



筋弛緩ポケットブック

監修：札幌禎心会病院 臨床研修センター センター長 麻酔科 岩崎 寛 先生

非脱分極性麻酔用筋弛緩剤

薬価基準収載

エスラックス® 静注 25mg/2.5mL 50mg/5.0mL

ESLAX® Intravenous 25mg/2.5mL, 50mg/5.0mL ロクロニウム臭化物注射液

毒薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、その作用及び使用法について熟知した医師のみが使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者[筋弛緩回復剤であるスガマデクスナトリウムを使用できないため、筋弛緩作用が遷延しやすい。]

筋弛緩回復剤

薬価基準収載

ブリディオン® 静注 200mg 500mg

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

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

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

MSD株式会社

CONTENTS

I 麻酔と筋弛緩

1	バランス麻酔とは？	6
2	全身麻酔における麻酔導入はどのように行われるのか？	7
3	筋弛緩薬とは？	8
4	筋弛緩薬を投与する意義とは？	8
5	筋弛緩薬の分類と特徴は？	12
6	筋弛緩薬の評価方法は？	14
7	筋弛緩薬の作用発現と力価の関係は？	15
8	気管挿管の手順は？	16
9	気道確保困難・挿管困難—予測とその対処は？	18
10	抜管の手順は？	19
11	筋弛緩拮抗薬・筋弛緩回復剤とは？	20
12	筋弛緩の深度の指標は？	21
13	筋弛緩作用の持続と残存筋弛緩の関係は？	22

II エスラックス®

① 薬効・薬理に関するFAQ

1-1	エスラックス®の特性は？	24
1-2	エスラックス®の作用機序は？	24

② 投与に関するFAQ

2-1	エスラックス®の禁忌・特定の背景を有する患者に関する注意は？	26
2-2	エスラックス®の効能又は効果は？	29
2-3	エスラックス®の用法及び用量は？	29
2-4	挿管時のポイントは？	30
2-5	高齢者へのエスラックス®投与は？	32
2-6	肝機能障害患者へのエスラックス®投与は？	34
2-7	腎機能障害患者へのエスラックス®投与は？	36
2-8	妊婦、産婦、授乳婦等へのエスラックス®投与は？	37
2-9	重症筋無力症患者へのエスラックス®投与は？	38
2-10	エスラックス®の筋弛緩作用に影響する因子は？	39
2-11	エスラックス®の維持投与におけるポイントは？	41
2-12	エスラックス®単回(ボース)投与のポイントと注意点は？	42
2-13	エスラックス®持続投与のポイントと注意点は？	44
2-14	術中の適切な筋弛緩状態は？	46
2-15	エスラックス®と併用する麻酔薬による影響は？	48
2-16	エスラックス®の相互作用は？	49

2-17	エスラックス®の配合変化は？	51
2-18	エスラックス®の希釈液として可能なものは？	53
2-19	エスラックス®の低体温による影響は？	54
2-20	エスラックス®が血管外に漏出した時の対処は？	55
2-21	エスラックス®投与による血管痛の対応は？	55

③ 臨床成績に関するFAQ

3-1	エスラックス®に用量依存性はありますか？	56
3-2	エスラックス®の作用発現時間や作用持続時間は？	57
3-3	吸入麻酔薬の併用による影響は？ -エスラックス®ボース投与時	60
3-4	吸入麻酔薬の併用による影響は？ -エスラックス®持続投与時	62
3-5	エスラックス®の心筋、血管平滑筋に対する作用は？	64
3-6	エスラックス®の安全性は？	64

④ その他のFAQ

4-1	エスラックス®の代謝物の薬理作用は？	66
4-2	エスラックス®の排泄は？	67
4-3	エスラックス®の代謝に関与する チトクロームP450は？	68
4-4	エスラックス®の保管方法は？	68

Ⅲ ブリディオン®

① 薬効・薬理に関するFAQ

1-1	ブリディオン®の特性は？	70
1-2	ブリディオン®の作用機序は？	71
1-3	ブリディオン®とエスラックス®との親和性は？	72
1-4	エスラックス®以外との親和性は？	73
1-5	包接体の解離・分解は？	73
1-6	心拍数や気管支収縮に及ぼす影響は？	74

② 投与に関するFAQ

2-1	ブリディオン®の禁忌・慎重投与は？	75
2-2	ブリディオン®の効能又は効果は？	76
2-3	ブリディオン®の用法及び用量は？	76
2-4	高齢者へのブリディオン®投与は？	78
2-5	腎機能障害患者へのブリディオン®投与は？	79
2-6	透析患者へのブリディオン®投与は？	81
2-7	肝機能障害患者へのブリディオン®投与は？	83
2-8	肺疾患を有する患者へのブリディオン®投与は？	83
2-9	心疾患を有する患者へのブリディオン®投与は？	85
2-10	血液凝固障害を伴う患者へのブリディオン®投与は？	86

2-11	妊婦・産婦・授乳婦等へのプリディオ [®] 投与は？	87
2-12	肥満患者へのプリディオ [®] 投与は？	88
2-13	糖尿病患者へのプリディオ [®] 投与は？	89
2-14	重症筋無力症患者へのプリディオ [®] 投与は？	89
2-15	プリディオ [®] の併用する麻酔薬による影響は？	90
2-16	プリディオ [®] の相互作用は？	91
2-17	プリディオ [®] の配合変化は？	92

③ 臨床成績に関するFAQ

3-1	通常時の筋弛緩状態からの回復における プリディオ [®] の有効性は？	93
3-2	緊急時の筋弛緩状態からの回復における有効性は？	97
3-3	プリディオ [®] の安全性は？	99

④ その他のFAQ

4-1	プリディオ [®] の半減期は？	101
4-2	プリディオ [®] の代謝・排泄は？	102
4-3	プリディオ [®] の貯法と安定性(光・温度)は？	103

IV 筋弛緩モニタリング

1	筋弛緩モニタリングの重要性と客観的モニタリング	105
2	神経刺激パターンとその特徴	106
3	TOFウォッチ [®] を用いた筋弛緩モニタリング	107
4	TOFウォッチ [®] の操作法	108

V Appendix

①	用語解説	110
②	エスラックス [®] の投与量換算表	116
③	プリディオ [®] の投与量換算表	117

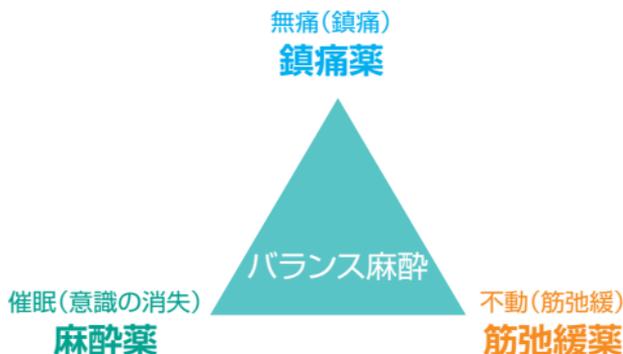
Drug Information	118
------------------	-----

I 麻酔と筋弛緩

1 バランス麻酔とは？

全身麻酔は、麻酔の三要素とされる「催眠」「無痛」「不動」の3つを満たすことが重要です。それぞれに適した薬剤を併用し、最適な麻酔を行うことをバランス麻酔と呼びます。

麻酔の三要素と薬剤



鎮痛作用や筋弛緩作用を有する麻酔薬もありますが、その効果を十分に得るためには高用量の投与が必要です。しかし、高用量を投与すると、心血管系・呼吸系・神経系などの副作用リスクが生じます。バランス麻酔はこれらのリスクを低減するとともに、個々の患者に応じた調整を可能にします。

吸入麻酔薬: 麻酔の導入や維持に用いられる。
セボフルラン、デスフルラン、亜酸化窒素(笑気ガス)など

静脈麻酔薬: 麻酔の導入や維持に用いられる。
プロポフォール、チオペンタール、ミダゾラム、ケタミンなど

鎮痛薬: 術中の鎮痛と術後の疼痛緩和に用いられる。
レミフェンタニル、フェンタニル、モルヒネなど

筋弛緩薬: 挿管時や術中の筋弛緩に用いられる。
エスラックス®、ベクロニウム臭化物、スキサメトニウム

2 全身麻酔における麻酔導入はどのように行われるのか？

全身麻酔は大きく分けて、「導入」→「維持」→「覚醒・抜管」という流れで行われます。患者の状態により、次のいずれかの方法がとられます。

急速導入：鎮痛薬・静脈麻酔薬を投与し、入眠後、筋弛緩薬を投与。絶飲食された胃内容物のない一般的な手術に行われる。

緩徐導入：吸入麻酔薬で入眠させ、筋弛緩薬を投与。最初に静脈路の確保ができない場合などに行われる。

迅速導入：鎮痛薬・静脈麻酔薬の投与と同時に、輪状軟骨を圧迫して筋弛緩薬を投与。緊急手術など、胃内容物の逆流による誤嚥の危険性が高い場合に行われる。事前の十分な前酸素化が重要。

全身麻酔のフローチャート(急速導入の場合)



*ロクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物による筋弛緩の場合のみ

3 筋弛緩薬とは？

全身麻酔の手術中において手術しやすい環境を作るために投与される薬剤で、麻酔の三要素の1つである「不動(筋弛緩)」を得るために用いられます。気道確保のため声門を開大させ、気管挿管を容易にし、また手術中に腹筋や呼吸筋を弛緩させて手術操作を容易にします。

4 筋弛緩薬を投与する意義とは？

筋弛緩薬は、①挿管時の声門開大、②良好な術野の提供、③術中の不動化を主な目的として投与されます。

①挿管時の声門開大

喉頭筋を十分に弛緩させることで、挿管を容易にすると共に挿管に伴う嘔声等の合併症を減らすことができる。

②良好な術野の提供

筋弛緩薬を使用しない場合、術野不良となるリスクがあり¹⁾、それを減らすことができる。⇒参考資料①

③不動状態をつくる

麻薬性鎮痛薬による不動は確実ではなく²⁾、挿管時の咳や体動を伴う恐れがある。手術中も同様に、大きなストレスがかかる侵襲が起こっても、患者が動かないようにする。

⇒参考資料②

◆参考資料

1) Madsen MV, et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59(1):1-16.*1

2) Massó E, et al. *Anesthesiology* 2006;104(2):249-254.

※ 1 : M. V. MadsenおよびM. R. Gätke, C. ClaudiusはMSDと研究助成金および講師謝金の授受がある。

参考資料①

上腹部消化器、婦人科、泌尿器科の腹腔鏡下手術において、深い筋弛緩状態が与える手術環境について:システマティックレビュー—海外データ¹⁾

腹腔鏡下手術	筋弛緩薬は適正な手術環境を提供できる。	深い筋弛緩状態の方が浅い筋弛緩状態より適正な手術環境を提供できる。
上腹部消化器	Good evidence (Grade A)	Good evidence (Grade A)
婦人科領域	Good evidence (Grade A)	Good evidence (Grade A)
泌尿器科領域 (前立腺摘出および腎臓摘出手術)	Good evidence (Grade A)	Good evidence (Grade A)

Madsen MV, et al. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(1):1-16より作図

目的: 各種の腹腔鏡下手術において、外科的条件の最適化に筋弛緩薬が寄与するか評価する。

方法: PubMed, Cochrane library, EMBASEを用いて、PRISMA声明に従い「腹腔鏡手術」や「筋弛緩」などの関連用語で文献を抽出、他の検索からの6文献と合わせ、重複を除いた2,041文献のタイトル・アブストラクト等から65文献を抽出。さらに外科的条件の評価がないなどを除いた15文献(腹腔鏡下手術10文献、開腹手術5文献)に関して、著者4名が試験の質やエビデンスレベル(10ページ参照)から、筋弛緩薬が適正な手術環境を提供できるかなどについて評価した。

<安全性>

論文中には副作用に関する記載がありません。エスラックス[®]の安全性につきましては巻末のDI項をご参照ください。

◆参考資料

1) Madsen MV, et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59(1):1-16.*1

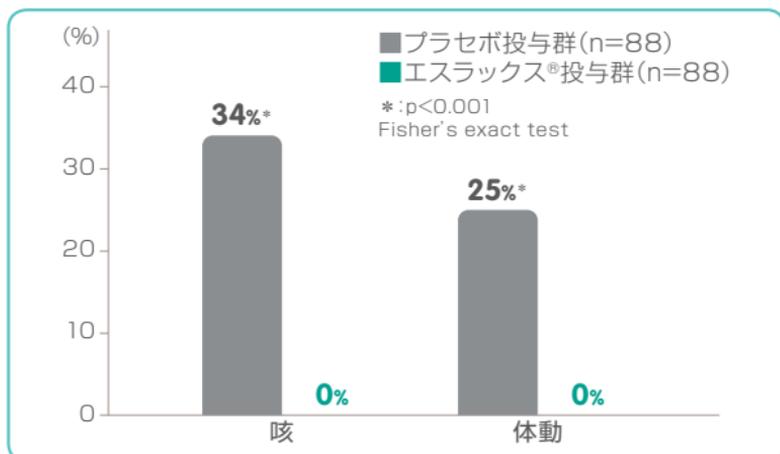
*1: M. V. MadsenおよびM. R. Gätke, C. ClaudiusはMSDと研究助成金および講師謝金の授受がある。

試験の質		
	評価	
データ抽出シートの項目*のすべてまたは多くが満たされている場合	++	
データ抽出シートの項目*の一部が満たされている場合	+	
データ抽出シートの項目*がまったく満たされていない場合	-	
エビデンスレベル		
	エビデンスレベル	試験の質における評価
関連のあるすべての無作為化比較試験のシステムティックレビュー(大規模多施設共同無作為化比較試験)	I	++
		+
無作為化比較試験	II	++
		+
無作為化なしの比較試験(コホート、ケースコントロール)	III	++
		+
その他の観察研究	IV	
臨床経験、記述研究、専門家委員会の報告に基づく権威ある者の意見情報	V	

*概要、参照、目的、方法、被験者の数・分析、結果、著者の結論、著者のコメント、評価

推奨 Grade	
A	メタ解析、システムティックレビュー、又はI++又はII++と評価された無作為化比較試験が最低一つあり、そのまま手術環境に適応できる。 又は無作為化比較試験のシステムティックレビュー又はI+又はII+と評価されている試験から主に得られた主要なエビデンスで、そのまま手術環境に適応でき、かつその結果は一貫性がある。
B	III++と評価された試験から得られた主要なエビデンスであり、そのまま手術環境に適応でき、I++、I+、II++、II+と評価された試験から外挿的に得られたエビデンス。
C	III+と評価された試験から得られた主要なエビデンスであり、そのまま手術環境に適応でき、III++と評価された試験から外挿的に得られたエビデンス。
D	IV、Vと評価されたエビデンス、又はIII+と評価された試験から外挿的に得られたエビデンス。

参考資料②

筋弛緩薬投与の有無による咳・体動の発生率(副次評価項目)
—海外データ¹⁾

Massó E, et al. *Anesthesiology* 2006;104(2):249-254より作成

目的: 全身麻酔時の筋弛緩薬の使用の有無による、気管挿管の有効性及び合併症の発生率を評価する。

試験デザイン: プロスペクティブ、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験

対象: 気管挿管を伴う全身麻酔が必要な手術患者176例(ASA分類Class 1~2、整形外科・婦人科・腹部開腹手術)

方法:

麻酔前投与: 100%酸素吸入下でミダゾラム0.03mg/kgを5分かけて静脈投与。

麻酔導入: レミフェンタニル1.0μg/kgを60秒かけて静脈投与、及びプロポフォール2.0mg/kgを30秒以内に静脈投与。

麻酔維持: レミフェンタニル0.3μg/kg/分で静脈投与、及びプロポフォール* 3.0mg/kg/時で静脈投与。

筋弛緩薬: 挿管用量としてエスラックス®0.6mg/kgを又はプラセボを静脈内投与。

評価項目: 主要評価項目 気管挿管の失敗率

副次評価項目 気管挿管中の発生事象(咳、体動)等

結果: 主要評価項目である気管挿管の失敗率は、エスラックス®群で2%(2/88例)、プラセボ群で12%(11/88例)であった。エスラックス®投与群では、咳および体動の発生率は0%であった。

<安全性>

論文中には副作用に関する記載がありません。エスラックス®の安全性につきましては巻末のDI項をご参照ください。

*プロポフォールの国内における用法及び用量に関しては、該当する電子添文をご参照ください。

◆参考資料

1) Massó E, et al. *Anesthesiology* 2006;104(2):249-254.

5 筋弛緩薬の分類と特徴は？

①作用機序、②作用持続時間、③化学構造等によって分類されます。

①作用機序による分類

脱分極性と非脱分極性に大別され、ともに骨格筋終板に存在するニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、それ以降のシグナル伝達を抑制することで筋収縮を抑制する。

脱分極性筋弛緩薬

脱分極性筋弛緩薬はニコチン性アセチルコリン受容体に結合して脱分極(一過性の筋攣縮)を惹起するが、シナプス間隙のアセチルコリンエステラーゼによって分解されないため、受容体に連続して結合する結果、筋のNaチャンネルが不活性化状態になり筋弛緩が生じる。臨床状態として四肢等の全身筋肉の攣縮が起こった後、筋弛緩がみられる。薬剤の効果としては効果発現が速く、数分後に血漿中の偽コリンエステラーゼにより分解されるため作用時間が短いのが特徴である。脱分極性筋弛緩薬の代表としては、スキサメトニウム塩化物水和物が本邦でも臨床使用されている。なお、拮抗薬はない。

非脱分極性筋弛緩薬

非脱分極性筋弛緩薬として、本邦ではアミノステロイド系の、ベクロニウム臭化物、ロクロニウム臭化物がある。海外ではそれ以外にベンジルイソキノリン系のmivacurium*や cisatracurium*等も使用されている。

非脱分極性筋弛緩薬は、ニコチン性アセチルコリン受容体を競合的に阻害し、筋弛緩作用を生じさせる。拮抗薬として、スガマデクス(ロクロニウム及びベクロニウムに対してのみ使用可能)及びアセチルコリンエステラーゼ阻害薬がある。

※：本邦未承認薬又は販売中止

②作用時間による分類

筋弛緩薬は作用時間により、短時間型、中時間型、長時間型と分類されている。

短時間作用型	中時間作用型	長時間作用型
スキサメトニウム	ロクロニウム (エスラックス®)	pancuronium*
	ベクロニウム臭化物	

※:本邦販売中止

③化学構造による分類

化学構造の特徴による分類でアミノステロイド系、ベンジルイソキノリン系がある。

【アミノステロイド系】

アミノステロイド系にはロクロニウム(エスラックス®)、ベクロニウム臭化物が属している。

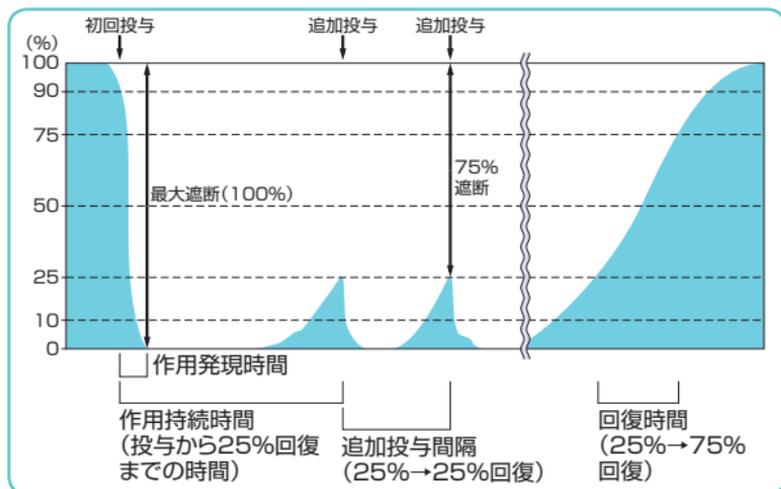
【ベンジルイソキノリン系】

atracurium*、cisatracurium*、mivacurium*があるが、本邦では販売されていない。

※:本邦未承認薬

6 筋弛緩薬の評価方法は？

筋弛緩薬投与前の単一刺激(1Hz、または0.1Hz)に対するコントロールTwitch Height (TH)を100%として、筋弛緩薬の作用発現、回復の程度をTHの低下率(%)により把握します。



● 95%有効量(ED₉₅)

筋弛緩薬の効果はtwitch heightの低下率(%)で表され、臨床では通常、twitch heightが90又は95%低下する用量(ED₉₀₋₉₅)で比較する。通常、気管挿管時には、ED₉₅の2~3倍に相当する用量を投与し¹⁾、筋弛緩の維持にはED₉₅の約2分の1の用量を投与する²⁾。

● 作用発現時間

筋弛緩薬投与終了から最大の筋弛緩効果が現れるまでの時間。

● 作用持続時間(DUR₂₅)

臨床的には母指内転筋におけるtwitch heightが75%以上低下したとき(25%未満にあるとき)、手術に必要な筋弛緩状態が得られるとされている。そのため、臨床効果が持続する時間は投与から25%回復までの時間とされている³⁾。

● 回復時間

筋弛緩薬投与後、twitch heightが25%回復した状態から75%回復するまでの時間をさす³⁾。拮抗薬(スガマデクスなど)を投与した際にTOF比が十分回復するまでの時間とは異なるので、注意が必要である。

◆ 参考資料

- 1)山本聡美, 他. LISA 2013;20(9):834-838. 3)笹川智貴, 他. 日臨麻会誌 2008;28(4):655-669.
2)小竹良文, 日臨麻会誌 2007;27(7):620-630.

7 筋弛緩薬の作用発現と力価の関係は？

非脱分極性筋弛緩薬は、ニコチン性アセチルコリン(ACh)受容体上でAChと競合します。そのため、効果発現時間は投与される筋弛緩薬の分子数に依存すると考えられています。低力価の筋弛緩薬は、高力価の薬剤に比べてより多くの投与量を必要とします。ED₅₀が高いほど投与量は多くなりその結果、ACh受容体がより速く占有され、作用発現が速まります¹⁾。

◆参考資料

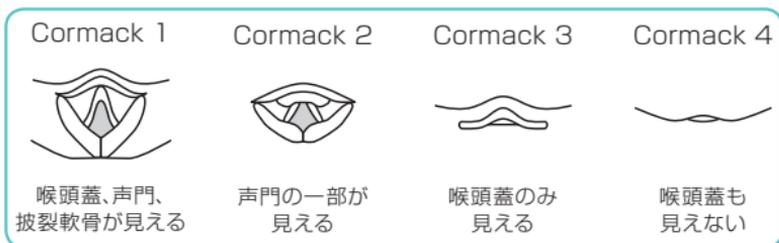
1) Wierda JM, et al. *Can J Anaesth* 1994;41(3):213-220.

8 気管挿管の手順は？

十分な麻酔深度と筋弛緩が得られたのちに、気管挿管が行われます。

■ 気管挿管の難易度

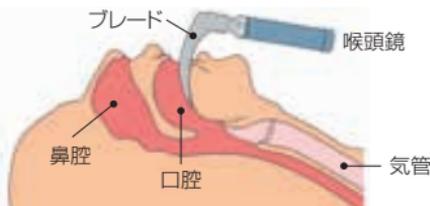
Cormack分類



■ 喉頭鏡を用いた気管挿管の手順¹⁾

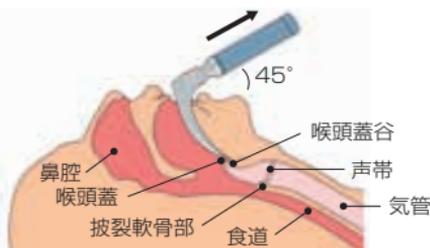
- ①マスクを患者から外す。
- ②喉頭鏡を点灯させ、ハンドルを左手で保持する。
- ③患者の頭部を後屈し、下顎を突き出した姿勢にする。
- ④右手の母指と示指で上下の歯列を押し開くように開口させる。
- ⑤喉頭鏡のブレードを右口角から口腔内に挿入する。

右口角から口腔内に挿入する
ブレードの先端は下を向いたまま

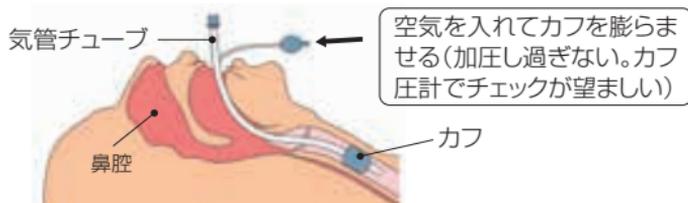


- ⑥喉頭鏡で舌を左側に圧排する。
- ⑦喉頭鏡を正中の位置で先端を舌根部まで進める。
- ⑧喉頭蓋を確認する。
- ⑨喉頭蓋谷にブレードの先端を進める。
- ⑩喉頭鏡を前方約45°の方向に挙上する。

喉頭鏡を前方約45°の方向に挙上する



- ⑪声門を確認する。
- ⑫声門が見えなければ、甲状軟骨部分を上から圧迫する。
- ⑬右手に気管チューブを持ち、右口角から声門を越えて挿入する。
- ⑭気管チューブのカフが声門を通過するのを確認する。
- ⑮喉頭鏡をゆっくり抜去する。
- ⑯右手で気管チューブを保持する。
- ⑰気管チューブのカフを膨らませる。



- ⑱麻酔回路の蛇管と接続して換気を始める。
- ⑲気管に挿入されていることを確認する。
 - ・胸郭が換気と同期して上下する。
 - ・呼気時の気管チューブにくもりがある。
 - ・聴診器で左右の呼吸音が聞こえる。
 - ・上腹部聴診で胃内への空気流入音がない。
 - ・呼気二酸化炭素濃度波形が上昇する。
- ⑳気管チューブをテープで固定する。
- ㉑バイトブロックを挿入し、テープで固定する。

◆参考資料

1)外 須美夫, 麻酔科研修ハンドブック, 海馬書房, 2008.

9 気道確保困難・挿管困難 —予測とその対処は？

気道確保が困難な症例としては、①バッグマスク換気が困難、②喉頭展開が困難、③喉頭展開は可能だがチューブの挿入が困難、に大別できます。通常、②を気管挿管困難とする場合が多くあります。術前にこれらの可能性を評価し、対応などを準備しておきます。

■ 気道挿管前のチェック事項

- ・ 口腔内のチェック：前歯の抜けや動揺の様子、差し歯や義歯の有無のほか、開口障害や扁桃肥大の有無。（最大開口時に上下歯間距離が3cm以下の場合や、舌を突き出した状態で口蓋垂や軟口蓋が見えない場合（Mallampati分類でⅢ度又はⅣ度）には、挿管困難が予想される）。
- ・ 頸部可動域のチェック：頸部可動域、とくに伸展制限について（頸部の前屈と後屈ができないときには挿管困難が予想される）。
- ・ 下顎の大きさのチェック：頸部を最大に伸展した状態で下顎下端と甲状軟骨隆起の間の距離が6cm以下の場合は、挿管困難が予想される。
- ・ その他：胸部X線写真で気管の太さや偏位、狭窄の有無をチェックする。問診で、いびき、睡眠時無呼吸症候群、鼻閉の有無を確認する。

Mallampati分類



Class I



Class II



Class III



Class IV

患者を坐位にし、舌を突出させて、発声はさせない状態で咽頭を観察した所見で分類

class I：口蓋弓、軟口蓋、口蓋垂の3者が観察できる

class II：口蓋弓と軟口蓋は見えるが、口蓋垂は舌根部に隠れて一部しか見えない

class III：軟口蓋だけが観察できる

class IV：軟口蓋も観察できない

この分類で、class II以上であると、喉頭展開が困難な症例の頻度が高くなる

10 抜管の手順は？

抜管の条件としては、循環が安定している、呼吸機能が維持されている、覚醒している（命令に応答する）、筋弛緩状態から回復している、反射がある（気管吸引で咳反射がある）などが挙げられます。

■ 抜管の手順

- ①手術が終了。麻酔薬と鎮痛薬を維持。
- ②筋弛緩モニターを用いて、筋弛緩の深度を確認。
- ③筋弛緩拮抗を行う（スガマデクス*投与）。
- ④筋力の確認（上肢挙上など、筋弛緩モニターリングによる確認）。
- ⑤麻酔薬と鎮痛薬を中止して覚醒。
- ⑥上気道反射の確認（嚥下運動、咳嗽反射、咽頭反射など）。
- ⑦口腔内吸引（唾液などの誤嚥を防ぐため）
- ⑧意識レベルの確認（呼名反応、開眼、掌握、足指を動かすことができるなど）。
- ⑨抜管（カフ内の空気を抜いておく）。
- ⑩安定した循環動態、十分な肺活量の確認。
- ⑪バイタルサインの確認。
- ⑫搬出。

*ロクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物による筋弛緩の場合のみ

11 筋弛緩拮抗薬・筋弛緩回復剤とは？

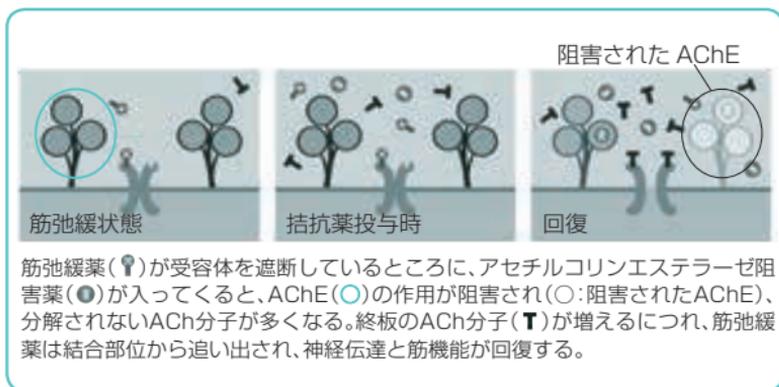
筋弛緩状態からの回復は、投与する筋弛緩薬の種類によって異なります。脱分極性筋弛緩薬(スキサメトニウム)は、拮抗薬がないため、スキサメトニウムが神経筋接合部から離れて拡散し、血中の偽性コリンエステラーゼによって分解されるのを待つこととなります。

一方、非脱分極性筋弛緩薬による筋弛緩状態からの回復には、アセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害薬とスガマデクスがあります。

■アセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害薬

神経筋接合部の受容体部位において、筋弛緩薬分子に対するアセチルコリン(ACh)分子の相対的な数を増やすことで作用を発揮する。ネオスチグミン、エドロホニウムなどがある。

非脱分極性筋弛緩薬に対する現在の拮抗薬の作用機序



■スガマデクス(ブリディオ[®])

筋弛緩薬(ロクロニウム、ベクロニウム臭化物)を包接することにより、筋弛緩状態から回復させる。

(詳細は「Ⅲ ブリディオ[®]」(70~104ページ)を参照)

12 筋弛緩の深度の指標は？

筋弛緩の程度は、患者の臨床所見（頭部や下肢の挙上が可能かなど）だけで正確に評価することは難しく、筋弛緩モニターを用いた客観的なモニタリングが必要です。筋弛緩モニターにより定量的な計測を行うことで、残存筋弛緩の有無、適切な気管挿管のタイミングの把握、術中の適正な筋弛緩状態の管理、回復薬の適正投与量、抜管のタイミングなどを正確に判断することができます。

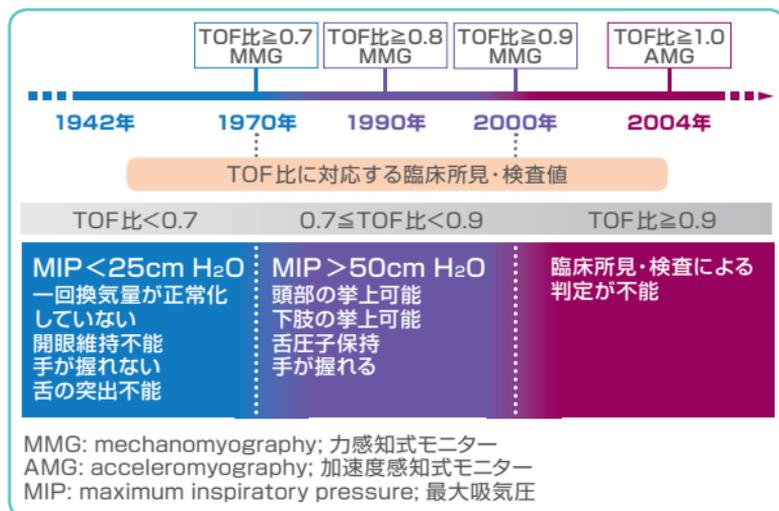
（筋弛緩モニタリングに関しては、「Ⅳ 筋弛緩モニタリング」（105～109ページ）を参照）

■ 残存筋弛緩の判定に用いられるTOF比とその変遷

筋弛緩状態からの至適回復の基準として、長らくTOF比0.7以上が用いられてきたが、 $0.7 \leq \text{TOF比} < 0.9$ でも呼吸器合併症などのリスクが高いことから、直近までTOF比0.9以上が用いられてきた。現在では、AMG（TOFウォッチ[®]など）を用いた場合、TOF比 ≥ 1.0 が推奨されている¹⁾。

なお、TOF比0.9以上を臨床所見で確認することは難しく、筋弛緩モニターによる客観的モニタリングの実施が必要である。

（TOF比と臨床症状に関しては、「Ⅴ Appendix」（113ページ）を参照）



Plaud B, et al. *Anesthesiology* 2010;112(4):1013-1022より作成

◆参考資料

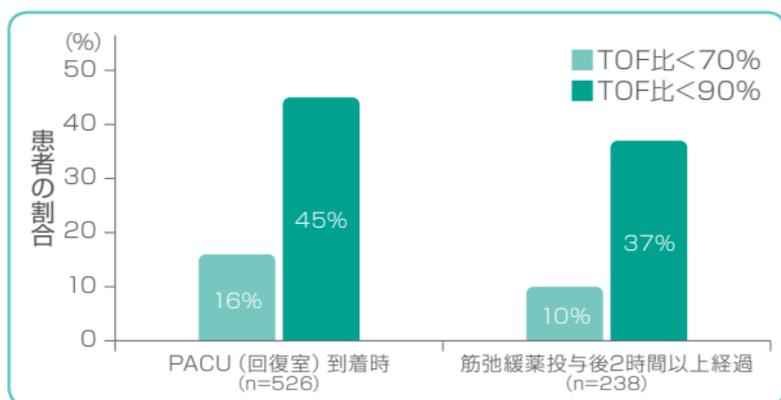
1) Plaud B, et al. *Anesthesiology* 2010;112(4):1013-1022.*1

*1: B. PlaudおよびB. Debaenelはエリリಂಗ・ブラウ（現MSD）の資金提供により、スガマデクスの第Ⅲ相臨床試験に参加した。

13 筋弛緩作用の持続と残存筋弛緩の関係は？

筋弛緩薬を気管挿管時のみに投与した場合でも、筋弛緩作用が長時間持続している可能性があります。筋弛緩薬を単回投与して手術を終了し、回復室におけるTOF比を計測したところ、筋弛緩薬投与から2時間以上経過している症例でも、約3割がTOF比0.9未満でした¹⁾。

■筋弛緩薬単回投与後の回復室におけるTOF比と患者の割合 (主要評価項目)—海外データ¹⁾



Debaene B, et al. *Anesthesiology* 2003;98(5):1042-1048より作図

目的: 非脱分極性中時間作用型筋弛緩薬の単回投与後の回復室 (postanesthesia care unit : PACU) における残存筋弛緩の発生率を検討する。

対象: ASA分類Class 1~3、15~92歳、婦人科または整形外科手術で気管挿管を行う526例

方法: ED₉₅の2倍量の筋弛緩薬(エスラックス®402例、ベクロニウム臭化物47例、atracurium*77例)を単回投与後に挿管して手術を行い、術後回復室においてTOFウォッチ®にてTOF比を測定した。

主要評価項目: 筋弛緩薬単回投与後の回復室における残存筋弛緩の発生率(筋弛緩薬投与からTOF比計測までの時間で考慮)。

解析計画: 筋弛緩薬投与からTOF比測定までの時間について30分間隔ごとに集団を分け、各群間を χ^2 検定にて比較した。

<安全性>

論文中には副作用に関する記載がありません。エスラックス®の安全性につきましては巻末のDI項をご参照ください。

※: 本邦未承認薬

◆参考資料

1) Debaene B, et al. *Anesthesiology* 2003;98(5):1042-1048.

II エスラックス®

1 薬効・薬理に関するFAQ

1-1 エスラックス®の特性は？

非脱分極性筋弛緩薬であるエスラックス®(ロクロニウム)は、以下のような特性を有しています。

エスラックス®の特性

作用発現の速い非脱分極性筋弛緩薬

- ①国内第Ⅲ相試験において、エスラックス®の作用発現時間*はベクロニウム臭化物に対し、有意に速いことが確認されました。(p<0.001, t-検定)。(57~59ページ)

*筋弛緩薬投与完了からT₁の最大遮断が得られるまでの時間

- ②追加投与において、持続投与が可能です。(62~63ページ)
- ③水溶液製剤のため、用時溶解の必要がありません。
- ④重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、遷延性呼吸抑制、横紋筋融解症、気管支痙攣が報告されています。主な副作用は、浮動性めまい、徐脈、洞性徐脈、心室性期外収縮、低血圧、潮紅、上腹部痛、接触性皮膚炎、発疹、注射部位紅斑、心拍数増加、血圧上昇、血圧低下、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、血中ビリルビン増加、白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、血小板数増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中アルカリホスファターゼ減少、血中コレステロール増加等です。副作用については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

1-2 エスラックス®の作用機序は？

ニコチン性アセチルコリン(ACh)受容体の75%以上を非脱分極性筋弛緩薬に占拠されて、初めて筋弛緩効果が発現し始めると考えられています(Margin of Safety理論)¹⁾。逆に、AChがACh受容体を占拠することにより筋が収縮します。

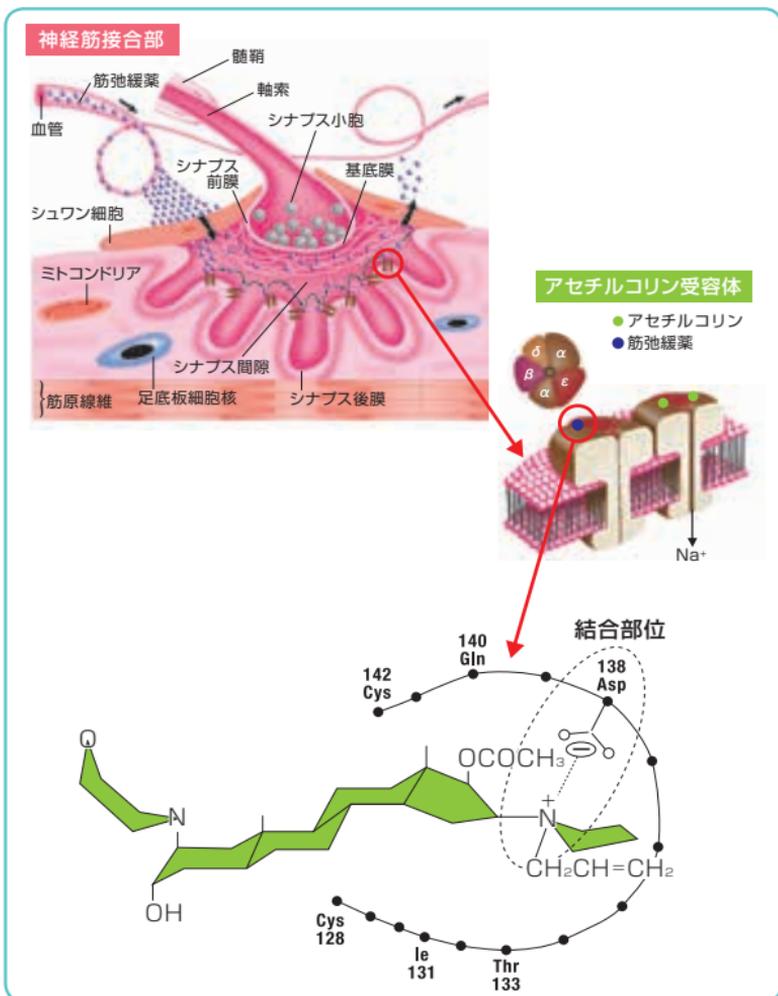
非脱分極性筋弛緩薬は、AChと拮抗してACh受容体を占拠することにより、筋弛緩効果を発現します。

◆参考資料

1) Paton WD, et al. *J Physiol* 1967;191(1):59-90.

■作用機序¹⁾

神経筋接合部のシナプス後膜にはニコチン性ACh受容体が存在し、ACh受容体は非常によく似た構造を持つ5個(α 、 α 、 β 、 δ 、 ε)のポリペプチドから構成されている。ACh受容体は両方の α サブユニットにAChが結合することによりチャンネルが開き、脱分極が始まる。ベクロニウム臭化物と同様にロクロニウム臭化物はACh受容体の α サブユニットの138アスパラギン酸の陰イオンとの結合によって遮断効果を発揮するものと推定される。



天木嘉清(著). 筋弛緩薬—基礎からみた臨床への応用. 真興交易(株)医書出版部, 2003より改変

◆参考資料

1)天木嘉清(著). 筋弛緩薬—基礎からみた臨床への応用. 真興交易(株)医書出版部, 2003.

2 投与に関するFAQ

2-1 エスラックス®の禁忌・特定の背景を有する患者に関する注意は？

■ 1. 警告

1. 警告

本剤は、その作用及び使用法について熟知した医師のみが使用すること。

■ 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者

2.2 重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者[筋弛緩回復剤であるスガマデクスナトリウムを使用できないため、筋弛緩作用が遷延しやすい。]

■ 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 呼吸困難及び気道閉塞のある患者

換気不全により、患者の自発呼吸の再開が遅れるおそれがある。

9.1.2 胆道疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。

9.1.3 気管支喘息の患者

喘息発作、気管支痙攣を起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

9.1.4 電解質異常(低カリウム血症、低カルシウム血症、高マグネシウム血症等)、低蛋白血症、脱水症、アシドーシス、高炭酸ガス血症の患者

本剤の作用が増強されるおそれがある。

9.1.5 低体温麻酔及び低体温灌流法による人工心肺使用の患者

作用が増強し、作用持続時間が延長するおそれがある。

9.1.6 重症筋無力症、筋無力症候群の患者

非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。[8.2 参照]

9.1.7 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者(筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパチー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等)又はポリオ罹患後の患者

本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。

9.1.8 心拍出量の低下が認められる患者

作用発現時間が遅延し、また作用が遷延することがある。

9.1.9 肥満の患者

実体重で投与量を算出した場合、作用持続時間が延長し回復が遅延するおそれがある。

9.1.10 熱傷の患者

筋弛緩剤の作用が抑制されることが知られている。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。
[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。
[16.6.1 参照]

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。小児患者(704例)を対象とした本剤(投与量上限1mg/kg)の11の海外臨床試験のメタアナリシスでは、副作用として頻脈(1.4%)が認められた。作用発現時間が早く、また小児では作用持続時間が短い。

9.8 高齢者

本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。患者の状態を観察しながら、挿管用量を0.6mg/kgとして慎重に投与すること。また、術中必要に応じて追加投与する場合は、挿管用量での作用持続時間を考慮の上、用量を決定すること。本剤0.6mg/kgを投与したとき、高齢者では非高齢者と比較してクリアランスが約16%(高齢者:3.45mL/min/kg、非高齢者:4.11mL/min/kg)低下し、高齢者の作用持続時間は非高齢者と比較して約1.5倍(高齢者:42.4分、非高齢者:27.5分)延長した。[16.6.2参照]

2-2 エスラックス®の効能又は効果は？

■ 4. 効能又は効果

麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩

2-3 エスラックス®の用法及び用量は？

■ 6. 用法及び用量

通常、成人には挿管用量としてロクロニウム臭化物0.6mg/kgを静脈内投与し、術中必要に応じて0.1～0.2mg/kgを追加投与する。持続注入により投与する場合は、7μg/kg/分の投与速度で持続注入を開始する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、挿管用量の上限は0.9mg/kgまでとする。

■ 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 作用持続時間は用量に依存して長くなるため、本剤0.9mg/kgを挿管用量として投与する際は注意すること。
- 7.2 持続注入により投与する場合は、筋弛緩モニタリング装置を用いて適切に注入速度を調節すること。

2-4 挿管時のポイントは？

- 咬筋、喉頭筋、横隔膜など呼吸機能に関わる筋肉は筋弛緩薬が効きにくい

筋弛緩薬の感受性は筋肉によって異なり、呼吸機能に関わる筋肉は、筋弛緩モニターを行う母指内転筋などの末梢筋と比較してアセチルコリン(ACh)受容体の数が多く、筋弛緩を得るには多くの筋弛緩薬を必要とします。筋弛緩薬の投与量が少ないと十分な効果が得られないため、咬筋、喉頭筋、横隔膜などの呼吸筋群を十分弛緩させることが重要です。

- 呼吸筋群の十分な弛緩には、エスラックス®0.9mg/kgまで投与が可能

気管挿管時には、95%有効投与量(ED₉₅)の2～3倍程度の筋弛緩薬を投与する必要があります¹⁾。エスラックス®の母指内転筋におけるED₉₅は0.3mg/kgですが、横隔膜のED₉₅は0.5mg/kgであるため、挿管用量0.6mg/kgでは呼吸筋群を十分弛緩させることが難しい場合があります。なおエスラックス®の挿管用量の上限は0.9mg/kgです²⁾。

- 挿管用量は患者ごとに体重換算を行う

挿管のための十分量を投与するためには、一定の固定した用量を投与するのではなく、患者ごとに体重換算を行い(通常、成人には0.6mg/kgを静脈内投与し、挿管用量の上限は0.9mg/kgまでとする)、投与することが重要です。

◆参考資料

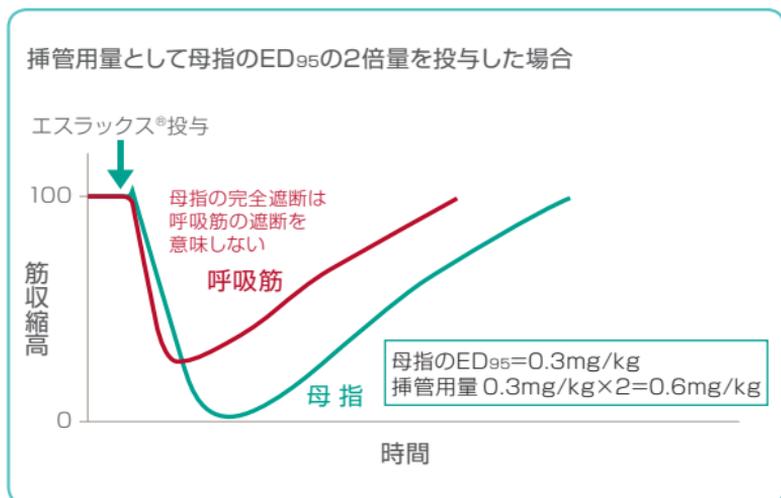
1)山本聡美, 他. LISA 2013;20(9):834-838.

注記：エスラックス®

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

- 7.1 作用持続時間は用量に依存して長くなるため、本剤0.9mg/kgを挿管用量として投与する際は注意すること。

エスラックス®挿管用量投与からの筋弛緩状態—母指内転筋および呼吸筋における推測図(イメージ図)



山本聡美, 他. LISA 2013;20(9):834-838より作図

注記：エスラックス®

6. 用法及び用量

通常、成人には挿管用量としてロクロニウム臭化物0.6mg/kgを静脈内投与し、術中必要に応じて0.1～0.2mg/kgを追加投与する。持続注入により投与する場合は、7μg/kg/分の投与速度で持続注入を開始する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、挿管用量の上限は0.9mg/kgまでとする。

2-5 高齢者へのエスラックス®投与は？

高齢者では本剤の排泄が遅れ、作用持続時間が延長するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら、挿管用量を0.6mg/kgとして慎重に投与する必要があります。また、術中必要に応じて追加投与する場合は、挿管用量での作用持続時間を考慮の上、用量を決定する必要があります。

■ 高齢者における薬物動態パラメータ(外国人データ)¹⁾

バランス麻酔下の非高齢者(18~59歳)及び高齢者(70~89歳)にエスラックス®0.6mg/kgを単回静脈内投与した。高齢者では非高齢者と比較して血漿クリアランスが約16%(高齢者:3.45mL/分/kg、非高齢者:4.11mL/分/kg)低下し、高齢者の作用持続時間は非高齢者と比較して約1.5倍(高齢者:42.4分、非高齢者:27.5分)延長した。また、回復時間は、高齢者の方が非高齢者に比べて長かった。

高齢者及び非高齢者におけるエスラックス®の薬物動態パラメータ(投与量0.6mg/kg)¹⁾

患者群	n	t _{1/2} (分)			CL (mL/分/ kg)	V ₁ (mL/kg)	V _{ss} (mL/kg)
		α相	β相	γ相			
高齢者	20	1.24 ±0.28	15.7 ±2.8	91 ±23	3.45 ±0.18	29 ±5	221 ±10
非高齢者	22	1.97 ±0.28	16.0 ±1.8	87 ±14	4.11 ±0.26	50 ±4	248 ±13

推定値±標準誤差

解析方法:3コンパートメントモデルを仮定した母集団薬物動態解析法を用いて解析した

高齢者:70~89歳、非高齢者:18~59歳

t_{1/2}α相:分布半減期、t_{1/2}β相:分布半減期、t_{1/2}γ相:消失半減期、CL:血漿クリアランス、V₁:中央コンパートメント容積、V_{ss}:定常状態における分布容積

高齢患者及び非高齢患者に対するエスラックス®の筋弛緩作用の比較(投与量0.6mg/kg)¹⁾

患者群	n	90%遮断時間(秒)	作用発現時間(秒)	挿管完了時間(秒)	作用持続時間(分)	自然回復時間(分)
高齢者	20	169.3 ±97.9	270.0 ±142.9	249.4 ±97.7	42.4 ±14.5	23.4 ±11.4
非高齢者	20	148.3 ±74.8	245.8 ±87.3	235.1 ±78.3	27.5 ±7.1	13.2 ±6.1

平均値±標準偏差

◆参考資料

1)社内資料:高齢者

注記: エスラックス®

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.8 高齢者

本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。患者の状態を観察しながら、挿管用量を0.6mg/kgとして慎重に投与すること。また、術中必要に応じて追加投与する場合は、挿管用量での作用持続時間を考慮の上、用量を決定すること。本剤0.6mg/kgを投与したとき、高齢者では非高齢者と比較してクリアランスが約16%(高齢者:3.45mL/min/kg、非高齢者:4.11mL/min/kg)低下し、高齢者の作用持続時間は非高齢者と比較して約1.5倍(高齢者:42.4分、非高齢者:27.5分)延長した。[16.6.2参照]

2-6 肝機能障害患者への エスラックス®投与は？

排泄経路は主に胆汁からの排泄であることから、肝機能障害患者では、作用持続時間が延長します。肝機能障害患者においては遷延の可能性が高いため、挿管用量や追加投与のタイミングも含め注意深く投与する必要があります。

■肝機能障害患者(海外データ)¹⁾

エスラックス®の排泄経路は主に胆汁からの排泄である。実際、肝機能障害患者では正常肝・腎機能患者に比較してエスラックス®の血漿クリアランスが約20% (肝機能障害患者: 2.16mL/分/kg、正常肝・腎機能患者: 2.72mL/分/kg) 減少し、肝機能障害患者では消失半減期が約1.75倍 (正常肝・腎機能患者: 145分、肝機能障害患者: 255分) 延長した。作用発現時間及び作用持続時間について有意差はなかったが、回復時間については、肝機能障害患者では、正常肝・腎機能患者の約2倍であった (Wilcoxon順位和検定)¹⁾。

正常肝・腎機能患者、腎不全患者及び肝機能障害患者における筋弛緩作用の比較(投与量0.6mg/kg) —海外データ¹⁾

患者群	n	作用発現時間(秒)	作用持続時間(分)	自然回復時間(分)
腎不全患者	10	63.8±16.6	54.3±21.9	26.8±11.3
肝機能障害患者	9	51.4±14.8	72.3±42.7	48.2±15.3
正常肝・腎機能患者	10	69.4±24.2	46.5±12.1	28.1±20.3

平均値±標準偏差

◆参考資料

1) 社内資料: 腎不全患者及び肝機能障害患者

注記：エスラックス®

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 胆道疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。[16.6.1参照]

2-7 腎機能障害患者への エスラックス®投与は？

排泄経路は主に胆汁からの排泄ですが、一部腎からも排泄されるため、作用持続時間が延長する傾向にあります。腎機能障害患者においては遷延の可能性が高いため、挿管用量や追加投与のタイミングも含め注意深く投与する必要があります。

■腎機能障害患者(海外データ)^{1,2)}

海外データで、挿管用量として0.6mg/kg、追加用量として0.15mg/kgを投与した時の腎不全患者と腎機能正常患者の作用持続時間を比較した臨床試験では、腎不全患者と腎機能正常患者との間に有意差はないものの、作用持続時間が延長する傾向にあった¹⁾。

本剤の排泄経路として、尿中からの排泄率が約38%であったとする報告があり²⁾、エスラックス®0.6mg/kgを単回静脈内投与した場合、腎機能低下患者ではクリアランスが正常機能患者と比較して約20%減少する(腎不全患者:2.18mL/分/kg、正常肝・腎機能患者:2.72mL/分/kg)¹⁾。

透析患者や腎摘出が予定されている重度の腎機能障害の患者において、本剤のクリアランスや体内に残存する時間が影響を受け、作用が遷延したことが報告されている^{3,4)}。

◆参考資料

1)社内資料:腎不全患者及び肝機能障害患者

2)社内資料:代謝・排泄

3)Cooper, RA et al. *Br J Anaesth* 1993;71(2):222-226.*¹

4)Robertson EN, et al. *Eur J Anaesthesiology* 2005;22(1):4-10.*²

※1:本研究にオルガノン(現MSD)は薬剤および資金の提供を行った。

※2:本研究にオルガノン(現MSD)は資金提供を行った。

注記: エスラックス®

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。[16.6.1参照]

2-8 妊婦、産婦、授乳婦等への エスラックス®投与は？

■妊婦(海外データ)^{1, 2)}

緊急時の帝王切開時で誤嚥の可能性が高い妊婦に対して筋弛緩薬を投与しなければならない場合があるが、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が可能となっている。なお、臍帯静脈血と母体の静脈血中での濃度比は0.16であった¹⁾。

また、外国臨床試験成績では帝王切開時に40名の妊婦にエスラックス®0.6mg/kgを投与した場合、母体の心拍数及び血圧に臨床的に問題となる作用は認められず、新生児のアップガースコアや持続的な呼吸開始までの時間、総合及び神経筋適応能スコア(total and muscular neuroadaptive capacity scores)等において、本剤による有害な作用はなかったと報告されている²⁾。

■授乳婦(ラット)³⁾

授乳婦等への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避ける。ラットによる動物実験で乳汁中に移行することが報告されている³⁾。

◆参考資料

- 1) Wierda JMKH, et al. *Anaesth Pharmacol Rev* 1995;3:192-201.
- 2) Abouleish E, et al. *Br J Anaesth* 1994;73(3):336-341.
- 3) 社内資料: ラット乳汁移行性

注記: エスラックス®

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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。

2-9 重症筋無力症患者への エスラックス®投与は？

重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者は禁忌とされています。これらの患者では非脱分極性筋弛緩薬に対する感受性が極めて高く、筋弛緩作用が増強・遷延しやすいため、筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスナトリウムによる筋弛緩状態からの回復を行う必要があります。

重症筋無力症は、抗アセチルコリン受容体自己抗体により神経筋接合部のアセチルコリン受容体が障害されて神経筋伝達機能が低下し、筋収縮力が減弱する疾患です¹⁾。そのため、エスラックス®などの非脱分極性筋弛緩薬に対する感受性が極めて高く、作用持続時間が遷延します。

◆参考資料

1)成松英智, 他. 日臨麻学会誌 2008;28(5):865-872.

注記：エスラックス®

2. 禁忌(抜粋)

2.2 重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者[筋弛緩回復剤であるスガマデクスナトリウムを使用できないため、筋弛緩作用が遷延しやすい。]

8.重要な基本的注意

8.2 重症筋無力症、筋無力症候群の患者では、非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高く、筋弛緩作用が増強・遷延しやすいため、筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスナトリウムによる筋弛緩状態からの回復を行うこと。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しないこと。[9.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.6 重症筋無力症、筋無力症候群の患者

非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。[8.2参照]

9.1.7 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者(筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパチー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等)又はポリオ罹患後の患者

本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。

2-10 エスラックス®の筋弛緩作用に影響する因子は？

エスラックス®の筋弛緩作用に影響を与える因子として下記のようなものが挙げられます。

①心拍出量

エスラックス®が投与部位から作用部位近傍まで血流により運ばれるため、作用発現時間に影響する。

②脂肪量(肥満患者、女性)

筋肉量との関係、作用持続時間に影響を与える。

③年齢

高齢者は、心拍出量が低下し排泄が遅延するため、作用発現は遅く、作用持続時間は延長する可能性がある。

⇒参照:2-5高齢者へのエスラックス®投与は？ 32ページ

④排泄機能(腎・肝機能障害を有する患者、高齢者)

排泄機能低下により筋弛緩作用が遅延する。

⇒参照:2-6肝機能障害患者へのエスラックス®投与は？ 34ページ
2-7腎機能障害患者へのエスラックス®投与は？ 36ページ

⑤低体温

低体温では非脱分極性筋弛緩薬の作用持続時間が延長する。

⇒参照:2-19エスラックス®の低体温による影響は？ 54ページ

⑥併用薬剤

⇒参照:2-16エスラックス®の相互作用は？ 49ページ

⑦病態(重症筋無力症、熱傷)

⇒参照:2-9重症筋無力症患者へのエスラックス®の投与は？ 38ページ

注記：エスラックス®

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 胆道疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。

9.1.5 低体温麻酔及び低体温灌流法による人工心肺使用の患者

作用が増強し、作用持続時間が延長するおそれがある。

9.1.6 重症筋無力症、筋無力症候群の患者

非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。[8.2参照]

9.1.7 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者(筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパチー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等)又はポリオ罹患後の患者

本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。

9.1.8 心拍出量の低下が認められる患者

作用発現時間が遅延し、また作用が遷延することがある。

9.1.9 肥満の患者

実体重で投与量を算出した場合、作用持続時間が延長し回復が遅延するおそれがある。

9.1.10 熱傷の患者

筋弛緩剤の作用が抑制されることが知られている。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。[16.6.1参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。小児患者(704例)を対象とした本剤(投与量上限1mg/kg)の11の海外臨床試験のメタアナリシスでは、副作用として頻脈(1.4%)が認められた。作用発現時間が早く、また小児では作用持続時間が短い。

9.8 高齢者

本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。患者の状態を観察しながら、挿管用量を0.6mg/kgとして慎重に投与すること。また、術中必要に応じて追加投与する場合は、挿管用量での作用持続時間を考慮の上、用量を決定すること。本剤0.6mg/kgを投与したとき、高齢者では非高齢者と比較してクリアランスが約16%(高齢者:3.45mL/min/kg、非高齢者:4.11mL/min/kg)低下し、高齢者の作用持続時間は非高齢者と比較して約1.5倍(高齢者:42.4分、非高齢者:27.5分)延長した。[16.6.2参照]

2-11 エスラックス®の維持投与におけるポイントは？

挿管後のエスラックス®維持投与として、単回(ボーラス)投与、持続投与、TCI(標的濃度調節持続静注)が考えられます。いずれの方法においても、術式や手術手技に応じた筋弛緩状態が得られるように目標血中濃度を考慮して追加投与を行います。ただし、エスラックス®に対する神経筋接合部の感受性には個体差があるので、血中濃度は目安として参考にし、正確には筋弛緩モニターで確認する必要があります。

■ エスラックス®の目標血中濃度

筋弛緩薬の薬物動態において、効果部位濃度を予測するPK/Pdパラメータは複数存在するが、Wierdaらのパラメータ¹⁾が最も実測効果に近似する。これを用いたシミュレーションでは、 $T_1=25\%$ 回復時のエスラックス®血中濃度が $1.29 \pm 0.62 \mu\text{g/mL}$ と報告されている²⁾※。

また、日本人における報告では、エスラックス®0.6または0.9mg/kg投与後、 $T_1=3\sim 10\%$ になるよう持続投与した場合、エスラックス®の血中濃度はセボフルランで $1.0\sim 1.5 \mu\text{g/mL}$ 、プロポフォールで $1.5\sim 2.0 \mu\text{g/mL}$ であった³⁾。

※麻酔はフェンタニル($2\sim 3 \mu\text{g/kg}$)とチオペンタール($3\sim 5 \text{mg/kg}$)で導入し、ハロタンで維持した。

◆参考資料

- 1) Wierda JM, et al. *Can J Anaesth* 1991;38(4):430-435.
- 2) McCoy EP, et al. *Br J Anaesth* 1996;76(1):29-33.
- 3) 社内資料：持続注入時における麻酔薬との相互作用(承認時評価資料)

注記：エスラックス®

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 持続注入により投与する場合は、筋弛緩モニタリング装置を用いて適切に注入速度を調節すること。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.5 本剤による筋弛緩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、筋弛緩モニターを必要に応じて行うこと。

2-12 エスラックス®単回(ポーラス)投与のポイントと注意点は？

挿管用量はED₉₅の2倍程度とされており、単回投与時における追加投与量は、ED₉₅の1/2程度とされています¹⁾。なお、ポーラスで追加投与する場合のデメリットとして、頻回投与する手間と血中濃度の急激な変動の繰り返しから筋弛緩状態が安定しないことが挙げられます。

■単回投与時の血中濃度シミュレーション例

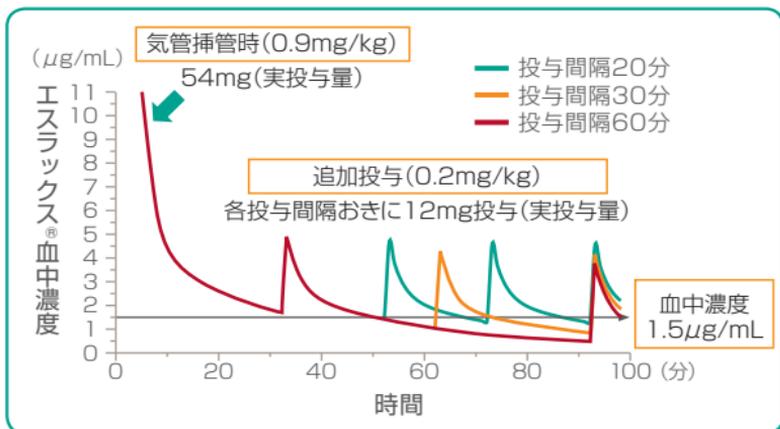
シミュレーションは、エスラックス®挿管用量0.9mg/kgを投与して30分後に1回目の追加投与を行い、以後20分または30分、60分間隔で0.2mg/kgを追加投与した。

60分間隔で追加投与を行った場合、予測血中濃度は大きく1.5 μ g/mLを下回っている。また、1回目と同様、30分間隔の単回投与でも、次の追加投与までに1.5 μ g/mLを下回り、追加投与を重ねるごとに予測血中濃度は低下した。

一方、20分間隔の追加投与であれば、概ね1.5 μ g/mLを下回ることなく、維持できた。

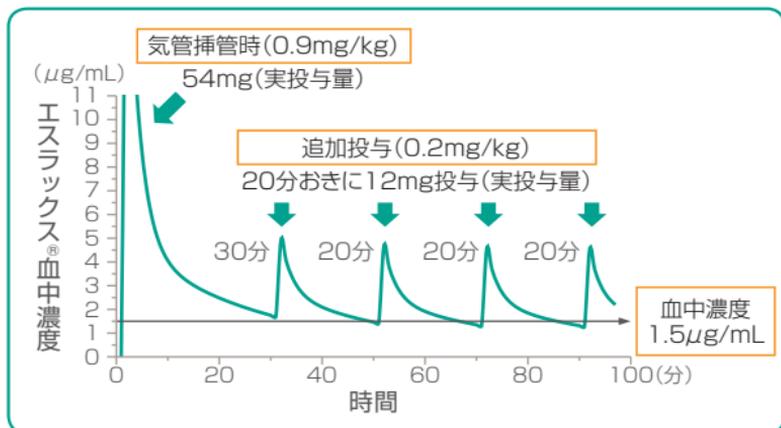
■エスラックスの血中濃度シミュレーション

体重60kgの患者とした場合(麻醉法：プロポフォル)
単回投与時の血中濃度シミュレーション



Wierda JM, et al. *Can J Anaesth* 1991;38(4):430-435より作図

20分おきに追加投与した際の血中濃度シミュレーション



Wierda JM, et al. *Can J Anaesth* 1991;38(4):430-435より作図

方 法: Wierdaら²⁾の確立したエスラックス®の3-コンパートメント・モデルに基づき、挿管用量として0.9mg/kgをボース投与し、その後各投与と間隔おきに0.2mg/kgを追加投与したときの血中濃度推移についてシミュレーションを行った。

◆参考資料

- 1)小竹良文. 日臨麻会誌 2007;27(7):620-630.
- 2)Wierda JM, et al. *Can J Anaesth* 1991;38(4):430-435.

注 記 : エスラックス®

6. 用法及び用量

通常、成人には挿管用量としてロクロニウム臭化物0.6mg/kgを静脈内投与し、術中必要に応じて0.1～0.2mg/kgを追加投与する。持続注入により投与する場合は、7μg/kg/分の投与速度で持続注入を開始する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、挿管用量の上限は0.9mg/kgまでとする。

2-13 エスラックス®持続投与のポイントと注意点は？

日本における臨床試験では、エスラックス®0.6または0.9mg/kgで挿管し、 $T_1=3\sim 10\%$ になるように持続投与した場合、プロポフォール麻酔下では、 $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の持続注入で安定した筋弛緩状態が得られることが報告されています¹⁾。ただし、個体差が大きいため、筋弛緩モニタリング装置を用いて適切に注入速度を調節することが推奨されています。

なお、Wierdaのパラメータ²⁾によりシミュレーションすると、 $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の場合、効果部位濃度は約 $1.5\mu\text{g}/\text{mL}$ となります。

■ 持続投与開始のタイミング

エスラックス®持続開始のタイミングとして、下記の法則が高木俊一先生(日本大学医学部麻酔科学系麻酔科学分野 准教授)により考案されている³⁾。

掛ける50の法則³⁾

エスラックス®**導入量**(mg/kg)**x50**分後に
7 μ g/kg/minで持続投与開始

その時、効果部位濃度は1.5 μ g/mLとなる。

例)0.6mg/kgの場合:0.6 \times 50=30分後に7 μ g/kg/minで持続投与開始

Wierdaらのパラメーターによるシミュレーション結果
(TIVA Trainer ver. 8を用いた)



◆ 参考資料

- 社内資料: 持続注入時における麻酔薬との相互作用(承認時評価資料)
- Wierda JM, et al. *Can J Anaesth* 1991;38(4):430-435.
- 伊藤祥子, 他. *LISA* 2013;20(9):840-845.

注記: エスラックス®

6. 用法及び用量

通常、成人には挿管用量としてロクロニウム臭化物0.6mg/kgを静脈内投与し、術中必要に応じて0.1~0.2mg/kgを追加投与する。持続注入により投与する場合は、7 μ g/kg/分の投与速度で持続注入を開始する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、挿管用量の上限は0.9mg/kgまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 持続注入により投与する場合は、筋弛緩モニタリング装置を用いて適切に注入速度を調節すること。

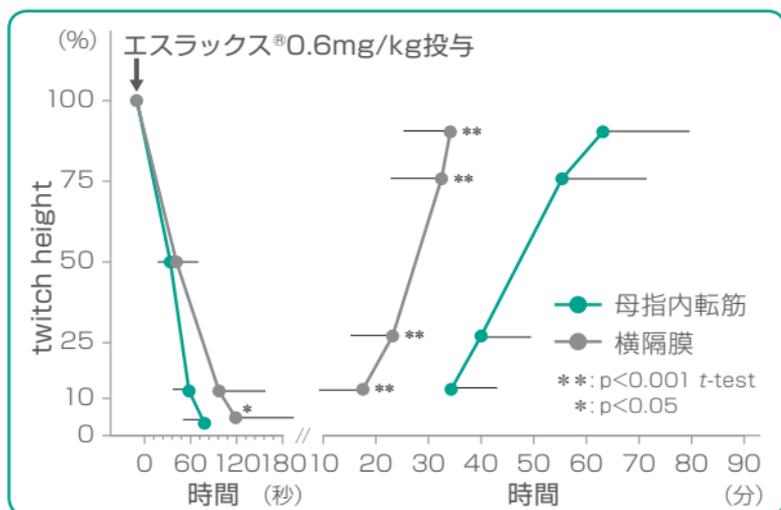
8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.5 本剤による筋弛緩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、筋弛緩モニターを必要に応じて行うこと。

2-14 術中の適切な筋弛緩状態は？

PTC5以下であればバックリングなどが起きない深い筋弛緩状態にあると考えられ¹⁾、術中の適切な筋弛緩状態と思われます。以前は、術中のTOFカウント2 (twitch height 10%程度) が追加投与のタイミングとされてきましたが、母指内転筋で twitch height が10%に回復した時点では、すでに横隔膜は90%程度回復していました²⁾。この状態は、バックリングを起こす可能性が高い、非常に危険な状態です。

母指内転筋と横隔膜における回復の比較(主要評価項目)—海外データ²⁾



Cantineau JP, et al. *Anesthesiology* 1994;81 (3):585-590.

目的: 母指内転筋と横隔膜においてエスラックス®の効果と比較する。
対象: ASA分類Class 1~2の手術患者12例
方法: チオペンタールとフェンタニルで就寝後、エスラックス®0.6mg/kgをボラス投与し、母指内転筋ならびに横隔膜で twitch height 10%、20%、50%、75%、90%に回復するまでの時間を測定した。なお、母指内転筋は尺骨神経に対する単一刺激への反応をトランスデューサで測定し、横隔膜の筋収縮は食道内圧から胃内圧を差し引いた横隔膜内外圧差として算出し、食道および胃内に留置したバルーンカテーテルを用いて測定した。

主要評価項目: 母指内転筋と横隔膜における筋弛緩効果の発現および回復の比較

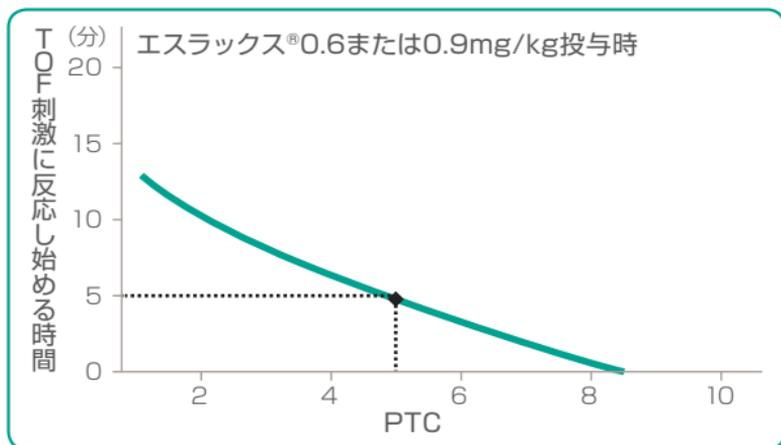
解析計画: 各群間のパラメータはt-testを用いて比較した。

<安全性>

論文中には副作用に関する記載がありません。エスラックス®の安全性につきましては巻末のDI項をご参照ください。

TOF刺激よりも深い筋弛緩状態をモニタリングする際には、PTC(ポスト・テタニック・カウント)が有用です。また、PTCを測定することで、TOF刺激に反応するまでの時間を推定することもできます(PTCに関しては、「**V Appendix**」(112ページ)を参照)。なお、エスラックス®投与後の遮断の経緯を経時的にモニタリングした検討では、PTC5を示した5分後にT₁が出現していました³⁾。

エスラックス®投与時のPTCとTOF刺激に反応し始める時間の関係(主要評価項目)—海外データ³⁾



Schultz P, et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(5):612-617より改変

目的: エスラックス®投与時のPTCとTOF刺激に反応し始める時間の関係を検討する。

試験デザイン: 無作為化、単盲検試験

対象: 耳鼻咽喉科手術を受ける73例(18~65歳、ASA分類Class 1~2、手術時間2時間)

方法: チオペンタール5mg/kgで導入麻酔後、エスラックス®0.6または0.9mg/kgを投与。術中に測定したPTC値からTOF刺激に反応するまでの時間を計測した。

主要評価項目: PTCとTOF刺激に反応し始めるまでの時間

<安全性>

論文中には副作用に関する記載がありません。エスラックス®の安全性につきましては巻末のDI項をご参照ください。

◆参考資料

- 1) Werba A, et al. *Anaesthesia* 1993;48(4):301-303.
 - 2) Cantineau JP, et al. *Anesthesiology* 1994;81(3):585-590.
 - 3) Schultz P, et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(5):612-617.*1
- *1:本研究にオルガノン(現MSD)は薬剤提供を行った。

2-15 エスラックス®と併用する麻酔薬による影響は？

筋弛緩作用があるセボフルラン麻酔(吸入麻酔)群と筋弛緩作用がないとされるプロポフォール麻酔(静脈麻酔)群を比較すると、ボース投与時においてセボフルラン麻酔群はプロポフォール麻酔群よりエスラックス®の作用持続時間が有意に長くなりました(二元配置分散分析、 $p=0.0031$)¹⁾。

(詳細は「**3-3および3-4 吸入麻酔薬の併用による影響は？**」(60～63ページ)を参照。)

◆参考資料

1)社内資料:ボース投与時における麻酔薬との相互作用検討試験(第Ⅲ相)(71102試験、承認時評価資料)

2)小竹良文, 他. 麻酔 2006;55(7):873-879.*¹

※1:本研究に日本オルガノン(現MSD)は支援を行った。

2-16 エスラックス®の相互作用は？

併用に注意すべき薬剤として、下記が挙げられます。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム塩化物水和物 [8.4 参照]	スキサメトニウム投与後に本剤を投与すると、本剤の筋弛緩作用が増強されることがある。また本剤投与後、スキサメトニウムを投与すると本剤の作用が増強又は減弱される。	脱分極性の筋弛緩剤との併用により本剤の作用が増強されると考えられるが、減弱の機序については不明である。
他の非脱分極性筋弛緩剤	本剤と他の非脱分極性筋弛緩剤との投与順により、本剤の筋弛緩作用が減弱あるいは、増強することがある。	作用持続時間の異なる非脱分極性筋弛緩剤を逐次使用した場合、最初に使用した筋弛緩剤の作用が影響する。
吸入麻酔剤 イソフルラン セボフルラン エンフルラン ハロタン エーテル等 リチウム塩製剤	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	筋弛緩作用を有する。
カリウム排泄型利尿剤 フロセミド チアジド系		低カリウム血症により本剤の作用が増強されることがある。
MAO阻害剤 プロタミン製剤 不整脈用剤 β -遮断薬 メトロニダゾール カルシウム拮抗剤 シメチジン ピピバカイン		機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗生物質 アミノグリコシド系 リンコマイシン系 ポリペプチド系 アシルアミノペニシリン系 マグネシウム塩製剤 キニジン キニーネ	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。また、これらの薬剤を術後に投与した場合、本剤の筋弛緩作用が再発現（再クラーレ化）することがある。	これらの薬剤は筋弛緩作用を有するため作用が増強されると考えられている。再クラーレ化については機序不明である。
フェニトイン	術中の静脈内投与により本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合は注意すること。	機序不明
塩化カルシウム製剤 塩化カリウム製剤	本剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。	Ca ²⁺ 及びK ⁺ は骨格筋の収縮に参与している。
プロテアーゼ阻害剤 ガベキサート ウリナスタチン		機序不明
副腎皮質ホルモン剤 抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニトイン	長期前投与により、本剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。	機序不明
リドカイン	本剤の筋弛緩作用が増強される及びリドカインの作用発現が早まることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	機序不明

2-17 エスラックス®の配合変化は？

日本での配合試験の結果、エスラックス®との配合変化に注意が必要な薬剤として下記が挙げられます。

配合直後に沈殿を生じた	イノバン注100mg(ドパミン塩酸塩)*、ラシックス注20mg(フロセミド*)、ラボナール注射用0.5mg(チオペンタールナトリウム)、イソゾール注射用0.5g(チアミラールナトリウム)
配合後着色が認められた	レベタン注0.2mg(ブプレノルフィン塩酸塩)、チエナム点滴静注用0.5g(イミベネム/シラスタチンナトリウム)
配合後に無色の沈殿が認められた	ペントシリン筋注用1g(ピペラシリンナトリウム)
配合後白色の針状の浮遊物が認められ、残存率が低下した	20%マンニトール注射液「YD」(300mL)(D-マンニトール)
配合後に白色の沈殿を生じた	ソル・メドロール静注用1000mg(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム)
24時間後の残存率に低下傾向が認められた	ラクテック注(250mL袋)(乳酸リンゲル液)、アクチット注(200mL)(アセテート維持液)、ポタコールR輸液(250mL袋)(マルトース加乳酸リンゲル液)
定量が実施できず	パンスポリン静注用1g(セフォチアム塩酸塩)、1%ディプリバン注(プロポフォル)

※:イノバンとの配合変化に関しては、52ページの補足参照。

本表には併用注意薬剤(★印)が含まれる。相互作用の項「2-16 エスラックス®の相互作用は？」(49～50ページ)を参照。

注記：エスラックス®

14. 適用上の注意(抜粋)

14.1 薬剤投与時の注意

アムホテリシン、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、クロキサシリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステル、セファゾリン、チアミラールナトリウム、チオペンタールナトリウム、デキサメタゾン、ドパミン塩酸塩、バンコマイシン、フロセミドと混合すると沈殿を生じるので、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。

● 試験方法

本剤50mg/5.0mLに対して、イノバン注0.3%、イノバン注0.6%、ピカーボン注をそれぞれ以下の配合液量を直接添加し、均質になるように混和した。

配合剤	配合剤液量	エスラックス®液量
イノバン注0.3%	8mL	2mL
イノバン注0.6%	8mL	4mL
ピカーボン注	8mL	2mL

試験項目：外観変化、pH変化、含量残存率(%)*

*：含量残存率：HPLC法により定量し、算出した。

● 試験結果

No.	配合製品名 (メーカー)	規格	一般名	項目	経時条件 (室温)			
					配合前	配合直後	4時間	24時間
1	イノバン注 0.3% シリンジ (協和キリン)	50mL	ドパミン 塩酸塩	外観	無色澄 明の液	無色澄 明の液	無色澄 明の液	無色澄 明の液
				pH	3.47	4.05	4.07	4.05
				残存率 (%)	—	100.0	100.3	100.5
2	イノバン注 0.6% シリンジ (協和キリン)	50mL	ドパミン 塩酸塩	外観	無色澄 明の液	無色澄 明の液	無色澄 明の液	無色澄 明の液
				pH	3.43	4.04	4.06	4.04
				残存率 (%)	—	100.0	98.9	98.3
3	ピカーボン注 (エイワイ ファーマ)	500mL	重炭酸 リンゲル 液	外観	無色澄 明の液	無色澄 明の液	無色澄 明の液	無色澄 明の液
				pH	6.98	5.47	5.56	5.68
				残存率 (%)	—	100.0	100.0	99.1

2-18 エスラックス®の希釈液として可能なものは？

持続投与などで希釈の必要がある場合の溶媒として、下記が挙げられます¹⁾。

- ・ 生理食塩液
- ・ 5%ブドウ糖含有液
- ・ 5%ブドウ糖含有生理食塩液
- ・ 乳酸リンゲル液^{注)}
- ・ ソリタT1号輸液
- ・ ソリタT2号輸液
- ・ ソリタT3号輸液
- ・ ソリタT4号輸液
- ・ 大塚糖液20%
- ・ 注射用蒸留水

注)：ラクテック注(乳酸リンゲル液)は24時間後の残存率に低下傾向がみられている。

◆参考資料

1) 社内資料：他剤との配合変化

2-19 エスラックス®の低体温による影響は？

低体温では、非脱分極性筋弛緩薬の作用持続時間を延長させます。

■低体温による作用持続時間への影響(海外データ)^{1, 2)}

患者10例を対象に、エスラックス®0.6mg/kgを投与して自然回復させた検討*¹では、T₁が5%に回復するまでの時間が鼻咽頭温で平均35.6℃のときは16.0分であったが、平均27.7℃のときは59.4分と有意に延長した(p<0.001, t-test)¹⁾。また、患者19例を対象に、エスラックス®0.6mg/kgを投与し、T₁が25%に回復するまでの時間を比較した検討*²でも、鼻咽頭温で31℃の場合は31分と、34℃の場合が22分であるのに比して有意に延長していた(p=0.006, Mann-Whitney two-sample test)²⁾。

*1: [試験概要] ASA分類Class3~4, 35~75歳の冠動脈バイパス術(CABG)を受ける患者10例が対象。エスラックス®0.6mg/kg投与で挿管、twitch heightが5%に回復した時点で0.15mg/kgを追加投与。術中は低体温療法(鼻咽頭温で25~28℃に維持)を行い、吻合終了後に最大37℃まで復温。術中の筋弛緩状態、鼻咽頭温の変化などをモニタリングする。

*2: [試験概要] ASA分類Class1~3の脳外科手術を受ける3群の患者(グループ1: 低体温下[鼻咽頭温で31℃以下]で脳動脈瘤術を受ける患者7例、グループ2: 脳内腫瘍に伴う開頭術を受ける6例、グループ3: 下垂体腫瘍に伴う経蝶形骨洞手術を受ける6例)が対象。エスラックス®0.6mg/kg投与で挿管、twitch heightが25%に回復した時点で0.075mg/kgを追加投与。術中の筋弛緩状態、鼻咽頭温の変化(グループ1のみ)などをモニタリングする。

◆参考資料

1) Smeulers NJ, et al. *Eur J Anaesthesiol* 1995;11:91-94.

2) Beaufort AM, et al. *Eur J Anaesthesiol* 1995;11:95-106.*¹

※1: 本研究にオルガノン(現MSD)は薬剤提供を行った。

注記: エスラックス®

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.5 低体温麻酔及び低体温灌流法による人工心臓使用の患者

作用が増強し、作用持続時間が延長するおそれがある。

2-20 エスラックス®が血管外に漏出した時の対処は？

誤って血管外に漏出した場合は、作用遷延のおそれがあるため、長期間の観察が必要です。

2-21 エスラックス®投与による血管痛の対応は？

痛みの軽減として、リドカイン[†]やレミフェンタニル[†]の前投与、希釈などの対応が考えられます。

エスラックス®投与時の血管痛について、明確な機序は不明ですが、同じpHであるベクロニウム臭化物で起こりにくいことから、原因は濃度である可能性が報告されています。また、頻度として女性に多いという報告もあります^{1,2)}。

†：適応外(血管痛予防の適応を有していない)

◆参考資料

- 1) Blunk JA, et al. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20(3):245-253.
- 2) Borgeat A, et al. *Br J Anaesth* 1997;79(3):382-383.

3 臨床成績に関するFAQ

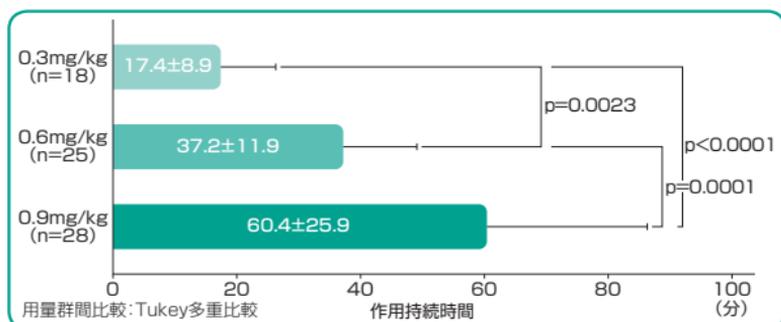
3-1 エスラックス®に用量依存性はあるか？

国内第Ⅱ相臨床試験において0.3mg/kg^{注)}、0.6mg/kg、0.9mg/kgで検討した結果、作用発現時間は用量依存的に短縮し、作用持続時間の平均値は用量依存的に延長したことから、用量依存性が認められました^{1,2)}。

■エスラックス®の作用持続時間—用量依存性—

エスラックス®の作用持続時間(筋弛緩薬投与完了から単収縮高がコントロール値の25%に回復するまでの時間;分)は、用量依存的に延長し、3群間で有意差が認められた。

エスラックス®の作用持続時間(分)—用量依存性—^{1,2)}



目的: バランス麻酔下で、エスラックス®0.3、0.6及び0.9mg/kgを挿管用量として単回投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討する。

試験デザイン: 第Ⅱ相、多施設、無作為化、非盲検試験

対象: 手術患者88例(ASA分類Class1~3、20~60歳未満、手術時間1時間以上)
エスラックス®0.3mg/kg群: 18例
エスラックス®0.6mg/kg群: 25例
エスラックス®0.9mg/kg群: 28例

投与方法:

麻酔導入: フェンタニル、チオペンタールで麻酔導入。必要に応じてチオペンタール、フェンタニル、ドロペリドールを追加投与する。

麻酔維持: 亜酸化窒素70%とフェンタニル、ドロペリドールを適宜投与。

エスラックス®: 挿管用量として0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kgを静脈内投与。

評価項目: 作用発現時間(エスラックス®投与完了から単収縮高の最大抑制発現までの時間)、90%遮断時間(投与完了から90%遮断発現までの時間)、最大遮断率、作用持続時間(投与完了から単収縮高がコントロール値の25%に回復するまでの時間)および回復時間(単収縮高がコントロール値の25%から75%に回復する時間)

解析計画: 各パラメータについて以下の有意差検定を実施した。作用発現時間、90%

遮断までの時間、挿管までの時間、作用持続時間、回復時間はTukey多重比較、最大遮断率はSteel-Dwass検定およびTukey多重比較、挿管スコアはSteel-Dwass検定で比較した。薬物動態の検討はエスラックス®の血漿中濃度を測定し、非線形混合効果モデル(プログラム名:NONMEM)およびノンコンパートメントモデル(プログラム名:WinNonlin)を用いて行った。安全性は、投与後30分間にわたり心血管系パラメータを測定し、反復測定分散分析を用いてベースラインからの変化を比較検討した。有意差検定はすべて両側で行い、有意水準は5%とした。

<安全性>

エスラックス®との関連性が認められた有害事象は、エスラックス®0.6mg/kg群1例における1件(3.7%、注射部位紅斑)であった。各群において死亡及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

注記：エスラックス®

6. 用法及び用量

通常、成人には挿管用量としてロクロニウム臭化物0.6mg/kgを静脈内投与し、術中必要に応じて0.1～0.2mg/kgを追加投与する。持続注入により投与する場合は、7μg/kg/分の投与速度で持続注入を開始する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、挿管用量の上限は0.9mg/kgまでとする。

◆参考資料

1)社内資料：バランス麻酔下の成人手術患者における0rg9426の用量反応探索試験(第Ⅱ相)(9903試験、承認時評価資料)

2)鈴木孝浩, 他. 麻酔 2006;55(4):419-427.*1

*1：本研究に日本オルガノン(現MSD)は支援を行った。

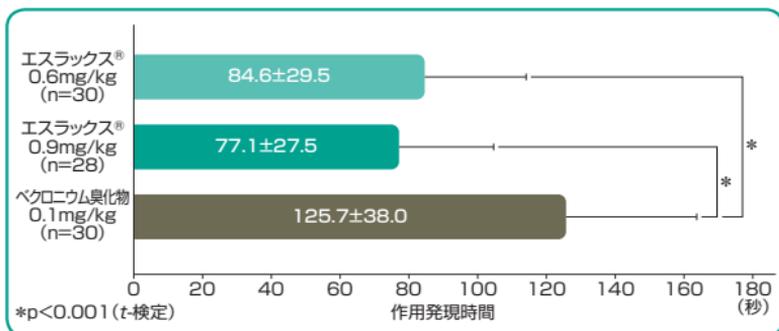
3-2 エスラックス®の作用発現時間や作用持続時間は？^{1,2)}

国内第Ⅲ相臨床試験では下記のプロトコールにより、エスラックス®とベクロニウム臭化物の筋弛緩作用が比較されました^{1,2)}。

■作用発現時間(主要評価項目)

挿管用量としてエスラックス®0.6mg/kgまたは0.9mg/kg、ベクロニウム臭化物0.1mg/kgを投与した時の作用発現時間の平均値は、それぞれ84.6秒、77.1秒、125.7秒で、エスラックス®0.6mg/kg群、0.9mg/kg群ともにベクロニウム臭化物群に比べて作用発現が有意に短かった(いずれも $p < 0.001$ 、 t -検定)。

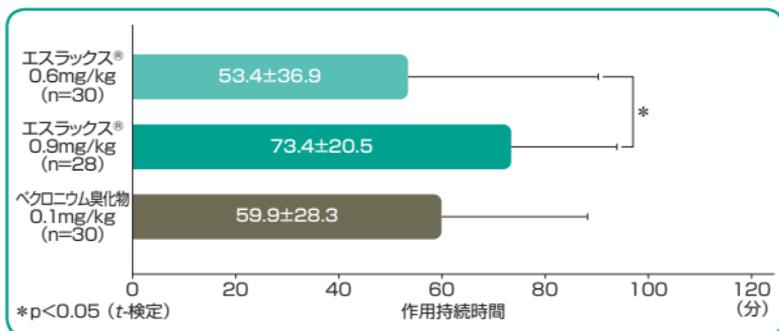
作用発現時間(秒)(主要評価項目)^{1,2)}



作用持続時間(副次評価項目)

挿管用量としてエスラックス®0.6mg/kgまたは0.9mg/kg、ベクロニウム臭化物0.1mg/kgを投与した時の作用持続時間の平均値は、それぞれ53.4分、73.4分、59.9分で、エスラックス®0.6mg/kg群、0.9mg/kg群ともベクロニウム臭化物群との間に有意差は認められなかった(t-検定)。

作用持続時間(分)(副次評価項目)^{1,2)}



エスラックス®とベクロニウム臭化物の比較

目的: セボフルラン麻酔下で、エスラックス®0.6または0.9mg/kgあるいはベクロニウム臭化物0.1mg/kgを挿管用量として投与したときの有効性及び安全性を比較検討する。

試験デザイン: 第Ⅲ相、多施設、無作為化、非盲検試験

対象: 手術患者88例(ASA分類Class 1~3、20~65歳未満、手術予定時間1.5~3時間)
 エスラックス®0.6mg/kg群: 30例
 エスラックス®0.9mg/kg群: 28例
 ベクロニウム臭化物0.1mg/kg群: 30例

投与方法:

麻酔導入: 100%酸素吸入下でプロポフォールにより麻酔導入。必要に応じてさらにプロポフォール、フェンタニル、ドロペリドールを適宜投与。

麻酔維持: 亜酸化窒素と酸素(原則として2:1)にセボフルランを0.5~2%の濃度で投与開始し、麻酔深度を調節。1回目の追加ボラス投与時の作用持続時間の測定が完了するまで、呼気中のセボフルラン濃度を2%に調節。

エスラックス®: 挿管用量として0.6mg/kgまたは0.9mg/kgを静脈内投与。筋弛緩の維持のために0.1、0.15または0.2mg/kgを追加ボラス投与。

ベクロニウム臭化物: 挿管用量として0.1mg/kgを静脈内投与。筋弛緩の維持のために0.025mg/kgを追加ボラス投与した。

主要評価項目: 作用発現時間(筋弛緩薬投与完了から T_{10} の最大遮断が得られるまでの時間)

副次評価項目: ・90%遮断時間(筋弛緩薬投与完了から T_{10} が90%遮断されるまでの時間)

・挿管完了時間(筋弛緩薬投与完了から挿管完了までの時間)

・挿管スコア

・作用持続時間(筋弛緩薬投与完了から T_{10} がコントロールの25%に回復するまでの時間)

・自然回復時間(T_{10} がコントロールの25%から75%に回復するまでの時間)

解析計画: すべての有効性解析はIntent-To-Treat (ITT) グループ及び治験実施計画書に適合した解析対象 (PP) グループについて行った。

主要評価項目: 作用発現時間に関してはt-検定を用いた。

副次評価項目: 90%遮断時間、挿管完了時間については、主要評価項目と同様に解析を行った。挿管スコアはWilcoxon検定により比較した。

吸入麻酔剤セボフルラン: 本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。

<安全性>

エスラックス®又はベクロニウム臭化物との関連性が認められた有害事象は、エスラックス®0.6mg/kg群6.7%(2/30例)、エスラックス®0.9mg/kg群7.1%(2/28例)、ベクロニウム臭化物0.1mg/kg群23.3%(7/30例)であった。主な事象は、エスラックス®0.6mg/kg群で浮動性めまい、徐脈、低血圧、上腹部痛、接触性皮膚炎(各3.3%)、エスラックス®0.9mg/kg群で心室性期外収縮、発疹(各3.6%)、ベクロニウム臭化物0.1mg/kg群で悪心(13.3%)、房室解離(3.3%)等であった。各群において死亡及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

◆参考資料

1) 社内資料: ベクロニウム臭化物を対照としたOrg9426の検証的試験(第Ⅲ相)(71101試験、承認時評価資料)

2) 新宮 興, 他. 麻酔 2006;55(9):1140-1148.*1

*1: 本研究に日本オルガノン(現MSD)は支援を行った。

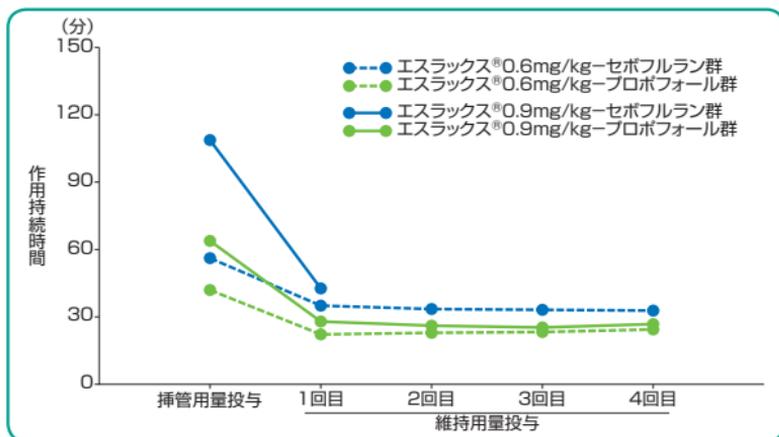
3-3 吸入麻酔薬の併用による影響は？ －エスラックス®ボーラス投与時

吸入麻酔薬を併用すると、作用持続時間が長くなります。国内第Ⅲ相臨床試験では下記のプロトコールにより、エスラックス®のボーラス投与時における維持投与回数と作用持続時間の関係について検討が行われています^{1,2)}。

■麻酔薬別作用持続時間－ボーラス投与時(主要評価項目)

挿管用量としてエスラックス®0.6mg/kgまたは0.9mg/kgを投与し、筋弛緩維持のために0.15mg/kgを追加投与し、作用持続時間の平均値を検討した。挿管用量についてセボフルラン麻酔群とプロポフォール麻酔群を比較すると、セボフルラン麻酔群はプロポフォール麻酔群より作用持続時間が有意に長くなることが認められた(二元配置分散分析、 $p=0.0014$)。1回目の追加投与についてもセボフルラン麻酔群はプロポフォール麻酔群より有意に長くなることが認められた(群間差-14.0、95%CI[-22.7~-5.2])。

作用持続時間(分)－挿管後、麻酔薬別、追加ボーラス投与ごと^{1,2)}



目的: エスラックス®0.6または0.9mg/kgを挿管用量として投与し、筋弛緩維持のために0.15mg/kgを追加ボーラス投与したときの作用持続時間をセボフルラン麻酔下とプロポフォール麻酔下で比較検討する。

試験デザイン: 第Ⅲ相、多施設、無作為化、非盲検試験

対象: 手術患者39例(ASA分類Class 1~3、20~65歳未満、手術予定時間1.5~3時間)

エスラックス®0.6mg/kg-セボフルラン群: 12例

エスラックス®0.9mg/kg-セボフルラン群: 9例

エスラックス®0.6mg/kg-プロポフォール群: 9例

エスラックス®0.9mg/kg-プロポフォール群: 9例

投与方法:

麻酔導入: 100%酸素吸入下でフェンタニル、プロポフォールで麻酔導入。
必要に応じてプロポフォール、フェンタニル、ドロペリドールを
適宜投与。

エスラックス®: 挿管用量として0.6mg/kgまたは0.9mg/kgを静脈内投与し、筋
弛緩維持のために0.15mg/kgを追加ボース投与。

セボフルラン: 亜酸化窒素/酸素(原則として2:1)にセボフルラン0.5~2%の
濃度で投与を開始し、麻酔深度を調節する。少なくとも1回目の追
加ボース投与時の作用持続時間の測定が完了するまでは、原則
として呼気中セボフルラン濃度を2%に調節する。

プロポフォール: 亜酸化窒素/酸素(原則として2:1)を投与し、プロポフォールの
持続注入を初期速度4~10mg/kg/時間で行う。必要に応じて
フェンタニル、ドロペリドールを適宜投与。

主要評価項目: 挿管用量投与後、追加ボース投与ごとの作用持続時間

副次評価項目: 回復時間

解析計画: すべての有効性解析はITT及びPPグループについて行った。作用持続
時間については、挿管用量投与後及び追加ボース投与回ごとの投与
後における麻酔薬、挿管用量及びその交互作用を要因とした二元配置
分散分析を行い、麻酔群間の差とその95%信頼区間を算出した。すべ
ての検定は、両側有意水準5%で実行した。

判定基準: 作用持続時間(投与完了からT₁が25%まで回復するまでの時間、分)

吸入麻酔剤セボフルラン: 本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する
場合には減量するなど注意すること。

作用持続時間(主要評価項目)および回復時間(副次評価項目)^{1,2)}

	セボフルラン麻酔 0.6mg/kg投与群 (n=12)	プロポフォール麻酔 0.6mg/kg投与群 (n=9)	セボフルラン麻酔 0.9mg/kg投与群 (n=9)	プロポフォール麻酔 0.9mg/kg投与群 (n=9)
作用持続時間				
挿管用量*	56±24(n=12)	41±9(n=9)	108±38(n=9)	63±25(n=9)
1回目追加**	35±14(n=11)	22±10(n=8)	42±12(n=8)	27±15(n=8)
2回目追加	33±10(n=8)	22±7(n=8)		26±11(n=6)
3回目追加	33±11(n=6)	23±7(n=8)		25±8(n=6)
4回目追加	33±13(n=4)	24±7(n=8)		26±9(n=4)
回復時間***	25±12(n=11)	25±6(n=8)	33±22(n=7)	20±18(n=6)

結果は平均値±標準偏差(症例数)で表示した。

作用持続時間: 投与完了からT₁が25%まで回復するまでの時間(分)。

回復時間: T₁が25%から75%まで回復するまでの時間(分)。

挿管用量、1回目追加および回復時間について2-way ANOVAによる統計解析を実施した。

*: 挿管用量群間、麻酔群間に有意差あり、p<0.05。

** : 麻酔群間に有意差あり、p<0.05。

*** : 拮抗薬投与症例を含む。

<安全性>

エスラックス®との関連性が認められた有害事象は認められ
なかった。また、各群において死亡及び重篤な有害事象、中止に
至った有害事象は認められなかった。

◆参考資料

1) 社内資料: ボース投与時における麻酔薬との相互作用検討試験(Ⅲ相)(71102試験、承認時評
価資料)

2) 小竹良文, 他. 麻酔 2006;55(7):873-879.^{※1)}

※1: 本研究に日本オルガノン(現MSD)は支援を行った。

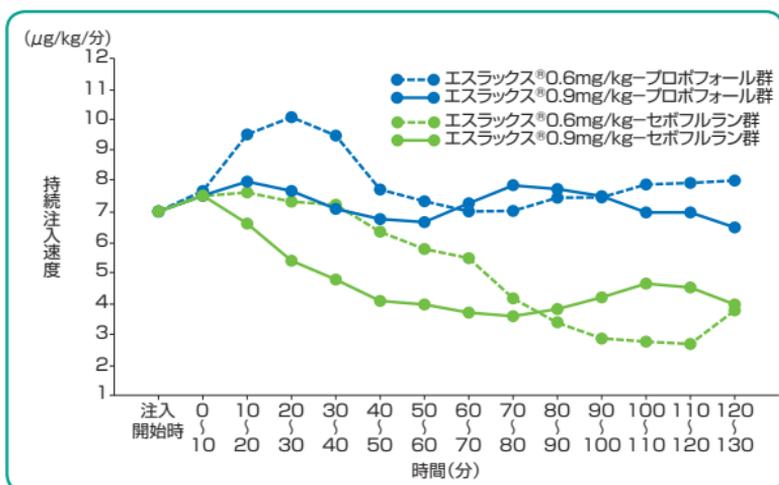
3-4 吸入麻酔薬の併用による影響は？ －エスラックス®持続投与時

国内第Ⅲ相臨床試験では下記のプロトコールにより、エスラックス®による筋弛緩効果と持続注入量および持続注入速度との関係について検討が行われています^{1,2)}。

■ 持続注入開始時及び維持用量持続注入開始後10分ごとの注入速度(主要評価項目)

エスラックス®7 μ g/kg/分で持続注入開始後90分の各群の平均注入速度は、0.6mg/kg-セボフルラン群、0.6mg/kg-プロポフォル群、0.9mg/kg-セボフルラン群及び0.9mg/kg-プロポフォル群でそれぞれ、3.4、7.5、3.9及び7.7 μ g/kg/分であった。また、持続注入速度は以下のような推移を示した。

持続注入で筋弛緩を維持した時の注入速度^{1,2)}



目的: エスラックス®0.6または0.9mg/kgを挿管用量として投与後、持続注入法により筋弛緩を維持したときの持続注入開始後90分の注入速度をセボフルランまたはプロポフォル麻酔下で比較検討する。

試験デザイン: 第Ⅲ相、多施設、無作為化、非盲検試験

対象: 手術患者38例(ASA分類Class1~3、20~65歳未満、手術予定時間2~5時間)

エスラックス®0.6mg/kg-セボフルラン群: 9例、エスラックス®0.9mg/kg-セボフルラン群: 10例

エスラックス®0.6mg/kg-プロポフォル群: 11例、エスラックス®0.9mg/kg-プロポフォル群: 8例

投与方法:

麻酔導入:100%酸素吸入下でプロポフォールにより麻酔導入。必要に応じてさらにプロポフォール、フェンタニル、ドロペリドールを適宜投与。

エスラックス®:挿管用量として0.6mg/kgまたは0.9mg/kgを静脈内投与し、TOF刺激のT₁が再出現した直後に筋弛緩維持のために初期速度7μg/kg/分で持続注入開始。単収縮高がコントロール値の3~10%に維持されるよう注入速度を調節。

セボフルラン:亜酸化窒素/酸素(原則として2:1)にセボフルラン0.5~2%の濃度で投与を開始し、麻酔深度を調節する。エスラックス®持続注入開始後90分までは、原則として呼気中セボフルラン濃度を2%に調節する。

プロポフォール:亜酸化窒素/酸素(原則として2:1)を投与し、プロポフォールの持続注入を初期速度4~10mg/kg/時間で行う。必要に応じてフェンタニル、ドロペリドールを適宜投与。

主要評価項目:持続注入開始時及び維持用量持続注入開始後10分ごとの注入速度

副次評価項目:持続注入開始から終了までの平均注入速度など

解析計画:すべての有効性解析はITT及びPPグループについて行った。主要評価項目の注入速度は、持続注入開始時及び10分ごとにおける麻酔薬、挿管用量及びその交互作用を要因とした二元配置分散分析を行った。麻酔薬×挿管用量交互作用が有意でない場合は麻酔群間の差とその95%信頼区間を算出した。主たる解析時点は持続注入開始後90分とした。副次評価項目は主要評価項目と同様の解析を行い、すべての検定は、両側有意水準5%で実行した。

吸入麻酔剤セボフルラン:本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。

<安全性>

本試験における有害事象は、エスラックス®0.6mg/kg-セボフルラン群9例(100%)、エスラックス®0.6mg/kg-プロポフォール群11例(100%)、エスラックス®0.9mg/kg-セボフルラン群10例(100%)及びエスラックス®0.9mg/kg-プロポフォール群8例(100%)に認められた。最も高頻度に発現した事象は処置後痛で、エスラックス®0.6mg/kg-セボフルラン群、エスラックス®0.6mg/kg-プロポフォール群、エスラックス®0.9mg/kg-セボフルラン群及びエスラックス®0.9mg/kg-プロポフォール群でそれぞれ7/9例(77.8%)、8/11例(72.7%)、8/10例(80.0%)及び7/8例(87.5%)であった。各群において治療薬との関連性がある死亡及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

◆参考資料

1)社内資料:持続注入時における麻酔薬との相互作用検討試験(第Ⅲ相)(71103試験、承認時評価資料)

2)高木俊一,他.麻酔2006;55(8):963-970.^{*)}

※1:本研究に日本オルガノン(現MSD)は支援を行った。

3-5 エスラックス®の心筋、血管平滑筋に対する作用は？

エスラックス®はムスカリン受容体に対する阻害作用がない薬剤です^{1, 2)}。

◆参考資料

- 1) Cason B, et al. *Anesth Analg* 1990; 70(4):382-388.
 2) Goldsmith AL, et al. *Semin Anesth* 1994; 13:331-344.

注記：エスラックス®

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.8 心拍出量の低下が認められる患者

作用発現時間が遅延し、また作用が遷延することがある。

3-6 エスラックス®の安全性は？

国内臨床試験における総症例461例中18例(3.9%)に32件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められました。

主な副作用は臨床検査の変動13例(2.8%)、心臓障害に関するもの3例(0.7%)、血管障害2例(0.4%)等でした(承認時)。

■エスラックス®の副作用

安全性評価対象症例数	461例
副作用発現例数(%)	18例(3.9%)

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(気道内圧上昇、血圧低下、頻脈、全身発赤等)を起こすことがある。

11.1.2 遷延性呼吸抑制(頻度不明)

[8.1参照]

11.1.3 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.4 気管支痙攣(頻度不明)

[9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	1%未満	頻度不明
神経系障害	浮動性めまい	
心臓障害	徐脈、洞性徐脈、心室性期外収縮	
血管障害	低血圧、潮紅	
胃腸障害	上腹部痛	
皮膚及び皮下組織障害	接触性皮膚炎、発疹	発赤
全身障害及び投与局所様態	注射部位紅斑	疼痛*
臨床検査	心拍数増加、血圧上昇、血圧低下、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、血中ビリルビン増加、白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、血小板数増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中アルカリホスファターゼ減少、血中コレステロール増加	

* 海外データで迅速導入時に注射時の疼痛が報告されている。

4 その他のFAQ

4-1 エスラックス®の代謝物の薬理作用は？

エスラックス®の主代謝物に薬理作用はほとんどなく、代謝物が筋弛緩に影響することはほとんどありません。

■エスラックス®の主要代謝物(ネコ、ラット、ブタ、ヒト)¹⁻³⁾

麻酔下のネコの前脛骨筋及びヒラメ筋を用いた試験で、ロクロニウム臭化物の主要代謝物と考えられる17-desacetyl体(17位のアセチル基が外れ、水酸基になったもの)も筋弛緩作用を示したが、ED₅₀値で比較すると、その効力はロクロニウム臭化物の約1/20であった¹⁾。また、各種動物において血漿中の17-desacetyl体濃度は1%以下であり²⁾、ロクロニウム臭化物を投与した際に発現する筋弛緩作用に17-desacetyl体が関与する割合は極めて低いと考えられる。なお、ヒトでは本代謝物は血漿中にほとんど確認できなかった³⁾。

◆参考資料

1) Muir AW, et al. *Br J Anaesth* 1989;63(4):400-410.^{*1}

2) 社内資料:代謝部位・代謝経路

3) 社内資料:代謝・排泄

※1:本研究にオルガノン(現MSD)は資金提供を行った。

4-2 エスラックス®の排泄は？

エスラックス®の主な排泄経路は胆汁です。また、38%が尿中から未変化体として排泄されます。そのため、肝疾患、胆道疾患または腎疾患を有する患者では排泄が遅延し、筋弛緩作用が遅延するおそれがあり、注意が必要です。

■エスラックス®の尿中排泄率(外国人データ)¹⁾

冠動脈バイパス手術又は大動脈手術を受ける外国人患者(ASA分類Class2~4)11例を対象に、スフェンタニル麻酔下、スキサメトニウム塩化物水和物1.0~1.5mg/kg投与後に気管挿管を行った。その後、エスラックス®0.6mg/kgを単回静脈内投与し、維持用量として0.3mg/kg*を静脈内投与した後、持続点滴注入を15 μ g/kg/分**で開始した。エスラックス®注入終了12時間後までの未変化体の尿中排泄率はボラス投与及び持続注入による投与量の38 \pm 17%であったが、代謝物17-desacetyl体は検出されなかった。血漿については、少量の代謝物17-desacetyl体が検出されたが、尿中には代謝物は検出されなかった¹⁾。

* 承認されている維持用量は0.1~0.2mg/kgである。

** 承認されている初期注入速度は7 μ g/kg/分である。

◆参考資料

1) 社内資料：代謝・排泄

注記：エスラックス®

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 胆道疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遅延することがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遅延することがある。[16.6.1参照]

4-3 エスラックス®の代謝に関与するチトクロームP450は？

エスラックス®はチトクロームP450により代謝されません。本剤の代謝に関与するヒト肝チトクロームP450(CYP)分子種を同定するために、ヒトCYP発現細胞から得た各ミクロソーム(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)を用いて*in vitro*代謝試験を行ったところ、本剤は86%以上が未変化体のまま残存し、今回用いたCYPの各分子種で代謝されないと考えられました¹⁾。

◆参考資料

1)社内資料:代謝酵素

4-4 エスラックス®の保管方法は？

エスラックス®は2～8℃で保存するとされています*。また、雑菌混入のおそれがあるため、バイアルを開封後(針刺し後も同様)は速やかに使用し、使い残しは廃棄してください。

※:予備的な安全性試験(～50℃、3ヵ月)の結果から、高温では加水分解物が増加するため、保存温度を2～8℃に設定している。

Ⅲ ブリディオオン®

1 薬効・薬理に関するFAQ

1-1 ブリディオオン®の特性は？

筋弛緩回復剤であるブリディオオン®(スガマデクス)は、以下のよう
な特性を有しています。

ブリディオオン®の特性

世界初のSRBA(selective relaxant binding agent)

- ①深い筋弛緩状態からもリバース*が可能です。(95、96ページ)
- ②海外第Ⅲ相試験において、浅い筋弛緩状態からの回復時間は1.5分、深い筋弛緩状態からの回復時間は2.9分でした。(93～96ページ)
- ③コリン作動性神経系への影響がありませんでした(*in vitro*)。(74ページ)
- ④重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)^{注)}、心室細動、心室頻拍、心停止、高度徐脈(いずれも頻度不明)、冠動脈攣縮(頻度不明)、気管支痙攣(0.3%未満)が報告されています。(99、100ページ)
主な副作用(1～5%未満)は、悪心、嘔吐、咳嗽です。

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。

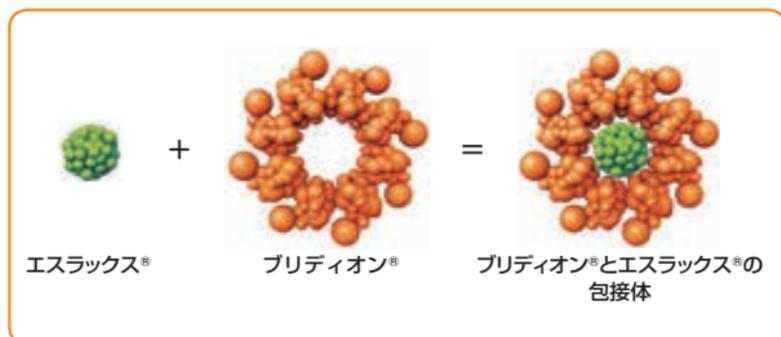
副作用については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

*：ブリディオオン®の承認された効能又は効果は「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」です。

1-2 ブリディオンの[®]作用機序は？

エスラックス[®]又はベクロニウム臭化物がブリディオンの[®]に包接されることにより、筋弛緩薬の作用が阻害され、筋弛緩状態からの回復が得られます。

ブリディオンの[®]作用機序(模式図)



1-3 ブリディオ[®]とエスラックス[®]との親和性は？

ブリディオ[®]はベクロニウム臭化物に対しても親和性を有しますが、エスラックス[®]に対して、より高い親和性を有しています¹⁾。

スガマデクスと筋弛緩薬との親和性(等温マイクロカロリー法)¹⁾

薬理作用	構造	筋弛緩薬	結合定数 ($\times 10^6 \text{ M}^{-1}$)
非脱分極性	ステロイド系	エスラックス [®] ベクロニウム臭化物 30H-ベクロニウム (ベクロニウム代謝物)	15.1 8.8 6.0
		pancuronium*	2.6
脱分極性	非ステロイド系	d-tubocurarine* mivacurium* cisatracurium* gallamine*	0.193 0.009 0.005 親和性は認められない
		スキサメトニウム 塩化物水和物	親和性は認められない

*: 本邦未承認又は販売中止

方法: 等温マイクロカロリーにより、スガマデクスと各種筋弛緩薬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、スガマデクスと各種筋弛緩薬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。

◆参考資料

1) 社内資料: 等温マイクロカロリー法による結合親和性

注記: ブリディオ[®]

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

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。

1-4 エスラックス®以外との親和性は？

ブリディオンの®はステロイド骨格を有する物質にも親和性を有しますが、その親和性は低く、また麻酔薬とはほとんど親和性を示しません¹⁾。

◆参考資料

1)Zwiers A, et al. *Clin Drug Investig* 2011;31(2):101-111.

1-5 包接体の解離・分解は？

ブリディオンの®とエスラックス®の包接体は可逆的結合で形成されていますが、両者の親和性が非常に高いため血管内ではほとんどの分子が包接体となっており、(解離することなく)そのまま包接体として尿中に排泄されると考えられています。現時点では、日本で承認された薬剤及び生体内ホルモンで、エスラックス®より親和性の高いものは確認されていません。しかし投与された薬剤のブリディオンの®に対する親和性やその薬剤の血中濃度に依存して、包接体からエスラックス®がはずれ、別の薬剤が置き換わる可能性はあります。投与後の濃度及び親和性を考慮してシミュレーションを行った結果、トレミフェン^{注1)}、フルクロキサシリン^{注2)}、フシジン酸^{注3)}が置換する可能性が考えられる薬剤であることが明らかになりました¹⁾。

なお、生体内にはブリディオンの®を代謝する酵素がないので、ブリディオンの®の分解によるエスラックス®の解離はありません。

注1)乳癌治療剤：経口製剤

注2)βラクタム系抗生物質：本邦未承認

注3)抗生物質：本邦では軟膏製剤のみ承認されているので、相互作用の可能性はほとんどありません。

◆参考資料

1)Kam PJ, et al. *Clin Drug Investig* 2012;32(3):203-212.

1-6 心拍数や気管支収縮に及ぼす影響は？

摘出モルモット右心房標本にアセチルコリン 10^{-9} ～ 10^{-4} Mを累積投与することにより用量依存的な心拍数の減少が認められましたが、スガマデクスナトリウム($72\mu\text{M}$)を作用させても影響はなかったことが示されました(*in vitro*)¹⁾。

また、摘出モルモット気管支リング標本にアセチルコリン 10^{-8} ～ 10^{-3} Mを累積投与することにより用量依存的な収縮が認められましたが、スガマデクスナトリウム($36\mu\text{M}$)を前投与してもアセチルコリンによる収縮反応に影響を及ぼさなかったことが示されました(*in vitro*)¹⁾。

◆参考資料

1)社内資料:モルモットの心拍数、気管支収縮に及ぼす影響

2 投与に関するFAQ

2-1 ブリディオンの®の禁忌・慎重投与は？

- 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
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
 - 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 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。
 - 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]
 - 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。
 - 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。

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。

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]

2-2 ブリディオオン®の効能又は効果は？

●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

●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。

2-3 ブリディオオン®の用法及び用量は？

通常、成人には下表に示した量を静脈内投与する。

	投与量
筋弛緩作用に対する通常の拮抗(浅い筋弛緩状態)*	2mg/kg
筋弛緩作用に対する通常の拮抗(深い筋弛緩状態)**	4mg/kg
筋弛緩作用に対する緊急時の拮抗 (ロクロニウム臭化物挿管用量を投与後3分)	16mg/kg

*: T_a再出現時、** : 1-2PTC出現時

● 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_2)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。

● 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。

2-4 高齢者へのブリディオ[®]投与は？

高齢者でも用量を調節する必要はありませんが、外国の臨床試験において、高齢者群では非高齢者群に比べてTOF比0.9に回復するまでの時間(中央値)が0.7分遅いと推定されました¹⁾。

ブリディオ[®]投与開始からTOF比0.9に回復するまでの時間(分)
(主要評価項目)—臨床第Ⅲ相試験、海外データ¹⁾

	非高齢者群		高齢者群	
	18～64歳群	65～74歳群	75歳以上群	小計
症例数	48	62	40	102
平均(SD)	2.5 (1.4)	2.9 (1.6)	3.9 (1.7)	3.3 (1.7)
中央値	2.2	2.6	3.6	2.9
最小～最大	1.2～7.4	0.9～8.8	1.0～9.9	0.9～9.9

- 目的:** 高齢者及び非高齢者に対する回復を評価する。
対象: ASA分類Class 1～3、18歳以上、全身麻酔下(麻酔薬は特定しない)で仰臥位での手術を受ける外国人患者
 非高齢者群(18～64歳): 48例
 高齢者群: 102例(65～74歳: 62例、75歳以上: 40例)
方 法: エスラックス[®]0.6mg/kg投与後又は維持用量投与後T₂再出現時にブリディオ[®]2mg/kgを単回静脈内投与した。
試験デザイン: 第Ⅲ相、多施設、非盲検、並行群間比較試験
主要評価項目: ブリディオ[®]投与開始からTOF比0.9に回復するまでの時間
解析計画: two-way ANOVAを用いて検定した。

<安全性>

ブリディオ[®]との関連性が否定できない有害事象は、高齢者群(65～74歳)の2例に認められ、1例は頻脈、発熱、浮動性めまい及び乏尿、もう1例は処置による低血圧が認められた。本試験において、ブリディオ[®]との関連性が否定できない死亡及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。

◆参考資料

1) McDonagh DL, et al. *Anesthesiology* 2011; 114(2): 318-329.^{*)}

※1: 本研究にMSDは資金提供を行った。J. B. MortelはMSDの社員。本研究の統計および薬物動態の解析はMSDの社員が行い、MSDは論文の編集に携わった。

注 記: ブリディオ[®]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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]

2-5 腎機能障害患者への ブリディオ[®]投与は？

腎機能障害患者でも用量を調節する必要はありませんが、本剤は腎排泄の薬剤であり、重度腎機能障害患者では排泄が遅延する恐れがあるので、慎重に投与してください。

ブリディオ[®]投与開始からTOF比0.9に回復するまでの時間(分)
(主要評価項目)—臨床第Ⅲ相試験、海外データ^{1,2)}

ブリディオ [®] 投与時の筋弛緩状態	ブリディオ [®] 投与量	投与開始からTOF比0.9に回復するまでの時間	
浅い筋弛緩状態 (T ₂ 再出現時)	2.0mg/kg	腎機能正常患者 (ASA分類Class 1~2)	1.7±0.63分 [†] (n=14, PP)
		重度腎機能障害患者 (ASA分類Class 1~3)	2.0±0.72分 [†] (n=15, PP)
深い筋弛緩状態 (1-2PTC出現時)	4.0mg/kg	腎機能正常患者 (ASA分類Class 1~3)	1.9分 [‡] (n=32, ITT)
		重度腎機能障害患者 (ASA分類Class 2~3)	3.4分 [‡] (n=35, ITT)

腎機能正常患者：クレアチンクリアランス \geq 80mL/min

重度腎機能障害患者：クレアチンクリアランス $<$ 30mL/min

†：平均値±標準偏差 ‡：幾何平均値、欠測値を補完した場合

【浅い筋弛緩状態】¹⁾

- 目的**：重度腎機能障害患者と腎機能正常患者に対する回復を評価する。
- 対象**：重度腎機能障害患者ではASA分類Class 1~3、腎機能正常患者ではASA分類Class 1~2、18歳以上、プロポフォール麻酔下で仰臥位での手術を受ける外国人患者
 重度腎機能障害患者(クレアチンクリアランス $<$ 30mL/min)：15例
 腎機能正常患者(クレアチンクリアランス \geq 80mL/min)：15例
- 方法**：エスラックス[®]0.6mg/kg投与後、T₂再出現時にブリディオ[®]2.0mg/kgを単回静脈内投与した。

試験デザイン：第Ⅲ相、多施設、並行群間、2ステージ比較試験

主要評価項目：ブリディオ[®]投与開始からTOF比0.9に回復するまでの時間

解析計画：Student's *t*-test、 χ^2 test、Fisher's exact testを用いて検定した。

<安全性>¹⁾

プリディオ[®]との関連性が否定できない有害事象は、麻酔合併症(3件)、下痢(2件)、悪心、酸素飽和度低下、頭痛(各1件)であり、重度腎機能障害患者群で2例、腎機能正常患者群で3例に認められた。プリディオ[®]との関連性が否定できない重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。

[深い筋弛緩状態]²⁾

対象: 重度腎機能障害患者ではASA分類Class2~3、腎機能正常患者ではASA分類Class1~3、18歳以上の外国人患者
 重度腎機能障害患者(クレアチンクリアランス<30mL/min):35例
 腎機能正常患者(クレアチンクリアランス≥80mL/min):33例

方法: エスラックス[®]0.6mg/kg投与後、1-2PTCの出現時にプリディオ[®]4.0mg/kgを単回静脈内投与した。

試験デザイン: 非盲検、ケースコントロール、比較試験

主要評価項目: プリディオ[®]投与開始からTOF比0.9に回復するまでの時間

<安全性>²⁾

本試験における有害事象は、重度腎機能障害患者で66%、腎機能正常患者で70%に認められ、主な事象は処置による疼痛であった(重度腎機能障害患者9例、腎機能正常患者11例)。プリディオ[®]との関連性が否定できない有害事象は、腎機能正常患者において神経筋遮断の再発、下痢(各1例)が認められた。重篤な有害事象は、重度腎機能障害患者では創傷血腫(2例)、肺炎、敗血症性血栓静脈炎、切開部位血腫、薬物中毒、創傷、良性卵巣腫瘍、高窒素血症、肺水腫、呼吸不全、血管不全による壊死、血中クレアチニン増加(各1例)であった。腎機能正常患者では、縫合不全、漿液腫、卵巣癌、横隔膜下膿瘍(各1例)であった。プリディオ[®]との関連性が否定できない死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。

◆参考資料

1)Staals LM, et al. *Br J Anaesth* 2008; 101(4):492-497.^{*1}

2)Panhuizen IF, et al. *Br J Anaesth* 2015; 114(5):777-784.^{*2}

*1:本研究にシェリング・プラウ(現MSD)の関連会社は資金提供を行った。本研究の統計解析はシェリング・プラウ(現MSD)の関連会社の社員が行った。

*2:本研究にMSDは資金提供を行った。M. J. KaspersとM. W. HollmannはMSDの社員で、MSDの株やストックオプションを保有している。M. W. HollmannはMSDの関連会社から旅費および助成金の授受がある。S. J. GoldとN. J. HarperはMSDの関連会社から資金提供を受けた。

注記：プリディオ[®]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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]

2-6 透析患者へのブリディオ[®]投与は？

重度腎機能障害患者では排泄の遅延が認められるため、使用は推奨されません。

重度腎機能障害患者(クレアチンクリアランス<30mL/min)と腎機能正常患者(クレアチンクリアランス \geq 80mL/min)を対象として、エスラックス[®]投与後のT₂再出現時にブリディオ[®]2mg/kgを投与してリバースを行い、両剤の薬物動態を計測した検討が行われています¹⁾。本検討において、重度腎機能障害患者は腎機能正常患者に比較し、終末半減期(terminal half-life)が長く、クリアランスも低下していました。

また、血液透析による薬物の除去効果をみた検討では、ブリディオ[®]の血漿中濃度は、high-flux膜による3~6時間の透析により、約70%減少しました²⁾。

重度腎機能障害患者と腎機能正常患者におけるブリディオ[®]の薬物動態の比較—海外第Ⅲ相臨床試験、外国人データ¹⁾

	重度腎機能障害患者 (n=13)	腎機能正常患者 (n=13)
終末半減期(min)	2.139 \pm 121	139 \pm 44.4
クリアランス(mL/min)	5.53 \pm 108	95.2 \pm 22.1

目的:透析患者を含む対象患者におけるブリディオ[®]及びエスラックス[®]の薬物動態を評価する。

対象:重度腎機能障害患者(クレアチンクリアランス30mL/min未満)ではASA分類Class2~3、腎機能正常患者(クレアチンクリアランス80mL/min以上)ではASA分類Class1~2、18歳以上、プロポフォル麻酔下で仰臥位での手術を受ける外国人患者
重度腎機能障害患者(クレアチンクリアランス<30mL/min):13例
腎機能正常患者(クレアチンクリアランス \geq 80mL/min):13例

方法:エスラックス[®]0.6mg/kg投与後、T₂再出現時にブリディオ[®]2mg/kgを単回静脈内投与。エスラックス[®]ならびにブリディオ[®]投与前および投与後にそれぞれの血漿中濃度、クリアランスを測定した。

試験デザイン:第Ⅲ相、多施設、並行群間比較試験

評価項目:ブリディオ[®]およびエスラックス[®]の薬物動態(血漿中濃度およびクリアランス)

解析計画:Student's t-testを用いて検定した。

<安全性>

論文中には副作用に関する記載がありません。エスラックス[®]及びブリディオ[®]の安全性につきましては巻末のDI項をご参照ください。

重度腎機能障害患者における血漿スガマデクスの血液透析除去率、外国人データ²⁾

	high-flux膜(n=5)
血漿スガマデクス濃度の減少[%、平均(SD)]	69(11)

high-flux膜：低分子量タンパク質の除去効率の高い透析膜

- 目的：**プリディオ[®]及びエスラックス[®]の透析による除去率を検討する。
- 対象：**ICU滞在中の重度腎機能障害を有する外国人患者(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)、ASA分類Class4以下、18歳以上
- 方法：**エスラックス[®]0.6mg/kg投与15分後、プリディオ[®]4mg/kgを単回静脈内投与。少なくともプリディオ[®]投与から1時間以降にhigh-flux膜を用いた持続低効率血液透析(sustained low-efficiency daily dialysis；SLEDD)を行い、透析前後のプリディオ[®]及びエスラックス[®]の血漿中濃度を測定した。

◆参考資料

- 1)Staals LM, et al. *Br J Anaesth* 2010;104(1):31-39.*¹
- 2)Cammu G, et al. *Br Anaesth* 2012;109(3):382-390.*²
- ※1：本研究にシェリング・プラウ(現MSD)は資金提供を行った。本研究の統計解析ならびに試験デザインの設計はシェリング・プラウ(現MSD)の社員が行い、シェリング・プラウ(現MSD)は論文の編集に携わった。M. W. van den Heuvelはシェリング・プラウ(現MSD)の社員。
- ※2：本研究にMSDは資金提供を行った。G. CammulはMSDと助成金および講師謝金の授受がある。M. van den HeuvelおよびR. el GaltalはMSDの社員または旧社員で、同社の株やストックオプションを保有している。

注記：プリディオ[®]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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]

2-7 肝機能障害患者への ブリディオ[®]投与は？

肝機能障害患者でも用量を調節する必要はありませんが、使用経験が少ないため慎重に投与してください。

注記：ブリディオ[®]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

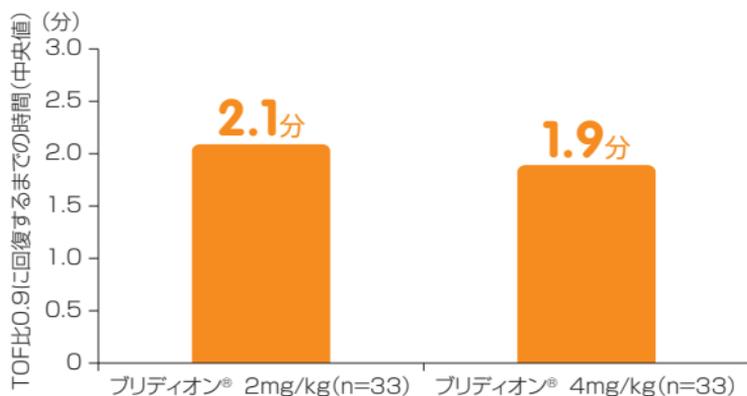
9.3 肝機能障害患者

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。

2-8 肺疾患を有する患者への ブリディオ[®]投与は？

気管支喘息などの肺疾患を有する患者においても、用量を調節する必要はありませんが、呼吸器疾患の既往のある患者では気管支痙攣を起こすおそれがあるため、慎重に投与してください。

肺疾患を有する患者におけるブリディオ[®]投与開始からTOF比0.9に回復するまでの時間(分)(主要評価項目)—臨床第Ⅲ相試験、海外データ¹⁾



- 目的:** 肺疾患を有する患者に対する回復を評価する。
- 対象:** 肺疾患と診断されたもしくはその既往のある患者でASA分類Class2~3、18歳以上、全身麻酔下で仰臥位での手術を受ける外国人患者
 プリディオ[®]2mg/kg群:33例
 プリディオ[®]4mg/kg群:33例
- 方法:** エスラックス[®]0.6mg/kg投与後又は維持用量投与後T₂再出現時にプリディオ[®]2mg/kgもしくは4mg/kgを単回静脈内投与した。
- 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
- 主要評価項目:** 安全性(有害事象ならびに重篤な有害事象の発生率、バイタルサイン、呼吸数)及び有効性(プリディオ[®]投与開始からTOF比0.9に回復するまでの時間)
- 副次評価項目:** プリディオ[®]投与開始からTOF比0.7および0.8に回復するまでの時間
- 解析計画:** 安全性解析はすべての治療群を対象とし、有効性解析はITTグループについて行った。

<安全性>

本試験における重篤な有害事象は、プリディオ[®]2mg/kg群では末梢循環不全、術中出血、冠動脈閉塞、便秘(各1例)であった。プリディオ[®]4mg/kg群では、気管支痙攣(2例)、漿液腫1例であった。このうち、気管支痙攣の2例については、プリディオ[®]との関連性が否定できなかった。プリディオ[®]との関連性が否定できない死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。

◆参考資料

1) Amano R, et al. *J Clin Anesth* 2012;24(4):289-297.^{※1}

※1: 本研究にMSDは資金提供を行い、論文の編集に携わった。D. C. ChengはMSDと助成金の授受がある。J. B. MortelはMSDの社員。本研究の統計解析はMSDの社員が行った。

注記: プリディオ[®]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

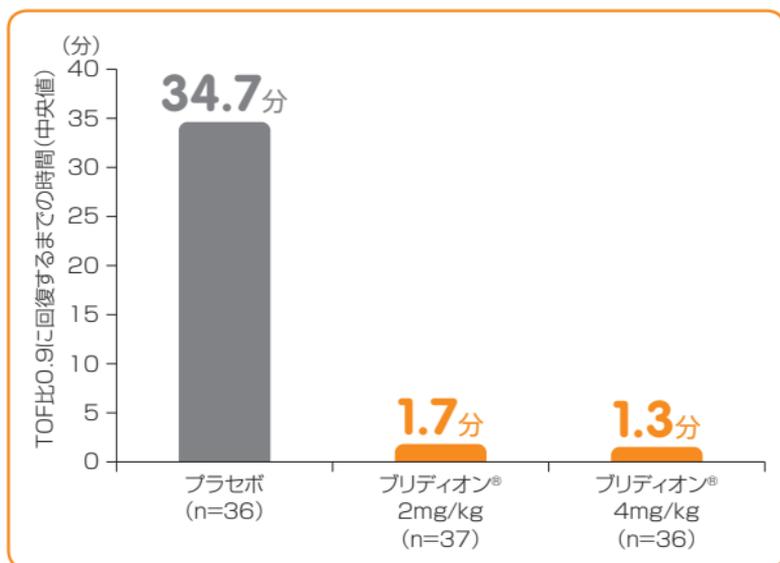
9.1.4 呼吸器疾患の既往歴のある患者

気管支痙攣を起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

2-9 心疾患を有する患者への ブリディオ[®]投与は？

心疾患を有する患者でも用量を調節する必要はありませんが、心拍出量の低下のある患者では、循環時間が低下するため、本剤と筋弛緩薬との包接体の形成が遅くなり、筋弛緩状態からの回復も遅くなる可能性があるため、慎重に投与してください。

心疾患を有する患者におけるブリディオ[®]投与開始からTOF比0.9に回復するまでの時間(分)(副次評価項目)—臨床第Ⅲ相試験、海外データ¹⁾



- 目的:** 心疾患を有する患者におけるブリディオ[®]の安全性をプラセボ群と比較する。
- 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)患者でASA分類Class最大4、18歳以上、全身麻酔下(プロポフォール)で仰臥位での心臓以外の手術を受ける外国人患者
ブリディオ[®]2mg/kg群: 33例
ブリディオ[®]4mg/kg群: 33例
- 方法:** エスラックス[®]0.6mg/kg以上投与後又は維持用量投与後T₂再出現時にプラセボ又はブリディオ[®]2mg/kgもしくは4mg/kgを単回静脈内投与した。

試験デザイン: 多施設、無作為化、並行群間比較、プラセボ対照、安全性評価者盲検試験

主要評価項目: 安全性(心拍数、収縮期及び拡張期血圧、QT時間を含む心電図所見)

副次評価項目: ブリディオ[®]投与開始からTOF比0.9に回復するまでの時間

解析計画: 安全性解析はすべての治療群を対象とし、有効性解析はITTグループについて行った。

<安全性>

薬剤との関連性が否定できない有害事象は、ブリディオ[®] 2mg/kg群に5例(13.2%)、4mg/kg投与群に6例(15.8%)、プラセボ群で7例(17.8%)であった。そのうち、器官別大分類における心疾患関連の有害事象は、プラセボ群1例(心室期外収縮)、ブリディオ[®] 4mg/kg群1例(期外収縮)であった。本試験における重篤な有害事象は、ブリディオ[®] 2mg/kg群では5例(13.2%)、ブリディオ[®] 4mg/kg群では6例(15.8%)、プラセボ群で5例(12.5%)であった。このうち治験薬との関連がみられたのは3例(全用量群とも各1例)であり、いずれも心電図QT(補正)間隔延長であった。治験薬との関連性が否定できない死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。

◆参考資料

1) Dahl V, et al. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26(10):874-884.*1

※1:本研究にシェリング・プラウ(現MSD)は資金提供を行った。本研究の統計解析はシェリング・プラウ(現MSD)の社員が行い、論文の編集に携わった。E. Abelsはシェリング・プラウ(現MSD)の社員。

注記：ブリディオ[®]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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。

2-10 血液凝固障害を伴う患者への ブリディオ[®]投与は？

健康成人を対象にした試験において、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)で17~22%、プロトロンビン時間(PT)で11~22%の延長が認められ、この延長は投与後短時間(30分以内)に認められました¹⁾。

このように、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るため、血液凝固障害を伴う患者には、慎重に投与してください。

◆参考資料

1)社内資料:血液凝固パラメータへの影響

注記：ブリディオ[®]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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。

2-11 妊婦・産婦・授乳婦等への ブリディオ[®]投与は？

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してください[妊娠中の投与に関する安全性は確立していません]。

妊娠ラットを用いた試験において、胎盤を通過して胚・胎児へと移行する¹⁴C-スガマデクスナトリウム又は³H-ロクロニウムの放射能は、いずれもわずかでした。また、ブリディオ[®]との包接によってエスラックス[®]の胎盤通過率は影響を受けませんでした。ただし、ヒトでの検討は行っておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

授乳婦等への投与は避けることが望ましいとされています[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ます]。

注記：ブリディオ[®]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

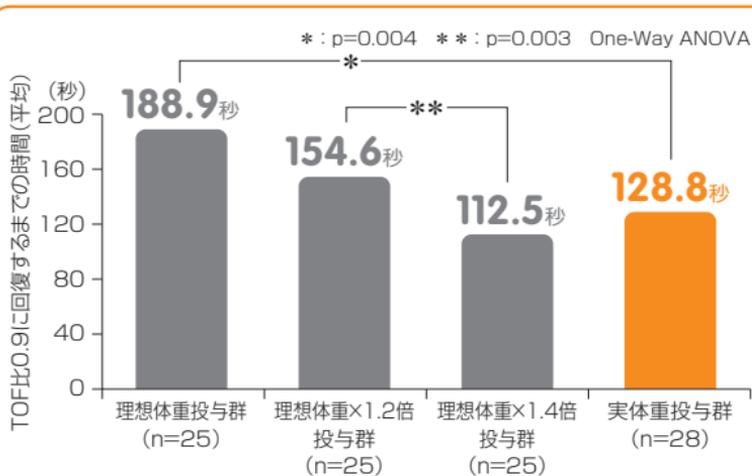
9.5 妊婦

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。

2-12 肥満患者へのブリディオ[®]投与は？

肥満患者でも、他の患者と同様、承認された投与量にしたがって実体重を基に投与してください。なお、肥満患者に対して、ブリディオ[®]の投与量を理想体重に基づいて投与した場合、実体重に基づいた投与量で投与した場合に比べて回復時間が遅れることが示されています¹⁾。

理想体重および実体重に基づきブリディオ[®]を投与した際の回復時間の差(主要評価項目)—臨床第Ⅲ相試験、海外データ¹⁾



Van Lancker P, et al. *Anaesthesia* 2011;66(8):721-725より作図

目的: 肥満患者における理想体重と実体重に基づいた投与量での回復を評価する。

対象: 19~60歳のBMI>40kg/m²で腹腔鏡下肥満手術を受ける患者
 理想体重投与群:25例
 理想体重×1.2倍投与群:25例
 理想体重×1.4倍投与群:25例
 実体重投与群:28例

方法: エスラックス[®]0.6mg/kg投与後、T₁またはT₂再出現時にブリディオ[®]を投与。投与量は、①理想体重に基づく投与量(理想体重投与群)、②理想体重に基づく1.2倍の投与量(理想体重×1.2倍投与群)、③理想体重に基づく1.4倍の投与量(理想体重×1.4倍投与群)、④実体重に基づく投与量の4群に無作為に振り分け、TOF比0.9に回復するまでの時間を測定した。

主要評価項目: TOF比0.9に回復するまでの時間

解析計画: 4群間のスガマデクスによる回復時間はOne-Way ANOVAを用いて検定した。

<安全性>

論文中には副作用に関する記載がありません。エスラックス®及びブリディオンの安全性につきましては巻末のDI項をご参照ください。

◆参考資料

1) Van Lancker P, et al. *Anaesthesia* 2011;66(8):721-725.

2-13 糖尿病患者への ブリディオンの投与は？

ブリディオンは、 γ -シクロデキストリンの側鎖にカルボキシル基を結合させ、エスラックス®(又はベクロニウム臭化物)を強く包接するように設計された薬剤です。シクロデキストリンは環状になったオリゴ糖の一種ですが、ブリディオンは代謝を受けず、ほとんどが未変化体で尿から排泄されるため、血糖値を上昇させるような分解は受けないので、血糖値には影響しません。

2-14 重症筋無力症患者への ブリディオンの投与は？

ブリディオンは、神経筋接合部におけるアセチルコリンの絶対量を増加させて筋弛緩効果を拮抗するのではなく、筋弛緩薬と直接結合することによって筋弛緩薬を不活化するため、コリン作動性クリーゼのリスクとならず、重症筋無力症患者の筋弛緩状態を安全に拮抗できることが期待されます¹⁾。

◆参考資料

1) 武田純三、編。スガマデクスの基礎と使い方 真興交易(株)医書出版社、2009。

注記：エスラックス®

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

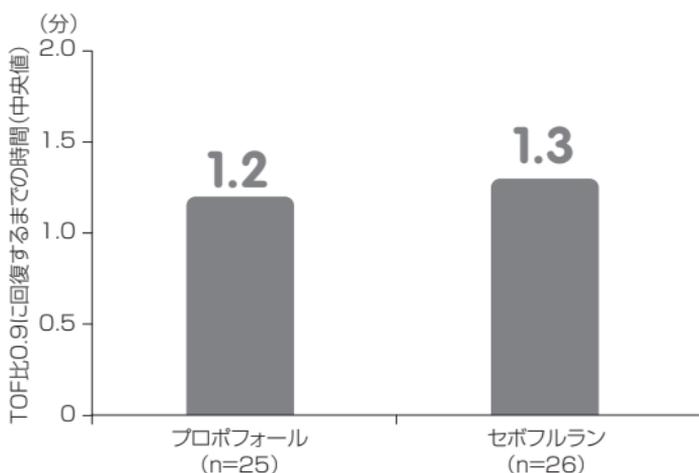
- 2.2 重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者[筋弛緩回復剤であるスガマデクスナトリウムを使用できないため、筋弛緩作用が遷延しやすい。]

2-15 ブリディオンの併用する麻酔薬による影響は？

併用する麻酔薬(プロポフォール/セボフルラン)によって本剤の筋弛緩状態からの回復時間は影響を受けません。そのため、併用する麻酔薬によって用量を調節する必要はありません。

治療群の差の推定値は、9秒で95%信頼区間は-6秒～+20秒で、予め設定された同等性の基準(-60～+60秒)の範囲内であることからセボフルラン群とプロポフォール群の同等性が示されました(Hodges-Lehman推定)。

ブリディオンの投与開始から回復するまでの時間(分)(主要評価項目)—臨床第Ⅲ相試験、海外データ¹⁾



目的: プロポフォールまたはセボフルラン麻酔下でのブリディオンの回復までの時間の同等性を評価する。

対象: ASA分類Class 1～3、20～64歳、セボフルラン又はプロポフォール麻酔下で仰臥位での手術を受ける外国人患者
(セボフルラン群: 26例、プロポフォール群: 25例)

方法: セボフルラン又はプロポフォール麻酔下で、エスラックス®0.6mg/kg投与に続いて7μg/kg/minで持続注入法により維持投与後、T₁3～10%時にブリディオンの4mg/kgを単回静脈内投与した。

試験デザイン: 第Ⅲ相、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

主要評価項目: ブリディオンの投与開始からTOF比0.9に回復するまでの時間

解析計画: two-way ANOVAを用いて検定した。

<安全性>

本試験において、因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、セボフルラン群で処置による低血圧の1例であった。死亡及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。

◆参考資料

1) Rex C, et al. *Anesthesiology* 2009;111(1):30-35.*1

*1: 本研究にシェリング・プラウ（現MSD）は資金提供を行った。H. Rietbergenはシェリング・プラウ（現MSD）の社員、M. Heeringaはシェリング・プラウ（現MSD）の元社員。

注記：プリディオン®

8. 重要な基本的注意（抜粋）

- 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。

2-16 プリディオン®の相互作用は？

現在、併用注意とされている薬剤はトレミフェン（適応：閉経後乳癌）、経口避妊剤、抗凝固剤です。

● 10. 相互作用

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。

2-17 ブリディオンの®の配合変化は？

●配合後下記条件で外観変化が認められなかった輸液¹⁾

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注

●本剤は、生理食塩液を用いて10mg/mLに希釈することが可能です。

●上記の輸液で10倍に希釈した本剤は、室温(25°C/60% RH)及び冷蔵条件(5°C/amb. RH)の両方で2日間、物理的(澄明度、外観及び粒子)な変化は認められませんでした。

RH:Relative Humidity(相対湿度)

amb:ambient(成り行き)

●配合を避けるべき薬剤(配合変化がある薬剤)¹⁾

オndan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

●上記の薬剤はいずれも配合溶液中に微粒子が認められました。

◆参考資料

1)社内資料:他剤との配合変化

3 臨床成績に関するFAQ

3-1 通常時の筋弛緩状態からの回復におけるブリディオ[®]の有効性は？

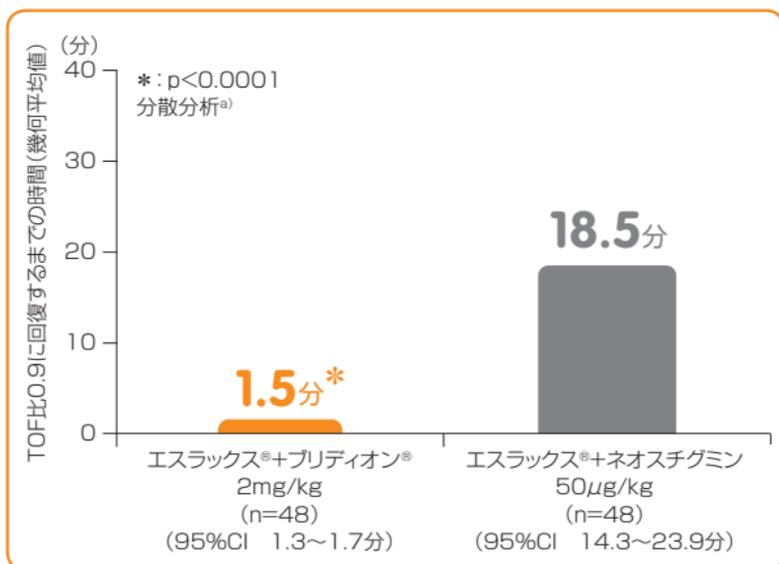
(1) 浅い筋弛緩状態(T₂再出現を確認した後)での有効性
エスラックス[®]0.6mg/kg投与後T₂再出現時に本剤2mg/kg又はネオスチグミン50 μ g/kg+glycopyrrolate*10 μ g/kgを単回静脈内投与し、投与開始からTOF比0.9に回復するまでの時間をみたところ、本剤投与群は1.5分(幾何平均値)、ネオスチグミン投与群は18.5分(幾何平均値)でした¹⁾。

(T₂に関しては、「V Appendix」(111ページ)を参照)

*:本邦未承認薬

T₂再出現時におけるブリディオ[®]又はネオスチグミン投与からTOF比0.9に回復するまでの時間(分)—海外データ¹⁾

エスラックス[®]0.6mg/kg 投与時(主要評価項目(検証的評価項目))



a): 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

- 目的:** エスラックス[®]による浅い筋弛緩状態から、ブリディオ[®]とネオスチグミンによる回復を評価する。
- 対象:** ASA分類Class 1～4、18歳以上、全身麻酔下(プロポフォールで導入、セボフルランで維持)で仰臥位での手術を受ける外国人患者
エスラックス[®]群: 96例(エスラックス[®]+ブリディオ[®]48例、エスラックス[®]+ネオスチグミン48例)
- 方法:** エスラックス[®]0.6mg/kg投与後又は維持用量投与後、T₂再出現時にブリディオ[®]2mg/kg又はネオスチグミンメチル硫酸塩50μg/kg + glycopyrrolate^{*} 10μg/kgを単回静脈内投与した。
- 試験デザイン:** 第Ⅲ相、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
- 主要評価項目(検証的評価項目):**
T₂再出現時におけるブリディオ[®]又はネオスチグミンメチル硫酸塩投与からTOF比0.9に回復するまでの時間
- 解析計画:** 回復時間の対数を応答変数、施設及び治療群をモデルの要因とした、二元配置分散分析モデルを用いて解析した。

<安全性>

本試験において因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、エスラックス[®]+ブリディオ[®]群14.6%(7/48例)、エスラックス[®]+ネオスチグミン群20.8%(10/48例)に認められた。エスラックス[®]+ブリディオ[®]群の主な事象は、口内乾燥3例(6.3%)、悪心2例(4.2%)、嘔吐2例(4.2%)、処置による高血圧2例(4.2%)等であり、エスラックス[®]+ネオスチグミン群では、口内乾燥3例(6.3%)、悪心2例(4.2%)等であった。因果関係が否定されない死亡及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。

◆参考資料

1) 社内資料: T₂再出現時投与における海外第Ⅲ相臨床試験(301試験)(承認時評価資料)

ネオスチグミンの非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗における用法及び用量

通常、成人にはネオスチグミンメチル硫酸塩として1回0.5～2.0mgを緩徐に静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、アトロピン硫酸塩水和物を静脈内注射により併用すること。

(2)深い筋弛緩状態(PTCが1-2の場合)での有効性

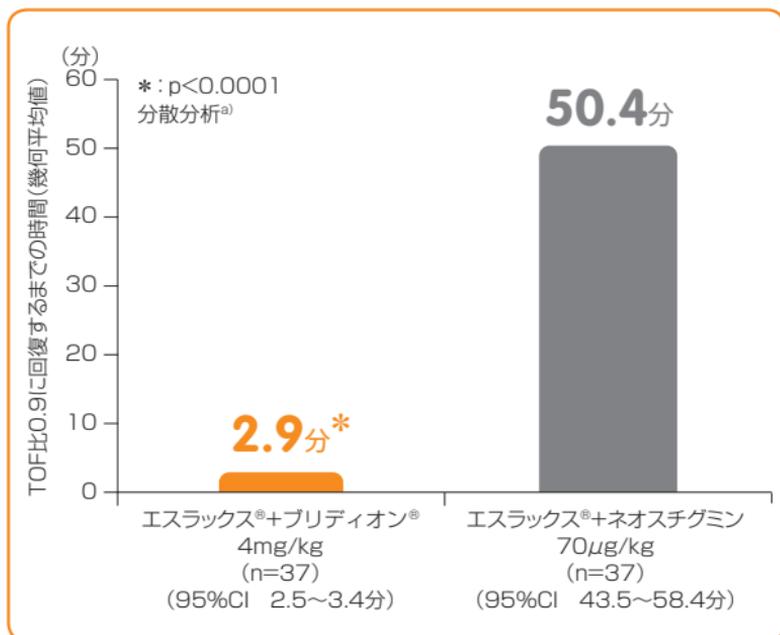
エスラックス®0.6mg/kg投与後1-2PTCの出現時に本剤4mg/kg又はネオスチグミン70µg/kg+glycopyrrolate* 14µg/kgを単回静脈内投与し、投与開始からTOF比0.9に回復するまでの時間(幾何平均値)をみたところ、本剤投与群は2.9分であり、ネオスチグミン投与群の50.4分と比較して有意に早かった($p<0.0001$)^{1,2)}。

(PTCに関しては、「V Appendix」(112ページ)を参照)

※:本邦未承認薬

1-2PTCの出現時におけるブリディオ®又はネオスチグミン投与からTOF比0.9に回復するまでの時間(分)—海外データ^{1,2)}

エスラックス®0.6mg/kg投与時(主要評価項目〔検証的評価項目〕)



a) : 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

- 目的:** エスラックス[®]による深い筋弛緩状態から、ブリディオ[®]とネオスチグミンによる回復を評価する。
- 対象:** ASA分類Class 1~4、18歳以上、全身麻酔下(プロポフォールで導入、セボフルランで維持)で仰臥位での手術を受ける外国人患者
エスラックス[®]群: 75例(エスラックス[®]+ブリディオ[®]37例、エスラックス[®]+ネオスチグミン38例)
- 方法:** エスラックス[®]0.6mg/kg投与後又は維持用量投与後、1-2PTCの出現時にブリディオ[®]4mg/kg又はネオスチグミンメチル硫酸塩70 μ g/kg+glycopyrrolate*14 μ g/kgを単回静脈内投与した。
- 試験デザイン:** 第Ⅲ相、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、ビボタル試験
- 主要評価項目(検証的評価項目):**
1-2PTCの出現時におけるブリディオ[®]又はネオスチグミンメチル硫酸塩投与からTOF比0.9に回復するまでの時間
- 解析計画:** 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モデルで解析した。

<安全性>

本試験において因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、エスラックス[®]+ブリディオ[®]群27.0%(10/37例)、エスラックス[®]+ネオスチグミン群31.6%(12/38例)に認められた。エスラックス[®]+ブリディオ[®]群の主な事象は、筋力低下3例(8.1%)、悪心2例(5.4%)、嘔吐2例(5.4%)、処置後悪心2例(5.4%)等であり、エスラックス[®]+ネオスチグミン群では、悪心5例(13.2%)、筋力低下3例(7.9%)、処置合併症3例(7.9%)、嘔吐2例(5.3%)、処置後悪心2例(5.3%)等であった。因果関係が否定されない死亡及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。

◆参考資料

1) 社内資料: 1-2PTC出現時投与における海外第Ⅲ相臨床試験(302試験)(承認時評価資料)

2) Jones RK, et al. *Anesthesiology* 2008; 109(5):816-824.^{*1}

*1: 本研究にシェリング・プラウ(現MSD)は資金提供を行った。本研究の統計解析はシェリング・プラウ(現MSD)の社員が行い、シェリング・プラウ(現MSD)は論文の編集に携わった。

ネオスチグミンの非脱分極性筋弛緩剤の拮抗における用法及び用量

通常、成人にはネオスチグミンメチル硫酸塩として1回0.5~2.0mgを緩徐に静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、アトロピン硫酸塩水和物を静脈内注射により併用すること。

3-2 緊急時の筋弛緩状態からの回復における有効性は？

エスラックス® 1.2mg/kg^{注)}投与後3分に本剤16mg/kgを単回静脈内投与した群と、スキサメトニウム1.0mg/kgを単回静脈内投与して自然回復を待った群とでT₁が10%に回復するまでの時間(平均値)をみたところ、本剤投与群は4.4分であり、スキサメトニウム投与群の自然回復の7.1分と比較して有意に早かった(p<0.0001)^{1,2)}。

エスラックス®又はスキサメトニウム投与開始からT₁が10%に回復するまでの時間(分)(主要評価項目〔検証的評価項目〕—海外データ^{1,2)})

	エスラックス®+ プリディオ®	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

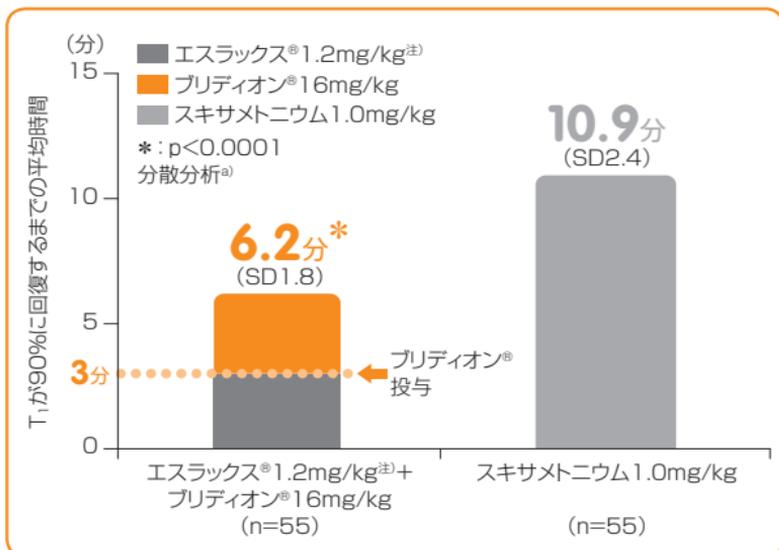
また、T₁が90%に回復するまでの時間は、プリディオ®投与群で平均6.2分、スキサメトニウム投与群の自然回復群は平均10.9分でした。

注記：エスラックス®

6. 用法及び用量

通常、成人には挿管用量としてロクロニウム臭化物0.6mg/kgを静脈内投与し、術中必要に応じて0.1~0.2mg/kgを追加投与する。持続注入により投与する場合は、7μg/kg/分の投与速度で持続注入を開始する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、挿管用量の上限は0.9mg/kgまでとする。

エスラックス®又はスキサメトニウム投与開始からT₁が90%に回復するまでの時間(分)(副次評価項目)—海外データ^{1,2)}



a): 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

- 目的:** エスラックス®投与3分後の緊急時でのプリディオ®による回復と、スキサメトニウムの自然回復を評価する。
- 対象:** ASA分類Class 1~2、18~64歳、BMIが30kg/m²未満、全身麻酔下(プロポフォール)で仰臥位での手術を受ける外国人患者 (エスラックス®+プリディオ®群: 55例、スキサメトニウム群: 55例)
- 方法:** エスラックス®1.2mg/kg^{注)}投与後3分にプリディオ®16mg/kgを投与して回復を行った群と、スキサメトニウム塩化物水和物1.0mg/kgを投与して自然回復を待った群とで比較した。
- 試験デザイン:** 第Ⅲ相、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
- 主要評価項目(検証的評価項目):**
エスラックス®又はスキサメトニウム塩化物水和物投与開始からT₁が10%に回復するまでの時間
- 副次評価項目:** エスラックス®又はスキサメトニウム塩化物水和物投与開始からT₁が90%に回復するまでの時間
- 解析計画:** 【副次評価項目】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モデルで解析した。

<安全性>

本試験において因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、エスラックス[®]+ブリディオ[®]群14.3%(8/56例)、スキサメトニウム群14.8%(8/54例)に認められた。エスラックス[®]+ブリディオ[®]群の主な事象は、処置合併症4例(7.1%)、悪心2例(3.6%)、処置による高血圧2例(3.6%)等であり、スキサメトニウム群では、処置による高血圧2例(3.7%)、悪心1例(1.9%)等であった。因果関係が否定されない死亡及び重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。

◆参考資料

1)社内資料:緊急時投与における海外第Ⅲ相臨床試験(303試験)(承認時評価資料)

2)Lee C, et al. *Anesthesiology* 2009;110(5):1020-1025.*1

※1:本研究にシェリング・プラウ(現MSD)は資金提供を行った。本研究の統計解析はシェリング・プラウ(現MSD)の社員が行った。

3-3 ブリディオ[®]の安全性は？

承認用量(2~16mg/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ました。主な副作用は、悪心38例(2.6%)、嘔吐19例(1.3%)等でした(承認時)。

なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)、心室細動、心室頻拍、心停止、高度徐脈(いずれも頻度不明)、冠動脈攣縮(頻度不明)、気管支痙攣(0.3%未満)が報告されています。

■ブリディオ[®]の副作用

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

● 11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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)

11.1.3 冠動脈攣縮(頻度不明)

11.1.4 気管支痙攣(0.3%未満)

●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 β 2-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	

4 その他のFAQ

4-1 ブリディオンの®の半減期は？

健康成人(日本人男女:20~45歳)に本剤を3用量(1、8、16mg/kg)で単回静脈内投与したとき、半減期($t_{1/2}$)は2時間程度でした¹⁾。

健康成人に1、8、16mg/kgを単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ¹⁾

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(%)

◆参考資料

1)社内資料:日本人単回投与試験

注記:ブリディオンの®

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_2)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。

4-2 ブリディオンの®の代謝・排泄は？

本剤は代謝されず、ほとんどが尿中に排泄されました。

●代謝—外国人データ

外国人健康成人6例に¹⁴C-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%)でした。

●排泄—外国人データ

外国人健康成人6例に¹⁴C-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%以下でした¹⁾。

◆参考資料

1)Peeters P, et al. *Biopharm Drug Dispos* 2011;32(3):159-167.

4-3 プリディオ[®]の貯法と安定性(光・温度)は？

本剤は室温保存です。なお、外箱開封後は遮光して保存してください。

注記：プリディオ[®]

貯法：室温保存

有効期間：3年

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 ² 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 量の変動が認めら れた。

出典：製剤の安定性(社内資料)

[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	保存条件・期間		結果
200mg 及び 500mg	遮光なし (ラベル付き バイアル)	白色蛍光 (1,000lx・hr下 での保存期間)	0.17Mlx・hr (1週間)	含量の減少及び類 縁物質質量の変動が 認められたが、規格 の範囲内であった。
			0.34Mlx・hr (2週間)	

<近紫外光>

製剤	保存形態	保存条件・期間		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 ²)	24時間	類縁物質質量が増加 し、規格の範囲外で あった。

測定項目: 性状(色)、含量、類縁物質質量

個装箱開封後の光安定性試験(社内資料)

IV 筋弛緩モニタリング

1 筋弛緩モニタリングの重要性と客観的モニタリング

筋弛緩薬に対する反応は、患者個々によって異なるとともに、麻酔薬をはじめとした手術中に使用する薬剤によっても影響を受けます。挿管や抜管、筋弛緩薬追加投与のタイミングなどの把握には、筋弛緩モニタリングが欠かせません。

現在、臨床においてはTOFウォッチ®のような加速度感知式筋弛緩モニター(AMG*)が、測定の簡便さなどから広く用いられています。

■筋弛緩モニタリングを行う目的

[導入期]

気管挿管の最適なタイミングを確認する
反応の変動をモニタリングする

[維持期]

異常な反応を診断する
各患者に合わせた筋弛緩薬追加投与のタイミングを確認する
術式に応じた筋弛緩状態を維持する

[回復期]

拮抗薬投与の最適なタイミングや適正な投与量を確認する
術後の残存筋弛緩を回避する

■主観的モニタリングと客観的モニタリング

[主観的モニタリング]

頭や脚が持ち上げられる、舌圧子維持などの臨床所見や末梢神経刺激装置による測定結果により筋力を評価する。個人差が大きく、現在では信頼性が低いと考えられている。定性的モニタリングとも言われている。

[客観的モニタリング]

末梢神経への電気刺激に対する筋肉の反応を、加速度計で計測するなど、客観的な指標を用いて評価する。臨床で広く用いられているTOFウォッチ®は、末梢神経刺激によって誘発される筋運動の加速度が、電気信号に変換するトランスデューサーによって測定され、神経筋伝達の測定値として明示される。定量的モニタリングとも言われている。

*AMG: acceleromyography

2 神経刺激パターンとその特徴

神経刺激パターンには、単一刺激、四連(TOF)刺激、ポスト・テタニック・カウント(PTC)、ダブルバースト刺激(DBS)があります。これらを筋弛緩状態の程度に合わせて使い分けると、よりの確な評価を行うことができます。

■神経刺激パターンの方法と特徴

パターン	方法	特徴
単一刺激(ST)	0.1~0.2 msecの幅の矩形波で、単一刺激を0.1~1Hzの頻度で繰り返す。	最大上刺激*を求める際などに用いられる基本的な刺激。
四連(TOF)刺激	0.2 msecの矩形波による単一刺激を2Hzで4回連続して、15秒間隔で与える。各TOF刺激は4回の単収縮反応($T_1 \sim T_4$)を引き起こす。第1反応(T_1)と第4反応(T_4)の比をTOF比($\text{TOF比} = T_4/T_1$)という。	臨床で最も多用される刺激パターン。筋弛緩薬投与前のコントロール反応を必要とせず、筋弛緩薬が投与された途中からの計測が可能。深い筋弛緩状態ほどTOF比は小さく、回復するにつれてTOF比は1に近づく。
ポスト・テタニック・カウント(PTC)	まず1Hz単一刺激に反応のないことを確認し、50Hzのテタヌス刺激を5秒間与えた後、3秒間の休止をおき、1Hzの単一刺激を10~20回与えて、それに反応する単収縮反応がいくつ出現するかカウントする。	TOF反応がみられない深い筋弛緩状態で使用できる。PTCの値からTOF反応に対して初めて T_1 が出現するまでの時間が推測できる。術中の患者体動を予防するにはPTCを低値にすればよい。
ダブルバースト刺激(DBS)	750 msecの間隔で2、3発の短いテタヌス刺激(50Hz)を2回与える。第二反応が第一反応より小さいか否か(fadeの有無)を触知法で評価する。	主として筋弛緩の残存を判断する。テタヌス刺激3回を2連続で行う方法(DBS 3.3)と、テタヌス刺激3回後にテタヌス刺激を2回行う方法(DBS 3.2)がある。

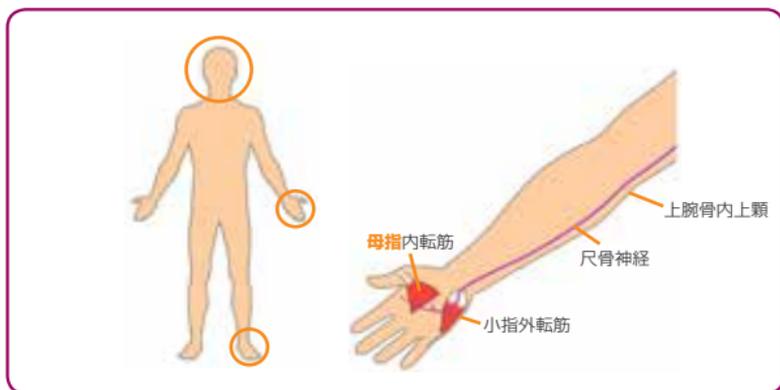


*最大上刺激: 筋弛緩モニターは1つの運動神経を刺激し、その支配筋のすべての筋線維が収縮反応を起こし、最大筋収縮力を出した状態で評価するのが原則である。このときの電気刺激値(mA)以上の刺激が、最大上刺激である。

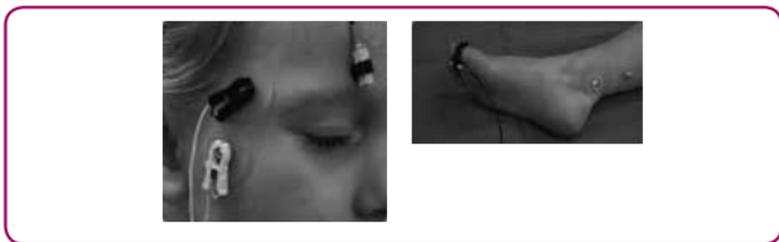
3 TOFウォッチ®を用いた筋弛緩モニタリング

TOFウォッチ®は、各種の神経刺激パターンをワンタッチで提供できます。刺激する末梢神経とモニターする筋肉の組み合わせとしては、尺骨神経—母指内転筋が最もよく用いられており、その他、下肢の脛骨神経—短母趾屈筋、顔面神経—皺眉筋によるモニタリングも可能です。

尺骨神経および神経支配



■ 顔面神経—皺眉筋および脛骨神経—短母趾屈筋によるモニタリング



■ 尺骨神経—母指内転筋以外のモニタリング

脛骨神経—短母趾屈筋	脳神経外科や耳鼻咽喉科など仰臥位の手術時に有用。上肢に比して、筋弛緩状態からの回復はより速い。
顔面神経—皺眉筋	上肢の筋がモニターできない際に有用。他の顔面筋に影響しないように刺激電流は低めに設定する。筋弛緩薬の作用発現・回復ともに上肢、下肢よりも速い。呼吸筋の筋弛緩状態に近似する。

4 TOFウォッチ®の操作法

TOFウォッチ®を用いることで、簡便に筋弛緩の程度を数値で表示することができます。

■測定準備

準備(電源を入れる前)

▶1 表面電極を貼付

貼付前には皮膚をアルコール綿などでよく拭き、尺骨神経の上にプラス・マイナス電極を2～3cm離して貼付する。



▶2 表面電極用刺激電流コードを接続

プラス(白クリップ)を中枢側、マイナス(黒クリップ)を末梢側の電極に接続する。



▶3 加速度トランスデューサを母指に取り付け

平らな面を母指にテープで固定する(ハンドアダプター使用の場合も向きを確認し、ハンドアダプターに差し込む)。母指の動きを妨げないよう、コードは余裕をもたせる(手術によっては、母指以外が動かないようにテープなどで固定することがある)。



▶4 メインケーブルをTOFウォッチ®本体に接続

※TOFウォッチ®SXのみ表面温度センサーを取り付ける。その際、表裏を確認し、テープで固定する。もしくは、ハンドアダプターを使用の場合は、ハンドアダプターの指定位置にセットする。



■ 操作手順

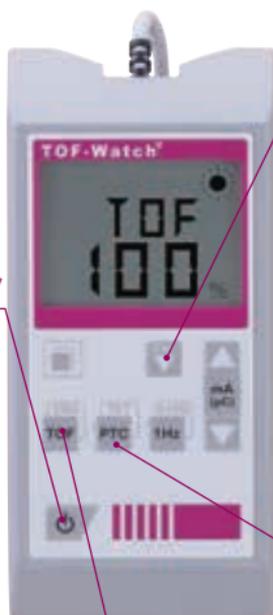
測定

〈操作手順〉

❶ 電源ボタン

TOFウォッチ®の電源を入れる

電源ボタンを1秒以上押し、電源を入れる。



❷ TOF/DBSボタン

TOF連続刺激モードに入る

TOFボタンを1秒以上押し、TOF連続刺激モードに入り、筋弛緩モニタリングを開始する。

❸ キャリブレーションボタン

コントロール値の設定を行う

麻酔薬投与後、患者が適度な就眠状態に入ったら、キャリブレーションボタンを1秒以上押し、コントロール Twitch heightを自動設定する。〈TOFウォッチ®SXでは、最大上刺激電流値は自動設定される〉

すでに筋弛緩状態にある患者に対しては、自動初期設定はしないでください（減衰現象のため、自動的に誤って増幅機能が作動します）。

PTC/TETボタン

〈PTCによる測定〉

TOF連続刺激によるモニター中、TOF刺激に反応しない深い遮断状態で筋弛緩レベルを観察したい場合、PTCボタンを1秒以上押し、PTC刺激を行う。PTC刺激終了後には自動的にTOF刺激に移行する。

実際の使用にあたっては、「取扱説明書」をご確認ください。

V Appendix

1 用語解説

TOF比(train of four ratio):

四連(Train of four: TOF)刺激したとき、第1反応(T_1)と第4反応(T_4)の比 $[T_4/T_1]$ で表したものの。

非脱分極性筋弛緩薬が作用していないときは、 T_1 と T_4 $[T_4/T_1]$ はほぼ1(右図①)。

非脱分極性筋弛緩薬が作用しているほどTOF比は小さくなる。筋弛緩状態が強い場合TOFは現れない。(強い筋弛緩～深い筋弛緩)

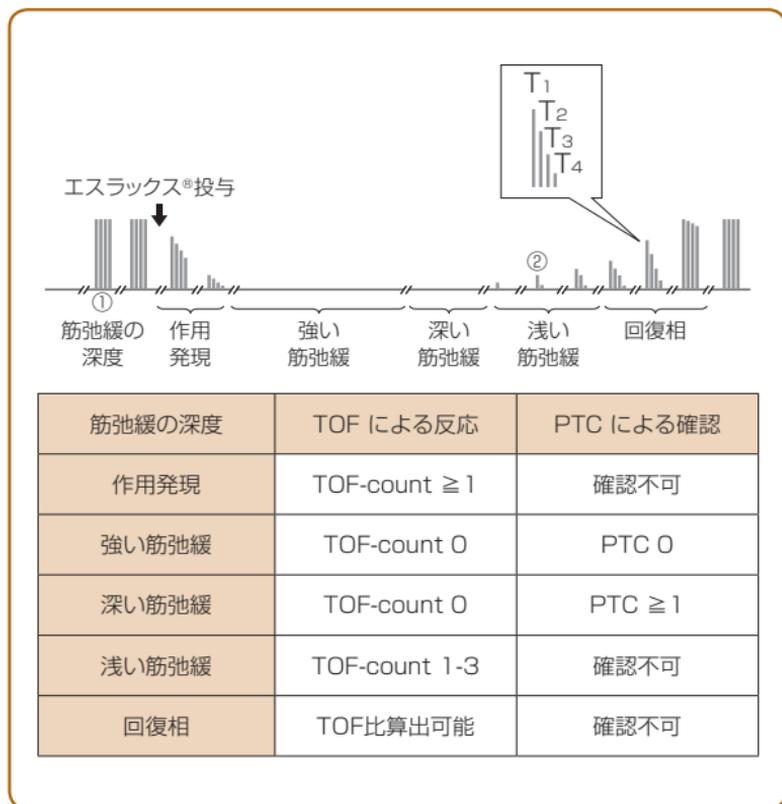
また、脱分極性筋弛緩薬(スキサメトニウム)ではこのフェード(T_1 と T_4 の差)がみられないので、TOF比で筋弛緩状態を表すことはできない。TOF比の最大の利点は、筋弛緩薬投与前の反応結果(コントロール値の測定)は必要なく、筋弛緩薬投与後の途中段階からでも使用できる点にある。

TOFカウント:

非脱分極性筋弛緩薬投与後、四連(Train of four: TOF)刺激したときの反応数。

TOFウォッチ[®]では、第4反応が得られない場合もしくは第1反応が20%未満の場合、得られた反応の数が表示され、これをTOFカウントと呼ぶ。

なお、T₂再出現とは第1反応(T₁)と第2反応(T₂)が再出現したとき(下図②)をいう。

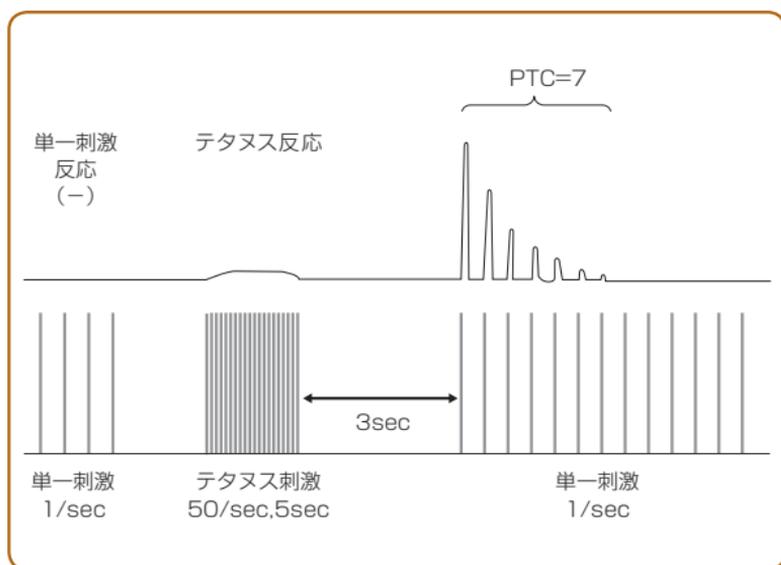


PTC(ポスト・テタニック・カウント):

テタヌス刺激後増強(ポスト・テタニック・ポテンシエーション:つまり高頻度反復刺激後では筋肉の刺激に対する反応性が増大する)性質を利用した筋弛緩状態のモニター法。

PTCは、50Hzのテタヌス刺激で5秒間刺激したのち、3秒間の休止をおき、その後1Hzの単一刺激15回を行い、それに反応する単収縮反応がいくつ出現するかをカウントすることで、筋弛緩の程度を評価する[下図はカウント7(7PTC)を示す]。PTCは通常、TOF反応が全くない深い筋弛緩状態で使用する。

また、PTCはTOF反応の T_1 が出現するまでの時間を推定できる。例えば1PTC、3PTC及び6PTCではそれぞれ、10、5、1分後に T_1 が再出現すると推測される(詳細は47ページを参照)。なお、1-2PTCとは深い筋弛緩状態で、テタヌス刺激後1~2回の反応が確認される筋弛緩状態を示す。



筋弛緩状態からの至適回復の指標は？

1970年代にAliらによって、母指内転筋で測定されるTOF比 >0.7 が提唱された。これは十分な自発呼吸を維持するための呼吸筋機能の回復は、母指でのTOF比が 0.7 を上回れば得られることを示している。

その後、1990年代になり、TOF比 0.9 未満では上部食道括約筋と咽頭筋の機能回復が不十分で誤嚥を起こす可能性があること¹⁾、低酸素による呼吸促進反応が抑制されること²⁾などから、患者の安全性確保のためにはTOF比 0.9 以上が必要であることが分かってきた。さらに、最近では汎用されている加速度感知型筋弛緩モニターを用いた場合、TOF比 1.0 以上が必要だと考えられるようになっている³⁾。

1) Eriksson LI, et al. *Anesthesiology* 1997;87(5):1035-1043.

2) Eriksson LI, et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36(7):710-715.

3) 豊田大介, 他. *LISA* 2013;20(9):846-850.

T₁% (control ratio):

筋弛緩薬投与前のT₁収縮高を100%(コントロール値)とし、その後のT₁をコントロール値の何%かで表したもの。

筋弛緩モニターを用いた非脱分極性筋弛緩薬の効果判定

TOF	臨床症状
TOF比=1	複視消失、肺活量・吸気力正常化
TOF比=0.9	咽頭機能正常化、介助なしに坐位になれる これ以下では上気道の筋力低下、誤嚥の危険性あり低酸素に対する換気応答が抑制される
TOF比=0.8	複視、顔面の緊張低下
TOF比=0.75	頭部・腕挙上可能(5秒)、咳ができる、握力は弱い
TOF比=0.6	頭部・腕挙上可能(3秒)、開眼可能、挺舌可能、肺活量低下、吸気圧低下
TOF比=0.4	1回換気量低下、頭部・腕挙上困難

TOF比とT₁%の対応: TOF比=0.7→T₁=69±8%、TOF比=0.9→T₁=86±5%、TOF比=0.93±0.08→T₁=90%

筋弛緩モニターを用いた非脱分極性筋弛緩薬の効果判定

T ₁ control ratio	TOF	臨床症状
T ₁ =0.75		肺活量減少
T ₁ =0.7		気管チューブ抜管可能だが観察が必要
T ₁ =0.25	T _{1、2、3}	吸入麻酔下で適切な筋弛緩の深さ 開腹以外の手術
T ₁ =0.2	T _{1、2}	開腹手術に必要な筋弛緩(T ₂ が観察され始めたら追加投与)
T ₁ =0.1	T ₁ のみ	亜酸化窒素-麻薬麻酔下で外科手術に適する筋弛緩の深さ
T ₁ <0.05		気管挿管に適する筋弛緩の深さ

- ◆参考資料: 上田直行, 他. LiSA 2005;12(7):646-650.
齋藤繁, 他. LiSA 2005;12(7):668-672.

中央値(median):

代表値の一つで、データを小さい順に並べたとき中央に位置する値。例えば人が5人いるとき、その5人の年齢の中央値は3番目の人の年齢である。ただし、データが偶数個の場合は、中央に近い2つの値の相加平均をとる。中央値は、メディアン、メジアン、中間値とも呼ばれる。外れ値の影響を受けないことが利点。

幾何平均(相乗平均 geometric mean):

n 個の正数 a_1, a_2, \dots, a_n の積の n 乗根として表す。桁のばらつきが大きくなると意味のある平均。例えば、1、10、100、1000 の4つの数について相加平均は 277.75となる。これは100と1000の間に入っていて、平均として意味をなさないかもしれないが、幾何平均では

$$\sqrt[4]{1 \times 10 \times 100 \times 1000} = 31.62$$
 となり、4つの数の真ん中に入る。

相加平均(算術平均 arithmetic average):

すべての値の合計をその値の数で割ることで得られる、最も一般的な平均値の算出法。

2 エスラックス®の投与量換算表

■挿管用量・追加投与量換算表

投与薬液量(mL)

体重		10kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg	80kg
挿管用量	0.6mg/kg	0.6	1.2	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8
	0.9mg/kg	0.9	1.8	2.7	3.6	4.5	5.4	6.3	7.2
追加投与量	0.1mg/kg	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8
	0.15mg/kg	0.15	0.3	0.45	0.6	0.75	0.9	1.05	1.2
	0.2mg/kg	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2	1.4	1.6

■持続注入投与量換算表

1時間あたりの投与薬液量(mL/時間)－原液(10.0mg/mL)の場合

注入速度 \ 体重	10kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg	80kg
3μg/kg/分	0.18	0.36	0.54	0.72	0.90	1.08	1.26	1.44
4μg/kg/分	0.24	0.48	0.72	0.96	1.20	1.44	1.68	1.92
5μg/kg/分	0.30	0.60	0.90	1.20	1.50	1.80	2.10	2.40
6μg/kg/分	0.36	0.72	1.08	1.44	1.80	2.16	2.52	2.88
7μg/kg/分	0.42	0.84	1.26	1.68	2.10	2.52	2.94	3.36
8μg/kg/分	0.48	0.96	1.44	1.92	2.40	2.88	3.36	3.84
9μg/kg/分	0.54	1.08	1.62	2.16	2.70	3.24	3.78	4.32
10μg/kg/分	0.60	1.20	1.80	2.40	3.00	3.60	4.20	4.80

注記：エスラックス®

6. 用法及び用量

通常、成人には挿管用量としてロクロニウム臭化物0.6mg/kgを静脈内投与し、術中必要に応じて0.1～0.2mg/kgを追加投与する。持続注入により投与する場合は、7μg/kg/分の投与速度で持続注入を開始する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、挿管用量の上限は0.9mg/kgまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 作用持続時間は用量に依存して長くなるため、本剤0.9mg/kgを挿管用量として投与する際は注意すること。
- 7.2 持続注入により投与する場合は、筋弛緩モニタリング装置を用いて適切に注入速度を調節すること。

3 ブリディオ[®]の投与量換算表

体重 (kg)	緊急時のリバース (ロクロニウム挿管用量を投与3分後)(mL)	深い筋弛緩状態に対するリバース* ¹⁾ (mL)	浅い筋弛緩状態に対するリバース* ²⁾ (mL)
10	1.6	0.4	0.2
15	2.4	0.6	0.3
20	3.2	0.8	0.4
25	4.0	1.0	0.5
30	4.8	1.2	0.6
35	5.6	1.4	0.7
40	6.4	1.6	0.8
45	7.2	1.8	0.9
50	8.0	2.0	1.0
55	8.8	2.2	1.1
60	9.6	2.4	1.2
65	10.4	2.6	1.3
70	11.2	2.8	1.4
75	12.0	3.0	1.5
80	12.8	3.2	1.6
85	13.6	3.4	1.7
90	14.4	3.6	1.8
95	15.2	3.8	1.9
100	16.0	4.0	2.0

*1: 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

*2: 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

注記: ブリディオ[®]

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(T₂)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。

ブリディオ[®] 静注 200mg / 500mg

BRIDION[®] Intravenous 200mg, 500mg

スガマデクスナトリウム注射液

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	873929	
	200mg	500mg
承認番号	22200AMX00228000	22200AMX00229000
薬価基準収載年月	2010年4月	
販売開始年月	2010年4月	
貯法	室温保存	
有効期間	3年	

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ブリディオ [®] 静注200mg	ブリディオ [®] 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	

3.2 製剤の性状

販売名	ブリディオ [®] 静注200mg	ブリディオ [®] 静注500mg
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)	

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

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。

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（T₂）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-PTC）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。

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。

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。
- 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 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。
- 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]
- 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。
- 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。
- 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。
- 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]

10. 相互作用

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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]

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 β 2-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	

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。

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ビ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。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈ブリディオ[®]静注200mg〉 1バイアル(2mL)×10

〈ブリディオ[®]静注500mg〉 1バイアル(5mL)×10

- 詳細は電子添文をご参照下さい。
- 電子添文の改訂に十分ご留意下さい。

*2023年11月改訂(第2版)



製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msd.co.jp/>

製品のお問い合わせ先

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)

専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1コードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987185711354

非脱分極性麻酔用筋弛緩剤

薬価基準収載

エスラックス® 静注 **25mg/2.5mL**
50mg/5.0mL

ESLAX® Intravenous **25mg/2.5mL, 50mg/5.0mL** ロクロニウム臭化物注射液

毒薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	871229	
承認番号	25mg/2.5mL: 21900AMX01134000	50mg/5.0mL: 21900AMX01135000
薬価基準収載年月	2007年9月	
販売開始年月	2007年10月	
貯法	2～8℃で保存する	
有効期間	3年	

1. 警告

本剤は、その作用及び使用法について熟知した医師のみが使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者〔筋弛緩回復剤であるスガマデクスナトリウムを使用できないため、筋弛緩作用が遷延しやすい。〕

3. 組成・性状

3.1 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	エスラックス®静注 25mg/2.5mL	エスラックス®静注 50mg/5.0mL
有効成分	ロクロニウム臭化物	ロクロニウム臭化物
分量	25mg	50mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物5mg、 塩化ナトリウム8.25mg、 pH調整剤	酢酸ナトリウム水和物10mg、 塩化ナトリウム16.5mg、 pH調整剤

3.2 製剤の性状

販売名	エスラックス®静注 25mg/2.5mL	エスラックス®静注 50mg/5.0mL
性状	無色澄明の液	
pH	約4	

4. 効能又は効果

麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩

6. 用法及び用量

通常、成人には挿管用量としてロクロニウム臭化物0.6mg/kgを静脈内投与し、術中必要に応じて0.1～0.2mg/kgを追加投与する。持続注入により投与する場合は、7 μ g/kg/分の投与速度で持続注入を開始する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、挿管用量の上限は0.9mg/kgまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 作用持続時間は用量に依存して長くなるため、本剤0.9mg/kgを挿管用量として投与する際は注意すること。
- 7.2 持続注入により投与する場合は、筋弛緩モニタリング装置を用いて適切に注入速度を調節すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は呼吸抑制を起こすので十分な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）。[11.1.2 参照]
- 8.2 重症筋無力症、筋無力症候群の患者では、非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高く、筋弛緩作用が増強・遷延しやすいため、筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスナトリウムによる筋弛緩状態からの回復を行うこと。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しないこと。[9.1.6 参照]
- 8.3 重症筋無力症、筋無力症候群以外の患者では、本剤による筋弛緩状態から回復させるには、スガマデクスナトリウム又は抗コリンエステラーゼ剤並びにアトロピン硫酸塩水和物（抗コリンエステラーゼ剤の副作用防止のため）を静脈内投与すること。抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合、筋弛緩モニターによる回復又は自発呼吸の発現を確認した後に投与すること。なお、それぞれの薬剤の添付文書の用法及び用量、使用上の注意を必ず確認すること。
- 8.4 麻酔導入後、本剤にさきかけて気管挿管の目的でスキサメトニウム塩化物水和物を投与した場合には、スキサメトニウム塩化物水和物の効果の消失（患者の自発呼吸の発現）を確認した後、本剤を投与すること。[10.2 参照]
- 8.5 本剤による筋弛緩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、筋弛緩モニターを必要に応じて行うこと。

- 8.6 スキサメトニウム塩化物水和物で過去にアナフィラキシー反応が生じた患者では、同様にアナフィラキシー反応が生じる可能性があるため、注意すること。
- 8.7 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。
- 8.8 スガマデクスナトリウム投与後に本剤を再投与する必要が生じた場合、本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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 呼吸困難及び気道閉塞のある患者

換気不全により、患者の自発呼吸の再開が遅れるおそれがある。

9.1.2 胆道疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遅延することがある。

9.1.3 気管支喘息の患者

喘息発作、気管支痙攣を起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

9.1.4 電解質異常(低カリウム血症、低カルシウム血症、高マグネシウム血症等)、低蛋白血症、脱水症、アシドーシス、高炭酸ガス血症の患者

本剤の作用が増強されるおそれがある。

9.1.5 低体温麻酔及び低体温灌流法による人工心肺使用の患者

作用が増強し、作用持続時間が延長するおそれがある。

9.1.6 重症筋無力症、筋無力症候群の患者

非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。[8.2 参照]

9.1.7 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者(筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパチー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等)又はポリオ罹患後の患者

本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。

9.1.8 心拍出量の低下が認められる患者

作用発現時間が遅延し、また作用が遅延することがある。

9.1.9 肥満の患者

実体重で投与量を算出した場合、作用持続時間が延長し回復が遅延するおそれがある。

9.1.10 熱傷の患者

筋弛緩剤の作用が抑制されることが知られている。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遅延することがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝疾患の患者

本剤の排泄が遅れるため作用が遅延することがある。[16.6.1 参照]

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。小児患者(704例)を対象とした本剤(投与量上限1mg/kg)の11の海外臨床試験のメタアナリシスでは、副作用として頻脈(1.4%)が認められた。作用発現時間が早く、また小児では作用持続時間が短い。

9.8 高齢者

本剤の排泄が遅れるため作用が遅延することがある。患者の状態を観察しながら、挿管用量を0.6mg/kgとして慎重に投与すること。また、術中必要に応じて追加投与する場合は、挿管用量での作用持続時間を考慮の上、用量を決定すること。本剤0.6mg/kgを投与したとき、高齢者では非高齢者と比較してクリアランスが約16%(高齢者:3.45mL/min/kg、非高齢者:4.11mL/min/kg)低下し、高齢者の作用持続時間は非高齢者と比較して約1.5倍(高齢者:42.4分、非高齢者:27.5分)延長した。[16.6.2 参照]

10. 相互作用

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
スキサメトニウム塩化物水合物 [8.4 参照]	スキサメトニウム投与後に本剤を投与すると、本剤の筋弛緩作用が増強されることがある。また本剤投与後、スキサメトニウムを投与すると本剤の作用が増強又は減弱される。	脱分極性の筋弛緩剤との併用により本剤の作用が増強されると考えられるが、減弱の機序については不明である。
他の非脱分極性筋弛緩剤	本剤と他の非脱分極性筋弛緩剤との投与順により、本剤の筋弛緩作用が減弱あるいは、増強することがある。	作用持続時間の異なる非脱分極性筋弛緩剤を逐次使用した場合、最初に使用した筋弛緩剤の作用が影響する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
吸入麻酔剤 イソフルラン セボフルラン エンフルラン ハロタン エーテル等 リチウム塩製剤	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	筋弛緩作用を有する。
カリウム排泄型利尿剤 フロセミド チアジド系		低カリウム血症により本剤の作用が増強されることがある。
MAO阻害剤 プロタミン製剤 不整脈用剤 β-遮断薬 メロニダゾール カルシウム拮抗剤 シメチジン プピバカイン		機序不明
抗生物質 アミノグリコシド系 リンコマイシン系 ポリペプチド系 アシルアミノペニシリン系 マグネシウム塩製剤 キニジン キニーネ	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。また、これらの薬剤を術後に投与した場合、本剤の筋弛緩作用が再発現(再クラーレ化)することがある。	これらの薬剤は筋弛緩作用を有するため作用が増強されると考えられている。再クラーレ化については機序不明である。
フェニトイン	術中の静脈内投与により本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合は注意すること。	機序不明
塩化カルシウム製剤 塩化カリウム製剤	本剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。	Ca ²⁺ 及びK ⁺ は骨格筋の収縮に関与している。
プロテアーゼ阻害剤 ガベキサート ウリナスタチン		機序不明
副腎皮質ホルモン剤 抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニトイン	長期前投与により、本剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リドカイン	本剤の筋弛緩作用が増強される及びリドカインの作用発現が早まることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	機序不明

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（気道内圧上昇、血圧低下、頻脈、全身発赤等）を起こすことがある。

11.1.2 遷延性呼吸抑制（頻度不明）

[8.1参照]

11.1.3 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.4 気管支痙攣（頻度不明）

[9.1.3参照]

11.2 その他の副作用：神経系障害（浮動性めまい：1%未満）、心臓障害（徐脈、洞性徐脈、心室性期外収縮：1%未満）、血管障害（低血圧、潮紅：1%未満）、胃腸障害（上腹部痛：1%未満）、皮膚及び皮下組織障害（接触性皮膚炎、発疹：1%未満）、（発赤：頻度不明）、全身障害及び投与局所状態（注射部位紅斑：1%未満）、（疼痛*：頻度不明）、臨床検査（心拍数増加、血圧上昇、血圧低下、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、血中ビリルビン増加、白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、血小板数増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中アルカリホスファターゼ減少、血中コレステロール増加：1%未満）

*海外データで迅速導入時に注射時の疼痛が報告されている。

13. 過量投与

13.1 症状

筋弛緩作用が遷延することがある。

13.2 処置

自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行うこと。また、筋弛緩モニターを必要に応じて行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

アムホテリシン、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、クロキサシリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾンコハク酸エステル

ル、セファゾリン、チアマラルナトリウム、チオペンタールナトリウム、デキサメタゾン、ドパミン塩酸塩、バンコマイシン、フロセミドと混合すると沈殿を生じるので、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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤を承認外の適応である呼吸管理を目的として長期にわたり連続投与した際に、筋弛緩作用の遷延又は四肢麻痺等を生じたとの報告がある。また、他の非脱分極性筋弛緩剤で、同様の投与を重症の新生児又は乳児に行った際に、難聴を生じたとの報告がある。

20. 取扱い上の注意

バイアルを開封後は速やかに使用すること。

22. 包装

〈エスラックス[®]静注 25mg/2.5mL〉10バイアル

〈エスラックス[®]静注 50mg/5.0mL〉10バイアル

- 詳細は電子添文をご参照下さい。
- 電子添文の改訂に十分ご留意下さい。

2020年4月改訂(第1版)



製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msd.co.jp/>

製品のお問い合わせ先

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)

専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1コードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987185710234

