

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

非脱分極性麻酔用筋弛緩剤  
ロクロニウム臭化物注射液

**エスラックス<sup>®</sup> 静注25mg/2.5mL**  
**エスラックス<sup>®</sup> 静注50mg/5.0mL**  
ESLAX<sup>®</sup> Intravenous 25 mg/2.5 mL, 50 mg/5.0 mL

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	エスラックス <sup>®</sup> 静注 25mg/2.5mL： 1バイアル（2.5mL）中ロクロニウム臭化物 25mg を含有 エスラックス <sup>®</sup> 静注 50mg/5.0mL： 1バイアル（5.0mL）中ロクロニウム臭化物 50mg を含有
一般名	和名：ロクロニウム臭化物（JAN） 洋名：Rocuronium Bromide（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年8月16日 薬価基準収載年月日：2007年9月21日 販売開始年月日：2007年10月2日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.msconnect.jp/">https://www.msconnect.jp/</a>

本IFは2024年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

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

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

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

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

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

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> ..... 1	<b>V. 治療に関する項目</b> ..... 15
1. 開発の経緯..... 1	1. 効能又は効果 ..... 15
2. 製品の治療学的特性..... 1	2. 効能又は効果に関連する注意 ..... 15
3. 製品の製剤学的特性..... 1	3. 用法及び用量 ..... 15
4. 適正使用に関して周知すべき特性 ..... 1	4. 用法及び用量に関連する注意 ..... 15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..... 1	5. 臨床成績 ..... 16
6. RMP の概要..... 2	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> ..... 23
<b>II. 名称に関する項目</b> ..... 3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.. 23
1. 販売名 ..... 3	2. 薬理作用 ..... 23
2. 一般名 ..... 3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> ..... 25
3. 構造式又は示性式..... 3	1. 血中濃度の推移 ..... 25
4. 分子式及び分子量..... 3	2. 薬物速度論的パラメータ ..... 26
5. 化学名（命名法）又は本質..... 3	3. 母集団（ポピュレーション）解析..... 26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 3	4. 吸収 ..... 26
<b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... 4	5. 分布 ..... 27
1. 物理化学的性質..... 4	6. 代謝 ..... 28
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 4	7. 排泄 ..... 29
3. 有効成分の確認試験法、定量法 ..... 5	8. トランスポーターに関する情報 ..... 29
<b>IV. 製剤に関する項目</b> ..... 6	9. 透析等による除去率 ..... 29
1. 剤形..... 6	10. 特定の背景を有する患者 ..... 29
2. 製剤の組成..... 6	11. その他 ..... 29
3. 添付溶解液の組成及び容量 ..... 7	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .. 30
4. 力価..... 7	1. 警告内容とその理由 ..... 30
5. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 7	2. 禁忌内容とその理由 ..... 30
6. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.. 30
7. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.. 30
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 9	5. 重要な基本的注意とその理由 ..... 31
9. 溶出性..... 14	6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... 33
10. 容器・包装..... 14	7. 相互作用 ..... 36
11. 別途提供される資材類..... 14	8. 副作用 ..... 39
12. その他..... 14	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 41
	10. 過量投与 ..... 42

11. 適用上の注意.....	42	<b>XI. 文献</b> .....	49
12. その他の注意.....	42	1. 引用文献.....	49
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	43	2. その他の参考文献.....	49
1. 薬理試験.....	43	<b>XII. 参考資料</b> .....	50
2. 毒性試験.....	45	1. 主な外国での発売状況.....	50
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	47	2. 海外における臨床支援情報.....	52
1. 規制区分.....	47	<b>XIII. 備考</b> .....	55
2. 有効期間.....	47	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	55
3. 包装状態での貯法.....	47	2. その他の関連資料.....	55
4. 取扱い上の注意.....	47		
5. 患者向け資材.....	47		
6. 同一成分・同効薬.....	47		
7. 国際誕生年月日.....	47		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	47		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容.....	47		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	48		
11. 再審査期間.....	48		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	48		
13. 各種コード.....	48		
14. 保険給付上の注意.....	48		

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

エスラックス®は、オランダのオルガノン・テクニカ社（現 Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD)）において開発された新規の非脱分極性筋弛緩剤である。同社では、類似の非脱分極性筋弛緩剤ベクロニウム臭化物のステロイド骨格 A-環 3 位のアセチル基を除去し、また 4 級アンモニウム基のメチル基をアリル基に換えてアセチルコリン様構造をなくすことにより、効力 (ED<sub>95</sub>) は弱くなるが、作用発現が速くなることを見出し、エスラックス®を開発した。エスラックス®は、ベクロニウム臭化物と同等の薬効量を投与した場合、作用発現が速く、また作用持続時間はベクロニウム臭化物とほぼ同等である。エスラックス®は有用な非脱分極性筋弛緩剤として世界各国で開発が進められ、1994 年に米国、イギリス、オランダで承認され、2010 年 2 月現在、世界 95 ヶ国で承認され、臨床使用されている。

本邦においては、用量反応性の確認を目的とした第Ⅱ相試験、ベクロニウム臭化物との比較を行った第Ⅲ相比較試験、麻酔薬との相互作用試験（ボラス投与及び持続注入投与）を評価資料として承認申請を行い、2007 年 8 月に「麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

作用発現の速い非脱分極性筋弛緩剤

- (1) 作用発現が速く、挿管完了時間を短縮できる。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験」参照）
- (2) 代謝物には活性がほとんど認められない。（ネコ：*in vivo*）（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 4) その他の薬理作用」参照）
- (3) 繰り返し投与しても作用持続時間は一定であり、また維持投与も可能である。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 ②比較試験 b) 無作為化並行群間試験」参照）
- (4) 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%) 等であった（承認時）。  
重大な副作用としてショック、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）、遷延性呼吸抑制、横紋筋融解症（類薬で報告）、気管支痙攣が報告されている（頻度不明）。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

水溶液製剤のため、用時溶解の必要がなく、迅速な投与が可能である。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

---

6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

エスラックス<sup>®</sup>静注 25mg/2.5mL

エスラックス<sup>®</sup>静注 50mg/5.0mL

#### (2) 洋名

ESLAX<sup>®</sup> Intravenous 25mg/2.5mL

ESLAX<sup>®</sup> Intravenous 50mg/5.0mL

#### (3) 名称の由来

ES (Esmeron=海外製品名) ・LAX (relax=弛緩する)

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ロクロニウム臭化物 (JAN)

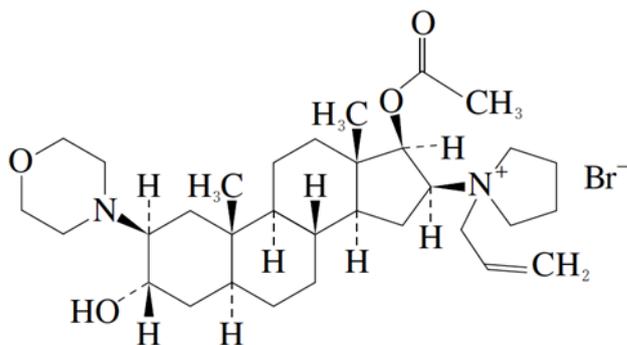
#### (2) 洋名 (命名法)

Rocuronium Bromide (JAN、INN)

#### (3) ステム (stem)

筋弛緩剤 -curonium

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>32</sub>H<sub>53</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：609.68

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(+)-(17β-acetoxy-3α-hydroxy-2β-morpholino-5α-androstan-16β-yl)-1-allyl-1-pyrrolidinium bromide (JAN)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：Org9426

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～帯黄白色の粉末

##### (2) 溶解性

水、アセトニトリル、*N, N*-ジメチルホルムアミド、メタノール又はエタノール（99.5）いずれにおいても極めて溶けやすい。

##### (3) 吸湿性

各保存状態における水分\*（%）

保存条件	水分含量（%）
開始時	3.8
25℃、60%RH、1 ヶ月	7.2
25℃、75%RH、1 ヶ月	10.4

\*電量法水分計で測定した平均水分%（n=3）

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

非晶質の粉末であり、明確な融点を示さず 158～163℃で軟化し、分解する。

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 7.5（0.15mol/L 塩化カリウム溶液中、25℃）

##### (6) 分配係数

Log P は 0.1（25℃、1-オクタノールー水）

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  は +29.9～+31.0

（脱水及び脱残留溶媒物に換算して 0.25g、1.0w/v%、0.05mol/L 塩酸試液、25mL、100mm）

pH : 9.3（1w/v%水溶液中）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃暗所	ポリエチレン袋（2重） 高密度ポリエチレン容器	36 ヶ月	変化なし
加速試験	5℃ 暗所	ポリエチレン袋（2重） 高密度ポリエチレン容器	6 ヶ月	類縁物質の増加、水分含量の増加及び含量の減少が認められたが、規格の範囲内であった。
苛酷試験（光）	近紫外線蛍光 （200W・hr/m <sup>2</sup> ） + 白色蛍光灯 （120 万 lx・hr）	曝光：ポリエチレン袋（2重） 遮光：ポリエチレン袋（2重） アルミ箔で覆う	—	曝光により、類縁物質の増加、及び含量の低下が認められた。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 欧州薬局方 臭化物試験
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

液体クロマトグラフィー法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

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
溶液、用時溶解等の区別	溶液	
性状	無色澄明の液	
容器	バイアル	

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

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
pH	約 4	
浸透圧比	約 1 (生理食塩液対比)	
粘度	該当資料なし	
比重	該当資料なし	
安定な pH 域	3.8～4.2	

ロクロニウム臭化物は pH4 付近の水溶液中ではほとんど加水分解を受けることなく、比較的安定である。

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	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

#### (2) 電解質等の濃度

Br 0.016mEq/mL

Na 0.072mEq/mL

Cl 0.056mEq/mL

酢酸イオン 0.014mEq/mL

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

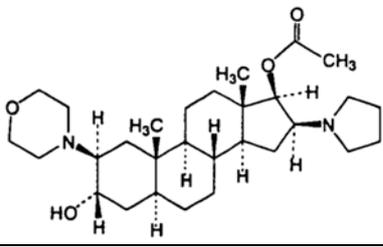
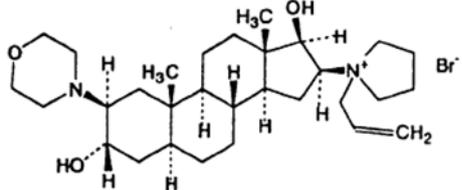
4. 力価

筋弛緩作用の ED<sub>95</sub>\*は、約 0.3mg/kg である<sup>1)</sup>。

\*ED<sub>95</sub> : 4 連刺激による筋弛緩モニターをした場合、初回刺激反応 (T<sub>1</sub>) を 95%抑制する用量

5. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程上混入する可能性のある主な副生成物並びに分解生成物は次のとおりである。

類縁物質構造式	備考
	副生成物 分解生成物 代謝物
	副生成物 分解生成物 代謝物

6. 製剤の各種条件下における安定性

25mg 製剤

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C 暗所	ガラスバイアル (直立及び倒立)	36 ヶ月	類縁物質の増加及び含量の減少が認められたが、規格の範囲内であった。
加速試験	25°C 60%RH 暗所	ガラスバイアル (直立及び倒立)	6 ヶ月	類縁物質の増加及び含量の減少が認められたが、規格の範囲内であった。
苛酷試験 (光)	近紫外線 (200W・hr/m <sup>2</sup> ) + 白色蛍光 (120 万 lx・hr)	曝光 : ガラスバイアル 遮光 : ガラスバイアルを アルミ箔で覆う	—	曝光により、類縁物質の増加が認められたが、規格の範囲内であった。

IV. 製剤に関する項目

50mg 製剤

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5°C (8°C) * 暗所	ガラスバイアル (直立及び倒立)	36 ヶ月	類縁物質の増加及び含量の減少が認められたが、規格の範囲内であった。
加速試験	25°C 暗所	ガラスバイアル (直立及び倒立)	6 ヶ月	類縁物質の増加及び含量の減少が認められたが、規格の範囲内であった。
苛酷試験 (光)	キセノンランプ (80klx、24hr)	ガラスバイアル	—	開始時と比較して顕著な変化が認められなかった。
	室内散光 (蛍光灯) (1,000lx、1,200hr)	ガラスバイアル	—	開始時と比較して顕著な変化が認められなかった。

\*当初2年間は8°Cで保存し、その後1年間は5°Cで保存

【参考資料】室温保存時における安定性

(1) 室温における製剤の安定性 (1ロット)

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
25mg 製剤	30°C 75%RH	ガラスバイアル (倒立)	3 ヶ月	類縁物質の増加が認められたが、規格の範囲内であった。
50mg 製剤				

試験項目：性状、pH、類縁物質、定量（含量）、不溶性微粒子、不溶性異物

(2) 冷蔵長期保存後の室温における製剤の安定性

製剤	保存条件	結果
エスラックス® 静注 25mg/2.5mL	2~8°C、32.1 ヶ月	類縁物質の増加及び含量の減少が認められたが、規格の範囲内であった。
	2~8°C、32.1 ヶ月 + 25°C/60%RH、12 週間	
	2~8°C、32.1 ヶ月 + 30°C/40%RH、12 週間	
	2~8°C、25.1 ヶ月	
エスラックス® 静注 50mg/5.0mL	2~8°C、25.1 ヶ月 + 25°C/60%RH、12 週間	類縁物質の増加及び含量の減少が認められたが、規格の範囲内であった。
	2~8°C、25.1 ヶ月 + 30°C/40%RH、12 週間	
	2~8°C、34.7 ヶ月	
	2~8°C、34.7 ヶ月 + 25°C/60%RH、12 週間	
	2~8°C、34.7 ヶ月 + 30°C/40%RH、12 週間	
	2~8°C、31.3 ヶ月	
	2~8°C、31.3 ヶ月 + 25°C/60%RH、12 週間	
	2~8°C、31.3 ヶ月 + 30°C/40%RH、12 週間	
エスラックス® 静注 50mg/5.0mL	2~8°C、24.8 ヶ月	類縁物質の増加及び含量の減少が認められたが、規格の範囲内であった。
	2~8°C、24.8 ヶ月 + 25°C/60%RH、12 週間	
	2~8°C、24.8 ヶ月 + 30°C/40%RH、12 週間	

試験項目：性状、pH、類縁物質、不溶性微粒子、採取容量、定量（含量）

注意：本剤の貯法は、2~8°Cに保存である。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）<sup>2)</sup>

本剤は基本的に単独で投与されるが、手術中に静脈内投与される可能性のある製剤\*、及び本剤が点滴静注される可能性が考えられるので汎用されている輸液剤について、配合の適応性を検討した。

\*併用注意薬剤も含む。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 7. 相互作用」参照）

###### (1) 試験方法

本剤 50mg/5.0mL に対して、各配合薬剤 1 単位（バイアル、アンプル及びボトル等）を直接添加し、均質になるように混和した（配合薬剤が固体の場合は、電子添文記載の方法に従い溶解したものをを用いた）。

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。

###### (2) 試験結果

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 0.5g（チオペンタールナトリウム）及びイソゾール注射用 0.5g（チアミラルナトリウム）については、配合直後に沈殿を生じた。レペタン注 0.2mg（ブプレノルフィン塩酸塩）、チエナム点滴静注用 0.5g（イミペネム/シラスタチンナトリウム）は、配合後着色が認められた。ペントシリン筋注用 1g<sup>\*1</sup>（ピペラシリンナトリウム）は、配合後に無色の沈殿、20%マンニトール注射液「YD」（300mL）（D-マンニトール）は、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。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）は、配合後に白色の沈殿を生じた。ラクテック注（250mL 袋）（乳酸リンゲル液）、アクチット注<sup>\*2</sup>（200mL）（アセテート維持液）及びポタコール R 輸液（250mL 袋）（マルトース加乳酸リンゲル液）については、24 時間後の残存率に低下傾向が認められた。パンスポリン静注用 1g（セフォチアム塩酸塩）及び 1%ディプリバン注（プロポフォル）については、定量が実施できなかった。

\*1 ペントシリン筋注用 1g は販売中止

\*2 現販売名は「アクチット輸液」

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。

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

IV. 製剤に関する項目

配合変化試験 試験結果一覧 (2007年8月:承認時の試験結果)

No.	配合製品名 (メーカー)	規格	一般名	項目	経時条件 (室温)				備考
					配合前	配合直後	4時間	24時間	
1	アクチット輸液 (200mL ボトル) (興和)	200mL	電解質輸液 アセテート 維持液	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	上述の「試験結果」参照
				pH	5.36	5.05	—	5.10	
				残存率 (%)	—	100.0	—	95.9	
2	アタラックス-P 注射液 (50mg/mL) (ファイザー)	1mL	ヒドロキシ ジン塩酸塩	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	4.18	4.06	—	4.04	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.4	
3	イソゾール注射用 0.5g*1 (日医工)	500mg	チアミラール ナトリウム	外観	微黄色澄明の液	白色の沈殿を生じ、液は白濁した。	白色及び微黄色の沈殿を含む白濁した液	白色及び微黄色の沈殿を含む微黄色澄明の液	「適用上の注意」参照
				pH	11.01	9.31	—	9.32	
				残存率 (%)	—	—	—	—	
4	イノバン注 100mg (協和発酵キリン)	5mL	ドバミン塩 酸塩	外観	無色澄明の液	無色の沈殿を含む無色澄明の液	—	無色の沈殿を含む無色澄明の液	「適用上の注意」参照 追加試験結果参照
				pH	4.19	4.02	—	4.01	
				残存率 (%)	—	—	—	—	
5	ヴィーンD注 (200mL) (興和)	200mL	ブドウ糖加 アセテート 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	
				pH	5.36	5.15	—	5.12	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.3	
6	エフェドリン「ナガキ」注射液 40mg (日医工)	1mL	エフェドリン 塩酸塩	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	6.05	4.04	—	4.03	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.0	
7	塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g*2 (塩野義)	0.5g	バンコマイ シン塩酸塩	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	「適用上の注意」参照
				pH	3.48	3.96	—	3.93	
				残存率 (%)	—	100.0	—	98.1	
8	大塚生食注 2 ポート 50mL (大塚)	50mL	生理食塩液	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	6.06	4.11	—	4.02	
				残存率 (%)	—	100.0	—	97.9	
9	大塚糖液 20% (20mL 管) (大塚)	20mL	ブドウ糖注 射液	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	4.34	4.13	—	4.05	
				残存率 (%)	—	100.0	—	97.8	
10	オルガドロン注射液 1.9mg (共和クリテイケア)	1.9mg 0.5mL	デキサメタ ゾンリン酸 エステルナ トリウム	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	「適用上の注意」参照
				pH	8.02	4.16	—	4.14	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.4	
11	オルガラン静注 1250 単位 (共和クリテイケア)	1250 単位 1mL	ダナパロイ ドナトリウム	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	6.79	4.27	—	4.19	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.9	
12	ガスター注射液 20mg (アステラス)	1mL	ファモチジ ン	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	5.90	4.35	—	4.33	
				残存率 (%)	—	100.0	—	98.7	
13	カルベニン点滴用 0.25g*3 (第一三共)	0.25g	パニベネ ム・ベタミ ブロン	外観	微黄色澄明の液	微黄色澄明の液	淡黄色澄明の液	黄色澄明の液	
				pH	6.88	4.85	4.83	4.78	
				残存率 (%)	—	100.0	—	97.9	
14	キシロカイン注射液 2% (アストラゼネカ)	100mL	リドカイン	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	6.47	4.65	—	4.62	
				残存率 (%)	—	100.0	—	100.9	
15	ケタラール静注用 200mg (第一三共)	20mL	ケタミン塩 酸塩	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	5.06	4.05	—	4.03	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.8	

\*1: 添付溶解液 20mL に溶解 \*2: 注射用水 20mL に溶解 \*3: 生理食塩液 100mL に溶解

IV. 製剤に関する項目

No.	配合製品名 (メーカー)	規格	一般名	項目	経時条件 (室温)				備考
					配合前	配合直後	4時間	24時間	
16	スキサメトニウム注 20「AS」 100mg 5mL (アステラス) 2017年販売中止		スキサメトニウム塩化物水和物	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	3.46	4.08	—	3.99	
				残存率 (%)	—	100.0	—	98.8	
17	ザンタック注射液 100mg (グラクソ・スミスクライン) 2019年販売中止	4mL	ラニチジン塩酸塩	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	6.95	4.30	—	4.27	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.1	
18	ソリターT1号輸液 (200mL) (エイワイファーマ--陽進堂)	200mL	電解質補液開始液	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	5.11	4.68	—	4.67	
				残存率 (%)	—	100.0	—	102.1	
19	ソリターT2号輸液 (200mL) (エイワイファーマ--陽進堂)	200mL	脱水補給液	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	4.93	4.69	—	4.68	
				残存率 (%)	—	100.0	—	98.4	
20	ソリターT3号輸液 (200mL) (エイワイファーマ--陽進堂)	200mL	維持液	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	5.11	4.73	—	4.70	
				残存率 (%)	—	100.0	—	100.0	
21	ソリターT4号輸液 (200mL) (エイワイファーマ--陽進堂)	200mL	術後回復液	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	5.11	4.60	—	4.59	
				残存率 (%)	—	100.0	—	97.0	
22	ソル・メドロール静注用 1000mg*4 1000mg (ファイザー)		メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	外観	無色澄明の液	白色の沈殿物を生じたが、混ぜると沈殿は消失し、無色澄明の液となった。	—	無色澄明の液	「適用上の注意」参照
				pH	7.67	6.58	—	6.55	
				残存率 (%)	—	100.0	—	97.6	
23	チエナム点滴静注用 0.5g*5 (MSD)	0.5g	イミベナム・シラスタチンナトリウム	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	淡黄色澄明の液	黄色澄明の液	上述の「試験結果」参照
				pH	7.18	5.07	4.97	4.92	
				残存率 (%)	—	100.0	—	201.0 <sup>注1)</sup>	
24	注射用エフオーワイ 500*6 (小野)	500mg	ガベキサートメシル酸塩	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	4.86	4.06	—	4.03	
				残存率 (%)	—	100.0	—	101.0	
25	プロスタンディン注射用 20µg*7 (小野)	注射用	アルプロスタジールファデクス	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	4.87	4.04	—	4.02	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.3	
26	1%ディプリバン注 (アストラゼネカ)	500mg 50mL	プロポフォル	外観	白色の液	白色の液	—	白色の液	上述の「試験結果」参照
				pH	7.57	4.36	—	4.29	
				残存率 (%)	—	—	—	—	
27	ドブトレックス注射液 100mg (塩野義)	5mL	ドブタミン塩酸塩	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	2.78	4.01	—	3.99	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.6	
28	ドルミカム注射液 10mg (アステラス)	10mg 2mL	ミダゾラム	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	3.33	4.05	—	4.02	
				残存率 (%)	—	100.0	—	98.4	
29	ドロレプタン注射液 25mg (第一三共)	25mg 10mL	ドロペリドール	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	3.26	3.85	3.86	3.86	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.6	
30	ジプロフィリン注 300mg「エーザイ」 300mg 2mL (エーザイ)		ジプロフィリン	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	7.38	4.12	—	4.10	
				残存率 (%)	—	100.0	—	98.7	

\*4：添付溶解液（注射用水）16mLに溶解      \*5：添付溶解液（生理食塩液）100mLに溶解      \*6：注射用水 10mLに溶解

\*7：生理食塩液 5mLに溶解

注1) 参考値：チエナム点滴用由来の成分の分解物が、ロクロニウムのピークと重なった。

IV. 製剤に関する項目

No.	配合製品名 (メーカー)	規格	一般名	項目	経時条件 (室温)				備考
					配合前	配合直後	4時間	24時間	
31	ネオフィリン注 250mg (エーザイ)	2.5%10mL	アミノフィリン	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	9.13	8.03	—	7.98	
				残存率 (%)	—	100.0	—	97.9	
32	ノルアドリナリン注 1mg (第一三共)	0.1%1mL	ノルアドレナリン	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	2.40	4.04	—	4.02	
				残存率 (%)	—	100.0	—	98.7	
33	パンスポリン静注用 1g*8 (武田)	1g	セフォチアム塩酸塩	外観	淡黄色澄明の液	淡黄色澄明の液	—	淡黄色澄明の液	上述の「試験結果」参照
				pH	6.41	5.76	5.75	5.68	
				残存率 (%)	—	—	—	—	
34	フルマリン静注用 1g*9 (塩野義)	1g	フロモキシフナトリウム	外観	微黄色澄明の液	微黄色澄明の液	—	微黄色澄明の液	
				pH	4.97	4.26	4.33	4.47	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.8	
35	ヘスバンダー輸液 (フレゼニウスカービジャパン)	300mL	ヒドロキシエチルデンプン	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	5.84	4.96	—	4.90	
				残存率 (%)	—	100.0	—	100.6	
36	ヘパリンナトリウム注 1万単位/10mL「AY」 1万 U/10mL (エイワイファーマー--陽進堂)		ヘパリンナトリウム	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	6.65	4.22	—	4.14	
				残存率 (%)	—	100.0	—	100.0	
37	ペルジピン注射液 10mg (アステラス)	10mL	ニカルジピン塩酸塩	外観	微黄色澄明の液	微黄色澄明の液	—	微黄色澄明の液	
				pH	3.47	4.10	—	4.07	
				残存率 (%)	—	100.0	—	98.8	
38	ペンタジン注射液 30 (第一三共) 2017年販売中止	1mL	ペンタゾシン	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	4.15	4.07	—	4.07	
				残存率 (%)	—	100.0	—	98.5	
39	ペントシリン筋注用 1g*10 (富山化学-大正富山) 2012年販売中止	1g	ピペラシリンナトリウム	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色の沈殿を含む無色澄明の液	上述の「試験結果」参照
				pH	5.98	4.42	4.41	4.36	
				残存率 (%)	—	100.0	—	98.7	
40	ボスミン注 (第一三共)	0.1%1mL	アドレナリン	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	3.00	4.05	—	4.03	
				残存率 (%)	—	100.0	—	98.6	
41	ポタコール R 輸液 (250mL 袋) (大塚)	250mL	マルトース加乳酸リンゲル	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	上述の「試験結果」参照
				pH	4.87	4.73	—	4.68	
				残存率 (%)	—	100.0	—	95.0	
42	20%マンニトール注射液「YD」 (300mL) (陽進堂)	300mL	D-マンニトール	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	白色の針状の浮遊物を含む無色澄明の液	白色の針状の浮遊物を含む無色澄明の液	上述の「試験結果」参照
				pH	5.94	4.22	—	4.19	
				残存率 (%)	—	100.0	—	92.2	
43	ミスロール注 1mg (日本化薬)	1mg 2mL	ニトログリセリン	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	5.29	4.06	—	4.05	
				残存率 (%)	—	100.0	—	98.9	
44	ラクテック注 (250mL 袋) (大塚)	250mL	乳酸リンゲル液	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	上述の「試験結果」参照
				pH	6.52	5.00	—	4.98	
				残存率 (%)	—	100.0	—	95.9	
45	ラクテック D 輸液 (500mL 袋) (大塚)	500mL	ブドウ糖加乳酸リンゲル液	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	4.89	4.85	—	4.77	
				残存率 (%)	—	100.0	—	100.5	

\*8：注射用水 20mL に溶解      \*9：注射用水 4mL に溶解      \*10：添付溶解液 (リドカイン注射液) 3mL に溶解

#### IV. 製剤に関する項目

No.	配合製品名 (メーカー)	規格	一般名	項目	経時条件 (室温)				備考
					配合前	配合直後	4時間	24時間	
46	ラシックス注 20mg (サノフィ)	2mL	フロセמיד	外観	無色澄明の液	白色の沈殿を生じ、液は白濁した。	—	白色の沈殿を含む無色澄明の液	「適用上の注意」参照
				pH	9.01	4.15	—	4.13	
				残存率 (%)	—	—	—	—	
47	ラボナール注射用 0.5g*11 (田辺三菱)	500mg	チオベン タールナト リウム	外観	微黄色澄明の液	白色の沈殿を生じ、液は白濁した。	白色及び微黄色の沈殿を含む微黄色澄明の液	白色及び微黄色の沈殿を含む微黄色澄明の液	「適用上の注意」参照
				pH	10.88	9.07	9.19	9.56	
				残存率 (%)	—	—	—	—	
48	アトロピン硫酸塩注 0.5mg 「タナベ」 (田辺三菱)	0.5mg 1mL	アトロピン 硫酸塩水和 物	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	5.83	4.06	—	4.04	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.2	
49	アミカシン硫酸塩注射用 200mg 「日医工」*12 (日医工)	200mg	アミカシン 硫酸塩	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	7.12	4.29	—	4.21	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.2	
50	レバタン注 0.2mg (大塚)	0.2mg 1mL	ブプレノル フィン塩酸 塩	外観	無色澄明の液	微黄色澄明の液	—	微黄色澄明の液	上述の「試験結果」参照
				pH	4.15	4.06	—	4.05	
				残存率 (%)	—	100.0	—	99.0	
51	ロヒピノール静注用 2mg*12 (中外) 2018年販売中止	2mg	フルニトラ ゼパム	外観	無色澄明の液	無色澄明の液	—	無色澄明の液	
				pH	5.33	4.22	—	4.20	
				残存率 (%)	—	100.0	—	98.5	

\*11: 添付溶解液 (注射用水) 20mL に溶解 \*12: 注射用水 1mL に溶解

#### (参考資料) 配合変化試験 (追加試験結果)

##### (1) 試験方法

本剤 50mg/5.0mL に対して、イノバン注 0.3%シリンジ、イノバン注 0.6%シリンジ、ビカーボン輸液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%シリンジ	8 mL	2 mL
イノバン注 0.6%シリンジ	8 mL	4 mL
ビカーボン輸液	8 mL	2 mL

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。

##### (2) 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)				備考
					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 (協和発酵キリン)	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 (協和発酵キリン)	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	ビカーボン輸液 (エイワイファーマ--陽進堂)	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	

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 9. 溶出性

該当しない

##### 10. 容器・包装

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

該当しない

###### (2) 包装

〈エスラックス<sup>®</sup>静注 25mg/2.5mL〉

10 バイアル

〈エスラックス<sup>®</sup>静注 50mg/5.0mL〉

10 バイアル

###### (3) 予備容量

該当資料なし

###### (4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラスバイアル

ゴム栓：灰色のプロモブチルゴム

フリップオフキャップ：ポリエチレン製のフリップオフボタン（25mg/2.5mL：暗青色、50mg/5.0mL：赤色）が付随したアルミ製キャップ

##### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

##### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。  
(解説)

本剤は 10mg/mL の注射剤である（規格：25mg/2.5mL、50mg/5.0mL）。

定められた挿管投与量、追加投与量、持続投与の開始速度に従い、体重に応じて必要量を静脈内に投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人における第Ⅱ相臨床試験<sup>3)</sup>、第Ⅲ相臨床試験（ベクロニウム臭化物との比較試験<sup>4)</sup>、ボラス投与時における麻酔薬との相互作用検討試験<sup>5)</sup>、持続注入時における麻酔薬との相互作用検討試験<sup>6)</sup>、及び海外における腎機能障害患者・肝機能障害患者、高齢者等に対する影響を検討した試験に基づきその有効性、安全性を評価し設定した。

（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験、(5) 患者・病態別試験、(7) その他」参照）

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

(解説)

\* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

7.1 国内臨床試験（第Ⅱ相試験）成績<sup>3)</sup>に基づき設定した。本剤を挿管用量として 0.3、0.6 又は 0.9mg/kg 単回投与時の筋弛緩効果、薬物動態及び安全性について検討した結果、作用持続時間は用量依存的に延長し、3 群間に有意差が認められた。本剤 0.9mg/kg を挿管用量として投与する際は注意が必要である。

7.2 国内臨床試験（第Ⅲ相試験）成績<sup>6)</sup>に基づき設定した。セボフルラン又はプロポフォール麻酔下の手術患者において、挿管用量として本剤 0.6mg/kg 又は 0.9mg/kg を投与した後、筋弛緩作用を維持するために 7µg/kg/分の速度で持続注入を開始し、T<sub>1</sub> 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した。挿管用量として本剤 0.6mg/kg 投与時の注入開始後 90 分の持続注入速度はそれぞれ 3.4µg/kg/分と 7.5µg/kg/分であった。筋弛緩維持に必要な本剤の投与量は個々の患者で異なり、筋弛緩モニタリング装置を使用しなかった場合は、過少投与又は過量投与の可能性が危惧される。従って本剤を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必要がある。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床薬理試験

本剤は気管挿管時及び手術時のみ投与される薬剤であることにより、忍容性試験は実施していない。

### (3) 用量反応探索試験

国内臨床試験 第Ⅱ相試験<sup>3)</sup>

バランス麻酔下成人患者（ASA分類 Class 1～3、20～60歳）78例を対象として、本剤 0.3mg/kg、0.6mg/kg、0.9mg/kg を静脈内に単回投与し、有効性、薬物動態及び安全性を検討した。その結果、作用発現時間は用量依存的に短縮し、作用持続時間は用量依存的に延長した。0.3mg/kg 投与群の挿管スコアに不十分な症例が 25%（20例中 5例）観察されたが、0.6、0.9mg/kg 投与群の挿管スコアは 0.6mg/kg 投与の 1例が不十分であった以外は全て優秀あるいは良好であった。0.3～0.9mg/kg の用量範囲で、挿管用量と AUC の間には良好な相関関係が認められ（相関係数 0.894）、薬物動態には挿管用量との線形性があった。

安全性に関しては、0.6mg/kg 投与群で 1例に注射部位紅斑が認められた以外、問題となる症例は認められなかった。以上の結果から、日本人の挿管用量は 0.6mg/kg が至適と考えられた。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### ①無作為化並行用量反応試験（国内臨床試験 第Ⅲ相試験、ベクロニウム臭化物との比較<sup>4)</sup>）

手術患者 88例（ASA分類 Class 1～3、20～65歳）を対象に、プロポフォールによる麻酔導入、セボフルランによる麻酔維持下において、本剤の挿管用量として 0.6mg/kg（n=30）又は 0.9mg/kg（n=28）を投与し、維持用量として 0.1、0.15 又は 0.2mg/kg を追加ボース投与した。また、ベクロニウム臭化物の挿管用量として 0.1mg/kg（n=30）を投与し、筋弛緩の維持のために 0.025mg/kg を追加ボース投与した。

挿管用量における作用発現時間、挿管完了時間及び90%遮断時間は、ベクロニウム臭化物に比べて本剤の 0.6、0.9mg/kg 群の方が有意に短かった。作用持続時間は本剤投与群とベクロニウム臭化物投与群で差は認められなかった。

本剤 0.1mg/kg、0.15mg/kg、0.2mg/kg の追加投与を行い、作用持続時間を検討した結果、本剤 0.6mg/kg 群及び 0.9mg/kg 群のいずれにおいても追加用量に依存して作用持続時間の延長が認められた。自然回復時間は本剤投与群のいずれの追加用量において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。安全性全般で重要な問題はみられず、また、本剤の各用量群間でも安全性全般で差はなかった。

##### 効果発現時間及び作用持続時間（筋弛緩作用（気管挿管時））<sup>4)</sup>

プロポフォールによる麻酔導入、セボフルランによる麻酔維持下において、本剤の挿管用量 0.6 及び 0.9mg/kg での作用発現時間（投与完了から単収縮高（T<sub>1</sub>）の最大遮断が得られるまでの時間）はそれぞれ 84.6±29.5 秒及び 77.1±27.5 秒であった。

本剤の挿管用量 0.6、0.9mg/kg 及びベクロニウム臭化物 0.1mg/kg 投与後の作用持続時間（本剤投与後、T<sub>1</sub>が 25%に回復するまでの時間）を下表に示す。

## V. 治療に関する項目

セボフルラン麻酔下における作用持続時間（気管挿管時）

麻酔薬	セボフルラン		
	本剤 0.6mg/kg	本剤 0.9mg/kg	ベクロニウム臭化物 0.1mg/kg
挿管用量			
作用持続時間（分）	53.4±36.9 (n=30)	73.4±20.5 (n=27)	59.9±28.3 (n=30)
ベクロニウム群との 差と95%信頼区間	-6.5 -21.7~8.7	13.5 -2.1~29.2	

平均値±標準偏差

### 自然回復時間（筋弛緩作用（筋弛緩維持））<sup>4)</sup>

挿管用量として本剤 0.6mg/kg を投与した後、セボフルラン麻酔下の手術患者に本剤 0.1mg/kg (n=10)、0.15mg/kg (n=10)、0.2mg/kg (n=9) を筋弛緩維持のために静脈内投与した時、維持用量 1 回目投与時の作用持続時間 [自然回復時間 (T<sub>1</sub>が対照の 25%から 75%まで回復する時間)] の平均値はそれぞれ 23.0 分、31.0 分、43.7 分であった。

<参考>

### 回復時間：TOF 比 0.9 までの回復時間<sup>7)</sup>

セボフルラン麻酔下の手術患者において、本剤 0.9mg/kg を静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおける四連 (TOF) 刺激による 2 回目の収縮反応 (T<sub>2</sub>) の再出現時から TOF 比 (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>の比) 0.9 に回復するまでの自然回復時間は 82.1±27.6 分 (n=6、平均±標準偏差) であった。

### 安全性<sup>4)</sup>

挿管用量 0.6mg/kg 投与：維持用量 0.1mg/kg 投与群 (10 例) で副作用の発現はなかった。維持用量 0.15mg/kg 投与群 (10 例) で 1 例に徐脈、低血圧、上腹部痛、接触性皮膚炎の副作用が発現した。維持用量 0.2mg/kg 投与群 (10 例) で、1 例に浮動性めまい、洞性徐脈、血圧低下の副作用が発現した。

挿管用量 0.9mg/kg 投与：維持用量 0.1mg/kg 投与群 (9 例) で 1 例に心室性期外収縮の副作用が発現した。維持用量 0.15mg/kg 投与群 (10 例) で副作用の発現はなかった。維持用量 0.2mg/kg 投与群 (9 例) で、1 例に発疹の副作用が発現した。

## ②比較試験

### a) 実薬対照比較試験（国内臨床試験 第Ⅲ相試験<sup>4)</sup>）

（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 ①無作為化並行用量反応試験」参照）

### b) 無作為化並行群間試験

麻酔薬セボフルラン及びプロポフォールが本剤の筋弛緩作用に与える影響を比較検討する第Ⅲ相試験（無作為、非盲検、多施設）を実施した。なお、本剤はボーラス投与及び持続注入投与それぞれの投与方法で検討した。

### ・ボーラス投与時における麻酔薬との相互作用検討試験（国内臨床試験 第Ⅲ相試験<sup>5)</sup>）

#### 筋弛緩作用（気管挿管時）

プロポフォール又はセボフルラン麻酔下で手術を受ける患者 39 例 (ASA 分類 Class 1~3、20~65 歳) に、挿管用量として本剤 0.6mg/kg 又は 0.9mg/kg 投与後の作用持続時間を下表に

## V. 治療に関する項目

示す。プロポフォール (n=9) 又はセボフルラン麻酔下 (n=12) における本剤の挿管用量 0.6mg/kg での作用持続時間はそれぞれ 41.2 分及び 56.4 分であった。

### プロポフォール又はセボフルラン麻酔下における作用持続時間 (気管挿管時)

本剤の挿管用量	本剤 0.6mg/kg		本剤 0.9mg/kg	
	プロポフォール	セボフルラン	プロポフォール	セボフルラン
作用持続時間 (分)	41.2±8.7 (n=9)	56.4±23.6 (n=12)	63.4±25.2 (n=9)	108.1±38.3 (n=9)
麻酔薬群間の差と 95%信頼区間	-15 -33~2		-45 -77~-12	

平均値±標準偏差

### 追加投与量及び持続時間 (筋弛緩作用 (筋弛緩維持))

プロポフォール又はセボフルラン麻酔下の手術患者に、挿管用量として本剤 0.6mg/kg 又は 0.9mg/kg を投与し、その後、筋弛緩維持のために 0.15mg/kg を追加投与した時の作用持続時間を下表に示す。セボフルラン麻酔群とプロポフォール麻酔群の作用持続時間を比較すると、セボフルラン麻酔群はプロポフォール麻酔群より長くなることが認められた。本剤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作用持続時間は長くなることが認められた。同一麻酔群において、維持用量の反復追加投与による作用持続時間は毎回ほぼ一定であった。

### プロポフォール又はセボフルラン麻酔下における作用持続時間 (筋弛緩維持)

麻酔薬	プロポフォール		セボフルラン	
	0.6mg/kg	0.9mg/kg	0.6mg/kg	0.9mg/kg
作用持続時間 (分)	21.8±9.5 (n=8)	27.3±15.4 (n=8)	34.8±13.5 (n=11)	42.3±11.5 (n=8)
セボフルラン群との差と 95%信頼区間*	-14 -22.7~-5.2			

平均値±標準偏差

\* : 挿管用量群の結果を併合し、解析したもの

### 安全性

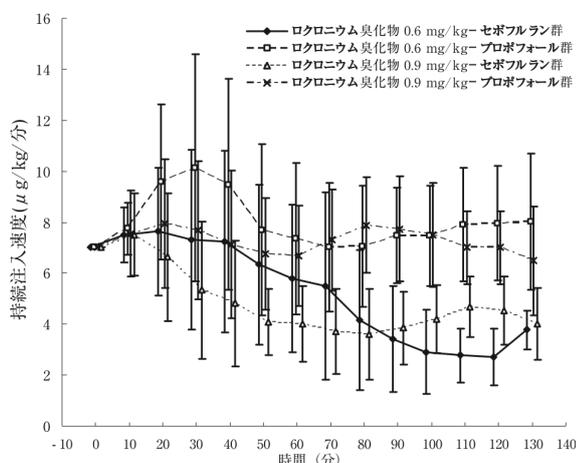
挿管用量 0.6mg/kg 投与群 (21 例) 及び 0.9mg/kg 投与群 (18 例) で副作用の発現はなかった。

### ・持続注入時における麻酔薬との相互作用検討試験 (国内臨床試験 第Ⅲ相試験<sup>6)</sup>)

#### 筋弛緩作用 (筋弛緩維持)

セボフルラン又はプロポフォール麻酔下で手術を受ける患者 38 例 (ASA 分類 Class 1~3、20~65 歳) に、挿管用量として本剤 0.6mg/kg 又は 0.9mg/kg を投与した後、筋弛緩作用を維持させるために 7µg/kg/分の速度で持続注入を開始し、単収縮高 (T<sub>1</sub>) がコントロール値の 3~10%に維持されるよう持続注入速度を調節したときの持続注入速度の変化を下図に示す。挿管用量として本剤 0.6mg/kg 投与時の注入開始後 90 分の平均持続注入速度は、セボフルラン、プロポフォール麻酔下ではそれぞれ 3.4 (n=7)、7.5 (n=9) µg/kg/分、本剤 0.9mg/kg 投与時ではそれぞれ 3.9 及び 7.7µg/kg/分であった。投与期間全体の平均持続注入速度は、プロポフォール麻酔と比較してセボフルラン麻酔下では約 24~31%減少した。持続注入量は注入開始後 1 時間にほぼ安定した値を示した。

持続注入で筋弛緩を維持したときの注入速度（平均値±標準偏差）



安全性

挿管用量 0.6mg/kg 投与群（20 例）及び 0.9mg/kg 投与群（18 例）で副作用の発現はなかった。

2) 安全性試験

①心血管系に対する影響<sup>8)</sup>

手術患者 88 例（ASA 分類 Class 1～3、20～65 歳）に、本剤の挿管用量として 0.6mg/kg（n=30）又は 0.9mg/kg（n=28）を投与し、心拍数及び血圧の推移について検討した。又、ベクロニウム臭化物 0.1mg/kg（n=30）を投与した際の心拍数及び血圧の推移についても検討した。その結果、投与後 30 分までの心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧は、本剤 0.6mg/kg 群、0.9mg/kg 群、ベクロニウム臭化物群でほぼ同様の推移を示した。

挿管用量投与後、最も高頻度に報告された心血管系事象は「収縮期血圧低値」であり、本剤 0.6mg/kg 群 7 例、0.9mg/kg 群 7 例、ベクロニウム臭化物群 10 例で認められた。

挿管用量投与後に基準\*を逸脱する心血管系事象が認められた症例数及び発現率

治療群 挿管用量		本剤 0.6mg/kg (n=30)	本剤 0.9mg/kg (n=28)	ベクロニウム臭化物 0.1mg/kg (n=30)
検査項目	基準	n (%)	n (%)	n (%)
収縮期血圧	<80mmHg	7 (23.3)	7 (25.0)	10 (33.3)
	>170mmHg	5 (16.7)	2 (7.1)	6 (20.0)
拡張期血圧	>100mmHg	4 (13.3)	5 (17.9)	5 (16.7)

\*基準

- 収縮期血圧 測定値<80mmHg
- 測定値>170mmHg
- 拡張期血圧 測定値>100mmHg
- 心拍数      測定値>120bpm
- 測定値<40bpm

## V. 治療に関する項目

### ②ヒスタミン遊離作用（参考：海外データ）<sup>9)</sup>

手術患者（ASA 分類 Class 1～3、18～75 歳）を対象に、挿管用量として本剤 0.6mg/kg、0.9mg/kg 及び 1.2mg/kg\*を投与した。本剤投与前及び投与後 1 分、3 分、5 分に動脈血を採取し、血漿中ヒスタミン濃度を定量した。いずれの投与群においても投与前後で血漿中ヒスタミン濃度に有意な変化は認められなかった。また、投与前後でヒスタミン遊離の徴候（潮紅、紅斑、低血圧、頻脈等）は観察されなかった。

\*本剤の承認された挿管用量は 0.6mg/kg を静脈内投与。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 までである。

### (5) 患者・病態別試験

#### ①腎不全患者及び肝機能障害患者（海外データ）<sup>10)</sup>

イソフルラン麻酔下の腎不全患者（n=10）、肝機能障害患者（n=9）及び正常肝・腎機能患者（n=10）に本剤 0.6mg/kg を単回静脈内投与した。腎不全患者及び肝機能障害患者では正常肝・腎機能患者と比較して血漿クリアランスが約 20%（腎不全患者：2.18mL/min/kg、肝機能障害患者：2.16mL/min/kg、正常肝・腎機能患者：2.72mL/min/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は各群間で有意な差は認められなかったが、回復時間については、腎不全患者群で正常肝・腎機能患者群とほぼ同等であり、肝機能障害患者群では正常肝・腎機能患者群の約 2 倍であった。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6.特定の背景を有する患者に関する注意 (2) 腎機能障害患者、(3) 肝機能障害患者」参照)

#### ②高齢者（海外データ）<sup>11)</sup>

バランス麻酔下の非高齢者（18～59 歳、n=22）及び高齢者（70～89 歳、n=20）に本剤 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/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。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薬物動態パラメータ（投与量 0.6mg/kg）

患者群	n	t <sub>1/2</sub> (分)			CL (mL/min/kg)	V <sub>1</sub> (mL/kg)	V <sub>ss</sub> (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<sub>1/2α</sub> 相：分布半減期、t<sub>1/2β</sub> 相：分布半減期、t<sub>1/2γ</sub> 相：消失半減期、CL：血漿クリアランス、V<sub>1</sub>：中央コンパートメント容積

V<sub>ss</sub>：定常状態における分布容積

V. 治療に関する項目

高齢者及び非高齢者に対する筋弛緩作用の比較（投与量 0.6mg/kg）

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

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 国内第Ⅲ相試験（併合）<sup>4~6)</sup>

筋弛緩作用（気管挿管時）

国内で実施されたオープン試験（3試験）において、プロポフォル麻酔下の各科領域手術患者（ASA分類 Class 1~3、20~65歳）に、本剤の挿管用量として0.6mg/kg、0.9mg/kg、又はベクロニウム臭化物0.1mg/kgを投与した際の筋弛緩作用を下表に示す。

本剤又はベクロニウム臭化物を投与した際の筋弛緩作用（気管挿管時）

挿管用量	本剤 0.6mg/kg				本剤 0.9mg/kg				ベクロニウム臭化物 0.1mg/kg			
	優 秀	良 好	不 良	不 可	優 秀	良 好	不 良	不 可	優 秀	良 好	不 良	不 可
90%遮断時間 (秒)	70.7±22.1 (n=71)				65.6±17.5 (n=64)				108.2±32.4 (n=30)			
作用発現時間 (秒)	84.8±28.5 (n=71)				77.8±31.0 (n=64)				125.7±38.0 (n=30)			
最大遮断率 (%)	99.7±1.1 (n=71)				99.7±1.1 (n=64)				99.8±0.9 (n=30)			
挿管完了時間 (秒)	166.7±94.4 (n=71)				151.6±76.4 (n=63)				231.1±103.1 (n=30)			
作用持続時間 (分)	54.2±33.3 (n=42)				82.1±29.6 (n=36)				59.9±28.3 (n=30)			
挿管スコア	優 秀	良 好	不 良	不 可	優 秀	良 好	不 良	不 可	優 秀	良 好	不 良	不 可
症例数	32	34	5	0	37	26	1	0	15	13	2	0
%	45.1	47.9	7.0	0	57.8	40.6	1.6	0	50.0	43.3	6.7	0

3試験の併合データ。数字は平均値±標準偏差 作用持続時間はセボフルラン麻酔下での2試験の併合データ。

90%遮断時間：本剤投与完了から単収縮高の90%遮断までの時間

作用発現時間：本剤投与完了から最大遮断が得られるまでの時間

最大遮断率：最大遮断時の遮断率

## V. 治療に関する項目

---

### 2) その他

本剤の国内臨床試験は、麻酔時の筋弛緩並びに気管挿管時の筋弛緩を目的として、国内 18 施設で各科領域手術患者 213 例を対象に実施された<sup>3~6)</sup>。

臨床試験の概略は以下のとおりである。

#### ①挿管用量<sup>3~6)</sup>

本剤の挿管用量は 0.6 及び 0.9mg/kg が適切であった。

#### ②効果発現時間及び作用持続時間<sup>4)</sup>

プロポフォールによる麻酔導入、セボフルランによる麻酔維持下において、挿管用量 0.6 及び 0.9mg/kg での作用発現時間（投与完了から T<sub>1</sub>の最大遮断が得られるまでの時間）はそれぞれ 84.6±29.5 秒及び 77.1±27.5 秒、作用持続時間（投与終了から T<sub>1</sub>が対照の 25%まで回復する時間）はそれぞれ 53.4±36.9 分及び 73.4±20.5 分であった。

#### ③追加投与量及び持続時間<sup>4,5)</sup>

追加投与量として 0.1~0.2mg/kg が適切であった。挿管用量が 0.6mg/kg で、0.15mg/kg を追加投与した際の持続時間はプロポフォール及びセボフルランによる麻酔維持下において、それぞれ 21.8±9.5 分及び 34.8±13.5 分であった。

#### ④自然回復時間<sup>4)</sup>

セボフルラン麻酔下で、本剤 0.15mg/kg を維持用量として投与した場合、自然回復時間（T<sub>1</sub>が対照の 25%から 75%まで回復する時間）は 30 分前後であった。

<参考>

回復時間：TOF 比 0.9 までの回復時間<sup>7)</sup>

セボフルラン麻酔下の手術患者において、本剤 0.9mg/kg を静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおける四連（TOF）刺激による 2 回目の収縮反応（T<sub>2</sub>）の再出現時から TOF 比（T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>の比）0.9 に回復するまでの自然回復時間は 82.1±27.6 分（n=6、平均±標準偏差）であった。

#### ⑤蓄積性<sup>5)</sup>

本剤の維持量 0.15mg/kg を反復投与した際、作用持続時間の延長は認められなかったこと、また主要代謝物 17-desacetyl 体の活性は本剤の約 1/20 程度であり、産生量も非常に少ないため、代謝物による作用延長はないものと考えられる。よって、本剤には蓄積作用はないものと考えられる。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベクロニウム臭化物

スキサメトニウム塩化物水和物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ロクロニウム臭化物は、神経筋接合部のシナプス後膜に存在するニコチン性アセチルコリン受容体にアンタゴニストとして作用し、アセチルコリンによる神経から筋への興奮伝達を遮断する、非脱分極性神経筋遮断剤である。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 筋弛緩作用 (*in vitro*)<sup>12)</sup>

モルモット横隔膜神経筋標本を用いた試験でロクロニウム臭化物は電気刺激による筋収縮を抑制した。その IC<sub>90</sub> 値は 2.57μM であり、ベクロニウム臭化物の 0.27μM と比較してその効力は約 1/9 であった。

##### 2) 筋弛緩作用 (*in vivo*)<sup>12)</sup>

麻酔下のネコ及びブタの前脛骨筋とヒラメ筋の支配神経を電気刺激し、その収縮に対するロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物の静脈内投与による筋弛緩作用を比較した。ロクロニウム臭化物の筋弛緩作用の ED<sub>50</sub> 値は、ベクロニウム臭化物の約 5 倍であり、ロクロニウム臭化物はベクロニウム臭化物より効力が低かった（ネコ、ブタ）。ネコにおいて、ED<sub>90</sub> の投与量のロクロニウム臭化物投与による作用発現時間は同効力のベクロニウム臭化物の 2 倍早かった。ネコ及びブタにおいて ED<sub>90</sub> の投与量のロクロニウム臭化物とベクロニウム臭化物の作用持続時間はほぼ同等であった。

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比較

動物種及び筋肉		被験薬	ED <sub>50</sub> (μg/kg)	ED <sub>90</sub> 投与量 (μg/kg)	作用発現 時間 (分)	作用持続 時間 (分)
ネコ	前脛骨筋	ロクロニウム臭化物	153±13 (16)	246±27	2.0±0.1	8.3±0.7
		ベクロニウム臭化物	31±5 (7)	39.7±6.8	4.3±0.3	10.1±0.7
	ヒラメ筋	ロクロニウム臭化物	185±18 (14)	311±35	2.9±0.3	13.7±1.2
		ベクロニウム臭化物	26±5 (8)	38.1±6.7	5.0±0.2	17.4±1.5
ブタ	前脛骨筋	ロクロニウム臭化物	439±11 (12)	696±19	1.8±0.1	9.9±0.3
		ベクロニウム臭化物	78±2 (11)	153±16	1.8±0.1	9.7±0.8
	ヒラメ筋	ロクロニウム臭化物	986±30 (5)	1675±60	3.1±0.2	16.8±1.6
		ベクロニウム臭化物	214±21 (5)	410±76	3.2±0.2	18.6±4.8

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) 筋弛緩作用の機序<sup>12)</sup>

ロクロニウム臭化物は以下のような非脱分極性神経筋遮断剤に共通にみられる特徴を持っている。

- ① 摘出ニワトリヒナの神経筋標本において、ロクロニウム臭化物は多重神経支配を受けている筋線維の収縮を引き起こさず、間接刺激による筋収縮を抑制した。
- ② 麻酔下のネコ及びブタを用いた試験において、ロクロニウム臭化物は筋束の不随収縮を引き起こさず、筋収縮の抑制時にはテタヌス減衰又は TOF（四連）刺激による減衰を示した。またネオスチグミンメチル硫酸塩はロクロニウム臭化物による筋収縮の抑制を拮抗した。

### 4) その他の薬理作用

#### 代謝物の薬理作用<sup>12)</sup>

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 体は筋弛緩作用を示したが、ED<sub>50</sub> 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。各種動物において血漿中の 17-desacetyl 体濃度は 1% 以下であり、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きわめて低いと考えられる。

### (3) 作用発現時間・持続時間

プロポフォールによる麻酔導入、  
セボフルランによる麻酔維持下における作用発現時間および作用持続時間

挿管用量	作用発現時間 (投与完了から T <sub>1</sub> の最大遮断が 得られるまでの時間)	作用持続時間 (投与終了から T <sub>1</sub> が対照の 25% まで回復する時間)
0.6mg/kg	84.6±29.5 秒	53.4±36.9 分
0.9mg/kg	77.1±27.5 秒	73.4±20.5 分

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」参照

## VII. 薬物動態に関する項目

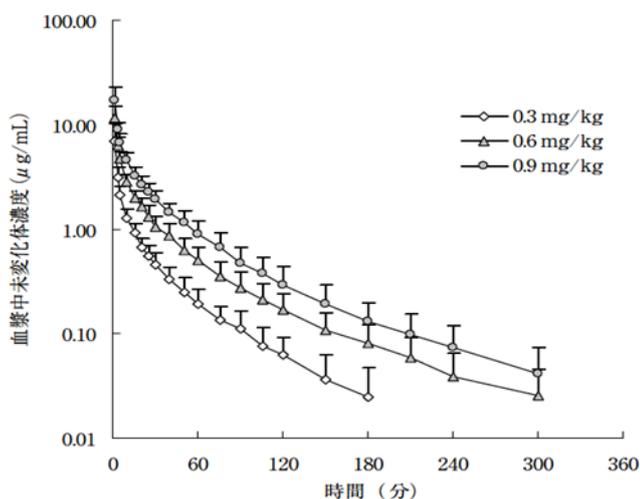
### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

国内臨床試験<sup>3)</sup>において、バランス麻酔下の患者に本剤 0.3、0.6、0.9mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中濃度をガスクロマトグラフィーで分析した。薬物動態の検討は、ノンコンパートメントモデルを用いて行った。その結果、半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 0.3mg/kg 群で 48 分、0.6mg/kg 群で 75 分、0.9mg/kg 群で 76 分であり、血漿クリアランス (CL) は 0.3mg/kg 群で 4.5mL/min/kg、0.6mg/kg 群で 4.1mL/min/kg、0.9mg/kg 群で 3.8mL/min/kg を示し、投与量によらずほぼ一定の値を示した。また、投与量と血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) の間には線形性があり、良好な相関性 (相関係数: 0.894) が認められた。



単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移

投与量 (mg/kg)	症例数	半減期 (min)	MRT (min)	CL (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)	AUC (mg・min/mL)
0.3	20	48±17	33±13	4.5±0.9	146±55	0.07±0.01
0.6	19	75±28	46±13	4.1±1.0	181±48	0.15±0.03
0.9	20	76±19	47±14	3.8±0.8	172±39	0.25±0.05

平均値±標準偏差

MRT: 平均滞留時間

V<sub>ss</sub>: 定常状態における分布容積

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響

該当しない

##### 2) 併用薬の影響

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 ②比較試験 b) 無作為化並行群間試験」参照

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

国内臨床試験における薬物動態の検討は、ノンコンパートメントモデルを用いて行った<sup>3)</sup>。

(「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照)

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

4.1±1.0mL/min/kg (0.6mg/kg 投与時)<sup>3)</sup>

#### (5) 分布容積

181±48mL/kg (0.6mg/kg 投与時、定常状態)<sup>3)</sup>

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

3 コンパートメントモデルによる非線形混合効果モデルを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。

#### (2) パラメータ変動要因

肝疾患又は腎疾患

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (5) 患者・病態別試験 ①腎不全患者及び肝機能障害患者」参照

年齢（高齢者）

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (5) 患者・病態別試験 ②高齢者」参照

### 4. 吸収

該当しない

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

本剤、ベクロニウム臭化物、パנקロニウム臭化物\*のヒト胎盤透過性に関する外国の報告では、臍帯静脈血と母体の静脈血中での各々の濃度比はそれぞれ 0.16、0.11、0.22 と報告されている<sup>13)</sup>。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」参照)

(動物種：ラット)

妊娠ラットに<sup>3</sup>H-ロクロニウム臭化物 0.3mg eq./kg を単回ボラス投与し、胎盤・胎児への移行性を検討した。妊娠 13 日目のラットにおいて投与後 10 及び 20 分時に胎盤を通過して胎児に移行した放射能はそれぞれ投与量の 0.0006 及び 0.0010%、一方、妊娠 19 日目のラットではそれぞれ 0.0084 及び 0.0066%であった<sup>14)</sup>。

\*販売中止

### (3) 乳汁への移行性

(動物種：ラット)

分娩後 13 日目の授乳中雌ラットに<sup>3</sup>H-ロクロニウム臭化物 0.3mg eq./kg (35.4MBq/kg) を単回ボラス投与し、乳汁中への移行性を検討した。乳汁中放射能濃度のピークは投与後 5 分及び 1 時間で、それらの放射能濃度は乳汁 1g あたり投与量の 0.007%及び 0.006%であった。その後、乳汁中及び母ラットの血漿中放射能濃度は徐々に低下し、投与後 24 時間以降でほとんど認められなかった (いずれも投与量の 0.0002%)<sup>15)</sup>。

### (4) 髄液への移行性

(動物種：ブタ)

ブタにロクロニウム臭化物を持続注入した場合、脳脊髄液中での濃度 (230~340ng/mL) は定常状態の血漿中濃度 (2,000~6,000ng/mL) の約 10%であった (「IX. 非臨床試験に関する項目 1. 薬理試験 (2) 安全性薬理試験」参照)。

### (5) その他の組織への移行性

(動物種：ラット)

雄性有色ラットに<sup>14</sup>C-ロクロニウム臭化物を 0.3mg/kg 単回ボラス投与し、全身オートラジオグラフィを行った結果、投与後 5 分において放射能は全身に分布し、肝臓、下垂体、腎臓、唾液腺及び甲状腺で臓器 1g あたりの放射能濃度が高かった。臓器中の放射能濃度は速やかに低下し、投与後 5 時間までに大部分の臓器から放射能が消失した。さらに、投与後 168 時間までには眼球を除きほぼ完全に放射能は消失した<sup>16)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

30.2±3.7% (ヒト血漿に 0.001~10µg eq./mL の濃度になるように<sup>3</sup>H-ロクロニウム臭化物を添加)<sup>17)</sup>

6. 代謝

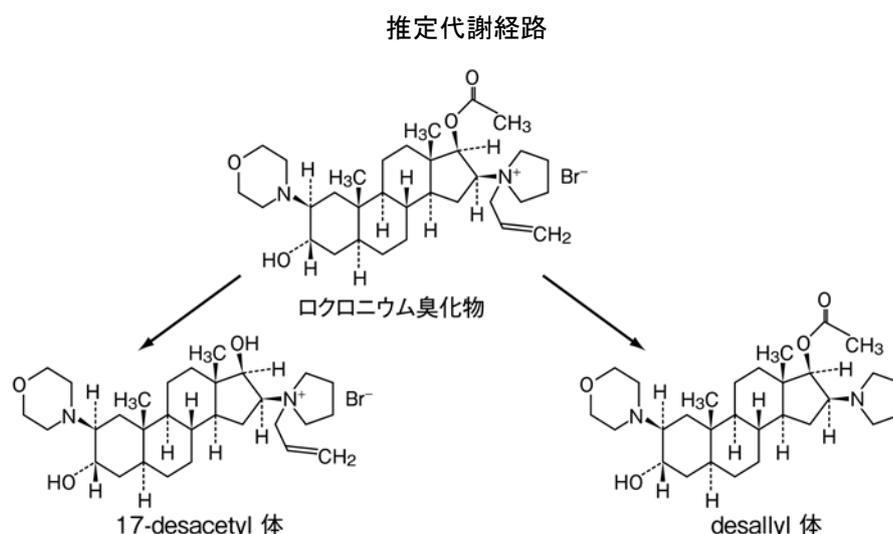
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：

静脈内投与後、速やかに肝臓に取り込まれ、投与量の大半が胆汁中に排泄される。

代謝経路：

ロクロニウム臭化物の推定代謝経路を以下に示す。ラット及びブタにロクロニウム臭化物を静脈内投与したところ、ほとんど代謝されないか、17-desacetyl 体及び desallyl 体にわずかに代謝されるのみであった<sup>18)</sup>。



各種動物におけるロクロニウム臭化物の代謝物量

動物種	実験方法	測定分画	検出された代謝物量 (投与量に対する率)	
			17-desacetyl 体	desallyl 体
ラット	単回ボラス投与 (5匹) (投与後 0~15 分の累積)	胆汁	1%及び 0.7% (5 例中 2 例で検出)	
		血漿、尿	ほとんど認められない	
	摘出肝灌流系 (2 時間灌流後)	肝臓	両代謝物合わせて約 3%検出	
		胆汁	認められない	
ブタ	2 匹を用い、24 時間持続注入 持続注入終了後 4 時間の累積	尿	0.05%及び 0.08%	0.14%及び 0.03%
		胆汁	0.03%及び 0.01%	0.01%及び 0.002%

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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マイクロソーム (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 各分子種による代謝はほとんどないと考えられている<sup>19)</sup>。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

17-desacetyl 体の筋弛緩作用は、ロクロニウム臭化物の約 1/20 であった<sup>12)</sup>。

(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績 4) その他の薬理作用」参照)

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

主に、胆汁中に排泄される。

### (2) 排泄率

スフェンタニル麻酔下の患者 11 例に本剤 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 $\mu$ g/kg/分\*\* で開始した。静脈内持続注入の開始から投与終了後 12 時間までの未変化体の尿中排泄率は 38% であった。血漿中に少量の代謝物 17-脱アセチル体が検出されたが、尿中には代謝物は検出されなかった<sup>20)</sup>。

\*本剤の承認された維持用量は 0.1~0.2mg/kg である。

\*\*本剤の承認された初期注入速度は 7 $\mu$ g/kg/分である。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎不全患者及び肝機能障害患者

腎不全患者及び肝機能障害患者では正常肝・腎機能患者と比較して本剤のクリアランスが約 20% (腎不全患者：2.18mL/min/kg、肝機能障害患者：2.16mL/min/kg、正常肝・腎機能患者：2.72mL/min/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<sup>10)</sup>。

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (5) 患者・病態別試験」参照)

### (2) 高齢者

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) 低下した<sup>11)</sup>。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (5) 患者・病態別試験」参照)

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 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。

(解説)

麻酔中の不慮の事故を防止するために、安全対策上必要な記載事項であると考え。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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。〕

(解説)

\* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

2.1 過去に本剤の成分又は臭化物で過敏症状が現れた経験を持つ患者では同様の症状が再度発現する危険性がある。

2.2 重症筋無力症、筋無力症候群の患者においては、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・遷延しやすいので禁忌として注意喚起を行っていた。しかし、重症筋無力症、筋無力症候群の患者においても、スガマデクスナトリウムでリバースすることで筋弛緩状態の管理が可能と考えるに至り、日本麻酔科学会から厚生労働省に対して要望書が提出されたことを契機に、最新の医学的知見（2016年現在）に基づき厚生労働省の医薬品等安全対策部会で検討された結果、「禁忌」の対象は「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」のみに変更された（2016年3月 自主改訂）。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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、それぞれの薬剤の電子添文の用法及び用量、使用上の注意を必ず確認すること。
- 8.4 麻酔導入後、本剤にさきが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ある場合、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。

（解説）

\*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

- 8.1 本剤の投与により呼吸筋が弛緩するため、自発呼吸が抑制されるので、必ず調節呼吸を行うこと。
- 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、これらの患者では抗コリンエステラーゼ剤の投与によりコリン作動性クリーゼを起こすことがあるので、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。
- 8.3 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を投与すること。スガマデクスナトリウムを投与する場合は、筋弛緩の状態に合わせて適切な用量を投与すること。また、抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合は、アセチルコリンのムスカリン様作用（心拍数減少、末梢血管拡張、腸蠕動亢進、気管や子宮収縮、腺分泌亢進、縮瞳、眼圧低下など）が発現するため必ずアトロピン硫酸塩水和物を静脈内投与する必要があるため、投与は患者の自発呼吸を確認した後、又は筋弛緩モニターで  $T_1$  が対照の 25% に回復した後、あるいは四連刺激による  $T_4$  出現後に投与することを基本とする。筋弛緩作用が強く残っている時期に無理に拮抗すると筋弛緩が再発現（再クラーレ化\*）して危険なので注意が必要である。

\*再クラーレ化とは、筋弛緩作用から自然回復後あるいは拮抗剤・回復剤投与による回復後に再び筋弛緩作用が起こること。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

- 8.4 スキサメトニウム塩化物水和物の投与後に本剤を投与すると筋弛緩作用が延長するため（作用機序不明）、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。
- 8.5 本剤を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が必要である（「Ⅴ. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」参照）。持続注入により本剤を投与する場合以外でも筋弛緩剤に対する感受性は個人差が大きく、予測が困難であるため、投与時期、回復の情報収集、また拮抗剤の投与時期、効果の客観的判定のため、筋弛緩モニタリング装置を必要に応じて使用する。
- 8.6 筋弛緩剤は交叉反応性によりアナフィラキシー反応が発現する可能性があるため、スキサメトニウム塩化物水和物の投与で過去にアナフィラキシー反応が生じたことのある患者では注意が必要である。
- 8.7 筋弛緩作用の残存は低換気、気道閉塞、咽頭反射の低下などを起こし、術後呼吸抑制、誤嚥等の合併症の原因となる。筋弛緩剤を使用する場合は過剰投与を避け、必要に応じて筋弛緩モニタリング装置で筋弛緩の程度をモニターし、術後は筋力が十分回復するまで呼吸状態を観察すること。
- 8.8 海外臨床試験において、外国人健康成人 22 例を対象に本剤 0.6mg/kg 又はベクロニウム臭化物 0.1mg/kg 投与後 1-2PTC 出現時にスガマデクスナトリウム 4mg/kg 投与による回復後 5～60 分後に本剤 1.2mg/kg 又は 2～5 時間後にベクロニウム臭化物 0.1mg/kg を再投与した。本剤を再投与した場合は、3 分程度（中央値 2.7 分）に筋弛緩作用が発現したが（TOF 比（ $T_4/T_1$  の比）0.1）、ベクロニウム臭化物ではスガマデクスナトリウム投与による回復後 3.5 時間までは、適切な作用発現時間（3 分以内）での完全な筋弛緩作用がみられなかった。また、作用持続時間（ $T_1$  が 25% に回復するまでの時間）は本剤では 17.7 分（5 分後再投与）～46 分（45 分後再投与）であり、ベクロニウム臭化物では 20.6 分（3 時間後再投与）～31.4 分（3.5 時間後再投与）であった<sup>21)</sup>。また、*in vitro* モルモット腓腹筋において本剤 0.43 $\mu$ mol/kg による筋弛緩をスガマデクスナトリウム 0.5 $\mu$ mol/kg で完全に回復させた後、スキサメトニウム塩化物水和物 0.65 $\mu$ mol/kg により再発させた筋弛緩の作用発現時間は 3.0 $\pm$ 0.2 分であり、対照群 1.2 $\pm$ 0.5 分と比して有意に延長が認められた<sup>22)</sup>。従って、スガマデクスナトリウム投与後に筋弛緩剤を再投与する場合にはスガマデクスナトリウムと包接体を形成するステロイド系筋弛緩剤のみならず、非ステロイド系筋弛緩剤であるスキサメトニウム塩化物水和物についても作用発現時間が遅延する可能性が考えられるので、再投与する筋弛緩剤の種類にかかわらず、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 呼吸困難及び気道閉塞のある患者<br/>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。</p> <p>9.1.2 胆道疾患の患者<br/>本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。</p> <p>9.1.3 気管支喘息の患者<br/>喘息発作、気管支痙攣を起こすおそれがある。 [11.1.4 参照]</p> <p>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<br/>本剤の作用が増強されるおそれがある。</p> <p>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<br/>作用が増強し、作用持続時間が延長するおそれがある。</p> <p>9.1.6 重症筋無力症、筋無力症候群の患者<br/>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]</p> <p>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<br/>本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。</p> <p>9.1.8 心拍出量の低下が認められる患者<br/>作用発現時間が遅延し、また作用が遷延することがある。</p> <p>9.1.9 肥満の患者<br/>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。</p> <p>9.1.10 熱傷の患者<br/>筋弛緩剤の作用が抑制されることが知られている。</p> <p>9.1.11 血液脳関門の機能障害又は透過性の亢進がある患者<br/>重篤な感染症を合併している患者や新生児において、散瞳及び固定瞳孔がみられたとの報告がある。</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

（解説）

\*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

- 9.1.1 呼吸困難及び気道閉塞の患者に本剤を投与すると、呼吸性アシドーシスとなり肺のコンプライアンスが低下し、そのため自発呼吸の再開が遅れるおそれがある。
- 9.1.2 本剤の排泄経路は主に肝臓であり、肝硬変の患者では消失半減期の延長が認められ、本剤のクリアランスが影響を受け、作用が遷延したことが報告されている<sup>10)</sup>。
- 9.1.3 一般的に麻酔中の患者は吸入麻酔薬による刺激、気管内チューブによる刺激、あるいは麻酔薬の作用や麻酔薬に対するアナフィラキシー反応により、気管支痙攣や喘息発作を発現する危険性がある。本剤にはヒスタミン遊離作用は認められないが、気管支喘息の患者には慎重に投与すること。
- 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）の患者：  
これらの患者では細胞膜電位が過分極側に傾いていたり、神経終末からのアセチルコリン放出が抑制されているため、神経伝導や筋収縮が障害され、本剤の作用が増強されるおそれがある。
  - ・低蛋白血症の患者：  
理由は明確ではないが、血漿中の蛋白質が減少することにより遊離の筋弛緩剤が増加した結果、作用が増強するものと推測されている。
  - ・脱水症の患者：  
脱水状態（嘔吐、下痢などによる脱水状態を含む）は電解質の取り込みと消失、又はそれらのいずれかに影響し電解質異常を起こす。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ・アシドーシスの患者：

酸塩基平衡の変化が非脱分極性筋弛緩剤の筋弛緩作用に及ぼす影響は従来から数多く報告されているが、実験条件の違い等により結果が一致していない。一般に、呼吸性アシドーシス、代謝性アシドーシスは、非脱分極性筋弛緩剤の作用を増強する。類薬であるベクロニウム臭化物の筋弛緩作用は呼吸性アシドーシスで延長することが知られている。

### ・高炭酸ガス血症の患者：

理由は明確ではないが、高炭酸ガス血症によりアシドーシスに陥り、上記アシドーシスと同様の理由で筋弛緩剤の作用が増強されると推測されている。

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では、血液希釈、電解質の変化、本剤の神経筋接合部での分布や受容体との結合状態の変化、尿、胆汁への排泄遅延等により、作用の遷延を起こすおそれがある。

9.1.6 重症筋無力症、筋無力症候群の患者においては、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・遷延しやすいので、筋弛緩モニター下で患者の状態に応じて適正量を慎重に投与すること。また、必要に応じて適正量のスガマデクスナトリウムでリバースすること。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5.重要な基本的注意とその理由」参照）

9.1.7 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・バレー症候群等の神経筋疾患の患者又はポリオ罹患後の患者では本剤に対する感受性が亢進しているため、本剤の作用が増強したり遷延したりするおそれがある。一方、ギラン・バレー症候群の患者では病態の進行により非脱分極性筋弛緩剤への抵抗性を示すことがあるという報告もある。

9.1.8 一般に心拍出量が減少すると組織還流量が減少し、非脱分極性筋弛緩剤の作用発現時間が遅延し、作用が遷延する可能性がある。

9.1.9 本剤は体脂肪にほとんど分布しない。一方、肥満患者は過体重分のほとんどが脂肪組織で占められており、実体重における筋肉量の占める割合が正常体重者に比べて少なく、実体重で投与量を算出した場合、筋弛緩剤は実際の筋肉量に対して相対的に過量投与の状態となる。このため肥満患者に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 熱傷の患者では骨格筋のアセチルコリン受容体にアップレギュレーションが起こり、非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が低下することが観察されている。また、熱傷の患者では全身の病態や薬剤の薬物動態が変化し、糸球体濾過率が増加するため筋弛緩剤の排泄が増加するという報告もある。

9.1.11 血液脳関門の機能障害又は透過性の亢進がある患者（重篤な感染症を合併している患者や新生児）において、散瞳及び固定瞳孔がみられたとの報告がある。

## (2) 腎機能障害患者

### 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]

（解説）

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が影響を受け、作用が遷延したことが報告されている<sup>10)</sup>。（「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (5) 患者・病態別試験」参照）

**(3) 肝機能障害患者**

**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]

(解説)

本剤の排泄経路は主に肝臓であり、肝硬変の患者では消失半減期の延長が認められ、本剤のクリアランスが影響を受け、作用が遷延したことが報告されている<sup>10)</sup>。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (5) 患者・病態別試験」参照）

**(4) 生殖能を有する者**

設定されていない

**(5) 妊婦**

**9.5 妊婦**

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

(解説)

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、本剤、ベクロニウム臭化物、パנקロニウム臭化物\*のヒト胎盤透過性に関する外国の報告では、臍帯静脈血と母体の静脈血中での各々の濃度比はそれぞれ 0.16、0.11、0.22 と報告されている<sup>13)</sup>。また、外国臨床試験成績では帝王切開時に 40 名の妊婦に本剤 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<sup>23)</sup>。米国では妊婦への投与は明らかに必要である場合のみ投与すべきというカテゴリー C に分類されていた (2007 年承認時)。以上のことから、本剤の妊婦への投与は本項目で注意喚起している。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剤を投与しなければならない場合等、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ、本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して、慎重に使用する必要がある。

\*販売中止

**(6) 授乳婦**

**9.6 授乳婦**

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

(解説)

本剤は動物実験 (ラット) で乳汁中に移行することが報告されている。分娩後 13 日目の授乳中雌ラット 4 匹に <sup>3</sup>H 標識した本剤 0.3mg eq./kg (35.4MBq/kg) を単回静脈内ポーラス投与し、血漿及び乳汁中放射能濃度を測定したところ、本剤が乳汁中に排泄されることが認められた<sup>15)</sup>。乳汁中における放射能濃度のピークは投与後 5 分及び 1 時間であり、それらの放射能濃度は、乳汁 1g あたりの投与量の 0.007% 及び 0.006% であった。その後、乳汁中及び母ラットの血漿中放射能濃度は徐々に低下し、投与後 24 時間以降の濃度はきわめて少量 (いずれも投与量の 0.0002%) であった。

## (7) 小児等

### 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。

（解説）

外国添付文書を基に記載した。

一般に、新生児及び乳児、幼児、小児では神経筋接合部の構造的、機能的発達がどちらも不完全であり、成長にともなってこれらの発達や筋肉に変化が生じる。また、アセチルコリン受容体の感受性が高いため、本剤の作用発現時間が早くなることが考えられる。

小児では循環時間が短く心拍出量が比較的大きいこと、細胞外液のコンパートメントが年齢にともなって変化すること、なども薬剤の作用に影響を与え、持続注入が行われる時は作用持続時間が短くなるおそれがあるので注意が必要である。

## (8) 高齢者

### 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<sup>11)</sup>。 [16.6.2 参照]

（解説）

高齢者では本剤の作用持続時間が延長するおそれがある。なお、一般に高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下している事が多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要となる。

（「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (5) 患者・病態別試験」参照）

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、増強されることがある。	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 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）されることがある。	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ことが考えられている。再クラーレ化については機序不明である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 <sup>2+</sup> 及び K <sup>+</sup> 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
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

(解説)

・スキサメトニウム塩化物水和物

脱分極性筋弛緩剤であるスキサメトニウム塩化物水和物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、本剤投与後にスキサメトニウム塩化物水和物を投与すると、本剤の作用が増強又は減弱されることがある。本剤の作用減弱の作用機序は不明である。

・他の非脱分極性筋弛緩剤

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の影響を受けて、本剤の作用が減弱あるいは増強することがある。

・吸入麻酔剤、リチウム塩製剤、カリウム排泄型利尿剤、MAO 阻害剤、プロタミン製剤、不整脈用剤、メトロニダゾール、カルシウム拮抗剤、シメチジン、プピバカイン

吸入麻酔剤、リチウム塩製剤は筋弛緩作用を有しており、本剤との併用で本剤の筋弛緩作用が増強されることがある。カリウム排泄型利尿剤との併用時には、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、メトロニダゾール、カルシウム拮抗剤、シメチジン、プピバカインとの併用時には作用機序は不明であるが、本剤の作用が増強されることがある。従って、これらの薬剤と本剤を併用する場合には、減量するなど注意が必要である。

・抗生物質、マグネシウム塩製剤、キニジン、キニーネ

これらの薬剤は筋弛緩作用を有するため、本剤と併用する場合は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が必要である。また、機序は不明であるが、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）することがあるので注意が必要である。

・フェニトイン

機序は不明であるが、フェニトインを術中に静脈内投与すること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が必要である。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ・塩化カルシウム製剤、塩化カリウム製剤、プロテアーゼ阻害剤

カルシウムイオン、カリウムイオンは骨格筋の収縮に関与しているため、塩化カルシウム製剤、塩化カリウム製剤との併用により本剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。プロテアーゼ阻害剤については、機序は不明であるが、併用により本剤の筋弛緩作用が減弱することがあるので、併用する場合は注意が必要である。

### ・副腎皮質ホルモン剤、抗てんかん剤

機序は不明であるが、これらの薬剤が長期前投与された患者では、本剤の筋弛緩作用が減弱されることがあるので、併用する場合は注意が必要である。

### ・リドカイン

機序は不明であるが、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が必要である。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（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]

（解説）

\*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

11.1.1 市販直後調査（2007年10月2日～2008年4月1日）において、「ショック」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様ショック」及び「アナフィラキシー反応」が合計5件報告されたことを受け、類薬（ベクロニウム臭化物及びパンクロニウム臭化物\*）との整合性も考慮して「ショック、アナフィラキシー（頻度不明）」に記載を変更した。欧米諸国では、一時フランス、ノルウェーにおいてアナフィラキシーの問題が注目されたことがあったが、アメリカ、イギリス、ドイツ、オランダ等では、本剤がベクロニウム臭化物に比べてアナフィラキシーの発現率が高いという傾向はなかった。また、海外で本剤のヒスタミンの遊離作用を検討した試験においては、0.6、0.9、1.2mg/kg 投与前後で血漿中のヒスタミン濃度に有意な変化は認められなかった（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（4）検証的試験 2）安全性試験 ②ヒスタミン遊離作用」参照）。しかしながら本剤によりショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うことが必要である。

\*販売中止

11.1.2 本剤発売後に実施した市販直後調査において、「呼吸困難」及び「筋弛緩効果遷延性無呼吸」が合計2例報告された。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.3 ベクロニウム臭化物の電子添文の記載内容に準じて設定した。

11.1.4 これまでアナフィラキシーに伴う1症状として「気管支痙攣」を記載していたが、アナフィラキシーを伴わない「気管支痙攣」の副作用を集積したことから、「11.1 重大な副作用」の項に「気管支痙攣」を追記した（2009年改訂）。

(2) その他の副作用

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。

(解説)

国内の臨床試験で本剤との関連性ありとされた（臨床検査値の異常を除く）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、注射部位紅斑が各1件（合計10件）であった。重篤性はいずれも軽度又は中等度で、処置を必要とすることなく回復している。その他に報告された臨床検査値の変動等の副作用についても重篤な事象は報告されていない。疼痛については、外国において報告された副作用であり、頻度が算出できなかったため「頻度不明」とした。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧<sup>24)</sup>

副作用発現状況一覧（承認時）

副作用発現状況一覧表	
対象症例	461
発現例数	18例（3.9%）
発現件数	32件

副作用		
器官別分類*	基本語*	件数（発現率）
神経系障害	浮動性めまい	1（0.2%）
心臓障害	徐脈	1（0.2%）
	洞性徐脈	1（0.2%）
	心室性期外収縮	1（0.2%）
血管障害	低血圧	1（0.2%）
	潮紅	1（0.2%）
胃腸障害	上腹部痛	1（0.2%）
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	1（0.2%）
	発疹	1（0.2%）
全身障害および投与局所様態	注射部位紅斑	1（0.2%）
臨床検査	心拍数増加	3（0.7%）
	血圧上昇	3（0.7%）
	血圧低下	1（0.2%）
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2（0.4%）
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3（0.7%）
	血中ビリルビン増加	3（0.7%）
	白血球数減少	1（0.2%）
	白血球数増加	1（0.2%）
	血小板数減少	1（0.2%）
	血小板数増加	1（0.2%）
	血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.2%）
	血中アルカリホスファターゼ減少	1（0.2%）
	血中コレステロール増加	1（0.2%）

\*副作用名は MedDRA/J Ver.6.1 にて集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 10. 過量投与

#### 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。

（解説）

過量投与又は筋弛緩作用が遷延した場合には、適切な用量のスガマデクスナトリウムを投与するか、自発呼吸が回復するまで呼吸管理を続け、自然回復の兆候が認められた時点で、適切な用量の抗コリンエステラーゼ剤（ネオスチグミンメチル硫酸塩等）を投与する。筋収縮作用が回復しない場合は、自発呼吸が回復するまで人工呼吸を続ける必要がある。

### 11. 適用上の注意

#### 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 Tobion 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。

（解説）

配合変化試験の結果（「Ⅳ. 製剤に関する項目 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）」参照）及び外国添付文書を基に設定した。

なお、市販後に実施した配合変化試験については「（参考資料）配合変化試験（追加試験結果）」を参照のこと。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 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。

（解説）

本剤を承認外の適応である呼吸管理を目的として長期投与したときに、筋弛緩作用の遷延や四肢麻痺が生じたとの報告がある。また、類薬であるベクロニウム臭化物を同様の呼吸管理を目的とした長期投与を重症の新生児又は乳児に行った際、薬剤との因果関係は明らかではないが、難聴を生じたとの報告がある。

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>25)</sup>

##### 1) 中枢神経系に対する作用（イヌ、ブタ）

イヌにロクロニウム臭化物 3.6mg/kg (30分毎、3回) 静脈内投与したところ、体温はほとんど変化しなかった。また、ブタにロクロニウム臭化物を持続注入した場合、脳脊髄液中での濃度 (230~340ng/mL) は定常状態の血漿中濃度 (2,000~6,000ng/mL) の約 10%であること、またロクロニウム臭化物は末梢のニコチン性アセチルコリン受容体への選択性が高いことから、中枢作用はほとんど示さないと考えられた。

##### 2) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

麻酔ラット及び麻酔ネコを用いて、人工呼吸器下で検討を行った。ラットにおいては、交感神経刺激による頻脈に対し、ロクロニウム臭化物 10mg/kg まで影響はみられなかった。一方、副交感神経刺激による徐脈を抑制し、その ED<sub>50</sub> 値は 4.7mg/kg であった。また、ネコにおいては、副交感神経刺激による徐脈を抑制し、その ED<sub>50</sub> 値は 1.4mg/kg であった (ラット、ネコ)。モルモット摘出回腸において、ロクロニウム臭化物はアセチルコリン収縮を軽度抑制し (pA<sub>2</sub> = 4.18)、弱いムスカリン性アセチルコリン受容体遮断作用を示した。一方、ヒスタミン収縮、塩化バリウム収縮には影響を及ぼさなかった。また、ラットの摘出血管のノルアドレナリンによる収縮を 164μM で軽度抑制した (*in vitro*)。

##### 3) 呼吸及び循環器系に対する作用

麻酔イヌを用いて、人工呼吸器下で検討を行った。ロクロニウム臭化物 0.54mg/kg (3×ED<sub>90</sub>) の静脈内投与により、心拍数及び心拍出量が軽度に変化したが (それぞれ 6%と 10%)、有意な変化ではなかった。心電図に対しては、3×3.6mg/kg までの投与で影響はみられなかった。また、モルモット右心房標本ではロクロニウム臭化物 164μM で 5 例中 2 例に一過性の心拍数の増加がみられた (*in vitro*)。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

安全性薬理試験

試験項目 (投与経路)		動物種 (n)	投与量 (mg/kg)	試験成績
中枢神経	体温に対する作用 (麻酔下) (静脈内)	イヌ (7, 2)	2×3, 3.6×3	体温はほとんど変化しなかった。
自律神経・平滑筋	交感神経刺激による頻脈に対する作用 (静脈内)	ラット (5)	0.1, 0.3, 1, 3, 10	10mg/kg まで作用なし。
	副交感神経刺激による徐脈に対する作用 (静脈内)	ラット (4)	0.1, 0.3, 1, 3, 10	徐脈を抑制し、その ED <sub>50</sub> 値は 4.7mg/kg
	作動薬による摘出回腸の収縮に対する作用 (槽内)	モルモット (5)	1.64, 16.4, 164μM	アセチルコリン収縮を軽度に抑制 (pA <sub>2</sub> =4.18)。ヒスタミン、BaCl <sub>2</sub> による収縮に作用なし。
	摘出回腸自動運動に対する作用 (槽内)	モルモット (5)	1.64, 16.4, 164μM	164μM では自律運動の抑制。
	作動薬による摘出血管の収縮に対する作用 (槽内)	ラット (5)	1.64, 16.4, 164μM	164μM でノルアドレナリン収縮を軽度に抑制。
循環器	麻酔イヌの心拍数、血圧、心拍出量に対する作用 (静脈内)	イヌ (5)	1×ED <sub>90</sub> , 3×ED <sub>90</sub>	心拍数、心拍出量が軽度に変化したが (6%及び 10%)、有意な変化ではなかった。
	麻酔サルの心拍数、血圧に対する作用 (静脈内)	サル (5)	1×ED <sub>90</sub> , 3×ED <sub>90</sub>	血圧、心拍数に影響なし。
	麻酔イヌの心電図に対する作用 (静脈内)	イヌ (7, 2)	2×3, 3.6×3	心電図に作用なし。
	摘出心房の心拍数	モルモット (5)	1.64, 16.4, 164μM	164μM で 2 例で心拍数の一過性増加。
その他	ホルモン作用 (皮下)	ラット (6)	1.3, 2.6 7日間	2.6mg/kg で雄の下垂体重量のわずかな増加。他の器官にホルモン作用なし。

(3) その他の薬理試験

1) 直接刺激による筋収縮への作用

麻酔したブタを用いて、前脛骨筋の収縮機構に及ぼすロクロニウム臭化物の影響を検討した。前脛骨筋の筋収縮法として、膝窩部の坐骨神経を電気刺激 (持続時間 0.25msec、0.1Hz 矩形波、最大収縮が得られる 2 倍の電圧) する間接刺激法、又は右前脛骨筋の腱に直接電極を刺入して最大の筋収縮が得られるよう電気刺激する直接刺激法を用いた。ロクロニウム臭化物の投与により、間接刺激法では筋収縮が 85.1±2.9% (平均±標準誤差、n=5) 抑制されたが、直接刺激法ではほとんど筋収縮は抑制されなかった (0.5±0.5%、n=5) ことから、シナプス伝達以降の骨格筋の収縮機構に作用を及ぼさないことが示された。

2) コリンエステラーゼ阻害作用

ヒト洗浄赤血球をホモジナイズし、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性 (AChE 活性) を電位差滴定法により測定した。ロクロニウム臭化物による AChE 活性の抑制作用の IC<sub>50</sub> 値は 1.05×10<sup>-3</sup> M であり、ほとんど AChE 活性を有さないことが示された。

区. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験<sup>26)</sup>

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	性	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	静脈内	雌雄	0.3 (非麻酔下・非人工呼吸下)
	経口	雌雄	> 200 (非麻酔下・非人工呼吸下)
ネコ	静脈内	雌雄	> 87.5 (麻酔下・人工呼吸下)
イヌ	静脈内	雌雄	135 (麻酔下・人工呼吸下)

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	性	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ネコ	4 週	静脈内	雌雄	1.0、3.0、9.3	9.3	特になし
イヌ	4 週	静脈内	雌雄	1.2、3.6、10.8	10.8	特になし

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、大腸菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験により検討した結果、本剤の遺伝子突然変異誘発性は弱いものと考えられた。また、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験で遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

本剤は臨床において長期反復投与されないこと、また復帰突然変異試験で弱い陽性反応が認められたものの、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びラット小核試験において陰性であったことから、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

ラットに、0.75mg/kg/日を投与したところ、親動物の雄 2 例が呼吸抑制により死亡したが、剖検で異常は認められず、それ以外の一般毒性学的、生殖発生毒性学的異常は認められなかった。一般毒性学的無毒性量は雄動物で 0.75mg/kg/日、雌動物で 0.75mg/kg/日以上、また親動物の生殖発生毒性学的無毒性量は 0.75mg/kg/日以上と推定された。

2) 胚・胎仔発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

ラットの 0.9mg/kg/日投与群及びウサギの 0.12mg/kg/日投与群で親動物が呼吸停止により死亡したが、いずれの試験においても胎仔の発生に対する影響は認められなかった。ラットにおける親動物の一般毒性学的無毒性量は 0.3mg/kg/日、親動物の生殖機能及び胎仔の発生に対する無毒性量は 0.9mg/kg/日と推定され、また、ウサギにおける親動物の一般毒性学的無毒性量は 0.06mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胎仔の発生に対する無毒性量は 0.12mg/kg/日と推定された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット)

ラットに 0.9mg/kg/日を妊娠 6 日から 20 日まで投与し、妊娠末期及び授乳期投与試験を行った。ただし、本剤の筋弛緩作用により自然分娩及び哺育が阻害されることが推定されたため、妊娠 21 日及び授乳期の投与は行わなかった。特記すべき異常は認められず、母動物の一般毒性

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

---

学的所見、母動物の生殖機能及び胚/胎仔/出生仔を通じ、無毒性量は 0.75～0.9mg/kg と推定された。

### (6) 局所刺激性試験

ウサギの静脈内、静脈周囲、動脈内、さらに筋肉内にロクロニウム臭化物を投与し、局所刺激性を検討した。静脈周囲投与については、病理組織学的検査で本剤に起因すると考えられる皮下小空洞内に充満された好酸性物質が認められたことから、軽度な局所刺激性があると判断した。静脈内、動脈内及び筋肉内投与では局所刺激性は認められなかった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 依存性試験

該当資料なし

一般毒性試験で依存性を疑う所見が認められなかったこと、また血漿中濃度と比較して脳への移行は明らかに低いことから、依存性試験は実施していない。

#### 2) 抗原性試験

マウス膝窩リンパ節試験 (PLNA) において、感作性は認められなかった。なお、モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 試験及び受身的皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験、マウスを用いた異種受身的皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験においても抗原性は認められなかった。

#### 3) 悪性高熱症誘発性試験

悪性高熱症感受性ブタを用いて実施した試験において、悪性高熱症の誘発は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：エスラックス<sup>®</sup>静注 25mg/2.5mL

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。

エスラックス<sup>®</sup>静注 50mg/5.0mL

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。

有効成分：ロクロニウム臭化物 毒薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存する

### 4. 取扱い上の注意

#### 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。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：後発品あり

同効薬：(1) 非脱分極性筋弛緩剤

ベクロニウム臭化物

(2) 脱分極性筋弛緩剤

スキサメトニウム塩化物水和物

### 7. 国際誕生年月日

1994年3月17日（米国）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エスラックス <sup>®</sup> 静注 25mg/2.5mL	2007年8月16日	21900AMX01134000	2007年9月21日	2007年10月2日
エスラックス <sup>®</sup> 静注 50mg/5.0mL	2007年8月16日	21900AMX01135000	2007年9月21日	2007年10月2日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

---

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2018年3月29日：麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩

[医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない]

11. 再審査期間

2007年7月31日～2015年7月30日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
エスラックス <sup>®</sup> 静注 25mg/2.5mL	1229405A1028	1229405A1028	118179103	620005829
エスラックス <sup>®</sup> 静注 50mg/5.0mL	1229405A2024	1229405A2024	118180703	620005830

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Foldes FF et al. *Anesthesiology*. 1991; 75(2):191-196.(PMID : 1859007)
- 2) 他剤との配合変化 (社内資料)
- 3) 鈴木孝浩他. 麻酔. 2006; 55(4): 419-427.(PMID : 16634542)
- 4) 新宮興他. 麻酔. 2006; 55(9): 1140-1148.(PMID : 16984012)
- 5) 小竹良文他. 麻酔. 2006; 55(7):873-879.(PMID : 16856548)
- 6) 高木俊一他. 麻酔. 2006; 55(8):963-970.(PMID : 16910475)
- 7) 社内資料：日本人を対象としたT<sub>2</sub>再出現時投与におけるブリッジング試験 (2010年1月20日承認、ブリディオオン<sup>®</sup>静注CTD 2.7.6.19)
- 8) 第Ⅲ相臨床試験 (社内資料)
- 9) ヒスタミン遊離作用試験 (社内資料)
- 10) 社内資料：腎不全患者及び肝機能障害患者 (2007年8月16日承認、エスラックス<sup>®</sup>静注CTD 2.7.6.5)
- 11) 社内資料：高齢者 (2007年8月16日承認、エスラックス<sup>®</sup>静注CTD 2.7.6.6)
- 12) Muir AW et al. *Br J Anaesth*. 1989; 63(4):400-410.(PMID : 2573387)
- 13) Wierda JMKH et al. *Anaesth Pharmacol Rev*. 1995; 3: 192-201.
- 14) ラット胎盤・胎児への移行性 (社内資料)
- 15) ラット乳汁移行性 (社内資料)
- 16) ラット組織内濃度 (社内資料)
- 17) 血漿蛋白結合率 (社内資料)
- 18) 代謝部位・代謝経路 (社内資料)
- 19) 代謝酵素 (社内資料)
- 20) 社内資料：代謝・排泄 (2007年8月16日承認、エスラックス<sup>®</sup>静注CTD 2.7.6.7)
- 21) 筋弛緩剤 (ロクロニウム臭化物) 再投与時に関する検討 (社内資料)
- 22) 本剤投与後のスキサメトニウム塩化物水和物の作用 (社内資料)
- 23) Abouleish E et al. *Br J Anaesth*. 1994; 73(3):336-341.(PMID : 7946860)
- 24) 臨床的安全性 (社内資料)
- 25) 安全性薬理試験 (社内資料)
- 26) 毒性試験 (社内資料)

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、1994年4月に米国（Zemuron<sup>®</sup>）\*、オランダ（Esmeron<sup>®</sup>）で発売され、2010年2月現在、世界95カ国で承認され、臨床使用されている。

\* 現在は発売中止

本剤の英国での承認状況は以下のとおりである。（2024年3月時点）

国名	英国
販売名	Esmeron
承認日	1996年7月15日
剤形・含量	10 mg/ml 注射剤
効能又は効果	Esmeron is indicated in adult and paediatric patients (from term neonates to adolescents [0 to <18 years]) as an adjunct to general anaesthesia to facilitate tracheal intubation during routine sequence induction and to provide skeletal muscle relaxation during surgery. In adults Esmeron is also indicated to facilitate tracheal intubation during rapid sequence induction and as an adjunct in the intensive care unit (ICU) to facilitate intubation and mechanical ventilation.
用法及び用量	<p><b>Posology</b></p> <p>Like other neuromuscular blocking agents, Esmeron should only be administered by, or under supervision of, experienced clinicians who are familiar with the action and use of these drugs.</p> <p>As with other neuromuscular blocking agents, the dosage of Esmeron should be individualised in each patient. The method of anaesthesia and the expected duration of surgery, the method of sedation and the expected duration of mechanical ventilation, the possible interaction with other drugs that are administered concomitantly, and the condition of the patient should be taken into account when determining the dose.</p> <p>The use of an appropriate neuromuscular monitoring technique is recommended for the evaluation of neuromuscular block and recovery.</p> <p>Inhalational anaesthetics do potentiate the neuromuscular blocking effects of Esmeron. This potentiation however, becomes clinically relevant in the course of anaesthesia, when the volatile agents have reached the tissue concentrations required for this interaction. Consequently, adjustments with Esmeron should be made by administering smaller maintenance doses at less frequent intervals or by using lower infusion rates of Esmeron during long lasting procedures (longer than 1 hour) under inhalational anaesthesia.</p> <p>In adult patients the following dosage recommendations may serve as a general guideline for tracheal intubation and muscle relaxation for short to long lasting surgical procedures and for use in the intensive care unit.</p> <p><b>Surgical Procedures</b></p> <p><u>Tracheal intubation</u></p> <p>The standard intubating dose during routine anaesthesia is 0.6 mg/kg rocuronium bromide, after which adequate intubation conditions are established within 60 seconds in nearly all patients. A dose of 1.0 mg/kg rocuronium bromide is recommended for facilitating tracheal intubation conditions during rapid sequence induction of anaesthesia, after which adequate intubation conditions are established within 60 seconds in nearly all patients. If a dose of 0.6 mg/kg rocuronium bromide is used for rapid sequence induction of anaesthesia, it is recommended to intubate the patient 90 seconds after administration of rocuronium bromide.</p> <p>For use of rocuronium bromide during rapid sequence induction of anaesthesia in patients undergoing Caesarean section reference is made to section 4.6.</p> <p><u>Higher doses</u></p> <p>Should there be reason for selection of larger doses in individual patients, there is no indication from clinical studies that the use of initial doses up to 2 mg/kg rocuronium bromide is associated with an increased frequency or severity of cardiovascular effects. The use of these high dosages of rocuronium bromide decreases the onset time and increases the duration of action.</p> <p><u>Maintenance dosing</u></p> <p>The recommended maintenance dose is 0.15 mg/kg rocuronium bromide; in the case of long-term inhalational anaesthesia this should be reduced to 0.075-0.1 mg/kg</p>

	<p>rocuronium bromide. The maintenance doses should best be given when twitch height has recovered to 25% of control twitch height, or when 2 to 3 responses to train of four stimulation are present.</p> <p><u>Continuous infusion</u></p> <p>If rocuronium bromide is administered by continuous infusion, it is recommended to give a loading dose of 0.6 mg/kg rocuronium bromide and, when neuromuscular block starts to recover, to start administration by infusion. The infusion rate should be adjusted to maintain twitch response at 10% of control twitch height or to maintain 1 to 2 responses to train of four stimulation. In adults under intravenous anaesthesia, the infusion rate required to maintain neuromuscular block at this level ranges from 0.3-0.6 mg/kg/h (300-600 micrograms/kg/h) and under inhalational anaesthesia the infusion rate ranges from 0.3-0.4 mg/kg/h. Continuous monitoring of neuromuscular block is essential since infusion rate requirements vary from patient to patient and with the anaesthetic method used.</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>For neonates (0-27 days), infants (28 days-2 months), toddlers (3-23 months), children (2-11 years) and adolescents (12-17 years) the recommended intubation dose during routine anaesthesia and maintenance dose are similar to those in adults.</p> <p>However, the duration of action of the single intubating dose will be longer in neonates and infants than in children.</p> <p>For continuous infusion in paediatrics, the infusion rates, with the exception of children (2-11 years), are the same as for adults. For children aged 2-11 years higher infusion rates might be necessary.</p> <p>Thus, for children (2-11 years) the same initial infusion rates as for adults are recommended and then this should be adjusted to maintain twitch response at 10% of control twitch height or to maintain 1 or 2 responses to train of four stimulation during the procedure.</p> <p>The experience with rocuronium bromide in rapid sequence induction in paediatric patients is limited. Rocuronium bromide is therefore not recommended for facilitating tracheal intubation conditions during rapid sequence induction in paediatric patients.</p> <p><u>Geriatric patients and patients with hepatic and/or biliary tract disease and/or renal failure</u></p> <p>The standard intubation dose for geriatric patients and patients with hepatic and/or biliary tract disease and/or renal failure during routine anaesthesia is 0.6 mg/kg rocuronium bromide. A dose of 0.6 mg/kg should be considered for rapid sequence induction of anaesthesia in patients in which a prolonged duration of action is expected. Regardless of the anaesthetic technique used, the recommended maintenance dose for these patients is 0.075-0.1 mg/kg rocuronium bromide, and the recommended infusion rate is 0.3-0.4 mg/kg/h (see Continuous infusion).</p> <p><u>Overweight and obese patients</u></p> <p>When used in overweight or obese patients (defined as patients with a body weight of 30% or more above ideal body weight) doses should be reduced taking into account ideal body weight.</p> <p><b>Intensive Care Procedures</b></p> <p><u>Tracheal intubation</u></p> <p>For tracheal intubation, the same doses should be used as described above under surgical procedures.</p> <p><u>Maintenance dosing</u></p> <p>The use of an initial loading dose of 0.6 mg/kg rocuronium bromide is recommended, followed by a continuous infusion as soon as twitch height recovers to 10% or upon reappearance of 1 to 2 twitches to train of four stimulation. Dosage should always be titrated to effect in the individual patient. The recommended initial infusion rate for the maintenance of a neuromuscular block of 80-90% (1 to 2 twitches to TOF stimulation) in adult patients is 0.3-0.6 mg/kg/h during the first hour of administration, which will need to be decreased during the following 6-12 hours, according to the individual response. Thereafter, individual dose requirements remain relatively constant.</p> <p>A large between patient variability in hourly infusion rates has been found in controlled clinical studies, with mean hourly infusion rates ranging from 0.2-0.5 mg/kg/h</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## X II. 参考資料

	<p>depending on nature and extent of organ failure(s), concomitant medication and individual patient characteristics. To provide optimal individual patient control, monitoring of neuromuscular transmission is strongly recommended. Administration up to 7 days has been investigated.</p> <p><u>Special populations</u> Esmeron is not recommended for the facilitation of mechanical ventilation in the intensive care in paediatric and geriatric patients due to a lack of data on safety and efficacy.</p> <p><u>Method of administration</u> Esmeron is administered intravenously either as a bolus injection or as a continuous infusion.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(2024年1月改訂)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報（英国、オーストラリア分類）

本邦における電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

#### 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。

英国添付文書（2024年1月改訂）

### 4.6 Pregnancy and lactation

#### Pregnancy

For rocuronium bromide, no clinical data on exposed pregnancies are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. Caution should be exercised when prescribing Esmeron to pregnant women.

#### Caesarean section

In patients undergoing Caesarean section, Esmeron can be used as part of a rapid sequence induction technique, provided no intubation difficulties are anticipated and a sufficient dose of anaesthetic agent is administered or following suxamethonium facilitated intubation. However, Esmeron, administered in doses of 0.6 mg/kg may not produce adequate conditions for intubation until 90 seconds after administration. This dose has been shown to be safe in parturients undergoing Caesarean section. Esmeron does not affect Apgar score, foetal muscle tone or cardiorespiratory adaptation. From umbilical cord blood sampling it is apparent that only limited placental transfer of rocuronium bromide occurs which does not lead to the observation of clinical adverse effects in the newborn.

Note 1: doses of 1.0 mg/kg have been investigated during rapid sequence induction of anaesthesia, but not in Caesarean section patients. Therefore, only a dose of 0.6 mg/kg is recommended in this patient group.

Note 2: Reversal of neuromuscular block induced by neuromuscular blocking agents may be inhibited or unsatisfactory in patients receiving magnesium salts for toxemia of pregnancy because magnesium salts enhance neuromuscular blockade. Therefore, in these patients the dosage of Esmeron should be reduced and be titrated to twitch response.

#### Breast-feeding

It is unknown whether rocuronium bromide is excreted in human breast milk. Animal studies have shown insignificant levels of rocuronium bromide in breast milk.

Insignificant levels of rocuronium bromide were found in the milk of lactating rats. There are no human data on the use of Esmeron during lactation. Esmeron should be given to lactating women only when the attending physician decides that the benefits outweigh the risks. After the administration of a single dose, it is recommended to abstain from next breastfeeding for five elimination half-lives of rocuronium, i.e. for about 6 hours.

オーストラリア添付文書（2022年5月改訂）

### **4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION**

#### Effects on fertility

Fertility studies with rocuronium bromide have not been conducted.

#### Use in Pregnancy (Category B2)

Rocuronium bromide was not embryotoxic and/or teratogenic when administered to rats during pregnancy (day-6 to day-17) at IV neuromuscular blocking doses of 0.3mg/kg. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Esmeron should be used in pregnancy only if the potential benefits justify the potential risk to the foetus.

In patients receiving magnesium sulfate for toxemia the dose of rocuronium bromide should be reduced and carefully titrated to twitch response.

#### Use in Lactation

Insignificant levels of rocuronium were found in the milk of lactating rats, however there are no data on the use of rocuronium bromide in lactating women. Rocuronium bromide should only be given to lactating women when the attending physician decides that the benefits outweigh the risks.

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

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

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

## **(2) 小児に関する海外情報（英国）**

本邦における電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

### **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。

英国添付文書（2024年1月改訂）

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

##### Paediatric population

No formal interaction studies have been performed. The above mentioned interactions for adults and their special warnings and precautions for use should be taken into account for paediatric patients.

#### **4.8 Undesirable effects**

##### Paediatric population

A meta-analysis of 11 clinical studies in paediatric patients (n=704) with rocuronium bromide (up to 1 mg/kg) showed that tachycardia was identified as adverse drug reaction with a frequency of 1.4%.

#### **5.1 Pharmacodynamic properties**

##### Paediatric population

Mean onset time in infants, toddlers and children at an intubation dose of 0.6 mg/kg is slightly shorter than in adults. Comparison within paediatric age groups showed that the mean onset time in neonates and adolescents (1.0 min.) is slightly longer than in infants, toddlers and children (0.4, 0.6 and 0.8 min., respectively). The duration of relaxation and the time to recovery tend to be shorter in children compared to infants and adults. Comparing within paediatric age groups demonstrated that mean time to reappearance of T<sub>3</sub> was prolonged in neonates and infants (56.7 and 60.7 min., respectively) when compared to toddlers, children and adolescents (45.4, 37.6 and 42.9 min., respectively).

### **(3) 貯法に関する海外情報**

本邦の電子添文の記載は以下のとおりである。

#### **貯法**

2～8°Cで保存する

#### **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。

英国添付文書（2024年1月改訂）

#### **6.4 Special precautions for storage**

##### Storage in the Refrigerator

Esmeron should be stored at 2°-8°C in the dark and used within the expiry date given on the pack.

##### Storage out of the refrigerator

Esmeron can be stored outside the refrigerator at a temperature of up to 30°C for a maximum of 3 months. The product may be placed in and out the refrigerator at any point(s) during the 36 month shelf life, but the total storage time outside the refrigerator must not exceed 3 months. The storage period must not exceed the labelled shelf life.

---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

医療関係者向け製品サイト

<https://www.msconnect.jp/products/eslax/>

