

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

「用法・用量」の変更及び「使用上の注意」改訂のお知らせ

2010年3月

大正薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町大原市場3番地
TEL 0748(88)3366

コリンエステラーゼ阻害薬

ウブテック[®]錠 5mg

日本薬局方 ジスチグミン臭化物錠

UBTEC[®]

この度、標記製品の「用法・用量」を医薬品製造販売承認事項一部変更承認により、また、「用法・用量」の変更に伴い、「使用上の注意」を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

なお、流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日時を要します。

ご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

「用法・用量」の変更及び「使用上の注意」改訂のポイント

- 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。
- 本剤投与中にコリン作動性クリーゼが認められることがあり、致命的な転帰をたどる例も報告されているため、警告欄を新設し、注意喚起をはかった。

【用法・用量の変更】

(____ : 変更箇所、 : 削除箇所)

変更後	変更前
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>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>	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、 <u>通常成人1日5~20mgを1~4回に分割経口投与する。</u> <u>なお、症状により適宜増減する。</u>
2. 重症筋無力症 変更なし	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」変更の理由

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が発現し、致命的な転帰をたどる例が報告されております。コリン作動性クリーゼの発現例の多くは1日10mg以上投与されていることから、コリン作動性クリーゼの発現を防止するため、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効能・効果については、用法・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。」に変更致しました。

【使用上の注意】（改訂箇所のみ記載）

（ 部：追記箇所）

改訂後	改訂前
<p style="text-align: center;">【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> <p><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></p> <p><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認し、人工換気を考慮すること。</u></p> <p><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> <p style="padding-left: 2em;"><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>←新設</p>
<p style="text-align: center;"><用法・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 style="text-align: center;"><用法・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）。</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>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 <u>〔「高齢者への投与」の項参照〕</u></p> <p>(2) 腎障害のある患者 <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>(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>〔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>以下、(4)～(9) 略：現行の(1)～(6)を繰下げ</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)～(6) 略</p> <p>(7) 高齢者 <u>〔「高齢者への投与」の項参照〕</u></p>

改訂後	改訂前
<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：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。</p> <p>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。</p> <p>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）。</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 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）。</p> <p>2) 筋無力性クリーゼ 略：現行どおり</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。</p> <p>2) 筋無力性クリーゼ 略</p> <p>(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。</p>

改訂後	改訂前																														
<p>3. 相互作用</p> <p>(1)併用禁忌（併用しないこと） 略：現行どおり</p> <p>(2)併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">薬剤名等</th> <th style="width: 30%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 30%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</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>アンペノニウム塩化物等</u></td> <td>相互に作用を増強する可能性がある。</td> <td>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> </tbody> </table> <p>4. 副作用</p> <p>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。</p> <p>(1)重大な副作用（頻度不明）</p> <p>1)コリン作動性クリーゼ</p> <p>本剤の投与により<u>意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ</u>（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（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、<u>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>2)狭心症、不整脈 略：現行どおり</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 90%;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>骨格筋</td> <td>筋痙攣、筋力低下、線維性ちく搦（ちくでき＝クローヌス）、<u>線維束れん縮</u></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">略</td> </tr> </tbody> </table> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>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、<u>コリン作動性クリーゼの徴候</u>（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>）に注意し、慎重に投与すること（「警告」、<u>「重大な副作用」</u>の項参照）。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	略			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>アンペノニウム塩化物等</u>	相互に作用を増強する可能性がある。	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。		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）、 <u>線維束れん縮</u>	略		<p>3. 相互作用</p> <p>(1)併用禁忌（併用しないこと） 略</p> <p>(2)併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">薬剤名等</th> <th style="width: 30%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 30%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">略</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> <td>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> </tbody> </table> <p>4. 副作用</p> <p>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。</p> <p>(1)重大な副作用（頻度不明）</p> <p>1)コリン作動性クリーゼ</p> <p>本剤による急性中毒症状として意識障害を伴う<u>コリン作動性クリーゼ</u>（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こと（<u>コリン作動性クリーゼ</u>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>2)狭心症、不整脈 略</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 90%;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>骨格筋</td> <td>筋痙攣、筋力低下、線維性ちく搦（ちくでき＝クローヌス）</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">略</td> </tr> </tbody> </table> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>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<u>コリン作動性クリーゼ</u>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。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	略			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。	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。		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）	略	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
略																															
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>アンペノニウム塩化物等</u>	相互に作用を増強する可能性がある。	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。																													
	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）、 <u>線維束れん縮</u>																														
略																															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
略																															
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。	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。																													
	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）																														
略																															

改訂後	改訂前
<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 徴候・症状 本剤の過量投与により、<u>意識障害を伴うコリン作動性クリーゼ</u>（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>）があらわれることがある。</p> <p>(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。<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>10. その他の注意 <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。</u></p>	<p>8. 過量投与</p> <p>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。</p> <p>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。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>←新設</p>

■「使用上の注意」改訂の理由

1. コリン作動性クリーゼ発現防止のために「警告」欄を新設、また、関連する箇所の記載整備を行い、更なる注意喚起をはかりました。
2. その他の注意：動物実験*で、食事がジスチグミンの吸収に影響を与えることが示唆されていることから追記致しました。

*未公表情報として、イヌにおける絶食群と給餌群とのジスチグミン血漿中濃度の比較において、絶食群は、Cmax 及び AUC とも数倍以上の高値であったとの情報があります。

ヒトでの薬物動態については不明ですが、食事の有無により血中濃度が変化する可能性があります。特に、普段食後に服用されている患者さんが空腹時に服用した場合、ジスチグミンの血中濃度が上昇し、コリン作動性クリーゼ等の症状が発現する可能性があります。

よって、次の様な場合には、特に観察を十分に行って下さい。

- ・ 食後に服用されている患者さんが、空腹時（例：検査のための絶食等）に服用される場合
- ・ 病状の変化等により、経口投与から胃瘻による経管投与へ変更されるなど、投与経路、服薬時刻を変更される場合

「用法・用量」の変更及び「使用上の注意」の改訂内容は、DSU No.188（4月発行）に掲載されます。「使用上の注意」全文は、独立行政法人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」をご参照下さい。