



| |
|-----------------|
| 貯法: 室温保存 |
| 使用期限: 容器、外箱に表示 |
| 注意: 取扱い上の注意の項参照 |

| | | |
|----------------------|----------------|---------------|
| 日本標準商品分類番号 871233 | | |
| | アトワゴリバース静注シリンジ | |
| | 3mL | 6mL |
| 承認番号 | 22000AMX01703 | 22000AMX01704 |
| 薬価収載 | 2008年9月 | 2008年9月 |
| 販売開始 | 2008年10月 | 2008年10月 |
| 再審査結果 | 2014年9月 | 2014年9月 |

劇薬
処方箋医薬品注)

副交感神経興奮剤

アトワゴリバース® 静注シリンジ **3mL**
AtvagoReverse® Intravenous Injection Syringe 3mL

劇薬
処方箋医薬品注)

アトワゴリバース® 静注シリンジ **6mL**
AtvagoReverse® Intravenous Injection Syringe 6mL

【警告】

非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に本剤を静脈内注射するにあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤の作用及び使用法について熟知した医師のみが使用すること。

【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。〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 迷走神経緊張症の患者〔迷走神経興奮作用を有する。〕
- (4) 脱分極性筋弛緩剤(スキサメトニウム塩化物水和物)を投与中の患者〔「3. 相互作用」の項参照〕
- (5) 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕
- (6) 前立腺肥大による排尿障害のある患者〔抗コリン作用による膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により、排尿困難を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 麻痺性イレウスの患者〔抗コリン作用により消化管運動を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕

3. 徐脈がある場合には、本剤投与前にアトロピン硫酸塩水和物を投与して脈拍を適度に増加させておくこと。
4. 血圧降下、徐脈、房室ブロック、心停止等が起こることがあるのでアトロピン硫酸塩水和物0.5~1.0mgを入れた注射器をすぐ使えるようにしておくこと。これらの副作用があらわれた場合には、アトロピン硫酸塩水和物等を追加投与すること。
〔「4. 副作用」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 開放隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕
- (2) 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。〕
- (3) 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ことがある。また、抗コリン作用により、頻脈、体温上昇等の交感神経興奮様症状が増強するおそれがある。〕
- (4) 冠動脈閉塞のある患者〔冠動脈を収縮させることがある。〕
- (5) 徐脈のある患者〔徐脈を更に増強させるおそれがある。〕
- (6) うっ血性心不全のある患者〔抗コリン作用により、心拍数が増加し、心臓に過負荷をかけることがあるため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 重篤な心疾患のある患者〔心筋梗塞に併発する徐脈、房室伝導障害には、アトロピンはときに過度の迷走神経遮断効果として心室頻脈、細動を起こすことがある。〕
- (8) 消化性潰瘍の患者〔胃酸分泌を促進させることがある。〕
- (9) 潰瘍性大腸炎の患者〔中毒性巨大結腸があらわれることがある。〕
- (10) 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。〕
- (11) 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。〕
- (12) 重篤な腎機能低下のある患者〔本剤の排泄が遅延し、作用が増強・持続するおそれがある。〕
- (13) 前立腺肥大のある患者〔抗コリン作用による膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により、排尿困難を悪化させるおそれがある。〕
- (14) 高温環境にある患者〔抗コリン作用により発汗抑制が起こり、体温調節が困難になるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

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2mg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0.5~1mg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。

【組成・性状】

〈成分・分量〉

1シリンジ中

| | | アトワゴリバース静注シリンジ3mL | アトワゴリバース静注シリンジ6mL |
|------|---------------|-------------------|-------------------|
| 有効成分 | ネオスチグミンメチル硫酸塩 | 1.0 mg | 2.0 mg |
| | アトロピン硫酸塩水和物 | 0.5 mg | 1.0 mg |
| 添加物 | 塩化ナトリウム(等張化剤) | 27 mg | 54 mg |
| | 希塩酸(pH調節剤) | 適量 | 適量 |

〈性状〉

| | |
|------|----------------|
| 性状 | 無色澄明の液 |
| pH | 3.5~4.5 |
| 浸透圧比 | 約1(生理食塩液に対する比) |

【効能又は効果】

非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗

【用法及び用量】

通常、成人には1回1.5~6mL(ネオスチグミンメチル硫酸塩として0.5~2.0mg、アトロピン硫酸塩水和物として0.25~1.0mg)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。
(「操作方法」の項参照)

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の投与は、筋弛緩モニターによる回復又は自発呼吸の発現を確認した後に行うこと。
2. 本剤は特別な場合を除き、15mL(ネオスチグミンメチル硫酸塩として5mg、アトロピン硫酸塩水和物として2.5mg)を超えて投与しないこと。

(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，ネオスチグミンメチル硫酸塩の投与量を増加する。

3. 相互作用

(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、レラキシン) | 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。 |

(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。 |
| 抗コリン作用を有する薬剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 イソニアジド 抗ヒスタミン剤 | 抗コリン作用(口渇、便秘、麻痺性イレウス、尿閉等)が増強することがある。 併用する場合には、定期的に臨床症状を観察し、用量に注意する。 | 相加的に作用(抗コリン作用)を増強させる。 |
| MAO阻害剤 | 抗コリン作用が増強することがある。 異常が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行う。 | MAO阻害剤は抗コリン作用を増強させる。 |
| ジギタリス製剤 ジゴキシン等 | ジギタリス中毒(嘔気、嘔吐、めまい、徐脈、不整脈等)があらわれることがある。定期的にジギタリス中毒の有無、心電図検査を行い、必要に応じてジギタリス製剤の血中濃度を測定し、異常が認められた場合には、ジギタリス製剤の減量若しくは投与を中止する。 | ジギタリス製剤の血中濃度を上昇させる。 |
| ブラリドキシム ヨウ化メチル (PAM) | 混注により本剤の薬効発現が遅延することがある。 併用する場合には、混注を避け定期的に臨床症状を観察し、用量に注意する。 | ブラリドキシムヨウ化メチルの局所血管収縮作用が本剤の組織移行を遅らせる。 |

* 4. 副作用

市販後の使用成績調査における安全性解析対象症例300例中、副作用発現症例は4例(1.33%)であり、内訳は、発疹2件(0.67%)、紅斑1件(0.33%)、悪心1件(0.33%)であった(再審査終了時)。

(1)重大な副作用

1)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0.5～1mg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。

2)不整脈(頻度不明)：心室性期外収縮，心室頻拍，心房細動等の不整脈や心停止が起こることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し，心肺蘇生及び抗不整脈剤投与等適切な処置を行うこと。本剤による徐脈，房室ブロック，心停止等の過度のコリン作動性反応があらわれた場合にはアトロピン硫酸塩水和物を投与すること。

3)ショック，アナフィラキシー(頻度不明)：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，頻脈，全身潮紅，発汗，顔面浮腫等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

本剤(ネオスチグミンメチル硫酸塩及びアトロピン硫酸塩水和物の配合剤)による副作用は下記のとおりである。

| 1%未満 | |
|------|-------|
| 過敏症 | 発疹，紅斑 |
| 消化器 | 悪心 |

なお，ネオスチグミンメチル硫酸塩及びアトロピン硫酸塩水和物では，それぞれ下記の副作用が認められている。

| | ネオスチグミンメチル硫酸塩 | | アトロピン硫酸塩水和物注2 |
|-------|---------------|--|------------------|
| | 5%以上又は頻度不明 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 | 過敏症状注1 | | 発疹 |
| 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 | 頭痛，頭重感，記銘障害 |
| 消化器 | 腹痛 | 唾液の分泌過多，悪心・嘔吐，下痢 | 口渇，悪心，嘔吐，嚥下障害，便秘 |
| 循環器 | | 血圧降下，徐脈，頻脈 | 心悸亢進 |
| 呼吸器 | | 気管支痙攣，気道分泌の亢進 | 呼吸障害 |
| 泌尿器 | | | 排尿障害 |
| 眼 | | 縮瞳 | 散瞳，視調節障害，緑内障 |
| その他 | | | 顔面潮紅 |

注1) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 副作用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。

5. 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こと，抗コリン作用による緑内障，記銘障害，口渇，排尿困難，便秘等があらわれやすいので，減量するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1)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。また，胎児に頻脈等を起こすことがある。]
- (2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[新生児に頻脈等を起こすことがある。また，乳汁分泌が抑制されることがある。]

* 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

過量投与により，本剤の各成分に基づく以下の徴候，症状があらわれることがある。その場合には，適切に処置を行うこと。

(1)ネオスチグミンメチル硫酸塩

徴候、症状：徐脈、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。〔「2. 重要な基本的注意」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0.5～1mgを静脈内注射する。更に、必要に応じて気管挿管等により気道を確保し、人工呼吸を行う。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕

(2)アトロピン硫酸塩水和物

徴候、症状：頻脈、心悸亢進、口渴、散瞳、近接視困難、嚥下困難、頭痛、熱感、排尿障害、腸蠕動の減弱、不安、興奮、せん妄等を起こすことがある。

処置：重度な抗コリン症状には、コリンエステラーゼ阻害薬ネオスチグミンの0.5～1mgを筋注する。必要に応じて2、3時間ごとに繰り返す。

9. 適用上の注意

静脈内注射にあたっては、緩徐に静脈内注射すること。

10. その他の注意

- (1)カルシウム拮抗剤(ジルチアゼム)投与中の患者にネオスチグミンメチル硫酸塩を静脈内注射して房室ブロックがあらわれたとの報告がある¹⁾。
- (2) β 遮断剤(アテノロール、プロプラノロール)投与中の患者にネオスチグミンメチル硫酸塩を静脈内注射して、徐脈、低血圧があらわれたとの報告がある²⁾。
- (3)神経筋遮断作用のある抗生物質(アミノグリコシド系、ポリペプチド系等)等の薬剤は筋弛緩作用を有する^{3)、4)}ため、ネオスチグミンメチル硫酸塩の筋弛緩拮抗作用を減弱させることがある。
- (4)本剤は肺胞内ハロタン濃度が高い間は投与しないこと⁵⁾。

【薬物動態】

1. ネオスチグミンメチル硫酸塩

- ・半減期は0.015～0.14時間(分布相)及び0.38～2時間(消失相)である(ヒトでの試験成績：0.65～1.12時間(消失相))^{6)～8)}。
- ・クリアランス及び分布容積は、それぞれ11mL/min/kg及び0.53～1.56L/kg⁸⁾。
- ・腎疾患において半減期は延長する⁶⁾。
- ・ヒト血清アルブミンへの結合率は15～25%⁶⁾。
- ・中枢神経系への移行は少ない⁶⁾。
- ・胎盤を通過する^{6)、8)}。
- ・主排泄経路は尿中であり、投与放射活性の約80%が24時間以内に尿中に排泄され、投与量の約50%が未変化体、15%が3-hydroxyphenyltrimethylammoniumである(ヒトでの試験成績)^{6)、8)}。
- ・生体内ではコリンエステラーゼや非特異的エステラーゼより加水分解を受け、肝臓においても代謝される^{6)～10)}。
- ・乳汁への移行はとて少ない量である^{6)、8)}。

2. アトロピン硫酸塩水和物

- ・血中から速やかに消失し(半減期は2～5時間)、全身に分布する^{11)～14)}。
- ・クリアランス及び分布容積は、それぞれ6.4～8mL/min/kg及び1～6L/kg(ヒトでの試験成績：クリアランス6.4mL/min/kg, 分布容積1L/kg)^{14)、15)}。
- ・血漿蛋白結合率は約50%^{11)、14)}。
- ・血液-脳関門を通過する^{11)、14)}。
- ・血液-胎盤関門を通過する(ヒトでの試験成績を含む)^{11)、12)、14)}。
- ・主排泄経路は尿中であり、投与後4時間以内に投与量の半分が、24時間以内に約90%が尿中に排泄される。呼気中には排泄されず、糞中への排泄は0.5%以下である(ヒトでの試験成績)^{11)、12)、14)、15)}。
- ・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(ヒトでの試験成績)^{11)、12)、14)、15)}。
- ・痕跡程度の量が乳汁中、その他種々分泌液中に検出される(ヒトでの試験成績を含む)^{11)～14)}。

【臨床成績】

本剤の非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に対する臨床試験は実施されていない。

収集した国内3文献において、ネオスチグミンメチル硫酸塩による非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗効果(臨床成績)を評価した症例は66例であり、非脱分極性筋弛緩剤の作用に拮抗した率(有効率)は90.9%(60例)であった^{16)～18)}。

【薬効薬理】

1. ネオスチグミンメチル硫酸塩

コリンエステラーゼと結合し、酵素活性を一時的に不活性化し、アセチルコリンの分解を抑制することで、間接的にアセチルコリンの作用を増強する。更に、自らもアセチルコリン様の作用を有するコリン作動薬(副交感神経興奮薬)である。非脱分極性(競合性)神経筋接合部遮断薬の骨格筋における遮断作用と拮抗する^{19)、20)}。

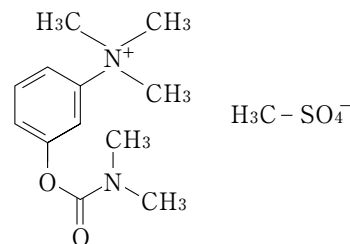
2. アトロピン硫酸塩水和物

アセチルコリン、ムスカリン様薬物に対し競合的拮抗作用をあらわす(抗コリン作用)。この作用は、平滑筋、心筋及び外分泌腺のムスカリン受容体に対し特に選択性が高く、消化管、胆管、膀胱、尿管等の攣縮を緩解するとともに、唾液、気管支粘膜、胃液、腓液等の分泌を抑制する。心臓に対し、低用量では通常徐脈があらわれるが、高用量では心拍数を増加させる^{21)～23)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. 一般名：Neostigmine Methylsulfate (ネオスチグミンメチル硫酸塩)
化学名：N-(3-Dimethylcarbamoyloxy)-N,N,N-trimethylanilinium methyl sulfate

構造式：



分子式：C₁₃H₂₂N₂O₆S

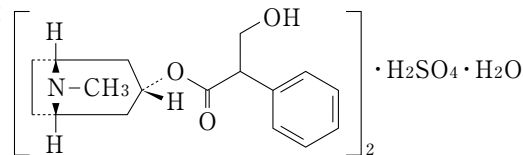
分子量：334.39

性状：白色の結晶性の粉末である。

水に極めて溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(95)に溶けやすい。

2. 一般名：Atropine Sulfate Hydrate (アトロピン硫酸塩水和物)
化学名：(1R, 3r, 5S)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl[(2RS)-3-hydroxy-2-phenyl]propanoate hemisulfate hemihydrate

構造式：



分子式：(C₁₇H₂₃NO₃)₂ · H₂SO₄ · H₂O

分子量：694.83

性状：無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、おいはない。水又は酢酸(100)に極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。光によって変化する。

【取扱い上の注意】

- 本剤はシリンジポンプでは使用しないこと。
- プリスター包装内は滅菌しているため、使用時まで開封しないこと。
- プリスター包装は開封口から静かに開けること。
- プリスター包装から取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。ガasketが変形し、薬液が漏出する

おそれがある。

- シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- 内容液が漏れている場合や、内容液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
- キャップを外した後、シリンジ先端部には触れないこと。
- 開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
- シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
- 注射針等は針刺しや感染防止に留意し、安全な方法で廃棄すること。

【包装】

アトワゴリバース静注シリンジ 3mL × 10本

アトワゴリバース静注シリンジ 6mL × 10本

【主要文献】

- 1) 最首俊夫ほか：臨床麻酔。1994；**18**(2)：245-247.
- 2) Eldor J. et al.：Anaesthesia。1987；**42**：1294-1297.
- 3) 鈴木太編：筋弛緩薬の臨床，克誠堂出版，東京。1994：107-118.
- 4) 稲田豊ほか編：最新麻酔科学 上，改訂第2版，克誠堂出版，東京。1995：526-532.
- 5) 稲田豊ほか編：最新麻酔科学 上，改訂第2版，克誠堂出版，東京。1995：377-395.
- 6) Parfitt K. ed.：Martindale The complete drug reference, 32th ed.：The pharmaceutical press, London. 1999：1393-1395.
- 7) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書，第11版，廣川書店，東京。2007：246-265.
- 8) Dollery SC. ed.：Therapeutic Drugs, 1st ed, Churchill Livingstone Inc, New York. 1991：N48-N51.

- 9) 日本薬局方 医薬品情報：株式会社じほう，東京。2006：1247-1250.
- 10) Bertram GK. ed.：Basic & Clinical Pharmacology, 9th ed, The McGaw-Hill Companies Inc, New York. 2001：94-107.
- 11) 日本薬局方 医薬品情報：株式会社じほう，東京。2006：71-74.
- 12) Reynolds JEF. ed.：Martindale The ExtraPharmacopoeia, 28th ed.：The pharmaceutical press, London. 1982：289-291.
- 13) 藤原元始ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書，第8版，廣川書店，東京。1992：177-187.
- 14) Dollery SC. ed.：Therapeutic Drugs, 1st ed, Churchill Livingstone Inc, New York. 1991：A162-A167.
- 15) 第15改正日本薬局方解説書：廣川書店，東京。2006：C163-C168.
- 16) 岩崎寛ほか：麻酔。1994；**43**(6)：885-888.
- 17) 嶋武ほか：麻酔。1977；**26**(7)：753-757.
- 18) Saitoh Y. et al.：Anaesthesia。2004；**59**：750-754.
- 19) 藤原元始：臨床薬理学大系 第5巻，中山書店，東京。1964：52-71.
- 20) Riker WF. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1946；**88**：58-66.
- 21) 藤原元始：臨床薬理学大系 第5巻，中山書店，東京。1964：71-90.
- 22) 貫文三郎：臨床薬理学大系 第6巻，中山書店，東京。1969：333-337.
- 23) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書，第11版，廣川書店，東京。2007：221-245.

【文献請求先】

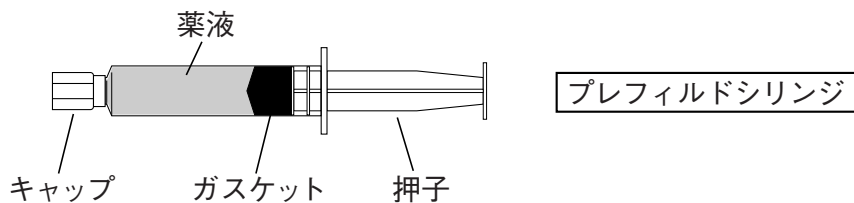
テルモ株式会社 コールセンター

〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

TEL 0120-12-8195

【操作方法】

〈各部の名称〉



TERUMO

製造販売元：テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号