

## 審議結果報告書

平成 19 年 5 月 21 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エスラックス静注 1 %  
[一 般 名] ロクロニウム臭化物  
[申 請 者] 日本オルガノン株式会社  
[申請年月日] 平成 16 年 9 月 27 日

### [審 議 結 果]

平成 19 年 4 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬に該当するとされた。

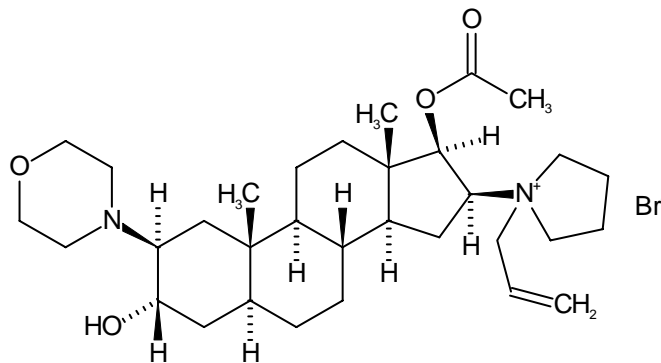
## 審査報告書

平成 19 年 4 月 10 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名]	エスラックス静注 1%
[一般名]	ロクロニウム臭化物
[申請者名]	日本オルガノン株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 9 月 27 日
[剤型・含量]	1mL 中に 10mg のロクロニウム臭化物を含む注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



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

分子量：609.68

化学名：

(日本名) (+)-臭化(17β-アセトキシ-3α-ヒドロキシ-2β-モルホリノ-5α-アンドロスタン-16β-イル)-1-アリル-1-ピロリジニウム

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

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 19 年 4 月 10 日

[販 売 名] エスラックス静注 1%  
[一 般 名] ロクロニウム臭化物  
[申 請 者 名] 日本オルガノン株式会社  
[申請年月日] 平成 16 年 9 月 27 日  
[審査結果]

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、妊産婦、小児等における安全性、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。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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。

## 審査報告(1)

平成 19 年 3 月 7 日作成

### ・申請品目

[販売名]	エスメロン静注用 1% (申請時)
[一般名]	臭化ロクロニウム
[申請者名]	日本オルガノン株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 9 月 27 日
[剤型・含量]	1mL 中に 10mg の臭化ロクロニウムを含む注射剤
[申請時効能・効果]	麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩
[申請時用法・用量]	通常、成人には挿管用量として臭化ロクロニウム 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/min 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。

### ・提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分は、臭化ロクロニウム（本薬）であり、オランダ・オルガノン社で開発された非脱分極性筋弛緩剤であり、作用発現が早く、持続時間は臭化ベクロニウムと同等であることが特徴と考えられている。本剤は 1994 年 3 月に米国、1994 年 4 月に英国及びオランダで承認され、2006 年 3 月現在 88 ヶ国で気管挿管を容易にするための麻酔補助剤として承認されている。本邦においては、19■■年■■月より臨床試験が開始され、20■■年■■月に輸入承認申請が行われたが、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターにおける審査で、ブリッジングは成立しておらず、持続注入における用量の妥当性等麻酔時の筋弛緩に関しては十分な検討が行なわれていないと判断されたこと、当時の GCP 実地調査（20■■年■■月）で、第 相持続点滴注入試験（本申請では、参考資料 5.3.5.2.11: 9601 試験）に関し GCP 違反が認められたことなどから、当該申請については 20■■年■■月に取下げられた。

その後、国内で 3 つの第 相試験（71101、71102 及び 71103）が 2003 年 3 月から追加で実施され、その結果も踏まえて、再度輸入承認申請が行われた。

なお、一般名については平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査第 0331013 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う一般的名称（JAN）の取扱いについて」に基づき、申請時の「臭化ロクロニウム」は「ロクロニウム臭化物」に変更され、販売名「エスメロン」についても、既承認の医薬品である「エスメラルダ」、「エスロン」等と名称が類似しており、リスクマネジメントの観点から変更するよう指示したところ、申請者より「エスラックス」に変

更する旨が述べられ、機構は了承した。ただし機構は、販売名における濃度表示に関しては、承認後速やかに全量表示に変更すべきと考えており、申請者は適切に対応する旨を説明した。

## 2. 品質に関する資料

### < 提出された資料の概略 >

#### (1) 原薬

原薬であるロクロニウム臭化物は、臭化ベクロニウムの誘導体として得られた4級アンモニウム化ステロイドである。帯黄白色の非晶質の粉末であり、物理的・化学的性質として、性状、溶解性、吸湿性、融点・熱分析、溶液のpH、pKa、分配係数、異性体・旋光性及び結晶多形が検討されている。

原薬は、XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX) により製造される。原薬の製造工程は、XXXXXXXXXX 由来の XXXXXXXXXX を出発物質としてステップ XXXX から XXXX までの合成工程とステップ XXXX から XXXX までの精製工程、ステップ XXXX の XXXXXXXXXX による XXXXXXXXXX 工程よりなる。ステップ XXXX (XXXXXXXXXX)、XXXX (XXXXXXXXXX)、XXXX (XXXXXXXXXX)、XXXX (XXXXXXXXXX)、特に XXXX (XXXXXXXXXX)、XXXX (XXXXXXXXXX)、XXXX (XXXXXXXXXX)、XXXX (XXXXXXXXXX)、特に XXXX (XXXXXXXXXX) 及び XXXX (XXXXXXXXXX) が重要工程として規定され、重要中間体としてステップ XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX 及び XXXX の各反応産物及び粗精製産物が規格管理されている。なお、原薬は10個の不斉を有する単一のジアステレオマーであるが、ステロイド骨格のC8、C9、C10、C13及びC14位の立体配置は出発物質により保証され、C2、C3、C5、C16及びC17位の立体配置は製造工程における化学反応により導入される。

原薬の化学構造は元素分析、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル(IR)及び核磁気共鳴スペクトル(<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR)により確認されている。なお不純物として、類縁物質、分解経路、残留溶媒及び無機化合物について検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(臭化物、IR)、旋光度、pH、純度試験(溶状、重金属、類縁物質(液体クロマトグラフ法[HPLC法])、残留溶媒(ガスクロマトグラフ法[GC法])及びXXXXXXXXXX[HPLC法])、水分(水分測定法)、強熱残分及び含量(HPLC法)が設定されている。なおヒ素についても検討されたが、規格及び試験方法には設定されていない。純度試験においては、製造工程及び分解により生成する不純物として、類縁物質(ロクロニウムのXXXXXXXXXX、XXXX%以下)、類縁物質(本薬のXXXXXXXXXX、XXXX%以下)及び類縁物質(本薬のXXXXXXXXXX[XXXXXXXXXX]、XXXX%以下)、類縁物質~(各XXXX%以下)、その他の類縁物質(各XXXX%以下、合計XXXX%以下)、類縁物質総量(XXXX%以下)について規定されている。類縁物質の規格値については、毒性試験や薬理試験の結果から安全性が確認された閾値を十分に下回る量などとして設定されている(「3. 非臨床に関する資料( ) 毒性試験成績の概要」の項参照)。

原薬の安定性については、実生産スケールで製造された原薬について、長期保存試験(ポリエチレン袋(二重)、高密度ポリエチレン容器、XXXX/暗所、36ヶ月)、加速試験(ポリエチレン袋(二重)、高密度ポリエチレン容器、XXXX/暗所、6ヶ月)及び苛酷試験(光[ポリエチレン袋(二重)、近紫外線蛍光(200W・hr/m<sup>2</sup>以上)+白色蛍光灯(総照度120万lx・hr以上)])が実施され、性状(外

観)、確認試験<加速試験では本項目未設定>(臭化物、IR)、旋光度、pH、純度試験(溶状、類縁物質、残留溶媒)、水分及び含量(HPLC法)が検討された。長期保存試験では品質の変化は認められなかった。加速試験においては、旋光度の減少、類縁物質の増加、水分の増加及び含量の低下が認められたが、いずれも規格の範囲内であった。苛酷試験(光)においては、遮光試料と比較して、旋光度の低下、pHの低下、類縁物質の増加並びにその他の類縁物質(4種類)及び類縁物質総量の増加が認められ、「その他の類縁物質」については規格から逸脱した。これらの試験結果から原薬の貯蔵方法は「          」でポリエチレン袋(二重)に入れ、高密度ポリエチレン容器で遮光して保存する」と設定され、有効期間は3年間と設定された。

## (2) 製剤

製剤は、原薬、緩衝剤、等張化剤、pH調節剤及び溶剤から構成される注射剤であり、無色透明ガラスバイアル/ゴム栓/フリップオフキャップを容器及び施栓系とする。使用される添加剤は、いずれも日局収載品であり、新規添加剤は使用されていない。1バイアル当たりの処方として25mg製剤(2.5mL)及び50mg製剤(5.0mL)が申請されている。原薬が水溶液中で17-アセトキシ基の加水分解により類縁物質となることから、製剤設計においては各pHにおける安定性が検討され、生理的pHも考慮の上、本剤のpHは4.0に設定された。

製剤は、                  (          )により製造され、                  にて          が実施される。製造工程は、バルク溶液の調製(ステップ  ~  )、孔径0.2µmフィルターによるろ過(ステップ  及び  )、ガラスバイアルへの充填(ステップ  ~  )、高圧蒸気滅菌(ステップ  )、検査・包装・保管(ステップ  及び  )からなり、  (工程内管理項目:                    )  (同:                    )  (同:                    )  (同:                    )  [          ]  [          ]  [          ]  (同:          )及び  (同:                    )の各ステップが重要工程と考えられている。

製剤の規格及び試験方法としては、性状(外観)、確認試験(薄層クロマトグラフ法[TLC法])、pH、純度試験(類縁物質[HPLC法])、エンドトキシン、無菌試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、採取容量試験及び含量(HPLC法)が設定されている。

製剤の安定性については、25mg製剤(実生産スケール)及び50mg製剤(パイロットスケール)について、長期保存試験(ガラスバイアル[直立及び倒立]、5(50mg製剤は24ヶ月まで8)/暗所、36ヶ月)、加速試験(ガラスバイアル[直立及び倒立]、25/60%RH/暗所、6ヶ月)及び苛酷試験(光[ガラスバイアル、25mg製剤については、近紫外線蛍光灯(総近紫外放射エネルギー200W·hr/m<sup>2</sup>) + 白色蛍光灯(総照度120万lx·hr以上)、50mg製剤については、キセノンランプ(80klx、24時間)及び室内散光(蛍光灯)(1000lx、1200時間)])が実施された\*)。また50mg製剤については輸送時の安定性試験(空輸、振動、冷凍)も実施された。長期保存試験及び輸送時の安定性試験においては性状、pH、類縁物質及び含量(HPLC現法、50mg製剤の長期保存試験はHPLC A法)

\*) 50mgバイアルについては、「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」(平成9年5月28日付薬審第422号厚生省薬務局審査管理課長通知)及び「安定性試験ガイドラインについて」(平成6年4月21日付薬新薬第30号厚生省薬務局新医薬品課長通知)発出以前に試験を実施したため、ガイドラインに適合していない試験方法となっている。

エンドトキシン、無菌試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、採取容量試験が試験項目とされた。加速試験及び苛酷試験においては、性状、pH、類縁物質及び含量（25 mg製剤はHPLC現法、50 mg製剤はHPLC A法）、不溶性異物検査及び不溶性微粒子試験（苛酷試験では本項目未設定）が試験項目であった。なお実生産スケールで製造された50 mg製剤の安定性については、製造時期の異なるロットから任意に採取、保存された検体から安定性が確認されている。

長期保存試験及び加速試験において類縁物質の増加及び含量の低下が認められたが、規格の範囲内であった。また曝光条件においても安定であった。これらの試験結果から、製剤の貯法は2~8℃、有効期間は3年間と設定された。

なお予定されている[ ]から日本への空輸時の安定性については、輸送時の安定性試験結果により確認されている。また静脈内注射時に使用される各種希釈液との物理的・化学的な適合性も検討され、希釈してガラス容器又はプラスチック容器に封入後、暗所、30℃及び室温、蛍光灯下の条件で72時間放置した時に、含量の低下及び類縁物質の増加が認められないこと、本剤と併用の可能性がある薬剤（チオペンタールナトリウム、チアミラルナトリウム、ドパミン塩酸塩及びフロセミド）について、直接混合した場合、配合直後に沈殿を生じることが確認されている（なお、当該事項については、添付文書の「適用上の注意」の項で注意喚起されている）。

## < 審査の概略 >

### （1）原薬

機構は、クラス2の残留溶媒である 溶媒 A\* が原薬の規格として設定されていることから、製造工程における溶媒選択の経緯について申請者に説明を求めた。

申請者は、製造工程ステップ1の検討においては、主成分の高含量、類縁物質及び残留溶媒の低含量及び100%に近いマスバランスが得られることを条件として 溶媒 A\* [ ]（[ ]）を [ ] として選択したこと、[ ] も代替溶媒の候補であったが、より毒性閾値の高い 溶媒 A\* を選択したことを説明した。その上で、原薬中の 溶媒 A\* の残留量は規格で「[ ] ppm 以下」と設定しており、ICH Q3C ガイドラインの濃度限度値 [ ] ppm に比較して十分な低値を担保しているため、安全性が担保されていると考えることを説明した。

機構は、原薬の含量が「換算した脱水及び脱残留溶媒物」に対して設定されていることについて、残留溶媒が不純物に該当することから「換算した脱水物」に対して設定するよう申請者に求めたところ、申請者は「換算した脱水物」に対して含量を再設定すると説明した。

機構は、本薬標準物質について、原薬をさらに精製して残留溶媒の含有率を低下させること及び純度の規格を設定するよう申請者に求めた。

申請者は、原薬が非晶質の粉末であるため、乾燥により残留溶媒を除去することは困難であり、また分解の可能性を考慮すれば加熱条件下での乾燥も困難であることから、精製工程を特に設定せずに標準物質として使用したいと考えていることを説明した上で、標準物質の純度については、マスバランス法に基づいて規格を設定すると説明した。

### （2）製剤

\*：新薬情報提供時に置き換えた。

機構は、類縁物質 ~ (規格値 ■ %以下)については、ロット分析及び安定性試験において ■ %未満しか検出されていないことから、規格を ■ %以下として設定するよう申請者に求めた。

申請者は、類縁物質 ~ は、ロット分析及び安定性試験において ■ %未満しか検出されていないが、類縁物質試験法の分析法バリデーションの結果から分析値の変動を考慮すると ■ %以下の設定が妥当であり、また特に、類縁物質 は感度及び精度が比較的低いため、■ %の設定では試験法の妥当性を十分担保することは困難であると説明した上で、当該規格値の設定で品質の担保は可能である旨を説明した。

機構は、上記(1)及び(2)について了承し、原薬及び製剤の規格、試験方法の設定、設定された製剤の保存条件及び有効期間は妥当であると判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### ( )薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

以下の試験成績の概略における $IC_{50}$ 値、 $IC_{90}$ 値及び $ED_{50}$ 値は、特に記載のない限り全て平均値 ± 標準誤差で示されている。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) 筋弛緩作用 (*in vitro*) (4.2.1.1.1、参考資料 4.2.1.1.7)

モルモット横隔膜神経筋標本を電気刺激(持続時間 0.25 msec、0.1 Hz矩形波、最大上刺激)した時の本薬の筋収縮抑制作用の $IC_{50}$ 及び $IC_{90}$ 値はベクロニウムの約9倍であった(本薬の $IC_{50}$ 値:  $1.44 \pm 0.11 \mu\text{M}$ 、 $IC_{90}$ :  $2.57 \pm 0.50 \mu\text{M}$ 、臭化ベクロニウムの $IC_{50}$ :  $0.156 \pm 0.015 \mu\text{M}$ 、 $IC_{90}$ :  $0.273 \pm 0.027 \mu\text{M}$ )。

ラット、マウス及びモルモット横隔膜神経筋標本における本薬の筋弛緩作用の効力はモルモット > マウス > ラットの順であり、筋張力は洗浄後に薬物投与前値まで回復した。自然回復時間はマウス < ラット < モルモットの順であった。

ラット、マウス及びモルモット横隔膜神経筋標本に本薬又は各種アミノステロイド系筋弛緩剤(パンクロニウム、ベクロニウム及びピペクロニウム)を累積投与すると、筋収縮抑制作用の $IC_{50}$ 値はいずれの動物種においても、本薬 > ベクロニウム > パンクロニウム > ピペクロニウムの順であり、 $IC_{50}$ 値で比較すると本薬の筋弛緩作用の効力はベクロニウムの 1/3 ~ 1/6 程度であった。

##### 2) 筋弛緩作用 (*in vivo*) (4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、参考資料 4.2.1.1.7)

麻酔下のネコ、ブタ、イヌ又はサルに本薬を静脈内投与すると、神経刺激による筋(ネコ及びブタ: 前脛骨筋又はヒラメ筋、イヌ: 後肢の筋肉、サル: 拇指内転筋)の単収縮又はテタヌス刺激による収縮が抑制され、各動物種において本薬の骨格筋収縮抑制作用の $ED_{90}$ 値はベクロニウムの約5~11倍であった。また、本薬の作用発現時間(投与から最大効果に達するまでの時間)はネコ、サル及びイヌではベクロニウムより短く、作用持続時間(投与から筋収縮高がコントロールの90%に回復するまでの時間)はサルにおいてベクロニウムより短かった。ブタの前脛骨筋及びヒラメ筋での



作用発現時間、作用持続時間及び自然回復時間（筋収縮高がコントロールの 25 %から 75 %に回復するまでの時間）は、ED<sub>90</sub>値の 3 倍を投与した時にヒラメ筋で本薬と比較して、ベクロニウムの作用発現時間が短かったが、その他のパラメータでは本薬とベクロニウムで差は認められなかった。

麻酔深度を一定に維持したブタに、本薬を長時間持続注入し筋弛緩作用の変化を検討したところ、筋収縮の抑制を安定したレベル( 85 ~ 95 % )に保つには本薬の投与量を投与開始量( 10 ~ 20 mL/hr、40 mg/mL )より減量する必要があり、24 時間後の投与量は試験開始 1 時間目での投与量の 39 ~ 64 % であった。投与終了と同時に筋収縮は回復し、自然回復時間は 6 ~ 12 分、T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> ( TOF刺激における最初の刺激による収縮高T<sub>1</sub>に対する 4 回目の刺激による収縮高T<sub>4</sub>の比 ) が 0.7 となるまでの回復時間は 10 ~ 34 分であった。

麻酔下のラット又はモルモットの中枢側を結紮した坐骨神経に最大上刺激の単収縮刺激（持続時間 0.2 msec、0.1 Hz矩形波）又はテタヌス刺激（持続時間 0.2 msec、50 Hzで 0.1 秒間）を与えた場合、本薬を静脈内に投与した時の筋弛緩作用のED<sub>50</sub>及びED<sub>90</sub>値はラットよりモルモットで高かったが、自然回復時間はラットで短く、本薬の作用に種差が認められた。また、ラットではテタヌス刺激時において単収縮刺激時と比較して本薬の筋弛緩作用はED<sub>50</sub>で 1.9 倍、ED<sub>90</sub>で 1.5 倍強くなり、自然回復時間が延長したが、最大回復時に筋弛緩は完全に回復した。

麻酔下のラット又はモルモットの中枢側を結紮した坐骨神経に最大上刺激の単収縮刺激（持続時間 0.2 msec、0.1 Hz矩形波）を与えた場合、本薬、ベクロニウム及びパンクロニウムを静脈内投与した時の筋収縮抑制作用のED<sub>50</sub>値は、ラット及びモルモットともに本薬 > ベクロニウム > パンクロニウムの順であった。

麻酔下のネコの左側膝窩部の中枢側を結紮した坐骨神経に電気刺激（持続時間 0.2 msec、0.1 Hz 矩形波、最大収縮が得られる 2 倍の電圧）を与え、本薬を最大遮断率が 90 %に達しない用量で 6 回連続投与して筋弛緩作用の蓄積性を検討したところ、第一及び第二投与の間で作用の蓄積が認められ、第二投与時では第一投与時と比較して筋弛緩作用は強く、作用持続時間も長かった。第二投与以降は筋弛緩の程度及び持続時間はほぼ同様であった。

以上より申請者は、本薬は臭化ベクロニウムの 1/5 ~ 1/11 の効力であるが、ネコ、イヌ及びサルにおいて作用の発現が速い薬剤であると考えられることを説明した。

### 3 ) 作用機序 ( 4.2.1.1.2、4.2.1.1.4、参考資料 4.2.1.1.7 )

ラットの横隔膜神経筋又はニワトリヒナの二腹頸筋 ( *in vitro* ) を電気刺激（持続時間 0.2 msec、0.1 Hz矩形波、最大張力が得られる電圧）し、発生する筋張力の 80 ~ 85 %が抑制される濃度の本薬を投与した場合にも、多重神経支配を受けているヒナ二腹頸筋ではベースライン張力に変化は認められなかった。その後、コリンエステラーゼ阻害薬であるネオスチグミン (  $5 \times 10^{-7}$  M ) を投与すると、ラット横隔膜筋及びヒナ二腹頸筋で本薬の筋弛緩作用は阻害され、筋張力は本薬投与前の 80 %程度にまで回復した。

麻酔下のネコにおける左側膝窩部の中枢側を結紮した坐骨神経に電気刺激（持続時間 0.2 msec、

0.1 Hz矩形波、最大収縮が得られる2倍の電圧)を与え、筋収縮が90~95%抑制されるように本薬を静脈内に持続投与し、安定した筋弛緩が認められた後にネオスチグミンを累積投与すると、本薬の筋収縮抑制作用はネオスチグミンの累積投与により用量依存的に減弱し、ネオスチグミンによる拮抗作用のED<sub>50</sub>値は13.3 ± 1.2 µg/kgであった。

ラット、マウス及びモルモットの横隔膜神経 (*in vitro*) を電気刺激 (持続時間 0.2 msec、0.1 Hz 矩形波、最大上刺激) して筋張力が20%抑制される濃度の本薬を投与し、テタヌス刺激 (持続時間 2 sec、50 Hz) を与えて筋張力の減少率 (テタヌス減衰) を記録したところ、ラット及びマウスではテタヌス刺激により筋収縮が完全に抑制され、モルモットでは74.1 ± 7.9% (平均 ± 標準誤差) に抑制された。

麻酔下のブタの坐骨神経に電気刺激 (持続時間 0.25 msec、0.1 Hz矩形波、最大収縮が得られる2倍の電圧) を与え、前脛骨筋における筋弛緩作用のED<sub>90</sub>値を示す用量の本薬 (760 µg/kg) 又はベクロニウム (180 µg/kg) を静脈内投与し、単収縮刺激及びテタヌス刺激による筋張力への作用を比較したところ、本薬の投与により筋弛緩が最大となり、その後の筋張力が回復する過程において単収縮刺激中に筋収縮高の減少はみられなかったが、テタヌス刺激中ではベクロニウムと同様に急激な筋収縮高の減衰が認められた。

以上より申請者は、本薬は非脱分極型の筋弛緩剤であり、シナプス前及びシナプス後のニコチン性アセチルコリン受容体に拮抗薬として作用することが示唆されたと考える旨を説明した。

#### 4) 酸塩基平衡の影響 (4.2.1.1.1)

麻酔下のブタにおいて代謝性アシドーシス、代謝性アルカローシス、呼吸性アシドーシス、呼吸性アルカローシスを誘発させ、坐骨神経を電気刺激 (持続時間 0.25 msecで0.1 Hzの矩形波で最大収縮が得られる2倍の電圧) したとき、ベクロニウムの場合と同様に本薬の筋弛緩作用のED<sub>50</sub>値は有意に低下し、筋弛緩作用が増強された。また、代謝性及び呼吸性アシドーシスにより本薬の自然回復時間はベクロニウムと同様に有意に遅延した。

#### 5) 代謝物・類縁物質の薬理作用 (4.2.1.1.5、4.2.1.1.6)

麻酔下のネコの中枢側を結紮した膝窩部坐骨神経を電気刺激 (持続時間 0.2 msec、0.1 Hz矩形波、最大収縮が得られる2倍の電圧) し、17-desacetyl体 (類縁物質 : 本薬の主要代謝物) を静脈内投与した時の前脛骨筋とヒラメ筋の筋収縮に対する抑制作用のED<sub>50</sub>値は、本薬及びベクロニウムのそれぞれ17~19倍及び100~130倍であった。また、筋収縮を80~95%に抑制する用量において自然回復時間には薬物間 (本薬、類縁物質 及びベクロニウム) で差はなかったが、ヒラメ筋と前脛骨筋での作用発現時間及びヒラメ筋での作用持続時間については、ベクロニウムよりも本薬及び類縁物質 で有意に短かった。

麻酔下のネコの中枢側を結紮した膝窩部坐骨神経を電気刺激 (持続時間 0.25 msec、0.1 Hz矩形波、最大収縮が得られる2倍の電圧) し、本剤の類縁物質として検出された類縁物質 を除く類縁物質 ~ について、筋弛緩作用を静脈内投与により検討したところ、4級アンモニウム構造を持たな

い類縁物質及びは13 mg/kgまで筋弛緩作用を示さず、類縁物質及びの筋弛緩作用のED<sub>50</sub>値は本薬のそれぞれ19倍、8倍であり、類縁物質、及びは本薬とほぼ同程度の筋弛緩作用を有していた。

### (2) 副次的薬理試験(4.2.1.1.4、4.2.1.2.1、4.2.1.2.2、4.2.1.2.3)

麻酔下のブタに、ツボクラリン又は臭化ベクロニウムを持続投与し、前脛骨筋の神経筋伝達が遮断された状態において、ED<sub>90</sub>値の2倍の用量の本薬を投与しても、筋肉の直接電気刺激による単収縮に殆ど影響を与えなかった(筋収縮率 $0.5 \pm 0.5\%$ (平均 $\pm$ 標準誤差))。

ラット及びヘビの単離標本を用いた電気生理学試験の結果、本薬は終板電流の振幅を減衰させたがその減少率は膜電位に依存せず、終板電流の減衰時定数( $\tau_{EPC}$ )の減少率も膜電位に依存しなかった。また、筋線維を直接電気刺激して発生させた筋収縮にも全く影響は与えなかった。

カエルの坐骨神経において本薬及びベクロニウムは $10^{-4} \sim 10^{-3}$  Mの濃度範囲で活動電位を抑制したが、 $10^{-4}$  M以下の濃度では抑制作用は認められなかった。本薬及びベクロニウムの活動電位抑制作用のIC<sub>50</sub>値はそれぞれ $0.83 \pm 0.1 \times 10^{-3}$  Mと $0.4 \pm 0.05 \times 10^{-3}$  Mであった。

ヒト洗浄赤血球のアセチルコリンエステラーゼ(AChE)活性を電位差滴定法により測定したところ、本薬によるAChE活性抑制作用のIC<sub>50</sub>値は $1.05 \times 10^{-3}$  Mであり、本薬はほとんどAChE活性を持たないことが示唆された。

雌雄のラットにそれぞれ1.3又は2.6 mg/kgの本薬(各群n=6)又は対照として溶媒(生理食塩水、n=12)を7日間皮下投与すると、生物学的な意味は不明であるが、投与8日後に対照群と比較して本薬2.6 mg/kg投与群において雄性ラットの下垂体の重量が有意に増加した。他の組織において重量の増加は認められなかった。雌性ラットでは組織重量の増加、膈への作用はなく、ホルモン作用は認められなかった。

### (3) 安全性薬理試験(4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.5、4.2.1.1.6、4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.3)

安全性薬理試験に相当する試験は安全性薬理試験ガイドライン(平成13年6月21日医薬審発第902号審査管理課長通知)が発出される以前に、GLP非適用下で実施された試験であり、一般薬理試験として提出された。機構は、提出された試験はGLPに準拠した試験ではないものの、試験が実施された時期等も考慮した上で再試験を実施する必要はないと判断し、GLP非適用下で実施された成績を参考として評価することとした。

また、本薬は筋弛緩作用を有するため、一般症状の観察及び中枢神経系への作用の行動薬理的な検討は実施されておらず、また、本薬は横隔膜筋の収縮を抑制することから呼吸器系に対する作用は検討されていない。

中枢神経系に及ぼす本薬の影響について、イヌを用いた試験で、本薬は3.6 mg/kg、30分毎3回の静脈内投与で体温に変化を与えなかった。ブタに本薬を持続注入した場合、脳脊髄液中での濃度(230~340 ng/mL)は定常状態の血漿中濃度(2000~6000 ng/mL)の約10%であること、また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

えられている。

自律神経系及び平滑筋に対する本薬の作用について、人工呼吸器下のラットで、本薬は 10 mg/kg までの静脈内投与で交感神経刺激による頻脈に影響を与えなかったが、本薬は副交感神経刺激による徐脈を抑制し、そのED<sub>50</sub>値（平均値及び 95 %信頼区間）は 4.7 及び [ 3.0, 8.6 ] mg/kgであった。モルモット摘出回腸において、自律運動を 16.4 μMまで抑制しなかったが、アセチルコリン収縮を軽度抑制し（pA<sub>2</sub> = 4.18）弱いムスカリン性アセチルコリン受容体遮断作用を示した。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 μMで軽度抑制した。人工呼吸器下の麻酔ネコにおいて、本薬は副交感神経刺激による徐脈を抑制し、そのED<sub>50</sub>値は 1.4 ± 0.3 mg/kgであった。類縁物質、  
、  
、及びのED<sub>50</sub>値は本薬と類似しており、類縁物質と  
の活性は本薬の約 3 倍、類縁物質と  
の副交感神経系への作用は非常に弱いものであった。節前神経刺激による瞬膜収縮の抑制作用のED<sub>50</sub>値は本薬及び類縁物質  
でそれぞれ 4.4 ± 0.8 mg/kg及び 5.5 ± 0.8 mg/kgであった。その他類縁物質の抑制作用は本薬と比較して非常に弱いものであった。

循環器系に及ぼす本薬の影響について、人工呼吸器下の麻酔イヌにおいて、0.54 mg/kg ( 3 × ED<sub>90</sub> ) の静脈内投与で心拍数及び心拍出量が一過性に増加した（それぞれ 6 %及び 10 %）が、有意な変化ではなかった。イヌ心電図に対しては 3 × 3.6 mg/kgまでの投与に起因する作用を及ぼさなかった。また、モルモット右心房標本では 16.4 μMの濃度まで作用は認められず、164 μMで 2/5 例に一過性の心拍数の増加が認められた。

#### （４）薬力学的薬物相互作用試験（４.２.１.４.１）

麻酔下のネコに筋弛緩が 85 ~ 90 %に達するまで本薬を累積投与し、薬物相互作用を調べるとともに自然回復時間を測定した。検討した被験薬の持続注入又は吸入は、本薬の投与 15 分前に開始し、本薬の投与と同時に持続注入は停止した。また吸入麻酔は筋収縮の 90 %回復時に停止した。エンフルランは、本薬のED<sub>50</sub>及びED<sub>90</sub>値を有意に減少させたが、自然回復時間には影響を及ぼさなかった。静脈麻酔薬のチオペンタールは、本薬のED<sub>50</sub>値及びED<sub>90</sub>値を有意に減少させ、ケタミンは本薬のED<sub>50</sub>値及び自然回復時間を延長させた。クロルプロマジン及びモルヒネは、本薬のED<sub>50</sub>及びED<sub>90</sub>値を減少させた。ハロタン、亜酸化窒素、アルフェンタニル、プロポフォール、ジアゼパム、ストレプトマイシン及びスキサメトニウムは、本薬の筋弛緩作用に大きな変化を与えなかった。

#### < 審査の概略 >

##### 1) 本薬の有効性に関する臭化ベクロニウムとの比較について

機構は、本薬はベクロニウムと比較して作用発現時間が早いと申請者が説明していることについて、有意な差は認められているものの、全ての動物種や筋で認められておらず、その差も僅かであることから、ほぼ同程度と考えた方が妥当ではないか申請者の見解を求めた。

申請者は、薬効薬理試験でイヌ、ネコ及びサル動物種において、本薬の作用発現時間は同効力のベクロニウムと比較して作用発現時間が有意に早く、作用発現時間の差はED<sub>90</sub>の投与量で 1 ~ 3.8 分、3 × ED<sub>90</sub>の投与量で 0.7 ~ 0.8 分であったこと、日本人患者を用いた臨床試験（71101 試験）にお

いて、本剤 0.6 mg/kg と同効力のベクロニウム 0.1 mg/kg の作用発現時間の差は 41.1 秒 (0.7 分) であり、動物で得られた結果と同様の時間差が認められたことを説明した。その上で申請者は、通常の手術では、麻酔薬を投与し患者の意識が消失した 1 分後にベクロニウムを投与し、筋弛緩作用が発現し挿管が可能となるまでに 2~3 分を要すること、気管挿管に必要な時間は麻酔科医の技量及び患者の解剖学的な特性により異なるものの通常 30 秒から 1 分を要し、気管チューブを麻酔器に接続し気管チューブのカフを膨らませるまでは 1 分を要するため、麻酔薬の投与から 4.5~6 分間患者の気道が確保されていない時間が存在すること、麻酔薬の投与から気管挿管を開始するまでの時間はマスク換気が施行されるが、肥満や首の短い患者、下顎の小さい患者、歯に異常のある患者、舌が大きい患者、口腔内の腫瘍等で出血しやすい患者では、通常の手術においても換気が困難になることがしばしば認められることから、麻酔薬投与から気管挿管完了までの 4.5~6 分の時間は手術患者にとって極めて危険な状態にあるといえるため、0.7 分の時間差は臨床上重要な意味をもっており、動物での試験結果は臨床使用の上で参考になると考えていることを説明した。

機構は、0.7 分の時間差が重要であるとする申請者の主張については理解するものの、臭化ベクロニウムと比較した際の臨床的意義については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える (「4. 臨床に関する資料 ( ) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

## ( ) 薬物動態試験成績の概要

### < 提出された資料の概略 >

ラット、イヌ、ネコ及びブタにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。<sup>3</sup>H-ロクロニウム (<sup>3</sup>H 標識体) 及び <sup>14</sup>C-ロクロニウム (<sup>14</sup>C 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を用いて測定された。非標識体 (本薬) を用いた試験における血漿中未変化体濃度は、蛍光検出器を備えた逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) (定量下限: 10~250 ng/mL) 又は窒素リン検出器を備えたガスクロマトグラフィー (定量下限: 3 ng/mL) を用いて、バリデートされた方法で測定された。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) 吸収

プロポフォール麻酔下で人工呼吸器を装着した雌雄ラットに <sup>3</sup>H 標識体 2 mg eq./kg を単回静脈内投与したとき、血漿中濃度推移に性差は認められず、多相性を示して減少し、終末相の半減期は雄 55 時間及び雌 44 時間、血漿クリアランス (CL) は雄 30.8 mL/min/kg 及び雌 31.0 mL/min/kg であった。定常状態における分布容積 ( $V_{ss}$ ) は雄 82670 mL/kg 及び雌 60090 mL/kg であり、体液全体の容積 (668 mL/kg、Davies B et al, *Pharm Res*, 10: 1093-1095, 1993) よりも大きかった (4.2.2.2.1)。

ペントバルビタール麻酔下で人工呼吸器を装着した雄性ラットに本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後 60 分以降、3/5 例が検出限界以下となった。血漿中未変化体濃度を 3-コンパートメントモデル解析した結果、 $\alpha$  相、 $\beta$  相及び  $\gamma$  相における半減期はそれぞれ 2 分、10 分及び 46 分であった (参考資料 4.2.2.2.5)。

プロポフォール及びレミフェンタニル麻酔下で人工呼吸器を装着した雌雄イヌに <sup>3</sup>H 標識体 0.36

mg eq./kgを単回静脈内投与したとき、投与後 5 及び 24 時間の 2 点から算出した終末相の半減期は雄 20.7 時間及び雌 19.7 時間であり、CLは雄  $16.5 \pm 0.8$  mL/min/kg及び雌  $14.5 \pm 1.1$  mL/min/kgであった。定常状態における分布容積( $V_{ss}$ )は雌雄でそれぞれ  $13900 \pm 10800$  mL/kg及び  $12300 \pm 500$  mL/kgであり、体液全体の容積 (604 mL/kg、Davies B et al, *Pharm Res*, 10: 1093-1095, 1993) よりも大きかった (4.2.2.2.2)。

無麻酔下の雄性イヌに $^{14}$ C標識体 0.48 mg eq./匹を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後 15 分以内に検出限界以下となった。血漿中放射能濃度は血漿中未変化体濃度とほぼ同様であった。放射能濃度を 3-コンパートメントモデル解析した結果、 $\alpha$ 相、 $\beta$ 相及び $\gamma$ 相における半減期はそれぞれ  $3.2 \pm 1.3$  分、 $30.4 \pm 15.5$  分及び  $591.9 \pm 144.5$  分であった (4.2.2.2.3)。

亜酸化窒素とハロタン麻酔下で人工呼吸器を装着したイヌ 2 匹に本薬 (1 匹は 9、18、36 及び 72 mg/kg を 32 分間隔、もう 1 匹は 9 mg/kg を 32 分間隔で 2 回) を反復静脈内投与したときの最終投与時の半減期はそれぞれ 6.4 及び 1.3 時間であった (参考資料 4.2.2.2.5)。

亜酸化窒素とハロタン麻酔下で人工呼吸器を装着した雌雄イヌに本薬 2 mg/kg を 3 回反復静脈内投与し、筋弛緩作用が回復した後に人工呼吸器から離脱させたときの血漿中未変化体濃度は、7 匹中 5 匹のイヌで 3-コンパートメントモデルに従い減少し、終末相の半減期は 3.5 時間、CL は 14 mL/min/kg であった。なお、イヌ 4 週間反復毒性試験において死亡例が認められた時間 (投与後 4 ~ 6 時間) では、血漿中未変化体濃度の上昇は認められなかった (4.2.2.2.4)。

ペントバルビタール麻酔下で人工呼吸器を装着したネコ 2 匹に本薬 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度は、2-コンパートメントモデルで解析した結果、 $\alpha$  相の半減期はそれぞれ 1.4 及び 2.5 分、 $\beta$  相の半減期はそれぞれ 9.5 及び 37.2 分であった。また、高用量 (10 又は 20 mg/kg) まで反復静脈内投与したとき、最終投与時の半減期は 23 又は 69 分であった (参考資料 4.2.2.2.5)。

ペントバルビタール麻酔下で人工呼吸器を装着した正常ネコ及び腎茎部結紮ネコに本薬 1.5 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度は、2-コンパートメントモデルで解析した結果、 $\alpha$  相及び  $\beta$  相の半減期は正常ネコで  $2.9 \pm 1.4$  及び  $33.1 \pm 4.8$  分、腎茎部結紮ネコで  $2.9 \pm 1.7$  及び  $34.2 \pm 4.3$  分であった。一方、CL については腎茎部結紮したネコで有意に減少し (正常  $31.9 \pm 2.6$  mL/min/kg、腎茎部結紮  $20.2 \pm 8.2$  mL/min/kg) 分布容積についても腎茎部結紮ネコで減少傾向が認められた (参考資料 4.2.2.2.6)。

ハロタン及び  $\alpha$ -クロラロース麻酔下で人工呼吸器を装着した雌雄ブタに本薬 40 mg/mL、10 ~ 20 mL/時間で注入を開始し、筋弛緩作用が 85 ~ 95 %で維持される状態で 24 時間持続静脈内注入したとき、血漿中未変化体濃度はほぼ一定値 (2 ~ 6  $\mu$ g/mL) を示した。注入中止後の血漿中未変化体濃度は、2-コンパートメントモデルに当てはめて解析した結果、 $\alpha$  相の半減期は  $4.0 \pm 2.3$  分、 $\beta$  相の半減期は  $69.1 \pm 22.1$  分、CL は  $24.6 \pm 4.2$  mL/min/kg であった (参考資料 4.2.1.1.3)。

なお、本薬投与後の消失が 2 又は 3 相性を示していることについて、同一試験内でも個体により異なる消失相を示した例や双方のモデルに当てはまる例があることから、動物種固有の差によるものではないと考えられているが、検討された例数が少なくその理由は明確にはなっていない。

## (2) 分布

雄性有色ラットに<sup>14</sup>C標識体 0.3 mg eq./kgを単回静脈内投与したとき、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高い放射能が認められ、他の組織では血液と同様又は低かった。投与後 6 時間までに大部分の臓器から放射能が消失し、投与後 48 時間では血液中放射能は定量限界以下 (0.04 µg eq./g) であったが、下垂体、眼球、腎臓、甲状腺、唾液腺及び肝臓において定量限界以上の放射能が認められた。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 (4.2.2.3.1)。

雌雄白色ラット及び有色ラットに<sup>3</sup>H標識体 2 mg eq./kgを単回静脈内投与したとき、投与後 5 分において放射能は全身に分布し、下垂体、肝臓、腎臓、胃壁、膀胱及び小腸壁で高い放射能が認められ (いずれも 5 µg eq./g以上) 血漿中放射能濃度は 1.32 ~ 1.38 µg eq./gであった。投与量に対する放射能濃度が高かったのは、肝臓 (雄 35 %、雌 28 %)、小腸内容物 (雄 8 %、雌 12 %)、小腸壁 (雄 6 %、雌 5 %) 及び腎臓 (雄 5 %、雌 5 %) 等であった。組織中放射能は投与後速やかに減少し、投与後 24 時間では血漿及び血液中放射能は 0.01 µg eq./g未満となり、投与後 168 時間で放射能が 0.1 µg eq./g以上認められた組織は膀胱、下垂体、肝臓、腎臓及び眼球であった (4.2.2.2.1)。

ハロタン及び α-クロラロース麻酔下で人工呼吸器を装着した雌雄ブタに筋弛緩作用が 85 ~ 95 % で維持される状態で 24 時間持続注入したとき (総注入量 1585 ~ 2106 mg) 注入終了後 4 時間の組織内未変化体濃度は、最も高い個体の肝臓及び腎臓で投与量の 0.46 %及び 0.13 %であった (4.2.1.1.3)。

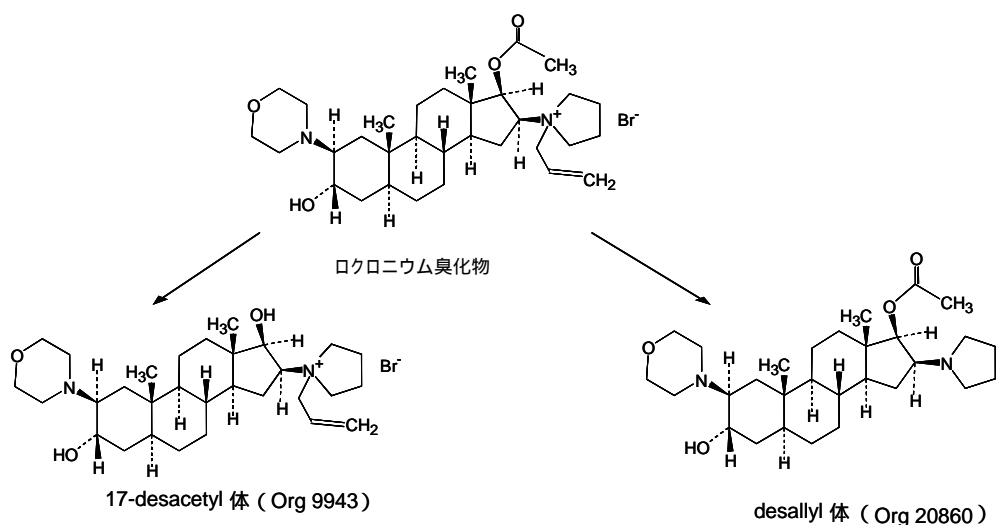
妊娠 13 及び 19 日目の雌性ラットに<sup>3</sup>H標識体 0.3 mg eq./kgを単回静脈内投与したとき、胎盤の放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して高かったが、その放射能濃度は投与量の 0.01 %未満及び 0.3 %未満であった。妊娠 13 及び 19 日目における胎児の放射能濃度は、母体組織内放射能濃度より低く、投与後 10 及び 20 分のとき妊娠 13 日目のラットではそれぞれ投与量の 0.0006 及び 0.0010 % であり、妊娠 19 日目のラットではそれぞれ 0.0084 及び 0.0066 %であった (4.2.2.3.2)。

ラット、イヌ及びネコにおける<sup>3</sup>H標識体の血漿タンパク結合率は 1 ~ 10000 ng eq./mLの濃度範囲でそれぞれ 43.0 ± 2.9、31.1 ± 2.7 及び 36.8 ± 4.1 %であった (4.2.2.3.3)。

## (3) 代謝 (参考資料 4.2.2.2.5、参考資料 4.2.2.4.1、4.2.2.2.3、参考資料 4.2.2.2.5、参考資料 4.2.2.2.6 及び 4.2.1.1.3)

ラット、イヌ、ネコ及びブタにおける本薬の代謝について血漿、胆汁、尿、糞及び肝臓中の代謝物が検討された。ラットでは 17-desacetyl 体 (類縁物質) 及び desallyl 体 (類縁物質) が少量認められ、イヌにおいては少量の 17-desacetyl 体が認められた。ネコでは代謝物は検出されなかった。ブタでは 24 時間持続注入終了後 4 時間の尿及び胆汁中に 17-desacetyl 体及び desallyl 体がごくわずかに認められた。以上から、本薬の主要代謝物は 17-desacetyl 体及び desallyl 体であるが、ラット、イヌ、ネコ及びブタのいずれの動物種においても代謝の程度は小さいことが示唆された。

図 ロクロニウム臭化物の推定代謝経路



ラット(単回ボース投与後 0-15分のみ) [SDGRR3132(参考)]  
胆汁 : 1% , 0.7% (2/5 例)

ラット(灌流肝, 灌流後2h) [021-1119E(参考)]  
肝臓 : desallyl体とあわせて3%

イヌ(単回ボース投与後 0-168h) [SDGRR3131]  
尿 : 認められた(量は不定)  
肝臓 : 0.3%

ブタ(24h 持続注入終了後4h) [SDGRR3934]  
胆汁 : 0.03% , 0.01%  
尿 : 0.05% , 0.08%

ラット(灌流肝, 灌流後2h) [021-1119E(参考)]  
肝臓 : 17-desacetyl体とあわせて3%

ブタ(24h 持続注入終了後4h) [SDGRR3934]  
肝臓 : 0.24% , 0.24%  
胆汁 : 0.01% , 0.002%  
尿 : 0.14% , 0.03%

#### (4) 排泄

雌雄ラットに<sup>3</sup>H標識体 2 mg eq./kgを単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能はそれぞれ投与量の 10.0 ± 0.7 %及び 80.0 ± 2.4 %であり、排泄の程度に性差は認められなかった。また、雄性ラットに本薬 2 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後 2 時間までに投与量の 34.5 ± 2.7 %が胆汁中へ、9.4 ± 2.8 %が尿中へ排泄された(4.2.2.2.1 及び参考資料 4.2.2.2.5)。

雌雄イヌに<sup>3</sup>H標識体 0.36 mg eq./kgを単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能はそれぞれ投与量の 13.5 ± 0.9 %及び 71.6 ± 2.4 %であり、排泄の程度に性差は認められなかった(4.2.2.2.2)。

雄性イヌに<sup>14</sup>C標識体 0.48 mg eq./匹を単回静脈内投与したとき、糞の排泄が不規則であった 1 匹を除くと、投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能はそれぞれ投与量の 23.9 %及び 65.2 %であった(4.2.2.2.3)。

雌雄イヌに本薬 2 mg/kg を 30 分間隔で 3 回反復静脈内投与したとき、投与後約 6 時間までの尿、投与終了時の胆汁、肝臓及び肺中への排泄は、それぞれ投与量の 18.6、21.4、8.3 及び 0.1 %であった(4.2.2.2.4)。

胆管及び尿道カニューレを装着したネコに本薬 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 8 時間までの胆汁中未変化体濃度は、投与量に対して 31 %及び 43 %であり、尿中未変化体濃度はい



ずれのネコでも 1.8%であった(参考資料 4.2.2.2.5)。

無処置又は腎莖部結紮したネコに本薬 1.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、無処置群においては、投与後 6 時間までに尿及び胆汁中に投与量のそれぞれ 8.7 及び 54.4%の未変化体が排泄され、肝臓中には投与量の 21.3%の未変化体が存在したことから、本薬は大部分が未変化体として排泄され、その主な経路は胆汁であることが示唆された。一方、腎莖部結紮群では投与後 6 時間における未変化体の胆汁中排泄率は 52.4%であり、無処置群とほぼ同様であった(参考資料 4.2.2.2.6)。また、ネコで門脈下大静脈シャントを作成し、肝臓での本薬の取り込み作用の影響を検討したとき、肝回避時に筋弛緩作用が増強したことから、本薬の腎排泄の割合は低く、肝臓が主要消失臓器であると考えられた(参考資料 4.2.2.2.5、参考資料 4.2.2.2.6)。

雄性ラットの摘出肝臓に本薬を灌流させたとき、灌流液中の未変化体は速やかに消失し、2 時間の灌流期間中に投与量の 42.1%が未変化体として胆汁中へ排泄された(参考資料 4.2.2.2.5)。

ハロタン及び  $\alpha$ -クロラロース麻酔下で人工呼吸器を装着した雌雄ブタに、本薬 40 mg/mL、10~20mL/時間で注入開始し、筋弛緩作用が 85~95%で維持される状態で 24 時間持続注入したとき、注入後 4 時間時点での胆汁中未変化体濃度は 3.5~11.1 mg/mL であったが、尿中未変化体排泄量(注入開始から注入終了後 4 時間まで)は、0.46~5.38%であった(4.2.1.1.3)。

分娩後 13 日目のラットに<sup>3</sup>H標識体 0.3 mg eq./kgを単回静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度のピークは投与後 5 分及び 1 時間で、それぞれ  $7.15 \pm 1.71$ 、 $6.15 \pm 1.80$  ng eq./mLであり、乳汁 1 gあたり投与量の 0.007 及び 0.006%であった(4.2.2.5.1)。

雄性ラットに<sup>14</sup>C標識体を単回静脈内投与し、その胆汁を別の雄性ラットの十二指腸内に導入し本薬の腸肝循環について検討したとき、投与 48 時間までに胆汁、尿及び糞中にそれぞれ投与量の  $0.3 \pm 0.1$ 、 $1.1 \pm 0.4$  及び  $27.7 \pm 8.1$ %の放射能が排泄され、胆汁中に排泄された放射能が、再吸収される割合は投与量の 2.4%と低かった(4.2.2.5.2)。

## < 審査の概略 >

### (1) 本薬の組織蓄積性について

機構は、ラットの分布試験結果より、本薬は肝臓、腎臓、眼球及び下垂体等において長時間分布すると考えられることから、ヒトにおけるこれらの組織での蓄積性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、肝臓及び腎臓に関して、本薬の排泄は肝 - 胆道及び腎臓からの排泄が主であり、これらの臓器を介して長時間にわたって排泄されるため、滞留性が認められたと考えられるが、毒性試験においてこれらの器官で特異的な毒性所見は認められなかったことを説明した。次に申請者は下垂体に関して、滞留するメカニズムは不明であるが、薬理試験において本薬のホルモン作用は観察されていないこと、一般毒性試験においても臓器特異的な毒性は観察されていないこと、国内臨床試験においてホルモン障害が誘発されたという報告はなく、海外の市販後の下垂体に関する有害事象は、84 歳の患者で「血糖上昇」が 1 件発現したのみであることを説明した。また申請者は眼球に関して、眼球放射能濃度が白色ラットに比べて有色ラットで高かったことから、眼球中のメラニンへの結合が考えられるが、毒性試験において眼球での毒性所見は認められておらず、国内臨床試験

では目の異常感 1 例、眼痛 3 例、眼瞼浮腫 1 例、縮瞳 1 例及び網膜剥離 1 例が認められているが、全ての事象で本剤との因果関係は否定されていること、海外市販後の有害事象として結膜炎が 1 件報告されているが、アレルギー反応によるものと考えられていることを説明した。以上を踏まえ申請者は、ラットで認められた本薬の組織滞留性が臨床上問題となる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、本剤は手術時に使用される薬剤であり、長期間投与されることは少ないと考えられ、現時点でこれらの組織における本薬の滞留性が臨床上問題となる可能性は低いと考え、以上について了承するが、本剤使用時の安全性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

## (2) 本薬の胆汁排泄における薬物相互作用の可能性について

機構は、本薬の未変化体が主に胆汁排泄を受けると考えられることから、その排泄機構及び胆汁排泄における薬物相互作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ヒトにおいて本薬の肝臓への取り込みには有機アニオントランスポーター (OATP: organic anion transporting polypeptides) が関与し、OATPファミリーのうちOATP-Aが関与しているという報告 (van Montfoort JE et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 291: 147-152, 1999) があることから、理論的には同じ輸送体によって排泄される薬剤の影響を受ける可能性が考えられること、OATP-AのcRNAを導入したアフリカツメガエル卵母細胞を用いて本薬の取り込みを検討した結果、キニジン等のOATPに親和性を示すと考えられる薬剤によって阻害を受けることが報告されている (van Montfoort JE et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 298: 110-115, 2001) が、キニジンの臨床濃度 24.7  $\mu\text{M}$  (Micromedex<sup>®</sup> healthcare series/Drugdex<sup>®</sup> evaluationを基に算出) よりも高濃度 (200  $\mu\text{M}$ ) を用いて検討されていることから、臨床的に相互作用が問題となる可能性は低いと考えることを説明した (なお、キニジンについては、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起されている)。

また申請者は、本薬の胆汁への排泄について、P-糖タンパクの影響をラット摘出肝灌流試験で検討したところ、本薬はドキシソルピシンの排泄を阻害し、ピンブラスチン、ベラパミル、キニジン及びキニーネによって本薬の排泄速度が減少したと報告 (Smit JW et al, *Br J pharmacol*, 123: 361-370, 1998) されているが、これらの阻害薬については本薬 (10  $\mu\text{M}$ ) よりも高濃度 (40  $\mu\text{M}$ ) で使用されており、ピンブラスチンに関しては阻害の程度も低く、各薬剤の臨床濃度 (9.4  $\times 10^{-3}$   $\mu\text{M}$ 、Micromedex<sup>®</sup> healthcare series/Drugdex<sup>®</sup> evaluationを基に算出) を勘案すると臨床的に相互作用が問題となる可能性は低いと考えられること、ベラパミル、キニジン及びキニーネに関しては臨床用量濃度がそれぞれ 0.81、24.7 及び 16.3  $\mu\text{M}$  であり、理論上は相互作用が発現する可能性はあり、ベラパミル及びキニジンについてはP-糖タンパクとの相互作用を検討したデータに基づいた判断ではないものの、筋弛緩作用の増強及び作用時間の延長が他の筋弛緩剤で報告 (Miller RD et al, *Anesthesiology*, 28: 1036-1041, 1967、Kraynack BJ et al, *Anesth Analg* 62: 827-830, 1983、Durant NN et al, *Anesthesiology*, 60: 298-303, 1984) されていること、キニーネについては、類薬であるパンクロニウムとの相互作用が報告 (Sher MH et al, *Anaesth Intensive Care*, 11: 241-243, 1983) されていることから、これらの薬剤との相互作用については添付文書で既に注意喚起を行っていることを説明した。なお

申請者は、本薬と併用される可能性のあるミダゾラム、プロポフォール等では相互作用が認められておらず (Oikkola KT et al, *AnesthAnalg*, 78: 691-696, 1994, Cooper R et al, *Eur J Anesthesiol*, 10: 331-335, 1993)、類薬のベクロニウム (本薬と同じ系で輸送されることが報告 (Mol WEM et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 244: 268-275, 1988) されている) の臨床経験においても輸送の阻害に起因すると考えられる相互作用は認められておらず、本薬の胆汁排泄における薬物相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、本薬の薬物動態学的な相互作用に関する申請者の説明に大きな問題はないと考えており、可能性のある薬剤については添付文書で既に注意喚起されていることから、以上について了承するが、臨床において使用される併用薬の影響については製造販売後調査において検討する必要があると考える (「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」参照)。

## ( ) 毒性試験成績の概要

### < 提出された資料の概略 >

#### (1) 単回投与毒性

単回投与毒性試験は、ラット、イヌ、ネコを用いて静脈内投与により実施された。

本薬は、筋弛緩作用により薬効量で呼吸が停止するため、人工呼吸装置を用いない場合、薬効量が致死量となる。薬効量を上回る本薬の投与には呼吸管理が必要であるため、単回投与毒性の評価には主に人工呼吸装置の装着が容易なイヌ及びネコを用い、麻酔下及び人工呼吸下で単回投与毒性試験が実施された。イヌ及びネコの非人工呼吸下における単回投与毒性については薬理試験より概略の致死量が類推された。

非人工呼吸下でラットに本薬 0.15、0.3 及び 0.6 mg/kg が静脈内投与された。0.6 mg/kg 群の雌雄各 2/5 例及び 0.3 mg/kg 群の雌雄各 1/5 例で、投与直後より腹臥位及び間代性痙攣が観察され、投与後 5 分以内に死亡した。以上より、概略の致死量は、0.3 mg/kg と推定されている (4.2.3.1.1)。

イヌでは、筋弛緩作用のED<sub>90</sub>値は 180 µg/kgであることから、非人工呼吸下の概略の致死量も 0.18 mg/kgであると推定されている。人工呼吸下では、30 分間隔で 2 又は 4 分割投与が行われ、本薬の累積投与量 (動物数) として 18 mg/kg (9+9 mg/kg) 群 (雌 1 例)、27 mg/kg (9+18 mg/kg) 群 (雄 2 例)、135 mg/kg (9+18+36+72 mg/kg) 群 (雌 1 例) 及び溶媒投与群 (雌雄各 1 例) が設定された。135 mg/kg群で血圧の著しい低下、心拍数の低下及び不整脈が認められ、最終投与 4.5 時間後に死亡した。また、27 mg/kg群 1 例が人工呼吸停止後に死亡したが、剖検及び病理組織学的検査において原因となる所見は観察されず、死亡原因は人工呼吸装置の離脱時期が早すぎたことによる呼吸不全と考えられた。なお、18、27 mg/kg群においても血圧低下及び心拍数の減少が観察されたが、これらは一過性であった。筋弛緩作用の持続時間は 18 mg/kg群で約 3 時間、27 mg/kg群で約 6.5 時間であった。以上より、概略の致死量は 135 mg/kgと推定されている (4.2.3.1.4)。

ネコでは、筋弛緩作用のED<sub>90</sub>値は 321 µg/kgであることから、非人工呼吸下の概略の致死量は 0.32 mg/kgと推定されている。人工呼吸下では、30 分間隔 2~3 分割投与が行われた。本薬の累積投与量 (動物数) として、25 mg/kg (12.5+12.5 mg/kg) 投与群 (雄 1 例)、37.5 mg/kg (12.5+25 mg/kg) 投与群 (雌雄各 1 例)、87.5 mg/kg (12.5+25+50 mg/kg) 投与群 (雌 1 例) 及び溶媒投与群 2 例 (雌雄

各1例)が設定された。筋弛緩作用は30分の投与間隔以上、少なくとも5.5時間にわたって観察された。いずれの投与群においても死亡は認められなかったが、12.5 mg/kgの投与直後に一過性の血圧低下が、また25 mg/kgの追加投与直後に約50%の血圧低下が認められた。なお、溶媒投与群においても同様の血圧低下が観察された。これらの血圧低下は投与後3分以内が最も顕著で、その後回復傾向が認められた。さらに50 mg/kgを追加投与した1例で約75%の血圧低下が観察されたが、最終観察時でも回復しなかった。麻酔停止後は全ての動物で血圧上昇が認められた。12.5 mg/kgの初回投与、25、50 mg/kgの追加投与直後に一過性のわずかな心拍数の減少が観察された。同様の所見は溶媒投与群においても認められた。最終投与後約5時間を経過しても筋弛緩から回復が認められなかったため、全例で安楽死の処置が実施されている。以上より、累積投与における概略の致死量は87.5 mg/kg以上と推定されている(4.2.3.1.2)。

さらに人工呼吸下で本薬を1時間持続静脈内投与し、急性毒性が検討された。本薬の投与量は単回投与試験(4.2.3.1.2)で一過性の血圧低下と軽度の心拍数減少が観察された37.5 mg/kg(雌雄各2例)が選択され、溶媒投与群として雌雄各1例が設定された。37.5 mg/kg投与群全例において死亡は認められず、投与終了後5.5~6時間を経過しても筋弛緩から回復しなかったため、全例で安楽死の処置が実施されている。投与直後より血圧が低下し、投与後約30分で20~30%の低下が認められたが、投与終了後10分で回復傾向が認められた。また、投与後約3分でわずかな心拍数の減少が観察された。以上より、持続静脈内投与における概略の致死量は37.5 mg/kg以上と推定されている(4.2.3.1.3)。

## (2) 反復投与毒性

反復投与毒性試験は、単回投与毒性試験と同様の理由により、イヌ、ネコを用いて静脈内投与により実施された。投与は30分間隔の3分割投与であった。なお、本薬は臨床において長期に反復投与される可能性はないため観察期間は4週間と設定され、また麻酔及び人工呼吸の頻回処置の影響を考慮して投与頻度は週2日と設定されている。

イヌ4週間投与試験では、本薬1.2、3.6及び10.8 mg/kg/日が投与された。筋弛緩作用の持続時間は投与量の増加に従って延長傾向が認められ、1.2、3.6及び10.8 mg/kg/日群でそれぞれ10~30分、20~70分及び1~2時間であった。10.8 mg/kg/日群の雄2例及び雌1例が、それぞれ投与4、18及び1日目に死亡した。これらの死亡は人工呼吸器からの離脱後0.5~1.5時間に発見され、生存中の一般状態等に異常は認められず、イヌ単回静脈内投与試験において135 mg/kgの累積投与で初めて動物が死亡したことを勘案すると、自発呼吸が完全に回復する前に人工呼吸器から離脱させたことによるものと考えられている。10.8 mg/kg/日群の雄1例で両眼、雌1例で片眼に本薬の循環器系への影響によるものと思われる眼底血管の拍動が観察された。溶媒投与群及び本薬投与群において体重の減少と一般状態の悪化が認められたが、これらは絶食、麻酔及び人工呼吸を繰り返したことによるものと考えられている。以上より、無毒性量は10.8 mg/kg/日以上と推定されている(4.2.3.2.2)。

ネコ4週間投与試験では、本薬1、3及び9.3 mg/kg/日が投与された。筋弛緩作用の持続時間は、1、3及び9.3 mg/kg/日群の雄でそれぞれ25、58及び93分、雌でそれぞれ27、62及び257分であり、投与量の増加に従って延長し、また雄より雌でやや延長する傾向が認められた。9.3 mg/kg/日群の雌

1例が投与開始23日目(投与7回終了後)の採血時に死亡したが、生存中の一般状態等に本薬の影響は認められなかった。この動物の死亡原因は不明であるが、死亡が投与日ではなく投与翌日に認められたことから、本薬の直接的な影響というよりむしろ、週2回4週間の長時間麻酔、人工呼吸、筋弛緩状態及び採血等の影響によるものと考えられている。溶媒投与群を含む全ての群で、体重及び摂餌量の減少が認められたが、これは絶食、麻酔及び人工呼吸を繰り返したことによるものと考えられている。以上より、無毒性量は9.3 mg/kg/日以上と推定されている(4.2.3.2.1)。

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター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、ラット小核試験が実施され、いずれの結果も陰性と考えられている(4.2.3.3.3.1.1、4.2.3.3.3.1.2、4.2.3.3.3.1.3、4.2.3.3.3.1.4、4.2.3.3.3.1.5、4.2.3.3.3.1.6及び4.2.3.3.3.2.1)。

### (4) がん原性試験

本薬は臨床において気管挿管時及び麻酔時の筋弛緩に用いられるもので、長期に反復投与される可能性はないこと、及び遺伝毒性試験の結果が陰性と考えられていることから、がん原性に関する懸念は少ないものと判断され、がん原性試験は実施されていない。

### (5) 生殖発生毒性

生殖発生毒性試験はラット、ウサギを用いて静脈内投与により実施された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、本薬0.75 mg/kg/日が3時間間隔で3分割投与された。その結果、本薬投与群の雄で摂餌量及び体重減少が認められたが、これらの所見は本薬の反復頻回投与により非人工呼吸下で繰り返し筋弛緩状態になったことによる影響が考えられること、及びイヌ又はネコの反復投与毒性試験において麻酔及び人工呼吸を繰り返した溶媒投与群でも同様の所見が観察されたことから、毒性所見ではないと判断されている。投与7日目及び16日目にそれぞれ雄1例の死亡が認められたが、剖検で異常は認められなかった。死亡した2例を含む雌雄親動物において、間代性痙攣、呼吸困難等が観察され、これらの所見及び死亡は、本薬の筋弛緩作用によって呼吸抑制が引き起こされたためと考えられている。また、溶媒投与群の雄1例で投与19日目から持続性の下肢の麻痺及び投与20日目から失禁が認められたため、投与27日目に安楽死となったが、剖検で異常は認められなかった。以上より、薬理作用に基づく一般状態の変化が本薬投与群で認められたが、人工呼吸下で用いられる臨床現場では回避できることから毒性所見ではないと判断され、雌雄動物の一般毒性、生殖能及び胎児発生に対する無毒性量は0.75 mg/kg/日以上と推定されている(4.2.3.5.1.1)。

ラット胚・胎児発生に関する試験について、低用量試験では、0.05、0.1及び0.3 mg/kg/日(1日1回投与)が投与された。その結果、0.3 mg/kg/日を静脈内投与後に短期の痙攣様呼吸が観察された以外は、母動物の一般状態等に溶媒投与群との間に差は認められなかった。また、本薬投与群における着床後胚損失率等に溶媒投与群との間で有意差はなく、胎児における発育抑制、致死及び形態

学的変化は認められなかった(4.2.3.5.2.1)。高用量試験では、累積投与量として0.9 mg/kg/日(最大耐量の0.3 mg/kgが3時間間隔で3回)が投与された。母動物では、本薬投与群1例で投与1日目(妊娠6日)の2回目投与5分後に呼吸停止による死亡が認められたが、これは本薬の筋弛緩作用によるものと考えられている。また、摂餌量、体重増加度の減少が認められたが、これらの所見は本薬の反復頻回投与により非人工呼吸下で繰り返し筋弛緩状態になったことによる影響が考えられること、イヌ及びネコの反復投与毒性試験において麻酔及び人工呼吸を繰り返した溶媒投与群でも同様の所見が観察されたことから、毒性所見ではないと判断されている。胎児に関しては、溶媒投与群と本薬投与群との間に吸収胎児率及び胎児体重に有意差が認められたが、着床後胚損失率に差は認められなかったこと、胎児体重におけるわずかな差も背景データの範囲であることから、これらの変化は本薬投与によるものではなく、生理的変動範囲内の変動と判断されている。なお、黄体数等において溶媒投与群と本薬投与群との間に有意差はなく、催奇形性も認められなかった。以上より、薬理作用に基づく一般状態の変化が本薬投与群で認められたが、人工呼吸下で用いられる臨床現場では回避できることから毒性所見ではないと判断され、母動物の一般毒性、生殖能及び胎児F<sub>1</sub>発生に対する無毒性量は0.9 mg/kg/日以上と推定されている(4.2.3.5.2.2)。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、0.12 mg/kg/日が最高投与量で、その半量の0.06 mg/kg/日の2用量が設定された。妊娠6日から18日のウサギに1日投与量が約2時間間隔で3分割投与された。0.12 mg/kg/日投与群の母動物で本薬投与直後に筋攣縮等が認められ、12/16例が試験中に死亡した。これらの死亡は、生存中の一般状態の変化から、本薬の筋弛緩作用によって呼吸抑制が起こったことによるものと考えられている。摂餌量等は、溶媒投与群との間に差は認められなかった。胎児については、着床前及び着床後胚損失率に溶媒投与群との間で差はなく、胚・胎児の致死、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。以上より、薬理作用に基づく一般状態の変化が本薬投与群で認められたが、人工呼吸下で用いられる臨床現場では回避できることから毒性所見ではないと判断され、親動物の一般毒性、生殖能及び胎児F<sub>1</sub>発生に対する無毒性量は0.12 mg/kg/日以上と推定されている(4.2.3.5.2.3)。

ラット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では、投与量は0.3 mg/kgを3時間間隔で3回投与と設定され、妊娠6日から20日まで投与された。投与初期に雌14例が死亡したため、雌15例が追加され、以降の投与量は0.25 mg/kgで1日3回投与に減量された。従って投与量の設定は、0.3 mg/kgの1日3回投与、初めに0.3 mg/kg、その後0.25 mg/kgを1日3回投与、0.25 mg/kgを1日3回投与の3パターンとなった。なお、本薬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実施されなかった。本薬投与群の雌全例で間代性痙攣等が認められた。これらの所見及び投与初期に認められた死亡は、本薬の筋弛緩作用によるものと考えられている。本薬投与群において妊娠率の減少が認められたが(本薬投与群: 85%、溶媒投与群: 96%)、これは本試験の投与開始日(妊娠6日)がラットの着床時期に相当することから、本薬投与が着床に影響した可能性が示唆された。F<sub>1</sub>については本薬の影響は認められなかった。以上より、母動物の生殖能に対する無毒性量は0.75 mg/kg/日未満、母動物の一般毒性及び胎児F<sub>1</sub>発生に対する無毒性量は0.75 mg/kg/日以上と推定されている(4.2.3.5.3.1)。

## (6) 局所刺激性試験

静脈内、静脈周囲及び動脈内投与による局所刺激性試験は、雌雄各4例のウサギを用いて検討された。投与量は筋弛緩作用のヒトにおけるED<sub>90</sub>の5倍量である1.5 mg/kg(0.15 mL/kg)と設定された。静脈周囲投与で皮下にコラーゲン変性の残遺物とみられる好酸球物質を貯留する膿胞が観察された。静脈内及び動脈内投与では異常は認められなかった(4.2.3.6.1)。

筋肉内投与による局所刺激性試験では、1、2、3及び4 mg/kgを麻酔下及び人工呼吸下のウサギ右仙骨背筋肉内に単回筋肉内投与された。溶媒、本薬1及び2 mg/kg群のそれぞれ2例、1例、1例に投与部位のわずかな赤斑が観察されたが、剖検及び病理組織学的検査での異常は認められなかった。なお、本薬3及び4 mg/kg群の投与部位に皮膚所見、剖検及び病理組織学的検査の異常は認められなかった(4.2.3.6.2)。

以上から、本薬に関し局所刺激性はないと考えられている。

## (7) その他の毒性試験

抗原性試験として、マウス膝窩リンパ節試験が実施された。投与量は0.16、1.6及び16 µg/匹と設定された。本薬のマウス膝窩リンパ節増殖反応は認められず、感作性は検出されなかった(4.2.3.7.1.1)。

類縁物質の毒性として、原薬の類縁物質、及びの規格値は平成14年12月16日付医薬審発1216001号(「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)で規定された「安全性の確認が必要な閾値」を超える予定であったため、単回投与試験等における類縁物質の量が求められ、推定される1日最大投与量(手術時間を10時間として4.8 mg/kg)と比較して最大許容量が算出された。その結果、類縁物質は、7.8%(申請規格■%以下)、類縁物質は、0.73%(申請規格■%以下)、類縁物質は、75%(申請規格■%以下)であった。なお、類縁物質については、雌雄ネコに麻酔下・人工呼吸下で0.144、0.72及び3.6 mg/kgが30分間隔で5分割投与された結果、一般状態等に異常が認められず、死亡例は認められなかったことから、概略の致死量は3.6 mg/kg以上と推定されている。

### < 審査の概略 >

機構は、イヌ及びネコの単回及び反復投与試験の分割投与に関して、投与間隔及び投与量の妥当性並びに当該手法を用いて推定された概略の致死量及び無毒性量の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、医薬品の非臨床試験ガイドラインでは、単回投与試験においては、24時間以内に分割投与した場合も単回投与に含めるとされており、特に非げっ歯類の場合には、急性徴候が把握できる間隔で、同一動物に数回、かつ、十分高用量までを投与した試験を単回投与試験として位置づける旨が述べられていること、概略の致死量はげっ歯類では求められているものの、非げっ歯類では毒性徴候を観察することが主目的であると考えられていることを説明した。また申請者は、実施したネコの単回投与試験で死亡例はなく、概略の致死量は得られなかったが、イヌでは135 mg/kgとの概略の致死量が得られており、本試験は麻酔薬を投与し人工呼吸を行った上で実施しているので、

急性徴候の把握は困難であるが、著明な血圧低下を認めた例もあったこと、イヌ単回投与試験の最大非致死投与量は1回投与及び累積投与でそれぞれ36 mg/kg及び63 mg/kg、ネコ単回投与試験では、それぞれ50.0 mg/kg及び87.5 mg/kgであり、予定されている臨床投与量(最大挿管用量0.9 mg/kg、1日最大投与量4.8 mg/kg)を勘案すると遙かに高用量であることから、単回投与試験の試験方法としては妥当と考えていることを説明した。なお申請者は、これらの結果から算出した最大挿管用量についての安全域は、イヌで40.0、ネコで55.6であり、また、1日最大投与量についての安全域は、イヌで13.1、ネコで18.2であったことを併せて説明した。

さらに申請者は、反復投与試験については、単回試験と同様、麻酔及び人工呼吸下で実施しているが、嘔吐による誤嚥を防ぐため、投与前日から絶食させたこと、麻酔や人工呼吸及び投与前日から手術終了までの絶食を週3回以上実施した場合には、その影響が過大となり本薬投与による毒性所見を適切に評価できないと判断したことから、週2回の投与頻度を設定したこと、投与間隔については血漿中未変化体濃度の大部分が投与後30分で消失すること、予備試験における作用持続時間がイヌ及びネコの中用量及び高用量投与群で30分以内であったことから、30分間隔と設定したことを述べ、単回投与試験と同様に、臨床投与量よりも高用量を投与しており、この手法は妥当と判断していることを説明した。

機構は、ネコ人工呼吸下における単回静脈内投与試験等で認められた溶媒投与群の血圧低下について、当該溶媒の組成及び血圧低下の機序を説明した上で、本薬投与群での血圧低下は、溶媒投与群と比較して明らかに高度である理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は、加水分解を防ぎ化学的安定性を高めるため、酢酸ナトリウムを含む緩衝液によってpH4に調整されているが、初期の非臨床試験及び臨床試験で用いたバッチでは、pHの調整剤としてクエン酸/リン酸緩衝液が用いられており、これらの初期バッチでは、現在のバッチより緩衝液の配分が大きくなっていること、非臨床試験において本薬の高用量が投与されたとき、大量の緩衝液が静脈内投与されることで、短期間のpH低下が起こったものと考えられることを説明した。その上で申請者は、ネコ単回投与予備試験の最高用量は2.5 mg/kgであり、対照群は0.4 mL/kgの溶媒を投与されたが、心血管系に特に影響は認められなかったこと、ネコ単回静脈内投与毒性試験では25～87.5 mg/kgの用量が投与され、対照群の動物には0.625、1.25及び2.5 mL/kgという大量の溶媒が投与されており、有意なpHの変化が認められていること、溶媒投与後に認められた低血圧は、非常に短期間なものであり1～2分で回復したことを説明し、溶媒投与群で認められた低血圧は、極めて大量のクエン酸緩衝溶媒等の影響によるものと考えており、大量のクエン酸投与により一時的な血圧低下が起こることは既に報告されていること(Tanabe K, *J Yonago Med Ass*, 37: 52-64, 1986)を説明した。さらに申請者は、本薬投与後に認められた低血圧については、対照群と比較して長時間観察されており、この理由として本薬の高用量を投与した場合には、末梢性ニコチン性アセチルコリン受容体への作用だけでなく、交感神経節の同受容体に対する作用が発現し、血圧低下が起こったと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承し、毒性に関しては特段の問題はないと判断した。