

平成22年3月19日

平成21年度第3回薬事・食品衛生審議会

医薬品等安全対策部会 議事次第

<審議事項>

- 1 一般用医薬品のリスク区分について

<報告事項>

- 2 医薬品等の市販後安全対策について
 - (1) 医薬品等の使用上の注意の改訂について
 - (2) ネクサバルによる肝不全、肝性脳症について
 - (3) ジスチグミン臭化物（経口剤）の安全対策のための製造販売承認事項一部変更承認について
 - (4) 新型インフルエンザに対するワクチン及び抗ウイルス薬の安全対策について
 - (5) サリドマイドの安全対策について
 - (6) ソフトコンタクトレンズ用消毒剤の適正使用について
- 3 医薬品等の副作用等報告の状況について
- 4 医薬品の感染症定期報告の状況について
- 5 その他
 - (1) 市販直後安全性情報収集事業の結果（レミッチカプセル 2.5 μ g、ストラテラカプセル 5mg・同 10mg・同 25mg）について

資料一覧

- 資料 1 一般用医薬品のリスク区分について
- 参考資料 1-1 一般用医薬品のリスク区分の変更手順について
- 参考資料 1-2 諮問書（平成18年11月29日付け薬食安発第0330007号）
- 資料 2-1 医薬品等の使用上の注意の改訂について
- 資料 2-2 ネクサバルによる肝不全、肝性脳症について
- 資料 2-3 ジスチグミン臭化物（経口剤）の安全対策のための製造販売承認事項一部変更承認についてウブレチドに関する用法・用量一変について
- 資料 2-4 新型インフルエンザに対するワクチン及び抗ウイルス薬の安全対策について
- 資料 2-5 サリドマイドの安全対策について
- 資料 2-6 ソフトコンタクトレンズ用消毒剤の適正使用について
- 資料 3-1 薬事法第77条の4の4の規定に基づく薬事・食品衛生審議会への副作用・感染症等報告について
（平成21年9月1日～平成21年12月31日）
- 資料 3-2 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）
（平成21年9月1日～平成21年12月31日）
- 資料 3-3 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）
（平成21年9月1日～平成21年12月31日）
- 資料 3-4 国内感染症報告の状況
（平成21年9月1日～平成21年12月31日）
- 資料 3-5 外国における新たな措置の報告状況
（平成21年9月1日～平成21年12月31日）
- 資料 3-6 研究報告の報告状況
（平成21年9月1日～平成21年12月31日）

- 資料4-1 感染症定期報告感染症別文献一覧表
(平成21年9月1日～平成21年12月31日)
- 資料4-2 感染症定期報告の報告状況
(平成21年9月1日～平成21年12月31日)
- 資料5-1-1 市販直後安全性情報収集事業の結果
(レミッチカプセル2.5 μ g) について
- 資料5-1-2 市販直後安全性情報収集事業の結果
(ストラテラカプセル5mg・同10mg・同25mg) について

資料1

一般用医薬品のリスク区分の妥当性を検討する成分について

| No. | 成分(告示名) | 現在のリスク区分 | 薬効郡 | 投与経路 | 検討する理由 |
|-----|---------------------|----------|------------------------|------------|----------------|
| 1 | アゼラスチン | 第1類医薬品 | その他のアレルギー用薬 | 内服 | 製造販売後調査の終了 |
| 2 | アデノシン三リン酸 | 第1類医薬品 | その他(いずれの薬効群にも属さないもの) | 内服 | 自主的な製造販売後調査の終了 |
| 3 | ケトチフェン。ただし点鼻剤を除く。 | 第1類医薬品 | 鼻炎用内服薬 | 内服 | 製造販売後調査の終了 |
| 4 | ケトプロフェン。ただし、貼付剤に限る。 | 第1類医薬品 | 鎮痛・鎮痒・収れん・消炎薬(パップ剤を含む) | 外用(貼付剤) | 製造販売後調査の終了 |
| 5 | トリアムシノロンアセトニド | 第1類医薬品 | 口内炎用薬 | 外用(口腔内貼付剤) | 製造販売後調査の終了 |
| 6 | ラノコナゾール | 第1類医薬品 | 水虫・たむし用薬 | 外用 | 製造販売後調査の終了 |
| 7 | ミノキシジル | 第1類医薬品 | 毛髪用薬 | 外用 | 再審査結果の報告 |

一般用医薬品のリスク区分の変更手順について

平成 21 年 5 月 8 日 医薬品等安全対策部会

1. 平成 21 年 6 月から薬事法に基づく、一般用医薬品の販売におけるリスク区分が実施されることとなっている。また、医薬品等安全対策部会は、薬事法第 36 条の 3 第 3 項の規定により、一般用医薬品の区分等及びその変更に関する事項の調査審議を行うこととされている。
2. 一般用医薬品のリスク区分等については、従前より厚生科学審議会 医薬品販売制度改正検討部会報告書(平成 17 年 12 月 25 日)に従って実施されてきたところ。
 - (1) 評価項目として「相互作用(飲みあわせ)」、「副作用」、「患者背景(例えば、小児、妊娠中など)」、「効能・効果(漫然と使用し続けた時に症状の悪化につながるおそれ)」、「使用方法(誤使用のおそれ)」、「スイッチ化等に伴う使用環境の変化」の 6 項目について個別の成分のリスクを評価する。
 - (2) 一般用医薬品に配合される主たる成分について、各成分のリスクの評価をもとに、「スイッチ OTC の市販後調査(PMS)期間中又は PMS 終了後引き続き副作用等の発現に注意を要するもの」に相当する成分を第 1 類に、「相互作用」、「副作用」及び「患者背景」のいずれかの項目でリスクの高い成分を第 2 類に、それ以外を第 3 類に機械的に振り分ける。
 - (3) 機械的な振り分けの結果の妥当性について、専門的な知識・経験をもとに個々の成分毎にさらに検討を加え評価する。
3. 医薬品等安全対策部会において、医療用医薬品の使用上の注意の変更に伴うリスク区分の変更、スイッチ OTC 等の市販後調査の終了に伴うリスク区分の変更等の調査・審議を継続して行うこととなるが、これらの変更手続きにおいて、今後、諮問を行った後、医薬品等安全対策部会長の了解を得て、次のように調査審議事項の事前整理等を「安全対策調査会」に行わせることとする。
 - (1) 安全対策調査会の調査審議に当たり、必要に応じ、関係学会等の有識者等の出席を求め、意見を聴取し、事前整理を行い、その結果、リスク区分等の変更を行う必要があるとされた場合、厚生労働省は、変更案についてパブリックコメントを行う。
 - (2) 厚生労働省は、医薬品等安全対策部会を開催し、安全対策調査会における事前整理の結果、パブリックコメントの結果等について調査審議を行い、指定の変更の要否について答申を得る。

(参 考 1)

【薬事法（一般用医薬品の区分）】

第三十六条の三 一般用医薬品(専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。)は、次のように区分する。

一 第一類医薬品 その副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害が生ずるおそれがある医薬品のうちその使用に関し特に注意が必要なものとして厚生労働大臣が指定するもの及びその製造販売の承認の申請に際して第十四条第八項第一号に該当するとされた医薬品であつて当該申請に係る承認を受けてから厚生労働省令で定める期間を経過しないもの

二 第二類医薬品 その副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害が生ずるおそれがある医薬品(第一類医薬品を除く。)であつて厚生労働大臣が指定するもの

三 第三類医薬品 第一類医薬品及び第二類医薬品以外の一般用医薬品

2 厚生労働大臣は、前項第一号及び第二号の規定による指定に資するよう医薬品に関する情報の収集に努めるとともに、必要に応じてこれらの指定を変更しなければならない。

3 厚生労働大臣は、第一項第一号又は第二号の規定による指定をし、又は変更しようとするときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴かななければならない。

【薬事分科会規定（部会及び調査会の所掌等）】

第3条第13項 薬事法第36条の3第3項の規定による一般用医薬品の区分の指定及びその変更に関する事項の調査審議については、医薬品等安全対策部会の所掌とされている。

※ 「安全対策調査会」は、薬事分科会規程第4条第1項の規定に基づき、医薬品等安全対策部会に「安全対策調査会」が設置されている。また、同条第2項の規定で、調査会は、当該部会の調査審議事項の事前整理又はその事項のうち特別の事項の調査審議にあたることとされている。

(参 考 2)

厚生科学審議会 医薬品販売制度改正検討部会報告書（平成17年12月15日）抜粋

3. 改正の具体的内容

(1) 一般用医薬品のリスク分類について

- 医薬品のリスクの程度の評価と分類に関しては、医学・薬学等の専門的知見を有する学識経験者のみにより構成される専門委員会（「医薬品のリスクの程度の評価と情報提供の内容等に関する専門委員会」）を設けて、検討を行った。
- 相対的リスク評価の手順等はおりのとおりである。
 - ・ まず、かぜ薬、解熱鎮痛薬といった製品群による分類を行い、各製品群に属する製品に配合される主たる成分に着目する。
 - ・ 相対的に情報量が多いことから、同じ成分を含有する医療用医薬品の添付文書に基づき、その成分の評価を行う。
 - ・ 評価項目として「相互作用（飲みあわせ）」、「副作用」、「患者背景（例えば、小児、妊娠中など）」、「効能・効果（漫然と使用し続けた時に症状の悪化につながるおそれ）」、「使用方法（誤使用のおそれ）」、「スイッチ化等に伴う使用環境の変化（注2）」の6項目について個別の成分のリスクを評価する。

（注2）医療用医薬品として医師の管理下のもとに投薬されてきた状況から、一般用医薬品として最終的には消費者の判断で使用されることに伴い、これまで予期できなかったような使用状況が発生すること等を指す。
 - ・ 販売時の対応に関する議論を踏まえ、一般用医薬品の成分のリスクを以下の観点から3つに分類する。
 - ア 一般用医薬品としての市販経験が少なく、一般用医薬品としての安全性評価が確立していない成分又は一般用医薬品としてリスクが特に高いと考えられる成分は、安全性上特に注意を要する成分として独立した分類とすることが適当であり、これを第1類とする。
 - イ 残った成分を2つに分類することとし、その分類の基準となるリスク（健康被害の程度）としては、日常生活に支障を来すおそれの有無が分類の根拠として適当であると考え、「まれに日常生活に支障を来す健康被害が生じるおそれ（入院相当以上の健康被害が生じる可能性）がある成分」を第2類とする。
 - ウ 「日常生活に支障を来す程度ではないが、身体の変調・不調が起こるおそれがある成分」を第3類とする。

エ なお、医薬品のうち安全上特に問題がないものについては、平成 11 年及び 16 年に医薬部外品に移行されており、参考として第 4 類とする。

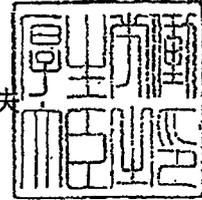
- 上記の考え方に沿って、以下のような手順で分類を作成した。(別紙 2)
 - ・ 一般用医薬品に配合される主たる成分について、各成分のリスクの評価をもとに、「スイッチ OTC の市販後調査 (PMS) 期間中又は PMS 終了後引き続き副作用等の発現に注意を要するもの」に相当する成分を第 1 類に、「相互作用」、「副作用」及び「患者背景」のいずれかの項目でリスクの高い成分を第 2 類に、それ以外を第 3 類に機械的に振り分ける。
 - ・ 機械的な振り分けの結果の妥当性について、専門的な知識・経験をもとに個々の成分毎にさらに検討を加え評価する。
 - ※ なお、第 2 類については、分類内においてもリスクの種類や程度が比較的広いとの指摘があったことから、陳列方法を工夫する等の対応が望ましい成分を選択した。(別紙 2 のうち * を付されたもの)
 - ※ 上記の分類との整合性を考慮しつつ、漢方製剤、生薬、消毒薬、殺虫薬及び一般用検査薬についても、その分類を検討し、追加した。(別紙 3)
- この結果、一般用医薬品について製品群として 85 製品群、成分としてのべ 485 成分(漢方製剤、生薬、消毒薬、殺虫薬及び一般用検査薬を除く)についてリスク評価を行ったこととなる。
- 以上の分類は、現時点で承認されている医薬品の添付文書を基にした分類であることに留意する必要がある。この成分の分類は変更があり得るものであり、その時点その時点における新たな知見、使用に係る情報の集積により不断の見直しが行われることが必要である。
- なお、医薬部外品は誤った使い方をしない限り、特段のリスクはなく、医薬品としての販売規制を行う必要性はない。しかし、平成 11 年及び 16 年に医薬部外品に移行された品目のように、他の医薬部外品(パーマメント・ウエーブ用剤、薬用化粧品類など)と比べ、軽度ではあるが何らかの症状の緩和のために使用される、用法用量を守り過剰摂取に注意が必要である等、医薬品に近い性質を持っている品目もある。このため、医薬品とは引き続き区別しつつ、これを医薬部外品とは分けて整理するといった検討をすべきである。



厚生労働省発薬食第 1129044 号
平成 18 年 11 月 29 日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮問書

薬事法の一部を改正する法律（平成18年法律第69号）による改正後の薬事法（昭和35年法律第145号）第36条の3第3項の規定に基づき、下記事項に係る同法第36条の3第1項に規定する一般用医薬品の区分について、貴会の意見を求めます。

記

第一類医薬品及び第二类医薬品の指定について

医薬品等の使用上の注意の改訂について

資料2-1

| No. | 一般名 | 薬効分類 | 改訂内容 |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 平成21年11月18日発出 | | | |
| 09-064 | ソラフェニブトシル酸塩 | 429 その他の腫瘍用薬 | <p>[重要な基本的注意]の項の「肝機能障害、黄疸」に関する記載に、肝不全があらわれることがあること、主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので、これらの患者に投与する際は、血中アンモニア値等の検査を行うとともに、意識障害等の臨床症状を十分に観察する旨を追記し、</p> <p>[副作用]の「重大な副作用」の項の「肝機能障害・黄疸」に関する記載に、「肝不全、肝性脳症」を追記した。</p> |
| 平成21年12月1日発出 | | | |
| 09-065 | タンドスピロンクエン酸塩 | 112 催眠鎮静剤、抗不安剤 | [副作用]の「重大な副作用」の項に、「悪性症候群」を追記した。 |
| 09-066 | アリピプラゾール スピペロン スルピリド ゾテピン ネモナプリド ピパンペロン塩酸塩 ピモジド モペロン塩酸塩 | 117 精神神経用剤 | [副作用]の「重大な副作用」の項に、「無顆粒球症、白血球減少」を追記した。 |
| 09-067 | オランザピン リスペリドン（経口剤） | 117 精神神経用剤 | <p>[重要な基本的注意]の項に、低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状に注意し、血糖値の測定等の観察を十分に行う旨を追記するとともに、患者及びその家族への説明に関する記載に、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導する旨を追記した。</p> <p>[副作用]の「重大な副作用」の項に、「無顆粒球症、白血球減少」、「低血糖」を追記した。</p> |
| 09-068 | クエチアピフマル酸塩 | 117 精神神経用剤 | <p>[重要な基本的注意]の項に、低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状に注意し、血糖値の測定等の観察を十分に行う旨を追記するとともに、患者及びその家族への説明に関する記載に、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導する旨を追記した。</p> <p>[副作用]の「重大な副作用」の項に、「低血糖」を追記した。</p> |

| No. | 一般名 | 薬効分類 | 改訂内容 |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 09-069 | リスペリドン (注射剤) | 117 精神神経用剤 | <p>[重要な基本的注意]の項に、低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状に注意し、血糖値の測定等の観察を十分に行う旨を追記するとともに、患者及びその家族への説明に関する記載に、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導する旨を追記した。</p> <p>[副作用]の「重大な副作用」の項に、「無顆粒球症、白血球減少」、「低血糖」を追記した。</p> |
| 09-070 | アセメタシン | 114 解熱鎮痛消炎剤 | <p>[副作用]の「重大な副作用」の項の〈本剤の副作用〉の出血性ショック又は穿孔を伴う消化性潰瘍や小腸潰瘍、出血性大腸炎に関する記載を「消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、出血性大腸炎に記載整備し、〈本剤の活性代謝物であるインドメタシンの副作用〉に、「腸管の狭窄・閉塞、潰瘍性大腸炎」を追記した。</p> |
| 09-071 | オキシペルチン カルピプラミン塩酸塩水和物 カルピプラミンマレイン酸塩 クロカプラミン塩酸塩水和物 スルトプリド塩酸塩 チミペロン トリフロペラジンマレイン酸塩 フルフェナジンデカン酸エステル フルフェナジンマレイン酸塩 プロムペリドール ペルフェナジン 塩酸ペルフェナジン ペルフェナジンフェンジゾ酸塩 ペルフェナジンマレイン酸塩 モサプラミン塩酸塩 | 117 精神神経用剤 | <p>[副作用]の「重大な副作用」の項に、「無顆粒球症、白血球減少」を追記した。</p> |
| 09-072 | クロルプロマジン塩酸塩 クロルプロマジンヒベンズ酸塩 クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩 | 117 精神神経用剤 | <p>[副作用]の「重大な副作用」の項の「再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症」に関する記載に、「白血球減少」を追記した。</p> |
| 09-073 | クロルプロマジン塩酸塩・プロメタジン塩酸塩・フェノバルビタール | 117 精神神経用剤 | <p>[副作用]の「重大な副作用」の項の「再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症」に関する記載に、「白血球減少」を追記した。</p> |
| 09-074 | ハロペリドール | 117 精神神経用剤 | <p>[副作用]の「重大な副作用」の項の「無顆粒球症」に関する記載に、「白血球減少」を追記した。</p> |

| No. | 一般名 | 薬効分類 | 改訂内容 |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 09-075 | ハロペリドールデカン酸エステル | 117 精神神経用剤 | [副作用]の「重大な副作用」の項に、「無顆粒球症、白血球減少」を追記した。 |
| 09-076 | プロクロルペラジンマレイン酸塩 プロクロルペラジンメシル酸塩 プロペリシアジン | 117 精神神経用剤 | [副作用]の「重大な副作用」の項の「再生不良性貧血」に関する記載に、「再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球減少」を追記した。 |
| 09-077 | ペロスピロン塩酸塩水和物 | 117 精神神経用剤 | [重要な基本的注意]の項に、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと、及び患者及びその家族に対し上記の副作用が発現する可能性があることを十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導する旨を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の項に、「無顆粒球症、白血球減少」、「高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」を追記した。 |
| 09-078 | レボメプロマジン塩酸塩 レボメプロマジンマレイン酸塩 | 117 精神神経用剤 | [副作用]の「重大な副作用」の項の「再生不良性貧血、無顆粒球症」に関する記載に、「白血球減少」を追記した。 |
| 09-079 | ジヒドロコデインリン酸塩・d1- メチルエフェドリン塩酸塩・クロル フェニラミンマレイン酸塩 ジヒドロコデインリン酸塩・エフェ ドリン塩酸塩・塩化アンモニウム キキョウ流エキス・カンゾウエキ ス・車前草エキス・シャクヤクエキ ス・ジヒドロコデインリン酸塩 | 222 鎮咳剤 224 鎮咳去たん剤 | [妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項の「授乳中の婦人への投与」に関する記載に、ジヒドロコデインの類似化合物(コデイン)で、母乳への移行により、乳児でモルヒネ中毒が生じたとの報告がある旨を追記した。 |
| 09-080 | ジプロフィリン・ジヒドロコデイン リン酸塩・d1-メチルエフェドリン 塩酸塩・ジフェンヒドラミンサ リチル酸塩・アセトアミノフェン・ ブロモバレリル尿素 | 222 鎮咳剤 | [妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項の「授乳中の婦人への投与」に関する記載に、ジヒドロコデインの類似化合物(コデイン)で、母乳への移行により、乳児でモルヒネ中毒が生じたとの報告がある旨を追記した。 |
| 09-081 | コデインリン酸塩水和物 桜皮エキス・コデインリン酸塩水和 物 | 224 鎮咳去たん剤 811 あへんアルカロイド系 麻薬 | [妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項の「授乳中の婦人への投与」に関する記載に、母乳への移行により、乳児でモルヒネ中毒が生じたとの報告がある旨を追記した。 |
| 09-082 | ジヒドロコデインリン酸塩 | 224 鎮咳去たん剤 811 あへんアルカロイド系 麻薬 | [妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項の「授乳中の婦人への投与」に関する記載に、類似化合物(コデイン)で、母乳への移行により、乳児でモルヒネ中毒が生じたとの報告がある旨を追記した。 |

| No. | 一般名 | 薬効分類 | 改訂内容 |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 09-083 | 一般用医薬品 コデインリン酸塩水和物を含有する製剤 ジヒドロコデインリン酸塩を含有する製剤 リン酸ヒドロコデインセキサノールを含有する製剤 | かぜ薬（内用） 鎮咳去痰薬 | [してはいけないこと]の項に、「授乳中の人には本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けること」を追記した。 |
| 09-084 | エトラピリン | 625 抗ウイルス剤 | [重要な基本的注意]の項の「発疹」に関する記載に、「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）」及び「多形紅斑」に関する記載を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の項の「皮膚粘膜眼症候群」に関する記載に関して、項目名を「重篤な皮膚障害」とするとともに、「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑及び全身症状を伴う発疹」に関する記載を追記した。 |
| 平成22年1月12日発出 | | | |
| 09-085 | フルダラビンリン酸エステル | 422 代謝拮抗剤 | [副作用]の「重大な副作用」の項の「消化管出血」に関する記載に、脳出血、肺出血」を追記した。 |
| 09-086 | ビカルタミド | 429 その他の腫瘍用薬 | [副作用]の「重大な副作用」の項の「肝機能障害、黄疸」に関する記載に、「劇症肝炎」を追記した。 |
| 09-087 | アモキサピン | 117 精神神経用剤 | [副作用]の「重大な副作用」の項に、「肝機能障害、黄疸」を追記した。 |
| 09-088 | インフリキシマブ（遺伝子組換え） | 239 その他の消化器官用薬 | [慎重投与]の項に、「重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者」を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の「白血球減少、好中球減少」を「重篤な血液障害」に変更し、「汎血球減少、血小板減少、顆粒球減少」を追記した。 |
| 09-089 | 硫酸アルミニウムカリウム水和物・タンニン酸 | 255 痔疾用剤 | [用法・用量に関連する使用上の注意]の項の「肛門部疼痛」に関する記載に、嵌頓痔核があらわれるおそれがあるので注意する旨を記載し、 [重要な基本的注意]の項の「肛門部疼痛」に関する記載に、嵌頓痔核が回復しない場合の処置について記載した。 |
| 09-090 | フルルビプロフェン（外用剤） | 264 鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤 | [副作用]の「重大な副作用」の項に、「ショック、アナフィラキシー様症状」を追記した。 |
| 09-091 | シナカルセト塩酸塩 | 399 他に分類されない代謝性医薬品 | [副作用]の「重大な副作用」の項に、「消化管出血、消化管潰瘍」を追記した。 |

| No. | 一般名 | 薬効分類 | 改訂内容 |
|--------|---------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 09-092 | レトロゾール | 429 その他の腫瘍用薬 | [副作用]の「重大な副作用」の項に、「心不全、狭心症」、「肝機能障害、黄疸」、「中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、多形紅斑」を追記した。 |
| 09-093 | リバビリン (錠剤) | 625 抗ウイルス剤 | [重要な基本的注意]の項に、抑うつ、自殺企図があらわれ、また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがあるので、患者の精神状態に十分注意する旨及び精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与える旨を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の項の〈ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)との併用の場合〉の「うつ病、自殺念慮、自殺企図」に関する記載に、「躁状態、攻撃的行動」を追記した。 |
| 09-094 | リバビリン (カプセル剤) | 625 抗ウイルス剤 | [重要な基本的注意]の項に、抑うつ、自殺企図があらわれ、また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがあるので、患者の精神状態に十分注意する旨及び精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与える旨を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の項の〈インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)又はペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)との併用の場合〉の「抑うつ、自殺企図」に関する記載に、「躁状態、攻撃的行動」を追記し、〈インターフェロンベータとの併用の場合〉に「重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動」を追記した。 |
| 09-095 | 乾燥BCGワクチン | 631 ワクチン類 | [接種不適合者]の項に「本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者」を追記し、 [副反応]の「重大な副反応」の項に、「ショック、アナフィラキシー様症状」を追記した。 |

| No. | 一般名 | 薬効分類 | 改訂内容 |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 09-096 | インターフェロンアルファ (BALL-1) インターフェロンアルファ (NAMALWA) インターフェロンアルファ-2 b (遺伝子組換え) インターフェロンアルファコン-1 (遺伝子組換え) インターフェロンベータ (リバビリンとの併用の用法を有しない製剤) インターフェロンベータ-1 a (遺伝子組換え) インターフェロンベータ-1 b (遺伝子組換え) ペグインターフェロンアルファ-2 a (遺伝子組換え) ペグインターフェロンアルファ-2 b (遺伝子組換え) | 639 その他の生物学的製剤 | [重要な基本的注意]の項に、抑うつ、自殺企図があらわれ、また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがあるので、患者の精神状態に十分注意する旨及び精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与える旨を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の項の「抑うつ、自殺企図」等に関する記載に、「躁状態、攻撃的行動」を追記した。 |
| 09-097 | インターフェロンベータ (リバビリンとの併用の用法を有する製剤) | 639 その他の生物学的製剤 | [重要な基本的注意]の項に、抑うつ、自殺企図があらわれ、また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがあるので、患者の精神状態に十分注意する旨及び精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与える旨を追記し、 [副作用]の「重大な副作用」の項の〈本剤単独の場合〉の重篤なうつ状態、自殺企図に関する記載に、「躁状態、攻撃的行動」を追記し、〈リバビリンとの併用の場合〉に「重篤なうつ状態、自殺企図、躁状態、攻撃的行動」を追記した。 |
| 09-098 | インターフェロンガンマ-1 a (遺伝子組換え) インターフェロンガンマ-n 1 | 639 その他の生物学的製剤 | [副作用]の「重大な副作用」の項の「重篤なうつ状態」に関する記載に、「類薬 (インターフェロン- α 、 β 製剤) で躁状態、攻撃的行動の症例が報告されている。」旨を追記した。 |
| 平成22年2月16日 発出 | | | |
| 09-099 | ワルファリンカリウム | 333 血液凝固阻止剤 | [用法・用量に関連する使用上の注意]の項を新たに設け、「血液凝固能検査 (プロトロンビン時間及びトロンボテスト) 等に基づき投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること」、「プロトロンビン時間及びトロンボテストの測定値は、一般的にINR (International Normalized Ratio: 国際標準比) が用いられているため、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること」、「ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、出血リスクの高い患者が存在するため、初回投与量は、高用量での出血リスク、年齢、疾患及び併用薬等を勘案し、できる限り少量とすることが望ましいこと」を追記した。 |

| No. | 一般名 | 薬効分類 | 改訂内容 |
|--------|------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 09-100 | メトトレキサート（錠剤2mg、カプセル剤） | 339 他に分類されない代謝性医薬品 | <p>〔重要な基本的注意〕の項に、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する投与した場合、重篤な肝炎や肝障害の発現の報告があり死亡例も認められており、また、投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されているため、投与期間中及び投与終了後は継続して、肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど注意する旨を追記し、</p> <p>〔副作用〕の「重大な副作用」の項に、「脳症（白質脳症を含む）」を追記し、また、「劇症肝炎、肝不全」に関する記載に、B型又はC型肝炎ウイルスによる重篤な肝障害に関する記載を追記した。</p> |
| 09-101 | メトトレキサート（錠剤2.5mg） | 422 代謝拮抗剤 | <p>〔重要な基本的注意〕の項に、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する投与した場合、重篤な肝炎や肝障害の発現の報告があり死亡例も認められており、また、投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されているため、投与期間中及び投与終了後は継続して、肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど注意する旨を追記し、</p> <p>〔副作用〕の「重大な副作用」の項に、「脳症（白質脳症を含む）」を追記し、また、「劇症肝炎、肝不全」に関する記載に、B型又はC型肝炎ウイルスによる重篤な肝障害に関する記載を追記した。</p> |
| 09-102 | メトトレキサート（注射剤） | 422 代謝拮抗剤 | <p>〔重要な基本的注意〕の項に、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する投与した場合、重篤な肝炎や肝障害の発現の報告があり死亡例も認められており、また、投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されているため、投与期間中及び投与終了後は継続して、肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど注意する旨を追記し、</p> <p>〔副作用〕の「重大な副作用」の項の「劇症肝炎、肝不全」に関する記載に、B型又はC型肝炎ウイルスによる重篤な肝障害に関する記載を追記し、「痙攣、片麻痺、失語、脳症、痴呆、麻痺、ギランバレー症候群、昏睡」に関する記載を、「脳症（白質脳症を含む）、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群」に関する記載に変更した。</p> |
| 09-103 | ボルテゾミブ | 429 その他の腫瘍用薬 | 〔副作用〕の「重大な副作用」の項に、「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）」、「可逆性後白質脳症候群」を追記した。 |
| 09-104 | ナルフラフィン塩酸塩 | 119 その他の中枢神経系用薬 | 〔副作用〕の項に新たに「重大な副作用」として、「肝機能障害、黄疸」を追記した。 |
| 09-105 | ベタネコール塩化物 | 123 自律神経剤 | <p>〔重要な基本的注意〕の項に、コリン作動性クリーゼに関する記載を追記し、</p> <p>〔副作用〕の項に新たに「重大な副作用」として「コリン作動性クリーゼ」を追記した。</p> |
| 09-106 | ドルゾラミド塩酸塩 | 131 眼科用剤 | 〔副作用〕の項に新たに「重大な副作用」として、「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）」を追記する。 |
| 09-107 | カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド | 214 血圧降下剤 | 〔副作用〕の「重大な副作用」の項に、「低ナトリウム血症」を追記する。 |

| No. | 一般名 | 薬効分類 | 改訂内容 |
|--------|------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 09-108 | モンテルカストナトリウム | 449 その他のアレルギー用薬 | [副作用]の「重大な副作用」の項の「肝機能障害、黄疸」に関する記載に、「劇症肝炎、肝炎」を追記する。 |
| 09-109 | 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来） | 631 ワクチン類 | [重要な基本的注意]の項に、「ワクチン接種後に血管迷走神経反射として失神があらわれることがあるので、接種後30分程度は被接種者の状態を観察することが望ましいこと。」、「本剤シリンジのキャップ及びプランジャーには天然ゴム（ラテックス）が含まれている。ラテックス過敏症のある被接種者においては、アレルギー反応があらわれる可能性があるため十分注意すること。」を追記した。 |
| 09-110 | 一般用医薬品 ブロムヘキシン塩酸塩を含有する製剤 | 鎮咳去痰薬 | [してはいけないこと]の項に「次の人は服用しないこと 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。」を追記し、 [相談すること]の項に、まれに重篤な症状として、ショック（アナフィラキシー）があらわれることがあり、その場合は直ちに医師の診療を受ける旨を追記した。 |
| 09-111 | 一般用医薬品 ケトプロフェンを含有する製剤（外用剤） | 鎮痛・鎮痒・収れん・消炎薬 | [相談すること]の項の「アナフィラキシー様症状」に関する記載を、「ショック（アナフィラキシー）」に関する記載に変更した。 |

平成 21 年 11 月 18 日

ネクサバル錠投与後の肝不全、肝性脳症について

1. 品目の概要

- 一般名：ソラフェニブトシル酸塩
- 販売名：ネクサバル錠 200mg
(製造販売元；バイエル薬品株式会社)
- 適応症：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌
- 販売開始：平成 20 年 4 月（ただし、切除不能な肝細胞癌への適応については、平成 21 年 5 月より）
- 使用患者数：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌では、約 3,500 人
切除不能な肝細胞癌では、約 2,000 人

2. ネクサバル錠投与後の肝不全、肝性脳症について

ネクサバル錠投与後の肝不全^(注1)、肝性脳症^(注2)については、適応である肝癌の悪化によっても生じるため、本剤との因果関係が必ずしも明らかではなく、これまで添付文書には一般的な肝障害に係る記載がされていたところである。平成 21 年 10 月末までに、本剤投与後の肝不全が 7 例、肝性脳症（肝性昏睡、脳症、代謝性脳症含む）が 28 例、肝不全・肝性脳症の併発が 1 例（計 36 例）報告された。そのうち、肝不全 6 例、肝性脳症 5 例、肝不全・肝性脳症の併発 1 例（計 12 例）が死亡しており、本剤投与開始から、比較的早期に肝不全又は肝性脳症が発現した報告例があったことから、今般、注意喚起を行うこととした。

3. 安全対策

本日、企業に対して、別紙のとおり使用上の注意の改訂を指示するとともに、医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供するように指導した。

(注 1) 肝不全：肝臓の機能が極度に低下する状態のこと。

(注 2) 肝性脳症：肝臓の機能の低下に伴い、血液中にアンモニアなどの有害な物質が増加し、意識障害などを起こす状態のこと。

【医薬品名】 ソラフェニブトシル酸塩

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【重要な基本的注意】 の項の肝機能障害、黄疸に関する記載を

「AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

なお、主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので、これらの患者に投与する際は、血中アンモニア値等の検査を行うとともに、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。」

と改め、【副作用】の「重大な副作用」の項の肝機能障害・黄疸に関する記載を

「肝機能障害・黄疸、肝不全、肝性脳症：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全、肝性脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。

なお、肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので、これらの患者に投与する際は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。」

と改める。

〈参考〉 医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供すること。

2009年11月

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。

ネクサバル®錠200mg 安全性情報

[製造販売元] バイエル薬品株式会社

ネクサバル錠投与後の肝不全，肝性脳症について

ネクサバル錠200mg（ソラフェニブトシル酸塩）は、『根治切除不能又は転移性の腎細胞癌』の効能・効果にて2008年4月より販売開始し、その後、2009年5月に『切除不能な肝細胞癌』の効能・効果が追加されました。販売開始から本年10月末までの約1年7カ月に約3,500例の腎細胞癌患者、また約2,000例の肝細胞癌患者に投与されています。その間、本剤投与後の肝不全を7例、肝性脳症（肝性昏睡，脳症，代謝性脳症含む）を28例、肝不全・肝性脳症の併発1例（計36例）を報告しております。そのうち肝不全6例、肝性脳症5例、肝不全・肝性脳症の併発1例（計12例）が死亡しており、発現から数日以内に死亡に至った症例も認められます。また肝性脳症28例、肝不全・肝性脳症の併発1例（計29例）のうち、18例において投与開始から2週間以内と比較的早期に発現していました。

肝不全7例のうち、肝細胞癌患者は6例、腎細胞癌患者は1例
肝性脳症28例のうち、肝細胞癌患者は27例、腎細胞癌患者は1例（ただし肝硬変を合併）
肝不全・肝性脳症の併発1例は肝細胞癌患者

本剤は、現行の「使用上の注意」において、肝機能障害・黄疸に関して既に注意喚起を行っていますが、このような状況を考慮し、本剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、「肝不全」ならびに「肝性脳症」に関する情報を追記しました。なお、これらの副作用について集積した症例の患者背景等を引き続き検討しております。

本剤のご使用にあたっては、以下の事項にご留意ください。また、本剤との関連性が疑われる肝不全や肝性脳症があらわれた場合には、直ちに弊社医薬情報担当者までご連絡ください。

1. 本剤の投与にあたっては、定期的な肝機能検査を含め観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の減量・休薬又は投与を中止し、適切な処置を講じてください。
2. 主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者に肝不全，肝性脳症の発現が報告されています。肝不全，肝性脳症の発現については、以下の点にご留意ください。
 - ・肝細胞癌患者への投与例のうち、本剤投与開始前のChild-Pugh分類がAと、肝予備能が比較的保たれている患者においても報告があり、発現から数日以内に死亡に至った例も報告されていること。
 - ・肝性脳症に関しては、本剤投与開始から2週間以内と比較的早期の発現例があること。
3. 肝細胞癌又は肝硬変のある患者に投与する際には、血中アンモニア値等を含めた肝機能検査を行うとともに、意識障害等の臨床症状を十分に観察し、肝性脳症の発現にご留意ください。

「使用上の注意」の改訂内容は4ページをご参照ください。

[症例の概要]

症例 1

| 患者背景 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 | |
|-----------|------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 性・ 年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置 | 転帰 |
| 女 60歳代 | 肝細胞癌 (肺転移, C型肝炎) | 800mg 9日間 | <p>投与179日前 投与15日前</p> <p>投与1日目 (投与開始日)</p> <p>投与5日目</p> <p>投与6日目</p> <p>投与7日目</p> <p>投与9日目 (投与中止日)</p> <p>中止1日後</p> <p>中止3日後</p> | <p>死亡</p> <p>ゾピクロン7.5mg/日の投与開始。 リザーバーCT, シスプラチン100mg+ヨード化ケ シ油脂脂肪酸エチルエステル, その後, フルオロ ウラシル動注1250mg/48hr (2回目)。</p> <p>本剤投与開始前のChild-Pugh分類:A, ECOG- PS:0-1, これまでに脳症のエピソードなし。 本剤投与前の肝腫瘍評価:1cmを超える腫瘍の 個数:多数一塊, 最大径:16cm。</p> <p>本剤800mg/日の投与開始。以後, 投与9日目ま で, 毎日2~4回排便あり。</p> <p>23:10 ベッドサイドにて尻餅。</p> <p>前日に尻餅をついた記憶なし。</p> <p>23:30 廊下で転倒。左眼瞼周囲に1cm長の裂傷。 頭部CT異常なし。</p> <p>ゾピクロンの投与中止。不眠を訴える。(翌日 まで)</p> <p>夕食後, 会話可能であったが, 23:30以降, 就 寝したまま起きてこず。以後, 本剤の投与中止。 6:00 オムツ交換を促すも覚醒せず。傾眠状態 と判明。バイタルサインに異常なし。JCS:III- 200。</p> <p>8:45 主治医診察にて, JCS:III-200-300と判 断。頭部CTに異常なし。アンモニア値は高値。 腹部CT変化なし。極少量の腹水あり。口臭(ア ンモニア臭)強い。</p> <p>9:45 肝性脳症と判断し, 輸液生食500mL, 肝 不全用アミノ酸製剤500mL点滴等を行うが, 覚 醒せず。肝性脳症の昏睡度4:昏睡, 痛みや刺激 に対する反応あり。その後も覚醒せず。 肝性昏睡が発現。</p> <p>3:07 肝性脳症, 肝性昏睡のため, 死に至る。</p> |

臨床検査値

| | 基準値 | 投与 72日前 | 投与 44日前 | 投与 16日前 | 投与 6日目 | 投与 8日目 | 中止 1日後 |
|-----------------|---------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| AST(GOT) (IU/L) | 10-42 | | 120 | 97 | 174 | 374 | 447 |
| ALT(GPT) (IU/L) | 6-40 | | 29 | 18 | 33 | 47 | 54 |
| LDH (IU/L) | 120-270 | | 392 | 391 | 529 | 991 | 1382 |
| ALP (IU/L) | 136-410 | | 1250 | 1083 | 1113 | 1125 | 1244 |
| γ-GTP (IU/L) | 8-48 | | 254 | 206 | 140 | 136 | 153 |
| 総ビリルビン (mg/dL) | 0.2-1.2 | 1.0 | 1.0 | 1.4 | 2.8 | 2.7 | 3.8 |
| アルブミン (g/dL) | 3.8-5.1 | 3.6 | 3.9 | 4.1 | 4.0 | 3.7 | 3.8 |
| PT-INR | | 1.22 | 1.13 | 1.17 | | 1.37 | 1.56 |
| アンモニア (単位不明) | 70-180 | | | | | 150 | 259 |

併用薬:ゾピクロン(併用被疑薬), 酸化マグネシウム, イソロイシン・ロイシン・バリン, ベタメタゾン

症例 2

| 患者背景 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 | |
|-----------|---------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 性・ 年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置 | 転帰 |
| 男 70歳代 | 肝細胞癌 (肺転移) | 800mg 7日間 | <p>日付不明</p> <p>フルオロウラシル250mg/日+シスプラチン10mg/日を5投2休。テガフル・ウラシル配合剤内服などを施行。</p> <p>本剤投与開始前のChild-Pugh分類：A, ECOG-PS：0。</p> <p>投与1日目 (投与開始日)</p> <p>投与6日目</p> <p>投与7日目 (投与中止日)</p> <p>中止4日後</p> <p>中止5日後</p> <p>中止13日後</p> | <p>回復</p> <p>本剤800mg/日の投与開始。</p> <p>高血圧が発現。</p> <p>手足症候群(グレード2), 肝性脳症(昏睡度2)が発現。やや傾眠状態。「ぼーっとする」と羽ばたき振戦軽度。アンモニア値144 μg/dLと上昇あり。今まで高アンモニア血症を呈したことはない。同日より肝不全用アミノ酸製剤点滴静注, ラクチオール水和物内服開始。本剤は投与中止。</p> <p>肝不全用アミノ酸製剤500mL点滴静注後, 自覚症状は改善。ECOG-PS：0。</p> <p>本剤投与と同時に保湿クリームを塗っていたが, 足底にはあまり塗っていなかったようで, 同日に突然足底が痛くなる。また, 元来, 高血圧のない患者だが, 同日に血圧が180mmHgまで上昇し, ニフェジピン20mgを投与。</p> <p>アンモニア値58 μg/dLと正常化。脳症の症状も見られず。肝不全用アミノ酸製剤の内服へ切り替え。</p> <p>手足症候群が軽快。高血圧, 肝性脳症は回復。アンモニア値33 μg/dLと正常値で推移しているため, 肝性脳症に対する治療は終了。</p> |

臨床検査値

| | 投与 5日前 | 投与 5日目 | 投与 7日目 (投与中止日) | 中止 2日後 | 中止 5日後 | 中止 10日後 | 中止 13日後 |
|----------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------|-----------|------------|------------|
| AST(GOT) (IU/L) | 30 | 47 | 63 | 56 | 58 | 37 | 33 |
| ALT(GPT) (IU/L) | 14 | 21 | 27 | 21 | 25 | 19 | 16 |
| LDH (IU/L) | 198 | 310 | 388 | 356 | 376 | 268 | 241 |
| ALP (IU/L) | 272 | 334 | 348 | 288 | 310 | 285 | 290 |
| γ -GTP (IU/L) | 19 | 24 | 24 | 21 | 24 | 21 | 21 |
| 総ビリルビン (mg/dL) | 0.81 | 2.08 | 2.70 | 2.76 | 2.26 | 0.98 | 1.01 |
| アルブミン (g/dL) | 3.1 | 4.0 | 3.8 | 3.1 | 3.2 | 3.1 | 3.2 |
| PT-INR | 1.15 | 1.11 | 1.14 | 1.10 | 1.16 | 1.22 | 1.13 |
| アンモニア (μ g/dL) | | | 144 | 157 | 58 | 72 | 33 |

併用薬：メナテレノン, ウラジロガシエキス, ウルソデスオキシコール酸, 酸化マグネシウム, ロルメタゼパム, 十全大補湯

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂

改訂内容

| 改訂後 | 改訂前 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>■ 使用上の注意</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(5)AST(GOT), ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸, <u>肝不全</u>があらわれることがあるので, 本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い, 患者の状態を十分に観察すること. <u>なお, 主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので, これらの患者に投与する際は, 血中アンモニア値等の検査を行うとともに, 意識障害等の臨床症状を十分に観察すること.</u> [「重大な副作用」の項参照]</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>9) <u>肝機能障害・黄疸(0.1~1%未満), 肝不全(頻度不明), 肝性脳症(頻度不明)</u>: AST(GOT), ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸, <u>肝不全, 肝性脳症</u>があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には本剤を減量, 休薬又は投与中止し, 適切な処置を行うこと. <u>なお, 肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので, これらの患者に投与する際は, 意識障害等の臨床症状を十分に観察すること.</u></p> | <p>■ 使用上の注意</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(5)AST(GOT), ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い, 患者の状態を十分に観察すること. [「重大な副作用」の項参照]</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>9) <u>肝機能障害・黄疸(0.1~1%未満)</u>: AST(GOT), ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には本剤を減量, 休薬又は投与中止し, 適切な処置を行うこと.</p> |

_____ : 下線部追加改訂箇所

●改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU) No. 185 (2009年12月)に掲載される予定です。

お問い合わせ先
 バイエル薬品株式会社 くすり相談
 フリーダイヤル 0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
 大阪市北区梅田二丁目4番9号

平成22年3月19日

安全対策課

ジスチグミン臭化物（経口剤）の安全対策のための 製造販売承認事項一部変更承認について

1. 製品の概要

一般名：ジスチグミン臭化物

販売名：ウブレチド錠 5mg（鳥居薬品株式会社）、

ウブテック錠 5mg（大正薬品工業株式会社）

ジスチグミン臭化物錠 5mg「タイヨー」（大洋薬品工業株式会社）

効能・効果：

重症筋無力症

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

用法・用量（従前）：

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. ジスチグミン臭化物（経口剤）によるコリン作動性クリーゼの発現について

（1）安全対策の状況

1）添付文書の記載状況

コリンエステラーゼ阻害薬であるジスチグミン臭化物（経口剤）によるコリン作動性クリーゼの防止に関しては、使用上の注意（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」、「過量投与」）において、以下の通り注意喚起を進めてきたところ（参考1）。

- ・ コリン作動性クリーゼを防ぐため、医師の厳重な管理下のもとに1日5mgから投与を開始する旨
- ・ 本剤の投与開始から2週間以内に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から、特に投与開始から2週間以内はコリン作動性クリーゼの初期症状（徐脈、腹痛、下痢等）の発現に注意する旨
- ・ 患者に対して上記の初期症状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旨
- ・ 上記の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止しアトロピン硫酸塩水和物を静脈内投与し、必要に応じ人工呼吸又は気管切開等を行い気道を確保する旨
- ・ 高齢者では、1日5mgから投与を開始し、初期症状の発現に注意する旨

2）その他の安全対策

毎年、医療機関に対する注意喚起文書の配布、患者向け説明文書の配布、学会発表、学会誌への副作用に関する論文掲載等を行っている。

(2) コリン作動性クリーゼの発現状況

これまでの注意喚起にかかわらず、今年度*に入って排尿困難に投与された患者において、コリン作動性クリーゼ（関連症状を含む）が44例発生し、うち4例が死亡している。

*2010年1月5日まで

3. 副作用発現への対応について

これまでの医療機関への適正使用に関する周知にもかかわらず、依然としてコリン作動性クリーゼの報告が減少せず、1日10mg以上の投与による死亡症例が報告されていること等を踏まえ、今般、鳥居薬品株式会社より、安全対策措置を確実に担保するため、用法・用量の変更の申し出がなされた（参考2）。審査管理課及び安全対策課より、安全対策措置を迅速に実施する必要があることから、速やかな承認事項の一部変更承認措置を早急に行わせるため、ジスチグミン臭化物（経口剤）の製造販売の承認を取得している三社に一部変更承認申請を行うよう連絡し（参考3）、申請された。

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会に以下の用法用量の変更に関する報告を行った上で、3月1日付けで用法用量の変更に係る承認事項一部変更を承認した。

○用法用量変更の考え方

- ・排尿障害において、開始用量が1日5mgに比べ10mg以上の症例で推定発現率が高い。また、1日10mg以上で死亡例が発生している。
- ・排尿障害に対する有効性について、再度、文献を元に評価した結果、中等症以上においても既承認の用法・用量の範囲内である1日5mgで効果があると考えられた。
- ・重症筋無力症については、推定服用患者が少ないものの、コリン作動性クリーゼの発現は限られており、死亡症例も発生していない。また、実際の診療においては、アセチルコリンが関与する同疾患の病態および治療法に詳しい医師によって処方されており、現状の「用法及び用量」の変更は必要ない。

○ジスチグミン臭化物の用法用量について

【従来】

【効能・効果】

重症筋無力症

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

【用法・用量】

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。

【現行】

【効能・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・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。

同時に、使用上の注意について、警告欄を新設するなどの改訂（参考 4 及び 5）を行った

なお、今回の用法／用量の一変に関して、企業から医療機関へ十分に情報提供を行うとともに、引き続きコリン作動性クレーゼの発現を注視していくこととしている（参考 6）

使用上の注意改訂の経緯

○平成11年7月

〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕の項を新設し、以下を追記。

「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1回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。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。」

○平成13年8月

〔副作用〕の「重大な副作用」の項を以下の通り変更（下線部追記）。

「コリン作動性クリーゼ：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、硫酸アトロピン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。」

○平成16年6月

- 〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕の項を以下の通り変更（下線部追記）

「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）。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。」

- 〔重要な基本的注意〕の項を以下の通り変更（下線部追記）

「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。

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）の発現に注意すること。

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。

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。」

「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、塩化エドロホニウム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：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塩化エド

ロホニウムを投与したとき、症状が増悪又は不変の場合には、直ちに投与を中止し、硫酸アトロピン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。

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塩化エドロホニウムを投与したとき、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。」

「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）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、硫酸アトロピン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。」

- 【副作用】の「重大な副作用」の項のコリン作動性クリーゼに関する記載を以下の通り変更（下線部追記）

「コリン作動性クリーゼ：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）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、硫酸アトロピン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）。」

- 【高齢者への投与】の項を以下の通り変更（下線部追記）

「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週間以内はコリン作動性クリーゼの初期症状の発現に注意し、慎重に投与すること。」

- 【過量投与】の項を新設し、以下を追記。

「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）があらわれることがある。

処置：直ちに投与を中止し、硫酸アトロピン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。」

(参考2)

厚生労働省 医薬食品局
安全対策課長 森 和彦 様

弊社製品「ウブレチド錠[®]5mg（ジスチグミン臭化物錠）」の安全対策に係る
「用法及び用量」の変更について

ウブレチド錠[®]5mg（以下、ウブレチド錠）につきましては、継続的に医療機関より重篤な副作用であるコリン作動性症状（以下、クリーゼ等）の発現を報告いただいております。これまで弊社としては、クリーゼ等の発現状況を踏まえて二度の「使用上の注意」改訂を行い、「1日5mgからの投与開始」、「投与開始2週間における初期症状の観察」および「高齢者における慎重投与」について周知徹底に努めて参りました。しかしながら、依然としてクリーゼ等の報告症例数は減少せず、特に本年度においては1日10mg以上の投与による副作用死亡症例が3例（調査中の1例を含む）報告されております。

この状況を踏まえて、2004年4月から2009年12月までに弊社に報告されたクリーゼ等の発現状況を集計したところ、排尿障害においては発現時用量が1日5mgの症例に比べて1日10mg以上の症例で推定発現率が高いことが示唆されました。一方これまでの文献を基に再度、有効性を評価した結果、中等症以上の排尿障害症例においても1日5mgの投与で効果があると考えられます。

一方、ウブレチド錠のもう一つの適応症である重症筋無力症に関しましては、ウブレチド錠の服用推定患者数が年間約600例（2008年7月～2009年6月IMS社データ）と少ないものの、副作用は2004年4月から2009年12月までにクリーゼ等の発現が2例（自発報告症例：重篤1例、非重篤1例）と限られております。また実際の診療においては、アセチルコリンが関与する同疾患の病態および治療法に詳しい医師によってウブレチド錠が処方されていることから、重症筋無力症に関しては現状の「用法及び用量」に変更は必要ないと考えております。

以上の結果から弊社といたしましてはウブレチド錠の安全対策として従来の情報提供に加えて、排尿障害については「用法及び用量」の変更により1日用量を5mgと制限することが必要であると考え、本変更に係る一部変更承認申請を行いたいと考えておりますので、ご指導の程宜しくお願い申し上げます。

弊社といたしましては、「用法及び用量」の変更にあたり、改めて本剤の適正使用に関し情報提供、周知徹底を図るとともに、変更後の副作用発現状況等を調査しその結果をご報告いたします。具体的な調査内容につきましては、別途ご相談させていただきます。

2010年7月29日

鳥居薬品株式会社

代表取締役社長 松尾 紀彦



(参考3)

事務連絡
平成22年1月29日

鳥居薬品株式会社 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課
安全対策課

ウブレチド錠5mgの用法・用量一部変更承認申請について

1月29日付けで貴社よりご報告いただいた、ウブレチド錠5mgに係る安全対策として同錠における用法・用量を一部変更する件については、安全対策措置を迅速に実施する必要があることから、速やかに承認事項一部変更承認申請を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に行うようお願いいたします。

なお、今回の申請は安全対策上の措置として実施するものであるため、申請区分は、(10の3) その他の医薬品(再審査期間中でないもの) (「医薬品の承認申請について」平成17年3月31日薬食発第0331015号)、手数料区分GGB(医療用医薬品製造販売一部変更承認(適合性調査なし))で申請することとし、添付資料は不要です。

事 務 連 絡
平成22年1月29日

大正薬品工業株式会社 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課
安全対策課

ウブテック錠5mgの用法・用量一部変更承認申請について

1月29日付けで鳥居薬品株式会社より、ウブレチド錠5mgの安全対策として同錠における用法・用量を一部変更する旨の報告を受けました。つきましては、貴社のウブテック錠5mgにおいても安全対策措置を迅速に実施する必要があることから、速やかに承認事項一部変更承認申請を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に行うようお願いいたします。

なお、今回の申請は安全対策上の措置として実施するものであるため、申請区分は、(10の3)その他の医薬品(再審査期間中でないもの)(「医薬品の承認申請について」平成17年3月31日薬食発第0331015号)、手数料区分GGB(医療用医薬品製造販売一部変更承認(適合性調査なし))で申請することとし、添付資料は不要です。

事 務 連 絡
平成22年1月29日

大洋薬品工業株式会社 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課
安全対策課

ジスチグミン臭化物錠5mg「タイヨー」の用法・用量一部変更承認申請について

1月29日付けで鳥居薬品株式会社より、ウブレチド錠5mgの安全対策として同錠における用法・用量を一部変更する旨の報告を受けました。つきましては、貴社のジスチグミン臭化物錠5mg「タイヨー」においても安全対策措置を迅速に実施する必要があることから、速やかに承認事項一部変更承認申請を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に行うようお願いいたします。

なお、今回の申請は安全対策上の措置として実施するものであるため、申請区分は、(10の3)その他の医薬品(再審査期間中でないもの)(「医薬品の承認申請について」平成17年3月31日薬食発第0331015号)、手数料区分GGB(医療用医薬品製造販売一部変更承認(適合性調査なし))で申請することとし、添付資料は不要です。

ジスチグミン臭化物製剤（内用剤） 新旧対照表

| 改訂前（2009年10月改訂 第8版） | 改訂後（2010年3月改訂予定 第9版） |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 薬効分類名 重症筋無力症・排尿障害治療剤 | 薬効分類名 コリンエステラーゼ阻害薬 |
| | <p>【警告】</p> <p>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"> 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。 <p>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</p> |
| <p>【効能又は効果】</p> <p>重症筋無力症 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</p> | <p>【効能又は効果】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【用法及び用量】</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。 なお、症状により適宜増減する。</p> | <p>【用法及び用量】</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> <u>ジスチグミン臭化物として、成人1日5mg</u> <u>を経口投与する。</u></p> <p>2. <u>重症筋無力症</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。</p> |
| <p><用法及び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)。 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><用法及び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>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>【使用上の注意】</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) 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。〕</p> <p>(2) 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。〕</p> <p>(3) 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</p> | <p>【使用上の注意】</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 〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(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。〕</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 〔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)。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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</p> |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>おそれがある。]</p> <p>(4) 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。〕</p> <p>(5) 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。〕</p> <p>(6) 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。〕</p> <p>(7) 高齢者 〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> | <p>こすおそれがある。]</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</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</p> | <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：<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>）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、</p> |

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。

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) 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）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。

気道分泌過多、発汗、徐脈、縮腫、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 (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 | 相互に作用を増強する可能性がある。 | |

4. 副作用

副作用等発現状況の概要 省略

3. 相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

同左省略

(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 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。 | |

4. 副作用

副作用等発現状況の概要 同左省略

(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¹⁾～³⁾

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: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)。

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 | | | | 筋痙攣、筋力低下、線維性ちく搦(ちくでき=クローヌス) |

(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¹⁾～³⁾

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

同左

(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、線維性搦搦(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、ざ瘡、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

| | | | | |
|-------|-----------------|-----------------|---------|----------------------------------------------|
| 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、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、1日5mgから投与を開始し、特に投与開始2週間以内はコリン作動性クリーゼの初期症状（「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。

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)。 |
| <p>8. 過量投与</p> <p>(1) 徴候・症状、</p> <p>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：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>(2) 処置</p> <p>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>8. 過量投与</p> <p>(1) 徴候・症状</p> <p>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：<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。</p> <p>(2) 処置</p> <p>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</p> <p><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> |

**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

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)

** 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

| | |
|------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | |
| 871231 | |
| 承認番号 | Z1900AMX01162000 |
| 薬価収載 | 2007年12月 |
| 販売開始 | 2007年12月 |
| 再評価結果 | 1984年9月 |

注)ウブレチド錠として
1968年3月販売開始

【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、縮腫、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、縮腫、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 バレイショデンプン タルク ステアリン酸マグネシウム |
| 色・剤形 | 白色裸錠(割線入り) |
| 外形 |  |
| 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。

** <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、縮腫、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、縮腫、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（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。 | |
| 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¹⁻³⁾

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、縮腫、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認し、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* | 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、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、縮腫、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、縮腫、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認し、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。

【薬物動態】

1. ヒト(外国人)における薬物動態⁴⁾

(1)血漿中濃度

健康成人に¹⁴Cジスチグミン臭化物 5mgを単回経口投与した結果、血漿中濃度は投与後1.58時間で最高値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±2.03時間、β相で69.5±5.1時間であった。

(2)排泄

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

これらのことから、主な排泄部位は腎である。

2. (参考)動物実験の結果

食事の影響⁵⁾

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、AUC₀₋₂₄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 |
| | 5 | 17.6±8.4 | 0.9±0.2 | 4.1±2.0 | 82.0±23.8 |

平均±標準偏差
2週間以上の休業期間を置いたクロスオーバー比較試験

【臨床成績】

疾患別有効率

| 疾患名 | | 有効率% (有効例/症例数) |
|----------|------------|-------------------|
| 排尿障害 | 前立腺症 | 71.0(22/31) |
| | 膀胱頸部硬化症 | 69.2(9/13) |
| | 神経因性膀胱機能障害 | 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) |
| 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)

【薬効薬理】

ジスチグミン臭化物は、可逆的にコリンエステラーゼを阻害しアセチルコリンの分解を抑制することにより、間接的にアセチルコリンの作用を増強、持続させ、副交感神経支配臓器でムスカリン様作用を、また、骨格筋接合部でニコチン様作用を示す。

1. コリンエステラーゼ阻害作用²⁾

本品100μg/kg及びネオスチグミン100~400μg/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。

2. アセチルコリン作用の増強²⁾

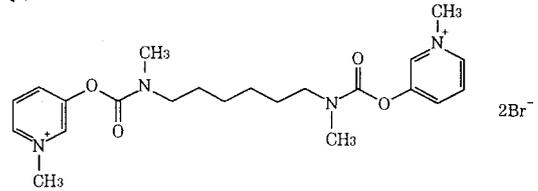
ラットの血涙反応では、対照値のアセチルコリンED₅₀値を1/5に減ずるに要する用量は、本品で8.6μg/kg、ネオスチグミンで16.6μg/kgであった。また本品の作用は、投与後2時間で最大となり、少なくとも48時間以上持続した。

3. 抗クラレール作用^{2),7)}

抗クラレール作用を知る目的で、非処理でのd-ツボクリリンのED₅₀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30.5μg/kg、ネオスチグミンでは88.5μg/kgであった。また、本品の作用は24時間後にも認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



分子式: C₂₂H₃₂Br₂N₄O₄ (576.32)

一般名: ジスチグミン臭化物 Distigmine Bromide (JAN, INN)

化学名: 3, 3'-[Hexamethylenebis(methyliminocarbonyloxy) bis(1-methylpyridinium) dibromide]

融点: 約150℃(分解)

性状: 本品は白色の結晶性の粉末である。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。本品はやや吸湿性である。本品は光によって徐々に着色する。

【取扱い上の注意】

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。

【包装】

PTP包装: 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
バラ包装: 500錠(瓶)

【主要文献】

- 1) 寺嶋正佳ほか: 臨床麻酔, 15(7), 931, 1991
- 2) 植木正明ほか: 中毒研究, 4, 383, 1991
- 3) 岩壁秀樹ほか: 内科, 70(4), 765, 1992
- 4) Vree TB, et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 37(8), 393, 1999

5) 鳥居薬品社内資料: 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

6) 鳥居薬品社内資料: ウブレチドの薬理学的研究

7) Herzfeld E, et al.: Wien Klin. Wochenschr., 69(14), 245, 1957

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

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
東京都中央区日本橋本町3-4-1

(参考6)

薬食審査発0301第1号
薬食安発0301第5号
薬食監麻発0301第6号
平成22年3月1日

各 都道府県
政令市
特別区 衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

ジスチグミン臭化物製剤(内用薬)の使用にあたっての留意事項について

ジスチグミン臭化物製剤(内用薬)については、本日、用法及び用量の一部を変更する承認事項一部変更承認を行ったところであるが、その使用にあたっては、下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関、薬局等に対して周知をお願いする。

記

1. ジスチグミン臭化物製剤(内用薬)の効能又は効果「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」に係る用法及び用量について、1日投与量をジスチグミン臭化物として5mgとすること(別紙の新旧対照表参照)。
2. 今回の承認事項一部変更承認に伴うジスチグミン臭化物製剤の表示の訂正及び添付文書の改訂については、各製造販売業者に対し、本日から遅くとも3月以内に医療機関、薬局等に対する訂正文書の送付及び周知を徹底するよう指示したこと。

「効能又は効果」「用法及び用量」改訂

下線部分改訂箇所

| 改訂前 | 改訂後 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【効能又は効果】</p> <p>重症筋無力症 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</p> | <p>【効能又は効果】</p> <p><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> <u>重症筋無力症</u></p> |
| <p>【用法及び用量】</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。 なお、症状により適宜増減する。</p> | <p>【用法及び用量】</p> <p><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> <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><u>重症筋無力症</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。</p> |