

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

ジスチグミン臭化物錠 5mg「テバ」

Distigmine Bromide Tab. 5mg“TEVA”

剤形	素錠
製剤の規制区分	毒薬、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	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(JAN) 洋名:Distigmine Bromide(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日 : 2013年7月16日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日 : 2013年12月13日 発売年月日 : 1994年7月8日
開発・製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	販売:武田薬品工業株式会社 発売元:武田テバファーマ株式会社 製造販売元:武田テバ薬品株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバ薬品株式会社 武田テバ DI センター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本IFは2016年10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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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

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式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。

平成 20 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もあり、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	
1. 販売名	2	・外観が特殊な容器に関する情報	8
(1)和名	2	14. その他	8
(2)洋名	2		
(3)名称の由来	2	V 治療に関する項目	9
2. 一般名	2	1. 効能又は効果	9
(1)和名(命名法)	2	2. 用法及び用量	9
(2)洋名(命名法)	2	3. 臨床成績	9
(3)ステム	2	(1)臨床データパッケージ	9
3. 構造式又は示性式	2	(2)臨床効果	9
4. 分子式及び分子量	2	(3)臨床薬理試験：忍容性試験	9
5. 化学名(命名法)	2	(4)探索的試験：用量反応探索試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(5)検証的試験	9
7. CAS 登録番号	3	1) 無作為化並行用量反応試験	9
III 有効成分に関する項目	4	2) 比較試験	9
1. 物理化学的性質	4	3) 安全性試験	9
(1)外観・性状	4	4) 患者・病態別試験	9
(2)溶解性	4	(6)治療的使用	9
(3)吸湿性	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調	
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	9
(5)酸塩基解離定数	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は	
(6)分配係数	4	実施した試験の概要	9
(7)その他の主な示性値	4	VI 薬効薬理に関する項目	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
3. 有効成分の確認試験法	4	2. 薬理作用	10
4. 有効成分の定量法	4	(1)作用部位・作用機序	10
IV 製剤に関する項目	5	(2)薬効を裏付ける試験成績	10
1. 剤 形	5	(3)作用発現時間・持続時間	10
(1)剤形の区別、外観及び性状	5	VII 薬物動態に関する項目	11
(2)製剤の物性	5	1. 血中濃度の推移・測定法	11
(3)識別コード	5	(1)治療上有効な血中濃度	11
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨		(2)最高血中濃度到達時間	11
及び安定な pH 域等	5	(3)臨床試験で確認された血中濃度	11
2. 製剤の組成	5	(4)中毒域	12
(1)有効成分(活性成分)の含量	5	(5)食事・併用薬の影響	12
(2)添加物	5	(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した	
(3)その他	5	薬物体内動態変動要因	12
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	2. 薬物速度論的パラメータ	12
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(1)解析方法	12
5. 調製法および溶解後の安定性	7	(2)吸収速度定数	12
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	(3)バイオアベイラビリティ	12
7. 溶出性	7	(4)消失速度定数	12
8. 生物学的試験法	8	(5)クリアランス	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(6)分布容積	12
		(7)血漿蛋白結合率	13

3. 吸収	13	IX 非臨床試験に関する項目	20			
4. 分布	13		1. 薬理試験	20		
(1)血液-脳関門通過性	13		(1)薬効薬理試験	20		
(2)血液-胎盤関門通過性	13		(2)副次的薬理試験	20		
(3)乳汁への移行性	13		(3)安全性薬理試験	20		
(4)髄液への移行性	13		(4)その他の薬理試験	20		
(5)その他の組織への移行性	13		2. 毒性試験	20		
5. 代謝	13		(1)単回投与毒性試験	20		
(1)代謝部位及び代謝経路	13		(2)反復投与毒性試験	20		
(2)代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種	13		(3)生殖発生毒性試験	20		
(3)初回通過効果の有無及びその割合	13		(4)その他の特殊毒性	20		
(4)代謝物の活性の有無及びその比率	13		X 管理的事項に関する項目	21		
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	13			1. 規制区分	21	
6. 排泄	13			2. 有効期間又は使用期限	21	
(1)排泄部位及び経路	14			3. 貯法・保存条件	21	
(2)排泄率	14			4. 薬剤取扱い上の注意点	21	
(3)排泄速度	14			(1)薬局での取り扱い上の留意点について	21	
7. トランスポーターに関する情報	14			(2)薬剤交付時の取扱いについて	21	
8. 透析等による除去率	14			(患者等に留意すべき必須事項等)	21	
VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目	15			(3)調剤時の留意点について	21	
		1. 警告内容とその理由		15	5. 承認条件等	21
		2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)		15	6. 包装	21
		3. 効能又は効果に關連する		15	7. 容器の材質	21
		使用上の注意とその理由			8. 同一成分・同効薬	22
		4. 用法及び用量に關連する		15	9. 国際誕生年月日	22
		使用上の注意とその理由			10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
		5. 慎重投与内容とその理由		16	11. 薬価基準収載年月日	22
		6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法		16	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の	22
		7. 相互作用	17	年月日及びその内容		
		(1)併用禁忌とその理由		17	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	22
		(2)併用注意とその理由	17	及びその内容		
		8. 副作用	17	14. 再審査期間	22	
		(1)副作用の概要		17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
		(2)重大な副作用と初期症状	17	16. 各種コード	23	
		(3)その他の副作用	18	17. 保険給付上の注意	23	
(4)項目別副作用発現頻度及び	18	XI 文献	24			
臨床検査値異常一覧						
(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等	18	1. 引用文献	24			
背景別の副作用発現頻度						
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	18	2. その他の参考文献	24			
9. 高齢者への投与	18	XII 参考資料	24			
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18					
11. 小児等への投与	18	1. 主な外国での発売状況	24			
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19	2. 海外における臨床支援情報	24			
13. 過量投与	19	XIII 備考	24			
14. 適用上の注意	19					
15. その他の注意	19	その他の関連資料	24			
16. その他	19					

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジスチグミン臭化物は、水に極めて溶けやすく、効果持続時間が長いのが特徴である¹⁾。

本剤は、ジスチグミン臭化物を主成分とするコリンエステラーゼ阻害薬であり、後発医薬品として武田テバ薬品株式会社(旧大正薬品工業株式会社)が開発し、販売名を「ウブテック錠」として1993年7月に承認され、1994年7月発売に至った。2007年12月「医療事故防止等に係る代替新規」により、販売名を「ウブテック錠 5mg」へと変更し、その後2010年3月に「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・用量の変更による製造販売一部変更承認を取得した。2013年12月「ブランド名を一般的名称とすること」により販売名をジスチグミン臭化物錠 5mg「テバ」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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、重症筋無力症に適応を有している。

(「V 1. 効能又は効果」の項参照)

2) 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のでいずれも頻度は不明であるが、重大な副作用として、コリン作動性クリーゼ、狭心症、不整脈があらわれることがある。

(「VIII 8. 副作用」の項参照)

II 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジスチグミン臭化物錠 5mg「テバ」

(2) 洋名

Distigmine Bromide Tab. 5mg“TEVA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋含量＋会社略号

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ジスチグミン臭化物(JAN)

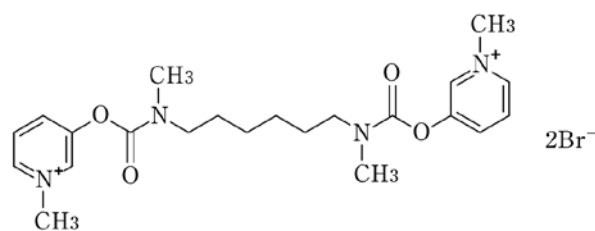
(2) 洋名(命名法)

Distigmine Bromide(JAN, INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



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(methyliminocarbonyloxy)]bis(1-methylpyridinium)dibromide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

臭化ジスチグミン

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

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

やや吸湿性である。

相対湿度 55%以上、25℃で放置すると吸湿して潮解する¹⁾。

(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

水溶液(1→100)の pH は 5.0～5.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に着色する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「ジスチグミン臭化物」確認試験による

1) 紫外可視吸光度測定法(吸収スペクトル)

2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

3) 臭化物の定性反応(1)

4. 有効成分の定量法


日局「ジスチグミン臭化物」定量法による

電位差滴定法(白金電極)

IV 製剤に関する項目

1. 剤形


(1) 剤形の区別、外観及び性状

性状	白色の割線入り素錠
外形	
大きさ	直径:7.0mm 厚み:2.7mm 質量:約 130mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

錠本体 :  216

PTPシート : TYK216

(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錠中に日局 ジスチグミン臭化物を 5mg 含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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

長期保存試験²⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温保存、PTP包装4年間、バラ包装3年3ヵ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、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確認された。

試験結果

【PTP包装】

試験項目	規格	Lot	製造直後	1年後	2年後	3年後	4年後
性状 (外観)	白色の割線入り素錠である	1	白色の割線入り素錠であった	白色の割線入り素錠であった	白色の割線入り素錠であった	白色の割線入り素錠であった	白色の割線入り素錠であった
		2	同上	同上	同上	同上	同上
		3	同上	同上	同上	同上	同上
崩壊	水、30分以内	1	1'36"~1'48"	0'48"~2'36"	1'10"~1'25"	1'01"~1'34"	1'11"~1'26"
		2	1'12"~1'54"	0'45"~1'00"	0'52"~1'54"	0'38"~0'49"	0'54"~1'04"
		3	0'48"~1'12"	1'00"~1'39"	0'51"~1'13"	1'03"~1'17"	0'54"~1'01"
定量	95~105%	1	99.0%	98.5%	98.1%	97.2%	98.7%
		2	101.1%	100.2%	101.4%	99.5%	99.3%
		3	99.3%	99.3%	97.9%	98.9%	98.8%

【バラ包装】

試験項目	規格	Lot	製造直後	3年3ヵ月後
性状 (外観)	白色の割線入り素錠である	1	白色の割線入り素錠であった	白色の割線入り素錠であった
		2	同上	同上
		3	同上	同上
崩壊	水、30分以内	1	1'01"~1'13"	00'59"~01'06"
		2	1'20"~1'32"	00'57"~01'15"
		3	1'02"~1'26"	00'49"~00'59"
定量	95~105%	1	98.3%	100.9%
		2	98.6%	100.2%
		3	99.1%	100.6%

5. 調製法および溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

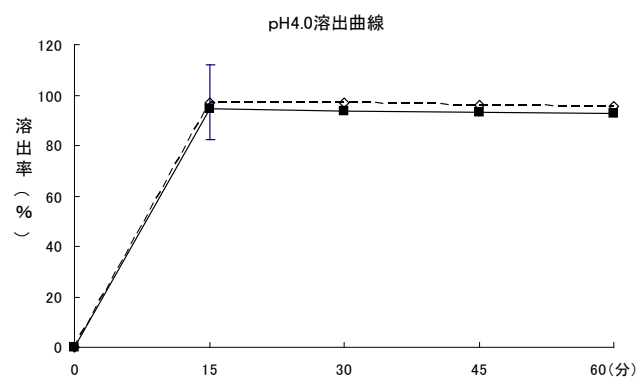
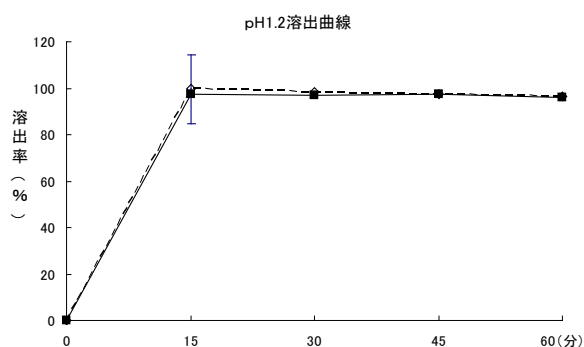
7. 溶出性

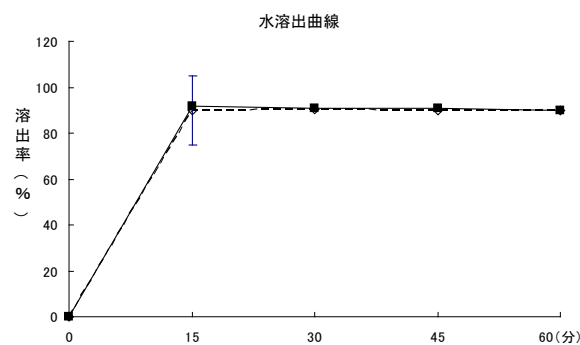
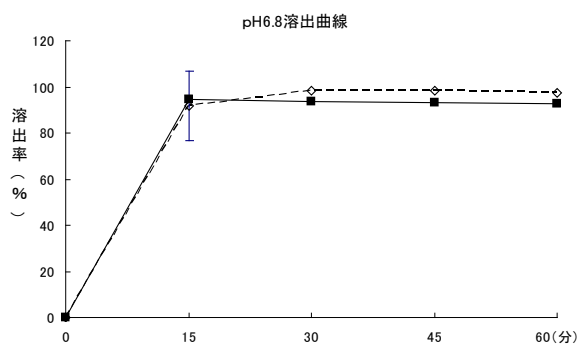
< 標準製剤との溶出比較試験 >³⁾

ジスチグミン臭化物錠 5mg「テバ」は、第十五改正日本薬局方の第二追補において溶出規格が追加設定された品目である。十五改正日本薬局方の第二追補溶出規格に適合させるにあたり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(一部改正)」(平成 18 年 11 月 24 日, 薬食審査発第 1124004 号)に従い、標準製剤との溶出挙動を比較した。

試験方法	日本薬局方(JP13)一般試験法溶出試験法第 2 法(パドル法)		
試験液量	500mL	温度	37±0.5℃
試験液	pH1.2: 日本薬局方崩壊試験の第 1 液 pH4.0: 0.1N 酢酸に 0.1N 酢酸ナトリウム溶液を加え pH4.0 に調整した液 pH6.8: 日本薬局方崩壊試験の第 2 液 水 : 日本薬局方精製水		
界面活性剤	なし		
回転数	75 回転:pH1.2、pH4.0、pH6.8、水		

試験条件				ジスチグミン臭化物錠 5mg「テバ」	標準製剤 (錠剤、5mg)	判定
方法	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
パドル法	75 回転	pH1.2	15 分	97.6	99.5	適合
		pH4.0	15 分	94.6	97.1	適合
		pH6.8	15 分	94.4	91.9	適合
		水	15 分	91.6	89.8	適合





—■— ジスチグミン臭化物錠 5mg「テバ」
 -◇- 標準製剤

<ジスチグミン臭化物錠 5mg「テバ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたジスチグミン臭化物錠の溶出規格に適合していることが確認されている。>

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ジスチグミン臭化物錠」確認試験による
 紫外可視吸光度測定法 (吸収スペクトル)

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ジスチグミン臭化物錠」定量法による
 紫外可視吸光度測定法

11. カ 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

該当資料なし

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

- 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・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。

3. 臨床成績

該当資料なし

- (1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)
- (2) 臨床効果
- (3) 臨床薬理試験：忍容性試験
- (4) 探索的試験：用量反応探索試験
- (5) 検証的試験
 - 1)無作為化並行用量反応試験
 - 2)比較試験
 - 3)安全性試験
 - 4)患者・病態別試験
- (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)
 - 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

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¹⁾

ジスチグミン臭化物は、ネオスチグミンメチル硫酸塩と同様に、コリンエステラーゼを可逆的に阻害して間接的な副交感神経興奮作用を示す。作用はネオスチグミンよりも強く、コリンエステラーゼ阻害作用は約 2 倍、抗クラーレ作用は約 3 倍である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

「VII 1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性>⁴⁾

(参考)動物での薬物動態

ジスチグミン臭化物錠 5mg「テバ」と標準製剤をクロスオーバー法により、それぞれ 5 錠(ジスチグミン臭化物として 25mg^{注)})を健康なビーグル犬に空腹時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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。

注):本剤の承認された用法・用量は次のとおりである。

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の場合:

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.重症筋無力症の場合:

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。

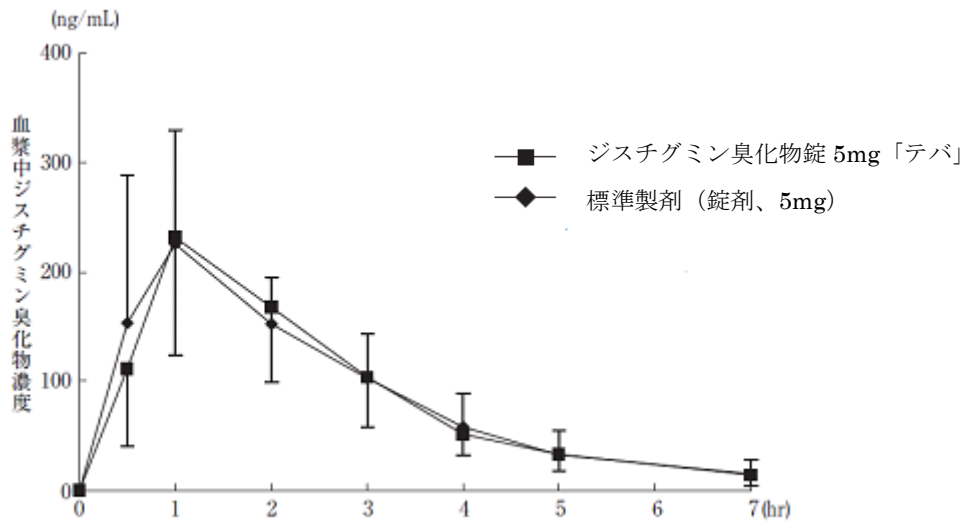
被験者数	健康なビーグル犬 12 匹
投与方法	2 剤 2 期のクロスオーバー法
	空腹時単回経口投与
投与量	5 錠(ジスチグミン臭化物として 25mg)
休薬期間	1 週間
採血時間	投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5 及び 7 時間後の 8 時点
分析法	液体クロマトグラフィー

試験結果

薬物速度論的パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0~7} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t1/2 (hr)
ジスチグミン臭化物錠 5mg「テバ」	615.68±199.66	249.19±103.91	1.25±0.45	1.42±0.46
標準製剤 (錠剤, 5mg)	624.28±218.19	251.14±116.77	1.25±0.58	1.50±0.60

(Mean±S.D.,n=12)



イヌにジスチグミン臭化物錠 5mg「テバ」(5錠)投与後の血漿中濃度の推移

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験動物の選択、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) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当資料なし

(1) 解析方法

(2) 吸収速度定数

(3) バイオアベイラビリティ

(4) 消失速度定数

(5) クリアランス

(6) 分布容積

(7) 血漿蛋白結合率

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

「VIII 10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「VIII 10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項参照

(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

該当資料なし

(1) 代謝部位及び代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(4) 代謝物の活性の有無及びその比率

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

6. 排 泄

該当資料なし

(1) 排泄部位及び経路

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

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(「5.慎重投与内容とその理由」、「6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「8.(2)重大な副作用と初期症状」及び「13.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

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

(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(スキサメニウム)を投与中の患者(「7.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

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

<用法・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。

5. 慎重投与内容とその理由

次の患者には慎重に投与すること

- (1)高齢者〔「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。〕
- (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（「7.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。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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（「1.警告内容とその理由」、「8.(2)重大な副作用と初期症状」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（「8.(2)重大な副作用と初期症状」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（「8.(2)重大な副作用と初期症状」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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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) 併用注意とその理由

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 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

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

頻度不明

1) コリン作動性クリーゼ: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

	頻度不明
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)、線維束れん縮
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	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、痤瘡、胸部圧迫感、耳鳴、血清コリンエステラーゼ値低下

(4) 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

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

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(「1.警告内容とその理由」、「8.(2)重大な副作用と初期症状」の項参照)。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦、産婦等に関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

該当資料なし

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。

16. その他

特になし

Ⅸ 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

該当資料なし

- (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
- (3) 安全性薬理試験
- (4) その他の薬理試験

2. 毒性試験

該当資料なし

- (1) 単回投与毒性試験
- (2) 反復投与毒性試験
- (3) 生殖発生毒性試験
- (4) その他の特殊毒性

X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:毒薬、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:毒薬

2. 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)

3. 貯法・保存条件

室温保存(開封後は湿気を避けて保存すること)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

・患者向医薬品ガイド:あり

・くすりのしおり:あり

・「VIII 14.適用上の注意」の項参照

・投与初期にコリン作動性クレーゼの初期症状があらわれた場合は服用を中止し、医師に連絡するよう説明する。

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

特になし

6. 包装

PTP 100錠(10錠×10)

PTP 500錠(10錠×50)

バラ 500錠

7. 容器の材質

PTP包装	PTPシート	塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
	ピロー	アルミニウム、ポリエチレンラミネートフィルム
バラ包装	褐色ガラス瓶、金属キャップ	

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:ウブレチド(鳥居)

同効薬:

重症筋無力症治療剤: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

神経因性膀胱治療剤:オキシブチニン塩酸塩、プロピペリン塩酸塩、ウラピジル

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日:2013年7月16日

承認番号 :22500AMX01114

(旧販売名:ウブテック錠 5mg)

製造販売承認年月日:2007年8月6日

承認番号 :21900AMX01102

(旧販売名:ウブテック錠)

製造販売承認年月日:1993年7月15日

承認番号 :20500AMZ00393

11. 薬価基準収載年月日

2013年12月13日

(旧販売名:ウブテック錠 5mg)

2007年12月21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・用量変更>

2010年3月1日: 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。

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬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	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJ コード)	レセプト電算コード
ジスチグミン臭化物錠 5mg 「テバ」	101774808	1231014F1011 (1231014F1089)	620177407

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品ではない。

XI 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十五改正 日本薬局方解説書 (2006)
- 2) 武田テバ薬品(株) 社内資料：長期保存試験
- 3) 武田テバ薬品(株) 社内資料：溶出試験
- 4) 武田テバ薬品(株) 社内資料：生物学的同等性試験(ビーグル犬)

2. その他の参考文献

特になし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII 備 考

その他の関連資料

該当資料なし