

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

副交感神経興奮剤 ネオスチグミン臭化物散

ワゴスチグミン[®]散 (0.5%)

Vagostigmin[®] Powder

剤形	散剤
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	1g 中 ネオスチグミン臭化物 5 mg
一般名	和名：ネオスチグミン臭化物 (JAN) 洋名：Neostigmine Bromide (JAN、INN)
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1956 年 4 月 14 日 薬価基準収載年月日：1955 年 9 月 1 日 販売開始年月日：1955 年 7 月
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本 IF は 2022 年 12 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I Fと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。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、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	9
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	9
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	9
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	11
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	11
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	12
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	13
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	13
5. 化学名(命名法)又は本質	3	5. 分布	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	14
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	14
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	14
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	10. 特定の背景を有する患者	14
IV. 製剤に関する項目	6	11. その他	14
1. 剤形	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	15
2. 製剤の組成	6	1. 警告内容とその理由	15
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 禁忌内容とその理由	15
4. 力価	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	15
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	15
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	15
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	15
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	5. 重要な基本的注意とその理由	15
9. 溶出性	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	16
10. 容器・包装	8	7. 相互作用	17
11. 別途提供される資材類	8	8. 副作用	18
12. その他	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
V. 治療に関する項目	9	10. 過量投与	20
1. 効能又は効果	9	11. 適用上の注意	20
2. 効能又は効果に関連する注意	9	12. その他の注意	20

IX. 非臨床試験に関する項目	21
1. 薬理試験	21
2. 毒性試験	21
X. 管理的事項に関する項目	23
1. 規制区分	23
2. 有効期間	23
3. 包装状態での貯法	23
4. 取扱い上の注意	23
5. 患者向け資材	23
6. 同一成分・同効薬	23
7. 国際誕生年月日	23
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日	23
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	24
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	24
11. 再審査期間	24
12. 投薬期間制限に関する情報	24
13. 各種コード	24
14. 保険給付上の注意	24
X I. 文献	25
1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	26
X II. 参考資料	27
1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27
X III. 備考	29
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	29
2. その他の関連資料	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ネオスチグミンは、アフリカ産カラバル豆中の天然アルカロイドであるエゼリン(フィゾスチグミン)の抗コリンエステラーゼ作用を化学構造面から研究、発展させ、1931年に合成された合成フィゾスチグミン類似体である。ネオスチグミンはその腸管刺激作用が1931年に臨床に始めて応用され、更に、1935年に重症筋無力症に有効であることが明らかにされた。ワゴスチグミン散は、抗コリンエステラーゼ作用を有し化学的にも安定なネオスチグミン臭化物の散剤である。

2016年12月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に販売を移管した。

2019年10月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的特性

- (1)ワゴスチグミン散は、コリンエステラーゼを一時的に不活性化して、アセチルコリンの分解を抑制し、間接的にアセチルコリンの作用を増強する。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2)ワゴスチグミン散自体も直接的なアセチルコリン様の作用を有するコリン作動薬である。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (3)再評価結果における安全性評価対象例181例中、副作用は7例(3.9%)に認められた。主なものは、悪心・嘔吐が4件、発汗が4件等であった。(「VIII.8.副作用」の項参照)
- (4)重大な副作用：コリン作動性クリーゼがあらわれることがある。(「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ワゴスチグミン®散(0.5%)

(2) 洋名

Vagostigmin® Powder

(3) 名称の由来

vago : 迷走神経 + neostigmine : 一般名

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ネオスチグミン臭化物(JAN)[局外規]

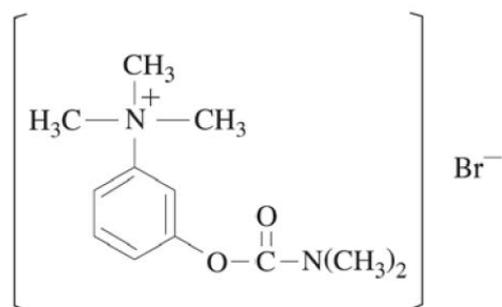
(2) 洋名(命名法)

Neostigmine Bromide (JAN、INN)

(3) ステム(s t e m)

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 : -stigmine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$

分子量 : 303.20

5. 化学名(命名法)又は本質

3-(Dimethylcarbamoyloxyphenyl)-trimethylammonium bromide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性¹⁾

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1g を溶かすに要する溶媒量(mL) ※	日本薬局方による溶解性の用語
水	1mL 未満	極めて溶けやすい
エタノール(95)	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
酢酸(100)	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
クロロホルム	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
ジエチルエーテル	10000mL 以上	ほとんど溶けない

※：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 167℃(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

本品の水溶液(本品 1 g → 水 10 mL)は中性である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法¹⁾

有効成分の確認試験法：局外規「臭化ネオスチグミン」の確認試験による。

有効成分の定量法：局外規「臭化ネオスチグミン」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

散剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色の散剤である。

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

表IV-1 製剤の物性

試験項目	試験結果
見掛比重	0.40
安息角	49°
流動性指数 [※]	37.1
逃飛率	40%
圧縮度	46.6%

※：各測定値を基に総合的に流動性を評価した。

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分(活性成分)の含量

1g 中、ネオスチグミン臭化物 5 mg を含有する。

添加剤

コムギデンプン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験

表IV-2 苛酷試験

(実験ロット：4502)

保存条件	包装形態	水分(%)				含量*1 (%)					
		試験開始時	30日	60日	90日	180日	試験開始時	30日	60日	90日	180日
冷所	ポリ瓶*2 (密栓)	12.3	12.3	11.8	11.9	11.9	99.3	103.8	100.6	100.6	104.9
室温			11.9	11.5	11.9	11.6		102.9	102.0	101.1	102.1
45°C・75%RH			12.2	13.0	12.3	12.7		105.0	103.5	103.0	98.6
40°C・60%RH	ポリ瓶*2 (開放)	12.3	12.9	12.3	12.9	12.1	99.3	102.2	98.8	102.2	101.3
40°C・70%RH			13.5	11.7	13.6	13.4		98.7	102.5	101.8	99.5

※1：表示含量に対する含量(%)、測定法；紫外可視吸光度測定法

※2：BPB55Gを利用

(2) 長期保存試験

表IV-3 長期保存試験

保存条件	包装形態	製造番号	外観		におい		含量* (%)	
			試験開始時	36ヵ月	試験開始時	36ヵ月	試験開始時	36ヵ月
なりゆき	ポリ瓶 (密封)	SU04	良	良	なし	なし	101.6	98.1
		SU05	良	良	なし	なし	98.2	100.1
		SU06	良	良	なし	なし	101.8	99.8

※：表示含量に対する含量(%)、測定法；紫外可視吸光度測定法

(3) 吸湿データ

表IV-4 吸湿データ

保存条件	試験項目	保存期間				
		1日	3日	7日	14日	21日
なりゆき*1	重量*2	増減なし	増減なし	-0.1%	+0.5%	+0.4%

※1：温度 20～30°C、湿度 45～65%の範囲

※2：ワゴスチグミン散(0.5%) 100gをシャーレに広げて重量の増減を調べた。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

方法 : 日局溶出試験法のパドル法により試験を行なう。

条件 : 回転数 50 rpm

試験液 : 水

分析法 : 液体クロマトグラフィー

結果 : 30 分間の溶出率は、75%以上であった。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100g [瓶、バラ]

500g [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

瓶包装

瓶 本体 : ポリエチレン

キャップ : ブリキ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 重症筋無力症
- 消化管機能低下のみられる下記疾患
 - 慢性胃炎
 - 手術後及び分娩後の腸管麻痺
 - 弛緩性便秘症
- 手術後及び分娩後における排尿困難

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<重症筋無力症>

通常、成人にはネオスチグミン臭化物として1回15～30mgを1日1～3回経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

<消化管機能低下のみられる3疾患並びに手術後及び分娩後における排尿困難>

通常、成人にはネオスチグミン臭化物として1回5～15mgを1日1～3回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

製造販売後調査等

再評価結果における安全性評価対象例 181 例中、副作用は 7 例(3.9%)に認められた。主なものは、悪心・嘔吐が 4 件、発汗が 4 件等であった^{2~7)}。

表V-1 臨床成績

疾患名	有効例数 /有効性評価対象例数	有効率※ (%)
重症筋無力症	3/3	—
消化管機能低下に伴う慢性胃炎、弛緩性便秘等	98/134	73.1
手術後及び分娩後における腸管麻痺	35/35	100
手術後及び分娩後における排尿困難	6/9	—

※：有効例数/有効性評価対象例数×100

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

コリンエステラーゼ阻害剤

ピリドスチグミン臭化物、ジスチグミン臭化物、アンペノニウム塩化物、エドロホニウム塩化物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：コリン作動性神経

作用機序：アセチルコリンはコリン作動性神経(cholinergic nerve)における刺激伝達物質と考えられているが、これを選択的に分解する生体内酵素コリンエステラーゼによって加水分解され、その作用を消失する。ネオスチグミンは、このコリンエステラーゼを一時的に不活化して、アセチルコリンの分解を抑制し、間接的にアセチルコリンの作用を増強するとともに、自らもアセチルコリン様の作用を有するコリン作動薬(副交感神経興奮剤)である^{8~10)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 骨格筋に対する作用

コリンエステラーゼを阻害してアセチルコリンの作用を増強し、神経筋伝達の促進あるいは抑制を示すと同時に直接的な筋刺激作用をも有する。骨格筋作用はアドレナリンで増強され、クラールで拮抗される^{8,9)}。

2) 消化管に対する作用

酸分泌を高め、消化管運動を亢進する。また、アトロピンにより運動を抑制された腸管の蠕動を亢進し、アトロピンに拮抗的に作用する^{10~16)}。

3) 泌尿器系に対する作用

尿管の蠕動運動を亢進し、膀胱排泄を促進する¹²⁾。

<参考>

ネオスチグミンの作用はフィゾスチグミンとほぼ共通であるが、フィゾスチグミンの作用が循環器、分泌腺、瞳孔に比較的強くあらわれるのに対し、ネオスチグミンの作用は、骨格筋、膀胱、消化管において強くあらわれる¹⁷⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

重症筋無力症における作用発現時間：1～2時間以内⁵⁾

重症筋無力症における作用持続時間：4～6時間⁵⁾

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

重症筋無力症患者 3 例にネオスチグミン臭化物として 30 mg を空腹時単回経口投与したときのネオスチグミンの薬物動態パラメータを表VII-1 に示す¹⁹⁾(外国人データ)。

表VII-1 ネオスチグミンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	<i>n</i>	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₅ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
30	3	4～9	1～2	10.20±1.89*	0.87±0.09*

CL (L/hr/kg)	分布容積 (L/kg)	バイオアベイラビリティ (%)
0.84 ± 0.01*	1.06 ± 0.11*	2.0 ± 0.33*

測定法：GC (Gas Chromatography ; ガスクロマトグラフィー)

※：mean ± S.E.

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響：該当資料なし

併用薬の影響：「VIII.7.相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

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

(参考：「表VII-1 ネオスチグミンの薬物動態パラメータ」参照)

(5) 分布容積

該当資料なし

(参考：「表Ⅶ-1 ネオスチグミンの薬物動態パラメータ」参照)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

胃腸²⁰⁾

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

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

(6) 血漿蛋白結合率

15 ~ 25% (外国人データ)²⁰⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ネオスチグミンはコリンエステラーゼにより加水分解され、肝臓でも代謝を受ける²⁰⁾ (外国人データ)。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

あり²¹⁾

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

3-hydroxyphenyltrimethylammonium bromide には、ネオスチグミンの約 1/12.5 の活性が認められる²²⁾ (外国人データ)。

7. 排泄

主として腎臓から排泄される(尿中排泄)^{21, 24)}。

重症筋無力症患者に 360mg までの用量を反復投与したとき、24 時間尿中には未変化体が投与量の 5%未満排泄された²⁴⁾ (外国人データ)。

<参考>

体重 150 ~ 200 g の雄ラットに ¹⁴C-3-hydroxyphenyltrimethylammonium 100 μg (36.15 μCi/mg) を筋肉内投与すると、投与後、1 時間以内に投与量の約 20%が未変化体として、24 時間以内に投与量の約 76.8%が主として抱合体として尿中に排泄された²³⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 消化管又は尿路の器質的閉塞のある患者[蠕動運動を亢進させ、また排尿筋を収縮させる作用を有する。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 迷走神経緊張症の患者[迷走神経興奮作用を有する。]
- 2.4 脱分極性筋弛緩剤(スキサメトニウム)を投与中の患者[10.1 参照]

<解説>

- 2.1 器質的なイレウス、尿路閉塞の患者において、本剤の抗コリンエステラーゼ作用により蠕動運動を亢進させ、また排尿筋を収縮させることがある。
- 2.2 再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがある。
- 2.3 本剤の抗コリンエステラーゼ作用により迷走神経が緊張し、症状を悪化させるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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 2 mg を静脈内注射し、クリーゼを鑑別し、次の処置を行うこと。

8.1.1 コリン作動性クリーゼ

腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、線維束攣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ないし不変の場合は、直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物 0.5 ~ 1 mg を静脈内注射する。更に、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。[11.1.1、13.1 参照]

8.1.2 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 気管支喘息の患者

気管支平滑筋を収縮させることがある。

9.1.2 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。

9.1.3 冠動脈閉塞のある患者

冠動脈を収縮させることがある。

9.1.4 徐脈のある患者

徐脈を更に増強させるおそれがある。

9.1.5 消化性潰瘍の患者

胃酸分泌を促進させることがある。

9.1.6 てんかんの患者

骨格筋の緊張が高まり、痙攣症状を増強させるおそれがある。

9.1.7 パーキンソン症候群の患者

不随意運動を増強させるおそれがある。

<解説>

- 9.1.1 本剤の抗コリンエステラーゼ作用により気管支平滑筋を収縮させることがある。
- 9.1.2 甲状腺機能亢進症のある患者は頻脈等の循環器系の症状を呈することが多く、アセチルコリンはその症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.3 本剤の抗コリンエステラーゼ作用により冠動脈を収縮させることがある。また、低血圧を来し、冠血流を低下させることがある。
- 9.1.4 本剤の抗コリンエステラーゼ作用により徐脈を更に増強するおそれがある。
- 9.1.5 本剤の抗コリンエステラーゼ作用により胃酸分泌を促進することがある。
- 9.1.6 本剤の抗コリンエステラーゼ作用により骨格筋の緊張が高まり、痙攣症状を増強させるおそれがある。
- 9.1.7 本剤の抗コリンエステラーゼ作用により不随意運動を増強させるおそれがある。また、パーキンソン症候群のある患者では脳基底核のドパミンの減少により、ドパミンとアセチルコリンのアンバランスを生じ症状が出現するといわれる。したがって、アセチルコリンの増強は症状を悪化させるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に高齢者では、生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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、 レラキシム [2.4 参照]	脱分極性筋弛緩剤の作用を 増強する。	本剤はコリンエステラーゼ を阻害し、脱分極性筋弛緩剤 の分解を抑制する。

<解説>

脱分極性筋弛緩剤はコリンエステラーゼにより分解される。そのためコリンエステラーゼ阻害剤(ワゴスチグミン散)の投与により、脱分極性筋弛緩剤の分解が抑制され、脱分極性筋弛緩剤の作用が増強される。

その結果、脱分極性筋弛緩剤による筋弛緩作用が遷延する。また迷走神経節の連続的な興奮(強い徐脈となってあらわれる)及び交感神経節をも興奮(心悸亢進となってあらわれる)させる。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
コリン作動薬 アセチルコリン、アクラト ニウムナパジシル酸塩等	相互に作用が増強される。	本剤はコリンエステラーゼを阻害し、アセチルコリン、アクラトニウムナパジシル酸塩の分解を抑制する。
副交感神経抑制剤 アトロピン硫酸塩水和物、 スコポラミン臭化水素酸 塩水和物、プトロピウム臭 化物等	副交感神経抑制剤はコリン作動性クリーゼの初期症状を不顕性化し、本剤の過剰投与を招くおそれがあるので、副交感神経抑制剤の常用は避けること。	副交感神経抑制剤は本剤の作用に拮抗する。

<解説>

・ コリン作動薬

コリン作動薬(アセチルコリン等)はコリンエステラーゼにより分解される。従って、コリンエステラーゼ阻害剤の投与により、相互に作用が増強される。

・ 副交感神経抑制剤

副交感神経抑制剤(アトロピン等)はコリンエステラーゼ阻害剤のムスカリン刺激作用に拮抗し、コリンエステラーゼ阻害剤の過剰投与による副作用を隠蔽するおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 コリン作動性クリーゼ(頻度不明)

[8.1.1、13.1 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1 ~ 5%未満	頻度不明
過敏症		過敏症状
循環器	血圧降下、徐脈、頻脈	
呼吸器	気管支痙攣、気道分泌の亢進	
消化器	唾液の分泌過多、悪心・嘔吐、下痢	腹痛
精神神経系	発汗、めまい、大量投与による不安・興奮・虚脱・脱力・筋攣縮・骨格筋の線維束攣縮等	
その他	縮腫	

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

再評価結果における副作用の種類と発現頻度は次のとおりであった^{2~7)}。

表Ⅷ-1 副作用の種類と発現頻度

副作用の種類と発現頻度		
安全性評価対象例数	181	
副作用発現例数	7	
副作用発現率(%)	3.9	
副作用発現件数	17	
副作用の種類	発現件数	発現件数率※ (%)
腹痛	3	1.7
悪心・嘔吐	4	2.2
発汗	4	2.2
流涎	3	1.7
下痢	2	1.1
めまい	1	0.6

※：発現件数/安全性評価対象例数×100

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

コリン作動性クリーゼ(腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、線維束攣縮等)があらわれることがある。[8.1.1、11.1.1 参照]

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

一般にネオスチグミンの作用はエゼリン等の副交感神経興奮剤と同じであるが、エゼリンに比して循環器、分泌腺、瞳孔等に対する作用が弱く、骨格筋、膀胱、消化管等に対する作用が強い。またアセチルコリンと同じく少量で自律神経節及び骨格筋を刺激し、大量では抑制する。なお、本剤のムスカリン様作用はアトロピンにより、ニコチン様作用はクラレにより拮抗される¹⁷⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁵⁾

表Ⅸ-1 急性毒性試験

(LD₅₀、mg/kg)

動物(系、 <i>n</i>)	投与経路	経口	静脈内
	ネコ (不明)		7.449
マウス (ddS 系、 <i>n</i> = 10)		—	0.165

(2) 反復投与毒性試験²⁶⁾

マウスに 2.5 ~ 5 mg/匹/日、50 日間毎日経口投与(飼料に混入)し、主として腸管の病変を観察した。

1) 一般症状

軟便、水様便が 24 時間以内に認められただけで、食欲も旺盛で体重減少もあまりなく、死亡例もみられなかった。

2) 腸管病変

腸管の肉眼的所見としては充血が多数例で認められたが、潰瘍、出血、びらん等の所見はみられなかった。

病理組織学的所見としては、炎症性細胞浸潤が多数例で認められた。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : ワゴスチグミン散(0.5%) 劇薬
有効成分 : ネオスチグミン臭化物 劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : なし
くすりのしおり : 有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし
同効薬 : ピリドスチグミン臭化物、ジスチグミン臭化物、アンベノニウム塩化物

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、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表X-1 承認年月日及び承認番号

販売名	ワゴスチグミン散(0.5%)
製造販売承認年月日	1956年4月14日
承認番号	13128KUZ03919001
薬価基準収載年月日	1955年9月1日
販売開始年月日	1955年7月

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：1984年11月10日

第23次再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更

「V. 1. 効能又は効果」、「V. 2. 用法及び用量」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1984年9月27日

11. 再審査期間

再審査は実施されていない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ワゴスチグミン散 (0.5%)	1233001B1025	1233001B1025	101779302	611230106

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方外医薬品規格 2002. 薬業時報社. 東京. 2002 ; pp. 351-352
- 2) 北原周文, 他 : 医学通信. 1958 ; 542 : 38-41 (D-000424)
- 3) 日野貞雄 : 医学通信. 1959 ; 595 : 18-24 (D-000425)
- 4) 守一雄 : 最新医学. 1956 ; 11(8) : 2021-2023 (D-000426)
- 5) 権藤祐一, 他 : 最新医学. 1949 ; 4(8) : 445-447 (D-000427)
- 6) 森一郎, 他 : 産科と婦人科. 1957 ; 32(7) : 64-67 (D-000428)
- 7) 臈谷寿人, 他 : 社内資料(ワゴスチグミン散の使用経験, 1960) (D-000429)
- 8) Riker, W. F. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1946 ; 88 : 58-66 (PMID : 20274526) (D-000430)
- 9) 梶本礼義 : 現代の臨床. 1968 ; 2 (6) : 395-405 (D-000431)
- 10) Kubin, R. H. et al. : Clin. Res. 1965 ; 13 : 256 (D-000432)
- 11) 池邊 鎮人 : 熊本医学会雑誌. 1938 ; 14 (4) : 781-798 (D-000433)
- 12) 原 三郎, 他 : 最新医学. 1949 ; 4 (7) : 387-393 (D-000434)
- 13) 長野 曠 : 日本消化器病学会雑誌. 1938 ; 37 : 248-256 (D-000422)
- 14) 丸山きよ子 : 東京女子医科大学雑. 1959 ; 29 (11) : 909-920 (D-000435)
- 15) 山形敏, 他 : 基礎と臨床. 1973 ; 7 (3) : 463-470 (D-000038)
- 16) Goldstein, A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949 ; 96 : 56-85 (PMID : 18150736) (D-000436)
- 17) Taylor, P. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第 11 版 上巻(高折修二ほか監訳) . 廣川書店. 東京. 2007 ; pp. 246-265 (D-000039)
- 18) USP DI : Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 16th ed. The United States Pharmacopeial Convention, Inc, Rockville, Maryland. 1994 ; pp. 435-440 (D-000437)
- 19) Aquilonius, S. M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979 ; 15 : 367-371 (PMID : 456409) (D-000438)
- 20) Martindale : The Extra Pharmacopoeia, 32th ed. (Reynolds, J. E. F. et al., ed.). Royal Pharmaceutical Society, London. 1999 ; pp. 1394-1395 (D-000439)
- 21) Somani, S. M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1980 ; 28 (1) : 64-68 (PMID : 7389256) (D-000036)
- 22) Scott, C. A. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1962 ; 14 : 31-33 (PMID : 13992512) (D-000440)
- 23) Husain, M. A. et al. : Br. J. Pharmacol. 1969 ; 35 : 344-350 (PMID : 5774048) (D-000037)
- 24) Nowell, P. T. et al. : Br. J. Pharmacol. 1962 ; 18 : 617-624 (PMID : 14480648) (D-000441)
- 25) 城戸良之助, 他 : 社内資料(急性毒性, 1960) (D-000491)
- 26) 雪田成夫 : 弘前医学. 1961 ; 13 (2) : 299-319 (D-000443)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

表 X II -1 主な外国での発売状況

販売名	会社名	国名
Konstigmin	Chassot	ドイツ
Neostigmine	Cambridge Laboratories	イギリス
Prostigmin	ICN	アメリカ、カナダ

Index Nominum : International Drug Directory, 18th ed.,
(Swiss Pharmaceutical Society ed.), 2004, p. 846,
Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart
注) 外国では、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【本邦における使用上の注意】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

9.6 授乳婦

設定されていない

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2010 年 11 月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2023 年 1 月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2010年11月)	Pediatric Use : Safety and effectiveness in children have not been established.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標

