

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2013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[®]

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 5mg
一般名	和名：ネオスチグミン臭化物 洋名：Neostigmine Bromide
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	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 発売年月日：1955年7月
開発・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 http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2019年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ，IF 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，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	9
		3. 臨床成績	9
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 一般名	2	2. 薬理作用	11
3. 構造式又は示性式	2	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	12
5. 化学名（命名法）	2	2. 薬物速度論的パラメータ	12
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	13
7. CAS 登録番号	3	4. 分布	13
		5. 代謝	13
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	14
1. 物理化学的性質	4	7. 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	4	8. 透析等による除去率	14
3. 有効成分の確認試験法	4		
4. 有効成分の定量法	5	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	15
IV. 製剤に関する項目		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15
1. 剤形	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
2. 製剤の組成	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6	5. 慎重投与内容とその理由	15
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	7. 相互作用	17
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	8. 副作用	18
7. 溶出性	7	9. 高齢者への投与	19
8. 生物学的試験法	8	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	19
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	11. 小児等への投与	20
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
11. 力価	8	13. 過量投与	20
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	14. 適用上の注意	20
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8		
14. その他	8		

15. その他の注意	20
16. その他	20

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	21
2. 毒性試験	21

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	23
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	24
9. 国際誕生年月日	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
11. 薬価基準収載年月日	24
12. 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
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
16. 各種コード	24
17. 保険給付上の注意	25

X I. 文献

1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26

X II. 参考資料

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

その他の関連資料	28
----------	----

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・製剤学的特性

- (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.(1)副作用の概要」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.(2)重大な副作用と初期症状」の項参照)

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®

(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]

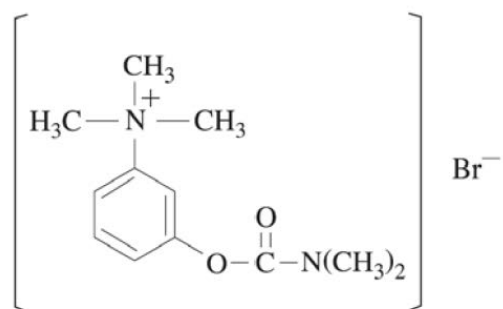
(2) 洋名(命名法)：

Neostigmine Bromide (JAN, INN)

(3) ステム：

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：C₁₂H₁₉BrN₂O₂

分子量：303.20

5. 化学名(命名法)

3-(Dimethylcarbamoyloxyphenyl)-trimethylammonium bromide (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

114-80-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾：

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 17 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

局外規「臭化ネオスチグミン」の確認試験による。¹⁾

4. 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。¹⁾

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

表IV-1 組成・性状

販売名	ワゴスチグミン散(0.5%)
有効成分 (1 g 中)	ネオスチグミン臭化物 5 mg
添加物	コムギデンプン
性状・剤形	白色の散剤である。

(2) 製剤の物性 :

表IV-2 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。

(3) 識別コード :

該当しない

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物 :

「表IV-1 組成・性状」参照

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験

表IV-3 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℃・75%RH			12.2	13.0	12.3	12.7		105.0	103.5	103.0	98.6
40℃・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℃・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-4 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-5 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℃,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。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ジアゾベンゼンスルホン酸試液による呈色反応
- (2) 臭化物の定性反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法により定量する。

11. 力 価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) 重症筋無力症
- (2) 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
- (3) 手術後及び分娩後における排尿困難

2. 用法及び用量

- (1) 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 ~ 30 mg 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。
- (2) 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 ~ 15 mg 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ :

該当しない

(2) 臨床効果 :

再評価結果における有効性評価対象例は 181 例であり, 有効率は 78.5% (142 例)であった^{2~7)}。

表V-1 臨床効果

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
塩野義製薬集計 ; 北原周文ほか : 医学通信, 1958, 542, 38 を含む計 6 文献

(3) 臨床薬理試験 :

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

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

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

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試験の概要：

該当しない

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

フィゾスチグミン等コリンエステラーゼ阻害剤
その他アセチルコリン作動性薬物

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、クラレで拮抗される^{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・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(外国人データ)：

1～2時間¹⁹⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度(外国人データ)：

重症筋無力症患者3例にネオスチグミン臭化物として30mg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⁾。

表VII-1 ネオスチグミンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	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.

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ :

「表VII-1 ネオスチグミンの薬物動態パラメータ」参照

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス :

「表VII-1 ネオスチグミンの薬物動態パラメータ」参照

(6) 分布容積 :

「表VII-1 ネオスチグミンの薬物動態パラメータ」参照

(7) 血漿蛋白結合率(外国人データ) :

15 ~ 25%²⁰⁾

3. 吸 収

胃腸²⁰⁾

4. 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

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路(外国人データ) :

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⁾。

(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：

あり²¹⁾

(4) 代謝物の活性の有無及び比率(外国人データ)：

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⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

(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⁾。

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路：

主として腎臓(尿中排泄)^{21, 24)}

(2) 排泄率：

(3) 排泄速度：

1 日投与量が 75 mg までの症例では 24 時間尿中には未変化体は排泄されなかった。1 日投与量がそれ(75 mg)を超える*症例では、1 日投与量の 5%未満の未変化体が 24 時間尿中に排泄された²⁴⁾。(外国人データ)

*：承認外用法・用量を含む(「V.2.用法及び用量」の項参照)

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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(原則禁忌を含む)

【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[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。]

(解説)

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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがある。

3. 迷走神経緊張症の患者[迷走神経興奮作用を有する。]

(解説)

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。

4. 脱分極性筋弛緩剤(スキサメトニウム)を投与中の患者[「7. 相互作用」の項参照]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び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

(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。]

(解説)

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。

(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。]

(解説)

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。

(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。]

(解説)

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。

(4) 徐脈のある患者[徐脈を更に増強させるおそれがある。]

(解説)

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。

(5) 消化性潰瘍の患者[胃酸分泌を促進させることがある。]

(解説)

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。

(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。]

(解説)

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。

(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)

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ーパミンの減少により、ドー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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

(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。

(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。

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 スキサメトニウム「AS」， レラキシシ	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。コリンエステラーゼ阻害剤の投与により分解が抑制されるので，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：

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。

(解説)

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。

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，スコポラミン臭化水素酸塩水和物，ブ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)

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

(1) 副作用の概要 :

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)}。

(2) 重大な副作用と初期症状 :

コリン作動性クリーゼ(頻度不明) : コリン作動性クリーゼがあらわれることがあるので、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ト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こと。

(3) その他の副作用 :

種類	頻度	
	5%以上又は頻度不明	0.1 ~ 5%未満
過敏症 ^{注1}	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	腹痛	唾液の分泌過多, 悪心・嘔吐, 下痢
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		縮瞳

注1 : 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(4) 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

(5) 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：

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用

(3) その他の副作用		
種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
過敏症 ^{注1)}	過敏症状	

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

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減量するなど注意すること。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

徴候, 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。[「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照]
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 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。[「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照]

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 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⁾。

(4) 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, n)	投与経路	経口	静脈内
	ネコ (不明)		7.449
マウス (ddS 系, n = 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) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(4) 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. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 外箱等に表示(使用期間 3 年)
(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

気密容器・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について :

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等) :

「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII.7.相互作用」の項参照
くすりのしおり : 有り

(3) 調剤時の留意点について :

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ワゴスチグミン散(0.5%) : 瓶 100 g, 瓶 500 g

7. 容器の材質

瓶包装

瓶 本体 : ポリエチレン
キャップ : ブリキ

8. 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等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-1 承認年月日及び承認番号

承認年月日	1956年4月14日
承認番号	13128KUZ03919001

11. 薬価基準収載年月日

1955年9月1日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

再審査は実施されていない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	HOT (9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ワゴスチグミン散 (0.5%)	101779302	1233001B1025	611230106

17. 保険給付上の注意

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方外医薬品規格 2002, 2002, pp. 351-352, 薬業時報社, 東京
- 2) 北原周文ほか：医学通信, 1958, 542, 38
- 3) 日野貞雄：医学通信, 1959, 595, 24
- 4) 守一雄ほか：最新医学, 1956, 11 (8), 2021
- 5) 権藤祐一ほか：最新医学, 1949, 4 (8), 445
- 6) 森一郎ほか：産科と婦人科, 1957, 32(7), 64
- 7) 臈谷寿人ほか：社内資料(ワゴスチグミン散の使用経験, 1960)
- 8) Riker, W. F. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1946, 88, 58
- 9) 梶本礼義：現代の臨床, 1968, 2 (6) , 395
- 10) Kubin, R. H. et al. : Clin. Res., 1965, 13, 256
- 11) 池邊 鎮人：熊本医学会誌, 1938, 14 (4), 781
- 12) 原 三郎ほか：最新医学, 1949, 4 (7), 387
- 13) 長野 曠：日本消化器病学会雑誌, 1938, 37, 248
- 14) 丸山きよ子：東京女子医科大学雑誌, 1959, 29 (11), 909
- 15) 山形徹一ほか：基礎と臨床, 1973, 7 (3), 463
- 16) Goldstein, A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1949, 96, 56
- 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), 2007, pp.246-265, 廣川書店, 東京
- 18) USP DI : Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 16th ed., 1994, pp. 435-440, the United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, Maryland
- 19) Aquilonius, S. M. et al. : Eur. J. Pharmacol., 1979, 15, 367
- 20) Martindale ; The Extra Pharmacopoeia, 32th ed., (Reynolds, J. E. F. et al., ed.), 1999, pp. 1394-1395, Royal Pharmaceutical Society, London
- 21) Somani, S. M. et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 1980, 28 (1), 64
- 22) Scott, C. A. et al. : J. Pharm. Pharmacol., 1962, 14, 31
- 23) Husain, M. A. et al. : Br. J. Pharmacol., 1969, 35, 344
- 24) Nowell, P. T. et al. : Br. J. Pharmacol., 1962, 18, 617
- 25) 城戸良之助ほか：社内資料(急性毒性, 1960)
- 26) 雪田成夫：弘前医学, 1961, 13 (2), 299

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

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)

本邦における使用上の注意「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」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。

【使用上の注意】「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2009年3月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (1999年12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 (2009年3月)	Pediatric Use : Safety and effectiveness in children have not been established.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

®：登録商標