

4. 臨床に関する資料

() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

日本人手術患者を対象として実施された薬物動態試験 (5.3.5.2.1: 9903、5.3.5.2.11: 9601) 及び日本人手術患者を対象として各種麻酔薬との併用時の薬物動態を検討した臨床試験 (5.3.5.2.2: 71102、5.3.5.2.3: 71103) の成績が提出された。また、外国人患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.5.2.6: 021-017)、外国人患者を対象として各種麻酔薬が本剤の薬物動態に与える影響を検討した臨床試験 (5.3.5.2.8: 021-020)、外国人患者を対象とした特殊集団を対象とした薬物動態試験 (5.3.5.2.4: 021-009、5.3.5.2.5: 021-014) 及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.1.1、5.3.2.3.1、5.3.2.2.1) の成績も提出された。本薬の血漿中薬物濃度及び尿中薬物濃度 (未変化体、17-desacetyl体) は、ガスクロマトグラフィー (GC) (9903、021-009、021-014、021-017 及び 021-020 試験、定量下限: ■ ng/mL)、液体クロマトグラフィー・マススペクトロメトリー (LC/MS/MS) (9601 試験、定量下限: 未変化体: 20 ng/mL、17-deacetyl体: ■ ng/mL) 又は固相抽出-液体クロマトグラフィー・マススペクトロメトリー (SPE-LC/MS/MS) (71102 及び 71103 試験、定量下限: ■ ng/mL) によりバリデートされた方法で定量された。³H標識体及び¹⁴C標識体を用いた試験における放射能は、液体シンチレーションカウンター及びラジオ検出器付HPLC法を用いて測定された。薬物動態パラメータは特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

1) 血漿タンパク結合率 (5.3.2.1.1)

0.001 ~ 10 µg eq/mLの濃度になるように³H標識体を添加したときのヒト血漿タンパクへの結合率を平衡透析法で検討したところ、この濃度範囲における血漿タンパク結合率は 30.2 ± 3.7 %であった。

2) 血球移行 (5.3.2.3.1)

³H標識体を 3.1 nmol/mL (1.89 µg/mLに相当) となるようにヒト血液に添加したとき、全血及び血漿中の放射能濃度はインキュベーション時間に依存せず、いずれの時点においても放射能濃度の割合 (全血/血漿) は 0.54 であった。また、本薬の血球への移行は認められなかった。

3) 代謝に關与する P450 分子種 (5.3.2.2.1)

本薬の代謝に關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、本薬は 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。

(2) 手術患者における薬物動態の検討

< 日本人における成績 >

1) 薬物動態

単回静脈内投与試験 (5.3.5.2.1: 9903 試験 < 2000 年 8 月 ~ 2001 年 4 月 >)

ASA分類がClass 1～3 で所要手術時間が1時間以上の日本人患者(20～59歳)にバランス麻酔下、挿管用量として本剤0.3、0.6及び0.9 mg/kg(薬物動態評価例:それぞれ20、19及び20例)を単回静脈内投与したとき、本薬の半減期($t_{1/2}$)はそれぞれ 48 ± 17 、 75 ± 28 及び 76 ± 19 分、血漿クリアランスは 4.5 ± 0.9 、 4.1 ± 1.0 及び 3.8 ± 0.8 mL/min/kgであり、投与量によらずほぼ一定であった。

持続注入試験(参考資料5.3.5.2.11[†]): 9601試験<1996年11月～1997年3月>)

ASA分類がClass 1～2 で手術所要時間が3時間以内と予想される日本人患者(21～61歳、薬物動態評価例:27例)に、バランス麻酔下で、挿管用量として本剤0.6 mg/kgを単回静脈内投与し、続いてイソフルラン麻酔下、四連反応(Train-of-Four: TOF)の T_1 再出現時に本剤5 µg/kg/minで持続注入を開始し、 T_1 がコントロールの5～10%に維持されるように持続注入量が調整された。 T_1 再出現時に5 µg/kg/minで持続注入を開始したときの初回安定時における血漿中未変化体濃度は 1312.5 ± 321.9 ng/mL、1時間経過後安定時の血漿中未変化体濃度は 1306.0 ± 208.3 ng/mLであったことから、安定した筋弛緩時の血漿中未変化体濃度は約1300 ng/mLと考えられた。一方、代謝物の17-desacetyl体の濃度は低く、30 ng/mL以下であった。また、抜管可能な時点(四連反応の T_4/T_1 比: TOFR 0.7)での平均血漿中未変化体濃度は 638.8 ± 244.0 ng/mLであった。なお、本試験には肝機能障害又は腎機能障害を有する3症例が含まれており、このうち肝機能障害を有する1例では高い血漿中濃度(初回安定時: 1343.2 ng/mL、1時間経過後安定時: 2003.2 ng/mL)を示したが、本剤持続注入量が9.40 µg/kg/minと高かったことが原因ではないかと考えられている。

2) 薬物動態に及ぼす各種麻酔の影響

静脈内ボース投与試験(5.3.5.2.2: 71102試験<2003年6月～2003年12月>)

ASA分類がClass 1～3 で手術所要時間が1.5～3時間程度と予想される日本人患者(20～64歳)を対象に、プロポフォールで導入麻酔後、挿管用量として本剤0.6 mg/kg(薬物動態評価例:セボフルラン群12例、プロポフォール群9例)又は0.9 mg/kg(薬物動態評価例:セボフルラン群9例、プロポフォール群9例)を静脈内に投与し、セボフルラン又はプロポフォール麻酔下でさらに筋弛緩剤投与前のコントロール値の25%に T_1 が回復した時点で本剤0.15 mg/kgを静脈内反復ボース投与したとき、本薬の $t_{1/2}$ は下表のとおりであり、セボフルラン麻酔下及びプロポフォール麻酔下のいずれにおいても大きな差異はなく、両麻酔薬は本薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられている。

表 本剤静脈内投与時の薬物動態に及ぼす麻酔法の影響

| 挿管用量 (mg/kg) | | 0.6 mg/kg | | 0.9 mg/kg | |
|------------------|------------|------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| | | セボフルラン (n=12) | プロポフォール (n=9) | セボフルラン (n=9) | プロポフォール (n=9) |
| $t_{1/2}$ (分) | 挿管用量投与時 | 12.2 (22.6) | 10.6 (9.0) | 11.2 (12.2) | 13.1 (17.9) |
| | 1回目維持用量投与時 | 8.2 (44.2) | 6.9 (50.7) ¹⁾ | 6.8 (32.8) | 8.0 (38.7) ¹⁾ |
| | 最終維持用量投与時 | 68.1 (28.5) | 61.4 (42.2) | 76.5 (38.1) | 84.4 (46.5) |

幾何平均(幾何CV%) 1) n=8

持続注入試験(5.3.5.2.3: 71103試験<2003年5月～2003年9月>)

ASA分類がClass 1～3 で手術所要時間が2～5時間程度の日本人患者(20～62歳)を対象に、プロポフォールで導入麻酔後、挿管用量として本剤0.6 mg/kg(薬物動態評価例:セボフルラン群5例、

[†]): GCP実地調査の対象であった1施設において、全症例の同意文書が保存されておらず、その後の調査でも同様の事項が多数認められたため、参考資料として提出されている。

プロポフォール群 5 例) 又は 0.9 mg/kg (薬物動態評価例: セボフルラン群 5 例、プロポフォール群 4 例) を静脈内に投与し、セボフルラン又はプロポフォール麻酔下、挿管用量から筋弛緩が回復し T_1 が 3 回連続で出現した時点で、本剤 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続注入が開始された。 T_1 がコントロールの 3 ~ 10 % となるように注入速度が調節され、持続注入開始直前、開始後 60 及び 90 分、注入終了時点で未変化体の血漿中濃度が測定された。血漿中濃度から算出された血漿クリアランス (CL) は下表のとおりであり、0.6 mg/kg-セボフルラン群における持続注入開始後 90 分での値を除き^{*)} 大きな違いは認められなかった。

表 本剤持続注入時の CL に及ぼす麻酔法の影響 (平均値 \pm 標準偏差)

| 挿管用量 | 維持麻酔法 (n) | 持続注入からの時間 (分) | CL (mL/min/kg) |
|-----------|-------------|---------------|----------------|
| 0.6 mg/kg | セボフルラン (5) | 60 | 3.4 \pm 1.1 |
| | | 90 | 2.0 \pm 1.1 |
| | | 終了時 | 3.1 \pm 1.1 |
| | プロポフォール (5) | 60 | 4.5 \pm 1.4 |
| | | 90 | 4.2 \pm 1.4 |
| | | 終了時 | 5.1 \pm 1.5 |
| 0.9 mg/kg | セボフルラン (5) | 60 | 4.2 \pm 2.1 |
| | | 90 | 4.6 \pm 1.8 |
| | | 終了時 | 4.1 \pm 1.9 |
| | プロポフォール (4) | 60 | 3.5 \pm 1.0 |
| | | 90 | 3.2 \pm 1.0 |
| | | 終了時 | 4.7 \pm 1.4 |

< 外国人における成績 >

1) 薬物動態

持続注入時の尿中排泄を検討した試験 (5.3.5.2.6: 021-017 試験 < 1991 年 7 月 ~ 1995 年 7 月 >)

ASA分類が Class 2 ~ 4 で冠動脈バイパス手術又は大動脈手術を受ける外国人患者 (49 ~ 70 歳、11 例) を対象に、スフェンタニル麻酔下、塩化スキサメトニウム 1.0 ~ 1.5 mg/kg 投与後に気管挿管を行い、その後本剤 0.6 mg/kg が単回静脈内投与され、維持用量として本剤 0.3 mg/kg が繰り返し投与された。さらに手術室退出時に本剤 0.3 mg/kg が追加維持投与され、本剤の持続注入が初期速度 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始され、8 ~ 12 時間後に注入が停止された。本試験で持続注入開始前、開始後 12 時間まで及び持続注入終了後 18 時間までの血漿中未変化体及び代謝物 (17-desacetyl 体) 濃度が測定された。また、注入開始 0 ~ 4、4 ~ 8 及び 8 ~ 12 時間後並びに注入終了 0 ~ 4、4 ~ 8 及び 8 ~ 12 時間後における尿中未変化体並びに代謝物 (17-desacetyl 体) 濃度についても測定された。その結果、TOF 刺激に対する反応が完全に自然回復した時点 ($T_1 \sim T_4$ がほぼ同じ時点) での血漿未変化体濃度は 764.0 \pm 508.6 ng/mL であり、本剤の持続注入 (12 時間まで) において代謝物 (17-desacetyl 体) の蓄積は認められず、多くの血漿サンプルについて未変化体の 17-desacetyl 体に対する比は 10:1 以上であった。また、本剤注入終了 12 時間後までにボラス投与及び持続注入による投与量の 38 \pm 17 % が尿中に排泄され、持続注入時、注入後どちらにおいても尿中に代謝物 (17-desacetyl 体) は検出されなかった。

2) 薬物動態に及ぼす各種麻酔の影響

^{*)}: 1 例で注入速度が遅かったが、血漿中濃度が高かったために低値を示しているが、それ以外の症例については、他の群と同様であった。

持続注入試験 (5.3.5.2.8: 021-020 試験 < 1990 年 8 月 ~ 1991 年 4 月 >)

ASA 分類が Class 1 ~ 3 で手術所要時間が 2 時間以上の外国人成人患者 (22 ~ 70 歳) を対象にバランス麻酔下、挿管用量として本剤 0.45 mg/kg が単回静脈内投与され、バランス麻酔、エンフルラン麻酔又はイソフルラン麻酔のいずれかで麻酔を維持し、筋弛緩状態がコントロールの 5 % になった時点で、筋弛緩状態維持のため初期持続注入速度 7 µg/kg/分 で本剤の持続注入が開始された。その結果、筋張力をコントロール値の 5 ~ 10 % に維持するための平均注入速度は、注入後 30 ~ 120 分において、バランス麻酔時で 9.8 ~ 12.4 µg/kg/分 (10 例)、エンフルラン麻酔時で 6.0 ~ 9.8 µg/kg/分 (9 例)、イソフルラン麻酔時で 5.9 ~ 8.9 µg/kg/分 (9 例) であり、バランス麻酔時の注入速度は、エンフルラン又はイソフルラン麻酔時に比べて速かった。また注入後 60、120 分の血漿中未変化体濃度及び CL は、下表のとおりであり、いずれもエンフルラン又はイソフルラン麻酔下に比べ、バランス麻酔下で高値であった。

表 本剤を持続注入したときの血漿中未変化体濃度及び CL (平均値 ± 標準偏差)

| 維持麻酔法 | 血漿中未変化体濃度 (ng/mL) | | | CL (mL/min/kg) | | |
|----------|-------------------|------------|------------|-----------------|-------------|-------------|
| | n | 注入後 60 分 | 注入後 120 分 | n | 注入後 60 分 | 注入後 120 分 |
| バランス麻酔 | 10 | 1614 ± 384 | 1358 ± 479 | 10 | 7.11 ± 2.70 | 9.09 ± 7.90 |
| エンフルラン麻酔 | 9 | 1305 ± 389 | 1117 ± 580 | 9 | 5.98 ± 1.40 | 5.37 ± 1.18 |
| イソフルラン麻酔 | 9 ¹⁾ | 1497 ± 611 | 1223 ± 465 | 9 ¹⁾ | 4.74 ± 1.32 | 5.39 ± 2.01 |

1): 持続注入時間が 108 分であった 1 例を集計から除外した。
 バランス麻酔群に 1 例、イソフルラン麻酔群に 3 例の高齢者を含む。

3) 内因性要因の検討

腎不全患者及び肝機能障害患者を対象とした試験 (5.3.5.2.4: 021-009 試験 < 1990 年 4 月 ~ 1991 年 6 月 >)

一般手術を受ける ASA 分類が Class 1 ~ 2 の外国人正常肝・腎機能患者 (23 ~ 65 歳、10 例)、腎移植を受ける ASA 分類が Class 2 ~ 3 の外国人腎不全患者 (21 ~ 45 歳、10 例) 及び肝機能障害を持つ ASA 分類が Class 2 ~ 3 の外国人患者 (31 ~ 67 歳、9 例) を対象に、イソフルラン麻酔下、本剤 0.6 mg/kg を単回静脈内投与し、そのときの薬物動態パラメータを 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により患者群毎に算出した結果は下表のとおりであり、正常肝・腎機能患者群と比較して腎不全患者群及び肝機能障害患者群で CL は減少し V_1 (中心コンパートメントの分布容積) 及び V_{ss} (定常状態の分布容積) は増加した^{§)}。また、正常肝・腎機能患者群と比べ肝障害患者群において γ 相の $t_{1/2}$ の延長が認められた。

表 正常肝・腎機能患者、腎不全患者及び肝機能障害患者に本剤 0.6 mg/kg を単回静脈内投与したときの母集団薬物動態解析による薬物動態パラメータ (推定値 ± 標準誤差 (CV %))

| 患者群 | n | $t_{1/2}$ (分) | | | CL (mL/min/kg) | V_1 (mL/kg) | V_{ss} (mL/kg) |
|-----------|----|---------------|------------|------------|-------------------|------------------|---------------------|
| | | α 相 | β 相 | γ 相 | | | |
| 正常肝・腎機能患者 | 10 | 2.95 ± 0.56 | 23.8 ± 3.6 | 145 ± 44 | 2.72 ± 0.22 (32) | 52 ± 6 (13) | 256 ± 34 (13) |
| 腎不全患者 | 10 | 1.82 ± 0.59 | 21.3 ± 9.5 | 142 ± 57 | 2.18 ± 0.23 (34) | 64 ± 37 (31) | 336 ± 237 (31) |
| 肝機能障害患者 | 9 | 2.68 ± 0.27 | 28.7 ± 5.0 | 255 ± 35 | 2.16 ± 0.65 (46) | 79 ± 10 (26) | 532 ± 108 (26) |

§) 非臨床試験での結果 (腎部結紮ネコと正常ネコの比較) と異なった傾向がみられることについて、分布容積は 2 次的に得られる値であるため、変動が大きく一定の方向性がみられていないが、定常状態での分布容積は双方とも真の血漿量より大きく、クリアランスの減少に関しても同様に認められていることから、本剤の分布特性に違いはないものと考えられている。

高齢者と非高齢者の薬物動態を比較した試験（5.3.5.2.5: 021-014 試験 <1990年9月～1991年7月>）

ASA分類がClass1～3で所要手術時間が1時間以上の外国人非高齢患者（27～58歳、22例）及び高齢患者（70～78歳、20例）を対象に、バランス麻酔下で挿管用量として本剤0.6 mg/kgを投与し、本剤投与直前、投与後360分まで及びT₁が25、50、75%に回復した時点までにおける高齢患者と非高齢患者での薬物動態が、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により検討された。その結果は下表のとおりであり、t_{1/2}で大きな差異はないが、高齢者群でのCL及び分布容積は非高齢者群に比して低値であった。

表 非高齢患者及び高齢患者に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（推定値±標準誤差）

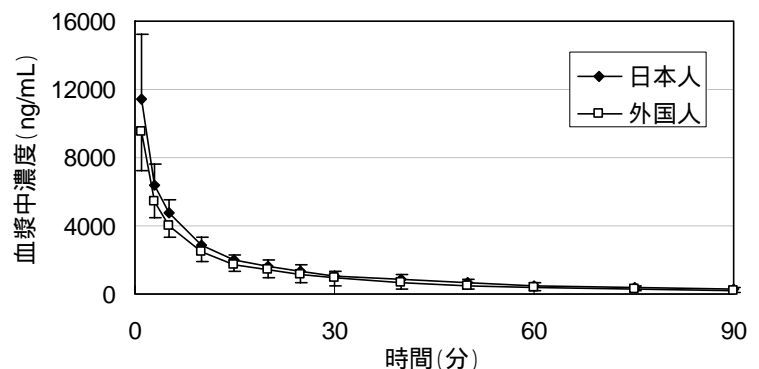
| 患者群 | n | t _{1/2} （分） | | | CL （mL/min/kg） | V ₁ （mL/kg） | V _{ss} （mL/kg） |
|-------|----|----------------------|----------|-------|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| | | α相 | β相 | γ相 | | | |
| 非高齢患者 | 22 | 1.97±0.28 | 16.0±1.8 | 87±14 | 4.11±0.26 | 50±4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

<審査の概略>

（1）国内外での薬物動態の類似性及び特定の集団での安全性について

機構は、腎機能及び肝機能障害患者、高齢者における本薬の薬物動態については、外国人でのみ検討されているが、日本人と外国人における差異について説明し、これら外国人でのデータを外挿できると考えている根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、バランス麻酔下、挿管用量（0.6 mg/kg）において経時的に血漿中未変化体濃度を測定した試験（日本人<5.3.5.2.1: 9903>、外国人<5.3.5.2.5: 021-014>）で、腎機能及び肝機能障害のない非高齢患者での血漿中未変化体濃度の推移は、投与90分後までは日本人で若干高い傾向が認められ（右図）、特に日本人で投与直後に血漿中濃度が



高くなっているが、これは日本人1例（症例番号3005）で値が高かった（20900 ng/mL）ためと考えられ、本症例を除外すると投与後1分の血漿中未変化体濃度は10943.9 ng/mLとなり、外国人での結果（9546.8 ± 2344.9 ng/mL）とほぼ同様の値となることを説明した。なお申請者は、当該患者（症例番号3005）の投与直後に血漿中未変化体濃度が高値を示した原因は明らかになっていないが、特に臨床上問題となる有害事象は認められていないことを併せて説明した。

また申請者は、9903試験、021-014試験での作用持続時間はそれぞれ37 ± 11.9分、27.5 ± 7.1分で、血漿中未変化体濃度の差が作用持続時間の差に影響している可能性は否定できないが、外国人において同様にバランス麻酔下で実施した2試験（5.3.5.2.5: 021-014、5.3.5.2.7: 021-018）での作用持続時間は挿管用量0.6 mg/kgでそれぞれ27.5 ± 7.1分、44.7 ± 20.2分と試験間で異なっていることから、日本人と外国人との間で認められた差異は民族差によるものとは考えておらず、外国人でのデータを日本人に外挿することは妥当であり、本剤は管理された状況下で使用法を熟知した医師に

より使用されることを踏まえると、特に臨床的に大きな問題となるものではないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本邦における本剤の適正使用の観点から、添付文書上で外国人において腎不全及び肝機能障害患者や高齢者では作用持続時間の延長が認められること、及び用法・用量に関連する使用上の注意では高齢者、腎機能及び肝機能障害患者には挿管用量として 0.6 mg/kg を使用することを記載すると説明した。

機構は、当該患者に関する用量を外国人での結果から設定することについて、現時点で特に大きな問題はないと考えるが、日本人の高齢者、腎機能及び肝機能障害患者における安全性及び有効性については、製造販売後調査の中で検討が必要と考える。

(2) 併用薬の影響について

機構は、麻酔薬をはじめとして本剤と併用される可能性のある薬剤が、本剤の薬物動態に与える影響について、作用持続時間との関係も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、71102 試験 (5.3.5.2.2) において挿管用量として本剤 0.9 mg/kg を投与したときの作用持続時間は、プロポフォール併用時と比較してセボフルラン併用時に約 1.7 倍に延長したこと、しかしながら、本剤の薬物動態については麻酔薬による影響に違いはなく、セボフルランが筋弛緩作用を有し、相乗的に作用するためであると考えられること、実際にセボフルラン等の吸入麻酔薬と本剤のような非脱分極性筋弛緩剤を併用した際に作用延長時間が延長することはよく知られており (Paul M et al, *Anesth Analg*, 95: 362-367, 2002)、セボフルランの添付文書でも非脱分極性筋弛緩剤との併用に際しては減量するよう注意喚起されていることから、本剤の添付文書でも同様の注意喚起を記載することを説明した。

また申請者は、その他併用が考えられる薬剤として、エトミデイト、フェンタニル、ミダゾラム、プロポフォール、チオペンタール又はイソフルランを本剤と併用した際、本剤の持続注入速度に関してはイソフルラン併用時に減量が必要であるが、イソフルラン以外の薬剤併用時には差は認められなかったと報告されており (Oikkola KT et al, *Anesth Analg*, 78: 691-696, 1994)、亜酸化窒素及びモルヒネの影響を検討した非臨床試験 (3. 非臨床に関する資料 () 薬理試験成績の概要の項参照) での結果も踏まえると、代表的な静脈麻酔薬及び鎮痛薬の通常臨床用量では、本剤の作用に影響を及ぼさないものと考えられることを説明した。なお申請者は、CCDS (企業中核データシート) には、本剤の作用に影響を与えるものとして、神経筋接合部の情報伝達に影響を及ぼす薬剤や筋肉の興奮収縮連関に影響する薬剤が挙げられており、これらの薬剤に関しては添付文書の併用注意の項で既に注意喚起していることを併せて説明した。

機構は、本剤は管理された状況下で使用法を熟知した医師により使用される薬剤であり、手術中の患者の状況を観察しながら、投与速度等が適切に調節される限り特に臨床で大きな問題はないと考えるが、併用薬による影響に関しては、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

() 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

評価資料として、国内第 相試験 1 試験 (5.3.5.2.1: 9903) 及び国内第 相試験 3 試験 (5.3.5.1.1: 71101、5.3.5.2.2: 71102、5.3.5.2.3: 71103) の成績が提出された。また、参考資料として、国内第 相試験 4 試験^{**}(5.3.5.2.11: 9601、5.3.5.2.12: CV-9141、5.3.5.2.13: CV-9241 及び 5.3.5.2.14: CV-9242)、海外臨床試験として 7 試験(5.3.5.2.4: 021-009、5.3.5.2.5: 021-014、5.3.5.2.6: 021-017、5.3.5.2.7: 021-018、5.3.5.2.8: 021-020、5.3.5.2.9: CT 05.4.203 及び 5.3.5.2.10: 021-021) の成績が提出された。なお、数値については特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 国内臨床試験

1) 第 相試験 (5.3.5.2.1: 9903 試験 <2000 年 8 月 ~ 2001 年 4 月 >)

ASA 分類が Class1 ~ 3 であり、バランス麻酔下で手術を受ける成人患者(目標症例数: 総数 90 例、各群 30 例)を対象に、本剤の挿管用量を単回投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された(薬物動態については、「() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 0.3、0.6 又は 0.9 mg/kg を単回静脈内投与すると設定された。

総投与症例数は 78 例 (0.3 mg/kg 群: 20 例、0.6 mg/kg 群: 27 例及び 0.9 mg/kg 群: 31 例) であり、全例が有効性及び安全性の評価対象であった。なお、0.3 mg/kg 群については、効果不十分と考えられる症例が認められ、効果安全性評価委員会の判断を踏まえて、目標症例 30 例のところ、20 例で症例の登録が中止されている。

主要評価項目である筋弛緩作用に関する指標^{††}(90%遮断時間、作用発現時間、最大遮断率(%)、挿管完了時間)については下表のとおりであり、最大遮断率の平均値は、用量依存的に増加し、90%遮断時間、作用発現時間及び挿管完了時間は 0.3 mg/kg と比較して 0.6 及び 0.9 mg/kg 群で有意に短かった。

表 筋弛緩作用 (90%遮断時間、作用発現時間、最大遮断率 (%)、挿管完了時間; 平均値 ± 標準偏差)

| 挿管用量 | n | 90%遮断時間 (秒) | n | 作用発現時間 (秒) | n | 最大遮断率 (%) | n | 挿管完了時間 (秒) |
|-------------------------|------------------|--|------------------|--|------------------|--|------------------|--|
| 0.3 mg/kg | 13 ¹⁾ | 155 ± 64.1 | 20 | 271 ± 73.6 | 20 | 91 ± 12.7 | 20 | 305 ± 82.4 |
| 0.6 mg/kg | 25 ²⁾ | 87 ± 39.8 | 25 ²⁾ | 140 ± 82.3 | 25 ²⁾ | 99 ± 1.2 | 25 ²⁾ | 222 ± 92.6 |
| 0.9 mg/kg | 28 ³⁾ | 79 ± 32.8 | 28 ³⁾ | 125 ± 79.1 | 28 ³⁾ | 100 ± 0.9 | 28 ³⁾ | 200 ± 82.5 |
| 用量群間比較 (Turkey 多重比較) | | p ^(a) =0.0001 p ^(b) <0.0001 p ^(c) =0.7822 | | p ^(a) <0.0001 p ^(b) <0.0001 p ^(c) =0.7785 | | p ^(a) =0.0001 p ^(b) <0.0001 p ^(c) =0.9882 | | p ^(a) =0.0055 p ^(b) =0.0003 p ^(c) =0.6249 |

1) : 0.3 mg/kg 群で最大遮断率が 90%未満であった症例 7 例は除外

2) : 0.6 mg/kg 群で神経筋反応が記録できなかった 1 例及び TOF 刺激により神経刺激を行った 1 例は除外

3) : 0.9 mg/kg 群で神経筋反応が記録できなかった 3 例は除外

p^(a) : 0.3 mg/kg 群 vs. 0.6 mg/kg 群、p^(b) : 0.3 mg/kg 群 vs. 0.9 mg/kg 群、p^(c) : 0.6 mg/kg 群 vs. 0.9 mg/kg 群

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、0.3 mg/kg 群で 100 % (20/20 例)、0.6 mg/kg 群で 100 %

^{**}) : 9601 試験については GCP 違反が明らかとなり、それ以外の 3 試験についても、申請者の調査で、GCP の観点から多数の不備が認められたため、参考資料として提出されている。

^{††}) : 各指標の定義 (本報告書で共通)

90%遮断時間: 筋弛緩剤投与完了から T₁ の 90%遮断までの時間

作用発現時間: 筋弛緩剤投与完了から T₁ の最大遮断 (T_m) が得られるまでの時間

最大遮断率 (%): 100 - T_m

挿管完了時間 (秒): 筋弛緩剤投与完了から挿管完了までの時間

(27/27例) 0.9 mg/kg 群で100% (31/31例) に認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象は、0.6 mg/kg 群での注射部位紅斑1例であった。

手術中及び手術後における心血管系への影響を検討した結果、手術中の血圧及び心拍数で臨床的に意味がある又は有害事象と判断された変動は0.3 mg/kg 群 3/20例、0.6 mg/kg 群 3/27例、0.9 mg/kg 群で1/31例に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。また、多くの患者で臨床検査値異常変動が認められたが、ストレス等によるものと考えられ、用量依存的に増加する傾向は認められなかった。

以上から申請者は、本剤の挿管に適した用量は0.6 mg/kg であり、安全性についても大きな問題がないことが示唆されたことを説明した。

2) 第 相試験 (5.3.5.1.1: 71101 試験 <2003年3月~2003年12月>)

ASA 分類が Class1~3 で、セボフルラン麻酔下で一般的な手術を受ける成人患者 (目標症例数: 総数90例、本剤各群10例、ベクロニウム群30例) を対象に、本剤0.6及び0.9 mg/kg 又はベクロニウム0.1 mg/kg を挿管用量として投与したときの有効性及び安全性、並びに筋弛緩の維持のために本剤又はベクロニウムを追加投与したときの有効性及び安全性を比較検討するため、非盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群では挿管用量として0.6及び0.9 mg/kg、維持用量として0.1、0.15及び0.2 mg/kg、ベクロニウム群では挿管用量として0.1 mg/kg、維持用量として0.025 mg/kg を、それぞれ静脈内投与すると設定された。

総投与症例数は88例 (本剤0.6/0.1 mg/kg 群10例、0.6/0.15 mg/kg 群10例、0.6/0.2 mg/kg 群10例、0.9/0.1 mg/kg 群9例、0.9/0.15 mg/kg 群10例、0.9/0.2 mg/kg 群9例、ベクロニウム0.1/0.025 mg/kg 群30例 <挿管用量/維持用量>) であり、全例が安全性及び有効性解析対象 (Intention-to-Treat: ITT) であった。

主要評価項目であるITTにおける筋弛緩の作用発現時間 (平均値 ± 標準誤差) は、本剤0.6 mg/kg 群で 84.6 ± 29.5 秒、0.9 mg/kg 群で 77.1 ± 27.5 秒、ベクロニウム群で 125.7 ± 38.0 秒であり、ベクロニウム群に比べ本剤群で有意に短かった (ベクロニウム群との差と95%信頼区間、0.6 mg/kg 群: $-41.1, [-57.6, -24.6]$ 0.9 mg/kg 群: $-48.6, [-65.4, -31.8]$ 閉手順法による対応のない検定: いずれも $p < 0.0001$)。副次評価項目である挿管完了時間についても、本剤0.6 mg/kg 群で 171.6 ± 59.0 秒、0.9 mg/kg 群で 157.0 ± 62.2 秒、ベクロニウム群で 231.0 ± 103.1 秒であり、ベクロニウム群に比べ本剤群で有意に短かった。また、挿管用量の作用持続時間^{**}) は、本剤0.6 mg/kg 群 53.4 ± 36.9 分、0.9 mg/kg 群 73.4 ± 20.5 分、ベクロニウム群 59.9 ± 28.3 分であった。さらに、維持用量と1回目維持用量の作用持続時間との間には、下表のとおり用量依存性が認められた (直線回帰分析)。なお、自然回復時間^{§§}) については19.0~44.6分であり、各維持用量とベクロニウム群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

^{**}): 作用持続時間 (分): 筋弛緩剤投与完了からT₁ がコントロールの25%に回復するまでの時間

^{§§}): 自然回復時間 (分): 拮抗薬を投与されなかった被験者において、T₁ がコントロールの25%から75%に回復するまでの時間

表 1 回目維持用量の作用持続時間及び自然回復時間 (平均値 ± 標準偏差)

| 筋弛緩剤 | 挿管用量 | 維持用量 | 1 回目維持用量作用持続時間 (分) | 自然回復時間 (分) |
|--------|-----------|-------------|--------------------|-------------|
| 本剤 | 0.6 mg/kg | 0.1 mg/kg | 23.0 ± 6.7 | 26.6 ± 25.0 |
| | | 0.15 mg/kg | 31.0 ± 6.0 | 29.1 ± 8.7 |
| | | 0.2 mg/kg | 43.7 ± 15.5 | 44.6 ± 26.8 |
| | 0.9 mg/kg | 0.1 mg/kg | 28.5 ± 8.6 | 35.4 ± 41.2 |
| | | 0.15 mg/kg | 34.9 ± 8.1 | 19.0 ± 11.3 |
| | | 0.2 mg/kg | 38.4 ± 11.7 | 32.8 ± 18.5 |
| ベクロニウム | 0.1 mg/kg | 0.025 mg/kg | 38.8 ± 16.2 | 42.5 ± 26.9 |

有害事象 (臨床検査値異常含む) は、本剤 0.6/0.1 mg/kg 群で 100 % (10/10 例)、0.6/0.15 mg/kg 群で 90 % (9/10 例)、0.6/0.2 mg/kg 群で 80 % (8/10 例)、0.9/0.1 mg/kg 群で 100 % (9/9 例)、0.9/0.15 mg/kg 群で 100 % (10/10 例)、0.9/0.2 mg/kg 群で 100 % (9/9 例)、ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群で 100 % (30/30 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 0.6/0.1 mg/kg 群で臀部痛 1 例、0.9/0.1 mg/kg で網膜剥離 1 例、ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群で C 反応性タンパク増加、発熱及び白血球数増加が 1 例に認められたが、因果関係は否定されている。

因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤 0.6/0.15 mg/kg で徐脈、低血圧、上腹部痛及び接触性皮膚炎が各 1 例、本剤 0.6/0.2 mg/kg 群で浮動性めまい、洞性徐脈、血圧低下が各 1 例、本剤 0.9/0.1 mg/kg 群で心室性期外収縮 1 例、本剤 0.9/0.2 mg/kg 群で発疹 1 例、ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群で悪心 4 例、血圧低下 2 例、房室解離、嘔吐、最低血圧低下が各 1 例で認められた。

血液学的検査、尿検査では顕著な臨床検査値異常は認められなかった。また、血液生化学的検査では本剤投与群 2 例に有害事象としてそれぞれ低タンパク血症と総タンパク減少が認められたが、手術に伴う出血によるものと判断されている。また、バイタルサインについても有害事象として報告されたものはなかった。

以上から申請者は、作用発現時間について、本剤のベクロニウムに対する優越性が示され、安全性上も特に問題はないことが確認されたことを説明した。

3) 第 相試験 (5.3.5.2.2: 71102 試験 <2003 年 3 月 ~ 2003 年 12 月 >)

ASA 分類が Class1~3 で、セボフルラン麻酔又はプロポフォール麻酔下で一般的な手術を受ける成人患者 (目標症例数: 総数 40 例、各群 10 例) を対象に、本剤を挿管用量として 0.6 又は 0.9 mg/kg 投与し、また筋弛緩維持のために本剤を追加投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討し、本剤の作用に及ぼす麻酔方法の影響を検討するため、非盲検試験が実施された。(薬物動態については、「() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)

用法・用量は、本剤 0.6 又は 0.9 mg/kg を挿管用量として投与し、セボフルラン麻酔又はプロポフォール麻酔下に筋弛緩維持のために 0.15 mg/kg を追加ボース投与すると設定された。

総投与症例数は 39 例 (0.6 mg/kg-セボフルラン群 12 例、0.6 mg/kg-プロポフォール群 9 例、0.9 mg/kg-セボフルラン群 9 例、0.9 mg/kg-プロポフォール群 9 例) であり、全例が安全性及び有効性解析対象 (ITT) であった。

主要評価項目である ITT における挿管用量投与後及び追加ボース投与後の作用持続時間については以下のとおりであり、主たる解析時点である 1 回目維持用量の作用持続時間では麻酔薬間で統計的に有意な差が認められた (プロポフォール群 - セボフルラン群 (平均値 ± 標準誤差) -14.0 ± 4.3、

95%信頼区間 [-22.7, -5.2] (麻酔薬、挿管用量及びその交互作用を因子とした) 分散分析: p=0.0027)

作用持続時間 (分)

| 本剤の挿管用量 | | 0.6 mg/kg | | 0.9 mg/kg | |
|----------|-------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| | | セボフルラン (n = 12) | プロポフォール (n = 9) | セボフルラン (n = 9) | プロポフォール (n = 9) |
| 挿管用量 | 症例数 | 12 | 9 | 9 | 9 |
| | 平均 | 56.4 | 41.2 | 108.1 | 63.4 |
| | 標準偏差 | 23.6 | 8.7 | 38.3 | 25.2 |
| 1 回目維持用量 | 症例数 ^{a)} | 11 | 8 | 8 | 8 |
| | 平均 | 34.8 | 21.8 | 42.3 | 27.3 |
| | 標準偏差 | 13.5 | 9.5 | 11.5 | 15.4 |
| 2 回目維持用量 | 症例数 | 8 | 8 | - ^{b)} | 6 |
| | 平均 | 33.1 | 22.1 | - | 25.7 |
| | 標準偏差 | 10.2 | 6.8 | - | 10.5 |
| 3 回目維持用量 | 症例数 | 6 | 8 | - | 6 |
| | 平均 | 32.8 | 23.1 | - | 25.0 |
| | 標準偏差 | 11.2 | 6.9 | - | 8.1 |
| 4 回目維持用量 | 症例数 | 4 | 8 | - | 4 |
| | 平均 | 32.8 | 24.4 | - | 26.3 |
| | 標準偏差 | 13.4 | 6.7 | - | 8.8 |

a) : 手術が挿管用量のみで完了したため、各群で 1 例ずつ維持用量が投与されなかった。

b) : 2 回目以降の維持用量は投与されなかった。

有害事象 (臨床検査値異常含む) は、0.6 mg/kg-セボフルラン群で 83.3 % (10/12 例)、0.6 mg/kg-プロポフォール群で 100 % (9/9 例)、0.9 mg/kg-セボフルラン群で 100 % (9/9 例)、0.9 mg/kg-プロポフォール群で 88.9 % (8/9 例) に認められ、主な事象は処置後痛、発熱、悪心等であったが、因果関係は全て否定されている。また、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、主な事象の発現率は以下のとおりであった。

表 有害事象

| 挿管用量 (mg/kg) | 0.6 mg/kg | | 0.9 mg/kg | |
|----------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| | セボフルラン (n = 12) | プロポフォール (n = 9) | セボフルラン (n = 9) | プロポフォール (n = 9) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 有害事象発現例 | 10 (83.3) | 9 (100.0) | 9 (100.0) | 8 (88.9) |
| 処置後痛 | 9 (75.0) | 7 (77.8) | 9 (100) | 7 (77.8) |
| 発熱 | 5 (41.7) | 5 (55.6) | 2 (22.2) | 6 (66.7) |
| 悪心 | 3 (25.0) | 2 (22.2) | 3 (33.3) | 2 (22.2) |
| 血圧低下 | 2 (16.7) | 2 (22.2) | 2 (22.2) | 0 |
| 末梢冷感 | 1 (8.3) | 2 (22.2) | 1 (11.1) | 2 (22.2) |
| 背部痛 | 0 | 1 (11.1) | 3 (33.3) | 1 (11.1) |
| 咽喉頭疼痛 | 1 (8.3) | 0 | 2 (22.2) | 1 (11.1) |
| 嘔吐 | 2 (16.7) | 0 | 0 | 1 (11.1) |
| 悪寒 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 |

また、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタルサイン、心血管系機能については、ALT 高値、AST 高値が認められたが、肝臓への処置によるものと判断され、特に臨床的に問題となる事象は認められなかった。

以上から申請者は、本剤の筋弛緩作用はセボフルランとの併用により増強されることが示され、安全性については特に大きな問題はないことが確認されたことを説明した。

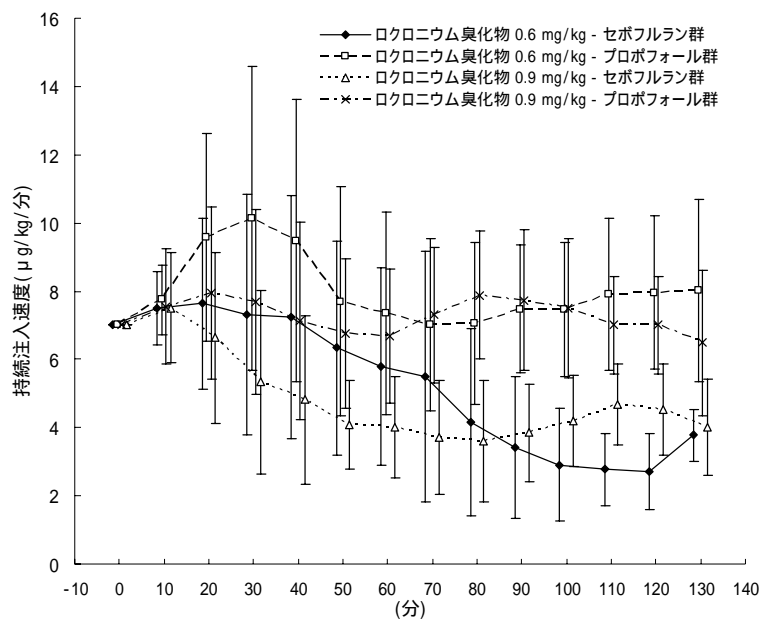
4) 第 相試験 (5.3.5.2.3: 71103 試験 < 2003 年 5 月 ~ 2003 年 9 月 >)

ASA 分類が Class1 ~ 3 で、セボフルラン麻酔又はプロポフォール麻酔下で一般的な手術を受ける成人患者(目標症例数:総数 40 例、各群 10 例)を対象に、本剤を挿管用量として 0.6 又は 0.9 mg/kg 投与後、本剤を持続注入し筋弛緩を維持したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討し、持続注入投与方法における本剤の作用に及ぼす麻酔方法の影響を検討するため、非盲検試験が実施された(薬物動態については、「() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 0.6 mg/kg又は 0.9 mg/kgを挿管用量として投与し、セボフルラン麻酔又はプロポフォール麻酔下に筋弛緩を維持するために、本剤の持続注入を初期速度 7 µg/kg/分で開始し、筋弛緩状態を維持するように(目安としてT₁が 3 ~ 10 %) 注入速度を調節すると設定された。

総投与症例数は 38 例(0.6 mg/kg-セボフルラン群 9 例、0.6 mg/kg-プロポフォール群 11 例、0.9 mg/kg-セボフルラン群 10 例、0.9 mg/kg-プロポフォール群 8 例)であり、全例が安全性解析対象及び有効性解析対象(ITT)であった。

主要評価項目である ITT における持続注入速度(平均値 ± 標準偏差)は、下記のとおりであり、主たる解析時点である注入開始後 90 分において、0.6 mg/kg-セボフルラン群で 3.4 ± 2.1 µg/kg/分、0.6 mg/kg-プロポフォール群で 7.5 ± 1.9 µg/kg/分、0.9 mg/kg-セボフルラン群 3.9 ± 1.4 µg/kg/分、0.9 mg/kg-プロポフォール群 7.7 ± 2.1 µg/kg/分であり、麻酔群間で有意差が認められ、セボフルラン群では持続注入開始とともに速度は減少した(〔麻酔薬、挿管用量を因子とした〕分散分析: p<0.0001)。



持続注入で筋弛緩を維持した時の注入速度(平均 ± 標準偏差)

有害事象(臨床検査値異常含む)は、全投与群で 100 % (38/38 例)に認められたが、因果関係は全て否定されている。また、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、主な事象の発現率は以下のとおりであった。

表 有害事象

| 挿管用量 (mg/kg) | 0.6 mg/kg | | 0.9 mg/kg | |
|--------------|--------------|----------------|---------------|---------------|
| | セボフルラン (n=9) | プロポフォール (n=11) | セボフルラン (n=10) | プロポフォール (n=8) |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 有害事象発現例 | 9 (100.0) | 11 (100.0) | 10 (100.0) | 8 (100.0) |
| 処置後痛 | 7 (77.8) | 8 (72.7) | 8 (80.0) | 7 (87.5) |
| 悪心 | 6 (66.7) | 1 (9.1) | 6 (60.0) | 2 (25.0) |
| 発熱 | 1 (11.1) | 5 (45.5) | 1 (10.0) | 2 (25.0) |
| 嘔吐 | 2 (22.2) | 0 | 3 (30.0) | 2 (25.0) |
| 紅斑 | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 0 |
| 関節痛 | 0 | 0 | 2 (20.0) | 2 (25.0) |
| 感覚減退 | 1 (11.1) | 2 (18.2) | 0 | 0 |
| 血圧低下 | 2 (22.2) | 0 | 0 | 1 (12.5) |
| 冷汗 | 0 | 2 (18.2) | 0 | 0 |

血液学的検査及び血液生化学的検査で有害事象として報告されたものは認められず、尿検査ではタンパク異常が36.8%（14/38例）で認められたが、臨床的に問題となるものではないと考えられている。

以上から申請者は、本剤の持続注入速度は麻酔薬により影響があることが示唆され、安全性については特に問題がないことが確認されたことを説明した。

その他申請者は、参考資料として提出された国内での4つの臨床試験（5.3.5.2.11: 9601、5.3.5.2.12: CV-9141、5.3.5.2.13: CV-9241及び5.3.5.2.14: CV-9242）において、死亡及び重篤な有害事象は認められておらず、臨床的に問題となる有害事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外で実施された腎不全患者及び肝機能障害患者を対象とした試験（参考資料5.3.5.2.4: 021-009<1990年4月～1991年6月>）の成績から、腎不全患者及び肝機能障害患者群では、正常肝・腎機能患者群と比べて統計的に有意ではないものの、作用発現時間の短縮や作用持続時間の延長が認められ、安全性については、肝機能障害患者で有意な心拍数の増加が認められたが臨床的に問題となる事象ではなく、腎不全患者及び肝機能患者での忍容性が確認されたこと、海外での高齢者及び非高齢者を対象とした試験（参考資料5.3.5.2.5: 021-014<1990年9月～1991年7月>）の成績から、高齢者では本剤の作用持続時間が延長するが、安全性上特に問題はないと考えられたことを説明した。

<審査の概略>

（1）臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、国内外の筋弛緩剤の使用実態も踏まえて説明するよう、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内での筋弛緩剤の使用状況としては、売上高ベース（2007年1月までの過去1年間のIMSデータによる）で全筋弛緩剤投与患者数の約85.2%がベクロニウム、次いで約11.6%がスキサメトニウムを使用していると推定されること*、スキサメトニウムは筋弛緩剤の中で最も早い作用発現時間を有しているが、気管挿管以外の効能・効果に使用され、緊急時等の特殊な場合以外はほとんど使用されていないと考えられることを説明し、ベクロニウムが汎用されている理由として1) 作用発現時間がサクシニルコリンより遅いが、パンクロニウムより早いこと、2) 作用持続時間がパンクロニウムより短いこと、3) 手術時における患者の循環動態がパンクロニウムより安定していることが考えられると説明した。また申請者は、海外では筋弛緩剤の使用実態は後発品の有無、販売力の違い及び欧米での保険制度の相違等により大きく異なっており、IMSデータ（2006年9月までの過去1年間）では、本剤の市場占有率は米国で39.0%、カナダで86.9%、フランスで1.0%、ドイツで18.8%、英国で6.2%であることを説明した**。

その上で申請者は、本剤の特徴として、1) ベクロニウムと比較して作用発現が早いこと、2) 蓄積性がないこと、3) 持続注入法が使用できること、4) 安全性プロファイルはベクロニウムと類似していること、及び5) 本剤は溶液であり、用時溶解させる必要がないこと、の5つが考えられ、持続注入が可能であるため、長時間の筋弛緩作用が必要な場合やスキサメトニウムが使用できない患者等で作用発現の早い筋弛緩剤が必要な場合に本剤が使用されると考えられることを説明した。

* ; Copyright 2007 IMS ジャパン (株), 出典: IMS データ名 (JPM), データ期間 (2006年12月MAT), 無断転載禁止

** ; Copyright 2007 IMS Health. All rights reserved, Source: IMS データ名 (MIDAS), データ期間 (Dec 2006 MAT), Reprinted with permission.

機構は、本剤は非脱分極性筋弛緩薬として世界的にも広く認知されている薬剤であり、国内でも重要な選択肢の1つになるものと考え。しかしながら、セボフルランとの併用により作用持続時間が延長することなどが明らかとなっており、本剤使用時には本剤の特徴及び併用薬との相互作用を十分に理解した上で使用することが重要であり、本剤の安全性等については製造販売後調査等でさらに検討が必要と考える。

(2) 気管挿管時の筋弛緩と本剤の用法・用量について

機構は、挿管用量である本剤0.6 mg/kg及び0.9 mg/kgの有効性及び安全性を比較し、本剤0.6 mg/kgと0.9 mg/kgの使い分けについて、どのようなことを想定しているのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内で実施した第 相試験 (5.3.5.1.1: 71101、5.3.5.2.2: 71102 及び 5.3.5.2.3: 71103) では挿管完了までは同一のプロトコルであり、各試験における本剤の投与及び挿管がプロポフォル麻酔下で実施されているため、これらの試験データを統合して検討した結果を下表のとおり示し、作用発現時間は患者間でばらつきが多いが、本剤0.6 及び0.9 mg/kg 群による作用発現時間の分布を調べると、90 秒までの間に作用発現時間を示す患者が0.6 mg/kg 群よりも0.9 mg/kg 群でより多かったこと(右図)を

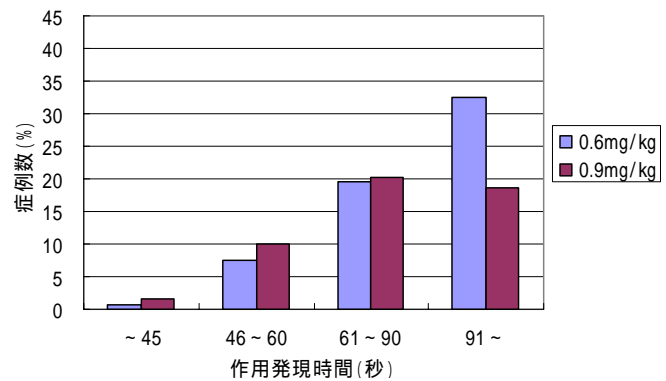


図 作用発現時間の分布 (71101, 71102, 71103 試験より)

述べ、手術時間が長時間にわたることが予想される場合や、予定手術時間よりも作用持続時間が長引くが、できるだけ早い作用発現を得ることが必要な患者(挿管困難が予想される患者、予定手術であっても腹部腫瘍等で誤嚥が生じる可能性の高いことが予想される患者及びスキサメトニウムの使用が禁忌の患者で早い作用発現が必要な患者等)では0.9 mg/kg が選択されると考えられることを説明した。

表 挿管用量別有効性評価 (71101、71102 及び 71103 試験)

| 挿管用量 | 本剤 0.6 mg/kg | | | | 本剤 0.9 mg/kg | | | | ベクロニウム 0.1 mg/kg | | | |
|-------------------------|--------------------------------|------|-----|----|--------------------------------|------|-----|----|---------------------------------|------|-----|----|
| 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) [最小値-最大値] | 84.8 ± 28.5 (n=71) [27-161] | | | | 77.8 ± 31.0 (n=64) [38-222] | | | | 125.7 ± 38.0 (n=30) [53-230] | | | |
| 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) [最小値-最大値] | 54.2 ± 33.3 (n=42) [24-237] | | | | 82.1 ± 29.6 (n=36) [44-170] | | | | 59.9 ± 28.3 (n=30) [32-137] | | | |
| 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 |

平均 ± 標準偏差、作用持続時間: 71101 試験及び 71102 試験の結果、71103 試験では持続注入のため作用持続時間は未測定

その上で申請者は、0.9 mg/kg 投与群で作用持続時間が延長し、作用持続時間は患者毎に大きく異なり、予測は困難であること、挿管スコアにおいて両用量群で差異が認められなかったことなどを

考慮すると、通常の挿管用量としては 0.6 mg/kg を設定し、最大用量として 0.9 mg/kg を設定することが適切と判断したことを説明した。なお申請者は、国内では検討していないが、0.9 mg/kg を超える投与については、海外臨床試験で検討されており、作用発現時間は短縮されるが、挿管開始が可能と考えられる 80 %遮断時間に関して増量効果は認められず、一方で作用持続時間は有意に延長されることから、調節性を考慮すると、0.9 mg/kg を超える量を投与する意義はないと考えている旨を併せて説明した。

機構は、国内臨床試験において、作用発現時間はベクロニウムとの比較において、本剤 0.6 mg/kg でも短縮されており、0.9 mg/kg との差は大きくないこと、0.6 mg/kg と比較して 0.9 mg/kg では作用持続時間が長くなることなどを考慮すると、通常挿管用量を 0.6 mg/kg とし、最大用量を 0.9 mg/kg と設定することについて特に問題はないと考えるが、各用量での安全性等については製造販売後調査の中で検討が必要と考える。

(3) 麻酔時の筋弛緩作用と麻酔薬との相互作用について

機構は、国内第 相試験 (5.3.5.2.3: 71103) において、プロポフォール投与時に挿管用量として本剤 0.6 mg/kg を投与した群では、投与後 10 ~ 20 分の時点で注入速度が増大している原因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、持続注入開始後 10 ~ 20 分で 0.6 mg/kg 投与群の持続注入速度が 0.9 mg/kg 投与群より増大した理由は、0.6 mg/kg 投与群では T_1 再出現時の血漿中未変化体濃度の減少が 0.9 mg/kg より比較的早いいため、筋弛緩を一定に保つために必要な注入量が増加したものと考えられ、特に、プロポフォール麻酔群ではセボフルラン麻酔群でみられる筋弛緩増強作用がないことから、一時的な注入速度の増加が顕著であったと考えられることを説明した。その上で申請者は、プロポフォール麻酔下では投与初期の平均持続注入速度は一時的に増加しているが、本剤 0.9 mg/kg の挿管用量ではそれほど大きな増加ではなく、また被験者によっては、持続注入速度を減少させる必要のある症例も存在しており、プロポフォール麻酔下において特別な注意喚起を行うよりも、筋弛緩モニタリング装置を用い、筋収縮を観察しながら注入量を調節することがより重要であると考えていることを説明した。

機構は、国内臨床試験 (5.3.5.2.2: 71102 及び 5.3.5.2.3: 71103) においてセボフルラン麻酔併用時に本剤の投与速度を減少させる必要があるとの結果を踏まえ、実際の麻酔管理で、本剤及び併用麻酔薬等の用量をどのように調節することが適切と考えているのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験において、本剤の作用持続時間は、プロポフォール併用時よりもセボフルラン併用時に平均値で約 1.7 倍以上と有意に延長しているが、本剤による作用持続時間には個体間で大きなばらつきがあり、作用持続時間の最大値と最小値では 2 ~ 4 倍の違いが認められていること、71102 試験 (5.3.5.2.2) では、本剤の挿管用量別の作用持続時間はセボフルラン投与群とプロポフォール投与群との間で大きな重なりが認められ、第 1 回目の維持用量による作用持続時間についても同様であり、併用薬による作用持続時間に対する影響よりも、各個人間の作用持続時間のばらつきの方が大きいと考えられることを述べ、併用薬により一律に用量を調節することは適当でないと考えられる旨を説明した。

また申請者は、回復時間について、個体間変動が大きく、筋弛緩剤の作用を増強する薬剤 (セボ

フルラン等)を投与した場合にも、プロポフォール投与群の回復時間と統計的に有意な差は認められていないこと(5.3.5.2.2: 71102) カルシウムチャンネル阻害剤も回復時間に影響を与えないと報告されていること(Loan PB et al, *Br J Anaesth*, 78: 90-91, 1997) 本剤の回復時間はネオスチグミン投与により大幅に短縮すること(McCourt KC et al, *Anaesthesia*, 54: 651-655, 1999) などから、併用薬による回復時間への影響は用量調節の上で重要な要素ではないと考えることを併せて説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の作用持続時間及び回復時間には、併用薬よりも、患者間の変動が大きく影響し、併用薬の種類毎に本剤の用量を一律に調節することは困難であるが、患者毎で適切に用量を調節するため、添付文書では、本剤の作用に影響を与える薬剤との相互作用について記載しており、「筋弛緩モニタリング装置を用いて約90%ブロックを維持するように注入速度を調節する」旨についても注意喚起していることを説明した。

機構は、以上について理解するものの、本剤を適正に使用するためには、添付文書だけでなく本剤の作用を増強又は減弱させる可能性のある薬剤に関する正確な情報を整理し、適切に臨床現場に提供していくことが必要であると考えます。

(4) 年齢と作用発現時間及び作用持続時間との関連について

機構は、年齢と本剤の作用発現時間、作用持続時間との関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 相試験(5.3.5.1.1: 71101、5.3.5.2.2: 71102 及び 5.3.5.2.3: 71103) 国内第 相試験(5.3.5.2.1: 9903) 及び海外高齢者における検討試験(5.3.5.2.5: 021-014)の成績に基づき関連性を検討したところ下表のとおりであり、年齢と作用発現時間又は挿管完了時間との関係については、年齢との強い相関性は認められず、国内外での大きな差異もないと考えられたこと、一方、作用持続時間については、加齢により作用持続時間が延長する傾向が認められ、021-014 試験では高齢者で作用持続時間の延長が認められていることから、添付文書でその旨を注意喚起することとしたことを説明した。

表 作用発現時間及び挿管完了時間と年齢の相関係数(Pearsonの相関係数)

| 試験 | 群 | 年齢と作用発現時間 | | | 年齢と挿管完了時間 | | | 年齢と作用持続時間***) | | |
|---------------------------|--------------|-----------|--------|--------|-----------|---------|--------|---------------|--------|--------|
| | | n | 相関係数 | p 値 | n | 相関係数 | p 値 | n | 相関係数 | p 値 |
| 71101, 71102, 71103 | 本剤 0.6 mg/kg | 71 | 0.3556 | 0.0023 | 71 | 0.1642 | 0.1712 | 51 | 0.2055 | 0.1479 |
| | 本剤 0.9 mg/kg | 64 | 0.0054 | 0.9666 | 63 | -0.1434 | 0.2624 | 45 | 0.2973 | 0.0474 |
| 9903 | 本剤 0.6 mg/kg | 25 | 0.1173 | 0.5767 | 25 | 0.0938 | 0.6556 | 25 | 0.4813 | 0.0149 |
| 021-014 (本剤 0.6 mg/kg) | 非高齢者 | 20 | 0.2731 | 0.2440 | 20 | 0.2919 | 0.2117 | 20 | 0.2276 | 0.3345 |
| | 非高齢者及び高齢者 | 40 | 0.1521 | 0.3487 | 39 | 0.1498 | 0.3628 | 40 | 0.5613 | 0.0002 |

p 値: いずれも無相関検定

機構は、高齢者で作用持続時間が延長するおそれがあるため、本剤を慎重に投与する必要があり、高齢者における安全性等、年齢との関連については、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

(5) 手術部位による有効性及び安全性の相違について

機構は、国内臨床試験成績において、手術部位別の90%遮断時間、作用発現時間、挿管完了時間

***): 作用持続時間については、持続注入での投与であった71103試験の成績を除いて集計

及び挿管スコア等について検討し、差異がなかったか申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第 相試験（5.3.5.1.1: 71101、5.3.5.2.2: 71102 及び 5.3.5.2.3: 71103）では選択基準で手術時間を規定しており、治験実施医療機関の都合により診療科が決定されたため、手術部位として目・耳・鼻・歯及び生殖器が多くなったが、これら症例数が多い手術部位での 90 %遮断時間、作用発現時間及び挿管完了時間の平均値は、本剤の両挿管用量（0.6 及び 0.9 mg/kg）で同程度であり、挿管スコアが「不良」と判定された症例についても特定の手術部位に偏る傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、作用持続時間については、目・耳・鼻・歯の手術において挿管用量、維持用量ともに作用持続時間が長くなる傾向が認められ、少数例だが肝臓・腎臓の手術においても長い平均作用持続時間が認められたが、いずれの手術部位においても挿管用量 0.6 mg/kg よりも 0.9 mg/kg 投与時で、バランス麻酔よりもセボフルラン麻酔時で作用持続時間が延長しており、全手術部位での結果と一致した。以上から申請者は、国内臨床試験の成績と個体間変動を踏まえると、手術部位により臨床的に問題となる差異はないと考えられる旨を説明した。

機構は、提出された臨床試験では、目・耳・鼻・歯、生殖器及び腹部等の手術患者が多く含まれており、胸部、泌尿器及び血管系の手術患者はほとんど含まれていなかったことから、これらの症例に対する本剤の有効性及び安全性について、公表文献等も引用しながら説明するよう申請者に求めた。

申請者は、心臓手術（McEwin L et al, *Can J Anaesth*, 44: 891-895, 1997、Thomas R et al, *Anaesthesia*, 58: 265, 2003、Hudson ME et al, *Can J Anaesth*, 45: 139-143, 1998、Smith CE et al, *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 13: 567-573, 1999 及び Murphy GS et al, *Anesthesiology*, 96: 600-606, 2002）、腎臓手術（Ma H, Zhuang X, *Chin Med J*, 115: 1692-1696, 2002）、血管系手術（J.P.Cornet et al, *Eur J Anaesthesiol*, 11: 78-81, 1994）の文献を説明した上で、心臓、腎臓及び血管系の手術においても他の手術と同様に本剤の有効性及び安全性に問題はないと考えられ、特に手術部位で違いがあるとは考えていない旨を説明した。

機構は、国内臨床試験では症例数の少ない手術部位もあり、本剤の有効性の差異を結論付けることは困難であるが、文献を含む海外での使用状況等を考慮すると、現時点で特に問題はないと考えるものの、手術部位、患者疾患等と本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査の中でさらに検討が必要と考える。

（6）体重と肥満患者における用法・用量について

機構は、本剤の投与量は標準体重等を用いて設定することも検討すべきと考えるが、実体重当たりで投与量を設定した妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤及びベクロニウムは体脂肪にほとんど分布せず、肥満患者で除脂肪組織量が少ない場合、血漿中濃度が増加し、作用時間が延長する場合があること、理論的には標準体重に基づく投与量を推奨することはできるが、実際の臨床試験では実体重に基づき用量を決定し、本剤の有効性及び安全性が検討されたこと、標準体重に基づく用量で投与した臨床成績はほとんど得られていないことを説明した。

その上で申請者は、海外では肥満患者を対象に、本剤の用量を標準体重又は実体重に基づいて算

定し比較する臨床試験（5.3.5.2.10: 021-021）が実施され、その結果、挿管用量 0.6 mg/kg による作用持続時間は、肥満の標準体重（ 23 ± 5 分）＜正常体重の実体重（ 28 ± 5 分〔BMI: 21.8 ± 1.1 〕）＜肥満の実体重（ 36 ± 10 分〔BMI: 32.9 ± 2.0 〕）の順であったこと、標準体重と実体重による投与との間で認められた約 1.6 倍の差（標準体重の場合で 23 分、実体重で 36 分）は、71102 試験での麻酔薬間で認められた作用持続時間の差（約 1.7 倍）と同様であること、71101 試験における 0.6 mg/kg 投与群では、作用持続時間及び作用発現時間に対する患者の体重の影響は認められなかったことを説明し、標準体重から大きく外れていなければ、実体重に基づいた用量を用いることで临床上特に問題はないと考えていることを説明した。

機構は、添付文書中で肥満患者を「慎重投与」として設定している根拠と関連し、肥満患者へ本剤を投与した場合の成績について、文献での報告等も含めて整理した上で、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず国内臨床試験では BMI が 30 以上の患者は 71102 試験の 2 例のみ（2 例とも BMI 33）で、0.9 mg/kg が投与されており、作用発現時間及び作用持続時間については、0.9 mg/kg 群全体での平均値と比較して大きな差異はなかったこと、両症例とも創部痛等の有害事象が認められているがいずれも関連性は否定されていることを説明した。次に申請者は、海外では、肥満患者で作用発現時間が短縮するという報告（Puhlinger FK et al, *Eur J Anaesthesiol*, 16: 507-510, 1999）がある一方で、作用発現時間の短縮は認められなかったとの報告（Leykin Y et al, *Anesth Analg*, 99: 1086-1089, 2004）もあること、肥満患者における作用持続時間についても、Puhlinger らは正常体重患者と同程度であったと報告しているが、021-021 試験及び Leykin らの報告では作用持続時間は有意に延長したことを説明し、試験間で相違が認められており、患者間の除脂肪体重や脂肪の分布の違いが影響を与えている可能性が考えられることを説明した。

その上で申請者は、外国での肥満患者を対象とした臨床試験（5.3.5.2.10: 021-021）の結果から、日本人肥満患者においても作用持続時間が延長する可能性があるため、添付文書中の「慎重投与」の項で肥満患者を記載し注意喚起していることを説明した。

機構は、現時点で適切な注意喚起は行われており、実体重に基づき本剤の用量を設定することで、現時点で特に大きな問題はないと考えるが、肥満患者での本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査の中で検討が必要と考える。

（7）安全性について

1）本剤投与によるアナフィラキシーの発現について

機構は、本剤は海外での市販後にノルウェー規制当局からアナフィラキシーの発現率が高い旨が通達された経緯もことから、本剤とアナフィラキシー発現のリスクとの関連について、整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本及び海外で実施した全ての臨床試験において、アナフィラキシーは認められていないこと、ノルウェー規制当局が 2000 年 5 月に、フランスの規制当局が 2002 年 10 月に、本剤のアナフィラキシー発現が高いことを注意喚起していること、オルガノン社が 1998 年 3 月 1 日から 2003 年 2 月 28 日までに入手した各国のアナフィラキシー反応及びアナフィラキシー様症状の発生

率（10万人あたりの発生率）は、フランス 14.50、ノルウェー 27.70 と高いものの米国 0.03、ドイツ 0.14、英国及びアイルランド 1.70 と他国では頻度が低かったこと（ノルウェーではベクロニウムとの比較においても本剤での発現率が高いと報告されている）、ノルウェーとフランスで本剤と関連するアナフィラキシー発現頻度が高かった理由については、感受性の相違、遺伝的差異又は諸国間での麻酔法若しくは治療法の相違などが考えられ、特にノルウェーとフランスでは麻酔中のアナフィラキシー反応を追跡調査する特別なネットワークがあることも報告数の増加に寄与していると推定されること、海外においてヒスタミン遊離作用検討試験（参考資料 5.3.5.2.7: 021-018）が実施されたが、0.6、0.9、1.2 mg/kg 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ことなどを述べ、本剤によるアナフィラキシー発生のリスクは特に高くはないと考えていることを説明した。

その上で申請者は、海外においては、皮内反応試験やプリックテストは、信頼性等の観点から予測する上で有用とは考えられておらず、現時点では体系的なスクリーニングを手術前に実施することは推奨されていないこと、フランスなどではアナフィラキシー発現時には患者の追跡調査などにより関連性が検討されようとしていることを併せて説明した。

機構は、ノルウェーやフランスにおいてアナフィラキシー関連の有害事象が多く発現し、規制当局により注意喚起された経緯はあるものの、他国においては同様に発現率が高いという傾向はなく、本剤は管理された状況下で使用法を熟知した医師により使用される薬剤であり、アナフィラキシー発現時についても速やかな対応が可能と考えられることから、現時点で日本人における本剤のアナフィラキシー発現が大きな問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、ノルウェーやフランスなどでは本剤投与時にアナフィラキシーが多く認められているという事実は臨床現場に適切に提供すべきであり、製造販売後調査においては、本剤とアナフィラキシー発現との関連について詳細に調査する必要があると考える。

2) 妊産婦への投与について

機構は、本剤の妊産婦への投与について、申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤、ベクロニウム、パンクロニウムの胎盤透過性に関し、臍帯静脈血と母体の静脈血中での各筋弛緩剤の濃度比はそれぞれ 0.16、0.11、0.22 と報告されており（Wierda JMKH et al, *Aaesth Pharmacol Rev*, 3: 192-201, 1995）、胎児で筋弛緩を引き起こす可能性は低いと考えられること、海外では、帝王切開時に 40 名の妊婦に本剤 0.6 mg/kg が投与された結果、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）等においても、本剤による有害な作用はなかったと報告されていること（Abouleish E et al, *Br J Anaesth*, 73: 336-341, 1994）、米国では妊婦への投与は明らかに必要である場合のみに投与すべきというカテゴリー C に分類されており、投与禁忌の対象には設定されていないこと、国内の麻酔薬及び麻酔関連使用ガイドライン（医薬品等適正使用推進施行事業-麻酔薬及び麻酔関連使用ガイドライン-改訂第 2 版）では、類薬のベクロニウムでは妊婦への投与が禁忌となっているものの、現実的にはほとんどの施設で臭化ベクロニウムが使用されており、産科麻酔において安全に使用し得ると考えられる旨が記載

されていることなどを説明し、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、緊急時の帝王切開時で誤嚥の可能性が高い妊婦に筋弛緩剤を投与しなければならない場合に、作用発現時間がベクロニウムよりも早い本剤を使用することは有用であると考えられ、医師が「ベネフィットがリスクを上まわると判断した場合にのみ妊婦に投与すべきである」との条件下で妊婦又は妊娠している可能性のある患者を原則禁忌として設定することが適切と考える旨を説明した。

機構は、本剤と同じ非脱分極性筋弛緩薬であるベクロニウムでは、妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与は禁忌と設定されているものの、国内のガイドラインで、その使用について記載があることは認識しており、本剤の妊婦への使用に関しては、海外での状況、臨床的な必要性等を考慮して判断すべきであり、詳細については専門協議での検討も踏まえて判断することとしたい。

3) 拮抗薬の状況について

機構は、本剤の拮抗薬について、国内の麻酔薬及び麻酔関連使用ガイドライン（医薬品等適正使用推進施行事業-麻酔薬及び麻酔関連使用ガイドライン-改訂第2版）では、非脱分極性筋弛緩薬の拮抗薬として、ネオスチグミンが挙げられており、投与方法としては、ネオスチグミン：アトロピンを2：1で緩徐に静注すると記載されているが、本剤に対する拮抗薬投与においても同様の方法で問題はないのか、国内試験で行われた拮抗薬の状況を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験では、原則的に自然回復させることを規定していたが、医師が必要と判断した場合には拮抗薬投与が可能となっており、ネオスチグミン2.5～5.0 mg及び硫酸アトロピン1 mgを投与すると規定していたこと、国内第 相試験（9903）及び国内第 相試験（71101、71102及び71103）の4試験では、実際に71.6%（174/243例）で拮抗薬（ネオスチグミン/アトロピン）が投与され、その投与量の多くはネオスチグミン/アトロピン比2：1（47%：81/174例）又は2.5：1（33%：58/174例）であり、これらの症例で筋弛緩からの回復や安全性について問題となる複視や誤嚥等の事象は報告されていないことを説明した。なお申請者は、海外の成書（*Anesthesia* (5th ED), Churchill Livingstone, 412-490, 2000）等でも、本剤の拮抗時にはネオスチグミン：アトロピンを2：1で緩徐に静注する方法が一般的であり、国内と同様であることを併せて説明した。

機構は、国内の臨床試験でもネオスチグミン/アトロピンが使用され、特に大きな問題が生じていないことから、本剤の拮抗薬として一般的に使用されるとの申請者の説明については了承するが、製造販売後調査の中で、拮抗薬を投与した際の安全性等についてはさらに確認が必要と考える。

4) ASA 分類 Class3 以上の患者へ本剤を投与した場合の安全性について

機構は、ASA（American Society of Anesthesiologists）の術前分類 Class 3 に該当する日本人患者へ本剤を投与した場合の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験のうち Class 3 に分類され、本剤が投与された症例は、9903 試験の2例のみであり、当該症例では、関連性ありと判断された有害事象は発現しておらず、臨床検査値においても出血や手術侵襲に伴うと考えられる変動のみで、有害事象と判断された変動はなかったことを述べ、少数例ではあるが特に問題は認められておらず、本剤投与時のリスクは高くないと考えられることを説明した。また、申請者は、海外の021-009 試験、021-014 試験及び021-018 試験におけ

る ASA 分類別の有害事象発現率でも一定の傾向は認められていないことを併せて説明した。

機構は、国内では限られた症例のみで検討されており、十分に安全性等が確認されているとは言えないものの、海外臨床試験成績等を踏まえると、現時点で大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

その他機構は、本剤を迅速導入時に投与することについて、国内では何ら検討されておらず、国内での最大用量は 0.9 mg/kg と海外と比較すると低い用量であることから、十分な検討が行なわれたとは言えないと考えており、患者の状態等を考慮しながら、慎重に判断すべきであると考えている。

・ 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1 . 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に重大な違反は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

2 . GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(9903、71101、71102、71103)に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、有害事象の治験審査委員会への伝達不備、症例報告書と原資料の矛盾及びモニタリングの不備等が認められたものの、特に重大な事項はなく GCP 適合と判断した。

・ 総合評価

提出された資料から、本剤の麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩に対する有効性及び安全性は示されており、本剤は作用発現時間が早い非脱分極性筋弛緩剤として、麻酔科領域で重要な選択肢の一つになると考える。しかしながら、腎・肝機能障害患者、高齢者、肥満患者における安全性、併用薬との相互作用、アナフィラキシー発現との関連性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。なお、本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 19 年 4 月 2 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

（１）製造販売後調査について

機構は、製造販売後に 3000 例を対象とした使用成績調査を実施し、高齢者、妊産婦、腎機能低下者、肝機能低下者、小児における安全性、アナフィラキシー発現との関連性等について検討するとともに、ASA 分類、年齢層、肥満の有無と程度、手術の種類（術式、手術部位、手術時間）、併用薬剤等が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響等を適切に検討できるよう計画することを申請者に求めた。

申請者は了承し、上記内容について検討できるよう調査項目、調査票等を作成することを説明した。

（２）その他の事項

機構は、本剤の妊婦への使用に関しては、海外での状況、臨床的な必要性等を考慮して判断すべき事項としていたが、専門委員から本剤は妊婦に、実態として投与されることが想定され、禁忌として設定する根拠は乏しいとの意見があったことも踏まえ、本剤の妊婦等への投与については、慎重投与の項で記載して注意喚起することが適切と判断した。なお、製造販売後調査において、本剤が妊婦等へ投与された際には、妊婦の背景情報、妊娠中及び分娩時の経過、新生児の状態等が詳細に調査される予定である。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。原体及び製剤はいずれも毒薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

| | |
|-----------|--|
| [効能・効果] | 麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩 |
| [用法・用量] | 通常、成人には挿管用量としてロクロニウム臭化物 0.6 mg/kg を静脈内投与し、術中必要に応じて 0.1～0.2 mg/kg を追加投与する。持続注入により投与する場合は、7 µg/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 0.9 mg/kg までとする。 |