

## 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

筋弛緩回復剤

スガマデクスナトリウム注射液

**ブリディオ<sup>®</sup>** 静注200mg  
**ブリディオ<sup>®</sup>** 静注500mgBRIDION<sup>®</sup> Intravenous 200mg, 500mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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	ブリディオ <sup>®</sup> 静注200mg：2mL 中スガマデクスとして200mg 含有 ブリディオ <sup>®</sup> 静注500mg：5mL 中スガマデクスとして500mg 含有
一般名	和名：スガマデクスナトリウム（JAN） 洋名：Sugammadex Sodium（JAN）、sugammadex（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2010年1月20日 薬価基準収載年月日：2010年4月16日 販売開始年月日：2010年4月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.msconnect.jp/">https://www.msconnect.jp/</a>

本IFは2023年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

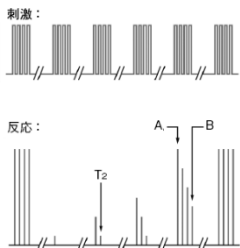
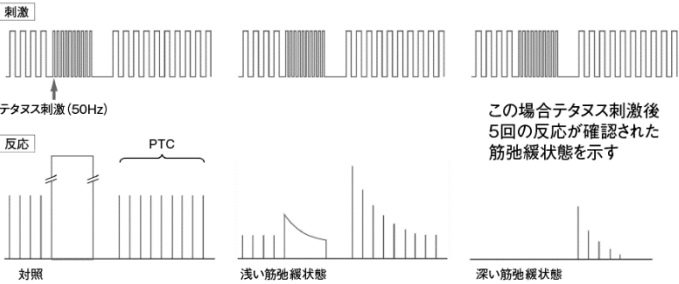
<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果 .....	11
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量 .....	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 臨床成績 .....	13
6. RMP の概要.....	2	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>36</b>
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群...36	
1. 販売名.....	3	2. 薬理作用 .....	36
2. 一般名.....	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>40</b>
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移 .....	40
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ .....	41
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	41
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4	4. 吸収 .....	42
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	5. 分布 .....	42
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝 .....	43
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	7. 排泄 .....	44
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	6	8. トランスポーターに関する情報.....	44
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	9. 透析等による除去率 .....	44
1. 剤形.....	7	10. 特定の背景を有する患者 .....	44
2. 製剤の組成.....	7	11. その他 .....	45
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	7	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..	<b>46</b>
4. 力価.....	7	1. 警告内容とその理由 .....	46
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7	2. 禁忌内容とその理由 .....	46
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由...46	
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由...46	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	9	5. 重要な基本的注意とその理由.....	46
9. 溶出性.....	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	48
10. 容器・包装.....	10	7. 相互作用 .....	51
11. 別途提供される資材類.....	10	8. 副作用 .....	52
12. その他.....	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	55
		10. 過量投与 .....	55

11. 適用上の注意.....	56	<b>XI . 文献.....</b>	<b>63</b>
12. その他の注意.....	56	1. 引用文献.....	63
<b>IX. 非臨床試験に関する項目.....</b>	<b>57</b>	2. その他の参考文献.....	64
1. 薬理試験.....	57	<b>XII . 参考資料.....</b>	<b>65</b>
2. 毒性試験.....	58	1. 主な外国での発売状況.....	65
<b>X. 管理的事項に関する項目.....</b>	<b>61</b>	2. 海外における臨床支援情報.....	66
1. 規制区分.....	61	<b>XIII. 備考.....</b>	<b>69</b>
2. 有効期間.....	61	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	69
3. 包装状態での貯法.....	61	2. その他の関連資料.....	69
4. 取扱い上の注意.....	61		
5. 患者向け資材.....	61		
6. 同一成分・同効薬.....	61		
7. 国際誕生年月日.....	61		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	61		
9. 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.....	61		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	61		
11. 再審査期間.....	61		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	62		
13. 各種コード.....	62		
14. 保険給付上の注意.....	62		

## 略号及び用語の定義

略語	定義	
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASA	American Society of Anesthesiologists	アメリカ麻酔学会
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与開始後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	ボディ・マス・インデクス
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CICV	cannot intubate cannot ventilate	挿管不可及び換気不可
CL	clearance	総血漿クリアランス
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
EC <sub>50</sub>	effective concentration 50	50%拮抗に必要なスガマデクスナトリウムの濃度
EC <sub>90</sub>	effective concentration 90	90%筋弛緩をもたらす筋弛緩剤の濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDT	intra dermal tests	皮内反応試験
ITT	Intention to treat	治験薬が投与され有効性評価を受けた全被験者
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NONMEM	nonlinear mixed effect model	非線形混合効果モデル
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PPS	Per protocol set	治験薬が投与され有効性評価を受けた被験者で治験実施計画書違反のない全被験者
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PTC	post tetanic count	ポスト・テタニック・カウント
QT		QT 間隔
QT <sub>c</sub>	corrected QT interval	補正した QT 間隔
RH	relative humidity	相対湿度
SAS	Statistical Analysis System	
SD	standard deviation	標準偏差
SPT	skin prick tests	皮膚プリック試験
SRBA	selective relaxant binding agent	筋弛緩回復剤
t <sub>1/2</sub>	elimination half-life	消失半減期
t <sub>1/2eff</sub>	effective half-life	実効半減期
T <sub>max</sub>	maximum drug concentration time	最高血中濃度到達時間
V <sub>ss</sub>	distribution volume under the steady-state	定常状態におけるみかけの分布容積
v/v	volume/volume	容量/容量

## TOF に関する略号及び用語の定義

略語	定義
TOF 刺激	四連 (Train of four) 刺激；4 回の連続する持続時間 0.2msec、頻度 2Hz の矩形波最大上刺激 (15 秒間隔で回復)
T <sub>1</sub>	TOF 刺激に対する最初の筋収縮反応の振幅。コントロール T <sub>1</sub> に対する百分率 (%) で表示
T <sub>2</sub> 、T <sub>3</sub> 、T <sub>4</sub>	TOF 刺激に対する 2 番目、3 番目、4 番目の筋収縮反応の振幅。コントロール T <sub>1</sub> に対する百分率 (%) で表示
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> 比	1 回の TOF 刺激における T <sub>1</sub> に対する T <sub>4</sub> の高さの比で、筋弛緩の深度を表し、完全な筋弛緩の回復では T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> 比は約 1.0 を示す。筋弛緩剤が作用しているほど TOF 比は小さくなる。筋弛緩状態からの回復として、現在は「TOF 比>0.9」が有効な指標として用いられる
T <sub>2</sub> 再出現時	T <sub>2</sub> の反応が連続して 3 回見られた時の 1 回目の時点
PTC	<p>テタヌス刺激 (高頻度の反復刺激：50Hz 又は 100Hz を 5 秒間) を与え、3 秒後に 1Hz の単収縮刺激を 15 回加えて、反応の回数を測定する方法。PTC が少ないほど筋弛緩が深いことを示す (下図)</p> 
1-2PTC	<p>テタヌス刺激後 1~2 回の反応が確認される筋弛緩状態 (下図)</p> 
筋弛緩の再発 (再クラーレ化)	筋弛緩モニター上の再クラーレを T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> 比が 0.9 以上の値から 0.8 未満に連続 3 回以上低下すること
T <sub>1</sub> が 10% に回復するまでの時間	T <sub>1</sub> の反応が 3 回連続して最終 T <sub>1</sub> の 10% 以上 (3 点すべてが最終 T <sub>1</sub> の 10% 以上) となったときの最初の時点。T <sub>1</sub> 25% 及び 90% までの回復時間についても同様の定義を用いた。

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

ブリディオオン®（一般名：スガマデクスナトリウム）は、 $\gamma$ -シクロデキストリンの誘導体で、世界初の筋弛緩回復剤：SRBA（selective relaxant binding agent）である。

筋弛緩剤は骨格筋を弛緩させ、気管挿管を容易にし、また腹部又は胸部手術において筋の随意運動や反射による動きを阻害する。非脱分極性筋弛緩剤は神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体のアンタゴニストとして作用し、アセチルコリンによる筋収縮を阻害する。これまで手術終了時には、患者の筋収縮の回復を速めるため、又は筋弛緩作用の残存を防止するため拮抗剤が使用されてきたが、これらの拮抗剤には①徐脈や低血圧といった心血管系の副作用を誘発する、②アセチルコリンの副交感神経系におけるムスカリン作用を阻害するために抗コリン剤の併用を必要とする、③深い筋弛緩状態からの回復には限界があるため、浅い筋弛緩状態になるまで投与を待たなければならない、といった問題点があった。このため、どのような筋弛緩状態でも効果があり、また筋弛緩作用の残存及び再発を生じず、より効果と安全性に優れた薬剤が求められていた。

オルガノン社（現 Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)）は、非脱分極性麻酔用筋弛緩剤ロクロニウム臭化物の拮抗剤の開発を開始し、ロクロニウム臭化物に対する結合親和性及び選択性が非常に高いスガマデクスナトリウムを見出した。本剤は、ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物と包接体を形成することで、神経筋接合部での筋弛緩剤の濃度を減少させ、その結果、筋弛緩状態からの速やかなリバースを可能にする。この作用機序は、これまでの拮抗剤の筋弛緩拮抗とは異なるものである。

国内外の臨床試験において、本剤の優れた有効性及び安全性が確認され、2010年1月、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の効能・効果で承認された。

本剤は、2008年7月25日に欧州で初めて承認され、2022年9月現在では世界95ヵ国で承認されている。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 深い筋弛緩状態からもリバースが可能である。（「V. 治療に関する項目」参照）
2. 速やかなリバースが得られる。（「V. 治療に関する項目」参照）
3. 第Ⅱ及び第Ⅲ相試験において主要項目で評価された患者（承認用量）で TOF 比 0.9 以上に回復した。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」参照）
4. コリン作動性神経系への影響は受けない。（「IX. 非臨床試験に関する項目 1. 薬理試験 (2) 安全性薬理試験」参照）
5. 重大な副作用として、「ショック、アナフィラキシー」（頻度不明）、「心室細動、心室頻拍、心停止、高度徐脈」（頻度不明）、「冠動脈攣縮」（頻度不明）、「気管支痙攣」（0.3%未満）が報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし



I. 概要に関する項目

---

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ブリディオ<sup>®</sup>静注 200mg

ブリディオ<sup>®</sup>静注 500mg

#### (2) 洋名

BRIDION<sup>®</sup> Intravenous 200mg

BRIDION<sup>®</sup> Intravenous 500mg

#### (3) 名称の由来

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

スガマデクスナトリウム（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

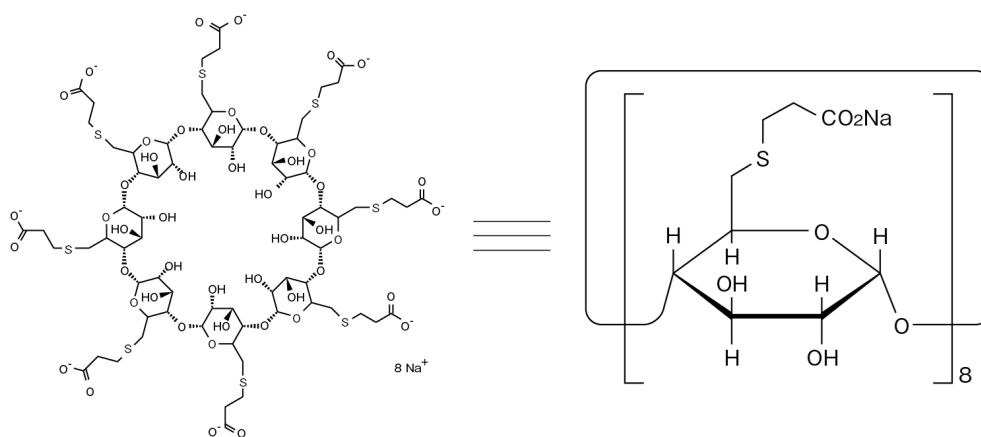
Sugammadex Sodium（JAN）

sugammadex（INN）

#### (3) ステム（stem）

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>72</sub>H<sub>104</sub>O<sub>48</sub>S<sub>8</sub>Na<sub>8</sub>

分子量：2178.01

## II. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名（命名法）又は本質

Cyclooctakis-(1→4)-{6-*S*-[2-(sodium carboxylato)ethyl]-6-thio- $\alpha$ -D-glucopyranosyl} (JAN)  
octakis(6-*S*-(2-carboxyethyl)-6-thio)cyclomaltooctaose octasodium salt (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験記号：Org25969

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色の粒又は粉末である。

#### (2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、メタノール、エタノール（99.5）又はアセトニトリルにほとんど溶けない。

#### (3) 吸湿性

可逆的な吸湿性を示した。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点を示さず、約 220℃で分解する。

#### (5) 酸塩基解離定数



#### (6) 分配係数

分配係数は得られていない。

#### (7) その他の主な示性値

旋光度：比旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : 114.7°（スガマデクスナトリウム溶液（1→1000））

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH、 暗所、24 ヶ月	ポリエチレン袋（2重） ／ポリエチレン容器	含量の減少及び類縁物質量の変動が認められたが、規格内であった。
	30℃/65%RH、 暗所、12 ヶ月	ポリエチレン袋（2重） ／ポリエチレン容器	含量の減少及び類縁物質量の変動が認められたが、規格内であった。
加速試験	40℃/75%RH、 暗所、6 ヶ月	ポリエチレン袋（2重） ／ポリエチレン容器	含量の減少及び類縁物質量の変動が認められたが、規格内であった。
苛酷試験 （光）	近紫外光 （200W・h/m <sup>2</sup> 以上） ＋ 白色蛍光 （120万 lx・hr 以上）	ポリエチレン袋（2重） 曝光及びアルミホイルで 遮光	曝光により、含量の減少及び類縁物質量が増加した。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

##### 定量法

日局液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ブリディオオン <sup>®</sup> 静注 200mg	ブリディオオン <sup>®</sup> 静注 500mg
外観	注射剤（バイアル）	
性状	無色～淡黄褐色澄明の液	

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

浸透圧比：約 1～2（生理食塩液に対する比）

pH：7～8

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ブリディオオン <sup>®</sup> 静注 200mg	ブリディオオン <sup>®</sup> 静注 500mg
有効成分	スガマデクスナトリウム	
分量（1 バイアル中）	2mL 中スガマデクスとして 200mg	5mL 中スガマデクスとして 500mg
添加剤	pH 調節剤	

#### (2) 電解質等の濃度

Na 0.4mEq/mL

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

γ-シクロデキストリン誘導体

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤	保存条件・期間		保存形態	結果
200mg 及び 500mg	長期保存 試験	25℃/60%RH、 暗所、36ヵ月	ガラスバイアル	含量の減少及び類縁物質量の変動が認められたが、規格の範囲内であった。
		30℃/75%RH、 暗所、36ヵ月		含量の減少及び類縁物質量の変動が認められたが、規格の範囲内であった。
	加速試験	40℃/75%RH、 暗所、6ヵ月		含量の減少、類縁物質量の変動及び着色傾向が認められたが、規格の範囲内であった。
	苛酷試験 (光)	近紫外光 (200W・h/m <sup>2</sup> 以上) + 白色蛍光 (120万lx・hr以上)	ガラスバイアル (曝光及び遮光)	曝光により、含量の減少及び類縁物質量の逸脱が認められた。

(参考資料) 個装箱開封後の光安定性試験 (1ロット)

<白色蛍光>

製剤	保存形態	曝光量	結果
200mg 及び 500mg	遮光なし (ラベル付きバイアル)	0.17Mlx・hr <sup>†</sup>	曝光量 0.17Mlx・hr より経時的に類縁物質量が増加し、曝光量 0.67Mlx・hr 以上で規格外となった。
		0.34Mlx・hr <sup>‡</sup>	
		0.67Mlx・hr <sup>§</sup>	
		2.16Mlx・hr <sup>  </sup>	

測定項目：性状 (色)、含量、類縁物質量

照射期間：1,000lx を 1 日 24 時間照射した場合、以下の期間に相当する。

<sup>†</sup>1 週間、<sup>‡</sup>2 週間、<sup>§</sup>4 週間、<sup>||</sup>3 ヶ月間

<近紫外光>

製剤	保存形態	曝光量	結果
200mg 及び 500mg	遮光なし (ラベル付きバイアル)	近紫外光 (280W・hr/m <sup>2</sup> )	類縁物質量が増加し、規格外となった。

測定項目：性状 (色)、含量、類縁物質量

注意：本剤の貯法は室温保存である。また、外箱開封後は遮光して保存すること。（「X. 管理的事項に関する項目 3. 包装状態での貯法」及び「4. 取扱い上の注意」の項参照）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

1. 注射剤との配合変化

本剤と併用薬剤を 1 : 1 (v/v) で混和した後、室温にて 4 時間放置し、透明度、外観、粒子及び pH を測定した。

本剤とオンダンセトロン塩酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、ラニチジン塩酸塩でいずれも配合溶液中に微粒子が確認された。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意）」に関する項目 11. 適用上の注意」参照）

一般名	薬剤濃度	検査項目	配合前	配合直後	4 時間後
アドレナリン	1mg/mL	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	3.5	6.9	6.9
アトロピン硫酸塩	1mg/mL	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	3.5	7.4	7.4
エスモロール塩酸塩	10mg/mL	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	5.0	7.0	7.0
オンダンセトロン塩酸塩水和物	2mg/mL	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	微粒子確認
		pH	3.5	7.0	7.0
チオペンタールナトリウム	25mg/mL	外観	黄緑色澄明の液	黄緑色澄明の液	黄緑色澄明の液
		pH	10.6	10.1	10.1
ノルアドレナリン	1mg/mL	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	3.8	7.1	7.1
フェンタニル	50µg/mL	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	7.0	7.4	7.4
プロポフォール	10mg/mL	外観	白色の乳濁液	白色の乳濁液	白色の乳濁液
		pH	7.9	7.6	7.6
ベラパミル塩酸塩	2.5mg/mL	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	微粒子確認
		pH	5.5	7.4	7.4
ミダゾラム	1mg/mL	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	3.4	7.2	7.2
モルヒネ塩酸塩	20mg/mL	外観	無色～微黄褐色澄明の液	無色～微黄褐色澄明の液	無色～微黄褐色澄明の液
		pH	3.8	7.0	7.0
ラニチジン塩酸塩	25mg/mL	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	微粒子確認
		pH	6.9	7.1	7.1
レミフェンタニル塩酸塩	2mg/バイアル	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
		pH	3.2	7.1	7.1



#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 2. 輸液製剤との配合変化

試験方法：ブリディオオン®100mg/mL を下記の輸液を用いて 10 倍希釈して室温（25℃/60%RH）及び冷蔵条件（5℃/amb.RH）で 48 時間まで観察した。

試験項目：外観

検討した輸液名：生理食塩液、5%ブドウ糖液、乳酸リンゲル液、リンゲル液、ラクテック注、ラクテック D 輸液、ラクテック G 輸液、フィジオ 140 輸液、ヘスパンダー輸液、ヴィーン F 輸液

結果：いずれの輸液でも、外観に変化は認められなかった。

#### 9. 溶出性

該当しない

#### 10. 容器・包装

##### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

##### (2) 包装

ブリディオオン®静注 200mg：1 バイアル（2mL）×10

ブリディオオン®静注 500mg：1 バイアル（5mL）×10

##### (3) 予備容量

該当しない

##### (4) 容器の材質

バイアル：無色のガラスバイアル

ゴム栓：塩素化ブチルゴムのゴム栓

フリップオフキャップ：ポリプロピレン製のフリップオフボタンが付随したアルミ製キャップ

#### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

#### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤はロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物以外の筋弛緩剤による筋弛緩状態からの回復に対しては使用しないこと。

(解説)

本剤は、ロクロニウム臭化物に対して最も高い親和性を有するよう設計された  $\gamma$ -シクロデキストリン誘導体である。本剤はステロイド骨格をもつ非脱分極性筋弛緩剤に親和性を有する。等温マイクロカロリメトリー法により各種筋弛緩剤と本剤の結合親和性を測定した結果、親和性の強さはロクロニウム > ベクロニウム > pancuronium<sup>\*</sup> の順であることが示された。スキサメトニウム塩化物水和物に対する親和性は認められない。

本剤はロクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物への親和性は高いが、pancuronium<sup>\*</sup> に対する親和性は低く、臨床試験においても、pancuronium<sup>\*</sup> による筋弛緩からの回復に対して、有効性及び安全性が確認されていない。従って、ロクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物以外の筋弛緩剤による筋弛緩状態からの回復に対しては使用しないこと。

※：販売中止

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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<sub>2</sub>）の再出現を確認した後）では 1 回 2mg/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 4mg/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 16mg/kg を静脈内投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の推奨用量は、以下の要件を満たすものとした。

- ・不十分な回復（筋弛緩の残存）の可能性を最小にする
- ・自然回復及び申請時点で使用可能な拮抗薬と比べて回復時間を短縮する
- ・推奨用量の選択を制限し、混同の可能性を最小にする

臨床試験の結果から、ロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物の浅い筋弛緩作用（T<sub>2</sub> 再出現時）に対して、本剤の 2.0 mg/kg 投与で速い拮抗作用が示された。また、深い筋弛緩作用（1-2PTC 時）に対しては本剤の 4.0 mg/kg 投与で速い拮抗作用が示された。緊急時（ロクロニウム挿管用量を投与後 3 分）では、本剤の 16.0 mg/kg 投与で速い拮抗作用が示された。

また、筋弛緩薬挿管用量、維持投与、麻酔法及び特殊な母集団によって回復時間に問題となるような差は認められず、これらの条件による用量調節を必要としないことが示された。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 筋弛緩モニターによる確認ができない場合は、十分な自発呼吸の発現を確認した後はスガマデクスとして2mg/kgを投与すること。十分な自発呼吸の発現を確認する前のロクロニウム臭化物による筋弛緩に対してはスガマデクスとして4mg/kgを投与するが、筋弛緩状態からの回復が遅延することがあるため、患者の状態を十分に観察すること。なお、筋弛緩モニターによる確認ができない場合の自発呼吸の発現を確認する前のベクロニウム臭化物による筋弛緩に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
- 7.2 ベ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の本剤の有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

- 7.1 筋弛緩及び筋弛緩の回復の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するために、可能な限り筋弛緩モニターを使用すること。

筋弛緩モニターによる確認が出来ない場合には、自発呼吸の回復を指標に筋弛緩状態を確認することが可能である。自発呼吸の回復は通常 T<sub>2</sub> 再出現時よりも浅い筋弛緩状態で起こることから、自発呼吸の回復が確認された以降は、浅い筋弛緩状態からの回復に用いる用量と同様、スガマデクスとして2mg/kgを投与すること。

十分な自発呼吸の発現が確認される前の深い筋弛緩状態における本剤の投与については、海外第Ⅱ相試験においてロクロニウム臭化物 1mg/kg 投与 3 分後及び 15 分後に本剤 4mg/kg を投与した場合の TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> 比) 0.9 に回復するまでの時間はそれぞれ 6.9 分と 5.5 分であり、1-2PTC 時に本剤 4mg/kg が投与された場合の回復時間 (2.9 分) よりは延長するが、確実に筋弛緩状態から回復することが確認されている<sup>2)</sup>。十分な自発呼吸の発現が確認される前は、ロクロニウム臭化物の投与量にかかわらず、スガマデクスとして 4mg/kg を投与すること。なお、深い筋弛緩状態で本剤を使用した場合には、筋弛緩状態からの回復が遅延することがあるため、患者の状態を十分に観察すること。

なお、筋弛緩モニターによる確認ができない場合のベクロニウム臭化物投与後の深い筋弛緩状態からの回復に関する臨床試験は実施していないので、自発呼吸の発現が確認される前の、ベクロニウム臭化物による筋弛緩に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。従って、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場合には、必ず筋弛緩モニターによる T<sub>2</sub> の再出現あるいは 1-2PTC の出現の確認を行うか、筋弛緩モニターによる確認ができない場合は、必ず十分な自発呼吸の発現を確認すること。

参考資料 : Ali HH et al. *Anesthesiology* 1976 ; 45(2) : 216-249. (筋弛緩モニターに関する文献)

- 7.2 ベ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回復を行った臨床試験は実施しておらず、このような状況下で本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

試験番号	相	試験の目的	試験のデザイン	投与方法	投与例数	投与対象	投与期間
薬物動態試験							
健康被験者薬物動態及び初期忍容性試験							
19.4.101	I	本剤単独静脈内投与（パート1）及びロクロニウム単回投与後3分（パート2）の本剤静脈内投与の安全性、忍容性、PK、尿中排泄、用量反応	無作為化二重盲検プラセボ対照 用量漸増単回投与試験及び二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	本剤 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内、プラセボ	男性 29	健康被験者	パート1：本剤/プラセボ単回投与 パート2：麻酔下ロクロニウム 0.6mg/kg 投与後本剤/プラセボ単回投与
19.4.105	I	本剤単回静脈内投与後のQT/QTcへの影響及び陽性対照群をモキシフロキサシンとする非盲検試験	無作為化二重盲検プラセボ対照モキシフロキサシン対照非盲検試験 5期間クロスオーバー試験	本剤 4.0、32.0mg/kg 静脈内、モキシフロキサシン 400mg 静脈内、ネオスチグミン+グリコピロレート（中止）	男女 62	健康被験者	単回静脈内注入
19.4.106	I	本剤高用量の安全性及び忍容性	無作為化二重盲検プラセボ対照 4期間クロスオーバー投与試験	本剤 32.0、64.0、96.0mg/kg 静脈内、プラセボ	男女 12	健康被験者	単回静脈内注入
19.4.107	I	本剤投与後排泄、代謝プロファイル及び薬物動態	非盲検 非無作為化試験	本剤 4.0mg/kg、0.025MBq/kg of [ <sup>14</sup> C]	男性 6	健康被験者	[ <sup>14</sup> C]標識本剤単回投与
19.4.108	I	ロクロニウム/ベクロニウム投与後の本剤の安全性、忍容性及び薬物動態	非盲検試験	本剤 16、20、32mg/kg 静脈内、ロクロニウム 1.2mg/kg 静脈内、ベクロニウム 0.1mg/kg 静脈内	男女 16	健康被験者	単回静脈内注入
19.4.109	I	本剤及びロクロニウム、本剤及びベクロニウム、本剤単独の単回静脈内投与後のQTc間隔への影響、陽性対照群をモキシフロキサシンとする非盲検試験	無作為化プラセボ対照二重盲検 6期間クロスオーバー試験、モキシフロキサシン対照非盲検試験	本剤 4.0、32.0mg/kg 静脈内、モキシフロキサシン 400mg 静脈内、ロクロニウム 1.2mg/kg 静脈内、ベクロニウム 0.1mg/kg 静脈内	男女 83	健康被験者	単回静脈内注入

V. 治療に関する項目

試験番号	相	試験の目的	試験のデザイン	投与方法	投与例数	投与対象	投与期間
内因性要因薬物動態試験							
19.4.102	I	日本人及び白人被験者における本剤の安全性、忍容性、薬物動態、用量比例性	無作為化二重盲検プラセボ対照累積単回投与試験	本剤 1、8、16mg/kg 静脈内、プラセボ	男女 28	健康被験者（日本人 14 人を含む）	各期間に 1 用量/プラセボを単回投与（低濃度→高濃度の順に投与）
薬力学試験 なし							
有効性及び安全性試験							
申請する適応症に関する比較対照試験							
19.4.201	II	ロクロニウム投与後の本剤の用量反応性、PK/PD、安全性	無作為化評価者盲検プラセボ対照並行群間用量設定試験	本剤 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内、プラセボ	男女 27	手術被験者	単回ボーラス投与
19.4.202	II	ロクロニウム投与後の本剤の用量反応性、PK/PD、安全性	無作為化評価者盲検プラセボ対照並行群間用量設定試験	本剤 1.0、2.0、4.0、6.0、8.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内、プラセボ	男性 98	手術被験者	単回ボーラス投与
19.4.203	II	ロクロニウムによる深い筋弛緩後の本剤の用量反応性、安全性	無作為化安全性評価者盲検並行群間用量設定試験	本剤 0.5、1.0、2.0、4.0、6.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内+維持用量	男女 30	手術被験者	単回ボーラス投与
19.4.204	II	ロクロニウム投与後の本剤 5 用量の用量反応性、有効性、安全性	無作為化評価者盲検並行群間用量設定試験	本剤 0.5、1.0、2.0、4.0、8.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6、1.2mg/kg 静脈内	男女 43	手術被験者	単回ボーラス投与
19.4.205	II	ロクロニウム投与後の本剤の用量反応性、安全性、薬物動態	無作為化安全性評価者盲検プラセボ対照用量設定試験	本剤 2.0、4.0、8.0、12.0、16.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 1.2mg/kg 静脈内、プラセボ	男女 43	手術被験者	単回ボーラス投与
19.4.206	II	ロクロニウム投与後の本剤の用量反応性、安全性	無作為化評価者盲検プラセボ対照並行群間用量設定試験	本剤 2.0、4.0、8.0、12.0、16.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 1.0、1.2mg/kg 静脈内、プラセボ	男女 173	手術被験者	単回ボーラス投与

V. 治療に関する項目

試験番号	相	試験の目的	試験のデザイン	投与方法	投与例数	投与対象	投与期間
有効性及び安全性試験 申請する適応症に関する比較対照試験 (続き)							
19.4.207	II	ロクロニウム/ベクロニウム/パンクロニウム投与後の本剤の用量反応性、安全性、PK、ベクロニウム/パンクロニウム投与後のPK/PD	部分的無作為化 安全性評価者盲検 用量設定試験	本剤 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内、ベクロニウム 0.1mg/kg 静脈内、パンクロニウム 0.1mg/kg 静脈内、プラセボ	男女 98	手術被験者	単回ボース投与
19.4.208 A	II	日本人被験者におけるロクロニウム/ベクロニウム投与後の本剤の有効性、安全性、PK、用量反応性	無作為化 非盲検 ブリッジング 並行群間用量設定試験	本剤 0.5、1.0、2.0、4.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.9mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量 0.1～0.2mg/kg)、ベクロニウム 0.1mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量 0.02～0.04mg/kg)、プラセボ	男女 98	手術被験者 (日本人)	単回ボース投与
19.4.208 B	II	白人被験者におけるロクロニウム/ベクロニウム投与後の本剤の有効性、安全性、PK、用量反応性	無作為化 非盲検 ブリッジング 並行群間用量設定試験	本剤 0.5、1.0、2.0、4.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.9mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量 0.1～0.2mg/kg)、ベクロニウム 0.1mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量 0.02～0.03mg/kg)、プラセボ	男女 98	手術被験者	単回ボース投与
19.4.209 A	II	日本人被験者におけるロクロニウム/ベクロニウム投与後の本剤の有効性、安全性、用量反応性	無作為化 非盲検 ブリッジング 並行群間用量設定試験	本剤 0.5、1.0、2.0、4.0、8.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.9mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量 0.1～0.2mg/kg)、ベクロニウム 0.1mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量 0.02～0.04mg/kg)	男女 99	手術被験者 (日本人)	単回ボース投与

V. 治療に関する項目

試験番号	相	試験の目的	試験のデザイン	投与方法	投与例数	投与対象	投与期間
有効性及び安全性試験 申請する適応症に関する比較対照試験 (続き)							
19.4.209 B	II	白人被験者におけるロクロニウム/ベクロニウム投与後の本剤の有効性、安全性、用量反応性	無作為化 非盲検 ブリッジング 並行群間用量設定試験	本剤 0.5、1.0、2.0、4.0、8.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.9mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量 0.1~0.2mg/kg)、ベクロニウム 0.1mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量 0.02~0.03mg/kg)	男女 101	手術被験者	単回ボース投与
19.4.210	II	プロポフォール/セボフルラン麻酔下ロクロニウム投与後の本剤の有効性、安全性	無作為化 安全性評価者盲検 並行群間比較試験	本剤 2.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内	男女 42	手術被験者	単回ボース投与
19.4.312	III	プロポフォール/セボフルラン麻酔下ロクロニウム持続注入後の本剤の有効性、安全性、ロクロニウム薬物動態の比較	無作為化 安全性評価者盲検 並行群間比較試験	本剤 4.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内+初期注入速度 7µg/kg/min TOF ゼロ、PTC≤10 を目安に速度調節し持続注入	男女 51	手術被験者	単回ボース投与
19.4.306	III	小児及び成人被験者におけるロクロニウム投与後の本剤の有効性、安全性、PK	無作為化 安全性評価者盲検 プラセボ対照 並行群間用量設定試験	本剤 0.5、1.0、2.0、4.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内、プラセボ	男女 91	手術被験者	単回ボース投与
19.4.301	III	ロクロニウム/ベクロニウム投与後の本剤とネオスチグミンとの回復の比較	無作為化 安全性評価者盲検 並行群間実薬対照比較試験	本剤 2.0mg/kg 静脈内、ネオスチグミン 50µg/kg (+グリコピロレート 10µg/kg) 静脈内、地域の治療習慣に基きロクロニウム/ベクロニウム単回及び維持用量投与	男女 189	手術被験者	単回ボース投与

V. 治療に関する項目

試験番号	相	試験の目的	試験のデザイン	投与方法	投与例数	投与対象	投与期間
有効性及び安全性試験 申請する適応症に関する比較対照試験 (続き)							
19.4.310	III	ロクロニウム投与後の本剤とシスアトラクリウム投与後のネオスチグミンとの筋弛緩からの回復の比較	無作為化 安全性評価 者盲検 並行群間 実薬対照 比較試験	本剤 2.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量投与)、シスアトラクリウム 0.15mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量投与)、ネオスチグミン 50µg/kg 静脈内	男女 73	手術被験者	単回ボース投与
19.4.302	III	ロクロニウム/ベクロニウム維持用量投与後の本剤とネオスチグミンとの回復の比較	無作為化 安全性評価 者盲検 並行群間 比較実薬 対照試験	本剤 4.0mg/kg 静脈内、ネオスチグミン 70µg/kg+グリコピロレート 14µg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量 0.15mg/kg)、 ベクロニウム 0.1mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量 0.015mg/kg)	男女 157	手術被験者	単回ボース投与
19.4.303	III	本剤とサクシニルコリンとのロクロニウムによる筋弛緩からの回復の比較	無作為化 安全性評価 者盲検 並行群間 比較実薬 対照試験	本剤 16.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 1.2mg/kg 静脈内、サクシニルコリン 1.0mg/kg 静脈内	男女 110	手術被験者	単回ボース投与
19.4.304	III	腎不全被験者及び腎機能正常被験者におけるロクロニウム投与後の本剤の有効性、PK、安全性	並行群間 比較試験	本剤 2.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内	男女 30 (患者 15/対照 被験者 15)	腎不全被験者、手術被験者	単回ボース投与
19.4.305	III	高齢者及び非高齢者におけるロクロニウム投与後の本剤の有効性、安全性、PK	非盲検 並行群間 比較試験	本剤 2.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量 0.15mg/kg)	男女 150	手術被験者	単回ボース投与
19.4.308	III	肺疾患被験者におけるロクロニウム投与後の本剤の安全性、有効性	無作為化 安全性評価 者盲検 並行群間 比較試験	本剤 2.0、 4.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内 (必要な場合維持用量 0.15mg/kg)	男女 77	肺疾患の手術被験者	単回ボース投与



V. 治療に関する項目

試験番号	相	試験の目的	試験のデザイン	投与方法	投与例数	投与対象	投与期間
有効性及び安全性試験 申請する適応症に関する比較対照試験（続き）							
19.4.309	III	心臓病被験者におけるロクロニウム投与後の本剤の安全性、有効性	無作為化安全性評価者盲検並行群間プラセボ対照試験	本剤 2.0、4.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内（必要な場合維持用量 0.1～0.2mg/kg）、プラセボ	男女 116	心臓病の手術被験者	単回ボーラス投与
非対照臨床試験							
19.4.311	III	プロポフォール/セボフルラン麻酔下ロクロニウム投与後の本剤の有効性、安全性	非盲検試験	本剤 4.0mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内（必要な場合維持用量 0.15mg/kg）	男女 197	手術被験者	単回ボーラス投与

<参考資料>

試験番号	相	試験の目的	試験のデザイン	投与方法	投与例数	投与対象	投与期間
薬物動態試験							
健康被験者薬物動態及び初期忍容性試験							
19.4.110	I	対照試験として本剤の皮膚ブリック試験及び皮内試験を評価するための非盲検部分及び、特定被験者への過敏反応を再度調べる単盲検部分から成る実薬、プラセボ対照試験	SPT、IDT を用いて本剤に対する過敏症を検討する単一施設プラセボ対照試験 本試験はオープンラベル対照相（Phase A）と単盲検試験相（Phase B）の2相からなる	本剤（溶液）投与量：SPT 用 50mg/mL、10mg/mL、1mg/mL、0.1mg/mL、0.01mg/mL、IDT 用は 0.001mg/mL 陰性対照生理食塩液、SPT 用陽性対照ヒスタミン 2 塩酸塩（10mg/mL 溶液）、IDT 用陽性対照ヒスタミン（0.01mg/mL 溶液）	男女 23	健康被験者	経皮投与もしくは皮内投与
19.4.113	I	本剤 4mg/kg による筋弛緩拮抗後に、ロクロニウム 1.2mg/kg 及びベクロニウム 0.1mg/kg を再投与した場合の安全性を評価する非盲検試験	単施設、非盲検、並行試験	本剤 4mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg、1.2mg/kg 静脈内、ベクロニウム 0.1mg/kg 静脈内	男女 22	健康被験者	パート1：ロクロニウム/本剤/ロクロニウムの順で静脈内 パート2：ベクロニウム/本剤/ベクロニウムの順で静脈内

V. 治療に関する項目

試験番号	相	試験の目的	試験のデザイン	投与方法	投与例数	投与対象	投与期間
健康被験者薬物動態及び初期忍容性試験（続き）							
19.4.115	I	本剤単回静脈内投与が止血パラメータに及ぼす影響を検討する無作為化プラセボ対照3期間クロスオーバー試験	一施設、非盲検、無作為化プラセボ対照3期間クロスオーバー試験	本剤 4mg/kg 及び 16mg/kg 静脈内、プラセボ	男女 8	健康被験者	単回静脈内注入
19.4.112	I	本剤 2mg/kg による筋弛緩拮抗 5 分後にジクロフェナク又はフルクロキサシリンを投与することによって、ロクロニウム又はベクロニウムが置換され、筋弛緩が再発する可能性を検討する無作為化非盲検並行群間試験	2つのパートからなる一施設、非盲検、無作為化、平行群間試験 (Phase3B) パート A : ジクロフェナクによる置換を検討する パート B : フルクロキサシリンによる置換を検討する	本剤 2mg/kg 静脈内、ロクロニウム 0.6mg/kg 静脈内、ベクロニウム 0.1mg/kg 静脈内、ジクロフェナク 75mg 静脈内、フルクロキサシリン 2g 静脈内	男女 24	健康被験者	単回静脈内注入

(2) 臨床薬理試験

1. 高用量の安全性及び忍容性試験 [19.4.106 試験]<sup>3)</sup>

健康男女被験者 12 例に対して本剤をプラセボ、32mg/kg、64mg/kg、96mg/kg 単回静脈内投与した結果、臨床検査値、ECG、バイタルサインから臨床的に重要な所見はみられなかった。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は 2mg/kg、4mg/kg、16mg/kg である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

1) 浅い筋弛緩状態 (T<sub>2</sub>再出現を確認した後) での用量設定試験 [19.4.208 試験] <sup>4),5)</sup>

日本人、白人を対象とし、ロクロニウム臭化物 0.9mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1mg/kg 投与後 T<sub>2</sub>再出現時にプラセボ又は本剤 0.5~4mg/kg を単回静脈内投与し、投与開始から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間をみたところ、下表に示すように本剤投与群では用量依存的な回復時間の短縮が認められた。

試験デザイン	多施設、無作為、非盲検、ブリッジング、並行群間、用量設定試験																																																																																																																													
対象	日本人及び白人																																																																																																																													
主な登録基準	(1) ASA 分類 Class1~3 の被験者 (2) 20 歳以上 65 歳未満の被験者 (3) 仰臥位及びセボフルラン麻酔下																																																																																																																													
主な除外基準	(1) 筋弛緩剤の作用を減弱させる神経筋疾患又は高度な腎機能障害のある又は高度な肝機能障害のある被験者 (2) 悪性高熱症の既往歴のある被験者 (3) 麻薬性鎮痛剤、筋弛緩剤又はその他の全身麻酔時に使用される薬剤に対してアレルギーのある被験者 (4) ロクロニウム臭化物やベクロニウム臭化物の作用に影響する薬剤を服用している被験者 (5) 妊娠している被験者 (6) 授乳中の被験者																																																																																																																													
試験方法	ロクロニウム臭化物 0.9mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1mg/kg 投与後、又は維持用量投与後 T <sub>2</sub> 再出現時にプラセボ又は本剤 0.5~4mg/kg を単回静脈内投与した。																																																																																																																													
主な評価項目	ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物の最終投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間																																																																																																																													
結果	有効性	日本人及び白人群ともに、ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物投与後 T <sub>2</sub> 再出現時に投与した本剤の用量反応性を検証した。 ロクロニウム臭化物とベクロニウム臭化物のそれぞれで、日本人と白人群での類似性が示され、用量依存的な回復時間の短縮が認められた。また、本剤を単回投与したときの薬物動態と安全性について、ロクロニウム臭化物とベクロニウム臭化物のそれぞれで、日本人及び白人群との間に問題となる差はみられなかった。 なお、本剤投与群において、主要項目で評価された患者 (承認用量) で TOF 比 0.9 以上に回復した。  浅い筋弛緩状態 (T <sub>2</sub> 再出現時) におけるプラセボもしくは本剤の投与から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (分)																																																																																																																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">人種</th> <th rowspan="2">投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)</th> <th rowspan="2">プラセボ</th> <th colspan="4">ブリディオオン</th> </tr> <tr> <th>0.5mg/kg</th> <th>1mg/kg</th> <th>2mg/kg</th> <th>4mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">日本人</td> <td>症例数</td> <td>6</td> <td>5</td> <td>10</td> <td>7</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>平均 (SD)</td> <td>82.1 (27.6)</td> <td>3.9 (2.5)</td> <td>2.5 (1.3)</td> <td>2.2 (1.2)</td> <td>1.8 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>86.0</td> <td>3.2</td> <td>2.3</td> <td>1.6</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>最小-最大</td> <td>47.3-108.5</td> <td>1.9-8.3</td> <td>1.3-5.6</td> <td>1.4-4.8</td> <td>0.8-4.8</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">白人</td> <td>症例数</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>平均 (SD)</td> <td>96.3 (33.1)</td> <td>16.3 (20.6)</td> <td>4.6 (6.0)</td> <td>1.4 (0.5)</td> <td>1.5 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>86.2</td> <td>5.2</td> <td>2.6</td> <td>1.5</td> <td>1.3</td> </tr> <tr> <td>最小-最大</td> <td>55.7-153.0</td> <td>1.3-55.5</td> <td>1.5-19.3</td> <td>0.7-2.4</td> <td>1.2-2.2</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">人種</th> <th rowspan="2">投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)</th> <th rowspan="2">プラセボ</th> <th colspan="4">ブリディオオン</th> </tr> <tr> <th>0.5mg/kg</th> <th>1mg/kg</th> <th>2mg/kg</th> <th>4mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">日本人</td> <td>症例数</td> <td>7</td> <td>3</td> <td>8</td> <td>6</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>平均 (SD)</td> <td>83.2 (20.6)</td> <td>52.0 (64.9)</td> <td>10.6 (19.2)</td> <td>2.8 (0.8)</td> <td>2.1 (0.9)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>82.7</td> <td>26.1</td> <td>4.1</td> <td>2.9</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>最小-最大</td> <td>55.4-118.3</td> <td>4.1-125.9</td> <td>2.7-58.2</td> <td>1.7-3.9</td> <td>1.0-3.9</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">白人</td> <td>症例数</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>7</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>平均 (SD)</td> <td>79.0 (26.0)</td> <td>35.5 (42.1)</td> <td>5.1 (2.4)</td> <td>3.4 (1.9)</td> <td>3.0 (2.2)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>70.6</td> <td>13.3</td> <td>4.5</td> <td>2.5</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>最小-最大</td> <td>59.8-141.1</td> <td>3.5-113.5</td> <td>1.6-8.8</td> <td>2.1-7.1</td> <td>1.3-8.5</td> </tr> </tbody> </table>					人種	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	プラセボ	ブリディオオン				0.5mg/kg	1mg/kg	2mg/kg	4mg/kg	日本人	症例数	6	5	10	7	9	平均 (SD)	82.1 (27.6)	3.9 (2.5)	2.5 (1.3)	2.2 (1.2)	1.8 (1.2)	中央値	86.0	3.2	2.3	1.6	1.6	最小-最大	47.3-108.5	1.9-8.3	1.3-5.6	1.4-4.8	0.8-4.8	白人	症例数	7	8	8	9	8	平均 (SD)	96.3 (33.1)	16.3 (20.6)	4.6 (6.0)	1.4 (0.5)	1.5 (0.4)	中央値	86.2	5.2	2.6	1.5	1.3	最小-最大	55.7-153.0	1.3-55.5	1.5-19.3	0.7-2.4	1.2-2.2	人種	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	プラセボ	ブリディオオン				0.5mg/kg	1mg/kg	2mg/kg	4mg/kg	日本人	症例数	7	3	8	6	10	平均 (SD)	83.2 (20.6)	52.0 (64.9)	10.6 (19.2)	2.8 (0.8)	2.1 (0.9)	中央値	82.7	26.1	4.1	2.9	1.9	最小-最大	55.4-118.3	4.1-125.9	2.7-58.2	1.7-3.9	1.0-3.9	白人	症例数	8	9	10	7	9	平均 (SD)	79.0 (26.0)	35.5 (42.1)	5.1 (2.4)	3.4 (1.9)	3.0 (2.2)	中央値	70.6	13.3	4.5	2.5	2.5	最小-最大	59.8-141.1	3.5-113.5	1.6-8.8
人種	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	プラセボ	ブリディオオン																																																																																																																											
			0.5mg/kg	1mg/kg	2mg/kg	4mg/kg																																																																																																																								
日本人	症例数	6	5	10	7	9																																																																																																																								
	平均 (SD)	82.1 (27.6)	3.9 (2.5)	2.5 (1.3)	2.2 (1.2)	1.8 (1.2)																																																																																																																								
	中央値	86.0	3.2	2.3	1.6	1.6																																																																																																																								
	最小-最大	47.3-108.5	1.9-8.3	1.3-5.6	1.4-4.8	0.8-4.8																																																																																																																								
白人	症例数	7	8	8	9	8																																																																																																																								
	平均 (SD)	96.3 (33.1)	16.3 (20.6)	4.6 (6.0)	1.4 (0.5)	1.5 (0.4)																																																																																																																								
	中央値	86.2	5.2	2.6	1.5	1.3																																																																																																																								
	最小-最大	55.7-153.0	1.3-55.5	1.5-19.3	0.7-2.4	1.2-2.2																																																																																																																								
人種	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	プラセボ	ブリディオオン																																																																																																																											
			0.5mg/kg	1mg/kg	2mg/kg	4mg/kg																																																																																																																								
日本人	症例数	7	3	8	6	10																																																																																																																								
	平均 (SD)	83.2 (20.6)	52.0 (64.9)	10.6 (19.2)	2.8 (0.8)	2.1 (0.9)																																																																																																																								
	中央値	82.7	26.1	4.1	2.9	1.9																																																																																																																								
	最小-最大	55.4-118.3	4.1-125.9	2.7-58.2	1.7-3.9	1.0-3.9																																																																																																																								
白人	症例数	8	9	10	7	9																																																																																																																								
	平均 (SD)	79.0 (26.0)	35.5 (42.1)	5.1 (2.4)	3.4 (1.9)	3.0 (2.2)																																																																																																																								
	中央値	70.6	13.3	4.5	2.5	2.5																																																																																																																								
	最小-最大	59.8-141.1	3.5-113.5	1.6-8.8	2.1-7.1	1.3-8.5																																																																																																																								
副作用	血中ビリルビン増加、処置による低血圧、尿中 β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加 (各 2 件)、尿中アルブミン陽性、β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加、紅斑、蕁麻疹、悪心、ミクロナルブミン尿、尿失禁、低血圧、溶血、回転性めまい、悪寒、処置後嘔吐、β-N-アセチル D グルコサミニダーゼ増加、血中ブドウ糖増加、筋力低下、頭痛 (各 1 件) であった。																																																																																																																													

V. 治療に関する項目

2) 深い筋弛緩状態（1-2PTC の出現時）での用量設定試験 [19.4.209 試験] <sup>6),7)</sup>

日本人、白人を対象とし、ロクロニウム臭化物 0.9mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1mg/kg 投与後 1-2PTC の出現時に本剤 0.5~8mg/kg を単回静脈内投与し、投与開始から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間をみたところ、下表に示すように本剤投与群では用量依存的な回復時間の短縮が認められた。

試験デザイン	多施設、無作為、非盲検、ブリッジング、並行群間、用量設定試験							
対象	日本人及び白人							
主な登録基準	(1) ASA 分類 Class1~3 の被験者 (2) 20 歳以上 65 歳未満の被験者 (3) 仰臥位及びセボフルラン麻酔下							
主な除外基準	(1) 筋弛緩剤の作用を減弱させる神経筋疾患又は高度な腎機能障害のある又は高度な肝機能障害のある被験者 (2) 悪性高熱症の既往歴のある被験者 (3) 麻薬性鎮痛剤、筋弛緩剤又はその他の全身麻酔時に使用される薬剤に対してアレルギーのある被験者 (4) ロクロニウム臭化物やベクロニウム臭化物の作用に影響する薬剤を服用している被験者 (5) 妊娠している被験者 (6) 授乳中の被験者							
試験方法	ロクロニウム臭化物 0.9mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1mg/kg 投与後、又は維持用量投与後 1-2PTC の出現時に本剤 0.5~8mg/kg を単回静脈内投与した。							
主な評価項目	ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物の最終投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間							
結果	有効性	日本人及び白人群ともに、ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物投与後 1-2PTC の出現時に投与した本剤の用量反応性を検証した。 ロクロニウム臭化物とベクロニウム臭化物のそれぞれで、日本人と白人群での類似性が示され、用量依存的な回復時間の短縮が認められた。また、本剤を単回投与したときの薬物動態と安全性について、ロクロニウム臭化物とベクロニウム臭化物のそれぞれで、日本人及び白人群との間に問題となる差はみられなかった。 なお、本剤投与群において、主要項目で評価された患者（承認用量）で TOF 比 0.9 以上に回復した。						
		<b>深い筋弛緩状態（1-2PTC の出現時）における本剤の投与から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (分)</b>						
		<b>ロクロニウム臭化物投与時</b>						
		人種	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	ブリディオン				
				0.5mg/kg	1mg/kg	2mg/kg	4mg/kg	8mg/kg
		日本人	症例数	6	7	10	11	10
			平均 (SD)	66.9 (34.6)	4.7 (1.7)	3.4 (2.5)	1.6 (0.9)	1.3 (0.6)
			中央値	62.7	4.7	2.9	1.2	1.2
			最小-最大	15.5-114.2	1.6-7.5	1.4-9.3	0.8-4.0	0.6-2.4
		白人	症例数	8	9	10	10	10
平均 (SD)	79.8 (33.0)		28.0 (43.7)	3.2 (1.5)	1.6 (0.7)	1.1 (0.3)		
中央値	87.5		7.4	3.2	1.5	1.1		
最小-最大	24.4-131.7		3.6-117.1	1.1-6.6	0.8-2.9	0.8-2.0		
<b>ベクロニウム臭化物投与時</b>								
人種	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	ブリディオン						
		0.5mg/kg	1mg/kg	2mg/kg	4mg/kg	8mg/kg		
日本人	症例数	5	7	10	10	10		
	平均 (SD)	79.5 (46.2)	39.8 (45.8)	16.0 (42.2)	3.0 (2.4)	2.9 (3.8)		
	中央値	76.5	8.9	2.8	1.9	1.4		
	最小-最大	17.7-143.9	3.9-116.2	1.5-136.1	0.9-8.4	1.2-13.5		
白人	症例数	7	9	11	8	10		
	平均 (SD)	68.4 (31.9)	25.1 (24.9)	9.1 (20.6)	3.3 (3.5)	1.7 (0.8)		
	中央値	59.1	15.7	2.8	□2.3	1.6		
	最小-最大	29.4-124.9	2.7-66.9	1.6-71.0	1.0-11.7	0.7-2.9		
副作用	口渇 (5 件)、悪心 (3 件)、熱感、処置合併症 (各 2 件)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、味覚異常、大腸炎、投薬過誤、神経筋ブロック遷延、処置による低血圧、味覚消失、嘔吐、発熱、麻酔合併症、β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加、尿閉、咳嗽 (各 1 件) であった。							

注意：本剤の承認されている用法及び用量は 2mg/kg、4mg/kg、16mg/kg である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

目的：本剤の浅い筋弛緩状態（T<sub>2</sub>再出現時）における筋弛緩状態からの回復をネオスチグミンメチル硫酸塩と比較検討する [19. 4. 301 試験]<sup>8), 9)</sup>

試験デザイン	多施設、無作為化、並行群間比較、実薬対照、安全性評価者盲検、ピボタル試験																														
対象	外国人各科領域手術患者																														
主な登録基準	(1) ASA 分類 Class 1~4、18 歳以上 (2) 仰臥位及びセボフルラン麻酔下での手術をうける予定患者																														
主な除外基準	(1) 筋弛緩剤の作用を減弱させる神経筋疾患又は高度な腎機能障害のある被験者 (2) 悪性高熱症の既往歴のある被験者 (3) 麻薬性鎮痛剤、筋弛緩剤又はその他の全身麻酔時に使用される薬剤に対してアレルギーを有する被験者 (4) 抗生物質、抗痙攣剤又は Mg <sup>2+</sup> のような筋弛緩剤の作用に影響する薬剤を服用している被験者 (5) ネオスチグミンメチル硫酸塩及びグリコピロレートが使用禁忌の被験者 (6) 妊娠している被験者 (7) 授乳中の被験者																														
試験方法	非盲検下でロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1mg/kg 静脈内投与後、又は維持用量投与後、筋弛緩モニターにおける四連 (TOF) 刺激による 2 回目の収縮反応 (T <sub>2</sub> ) の再出現時に本剤 2mg/kg 又はネオスチグミンメチル硫酸塩 50µg/kg+グリコピロレート 10µg/kg を単回静脈内投与した。																														
主要評価項目	本剤/ネオスチグミンメチル硫酸塩投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間																														
副次評価項目	1) 本剤/ネオスチグミンメチル硫酸塩投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.7 に回復するまでの時間 2) 本剤/ネオスチグミンメチル硫酸塩投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.8 に回復するまでの時間 3) 筋弛緩からの回復の臨床評価 (抜管後の回復室への移動前及び回復室退室前：意識の有無、5 秒間の頭部挙上、全身筋力低下の評価)																														
結果	有効性	ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物投与後、本剤 (2mg/kg) 又はネオスチグミンメチル硫酸塩投与から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (欠測補完値を含む) は、下表であり、本剤投与から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間はそれぞれネオスチグミンメチル硫酸塩投与と比較して約 13 倍、9 倍 (中央値) であった。本剤による回復時間はネオスチグミンメチル硫酸塩と比較して有意に早かった (p<0.0001、回復時間の対数変換値を用いて治療群及び施設を因子とした二元配置分散分析)。 なお、本剤投与群において、主要項目で評価された患者 (承認用量) で TOF 比 0.9 以上に回復した。																													
		<p style="text-align: center;"><b>浅い筋弛緩状態 (T<sub>2</sub>再出現時) における本剤又はネオスチグミンメチル硫酸塩投与から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (分)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分) (幾何平均値<sup>*</sup>、ITT)</th> <th colspan="2">ロクロニウム</th> <th colspan="2">ベクロニウム</th> </tr> <tr> <th>ブリディオオン</th> <th>ネオスチグミン</th> <th>ブリディオオン</th> <th>ネオスチグミン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>48</td> <td>48</td> <td>48</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>幾何平均</td> <td>1.5</td> <td>18.5</td> <td>2.8</td> <td>16.8</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>1.4</td> <td>17.6</td> <td>2.1</td> <td>18.9</td> </tr> <tr> <td>最小-最大</td> <td>0.9-5.4</td> <td>3.7-106.9</td> <td>1.2-64.2</td> <td>2.9-76.2</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>*</sup> 欠測値を補完した場合</p>			投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分) (幾何平均値 <sup>*</sup> 、ITT)	ロクロニウム		ベクロニウム		ブリディオオン	ネオスチグミン	ブリディオオン	ネオスチグミン	症例数	48	48	48	45	幾何平均	1.5	18.5	2.8	16.8	中央値	1.4	17.6	2.1	18.9	最小-最大	0.9-5.4	3.7-106.9
投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分) (幾何平均値 <sup>*</sup> 、ITT)	ロクロニウム		ベクロニウム																												
	ブリディオオン	ネオスチグミン	ブリディオオン	ネオスチグミン																											
症例数	48	48	48	45																											
幾何平均	1.5	18.5	2.8	16.8																											
中央値	1.4	17.6	2.1	18.9																											
最小-最大	0.9-5.4	3.7-106.9	1.2-64.2	2.9-76.2																											
副作用	本剤 2.0mg/kg を投与した群 (n=96) で報告された主な副作用は悪心、嘔吐、処置による高血圧 (各 n=4) だった。																														

V. 治療に関する項目

目的：本剤の深い筋弛緩状態（1-2PTC の出現時）における筋弛緩状態からの回復をネオスチグミンメチル硫酸塩と比較検討する [19. 4. 302 試験] <sup>10), 11)</sup>

試験デザイン	多施設、無作為化、並行群間比較、安全性評価者盲検、実薬対照、第IIIa相、ピボタル試験																																
対象	外国人各科領域手術患者																																
主な登録基準	(1) ASA 分類 Class 1~4、18 歳以上 (2) 仰臥位及びセボフルラン麻酔下での手術をうける予定患者																																
主な除外基準	(1) 筋弛緩剤の作用を減弱させる神経筋疾患のある被験者 (2) 高度な腎機能障害のある被験者 (3) 悪性高熱症の既往歴のある被験者 (4) 麻薬性鎮痛剤、筋弛緩剤又はその他の全身麻酔時に使用される薬剤に対してアレルギーを有する被験者 (5) 抗生物質、抗痙攣剤又は Mg <sup>2+</sup> のような筋弛緩剤の作用に影響する薬剤を服用している被験者 (6) ネオスチグミンメチル硫酸塩及びグリコピロレートの使用が禁忌と思われる被験者 (7) 妊娠している被験者 (8) 授乳中の被験者																																
試験方法	非盲検下でロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 又はバクロニウム臭化物 0.1mg/kg 静脈内投与後、又は維持用量投与後 1-2PTC の出現時に本剤 4mg/kg 又はネオスチグミンメチル硫酸塩 70µg/kg+グリコピロレート 14µg/kg を単回静脈内投与した。																																
主要評価項目	本剤/ネオスチグミンメチル硫酸塩投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間																																
副次評価項目	1) 本剤/ネオスチグミンメチル硫酸塩投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.7 に回復するまでの時間 2) 本剤/ネオスチグミンメチル硫酸塩投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.8 に回復するまでの時間 3) 回復の臨床評価 (抜管後回復室入室前及び回復室退室前：覚醒、5 秒間の頭部挙上、全身筋力低下の評価)																																
結果	有効性	<p>ロクロニウム臭化物又はバクロニウム臭化物投与後、本剤 4mg/kg 又はネオスチグミンメチル硫酸塩投与から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (欠測補完値を含む) は、下表であり、本剤投与から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間はそれぞれネオスチグミンメチル硫酸塩投与と比較して約 17 倍、15 倍 (中央値) であった。本剤による回復時間はネオスチグミンメチル硫酸塩と比較して有意に早かった (p&lt;0.0001、回復時間の対数変換値を用いて治療群及び施設を因子とした二元配置分散分析)。</p> <p>なお、本剤投与群において、主要項目で評価された患者 (承認用量) で TOF 比 0.9 以上に回復した。</p> <p>深い筋弛緩状態 (1-2PTC の出現時) における本剤又はネオスチグミンメチル硫酸塩投与から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (分)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分) (幾何平均値<sup>a</sup>、ITT)</th> <th colspan="2">ロクロニウム臭化物</th> <th colspan="2">バクロニウム臭化物</th> </tr> <tr> <th>ブリディオオン</th> <th>ネオスチグミン</th> <th>ブリディオオン</th> <th>ネオスチグミン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>47</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>幾何平均</td> <td>2.9</td> <td>50.4</td> <td>4.5</td> <td>66.2</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>2.7</td> <td>49.0</td> <td>3.3</td> <td>49.9</td> </tr> <tr> <td>最小-最大</td> <td>1.2-16.1</td> <td>13.3-145.7</td> <td>1.4-68.4<sup>b</sup></td> <td>46.0-312.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>a 欠測値を補完した場合 b 68.4 分は補完した値に基づく。</p>			投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分) (幾何平均値 <sup>a</sup> 、ITT)	ロクロニウム臭化物		バクロニウム臭化物		ブリディオオン	ネオスチグミン	ブリディオオン	ネオスチグミン	症例数	37	37	47	36	幾何平均	2.9	50.4	4.5	66.2	中央値	2.7	49.0	3.3	49.9	最小-最大	1.2-16.1	13.3-145.7	1.4-68.4 <sup>b</sup>	46.0-312.7
	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分) (幾何平均値 <sup>a</sup> 、ITT)	ロクロニウム臭化物		バクロニウム臭化物																													
ブリディオオン		ネオスチグミン	ブリディオオン	ネオスチグミン																													
症例数	37	37	47	36																													
幾何平均	2.9	50.4	4.5	66.2																													
中央値	2.7	49.0	3.3	49.9																													
最小-最大	1.2-16.1	13.3-145.7	1.4-68.4 <sup>b</sup>	46.0-312.7																													
副作用	本剤 4.0mg/kg を投与した群 (n=83) で報告された主な副作用は悪心 (n=5) だった。																																

V. 治療に関する項目

目的：本剤の緊急時（ロクロニウム臭化物 1.2mg/kg 投与後 3 分）における筋弛緩状態からの回復をスキサメトニウム塩化物水和物との比較検討する [19. 4. 303 試験]<sup>12)</sup>

試験デザイン	多施設、無作為化、並行群間比較、実薬対照、安全性評価者盲検試験																															
対象	外国人各科領域手術患者																															
主な登録基準	(1) 18 歳以上 65 歳未満の被験者 (2) ASA 分類 Class 1~2 の被験者 (3) 仰臥位での手術をうける被験者 (4) BMI が 30kg/m <sup>2</sup> 未満の被験者																															
主な除外基準	(1) 1 年以内に虚血性心疾患のある又は心筋梗塞の既往歴のある被験者 (2) 筋弛緩剤の作用を減弱させる神経筋疾患のある被験者 (3) 高度な腎機能障害のある被験者 (4) 悪性高熱症の既往歴のある被験者 (5) 麻薬性鎮痛剤、筋弛緩剤、ミダゾラム、麻酔薬又はその他の全身麻酔時に使用される薬剤に対してアレルギーを有する被験者 (6) 抗生物質、抗痙攣剤又は Mg <sup>2+</sup> のような筋弛緩剤の作用に影響する薬剤を服用している被験者 (7) 妊娠している被験者 (8) 授乳中の被験者																															
試験方法	非盲検下でロクロニウム臭化物 1.2mg/kg 静脈内投与 3 分後に本剤 16mg/kg を単回静脈内投与又は、スキサメトニウム塩化物水和物 1mg/kg を静脈内投与して自然回復を待った。																															
主要評価項目	ロクロニウム臭化物又はスキサメトニウム塩化物水和物投与開始から T <sub>1</sub> 値が 10% に回復するまでの時間																															
副次評価項目	1) ロクロニウム臭化物又はスキサメトニウム塩化物水和物投与開始から T <sub>1</sub> 値が 90% に回復するまでの時間 2) 筋弛緩からの回復の臨床評価（抜管後回復室入室前及び回復室退室時）																															
結果	有効性	<p>筋弛緩剤投与開始から T<sub>1</sub> が 10% に回復するまでの平均時間は下表であり、ロクロニウム臭化物 1.2mg/kg+本剤群 16mg/kg (4.4 分) で、スキサメトニウム塩化物水和物群 1mg/kg (7.1 分) と比較して統計的に有意に短かった (p&lt;0.0001、回復時間の対数変換値を用いて治療群及び施設を因子とした二元配置分散分析)。本剤投与開始から T<sub>1</sub> が 10% に回復するまでの平均時間は 1.4 分であった (本剤 16mg/kg はロクロニウム臭化物投与後約 3 分に投与された)。なお、本剤投与群において、主要項目で評価された患者 (承認用量) で TOF 比 0.9 以上に回復した。</p> <p style="text-align: center;"><b>緊急時におけるロクロニウム臭化物又はスキサメトニウム塩化物水和物投与開始から T<sub>1</sub> が 10% に回復するまでの時間 (分)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">投与開始から T<sub>1</sub> が 10% に回復するまでの時間 (分)</th> <th style="width: 30%;">ロクロニウム+プリディオン</th> <th style="width: 30%;">スキサメトニウム</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td style="text-align: center;">55</td> <td style="text-align: center;">55</td> </tr> <tr> <td>平均 (SD)</td> <td style="text-align: center;">4.4 (0.7)</td> <td style="text-align: center;">7.1 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td style="text-align: center;">4.2</td> <td style="text-align: center;">7.1</td> </tr> <tr> <td>最小-最大</td> <td style="text-align: center;">3.5-7.7</td> <td style="text-align: center;">3.8-10.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>筋弛緩剤投与開始から T<sub>1</sub> が 90% に回復するまでの平均時間は下表であり、ロクロニウム臭化物 1.2mg/kg+本剤群 16mg/kg (6.2 分) で、スキサメトニウム塩化物水和物群 1mg/kg (10.9 分) と比較して統計的に有意に短かった。本剤投与開始から T<sub>1</sub> が 90% に回復するまでの平均時間は 3.2 分であった (本剤 16mg/kg はロクロニウム臭化物投与後約 3 分に投与された)。</p> <p style="text-align: center;"><b>緊急時におけるロクロニウム臭化物又はスキサメトニウム塩化物水和物投与開始から T<sub>1</sub> 値が 90% に回復するまでの時間 (分)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">投与開始から T<sub>1</sub> が 90% に回復するまでの時間 (分)</th> <th style="width: 30%;">ロクロニウム+プリディオン</th> <th style="width: 30%;">スキサメトニウム</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td style="text-align: center;">55</td> <td style="text-align: center;">55</td> </tr> <tr> <td>平均 (SD)</td> <td style="text-align: center;">6.2 (1.8)</td> <td style="text-align: center;">10.9 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td style="text-align: center;">5.7</td> <td style="text-align: center;">10.7</td> </tr> <tr> <td>最小-最大</td> <td style="text-align: center;">4.2-13.6</td> <td style="text-align: center;">5.0-16.2</td> </tr> </tbody> </table>	投与開始から T <sub>1</sub> が 10% に回復するまでの時間 (分)	ロクロニウム+プリディオン	スキサメトニウム	症例数	55	55	平均 (SD)	4.4 (0.7)	7.1 (1.6)	中央値	4.2	7.1	最小-最大	3.5-7.7	3.8-10.5	投与開始から T <sub>1</sub> が 90% に回復するまでの時間 (分)	ロクロニウム+プリディオン	スキサメトニウム	症例数	55	55	平均 (SD)	6.2 (1.8)	10.9 (2.4)	中央値	5.7	10.7	最小-最大	4.2-13.6	5.0-16.2
	投与開始から T <sub>1</sub> が 10% に回復するまでの時間 (分)	ロクロニウム+プリディオン	スキサメトニウム																													
症例数	55	55																														
平均 (SD)	4.4 (0.7)	7.1 (1.6)																														
中央値	4.2	7.1																														
最小-最大	3.5-7.7	3.8-10.5																														
投与開始から T <sub>1</sub> が 90% に回復するまでの時間 (分)	ロクロニウム+プリディオン	スキサメトニウム																														
症例数	55	55																														
平均 (SD)	6.2 (1.8)	10.9 (2.4)																														
中央値	5.7	10.7																														
最小-最大	4.2-13.6	5.0-16.2																														
副作用	本剤 16.0mg/kg を投与した群 (n=56) で報告された主な副作用は処置合併症 (n=4) だった。																															

2) 安全性試験

該当しない

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

目的：高齢者における本剤 2mg/kg 投与の有効性及び安全性を非高齢者と比較検討する  
 [19. 4. 305 試験]<sup>13)</sup>

試験デザイン	多施設、非盲検、並行群間比較試験																																				
対象	18歳以上の各科領域手術を受ける外国人患者																																				
主な登録基準	(1) 18歳以上の被験者 (2) ASA分類 Class 1~3の被験者 (3) 仰臥位での手術をうける被験者																																				
主な除外基準	(1) 筋弛緩剤の作用を減弱させる神経筋疾患のある被験者 (2) 高度な腎機能障害のある被験者 (3) 悪性高熱症の既往歴のある被験者 (4) 麻薬性鎮痛剤、筋弛緩剤又はその他の全身麻酔時に使用される薬剤に対してアレルギーを有する被験者 (5) 抗生物質、抗痙攣剤又はMg <sup>2+</sup> のような筋弛緩剤の作用に影響する薬剤を服用している被験者 (6) 妊娠している被験者 (7) 授乳中の被験者																																				
試験方法	非盲検下でロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 静脈内投与後又は維持用量投与後 T <sub>2</sub> 再出現時に本剤 2mg/kg を単回静脈内投与した。																																				
主要評価項目	本剤投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間																																				
副次評価項目	1) 本剤投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.7 に回復するまでの時間 2) 本剤投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.8 に回復するまでの時間 3) 抜管後回復室入室前、及び回復室退室前の回復の臨床評価																																				
結果	有効性	本剤投与から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間は、下表であり、高齢者群における本剤投与から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間は、非高齢者群と比べて 0.7 分遅いと推定された。 探索的に実施した解析の結果から、本剤による筋弛緩の拮抗はロクロニウム臭化物の挿管用量のみの投与を受けた群と 1 回以上の維持用量投与を受けた群で異なることが示された。なお、本剤投与群において、主要項目で評価された患者 (承認用量) で TOF 比 0.9 以上に回復した。																																			
		高齢者における本剤投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (分) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)</th> <th colspan="2">非高齢者群</th> <th colspan="2">高齢者群</th> <th rowspan="2">小計</th> </tr> <tr> <th>18~64 歳群</th> <th>65~74 歳群</th> <th>75 歳以上群</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>48</td> <td>62</td> <td>40</td> <td></td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>平均 (SD)</td> <td>2.5 (1.3)</td> <td>2.9 (1.6)</td> <td>3.9 (1.7)</td> <td></td> <td>3.3 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>2.2</td> <td>2.5</td> <td>3.6</td> <td></td> <td>2.9</td> </tr> <tr> <td>最小-最大</td> <td>1.2-7.4</td> <td>0.9-8.8</td> <td>1.0-9.9</td> <td></td> <td>0.9-9.9</td> </tr> </tbody> </table>				投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	非高齢者群		高齢者群		小計	18~64 歳群	65~74 歳群	75 歳以上群		症例数	48	62	40		102	平均 (SD)	2.5 (1.3)	2.9 (1.6)	3.9 (1.7)		3.3 (1.7)	中央値	2.2	2.5	3.6		2.9	最小-最大	1.2-7.4	0.9-8.8	1.0-9.9
投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	非高齢者群		高齢者群		小計																																
	18~64 歳群	65~74 歳群	75 歳以上群																																		
症例数	48	62	40		102																																
平均 (SD)	2.5 (1.3)	2.9 (1.6)	3.9 (1.7)		3.3 (1.7)																																
中央値	2.2	2.5	3.6		2.9																																
最小-最大	1.2-7.4	0.9-8.8	1.0-9.9		0.9-9.9																																
副作用	本剤 2.0mg/kg を投与した 65~74 歳群 (n=62) で報告された副作用は頻脈、発熱、処置による低血圧、浮動性めまい、乏尿 (各 n=1) だった。本剤 2.0mg/kg を投与した 75 歳以上群は副作用の報告がなかった。																																				



V. 治療に関する項目

目的：小児及び成人にロクロニウム臭化物（0.6mg/kg）投与後の T<sub>2</sub> 再出現時における本剤の用量反応性を検討する [19.4.306 試験]<sup>14)</sup>

試験デザイン	多施設、無作為化、安全性評価者盲検、並行群間、用量設定試験																																																																																																																																																														
対象	生後 28 日以上 65 歳以下の全身麻酔を受ける外国人患者																																																																																																																																																														
主な登録基準	(1) ASA 分類 Class 1~2 及び生後 28 日以上 65 歳以下 (2) ロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 単回投与以外の筋弛緩を必要とせず、少なくとも麻酔時間が 60 分の手術をうける被験者 (3) 仰臥位での手術をうける被験者																																																																																																																																																														
主な除外基準	(1) 筋弛緩剤の作用を減弱させる神経筋疾患又は高度な腎機能障害のある被験者 (2) 悪性高熱症の既往歴のある被験者 (3) 麻薬性鎮痛剤、筋弛緩剤又はその他の全身麻酔時に使用される薬剤に対してアレルギーを有する被験者 (4) ロクロニウム臭化物の作用に対し、影響を及ぼす薬剤を使用している被験者 (5) 妊娠している被験者 (6) 授乳中の被験者																																																																																																																																																														
試験方法	ロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 投与後 T <sub>2</sub> 再出現時にプラセボもしくは本剤 0.5~4mg/kg を単回静脈内投与した。																																																																																																																																																														
主要評価項目	本剤/プラセボ投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間																																																																																																																																																														
副次評価項目	本剤/プラセボ投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.7 に回復するまでの時間及び本剤/プラセボ投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.8 に回復するまでの時間																																																																																																																																																														
結果	有効性	<p>各群とも本剤投与から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間は明らかな用量反応関係及び効果の頭打ちが用量範囲内で認められた。乳児群における回復時間は、本剤の用量を増加させるに従い減少したが乳児群の各用量群は症例数が少ないため、これらの結果は注意して解釈する必要がある。</p> <p>なお、本剤投与群において、主要項目で評価された患者（承認用量）で TOF 比 0.9 以上に回復した。</p> <p style="text-align: center;"><b>小児及び成人の本剤投与開始から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (分)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)</th> <th rowspan="2">症例数</th> <th rowspan="2">平均 (SD)</th> <th rowspan="2">中央値</th> <th rowspan="2">最小-最大</th> <th colspan="4">プリディオン</th> </tr> <tr> <th>0.5mg/kg</th> <th>1mg/kg</th> <th>2mg/kg</th> <th>4mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">生後 28 日~ 23 ヶ月齢</td> <td>2</td> <td>21.0 (11.3)</td> <td>21.0</td> <td>13.0-29.0</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>3.7 (0.6)</td> <td>3.7</td> <td>3.3-4.2</td> <td>3.7 (0.6)</td> <td>2.4 (0.7)</td> <td>0.6 (-)</td> <td>0.7 (-)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>2.4 (0.7)</td> <td>2.4</td> <td>1.9-2.9</td> <td>2.4</td> <td>2.4</td> <td>0.6</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>0.6 (-)</td> <td>0.6</td> <td>0.6-0.6</td> <td>0.6 (-)</td> <td>0.6</td> <td>0.6</td> <td>0.7-0.7</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">2~11 歳</td> <td>4</td> <td>19.6 (11.0)</td> <td>19.0</td> <td>8.4-31.8</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>5.2 (3.5)</td> <td>3.7</td> <td>2.4-10.9</td> <td>5.2 (3.5)</td> <td>4.0 (3.2)</td> <td>1.2 (0.4)</td> <td>1.6 (1.9)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>4.0 (3.2)</td> <td>2.7</td> <td>1.9-9.6</td> <td>4.0 (3.2)</td> <td>4.0 (3.2)</td> <td>1.2</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1.2 (0.4)</td> <td>1.2</td> <td>0.9-1.6</td> <td>1.2 (0.4)</td> <td>1.2</td> <td>1.2</td> <td>0.6-4.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">12~17 歳</td> <td>5</td> <td>22.8 (13.1)</td> <td>23.4</td> <td>6.8-41.7</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>12.0 (17.7)</td> <td>4.6</td> <td>1.9-43.5</td> <td>12.0 (17.7)</td> <td>1.8 (0.4)</td> <td>1.9 (1.7)</td> <td>1.1 (0.2)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1.8 (0.4)</td> <td>1.7</td> <td>1.5-2.5</td> <td>1.8 (0.4)</td> <td>1.8 (0.4)</td> <td>1.1</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1.9 (1.7)</td> <td>1.1</td> <td>0.7-5.2</td> <td>1.9 (1.7)</td> <td>1.9 (1.7)</td> <td>1.1</td> <td>0.7-1.4</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">18~65 歳</td> <td>6</td> <td>29.5 (8.4)</td> <td>28.5</td> <td>19.6-44.0</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>3.8 (1.1)</td> <td>4.2</td> <td>2.3-4.8</td> <td>3.8 (1.1)</td> <td>1.6 (0.3)</td> <td>1.3 (0.3)</td> <td>1.4 (0.4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1.6 (0.3)</td> <td>1.7</td> <td>1.2-2.0</td> <td>1.6 (0.3)</td> <td>1.6 (0.3)</td> <td>1.2</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1.3 (0.3)</td> <td>1.2</td> <td>0.9-1.6</td> <td>1.3 (0.3)</td> <td>1.3 (0.3)</td> <td>1.2</td> <td>1.0-2.0</td> </tr> </tbody> </table>	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	症例数	平均 (SD)	中央値	最小-最大	プリディオン				0.5mg/kg	1mg/kg	2mg/kg	4mg/kg	生後 28 日~ 23 ヶ月齢	2	21.0 (11.3)	21.0	13.0-29.0	2	2	1	1			3.7 (0.6)	3.7	3.3-4.2	3.7 (0.6)	2.4 (0.7)	0.6 (-)	0.7 (-)			2.4 (0.7)	2.4	1.9-2.9	2.4	2.4	0.6	0.7			0.6 (-)	0.6	0.6-0.6	0.6 (-)	0.6	0.6	0.7-0.7	2~11 歳	4	19.6 (11.0)	19.0	8.4-31.8	5	5	4	4			5.2 (3.5)	3.7	2.4-10.9	5.2 (3.5)	4.0 (3.2)	1.2 (0.4)	1.6 (1.9)			4.0 (3.2)	2.7	1.9-9.6	4.0 (3.2)	4.0 (3.2)	1.2	0.6			1.2 (0.4)	1.2	0.9-1.6	1.2 (0.4)	1.2	1.2	0.6-4.4	12~17 歳	5	22.8 (13.1)	23.4	6.8-41.7	5	6	6	6			12.0 (17.7)	4.6	1.9-43.5	12.0 (17.7)	1.8 (0.4)	1.9 (1.7)	1.1 (0.2)			1.8 (0.4)	1.7	1.5-2.5	1.8 (0.4)	1.8 (0.4)	1.1	1.1			1.9 (1.7)	1.1	0.7-5.2	1.9 (1.7)	1.9 (1.7)	1.1	0.7-1.4	18~65 歳	6	29.5 (8.4)	28.5	19.6-44.0	5	5	5	5			3.8 (1.1)	4.2	2.3-4.8	3.8 (1.1)	1.6 (0.3)	1.3 (0.3)	1.4 (0.4)			1.6 (0.3)	1.7	1.2-2.0	1.6 (0.3)	1.6 (0.3)	1.2	1.4			1.3 (0.3)	1.2	0.9-1.6	1.3 (0.3)	1.3 (0.3)	1.2	1.0-2.0
	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	症例数						平均 (SD)	中央値	最小-最大	プリディオン																																																																																																																																																				
0.5mg/kg			1mg/kg	2mg/kg	4mg/kg																																																																																																																																																										
生後 28 日~ 23 ヶ月齢	2	21.0 (11.3)	21.0	13.0-29.0	2	2	1	1																																																																																																																																																							
			3.7 (0.6)	3.7	3.3-4.2	3.7 (0.6)	2.4 (0.7)	0.6 (-)	0.7 (-)																																																																																																																																																						
			2.4 (0.7)	2.4	1.9-2.9	2.4	2.4	0.6	0.7																																																																																																																																																						
			0.6 (-)	0.6	0.6-0.6	0.6 (-)	0.6	0.6	0.7-0.7																																																																																																																																																						
2~11 歳	4	19.6 (11.0)	19.0	8.4-31.8	5	5	4	4																																																																																																																																																							
			5.2 (3.5)	3.7	2.4-10.9	5.2 (3.5)	4.0 (3.2)	1.2 (0.4)	1.6 (1.9)																																																																																																																																																						
			4.0 (3.2)	2.7	1.9-9.6	4.0 (3.2)	4.0 (3.2)	1.2	0.6																																																																																																																																																						
			1.2 (0.4)	1.2	0.9-1.6	1.2 (0.4)	1.2	1.2	0.6-4.4																																																																																																																																																						
12~17 歳	5	22.8 (13.1)	23.4	6.8-41.7	5	6	6	6																																																																																																																																																							
			12.0 (17.7)	4.6	1.9-43.5	12.0 (17.7)	1.8 (0.4)	1.9 (1.7)	1.1 (0.2)																																																																																																																																																						
			1.8 (0.4)	1.7	1.5-2.5	1.8 (0.4)	1.8 (0.4)	1.1	1.1																																																																																																																																																						
			1.9 (1.7)	1.1	0.7-5.2	1.9 (1.7)	1.9 (1.7)	1.1	0.7-1.4																																																																																																																																																						
18~65 歳	6	29.5 (8.4)	28.5	19.6-44.0	5	5	5	5																																																																																																																																																							
			3.8 (1.1)	4.2	2.3-4.8	3.8 (1.1)	1.6 (0.3)	1.3 (0.3)	1.4 (0.4)																																																																																																																																																						
			1.6 (0.3)	1.7	1.2-2.0	1.6 (0.3)	1.6 (0.3)	1.2	1.4																																																																																																																																																						
			1.3 (0.3)	1.2	0.9-1.6	1.3 (0.3)	1.3 (0.3)	1.2	1.0-2.0																																																																																																																																																						
副作用	嘔吐 (2 件)、食欲減退、ほてり (各 1 件) 等であった。																																																																																																																																																														

注意：本邦では本剤は小児に対して承認されていません。

V. 治療に関する項目

目的：重度腎機能障害患者及び腎機能正常患者に投与した本剤の有効性及び薬物動態を比較し、安全性を評価検討する [19. 4. 304 試験]<sup>15)</sup>

試験デザイン	多施設、並行群間、2ステージ比較試験																		
対象	各科領域手術を受ける重度腎機能障害外国人患者及び、腎機能正常外国人患者																		
主な登録基準	(1) 重度腎機能障害患者群は、ASA 分類 Class1～3、腎機能正常患者群は、ASA 分類 Class1～2 である被験者 (2) 18 歳以上 (3) 全身麻酔下で挿管用量として 0.6mg/kg のロクロニウム臭化物単回ボラス投与以外の筋弛緩剤追加を必要としない被験者 (4) 仰臥位での手術をうける被験者 (5) 重度腎機能障害患者群は、クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満の被験者、腎機能正常患者群は、クレアチニンクリアランスが 80mL/min 以上の被験者																		
主な除外基準	(1) 筋弛緩剤の作用を減弱させる神経筋疾患のある被験者 (2) 悪性高熱症の既往歴のある被験者 (3) 麻薬性鎮痛剤、筋弛緩剤又はその他の全身麻酔時に使用される薬剤に対してアレルギーを有する被験者 (4) 抗生物質、抗痙攣剤又は Mg <sup>2+</sup> のような筋弛緩剤の作用に影響する薬剤を服用している被験者 (5) 妊娠している被験者 (6) 授乳中の被験者																		
試験方法	非盲検下でロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 静脈内投与後 T <sub>2</sub> 再出現時に本剤 2mg/kg を単回静脈内投与した。																		
主要評価項目	本剤投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間																		
副次評価項目	本剤投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.7 に回復するまでの時間及び本剤投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.8 に回復するまでの時間																		
結果	有効性	<p>ロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 投与後、T<sub>2</sub> 再出現時の本剤 2mg/kg 投与から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間は下表であり、著明な差は認められなかった。筋弛緩モニタリング中に筋弛緩の再発は認められなかった。</p> <p>なお、本剤投与群において、主要項目で評価された患者 (承認用量) で TOF 比 0.9 以上に回復した。</p> <p style="text-align: center;"><b>重度腎機能障害患者及び腎機能正常患者における本剤投与開始から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (分)</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)</th> <th colspan="2">被験者群</th> </tr> <tr> <th>重度腎機能障害患者 クレアチニンクリアランス &lt;30mL/min</th> <th>腎機能正常患者 クレアチニンクリアランス ≥80mL/min</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>15</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>平均 (SD)</td> <td>2.0 (0.72)</td> <td>1.7 (0.63)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>1.6</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>最小-最大</td> <td>1.2-3.7</td> <td>1.0-3.1</td> </tr> </tbody> </table>	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	被験者群		重度腎機能障害患者 クレアチニンクリアランス <30mL/min	腎機能正常患者 クレアチニンクリアランス ≥80mL/min	症例数	15	14	平均 (SD)	2.0 (0.72)	1.7 (0.63)	中央値	1.6	1.4	最小-最大	1.2-3.7	1.0-3.1
	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	被験者群																	
重度腎機能障害患者 クレアチニンクリアランス <30mL/min		腎機能正常患者 クレアチニンクリアランス ≥80mL/min																	
症例数	15	14																	
平均 (SD)	2.0 (0.72)	1.7 (0.63)																	
中央値	1.6	1.4																	
最小-最大	1.2-3.7	1.0-3.1																	
副作用	<p>浅い筋弛緩 (T<sub>2</sub> 再出現時) に本剤 2.0mg/kg を投与した腎機能正常患者群 (n=15) で報告された副作用は下痢、悪心、麻酔合併症、酸素飽和度低下 (各 n=1) だった。</p> <p>浅い筋弛緩 (T<sub>2</sub> 再出現時) に本剤 2.0mg/kg を投与した重度腎機能障害患者群 (n=15) で報告された副作用は下痢、麻酔合併症、頭痛 (各 n=1) だった。</p>																		

海外での追加臨床試験 (承認後)<sup>16)</sup>

各科領域手術を受ける重度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満) 又は腎機能正常患者 (クレアチニンクリアランス 80mL/min 以上) に、非盲検下でロクロニウム臭化物 0.6mg/kg を静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおけるポスト・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) の出現時に本剤 4mg/kg を単回静脈内投与したとき、本剤投与開始から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間は下記であった。

投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	重度腎機能障害患者 クレアチニンクリアランス <30mL/min	腎機能正常患者 クレアチニンクリアランス ≥80mL/min
症例数	35*1	32*1
幾何平均値*2	3.4	1.9

\*1: ITT 集団<sup>注)</sup>、\*2: 欠測値を補完した場合

注) ITT: 治験薬が投与され有効性評価を受けた全被験者

V. 治療に関する項目

目的：肺合併症リスクのある成人を対象とした、T<sub>2</sub>再出現時に投与した本剤 2mg/kg 及び 4mg/kg の安全性及び有効性を検討する [19. 4. 308 試験]<sup>17)</sup>

試験デザイン	多施設、無作為化、並行群間比較、安全性評価者盲検試験																
対象	肺疾患と診断されたもしくはその既往歴のある外国人患者																
主な登録基準	(1) 18 歳以上 (2) ASA 分類 Class 2~3 (3) 肺疾患と診断されたもしくはその既往歴のある被験者 (4) ロクロニウム臭化物用いた全身麻酔の手術をうける被験者 (5) 仰臥位での手術をうける被験者																
主な除外基準	(1) 筋弛緩剤の作用を減弱させる神経筋疾患のある被験者 (2) 高度な腎機能障害のある被験者 (3) 悪性高熱症の既往歴のある被験者 (4) 麻薬性鎮痛剤、筋弛緩剤又はその他の全身麻酔時に使用される薬剤に対してアレルギーのある被験者 (5) 抗生物質、抗痙攣剤又は Mg <sup>2+</sup> のような筋弛緩剤の作用に影響する薬剤を服用している被験者 (6) 妊娠している被験者 (7) 授乳中の被験者																
試験方法	ロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 投与後又は維持用量投与後 T <sub>2</sub> 再出現時に本剤 2mg/kg もしくは 4mg/kg を単回静脈内投与した。																
主要評価項目	本剤投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間																
副次評価項目	1) 本剤投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.7 に回復するまでの時間 2) 本剤投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.8 に回復するまでの時間 3) 筋弛緩からの回復の臨床評価 (抜管後回復室入室前及び回復室退室前) : 覚醒、5 秒間の頭部挙上、全身筋力低下の評価																
結果	有効性	<p>T<sub>2</sub> 再出現時に本剤 4mg/kg 投与後の TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間は、2mg/kg 投与群に比べてわずかに速かった。また、筋弛緩モニタリング中に筋弛緩の再発が認められなかった。副作用は 4mg/kg 投与群で気管支痙攣の発現が 2 例に認められたが、いずれも気管支喘息の既往歴のある患者であった。</p> <p>なお、本剤投与群において、主要項目で評価された患者 (承認用量) で TOF 比 0.9 以上に回復した。</p> <p style="text-align: center;"><b>肺疾患患者における本剤投与開始から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (分)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)</th> <th style="width: 35%;">ブリディオ ン 2mg/kg</th> <th style="width: 35%;">ブリディオ ン 4mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td style="text-align: center;">33</td> <td style="text-align: center;">33</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td style="text-align: center;">2.4 (1.9)</td> <td style="text-align: center;">2.1 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td style="text-align: center;">2.1</td> <td style="text-align: center;">1.9</td> </tr> <tr> <td>最小-最大</td> <td style="text-align: center;">0.8-12.0</td> <td style="text-align: center;">0.7-11.5</td> </tr> </tbody> </table>	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	ブリディオ ン 2mg/kg	ブリディオ ン 4mg/kg	症例数	33	33	平均値 (SD)	2.4 (1.9)	2.1 (1.8)	中央値	2.1	1.9	最小-最大	0.8-12.0	0.7-11.5
	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	ブリディオ ン 2mg/kg	ブリディオ ン 4mg/kg														
症例数	33	33															
平均値 (SD)	2.4 (1.9)	2.1 (1.8)															
中央値	2.1	1.9															
最小-最大	0.8-12.0	0.7-11.5															
副作用	気管支痙攣 (2 件)、高血圧、悪心、頭痛、β-N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加、血中アルブミン減少、血中カルシウム減少、血中カリウム減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、ハプトグロビン減少、総蛋白減少、赤血球数減少 (各 1 件) であった。																

V. 治療に関する項目

目的：心疾患を有する患者における本剤の安全性をプラセボ群と比較検討する [19. 4. 309 試験]<sup>18)</sup>

試験デザイン	多施設、無作為化、並行群間、プラセボ対照、安全性評価者盲検試験																						
対象	NYHA クラスⅡ～Ⅲの心疾患（虚血性心疾患、慢性心機能不全又は不整脈） 外国人患者																						
主な登録基準	(1) NYHA クラスⅡ～Ⅲの心臓病被験者（即ち、虚血性心疾患、慢性心機能不全又は不整脈の被験者） (2) ASA 分類 Class 最高 4（NYHA クラスⅢが ASA クラス 4 であるため）の被験者 (3) 18 歳以上の被験者 (4) プロポフォール麻酔下で、仰臥位で、ECG 評価が可能な心臓手術以外の手術を受ける被験者																						
主な除外基準	(1) 突発性心房細動又はペースメーカーのような、評価の信頼性を妨げる疾患のある被験者 (2) 筋弛緩剤の作用を減弱させる神経筋疾患のある被験者 (3) 高度な腎機能障害のある被験者 (4) 悪性高熱症の既往歴のある被験者 (5) 麻薬性鎮痛剤、筋弛緩剤又はその他の全身麻酔時に使用される薬剤にアレルギーを有する被験者 (6) ロクロニウム臭化物の作用に影響する薬剤（抗生物質、抗痙攣剤及び Mg <sup>2+</sup> 等）を使用する被験者 (7) 妊娠している被験者 (8) 授乳中の被験者																						
試験方法	ロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 以上投与後又は維持用量投与後 T <sub>2</sub> 再出現時にプラセボ又は本剤 2mg/kg もしくは 4mg/kg を単回静脈内投与した。																						
主要評価項目	(1) 本剤/プラセボ投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9、0.8、0.7 に回復するまでの時間 (2) ロクロニウム臭化物最終投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.7、0.8、0.9 に回復するまでの時間 (3) 本剤/プラセボ投与開始から T <sub>3</sub> 再出現までの時間 (4) 回復の臨床評価（抜管後回復室入室前及び回復室退室前） (5) 安全性																						
副次評価項目	他の神経筋変数 1) ロクロニウム臭化物最終投与開始から T <sub>2</sub> 再出現時までの時間																						
結果	有効性	<p>本剤投与から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間は下表であり、4mg/kg 群は 2mg/kg 群と比較して速い回復を示した。筋弛緩モニタリング中に筋弛緩の再発は認められなかった。副作用は 2mg/kg 及び 4mg/kg 群で心電図 QT（補正間隔）延長が 1 例ずつ認められたが、臨床的に意義のあるものではなかった。</p> <p>なお、本剤投与群において、主要項目で評価された患者（承認用量）で TOF 比 0.9 以上に回復した。</p> <p><b>心疾患患者における本剤投与開始から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (分)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)</th> <th>プラセボ</th> <th>ブリディオ 2mg/kg</th> <th>ブリディオ 4mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td>36.9 (14.3)</td> <td>2.0 (1.2)</td> <td>1.4 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>34.7</td> <td>1.7</td> <td>1.3</td> </tr> <tr> <td>最小-最大</td> <td>16.9-66.5</td> <td>0.9-6.9</td> <td>0.7-3.2</td> </tr> </tbody> </table>		投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	プラセボ	ブリディオ 2mg/kg	ブリディオ 4mg/kg	症例数	36	37	36	平均値 (SD)	36.9 (14.3)	2.0 (1.2)	1.4 (0.5)	中央値	34.7	1.7	1.3	最小-最大	16.9-66.5	0.9-6.9	0.7-3.2
	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	プラセボ	ブリディオ 2mg/kg	ブリディオ 4mg/kg																			
症例数	36	37	36																				
平均値 (SD)	36.9 (14.3)	2.0 (1.2)	1.4 (0.5)																				
中央値	34.7	1.7	1.3																				
最小-最大	16.9-66.5	0.9-6.9	0.7-3.2																				
副作用	尿中 β2-ミクログロブリン増加（3 件）、心電図 QT 延長、咳嗽、嘔吐（各 2 件）、多汗症、便秘、悪心、尿中アルブミン陽性、浮動性めまい、錯感覚、傾眠、不眠症、治療効果増強、筋力低下、発熱、期外収縮、流涎過多（各 1 件）であった。																						

V. 治療に関する項目

目的：ロクロニウム臭化物持続注入後 T<sub>i3</sub>～10%時に本剤 4mg/kg を単回投与後の回復において、プロポフォールとセボフルラン麻酔下で同等性を検討する [19. 4. 312 試験]<sup>19)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無作為化、並行群間比較、安全性評価者盲検試験																		
対象	セボフルラン又はプロポフォール麻酔下外国人患者																		
主な登録基準	(1) 20歳以上 65歳未満 (2) ASA分類 Class 1～3 (3) 全身麻酔で、2～5時間の手術をうける被験者 (4) 仰臥位での手術をうける被験者																		
主な除外基準	(1) 解剖学的に挿管が困難と予想される被験者 (2) 筋弛緩剤の作用を減弱させる神経筋疾患又は高度な腎機能障害のある被験者及び血清クレアチニン、血中尿素窒素が基準域外値の被験者 (3) 悪性高熱症の既往歴のある被験者 (4) 麻薬性鎮痛剤、筋弛緩剤又はその他の全身麻酔時に使用される薬剤に対してアレルギーを有する被験者 (5) 抗生物質、抗痙攣剤又は Mg <sup>2+</sup> のような筋弛緩剤の作用に影響する薬剤を服用している被験者 (6) 妊娠中もしくは授乳中の被験者																		
試験方法	セボフルラン又はプロポフォール麻酔下で、ロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 投与に続いて開始速度 7µg/kg/min で持続注入法により維持投与後 T <sub>i3</sub> ～10%時に本剤 4mg/kg を単回静脈内投与した。																		
主要評価項目	本剤投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間																		
副次評価項目	1) 本剤投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.7 に回復するまでの時間 2) 本剤投与開始から TOF 比 (T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比) 0.8 に回復するまでの時間																		
結果	有効性	<p>ロクロニウム臭化物持続注入後本剤 4mg/kg 投与から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>の比) 0.9 に回復するまでの時間は、下表であり、本剤 4mg/kg 投与から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>の比) 0.9 に回復するまでの時間が維持麻酔法に依存しないことが示された。</p> <p>筋弛緩モニタリング中に筋弛緩の再発は認められなかった。</p> <p>なお、本剤投与群において、主要項目で評価された患者 (承認用量) で TOF 比 0.9 以上に回復した。</p> <p style="text-align: center;"><b>プロポフォールとセボフルラン麻酔下で本剤投与開始から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>の比) 0.9 に回復するまでの時間 (分)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)</th> <th colspan="2">維持麻酔薬</th> </tr> <tr> <th>セボフルラン</th> <th>プロポフォール</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td style="text-align: center;">26</td> <td style="text-align: center;">25</td> </tr> <tr> <td>幾何平均</td> <td style="text-align: center;">1.4</td> <td style="text-align: center;">1.3</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td style="text-align: center;">1.3</td> <td style="text-align: center;">1.2</td> </tr> <tr> <td>最小-最大</td> <td style="text-align: center;">0.6-2.4</td> <td style="text-align: center;">0.7-2.4</td> </tr> </tbody> </table>	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	維持麻酔薬		セボフルラン	プロポフォール	症例数	26	25	幾何平均	1.4	1.3	中央値	1.3	1.2	最小-最大	0.6-2.4	0.7-2.4
	投与開始から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間 (分)	維持麻酔薬																	
セボフルラン		プロポフォール																	
症例数	26	25																	
幾何平均	1.4	1.3																	
中央値	1.3	1.2																	
最小-最大	0.6-2.4	0.7-2.4																	
副作用	セボフルラン麻酔群で処置による低血圧 (1件) であった。																		

目的：手術終了時におけるロクロニウムによる筋弛緩の拮抗について本剤の安全性と有効性を評価する [19. 4. 311 試験]

本試験では、日常的な麻酔方法及び広範囲の手術について、様々な状況下における本剤第Ⅲ相プログラムで検討した種々の状況を網羅することにより、本剤の通常の臨床現場での使用を可能な限り模倣した。

各被験者はロクロニウム 0.6mg/kg の静脈内単回投与を受け、気管挿管後さらに筋弛緩が必要な場合ロクロニウム 0.15mg/kg の維持投与を受けた。ロクロニウムの挿管用量又は最終維持用量投与後少なくとも 15分経過後に、本剤 4.0mg/kg を投与し筋弛緩を拮抗した。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

使用成績調査の概要

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

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。

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

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<sup>†</sup>（4 例 4 件）、出血に関連する有害事象<sup>‡</sup>（7 例 7 件）、筋弛緩の再発又は残存の有害事象<sup>§</sup>（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

## V. 治療に関する項目

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。

† 蕁麻疹、紅斑

‡ 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

§ 神経筋ブロック遷延、麻酔からの覚醒遅延

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。

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
筋弛緩状態 本剤投与時の	浅い（構成割合%） 幾何平均値	3,154 (88.8) 198.3	201 (77.3) 37.2	466 (83.4) 92.0
	深い（構成割合%） 幾何平均値	396 (11.2) 245.5	59 (22.7) 66.6	92 (16.5) 112.4
	緊急時（構成割合%） 幾何平均値	1 (0.03) 500.0	0 (—) —	1 (0.2) 141.0
	合計 幾何平均値	3,551 (100.0) 203.2	260 (100.0) 42.5	559 (100.0) 95.2

※筋弛緩モニターによる測定

## V. 治療に関する項目

### 特定使用成績調査

#### 特定使用成績調査の概要

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

#### 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。

#### 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。

#### 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へ報告した副作用は、既知<sup>†</sup>・重篤 389 例 588 件、未知<sup>‡</sup>・重篤 174 例 276 件、未知・非重篤 131 例 169<sup>§</sup>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<sup>||</sup>を表に示す。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。

<sup>†</sup> 添付文書の記載から予測できる副作用

<sup>‡</sup> 添付文書の記載から予測できない副作用

<sup>§</sup> 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。

<sup>||</sup> 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。



V. 治療に関する項目

「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 <sup>§</sup>	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
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

§ 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。

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相試験でロクロニウム臭化物投与後 3 分に本剤を 16.0mg/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。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## V. 治療に関する項目

### (7) その他

#### 国内外第Ⅱ相試験成績<sup>4)-7)</sup>

各科領域手術患者（ASA 分類 Class1～3）に、非盲検下でロクロニウム臭化物 0.9mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1mg/kg を静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおける四連（TOF）刺激による 2 回目の収縮反応（T<sub>2</sub>）の再出現時に本剤 2mg/kg を、またポスト・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）の出現時に本剤 4mg/kg を単回静脈内投与したとき、本剤投与開始から TOF 比（T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比）0.9 に回復するまでの時間は以下のとおりであり、日本人と白人での同等性が示された。ロクロニウム臭化物投与後の本剤による筋弛緩状態からの回復時間は、ベクロニウム臭化物投与後と比較して早い傾向が認められた。

なお、本剤投与群において、主要項目で評価された患者（承認用量）で TOF 比 0.9 以上に回復した。浅い筋弛緩（T<sub>2</sub> 再出現時）に本剤 2.0 mg/kg を投与した群（日本人 n = 19）で報告された副作用は尿中アルブミン陽性、β<sub>2</sub> ミクログロブリン増加、血中ビリルビン増加（各 n = 1）だった。深い筋弛緩（1-2PTC 出現時）に本剤 4.0 mg/kg を投与した群（日本人 n = 21）で報告された副作用は口渇（n = 2）、味覚異常（n = 1）だった。

日本人及び白人におけるロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物を投与後 T<sub>2</sub> が再出現した時又は 1-2PTC 出現時に本剤投与後から TOF 比（T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比）0.9 に回復するまでの時間（分）（ブリッジング）

本剤投与時の筋弛緩状態	筋弛緩剤の種類	ブリディオオン投与量	人種	投与開始から TOF 比（T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> の比）0.9 に回復するまでの時間（分）（平均値±標準偏差、PPS <sup>注)</sup> ）
浅い筋弛緩（T <sub>2</sub> 再出現時）	ロクロニウム臭化物	2mg/kg	日本人	2.2±1.2（n=7）
			白人	1.4±0.5（n=9）
	ベクロニウム臭化物	2mg/kg	日本人	2.8±0.8（n=6）
			白人	3.4±1.9（n=7）
深い筋弛緩（1-2PTC 出現時）	ロクロニウム臭化物	4mg/kg	日本人	1.6±0.9（n=11）
			白人	1.6±0.7（n=10）
	ベクロニウム臭化物	4mg/kg	日本人	3.0±2.4（n=10）
			白人	3.3±3.5（n=8）

注) PPS：治験薬が投与され有効性評価を受けた被験者で治験実施計画書違反のない全被験者

## 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

該当なし

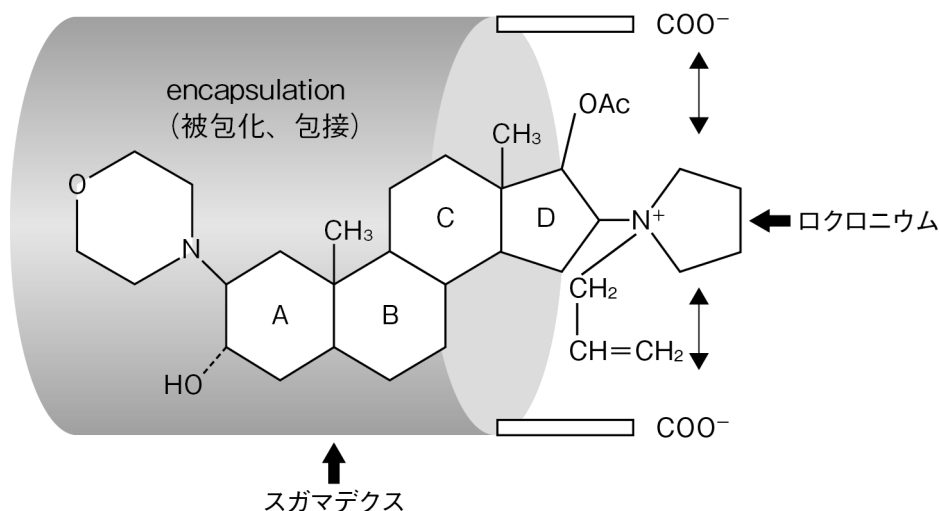
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

スガマデクスは  $\gamma$ -シクロデキストリンの各糖分子に側鎖（チオプロピオン酸）を付加して、空洞の長さを伸ばした構造を有する化合物である。この修飾によりロクロニウム分子のステロイド環全体の包接が可能となり、スガマデクスとロクロニウム間での疎水結合も増強された。さらにロクロニウムが有する四級アミンの正の電荷とスガマデクスの側鎖末端にあるカルボキシル基の負の電荷との間で静電的な力も加わり、 $\gamma$ -シクロデキストリンと比較してスガマデクスではロクロニウムとの親和性が約 1,000 倍に高まった（それぞれ  $1.32 \times 10^4 \text{M}^{-1}$  及び  $15.1 \times 10^6 \text{M}^{-1}$ ）。

なお、スガマデクスがシナプス間隙に到達するかどうかは不明であるが、血液中でスガマデクスがロクロニウム分子と 1:1 の複合体を形成することで、血液中の遊離ロクロニウムの濃度を速やかに減少させる。そして、ロクロニウムの濃度勾配が血管内外で起こることにより、神経筋接合部のロクロニウムが血管内に戻されて、ロクロニウムの作用部位濃度が減少して、速やかに筋弛緩状態から回復すると考えられている<sup>20)</sup>。

スガマデクスによるロクロニウムの包接



参考資料：鈴木 孝浩. 麻酔 2006 ; 55(7) : 834-840.

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 筋弛緩剤との親和性<sup>1)</sup>

スガマデクスナトリウムは、ステロイド系筋弛緩剤であるロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物に対して高い親和性を示した（結合定数はそれぞれ 15.1 及び  $8.8 \times 10^6 \text{M}^{-1}$ ）が、スキサメトニウム塩化物水和物に対する親和性は認められなかった。

スガマデクスナトリウムと筋弛緩剤の親和性（等温マイクロカロリメトリー法）

薬理作用	構造	筋弛緩剤	結合定数 ( $\times 10^6 \text{M}^{-1}$ )
非脱分極性	ステロイド系	ロクロニウム臭化物	15.1
		ベクロニウム臭化物	8.8
		3OH-ベクロニウム (ベクロニウム代謝物)	6.0
	非ステロイド系	pancuronium <sup>※</sup>	2.6
		d-tubocurarine <sup>※</sup>	0.193
mivacurium <sup>※</sup>		0.009	
cisatracurium <sup>※</sup>		0.005	
		gallamine <sup>※</sup>	親和性は認められない
脱分極性	非ステロイド系	スキサメトニウム塩化物水和物	親和性は認められない

方法：等温マイクロカロリメトリーにより、スガマデクスナトリウムと各種筋弛緩剤との親和性を測定し、その親和性を結合定数 ( $\times 10^6 \text{M}^{-1}$ ) として表した。等温マイクロカロリメトリーは、対象となる分子と他の分子の親和性を測定できる分析化学的手法である。2種の分子が包接体を形成する時に熱が発生するが、発生した総熱量は分子間の親和性に比例する。この手法により、スガマデクスナトリウムと各種筋弛緩剤との親和性を測定し、その親和性を結合定数 ( $\times 10^6 \text{M}^{-1}$ ) として表した。

※：本邦未承認薬又は販売中止

2) 筋弛緩回復作用

① 摘出マウス片側横隔膜標本（マウス、*in vitro*）<sup>20)</sup>

ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物がスガマデクスナトリウムに包接されることにより、筋弛緩剤の作用が阻害され、筋弛緩状態からの回復が得られる。摘出マウス片側横隔膜標本（マウス、*in vitro*）において、各筋弛緩剤の濃度を調節して単収縮高を 90%まで抑制させ、筋弛緩が定常に達した時点で、スガマデクスナトリウムの累積投与を開始し、効力（50%拮抗する濃度）と有効性（最大の拮抗が得られる濃度）を測定した。50%拮抗に必要なスガマデクスナトリウムの濃度（ $EC_{50}$ ）と 90%筋弛緩をもたらす筋弛緩剤の濃度（ $EC_{90}$ ）の比（ $EC_{50}/EC_{90}$ ）を計算した。その結果、ステロイド系筋弛緩剤の比（ $EC_{50}/EC_{90}$ ）は等温マイクロカロリメトリー法で得られた結果（ロクロニウム>ベクロニウム>pancuronium<sup>※</sup>）とよく一致したが、非ステロイド系筋弛緩剤ではスガマデクスナトリウムによる回復は認められなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

各種筋弛緩剤の90%筋弛緩に対するスガマデクスナトリウム（累積投与）の作用

筋弛緩剤	筋弛緩剤の EC <sub>90</sub> (μM)	スガマデクスの EC <sub>50</sub> (μM)	最大拮抗率 (%)	最大拮抗時のスガマデクスの濃度 (μM)	EC <sub>50</sub> (スガマデクス) / EC <sub>90</sub> (筋弛緩剤)
ステロイド系					
ロクロニウム	3.6	1.2 ± 0.8	95.1 ± 2.3	3.6	0.3 ± 0.2
ベクロニウム	0.85	0.8 ± 0.1	90.6 ± 5.1	1.4	0.9 ± 0.2
pancuronium <sup>※</sup>	0.9	1.2 ± 0.3	60.4 ± 8.7	1.8	1.3 ± 0.3
非ステロイド系					
スキサメトニウム	45	—	24.5 ± 8.8	900	—

平均値±標準誤差、n=4

—: 回復が50%以下で、スガマデクスナトリウムの EC<sub>50</sub> 値が算出できなかった

※: 販売中止

② 90%筋弛緩に対する作用（サル、*in vivo*）<sup>21)</sup>

ロクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物又は pancuronium<sup>※</sup>の持続注入により、サル拇指内転筋の TOF 反応の最初の反応 T<sub>1</sub>が90%抑制される筋弛緩状態に維持し、持続注入の停止後に自然回復させた場合と、スガマデクスナトリウム 230 又は 460nmol/kg を投与した場合の、TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間 (平均値±標準誤差) を比較した (下表)。試験に用いた筋弛緩剤に対して、スガマデクスナトリウムは TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比) 0.9 に回復するまでの時間を有意に短縮した (n=4)。

各種筋弛緩剤による90%筋弛緩に対する230又は460nmol/kgのスガマデクスナトリウムの作用 (TOF比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>の比) 0.9に回復するまでの時間)

筋弛緩剤	スガマデクスの用量 (nmol/kg)	自然回復 (分)	スガマデクス投与時 (分)
ロクロニウム	230	15.4 ± 2.2	3.7 ± 1.6 <sup>#</sup>
	460	14.5 ± 1.1	1.9 ± 0.5 <sup>#</sup>
ベクロニウム	230	25.0 ± 2.8	16.5 ± 4.1 <sup>#</sup>
	460	23.1 ± 1.8	4.4 ± 0.6 <sup>#</sup>
3OH-ベクロニウム (ベクロニウム代謝物)	230	19.0 ± 3.6	2.5 ± 0.5 <sup>#</sup>
	460	18.6 ± 2.3	2.5 ± 0.9 <sup>#</sup>
pancuronium <sup>※</sup>	230	37.6 ± 5.6	31.2 ± 6.3 <sup>#</sup>
	460	34.2 ± 4.9	19.7 ± 7.0 <sup>#</sup>

平均値±標準誤差、各群 n=4

# : 自然回復時間と比較して有意 (p<0.05 ; 対応のある t-test)

方法: 電気刺激は 0.07Hz の TOF 刺激を与えた。各筋弛緩剤を静脈内ボラス投与後、拇指内転筋の TOF 反応の最初の反応 (T<sub>1</sub>) の筋弛緩状態を 90%に維持するように筋弛緩剤の持続注入を開始した。筋弛緩が定常状態に達した後、持続注入を停止し自然回復させた。この試験では自然回復に生理食塩液を投与せず、持続注入の停止時点筋弛緩回復の算出起点とした。完全に回復した後、再度同様の操作を繰り返し、持続注入の停止後に 230 又は 460nmol/kg のスガマデクスナトリウムを投与した。

※: 販売中止

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ③ 深い筋弛緩に対する作用（サル、*in vivo*）<sup>22)</sup>

サルにED<sub>90</sub>（単収縮高を90%抑制する用量）の5倍用量のロクロニウム臭化物（800nmol/kg）、ベクロニウム臭化物（70nmol/kg）又は pancuronium<sup>\*</sup>（55nmol/kg）を投与し、拇指内転筋に深い筋弛緩を引き起こした後、生理食塩水又は 1,150nmol/kg（ロクロニウム臭化物の約 1.4 倍、ベクロニウム臭化物の約 16.4 倍、pancuronium<sup>\*</sup>の約 20.9 倍の濃度）のスガマデクスナトリウムを投与した（n=4）。TOF 比（T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>の比）0.9 に回復するまでの時間は以下のとおりであり、ロクロニウム臭化物による筋弛緩に対し、TOF 比（T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>の比）0.9 に回復するまでの時間は、生理食塩液の自然回復に比べ有意に短縮した。スガマデクスナトリウム 1,150nmol/kg は、5×ED<sub>90</sub> の用量のロクロニウム臭化物による深い筋弛緩に対してのみ回復作用を示し、ベクロニウム臭化物や pancuronium<sup>\*</sup>による深い筋弛緩状態における回復作用は認められなかった。

各種筋弛緩剤（5×ED<sub>90</sub>）による筋弛緩に対する 1,150nmol/kg のスガマデクスナトリウムの作用（TOF 比（T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>の比）0.9 に回復するまでの時間）

筋弛緩剤	自然回復（分）	スガマデクス投与時（分）
ロクロニウム	28.2 ± 3.4	7.9 ± 1.8 <sup>#</sup>
ベクロニウム	49.0 ± 4.7	48.6 ± 8.3
pancuronium <sup>*</sup>	101.4 ± 6.7	89.0 ± 6.7

平均値±標準誤差、各群 n=4

#：自然回復時間と比較して有意（p<0.05；対応のない t-test）

方法：電気刺激は 0.07Hz の TOF 刺激を与えた。5×ED<sub>90</sub> の用量の筋弛緩剤（ロクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物及び pancuronium<sup>\*</sup>でそれぞれ 800±20、70±4、55±3nmol/kg）を静脈内にボラス投与した後、単収縮の消失を認めてから生理食塩液又は 1,150nmol/kg のスガマデクスナトリウムを投与した。

※：販売中止

### (3) 作用発現時間・持続時間

作用発現に関しては、「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 2)」、及び「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」参照。

作用持続時間に関しては、該当しない。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

該当資料なし

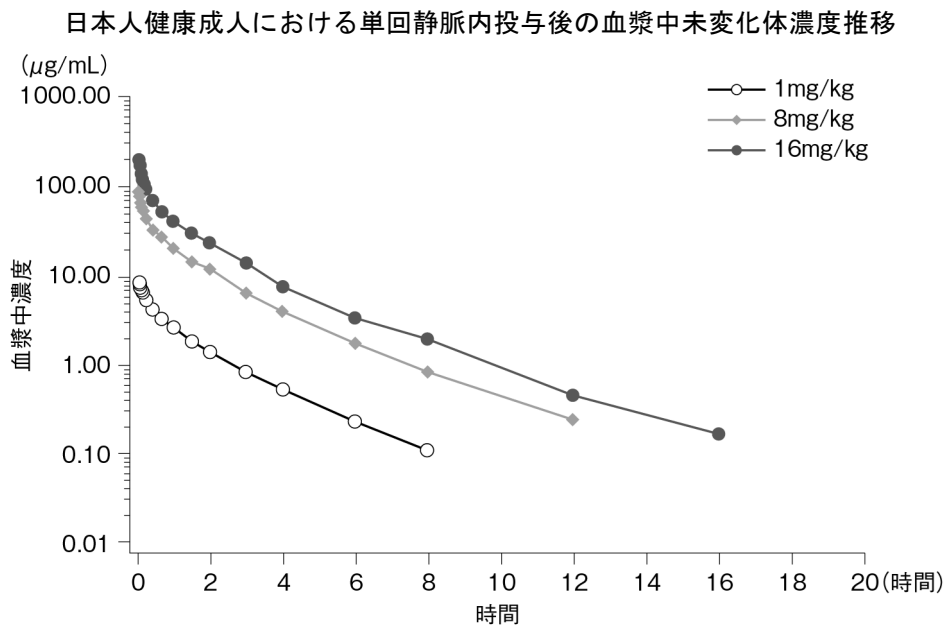
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>23)</sup>

日本人健康成人男女に本剤を 3 用量（1、8、16mg/kg）で単回静脈内投与したときの用量群別血漿中未変化体濃度の推移を下図に示す。薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 $AUC_{0-\infty}$ は投与量に伴って増加し、半減期（ $t_{1/2}$ ）及びクリアランス（CL）は投与量によらずほぼ一定であった。



日本人健康成人における単回静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	症例数	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ )	CL ( $\text{mL}/\text{min}$ )	$V_{SS}$ (mL)	$t_{1/2}$ (min)
1	14	561 [14.2]	106 [16.7]	12,071 [13.5]	107 [13.9]
8	14	4,604 [10.0]	103 [9.02]	11,799 [15.5]	132 [17.5]
16	14	9,670 [13.5]	98.4 [15.5]	11,370 [15.0]	143 [22.5]

幾何平均値 [幾何 CV (%) ]

#### (3) 中毒域

該当資料なし

(海外第 I 相試験において、本剤 96mg/kg までの忍容性が確認されている<sup>3)</sup>。)

**(4) 食事・併用薬の影響**

**1) 食事の影響**

該当しない

**2) 併用薬の影響**

該当資料なし

**2. 薬物速度論的パラメータ**

**(1) 解析方法**

薬物動態の目的やデータの性質により、SAS を用いたノンコンパートメント解析や NONMEM を用いたポピュレーション解析等の方法により解析を行った。母集団解析については、「VII. 薬物動態に関する項目 3. 母集団（ポピュレーション）解析 (1)解析方法」の項参照。

**(2) 吸収速度定数**

該当しない

**(3) 消失速度定数**

該当資料なし

**(4) クリアランス<sup>24)</sup>**

実施された一連の試験（海外データを含む）において、本剤のクリアランスは 97～138mL/min であった。

**(5) 分布容積<sup>24)</sup>**

実施された一連の試験（海外データを含む）において、本剤の分布容積（V<sub>ss</sub>）は 12～15L であった。

**(6) その他**

該当資料なし

**3. 母集団（ポピュレーション）解析**

**(1) 解析方法**

母集団 PK-PD 相互作用モデルの薬物動態パラメータの予測値を利用して、典型的な成人、高齢者、小児及び重度腎機能障害患者における本剤の薬物動態パラメータを予測した。

**(2) パラメータ変動要因**

各集団での推定値は表のとおりであった。

本剤のクリアランス及び分布容積に対する体重の影響が認められたが、半減期に対する体重及び年齢の影響は限定的であった。

腎機能障害の分布容積に対する影響はわずかであったが、クリアランスは腎機能の影響を大きく受けた。また、半減期については、腎機能正常に対して重度腎機能障害では延長がみられた。

18 歳以上の被験者では、本剤のクリアランスは年齢の影響をほとんど受けないが、高齢者では年齢に伴うクレアチニンクリアランスが減少することから、本剤のクリアランスもわずかに低下（健康成人 84mL/min、健康高齢者 72mL/min）することが推測された。



VII. 薬物動態に関する項目

小児、青年、成人及び高齢者（腎機能が正常及び低下）における  
未変化体の薬物動態パラメータ推定値

典型的な患者			薬物動態パラメータの予測値の平均値 (CV 値)			
患者層	腎機能障害の程度	クレアチニン クリアランス (mL/min)	CL (mL/min)	V <sub>ss</sub> (L)	t <sub>1/2eff</sub> (h)	
成人 40歳 75kg	正常	100	84 (22%)	11.9	2.0 (19%)	
	腎機能障害	軽度	50	48 (22%)	13.1	3.6 (20%)
		中等度	30	29 (23%)	13.7	6.1 (21%)
		重度	10	9 (19%)	14.2	20.3 (20%)
高齢者 75歳 75kg	正常	80	72 (26%)	12.4	2.4 (23%)	
	腎機能障害	軽度	50	49 (22%)	13.1	3.5 (19%)
		中等度	30	29 (22%)	13.7	6.1 (20%)
		重度	10	8 (19%)	14.2	21.0 (23%)
青年 15歳 56kg	正常	95	76 (20%)	9.3	1.7 (17%)	
	腎機能障害	軽度	48	45 (24%)	10.1	3.0 (21%)
		中等度	29	26 (22%)	10.5	5.2 (19%)
		重度	10	7 (18%)	10.9	17.8 (18%)
小児 7歳 23kg	正常	51	40 (21%)	4.3	1.5 (16%)	
	腎機能障害	軽度	26	20 (20%)	4.5	2.9 (19%)
		中等度	15	11 (27%)	4.6	5.2 (24%)
		重度	5	3 (22%)	4.7	19.4 (23%)

CV：変動係数 (coefficient of variation)

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

白色ラットに <sup>14</sup>C-スガマデクスナトリウムを投与したとき、血液-脳関門への通過はほとんど認められなかった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>25)</sup>

妊娠 16 日目のラットに <sup>14</sup>C-スガマデクスナトリウム 20mg/kg 又は <sup>3</sup>H-ロクロニウム 0.3mg/kg を単独静脈内投与、あるいは <sup>3</sup>H-ロクロニウム 0.3mg/kg を投与後 3 分以内にスガマデクスナトリウム 2mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 30 分における放射能の胎児/母動物血漿中濃度比は、それぞれ、0.02、0.23、0.25 であった。スガマデクスナトリウム共存下におけるロクロニウムの胎盤通過性は、ロクロニウム単独投与群と同等であり、スガマデクスナトリウム単独ではわずかであった。

**(3) 乳汁への移行性**

該当資料なし

<参考：ラット><sup>26)</sup>

出産後 9 日目の授乳ラットに <sup>14</sup>C-スガマデクスナトリウム 20mg/kg を単回静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 30 分で最大となり、乳汁 1g あたり投与量の約 0.2% であった。

**(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

<参考：ラット>

ラットに <sup>14</sup>C-スガマデクスナトリウム 8mg/kg を単回静脈内投与したところ、放射能は体内の広範囲へ急速に分布した。最も高濃度に分布した組織は大腿骨関節及び大腿骨であり、次いで腎臓、膀胱、前立腺（雄）及び膣（雌）であった。

有色ラットの皮膚及び眼における放射能濃度は白色ラットと同程度であり、スガマデクスナトリウムのメラニン結合性は低いと示唆される。

**(6) 血漿蛋白結合率<sup>27),28)</sup>**

スガマデクスナトリウムは、ヒト血漿タンパク（薬物濃度：0～125μM）及び赤血球（薬物濃度：0～250μM）と結合しない（*in vitro* 試験結果）。

**6. 代謝**

**(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>29)</sup>**

外国人健康成人男性 6 例に <sup>14</sup>C-スガマデクスナトリウム 4mg/kg を非麻酔下で単回静脈内投与したとき、尿中及び血漿中に存在する放射能のほとんどが未変化体（尿中 95%、血漿中 99.9%）であったことから、本剤の消失に代謝はほとんど関与していないと考えられる。

**(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率**

該当資料なし

（スガマデクスナトリウムの消失は大部分が尿中に未変化体で排泄されることに依存し、薬物代謝酵素等による代謝はほとんど関与していないと考えられる。）

**(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活性比、存在比率**

該当しない

## VII. 薬物動態に関する項目

### 7. 排泄

#### 排泄部位及び経路、排泄率<sup>29)</sup>

大部分が尿中に未変化体として排泄される。

外国人健康成人 6 例に <sup>14</sup>C-スガマデクスナトリウム 4mg/kg を非麻酔下で単回静脈内投与したとき、血漿中放射能の 99.9% が未変化体であり、投与放射能の約 90% が投与 24 時間以内に尿中に未変化体として排泄され、投与 144 時間後までの尿中に投与放射能の 96.1% が排泄され、糞及び呼気中の排泄率は 0.02% 以下であった。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

外国人患者の臨床試験において、手術後 72 時間以内に血液透析を受けた重度腎機能障害患者 9 例 [high-flux 膜 (2 例) 及び low-flux 膜 (7 例)] で検討した結果、high-flux 膜を用いた透析による本剤の半減期は 5 時間であり、血漿中濃度は 40% 減少したが、low-flux 膜ではほとんど除去できなかった<sup>30)</sup>。また、承認後、海外での重度腎機能障害患者を対象とした臨床試験において、本剤の血漿中濃度は high-flux 膜による平均 6 時間の透析により約 70% 減少した。low-flux 膜では除去されなかった<sup>31)</sup>。また、*in vitro* 透析試験においても、high-flux 膜を用いた血液透析が本剤の除去に有効であることを確認している<sup>32)</sup>。

### 10. 特定の背景を有する患者

#### 1) 腎機能障害患者の血漿中濃度 (外国人)

重度腎機能障害外国人患者 (ASA 分類 Class 1~3、クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満、透析患者を含む) 又は腎機能正常外国人患者 (ASA 分類 Class 1~2、クレアチニンクリアランス 80mL/min 以上) に、バランス麻酔下で挿管用量としてロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 単回静脈内投与後、T<sub>2</sub> 再出現時に本剤 2mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータを比較した。重度腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較して、AUC<sub>0-∞</sub> は高く、クリアランス (CL) は低下し、半減期 (t<sub>1/2</sub>) は延長した。このことより、本剤 CL は主に腎排泄に依存することが示唆された<sup>33)</sup>。

外国人腎機能正常患者及び重度腎機能障害患者における  
本剤 2mg/kg 単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	症例数	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ )	CL (mL/min)	V <sub>ss</sub> (mL)	t <sub>1/2</sub> (min)
腎機能正常患者	13	1,728 [34.8]	95.2 [22.1]	13,800 [20.5]	139 [44.4]
重度腎機能障害患者*	13	27,463 [114]	5.53 [108]	15,986 [35.5]	2,139 [121]

幾何平均値 [幾何 CV (%) ]

\*: 透析患者 9 例を含む

別の試験において、重度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満)、中等度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス 30~50mL/min) 又は腎機能正常患者 (クレアチニンクリアランス 80mL/min 以上) に非麻酔下で本剤 4mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

## VII. 薬物動態に関する項目

外国人腎機能正常患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者に非麻酔下における  
本剤 4mg/kg 単回静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

	症例数	AUC <sub>0-∞</sub> (μg・min/mL)	CL (mL/min)	V <sub>SS</sub> (mL)	t <sub>1/2</sub> (min)
腎機能正常患者	6	3,750 [20.3]	95.0 [16.0]	14,149 [20.4]	149 [13.5]
中等度腎機能障害 患者	6	9,058 [37.4]	37.8 [39.6]	15,938 [21.9]	344 [29.8]
重度腎機能障害 患者	6	20,312 [21.7]	16.0 [26.8]	15,071 [19.7]	794 [35.5]

幾何平均値 [幾何 CV (%) ]

透析等による除去率に関しては「VII. 薬物動態に関する項目 9. 透析等による除去率」の項参照

### 2) 肝機能低下患者の血漿中濃度

本剤は肝で代謝されないため、肝機能低下患者における試験は実施していない。  
(「VII. 薬物動態に関する項目 6. 代謝」の項参照)

## 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

過敏症に対する一般的な注意事項である。

本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことのある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられるので、これらの患者には本剤を投与しないこと。

本剤には有効成分のスガマデクスナトリウム以外に、添加物として、pH 調整剤が含有されている。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 筋弛緩及び筋弛緩の回復の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを可能な限り行うこと。
- 8.2 挿管困難が予測される患者に対しては、気道確保の方法について予め十分に検討を行い、緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合の本剤 16mg/kg の投与は、必要最小限の使用に留めること。
- 8.3 自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行うこと（ガス麻酔器又は人工呼吸器を使用すること）。
- 8.4 筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管すること。また、抜管後も筋弛緩作用の再発が起きるおそれがあるので患者の観察を十分に行うこと。
- 8.5 維持麻酔中に本剤を投与すると、浅麻酔となっている場合には、四肢や体幹の動き、バッキングなどが起こることがあるので、必要に応じて麻酔薬又はオピオイドを追加投与すること。
- 8.6 手術後にロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物の筋弛緩作用を増強する薬剤を併用する際は筋弛緩の再発に注意し、筋弛緩の再発が発現した場合は、人工呼吸など適切な処置を行うこと。
- 8.7 本剤の投与後に筋弛緩剤を再投与する必要がある場合、再投与する筋弛緩剤の作用発現時間の遅延が認められるおそれがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること<sup>34),35)</sup>。
- 8.8 本剤投与後数分以内に心室細動、心室頻拍、心停止、高度徐脈があらわれることがあるので、循環動態の観察を十分に行うこと。 [11.1.2 参照]

（解説）

- 8.1 筋弛緩状態及び筋弛緩からの回復の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを可能な限り行うこと。特に筋弛緩モニターによる筋弛緩状態が確認できない場合の自発呼吸の発現を確認する前のベクロニウム臭化物による筋弛緩に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないので、ベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復に自発呼

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

吸の発現を確認する前に本剤を用いる場合には、必ず筋弛緩モニターによる T<sub>2</sub> の再出現あるいは 1-2PTC の出現の確認を行うこと。

- 8.2 筋弛緩剤を投与後に気道確保のための気管挿管ができず、フェイスマスク又は咽頭マスクを介した肺換気もできない状況（挿管不可及び換気不可、Cannot Intubate Cannot Ventilate ; CICV）では重篤な低酸素症により脳損傷や死に至ることがある。ロクロニウム臭化物投与後にこのような緊急的な筋弛緩状態からの回復が必要とされる場合には、ロクロニウム臭化物投与 3 分後を目安に本剤 16mg/kg を静脈内投与するが、挿管困難が予測される患者に対する気道確保の方法は、筋弛緩剤を用いない他の代替法（自発呼吸を維持した状態での挿管等）とのリスクベネフィットバランスを十分に検討し、本剤の投与は必要最小限の使用に留めること。

なお、ベ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回復を行った臨床試験は実施しておらず、このような状況下で本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

- 8.3 筋弛緩剤により呼吸筋が弛緩するため自発呼吸が抑制される。十分な自発呼吸が回復するまでは、必ずガス麻酔器又は人工呼吸器を使用し、調節呼吸を行うこと。
- 8.4 筋弛緩作用の残存は低換気、気道閉塞、咽頭反射の低下などを起こし、術後呼吸抑制、誤嚥等の合併症の原因となる。この様な合併症の発現を防ぐため、筋弛緩状態から回復した場合は、必要に応じて筋弛緩モニターで筋弛緩の程度をモニターし、術後は筋力が十分回復するまで呼吸状態を観察し、筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管すること。回復の指標としては、筋弛緩モニター以外にも臨床的指標の確認（5 秒の頭部、下肢の挙上や舌の突き出し、舌圧子でのチェック）も必要である。

また、国内において抜管後に筋弛緩剤の筋弛緩作用が再発した症例が報告されている。筋弛緩剤を使用する手術症例では筋弛緩モニターを可能な限り行い、本剤を使用する場合には承認された用法及び用量に従い投与すること。

- 8.5 浅麻酔の状態では、四肢や体幹の動き、バッキングなどが起き易くなる。維持麻酔中に本剤を投与すると、本剤の作用により筋弛緩効果が弱まり、四肢や体幹の動き、バッキングなどが起こることがあるので、必要に応じて麻酔薬又はオピオイドを追加投与し、麻酔状態を適切に維持すること。
- 8.6 筋弛緩作用を有している吸入麻酔薬、抗生物質やマグネシウム塩製剤とロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物を併用すると、ロクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物の筋弛緩作用が増強されることがある。従って、ロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物の電子添文の「相互作用」の項を参照して、手術後にロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物の筋弛緩作用を増強する薬剤を併用する際は、筋弛緩の再発に注意し、再発が発現した場合は、人工呼吸など適切な処置を行うこと。

- 8.7 海外臨床試験において、外国人健康成人 22 例を対象にロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1mg/kg 投与後 1-2PTC 出現時に本剤 4mg/kg 投与による回復後 5～60 分後にロクロニウム 1.2mg/kg 又は 2～5 時間後にベクロニウム臭化物 0.1mg/kg を再投与した。ロクロニウム臭化物を再投与した場合は、3 分程度（中央値 2.7 分）に筋弛緩作用が発現したが（TOF 比（T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比）0.1）、ベクロニウム臭化物では本剤投与による回復後 3.5 時間までは、適切な作用発現時間（3 分以内）での完全な筋弛緩作用がみられなかった。また、作用持続時間（T<sub>1</sub> が 25% に回復するまでの時間）はロクロニウム臭化物では 17.7（5 分後再投与）～46.0 分（45 分後再投与）であり、ベクロニウム臭化物では 20.6（3 時間後再投与）～31.4 分（3.5 時間後再投与）であった<sup>34),36)</sup>。

また、*in vitro* モルモット腓腹筋においてロクロニウム臭化物 0.43μmol/kg による筋弛緩をスガマデクスナトリウム 0.5μmol/kg で完全に回復させた後、スキサメトニウム塩化物水和物 0.65μmol/kg により再発させた筋弛緩の作用発現時間は 3.0±0.2 分であり、対照群 1.2±0.5 分と比して有意に延長が認められた<sup>35)</sup>。

従って、本剤投与後に筋弛緩剤を再投与する場合には本剤と包接体を形成するステロイド系筋弛

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

緩剤のみならず、非ステロイド系筋弛緩剤であるスキサメトニウム塩化物水和物についても作用発現時間が遅延する可能性が考えられるので、再投与する筋弛緩剤の種類にかかわらず、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

8.8 国内症例が集積したことから、明記することが適切と判断した。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 心拍出量の低下のある患者

筋弛緩からの回復が遅延するおそれがある。

##### 9.1.2 浮腫性疾患の患者

筋弛緩からの回復が遅延するおそれがある。

##### 9.1.3 アレルギー素因のある患者

##### 9.1.4 呼吸器疾患の既往歴のある患者

気管支痙攣を起こすおそれがある。 [11.1.4 参照]

##### 9.1.5 血液凝固障害を伴う患者

健康成人を対象とした海外試験において活性化部分トロンボプラスチン時間又はプロトロンビン時間の一過性の延長が認められている<sup>37)</sup>。

(解説)

9.1.1 心拍出量の低下のある患者では、循環時間が低下しており本剤と筋弛緩剤との包接体の形成が遅くなるため、筋弛緩状態からの回復も遅くなるので、慎重に投与すること。

9.1.2 浮腫性疾患の患者では、分布容積が増大しており、本剤と筋弛緩剤との全身での包接体の形成が遅くなるため、筋弛緩状態からの回復も遅くなる可能性があるため、慎重に投与すること。

9.1.3 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」参照

9.1.4 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」参照

9.1.5 健康成人を対象とした試験において、本剤 4mg/kg 及び 16mg/kg の投与により、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT: 基準値 20~40 秒) で 17~22%、プロトロンビン時間 (PT: 基準値 10~12 秒) で 11~22% とわずかな延長が認められたが、この延長は投与後短時間 (30 分以内) しか認められていない<sup>37)</sup>。また、本剤の臨床試験結果 (n=1,738) からは、術中及び術後における出血に関連するイベントに対する本剤単独、あるいは抗凝固剤との併用による臨床的に意味のある影響は認められていない。

しかしながら、先天性ビタミン K 依存性血液凝固因子欠乏症の患者や血液凝固障害と関連する肝障害を伴った患者に本剤を 4mg/kg あるいはそれ以上投与する場合に、既往の血液凝固障害が悪化する可能性があるため、慎重に投与すること。

#### (2) 腎機能障害患者

##### 9.2 腎機能障害患者

本剤は腎排泄されるため、排泄が遅延するおそれがある。 [16.6.1 参照]

(解説)

海外で実施された、18 歳以上の ASA 分類 Class が 1~3 でクレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満の重度腎機能障害患者と、ASA 分類 Class が 1~2 でクレアチニンクリアランスが 80mL/min 以上の腎機能正常患者を対象に、プロポフォール麻酔下で挿管用量として、ロクロニウム臭化物

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

0.6mg/kg を投与後、T<sub>2</sub>の再出現時に本剤 2mg/kg を単回静脈内投与した。その結果、本剤投与開始から TOF 比（T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>の比）0.9 に回復するまでの平均時間は、重度腎機能障害患者では 2.0 分、腎機能正常患者では 1.7 分であった<sup>15)</sup>。また、承認後、海外での臨床試験において、各科領域手術を受ける重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）又は腎機能正常患者（クレアチニンクリアランス 80mL/min 以上）に、非盲検下でロクロニウム臭化物 0.6mg/kg を静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおけるポスト・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）の出現時に本剤 4mg/kg を単回静脈内投与したとき、本剤投与開始から TOF 比（T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>の比）0.9 に回復するまでの時間は、重度腎機能障害患者 3.4 分、腎機能正常患者 1.9 分であった<sup>16)</sup>。（「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (5) 患者・病態別試験」参照）

また、29～81 歳の重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）又は腎機能正常患者（クレアチニンクリアランス 80mL/min 以上）にロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 投与後、T<sub>2</sub>再出現時に本剤 2mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータについて比較した。重度腎機能障害患者及び腎機能正常患者の血漿クリアランスはそれぞれ 5.53mL/min 及び 95.2mL/min、AUC はそれぞれ 27,463µg・min/mL 及び 1,728µg・min/mL、t<sub>1/2</sub> はそれぞれ 2,139min 及び 139min と、いずれも 2 群間で大きな相違が認められた。このことにより、本剤の血漿クリアランスは主に腎排泄に依存することが示唆された<sup>33)</sup>。

以上より、本剤は腎から排泄されるため、重度腎機能障害患者では排泄が遅延するおそれがあるので、慎重に投与すること。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」及び「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 9. 透析等による除去率」参照）

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤はそのほとんどが腎から排泄されるため、肝機能が低下した患者においてもクリアランスは変化しないと考えられる。国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において重篤な肝機能低下と判断された 15 例における安全性については特に問題は認められていない。また、ロクロニウム臭化物 0.6mg/kg 投与後 T<sub>2</sub>再出現時に本剤 2mg/kg を投与した試験において重篤な肝機能低下患者と判断された 5 例については、本剤投与開始から TOF 比（T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>の比）0.9 に回復するまでの時間の平均値は 2.4 分であり、その他の症例の平均値 2.0 分と大きな違いは認められなかった。しかしながら、肝硬変患者においては細胞外液の容積が増大しているため筋弛緩剤の分布容積が増大するので、本剤の分布容積にも同様の影響を与えている可能性も考えられる。肝機能障害を有する患者での臨床使用経験は少ないため、慎重に投与すること。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

（解説）

動物実験により、本剤は妊娠、胚/胎児発生、分娩又は生後発育に対する直接的又は間接的な有害作用は示されていない。しかしながら、本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性での臨床



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

試験結果はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている<sup>26)</sup>。

（解説）

出産後 9 日の授乳ラットに <sup>14</sup>C-スガマデクスナトリウム 20mg/kg を単回静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与約 30 分で最大となり、乳汁 1g 当たり投与量の約 0.2% であった。乳汁を通じての経口摂取ではラットの生命、体重、行動に影響は無かった<sup>26)</sup>。本剤のヒトにおける乳汁中への排泄についての試験は実施していないが、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されているので、授乳婦等への投与は避けること。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

国内において、小児等を対象とした臨床試験は実施していない<sup>14)</sup>。

（解説）

本剤は低出生体重児及び新生児に対しては使用経験がない。また乳児、幼児又は小児に対しては、使用経験が少なく、安全性は確立していない。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (5) 患者・病態別試験」参照）

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

筋弛緩からの回復が遅延するおそれがある。外国の臨床試験において、高齢者で回復時間がわずかに遅延する傾向が認められた。[17.1.3 参照]

（解説）

各科領域手術を受ける高齢患者及び非高齢患者（ASA 分類 Class1～3）に、非盲検下でロクロニウム臭化物 0.6mg/kg を静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおける四連（TOF）刺激による T<sub>2</sub> 再出現時に本剤 2mg/kg を単回静脈内投与したとき、本剤投与開始から TOF 比（T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比）0.9 に回復するまでの時間（平均値±標準偏差）は、非高齢者群（18～64 歳）で 2.5±1.3 分（n=48）、65～74 歳群で 2.9±1.6 分（n=62）、75 歳以上群で 3.9±1.7 分（n=40）であった<sup>13)</sup>。高齢者では、本剤投与開始から TOF 比（T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> の比）0.9 に回復するまでの時間がわずかに遅延する傾向が認められているので、慎重に投与すること。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (5) 患者・病態別試験」参照）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
トレミフェン	筋弛緩状態からの回復の遅延又は筋弛緩の再発が生じるおそれがあるので、本剤投与後6時間以降に投与すること。	本剤に包接されたロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物と置換し、ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物の血中濃度が上昇することがある。
経口避妊剤 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等	経口避妊剤の作用が減弱することがある。経口避妊剤服用当日に本剤が投与された場合は飲み忘れた場合と同様の措置を講じること。	本剤と包接体を形成し、経口避妊剤の血中濃度が低下することがある。
抗凝固剤 ワルファリン等	本剤との併用により、抗凝固作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を観察するとともに血液凝固に関する検査値に注意すること。	作用機序は不明であるが、海外試験において、本剤 4mg/kg と抗凝固剤の併用中に活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）又はプロトロンビン時間（PT）の軽度で一過性の延長が認められている。

（解説）

本剤の包接体形成に係る薬物相互作用について、臨床的に本剤と併用される可能性のある薬物と本剤との結合親和性を検討した結果、本剤との併用により臨床的に影響を及ぼす可能性が否定できなかった薬剤として、トレミフェン、経口避妊剤が考えられたので、本剤と併用する場合は、注意喚起すること。

**トレミフェン**

トレミフェンは、本剤との親和性が比較的高く、かつ臨床用量で高い血中濃度を示すため、本剤と結合したロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物と置換し、その結果ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物の血中濃度が再上昇する可能性がある。従って、手術当日にトレミフェンの投与を受けた患者では、筋弛緩状態からの回復の遅延又は筋弛緩の再発が生じるおそれがあるので、トレミフェンは本剤投与後6時間以降に投与すること。

**経口避妊剤**

本剤と包接することにより、経口避妊剤の非結合型の血中濃度が低下する可能性があり、経口避妊剤の作用が減弱することがある。本剤の投与は、経口避妊剤1日分を服用しなかった場合と同じであると考えられるので、経口避妊剤服用当日に本剤が投与された場合は、経口避妊剤を飲み忘れた場合と同様に、経口避妊剤の使用上の注意の飲み忘れの項に従って対応すること。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 抗凝固剤

海外試験において、本剤 4mg/kg と抗凝固剤を併用している症例で、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）又はプロトロンビン時間（PT）の軽度で一過性の延長が認められたことから、抗凝固作用が増強されるおそれがあるとして併用注意に記載した<sup>38)</sup>。

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

潮紅、蕁麻疹、紅斑性皮疹、喘鳴、血圧低下、頻脈、舌腫脹、咽頭浮腫等を起こすことがある。

注）外国人健康成人に本剤を非麻酔下で投与したとき、アナフィラキシーを含む過敏反応は 16mg/kg 投与群で 14/148 例（9.5%）、4mg/kg 投与群で 10/151 例（6.6%）認められた。

##### 11.1.2 心室細動、心室頻拍、心停止、高度徐脈（いずれも頻度不明）

[8.8 参照]

##### 11.1.3 冠動脈攣縮（頻度不明）

##### 11.1.4 気管支痙攣（0.3%未満）

[9.1.4 参照]

（解説）

11.1.1 市販直後調査期間（2010年4月19日（発売日）から2010年10月18日）において、アナフィラキシーショック 4例、アナフィラキシー反応 3例が報告された。これらの症例では具体的な症状として、血圧低下、頻脈、蕁麻疹、紅斑、喘鳴等が見られている。また、承認後、外国人健康成人に本剤を非麻酔下で投与したとき、アナフィラキシーを含む過敏反応は 16mg/kg 投与群で 14/148 例（9.5%）、4mg/kg 投与群で 10/151 例（6.6%）認められた。したがって、本剤を使用する場合には観察を十分に行い、異常が認められた場合は直ちに適切な処置を行うこと。

11.1.2 国内で本剤投与後数分以内に心室細動、心室頻拍が、高度徐脈及びそれに引き続いて心停止とともに発現した本剤投与との関連を否定できない副作用報告が集積されたことから、「心室細動、心室頻拍、心停止、高度徐脈（頻度不明）」を追記した。したがって、本剤を使用する場合には、循環動態の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1.3 国内で本剤投与との関連性を否定できない冠動脈攣縮の報告蓄積されたことから、「冠動脈攣縮（頻度不明）」を追記した。

11.1.4 呼吸器疾患又はその既往歴を有する患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において喘息患者で気管支痙攣が2例に発現した。

従って、喘息患者のような気道の反応性が高い患者では気管支痙攣が発現することがあるので、慎重に投与するとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (5) 患者・病態別試験」参照）。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心、嘔吐		
精神神経系		浮動性めまい、味覚異常	
循環器		頻脈、徐脈、高血圧、低血圧	
呼吸器	咳嗽		
泌尿器		β-N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加、尿中アルブミン陽性、尿中β2-ミクログロブリン増加	
骨格筋・結合組織		筋力低下	
過敏症			潮紅、そう痒、発疹
その他		悪寒、体動	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

安全性評価対象症例数	1,477 例
副作用発現例数（%）	175 例（11.8%）
副作用発現件数	307 件

種類	例数	発現率（%）
胃腸障害		
悪心	31	2.1
嘔吐	19	1.3
下痢	4	0.3
口内乾燥	3	0.2
便秘	2	0.1
レッチング	2	0.1
大腸炎	1	0.1
腹痛	1	0.1
流涎過多	1	0.1
傷害、中毒および処置合併症		
麻酔合併症 <sup>注1</sup>	18	1.2
処置合併症 <sup>注2</sup>	9	0.6
処置による高血圧	9	0.6
処置による低血圧	7	0.5
処置による悪心	7	0.5
麻酔による気道合併症	3	0.2
麻酔からの覚醒遅延	2	0.1
処置による疼痛	1	0.1
意図しない麻酔中の意識	1	0.1
投薬過誤	1	0.1
処置後合併症	1	0.1
処置による嘔吐	1	0.1
臨床検査		
β-N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ増加	7	0.5
尿中アルブミン陽性	6	0.4
尿中β2-ミクログロブリン増加	5	0.3
β2-ミクログロブリン増加	3	0.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	0.2
心電図 QT 補正間隔延長	3	0.2
リンパ球数減少	3	0.2
単球数増加	3	0.2
β-N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ減少	2	0.1
体温上昇	2	0.1
血中クレアチニン増加	1	0.1
心拍数減少	1	0.1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.1

種類	例数	発現率（%）
血中ビリルビン増加	1	0.1
拡張期血圧低下	1	0.1
心電図 QT 延長	1	0.1
血中アルブミン減少	1	0.1
血中カルシウム減少	1	0.1
血中カリウム減少	1	0.1
血圧低下	1	0.1
拡張期血圧上昇	1	0.1
収縮期血圧上昇	1	0.1
ヘマトクリット減少	1	0.1
ヘモグロビン減少	1	0.1
ハプトグロビン減少	1	0.1
酸素飽和度低下	1	0.1
総蛋白減少	1	0.1
赤血球数減少	1	0.1
尿中赤血球	1	0.1
尿円柱	1	0.1
神経系障害		
浮動性めまい	5	0.3
頭痛	4	0.3
味覚異常	2	0.1
感覚鈍麻	2	0.1
振戦	2	0.1
錯感覚	2	0.1
嗅覚錯誤	1	0.1
味覚消失	1	0.1
傾眠	1	0.1
全身障害および投与局所様態		
悪寒	5	0.3
口渇	4	0.3
発熱	3	0.2
熱感	2	0.1
倦怠感	1	0.1
冷感	1	0.1
熱感および冷感	1	0.1
治療効果増強	1	0.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

種類	例数	発現率 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	9	0.6
しゃっくり	2	0.1
気管支痙攣	2	0.1
くしゃみ	1	0.1
咽喉頭疼痛	1	0.1
喘鳴	1	0.1
血管障害		
低血圧	6	0.4
高血圧	2	0.1
ほてり	1	0.1
腎および尿路障害		
血尿	4	0.3
尿閉	3	0.2
乏尿	1	0.1
頻尿	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害		
筋力低下	5	0.3
筋攣縮	1	0.1
筋痛	1	0.1
背部痛	1	0.1
筋骨格系胸痛	1	0.1

種類	例数	発現率 (%)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	3	0.2
紅斑	2	0.1
多汗症	2	0.1
顔面腫脹	1	0.1
蕁麻疹	1	0.1
心臓障害		
頻脈	3	0.2
徐脈	2	0.1
期外収縮	1	0.1
耳および迷路障害		
回転性めまい	4	0.3
耳鳴	1	0.1
精神障害		
激越	1	0.1
不眠症	1	0.1
悪夢	1	0.1
代謝および栄養障害		
食欲減退	2	0.1
血液およびリンパ系障害		
白血球増加症	1	0.1

注 1) 麻酔合併症には咳嗽が 8 例、体動が 10 例含まれている。

注 2) 処置合併症には頻脈が 5 例、徐脈が 5 例含まれている。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清中プロゲステロンの測定値が見かけ上低値を示すことがあるので注意すること<sup>39)</sup>。

(解説)

本剤の包接作用によりプロゲステロンが包接されるため、血清中プロゲステロンの測定値が見かけ上低値を示すことがあるので、注意すること。

10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与時の注意

他の薬剤と併用する場合には、別々の投与経路で使用するか、又は同一点滴回路を使用する場合は回路内を生理食塩水等の中性溶液を用いて洗浄するなど混合しないようにすること。なお、オンダンセトロン塩酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩及びラニチジン塩酸塩との混合において、配合変化が報告されている。

（解説）

配合変化試験の結果を基に設定した。

オンダンセトロン塩酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩及びラニチジン塩酸塩と直接 1:1 (v/v) で混合した場合、配合 4 時間後に配合溶液中に微粒子が確認された。他の薬剤と併用する場合は、別々の投与経路で使用するか、又は同一点滴回路を使用する場合は回路内を生理食塩液等の中性溶液を用いて洗浄するなど混合しないように注意すること。（「Ⅳ. 製剤に関する項目 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）」参照）

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>40)</sup>

##### 安全性薬理試験

動物種/ 試験系	用量	投与経路/ 投与時間	主要評価項目	結果
心血管系				
イヌ（雄性、 <i>in vitro</i> 、プルキンエ線維）、 n=6	スガマデクスナトリウムを 順次投与： 1.5×10 <sup>-5</sup> 、 1.5×10 <sup>-4</sup> 、 1.5×10 <sup>-3</sup> M	各濃度で 30 分の灌流、25 分は通常の刺激頻度、5 分は低刺激頻度	静止膜電位、活動電位の振幅、最大脱分極速度、50%、70%、90% 再分極時の活動電位持続時間	1Hz及び0.33Hzで刺激した活動電位に対して、1.5×10 <sup>-5</sup> Mでは有意な作用を与えなかったが、1.5×10 <sup>-4</sup> M以上で活動電位の持続時間が用量依存的に延長した。 1.5×10 <sup>-4</sup> Mの延長作用は10%以下と小さく、生物学的には無影響濃度と考えられる。
イヌ（雄性、 <i>in vivo</i> 、循環器系）、 n=6	スガマデクスナトリウム： 25、250mg/kg	ロクロニウム 1.8mg/kg 投与後、45分後に再度同量のロクロニウムを投与し、2分後にスガマデクスナトリウムを投与	血行動態パラメータ（動脈及び心室内圧、動脈、冠動脈、腸骨動脈及び腎の血流量）ECGパラメータ（投与後 0、3、5、7、10、15、20、30 及び45分の心拍数、QT間隔）	短時間の極微少な心拍数及び冠血流量の軽微な増加とそれに伴う冠血管抵抗の軽微な低下が認められたが、それ以外血行力学的及び心電図パラメータに対する作用はみられなかった。
呼吸器系				
ラット（雄性、 <i>in vivo</i> 、呼吸器系）、 n=8	スガマデクスナトリウム： 0、4.6、23、 92mg/kg	i.v.、単回	呼吸回数、1回換気量、呼気量、休止冗進、吸気時間、呼気時間、最大吸気流量、最大呼気流量、緩和時間、吸気終末休止期、呼気終末休止期、呼気時間、吸気時間	変化は認められなかった。
中枢神経系				
ラット（雄性、 <i>in vivo</i> 、機能観察バッテリー）、 n=8	スガマデクスナトリウム： 0、20、100、 500mg/kg	i.v.、単回	自発運動量、神経行動、自律神経、感覚運動系への作用、体温、死亡	統計学的に有意で生物学的に意味のある影響は認められなかった。



Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

1) モルモット右心房 (*in vitro*)

0.1~100 $\mu$ M の濃度範囲のスガマデクスナトリウムは、心拍数に作用しなかった (n=4)。アセチルコリン (10<sup>-9</sup>~10<sup>-4</sup>M) 又はメタコリン (10<sup>-8</sup>~10<sup>-4</sup>M) を累積投与すると、用量に依存した心拍数の減少がみられた。そしてスガマデクスナトリウム (72 $\mu$ M) 存在下でも、アセチルコリン又はメタコリンは影響を受けずに同様に心拍数を減少させた。

2) モルモット二次気管支リング標本 (*in vitro*)

アセチルコリン (10<sup>-8</sup>~10<sup>-3</sup>M) 又はヒスタミン (10<sup>-7</sup>~10<sup>-3</sup>M) を累積投与すると、用量依存的な収縮を示した。そしてスガマデクスナトリウム (36 $\mu$ M) を前投与しても標本は影響を受けず、またアセチルコリンやヒスタミンによる収縮反応に対しても影響はなかった (n=4~5)。

3) 麻酔下のサルにおける動脈圧及び心拍数に対する作用 (*in vivo*)

尾部に装着したカフにより血圧を測定した。スガマデクスナトリウム (230~7360nmol/kg) は血圧及び心拍数に影響を与えなかった (n=4)。

4) レミフェンタニル、ナロキソン、メチルプレドニゾロンの作用 (麻酔下のラット腓腹筋標本 *in vivo*)

ベクロニウム臭化物を 15 分間静脈内持続注入して完全な筋弛緩が生じた後、スガマデクスナトリウム (3mg/kg) を投与したところ、筋弛緩をほぼ完全に回復させた。スガマデクスナトリウム投与 9 分後にレミフェンタニル (100 $\mu$ g/kg/分) の持続注入を開始、又はナロキソン (5mg/kg) あるいはメチルプレドニゾロン (20mg/kg) を静脈内ボラス投与した結果、レミフェンタニルの持続注入及びナロキシソンの投与は筋弛緩を再発させず、筋弛緩からの回復にも影響を及ぼさなかった。メチルプレドニゾロンの投与は 4 例中 2 例において軽度の筋弛緩を再発させ、単収縮高の低下は平均 17%であった。しかしながら、回復時間に対する著しい影響は認められなかった。

2. 毒性試験<sup>41)</sup>

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験

動物種	投与経路	性	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	静脈内	雌雄	>2,000
ラット	静脈内	雌雄	>2,000

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	性	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4 週	静脈内	雌雄	30、120、500	>500	肺胞マクロファージの泡沫化、腎尿管細胞の空胞化、膀胱のアンプレラ細胞の泡沫化/空胞化*
イヌ	4 週	静脈内	雌雄	25、80、250	>250	なし

\* : いずれも適応性変化であり、毒性所見は認められなかった。

## 区. 非臨床試験に関する項目

---

### (3) 遺伝毒性試験

*In vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の結果、スガマデクスナトリウムの復帰突然変異誘発性及び染色体異常誘発性は認められなかった。なお、シクロデキストリン類では一般的に遺伝毒性は認められていない。

### (4) がん原性試験

スガマデクスナトリウムは臨床で単回投与されること、遺伝毒性は認められないこと、その他のシクロデキストリン ( $\beta$ -シクロデキストリン及びヒドロキシプロピル  $\beta$ -シクロデキストリン) においてがん原性が認められていないこと、ならびに ICH ガイドラインを考慮し、スガマデクスナトリウムのがん原性試験は実施しなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットにスガマデクスナトリウム (0、20、100、500mg/kg/日) を雄では交配前 4 週から交配期間、雌では交配前 2 週から交配期間を経て着床時期 (妊娠 5 日) まで反復静脈内投与した。500mg/kg/日群の雌で妊娠期間中に一般症状 (立毛、円背位) 及び軽度な体重増加量の減少がみられたが、受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。親動物の生殖能及び着床までの初期胚発生に関する無毒性量は 500mg/kg/日と判断した。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットにスガマデクスナトリウム (0、20、100、500mg/kg/日) を器官形成期 (妊娠 6 日から 17 日) に反復静脈内投与した。催奇形性及び胚・胎児への影響は認められなかった。母動物の生殖能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 500mg/kg/日と判断した。

妊娠ウサギにスガマデクスナトリウム (0、20、65、200mg/kg/日) を器官形成期 (妊娠 6 日から 18 日) に反復静脈内投与した。200mg/kg/日群で体重増加量の減少及び摂餌量の減少がみられたが、催奇形性及び胚・胎児への影響は認められなかった。母動物の生殖能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 200mg/kg/日と判断した。

#### 3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠ラットにスガマデクスナトリウム (0、30、120、500mg/kg/日) を着床から授乳期 (妊娠 6 日から授乳 21 日) まで反復静脈内投与した。120mg/kg/日群で着床後胚損失率の上昇、120 及び 500mg/kg/日群で生後 4 日死亡率の上昇が認められ、出生児が喰殺された可能性が考えられた。母動物及び出生児に関する無毒性量は 500mg/kg/日と判断した。

### (6) 局所刺激性試験

雌性ウサギにスガマデクスナトリウム (100mg/mL) を静脈内、筋肉内、皮下、動脈内又は静脈周囲に単回投与したとき、急性及び遅発性の局所反応は認められなかった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 血液適合性試験

*In vitro* において、およそ等モルのロクロニウム存在下又は非存在下でスガマデクスナトリウム (0 ~ 3.26mM) のヒト血液適合性を評価したとき、溶血性及び赤血球浸透圧脆弱性は認められなかった。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

---

### 2) 免疫毒性試験

ラットブラーク形成細胞試験において、ヒツジ赤血球（T 細胞依存抗原）に対する一次応答への影響は認められなかった。マウス膝窩リンパ節試験において、5mg 群（高用量）で膝窩リンパ節重量の増加を伴わない<sup>3</sup>H-チミジン取り込みの増加が認められたが、一般的に感作性が知られている化合物と比較して軽度であった。マウス局所リンパ節試験において、感作性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ブリディオオン®静注 200mg、500mg、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

有効成分：スガマデクスナトリウム、該当しない

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ネオスチグミンメチル硫酸塩

### 7. 国際誕生年月日

2008年7月31日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ブリディオオン® 静注 200mg	2010年1月20日	22200AMX00228000	2010年4月16日	2010年4月19日
ブリディオオン® 静注 500mg	2010年1月20日	22200AMX00229000	2010年4月16日	2010年4月19日

### 9. 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

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2019年3月7日：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

[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（承認拒否事由）のいずれにも該当しない]

### 11. 再審査期間

8年間：2010年1月20日～2018年1月19日

X. 管理的事項に関する項目

---

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ブリディオ <sup>®</sup> 静注 200mg	3929409A1023	3929409A1023	119819502	621981901
ブリディオ <sup>®</sup> 静注 500mg	3929409A2020	3929409A2020	119820102	621982001

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：等温マイクロカロリメトリー法による結合親和性（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）
- 2) 社内資料：ロクロニウム臭化物投与後3又は15分に投与した試験
- 3) 社内資料：高用量の安全性及び忍容性（2010年1月20日承認、CTD2.7.6.3）
- 4) 社内資料：日本人を対象としたT<sub>2</sub>再出現時投与におけるブリッジング試験（2010年1月20日承認、CTD2.7.6.19）
- 5) Pühringer FK et al. Br J Anaesth 2010 ; 105(5) : 610-619.(PMID : 20876699)
- 6) 社内資料：日本人を対象とした1-2PTC時投与におけるブリッジング試験（2010年1月20日承認、CTD2.7.6.20）
- 7) Duvaldestin P et al. Anesth Analg 2010 ; 110(1) : 74-82.(PMID : 19933538)
- 8) Blobner M et al. Eur J Anaesthesiology 2010 ; 27(10) : 874-881.(PMID : 20683334)
- 9) Khuenl-Brady KS et al. Anesth Analg 2010 ; 110(1) : 64-73.(PMID : 19713265)
- 10) Jones RK et al. Anesthesiology 2008 ; 109(5) : 816-824.(PMID : 18946293)
- 11) Lemmens HJM et al. BMC Anesthesiology 2010 ; 10 : 15.(PMID : 20809967)
- 12) Lee C et al. Anesthesiology 2009 ; 110(5) : 1020-1025.(PMID : 19387176)
- 13) McDonagh DL et al. Anesthesiology 2011 ; 114(2) : 318-329.(PMID : 21239968)
- 14) Plaud B et al. Anesthesiology 2009 ; 110(2) : 284-294.(PMID : 19194156)
- 15) Staals LM et al. Br J Anaesth 2008 ; 101(4) : 492-497.(PMID : 18653492)
- 16) Panhuizen IF, et al. Br J Anaesth 2015 ; 114(5) : 777-784.(PMID : 25829395)
- 17) Amao R et al. J Clin Anesth 2012 ; 24(4) : 289-297.(PMID : 22608583)
- 18) Dahl V et al. Eur J Anaesthesiol 2009 ; 26(10) : 874-884.(PMID : 19455040)
- 19) Rex C et al. Anesthesiology 2009 ; 111(1) : 30-35.(PMID : 19512873)
- 20) Zhang MQ et al. Drugs Fut 2003 ; 28(4) : 347-354.
- 21) Egmond J et al. Eur J Anaesthesiol 2001 ; 18(Suppl 23) : 100.
- 22) 社内資料：ロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物による深い筋弛緩からの回復（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）
- 23) 社内資料：日本人単回投与試験（2010年1月20日承認、CTD2.7.6.11）
- 24) 社内資料：ヒトにおける薬物動態
- 25) 社内資料：胎盤通過試験
- 26) 社内資料：ラット乳汁排泄試験（2010年1月20日承認、CTD2.6.4.6）
- 27) 社内資料：血漿タンパクへの結合（2010年1月20日承認、CTD2.6.4.4）
- 28) 社内資料：赤血球への結合（2010年1月20日承認、CTD2.6.4.4）
- 29) Peeters P et al. Biopharm Drug Dispos 2011 ; 32(3) : 159-167.(PMID : 21370235)
- 30) 社内資料：腎機能低下患者
- 31) Cammu G et al. Br J Anaesth 2012 ; 109(3) : 382-390.(PMID : 22732111)
- 32) 社内資料：In vitro透析試験
- 33) Staals LM et al. Br J Anaesth 2010 ; 104(1) : 31-39.(PMID : 20007792)
- 34) 社内資料：筋弛緩剤（ロクロニウム臭化物）再投与時に関する検討（2010年1月20日承認、CTD2.7.6.8）
- 35) 社内資料：本剤投与後のスキサメトニウム塩化物水和物の作用（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）
- 36) Cammu G et al. Br J Anaesth 2010 ; 105(4) : 487-492.(PMID : 20630888)
- 37) 社内資料：血液凝固パラメータへの影響（2010年1月20日承認、CTD2.7.6.9）
- 38) Rahe-Meyer N et al. Anesthesiology 2014 ; 121(5) : 969-977.(PMID : 25208233)
- 39) 社内資料：臨床化学検査に及ぼす影響（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.2）

## X I. 文献

---

- 40) 社内資料：安全性薬理試験（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.4）
- 41) 社内資料：毒性試験（2010年1月20日承認、CTD2.6.6.1）

### 2. その他の参考文献

筋弛緩モニターに関する文献

参 1) Ali HH et al. *Anesthesiology* 1976 ; 45(2) : 216-249.(PMID : 180849)

作用部位・作用機序に関する文献

参 2) 鈴木 孝浩. *麻酔* 2006 ; 55(7) : 834-840.

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における承認された効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 4. 効能又は効果

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

#### 6. 用法及び用量

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<sub>2</sub>）の再出現を確認した後）では1回2mg/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4mg/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16mg/kgを静脈内投与する。

主な外国における発売状況（2023年11月時点）

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
		発売年月日			
米国	Bridion	2015.12.15	100mg/mL 注射剤 ・ 200mg/2mL ・ 500mg/5mL	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	<u>通常の回復推奨用量（成人及び2歳以上の小児）</u> 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後、少なくとも1-2PTCを確認した後は、4mg/kg用量の静脈内投与。 筋弛緩後、少なくともT <sub>2</sub> の再出現を確認した後は、2mg/kg用量の静脈内投与。 <u>緊急時の回復推奨用量（成人）</u> （ロクロニウム臭化物による筋弛緩後のみ） 16mg/kg用量の静脈内投与。
		2008.7.25			
欧州（集中審査方式）	2008.9.9～ （2009年9月現在まで22カ国）				



X II. 参考資料

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
		発売年月日			
オーストラリア	Bridion	2008.11.28	100mg/mL 注射剤 ・ 200mg/2mL ・ 500mg/5mL	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	<u>通常の回復推奨用量（成人及び2歳以上の小児）</u> 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後、少なくとも1-2PTCを確認した後は、4mg/kg 用量の静脈内投与。 筋弛緩後、少なくとも T <sub>2</sub> の再出現を確認した後は、2mg/kg 用量の静脈内投与。 <u>緊急時の回復推奨用量（成人）</u> 16mg/kg 用量の静脈内投与。
		2009.2.25			

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている<sup>26)</sup>。

(参考情報)

・ FDA 分類：該当なし。

FDA は 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー）を記述型の記載に変更したため。

米国の添付文書の記載内容（2022 年 11 月改訂）

**8.1 Pregnancy**

Risk Summary

There are no clinical trial data on BRIDION use in pregnant women to inform any drug-associated risks. The available data from the pharmacovigilance safety database and published literature on BRIDION use in pregnant women are insufficient to identify a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, there was no evidence of malformations following daily intravenous administration of sugammadex to rats and rabbits during organogenesis at exposures of up to 6 and 8 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 16 mg/kg. However, there was an increase in the incidence of incomplete ossification of the sternebra and reduced fetal body weights in the rabbit study at 8 times the MRHD, which is a dose level in which maternal toxicity was also observed. In a pre-and postnatal development study, sugammadex treatment resulted in an increase in early postnatal loss, which correlated with maternal behavior (increased incidence of pup cannibalism), at exposures equivalent to the MRHD and higher (*see Data*). The background risk of major

birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies.

#### Data

##### *Animal Data*

In an embryofetal development study in rats, pregnant animals received daily intravenous administration of sugammadex at 0, 20, 100, and 500 mg/kg (0.2, 1, and 6 times the MRHD of 16 mg/kg/day, respectively, based on AUC comparison) during organogenesis (Gestational Days 6-17). No treatment-related maternal and embryofetal changes were observed.

In another embryofetal development study, pregnant New Zealand white rabbits received daily intravenous administration of sugammadex at 0, 20, 65, 200 mg/kg (0.6, 2, and 8 times the MRHD, respectively, based on AUC comparison) during organogenesis (Gestational Days 6-18). Fetal body weight decreases (10 and 14%, respectively) were observed in the offspring at maternal doses of 65 mg/kg and 200 mg/kg. In addition, incomplete ossification of sternebra, and unossified 1st metacarpal were noted at a maternal dose of 200 mg/kg/day. Maternal toxicity was also observed at 200 mg/kg. Considering the observed effects of sugammadex on bone [see *Nonclinical Toxicology (13.2)*], it is possible that these findings may be attributable to drug. There was no evidence of malformations at any dose.

In a prenatal and postnatal development study, pregnant rats were administered sugammadex intravenously at 0, 30, 120, and 500 mg/kg (0.3, 1, and 6 times the MRHD, respectively, based on AUC comparison) from Gestational Day (GD) 6 to Postnatal Day (PND) 21 (corresponding to the beginning of organogenesis through parturition and subsequent pup weaning). Postnatal loss during PND 1-4 was noted across control litters and treated litters from dams receiving sugammadex as a result of pup cannibalization by dams. Overall incidence of affected litters was 2, 1, 4, and 3 litters, respectively, at 0, 30, 120, or 500 mg/kg/day. The reason for the increased cannibalization is not known. An effect of sugammadex on steroidal hormones and/or pheromones cannot be ruled out. In addition, there were no drug-related effects on parturition in rats during evaluations for prenatal or postnatal development.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

No data are available regarding the presence of sugammadex in human milk, the effects of sugammadex on the breast fed infant, or the effects of sugammadex on milk production. However, sugammadex is present in rat milk (see Data). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BRIDION and any potential adverse effects on the breastfed infant from BRIDION or from the underlying maternal condition.

### Data

In a milk excretion study in rat dams following single intravenous dose of 20 mg/kg sugammadex on Postnatal Day 9, the maximum drug level was achieved at about 30 minutes after dosing with a ratio of milk to plasma level approximately 1:1. The oral exposure via milk did not induce effects on survival, body weight and physical or the behavioral developmental parameters monitored in rats in the prenatal and postnatal development studies [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

## **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

### Contraception

Upon administration of BRIDION, the efficacy of hormonal contraceptives may be reduced for up to 7 days. Advise female patients of reproductive potential using hormonal contraceptives to use an additional, non-hormonal contraceptive for the next 7 days following BRIDION administration [see *Drug Interactions (7.3)*].

## X II. 参考資料

---

<参考>

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B2 (2021年11月 TGA* database)

\*Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

