

再審査報告書

平成 30 年 12 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ブリディオ静注 200 mg ブリディオ静注 500 mg
有 効 成 分 名	スガマデクスナトリウム
申 請 者 名	MSD 株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはスガマデクスとして、浅い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいて四連（TOF）刺激による 2 回目の収縮反応（T ₂ ）の再出現を確認した後）では 1 回 2 mg/kg を、深い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいてポスト・テタニック・カウント（PTC）刺激による 1～2 回の単収縮反応（1-2PTC）の出現を確認した後）では 1 回 4 mg/kg を静脈内投与する。また、ロクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合、通常、成人にはスガマデクスとして、ロクロニウム臭化物投与 3 分後を目安に 1 回 16 mg/kg を静脈内投与する。
承 認 年 月 日	平成 22 年 1 月 20 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	ブリディオ静注 200 mg 及び同静注 500 mg は、会社合併により平成 22 年 10 月 1 日にシェリング・プラウ株式会社から MSD 株式会社に承継された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ブリディオオン静注 200 mg 及び同静注 500 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

ブリディオオン静注 使用成績調査	
目的	本剤の製造販売後の使用実態下における筋弛緩状態からの回復について、通常時及び緊急に筋弛緩状態から回復が必要となった場合の本剤の安全性・有効性について使用成績調査を実施し検討する。
重点調査項目	過敏症（アナフィラキシーを含む）及びアレルギー反応、出血に関連する有害事象（手術に関連して起こり得る事象は除く）、筋弛緩の再発又は残存の有害事象
調査方法	中央登録方式
対象患者	ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復に本剤を用いる患者
実施期間	平成 22 年 10 月～平成 25 年 9 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	入院期間中（最長本剤投与 3 日前から投与後 1 週間）
実施施設数	192 施設
収集症例数	4,056 例
安全性解析対象症例数	3,636 例
有効性解析対象症例数	3,551 例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

ブリディオオン静注 特定使用成績調査	
目的	本剤の製造販売後の使用実態下におけるロクロニウム臭化物投与直後に緊急に筋弛緩状態から回復が必要となった症例の安全性及び有効性に関する情報を収集する。
重点調査項目	過敏症（アナフィラキシーを含む）及びアレルギー反応、出血に関連する有害事象（手術に関連して起こり得る事象は除く）、筋弛緩の再発又は残存の有害事象
調査方法	中央登録方式
対象患者	ロクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復に本剤を用いた患者のうち、緊急時の拮抗に本剤を用いた患者（例：挿管困難あるいはマスク換気困難な患者）
実施期間	平成 22 年 10 月～平成 30 年 1 月
目標症例数	最大 50 例
観察期間	入院期間中（最長本剤投与 3 日前から投与後 1 週間）
実施施設数	6 施設
収集症例数	8 例
安全性解析対象症例数	8 例
有効性解析対象症例数	7 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

使用成績調査における主な副作用（2件以上）の発現状況は表3のとおりであった。承認時の臨床試験の副作用発現割合 11.8%（175/1,477 例（海外臨床試験含む））より高くなる傾向は認められず、発現した副作用の種類も同様であった。

重篤な副作用は、痙攣発作（転帰：軽快）及び吻合部出血（転帰：回復）が各 1 例 1 件にみられた。

表3 使用成績調査における主な副作用の発現状況

調査症例数	3,636
副作用発現症例数	24
副作用発現件数	29
副作用発現症例割合（%）	0.7
副作用名	発現件数（%）
胃腸障害	13（0.4）
悪心	11（0.3）
嘔吐	3（0.1）
皮膚および皮下組織障害	3（0.1）
蕁麻疹	3（0.1）
臨床検査	2（0.1）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2（0.1）

MedDRA/J version 20.1

4.1.2 重点調査項目

過敏症（アナフィラキシーを含む）及びアレルギー反応¹⁾（4例4件）、出血に関連する有害事象²⁾（7例7件）、筋弛緩の再発又は残存の有害事象³⁾（2例2件）がみられた。これらの内訳は、蕁麻疹3件及び紅斑1件、処置後出血（3件）、吻合部出血、後腹膜出血、くも膜下出血及び皮下出血（各1件）、神経筋ブロック遷延及び麻酔からの覚醒遅延（各1件）であった。このうち、重篤な有害事象は紅斑、処置後出血、吻合部出血及びくも膜下出血（各1件）であった（くも膜下出血の転帰は不明であるが、これ以外はすべて回復した。）。蕁麻疹（3件）、吻合部出血、神経筋ブロック遷延及び麻酔からの覚醒遅延（各1件）については、本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤投与後に筋弛緩薬が再投与された症例は9例あったが、筋弛緩薬の再投与後に発現した有害事象はなかった。

筋弛緩剤投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復が必要となり、本剤を投与した症例は1例あった。この症例は、筋弛緩薬の投与後すぐに手術が終了したため、筋弛緩薬投与から10分後に本剤（15.8mg/kg）を投与した症例であった。緊急ではないが手術開始前あるいは直後に本剤が投与された症例は18例あり、これら症例の本剤投与の目的は、運動誘発電位モニターや神経刺激装置の

¹⁾ 蕁麻疹、紅斑

²⁾ 処置後出血、吻合部出血、後腹膜出血、くも膜下出血、皮下出血

³⁾ 神経筋ブロック遷延、麻酔からの覚醒遅延

使用のためや、気管挿管後に神経ブロックを行うため手術開始前に本剤の投与が必要だったことである。なお、これら19例に有害事象の発現はなかった。

4.2 特定使用成績調査

4.2.1 副作用発現状況

特定使用成績調査において、副作用はみられなかった。

4.2.2 重点調査項目

紅斑（非重篤、転帰は回復）が1例に1件みられたが、出血に関連する有害事象や筋弛緩の再発又は残存の有害事象の発現はなかった。

8例中4例で本剤投与後に筋弛緩薬が再投与された。このうち2例に、呼吸停止（転帰：回復）、誤嚥性肺炎（転帰：死亡）が各1例にみられた。呼吸停止の症例は、併用した麻酔薬による呼吸停止であると医師より報告されている。誤嚥性肺炎の症例は、医師により合併症（イレウス、高度肥満）及び手術適応疾患（胸部大動脈瘤）が被疑要因と判断され、本剤との因果関係は否定されている。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した副作用は、既知⁴⁾・重篤389例588件、未知⁵⁾・重篤174例276件、未知・非重篤131例169⁶⁾件（外国症例を除く）であった。感染症報告はなかった。ショック及びアナフィラキシーについては、CCDS改訂等に伴い平成22年12月に添付文書の「使用上の注意」に追記し、注意喚起を行った。

再審査期間中に収集したすべての副作用について、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない主な副作用⁷⁾を表4に示す。再発神経筋ブロックについては、筋弛緩剤の残存や遷延によるものと考えられる。その他の副作用に関しては、既に「使用上の注意」にて記載済みの事象や、注意喚起済みの事象に関連した随伴症状と考えられる事象、他の麻酔薬の影響や本剤との関連が明確ではない等であったことから、現時点で「使用上の注意」の改訂等の新たな対応は不要と考えるが、引き続き情報収集に努め、安全性の確保に努めることとした。

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	277	445 ⁶⁾	174	276	131	169
免疫系障害	22	22	8	8	14	14
過敏症	19	19	7	7	12	12
眼障害	22	27	13	15	10	12
眼瞼浮腫	15	15	8	8	7	7
心臓障害	34	47	29	38	6	9
プリンツメタル狭心症	6	6	5	5	1	1

4) 添付文書の記載から予測できる副作用

5) 添付文書の記載から予測できない副作用

6) 同一症例において、同じ副作用が複数回発現した場合、件数は複数回カウントした。

7) 重篤な副作用が5件以上集積した副作用についてまとめた。

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
コーニス症候群	6	6	5	5	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	82	99	66	79	19	20
低酸素症	7	7	7	7	0	0
喉頭痙攣	12	12	11	11	1	1
肺水腫	11	11	10	10	1	1
呼吸停止	16	16	16	16	0	0
呼吸不全	6	6	6	6	0	0
皮膚および皮下組織障害	32	33	20	21	12	12
全身紅斑	22	22	15	15	7	7
臨床検査	30	33	23	24	8	9
酸素飽和度低下	15	15	11	11	4	4
傷害、中毒および処置合併症	50	55	21	25	29	30
再発神経筋ブロック	36	36	13	13	23	23

MedDRA/J version 20.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

有効性は、本剤投与時の筋弛緩状態別の抜管までの時間、本剤投与から T_4/T_1 比⁸⁾ 0.1 に回復するまでの時間、本剤投与から T_4/T_1 比 0.9 に回復するまでの時間を評価した。

本剤投与時の筋弛緩状態において、抜管までの時間（秒）、本剤投与から T_4/T_1 比 0.1 に回復するまでの時間（秒）、本剤投与から T_4/T_1 比 0.9 に回復するまでの時間（秒）をそれぞれ表5に示した。 T_4/T_1 比 0.9 に回復するまでの時間は、海外第Ⅲ相試験（浅い：90秒、深い：174秒）での傾向と同様であった。なお、抜管までの時間は本剤承認時までの臨床試験では収集されていないが、筋弛緩モニタリングの結果はいずれも本剤投与時の筋弛緩状態が浅い症例に比べて、深い症例での幾何平均値が大きかったことから、本調査で得られた結果に特段の問題はないと考えた。

表5 本剤投与時の筋弛緩状態

項目		抜管までの時間 (秒)	T_4/T_1 比が 0.1 に回復するまでの時間* (秒)	T_4/T_1 比が 0.9 に回復するまでの時間* (秒)
時間測定した症例数		3,551	260	559
本剤投与時の筋弛緩状態	浅い（構成割合%）	3,154 (88.8)	201 (77.3)	466 (83.4)
	幾何平均値	198.3	37.2	92.0
	深い（構成割合%）	396 (11.2)	59 (22.7)	92 (16.5)
	幾何平均値	245.5	66.6	112.4
	緊急時（構成割合%）	1 (0.03)	0 (—)	1 (0.2)
合計		3,551 (100.0)	260 (100.0)	559 (100.0)
幾何平均値		203.2	42.5	95.2

※筋弛緩モニターによる測定

⁸⁾ TOF 刺激（Train of Four；4 回連続する持続時間 0.2 msec、頻度 2Hz の矩形波最大上刺激）による 1 番目及び 4 番目の刺激に対する筋収縮反応の振幅（それぞれ T_1 及び T_4 ）の高さの比を T_4/T_1 として筋弛緩の深度を表し、完全な筋弛緩の回復では T_4/T_1 比は約 1.0 を示す。

5.2 特定使用成績調査

有効性は、換気可能になるまでの時間（本剤の投与開始から換気可能となるまでの時間あるいは最初の自発呼吸が出現するまでの時間のいずれか早い方）（秒）、本剤投与から T_4/T_1 比0.1に回復するまでの時間（秒）、本剤投与から T_4/T_1 比0.9に回復するまでの時間（秒）を評価した。

換気可能になるまでの時間は30～120秒であった。 T_4/T_1 比が0.1、0.9に回復する時間は1例のみで情報が得られ、それぞれ329秒、764秒であった。

承認時までの臨床試験では緊急時における日本人の臨床試験成績は得られておらず、また換気可能になるまでの時間の評価は実施していないため、本調査結果と比較することは困難である。しかしながら、第Ⅱ相試験でクロロニウム臭化物投与後3分に本剤を16.0 mg/kg投与した群での T_4/T_1 比0.9に回復するまでの時間は106秒であり、本調査で得られた結果に特段の問題はないと考えた。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内において緊急安全性情報の配布や製品回収はなかった。また、外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上