

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 更新版）に準拠して作成

ミオクロノス治療剤

ミオカーム® 内服液 33.3%
MYOCALM® SOLUTION

剤 形	液剤(内用液剤)
製 剤 の 規 制 区 分	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	1mL 中にピラセタム 333.3mg を含有
一 般 名	和 名：ピラセタム (JAN) 洋 名：Piracetam (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 7 月 11 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：1999 年 11 月 19 日
製 造 販 売 (輸 入)・提 携・ 販 売 会 社 名	販 売 元：大鵬薬品工業株式会社 製造販売元：ユーシービー・ジャパン株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL：0120-20-4527 受付時間：9 時 00 分～17 時 30 分 (土、日、祝日、その他当社の休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.taiho.co.jp/

本 IF は 2021 年 4 月改訂の添付文書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

—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）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、IF 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 IF の位置付け、IF 記載様式、IF 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 IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 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 IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://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 IF 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 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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 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. IF とは

IF 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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 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 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、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。

IF 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. IF の利用にあたって

電子媒体の IF 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 IF を作成・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利用者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、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、IF 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

IF 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。IF 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 IF 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、IF 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。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力 価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9

4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11

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	23
2. 薬理作用	23

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	26
2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 母集団(ポピュレーション)解析	29
4. 吸 収	29
5. 分 布	30
6. 代 謝	32
7. 排 泄	33
8. トランスポーターに関する情報	34
9. 透析等による除去率	34
10. 特定の背景を有する患者	34
11. その他	34

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	35
2. 禁忌内容とその理由	35
3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	35
4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	35
5. 重要な基本的注意とその理由	36
6. 特定の背景を有する患者に 関する注意	37
7. 相互作用	40
8. 副作用	40
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
10. 過量投与	49
11. 適用上の注意	49
12. その他の注意	49

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 50
2. 毒性試験…………… 52

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 54
2. 有効期間…………… 54
3. 包装状態での貯法…………… 54
4. 取扱い上の注意…………… 54
5. 患者向け資材…………… 54
6. 同一成分・同効薬…………… 54
7. 国際誕生年月日…………… 54
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・ 54
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…………… 54
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容…………… 55
11. 再審査期間…………… 55

12. 投薬期間制限に関する情報…………… 55
13. 各種コード…………… 55
14. 保険給付上の注意…………… 55

XI. 文 献

1. 引用文献…………… 56
2. その他の参考文献…………… 57

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 58
2. 海外における臨床支援情報…………… 58

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…………… 59
2. その他の関連資料…………… 59

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ピラセタムは 1967 年ベルギーにおいて開発された環状γ-アミノ酪酸 (cyclic GABA) の誘導体である。本剤はヨーロッパ、中近東、中南米、アジア諸国にて、記憶障害、眩暈、注意力・集中力の低下、情緒不安定等の改善の適応で使用され、その後、ミオクロヌス治療薬として 1992 年ドイツ、イギリス、1996 年ベルギーにて承認を取得している。本邦においては 1989 年より基礎的検討を開始した。1990 年より臨床試験を開始し、皮質性ミオクロヌスに対して有用性が確認され、1999 年 9 月 22 日に承認を取得した。なお、本剤は 1993 年希少疾病用医薬品 (Orphan Drug) の指定を受けている。

販売名変更として 2008 年 7 月 11 日にミオカーム内服液 33.3% が代替承認された。

また、承認条件に基づく使用成績調査、特定使用成績調査を実施し再審査申請を行った結果、2011 年 3 月に薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) 皮質性ミオクロヌスを抑制する。

(15 ページ参照)

(2) 尿素誘発ミオクロヌスモデルにおいて、自発性ミオクロヌス出現回数の減少で有意差が認められ、脳波の高振幅律動性徐波と低電位速波出現の時間的割合で、低電位速波活動が優位となり、有意差が認められた(ラット)。

(24 ページ参照)

(3) 経口投与後速やかに吸収され、体内でほとんど代謝を受けずにほぼ全量が尿中に排泄された。

(33 ページ参照)

(4) 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。

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 増加等を含む) 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)。また重大な副作用として、けいれん発作^{※)} (1.7%)、白内障 (1.7%) があらわれることがある。

※) 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る。

(40 ページ～参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当しない。

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	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

本剤は「進行性ミオクローヌスてんかん（脂質症、ウンフェリヒト・ルントボルク症候群、ラムゼー・ハント症候群、ラフォラ病、ミトコンドリア脳筋症、神経セロイドリポスチン症を含む）、無酸素脳症後ミオクローヌス（ランス・アダムス症候群）、本態性ミオクローヌス、ハンチントン舞踏病に伴うミオクローヌス、アルツハイマー病に伴うミオクローヌス、薬剤誘発ミオクローヌス及びその他原因不明のミオクローヌス」を予定効能・効果として 1993 年 11 月 15 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：(5 薬 A)第 30 号）を受けている。

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。

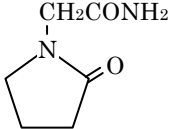
(2) 流通・使用上の制限事項

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	ミオカーム内服液 33.3%
(2) 洋名	MYOCALM SOLUTION 33.3%
(3) 名称の由来	MYO(筋肉を表わす接頭語)、CALM(鎮める)
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	ピラセタム(JAN)
(2) 洋名(命名法)	Piracetam(JAN, INN)
(3) ステム(stem)	ピラセタム系脳機能改善薬：-racetam
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₂ 分子量：142.16
5. 化学名(命名法)又は本質	2-oxo-1-pyrrolidineacetamide(IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	記号番号：KT-801(治験番号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

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。

ピラセタムの各種溶媒に対する溶解度(20℃)

溶 媒	溶解度(W/V%)
水	46.7
酢酸(100)	45.6
エタノール(99.5)	2.77
アセトニトリル	1.01
ジエチルエーテル	1.49×10^{-3}

(3) 吸湿性

ピラセタムの臨界相対湿度は約 87%であり、84%以下の相対湿度では吸湿性を示さなかった。

(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

融点：151～154℃

(5) 酸塩基解離定数

測定不能(通常の条件では解離しない。)

(6) 分配係数

いずれの pH においてもピラセタムの大部分は水層中に存在した。

ピラセタムの分配係数

pH	分配係数(1-オクタノール/緩衝液)
2	2.38×10^{-2}
4	2.38×10^{-2}
6	2.21×10^{-2}
7	2.21×10^{-2}
8	2.11×10^{-2}
10	2.29×10^{-2}
12	2.10×10^{-2}

(7) その他の主な示性値

pH：7.49～7.92(2%水溶液)

旋光性：旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

ピラセタム(原薬)の安定性試験

		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期		25℃	3 年	二重ポリ袋/ファイバードラム	規格内
加速		40℃ 75%RH	6 箇月	二重ポリ袋/ファイバードラム	規格内
苛 酷	温度	40℃	6 箇月	ガラス瓶(気密)	規格内
		60℃	3 箇月	ガラス瓶(気密)	わずかに特異なにおい(3 箇月)が認められたが、他は規格内
	湿度	40℃ 75%RH	6 箇月	ガラス瓶(開封)	試料上部の固化(1 箇月以降)、わずかな特異なにおい(3 箇月以降)が認められたが、他は規格内
	光	BOC ランプ 約 3 万 lux	40 時間 (120 万 lux・hr)	シャーレ/ポリ塩化ビニリデンフィルム	規格内
		蛍光灯 約 1000lux	60 日間 (144 万 lux・hr)	シャーレ/ポリ塩化ビニリデンフィルム	規格内

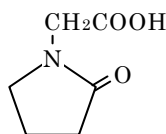
測定項目：性状、確認試験、IR スペクトル、融点、溶状、類縁物質、乾燥減量、含量

<参考>外国(UCB 社)の原薬の安定性試験データ

保存条件	保存期間	保 存 形 態	結 果
25℃	5 年	ポリ袋+黒色ポリ袋/ファイバードラム	規格内

(2) 強制分解による生成物

溶液及び固体状態で、熱、酸、塩基及び光を考慮した苛酷条件で検討した結果、溶液状態において、熱、酸及び塩基により、2-oxo-1-pyrrolidineacetic acid が生成することが確認された。その他の条件では、分解物は認められなかった。



2-oxo-1-pyrrolidineacetic acid

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) アンモニア生成反応

水酸化ナトリウム試液を加えて煮沸するとき、発生するガスは潤した赤色リトマス紙を青変する。

(2) 分解物の融点

水酸化ナトリウム試液を加えて煮沸して生じた分解物の融点を測定する。

(3) 赤外吸収スペクトル測定法による。

定量法

滴定終点検出法の電位差滴定法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

液剤(内用液剤)

(2) 製剤の外観及び性状

性状：本剤は無色澄明の液である。

(3) 識別コード

該当しない。

(4) 製剤の物性

pH：5.3～6.3

比重(20℃)：1.12～1.14

安定な pH 域：pH5～6 が最も安定(原薬水溶液 70℃の安定性)

(5) その他

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)
の含量及び添加剤

販 売 名	ミオカーム内服液 33.3%
有効成分	1mL 中ピラセタム 333.3mg
添 加 剤	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、精製水

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし。

(3) 熱量

該当しない。

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

「Ⅲ－2. 有効成分の各種条件下における安定性(2)強制分解による生成物」の項参照。

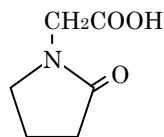
6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性試験

		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
苛 酷	長期	25℃	3 年	白色プラスチック製 容器+キャップ	規格内
		40℃ 75%RH	6 箇月	白色プラスチック製 容器+キャップ	規格内
	加速	40℃ 25%RH	6 箇月	白色プラスチック製 容器+キャップ	規格内
		60℃	3 箇月	褐色ガラス瓶+スチー ルスクリュウ栓	類縁物質*の増加(0.76～ 0.87%)ピラセタム含量の 低下傾向(1.2～2.1%)及 びパラオキシン安息香酸メ チルの低下(5.7～7.0%) が認められた
	光	蛍光灯 約 800lux	60 日間 (120 万 lux・hr)	白色プラスチック製 容器+キャップ	規格内

測定項目：性状、確認試験、IR スペクトル、pH、比重、類縁物質、ピラセタム含量、
防腐剤含量(長期保存試験及び加速試験：防腐力試験)

*：主な類縁物質は 2-oxo-1-pyrrolidineacetic acid



2-oxo-1-pyrrolidineacetic acid

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
(物理化学的变化)

該当資料なし。

9. 溶出性

該当しない。

IV. 製剤に関する項目

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	380mL [1 瓶]
(3) 予備容量	該当しない。
(4) 容器の材質	白色プラスチック製容器+キャップ
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	4. 効能又は効果 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 <解説> 国内の臨床試験¹⁾では有効性評価可能症例 53 例中、本剤単独投与例は 9 例 (17.0%) のみであり、44 例 (83.0%) は何らかの抗てんかん剤が併用されていた。ミオクローヌスの分類別の臨床効果では皮質性ミオクローヌス ($p<0.0001^*$) 及び皮質下性ミオクローヌス ($p<0.01^*$) において有意なミオクローヌス指数の改善が認められた。しかし、本剤単独投与例に限定すると、皮質性ミオクローヌス (6 例) では有意な ($p<0.05^*$) 改善が認められたが、皮質下性ミオクローヌス (3 例) では有意な差は認められなかった。また、イギリスの二重盲検交叉試験は「皮質性ミオクローヌス」を対象としており、イギリスでは「皮質性ミオクローヌスに対して他の抗ミオクローヌス療法との併用」で承認を取得した。 *paired t-検定
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	6. 用法及び用量 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。
(2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠	患者毎に至適用量が異なることから外国での臨床試験を参考として、臨床第Ⅱ相試験においては 12g/日より開始して原則として 3～4 日毎に 3g/日ずつ増量 (又は減量) し、各患者毎の至適用量を決定し、至適用量で 4 週間の維持療法を実施した結果、本剤の有効性及び安全性が確認された。 維持量については 1 日投与量 15～21g においてミオクローヌスの有意な抑制効果が認められた。1 日投与量 12g 以下ではミオクローヌスが著明に抑制される症例も認められたが、ミオクローヌス評価指数の有意な変化は認められなかった。1 日 24g 投与症例は 2 例で、その内の 1 例 (皮質下性ミオクローヌス) において、24g/日まで投与量を上げることでミオクローヌス抑制効果が認められたが、他の 1 例 (皮質性ミオクローヌス) は効果が認められなかった。安全性については自覚的な副作用は投与開始後の用量探索期間にすべて出現しており、21g/日以上で維持療法を実施中に新たな副作用の発現は認められなかった。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 ピラセタムはほぼ 100%腎臓から排泄されるため、腎機能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	1.7～3.0mg/dL	通常量の 1/4

なお、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。〔2.2、9.2.1、9.2.2、9.8 参照〕

7.2 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。

7.3 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。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、ミオクロヌス重積状態があらわれることがある。〔11.1.1 参照〕

<解説>

7.1 本剤は投与後体内で代謝を受けずほぼ全量が尿中に排泄されること、本剤の結晶中クリアランスとクレアチニン・クリアランスの間には正の相関（ $r=0.93$ ）が認められること、また腎機能の低下により結晶中からの本剤の消失速度が低下すること、さらに経口投与後の薬物速度論的パラメータが外国の成績と国内の成績とで差が認められなかったことより、外国の添付文書を参考にして設定した。

7.2 本邦での臨床第Ⅱ相試験において有効性評価可能症例 53 例中 44 例に何らかの抗てんかん薬が併用されており、外国の添付文書を参考にして設定した。

7.3 本剤はリバウンドに対して注意する必要があるため、本剤の投与を中止する場合には徐々に減量する等の注意が必要なため設定した。

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 忍容性試験²⁾

○ 臨床第Ⅰ相試験²⁾

健康成人男子に対して本剤の単回経口投与(ピラセタムとして 3.2g、6.4g)及び 7 日間反復経口投与(6.4g/回×3 回/日×7 日)試験を実施した結果、自覚症状及び臨床検査値等の諸検査項目にも本剤による異常は認められなかった。

自覚症状及び臨床検査値異常変動の発現状況(臨床第Ⅰ相試験)

投与方法	投与量 (g)	自覚症状(程度)		臨床検査値異常変動	
		ミオカーム (n=6)	プラセボ (n=2)	ミオカーム (n=6)	プラセボ (n=2)
単回	3.2×1	なし	なし	なし	なし
	6.4×1	なし	なし	なし	なし
反復	6.4×3×7	風邪気味(軽度)※ 歯痛(中等度)※	皮疹(中等度)※	なし	なし

(7 日間反復投与において、プラセボの 1 例が自己都合により 4 日目朝投与後辞退)

※：自覚症状の因果関係はいずれも関連なし。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 12mL (ピラセタムとして 4g)を 1 日 3 回、3～4 日間経口投与である。

(3) 用量反応探索試験¹⁾

○ 臨床第Ⅱ相試験¹⁾

ミオクロヌスを有する患者を対象に臨床第Ⅱ相試験を実施した。本剤 1 日 12g(4g/回×3 回/日)より開始し、効果があれば 3～4 日毎に 3g/日ずつ減量し、効果がなければ 3～4 日毎に 3g/日ずつ増量して至適投与量を探索した。至適投与量で 4 週間の維持療法を実施した。

登録症例 60 例のうち解析除外症例 7 例を除いた 53 例について有効性を解析した。(承認外効能・効果である皮質下性ミオクロヌス 18 例を含む。)

刺激感受性・安静時・姿勢時・動作時の各ミオクロヌスと不随意運動指数、概括重症度指数、ビデオ判定指数、日常生活活動障害度指数及びミオクロヌス評価指数に有意($p<0.01\sim p<0.0001$)の改善を認めた。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験¹⁾ (つづき)

臨床第Ⅱ相試験※におけるミオクロースス評価指数の変動

評価項目	例数	ミオクロースス評価指数		変動 (%)	検定 ^{注)}
		投与開始前	投与終了後		
刺激感受性ミオクロースス指数	51	3.3±5.8	1.6±3.0	-52.9	**
動作障害度指数	50	35.4±18.1	26.1±17.6	-26.4	****
安静時ミオクロースス	52	7.6±7.8	4.7±5.8	-38.4	***
動作時ミオクロースス頻度	51	15.5±8.5	11.4±8.4	-26.7	****
動作時ミオクロースス強度	51	12.7±7.2	9.9±7.0	-22.3	****
姿勢時ミオクロースス指数	51	8.6±5.1	6.5±5.1	-24.5	***
概括重症度指数	53	2.8±0.8	2.3±1.0	-17.0	****
ビデオ判定指数	43	2.7±0.9	2.2±1.0	-19.8	****
不随意運動指数	50	3.0±0.8	2.1±1.1	-30.2	****
日常生活活動障害度指数	53	9.7±6.6	8.2±6.6	-16.1	****
合計	40	67.3±25.6	49.3±25.8	-26.7	****
ミオクロースス評価指数	53	4.9±1.5	3.8±1.7	-23.2	****

各評価指数の値は平均値±標準偏差で表示。

注) paired t-検定；**：p<0.01, ***：p<0.001, ****：p<0.0001

※：承認外効能・効果である皮質下性ミオクローススを含む。

維持療法中に投与量を変更した2例を除いた51例について維持量別のミオクロースス評価指数の変動を次表に示した。

臨床第Ⅱ相試験※における維持量別ミオクロースス評価指数の変動

維持量	例数	ミオクロースス評価指数		変動 (%)	検定 ^{注)}
		投与開始前	投与終了後		
9g	3	3.7±1.1	2.1±2.1	-42.8	NS
12g	2	3.3±0.4	2.4±0.2	-26.7	NS
15g	12	5.1±1.2	3.7±1.6	-26.4	**
18g	15	5.1±1.7	3.8±1.5	-24.5	***
21g	17	5.3±1.3	4.3±1.7	-20.3	***
24g ^{※※}	2	5.4±0.5	4.8±0.6	-11.8	NS

ミオクロースス評価指数の値は平均値±標準偏差で表示。

注) paired t-検定；**：p<0.01, ***：p<0.001, NS：有意差なし

※：承認外効能・効果である皮質下性ミオクローススを含む。

※※：承認外用法・用量

随伴症状、日常生活活動、精神症状の重症度の変化を次表に示した。

本剤は随伴症状(全身けいれん、歩行失調、構音障害)、日常生活活動(食事、着・脱衣、用便、書字)、精神症状(睡眠障害、自発性の低下、集中力障害、ゆううつ)を改善した。

(3) 用量反応探索試験¹⁾
(つづき)

臨床第Ⅱ相試験※における随伴症状の変化

項 目	判定 時期	重 症 度 (%)					例 数	検定
		重症	中等症	軽症	やや症状あり	症状なし		
全身 けいれん	開始前	1 (1.9)	4 (7.5)	5 (9.4)	1 (1.9)	42 (79.2)	53	**
	終了後	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)	3 (5.7)	47 (88.7)		
歩行失調	開始前	10 (19.2)	9 (17.3)	10 (19.2)	7 (13.5)	16 (30.8)	52	****
	終了後	5 (9.6)	8 (15.4)	9 (17.3)	11 (21.2)	19 (36.5)		
構音障害	開始前	2 (3.8)	8 (15.1)	5 (9.4)	20 (37.7)	18 (34.0)	53	*
	終了後	1 (1.9)	5 (9.4)	7 (13.2)	20 (37.7)	20 (37.7)		

検定 ; Wilcoxon, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, **** : $p < 0.0001$

※ : 承認外効能・効果である皮質下性ミオクロームスを含む。

臨床第Ⅱ相試験※における日常生活活動の変化

項 目	判定 時期	重 症 度 (%)					例 数	検定
		重症	中等症	軽症	やや症状あり	症状なし		
食事	開始前	5 (9.4)	5 (9.4)	13 (24.5)	20 (37.7)	10 (18.9)	53	***
	終了後	4 (7.5)	4 (7.5)	7 (13.2)	23 (43.4)	15 (28.3)		
嚥下	開始前	3 (5.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	6 (11.3)	41 (77.4)	53	NS
	終了後	3 (5.7)	1 (1.9)	3 (5.7)	5 (9.4)	41 (77.4)		
着・脱衣	開始前	6 (11.3)	8 (15.1)	8 (15.1)	23 (43.4)	8 (15.1)	53	**
	終了後	5 (9.4)	9 (17.0)	2 (3.8)	25 (47.2)	12 (22.6)		
用便	開始前	5 (9.4)	8 (15.1)	8 (15.1)	11 (20.8)	21 (39.6)	53	**
	終了後	5 (9.4)	6 (11.3)	5 (9.4)	14 (26.4)	23 (43.4)		
書字	開始前	8 (15.1)	5 (9.4)	9 (17.0)	30 (56.6)	1 (1.9)	53	***
	終了後	7 (13.2)	1 (1.9)	6 (11.3)	35 (66.0)	4 (7.5)		

検定 ; Wilcoxon, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$, NS : 有意差なし

※ : 承認外効能・効果である皮質下性ミオクロームスを含む。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験¹⁾ (つづき)

臨床第Ⅱ相試験※における精神症状の変化

項 目	判定 時期	重 症 度 (%)					例 数	検 定
		重症	中等症	軽症	やや症状あり	症状なし		
睡眠障害	開始前	0 (0.0)	2 (3.8)	6 (11.5)	11 (21.2)	33 (63.5)	52	**
	終了後	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (3.8)	8 (15.4)	40 (76.9)		
自発性の 低下	開始前	3 (5.8)	3 (5.8)	8 (15.4)	8 (15.4)	30 (57.7)	52	***
	終了後	2 (3.8)	1 (1.9)	3 (5.8)	12 (23.1)	34 (65.4)		
集中力 障害	開始前	3 (5.9)	2 (3.9)	8 (15.7)	10 (19.6)	28 (54.9)	51	*
	終了後	2 (3.9)	1 (2.0)	6 (11.8)	11 (21.6)	31 (60.8)		
不安 焦燥	開始前	1 (2.0)	2 (3.9)	5 (9.8)	11 (21.6)	32 (62.7)	51	NS
	終了後	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (7.8)	11 (21.6)	34 (66.7)		
ゆううつ	開始前	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	10 (19.6)	38 (74.5)	51	*
	終了後	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	7 (13.7)	42 (82.4)		
易怒 粗暴	開始前	0 (0.0)	2 (3.8)	4 (7.7)	5 (9.6)	41 (78.8)	52	NS
	終了後	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)	5 (9.6)	43 (82.7)		
感情 失禁	開始前	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.8)	4 (7.7)	44 (84.6)	52	NS
	終了後	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	6 (11.5)	44 (84.6)		
記憶障害	開始前	4 (7.7)	2 (3.8)	6 (11.5)	13 (25.0)	27 (51.9)	52	NS
	終了後	4 (7.7)	2 (3.8)	4 (7.7)	13 (25.0)	29 (55.8)		
異常行動	開始前	1 (1.9)	2 (3.8)	2 (3.8)	4 (7.7)	43 (82.7)	52	NS
	終了後	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.8)	3 (5.8)	45 (86.5)		

検定 ; Wilcoxon, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$, NS : 有意差なし

※ : 承認外効能・効果である皮質下性ミオクロームスを含む。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験³⁾○ 二重盲検交叉法試験(外国人データ)³⁾

イギリスにおいて、皮質性ミオクローヌス 21 例を対象とし、1 日 7.2g の用量にて開始し、3～4 日毎に 4.8g/日ずつ増量して至適用量を決定した後、二重盲検交叉法試験を実施し、日常生活活動障害度指数等のミオクローヌス評価指数にて評価を行った。動作時ミオクローヌスと不随意運動指数、ビデオ判定(概括重症度)指数、視覚的評価指数、日常生活活動障害度指数及びミオクローヌス評価指数に有意($p<0.05\sim p<0.01$)な改善を認めた。

二重盲検交叉法試験におけるミオクローヌス評価指数の変動

評価項目	ミオクローヌス評価指数 平均値(中央値)		差 (中央値)	検定
	プラセボ	ピラセタム		
刺激感受性指数	3.5(0.0)	2.0(0.0)	1.5(0.0)	NS
動作障害度指数	40.3(34.0)	31.6(31.0)	8.7(7.0)	**
安静時ミオクローヌス	7.1(1.0)	4.2(2.0)	3.0(0.0)	NS
動作時ミオクローヌス頻度	19.5(21.0)	17.0(19.0)	2.6(3.0)	**
動作時ミオクローヌス強度	13.6(12.0)	10.4(9.0)	3.2(3.0)	**
ビデオ判定指数※	2.4(2.0)	1.9(2.0)	0.5(1.0)	*
視覚的評価指数	6.7(7.0)	5.7(7.0)	1.0(1.0)	*
不随意運動指数	6.9(8.5)	4.6(4.0)	2.3(1.5)	*
日常生活活動障害度指数	15.1(15.0)	11.5(10.0)	3.6(2.0)	*
合 計	75.9(66.3)	57.4(52.4)	18.5(16.6)	*
ミオクローヌス評価指数	5.0(4.9)	3.8(3.7)	1.2(1.1)	*

検定方法：Wilcoxon 2 sample rank-sum test, ※：Cochran-Mantel-Haenszel test

*： $p<0.05$, **： $p<0.01$, NS：有意差なし

(n=20) 21 例中プラセボ投与期間中の視覚的評価指数が測定されていなかった 1 例は除外

二重盲検交叉法試験における有害事象

	用量検索期間	二重盲検交叉法試験期間		合 計	
	ピラセタム	ピラセタム	プラセボ	ピラセタム	プラセボ
有害事象評価例数	21	21	21	21	21
有害事象発現例数	3(14.3)	5(23.8)	8(38.1)	8(38.1)	8(38.1)
有害事象発現件数	4	7	10	11	10
胃部不快感	1(4.8)			1(4.8)	
下 痢	1(4.8)			1(4.8)	
下腿浮腫	1(4.8)			1(4.8)	
頭 痛		1(4.8)		1(4.8)	
発 熱		1(4.8)		1(4.8)	
けいれん発作		2(9.5)	8(38.1)	2(9.5)	8(38.1)
白血球減少	1(4.8)			1(4.8)	
感冒様症状			1(4.8)		1(4.8)
尿路感染症			1(4.8)		1(4.8)
咽頭炎		2(9.5)		2(9.5)	
喘息の悪化		1(4.8)		1(4.8)	

(%)

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験⁴⁾

① 長期投与試験⁴⁾

長期投与試験では、臨床第Ⅱ相試験にて有用性が認められた患者のうち長期投与試験の参加に同意した人を対象として、臨床第Ⅱ相試験の維持量を変更せずに継続投与した。

皮質性ミオクロノスについてミオクロノス評価指数の変動を次表に示した。ミオクロノス評価指数(平均値±標準偏差)は1年後の集計(23例)において 4.6 ± 1.4 から 2.8 ± 1.5 と有意に($p < 0.0001$)減少し、また、2年後の集計(14例)において 4.6 ± 1.5 から 2.8 ± 1.6 と有意に($p < 0.001$)減少した。

長期投与試験におけるミオクロノス評価指数の変動
(皮質性ミオクロノス)

1年後集計結果					2年後集計結果				
例数	ミオクロノス評価指数		変動(%)	検定 ^{注)}	例数	ミオクロノス評価指数		変動(%)	検定 ^{注)}
	投与開始前	1年後				投与開始前	2年後		
23	4.6 ± 1.4	2.8 ± 1.5	-39.1	****	14	4.6 ± 1.5	2.8 ± 1.6	-39.1	***

ミオクロノス評価指数の値は平均値±標準偏差で表示。

注)paired t-検定；***： $p < 0.001$, ****： $p < 0.0001$

1年後の効果判定で、歩行失調、構音障害、食事、着・脱衣、用便、書字及び自発性の低下に有意な($p < 0.05 \sim p < 0.001$)改善が認められた。(承認外効能・効果である皮質下性ミオクロノスを含む。)以上のことから、ミオクロノス抑制効果は持続していることが確認された。長期投与試験の全般安全度は、1年目では副作用が2例2件(眠気、舌苔)出現し、安全率93.1%(27/29例)であった。2年目では眠気が継続して出現しているため安全率は93.8%(15/16例)であった。

長期投与試験[※]における安全度

評価時期	評価例数	安全度				安全率(%)
		全く安全	副作用はあるが服用継続可能	副作用はあるが何等かの処置により服用継続可能	副作用により服用中止	
1年後判定例	29	27(93.1)	2(6.9)	0	0	93.1
2年後判定例	16	15(93.8)	1(6.3)	0	0	93.8

※：承認外効能・効果である皮質下性ミオクロノスを含む。

2) 安全性試験⁴⁾
(つづき)

長期投与試験※における投与量別有害事象発現状況

	1 年 目					2 年 目				
	≤12g	15g	18g	21g≤	合計	≤12g	15g	18g	21g≤	合計
安全性評価症例数	5	5	10	9	29	3	3	5	5	16
有害事象発現例数	0	1[0]	3[2]	0	4[2]	0	0	1[1]	0	1[1]
有害事象発現件数	0	1[0]	3[2]	0	4[2]	0	0	1[1]	0	1[1]
眠 気			1[1]		1[1]			1[1]		1[1]
下 痢		1[0]			1[0]					
眼がかすむ			1[0]		1[0]					
舌 苔			1[1]		1[1]					

表中は有害事象の例数〔副作用の例数〕で示した。眠気は同一症例。

※：承認外効能・効果である皮質下性ミオクロームスを含む。

② 薬物依存性試験

実施していない。

(5) 患者・病態別試験

高齢者及び様々な病態を対象に実施される臨床試験は実施していない。

(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

承認条件「再審査期間中は、市販後調査において、全症例登録としての集計結果を報告すること。また、有効性及び安全性の再確認と本薬中止後の症状悪化の有無の確認のための特別調査を実施すること。」に基づき、使用成績調査及び特定使用成績調査を実施した。

① 使用成績調査

1999 年 11 月より 2008 年 9 月の間に、原則として投与された全症例について、投与開始後速やかに登録を実施する中央登録方式にて実施した。観察期間は原則として投与終了あるいは中止までとした。まず至適用量決定後 4 週間までを調査票に記載し、その後は投与開始から 6 ヶ月毎に調査した。

安全性評価症例 491 例における副作用発現率は 33.8% (166/491 例) であり、主たる副作用 (発現率 1.0% 以上) は以下のとおりであった。

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

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用(つづき)

副作用名	副作用発現率
不眠症	1.0% (5/491 例)
浮動性めまい	1.6% (8/491 例)
頭 痛	1.0% (5/491 例)
傾 眠	3.3% (16/491 例)
便 秘	1.2% (6/491 例)
下 痢	4.7% (23/491 例)
悪 心	2.2% (11/491 例)
嘔 吐	1.0% (5/491 例)
肝機能異常	3.1% (15/491 例)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1.8% (9/491 例)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2.4% (12/491 例)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2.0% (10/491 例)
血中乳酸脱水素酵素増加	1.2% (6/491 例)
尿中ブドウ糖陽性	1.2% (6/491 例)
尿中血陽性	1.2% (6/491 例)
血小板数減少	2.9% (14/491 例)
白血球数減少	2.9% (14/491 例)
白血球数増加	2.9% (14/491 例)
尿中蛋白陽性	1.2% (6/491 例)
血中アルカリホスファターゼ増加	3.1% (15/491 例)

副作用は「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.12.0」に基づき分類した。

(6) 治療的使用(つづき)

② 特定使用成績調査

皮質性ミオクローヌスに対する本剤の有効性及び安全性を再確認する目的で実施した。対象症例は、症状が安定している皮質性ミオクローヌスで、至適用量決定後4週後にミオクローヌス評価指数を調査した。また、4週間以後も投与を継続する症例については、投与開始から6ヶ月毎に2年間追跡した。有効性についてはミオクローヌス評価指数の変動から求めた改善度で評価した。また、投与中止後のミオクローヌス病態の推移を検討するために、投与中止後4週後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後に再度ミオクローヌス評価指数を調査した。

i) 安全性(副作用発現率)

1999年12月より2002年5月までに延べ例数として61例が登録(未投薬症例を除く)され、56例(5例は転院先でも登録されているため)で安全性を評価した。安全性評価症例56例における副作用発現率は46.4%(26/56例)であり、主たる副作用(発現率3.0%以上)は以下のとおりであった。

副作用名	副作用発現率
傾 眠	12.5% (7/56 例)
てんかん重積状態	3.6% (2/56 例)
下 痢	14.3% (8/56 例)
悪 心	3.6% (2/56 例)
関節痛	3.6% (2/56 例)
発 熱	3.6% (2/56 例)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3.6% (2/56 例)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.6% (2/56 例)
血小板数減少	5.4% (3/56 例)
白血球数増加	3.6% (2/56 例)
血中アルカリホスファターゼ増加	3.6% (2/56 例)

副作用は「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.12.0」に基づき分類した。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用(つづき)

ii) 有効性(有効率)

有効性評価例数として 51 例(至適用量投与 4 週後又は減量時評価のない 4 例を含む)であった。4 種のみオクローヌス(安静時みオクローヌス、刺激誘発性みオクローヌス、姿勢時みオクローヌス、動作時みオクローヌス)、概括重症度、自覚症状、随伴症状、日常生活活動の各評価数値よりみオクローヌス評価指数を算出し、症例ごとにみオクローヌス評価指数の「投与開始前」と「至適用量投与 4 週後あるいは減量開始時」の変化率を求め、50%以上減少を「著効」、25～49.9%減少を「有効」、0.1～24.9%減少を「やや有効」、0%以下を「無効」とする 4 段階で評価し、「著効」及び「有効」を有効症例とし有効率を算出した。本調査の有効率は 46.8%(22/47 例)であり、臨床第Ⅱ相試験での有効率 51.4%(18/35 例)と同じ結果が得られた。

区分	特定使用成績調査*1		臨床第Ⅱ相試験*2	
	例数	%	例数	%
著効	13/47	27.7%	7/35	20.0%
有効	9/47	19.2%	11/35	31.4%
やや有効	16/47	34.0%	12/35	34.3%
無効	9/47	19.2%	5/35	14.3%
有効率	22/47	46.8% (32.1～61.9)*3	18/35	51.4%

*1：至適用量を決定せずに中止した症例については、減量開始後最初の評価日のみオクローヌス評価指数を使用した。

*2：皮質性みオクローヌスの症例のみ

*3：95%信頼区間

(6) 治療的使用(つづき)

iii) 至適用量投与 4 週後あるいは減量開始時における項目別のミオクロースス評価指数の変化

ミオクロースス評価項目の全てにおいて有意差 ($p < 0.0001$ 及び $p = 0.0076$) を認め、項目別ミオクロースス評価指数の変化は約 19.8%~31.7% の減少であった。

項目別ミオクロースス評価指数					
	症例数	投与開始前	至適用量投与 4 週後 あるいは減量開始時	変化率*	paired-t 検定
刺激感受性指数	46	8 ± 12.2	4.8 ± 8.8	$-25.5 \pm 40.5 (\%)$	$p = 0.0076$
動作障害度指数	47	38.6 ± 24.9	26.5 ± 21.2	$-25.7 \pm 39.1 (\%)$	$p < 0.0001$
姿勢時 ミオクロースス	40	10.8 ± 5.3	6.9 ± 4.9	$-31.7 \pm 31.2 (\%)$	$p < 0.0001$
概括重症度	47	3.2 ± 0.8	2.4 ± 1.1	$-24.6 \pm 26.4 (\%)$	$p < 0.0001$
不随意運動	45	3.1 ± 0.9	2.2 ± 1.1	$-25.9 \pm 43.6 (\%)$	$p < 0.0001$
日常生活活動 障害度指数	46	12.8 ± 8.4	10.7 ± 8.9	$-19.8 \pm 23.6 (\%)$	$p < 0.0001$
ミオクロースス 評価指数(合算 して項目数で調 整)	47	5.7 ± 1.9	4.1 ± 2.1	$-27.8 \pm 27.6 (\%)$	$p < 0.0001$

* : 投与開始前に対する各評価時期におけるミオクロースス評価指数の変化(減少)の割合を症例毎に計算し、平均を算出した。

iv) 中止後のミオクロースス評価指数の推移

何らかの理由により本剤投与を中止した症例の中止後、ミオクロースス評価指数の推移について以下に示した。投与中止後のミオクロースス評価指数の変化は、投与終了時の 3.8 ± 1.8 に対して投与終了 12 ヶ月後までの間に 3.1 ± 1.4 から 3.8 ± 1.7 の間を変動しており、特に増加する傾向は認められなかった。

評価時期	症例数	ミオクロースス評価指数
投与開始前	15	3.7 ± 1.5
減量開始時	5	3.4 ± 1.6
投与終了時	13	3.8 ± 1.8
投与終了 4 週後	13	3.7 ± 2.1
投与終了 3 ヶ月後	10	3.7 ± 1.7
投与終了 6 ヶ月後	13	3.8 ± 1.7
投与終了 12 ヶ月後	12	3.1 ± 1.4

V. 治療に関する項目

(7) その他¹⁾

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±標準偏差)は、 4.7 ± 1.6 から 3.3 ± 1.5 と有意に ($p < 0.0001$) 減少し、ミオクローヌスの改善が認められた。

ミオクローヌス評価指数の変動(皮質性ミオクローヌス)

	例数	ミオクローヌス評価指数		変動 (%)	検定 ^{注)}
		投与開始前	投与終了後		
皮質性ミオクローヌス	35	4.7 ± 1.6	3.3 ± 1.5	-29.0	****

ミオクローヌス評価指数の値は平均値±標準偏差で表示。

注) paired t-検定；****： $p < 0.0001$

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

該当資料なし。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・ 作用機序^{5, 6)}

1) 作用部位
特定されていない。

2) 作用機序
不明。

なお、次の作用機序の検討がなされている。

① 神経伝達物質の受容体に対する作用 (*in vitro*)⁵⁾

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 (*in vitro*)⁶⁾

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績⁷⁾

○ 尿素誘発ミオクローヌスモデルに対する作用⁷⁾

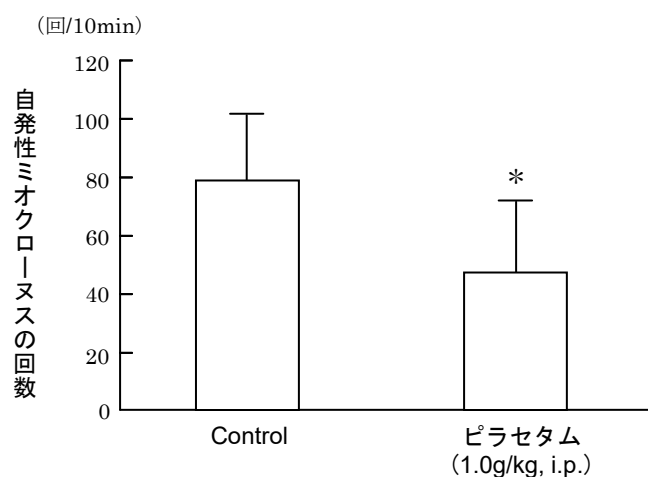
[方法]

SD 雄性ラットに尿素 4.5g/kg を腹腔内投与し、脳波、筋電図及び動作観察により、自発性ミオクローヌスの出現頻度と脳波及び体性感覚誘発電位(SEP)の測定を行った。自発性ミオクローヌスの出現頻度と脳波は、ピラセタム 1.0g/kg を尿素投与 60 分後に腹腔内投与し、投与後 180 分間測定した。SEP の測定は軽度ケタミン麻酔下で 1 側前肢感覚神経電気刺激により行い、ピラセタム 1.0g/kg 腹腔内投与後経時的に記録した。

[結果]

① 自発性ミオクローヌスの抑制作用

尿素の腹腔内投与により自発性ミオクローヌスを生じたが、ピラセタム投与により、自発性ミオクローヌスの出現頻度は有意に低下した。

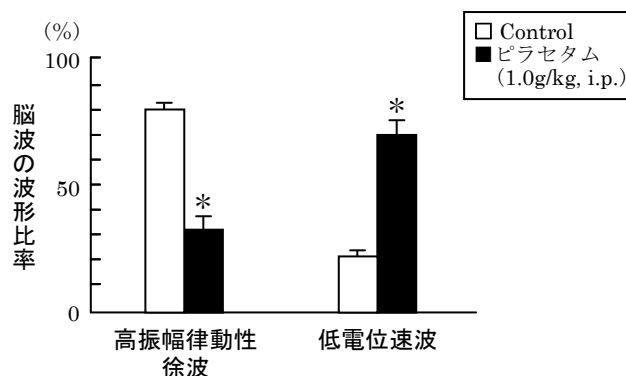


尿素で誘発した自発性ミオクローヌスの抑制作用

6 匹の平均値±標準偏差, * : 対照群に対して $p < 0.05$ (Wilcoxon test)

② 脳波波形の変化

ピラセタム投与により尿素で誘発された高振幅律動性徐波を有意に抑制し、低電位速波化した。

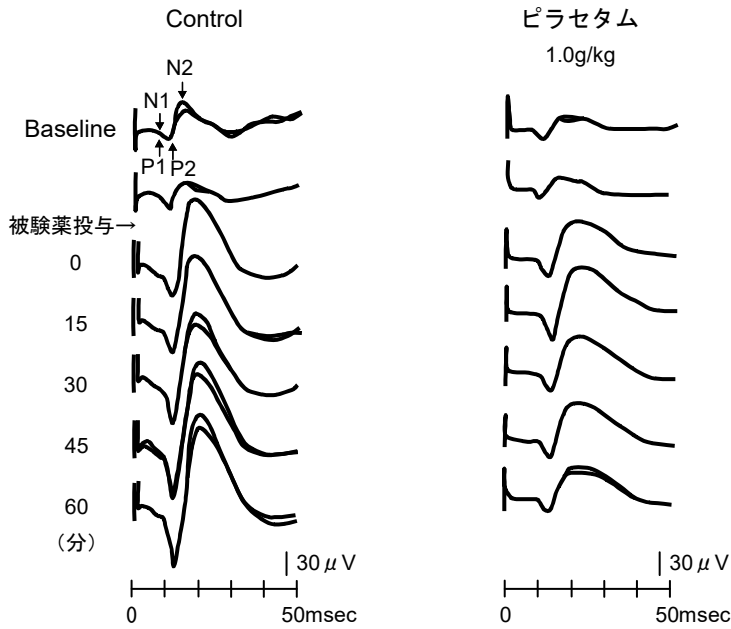


尿素で誘発した脳波波形の変化

6 匹の平均値±標準偏差, * : 対照群に対して $p < 0.05$ (Wilcoxon test)

(2) 薬効を裏付ける
試験成績⁷⁾
(つづき)

③ 体性感覚誘発電位(SEP)の変化
ケタミン麻酔下において尿素によって増大した SEP が、ピラセタム
投与により有意に抑制された。



ピラセタム投与後の SEP の変化

体性感覚誘発電位 N1-P2 振幅及び P2-N2 振幅の増大抑制作用

尿素投与後の時間 (分)	N1-P2 振幅		P2-N2 振幅	
	対照群	ピラセタム 1.0g/kg, i.p.	対照群	ピラセタム 1.0g/kg, i.p.
60	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
75	1.07±0.02	0.85±0.12*	1.09±0.06	0.86±0.11*
90	1.27±0.04	0.75±0.08**	1.19±0.07	0.72±0.11**
105	1.49±0.18	0.67±0.09**	1.34±0.08	0.64±0.10**
120	1.53±0.28	0.63±0.06**	1.37±0.07	0.59±0.06**

被験薬は尿素投与 60 分後に投与した。6 匹の平均値±標準誤差
* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Student の t-検定)

以上のことからピラセタムは亢進した皮質興奮性を改善することが示唆
された。

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

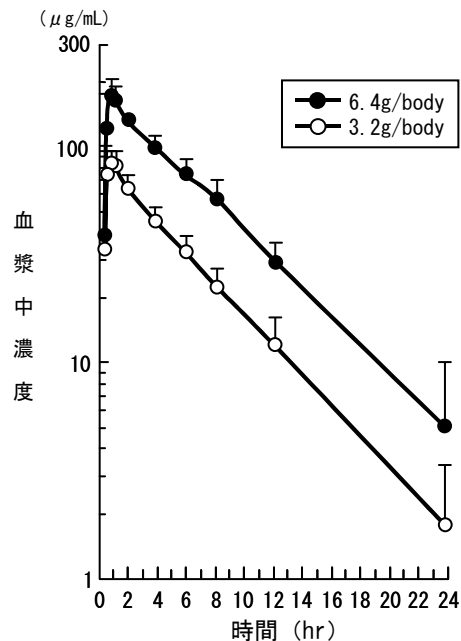
(1) 治療上有効な
血中濃度

(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度²⁾

該当資料なし。

1) 単回投与²⁾

健康成人男子各 6 名に空腹時に本剤をピラセタムとして 3.2g 及び 6.4g 単回経口投与した時の血漿中濃度の推移を図に示した。なお、代謝物は認められなかった。



単回経口投与した後の血漿中ピラセタム濃度推移

(n=6、平均値±標準偏差)

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0~∞} (µg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
3.2g	6	0.88±0.21	85.3±12.2	521.7±82.3	4.6±1.1
6.4g	6	1.00±0.52	173.7±25.2	1192.5±159.4	5.6±2.0

(平均値±標準偏差)

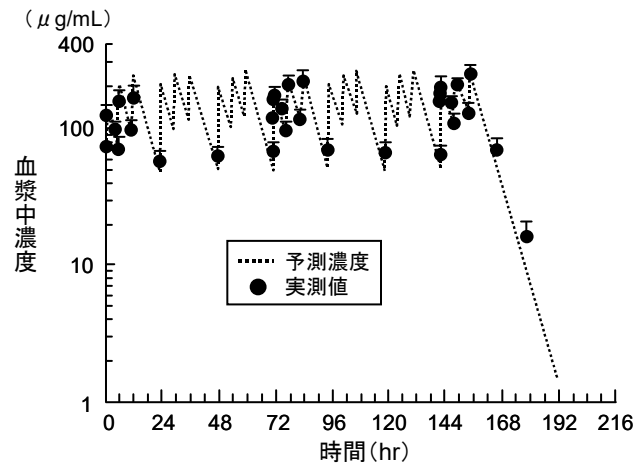
注意：本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 12mL（ピラセタムとして 4g）を 1 日 3 回、3～4 日間経口投与である。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度²⁾
(つづき)

2) 反復投与²⁾

健康成人男子に本剤をピラセタムとして 1 回 6.4g、1 日 3 回 7 日間反復経口投与した時の血漿中ピラセタム濃度は図に示すように投与 3 日目

で定常状態に達した。



反復経口投与した後の血漿中ピラセタム実測値及び予測濃度
(n=6、6.4g×3 回/日×7 日、平均値±標準偏差)

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0~∞} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
4 日目	6	1.25±0.59	177.0± 9.1	1590.1±318.6	5.0±0.9
7 日目	6	0.92±0.85	211.2±27.9	1661.7±217.7	5.0±0.4

(平均値±標準偏差)

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響²⁾

健康成人男子に本剤をピラセタムとして 6.4g 単回経口投与した場合、食事により C_{max} は有意に低下し、T_{max} に有意な差はないものの若干の遅延傾向を示したが、AUC_{0~∞} 及び T_{1/2} は変化しなかった。本剤は食事により吸収率には影響しないものと考えられた。

空腹時又は食後に単回経口投与した後の薬物速度論的パラメータ

投与方法	n	AUC _{0~∞} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
空腹時	6	1192.5±159.4	173.7±25.2	1.00±0.52	5.6±2.0
食 後	6	1199.3±447.5	136.5±15.2 ^{a)}	1.50±0.55	5.2±2.1
検 定		NS ^{a)}	p<0.05 ^{b)}	NS ^{b)}	NS ^{b)}

投与量：6.4g、数値は平均値±標準偏差(非モデル解析で算出)で示した。

検定方法；a)：Aspin-Welch の方法、b)：Student の t-検定、NS：有意差なし

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 12mL (ピラセタムとして 4g) を 1 日 3 回、3～4 日間経口投与である。

VII. 薬物動態に関する項目

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⁹⁾

<参考>⁹⁾

(5) 分布容積

健康成人男子にピラセタムを単回静脈内投与した後の
薬物速度論のパラメータ

投与量	n	AUC _{0~∞} (μg・hr/mL)	T _{1/2β} (hr)	V _{dss} (L/body)	CL _p (L/hr)
3.2g	6	551.1 ± 43.2	5.9 ± 1.2	45.8 ± 6.6	5.8 ± 0.4
6.4g	6	1162.2 ± 167.5	5.1 ± 0.1	39.3 ± 6.8	5.6 ± 0.9

(平均値 ± 標準偏差)

(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 ^{2, 10, 11)}	
(1) 吸収部位 ¹⁰⁾	経口投与後、腸管より速やかに吸収される。 <参考>¹⁰⁾ 絶食下でラットに ¹⁴C-ピラセタム 1000mg/kg を単回経口投与した後の消化管組織内放射能濃度を測定した結果、投与後 30 分の小腸組織内には投与量の約 50%の放射能が取り込まれたこと、盲腸及び糞中には少量の放射能しか存在しないことから、大部分の吸収は小腸で行われているものと推察された。
(2) 吸収率 ^{2, 11)}	ほぼ全量が吸収されるものと考えられる。 [健康成人男子に本剤をピラセタムとして 3.2g 及び 6.4g 単回経口投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は 92.7%～98.6%であった。]²⁾ <参考>¹¹⁾ 絶食下でラットにピラセタム 1000mg/kg を単回経口投与した場合、投与後 48 時間までに胆汁中に投与量の約 1.3%、尿中に約 96.8%が排泄された。このことから、ピラセタムの消化管からの吸収率はラットでは 98%以上であると推定された。 注意：本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 12mL（ピラセタムとして 4g）を 1 日 3 回、3～4 日間経口投与である。
(3) 腸肝循環（ラットにおける腸肝循環） ¹¹⁾	ラットでは胆汁中への排泄率は極めて低く（約 1.3%）、腸肝循環の寄与はほとんどないと考えられた ¹¹⁾ 。
(4) バイオアベイラビリティ ²⁾	健康成人男性において、本剤の 3.2g 及び 6.4g 単回静脈内投与又は単回経口投与後の血漿中濃度の AUC から算出した絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 94.7 及び 102.6%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

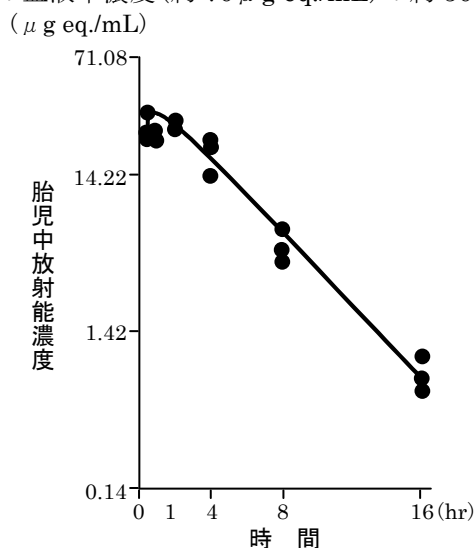
外国人において血液—脳関門通過性が認められた(静脈内投与)。
(「VII-5.(4) 髄液への移行性」の項参照)

(2) 血液—胎盤関門

通過性(ラットにおける胎盤通過性)¹⁰⁾

動物実験で胎児への移行性が認められた。

妊娠 15 日目のラットに ^{14}C -ピラセタムを 100mg/kg 単回経口投与した後の胎児中放射能濃度を測定した。投与後 2 時間で $T_{\max}$ に達し、 $C_{\max}$ (約 $36 \mu\text{g eq./mL}$) は母動物の血液中濃度(約 $70 \mu\text{g eq./mL}$) の約 50%であった¹⁰⁾。



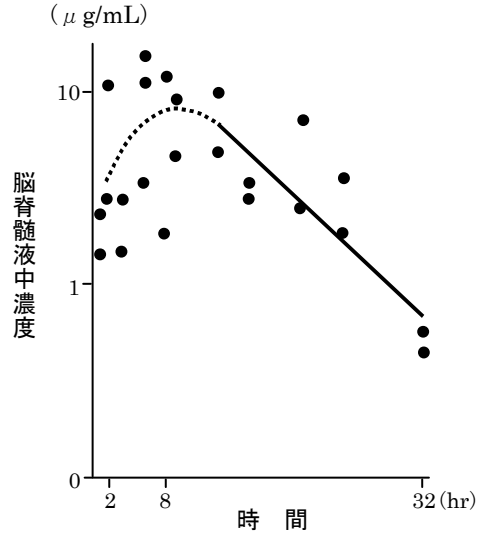
妊娠ラットに ^{14}C -ピラセタムを単回経口投与した後の胎児中濃度推移
(投与量: 100mg/kg, n=3)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし。

(4) 髄液への移行性¹²⁾

外国人患者にピラセタム 1g 単回静脈内投与を行い、脳脊髄液内ピラセタム濃度を測定した結果、最高で約 10 $\mu\text{g/mL}$ に達した。投与後 3 時間以降の $T_{1/2}$ は約 6.3 時間であった¹²⁾。



患者にピラセタムを単回静脈内投与した後の脳脊髄液中ピラセタム濃度推移
(投与量：1g、n=14、外国)

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 12mL（ピラセタムとして 4g）を 1 日 3 回、3～4 日間経口投与である。

(5) その他の組織への移行性（ラットにおける他の組織への移行性）¹³⁾

ラットに ^{14}C -ピラセタムを単回経口投与した後の臓器・組織内濃度

臓 器	時間	ピラセタム ($\mu\text{g eq./g}$ or mL 組織)					
		0.25hr	0.5hr	2.0hr	4.0hr	8.0hr	16.0hr
脳		3.7	8.9	19.6	12.4	7.9	0.92
脊 髄		3.0	7.5	17.3	9.4	—	0.81
眼 球		14.3	27.7	18.3	11.5	9.2	1.1
舌下腺		26.3	69.6	57.8	11.9	3.2	0.10
筋 肉		19.6	72.8	65.6	11.8	4.1	0.14
胸 腺		19.6	66.1	64.0	11.3	3.0	0.14
肺		36.8	77.1	100.4	14.2	3.1	0.07
心 筋		33.5	72.8	54.9	13.9	4.6	0.14
胃		939.8	424.7	65.0	8.3	—	0.16
小 腸		115.1	219.1	73.5	—	21.5	0.17
大 腸		33.0	201.1	68.8	29.8	3.5	2.3
脾 臓		39.6	110.8	35.8	8.7	—	—
肝 臓		36.2	69.3	50.2	7.9	2.6	0.06
膵 臓		—	—	11.6	6.1	4.1	0.13
副 腎		42.9	85.8	69.1	11.1	6.1	0.06
腎臓(皮質)		45.1	68.7	81.3	27.6	4.9	0.14
腎臓(髄質)		65.4	96.1	110.3	72.5	9.4	0.10
辜 丸		9.6	23.5	47.9	20.5	8.0	0.34
精 囊		12.4	21.0	126.8	15.4	4.0	0.07
血 液		35.4	63.6	17.0	9.8	2.4	0.01

(投与量：100mg/kg)

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率¹⁴⁾

ピラセタムの *in vitro* 血清蛋白結合率

	ピラセタム濃度	蛋白結合率(%)
ヒト	20 $\mu\text{g/mL}$	4.8 $\pm$ 0.3
	200 $\mu\text{g/mL}$	1.0 $\pm$ 1.8
	1000 $\mu\text{g/mL}$	0.8 $\pm$ 1.0

(n=3, 平均値 $\pm$ 標準偏差)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び
代謝経路²⁾

ほとんど代謝されない。

(ヒトの血漿中、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²⁾。)

(2) 代謝に関与する酵素
(CYP 等)の分子種、
寄与率

該当しない。(代謝物が検出されていない。)

(3) 初回通過効果の有無
及びその割合

該当しない。

(4) 代謝物の活性の有無
及び活性比、存在比率

該当しない。(代謝物が検出されていない。)

7. 排泄

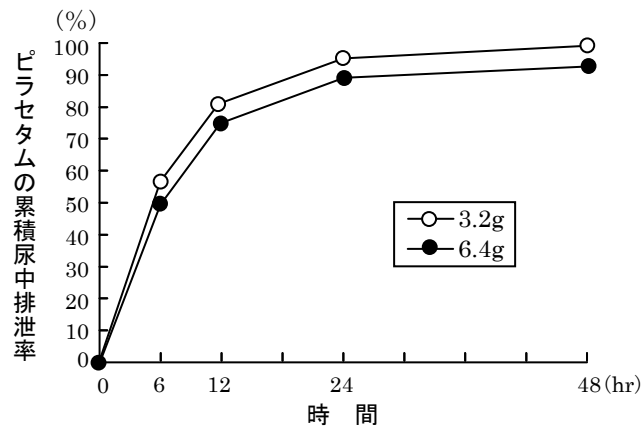
(1) 排泄部位及び経路

腎

(2) 排泄率²⁾

1) 単回投与²⁾

健康成人男子に本剤をピラセタムとして 3.2g 及び 6.4g 単回経口投与後 48 時間までの累積尿中排泄率はそれぞれ 98.6% 及び 92.7% であった。尿中には未変化体のみがみられ、代謝物は検出されなかった。

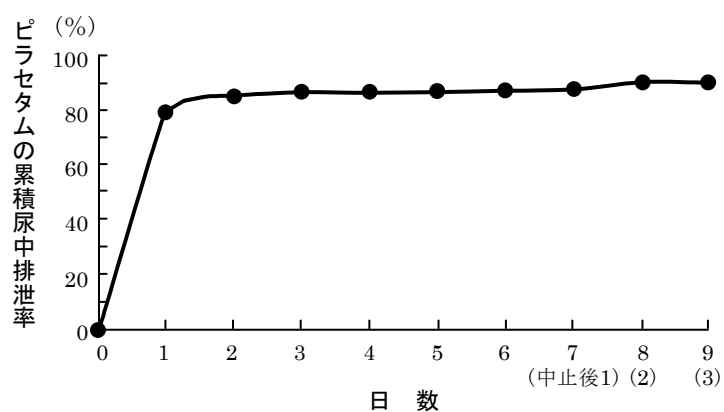


単回経口投与した後のピラセタムの累積尿中排泄率

(n=6, 平均値)

2) 反復投与²⁾

健康成人男子に本剤をピラセタムとして 1 回 6.4g、1 日 3 回 7 日間反復経口投与した時の累積尿中排泄率は、投与後 3～7 日目において 86～87% のほぼ一定値を示した。



反復経口投与した時のピラセタムの累積尿中排泄率

(n=6, 6.4g×3回/日×7日, 平均値)

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 12mL（ピラセタムとして 4g）を 1 日 3 回、3～4 日間経口投与である。

VII. 薬物動態に関する項目

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

(1) 腹膜透析

該当資料なし。

(2) 血液透析⁸⁾

外国人腎透析患者(4例)にピラセタム 100mg/kg を静脈内投与して血漿中のピラセタム濃度を測定した。その結果、腎透析(4時間)を行うことにより、ピラセタムが血漿中より除去できることが確認された。薬剤除去率は46.73～61.80%であった⁸⁾。

(3) 直接血液灌流

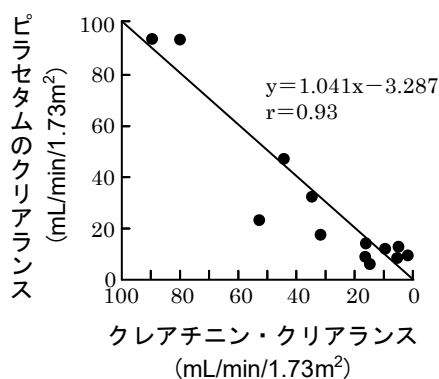
該当資料なし。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者⁸⁾

腎障害患者における検討(外国人データ)⁸⁾

腎障害患者にピラセタム 100mg/kg を静脈内投与して血漿中ピラセタム濃度を測定した。腎機能が低下するとピラセタムの血漿中の $T_{1/2}$ は最高 63 時間まで延長した。クレアチニン・クリアランスに対しての血漿中クリアランスをプロットすると、正の相関が得られた。これらのことから、腎排泄型であるピラセタムは腎機能の低下により血漿中からの消失速度が低下することが判った。



クレアチニン・クリアランス (mL/min/1.73m ²)	T _{1/2} (hr)
87.9	5.0
77.8	5.7
52.0	13.0
43.7	8.7
33.7	10.4
31.2	22.7
16.5	38.3
16.3	63.2
15.1	26.4
8.9	36.4
5.2	59.4
4.9	30.5
2.0	46.7

ピラセタムを静脈内投与した後の血漿中クリアランスとクレアチニン・クリアランスとの相関及び血漿中ピラセタムの半減期(投与量: 100mg/kg)

注意: 本剤の承認されている用法及び用量は、1回 12mL (ピラセタムとして 4g) を1日3回、3～4日間経口投与である。

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 重症腎不全（クレアチニン・クリアランスが 20mL/分以下）の患者 [7.1、9.2.1 参照] 2.3 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。] <解説> 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられる。したがってこれらの患者には本剤の投与は行わないこと。 2.2 本剤は腎排泄型薬剤であるので、重症腎不全患者には使用禁忌である。 2.3 海外で実施された臨床試験の中間解析において、脳出血の発現率がプラセボ群と比べ本剤群で高値であったとの結果を受け、脳出血が確認されている又は疑われる患者への投与は禁忌とした。
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	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 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。

- ・国内においては比較臨床試験が実施されていないこと。
- ・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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。[11.1.2 参照]

8.5 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 等の臨床検査を行うことが望ましい。

<解説>

8.1 本邦では比較臨床試験を実施しておらず、また、本邦で実施された一般臨床試験の症例数が少ないため、本剤の投与に際しては、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。

8.2 抗てんかん剤と同様に本剤は長期連用されるため、連用中は定期的に臨床検査(肝機能、腎機能、血液)を実施し、副作用の発現に注意すること。

8.3 国内の臨床試験で眠気、外国で抑うつ、運動過剰が報告されていることから、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に対する注意を設定した。

8.4 国内の長期投与試験中に発生した重篤な有害事象 1 例の因果関係が不明であったことから設定した。

8.5 本剤を長期投与した場合には、横紋筋融解症が起こりうる可能性を否定できないことから設定した。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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^{15)・17)}。

9.1.2 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。

9.1.3 ハンチントン病の患者

症状を悪化させるおそれがある。

<解説>

9.1.1 海外で実施された臨床試験において、脳出血の発現率がプラセボ群と比べ本剤群で高値であったとの結果を受け、設定した。

9.1.2 外国において甲状腺抽出物(T₃(リオチロニン)、T₄(レボチロキシン))との併用により錯乱、過敏状態、睡眠障害があらわれたとの報告があることから、甲状腺機能亢進症の患者では甲状腺ホルモンが増加しているので、慎重に投与すること(Ⅷ-7. 相互作用参照)。

9.1.3 外国の添付文書を参考に設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重症腎不全の患者(クレアチニン・クリアランスが20mL/分以下)

投与しないこと。[2.2、7.1 参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者(クレアチニン・クリアランス 20mL/分～60mL/分)

[7.1 参照]

<解説>

本剤は投与後体内で代謝を受けずほぼ全量が尿中に排泄され、腎機能の低下により血漿中からの本剤の消失速度が低下するため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量を調節すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。

<解説>

外国の添付文書を参考に設定した。併用される抗てんかん剤などと同様に、肝障害のある患者では肝障害が悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。

(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。動物実験で胎盤関門の通過が報告されている。

<解説>

動物実験で胎児への移行性が認められたことから記載した。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、有効性と安全性を十分考慮の上、使用すること。

(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。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

<解説>

外国の添付文書を参考に記載した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 海外では約 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）。

<解説>

使用成績調査において小児への投与例は 125 例であり、副作用発現症例は 35 例(79 件)、副作用発現率は 28.0%(35/125 例)であった。主な副作用は傾眠、ALP 増加各 5 件(4.0%)、AST 増加、白血球数増加各 4 件(3.2%)、浮動性めまい、てんかん重積状態、嘔吐、尿中蛋白陽性各 3 件(2.4%)、気分変化、運動過多、下痢、CK 増加、尿中ブドウ糖陽性、血小板数減少、白血球数減少各 2 件(1.6%)であった。15 歳以上 65 歳未満での副作用発現率は 38.4%(108/281 例)であり、小児において発現症例率が高くなる傾向は認めなかった。

年 齢	1 歳未満	1～6 歳	7～14 歳
副作用発現率	20% (1/5)	21.2% (11/52)	33.8% (23/68)

(8) 高齢者

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど用量に留意すること。一般的に生理機能（腎機能、肝機能）が低下していることが多い。[7.1 参照]

<解説>

高齢者においては、年齢とクレアチニンクリアランスの間に相関が認められなかったが、外国の添付文書を参考にして高齢者の一般的な注意事項として設定した。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し、慎重に投与すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(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
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

<解説>

外国において甲状腺抽出物(T₃、T₄)との併用により錯乱、過敏状態、睡眠障害があらわれたとの報告があることから設定した。甲状腺機能低下症を合併した患者に投与する場合は甲状腺製剤との併用に注意し、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 (Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意参照)。

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 けいれん発作 (1.7%)

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があらわれることがある。 [7.3 参照]

11.1.2 白内障 (1.7%)

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。 [8.4 参照]

<解説>

(承認時までの) 臨床試験の成績を元に設定した。

11.1.1 臨床第Ⅱ相試験において、けいれん発作が1例報告された。

11.1.2 長期投与試験において、ミトコンドリア脳筋症の患者で本剤との因果関係不明の白内障1例が報告された。

本剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

<解説>

国内で実施された臨床試験の副作用発現状況及び外国の添付文書の記載内容に基づき記載した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 項目別副作用発現 頻度及び臨床検査値 異常一覧^{1, 4)}

国内で実施された臨床第Ⅱ相試験(長期投与試験 1・2 年を含む)の内、完全除外症例 2 例を除く 58 例について副作用発現状況を次表に示す。

項目別副作用発現頻度(承認時)

副作用評価症例数		58 例
副作用発現症例数(%)		21 例(36.2%)
副作用の種類		症例数(発現率)
血 液	白血球減少 ^{注 1)}	3 (5.2%)
	血小板減少	1 (1.7%)
精 神 神 経 系	眠 気	3 (5.2%)
	倦怠感	2 (3.4%)
	ふらつき感	1 (1.7%)
	易怒・粗暴性	1 (1.7%)
	記憶力低下	1 (1.7%)
	けいれん発作	1 (1.7%)
消 化 器	下痢・軟便	7(12.1%)
	嘔気・嘔吐	2 (3.4%)
	食欲不振	2 (3.4%)
	胃部不快感	1 (1.7%)
	腹 痛	1 (1.7%)
	口 渴	1 (1.7%)
	舌 苔	1 (1.7%)
そ の 他	熱感・発汗	1 (1.7%)
	胸部圧迫感	1 (1.7%)
	筋肉痛	1 (1.7%)
	感冒様症状	1 (1.7%)
	女性型乳房	1 (1.7%)
	血圧上昇	1 (1.7%)
	白内障	1 (1.7%)
	頭 痛 ^{注 2)}	1 (1.7%)
	左耳前リンパ節腫大 ^{注 2)}	1 (1.7%)

注 1) 重篤度グレード 2 以上(白血球数 3000/mm³未満)

注 2) 流行性耳下腺炎によるものと診断された。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧^{1, 4)} (つづ
き)

項目別副作用発現頻度(製造販売後調査)(1)	
副作用評価症例数	521 例
副作用発現症例数(%)	181 (34.7%)
副作用の種類	例数(%)
感染症および寄生虫症	12 (2.3%)
膀胱炎	2 (0.4%)
鼻咽頭炎	2 (0.4%)
骨髓炎	1 (0.2%)
咽頭炎	1 (0.2%)
肺炎	2 (0.4%)
鼻炎	1 (0.2%)
敗血症	2 (0.4%)
尿路感染	1 (0.2%)
細菌感染	1 (0.2%)
化膿	1 (0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.2%)
乳癌	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	4 (0.8%)
貧血	2 (0.4%)
播種性血管内凝固	1 (0.2%)
凝固低下状態	1 (0.2%)
内分泌障害	2 (0.4%)
甲状腺腫	1 (0.2%)
甲状腺機能低下症	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	9 (1.7%)
食欲不振	3 (0.6%)
脱水	1 (0.2%)
糖尿病	2 (0.4%)
高尿酸血症	1 (0.2%)
食欲減退	1 (0.2%)
高アミラーゼ血症	1 (0.2%)
精神障害	17 (3.3%)
攻撃性	2 (0.4%)
怒り	2 (0.4%)
不安	1 (0.2%)
無感情	1 (0.2%)
自殺既遂	1 (0.2%)
妄想	1 (0.2%)
抑うつ気分	1 (0.2%)
幻覚	1 (0.2%)
不眠症	5 (1.0%)
リビドー減退	1 (0.2%)
リビドー亢進	1 (0.2%)
気分変化	3 (0.6%)
気分動揺	1 (0.2%)
神経過敏	1 (0.2%)
睡眠障害	1 (0.2%)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 項目別副作用発現 頻度及び臨床検査値 異常一覧^{1, 4)} (つづ き)

項目別副作用発現頻度(製造販売後調査)(2)

副作用の種類	例数(%)
神経系障害	45 (8.6%)
意識変容状態	1 (0.2%)
運動失調	1 (0.2%)
痙攣	3 (0.6%)
浮動性めまい	8 (1.5%)
構語障害	1 (0.2%)
味覚異常	2 (0.4%)
構音障害	2 (0.4%)
てんかん	2 (0.4%)
頭痛	6 (1.2%)
運動過多	2 (0.4%)
筋緊張亢進	1 (0.2%)
感覚鈍麻	1 (0.2%)
記憶障害	1 (0.2%)
傾眠	22 (4.2%)
てんかん重積状態	5 (1.0%)
ミオクローヌス性てんかん	3 (0.6%)
眼障害	3 (0.6%)
白内障	2 (0.4%)
霧視	1 (0.2%)
耳および迷路障害	1 (0.2%)
耳鳴	1 (0.2%)
心臓障害	4 (0.8%)
徐脈	2 (0.4%)
急性心不全	1 (0.2%)
心肺停止	1 (0.2%)
血管障害	4 (0.8%)
潮紅	1 (0.2%)
起立性低血圧	1 (0.2%)
大静脈血栓症	1 (0.2%)
ほてり	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (2.5%)
急性呼吸不全	1 (0.2%)
喘息	1 (0.2%)
咳嗽	2 (0.4%)
呼吸困難	2 (0.4%)
しゃっくり	1 (0.2%)
嚥下性肺炎	1 (0.2%)
肺塞栓症	1 (0.2%)
呼吸不全	2 (0.4%)
鼻漏	1 (0.2%)
上気道の炎症	2 (0.4%)
咽頭紅斑	1 (0.2%)
口腔咽頭痛	1 (0.2%)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■ 項目別副作用発現
 頻度及び臨床検査値
 異常一覧^{1, 4)} (つづ
 き)

項目別副作用発現頻度(製造販売後調査)(3)

副作用の種類	例数(%)
胃腸障害	43(8.3%)
腹部不快感	2(0.4%)
腹痛	3(0.6%)
上腹部痛	2(0.4%)
アフタ性口内炎	1(0.2%)
便秘	6(1.2%)
下痢	25(4.8%)
おくび	1(0.2%)
胃潰瘍	1(0.2%)
胃腸障害	1(0.2%)
血便排泄	1(0.2%)
イレウス	1(0.2%)
麻痺性イレウス	1(0.2%)
悪心	11(2.1%)
上部消化管出血	1(0.2%)
嘔吐	5(1.0%)
口の錯感覚	1(0.2%)
肝胆道系障害	17(3.3%)
胆管結石	2(0.4%)
肝不全	1(0.2%)
肝機能異常	15(2.9%)
脂肪肝	1(0.2%)
肝障害	2(0.4%)
皮膚および皮下組織障害	4(0.8%)
接触性皮膚炎	1(0.2%)
多汗症	1(0.2%)
発疹	1(0.2%)
爪軟化症	1(0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	8(1.5%)
関節痛	2(0.4%)
筋力低下	1(0.2%)
筋肉痛	1(0.2%)
骨粗鬆症	1(0.2%)
横紋筋融解	1(0.2%)
筋骨格硬直	2(0.4%)
腎および尿路障害	7(1.3%)
慢性糸球体腎炎	1(0.2%)
ミオグロビン尿	1(0.2%)
神経因性膀胱	1(0.2%)
腎障害	1(0.2%)
急性腎不全	1(0.2%)
尿失禁	1(0.2%)
腎機能障害	1(0.2%)
生殖系および乳房障害	1(0.2%)
勃起不全	1(0.2%)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査値
異常一覧^{1, 4)} (つづ
き)

項目別副作用発現頻度(製造販売後調査)(4)

副作用の種類	例数(%)
全身障害および投与局所様態	15 (2.9%)
無力症	1 (0.2%)
胸部不快感	1 (0.2%)
死亡	2 (0.4%)
疲労	1 (0.2%)
異常感	1 (0.2%)
高熱	1 (0.2%)
倦怠感	1 (0.2%)
多臓器不全	1 (0.2%)
末梢性浮腫	1 (0.2%)
発熱	6 (1.2%)
偶発的死亡	1 (0.2%)
臨床検査	81 (15.5%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加	9 (1.7%)
アルブミン・グロブリン比減少	1 (0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)減少	1 (0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加	12 (2.3%)
血中アルブミン減少	2 (0.4%)
血中クロール減少	1 (0.2%)
血中クロール増加	3 (0.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ(CK)増加	10 (1.9%)
血中クレアチニン減少	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	1 (0.2%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素(LDH)減少	1 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素(LDH)増加	6 (1.2%)
血液浸透圧上昇	1 (0.2%)
血中カリウム減少	4 (0.8%)
血中カリウム増加	1 (0.2%)
血中ナトリウム減少	1 (0.2%)
血中ナトリウム増加	2 (0.4%)
血中尿素減少	1 (0.2%)
血中尿素増加	3 (0.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)増加	1 (0.2%)
尿中ブドウ糖陽性	6 (1.2%)
尿中血陽性	7 (1.3%)
ヘモグロビン減少	3 (0.6%)
肝機能検査異常	1 (0.2%)
血小板数減少	16 (3.1%)
赤血球数減少	1 (0.2%)
赤血球数増加	1 (0.2%)
体重増加	1 (0.2%)
白血球数減少	15 (2.9%)
白血球数増加	15 (2.9%)
尿中蛋白陽性	7 (1.3%)
尿中ウロビリן陽性	4 (0.8%)
血中アルカリホスファターゼ(ALP)増加	16 (3.1%)
血中電解質異常	1 (0.2%)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧^{1, 4)} (つづき)

項目別副作用発現頻度(製造販売後調査)(5)

副作用の種類	例数(%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.6%)
転倒・転落	2 (0.4%)
骨折	1 (0.2%)
損傷	1 (0.2%)
外科および内科処置	1 (0.2%)
インフルエンザ免疫	1 (0.2%)
社会環境	1 (0.2%)
患者による治療拒否	1 (0.2%)

副作用は「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.12.0」に基づき分類した。

- 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

背景別副作用発現頻度(使用成績調査)(1)

背 景		副作用発現率
全症例		33.8% (166/491)
性 別	男	34.0% (91/268)
	女	33.6% (75/223)
年 齢	15 歳未満	28.0% (35/125)
	15 歳以上 25 歳未満	33.3% (25/ 75)
	25 歳以上 35 歳未満	48.4% (30/ 62)
	35 歳以上 45 歳未満	39.0% (16/ 41)
	45 歳以上 55 歳未満	34.1% (14/ 41)
	55 歳以上 65 歳未満	37.1% (23/ 62)
	65 歳以上 75 歳未満	23.4% (11/ 47)
	75 歳以上	32.4% (12/ 37)
体 重	30kg 未満	22.3% (21/ 94)
	30kg 以上 40kg 未満	40.7% (22/ 54)
	40kg 以上 50kg 未満	34.5% (29/ 84)
	50kg 以上 60kg 未満	30.3% (27/ 89)
	60kg 以上 70kg 未満	41.8% (28/ 67)
	70kg 以上 80kg 未満	29.6% (8/ 27)
	80kg 以上 90kg 未満	77.8% (7/ 9)
	90kg 以上	0.0% (0/ 1)
入院・外来区分	入院	40.1% (61/152)
	外来	30.4% (70/230)
	入院+外来	32.1% (35/109)
診断名	皮膚性ミオクローヌス	34.5% (117/339)
	その他	32.4% (45/139)
	皮膚性ミオクローヌス+その他	33.3% (4/ 12)
基礎疾患名	進行性ミオクローヌステんかん	41.7% (45/108)
	低酸素脳症	39.7% (23/ 58)
	良性家族性ミオクローヌス	31.8% (7/ 22)
	アルツハイマー病	25.0% (1/ 4)
	その他	30.5% (60/197)
	原因不明	27.9% (24/ 86)
	基礎疾患複数	41.7% (5/ 12)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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（つづき）

背景別副作用発現頻度（使用成績調査）(2)

背 景		副作用発現率
罹病期間	1ヶ月未満	0.0% (0/ 7)
	1ヶ月以上1年未満	32.1% (25/ 78)
	1年以上10年未満	33.0% (66/200)
	10年以上	38.5% (69/179)
全身けいれんの有無	なし	33.3% (69/207)
	あり	34.2% (97/284)
アレルギー体質有無	なし	33.0% (135/409)
	あり	42.9% (24/ 56)
合併症有無	なし	29.9% (66/221)
	あり	37.0% (100/270)
	白内障	35.3% (6/ 17)
	CPK 異常	35.7% (5/ 14)
既往歴有無	なし	31.7% (97/306)
	あり	36.9% (65/176)
投与前肝機能	正常	34.1% (131/384)
	軽度障害	37.5% (27/ 72)
	中等度障害	50.0% (3/ 6)
投与前腎機能	正常	34.5% (153/444)
	軽度障害	41.2% (7/ 17)
既治療有無	なし	28.6% (22/ 77)
	あり	35.4% (138/390)
併用薬剤有無	なし	33.3% (4/ 12)
	あり	33.9% (162/478)
抗てんかん薬有無	なし	22.9% (11/ 48)
	あり	35.1% (155/442)
その他併用薬有無	なし	20.0% (20/100)
	あり	37.2% (143/384)
併用療法有無	なし	32.7% (148/452)
	あり	45.9% (17/ 37)
1日投与量	9mL 未満	5.0% (1/ 20)
	9mL 以上 18mL 未満	41.7% (20/ 48)
	18mL 以上 27mL 未満	34.5% (19/ 55)
	27mL 以上 36mL 未満	50.0% (13/ 26)
	36mL 以上 45mL 未満	39.8% (33/ 83)
	45mL 以上 54mL 未満	26.3% (20/ 76)
	54mL 以上 63mL 未満	31.4% (22/ 70)
	63mL 以上 72mL 未満	26.8% (22/ 82)
	72mL 以上	31.6% (6/ 19)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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	設定されていない。
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」参照

(2) 安全性薬理試験^{18～20)}

ピラセタムは 100～500mg/kg において、鎮痛作用、抗コリン作用、抗ヒスタミン作用、抗炎症作用、鎮痙作用、摘出気管への影響はいずれも認められなかった。また、ピラセタムは 1000mg/kg まで睡眠時間に作用しなかった。呼吸・循環器系への作用については、高用量(500～1000mg/kg)で軽度の作用(血圧低下、T 波の一過性変化及び期外収縮)が認められたが、呼吸抑制作用は認められなかった。^{18, 19)}

ピラセタムの一般薬理作用

試 験 項 目	動物種	投与経路	投与量*	試験成績
1. 睡眠時間への作用 (ペントバルビタール誘発睡眠)	ラット	経口	250 500 1000 2000	1000mg/kg まで作用なし。2000mg/kg で睡眠持続時間には作用しなかったが、入眠までの時間を有意に短縮。
2. 鎮痛作用 (ホットプレート法)	ラット	皮下	100	作用なし
3. 抗コリン作用 a. アトロピン散瞳 b. 抗トレモリン	マウス	静脈内 腹腔内	200 500	作用なし 作用なし
4. 抗ヒスタミン作用	モルモット	静脈内	500	作用なし
5. 抗炎症作用 抗カオリン足浮腫	ラット		369	作用なし
6. 鎮痙作用 a. ラット摘出十二指腸 BaCl ₂ b. モルモット摘出回腸 アセチルコリン、ニコチン、セロトニン、ヒスタミン	ラット モルモット	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i>	1～2% 1～2%	作用なし 作用なし
7. 摘出気管への作用	モルモット	<i>in vitro</i>		作用なし
8. 呼吸・循環器への作用 (呼吸、血圧、心電図)	イヌ	静脈内	100 300 500 1000 2000	1000mg/kg 以上で軽度血圧低下。500mg/kg 以上で T 波の一過性変化。1000mg/kg 以上で期外収縮。

*：投与量(mg/kg)又は濃度(%)

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 安全性薬理
試験^{18～20)}
(つづき)

また、次表の試験項目についてピラセタムは影響を及ぼさなかったことが報告されている。²⁰⁾

ピラセタムの薬理的試験

試 験 項 目		動物種	投与経路	最大用量*	作用
中枢神経系に対する作用	自発運動	マウス	経 口	4000	なし
	正向反射	マウス	腹腔内	3000	なし
	被験薬による緊張	ラット	腹腔内	2840	なし
	睡眠－覚醒パターン	ネ コ	経 口	300	なし
	誘発眼瞼下垂	ラット	腹腔内	2840	なし
	アンフェタミン誘発常同行動	ラット	腹腔内	1420	なし
	アポモルヒネ誘発嘔吐	イ ヌ	静脈内	500	なし
	テトラベナジン誘発緊張・低反応性	ラット	皮 下	3000	なし
	鎮 痛	ラット	皮 下	500	なし
	ロタロッド試験	マウス	経 口	2840	なし
	攻撃性の変化： 単離飼育マウス	マウス	経 口	284	なし
	muricide ラット	ラット	腹腔内	1000	なし
	誘発けいれん抑制作用※ a. 電撃ショック	ラット	経 口	3000	なし
	b. 薬物 ペンチレンテトラゾール、 ストリキニーネ、セミカルバジド	マウス	経 口	3000	なし
電気生理学的試験	電気的活性 a. 各部位の自発レベル 大脳皮質、中隔、背側海馬、背－中側視床、 扁桃体、網様体	ウサギ	静脈内	1000	なし
	b. 放電後の海馬、扁桃体での変化	ウサギ	静脈内	500	なし
自律神経系に対する作用	抗ヒスタミン作用	モルモット	静脈内	500	なし
	抗コリン作用	マウス	静脈内 腹腔内	500 500	なし なし
	摘出回腸 アセチルコリン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	2%	なし
	摘出十二指腸 ニコチン収縮 セロトニン収縮 ヒスタミン収縮 BaCl ₂ 収縮	ラット	<i>in vitro</i>	2%	なし
呼吸・循環器作用	血圧、呼吸リズム、心電図 a. 正 常	麻酔イヌ	静脈内	500	なし
	b. 薬物投与 アドレナリン、ノルアドレナリン、 アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン	麻酔イヌ	静脈内	2000	なし

*：最大用量(mg/kg)又は濃度(%)

※：ウサギ感覚－運動皮質にストリキニーネやペニシリンを適用して発生する焦点発作の場合ピラセタムは独自の作用を示した：焦点への発作性放電は制限され、皮質への伝播が抑制された。同時に、ピラセタムは聴原発作よりマウスを部分的に保護した。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし。

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与 毒性試験 ²¹⁾

マウス、ラット、イヌにおける LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物種	マウス	ラット	イヌ
経口投与	>10000	>10000	>10000

・ 症状

イヌの 5000mg/kg 以上の投与群で嘔吐又は軟便が発現したが、マウス又はラットでは 10000mg/kg の投与でも異常所見は認められなかった。

(2) 反復投与 毒性試験 ^{22~24)}

1) イヌ 13 週間反復投与毒性試験 ²²⁾

[800、2000、5000mg/kg/day、13 週間経口投与、4 週間回復]

2000mg/kg/day 以上で嘔吐、軟・水様便がみられ、5000mg/kg/day で流涎、摂水量及び尿量の増加、尿中電解質の減少がみられた。無毒性量は 800mg/kg/day と推定された。

2) イヌ 52 週間反復投与毒性試験 ²³⁾

[低用量(500mg/kg/day)、高用量(1~4 週 : 1000mg/kg/day、5~8 週 : 3000mg/kg/day、9~39 週 : 6000mg/kg/day、40~52 週 10000mg/kg/day)、52 週間経口投与]

高用量で薬剤の大量投与に起因すると考えられる摂水量の増加及びそれに伴う尿量の増加、尿比重の低下、嘔吐及び軟・水様便がみられた。無毒性量は 500mg/kg/day と推定された。

3) ラット 78 週間反復投与毒性試験 ²⁴⁾

[270、800、2400mg/kg/day、78 週間経口投与]

2400mg/kg/day で雌雄に摂水量の増加がみられ、体重増加抑制がみられた。無毒性量は 800mg/kg/day と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし。

(4) がん原性試験 ^{24, 25)}

マウス及びラットのがん原性試験で、がん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性
試験^{26~30)}1) 雄交配前・交配期間及び雌妊娠前・妊娠・授乳期間投与試験²⁶⁾

[ラット：300、2700mg/kg/day、経口投与]

親動物の交尾・妊娠能及び胎児・出生児に影響はみられなかった。

2) 雌妊娠前・妊娠・授乳期間投与試験²⁷⁾

[ラット：125、500、2000mg/kg/day、経口投与]

親動物、胎児及び出生児に影響はみられなかった。

3) 胎児の器官形成期投与試験^{28, 29)}

[ラット：300、900、2700mg/kg/day、経口投与及びウサギ：300、900、2700mg/kg/day、経口投与]

ラット及びウサギにおいて親動物及び胎児に影響はみられなかった。

4) 周産期及び授乳期投与試験³⁰⁾

[ラット：300、900、2700mg/kg/day、経口投与]

親動物の分娩・哺育能及び出生児の生存性、発育への影響はみられなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし。

(7) その他の特殊毒性^{31~33)}1) 変異原性^{31~33)}細菌を用いる復帰突然変異試験(*in vitro*)、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験(*in vitro*)及びマウスを用いる小核試験(*in vivo*)で、変異原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 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） 有効成分：該当しない
2. 有効期間	有効期間：36 ヶ月
3. 包装状態での貯法	貯法：室温保存
4. 取扱い上の注意	20. 取扱い上の注意 冷蔵庫等の低温の場所に保存すると液層の分離、凍結、結晶析出の可能性がある。
5. 患者向け資材	患者向け医薬品ガイド： 有 くすりのしおり： 有
6. 同一成分・同効薬	該当しない。
7. 国際誕生年月日	1971 年 4 月 19 日（フランス）
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	ミオカーム内服液 33.3%（販売名変更による） ^[注] 製造販売承認年月日：2008 年 7 月 11 日 [注] 旧販売名：ミオカーム内服液 承認年月日：1999 年 9 月 22 日 承認番号：22000AMX01669000 薬価基準収載年月日：2008 年 12 月 19 日（販売名変更による） ^[注] [注] 1999 年 11 月 19 日 販売開始年月日：1999 年 11 月 19 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。

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	再審査結果公表年月日：2011 年 3 月 25 日 内容：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 第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当 しない。										
11. 再審査期間	10 年：1999 年 9 月 22 日～2009 年 9 月 21 日（希少疾病用医薬品）										
12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。										
13. 各種コード	<table><tr><th>販 売 名</th><th>厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード</th><th>個別医薬品コード （YJ コード）</th><th>HOT(9 桁) 番号</th><th>レセプト電算 処理システム 用コード</th></tr><tr><td>ミオカーム 内服液 33.3%</td><td>1190013S1037</td><td>1190013S1037</td><td>101637601</td><td>620008741</td></tr></table>	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	ミオカーム 内服液 33.3%	1190013S1037	1190013S1037	101637601	620008741
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							
ミオカーム 内服液 33.3%	1190013S1037	1190013S1037	101637601	620008741							
14. 保険給付上の注意	該当しない。										

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 池田昭夫 他：KT-801(ピラセタム)液剤のミオクローヌスに対する早期臨床第Ⅱ相試験. 臨床医薬, **13**(2) : 457-484(1997).
- 2) 木下利彦 他：KT-801 の臨床第Ⅰ相試験(第3報)－経口投与試験－. 基礎と臨床, **30**(9) : 2211-2229(1996).
- 3) Brown, P., et al. : Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Movement Disorders*, **8**(1) : 63-68(1993). (PMID : 8419809)
- 4) 池田昭夫 他：KT-801(ピラセタム)液剤のミオクローヌスを有する患者に対する長期投与試験. 臨床医薬, **13**(2) : 485-500(1997).
- 5) Bering, B., et al. : Interaction of piracetam with several neurotransmitter receptors in the central nervous system. Relative specificity for 3H-glutamate sites. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **35**(9) : 1350-1352(1985). (PMID : 3002398)
- 6) Allikmets, L. H., et al. : Effect of piracetam on central serotonergic processes. *Activ. Nerv. Sup.* (Praha), **25**(1) : 61-63(1983). (PMID : 6190346)
- 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. 大鵬薬品工業 社内資料, 研究報告書 No. 164(1999).
- 8) Verpooten, G. A., et al. : Pharmacokinetics of piracetam in the elderly and patients with renal insufficiency. UCB 社内資料.
- 9) 木下利彦 他：KT-801 の臨床第Ⅰ相試験(第1報)－単回静脈内投与試験－. 基礎と臨床, **30**(9) : 2175-2191(1996).
- 10) Gobert, J. G., et al. : Piracetam metabolism. Part I : rats. UCB 社内資料.
- 11) 角尾浩幸：ピラセタム(KT-801)の体内動態(第7報)胆汁排泄率の測定. 大鵬薬品工業社内資料, 研究報告書 No.166(1999).
- 12) Baltes, E. L., et al. : Piracetam metabolism. Part III : human. UCB 社内資料.
- 13) Ostrowski, J., et al. : Autoradiographische Untersuchungen zur Verteilung von Piracetam-¹⁴C bei Ratte und Hund. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **25**(4) : 589-596(1975). (PMID : 1174075)
- 14) 角尾浩幸：ピラセタム(KT-801)の体内動態(第13報)In vitro 蛋白結合試験. 大鵬薬品工業社内資料, 研究報告書 No.165(1999).
- 15) Bick, R.L., et al. : Piracetam : Results of a preliminary *in vivo* trial as a platelet suppressant. Int. Symp. on Nootropic Drugs, Rio de Janeiro, Oct. 25/26(1979).
- 16) Moriau, M., et al. : Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **43**(2) : 110-118(1993). (PMID : 8457235)

1. 引用文献(つづき)

- 17) Moriau, M., et al. : Treatment of the Raynaud's phenomenon with piracetam. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **43**(5) : 526-535 (1993). (PMID : 8328997)
- 18) Matagne, A. : Effect of piracetam on pentobarbital-induced loss of righting reflex in the rat. UCB 社内資料.
- 19) Giurgea, C. : UCB 6215 piracetam scientific document. UCB 社内資料.
- 20) NOOTROPIL. UCB 社内資料.
- 21) Giurgea, M. : Acute toxicity of UCB 6215. UCB 社内資料.
- 22) 末武和己 他 : Piracetam (KT-801) のイヌ経口投与による 13 週間反復投与毒性試験および 4 週間回復試験. 薬理と治療, **23**(4) : 855-877 (1995).
- 23) Noel, P. R., et al. : UCB 6215 Oral toxicity studies in pedigree dogs. UCB 社内資料.
- 24) Colley, J., et al. : Piracetam potential tumorigenic and toxic effects in prolonged dietary administration to rats. UCB 社内資料.
- 25) Warren, S., et al. : Piracetam tumorigenic effects in prolonged dietary administration to mice. UCB 社内資料.
- 26) Giurgea, M., et al. : Fertility and general reproductive performances in male and female rats treated with UCB 6215. UCB 社内資料.
- 27) James, P., et al. : Effect of UCB 6215 on fertility and general reproductive performance of the female rat. UCB 社内資料.
- 28) James, P., et al. : Effect of UCB 6215 on pregnancy of the rat. UCB 社内資料.
- 29) James, P., et al. : Effect of UCB 6215 on pregnancy of the rabbit. UCB 社内資料.
- 30) Giurgea, M., et al. : UCB 6215-teratology. Peri and post-natal studies. UCB 社内資料.
- 31) Jagannath, D. R., et al. : Mutagenicity evaluation of CI-871 (2305R) in the Ames Salmonella / microsome plate test. UCB 社内資料.
- 32) Francis, A. J., et al. : The effects of Piracetam on the chromosomes of cultured human lymphocytes. UCB 社内資料.
- 33) Clode, S. A., et al. : A micronucleus test with Piracetam. UCB 社内資料.

2. その他の参考文献

該当しない。

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主要国での発売状況（2021 年 10 月現在）

国名	販売名	承認年月*	剤形・含量 ^{注)}	効能・効果 ^{注)}	用量・用法 ^{注)}
イギリス	Nootropil (UCB)	1992 年 12 月	液 剤 33% 錠 剤 800mg 錠 剤 1200mg	皮質性ミオクロースス 他の抗ミオクロースス療法との併用	7.2g/日、2 又は 3 分割投与から開始し、3～4 日毎に 4.8g ずつ最高 24g まで増量する。
ベルギー	Nootropil (UCB)	1996 年 10 月	錠 剤 800mg 錠 剤 1200mg 液 剤 20% 液 剤 33% 注射剤 1g/5mL 注射剤 3g/15mL 注射剤 12g/60mL	1. 認知症と確定診断はできないが記憶障害、知的機能障害を有する患者における症状の改善 2. 皮質性ミオクロースス	1. については、1 日 2.4g から 4.8g を 2～3 回に分割投与する。 2. については、7.2g/日、2 又は 3 分割投与から開始し、3～4 日毎に 4.8g ずつ最高 24g まで増量する。

*：ミオクローススについての承認（追加承認）年月を記載した。

注）：日本では液剤のみで、効能・効果、用法・用量は次のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果：皮質性ミオクローススに対する抗てんかん剤などとの併用療法

6. 用法及び用量：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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当しない

(2) 小児等に関する記載

該当しない（皮質性ミオクローススの適応はない）

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 | 該当資料なし。 |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし。 |

MEMO

MEMO

MEMO

文献請求先及び問い合わせ先
大鵬薬品工業株式会社
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL.0120-20-4527 <https://www.taiho.co.jp/>

販売元  **大鵬薬品工業株式会社**

製造販売元
 **ユーシービージャパン株式会社**
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号