


— 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。 —

## 添付文書等改訂のお知らせ

2010年3月

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

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<sup>®</sup>錠 5mg**  
UBRETID<sup>®</sup> TAB. 5mg

**安全対策（コリン作動性クリーゼの防止）のため、  
排尿困難\*の「用法及び用量」を変更し、「警告」  
の追加等「使用上の注意」を改訂しました。**

\*：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

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、安全対策のため、標記製品の「用法及び用量」の一部変更申請を行い、承認されました。

これに伴い、「用法及び用量」の変更と共に「警告」の追加等「使用上の注意」の改訂を行いましたので、ご案内申し上げます。

なお、改訂後の添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要すると存じますが、ご了承下さいますようお願い申し上げます。

謹白

最新の添付文書改訂情報は「医薬品医療機器情報提供ホームページ  
(<http://www.info.pmda.go.jp/>)」に掲載しております。

また医薬品安全対策情報(DSU)N0.188に掲載されますので、併せてご参照ください。

当社医療関係者向けホームページにても、ウブレチド錠 5mg の最新の情報を掲載しております。

(<http://www.torii.co.jp/medipro/index.html>)

【お問い合わせ先】

鳥居薬品株式会社 お客様相談室

東京都中央区日本橋本町 3-4-1 TEL. 0120-316-834 FAX. 03-5203-7335

## I. 改訂内容(改訂部分のみ抜粋)及び改訂理由

### 【用法及び用量】の改訂内容

| 改訂後 (下線部: 追加改訂箇所)  | 改訂前  |
|--|--|
| <p><b>【用法及び用量】</b></p> <p>1. <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</u><br/> <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></p> <p>2. <u>重症筋無力症</u><br/> <u>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。</u></p> <p><b>&lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p>1. <u>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。</u></p> <p>2. <u>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><b>【用法及び用量】</b></p> <p>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。<br/>         なお、症状により適宜増減する。</p> <p><b>&lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <p><u>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)。</u><br/>         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> |

### 【用法及び用量】の改訂理由

#### 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

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から、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。」に変更する一部変更申請を行い、承認されました。

用量を「成人1日5mg」とした主な根拠は以下の通りです。

なお、重症筋無力症については従来通りで変更はございません。

- (1) 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10mg～15mgで、1日5mg投与での死亡症例の発現は認められていないこと(次ページの表I-1参照)。
- (2) 再評価申請時(1984年承認分)の情報に基づき有効性を検討した結果、ウブレチド錠投与全体の有効率は「有効」以上で62.7%、「やや有効」以上で72.0%であり、これに対して5mgにおける有効率はそれぞれ60.3%、68.9%であったこと(次ページの表I-2参照)。

(参考)

## 1. 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

推定患者数およびコリン作動性副作用症例数を基に、副作用発現時投与量別の推定発現率を算出したところ、重篤症例(死亡例を含む)の発現率は発現時1日投与量が多いほど高い値となった。

表 I - 1 投与量別の副作用症例数:( )内は推定発現率

| 発現用量  | 推定患者数** | 重篤<br>【 】内:コリン作動性<br>副作用死亡症例数 | 非重篤          | 合計           |
|-------|---------|-------------------------------|--------------|--------------|
| ～5mg  | 22.3 万人 | 31 (0.014%)【0】                | 39 (0.018%)  | 70 (0.031%)  |
| 10mg* | 33.6 万人 | 77 (0.023%)【5】                | 44 (0.013%)  | 121 (0.036%) |
| 15mg  | 14.7 万人 | 44 (0.030%)【5】                | 15 (0.010%)  | 59 (0.040%)  |
| 20mg～ | 0.7 万人  | 6 (0.090%)【0】                 | 1 (0.015%)   | 7 (0.105%)   |
| 不明    | 0.6 万人  | 2 (0.031%)【0】                 | 2 (0.031%)   | 4 (0.062%)   |
| 合計    | 71.9 万人 | 160 (0.022%)【10】              | 101 (0.014%) | 261 (0.036%) |

\*7.5mg の 2 例を含む \*\* 売上実績等を基に社内で推定した当該期間合計患者数

## 2. 有効性

再評価申請時(1984年承認分)に臨床試験成績を評価する目的で収集した文献を対象に、文献中に記載の個別症例データについて有効性を評価した。

### 2.1 用量別有効率

排尿障害におけるウブレチド錠投与全体の有効率は「有効」以上で 62.7%、「やや有効」以上で 72.0%であった。これに対し 5mg における有効率はそれぞれ 60.3%、68.9%であった。

なお 20mg における有効率は 1 例のみのデータである。

表 I - 2 用量別有効率

(文献中に記載された個別データ 518 例についての社内集計)

|      |        | 症例数 | 有効以上 |        | やや有効以上 |        |
|------|--------|-----|------|--------|--------|--------|
| 排尿障害 |        | 518 | 325  | 62.7%  | 373    | 72.0%  |
| 用量別  | 5mg/日  | 305 | 184  | 60.3%  | 210    | 68.9%  |
|      | 10mg/日 | 163 | 108  | 66.3%  | 129    | 79.1%  |
|      | 15mg/日 | 49  | 32   | 65.3%  | 33     | 67.3%  |
|      | 20mg/日 | 1   | 1    | 100.0% | 1      | 100.0% |

注:評価項目は各論文により異なるため、1) 残尿量、2) 排尿・尿失禁の有無、3) 排尿状態、4) 自尿試験、5) カテーテル抜去、6) 自他覚症状、に分類し、各評価項目について著者が、「無効(悪化含む)」、「やや有効」、「有効」、「著効」の 4 段階で評価したものを利用した。

## 【薬効分類名】の改訂内容

| 改訂後（下線部：追加改訂箇所） | 改訂前            |
|-----------------|----------------|
| コリンエステラーゼ阻害薬    | 重症筋無力症・排尿障害治療剤 |

## 【薬効分類名】の改訂理由

本剤の薬理作用(コリンエステラーゼ阻害作用)を明記し、重篤な副作用である「コリン作動性クリーゼ」の発現の注意喚起を図りました。

## 【警告】(新設)の改訂内容

| 改訂後（下線部：追加改訂箇所）  |
|--|
| <p><b>【警告】</b><br/>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)。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>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。</li><li>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。</li><li>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。<br/>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</li></ol> |

## 【警告】(新設)の改訂理由

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こと。
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。

## 【慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)】の改訂内容

| 改訂後（下線部：追加改訂箇所）   | 改訂前  |
|---|--|
| <p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1) <u>高齢者</u><br/>〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(2) <u>腎障害のある患者</u><br/>〔<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) <u>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><br/>〔<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>(4) 気管支喘息の患者<br/>〔気管支喘息の症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(5) 甲状腺機能亢進症の患者<br/>〔甲状腺機能亢進症を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(6) 徐脈・心疾患(冠動脈疾患、不整脈)のある患者<br/>〔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。〕</p> <p>(7) 消化性潰瘍の患者<br/>〔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。〕</p> <p>(8) てんかんの患者<br/>〔てんかんの症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(9) パーキンソン症候群の患者<br/>〔パーキンソン症候群の症状を悪化させるおそれがある。〕</p> | <p><b>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1) 気管支喘息の患者<br/>〔気管支喘息の症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(2) 甲状腺機能亢進症の患者<br/>〔甲状腺機能亢進症を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(3) 徐脈・心疾患(冠動脈疾患、不整脈)のある患者<br/>〔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。〕</p> <p>(4) 消化性潰瘍の患者<br/>〔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。〕</p> <p>(5) てんかんの患者<br/>〔てんかんの症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(6) パーキンソン症候群の患者<br/>〔パーキンソン症候群の症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(7) 高齢者<br/>〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> |

## 【慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)】の改訂理由

### (1) 高齢者 〔「高齢者への投与」の項参照〕

従来より慎重投与の項に記載していましたが、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ことから、より注意喚起のため、慎重投与の最初に記載しました。

### (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。〕

本剤は腎排泄であるため、腎障害により血中濃度が上昇し、重篤なコリン作動性クリーゼの発現の危険性が高まる事が考えられるため、腎障害患者への投与の注意喚起として慎重投与に記載しました。

### (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)〕

相互作用の「併用注意」の項にも記載していますが、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事が考えられるため、注意喚起のため慎重投与に記載しました。

## 【重要な基本的注意】の改訂内容

| 改訂後（下線部：追加改訂箇所）  | 改訂前   |
|--|---|
| <p><b>2. 重要な基本的注意</b></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：<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>）に注意すること。</p> <p>2) <u>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。</u></p> <p>3) <u>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）。</u></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<br/><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）。</u></p> <p>2) 筋無力性クリーゼ<br/>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。</p> | <p><b>2. 重要な基本的注意</b></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：<br/>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：<br/>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。</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> |

### 【重要な基本的注意】の改訂理由

本剤による「コリン作動性クリーゼ」を防止するため、記載内容を一部変更致しました。

なお、要点は概ね「警告」欄に記載した通りですが、投与開始 2 週間以内でのコリン作動性クリーゼ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明記しました。

### 【相互作用】の改訂内容

| 改訂後（下線__部:追加改訂箇所）  |                   |                                 | 改訂前                                   |                   |                                 |
|--|-------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| <b>3. 相互作用</b><br>(2) 併用注意(併用に注意すること)                              |                   |                                 | <b>3. 相互作用</b><br>(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                         | 薬剤名等                                  | 臨床症状・措置方法         | 機序・危険因子                         |
| コリンエステラーゼ阻害薬<br><u>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</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。 | コリンエステラーゼ阻害薬<br>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。 |

### 【相互作用】の改訂理由

本剤と同様の適応症(排尿困難又は重症筋無力症)を有するコリンエステラーゼ阻害薬について、併用の可能性があることから追記しました。

### 【副作用】の改訂内容

| 改訂後（下線__部:追加改訂箇所）   | 改訂前  |
|---|--|
| <b>4. 副作用</b><br>(1) 重大な副作用(自発報告につき頻度不明)<br>1) コリン作動性クリーゼ<br><u>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。</u> | <b>4. 副作用</b><br>(1) 重大な副作用(自発報告につき頻度不明)<br>1) コリン作動性クリーゼ<br>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(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(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)。 |

## 【副作用】の改訂内容(つづき)

| 改訂後 (下線__部:追加改訂箇所)      |                 |            |              |                            | 改訂前                     |                 |            |              |                            |
|-------------------------|-----------------|------------|--------------|----------------------------|-------------------------|-----------------|------------|--------------|----------------------------|
| (2)その他の副作用<br>(骨格筋以外省略) |                 |            |              |                            | (2)その他の副作用<br>(骨格筋以外省略) |                 |            |              |                            |
|                         | 5%以上<br>又は頻度不明* | 1~5%<br>未満 | 0.5~1%<br>未満 | 0.5%未満                     |                         | 5%以上<br>又は頻度不明* | 1~5%<br>未満 | 0.5~1%<br>未満 | 0.5%未満                     |
| 骨格筋                     | <u>線維束れん縮*</u>  |            |              | 筋痙攣、筋力低下、線維性搐搦(ちくでき=クローヌス) | 骨格筋                     |                 |            |              | 筋痙攣、筋力低下、線維性搐搦(ちくでき=クローヌス) |
| ※自発報告によるものについては頻度不明     |                 |            |              |                            | ※自発報告によるものについては頻度不明     |                 |            |              |                            |

## 【副作用】の改訂理由

重大な副作用の「コリン作動性クリーゼ」について、「警告」欄の記載に準じ、表現を整理しました。

また、従来コリン作動性クリーゼの初期症状の一つとして「線維束れん縮」を記載していましたが、初期症状から削除したため、「その他の副作用」に記載しました。

## 【高齢者への投与】の改訂内容

| 改訂後 (下線__部:追加改訂箇所)   | 改訂前  |
|--|--|
| <p><b>5. 高齢者への投与</b><br/>           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</u>の徴候(初期症状:悪心・嘔吐、腹痛、下痢、<u>唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮腫、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>)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)。</p> | <p><b>5. 高齢者への投与</b><br/>           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<b>コリン作動性クリーゼ</b>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> |

## 【高齢者への投与】の改訂理由

「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」の用法及び用量の変更に伴い、記載を整理しました。

## 【過量投与】の改訂内容

| 改訂後 (下線__部:追加改訂箇所)   | 改訂前   |
|--|---|
| <p><b>8. 過量投与</b><br/>           (1)徴候・症状<br/>           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:悪心・嘔吐、腹痛、下痢、<u>唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮腫、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><b>8. 過量投与</b><br/>           (1)徴候・症状<br/>           本剤の過量投与により、意識障害を伴う<b>コリン作動性クリーゼ</b>(初期症状:徐脈、腹痛、下痢、発汗、<u>唾液分泌過多、縮腫、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</u>)があらわれることがある。</p> |



## 【過量投与】の改訂内容(つづき)

| 改訂後 (下線部: 追加改訂箇所)   | 改訂前  |
|---|--|
| <p>(2) 処置<br/>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>(2) 処置<br/>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> |

## 【過量投与】の改訂理由

警告の記載に合わせ表現を整理しました。

## 【その他の注意】の改訂内容

| 改訂後 (下線部: 追加改訂箇所)  | 改訂前   |
|--|-------|
| <p><b>10.その他の注意</b><br/><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(「薬物動態」の項参照)。</u></p> | (←新設) |

## 【薬物動態】の改訂内容

| 改訂後 (下線部: 追加改訂箇所)  | 改訂前 |                             |                             |                          |                                   |                                   |     |   |      |      |      |      |    |     |     |     |     |   |       |      |      |       |     |     |     |      |   |
|--|-----|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----|---|------|------|------|------|----|-----|-----|-----|-----|---|-------|------|------|-------|-----|-----|-----|------|---|
| <p><b>1. ヒト(外国人)における薬物動態</b><br/>(1) 血漿中濃度<br/>(本文省略)<br/>(2) 排泄<br/>(本文省略)</p> <p><b>2. (参考)動物実験の結果</b><br/><b>食事の影響</b><br/><u>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<sub>max</sub> が約 9.4 倍、AUC<sub>0-24</sub> が約 6.6 倍高値であった。</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>C<sub>max</sub><br/>(ng/mL)</th> <th>T<sub>max</sub><br/>(hr)</th> <th>T<sub>1/2</sub><br/>(hr)</th> <th>AUC<sub>0-24</sub><br/>(ng/mL・hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">絶食群</td> <td rowspan="2">5</td> <td>166±</td> <td>0.8±</td> <td>2.6±</td> <td>539±</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>0.3</td> <td>1.8</td> <td>187</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">給餌群</td> <td rowspan="2">5</td> <td>17.6±</td> <td>0.9±</td> <td>4.1±</td> <td>82.0±</td> </tr> <tr> <td>8.4</td> <td>0.2</td> <td>2.0</td> <td>23.8</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">平均±標準偏差<br/>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</p> |     | 例数                          | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr)          | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng/mL・hr) | 絶食群 | 5 | 166± | 0.8± | 2.6± | 539± | 75 | 0.3 | 1.8 | 187 | 給餌群 | 5 | 17.6± | 0.9± | 4.1± | 82.0± | 8.4 | 0.2 | 2.0 | 23.8 | <p><b>ヒト(外国人)における薬物動態</b><br/>1. 血漿中濃度<br/>(本文省略)<br/>2. 排泄<br/>(本文省略)</p> <p>(←新設)</p> |
|  | 例数  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr)    | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng/mL・hr) |                                   |     |   |      |      |      |      |    |     |     |     |     |   |       |      |      |       |     |     |     |      |   |
| 絶食群  | 5   | 166±                        | 0.8±                        | 2.6±                     | 539±                              |                                   |     |   |      |      |      |      |    |     |     |     |     |   |       |      |      |       |     |     |     |      |   |
|  |     | 75                          | 0.3                         | 1.8                      | 187                               |                                   |     |   |      |      |      |      |    |     |     |     |     |   |       |      |      |       |     |     |     |      |   |
| 給餌群  | 5   | 17.6±                       | 0.9±                        | 4.1±                     | 82.0±                             |                                   |     |   |      |      |      |      |    |     |     |     |     |   |       |      |      |       |     |     |     |      |   |
|  |     | 8.4                         | 0.2                         | 2.0                      | 23.8                              |                                   |     |   |      |      |      |      |    |     |     |     |     |   |       |      |      |       |     |     |     |      |   |

## 【その他の注意】および【薬物動態】の改訂理由

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 Cmax 及び AUC の大幅な上昇が認められたため、その他の注意として追加し、そのデータを薬物動態の項に追記しました。

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さんが空腹時に服用した場合、本剤の血中濃度が通常より上昇することにより、コリン作動性クレーゼ等の症状を起こす可能性があります。

したがって、以下の様な場合には、特に観察を十分に行って下さい。

- 例1) 普段食後に服用している患者さんが、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。

## 【臨床成績】

| 改訂後 (下線部:追加改訂箇所) |                         |                   |                 | 改訂前               |                  |                   |                   |                   |                   |                   |                 |
|------------------|-------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| 疾患別有効率           |                         |                   |                 | 疾患別有効率            |                  |                   |                   |                   |                   |                   |                 |
| 疾患名              |                         | 有効率%<br>(有効例/症例数) |                 | 1日投与量             |                  |                   |                   |                   |                   |                   |                 |
|                  |                         | 1日投与量 5mg         |                 | 有効率%(有効例/症例数)     |                  |                   |                   |                   |                   |                   |                 |
|                  |                         |                   |                 | 5mg               | 10mg             | 15mg              | 20mg              | 計                 |                   |                   |                 |
| 排尿障害             | 前立腺症                    | 前立腺肥大症            | 71.0(22/31)     | 重症筋無力症            |                  |                   |                   |                   |                   |                   |                 |
|                  |                         | 膀胱頸部硬化症           | 69.2(9/13)      | 84.8<br>(56/66)   | 78.8<br>(41/52)  | 93.8<br>(15/16)   | —                 | 83.6<br>(112/134) |                   |                   |                 |
|                  | 神経因性膀胱機能障害              | 神経因性膀胱            | 72.4(71/98)     | 排尿障害              | 前立腺症             | 前立腺肥大症            | 71.0<br>(22/31)   | 100<br>(12/12)    | 100<br>(5/5)      | —                 | 81.3<br>(39/48) |
|                  |                         | 脳性疾患              | 50.0(3/6)       |                   |                  | 膀胱頸部硬化症           | 69.2<br>(9/13)    | 70.6<br>(12/17)   | 100<br>(1/1)      | —                 | 71.0<br>(22/31) |
|                  |                         | 脊髄疾患              | 65.4(68/104)    |                   | 神経因性膀胱           | 72.4<br>(71/98)   | 69.0<br>(60/87)   | 73.3<br>(11/15)   | —                 | 71.0<br>(142/200) |                 |
|                  |                         | 末梢神経疾患            | 76.3(71/93)     |                   | 脳性疾患             | 50.0<br>(3/6)     | 100<br>(7/7)      | 100<br>(5/5)      | —                 | 83.3<br>(15/18)   |                 |
|                  | 手術後の排尿障害                | 90.2(119/132)     | 脊髄疾患            |                   | 65.4<br>(68/104) | 67.8<br>(61/90)   | 50.0<br>(5/10)    | 63.2<br>(12/19)   | 65.5<br>(146/223) |                   |                 |
|                  | 計                       | 76.1(363/477)     | 末梢神経疾患          |                   | 76.3<br>(71/93)  | 84.0<br>(21/25)   | 66.7<br>(2/3)     | 100<br>(1/1)      | 77.9<br>(95/122)  |                   |                 |
|                  |                         |                   |                 |                   | 手術後の排尿障害         | 90.2<br>(119/132) | 90.0<br>(9/10)    | 75.0<br>(3/4)     | 50.0<br>(1/2)     | 89.2<br>(132/148) |                 |
|                  |                         |                   |                 |                   | 計                | 77.2<br>(419/543) | 74.3<br>(223/300) | 79.7<br>(47/59)   | 63.6<br>(14/22)   | 76.1<br>(703/924) |                 |
| 疾患名              | 1日投与量別有効率%<br>(有効例/症例数) |                   |                 | 計                 |                  |                   |                   |                   |                   |                   |                 |
|                  | 5mg                     | 10mg              | 15mg            |                   |                  |                   |                   |                   |                   |                   |                 |
| 重症筋無力症           | 84.8<br>(56/66)         | 78.8<br>(41/52)   | 93.8<br>(15/16) | 83.6<br>(112/134) |                  |                   |                   |                   |                   |                   |                 |

## 【臨床成績】の改訂理由

「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」の用法及び用量を変更に伴い、記載を整理しました。

## II. 症例呈示

### 「死亡」に至った症例

| No.  | 患者       |                                | 1日投与量<br>投与期間               | 副作用  |  |
|--|----------|--------------------------------|-----------------------------|--|--|
|  | 性<br>年齢  | 使用理由<br>原疾患                    |                             | 経過及び処置   |  |
| 1  | 男<br>60代 | 尿閉<br><br>尿閉<br><br><u>食道癌</u> | 15mg<br>5日間<br>15mg<br>10日間 | <p><b>コリン作動性クリーゼ</b></p> <p>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。</p> <p>投与開始日 ウブレチド内服開始。</p> <p>投与 2 日目 下痢(これまでは頑固な便秘だった)。喀痰増加。</p> <p><u>中断 1 日後</u><br/>(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。</p> <p><u>中断 2 日後</u><br/>(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。</p> <p>再投与 1 日目 ウブレチド再投与開始<br/>(投与 7 日目)</p> <p>再投与 3 日目 再投与 5 日目まで溶連菌抽出物製剤注入。<br/>(投与 9 日目)</p> <p>再投与 6 日目 胸腔ドレーン抜去、その後は貯留静止。<br/>(投与 12 日目)</p> <p><u>中止 1 日後</u><br/>(再投与 11 日目)<br/>(投与 17 日目) 早朝に流涎、心停止、呼吸停止の状態で見られた。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。</p> |  |
| 併用薬:ランソプラゾール、ベプリジル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、ベラパミル塩酸塩、スピロノラクトン、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<br>下限 | 正常域<br>上限 | 投与<br>10 日前 | 投与<br>9 日前 | 投与<br>8 日前 | 投与<br>5 日前 | 投与<br>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<br>開始日 | 投与<br>3 日目 | <u>中断</u><br><u>1 日後</u> | 中断<br>2 日後 | 再投与<br>開始日 | 再投与<br>3 日目 | 再投与<br>5 日目 | 再投与<br>8 日目 | <u>中止</u><br><u>1 日後</u> |
|-----------|-----------|------------|--------------------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------|
| 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<br>投与期間 | 副作用   |  |
|--|----------|------------------------------------|---------------|---|--|
|  | 性<br>年齢  | 使用理由<br>原疾患                        |               | 経過及び処置  |  |
| 2  | 女<br>80代 | 神経因性膀胱<br><br>脳梗塞<br>2型糖尿病<br>腎盂腎炎 | 20mg<br>5日間   | <p><b>コリン作動性クリーゼ</b></p> <p>投与10日前 腎盂腎炎にて入院。セフトラ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><u>投与5日目</u> 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、セフトラジジム水和物 |          |                                    |               |   |  |

| 検査項目名     | 単位   | 正常域<br>下限 | 正常域<br>上限 | 投与<br>2日前 | <u>投与</u><br>5日目 | 中止<br>2日後 | 中止<br>4日後 | 中止<br>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<br>投与期間   | 副作用  |
|---|----------|---|-----------------|--|
|   | 性<br>年齢  | 使用理由<br>原疾患                                   |                 | 経過及び処置   |
| 3   | 男<br>70代 | 排尿困難<br><u>良性前立腺<br/>肥大症</u><br><u>神経因性膀胱</u> | 15mg<br>1,385日間 | <p><b>コリン作動性クリーゼ</b></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、SpO<sub>2</sub>: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。<br/>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。<br/>AM8:45 嘔吐、排便(有形便)あり。<br/>AM9:20~点滴(KN3B 500mL×2本)施行。酸素2L経鼻(このときのSpO<sub>2</sub>:76%)<br/>AM10:55 血圧 68/51mmHg 大量の発汗あり。下痢出現。<br/>AM11:30 本院へ入院。点滴追加(KN3B 500mL)<br/>PM1:00 チアノーゼ、嘔気、縮瞳、SpO<sub>2</sub>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。<br/>PM4:00 発汗消失。点滴は続行(KN3B 500mL)<br/>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<br>下限 | 正常域<br>上限 | 投与<br>1,113日目 | 投与<br>1,385日目 | 中止<br>10日後 |
|-----------|------|-----------|-----------|---------------|---------------|------------|
| コリンエステラーゼ | IU/L | 185       | 431       | 122           | 7             | 178        |

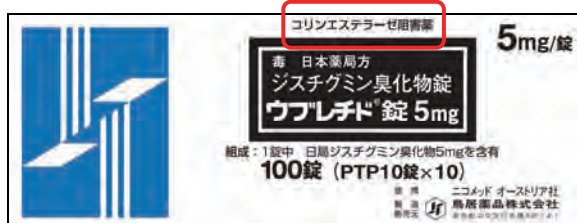
### Ⅲ. 「薬効分類名」及び「用法及び用量」変更に伴う包装変更等について

「薬効分類名」及び「用法及び用量」の変更に伴い、個装箱の記載を下記のとおり変更致します。

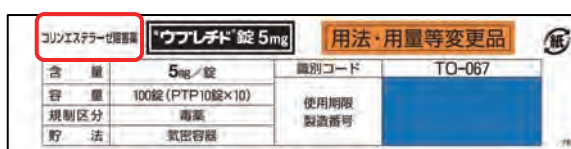
#### 1. 変更品の識別方法について

変更品の個装箱には、当分の間 **用法・用量等変更品** と表示いたします。

<PTP100錠 個装箱 天面>



<PTP100錠 個装箱 集中表示面>



<PTP500錠 個装箱 天面>



<500錠(瓶) 個装箱 集中表示面>



= 記載変更箇所 (変更前: 重症筋無力症・排尿障害治療剤)

#### 2. 変更品の製造番号、使用期限、出荷時期等について

| 品名・包装                         | 従来品最終  |         | 変更品初回  |          |               |
|-------------------------------|--------|---------|--------|----------|---------------|
|                               | 製造番号   | 使用期限    | 製造番号   | 使用期限     | 出荷予定時期        |
| ウブレチド錠 5mg<br>PTP100錠(10錠×10) | BQI286 | 2014年9月 | BQK037 | 2014年11月 | 2010年<br>3月下旬 |
| ウブレチド錠 5mg<br>PTP500錠(10錠×50) | BQI196 | 2014年9月 | BQI206 | 2014年9月  | 2010年<br>4月上旬 |
| ウブレチド錠 5mg<br>500錠(瓶)         | BQI026 | 2014年9月 | BQI296 | 2014年9月  | 2010年<br>4月上旬 |

※なお、従来品には新添付文書を貼付してお届けする予定です。

### 3. 患者様への注意事項(製品同梱資料)について

従来同様、各包装に患者様向けの注意喚起文書を同梱致します。今回、医療関係者の方向け部分(表紙:黄緑色 1 枚)は下記のように用紙の色を藤色へ変更すると共に内容を変更しておりますが、「患者様向け」部分(白紙)に変更はございません。

#### ① 医療関係者の方向け部分 医療関係者の方々へ(表紙:藤色 1 枚)

(表面)

**ウブレチド錠 5mg を服用される  
患者様への注意事項**

下記及び裏面の“医療関係者の方々へ”をご参照ください。

**医療関係者の方々へ**

この度、「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」に対する用法及び用量を 1 日 5mg に変更させていただきました。なお、重症筋無力症についての変更はございません。 2010 年 3 月

本剤を服用される患者様に対しては、裏面の事項にご留意下さいますようお願い申し上げます。

鳥居薬品株式会社 お客様相談室  
フリーダイヤル 0120-316-834

(裏面)

**ウブレチド錠5mgを投薬される際の注意事項**

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発現し、致命的な転帰をたどる例が報告されております。そのため、本剤の投与に際しては、患者様又はそれに代わる適切な方にコリン作動性クリーゼの初期症状をご説明いただき、それらが現れた場合は、投与を中止し、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐようにご指導をお願いいたします。

コリン作動性クリーゼの初期症状:  
悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、呼吸困難など

- ・コリン作動性クリーゼの発現においては、特に高齢者や投与開始2週間以内での発現が多く報告されておりますが、継続服用中においても発現が報告されております。患者様の状態の確認をお願いいたします。

●詳細は製品添付文書等をご参照ください。  
●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。

#### ② 患者様向け部分「ウブレチドをお飲みになる患者様へ」(100錠包装:5枚綴り、500錠包装:20枚綴り、内容は変更なし)

(表面)

**ウブレチド錠をお飲みになる患者様へ**  
—お飲みになる前に必ずお読みください—  
(ご家族の方もお読みください)

ウブレチド錠は、

- 膀胱の筋肉の働きを強め、排尿障害を改善します。
- 全身の筋肉の働きを強め、重症筋無力症における症状を改善します。

しかし、患者さんによっては目的の効果以外に望ましくない作用が出る場合があります。下記のような症状に気づいたら、この薬を飲むのをやめ、すぐに医師または薬剤師に相談してください。

- ・おなかが痛くなったり下痢が続く
- ・汗をたくさんかく
- ・つばや涙が多くなる
- ・息が苦しく感じる
- ・きもちが悪くなる、吐き気がする
- ・力がはいらぬ、体がだるい  など

飲みはじめの2週間は特に気をつけてください。また、この薬を長い間飲まれている方でも体調の変化によって、このような症状がみられることがあります。

(裏面もお読みください。)

(裏面)

お薬をお飲みになる前に

- ・過去に、この薬に含まれる成分で過敏な反応を経験したことがある人
- ・消化管または尿路に閉塞のある人
- ・迷走神経緊張症の人

は医師や薬剤師にお伝えください。

お飲みになってからは  
飲み忘れても後からまとめて飲むのはおやめください。

何かわからないこと、気になることがありましたら、  
医師または薬剤師におたずねください。

病医院・薬局名

なお、錠剤写真、イラスト入りのご案内もご用意しておりますので、ご希望の場合には、お手数ですが弊社医薬情報担当者又はお客様相談室までご連絡をお願い致します。

ウブレチド錠 5mg 改訂後の「使用上の注意」(下線 部追加改訂箇所) 2010年3月改訂(第9版)

**【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

**【効果又は効果】**

- 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。

**【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<br>スキサメトニウム塩化物水和物<br>スキサメトニウム注「AS」、<br>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。<br>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<br>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<br>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<br>ドネバジル塩酸塩、ネオスチグミン臭化物、ピリドスチグミン臭化物、アンベニウム塩化物等 | 相互に作用を増強する可能性がある。 |                                 |

**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

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、尿道炎  |
| 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、流涎、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(「薬物動態」の項参照)。