

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。ご使用前に必ずお読み下さい。 －

医薬品の「使用上の注意」の解説

(薬価基準収載)

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

【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

はじめに

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します。

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ました。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ました。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ました。

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ました。

（*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）

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を項目毎に解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば、幸甚に存じます。

ウブレチド[®]錠 5mg

UBRETID[®] TAB.5mg

「使用上の注意」の解説

目次

効能又は効果	1
用法及び用量	1
用法及び用量に関連する使用上の注意	1
警告	3
禁忌（次の患者には投与しないこと）	3
使用上の注意	5
1. 慎重投与	5
2. 重要な基本的注意	7
3. 相互作用	9
4. 副作用	11
5. 高齢者への投与	13
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	13
7. 小児等への投与	15
8. 過量投与	15
9. 適用上の注意	15
10. その他の注意	17
文献	23

【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。

「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、承認されました。

なお、「重症筋無力症」の「用法及び用量」は変更ありません。

＜参考＞

副作用発現時投与量別の副作用症例数およ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ませんでした。

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

【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

【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

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」を新設しました。

【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ました。

なお、要点は以下の通りです。

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。

1. 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ます。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ります。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ります。
2. 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ります。
3. 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ります。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ります。
4. 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ります。

【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。〕

- (1) 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ます。
- (2) 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ます。
- (3) 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ます。
- (4) 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ります。
- (5) 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ますが、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ります。
- (6) 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ります。
- (7) 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ります。
- (8) (8) 及び (9) の 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
- (9) 作用によりその症状を悪化させるおそれがあります。

【使用上の注意】

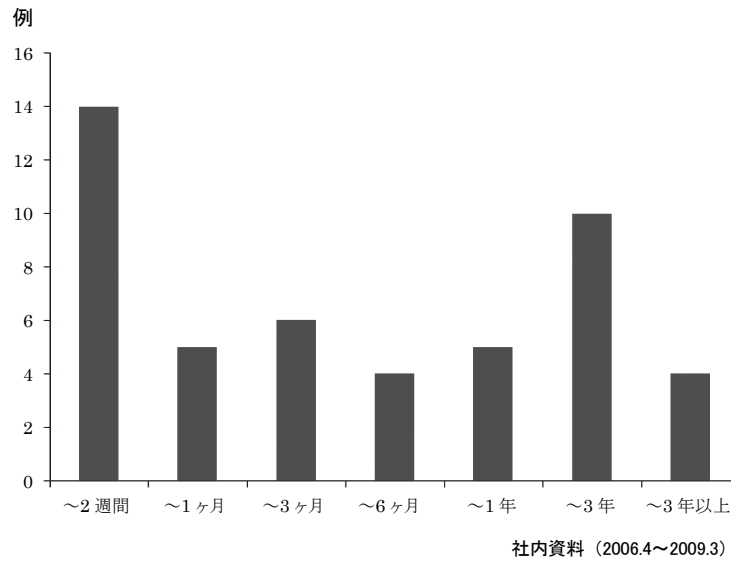
2. 重要な基本的注意

- (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）。
- (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。

- (1) 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ました。

処方開始から発現までの期間別の症例数

報告された症例数：58例（解析可能：48例）



- (2) 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ました。

【使用上の注意】

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）^{1)~3)}

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」、 レラキシソ注	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 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。	

(1) 併用禁忌

コリンエステラーゼにより代謝される脱分極性筋弛緩剤は、本剤により代謝が阻害されることが考えられます。また、本剤は直接ニコチン様作用による脱分極性筋弛緩作用を有します。このため、本剤と脱分極性筋弛緩剤の併用により、脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され、遷延性無呼吸（持続性呼吸麻痺）を起こすおそれがあります。

(2) 併用注意

本剤と本剤同様のコリン作用を示すコリン作動薬及びコリンエステラーゼ阻害薬との併用は、相加・相乗効果により、互いの作用を増強する可能性があります。

【使用上の注意】

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^{4)~6)}

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。

(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、痒瘡、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

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した。また、臨床検査値には一定の変動は認められませんでした。

	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	2(0.2)
	（ちくでき＝クローヌス）	
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)
	痙攣	1(0.1)
	口渇	1(0.1)
	舌のしびれ	4(0.4)
	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)

（社内集計）

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）。

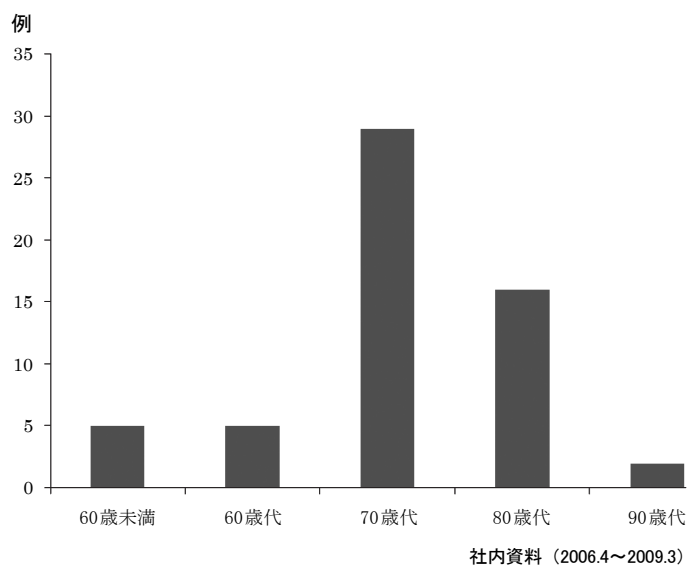
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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。〕

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頂き、コリン作動性クリーゼの徴候にご注意ください。

年齢別の発現症例数

報告された症例数：58例（解析可能：57例）



妊婦、産婦等に対する安全性は確立しておりません。

また、本剤の乳汁中への移行に関するデータはありません。このため授乳中への婦人には投与しないことが望ましく、やむを得ず投与する場合には授乳を避けるよう指導をお願いします。

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。

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。]

小児を対象とした臨床試験を行っておらず安全性は確立しておりません。

本剤によるコリン作動性クリーゼは、過量投与において発現するため、徴候、症状、処置方法を記しました。

一般的留意事項として記載しています。

本剤は PTP (Press Through Package) 包装の仕様になっていますので、日薬連第 240 号 (1996 年 3 月 27 日付) 及び第 304 号 (1996 年 4 月 18 日付) 「PTP 誤飲対策について」に従い設定しました。近年 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ますので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導をお願いします。

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）。

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

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りますので、以下の様な場合には、特に観察を十分に行ってください。

- 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。

【薬物動態】

2. (参考) 動物実験の結果

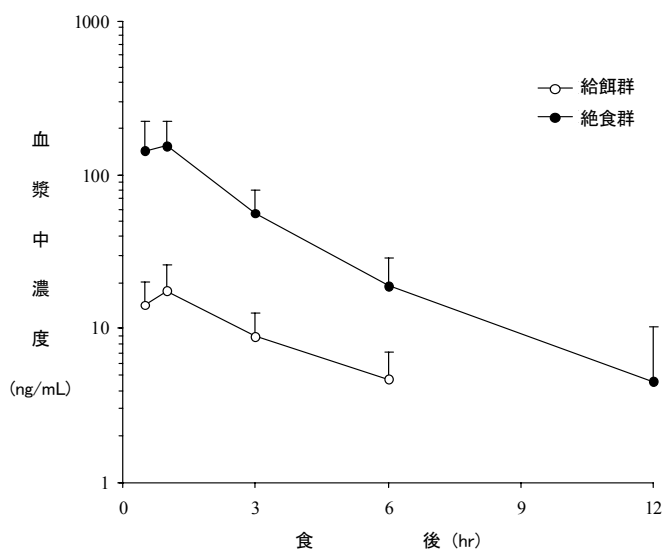
食事の影響⁷⁾

イヌにジステグミン臭化物 (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

平均±標準偏差

2週間以上の休薬期間を置いたクロスオーバー比較試験



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

コリン作動性クリーゼ症例呈示 「死亡」に至った症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性 年齢	使用理由 原疾患		経過及び処置	
1	男 60代	尿閉 尿閉 食道癌	15mg 5日間 15mg 10日間	コリン作動性クリーゼ 投与 25 日前 食道癌手術（右開胸開腹食道亜全摘、3 領域リンパ節郭清、胸骨後経路亜全胃再建）。不整脈、胸腔液貯留、術後出血などあり。 投与開始日 ウブレチド内服開始。 投与 2 日目 下痢（これまでは頑固な便秘だった）。喀痰増加。 中断 1 日後 (投与 5 日目) リハビリ中に転倒、呼吸停止。挿管すると徐々に呼吸、意識回復。脳、心、血栓のイベント否定され、起立性低血圧、迷走神経反射、脱水などによるものと判断された。 中断 2 日後 (投与 6 日目) 抜管し、その後問題なし。下痢に対しロペラミド塩酸塩追加投与するも著効なし。 再投与 1 日目 (投与 7 日目) ウブレチド再投与開始 再投与 3 日目 (投与 9 日目) 再投与 5 日目まで溶連菌抽出物製剤注入。 再投与 6 日目 (投与 12 日目) 胸腔ドレーン抜去、その後は貯留静止。 中止 1 日後 (再投与 11 日目) (投与 17 日目) 早朝に流涎、心停止、呼吸停止の状態で見えられた。蘇生を行うも、死亡確認された。死亡確認時、瞳孔の散大がみられなかった。さかのぼってコリンエステラーゼ値測定したところ、ウブレチド投与開始以降、低下が認められた。	
併用薬：ランソプラゾール、ペプリジル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、ベラパミル塩酸塩、スピロラクソン、タムスロシン塩酸塩、酪酸菌製剤、ロペラミド塩酸塩					

検査項目名	単位	正常域 下限	正常域 上限	投与 10 日前	投与 9 日前	投与 8 日前	投与 5 日前	投与 3 日前
コリンエステラーゼ	IU/L	200	460	104	114	167	141	145

検査項目名	投与 開始日	投与 3 日目	中断 1 日後	中断 2 日後	再投与 開始日	再投与 3 日目	再投与 5 日目	再投与 8 日目	中止 1 日後
コリンエステラーゼ	144	90	16	57	37	36	43	28	13

高用量（20mg）投与開始により短期間でクリーゼを発現した症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性 年齢	使用理由 原疾患		経過及び処置
2	女 80代	神経因性膀胱 脳梗塞 2型糖尿病 腎盂腎炎	20mg 5日間	<p>コリン作動性クリーゼ</p> <p>投与 10 日前 腎盂腎炎にて入院。セフトジジム水和物投与開始。</p> <p>投与 2 日前 ChE 値：101IU/L</p> <p>投与 1 日前 改善傾向あり。原因は神経因性膀胱と考えられ、バルーン除去。前クランプするも尿意全く認めず、泌尿器科受診。</p> <p>投与開始日 泌尿器科よりウブレチド（10mg×2）、ベタネコール塩化物、ウラピジル処方され、内服開始。</p> <p>投与 2 日目 嘔吐(1回)するが、塩酸メトクロプラミド投与にて改善。その後食事摂取。下痢も発現。(昨日よりピコスルファートナトリウム水和物を内服している。)</p> <p>投与 3 日目 再び嘔吐 (1回)するが、塩酸メトクロプラミド投与にて改善。その後食事摂取。腹部膨満感の訴え有り。</p> <p>投与 5 日目 朝食摂取後、10:00 頃より傾眠傾向。意識レベル低下(JCS II-20)。縮瞳(1mm)、徐脈(50回/分)、呼吸浅い。アトロピン硫酸塩水和物 0.5mg ivにてレベル改善。食事摂取。意識障害、呼吸困難は回復。</p> <p>中止 1 日後 12:00 頃再びレベル低下。徐脈出現したためアトロピン硫酸塩水和物 0.5mg iv。縮瞳、徐脈は改善。アトロピン硫酸塩水和物 0.5mg div (朝・夕) 投与開始。</p> <p>中止 13 日後 経口アトロピン硫酸塩水和物漸減し、中止。</p>
併用薬：ベタネコール塩化物、ウラピジル、アスピリン、バルサルタン、一硝酸イソソルビド、ドネペジル塩酸塩、ヒトインスリン遺伝子組換え、セフトジジム水和物				

検査項目名	単位	正常域 下限	正常域 上限	投与 2 日前	投与 5 日目	中止 2 日後	中止 4 日後	中止 7 日後
コリンエステラーゼ	IU/L	185	431	101	27	63	63	139

長期服用中にクリーゼを発現した症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性 年齢	使用理由 原疾患		経過及び処置
3	男 70代	排尿困難 <u>良性前立腺 肥大症</u> <u>神経因性膀胱</u>	15mg 1,385日間	<p>コリン作動性クリーゼ</p> <p>投与1,334日目 夕食後、突然発汗あり。このとき血糖値187mg/dl、体温：36.6度、脈拍：84/分、血圧：126/77mmHg、SpO₂：92%。特に処置せず軽快した。</p> <p>投与1,385日目 老人施設にて。 AM7:30 朝食7割摂取後、チアノーゼ、冷汗、腹痛、意識レベル低下。 AM8:45 嘔吐、排便（有形便）あり。 AM9:20～点滴(KN3B 500mL×2本) 施行。酸素2L 経鼻（このときのSpO₂:76%） AM10:55 血圧68/51mmHg 大量の発汗あり。下痢出現。 AM11:30 本院へ入院。点滴追加（KN3B 500mL） PM1:00 チアノーゼ、嘔気、縮瞳、SpO₂低下あり。生理食塩水500mL 急速静注。アトロピン硫酸塩水和物0.25mg 側注。血圧上昇。 PM4:00 発汗消失。点滴は続行（KN3B 500mL） PM6:30 嘔気、冷汗出現、血圧低下はなし。点滴続行。</p> <p>中止1日後 AM3:00 発汗消失。以後、縮瞳も改善。各種バイタルサイン安定した。</p> <p>中止3日後 昼、食事再開</p> <p>中止4日後 正午 点滴中止</p>
併用薬：タムスロシン塩酸塩、クロルマジノン酢酸エステル、ヒトインスリン遺伝子組換え				

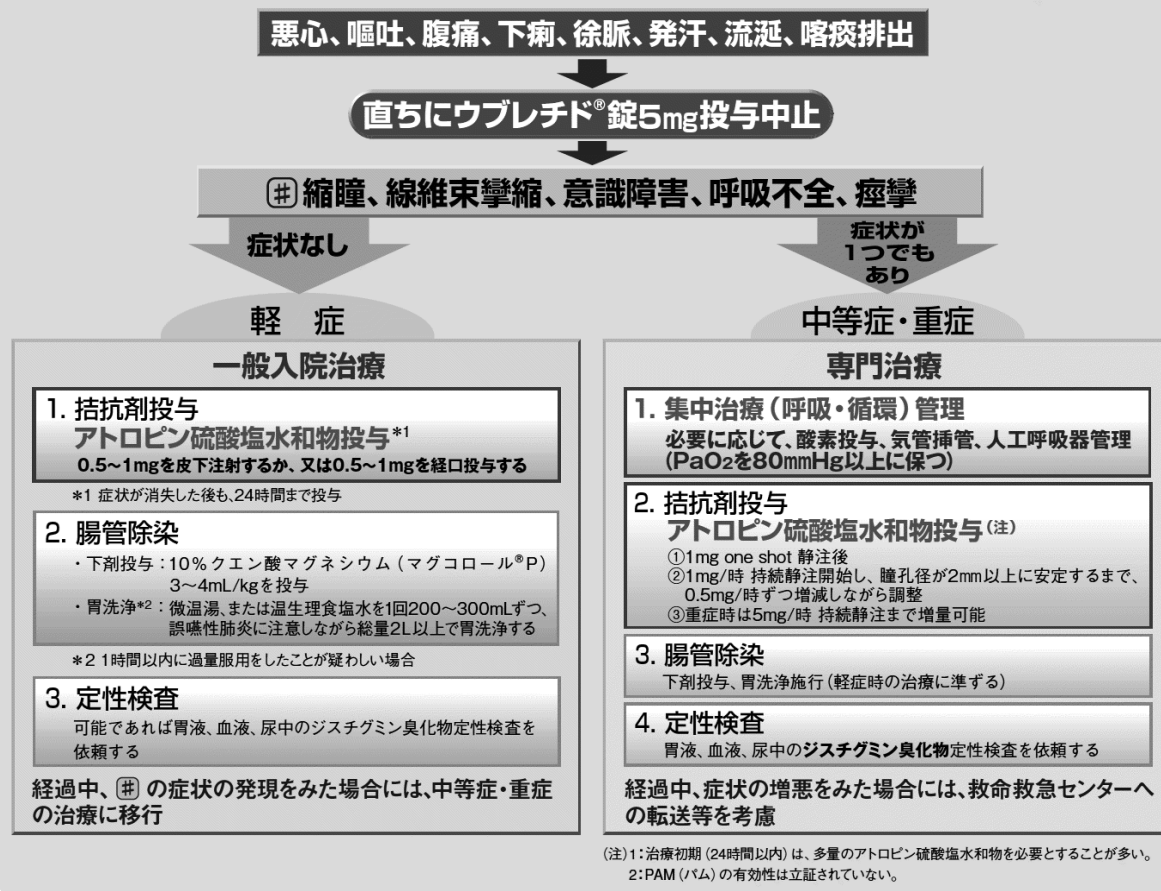
検査項目名	単位	正常域 下限	正常域 上限	投与 1,113日目	投与 1,385日目	中止 10日後
コリンエステラーゼ	IU/L	185	431	122	7	178

(参考) コリン作動性クリーゼの対処法

コリン作動性クリーゼの対処法

監修：杏林大学医学部救急医学 教授 島崎 修次

コリン作動性クリーゼの予防には、まず初期症状の発現に注意することが重要です。**悪心、嘔吐、腹痛、下痢、徐脈、発汗、流涎、喀痰排出**などの初期症状が認められる場合には、直ちにウブレチド投与を中止し、一般入院治療を行います。さらに初期症状の遷延・悪化が認められる場合や**縮腫、線維束攣縮、意識障害、呼吸不全、痙攣**などの症状が認められる場合は重症度に応じた対応が必要です。



宮内洋：医薬の門47(1)：58, 2007より改変

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Shiroh Isono et al. : Ubretid (distigmine bromide) taken to treat urinary retention prolongs the effect of suxamethonium
J Anesth(22)337, 2008
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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)

DI〔詳細は添付文書をご参照ください〕

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

**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

毒薬

ウブレチド錠 5mg Drug Information

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)

商品名 和名 ウブレチド錠5mg 洋名 UBRETIID® TAB. 5mg
一般名 ジスチグミン臭化物
日本標準品分類番号 871231
承認番号 21900AMX01162000
承認年月 2007年8月
薬価収載 2007年12月
販売開始 2007年12月(ウブレチド錠として1968年3月販売開始)
再評価結果 1984年9月
製造販売元 鳥居薬品株式会社
提携 ニコメッド オーストリア社

【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

【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、パレイショデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム
色・剤形 白色錠錠(割線入り)
外形 TO 067
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。
**2. 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)。
** (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)をみる場合があるので、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。

***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」、レキサキン注
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 ベタネコル塩化物等 相互に作用を増強する。
コリンエステラーゼ阻害薬 トネペジル塩酸塩、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
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。
** (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、線維性構欄(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 腹痛、胃腸症状 便失禁、心窩部不快感、流唾、テヌスム(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* 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、産瘤、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)。
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。
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。

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) パラ包装:500錠(瓶)

●詳細は製品添付文書をご参照ください。 ●警告・禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

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
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1
http://www.torii.co.jp

資料請求先 鳥居薬品株式会社 お客様相談室
TEL 0120-316-834
FAX 0120-797-335

資 料 請 求 先
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