

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

アトワゴリバーズTM 静注シリンジ 6mL

アトワゴリバーズTM 静注シリンジ 3mL

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	本文IV－2 製剤の組成参照
一般名	和名：ネオスチグミンメチル硫酸塩（JAN） アトロピン硫酸塩水和物（JAN） 洋名：Neostigmine Methylsulfate（JAN） Atropine Sulfate Hydrate（JAN）
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：2008年7月16日 薬価基準収載年月日：2008年9月12日 発売年月日：2008年10月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：テルモ株式会社
医療情報担当者の 連絡先	TEL. FAX.
問い合わせ窓口	テルモ・コールセンター 0120-12-8195（9：00～17：45 土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.terumo.co.jp/medical/login.html

本IFは2019年6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、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 ー 日本病院薬剤師会 ー

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。この変更にあわせて、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の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

1. 開発の経緯 ……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ……1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 ……………2
2. 一般名 ……………2
3. 構造式又は示性式 ……………2
4. 分子式及び分子量 ……………3
5. 化学名（命名法） ……………3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 ……3
7. CAS 登録番号 ……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ……………5
3. 有効成分の確認試験法 ……………5
4. 有効成分の定量法 ……………5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ……………6
2. 製剤の組成 ……………6
3. 注射剤の調製法 ……………7
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 ……………7
5. 製剤の各種条件下における安定性 …7
6. 溶解後の安定性 ……………7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ……………7
8. 生物学的試験法 ……………7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ……7
10. 製剤中の有効成分の定量法 ……7
11. 力価 ……………7
12. 混入する可能性のある夾雑物 ……7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ……………7
14. その他 ……………8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ……………9
2. 用法及び用量 ……………9
3. 臨床成績 ……………10

VI. 薬物薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ……………12
2. 薬理作用 ……………12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ……………13
2. 薬物速度論的パラメータ ……………13
3. 吸収 ……………14
4. 分布 ……………14
5. 代謝 ……………15
6. 排泄 ……………16
7. トランスポーターに関する情報 ……16
8. 透析等による除去率 ……………16

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 ……………17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ……………17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ……………18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ……………18
5. 慎重投与内容とその理由 ……………18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ……………20
7. 相互作用 ……………20
8. 副作用 ……………22
9. 高齢者への投与 ……………25
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 ……25
11. 小児等への投与 ……………25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ……25
13. 過量投与 ……………26

目 次

14. 適用上の注意	26
15. その他の注意	27
16. その他	27
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	28
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
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	30
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31
X I . 文献	
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
X III . 備考	
その他の関連資料	35

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ネオスチグミンメチル硫酸塩は、手術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るために使用される。この際、ムスカリン様作用を防止するためにアトロピン硫酸塩を併用するが、「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 改訂第 3 版」（日本麻酔科学会。以下、ガイドライン）では、ネオスチグミンメチル硫酸塩 1~2mg をアトロピン硫酸塩水和物 0.5~1mg とともに 2 : 1 の割合で混合し、緩徐に（2~3 分かけて）静注するほうが、アトロピンをネオスチグミン投与前に投与方法より、患者の脈拍数の変動が少なく有益であるとしている。

しかし、これらの医薬品を調製する際には、小容量（1mL 又は 4mL）のアンプル製剤を 3~6 本混合する必要があるが、調製過程における菌や異物の混入、混合量の過誤、混合薬剤の取り違い等が生じる可能性がある。

このため、平成 17 年 4 月 1 日、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メチル硫酸塩とアトロピン硫酸塩水和物を予め混合したプレフィルドシリンジ（以下、PFS）製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、弊社は、要望書に基づき、ネオスチグミンメチル硫酸塩とアトロピン硫酸塩水和物を 2 : 1 の割合で混合した PFS 製剤（容量 3mL 及び 6mL）を開発し、2008 年 7 月承認を取得、同年 10 月に上市した。

市販後、使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2014 年 9 月、薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は、ガイドラインに基づき、ネオスチグミンメチル硫酸塩とアトロピン硫酸塩水和物を 2 : 1 の割合で配合、要望書に基づき、容量を 3mL 及び 6mL とした PFS 製剤である。従来、医療現場において、用時混合が必要であった両薬剤を長期室温保存可能としており（テルモ株式会社 CTD 第 3 部 品質に関する文書より）、以下の特徴がある。

①医療従事者の業務負担軽減

- ・調製済みであるため、従来の調製操作が不要である。

②安全性への配慮

- ・調製済みであるため、異物混入や細菌汚染のリスクが減少する。
- ・針刺しやアンプルカット等によるケガの危険性が少ない。

③薬剤取り違い防止に寄与

- ・調製済みであるため、従来の調製操作時に発生していた薬剤の取り違いを起こすことがない。
- ・薬剤名、容量がシリンジに記載されている。

④使用成績調査の結果、副作用発現症例は 4 例（1.33%）で、発疹 2 件、紅斑 1 件、悪心 1 件であった。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意）」に関する項目 8. 副作用」参照）

⑤重大な副作用（頻度不明）は以下のとおりである。

- ・コリン作動性クリーゼ、不整脈、ショック、アナフィラキシー
- （「Ⅷ. 安全性（使用上の注意）」に関する項目 8. 副作用」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

AtvagoReverse Intravenous Injection Syringe 3mL

AtvagoReverse Intravenous Injection Syringe 6mL

(3) 名称の由来

アトロピン硫酸塩水和物 **Atropine Sulfate Hydrate** の配合目的（ネオスチグミンメチル硫酸塩による迷走神経 **vago** 興奮作用を減弱）及び本剤の使用目的（非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗 **reverse**）から命名した。

At+vago+Reverse+投与経路+剤型+容量

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ネオスチグミンメチル硫酸塩（JAN）〔日局〕

アトロピン硫酸塩水和物（JAN）〔日局〕

(2) 洋名（命名法）

Neostigmine Methylsulfate（JAN）〔日局〕

Atropine Sulfate Hydrate（JAN）〔日局〕

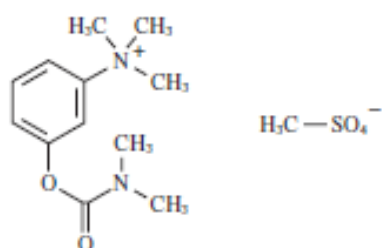
(3) ステム

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 -stigmine

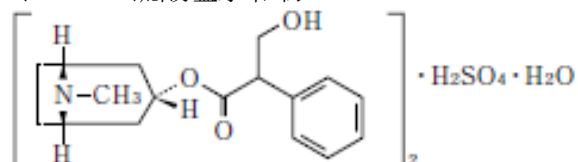
アトロピン誘導体 -trop

3. 構造式又は示性式

ネオスチグミンメチル硫酸塩



アトロピン硫酸塩水和物



4. 分子式及び分子量

ネオスチグミンメチル硫酸塩

分子式：C₁₃H₂₂N₂O₆S

分子量：334.39

アトロピン硫酸塩水和物

分子式：(C₁₇H₂₃NO₃)₂ · H₂SO₄ · H₂O

分子量：694.83

5. 化学名（命名法）

ネオスチグミンメチル硫酸塩

N-(3-Dimethylcarbamoyloxy)-*N,N,N*-trimethylanilinium methyl sulfate (IUPAC)

アトロピン硫酸塩水和物

(1*R*,3*r*,5*S*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl[(2*R**S*)-3-hydroxy-2-phenyl]propanoate hemisulfate hemihydrate (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

ネオスチグミンメチル硫酸塩

別名：メチル硫酸ネオスチグミン

アトロピン硫酸塩水和物

別名：アトロピン硫酸塩，硫酸アトロピン

7. CAS 登録番号

ネオスチグミンメチル硫酸塩：51-60-5

アトロピン硫酸塩水和物：5908-99-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ネオスチグミンメチル硫酸塩
白色の結晶性の粉末である。

アトロピン硫酸塩水和物
無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

ネオスチグミンメチル硫酸塩
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。

アトロピン硫酸塩水和物
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。

(3) 吸湿性

ネオスチグミンメチル硫酸塩
吸湿性である¹⁾。

アトロピン硫酸塩水和物
該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

ネオスチグミンメチル硫酸塩
融点: 145~149°C²⁾

アトロピン硫酸塩水和物
融点: 188~194°C (分解)³⁾

(5) 酸塩基解離定数

ネオスチグミンメチル硫酸塩
pKa: 12.0 (アンモニウム塩)¹⁾

アトロピン硫酸塩水和物
pKa: 9.8⁴⁾

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

ネオスチグミンメチル硫酸塩

pH：本品 1.0g を新たに煮沸して冷却した水 10mL に溶かした液の pH は 3.0～5.0 である²⁾。

アトロピン硫酸塩水和物

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ネオスチグミンメチル硫酸塩

光によって徐々に変化することがある¹⁾。

アトロピン硫酸塩水和物

光によって変化する。

3. 有効成分の確認試験法

ネオスチグミンメチル硫酸塩

日局「ネオスチグミンメチル硫酸塩」による。

アトロピン硫酸塩水和物

日局「アトロピン硫酸塩水和物」による。

4. 有効成分の定量法

ネオスチグミンメチル硫酸塩

日局「ネオスチグミンメチル硫酸塩」による。

アトロピン硫酸塩水和物

日局「アトロピン硫酸塩水和物」による。

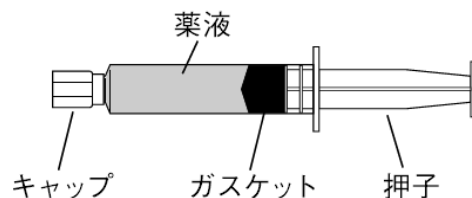
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

剤形の区別：溶液

外 観：プラスチック製のシリンジ容器にネオスチグミンメチル硫酸塩とアトロピン硫酸塩水和物の配合液が充填されている。



性 状：無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH : 3.5~4.5

浸透圧比：約 1 (生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

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	1.0mg	2.0mg
	アトロピン硫酸塩水和物	0.5mg	1.0mg
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

(2) 添加物

「(1) 有効成分 (活性成分) の含量」参照

(3) 電解質の濃度

塩化ナトリウムを 0.9%含有する (Na^+ : 154mEq/L, Cl^- : 154mEq/L).

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

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

試験名	保存条件	保存期間	試験結果
長期保存試験	25°C, 40%RH, 暗所, 無包装	39 カ月	すべての試験項目が規格内 であった
苛酷試験	25°C, 散光 (D65ランプ 照度2500lux), 無包装	20日 (総照度120万lux・hr)	すべての試験項目が規格内 であった

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)

pH 変動試験

規格 pH	試料 pH	0.1mol/L HCl (A)mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	変化所見
		0.1mol/L NaOH (B)mL			
3.5~4.5	4.02	(A) 10.0	1.18	2.84	—
		(B) 10.0	12.70	8.68	—

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

- ①USP「Neostigmine Methylsulfate」に準ずる.
- ②日局「アトロピン硫酸塩水和物」の確認試験 (1) による.

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

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

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗

2. 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。

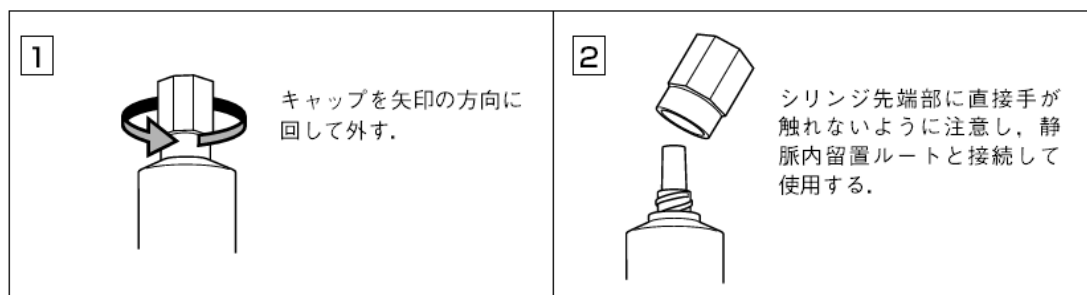
〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

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。
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。[「副作用」の項参照]

〈解説〉

1. 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩を非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に使用する際の「用法・用量に関連する使用上の注意」と同一の注意事項。
2. 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩を非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に使用する際の「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載されているネオスチグミンメチル硫酸塩の上限と同一になるよう、用量として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）と設定。
なお、ネオスチグミンメチル硫酸塩の投与量が5mgを超えると、徐脈、口咽頭分泌過剰、不整脈等の副作用が発現しやすいことが示唆されている^{5),6)}。
3. 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩を非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に使用する際の「用法・用量に関連する使用上の注意」と同一の注意事項。
4. 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩を非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に使用する際の「用法・用量に関連する使用上の注意」と同一の注意事項。
非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗に対し、ネオスチグミンメチル硫酸塩とアトロピン硫酸塩水和物を2：1で混合投与しても、相対的なアトロピン硫酸塩水和物不足による血圧降下、徐脈、房室ブロック、心停止等があらわれることがある⁷⁾。したがって、これらの緊急時に対応するため、アトロピン硫酸塩水和物をすぐ投与できる体制を整えておく必要がある。

〈参考〉
操作方法



3. 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^{8)~10)}。

（1）臨床データパッケージ

該当しない

（2）臨床効果

該当資料なし

（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)

2009年4月～2010年5月に、使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的に、連続調査方式により使用成績調査を実施し、以下の結果が得られた。

安全性：

安全性解析対象症例300例における副作用発現率は1.3%(4/300例)であり、副作用発現件数は発疹2件、紅斑及び悪心各1件であった。従来の方法(ネオスチグミン硫酸塩とアトロピン硫酸塩水和物の用時混合)と比べ、特に問題となる副作用は認められなかった。

有効性：

有効性解析対象症例は安全性解析対象症例300例がすべてであり、筋弛緩からの回復時間で有効性を評価した結果、 5.2 ± 5.2 分(平均値±標準偏差)となった。このうち、緊急手術時のASA分類「3」(3例)で、筋弛緩からの回復時間が 11.3 ± 7.2 分と長かった。しかし、ガイドラインのネオスチグミンメチル硫酸塩の項に「10分ほどでほぼ完全に筋弛緩剤の作用に拮抗する」と記載があり、臨床的に許容できると考えられることから、緊急手術時のASA分類の患者背景が临床上問題となる可能性は低いと判断した。

特別な背景を有する患者：

特別な背景を有する患者として、小児16例、高齢者117例、腎機能障害を有する患者9例、肝機能障害を有する患者11例の症例を収集したが、新たに留意すべき点は認められなかった。

本剤の配合比率及び投与速度の妥当性：

本剤(ネオスチグミン硫酸塩とアトロピン硫酸塩水和物の配合比2:1)への変更による各単剤の追加投与や、临床上問題となる事象は認められなかった。調査担当医師が筋弛緩からの回復時間について従来の方法と比較評価した結果は、「短縮された」10.3%(31/300例)、「特に変わらない」88.0%(264/300例)、「遷延した」0.3%(1/300例)、「判定不能」0.3%(1/300例)であった。「遷延した」の1例は、筋弛緩からの回復時間が15分であったが、担当医師により「他剤の影響もあり原因は不明」と評価された。したがって、本剤の配合比率は妥当と考えられた。

投与速度別の副作用発現率は、「ボラス投与」1.8%(3/165例)、「緩徐(目安2～3分)」0.8%(1/131例)、「2～3分よりもゆっくり」0%(0/4例)であり、本剤をボラス投与することにより副作用発現率が高くなったことから、用法・用量に従い、緩徐に投与することが必要と考えられた。

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

スコポラミン等のベラドンナアルカロイド

アミン型及び第4級アンモニウム塩型化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤（ネオスチグミンメチル硫酸塩とアトロピン硫酸塩水和物の配合剤）による試験は実施していない。参考として、各有効成分の一般的な知見を記載した。

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^{11),12)}。

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、膵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^{13)~15)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」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

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）による試験は実施していない。参考として、各有効成分の一般的な知見を記載した。

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

ネオスチグミンメチル硫酸塩

- ・ 0.015～0.14 時間（分布相）及び 0.38～2 時間（消失相）（ヒトでの試験成績：0.65～1.12 時間（消失相））^{16)~18)}
- ・ 腎疾患において半減期は延長する¹⁷⁾

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^{4),19)~21)}

(5) クリアランス

ネオスチグミンメチル硫酸塩

11mL/min/kg¹⁶⁾

アトロピン硫酸塩水和物

6.4~8mL/min/kg (ヒトでの試験成績：クリアランス 6.4mL/min/kg) ^{3),19)}

(6) 分布容積

ネオスチグミンメチル硫酸塩

0.53~1.56L/kg¹⁶⁾

アトロピン硫酸塩水和物

1~6L/kg (ヒトでの試験成績：分布容積 1L/kg) ^{3),19)}

(7) 血漿蛋白結合率

ネオスチグミンメチル硫酸塩

ヒト血清アルブミンへの結合率 15~25%¹⁷⁾

アトロピン硫酸塩水和物

約 50%^{4),19)}

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

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）による試験は実施していない。参考として、各有効成分の一般的な知見を記載した。

(1) 血液-脳関門通過性

ネオスチグミンメチル硫酸塩

中枢神経系への移行は少ない¹⁷⁾。

アトロピン硫酸塩水和物

血液-脳関門を通過する^{4),19)}。

(2) 血液-胎盤関門通過性

ネオスチグミンメチル硫酸塩

胎盤を通過する^{16),17)}。

アトロピン硫酸塩水和物

血液-胎盤関門を通過する（ヒトでの試験成績を含む）^{4),19),20)}。

(3) 乳汁への移行性

ネオスチグミンメチル硫酸塩

乳汁への移行はとて少ない量である^{16),17)}.

アトロピン硫酸塩水和物

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）^{4),19)~21)}.

(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

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）による試験は実施していない。参考として，各有効成分の一般的な知見を記載した。

(1) 代謝部位及び代謝経路

ネオスチグミンメチル硫酸塩

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^{1),16)~18),22)}.

アトロピン硫酸塩水和物

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）^{3),4),19),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

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

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）による試験は実施していない。参考として、各有効成分の一般的な知見を記載した。

(1) 排泄部位及び経路

ネオスチグミンメチル硫酸塩

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）^{16),17)}。

アトロピン硫酸塩水和物

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）^{3),4),19),20)}。

(2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」参照

(3) 排泄速度

「(1) 排泄部位及び経路」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

【警告】

非脱分極性筋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。

〈解説〉

本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。

非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗にネオスチグミンメチル硫酸塩を投与した際に心停止や低血圧性のショック様症状が発現することが報告されている^{23),24)}。

本剤も同様の目的に使用する薬剤であることから、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必要がある。

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。〕
- (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〔「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。〕

〈解説〉

- (1) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。

ネオスチグミンメチル硫酸塩の抗コリンエステラーゼ作用により、蠕動運動の亢進や排尿筋の収縮を起こすおそれがある²⁵⁾。

- (2) 本剤の有効成分である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と同一の注意事項。

再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがある。

- (3) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。

ネオスチグミンメチル硫酸塩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²⁵⁾。

- (4) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。

本剤との相互作用により、脱分極性筋弛緩剤（スキサメトニウム塩化物水和物）の効果が増強されるおそれがある。「相互作用」の項参照。

- (5) 本剤の有効成分の一つであるアトロピン硫酸塩水和物と同一の注意事項。

アトロピン硫酸塩水和物の抗コリン作用により、房水通路が狭くなり眼圧が上昇し、閉塞隅角緑内障を悪化させるおそれがある。

- (6) 本剤の有効成分の一つであるアトロピン硫酸塩水和物と同一の注意事項。
アトロピン硫酸塩水和物の抗コリン作用により，膀胱平滑筋（排尿筋）の弛緩や膀胱括約筋の緊張が起こり，排尿困難を悪化させるおそれがある。
- (7) 本剤の有効成分の一つであるアトロピン硫酸塩水和物と同一の注意事項。
アトロピン硫酸塩水和物の抗コリン作用により，消化管運動が抑制され，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

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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.]

〈解説〉

- (1) 本剤の有効成分の一つであるアトロピン硫酸塩水和物と同一の注意事項。
アトロピン硫酸塩水和物の抗コリン作用により，房水通路が狭くなり眼圧が上昇し，開放隅角緑内障を悪化させるおそれがある。
- (2) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。
ネオスチグミンメチル硫酸塩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。

- (3) 本剤の有効成分であるネオスチグミンメチル硫酸塩及びアトロピン硫酸塩と同一の注意事項。
甲状腺機能亢進症の患者は頻脈、動悸等の循環器系の症状を呈することが多く、アセチルコリンにより、その症状が悪化するおそれがある²⁶⁾。また、甲状腺機能亢進症の患者は基礎代謝量の増加により、頻脈、体温上昇、発汗等の交感神経興奮様症状があらわれるが、アトロピン硫酸塩水和物の抗コリン作用により、これらの症状が増強するおそれがある。
- (4) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。
ネオスチグミンメチル硫酸塩の抗コリンエステラーゼ作用により、冠動脈が収縮することがある。また、低血圧をきたし、冠血流を低下させることがある¹⁸⁾。
- (5) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。
ネオスチグミンメチル硫酸塩の抗コリンエステラーゼ作用により、徐脈が更に増強されるおそれがある。
- (6) 本剤の有効成分の一つであるアトロピン硫酸塩水和物と同一の注意事項。
アトロピン硫酸塩水和物の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。
- (7) 本剤の有効成分の一つであるアトロピン硫酸塩水和物と同一の注意事項。
アトロピン硫酸塩水和物は、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) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。
ネオスチグミンメチル硫酸塩の抗コリンエステラーゼ作用により、胃酸分泌が促進されることがある。
- (9) 本剤の有効成分の一つであるアトロピン硫酸塩水和物と同一の注意事項。
潰瘍性大腸炎の患者では、中毒性巨大結腸を起こすおそれがある。
- (10) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。
ネオスチグミンメチル硫酸塩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、痙攣症状が増強されるおそれがある。
- (11) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。
ネオスチグミンメチル硫酸塩の抗コリンエステラーゼ作用により、不随意運動が増強されるおそれがある。また、パーキンソン症候群の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、症状が発現すると言われている。したがって、アセチルコリンの増加は症状を悪化させるおそれがある²⁶⁾。
- (12) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。
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）は主として尿中に排泄されることから、重篤な腎機能低下のある患者では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) 本剤の有効成分の一つであるアトロピン硫酸塩水和物と同一の注意事項。「禁忌(6)」の項参照。
- (14) 本剤の有効成分の一つであるアトロピン硫酸塩水和物と同一の注意事項。
アトロピン硫酸塩水和物の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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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．
- (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．

〈解説〉

本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩の「使用上の注意」を参考に設定．

クリーゼとは，クライシスともいい，症状が急激に増悪し，危険な状態になることである．原因により治療法が異なるため，ネオスチグミンメチル硫酸塩の過剰投与によるクリーゼ（コリン作動性クリーゼ）か，重症筋無力症の症状悪化による急激な全身の筋力低下（筋無力性クリーゼ）かの鑑別が重要となる．症状からの鑑別が困難な場合は，可逆性コリンエステラーゼ阻害薬であるエドロホニウム塩化物を静注し，症状が増悪ないし不変の場合はコリン作動性クリーゼ，症状が改善した場合は筋無力性クリーゼと診断する．

コリン作動性クリーゼの場合は，アセチルコリンの作用を阻害するため，抗コリン作用を有するアトロピン硫酸塩水和物を静注する．

筋無力性クリーゼの場合は，神経筋接合部におけるアセチルコリンの作用を間接的に増強させるため，ネオスチグミンメチル硫酸塩を投与する．

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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．

〈解説〉

本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項．

ネオスチグミンメチル硫酸塩の抗コリンエステラーゼ作用により，脱分極性筋弛緩剤の分解が抑制される．その結果，脱分極性筋弛緩剤による筋弛緩作用の増強もしくは遷延が起こる．また，迷走神経節の連続的な興奮（強い徐脈）及び交感神経節の興奮（心悸亢進）もあらわれる¹⁸⁾．

(2) 併用注意とその理由

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, 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.
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.
プ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.	プ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.

〈解説〉

- ・コリン作動薬, 副交感神経抑制剤
本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項.
- ・抗コリン作用を有する薬剤, MAO 阻害剤, ジギタリス製剤, プラリドキシムヨウ化メチル
本剤の有効成分の一つであるアトロピン硫酸塩水和物と同一の注意事項.

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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)。

〈解説〉

本剤は、ネオスチグミンメチル硫酸塩とアトロピン硫酸水和物を 2 : 1 の割合で混合した配合剤である。非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗において、既承認のネオスチグミンメチル硫酸塩注射液の用法・用量にネオスチグミンメチル硫酸塩とアトロピン硫酸塩水和物の併用が明記されていること、配合比については国内外のガイドラインにおいて広く認識されていることから、本剤の有効性・安全性については既承認医薬品と同等で、薬理作用及び薬物動態についても、医学薬学上の公知と考えられたため、本剤による臨床試験は実施していなかった。

市販後の使用成績調査において、副作用が 4 例 4 件認められたため、すべて記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

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、アナフィラキシー様症状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。

〈解説〉

本剤による臨床試験を実施していないことから、本剤の有効成分である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「使用上の注意」に記載されている重大な副作用を引用。

- ・コリン作動性クリーゼ、不整脈
本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。
- ・ショック、アナフィラキシー
本剤の有効成分の一つであるアトロピン硫酸塩水和物と同一の注意事項。

(3) その他の副作用

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。			

〈解説〉

本剤による使用成績調査で認められた副作用，並びに本剤の有効成分である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「使用上の注意」に記載されている副作用を引用。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

市販後の使用成績調査（調査期間 2009 年 4 月～2010 年 5 月）における患者背景別副作用発現頻度は以下のとおりである。

項目	患者背景	例数	副作用発現例数	副作用発現率
性別	男	145	1	0.69%
	女	155	3	1.94%
年齢（歳）	< 15 ^{注1)}	16	0	—
	15 ≤ a < 65	167	2	1.20
	65 ≤ ^{注2)}	117	2	1.71
体重（kg）	< 40.0	17	0	—
	40.0 ≤ a < 50.0	73	2	2.74
	50.0 ≤ a < 60.0	105	2	1.90
	60.0 ≤ a < 70.0	62	0	—
	70.0 ≤ a < 80.0	28	0	—
	80.0 ≤	15	0	—
BMI（kg/m ² ）	< 18.5	41	1	2.44
	18.5 ≤ a < 25.0	198	3	1.52
	25.0 ≤ a < 30.0	46	0	—
	30.0 ≤ a < 35.0	8	0	—
	35.0 ≤ a < 40.0	2	0	—
	40.0 ≤	2	0	—
	未記載	3	0	—
ASA 分類	class1	110	3	2.73
	class2	171	1	0.58
	class3	19	0	—
	class4	0	0	—
	class5	0	0	—
アレルギー歴の有無 ^{注3)}	無	126	3	2.38
	有	174	1	0.57
腎機能障害の有無 ^{注4)}	無	291	4	1.37
	有	9	0	—
肝機能障害の有無	無	289	4	1.38
	有	11	0	—
本剤の投与速度 ^{注5)}	ボース	165	3	1.82
	緩徐	131	1	0.76
	更にゆっくり	4	0	—

注1) 本剤の承認用法は「成人」のみであり、小児等に対する安全性は確立していない。

注2) 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、記憶障害、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。

注3) 「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」は、禁忌である。

注4) 「重篤な腎機能低下のある患者」は、慎重投与である。

注5) 本剤の承認用法は、「緩徐に静脈内注射する」である。

(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

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こと、抗コリン作用による緑内障、記録障害、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。

〈解説〉

本剤の有効成分である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「使用上の注意」を参考に設定。

一般に高齢者は生理機能が低下していることが多いため、投与する際は十分な注意が必要である。

10. 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。]

〈解説〉

本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、及び授乳婦に投与した試験成績はないことから、本剤の有効成分である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「使用上の注意」を参考に設定。

- (1) ネオスチグミンメチル硫酸塩^{18),19)}及びアトロピン硫酸塩水和物^{4),19),20)}は胎盤を通過することが報告されている。また、アトロピン硫酸塩水和物では胎児に頻脈を起こすことが報告されている^{22),29),30)}。
- (2) アトロピン硫酸塩水和物は乳汁中に移行する^{4),21)~23)}ため、新生児に影響を及ぼすことが考えられる。また、アトロピン硫酸塩水和物は乳汁分泌を抑制することが報告されている^{22),30)}。

11. 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)。

〈解説〉

本剤による使用成績調査において、小児等への投与例を収集した。これらの症例に問題となる事象は認められなかったが、16例と例数が少ないため、投与にあたっては注意が必要である。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 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。〔「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。〔「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，口渇，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 0.5～1 mg を筋注する。必要に応じて 2，3 時間ごとに繰り返す。

〈解説〉

本剤は，ネオスチグミンメチル硫酸塩とアトロピン硫酸塩水和物を 2：1 の割合で混合した配合剤である。過量投与により，各成分に基づく徴候，症状があらわれるおそれがある。

(1) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩の「使用上の注意」を参考に設定。

手術終了時，非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗において，ネオスチグミンメチル硫酸塩とアトロピン硫酸塩水和物を併用するのは，ネオスチグミンメチル硫酸塩による徐脈を防止するためである。したがって，徐脈の発現には注意が必要である。

(2) 本剤の有効成分の一つであるアトロピン硫酸塩水和物と同一の注意事項。

14. 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。

〈解説〉

本剤による使用成績調査において，投与速度別の副作用発現率は，「ボラス投与」1.82%（3/165 例），「緩徐（目安 2～3 分）」0.76%（1/131 例），「2～3 分よりもゆっくり」0%（0/4 例）であり，ボラス投与時の副作用発現率が高かった。したがって，本剤は緩徐に投与することが必要である。

なお，ガイドラインにおいても，非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗には，ネオスチグミンメチル硫酸塩 1～2mg をアトロピン硫酸塩水和物 0.5～1mg とともに 2：1 の割合（本剤の混合比と同一）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。

15. 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²⁹⁾。
- (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³⁰⁾。
- (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^{31),32)}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³³⁾。

〈解説〉

- (1) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。
ジルチアゼム塩酸塩使用中の副交感神経刺激薬等の投与は、房室ブロックの原因となりうるという報告があり²⁹⁾、本剤の投与にあたっては注意が必要である。
- (2) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。
アテノロールを服用中の患者に手術を施行し、筋弛緩剤のリバースにネオスチグミンメチル硫酸塩 2.5mg 及びアトロピン硫酸塩 1mg を静注したところ、徐脈、低血圧があらわれたという報告があり³⁰⁾、本剤の投与にあたっては注意が必要である。
- (3) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。
抗生物質による神経筋遮断作用に対しネオスチグミンメチル硫酸塩による抗コリンエステラーゼ作用はあまり顕著な効果が期待できないという報告³¹⁾や、アミノグリコシド系抗生物質はシナプス前のアセチルコリン放出を抑制し、シナプス後膜の感受性を低下させることによって、非脱分極性筋弛緩剤の作用を増強させるという報告があり³²⁾、本剤の投与にあたっては注意が必要である。
- (4) 本剤の有効成分の一つであるネオスチグミンメチル硫酸塩と同一の注意事項。
吸入麻酔剤は、非脱分極性筋弛緩剤の作用を増強するだけでなく、それ自体に筋弛緩作用を有しているという報告があり³³⁾、本剤の投与にあたっては注意が必要である。

16. その他

該当しない

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」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

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）による試験は実施していない。参考として、各有効成分のデータを記載した。

ネオスチグミンメチル硫酸塩^{34),35)}

動物種	投与経路	LD ₅₀
マウス	静脈内	0.3～0.4 mg/kg の間
ウサギ	静脈内	0.15～0.20 mg/kg の間
ウサギ	静脈内	0.25 mg/kg

アトロピン硫酸塩水和物^{36),37)}

動物種	投与経路	LD ₅₀ 又は最小致死量
マウス	静脈内	LD ₅₀ 90.85mg/kg
ウサギ	静脈内	最小致死量 70～75 mg/kg
イヌ	静脈内	最小致死量 70mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(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：

劇薬，処方箋医薬品^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：

ネオスチグミンメチル硫酸塩 劇薬

アトロピン硫酸塩水和物 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

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

- 本剤はシリンジポンプでは使用しないこと。
- ブ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。
- ブリスター包装は開封口から静かに開けること。
- ブ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。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

2種類の容量規格があるので，製品の表示を確認し，取り違えに注意すること。

製品名	容量識別アイコン
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	

5. 承認条件等

該当しない

6. 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

7. 容器の材質

シリンジ：ポリプロピレン

ガasket：熱可塑性エラストマー

8. 同一成分・同効薬

なし

9. 国際誕生年月日

2008 年 7 月 16 日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
アトワゴリバース静注シリンジ 3mL	2008 年 7 月 16 日	22000AMX01703000
アトワゴリバース静注シリンジ 6mL		22000AMX01704000

11. 薬価基準収載年月日

2008 年 9 月 12 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

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2014 年 9 月 26 日

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない

14. 再審査期間

4 年（2008 年 7 月 16 日～2012 年 7 月 15 日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT (9桁) コード	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
アトワゴリバース静注シリンジ 3mL	118823301	1233500G1029	620008441
アトワゴリバース静注シリンジ 6mL	118824001	1233500G2025	620008442

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方医薬品情報：じほう，東京．2016：513.
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書：廣川書店，東京．2006：C-3800-3804.
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書：廣川書店，東京．2016：C-188-193.
- 4) 日本薬局方医薬品情報：じほう，東京．2016：30-31.
- 5) Salem M.G. et al. : J Royal Soc Med. 1986 ; 79 : 19-21.
- 6) Bourgain J.L. et al. : Acta Anaesthesiol Scand. 1993 ; 37 : 365-369.
- 7) Elhakim M. et al. : Anaesthesiol Reanimat. 1987 ; 12 : 908-912.
- 8) 岩崎寛ほか：麻酔．1994；43（6）：885-888.
- 9) 嶋 武ほか：麻酔．1977；26（7）：753-757.
- 10) Saitoh Y. et al. : Anaesthesia. 2004 ; 59 : 750-754.
- 11) 藤原元始：臨床薬理学大系 第5巻，中山書店，東京．1964：52-71.
- 12) Riker W.F. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1946 ; 88 : 58-66.
- 13) 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.
- 14) 藤原元始：臨床薬理学大系 第5巻，中山書店，東京．1964：71-90.
- 15) 貫文三郎：臨床薬理学大系 第6巻，中山書店，東京．1969：333-337.
- 16) Dollery S.C. ed. : Therapeutic Drugs, 1st ed, Churchill Livingstone Inc, New York. 1991 : N48-N51.
- 17) Parfitt K. ed. : Martindale The complete drug reference, 32th ed. : The pharmaceutical press, London. 1999 : 1393-1395.
- 18) 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，東京．2007：246-288.
- 19) Dollery S.C. ed. : Therapeutic Drugs, 1st ed, Churchill Livingstone Inc, New York. 1991 : A162 -A167.
- 20) Reynolds J.E.F. ed. : Martindale The Extra Pharmacopoeia, 28th ed. : The pharmaceutical press, London. 1982 : 289 -291.
- 21) 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.
- 22) Bertram G.K. ed. : Basic & Clinical Pharmacology, 9th ed, The McGraw-Hill Companies Inc, New York. 2001 : 94-107.
- 23) Osmer C. et al. : Eur J Anesthesiol. 1996 ; 13 : 389-399.
- 24) Gray T.C. et al. : Anesthesiology. 1959 ; 20 (4) : 519-529.
- 25) 中野眞汎監修：医薬品の使用禁忌とその理由，改訂4版，医薬ジャーナル社，東京．1998：67.
- 26) 中野眞汎監修：医薬品の使用禁忌とその理由，改訂4版，医薬ジャーナル社，東京．1998：64-65.
- 27) Roberts J.B. et al. : Meyer's Side Effects of Drugs. 1975 ; 8 : 314-330.
- 28) Dipalma J.R. ed. : Drill's Pharmacology in Medicine, 4th ed. McGraw-Hill Book Company, New York. 1971 : 611-612.
- 29) 最首俊夫ほか：臨床麻酔．1994；18（2）：245-247.

- 30) Eldor J. et al. : *Anaesthesia*. 1987 ; 42 : 1294-1297.
- 31) 鈴木太編 : 筋弛緩薬の臨床, 克誠堂出版, 東京. 1994 : 107-118.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) Aeschlimann J.M. et al. : *J Pharmacol Exp Ther*. 1931 ; 43 : 413-444.
- 35) 原三郎ほか : 最新医学. 1949 ; 4 (7) : 387-393.
- 36) Cazort R.J. : *J Pharmacol Exp Ther*. 1950 ; 100 : 325-332.
- 37) 池田良雄 : 薬物致死量集. 南山堂, 東京. 1968 : 8-9.

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

その他の関連資料

記名されている社名，各種名称は，テルモ株式会社および各社の商標または登録商標です。