

平成22年 3 月19日

安全対策課

ジスチグミン臭化物（経口剤）の安全対策のための 製造販売承認事項一部変更承認について

1. 製品の概要

一般名：ジスチグミン臭化物

販売名：ウブレチド錠 5mg（鳥居薬品株式会社）、

ウブテック錠 5mg（大正薬品工業株式会社）

ジスチグミン臭化物錠 5mg「タイヨー」（大洋薬品工業株式会社）

効能・効果：

重症筋無力症

手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難

用法・用量（従前）：

ジスチグミン臭化物として、通常成人 1 日 5～20mg を 1～4 回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

2. ジスチグミン臭化物（経口剤）によるコリン作動性クリーゼの発現について

（1）安全対策の状況

1）添付文書の記載状況

コリンエステラーゼ阻害薬であるジスチグミン臭化物（経口剤）によるコリン作動性クリーゼの防止に関しては、使用上の注意（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」、「過量投与」）において、以下の通り注意喚起を進めてきたところ（参考1）。

- ・ コリン作動性クリーゼを防ぐため、医師の厳重な管理下のもとに 1 日 5mg から投与を開始する旨
- ・ 本剤の投与開始から 2 週間以内にコリン作動性クリーゼの発現が多く報告されていることから、特に投与開始から 2 週間以内はコリン作動性クリーゼの初期症状（徐脈、腹痛、下痢等）の発現に注意する旨
- ・ 患者に対して上記の初期症状が認められた場合には、本剤の服用を中止し、速やかに医師等に相談するよう説明する旨
- ・ 上記の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止しアトロピン硫酸塩水和物を静脈内投与し、必要に応じ人工呼吸又は気管切開等を行い気道を確保する旨
- ・ 高齢者では、1 日 5mg から投与を開始し、初期症状の発現に注意する旨

2）その他の安全対策

毎年、医療機関に対する注意喚起文書の配布、患者向け説明文書の配布、学会発表、学会誌への副作用に関する論文掲載等を行っている。

(2) コリン作動性クリーゼの発現状況

これまでの注意喚起にかかわらず、今年度*に入って排尿困難に投与された患者において、コリン作動性クリーゼ（関連症状を含む）が44例発生し、うち4例が死亡している。

*2010年1月5日まで

3. 副作用発現への対応について

これまでの医療機関への適正使用に関する周知にもかかわらず、依然としてコリン作動性クリーゼの報告が減少せず、1日10mg以上の投与による死亡症例が報告されていること等を踏まえ、今般、鳥居薬品株式会社より、安全対策措置を確実に担保するため、用法・用量の変更の申し出がなされた（参考2）。審査管理課及び安全対策課より、安全対策措置を迅速に実施する必要があることから、速やかな承認事項の一部変更承認措置を早急に行わせるため、ジスチグミン臭化物（経口剤）の製造販売の承認を取得している三社に一部変更承認申請を行うよう連絡し（参考3）、申請された。

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会に以下の用法用量の変更に関する報告を行った上で、3月1日付けで用法用量の変更に係る承認事項一部変更を承認した。

○用法用量変更の考え方

- ・排尿障害において、開始用量が1日5mgに比べ10mg以上の症例で推定発現率が高い。また、1日10mg以上で死亡例が発生している。
- ・排尿障害に対する有効性について、再度、文献を元に評価した結果、中等症以上においても既承認の用法・用量の範囲内である1日5mgで効果があると考えられた。
- ・重症筋無力症については、推定服用患者が少ないものの、コリン作動性クリーゼの発現は限られており、死亡症例も発生していない。また、実際の診療においては、アセチルコリンが関与する同疾患の病態および治療法に詳しい医師によって処方されており、現状の「用法及び用量」の変更は必要ない。

○ジスチグミン臭化物の用法用量について

【従来】

[効能・効果]

重症筋無力症

手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難

[用法・用量]

ジスチグミン臭化物として、通常成人1日5～20mgを1～4回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

【現行】

[効能・効果]

1. 手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難
2. 重症筋無力症

[用法・用量]

1. 手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難

ジスチグミン臭化物として、成人1日5mgを経口投与する。

2. 重症筋無力症

ジスチグミン臭化物として、通常成人1日5~20mgを1~4回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

同時に、使用上の注意について、警告欄を新設するなどの改訂（参考4及び5）を行った

なお、今回の用法／用量の一変に関して、企業から医療機関へ十分に情報提供を行うとともに、引き続きコリン作動性クリーゼの発現を注視していくこととしている（参考6）

使用上の注意改訂の経緯

○平成11年7月

〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕の項を新設し、以下を追記。

「コリン作動性クリーゼを防ぐため、医師の厳重な監督下のもとに通常成人1日1回5mgから投与を開始し、患者の状態を観察しながら症状により適宜増減すること。なお、効果が認められない場合には、漫然と投与せず他の治療法を検討すること。」

○平成13年8月

〔副作用〕の「重大な副作用」の項を以下の通り変更（下線部追記）。

「コリン作動性クリーゼ：本剤による急性中毒症状として意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ（初期症状：徐脈、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、呼吸困難、血清コリンエステラーゼの低下等）があらわれることがある。このような場合には、直ちに投与を中止し、硫酸アトロピン0.5～1mg（患者の症状に合わせて適宜増量）を静脈内投与する。さらに、必要に応じて人工呼吸又は気管切開等を行い気道を確保すること。」

○平成16年6月

- 〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕の項を以下の通り変更（下線部追記）

「コリン作動性クリーゼを防ぐため、医師の厳重な監督下のもとに通常成人1日5mgから投与を開始し、患者の状態を観察しながら症状により適宜増減すること（コリン作動性クリーゼは投与開始2週間以内での発現が多く報告されている）。なお、効果が認められない場合には、漫然と投与せず他の治療法を検討すること。」

- 〔重要な基本的注意〕の項を以下の通り変更（下線部追記）

「本剤による急性中毒症状として意識障害を伴うコリン作動性クリーゼがあらわれることがあるので、以下の点に注意すること。

1) 投与開始2週間以内での発現が多く報告されていることから、特に投与開始2週間以内は初期症状（徐脈、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、呼吸困難、血清コリンエステラーゼの低下、線維束れん縮等）の発現に注意すること。

2) 通常成人1日5mgから投与を開始し、患者の状態を観察しながら症状により適宜増減すること。

3) 患者に対し、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多等の異常が認められた場合には、本剤の服用を中止し、速やかに医師等に相談するよう説明すること。」

「重症筋無力症患者で、ときに筋無力症状の重篤な悪化、呼吸困難、嚥下障害（クリーゼ）をみることがあるので、このような場合には、臨床症状でクリーゼを鑑別し、困難な場合には、塩化エドロホニウム2mgを静脈内投与し、クリーゼを鑑別し、次の処置を行うこと。

1) コリン作動性クリーゼ：徐脈、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、呼吸困難、血清コリンエステラーゼの低下、線維束れん縮等の症状が認められた場合又は塩化エド

ロホニウムを投与したとき、症状が増悪又は不変の場合には、直ちに投与を中止し、硫酸アトロピン0.5~1mg（患者の症状に合わせて適宜増量）を静脈内投与する。さらに、必要に応じて人工呼吸又は気管切開等を行い気道を確保する。

2) 筋無力性クリーゼ：呼吸困難、唾液排出困難、チアノーゼ、全身の脱力等の症状が認められた場合又は塩化エドロホニウムを投与したとき、症状の改善が認められた場合は本剤の投与量を増加する。」

「手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難の患者で、本剤による急性中毒として意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ（初期症状：徐脈、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、呼吸困難、血清コリンエステラーゼの低下、線維束れん縮等）があらわれることがある。このような場合には、直ちに投与を中止し、硫酸アトロピン0.5~1mg（患者の症状に合わせて適宜増量）を静脈内投与する。さらに、必要に応じて人工呼吸又は気管切開等を行い気道を確保する。」

- 「副作用」の「重大な副作用」の項のコリン作動性クリーゼに関する記載を以下の通り変更（下線部追記）

「コリン作動性クリーゼ：本剤による急性中毒症状として意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ（初期症状：徐脈、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、呼吸困難、血清コリンエステラーゼの低下、線維束れん縮等）があらわれることがある。このような場合には、直ちに投与を中止し、硫酸アトロピン0.5~1mg（患者の症状に合わせて適宜増量）を静脈内投与する。さらに、必要に応じて人工呼吸又は気管切開等を行い気道を確保すること（コリン作動性クリーゼは投与開始2週間以内での発現が多く報告されている）。」

- 「高齢者への投与」の項を以下の通り変更（下線部追記）

「高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、1日5mgから投与を開始し、特に投与開始2週間以内はコリン作動性クリーゼの初期症状の発現に注意し、慎重に投与すること。」

- 「過量投与」の項を新設し、以下を追記。

「徴候・症状：本剤の過量投与により、意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ（初期症状：徐脈、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、呼吸困難、血清コリンエステラーゼの低下、線維束れん縮等）があらわれることがある。

処置：直ちに投与を中止し、硫酸アトロピン0.5~1mg（患者の症状に合わせて適宜増量）を静脈内投与する。さらに、必要に応じて人工呼吸又は気管切開等を行い気道を確保すること。」

厚生労働省 医薬食品局
安全対策課長 森 和彦 様

弊社製品「ウブレチド錠[®]5mg (ジスチグミン臭化物錠)」の安全対策に係る
「用法及び用量」の変更について

ウブレチド錠[®]5mg (以下、ウブレチド錠) につきましては、継続的に医療機関より重篤な副作用であるコリン作動性症状 (以下、クリーゼ等) の発現を報告いただいております。これまで弊社としては、クリーゼ等の発現状況を踏まえて二度の「使用上の注意」改訂を行い、「1日5mgからの投与開始」、「投与開始2週間における初期症状の観察」および「高齢者における慎重投与」について周知徹底に努めて参りました。しかしながら、依然としてクリーゼ等の報告症例数は減少せず、特に本年度においては1日10mg以上の投与による副作用死亡症例が3例 (調査中の1例を含む) 報告されております。

この状況を踏まえて、2004年4月から2009年12月までに弊社に報告されたクリーゼ等の発現状況を集計したところ、排尿障害においては発現時用量が1日5mgの症例に比べて1日10mg以上の症例で推定発現率が高いことが示唆されました。一方これまでの文献を基に再度、有効性を評価した結果、中等症以上の排尿障害症例においても1日5mgの投与で効果があると考えられます。

一方、ウブレチド錠のもう一つの適応症である重症筋無力症に関しましては、ウブレチド錠の服用推定患者数が年間約600例 (2008年7月～2009年6月IMS社データ) と少ないものの、副作用は2004年4月から2009年12月までにクリーゼ等の発現が2例 (自発報告症例: 重篤1例、非重篤1例) と限られております。また実際の診療においては、アセチルコリンが関与する同疾患の病態および治療法に詳しい医師によってウブレチド錠が処方されていることから、重症筋無力症に関しては現状の「用法及び用量」に変更は必要ないと考えております。

以上の結果から弊社といたしましてはウブレチド錠の安全対策として従来の情報提供に加えて、排尿障害については「用法及び用量」の変更により1日用量を5mgと制限することが必要であると考え、本変更に係る一部変更承認申請を行いたいと考えておりますので、ご指導の程宜しくお願い申し上げます。

弊社といたしましては、「用法及び用量」の変更にあたり、改めて本剤の適正使用に関し情報提供、周知徹底を図るとともに、変更後の副作用発現状況等を調査しその結果をご報告いたします。具体的な調査内容につきましては、別途ご相談させていただきます。

2010年1月29日
鳥居薬品株式会社
代表取締役社長 松尾 紀彦



事 務 連 絡
平成 22 年 1 月 29 日

鳥居薬品株式会社 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課
安全対策課

ウブレチド錠 5 m g の用法・用量一部変更承認申請について

1 月 29 日付けで貴社よりご報告いただいた、ウブレチド錠 5 m g に係る安全対策として同錠における用法・用量を一部変更する件については、安全対策措置を迅速に実施する必要があることから、速やかに承認事項一部変更承認申請を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に行うようお願いいたします。

なお、今回の申請は安全対策上の措置として実施するものであるため、申請区分は、(10の3) その他の医薬品 (再審査期間中でないもの) (「医薬品の承認申請について」平成 17 年 3 月 31 日薬食発第 0331015 号)、手数料区分 G G B (医療用医薬品製造販売一部変更承認 (適合性調査なし)) で申請することとし、添付資料は不要です。

事 務 連 絡
平成 22 年 1 月 29 日

大正薬品工業株式会社 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課
安全対策課

ウブテック錠 5 m g の用法・用量一部変更承認申請について

1 月 29 日付けで鳥居薬品株式会社より、ウブレチド錠 5 m g の安全対策として同錠における用法・用量を一部変更する旨の報告を受けました。つきましては、貴社のウブテック錠 5 m g においても安全対策措置を迅速に実施する必要があることから、速やかに承認事項一部変更承認申請を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に行うようお願いいたします。

なお、今回の申請は安全対策上の措置として実施するものであるため、申請区分は、(10の3) その他の医薬品 (再審査期間中でないもの) (「医薬品の承認申請について」平成 17 年 3 月 31 日薬食発第 0331015 号)、手数料区分 G G B (医療用医薬品製造販売一部変更承認 (適合性調査なし)) で申請することとし、添付資料は不要です。

事 務 連 絡
平成 22 年 1 月 29 日

大洋薬品工業株式会社 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課
安全対策課

ジスチグミン臭化物錠 5 m g 「タイヨー」の用法・用量一部変更承認申請について

1 月 29 日付けで鳥居薬品株式会社より、ウブレチド錠 5 m g の安全対策として同錠における用法・用量を一部変更する旨の報告を受けました。つきましては、貴社のジスチグミン臭化物錠 5 m g 「タイヨー」においても安全対策措置を迅速に実施する必要があることから、速やかに承認事項一部変更承認申請を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に行うようお願いいたします。

なお、今回の申請は安全対策上の措置として実施するものであるため、申請区分は、(10の3) その他の医薬品 (再審査期間中でないもの) (「医薬品の承認申請について」平成 17 年 3 月 31 日薬食発第 0331015 号)、手数料区分 G G B (医療用医薬品製造販売一部変更承認 (適合性調査なし)) で申請することとし、添付資料は不要です。

ジスチグミン臭化物製剤（内用剤） 新旧対照表

改訂前（2009年10月改訂 第8版）	改訂後（2010年3月改訂予定 第9版）
薬効分類名 重症筋無力症・排尿障害治療剤	薬効分類名 <u>コリンエステラーゼ阻害薬</u>
	<p>【警告】</p> <p><u>本剤の投与により意識障害を伴う重篤なコリン作動性クリーゼを発現し、致命的な転帰をたどる例が報告されているので、投与に際しては下記の点に注意し、医師の厳重な監督下、患者の状態を十分観察すること（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「過量投与」の項参照）。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <u>1. 本剤投与中にコリン作動性クリーゼの徴候（初期症状：悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難等、臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下）が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。</u> <u>2. コリン作動性クリーゼがあらわれた場合は、アトロピン硫酸塩水和物0.5～1mg（患者の症状に合わせて適宜増量）を静脈内投与する。また、呼吸不全に至ることもあるので、その場合は気道を確保し、人工換気を考慮すること。</u> <u>3. 本剤の投与に際しては、副作用の発現の可能性について患者又はそれに代わる適切な者に十分理解させ、下記のコリン作動性クリーゼの初期症状が認められた場合には服用を中止するとともに直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。</u> <p><u>悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難</u></p>
<p>【効能又は効果】</p> 重症筋無力症 手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難	<p>【効能又は効果】</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>1. 手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難</u> <u>2. 重症筋無力症</u>

<p>【用法及び用量】</p> <p>ジスチグミン臭化物として、通常成人1日 5～20mg を1～4回に分割経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。</p>	<p>【用法及び用量】</p> <p><u>1. 手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難</u> <u>ジスチグミン臭化物として、成人1日 5mg を経口投与する。</u></p> <p><u>2. 重症筋無力症</u> ジスチグミン臭化物として、通常成人1日 5～20mg を1～4回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p>
<p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <p>コリン作動性クリーゼを防ぐため、医師の厳重な監督のもとに通常成人1日 5mg から投与を開始し、患者の状態を観察しながら症状により適宜増減すること（コリン作動性クリーゼは投与開始2週間以内での発現が多く報告されている）。</p> <p>なお、効果が認められない場合には、漫然と投与せず他の治療法を検討すること。</p>	<p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <p>1. 効果が認められない場合には、漫然と投与せず他の治療法を検討すること。</p> <p><u>2. 重症筋無力症の患者では、医師の厳重な監督下、通常成人1日 5mg から投与を開始し、患者の状態を十分観察しながら症状により適宜増減すること。</u></p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 気管支喘息の患者 〔気管支喘息の症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(2) 甲状腺機能亢進症の患者 〔甲状腺機能亢進症を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(3) 徐脈・心疾患（冠動脈疾患、不整脈）のある患者 〔心拍数低下、冠動脈の収縮、冠れん縮による狭心症、不整脈の増悪、心拍出量低下を起こす</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 高齢者 〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p><u>(2) 腎障害のある患者</u> <u>〔本剤は腎臓から排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。〕</u></p> <p><u>(3) コリン作動薬やコリンエステラーゼ阻害薬を服用している患者</u> <u>〔相互に作用を増強し、副作用が発現しやすくなるおそれがある（「相互作用」の項参照）。〕</u></p> <p>(4) 気管支喘息の患者 〔気管支喘息の症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(5) 甲状腺機能亢進症の患者 〔甲状腺機能亢進症を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(6) 徐脈・心疾患（冠動脈疾患、不整脈）のある患者 〔心拍数低下、冠動脈の収縮、冠れん縮による狭心症、不整脈の増悪、心拍出量低下を起</p>

<p>おそれがある。]</p> <p>(4) 消化性潰瘍の患者 〔消化管機能を亢進させ潰瘍の症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(7) 高齢者 〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>こすおそれがある。]</p> <p>(7) 消化性潰瘍の患者 〔消化管機能を亢進させ潰瘍の症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(8) 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。〕</p> <p>(9) 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。〕</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤による急性中毒症状として意識障害を伴うコリン作動性クリーゼがあらわれることがあるので、以下の点に注意すること。</p> <p>1) 投与開始2週間以内での発現が多く報告されていることから、特に投与開始2週間以内は初期症状（徐脈、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、呼吸困難、血清コリンエステラーゼの低下、線維束れん縮等、「重大な副作用」の項参照）の発現に注意すること。</p> <p>2) 通常成人1日5mgから投与を開始し、患者の状態を観察しながら症状により適宜増減すること。</p> <p>3) 患者に対し、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多等の異常が認められた場合には、本剤の服用を中止し、速やかに医師等に相談するよう説明すること。</p> <p>(2) 重症筋無力症患者で、ときに筋無力症状の重篤な悪化、呼吸困難、嚥下障害（クリーゼ）をみることがあるので、このような場合には、臨床症状でクリーゼを鑑別し、困難な場合には、エドロホニウム塩化物2mgを静脈内投与し、クリーゼを鑑別し、次の処置を行うこと。</p> <p>1) コリン作動性クリーゼ 徐脈、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与により意識障害を伴うコリン作動性クリーゼがあらわれることがあるので、以下の点に注意すること（「警告」、「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>1) 投与開始2週間以内での発現が多く報告されていることから、特に投与開始2週間以内はコリン作動性クリーゼの徴候（初期症状：<u>悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難等</u>、臨床検査：<u>血清コリンエステラーゼ低下</u>）に注意すること。</p> <p><u>2) 継続服用中においても発現が報告されていることから、コリン作動性クリーゼの徴候に注意すること。</u></p> <p><u>3) 本剤によるコリン作動性クリーゼの徴候があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。</u></p> <p>(2) 重症筋無力症患者で、ときに筋無力症状の重篤な悪化、呼吸困難、嚥下障害（クリーゼ）をみることがあるので、このような場合には、臨床症状でクリーゼを鑑別し、困難な場合には、エドロホニウム塩化物2mgを静脈内投与し、クリーゼを鑑別し、次の処置を行うこと。</p> <p>1) コリン作動性クリーゼ <u>悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、</u></p>

瞳、呼吸困難、血清コリンエステラーゼの低下、線維束れん縮等の症状が認められた場合又はエドロホニウム塩化物を投与したとき、症状が増悪又は不変の場合には、直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物 0.5～1mg（患者の症状に合わせて適宜増量）を静脈内投与する。さらに、必要に応じて人工呼吸又は気管切開等を行い気道を確保する。

2) 筋無力性クリーゼ

呼吸困難、唾液排出困難、チアノーゼ、全身の脱力等の症状が認められた場合又はエドロホニウム塩化物を投与したとき、症状の改善が認められた場合は本剤の投与量を増加する。

- (3) 手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難の患者で、本剤による急性中毒として意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ（初期症状：徐脈、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、呼吸困難、血清コリンエステラーゼの低下、線維束れん縮等）があらわれることがある。このような場合には、直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物 0.5～1mg（患者の症状に合わせて適宜増量）を静脈内投与する。さらに、必要に応じて人工呼吸又は気管切開等を行い気道を確保する。

気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難等の症状や、血清コリンエステラーゼの低下が認められた場合、又はエドロホニウム塩化物を投与したとき、症状が増悪又は不変の場合には、直ちに**本剤**の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

2) 筋無力性クリーゼ

呼吸困難、唾液排出困難、チアノーゼ、全身の脱力等の症状が認められた場合、又はエドロホニウム塩化物を投与したとき、症状の改善が認められた場合は本剤の投与量を増加する。

<p>3. 相互作用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p>	<p>3. 相互作用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと) 同左省略</p>																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム塩化物水和物 スキサメトニウム注 [AS]、 レラキシン注</td> <td>脱分極性筋弛緩剤の作用を増強する。</td> <td>1)脱分極性筋弛緩剤はコリンエステラーゼにより代謝されるため、本剤により代謝が阻害されることが考えられる。 2)本剤による直接ニコチン様作用には脱分極性筋弛緩作用がある。</td> </tr> </tbody> </table>	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 スキサメトニウム注 [AS]、 レラキシン注	脱分極性筋弛緩剤の作用を増強する。	1)脱分極性筋弛緩剤はコリンエステラーゼにより代謝されるため、本剤により代謝が阻害されることが考えられる。 2)本剤による直接ニコチン様作用には脱分極性筋弛緩作用がある。																	
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 スキサメトニウム注 [AS]、 レラキシン注	脱分極性筋弛緩剤の作用を増強する。	1)脱分極性筋弛緩剤はコリンエステラーゼにより代謝されるため、本剤により代謝が阻害されることが考えられる。 2)本剤による直接ニコチン様作用には脱分極性筋弛緩作用がある。																					
<p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p>	<p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p>																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副交感神経抑制剤 アトロピン硫酸塩水和物等</td> <td>相互に作用を拮抗する。</td> <td>本剤のムスカリン様作用と拮抗することが考えられる。</td> </tr> <tr> <td>コリン作動薬 ベタネコール塩化物等</td> <td>相互に作用を増強する。</td> <td rowspan="2">本剤のコリン作用と相加・相乗作用があらわれることが考えられる。</td> </tr> <tr> <td>コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル塩酸塩等</td> <td>相互に作用を増強する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	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	相互に作用を拮抗する。	本剤のムスカリン様作用と拮抗することが考えられる。	コリン作動薬 ベタネコール塩化物等	相互に作用を増強する。	本剤のコリン作用と相加・相乗作用があらわれることが考えられる。	コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル塩酸塩等	相互に作用を増強する可能性がある。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副交感神経抑制剤 アトロピン硫酸塩水和物等</td> <td>相互に作用を拮抗する。</td> <td>本剤のムスカリン様作用と拮抗することが考えられる。</td> </tr> <tr> <td>コリン作動薬 ベタネコール塩化物等</td> <td>相互に作用を増強する。</td> <td rowspan="2">本剤のコリン作用と相加・相乗作用があらわれることが考えられる。</td> </tr> <tr> <td>コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル塩酸塩 <u>ネオスチグミン臭化物</u> <u>ピリドスチグミン臭化物</u> <u>アンベノニウム塩化物等</u></td> <td>相互に作用を増強する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	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	相互に作用を拮抗する。	本剤のムスカリン様作用と拮抗することが考えられる。	コリン作動薬 ベタネコール塩化物等	相互に作用を増強する。	本剤のコリン作用と相加・相乗作用があらわれることが考えられる。	コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル塩酸塩 <u>ネオスチグミン臭化物</u> <u>ピリドスチグミン臭化物</u> <u>アンベノニウム塩化物等</u>	相互に作用を増強する可能性がある。
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	相互に作用を拮抗する。	本剤のムスカリン様作用と拮抗することが考えられる。																					
コリン作動薬 ベタネコール塩化物等	相互に作用を増強する。	本剤のコリン作用と相加・相乗作用があらわれることが考えられる。																					
コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル塩酸塩等	相互に作用を増強する可能性がある。																						
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	相互に作用を拮抗する。	本剤のムスカリン様作用と拮抗することが考えられる。																					
コリン作動薬 ベタネコール塩化物等	相互に作用を増強する。	本剤のコリン作用と相加・相乗作用があらわれることが考えられる。																					
コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル塩酸塩 <u>ネオスチグミン臭化物</u> <u>ピリドスチグミン臭化物</u> <u>アンベノニウム塩化物等</u>	相互に作用を増強する可能性がある。																						
<p>4. 副作用 副作用等発現状況の概要 省略</p>	<p>4. 副作用 副作用等発現状況の概要 同左省略</p>																						

(1) 重大な副作用 (自発報告につき頻度不明)

1) コリン作動性クリーゼ^{1) ~3)}

本剤による急性中毒症状として意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ (初期症状: 腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、呼吸困難、血清コリンエステラーゼの低下、線維束れん縮等) があらわれることがある。このような場合には、直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物 0.5~1mg (患者の症状に合わせて適宜増量) を静脈内投与する。さらに、必要に応じて人工呼吸又は気管切開等を行い気道を確保すること (コリン作動性クリーゼは投与開始2週間以内での発現が多く報告されている)。

2) 狭心症、不整脈

狭心症、不整脈 (心室頻拍、心房細動、房室ブロック、洞停止等) があらわれることがある。このような場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明※	1~5%未満	0.5~1%未満	0.5%未満
骨格筋				筋痙攣、筋力低下、線維性ちく搦 (ちくでき = クローヌス)

(1) 重大な副作用 (自発報告につき頻度不明)

1) コリン作動性クリーゼ^{1) ~3)}

本剤の投与により意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ (初期症状: 悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難等、臨床検査: 血清コリンエステラーゼ低下) があらわれることがある (コリン作動性クリーゼは投与開始2週間以内での発現が多く報告されている)。このような場合には、直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物 0.5~1mg (患者の症状に合わせて適宜増量) を静脈内投与する。また、呼吸不全に至ることもあるので、その場合は気道を確保し、人工換気を考慮すること。

2) 狭心症、不整脈

同左

(2) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明※	1~5%未満	0.5~1%未満	0.5%未満
骨格筋	<u>線維束れん縮</u>			筋痙攣、筋力低下、線維性ちく搦 (ちくでき = クローヌス)

消化器	下痢	腹痛、悪心・不快感、嘔気・嘔吐	腹鳴、胃腸症状	便失禁、心窩部不快感、流唾、テネスマス（しぶり腹）、口渇	消化器	下痢	腹痛、悪心・不快感、嘔気・嘔吐	腹鳴、胃腸症状	便失禁、心窩部不快感、流唾、テネスマス（しぶり腹）、口渇
精神神経系			めまい、頭痛	睡眠障害	精神神経系			めまい、頭痛	睡眠障害
泌尿器		尿失禁		頻尿、尿道痛	泌尿器**		尿失禁		頻尿、尿道痛
肝臓				AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇	肝臓				AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇
その他	血清コリンエステラーゼ値低下※	発汗		動悸、流涙、全身倦怠感、神経痛悪化、舌のしびれ、発熱、自律神経失調、ざ瘡、胸部圧迫感、耳鳴	その他**	血清コリンエステラーゼ値低下※	発汗		動悸、流涙、全身倦怠感、神経痛悪化、舌のしびれ、発熱、自律神経失調、瘡、胸部圧迫感、耳鳴

※自発報告によるものについては頻度不明

※自発報告によるものについては頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、1日5mgから投与を開始し、特に投与開始2週間以内はコリン作動性クリーゼの初期症状（「重大な副作用」の項参照）の発現に注意し、慎重に投与すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、コリン作動性クリーゼの徴候（初期症状：悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難等、臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下）に注意し、慎重に投与すること（「警告」、「重大な副作用」の項参

	<u>照)。</u>
<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 徴候・症状、</p> <p>本剤の過量投与により、意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ（初期症状：腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、呼吸困難、血清コリンエステラーゼの低下、線維束れん縮等）があらわれることがある。</p> <p>(2) 処置</p> <p>直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物 0.5～1mg（患者の症状に合わせて適宜増量）を静脈内投与する。さらに、必要に応じて人工呼吸又は気管切開等を行い気道を確保すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 徴候・症状</p> <p>本剤の過量投与により、意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ（初期症状：<u>悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難等、臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下</u>）があらわれることがある。</p> <p>(2) 処置</p> <p>直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物 0.5～1mg（患者の症状に合わせて適宜増量）を静脈内投与する。<u>また、呼吸不全に至ることもあるので、その場合は気道を確保し、人工換気を考慮すること。</u></p>
	<p><u>10. その他の注意</u></p> <p><u>動物実験において、ジスチグミン臭化物の経口吸収性に食事の影響が示唆されている（「薬物動態」の項参照）。</u></p>

- **2010年3月改訂(第9版 用法・用量の一部変更承認に基づく改訂他)
- *2009年10月改訂
- 貯 法：気密容器(「取扱い上の注意」参照)
- 使用期限：外箱に表示(5年)

日本標準商品分類番号	
871231	
承認番号	Z1900AMX01162000
薬価収載	2007年12月
販売開始	2007年12月
再評価結果	1984年9月

注)ウブレチド錠として
1968年3月販売開始

** コリンエステラーゼ阻害薬
日本薬局方 ジスチグミン臭化物錠

* 毒薬

ウブレチド[®]錠 5mg

UBRETID[®] TAB.5mg

** 【警告】

本剤の投与により意識障害を伴う重篤なコリン作動性クリーゼを発現し、致命的な転帰をたどる例が報告されているので、投与に際しては下記の点に注意し、医師の厳重な監督下、患者の状態を十分観察すること(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「過量投与」の項参照)。

1. 本剤投与中にコリン作動性クリーゼの徴候(初期症状：悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮腫、呼吸困難等、臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下)が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。
2. コリン作動性クリーゼがあらわれた場合は、アトロピン硫酸塩水和物0.5～1mg(患者の症状に合わせて適宜増量)を静脈内投与する。また、呼吸不全に至ることもあるので、その場合は気道を確保し、人工換気を考慮すること。
3. 本剤の投与に際しては、副作用の発現の可能性について患者又はそれに代わる適切な者に十分理解させ、下記のコリン作動性クリーゼの初期症状が認められた場合には服用を中止するとともに直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。

悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮腫、呼吸困難

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 消化管又は尿路の器質的閉塞のある患者
〔消化管機能を亢進させ、症状を悪化させるおそれがある。また、尿の逆流を引き起こすおそれがある。〕
2. 迷走神経緊張症のある患者
〔迷走神経の緊張を増強させるおそれがある。〕
3. 脱分極性筋弛緩剤(スキサメトニウム)を投与中の患者
〔「相互作用」の項参照〕
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ウブレチド錠 5mg
成分・含量	1錠中(日局)ジスチグミン臭化物 5mg
添加物	乳糖水和物 トウモロコシデンプン バレイショデンプン タルク ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	白色裸錠(割線入り)
外形	
大きさ	直径9.0mm、厚さ3.0mm
識別コード	TO-067
重量	250mg

【効能又は効果】

1. 手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難
2. 重症筋無力症

** 【用法及び用量】

- ** 1. 手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難
ジスチグミン臭化物として、成人1日5mgを経口投与する。
- 2. 重症筋無力症
ジスチグミン臭化物として、通常成人1日5～20mgを1～4回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

** <用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 効果が認められない場合には、漫然と投与せず他の治療法を検討すること。
2. 重症筋無力症の患者では、医師の厳重な監督下、通常成人1日5mgから投与を開始し、患者の状態を十分観察しながら症状により適宜増減すること。

** 【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)高齢者
〔「高齢者への投与」の項参照〕
- ** (2)腎障害のある患者
〔本剤は腎臓から排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- ** (3)コリン作動薬やコリンエステラーゼ阻害薬を服用している患者
〔相互に作用を増強し、副作用が発現しやすくなるおそれがある(「相互作用」の項参照)。〕
- (4)気管支喘息の患者
〔気管支喘息の症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5)甲状腺機能亢進症の患者
〔甲状腺機能亢進症を悪化させるおそれがある。〕
- (6)徐脈・心疾患(冠動脈疾患、不整脈)のある患者
〔心拍数低下、冠動脈の収縮、冠れん縮による狭心症、不整脈の増悪、心拍出量低下を起こすおそれがある。〕
- (7)消化性潰瘍の患者
〔消化管機能を亢進させ潰瘍の症状を悪化させるおそれがある。〕
- (8)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)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. 重要な基本的注意**

** (1) 本剤の投与により意識障害を伴うコリン作動性クリーゼがあらわれることがあるので、以下の点に注意すること（「警告」、「重大な副作用」の項参照）。

** 1) 投与開始2週間以内での発現が多く報告されていることから、特に投与開始2週間以内はコリン作動性クリーゼの徴候（初期症状：悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮腫、呼吸困難等、臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下）に注意すること。

** 2) 継続服用中においても発現が報告されていることから、コリン作動性クリーゼの徴候に注意すること。

** 3) 本剤によるコリン作動性クリーゼの徴候があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

** (2) 重症筋無力症患者で、ときに筋無力症状の重篤な悪化、呼吸困難、嚥下障害（クリーゼ）をみることがあるので、このような場合には、臨床症状でクリーゼを鑑別し、困難な場合には、エドロホニウム塩化物2mgを静脈内投与し、クリーゼを鑑別し、次の処置を行うこと。

**** 1) コリン作動性クリーゼ**

悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮腫、呼吸困難等の症状や、血清コリンエステラーゼの低下が認められた場合、又はエドロホニウム塩化物を投与したとき、症状が増悪又は不変の場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

2) 筋無力性クリーゼ

呼吸困難、唾液排出困難、チアノーゼ、全身の脱力等の症状が認められた場合、又はエドロホニウム塩化物を投与したとき、症状の改善が認められた場合は本剤の投与量を増加する。

**** 3. 相互作用**

**** (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 スキサメトニウム注「AS」、 レラキシン注	脱分極性筋弛緩剤の作用を増強する。	1) 脱分極性筋弛緩剤はコリンエステラーゼにより代謝されるため、本剤により代謝が阻害されることが考えられる。 2) 本剤による直接ニコチン様作用には脱分極性筋弛緩作用がある。

**** (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	相互に作用を拮抗する。	本剤のムスカリン様作用と拮抗することが考えられる。
コリン作動薬 ピタネコール塩化物等	相互に作用を増強する。	
コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル塩酸塩、 ネオスチグミン臭化物、 ピリドスチグミン臭化物、 アンベニウム塩化物等	相互に作用を増強する可能性がある。	本剤のコリン作用と相加・相乗作用があらわれることが考えられる。

**** 4. 副作用**

総症例1,034例中143例(13.8%)に副作用が認められ、主な副作用は下痢54件(5.2%)、腹痛34件(3.3%)、発汗20件(1.9%)、尿失禁13件(1.3%)であった。（再評価結果）

**** (1) 重大な副作用（自発報告につき頻度不明）**

**** 1) コリン作動性クリーゼ¹⁻³⁾**

本剤の投与により意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ（初期症状：悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮腫、呼吸困難等、臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下）があらわれることがある（コリン作動性クリーゼは投与開始2週間以内での発現が多く報告されている）。このような場合には、直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物0.5～1mg（患者の症状に合わせて適宜増量）を静脈内投与する。また、呼吸不全に至ることもあるので、その場合は気道を確保し、人工換気を考慮すること。

2) 狭心症、不整脈

狭心症、不整脈（心室頻拍、心房細動、房室ブロック、洞停止等）があらわれることがある。このような場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**** (2) その他の副作用**

	5%以上又は頻度不明*	1～5%未満	0.5～1%未満	0.5%未満
骨格筋	線維束れん縮 [※]			筋痙攣、筋力低下、線維性播瘕（ちくでき＝クローヌス）
消化器	下痢	腹痛、悪心・不快感、嘔気・嘔吐	腹鳴、胃腸症状	便秘禁、心窩部不快感、流唾、テネズムス（しぶり腹）、口渇
精神神経系			めまい、頭痛	睡眠障害
泌尿器		尿失禁		頻尿、尿道痛
肝臓				AST (GOT)・ALT (GPT)の上昇
その他	血清コリンエステラーゼ値低下*	発汗		動悸、流涙、全身倦怠感、神経痛悪化、舌のしびれ、発熱、自律神経失調、痙攣、胸部圧迫感、耳鳴

*自発報告によるものについては頻度不明

**** 5. 高齢者への投与**

高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、コリン作動性クリーゼの徴候（初期症状：悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮腫、呼吸困難等、臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下）に注意し、慎重に投与すること（「警告」、「重大な副作用」の項参照）。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦、産婦等に対する安全性は確立していない。
(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 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（使用経験が少ない）。

**** 8. 過量投与**

**** (1) 徴候・症状**

本剤の過量投与により、意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ（初期症状：悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮腫、呼吸困難等、臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下）があらわれることがある。

**** (2) 処置**

直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物0.5～1mg（患者の症状に合わせて適宜増量）を静脈内投与する。また、呼吸不全に至ることもあるので、その場合は気道を確保し、人工換気を考慮すること。

9. 適用上の注意

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、更には穿孔を起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。〕

10. その他の注意

動物実験において、ジスチグミン臭化物の経口吸収性に食事の影響が示唆されている（「薬物動態」の項参照）。

【薬物動態】

1. ヒト(外国人)における薬物動態⁴⁾

(1)血漿中濃度

健康成人に¹⁴Cジスチグミン臭化物 5mgを単回経口投与した結果、血漿中濃度は投与後1.58時間で最高値4.40ng/mLとなり、その後、二相性に漸減した。半減期はα相で4.47±2.03時間、β相で69.5±5.1時間であった。

(2)排泄

健康成人に¹⁴Cジスチグミン臭化物 5mgを単回経口投与した結果、投与216時間後までの尿及び糞中への累積排泄率は、それぞれ6.5%及び88.0%であった。0.5mgを単回静脈内投与した結果、尿及び糞中への累積排泄率は、それぞれ85.3%及び3.9%であった。

これらのことから、主な排泄部位は腎である。

2. (参考)動物実験の結果

食事の影響⁵⁾

イヌにジスチグミン臭化物(0.02% w/v水溶液)として1.0mg/kgを、絶食時又は給餌後に単回経口投与し、血漿中濃度を測定した際、絶食群は給餌群に比し、C_{max}が約9.4倍、AUC₀₋₂₄が約6.6倍高値であった。

	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng/mL・hr)
絶食群	5	166±75	0.8±0.3	2.6±1.8	539±187
		17.6±8.4	0.9±0.2	4.1±2.0	82.0±23.8
給餌群	5				

平均±標準偏差
2週間以上の休業期間を置いたクロスオーバー比較試験

【臨床成績】

疾患別有効率

疾患名		有効率% (有効例/症例数)
排尿障害	前立腺症	71.0(22/31)
	膀胱頸部硬化症	69.2(9/13)
	神経因性膀胱機能障害	72.4(71/98)
	脳性疾患	50.0(3/6)
	脊髄疾患	65.4(68/104)
	末梢神経疾患	76.3(71/93)
	手術後の排尿障害	90.2(119/132)
計	76.1(363/477)	

疾患名	1日投与量別有効率% (有効例/症例数)			計
	5mg	10mg	15mg	
重症筋無力症	84.8 (56/66)	78.8 (41/52)	93.8 (15/16)	83.6 (112/134)

(社内集計)

【薬効薬理】

ジスチグミン臭化物は、可逆的にコリンエステラーゼを阻害しアセチルコリンの分解を抑制することにより、間接的にアセチルコリンの作用を増強、持続させ、副交感神経支配臓器でムスカリン様作用を、また、骨格筋接合部でニコチン様作用を示す。

1. コリンエステラーゼ阻害作用¹⁾

本品100μg/kg及びネオスチグミン100~400μg/kgをラットに1回腹腔内投与したとき、血中コリンエステラーゼ活性はそれぞれ約80%及び30~60%阻害された。

2. アセチルコリン作用の増強²⁾

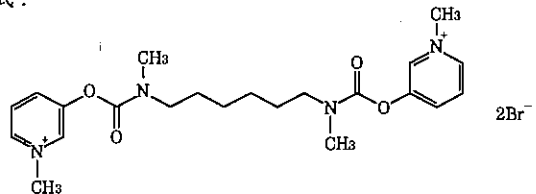
ラットの血脈反応では、対照値のアセチルコリンED₅₀値を1/5に減ずるに要する用量は、本品で8.6μg/kg、ネオスチグミンで16.6μg/kgであった。また本品の作用は、投与後2時間で最大となり、少なくとも48時間以上持続した。

3. 抗クラレ作用³⁾

抗クラレ作用を知る目的で、非処理でのd-ツボクラリンのED₅₀値を100%増加せしめる量をラット腹腔内投与で求めたところ、本品では30.5μg/kg、ネオスチグミンでは88.5μg/kgであった。また、本品の作用は24時間後にも認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



分子式: C₂₂H₃₂Br₂N₄O₄ (576.32)

一般名: ジスチグミン臭化物 Distigmine Bromide (JAN, INN)

化学名: 3,3'-[Hexamethylenebis(methyliminocarbonyloxy)]bis(1-methylpyridinium) dibromide

融点: 約150°C(分解)

性状: 本品は白色の結晶性の粉末である。本品は水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、無水酢酸に溶けにくい。本品の水溶液(1→100)のpHは5.0~5.5である。本品はやや吸湿性である。本品は光によって徐々に着色する。

【取扱い上の注意】

アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること。

瓶開封後は湿気を避けて保存すること。

【包装】

PTP包装: 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ包装: 500錠(瓶)

【主要文献】

- 1) 寺嶋正佳ほか: 臨床麻酔, 15(7), 931, 1991
- 2) 植木正明ほか: 中毒研究, 4, 383, 1991
- 3) 岩壁秀樹ほか: 内科, 70(4), 765, 1992
- 4) Vree TB. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 37(8), 393, 1999
- 5) 鳥居薬品社内資料: ジスチグミン臭化物のビーグル犬を用いた経口投与による血漿中濃度測定試験
- 6) 鳥居薬品社内資料: ウプレチドの薬理学的研究
- 7) Herzfeld E. et al.: Wien Klin. Wochenschr., 69(14), 245, 1957

【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。

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町 3-4-1
TEL 0120-316-834
FAX 03-5203-7335

提携 ニコメッド オーストリア社

製造販売元 鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

薬食審査発0301第1号
薬食安発0301第5号
薬食監麻発0301第6号
平成22年3月1日

各

都道府県
政令市
特別区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

ジスチグミン臭化物製剤（内用薬）の使用にあたっての留意事項について

ジスチグミン臭化物製剤（内用薬）については、本日、用法及び用量の一部を変更する承認事項一部変更承認を行ったところであるが、その使用にあたっては、下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関、薬局等に対して周知をお願いする。

記

1. ジスチグミン臭化物製剤（内用薬）の効能又は効果「手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難」に係る用法及び用量について、1日投与量をジスチグミン臭化物として5mgとすること（別紙の新旧対照表参照）。
2. 今回の承認事項一部変更承認に伴うジスチグミン臭化物製剤の表示の訂正及び添付文書の改訂については、各製造販売業者に対し、本日から遅くとも3月以内に医療機関、薬局等に対する訂正文書の送付及び周知を徹底するよう指示したこと。

「効能又は効果」「用法及び用量」改訂

下線部分改訂箇所

改訂前	改訂後
<p>【効能又は効果】 重症筋無力症 手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難</p>	<p>【効能又は効果】 <u>手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難</u> <u>重症筋無力症</u></p>
<p>【用法及び用量】 ジスチグミン臭化物として、通常成人1日5～20mgを1～4回に分割経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。</p>	<p>【用法及び用量】 <u>手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難</u> <u>ジスチグミン臭化物として、成人1日5mgを経口投与する。</u> <u>重症筋無力症</u> ジスチグミン臭化物として、通常成人1日5～20mgを1～4回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p>