

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
処方箋医薬品^(注)

ジスチグミン臭化物錠5mg「TEVA」

Distigmine Bromide Tab. 5mg “TEVA”

貯法：室温保存(開封後は湿気を避けて保存すること)

使用期限：3年(外箱、ラベルに表示)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22500AMX01114
薬価収載	2013年12月
販売開始	1994年7月

【警告】

本剤の投与により意識障害を伴う重篤なコリン作動性クリーゼを発現し、致命的な転帰をたどる例が報告されているので、投与に際しては下記の点に注意し、医師の厳重な監督下、患者の状態を十分観察すること(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「過量投与」の項参照)。

1. 本剤投与中にコリン作動性クリーゼの徴候(初期症状：悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難等、臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下)が認められた場合には、直ちに投与を中止すること。
2. コリン作動性クリーゼがあらわれた場合は、アトロピン硫酸塩水和物0.5～1mg(患者の症状に合わせて適宜増量)を静脈内投与する。また、呼吸不全に至ることもあるので、その場合は気道を確保し、人工換気を考慮すること。
3. 本剤の投与に際しては、副作用の発現の可能性について患者又はそれに代わる適切な者に十分理解させ、下記のコリン作動性クリーゼの初期症状が認められた場合には服用を中止するとともに直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。

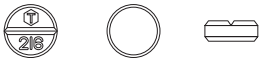
悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 消化管又は尿路の器質的閉塞のある患者〔消化管機能を亢進させ、症状を悪化させるおそれがある。また、尿の逆流を引き起こすおそれがある。〕
- (2) 迷走神経緊張症のある患者〔迷走神経の緊張を増強させるおそれがある。〕
- (3) 脱分極性筋弛緩剤(スキサメトニウム)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ジスチグミン臭化物錠5mg「TEVA」
有効成分	日局 ジスチグミン臭化物
含量(1錠中)	5mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
性状	白色の割線入り素錠

外形	
大きさ	直径：7.0mm、厚み：2.7mm、質量：約130mg
識別コード	本体：①216、PTP：TYK216

【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。

<用法・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）。

- 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。
- 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。
- 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、縮瞳、呼吸困難等の症状や、血清コリンエステラーゼの低下が認められた場合、又はエドロホニウム塩化物を投与したとき、症状が増悪又は不変の場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

2) 筋無力性クリーゼ

呼吸困難、唾液排出困難、チアノーゼ、全身の脱力等の症状が認められた場合、又はエドロホニウム塩化物を投与したとき、症状の改善が認められた場合は本剤の投与量を増加する。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム塩化物水和物 (スキサメトニウム注「AS」、レラキシン注)	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 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。
- 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

	頻度不明
骨格筋	筋痙攣、筋力低下、線維性搐搦（ちくでき＝クローヌス）、線維束れん縮
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	発汗、動悸、流涙、全身倦怠感、神経痛悪化、舌のしびれ、発熱、自律神経失調、痒疹、胸部圧迫感、耳鳴、血清コリンエステラーゼ値低下

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

- 妊婦、産婦等に対する安全性は確立していない。
- 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0.5～1 mg(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】

1. 生物学的同等性試験

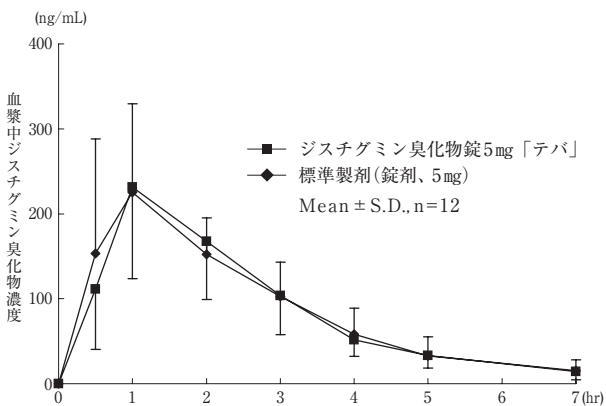
(参考) 動物での薬物動態¹⁾

ジスチグミン臭化物錠 5 mg「テバ」と標準製剤をクロスオーバー法により、それぞれ5錠(ジスチグミン臭化物として25mg²⁾)を健康なビーグル犬に空腹時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「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」の場合はジスチグミン臭化物として、成人1日5 mg、「重症筋無力症」の場合はジスチグミン臭化物として、通常成人1日5～20mgを1～4回に分割投与である。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ジスチグミン臭化物錠 5 mg「テバ」	615.68±199.66	249.19±103.91	1.25±0.45	1.42±0.46
標準製剤(錠剤、5 mg)	624.28±218.19	251.14±116.77	1.25±0.58	1.50±0.60

(Mean±S.D., n=12)



イヌにジスチグミン臭化物錠 5 mg「テバ」(5錠)投与後の血漿中濃度の推移

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験動物の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動²⁾

本剤は、日本薬局方医薬品各条に定められたジスチグミン臭化物錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

ジスチグミン臭化物は、ネオスチグミンメチル硫酸塩と同様に、コリンエステラーゼを可逆的に阻害して間接的な副交感神経興奮作用を示す。作用はネオスチグミンよりも強く、コリンエステラーゼ阻害作用は約2倍、抗クラール作用は約3倍である³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

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

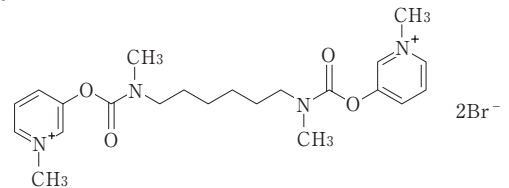
[別名] 臭化ジスチグミン

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

分子式：C₂₂H₃₂Br₂N₄O₄

分子量：576.32

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

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。水溶液(1→100)のpHは5.0～5.5である。

やや吸湿性である。

光によって徐々に着色する。

融点：約150℃(分解)

【取扱い上の注意】

安定性試験⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、本剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

ジスチグミン臭化物錠 5 mg「テバ」：100錠(PTP10錠×10)
500錠(PTP10錠×50)
500錠(バラ)

*【主要文献】

- 1) 武田テバ薬品(株)：社内資料(生物学的同等性試験；ビーグル犬)
- 2) 武田テバ薬品(株)：社内資料(溶出試験)
- 3) 第十五改正日本薬局方解説書、廣川書店 2006；C-1652
- 4) 武田テバ薬品(株)：社内資料(安定性試験)

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

武田テバ薬品株式会社 武田テバDIセンター

〒453-0801 名古屋市市中村区太閤一丁目24番11号

TEL 0120-923-093

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

** 販 売 **武田薬品工業株式会社**
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

** 発売元 **武田テバファーマ株式会社**
名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

** 製 造 **武田テバ薬品株式会社**
* 販売元 大阪市中央区道修町四丁目1番1号