

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。

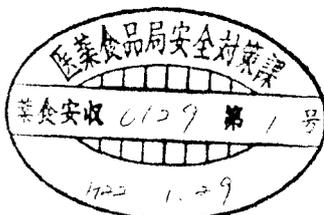
以上の結果から弊社といたしましてはウブレチド錠の安全対策として従来の情報提供に加えて、排尿障害については「用法及び用量」の変更により1日用量を5mgと制限することが必要であると考え、本変更に係る一部変更承認申請を行いたいと考えておりますので、ご指導の程宜しくお願い申し上げます。

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。

