(1): 61 (1983)

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451