

審議結果報告書

平成 20 年 5 月 13 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アトワゴリバース静注シリンジ 3mL、同静注シリンジ 6mL
[一 般 名] ネオスチグミンメチル硫酸塩、アトロピン硫酸塩水和物
[申 請 者] テルモ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 7 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 4 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体のうちネオスチグミンメチル硫酸塩は劇薬、アトロピン硫酸塩水和物は毒薬、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 20 年 3 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	アトワゴリバース静注シリンジ 3 mL、同静注シリンジ 6 mL
[一 般 名]	ネオスチグミンメチル硫酸塩、アトロピン硫酸塩水和物
[申 請 者 名]	テルモ株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 4 月 7 日
[剤型・含量]	3 mL 中にネオスチグミンメチル硫酸塩 1.0 mg 及びアトロピン硫酸塩水和物 0.5 mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 20 年 3 月 27 日

[販 売 名] アトワゴリバース静注シリンジ 3 mL、同静注シリンジ 6 mL

[一 般 名] ネオスチグミンメチル硫酸塩、アトロピン硫酸塩水和物

[申 請 者 名] テルモ株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 4 月 7 日

[審査結果]

提出された資料、公表文献等から、本剤の非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に対する有効性及び安全性は確認されていると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗

[用法・用量] 通常、成人には 1 回 1.5～6 mL（ネオスチグミンメチル硫酸塩として 0.5～2.0 mg、アトロピン硫酸塩水和物として 0.25～1.0 mg）を緩徐に静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

審査報告 (1)

平成 20 年 2 月 21 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	アトワゴリバース注 3 mL シリンジ、同注 6 mL シリンジ
[一 般 名]	メチル硫酸ネオスチグミン、硫酸アトロピン
[申 請 者 名]	テルモ株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 4 月 7 日
[剤型・含量]	3 mL 中にメチル硫酸ネオスチグミン 1.0 mg 及び硫酸アトロピン 0.5 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗
[申請時用法・用量]	通常、成人にはメチル硫酸ネオスチグミンとして1回1.0～2.0 mgを緩徐に静脈内注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ネオスチグミンとアトロピンは、手術終了時に残存する非脱分極性筋弛緩剤の作用を減弱し、患者の自発呼吸を速やかに回復させ、かつ副作用を抑えるために使用されるが、「厚生労働省 医薬品等適正使用推進施事業-麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン-」（日本麻酔科学会）においては、ネオスチグミン 1～2 mg をアトロピン 0.5～1 mg とともに 2：1 の割合で混合し、緩徐に（2～3 分かけて）静注することが、患者の脈拍数の変動が少ない投与方法として推奨されている。しかしながら、これらの医薬品を調製する際には小容量（1 mL 又は 4 mL）のアンプル製剤を 3～6 本混合する必要があり、調製過程における菌や異物の混入、混合量の過誤等が生じる可能性があり、平成 17 年 4 月 1 日付で日本麻酔科学会より、医療過誤を防止する観点からネオスチグミンとアトロピンをあらかじめ混合したプレフィルドシリンジ製剤（本剤）が必要である旨の要望書が厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出された。これらの状況を踏まえて今般申請者は、本剤の開発に着手するとともに、文献調査等を実施して、本剤の有効性及び安全性は広く認められていると考えられること、既承認のメチル硫酸ネオスチグミン注射液（ワゴスチグミン[®]注）の用法・用量においても、ネオスチグミンとアトロピンの併用が明記されていることから、本申請については医学薬学上の公知と判断し承認申請を行った。したがって、本申請では、非臨床試験及び臨床試験に関する新たな試験は実施されておらず、本剤の各成分の単回静脈内投与試験に関する公表論文及び配合比率に関する調査結果等が参考資料として提出されている。

なお、ネオスチグミンとアトロピンがあらかじめ混合された製剤は、2008年1月現在、海外において承認されていない。

また、申請時の販売名は、「アトワゴリバース注3 mL シリンジ、同注6 mL シリンジ」であったが、販売名の一般原則を踏まえ変更するよう求めたところ、申請者は「アトワゴリバース静注シリンジ3 mL、同静注シリンジ6 mL」と変更する旨が述べられ、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、メチル硫酸ネオスチグミン及び硫酸アトロピンを含有する注射剤である。原薬であるメチル硫酸ネオスチグミンは日本薬局方（日局）収載品であり、[REDACTED]により MF 登録番号 [REDACTED] MF [REDACTED]（販売名：[REDACTED]）として登録されている。また、硫酸アトロピンも日局収載品であり、[REDACTED]により MF 登録番号 [REDACTED] MF [REDACTED]（販売名：[REDACTED]）として登録されている。

機構は、原薬の製造方法及び安定性について、いずれも妥当であると判断した。

(1) 製剤

製剤は原薬であるメチル硫酸ネオスチグミン及び硫酸アトロピンを配合したプレフィルドシリンジ製剤であり、申請製剤における両原薬の配合比率は「厚生労働省 医薬品等適正使用推進施行事業—麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン—」（日本麻酔科学会）に準じて2：1に設定され、容量は日本麻酔科学会の要望書に準じて3 mL 及び6 mL に設定されている。製剤は有効成分、等張化剤、pH 調節剤、溶剤からなり、容器及び施栓系はプレフィル用シリンジである。添加剤は日局収載品であり、新規添加剤は使用されていない。メチル硫酸ネオスチグミンと硫酸アトロピンは、最も安定となる pH が異なることから、本剤の製剤設計においては、両有効成分の配合時に長期間の安定性を保つための至適 pH の検討が行われ、両原薬の配合液を pH 3.5、4.0 及び4.5 に調整し、[REDACTED]°Cで [REDACTED]日間保存した時の安定性を評価した結果、いずれも含量の低下が見られなかったことから、本剤の pH 規格は3.5～4.5 に設定された。

本剤の製造工程は、[REDACTED]工程、ろ過工程、充てん工程、滅菌工程、組立工程及び包装工程からなり、[REDACTED]工程、充てん工程、滅菌工程が重要工程と位置付けられている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（定性反応）、浸透圧比、pH、エンドトキシン試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、実容量試験、採取容量試験、定量法（メチル硫酸ネオスチグミン及び硫酸アトロピン、いずれも HPLC 法）が設定されている。

製剤の安定性試験として、パイロットスケールで生産された製剤を用いて、3 mL シリンジ及び6 mL シリンジのそれぞれについて、プレフィルドシリンジ（無包装）の長期保存試験（25°C、40 %RH、39 ヶ月）、加速試験（40°C、25 %RH 以下、6 ヶ月）及び苛酷試験（高温度 [60°C、21 日]）並びにプレフィルドシリンジ（紙箱及び無包装）の苛酷試験（光 [25°C、D65 蛍光灯 120 万 lux・hr]）が実施された。また、[REDACTED]の [REDACTED]の変更に伴い、3 mL シリンジ及び6 mL シリンジのそれぞれについて、加速試験（[REDACTED]試験 [40°C、25 %RH、6 ヶ月]）が実施された。それぞれの試験では、性状、確認試験（定性反応）、浸透圧比、pH、エンドトキシン試験、不溶性異

物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、実容量試験（長期保存試験、加速試験及び苛酷試験）、採取容量試験（加速試験（ 試験））及び定量法（メチル硫酸ネオスチグミン及び硫酸アトロピン、いずれも HPLC 法）が試験項目とされ、加速試験では水分損失試験も試験項目として設定された。

長期保存試験、加速試験、苛酷試験では、いずれの試験項目においても経時的变化は認められなかった。また、加速試験（ 試験）の結果から、 の変更により安定性に差を生じないことが確認された。これらの試験成績より、本剤の貯法は室温保存とされ、有効期間は 36 ヶ月と設定された。

< 審査の概略 >

機構は、本剤の長期保存試験成績は pH 4.0 の製剤のみで実施されていることから、pH の規格限度値 3.5 及び 4.5 の製剤の安定性をどのように担保するのか申請者に説明を求めた。

申請者は、pH 3.5 及び pH 4.5 の製剤については「 °C で 日間」という保存条件以外での試験成績は得られていないが、当該保存条件は、「加速試験の保存条件である 40°C、6 ヶ月間は、25°C、3 年間に相当する」との仮定に基づき、この反応における から「25°C、3 年間」に相当する °C での保存日数を算出し設定したものであり、pH 3.5 及び pH 4.5 に調整した配合液においても pH 4.0 に調整した配合液と同様に「25°C、3 年間」相当の安定性は担保できると判断したことを説明し、現在の規格幅は適切と考える旨を説明した。

機構は、滅菌工程により、pH 及び不純物プロファイルに変化が生じないか申請者に説明を求めた。

申請者は、滅菌工程の前後で pH の変化はほとんど認められず、ロット分析及び安定性試験に使用したすべてのロット（滅菌品）において、定量法で不純物ピークは検出限界以下であったことを説明した。

機構は、メチル硫酸ネオスチグミン及び硫酸アトロピンの含量の規格値の再設定を求め、申請者は規格値を ~ % に設定すると回答した。

機構は、以上について了承し、製剤の規格、試験方法の設定、設定された保存条件及び有効期間は妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本申請では、薬理作用に関する新たな試験は実施されておらず、本剤の各成分の薬理作用に対する公表論文等が参考資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

本剤は手術終了時に残存する非脱分極性筋弛緩剤の作用を弱め、患者の自発呼吸を速やかに回復させ、かつ副作用を抑えるために用いられるが、その機序については、以下のように考えられる。

非脱分極性筋弛緩剤は、神経伝達物質であるアセチルコリンのニコチン性受容体への結合を競合的に阻害することにより神経筋遮断し、筋弛緩状態をもたらす (4.2.1-1)。本剤の有効成分であるメチ

ル硫酸ネオスチグミンは、神経筋接合部に存在するコリンエステラーゼの活性を阻害し、神経筋接合部におけるアセチルコリン濃度を上昇させることにより、神経筋機能を回復させる（4.2.1-1）が、ネオスチグミンはニコチン性受容体のみでなく、ムスカリン性受容体のコリンエステラーゼの活性も阻害し、徐脈、気管支収縮、縮瞳、気管支分泌物及び唾液の分泌増加、腸管蠕動亢進等の副作用を非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗時に併発する（4.2.1-1）。したがって、これらの副作用を防止するために、本剤にはムスカリン性受容体拮抗薬である硫酸アトロピンが配合されている。

（2）副次的薬理試験

① メチル硫酸ネオスチグミン

ネオスチグミンは、エゼリンと比較して骨格筋、膀胱、消化管等に対する作用が強く、循環器、分泌腺、瞳孔等に対する作用が弱い。また、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、ネオスチグミンのムスカリン様作用はアトロピンで、ニコチン様作用はクラレーにより拮抗されることが知られている（4.2.2-1）。

骨格筋に対する作用について、ネオスチグミンは少量で神経伝達の促進を示し、大量で抑制を示すと同時に直接的な筋刺激作用を有するが、この作用はアドレナリンで増強され、クラレーで拮抗される（4.2.2-1～3）。

消化管に対する作用について、ネオスチグミンは酸分泌を高め、消化管運動を亢進する。アトロピンに対して拮抗的に作用し、アトロピンにより抑制された腸管の蠕動運動を亢進する（4.2.2-4～9）。

泌尿器系に対する作用について、ネオスチグミンは尿管の蠕動運動を亢進し、膀胱排泄を促進する（4.2.2-6）。

② 硫酸アトロピン

アトロピンはアセチルコリン、ムスカリン様物質に対して競合的拮抗作用を示し（抗コリン作用）、平滑筋、心筋及び外分泌腺のムスカリン受容体に対し選択性が高く、消化管、胆管、膀胱、尿管等の平滑筋の攣縮を緩解するとともに、唾液、気管支粘液、胃液、膵液等の分泌を抑制する。心臓に対し低用量では徐脈があらわれ、高用量では心拍数を増加させる（4.2.2-10～12）。

（3）安全性薬理試験

本剤の心血管系、呼吸及び中枢神経系に及ぼす影響について、安全性薬理試験ガイドラインのレベルで評価した公表文献や試験資料はないが、本剤の心血管系、呼吸及び中枢神経系に対する作用は、ネオスチグミン及びアトロピンのそれらに対する各作用を減弱したものになると考えられている。

<審査の概略>

機構は、本申請で提出された資料は公表文献のみであるが、ネオスチグミン及びアトロピンの薬理作用については広く知られており、臨床において本剤と同一の配合比で広範に使用されていることを踏まえると、薬理的に大きな問題はないと考える。

（ii）薬物動態試験の概要

本申請では、吸収、分布、代謝、排泄に関する新たな試験は実施されておらず、本剤の各成分について、代表的な教科書における記載や単回静脈内投与試験に関する公表文献等が提出されている。

① メチル硫酸ネオスチグミン

ネオスチグミンの薬物動態について、血中半減期は分布相で 0.015～1.4 時間、消失相で 0.38～2 時間（ヒトでは消失相で 0.65～1.12 時間）、クリアランスは 11 mL/kg/分、分布容積は 0.53～1.56 L/kg であり、ヒト血清アルブミンへの結合率は 15～25 %、中枢神経系への移行は少ないこと、コリンエステラーゼや非特異的エステラーゼにより分解され、肝臓でも代謝されること、主として腎臓を介して排泄され、腎疾患で半減期が延長すること、投与量の約 80 %が 24 時間以内に排泄され、そのうち未変化体は約 50 %、15 %が 3-hydroxyphenyltrimethylammonium であること（ヒト）、胎盤を通過し、乳汁移行は少ないことなどが報告されている（5.3.3-5、5.3.3-15、5.3.3-17、5.3.3-18、5.3.3-19）。

② 硫酸アトロピン

アトロピンの薬物動態について、全身クリアランスは 6.4～8 mL/kg/分（ヒトでは 6.4 mL/kg /分）、分布容積は 1～6 L/kg（ヒトでは 1 L/kg）であり、血中から速やかに消失（半減期は 2～5 時間）し、全身に分布すること、血漿タンパク結合率は約 50 %であり、血液-脳関門を通過すること、尿中に投与量の約半分が未変化体、1/3 以上が未知代謝物、2 %以下がトロパ酸として排泄されること（ヒト）、主排泄経路は尿中であり、投与 4 時間以内に投与量の半分が、投与 24 時間以内に投与量の約 90 %が尿中に排泄されること（ヒト）、胎盤を通過するが、乳汁中及びその他種々の分泌液中でわずかに認められること、動物では静脈内投与後に肝臓に多く分布することなどが報告されている（5.3.3-6、5.3.3-11、5.3.3-12、5.3.3-16、5.3.3-20、4.3.3-3、4.3.3-4、4.3.3-5、4.3.5-2、4.3.5-3）。

<審査の概略>

機構は、ネオスチグミン及びアトロピンに関する薬物動態は既に広く知られており、特に大きな問題はないと考えるが、本剤のように両成分を混合投与した際の薬物動態については、ヒトでの成績を踏まえて確認が必要と考える（「4. 臨床に関する資料（i）臨床薬物動態試験成績の概要」の項参照）。

（iii）毒性試験の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、毒性に関する新たな試験は実施されておらず、本剤の各成分の単回静脈内投与試験に関する公表文献が参考資料として提出されている。

（1）単回投与毒性

① メチル硫酸ネオスチグミン

マウス、ウサギを用いた報告が提出された。

マウスでは、死亡例が 0.3 mg/kg 投与群で 7/15 例、0.4 mg/kg 投与群で 15/20 例であったことから、LD₅₀ 値は 0.3 mg/kg と 0.4 mg/kg の間と報告されている（4.4.1-1）。

ウサギでは、0.15 mg/kg 投与群で死亡例は少なく、0.20 mg/kg 投与群では全例が死亡したことから、LD₅₀ 値は 0.15 mg/kg と 0.20 mg/kg の間にあり、0.10 mg/kg 投与群で死亡例がみられなかったため、最小致死量は 0.15 mg/kg と報告されている (4.4.1-2)。なお、他の試験結果では、LD₅₀ 値は 0.25 mg/kg と報告されている (4.4.1-1)。

② 硫酸アトロピン

マウス、ウサギ、イヌを用いた報告が提出された。

マウスの LD₅₀ 値は 90.85 mg/kg、ウサギの最小致死量は 70～75 mg/kg、イヌの最小致死量は 70 mg/kg と報告されている (4.4.1-3、4.4.1-4)。

<審査の概略>

機構は、各個別の成分の毒性評価だけでなく、本剤の毒性所見及び毒性用量について申請者に考察を求めた。

申請者は、本剤についての毒性試験は実施していないため、本剤を動物に投与した際の毒性所見及び毒性用量を明確に推測することはできないが、①メチル硫酸ネオスチグミンと硫酸アトロピンは、互いに拮抗する薬理作用を有していること、②各成分の毒性発現は、薬理作用の過剰発現によること、③本剤の配合比は、これまでの臨床での使用経験から、ヒトにメチル硫酸ネオスチグミンを投与した際に生じる副作用を最も有効的に軽減する硫酸アトロピン量として設定されていることを考慮すると、本剤を動物に投与した際の毒性所見及び毒性用量は、各個別の成分を投与した際に生じる毒性所見及び毒性用量よりも減弱したものになると考えられることを説明した。

機構は、本申請で提出された資料は公表論文のみであるが、申請者の考察及び本剤の臨床における使用経験から、安全性プロファイルは明らかにされており、毒性学的に大きな問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床薬物動態試験は実施されておらず、公表文献等が参考資料として提出された (なお、本報告書では、ネオスチグミンとアトロピンに関する事項のみを記載)。

(1) メチル硫酸ネオスチグミン

ネオスチグミン 70 µg/kg をアトロピン 30 µg/kg とともに静脈内点滴投与したとき、外国人両側腎摘出患者 (4 例) におけるネオスチグミンのクリアランス (CLt、平均 ± 標準偏差、以下同様) は 7.8 ± 2.6 mL/kg/分、消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) は 181.1 ± 54.4 分であり、外国人腎機能正常手術患者 (8 例) (CLt: 16.7 ± 5.4 mL/kg/分、 $t_{1/2\beta}$: 79.8 ± 48.6 分) と比較すると、分布相の半減期 ($t_{1/2\alpha}$) 及び分布容積 (Vdss) に違いは認められなかったが、CLt の有意な低下及び $t_{1/2\beta}$ の有意な延長が認められた。なお、外国人腎移植患者と外国人腎機能正常手術患者との間で薬物動態パラメータに大きな差異は認められなかった (5.3.3-1)。

外国人新生児手術患者 (2～10 ヶ月、5 例)、小児手術患者 (1～6 歳、5 例) 又は成人手術患者 (29～48 歳、5 例) に、ネオスチグミン 100 µg/kg (新生児) 又は 70 µg/kg (小児及び成人) をアトロピ

ン 30 µg/kg とともに静脈内点滴投与したとき、ネオスチグミンの $t_{1/2\alpha}$ 及び V_{dss} に大きな差異は認められなかったが、新生児及び小児におけるネオスチグミンの $t_{1/2\beta}$ (平均 ± 標準偏差) はそれぞれ 39 ± 5 分及び 48 ± 16 分であり、成人 (67 ± 8 分) と比較して有意に短縮していた (5.3.3-2)。

成人手術患者 (19~63 歳、6 例) に、ネオスチグミン 70 µg/kg をアトロピン 1 mg とともに静脈内投与したとき、 $t_{1/2\alpha}$ (平均 ± 標準偏差、以下同様) は 3.4 ± 1.1 分、 $t_{1/2\beta}$ は 77 ± 47 分、 V_{dss} は 0.74 ± 0.2 L/kg、CLt は 9.2 ± 2.6 mL/kg/分であった (5.3.3-14)。

手術患者 (年齢不明、4 例) に、ネオスチグミン 32~48 µg/kg を静脈内投与したとき、 $t_{1/2\beta}$ (平均 ± 標準偏差、以下同様) は 0.89 ± 0.05 時間、 V_{dss} は 1.08 ± 0.11 L/kg、CLt は 0.84 ± 0.04 L/kg/h であった (5.3.3-13)。

以上の結果から、成人手術患者におけるネオスチグミンの単独投与とアトロピンとの同時投与の際のネオスチグミンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、明らかな差異はないと考えられた。

表 ネオスチグミンの薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)

参考資料	ネオスチグミン	アトロピン	n	$t_{1/2\alpha}$ (分)	$t_{1/2\beta}$ (分)	V_{dss} (L/kg)	Cl (mL/kg/分)
5.3.3-1	70 µg/kg	30 µg/kg	8	3.5 ± 1.1	79.8 ± 48.6	1.4 ± 0.5	16.7 ± 5.4
5.3.3-2	70 µg/kg	30 µg/kg	5	9.2 ± 1.4	67 ± 8	0.52 ± 0.15	9.6 ± 2.3
5.3.3-14	70 µg/kg	1.0mg	6	3.4 ± 1.1	77 ± 47	0.74 ± 0.2	9.2 ± 2.6
5.3.3-13	32-48 µg/kg	—	4	—	53 ± 6*	1.08 ± 0.21**	14 ± 1*

* : 他の試験結果との比較のため、単位を合わせるとともに平均値 ± 標準偏差として求めた。

** : 他の試験結果との比較のため、平均値 ± 標準偏差として求めた。

ネオスチグミンのヒト血清アルブミンへの結合率は 15~25 % であり、胎盤透過性が示されている。また、乳汁中への移行は少なかった (5.3.3-5)。

重症筋無力症患者 3 例にアトロピン 0.6 mg を皮下投与し、投与 30 分後に ^{14}C -標識ネオスチグミン 1 又は 2 mg を筋肉内注射したとき、投与後 24 時間以内に投与した放射能の約 82 % が尿中に排泄され、その割合は未変化体が約 50 %、3-OH PTMA が約 15 %、3-OH PTMA のグルクロン酸抱合体が約 0.7 % であった (5.3.3-8)。

(2) 硫酸アトロピン

外国人女性手術患者 8 例にアトロピンを 20 µg/kg 静脈内投与したとき、 $t_{1/2\alpha}$ (平均 ± 標準偏差、以下同様) は 0.02 ± 0.01 時間、 $t_{1/2\beta}$ は 4.3 ± 1.7 時間であり、速やかに血清中より消失した。 V_{dss} は 1.7 ± 0.7 L/kg、CLt は 5.9 ± 3.6 mL/kg/分であった (5.3.3-3)。

外国人小児手術患者 (0.08~10 歳)、成人手術患者 (16~58 歳) 及び高齢手術患者 (65~75 歳) にアトロピン 20 µg/kg を静脈内投与したとき、CLt 及び $t_{1/2\beta}$ (平均 ± 標準偏差、以下同様) は小児患者で 6.4 ± 3.9 mL/kg/分及び 4.8 ± 3.5 時間、成人患者で 6.8 ± 2.9 mL/kg/分及び 3.0 ± 0.9 時間、高齢患者で 2.9 ± 1.9 mL/kg/分及び 10.0 ± 7.3 時間であり、高齢患者で有意な低下及び消失半減期の有意な延長が認められた。また小児患者のうち、2 歳未満では 2 歳以上の小児患者と比較して V_{dss} の有意な増加及び $t_{1/2\beta}$ の有意な延長が認められた (5.3.3-4)。

アトロピンとネオスチグミンを同時投与したときのアトロピンの薬物動態を検討した報告はないものの、申請者は、両成分ともタンパク結合率は低く (アトロピン: 14.0 ± 9.1 % (5.3.3-4)、ネオスチ

グミン: 15~25 % (5.3.3-5))、併用による影響は少ないと考えられること、両成分ともに大部分が未変化体として速やかに尿中に排泄されること (アトロピン: 投与量の約 85~88 %が 24 時間以内に排泄され、その半分は未変化体である (5.3.3-9)、ネオスチグミン: 投与量の約 82 %が 24 時間以内に尿中に排泄され、その約 50 %が未変化体である (5.3.3-8))、アトロピンの主代謝酵素は明らかではないが、投与量の約半分が肝臓で代謝されること (5.3.3-12) から、ネオスチグミンの主代謝経路である血清エステラーゼによる加水分解 (5.3.3-15) とは異なることが推察されること、ネオスチグミンが CYP 分子種に影響を与えたとの報告は認められないことから、ネオスチグミンとアトロピンを同時投与した場合でも、アトロピンの薬物動態に大きな影響はないと考えられることを説明した。

硫酸アトロピンのヒト血清タンパク結合率は、小児患者 (0.08~10 歳)、成人患者 (16~58 歳) 及び高齢患者 (65~75 歳) でそれぞれ、 22.5 ± 20.6 、 14.0 ± 9.1 及び 22.2 ± 16.7 %であった (5.3.3-4)。

硫酸アトロピンは胎盤を透過し (5.3.3-6)、妊婦 45 例に硫酸アトロピン 12.5 µg/kg を静脈内投与したとき、胎児の平均血中アトロピン濃度は投与 5~15 分後において、母親の 1.2 倍であった (5.3.3-7)。

外国人健康成人 1 例及び外国人手術患者 1 例に α -¹⁴C-アトロピン 2 mg を筋肉内注射したとき、投与後 24 時間以内に全放射能の 85~88 %が排泄され、その割合は未変化体が約 50 %、未知の代謝物が 1/3 以上、トロパ酸が 2 %以下であった。また呼気中に放射能は認められず、糞中への排泄率は 0.5 %以下であった (5.3.3-9)。

健康成人に ³H-硫酸アトロピン 2 mg を静脈内投与したとき、尿中排泄量の 57 %が未変化体であり、ほかにノルアトロピン (24 %)、アトロピン-N-オキシド (15 %)、トロピン (2 %) 及びトロパ酸 (3 %) が代謝物として検出され、抱合体は認められなかった (5.3.3-10)。

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効成分であるネオスチグミン、アトロピンともヒトでの動態は明らかであり、両薬物とも大部分が未変化体として速やかに尿中に排泄されること、またこれまでに CYP 分子種に影響を与えるという報告がないことから両薬物間で薬物動態学的な相互作用が生じる可能性は低いと考えられる旨を説明した。

<審査の概略>

機構は、ネオスチグミンとアトロピンは、既に臨床現場において併用投与されていることから、本剤投与により未知の薬物相互作用が生じる可能性は低く、特に大きな問題はないと考える。なお、メチル硫酸ネオスチグミンでは重篤な腎機能障害患者については慎重投与とされていることから、本剤においても腎機能障害患者に対して注意が必要と考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本申請では新たな臨床試験は実施されず、既存資料及び公表論文、ガイドライン等が参考資料として提出された。提出された資料における主な事項は以下のようなものであった。

(1) 国際的に標準とされる教科書

1) Miller's Anesthesia (6th edition) Churchill Livingstone, 481-572, 2005 (5.3.5-58)

抗コリンエステラーゼ薬とコリン遮断薬は、不整脈の発生頻度と程度を減らすために、ゆっくりと時間（2～5分）をかけて投与すべきである。

2) **Clinical Anesthesia (5th edition) Lippincott Williams & Wilkins, 421-452, 2006 (5.3.5-55)**

アトロピンをネオスチグミンとともに投与する場合、用量はネオスチグミンのおよそ半分（アトロピン20 µg/kgに対してネオスチグミン40 µg/kg）である。

3) **Basics of Anesthesia (5th edition) Churchill Livingstone, 135-154, 2007 (5.3.5-57)**

抗コリンエステラーゼによる心臓に対する末梢性のムスカリン作用（徐脈）は、アトロピン又はグリコピロレートを事前又は同時に静注することによって軽減される。

(2) 国内外のガイドライン、マニュアル等

1) 「厚生労働省 医薬品等適正使用推進施行事業－麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 改訂第2版」(社) 日本麻酔科学会; 2004 (5.3.5-51)

非脱分極性筋弛緩薬の作用の拮抗に対し、成人にはネオスチグミン1～2 mg (0.02～0.06 mg/kg) 最高5 mg までを硫酸アトロピン0.5～1 mg (0.01～0.02 mg/kg) とともに（ネオスチグミン：アトロピン=2：1）緩徐に（2～3分かけて）静注する。5分後に呼吸抑制がまだ認められる場合は追加投与する。ただし、成人でネオスチグミン5 mg を超えて投与しないこと。

2) **Dobson MB, Drugs used in general anesthesia: Anesthesia at the district hospital (2nd edition) , World Health Organization Geneva 2000; 79-85, 2000 (5.3.5-56)**

ネオスチグミンを単独で使用すれば、迷走神経末端におけるコリン作動性刺激により、著しい徐脈及び分泌の亢進を引き起こす。従って、ネオスチグミンはアトロピンと一緒に、あるいはアトロピンを静注した直後に投与しなければならない。通常用量は、アトロピン0.02 mg/kg とネオスチグミン0.04 mg/kg である。

3) **Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts general Hospital (7th edition) , Lippincott Williams & Wilkins, 190-207, 2007 (5.3.5-59)**

筋弛緩薬に対する拮抗薬の臨床上的特徴として、ネオスチグミン30～60 µg/kg（最高5 mg まで）に対し、アトロピンを15～30 µg/kg 併用すべきである。

(3) 公表論文

1) メチル硫酸ネオスチグミンと硫酸アトロピンの投与量及び配合比率の検討について

① **Mirakhur RK et.al, Anesth Analg, 60: 557-562, 1981 (5.3.5-1)**

非脱分極性筋弛緩剤を使用する成人手術患者（ASA の分類 I）において、パンクロニウム誘発性神経筋遮断の拮抗作用に関し抗コリン作動薬（アトロピン又はグリコピロレート）の最適用量及び抗コリン作動薬とネオスチグミンとの最適な投与順序を決定するため、二重盲検並行群間比較試験が実施された（なお、本報告書では、アトロピンとネオスチグミンに関する事項のみを記載）。

用法・用量は、パンクロニウムで神経筋遮断した患者に、個別投与群では、アトロピンを10、20又は30 µg/kg で投与し、6分後ネオスチグミンを50 µg/kg で投与すると設定された。混合投与群では、アトロピン10、20又は30 µg/kg をネオスチグミン50 µg/kg と混合投与すると設定された。

総投与症例数は各群20例でアトロピンに関連する群としては計120例であった。

個別投与群及び混合投与群におけるネオスチグミン投与 20 分後までの心拍数の変化及び徐脈並びに律動不正の発現状況は下表のとおりであり、混合投与群の方が個別投与群よりも心拍数の変動は少ない。また、アトロピン 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では約 1/3 の患者に徐脈が認められるためアトロピンの用量としては少なく、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では徐脈は抑制されるが、投与初期に心拍数の増加が多く認められるためアトロピンの用量としては多いと考えられている。

表 ネオスチグミン及びアトロピンの投与量と投与方法の違いによる心拍数の変化

投与方法	症例数	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)		アトロピン追加	心拍数 (bpm、平均値 \pm SEM)		
		ネオスチグミン	アトロピン		拮抗前	最大値	最小値
個別	20	50	10	9/20	87 \pm 3.7	90 \pm 4.2	62 \pm 2.6
	20	50	20	7/20	86 \pm 3.9	96 \pm 3.2	65 \pm 3.2
	20	50	30	0/20	81 \pm 3.2	100 \pm 3.4	70 \pm 3.0
混合	20	50	10	10/20	84 \pm 3.4	82 \pm 3.9	69 \pm 2.1
	20	50	20	6/20	85 \pm 4.9	95 \pm 4.1	76 \pm 3.9
	20	50	30	0/20	94 \pm 4.0	107 \pm 3.1	86 \pm 3.2

表 徐脈及び律動不正の発現について

投与方法	抗コリン作動薬 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	徐脈 (アトロピン追加)	律動不整	
個別投与	アトロピン	10	9 例/20 例	6 例/20 例 ^{a)}
		20	7 例/20 例	6 例/20 例 ^{b)}
		30	0 例/20 例	10 例/20 例 ^{b)}
混合投与	アトロピン	10	10 例/20 例	(記載なし)
		20	6 例/20 例	発現 (例数不明)
		30	0 例/20 例	発現 (例数不明)

a) 部分的な心ブロック b) 心室性異所性拍動

② Baurain MJ et al, *Anesthesiology*, 77: 17-20, 1992 (5.3.5-2)

非脱分極性筋弛緩剤を使用する成人手術患者 (ASA 分類 I 又は II) を対象に、ネオスチグミンによるベクロニウム誘発性神経筋遮断の拮抗作用におけるアトロピンの影響を検討するため、無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ベクロニウムで神経筋遮断した患者に、ネオスチグミン 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とアトロピン (10, 15 又は 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を混合投与すると設定された。

総投与症例数は、36 例 (各群 12 例) であった。

主要評価項目であるネオスチグミン/アトロピン混合液投与 15 分後までの 4 連反応比 (TOF: train-of-four 比)、及び投与 15 分後のテタヌス刺激の筋収縮減衰 (50 Hz, 100 Hz) は下表のとおりであり、TOF 比はいずれのアトロピン量においても、投与 15 分後ではほぼ 90% に達しており、筋弛緩状態からの十分な回復が認められた。また、投与 15 分後の 100 Hz のテタヌス刺激の筋収縮減衰は投与群間で有意な差が認められ ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis 検定)、アトロピン 15 及び 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群に比してアトロピン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で低い傾向がみられた。

表 TOF 比, テタヌス刺激の筋収縮減衰 (50Hz, 100Hz) (%)

群	TOF 比				15 分後のテタヌス刺激の筋収縮減衰 (平均 \pm SEM)	
	0 分後	3 分後	9 分後	15 分後	50Hz	100Hz
アトロピン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	8	71	83	87	90 \pm 1	70 \pm 3
アトロピン 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$	7	70	84	88	94 \pm 1	84 \pm 4
アトロピン 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$	9	66	84	89	93 \pm 1	81 \pm 2

有害事象は、本資料では評価されていない。

以上から、ネオスチグミンによるベクロニウム誘発性神経筋遮断の拮抗作用は、高用量のアトロピンにより促進されると考えられている。

③ Baurain MJ et al, *Acta Anaesthesiol Scand*, 40: 574-578, 1996 (5.3.5-5)

下肢手術を受ける成人患者 (ASA 分類 I 又は II) を対象に、ベクロニウム誘発性神経筋遮断からの回復とネオスチグミンの用量との関係を検討するため、無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ベクロニウムで神経筋遮断し、単収縮 (TH: twich height) が筋弛緩前の 10、25 又は 50 %まで回復した患者に、ネオスチグミン 20、40 又は 80 µg/kg をアトロピン 15 µg/kg と混合して静脈内投与すると設定された。

総投与症例数は、54 例 (各群 6 例) であった。

有効性評価項目である、ネオスチグミン投与 15 分後までの TH、4 連反応比 (TOF: train-of-four 比) 及び投与 15 分後のテタヌス刺激後の筋収縮減衰 (RF50 Hz, RF100 Hz) は下表のとおりであり、TH はネオスチグミンのいずれの用量でもほぼ 100 %を示したが、TOF 比及びテタヌス刺激は、ネオスチグミン 40 µg/kg 投与時に最も高い回復率を示した。

表 15 分時点における TH, TOF, RF50Hz 及び RF100Hz (%、平均値 ± SEM)

ネオスチグミン用量	拮抗前 TH	TH	TOF	RF50Hz	RF100Hz
20 µg/kg	10	99 ± 1	76 ± 3	74 ± 11	37 ± 8
	25	98 ± 4	85 ± 3*	80 ± 6	68 ± 8*
	50	96 ± 2	92 ± 2*	98 ± 1	71 ± 8*
40 µg/kg	10	100 ± 4	86 ± 4*	94 ± 2	61 ± 7*
	25	99 ± 3	86 ± 4*	96 ± 2	92 ± 5*
	50	100 ± 3	94 ± 1*	99 ± 1	94 ± 3*
80 µg/kg	10	98 ± 3	80 ± 4	87 ± 2	31 ± 6
	25	97 ± 3	88 ± 2*	82 ± 4	47 ± 12
	50	100 ± 3	86 ± 2*	82 ± 4	62 ± 6*

* : p<0.05 (Duncan の多重分類範囲検定)

有害事象は、本資料では評価されていない。

以上から、ベクロニウム誘発性神経筋遮断に対するネオスチグミンによる拮抗作用は、TH 25～50 %でネオスチグミン 40 µg/kg とアトロピン 15 µg/kg を混合して投与した場合に効率的に実施できると考えられている。

以上から申請者は、上記のように複数の用量又は比率で検討された試験結果から、ネオスチグミン及びアトロピンは、それぞれおよそ 40 µg/kg 及び 20 µg/kg までの範囲で、比率としてはおよそ 2:1 の割合で投与することが適切と考えられることを説明した。

2) メチル硫酸ネオスチグミンと硫酸アトロピンの混合投与及び投与速度の検討について

① Kjellberg M et al, *Acta Anaesth Scandinav*, 14: 203-210, 1970 (5.3.5-25)

術前検査で心血管系機能が正常と推定された患者を対象に、心拍数と心臓に最も影響しないネオスチグミンとアトロピンの投与方法を検討するため、無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、サクシニルコリンと d-ツボクラリンで神経筋遮断した患者に、ネオスチグミン 30 µg/kg と硫酸アトロピン 15 µg/kg を、下表のいずれかの方法で投与すると設定された。

表 アトロピン及びネオスチグミンの投与方法

群	投与方法
I	アトロピンを 15 秒以内で静注し、10 分後にネオスチグミンを 15 秒以内で静注
II	アトロピンを 15 秒以内で静注し、2 分後にネオスチグミンを 15 秒以内で静注
III	アトロピンとネオスチグミンを一緒に 15 秒以内で静注
IV	アトロピンとネオスチグミンを一緒に 5 分以内で静注
V	ネオスチグミンを 15 秒以内に注射し、その直後にアトロピンを 5 分以内で静注
VI	ネオスチグミンを 15 秒以内に注射し、2 分後にアトロピンを 15 秒以内で静注

総投与症例数は 120 例（各群 20 例）であった。

主要評価項目であるネオスチグミン投与 60 分後までの心拍数の最大増加及び最大減少は下表のとおりであり、心拍数が最も安定していたのはアトロピンとネオスチグミンを一緒に緩徐に投与したIV群及びネオスチグミン投与直後にアトロピンを緩徐に投与したV群であった。

表 各投与群における心拍数の最大増加及び最大減少

群	心拍数の最大増加 (平均値 ± 標準偏差)	心拍数の最大減少 (平均値 ± 標準偏差)
I	35 ± 14.0	17 ± 9.2
II	27 ± 7.1	14 ± 10.8
III	27 ± 14.2	14 ± 6.9
IV	20 ± 7.8	10 ± 6.7
V	16 ± 12.4	12 ± 5.6
VI	20 ± 11.5	15 ± 10.0

有害事象（因果関係についての記載はない）は、I～Vの各群では期外収縮が1～3例に認められ、VI群では2～4秒間の心停止2件、房室ブロック3件及び興奮中枢移動性不整脈1件が認められたが、いずれも一過性の症状であった。

以上から、心拍数が最も安定するのは、IV群のアトロピンとネオスチグミンを一緒に緩徐に投与した用法と、V群のネオスチグミン投与直後にアトロピンを投与した用法であるが、ネオスチグミン投与後のアトロピンの投与が遅れると不整脈の発生率が高くなり、重篤な不整脈が生じるおそれもあることから、ネオスチグミンとアトロピンを混合して緩徐に投与する方法が適切であると考えられている。

② Rosner V et al, *Br J Anaesth*, 43: 1066-1074, 1971 (5.3.5-26)

循環器系に異常を認めず、術前の心電図で正常な洞調律であった外科手術患者を対象に、ネオスチグミンとアトロピンの投与方法が心拍数及び調律に及ぼす影響を検討するため、無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、d-ツボクラリンで神経筋遮断した患者に、ネオスチグミンとアトロピンを下表のいずれかの方法で投与すると設定された。

表 アトロピン及びネオスチグミンの投与方法

群	投与方法
A	アトロピン 6 µg/kg を 60 秒で静注し、1 分後にネオスチグミン 20 µg/kg を 60 秒で静注
B	アトロピン 6 µg/kg をとネオスチグミン 20 µg/kg を一緒に 60 秒で静注
C	アトロピン 12 µg/kg を 60 秒で静注し、1 分後にネオスチグミン 40 µg/kg を 60 秒で静注
D	アトロピン 12 µg/kg とネオスチグミン 40 µg/kg を一緒に 60 秒で静注
E	アトロピン 8 µg/kg とネオスチグミン 20 µg/kg を一緒に 60 秒で静注

総投与症例数は、50 例（各群 10 例）であった。

各群における心拍数の変化は下表のとおりであった。投与初期の心拍数の増加については個別投与よりも混合投与で抑制され、心拍数の減少の程度については個別投与と混合投与で差はなかった。

表 ネオスチグミンとアトロピンの投与量と併用方法の違いによる心拍数への影響

群	症例数	投与量 (μg/kg)		ネオスチグミン 追加	心拍数 (bpm、平均値 ± 標準誤差)	
		ネオスチグミン	アトロピン		最大増加	最大減少
A (個別)	10	20	6	2/10	19.8 ± 3.2	12.5 ± 2.0
B (混合)	10	20	6	1/10	11.6 ± 5.7	11.2 ± 4.0
C (個別)	10	40	12	0/10	29.0 ± 4.9	13.4 ± 3.8
D (混合)	10	40	12	0/10	10.9 ± 5.8	12.2 ± 5.3
E (混合)	10	20	8	5/10	12.2 ± 3.3	14.4 ± 3.1

有害事象は、全ての群で一過性の不整脈が認められ、1～5分継続した。血圧に有意な変化は認められなかった。

以上から、ネオスチグミン 20 μg/kg とアトロピン 6 μg/kg の投与方法としては、個別投与よりも混合投与の方が適切であると考えられている。

③ Harper KW et al, *Anaesthesia*, 39: 772-775, 1984 (5.3.5-27)

中程度から重度な婦人科、一般外科、耳鼻咽喉科の手術を予定している患者を対象に、ネオスチグミンとアトロピンの混合薬の投与速度が心拍数及び調律に及ぼす影響を検討するため、無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、神経筋遮断した患者を対象に、固定用量群は、ネオスチグミン 2.5 mg、アトロピン 1.2 mg をボラス (10 秒)、1 分、3 分又は 5 分かけて静注すると設定され、また、体重当たりの用量群は、ネオスチグミン 50 μg/kg、アトロピン 25 μg/kg を混合し、ボラス (10 秒)、1 分、3 分又は 5 分かけて静注すると設定された。

総投与症例数は、196 例 (固定用量群 99 例、体重当たりの用量群 97 例) であった。

各群におけるアトロピンの追加投与の有無及び心拍数の変化は下表のとおりであり、10 秒間での投与群や 5 分間の投与群では、心拍数の有意な増加又は低下が認められた。一方 3 分間での投与群では心拍数の変動が最も小さく有意な変化は認められなかった。

表 投与時間の違いによる心拍数の変化 (個体当たりの投与量)

投与時間	症例数	投与量 (mg)		アトロピン 追加	心拍数 (bpm、平均値 ± SEM)					
		ネオスチグミン	アトロピン		0 分後	2 分後	4 分後	6 分後	8 分後	10 分後
10 秒	29	2.5	1.2	0/29	84 ± 2	93 ± 3 ^a	83 ± 4	79 ± 4	75 ± 4 ^a	78 ± 4
1 分	20			0/20	82 ± 3	91 ± 4	76 ± 4	68 ± 4 ^b	66 ± 5 ^a	66 ± 4
3 分	30			0/30	79 ± 3	81 ± 3	83 ± 4	74 ± 3	72 ± 3	72 ± 4
5 分	20			0/20	83 ± 4	81 ± 4	81 ± 4	79 ± 5	74 ± 5	71 ± 5

表 投与時間の違いによる心拍数の変化 (体重当たりの投与量)

投与時間	症例数	投与量 (mg)		アトロピン 追加	心拍数 (bpm、平均値 ± SEM)					
		ネオスチグミン	アトロピン		0 分後	2 分後	4 分後	6 分後	8 分後	10 分後
10 秒	28	0.050 /kg	0.025 /kg	0/28	82 ± 3	94 ± 3 ^b	79 ± 4	73 ± 4	68 ± 4 ^b	71 ± 5
1 分	20			0/20	81 ± 3	100 ± 3 ^c	83 ± 4	77 ± 5	75 ± 5	80 ± 6
3 分	29			0/29	81 ± 3	88 ± 3	85 ± 3	77 ± 4	73 ± 3	72 ± 4
5 分	20			3/20	86 ± 4	82 ± 3	78 ± 3	71 ± 3 ^b	62 ± 3 ^c	63 ± 4 ^c

Student の t 検定 a: p<0.05 b: p<0.01 c: p<0.001

有害事象 (因果関係についての記載はない) として、27 例で律動不整が認められたが、ほとんどが治療を要しなかった。5 分間投与群では 3 例が徐脈となり、治療のため硫酸アトロピンが追加投与

され、うち2例はその後、結節調律になった。

以上から、ネオスチグミンとアトロピンの混合薬の投与速度に関し、急速に静注するのではなく3分かけて緩徐に静注する方法が、心拍数の変化を最小限にする投与方法であると考えられている。

④ el Hakim M, *Anaesthesiol Reanim*, 12: 299-303, 1987 (5.3.5-6)

手術患者（15～80歳）を対象に、ネオスチグミンとアトロピンの混合薬の投与速度が心拍数、心調律及び血圧に与える影響を検討するため、並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、パンクロニウムで神経筋遮断した患者に、ネオスチグミン 50 µg/kg とアトロピン 25 µg/kg を1、2、3又は5分以上かけて混合して静注すると設定された。

総投与症例数は、80例（各群20例）であった。

各群における心拍数の変化は、下表のとおりであり、1、2及び5分間での投与群では心拍数の有意な増加又は減少が認められたが、3分間での投与群では有意な変動は認められなかった。また、血圧については、1分間での投与群で投与1分後に有意な収縮期血圧の上昇が認められたが、2、3及び5分間での投与群では有意な変動は認められなかった。

表 投与時間の違いによる心拍数の変化

投与時間	心拍数 (bpm、平均値 ± SEM)				
	投与前	投与1分後	投与3分後	投与5分後	投与10分後
1分以上	81.9 ± 2.03	94.5 ± 3.8**	93.5 ± 5.9**	81 ± 3.4	68.1 ± 2.9**
2分以上	81.1 ± 0.37	92.5 ± 1.6*	86.1 ± 3.4	80.2 ± 2.5	67.6 ± 4.3*
3分以上	95.6 ± 5	96.5 ± 8	86.6 ± 7	85.3 ± 15	77.9 ± 12
5分以上	92.6 ± 7	91 ± 4	82.9 ± 5	82.9 ± 5	69.3 ± 7*

*: p<0.05, **: p<0.01

有害事象は、律動不整が1、2、3及び5分間での投与群でそれぞれ50、35、20及び30%に認められ、1及び5分の8例は徐脈（心拍数50拍/分未満）のため、アトロピンが追加投与されている。

以上から、ネオスチグミンとアトロピンの混合薬の投与速度に関し、急速に静注するのではなく3分かけて投与することが、心拍数の変化を最小限にする投与方法であると考えられている。

⑤ 白井恵二ら, *麻酔*, 25: 386-390, 1976 (5.3.5-19)

呼吸、循環系に異常を認めない手術患者を対象に、ネオスチグミン及びアトロピンの投与方法による心拍数への影響を検討するため、並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、パンクロニウムで神経筋遮断した患者に、下表のいずれかの方法で投与すると設定された。

表 アトロピン及びネオスチグミンの投与方法

群	投与方法
I	ネオスチグミン 2.0 mg、アトロピン 1.0 mg を混合し1分間で静注
II	ネオスチグミン 2.0 mg、アトロピン 1.0 mg を混合し3分間で静注
III	ネオスチグミン 2.0 mg を1分間で静注、その直後にアトロピンを15秒間で静注
IV	アトロピン 1.0 mg を1分間で静注、3分後にネオスチグミン 2.0 mg を1分間で静注

総投与症例数は32例（各群8例）であった。

投与15分後までは1分おきに、以後30分まで5分おきにR-R間隔を測定して心拍数を算出した結果は下図のとおりであり、いずれの投与方法においても、心拍数は投与初期に増加し、その後減少

する経過を示したが、その変動はIV群で最も大きく、III群で最小であったが、III群と混合投与群（I及びII群）との間に有意差は認められなかった。

有害事象（因果関係については記載されていない）として、投与前値の30%以上の血圧下降（II群: 2例、III群: 1例）、結節調律（II群: 1例、IV群: 1例）、第1度A-Vブロック（II群: 1例）、S-T上昇（I群: 1例）が認められた。

以上から、心拍数変動を抑制するための手段として、混合投与（I及びII群）又はネオスチグミン投与直後に硫酸アトロピンを投与すること（III群）の有用性が示唆された。

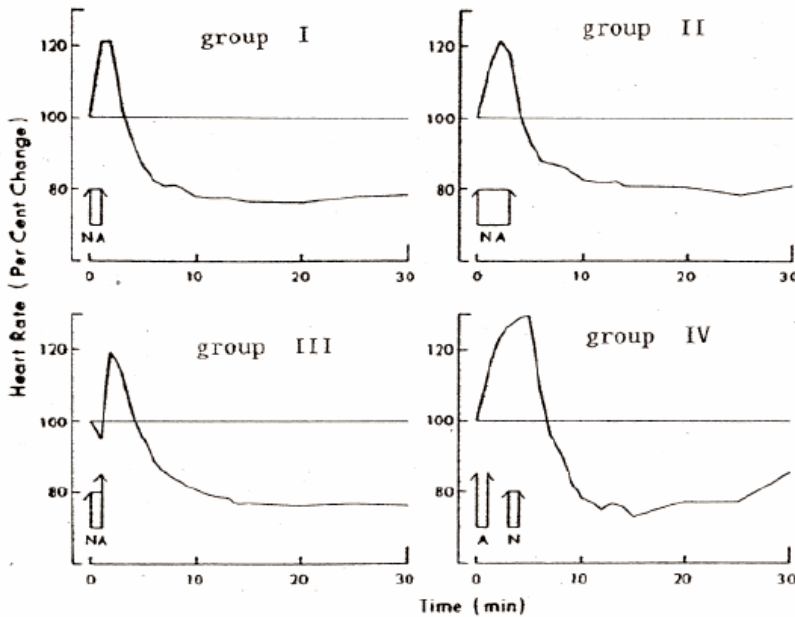


図 ネオスチグミン、アトロピンの心拍数に及ぼす影響
(投与前値に対する投与後の心拍数変動の百分率、n=8、N: ネオスチグミン、A: アトロピ)

以上から申請者は、投与タイミングのずれなどによるリスクも考慮すると、ネオスチグミンとアトロピンは、同時に緩徐に投与することが最も適切であると考えられることを説明した。

(4) 本邦におけるメチル硫酸ネオスチグミンと硫酸アトロピンの配合比率に関する調査 (5.3.5-54)

申請者により、国内医療施設（108施設）の麻酔科医（108名）に対して、メチル硫酸ネオスチグミンと硫酸アトロピンの配合比率に関するアンケート調査（2006年1月11日～2006年2月8日）が実施された。その結果、筋弛緩剤としては、非脱分極性筋弛緩剤の「臭化ベクロニウム（マスキュラックス®）」が主に使用され、そのリバースには「ワゴスチグミン」と「硫酸アトロピン」が使用されていた。薬剤の投与方法は「混合して投与」が82.9%（102/123例）と最も多く、配合比率は「2:1」が74.1%（100/135例）、「5:2」が10.4%（14/135例）であった。総液量は、「6 mL」が57.5%（77/134例）で最も多かった。

表 薬剤の投与方法について（複数回答可）

選択肢	回答数	回答数/全回答数	回答数/施設数(108)
混合して投与	102	82.9%	94.4%
別々に投与	17	13.8%	15.7%
その他	4	3.3%	3.7%
計	123	100.0%	

調査対象施設数：108施設、調査対象医師数：108名

表 配合比（ワゴスチグミン：アトロピン）について（複数回答可）

選択肢	回答数	回答数/全回答数	回答数/施設数(108)
2:1	100	74.1%	92.6%
5:2	14	10.4%	13.0%
1:1	5	3.7%	4.6%
その他	16	11.9%	14.8%
計	135	100.0%	

調査対象施設数：108施設、調査対象医師数：108名

(5) 非脱分極性筋弛緩剤の作用を拮抗するために、メチル硫酸ネオスチグミンと硫酸アトロピンを混合投与したその他の国内外の臨床報告

上記以外にも提出された公表文献のうち、国内外でネオスチグミンとアトロピンを混合して投与した主な臨床試験結果として、下記のようなものがあり、ネオスチグミンとアトロピンを2:1の割合で混合投与した場合の使用成績などが記載されている。

5.3.5-7: Salib Y et al, *Can J Anaesth*, 41: 908-912, 1994

5.3.5-8: Dhonneur G et al, *Anesth Analg*, 82: 134-138, 1996

5.3.5-9: Fuchs-Buder T et al, *Br J Anaesth*, 82: 61-65, 1999

5.3.5-20: 嶋武ら, *麻酔*, 26: 753-757, 1977

5.3.5-21: 岩崎寛ら, *麻酔*, 43: 885-888, 1994

5.3.5-22: Saitoh Y et al, *Anaesthesia*, 59: 750-754, 2004

<審査の概略>

(1) 本剤の投与が医学薬学上公知とすることの妥当性

機構は、ネオスチグミンとアトロピンの配合剤である本剤の投与が医学薬学上公知であると考えた根拠を整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①ネオスチグミンの非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に対する使用については、国内外の成書及び国内の「厚生労働省 医薬品等適正使用推進施行事業-麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン- (国内ガイドライン: 5.3.5-51)」において広く認識されており、国内においても既承認薬である。また、アトロピンについても、ネオスチグミン使用時のムスカリン作用を防止するために併用することが同様に広く認知されていること、②非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗におけるネオスチグミンとアトロピンの混合投与については、提示した文献 (5.3.5-1, 5.3.5-19, 5.3.5-25, 5.3.5-26) においてもその有用性が示されており、国内ガイドライン (5.3.5-51) においても、混合投与が推奨されていること、③本邦におけるネオスチグミンとアトロピンの配合比率に関する調査 (5.3.5-54) においても、ネオスチグミンとアトロピンの投与方法は「混合して投与」が 82.9% (102/123 例) で広く実施されており、配合比率は「2:1」が 74.1% (100/135 例) と最も多く、その有効性及び安全性については公知と考えられることを説明した。また申請者は、本剤は日本麻酔科学会からも要望されており (5.3.5-52)、医学的にも必要と考えられていることを説明した。

機構は、提出された資料から、国内の非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に、ネオスチグミンとアトロピンの混合投与が行われている実態は明らかであり、非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に対する有効性及び安全性については、国内外の成書、公表文献及びガイドライン等での記載から、広くコンセンサスが得られていると考えられ、本申請に関して医学薬学上公知と判断することについては特に大きな問題はないと考える。

(2) メチル硫酸ネオスチグミンと硫酸アトロピンの混合投与、配合比率の妥当性について

機構は、ネオスチグミンとアトロピンの混合投与やその投与量、配合比率、投与速度に関し、デー

タを整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

① メチル硫酸ネオスチグミンと硫酸アトロピンの混合投与について

Kjellberg Mらの報告(5.3.5-25)、Rosner Vらの報告(5.3.5-26)、Mirakhur RKらの報告(5.3.5-1)、白井らの報告(5.3.5-19)から、アトロピンの後にネオスチグミンを投与する方法は、投与初期の心拍数の増加とその後の減少によって心拍数の変動が大きくなること、混合投与及びネオスチグミンの後にアトロピンを投与する方法は、心拍数の変動を小さくするが、後者においてはアトロピンの投与時期が遅れることによって重篤な不整脈が生じる場合があるので、临床上ではネオスチグミンとアトロピンを混合して緩徐に投与する方法が推奨されていることを説明した。

② メチル硫酸ネオスチグミンと硫酸アトロピンの投与量及び配合比率について

Mirakhur RKらの報告(5.3.5-1)では、ネオスチグミン50 µg/kgに対し、アトロピン投与量は20~30 µg/kg(配合比が5:2~5:3)、Baurain MJらの報告(5.3.5-2)では、ネオスチグミン40 µg/kgに対し、アトロピン15~20 µg/kg(配合比が4:1.5~2:1)で十分な筋弛緩の回復が得られると考えられる。また、Baurain MJらの報告(5.3.5-5)から、ネオスチグミン40 µg/kgとアトロピン15 µg/kg(配合比が4:1.5)に対し、ネオスチグミンが相対的に少ない20 µg/kg(配合比が2:1.5)と相対的に多い80 µg/kg(配合比が8:1.5)では、筋弛緩の回復が十分に得られない場合があると考えられる。したがって、配合比が4:1.5~5:3であれば、投与後の心拍数の変動を抑え、筋弛緩状態からの十分な回復が得られると考えられることを説明した。

③ メチル硫酸ネオスチグミンと硫酸アトロピンの投与速度について

Harper KWらの報告(5.3.5-27)から、ネオスチグミンとアトロピンの混合投与において、1分間以内の投与では、投与初期の心拍数の上昇とそれに引き続く心拍数の低下が認められ、心拍数の変動が3分間投与よりも大きく、5分間投与では、投与直後から心拍数が低下し、徐脈によってアトロピンを追加投与する症例が見られた。3分間投与で心拍数の変動と徐脈の発生が抑えられたことについては、el Hakim Mらの報告(5.3.5-6)でも同様であり、白井ら(5.3.5-19)の国内報告でも、臨床においては、心拍数の変動を抑えるためにゆっくり(3分間程度)投与することを推奨していることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、ネオスチグミンとアトロピンの配合比率は4:1.5~5:3になることが文献によって示されたが、今回の申請用法・用量での配合比率(2:1)はこの範囲に含まれるものであり、国内ガイドラインでの記載(2:1)(5.3.5-51)や国内での使用実態(5.3.5-54)とも合致していること、また混合投与の投与速度については、心拍数の変動、徐脈の発生を避けるために、2~3分間をかけて緩徐に静注することが重要であり、今回の申請用法・用量においても緩徐に静注する旨を記載しており、国内ガイドラインでの記載(5.3.5-51)と同様であることを説明し、今回申請した用法・用量は適切であると考えられる旨を説明した。

機構は、ネオスチグミンとアトロピンの混合投与による有用性は、申請者の提出した文献から示されており、その配合比率については、詳細に検討されていないものの、提出された結果より2:1という配合比率については適正な範囲内にあり、国内ガイドラインでの記載や国内での使用実態を踏まえると、今回申請された用法・用量について、特に大きな問題はないと考える。

(3) 安全性について

① 全般的な安全性について

機構は、ネオスチグミンとアトロピン混合投与で認められた有害事象の一覧を提示した上で、混合投与により新たな有害事象が生じる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の臨床報告で認められたネオスチグミンとアトロピン混合投与で認められた有害事象を下表で提示するとともに、データベース(JMEDPLUS(1981~2005)、JAPICDOC(1983~2005)、医学中央雑誌(1983~2005))に基づきネオスチグミンとアトロピンを投与した国内症例での副作用を提示し、報告された有害事象は、いずれもネオスチグミン及びアトロピンの投与で報告された既知の事象であり、混合投与により新たな有害事象が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

表 海外臨床報告

資料番号	投与量		症例数	有害事象(症例数)
	ネオスチグミン	アトロピン		
5.3.5-6	50 µg/kg	25 µg/kg	80 例	徐脈によりアトロピン追加(8例)、処置を要しない律動不整(27例)
5.3.5-9	20 µg/kg	10 µg/kg	24 例	投与前の心拍数を20%下回る徐脈(9例)
5.3.5-10	2.5 mg	1.2 mg	10 例	一過的な食道括約筋の機能低下(頻度の記述無し)
5.3.5-15	5.0 mg	1.8 mg	20 例	徐脈(2例)、口咽頭分泌過剰(6例)、不整脈(7例)
5.3.5-16	5.0 mg	1.8 mg	28 例	口咽頭分泌過剰*
5.3.5-16	5.0 mg	1.2 mg	30 例	口咽頭分泌過剰*

*口咽頭分泌過剰は合計で17例に認められている

表 国内臨床報告

資料番号	投与量		症例数	有害事象
	ネオスチグミン	アトロピン		
5.3.5-19	2.0 mg	1.0 mg	32 例	投与前血圧の30%以上の低下(7例) 房室結節リズム(2例) 第1度の洞房ブロック(1例) S-T上昇(1例)
5.3.5-20	1.0 mg	0.5 mg	20 例	ネオスチグミン追加(6例)
5.3.5-24	50 µg/kg	20 µg/kg	36 例	徐脈によりネオスチグミン追加(6例)

機構は、国内外の臨床報告及びデータベース調査の結果から、混合投与により新たな有害事象が生じる可能性は低く、ネオスチグミンとアトロピンは既に広く臨床応用されており、その混合投与についても本邦で実施されている現状があることを考慮すると、本剤の承認に関し、安全性上特に大きな問題はないと考える。

② メチル硫酸ネオスチグミンと硫酸アトロピンを2:1の配合で投与すべきでない患者群等について

機構は、基礎疾患等によりネオスチグミンとアトロピンの2:1という配合比率が適切ではないと考えられる症例について、文献情報等を精査し、注意喚起が必要でないか申請者に説明を求めた。

申請者は、ネオスチグミンとアトロピンを2:1の配合比率で投与した後、ネオスチグミン又はアトロピンの追加投与が必要であった症例、徐脈や不整脈等の副作用が認められた症例(5.3.5-6、9、19、20、27、35、37及び42)について整理した結果を下表のように提示した。

表 配合比率 2:1 の症例（追加投与及び副作用が認められた症例）

投与量 ^{*1}	投与方法 ^{*2}	追加投与	対象・患者背景	副作用（発現例数/症例数）	資料番号
N:50 µg/kg A:25 µg/kg	混合, 1分	アトピン追加	痙攣（てんかん）患者	徐脈, 律動不整(10/20)	5.3.5-6
	混合, 2分	記載なし		律動不整(7/20)	
	混合, 3分	記載なし		律動不整(4/20)	
	混合, 5分	アトピン追加		徐脈, 律動不整(6/20)	
N:20 µg/kg A:10 µg/kg	(混合)	記載なし	120分以上の選択的手術を受ける ASA 分類 I 又は II の患者	徐脈(9/48)	5.3.5-9
N:2.0 mg A:1.0 mg	混合, 1分	記載なし	呼吸・循環器系に異常を認めない手術患者	S-T 上昇(1/8)	5.3.5-19
	混合, 3分	記載なし		血圧下降(2/8), 洞調律(1/8), 1度房室ブロック(1/8)	
	N→直後 A	記載なし		血圧下降(1/8)	
	A→3分後 N	記載なし		洞調律(1/8)	
N:1.0 mg A:0.5 mg	混合	ネオスチグミン追加	一般状態の比較的良好な成人で、神経筋疾患や代謝障害の認められない下腹部手術患者	記載なし	5.3.5-20
N:30 µg/kg A:15 µg/kg	A→10分後 N	記載なし	心電図と胸部 X 線撮影を含む術前検査に基づき、心血管機能が正常と推定された患者	期外収縮	5.3.5-25
	A→2分後 N	記載なし		期外収縮	
	混合, 15秒	記載なし		期外収縮	
	混合, 5分	記載なし		期外収縮	
	N→直後 A	記載なし		期外収縮	
	N→2分後 A	記載なし		期外収縮, 心停止(2/20), 房室ブロック(3/20) 興奮中枢移動性不整脈(9/20)	
N:50 µg/kg A:25 µg/kg	混合, 10秒	記載なし	中程度から重大な婦人科、一般外科及び耳鼻咽喉科の手術を予定している健康成人患者	律動不整	5.3.5-27
	混合, 1分	記載なし			
	混合, 3分	記載なし		徐脈, 結節調律, 律動不整	
	混合, 5分	アトピン追加			
N:1.0 mg A:0.5 mg	混合, 3分	アトピン追加	総胆管結石で胆嚢摘出術術前検査: 1度房室ブロック・左室肥大を認めた	2度房室ブロック(1/1)	5.3.5-35
N:1.0 mg A:0.5 mg	混合	アトピン追加	右卵巣嚢腫で複式単純子宮全摘術術前検査: 徐脈と1度房室ブロックを認めた	徐脈(1/1), Wenkebach 型房室ブロック(1/1) 1度房室ブロック(1/1)	5.3.5-37
N:2.0 mg A:1.0 mg	混合	アトピン追加	胆石症で開腹胆嚢摘出術術前検査: 異常なし	徐脈(1/1)	5.3.5-42

*1 N: ネオスチグミン投与量 A: アトロピン投与量

*2 A→N: アトロピン投与後、ネオスチグミンを投与、

N→A: ネオスチグミン投与後、アトロピンを投与

その上で申請者は、これらの症例は、ネオスチグミンとアトロピンを緩徐でない速度や5分以上かけて投与したこと及びネオスチグミンの投与量不足が原因であり、2:1の配合比率が不適切なことに起因するものではないと考えられることを説明した。また申請者は、表に示した対象・患者背景より、徐脈、期外収縮及び房室ブロック等の副作用発現は、特定の基礎疾患に起因するというような傾向は認められておらず、ほとんどの症例における副作用は一過性であったが、術前検査にて1度房室ブロックを認めた症例（資料番号 5.3.5-35 及び 5.3.5-37）では、ネオスチグミンとアトロピン投与後、2度房室ブロック（Wenkebach 型）への移行が認められ、その後も一方の症例においては徐脈発作が繰り返し確認されていることを説明した。以上から、国内外の文献調査において、2:1の配合比率が不適切な症例は確認されていないと考えるが、術前に不整脈（房室ブロック）のある患者については、ネオスチグミンとアトロピンの投与により症状を悪化させる可能性があり、慎重に投与する必要がある旨を、添付文書に追記し、注意喚起することを説明した。

機構は、ネオスチグミン及びアトロピンを混合して投与することが適切ではない患者について検討

し説明するよう申請者に求めた。

申請者は、喘息患者ではネオスチグミンのムスカリン作用により喘息発作を誘発するおそれがあるため、アトロピンを投与した後に、ネオスチグミンを投与する方法を推奨する報告（岩月賢一ら、*臨床麻酔*, 6: 338-339, 1982）があるが、同報告では 20 µg/kg のアトロピンに 40 µg/kg のネオスチグミンを併用する場合には、喘息発作が生じる可能性は低いことも述べられていることを説明した上で、喘息患者については、添付文書の「慎重投与」の項で記載し、注意喚起していることを説明した。

機構は、ネオスチグミンとアトロピンが既に広く臨床応用されている状況を踏まえると、安全性上特に新たな問題が生ずる可能性は低く、注意喚起における記載は、既承認のネオスチグミンやアトロピンと同様とすることが適切と考えており、不整脈を合併する患者等に本剤を投与する際に注意が必要であることは言うまでもなく、既承認のネオスチグミンやアトロピンにおいても特に記載はないことから、本剤において記載を追加する必要性は現時点で低いと考える。

なお機構は、本剤の最小用量として、申請時には、1回 1.0 mg と設定されているが、既承認であるメチル硫酸ネオスチグミン（ワゴスチグミン[®]注）の最小用量は 1回 0.5 mg であり、海外での用法・用量等も考慮すると、本剤の最小用量についても 1回 0.5 mg と設定すべきではないかと考え対応を求めたところ、申請者は了承した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

Ⅳ. 機構の総合評価

提出された資料（公表文献等）から、本剤の非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に対する効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 20 年 3 月 25 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）用法・用量について

機構は、本剤は配合剤であることから、用法・用量をメチル硫酸ネオスチグミンの投与量のみでなく、硫酸アトロピンの投与量についても記載するよう申請者に対応を求め、用法・用量における記載が変更された。また、一般名については平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査第 0331013 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う一般的名称（JAN）の取扱いについて」に基づき、申請時の「メチル硫酸ネオスチグミン」は「ネオスチグミンメチル硫酸塩」に、「硫酸アトロピン」は「アトロピン硫酸塩水和物」に変更されている。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。なお、本剤については新医療用配合剤であるが、配合されている各成分（ネオスチグミン及びアトロピン）は既承認で、これらの成分を混合して投与することは、既に広く臨床応用されており、本剤の承認により特に新たな問題が生じる可能性は低いことから、本剤に対して再審査期間を設定する必要はないと判断した。

[効能・効果]	非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗
[用法・用量]	通常、成人には 1 回 1.5～6 mL（ネオスチグミンメチル硫酸塩として 0.5～2.0 mg、アトロピン硫酸塩水和物として 0.25～1.0 mg）を緩徐に静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。