

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 2013 に準拠して作成

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
処方せん医薬品^{注)}

ウブレチド[®]錠 5mg

UBRETID[®] TAB.5mg

注)注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

剤形	錠剤（裸錠）
製剤の規制区分	毒薬、処方せん医薬品
規格・含量	1錠中 日局ジスチグミン臭化物 5mg 含有
一般名	和名：ジスチグミン臭化物 洋名：Distigmine Bromide
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2007年8月16日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 発売年月日：2007年12月 <small>注：ウブレチド錠として1968年3月販売開始</small>
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：鳥居薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鳥居薬品株式会社 お客様相談室 TEL：0120-316-834 FAX：03-3231-6890 医療関係者向けホームページ http://www.torii.co.jp （医療関係者の皆様へ）

本IFは2011年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 開発の経緯	1	11. 力価	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
1. 販売名	2	14. その他	8
2. 一般名	2	V. 治療に関する項目	9
3. 構造式又は示性式	2	1. 効能又は効果	9
4. 分子式及び分子量	2	2. 用法及び用量	9
5. 化学名(命名法)	3	3. 臨床成績	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VI. 薬効薬理に関する項目	11
7. CAS登録番号	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
III. 有効成分に関する項目	4	2. 薬理作用	11
1. 物理化学的性質	4	VII. 薬物動態に関する項目	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 血中濃度の推移・測定法	14
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 薬物速度論的パラメータ	17
4. 有効成分の定量法	5	3. 吸収	17
IV. 製剤に関する項目	6	4. 分布	17
1. 剤形	6	5. 代謝	18
2. 製剤の組成	6	6. 排泄	18
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	7. トランスポーターに関する情報	18
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 透析等による除去率	18
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	1. 警告内容とその理由	19
7. 溶出性	7	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	20
8. 生物学的試験法	7	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21

5. 慎重投与内容とその理由	21	12. 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	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
7. 相互作用	24	14. 再審査期間	33
8. 副作用	25	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
9. 高齢者への投与	27	16. 各種コード	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27	17. 保険給付上の注意	33
11. 小児等への投与	27	XI. 文献	34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28	1. 引用文献	34
13. 過量投与	28	2. その他の参考文献	34
14. 適用上の注意	28	XII. 参考資料	35
15. その他の注意	28	1. 主な外国での発売状況	35
16. その他	28	2. 海外における臨床支援情報	35
IX. 非臨床試験に関する項目	29	XIII. 備考	36
1. 薬理試験	29	その他の関連資料	36
2. 毒性試験	29		
X. 管理的事項に関する項目	31		
1. 規制区分	31		
2. 有効期間又は使用期限	31		
3. 貯法・保存条件	31		
4. 薬剤取扱い上の注意点	31		
5. 承認条件等	31		
6. 包装	31		
7. 容器の材質	31		
8. 同一成分・同効薬	32		
9. 国際誕生年月日	32		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32		
11. 薬価基準収載年月日	32		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ウブレチド錠 5mg（一般名：ジスチグミン臭化物）は、1957年、O.Schmidによって合成されたコリンエステラーゼ阻害薬であり、水に極めて溶けやすく、効果持続時間が長い薬剤で、排尿困難*及び重症筋無力症の適応症を有する。

鳥居薬品(株)は、本剤の優れた薬効に着目し、1964年から国内において広く基礎及び臨床試験を行い、ウブレチド錠として1967年9月5日製造承認を取得、1968年3月より販売を開始した。その後、本剤の有用性について再評価が行われ、1984年9月27日に再評価結果が告示された。

また、「ウブレチド錠」の販売名を「ウブレチド錠 5mg」に変更し（2004年6月2日付厚生労働省薬食発第0602009号「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づく）、2007年12月14日製造販売承認を取得した。

本剤については、排尿困難*の適応症において、死亡に至る重篤な副作用である「コリン作動性クリーゼ」の発現が認められていることから、重篤な「コリン作動性クリーゼ」発現防止のための安全対策として、排尿困難*での「用法及び用量」を1日5mg（1錠）とすることについて、2010年2月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会に報告され、2010年3月1日に「用法及び用量」の承認事項の一部変更が承認された。

また、2010年厚生労働省告示第373号（薬事法第49条第1項の規定に基づき厚生労働大臣の指定する医薬品の一部改正）により2011年8月27日処方せん医薬品に指定された。

(*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. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 可逆的かつ持続的なコリンエステラーゼ阻害作用を示す。

〔「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項〕参照

(2) 排尿筋の緊張を高め、手術後、神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難を改善する。

(3) 重症筋無力症に対し、持続的に効果を示す。

(4) 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)
重大な副作用(自発報告につき頻度不明)として、コリン作動性クリーゼ、狭心症、不整脈が報告されている。

(5) 本剤の用法及び用量は下記のとおりである。

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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ウブレチド錠 5mg

(2) 洋名

UBRETID TAB.5mg

(3) 名称の由来

該当しない

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ジスチグミン臭化物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

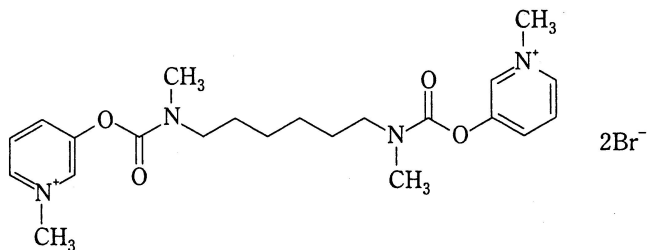
Distigmine Bromide (JAN、INN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₃₂Br₂N₄O₄

分子量：576.32

5. 化学名（命名法）

3,3'-[Hexamethylenebis (methyloiminocarbonyloxy)] bis(1-methylpyridinium) dibromide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：BC51、TO-067

7. CAS 登録番号

15876-67-2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

本品はやや吸湿性である。

臨界相対湿度：43%RH（30℃）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点 約150℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

UV 吸収スペクトル

極大吸収 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 270nm

極小吸収 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 242nm

2. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分の安定性

保存条件		保存形態	観察期間	結 果
温度	光			
室温	紫外線照射	開放	100 時間	100 時間後に定量値は 4.5%の低下が認められたが、外観に変化は認められなかった。
100℃	遮光	密封	100 時間	100 時間後にわずかにやや塊状を呈し、定量値は 2.4%の低下が認められた。

試験項目：外観、定量

3. 有効成分の確認試験法¹⁾

- (1)本品の水溶液（1→25,000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2)本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3)本品の水溶液（1→10）5mLに希硝酸2mLを加えた液は臭化物の定性反応（1）を呈する。

4. 有効成分の定量法¹⁾




本品約0.4gを精密に量り、無水酢酸/酢酸（100）混液（8：1）60mLに溶かし、0.1mol/L過塩素酸で滴定する（電位差滴定法、白金電極）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$0.1\text{mol/L 過塩素酸 } 1\text{mL} = 28.82\text{mg } \text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4$$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	外形			色調・剤形
	表	裏	側面	
ウブレチド錠 5mg				白色裸錠 (割線入り)
	直径：9.0mm, 厚さ：3.0mm, 重量：250mg			

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

TO-067

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中 日局ジスチグミン臭化物 5mg 含有

(2) 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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件			保存状態	保存期間	結 果
温度	湿度	光			
40℃	75%RH	遮光	アルミピロー包装	1.2.3 及び 6 ヶ月	外観、定量値、水分含量、硬度すべて変化なし。
40℃	75%RH	遮光	PTP 包装	1.2.3 及び 6 ヶ月	1 ヶ月目より水分含量の増加ならびに硬度の低下がわずかに認められた。 6 ヶ月目で定量値の低下が認められたが規格値の範囲内であった。
40℃	75%RH	遮光	裸錠	1.2.3 及び 6 ヶ月	1 ヶ月目より水分含量の増加ならびに硬度の低下がわずかに認められた。 6 ヶ月目で定量値の低下が認められたが規格値の範囲内であった。

試験項目：性状、定量、水分含量、硬度

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

方法：日局一般試験法溶出試験法パドル法により試験を行う。

結果：30 分間の溶出率は、80%以上であった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法¹⁾

紫外可視吸光度測定法

紫外吸収スペクトル：極大波長：268～272nm

極小波長：239～243nm

10. 製剤中の有効成分の定量法¹⁾

試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 270nm における吸光度 A_{T2} 及び A_{S2} 並びに 241nm における吸光度 A_{T1} 及び A_{S1} を測定する。

ジスチグミン臭化物 ($C_{22}H_{32}Br_2N_4O_4$) の量 (mg)

$$= W_s \times \frac{A_{T2} - A_{T1}}{A_{S2} - A_{S1}} \times \frac{1}{2}$$

W_s : 脱水物に換算した定量用臭化ジスチグミンの秤取量 (mg)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 用法及び用量

【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。

「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「用法及び用量」について本適応症において死亡に至る重篤なコリン作動性クリーゼが発現していることから、重篤なコリン作動性クリーゼを防止する観点より、本適応症については「用法及び用量」を「ジスチグミン臭化物として、成人 1 日 5mg を経口投与する。」に変更する承認事項一部変更の申請を行い、承認された。

なお、「重症筋無力症」の「用法及び用量」に変更はない。

<参考>

副作用発現時投与量別の副作用症例数及び推定副作用発現率

2004 年 4 月～2009 年 12 月におけるコリン作動性副作用(国内自発報告)を基に集計した結果、コリン作動性クリーゼの発現は投与量に依存して増加する傾向にあり、また、コリン作動性クリーゼにより死亡に至った症例の 1 日投与量はいずれも 10～15mg で、1 日 5mg 投与での死亡症例の発現は認められていなかった。

投与量別の副作用症例数

発現用量	重 篤	非重篤	合計
～5mg	31 【0】	39	70
10mg*	77 【5】	44	121
15mg	44 【5】	15	59
20mg～	6 【0】	1	7
不明	2 【0】	2	4
合計	160 【10】	101	261

* : 7.5mg の 2 例を含む

【 】内 : コリン作動性副作用死亡症例数

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

疾患別有効率

疾患名			有効率%(有効例/症例数)
			1日投与量 5mg
排	立	前立腺肥大症	71.0 (22/31)
		膀胱頸部硬化症	69.2 (9/13)
尿	障	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)
害	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)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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

カルバメート系コリンエステラーゼ阻害薬、ネオスチグミン、ピリドスチグミン等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アセチルコリン (ACh) はコリン作動性神経の神経伝達物質であり、神経末端から放出され、コリン作動性受容体に結合してコリン作用を示すが、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) またはコリンエステラーゼ (ChE) によって加水分解を受け、活性を失う (図 1)。

ジスチグミン臭化物は可逆的に AChE または ChE を阻害し、シナプス間隙の ACh の蓄積を起こすことにより、間接的に ACh の作用を増強、持続させ、コリン作動性作用すなわち副交感神経支配臓器でムスカリン様作用を、また、骨格筋の神経筋接合部でニコチン様作用を示す (図 2)。

本品は膀胱に走行する副交感神経を刺激し、排尿筋を収縮させることにより、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を改善する。

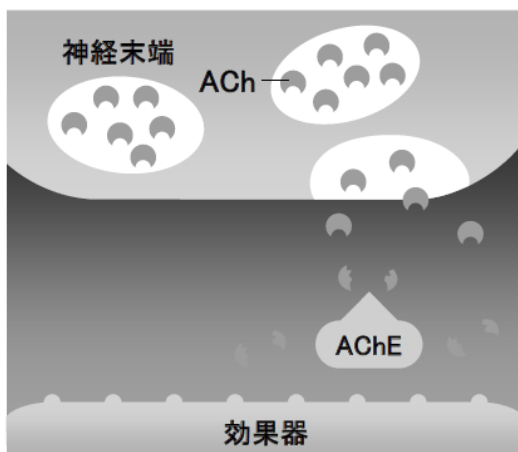


図 1 AChE による ACh の分解

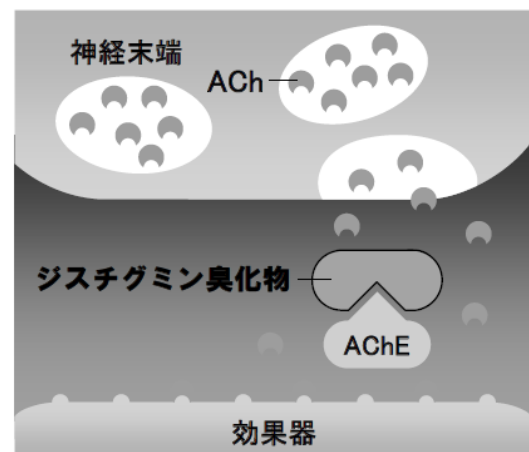
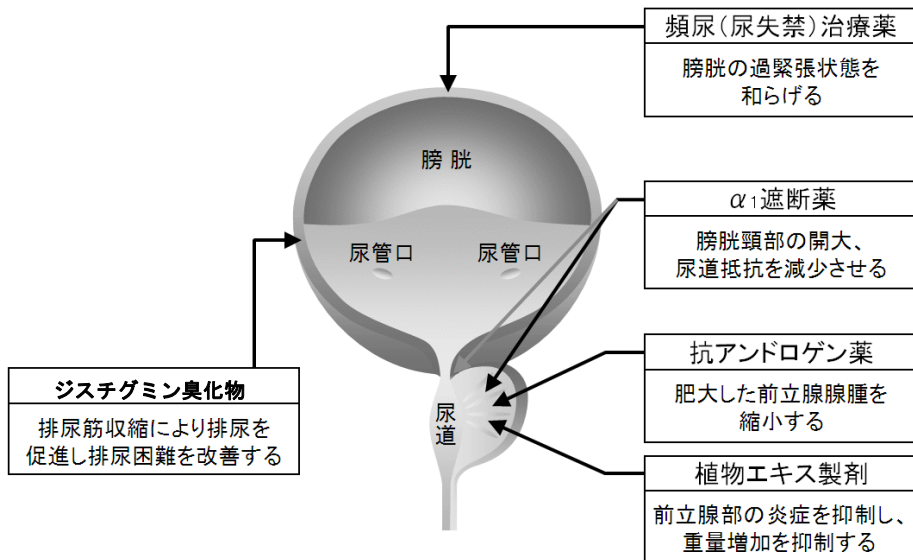


図 2 ジスチグミン臭化物による AChE の阻害

排尿障害における薬物療法

排尿障害の薬物療法は様々な薬効を持つ薬剤の中から、症状など目的にあった薬剤を選択し、単独、ときには併用して行われる。

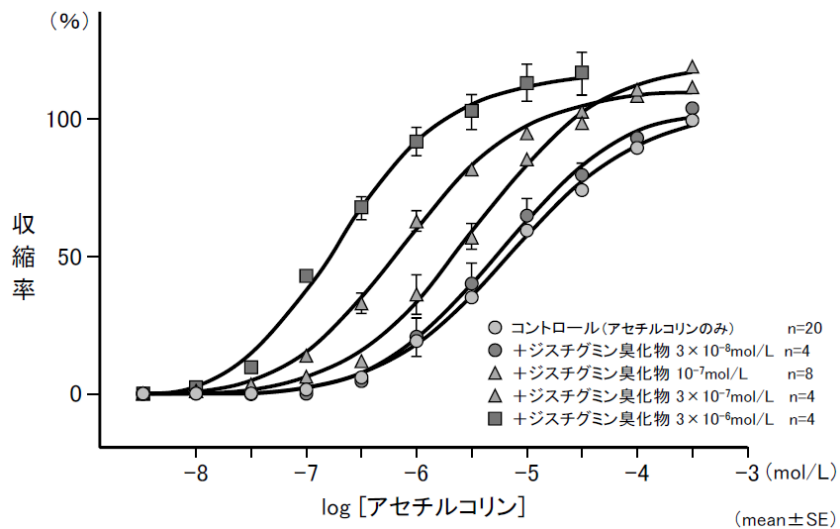
排尿筋収縮力の低下により生じた排尿困難・残尿などの排尿症状に対して、本品は排尿筋収縮力を増大させることにより治療効果を発揮する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

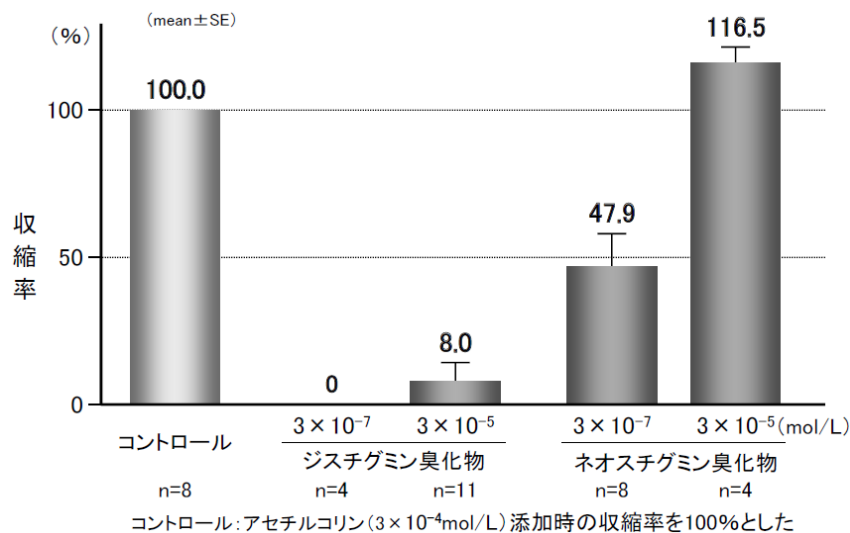
1) アセチルコリン作用の増強反応 (*in vitro*)²⁾

モルモット摘出膀胱排尿筋標本におけるアセチルコリンの濃度反応曲線は、本品 (10^{-7} ~ 3×10^{-6} mol/L) の添加により低濃度側に移動し、濃度依存的に排尿筋の収縮力を増強させた。



2) アセチルコリン無添加における影響 (*in vitro*)²⁾

アセチルコリン無添加下のモルモット摘出膀胱排尿筋標本において、本品 3×10^{-7} mol/L 添加による収縮反応は確認されなかったが、ネオスチグミンは 3×10^{-7} mol/L で $47.9 \pm 10.5\%$ 、 3×10^{-5} mol/L で $116.5 \pm 6.0\%$ と強い収縮作用を示した。



3) コリンエステラーゼ阻害作用 (ラット)³⁾

本品 $100 \mu\text{g/kg}$ 及びネオスチグミン $100 \sim 400 \mu\text{g/kg}$ 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。

4) アセチルコリン作用の増強 (ラット)³⁾

ラットの血涙反応では、対照値のアセチルコリン ED_{50} 値を 1/5 に減ずるに要する用量は、本品で $8.6 \mu\text{g/kg}$ 、ネオスチグミンで $16.6 \mu\text{g/kg}$ 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。

5) 抗クラレ作用 (ラット)^{3),4)}

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 ED_{50} 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 $30.5 \mu\text{g/kg}$ 、ネオスチグミンでは $88.5 \mu\text{g/kg}$ であった。また、本品の作用は 24 時間後にも認められた。

6) 消化管に対する作用 (ラット)³⁾

本品はラットの胃運動に対してはネオスチグミンとほぼ同等の効力であり、 $10 \mu\text{g/kg}$ の腹腔内投与により、胃運動の亢進が観察された。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

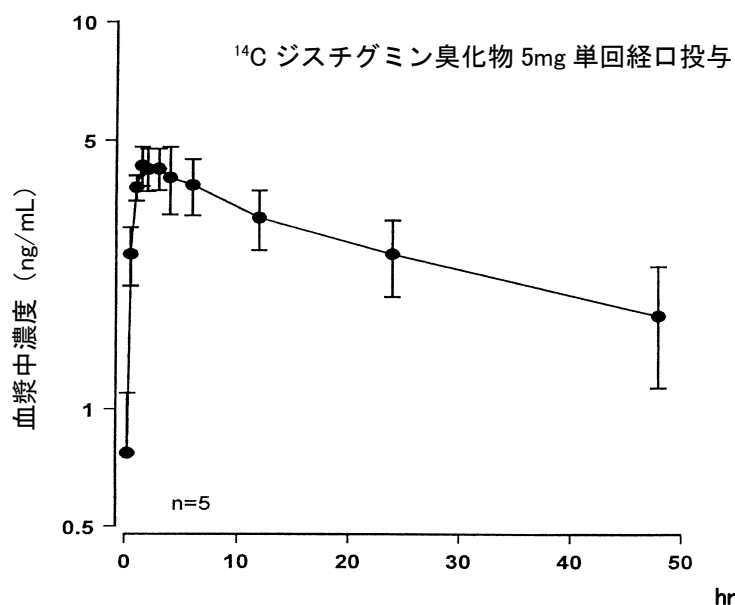
(2) 最高血中濃度到達時間

1.58 時間 (hr)

[¹⁴C ジスチグミン臭化物 5mg 単回経口投与時、外国人]

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

健常成人5名に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 1.58hr 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±2.03hr、β相で 69.5±5.1hr であった。(外国人のデータ)



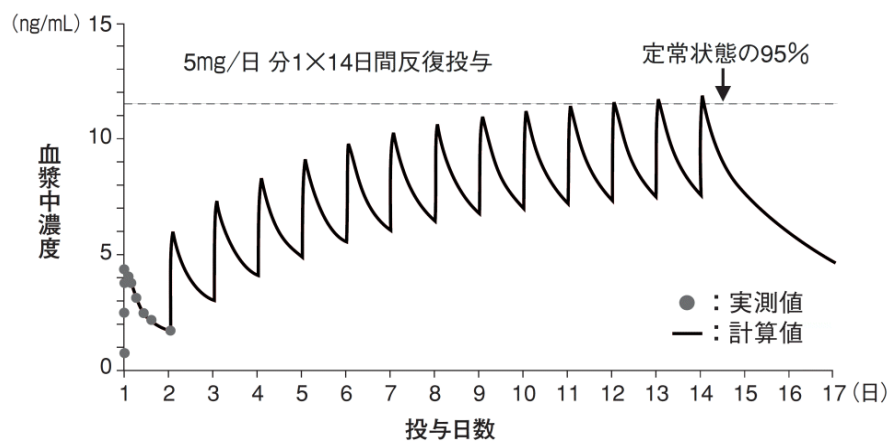
	¹⁴ C ジスチグミン臭化物 5mg 単回経口投与
T _{1/2α} (hr)	4.47±2.03
T _{1/2β} (hr)	69.5±5.1
T _{max} (hr)	1.58±0.23
C _{max} (ng/mL)	4.40±0.53
AUC _∞ (μg/L×hr)	228.4±56.1

(mean±SD)

<参考>

¹⁴C ジスチグミン臭化物 5mg の血漿中濃度推移 (シミュレーション)

¹⁴C ジスチグミン臭化物 5mg の反復経口投与による血漿中濃度の推移をみるため、健康成人単回経口投与 (~48hr) のデータ (Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.37(8):393,1999) に基づいてシミュレーションを行った結果、血漿中濃度は、投与開始 2 週間までは徐々に上昇し、約 2 週間で定常状態に到達することが算出された。



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

<参考>

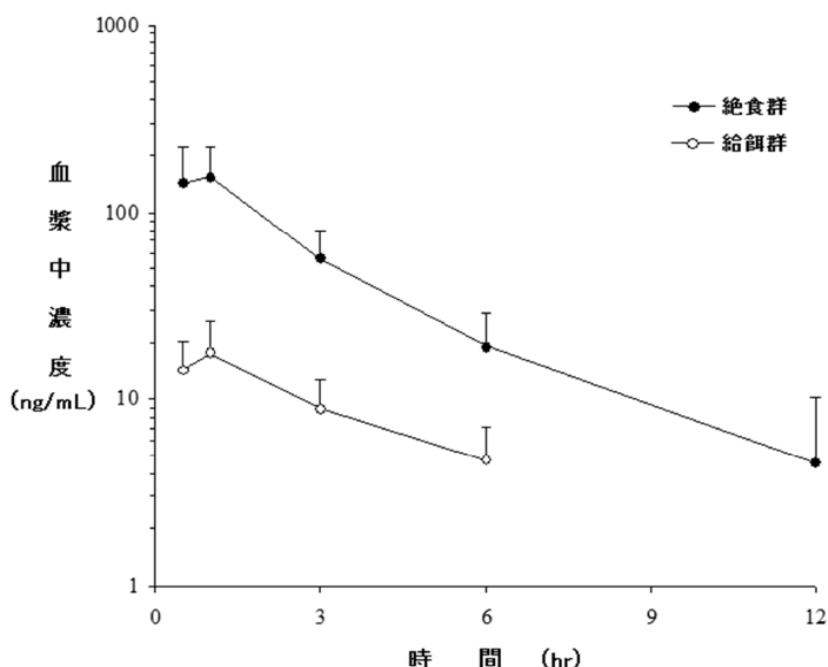
動物実験の結果⁶⁾

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、 AUC_{0-24} 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
給餌群	5	17.6±8.4	0.9±0.2	4.1±2.0	82.0±23.8

(mean±SD)

2 週間以上の休薬期間をおいたクロスオーバー比較試験



イヌにジスチグミン臭化物 (1.0mg/kg) を単回経口投与した際の
絶食群及び給餌群の血漿中ジスチグミン臭化物濃度推移

2) 併用薬の影響

〔VIII. 5. 慎重投与内容とその理由、7. 相互作用〕の項] 参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ⁵⁾

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

4.65%

[¹⁴C ジスチグミン臭化物 5mg 単回経口投与時、外国人]

(4) 消失速度定数

$T_{1/2\alpha}$: 4.47±2.03hr、 $T_{1/2\beta}$: 69.5±5.1hr

[¹⁴C ジスチグミン臭化物 5mg 単回経口投与時、外国人]

(5) クリアランス

CL_{tot} : 1.08±0.30L/hr、 CL_r : 1.5±0.37L/hr

[¹⁴C ジスチグミン臭化物 5mg 単回経口投与時、外国人]

(6) 分布容積

V_d : 45.9±7.98L、 V_{ss} : 99.0±25.1L、 V_{β} : 108±30.0L

[¹⁴C ジスチグミン臭化物 5mg 単回経口投与時、外国人]

(7) 血漿蛋白結合率⁷⁾

血漿中のジスチグミン臭化物設定濃度が 1、5 及び 20ng/mL におけるジスチグミン臭化物の血漿蛋白結合率 (4 例の平均値±S.D.) はそれぞれ 16.8±6.4、13.8±9.1 及び 15.5±9.1%であった。

また、今回測定した濃度範囲においては、ジスチグミン臭化物の蛋白結合率について、その飽和は認められなかった。

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) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

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⁵⁾

(1) 排泄部位及び経路

主な排泄部位は腎である

(2) 排泄率

健常成人に ¹⁴C ジスチグミン臭化物 5mg を単回経口投与した結果、投与 216hr 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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

【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。
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、縮瞳、呼吸困難

（解説）

2010年3月1日「用法及び用量」の承認事項一部変更承認に伴い、「警告」を新設した。

【警告】 新設の理由

本剤による「コリン作動性クリーゼ」を防止するため、「警告」を新設し注意喚起を図ることとした。

なお、要点は以下の通りである。

1. コリン作動性クリーゼによる致命的な転帰を来す例があること。
2. コリン作動性クリーゼを防止する観点から、医師の厳重な監督下で患者の状態を観察する。
3. コリン作動性クリーゼの徴候（初期症状、臨床検査）を明記し、クリーゼ発現の注意喚起を行った。

なお、従来の使用上の注意において、コリン作動性クリーゼの初期症状として記載の、血清コリンエステラーゼの低下を臨床検査として分類し、初期症状と臨床検査を合わせ、「徴候」と記載を整備した。また初期症状は発現のし易さ、その症状を勘案し整理した。

4. コリン作動性クリーゼが発現した場合の対処方法について記載した。
5. コリン作動性クリーゼの初期症状を患者もしくはその家族などへ伝えることを明記した。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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。〕

（解説）

本剤のコリン作動性作用により、消化管機能の亢進が考えられる。このため、消化管に器質的閉塞のある患者では症状を悪化させるおそれがある。また排尿筋の収縮力を増大させるため、尿路の器質的閉塞のある患者では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。〕

（解説）

迷走神経緊張症の患者では、本剤のコリン作動性作用により迷走神経（副交感神経）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〕

（解説）

脱分極性筋弛緩剤（スキサメトニウム）はコリンエステラーゼにより代謝されるため、本剤により脱分極性筋弛緩剤の代謝が阻害される可能性がある。また本剤は直接ニコチン様作用を有するため、本剤との併用により脱分極性筋弛緩剤の作用を増強する可能性がある。

4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者ではアレルギー反応を惹起する可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〔「V. 2. 用法及び用量」の項〕参照

5. 慎重投与内容とその理由

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〕

（解説）

本剤は高齢者に投与されることが多く、また副作用も高齢者で多く発現している。

〔「VIII. 9. 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。〕

（解説）

本剤は腎排泄であるため、腎障害のある患者では血中濃度が上昇し、重篤なコリン作動性クリーゼの発現の危険性が高まることが考えられる。

(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）。〕

（解説）

本剤と同様の作用を有し、また併用によりコリン作動性クリーゼの発現の危険性が高まることが考えられる。

(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。〕

（解説）

本剤はアセチルコリンの作用を増強するため、副交感神経を刺激し、気管支平滑筋の収縮、気管支粘液分泌を亢進し、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。〕

(解説)

甲状腺機能亢進症には激しい発汗や下痢といった症状がでるが、ジスチグミン臭化物のムスカリン様作用によりそれらが増強される可能性がある。

(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。〕

(解説)

本剤はアセチルコリンの作用を増強するため、副交感神経を刺激し、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。〕

(解説)

本剤はアセチルコリンの作用を増強するため、副交感神経を刺激し、胃酸分泌の促進、消化管機能の亢進により消化性潰瘍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。〕

(解説)

(8) てんかんの患者

(9) パーキンソン症候群の患者

これら 2 疾患は筋硬直などの症状を伴うため、ジスチグミン臭化物の骨格筋刺激作用によりその症状を悪化させるおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

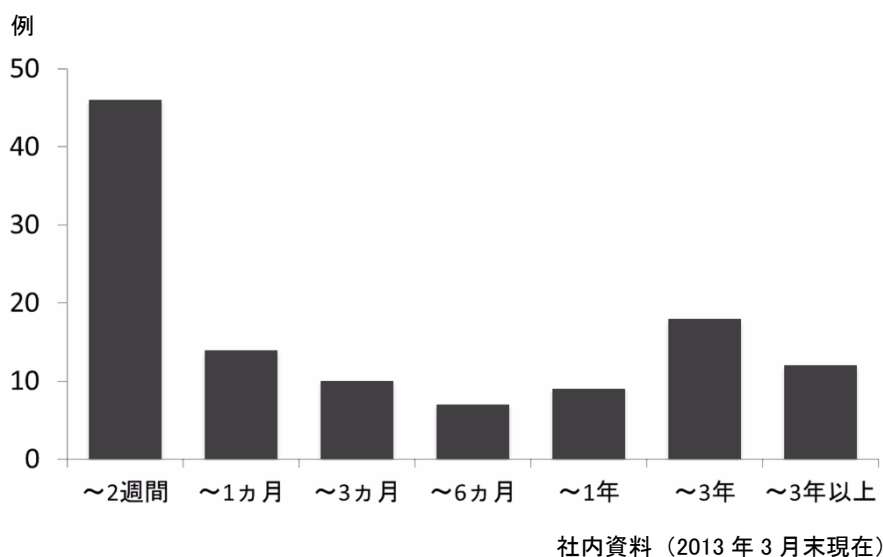
3) 本剤による**コリン作動性クリーゼ**の徴候があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

（解説）

重要な基本的注意として、本剤の投与開始2週間以内での発現が多く報告されていること、また継続服用中においても発現が報告されていることを注意喚起した。

投与開始から発現までの期間別の症例数

報告された症例数：142例（解析可能：116例）



(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。

(解説)

重症筋無力症患者においては、筋無力症状の重篤な悪化、呼吸困難、嚥下障害を主徴とする筋無力性クリーゼをみることがあるため、コリン作動性クリーゼとの鑑別方法を記した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由^{8)~10)}

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」、 レラキシニン注	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) 併用注意とその理由

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 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、 ネオスチグミン臭化物、 ピリドスチグミン臭化物、 アンベノニウム塩化物等	相互に作用を増強する可能性がある。	

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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)

(2) 重大な副作用と初期症状

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^{11)~13)}

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

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。

(3) 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、線維性搐搦 (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
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、瘡瘍、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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1,034 例中、副作用が報告されたのは 143 例（13.8%）で、下痢、腹痛、発汗、尿失禁が主なものであった。また、臨床検査値には一定の変動は認められなかった。

	副作用の種類	発現件数 (%)
副交感神経刺激作用	発汗	20(1.9)
	流唾	4(0.4)
	流涙	5(0.5)
	悪心・不快感	12(1.2)
	嘔気・嘔吐	10(1.0)
	腹痛	34(3.3)
	腹鳴	8(0.8)
	下痢	54(5.2)
	胃腸症状	7(0.7)
	便失禁	5(0.5)
	尿失禁	13(1.3)
	頻尿	4(0.4)
	尿道痛	3(0.3)
	テネスマス（しぶり腹）	1(0.1)
	コリン作動性クリーゼ	2(0.2)
骨格筋作用	筋痙攣	1(0.1)
	筋力低下	2(0.2)
	線維性搐搦 （ちくでき＝クローヌス）	2(0.2)
中枢作用	頭痛	7(0.7)
	めまい	8(0.8)
	睡眠障害	1(0.1)
	発熱	2(0.2)
	耳鳴	1(0.1)
	全身倦怠感	4(0.4)
その他	動悸	2(0.2)
	自律神経失調	1(0.1)
	神経痛悪化	4(0.4)
	痒疹	1(0.1)
	口渇	1(0.1)
	舌のしびれ	2(0.2)
	胸部圧迫感	1(0.1)
	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	1(0.1)
	心窩部不快感	4(0.4)

(社内資料)

(5) 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

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）（抜粋）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

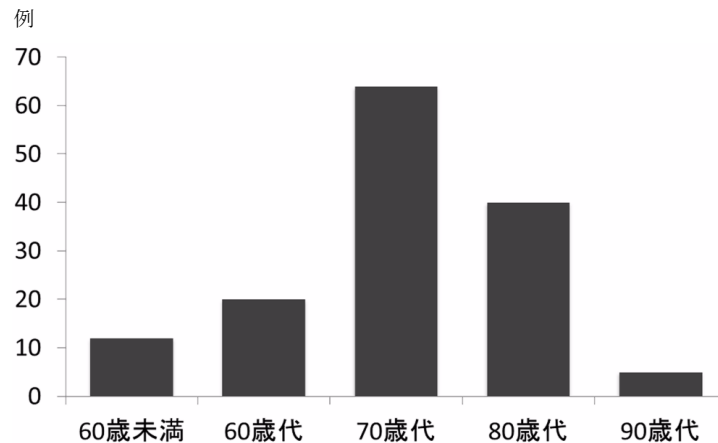
高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので、コリン作動性クリーゼの徴候（初期症状：悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難等、臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下）に注意し、慎重に投与すること（「警告」、「重大な副作用」の項参照）。

（解説）

本剤においては、高齢者で副作用の報告が多くあること、また一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用も発現しやすいため、高齢者の投与に際しては慎重に投与し、コリン作動性クリーゼの徴候に注意する。

年齢別の発現症例数

報告された症例数：142例（解析可能：141例）



社内資料（2013年3月末現在）

10. 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。〕

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（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 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。

(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。

14. 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。〕

15. 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）。

（解説）

動物実験において、絶食時の投与が給餌後の投与と比較して C_{max} 及び AUC の大幅な上昇が認められている。ヒトでの薬物動態についての詳細は不明であるが、食事の有無によって血中濃度等が変化する可能性がある。

特に、普段食後に服用している患者が空腹時に服用した場合、本剤の血中濃度が通常より高くなる可能性があるため、以下の様な場合には、特に観察を十分に行うこと。

例 1) 普段食後に服用している患者が、検査入院等の前夜に絶食による空腹時に服用する場合。

例 2) 病状の変化等で、投与経路と共に服薬時刻を変更する場合。例えば経口投与から胃瘻による経管投与へ変更する場合。

〔「VII. 薬物動態」の項〕参照

16. その他

該当しない

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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) ネコ皮質脳波に及ぼす影響¹⁴⁾

ネコに本品を、 $2.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 1\text{mg}/\text{kg}$ 投与したが、脳波に著明な変化はみられず、本品は血液-脳関門を通過し難いと思われる。

2) 呼吸、肺活量、血圧に及ぼす影響¹⁵⁾

患者に 0.5mg 静脈内投与後、呼吸はごくわずかに低下した。

肺活量に関しては影響は認められなかった。

血圧に対しては収縮期圧が平均 20mmHg 降下したが、1 時間半から 2 時間で全員が元の値に回復した。

3) 心運動に対する作用 (*in vitro*)³⁾

摘出モルモット心房標本では、ネオスチグミン臭化物は $5 \times 10^{-8}\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度では心運動の抑制をもたらしたが、本品は $5 \times 10^{-10} \sim 5 \times 10^{-5}\text{g}/\text{mL}$ の範囲では、心運動の抑制は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性試験（ラット、マウス）¹⁶⁾

LD50(mg/kg)

投与経路	動物	ラット	マウス
	経口	10.0(8.35~12.1)	10.5(8.8~12.6)
皮下	1.08(0.95~1.23)	0.90(0.77~1.02)	
腹腔内	0.74(0.65~0.84)	0.31(0.27~0.36)	

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性（ラット）¹⁶⁾

Wistar 系ラットに 5 週間、本品 $0.05, 0.1, 0.2, 0.4\text{mg}/\text{kg}$ を腹腔内投与、又は $1.25, 2.5, 5.0\text{mg}/\text{kg}$ を経口投与した結果、腹腔内投与 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 、経口投与 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 以上の群で死亡が認められた。試験期間中の体重などは本品の増量とともに減少する傾向がみられ、糞便の軟化傾向があり、高用量群では、2~3 週頃に軽度の四肢、腹筋の振せんが認められた。血液生化学的検査では、アル

ブミンの減少、尿素値の増加等が認められた。臓器重量は脾、腎、肝、副腎で増加したが、病理学的検査では、特に顕著な変化は認められなかった。

2) 慢性毒性 (ラット) ¹⁶⁾

Wistar 系ラットに、25 週間、本品 0.00625、0.025、0.1mg/kg を腹腔内投与、又は 0.25、1.0、4.0mg/kg を経口投与した結果、腹腔内投与 0.025 mg/kg 群以外で死亡が認められた。一般的観察では、やや糞便が軟化したのみで、異常はみられなかった。腹腔内 0.1mg/kg (雌) 投与群で軽度の成長抑制が認められた。血液生化学的検査では、血清ビリルビン、S-GPT 値などの増加傾向が特に経口投与群でみられた。尿検査所見では、顕著な変動は認められなかった。各臓器の病理組織学的検討では、肺、消化管 (経口投与)、肝、脾及び腎などにやや著明と思われる変化が認められたが、それ以外の臓器での変化は軽度であった。

(3) 生殖発生毒性試験 (ラット) ¹⁷⁾

Wistar 系妊娠ラットに妊娠 9 日より 6 日間、本品 0.05、0.1mg/kg を腹腔内投与、1.0、2.5mg/kg を経口投与し、妊娠 20 日の胎仔について検索した結果、腹腔内 0.1mg/kg 投与群で外脳症が 1 例認められたが、その発生頻度には、対照群との間に有意差は認められなかった。また妊娠マウスに妊娠 7 日より 6 日間、本品 0.02、0.1mg/kg を腹腔内投与、1.0、3.0mg/kg を経口投与し、妊娠 18 日の胎仔について検索した結果、経口投与 1mg/kg 群で、外脳症と口蓋破裂が 1 例ずつ認められたが、その出現頻度は対照群との間に有意差は認められず、骨格所見では、若干の骨成形異常が本品投与群及び対照群に見出されたが、本品の適用により異常の頻度が増加することを示す所見は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ウブレチド錠 5mg

毒薬、処方せん医薬品^{注)}

有効成分：(日局) ジスチグミン臭化物

毒薬

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（外箱に表示）

3. 貯法・保存条件

気密容器 [「X. 4. 薬剤取扱い上の注意点」の項] 参照

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

アルミピ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。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

〔VIII. 14. 適用上の注意〕の項] 参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ウブレチド錠 5mg：PTP包装 100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

バラ包装 500錠（瓶）

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔、

瓶：容器：ガラス

クッション：ポリエチレン

パッキン：ポリエチレン

キャップ：ブリキ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ウブテック錠 5mg、ジスチグミン臭化物錠 5mg

同 効 薬：アンベノニウム塩化物、ネオスチグミン臭化物、ピリドスチグミン臭化物、
ベタネコール塩化物、エドロホニウム塩化物

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2007年8月16日

承認番号：21900AMX01162000

[注] ウブレチド錠 (旧販売名) 承認年月日：1967年9月5日

承認番号：(42A輸) 583

11. 薬価基準収載年月日

ウブレチド錠 5mg : 2007年12月21日

[注] ウブレチド錠 (旧販売名) : 1968年3月1日

12. 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

用法及び用量の一部変更：2010年3月1日

変更内容：「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。」

を

「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。」

とした。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ウブレチド錠として1984年9月27日再評価結果公示

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 コード	HOT(9)番号
ウブレチド錠 5mg	1231014F1054	620005925	101774804

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 第 16 改正日本薬局方 : ジスチグミン臭化物、ジスチグミン臭化物錠
- 2) 堀之内孝広 : Cholinesterase 阻害薬 Distigmine bromide の膀胱及び尿道に対する作用
応用薬理 64(3/4)45-52, 2003
- 3) 鳥居薬品株式会社 : ウブレチドの薬理学的研究 (社内資料)
- 4) Herzfeld E. et al. : Pharmakologische und klinische Wirkungen des
Cholinesterasehemmkörpers Hexamethylen-bis-
(N-methyl-carbaminoyl-1-methyl-3-oxy-pyridiniumbromid) (BC51)
Wien. Klin. Wschr. 69(14)245-248, 1957
- 5) Vree TB. et al. : Absolute bioavailability, pharmacokinetics, renal and biliary clearance
of distigmine after a single oral dose in comparison to i.v. administration
of ¹⁴C-distigmine-bromide in healthy volunteers.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 37(8)393-403, 1999
- 6) 鳥居薬品株式会社 : 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 (社内資料)
- 7) 鳥居薬品株式会社 : ジスチグミン臭化物の蛋白結合率の測定 (社内資料)
- 8) 谷 和佐子 他 : スキサメトニウムにより遷延性無呼吸を認めた一症例
麻酔と蘇生 40(1)21-23, 2004
- 9) 外山祥子 他 : 臭化ジスチグミン内服中の患児にスキサメトニウムを使用して遷延性無呼
吸を呈した一例
九州麻酔科学会第 45 回大会 抄録 p82 2007.11.3
- 10) Shiroh Isono et al. : Ubretid (distigmine bromide) taken to treat urinary retention prolongs
the effect of suxamethonium
J Anesth(22)337, 2008
- 11) 寺嶋正佳 他 : ジスチグミンによると思われた低コリンエステラーゼ血症の 1 例
臨床麻酔 15(7)931-932, 1991
- 12) 植木正明 他 : 臭化ジスチグミン中毒の一症例
中毒研究 4, 383-385, 1991
- 13) 岩壁秀樹 他 : 排尿障害に使用したコリンエステラーゼ阻害剤 Distigmine bromide
(Ubretid) による急性中毒の 1 例
内科 70(4)765-767, 1992
- 14) 鳥居薬品株式会社 : ウブレチドの猫皮質脳波に及ぼす影響 (社内資料)
- 15) Kiesewetter E. : Atem-und kreislaufphysiologische Untersuchungen mit einem
Cholinesterasehemmkörper
Wien. Klin. Wschr. 77(9)158-160, 1965
- 16) 鳥居薬品株式会社 : ウブレチドの毒性研究 (社内資料)
- 17) 鳥居薬品株式会社 : 妊娠中に適用されたウブレチドのラットおよびマウス胎仔に及ぼす影響
(社内資料)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ドイツ、オランダ、イギリス 他十数ヶ国

2. 海外における臨床支援情報

- (1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）
該当しない
- (2) 小児等に関する記載
該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

