

審議結果報告書

平成 21 年 10 月 27 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ブリディオオン静注 200mg 及び同静注 500mg
[一 般 名] スガマデクスナトリウム
[申 請 者] 日本オルガノン株式会社（現、シェリング・プラウ株式会社）
[申請年月日] 平成 19 年 12 月 20 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 10 月 21 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上程することとされた。

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又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

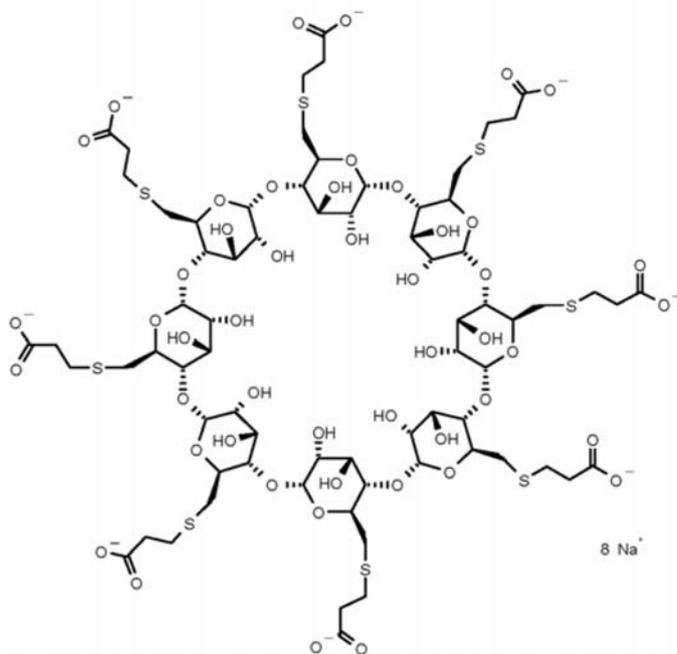
平成 21 年 10 月 2 日

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]	ブリディオオン静注 200 mg、同静注 500 mg
[一 般 名]	スガマデクスナトリウム
[申 請 者 名]	シェリング・プラウ株式会社（申請時：日本オルガノン株式会社）
[申請年月日]	平成 19 年 12 月 20 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にスガマデクスナトリウムをスガマデクスとして 200 mg 又は 500 mg 含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（1）新医療用医薬品
[化学構造]	



分子式：C₇₂H₁₀₄O₄₈ S₈ Na₈

分子量：2178.01

化学名：

(日本名) シクロオクタキス-(1→4)-{6-S-[2-(ナトリウムカルボキシラト)エチル]-6-チオ- α -D-グルコピラノシル}

(英名) Cyclooctakis-(1→4)-{6-S-[2-(sodium carboxylato)ethyl]-6-thio- α -D-glucopyranosyl}

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 21 年 10 月 2 日

[販 売 名] ブリディオ静注 200 mg、同静注 500 mg
[一 般 名] スガマデクスナトリウム
[申 請 者 名] シェリング・プラウ株式会社（申請時: 日本オルガノン株式会社）
[申請年月日] 平成 19 年 12 月 20 日
[審 査 結 果]

提出された資料から本剤のロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。

しかしながら、本剤の有効性及び安全性は、浅い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいて四連<TOF>刺激による 2 回目の収縮反応<T₂>の再出現を確認した後）及び深い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいてポスト・テタニック・カウント<PTC>刺激による 1~2 回の単収縮反応<1-2PTC>の出現を確認した後）に対する 2 つのブリッジング試験成績に基づき、海外試験成績を利用して評価されており、臨床推奨用量での国内試験成績は限られていることから、使用成績調査を速やかに実施し、腎及び肝機能低下患者、高齢患者、小児、妊産婦等を含めた多様な状況下での日本人患者における安全性について、特に過敏症又はアレルギー反応、出血に関連する有害事象、筋弛緩の再発又は残存等に関して十分な検討を行うとともに、筋弛緩薬（ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物）の種類、本剤投与時の筋弛緩状態及び筋弛緩モニターの使用の有無が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、やむを得ず本剤が追加投与された場合又は本剤投与後に筋弛緩薬が再投与された場合の投与状況及び本剤の安全性についても検討が必要と考える。また、ロクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合の投与に関しては、日本人における臨床試験成績は得られていないことから、特定使用成績調査を実施し、可能な限り早期に多くの情報を収集して医療現場に情報提供する必要があると考える。

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、以下の効能・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] ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復
[用法・用量] 通常、成人にはスガマデクスとして、浅い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいて四連（TOF）刺激による 2 回目の収縮反応（T₂）の再出現を確認した後）では 1 回 2 mg/kg を、深い筋弛緩状態（筋弛

緩モニターにおいてポスト・テタニック・カウント (PTC) 刺激による 1~2 回の単収縮反応 (1-2PTC) の出現を確認した後) では 1 回 4 mg/kg を静脈内投与する。また、ロクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合、通常、成人にはスガマデクスとして、ロクロニウム臭化物投与 3 分後を目安に 1 回 16 mg/kg を静脈内投与する。

審査報告 (1)

平成 21 年 8 月 10 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ブリディオ静注 200 mg/2 mL、同静注 500 mg/5 mL (申請時)
[一 般 名]	スガマデクスナトリウム
[申 請 者 名]	シェリング・プラウ株式会社 (申請時: 日本オルガノン株式会社)
[申請年月日]	平成 19 年 12 月 20 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にスガマデクスナトリウムをスガマデクスとして 200 mg 又は 500 mg 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩作用 に対する拮抗
[申請時用法・用量]	通常、成人には下表に示した量を静脈内投与する。

	投与量 (スガマデクスとして)
通常の筋弛緩に対する拮抗 (浅い筋弛緩状態)	2 mg/kg
通常の筋弛緩に対する拮抗 (深い筋弛緩状態)	4 mg/kg
緊急時の拮抗 (ロクロニウム臭化物挿管用量を投与後3分)	16 mg/kg

II. 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

本剤の有効成分であるスガマデクスナトリウム (本薬) は、オルガノン社 (現シェリング・プラウ社) により、非脱分極性筋弛緩薬であるロクロニウム臭化物 (ロクロニウム) の拮抗薬として分子設計された γ -シクロデキストリン誘導体であり、ステロイド骨格を有する筋弛緩薬 (ステロイド系筋弛緩薬) であるロクロニウム及びベクロニウム臭化物 (ベクロニウム) と包接体を形成することにより、これらの筋弛緩薬の作用を阻害し、筋弛緩状態から回復させる。

海外においては、2008年11月より臨床試験が開始され、2008年7月に欧州で承認されたのをはじめ、2009年6月現在、オーストラリア、ニュージーランドを含む33ヶ国で承認されている。本邦においては、2008年11月より英国にて第I相試験が実施され、日本人と外国人での薬物動態の類似性が示唆されたことから、ブリッジングコンセプトに基づくブリ

ッジング試験が実施された。

今般申請者は、海外臨床試験成績を外挿して、本剤の有効性及び安全性を評価することが可能であり、ロクロニウム及びベクロニウムによる筋弛緩作用の拮抗に対する有効性及び安全性が確認されたと判断して製造販売承認申請を行った。

なお、本邦においては、非脱分極性筋弛緩薬の作用の拮抗を効能・効果として、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるネオスチグミン（ワゴスチグミン[®]注等）及びその配合剤（アトワゴリバース[®]静注シリンジ）が承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるスガマデクスナトリウムは、 γ -シクロデキストリン（環状グルコース 8 量体）の全てのグルコース単位の 6 位水酸基にチオプロピオン酸側鎖を導入した構造を有する。本薬は白色の粉末又は粒であり、一般特性として性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数（pKa）、旋光度及び結晶多形が検討されている。本薬は吸湿性であり、また非晶質を含む複数の結晶形が存在する。本薬には不斉炭素が 40 個（各グルコース単位の 5 個）存在するが、その立体構造 [REDACTED] の [REDACTED] により保持されている。

原薬の製造工程は、Step 1 ([REDACTED] [REDACTED] [REDACTED])、Step 2 ([REDACTED])、Step 3a ([REDACTED])、Step 3b ([REDACTED]) 及び Step 4（包装及び表示）からなり、Step [REDACTED] 及び Step [REDACTED] の後に再加工工程が設定されている。Step [REDACTED] 及び Step [REDACTED] が重要工程とされ、中間体 [REDACTED] に管理項目及び管理値が設定されている。

原薬の化学構造は、単結晶 X 線回折、元素分析、質量分析、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR)、誘導結合プラズマ発光分析 (ICP-AES) により確認されている。また [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Org 48302 について、一般特性及び化学構造が原薬と同様に検討されている。その他の不純物として、類縁物質、残留溶媒及び無機不純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、確認試験（IR、液体クロマトグラフィー<HPLC>、ナトリウム<ICP-AES>）、純度試験（重金属及び [REDACTED] <ICP-AES>、類縁物質<HPLC>、残留溶媒（[REDACTED] 及び [REDACTED]）<ガスクロマトグラフィー; GC>）、水分、エンドトキシン、微生物限度、ナトリウム含量（ICP-AES）、含量（原薬、Org48302、原薬 + Org 48302 合計<HPLC>）が設定されており、審査の過程で、[REDACTED]（原薬 + Org48302 + [REDACTED] [REDACTED]）が新たに設定され、含量（原薬、Org48302、原薬 + Org48302 合計）の規格値がロット分析の結果を踏まえて変更された。類縁物質¹⁾として、14 種類の類縁物質類縁

¹⁾ 個別規格が設定された 14 種類の類縁物質のうち、[REDACTED] 3 種類は 2 つの化合物が共溶出している可能性があり、それぞれ [REDACTED] [REDACTED]（類縁物質 K-1*、類縁物質 K-2*）、[REDACTED] [REDACTED]（類縁物質 L-1*、類縁物質 L-2*）及び [REDACTED] [REDACTED]（類縁物質 M-1*、類縁物質 M-2*）であることが確認されている。[REDACTED] [REDACTED] について、これまでに原薬中では類縁物質 K-1*が確認され、一方製剤中の分解生成物として類縁物質 K-2*が認められている。

申請者は、製剤の着色（淡黄褐色が濃くなる）の原因は、液体クロマトグラフィー紫外可視吸光分析計（LC-UV/VIS）及び液体クロマトグラフィー質量分析計（LC-MS）を用いた検討により、単一の分解生成物によるものではなく、個別規格を設定していないごく僅かな多種類の分解生成物（構造未同定）が関与していることが示唆されており、着色に影響する要因として、製剤設計において検討した[]以外に、原薬の[]及び[]含量、製剤の製造時における[]、[]の[]及び[]並びに[]が考えられたため、原薬の規格として[]及び[]を設定するとともに、これらに関する製造工程の改善を行ったことを説明した。

機構は、製剤の安定性試験に用いられた製剤のうち1ロットは、[]の規格値（[] ppm以下）を逸脱した原薬（[]含量 [] ppm）を用いて製造されていることから、当該ロットを使用した安定性試験の結果に基づき製剤の貯蔵方法及び有効期間を設定することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、当該原薬を用いて製剤を製造した時点では、原薬の[]に係る規格は設定されていなかったが、その後設定された規格値からの逸脱の程度は僅かであり、当該原薬を用いて製造された製剤1ロットの安定性試験の結果は、分解生成物の総合計を含めて他のロットと同様で、着色も認められていないことから、設定した製剤の申請貯法及び有効期間は適切と考えていることを説明した。

機構は、以上の審査から、原薬及び製剤の規格、試験方法、貯蔵方法及び有効期間の設定について、特に問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

筋弛緩薬の90%筋弛緩が得られる濃度（EC₉₀）又は投与量¹¹⁾（ED₉₀）は、モルモットでは各試験、その他の動物種では予備試験において算出された。本薬の投与量は、安全性薬理試験では遊離酸、その他の試験ではナトリウム塩として示され、*in vivo* 試験において、種々の筋弛緩薬及び本薬（ベクロニウムの活性代謝物及び本薬の類縁物質を含む）はいずれも静脈内投与された。なお、数値は特に記載のない限り、平均値又は平均値 ± 標準誤差で示されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 本薬の効力を裏付ける試験（4.2.1.1.1）

① 等温マイクロカロリーメトリー法

等温マイクロカロリーメトリー法による本薬と種々の筋弛緩薬との結合定数（K_a 値）は、

¹¹⁾ 各筋弛緩薬の臨床用量はED₉₀の2~3倍に相当する。

ステロイド系筋弛緩薬であるピペクロニウム（本邦未承認）、ロクロニウム、ベクロニウム、3-OH-ベクロニウム（ベクロニウムの活性代謝物）及びパンクロニウムでそれぞれ 161.5 ± 28.1 、 15.1 ± 1.9 、 8.8 ± 0.4 、 6.0 ± 0.2 及び $2.6 \pm 0.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ であったが、非ステロイド系筋弛緩薬である *d*-ツボクラリン、スキサメトニウム等に対する親和性はほとんど認められなかった（ K_a 値は $0.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ 以下）。

② 摘出マウス片側横隔膜神経筋標本を用いた *in vitro* 試験

種々の筋弛緩薬による摘出マウス片側横隔膜の単収縮高を 90 %まで抑制させる筋弛緩（単収縮高の 90 %筋弛緩）に対して、本薬投与前の単収縮高の 50 %まで筋弛緩を回復させる濃度（ EC_{50} ）は、ステロイド系筋弛緩薬であるピペクロニウム、ロクロニウム、ベクロニウム及びパンクロニウムに対して、それぞれ 0.1 ± 0.0 、 1.2 ± 0.8 、 0.8 ± 0.1 及び $1.2 \pm 0.3 \mu\text{M}$ 、最大拮抗率は、それぞれ 91.1 ± 1.8 、 95.1 ± 2.3 、 90.6 ± 5.1 及び 60.4 ± 8.7 %、本薬 EC_{50} /筋弛緩薬 EC_{90} 比は、それぞれ 0.3 ± 0.0 、 0.3 ± 0.2 、 0.9 ± 0.2 及び 1.3 ± 0.3 であった。非ステロイド系筋弛緩薬であるスキサメトニウムに対する本薬の最大拮抗率は 24.5 ± 8.8 %であり、 EC_{50} は算出できなかった。また、ロクロニウム（ EC_{90} : $3.6 \mu\text{M}$ ）による筋弛緩に対して、本薬（ $3.6 \mu\text{M}$ ）及びネオスチグミン（ $7.0 \mu\text{M}$ ）はいずれも拮抗作用を示したが、高濃度のロクロニウム（ EC_{90} の 3 倍 $< 3 \times EC_{90} >$: $10.8 \mu\text{M}$ ）による筋弛緩に対して、本薬（ $3.6 \mu\text{M}$ ）は拮抗作用を示したが、ネオスチグミン（ $7.0 \sim 9.0 \mu\text{M}$ ）は拮抗作用を示さなかった。

③ 麻酔下ラット腓腹筋標本を用いた *in vivo* 試験

ロクロニウム（ $3 \times ED_{90}$: $3.93 \mu\text{mol/kg}$ ）によるラット腓腹筋の筋弛緩に対して、本薬（ $1.00 \mu\text{mol/kg}$ ）及び生理食塩水投与後の単収縮高を 90 %まで筋弛緩を回復させる時間（単収縮高の 90 %回復時間）は、それぞれ 5.2 ± 0.8 及び 12.3 ± 2.4 分であった。また、ベクロニウム（ $3 \times ED_{90}$: $1.25 \mu\text{mol/kg}$ ）による筋弛緩に対して、本薬（ $1.84 \mu\text{mol/kg}$ ）及び生理食塩水投与後の単収縮高の 90 %回復時間はそれぞれ 1.6 ± 0.6 及び 9.1 ± 2.0 分であった。

④ 麻酔下モルモット腓腹筋標本を用いた *in vivo* 試験

ロクロニウム又はベクロニウムによるモルモット腓腹筋の単収縮高の 90 %筋弛緩に対する本薬又は生理食塩水投与後の単収縮高の 90 %回復時間は、ロクロニウムに対して、本薬 0.06 、 0.07 及び $0.46 \mu\text{mol/kg}$ でそれぞれ 2.86 ± 0.36 、 1.03 ± 0.26 及び 0.63 ± 0.07 分、生理食塩水で $5.13 \pm 0.54 \sim 6.77 \pm 1.27$ 分であり、ベクロニウムに対して、本薬 0.06 、 0.07 及び $0.46 \mu\text{mol/kg}$ でそれぞれ 3.40 ± 0.49 、 1.60 ± 0.27 及び 0.97 ± 0.08 分、生理食塩水で $6.76 \pm 1.19 \sim 21.15 \pm 3.21$ 分であった。

ロクロニウム（ $10 \times ED_{90}$: $1.692 \pm 0.147 \sim 1.783 \pm 0.216 \mu\text{mol/kg}$ ）によるモルモット腓腹筋の筋弛緩に対して、本薬（ $2.3 \mu\text{mol/kg}$ ）及び生理食塩水投与後の単収縮高の 90 %回復時間は、それぞれ 8.5 ± 2.2 及び 78.3 ± 15.2 分であった。

ロクロニウム（ $3 \times ED_{90}$: $0.390 \pm 0.056 \sim 0.429 \pm 0.014 \mu\text{mol/kg}$ ）によるモルモット腓腹筋の筋弛緩に対して、本薬（ $0.5 \mu\text{mol/kg}$ ）、ネオスチグミン¹²⁾（ $0.165 \mu\text{mol/kg}$ ）及び生理食塩水

¹²⁾ ネオスチグミンのコリン様作用を軽減するために、ネオスチグミン投与 1 分前にアトロピンが投与された。

投与後の単収縮高の 90 %回復時間は、それぞれ 6.1 ± 1.2 、 16.4 ± 4.1 及び 19.6 ± 1.5 分であった。

種々の筋弛緩薬による単収縮高の 90 %筋弛緩に対して、本薬 ($0.46 \mu\text{mol/kg}$) 投与後及び自然回復¹³⁾による 90 %回復時間は、ステロイド系筋弛緩薬であるロクロニウムで 0.63 ± 0.07 及び 5.13 ± 0.54 分、ベクロニウムで 0.97 ± 0.08 及び 21.15 ± 3.21 分、パンクロニウムで 0.78 ± 0.10 及び 13.91 ± 3.39 分であったが、非ステロイド系筋弛緩薬であるスキサメトニウムでは 9.35 ± 1.75 及び 7.98 ± 0.90 、*d*-ツボクラリンでは 10.44 ± 2.48 及び 8.91 ± 0.72 分であった。

⑤ 麻酔下ネコ脛骨筋を用いた *in vivo* 試験

ロクロニウムによるネコ脛骨筋の単収縮高の 90 %筋弛緩に対して、本薬 ($0.46 \mu\text{mol/kg}$) 及び生理食塩水投与後の単収縮高の 90 %回復時間は、それぞれ 2.2 ± 0.5 及び 9.2 ± 2.9 分であり、ネオスチグミン ($0.0801 \mu\text{mol/kg}$)¹²⁾及び生理食塩水投与後では、それぞれ 4.8 ± 1.4 及び 8.4 ± 1.9 分であった。

⑥ 麻酔下サル母指内転筋を用いた *in vivo* 試験

ロクロニウムによるサル母指内転筋の単収縮高の 90 %筋弛緩に対して、本薬 ($0.46 \mu\text{mol/kg}$) 及び生理食塩水投与後の単収縮高の 90 %回復時間は、それぞれ 2.9 ± 1.3 及び 16.5 ± 3.5 分であり、ネオスチグミン ($0.132 \mu\text{mol/kg}$)¹²⁾及び生理食塩水投与後では、それぞれ 6.2 ± 1.0 及び 10.2 ± 1.3 分であった。

種々の筋弛緩薬によるサル母指内転筋の TOF 刺激¹⁴⁾による T_1 の 90 %筋弛緩に対して、本薬 (0.23 及び $0.46 \mu\text{mol/kg}$) 投与後並びに自然回復¹³⁾による T_4/T_1 比が 0.9 に回復するまでの時間 (T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間) は、ロクロニウムでそれぞれ 3.7 ± 1.6 及び 1.9 ± 0.5 並びに $14.5 \pm 1.1 \sim 15.4 \pm 2.2$ 分、ベクロニウムでそれぞれ 16.5 ± 4.1 及び 4.4 ± 0.6 並びに $23.1 \pm 1.8 \sim 25.0 \pm 2.8$ 分、3-OH-ベクロニウムでそれぞれ 2.5 ± 0.5 及び 2.5 ± 0.9 並びに $18.6 \pm 2.3 \sim 19.0 \pm 3.6$ 分、パンクロニウムでそれぞれ 31.2 ± 6.3 及び 19.7 ± 7.0 並びに $34.2 \pm 4.9 \sim 37.6 \pm 5.6$ 分であった。

ロクロニウム、ベクロニウム又はパンクロニウム ($5 \times \text{ED}_{90}$: 0.80 ± 0.02 、 0.07 ± 0.004 又は $0.055 \pm 0.003 \mu\text{mol/kg}$) によるサル母指内転筋の筋弛緩に対して、本薬 ($1.15 \mu\text{mol/kg}$) 及び生理食塩水投与後の T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間は、ロクロニウムでそれぞれ 7.9 ± 1.8 及び 28.2 ± 3.4 分、ベクロニウムでそれぞれ 48.6 ± 8.3 及び 49.0 ± 4.7 分、パンクロニウムでそれぞれ 89.0 ± 6.7 及び 101.4 ± 6.7 分であった。

ヒトにおける $2 \times \text{ED}_{90}$ ¹⁵⁾ のロクロニウム又はベクロニウム (0.984 又は $0.157 \mu\text{mol/kg}$) によるサル母指内転筋の筋弛緩に対する本薬及び生理食塩水投与後の T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間は、ロクロニウムに対して、本薬 0.918 及び $1.836 \mu\text{mol/kg}$ でそれぞれ 8.4 ± 2.1 及び 5.5

¹³⁾ 生理食塩水は投与されず、筋弛緩薬の持続注入停止時点を起点として筋弛緩からの回復時間が算出された。

¹⁴⁾ TOF 刺激 (Train of Four; 4 回連続する持続時間 0.2 msec、頻度 2Hz の矩形波最大上刺激) による 1 番目及び 4 番目の刺激に対する筋収縮反応の振幅 (それぞれ T_1 及び T_4) の高さの比を T_4/T_1 として筋弛緩の深度を表し、完全な筋弛緩の回復では T_4/T_1 比は約 1.0 を示す。

¹⁵⁾ ヒトにおける ED_{90} は公表文献 (ロクロニウム: Agoston S et al, *Anesth Rianim*, 27: 31-48, 1986、ベクロニウム: Bowman WC et al, *Excerpta Medica*, 182-193, 1990) をもとに設定された。

±0.6分、生理食塩水で28.6±2.0分であり、ベクロニウムに対して、本薬1.836、3.672及び14.688 µmol/kgでそれぞれ74.1±6.4、66.8±13.8及び8.1±0.8分、生理食塩水で80.4±8.3分であった。

2) γ -シクロデキストリン類縁物質の効力を裏付ける試験 (4.2.1.1.2)

原薬又は製剤の規格及び試験方法(「2. 品質に関する資料」の項参照)において、本薬とともに有効成分として扱われている類縁物質 Org48302 及び [REDACTED] 18種類の類縁物質(類縁物質 A*、Org48301、類縁物質 B*、類縁物質 C*、類縁物質 D*、類縁物質 K-1*、類縁物質 E*、類縁物質 F*、類縁物質 G*、類縁物質 H*、類縁物質 I*、類縁物質 J*、類縁物質 L-1*、類縁物質 N*、類縁物質 M-1*、類縁物質 K-2*、類縁物質 M-2*及び類縁物質 L-2*)のうち、試験に供する十分な量の精製が困難であった類縁物質 M-2*及び類縁物質 L-2*を除く 17種類の類縁物質について効力を裏付ける試験が検討された¹⁶⁾。

等温マイクロカロリメトリー法による類縁物質 Org48302 とロクロニウム及びベクロニウムとの K_a 値は、8.21±0.12 及び 4.68±0.34×10⁶ M⁻¹であり、その他の類縁物質とロクロニウム及びベクロニウムとの K_a 値は、それぞれ 0.18±0.01~124.72±44.06 及び 0.10±0.01~59.60±11.71×10⁶ M⁻¹であった。

in vitro 摘出マウス片側横隔膜におけるロクロニウム (EC₉₀: 3.6 µM) 及びベクロニウム (EC₁₀₀: 1.0 µM) による筋弛緩に対する類縁物質の拮抗作用の EC₅₀ は、Org48302 でそれぞれ 1.24±0.16 及び 1.04±0.06 µM であり、ベクロニウムに対する類縁物質 K-1*、類縁物質 J*、類縁物質 N*及び類縁物質 K-2*の拮抗作用は弱く EC₅₀ は算出されなかったが、その他の類縁物質ではそれぞれ 0.56±0.09~5.77±0.46 及び 0.27±0.03~4.38±0.35 µM であった。ロクロニウム及びベクロニウムに対する Org48302 の最大拮抗率は、それぞれ 98.2±4.1 及び 74.9±3.9%であった。

in vivo モルモット腓腹筋におけるロクロニウム (3×ED₉₀: 0.4 µmol/kg) による筋弛緩に対して、種々の類縁物質(いずれも 0.5 µmol/kg) 投与後の単収縮高の90%回復時間は、Org 48302 で 3.3±1.3分、その他の類縁物質では 0.9±0.2~26.3±6.9分であった。

本薬及び Org48302 の混合物(本薬 : Org48302 の混合比 = 80 : 20) は、ロクロニウム (EC₉₀: 3.6 µM) による *in vitro* マウス片側横隔膜の筋弛緩並びにロクロニウム (3×ED₉₀: 0.4 µmol/kg) 及びベクロニウム (4×ED₉₀: 0.06 µmol/kg) による *in vivo* モルモット腓腹筋の筋弛緩に対して、本薬単独と同程度の拮抗作用並びに回復時間を示した。

3) ロクロニウムによる筋弛緩を本薬で拮抗した後の非ステロイド系筋弛緩薬の作用 (4.2.1.1.1)

in vitro 摘出マウス片側横隔膜において、ロクロニウム (EC₁₀₀: 4.0 µM) による筋弛緩を本

¹⁶⁾ 類縁物質 N*、類縁物質 M-1*及び類縁物質 K-2* (いずれも7ナトリウム塩) は本申請後に構造決定され、それぞれ塩形態が異なる類縁物質 N* (5ナトリウム塩)、類縁物質 M-1* (遊離酸) 及び類縁物質 K-2* (1ナトリウム塩) を用いて抗力を裏付ける試験が実施されたが、等温マイクロカロリメトリー法によるベクロニウムに対する親和性及び麻酔下モルモット腓腹筋標本を用いた *in vivo* 試験については検討されていない。

薬 (4.0 μM) で完全に拮抗させた後、非ステロイド系筋弛緩薬であるスキサメトニウムにより再発させた筋弛緩作用の EC_{50} は $8.35 \pm 1.39 \mu\text{M}$ であり、脱分極性筋弛緩薬のみが投与された対照群¹⁷⁾ (23.51 ± 4.10) と比べてスキサメトニウムの筋弛緩作用は増大した。

in vivo 麻酔下モルモット腓腹筋において、ロクロニウム ($3 \times \text{ED}_{90}$: 0.43 $\mu\text{mol/kg}$) による筋弛緩を本薬 (0.5 $\mu\text{mol/kg}$) で完全に拮抗させた後、スキサメトニウム ($2 \times \text{ED}_{90}$: 0.65 $\mu\text{mol/kg}$) により再発させた筋弛緩作用の発現時間は 3.0 ± 0.2 分であり、対照群¹⁷⁾ (1.2 ± 0.5 分) と比べて発現時間の延長が認められた。

4) 本薬の筋弛緩作用に及ぼす影響を検討した試験 (4.2.1.1.1)

① マグネシウムの影響

in vitro 摘出マウス片側横隔膜において、ロクロニウム (EC_{100} : 4.0 μM) による筋弛緩を本薬 (3.9 μM) で完全に拮抗させた後、緩衝液中のマグネシウム濃度を 3.5 mM 増加させると筋弛緩が再発した (単収縮高はベースラインの $12.0 \pm 6.9\%$) が、高用量の本薬 (5.6~19.0 μM) で拮抗させた場合にはマグネシウム濃度を増加させても筋弛緩の再発は認められなかった (単収縮高はベースラインの $60.0 \pm 4.0 \sim 73.7 \pm 0.9\%$)。

in vivo 麻酔下モルモット腓腹筋において、ロクロニウム ($3 \times \text{ED}_{90}$: 0.43 $\mu\text{mol/kg}$) による筋弛緩を本薬 (0.33 及び 0.66 $\mu\text{mol/kg}$) で完全に拮抗させた後、硫酸マグネシウム (720 $\mu\text{mol/kg}$) を静脈内投与すると筋弛緩が再発し (単収縮高は、それぞれベースラインの 2.1 ± 1.3 及び $18.5 \pm 6.5\%$)、硫酸マグネシウム投与後の単収縮高の 90%回復時間は、それぞれ 34.4 ± 1.8 及び 13.2 ± 3.2 分であった。

② 抗生物質の影響

in vitro 摘出マウス片側横隔膜において、ロクロニウム (EC_{100} : 4.0 μM) による筋弛緩を本薬 (3.9 μM) で完全に拮抗させた後、ネオマイシン又はストレプトマイシン (いずれも 300 μM) を添加すると筋弛緩が再発したが (T_4/T_1 比¹⁴⁾ は、それぞれ 0.51 ± 0.07 又は 0.56 ± 0.06)、高用量の本薬 (5.4 μM) で拮抗させた場合には、ネオマイシン又はストレプトマイシン添加による筋弛緩の再発は認められなかった (T_4/T_1 比は、それぞれ 0.97 ± 0.09 又は 0.96 ± 0.02)。

in vivo 麻酔下モルモット腓腹筋におけるロクロニウム ($3 \times \text{ED}_{90}$: 0.43 $\mu\text{mol/kg}$) による筋弛緩を本薬 (0.31 及び 0.63 $\mu\text{mol/kg}$) で完全に拮抗させた後、ネオマイシン (40 $\mu\text{mol/kg}$) を静脈内投与すると筋弛緩が再発し (単収縮高は、それぞれベースラインの 10.2 ± 6.3 及び $50.2 \pm 11.3\%$)、ネオマイシン投与後の単収縮高の 90%回復時間は 12.4 ± 0.4 及び 3.9 ± 0.9 分であった。

③ 酸塩基平衡の影響

in vivo モルモット腓腹筋におけるロクロニウム (ED_{90} : 0.155 $\mu\text{mol/kg}$) による筋弛緩に対して、呼吸性アシドーシス又はアルカローシス (換気回数 20 及び 100 回/min)、代謝性アシドーシス又はアルカローシス (0.6 M 乳酸又は 0.6 M 炭酸水素ナトリウムを 250 $\mu\text{L/min}$ で静脈内持続投与) の条件下での本薬 (0.46 $\mu\text{mol/kg}$) の単収縮高の 90%回復時間に対する影

¹⁷⁾ 対照群ではロクロニウム及び本薬の代わりに蒸留水が 2 回投与された。

響は認められなかった。

④ 腎血流量減少による影響

in vivo 片側腎動脈結紮モルモット腓腹筋におけるロクロニウムによる単収縮高の 90 %筋弛緩に対して、本薬 (0.069、0.23 及び 0.46 $\mu\text{mol/kg}$) 投与後の単収縮高の 90 %回復時間は、無処置モルモット腓腹筋と比べて大きな差は認められなかった。

in vivo 両側腎動脈結紮ネコ脛骨筋において、ロクロニウム ($2 \times \text{ED}_{90}$: 0.82 $\mu\text{mol/kg}$) による筋弛緩に対して、本薬 (2.3 $\mu\text{mol/kg}$) 投与後及び自然回復¹³⁾による単収縮高の 90 %回復時間は、それぞれ 4.6 ± 0.2 及び 31.2 ± 5.3 分であった。

(2) 副次的薬理試験

1) 本薬の副次的薬理試験 (4.2.1.1.1)

in vitro 摘出マウス片側横隔膜神経筋標本及び摘出マウス輸精管標本における定電流のフィールド刺激による単収縮高、ラット大動脈リング標本におけるアドレナリン ($10^{-10} \sim 10^{-5}$ M)、ノルアドレナリン ($10^{-10} \sim 10^{-5}$ M)、セロトニン ($10^{-8} \sim 10^{-4}$ M)、ドパミン ($10^{-8} \sim 10^{-4}$ M) 及びヒスタミン ($10^{-5} \sim 10^{-2}$ M) による収縮、モルモット二次気管支リング標本におけるアセチルコリン ($10^{-8} \sim 10^{-3}$ M) 及びヒスタミン ($10^{-7} \sim 10^{-3}$ M) による収縮に対して、本薬 (36 μM) による影響は認められなかった。

in vitro 摘出ラット腸骨動脈において、本薬 (3~100 μM) は静止緊張力及び定電流のフィールド刺激による筋の単収縮に影響を及ぼさなかった。*in vitro* モルモット摘出右心房標本の自発的拍動に対して、本薬 (0.1~100 μM) は影響を及ぼさず、アセチルコリン ($10^{-9} \sim 10^{-4}$ M) 又はメタコリン ($10^{-8} \sim 10^{-4}$ M) による心拍数の減少に対して、本薬 (72 μM) による影響は認められなかった。

in vivo 麻酔下ラット、麻酔下モルモット、麻酔下ネコ及び麻酔下サルを用いた効力を裏付ける試験 (「(1) 効力を裏付ける試験、1) 本薬の効力を裏付ける試験」の項参照) において、本薬による血圧及び心拍数に対する影響は認められなかった。

2) γ -シクロデキストリン類縁物質の副次的薬理試験 (4.2.1.1.2)

in vivo 麻酔下モルモットを用いた効力を裏付ける試験 (「(1) 効力を裏付ける試験、2) γ -シクロデキストリン類縁物質の効力を裏付ける試験」の項参照) において、Org 48302 を含む 14 種類の類縁物質 (いずれも 0.5 $\mu\text{mol/kg}$) による血圧及び心拍数に対する影響は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に及ぼす影響 (4.2.1.3.1、4.2.1.3.2、4.2.1.3.3)

イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位 (刺激頻度: 1 及び 0.33 Hz) に対して、本薬 (0.276~1,500 μM) 及び類縁物質 Org 48302 (15~1,500 μM) は、いずれも 150 μM 以上で活動電位持続時間を延長したが、いずれも 10 %以下の延長であり、早期後脱分極及び遅延後脱分

極は認められなかった。

2) hERG チャネルの末尾電流に及ぼす影響 (4.2.1.3.5)

hERG-1 を発現させたヒト胎児腎細胞由来細胞 (HEK-293 細胞) において、本薬 (1,500 μM) は hERG 末尾電流を $22 \pm 2\%$ 阻害した¹⁸⁾。

3) 麻酔下イヌにおける心血管への影響 (4.2.1.3.6)

ロクロニウム (1.8 mg/kg) により筋弛緩させた麻酔下イヌにおいて、本薬 25 mg/kg 投与 1 分後に一過性の心拍数及び冠血流量の軽度増加並びに冠血管抵抗の低下が認められたが、同様の所見はロクロニウム単独投与後にも認められ、本薬 250 mg/kg 投与後には認められなかった。また、本薬 250 mg/kg 投与 5 分後に軽度で一過性の QTc の延長 (QTcBazzet 及び QTcFridericia でいずれも 6.9% の延長) が認められた¹⁹⁾。

4) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.7)

覚醒ラットにおいて、本薬 (4.6、23 及び 92 mg/kg) による呼吸数、1 回換気量、呼気量、肺気流抵抗、吸気時間、呼気時間、弛緩時間、最大吸気流量、最大呼気流量、吸気終末休止期及び呼気終末休止期に対する影響は認められなかった。

5) 自発運動及び体温に及ぼす影響 (4.2.1.3.8)

ラットにおいて、本薬 (20、100 及び 500 mg/kg) による機能観察バッテリー (神経行動学的所見及び臨床所見)、自発運動及び体温に対する影響は認められなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験 (4.2.1.4.1)

1) 等温マイクロカロリメトリー法による検討

等温マイクロカロリメトリー法による本薬と種々の薬物との K_a 値は、ラロキシフェンで $15.70 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ であったが、アセトアミノフェン、ドキシサイクリン、レミフェンタニル、スピロラクトン、ナロキソン、アトロピン、カンレノ酸、ドブタミン、メチルプレドニゾロン及びガベキサートに対する親和性はほとんど認められなかった (K_a 値は $0.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ 以下)。

2) *in vitro* 摘出マウス片側横隔膜神経筋標本を用いたラロキシフェンとの相互作用

摘出マウス片側横隔膜において、ロクロニウム又はベクロニウム (EC_{100} : 4.0 又は 1.0 μM) による筋弛緩を本薬 (それぞれ 2.8 又は 2.0 μM) で完全に拮抗させた後、ラロキシフェン (7.0 μM ²⁰⁾) を添加すると、ロクロニウムでは筋弛緩の再発は認められなかったが、ベクロニウムでは筋弛緩の再発が認められた。また、ラロキシフェン存在下及び非存在下におけるロクロニウム又はベクロニウムによる筋弛緩作用の EC_{50} は、ロクロニウムでそれぞれ $4.53 \pm$

¹⁸⁾ 灌流液の浸透圧が高くなるため、本薬 1,500 μM 以上の用量は検討できず、 IC_{50} は算出できなかった。なお、本薬 1,500 μM は、ヒトに本剤 2、4 及び 16 mg/kg を投与したときの最高血漿中濃度 (25、50 及び 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、日本人及び外国人健康成人に本剤 1~16 mg/kg を投与したとき <5.3.3.3.1: 19.4.102 試験> の最高血漿中濃度を投与量で規格化した平均最高血漿中濃度 $11.1 (\mu\text{g}/\text{mL}) / (\text{mg}/\text{kg})$ を用いて保守的に算出された値) のそれぞれ 120、60 及び 15 倍に相当する。

¹⁹⁾ 本薬 250 mg/kg 投与時のイヌにおける最高血漿中濃度は約 2,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1 mM) であり、ヒトに 2、4 及び 16 mg/kg を投与したときの最高血漿中濃度のそれぞれ約 80、40 及び 10 倍に相当する。

²⁰⁾ ラロキシフェンの溶解度が低いため、実際の緩衝液中のラロキシフェン濃度は 1.7~2.2 μM であったが、これはヒトにおける最高血漿中濃度 (約 3.5 nM) と比べて 480 倍以上高値であった。

0.18 及び $5.29 \pm 0.24 \mu\text{M}$ 、ベクロニウムでそれぞれ 0.82 ± 0.01 及び $1.7 \pm 0.07 \mu\text{M}$ であった。

3) *in vitro* 摘出マウス片側横隔膜神経筋標本を用いたアセトアミノフェン、ドキシサイクリン、レミフェンタニル、スピロラクトン及びカルバコールとの相互作用

摘出マウス片側横隔膜において、ロクロニウム (EC_{100} : $4.0 \mu\text{M}$) による筋弛緩を本薬 ($2.8 \mu\text{M}$) でほぼ完全に拮抗 (単収縮高はベースラインの $77.7 \pm 8.8 \sim 89.4 \pm 3.0 \%$) させた後、高用量のアセトアミノフェン ($4,000 \mu\text{M}$)、ドキシサイクリン ($100 \mu\text{M}$)、レミフェンタニル ($1 \mu\text{M}$) 及びスピノラクトン ($7.5 \mu\text{M}$) を添加しても筋弛緩の再発は認められなかった。

摘出マウス輸精管において、レミフェンタニル ($0.1 \mu\text{M}$) による筋弛緩 (単収縮高はベースラインの $21.3 \pm 3.1 \%$) に対して、本薬 ($100 \mu\text{M}$) は拮抗しなかったが、ナロキソン ($0.1 \mu\text{M}$) では部分的な拮抗が認められた (単収縮高はベースラインの $62.1 \pm 2.6 \%$)。また、レミフェンタニルによる筋弛緩をナロキソンで拮抗 (単収縮高はベースラインの $71.6 \pm 1.6 \%$) した後、本薬 ($100 \mu\text{M}$) を添加すると筋弛緩の再発が認められた (単収縮高はベースラインの $54.5 \pm 3.6 \%$)。

摘出ラット気管リングにおいて、カルバコール ($30 \mu\text{M}$ 、本邦未承認) による筋収縮に対して、アトロピン (30 nM) は拮抗したが、本薬 ($100 \mu\text{M}$) による影響は認められなかった。また、アトロピンのカルバコールによる筋収縮の拮抗に対する本薬の影響は認められなかった。

4) *in vivo* 麻酔下ラット腓腹筋標本を用いたレミフェンタニル、ナロキソン、ドブタミン、カンレノ酸、メチルプレドニゾロン及びガベキサートとの相互作用

麻酔下ラット腓腹筋において、ベクロニウム²¹⁾ (0.2 mg/kg/min 、15 分間) による筋弛緩を本薬 (3.00 mg/kg) でほぼ完全に拮抗 (単収縮高はベースラインの $57.9 \pm 16.5 \sim 90.2 \pm 6.5 \%$) させた後、レミフェンタニル ($100 \mu\text{g/kg/min}$)、ナロキソン (5 mg/kg)、ドブタミン (4 mg/kg の後 2 mg/kg/min)、カンレノ酸 (0.1 mg/kg/min) 及びメチルプレドニゾロン (20 mg/kg) の静脈内投与 (急速又は 25 分間持続注入) により筋弛緩の再発は認められず²²⁾、筋弛緩からの回復に明らかな影響は認められなかった。

麻酔下ラット腓腹筋において、ベクロニウム ($3 \times \text{ED}_{90}$: $1.25 \mu\text{mol/kg}$) による筋弛緩に対して、ガベキサート (1.5 mg/kg/h)、本薬 ($1.84 \mu\text{mol/kg}$)、本薬とガベキサートの併用及び生理食塩水を静脈内投与した後の T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間は、それぞれ 8.45、1.21、1.37 及び 11.73 分であり、本薬のベクロニウムの筋弛緩に対する拮抗作用にガベキサートによる影響は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序及び結合親和性について

機構は、本薬の包接機序について申請者に説明を求めた。

²¹⁾ *in vivo* 試験における相互作用は、本薬に対する親和性がロクロニウムと比べて低いベクロニウムを用いて検討された。

²²⁾ メチルプレドニゾロン投与により 4 例中 2 例で、短時間で軽度の筋弛緩の再発 (単収縮高の低下は平均 17%) が認められたが、群全体で筋弛緩の回復時間に及ぼす顕著な影響は認められなかった。

申請者は、シクロデキストリンの包接体形成において重要な要素は、ファンデルワールス力及び疎水性相互作用であり、分子間に作用するファンデルワールス力は、包接される分子とシクロデキストリン内部の空洞環のサイズ及び形態の相補性に依存し、疎水性相互作用は、相互作用に関与する疎水性部位の面積に依存することを説明した。その上で申請者は、本薬はロクロニウムに対する拮抗薬として開発されており、ロクロニウムのステロイド環全体を疎水性部分に包み込むように γ -シクロデキストリンの各糖分子にチオプロピオン酸側鎖を付加して空洞を深くし、同時にチオプロピオン酸側鎖先端のカルボン酸の負電荷がロクロニウムの四級アンモニウムと静電的に結合することにより、1対1の強固な複合体 (Ka 値: 本薬 $15.1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ 、 γ -シクロデキストリン $0.0132 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) を形成していることを説明した。

機構は、ロクロニウム以外の化合物との結合親和性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ロクロニウムと分子サイズ及び形状が類似し、正電荷イオンを有する化合物は、ロクロニウムと同様に本薬と包接体を形成する可能性があり、そのような条件に合致する薬物としてベクロニウム及びパンクロニウム (Ka 値: 8.8 及び $2.6 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) があるが、パンクロニウムについては、ロクロニウム及びベクロニウムと比べて本薬との結合親和性 (Ka 値) が低く、海外第Ⅱ相試験 (19.4.207 試験) において本薬の拮抗作用は統計学的に有意な用量反応性を示さなかったことから、開発を行わなかったことを説明した。また申請者は、本薬のベクロニウムに対する結合親和性はロクロニウムと比べて低く、麻酔下サル母指内転筋を用いた *in vivo* 試験 (4.2.1.1.1) において、緊急時の拮抗を想定し、臨床用量 (ヒト $2 \times \text{ED}_{90}$) のロクロニウム及びベクロニウム投与3分後に本薬を投与したとき、ロクロニウムでは T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間の短縮が認められたが、ベクロニウムでは認められなかったことを説明し、その理由として、神経筋接合部における筋弛緩薬の受容体占有率が 70~80%を上回ると急激な筋弛緩が生じると考えられており (Paton WD et al, *J physiol (Lond)*, 191: 59-90, 1967)、その付近では血漿中の遊離筋弛緩薬のわずかな変化が筋弛緩状態を大きく変化させるため、高濃度のベクロニウム又はロクロニウム存在下では、本薬の両剤に対する結合親和性の違いが影響したと考えていることを説明した。

機構は、生体内における本薬の作用部位について申請者に説明を求めた。

申請者は、PK/PD モデルを用いた検討 (Nigrovic V et al, *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 34: 771-788, 2007) から、臨床で認められるような本薬の速い回復時間は、本薬が血漿中のみならず筋肉の細胞間質中に拡散して包接体を形成すると仮定した場合に得られること、しかしながら本薬がシナプス間隙と間質液を隔てるシュワン細胞膜を透過するか否かは不明であり、シナプス間隙における包接体の形成は確認できていないことを説明した。

機構は、以上について了承した。

(2) 薬力学的相互作用及び筋弛緩に及ぼす影響について

機構は、本薬の包接体形成に係る薬物相互作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、包接体形成に係る薬物相互作用として、ステロイド系筋弛緩薬以外の薬物の「包接体形成 (capturing)」による当該薬物の効果減弱と、本薬に対する親和性及び血漿中濃度が高い薬物の「置換 (displacement)」による筋弛緩の再発が考えられることを説明した。その上で申請者は、包接体形成に関して、300 種類以上の本剤と臨床的に併用される可能性のある薬物及びステロイド受容体に作用する薬物 (ステロイド骨格の有無を問わない) について等温マイクロカロリー法による結合親和性を検討し、そのうち K_a 値がカットオフ値²³⁾ ($0.025 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) を超える薬物について PK/PD モデルを用いたシミュレーションを行ったところ、ホルモン性経口避妊薬 (エトノゲストレル<本邦未承認>の K_a 値: $2.86 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ 、血漿中濃度-時間曲線下面積<AUC>の推定減少率: 34 %) については臨床的に影響を及ぼす可能性が否定できなかったことを説明した。また申請者は、置換に関して、下図のとおり、薬物の K_a 値及び最高血漿中濃度 (C_{\max}) をもとに、PK/PD モデルを用いたシミュレーション結果から予測される T_4/T_1 比が 0.9 以下となる臨界線を越える薬物について検討したところ、トレミフェン、フシジン酸及びフルクロキサシリン (本邦未承認) については臨床的に影響を及ぼす可能性が否定できなかったこと、そのうち本邦において承認されている薬剤に関して、フシジン酸を含有する医薬品は外用剤 (フシジンレオ[®]軟膏 2%) のみであり、フシジン酸ナトリウムの皮膚透過率が 2 % (Vickers CF, *Br J Dermatol*, 81: 9022-908, 1969) であることを考慮すると、本剤と薬物相互作用を生じる可能性は極めて低いと考え、臨床的な影響が否定できないトレミフェンに関して使用上の注意「相互作用」の項において注意喚起することが適切と判断したことを説明した。

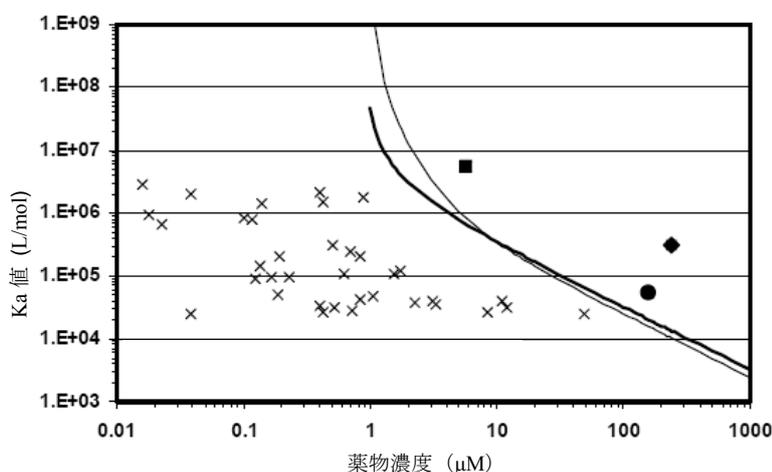


図 本剤と併用される可能性のある薬物の最高血漿中濃度と K_a 値
 (■: トレミフェン、●: フルクロキサシリン、◆: フシジン酸、×: 解析を行った他の薬剤。
 曲線はシミュレーションによりロクロニウム<太線>又はベクロニウム<細線>の
 再解離により T_4/T_1 比が 0.9 となる場合の臨界線)

また申請者は、ホルモン性経口避妊薬以外の内因性及び外因性ステロイドホルモン (アルドステロン、プロゲステロン、エストラジオール、テストステロン、コルチゾール、コ

²³⁾ マイクロカロリー法による結合親和性と *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床薬力学的相互作用試験 (4.2.1.4.1) における影響の関係をもとに当該カットオフ値が決定された。

ルチゾン及びメチルプレドニゾロン) については、等温マイクロカロリメトリー法による本薬との K_a 値はいずれも低値であるため、包接体形成によりこれらのステロイドホルモンの有効性が減弱する可能性は低く、ラット及びイヌ 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.4 及び 4.2.3.2.6) 並びにラット及びウサギ生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1.1、4.2.3.5.2.1、4.2.3.5.2.2、4.2.3.5.3.1 及び 4.2.3.5.3.3) において、内因性ステロイドホルモン活性に影響したと考えられる副腎への影響、流産、受胎能の低下等、血漿中テストステロン及びエストラジオール濃度への影響は認められなかったことを説明した。

機構は、筋弛緩の再発を起こす可能性のある薬剤について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ロクロニウム又はベクロニウムによる筋弛緩を本薬で完全に拮抗させた場合であっても、神経筋接合部における筋弛緩薬の受容体占有率は 70 %程度を占めていると考えられるため(「(1) 本薬の作用機序及び結合親和性について」の項参照)、マグネシウムやアミノグリコシド系抗生物質等の投与により、神経筋接合部のアセチルコリンの放出が抑制されると筋弛緩の再発が生じる可能性があるが、高用量の本薬により筋弛緩薬の受容体占有率をさらに低下させた場合には筋弛緩の再発を予防できる可能性があること(「<提出された資料の概略>、(1) 効力を裏付ける試験、4) 本薬の筋弛緩作用に及ぼす影響を検討した試験」の項参照)、国内外の臨床試験において、マグネシウムが投与された 68 例のうち²⁴⁾、神経筋弛緩の遷延に関連する有害事象若しくは神経筋モニター上で再クラーレ又は筋弛緩作用の遷延が認められた症例はいなかったことを説明した。また申請者は、筋弛緩状態に影響を及ぼす薬剤については広く知られており(武田純三監修、ミラー麻酔科学、東京、メディカル・サイエンス・インターナショナル株式会社: 383-452, 2007)、筋弛緩薬の添付文書において注意喚起がなされていること、臨床では本剤の用法・用量を遵守し、筋弛緩状態を適切にモニタリングすることにより、筋弛緩の再発を回避できると考えていることを説明した。なお申請者は、使用上の注意「重要な基本的注意」の項において、筋弛緩モニターの使用を促すとともに、手術後に筋弛緩作用を増強する薬剤を併用する際には、ロクロニウム又はベクロニウムの添付文書の「相互作用」の項を参照し、筋弛緩の再発に注意するよう注意喚起することを説明した。

機構は、本剤と薬理学的に予測される薬物相互作用について適切な注意喚起がなされていると判断し、申請者の説明を了承した。

(ii) 薬物動態試験の概要

<提出された資料の概略>

ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びネコにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。投与量は遊離酸として示されている。血漿中の本薬(未変化体)、有効成分のひとつである類縁物質 Org48302(「2. 品質に関する資料」の項参照)及びロクロニウム濃度は液体クロマトグラフィー質量分析計(LC-MS)を用いてバリデートされた

²⁴⁾ アミノグリコシド系抗生物質については、国内外の臨床試験において併用禁止薬と設定されたため、投与された症例はいなかった。

方法²⁵⁾で測定された（定量下限: 未変化体はラット 183~7,130 ng/mL、ウサギ 2,000 ng/mL、イヌ 91.6~1,000 ng/mL、ネコ 410 ng/mL、Org48302 はラット 200 ng/mL、ロクロニウムはイヌ 9.56~100 ng/mL、ネコ 19.1 ng/mL）。¹⁴C 標識体（本薬）を用いた試験における放射能濃度は液体シンチレーションカウンターによって測定された（定量下限:バックグラウンド値の2倍）。なお、これらの分析方法では包接体と非包接体を分離定量できないため、薬物動態パラメータは、すべての未変化体、類縁物質 Org48302 又はロクロニウム濃度で示され、特に記載のない限り、平均値 ± 標準偏差で示されている。また、本薬の投与量は、特に記載のない限り、遊離酸として示されている。

(1) 吸収

雌雄ラットに本薬（類縁物質 Org48302 を ■ %含有する原薬ロット AE) 120、500 及び 2,000 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体及び Org48302 の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、性差は認められず、本薬と Org48302 の消失半減期 ($t_{1/2}$) は、投与量によらずほぼ一定であり、両化合物間で大きな違いは認められなかった (4.2.2.2.1)。

表 ラットに単回静脈内投与したときの血漿中未変化体及び Org48302 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量					
	本薬: 120 mg/kg (Org48302 : ■ mg/kg)		本薬: 500 mg/kg (Org48302 : ■ mg/kg)		本薬: 2,000 mg/kg (Org48302 : ■ mg/kg)	
未変化体	雄	雌	雄	雌	雄	雌
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	156	175	665	744	4,699	3,581
$t_{1/2}$ (h)	0.37	0.44	0.45	0.72	0.50	0.46
CL (L/h/kg)	0.77	0.69	0.75	0.67	0.43	0.56
V (L/kg)	0.41	0.43	0.49	0.70	0.31	0.37
Org48302	雄	雌	雄	雌	雄	雌
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	12.7	13.9	54.4	62.8	438	339
$t_{1/2}$ (h)	0.39	0.33	0.36	0.61	0.69	0.40
CL (L/h/kg)	0.57	0.52	0.55	0.48	0.27	0.35
V (L/kg)	0.32	0.25	0.29	0.42	0.27	0.21

n=2: 雌雄各 6 例に投与し、各測定時点で 2 例から採血した。

雌雄ラットに ¹⁴C 標識体（本薬）8 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度の AUC_{last} は雄及び雌でそれぞれ 12.17 及び 17.44 µg eq·h/g、消失相の消失半減期 ($t_{1/2\beta}$)²⁶⁾ はそれぞれ 15 及び 14 時間、クリアランス (CL)²⁶⁾ はそれぞれ 0.649 及び 0.460 L/h/kg であった。また、雌雄ラットに ³H-ロクロニウム 2 mg/kg を単独で単回静脈内投与、又は ³H-ロクロニウム 2 mg/kg 静脈内投与 5 分後に本薬 8 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能の薬物動態パラメータに性差は認められず、本薬併用時の血漿中放射能の AUC_{last} は ³H-ロクロニウム単独投与時と比べて約 1.5 倍に増加した (4.2.2.5.1)。

雌雄イヌに ¹⁴C 標識体（本薬）8 mg/kg を単回静脈内投与したとき、雌雄の薬物動態パラ

²⁵⁾ モルモットを用いた薬理試験において測定されたロクロニウム濃度については、GLP 下でバリデートされていないが、定量下限 25 ng/mL までの範囲において適切に測定可能であることが確認されている (Epemolu O et al, Rapid Commun Mass Spectrom, 16: 1946-1952, 2002)。

²⁶⁾ 消失速度定数が試験実施計画書に定められた正確な薬物動態パラメータを算出するための基準下で算出できなかったため、消失速度定数及びこれを用いた薬物動態パラメータは概算値として示されている。

メータに大きな差は認められず、雄及び雌の血漿中放射能の AUC_{last} はそれぞれ 31.75 ± 3.55 及び $33.81 \pm 3.36 \mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2\beta}$ ²⁶⁾ はそれぞれ 7.8 及び 8.2 時間、 CL ²⁶⁾ はそれぞれ 0.250 ± 0.027 及び $0.237 \pm 0.017 \text{ L/h/kg}$ であった (4.2.2.5.2)。なお、¹⁴C 標識体 (本薬) をラット及びイヌに投与したときの CL は、公表文献 (Walton K et al, *Food Chem Toxicol*, 42: 261-274, 2004) で報告されている肝及び腎血流量 (それぞれラットで 3.3 及び 2.2 L/h/kg、イヌで 1.9 及び 1.3 L/h/kg) と比べて低値であったが、 GFR (ラットで 0.3 L/h/kg、イヌで 0.4 L/h/kg) と比べてラットでは高く、イヌでは同程度であった。

雌雄イヌにロクロニウム 1.08 mg/kg 及び本薬 2.76 又は 27.6 mg/kg をそれぞれ 3 分割して 30 分間隔で静脈内投与 (本薬はロクロニウム投与 2 分後に投与) したとき、また雌雄ネコにロクロニウム 1.5 mg/kg 及び本薬 2.76 又は 27.6 mg/kg をそれぞれ 3 分割して 30 分間隔で静脈内投与 (本薬はロクロニウム投与 2 分後に投与) したときの血漿中未変化体の薬物動態に、ロクロニウムによる影響は認められなかった (4.2.3.1.9、4.2.3.1.11)。

雌雄ラットに本薬 1.84、7.36 及び 27.6 mg/kg を 1 日 1 回 8 日間反復静脈内投与したとき、薬物動態パラメータに性差は認められず、反復投与 8 日後の投与初日に対する $AUC_{0-\infty}$ の比 (8 日後/初日) は $0.84 \sim 1.23$ ²⁷⁾、 $t_{1/2}$ は $0.21 \sim 0.37$ 時間であり、単回及び反復投与時の血漿中未変化体の薬物動態に大きな違いは認められなかった (4.2.3.2.1)。また、雌雄ラットに本薬 30、120 及び 500 mg/kg を 1 日 1 回 3 週間反復静脈内投与 (4.2.3.2.3)、雌雄イヌに本薬 1.8、7.4 及び 27.6 mg/kg を 2 週間反復静脈内投与 (4.2.3.2.5)、雌雄イヌに本薬 25、80 及び 250 mg/kg を 1 日 1 回 3 週間反復静脈内投与 (4.2.2.2.2) したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータについて検討され、いずれも反復投与による影響は認められなかった。

妊娠 14 日目の白色ウサギに本薬 20、65 及び 200 mg/kg を 1 日 1 回 9 日間反復静脈内投与したとき、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 100.5、403.7 及び 1,400.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった (4.2.3.5.2.2)。

雌雄幼若ラットに本薬 30、120 及び 500 mg/kg を単回及び 1 日 1 回 2 週間反復皮下投与したとき、薬物動態に性差は認められず、反復投与時の血漿中未変化体濃度は単回投与時と比べて低値を示した。この原因は幼若ラットの日齢に伴って GFR が増加した (Zoetis T et al, *Birth Defects Research(part B)*, 68: 111-120, 2003) ためと考察されている (4.2.3.5.4.3)。

雌雄幼若ラットに本薬 30、120 及び 500 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復投与 (2 週間皮下投与後に 2 週間静脈内投与) したとき、薬物動態に性差は認められず、反復静脈内投与後の血漿中濃度の AUC_{0-3hr} はほぼ投与量に伴って増加した (4.2.3.5.4.4)。

雌雄イヌに ³H-ロクロニウム 0.36 mg/kg を単独で単回静脈内投与、又は ³H-ロクロニウム 0.36 mg 静脈内投与 10 分後に本薬 8 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能の薬物動態パラメータに性差は認められず、本薬併用時の血漿中放射能の AUC_{last} は ³H-ロクロニウム単独投与時と比べて約 2 倍に増加し、 CL 及び分布容積 (V_{ss}) はそれぞれ約 1/2 及び 1/3 に低下した (4.2.2.5.2)。

²⁷⁾ 雌ラット 27.6 mg/kg 群では、反復投与後の血漿中未変化体濃度が異常低値を示し、反復投与 8 日後の投与初日に対する $AUC_{0-\infty}$ の比 (8 日後/初日) は 0.14 であった。試験記録を見直した結果、当該群では数日間に亘り薬液調整に誤りがあり、規定より低濃度の薬液が投与されていた可能性があると判断されている。

雄性モルモットに麻酔下で 90 %筋弛緩を維持するようロクロニウム (0.006 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) を 60 分間持続静脈内投与し、ロクロニウム投与開始 30 分後から本薬 (0.1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$) を 30 分間持続静脈内投与したとき、血漿中ロクロニウム濃度は、本薬投与直前、本薬投与 10、20 及び 30 分後でそれぞれ 0.899 ± 0.497 、 1.379 ± 0.472 、 1.640 ± 0.563 及び 1.833 ± 0.501 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、本薬投与により増加した (4.2.1.1.1)。

(2) 分布

雌雄白色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 8 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 25 分後の組織中放射能濃度は、関節 (大腿骨)、骨 (大腿骨)、前立腺 (雄のみ)、膣 (雌のみ)、腎臓、膀胱において高値 ($12.28 \pm 10.54 \sim 27.96 \pm 2.12$ $\mu\text{g eq}/\text{g}$ 、血漿中濃度の 2.02 \sim 4.35 倍) を示し、血漿中放射能濃度は、雄及び雌でそれぞれ 6.45 ± 0.79 及び 6.08 ± 1.16 $\mu\text{g eq}/\text{g}$ であった。投与 168 時間後の放射能濃度は、血漿中では最高値の 1/3,000 未満まで低下したが、脳及び下垂体を除くほとんどの組織において血漿中濃度よりも 10 倍以上高値を示し、腎臓では 691 \sim 732 倍 ($1.38 \pm 0.46 \sim 1.46 \pm 0.25$ $\mu\text{g eq}/\text{g}$)、関節 (大腿骨) 及び骨 (大腿骨) では、5,445 \sim 10,325 倍 ($10.89 \pm 0.59 \sim 20.65 \pm 2.57$ $\mu\text{g eq}/\text{g}$) であった。雌雄白色ラットに ^3H -ロクロニウムを単独で単回静脈内投与、若しくは ^3H -ロクロニウム投与 5 又は 15 分後に本薬を単回静脈内投与したとき、 ^3H -ロクロニウムの組織分布に本薬の影響はほとんど認められなかった。また、雌雄有色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 8 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 及び 168 時間後の有色皮膚と非有色皮膚の組織中濃度に大きな差はなく、眼における放射能濃度は白色ラットに投与した時と比べて大きな差はなかったことから、本薬のメラニン結合性は低いと考察されている (4.2.2.5.1)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 8.6 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 1 \sim 84 日後の種々の部位の骨、切歯及び気管軟骨における放射能濃度の組織 1 g あたりの投与量に対する割合 (放射能結合率) は、投与 1 日後に 1.08 \sim 1.89、0.45 及び 0.03 %、投与 84 日後に 0.27 \sim 0.40、0.004 及び 0.0006 %であった。また、雄性ラットに本薬 8.6 mg/kg 単回静脈内投与後に同量の ^{14}C -標識体 (本薬) を単回静脈内投与したとき、種々の部位の骨、切歯及び組織における放射能含有量は ^{14}C 標識体 (本薬) 8.6 mg/kg のみを単回静脈内投与したときと比べて差は認められなかった (4.2.2.3.4)。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 30、120 及び 400 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 1 日後の骨及び歯における放射能結合率は、投与量の増加に伴って減少した。雌雄ラットに ^{14}C -標識体 (本薬) 30 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内したとき、骨及び歯における放射能結合率は、反復投与 7 日後以降に減少した。幼若、若齢成熟及び高齢ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 30 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 1 日後の骨における放射能結合率は、13.3、2.8 及び 0.4 %と週齢の増加に伴って減少し、歯における放射能結合率も同様であった。また、雌雄若齢成熟ラットに ^{14}C -標識体 (本薬) 30 mg/kg を単回静脈内投与直後にロクロニウム 4 mg/kg (本薬のモル比の約半量) を単回静脈内投与したとき、骨及び臼歯

における放射能結合率は、 ^{14}C 標識体（本薬）単独投与時と比べてそれぞれ約 31~36 %及び 41~67 %低下した（4.2.2.3.5）。

雄性ラットに ^{14}C 標識体（本薬）8.6 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 1、21 及び 84 日後の非脱灰大腿骨及び肩甲骨のマイクロオートラジオグラフィーにより骨中放射能の局在を検討したところ、放射能は皮質骨の骨膜及び骨内膜（又はその付近）、並びに骨梁の骨内膜（又はその付近）に局在し、 ^{14}C 標識体（本薬）投与時に骨形成が活発な部位に放射能は局在し、 ^{14}C 標識体（本薬）投与後生成された骨に放射能の局在は認められなかった（4.2.2.3.6）。

妊娠 11 日及び 16 日のラットに ^{14}C 標識体（本薬）20 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 60 分後における放射能の胚/母動物血漿中濃度比は 0.55 及び 0.04 であった。また、妊娠 10 日及び 16 日のラットに ^3H -ロクロニウム 0.3 mg/kg 投与後 3 分以内に本薬 2 mg/kg を静脈内投与したとき、妊娠 10 日のラットでは ^3H -ロクロニウムの胚又は胎児中への移行量の低下が認められたが、妊娠 16 日のラットでは影響は認められなかった（4.2.2.3.7）。

妊娠ラットに ^{14}C 標識体（本薬）を 30 及び 500 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能の胎児血液/母動物血液比は 0.056 及び 0.024 であった。胎児の放射能は骨に多く分布し、大腿骨において最も高濃度（胎児大腿骨 1 g あたり投与量の最大 0.35 %）の放射能が認められた（4.2.2.3.8）。

妊娠 6~20 日のラットに ^{14}C 標識体（本薬）500 mg/kg/日を 15 日間反復静脈内投与し、最終投与 1、2、4、6 及び 24 時間後にオートラジオグラムを作成したとき、胎児組織で検出された放射能の大部分が骨及び排泄器官（膀胱内容物及び消化管）に局在した（4.2.2.3.9）。

妊娠 10 日及び 17 日のウサギに ^{14}C 標識体（本薬）20 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能はほとんど胎盤を通過しなかった（4.2.2.3.10）。

in vitro において、雄性ラット、ウサギ、ネコ及びイヌ血漿に ^{14}C 標識体（本薬）を 0~125 μM となるように添加したとき、いずれの動物種でも平衡透析法により測定した本薬の血漿タンパクへの結合は認められなかった。また、本薬（0~12.5 μM ）及び ^3H -ロクロニウム（0.24~11.1 μM ）を本薬/ロクロニウム比が 0~1.1 となるよう添加し、平衡透析法により測定した ^3H -ロクロニウムの血漿タンパク結合率は、本薬/ロクロニウム比の増加に伴って低下し、ほぼ等モルとなった時点で 0 %となった（4.2.2.3.1）。

in vitro において、雄性ラット、ウサギ、ネコ及びイヌ血液に ^{14}C 標識体（本薬）を 0~250 μM となるように添加したとき、 ^{14}C 標識体（本薬）の赤血球への結合は認められなかった（4.2.2.3.2）。

雄性ラット肝細胞に ^{14}C 標識体（本薬）を 6 及び 100 μM となるように添加し、4 又は 37°C で 3 時間インキュベーションしたとき、ラット肝細胞への ^{14}C -標識体（本薬）の取り込み量は、4°C でそれぞれ 13 及び 83 pmol/mg protein、37°C でそれぞれ 20 及び 95 pmol/mg protein であった（4.2.2.3.3）。

(3) 代謝

*in vitro*において、ラット肝細胞に¹⁴C標識体(本薬)を6又は100 µMとなるように添加し、37°Cで3時間インキュベーションしたとき、代謝物の生成は認められなかった(4.2.2.3.3)。

雌雄ラット及び雌雄イヌに¹⁴C標識体(本薬)8 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与1時間後の血漿中放射能の約50~80%が未変化体であり、その他2種類の \blacksquare 類縁物質(類縁物質E*及び類縁物質I*)がそれぞれ約 \blacksquare %認められた。投与6~24時間後までの尿中及び糞中に排泄された放射能の約60~90%が未変化体であり、尿中では血漿中と同様の2種類の \blacksquare 類縁物質が認められた。なお、2種類の \blacksquare 類縁物質の一部は試料保存中又は分析中に生成したと考察されている²⁸⁾(4.2.2.5.1、4.2.2.5.2)。

妊娠ラットに¹⁴C標識体(本薬)500 mg/kgを1日1回15日間反復静脈内投与したとき、羊水中の放射性の大部分は未変化体であった(4.2.2.3.9)。

(4) 排泄

雌雄ラット及び雌雄イヌに¹⁴C標識体(本薬)8 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与168時間後までの尿中及び糞中に、ラットではそれぞれ投与放射能の $78.48 \pm 3.36 \sim 78.86 \pm 3.74$ 及び $4.22 \pm 1.06 \sim 6.82 \pm 2.72$ %が排泄され、イヌではそれぞれ投与放射能の $87.20 \pm 2.05 \sim 87.91 \pm 3.11$ 及び $0.33 \pm 0.26 \sim 0.80 \pm 0.06$ %が排泄された。雌雄ラットに³H-ロクロニウム2 mg/kgを単独で単回静脈内投与又は³H-ロクロニウム2 mg/kg静脈内投与5分後に本薬8 mg/kgを単回静脈内投与したとき、また雌雄イヌに³H-ロクロニウム0.36 mg/kgを単独で単回静脈内投与又は³H-ロクロニウム0.36 mg/kg静脈内投与10分後に本薬8 mg/kgを単回静脈内投与したとき、本薬併用時に³H-ロクロニウム単独投与と比べて放射能の尿中排泄率が増加し、イヌにおいて糞中排泄率が減少した(4.2.2.5.1、4.2.2.5.2)。

分娩後9日の授乳ラットに¹⁴C標識体(本薬)20 mg/kgを単回静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与約30分後に最大となり、このときの血漿/乳汁中放射能濃度比は約1であった(4.2.2.5.3)。

<審査の概略>

(1) 骨及び歯における本薬の滞留及び安全性について

機構は、ラットに¹⁴C標識体(本薬)を単回静脈内投与したとき、骨及び歯において放射能が高濃度に分布し、滞留が認められたことから、骨及び歯におけるヒトでの安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬は非石灰化組織には結合せず(4.2.2.3.4)、歯及び骨の形成部位又は石灰化部分に優先的に結合するが、骨成長に重要な骨端板には結合しないこと(4.2.2.3.6)、そ

²⁸⁾ 試験に供された¹⁴C標識体(本薬)中の類縁物質類縁物質E*及び類縁物質I*の割合は、それぞれ \blacksquare 及び \blacksquare %であり、被験試料と同一期間保管(約4°Cで水中に保存)した¹⁴C標識体(本薬)原液における類縁物質E*及び類縁物質I*の割合は、それぞれ10.2及び13.4%と増加していた。

の作用機序として、 γ -シクロデキストリンでは歯及び骨への結合は認められていない (De Bie ATHJ et al, *Regul Toxicol Pharmacol*, 27: 150-158, 1998) ことから、本薬のポリカルボン酸としての性質が細胞外のハイドロキシアパタイトへの結合に関与していると考えていることを説明した。その上で申請者は、 ^{14}C 標識体 (本薬) 8.6 mg/kg を単回静脈内投与したとき (4.2.2.3.4) の種々の部位の骨及び切歯における放射能濃度は下図のとおり減少したこと、 ^{14}C 標識体 (本薬) 30 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復投与したとき (4.2.2.3.5) の種々の部位の骨及び切歯における放射能結合率は、投与 1 又は 3 日後に最大値 (それぞれ 0.60~1.26 及び 0.31~0.32 %) を示し、投与 7 日後以降は緩徐に減少したことを説明した。

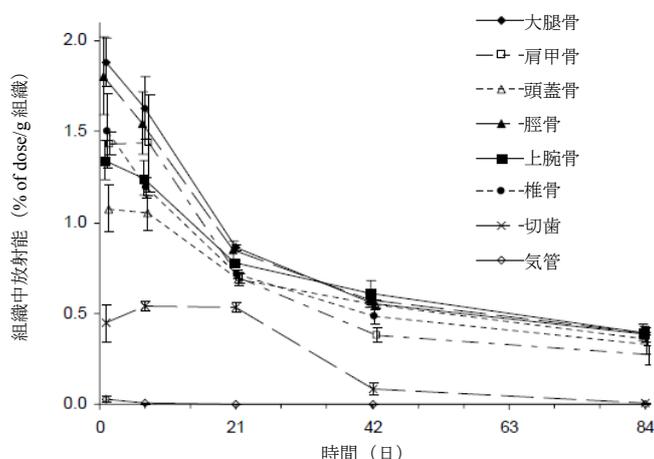


図 雄性ラットに ^{14}C -標識体 (本薬) 8.6 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能濃度の経時推移 (4.2.2.3.4)

また申請者は、ラットに本薬 2,000 mg/kg を単回静脈内投与したとき (4.2.3.7.7.1)、切歯の異常は認められず、大腿骨骨梁に対する軽度な骨吸収作用が認められたが、休薬後の回復が確認されており、骨質、骨構造、骨代謝回転に対する影響は認められなかったことから、ラット及びイヌで認められた一過性の血中 PTH 上昇の影響 (4.2.3.7.7.3、4.2.2.2.2) に関連した変化であると考えていること、また幼若ラットに本薬 120~500 mg/kg/日を 4 週間反復投与 (2 週間皮下投与後に 2 週間静脈内投与) したとき (4.2.3.5.4.4)、大腿骨の軽度な発育低下、切歯エナメル質表層の崩壊及び不定形物質沈着が認められたが、大腿骨の発育低下は、体重増加量の抑制と関連して発現しているため、軽度な発達抑制による二次的な影響と考えていること、幼若ラット単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.5.4.1、4.2.3.5.4.2) 及びラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.4) では骨及び歯に対する明らかな影響は認められず、ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.1) において骨奇形及び骨成長の異常は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、ヒトの骨及び歯に関する安全域は下表のとおりであり、保守的に推定される本薬 16 mg/kg 単回静脈内投与時の安全域は 2.6 以上であり、本剤単回投与によりヒトの骨及び歯に影響を及ぼす可能性は低いと考えていることを説明した。

表 本薬の骨及び歯に対する無毒性量とヒトでの安全域

		無毒性量 (mg/kg)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	C _{max} 又は C ₀ (μg/mL)	骨の暴露 (μg/g)	歯の暴露 (μg/g)
成熟ラット骨への影響	単回投与	500 ^{a)}	1,050 ^{e)}	6,000 ^{e)}	313 ^{g)}	- ^{k)}
	4週間反復投与	500 ^{b)}	1,050 ^{e)}	6,000 ^{e)}	5,000 ^{h)}	- ^{k)}
幼若ラット骨及び歯への影響	単回投与	500 ^{e)}	432~ 1,275 ^{f)}	580~ 1,800 ^{f)}	150 ⁱ⁾	220 ⁱ⁾
	4週間反復投与	30 ^{d)}	22 ^{d)}	85 ^{d)}	5,000 ^{j)}	2,500 ^{j)}
ヒト本薬 16 mg/kg 単回投与時の暴露量 ^{l)}		-	160	200	18 ^{m)}	18 ^{m)}
成熟ラット骨に対する安全域 ⁿ⁾		-	(6.6)	(30)	(17.5)	-
幼若ラット骨及び歯に対する安全域 ^{o)}		-	(2.6)	(2.9)	(8.3)	(12.2)

-: 所見なし又は該当なし

※AUC_{0-∞}及び C_{max} (又は C₀) は各試験で得られた血漿中未変化体の薬物動態パラメータを投与量で規格化した値をもとに保守的に算出された概算値、括弧内は安全域を示す

a) 4.2.3.7.7.1、b) 4.2.3.2.4、c) 4.2.3.5.4.1、4.2.3.5.4.2、d) 4.2.3.5.4.4、

e) 成熟ラットに本薬 500 mg/kg を単回及び 4 週間反復静脈内投与時 (4.2.3.2.3) の平均値 (ただし、AUC は AUC_{0-3h})

f) 1~5 週齢ラットに単回又は 2~4 週間反復皮下投与時 (4.2.3.5.4.3、4.2.3.5.4.4) の AUC 及び C_{max}

g) 成熟ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 400 mg/kg 単回投与時 (4.2.2.3.5) の骨 1g あたりの放射能分布量 250 μg/g から推定 (本薬 500 mg/kg / 400 mg/kg × 250 = 313 μg/g)

h) 若齢成熟ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 30 mg/kg 4 週間反復静脈内投与時 (4.2.2.3.5) の骨 1g あたりの放射能分布量 2,500~5,000 μg/g

i) 幼若ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 30 mg/kg 単回静脈内投与時 (4.2.2.3.5) の骨及び歯 1g あたりの放射能分布量 (当該試験において成熟ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 30~400 mg/kg 投与時の骨及び歯の放射能分布量は、¹⁴C 標識体 (本薬) 30 mg/kg 投与時に最も高値を示した)

j) 若齢成熟ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 30 mg/kg 4 週間反復静脈内投与時 (4.2.2.3.5) の骨及び歯 1g あたりの放射能分布量 (幼若ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 30 mg/kg 単回静脈内投与時の骨及び歯 1g あたりの放射能分布量は、若齢成熟ラットの約 4.7 倍及び 18 倍高値であったため、若齢成熟ラットの値が引用された)

k) 成熟ラットで歯に対する影響は認められなかったため、暴露量は算出されなかった

l) 日本人及び外国人健康成人を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3.1: 19.4.102 試験)

m) ヒト骨及び歯の暴露量は、外国人健康成人を対象としたマスマランス試験 (5.3.3.1.5: 19.4.107 試験) における ¹⁴C 標識体 (本薬) 4.0 mg/kg 単回静脈内投与時の尿中排泄率の最小値 85% をもとに、15% 以下の本薬が体内に残存すると仮定し、ヒト生体における骨の総量 10 kg (Brown RP et al, *Toxicol Ind Health*, 13: 407-484, 1997) から約 4.5 μg/g、線形性を仮定して本薬 16 mg/kg 投与時には約 18 μg/g と算出された

n) AUC 及び C_{max} は成熟ラット 4 週間反復投与に対する安全域、骨の暴露は成熟ラット単回投与に対する安全域

o) 幼若ラット本薬 500 mg/kg 単回投与に対する安全域

さらに申請者は、臨床試験における骨及び歯に関連する有害事象²⁹⁾について、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験³⁰⁾において本剤投与症例の 4.8% (83/1,738 例) に認められ、主な事象は関節痛 (0.8%)、筋骨格痛 (1.0%)、四肢痛 (1.8%) 等であったが、このうち因果関係が否定されなかった有害事象は 1 件 (筋骨格系胸痛) のみであり、プラセボ群が設定された国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験³¹⁾における本剤群 3.0% (19/630 例) とプラセボ群 2.3% (3/130 例) で大きな違いはなかったことを説明した。

²⁹⁾ MedDRA の高位グレード用語 (HLGT) 及び高位用語 (HLT) を用いて、骨及び歯に関連する有害事象が抽出され、このうち骨及び歯とは明らかに関連がないと考えられる基本語 (口腔感染、骨格筋硬直、骨盤痛) は除外された。

³⁰⁾ 第Ⅱ相試験 10 試験 (5.3.5.1.1: 19.4.201 試験、5.3.5.1.2: 19.4.202 試験、5.3.5.1.3: 19.4.203 試験、5.3.5.1.4: 19.4.204 試験、5.3.5.1.5: 19.4.205 試験、5.3.5.1.6: 19.4.206 試験、5.3.5.1.7: 19.4.207 試験、5.3.5.1.8: 19.4.208 試験、5.3.5.1.9: 19.4.209 試験及び 5.3.5.1.10: 19.4.210 試験) 及び第Ⅲ相試験 11 試験 (5.3.5.1.11: 19.4.312 試験、5.3.5.1.12: 19.4.306 試験、5.3.5.1.13: 19.4.301 試験、5.3.5.1.14: 19.4.310 試験、5.3.5.1.15: 19.4.302 試験、5.3.5.1.16: 19.4.303 試験、5.3.5.1.17: 19.4.304 試験、5.3.5.1.18: 19.4.305 試験、5.3.5.1.19: 19.4.308 試験、5.3.5.1.20: 19.4.309 試験及び 5.3.5.2.1: 19.4.311 試験) が併合された。

³¹⁾ 第Ⅱ相試験 6 試験 (5.3.5.1.1: 19.4.201 試験、5.3.5.1.2: 19.4.202 試験、5.3.5.1.5: 19.4.205 試験、5.3.5.1.6: 19.4.206 試験、5.3.5.1.7: 19.4.207 試験及び 5.3.5.1.8: 19.4.208 試験) 及び第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1.12: 19.4.306 試験及び 5.3.5.1.20: 19.4.309 試験) が併合された。

(2) 腎臓及び膀胱における本薬の滞留及び安全性について

機構は、ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) を単回静脈内投与したとき (4.2.2.5.1、4.2.2.3.4)、骨及び歯以外に放射能が高濃度に分布した腎臓及び膀胱における本薬の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラット単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1.7) において本薬 600~2,000 mg/kg で尿細管細胞の空胞化が認められ、ラット 2 及び 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.3、4.2.3.2.4) において本薬 120~500 mg/kg/日で用量依存的な尿細管細胞の空胞化及び膀胱アンブレラ細胞泡沫化が認められたが、尿中 N-アセチル- β -グルコサミニダーゼ (NAG) を含む血液生化学的検査及び尿検査で変動は認められず、機能障害を伴わなかったため、毒性学的変化とは判断していないこと、イヌ 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.6) において泌尿器系の所見は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、これらの所見に関するヒトでの安全域は下表のとおりであり、本薬 16 mg/kg 単回静脈内投与時に少なくとも 6.6 以上の安全域があること、シクロデキストリンを非経口投与した場合に認められる腎尿細管細胞の空胞化は回復性のある適応性の変化であること (Frank DW et al, *Am J Pathol*, 83: 367-382, 1976、Maunsbach AB et al, *Lab Invest*, 11: 421-432, 1962) が知られており、尿細管細胞に取り込まれた本薬が滞留することによる適応性の変化であると考えていること、ラットは糸球体ろ過量が多い (ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 67、6 及び 1.7 mL/min/kg、Walton K et al, *Food Chem Toxicol*, 42: 261-274, 2004) ため、泌尿器系臓器に対する感受性が高いことが影響したと考えていることを説明した。

表 本薬の腎及び膀胱に対する無毒性量とヒトでの安全域

		無毒性量 (mg/kg)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	ヒト単回投与時の安全域 本薬 16 mg/kg
ラット腎尿細管細胞・ 膀胱アンブレラ細胞への影響	単回投与	2,000 ^{a)}	4,200 ^{d)}	22.2
ラット腎尿細管細胞・ 膀胱アンブレラ細胞への影響	2 及び 4 週間 反復投与	500 ^{b)}	1,050 ^{e)}	6.6
イヌ腎尿細管細胞・ 膀胱アンブレラ細胞への影響	4 週間 反復投与	250 ^{c)}	1,085 ^{f)}	6.8

※AUC_{0-∞}は血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

a) 4.2.3.1.7、b) 4.2.3.2.3、4.2.3.2.4、c) 4.2.3.2.6

d) 本薬 30~500 mg/kg 単回及び 4 週間反復静脈内投与時 (4.2.3.2.3) の投与量で規格化された AUC_{0-3h} (NAUC: 2.1 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)/(mg/kg)) に投与量を乗じて算出された値 (AUC_{0-3h}) (なお、ラットに本薬 2,000 mg/kg を単回静脈内投与時 <4.2.2.2.1> の AUC_{0-∞}は 4,140 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった)

e) 4.2.3.2.3、AUC_{0-3h}

f) 本薬 25~250 mg/kg 単回及び 3 週間反復静脈内投与時 (4.2.2.2) の投与量で規格化された AUC_{0-∞} (NAUC: 4.34 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)/(mg/kg)) に投与量を乗じて算出された値

また申請者は、臨床試験における腎及び尿路障害に関連する有害事象³²⁾について、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験³⁰⁾において本剤投与症例の 7.0% (122/1,738 例) に認められたが、プラセボ群が設定された国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における本剤群 6.0% (38/630 例) とプラセボ群 4.6% (6/130 例) に大きな違いはなく、尿路系のバイオマーカーである尿中 β -2-ミクログロブリン、NAG 及びミクログロブリンが基準値を超えて増加した症例の割合は、

³²⁾ MedDRA の器官別大分類 (SOC) の「腎および尿路障害」に該当する有害事象。

本剤群でそれぞれ 14.7 % (55/375 例)、9.4 % (35/373 例) 及び 20.7 % (61/295 例)、プラセボ群でそれぞれ 13.1 % (13/99 例)、15.2 % (15/99 例) 及び 25.0 % (20/80 例) と両群で大きな差はなく、本剤の投与量の増加に伴う変動も認められなかったことから、本剤が腎臓に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、臨床試験において本薬の骨、歯及び腎臓への影響に関連した有害事象は認められておらず、本剤が単回投与される薬剤であることを勘案すると、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る。

(iii) 毒性試験の概要

<提出された資料の概略>

本薬は臨床において単回投与されること、 β -シクロデキストリンでがん原性を示唆する報告はないこと (Toyoda K et al, *Food Chem Toxicol*, 35: 331-336, 1997、Waner T et al, *Arch Toxicol*, 69: 631-639, 1995)、本薬に遺伝毒性は認められず、反復投与毒性試験において前がん病変も認められていないことから、がん原性試験は実施されていない。また、投与量は遊離酸として示され、各ロットで類縁物質の含量が異なるため、各試験に用いたロット番号が示されている。

(1) 単回投与毒性試験

雌雄マウス (1 群各 6 例) に本薬 (2,000 mg/kg、ロット U) を 1 時間間隔で 2 分割して静脈内投与したとき、死亡例は認められず、雄 1 例に一過性の活動低下、眼瞼下垂及び身づくろいの減少が認められたが、毒性学的意義は低いと判断され、概略の致死量は雌雄ともに 2,000 mg/kg 以上、無毒性量は 2,000 mg/kg と判断されている (4.2.3.1.2)。

雌雄ラット (1 群各 12 例) に本薬 (100 及び 250 mg/kg、ロット T) を単回静脈内投与したとき、死亡例は認められず、250 mg/kg 群の雌雄で尿検査における上皮細胞数の増加が認められたが、2 週間の休薬後に回復し、尿検査及び血液生化学的検査において関連した変化は認められなかったことから、概略の致死量は 250 mg/kg 以上、無毒性量は 250 mg/kg と判断されている。(4.2.3.1.5)。

雌雄ラット (1 群各 12 例) に本薬 (100 及び 250 mg/kg、ロット V) を単回静脈内投与したとき、死亡例は認められず、一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において異常は認められなかったことから、概略の致死量は 250 mg/kg 以上、無毒性量は 250 mg/kg と判断されている (4.2.3.1.6)。

雌雄ラット (1 群各 12 例) に本薬 (200、600 及び 2,000 mg/kg³³⁾、ロット AE) を単回静脈内投与したとき、死亡例は認められず、血液生化学的検査において 600 mg/kg 群の雌及び

³³⁾ 最大投与量は、投与液の濃度 (100 mg/mL) がやや高張性であること、欧州製薬団体連合会 (Diehl KH et al, *J Appl Toxicol* 21(1): 15-23, 2001) で推奨されている総投与液量 (ラット単回投与時 20 mL/kg、イヌ反復静脈内投与時 2.5 mL/kg) に基づき設定された。

2,000 mg/kg 群の雌雄で血中無機リンの軽度上昇、病理組織学的検査において 600 mg/kg 群以上の雌雄で尿細管上皮の空胞化、2,000 mg/kg 群の雌雄で肺泡マクロファージの泡沫化が認められたが、血液生化学的検査及び尿検査において関連する変化は認められなかったことから、概略の致死量は 2,000 mg/kg 以上、無毒性量は 2,000 mg/kg と判断されている (4.2.3.1.7)。

プロポフォール/イソフルラン麻酔下の雌雄イヌ (1 群各 4 例) にロクロニウム (0 及び 1.08 mg/kg) 及び本薬 (2.76 及び 27.6 mg/kg、ロット L) をそれぞれ 3 分割して 30 分間隔で静脈内投与 (本薬はロクロニウム投与 2 分後に投与) したとき、死亡例は認められず、一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査、血液ガス分析、心電図、血圧及び心拍数において異常は認められなかったことから、ロクロニウム併用下における本薬の概略の致死量は 27.6 mg/kg 以上、無毒性量は 27.6 mg/kg と判断されている (4.2.3.1.9)。

プロポフォール/イソフルラン麻酔下の雌雄イヌ (1 群各 4~5 例) にロクロニウム (0、1.08、10.8 及び 54 又は 108³⁴⁾ mg/kg) 及び本薬 (0、2.76、39 及び 195 又は 390³⁴⁾ mg/kg、ロット AM) をそれぞれ 3 分割して 30 分間隔で静脈内投与 (本薬はロクロニウム投与 2 分後に投与) したとき³⁵⁾、195 mg/kg 群の雄 1 例が筋弛緩からの回復が得られず屠殺されたが、死亡例は認められなかった。195 mg/kg 群の雌 1 例で血中尿素窒素の上昇、クレアチニンの上昇及び腎臓重量の増加が認められ、心電図において 195 mg/kg 群で一過性の血圧低下、心拍数低下及び QTc 間隔延長が認められたことから、ロクロニウム併用下における本薬の概略の致死量は 195 mg/kg 以上、無毒性量は 39 mg/kg と判断されている (4.2.3.1.10)。

プロポフォール/イソフルラン麻酔下の雌雄ネコ (1 群各 4 例) にロクロニウム (0 及び 1.5 mg/kg) 及び本薬 (2.76 及び 27.6 mg/kg、ロット L) をそれぞれ 3 分割して 30 分間隔で静脈内投与したとき、死亡例は認められず、一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査、血液ガス分析、心電図、血圧及び心拍数に異常は認められなかったことから、ロクロニウム併用下における本薬の概略の致死量は 27.6 mg/kg 以上、無毒性量は 27.6 mg/kg と判断されている (4.2.3.1.11)。

(2) 反復投与毒性試験

雌雄ラット (1 群各 10~20 例) に本薬 (30、120 及び 500 mg/kg/日、ロット U) を 4 週間反復静脈内投与したとき、死亡例は認められず、500 mg/kg/日群の雄 1 例で投与直後に一過性の後肢よろめき歩行、500 mg/kg/日群で軽度の摂餌量減少に伴う体重増加抑制及び摂水量減少が認められたが、相対体重に異常は認められなかった。病理組織学的検査において、120 mg/kg/日群以上の雌雄で尿細管細胞の空胞化及び膀胱上皮の肥厚、500 mg/kg/日群の雌

³⁴⁾ 高用量群として、雄 1 例ではロクロニウム 108 mg/kg 及び本薬 390 mg/kg (3 分割) が静脈内投与されたが、筋弛緩からの回復が得られなかったため、以降の投与量はロクロニウム 54 mg/kg 及び本薬 195 mg/kg に減量された。なお、当該 1 例は筋弛緩からの回復が得られず屠殺されたため、死亡以外の評価から除外された。

³⁵⁾ 筋弛緩からの回復が得られない場合には同一用量の本薬が追加投与され、それぞれ本薬 13 mg/kg の雌 1 例で 1 回、本薬 65 mg/kg 群の雄 2 例雌 3 例で 1 回、雄 1 例で 2 回、雌 1 例で 3 回、雄 1 例で 4 回の追加投与が行われた。

雄で肺泡マクロファージの増加が認められたが、血液生化学的検査及び尿検査において関連する変化は認められなかった。膀胱上皮の肥厚を除く各所見は3週間の休薬後に回復又は回復傾向を示した。以上より、無毒性量は500 mg/kg/日と判断されている(4.2.3.2.3)。

雌雄ラット(1群各10~20例)に本薬(30、120及び500 mg/kg/日、ロットAE)を4週間反復静脈内投与したとき、死亡例は認められなかったが、500 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制、500 mg/kg/日群の雌で摂餌量減少が認められた。血液学的検査においてすべての投与群の雌で軽度の網状赤血球数の増加が認められ、病理組織学的検査において120 mg/kg/日群以上の雌雄でアンブレラ細胞の泡沫化、120 mg/kg/日群の雄及び500 mg/kg/日群の雌雄で尿細管細胞の空胞化、500 mg/kg/日群で肺泡マクロファージの泡沫化が認められたが、血液生化学的検査及び尿検査において関連する変化は認められなかった。アンブレラ細胞の泡沫化を除く各所見は8週間の休薬期間中に回復又は回復傾向を示した。以上より、無毒性量は500 mg/kg/日と判断されている(4.2.3.2.4)。

雌雄イヌ(1群各4~6例)に本薬(25、80及び250 mg/kg/日³³⁾、ロットU)を4週間反復静脈内投与したとき、死亡例は認められず、一般状態、体重、心電図、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査において異常は認められなかったことから、無毒性量は250 mg/kg/日と判断されている(4.2.3.2.6)。

(3) 遺伝毒性試験(4.2.3.3.1.1~4.2.3.3.1.5、4.2.3.3.1.8~4.2.3.3.1.11、4.2.3.3.2.1、4.2.3.3.2.2)

細菌を用いた復帰突然変異試験(ロットL、T、V、AE、AM)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験(ロットL、T、V、AE)及びマウス/ラットを用いた小核試験(ロットS、AE)において、本薬の遺伝毒性はいずれも陰性と判断されている。

(4) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(4.2.3.5.1.1)

雌雄ラット(1群各22例)に本薬(20、100及び500 mg/kg/日、ロットU)を雄では交配前4週から交配期間終了時まで、雌では交配前2週から妊娠5日まで反復静脈内投与したとき、親動物に死亡例は認められなかった。500 mg/kg/日群の雌で妊娠期間中に体重増加抑制、立毛及び円背位が認められ、100 mg/kg/日群以上の雄でごく軽度の摂餌量減少が認められたが、受胎能及び初期胚に対する影響は認められなかった。以上より、親動物の一般毒性に関する無毒性量は雄で500 mg/kg/日、雌で100 mg/kg/日、親動物の生殖能及び初期胚発生に関する無毒性量は雌雄とも500 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット(1群19~22例)に本薬(20、100及び500 mg/kg/日、ロットU)を妊娠6~17日に反復静脈内投与したとき、母動物に死亡例は認められなかった。100 mg/kg/日群以上で一過性の体重増加量抑制及び摂餌量の抑制がみられたが、胚及び胎児発生に関する所見は認められなかった。以上より、母動物及び胚・胎児の発生に関する無毒性量はいずれも

500 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.5.2.1)。

妊娠ウサギ (1 群 19~20 例) に本薬 (20、65 及び 200 mg/kg/日、ロット U) を妊娠 6~18 日に反復静脈内投与したとき、母動物に死亡例は認められなかったが、200 mg/kg 群で妊娠 6~9 日に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児体重の用量依存的な低値が認められたが、着床数及び胎児数が多かったために 1 個体あたりの胎児体重が抑制されたと考察されており、催奇形性は認められなかった。以上より、母動物の一般状態に関する無毒性量は 65 mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する無毒性量は 200 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.5.2.2)。

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

妊娠ラット (1 群 20~22 例) に本薬 (30、120 及び 500 mg/kg/日、ロット W) を妊娠 6 日から出産後 21 日まで反復静脈内投与したとき、母動物に死亡例及び投薬に関連した一般状態の変化は認められなかった。120 mg/kg/日群で着床後胚損失率の増加、120 mg/kg/日群以上で生後 4 日死亡率の増加が認められたが、出産後最初の観察において 500 mg/kg/日群の母動物 1 例で 3 例の喰殺児が確認されており、母動物の出産前後の体重から他の母動物においても喰殺された可能性があると考えられている。喰殺児の病理組織学的検査において異常は認められず、出生児の発育及び生殖能に対する影響は認められなかった (4.2.3.5.3.1)。

本薬と出生児死亡との関連を検討するために、2 つの追加試験が行われた。妊娠ラット (1 群 5~21 例) に本薬 (500 mg/kg/日、ロット AE) を 6 種類の妊娠・授乳期 (妊娠 6 日から出産後 4 日、妊娠 6~20 日、妊娠 6~10 日、妊娠 11~15 日、妊娠 16~20 日及び妊娠 21 日から出産後 4 日) に反復静脈内投与したとき、妊娠 6~20 日投与群の帝王切開時の着床後胚損失率、生存胎児数及び死亡胎児数に異常は認められず、妊娠 16~20 日投与群で喰殺による出生後 24 時間生存率の低下が認められた。喰殺児、死亡児及び死産児の病理組織学的検査において死亡及び喰殺の原因となるような奇形等の発生異常は認められなかった (4.2.3.5.3.2)。また、妊娠ラット (18~22 例) に本薬 (500 mg/kg/日、ロット AE) を妊娠 6~21 日に反復静脈内投与し、本薬が子宮内暴露された出生児を無処置の代理母動物に哺育させたところ、出生児の喰殺が認められたが、無処置の母動物から自然分娩させた出生児皮膚に本薬を塗布したときには出生後生存率の低下は認められなかったことから、本薬の子宮内暴露による出生児の味又は臭いの変化が喰殺を誘発する原因となり、出生児死亡率の増加に影響すると考察されている (4.2.3.5.3.3)。

以上より、観察された出生児の死亡に臨床的意義はなく、母動物の一般状態及び出生児に関する無毒性量はいずれも 500 mg/kg/日と判断されている。

(5) 幼若動物を用いた試験

① 幼若ラット単回投与毒性試験

7、14 及び 21 日齢雌雄ラット (1 群各 16 例) に本薬 (120 及び 500 mg/kg、ロット AM) を皮下 (7 及び 14 日齢) 又は静脈内 (21 日齢) に単回投与したとき、21 日齢 120 mg/kg 群

の雌1例が投与1日後に一般状態悪化のため屠殺された。21日齢500 mg/kg 群の雌で投与5日後に一過性の体重増加抑制が認められ、7日齢500 mg/kg 群の雄及び14日齢500 mg/kg 群の雄で投与1日後に、14日齢500 mg/kg 群の雌で投与1及び14日後に肝重量の増加が認められた。病理組織学的検査において7及び14日齢500 mg/kg 群の雌雄で投与1日後に腎尿細管細胞の空胞化、21日齢500 mg/kg 群の雌1例で投与14日後に切歯エナメル質の表層の崩壊及び不定形物質沈着が認められた。これらの所見の毒性学的意義は低いと考えられ、無毒性量は各日齢とも500 mg/kg と判断されている(4.2.3.5.4.1)。

切歯への影響を検討するために、7日齢雌雄ラット(1群23~24例)に本薬(30、120及び500 mg/kg、ロットAM)を単回皮下投与したとき、30 mg/kg 群の雌雄各1例が一般状態悪化又は高度の眼炎症のため屠殺されたが、死亡例は認められず、一般状態、体重及び歯に変化は認められなかったことから、無毒性量は500 mg/kg と判断されている(4.2.3.5.4.2)。

② 幼若ラット4週間反復投与毒性試験(4.2.3.5.4.4)

7日齢雌雄ラット(1群各22例)に本薬(30、120及び500 mg/kg/日、ロットAM)を4週間反復投与(2週間皮下投与後に2週間静脈内投与)したとき、30 mg/kg 群の雄1例、120 mg/kg 群の雌雄各1例に投与手技に関連した死亡が認められ、500 mg/kg 群の雄1例が休薬期間中に一般状態悪化のため屠殺された。屠殺された1例では、副腎の暗色化及び肥大、左尿管及び腎臓の異常が認められた。生存例において120 mg/kg 群以上の雄で休薬2週から軽度の体重増加抑制が認められた。血液生化学的検査において30 mg/kg 群以上の雄で血中カリウムの上昇、120 mg/kg/日群以上の雌で血糖値の上昇が認められたが、8週間の休薬期間中に回復した。病理組織学的検査において120 mg/kg/日群以上の雌雄で尿細管細胞の空胞化及び膀胱アンブレラ細胞の空胞化、500 mg/kg/日群の雌雄で肺泡マクロファージの泡沫化が認められた。マイクロCTによる三次元的解析を含む骨検査において、120 mg/kg/日群以上の雌雄で大腿骨の発育低下、500 mg/kg/日群の雄で尺骨の発育低下が認められた。歯の観察において、120 mg/kg/日群以上の雌雄で切歯エナメル質表層の崩壊及び不定形物質沈着、500 mg/kg/日群の雌雄で切歯の色異常(大理石状/斑状/縞模様)、不正咬合、切歯の過成長及び臼歯の不定形物質沈着が認められ、切歯の色異常は休薬5週間で回復した。以上より、無毒性量は30 mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験(4.2.3.6.1)

雌ウサギ(1群6例)に本薬(100 mg/mL)を静脈内、筋肉内、皮下若しくは動脈内に0.5 mL、又は静脈周囲に0.2 mL 単回投与したとき、急性及び遅延性の局所反応は認められなかった。

(7) 血液適合性試験(4.2.3.6.2)

in vitro において等モルのロクロニウム存在下又は非存在下で本薬(0~3.26 mM)のヒト血液適合性を評価したとき、溶血性又は赤血球脆弱性は認められなかった。

(8) その他の毒性試験

1) 免疫毒性試験

雌雄ラット（1群各8例）に本薬（30、120及び500 mg/kg/日）を2週間反復静脈内投与し、プラーク形成細胞試験を実施したところ、ヒツジ赤血球（T細胞依存抗原）に対する本薬の一次応答への影響は認められなかった（4.2.3.7.2.3）。

雌マウス（1群8例）に本薬（0.3、1.2及び5 mg）を足蹠に皮下投与し、膝窩リンパ節試験を実施したところ、5 mg群において膝窩リンパ節重量増加を伴わない³H-チミジン取り込み増加が認められたが、この程度は一般的に感受性が知られている化合物（HgCl₂）と比較して軽度であった（4.2.3.7.2.1）。

雌マウス（1群各5例）に本薬（2.4、6及び12 mg）を3日間塗布し、局所リンパ節試験を実施したところ、本薬の感受性は認められなかった（4.2.3.7.2.2）。

2) 骨及び歯に対する影響

雌雄ラット（1群各16例）に本薬（2,000 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、マイクロCTによる解析及び骨強度の評価において大腿骨の骨吸収を示唆する骨梁間距離増加、骨梁数減少及び圧縮強度減少が認められ、骨代謝回転に関連する血液生化学的検査及び尿検査においてI型コラーゲンC末端テロペプチドの増加が認められたものの、尿中デオキシピリジノリンは減少し、血中オステオカルシン及び血中アルカリフォスファターゼの変動は認められなかった。大腿骨骨吸収を示唆する所見は雌で投与21日に最も顕著に認められたが、いずれも軽度な変化であり、投与42日後に回復又は過剰回復を示した。また、雌雄ラット（1群各24例）に本薬（30、120及び500 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、死亡例は認められず、一般状態、体重、尿量、大腿骨の皮質骨密度及び骨梁密度並びにマイクロCTによる解析において変化は認められなかった。以上より、無毒性量は500 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.7.7.1、4.2.3.7.7.2）。

雌ラット（1群各6例）に本薬（30、120及び500 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与3～10分後に一過性のPTHの増加が用量依存的に認められ、500 mg/kg群で投与後30分以内に血中カルシウム値の増加及び投与後24時間以内に尿中リン/クレアチニン比の増加が認められた。これらの変化は軽度であり、PTHの増加は血中カルシウムの低下に関連したものと考察されている（4.2.3.7.7.3）。

雌雄イヌ（1群各3例）に本薬（25、80及び250 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、80 mg/kg群以上の雌雄で投与10～15分後まで一過性の軽度な血中PTHの増加が認められた（4.2.2.2.2）。

(9) 類縁物質又は強制劣化物を用いた毒性試験

雌雄ラット（1群各11～13例）に本薬の非劣化物（2,000 mg/kg）又は強制劣化物³⁶⁾（200、

³⁶⁾ 原薬ロットU、W及びZを混合したものを非劣化物（有機不純物の総量■■■%）とし、これを121°Cで30分間高圧蒸気滅菌した後、60°C2ヶ月間及び25°C7週間保存したものが強制劣化物（有機不純物の総量14.3%）として使用された。

600 及び 2,000 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、非劣化物群の雌 1 例及び強制劣化物 2,000 mg/kg 群の雄 1 例で採血ミスによる死亡、強制劣化物 2,000 mg/kg 群の雄 1 例で保定器内での固定による肺圧迫死が認められた。尿検査において非劣化物群及び強制劣化物 2,000 mg/kg 群の雌雄で投与後 1 日目に尿潜血 (尿中ヘモグロビン) が認められ、病理組織学的検査において非劣化物群及び強制劣化物 600 mg/kg 群以上の雌雄で尿細管上皮の空胞化及び肺泡マクロファージの泡沫化が認められた。これらの所見は 2 週間の休薬期間中に回復し、機能障害を示唆する関連した所見は認められないことから、概略の致死量は本薬の非劣化物及び強制劣化物ともに 2,000 mg/kg 以上、無毒性量は 2,000 mg/kg と判断されている (4.2.3.1.8)。

雌雄ラット (1 群各 8 例) に本薬の強制劣化物³⁶⁾ (46、92 及び 184 mg/kg/日) を 2 週間反復静脈内投与したとき、死亡例は認められず、184 mg/kg/日群の雄でごく軽度の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。病理組織学的検査において 46 mg/kg/日群以上の雌雄で尿細管細胞の空胞化、46 mg/kg/日群の雄及び 92 mg/kg/日群の雌雄で膀胱アンブレラ細胞の泡沫化、184 mg/kg/日群の雌雄で肺泡マクロファージの泡沫化が認められたが、血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、尿検査 (NAG を含む)、臓器重量及び剖検において異常は認められなかったことから、強制劣化物の無毒性量は 184 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.2.2)。

類縁物質 Org 48302 を用いた遺伝毒性試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験) 並びに類縁物質 Org 48301 (分子内に臭素を有する)、 γ -シクロデキストリンオクタブロモ体、ロット AJ (Org 25969 含量をクロマトグラフィーで人為的に 1/7~1/8 まで減少) 及び強制劣化物³⁶⁾ を用いた遺伝毒性試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験) において、遺伝毒性はいずれも陰性と判断されている (4.2.3.3.1.6、4.2.3.3.1.7、4.2.3.3.1.12、4.2.3.3.1.13、4.2.3.3.2.2、4.2.3.7.6.2~4.2.3.7.6.8)。

in vitro において等モルのロクロニウム存在下又は非存在下で類縁物質 Org48302 (0~3.57 mM) のヒト血液適合性を評価したとき、溶血性又は赤血球脆弱性は認められなかった (4.2.3.7.6.1)。

<審査の概略>

(1) 本薬の類縁物質の安全性について

機構は、原薬及び製剤中の安全性確認の閾値を超える類縁物質のヒトにおける安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬の種々の原薬ロットを用いた一般毒性試験成績から、原薬及び製剤中の安全性確認の閾値を超える類縁物質の安全域は下表のとおり算出され、類縁物質 M-1*以外の類縁物質については安全域が 1 を超えていること、類縁物質 M-1*は類縁物質 M-2*と共溶出する化合物¹⁾ (類縁物質 M*) であり、安全域が算出された無毒性量はいずれも各毒性試

験における最高投与量であり、類縁物質 M-1*生成量と関連する

量の管理値を %以下に変更したロット Z以降に類縁物質 M-1*は検出されていないため、安全性に問題はないと考えること、さらに下表の安全域の算出は、毒性影響が個々の類縁物質のみに起因すると仮定した推定であるため、実際の安全域はより高いと考えていることを説明した。

表 原薬及び製剤中の安全性確認の閾値を超える類縁物質のヒト 16 mg/kg 単回静脈内投与時における安全域

類縁物質	規格値 ^{a)}	臨床最大投与量 ^{b)}	毒性試験 ^{c)} 、使用されたロット	無毒性量	類縁物質最大許容量 ^{d)}	安全域
Org48302	製剤: ≦ %	mg	イヌ 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.6)、U	250 mg/kg	mg	1.3
類縁物質 A*	原薬: ≦ %	mg	イヌ 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.6)、U	250 mg/kg	mg	83
Org48301	原薬: ≦ %	mg	イヌ 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.6)、U	250 mg/kg	mg	46
類縁物質 B*	原薬: ≦ %	mg	イヌ 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.6)、U	250 mg/kg	mg	12
類縁物質 C*	製剤: ≦ %	mg	ラット単回投与毒性試験 (4.2.3.1.8)、強制劣化物	2,000 mg/kg	mg	7.1
類縁物質 D*	製剤: ≦ %	mg	ラット単回投与毒性試験 (4.2.3.1.7)、AE	2,000 mg/kg	mg	19
類縁物質 E*	製剤: ≦ %	mg	ラット単回投与毒性試験 (4.2.3.1.8)、強制劣化物	2,000 mg/kg	mg	26
類縁物質 F*	原薬: ≦ %	mg	イヌ 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.6)、U	250 mg/kg	mg	16
類縁物質 G*	製剤: ≦ %	mg	ラット単回投与毒性試験 (4.2.3.1.8)、強制劣化物	2,000 mg/kg	mg	24
類縁物質 H*	原薬: ≦ %	mg	イヌ 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.6)、U	250 mg/kg	mg	10
類縁物質 I*	製剤: ≦ %	mg	ラット単回投与毒性試験 (4.2.3.1.8)、強制劣化物	2,000 mg/kg	mg	24
類縁物質 J*	原薬: ≦ %	mg	ラット単回投与毒性試験 (4.2.3.1.7)、AE	2,000 mg/kg	mg	16
類縁物質 K* 類縁物質 K-1* ^{c)}	原薬: ≦ % ^{f)}	mg	イヌ 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.6)、U	250 mg/kg	mg	6.0
類縁物質 K* 類縁物質 K-2* ^{c)}	製剤: ≦ %	mg	ラット単回投与毒性試験 (4.2.3.1.8)、強制劣化物	2,000 mg/kg	mg	13
類縁物質 L* 類縁物質 L-1* ^{c)}	原薬: ≦ %	mg	イヌ 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.6)、U	250 mg/kg	mg	2.9
類縁物質 L* 類縁物質 L-2* ^{c)}	原薬: ≦ %	mg	幼若ラット単回投与毒性試験 (4.2.3.5.4.1)、AM	500 mg/kg	mg	4.4
類縁物質 M* 類縁物質 M-1* 類縁物質 M-2*	原薬: ≦ %	mg	イヌ 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.6)、U	250 mg/kg	mg	2.8
類縁物質 M* 類縁物質 M-1* ^{c)}	原薬: ≦ %	mg	イヌ 2 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.5)、L	27.6 mg/kg	mg	0.65
類縁物質 M* 類縁物質 M-2* ^{c)}	原薬: ≦ %	mg	幼若ラット単回投与毒性試験 (4.2.3.5.4.1)、AM	500 mg/kg	mg	3.5
類縁物質 N*	原薬: ≦ %	mg	イヌ 4 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.6)、U	250 mg/kg	mg	2.9

a) 原薬と製剤で異なる規格が設定されている場合は、含量が高い規格値のみ記載

b) 臨床最大投与量 = 臨床最高推奨用量 (16 mg/kg) × 類縁物質の規格値 (%) × ヒトの体重 (60 kg)

c) 試験に供した原薬ロットの類縁物質含量及び無毒性量から暴露量が最も高い試験が選定された (幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験で認められた骨及び歯への影響は本剤の蓄積による所見であり、本剤単回投与時には問題と

ならないと説明され、当該選定から除外された)

- d) 類縁物質最大許容量 = 無毒性量 (mg/kg) × 試験に供した原薬ロットの類縁物質含量 (%) × ヒトの体重 (60 kg) を暴露量の種差を調整する補正係数 (ラット 4 週間反復静脈内投与<4.2.3.2.3>及びブイヌ 3 週間反復静脈内投与<4.2.2.2.2>における投与量あたりの $AUC_{0-\infty}$ <NAUC>の日本人及び外国人健康成人を対象とした薬物動態試験<5.3.3.3.1: 19.4.102 試験>における NAUC に対する比よりラット及びブイヌでそれぞれ 5 及び 2.5 と算出) で除した値
- e) 2 種類の化合物が共溶出するが、XXXXXXXXXXにより分離同定したときに他方が検出されなかったロットのデータから算出された
- f) 製剤ではXXXXXXXXXXとして \leq XXXX%と設定されているが、製造工程上の副生成物であり、製剤中での分解は認められないため、原薬の規格値に対する安全域が算出された

機構は、以上について了承し、類縁物質の安全性について特に問題はないと判断した。

(2) 本薬の溶血作用による安全性への影響について

機構は、 γ -シクロデキストリンは溶血作用を有することが知られているため、本薬の溶血に関する安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、*in vitro*において高濃度の α -、 β -及び γ -シクロデキストリンによる溶血作用 (それぞれ 6、3 及び 16 mM 以上、Irie Y et al, *J Pharm Dyn*, 5: 741-744, 1982) が報告されており、本薬でも非劣化物及び強制劣化物を用いたラット単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1.8) において、尿潜血 (尿中ヘモグロビン) が認められたが、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度への影響は認められなかったこと、ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2.4) 及び幼若ラット単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.5.4.1) において、赤血球数の低下、ヘマトクリット値の低下、ヘモグロビン濃度の低下及び網状赤血球数の増加が認められたが、溶血を示す直接的な所見は認められなかったこと、これらの所見は他の毒性試験において認められておらず、再現性は乏しいことを説明した。その上で申請者は、*in vitro*血液適合性試験 (4.2.3.6.2、4.2.3.7.6.1) において、本薬 (3.26 mM) 及び類縁物質 Org48302 (3.57 mM) は溶血性及び赤血球浸透圧脆弱性を示さず、このときの用量はヒトに 16 mg/kg を単回静脈内投与したときの最高血漿中濃度 (約 0.1 mM) と比較して 30 倍以上であることを説明した。

また申請者は、臨床試験における溶血性障害に関連する有害事象³⁷⁾について、国内外の第 II 相及び第 III 相試験³⁰⁾において 0.3 % (5/1,738 例) にハプトグロビン減少 (4 例) 及び溶血 (1 例) が認められたが、いずれも軽度であり、プラセボ群が設定された国内外の第 II 相及び第 III 相試験³¹⁾においてビリルビンが基準値を超えて増加した症例の割合は、本剤群 1.3 % (5/394 例)、プラセボ群 1.0 % (1/104 例)、ハプトグロビンが基準値を超えて低下した症例の割合は、本剤群 16.8 % (53/316 例)、プラセボ群 14.1 % (12/85 例) と両群で大きな差はなく、本剤の投与量の増加に伴う変動も認められなかったことから、本剤がヒトにおいて溶血のリスクを増加させる可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬の溶血に関する安全性について特に問題はないと判断した。

³⁷⁾ MedDRA 基本語を用いて、溶血、溶血性貧血、ハプトグロビン減少及び血管内溶血が抽出された。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬物動態試験及び臨床薬力学試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (5.3.3.3.1: 19.4.102 試験) 並びに日本人及び外国人手術患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験)、外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (5.3.3.1.2: 19.4.101 試験、5.3.3.1.4: 19.4.106 試験、5.3.3.1.5 及び 5.3.3.1.6: 19.4.107 試験、5.3.3.1.7: 19.4.108 試験)、外国人患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1: 19.4.201 試験、5.3.5.1.2: 19.4.202 試験、5.3.5.1.5: 19.4.205 試験、5.3.5.1.6: 19.4.206 試験、5.3.5.1.7: 19.4.207 試験、5.3.5.1.10: 19.4.210 試験)、外国人患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.22: 19.4.312 試験)、QT/QTc への影響を検討した試験 (5.3.3.1.3: 19.4.105 試験、5.3.3.1.8: 19.4.109 試験)、特別な集団に関する試験 (5.3.5.1.17: 19.4.304 試験、5.3.5.1.18: 19.4.305 試験、5.3.5.1.12: 19.4.306 試験) の成績が提出された。参考資料として、皮膚プリック試験 (参考 5.3.3.1.9: 19.4.110 試験)、血液凝固系への影響を検討した試験 (参考 5.3.5.1.11: 19.4.115 試験) 及び本剤投与後の筋弛緩薬の再投与を検討した試験 (参考 5.3.3.1.10: 19.4.113 試験) の成績が提出され、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.2、5.3.2.3.1、5.3.2.3.2、5.3.2.3.3、参考 5.3.2.3.4、参考 5.3.2.3.5) の成績も提出された。生体試料中未変化体及び類縁物質 Org48302 濃度は LC-MS によりバリデートされた方法で測定された (定量下限: 本薬 0.1~100 µg/mL、Org48302 0.2~0.5 µg/mL)。なお、当該分析方法では包接体と非包接体を分離定量できないため、薬物動態パラメータは、すべての未変化体、類縁物質 Org48302、ロクロニウム又はベクロニウム濃度で示され、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。また、投与量は遊離酸として示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) ヒト血漿タンパク結合又は赤血球への結合率

ヒト血漿に ¹⁴C 標識体 (本薬) を 0~125 µM となるように添加したとき、平衡透析法により測定した本薬の血漿タンパクへの結合は認められなかった。また、本薬 (0~12.5 µM) 及び ³H-ロクロニウム (0.24~11.1 µM) を本薬/ロクロニウムモル比が 0~1.1 となるよう添加し、平衡透析法により測定した ³H-ロクロニウムの血漿タンパク結合率は、本薬/ロクロニウム比の増加に伴って低下し、ほぼ等モルとなった時点で 0% となった (4.2.2.3.1)。

ヒト血液に ¹⁴C 標識体 (本薬) を 0~250 µM となるように添加したとき、¹⁴C 標識体 (本薬) の赤血球への結合は認められなかった (4.2.2.3.2)。

2) *in vitro* 透析に及ぼす影響

ヒト血漿に本薬を 100 µg/mL となるように添加し、low-flux 膜を用いて血漿流速 200 mL/min、透析液 (リン酸-重炭酸緩衝液) 流速 500 mL/min で透析したとき、クリアランス

は 6.0 mL/min であった。また、本薬 (100 µg/mL) 及びロクロニウム (30 µg/mL) を等モルでヒト血漿に添加し、low-flux 膜及び high-flux 膜を用いて血漿流速 200 mL/min、透析液流速 500 mL/min で透析したとき、本薬及びロクロニウムのクリアランスは、low-flux 膜でそれぞれ 3.9 及び 6.3 mL/min、high-flux 膜でそれぞれ 86.3 及び 89.0 mL/min であったことから、high-flux 膜を用いた場合、本薬及びロクロニウムは血漿から除去されると考察されている (5.3.2.3.3)。

3) 臨床化学検査に及ぼす影響

外国人健康成人 6 例 (男女各 3 例) から採取した血清、血漿及び全血に本薬を 100 µg/mL となるように添加し、72 種類の検査項目に及ぼす影響を検討したとき、本薬の添加により活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT) 及びプロトロンビン時間国際標準比 (PT international normalized ratio; PT-INR) の延長並びにプロゲステロンの低値 (女性のみ) が認められた。また、外国人健康成人 2 例から採取した尿に本薬を 500 µg/mL となるように添加し、13 種類の検査項目に及ぼす影響を検討したとき、本薬の添加により異常値 (基準値範囲外) となる検査項目は認められなかった (5.3.2.3.1)。

外国人健康成人 6 例 (男女各 3 例) から採取した血清、血漿、全血及び尿に本薬 (血清、血漿及び全血: 90 µg/mL、尿: 450 µg/mL) 又は類縁物質 Org48302 (血清、血漿及び全血: 10 µg/mL、尿: 50 µg/mL) を添加し、23 種類の検査項目に及ぼす影響を検討したとき、本薬及び類縁物質 Org48302 の添加により APTT、PT 及び PT-INR の延長が認められたが、Org48302 添加による影響は本薬と比べて小さかった (5.3.2.3.2)。

4) 血液凝固系への影響に関する作用機序

外国人健康成人 6 例 (男女各 3 例) から採取した全血に本薬を 25~400 µg/mL となるように添加したとき、活性化凝固時間 (ACT) は用量依存的に延長 (7~33 %延長) した。また、外国人健康成人 6 例 (男性 1 例、女性 5 例³⁸⁾) から採取した血液から調整されたヒト多血小板血漿 (血小板数 $30 \times 10^4/\mu\text{L}$) に本薬を 25~400 µg/mL となるように添加したとき、アデノシンニリン酸 (ADP)、コラーゲン及び Thrombin Receptor Activating Peptide (TRAP) による血小板凝集作用に本薬の影響は認められなかった (参考 5.3.2.3.4)。

健康成人から採取したヒト血漿³⁹⁾に本薬及び類縁物質 Org48302 をそれぞれ 50~500 µg/mL となるように添加したとき、APTT 及び PT は用量依存的に延長し、本薬添加による影響 (APTT: 9.8~43.4 %延長、PT: 8.0~32.6 %延長) と比べて類縁物質 Org48302 添加による影響 (APTT: 0~16.7 %、PT: 0~15.0 %) は小さかった。外因性経路における血液凝固第 Xa 因子形成 (PT 試薬による血液凝固第 Xa 因子の生成量) に対し本薬 (50~200 µg/mL) 添加による影響は認められなかったが、内因性経路における血液凝固第 Xa 因子形成 (APTT 試薬による血液凝固第 Xa 因子の生成量)、精製ヒト血液凝固第 Xa 因子を用いた 1-step ヒト PiCT (Prothrombinase induced Clotting Time) 及びトロンビン生成は本薬 (50~400 µg/mL)

³⁸⁾ Thrombin Receptor Activating Peptide (TRAP) については女性 1 例が欠測であった。

³⁹⁾ オランダで入手されたプール血漿が用いられ、ドナーの背景 (人種等) は不明である。

添加により用量依存的に阻害された⁴⁰⁾。本薬 200 及び 400 µg/mL 添加による APTT 及び PT への影響はロクロニウム (0~377.6 µM) 又はベクロニウム (0~71.7 µM) の存在下で減少し、本薬/ロクロニウム又はベクロニウム比が等モルとなった時点で消失した。また、周術期患者から採取したヒト血漿³⁹⁾に本薬を 400µg/mL となるように添加したとき、APTT 及び PT は 26.6~78.6 及び 23.7~39.5 %延長し、ばらつきは大きいものの外国人健康成人から採取した血漿 (39.6 及び 33.3 %延長) と大きな違いは認められなかった (参考 5.3.2.3.5)。

5) 抗凝固薬及び抗血栓薬との薬力学的相互作用の検討

ビタミン K 拮抗薬 (アセノクマロール又はフェンプロクモン、いずれも本邦未承認) を投与されているヒト血漿³⁹⁾に本薬を 50 及び 200µg/mL となるように添加したとき、APTT 及び PT は相加的に延長し、PT-INR 4.37 のヒト血漿では本薬 (200 µg/mL) 添加により APTT 及び PT はそれぞれ 50 及び 22 % (20.0 及び 37.5 秒) 延長した。また、外国人健康成人から採取したヒト血漿に本薬 (50~400 µg/mL) 及び血液凝固 Xa 因子の非可逆的阻害薬である未分画ヘパリン (0.15 及び 0.30 U/mL)、エノキサパリン (5 及び 10 µg/mL) 又はフォンダパリヌクス (0.3 及び 0.6 µg/mL) を添加したとき、APTT は相加的に延長した。同様に本薬及び血液凝固 Xa 因子の可逆的阻害薬であるリバロキサバン (100 及び 200 ng/mL、本邦未承認) 又はトロンビンの可逆的阻害薬であるダビガトラン (106 及び 212 ng/mL、本邦未承認) を添加したとき、APTT は相乗的に延長した (最大 79.5 %) (参考 5.3.2.3.5)。

(2) 健康成人における薬物動態の検討

1) 日本人及び外国人における単回静脈内投与試験

日本人及び外国人健康成人各 14 例 (男女各 7 例) を対象に、本剤 1.0、8.0 及び 16.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、民族差は認められず、日本人における AUC_{0-∞}は投与量に伴って増加し、t_{1/2β} 及び CL は投与量によらずほぼ一定であった (5.3.3.3.1: 19.4.102 試験)。

表 日本人及び外国人における本剤単回静脈内投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ (5.3.3.3.1: 19.4.102 試験)

薬物動態パラメータ		日本人 (14 例)			外国人 (14 例)		
		1 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg	1 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg
AUC _{0-∞} (µg·min/mL)	幾何平均値	561	4,604	9,670	530	4,828	10,185
	CV (%)	14.2	10.0	13.5	17.2	12.6	14.0
CL (mL/min)	幾何平均値	106	103	98.4	125	109	104
	CV (%)	16.7	9.02	15.5	17.7	13.5	10.9
t _{1/2β} (min)	幾何平均値	107	132	143	101	161	181
	CV (%)	13.9	17.5	22.5	16.7	39.9	30.5

⁴⁰⁾ ヒト血漿においてエカリン凝固時間及びトロンビン産生に本薬 (それぞれ 100~500 及び 200~600 µg/mL) 添加による影響は認められなかった。本薬 50~500 µg/mL 添加による APTT の変動はアンチトロンビン及びヘパリンコファクター II 欠損ヒト血漿と非欠損ヒト血漿で異なる傾向は認められず、本薬 100 µg/mL 添加による PT-INR の変動はループス抗凝固因子陽性ヒト血漿で観察されるリン脂質に関連した阻害プロファイルを示さなかった。本薬 200 µg/mL 添加による APTT の変動はカルシウム (25 又は 50 mM) 又はカルシウム/マグネシウム (それぞれ 25 mM) 存在下と非存在下及び血液凝固第 V 因子欠損ヒト血漿と非欠損ヒト血漿で同様であり、PT-INR の変動は活性型第 VII 因子濃度に依存しなかった。本薬 400 µg/mL 添加による PT-INR の変動は血液凝固第 IX 因子欠損ヒト血漿と非欠損ヒト血漿で同様であった。これらの結果から、本薬による APTT 及び PT-INR の延長は、リン脂質、カルシウム又はマグネシウム濃度及び凝固制御因子 (アンチトロンビン、ヘパリンコファクター II) に対する作用によらず、血液凝固第 Xa 因子の形成及びその活性低下によると考察されている。

日本人及び外国人患者（薬物動態評価例数：日本人 98 例、外国人 98 例）を対象に、セボフルラン麻酔下で、ロクロニウム又はベクロニウムを挿管用量としてそれぞれ 0.9 又は 0.1 mg/kg、必要に応じて維持用量としてそれぞれ 0.1~0.2 又は 0.02~0.04 mg/kg（ただし外国人のベクロニウム維持用量は 0.02~0.03 mg/kg⁴¹⁾）静脈内投与後、T₂再出現時⁴²⁾に本剤 0.5、1.0、2.0 及び 4.0 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量に伴って増加し、日本人では外国人と比較して平均 23 %高値を示したが、血漿中未変化体濃度推移は下図のとおりであり、大きな違いは認められなかった。血漿中ロクロニウム及びベクロニウム濃度は本剤投与直後に増加したが、その後の推移に大きな変化は認められなかった。

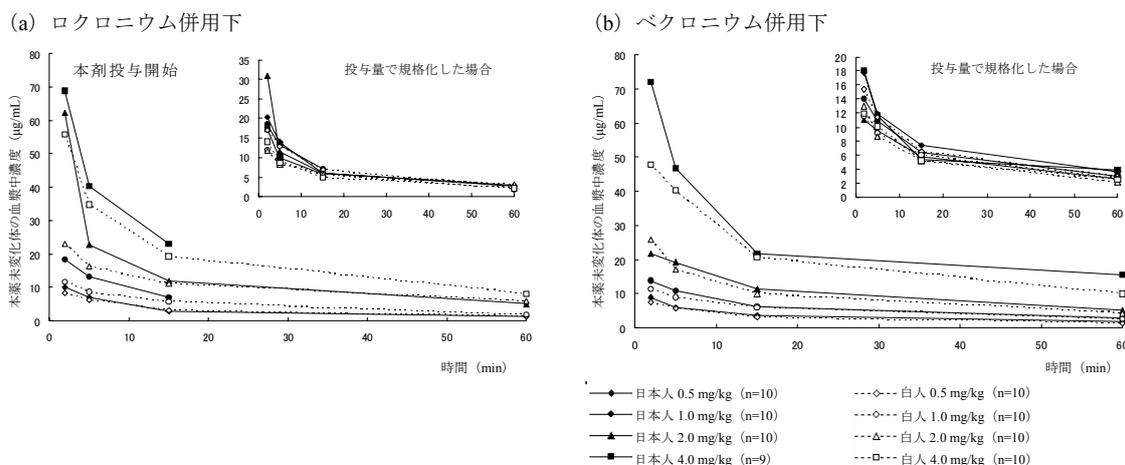


図 日本人及び外国人患者にバランス麻酔下でロクロニウム (a) 又はベクロニウム (b) 投与後 T₂再出現時に本剤を単回静脈内投与したときの本薬未変化体の血漿中濃度推移 (中央値) (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験)

(4) 内因性要因の検討

1) 腎機能低下患者を対象とした試験 (5.3.5.1.17: 19.4.304 試験)

腎機能の低下した外国人患者 (ASA 分類 Class 1~3、クレアチニンクリアランス < CLcr > 30 mL/min 未満、薬物動態評価例数 13 例) 及び腎機能の正常な外国人患者 (ASA 分類 Class 1~2、CLcr 80 mL/min 以上、薬物動態評価例数 13 例) を対象に、バランス麻酔下で挿管用量としてロクロニウム 0.6 mg/kg を単回静脈内投与後、T₂再出現時に本剤 2.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、腎機能低下患者では正常腎機能患者と比較して血漿中未変化体及びロクロニウムの AUC (幾何平均値) はそれぞれ約 17 倍及び約 4 倍高値を示し、CL (幾何平均値) はそれぞれ約 1/16 及び約 1/4 に低下、t_{1/2β} (幾何平均値) はそれぞれ約 15 及び約 3 倍高値を示した。腎機能低下患者のうち手術後 72 時間以内に血液透析が行われた 9 例 (high flux 膜: 2 例、low flux 膜: 7 例) における血液透析前後の血漿中未変化体濃度比 (血液透析後/血液透析前の比) は、high flux 膜で 0.57~0.60、low flux 膜で 0.87~1.20 であった。

⁴¹⁾ ベクロニウムの維持用量は、国内外で承認用量が異なるため、各国の承認用量にあわせて設定された。

⁴²⁾ T₂は筋弛緩モニターにおいて TOF 刺激 (Train of Four; 4 回連続する持続時間 0.2 msec、頻度 2Hz の矩形波最大上刺激) による 2 番目の刺激に対する筋収縮反応の振幅であり、筋弛緩薬投与前の T₁ (TOF 刺激に対する 1 番目の刺激に対する筋収縮反応の振幅) に対する百分率 (%) で示され、T₂再出現時は、T₂の反応が連続して 3 回みられた時の 1 回目の時点と定義された。

2) 高齢患者を対象とした試験 (5.3.5.1.18: 19.4.305 試験)

ASA 分類が Class 1~3 の高齢及び非高齢外国人患者 (薬物動態評価例数 75 例: 18~64 歳 24 例、65~74 歳 32 例、75 歳以上 19 例) を対象に、バランス麻酔下でロクロニウムを挿管用量として 0.6 mg/kg、必要に応じて維持用量として 0.15 mg/kg 静脈内投与後、T₂ 再出現時に本剤 2.0 mg/kg を単回静脈内投与したとき、18~64 歳、65~74 歳及び 75 歳以上の患者群ごとに年齢、体重及び CL_{cr} の中央値 (CL_{cr} は、それぞれ 104、84.8 及び 58.6 mL/min) を用いて 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算出した血漿中未変化体の t_{1/2} (中央値) は、それぞれ 141、192 及び 273 分であった。

(5) その他の臨床薬理試験

1) QT/QTc 間隔への影響

外国人健康成人男女 (薬物動態評価例数 61 例) を対象に、本剤 4.0 及び 32.0 mg/kg、モキシフロキサシン 400 mg 並びに生理食塩水を交叉比較法により単回静脈内投与したとき、本剤 4.0 及び 32.0 mg/kg 投与による QT/QTc 間隔の延長は認められなかった (5.3.3.1.3: 19.4.105 試験)。

外国人健康成人男女 (薬物動態評価例数 83 例) を対象に、本剤 4.0 及び 32.0 mg/kg 単独、本剤 32.0 mg/kg とロクロニウム 1.2 mg/kg 又はベクロニウム 0.1 mg/kg 併用、モキシフロキサシン 400 mg 並びに生理食塩水を交叉比較法により単回静脈内投与したとき、本剤 4 及び 32 mg/kg 単独投与並びに本剤 32 mg/kg とロクロニウム又はベクロニウム併用投与による QT/QTc 間隔の延長は認められなかった (5.3.3.1.8: 19.4.109 試験)。

2) 血液凝固系への影響

外国人健康成人 7 例を対象に、本剤 4.0 及び 16 mg/kg 単回静脈内投与したとき、APTT 及び PT の延長が認められ、生理食塩水投与時と比べて本剤 4.0 mg/kg ではそれぞれ最大 17 及び 11 %、本剤 16 mg/kg 投与後ではいずれも最大 22 %延長した。これらの変化はいずれも本剤投与後 30 分以内に認められ、投与 60 分後に変動は認められなかった (5.3.3.1.11: 19.4.115 試験)。

<審査の概略>

(1) 本剤投与後の筋弛緩薬の再投与について

機構は、添付文書 (案) において本剤投与後に筋弛緩薬 (ロクロニウム又はベクロニウム) の再投与が可能となるまでの時間に関する注意喚起がなされていることから、その必要性及び設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、筋弛緩薬の再投与 (気管内再挿管) は、集中治療室 (ICU) で管理されている入院患者では 2~19 %に術後の気管内再挿管が行われたと報告 (Glanemann M et al, *J Clin Anesth*, 13: 377-382, 2001) されており、手術直後に肺合併症や術後出血による合併症が生じた場合等に必要となると考えていることを説明した。その上で申請者は、本剤投与後

の血漿中未変化体の半減期を用いて、ステロイド系筋弛緩薬（ロクロニウム又はベクロニウム）の血漿中濃度が本薬に対して十分過剰（モル比として 8 倍以上）となるまでの時間として、正常な腎機能患者では本剤及び筋弛緩薬の投与量に応じて 2～16 時間、軽度及び中等度の腎機能低下患者ではそれぞれその 2 及び 3 倍と設定したことを説明した。しかしながら申請者は、欧州においては本剤又は筋弛緩薬の投与量や腎機能にかかわらず単一の時間を情報提供するよう規制当局から指導されたことを受けて 24 時間と設定したこと、本邦においては欧州承認後に実施された本剤投与後の筋弛緩薬の再投与を検討した試験（参考 5.3.3.1.10: 19.4.113 試験）成績を踏まえ、さらに PK/PD モデル⁴³⁾を用いたシミュレーションの予測値をもとに、本剤を単独で投与したときと同程度の筋弛緩（ T_4/T_1 比 0.1 までの作用発現時間）が得られる再投与の時間（本剤投与後の待ち時間）として、本剤の投与量が 4 mg/kg までのとき、ロクロニウム 0.9 mg/kg を再投与する場合は 15 分、ロクロニウム 0.6 mg/kg 又はベクロニウム 0.1 mg/kg を再投与する場合は 4 時間、本剤の投与量が 16 mg/kg（緊急時の拮抗）の場合は 24 時間と変更し、これらの時間以前に筋弛緩薬の再投与が必要となった場合には非ステロイド系弛緩薬（スキサメトニウム）を用いることが適切と判断したことを説明した。

機構は、海外 19.4.113 試験（参考 5.3.3.1.10）成績の詳細について申請者に説明を求めた。

申請者は、海外 19.4.113 試験（参考 5.3.3.1.10）において、外国人健康成人 22 例を対象に、ロクロニウム 0.6 mg/kg 又はベクロニウム 0.1 mg/kg 投与後 1-2PTC⁴⁴⁾出現時に本剤 4.0 mg/kg を投与した後、ロクロニウム 1.2 mg/kg 又はベクロニウム 0.1 mg/kg をそれぞれ本剤投与 5～60 分後又は 2～5 時間後に再投与したとき、筋弛緩作用の発現時間（筋弛緩薬再投与後 T_4/T_1 比 0.1 となるまでの時間）は下図のとおりであり、ロクロニウム 1.2 mg/kg 又はベクロニウム 0.1 mg/kg 再投与でそれぞれ 1.23～4.72 又は 1.68～7.35 分、作用持続時間（ T_1 が 25% に回復するまでの時間）はそれぞれ 17.7～46.0 又は 24.2～31.4 分（ただし、ベクロニウム投与 6 例中完全な筋弛緩が得られなかった 2 例を除く）であったこと、これらの症例において安全性に特に問題となる事象は認められなかったことを説明した。

⁴³⁾ 欧州における承認後、本剤投与後にロクロニウムを再投与したときの有効性について評価するために、PK/PD モデルが改訂された。

⁴⁴⁾ 1-2PTC (Post-tetanic Count) とは、筋弛緩モニターにおいて TOF 刺激 (Train of Four) に対する反応が認められない深い筋弛緩状態 ($T_1 \sim T_4$ が 0%) で、テタヌス刺激 (50 Hz、5 秒間) を与えた後、3 秒あけて 1 Hz の単刺激を 15 回行うことにより、1～2 回目の筋収縮反応がみられる状態を表す。

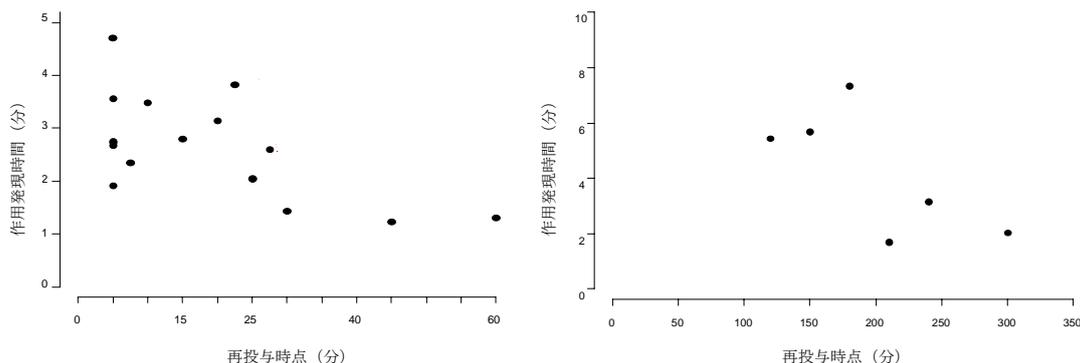


図 外国人健康成人にロクロニウム（左）0.6 mg/kg 又はベクロニウム（右）0.1 mg/kg 投与後 1-2PTC 出現時に本剤 4.0 mg/kg を投与した後、ロクロニウム 1.2 mg/kg 又はベクロニウム 0.1 mg/kg をそれぞれ本剤投与 5~60 分後又は 2~5 時間後に投与したときの個々の症例における筋弛緩作用の発現時間（筋弛緩薬再投与後 T_4/T_1 比 0.1 となるまでの時間）の実測値（5.3.3.1.10: 19.4.113 試験）

機構は、患者を対象とした臨床試験において、実際に本剤投与後にステロイド系又は非ステロイド系の筋弛緩薬が再投与された症例について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験³⁰⁾において、下表に示す 9 例の患者（いずれも外国人）で筋弛緩薬の再投与が行われたが、添付文書（案）に記載した時間及び用量でロクロニウム又はベクロニウムが再投与された症例は認められていないことを説明した。

表 国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において本剤投与後に筋弛緩薬が再投与された症例（いずれも外国人）

試験番号	患者背景	本剤投与量 (初回投与時の 筋弛緩薬)	筋弛緩薬の再投与			
			薬剤名	投与量	再投与時間 ^{a)}	作用発現時間 ^{b)}
19.4.205 試験 (5.3.5.1.5)	40 歳女性 体重 91 kg	8.0 mg/kg (ロクロニウム)	ロクロニウム	0.2 mg/kg (20 mg) × 2 回	1 時間 44 分、 1 時間 48 分	筋弛緩は 得られなかった
19.4.207 試験 (5.3.5.1.7)	67 歳男性 体重 64 kg	0.3 mg/kg (ロクロニウム)	シスアトラク リウム	0.4 mg/kg (25 mg)	1 時間 17 分	5 分
	44 歳男性 体重 97 kg	8.0 mg/kg (パンクロニウム)	シスアトラク リウム ^{d)}	61.9 µg/kg (6 mg)	1 時間 11 分	4.5 分
	70 歳男性 体重 90 kg	6.0 mg/kg (パンクロニウム)	シスアトラク リウム	0.1 mg/kg (10 mg)	49 分	3.1 分
	50 歳男性 体重 113 kg	2.0 mg/kg (ロクロニウム)	シスアトラク リウム	53.1 µg/kg (6 mg)	42 分	完全な筋弛緩は 得られなかった (最大値 ^{c)} 75%)
	52 歳男性 体重 74 kg	4.0 mg/kg (ベクロニウム)	シスアトラク リウム	54.1 µg/kg (4 mg)	51 分	3.6 分
19.4.209 試験 (5.3.5.1.9)	58 歳女性 体重 74 kg	8.0 mg/kg (ロクロニウム)	ロクロニウム	0.3 mg/kg (20 mg)	37 分	筋弛緩は 得られなかった
	61 歳男性 体重 97 kg	2.0 mg/kg (ベクロニウム)	シスアトラク リウム ^{d)}	206.2 µg/kg (20 mg)	11 分	1.7 分
	33 歳男性 体重 95 kg	3.7 mg/kg (ロクロニウム)	スキサメトニ ウム	1.1 mg/kg (100 mg)	4 分	1.0 分

a) 本剤投与後の時間、b) 筋弛緩薬再投与後に T_1 が 0 となるまでの時間

c) 100% から T_1 の単収縮高を引いた値

d) シスアトラクリウムが複数回 (2 又は 5 回) 投与されたが、1 回目投与時の結果のみを示す

機構は、臨床使用実態下において本剤投与後に筋弛緩薬の再投与が必要となる状況を想定して注意喚起を行うという申請者の説明は理解するものの、一方で実際に申請者が推奨する時間にステロイド系筋弛緩薬の再投与を行った症例は存在せず、本邦におけるロクロ

ニウムの承認用量（0.6～0.9 mg/kg）を用いた再投与に関する臨床試験は実施されていないことから、現時点では科学的根拠を以てステロイド系筋弛緩薬の再投与が可能となるまでの具体的な時間を設定することは困難であると考え。また機構は、本剤は非ステロイド系筋弛緩薬であるスキサメトニウムの作用発現時間にも影響を及ぼす可能性が考えられること（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞、（1）効力を裏付ける試験、3）ロクロニウムによる筋弛緩を本薬で拮抗した後の脱分極性筋弛緩薬の作用」の項参照）も考慮し、本剤投与後の筋弛緩薬の再投与に関する具体的な注意喚起の方法については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

（2）本剤が血液凝固系に及ぼす影響について

機構は、本剤は APTT 及び PT を延長させることから、血液凝固系に及ぼす臨床的な影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、*in vitro* においてヒト血漿に本薬を 50 及び 200 µg/mL（それぞれ本剤 4 及び 16 mg/kg 投与時の血漿中未変化体 C₀ に相当する濃度）となるように添加したとき（参考 5.3.2.3.5）の APTT 及び PT は下表のとおりであり、本薬による影響の程度は抗凝固薬及び抗血栓薬と比較して小さいことを説明した。

表 種々のヒト血漿（外国人）における本薬添加時の APTT 及び PT に及ぼす影響（参考 5.3.2.3.5）

検体（血漿）	検査項目	凝固時間（秒）（延長率 ^{a)} %		
		非添加	本薬 50 µg/mL ^{b)}	本薬 200 µg/mL ^{b)}
健康成人	APTT	38.1	41.9 (9.8)	49.1 (28.9)
	PT	13.2	14.3 (8.0)	15.8 (19.3)
ビタミン K 拮抗薬投与患者 (PT-INR 2.3～3.7)	APTT	51.6～56.7	58.4～63.8 (12.4～14.0)	71.7～75.5 (33.2～39.0)
	PT	27.0～40.7	29.3～44.6 (6.9～9.6)	34.9～50.0 (22.7～29.3)
ビタミン K 拮抗薬投与患者 (PT-INR 4.3)	APTT	75.2	95.2 (26.5)	112.7 (49.8)
	PT	46.8	51.8 (10.6)	57.1 (22.0)
未分画ヘパリン (0.15U/mL)	APTT	45.6	52.0 (14.1)	57.9 (27.1)
エノキサパリン (10 µg/mL)	APTT	84.6	90.9 (7.5)	103.2 (22.1)
フォンダパリヌクス (0.6 µg/mL)	APTT	43.7	48.8 (11.8)	52.9 (21.2)
ダビガトラン ^{o)} (212 ng/mL)	APTT	62.4	68.7 (10.0)	80.6 (29.2)
リバロキサパン ^{o)} (200 ng/mL)	APTT	56.7	65.5 (15.5)	86.2 (51.9)

APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）及び PT（トロンボプラスチン時間）の平均値

抗凝固薬及び抗血栓薬の影響は APTT のみ検討され、2 濃度のうち高濃度添加時の結果のみ記載

a) 本薬非添加時に対する延長率 (%)

b) 本薬 50 及び 200µg/mL はそれぞれ日本人及び外国人健康成人に本剤 4 及び 16 mg/kg 静脈内投与直後の血漿中未変化体濃度 (C₀) に相当 (5.3.3.3.1: 19.4.102 試験)

c) 本邦未承認

その上で申請者は、本薬の APTT 及び PT への影響はロクロニウム又はベクロニウム存在下で減少し、本剤投与直後（本薬/ロクロニウム又はベクロニウムのモル比約 10）では本薬による変動の 10%程度減少すると予測されること（参考 5.3.2.3.5）、外国人健康成人を対象とした血液凝固系への影響を検討した試験（参考 5.3.3.1.11: 19.4.115 試験）において、APTT 及び PT の延長は本剤投与後 30 分以内のみに認められており、その影響は一時的であること、抗凝固薬及び抗血栓薬は通常手術後の止血が確認された後に使用されることから、本

剤により出血のリスクを増大させる可能性は低いと考えることを説明した。しかしながら申請者は、ビタミン K 拮抗薬の治療により PT-INR が 3.5 以上を示す患者、先天性ビタミン K 依存性血液凝固因子欠乏症の患者、血液凝固障害を伴った肝障害患者等においては、本剤 4.0 mg/kg 以上の投与により血液凝固障害を悪化させる可能性があるため、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、血液凝固障害を伴う患者に対しては血液凝固パラメータをモニターする旨の注意喚起を行う予定であることを説明した。

また申請者は、臨床試験における出血性合併症に関連する有害事象⁴⁵⁾について、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験³⁰⁾における本剤投与症例の 10.2% (177/1,738 例、軽度: 5.3%、中等度: 3.7%、高度: 1.2%) に認められ、このうち 17 例が重篤であったが、転帰不明 1 例を除いていずれも回復していること、プラセボ群が設定された国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験³¹⁾における本剤群 7.6% (48/630 例) とプラセボ群 6.2% (8/130 例、軽度: 2.3%、中等度: 2.3%、高度: 1.5%)、ネオスチグミン群が設定された海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.13: 19.4.301 試験、5.3.5.1.15: 19.4.302 試験)における本剤群 6.7% (12/179 例) とネオスチグミン群 7.8% (13/167 例、軽度: 6.0%、中等度: 1.2%、高度: 0.6%) に大きな違いはなく、本剤の投与量に伴う発現率の増加は認められなかったこと、ブリッジング試験 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験、5.3.5.1.9: 19.4.209 試験)において、日本人で本剤群 24.9% (44/177 例、軽度: 22.0%、中等度: 2.8%)、プラセボ群 10.0% (2/20 例、軽度: 10.0%)、外国人で本剤群 7.8% (14/179 例、軽度: 3.4%、中等度 3.4%、高度 1.1%)、プラセボ群 0% (0/20 例) であり、日本人では外国人と比べて本剤群及びプラセボ群ともに発現率が高い傾向を示したが、日本人において高度な事象は認められておらず、中等度の事象が認められた 5 例 (鼻出血 2 例、皮下出血、処置後出血及び貧血 各 1 例) はいずれも因果関係が否定されており、転帰は 2 例 (皮下出血及び貧血 各 1 例) を除き回復又は軽快していることから、本剤による出血合併症が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、血液凝固障害を有する患者における出血性合併症の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験³⁰⁾において、血液凝固障害に関連する既往歴のある患者⁴⁶⁾ 6 例のうち 3 例に出血性合併症に関連した有害事象 (貧血、術後貧血及び血尿 各 1 例) が認められたが、高度の事象はなく、いずれも因果関係は否定されており、無処置で回復又は軽快していることを説明した。

機構は、*in vitro* における本剤による血液凝固系への影響は抗凝固薬及び抗血栓薬と比べて低く、その影響は一時的であることから、現時点で本剤による出血のリスクが临床上重

⁴⁵⁾ MedDRA の基本語 (PT) を用いて、術後出血、処置後出血、切開部位出血、創傷出血、出血、尿中血陽性、血尿、カテーテル留置部位出血、血尿、カテーテル留置部出血、消化管出血、腹腔内出血、脳室内出血、膀胱タンポナーデ、陰出血、咯血、血便排泄、筋肉内出血、直腸出血、歯槽出血、尿管出血、膀胱出血、口腔内出血、鼻出血、皮下出血、皮下血腫、血腫、眼窩周囲血腫、切開部位血腫、腹部血腫、点状出血、処置後血腫、斑状出血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、貧血及び出血性貧血が抽出された。

⁴⁶⁾ MedDRA の高位グループ用語 (HLGT) の「凝固障害および出血性素因 (血小板減少性を緒属)」又は高位用語 (HLT) の「先天性凝固障害」及び「凝固および出血検査」を用いて抽出された。

大きな問題を引き起こす可能性は低いと考えるが、血液凝固障害を伴う患者に対して本剤を使用する場合には注意が必要と考える。また機構は、本剤による出血リスクに関しては製造販売後において検討する必要があると考える。

(3) 特別な集団における薬物動態が有効性及び安全性に及ぼす影響について

機構は、腎又は肝機能低下患者における本剤の薬物動態が有効性及び安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、外国人の重度の腎機能低下患者 ($CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$) 及び腎機能正常患者 ($CL_{Cr} \geq 80 \text{ mL/min}$) を対象に、バランス麻酔下で挿管用量として筋弛緩剤としてロクロニウム 0.6 mg/kg を投与後、 T_2 再出現時に本剤 2.0 mg/kg を投与したとき (5.3.5.1.17: 海外 19.4.304 試験)、重度腎機能低下患者では本薬未変化体の CL (幾何平均値) は正常腎機能患者の約 $1/16$ 、 AUC (幾何平均値) は約 17 倍であったが、本剤投与 1 時間後までの血漿中未変化体濃度に大きな違いはなく、本剤投与開始から T_4/T_1 比¹⁴⁾ 0.9 までの回復時間 (平均値 \pm 標準偏差) は、重度の腎機能低下患者 (15 例) で 2 分 00 秒 \pm 43 秒、腎機能正常患者 (14 例) で 1 分 39 秒 \pm 38 秒とほぼ同様であったこと、有害事象発現率は、重度の腎機能低下患者及び腎機能正常患者でそれぞれ 53.3% (8/15 例) 及び 80.0% (12/15 例) であり、重度の腎機能低下患者において安全性に問題は認められなかったことを説明した。

また申請者は、本剤を肝機能低下患者に投与したときの薬物動態、有効性及び安全性は検討していないが、国内外の第 II 相及び第 III 相試験において重篤な肝機能低下と判断された患者 15 例⁴⁷⁾における安全性に特段の問題は認められなかったこと、ロクロニウム 0.6 mg/kg 投与後 T_2 再出現時に本剤 2.0 mg/kg を投与すると設定された 3 試験 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験、5.3.5.1.18: 19.4.305 試験、5.3.5.1.14: 19.4.310 試験) において重篤な肝機能低下患者と判断された 5 例⁴⁷⁾の本剤投与開始から T_4/T_1 比¹⁴⁾ 0.9 までの回復時間の幾何平均値 (最小値-最大値) は 2 分 24 秒 (1 分 06 秒-5 分 06 秒) であり、その他の症例における 2 分 00 秒 (42 秒-12 分 00 秒) と大きな違いは認められなかったことを説明した。

さらに申請者は、高齢患者では CL_{Cr} に応じて本剤の排泄が遅延する可能性が考えられるが、外国人高齢及び非高齢患者 (65 歳未満 48 例、65~74 歳 62 例、75 歳以上 40 例) を対象に、全身麻酔下でロクロニウムを挿管用量として 0.6 mg/kg 、必要に応じて維持用量として 0.15 mg/kg 投与後、 T_2 再出現時に本剤 2.0 mg/kg を投与したとき (5.3.5.1.18: 14.9.305 試

⁴⁷⁾ MedDRA の SQA 「肝障害」に該当する 77 例のうち、ベースラインの血液生化学的検査において、ビリルビン、ALT (GPT)、AST (GOT) 又は γ -GPT が安全域を超えた症例 15 例が抽出され、そのうち本剤の臨床推奨用量が投与された 6 例から腎機能低下を併発していた 1 例を除く 5 例について検討された。

験)、本剤投与開始から T_4/T_1 比¹⁴⁾ 0.9 までの回復時間 (補完値を含む⁴⁸⁾、平均値 ± 標準偏差) は、65 歳未満、65～74 歳、75 歳以上の症例でそれぞれ 2 分 36 秒 ± 1 分 37 秒、2 分 44 秒 ± 1 分 18 秒、3 分 48 秒 ± 2 分 01 秒であり、高齢患者ではやや遅延する傾向が認められたが、安全性に問題は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、腎及び肝機能低下患者並びに高齢者において、本剤の投与量を調節する必要はないと考えているものの、特に重度の腎機能低下患者においては、本薬は high flux 膜を用いた血液透析により除去される可能性は示唆されるものの (提出された資料の概略、「(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験、2) *in vitro* 透析に及ぼす影響」及び「(4) 内因性要因の検討、1) 腎機能低下患者を対象とした試験」の項参照)、確実な透析方法は確立していないことから、本剤の必要性を十分に検討した上で慎重に投与する必要があると考えていることを説明した。

機構は、腎及び肝機能低下患者並びに高齢者においては、本剤の必要性を十分に検討する必要があると考えており、現時点でこれらの患者を慎重投与とすることで臨床大々な問題はないと考える。なお機構は、これらの患者における安全性については、製造販売後において引き続き検討する必要があると考える。

(ii) 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>

本申請は、ブリッジングコンセプトに基づくものである。日本人及び外国人患者を対象とした浅い筋弛緩 (T_2 再出現時) 及び深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時) における本剤の用量反応性を検討した第Ⅱ相試験 2 試験 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験) がブリッジング試験として位置づけられ、これらの試験における日本人及び外国人の結果を比較したところ、用量反応の類似性が示されたことから、海外試験成績の外挿が可能と判断されている。臨床データパッケージとして、上記試験以外に、外国人患者を対象とした第Ⅱ相試験 8 試験 (5.3.5.1.1: 19.4.201 試験、5.3.5.1.2: 19.4.202 試験、5.3.5.1.3: 19.4.203 試験、5.3.5.1.4: 19.4.204 試験、5.3.5.1.5: 19.4.205 試験、5.3.5.1.6: 19.4.206 試験、5.3.5.1.7: 19.4.207 試験及び 5.3.5.1.10: 19.4.210 試験) 及び外国人を対象とした第Ⅲ相試験 11 試験 (5.3.5.1.11: 19.4.312 試験、5.3.5.1.12: 19.4.306 試験、5.3.5.1.13: 19.4.301 試験、5.3.5.1.14: 19.4.310 試験、5.3.5.1.15: 19.4.302 試験、5.3.5.1.16: 19.4.303 試験、5.3.5.1.17: 19.4.304 試験、5.3.5.1.18: 19.4.305 試験、5.3.5.1.19: 19.4.308 試験、5.3.5.1.20: 19.4.309 試験及び 5.3.5.2.1: 19.4.311 試験) が有効

⁴⁸⁾ 第Ⅲ相試験では欠側値を補完する方法と観測値のみを用いる方法の 2 つの解析が行われたが、本報告書では欠側値を補完する解析結果のみを示す。欠側値の補完は、 T_4/T_1 比 0.9 及び T_4/T_1 比 0.8 (又は 0.7) までの回復時間が得られている全ての患者データから、 T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間及び T_4/T_1 比 0.8 (又は 0.7) までの回復時間の差の 95% 点の値 (P95) 及び差の 5% 点の値 (P5) を用いて、以下のとおり補完した。

- T_4/T_1 比 0.8 までの回復時間が得られている場合: 本剤群及びネオスチグミン群で T_4/T_1 比 0.8 までの回復時間にそれぞれ P95 及び P5 を加算した。
- T_4/T_1 比 0.7 までの回復時間が得られている場合: 本剤群及びネオスチグミン群で T_4/T_1 比 0.7 までの回復時間にそれぞれ P95 及び P5 を加算した。
- T_4/T_1 比 0.8 及び T_4/T_1 比 0.7 までの回復時間がともに得られていない場合: 本剤群は T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間が得られている患者の P95、ネオスチグミン群は P5 を用いた。

性及び安全性の評価資料として提出された。また、安全性の評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.3.1: 19.4.102 試験) 及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 6 試験 (5.3.3.1.2: 19.4.101 試験、5.3.3.1.3: 19.4.105 試験、5.3.3.1.4: 19.4.106 試験、5.3.3.1.5: 19.4.107 試験、5.3.3.1.7: 19.4.108 試験及び 5.3.3.1.8: 19.4.109 試験) が提出された。

なお、投与群については筋弛緩薬名-本剤投与量又は筋弛緩薬名-拮抗薬名の形式で示し、有害事象について、特に記載のない投与群は発現例数が 0 例であることを示し、治験責任医師による因果関係 (明らかにあり、多分あり、可能性あり、多分なし、なし) が「明らかにあり」、「多分あり」及び「可能性あり」と判定された事象が、因果関係が否定されなかった有害事象として示されている。

(1) 第 I 相試験

1) 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.3.1: 19.4.102 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人及び外国人健康成人 (目標症例数 28 例、日本人及び外国人各 14 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化並行群間二重盲検比較試験が実施された (薬物動態については「(i) 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 1.0、8.0 及び 16.0 mg/kg 並びにプラセボを単回静脈内投与すると設定され、同一症例において本剤を低用量から順に 1 週間の間隔をあけて投与し、いずれかの期間にプラセボを投与すると設定された。

総投与症例数 28 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、1.0 mg/kg 投与時に日本人及び外国人でそれぞれ 50.0 % (7/14 例)、8.0 mg/kg 投与時に日本人 57.1 % (8/14 例)、外国人 14.3 % (2/14 例)、16.0 mg/kg 投与時に日本人 28.6 % (4/14 例)、外国人 21.4 % (3/14 例)、プラセボ投与時に日本人 50.0 % (7/14 例)、外国人 14.3 % (2/14 例) に認められたが、死亡及びその他の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 (臨床検査値異常を含む) は、1.0 mg/kg 投与時に日本人 28.6 % (4/14 例)、外国人 28.6 % (4/14 例)、8.0 mg/kg 投与時に日本人 21.4 % (3/14 例)、外国人 7.1 % (1/14 例)、16.0 mg/kg 投与時に日本人 14.3 % (2/14 例)、外国人 14.3 % (2/14 例)、プラセボ投与時に日本人 14.3 % (2/14 例)、外国人 7.1 % (1/14 例) に認められ、主な事象は、悪心 (1.0 mg/kg 投与時: 日本人及び外国人各 2 例、8.0 mg/kg 投与時: 日本人及び外国人各 1 例、16.0 mg/kg 投与時: 日本人 2 例)、腹部痛 NOS (1.0 mg/kg 投与時: 日本人 2 例、8.0 mg/kg 投与時: 日本人 3 例、プラセボ投与時: 日本人 1 例)、下痢 NOS (1.0 mg/kg 投与時: 日本人 1 例、8.0 mg/kg 投与時: 日本人 2 例) 及び味覚異常 (16.0 mg/kg 投与時: 外国人 2 例) であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図及び臨床検査において、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 16.0 mg/kg までの忍容性が確認され、日本人及び外国人の安全性に大きな差は認められなかったことを説明した。

2) 外国人健康成人を対象とした高用量安全性試験（5.3.3.1.4: 19.4.106 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人健康成人（目標症例数 12 例⁴⁹⁾）を対象に本剤高用量投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化並行群間二重盲検比較試験が実施された（薬物動態については「(i) 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 32、64 及び 96 mg/kg 並びにプラセボを単回静脈内投与すると設定され、同一症例において本剤を低用量から順に 1 週間の間隔をあけて投与し、いずれかの期間にプラセボを投与すると設定された。

総投与症例数 13 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、32 mg/kg 投与時 38.5 %（5/13 例）、64 mg/kg 投与時 41.7 %（5/12 例）、96 mg/kg 投与時 75.0 %（9/12 例）、プラセボ投与時 25.0 %（3/12 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は 1 例（32 mg/kg を 5 分間かけて投与予定であったが、8.4 mg/kg 投与時点で錯感覚及び視覚障害のため中止）に認められ、当該症例では潮紅及び紅斑性皮疹が認められ、皮内試験陽性であったことから本薬によるアレルギー反応と考えられた。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、32 mg/kg 投与時 30.8 %（4/13 例）、64 mg/kg 投与時 33.3 %（4/12 例）、96 mg/kg 投与時 75.0 %（9/12 例）、プラセボ投与時 8.3 %（1/12 例）に認められ、主な事象は、味覚異常（32 mg/kg 投与時 2 例、64 mg/kg 投与時 1 例、96 mg/kg 投与時 8 例）、悪心（32 mg/kg 投与時 1 例、96 mg/kg 投与時 2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図及び臨床検査において、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 96 mg/kg までの忍容性が確認されたことを説明した。

(2) 第Ⅱ相ブリッジング試験

1) 浅い筋弛緩（T₂再出現時）に関するブリッジング試験（5.3.5.1.8: 19.4.208 試験<2005年9月～2006年10月>）

ASA 分類が Class 1～3、セボフルラン麻酔下で所要時間が 1.5～3 時間程度の仰臥位での手術を予定している日本人及び外国人患者（目標症例数 200 例、日本人及び外国人各 100 例、各群 10 例）を対象に、ロクロニウム又はベクロニウムによる浅い筋弛緩（T₂再出現時）に対する本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化並行

⁴⁹⁾ 試験実施計画書の変更により、その後 6 例が追加された。

群間非盲検比較試験が実施された⁵⁰⁾ (薬物動態については「(i) 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 0.5、1.0、2.0 及び 4.0 mg/kg 並びにプラセボを T₂ 再出現時⁴²⁾ に単回急速静脈内投与すると設定された。筋弛緩薬はロクロニウム又はベクロニウムを挿管用量としてそれぞれ 0.9 又は 0.1 mg/kg を静脈内投与し、必要に応じて維持用量としてそれぞれ 0.1~0.2 又は 0.02~0.04 mg/kg (ただし、外国人におけるベクロニウムの維持用量は 0.02~0.03 mg/kg⁴¹⁾) を静脈内投与すると設定され、麻酔導入はプロポフォール、維持麻酔はセボフルランにより麻薬性鎮痛薬及び必要に応じて亜酸化窒素を併用して行うと設定された。

総投与症例数は 196 例であり、全例が安全性解析対象であり、そのうち重大な治験実施計画書違反⁵¹⁾ 18 例 (本薬の投与量違反 11 例、本薬の投与時点違反 10 例、重複あり) を除外した 178 例が Per Protocol Set (PPS) であり、有効性解析対象であった。各群の解析対象例数は下表のとおりであった。また、PPS のうち軽微な治験実施計画書違反 14 例 (ネオスチグミン投与症例⁵²⁾ 7 例、筋弛緩モニターが適切に測定されなかった症例 8 例、重複あり) は有効性の主要評価項目の解析対象から除外された。

表 浅い筋弛緩 (T₂再出現時) に関する第Ⅱ相ブリッジング試験 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験) における各群の安全性解析対象及び PPS 例数

人種	筋弛緩薬	解析対象	プラセボ群	本剤群				合計
				0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	4.0 mg/kg	
日本人	ロクロニウム	安全性	10	10	10	10	9	49
		PPS	10	5	10	10	9	44
	ベクロニウム	安全性	10	10	10	9	10	49
		PPS	9	5	9	8	10	41
外国人	ロクロニウム	安全性	10	10	9	10	10	49
		PPS	10	10	8	9	9	46
	ベクロニウム	安全性	10	10	10	10	9	49
		PPS	9	10	10	9	9	47

主要評価項目である PPS における本剤投与開始から T₄/T₁ 比¹⁴⁾ 0.9 までの回復時間は下表のとおりであった。

⁵⁰⁾ 19.4.208 試験として、日本人患者を対象とした 19.4.208A 試験、外国人 (白人) 患者を対象とした 19.4.208B 試験が、同一の試験実施計画書に基づいて実施された。

⁵¹⁾ 登録センターにより誤って投与容量 (液量) の小数点以下第 2 位を四捨五入した容量が指示されたため「本薬の投与量違反」が認められ、また各施設に T₂ 再出現時の定義を誤って伝達されたため「本薬の投与時点 (T₂ 再出現時から 2 分以内) 違反」が認められた。

⁵²⁾ プラセボ群や本剤低用量群で筋弛緩からの回復が遅延すると予測されたため、治験実施計画書には、違反と扱われるものの、本薬投与後 90 分経過しても筋弛緩の T₄/T₁ 比が 0.9 に回復しない場合にはネオスチグミン投与 (併用禁止薬) を考慮してもよい旨が記載されていた。

表 浅い筋弛緩 (T₂再出現時) に関する第II相ブリッジング試験 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験) における本剤投与開始から T₄/T₁比 0.9 までの回復時間 (分:秒) (PPS)

				本剤群				
				プラセボ群		0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg
日本人	ロクロニウム	例数	PPS	10	5	10	10	9
			軽微な違反 ^{a)}	3	0	0	2	0
			欠測 ^{b)}	1	0	0	1	0
			評価	6	5	10	7	9
	回復時間 (分:秒)			82:05 ± 27:34	3:57 ± 2:30	2:29 ± 1:17	2:10 ± 1:14	1:51 ± 1:10
	ベクロニウム	例数	PPS	9	5	9	8	10
			軽微な違反 ^{a)}	1	2	1	0	0
			欠測 ^{b)}	1	1	0	2	0
評価			7	3	8	6	10	
回復時間 (分:秒)			83:12 ± 20:38	52:02 ± 64:55	10:38 ± 19:14	2:46 ± 0:50	2:05 ± 0:54	
外国人	ロクロニウム	例数	PPS	10	10	8	9	9
			軽微な違反 ^{a)}	2	0	0	0	1
			欠測 ^{b)}	1	2	0	0	0
			評価	7	8	8	9	8
	回復時間 (分:秒)			96:18 ± 33:08	16:18 ± 20:36	4:37 ± 5:58	1:26 ± 0:30	1:30 ± 0:24
	ベクロニウム	例数	PPS	9	10	10	9	9
			軽微な違反 ^{a)}	1	0	0	1	0
			欠測 ^{b)}	0	1	0	1	0
評価			8	9	10	7	9	
回復時間 (分:秒)			79:01 ± 25:58	35:30 ± 42:08	5:04 ± 2:23	3:25 ± 1:51	3:02 ± 2:11	

回復時間: 本剤投与開始から T₄/T₁比 0.9 までの回復時間 (平均値 ± 標準偏差)

- a) 軽微な治験実施計画書違反として、本剤投与後 90 分が経過しても筋弛緩の T₄/T₁比が 0.9 に回復せずネオスチグミンが投与された症例及び筋弛緩モニターが適切に測定されなかった症例が除外された。
 b) T₄/T₁比 0.9 までの回復時間が得られなかった症例が除外された。

治験実施期間 (手術日から術後 7 日まで) における有害事象及び因果関係が否定されなかった有害事象 (いずれも臨床検査値異常を含む) の発現例数は下表のとおりであった。治験実施期間中の死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は、日本人においてロクロニウム-2.0 mg/kg 群で子宮内感染 1 例及びベクロニウム-0.5 mg/kg 群で舌腫脹・舌痛 1 例、外国人においてロクロニウム-2.0 mg/kg 群で結腸損傷・処置合併症・肺塞栓症 1 例⁵³⁾、ベクロニウム-0.5 mg/kg 群で膀胱タンポナーデ・膀胱出血 1 例が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

表 浅い筋弛緩 (T₂再出現時) に関する第II相ブリッジング試験 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験) における有害事象発現例数 (A) 及び因果関係が否定されなかった有害事象発現例数 (S)

		プラセボ群		本剤群												
				0.5 mg/kg			1.0 mg/kg			2.0 mg/kg			4.0 mg/kg			
		n	A	S	n	A	S	n	A	S	n	A	S	n	A	S
日本人	ロクロニウム	10	10	0	10	10	1	10	10	0	10	9	2	9	8	1
	ベクロニウム	10	10	0	10	9	0	10	9	0	9	9	0	10	9	0
外国人	ロクロニウム	10	9	3	10	10	1	9	6	2	10	10	2	10	10	1
	ベクロニウム	10	8	0	10	10	2	10	6	2	10	9	1	9	7	0

n: 安全性解析対象例数、A: 有害事象発現例数、S: 因果関係が否定されなかった有害事象発現例数

因果関係が否定されなかった主な有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、血中ビリルビン増加 (日本人: ロクロニウム-2.0 mg/kg 群 1 例、外国人: ロクロニウム-プラセボ群 1 例、ロクロニウム-1.0 mg/kg 群 1 例)、尿中 β₂ ミクログロブリン増加 (日本人: ロクロニウム-0.5

⁵³⁾ 肺塞栓症により術後 16 日目に死亡が確認されたが、治験期間は術後 7 日までであったため、死亡例としては記載していない。

mg/kg 群 1 例、外国人: ロクロニウム-プラセボ群 1 例、ベクロニウム-1.0 mg/kg 群 1 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) において、収縮期血圧又は拡張期血圧の異常高値が 17 例 (日本人 8 例、外国人 9 例)、収縮期血圧又は拡張期血圧の異常低値が 14 例 (日本人 5 例、外国人 9 例)、脈拍数の増加が 3 例 (日本人 2 例、外国人 1 例)、脈拍数の低下が 1 例 (日本人) に認められたが、本剤の投与量に伴う変動は認められず、これらの異常変動に関連した有害事象は 4 例 (日本人: 処置による高血圧 1 例<ロクロニウム-1.0 mg/kg 群>、外国人: 高血圧 2 例<ロクロニウム-4.0 mg/kg 群及びロクロニウム-1.0 mg/kg 群>、処置による低血圧 1 例<ロクロニウム-4.0 mg/kg 群>) のみであった。

臨床検査値異常変動に関連した有害事象は、44 例 (日本人 15 例、外国人 29 例) に認められ、主な事象は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加 (日本人: ロクロニウム-0.5 mg/kg 群 1 例、ロクロニウム-1.0 mg/kg 群 1 例、外国人: ロクロニウム-プラセボ群 1 例、ロクロニウム-0.5 mg/kg 群 1 例、ロクロニウム-4.0 mg/kg 群 1 例、ベクロニウム-0.5 mg/kg 群 1 例、ベクロニウム-1.0 mg/kg 群 1 例、ベクロニウム-4.0 mg/kg 群 1 例) 等であった。

以上より申請者は、本剤をロクロニウム又はベクロニウムの拮抗薬として T₂ 再出現時に投与したときの用量反応性並びに日本人及び外国人における類似性が示され、安全性についても日本人及び外国人で問題となる差は認められなかったことを説明した。

2) 深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時) に関するブリッジング試験 (5.3.5.1.9: 19.4.209 試験<2005 年 10 月~2006 年 8 月>)

ASA 分類が Class 1~3、セボフルラン麻酔下で所要時間が 1.5~3 時間程度の仰臥位での手術を予定している日本人及び外国人患者 (目標症例数 200 例、日本人及び外国人各 100 例、各群 10 例) を対象に、ロクロニウム又はベクロニウムによる深い筋弛緩 (1-2PTC⁴⁴⁾ 出現時) に対する本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化並行群間非盲検比較試験が実施された⁵⁴⁾。

用法・用量は、本剤 0.5、1.0、2.0、4.0 及び 8.0 mg/kg を 1-2PTC 時に単回急速静脈内投与すると設定された。筋弛緩薬はロクロニウム又はベクロニウムを挿管用量としてそれぞれ 0.9 又は 0.1 mg/kg を静脈内投与し、必要に応じて維持用量としてそれぞれ 0.1~0.2 又は 0.02~0.04 mg/kg (ただし、外国人におけるベクロニウムの維持用量は 0.02~0.03 mg/kg⁴¹⁾) を静脈内投与すると設定され、麻酔導入はプロポフォール、維持麻酔はセボフルランにより麻薬性鎮痛薬及び必要に応じて亜酸化窒素を併用して行うと設定された。

総投与症例数は 200 例であり、全例が安全性解析対象であり、そのうち重大な治験実施計画書違反⁵⁵⁾12 例 (本薬の投与量違反 7 例、本薬の投与時点違反 2 例、併用薬違反 1 例、除外基準違反 1 例、全 PTC データの欠測 1 例) を除外した 188 例が PPS であり、有効性解

⁵⁴⁾ 19.4.209 試験として、日本人被験者を対象とした 19.4.209A 試験、白人被験者を対象とした 19.4.209B 試験が、同一の試験実施計画書に基づいて実施された。

⁵⁵⁾ 登録センターにより誤って投与容量の小数点以下第 2 位を四捨五入した容量が指示されたため「本薬の投与量違反」が認められた。なお、全 PTC データが欠測した 1 症例では、投与ミスにより本剤とロクロニウムが同時投与された。

析対象であった。各群の解析対象例数は下表のとおりであった。また、PPSのうち軽微な治験実施計画書違反14例（ネオスチグミン投与症例⁵⁶⁾7例、筋弛緩モニターが適切に測定されなかった症例8例、重複あり）は有効性評価の主要評価項目の解析対象から除外された。

表 深い筋弛緩（1-2PTC出現時）に関する第Ⅱ相ブリッジング試験（5.3.5.1.9:19.4.209試験）における各群の安全性解析対象及びPPS例数

人種	筋弛緩薬	解析対象	本剤群					合計
			0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	4.0 mg/kg	8.0 mg/kg	
日本人	ロクロニウム	安全性	9	9	10	11	10	49
		PPS	6	9	10	11	10	46
	ベクロニウム	安全性	10	10	10	10	10	50
		PPS	7	10	10	10	10	47
外国人	ロクロニウム	安全性	9	10	10	11	10	50
		PPS	8	10	10	10	10	48
	ベクロニウム	安全性	9	10	11	10	11	51
		PPS	8	9	11	9	10	47

主要評価項目であるPPSにおける本剤投与開始から T_4/T_1 比¹⁴⁾0.9までの回復時間は下表のとおりであった。

表 深い筋弛緩（1-2PTC出現時）に関する第Ⅱ相ブリッジング試験（5.3.5.1.9:19.4.209試験）における本剤投与開始から T_4/T_1 比0.9までの回復時間（分:秒）（PPS）

				本剤群				
				0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	4.0 mg/kg	8.0 mg/kg
日本人	ロクロニウム	例数	PPS	6	9	10	11	10
			軽微な違反 ^{a)}	0	2	0	0	0
			欠測 ^{b)}	0	0	0	0	0
			評価	6	7	10	11	10
	回復時間（分:秒）			66:54 ± 34:38	4:44 ± 1:44	3:26 ± 2:31	1:35 ± 0:53	1:19 ± 0:34
	ベクロニウム	例数	PPS	7	10	10	10	10
			軽微な違反 ^{a)}	1	2	0	0	0
			欠測 ^{b)}	1	1	0	0	0
評価			5	7	10	10	10	
回復時間（分:秒）			79:29 ± 46:14	39:49 ± 45:46	16:01 ± 42:12	3:03 ± 2:23	2:56 ± 3:46	
外国人	ロクロニウム	例数	PPS	8	10	10	10	10
			軽微な違反 ^{a)}	0	0	0	0	0
			欠測 ^{b)}	0	1	0	0	0
			評価	8	9	10	10	10
	回復時間（分:秒）			79:47 ± 33:01	28:00 ± 43:44	3:10 ± 1:31	1:39 ± 0:39	1:08 ± 0:20
	ベクロニウム	例数	PPS	8	9	11	9	10
			軽微な違反 ^{a)}	0	0	0	1	0
			欠測 ^{b)}	1	0	0	0	0
評価			7	9	11	8	10	
回復時間（分:秒）			68:24 ± 31:56	25:07 ± 24:52	9:05 ± 20:33	3:18 ± 3:27	1:39 ± 0:45	

回復時間：本剤投与開始から T_4/T_1 比0.9までの回復時間（平均値 ± 標準偏差）

- a) 軽微な治験実施計画書違反として、筋弛緩モニターが適切に測定されなかった症例が除外された。
b) T_4/T_1 比0.9までの回復時間が得られなかった症例が除外された。

治験実施期間（手術日から術後7日まで）における有害事象及び因果関係が否定されなかった有害事象（いずれも臨床検査値異常を含む）の発現例数は下表のとおりであった。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は、日本人において、ロクロニウム-1.0 mg/kg群で網膜剥離1例、ベクロニウム-2.0 mg/kg群で鼻出血1例、ベクロニウム-4.0 mg/kg群で

⁵⁶⁾ プラセボ群や本剤低用量群で筋弛緩からの回復が遅延すると予測されたため、治験実施計画書には、違反と扱われるものの、本薬投与後90分経過しても筋弛緩の T_4/T_1 比が0.9に回復しない場合にはネオスチグミン投与（併用禁止薬）を考慮してもよいと記載されていた。

播種性血管内凝固 1 例、外国人において、ロクロニウム-0.5 mg/kg 群で創傷出血 1 例、ロクロニウム-2.0 mg/kg 群で気管狭窄・喉頭浮腫、ロクロニウム-4.0 mg/kg 群で痙攣・低酸素症・髄膜炎 1 例、外国人において、ベクロニウム-8.0 mg/kg 群で処置後出血 1 例が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

表 深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時) に関する第Ⅱ相ブリッジング試験 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験) における有害事象発現例数 (A) 及び因果関係が否定されなかった有害事象発現例数 (S)

		本剤群														
		0.5 mg/kg			1.0 mg/kg			2.0 mg/kg			4.0 mg/kg			8.0 mg/kg		
		n	A	S	n	A	S	n	A	S	n	A	S	n	A	S
日本人	ロクロニウム	9	9	0	9	9	0	10	10	2	11	11	1	10	10	1
	ベクロニウム	10	10	2	10	9	2	10	10	0	10	9	1	10	10	1
外国人	ロクロニウム	9	6	2	10	8	4	10	8	2	11	10	3	10	8	3
	ベクロニウム	9	6	2	10	6	2	11	7	1	10	6	3	11	8	1

n: 安全性解析対象例数、A: 有害事象発現例数、S: 因果関係が否定されなかった有害事象発現例数

因果関係が否定されなかった主な有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、口渇 (日本人: ロクロニウム-4.0 mg/kg 群 1 例、ロクロニウム-8.0 mg/kg 群 1 例、ベクロニウム-0.5 mg/kg 群 1 例、ベクロニウム-1.0 mg/kg 群 1 例、ベクロニウム-4.0 mg/kg 群 1 例、ベクロニウム-8.0 mg/kg 群 1 例)、悪心 (外国人: ロクロニウム-0.5 mg/kg 群 2 例、ロクロニウム-1.0 mg/kg 群 3 例、ロクロニウム-2.0 mg/kg 群 1 例、ロクロニウム-4.0 mg/kg 群 1 例、ロクロニウム-8.0 mg/kg 群 1 例、ベクロニウム-0.5 mg/kg 群 1 例、ベクロニウム-4.0 mg/kg 群 2 例)、処置合併症 (日本人: ロクロニウム-2.0 mg/kg 群 1 例、外国人: ロクロニウム-2.0 mg/kg 群 1 例、ロクロニウム-8.0 mg/kg 群 1 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) において、収縮期血圧又は拡張期血圧の異常高値が 8 例 (いずれも日本人)、収縮期血圧又は拡張期血圧の異常低値が 14 例 (日本人 5 例、外国人 9 例)、脈拍数の増加が 1 例 (日本人)、脈拍数の低下が 2 例 (いずれも外国人) に認められたが、投与量に伴う変動は認められず、これらの異常変動に関連した有害事象は 2 例 (日本人: 処置による高血圧 1 例<ロクロニウム-8.0 mg/kg 群>、外国人: 処置による低血圧 1 例<ベクロニウム-8.0 mg/kg 群>) のみであった。

臨床検査値異常変動に関連した有害事象は、19 例 (日本人 11 例、外国人 8 例) に認められ、主な事象は、貧血 (日本人: ロクロニウム-1.0 mg/kg 群 1 例、ロクロニウム-4.0 mg/kg 群 1 例、ロクロニウム-8.0 mg/kg 群 1 例、外国人: ベクロニウム-2.0 mg/kg 群 1 例)、尿中 β2 ミクログロブリン増加 (日本人: ロクロニウム-0.5 mg/kg 群 1 例、ベクロニウム-0.5 mg/kg 群 1 例、ベクロニウム-4.0 mg/kg 群 1 例)、β2 ミクログロブリン増加 (日本人: ロクロニウム-0.5 mg/kg 群 1 例、外国人: ロクロニウム-0.5 mg/kg 群 1 例、ベクロニウム-2.0 mg/kg 群 1 例) 等であった。

以上より申請者は、本剤をロクロニウム又はベクロニウムの拮抗薬として 1-2PTC 出現時に投与したときの用量反応性並びに日本人及び外国人における類似性が示され、安全性についても日本人及び外国人の間で問題となる差は認められなかったことを説明した。

(3) 海外第Ⅲ相試験

1) 浅い筋弛緩 (T₂再出現時) に関するネオスチグミン対照比較試験 (5.3.5.1.13: 19.4.301 試験<2005年11月~2006年3月>)

ASA分類がClass 1~4、仰臥位での手術を予定している外国人患者(目標症例数196例、各群49例)を対象に、ロクロニウム又はベクロニウムによる浅い筋弛緩(T₂再出現時)に対する本剤の有効性及び安全性を検討するため、ネオスチグミン対照無作為化並行群間安全性評価者盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤2.0 mg/kg又はネオスチグミン50 µg/kg⁵⁷⁾をT₂再出現時⁴²⁾に急速静脈内投与すると設定された。筋弛緩薬はロクロニウム又はベクロニウムを挿管用量としてそれぞれ0.6又は0.1 mg/kgを静脈内投与し、必要に応じて維持用量としてそれぞれ0.1~0.2 mg/kg又は0.02~0.03 mg/kgを静脈内投与すると設定され、麻酔導入はプロポフォール、維持麻酔はセボフルランにより麻薬性鎮痛薬を併用して行うと設定された。

総投与症例数は189例(ロクロニウム-本剤群48例、ロクロニウム-ネオスチグミン群48例、ベクロニウム-本剤群48例、ベクロニウム-ネオスチグミン群45例)であり、全例がITT(Intention-to-treat)集団であり、安全性解析対象及び有効性解析対象であった。

主要評価項目であるITTにおける本剤又はネオスチグミン投与開始からT₄/T₁比¹⁴⁾0.9までの回復時間の幾何平均値(補完値を含む⁴⁸⁾、最小値-最大値)は、ロクロニウム-本剤群で1分29秒(55秒-5分25秒)、ロクロニウム-ネオスチグミン群で18分30秒(3分40秒-106分53秒)、ベクロニウム-本剤群で2分48秒(1分12秒-64分12秒)、ベクロニウム-ネオスチグミン群で16分48秒(2分55秒-76分9秒)であり、ロクロニウム-本剤群とロクロニウム-ネオスチグミン群及びベクロニウム-本剤群とベクロニウム-ネオスチグミン群の間にそれぞれ統計学的な有意差が認められた(p<0.0001、回復時間の対数変換値を用いて治療群及び施設を因子とした二元配置分散分析)。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、ロクロニウム-本剤群85.4%(41/48例)、ロクロニウム-ネオスチグミン群89.6%(43/48例)、ベクロニウム-本剤群70.8%(34/48例)、ベクロニウム-ネオスチグミン群80.0%(36/45例)に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は、ロクロニウム-本剤群で処置後出血2例、ロクロニウム-ネオスチグミン群で術後感染・処置合併症、末梢性虚血・末梢性動脈閉塞性疾患、亜イレウス各1例が認められたが、いずれも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(臨床検査値異常を含む)は、ロクロニウム-本剤群14.6%(7/48例)、ロクロニウム-ネオスチグミン群20.8%(10/48例)、ベクロニウム-本剤群14.6%(7/48例)、ベクロニウム-ネオスチグミン群22.2%(10/45例)に認められ、主な事象は、口内乾燥(ロクロニウム-本剤群3例、ロクロニウム-ネオスチグミン群3例、ベクロニウム-ネオスチグミン群4例)、悪心(ロクロニウム-本剤群2例、ロクロニウム-ネオ

⁵⁷⁾ ムスカリン性アセチルコリン受容体遮断薬であるグリコピロレート(本邦未承認)をネオスチグミンの1/5(質量比)含有する。

スチグミン群 2 例、ベクロニウム-本剤群 2 例、ベクロニウム-ネオスチグミン群 2 例)、処置による高血圧 (ロクロニウム-本剤群 2 例、ベクロニウム-本剤群 2 例、ベクロニウム-ネオスチグミン群 1 例)、嘔吐 (ロクロニウム-本剤群 2 例、ベクロニウム-本剤群 2 例)、処置合併症 (ベクロニウム-ネオスチグミン群 4 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) において、収縮期血圧又は拡張期血圧の異常高値が本剤群 8 例、ネオスチグミン群 10 例、収縮期血圧又は拡張期血圧の異常低値が本剤群 8 例、ネオスチグミン群 4 例、脈拍数の低下がネオスチグミン群 5 例に認められ、これらの異常変動に関連した有害事象は処置による高血圧 (ベクロニウム-本剤群 2 例、ベクロニウム-ネオスチグミン群 2 例) 及び処置による低血圧 (ロクロニウム-本剤群 1 例、ロクロニウム-ネオスチグミン群 1 例) であった。また、心電図において、臨床上問題となる変動は認められなかった。

臨床検査値異常変動に関連した有害事象は、本剤群 10 例、ネオスチグミン群 12 例に認められ、主な事象は、 γ -GPT 増加 (ロクロニウム-本剤群 1 例、ベクロニウム-本剤群 1 例、ベクロニウム-ネオスチグミン群 2 例)、ALT 増加 (ロクロニウム-本剤群 1 例、ベクロニウム-本剤群 2 例、ベクロニウム-ネオスチグミン群 1 例)、尿中アルブミン陽性 (ロクロニウム-本剤群 1 例、ロクロニウム-ネオスチグミン群 2 例、ベクロニウム-本剤群 1 例) 等であった。

以上より申請者は、本剤 2.0 mg/kg をロクロニウム又はベクロニウムの拮抗薬として T₂ 再出現時に投与したときのネオスチグミン 50 μ g/kg に対する優越性が示され、安全性に特に問題はなかったことを説明した。

2) 深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時) に関するネオスチグミン対照比較試験 (5.3.5.1.15: 19.4.302 試験<2005 年 11 月~2006 年 11 月>)

ASA 分類が Class 1~4、仰臥位での手術を予定している外国人患者 (目標症例数 144 例、各群 36 例⁵⁸⁾) を対象に、ロクロニウム又はベクロニウムによる深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時) に対する本剤の有効性及び安全性を検討するため、ネオスチグミン対照無作為化並行群間安全性評価者盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 4.0 mg/kg 又はネオスチグミン 70 μ g/kg⁵⁷⁾ を 1-2PTC 出現時に急速静脈内投与すると設定された。筋弛緩薬はロクロニウム又はベクロニウムを挿管用量として 0.6 又は 0.1 mg/kg を投与し、必要に応じて維持用量としてそれぞれ 0.15 又は 0.015 mg/kg を静脈内投与すると設定され、麻酔導入はプロポフォル、維持麻酔はセボフルランにより麻薬性鎮痛薬を併用して行うと設定された。

⁵⁸⁾ 19.4.302 試験 (5.3.5.1.15) では、各群 10 例のデータが集積された時点で、有効中止を目的とした 1 回の中間解析が計画された。中間解析に伴う有意水準は、Hwang, Shih and De Cani の方法を用いて調整され、対比較の有意水準は、中間解析時では 0.0025 (片側)、最終解析では 0.02335 (片側) と算出された。中間解析の結果、ロクロニウム-本剤群及びベクロニウム-本剤群は、それぞれ対照群 (ロクロニウム-ネオスチグミン群及びベクロニウム-ネオスチグミン群) に対して統計学的な有意差が認められ ($p < 0.0001$ 、回復時間の対数変換値を用いて治療群及び施設を因子とした二元配置分散分析)、Data and Safety Monitoring Board (DSMB) により対照群の登録中止が勧告されたが、その時点で登録症例数は目標症例数に既に達していたことから、目標症例数は変更されなかった。

総投与症例数は157例（ロクロニウム-本剤群37例、ロクロニウム-ネオスチグミン群37例、ベクロニウム-本剤群47例⁵⁹⁾、ベクロニウム-ネオスチグミン群36例）であり、全例がITT集団であり、安全性解析対象及び有効性解析対象であった。

主要評価項目であるITTにおける本剤又はネオスチグミン投与開始からT₄/T₁比¹⁴⁾0.9までの回復時間の幾何平均値（補完値を含む⁴⁸⁾、最小値-最大値）は、ロクロニウム-本剤群で2分52秒（1分13秒-16分5秒）、ロクロニウム-ネオスチグミン群で50分22秒（13分16秒-145分40秒）、ベクロニウム-本剤群で4分28秒（1分26秒-68分25秒）、ベクロニウム-ネオスチグミン群で66分12秒（46分1秒-312分39秒）であり、ロクロニウム-本剤群とロクロニウム-ネオスチグミン群及びベクロニウム-本剤群とベクロニウム-ネオスチグミン群の間にそれぞれ統計学的な有意差が認められた（p<0.0001、回復時間の対数変換値を用いて治療群及び施設を因子とした二元配置分散分析）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、ロクロニウム-本剤群97.3%（36/37例）、ロクロニウム-ネオスチグミン群97.4%（37/38例）、ベクロニウム-本剤群100.0%（46/46例）、ベクロニウム-ネオスチグミン群91.7%（33/36例）に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は、ロクロニウム-本剤群で術後感染症及び術後イレウス各1例、ロクロニウム-ネオスチグミン群で悪心・疼痛・呼吸困難及び術後イレウス各1例、ベクロニウム-本剤群で無気肺及び脾臓膿瘍各1例が認められ、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止例はロクロニウム-ネオスチグミン群1例（胃穿孔・処置合併症）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（臨床検査値異常を含む）は、ロクロニウム-本剤群27.0%（10/37例）、ロクロニウム-ネオスチグミン群31.6%（12/38例）、ベクロニウム-本剤群19.6%（9/46例）、ベクロニウム-ネオスチグミン群27.8%（10/36例）に認められ、主な事象は、悪心（ロクロニウム-本剤群2例、ロクロニウム-ネオスチグミン群5例、ベクロニウム-本剤群3例、ベクロニウム-ネオスチグミン群2例）、処置後悪心（ロクロニウム-本剤群2例、ロクロニウム-ネオスチグミン群2例、ベクロニウム-本剤群2例、ベクロニウム-ネオスチグミン群1例）、筋力低下（ロクロニウム-本剤群3例、ロクロニウム-ネオスチグミン群3例）、嘔吐（ロクロニウム-本剤群2例、ロクロニウム-ネオスチグミン群2例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）において、収縮期血圧又は拡張期血圧の異常高値が本剤群8例、ネオスチグミン群6例、収縮期血圧又は拡張期血圧の異常低値が本剤群7例、ネオスチグミン群6例、脈拍数の増加が本剤群1例、ネオスチグミン群2例、脈拍数の低下がネオスチグミン群1例に認められ、これらの異常変動に関連した有害事象は、処置による高血圧（ロクロニウム-本剤群1例、ベクロニウム-ネオスチグミン群1例）、処置による低血圧（ロクロニウム-ネオスチグミン群1例）及び拡張期・収縮期血圧上昇（ベクロニ

⁵⁹⁾ ベクロニウム-本剤群1例は、誤ってロクロニウム-ネオスチグミンが投与されたため、安全性解析においては、ロクロニウム-ネオスチグミン群として扱われた。

ウム-本剤群 1 例) であった。

臨床検査値異常変動に伴う有害事象は、本剤群 17 例、ネオスチグミン群 17 例に認められ、主な事象は、貧血 (ロクロニウム-本剤群 1 例、ロクロニウム-ネオスチグミン群 3 例、ベクロニウム-ネオスチグミン群 1 例)、術後貧血 (ロクロニウム-本剤群 2 例、ロクロニウム-ネオスチグミン群 2 例、ベクロニウム-ネオスチグミン群 1 例)、白血球増加症 (ロクロニウム-本剤群 1 例、ロクロニウム-ネオスチグミン群 1 例、ベクロニウム-本剤群 1 例、ベクロニウム-ネオスチグミン群 2 例) 等であった。

以上より申請者は、本剤 4.0 mg/kg をロクロニウム又はベクロニウムの拮抗薬として 1-2PTC 出現時に投与したときの筋弛緩からの回復はネオスチグミン 70 µg/kg と比較して有意に速いことが示され、安全性に特に問題はなかったことを説明した。

3) 緊急時の拮抗に関するスキサメトニウム対照比較試験 (5.3.5.1.16: 19.4.303 試験<2006 年 2 月~2006 年 8 月>)

ASA 分類が Class 1 又は 2、仰臥位での手術を予定している外国人患者 (目標症例数 110 例、各群 55 例) を対象に、ロクロニウム投与 3 分後の筋弛緩に対する本剤の有効性及び安全性を検討するため、スキサメトニウム対照無作為化並行群間安全性評価者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ロクロニウム 1.2 mg/kg を急速静脈内投与した 3 分後に本剤 16.0 mg/kg を急速静脈内投与すると設定され、スキサメトニウム群ではスキサメトニウム 1.0 mg/kg を急速静脈内投与すると設定された。麻酔導入及び維持麻酔はプロポフォール、麻薬性鎮痛剤、吸入麻酔薬等の臨床で必要とされる薬剤により行くと設定された。

総投与症例数は 110 例 (本剤群 55 例、スキサメトニウム群 55 例⁶⁰⁾) であり、全例が ITT 集団であり、安全性解析対象及び有効性解析対象であった。

主要評価項目である ITT における筋弛緩薬 (ロクロニウム<本剤群>又はスキサメトニウム) 投与開始から T₁ が 10 %に回復するまでの時間^{61), 62)} (T₁10 %までの回復時間、平均値 ± 標準偏差) は、本剤群で 4 分 22 秒 ± 44 秒、スキサメトニウム群で 7 分 4 秒 ± 1 分 34 秒であり、両群間で統計学的な有意差が認められた (補完値を含む⁴⁸⁾、p<0.0001、治療群及び施設を因子とした二元配置分散分析)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 92.9 % (52/56 例)、スキサメトニウム群 94.4 % (51/54 例) に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象はスキサ

⁶⁰⁾ 本剤群に割り付けられたが誤ってスキサメトニウムが投与された 1 例及びスキサメトニウム群に割り付けられたが誤って本剤が投与された 2 例については、安全性解析においては、実際に投与された薬剤群として扱われた。

⁶¹⁾ 脱分極性筋弛緩薬であるスキサメトニウムでは、筋弛緩モニターにおいて TOF (Train of Four) 刺激による筋収縮の消失 (フェーディング) が認められないため、19.4.312 試験では本剤又はスキサメトニウム投与開始から単収縮高 T₁ が 10 %に回復するまでの時間 (T₁の反応が 3 回連続して 10 %以上となったときの最初の時点) が主要評価項目と設定された。

⁶²⁾ 欠測値を補完する方法と観測値のみを用いる方法の 2 つの解析が行われ、本報告書では欠測値を補完した解析結果のみを示す。欠測値は、T₁ が 10 %に回復するまでの時間が得られている全ての患者データから 95 %点の値 (P95) 及び 5 %点の値 (P5) を算出し、本剤群は P95、スキサメトニウム群は P5 で補完された。

メトニウム群 1 例（骨盤血腫）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（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 14.3 %（8/56 例）、スキサメトニウム群 14.8 %（8/54 例）に認められ、主な事象は、処置合併症（本剤群 4 例）、処置による高血圧（本剤群 2 例、スキサメトニウム群 2 例）及び悪心（本剤群 2 例、スキサメトニウム群 1 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）において、収縮期血圧又は拡張期血圧の異常高値が本剤群 7 例、スキサメトニウム群 8 例、収縮期血圧又は拡張期血圧の異常低値が本剤群 21 例、スキサメトニウム群 11 例、脈拍数の低下が本剤群 2 例、スキサメトニウム群 1 例、脈拍数の増加が本剤群 2 例に認められ、これらの異常変動に関連した有害事象は、処置による低血圧（本剤群 5 例、スキサメトニウム群 7 例）、処置による高血圧（本剤群 1 例、スキサメトニウム群 4 例）、徐脈（スキサメトニウム群 1 例）であった。

臨床検査値異常変動に関連した有害事象は 12 例に認められ、主な事象は貧血（本剤群 3 例、スキサメトニウム群 3 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（本剤群 2 例、スキサメトニウム群 1 例）等であった。

以上より申請者は、本剤 16.0 mg/kg をロクロニウム 1.2 mg/kg 投与 3 分後に投与したときの T_{10} % までの回復時間は、スキサメトニウム 1.0 mg/kg を投与したときと比較して有意に短いことが示され、本剤 16.0 mg/kg の安全性に特に問題はないことを説明した。

4) セボフルラン及びプロポフォール維持麻酔下の比較試験 (5.3.5.1.11: 19.4.312 試験< 2006 年 12 月~2007 年 3 月>)

ASA 分類が Class 1~3、所要時間が 2~5 時間の仰臥位での手術を予定している外国人患者（目標症例数 50 例、各群 25 例）を対象に、セボフルラン維持麻酔又はプロポフォール維持麻酔下での本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化並行群間安全性評価者盲検比較試験が実施された（薬物動態については「(i) 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 4.0 mg/kg をロクロニウム持続注入終了時 T_1 が 3~10 % となる時点で急速静脈内投与すると設定された。麻酔導入はプロポフォール、維持麻酔はセボフルラン又はプロポフォールにより⁶³⁾、麻薬性鎮痛薬を併用して行うと設定された。筋弛緩薬はロクロニウムを挿管用量として 0.6 mg/kg を急速静脈内投与した後、維持用量として 7 µg/kg/min で投与を開始投与し、TOF が 0、PTC が ≤10 を 90 分以上維持するよう持続静脈内投与すると設定された。

総投与症例数は 51 例（セボフルラン群 26 例、プロポフォール群 25 例）であり、全例が ITT 集団であり、安全性解析対象及び有効性解析対象であった。

主要評価項目である ITT における本剤投与開始から T_4/T_1 比¹⁴⁾ 0.9 までの回復時間の中央値（最小値-最大値）は、セボフルラン群で 1 分 20 秒（38 秒-2 分 25 秒）、プロポフォール

⁶³⁾ 維持麻酔は臨床使用実態下での用法・用量にしたがって投与すると設定され、セボフルランは呼気終末能を 1.5 vol % を目安とされた。

群で1分11秒(44秒-2分26秒)であり、両群間の中央値の差の推定値とその95%信頼区間は9秒[-6秒,+20秒](Hodges-Lehman推定)であり、95%信頼区間が予め設定された同等性の基準(-60秒~+60秒)の範囲内であったことから、セボフルラン麻酔下及びプロポフォール麻酔下での本剤の同等性が示された。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、セボフルラン群92.3%(24/26例)、プロポフォール群88.0%(22/25例)に認められたが、死亡及びその他の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(臨床検査値異常を含む)は、セボフルラン群で処置による低血圧1例が認められたのみであった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)において、収縮期血圧又は拡張期血圧の異常高値がセボフルラン群5例、収縮期血圧又は拡張期血圧の異常低値がセボフルラン群2例に認められ、これらの異常変動に関連した有害事象は高血圧1例及び処置による低血圧1例(いずれもセボフルラン群)であった。

臨床検査値異常変動に関連した有害事象は、セボフルラン群3例、プロポフォール群3例に認められ、主な事象は低カリウム血症(セボフルラン群1例、プロポフォール群2例)等であった。

以上より申請者は、本剤の有効性及び安全性はセボフルラン麻酔下及びプロポフォール麻酔下で大きな違いはないことを説明した。

その他申請者は、海外第Ⅱ相試験として実施されたセボフルラン麻酔下又はプロポフォール麻酔下の比較試験(5.3.5.1.10: 19.4.210 試験<2003年12月~2004年3月>)において、本剤2.0 mg/kgをロクロニウム投与後T₂再出現時に投与したとき、有効性及び安全性は維持麻酔により大きな違いはなかったこと、ロクロニウム、ベクロニウム及びパンクロニウムに対する用量反応試験(5.3.5.1.7: 19.4.207 試験<2003年3月~2004年9月>)において、本剤0.5~4.0 mg/kgをT₂再出現時に投与したとき、パンクロニウムに対する用量反応性は認められなかったこと、海外第Ⅲ相試験として実施された腎機能低下患者を対象とした試験(5.3.5.1.17: 19.4.304 試験)、高齢者を対象とした試験(5.3.5.1.18: 19.4.305 試験)、小児患者を対象としたプラセボ対照比較試験(5.3.5.1.12: 19.4.306 試験)、肺疾患患者を対象としたプラセボ対照比較試験(5.3.5.1.19: 19.4.308 試験)、心疾患患者を対象としたプラセボ対照比較試験(5.3.5.1.20: 19.4.309 試験)及びロクロニウム-本剤のシスアトラクリウム(本邦未承認)-ネオスチグミン対照比較試験(5.3.5.1.14: 19.4.310 試験)において、本剤2.0又は4.0 mg/kg(ただし、小児を対象とした試験では0.5及び1 mg/kg)をT₂再出現時に投与したとき、並びにロクロニウム挿管用量0.6 mg/kg又は維持用量0.15 mg/kgの最終投与15分後に本剤4.0 mg/kgを投与した第Ⅲ相試験(5.3.5.2.1: 19.4.311 試験)において、本剤の有効性が確認され、安全性に特に問題はなかったことを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、本剤の筋弛緩に対する拮抗薬としての臨床的位置づけについて、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるネオスチグミンと比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、現在本邦において筋弛緩薬に対する拮抗薬として使用可能なネオスチグミンは、アセチルコリンの加水分解を阻害し、神経筋接合部のアセチルコリン量を間接的に増加させることにより筋弛緩から回復させるが、深い筋弛緩からの回復には有効ではなく、添付文書において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よう注意喚起されていること、またムスカリン受容体との相互作用により、低血圧、徐脈、不整脈、腹部痙攣、気管支収縮、唾液腺分泌、嘔吐、下痢等を起こし (Morgan GE et al eds, *Clinical Anesthesiology 4th ed*, 2006、ネオスチグミンメチル硫酸塩注射液添付文書, 2005、Suresh D et al, *Anaesthesia*, 46: 877-880, 1991)、それらの副作用軽減のために併用されるムスカリン受容体阻害剤にも頻脈、口渇、不整脈、尿閉、霧視等の副作用がある (アトロピン硫酸塩注射液添付文書, 2007、Hardman JG ed, *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed.*, 2002、Morgan GE et al eds, *Clinical Anesthesiology, 4th ed*, Chapter 11, 2006) ことを説明した。その上で申請者は、本剤は生理活性を持たない γ -シクロデキストリン誘導体であり、ネオスチグミン対照比較試験 (5.3.5.1.13: 19.4.301 試験、5.3.5.1.15: 19.4.302 試験) において、本剤投与後に T_4/T_1 比が 0.9 まで回復した症例の割合は下図のとおりであり、浅い筋弛緩 (T_2 再出現時) 及び深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時) のいずれにおいてもネオスチグミンと比較して本剤では早い回復が得られていること、また主な有害事象発現率 (ロクロニウム又はベクロニウム併用下) は下表のとおりであり、両群間で大きな違いは認められなかったことを説明した。

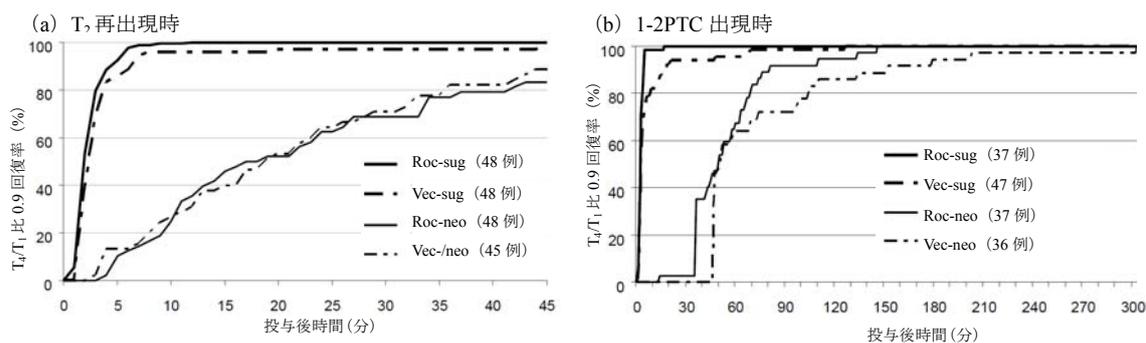


図 ロクロニウム (Roc) 又はベクロニウム (Vec) による筋弛緩に対して、
本剤 (sug) 2.0 mg/kg 又はネオスチグミン (neo) 50 μ g/kg を T_2 再出現時 (左)、
本剤 4.0 mg/kg 又はネオスチグミン 70 μ g/kg を 1-2PTC 出現時 (右) に投与したときの
 T_4/T_1 比が 0.9 に回復した症例数の割合経時推移 (5.3.5.1.13: 19.4.301 試験及び 5.3.1.151: 9.4.302 試験)

表 ネオスチグミンを対照とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.13: 19.4.301 試験及び 5.3.1.151: 9.4.302 試験）におけるロクロニウム又はベクロニウム併用下での主な有害事象発現例数（発現率 %）

	本剤群 (179 例)	ネオスチグミン群 (167 例)
すべての有害事象	157 (87.7)	149 (89.2)
障害、中毒および処置合併症	120 (67.0)	113 (67.7)
処置による疼痛	98 (54.7)	85 (50.9)
処置による悪心	14 (7.8)	13 (7.8)
処置合併症	6 (3.4)	14 (8.4)
胃腸障害	84 (46.9)	89 (53.3)
悪心	63 (35.2)	61 (36.5)
嘔吐	28 (15.6)	22 (13.2)
全身障害および投与局所様態	40 (22.3)	35 (21.0)
疼痛	18 (10.1)	14 (8.4)
神経系障害	32 (17.9)	34 (20.4)
頭痛	21 (11.7)	13 (7.8)

さらに申請者は、筋弛緩薬を投与後に気道確保のための気管挿管ができず、フェイスマスク又は咽頭マスクを介した肺換気もできない状況（挿管不可及び換気不可、Cannot Intubate - Cannot Ventilate; CICV）では重篤な低酸素症により脳損傷や死に至ることがあり、CICVは挿管施行症例の0.01～0.05%に発生する（Crosby ET et al, *Can J Anesth*, 45: 757-776, 1998、Combes X et al, *Anesthesiology*, 100: 1146-1150, 2004、Benumof JL, *Anesthesiology*, 75: 1087-1110, 1991）が、筋弛緩薬投与直後にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が投与できないため、非侵襲的気道確保（咽頭上エアウェイ、ジェット換気）又は侵襲的気道確保（経皮的気道切開、輪状甲状膜穿刺）を行う必要があり、このような挿管困難症例の52%は事前にCICVの予測が困難であったと報告（Paix AD, *Qual Saf Health Care*, 14: e5, 2005）されていることを説明した。その上で申請者は、本剤はCICV発生時の緊急時の拮抗（ロクロニウム投与3分後）における有効性及び安全性が確認されており、現在迅速挿管に使用されている脱分極性筋弛緩薬であるスキサメトニウムと比較してT₁10%までの回復時間⁶¹⁾が早かったこと（5.3.5.1.16: 19.4.303 試験）、スキサメトニウムは、不整脈、高カリウム血症等のリスクを有する（Miller RD edi, *Miller's Anesthesia*, 481-572, 2005、Morgan GE et al eds, *Clinical Anesthesiology*, 4th ed, Capter 11, 2006）ことから、ロクロニウムと本剤を用いることにより、筋弛緩薬に関連した合併症の発現を低減できると考えていることを説明した。

機構は以上について了承し、本剤は筋弛緩薬に対する拮抗薬として臨床上新たな選択肢を与えるものとする。

（２）海外試験成績の外挿可能性について

１）ブリッジング成立基準及び国内外の患者背景の比較について

機構は、本申請はブリッジング戦略に基づく開発であるため、第Ⅱ相ブリッジング試験（5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）におけるブリッジング成立基準について申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅱ相ブリッジング試験（5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）における日本人及び外国人の類似性の判断基準として、本剤投与開始からT₄/T₁比0.9までの回復時間の用量反応曲線が視覚的に類似し、推定された最小用量以上の用量における回

回復時間について、民族及び用量（交互作用項を含む）を因子とした二元配置分散分析による日本人及び外国人の差の点推定値の 95 %信頼区間が予め設定した同等性基準（-1 分～1 分）の範囲内であること、安全性プロファイル（手術日から手術翌日）及び血漿中濃度の経時推移（血漿中濃度推移は「(i) 生物薬物動態試験及び臨床薬力学試験の概要」の項参照）が類似していることを設定し、 T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間に係る同等性基準値（-1 分～1 分）は、国内外の麻酔科医の意見を参考に一般的な筋弛緩からの回復時間として臨床的に意味のない差として許容できる値を設定したことを説明した。

機構は、第Ⅱ相ブリッジング試験（5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）における国内外の患者背景の異同及びそれらが評価に影響を及ぼす可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅱ相ブリッジング試験（5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）に組入れられた患者背景（年齢、体重、身長、BMI、性別及び ASA 分類 Class）について、両試験とも日本人の体重及び身長は外国人と比べて低い傾向が認められ、また 19.4.208 試験（5.3.5.1.8）では日本人の ASA 分類 Class 1 の症例が多く（日本人: 71 %、外国人 45 %）、女性が少ない（日本人: 55 %、外国人: 71 %）傾向が認められたが、これらの患者背景別の T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間に影響は認められておらず（試験、年齢区分、体重区分、性別及び ASA 分類 Class を因子とした分散分析）、有害事象発現率にも大きな違いは認められなかったこと、また手術内容について、19.4.208 試験（5.3.5.1.8）では、日本人で「耳・鼻及び咽頭」手術が多く（日本人: 19%、外国人: 1 %）、外国人で「消化器系及び膵臓」手術が多かった（日本人: 6 %、外国人: 30 %）が、手術内容別の T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間及び有害事象発現率に影響は認められなかったことから、これらが評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えていることを説明した。

2) 日本人及び外国人における T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間の比較について

機構は、有効性の主要評価項目である本剤投与開始から T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間について、第Ⅱ相ブリッジング試験（5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）における日本人及び外国人の類似性が判断された根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず浅い筋弛緩（ T_2 再出現時、5.3.5.1.8: 19.4.208 試験）における各用量の T_4/T_1 比¹⁴⁾ 0.9 までの回復時間について、指数関数（ T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間の推定値（用量） $= E_0 + b \times e^{(-c \times \text{用量})}$ ）を仮定した用量反応曲線、用量反応関係式の各係数、最小到達時間及び最小用量の推定値は下図及び表 A のとおりであり、日本人と外国人で類似していたこと、また推定された最小用量以上の用量における T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間の日本人及び外国人の差は下表 B のとおりであり、民族及び用量を因子とした二元配置分散分析モデルの残差の正規性が認められなかったため、追加解析（ノンパラメトリック解析、Hodges-Lehman 推定）を行ったところ、推定された中央値の差の 95 %信頼区間は、ロクロニウムでは同等性基準（-1 分～1 分）を満たし、ベクロニウムでは同等性基準を満たさなかったが、差の推定値は±1 分以内であることから、本剤の筋弛緩からの回復時間はロクロニウム及びベクロ

ニウムのいずれにおいても日本人と外国人で大きな違いはないと判断していることを説明した。

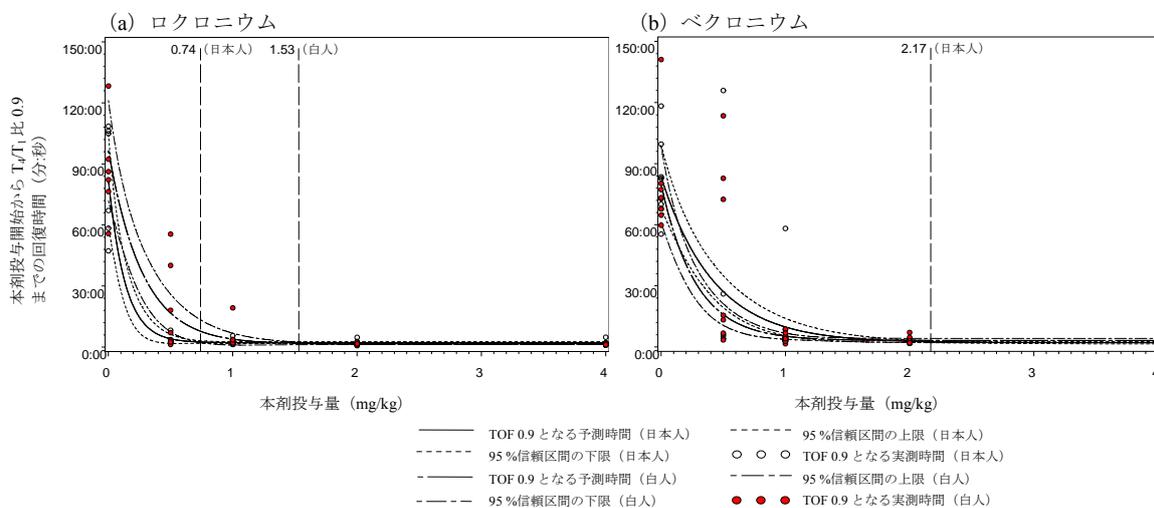


図 ロクロニウム (a) 又はベクロニウム (b) 投与後 T₂ 再出現時に本剤 0.5~4 mg/kg を投与したときの日本人及び外国人における本剤投与開始から T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間 (分:秒) と推定された用量反応曲線 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験、PPS)

表 A ロクロニウム又はベクロニウム投与後 T₂ 再出現時に本剤 0.5~4.0 mg/kg を投与したときの日本人及び外国人における T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間の用量反応関係式 (指数関数) の各係数、最小到達時間及び最小用量の推定値 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験、PPS)

		用量反応関係式 (指数関数) の各係数の推定値 ^{a)} [95%信頼区間]		最小到達時間 ^{b)} (E ₀) (分:秒)	最小用量 ^{c)} (mg/kg)
		b	c		
日本人	ロクロニウム	79.8 [57.2, 102.4]	-7.45 [-9.94, -4.97]	2: 08	0.74
	ベクロニウム	81.4 [66.0, 96.9]	-2.36 [-2.94, -1.77]	2: 04	2.17
外国人	ロクロニウム	95.1 [70.4, 119.7]	-3.66 [-4.91, -2.40]	1: 27	1.53
	ベクロニウム	76.0 [25.9, 126.1]	-3.70 [-4.73, -2.66]	3: 13	- ^{d)}

a) 用量反応関係式 (指数関数) 「T₄/T₁ 比が 0.9 に回復するまでの時間の推定値 (用量) = E₀ + b × e^(c × 用量)」の各係数の推定値 (重みつき非線形回帰分析)

b) T₄/T₁ 比が 0.9 に回復するまでの最小到達時間 (用量反応関係式における E₀) の推定値

c) 推定された T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間の用量反応曲線の 95% 信頼区間の上限が E₀ + 1 分に等しくなる用量

d) 当初設定された解析 (重みに分散を用いた解析) では最小用量は算出されなかったが、追加解析 (重みに標準偏差の 3 乗を用いた解析) により最小用量は 1.47 mg/kg と算出された

表B ロクロニウム又はベクロニウム投与後 T₂再出現時に本剤 2.0 又は 4.0 mg/kg を投与したときの T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間 (分:秒) の日本人及び外国人の差 (日本人-外国人) (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験、PPS)

		平均値 ± 標準偏差 (例数)			差の調整平均値 ^{a)} [95% 信頼区間]	中央値			中央値の差の推定値 ^{b)} [95% 信頼区間]
		2.0 mg/kg 群	4.0 mg/kg 群	併合群		2.0 mg/kg 群	4.0 mg/kg 群	併合群	
ロクロニウム	日本人	2:10 ± 1:14 (7)	1:51 ± 1:10 (9)	1:59 ± 1:10 (16)	32.1 [-5.8, 70.1]	1:36	1:38	1:37	13.0 [-5.0, 34.0]
	外国人	1:26 ± 0:30 (9)	1:30 ± 0:24 (8)	1:28 ± 0:27 (17)		1:30	1:19	1:25	
ベクロニウム	日本人	2:46 ± 0:50 (6)	2:05 ± 0:54 (10)	2:21 ± 0:55 (16)	-49.2 [-116.7, 18.3]	2:52	1:51	2:18	-25.5 [-71.0, 23.0]
	外国人	3:25 ± 1:51 (7)	3:02 ± 2:11 (9)	3:12 ± 2:00 (16)		2:30	2:27	2:29	

a) 民族及び用量を因子とした二元配置分散分析 (交互作用項が統計的に有意でなかった (p>0.05) ため、交互作用項を除外)

b) 分散分析モデルの残差の正規性が認められなかったため、追加解析 (ノンパラメトリック解析、Hodges-Lehman 推定) が行われた

次に申請者は、深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時、5.3.5.1.9: 19.4.209 試験) における各用量について、指数関数 (T₄/T₁ 比¹⁴⁾ 0.9 までの回復時間の推定値 (用量) = E₀+b × e^(-c×用量) を仮定した用量反応曲線、用量反応関係式の各係数、最小到達時間及び最小用量の推定値は下図及び表 A のとおりであり、日本人のロクロニウムでは係数 b の 95% 信頼区間にゼロが含まれたが、データ全体では推定された用量反応関係式がよく当てはまること (p<0.001、重みつき非線形回帰分析) から、用量反応性が認められたと考えており、これらの用量反応曲線は日本人と外国人で類似していたこと、また推定された最小用量以上の用量における T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間の日本人及び外国人の差は下表 B のとおりであり、追加解析 (Hodges-Lehman 推定) により推定された中央値の差の 95% 信頼区間は、ロクロニウム及びベクロニウムのいずれにおいても同等性基準 (-1 分~1 分) を満たしたことから、日本人と外国人の類似性が示されたと判断していることを説明した。

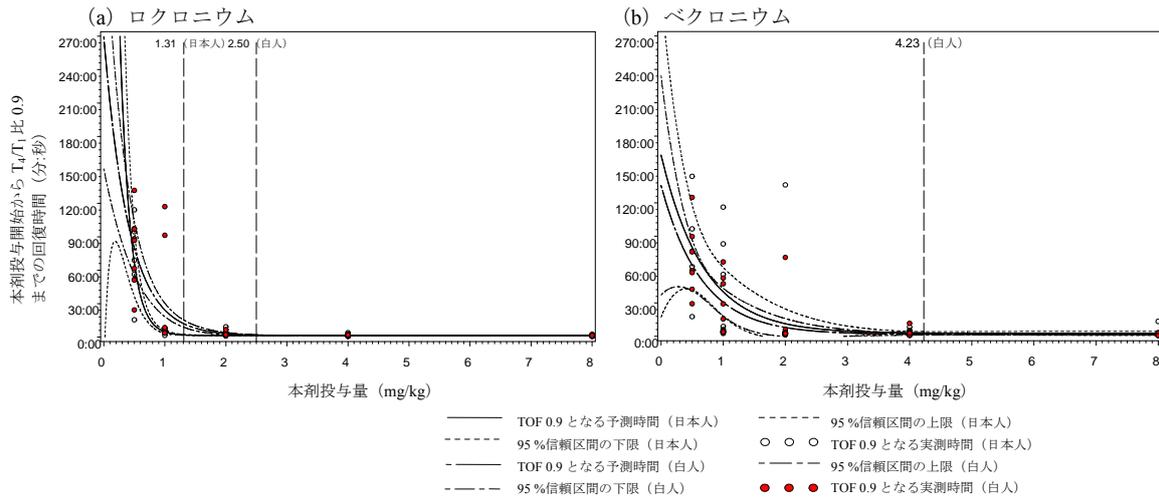


図 ロクロニウム (a) 又はベクロニウム (b) 投与後 1-2PTC 時に本剤 0.5~8 mg/kg を投与したときの日本人及び外国人における本剤投与開始から T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間 (分:秒) と推定された用量反応曲線 (5.3.5.1.9: 19.4.209 試験、PPS)

表 A ロクロニウム又はベクロニウム投与後 1-2PTC 出現時に本剤 0.5~8 mg/kg を投与したときの日本人及び外国人における T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間の用量反用量反応関係式 (指数関数) の各係数、最小到達時間及び最小用量の推定値 (5.3.5.1.9: 19.4.209 試験、PPS)

		用量反応関係式 (指数関数) の各係数の推定値 ^{a)} [95%信頼区間]		最小到達時間 ^{b)} (E ₀) (分:秒)	最小用量 ^{c)} (mg/kg)
		b	c		
日本人	ロクロニウム	1301 [-31.2, 2633]	-5.98 [-7.26, -4.71]	1:28	1.31
	ベクロニウム	160.4 [15.6, 305.1]	-1.46 [-2.65, -0.26]	2:41	- ^{d)}
外国人	ロクロニウム	268.2 [149.8, 386.6]	-2.45 [-2.85, -2.06]	1:14	2.50
	ベクロニウム	134.0 [35.5, 232.5]	-1.53 [-2.49, -0.58]	1:42	4.23

- a) 用量反応関係式 (指数関数) 「T₄/T₁ 比が 0.9 に回復するまでの時間の推定値 (用量) =E₀+b×e^(c×用量)」の各係数の推定値 (重みつき非線形回帰分析)
b) T₄/T₁ 比が 0.9 に回復するまでの最小到達時間 (用量反応関係式における E₀) の推定値
c) 推定された T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間の用量反応曲線の 95%信頼区間の上限が E₀+1 分に等しくなる用量
d) 低用量群でばらつきが大きかったため算出できなかった

表 B ロクロニウム又はベクロニウム投与後 1-2PTC 出現時に本剤 4.0 及び 8.0 mg/kg を投与したときの T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間の日本人及び外国人の差 (日本人-外国人) (5.3.5.1.9: 19.4.209 試験)

		平均値 ± 標準偏差 (例数)			差の調整平均値 ^{a)} [95%信頼区間]	中央値			中央値の差の推定値 ^{b)} [95%信頼区間]
		4.0 mg/kg 群	8.0 mg/kg 群	併合群		4.0 mg/kg 群	8.0 mg/kg 群	併合群	
ロクロニウム	日本人	1:35 ± 0:53 (11)	1:19 ± 0:34 (10)	1:27 ± 0:45 (21)	3.3 [-21.1, 27.7]	1:11	1:11	1:11	0 [-14.0, 16.0]
	外国人	1:39 ± 0:39 (10)	1:08 ± 0:20 (10)	1:24 ± 0:34 (20)		1:29	1:03	1:13	
ベクロニウム	日本人	3:03 ± 2:23 (10)	2:56 ± 3:46 (10)	2:59 ± 3:04 (20)	33.4 [-77.2, 144.1]	1:56	1:23	1:47	10.5 [-36.0, 59.0]
	外国人	3:18 ± 3:27 (8)	1:39 ± 0:45 (10)	2:23 ± 2:26 (18)		2:19	1:38	1:56	

- a) 民族及び用量を因子とした二元配置分散分析 (交互作用項が統計学的に有意でなかった (p>0.05) のため、交互作用項を除外)
b) 分散分析モデルの残差の正規性が認められなかったため、追加解析 (ノンパラメトリック解析、Hodges-Lehman 推定) が行われた

機構は、本剤を T₂ 再出現時に投与したとき (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験) のベクロニウムにおける T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間の日本人及び外国人の差は予め設定された同等性基準 (-1 分~1 分) を満たしていなかったにもかかわらず、類似性が認められたと判断したことの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤を浅い筋弛緩 (T₂ 再出現時) に投与したとき (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験) の T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間の散布図は下図のとおりであり、外国人のベクロニウムでは他の症例と比べて回復時間が長い症例が本剤 2.0 及び 4.0 mg/kg 群に各 1 例認められたため、当該 2 例⁶⁴⁾を除外した追加解析 (Hodges-Lehman 推定) を行ったところ、推定された T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間の中央値の差 (95%信頼区間) は -9.5 秒 (-52.0~30.0 秒) と同等性基準 (-1 分~1 分) を満たしたこと、また当該症例を除外しない場合においても、推定された T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間の中央値の差は -25.5 秒 (差がマイナスであることは日本人の回復時間が外国人と比べて速いことを示す) であり、95%信頼区間上限は 23.0 秒と日本人の

⁶⁴⁾ 外れ値が認められた外国人 2 例は、いずれもベースラインの T₄/T₁ 比が 100%未満 (90%前後) であったことが影響したと考えられており、また維持麻酔に用いられたセボフルランの投与中止により筋弛緩の回復が認められていることから、セボフルランの影響も否定できないと考察されている。

回復時間が外国人と比べて 1 分を超えて遅くならないことから、日本人及び外国人で臨床的に同程度の回復時間を示すと判断することに問題はないと考えていることを説明した。

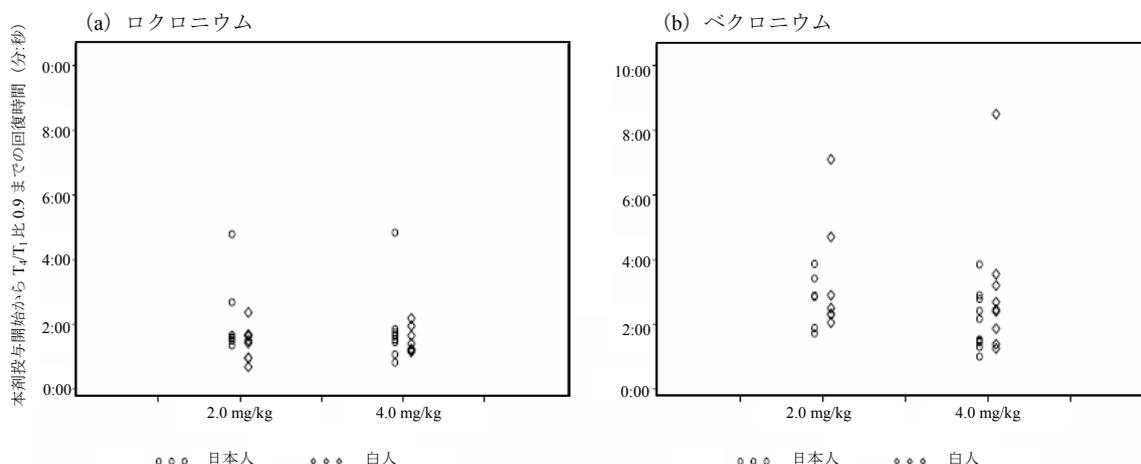


図 ロクロニウム (a) 又はベクロニウム (b) 投与後 T_2 再出現時に本剤 2 又は 4 mg/kg を投与したときの日本人及び外国人における本剤投与開始から T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験、PPS)

3) T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間における外れ値の臨床的影響について

機構は、 T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間に外れ値が認められた症例について、臨床的な筋弛緩の残存が認められていないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、第 II 相ブリッジング試験 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験) の臨床推奨用量 (T_2 再出現時に本剤 2.0 mg/kg、1-2PTC 出現時に本剤 4.0 mg/kg) 以上の群 (PPS) において、各群における中央値の 3 倍を超える値を外れ値と定義した場合、下表の 4 例⁶⁵⁾に外れ値が認められたが、いずれの症例においても T_4/T_1 比 0.7 又は 0.8 までは予想どおり回復しており、 T_2 、 T_3 及び T_4 にフェーディング (筋収縮反応の消失) は認められなかったことから、臨床的に意味のある筋弛緩の残存は認められなかったと考えていることを説明した。

表 第 II 相ブリッジング試験 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験) の臨床推奨用量以上の本剤群 (PPS) において T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間が外れ値 (各群の中央値の 3 倍以上) を示した症例

試験名	筋弛緩薬	人種	本剤投与量 (mg/kg)	患者背景			回復時間 (分)		
				年齢・性別	体重 (kg)	身長 (cm)	T_4/T_1 比 0.9	T_4/T_1 比 0.8	T_4/T_1 比 0.7
19.4.208 試験	ベクロニウム	外国人	4.0	61 歳女性	66	161	8.5	3.5	2.5
19.4.209 試験	ベクロニウム	日本人	4.0	34 歳女性	51	152	8.4	5.4	5.2
			8.0	53 歳男性	60	171	13.5	1.5	1.2
		外国人	4.0	48 歳女性 ^{a)}	75	172	11.7	11.4	2.9

a) 筋弛緩の深度が 1-2PTC 未満であったことから、人為的な動作があったと考察されている

4) 日本人及び外国人における安全性の比較について

機構は、第 II 相ブリッジング試験 (5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験) に

⁶⁵⁾ T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間の分布を用いた考察 (「2) 日本人及び外国人における T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間の比較」の項参照) においては、視覚的な判断により当該症例に加えて外国人ベクロニウム-2.0 mg/kg 群 1 例が外れ値と判断されている。

における日本人及び外国人の有害事象発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅱ相ブリッジング試験（5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）における手術日から手術翌日までに認められた主な有害事象（臨床検査値異常を含む）は下表A及びBのとおりであり、日本人では処置による疼痛及び発熱の発現率が高かったが、プラセボ群の発現率も高いことから、本剤による影響とは考えていないこと、その他の有害事象に日本人及び外国人で異なる傾向は認められず、用量依存的に発現する有害事象も認められなかったことを説明した。なお申請者は、手術日から手術7日後までに認められた有害事象のほとんど（95.0%以上）が手術日から手術翌日までに発現しており、手術日から手術7日後までに認められた有害事象についても同様の傾向であったことを説明した。

表A 本剤0.5～4.0 mg/kgをT2再出現時に投与したときの日本人及び外国人における手術日から手術翌日までに認められた主な有害事象発現例数 / 安全性評価例数（5.3.5.1.8: 19.4.208 試験）

有害事象	筋弛緩薬	日本人					外国人				
		プラセボ群	本剤群 (mg/kg)				プラセボ群	本剤群 (mg/kg)			
			0.5	1.0	2.0	4.0		0.5	1.0	2.0	4.0
すべての有害事象	Roc	10/10	9/10	10/10	9/10	8/9	9/10	10/10	6/9	10/10	10/10
	Vec	10/10	9/10	9/10	8/9	9/10	8/10	10/10	6/10	9/10	7/9
	合計 (%)	20/20 (100)	18/20 (90.0)	19/20 (95.0)	17/19 (89.5)	17/19 (89.5)	17/20 (85.0)	20/20 (100)	12/19 (63.2)	19/20 (95.0)	17/19 (89.5)
処置による疼痛	Roc	8/10	6/10	7/10	6/10	8/9	4/10	5/10	3/9	6/10	6/10
	Vec	9/10	7/10	9/10	5/9	8/10	4/10	2/10	3/10	4/10	3/9
	合計 (%)	17/20 (85.0)	13/20 (65.0)	16/20 (80.0)	11/19 (57.9)	16/19 (84.2)	8/20 (40.0)	7/20 (35.0)	6/19 (31.6)	10/20 (50.0)	9/19 (47.4)
悪心	Roc	2/10	4/10	4/10	4/10	4/9	3/10	4/10	3/9	5/10	4/10
	Vec	4/10	5/10	4/10	5/9	0/10	3/10	4/10	1/10	2/10	4/9
	合計 (%)	6/20 (30.0)	9/20 (45.0)	8/20 (40.0)	9/19 (47.4)	4/19 (21.1)	6/20 (30.0)	8/20 (40.0)	4/19 (21.1)	7/20 (35.0)	8/19 (42.1)
発熱	Roc	4/10	3/10	3/10	2/10	3/9	0/10	0/10	0/9	0/10	0/10
	Vec	5/10	4/10	2/10	4/9	2/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/9
	合計 (%)	9/20 (45.0)	7/20 (35.0)	5/20 (25.0)	6/19 (35.6)	5/19 (26.3)	0/20 (0)	0/20 (0)	0/19 (0)	1/20 (0.05)	1/19 (0.05)

Roc: ロクロニウム、Vec: ベクロニウム

表B 本剤0.5～8.0 mg/kgを1-2PTC出現時に投与したときの日本人及び外国人における手術日から手術翌日までに認められた主な有害事象発現例数 / 安全性評価例数（5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）

有害事象	筋弛緩薬	日本人					外国人				
		本剤群 (mg/kg)					本剤群 (mg/kg)				
		0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0
すべての有害事象	Roc	9/9	9/9	10/10	10/11	10/10	6/9	8/10	8/10	9/11	7/10
	Vec	10/10	9/10	10/10	9/10	10/10	5/9	6/10	7/11	6/10	8/11
	合計 (%)	19/19 (100)	18/19 (94.7)	20/20 (100)	19/21 (90.5)	20/20 (100)	11/18 (61.1)	14/20 (70.0)	15/21 (71.4)	15/21 (71.4)	15/21 (71.4)
処置による疼痛	Roc	8/9	8/9	7/10	9/11	8/10	3/9	4/10	2/10	4/11	3/10
	Vec	7/10	6/10	7/10	6/10	7/10	0/9	3/10	3/11	3/10	3/11
	合計 (%)	15/19 (78.9)	14/19 (73.4)	14/20 (70.0)	15/21 (71.4)	15/20 (75.0)	3/18 (16.7)	7/20 (35.0)	5/21 (23.8)	7/21 (33.3)	6/21 (28.6)
悪心	Roc	1/9	5/9	3/10	2/11	5/10	4/9	4/10	3/10	2/11	3/10
	Vec	2/10	4/10	2/10	4/10	3/10	1/9	3/10	1/11	3/10	3/11
	合計 (%)	3/19 (15.8)	9/19 (47.4)	5/20 (25.0)	6/21 (28.6)	8/20 (40.0)	5/18 (27.8)	7/20 (35.0)	4/21 (19.0)	5/21 (23.8)	6/21 (28.6)
発熱	Roc	3/9	2/9	3/10	4/11	3/10	1/9	0/10	0/10	0/11	0/10
	Vec	3/10	2/10	3/10	5/10	1/10	1/9	0/10	0/11	1/10	0/11
	合計 (%)	12/19 (63.2)	4/19 (21.1)	6/20 (30.0)	9/21 (42.9)	4/20 (20.0)	2/18 (11.1)	0/20 (0)	0/21 (0)	1/21 (0.05)	0/20 (0)

Roc: ロクロニウム、Vec: ベクロニウム

以上について機構は、申請者が予め計画したブリッジング成立基準は満たされていないものの、日本人及び外国人において、本剤の臨床推奨用量以上（ T_2 再出現時 2.0 mg/kg 以上又は 1-2PTC 出現時 4.0 mg/kg 以上）の用量における本剤投与開始から T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間に大きな違いは認められていないこと、 T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間が遅延した症例における臨床的な影響は小さいと考えられること、有害事象の発現状況に大きな違いは認められていないことから、第Ⅱ相ブリッジング試験（5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）成績を以て日本人及び外国人における本剤の臨床推奨用量以上の用量反応関係がほぼ同様であると判断し、海外試験成績を利用して本剤の有効性及び安全性を評価することに大きな問題はない考える。

（3）本剤の用法・用量の妥当性について

1）浅い筋弛緩（ T_2 再出現時）及び深い筋弛緩（1-2PTC 出現時）における用法・用量について

機構は、浅い筋弛緩（ T_2 再出現時）及び深い筋弛緩（1-2PTC 出現時）に対する通常時の拮抗に関する本剤の用量設定根拠について、第Ⅱ相ブリッジング試験（5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）と他の試験成績における用量反応関係の異同を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、浅い筋弛緩（ T_2 再出現時）及び深い筋弛緩（1-2PTC 出現時又はロクロニウム 0.6 mg/kg 投与 15 分後⁶⁶⁾）に本剤を投与したときの用量反応性を検討した国内外試験⁶⁷⁾における T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間は下表 A 及び B のとおりであり、セボフルラン維持麻酔下で実施した第Ⅱ相ブリッジング試験（5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）では、プロポフォル維持麻酔下で実施された他の試験と比較して回復時間がやや長く、セボフルランによる筋弛緩の増強（Lowry DW et al, *Anesth Analg*, 87: 936-940, 1998）が影響したと考えられるが、セボフルラン又はプロポフォル維持麻酔下の影響を検討した海外試験（5.3.5.1.10: 19.4.210 試験及び 5.3.5.1.17: 19.4.312 試験）において、本剤の筋弛緩に対する拮抗は両維持麻酔下で同等であることが示されているため、維持麻酔薬の種類により本剤の用量を調整する必要はないと考えていることを説明した。

⁶⁶⁾ 海外 19.4.202 試験（5.3.5.1.2）のロクロニウム投与 15 分後に本剤が投与された群については、ロクロニウム 0.6 mg/kg 投与後、最初 PTC の反応は約 12 分で認められることが報告（Schultz P et al, *Acta Anaesthesiol Scand*, 45: 612-617, 2001）されているため、ロクロニウム投与 15 分後の筋弛緩の深さは 1-2PTC 時と同程度であると考えられている。

⁶⁷⁾ ロクロニウム投与後の T_2 再出現時に関して 5 試験（5.3.5.1.1: 19.4.201 試験、5.3.5.1.3: 19.4.203 試験、5.3.5.1.7: 19.4.207 試験、5.3.5.1.8: 19.4.208 試験、5.3.5.1.12: 19.4.306 試験）、ベクロニウム投与後 T_2 再出現時に関して 2 試験（5.3.5.1.7: 19.4.207 試験、5.3.5.1.8: 19.4.208 試験）、ロクロニウム投与後の 1-2PTC 時に関して 2 試験（5.3.5.1.4: 19.4.204 試験、5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）、ベクロニウム投与後の 1-2PTC 出現時に関して 1 試験（5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）の結果が比較され、またロクロニウム投与 15 分後に関する 1 試験（5.3.5.1.2: 19.4.202 試験）はロクロニウム投与後 1-2PTC に含めて比較された。

表 A 本剤 0.5~8.0 mg/kg を浅い筋弛緩 (T₂再出現時) に投与したときの T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間 (分)

筋弛緩薬	試験名	プラセボ群	本剤群 (mg/kg)						
			0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0
ロクロニウム	19.4.201 試験	23.1 ± 8.8 (4)	5.0 ± 2.8 (5)	3.2 ± 1.7 (4)	1.3 ± 0.4 (3)	1.5 ± 1.0 (5)	1.2 ± 0.2 (3)	-	-
	19.4.203 試験	-	6.8 ± 3.1 (4)	2.7 ± 1.0 (4)	1.8 ± 0.6 (6)	-	1.4 ± 0.6 (6)	2.6 ± 1.3 (4)	-
	19.4.207 試験	31.8 ± 21.0 (2)	3.7 ± 1.0 (8)	2.3 ± 0.9 (7)	1.7 ± 0.6 (8)	1.9 ± 1.2 (3)	1.1 ± 0.3 (8)	-	-
	19.4.208A 試験 ^{a)}	82.1 ± 27.6 (6)	3.9 ± 2.5 (5)	2.5 ± 1.3 (10)	2.2 ± 1.2 (7)	-	1.8 ± 1.2 (9)	-	-
	19.4.208B 試験 ^{a)}	96.3 ± 33.1 (7)	16.3 ± 20.6 (8)	4.6 ± 6.0 (8)	1.4 ± 0.5 (9)	-	1.5 ± 0.4 (8)	-	-
	19.4.306 試験 ^{b)}	29.5 ± 8.4 (6)	3.8 ± 1.1 (5)	1.6 ± 0.3 (5)	1.3 ± 0.3 (5)	-	1.4 ± 0.4 (5)	-	-
	併合	60.0 ± 38.8 (25)	7.2 ± 10.8 (35)	2.9 ± 2.9 (38)	1.6 ± 0.7 (38)	1.6 ± 1.0 (8)	1.4 ± 0.7 (39)	2.6 ± 1.3 (4)	-
ベクロニウム	19.4.207 試験	48.7 ± 27.9 (4)	7.7 ± 2.6 (6)	2.5 ± 0.8 (8)	2.3 ± 0.8 (8)	-	1.5 ± 0.5 (7)	-	1.4 ± 0.5 (4)
	19.4.208A 試験	83.2 ± 20.6 (7)	52.0 ± 64.9 (3)	10.6 ± 19.2 (8)	2.8 ± 0.8 (6)	-	2.1 ± 0.9 (10)	-	-
	19.4.208B 試験	79.0 ± 26.0 (8)	35.5 ± 42.1 (9)	5.1 ± 2.4 (10)	3.4 ± 1.9 (7)	-	3.0 ± 2.2 (9)	-	-
	併合	74.2 ± 26.8 (19)	29.0 ± 40.1 (18)	6.0 ± 10.8 (26)	2.8 ± 1.3 (21)	-	2.3 ± 1.5 (26)	-	1.4 ± 0.5 (4)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、-: 該当なし、各試験の資料番号は本文脚注参照

a) 19.4.208 試験は、日本人を対象とした 19.4.208A 試験及び外国人を対象とした 19.4.208B 試験が同一の試験実施計画書に基づき実施された

b) 成人のデータのみ

表 B 本剤 0.5~8.0 mg/kg を深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時又はロクロニウム 0.6 mg/kg 投与 15 分後) に投与したときの T₄/T₁ 比 0.9 までの回復時間 (分)

筋弛緩薬	試験名	プラセボ群	本剤群 (mg/kg)						
			0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0	
ロクロニウム	19.4.202 試験 ^{a)}	35.6 ± 9.0 (3)	-	6.5 ± 1.7 (6)	2.7 ± 0.7 (6)	2.0 ± 1.2 (6)	2.1 ± 2.0 (6)	1.3 ± 0.2 (6)	
	19.4.204 試験	-	38.3 ± 30.6 (4)	14.5 ± 13.6 (5)	5.0 ± 4.3 (8)	2.6 ± 1.3 (4)	-	1.3 ± 0.5 (8)	
	19.4.209A 試験 ^{b)}	-	66.9 ± 34.6 (6)	4.7 ± 1.7 (7)	3.4 ± 2.5 (10)	1.6 ± 0.9 (11)	-	1.3 ± 0.6 (10)	
	19.4.209B 試験 ^{b)}	-	79.8 ± 33.0 (8)	28.0 ± 43.7 (9)	3.2 ± 1.5 (10)	1.6 ± 0.7 (10)	-	1.1 ± 0.3 (10)	
	併合	35.6 ± 9.0 (3)	66.3 ± 35.2 (18)	14.7 ± 26.9 (27)	3.6 ± 2.6 (34)	1.8 ± 1.0 (31)	2.1 ± 2.0 (6)	1.3 ± 0.4 (34)	
ベクロニウム	19.4.209A 試験 ^{b)}	-	79.5 ± 46.2 (5)	39.8 ± 45.8 (7)	16.0 ± 42.2 (10)	3.0 ± 2.4 (10)	-	2.9 ± 3.8 (10)	
	19.4.209B 試験 ^{b)}	-	68.4 ± 31.9 (7)	25.1 ± 24.9 (9)	9.1 ± 20.6 (11)	3.3 ± 3.5 (8)	-	1.7 ± 0.7 (10)	
	併合	-	73.0 ± 37.0 (12)	31.6 ± 35.0 (16)	12.4 ± 32.0 (21)	3.2 ± 2.8 (18)	-	2.3 ± 2.7 (20)	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、-: 該当なし、各試験の資料番号は本文脚注参照

a) 19.4.202 試験では、ロクロニウム 0.6 mg/kg 投与 15 分後に本剤を投与したときの回復時間

b) 19.4.209 試験は、日本人を対象とした 19.4.209A 試験及び外国人を対象とした 19.4.209B 試験が同一の試験実施計画書に基づき実施された

その上で申請者は、本剤の臨床推奨用量は、「不十分な回復 (筋弛緩の残存) の可能性を最小にする」、「自然回復及び現時点で使用可能な拮抗薬と比べて回復時間を短縮する」及び「推奨用量の選択を制限し、混同の可能性を最小にする」の要件を満たす必要があると考えていることを説明し、上表 A 及び B の結果から、浅い筋弛緩 (T₂再出現時) 及び深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時又はロクロニウム 0.6 mg/kg 投与 15 分後) のいずれにおいても、T₄/T₁

比 0.9 までの回復時間に用量反応関係が認められていること、浅い筋弛緩 (T_2 再出現時) における本剤 2.0 mg/kg 群及び深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時又はロクロニウム投与 15 分後) における本剤 4.0 mg/kg 群のベクロニウムに対する平均回復時間 (それぞれ 2.8 分及び 3.2 分) はロクロニウム (それぞれ 1.6 分及び 1.8 分) と比べて長かったが、得られた回復時間はプラセボ群 (それぞれ 60~74.2 分及び 35.6 分) と比較して臨床的に意義があると考えていること、それらの投与量を 2 倍 (それぞれ 4.0 及び 8.0 mg/kg) とした場合であっても、平均回復時間はわずかな短縮 (0.2~0.9 分) しか認められないことを説明した。

さらに申請者は、浅い筋弛緩 (T_2 再出現時) において本剤 2 mg/kg 及び深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時又はロクロニウム投与 15 分後) において本剤 4 mg/kg を投与したとき、 T_4/T_1 比 0.9 以上に回復する症例の割合の許容区間は下表 C のとおりであり、97.5 %の信頼性で大多数 (90 %) の患者において、ロクロニウム及びベクロニウムに対して、浅い筋弛緩 (T_2 再出現時) においてそれぞれ 3.0 及び 5.9 分以内、深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時又はロクロニウム 0.6 mg/kg 投与 15 分後) においてそれぞれ 3.9 及び 11.0 分以内に回復すると期待できることを説明した。

表 C 浅い筋弛緩 (T_2 再出現時) において本剤 2.0 mg/kg、深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時又はロクロニウム 0.6 mg/kg 投与 15 分後) において本剤 4.0 mg/kg を投与したときの T_4/T_1 比 0.9 以上に回復する症例の割合の許容区間の上限値 (分) (97.5 %の信頼性) (PPS)

許容区間上限までに T_4/T_1 比 0.9 以上に回復する症例の割合	浅い筋弛緩 (T_2 再出現時) ^{a)}		深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時又はロクロニウム投与 15 分後) ^{b)}	
	本剤 2 mg/kg		本剤 4 mg/kg	
	ロクロニウム	ベクロニウム	ロクロニウム	ベクロニウム
80 %	2.5	4.7	3.0	7.2
85 %	2.7	5.2	3.4	8.7
90 %	3.0	5.9	3.9	11.0
95 %	3.6	7.2	4.8	15.8

a) 19.4.201 試験、19.4.203 試験、19.4.207 試験、19.4.208A 試験、19.4.208B 試験及び 19.4.306 試験成績の併合

b) 19.4.202 試験、19.4.204 試験、19.4.209A 試験及び 19.4.209B 試験成績の併合

(各試験の資料番号は本文脚注参照)

以上より申請者は、医療現場における混乱を避ける目的で同様の筋弛緩状態に対しては筋弛緩薬の種類にかかわらず単一の用量を設定する必要があると考え、本剤の臨床推奨用量は、浅い筋弛緩 (T_2 再出現時) に対して 2 mg/kg、深い筋弛緩 (1-2PTC 出現時又はロクロニウム 0.6 mg/kg 投与 15 分後) に対して 4 mg/kg と設定することが適切と判断していることを説明した。

2) 筋弛緩モニターによる確認ができない場合の用法・用量及び本剤の追加投与について

機構は、通常時の拮抗において筋弛緩モニターによる確認ができない場合の用法・用量について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、筋弛緩モニターによる確認ができない場合は自発呼吸の回復を指標に筋弛緩状態を確認することが可能であり、自発呼吸の回復は通常 T_2 再出現時よりも浅い筋弛緩状態で起こる (Ali HH et al, *Anesthesiology* 45: 216-249, 1976) ことから、ロクロニウム及びベクロニウム投与後に自発呼吸の回復が確認された以降は本剤 2.0 mg/kg を投与することが適切であると考えていること、一方深い筋弛緩状態に関しては、1-2PTC 出現時に相当する臨

床的な筋弛緩状態を示す明確な指標はないものの、ロクロニウム 0.6 mg/kg 投与後 PTC の最初の反応は 12 分に認められると報告 (Schultz P et al, *Acta Anaesthesiol Scand*, 45: 612-617, 2001) されており、種々の手術方法及び麻酔方法の患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: 19.4.311 試験) において、ロクロニウムの挿管 0.6 mg/kg 又は維持用量 0.15 mg/kg の最終投与から 15 分以上経過後に本剤 4.0 mg/kg を投与したときの有効性及び安全性が確認され、 T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間の平均値 \pm 標準偏差 (評価例数) は 2 分 19 秒 \pm 2 分 09 秒 (177 例) であり、本剤投与後 4 分以内に 89.3 % (158/177 例) の症例が T_4/T_1 比 0.9 まで回復したこと、しかしながらベクロニウム投与後の深い筋弛緩状態に関しては、ベクロニウム 0.1 mg/kg 投与後 PTC の最初の反応は 18.4~19.8 分に認められると報告 (Muchhal KK et al, *Anesthesiology*, 66: 846-849, 1987) されているが、当該時間に本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施しておらず、筋弛緩モニターによる確認ができないベクロニウムによる深い筋弛緩に対して推奨できる用法は確立していないと考えていることを説明した。その上で申請者は、添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、自発呼吸の回復後は 2 mg/kg、ロクロニウム挿管用量 0.6 mg/kg の投与又は維持用量の最終投与から 15 分以上経過後は 4 mg/kg を投与する旨を記載するとともに、「重要な基本的注意」の項において、筋弛緩モニターを必要に応じて行うよう注意喚起することが適切と考えていることを説明した。

機構は、 T_2 再出現時及び 1-2PTC 出現時の間の中間的な筋弛緩状態において本剤を使用する場合の用法・用量について申請者に説明を求めた。

申請者は、筋弛緩モニターによる確認が可能な状況での T_2 再出現時及び 1-2PTC 出現時の中間的な筋弛緩状態に対しては、用量不足による筋弛緩の残存のリスクを低減するため、本剤 4 mg/kg を投与することが適切と考えていることを説明した。

3) 緊急時の拮抗薬としての本剤の使用について

機構は、CICV (Cannot Intubate - Cannot Ventilate; 挿管不可及び喚気不可) の状況 (「(1) 本剤の臨床的位置づけについて」の項参照) を想定した緊急時の筋弛緩に対しては、日本人患者を対象とした臨床試験は実施されていないこと、また国内外ではロクロニウムの最高承認用量が異なる (本邦: 0.9mg/kg、欧州: 1.0 mg/kg、米国: 1.2 mg/kg) ことから、緊急時の拮抗に対して日本人患者での本剤の推奨用量を 16 mg/kg と設定した根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、CICV を想定したロクロニウム 1.0 又は 1.2 mg/kg 投与 3 分後に本剤 2.0~16.0 mg/kg を投与したとき (5.3.5.1.6: 19.4.206 試験) 及びロクロニウム 1.2 mg/kg 投与 5 分後に本剤 2.0~16.0 mg/kg を投与したとき (5.3.5.1.5: 19.4.205 試験) の T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間は下表 A のとおりであり、本剤 12.0 及び 16.0 mg/kg の用量間の差は小さかったこと、しかしながら、ロクロニウム投与 3 又は 5 分後に本剤 16 mg/kg を投与したときの T_4/T_1 比 0.9 以上に回復する症例の割合の許容区間は下表 B のとおりであること踏まえて、緊急時の拮抗における本剤の臨床推奨用量は、筋弛緩からの回復が得られる十分に過剰な本剤の用量

として 16 mg/kg と設定したことを説明した。

表 A 本剤 2.0~16.0 mg/kg をロクロニウム 1.0 又は 1.2 mg/kg 投与 3 又は 5 分後に投与したときの T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間 (分)

ロクロニウム 投与量及び 投与後時間	試験名	プラセボ群	本剤群 (mg/kg)				
			2.0	4.0	8.0	12.0	16.0
1.0 mg/kg	3 分後 19.4.206 試験	108:26 ± 31:10 (5)	44:44 ± 22:11 (11)	6:56 ± 2:52 (11)	2:24 ± 1:10 (11)	2:25 ± 2:07 (11)	1:46 ± 1:08 (10)
		122:59 ± 28:28 (4)	65:40 ± 24:35 (9)	13:47 ± 7:38 (8)	3:14 ± 0:59 (11)	2:05 ± 0:51 (10)	1:19 ± 0:25 (11)
1.2 mg/kg	5 分後 19.4.205 試験	122:05 ± 18:05 (4)	56:30 ± 5:22 (5)	15:47 ± 17:45 (5)	2:45 ± 0:33 (12)	1:23 ± 0:19 (7)	1:55 ± 2:13 (7)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

表 B 本剤 (16.0 mg/kg) を緊急時 (ロクロニウム 1.0 又は 1.2 mg/kg 投与 3 分後又は 5 分後) に投与したときの許容区間 (97.5% の信頼性) (PPS)

許容区間上限までに T_4/T_1 比 0.9 以上 に回復する症例割合	許容区間上限値 (分)	
	外れ値 ^{a)} を含む	外れ値 ^{a)} を含まない
80 %	2.9	1.9
85 %	3.3	2.1
90 %	3.9	2.3
95 %	5.1	2.7

19.4.205 試験及び 19.4.206 試験成績の併合

a) 1 例で相対的に長い回復時間 (6.9 分) が認められ、筋弛緩モニタリング時の技術的な問題が疑われたため、当該症例を除外した場合と含む場合の許容区間上限が算出された

また申請者は、本邦におけるロクロニウムの挿管用量の上限は 0.9 mg/kg であり、ロクロニウム投与後早期の血漿中ロクロニウム濃度はロクロニウム 1.0 又は 1.2 mg/kg 投与時と比べて低い可能性はあるものの、緊急時の拮抗ではロクロニウムに対して十分に過剰な本剤の用量を設定する必要があると、そのような状況下では血漿中ロクロニウム濃度のわずかな差は臨床的に影響を及ぼさないと考えていること、 T_2 再出現時及び 1-2PTC 出現時にそれぞれ本剤 0.5~4.0 及び 0.5~8.0 mg/kg を投与したときの用量反応関係は日本人及び外国人で類似しており (「(2) 日本人及び外国人における T_4/T_1 比 0.9 までの回復時間の比較について」の項参照)、緊急時の拮抗に対して本剤 16.0 mg/kg を投与したときの回復時間にも大きな違いはないと推測され、日本人にロクロニウム 0.9 mg/kg を挿管用量として投与したときの緊急時の拮抗に対しても本剤 16.0 mg/kg の有効性は期待できると考えていることを説明した。さらに申請者は、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.3.1: 19.4.102 試験) において、本剤 16.0 mg/kg を投与したときの薬物動態に大きな違いは認められず (「(i) 生物薬物動態試験及び臨床薬力学試験の概要」の項参照)、安全性にも特に問題はなかったこと、海外第 I 相試験 (5.3.3.1.4: 19.4.106 試験) において本剤 96 mg/kg までの忍容性が確認されていることから、本剤 16 mg/kg は日本人においても安全に使用できる用量であると考えていることを説明した。なお申請者は、CICV は生命を脅かす危険な状況であるものの、その発現頻度は低いため、CICV 状況下の患者を対象とした臨床試験の実施は困難であり、CICV を想定した海外第 III 相試験 (5.3.5.1.16: 19.4.303 試験) は挿管後に筋弛緩薬を必要としない患者を対象に実施されていること、また海外では万が一が一本剤投与後の術中に筋弛緩が必要となった場合に非ステロイド系の筋弛緩薬であるアトラクリウム (本邦未承認) 等が

使用可能であるのに対し、本邦では非ステロイド系の非脱分極性筋弛緩薬は承認されていないため、同様の試験を実施することは困難であると考えていることを説明した。

以上について機構は、通常の拮抗における筋弛緩モニターにより T₂ 再出現及び 1-2PTC 出現が確認された場合の本剤の用量をそれぞれ2及び4 mg/kg と設定することに大きな問題はないと考えるが、筋弛緩モニターによる確認ができない場合の本剤の用法・用量に係る注意喚起については、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

また機構は、緊急時の拮抗における本剤 16 mg/kg の投与について、日本人患者を対象とした臨床試験成績は得られていないものの、海外試験成績から生命を脅かす CICV の状況下でも有効な拮抗薬であることが示唆されており、日本人においても同様の有効性が期待できると考えられること、安全性に関しても、日本人健康成人に本剤 16 mg/kg を投与したときの忍容性が確認されており、外国人では本剤 96 mg/kg までの忍容性が確認されていることから、製造販売後において日本人患者における情報を可能な限り収集して検討することを前提に、本邦において欧州と同様の用法・用量を設定することに懸念すべき重大な問題はないと考える。ただし機構は、挿管困難が予測される患者に対する気道確保の方法は、筋弛緩薬を用いない他の代替法（自発呼吸を維持した状態での挿管等）とのリスクベネフィットバランスを十分に検討した上で選択されるべきであり、ロクロニウムと本剤の併用による迅速導入等が安易に行われることがないよう留意すべきであるとする。なお、このような機構の考え方については、専門協議において検討したいと考える。

（４）本剤の安全性について

1) 本剤投与後の筋弛緩の再発又は残存について

機構は、本剤投与後の筋弛緩の再発及び残存のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、筋弛緩の再発又は残存に関連する有害事象⁶⁸⁾は、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験³⁰⁾の本剤群で0.4% (7/1,738 例)、ネオスチグミン群が設定された海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.13: 19.4.301 試験及び 5.3.5.1.15: 19.4.302 試験) のネオスチグミン群で2.4% (4/167 例) に認められ、このうち臨床推奨用量以上の本剤群では緊急時の拮抗の 16.0 mg/kg 群2例 (いずれも再クラーレ化) に認められたこと、また筋弛緩モニターにおいて T₄/T₁ 比 0.9 まで回復した後に3回連続して T₄/T₁ 比 0.8 以下になった症例は、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験³⁰⁾の本剤群で1.4% (24/1,738 例) に認められ、このうち臨床推奨用量以上の本剤群では T₂ 再出現時の 2.0 mg/kg 群2例及び緊急時の拮抗の 16.0 mg/kg 群1例 (当該症例は再クラーレ化の有害事象発現症例と同一) であったことを説明した。その上で申請者は、ネオスチグミン等の既存の拮抗薬が投与された患者のうち13~88%に筋弛緩の再発が認められると報告 (Fezing AK et al, *Acta Anesthesiol Belg*, 50: 83-86, 1999、Baillard C et al, *Br J Anesth*, 84: 394-395, 2000、Cammu G et al, *Anesth Analg*, 102: 426-429, 2006、Hayes AH et al,

⁶⁸⁾ MedDRA 基本語を用いて、神経筋ブロック遷延、神経筋ブロック及び再クラーレ化が抽出された。

Anesthesia, 56: 312-618, 2001、Murphy GS et al, Anesth Analg, 100: 1840-1845, 2005) されていることを踏まえると、本剤投与後の筋弛緩の再発又は残存のリスクは既存の拮抗薬と比べて極めて低いと考えていることを説明した。しかしながら申請者は、本剤投与後のマグネシウムやアミノグリコシド系抗生物質等の投与により筋弛緩の再発が発現する可能性は否定できないため（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、〈審査の概略〉(2) 薬力学的相互作用及び筋弛緩に及ぼす影響について」の項参照)、本剤 2 又は 4 mg/kg 投与後に筋弛緩の再発が認められた場合は本剤 4 mg/kg を追加投与することが適切と考えていることを説明した。

機構は、本剤投与後の筋弛緩の再発又は残存については、現時点で臨床的に問題となる可能性は低いと考えるが、製造販売後調査等においてさらなる検討が必要と考える。また機構は、本剤の追加投与に関する臨床試験は国内外ともに実施されていないことから、現時点で筋弛緩の再発が認められた場合に本剤 4 mg/kg の追加投与を推奨する科学的根拠は得られていないと考える。

2) 過敏症及びアレルギー反応について

機構は、外国人健康成人を対象とした高用量安全性試験 (5.3.3.1.4: 19.4.106 試験) において本剤によるアレルギー反応を呈した症例が認められているため、本剤による過敏症及びアレルギー反応の発現リスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の臨床試験において過敏症又はアレルギー反応を示唆する臨床所見は、下表のとおり、海外第 I 相試験で 8 例、海外第 III 相試験で 4 例の合計 12 例に認められ、日本人では認められていないことを説明した。

表 国内外の第 I 相から第 III 相試験において過敏症を示唆する臨床所見が認められた症例 (いずれも外国人)

試験番号	年齢・性別	アレルギー歴	本剤 (過敏症発現時)		臨床所見	皮膚検査 ^{a)}	
			投与量 (mg/kg)	暴露回数 (投与間隔)			
第 I 相試験	19.4.106 試験	27 歳男性	なし	8.4 ^{c)}	1	錯感覚、頻脈、悪心、動悸、胃不快感、味覚異常、視覚異常、潮紅、紅斑性皮疹	陽性 ^{b)}
	19.4.105 試験	42 歳女性	なし	4.0、32	2 (14 日)	4.0 mg/kg 投与時 (1 回目暴露): 下痢、膿胞とかゆみ (胸、背中、顔) 32 mg/kg 投与時 (2 回目暴露): 手足異常感、手足の熱感、浮動性めまい、咽喉が狭くなる感覚、呼吸困難、頻脈、潮紅	陰性 ^{b)}
		33 歳女性	ペニシリンアレルギー	32	2	かゆみを伴う発疹 (首、体上部)	陰性 ^{b)}
		36 歳女性	なし	32	1	動悸、心拍数増加、頻脈、心室性期外収縮、紅潮 (胸)、呼吸数増加	陰性 ^{b)}
		35 歳女性	乳糖不耐性	32	2 (6 日)	くしゃみをしたくなる感覚、腫瘍感、鼻づまり	陰性 ^{b)}
		41 歳女性	なし	32	1 ^{d)}	発疹 (体上部)	不明
	19.4.109 試験	39 歳女性	なし	32	2 (8 日)	全身の灼熱感、悪心、全身の重感、激越を伴ったアレルギー反応、投与部位発赤、ECG 電極貼付部位かぶれ	陰性 ^{b)}
19.4.115 試験	39 歳男性	花粉症	16.0	1	味覚異常、流涎過多、蕁麻疹、末梢冷感、錯感覚、頭痛、頻尿	陰性	

試験番号	年齢・性別	アレルギー歴	本剤（過敏症発現時）		臨床所見	皮膚検査 ^{a)}	
第Ⅲ相試験	19.4.302試験	33歳女性	蜂アレルギー	4.0	1	悪心、嘔吐、そう痒、低血圧	不明
		65歳女性		4.0	1	悪心、発疹	不明
	19.4.308試験	28歳女性	喘息、卵アレルギーほか	2.0	1	腹痛、そう痒、悪心、切開部血腫	不明
	19.4.311試験	32歳女性	なし	4.0	1	悪心、嘔吐、低血圧	不明

19.4.106試験：高用量安全性試験（5.3.3.1.4）、19.4.105試験及び19.4.109試験：QTへの影響検討試験（5.3.3.1.3及び5.3.3.1.8）、19.4.115試験：血液凝固系への影響検討試験（参考5.3.3.1.11）

a) 皮膚プリック試験及び皮内試験、b) 19.4.110試験（参考5.3.3.1.9）に組み入れられた症例

c) 32 mg/kgを5分間かけて静脈内投与する予定であったが、有害事象（錯感覚及び視覚障害）のため8.4 mg/kg投与時点で中止された。

d) 2回目の暴露時には過敏症又はアレルギー性反応の発現はなかった（その他の症例は、過敏症又はアレルギー性反応発現後に本剤の投与は行われていない）

その上で申請者は、国内外の第Ⅰ相試験のうち6試験（5.3.3.1.2: 19.4.101試験、5.3.3.1.1: 19.4.102試験、5.3.3.1.3: 19.4.105試験、5.3.3.1.4: 19.4.106試験、5.3.3.1.8: 19.4.109試験及び5.3.3.1.11: 19.4.115試験）において、合計201例の外国人健康成人に本剤を低用量から順に平均7～19日の間隔をあけて2～4回（のべ600回以上）投与されたが、海外第Ⅰ相試験で過敏症を示唆する臨床所見が認められた8例中5例が本剤初回投与時に発現しており、また8例中6例が臨床推奨用量よりも高用量である32 mg/kg投与時に発現していること、これらの症例に重篤又は重度の有害事象は認められていないことを説明した。

また申請者は、本剤が過敏症又はアレルギー反応を惹起する可能性について、以下の *ex vivo* 又は *in vitro* の検討から、臨床推奨用量を超える高用量の本剤が免疫系を介さず肥満細胞を直接刺激する可能性は否定できないものの、現時点で本剤が過敏症及びアレルギー反応を誘発する明確な作用機序は特定されていないことを説明した。

- ① 過敏症又はアレルギー反応を示唆する臨床所見が報告された8例中7例（参考5.3.3.1.11: 19.4.115試験における1例を除く）の血清を用いて、免疫測定法により本剤に対する抗体を測定したところ、いずれも陰性であった（参考5.3.2.3.6）。
- ② 外国人健康成人で、本剤の投与歴がない11例、本剤の投与歴があり、過敏症又はアレルギー反応を示唆する臨床所見が報告された6例及び報告されていない6例を対象に皮膚プリック試験を実施したところ、いずれも陰性であった。また、外国人健康成人で、本剤の投与歴がない9例、本剤の投与歴があり、過敏症を示唆する臨床所見が報告された5例及び報告されていない6例を対象に皮内試験を実施したところ、本剤の投与歴がある2例（過敏症又はアレルギー反応を示唆する臨床所見が報告された1例及び報告されていない1例）に陽性反応が認められたが、過敏症又はアレルギー反応が報告されていない1例ではベースラインの尿中メチルヒスタミン濃度が高く、擬陽性であった可能性があると考えられている（参考5.3.3.1.9: 19.4.110試験）。
- ③ 手術中に得られた皮膚標本を用いてマイクロダイアリス法により肥満細胞に対する作用を検討したところ、9標本中1標本にヒトに16.0 mg/kgを投与したときの血漿中未

変化体最高濃度 (0.2 mg/mL) の 250 倍の濃度 (50 mg/mL) でヒスタミンの遊離が認められた。また健康成人から採取した血液から単離したヒト好塩基球をインターロイキン-3 で活性化し、本薬 0.001~10 mg/mL を直接添加又は IgE 除去後に過敏症を示唆する臨床所見が認められた症例の血清で感作した後に添加したとき、ヒスタミン遊離は認められなかった (参考 5.3.2.3.7)。

機構は、日本人においては、健康成人に本剤 16.0 mg/kg、患者に本剤 8.0 mg/kg を超えて投与したときの安全性は検討されていないことから、本剤高用量 (特に緊急拮抗に対する本剤 16 mg/kg) 投与時に過敏症及びアレルギー反応の発現リスクが日本人で高くなる可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、過敏症と関連する有害事象⁶⁹⁾ について、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.3.1: 19.4.102 試験) において、外国人では認められなかったのに対し、日本人では本剤投与時 14.3 % (2/14 例; 8.0 及び 16.0 mg/kg 群各 1 例)、プラセボ投与時 14.3 % (2/14 例) に咳嗽又はくしゃみが認められたが、日本人で認められた事象はいずれも軽度であったこと、ブリッジング試験 (5.3.5.1.8: 19.43208 試験、5.3.5.1.9: 19.4.209 試験) において、日本人では 15.8 % (28/177 例)、外国人では 5.6 % (10/179 例) に咳嗽、呼吸困難、血圧低下、浮腫、そう痒症等が認められたが、高度な事象は認められず、中等度の事象は、日本人 2 例 (1.1 %)、外国人 3 例 (1.7 %) と大きな違いは認められなかったこと、国内外の第 II 相及び第 III 相試験³⁰⁾ において、本剤群 11.1 % (193/1,738 例、軽度: 7.0 %、中等度: 3.7 %、高度: 0.4 %) にそう痒症、呼吸困難、咳嗽、低血圧等が認められたが、プラセボ群 11.5 % (15/130 例、軽度: 6.9 %、中等度: 3.8 %) と異なる傾向は認められず、本剤 2.0~16.0 mg/kg の範囲において投与量に伴う発現率の増加は認められなかったことから、日本人で特に発現リスクが高くなる可能性は低いと考えていることを説明した。また申請者は、本剤は手術室において医師の管理下で使用されるため、仮に過敏症又はアレルギー反応が発現した場合であっても適切な処置が可能であること、緊急時の拮抗が必要とされる CICV の状況下では、本剤による筋弛緩からの回復は、過敏症の発現リスクを上回ると考えていることを説明した。

以上について機構は、過敏症及びアレルギー反応が疑われる症例の多くは本剤の臨床推奨最高用量 (16 mg/kg) を超えて認められていること、本剤の投与は医師の管理下に限定されることを踏まえると、用法・用量を遵守し、適正に使用される限りにおいては、過敏症及びアレルギー反応が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。なお機構は、本剤による過敏症及びアレルギー反応の発現リスクについては、製造販売後に引き続き検討する必要があると考える。

⁶⁹⁾ MedDRA 広域 SMQ 「アナフィラキシー反応」で検索した有害事象を用いて抽出された。

Ⅲ. 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を実施し、その結果、特に問題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（5.3.5.1.8: 19.4.208 試験、5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（治験薬の誤投与）が認められた。また、治験依頼者において治験実施計画書の不備に起因する治験実施計画書からの逸脱（投与量及び投与時期）が認められたが、提出された承認申請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機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤のロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復に対する有効性及び安全性は示されているものと考え。ただし、本剤の緊急時の拮抗に対する日本人における用法・用量、筋弛緩モニターが使用できない場合の用法・用量、本剤投与後の筋弛緩薬の再投与に係る注意喚起等については、専門協議における検討を踏まえて判断したいと考える。また、製造販売後調査において、緊急時の拮抗に対する安全性、出血及びアレルギー反応に関連した有害事象、筋弛緩の再発又は残存、腎及び肝機能低下患者並びに高齢患者に対する安全性、筋弛緩に影響を及ぼす薬剤との相互作用等について、十分な検討が必要と考える。

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 21 年 10 月 1 日作成

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 本剤の用法・用量と筋弛緩モニターの使用について

機構は、専門協議において、筋弛緩状態及び筋弛緩からの回復の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するためには、筋弛緩モニターを可能な限り行うべきとの意見が出されたこと、国内臨床試験（5.3.5.1.8: 19.4.208 試験及び 5.3.5.1.9: 19.4.209 試験）はいずれも筋弛緩モニター使用下で実施されていることを踏まえ、本剤の用法・用量は欧州と同様に筋弛緩モニターが使用できる場合を想定した記載とすることが適切と判断した。

また機構は、筋弛緩モニターが使用できない場合の十分な自発呼吸が確認される以前の深い筋弛緩状態における本剤の投与（審査報告 (1)、「Ⅱ. 提出された資料の概略及び審査の概略、4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、〈審査の概略〉

(3) 本剤の用法・用量の妥当性について、2) 筋弛緩モニターによる確認ができない場合の用法・用量及び本剤の追加投与について」の項参照) について、申請者は「ロクロニウム挿管用量 0.6 mg/kg の投与又は維持用量の最終投与から 15 分以上経過後は 4 mg/kg を投与する」ことが適切と説明しているが、本邦におけるロクロニウムの承認用量は最大 0.9 mg/kg であり、臨床使用実態下（エスラックス®第 4 回安全性定期報国: 調査期間 2007 年 10 月 2 日～2009 年 3 月 16 日、調査終了症例 99 例）ではロクロニウム投与症例の約 3 分の 2 が 0.6 mg/kg を超える挿管用量が投与されていることから、この点を踏まえて再度検討するとともに、ベクロニウムに関しては筋弛緩モニターが使用できない場合の深い筋弛緩状態に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.6: 19.4.206 試験）において、ロクロニウム 1.0 mg/kg 投与 3 及び 15 分後に本剤 4 mg/kg を投与したときの T_4/T_1 比¹⁴⁾ 0.9 までの回復時間（平均値 ± 標準偏差）は、6 分 56 秒 ± 5 分 52 秒及び 5 分 28 秒 ± 3 分 08 秒であり、プラセボ群 108 分 26 秒 ± 31 分 10 秒及び 127 分 22 秒 ± 92 分 46 秒と比べて十分に早く回復しており、1-2PTC 出現時に投与した場合（海外第Ⅲ相試験〈5.3.5.1.15: 19.4.302 試験〉における幾何平均値 2 分 52 秒）と比べて回復時間がやや遅延する可能性はあるものの、このような 1-2PTC⁴⁴⁾ 出現時よりも深い筋弛緩状態からの回復が必要となる臨床的な状況は、筋弛緩薬の投与直後に

手術が中止された場合や維持用量投与直後に手術が終了した場合等の極めて限られた状況であり、緊急時以外の状況であればこれらの回復時間は臨床的に十分に許容できる時間であると考えていることを説明した。その上で申請者は、添付文書においては、十分な自発呼吸の発現を確認した後は、ロクロニウム又はベクロニウムにかかわらず本剤 2 mg/kg を投与し、十分な自発呼吸の発現を確認する前には、ロクロニウム投与後はその投与量にかかわらず本剤 4 mg/kg を投与するが、筋弛緩状態からの回復が遅延することがあるため、患者の状態を十分に観察する必要があること、また自発呼吸の発現を確認する前のベクロニウムによる筋弛緩に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することを説明した。

機構は、本剤の投与は可能な限り筋弛緩モニターを使用した上で行うべきであると考えているが、筋弛緩モニターを使用できない場合において申請者が提案する方法により本剤を投与することが臨床的に大きな問題になる可能性は低いと考える。なお機構は、筋弛緩モニターが使用できない場合の本剤の安全性については製造販売後に十分な検討を行う必要があると考える。

(2) 本剤投与後の筋弛緩薬の再投与に関する注意喚起について

専門協議において、本剤投与後の筋弛緩薬の再投与に関して、ステロイド系筋弛緩薬の再投与が可能となるまでの具体的な時間を設定することは困難であるとする機構の判断（審査報告（1）、「4. 臨床に関する資料、（i）生物薬物動態試験及び臨床薬力学試験の概要、＜審査の概略＞（1）本剤投与後の筋弛緩薬の再投与について」の項参照）は支持された。それを踏まえ機構は、本剤と包接体を形成するステロイド系筋弛緩薬のみならず、非ステロイド系筋弛緩薬であるスキサメトニウムについても作用発現時間が遅延する可能性が示唆されていることから、再投与される筋弛緩薬の種類にかかわらず、患者の状態を十分に観察する旨の注意喚起を行うよう申請者に求め、申請者は添付文書の記載を適切に修正した。

(3) 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、腎及び肝機能低下患者、高齢患者、小児、妊産婦等を含めた多様な状況下での日本人患者における本剤の安全性、特に過敏症及びアレルギー反応、出血に関連する有害事象、筋弛緩の再発又は残存について検討するとともに、筋弛緩薬（ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物）の種類、本剤投与時の筋弛緩状態及び筋弛緩モニターの使用の有無による本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、やむを得ず本剤が追加投与された場合又は本剤投与後に筋弛緩薬が再投与された場合の投与状況及び本剤の安全性等について適切に検討できるよう計画すること、またロクロニウム投与直後に緊急に筋弛緩状態から回復が必要となった場合の本剤の投与に関しては、特定使用成績調査を実施し、可能な限り早期に多くの症例の情報が収集

できるよう、予めいくつかの医療機関において該当症例の全例を報告する等配慮して計画するよう申請者に求めた。

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、緊急時の使用については、目標症例数 50 例とし、5 施設を対象に使用全例をレトロスペクティブに登録して情報を収集する特定使用成績調査を実施することを説明した。

機構は以上について了承するが、当該使用成績調査及び特定使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果を適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(4) その他の事項について

本剤の販売名については、リスクマネージメントの観点から、「ブリディオ静注 200 mg」及び「ブリディオ静注 500 mg」に変更された。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のとおり整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[効能・効果]	ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態からの回復
[用法・用量]	通常、成人にはスガマデクスとして、浅い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいて四連（TOF）刺激による 2 回目の収縮反応（T ₂ ）の再出現を確認した後）では 1 回 2 mg/kg を、深い筋弛緩状態（筋弛緩モニターにおいてポスト・テタニック・カウント（PTC）刺激による 1～2 回の単収縮反応（1-2PTC）の出現を確認した後）では 1 回 4 mg/kg を静脈内投与する。また、ロクロニウム臭化物の挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態からの回復を必要とする場合、通常、成人にはスガマデクスとして、ロクロニウム臭化物投与 3 分後を目安に 1 回 16 mg/kg を静脈内投与する。