

◎ウブレチド錠 [内]

【重要度】★★★ 【一般製剤名】ジスチグミン臭化物 Distigmine Bromide 【分類】重症筋無力症・排尿障害治療剤

【単位】◎5mg/錠

【常用量】■排尿障害 5mg/日

■重症筋無力症 5～20mg/日 [ただし 5mg から開始]

【用法】分1～4

【透析患者への投与方法】尿中未変化体排泄率が高いため 2.5mg/日に減量 (5)

【保存期 CKD 患者への投与方法】Ccr>50mL/min : 減量の必要なし, Ccr 50mL/min 以下 : 2.5～5mg/日 (5)

低緊張性膀胱による排尿困難には以前の最大量 20mg/日に比べ低用量適用となったためコリンクリーゼの発現率は低下したと思われるが、腎障害時には用量設定に注意が必要 (5)

【特徴】抗コリンエステラーゼ剤。排尿筋の緊張を高め、手術後、神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難を改善。その他抗クラーレ作用、胃運動亢進作用、縮瞳作用がある。他のコリンエステラーゼ阻害薬に比べてアセチルコリンエステラーゼからの解離が 40～120 倍遅いため、効果が持続しやすい (Obara K, et al: Biol Pharm Bull 2017 PMID: 28966245)

【主な副作用・毒性】コリン作動性クリーゼ (投与開始 2 週間以内に発現しやすい)、狭心症、不整脈、下痢、血清コリンエステラーゼ値低下、腹痛、悪心、不快感、嘔気・嘔吐、尿失禁、発汗、胃腸症状、めまい、頭痛など。

筋無力性クリーゼとコリン作動性クリーゼの鑑別にはエドロホニウム注による反応性により行うことができる。

【安全性に関する情報】体重あたりの投与量高値、ブチリル ChE 低値や進行性腎障害 (CKD G4/5) はコリン作動性クリーゼに関連 (Mitsuboshi S, et al: Yakugaku Zasshi 2022 PMID: 36047226) 血清 ChE 129 U/L 以下はコリン作動性クリーゼ予測因子 (Mitsuboshi S, et al: Biol Pharm Bull 2020 PMID: 32741950)

投与中の腸管閉塞ではコリンクリーゼと関連した可能性のある症例 (Kobayashi K, et al: Chudoku Kenkyu 2016 PMID: 27255021)

【モニターすべき項目】コリン作動性クリーゼ : 投与後 2 週間以内に発現しやすく、10mg/日以上で多くなる傾向にある。初期症状は、徐脈、腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、呼吸困難、血清 ChE 値低下、線維束れん縮など。ただし、血清 ChE 値だけで副作用は予測できないとされるが、AChE (G4)、ブチリル ChE が指標となる報告もある (古賀聖名子, 他 : 日本神経精神薬理学雑誌 17:143-1997)

【吸収】吸収されにくい、空腹時に服用すると 2～5 倍吸収率が上昇する (11) 普段食後に服用している患者が空腹時に服用した場合に血中濃度が通常より高くなることがあるので注意 (1)

【F】4 級アミンで水溶性が高いため 4.65% と低い (Vree TB, et al: Int J Clin Pharmacol Ther 1999 PMID: 10475142) 2.2% (Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 31: 230-5, 1993)

【tmax】1.58hr (1) 【Cmax】5mg 投与時 4.40ng/mL (1)

【代謝】血漿エステラーゼによって加水分解される。代謝物および親化合物は尿中に排泄される (11)

【排泄】尿中未変化体排泄率 85.3%、糞便中には 4% 排泄される (1, Vree TB, et al: Int J Clin Pharmacol Ther 1999 PMID: 10475142) 主に腎 ; 尿中排泄率 85.3% [iv] 経口投与量の 88% は吸収されずに糞中に排泄される (1)

【CL】1.08±0.30 L/hr (1) 全身 CL 1.5L/hr, 腎 CL 24.8mL/min (Vree TB, et al: Int J Clin Pharmacol Ther 1999 PMID: 10475142)

【t1/2】α相 : 4.47hr, β相 : 69.5hr (1, Vree TB, et al: Int J Clin Pharmacol Ther 1999 PMID: 10475142) 二相性に消失し薬理作用が消失するまでには 1 週間程度かかる (1)

【蛋白結合率】15% (1)

【分布】細胞膜通過速度が遅いため、大量投与しない限り血液脳関門は通過しない (11)

【Vd】45.9L/body (Vree TB, et al: Int J Clin Pharmacol Ther 1999 PMID: 10475142) Vss=99L (1)

【MW】576.32

【透析性】データなし (1) おそらくある程度は除去される (5)

【TDM のポイント】TDM の対象にならない (1)

ジスチグミン血漿濃度と AChE 阻害の経時変化には時計回りのヒステリシスが観察され、血中 AChE 活性阻害は薬物濃度とパラレルではない [ラット] (Ito Y, et al: Drug Metab Pharmacokinet 2010 PMID: 20610884)

検出限界以下の血清ジスチグミン濃度でもコリンクリーゼは発生しうる (Onodera M, et al: Chudoku Kenkyu 2008 PMID: 18277557)

【O/W 係数】低い (11)

【相互作用】抗コリン剤と拮抗、他のコリンエステラーゼ阻害剤の作用増強 (1)

【効果発現時間】重症筋無力症の四肢挙上時間および ChE を指標としたとき 1 時間 (1)

【効果持続時間】重症筋無力症の四肢挙上時間および ChE を指標としたとき 72 時間 (1)

【更新日】20240815