

## 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 2013 に準拠して作成

非脱分極性麻酔用筋弛緩剤

**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**  
**ロクロニウム臭化物注射液**

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・ 発売年月日	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 発売年月日：2007年10月2日
開発・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="http://www.msdconnect.jp/">http://www.msdconnect.jp/</a>

本 IF は 2016 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要項 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式】

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### 【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### 【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要はある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>15</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 用法及び用量.....	15
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	3. 臨床成績.....	15
1. 販売名.....	2	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>20</b>
2. 一般名.....	2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	20
3. 構造式又は示性式.....	2	2. 薬理作用.....	20
4. 分子式及び分子量.....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>22</b>
5. 化学名（命名法）.....	2	1. 血中濃度の推移・測定法.....	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	23
7. CAS登録番号.....	3	3. 吸収.....	23
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	4. 分布.....	24
1. 物理化学的性質.....	4	5. 代謝.....	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	6. 排泄.....	26
3. 有効成分の確認試験法.....	5	7. トランスポーターに関する情報.....	26
4. 有効成分の定量法.....	5	8. 透析等による除去率.....	26
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>27</b>
1. 剤形.....	6	1. 警告内容とその理由.....	27
2. 製剤の組成.....	6	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	27
3. 注射剤の調製法.....	7	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由.....	27
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由.....	28
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	5. 慎重投与内容とその理由.....	28
6. 溶解後の安定性.....	8	6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法.....	31
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9	7. 相互作用.....	32
8. 生物学的試験法.....	14	8. 副作用.....	35
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	14	9. 高齢者への投与.....	38
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	14	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	39
11. 力価.....	14	11. 小児等への投与.....	40
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	40
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な 容器に関する情報.....	14		
14. その他.....	14		

13. 過量投与.....	40	<b>XI. 文献.....</b>	<b>48</b>
14. 適用上の注意.....	41	1. 引用文献.....	48
15. その他の注意.....	41	2. その他の参考文献.....	48
16. その他.....	41	<b>XII. 参考資料.....</b>	<b>49</b>
<b>IX. 非臨床試験に関する項目.....</b>	<b>42</b>	1. 主な外国での発売状況.....	49
1. 薬理試験.....	42	2. 海外における臨床支援情報.....	53
2. 毒性試験.....	43	<b>XIII. 備考.....</b>	<b>55</b>
<b>X. 管理的事項に関する項目.....</b>	<b>46</b>	その他の関連資料.....	55
1. 規制区分.....	46		
2. 有効期間又は使用期限.....	46		
3. 貯法・保存条件.....	46		
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	46		
5. 承認条件等.....	46		
6. 包装.....	46		
7. 容器の材質.....	46		
8. 同一成分・同効薬.....	46		
9. 国際誕生年月日.....	47		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	47		
11. 薬価基準収載年月日.....	47		
12. 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		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	47		
14. 再審査期間.....	47		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	47		
16. 各種コード.....	47		
17. 保険給付上の注意.....	47		

---

# 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 Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.）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（ボー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・製剤学的特性

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 3. 臨床成績 (4) 探索的試験」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 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験 ②無作為化並行群間試験」参照）
- (4) 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。
- (5) 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）

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和 名

エスラックス®静注 25mg/2.5mL

エスラックス®静注 50mg/5.0mL

#### (2) 洋 名

ESLAX® Intravenous 25mg/2.5mL

ESLAX® 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)

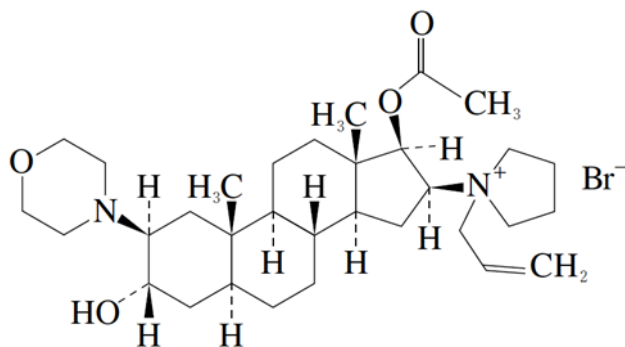
#### (2) 洋名 (命名法)

Rocuronium Bromide (JAN、INN)

#### (3) ス テ ム

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)

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

II. 名称に関する項目

---

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：Org9426

7. CAS 登録番号

119302-91-9



### 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

- (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）

#### 4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

溶液、用時溶解等の区別：溶液

規格：

販売名	規格	容器
エスラックス®静注 25mg/2.5mL	2.5mL にロクロニウム臭化物 25mg	バイアル
エスラックス®静注 50mg/5.0mL	5.0mL にロクロニウム臭化物 50mg	

無色澄明の液

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

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。

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

バイアル	エスラックス®静注 25mg/2.5mL	エスラックス®静注 50mg/5.0mL
ロクロニウム臭化物	25mg (2.5mL)	50mg (5.0mL)

#### (2) 添加物

酢酸ナトリウム水和物（緩衝剤）

塩化ナトリウム（等張化剤）

pH 調整剤

#### (3) 電解質の濃度

Br 0.016mEq/mL

Na 0.072mEq/mL

CL 0.056mEq/mL

酢酸イオン 0.014mEq/mL

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 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。

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

#### IV. 製剤に関する項目

##### 【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℃ 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℃、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℃、32.1 ヶ月 + 25℃/60%RH、12 週間	
	2～8℃、32.1 ヶ月 + 30℃/40%RH、12 週間	
	2～8℃、25.1 ヶ月	
	2～8℃、25.1 ヶ月 + 25℃/60%RH、12 週間	
	2～8℃、25.1 ヶ月 + 30℃/40%RH、12 週間	
エスラックス® 静注 50mg/5.0mL	2～8℃、34.7 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℃、34.7 ヶ月 + 25℃/60%RH、12 週間	
	2～8℃、34.7 ヶ月 + 30℃/40%RH、12 週間	
	2～8℃、31.3 ヶ月	
	2～8℃、31.3 ヶ月 + 25℃/60%RH、12 週間	
	2～8℃、31.3 ヶ月 + 30℃/40%RH、12 週間	
	2～8℃、24.8 ヶ月	
	2～8℃、24.8 ヶ月 + 25℃/60%RH、12 週間	
	2～8℃、24.8 ヶ月 + 30℃/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℃に保存である。

#### 6. 溶解後の安定性

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）<sup>1)</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、添付文書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\*（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）（乳酸リングル液）、アクチット注（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グル液）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。

\*ペントシリン筋注用 1g は販売中止

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 14. 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) 200mL (興和)		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) 1mL (ファイザー)		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	インゾール注射液 0.5g* <sup>1</sup> 500mg (日医工)		チアマール 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)		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)		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 1mL (日医工)		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* <sup>2</sup> 0.5g (塩野義)		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)		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)		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	オルゴロン注射液 1.9mg 1.9mg 0.5mL (共和クリテイケア)		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	オルガン静注 1250 単位 1250 単位 1mL (共和クリテイケア)		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)		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* <sup>3</sup> (第一三共)		バニベネ 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)		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)		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)		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 4mL (グラクソ・スミスクライン)	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) 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) 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) 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) 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)		メチルプレドニゾロ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	イミベネム・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 (注1)	
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 注射用 (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 500mg 50mL (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 5mL (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 10mg 2mL (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 25mg 10mL (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)	300mg 2mL	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	ノルアドレナリン注 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	フロモキシセブナトリウム	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 U10mL (エイワイファーマ--陽進堂)	10mL	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)	1mL	ペンタジン	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) 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	ミリスロール注 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	ランックス注 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	チオペ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	レベタン注 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	ロヒプノール静注用 2mg*12 (中外)	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

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー法

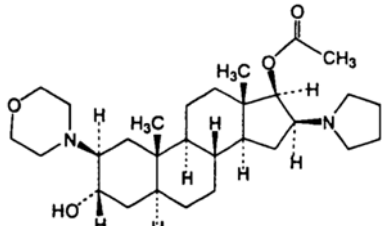
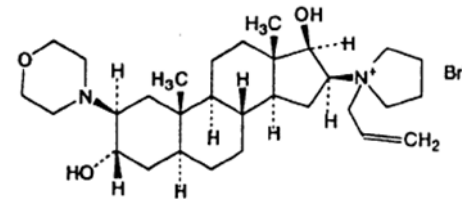
11. 力価

筋弛緩作用の ED<sub>95</sub>\* は、約 0.3mg/kg である<sup>2)</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

12. 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通りである。

類縁物質構造式	備考
	<p>副生成物 分解生成物 代謝物</p>
	<p>副生成物 分解生成物 代謝物</p>

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. 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. 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 $\mu$ 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。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

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。
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. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

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通りである。

##### ①挿管用量

本剤の挿管用量は 0.6 及び 0.9mg/kg が適切であった<sup>3~6)</sup>。

##### 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 $\pm$ 29.5 秒及び 77.1 $\pm$ 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 $\pm$ 36.9 分及び 73.4 $\pm$ 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 $\pm$ 9.5 分及び 34.8 $\pm$ 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

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 $\pm$ 27.6 分（n=6、平均 $\pm$ 標準偏差）であった<sup>7)</sup>。

## V. 治療に関する項目

---

### 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。

### (3) 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。

### (4) 探索的試験

#### 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。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験 (国内臨床試験 第Ⅲ相試験<sup>4)</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、維持用量として 0.1、0.15 又は 0.2mg/kg を追加ボーラス投与した。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 を追加ボーラス投与した。

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。

## 2) 比較試験

### ①実薬対照比較試験（国内臨床試験 第Ⅲ相試験<sup>4)</sup>）

（上記参照）

### ②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と本剤との併用による筋弛緩作用を比較検討した。

吸入麻酔薬セボフルラン：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（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 7. 相互作用（2）併用注意とその理由」参照）

#### ・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>）

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 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 を投与し、筋弛緩維持のために 0.15mg/kg を追加投与した。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。

#### ・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>）

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 7 $\mu$ g/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%に維持されるよう持続注入速度を調節した。その結果、0.6mg/kg-セボフルラン麻酔群、0.6mg/kg-プロポフォール麻酔群、0.9mg/kg-セボフルラン麻酔群及び 0.9mg/kg-プロポフォール麻酔群における注入開始後 90 分の持続注入速度は、それぞれ 3.4、7.5、3.9 及び 7.7 $\mu$ g/kg/分であった。そして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。

## 3) 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。

## V. 治療に関する項目

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		エスラックス® 0.6mg/kg (n=30)	エスラックス® 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

### 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。

## 4) 患者・病態別試験

### ①腎不全患者及び肝機能障害患者（参考：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 5. 慎重投与内容とその理由（2）肝疾患、胆道疾患又は腎疾患の患者」参照）

### ②高齢者（参考：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。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 9. 高齢者への投与」参照）

**(6) 治療的使用**

**1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）**

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試験の概要**

該当しない



## 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

### 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より短かった。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(ネコ、ブタ)。

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 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

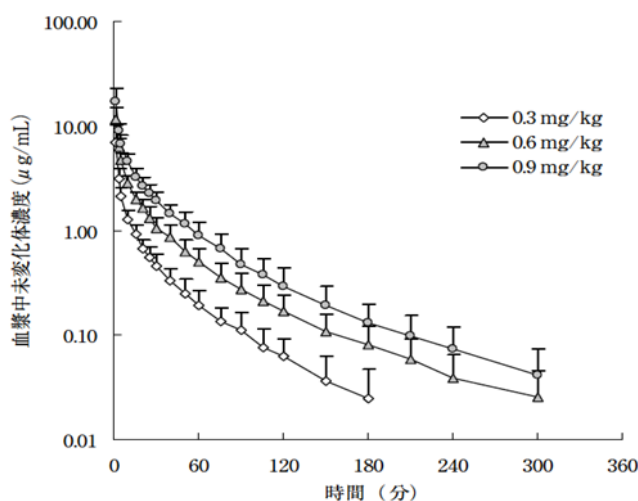
該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

#### (3) 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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 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 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験 ②無作為化並行群間試験」参照

### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

肝疾患又は腎疾患

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由」参照

年齢（高齢者、小児）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 9. 高齢者への投与、11. 小児等への投与」参照

## 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・測定法 (3) 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) バイオアベイラビリティ

該当しない

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

$4.1 \pm 1.0 \text{ mL/min/kg}$  (0.6mg/kg 投与時)<sup>3)</sup>

### (6) 分布容積

$181 \pm 48 \text{ mL/kg}$  (0.6mg/kg 投与時、定常状態)<sup>3)</sup>

### (7) 血漿蛋白結合率

$30.2 \pm 3.7\%$  (ヒト血漿に  $0.001 \sim 10 \mu\text{g eq/mL}$  の濃度になるように  $^3\text{H}$ -ロクロニウム臭化物を添加)<sup>13)</sup>

## 3. 吸収

該当しない

#### 4. 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、パンクロニウム臭化物\*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>14)</sup>。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照)

##### <参考>

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>15)</sup>。

\*販売中止

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

##### <参考>

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 時間以降ではほとんど認められなかった (いずれも投与量の 0.0002%)<sup>16)</sup>。

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### <参考>

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 (3) 安全性薬理試験」参照)。

##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

##### <参考>

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>17)</sup>。

5. 代謝

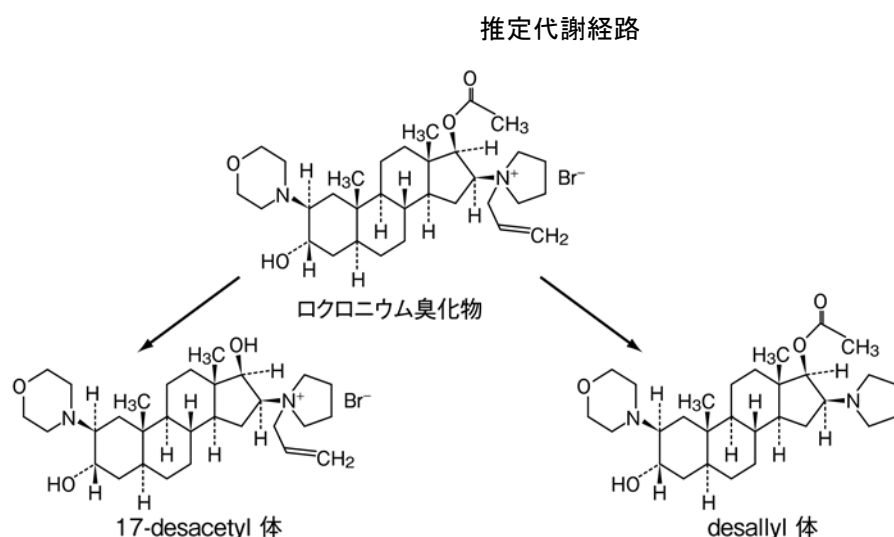
(1) 代謝部位及び代謝経路

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 (CYP450 等) の分子種

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 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>。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

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)

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 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 15µg/ 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。

\*\*本剤の承認された持続注入速度は、7µg/kg/分の投与速度で持続注入を開始するである。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

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

#### 【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)

企業中核データシート (CCDS) \*の記載内容に準じて設定した。

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る。

### 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

#### 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

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. 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)

1. CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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. 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量を慎重に投与すること。また、必要に応じて適量のスガマデクスナトリウムでリバースすることが必要であるが、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、同様の症状が再度発現する危険性がある。

※公益社団法人 日本麻酔科学会から厚生労働省に対して「禁忌」の項に記載していた「重症筋無力症、筋無力症候群の患者」における本剤の使用についての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」の対象を「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」のみに変更し、「重症筋無力症、筋無力症候群の患者」への注意喚起を「慎重投与」及び「重要な基本的注意」に追記することが了承されたので、自主改訂した。

\*企業中核データシート (CCDS : Company Core Data Sheet)

企業中核データシート (CCDS) とは、医薬品市販承認取得者 (MAH : Marketing Authorization Holder) によって作成される書類で、安全性情報に加えて、適応症、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれています。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

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。
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）

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。
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. 慎重投与内容とその理由

#### 次の患者には慎重に投与すること

- (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。]
- (2) 肝疾患、胆道疾患又は腎疾患の患者 [本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。]（「薬物動態」の項参照）
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (6) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者 [これら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い。]（「重要な基本的注意」の項参照）
- (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。]
- (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) 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。]
- (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。]
- (11) 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。]（「高齢者への投与」の項参照）
- (12) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (13) 新生児、乳児、幼児又は小児（「小児等への投与」の項参照）

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- (1) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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。
- (2) CCDS の記載内容に準じて設定した。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る。また、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も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おり<sup>10)</sup>、肝疾患、胆道疾患又は腎疾患を有する患者には慎重に投与すること。
- (3) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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。
- (4) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。
  - ・ **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ため、投与は慎重に行われる必要がある。
  - ・ **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。
  - ・ **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。
- (5) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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。
- (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 6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」参照）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (7) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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。
- (8) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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。
- (10) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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。
- (11) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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。
- （「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 9. 高齢者への投与」参照）
- (12) 外国での臨床試験成績、外国添付文書、CCDS 及び非臨床試験の結果を基に設定した。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、パンクロニウム臭化物\*のヒト胎盤透過性に関する報告では、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>14)</sup>。また、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>21)</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-Cに分類されている。
- （「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照）
- \*販売中止
- (13) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。一般に新生児及び乳児では神経筋接合部の発達が未熟であり、アセチルコリン受容体の感受性が高いといわれている。また、小児ではクリアランスが高いため、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。
- （「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 小児等への投与」参照）

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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）。
- (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。
- (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・用量、使用上の注意を必ず確認すること。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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) 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）

- (1) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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。
- (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。
- (3) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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り、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

- (4) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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。
- (5) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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 2. 用法及び用量<用法・用量に関連する使用上の注意>」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。
- (6) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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。
- (7) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。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) 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>22)</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>23)</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。

### 7. 相互作用

本剤は 86%以上が未変化体のまま残存し、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 の各分子種による代謝はほとんどないと考えられている。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 5. 代謝（2）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種」参照）

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

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

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	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
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

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	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されることがある。

・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、ブピバカイン

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、ブ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）され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。

・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

### ・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

### (1) 副作用の概要

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。

（解説）

国内臨床試験の成績<sup>3-6,24)</sup>をもとに社内集計した。いずれも軽度又は中等度であり処置を必要とすることなく回復した。国内で実施された臨床試験で認められた副作用については、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

### (2) 重大な副作用と初期症状

- 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。
- 2) 遷延性呼吸抑制（頻度不明）：遷延性呼吸抑制があらわれることがある。このような場合には、自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行うこと。
- 3) 横紋筋融解症（頻度不明）：類薬で筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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報告されているので、このような場合は直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 気管支痙攣（頻度不明）：気管支痙攣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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

- 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 3. 臨床成績（5）検証的試験 3）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

- 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

- 3) CCDS 及びベクロニウム臭化物の添付文書の記載内容に準じて設定した。国内臨床試験及び市販直後調査においても横紋筋融解症に類する副作用は報告されていない。
- 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、「重大な副作用」の項に「気管支痙攣」を追記した。

(3) その他の副作用

	副作用の頻度	
	頻度不明	1%未満
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
皮膚および皮下組織障害	発赤	接触性皮膚炎、発疹
全身障害および投与局所様態	疼痛*	注射部位紅斑
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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

#### [禁忌]

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には投与しないこと。

#### [重要な基本的注意]

(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。

#### [重大な副作用]

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。

4) 気管支痙攣（頻度不明）：気管支痙攣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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (解説)

原因薬物の検索のための検査は、擬陽性を少なくするために原則として、異常反応発症後 6 週間以後にいくつかの検査を組み合わせる行うことが薦められている。皮内試験や掻皮試験の検査方法の例を下記に示す<sup>参1)</sup>。

#### [皮内試験]

筋弛緩剤は 10,000 倍希釈し、その 0.01~0.02mL を皮内に投与する。皮膚描記症を除外するため生理食塩液を同量投与して negative control とし、ヒスタミン溶液 (0.01mg/mL) を同量投与し positive control とする。10mm 以上の膨疹が 30 分以上持続するものを陽性と判断する。

#### [掻皮試験]

薬物をアンプル濃度の 10 倍 (100 倍) に希釈して、前腕に 0.02~0.03mL 滴下し、表皮を 1 回掻皮 (深さは 1mm) する。10 分後に判定し、5mm 以上の膨疹または 10mm 以上の発赤を陽性とする。

## 9. 高齢者への投与

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。]

#### (解説)

外国の臨床試験成績及び CCDS の記載内容に準じて設定した。

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<sup>11)</sup>。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕。
- (2) 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させること〔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）

- (1) 厚生労働省薬務局長通知薬発第 607 号（平成 9 年）別表 2「妊婦、産婦、授乳婦への投与に関する表現方法」の記載、外国での臨床試験成績、外国添付文書、CCDS 及び非臨床試験の結果を基に設定した。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、パンクロニウム臭化物\*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>14)</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>21)</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 に分類されている。以上のことから、本剤の妊婦等への投与は「慎重投与」として注意を喚起しているため、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婦人に対して、慎重に使用する必要がある。

\*販売中止

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 厚生労働省薬務局長通知薬発第 607 号（平成 9 年）別表 2「妊婦、産婦、授乳婦への投与に関する表現方法」の記載、CCDS 及び非臨床試験の結果を基に設定した。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  $^3\text{H}$  標識した本剤 0.3mg eq./kg（35.4MBq/kg）を単回静脈内ボラス投与し、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>16)</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。

### 11. 小児等への投与

新生児に対する安全性は確立していない〔使用経験が少ない。〕。  
乳児、幼児、小児では慎重に投与すること〔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）

厚生労働省薬務局長通知薬発第 607 号（平成 9 年）及び外国添付文書を基に設定した。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。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

筋弛緩作用が遷延することがあるので、このような場合には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）

CCDS の記載内容を基に設定した。過量投与又は筋弛緩作用が遷延した場合には、適切な用量のシグマタ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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 14. 適用上の注意

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。

（解説）

配合変化試験の結果（「Ⅳ. 製剤に関する項目 7. 他剤との配合変化」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。

### 15. その他の注意

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。なお、本剤による難聴の症例報告は現時点（2014年5月現在）ではない。

### 16. その他

該当しない

## 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」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

##### 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  $85.1 \pm 2.9\%$ （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（ $0.5 \pm 0.5\%$  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  $IC_{50}$  値は  $1.05 \times 10^{-3} M$  であり、ほとんど AChE 活性を有さないことが示された。

#### (3) 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  $ED_{50}$  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  $ED_{50}$  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に抑制し（ $pA_2=4.18$ ）、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  $164\mu M$  で軽度に抑制した（*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（ $3 \times ED_{90}$ ）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、 $3 \times 3.6mg/kg$  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  $164\mu M$  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 (麻醉下) (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	麻醉イヌの心拍数、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。
	麻醉サル的心拍数、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。
	麻醉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。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

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 (非麻醉下・非人工呼吸下)
	経口	雌雄	> 200 (非麻醉下・非人工呼吸下)
ネコ	静脈内	雌雄	> 87.5 (麻醉下・人工呼吸下)
イヌ	静脈内	雌雄	135 (麻醉下・人工呼吸下)



## 区. 非臨床試験に関する項目

### (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) 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。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 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。

#### 2) 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。

#### 3) 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。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

---

### 4) 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。

### 5) 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。

### 6) 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®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®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. 有効期間又は使用期限

使用期間：3年

使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

### 3. 貯法・保存条件

2～8℃に保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

バイアルを開封後は速やかに使用すること。

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 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

### 7. 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、50mL/5.0mL：赤色）が付随したアルミ製キャップ

### 8. 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

X. 管理的事項に関する項目

---

9. 国際誕生年月日

1994年3月17日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

エスラックス<sup>®</sup>静注 25mg/2.5mL：承認年月日：2007年8月16日  
承認番号：21900AMX01134000

エスラックス<sup>®</sup>静注 50mg/5.0mL：承認年月日：2007年8月16日  
承認番号：21900AMX01135000

11. 薬価基準収載年月日

エスラックス<sup>®</sup>静注 25mg/2.5mL：2007年9月21日

エスラックス<sup>®</sup>静注 50mg/5.0mL：2007年9月21日

12. 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

13. 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]

14. 再審査期間

2007年7月31日～2015年7月30日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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

16. 各種コード

	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
エスラックス <sup>®</sup> 静注 25mg/2.5mL	118179103	1229405A1028	620005829
エスラックス <sup>®</sup> 静注 50mg/5.0mL	118180703	1229405A2024	620005830

17. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 他剤との配合変化 (社内資料)
- 2) Foldes FF et al. *Anaesthesiology*. 1991;75(2):191-196.
- 3) 鈴木 孝浩 他. 麻酔. 2006;55(4):419-427.
- 4) 新宮 興 他. 麻酔. 2006;55(9):1140-1148.
- 5) 小竹 良文 他. 麻酔. 2006;55(7):873-879.
- 6) 高木 俊一 他. 麻酔. 2006;55(8):963-970.
- 7) 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 (社内資料)
- 8) 第Ⅰ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) 腎不全患者及び肝機能障害患者 (社内資料)
- 11) 高齢者 (社内資料)
- 12) Muir AW et al. *Br J Anaesth*. 1989;63(4):400-410.
- 13) 血漿蛋白結合率 (社内資料)
- 14) Wierda JMKH et al. *Anaesth Pharmacol Rev*. 1995;3:192-201.
- 15) ラット胎盤・胎児への移行性 (社内資料)
- 16) ラット乳汁移行性 (社内資料)
- 17) ラット組織内濃度 (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) 代謝・排泄 (社内資料)
- 21) Abouleish E et al. *Br J Anaesth*. 1994;73(3):336-341.
- 22) 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)
- 23) 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)
- 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

- 参 1) 光畑 裕正. *LiSA*. 1996;3(7):676-686.  
(皮内試験、搔皮試験 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。

国名	米国
販売名	Zemuron
承認日	1994年3月17日
剤型・含量	注射液として 50mg/5mL、100mg/10mL バイアル
効能・効果	1. 急速導入並びに気管挿管を容易にするための麻酔の補助。 2. 手術時の骨格筋弛緩。 3. 人工呼吸時の骨格筋弛緩。
用法・用量	全般的な用法：投与量は患者の状況にあわせる。 急速導入：0.6～1.2mg/kg 標準気管挿管用量：0.6mg/kg 維持用量（ボース投与）：0.1～0.2mg/kg 持続注入：初期投与は 10～12μg/kg/min（0.6～0.72mg/kg/h）とし、患者の反応に応じて投与量を調節する。 小児への使用 標準気管挿管用量：0.6 mg/kg 維持用量：0.075～0.125mg/kg 持続投与：初期投与は 12μg/kg/min（0.72mg/kg/h）とし、患者の反応に応じて投与量を調節する。 高齢者への使用 標準気管挿管用量：0.6～1.2mg/kg 維持用量：0.1～0.15mg/kg

国名	オランダ
販売名	Esmeron
承認日	1994年4月6日
剤型・含量	注射液として 25mg/2.5mL、50mg/5mL、100mg/10mL バイアル
効能・効果	1. 急速導入並びに気管挿管を容易にするための全身麻酔の補助。 2. 手術時の骨格筋弛緩。 3. 集中治療室における挿管及び人工呼吸を容易にするための補助。
用法・用量	全般的な用法：個々の患者の状況にあわせた用量を投与する。 <b>外科手術時</b> 標準気管挿管用量： 標準：0.6mg/kg 急速導入：1.0mg/kg 帝王切開時の急速導入：0.6mg/kg 維持用量： 通常：0.15mg/kg 吸入麻酔薬の長時間併用投与時：0.075～0.1mg/kg 持続注入： 初回投与量：0.6mg/kg；その後の持続注入力は twitch response が対照の10%となるよう維持する。（成人において静脈注射麻酔下では 0.3～0.6mg/kg/h；吸入麻酔下では 0.3～0.4mg/kg/h）

ⅩⅡ. 参考資料

用法・用量	<p>小児への使用 特に推奨投与法は設定されていない。</p> <p>高齢者及び肝障害、胆道障害、腎障害患者への使用 標準気管挿管用量：0.6mg/kg 急速導入：0.6mg/kg（特に作用の遷延が懸念される患者） 維持用量：0.075～0.1mg/kg または 0.3～0.4mg/kg/h</p> <p>過体重及び肥満患者への使用 投与量（mg/kg）は除脂肪体重（lean body mass）に基づいて計算する。</p> <p><b>集中治療時（ICU）</b> 標準気管挿管用量：外科手術時と同用量 人工呼吸の補助： 初回投与量：0.6mg/kg；その後の持続注入量は twitch response が対照の 10% となるよう維持する。（初期には 0.3～0.6mg/kg/h、次の 6～12 時間は徐々に減量する）</p>
-------	---

国名	英国
販売名	Esmeron
承認日	1994年4月6日
剤型・含量	注射液として 25mg/2.5mL、50mg/5mL、100mg/10mL バイアル
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> <li>急速導入並びに気管挿管を容易にするための麻酔の補助。</li> <li>手術時の骨格筋弛緩。</li> <li>集中治療室における挿管及び人工呼吸を容易にするための補助。</li> </ol>
用法・用量	<p>全般的な用法：個々の患者の状況にあわせた用量を投与する。</p> <p><b>外科手術時</b> 標準気管挿管用量： 標準：0.6mg/kg 急速導入：1.0mg/kg 帝王切開時の急速導入：0.6mg/kg 維持用量： 通常：0.15mg/kg 吸入麻酔薬の長時間併用投与：0.075～0.1mg/kg 持続注入： 初回投与量 0.6mg/kg：その後の持続注入量は twitch response が対照の 10% となるよう維持する。（成人において静脈注射麻酔下では 0.3～0.6 mg/kg/h；吸入麻酔下では 0.3～0.4mg/kg/h）</p> <p>小児への使用 特に推奨投与法は設定されていない。</p> <p>高齢者及び肝障害、胆道障害、腎障害患者への使用 標準気管挿管用量：0.6mg/kg 急速導入：0.6mg/kg（特に作用の遷延が懸念される患者） 維持用量：0.075～0.1mg/kg または 0.3～0.4mg/kg/h</p> <p>過体重及び肥満患者への使用 投与量（mg/kg）は除脂肪体重（lean body mass）に基づいて計算する。</p> <p><b>集中治療時（ICU）</b> 標準気管挿管用量：外科手術時と同用量 人工呼吸の補助： 初回投与量：0.6mg/kg；その後の持続注入量は twitch response が対照の 10% となるよう維持する。（初期には 0.3～0.6mg/kg/h、次の 6～12 時間は徐々に減量する）</p>

ⅩⅡ. 参考資料

国名	カナダ
販売名	Zemuron
承認日	1994年9月27日
剤型・含量	注射液として 50mg/5mL、100mg/10mL バイアル
効能・効果	1. 急速導入並びに通常の気管内挿管を容易にするための麻酔補助。 2. 手術時の骨格筋弛緩。 3. 人工呼吸時の骨格筋弛緩。
用法・用量	<p>全般的な用法：投与量は個々の患者の状況にあわせること。          急速導入：0.6～1.2mg/kg          標準気管挿管用量：0.6mg/kg          維持用量：0.1～0.2mg/kg          持続注入：初期投与は 0.45～0.6mg/kg、その後の維持投与量は 10～12μg/kg/min (0.6～0.72mg/kg/h) とし、患者の反応に応じて投与量を調節する。</p> <p>小児への使用          標準気管挿管用量：0.6mg/kg          維持用量：0.075～0.125mg/kg          持続投与：0.012mg/kg/min (0.72mg/kg/h) で開始し、患者の反応に応じて投与量を調節する。</p> <p>高齢者への使用          標準気管挿管用量：0.6mg/kg 以上、急速導入は推奨しない。          維持用量：0.1～0.15mg/kg</p>

国名	フランス
販売名	Esmeron
承認日	1994年11月14日
剤型・含量	注射液として 25mg/2.5mL、50mg/5.0mL、100mg/10mL バイアル
効能・効果	1. 気管内挿管を容易にするための麻酔の補助。 2. 骨格筋弛緩。 3. 人工呼吸を容易にするための補助。
用法・用量	<p>全般的な用法：個々の患者の状況にあわせた用量を投与する。          標準気管挿管用量：0.6mg/kg          維持用量（ボラス投与）：            通常：0.15mg/kg            吸入麻酔時の長時間併用時：0.075～0.1mg/kg          持続注入：            初回投与量：0.6mg/kg；その後の持続注入量は twitch response が対照の 10% となるよう維持する。（成人において静脈注射麻酔下では 0.3～0.6mg/kg/h；吸入麻酔下では 0.3～0.4mg/kg/h）。</p> <p>小児への使用          特に推奨投与法は設定されていない。</p> <p>高齢者及び肝障害、胆道障害、腎障害患者への使用          標準気管挿管用量：0.6mg/kg          維持用量：0.075～0.1mg/kg または 0.3～0.4mg/kg/h</p> <p>過体重及び肥満患者への使用          投与量 (mg/kg) は除脂肪体重 (lean body mass) に基づいて計算する。</p>



ⅩⅡ. 参考資料

国名	ドイツ
販売名	Esmeron
承認日	1995年9月5日
剤型・含量	注射液として 25mg/2.5mL、50mg/5mL、100mg/10mL バイアル
効能・効果	1. 気管挿管を容易にするための全身麻酔の補助。 2. 骨格筋弛緩。 3. 挿管困難が予想されない場合、急速導入時にスキサメトニウム塩化物水和物の代わりとして。
用法・用量	全般的な用法：個々の患者の状況にあわせた用量を投与する。 標準気管挿管用量： 標準：0.6mg/kg 急速導入：1.0mg/kg 維持用量（ボーラス投与）： 通常：0.15mg/kg 吸入麻酔薬の長時間併用投与：0.075～0.1mg/kg 持続注入： 初回投与量：0.6mg/kg；その後の持続注入量は twitch response が対照の 10% となるよう維持する。（成人において静脈注射麻酔下では 0.3～0.6mg/kg/h；吸入麻酔下では 0.3～0.4mg/kg/h） 小児への使用 特に推奨投与法は設定されていない。 高齢者への使用 標準気管挿管用量：0.6mg/kg 維持用量：0.075～0.1mg/kg または 0.3～0.4mg/kg/h 過体重及び肥満患者への使用 投与量（mg/kg）は除脂肪体重（lean body mass）に基づいて計算する。

国名	ノルウェー
販売名	Esmeron
承認日	1996年8月13日
剤型・含量	注射液 25mg/2.5mL、50mg/5mL、100mg/10mL バイアル
効能・効果	とくに速い作用発現が求められる場合における通常麻酔における筋弛緩
用法・用量	全般的な用法：個々の患者の状況にあわせた用量を投与する。 <b>外科手術時</b> 標準気管挿管用量： 標準：0.6mg/kg 急速導入：1.0mg/kg 維持用量： 通常：0.15mg/kg 吸入麻酔薬の長時間併用投与：0.075～0.1mg/kg 持続注入： 初回投与量：0.6mg/kg；その後の持続注入量は twitch response が対照の 10% となるよう維持する。（成人において静脈注射麻酔下では 0.3～0.6mg/kg/h；吸入麻酔下では 0.3～0.4mg/kg/h） 小児への使用 乳児、小児、青年：気管挿管時は成人と同用量の投与、急速導入は推奨しない。維持用量は成人と同用量。小児への持続注入速度は成人と同様である。 新生児：十分なデータがない。

## X II. 参考資料

用法・用量	高齢者及び肝障害、胆道障害、腎障害患者への使用 標準気管挿管用量：0.6mg/kg 急速導入：0.6mg/kg 維持用量：0.075～0.1mg/kg または 0.3～0.4mg/kg/h 過体重及び肥満患者への使用 投与量 (mg/kg) は除脂肪体重 (lean body mass) に基づいて計算する。
-------	--

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

[使用上の注意] 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 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させること [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。]

	分類
FDA:Pregnancy Category	C (2014年5月現在)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2014年5月現在)

参考：分類の概要

FDA: Pregnancy Category

C : Risk can not be ruled out- Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well.

There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.

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) 貯法に関する海外情報

本邦の貯法及び取扱い上の注意の記載は以下のとおりであり、アメリカ、イギリスの添付文書の記載とは異なる。

[貯法]

2～8℃に保存

[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。

## X II. 参考資料

---

ZEMURON (アメリカの添付文書 2010年11月)

ZEMURON should be stored in a refrigerator, 2-8°C (36-46° F). DO NOT FREEZE. Upon removal from refrigeration to room temperature storage conditions (25°C/77° F), use ZEMURON within 60 days. Use opened vials of ZEMURON within 30 days.

Esmeron (イギリスの添付文書 2012年12月)

Esmeron has a shelf life of 3 years, provided it is stored under the prescribed conditions. The date mentioned on the carton and on the label of the vial is the expiry date; this is the date up to which Esmeron may be used. Since Esmeron does not contain a preservative, the solution should be used immediately after opening the vial.

After dilution with infusion fluids, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 72 hours at 30°C. From a microbiological point of view, the diluted product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user/administrator and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

### 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 may also be stored outside of the refrigerator at a temperature of up to 30°C for a maximum 12 weeks, after which it should be discarded. The product should not be placed back into the refrigerator, once it has been kept outside. The storage period must not exceed the shelf-life.

---

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

