

平成 27 年度第 8 回薬事・食品衛生審議会

医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

**ロクロニウム臭化物製剤  
及びベクロニウム臭化物製剤について**

**< 目 次 >**

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書	1
参考 1. 重症筋無力症における筋弛緩薬に関する添付文書改訂の要望書 (公益社団法人 日本麻酔科学会)	19
参考 2. ロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物の重症筋無力症等の患者 に対する投与禁忌の見直しについて (MSD株式会社)	20
参考 3. ロクロニウム臭化物製剤添付文書	21
参考 4. ベクロニウム臭化物製剤添付文書	25

## 調査結果報告書

平成 28 年 2 月 25 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

### I. 品目の概要

- [一般名] ①ロクロニウム臭化物 ②ベクロニウム臭化物
- [販売名] ①エスラックス静注 25mg/2.5mL、同静注 50mg/5.0mL  
②マスキュラックス静注用 4mg、同静注用 10mg 他（別添 1 のとおり）
- [承認取得者] ①②MSD 株式会社 他（別添 1 のとおり）
- [効能・効果] ①麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩  
②麻酔時の筋弛緩、気管内挿管時の筋弛緩
- [用法・用量] ①通常、成人には挿管用量としてロクロニウム臭化物 0.6mg/kg を静脈内投与し、術中必要に応じて 0.1～0.2mg/kg を追加投与する。持続注入により投与する場合は、7μg/kg/分の投与速度で持続注入を開始する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、挿管用量の上限は 0.9mg/kg までとする。  
②通常、成人には初回量ベクロニウム臭化物として 0.08～0.1mg/kg を静脈内投与し、術中必要に応じて 0.02～0.04mg/kg を追加投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。
- [備考] 特になし
- [調査担当部] 安全第二部

### II. 今回の調査の経緯

#### 1. 国内における状況

ロクロニウム臭化物（以下、ロクロニウム）及びベクロニウム臭化物（以下、ベクロニウム）は、麻酔時及び気管挿管時に用いられる非脱分極性筋弛緩薬である。重症筋無力症及び筋無力症候群（以下、重症筋無力症等）の患者では、アセチルコリン（以下、ACh）受容体が減少しているため、ACh と競合的に拮抗する非脱分極性筋弛緩薬の作用が亢進し、筋弛緩作用が遷延するおそれがある。そのため、ロクロニウム及びベクロニウムの添付文書には、禁忌として「重症筋無力症、筋無力症候群の患者 [これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。]」と記載されている。

ロクロニウム及びベクロニウムの承認時（平成 19 年 7 月及び昭和 63 年 3 月）には、筋弛

緩拮抗の選択肢が抗コリンエステラーゼ薬しかなかったが、ロクロニウム承認後の平成 22 年 1 月に、「ロクロニウム又はベクロニウムによる筋弛緩状態からの回復」を効能・効果とするスガマデクスナトリウム（以下、スガマデクス）が承認され、現在では広く普及している。スガマデクスはロクロニウムの拮抗薬として分子設計された  $\gamma$ -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、抗コリンエステラーゼ薬とは異なる機序で筋弛緩状態から回復させる。

以上の背景に加え、重症筋無力症等の患者における気管挿管や術中の筋弛緩状態の維持における非脱分極性筋弛緩薬の必要性等も考慮し、公益社団法人日本麻酔科学会（以下、学会）から「重症筋無力症における筋弛緩薬に関する添付文書改訂の要望書」が厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課（以下、安全対策課）に提出された。安全対策課は平成 28 年 2 月 1 日付で医薬品医療機器総合機構（以下、機構）に対して、ロクロニウム及びベクロニウムの重症筋無力症等の患者への投与に関する調査を依頼し、当該依頼を受けて、機構は重症筋無力症等の患者に対するロクロニウム及びベクロニウム投与時の安全性に関して調査を行い、添付文書改訂について検討を行った。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本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。

## 2. 海外における状況

海外におけるロクロニウム及びベクロニウムの重症筋無力症等の患者に関する注意喚起の状況として、英国及び米国における添付文書の記載状況を確認した（別添 2）。

英国及び米国におけるロクロニウム及びベクロニウムのいずれの添付文書においても、重症筋無力症等の患者を含む神経筋疾患の患者に対する投与は、「Contraindication」には設定されていない。「Special warnings and precautions for use」もしくは「WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項には、重症筋無力症等の患者では非脱分極性筋弛緩薬の感受性が高いため、低用量から投与し、筋弛緩薬への反応性をモニタリングしながら慎重な投与を求める旨の注意喚起等が記載されている。

## III. 機構における調査

### 1. 関連ガイドライン等における記載状況

#### 1.1 国内ガイドライン

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン（第 3 版第 4 訂、2015 年）（日本麻酔科学会）において、重症筋無力症等の患者に関する注意喚起として以下の記載があった。

### 1.1.1 ロクロニウム

重症筋無力症、筋無力（Eaton-Lambert）症候群の患者では、非脱分極性筋弛緩薬に対する感受性がきわめて高いため、反応を見ながら少量ずつ投与する。

### 1.1.2 ベクロニウム

重症筋無力症では、逆に自己抗体によるdown-regulationでニコチン受容体の数が減少するため、ベクロニウムの作用が著しく増強するので、注意を要する。

## 1.2 海外の教科書等

Miller's Anesthesia（第8版、2015年）及びStoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease（第6版、2012年）において、重症筋無力症等の患者に関する注意喚起として以下の内容の記載があった。

### 1.2.1 Miller's Anesthesia（第8版）

重症筋無力症患者において、局所麻酔薬又は揮発性麻酔薬によって術中の筋弛緩状態が得られない場合は、ごく低用量の非脱分極性筋弛緩薬を用いることができ、筋弛緩状態のモニタリング及び術後の換気が重要である。重症筋無力症患者では、非脱分極性筋弛緩薬を投与する際は、必要な筋弛緩効果が得られるまで、少量（95%有効量の1/10～2/10）ずつ増量すべきである。また、重症筋無力症患者における複数の症例報告において、適切な用量のスマデクスを用いてベクロニウム又はロクロニウムによる残存筋弛緩状態から完全に回復させるというアプローチが推奨されている。

### 1.2.2 Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease（第6版）

重症筋無力症患者は、非脱分極性筋弛緩薬に対して非常に高い感受性を示し、非脱分極性筋弛緩薬の効果が延長する可能性が高い。また、非脱分極性筋弛緩薬の回復薬は、コリン作動性クリーゼの原因となる可能性がある。

## 2. 国内副作用報告の集積状況

平成16年4月1日から平成27年12月4日までに機構に報告された、ロクロニウム又はベクロニウムの国内副作用報告のうち、原疾患が重症筋無力症等の患者に投与された症例報告を抽出した（別添3）。

### 2.1 ロクロニウム

ロクロニウムについては、4例の症例集積があり、認められた副作用の国際医薬用語集（MedDRA）の基本語（PT）は神経筋ブロック遷延2例、呼吸不全1例及び重症筋無力症・麻酔からの覚醒遅延・呼吸障害1例であった。これらの副作用転帰は回復又は不明であり、4例いずれも因果関係が否定できない症例であった。死亡例はなかった。また、4例のうち、

スガマデクスの販売開始（平成 22 年 4 月）以降に報告された症例は 3 例あり、いずれもスガマデクスが投与されていた（別添 3、症例 No.2~4）。1 例はスガマデクスの投与によりロクロニウムによる筋弛緩状態から回復したが、1 例は麻酔からの覚醒遅延は回復したが、再度人工呼吸器による管理が必要となったため、重症筋無力症の悪化が疑われた症例であり、1 例は十分な回復を認めず人工呼吸器による管理が必要となった症例であった。

## 2.2 ベクロニウム

ベクロニウムについては、国内副作用報告はなかった。

## 3. 重症筋無力症等の患者でのロクロニウム及びベクロニウムの使用経験（国内文献）

### 3.1 ロクロニウム

平成 20 年 1 月から平成 27 年 8 月に公表された、重症筋無力症等の患者へのロクロニウム投与に関する国内文献（総説、学会抄録を含む）は 64 報あり、うち 54 報において 126 例の臨床使用経験が報告されている。

#### 3.1.1 総説

ロクロニウムの使用に関する総説には、以下のような意見が記載されている。

重症筋無力症は、抗 ACh 受容体自己抗体により神経筋接合部の ACh 受容体が障害されて神経筋伝達機能が低下し、これにより筋収縮力が減弱する疾患である（成松英智ら、日臨麻会誌 2008; Vol.28 No.5: 865-72）。重症筋無力症患者では、脱分極性筋弛緩薬に対して抵抗性を示す一方、非脱分極性筋弛緩薬に対しては、感受性が異常に亢進している（前島亭一郎ら、LiSA 2013; Vol.20 No.09: 858-61）。

重症筋無力症患者ではロクロニウム等の筋弛緩薬の有効血中濃度域は低下するためロクロニウム等の必要量は減少し、同一用量では作用時間が延長する。そのため、ロクロニウムの初期投与量は常用量の 20~30%程度とし、その後筋弛緩モニター下に必要に応じて追加投与する（成松英智ら、日臨麻会誌 2008; Vol.28 No.5: 865-72）。

術後は、重症筋無力症患者では抗コリンエステラーゼ薬に対する感受性が変化している可能性があり、コリン作動性クリーゼのリスクが高いことから、抗コリンエステラーゼ薬による拮抗は行わない（前島亭一郎ら、LiSA 2013; Vol.20 No.09: 858-61）。一方、スガマデクスは、筋弛緩薬と直接結合（包接）することにより筋弛緩薬を不活化する。神経筋接合部における ACh の絶対量を増加させて筋弛緩効果を拮抗する抗コリンエステラーゼ薬と違い、コリン作動性クリーゼのリスクとならず、スガマデクスは重症筋無力症患者においても筋弛緩を拮抗できる（前島亭一郎ら、LiSA 2013; Vol.20 No.09: 858-61）。重症筋無力症の患者では、筋弛緩薬が必要な場合には、筋弛緩モニターリング下でのロクロニウム少量投与に加え、スガマデクスによる回復が必須である（麻酔科学レビュー2014（天羽敬祐監修）総合医学社: 115-8）。

### 3.1.2 臨床使用経験

重症筋無力症等の患者へのロクロニウム投与に関する臨床使用経験について、平成 21 年に報告された数は 2 報 2 例であったが、スガマデクスの販売開始（平成 22 年 4 月）後から報告数は急激に増え、平成 27 年 8 月までに 52 報 124 例の臨床使用経験の報告があった。

ロクロニウムの用法・用量は「挿管用量として 0.6mg/kg」「年齢、症状に応じて適宜増減するが、挿管用量の上限は 0.9mg/kg まで」であり、追加投与は「術中必要に応じて 0.1～0.2mg/kg」、持続注入により投与する場合は「7 $\mu$ g/kg/分の投与速度で開始」し、筋弛緩モニタリング装置を用いて適切に注入速度を調節するとされている。上記の報告においては、重症筋無力症等の患者での挿管用量は 0.1～0.78mg/kg で累積投与されていた。また、追加投与量は 0.04～0.2mg/kg、持続注入での投与速度は 1.4～7 $\mu$ g/kg/分であった。なお、ほとんどの症例において筋弛緩モニターが使用されていた。

上記の 54 報の報告において、患者背景、ロクロニウムの投与状況、筋弛緩モニターの有無等のデータがあった 122 例中 118 例でスガマデクスが投与された。スガマデクスの用法・用量は、「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 2mg/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 4mg/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 16mg/kg を静脈内投与する。」とされているのに対し、上記の報告における投与量は、術式等から推測された浅い筋弛緩状態で 1.0～2.0mg/kg、深い筋弛緩状態で 2.0～4.7mg/kg であった。なお、ロクロニウム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した症例報告はなかった。スガマデクス投与後の筋弛緩状態からの回復時間は浅い筋弛緩状態で 0.5～16 分、深い筋弛緩状態では 1.5～18 分であった。

上記の 54 報の報告では、ロクロニウムは挿管時の投与量及び挿管後の追加投与ともに通常用量よりも低用量の症例報告が多く、筋弛緩モニター下で累積投与すること、スガマデクスの投与により筋弛緩状態からの回復をはかることで、筋弛緩状態の管理を行うことができた」と報告されている。一方で、これらの報告において筆者らは、重症筋無力症の患者の症状は個人差が大きく、咽喉頭筋及び呼吸筋の状態を直接モニタリングする方法はなく筋弛緩モニターを過信できないこと（富山芳信ら、日臨麻会誌 2011; Vol. 31: 791-7）、重症筋無力症の患者では非脱分極性筋弛緩薬投与前から四連刺激<sup>1</sup>（train of four：以下、TOF）比が 90% 以下であり、TOF モニターが呼吸機能や嚥下機能などの協調性の評価に適さない可能性があること（小暮泰大ら、日臨麻会誌 2012; Vol. 32: 86-91）、スガマデクスは筋弛緩状態を回復させる有用な薬剤であるが推奨用量より少ない量で投与された場合に投与後 30 分前後に再び筋弛緩効果（呼吸抑制や嚥下障害）の出現がみられることがあり、投与後 30 分から 1 時間程度

<sup>1</sup> 筋弛緩モニタリングの指標の一つ

は注意深い観察が必要である（合田慶介ら、香川中病医誌 2014; Vol. 33: 27-30）と注意を促している。

### 3.1.3 有害事象

重症筋無力症等の患者でのロクロニウムの総説及び臨床経験の中で記載されていた有害事象は、無筋力性クリーゼ及び呼吸不全が各 2 例、呼吸困難、眼瞼下垂及び眼筋弛緩の遷延が各 1 例認められた。呼吸不全の 2 例については、原疾患や麻酔薬の併用、臨床経過からロクロニウム以外の要因も多く、因果関係について特定が困難な症例であった。また、その他の 5 例については、報告医はいずれもロクロニウムの副作用とは考えていなかった。

## 3.2 ベクロニウム

平成 20 年 6 月から平成 27 年 8 月に公表された、重症筋無力症等の患者へのベクロニウム投与に関する国内文献（学会抄録を含む）は 3 報（研究報告 1 件、症例報告 2 報において 2 例）が報告されている。

研究報告では、胸腺摘出術を受ける重症筋無力症患者 8 例を対象に、ベクロニウム 0.01mg/kg 又は 0.002~0.01mg/kg を累積投与（ベクロニウムの用法・用量は「初回量 0.08~0.1mg/kg」、「術中必要に応じて 0.02~0.04mg/kg を追加投与」）した際の胸腺摘出前後のベクロニウムの感受性が筋弛緩モニターを用いて比較された。その結果、胸腺摘出後の重症筋無力症患者では、ベクロニウムの感受性は低下したことが報告された。著者らは、筋弛緩モニターは必須であると考察している（伊藤博徳ら、J Anesth 2008; 22 Supplement: P1-13-04）。

重症筋無力症等の患者へのベクロニウム投与に関する臨床使用経験 2 報 2 例中 1 例では、胸腺腫摘出術を目的として 45 歳の女性（体重 40.3kg）に 0.1mg/kg でベクロニウムの投与が開始され、筋弛緩モニター下で 1mg が追加投与された。手術終了後 TOF 比が 90%まで回復して抜管し、術後の経過は良好であった（越田智広ら、麻酔 2008; 57: 993-5）。他の 1 例は、術前に筋無力症の徴候を認めない潜在性重症筋無力症における両側卵巣切除術症例であった。68 歳の女性にベクロニウム（総投与量 8mg）が投与され、筋弛緩状態からの回復にはネオスチグミン及びアトロピンを用いた。抜管後から呼吸抑制の遷延を認め、手術終了後 200 分ようやく正常な呼吸へと回復した。後日の検査で抗 ACh 受容体抗体が強陽性であり、胸腺腫を合併する重症筋無力症と診断された。著者らは考察として、筋弛緩状態からの回復にスガマデクスを用いた場合であれば、これら潜在性重症筋無力症における術後無呼吸を回避できた可能性を挙げている。（Ito et al. J Anesth 2012; 26: 953-4）。

なお、重症筋無力症等の患者における使用経験ではないものの、大友らの総説（大友重明ら、麻酔 2013; Vol.62: 27-37）において、「スガマデクスとベクロニウムの親和性はロクロニウムに対する親和性の 1/3 から 1/2 とされている。理論上、スガマデクスとベクロニウムの結合力は、ロクロニウムの結合力に比較すると劣ることになるが、実際の筋弛緩からの回復時間はロクロニウムによる筋弛緩時と大きな差はなく迅速である。」と述べており、スガ

マデクスはベクロニウムも迅速に拮抗ができ、浅い筋弛緩状態のみならず、深い筋弛緩状態からの拮抗に有効であると述べている。ただし「スガマデクスはベクロニウムによる筋弛緩状態の拮抗にも迅速で有効な作用を示すが、その安全な使用のためには正しい筋弛緩モニタリングが必須である」と述べている。

#### 4. 重症筋無力症等の患者でのロクロニウム及びベクロニウムの使用経験（海外文献）

Stefan Josef Schallerらは、複数の症例報告（ロクロニウム5報、ベクロニウム1報）を基に、重症筋無力症等を含む神経筋疾患患者においても、筋弛緩薬に対するスガマデクスを用いた拮抗は安全かつ有効な選択肢であると論じている（Stefan Josef Schaller and Heidrun Fink. Core Evidence 2013; 8: 57-67）。また、抗コリンエステラーゼ薬を用いた筋弛緩状態からの回復にあたってはコリン作動性クリーゼが問題となっていたが、スガマデクスの投与により抗コリンエステラーゼ薬の投与及びコリン作動性クリーゼを避けることができ、有効に筋弛緩状態から回復できると論じられている（C.Unterbuchner et al. Anesthesia. 2010; 65: 302-5、L. Blichfeldt-Lauridsen and B.D.Hansen. Acta Anesthesiol Scand. 2012; 56: 17-22）。一方で、L. Blichfeldt-Lauridsenらは、筋弛緩モニターによるモニタリングは不可欠であり、また筋弛緩薬への反応は個々の患者によって異なるため、筋弛緩薬の使用量を減量する必要があるとも注意を促している（L. Blichfeldt-Lauridsen and B.D.Hansen. Acta Anesthesiol Scand. 2012; 56: 17-22）。

### 5. 機構における調査の概要

#### 5.1 ロクロニウム

ロクロニウムについては、上記3及び4に記載のとおり、重症筋無力症等の患者におけるロクロニウムの使用経験が国内外で報告されている。

機構は、重症筋無力症等の患者に対するロクロニウムの投与にあたっては、筋弛緩モニター下で低用量から慎重に投与し、筋弛緩状態からの回復にはスガマデクスの投与を行うことにより、重篤な転帰を回避することが可能であると考えます。また、重症筋無力症等の患者では治療のために胸腺摘出術を行うことが一般的であり、手術の際に非脱分極性筋弛緩薬による麻酔が必要であることを鑑みると、機構は、以下の①～③の理由から、重症筋無力症等の患者を「禁忌」から削除し、「慎重投与」とした上で、「重要な基本的な注意」の項において、筋弛緩モニター下での投与及びスガマデクスによる筋弛緩状態からの回復を行う旨の注意喚起を行うことが適切であると判断した。

- ① 欧米において、重症筋無力症等の患者に対するロクロニウムの投与は、禁忌に設定されていない。
- ② ロクロニウムの国内副作用報告のうち、原疾患として重症筋無力症又は筋無力症候群を有する患者に投与された症例の集積状況を確認した結果、4例の症例集積があったが、いずれも副作用転帰は回復もしくは不明であり、死亡例は集積されていない。

- ③国内における臨床使用経験の文献報告等から、重症筋無力症等の患者に対するロクロニウムの使用に際しては、筋弛緩モニタリングを行い、スガマデクスによる拮抗によって筋弛緩状態の管理を行うことができたと報告されている。

## 5.2 ベクロニウム

ベクロニウムについては、ロクロニウムほど多くはないものの、国内外で重症筋無力症等の患者に対する使用経験が報告されている。また、ベクロニウムの拮抗薬として承認されているスガマデクスの国内外の添付文書には、ベクロニウム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スガマデクスの有効性及び安全性が確立していない旨の注意喚起があり、その点を考慮する必要がある。

機構は、承認取得者に、ベクロニウム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にスガマデクスを使用された投与経験の有無、及びベクロニウムについても重症筋無力症等の患者を禁忌から削除可能と考える根拠について説明を求めた。

承認取得者は、以下のように説明した。

ベクロニウムの挿管用量投与直後に緊急に筋弛緩状態から回復させるためにスガマデクスが使用されていたのは、海外における以下の1症例であった。

声帯麻痺による喘鳴のため、喉頭鏡検査が予定されていた10カ月女児（体重5,900g）の症例であり、先天性の顔面異形症のため、人工呼吸及び気管挿管が困難な患児であった。

0.1mg/kgのベクロニウムを投与後、フェースマスクでの酸素換気困難（ $\text{SaO}_2$ が75%まで低下）及び胃への酸素貯留を認めたため、喉頭鏡検査を中止し、スガマデクス8mg/kg投与で緊急に筋弛緩状態から回復させた。スガマデクス投与25秒後に自発呼吸が、90秒後には意識が回復した。ベクロニウム投与からスガマデクス投与までは6分を超えていなかった。有害事象は認めなかった。（Woloszczuk-Gębicka B et al. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014; 46: 88-91）

また、ロクロニウムとベクロニウムは、ステロイド骨格及び4級アンモニウム基を有する化合物であり、両剤の作用機序は同じである。ベクロニウムにおいても、スガマデクスとの親和性が認められ、スガマデクスによる回復効果が確認されている。ロクロニウムの代謝物には筋弛緩作用はほとんど認められないのに対し、ベクロニウムの代謝物（3-OH-ベクロニウム）には筋弛緩作用があるという違いがあるが、3-OH-ベクロニウムに対してもスガマデクスの親和性は確認されており（シェリング・プラウ株式会社. ブリディオオン静注200mg、同500mg 申請資料概要2.6.2.2.1.1）、かつ動物試験でも3-OH-ベクロニウムの筋弛緩作用に対する回復効果が認められている（Staals LM et al. *Eur J Anaesthesiol.* 2011; 28: 265-72）。臨床試験では、3-OH-ベクロニウム自体の筋弛緩作用に対するスガマデクスの回復効果は検討されていないが、ベクロニウムを投与した際のスガマデクスの効果は認められていることから（Khuenl-Brady KS et al. *Anesth Analg.* 2010; 110: 64-73、Lemmens HJ et al. *BMC Anesthesiol.* 2010; 10: 15）、3-OH-ベクロニウムの筋弛緩作用にもスガマデクスは効果があると推測できる。したがって、ベクロニウム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

する場合も、ロクロニウムと同様に、スガマデクスによって回復させることが可能と考える。以上より、ベクロニウムにおいてもロクロニウムと同様に、重症筋無力症等の患者を禁忌から削除することは可能と判断した。ただし、その使用にあたっては、ロクロニウムの場合と同様に、必ずモニタリングによる筋弛緩管理が必要と考える。

機構は、承認取得者の説明を踏まえ、以下のように考える。

ベクロニウムの「禁忌」の項から重症筋無力症等の患者を削除するためには、重症筋無力症等の患者にベクロニウムを投与した際に、スガマデクスにより回復させることができ、安全に使用できるという根拠が必要と考える。スガマデクスの使用において、国内及び海外添付文書に「ベ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本剤の有効性及び安全性は確立していない。」と記載されている点に関して、承認取得者の説明を踏まえると、ベクロニウム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も、ロクロニウムと同様に、スガマデクスによって回復させることが可能であることは推測できる。重症筋無力症等の患者ではないものの、緊急時にベクロニウムによる筋弛緩状態からの回復にスガマデクスを使用した海外1症例の報告が2014年になされている。また、欧米において、重症筋無力症等の患者に対するベクロニウムの投与は、禁忌に設定されていない。

以上のことを踏まえると、機構は、ベクロニウムについてもロクロニウムと同様の添付文書の改訂を行うことは適切と考える。しかしながら、現状の添付文書の記載に則り、「ベ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本剤の有効性及び安全性は確立していない。」ことに十分な配慮を要する状況には変わりがなく、重症筋無力症等の患者に対するベクロニウムの投与を禁忌から削除することの妥当性については、専門協議における議論を踏まえ検討する必要がある。

機構は、専門協議において、機構見解の妥当性を議論した。

その結果、ロクロニウムの「禁忌」から重症筋無力症等の患者を削除し、「慎重投与」とした上で、「重要な基本的な注意」の項において注意喚起することについて、専門委員から支持された。また、機構は、重症筋無力症等の患者においては、スガマデクスの禁忌に該当する患者の場合、ロクロニウム及びベクロニウムを安全に使用することはできないと考え、「重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうちスガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者」を禁忌とすることが妥当と考える旨専門委員に説明したところ、機構の意見は専門委員から支持された。

ベクロニウムの「禁忌」から重症筋無力症等の患者を削除することについて、専門委員より、スガマデクスの添付文書におけるベクロニウム使用時に対する注意喚起や、ロクロニウムが広く普及されていることを踏まえると、ベクロニウムは禁忌に残しておいた方がいいとの意見があったものの、ベクロニウムについてもロクロニウムと同様の理由により禁忌を解

除できるとの意見、機序から考えてロクロニウムに準じた対応が適切との意見があり、最終的には、ベクロニウムについてもロクロニウムと同様の添付文書の改訂を行うことが適切とのことで専門委員の意見は一致した。

ただし、機構は、これら二剤の「禁忌」から重症筋無力症等の患者を削除し、「慎重投与」とした際には、承認取得者の十分な注意喚起と情報提供が重要と考える。

#### IV. 総合評価

機構は、ロクロニウム及びベクロニウムの禁忌とされている「重症筋無力症、筋無力症候群の患者」を慎重投与とすることは妥当と考え、その場合、重要な基本的注意の項において、当該患者に対する注意喚起として、筋弛緩モニターによる確認を必ず行う旨、及び筋弛緩状態からの回復にはスガマデクスを使用し、抗コリンエステラーゼ剤を使用できない旨を注意喚起することが必要と考える。また、機構は、「重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうちスガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者」を禁忌とし、以下の通り添付文書の使用上の注意を改訂することが妥当であると判断した。

【改訂案】 エスラックス静注 25mg/2.5mL、同静注 50mg/5.0mL

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. <del>重症筋無力症、筋無力症候群の患者〔これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。〕</del></li> </ol>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. <u>重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者</u></li> </ol>
<p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) ～ (5) 略</li> <li>(6) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者（筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパチー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等）又はポリオ罹患後の患者〔本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。〕</li> <li>(7) ～ (12) 略</li> </ol> </li> </ol>	<p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) ～ (5) 略（変更なし）</li> <li>(6) <u>重症筋無力症、筋無力症候群の患者〔これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。〕</u>（「重要な基本的注意」の項参照）</li> <li>(7) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者（筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパチー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等）又はポリオ罹患後の患者〔本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。〕</li> <li>(8) ～ (13) 略（(7) ～ (12) は変更なし）</li> </ol> </li> </ol>

現行	改訂案
<p>【使用上の注意】</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 本剤による筋弛緩状態から回復させるには、スガマデクスナトリウム又は抗コリンエステラーゼ剤並びにアトロピン硫酸塩水和物（抗コリンエステラーゼ剤の副作用防止のため）を静脈内投与すること。抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合、筋弛緩モニターによる回復又は自発呼吸の発現を確認した後に投与すること。</p> <p>なお、それぞれの薬剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意を必ず確認すること。</p> <p>(3) ～ (7) 略</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 略（変更なし）</p> <p><u>(2) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者では、非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高く、筋弛緩作用が増強・遷延しやすいため、筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスナトリウムによる筋弛緩状態からの回復を行うこと。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しないこと。</u></p> <p><u>(3) 重症筋無力症、筋無力症候群以外の患者では、本剤による筋弛緩状態から回復させるには、スガマデクスナトリウム又は抗コリンエステラーゼ剤並びにアトロピン硫酸塩水和物（抗コリンエステラーゼ剤の副作用防止のため）を静脈内投与すること。抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合、筋弛緩モニターによる回復又は自発呼吸の発現を確認した後に投与すること。</u></p> <p>なお、それぞれの薬剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意を必ず確認すること。</p> <p>(4) ～ (8) 略（（3）～（7）は変更なし）</p>

【改訂案】 マスキュラックス静注用 4mg、同静注用 10mg

下線部追記・変更、取消線部削除

現行	改訂案
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. <del>重症筋無力症、筋無力症候群の患者〔これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。〕</del></li> <li>3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</li> </ol>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. <u>重症筋無力症、筋無力症候群の患者のうち、スガマデクスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者</u></li> <li>3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</li> </ol>
<p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) ～ (6) 略</li> <li>(7) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者（筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパシー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等）又はポリオ罹患後の患者〔本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。〕</li> <li>(8) ～ (12) 略</li> </ol> </li> </ol>	<p>【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) ～ (6) 略（変更なし）</li> <li>(7) <u>重症筋無力症、筋無力症候群の患者〔これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。〕</u>（「<u>重要な基本的注意</u>」の項参照）</li> <li>(8) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者（筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパシー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等）又はポリオ罹患後の患者〔本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。〕</li> <li>(9) ～ (13) 略（(8) ～ (12) は変更なし）</li> </ol> </li> </ol>

現行	改訂案
<p>【使用上の注意】</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 本剤による筋弛緩状態から回復させるには、スガマデクスナトリウム又は抗コリンエステラーゼ剤並びにアトロピン硫酸塩水和物（抗コリンエステラーゼ剤の副作用防止のため）を静脈内投与すること。抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合、筋弛緩モニターによる回復又は自発呼吸の発現を確認した後に投与すること。</p> <p>なお、それぞれの薬剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意を必ず確認すること。</p> <p>(3) ～ (7) 略</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 略（変更なし）</p> <p><u>(2) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者では、非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高く、筋弛緩作用が増強・遷延しやすいため、筋弛緩モニターによる確認を必ず行うとともに、患者の呼吸状態等に十分注意し、必要に応じてスガマデクスナトリウムによる筋弛緩状態からの回復を行うこと。また、これらの患者では筋弛緩状態からの回復に抗コリンエステラーゼ剤を使用しないこと。</u></p> <p><u>(3) 重症筋無力症、筋無力症候群以外の患者では、本剤による筋弛緩状態から回復させるには、スガマデクスナトリウム又は抗コリンエステラーゼ剤並びにアトロピン硫酸塩水和物（抗コリンエステラーゼ剤の副作用防止のため）を静脈内投与すること。抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合、筋弛緩モニターによる回復又は自発呼吸の発現を確認した後に投与すること。</u></p> <p>なお、それぞれの薬剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意を必ず確認すること。</p> <p>(4) ～ (8) 略（(3) ～ (7) は変更なし）</p>

## ベクロニウム臭化物の販売名一覧

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
ベクロニウム臭化物	マスキュラックス静注用 4mg、同静注用 10mg	MSD 株式会社	麻酔時の筋弛緩、気管内挿管時の筋弛緩	通常、成人には初回量ベクロニウム臭化物として 0.08～0.1mg/kg を静脈内投与し、術中必要に応じて 0.02～0.04mg/kg を追加投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
	ベクロニウム静注用 4mg「F」、同静注用 10mg「F」	富士製薬工業株式会社		
	マスキュレート静注用 4mg、同静注用 10mg	富士製薬工業株式会社		

## 海外添付文書との記載比較

## 1. ロクロニウム臭化物

英国	米国	日本
Esmeron 平成 26 年 10 月改訂 NV Organon	Zemuron 平成 27 年 1 月改訂 MERCK & CO., INC.	エスラックス静注 25mg/2.5mL、同静注 50mg/5.0mL 平成 26 年 6 月改訂 MSD 株式会社
<b>Therapeutic indications</b> Esmeron is indicated in adult and paediatric patients (from term neonates to adolescents [0 to <18 years]) as an adjunct to general anaesthesia to facilitate tracheal intubation during routine sequence induction and to provide skeletal muscle relaxation during surgery. In adults Esmeron is also indicated to facilitate tracheal intubation during rapid sequence induction and as an adjunct in the intensive care unit (ICU) to facilitate intubation and mechanical ventilation.	<b>INDICATIONS AND USAGE</b> ZEMURON (rocuronium bromide) Injection is indicated for inpatients and outpatients as an adjunct to general anesthesia to facilitate both rapid sequence and routine tracheal intubation, and to provide skeletal muscle relaxation during surgery or mechanical ventilation.	〔効能・効果〕 麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩
<b>4. CLINICAL PARTICULARS</b> 4.4 Special warnings and precautions for use The following conditions may influence the pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of Esmeron: <u>Neuromuscular disease</u> Like other neuromuscular blocking agents, Esmeron should be used with extreme caution in patients with a neuromuscular disease or after poliomyelitis since the response to neuromuscular blocking agents may be considerably altered in these cases. The magnitude and direction of this alteration may vary widely. In patients with myasthenia gravis or with the myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome, small doses of Esmeron may have profound effects and Esmeron should be titrated to the response.	<b>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</b> 5.12 Use in Patients with Myasthenia In patients with myasthenia gravis or myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome, small doses of nondepolarizing neuromuscular blocking agents may have profound effects. In such patients, a peripheral nerve stimulator and use of a small test dose may be of value in monitoring the response to administration of muscle relaxants.	<b>禁忌</b> 2. 重症筋無力症、筋無力症候群の患者 〔これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。〕

2. ベクロニウム臭化物

英国	米国	日本
<p>Norcuron 平成 27 年 3 月改訂 N.V. Organon</p>	<p>Norcuron (承認整理)</p>	<p>マスキュラックス静注用 4mg、同静注用 10mg 平成 22 年 10 月改訂 MSD 株式会社</p>
<p><b>Therapeutic indications</b> Norcuron is indicated as an adjunct to general anaesthesia to facilitate tracheal intubation and to provide skeletal muscle relaxation during surgery in adults, neonates, infants, children and adolescents.</p>		<p>【効能・効果】 麻酔時の筋弛緩、気管内挿管時の筋弛緩</p>
<p><b>4 CLINICAL PARTICULARS</b> 4.4 Special warnings and precautions for use The following conditions may influence the pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of Norcuron: <u>Neuromuscular disease</u> As with other neuromuscular blocking agents, Norcuron should be used with extreme caution in patients with neuromuscular disease or after poliomyelitis since the response to neuromuscular blocking agents may be considerably altered in these cases. The magnitude and direction of this alteration may vary widely. In patients with myasthenia gravis or the myasthenic (Eaton Lambert) syndrome, small doses of Norcuron may have profound effects and Norcuron should be titrated to the response.</p>		<p><b>禁忌</b> 2. 重症筋無力症、筋無力症候群の患者 [これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。]</p>

## 国内副作用報告の集積状況

## 1. ロクロニウム臭化物

No.	年齢 (年)	性別	一般的名称	原疾患	副作用名 PT	転帰
1	77	男性	ロクロニウム臭化物	重症筋無力症	神経筋ブロック遷延	回復
2	72	男性	ロクロニウム臭化物	筋無力症候群	神経筋ブロック遷延	回復
3	77	女性	ロクロニウム臭化物	重症筋無力症	重症筋無力症 麻酔からの覚醒遅延 呼吸障害	不明 回復 不明
4	不明	女性	ロクロニウム臭化物	重症筋無力症	呼吸不全	不明

## 2. ベクロニウム臭化物

集積は無い

JSA-1501-管理-117

2016年1月25日

厚生労働省

医薬・生活衛生局安全対策課

課長 宇津 忍 殿

公益社団法人 日本麻酔科学会

理事長 外 須美夫

「重症筋無力症における筋弛緩薬に関する添付文書改訂の要望書」

謹啓 時下、ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。平素より格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

重症筋無力症に対して現在広く臨床使用されている非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウム臭化物およびベクロニウム臭化物の添付文書には、「重症筋無力症、筋無力症候群の患者」は禁忌とされています。この根拠は、以前は非脱分極性筋弛緩薬投与後の筋弛緩拮抗が抗コリンエステラーゼ薬しか選択肢がなく、術後のコリン作動性クリーゼとの鑑別が困難になるなどの点であろうと推測されます。しかし、近年では、新しい作用機序の筋弛緩回復薬スガマデクスナトリウムが臨床に広く普及しています。また、重症筋無力症患者に対して筋弛緩モニタリングを行いつつ、ロクロニウム臭化物等の筋弛緩薬を使用して全身麻酔手術を行い、筋弛緩回復薬としてスガマデクスナトリウムを投与し、安全に手術を終えたとする報告が多くなされております。

こうした現在の状況を鑑みて、重症筋無力症等を伴う患者の手術においても気管挿管や術中の筋弛緩状態の維持に非脱分極性筋弛緩薬は必要であることを考慮すると、重症筋無力症、筋無力症候群の患者に対しては、適切な筋弛緩モニタリングを行うことで安全に非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウム臭化物およびベクロニウム臭化物を使用できると考えられます。以上より、ロクロニウム臭化物およびベクロニウム臭化物の添付文書において「重症筋無力症、筋無力症候群の患者」を禁忌から削除することを要望いたします。

謹白



平成28年2月26日

厚生労働省  
医薬・生活衛生局安全対策課  
課長 宇津 忍 殿

MSD株式会社  
代表取締役社長  
アルバレス・アントニオ・トルイス

ロクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物の  
重症筋無力症等の患者に対する投与禁忌の見直しについて

要望事項：

弊社の非脱分極性筋弛緩薬であるロクロニウム臭化物（エスラックス<sup>®</sup>静注 25mg/2.5mL、同静注 50mg/5.0mL）及びベクロニウム臭化物（マスキュラックス<sup>®</sup>静注用 4mg、同静注用 10mg）（以下、当該製剤とする）について、重症筋無力症、筋無力症候群（以下、重症筋無力症等とする）の患者を禁忌から解除することをご検討いただきたい。

背景：

当該製剤の現行添付文書では、重症筋無力症等の患者が禁忌とされている。

一方、公益社団法人 日本麻酔科学会から厚生労働省医薬・生活衛生局へ提出された要望書（平成 28 年 1 月 25 日付）には、重症筋無力症等の患者を禁忌から解除しても問題がないとの見解が示されている。

この状況を鑑み、弊社として検討した結果、以下の理由から、当該製剤の重症筋無力症等の患者への投与禁忌を一部解除することで、患者のベネフィット・リスクバランスを改善できるものと考え、本要望を行うこととした。

なお、重症筋無力症等の患者への使用においては、学会のガイドラインや添付文書の「使用上の注意」等において、筋弛緩モニタリングにより筋弛緩状態を確認すること、また、必要に応じてスガマデクスナトリウム（ブリディオ<sup>®</sup>静注 200mg、同静注 500mg）により筋弛緩状態からの回復を行うこと等について記載して、当該製剤が適正に使用されるよう注意することが必要と考える。

要望理由：

1. 新しい作用機序の筋弛緩回復薬スガマデクスナトリウムが臨床に広く普及している。
2. 重症筋無力症等の患者に対して筋弛緩モニタリングを行いつつ、ロクロニウム臭化物等の筋弛緩薬を使用して全身麻酔手術を行い、筋弛緩回復薬としてスガマデクスナトリウムを投与し、安全に手術を終えたとする文献報告が多くある。
3. 国内外のガイドラインや成書等では、重症筋無力症等の患者は禁忌とされておらず、ロクロニウム臭化物等を低用量から投与して注意深くモニタリングし、スガマデクスナトリウムで筋弛緩回復を行うことで使用できるとされている。
4. 当該製剤の米国及び英国の添付文書では、重症筋無力症等の患者は禁忌とされておらず、感受性が高いため慎重に投与することとなっている。

以上



※2014年6月改訂(第7版)  
 ※2010年10月改訂

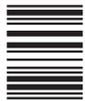
日本標準商品分類番号
871229

非脱分極性麻酔用筋弛緩剤

毒薬  
 処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋  
 により使用すること

**エスラックス®** 静注25mg/2.5mL  
**エスラックス®** 静注50mg/5.0mL

	25mg/2.5mL	50mg/5.0mL
承認番号	21900AMX01134000	21900AMX01135000
薬価収載	2007年9月	2007年9月
販売開始	2007年10月	2007年10月
国際誕生	1994年3月	1994年3月



貯法：2～8℃に保存  
 「取扱以上の注意」参照

※使用期間：3年  
 使用期限：包装に表示の使用期限内  
 に使用すること。

ESLAX® Intravenous 25 mg/2.5 mL, 50 mg/5.0 mL  
 ロクロニウム臭化物注射液



**【警告】**  
 本剤は、その作用及び使用法について熟知した医師のみが使用すること。

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**  
 1. 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者  
 2. 重症筋無力症、筋無力症候群の患者[これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。]

**【組成・性状】**

1. 組成

1バイアル中に、それぞれ次の成分・分量を含有

販売名	有効成分	添加物
エスラックス®静注 25mg/2.5 mL	ロクロニウム臭化物 25mg	酢酸ナトリウム水和物、 塩化ナトリウム、 pH調整剤
エスラックス®静注 50mg/5.0 mL	ロクロニウム臭化物 50mg	

2. 性状

無色澄明の液  
 pH：約4

**【効能・効果】**

麻酔時の筋弛緩、気管挿管時の筋弛緩

**【用法・用量】**

通常、成人には挿管用量としてロクロニウム臭化物0.6mg/kgを静脈内投与し、術中必要に応じて0.1~0.2mg/kgを追加投与する。持続注入により投与する場合は、7µg/kg/分の投与速度で持続注入を開始する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、挿管用量の上限は0.9mg/kgまでとする。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**  
 1. 作用持続時間は用量に依存して長くなるため、本剤0.9mg/kgを挿管用量として投与する際は注意すること。  
 2. 持続注入により投与する場合は、筋弛緩モニタリング装置を用いて適切に注入速度を調節すること。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 呼吸困難及び気道閉塞のある患者[換気不全により、患者の自発呼吸の再開が遅れるおそれがある。]
- (2) 肝疾患、胆道疾患又は腎疾患の患者[本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。]（「薬物動態」の項参照）

- (3) 気管支喘息の患者[喘息発作、気管支痙攣を起こすおそれがある。]
- (4) 電解質異常(低カリウム血症、低カルシウム血症、高マグネシウム血症等)、低蛋白血症、脱水症、アシドーシス、高炭酸ガス血症の患者[本剤の作用が増強されるおそれがある。]
- (5) 低体温麻酔及び低体温灌流法による人工心肺使用の患者[作用が増強し、作用持続時間が延長するおそれがある。]
- ※(6) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者(筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパチー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等)又はポリオ罹患後の患者[本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。]
- (7) 心拍出量の低下が認められる患者[作用発現時間が遅延し、また作用が遷延することがある。]
- (8) 肥満の患者[実体重で投与量を算出した場合、作用持続時間が延長し回復が遅延するおそれがある。]
- (9) 熱傷の患者[筋弛緩剤の作用が抑制されることが知られている。]
- (10) 高齢者[本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。]（「高齢者への投与」の項参照）
- (11) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (12) 新生児、乳児、幼児又は小児（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は呼吸抑制を起こすので十分な自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行うこと(ガス麻酔器又は人工呼吸器を使用すること)。
- (2) 本剤による筋弛緩状態から回復させるには、スガマデクスナトリウム又は抗コリンエステラーゼ剤並びにアトロピン硫酸塩水和物(抗コリンエステラーゼ剤の副作用防止のため)を静脈内投与すること。抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合、筋弛緩モニターによる回復又は自発呼吸の発現を確認した後に投与すること。なお、それぞれの薬剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意を必ず確認すること。
- (3) 麻酔導入後、本剤にさきかけて気管挿管の目的でスキサメトニウム塩化物水和物を投与した場合には、スキサメトニウム塩化物水和物の効果の消失(患者の自発呼吸の発現)を確認した後、本剤を投与すること。
- (4) 本剤による筋弛緩の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを必要に応じて行うこと。
- (5) スキサメトニウム塩化物水和物で過去にアナフィラキシー反応が生じた患者では、同様にアナフィラキシー反応が生じる可能性があるため、注意すること。

- (6)筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管すること。
- (7)スガマデクスナトリウム投与後に本剤を再投与する必要が生じた場合、本剤の作用発現時間の遅延が認められるおそれがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

### 3.相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム塩化物水和物	スキサメトニウム投与後に本剤を投与すると、本剤の筋弛緩作用が増強されることがある。また本剤投与後、スキサメトニウムを投与すると本剤の作用が増強又は減弱される。	脱分極性の筋弛緩剤との併用により本剤の作用が増強されると考えられるが、減弱の機序については不明である。
他の非脱分極性筋弛緩剤	本剤と他の非脱分極性筋弛緩剤との投与順により、本剤の筋弛緩作用が減弱あるいは、増強されることがある。	作用持続時間の異なる非脱分極性筋弛緩剤を逐次使用した場合、最初に使用した筋弛緩剤の作用が影響する。
吸入麻酔剤 イソフルラン セボフルラン エンフルラン ハロタン エーテル等 リチウム塩製剤	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	筋弛緩作用を有する。
カリウム排泄型利尿剤 フロセミド チアジド系		低カリウム血症により本剤の作用が増強されることがある。
MAO阻害剤 プロタミン製剤 不整脈用剤 β-遮断薬 メトロニダゾール カルシウム拮抗剤 シメチジン ピピバカイン		機序不明
抗生物質 アミノグリコシド系 リンコマイシン系 ポリペプチド系 アシルアミノペニシリン系 マグネシウム塩製剤 キノジン キノネ	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。また、これらの薬剤を術後に投与した場合、本剤の筋弛緩作用が再発現(再クラーレ化)することがある。	これらの薬剤は筋弛緩作用を有するため作用が増強されると考えられている。再クラーレ化については機序不明である。
フェニトイン	術中の静脈内投与により本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合は注意すること。	機序不明
塩化カルシウム製剤 塩化カリウム製剤	本剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。	Ca <sup>2+</sup> 及びK <sup>+</sup> は骨格筋の収縮に関与している。
プロテアーゼ阻害剤 ガベキサート ウリナスタチン		機序不明

副腎皮質ホルモン剤 抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニトイン	長期前投与により、本剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。	機序不明
リドカイン	本剤の筋弛緩作用が増強される及びリドカインの作用発現が早まることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	機序不明

### 4.副作用

国内臨床試験における総症例461例中18例(3.9%)に32件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は臨床検査の変動13例(2.8%)、心臓障害に関するもの3例(0.7%)、血管障害2例(0.4%)等であった。

#### (1)重大な副作用

- ※※1)ショック、アナフィラキシー(頻度不明):ショック、アナフィラキシー(気道内圧上昇、血圧低下、頻脈、全身発赤等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2)遷延性呼吸抑制(頻度不明):遷延性呼吸抑制があらわれることがある。このような場合には、自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行うこと。
- 3)横紋筋融解症(頻度不明):類薬で筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることが報告されているので、このような場合は直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4)気管支痙攣(頻度不明):気管支痙攣を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2)その他の副作用

	副作用の頻度	
	頻度不明	1%未満
神経系障害		浮動性めまい
心臓障害		徐脈、洞性徐脈、心室性期外収縮
血管障害		低血圧、潮紅
胃腸障害		上腹部痛
皮膚および皮下組織障害	発赤	接触性皮膚炎、発疹
全身障害および投与局所様態	疼痛*	注射部位紅斑
臨床検査		心拍数増加、血圧上昇、血圧低下、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、血小板数増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中アルカリホスファターゼ減少、血中コレステロール増加

\*海外データで迅速導入時に注射時の疼痛が報告されている。

### 5.高齢者への投与

患者の状態を観察しながら、挿管用量を0.6mg/kgとして慎重に投与すること。また、術中必要に応じて追加投与する場合は、挿管用量での作用持続時間を考慮の上、用量を決定すること[本剤0.6mg/kgを投与したとき、高齢者では非高齢者と比較してクリアランスが約16%(高齢者:3.45mL/min/kg、非高齢者:4.11mL/min/kg)低下

し、高齢者の作用持続時間は非高齢者と比較して約1.5倍(高齢者:42.4分、非高齢者:27.5分)延長した<sup>1)</sup>。]

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳婦等への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

#### 7. 小児等への投与

新生児に対する安全性は確立していない[使用経験が少ない。]

乳児、幼児、小児では慎重に投与すること[作用発現時間が早く、また小児では作用持続時間が短い。]

#### 8. 過量投与

筋弛緩作用が遷延することがあるので、このような場合には自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行うこと。また、筋弛緩モニターを必要に応じて行うこと。

#### 9. 適用上の注意

アムホテリシン、エリスロマイシンラクトビオン酸塩、クロキサシリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステル、セファゾリン、チアミラールナトリウム、チオペンタールナトリウム、デキサメタゾン、ドパミン塩酸塩、バンコマイシン、フロセミドと混合すると沈殿を生じるので、別々の投与経路で使用するか、又は同一点滴回路を使用する場合は回路内を生理食塩水等の中性溶液を用いて洗浄するなど混合しないようにすること。

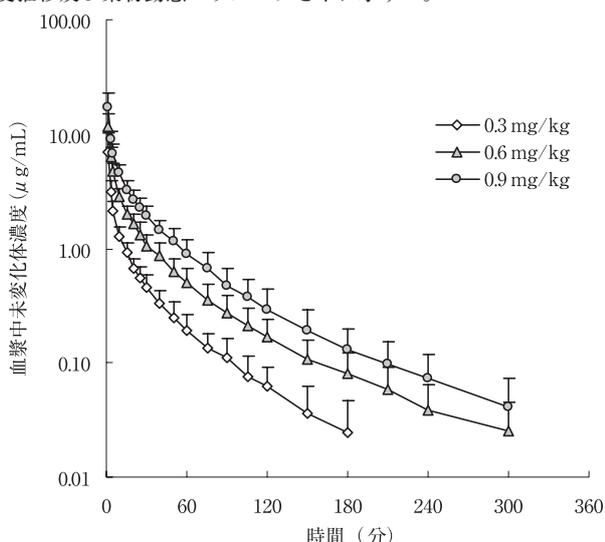
#### ※※ 10. その他の注意

本剤を承認外の適応である呼吸管理を目的として長期にわたり連続投与した際に、筋弛緩作用の遷延又は四肢麻痺等を生じたとの報告がある。また、他の非脱分極性筋弛緩剤で、同様の投与を重症の新生児又は乳児に行った際に、難聴を生じたとの報告がある。

#### 【薬物動態】

##### 血漿中濃度

国内臨床試験において、バランス麻酔下の患者(59例)に本剤0.3、0.6、0.9mg/kgを単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータを下に示す<sup>2)</sup>。



単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移

投与量 (mg/kg)	症例数	半減期 (min)	MRT (min)	CL (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)	AUC (mg·min/mL)
0.3	20	48±17	33±13	4.5±0.9	146±55	0.07±0.01
0.6	19	75±28	46±13	4.1±1.0	181±48	0.15±0.03
0.9	20	76±19	47±14	3.8±0.8	172±39	0.25±0.05

平均値±標準偏差

本剤0.6mg/kgを投与したとき、高齢者では非高齢者と比較してクリアランスが約16%(高齢者:3.45mL/min/kg、非高齢者:

4.11mL/min/kg)低下した<sup>1)</sup>。また腎不全患者及び肝機能障害患者では正常肝・腎機能患者と比較してクリアランスが約20%(腎不全患者:2.18mL/min/kg、肝機能障害患者:2.16mL/min/kg、正常肝・腎機能患者:2.72mL/min/kg)減少し、肝機能障害患者では消失半減期が約1.75倍(正常肝・腎機能患者:145分、肝機能障害患者:255分)延長した<sup>3)</sup>。

#### 代謝・排泄(外国人データ)

スフェンタニル麻酔下の患者11例に本剤0.6mg/kgを単回静脈内投与し、維持用量として0.3mg/kg\*を静脈内投与した後、持続点滴注入を15μg/kg/分で開始した\*\*。静脈内持続注入の開始から投与終了後12時間までの未変化体の尿中排泄率は38%であった。血漿中に少量の代謝物17-脱アセチル体が検出されたが、尿中には代謝物は検出されなかった<sup>4)</sup>。

\* 本剤の承認された維持用量は0.1~0.2mg/kgである。

\*\* 本剤の承認された初期注入速度は7μg/kg/分である。

#### 【臨床成績】

##### 筋弛緩作用(気管挿管時)

国内で実施されたオープン試験(3試験)において、プロポフォル麻酔下の各科領域手術患者(ASA分類Class 1~3)、本剤の挿管用量0.6mg/kg、0.9mg/kg又はベクロニウム臭化物0.1mg/kgを投与した際の筋弛緩作用を下表に示す<sup>5~7)</sup>。本剤の作用発現時間はベクロニウム臭化物と比較して有意に早かった<sup>5)</sup>。

挿管用量	本剤 0.6 mg/kg	本剤 0.9 mg/kg	ベクロニウム臭化物 0.1 mg/kg
90%遮断時間(秒)	70.7±22.1 (n=71)	65.6±17.5 (n=64)	108.2±32.4 (n=30)
作用発現時間(秒)	84.8±28.5 (n=71)	77.8±31.0 (n=64)	125.7±38.0 (n=30)
最大遮断率(%)	99.7±1.1 (n=71)	99.7±1.1 (n=64)	99.8±0.9 (n=30)
挿管完了時間(秒)	166.7±94.4 (n=71)	151.6±76.4 (n=63)	231.1±103.1 (n=30)
作用持続時間(分)	54.2±33.3 (n=42)	82.1±29.6 (n=36)	59.9±28.3 (n=30)
挿管スコア	優秀 良好 不良 不可	優秀 良好 不良 不可	優秀 良好 不良 不可
症例数	32 34 5 0	37 26 1 0	15 13 2 0
%	45.1 47.9 7.0 0	57.8 40.6 1.6 0	50.0 43.3 6.7 0

3試験の併合データ。数字は平均値±標準偏差 作用持続時間はセボフルラン麻酔下での2試験の併合データ。

90%遮断時間:本剤投与完了から単収縮高の90%遮断までの時間

作用発現時間:本剤投与完了から最大遮断が得られるまでの時間

最大遮断率:最大遮断時の遮断率

セボフルラン麻酔下における本剤の挿管用量0.6mg/kg、0.9mg/kg又はベクロニウム臭化物0.1mg/kg投与後の作用持続時間(本剤投与後、単収縮高が25%に回復するまでの時間)を下表に示す<sup>5)</sup>。

麻酔薬	セボフルラン		
	本剤 0.6 mg/kg	本剤 0.9 mg/kg	ベクロニウム臭化物 0.1 mg/kg
挿管用量	0.6 mg/kg	0.9 mg/kg	0.1 mg/kg
作用持続時間(分)	53.4±36.9 (n=30)	73.4±20.5 (n=27)	59.9±28.3 (n=30)
ベクロニウム群との差と95%信頼区間	-6.5 -21.7~8.7	13.5 -2.1~29.2	

平均値±標準偏差

プロポフォル又はセボフルラン麻酔下における本剤の挿管用量0.6mg/kg、0.9mg/kg投与後の作用持続時間を下表に示す<sup>6)</sup>。プロポフォル(n=9)又はセボフルラン麻酔下(n=12)における本剤の挿管用量0.6mg/kgでの作用持続時間はそれぞれ41.2分及び56.4分であった<sup>6)</sup>。

挿管用量	本剤 0.6 mg/kg		本剤 0.9 mg/kg	
	プロポフォル	セボフルラン	プロポフォル	セボフルラン
作用持続時間(分)	41.2±8.7 (n=9)	56.4±23.6 (n=12)	63.4±25.2 (n=9)	108.1±38.3 (n=9)
麻酔薬群間の差と95%信頼区間	-15 -33~2		-45 -77~-12	

平均値±標準偏差

### 筋弛緩作用(筋弛緩維持)

挿管用量として本剤0.6mg/kgを投与した後、セボフルラン麻酔下の手術患者に本剤0.1mg/kg(n=10)、0.15mg/kg(n=10)、0.2mg/kg(n=9)を筋弛緩維持のために静脈内投与した時、維持用量1回目投与時の作用持続時間の平均値はそれぞれ23.0分、31.0分、43.7分であった<sup>5)</sup>。

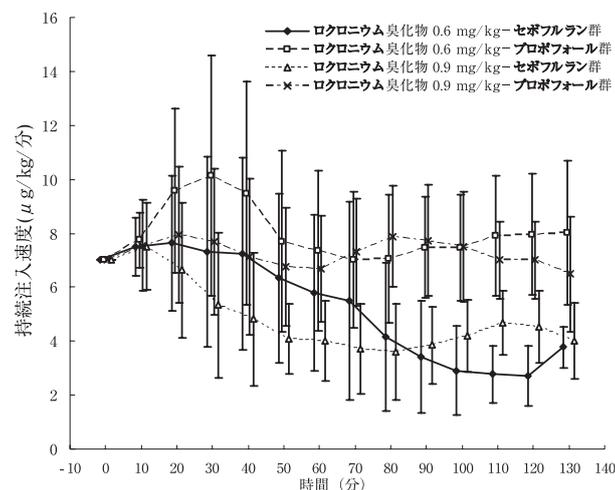
プロポフォール麻酔下又はセボフルラン麻酔下の手術患者に挿管用量として本剤0.6mg/kg又は0.9mg/kgを投与し、その後、維持用量0.15mg/kgを投与した時のそれぞれの作用持続時間を下表に示す。セボフルラン麻酔は本剤の作用持続時間を延長させた<sup>6)</sup>。

麻酔薬	プロポフォール		セボフルラン	
本剤の挿管用量	0.6mg/kg	0.9mg/kg	0.6mg/kg	0.9mg/kg
作用持続時間(分)	21.8±9.5 (n=8)	27.3±15.4 (n=8)	34.8±13.5 (n=11)	42.3±11.5 (n=8)
セボフルラン群との差と95%信頼区間*	-14 -22.7~-5.2			

平均値±標準偏差

\*:挿管用量群の結果を併合し、解析したもの

セボフルラン又はプロポフォール麻酔下の手術患者において、挿管用量として本剤0.6mg/kg又は0.9mg/kgを投与した後、7µg/kg/分の速度で持続注入を開始し、単収縮高がコントロール値の3~10%に維持されるよう注入速度を調節したときの持続注入速度の変化を下図に示す。挿管用量として本剤0.6mg/kg投与時の注入開始後90分の平均注入速度はそれぞれ3.4µg/kg/分(n=7)と7.5µg/kg/分(n=9)であった<sup>7)</sup>。



持続注入で筋弛緩を維持したときの注入速度(平均値±標準偏差)

### 回復時間: TOF比0.9までの回復時間

セボフルラン麻酔下の手術患者において、本剤0.9mg/kgを静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおける四連(TOF)刺激による2回目の収縮反応(T<sub>2</sub>)の再出現時からTOF比(T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>の比)0.9に回復するまでの自然回復時間は82.1±27.6分(n=6、平均±標準偏差)であった<sup>8)</sup>。

### 【薬効薬理】

ロクロニウム臭化物は神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体のアンタゴニストとして作用することにより、筋弛緩作用を示すことが認められている。

1. 摘出ニワトリヒナの神経筋標本において、ロクロニウム臭化物は多重神経支配を受けている筋線維の収縮を引き起こさず、間接刺激による筋収縮を抑制した<sup>9)</sup>。
2. 麻酔下のネコ及びブタを用いた試験において、ロクロニウム臭化物は筋束の不随収縮を引き起こさず、筋収縮の抑制時にはテタヌス減衰またはTOF(四連)刺激による減衰を示した。またネオスチグミンはロクロニウム臭化物による筋収縮の抑制を拮抗した<sup>9)</sup>。
3. 麻酔下のネコ及びブタを用いた試験においてロクロニウム臭化物の筋弛緩作用のED<sub>50</sub>値はベクロニウム臭化物の約5倍であった。ネコにおいて、ED<sub>90</sub>の投与量のロクロニウム臭化物投与による作用発現時間は同効力のベクロニウム臭化物の2倍早かった。ネコ及びブタにおいてED<sub>90</sub>の投与量のロクロ

ニウム臭化物とベクロニウム臭化物の作用持続時間はほぼ同等であった<sup>9)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

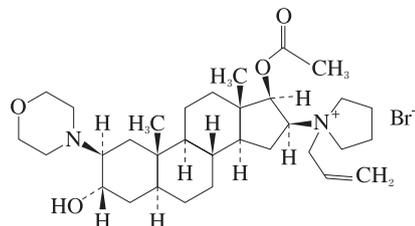
一般名:ロクロニウム臭化物(Rocuronium Bromide)

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

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

分子量: 609.68

構造式:



性状:白色〜帯黄白色の粉末である。水、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすい。

### 【取扱い上の注意】

バイアルを開封後は速やかに使用すること。

### 【包装】

エスラックス®静注25mg/2.5mL:10バイアル

エスラックス®静注50mg/5.0mL:10バイアル

### 【主要文献】

- 1) 高齢者(社内資料)
- 2) 鈴木 孝浩ほか:麻酔 2006, 55, 419
- 3) 腎不全患者及び肝機能障害患者(社内資料)
- 4) 代謝・排泄(社内資料)
- 5) 新宮 興ほか:麻酔 2006, 55, 1140
- 6) 小竹 良文ほか:麻酔 2006, 55, 873
- 7) 高木 俊一ほか:麻酔 2006, 55, 963
- 8) 日本人を対象としたT<sub>2</sub>再出現時投与におけるブリッジング試験(社内資料)
- 9) Muir AW, et al.:Br J Anaesth 1989, 63, 400

### ※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方:フリーダイヤル 0120-024-961

※ 製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

※2010年10月改訂(第15版：社名変更等に伴う改訂)  
 ※2010年4月改訂

日本標準商品分類番号
871229

## 非脱分極性麻酔用筋弛緩剤

毒薬

処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

**マスキュラックス® 静注用4mg**  
**マスキュラックス® 静注用10mg**

	静注用 4 mg	静注用10mg
承認番号	21500AMY00123000	20400AMY00204000
薬価収載	2004年7月	1992年12月
販売開始	1988年8月	1993年2月
再審査結果	1995年6月	1995年6月

貯法：室温保存

※使用期間：4mg静注用：3年  
 10mg静注用：2年

使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること。

MUSCULAX® Intravenous 4mg, 10mg

ベクロニウム臭化物注射剤



### 【警告】

本剤は、その作用及び使用方法について熟知した医師によってのみ使用すること。

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又は臭化物に対して過敏症の既往歴のある患者
2. 重症筋無力症、筋無力症候群の患者[これらの患者では非脱分極性筋弛緩剤に対する感受性が極めて高い。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

1管または1バイアル中に、それぞれ次の成分・分量を含有

販売名	マスキュラックス®静注用4mg	マスキュラックス®静注用10mg
規格単位	1管	1バイアル
有効成分	ベクロニウム臭化物 4.0mg	ベクロニウム臭化物 10.0mg
添加物	D-マンニトール 24.5mg	D-マンニトール 170.0mg
	クエン酸水和物	クエン酸水和物
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	リン酸水素二ナトリウム二水和物
	pH調整剤	pH調整剤

なお、マスキュラックス®静注用4mg(4mg/管)には、溶解液として日局注射用水1管(1mL)を添付してある。

#### 2. 性状

白色～灰白色の粉末又は塊(凍結乾燥注射剤)

マスキュラックス®静注用4mg 1管を添付溶解液1管(1mL)で溶解した場合、又はマスキュラックス®静注用10mg 1バイアルを日局注射用水5mLに溶解した場合のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH：3.8～4.2

浸透圧比：約1(生理食塩液対比)

### 【効能・効果】

麻酔時の筋弛緩、気管内挿管時の筋弛緩

### 【用法・用量】

通常、成人には初回量ベクロニウム臭化物として0.08～0.1mg/kgを静脈内投与し、術中必要に応じて0.02～0.04mg/kgを追加投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 注射液の調製法

1. マスキュラックス®静注用4mg(4mg/管)  
 静脈内投与に際しては、1管を添付溶解液(日局注射用水1mL/管)に用時溶解して用いる。(溶解後のベクロニウム臭化物含有量：4mg/mL)
2. マスキュラックス®静注用10mg(10mg/バイアル)  
 静脈内投与に際しては、1バイアルを日局注射用水5mLに用時溶解して用いる。(溶解後のベクロニウム臭化物含有量：2mg/mL)

### 【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 呼吸困難及び気道閉塞のある患者[換気不全により、患者の自発呼吸の再開が遅れるおそれがある。]
  - (2) 肝疾患、胆道疾患又は腎疾患の患者[本剤の排泄が遅れるため作用が遷延することがある。]
  - (3) 気管支喘息の患者[喘息発作、気管支痙攣を起こすおそれがある。]
  - (4) 電解質異常(低カリウム血症、低カルシウム血症、高マグネシウム血症等)、低蛋白血症、脱水症、アシドーシス、高炭酸ガス血症の患者[本剤の作用が増強されるおそれがある。]
  - (5) 高血圧症の患者[血圧上昇を起こすおそれがある。]
  - (6) 低体温麻酔及び低体温灌流法による人工心肺使用の患者[作用の遷延を起こすおそれがある。]
  - (7) 重症筋無力症、筋無力症候群の患者を除く神経筋疾患の患者(筋ジストロフィー、筋緊張症候群、先天性ミオパシー、脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等)又はポリオ罹患後の患者[本剤の作用の増強又は減弱が生じることがある。]
  - (8) 心拍出量の低下が認められる患者[作用発現時間が遅延し、また作用が遷延することがある。]
  - (9) 肥満の患者[実体重で投与量を算出した場合、作用持続時間が延長し回復が遅延することがある。]
  - (10) 熱傷の患者[筋弛緩剤の作用が抑制されることが知られている。]
  - (11) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
  - (12) 新生児及び乳児(「小児等への投与」の項参照)

#### ※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は呼吸抑制を起こすので自発呼吸が回復するまで必ず調節呼吸を行うこと(ガス麻酔器又は人工呼吸器を使用すること)。
- (2) 本剤による筋弛緩状態から回復させるには、スガマデクスナトリウム又は抗コリンエステラーゼ剤並びにアトロピン硫酸塩水和物(抗コリンエステラーゼ剤の副作用防止のため)を静脈内投与すること。抗コリンエステラーゼ剤を投与する場合、筋弛緩モニターによる回復

又は自発呼吸の発現を確認した後に投与すること。  
 なお、それぞれの薬剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意を必ず確認すること。

- (3) 麻酔導入後、本剤にさきがけて気管内挿管の目的でスキサメトニウム塩化物水和物を投与した場合には、スキサメトニウム塩化物水和物の効果の消失(患者の自発呼吸の発現)を確認した後、本剤を投与すること。
- (4) 本剤による筋弛緩の程度を客観的に評価し、本剤を安全かつ適切に使用するために、筋弛緩モニターを必要に応じて行うこと。
- (5) スキサメトニウム塩化物水和物で過去にアナフィラキシー反応が生じた患者では、同様にアナフィラキシー反応が生じる可能性があるため、注意すること。
- (6) 筋弛緩作用の残存による呼吸抑制、誤嚥等の合併症を防止するため、患者の筋弛緩が十分に回復したことを確認した後に抜管すること。
- (7) スガマデクスナトリウム投与後に本剤を再投与する必要が生じた場合、本剤の作用発現時間の遅延が認められるおそれがあるので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

### 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム塩化物水和物	スキサメトニウム投与後に本剤を投与すると、本剤の筋弛緩作用が増強されることがある。また本剤投与後、スキサメトニウムを投与すると本剤の作用が増強又は減弱される。	脱分極性の筋弛緩剤との併用により本剤の作用が増強されると考えられるが、減弱の機序については不明である。
他の非脱分極性筋弛緩剤	本剤と他の非脱分極性筋弛緩剤との投与順により、本剤の筋弛緩作用が減弱あるいは、増強されることがある。	作用持続時間の異なる非脱分極性筋弛緩剤を逐次使用した場合、最初に使用した筋弛緩剤の作用が影響する。
吸入麻酔剤 イソフルラン セボフルラン エンフルラン ハロタン エーテル等 リチウム塩製剤	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	筋弛緩作用を有する。
カリウム排泄型利尿剤 フロセミド チアジド系		低カリウム血症により本剤の作用が増強されることがある。
MAO 阻害剤 プロタミン製剤 不整脈用剤 β-遮断剤等 メトロニダゾール カルシウム拮抗剤 シメチジン ブピバカイン		機序不明
抗生物質 アミノグリコシド系 リンコマイシン系 ポリペプチド系 アミノペニシリン系 マグネシウム塩製剤 キノジン キノネ	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。また、これらの薬剤を術後に投与した場合、本剤の筋弛緩作用が再発現(再クラーレ化)されることがある。	これらの薬剤は筋弛緩作用を有するため作用が増強されると考えられている。再クラーレ化については機序不明である。

フェニトイン	術中の静脈内投与により本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には注意すること。	機序不明
塩化カルシウム製剤 塩化カリウム製剤	本剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。	Ca <sup>2+</sup> 及び K <sup>+</sup> は骨格筋の収縮に参与している。
プロテアーゼ阻害剤 ガベキサート ウリナスタチン		機序不明
副腎皮質ホルモン剤 抗てんかん剤 カルバマゼピン フェニトイン	長期前投与により、本剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。	機序不明
リドカイン	本剤の筋弛緩作用が増強されることがあるので、併用する場合には減量するなど注意すること。また、リドカインの作用発現が早まることがある。	機序不明

4. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。) 総症例7,865例中、副作用が報告されたのは34例(0.43%)で、その主なものは発赤8例(0.10%)、徐脈7例(0.09%)、頻脈4例(0.05%)等であった。 [再審査終了時]

#### (1) 重大な副作用

- 1) ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状(気道内圧上昇、血圧低下、頻脈、全身発赤等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) 遷延性呼吸抑制(頻度不明): 遷延性呼吸抑制があらわれることがある。このような場合には、自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行うこと。
- 3) 横紋筋融解症(頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) 気管支痙攣(頻度不明): 気管支痙攣を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

	副作用の頻度	
	0.1～1% 未満	0.1% 未満
循環器	徐脈	頻脈、低血圧
呼吸器		吃逆
過敏症	発赤	発疹

#### 5. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

#### 7. 小児等への投与

新生児及び乳児では慎重に投与すること[本剤に対し成人よりもやや高い感受性を示すことがある。]

#### 8. 過量投与

筋弛緩作用が遷延することがあるので、このような場合には自発呼吸が回復するまで呼吸管理を行うこと。また、筋弛緩モニターを必要に応じて行うこと。

## 9. 適用上の注意

- (1) 調製方法：溶解後は速やかに使用すること。なお、保存を必要とする場合でも24時間以内に使用すること。
- (2) アンブルカット時：本品はワンポイントカットアンブル製剤である。アンブルカット時には異物混入を避けるため、カット部分をエタノール綿等で清拭してから、アンブル枝部のワンポイントマークの反対方向へ折ること。その際、カット部分で手指を傷つけないよう十分に注意すること(マスキュラックス静注用4mgの場合)。
- (3) 配合変化：静注用全身麻酔薬であるチオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム等の塩基性薬剤と混合すると塩基性薬剤の沈殿を生じるので、別々の投与経路で使用するか、または同一点滴回路を使用する場合は回路内を生理食塩水等の中性溶液を用いて洗浄するなど、混合しないようにすること。

## 10. その他の注意

承認外の適応である呼吸管理を目的として本剤を長期にわたり連続投与した際に、筋弛緩作用の遷延、四肢麻痺又はミオパシー等を生じたとの報告がある。また、同様の投与を重症の新生児又は乳児に行った際に、本剤との因果関係は明らかではないが、難聴を生じたとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度<sup>1)</sup>

手術患者4例にベクロニウム臭化物0.08mg/kg、3例にバンクロニウム臭化物0.08mg/kgを各々静脈内に一回投与し両剤を比較したところ、分布半減期( $t_{1/2\alpha}$ )は各々1.2分、2.4分と差はみられなかったが、排泄半減期( $t_{1/2\beta}$ )は各々11分、76分とベクロニウム臭化物が有意に短く、バンクロニウム臭化物に比して短時間で代謝又は排泄されて血中から消失することが示された。

### 2. 代謝、排泄

手術患者5例にベクロニウム臭化物0.15mg/kgを静脈内投与した場合、投与後24時間までの尿中排泄率は投与量の約30%であり、その約10%は3 $\alpha$ -脱アセチル体であった。また、手術患者6例に同量を静脈内投与した場合、投与後24時間までに肝胆系を介して主に未変化体(排泄量の約5%が3 $\alpha$ -脱アセチル体)として排泄され、投与量の約40~50%が胆汁中へ排泄された。(参考：外国人)

### (参考：動物)

ラットの全身オートラジオグラフィの実験から、静脈内投与後、主として肝臓、腎臓、気管等に分布し、中枢神経系、脂肪組織にはほとんど移行しないことが認められている<sup>2)</sup>。

## ※【臨床成績】

本剤の臨床試験は、麻酔時の筋弛緩並びに気管内挿管時の筋弛緩を目的として、国内21施設で各科領域手術患者1,192例を対象に実施された。その結果、各種麻酔条件下での種々の手術患者において、いずれも満足すべき筋弛緩効果と高い安全性が認められた。臨床試験の概略は以下のとおりである<sup>1, 3~7)</sup>。

### 1. 初回投与量

本剤の初回投与量は0.08~0.1mg/kgが大部分であった。

### 2. 効果発現時間及び持続時間

麻酔法、投与量等により異なるが、初回量0.08mg/kgでの発現時間は2~3分、持続時間(単収縮が対照の25%まで回復する時間)は約30分前後であった。

### 3. 追加投与量及び持続時間

0.02~0.04mg/kgが大部分であり、その持続時間は約20分前後であった。

### 4. 回復時間：TOF比0.9までの回復時間

セボフルラン麻酔下の手術患者において、本剤0.1mg/kgを静脈内投与した後、筋弛緩モニターにおける四連(TOF)刺激による2回目の収縮反応( $T_2$ )の再出現時からTOF比( $T_4/T_1$ の比)0.9に回復するまでの自然回復時間は $83.2 \pm 20.6$ 分( $n=7$ 、平均 $\pm$ 標準偏差)であった<sup>8)</sup>。

### 5. 蓄積性

本剤の反復投与による蓄積作用はほとんど認められなかった。

## 【薬効薬理】

### 神経筋遮断作用

ベクロニウム臭化物は神経筋接合部の終板に作用し、アセチルコリンによる神経から筋への興奮伝導を遮断することにより、非脱分極性神経筋遮断作用を示すことが認められている。

1. 摘出ヒナ二腹頸神経筋による実験で、ベクロニウム臭化物は多重神経支配下の筋線維を同時に収縮させることなく、間接的刺戟によるtwitch responseあるいはアセチルコリンによる反応を抑制した<sup>9)</sup>。
2. 麻酔下のイヌによる実験において用量反応曲線よりED<sub>90</sub>を求めた結果、ベクロニウム臭化物の神経筋遮断作用はバンクロニウム臭化物の約1.6倍、*d*-ツボクラリンの約9.3倍であり、また、ED<sub>90</sub>の3倍量を投与した場合、両剤よりもその作用持続時間は有意に短いことが認められた<sup>10)</sup>。
3. 麻酔下のラット、ネコ及びサルによる実験で、ベクロニウム臭化物の作用発現時間は投与量等の条件の相違により成績に差はあるが、バンクロニウム臭化物と比べ同等ないしやや速く、2~8分であった<sup>11)</sup>。
4. 麻酔下のサルにベクロニウム臭化物(7, 8.5, 10 $\mu$ g/kgの各濃度)を6回連続静脈内投与したが、2回目以降の作用持続時間はほぼ一定で蓄積性は認められなかった<sup>11)</sup>。
5. 麻酔下のラットによる実験でネオスチグミンはベクロニウム臭化物の筋弛緩作用に拮抗し、その程度はバンクロニウム臭化物に対する拮抗と同程度であった<sup>12)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

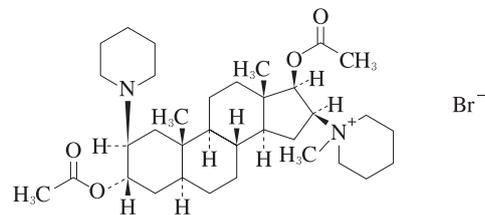
一般名：ベクロニウム臭化物(Vecuronium bromide)

化学名：(+)-1-(3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-2 $\beta$ -piperidino-5 $\alpha$ -androstan-16 $\beta$ -yl)-1-methylpiperidinium bromide

分子式：C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：637.73

構造式：



性状：白色~わずかに赤みを帯びた白色の結晶性の粉末である。エタノール(99.5)、ジクロロメタンに極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、水、アセトンに溶けにくく、酢酸エチル、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

融点：約239 $^{\circ}$ C(分解)

## 【包装】

マスキュラックス<sup>®</sup>静注用4mg 10管(溶解液10管添付)

マスキュラックス<sup>®</sup>静注用10mg 10バイアル

## ※【主要文献】

- 1) 矢島 直ほか：麻酔 1985, 34, 1245
- 2) 江角 凱夫ほか：基礎と臨床 1986, 20, 2387
- 3) 菅井 直介ほか：麻酔 1985, 34, 59
- 4) 鈴木 太ほか：麻酔 1986, 35, 100
- 5) 菅井 直介ほか：麻酔 1986, 35, 563
- 6) 高橋 幸雄ほか：麻酔 1991, 40, 632
- 7) 勝又 徳一ほか：麻酔 1991, 40, 801
- 8) 日本人を対象としたT<sub>2</sub>再出現時投与におけるブリッジング試験(社内資料)
- 9) Durant NN, et al.: J Pharm Pharmacol 1979, 31, 831
- 10) Booi LHDJ, et al.: Anesth Analg 1980, 59, 26
- 11) Durant NN, et al.: Br J Anaesth 1980, 52, 723
- 12) Booi LHDJ, et al.: Anesth Analg 1980, 59, 31

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

※※ 製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

28 / 28

- 4 -