

**** 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）をみることもあるので、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、 アンペニウム塩化物等	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	便失禁、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
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	前立腺肥大症 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	神経因性膀胱 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⁶⁾

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⁶⁾

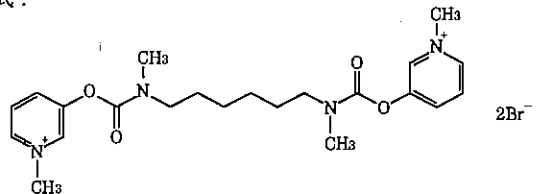
ラットの血脈反応では、対照値のアセチルコリンED₅₀値を1/5に減ずるに要する用量は、本品で8.6μg/kg、ネオスチグミンで16.6μg/kgであった。また本品の作用は、投与後2時間で最大となり、少なくとも48時間以上持続した。

3. 抗クラレ作用⁶⁾

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。