

(報道発表用)

1	販売名	ブリディオオン静注 200mg、ブリディオオン静注 500mg
2	一般名	スガマデクスナトリウム
3	申請者名	シェリング・プラウ株式会社
4	成分・含量	・1バイアル 2mL 中にスガマデクスナトリウムをスガマデクスとして 200mg 含有 ・1バイアル 5mL 中にスガマデクスナトリウムをスガマデクスとして 500mg 含有
5	用法・用量	通常、成人にはスガマデクスとして、浅い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいて四連（TOF）刺激による 2 回目の収縮反応（T ₂ ）の再出現を確認した後）では 1 回 2 mg/kg を、深い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいてポスト・テタニック・カウント（PTC）刺激による 1~2 回の単収縮反応（1-2PTC）の出現を確認した後）では 1 回 4 mg/kg を静脈内投与する。また、ロクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合、通常、成人にはスガマデクスとして、ロクロニウム臭化物投与 3 分後を目安に 1 回 16 mg/kg を静脈内投与する。
6	効能・効果	ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復
7	備考	本剤は非脱分極性麻酔用筋弛緩剤である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回復させる薬剤である。 添付文書（案）を別紙として添付

貯 法：遮光，室温保存
使用期限：包装に表示の使用期限
内に使用すること

ブリディオン 静注200mg
ブリディオン 静注500mg

Bridion® Intravenous 200mg & 500mg
スガマデクスナトリウム注射液

	200mg	500mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生		

Schering-Plough

【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

【組成・性状】

1. 組成

1 バイアル中に、それぞれ次の成分・分量を含有

販売名	有効成分	含量	添加物
ブリディオン 静注 200 mg	スガマデクス ナトリウム	2mL 中スガマデクス として 200 mg	pH 調節剤
ブリディオン 静注 500 mg	スガマデクス ナトリウム	5mL 中スガマデクス として 500 mg	

2. 性状

無色～淡黄褐色澄明の液

pH：7～8

浸透圧比：約 1～2 (生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。

【用法・用量】

通常，成人にはスガマデクスとして，浅い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいて四連（TOF）刺激による2回目の収縮反応（T₂）の再出現を確認した後）では1回2 mg/kgを，深い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいてポスト・テタニック・カウント（PTC）刺激による1～2回の単収縮反応（1-2PTC）の出現を確認した後）では1回4 mg/kgを静脈内投与する。また，ロクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合，通常，成人にはスガマデクスとして，ロクロニウム臭化物投与3分後を目安に1回16 mg/kgを静脈内投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 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2 mg/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4 mg/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。
- 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 腎機能障害のある患者〔本剤は腎排泄されるため，排泄が遅延するおそれがある。また，透析による本剤の除去効果は確立していない。（【薬物動態】の項参照）〕
- 高齢者〔筋弛緩からの回復が遅延するおそれがある。（「高齢者への投与」の項参照）〕
- 肝機能障害のある患者〔使用経験が少ない。〕
- 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。〕
- 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。〕
- アレルギー素因のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
- 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。〕
- 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過性の延長が認められている。〕

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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16 mg/kgの投与は，必要最小限の使用に留めること。
- 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）。
- 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，抜管後も患者の観察を十分に行うこと。
- 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。
- 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。
- 本剤の投与後に筋弛緩剤を再投与する必要が生じた場合，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ため，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること^{2,3)}。

3. 相互作用

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	経口避妊剤の作用が减弱することがある。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。

4. 副作用

承認用量 (2~16 mg/kg) での総投与例 1,477 例 (国内試験 99 例, 海外試験 1,378 例) 中 175 例 (11.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、悪心 38 例 (2.6%)、嘔吐 19 例 (1.3%) 等であった (承認時)。

(1) 重大な副作用

- 過敏症 (頻度不明) : 過敏症 (潮紅, そう痒, 発疹等) があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 気管支痙攣 (0.3%未満) : 気管支痙攣があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1~5%未満	1%未満
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-グルコサミナーゼ増加, 尿中アルブミン陽性, 尿中 β -2-ミクログロブリン増加
骨格筋・結合組織		筋力低下
その他		悪寒, 体動

5. 高齢者への投与

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ので、慎重に投与すること。(【臨床成績】の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]。
- 授乳婦等への投与は避けることが望ましい [動物実験 (ラット) で乳汁に移行することが報告されている⁴⁾。]。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない [低出生体重児及び新生児に対しては使用経験がない。乳児、幼児又は小児に対しては使用経験が少ない⁵⁾。]。

8. 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⁶⁾。

9. 適用上の注意

投与時：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、ペ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。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁷⁾

日本人健康成人に本剤を非麻酔下で単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与量 (mg/kg)	症例数	AUC _{0-∞} (μg·min/mL)	CL (mL/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 (%)

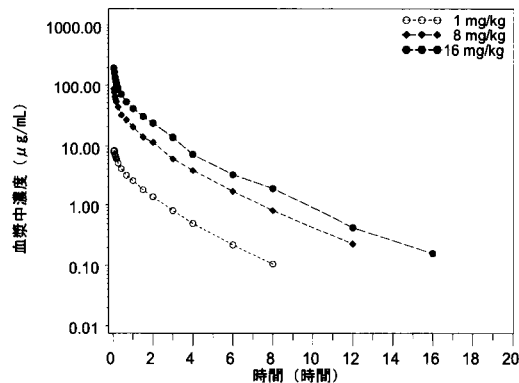


図 単回静脈内投与後の血漿中未変化体濃度推移

2. 代謝・排泄 (外国人データ)⁸⁾

外国人健康成人 6 例に ¹⁴C-スガマデクスナトリウム 4 mg/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 時間以内に尿中に排泄された。

3. 腎機能低下患者の血漿中濃度 (外国人データ)⁹⁾

腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満) 又は腎機能正常患者に麻酔下で本剤 2 mg/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。

	症例数	AUC _{0-∞} (μg·min/mL)	CL (mL/min)	V _{ss} (mL)	t _{1/2} (min)
腎機能正常患者	13	1,728 ± 34.8	95.2 ± 22.1	13,800 ± 20.5	139 ± 44.4
腎機能低下患者	13	27,463 ± 114	5.53 ± 108	15,986 ± 35.5	2,139 ± 121

幾何平均値 ± 幾何 CV (%)

4. その他^{10,11)}

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

【臨床成績】

1. 国内外の第 II 相試験成績^{12,13,14,15)}

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 0.9 mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1 mg/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 (T₂) の再出現時に本剤 2.0 mg/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 4.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、本剤投与開始から TOF 比 (T₄/T₁ の比) 0.9 に回復するまでの時間は下表のとおりであり、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。

本剤投与時の筋弛緩状態	筋弛緩剤の種類	本剤投与量	人種	投与開始から TOF 比 (T ₄ /T ₁ の比) 0.9 に回復するまでの時間 (平均値±標準偏差, PPS)
				浅い筋弛緩 (T ₂ 再出現時)
			白人	1.4±0.5 分 (n=9)
	ベクロニウム臭化物	2.0 mg/kg	日本人	2.8±0.8 分 (n=6)
			白人	3.4±1.9 分 (n=7)
深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時)	ロクロニウム臭化物	4.0 mg/kg	日本人	1.6±0.9 分 (n=11)
			白人	1.6±0.7 分 (n=10)
	ベクロニウム臭化物	4.0 mg/kg	日本人	3.0±2.4 分 (n=10)
			白人	3.3±3.5 分 (n=8)

2. 海外第Ⅲ相試験成績^{16,17)}

(1) 各科領域手術患者 (ASA 分類 Class1~4) に、非盲検下でロクロニウム臭化物 0.9 mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1 mg/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 (T₂) の再出現時に本剤 2.0 mg/kg 又はネオスチグミンメチル硫酸塩 50 µg/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 4.0 mg/kg 又はネオスチグミンメチル硫酸塩 70 µg/kg を単回静脈内投与したとき、本剤又はネオスチグミンメチル硫酸塩投与開始から TOF 比 (T₄/T₁ の比) 0.9 に回復するまでの時間は下表のとおりであり、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)。

本剤投与時の筋弛緩状態	筋弛緩剤の種類	投与群	投与開始から TOF 比 (T ₄ /T ₁ の比) 0.9 に回復するまでの時間 (幾何平均値*, ITT)
			浅い筋弛緩 (T ₂ 再出現時)
		ネオスチグミンメチル硫酸塩	18.5 分 (n=48)
	ベクロニウム臭化物	本剤	2.8 分 (n=48)
		ネオスチグミンメチル硫酸塩	16.8 分 (n=45)
深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時)	ロクロニウム臭化物	本剤	2.9 分 (n=37)
		ネオスチグミンメチル硫酸塩	50.4 分 (n=37)
	ベクロニウム臭化物	本剤	4.5 分 (n=47)
		ネオスチグミンメチル硫酸塩	66.2 分 (n=36)

* 欠測値を補完した場合

(2) 各科領域手術患者 (ASA 分類 Class1~2) に、非盲検下でロクロニウム臭化物 1.2 mg/kg を静脈内投与した 3 分後に本剤 16.0 mg/kg を静脈内投与したときのロクロニウム臭化物投与後から T₁ が 10% に回復するまでの時間 (平均値±標準偏差) は 4.4±0.7 分 (n=55) であり、スキサメトニウム塩化物水和物 1.0 mg/kg を静脈内投与後から T₁ が 10% に回復するまでの時間 (平均値±標準偏差) 7.1±1.6 分 (n=55) 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)。

3. 高齢者 (海外試験成績)¹⁸⁾

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 0.6 mg/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 T₂ 再出現時に本剤 2.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、本剤投与開始から TOF 比 (T₄/T₁ 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。

【薬効薬理】

- 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非常に高い親和性を示した (結合定数はそれぞれ 15.1 及び 8.8×10⁶ 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¹⁹⁾。
- 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。In vitro 試験において、スガマデクスナトリウムは、ロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物による筋弛緩を回復させた²⁰⁾。
- ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物の持続注入により、サル拇指内転筋の TOF 反応の最初の反応 T₁ 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、460 nmol/kg のスガマデクスナトリウムを投与した場合の、TOF 比 (T₄/T₁ の比) 0.9 までの回復時間を比較した。TOF 比 (T₄/T₁ の比) 0.9 までの回復時間は、ロクロニウム臭化物による筋弛緩に対して、自然回復で 14.5±1.1 分、本剤投与後 1.9±0.5 分 (平均値±標準偏差, n=4) であった。また、ベクロニウム臭化物による筋弛緩に対して、自然回復で 23.1±1.8 分、本剤投与後 4.4±0.6 分 (n=4) であった²¹⁾。
- サルに ED₉₀ (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 (800 nmol/kg) 又はベクロニウム臭化物 (70 nmol/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 1,150 nmol/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 倍の濃度) のスガマデクスナトリウムを投与した (n=4)。ロクロニウム臭化物による筋弛緩に対し、TOF 比 (T₄/T₁ の比) 0.9 までの回復時間は、生理食塩水投与後 28.2±3.4 分 (平均値±標準偏差) であったのに対し、本剤投与後 7.9±1.8 分と有意に短縮した。一方、ベクロニウム臭化物による筋弛緩に対し、TOF 比 (T₄/T₁ の比) 0.9 までの回復時間は、生理食塩水投与後 49.0±4.7 分であったのに対し、本剤投与後 48.6±8.3 分であった²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

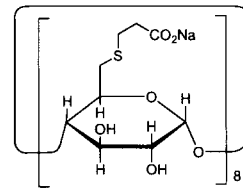
一般名: スガマデクスナトリウム (Sugammadex Sodium)

化学名: Cyclooctakis-(1→4)-{6-S-[2-(sodium carboxylato)ethyl]-6-thio-α-D-glucopyranosyl}

分子式: C₇₂H₁₀₄O₄₈S₈Na₈

分子量: 2178.01

構造式:



性状: 白色の粒又は粉末である。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。

【包装】

ブリディオオン静注 200 mg: (2 mL) 10 バイアル

ブリディオオン静注 500 mg: (5 mL) 10 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) シェリング・プラウ社内資料 (血液凝固パラメータへの影響)
- 2) シェリング・プラウ社内資料 (筋弛緩剤 (ロクロニウム臭化物) 再投与時の回復時間に関する検討)
- 3) シェリング・プラウ社内資料 (本剤投与後のスキサメトニウム塩化物水和物の作用)
- 4) シェリング・プラウ社内資料 (ラット乳汁排泄試験)
- 5) Plaud B, et al.: Anesthesiology 2009,110:284

- 6) シェリング・ブラウ社内資料 (臨床化学検査に及ぼす影響)
- 7) シェリング・ブラウ社内資料 (日本人単回投与試験)
- 8) シェリング・ブラウ社内資料 (マスバランス試験)
- 9) 投稿中 (腎機能低下者における薬物動態)
- 10) シェリング・ブラウ社内資料 (血漿タンパクへの結合)
- 11) シェリング・ブラウ社内資料 (赤血球への結合)
- 12) シェリング・ブラウ社内資料 (日本人を対象とした T₂ 再出現時投与におけるブリッジング試験)
- 13) シェリング・ブラウ社内資料 (白人を対象とした T₂ 再出現時投与におけるブリッジング試験)
- 14) シェリング・ブラウ社内資料 (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)
- 15) シェリング・ブラウ社内資料 (白人を対象とした 1-2PTC 時投与におけるブリッジング試験)
- 16) Jones RK, et al.: Anesthesiology 2008;109: 816
- 17) Lee C, et al.: Anesthesiology 2009;110:1020
- 18) 投稿中 (高齢者を対象とし T₂ 再出現時に投与した試験)
- 19) シェリング・ブラウ社内資料 (等温マイクロカロリメトリー法による結合親和性)
- 20) Zang MQ, et al.: Drugs Fut 2003;28:347
- 21) Egmond J, et al.: Eur J Anaesthesiol 2001;18 (Suppl 23):100
- 22) シェリング・ブラウ社内資料 (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)

<文献請求先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

シェリング・ブラウ株式会社 カスタマーセンター
〒163-1033 東京都新宿区西新宿 3-7-1
フリーダイヤル : 0120-275-189 Fax : 03-6901-1288

® : 登録商標

[製造販売元]

シェリング・ブラウ株式会社
〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7