

アトワゴリバース 静注シリンジ 6mL

AtvagoReverse Intravenous Injection Syringe 6mL

日本標準商品分類番号	
871233	
承認番号	22000AMX01704
販売開始	2008年10月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 消化管又は尿路の器質的閉塞のある患者〔蠕動運動を亢進させ、また排尿筋を収縮させる作用を有する。〕
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 迷走神経緊張症の患者〔迷走神経興奮作用を有する。〕
- 2.4 脱分極性筋弛緩剤（スキサメトニウム塩化物水和物）を投与中の患者〔10.1参照〕
- 2.5 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。〕
- 2.6 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。〕
- 2.7 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. 組成・性状

3.1 組成

		1シリンジ6mL中
有効成分	ネオスチグミンメチル硫酸塩	2.0mg
	アトロピン硫酸塩水和物	1.0mg
添加剤	塩化ナトリウム（等張化剤）	54mg
	希塩酸（pH調節剤）	適量

3.2 製剤の性状

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）

4. 効能又は効果

非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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を行うこと。
- 7.2 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。
- 7.3 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。〔9.1.5参照〕
- 7.4 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。〔11.1.2参照〕

8. 重要な基本的注意

- 8.1 ときに筋無力症状の重篤な悪化、呼吸困難、嚥下障害（クリーゼ）をみることがあるので、このような場合には、臨床症状でクリーゼを鑑別し、困難な場合には、エドロホニウム塩化物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。

8.1.1 コリン作動性クリーゼ

腹痛、下痢、発汗、唾液分泌過多、縮瞳、線維束攣縮等の症状が認められた場合又はエドロホニウム塩化物を投与したとき症状が増悪ないし不変の場合は、直ちに投与を中止し、アトロピン硫酸塩水和物0.5～1mg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。〔11.1.1、13.1.1参照〕

8.1.2 筋無力性クリーゼ

呼吸困難、唾液排出困難、チアノーゼ、全身の脱力等の症状が認められた場合又はエドロホニウム塩化物を投与したとき症状の改善が認められた場合は、ネオスチグミンメチル硫酸塩の投与量を増加する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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おそれがある。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。

9.1.4 冠動脈閉塞のある患者

冠動脈を収縮させることがある。

9.1.5 徐脈のある患者

徐脈を更に増強させるおそれがある。〔7.3参照〕

9.1.6 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。

9.1.7 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。

9.1.8 消化性潰瘍の患者

胃酸分泌を促進させることがある。

9.1.9 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。

9.1.10 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。

9.1.11 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。

9.1.12 前立腺肥大のある患者（排尿障害のある患者を除く）

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。

9.1.13 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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。胎児に頻脈等を起こすことがある。

9.6 授乳婦

授乳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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど慎重に投与すること。

9.8.1 一般に生理機能が低下していることが多い。

9.8.2 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。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム塩化物水和物 スキサメトニウム、 レラキシン [2.4参照]	脱分極性筋弛緩剤の作用を増強する。	本剤はコリンエステラーゼを阻害し、脱分極性筋弛緩剤の分解を抑制する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コリン作動薬 アセチルコリン、アクラトニウムナパジシル酸塩等	相互に作用が増強される。	本剤はコリンエステラーゼを阻害し、アセチルコリン、アクラトニウムナパジシル酸塩の分解を抑制する。
副交感神経抑制剤 アトロピン硫酸塩水和物、スコポラミン臭化水素酸塩水和物、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）が増強されることがある。 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されることがある。 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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 コリン作動性クリーゼ（頻度不明）

[8.1.1、13.1.1参照]

11.1.2 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。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。[7.4参照]

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、紅斑、過敏症状
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	悪心、嘔吐、腹痛、唾液の分泌過多、下痢、口渇、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

13. 過量投与

13.1 症状

13.1.1 ネオスチグミンメチル硫酸塩

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。[8.1.1、11.1.1参照]

13.1.2 アトロピン硫酸塩水和物

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。

13.2 処置

13.2.1 アトロピン硫酸塩水和物

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。

14. 適用上の注意

14.1 全般的な注意

使用時には、以下の点に注意すること。

- ・感染に対する配慮をすること。
- ・シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。
- ・押子（プランジャー）が外れたり、ガasketが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので押子のみを持たないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 シリンジポンプでは使用しないこと。

14.2.2 使用に際しては、プリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒（バレル）を持って取り出すこと。

14.2.3 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、静脈内留置ルートに確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。

14.2.4 静脈内注射にあたっては、緩徐に静脈内注射すること。

14.3 薬剤投与後の注意

開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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⁾。

- 15.1.2 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⁾。
- 15.1.3 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。
- 15.1.4 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⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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⁾。

16.1.2 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^{9) - 12)}。
- 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）^{12)、13)}。

16.3 分布

16.3.1 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)}。
- 乳汁への移行はとても少ない量である^{6)、8)}。

16.3.2 アトロピン硫酸塩水和物

- 血漿蛋白結合率は約50%^{9)、12)}。
- 血液－脳関門を通過する^{9)、12)}。
- 血液－胎盤関門を通過する（ヒトでの試験成績を含む）^{9)、10)、12)}。
- 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）^{9) - 12)}。

16.4 代謝

16.4.1 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^{6) - 8)、14)、15)}。

16.4.2 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）^{9)、10)、12)、13)}。

16.5 排泄

16.5.1 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）^{6)、8)}。

16.5.2 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）^{9)、10)、12)、13)}。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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)}。

18.1.2 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、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^{21) - 23)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ネオスチグミンメチル硫酸塩

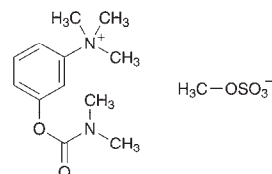
一般名：ネオスチグミンメチル硫酸塩（Neostigmine Methylsulfate）

化学名：3-(Dimethylcarbamoyloxy)-*N,N,N*-trimethylanilinium methyl sulfate

分子式：C₁₃H₂₂N₂O₆S

分子量：334.39

構造式：



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。

19.2 アトロピン硫酸塩水和物

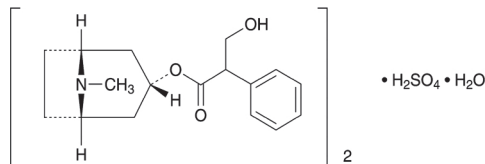
一般名：アトロピン硫酸塩水和物（Atropine Sulfate Hydrate）

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

分子式：(C₁₇H₂₃NO₃)₂・H₂SO₄・H₂O

分子量：694.83

構造式：



性 状：無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、においはない。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。

20. 取扱い上の注意

20.1 プリスター包装内は滅菌しているので、使用時まで開封しないこと。

20.2 以下の場合には使用しないこと。

- ・プリスター包装が破損している場合
- ・シリンジから薬液が漏れている場合
- ・性状その他薬液に異状が認められる場合
- ・シリンジに破損等の異状が認められる場合
- ・キャップが外れている場合

22. 包装

6mLシリンジ×10本

23. 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. 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. 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. 1995；377-395
- 6) Parfitt K. ed. : Martindale The complete drug reference, 32th ed. The pharmaceutical press. 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. 2007；246-265
- 8) Dollery SC. ed. : Therapeutic Drugs, 1st ed. Churchill Livingstone Inc. 1991；N48-N51
- 9) 日本薬局方 医薬品情報：株式会社じほう. 2006；71-74
- 10) Reynolds JEF. ed. : Martindale The ExtraPharmacopoeia, 28th ed. The pharmaceutical press. 1982；289-291
- 11) 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. 1992；177-187
- 12) Dollery SC. ed. : Therapeutic Drugs, 1st ed. Churchill Livingstone Inc. 1991；A162-A167
- 13) 第十五改正日本薬局方解説書：廣川書店. 2006；C163-C168
- 14) 日本薬局方 医薬品情報：株式会社じほう. 2006；1247-1250
- 15) Bertram GK. ed. : Basic & Clinical Pharmacology, 9th ed. The McGraw-Hill Companies Inc. 2004；94-108
- 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. 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. 1964；71-90
- 22) 貫文三郎：臨床薬理学大系 第6巻. 中山書店. 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. 2007；221-245

24. 文献請求先及び問い合わせ先

テルモ・コールセンター

〒259-0151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500

TEL 0120-12-8195

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **TERUMO** テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号