

再審査報告書

平成 26 年 7 月 16 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

| | |
|-----------------|---|
| 販 売 名 | ①アトワゴリバース静注シリンジ 3mL ②アトワゴリバース静注シリンジ 6mL |
| 有 効 成 分 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 |
| 承 認 の 効 能 ・ 効 果 | 非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗 |
| 承 認 の 用 法 ・ 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。 |
| 承 認 年 月 日 | 平成 20 年 7 月 16 日 |
| 再 審 査 期 間 | 4 年 |
| 備 考 | |

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、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、目標症例数を 300 例、観察期間を 24 時間とし、平成 21 年 4 月から平成 22 年 5 月までの期間に連続調査方式にて実施され、国内 16 施設から 320 例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

収集された 320 例から、連続調査方式から逸脱があった 20 例を除外した 300 例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

副作用発現症例の割合（以下「副作用発現率」という。）は 1.3%（4/300 例、4 件）、副作用の発現件数は、発疹 2 件、紅斑及び悪心 各 1 件であり、いずれも非重篤であった。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混合して使用した場合と比べ、特に問題となる副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、BMI、ASA 分類、原疾患、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、常用薬の有無、手術部位、手術時間、併用薬剤、本剤使用状況（投与速度、投与量）、筋弛緩薬の使用状況（種類、投与量、投与速度）及び本剤投与前の筋弛緩からの回復程度（TOF カウント、TOF ratio、%T1、自発呼吸の有無、その他）について検討されたが、副作用発現件数が少数であり、一定の傾向は認められなかった。

承認時、心拍数に対する影響及び喘息患者における安全性については更なる検討が必要とされた。心拍数については、本調査において心拍数変動の副作用が発現した症例はなかった。喘息患者に対する投与は 9 例認められたが、副作用が発現した症例はなかった。なお、喘息患者については、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ことから、添付

文書の「慎重投与」に記載し注意喚起している。

2-2. 有効性

安全性解析対象 300 例全てが有効性解析対象とされた。

有効性の評価は、筋弛緩からの回復時間で評価され、有効性解析対象における筋弛緩からの回復時間の平均値±標準偏差は 5.2 ± 5.4 分であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同様の項目について検討された結果、緊急手術時の ASA 分類において筋弛緩からの回復時間に有意な差が認められ、申請者は以下のように説明した。

緊急手術時の ASA 分類別の筋弛緩からの回復時間は、ASA 分類「1」 3.8 ± 3.2 分（6 例）、「2」 4.9 ± 3.4 分（13 例）、「3」 11.3 ± 7.2 分（3 例）であり、ASA 分類「3」で筋弛緩からの回復時間が長かった。ASA 分類「3」の筋弛緩からの回復時間には、特に回復時間が長かった 2 例（回復時間：16 分及び 15 分）が影響していると考えられたが、1 例は原疾患の脳神経障害のため有効性判定が困難であったとの医師コメントが得られており、もう 1 例は合併症の中枢神経麻痺により筋弛緩からの回復の確認に時間を要したと考えられ、いずれの症例も循環器系疾患以外の患者要因が影響していると考えられた。また、「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン」（公益社団法人日本麻酔科学会安全委員会医薬品適正評価対策ワーキンググループ編、2012）ではネオスチグミンについて「10 分ほどでほぼ完全に筋弛緩剤の作用に拮抗する」と記載されており、いずれの部分集団についても臨床的に許容できる範囲と考えられることから、緊急手術時の ASA 分類の背景因子が臨床問題となる可能性は低いと考える。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者）は、使用成績調査において収集した症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。本調査において妊産婦症例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：安全性及び有効性解析対象として 16 例が収集されたが、副作用の発現はなかった。15 歳未満における筋弛緩からの回復時間は 3.4 ± 1.9 分であり、15 歳以上 65 歳未満 4.8 ± 3.7 分及び 65 歳以上 6.1 ± 7.4 分と比較して有意差は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性及び有効性解析対象として 117 例が収集された。高齢者の副作用発現率は、1.7%（2/117 例）であり、非高齢者 1.1%（2/183 例）と同程度であった。高齢者における筋弛緩からの回復時間は 6.1 ± 7.4 分であり、15 歳未満及び 15 歳以上 65 歳未満と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象として 9 例が収集されたが、副作用の発現はなかった。腎機能障害「有」における筋弛緩からの回復時間は 5.5 ± 5.0 分であり、腎機能障害「無」 5.2 ± 5.4 分と比較して有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象として 11 例が収集されたが、副作用の発現はなかった。肝機能障害「有」の筋弛緩からの回復時間は 3.5 ± 4.1 分であり、肝機能障害「無」 5.3 ± 5.5 分と比較して有意差は認められなかった。

2-4. 本剤の配合比率及び投与速度の妥当性

承認時、本剤の配合比率及び投与速度が原因となり臨床的に問題となる事象が発現しないか検討することとされた。

本剤の配合比率が妥当な場合は、ネオスチグミンメチル硫酸塩又はアトロピン硫酸塩水和物の各単剤の追加投与が行われないと考えられるため、追加投与の有無について検討した結果、各単剤が追加投与された症例はなかった。なお、調査対象施設における本剤使用前のネオスチグミンとアトロピンの配合比率は、15施設中12施設において2:1、3施設において5:2の混合比で使用されていたが、本剤(2:1)に変更することによる各単剤の追加投与は認められず、また医師コメント等から临床上問題となる事象は認められなかった。また、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単剤を混合して投与した場合と比較した筋弛緩からの回復時間について、担当医師による4段階(短縮された、特に変わらない、遷延した、判定不能)の評価の結果、「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」1.3%(4/300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、担当医師により多剤の影響もあり原因は不明と評価された。

本剤を急速に静脈内に投与することにより心拍数の変動や徐脈等の発現が懸念されることから、用法・用量として「緩徐に静脈内注射する」旨が記載されている。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)、「2~3分よりもゆっくり」0%(0/4例)であり、ボラス投与において副作用発現率が高かったが、心拍数の変動及び徐脈の発現は認められなかった。申請者は、使用成績調査ではボラス投与された症例において心拍数変動や徐脈の副作用は認められなかったが、限られた症例数における検討であり、安全性上の観点から用法・用量に従い緩徐に投与することが必要と考えるため、引き続き適正使用の注意喚起に努めることを説明した。

以上2-1、2-2、2-3、2-4より、申請者は、本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと考えることを説明し、医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は、アナフィラキシー反応1例1件であり、転帰は回復であった。

再審査期間中に収集された未知の副作用は非重篤な紅斑1例1件であり、転帰は回復であった。集積された件数が少ないこと等から、申請者は、現時点では特段の対応を行わず、今後も情報の収集に努めることを説明した。

なお、再審査期間中に、感染症報告は収集されなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用について

再審査期間中に国内において本剤を含む薬剤相互作用によると考えられる副作用・感染症報告

はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成 25 年 11 月現在、海外で発売されていない。再審査期間中に機構に報告された措置報告はなかった。

7. 研究報告について

再審査期間中に機構に報告された研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 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。）と判断した。