

再審査報告書

平成 30 年 2 月 1 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	① エスラックス静注 25 mg/2.5 mL ② エスラックス静注 50 mg/5.0 mL
有 効 成 分 名	ロクロニウム臭化物
申 請 者 名 **	MSD 株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には挿管用量としてロクロニウム臭化物 0.6 mg/kg を静脈内投与し、術中必要に応じて 0.1～0.2 mg/kg を追加投与する。持続注入により投与する場合は、7 µg/kg/分の投与速度で持続注入を開始する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、挿管用量の上限は 0.9 mg/kg までとする。
承 認 年 月 日	平成 19 年 7 月 31 日
再 審 査 期 間	8 年
備 考	*：平成 19 年 7 月 31 日承認後、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に係る通知（平成 12 年 9 月 19 日付け 医薬発第 935 号）に基づき、販売名が「エスラックス静注 1%」から「エスラックス静注 25mg/2.5mL」及び「エスラックス静注 50mg/5.0mL」に変更された（平成 19 年 8 月 16 日）。 **：平成 20 年 7 月 1 日付けで日本オルガノン株式会社からシェリング・プラウ株式会社へ社名変更された。また、平成 22 年 10 月 1 日付けでシェリング・プラウ株式会社から MSD 株式会社へ社名変更された。

1. 製造販売後調査全般について

エスラックス静注 25 mg/2.5 mL 及び同静注 50 mg/5.0 mL（以下、「本剤」）の使用成績調査として、使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的に、麻酔時の筋弛緩又は気管挿管時の筋弛緩に本剤が使用された患者を対象に、調査予定症例数を 3,000 例、観察期間を本剤投与前 1 週間から投与後 1 週間とし、平成 19 年 10 月から平成 25 年 2 月に中央登録方式にて実施され、国内 203 施設より 3,901 例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 3,901 例から、計 60 例（契約外症例 34 例、登録違反症例 16 例等）を除外した 3,841 例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象除外例 60 例中、5 例 6 件の有害事象（徐脈、血圧低下、出血、頭痛、悪心及び新生児仮死各 1 件）が認められた。新生児仮死は重篤な事象であったが転帰は回復であった。その他の有害事象は重篤でなく、転帰はいずれも回復又は軽快であった。なお、安全性解析対象除外例で発現した有害事象は、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）が発現した患者の割合（以下、「副作用発現率」）は 1.7 %（66/3,841 例）であり、患者背景等が異なるため直接の比較は困難で

あるが、本剤の臨床試験における副作用発現率 3.9% (18/461 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、臨床検査 0.4% (14 例)、血管障害 0.3% (10 例)、心臓障害 0.2% (8 例) であり、発現した主な副作用は、血圧低下 (10 件)、低血圧 (8 件)、肝機能異常 (7 件)、徐脈及び紅斑 (各 6 件)、神経筋ブロック遷延 (5 件) であり、臨床試験と同様な傾向であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢 (15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上)、体重、BMI¹⁾、肥満の有無、妊娠の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、合併症の有無、肝障害の有無、腎障害の有無、米国麻酔学会術前状態 (以下、「ASA」) 分類、挿管用量、総投与量、投与速度、手術部位、術式、手術時間、併用薬 (吸入麻酔薬) の有無、拮抗薬の有無、拮抗薬の種類 (拮抗薬の有の場合のみ) 及び挿管完了時間について検討された。その結果、年齢 (15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上)、BMI、妊娠の有無、ASA 分類及び総投与量において、それぞれの異なる群間で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

BMI 別の副作用発現率は、「低体重」0.7% (4/567 例)、「普通体重」1.8% (43/2,413 例)、「肥満 1 度」2.4% (17/716 例)、「肥満 2 度」1.9% (2/107 例)、「肥満 3 度」0% (0/20 例)、「肥満 4 度」0% (0/3 例) であったが、BMI の増加に伴い副作用発現割合が有意に増加する傾向はみられず、有意差が認められた要因の特定には至らなかった (算出不能 15 例を除く)。

ASA 分類別の副作用発現割合は、「Class1」1.2% (26/2,187 例)、「Class2」2.4% (36/1,522 例)、「Class3」3.1% (4/130 例) であり、ASA 分類スコアが高くなるに従って (患者の全身状態が悪くなるほど) 副作用発現率が高く、患者の状態が副作用発現率に影響を及ぼした可能性が考えられた。なお、ASA 分類が Class4 以上の症例は登録されなかった。

総投与量別の副作用発現率は、「1.0mg/kg 未満」1.2% (29/2,450 例)、「1.0mg/kg 以上 2.0mg/kg 未満」2.5% (30/1,180 例)、「2.0mg/kg 以上」3.4% (7/205 例) であり、総投与量の増加に伴い副作用発現率が増加する傾向が認められた。総投与量の多い症例では、手術時間が長く比較的困難な手術を実施された可能性があり、また、総投与量の多い群では、高齢者及び ASA 分類スコアが高い症例の割合が高かったこと等が影響している可能性が考えられた。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。なお、年齢及び妊娠の有無別の副作用発現率については、「2-4 特別な背景を有する患者」の項に記載する。

2-2 有効性

安全性解析対象 3,841 例から、計 48 例 (有効性判定不能症例 46 例及び使用目的不明の症例 2 例) を除外した 3,793 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、本剤投与完了から挿管完了までの時間 (以下、「挿管完了時間」) 及び挿管スコア²⁾

1) BMI は、18.5kg/m² 未満 (低体重)、18.5kg/m² 以上 25kg/m² 未満 (普通体重)、25kg/m² 以上 30kg/m² 未満 (肥満 1 度)、30kg/m² 以上 35kg/m² 未満 (肥満 2 度)、35kg/m² 以上 40kg/m² 未満 (肥満 3 度)、40kg/m² 以上 (肥満 4 度) の 6 区分に分類された。

2) 「優秀 (下顎の弛緩、声帯の乖離及び不動、横隔膜運動なし)」、「良好 (下顎の弛緩、声帯の乖離及び不動、横隔膜運動あり)」、「不良 (下顎の弛緩、声帯の運動あり、体動あり (バックিং))」、「不可 (下顎の弛緩なし、声帯の閉鎖)」に区分された。

で評価され、結果は表 1 のとおりであった。挿管完了時間については、承認時までには実施された臨床試験（71101 試験、701102 試験及び 71103 試験、以下、「3 試験」）における本剤 0.6 mg/kg 及び 0.9 mg/kg 投与群の挿管完了時間（平均値±標準偏差）166.7±94.4 秒及び 151.6±76.4 秒と比較して長かった。申請者は、臨床試験時とは、医師の手技の習熟度や経鼻挿管の技術的な相違等があり、これら本剤以外の要因による影響が考えられると説明した。また、挿管スコアに関して、本調査の結果はいずれの用量でも「優秀」又は「良好」の割合が約 98%であり、「不可」の症例はなかった。承認時までには実施された臨床試験（3 試験）において、本剤 0.6 mg/kg 及び本剤 0.9 mg/kg 投与群の挿管スコア「優秀」又は「良好」の割合は、それぞれ 93.0%及び 98.4%であり、本調査の成績は臨床試験の成績と比較して、低くなる傾向は認められなかった。

表 1 本調査における挿管用量別挿管完了時間及び挿管スコア

挿管用量		本剤 0.6 mg/kg 未満	本剤 0.6 mg/kg 以上 0.9 mg/kg 以下	本剤 0.9 mg/kg 超
挿管完了時間（秒）	評価例数 ^{a)}	806	2,497	455
	平均±標準偏差	216.1±148.8	210.5±149.0	178.1±149.0
挿管スコア	評価例数 ^{b)}	815	2,515	458
	優秀	652 (80.0%)	2,181 (86.7%)	412 (90.0%)
	良好	148 (18.2%)	306 (12.2%)	45 (9.8%)
	不良	13 (1.6%)	19 (0.8%)	1 (0.22%)
	不可	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	不明	2 (0.2%)	9 (0.4%)	0 (0%)

a) 挿管完了時間の評価例数は、体重欠測症例 5 例及び挿管完了時間「不明」又は欠測症 30 例を除く。

b) 挿管スコアの評価例数は、体重欠測症例 5 例を除く。

機構は、本調査において、本剤の有効性を否定するような成績は得られていないことから、申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 重点調査項目

使用成績調査では、「アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応」、「横紋筋融解症」及び「遅延性呼吸抑制」が重点調査項目として設定された。なお、「横紋筋融解症」については、該当する有害事象は報告されなかった。

「アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応」について、該当する有害事象は 4 例に 4 件（重篤 2 例、非重篤 2 件）発現し、いずれの事象も転帰は回復であった。このうち、本剤との因果関係が否定できない副作用は、非重篤なアナフィラキシー様反応（1 件）であった。

「遅延性呼吸抑制」について、該当する又は該当する疑いのある有害事象が 5 例に 6 件（重篤 2 件、非重篤 3 件）発現し、いずれの症例も転帰は回復であった。このうち、本剤との因果関係が否定できない副作用は神経筋ブロック遷延及び呼吸抑制（1 例 2 件）であったが、いずれも非重篤であった。

申請者は、これらの重点調査項目については、既に「重大な副作用」の項に記載し注意喚起していること、また、いずれも発現症例が少ないことから、現時点においてさらなる注意喚起は不要と考えたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、「アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応」、「横紋筋融解症」及び「遅延性呼吸抑制」について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、肥満患者（1 度以上：BMI $\geq$ 25））については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれの安全性及び肥満患者（1 度以上：BMI $\geq$ 25）の有効性について検討が行われた。なお、本剤は体脂肪にほとんど分布せず、肥満患者で除脂肪組織量が少ない場合、血漿中濃度が増加し、安全性及び有効性に影響する可能性があることから、特別な背景を有する患者に設定されている。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 323 例³⁾ が収集された。小児での副作用発現率は 0.3%（1/323 例）であり、非高齢成人（15 歳以上 65 歳未満）の 1.5%（39/2,521 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。なお、小児（12 歳）で認められた副作用（悪心）は非重篤であり、転帰は軽快であった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 991 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 2.6%（26/991 例）であり、非高齢成人（15 歳以上 65 歳未満）の 1.5%（39/2,521 例）と比較して高かった。申請者は、高齢者で認められた主な副作用は、低血圧（5 件）、血圧低下及び肝機能異常（各 3 件）で、高血圧の 1 例が未回復であった以外のいずれの事象も転帰は回復又は軽快であり、高齢者に特有な副作用の発現傾向は認められず、また、高齢者に ASA 分類スコアの高い症例が多かったことも影響していると考えられる。なお、高齢者への投与に関しては、既に使用上の注意の「慎重投与」の項で注意喚起しており、新たな対応は必要ないと説明した。

妊婦：安全性解析対象症例として 39 例が収集された。妊婦の副作用発現率は 7.7%（3/39 例）であり、非妊婦の 1.6%（33/2,041 例）と比較して高かった。妊婦で認められた 3 例 3 件の副作用は、神経筋ブロック遷延（2 件）及び紅斑（1 件）であり、いずれの副作用も妊婦に特有な副作用ではなく、いずれの副作用の転帰も回復であった。また、神経筋ブロック遷延（2 件）については、いずれの症例も静注マグネシウム製剤が投与され、血中マグネシウム値が高値であったことから、本剤とマグネシウム塩製剤の相互作用が副作用発現の要因として考えられた。これに対し申請者は、本剤とマグネシウム塩製剤との相互作用は既に添付文書の「相互作用」の項に記載し注意が喚起していることから、新たな対応は必要ないと説明した。また、本剤を使用した妊婦が分娩した新生児について、新生児の安全性解析対象の妊婦症例 33 例⁴⁾及び新生児症例 35 例⁵⁾が収集され、いずれの新生児にも副作用は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 275 例が収集された。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 2.2%（6/275 例）及び 1.7%（60/3,566 例）で、大きな差はなかった。腎機能障害を有する患者で発現した 6 件の副作用は、肝機能異常（2 件）、低血圧、紅斑、血圧低下及び神経筋ブロック遷延（各 1 件）で、いずれの副作用も非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 226 例が収集された。肝機能障害の有無

3) 小児 323 例の内訳は、1 歳未満 21 例、1 歳以上 6 歳未満 118 例、6 歳以上 12 歳未満 118 例、12 歳以上 15 歳未満 66 例であった。

4) 安全性解析対象症例中の妊娠症例 39 例から、未回収症例 2 例、医師の署名が得られなかった症例 1 例、同意の確認が得られなかった症例 2 例、症例特定不能 1 例の計 6 例を除いた 33 例が新生児の安全性を解析するための安全性解析対象症例とされた。

5) 妊婦症例 33 例のうち、双生児 2 組を含む。

別の副作用発現率は、それぞれ 2.7% (6/226 例) 及び 1.7% (60/3,615 例) で、大きな差はなかった。肝機能障害を有する患者で発現した 7 件の副作用は、咳嗽、呼吸困難、肝機能異常、高血圧、麻痺性イレウス、喉頭浮腫及び神経筋ブロック遷延 (各 1 件) で、このうち麻痺性イレウス及び神経筋ブロック遷延 (各 1 件) は重篤であったが、転帰は回復であった。なお、未回復の高血圧以外はいずれの副作用も転帰は回復であった。

肥満患者 (1 度以上 : BMI $\geq$ 25) : 安全性解析対象症例として 846 例、有効性解析対象症例として 840 例⁶⁾が収集された。肥満患者の副作用発現率は 2.2% (19/846 例)、普通体重以下 (BMI<25) の患者の副作用発現率は 1.6% (47/2,980 例) であり、大きな差はなかった。肥満患者で発現した主な副作用は、徐脈及び血圧低下 (各 3 件) であり、重篤な副作用として麻痺性イレウス (1 件) が認められたが、この事象も含めて、肥満患者で認められた副作用 (23 件) の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。また、有効性は作用持続時間 (平均 $\pm$ 標準偏差) で比較された。普通体重以下の患者 (160 例) の作用持続時間は 41.8 $\pm$ 37.2 分、肥満患者 (51 例) では 46.9 $\pm$ 32.9 分であり、大きな差はなく、肥満患者で作用持続時間が延長する傾向は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、妊婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、肥満 (1 度以上 : BMI $\geq$ 25)) について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された副作用は 688 例 1,217 件 (使用成績調査 66 例 80 件、自発報告 622 例 1,137 件) で、このうち機構に報告された副作用は 396 例 735 件であった。主な重篤な副作用は、アナフィラキシーショック (139 件)、アナフィラキシー反応 (71 件)、血圧低下 (61 件)、神経筋ブロック遷延 (41 件)、気管支痙攣 (21 件)、蕁麻疹 (20 件) であった。また、転帰死亡の副作用は 9 例 13 件⁷⁾収集された。申請者は、収集数が少なく、経過等の情報が不足しており本剤との関連性が明確でないことから、現時点では特段の対応を行わず、今後も情報の収集に努めることとすると説明した。

再審査期間中に収集された未知の副作用は、296 例 441 件 (重篤 153 例 246 件、非重篤 161 例 195 件) であり、主な未知・重篤な副作用は、心停止 (16 件)、呼吸停止 (12 件)、再発神経筋ブロック (11 件) であった。

申請者は、未知の副作用について以下のように説明した。

再審査期間中に重篤な心停止 16 件を収集した。このうち 3 件はアナフィラキシー反応が誘因となった症例で、その他の症例は、併用被疑薬が複数あり、本剤との関連性について特定できない症例や、患者が高齢で、多くの合併症・既往歴を有しており、原疾患、合併症等の他の要因も考えられる症例であった。重篤な呼吸停止 12 件を収集したが、患者が高齢であること、新生児で不安定な状態であったこと、原疾患・合併症 (肝機能低下、腎機能低下、直腸癌等) 等の患者素因が影響している症例がほとんどであり、呼吸停止に至るまでの要因について明らかな傾向は認め

6) 作用持続時間のデータが得られた症例は有効性解析対象症例のうち 51 例であった。

7) 死亡、神経筋ブロック遷延各 (2 件)、アナフィラキシーショック、低酸素性虚血性脳症、急性心筋梗塞、徐脈、心停止、肝機能異常、多臓器不全、再発神経筋ブロック及び麻酔からの覚醒遅延 (各 1 件)

られていない。なお、現行の添付文書において遷延性呼吸抑制に関する注意喚起及び本剤の筋弛緩作用が強く発現するリスクについて注意喚起しており、現時点で新たな対応は不要と考える。再発神経筋ブロックについては、重篤 11 件、非重篤 14 件を収集した。いずれの症例もスガマデクス投与後に再クラーレ化が認められたが、死亡の 1 例を除いてスガマデクスの再投与により回復したことから、スガマデクスの投与量に関連した再クラーレ化の可能性が考えられる。また、腎・肝障害など、本剤の筋弛緩作用が遷延するリスクを有する症例が多く、患者の基礎疾患による筋弛緩作用の遷延がベースにあると考えられた。腎・肝・心疾患など本剤の作用が遷延するリスクについては現行の添付文書にて注意喚起を行っており、逸脱するような状況ではないことから、現時点での対応は不要と考える。その他の未知の副作用についても検討した結果、合併症、併用薬剤の影響や情報が不足しているなど、本剤との関連性が明確ではないことから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も同様の情報に注視し、安全性の確保に努める。

また、再審査期間中に過量投与症例における副作用 5 例 13 件（神経筋ブロック遷延 3 件、呼吸停止及び再発神経筋ブロック各 2 件等）が収集された。申請者は、いずれの症例も患者の基礎疾患又は併用薬によって本剤の筋弛緩作用が遷延したことが要因と考えられ、本剤の過量投与と副作用との因果関係が明確でないこと、既に添付文書で過量投与の注意喚起を行っていることから、現時点で新たな対応は不要と判断し、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めると説明した。

なお、再審査期間中に、感染症発現症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用及び感染症について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に相互作用による副作用発現とされた症例 6 例が収集された。発現した副作用は、神経筋ブロック遷延（3 件）、トルサード ド ポアント、心室細動心電図、QT 延長、治療反応時間減少及び薬効低下（各 1 件）であった。これら相互作用について申請者は以下のように説明した。

神経筋ブロック遷延 3 件のうち 2 件は、既に使用上の注意の「相互作用」の項に記載し注意喚起している薬剤が併用されていた事例で、他の 1 件は、患者の状態不良が予想され、相互作用かどうかの判断は困難な事例であった。治療反応時間減少の事例はてんかん治療のためにバルプロ酸ナトリウムが、薬効低下の事例はてんかん治療のためにフェニトインが投与されていた事例であったが、既に「相互作用」の項に、抗てんかん薬の長期使用は本剤の薬効が減弱することがある旨を記載している。また、トルサード ド ポアント、心室細動心電図、QT 延長が発現した事例は、心房細動、慢性腎不全、大動脈炎弁狭窄症を合併しており、患者の素因や他剤等の本剤以外の影響から誘発されやすい状態であった可能性が考えられた。以上より、現時点での使用上の注意の改訂は行わず、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の

問題はないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 27 年 2 月時点で、世界 119 カ国で承認されている。再審査期間中に国内において緊急安全性情報の発出、回収、出荷停止等の重大な措置はなかったが、海外における措置報告 2 件が機構に報告された。米国規制当局（以下、「FDA」）及びクロアチア規制当局（以下、「HALMED」）における措置（各 1 件）であり、これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

FDA の措置は、平成 22 年 11 月に米国添付文書の「警告」及び「使用上の注意」のアナフィラキシーの項に、他の神経筋遮断薬に対してアナフィラキシー反応を経験した患者に対しても予防措置が必要であることが追記されたという内容であった。国内添付文書の「禁忌」の項において臭化物過敏症の既往歴のある患者へ投与しないこと、「重要な基本的注意」の項においてスキサメトニウム塩化物水和物でアナフィラキシー反応を経験した患者では注意することを注意喚起していることから特段の対応は必要ないと考える。また、HALMED の措置は、平成 26 年 5 月 9 日に、1 施設から報告された 6 件の有害事象報告（いずれもアレルギー反応）を受けて、特定のバッチのロクロニウム製剤の即時出荷中止及び全ての医療機関での使用中止を要求したという内容であった。対象となったバッチが日本国内に輸入されていないこと、また、品質に問題がないとの企業調査の HALMED への結果報告を踏まえ、HALMED から措置解除通知（平成 26 年 7 月 23 日）を受領したことから、現時点での特段の対応は必要ないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、措置報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された安全性に関する研究報告、有効性を否定する研究報告及び品質に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上