

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

緑内障治療剤

毒薬 **ウブレチド[®]点眼液 0.5%**

UBRETID[®] OPHTHALMIC SOLUTION 0.5%

ジスチグミン臭化物(Distigmine Bromide)製剤

緑内障、調節性内斜視
重症筋無力症(眼筋型)治療剤

毒薬 **ウブレチド[®]点眼液 1%**

UBRETID[®] OPHTHALMIC SOLUTION 1%

ジスチグミン臭化物(Distigmine Bromide)製剤

剤形	点眼液
規格・含量	ウブレチド点眼液0.5%: 1mL中 日局ジスチグミン臭化物 5mg (0.5%) ウブレチド点眼液 1%: 1mL中 日局ジスチグミン臭化物 10mg (1%)
一般名	和名 : ジスチグミン臭化物 洋名 : Distigmine Bromide
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日 : 1972年 5月 10日 薬価基準収載年月日 : 1972年 11月 1日 発売年月日 : 1972年 8月 10日
開発・製造販売・ 発売・提携・ 販売会社名	製造販売元 : 鳥居薬品株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	

本IFは2009年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF の策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	9. 溶出試験	7
1. 開発の経緯	1	10. 生物学的試験法	7
2. 製品の特徴及び有用性	1	11. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
II. 名称に関する項目	2	12. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 販売名	2	13. 力価	8
2. 一般名	2	14. 容器の材質	8
3. 構造式又は示性式	2	15. 刺激性	8
4. 分子式及び分子量	2	16. その他	8
5. 化学名(命名法)	2	V. 治療に関する項目	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 効能又は効果	9
7. CAS登録番号	3	2. 用法及び用量	9
III. 有効成分に関する項目	4	3. 臨床成績	9
1. 有効成分の規制区分	4	VI. 薬効薬理に関する項目	11
2. 物理化学的性質	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	2. 薬理作用	11
4. 有効成分の確認試験法	4	VII. 薬物動態に関する項目	12
5. 有効成分の定量法	5	1. 血中濃度の推移・測定法	12
IV. 製剤に関する項目	6	2. 薬物速度論的パラメータ	12
1. 剤形	6	3. 吸収	12
2. 製剤の組成	6	4. 分布	12
3. 用時溶解して使用する製剤の調整法	6	5. 代謝	13
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	6. 排泄	13
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	7. 透析等による除去率	13
6. 溶解後の安定性	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	14
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	1. 警告内容とその理由	14
8. 混入する可能性のある夾雑物	7	2. 禁忌内容とその理由	14

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	14	9. 薬価基準収載年月日	20
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	14	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	20
5. 慎重投与内容とその理由	14	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14	12. 再審査期間	21
7. 相互作用	15	13. 長期投与の可否	21
8. 副作用	15	14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	21
9. 高齢者への投与	16	15. 保険給付上の注意	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16	XI. 文献	22
11. 小児等への投与	16	1. 引用文献	22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17	2. その他の参考文献	22
13. 過量投与	17	XII. 参考資料	23
14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意(患者 等に留意すべき必須事項等)	17	1. 主な外国での発売状況	23
15. その他の注意	17	XIII. 備考	24
16. その他	17	1. その他の関連資料	24
IX. 非臨床試験に関する項目	18		
1. 一般薬理	18		
2. 毒性	18		
X. 取扱い上の注意等に関する項目	20		
1. 有効期間又は使用期限	20		
2. 貯法・保存条件	20		
3. 薬剤取扱い上の注意点	20		
4. 承認条件	20		
5. 包装	20		
6. 同一成分・同効薬	20		
7. 国際誕生年月日	20		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	20		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジスチグミン臭化物は 1957 年 O.Schmid によって合成されたコリンエステラーゼ阻害剤である。鳥居薬品（株）は本剤の薬効に着目し、1964 年から国内において基礎および臨床試験を行い、ウブレチド錠として 1967 年 9 月 5 日製造承認を取得した。この間において本剤の内服により重症筋無力症、特に眼瞼下垂および眼球運動障害に対する効果などの臨床所見に基づき、点眼剤としての本剤の治療効果の検討がなされた。

その結果、ウブレチド点眼液の眼科領域における有用性が認められ、1972 年 5 月 10 日製造承認を取得した。〔0.5%：緑内障、1%：緑内障、調節性内斜視、重症筋無力症（眼筋型）〕

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 持続性のコリンエステラーゼ阻害作用を有する。
- (2) 房水の産生を抑制し、流出を促進することにより、眼圧降下作用を示し、緑内障を改善する。
(ウブレチド点眼液 0.5%、1%)
- (3) 毛様体を収縮させ、調節性内斜視を改善する。(ウブレチド点眼液 1%)
- (4) 骨格筋（眼筋）の緊張を高め、重症筋無力症における眼筋の筋力低下を改善する。(ウブレチド点眼液 1%)
- (5) 副作用は、総症例 383 例中 129 例 (33.7%) に副作用が認められ、主な副作用は流涙 43 例 (11.2%)、結膜炎 35 例 (9.1%)、結膜充血 31 例 (8.1%)、視朦 21 例 (5.5%)、異物感 14 例 (3.7%)、眼圧逆上昇 7 例 (1.8%) であった。

(承認時 ウブレチド点眼液 0.5%、1%)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ウブレチド[®] 点眼液 0.5%

ウブレチド[®] 点眼液 1%

(2) 洋名

Ubretid[®] OPHTHALMIC SOLUTION 0.5 %

Ubretid[®] OPHTHALMIC SOLUTION 1 %

(3) 名称の由来

なし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

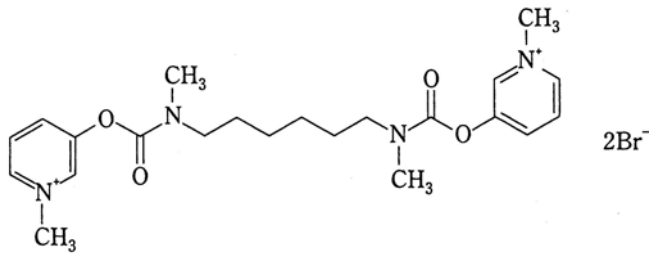
ジスチグミン臭化物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Distigmine Bromide (INN)

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (576.32)

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

7. CAS 登録番号

15876-67-2

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

毒 薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

多少吸湿性あり

臨界相対湿度：43%RH（30℃）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約150℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル

極大吸収 $E_{1cm}^{1\%}$ 270nm

極小吸収 $E_{1cm}^{1\%}$ 242nm

3. 有効成分の各種条件下における安定性

熱に対して乾燥状態または水溶液において安定であり、また紫外線に対しても同様に安定である。最も変化を受け易いのはpHの変動であり、一般に酸性では安定であるが、アルカリ性では分解しやすい。pH5.0付近がもっとも安定である。

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品の水溶液（1→25000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品は水溶液（1→10）5mLに希硝酸2mLを加えた液は臭化物の定性反応（1）を呈する。

5. 有効成分の定量法

本品約 0.4g を精密に量り、無水酢酸/酢酸（100）混液（8：1）60mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法、白金電極）、同様の方法で空試験を行い、補正する。

$$0.1\text{mol/L 過塩素酸 } 1\text{mL} = 28.82\text{mg } \text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4$$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点 眼

(2) 剤形の区分、規格及び性状

1) 剤形の区分

点眼液

2) 規格

〔ウブレチド点眼液 0.5%〕 1mL 中 日局ジスチグミン臭化物 5mg 含有

〔ウブレチド点眼液 1%〕 1mL 中 日局ジスチグミン臭化物 10mg 含有

3) 性状

0.5%、1%共に無色澄明の水溶性点眼液である。

(3) 製剤の物性

0.5%、1%の pH は共に 5.0～6.5 である。

(4) 識別コード

なし

(5) 無菌の有無

無菌製剤

(6) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

〔ウブレチド点眼液 0.5%〕 1mL 中 日局ジスチグミン臭化物 5mg 含有

〔ウブレチド点眼液 1%〕 1mL 中 日局ジスチグミン臭化物 10mg 含有

(2) 添加物

〔ウブレチド点眼液 0.5%、ウブレチド点眼液 1%〕

塩化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物液、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調整法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	観察期間	測定項目	結果
5℃遮光	1,3,6,9,11,15ヶ月	外観 pH 定量 UVスペクトル ピクリン酸塩 PPC ガスクロ	いずれの項目にも変化なし
室温散光			
37℃遮光			
54℃遮光	1,3,6,9,11ヶ月		外観：6ヶ月後に微黄色 定量値：最大2.6%低下
室温UV照射	5,7,14,21,30日		外観：ポリ容器では微黄色 →黄色 pH：低下傾向 定量値：最大2.0%低下
キセノン照射	3,5,7日		外観：5日で微黄色 pH：低下傾向 定量値：最大3.0%低下
60℃遮光	10,14,18,20日		外観：20日で微黄色 定量値：最大5.8%低下
100℃遮光	3,5,7,10日		外観：5日で微黄色 定量値：最大20.6%低下
120℃遮光	20,40分		定量値：最大1%低下

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

9. 溶出試験

該当しない

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 268～272nm に吸収の極大を示す。
紫外線（主波長 254nm）を照射するとき、試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットの Rf 値

12. 製剤中の有効成分の定量法

極大波長における吸光度測定（270nm）

13. 力価

該当しない

14. 容器の材質

容 器 : ポリプロピレン
中 栓 : ポリエチレン
キャップ : ポリプロピレン

15. 刺激性

該当資料なし

16. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〔ウブレチド点眼液 0.5%〕 緑内障

〔ウブレチド点眼液 1%〕 緑内障、調節性内斜視、重症筋無力症（眼筋型）

2. 用法及び用量

1回1滴を1日1～2回点眼する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

〔ウブレチド点眼液 0.5%〕

有効率

疾患名	1日投与回数	有効例/症例数（有効率%）		
		1	2	計
緑内障		12/20 (60.0)	45/57 (78.9)	57/77 (74.0)

例数は眼数を示す

〔ウブレチド点眼液 1%〕

疾患別有効率

疾患名	1日投与回数	有効例/症例数（有効率%）		
		1	2	計
緑内障		45/70 (64.3)	35/51 (68.6)	80/121 (66.1)
調節性内斜視		32/57 (56.1)	51/88 (58.0)	83/145 (57.2)
重症筋無力症(眼筋型)		1/1 (100.0)	12/15 (80.0)	13/16 (81.3)
計		78/128 (60.9)	98/154 (63.6)	176/282 (62.4)

緑内障における例数は眼数を示し、他は例数を示す

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験（二重盲検等）

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

四級アンモニウム塩

2. 薬理作用^{1)~3)}

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、コリンエステラーゼを阻害し、局所のアセチルコリン濃度を高めることにより、コリン作動性神経を刺激する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) コリンエステラーゼ阻害作用

本剤 100 μ g/kg 及びネオスチグミン 100~400 μ g/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

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、本剤で 8.6 μ g/kg、ネオスチグミンで 16.6 μ g/kg であった。また本剤の作用は、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) 瞳孔に対する作用

ヒトに本剤の 0.5%液を 1 滴点眼したところ、3~4 時間後で明らかに対照眼と瞳孔径に差がみられ、5~6 時間後にはかなり縮瞳し、縮瞳は 30 時間前後継続した。

ネコに本剤の 1%液を点眼したところ、縮瞳は 24 時間以上持続し、アトロピンによる散瞳に対しても著明に拮抗した。

4) 眼圧に対する作用

広隅角緑内障患者に本剤の 1%液 1 滴点眼したところ、眼圧は 1 時間後に下降し始め、12 時間後には最低眼圧となり、24 時間後までこれが維持され、84 時間後でも点眼前の眼圧より低かった。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布⁴⁾

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

動物における分布

³H-ジスチグミン臭化物を白色家兎に点眼した結果、投与後約 20 分で眼内組織濃度は最高となり、以後 0.3~0.45/hr の割合で指数関数的に減少した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">(1) 前駆期緑内障の患者〔眼圧上昇を来すおそれがある。〕(2) 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〕 |
|---|

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">(1) 閉塞隅角ないし狭隅角緑内障の患者（急性又は慢性うっ血性緑内障）〔眼圧上昇を来すことがあるので観察を十分に行うこと。〕(2) 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〕(3) 消化器の機能亢進状態の患者〔消化管機能を更に亢進させ、症状を悪化させるおそれがある。〕(4) 胃・十二指腸潰瘍の患者〔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。〕(5) 徐脈・心臓障害のある患者〔心拍数低下、心拍出量低下を起こすおそれがある。〕(6) 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。〕(7) 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。〕 |
|---|

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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」、 レラキシシ注	脱分極性筋弛緩剤の作用を増強するおそれがある。	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) 併用注意とその理由

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。	

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例^{注)} 383 例中 129 例 (33.7%) に副作用が認められ、主な副作用は流涙 43 例 (11.2%)、結膜炎 35 例 (9.1%)、結膜充血 31 例 (8.1%)、視矇 21 例 (5.5%)、異物感 14 例 (3.7%)、眼圧逆上昇 7 例 (1.8%) であった。(承認時)

注) 治験時の 0.25%、1.5% 製剤も含む

1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

2) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
眼	流涙、結膜炎、 結膜充血、視矇	眼痛、異物感、 眼圧逆上昇、 虹彩囊腫*	
消化器		下痢	腹痛、口渇
皮膚			発疹、皮膚乾燥

※ 発現した場合は休薬するか、アドレナリン、フェニレフリンの点眼を行う

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ウブレチド点眼液 0.5% (55 例)、1% (308 例) 計 363 例中副作用が報告されたのは 121 例 (33.3%) で、結膜炎、流涙、結膜充血、視朦、異物感、眼圧逆上昇、眼痛が主なものであった。また臨床検査値には一定の変動は認められなかった。

副作用の種類	発生例数 (%)		副作用の種類	発生例数 (%)	
	ウブレチド 点眼液 0.5%	ウブレチド 点眼液 1%		ウブレチド 点眼液 0.5%	ウブレチド 点眼液 1%
視 矇	3 (5.5)	17 (5.5)	毛 様 痛	—	4 (1.3)
眼 痛	2 (3.6)	13 (4.2)	近視性調節痙攣	—	3 (1.0)
眼 瞼 炎	2 (3.6)	5 (1.6)	嘔 吐	—	4 (1.3)
流 涙	6 (10.9)	30 (9.7)	下 痢	—	1 (0.3)
結 膜 炎	7 (12.7)	25 (8.1)	軟 便	—	1 (0.3)
角 膜 炎	2 (3.6)	—	食欲減退	—	1 (0.3)
遠視障害	1 (1.8)	—	チアノーゼ	—	1 (0.3)
痛 痒	1 (1.8)	—	発赤・発熱	—	2 (0.6)
異 物 感	3 (5.5)	5 (1.6)	乾 燥 感	—	1 (0.3)
結膜充血	3 (5.5)	22 (7.1)	暗 黒 感	—	1 (0.3)
眼圧逆上昇	3 (5.5)	4 (1.3)	繊維性痙攣	—	1 (0.3)
頭 痛	2 (3.6)	5 (1.6)	ア ク ネ	—	1 (0.3)
虹彩嚢腫	—	4 (1.3)			

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

10. 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。

11. 小児等への投与

長期連用時に虹彩嚢腫があらわれることがあるので、この場合は休薬するか、アドレナリン、フェニレフリンの点眼を行うこと。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

(1) 投与経路

点眼用のみ使用すること。

(2) 投与时

点眼に際しては原則として患者は横臥位をとり、患眼を開瞼させ結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼し、涙嚢部を圧迫させた後開瞼する。

15. その他の注意

なし

16. その他

なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理 ^{1), 5)~6)}

(1) ネコ皮質脳波に及ぼす影響

ネコに本剤を、 $2.5 \mu\text{g}/\text{kg} \sim 1\text{mg}/\text{kg}$ を静脈内投与したが、脳波に著明な変化はみられず、本剤は血液-脳関門を通過し難いと思われる。

(2) 呼吸、肺活量、血圧に及ぼす影響

患者に 0.5mg 静脈内投与後、呼吸はごくわずかに低下した。

肺活量に関しては影響は認められなかった。

血圧に対しては収縮期圧が平均 20mmHg 降下したが、1 時間半から 2 時間で全員が元の値に回復した。

(3) 心運動に対する作用

摘出モルモット心房標本では、ネオスチグミンは $5 \times 10^{-8}\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度では心運動の抑制をもたらしたが、本剤は $5 \times 10^{-10} \sim 5 \times 10^{-5}\text{g}/\text{mL}$ の範囲では、心運動の抑制は認められなかった。

2. 毒性 ^{7)~8)}

(1) 急性毒性試験

$\text{LD}_{50}(\text{mg}/\text{kg})$

() は 95%信頼限界

動物		ラット	マウス
投与経路			
経口		10.0(8.3 ~12.1)	10.5(8.8 ~12.6)
皮下		1.08(0.95~1.23)	0.90(0.77~1.02)
腹腔内		0.74(0.65~0.84)	0.31(0.27~0.36)

(2) 亜急性毒性試験

Wistar 系ラットに 5 週間、本剤 $0.05, 0.1, 0.2, 0.4\text{mg}/\text{kg}$ を腹腔内投与、または $1.25, 2.5, 5.0\text{mg}/\text{kg}$ を経口投与した結果、腹腔内投与 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 、経口投与 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 以上の群で死亡が認められた。試験期間中の体重などは本剤の増量とともに減少する傾向がみられ、糞便の軟化傾向があり、高用量群では、2~3 週頃に軽度の四肢、腹筋の振せんが認められた。血液生化学的検査では、アルブミンの減少、尿素値の増加等が認められた。臓器重量は脾、腎、肝、副腎で増加したが、病理学的検査では、特に顕著な変化は認められなかった。

(3) 慢性毒性試験

Wistar 系ラットに、25 週間、本剤 $0.00625, 0.025, 0.1\text{mg}/\text{kg}$ を腹腔内投与、または $0.25, 1.0, 4.0\text{mg}/\text{kg}$ を経口投与した結果、腹腔内投与 $0.025 \text{ mg}/\text{kg}$ 群以外で死亡が認められた。一般的観察では、やや糞便が軟化したのみで、異常はみられなかった。腹腔内 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ (雌) 投与群で軽度の成長抑制が認められた。血液生化学的検査では、血清ビリルビン、S-GPT 値などの増加傾向が特に経口投与群でみられた。尿検査所見では、顕著な変動は認められなかった。各臓器の病理組織学的検討では、肺、消化管 (経口投与)、肝、膵および腎などにやや著明と思われる変化が認められたが、それ以外の臓器での変化は軽度であった。

(4) 生殖発生毒性試験

Wistar 系妊娠ラットに妊娠 9 日より 6 日間、本剤 0.05、0.1mg/kg を腹腔内投与、1.0、2.5mg/kg を経口投与し、妊娠 20 日の胎仔について検索した結果、腹腔内 0.1mg/kg 投与群で外脳症が 1 例認められたが、その発生頻度には、対照群との間に有意差は認められなかった。また妊娠マウスに妊娠 7 日より 6 日間、本剤 0.02、0.1mg/kg を腹腔内投与、1.0、3.0mg/kg を経口投与し、妊娠 18 日の胎仔について検索した結果、経口投与 1mg/kg 群で、外脳症と口蓋破裂が 1 例ずつ認められたが、その出現頻度は対照群との間に有意差は認められず、骨格所見では、若干の骨成形異常が本剤投与群及び対照群に見出されたが、本剤の適用により異常の頻度が増加することを示す所見は認められなかった。

(5) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

該当しない

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

〔ウブレチド点眼液 0.5%〕：5mL×5本

〔ウブレチド点眼液 1%〕：5mL×5本

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ピロカルピン塩酸塩、カルバコール

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1972年5月10日

承認番号：〔ウブレチド点眼液 0.5%〕：(47AM) 806

〔ウブレチド点眼液 1%〕：(47AM) 807

9. 薬価基準収載年月日

1972年11月1日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード

ウブレチド点眼液 0.5% : 1312704Q1024

ウブレチド点眼液 1% : 1312704Q2020

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 : ウブレチドの薬理学的研究
- 2) 酒井忠一 他 : 緑内障に対する Ubretid 点眼薬の使用経験
眼科臨床医報 63(9)772-777, 1969
- 3) 塚原重雄 : Ubretid 点眼による緑内障の治療
臨床眼科 24(2)291-296, 1970
- 4) 三島済一 他 : 抗コリンエステラーゼ剤 UBRETID 点眼後の眼内移行と前房蛋白量変化
について
眼科臨床医報 64(5)406-411, 1970
- 5) 社内資料 : ウブレチドの猫皮質脳波に及ぼす影響
- 6) E., Kiesewetter : Atem-und kreislaufphysiologische Untersuchungen mit einem
Cholinsetasehemmkörper
Wien. Klin. Wschr. 77,158, 1965
- 7) 社内資料 : ウブレチドの毒性研究
- 8) 社内資料 : 妊娠中に適用されたウブレチドのラットおよびマウス胎仔に及ぼす影響

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

Ubretid (ドイツ、オーストリア他)

XIII. 備考

1. その他の関連資料

なし

