

# 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(1998年9月)に準拠して作成

脳循環・代謝改善剤

処方せん医薬品

## マリレオン<sup>®</sup>N錠5mg

日本薬局方 ニセルゴリン錠

### MARILEON<sup>®</sup>N

|   |   |  |
|---|---|--|
| 剤   | 形 | 錠剤(フィルムコーティング錠)  |
| 規 格 ・ 含 量                                     |   | マリレオンN錠5mg:1錠中 日局 ニセルゴリン5mg含有  |
| 一 般 名   |   | 和名:ニセルゴリン(JAN)<br>洋名:Nicergoline(JAN、INN)                                |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載<br>・ 発売年月日                |   | 製造承認年月日 : 2007年 3月 1日<br>薬価基準収載年月日: 2007年 6月 15日<br>発売年月日 : 2001年 2月 13日 |
| 開 発 ・ 製 造 ・<br>販 売 ・ 発 売 ・ 提 携 ・<br>販 売 会 社 名 |   | 製造販売:大正薬品工業株式会社<br>発 売 :大正富山医薬品株式会社                                      |
| 担当者の連絡先・<br>電話番号・FAX番号                        |   |  |

本 IF は 2012 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

# 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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」と位置づけられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

## 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

## 4. IF の利用にあたって

IF の策定原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR 等へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

|                         |   |                       |    |
|-------------------------|---|-----------------------|----|
| I. 概要に関する項目             | 3 | 7. 混入する可能性のある夾雑物      | 8  |
| 1. 開発の経緯                | 3 | 8. 溶出試験               | 9  |
| 2. 製品の特徴及び有用性           | 3 | 9. 生物学的試験法            | 9  |
| II. 名称に関する項目            | 4 | 10. 製剤中の有効成分の確認試験法    | 9  |
| 1. 販売名                  | 4 | 11. 製剤中の有効成分の定量法      | 9  |
| (1)和名                   | 4 | 12. 力 価               | 10 |
| (2)洋名                   | 4 | 13. 容器の材質             | 10 |
| (3)名称の由来                | 4 | 14. その他               | 10 |
| 2. 一般名                  | 4 | V. 治療に関する項目           | 11 |
| (1)和名(命名法)              | 4 | 1. 効能・効果              | 11 |
| (2)洋名(命名法)              | 4 | 2. 用法・用量              | 11 |
| 3. 構造式又は示性式             | 4 | 3. 臨床成績               | 11 |
| 4. 分子式及び分子量             | 4 | (1)臨床効果               | 11 |
| 5. 化学名(命名法)             | 4 | (2)臨床薬理試験: 忍容性試験      | 11 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号       | 4 | (3)探索的試験: 用量反応探索試験    | 11 |
| 7. CAS登録番号              | 4 | (4)検証的試験              | 11 |
| III. 有効成分に関する項目         | 5 | 1)無作為化平行用量反応試験        | 11 |
| 1. 有効成分の規制区分            | 5 | 2)比較試験                | 11 |
| 2. 物理化学的性質              | 5 | 3)安全性試験               | 11 |
| (1)外観・性状                | 5 | 4)患者・病態別試験            | 11 |
| (2)溶解性                  | 5 | (5)治療的使用              | 11 |
| (3)吸湿性                  | 5 | 1)使用成績調査・特定使用成績調査・    |    |
| (4)融点(分解点)、沸点、凝固点       | 5 | 製造販売後臨床試験             | 11 |
| (5)酸塩基解離定数              | 5 | 2)承認条件として実施予定の内容又は    |    |
| (6)分配係数                 | 5 | 実施した試験の概要             | 11 |
| (7)その他の主な示性値            | 5 | VI. 薬効薬理に関する項目        | 12 |
| 3. 有効成分の各種条件下における安定性    | 5 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 12 |
| 4. 有効成分の確認試験法           | 5 | 2. 薬理作用               | 12 |
| 5. 有効成分の定量法             | 5 | (1)作用部位・作用機序          | 12 |
| IV. 製剤に関する項目            | 6 | (2)薬効を裏付ける試験成績        | 12 |
| 1. 剤 形                  | 6 | VII. 薬物動態に関する項目       | 13 |
| (1)剤形の区別及び性状            | 6 | 1. 血中濃度の推移・測定法        | 13 |
| (2)製剤の物性                | 6 | (1)治療上有効な血中濃度         | 13 |
| (3)識別コード                | 6 | (2)最高血中濃度到達時間         | 13 |
| (4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び |   | (3)通常用量での血中濃度         | 13 |
| 安定な pH 域等               | 6 | (4)中毒症状を発現する血中濃度      | 13 |
| (5)酸価、ヨウ素価等             | 6 | 2. 薬物速度論的パラメータ        | 14 |
| 2. 製剤の組成                | 6 | (1)吸収速度定数             | 14 |
| (1)有効成分(活性成分)の含量        | 6 | (2)バイオアベイラビリティ        | 14 |
| (2)添加物                  | 6 | (3)消失速度定数             | 14 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意     | 6 | (4)クリアランス             | 14 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性      | 6 | (5)分布容積               | 14 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性         | 8 | (6)血漿蛋白結合率            | 14 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)    | 8 |                       |    |

|  |    |                                      |    |
|--|----|--------------------------------------|----|
| 3. 吸収                                  | 14 | IX. 非臨床試験に関する項目                      | 18 |
| 4. 分布                                  | 14 | 1. 一般薬理                              | 18 |
| (1)血液-脳関門通過性                           | 14 | 2. 毒性                                | 18 |
| (2)胎児への移行性                             | 14 | (1)単回投与毒性試験                          | 18 |
| (3)乳汁中への移行性                            | 14 | (2)反復投与毒性試験                          | 18 |
| (4)髄液への移行性                             | 14 | (3)生殖発生毒性試験                          | 18 |
| (5)その他の組織への移行性                         | 14 | (4)その他の特殊毒性                          | 18 |
| 5. 代謝                                  | 14 | X. 取扱い上の注意等に関する項目                    | 19 |
| (1)代謝部位及び代謝経路                          | 14 | 1. 有効期間又は使用期限                        | 19 |
| (2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種              | 14 | 2. 貯法・保存条件                           | 19 |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合                     | 14 | 3. 薬剤取扱い上の注意点                        | 19 |
| (4)代謝物の活性の有無及び比率                       | 14 | 4. 承認条件                              | 19 |
| (5)活性代謝物の速度論的パラメータ                     | 15 | 5. 包装                                | 19 |
| 6. 排泄                                  | 15 | 6. 同一成分・同効薬                          | 19 |
| (1)排泄部位                                | 15 | 7. 国際誕生年月日                           | 19 |
| (2)排泄率                                 | 15 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号                   | 19 |
| (3)排泄速度                                | 15 | 9. 薬価基準収載年月日                         | 19 |
| 7. 透析等による除去率                           | 15 | 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の<br>年月日及びその内容 | 19 |
| (1)腹膜透析                                | 15 | 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日<br>及びその内容       | 19 |
| (2)血液透析                                | 15 | 12. 再審査期間                            | 19 |
| (3)直接血液灌流                              | 15 | 13. 長期投与の可否                          | 19 |
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目               | 16 | 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード                | 19 |
| 1. 警告内容とその理由                           | 16 | 15. 保険給付上の注意                         | 19 |
| 2. 禁忌内容とその理由                           | 16 | XI. 文献                               | 20 |
| 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由               | 16 | 1. 引用文献                              | 20 |
| 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由               | 16 | 2. その他の参考文献                          | 20 |
| 5. 慎重投与内容とその理由                         | 16 | XII. 参考資料                            | 20 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法                 | 16 | 主な外国での発売状況                           | 20 |
| 7. 相互作用                                | 16 | XIII. 備考                             | 20 |
| (1)併用禁忌とその理由                           | 16 | その他の関連資料                             | 20 |
| (2)併用注意とその理由                           | 16 |                                      |    |
| 8. 副作用                                 | 16 |                                      |    |
| (1)副作用の概要                              | 16 |                                      |    |
| 1)重大な副作用と初期症状                          | 16 |                                      |    |
| 2)その他の副作用                              | 16 |                                      |    |
| (2)項目別副作用発現頻度及び<br>臨床検査値異常一覧           | 17 |                                      |    |
| (3)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等<br>背景別の副作用発現頻度 | 17 |                                      |    |
| (4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法                  | 17 |                                      |    |
| 9. 高齢者への投与                             | 17 |                                      |    |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与                     | 17 |                                      |    |
| 11. 小児等への投与                            | 17 |                                      |    |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響                       | 17 |                                      |    |
| 13. 過量投与                               | 17 |                                      |    |
| 14. 適用上及び薬剤交付時の注意<br>(患者等に留意すべき必須事項等)  | 17 |                                      |    |
| 15. その他の注意                             | 17 |                                      |    |
| 16. その他                                | 17 |                                      |    |

# I 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

マリレオン N錠 5mg は、エステル型麦角アルカロイド誘導体の中から発見されたニセルゴリンを主成分とする脳循環・代謝改善剤である。

ニセルゴリンは、脳循環改善作用、脳代謝改善作用を併せ持つ薬剤で、さらに血小板凝集能抑制作用、赤血球変形能増強作用を有する。

「マリレオン N錠」は後発医薬品として薬発第 689 号（昭和 55 年 5 月 30 日付）に基づき大正薬品工業より承認申請し、1999 年 12 月に承認され、2007 年 6 月「医療事故防止等に係る代替新規」により、販売名を「マリレオン N錠 5mg」に変更した。

## 2. 製品の特徴及び有用性

①フィルムコーティング錠である。

②副作用として、食欲不振、肝機能障害、めまい、眠気、発疹などが報告されている。

## II 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

マリレオン N 錠 5mg

#### (2) 洋名

MARILEON N

#### (3) 名称の由来

特記すべき由来はない。

### 2. 一般名

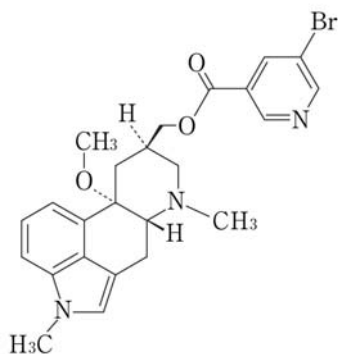
#### (1) 和名(命名法)

ニセルゴリン(JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

Nicergoline(JAN、INN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

分子量：484.39

### 5. 化学名(命名法)

[(8*R*,10*S*)-10-Methoxy-1,6-dimethylergolin-8-yl] methyl  
5-bromopyridine-3-carboxylate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

### 7. CAS 登録番号

27848-84-6

### Ⅲ 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

該当資料なし

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

アセトニトリル、エタノール(99.5)又は無水酢酸にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

##### 各種 pH における溶解度<sup>1)</sup>

| 水溶液の pH | 溶解度 (mg/mL) |
|---------|-------------|
| 1.2     | 38.0        |
| 4.0     | 16.7        |
| 6.8     | 0.19        |
| 水       | 0.02        |

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 136℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数<sup>1)</sup>

pKa=8.4

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : +5.2～+6.2° (乾燥後、0.5g、エタノール(95)、10mL、100mm)

#### 3. 有効成分の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

|   |  |
|---|--|
| 光 | 光に対して不安定であるが、室内散光下(500～800lx・hr)で溶出試験実施時間内(3時間を想定)では、十分に安定である。 |
|---|--|

光によって徐々に淡褐色となる。

#### 4. 有効成分の確認試験法

- ①紫外可視吸光度測定法
- ②赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

#### 5. 有効成分の定量法

電位差滴定法

## IV 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

|       |  |
|-------|--|
| 性 状   | 白色のフィルムコーティング錠   |
| 外 形   |  |
| 大 き さ | 直 径 : 6.1mm<br>厚 み : 3.4mm<br>質 量 : 約 83mg   |

#### (2) 製剤の物性

硬 度 : 約4.5kgf/cm<sup>2</sup>  
崩壊度 : 10 分以内(水)

#### (3) 識別コード

TYK252

#### (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

#### (5) 酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

マリレオン N 錠 5mg は、1 錠中に日局 ニセルゴリン 5mg を含有する。

#### (2) 添加物

乳糖水和物、D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ステアリン酸 Ca、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、ステアリン酸 Mg、カルナウバロウ

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

### 4. 製剤の各種条件下における安定性<sup>2)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、本剤は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

#### 試験条件

温度 : 40±1℃ 湿度 : 75±5%RH



試験結果

【PTP 包装】

| 試験項目       | 試験規格                 | Lot                                   | 保存期間                   |       |                        |       |                        |       |                        |       |       |
|------------|----------------------|---------------------------------------|------------------------|-------|------------------------|-------|------------------------|-------|------------------------|-------|-------|
|            |                      |                                       | 製造直後                   |       | 2ヵ月後                   |       | 4ヵ月後                   |       | 6ヵ月後                   |       |       |
| 性状<br>(外観) | 白色のフィルムコーティング錠である    | 1                                     | 白色のフィルムコーティング錠であった     |       | 白色のフィルムコーティング錠であった     |       | 白色のフィルムコーティング錠であった     |       | 白色のフィルムコーティング錠であった     |       |       |
|            |                      | 2                                     | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       |       |
|            |                      | 3                                     | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       |       |
| 確認試験       | (1) 呈色反応             | 1                                     | 液は青紫色を呈した              |       | 液は青紫色を呈した              |       | 液は青紫色を呈した              |       | 液は青紫色を呈した              |       |       |
|            |                      | 2                                     | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       |       |
|            |                      | 3                                     | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       |       |
|            | (2) 呈色反応             | 1                                     | 液は紫緑色を呈した              |       | 液は紫緑色を呈した              |       | 液は紫緑色を呈した              |       | 液は紫緑色を呈した              |       |       |
|            |                      | 2                                     | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       |       |
|            |                      | 3                                     | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       |       |
|            | (3) 沈殿反応             | 1                                     | 淡赤色の沈殿を生じた             |       | 淡赤色の沈殿を生じた             |       | 淡赤色の沈殿を生じた             |       | 淡赤色の沈殿を生じた             |       |       |
|            |                      | 2                                     | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       |       |
|            |                      | 3                                     | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       | 同上                     |       |       |
|            | (4) 紫外吸収スペクトル        | 極大:<br>226~230nm<br>286~290nm<br>(nm) | 1                      | 226.4 | 287.7                  | 226.5 | 288.9                  | 226.5 | 288.1                  | 226.4 | 288.9 |
|            |                      |                                       | 2                      | 226.5 | 288.7                  | 226.6 | 288.1                  | 226.3 | 288.4                  | 226.3 | 288.1 |
|            |                      |                                       | 3                      | 226.3 | 288.7                  | 226.2 | 288.3                  | 226.1 | 288.5                  | 226.5 | 289.1 |
| 崩壊試験       | 日局<br>一般試験法<br>(分)   | 1                                     | 3.7<br>(2.2 ~ 4.8)     |       | 3.5<br>(2.3 ~ 5.0)     |       | 3.6<br>(2.2 ~ 4.8)     |       | 3.6<br>(2.2 ~ 5.0)     |       |       |
|            |                      | 2                                     | 3.3<br>(2.1 ~ 4.9)     |       | 3.4<br>(2.1 ~ 4.9)     |       | 3.4<br>(2.4 ~ 4.8)     |       | 3.7<br>(2.2 ~ 4.9)     |       |       |
|            |                      | 3                                     | 3.3<br>(2.4 ~ 4.9)     |       | 3.4<br>(2.2 ~ 4.9)     |       | 3.9<br>(2.2 ~ 4.7)     |       | 3.8<br>(2.1 ~ 4.9)     |       |       |
| 溶出試験       | 30分:<br>90%以上<br>(%) | 1                                     | 99.3<br>(96.7 ~ 101.9) |       | 97.4<br>(94.9 ~ 100.1) |       | 98.4<br>(96.2 ~ 100.7) |       | 97.9<br>(95.4 ~ 100.3) |       |       |
|            |                      | 2                                     | 99.0<br>(96.7 ~ 101.7) |       | 97.4<br>(94.9 ~ 100.1) |       | 98.1<br>(95.8 ~ 101.1) |       | 98.6<br>(95.6 ~ 100.7) |       |       |
|            |                      | 3                                     | 99.4<br>(96.9 ~ 101.9) |       | 96.8<br>(95.2 ~ 99.8)  |       | 98.3<br>(95.8 ~ 101.1) |       | 97.8<br>(95.4 ~ 100.1) |       |       |
| 定量         | 95 ~ 105%<br>(%)     | 1                                     | 100.8                  |       | 101.3                  |       | 100.3                  |       | 100.5                  |       |       |
|            |                      | 2                                     | 101.5                  |       | 100.1                  |       | 102.2                  |       | 101.4                  |       |       |
|            |                      | 3                                     | 101.2                  |       | 102.7                  |       | 99.8                   |       | 100.3                  |       |       |

【バラ包装】

| 試験項目       | 試験規格                 | Lot                                   | 保存期間                   |            |                        |            |                         |            |                        |            |       |
|------------|----------------------|---------------------------------------|------------------------|------------|------------------------|------------|-------------------------|------------|------------------------|------------|-------|
|            |                      |                                       | 製造直後                   |            | 2ヵ月後                   |            | 4ヵ月後                    |            | 6ヵ月後                   |            |       |
| 性状<br>(外観) | 白色のフィルムコーティング錠である    | 1                                     | 白色のフィルムコーティング錠であった     |            | 白色のフィルムコーティング錠であった     |            | 白色のフィルムコーティング錠であった      |            | 白色のフィルムコーティング錠であった     |            |       |
|            |                      | 2                                     | 同上                     |            | 同上                     |            | 同上                      |            | 同上                     |            |       |
|            |                      | 3                                     | 同上                     |            | 同上                     |            | 同上                      |            | 同上                     |            |       |
| 確認試験       | (1) 呈色反応             | 液は青紫色を呈する                             | 1                      | 液は青紫色を呈した  |                        | 液は青紫色を呈した  |                         | 液は青紫色を呈した  |                        | 液は青紫色を呈した  |       |
|            |                      |                                       | 2                      | 同上         |                        | 同上         |                         | 同上         |                        | 同上         |       |
|            |                      |                                       | 3                      | 同上         |                        | 同上         |                         | 同上         |                        | 同上         |       |
|            | (2) 呈色反応             | 液は紫緑色を呈する                             | 1                      | 液は紫緑色を呈した  |                        | 液は紫緑色を呈した  |                         | 液は紫緑色を呈した  |                        | 液は紫緑色を呈した  |       |
|            |                      |                                       | 2                      | 同上         |                        | 同上         |                         | 同上         |                        | 同上         |       |
|            |                      |                                       | 3                      | 同上         |                        | 同上         |                         | 同上         |                        | 同上         |       |
|            | (3) 沈殿反応             | 淡赤色の沈殿を生じる                            | 1                      | 淡赤色の沈殿を生じた |                        | 淡赤色の沈殿を生じた |                         | 淡赤色の沈殿を生じた |                        | 淡赤色の沈殿を生じた |       |
|            |                      |                                       | 2                      | 同上         |                        | 同上         |                         | 同上         |                        | 同上         |       |
|            |                      |                                       | 3                      | 同上         |                        | 同上         |                         | 同上         |                        | 同上         |       |
|            | (4) 紫外吸収スペクトル        | 極大:<br>226~230nm<br>286~290nm<br>(nm) | 1                      | 226.4      | 287.7                  | 226.3      | 288.3                   | 226.2      | 288.7                  | 226.5      | 288.8 |
|            |                      |                                       | 2                      | 226.5      | 288.7                  | 226.3      | 287.9                   | 226.4      | 288.3                  | 226.6      | 288.3 |
|            |                      |                                       | 3                      | 226.3      | 288.7                  | 226.4      | 287.8                   | 226.5      | 287.9                  | 226.3      | 288.5 |
| 崩壊試験       | 日局<br>一般試験法<br>(分)   | 1                                     | 3.7<br>(2.2 ~ 4.8)     |            | 3.8<br>(2.2 ~ 4.9)     |            | 3.8<br>(2.4 ~ 4.9)      |            | 3.6<br>(2.2 ~ 4.9)     |            |       |
|            |                      | 2                                     | 3.3<br>(2.1 ~ 4.9)     |            | 3.4<br>(2.2 ~ 4.8)     |            | 3.4<br>(2.2 ~ 4.7)      |            | 3.3<br>(2.3 ~ 4.4)     |            |       |
|            |                      | 3                                     | 3.3<br>(2.4 ~ 4.9)     |            | 3.6<br>(2.3 ~ 4.8)     |            | 3.1<br>(2.3 ~ 4.8)      |            | 3.3<br>(2.1 ~ 4.9)     |            |       |
| 溶出試験       | 30分:<br>90%以上<br>(%) | 1                                     | 99.3<br>(96.7 ~ 101.9) |            | 98.6<br>(95.6 ~ 100.4) |            | 99.3<br>(97.2 ~ 102.0)  |            | 98.3<br>(96.2 ~ 100.6) |            |       |
|            |                      | 2                                     | 99.0<br>(96.7 ~ 101.7) |            | 98.4<br>(96.1 ~ 101.0) |            | 100.5<br>(97.2 ~ 102.5) |            | 97.8<br>(95.7 ~ 100.2) |            |       |
|            |                      | 3                                     | 99.4<br>(96.9 ~ 101.9) |            | 98.1<br>(96.1 ~ 100.6) |            | 99.4<br>(97.2 ~ 102.7)  |            | 98.1<br>(95.7 ~ 99.7)  |            |       |
| 定量         | 95 ~ 105%<br>(%)     | 1                                     | 100.8                  |            | 100.4                  |            | 99.5                    |            | 101.6                  |            |       |
|            |                      | 2                                     | 101.5                  |            | 101.0                  |            | 101.4                   |            | 101.0                  |            |       |
|            |                      | 3                                     | 101.2                  |            | 100.6                  |            | 101.0                   |            | 100.6                  |            |       |

5. 調製法および溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 8. 溶出試験<sup>3)</sup>

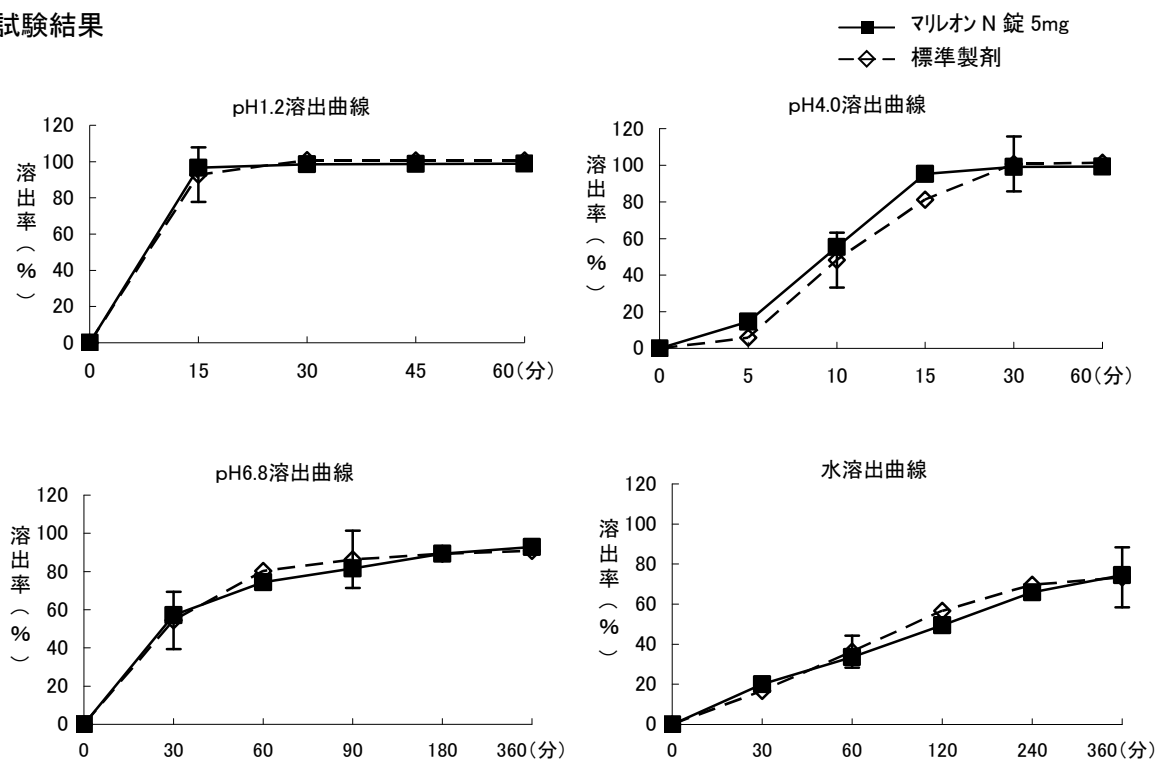
＜標準製剤との溶出比較試験＞

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」（平成 10 年 7 月 15 日医薬発第 634 号）に従い、標準製剤との 4 液による溶出挙動の同等性試験を行った結果、マリレオン N 錠 5mg は標準製剤と同様の溶出挙動を示した。

### 試験条件

|      |             |       |       |
|------|-------------|-------|-------|
| 試験方法 | 第 2 法（パドル法） | 試験液量  | 900ml |
| 回転数  | 毎分 50 回転    | 界面活性剤 | なし    |

### 試験結果



＜マリレオン N 錠 5mg は、日本薬局方医薬品各条に定められたニセルゴリン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。＞

### 溶出規格

| 表示量 | 規定時間 | 溶出率   |
|-----|------|-------|
| 5mg | 90 分 | 70%以上 |

## 9. 生物学的試験法

該当資料なし

## 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. カ 価

該当資料なし

13. 容器の材質

PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム)

14. その他

該当資料なし

## V 治療に関する項目

### 1. 効能・効果

脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下の改善

### 2. 用法・用量

ニセルゴリンとして、通常成人1日量15mgを3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

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

#### (5) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

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

イブジラスト、イフェンプロジル酒石酸塩

### 2. 薬理作用<sup>4)</sup>

#### (1) 作用部位・作用機序

ニセルゴリンは、エステル型麦角アルカロイド誘導体であり、脳血管障害患者における内頸動脈及び椎骨動脈の血流量増加作用及び虚血病巣部の血流増加作用が認められている。臨床あるいは実験動物において、脳循環改善作用、血管流動性改善作用、脳内アセチルコリン系の賦活作用、脳エネルギー代謝改善作用、脳神経機能改善作用などを示し、これらの作用に基づいて脳梗塞後遺症による意欲低下を改善すると考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

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・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

「VII 1. (3) 通常用量での血中濃度」の項参照

#### (3) 通常用量での血中濃度

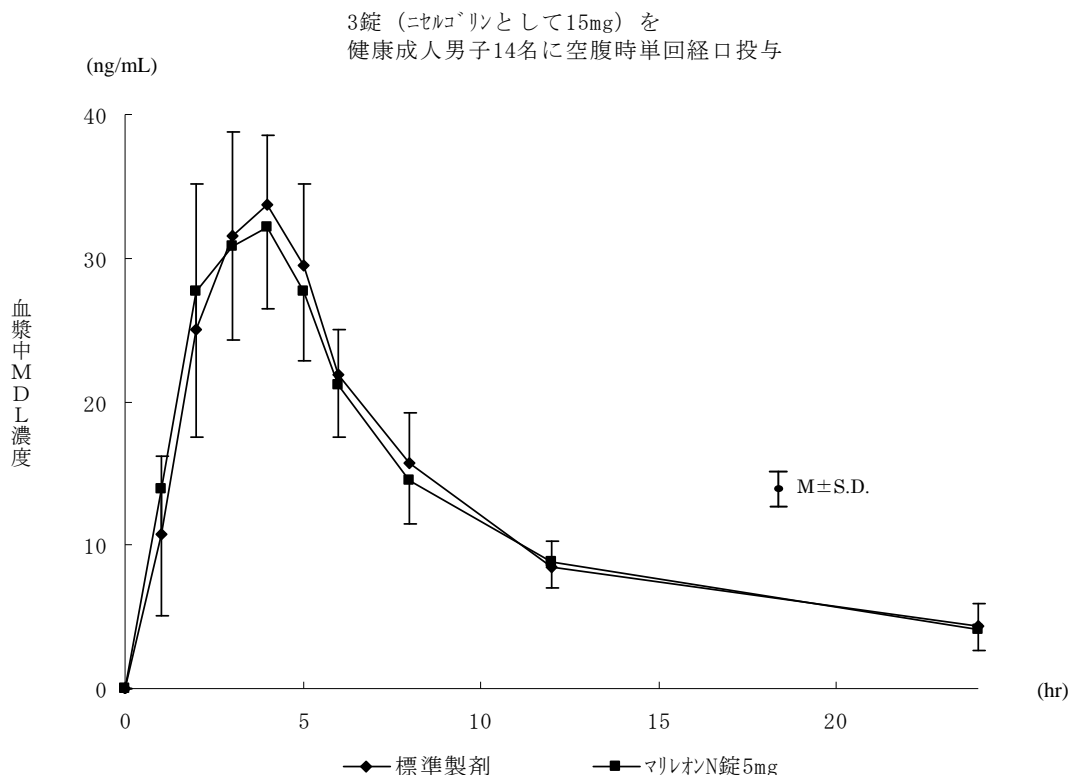
＜生物学的同等性＞<sup>5)</sup>

マリレオン N錠 5mg と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ3錠(ニセルゴリンとして 15mg\*)健康成人男子に空腹時単回経口投与し、主代謝物である 10-methoxy-6-methylergoline-8-β-methanol (MDL) の血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC, Cmax) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

\*本剤の承認された1回用量は5mgである。

薬物速度論的パラメータ (n=14, M±S.D.)

|              | AUC <sub>0~24</sub><br>(ng·hr/mL) | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | T1/2<br>(hr) |
|--------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------|
| マリレオン N錠 5mg | 302.77±46.14                      | 36.46±5.10      | 3.4±1.1      | 9.14±1.82    |
| 標準製剤         | 304.57±33.79                      | 37.03±5.01      | 3.5±1.0      | 8.89±1.73    |



血漿中濃度並びに AUC, Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数  
該当資料なし
- (2) バイオアベイラビリティ  
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  
該当資料なし
- (5) 分布容積  
該当資料なし
- (6) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性  
該当資料なし
- (2) 胎児への移行性  
該当資料なし
- (3) 乳汁中への移行性  
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  
該当資料なし

## 5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路  
該当資料なし
- (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その比率  
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

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

次の患者には投与しないこと

頭蓋内出血後、止血が完成していないと考えられる患者 [出血を助長するおそれがある。]

### 3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与 12 週で効果が認められない場合には投与を中止すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由

該当しない

### 8. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

#### (1) 副作用の概要

##### 1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

##### 2) その他の副作用

副作用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。

|       | 頻度不明                |
|-------|---------------------|
| 消化器   | 食欲不振、下痢、便秘、悪心、腹痛、口渇 |
| 肝臓    | 肝機能障害               |
| 循環器   | めまい、立ちくらみ、動悸、ほてり    |
| 精神神経系 | 眠気、けん怠感、頭痛、耳鳴、不眠    |
| 過敏症   | 発疹、蕁麻疹、そう痒          |

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

発疹、蕁麻疹、そう痒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。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

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まわると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ラット)で次世代の発育抑制が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

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. 一般薬理

該当資料なし

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 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）
2. 貯法・保存条件  
室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点  
処方せん医薬品  
注意－医師等の処方せんにより使用すること
4. 承認条件  
該当しない
5. 包装  
PTP 100錠(10錠×10)
6. 同一成分・同効薬  
同一成分薬：サアミオン錠 5mg(田辺三菱)  
同効薬：イフェンプロジル酒石酸塩、イブジラスト
7. 国際誕生年月日  
該当しない
8. 製造販売承認年月日及び承認番号  
製造販売承認年月日：2007年3月1日  
承認番号：21900AMX00202
9. 薬価基準収載年月日  
2007年6月15日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容  
該当しない
11. 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
12. 再審査期間  
該当しない
13. 長期投与の可否  
本剤は厚生労働省告示第107号(2006年3月6日付)による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード  
2190021F1380
15. 保険給付上の注意  
本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## XI 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 医療用医薬品 品質情報集 No.3, 2000 日本公定書協会
- 2) 大正薬品工業(株) 社内資料:安定性試験
- 3) 大正薬品工業(株) 社内資料:溶出試験
- 4) 第十五改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2006 ; C-2945
- 5) 大正薬品工業(株) 社内資料:生物学的同等性試験

### 2. その他の参考文献

## XII 参考資料

主な外国での発売状況

なし

## XIII 備 考

その他の関連資料

