（別添様式）

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1．要望内容に関連する事項

会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社、アッヴィ合同会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-4
	成分名（一般名）	Cisatracurium besylate
	販売名	Nimbex
	未承認薬・適応外薬の分類（該当するものにチェックする。）	☑ 未承認薬 ☐ 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 ☑ 上記以外のもの ☐ 適応外薬 ☐ 医師主導治験や先進医療B（ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。）にて実施され、結果がまとめられたもの ☐ 上記以外のもの
要望内容	効能・効果（要望された効能・効果について記載する。）	手術中、または、処置、検査、集中治療に際して、小児を対象に、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。
	用法・用量（要望された用法・用量について記載する。）	静脈内投与 気管挿管：0.10～0.15 mg/kg 維持：0.02～0.03 mg/kg(10～25 分毎) 持続投与：3 mcg/kg/min（開始時） 1-2 mcg/kg/min（安定時）

	備　　考 （該当する場合はチェックする。）	■小児に関する要望 （特記事項等）
希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）		約　　人 ＜推定方法＞
現在の国内の開発状況		□現在開発中 〔 □治験実施中　　□承認審査中 〕 ■現在開発していない 〔 □承認済み　　■国内開発中止　　□国内開発なし 〕 （特記事項等） 日本ウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）は、成人を対象とした以下の治験を実施したが、市場性の観点から開発を中止している。 第 1 回治験届：1994 年 12 月 7 日提出、初期第 2 相試験 第 2 回治験届：1995 年 9 月 6 日提出、初期第 2 相試験 第 3 回治験届：1995 年 9 月 6 日提出、初期第 2 相試験 なお、これら治験に関連する資料は、社内規定の保管期限完了に伴い、2008 年 10 月に廃棄されている。
企業としての開発の意思		□あり　　■なし （開発が困難とする場合、その特段の理由）
「医療上の必要性に		１．適応疾病の重篤性 □ア　生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） □イ　病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ■ウ　その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 □エ　上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 下記の学会の意見に賛同する。 筋弛緩薬は、全身麻酔や人工呼吸時の麻酔や鎮静の補助として必要とされるこ

係る基準」への該当性（該当するものにチェックし、類似した根拠について記載する。）	とが多い。その点からは、その原疾患が、麻酔や集中治療を必要とする状況から、日常生活に著しい影響を及ぼす状態と判断される。 ２．医療上の有用性 □ア　既存の療法が国内にない □イ　欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている □ウ　欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる ■エ　上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） ア、イ、ウのいずれにも該当しないため、本剤は「医療上、必要性の高い未承認医薬品」には該当しない。 《ア.イ.ウ.についての補足説明》 （ア）　既存の療法が国内にない･･･該当しない。 日本麻酔科学会は日本小児救急医学会が要望された効能・効果に対する既存の療法を「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第３版」において公表している。 （イ）　欧米の臨床試験において有効性及び安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている･･･該当しない 本剤の欧米の臨床試験において有効性及び安全性等が本邦における既存の療法（ロクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物）に比べて明らかに優れているとのエビデンスの報告はない。 （ウ）　欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えてられる･･･該当しない 最近の欧米の教科書、治療ガイドラインについて調査した結果、日本小児救急医学会が要望された効能・効果に対する標準的療法として位置づけられた本剤の記載はなく、本剤は欧米において標準的療法に位置付けられていない。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	■米国　■英国　■独国　■仏国　■加国　■豪州 〔欧米等6か国での承認内容〕

	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
米国	販売名（企業名）	Nimbex (Cisatracurium besylate) Injection (Abbvie Inc.)
	効能・効果	中間型の作用発現時間と作用持続時間を持つ筋弛緩薬である。入院および外来患者を対象に、全身麻酔の補助として、気管挿管を円滑にしたり、手術や集中治療室での人工呼吸中の筋弛緩状態を作り出す。
	用法・用量	静脈内投与（bolus） 気管挿管：0.15-0.20 mg/kg（成人） 0.10-0.15mg/kg（2-12 歳の小児） 0.15mg/kg（1-23 ヶ月） 維持：0.03 mg/kg（成人） 持続投与（Continuous Infusion）：成人及び2-12 歳の小児 3 mcg/kg/min（開始時） 1-2 mcg/kg/min（安定時）
	備考	Nimbex は、GlaxoSmithKline の商標である。
英国	販売名（企業名）	Nimbex Forte 5mg/ml solution for injection/infusion Nimbex 2mg/ml solution for injection/infusion (The Wellcome Foundation Limited)
	効能・効果	手術中及び処置に際しては成人および1ヶ月以上の小児を対象に、又、集中治療に際しては成人を対象に、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。
	用法・用量	静脈内投与（bolus） 気管挿管：0.15 mg/kg（成人及び小児） 維持：0.03 mg/kg（成人、2 歳未満の小児） 0.02mg/kg（2-12 歳の小児） 点滴静注（infusion）

				維持:3 mcg/kg/min（開始時）、1-2 mcg/kg/min（安定時） 集中治療室での成人への使用 3 mcg/kg/min で開始し、適宜増減
			備考	EU において添付文書の内容は共通
		独国	販売名（企業名）	Nimbex 5mg Injektions-/Infusionslösung Nimbex 10mg Injektions-/Infusionslösung (GalxoSmithKline GmbH & Co.KG)
			効能・効果	手術中及び処置に際しては、成人および 1 ヶ月以上の小児を対象に、又、集中治療に際しては、成人を対象に、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。
			用法・用量	静脈内投与（bolus） 気管挿管：0.15 mg/kg（成人及び小児） 維持：0.03 mg/kg（成人、2 歳未満の小児） 0.02mg/kg（2-12 歳の小児） 点滴静注（infusion） 維持:3 mcg/kg/min（開始時）、1-2 mcg/kg/min（安定時） 集中治療室での成人への使用 3 mcg/kg/min で開始し、適宜増減
			備考	EU において添付文書の内容は共通
		仏国	販売名（企業名）	Nimbex 2mg/ml, solution injectable/pour perfusion Nimbex 5mg/ml, solution injectable/pour perfusion (Laboratoire GalxoSmithKline)
			効能・効果	手術中及び処置に際しては、成人および 1 ヶ月以上の小児を対象に、又、集中治療に際しては、成人を対象に、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。
			用法・用量	静脈内投与（bolus）

				気管挿管：0.15 mg/kg（成人及び小児） 維持：0.03 mg/kg（成人、2 歳未満の小児） 0.02mg/kg（2-12 歳の小児） 点滴静注（infusion） 維持:3 mcg/kg/min（開始時）、1-2 mcg/kg/min（安定時） 集中治療室での成人への使用 3 mcg/kg/min で開始し、適宜増減
			備考	EU において添付文書の内容は共通
		加国	販売名（企業名）	Nimbex (cisatracurium besylate injection) (Abbvie Corporation)
			効能・効果	中間型の作用発現時間と作用持続時間を持つ非脱分極性筋弛緩薬である。全身麻酔の補助として、緊急性のない気管挿管を円滑にしたり、手術や人工呼吸中の筋弛緩状態を作りだす。
			用法・用量	静脈内投与（bolus） 気管挿管：0.15～0.20 mg/kg（成人） 0.10mg/kg（2-12 歳の小児） 0.15mg/kg（1-23 ヶ月） 維持：0.03 mg/kg（成人） 持続投与（Continuous Infusion）：成人及び 2-12 歳の小児 3 mcg/kg/min（開始時） 1-2 mcg/kg/min（安定時）
			備考	Nimbex は、Glaxo グループの商標である。
		豪国	販売名（企業名）	Nimbex Injection (Aspen Australia Pty Ltd.)
			効能・効果	手術中及び処置に際しては、成人および 1 ヶ月以上の小児を対象に、又、集中治療に際しては、成人を対象に、全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。
			用法・用量	静脈内投与 気管挿管：0.15～0.25 mg/kg 維持：0.03 mg/kg

			持続投与：3 mcg/kg/min（開始時） 1-2 mcg/kg/min（安定時）
		備考	Nimbex は、Aspen Global Incorporated の商標である。

欧米等 6 か国での標準的使用状況（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

□米国　□英国　□独国　□仏国　□加国　□豪州

〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
米国	ガイドライン名	
	効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
	用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライン名	
	効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
	用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
独国	ガイドライン名	
	効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
	用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	
	ガイドライン	

			の根拠論文	
			備考	
		仏国	ガイドライン名	
			効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
			用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	
			ガイドラインの根拠論文	
			備考	
		加国	ガイドライン名	
			効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
			用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所）	
			ガイドラインの根拠論文	
			備考	
		豪州	ガイドライン名	
			効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	
			用法・用量（または用法・用量に関連	

			のある記載箇所）	
			ガイドラインの根拠論文	
			備考	

3．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（１）無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

【文献の検索方法】

- Embase の“DRUG search”機能を用い、以下の条件で検索を実施した（検索実施日：2014 年 7 月 7 日）。 28rec
  検索語：’cisatracurium’
  Quick limits: ’humans’ AND ‘only in English’
  Study type: ‘randomized controlled study’
  Publication type: ‘article’
  Subheading: ‘drug comparison’
- Embase の“DRUG search”機能を用い、以下の条件で検索を実施した（検索実施日：2014 年 7 月 22 日）。 18rec
  検索語：’cisatracurium’
  Quick limits: ’humans’ AND ‘only in English’
  Publication type: ‘article’
  Subheading: ‘pharmacology’ AND ‘pharmacokinetics’ AND ‘drug comparison’
- Embase の“DRUG search”機能を用い、以下の条件で検索を実施した（検索実施日：2014 年 10 月 21 日）。 7rec（年代制限なし：16rec）
  検索語：’cisatracurium’
  Quick limits: ’humans’ AND ‘only in English’
  Publication type: ‘review’
  Publication years: 2010 - 2014
- 医中誌を用いて以下の条件で検索を実施した（検索実施日：2014 年 8 月 25 日）。
  検索語：’cisatracurium’
  絞り込み条件：’比較研究’

上記の検索により合計 53 レコードの論文が該当し、このうち cisatracurium と他の筋弛緩薬（atracurium を除く）の筋弛緩効果あるいは安全性について比較

検討されている文献 21 件を抽出した。21 文献の内訳は、無作為化比較試験又は薬物動態試験に係る公表文献：18 件、Peer-reviewed journal の総説又はメタ・アナリシス等の報告：4 件であった。なお、日本における臨床試験等に該当する文献は得られなかった。

以下に無作為化比較試験又は薬物動態試験等に係る公表文献として抽出された各々について概要を示す。

＜海外における臨床試験等＞
１）Neuromuscular blocking effects and train-of-four fade with cisatracurium: comparison with other nondepolarising relaxants [Carroll 1998]（企業-1）

目的：非脱分極性神経筋遮断薬の投与時には、相対的接合部前作用の指標である四連刺激（TOF）に対する反応の減衰が認められる。これまでの研究で、異なる非脱分極性神経筋遮断薬では接合部前活性の程度に相違がみられ、一部の薬剤では TOF 減衰に用量相関的な変動がみられることも示唆されている。本試験では、cisatracurium の TOF 減衰特性を他のよく使用されている筋弛緩薬（atracurium、mivacurium、ベクロニウム、ロクロニウム）と比較した。この 5 種の筋弛緩薬の力価がほぼ同等となる用量での作用発現及び作用持続時間についても記録した。Cisatracurium は 2 段階の用量で投与し、TOF 減衰に用量相関性が認められるかについても検討した。
対象及び方法：年齢 18～65 歳で ASA 分類 1 又は 2 の患者 90 例を本試験に組み入れた。腎機能障害又は肝機能障害がある患者、あるいは神経筋遮断薬と相互作用することが分かっている薬剤を使用している患者は対象から除外した。フェンタニル 1～5 μg/kg 及びプロポフォール 1.5～2.5 mg/kg で麻酔後、酸素-亜酸化窒素（66%）混合ガスを投与し、プロポフォールを持続注入した。
データの統計解析には Kruskal-Wallis 検定及び Dunn 検定を用い、$p<0.05$ を統計学的に有意な差とみなした。
結果：神経筋遮断作用発現期に、TOF 比は T1 高が低下するにつれて比較的大きな減衰を示し、使用した筋弛緩薬の種類に関係なく T1 が 25%の時点で比が最小になった（Table 2）。T1 が 90%及び 75%の時点で TOF 比（%）中央値に群間で有意な差は認められなかった。T1 が 50%及び 25%の時点では cisatracurium 0.05 mg/kg で TOF 比が最低となり、いずれも cisatracurium 0.1 mg/kg と有意な差を示した（T1 が 50%の時点で 70% vs 77%、T1 が 25%の時点で 56% vs. 69%、$p<0.01$）。ロクロニウム群の TOF 比は T1 が 50%及び 25%の時点でそれぞれ 73%及び 63%であり、いずれも cisatracurium 0.1 mg/kg に比べ有意に低い値であった（$p<0.05$）。しかしながら先に指摘した理由で、ロクロニウムの TOF 比はきわめて少数例に基づくものであった。T4 及び T1 の曲線下面積の比を比較したときに認められた唯一の有意な群間差は、cisatracurium 0.05 mg/kg で減衰がよ

り大きかった点だけである（p<0.05）。

神経筋遮断からの回復期では、いずれの薬剤でも全レベルの T1 で遮断作用発現期に比べ TOF の減衰が大きかった（Table 3）が、筋弛緩薬の種類間での差は概ね有意ではなかった。

5 種の筋弛緩薬の等力価用量における作用発現時間の中央値は cisatracurium 0.1 mg/kg（3.4 分）が他より長かったが、有意な差がみられたのは atracurium（1.5 分）及びロクロニウム（1.0 分）との比較においてだけであった（p<0.01）。発現時間が最も短かったのはロクロニウムであった。臨床的筋弛緩の持続期間（T1 が 25%に回復するまでの時間）中央値は cisatracurium 0.1 mg/kg（41 分）及び atracurium 0.5 mg/kg（43 分）がベクロニウム（31 分）及びロクロニウム（33 分）に比べやや長かったが、その差は有意ではなかった（Table 4）。Mivacurium の作用持続期間は調べた筋弛緩薬の中で最も短かった（p<0.01）。TOF 比 0.8 回復時間はいずれの薬剤も似ていた。Cisatracurium 0.05 mg/kg の最大遮断発現時間は 4.8 分、T1 の 25%までの回復時間は 21 分、TOF 比 0.8 回復時間は 43 分であった。

Table 2 TOF ratios (%) during onset of neuromuscular block at different heights of T_1; AUC: area under the curve; median (range).

	n	T_1 90%	T_1 75%	T_1 50%	T_1 25%	AUC-T_4/AUC-T_1 ratio
Cisatracurium 0.05 mg.kg^{-1}	14	87 (81–93)	80 (73–85)	70 (56–84)*	56 (37–67)*	83 (79–90)†
Cisatracurium 0.1 mg.kg^{-1}	14	87 (82–92)	84 (76–89)	77 (67–81)	69 (55–76)	89 (85–93)
Atracurium 0.5 mg.kg^{-1}	15	87 (80–100) [a]	81 (71–90) [c]	74 (62–79) [f]	63 (50–73)	89 (82–90)
Mivacurium 0.15 mg.kg^{-1}	15	88 (79–93) [a]	82 (75–85) [d]	74 (69–77) [f]	64 (56–69)	89 (83–91)
Vecuronium 0.08 mg.kg^{-1}	13	90 (77–97) [a]	82 (77–90) [a]	74 (66–79) [d]	65 (62–74)	90 (84–91)
Rocuronium 0.6 mg.kg^{-1}	15	82 (76–89) [b]	76 (73–79) [e]	73 (64–74) [g]*	63 (36–68)h*	91 (86–94)

[a] $n = 10$; [b] $n = 5$; [c] $n = 8$; [d] $n = 11$; [e] $n = 2$; [f] $n = 12$; [g] $n = 9$; [h] $n = 16$; [i] $n = 13$; [j] $n = 14$ (in other patients the height of T_1 did not correspond to any of the end-points at which the TOF was recorded); * $p < 0.05$ vs. cisatracurium 0.1 mg.kg^{-1}; † $p < 0.05$ compared to other relaxants.

Table 3. TOF ratios during recovery from neuromuscular block; median (range).

	n	T_1 25%	T_1 50%	T_1 75%	T_1 90%
Cisatracurium 0.05 mg.kg^{-1}	14	0 (0–28)[a]	27 (0–50)	46 (15–66)	67 (29–85)
Cisatracurium 0.1 mg.kg^{-1}	14	0 (0–20)	24 (0–43)	40 (27–66)	51 (42–65)
Atracurium 0.5 mg.kg^{-1}	14	0 (0–17)	21 (0–38)	38 (25–60)	51 (38–80)
Mivacurium 0.15 mg.kg^{-1}	15	0 (0–23)	33 (22–45)*	50 (41–75)	66 (48–90)
Vecuronium 0.08 mg.kg^{-1}	13	0 (0–21)	20 (0–29)	41 (28–54)	56 (44–73)
Rocuronium 0.6 mg.kg^{-1}	15	0 (0–22)[b]	25 (0–42)	45 (14–64)	58 (22–86)

[a] $n = 13$; [b] $n = 14$; * $p < 0.05$ vs. vecuronium and atracurium.

Table 4. Onset and recovery (in min) of neuromuscular block; median (range)

	n	Time to maximum block	Time to recovery of T_1 to 25%	Time to recovery of TOF ratio of 0.8
Cisatracurium 0.1 mg.kg^{-1}	14	3.4 (2.1–5.6)*	41 (20.6–50.0)[a]	65 (39.6–77.7)
Atracurium 0.5 mg.kg^{-1}	15	1.5 (1.2–2.3)	43 (37.0–53.7)[b]	69 (58.0–79.4)
Mivacurium 0.15 mg.kg^{-1}	15	2.1 (1.2–2.6)	15 (10.8–19.8)†	25 (19.0–29.7)†
Vecuronium 0.08 mg.kg^{-1}	13	2.0 (1.5–2.7)	31 (23.0–46.4)	60 (45.4–116.9)
Rocuronium 0.6 mg.kg^{-1}	15	1.0 (0.7–1.3)**	33 (18.1–57.3)	50 (28.4–76.1)[b]

* $p<0.01$ vs. atracurium and rocuronium; ** $p<0.01$ vs. mivacurium and vecuronium; † $p<0.01$ vs. all other groups; [a] $n=13$, [b] $n=14$.

まとめ：筋弛緩薬を等力価用量で投与したとき、cisatracurium の作用発現は atracurium、ベクロニウム及びロクロニウムと比較し遅いが、それらの薬剤との間で本試験での作用持続期間に有意差はなかった。現時点では、mivacurium は最も短期作用型の非脱分極性筋弛緩薬であり、ロクロニウムが最も即効性である。本試験で使用した様々な筋弛緩薬も、等力価用量では TOF 減衰にわずかな差しかない。Cisatracurium 投与後の TOF 減衰は用量相関的であり、低用量ほど減衰が大きかった。

２）Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. [Flockton 2008] （企業-2）

目的：本試験は、ロクロニウム誘発性神経筋遮断の拮抗におけるスガマデクスの有効性及び安全性を、ネオスチグミンと比較して評価することを目的とした。

対象及び方法：本試験は、欧州 8 ヵ国で実施した多施設共同、無作為化、安全性評価者盲検、並行群間比較、第Ⅲa 相試験であった。試験対象は、18 歳以上、ASA 分類Ⅰ～Ⅲで、筋弛緩を要する全身麻酔下仰臥位での外科手術を受ける患者であった。中央無作為化システムにより患者を試験群のいずれか（ロクロニウム／スガマデクス群又は cisatracurium／ネオスチグミン群）に無作為に割り付けた。麻酔は、プロポフォールと、レミフェンタニル、フェンタニル又は sufentanil のいずれかの静注により導入し、維持麻酔としてはプロポフォールを持続注入し、さらに必要に応じて麻酔薬を増量又は注入した。

有効性の主要評価項目は、スガマデクス又はネオスチグミン投与開始から TOF 比 0.9 までの回復時間とした。スガマデクス群に限り、挿管量のロクロニウムのみを投与された患者と挿管量に加え 1 回以上の維持量を投与された患者で主要評価項目の探索的な比較を行った。

有効性の解析集団は、無作為割付けされてスガマデクス又はネオスチグミンを投与され、ベースライン以降の有効性評価を 1 回以上実施した患者全例から成る Intention-to-Treat（ITT）集団とした。スガマデクス又はネオスチグミン投与開始から TOF 比 0.7、0.8 及び 0.9 までの回復時間は、投与群及び実施施設を要

因とするモデルの二元分散分析により解析した。
安全性の解析集団は、無作為割付けされてスガマデクス又はネオスチグミンを1回以上投与された患者全例から成る All-Subject-Treated（AST）集団とした。
結果：計 84 例を無作為化した（ロクロニウム-スガマデクス群 n=40、cisatracurium-ネオスチグミン群 n=44）。投与された患者全例が有効性の評価を1回以上実施し、ITT 集団に入れられた（スガマデクス群 n=34、ネオスチグミン群 n=39）。
拮抗薬投与から TOF 比 0.9 に回復するまでの時間は、ロクロニウム投与後にスガマデクスを投与した場合のほうが、cisatracurium 投与後にネオスチグミンを投与した場合に比べ有意に短かった（幾何平均値［95%信頼区間］：1.9［1.6～2.2］分 vs 9.0［7.5～10.8］分、p<0.0001）（Table 2）。
有効性
スガマデクスによりロクロニウムの作用を拮抗した場合の TOF 比 0.9 回復時間は、ネオスチグミンにより cisatracurium の作用を拮抗した場合に比べ 4.7 倍短かった。TOF 比 0.7 および 0.8 に回復するまでの時間も、ロクロニウム-スガマデクス群で cisatracurium-ネオスチグミン群に比べ有意に短かった（p<0.0001）（Table 2）。

Table 2 Time (min) from start of administration of sugammadex or neostigmine to recovery of the train-of-four (TOF) ratio to 0.7, 0.8, and 0.9 (ITT population). SD, standard deviation. *P-value for geometric mean only

	Rocuronium–sugammadex (n=34)	Cisatracurium–neostigmine (n=39)	P-value
Recovery of TOF ratio to 0.7			
n	32	36	
Geometric mean	1.4	5.1	<0.0001*
Median (range)	1.2 (0.7–2.9)	4.7 (2.4–10.9)	
Recovery of TOF ratio to 0.8			
n	32	36	
Geometric mean	1.6	6.5	<0.0001*
Median (range)	1.5 (0.7–3.4)	5.9 (3.2–15.6)	
Recovery of TOF ratio to 0.9			
n	32	34	
Geometric mean	1.9	9.0	<0.0001*
Median (range)	1.9 (0.7–6.4)	7.3 (4.2–28.2)	

スガマデクス群における探索的解析の結果、TOF 比 0.9 回復時間は挿管量のロクロニウムのみを投与された患者（n=17）と挿管量に加え 1 回以上の維持量を投与された患者（n=15）で同程度であった（幾何平均値：2.0 分 vs 1.8 分）。
スガマデクス群の 34 例中 22 例（65%）及びネオスチグミン群の 39 例中 27 例

（69%）が、回復室に移る前に覚醒して見当識があった。両投与群とも大多数の患者が協力的で5秒間の頭部挙上ができ、全身筋脱力の報告例はなかった（表3）。評価可能例のうち3例（スガマデクス群1例、ネオスチグミン群2例)を除く全例が、回復室から退室する前に覚醒して見当識があった（Table 3）。

Table 3 Assessment of clinical signs of recovery (ITT population). *Data missing for two patients. †If a patient was uncooperative, 5 s head lift and general muscle weakness were not assessed

	After extubation but before transfer to recovery room		Before discharge from recovery room	
	Rocuronium/sugammadex (*n*=34) *n* (%)	Cisatracurium/neostigmine (*n*=39) *n* (%)	Rocuronium/sugammadex (*n*=34) *n* (%)	Cisatracurium/neostigmine (*n*=39*) *n* (%)
Level of consciousness				
Awake and orientated	22 (64.7)	27 (69.2)	33 (97.1)	35 (94.6)
Arousable with minimal stimulation	7 (20.6)	7 (17.9)	1 (2.9)	2 (5.4)
Responsive only to tactile stimulation	5 (14.7)	5 (12.8)	0 (0)	0 (0)
Cooperative				
Yes	26 (76.5)	31 (79.5)	34 (100.0)	37 (100.0)
No	8 (23.5)	8 (20.5)	0 (0)	0 (0)
Able to perform 5 s head lift†				
Yes	25 (96.2)	31 (100.0)	34 (100.0)	37 (100.0)
No	1 (3.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
General muscle weakness†				
No	23 (88.5)	29 (93.5)	34 (100.0)	37 (100.0)
Yes	3 (11.5)	2 (6.5)	0 (0)	0 (0)

安全性

収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の平均値は2投与群で似ていたが、拮抗薬投与2分、5分及び10分後の拡張期血圧の平均値に限り、ネオスチグミン群のほうが高かった。収縮期血圧≥160 mmHg又は≤90 mmHg、拡張期血圧≥ 95 mmHg又は≤45 mmHg、心拍数≥120 bpm又は≤50 bpmが認められた患者は、スガマデクス群で6例、ネオスチグミン群で8例であった。このうち臨床的に重大とみなされて有害事象として報告された例はなかった。

スガマデクス群の34例中27例（79%）及びネオスチグミン群の39例中28例（72%）で有害事象が発現した。主な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥10%）は、外科手術による疼痛、悪心、浮動性めまい、頭痛、尿中 N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）増加、不眠、シバリング、嘔吐であった（Table 4）。

Table 4 Most commonly reported AEs (i.e. ≥10% in either treatment group) and/or considered drug related (AST group)

Adverse event, *n* (%)	Rocuronium/sugammadex (*n*=34)		Cisatracurium/neostigmine (*n*=39)	
	All	Drug-related	All	Drug-related
Procedural pain	16 (47.1)	0	16 (41.0)	0
Nausea	7 (20.6)	1 (2.9)	10 (25.6)	1 (2.6)
β-*N*-acetyl-D-glucosaminidase increased	7 (20.6)	2 (5.9)	1 (2.6)	0
Dizziness	6 (17.6)	0	4 (10.3)	0
Chills	5 (14.7)	1 (2.9)	0	0
Headache	2 (5.9)	0	6 (15.4)	0
Tremor	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.6)	0
Insomnia	1 (2.9)	0	5 (12.8)	0
Altered facial sensation	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
Vomiting	0	0	4 (10.3)	0

有害事象による試験中止例はなかった。重篤な有害事象又は死亡の報告はなかった。

いずれの投与群でも治験薬との関連性を否定できない血液学的検査値又は血液生化学検査値の異常はなく、安全性に関し群間で臨床的に重要な差はなかっ

た。
神経筋遮断を十分に拮抗できなかった例、又は遮断が再発した例はなかった。スガマデクスと内因性又は外因性化合物（ロクロニウム以外）の相互作用を示す臨床徴候はみられなかった。

３）Recovery from Neuromuscular Blockade After Either Bolus and Prolonged Infusions of Cisatracurium or Rocuronium Using Either Isoflurane or Propofol-Based Anesthetics. [Jellish 2000]　（企業-3）

目的：ロクロニウム及び cisatracurium の回復特性については幅広い試験が行われており、先行研究のほとんどが、これらの筋弛緩薬は持続注入しても蓄積しないと結論づけているが、臨床での麻酔中に長期にわたり持続注入したときの両剤の回復特性を検討した試験はない。そこで、プロポフォール又はイソフルランによる TIVA 下で cisatracurium 及びロクロニウムをボーラス投与又は長期持続注入したときの回復特性を検討することにした。さらには、5 時間以上にわたり持続注入したときに回復時間が次第に延長するかどうか、またプロポフォールの長期曝露により吸入麻酔時と同程度に神経筋遮断が増強するかどうかも検討した。
対象及び方法：5 時間以上かかる神経外科手術を受ける ASA 分類Ⅱ～Ⅳの患者 60 例を本試験に組み入れた。患者を 4 群に無作為に割り付け、第 1 群及び第 2 群の患者はチオペンタール 5 mg/kg 静注及びフェンタニル 2 mg/kg 静注で麻酔を導入した。維持麻酔には呼気終末濃度 0.4～0.8%のイソフルラン及びフェンタニル 2～4 μg/kg/時の持続注入を用いた。第 3 群及び第 4 群の患者にはプロポフォール 2 mg/kg 静注及びフェンタニル 2 mg/kg 静注で麻酔を導入し、維持麻酔にはプロポフォール 100～200 μ/kg/min 及びフェンタニル 2～4μg/kg/時の持続注入を用いた。第 1 群及び第 3 群には cisatracurium 0.2 mg/kg をボーラス静注し、第 2 群及び第 4 群にはロクロニウム 0.6 mg/kg をボーラス静注した。外科手術終了の 90 分前、麻酔が安定した状態で最初の収縮がベースラインの 5%まで回復した時点で、注入を中止して神経筋遮断から自然回復させた。
TOF の最初の収縮（T1）および TOF 回復時間の群間差の検討には Kolmogorov-Smirnov の 2 標本検定を用いた。同一麻酔条件下でのボーラス投与と持続注入の間における回復時間及び T1 がベースラインの 25%から 75%まで回復するのに要する時間と定義した回復指数（RI）の比較にも同検定を用いた。臨床作用持続時間の群間差は分散分析で検討した。比較の検定では $p<0.05$ となった場合に有意差ありとみなした。
結果：それぞれ 15 名の 4 群間で、人口統計学的データに差はなかった。持続注入時間は 390～645 分であった。
ボーラス投与後の臨床作用持続時間は、いずれの麻酔法でもロクロニウム投与時（プロポフォール：43.4±14.9 分、イソフルラン：40.9±15.9 分）が cisatracurium

投与時（プロポフォール：69.3±15.2 分、イソフルラン：76.3±16.3 分）に比べ短かった（p<0.05）。T1 が 5%の時点をベースラインとして計算した 2 種の筋弛緩薬の T1 回復速度を、投与法別（ボーラス投与及び持続注入）に 2 種の麻酔法で比較した（Figure 1）。

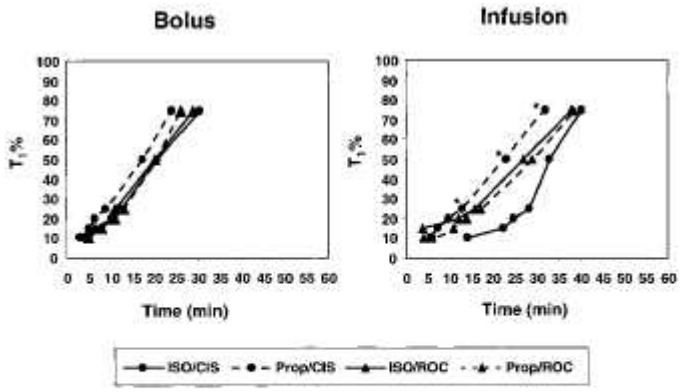


Figure 1. T_1 percent recovery times compared among the four groups after bolus and infusion dosing of muscle relaxant. Iso/Cis = patients receiving isoflurane and cisatracurium, Prop/Cis = patients receiving total IV anesthesia (TIVA) with propofol and cisatracurium, Iso/Roc = patients receiving isoflurane and rocuronium, Prop/Roc = patients receiving TIVA with propofol and rocuronium. *$P < 0.05$ compared with Iso/Cis.

ロクロニウムは麻酔法の影響をほとんど受けなかったが、同一麻酔法で比較すると、持続注入ではボーラス投与に比べ T1 回復時間が延長した（表 2）。同じく、麻酔法に関係なく、いずれの筋弛緩薬でも持続注入後の RI がボーラス投与後に比べ長かった（Table 2）。ロクロニウムでは、cisatracurium に比べ持続投与後の RI 延長度が大きいようであった。

Cisatracurium 持続注入後の TOF 比回復は、いずれの麻酔法でもボーラス投与後と同様であった（Table 2）。それに対しロクロニウムでは、いずれの麻酔法でも持続注入後の回復時間がボーラス投与後に比べ有意に長かった（Table 2）。

Table 2. Median Times to Twitch (T_1) and TOF Recovery to Baseline Levels After Bolus or Infusion Dosing

	ISO/CIS		PROP/CIS		ISO/ROC		PROP/ROC	
	B	I	B	I	B	I	B	I
T_1 25%	12.3 (3.0–16.0)	22.8 (16.8–42.5)	9.0 (6.8–15.9)	13.0 (10.0–23.1)	11.0 (4.5–23.5)	15.8 (5.5–33.9)	13.0 (8.5–28.0)	17.3 (6.0–30.5)
T_1 75%	30.4 (15.0–50.0)	40.4* (33.8–75.0)	24.0 (14.9–32.0)	32.0*† (21.0–42.9)	28.8 (10.1–54.0)	38.1* (22.0–73.0)	26.0 (17.2–45.0)	38.5* (21.8–58.9)
TOF ratio 75%	50.1 (31.4–59.5)	47.9 (28.2–54.4)	33.5 (24.0–54.0)	37.8 (24.0–57.0)	31.4 (21.5–51.0)	47.2* (17.0–72.6)	24.8* (14.2–45.0)	49.0* (22.0–74.2)
Recovery index	16.4 (8.0–38.4)	20.5 (12.2–32.5)	14.0 (7.7–16.4)	19.3* (11.0–23.0)	17.0 (10.9–39.0)	23.8*‡ (12.7–62.0)	17.0‡ (6.8–38.8)	23.5* (13.7–38.8)

All values are expressed as median (range). T_1 5% time point was considered as zero for recovery time comparisons between bolus and infusion dosing. TOF = train-of-four, ISO/CIS = patients receiving isoflurane and cisatracurium, PROP/CIS = patients receiving total IV anesthesia with propofol and cisatracurium, ISO/ROC = patients receiving isoflurane and rocuronium, PROP/ROC = patients receiving total IV anesthesia with propofol and rocuronium, B = bolus, I = infusion.

* $P < 0.05$ infusion versus bolus recovery same time point.
† $P < 0.05$ compared with ISO/CIS.
‡ $P < 0.05$ compared with PROP/CIS.

最初の 1 時間経過以降の注入速度は、cisatracurium 投与例で経時的に低下し、特にイソフルラン麻酔例で低下していた（表 3）。ロクロニウムの平均注入速度は、イソフルラン麻酔例では試験期間を通じて一定のままであり、プロポフォールによる TIVA 例ではやや低下した（Table 3）。

Table 3. Mean Infusion Rates Compared Among Groups Over Time

	ISO/CIS	ISO/ROC	PROP/CIS	PROP/ROC
After 15 min	3.9 ± 2.0	7.1 ± 3.0	3.8 ± 4.4	8.7 ± 2.0
After 60 min	1.3 ± 0.9	6.9 ± 3.6	2.9 ± 3.8	8.7 ± 4.4
After 120 min	1.0 ± 0.1	7.0 ± 3.9	2.6 ± 3.5	7.0 ± 3.0
Average infusion rate	1.8 ± 1.3	6.7 ± 1.6	3.1 ± 1.0	7.9 ± 2.0

All rates are $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ and represented as mean ± SD.
The first six 10-min periods were used for infusion adjustments and were not included in the data analysis. Average infusion rate was calculated by adding the hourly rate after 180 min and dividing by the remaining number of hours the infusion was maintained. ISO/CIS = patients receiving isoflurane and cisatracurium, PROP/CIS = patients receiving total IV anesthesia with propofol and cisatracurium, ISO/ROC = patients receiving isoflurane and rocuronium, PROP/ROC = patients receiving total IV anesthesia with propofol and rocuronium.

まとめ：ロクロニウムと cisatracurium はいずれも長時間の神経外科手術で使用するのに適切な筋弛緩薬であり、持続注入後の T1 回復時間に麻酔法は影響を及ぼさないものの、いずれの筋弛緩薬でも持続注入後に増強作用が認められた。ロクロニウムの効果は持続注入が長引くにつれ増強されることが、ボーラス投与に比べ TOF 回復時間が延長することからも明らかになった。ロクロニウムと cisatracurium のいずれでも、持続注入後はボーラス投与後に比べ RI が延長したが、cisatracurium で 20 分、ロクロニウムで 24 分という中央値は、長時間作用型筋弛緩薬の pipecuronium、パンクロニウム、metocurine の 25～40 分という RI に比べると長くはない。ロクロニウムではボーラス投与後の臨床作用持続時間が比較的短かったものの、持続注入はロクロニウムの回復時間に影響を及ぼし、一部の患者では TOF の 75%回復時間が 70 分以上になるなど大きな影響が認められた。したがって、これらの筋弛緩薬を長時間持続注入する患者の中には、神経筋遮断の拮抗を助けるため抗コリンエステラーゼが必要になる者もいると思われる。持続注入後の RI にこの 2 種の筋弛緩薬でみられた相違は臨床的に重要ではないと思われるものの、cisatracurium は長期に持続注入しても回復にほとんど影響がないことから、長時間にわたる手術では cisatracurium が第一選択の筋弛緩薬といえるかもしれない。

４）Effects of Pretreatment with Cisatracurium, Rocuronium, and d-Tubocurarine on Succinylcholine-Induced Fasciculations and Myalgia: A Comparison with Placebo. [Joshi 1999] （企業-4）

目的：外来手術を予定している患者を対象に、サクシニルコリン誘発性線維束性攣縮の予防における cisatracurium 0.01 mg/kg の有効性を、d-ツボクラリン 0.05 mg/kg 及びロクロニウム 0.06 mg/kg と比較するプラセボ対照試験をデザインした。

対象及び方法：米国麻酔医学会術前状態分類（ASA Physical Status）でクラス I 及びクラス II に分類され、全身麻酔を必要とする待期的手術が予定されている健康な外来患者 80 例を本試験に組み入れた。

対象患者を 4 つの投与群のいずれか 1 群に無作為に割り付けた。第 1 群には生理食塩液、第 2 群には d-ツボクラリン 0.05 mg/kg、第 3 群にはロクロニウム 0.06 mg/kg、及び第 4 群には cisatracurium 0.01 mg/kg をそれぞれ投与すること

とした。試験薬剤投与の 3 分後に、ミダゾラム 2 mg の静脈内注射（以下、「静注」と記載）、フェンタニル 1 □g/kg の静注及びプロポフォール 2～2.5 mg/kg の静注により全身麻酔を導入し、その後サクシニルコリン 1.5 mg/kg を静注した。サクシニルコリンの投与から 1 分後に喉頭鏡検査を実施して気管挿管条件を評価した。
麻酔は、デスフルラン（3%～5%の呼気終末濃度）又はイソフルラン（0.5%～1.5%の呼気終末濃度）と 60%亜酸化窒素（N2O）/40%酸素（O2）を併用して維持した。吸入麻酔薬で十分な血行動態の安定を維持できない場合には、フェンタニル 25～50 □g の静注を追加した。また、必要に応じて、ロクロニウム 5～10 mg 又は cisatracurium 2～4 mg の急速静注を行った。臨床的に必要と判断される場合に限り、ネオスチグミン 2.5 mg 静注及びグリコピロレート 0.5 mg 静注により、残存する神経筋遮断の回復を図った。
連続変数（患者背景データ、麻酔時間、麻酔薬必要量など）は分散分析法にて解析し、post hoc 比較のための Bonferroni 法による補正も行った。ノンパラメトリックなデータはカイ二乗検定又は Kruskal-wallis 検定にて適切に解析した。p 値は $p<0.05$ の場合、有意差ありと判断した。
結果：患者背景及び臨床データについては、4 投与群ともほぼ同様であった。プラセボ群及び cisatracurium 群では、線維束性攣縮が d-ツボクラリン群及びロクロニウム群に比べて高頻度に発現した（$p<0.05$）（表 2）。しかし、d-ツボクラリン群とロクロニウム群との間で線維束性攣縮の発現率に差は認められなかった（それぞれ、21% vs 10%）。

Table 2. Intensity of Fasciculations in the Four Treatment Groups

	Placebo (n = 20)	*d*-Tubocurarine (n = 19)	Rocuronium (n = 20)	Cisatracurium (n = 17)
Nil	3 (15)	15 (79)*	18 (90)*	7 (41)
Mild	12 (60)	2 (11)	1 (5)	5 (29)
Moderate	4 (20)	1 (5)	1 (5)	3 (18)
Severe	1 (5)	1 (5)	0 (0)	2 (12)

Note: Values are numbers (percentages).
*$p < 0.05$ *versus* placebo and cisatracurium groups.

Cisatracurium 群で認められた線維束性攣縮の発現頻度はプラセボ群に比べると低かった（59% vs 85%）が、この差は統計学的有意には達しなかった。挿管条件については、群間差は認められなかった（Table 3）。

Table 3. Intubating Conditions in the Four Treatment Groups

	Placebo (n = 20)	*d*-Tubocurarine (n = 19)	Rocuronium (n = 20)	Cisatracurium (n = 17)
Excellent	16 (80)	16 (84)	15 (75)	16 (94)
Good	4 (20)	2 (11)	4 (20)	1 (6)
Poor	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Inadequate	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Note: Values are numbers (percentages).

また、術後筋肉痛の発現率も 4 群間で同程度であった（Table 4）。

Table 4. Intensity of Myalgia in the Postanesthesia Care Unit (PACU) and at 24 Hours Postoperatively in the Four Treatment Groups

	Placebo (n = 20)	*d*-Tubocurarine (n = 19)	Rocuronium (n = 20)	Cisatracurium (n = 17)
Myalgia in PACU				
Nil	15 (75)	15 (79)	19 (95)	15 (88)
Mild	4 (20)	3 (16)	1 (5)	2 (12)
Moderate	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgia at 24 hours				
Nil	14 (70)	15 (78)	16 (80)	15 (88)
Mild	4 (20)	2 (11)	2 (10)	1 (6)
Moderate	1 (5)	2 (11)	2 (10)	1 (6)
Severe	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Note: Values are numbers (percentages).

まとめ：今回の試験結果から、ロクロニウム及び d-ツボクラリンはともに、サクシニルコリン誘発性の線維束性攣縮を予防する上で cisatracurium より優れていることが示された。Cisatracurium 群もプラセボ群に比べると、線維束性攣縮の発現頻度は低かったが、この差は統計学的有意には達しなかった。

５）Neuromuscular interaction between cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination. [Kim 1998] （企業-5）

目的：本試験では、cisatracurium、mivacurium、atracurium、ベクロニウム及びロクロニウムの用量反応関係を比較し、ヒトにおける cisatracurium と他の 4 剤の相互作用をアイソボログラム解析により検討した。

対象及び方法： ASA 分類 I 又は II で待機的外科手術を受ける 19～58 歳の患者 180 例を対象に試験を実施した。麻酔はフェンタニル 4～5 μg/kg、プロポフォール 2～2.5 mg/kg 及び酸素-70%亜酸化窒素混合ガスで導入し、維持麻酔としてはプロポフォール 8～10 mg/kg/時の持続注入、酸素-70%亜酸化窒素混合ガス、補助的にフェンタニル 1～2μg/kg の間欠的ボーラス投与を使用した。30 分以上にわたり神経筋伝達の安定した記録が得られた後で、患者を 9 群のいずれかに無作為に割り付けた。各群 20 例とし、それぞれ cisatracurium、mivacurium、atracurium、ベクロニウム、ロクロニウム、cisatracurium＋mivacurium、cisatracurium＋atracurium、cisatracurium＋ベクロニウム、又は cisatracurium＋ロクロニウムを投与した。個々の患者の投与薬と用量は無作為に選択した。これ

らの薬剤は短時間又は中間型作用薬であったため、単回投与により用量反応曲線を求めた。各薬剤の用量は cisatracurium 30、40 又は 50 μg/kg、mivacurium 30、50 又は 70 μg/kg、atracurium 150、200 又は 250 μg/kg、ベクロニウム 30、40 又は 50 μg/kg、ロクロニウム 100、200 又は 300 μg/kg とし、各群の 20 例に無作為に選択した用量で投与した。
全薬剤を 6 例又は 7 例のサブグループに投与し、5 秒間で急速静注した。併用群では片腕に挿入した 2 本の静脈カニューレそれぞれを使って 2 剤を別途に、ただし同時に注入した。
統計解析には、線形回帰分析、共分散分析、対応のない Student の t 検定、分散分析を使用した。特記のない限り、結果は平均値（95%信頼区間）で示し、$p<0.05$ を有意とみなした。
結果：群間で患者背景に差はなかった。単収縮抑制について算出した ED50 値は、cisatracurium が 40.9 μg/kg（95%信頼区間：38.1～43.7）、mivacurium が 49.8 μg/kg（47.0～52.6）、atracurium が 187.2 μg/kg（175.1～199.3）、ベクロニウムが 36.6 μg/kg（34.7～38.5）、ロクロニウムが 136.4 μg/kg（129.2～143.6）であり、ED95 値はそれぞれ 57.6 μg/kg（53.5～61.7）、91. 8 μg/kg（88.1～95.5）、253.1 μg/kg（238.9～267.3）、52.9 μg/kg（49.1～56.7）及び 288.7 μg/kg（276.2～301.2）であった。Cisatracurium、mivacurium、atracurium、ベクロニウム及びロクロニウムの勾配は、それぞれ 5.4（3.8～6.9）、4.2（3.1～5.3）、5.1（4.3～5.9）、4.7（3.4～6.1）及び 3.0（2.6～3.4）であった。
アイソボログラム解析で、cisatracurium と mivacurium、ベクロニウム又はロクロニウムとの併用は神経筋遮断活性に関し相乗的相互作用を示したが、cisatracurium と atracurium の併用は相加的相互作用を示した。
試験的に決定した併用投与時の ED50 値は、cisatracurium が 12.7 μg/kg（11.8～13.5）、mivacurium が 15.4 μg/kg（14.6～16.3）であった。理論上の相加的 ED50 値を計算すると、cisatracurium が 20.5 μg/kg（19.1～21.8）、mivacurium が 24.9 μg/kg（23.5～26.3）となった。これらの点推定値の信頼区間は重なっておらず、効力比に関する Student の t 検定の結果は有意であった（$p<0.0001$）。
Cisatracurium と atracurium の相互作用に関しては、試験的に決定した併用投与時の ED50 値が cisatracurium は 19.6 μg/kg（18.3～21.0）、atracurium が 89.9 μg/kg（84.0～95.7）であった。理論上の相加的 ED50 値を計算すると、cisatracurium が 20.5 μg/kg（19.1～21.8）、atracurium が 93.6 μg/kg（87.6～99.7）となった。これらの点推定値の信頼区間は重なっており、効力比に関する Student の t 検定の結果は有意でなかった。
Cisatracurium とベクロニウムの相互作用に関しては、試験的に決定した併用投与時の ED50 値が cisatracurium は 9.4 μg/kg（8.8～10.1）、ベクロニウムが 8.4 μg/kg（8.0～8.9）であった。理論上の相加的 ED50 値を計算すると、cisatracurium が 20.5 μg/kg（19.1～21.8）、ベクロニウムが 18.3 μg/kg（17.4～19.3）となった。これらの点推定値の信頼区間は重なっておらず、効力比に関する Student の t

検定の結果は有意であった（p<0.0001）。
Cisatracurium とロクロニウムの相互作用についても同様の結果であった。試験的に決定した併用投与時の ED50 値が cisatracurium は 9.0 μg/kg（8.4～9.6）、ロクロニウムが 30.0 μg/kg（28.4～31.6）であった。理論上の相加的 ED50 値を計算すると、cisatracurium が 20.5 μg/kg（19.1～21.8）、ロクロニウムが 68.2 μg/kg（64.6～71.8）となった。これらの点推定値の信頼区間は重なっておらず、効力比に関する Student の t 検定の結果は有意であった（p<0.0001）。
これらの相互作用のフラクション解析でも、cisatracurium と atracurium の併用を除いて相乗的な相互作用であることが確認された。Cisatracurium とベクロニウム又はロクロニウムとの併用の相乗作用は、cisatracurium と mivacurium 併用の相乗作用より大きかった（p<0.05）。
まとめ：cisatracurium と mivacurium、ベクロニウム又はロクロニウムの相互作用は相乗的であり、cisatracurium と atracurium の相互作用は相加的であることが明らかになった。Cisatracurium とベクロニウム又はロクロニウムとの併用の相乗作用は、cisatracurium と mivacurium 併用の相乗作用より大きかった。

６）Transcranial Doppler Ultrasonography With Induction of Anesthesia and Neuromuscular Blockade in Surgical Patients. [Kofke 2001]　（企業-6）

目的：麻酔導入において手術時の神経筋遮断に使える薬剤としては cis-atracurium 及びロクロニウムがあるが、これまでのところ、それらの脳血管に対する作用や ICP に対する影響に関する情報はない。そこで、麻酔開始時の標準的な麻酔導入中にロクロニウム及び cis-atracurium を投与したときの脳血管に対する作用を明らかにする目的で、本試験を実施した。具体的には、頭蓋内以内の外科手術を受ける患者で TCD により右中大脳動脈血流速度（MCAFV）を測定した。
対象及び方法：West Virginia University Hospital の手術室で頭蓋内以外の外科手術を受ける患者 39 例から試験参加への同意を得た。食塩液プラセボ群、cis-atracurium 群、ロクロニウム群の 3 群にそれぞれ 13 例を無作為に割り付けた。対象患者は年齢 18～75 歳、ASA 分類Ⅰ又はⅡであった。
チオペンタールナトリウム 4 mg/kg 及びフェンタニル 1 μg/kg で全身麻酔を導入してから、3 種の試験薬、すなわち cisatracurium 0.15 mg/kg、ロクロニウム 1.0 mg/kg 又は生理食塩液のいずれかを、10 mL ボーラス静注した。チオペンタール投与後はマスクで用手換気し、呼気終末 CO2 濃度（ETCO2）を 30～40 mmHg に維持した。
試験薬投与後の MCFAV を評価し、その最大値及び最小値とその比について、分散分析（ANOVA）を使って群間差の有無を検討した。P 値が 0.05 未満であれば有意とみなした。PI についても同様に解析した。平均動脈圧及び ETCO2 の群効果については多変量 ANOVA 解析で評価した。

結果：群間で血圧測定値に有意差はなかった。呼気終末 CO2 は 25～28±7～17 mmHg であり、群間で差はなかった。患者の年齢の群別平均値は 42～46 歳であり、群間差はなかった。
血流速度データを図 1 に示す。ベースラインの群別平均血流速度（MFV）は 48～60 cm/sec であった。試験薬投与後の群別の最小 MFV は 32～39 cm/sec、最大 MFV は 57～65 cm/sec であった。データを精査したところ、MFV は経時的に上昇し、概して試験終了近くになって最大 MFV に到達していたが、最小 MFV は比較的早期に認められた。群間で有意差はなかった。ベースラインの MFV に対する比で示したデータの解析結果でも、群間に差は認められなかった。
群別の最小 PI は 0.46～0.58、最大 PI は 0.89～1.01 であった。群間で有意な差は認められなかった。

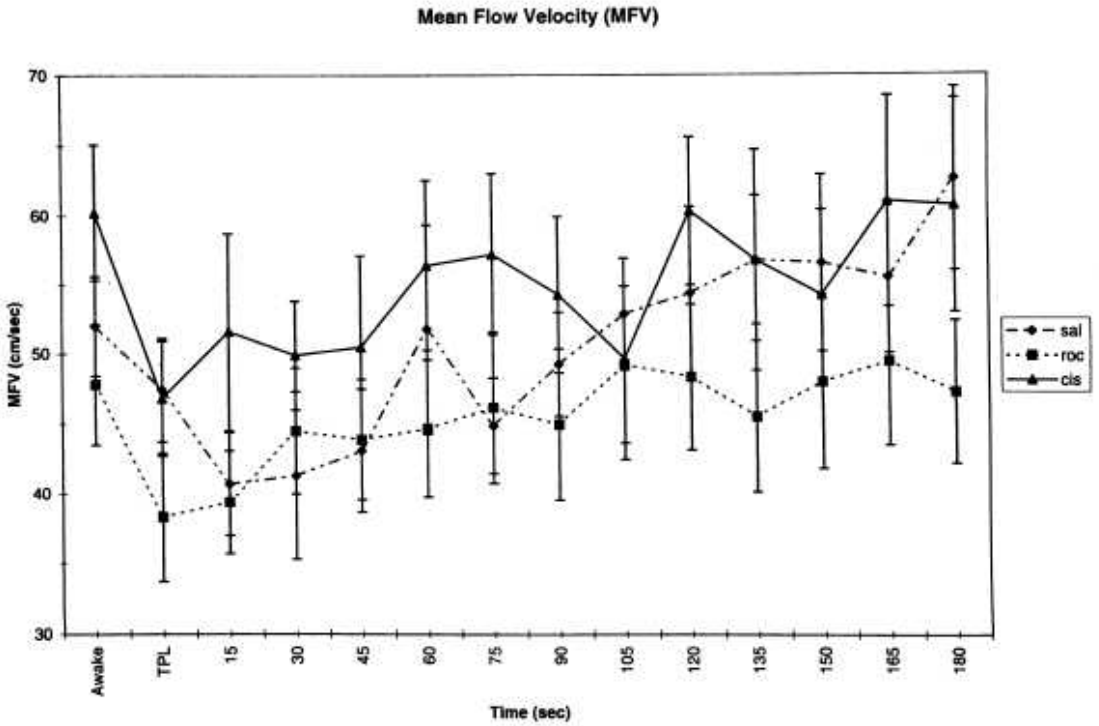


Figure 1. Right middle cerebral artery mean flow velocity (MFV) after thiopental/fentanyl followed by IV injection of saline(ns), rocuronium (roc), or cis-atracurium (cis-). No between-group differences were evident. Awake = an unanesthetized baseline. TPL = valve acquired immediately after thiopental injection, at time of injection of study drug (sal, roc, or cis-).

まとめ：チオペンタール及びフェンタニルによる麻酔導入後にロクロニウム及び cisatracurium を投与して脳血管系への作用を検討したが、有意な脳血管作用は認められなかった。

７）A Two-Center Comparison of the Cardiovascular Effects of Cisatracurium (NimbexTM) and Vecuronium in Patients with Coronary Artery Disease. [Konstadt 1995] （企業-7）

目的：酸素-フェンタニル-ミダゾラムによる麻酔下に冠動脈バイパス移植術を

受ける患者を対象に ED95 の 2 倍量の cisatracurium を 60 秒又は 30 秒かけて静注したときの血行動態に及ぼす影響を検討するパイロット試験期と、ED95 の 2 倍量の cisatracurium 又はベクロニウムを 5～10 秒で急速静注したときの血行動態に及ぼす影響を検討する無作為化比較対照試験期の 2 期で構成される試験を実施した。

対象及び方法：試験実施医療機関 2 施設における対象患者は、全例、待期的冠動脈バイパス移植術が予定されている患者で、酸素-フェンタニル-ミダゾラムによる麻酔を受けた。パイロット試験の対象患者は 10 例で構成され、これら 10 例を次の A 群と B 群の 2 群に順次組み入れた。A 群（n = 5 例）には、cisatracurium 0.10 mg/kg（ED95 の 2 倍量）を 60 秒かけて静注し、B 群（n = 5 例）には、cisatracurium 0.10 mg/kg を 30 秒かけて静注した。パイロット試験を実施した目的は、冠動脈疾患患者に本剤を急速静注したときの安全性を確認することであった。一方、無作為化臨床試験は非盲検試験とし、対象の成人患者 60 例を次の C 群又は D 群の 2 群に無作為に割り付けた。すなわち、C 群（n = 30 例）には、cisatracurium 0.10 mg/kg を 5～10 秒で急速静注し、D 群（n = 30 例）には、ベクロニウム 0.10 mg/kg（ED95 の 2 倍量）を同じく 5～10 秒で急速静注した。無作為化試験を実施した目的は、cisatracurium の血行動態への影響をベクロニウムと比較することであった。A 群及び B 群の患者全例と C 群及び D 群に割り付けられた最初の 5 例は HYHA の心機能分類クラス I、II 又は III の患者であった。その後、HYHA の心機能分類クラス IV の患者も組み入れられた。各患者における血行動態の点からみた安全性を明らかにするため、血行動態パラメータにベースライン値と比較して 20%以上の変動（増減）が認められた例数を A 群～D 群について集計した。血行動態パラメータに変動が認められた患者の割合については、Fisher の直接確率検定にて統計学的有意差の有無を明らかにした。また、C 群及び D 群内における血行動態反応も、各測定時点の生データの平均値について分散分析及び多重比較を実施して統計学的有意性を検定した。さらに、Student の t 検定にて、C 群と D 群間の差を検出した。なお、統計学的有意性は $p<0.05$ と定義した。

結果：対象患者 70 例は全例が本試験を完了し、試験薬剤又は試験実施計画書に起因する重篤な有害事象は認められなかった。パイロット試験の A 群及び B 群について得られた血行動態データに基づき、また両群とも皮膚反応及び有害事象が認められなかったことから、心血管疾患患者への cisatracurium 投与の安全性が裏づけられた。なお、1 例はベースライン時及び試験薬剤静注後 10 分間に低血圧を来し治療が必要となった。この患者はその後、解析の対象から除外され、低血圧はおそらく cisatracurium の投与に起因するものではないと考えられた。この他には、試験薬剤静注後 10 分間に血行動態異常を来して治療を必要とした患者はいなかった。本試験のいずれかの時点に皮膚潮紅の徴候が認められた患者もいなかった。

A 群～D 群のいずれの患者においても、試験薬剤静注後 10 分間に 20%以上の

MAP 低下は認められなかった。ベースライン値と比較した HR 及び MAP の 20%以上の変動（増減）を C 群については図 1 に、D 群については図 2 にそれぞれ示す。右心房圧、平均肺動脈圧、PCWP、CO、1 回拍出量、SVR 及び肺血管抵抗について、C 群及び D 群で認められたベースライン値から 20%以上の血行動態変化の発現率を表 1 に示す。Fisher の直接確率検定に基づくと、血行動態変化が認められた患者の割合に有意差は認められなかった。
C 群及び D 群について得られた血行動態データの記述的解析及び分散分析の結果を表 2 に示す。統計学的に有意な血行動態変化の事例が群内で多く認められ、また表 2 に示した群間でも差が認められた。これらのデータから、C 群及び D 群ではベースライン以降にわずかではあるが統計学的に有意な HR 及び CO の減少が示され、わずかではあるが統計学的に有意な SVR の増加も認められる。

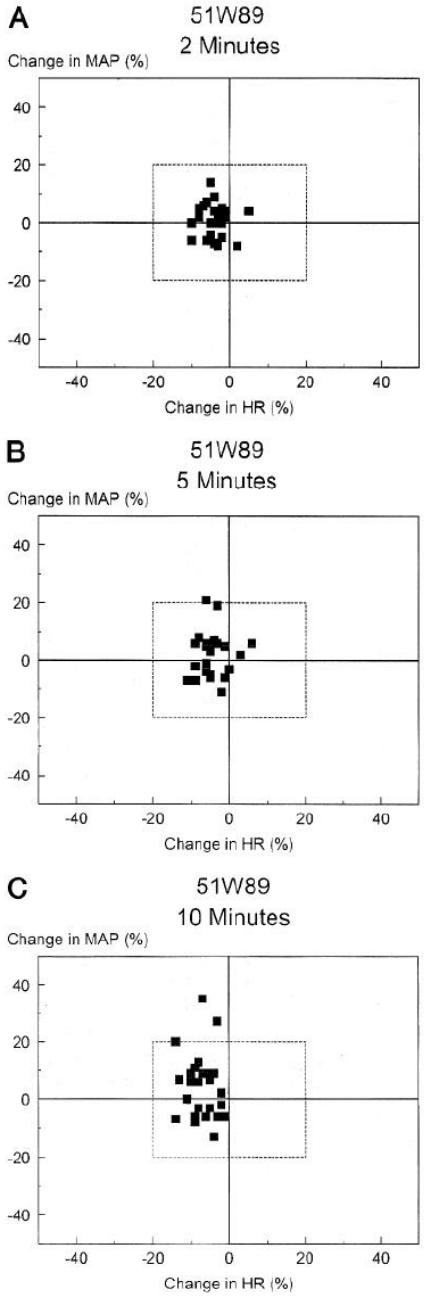


Figure 1, A–C. The percentage change in mean arterial pressure (MAP) versus percentage change in heart rate (HR) at 2 min (A), 5 min (B), and 10 min (C) after a bolus injection of cisatracurium (51W89). Any points outside of the rectangle indicated by the dotted line represent patients who had ≥20% changes from the baseline value.

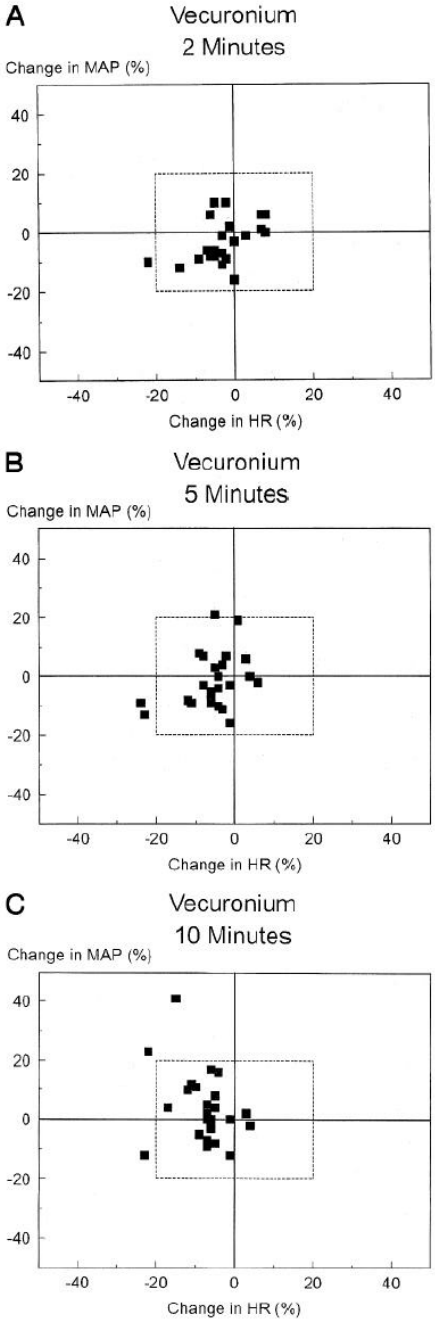


Figure 2, A–C. The percentage change in mean arterial pressure (MAP) versus percentage change in heart rate (HR) at 2 min (A), 5 min (B), and 10 min (C) after a bolus injection of vecuronium. Any points outside of the rectangle indicated by the dotted line represent patients who had ≥20% changes from the baseline value.

まとめ：今回の試験の目的は、重大な心血管系疾患を有する患者に ED95 の 2 倍量の cisatracurium を投与したときの血行動態の安定性を検討することであった。

今回の試験結果から、血行動態が安定している患者に ED95 の 2 倍量の cisatracurium を急速静注しても、ヒスタミン遊離に起因する血行動態変化は全く認められないことが明確となった。特に、この結論は、本試験の対象患者のいずれにおいても 20%以上の MAP 低下が認められなかったことから裏づけら

れる。
今回の試験では、cisatracurium 群及びベクロニウム群（C 群及び D 群）とも、試験薬剤の静注前と比較して静注後 10 分間に HR 及び CD の減少が認められたが、MAP については静注前と比較して変動は認められなかった。ベースライン時の SVR は cisatracurium 群とベクロニウム間で統計学的有意差が認められたが、静注前と比較して静注後 10 分間にみられた SVR の変動は両群とも同程度であった。
以上より、重大な心血管系疾患を有する患者に cisatracurium を急速静注しても本剤は血行動態的に安定であることが実証された。

８）Antagonism of profound cisatracurium and rocuronium block: the role of objective assessment of neuromuscular function. [Kopman 2005] （企業-8）

目的 : 抗コリンエステラーゼ薬には、拮抗できる遮断の深度に「天井」がある。深い遮断を拮抗しようとすると、拮抗薬の最大効果到達に続いて緩徐なプラトー相がみられ、これは抗コリンエステラーゼの活性減衰と神経筋遮断の自然回復とのバランス状態を表している。TOF カウント 1 以下で拮抗を開始すると、かなり素早く TOF 比 0.40 に回復できるかもしれないが、それ以降の神経筋回復が緩慢になりやすい。TOF 減衰比 0.40～0.50 では、主観的（視覚的又は触覚的）な減衰の把握は信頼性がなく、麻酔後期になっても臨床的に受け入れ難い麻酔状態が持続することがある。本試験は、TOF カウント 1 の時点で CIS 又は ROC で誘発した神経筋遮断の残存を拮抗したときに、このような事態が発生する頻度を推定する目的で実施した。
対象及び方法 : 本試験には、筋弛緩薬の投与が適切な待機的外科手術を受ける、ASA 分類Ⅰ及びⅡで年齢 20～70 歳の成人患者 40 例を組み入れた。神経筋疾患を有する例はなく、全例が理想体重の 20%以内であった。麻酔はプロポフォール 1.5～2.5 m/kg 静注及びフェンタニル 2～4 μg/kg で導入し、N2O/デスフルランで維持して必要に応じ麻薬を補足投与した。
麻酔導入後、筋弛緩薬投与前に 5 分間のベースライン安定化期間を設け、収縮コントロール値（Tc）及び TOF 減衰比（T4/T1）を求めた。観察期間中 20 秒間隔で TOF 刺激を与え、最初の TOF 収縮高／コントロール収縮高（T1/Tc）と定義した単収縮抑圧、及び TOF 減衰を継続的に記録した。2 群に 20 例ずつの患者を無作為に割り付けて検討した。
第 1 群（CIS 群、n=20）の患者には CIS 0.10 mg/kg を急速ボーラス静注した。収縮抑制が最大に達した時点で気管内挿管した。初回ボーラス投与後、誘発反応が戻ったならば速やかに CIS 持続注入（1 μg/kg/min）を開始した。100%遮断が達成できない場合は、最大収縮抑制の時点で持続注入を開始した。その後は、残りの期間を通じて約 95%の収縮抑制を維持するよう注入を調節した。注入持続時間はすべて 90 分を超えていた。外科手術のための弛緩の必要がなくなっ

たならば、注入を中止し、2 分後にネオスチグミン 0.05 mg/kg を投与した。その後 20 分間にわたり TOF カウントをモニターした。第 2 群（ROC 群、n=20）は、初回ボーラス投与を 0.60 mg/kg とし、持続注入の初期速度を 5 μg/kg/min とした以外は、第 1 群と同様とした。
収縮高回復データは、最後に測定した T1 値について標準化した。データの解析には適切な検定法を用い、p<0.05 を統計学的に有意とみなした。客観的な連続変数の解析には両側 2 標本 Student の t 検定を用いた。頻度分布の群間比較にはカイ二乗検定を用いた。
結果：ROC 群と CIS 群で患者の人口統計学的特性に差はなかった。両群とも T1 値がコントロールの約 6%の時点で拮抗薬を投与し、注入持続時間に群間で差はなかった。平均総投与量はいずれの群でもそれぞれの ED95 値の約 4 倍であった。
拮抗薬投与後のどの時点でも、TOF 減衰比平均値に群間で差はなかった。両群のデータを併合した TOF 値の平均値（±SD）は、5 分、10 分、15 分及び 20 分の各時点でそれぞれ 0.31±0.12、0.55±0.13、0.71±0.13 及び 0.81±0.12 であった。ネオスチグミン投与後 20 分の時点で、5 例が TOF 比 0.70 以上を達成できなかった（Table 2）。ネオスチグミン投与後 20 分以内に TOF 減衰比 0.90 以上を達成できたのは、40 例中 11 例にすぎなかった（Table 3）。

Table 2 Train-of-four fade ratios at various time interval after neostigmine administration

	5 min	10 min	15 min	20 min
CIS	0.29 ± 0.11	0.53 ± 0.15	0.71 ± 0.15	0.83 ± 0.12
ROC	0.33 ± 0.13	0.57 ± 0.11	0.70 ± 0.12	0.79 ± 0.12

Three patients in the CIS group had TOF ratios <0.70 at 20 minutes (0.66, 0.64, and 0.54).
Two patients in the ROC group had TOF ratios <0.70 at 20 minutes (0.54 and 0.46).

Table 3 The number of individuals with TOF ratios ≥0.90 at various time intervals after neostigmine antagonism of residual block

	CIS (n = 20)	ROC (n = 20)
10 min	0	0
15 min	1	1
20 min	8	3

拮抗後様々な時点で TOF 比>0.39 及び<0.70 の被験者数も求めた。この範囲の TOF 比は明らかに不適切な神経筋回復を表しているとみなされる。しかし、TOF 減衰がひとたび 0.40 を超えると、ほとんどの臨床医は触覚的に減衰を検出することはできないので、このような症例では残存筋脱力が看過されやすい。併合データで拮抗薬投与 10 分後、15 分後及び 20 分後に TOF 比が上記の範囲に入った患者の割合は、それぞれ 73%、43%、13%であった（Table 4）。

Table 4 The number of individuals with TOF ratios between 0.39 and 0.70 at various time intervals after neostigmine antagonism of residual block

TOF ratio >0.39 and <0.70 at	CIS (n = 20)	ROC (n = 20)
10 min	12[a]	17[b]
15 min	8	9
20 min	3	2

[a] Plus 4 subjects with TOF ratios of <0.40.
[b] Plus 1 subject with a TOF ratio of <0.40.

９）Brock-Utne JG. A Comparison of the Onset and Clinical Duration of High Doses of Cisatracurium and Rocuronium. [Lighthall 1999] （企業-9）

目的：Cisatracurium 及びロクロニウムを同一の試験条件下で同等の効力を示す用量を投与して比較した臨床試験はない。そこで今回、95%有効量（ED95）の 3 倍量及び 4 倍量の cisatracurium とロクロニウムを投与して両剤を比較する試験を実施した。その際には、オピオイド系薬とイソフルランによるバランス麻酔法を用い、神経筋遮断の発現と神経筋遮断からの回復に着目して両剤の検討を行った。

対象及び方法：本試験の対象患者を事前に作成した割付け表に従い、ロクロニウム 0.9 mg/kg 群、ロクロニウム 1.2 mg/kg 群、cisatracurium 0.15 mg/kg 群、又は cisatracurium 0.2 mg/kg 群にそれぞれ 10 例ずつ割り付けた。これらの用量は各薬剤の ED95 のそれぞれ 3 倍量及び 4 倍量に相当する。実際の投与量は手術当日に記録された患者の体重から算出した。

パルス発生装置と圧電型モーションセンサー（piezoelectric motion sensor）を組み込んだ市販の装置（Paragraph, Vital Signs, Inc., Totowa, NJ）を利用する加速度測定法により、四連刺激パラメータを測定した。概して刺激強度 40～60 mA、刺激頻度 2 Hz の最大上刺激にて尺骨神経を 20 秒間隔で刺激した。チオペンタール 3～4 mg/kg 又はプロポフォール 2～3 mg/kg のいずれかによる麻酔導入後、ベースラインの単収縮の振幅を定めた。マスクによる換気ができていることを確認し、再現性のあるベースラインの単収縮が記録された時点で、試験薬剤を静脈内留置カテーテルに最大流量で注入し、タイムマークをコンピュータの記録に追加した。すべての単収縮が明らかに消失した時点で、気管挿管を実施した。フェンタニル／亜酸化窒素／イソフルラン（それぞれ 2～3 □g/kg、50%及び 0.6%～1%）によるバランス麻酔法にて麻酔を維持した。

長母指外転筋（adductor pollicus longus）の神経筋遮断発現までの時間及び第 1 収縮がベースラインの高さ（振幅）の 4 分の 1 に回復するまでの所要時間について投与群を比較した。データ解析には薬剤注入、収縮消失、及び第 1 収縮（T1）の 25%回復の実時間を使用することとした。群の比較は Tukey 検定併用での分散分析により行い、p 値が $p<0.05$ の場合、統計学的に有意とみなした。

結果：本試験には計 56 例の患者が組み入れられ、このうち、4 試験群でそれぞ

れ 10 例ずつ、計 40 例を最終解析の対象とした。
患者背景にこれらの試験群間で有意差は認められなかった。
神経筋遮断の発現及び神経筋遮断からの回復までの平均時間を Table 1 及び Figure 3 と 4 に示す。ロクロニウム及び cisatracurium の ED95 のそれぞれ 3 倍量及び 4 倍量を投与して両剤を比較した結果、ロクロニウム群では母指内転筋（adductor pollicus）の筋弛緩発現時間が cisatracurium 群よりも早期であった。ED95 の 3 倍量及び 4 倍量を投与したときの cisatracurium 群とロクロニウム群間の平均差はそれぞれ 86 秒及び 67 秒であった（両比較とも $p<0.05$）。各薬剤の用量を ED95 の 3 倍量から 4 倍量に増量すると、高用量投与時の方が神経筋遮断の発現が速まる傾向が認められたが、この差は両剤ともに統計学的に有意ではなかった。

Table 1. Group Data for Onset and Clinical Recovery of Neuromuscular Blockade

	Cisatracurium		Rocuronium	
	0.15 mg/kg	0.2 mg/kg	0.9 mg/kg	1.2 mg/kg
Onset (seconds)				
n	10	10	9	10
Mean	220	162	134	95
SD	59	42	67	32
Range	130–333	97–220	86–296	38–132
Recovery (min)				
n	10	10	10	10
Mean	60	69	64	80
SD	12	12	17	20
Range	36–76	59–87	32–85	58–118

Note: Statistical data for onset and recovery of neuromuscular blockade are shown by study group.

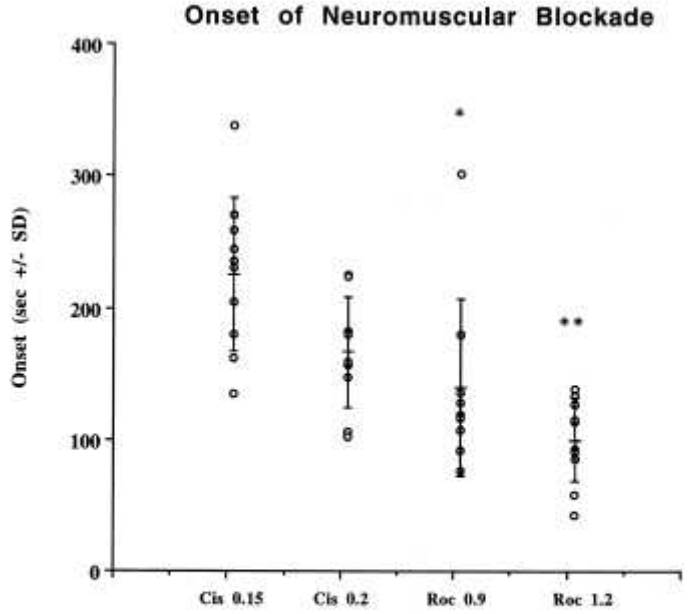


Figure 3. Scatter plots for onset of neuromuscular blockade. Means for group data and SD are indicated alongside scatter points. $*p < 0.05$ for rocuronium *vs.* cisatracurium at three times ED_{95}. $**p < 0.05$ for rocuronium *vs.* cisatracurium at four times ED_{95}.

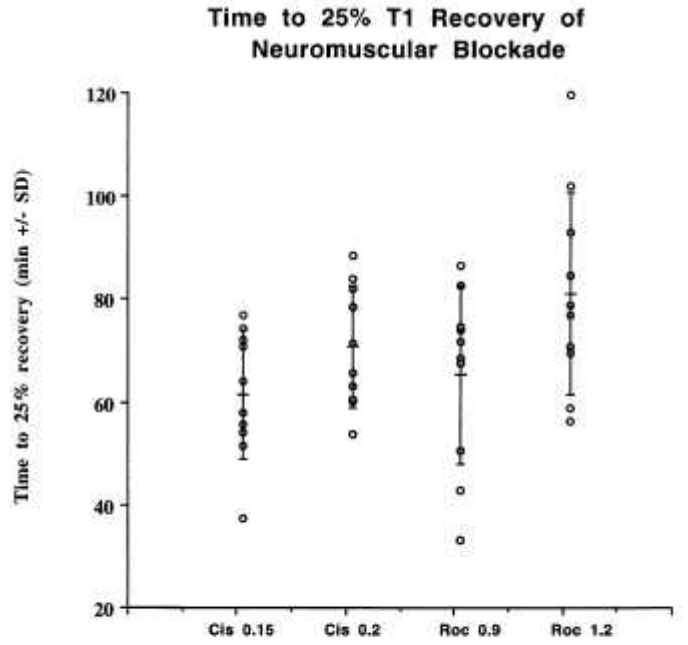


Figure 4. Scatter plots are presented for clinical recovery of neuromuscular blockade. Means for group data and SD are indicated alongside scatter points.

本試験では、作用持続時間にかなりのばらつきがみられ、単一の薬剤／用量群でもこのばらつきは顕著であった。個別データの散布図を Figure 3 及び 4 に示す。これらのデータから、同等の効力を示す用量のロクロニウム投与時と比較

して、cisatracurium による神経筋遮断からの臨床的回復はより速やかである傾向が示唆されるが、これらの差は統計学的に有意ではなかった。Cisatracurium 群では神経筋遮断の発現にロクロニウム群と比較して著明なばらつきがみられ、この影響は ED95 の 4 倍量投与時が最も顕著であった（神経筋遮断発現までの時間の標準偏差：cisatracurium 群 50 秒 vs ロクロニウム群 31 秒）。これに対して、ロクロニウム群では神経筋遮断の持続時間に著明なばらつきが認められた（ED95 の 3 倍量及び 4 倍量投与時の神経筋遮断持続時間のばらつき：ロクロニウム群ではそれぞれ 17 分と 20 分 vs cisatracurium 群ではそれぞれ 12 分と 12 分）。

10）Cisatracurium versus vecuronium: a comparative, double blind, randomized, multicenter study in adult patients under propofol/fentanyl/N2O anesthesia. [Melloni 2006] （企業-10）

目的：本試験は 0.15 mg/kg の Cisatracurium (C)と 0.1 mg/kg の Vecuronium (V)の作用持続時間を比較することを目的とし、具体的には初回投与後に T1/Tc が 25%まで回復する時間、初回量の 5 分の 1 量を反復ボーラス投与後に T1/Tc が 25%まで回復する時間、抗コリン作用薬を投与せず手術終了時点で自然回復させて T4/T1 比が 0.80 まで回復する時間を評価した。
副次目的は、注入 2 分後の挿管状態の相違及び 2 剤の薬力学に対する年齢の影響を評価することであった。
対象及び方法：本試験では ASA 分類Ⅰ又はⅡ、年齢 18～90 歳、理想体重の 30%以内で、全身麻酔時間が 90 分以上と予想される気管内挿管を要する待機的手術を受ける 8 施設の患者を対象とした。
症例数は主要評価項目の変動（初回投与後の神経筋遮断持続時間及び完全な神経筋回復までの時間のばらつき）に基づいて設定し、240 例（各群 120 例）を目標症例数とした。
有効性の主要評価項目及び副次評価項目、さらにはあらゆる副作用について、記述統計量を求め、分散分析により 2 群を比較し、分散の 95%信頼区間を算出した。対数変換したデータについて F 検定を行った。正規分布しないデータについては、ノンパラメトリック順位検定を用いた。P<0.05 の場合を有意とした。
結果：本試験では 181 例が組み入れられ、173 例が最終解析の対象となった。両剤で差はわずかしか認められなかった。Intent-to-treat 解析における初回投与後の 25%回復時間は、C で 51.5 分であり、V の 38.2 分より長かった（p<0.02）。Per-protocol 解析における初回投与後の 25%回復時間は、C で 51.7 分であり、V の 38 分より長かった（p<0.02）。
C は V に比べ作用持続時間が長かったにもかかわらず、25% t1 から T4/t1 が 80%になるまでの時間は、有意ではなかったものの V（27.4 分）で C （18.8 分）より長かった。

25% T1/tc から T4/T1 80%までの時間の範囲は V で C より大きかったが（1～58 分 vs 2～103 分）、intention-to-treat 解析及び per-protocol 解析のいずれでも、ばらつきに統計学的有意差はなかった。TOF>0.80 達成までの時間についても、同様に intention-to-treat 解析及び per-protocol 解析のいずれでも分散に有意差は認められなかった（平均値は C で 46.4±17.5 分、V で 50.2±23.2 分）。
挿管状態は、2 剤で同様であった。
年齢は V の作用持続時間に有意な響を及ぼし、検討した時間間隔のすべておいて 65 歳未満と 65 歳以上の間で大きな差が認められた（p=0.01）。C では年齢が高くなっても作用持続時間の延長は認められなかった。高齢患者では、検討した時間間隔のすべてについて V では作用持続時間が顕著に延び、2 剤間の差は常に有意であった（p 値は 0.001～0.003）。
ボーラス投与時も、全体として C の作用持続時間は V に比べ長く、その差は全投与回で同程度であった。抜管及び回復室退室までの時間、筋力回復の臨床徴候（握手、頭部挙上）の有無といった臨床的評価項目でも 2 剤に差は認められなかった。
心拍数及び血圧の測定値は、初回量全量投与後の 5 分間にベースライン値から 25%以上外れることはなかった。
まとめ：2 分後の挿管状態は、両剤とも同程度に満足のいくもののようであり、症例の 90%以上で優秀／良好な挿管状態が認められた。
本試験では蓄積効果（反復投与により作用持続期間が次第に長くなることと定義）は認められなかったものの、高齢患者では C に比べ V で NMB 作用の延長が認められ、個々の筋弛緩薬により、特に回復期中の蓄積に差があることを裏付けている。Atracurium とは異なり C では蓄積傾向がほとんど認められていないこともあり、この観点からも C のほうが優れていると思われる。
以上の結果から、高齢者ではベクロニウムの作用持続時間が延長するリスクがあるのに対し、cisatracurium は長期にわたり反復投与したあとでも高齢者と若年患者とで効果に差がなく、したがって長時間の手術や主要臓器不全がある患者で好ましい薬剤になりうると考えられる。

11）Cumulation characteristics of cisatracurium and rocuronium during continuous infusion. [Miller 2000] （企業-11）

目的：比較的長期にわたる手技実施中における cisatracurium（CIS）及びロクロニウム（ROC）の作用発現までの時間、時間に関連した注入必要量、薬剤費、蓄積特性を比較した。
対象及び方法：全身麻酔下での待機的手術を予定している男女患者 40 例を組み入れ、cisatracurium（CIS）群又はロクロニウム（ROC）群のいずれかに無作為に割り付け、無作為化、二重盲検、並行群間比較デザインにより試験を実施した。

試験対象は、2～4 時間かかると予想される整形外科、腹部、形成外科又は婦人科の待機的手術を受ける患者で、ASA 分類Ⅰ又はⅡ、年齢 18～70 歳を条件とした。
麻酔導入として sufentanil 0.3 μg/kg を静注後、プロポフォール 1.5～2.0 mg/kg を静注した。意識消失後、O2 100%で陽圧換気し、その間に Datex Relaxograph のキャリブレーションを行った。気管内挿管して N2O/O2 比 2：1 で麻酔を維持し、個々の患者の必要量及び外科刺激レベルに応じて調整しながら、sufentanil 0.15～0.25 μg/kg//時及びプロポフォール 50～150 μg/kg/min を静脈内点滴した。
試験薬は 2 本の異なるコード化したラベル付きシリンジを使って投与した。盲検性を維持するため、CIS 及び ROC のいずれも市販のバイアル製品を食塩液で希釈し、CIS/ROC 力価比を 6：1 と想定して容積で等力価となる最終濃度とした。いずれの群でも、1 本目の 5 mL シリンジは 2×ED95 相当の負荷用量とし、これを 30 秒で単回静脈内ボーラス投与した。2 本目の 60 mL シリンジにも同濃度の薬剤が入っており、これを注入して神経筋遮断を維持した。
主要反応変数は、手術中の力価調整後注入速度とした。
力価調整後注入速度の群比較には反復測定値の ANOVA を用いた。解析にあたっては、（負荷量の影響から回復後の）注入開始時点を時間 t=0 とした。群と時間の交互作用が認められた場合は、事後的に ANOVA 又は対応のある Student の t 検定を適用した。発現までの時間に関する変数の解析には、分布の形に応じて ANOVA 又は Wilcoxon 順位和検定を用いた。連続変数の結果は平均値±SD で示し、$p<0.05$ であれば統計的に有意とみなした。
結果：患者背景、手術時間、及び平均注入時間は両群で同様であった。作用発現（T1<10%達成）は ROC 群で CIS 群より早かった（$p<0.05$）。ただし、ひとたび作用が発現すると、いずれの注入でも安定したレベルの遮断（T1 振幅の 90～99%抑制）が得られ、術中を通じて維持されていた。両群とも、力価調整後注入速度は最初の 1 時間で約 50%に低下し、その後は安定していた（Figure 2）。

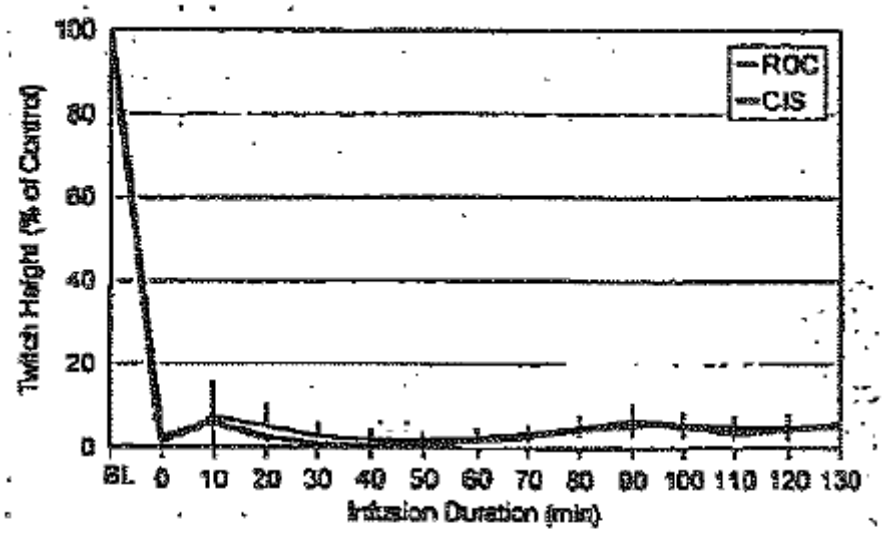


FIGURE 1 Single twitch heights (expressed as per cent of control) during continuous infusions of cisatracurium and rocuronium. Loading doses were administered at t=0 min. Adjustments of the infusion rates of cisatracurium and rocuronium allowed the depth of neuromuscular block to be maintained at a level representing 95 ± 5% T_1 suppression throughout surgery with both neuromuscular blocking drugs.

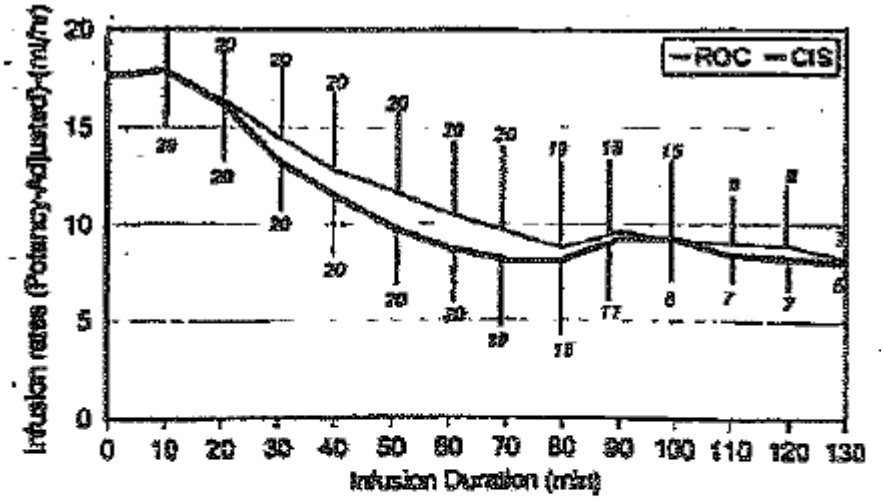


FIGURE 2 Mean infusion rates of cisatracurium and rocuronium required to maintain 95 ± 5% T_1 suppression of the single twitch height during balanced anesthesia. An initial decrease in infusion requirements of both drugs represents a stabilization period, after which potency-adjusted infusion requirements were similar with both drugs. The number of patients (observations) for each group and time period are displayed above and below the corresponding standard deviation bar.

同様に、注入速度調節回数も経時的に減少したが、30 分間隔での回数はいずれも両群で似ていた。試験期間を通じて平均注入必要量に関し群と時間の交互作用はなかった。しかし、神経筋遮断を維持するための時間当たり薬剤費は CIS（$3.57±0.09）が ROC（$6.03±0.27）に比べ低かった（p<0.001）。総累積投与量（注入中）は CIS が 8.6±2.4 mg に対し、ROC は 58.3±15.5 mg であった。ネオスチグミン投与後の平均回復（T4/T1 比>0.7）時間は、ROC 群（6.5±2.2 分）で CIS 群（8.9±3.4 分）より短かった（p<0.05）。
すべての患者が問題なく麻酔から回復した。いずれの群でも筋弛緩薬に起因すると考えられる望ましくない影響は認められず、また麻酔後回復室（PACU）で残留神経筋遮断の臨床徴候は認められなかった。
まとめ：本試験で得られた重要な知見は、cisatracurium とロクロニウムのいずれも、臨床的に重要な深度の神経筋遮断（T1 の 95±5%抑制）を維持するための投与時に蓄積が認められなかった点である。初期安定化期間を考慮したときの平均力価調整後注入必要量は、cisatracurium が 0.81±0.02 μg/kg/min に対し、ロクロニウムは 5.58±1.94 μg/kg/min であった。注入過程での必要量の変動は、他の臨床試験での観察結果と一致していた。Cisatracurium 注入では、標準用量のネオスチグミン投与後の平均回復時間がロクロニウム注入に比べ 3 分早かった。いずれの筋弛緩薬による深い神経筋遮断に対しても、ネオスチグミン投与は回復促進に等しく有効であった。術中使用での cisatracurium とロクロニウムの注入薬力学特性は同様であるとの結論に至った。

12）Comparison of the cardiovascular effects of cisatracurium and vecuronium in patients with coronary artery disease. [Reich 1998] （企業-12）

目的：本試験は、冠動脈疾患患者で高用量の cisatracurium の血行動態に対する影響を検討することを目的とした。
対象及び方法：本試験は 3 施設（The Mount Sinai Medical Center, New York, NY, USA; Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Demark; and the Universitaire Ziekenhuizen, Leuven, Belgium）において待機的な冠動脈バイパス術を受ける予定の患者を対象とし、以下の 3 期の試験を連続的に実施した。

1. 4×ED95 の用量（0.20 mg/kg）の cisatracurium を 5～10 秒間で注入して効果を検討する非盲検パイロット試験（A 群、n=7）
2. 6×ED95 の用量（0.30 mg/kg）の cisatracurium（B 群、n=31）を 6×ED95 の用量（0.30 mg/kg）のベクロニウム（C 群、n=31）と比較する二重盲検無作為化比較試験
3. 8×ED95 の用量（0.40 mg/kg）の cisatracurium（D 群、n=21）を 6×ED95 の用量（0.30 mg/kg）のベクロニウム（E 群、n=10）と比較する二重盲検無作為化対照試験

A 群の各患者の血行動態データを安全性モニターが検討した。B 群及び C 群の

被験者は同時に組み入れ、実施施設当たり組入れ数が 10 例以上になるようにした。B 群及び C 群の安全性データを予備的に解析してから、D 群及び E 群を同時に組み入れた。
3 回測定値の平均をとり、この平均値を使って 1 回心拍出量、体血管抵抗、肺血管抵抗を算出した。ベースライン値から 20%以上増減した血行動態値の頻度を群別に表にし、Fisher の直接確率検定を行って群間差を検討した。B 群、C 群、D 群及び E 群内の変化の統計学的有意性の検定には ANOVA を用い、多重対比を行った。B 群と C 群の差及び D 群と E 群の差については Student の t 検定で検討した。両側検定で $p<0.05$ であれば統計学的に有意とみなした。
結果：A 群のデータを検討した結果、安全上の問題は認められなかった。B 群、C 群、D 群及び E 群の間で人口統計学的特性に有意な差はなかった。皮膚紅潮の発現例はなかった。D 群の 2 例で平均動脈圧が 20%を超えて低下したが、このうち治療を要したのは 1 例だけであった。E 群の 1 例は神経筋遮断薬を投与して 4 分後に低血圧になったため、フェニレフリンを投与した。注入前後で統計学的に有意な血行動態の変化が多数みられたものの、cisatracurium 群とベクロニウム群で不均衡がみられた例はなかった。
まとめ：本試験の結果から、血行動態が安定している患者に 6～8×ED95 の用量で cisatracurium を急速ボーラス投与しても、ヒスタミン遊離物質の投与時に予想されるような血行動態の変化は生じなかった。特に、MAP の 20%以上の低下が本試験の cisatracurium 投与例では 2 例を除き認められなかった点がこの結論を裏付けている。
本試験では、cisatracurium 及びベクロニウムのいずれを投与した患者でも、注入前に比べ注入後 10 分間に HR、MPAP、RAP 及び PCWP に小さな低下が認められたが、MAP には注入前後で差がなかった。

13）Physicochemical properties of neuromuscular blocking agents and their impact on the pharmacokinetic–pharmacodynamic relationship. [Roy 2004] （企業-13）

目的：本試験は、化学構造が異なる複数の神経筋遮断薬について、これらの物理化学的要因（脂質溶解性、in vivo 蛋白結合率）の特徴を明らかにすることを目的として実施した。さらに、これらの要因（分子量を含む）と、先行する臨床試験で得られたこれらの薬剤の効力（EC50）又は血漿及び薬効コンパートメントの濃度平衡速度定数（Ke0）のいずれかとの関連性の程度も評価することも目的とした。
対象及び方法：（HPLC 解析）薬物濃度測定は、doxacurium が HPLC-UV 法、atracurium、cisatracurium 及び mivacurium が HPLC-蛍光法、ロクロニウム及びベクロニウムが HPLC-EC 法、サクシニルコリンがタンデム質量分析法を用いて実施した。
（PD デスクリプタ）よく使用される物理化学的パラメータ PK-PD 関係の相関

の程度を明らかにするため、効力係数と呼ばれることも多い 50%阻害に相当する薬効コンパートメント濃度（EC50）、及び血漿と薬効コンパートメントの間の平衡速度係数（ke0）をデスクリプタとして選択した。
（統計解析）一部の従属変数（EC50 及び ke0）並びに独立変数、すなわち個々の薬剤の分子量、分配係数、遊離画分の評価には、線形回帰及び多重線形回帰を用いた。線形回帰では決定係数（r2）を、多重回帰では多重決定係数（r2）を調べた。なお、r2 は回帰面の適合度の尺度として用いた。回帰に補助因子を追加する意義については、partial F 検定及び多重 partial F 検定を実施した。有意水準は 0.05 とした。
結果 : Fig 2 に、各神経筋遮断薬の物理化学的パラメータであるオクタノール／緩衝液での log D の分布を示す。

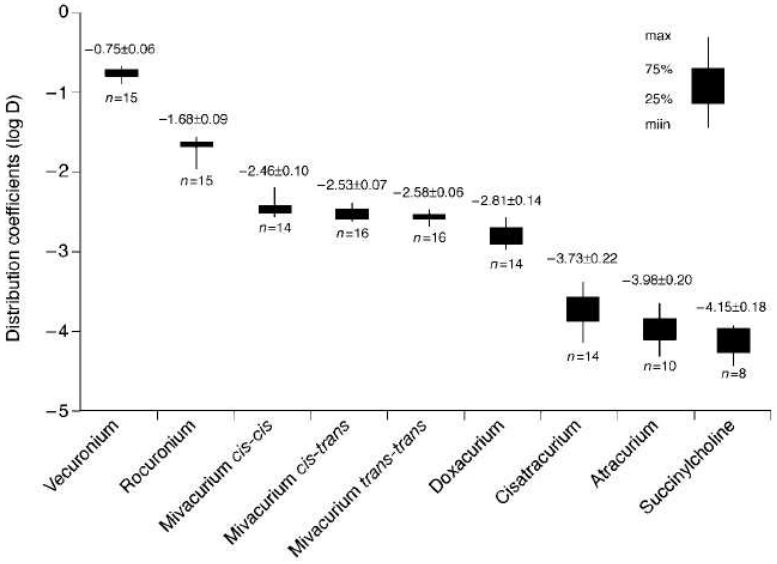


Fig 2 Quartile distribution of the distribution coefficients (log *D*) for various neuromuscular blocking drugs. The number of samples studied are given (*n*). Results are also expressed as mean log *D* (SD).

使用したモデル薬剤の中で最も脂溶性が高かったのは、一価のアミノステロイド化合物、すなわちベクロニウム及びロクロニウムであった。サクシニルコリンは log D が−4.15 で、最も脂溶性が低い神経筋遮断薬であることが判明し、オクタノールへの溶解度はベクロニウムのほぼ 1 万分の 1 であった。全体的な変動係数は 6%未満であり、日差再現性が高いことを示していた。
Table 1 に、cisatracurium、ロクロニウム及びサクシニルコリンで測定した血漿中遊離画分を示す。その他の神経筋遮断薬（atracurium、mivacurium、doxacurium、ベクロニウム）については、同様の方法で本研究室が測定した結果を既に発表済みである。

Table 1 Physicochemical and PK-PD parameters of neuromuscular blocking agents. *Values obtained for mivacurium pharmacological concentration (sum of *cis-trans* and *trans-trans* isomers); †values reported by Cameron *et al.*;[10] ‡this value was later corrected for the potentiating effect of isoflurane

	Physicochemical properties		Pharmacodynamic parameters					
	MW Base	Free fraction (% SD)	Authors	Anaesthetics	Nerve stimulus	EC_{50} (ng ml^{-1})	EC_{50} (nmol ml^{-1})	k_{e0} (min^{-1})
Vecuronium	558	31 (4)†	Alloul and colleagues, 1996[16]	Isoflurane	TOF	154‡	0.276‡	0.085
			Ducharme and colleagues, 1993[14]	Isoflurane	Single twitch	122†	0.219‡	0.086
Rocuronium	546	54 (4)	Dragne and colleagues, 2002[17]	Propofol	Single twitch	1008	1.847	0.127
				Isoflurane	Single twitch	592†	1.085‡	0.09
Mivacurium*	1029	70 (3)†	Laurin and colleagues, 2001[18]	Balanced	Single twitch	130	0.126	0.101
Doxacurium	1035	53 (6)†	Zhu and colleagues, 1997[19]	Propofol	TOF	129	0.125	0.053
			Gariépy and colleagues, 1993[11]	Isoflurane	TOF	54‡	0.052‡	0.051
Cisatracurium	933	62 (9)	Tran and colleagues, 1998[20]	Propofol	TOF	153	0.164	0.054
			Bergeron and colleagues, 2001[12]	Propofol	TOF	157	0.168	0.057
Atracurium	929	63 (7)†	Donati and colleagues, 1991[44]	Isoflurane	TOF	454‡	0.489‡	0.068
			Ducharme and colleagues, 1995[22]	Isoflurane	Single twitch	431†	0.464‡	0.043
Succinylcholine	290	80 (7)	Roy and colleagues, 2002[23]	Propofol	Single twitch	734	2.531	0.058

神経筋遮断薬の様々な特性（分子量、log D、遊離画分）と ke0 の間に相関がないか検討した。ここで用いたモデル薬剤では、単一の独立変数としての log D が ke0 と最も高い相関を示した。逆に ke0 と相関が低かったのは、遊離画分（r2=0.07）及び分子量（r2=0.16）であった。Fig 3 に、一連の神経遮断薬について ke0 の log D に対する線形依存性を示す（r2=0.45、p=0.016）。

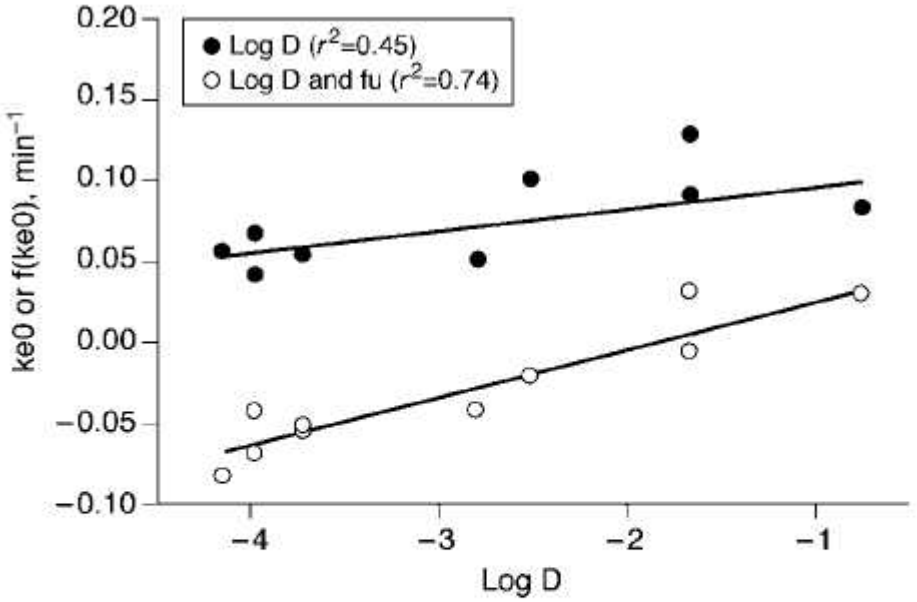


Fig 3 The linear dependence of k_{e0} on log D for a series of neuromuscular blocking agents is illustrated. The correlation improves when the free fraction is included as a covariate in the multiple linear regression. The y axis represents the k_{e0} value for the linear regression, and a function of k_{e0} ($f(k_{e0})$) for the multiple linear regression, where k_{e0} is adjusted to account for the free fraction. The lines represent the predicted values.

共変量として遊離画分を追加すると、決定係数が有意に高くなった（r2=0.74、p=0.002）。多重 partial F 検定及び partial F 検定の P 値はいずれも 0.001 未満となり、遊離画分を回帰の補助因子として追加するのは妥当と裏付けられた。この多重回帰の式は以下のとおりである。

ke0=0.0567+(0.0300×log D)+(0.00173×fu)

遊離画分ではなく分子量を追加した場合、相関の程度は高くならなかった（r2=0.49）。

単一の独立変数としての分子量は、ここで用いたモデル薬剤の EC50 と最も高い相関を示した（Fig 4）。

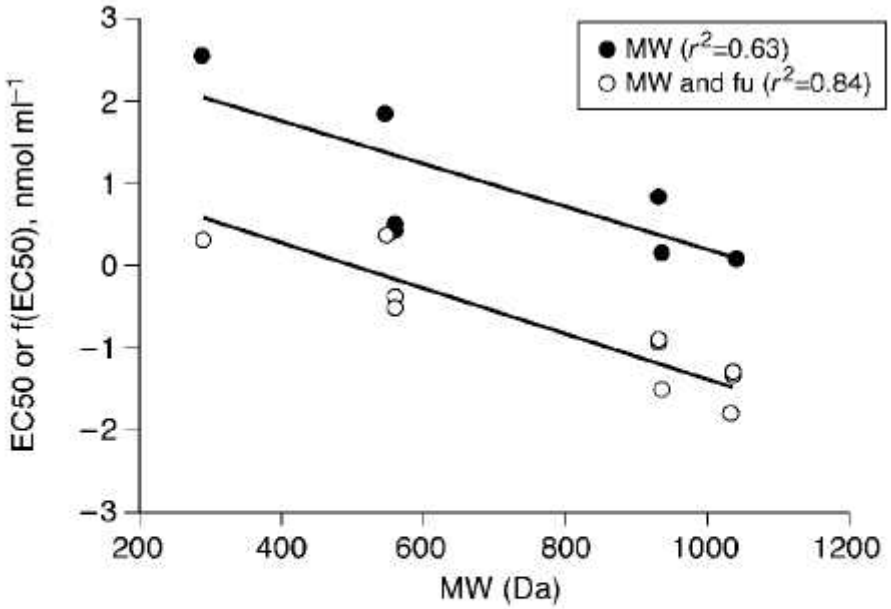


Fig 4 The linear dependence of EC_{50} on molecular weight is illustrated. The correlation improves when the free fraction is included as a covariate in the multiple linear regression. The *y* axis represents the EC_{50} value for the linear regression, and a function of the EC_{50} ($f(EC_{50})$) for the multiple linear regression, where the EC_{50} is adjusted to account for the free fraction. The lines represent the predicted values.

EC50（nmol/mL）との相関が低かったのは、遊離画分（r2=0.11）及び log D（r2=0.002）であった。EC50 の分子量に対する線形依存を図示する（r2=0.63、p=0.002）。共変量として log D を追加すると、決定係数が高くなった（r2=0.77、p=0.001、データは示さない）。多重 partial F 検定及び partial F 検定の P 値はいずれも 0.05 未満であり、log D を回帰の補助因子として追加するのは妥当と裏付けられた。この多重回帰の式は以下のとおりである。

EC50=2.429−(0.00307×MW)−(0.271×log D)

log D の代わりに遊離画分を分子量の共変量として追加した場合、多重線形回帰を使った EC50（nmol/mL）の決定係数は若干高くなる（r2=0.84、p<0.001、図 4）。

EC50=1.409−(0.00281×MW)+(0.0275×fu)

まとめ：本試験の結果から、脂溶性、蛋白結合率、分子量等の物理化学的特性と、一部の PK-PD パラメータ、すなわち神経筋遮断薬の作用発現時間のデスクリプタとして使用されることが最も多い EC50 及び ke0 値との間に強い相関が

認められた。

14）Edrophonium effectively antagonizes neuromuscular block at the laryngeal adductors induced by rapacuronium, rocuronium and cisatracurium, but not mivacurium. [Suzuki 2003] （企業-14）

目的：本試験では、rapacuronium、mivacurium、ロクロニウム及び cisatracurium で神経筋遮断を誘発後に、神経筋機能の自然回復時及び薬理学的な回復促進時における喉頭内転筋（LA）の筋力完全回復の特徴を検討した。
対象及び方法：コーネル大学 Weill Medical College において 104 例の男性患者から本非盲検試験への参加について同意を得た。対象患者は ASA 分類 I 又は II、年齢 18～59 歳で、泌尿器系の待機的低侵襲手術を予定していた患者であった。本試験に組入れ後、患者を 8 種類の試験群（rapacuronium 1.5 mg/kg＋自然回復群、rapacuronium 1.5 mg/kg＋エドロホニウム投与群、mivacurium 0.25 mg/kg＋自然回復群、mivacurium 0.25 mg/kg＋エドロホニウム投与群、ロクロニウム 0.9 mg/kg＋自然回復群、ロクロニウム 0.9 mg/kg＋エドロホニウム投与群、cisatracurium 0.15 mg/kg＋自然回復群、cisatracurium 0.15 mg/kg＋エドロホニウム投与群）のいずれかに割り当てた。
回復の差に関する自然回復群とエドロホニウム回復促進群の比較には Student の t 検定を用いた。弛緩薬間の多重比較には分散分析を用いた。P<0.05 であれば統計学的に有意とみなした。多重比較で P 値が有意となった場合は、Fisher の PLSD 事後検定を用いてさらに個別群間の比較を行った。
結果：患者の平均年齢、体重、身長に群間で有意差は認められず、平均最大遮断深度も全群で同程度であった。
筋弛緩薬投与から LA での T1 が 10%まで回復するまでの時間に、自然回復群とエドロホニウム回復促進群とで差はなかった。Rapacuronium 群、ロクロニウム群及び cisatracurium 群では、LA での T1 がコントロール値の 95%に回復するまでの時間及び TOF 比 0.7 又は 0.9 までの回復時間が、エドロホニウムにより回復を促進した場合は神経筋機能の自然回復時に比べ有意に短かった。mivacurium 群ではエドロホニウムを投与しても回復時間が短縮することはなかった。T1 が 10%に回復した時点でエドロホニウムを投与すると、T1=10%から TOF 比 0.7 及び 0.9 までの回復時間は、rapacuronium 群でそれぞれ 6.6 分（41%）及び 7.0 分（27%）、ロクロニウム群でそれぞれ 13.3 分（48%）及び 19.7 分（44%）、cisatracurium 群でそれぞれ 12.4 分（53%）及び 10.9 分（31%）短縮した。
rapacuronium、ロクロニウム及び cisatracurium により誘発した遮断に対し、早期回復（T1 が 10%から 25%への回復及び 25%から 75%への回復と定義）は、エドロホニウムによる回復促進群で自然回復群に比べ早く認められた。後期回復（T1 が 75%から 95%への回復又は TOF 比が 0.4 から 0.9 への回復と定義）について有意な短縮は認められなかった。

まとめ：T1 が 10%まで回復した時点でエドロホニウムを投与すると、rapacuronium、ロクロニウム又は cisatracurium 投与例で LA における神経筋機能の回復に要する時間が短縮した。自然回復と比べた短縮の程度は、TOF 比 0.7 までの回復時間で 41～53%、TOF 比 0.9 までの回復時間で 27～44%であった。Mivacurium による遮断の拮抗は、神経筋機能の回復時間を有意に短縮するには至らなかった。
本試験では、mivacurium により誘発された深い遮断は拮抗作用により回復時間が短縮することはなかった。
rapacuronium、ロクロニウム又は cisatracurium により誘発した LA での神経筋遮断は、エドロホニウム 0.5 mg/kg の投与で効果的に拮抗できた。AP における深い神経筋遮断の拮抗後に認められているように、LA でより回復が迅速化するのは拮抗の早期に限られた。

15）A comparison of tubocurarine, rocuronium, and cisatracurium in the prevention and reduction of succinylcholine-induced muscle fasciculations. [True 2003] （企業-15）

目的：これまでに得られたエビデンスから、線維束性攣縮を抑える非脱分極性筋弛緩薬（NDMR）をあらかじめ少量投与して前クラーレ化（precurarization）することで、線維束性攣縮等の副作用を抑えられることが明らかになっている。そこで、ツボクラリン、ロクロニウム、cisatracurium という 3 種の NDMR によるサクシニルコリン誘発性筋線維束性攣縮の軽減効果を比較した。
対象及び方法：本試験は前向き、無作為化、二重盲検デザインにより臨床で薬剤を比較した。陸軍のコミュニティー病院において気管内全身麻酔下で手術を受ける成人患者から検体を採取した。
試験対象は、英語の読み書きができ、入院又は外来で気管内全身麻酔を受ける成人とし、ASA 分類Ⅰ又はⅡで緊急患者でないことを条件とした。
被験者を 4 群のいずれかに無作為に割り付けた。脱束化のため第 1 群にはツボクラリン、第 2 群にはロクロニウム、第 3 群には cisatracurium を投与し、第 4 群は対照群として上記の薬剤の代わりに食塩液を投与した。データを収集する試験担当医師は投与内容について盲検状態としたが、薬剤の調製担当者は患者の安全性を確保するため投与内容がわかる状態にしておいた。このようにして、サクシニルコリン誘発性筋線維束性攣縮の予防又は重症度緩和に対する前投薬の有効性を測定した。
評価者間信頼性については、臨床試験実施前にサクシニルコリン投与 8 例を 3 名の試験担当医師が同時に観察して評価し、信頼性があることを確認した。
結果：脱束化用薬剤の選択がサクシニルコリン誘発性の筋線維束性攣縮の程度や発現頻度に影響を及ぼすかを検討した（Table 3）。線維束性攣縮スコア（0～3 で評価）の平均値は、第 1 群で 0.3、第 2 群で 0.2 に対し、第 3 群と第 4 群で

は高く、それぞれ 1.4 及び 2.0 であった。食塩液と cisatracurium の間及びロクロニウムとツボルクラリンの間で脱束化に統計学的に有意な差は認められなかった（Table 4）。
ロクロニウムと cisatracurium、ツボクラリンと cisatracurium、ツボクラリンと食塩液の間では、それぞれ線維束性攣縮スコアに統計学的有意差が認められた。表 4 から、試験での薬剤間の関係が明らかである。H 値 10.176（p=0.001）は、ツボクラリンと食塩液で脱束化に統計学的に有意な差があることを示している。この H 値は、Kruskal-Wallis の分散分析（ANOVA）の検定統計量であり、3 以上の独立した群間のスコアの差を検定する。H 値 4.279（p=0.039）もツボクラリンと cisatracurium の間で脱束化に統計学的に有意な差があることを示している。ツボクラリンとロクロニウムの間では食塩液に比べ脱束化に統計学的な差が認められなかった（H=0.300、p=0.584）。ロクロニウムと cisatracurium の間にも統計学的有意差は認められなかった（H=5.437、p=0.020）。

Table 3. Raw data for fasciculation scores*

Fasciculation score	Rocuronium	Tubocurarine	Cisatracurium	Saline*
0	9	8	4	1
1	0	1	0	1
2	1	1	4	2
3	0	0	2	5
Total	10	10	10	9

* One patient in the saline group was excluded from the study due to a deviation from study protocol.

Table 4. Kruskal-Wallis analysis of defasciculation*

	H value	*P* value
Tubocurarine/saline	10.176	.001
Tubocurarine/rocuronium	0.300	.584
Tubocurarine/cisatracurium	4.279	.039
Cisatracurium/saline	2.393	.122
Rocuronium/saline	11.238	.001
Rocuronium/cisatracurium	5.437	.020

* There was a strong statistical significance for efficacy as a defasciculating drug between tubocurarine and saline, tubocurarine and cisatracurium, and rocuronium and cisatracurium as indicated by the H and *P* values. The relationship between cisatracurium and saline was not statistically significant. Note the lack of a statistically significant difference between tubocurarine and rocuronium.

まとめ：本試験のデータから、ロクロニウムはツボクラリンと同程度の脱束化効果があることが確認された。表 3 に示すように、第 1 群及び第 2 群の被験者の 90%（各群 9/10 例）は線維束性攣縮が認められないか、認められても軽度であった。これに対し第 3 群及び第 4 群では線維束性攣縮が認められない、又は

軽度であった被験者はそれぞれ 40%（4/10 例）及び 22%（2/9 例）にすぎなかった。
本試験の結果は、サクシニルコリン誘発性の筋線維束性攣縮の予防又は軽減にロクロニウム及びツボクラリンが cisatracurium 及び食塩液より優れて有効であることを更に裏付けている。
本試験のデータは、サクシニルコリン誘発性筋線維束性攣縮の有無（名義データ）だけでなく、筋線維束性攣縮の重症度も評価した。その結果、cisatracurium の投与は脱束化に関し食塩液と同程度の効果しかないことがわかった（p=0.122）。したがって、cisatracurium はここで検討した用量では脱束化に有効ではないとの結論となった。

16）Assessment of neuromuscular and haemodynamic effects of cisatracurium and vecuronium under sevoflurane-remifentanil anaesthesia in elderly patients. [Keles 2004] （企業-16）

目的：本試験では、セボフルラン-レミフェンタニル麻酔下の高齢患者で、ベクロニウムと cisatracurium の作用発現時間、臨床作用持続時間、回復指数、自然回復時間、気管内挿管状態、血行動態変数を比較した。
対象及び方法：本試験は無作為化二重盲検試験であり、65 歳以上、ASA 分類Ⅰ～Ⅱ、理想体重の 30%以内で、低リスクから中等度リスクの待機的手術を受け、全身麻酔を必要とする患者 40 例を組み入れた。
麻酔はチオペンタール（3～4 mg/kg）で導入し、1%セボフルラン、レミフェンタニル（0.05 µg/kg/min）及び酸素-50%N2O 混合ガスで維持した。
患者の意識消失後、患者を 2 群に無作為に割り付け、cisatracurium 0.15 mg/kg 又はベクロニウム 0.1 mg/kg を 5～10 秒かけて注入した。神経筋が 95%遮断された時点で気管内挿管した。神経筋遮断薬投与後の作用発現時間（T95：神経筋遮断薬投与完了時点から単収縮の最大抑制、すなわち T1 の 95%抑制までの時間）、臨床的作用持続時間（T25：ボーラス投与完了時点から T1 が 25%に回復するまでの時間）、回復指数（T25-75：T1 が 25%から 75%に回復するまでの時間）、自然回復時間（T4/T1 比≥80%になるまでの時間）を両群で比較した。
挿管状態は、Viby-Mogensen らが提唱した尺度[4]に従い「優秀」、「良好」、「不良」、「不可」に分類した。
血行動態パラメータとして心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧を、試験薬の投与直前、投与 2 分、5 分及び 10 分後に測定した。
血行動態変数の比較には反復測定の分散分析を用いた。事後検定として Tukey 検定を使用したので、独立変数の比較には U 検定及び t 検定を用いた。データはすべて平均値±標準偏差（SD）で示す。P<0.15 を統計学的有意とした。
結果：2 試験群に年齢、体重、性別、ASA 分類の分布で差はなかった。
作用発現時間（T95）は cisatracurium 群（200±50 秒）よりベクロニウム群（158±34

秒）で短かった（p<0.05）。臨床的作用持続時間は、cisatracurium 群で 56.5±14.3 分、ベクロニウム群が 55.6±19.7 分であった（p>0.05）。回復指数（T25-75）は cisatracurium 群（19.5±7.5 分）がベクロニウム群（33.7±18.6 分）より短かった（p=0.007）。自然回復時間（T4/T1 比≥80%）に両群で有意な差はなかった。
全例が T4/T1 比 0.8 を達成したものの、臨床的にはベクロニウム群の 2 群で残存麻痺が認められ、これを拮抗するため外科手術終了時にネオスチグミン 0.02 mg/kg を投与した。
Cisatracurium 群の 20 例全例及びベクロニウム群の 18 例が、挿管状態が良好又は優秀と判定された（p>0.4）（Table 2）。ベクロニウム群の 2 例は、最初の気管内挿管に失敗したが、30 分後に再度実施し、挿管状態は良好であった。

Table 2. Neuromuscular block onset and offset times (data are mean ± SD) and tracheal intubating conditions (percentage of patients).

	Cisatracurium (n = 20)	Vecuronium (n = 20)
Block onset time (T_{95} = 95% T_1 suppression) (s)	200 ± 50	158 ± 34*
Clinical duration (T_{25} = 25% T_1 recovery) (min)	56 ± 14	56 ± 20
Recovery index (T_{25-75}) (min)	20 ± 7.5	34 ± 19**
Spontaneous recovery time (T_4/T1 ≥ 80%) (min)	88 ± 19	96 ± 19
Intubating conditions (%)		
Good/excellent	20 (100%)	18 (90%)
Poor	–	2 (10%)
Not possible	–	–

*$P < 0.05$, **$P < 0.01$.

血行動態変数は両群で似ていた（Table 3）。Cisatracurium 群の 1 例（慢性的なβ遮断薬投与例）は麻酔導入期にアトロピン投与を必要とした。

Table 3. Haemodynamic variables.

		Baseline	2 min	5 min	10 min
HR (beats min^{-1})	Cisatracurium	74.0 ± 14.3	75.3 ± 17.4	73.8 ± 12.3	69.5 ± 13.9
	Vecuronium	81.7 ± 17.4	79.3 ± 17.8	80.5 ± 18.1	77.2 ± 11.8
SAP (mmHg)	Cisatracurium	140 ± 27	131 ± 34	137 ± 26	129 ± 25
	Vecuronium	125 ± 39	105 ± 27	103 ± 29	116 ± 3.4
DAP (mmHg)	Cisatracurium	78 ± 14	77 ± 26	74 ± 18	74 ± 15
	Vecuronium	73 ± 20	65 ± 14	62 ± 20	71 ± 23
MAP (mmHg)	Cisatracurium	99 ± 18	97 ± 29	97 ± 18	93 ± 16
	Vecuronium	92 ± 27	77 ± 18	79 ± 23	88 ± 27

SAP: systolic arterial pressure; DAP: diastolic arterial pressure; MAP: mean arterial pressure; baseline, 2, 5 and 10 min – before and times after administration of neuromuscular blocking agent.

その他、ヒスタミン遊離、気管支痙攣、潮紅、筋硬直等の副作用は、いずれの患者でも認められなかった。

まとめ：
本試験の結果から、セボフルラン-レミフェンタニル麻酔下の高齢患者で cisatracurium とベクロニウムの血行動態に対する作用は同等であったが、回復

指数は cisatracurium のほうが短かった。他方、作用発現時間はベクロニウムのほうが短かった。以上から、両剤とも高齢者でセボフルラン-レミフェンタニル麻酔と併用して安全であり、筋弛緩薬は行う介入及び患者の要件に従って選択すべきであるとの結論が得られた。
本試験の結果は、cisatracurium 及びベクロニウムはセルボフルラン-レミフェンタニル麻酔下の高齢患者で血行動態の安定性に影響を及ぼさず、副作用も引き起こさないことを示唆している。
高齢者では cisatracurium 投与後の自然回復時間が短かった。さらに、cisatracurium ではベクロニウムに比べ効果消失のばらつきが小さかった。

17）Comparison of the variability of the onset and recovery from neuromuscular blockade with cisatracurium versus rocuronium in elderly patients under total intravenous anesthesia. [Xiaobo 2012] （企業-17）

目的：ロクロニウムはステロイド系の中間作用型で比較的低効力の NBD であり、主として肝臓を介して排泄される。迅速な神経筋遮断が主たる長所である。ステロイド系の筋弛緩薬とは異なり、ベンジルイソキノリン系の cisatracurium は Hofmann 消失により臓器依存的に分解される。そこで、ロクロニウムは cisatracurium より作用持続時間が長くばらつきが大きいのではないかと考えた。全静脈麻酔（TIVA）下の高齢患者を対象としてこの 2 剤の作用発現時間及び作用持続時間のばらつきを比較した試験はこれまでない。本試験では高齢患者に cisatracurium 0.15mg/kg 又はロクロニウム 0.9 mg/kg を単回投与し、薬力学パラメータをばらつきに注目しながら比較した。
対象及び方法：本試験は、Zhongnan 病院（Wuhan University）において、気管内挿管、筋弛緩及び人工呼吸を行う TIVA 下で選択的一般外科手術を受ける予定になっている American Society of Anesthesiologists（ASA）分類Ⅰ～Ⅱの成人患者 80 例を対象に実施した。被験者の内訳は、非高齢患者（18～64 歳）が 40 例、高齢患者（65 歳以上）が 40 例であった。
麻酔実施前に質問票を使って患者の人口統計学的データ、すなわち性別、年齢、体重、身長、ASA 分類を収集し、導出パラメータ（BMI、体表面積）を算出した。患者を 20 例ずつの 4 群に無作為に割り付けた。Cisatracurium の非高齢者群及び高齢者群の患者には cisatracurium 0.15mg/kg を投与し、ロクロニウムの非高齢者群及び高齢者群の患者にはロクロニウム 0.9 mg/kg を投与した。ブロック無作為化により、コンピュータで生成したランダム番号を使って全群で症例数のバランスがとれるようにした。
（麻酔）TIVA は注入装置を使って導入・維持し、麻酔下での臨床反応に応じて調節した。ミダゾラム 0.1 mg/kg、プロポフォール 1.5 mg/kg、フェンタニル 3～4 μg/kg で麻酔を導入後、ロクロニウム 0.9 mg/kg 又は cisatracurium 0.15mg/kg を、事前フラッシュした急速静注ラインを使って 5 秒間かけて注入した。維持

麻酔としては、プロポフォール 4～8 mg/g/時及びレミフェンタニル 0.05～0.5 μg/kg/min を持続注入した。
（統計解析法）各群の患者の人口統計学的特性について平均値±SD を算出し、分散分析（ANOVA）により群間の統計学的差を検定した。カテゴリー変数（すなわち性別、ASA 分類、BMI、有害事象発現の有無）の比較にはカイ二乗検定を用いた。連続変数（すなわち作用発現時間、作用持続時間、回復指数）の比較には Tamhane の T2 を用いた。作用発現時間、作用持続時間及び回復指数のばらつきの比較には F 検定を用いた。P≤0.05 であれば統計学的有意差ありとした。
結果：本試験には 80 例の患者を組み入れた。試験群間で有意な差は認められなかった。
作用発現時間は、cisatracurium が非高齢者群で 249.30±93.25 秒、高齢者群で 261.00±64.56 秒であり、ロクロニウムが非高齢者群で 115.90±37.01 秒、高齢者群で 104.25±33.75 秒であった。Cisatracurium 及びロクロニウムの双方とも、作用発現時間とそのばらつきに高齢者と非高齢者とで差がなかった（それぞれ p=0.998 及び p=0.552）。作用発現時間平均値は、非高齢者群及び高齢者群のいずれでもロクロニウムが cisatracurium より短かった（p=0.000）。一方、作用発現時間のばらつきは、同一年齢集団内で cisatracurium がロクロニウムに比べ大きかった（p=0.000）。
神経筋遮断の持続時間は、cisatracurium 投与の非高齢者群で 49.50±9.15 分、高齢者群で 50.45±4.66 分であり、ロクロニウム投与の非高齢者群で 48.30±13.97 分、高齢者群で 70.75±27.31 分であった。作用持続時間はロクロニウム投与の高齢者群では非高齢者群に比べ有意に長かったが（p=0.017）、cisatracurium 投与の非高齢者群と高齢者群では差がなかった（p=0.999）。ロクロニウム投与の高齢者群では cisatracurium 投与の高齢者に比べ持続時間が長かった。さらに、ロクロニウム投与の高齢者群における持続時間のばらつきは、cisatracurium 投与の高齢者群におけるばらつきに比べ有意に大きかった。
回復指数は cisatracurium 投与の非高齢者群で 15.30±2.55 分、高齢者群で 15.50±2.28 分であり、ロクロニウム投与の非高齢者群で 17.10±7.04 分、高齢者群で 22.40±7.16 分であった。高齢者群では、ロクロニウムが cisatracurium に比べ回復時間の平均値が有意に長く、ばらつきがはるかに大きかった。
検討したパラメータの平均値からのばらつきを、各試験薬の年齢群別に Figure 1 に示す。

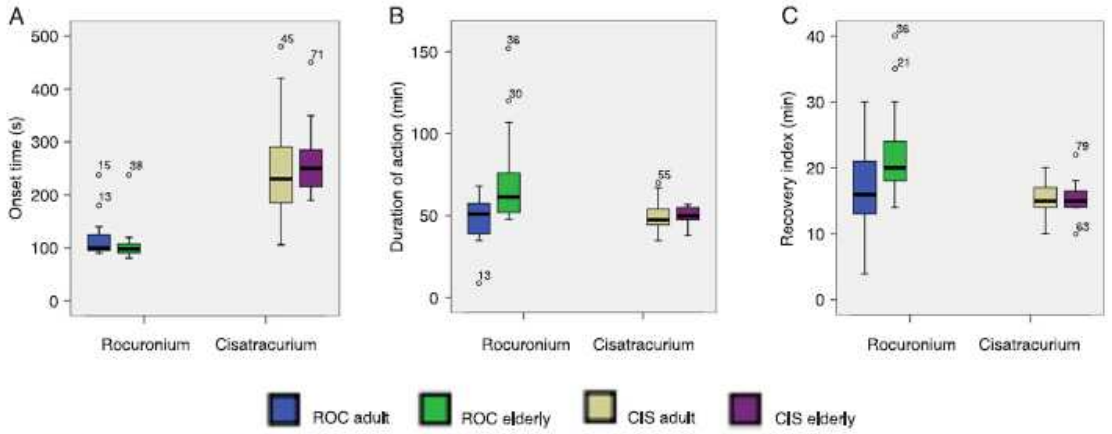


Figure 1. Comparison of the effect of rocuronium (ROC) and cisatracurium (CIS) on onset time (*A*), duration of action (*B*) and recovery index (*C*) for 20 patients (ROC/CIS adults and ROC/CIS elderly) in each group. Data are reported as plots of quartiles (boxes), median (line within box), 10th and 90th percentiles (error bars), and outliers (open circles). The maintenance doses were 0.025 mg/kg CIS and 0.15 mg/kg ROC.

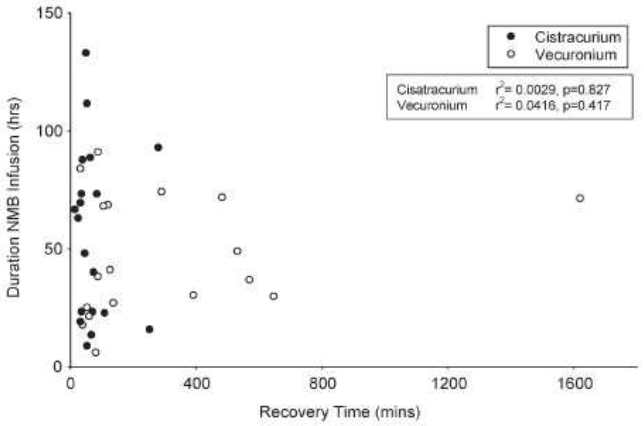
まとめ：術後遺残神経筋遮断は、術後肺合併症をもたらしうる重要な事象である。従って、神経筋遮断からの回復をよりよく予測できる理想的な筋弛緩薬が求められる。高齢患者の治療にあたっては、この特性が特に重要になる。本試験では、非高齢患者及び高齢患者で cisatracurium の作用持続時間及び回復時間のばらつきがロクロニウムに比べ有意に小さいことが明らかになった。
Cisatracurium は非高齢患者と高齢患者とで作用持続時間及び回復時間が同程度であったが、ロクロニウムの場合は高齢患者で回復が遅れた。さらに、cisatracurium はこれらのパラメータのばらつきがロクロニウムに比べ小さく、特に高齢患者で小さかったことが臨床的に注目される。しかし、非高齢患者と高齢患者の双方で、作用発現時間のばらつきはロクロニウムより cisatracurium で大きかった。

18) Randomised controlled trial comparing cisatracurium and vecuronium infusions in a paediatric intensive care unit. [Burmester 2005] （企業-18）

目的：本試験は、人工換気を行う重症小児患者で cisatracurium の注入速度を確定し、また有効性及び回復プロファイルをベクロニウムと比較することを目的として実施した。
対象及び方法：PICU 15 床において、NMB を必要とする 3 ヵ月から 16 歳までの小児（心疾患患者及び新生児は含まない）を試験対象とした。
4 例を 1 組みとするブロックランダマイゼーションにより、被験者を cisatracurium 又はベクロニウムのいずれかに無作為に割り付けた。
データの比較には Mann-Whitney の U 検定、線形回帰分析（平均注入速度及び回復時間）、両側 Fisher の直接確率検定と割合の差の正確な信頼区間（回復時間延長)を用いた。統計解析には StatXact（version 4.0.1）及び Statistica（version 5.5)を使用した。統計学的仮説検定すべてについて有意水準は 5%とした。

結果：Cisatracurium の注入時間中央値（63 時間、IQR：23～88 時間）はベクロニウム（40 時間、27～72 時間）と有意差がなかった（p=0.65）。
試験実施計画書に従い、注入量を増やす場合は必ずボーラス投与をしていた。担当医の判断で追加ボーラス投与を実施した患者は cisatracurium 群で 8 例、ベクロニウム群で 3 例であり、最高注入速度は各群 1 例での 0.1 ボーラス／時であった。両群間で統計学的に有意な差はなかった（p=0.18）。注入期間を通じた平均 TOF カウントは cisatracurium 群で 0.5（0.3～0.84）、ベクロニウム群で 0.2（0～0.83）であった（p=0.13）。
TOF 比>70%までの回復時間は、解析対象とした患者全例について求めることができた。試験薬投与中止時点での TOF カウントに群間で有意差はなく、27 例は TOF が 0 であったが、その全例が試験期間の他の 1 時点以上で TOF カウントが 1 以上になっていた。回復時間中央値はベクロニウムで 123 分（IQR：80～480）、cisatracurium で 52 分（35～73）であった。（ｐ＝0.001、95% CI : 24.1～305.1）。回復時間と NMB 薬の注入時間（Fig 2）、年齢、性別、注入速度平均値、総投与量の間に関連性は認められなかった。ベクロニウム投与の 6 例は回復時間が 6 時間を超え（p=0.0498、95% CI : 1.1～64.3%）、そのうち 1 例は回復に 27 時間かかった（p=0.73）。この 1 例は頭部外傷の男児であり、腎機能障害はなかった。

Fig. 2 The duration of neuromuscular blocking (*NMB*) drug infusion (hours) is compared to the neuromuscular recovery time (minutes) denoted as the time to achieve a train-of-four ratio greater or equal to 70% for cisatracurium (*n*=19) and vecuronium children (*n*=18)



まとめ：PICU における cisatracurium 注入は、ベクロニウムに比べ回復が有意に速やかであることを特徴とし、しかも NMB が遷延することがなかった。神経筋単収縮モニタリングは NMB 薬の用量調節の助けにはなるが、特に月齢 18 ヵ月未満の乳幼児では信頼性がないことがあり、ベクロニウム投与例で回復の遅延を排除するには十分でなかった。

＜日本における臨床試験等※＞
１）　なし

（２）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

（１）「無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」の項で記載した検索式により抽出された文献中、Peer-reviewed journal の総説又はメタ・アナリシス等の報告として 4 件が抽出された。
以下にその各々について概要を示す。

１）Postoperative Residual Paralysi. [Andrade 2012] （企業-19）

目的：術後遺残麻痺（PORP）の発現率、診断法、合併症及び予防について検討する目的で、PubMed データベースを検索して比較的優れた方法デザインの論文を抽出したのち、それらの内容を批判的に吟味してエビデンスレベルを判定した。

【推奨グレード及びエビデンスレベル】

A）整合性が優れた実験的又は観察的研究
B）整合性が劣る実験的又は観察的研究
C）症例報告（非比較試験）
D）コンセンサス、生理学的研究又は動物モデルに基づいた批判的吟味を経ない見解

術後遺残麻痺の発現率を左右する要因

Cisatracurium 及びロクロニウムを反復投与後の PORP の発現率及び持続時間を比較した結果、手術終了時点での PORP の発現率がロクロニウム投与（44%）では cisatracurium 投与（57%）に比べ有意に低いことが明らかになった。しかし、NMB の最終投与から T4/T1 比が<0.9 になるまでの時間はロクロニウムのほうが有意に長い(B)。外科手技終了 5 分後に測定した T4/T1 比は cisatracurium に比べロクロニウムで有意に高かったが、10 分後になるとこの 2 種の NMB で T4/T1 比にもはや有意差は認められなかった(A)。

最終的な推奨

PORP の発現頻度は高く、有害事象を伴って術後の罹患や死亡を増加させるおそれがある。加速度感知型筋弛緩モニター等を利用した定量的検査法による神経筋遮断のモニタリングが推奨される。抗コリンエステラーゼ阻害薬による神経筋遮断の薬理学的拮抗には副作用がある。したがって、ロクロニウム又はベクロニウムにより誘発した神経筋遮断の拮抗には、スガマデクスの利用を推奨する。

２）Current Therapeutic Uses, Pharmacology, and Clinical Considerations of

Neuromuscular Blocking Agents for Critically Ill Adults. [Warr 2011]（企業-20）

文献検索

MEDLINE（1975 年～2011 年 5 月）、EMBASE（1980 年～2011 年 5 月）、Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature（1981 年～2011 年 5 月）の文献をコンピュータにより検索し、ALI/ARDS、喘息発作重積状態、ICP 亢進、低体温療法の管理目的での NMBA 使用について評価した観察研究及び介入研究を特定した。

cisatracurium の早期使用を評価した試験の幾つかで、酸素供給の改善、炎症反応の低減、調整後 90 日生存率の上昇が認められていた 15,19,20。Gainnier らは、PEEP 5 cm H2O 以上で PaO2/FiO2 比が 150 mmHg 未満の重度 ARDS で低 1 回換気量及び深い鎮静で管理している患者 56 例を対象とした試験を実施した。Cisatracurium を早期に 48 時間にわたり投与した患者では、120 時間の試験期間を通じて酸素供給に顕著かつ持続的な改善が認められ、ICU 死亡率が低下する傾向があった。

重度 ARDS 患者 340 例を対象とした手順に則ったクラーレ化に関する多施設共同、無作為化、二重盲検、追跡調査試験（ACURASYS 試験）では、四連刺激（TOF）目標値 0/4 を維持するよう早期に cisatracurium を開始して 48 時間投与する同様の介入法について評価した。Cisatracurium 投与例では従来型の治療例に比べ調整後 90 日生存率が高く、人工呼吸なしの日数及び臓器機能障害がない日数が多く、圧外傷は少ない一方で、副作用が増えることもなかった。

ARDS 患者 36 例を対象に肺保護戦略を利用した換気について検討した試験で、cisatracurium 投与例ではプラセボ投与例に比べ肺及び全身の炎症性サイトカイン濃度が低いことが明らかにされている。

薬剤の選択及び用法・用量

試験結果は ALI/ARDS 患者への cisatracurium 投与を支持するものとなっているが、その他の救命治療の適応症で、どの NMBA を特に選択すべきかの参考になるデータはあまりない。したがって薬剤を選択する際には、用途又は適応症（ARDS 等）、希望する効果持続時間、患者の特性（併発疾患、臓器不全等）、製剤の利用可能性、費用といった側面を考慮に入れるべきである 2。

Atracurium 及び cisatracurium は、薬物が蓄積して神経筋遮断が持続するリスクが比較的低いため、臓器不全を有するきわめて重症の患者では好ましいことがある。これらの薬剤はエステル加水分解及び Hofmann 消失（正常な pH 及び体温で生じる非酵素的分解）を受けるので、その排泄は腎機能及び肝機能に無関係である。しかし、atracurium の Hofmann 消失により生成される神経興奮性代謝物 laudanosine は、臓器不全のある患者で蓄積することがあり、発作を伴いうる（動物実験で報告されており、ヒトでも 1 件報告されている）。

Atracurium は用量依存的にヒスタミン遊離及び低血圧を誘発するので、その異性体である cisatracurium のほうが好まれることが多い。

モニタリング及び合併症

TOF モニタリングが臨床転帰及び費用に及ぼす効果を評価した前向き臨床試験が 3 試験あった。ベクロニウム投与時に TOF モニタリングを利用すると、麻痺遷延（薬理パラメータから予測されるよりも回復が 50～100%遅延と定義）の発現が減るという点で有益であることが明らかになっている。Atracurium や cisatracurium の投与時にはこのような効果が認められないが、これらの薬剤の消失をより予測しやすいことがその理由とも思われる。

Table 2. Comparison of Nondepolarizing NMBAs[2,31-33,a]

Parameter	Aminosteroidal Agents			Benzylisoquinolinium Agents	
	Pancuronium	Vecuronium	Rocuronium	Atracurium	Cisatracurium
Bolus dosing[b]	0.05-0.1 mg/kg	0.08-0.1 mg/kg	0.6-1 mg/kg	0.4-0.5 mg/kg	0.1-0.2 mg/kg
Continuous infusion dosing	0.8-1.7 µg/kg/min	0.8-1.7 µg/kg/min	8-12 µg/kg/min	5-20 µg/kg/min	3 µg/kg/min (initial rate); 1-2 µg/kg/min (maintenance rate)
Time to maximal blockade (min)	2-3	3-4	1-2	3-5	2-3
Duration[c] (min)	90-100	35-45	30	25-35	45-60
Elimination (%)	45-70 Renal; 10-15 hepatic	50 Renal; 35-50 hepatic	33 Renal; <75 hepatic	5-10 Renal; Hofmann elimination	Hofmann elimination
Active metabolites	3-OH and 17-OH pancuronium	3-Desacetylvecuronium	None	None (toxic metabolite: laudanosine)	None
Histamine release	No	No	No	Yes (dose-dependent)	No
Vagal blockade	Yes	No	At higher doses	No	No
Prolonged blockade	Yes	Yes	No	Rare	Rare

NMBAs = neuromuscular blocking agents.
[a]Mivacurium and doxacurium have been discontinued; vecuronium is not available in Canada.
[b]Ideal body weight.
[c]Time to recovery to 25% of control.

３） Neuromuscular blocking agents for electroconvulsive therapy: a systematic review. [Mirzakhani 2012]（企業-21）

ECT（電気痙攣療法）施行時における筋弛緩薬の使用に関するシステマティックレビュー。

Cisatracurium 0.05mg/kg 投与後の 90%神経筋遮断作用発現までの時間は約 4.5 分で、最大（100%）神経筋遮断作用発現の到達には 7 分を要した。投与量の増加により最大神経筋遮断作用発現までの時間は短縮するが、結果として作用時間の延長を生じ、多忙な ECT 施行時には通常好ましくない。

腎または肝機能と独立した確実な代謝により薬物体内動態は改善されているものの、これまでに cisatracurium を用いた ECT の臨床報告はない。

一方、適切な投与量のロクロニウムは作用発現時間がスキサメトニウムに比べてわずかに遅いのみであり、ECT におけるスキサメトニウムの適切な代替となる。

迅速な作用発現及び作用時間の短さという点においてスキサメトニウムは今もECT に対する筋弛緩薬として選択される。しかし、重大な併存疾患によってはスキサメトニウムの使用を避けた麻酔レジメンが用いられる。非脱分極性筋弛緩薬はスキサメトニウムが禁忌の場合には有効である。スガマデクスはvecronium 及びロクロニウム投与後の神経筋遮断作用を速やかでかつ確実に拮抗することから、ステロイド系筋弛緩薬との併用により、ECT 施行時のスキサメトニウムに対する魅力的な代替手段となりうる。

４）Continuous-Infusion Neuromuscular Blocking Agents in Critically Ill Neonates and Children. [Johnson 2011]（企業-22）

危篤状態にある幼児又は小児に対する筋弛緩薬の選択肢を調査する目的で、24時間を超える筋弛緩薬の長時間持続注入に関する文献調査を実施した。調査はMEDLINE（1950 年~2010 年 8 月）、EMBASE（1988 年~2010 年 8 月）、International Pharmaceutical Abstracts（1970 年~2010 年 8 月）、及びCochrane Library（1996 年~2010 年 8 月)に基づいて文献検索を行い、抽出された合計 13 報 208 例の幼児又は小児に関する解析を実施した。
一部の患者集団では投与量の調整又は使用する薬剤を選択する必要があると考えられる。Pancronium は迷走神経に対する作用から、心血管障害又は血流不安定性の先天性心臓欠損を有する小児に対する使用を避けるべきである。腎・肝臓障害を有する患児に対しては、選択される筋弛緩薬及びその活性代謝物の薬物体内動態に基づいて用量調節を行うべきである。Cisatracurium 及びatracurium は肝酵素又は肝機能に依存しない Hofmann elimination によって分解されるため、腎・肝臓障害を有する患者にも用量調節することなく使用できる。ただし、Hofmann elimination は pH 及び温度に依存して分解プロセスが進むため、低体温又は体温調節機能変化、及び/又はアシドーシス（敗血性ショックなど）のみられる患児では、薬剤の分解が進まないことがある。その他の筋弛緩薬も器官障害のある患者に対して使用することは可能であるが、臨床医は可能な限り投与量を最小限に留め、頻繁にモニターを行い、それらの薬剤の蓄積を制限すべきである。
文献において推奨される各筋弛緩薬の静脈内投与濃度は Table 2 に示す通りであり、記載されている薬剤濃度が使用されるべきである。しかしながら多くの危篤状態にある新生児、幼児及び小児では体液過剰がみられることから、更に高い濃度が必要となる場合がある。
筋弛緩薬の選択に当たっては、臨床医は患児の臨床状態（腎心肝機能）、副作用、及び薬物体内動態に注意を払うべきである。Cisatracurium、atracurium 及びvecronium については小児に対する筋弛緩薬の持続注入に関して多くのエビデンスが示されている。

Table 1. Summary of Clinical Trials of Continuous Infusions of Neuromuscular Blocking Agents in Infants and Children

Study Design	Age Range	Initial Dose	Dose Range	Duration of Treatment
Pancuronium				
Prospective, open-label, dose-finding (n=25)[12]	3 mo–17 yrs	0.1-mg/kg bolus, then 0.05 mg/kg/hr	0.03–0.22 mg/kg/hr (mean ± SD 0.07 ± 0.03 mg/kg/hr)	37–192 hrs (mean ± SD 71.9 ± 51.3 hrs)
Vecuronium				
Prospective (n=15)[15]	Neonates (n=4): 1–17 days Infants and children (n=11): 2–137 mo	0.1-mg/kg bolus then 0.1 mg/kg/hr	Neonates: 0.07–0.18 mg/kg/hr (mean ± SD 0.11 ± 0.05 mg/kg/hr) Infants and children: 0.1–0.27 mg/kg/hr (mean ± SD 0.14 ± 0.05 mg/kg/hr)	Neonates: 9.5–64.5 hrs (mean ± SD 36.8 ± 24.3 hrs) Infants and children: 13–179 hrs (mean ± SD 51.2 ± 51.6 hrs)
Prospective, dose-finding (n=30)[16]	Infants (n=12): IQR 2–5 mo Children (n=18): IQR 2–10 yrs	Age < 1 yr: 0.02–0.04 mg/kg/hr 1–10 yrs: 0.1 mg/kg/hr > 10 yrs: 0.07 mg/kg/hr	0.02–0.147 mg/kg/hr	6–187 hrs (median 64.5 hrs, IQR 30–81.5 hrs)
Case series (n=2)[17]	Patient 1: 2 mo Patient 2: 4 yrs	0.1 mg/kg/hr	0.1 mg/kg/hr	Patient 1: 26 days Patient 2: 4 days
Rocuronium				
Prospective, open-label, dose-finding (n=20)[18]	2 mo–16 yrs	0.6-mg/kg bolus, then 0.6 mg/kg/hr[a]	0.3–0.22 mg/kg/hr (mean ± SD 0.95 ± 0.4 mg/kg/hr)	26–172 hrs (mean ± SD 74.6 ± 41.2 hrs)
Atracurium				
Case report (n=1)[19]	6 mo	0.7 mg/kg/hr	0.7–1.8 mg/kg/hr	7 days
Prospective, dose-finding (n=12)[20]	2–15 yrs	0.5 mg/kg/hr	Mean ± SEM 1.6 ± 0.08 mg/kg/hr	36–284 hrs (mean 98 hrs)
Prospective (n=20)[21]	1 mo–13 yrs	0.5-mg/kg bolus, then 0.3 mg/kg/hr	0.44–2.4 mg/kg/hr (mean ± SEM 1.41 ± 0.071 mg/kg/hr)	10–163 hrs (mean ± SEM 55.7 ± 6.16 hrs)
Cisatracurium				
Prospective, dose-finding (n=15)[22]	10 mo–11 yrs	200-µg/kg bolus, then 3 µg/kg/min	1.4–22.7 µg/kg/min	18–224 hrs
Case report (n=1)[23]	7 mo	100-µg/kg bolus, then 3 µg/kg/min	2.8–22.3 µg/kg/min	40 days
Prospective, open-label, dose-finding (n=11)[24]	0–2 yrs	100-µg/kg bolus, then 2 µg/kg/min	2–16 µg/kg/min (mean ± SD 5.36 ± 3.0 µg/kg/min)	14–122 hrs (mean ± SD 64.5 ± 36 hrs)
Comparison trials				
Prospective, randomized, double-blind (n=19)[25]	2–163 days	Cisatracurium (n=10): 1 µg/kg/min Vecuronium (n=9) 0.06 mg/kg/hr	0.75–11.5 µg/kg/min (mean 2.8 µg/kg/min) 0.03–0.18 mg/kg/hr (mean 0.066 mg/kg/hr)	25–157 hrs (median 64.5 hrs) 15–55 hrs (median 46 hrs)
Prospective, randomized, double-blind (n=37)[26]	3 mo–16 yrs	Cisatracurium (n=19): 4 µg/kg/min[b] Vecuronium (n=18): 0.24 mg/kg/hr[b]	4–10 µg/kg/min (mean ± SD 3.9 ± 1.3 µg/kg/min) 0.24–0.6 mg/kg/hr (mean ± SD 0.16 ± 0.08 mg/kg/hr)	IQR 23–88 hrs (median 63 hrs) IQR 27–72 hrs (median 40 hrs)

SD = standard deviation; IQR = interquartile range; SEM = standard error of the mean; ICU = intensive care unit.
[a]Patients already receiving another neuromuscular blocking agent and having no twitch began to receive the continuous infusion at the first twitch without a bolus dose. All other patients received a bolus, then began the continuous infusion.
[b]Bolus dose of 100 µg/kg of cisatracurium or 0.1 mg/kg of vecuronium was administered if clinically indicated.

Table 2. Summary of Neuromuscular Blocking Agents Administered as Continuous Infusions in Infants and Children

Parameter	Pancuronium	Vecuronium	Atracurium	Cisatracurium	Rocuronium
Chemical classification	Long-acting aminosteroid	Intermediate-acting aminosteroid	Intermediate-acting benzylisoquinolinium	Intermediate-acting benzylisoquinolinium	Intermediate-acting aminosteroid
Active metabolite (% activity of parent compound)	3-hydroxypancuronium (33–50%)	3-desacetylvecuronium (50–70%)	None[a]	None[a]	17-desacetylrocuronium (5–10%)
Need for dosage adjustment					
Hepatic	Yes	Yes	None	None	Yes
Renal	Yes	None	None	None	None
Bolus dose	0.1 mg/kg	0.1 mg/kg[b]	0.5 mg/kg[b]	100–200 μg/kg	0.6 mg/kg
Initial Dose	0.05 mg/kg/hr	0.02–0.24 mg/kg/hr	0.3–0.7 mg/kg/hr	1–4 μg/kg/min	0.6 mg/kg/hr
Dose range	0.03–0.22 mg/kg/hr	0.02–0.6 mg/kg/hr	0.44–2.4 mg/kg/hr	0.75–22.7 μg/kg/min	0.3–2.2 mg/kg/hr
Time to recovery after drug discontinuation	25–75 min	20–435 min[c]	8–56 min	0–106.8 min	24–44 min
Recommended intravenous concentrations[35, 36]	0.01–0.8 mg/ml	0.1–1 mg/ml	0.2–0.5 mg/ml	0.1–0.4 mg/ml	0.5–1 mg/ml
Alternate concentration[37–39, d, e]	1 or 2 mg/ml	2 mg/ml	Not available	1, 5, or 10 mg/ml	5 mg/ml
Cost[f]	$0.96	$1.28–9.72	$5.20–12.13	$14.60–58.24	$6.70

[a]Both atracurium and cisatracurium can result in accumulation of laudanosine, resulting in the theoretical risk of seizures (atracurium > cisatracurium).[25, 26, 31]
[b]Patients received a bolus dose in only one of three published clinical reports each for vecuronium[15] and atracurium.[21]
[c]In one case series, two patients had prolonged paralysis (3–15 days).[17]
[d]These concentrations were used in fluid-restricted, critically ill children.
[e]Data were also from anecdotal experience.
[f]The estimated cost is based on a 10-kg patient receiving the lowest initial starting dose for the drug based on published reports from Table 1. Pricing was based on our institution's cost; this may vary based on institution-specific pricing.

（３）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

１)Miller's Anethesia 7th Edition（企業-23）

当該教科書においては、日本小児救急医学会が要望された効能・効果に対し、欧米において使用されている薬剤名が列記されているだけで、標準的療法として位置付けられた薬剤名の記述はない(企業-23, p859-911) 。

(Table29-6 and 29-7 の抜粋)

Table 29-6 Guide to Nondepolarizing Relaxant Dosage (mg/kg) with Different Anesthetic Techniques*

	ED_{95} under N_2O/O_2	Dose for Intubation	Supplemental Dose after Intubation	Dosage for Relaxation	
				N_2O	Anesthetic Vapors†
Long-Acting					
Pancuronium	0.07	0.08-0.12	0.02	0.05	0.03
d-Tubocurarine	0.5	0.5-0.6	0.1	0.3	0.15
Intermediate-Acting					
Vecuronium	0.05	0.1-0.2	0.02	0.05	0.03
Atracurium	0.23	0.5-0.6	0.1	0.3	0.15
Cisatracurium	0.05	0.15-0.2	0.02	0.05	0.04
Rocuronium	0.3	0.6-1.0	0.1	0.3	0.15
Short-Acting					
Mivacurium	0.08	0.2-0.25	0.05	0.1	0.08
Continuous Infusion Dosage (μg/kg/min) Required to Maintain 90%-95% Twitch Inhibition under N_2O/O_2 with Intravenous Agents					
Mivacurium	3-15				
Atracurium	4-12				
Cisatracurium	1-2				
Vecuronium	0.8-1.0				
Rocuronium	9-12				

*The suggested dosages provide good intubating conditions under light anesthesia. Satisfactory abdominal relaxation may be achieved at the dosages listed after intubation without a relaxant or with succinylcholine. This table is intended as a general guide to dosage. Individual relaxant requirements should be confirmed with a peripheral nerve stimulator.

†The potentiation of nondepolarizing relaxants by different anesthetic vapors has been reported to vary 20% to 50%. Recent data suggest, however, that this variation may be much less, particularly in the case of intermediate- and short-acting relaxants. Therefore, for the sake of simplicity, this table assumes a potentiation of 40% in the case of all volatile anesthetics.

Table 29-7 Pharmacodynamic Effects of Succinylcholine and Nondepolarizing Neuromuscular Blockers

	Anesthesia	Intubating Dose (mg/kg)	Approximate ED_{95} Multiples	Maximum Block (%)	Time to Maximum Block (min)	Clinical Duration* (min)	Reference
Succinylcholine	Narcotic or halothane	0.5	1.7	100	—	6.7	144
Succinylcholine	Desflurane	0.6	2	100	1.4	7.6	145
Succinylcholine	Narcotic or halothane	1.0	2	100	—	11.3	144
Succinylcholine	Desflurane	1.0	3	100	1.2	9.3	145
Succinylcholine	Narcotic	1.0	3	—	1.1	8	146
Succinylcholine	Narcotic	1.0	3	—	1.1	9	147
Succinylcholine	Isoflurane	1.0	3	100	0.8	9	148
Steroidal Compounds							
Rocuronium	Narcotic	0.6	2	100	1.7	36	149
Rocuronium	Isoflurane	0.6	2	100	1.5	37	148
Rocuronium	Isoflurane	0.9	3	100	1.3	53	148
Rocuronium	Isoflurane	1.2	4	100	0.9	73	148
Vecuronium	Isoflurane	0.1	2	100	2.4	41	148
Vecuronium	Narcotic	0.1	2	100	2.4	44	150
Pancuronium	Narcotic	0.08	1.3	100	2.9	86	151
Pancuronium	Narcotic	0.1	1.7	99	4	100	152
Benzylisoquinolinium Compounds							
Mivacurium	Narcotic	0.15	2	100	3.3	16.8	9
Mivacurium	Narcotic	0.15	2	100	3	14.5	149
Mivacurium	Halothane	0.15	2	100	2.8	18.6	153
Mivacurium	Narcotic	0.2	2.6	100	2.5	19.7	9
Mivacurium	Narcotic	0.25	3.3	100	2.3	20.3	9
Mivacurium	Narcotic	0.25	3.3	—	2.1	21	147
Atracurium	Narcotic	0.5	2	100	3.2	46	11
Cisatracurium	Narcotic	0.1	2	99	7.7	46	154
Cisatracurium	Narcotic	0.1	2	100	5.2	45	11
Cisatracurium	Narcotic	0.2	4	100	2.7	68	11
Cisatracurium	Narcotic	0.4	8	100	1.9	91	11
d-Tubocurarine	Narcotic	0.6	1.2	97	5.7	81	152

For atracurium and mivacurium, slower injection (30 seconds) is recommended to minimize circulatory effects.

*Time from injection of the intubating dose to recovery of twitch to 25% of control.

筋弛緩の効果発現が速いことは迅速な気道確保の必要条件の１つである

が、「最も力価の高い薬物であるシスアトラクリウムの効果発現が最も遅く、最も力価の低いロクロニウムとラバクロニウムは最も効果発現が速い(Figure29-18)」と記述されている(企業 23, p876)。

（p876 の抜粋）

The times to 95% blockade at the adductor pollicis after administration of the ED_{95} dose of succinylcholine, rocuronium, vecuronium, atracurium, mivacurium, and cisatracurium are shown in Figure 29-18.[117,155,157] This illustration shows that the most potent compound, cisatracurium, has the slowest onset and that the least potent compound, rocuronium, has the most rapid onset.[117,155,157] Bevan[159] also proposed that rapid plasma clearance is associated with a rapid onset of action. The fast onset of succinylcholine's action is related to its rapid metabolism and plasma clearance.

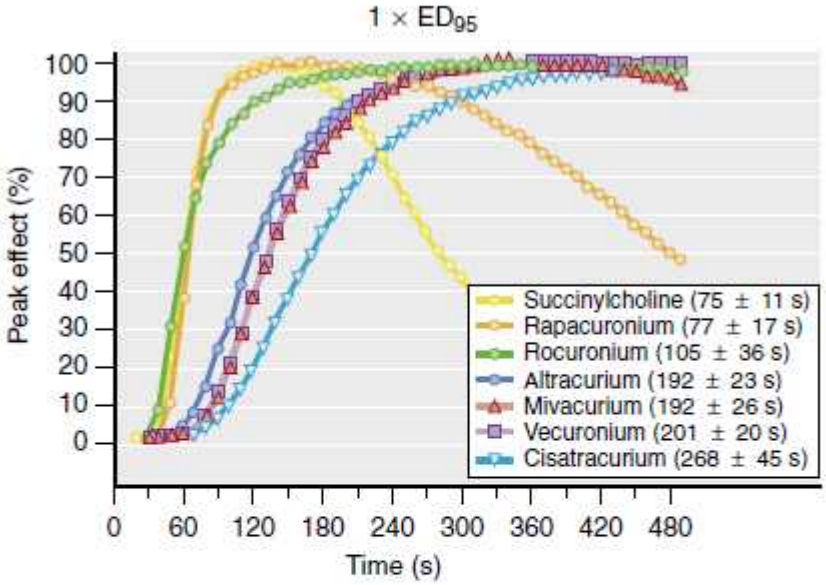


Figure 29-18 Percentages of peak effect after an ED_{95} of succinylcholine, rocuronium, rapacuronium, vecuronium, atracurium, mivacurium, and cisatracurium at the adductor pollicis muscle. Times (mean ± SD) in seconds to 95% of peak effect are shown in parentheses. *(Data from Kopman AF, Klewicka MM, Ghori K, et al: Dose-response and onset/offset characteristics of rapacuronium. Anesthesiology 93:1017-1021, 2000; Kopman AF, Klewicka MM, Kopman DJ, Neuman GG: Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate, short, and ultrashort duration. Anesthesiology 90:425-431, 1999; and Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG: Molar potency is not predictive of the speed of onset of atracurium. Anesth Analg 89:1046-1049, 1999.)*

➢ アナフィラキシーについて

日本小児救急医学会の要望書には「筋弛緩薬のアナフィラキシーとしては、rocuronium や vecuronium は比較的高いことが報告されているが、cisatracurium

での報告は皆無である。さらに cisatracurium は、rocuronium や vecuronium との cross-reactivity が低率である（文献 11）。」と記述されている。

「cisatracurium での報告は皆無である。」との記述に関しては、引用している文献 11 における原文では「pancuronium、cisatracurium でのアナフィラキシーの報告は皆無である。しかしながら、それぞれの薬剤を使用した患者が少ないため、この結果の精度を下げており、アナフィラキシーの発現率の 95%信頼区間の上限は、それぞれ 33/100000, 17/100000 である。」と記載されており、アナフィラキシーの発現率の 95%信頼区間を鑑みた場合、必ずしも cisatracurium がアナフィラキシーの発現において皆無とは言えない。

（p982-983 の抜粋）

Rocuronium had the highest rate of anaphylaxis, at 8.0 episodes per 100 000 administrations over the 10 yr period (95% CI 5.8–11/100 000; see Fig. 2). This was greater than the rate of vecuronium anaphylaxis at 2.8 per 100 000 administrations (95% CI 1.3–5.3/100 000). This difference was statistically significant when considered over the 10 yr period (P=0.0013), or when limited to the 5 yr for which sales data are available (9.2 *vs* 3.1/100 000; P=0.01). The next most frequently administered NMBD, atracurium, had a rate of 4.01 per 100 000 (95% CI 1.6–8.3/100 000). No cases of pancuronium or cisatracurium anaphylaxis were diagnosed. However, the small number of patients exposed to each of these drugs reduces the precision of this result, and the upper limit of the 95% CIs for rates of anaphylaxis is 33/100 000 and 17/100 000, respectively.

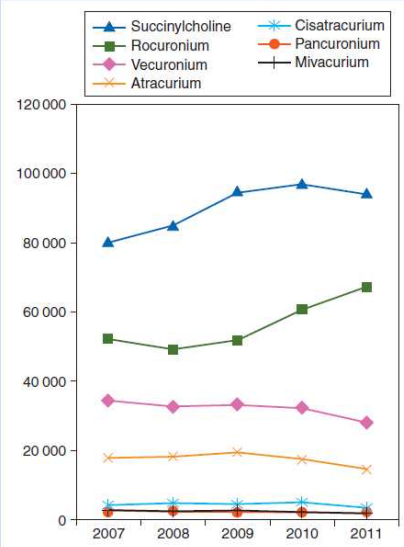


Fig 1 Market share of NMBDs sold annually in Western Australia 2007–2011. Units are number of ED_{95} doses for a hypothetical 70 kg patient sold.

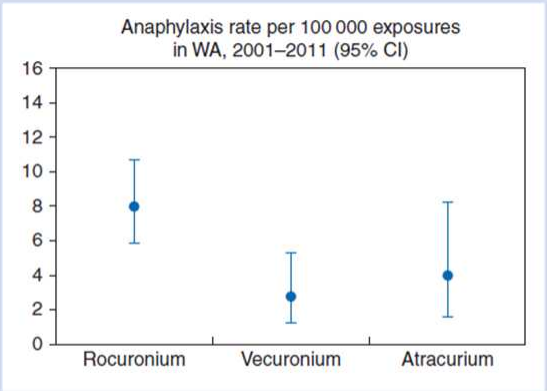


Fig 2 Point estimate of anaphylaxis rate per 100 000 exposures, with 95% CIs.

これに関連し、当該教科書においては、「すべての筋弛緩薬はヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼの非競合阻害を起こす。しかし、0.1～0.2mg/kg でこの作用を示すベクロニウムを除き、阻害に必要な濃度は臨床使用濃度よりはるかに高い。ベクロニウム投与後の患者でときにみられる高度な気管支痙攣発生の原因は、この酵素の阻害である可能性がある。」と記述されている(p884)。

(p884 の抜粋)

All neuromuscular blocking drugs can cause noncompetitive inhibition of histamine-*N*-methyltransferase, but the concentrations required for such inhibition far exceed those that would be used clinically, except in the case of vecuronium, with which the effect becomes manifested at 0.1 to 0.2 mg/kg.[245] This could explain the occurrence of occasional severe bronchospasm in patients after receiving vecuronium.[246]

➢ 重症呼吸窮迫症候群の患者について

日本小児救急医学会の要望書には「近年、重症呼吸窮迫症候群の患者に対して、筋弛緩薬、特に cisatracurium の投与が有効であるという報告が散見され、いくつかのガイドラインでも推奨されつつある（文献 9, 文献 10)。治療困難な重症呼吸不全患者の人工呼吸の補助薬として有用である可能性が高い。」と記述されている。

文献 9、文献 10 は、ARDS 患者に対する筋弛緩薬の評価の記述があるだけで、cisatracurium が ARDS 患者に対し rocuronium や vecuronium に比べて明らかに優れているという報告ではない。

当該教科書においては、ARDS 患者に対する筋弛緩薬の評価の記述はない。

２）学会から提供された教科書

1） Davis PJ, et al. Chapter 7 Pharmacology of Pediatric Anesthesia. In Davis PJ, Cladis FP, Motoyama EK Eds. Smith's Anesthesia for Infants and Children, Eighth ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2011, pp. 179-261. （文献 5）（小児麻酔の一般的な教科書）

2） Zuppa AF, Barrett JS. Chapter 20 Pharmacology. In Nichols DG Eds. Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care, 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. 2008, pp. 266-282. （文献 6）（小児集中治療の一般的な教科書）

3） Sarnaik AP, Mastropietro C. 65.1 Mechanical Ventilation. In Kliegman, Stanton, St. Gene, Schor, Behrman Eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA, 2011, pp. 321-329. （文献 7）（小児科の一般的な教科書）

いずれの教科書においても、日本小児救急医学会が要望された効能・効果に対し、欧米において使用されている薬剤名が列記されているだけで、標準的療法として位置付けられた薬剤名の記述はない。

＜日本における教科書等＞
該当なし

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞
　学会から提供されたガイドライン

1） Playfor S et al. Consensus guidelines for sustained neuromuscular blockade in critically ill children. Pediatric Anesthesia 17(9): 881-887, 2007. （文献 8）

当該ガイドラインでは、多くの危篤状態にある小児患者に対し Atracurium 又は Vecuronium の持続投与が推奨されている。

（p886 の抜粋）

Comparative studies

There are no prospective, randomized, controlled trials demonstrating a long-term advantage to administering sustained neuromuscular blockade to critically ill children, and similarly no trials demonstrating an advantage of one particular agent over any other in this clinical setting. Vernon and Witte have demonstrated that sustained neuromuscular blockade reduced oxygen consumption and energy expenditure in critically ill children, but concluded that this effect is of only modest magnitude in patients who were already sedated (18).

Recommendations

Atracurium or vecuronium given by continuous infusion are the recommended agents for the majority of critically ill children requiring neuromuscular blockade. Intermittent doses of pancuronium may be considered. (Grade of recommendation = D)

＜日本におけるガイドライン等＞
　日本麻酔科学会は日本小児救急医学会が要望された効能･効果に対する既存の療法を「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版」（企業-24）において公表している。

（麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版の抜粋）

X 小児麻酔薬 ★

ロクロニウム臭化物 rocuronium bromide （別名：臭化ロクロニウム）

●Ⅵ 筋弛緩薬・拮抗薬および輸液 の「ロクロニウム臭化物」の頁へ
●Ⅸ 産科麻酔薬 の「ロクロニウム臭化物」の頁へ

2）適　応

代謝産物に筋弛緩活性がないため，持続注入により一定レベルの筋弛緩状態を維持するのに適している．

（1）麻酔時の筋弛緩

（2）気管挿管時の筋弛緩

3）使用法

（1）投与量◆小児においては，年齢によって使用量が異なることが報告されている[8~10]．

①気管挿管用量として 0.6 mg/kg を投与した場合（ハロタン麻酔下）

	作用発現時間	
	90%ブロック	100%ブロック
1 歳未満	37 sec	64 sec
1～5 歳	48 sec	78 sec

②気管挿管用量として 0.3 mg/kg を投与した場合（ハロタン麻酔下）

	作用発現時間
6 カ月未満	47 sec
6 カ月～2 歳	83 sec
2 歳以上	94 sec

③回復時間（0.3 mg/kg を投与した場合，ハロタン麻酔下）

	回復時間
6 カ月未満	26.1 min
2 歳以上	13.7 min

④挿管に必要な用量と ED_{95} や 90%ブロックを得るまでの時間とは異なるという見解や，導入，維持に使用する麻酔薬（吸入麻酔薬もしくは静脈麻酔薬）によって作用発現，回復時間に相違が生じるという点に注目すべきである．

⑤挿管時の投与用量が多いほど，回復に時間がかかり，特に新生児，乳児では，小児に比しその作用時間は長いが，2 歳以上の小児では成人と比べ回復時間が早いとされている[11,12]．

⑥上記の①～③の結果は，ハロタン麻酔下での報告であり，セボフルラン麻酔下，プロポフォール，レミフェンタニル麻酔下では，それぞれ 0.29 mg/kg，0.3 mg/kg で挿管良好であると報告されている[13,14]．

（2）持続投与法

①成人における報告[4]ではロクロニウム持続投与量は，挿管用量 0.6 mg/kg か 0.9 mg/kg かによって持続開始用量に差が生じるが，開始 60～90 分後にかけて一定の投与速度になり，セボフルラン麻酔下では平均 3.4 μg/kg/min であり，プロポフォール麻酔下では平均 7.4 μg/kg/min であるとされている．

②小児と成人を対象に，ロクロニウム TCI を 1000 ng/mL，1300 ng/mL，1600 ng/mL の 3 段階で行った報告[15]によると，同じ濃度では，小児（2 歳以上）群で最も効果が小さく回復も速かったとされている．

③小児では年齢によって異なるため，気管挿管用量や，維持追加量に留意する必要があり，維持血中濃度や回復時間に対してのエビデンスが乏しく，現時点では小児に，特に乳幼児における持続投与法は推奨されない．

（3）投与経路◆投与経路は静注のみである．生理食塩水，20%糖液による希釈が可能である．静脈麻酔薬のチアミラール，チオペンタールやフロセミドなどの塩基性薬物と混合すると沈殿を生じるので，注入時に混合しない．他に注入時に混合しないようにするべき薬物として，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，デキサメタゾン，ドパミン塩酸塩，パンコマイシンが挙げられている．

X 小児麻酔薬 ★

ベクロニウム臭化物 vecuronium bromide （別名：臭化ベクロニウム）

●Ⅵ 筋弛緩薬・拮抗薬 の「ベクロニウム臭化物」の頁へ
●Ⅸ 産科麻酔薬 の「ベクロニウム臭化物」の頁へ

2) 適　応

(1) 麻酔時の筋弛緩，気管挿管時の筋弛緩

ベクロニウムの使用目的は，気管挿管を容易にすることと，手術中の体動を予防すること，および，外科的処置を容易にすることの3つである．そして，手術終了時には患児が自発呼吸を必要とされる前に神経筋接合部の働きが完全に回復していることが必須である．

3) 使用法

(1) 用 量

①亜酸化窒素とオピオイドを使用した全身麻酔時にて ED_{95} に必要なベクロニウムの投与量（平均値±標準偏差）は，乳児では 47±10 μg/kg，小児（1～10 歳）では 81±12 μg/kg，成人では 43 μg/kg であった[6,7]．また，神経筋接合部を 50%遮断するためのベクロニウムの血漿濃度は，それぞれ，57±18 ng/mL，110±28 ng/mL，94±34 ng/mL であった[8]．

②ベクロニウムの初期投与量は 100 μg/kg である．これは，小児（1～10 歳）にのみ適応されるべきで，新生児・乳児では 70 μg/kg に減量すべきである．効果発現時間は，ハロタン麻酔時に 70 μg/kg 投与した場合，乳児では 1.5±0.6 分で，学童では 2.4±1.4 分であった[9]．これはスキサメトニウムの 2 倍の時間である．

③ベクロニウムの維持量は，小児（154 μg/kg/hr）に比較して，新生児・乳児ではその 40%（62 μg/kg/hr），学童では 60%（89 μg/kg/hr）の投与量でよい[10]．それぞれのばらつきは，年齢に無関係に 26%であったが，最小必要量は 37 μg/kg/hr で，最大投与量は 270 μg/kg/hr であったことから，症例ごとに維持量を予測することは困難である．また，ハロタンやイソフルランは維持投与量をそれぞれ 25%，40%減少させる[11]．小児にベクロニウムを 100 μg/kg 投与したあと，最初の追加投与は通常 20 分以内に必要となる．初期量の 1/3 を追加投与した場合，その後 10～15 分間隔で追加投与を必要とする．一方，新生児と乳児では，初期投与量として 70 μg/kg 投与後，30～40 分後に追加投与が必要になり，1/3 を追加投与するとその後，20～30 分間隔で追加投与を必要とする[12]．吸入麻酔薬を使用しているならば，投与量はもっと少なくて済む．

(2) その他

①ベクロニウムは乳児に投与すると，その回復に，小児に投与した場合の 2 倍の時間が必要である．それは，作用時間も回復時間も長いからである．ベクロニウムは，小児では短時間作用性の早期回復の薬物であるが，新生児・乳児では長期作用性で回復に時間を要する薬物である．

②ベクロニウムの分布容量は乳児では大きく（357±70 mL/kg），小児では小さい（204±116 mL/kg）．一方，血漿クリアランスには差がない（それぞれ 5.6±1.0 mL/kg/min，5.9±2.4 mL/kg/min）[8]．ゆえに，ベクロニウムの有効時間は乳児期で 66 分，小児期（1～10 歳）では 34 分である．

③心筋は洞細胞の調律に従って収縮するので，直接ベクロニウムがこれを阻害することはない．しかし，アセチルコリンは副交感神経の伝達物質でもあるため，この濃度が高くなると副交感神経優位の状態を惹起するので，ネオスチグミン等のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬によるリバースを行うときに徐脈の予防目的でアトロピン等を投与する際，その量や時期に配慮が必要である．

④溶解後は速やかに使用する．チオペンタールやチアミラール等の塩基性薬剤と混合すると沈殿を生じるので，注入時に混合しない．

（５）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（１）以外）について

本邦において日本ウエルカム株式会社（現グラクソ・スミスクライン株式会社）が 1990 年代に初期第 2 相臨床試験を実施しているが、関連資料は社内規定の保管期限完了に伴い、2008 年 10 月に廃棄されたことを確認した。なお、当該臨床試験の成績等について公表文献等に公開されたものはない。

（６）上記の（１）から（５）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

本剤はこれまでに 92 カ国で承認され、全世界で累計 203 百万人がボーラス

投与を受けていると推定されており、そのエビデンスは多くのガイドライン等でも高く評価されている。しかしながら、現在、非脱分極性筋弛緩薬としては本剤を含むいくつかの選択肢があり、神経筋遮断作用発現までの時間や持続時間等の有効性の指標については本剤と同等の薬剤が使用可能である。特にそれらの薬剤と同時に用いられるリバース薬の使用により、全身麻酔や集中治療室での鎮静を目的とした使用において、本剤と同等またはそれ以上の有効性、利便性が認められる治療方法が確立されている。

＜要望用法・用量について＞

本剤の用法・用量についてはガイドライン間で若干の違いはあるものの、概ね以下に示す米国における承認用法・用量が適切であると考えられる。

静脈内投与

気管挿管：[成人]　0.15-0.20 mg/kg
[2-12 歳]　0.10-0.15mg/kg
[1-23 ヶ月]　0.15mg/kg

維持：[成人]　0.03 mg/kg

持続投与：[成人]　3 mcg/kg/min（開始時）
1-2 mcg/kg/min（安定時）
[2-12 歳] 3 mcg/kg/min（開始時）
1-2 mcg/kg/min（安定時）

＜臨床的位置づけについて＞

日本小児救急医学会の要望書で根拠とされた文献は、文献２を除き、当該学会が要望された効能・効果に対し、「cisatracurium が既存の rocuronium や vecuronium に比べて明らかに優れている」とする報告ではなかった。

文献 2 は、小児患者において筋弛緩力を中止してからの筋力の回復に関し、「cisatracurium が vecuronium に比べて明らかに優れている」との 2005 年の報告であったが、2010 年より日本でも使用可能となった Sugammadex を用いて筋弛緩薬の作用に迅速に拮抗する手段が医療現場に導入されて以来、筋力回復の観点からも cisatracrium の医療上の必要性は必ずしも高くはない。

筋弛緩効果あるいは安全性について比較検討されている文献について検索した結果からも、cisatracurium が他の筋弛緩薬に比べて明らかに優れていることを示す報告は得られなかった。

なお、Sugammadex 使用後に再挿管が必要となり rocuronium を再投与した場合、血中にフリーの Sugammadex 分子が残存し、新規に投与される rocuronium に包接する結果、神経筋遮断作用が十分かつ迅速に発揮されない可能性があり、Sugammadex と結合性のない cisatracurium が必要との指摘がある。

これに対し、18-45 歳のボランティアでの試験において Sugammadex4mg/kg 投

与の 5 分、30 分、45 分、60 分後に rocuronium を 1.2mg/kg 投与し、5 分後では rocuronium 再投与後平均 3.06 分で、25 分以降では 1.73 分後に筋弛緩を得ており（企業-25）、仮に 1mg/kg 以上の rocuronium 量が患者にとって過量となったとしても、その後に再度 Sugammadex を用いれば必ず拮抗できるので（企業-26）、再挿管が必要となった場合においても cisatracrium の医療上の必要性は必ずしも高くはない。

要望書中に記載されているアナフィラキシーの発現割合について調査した結果、GSK 社の CCDS の記載では、1997 年以来、これまでに本剤 392 人について何らかのアナフィラキシー反応が報告されている。
但し、神経筋遮断薬（NMBA）のアナフィラキシーに関する報告については以下のバイアスを考慮する必要があると考えられる。
・NMBA によるアナフィラキシーの発現報告が非常にまれであること（NMBA 投与例の 1/6,000 － 1/20,000）
・報告に地域差が認められること
・報告に出版バイアスが存在する可能性があること
・NMBA によるアナフィラキシーの診断基準が標準化されていないこと
上記のバイアスについては＜要望書中文献 11＞中でも考察されており、NMBA によるアナフィラキシーについては NMBA 間の正確な比較が難しい。
また、意見聴取を行った数名の麻酔科医師からも、アナフィラキシー既往例に対して、本邦で既承認の NMBA を慎重に投与することで対応可能である旨コメントを得ている。

4．実施すべき試験の種類とその方法案

該当なし

5．備考

＜その他＞
該当なし

6．参考文献一覧

【無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況】

企業-1）Carroll M.T, Mirakhur R. K, Lowry D. W, McCourt K. C, Kerr C. Neuromuscular blocking effects and train-of-four fade with cisatracurium: comparison with other nondepolarising relaxants. Anaesthesia, 1998, 53, 1169-1173
企業-2）Flockton E A, Mastronardi P, Hunter J M, et.al., Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. British

Journal of Anaesthesia., 2008. 100 (5): 622-30
企業-3） Jellish W S, Brody M, Sawicki K, Slogoff S., Recovery from Neuromuscular Blockade After Either Bolus and Prolonged Infusions of Cisatracurium or Rocuronium Using Either Isoflurane or Propofol-Based Anesthetics. Anesth Analg 2000;91:1250 -5
企業-4）Joshi JP, Hailey A, Cross S, Thompson-Bell G, Whitten CC. Effects of Pretreatment with Cisatracurium, Rocuronium, and d-Tubocurarine on Succinylcholine-Induced Fasciculations and Myalgia: A Comparison with Placebo. Journal of Clinical Anesthesia. 1999. 11:641–645
企業-5） Kim KS, Chun YS, Chon SU, Suh JK. Neuromuscular interaction between cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination. Anaesthesia, 1998; 53, 872-878
企業-6）Kofke WA, Shaheen N, McWhorter J, Sinz EH, Hobbs G. Transcranial Doppler Ultrasonography With Induction of Anesthesia and Neuromuscular Blockade in Surgical Patients. Journal of Clinical Anesthesia 2001. 13:335-338
企業-7） Konstadt SN, Reich DL, Stanley III TE, et.al. A Two-Center Comparison of the Cardiovascular Effects of Cisatracurium (NimbexTM) and Vecuronium in Patients with Coronary Artery Disease. Anesth Analg 1995;81:1010-1014
企業-8） Kopman AF, Kopman DJ, Ng J, Zank LM. Antagonism of profound cisatracurium and rocuronium block: the role of objective assessment of neuromuscular function. Journal of Clinical Anesthesia 2005. 17, 30-35
企業-9）Lighthall JK, Jamieson MA, Katolik J, Brock-Utne JG. A Comparison of the Onset and Clinical Duration of High Doses of Cisatracurium and Rocuronium. Journal of Clinical Anesthesia 1999. 11:220 -225
企業-10） Melloni A, Devivo P, Launo C, et.al., Cisatracurium versus vecuronium: a comparative, double blind, randomized, multicenter study in adult patients under propofol/fentanyl/N2O anesthesia. Minerva Anesthesiol 2006; 72. 299-308
企業-11） Miller DR, Wherrett C, Hull K, Watson J, Legault S. Cumulation characteristics of cisatracurium and rocuronium during continuous infusion. Can J Anesth 2000. 47; 10. 943-949
企業-12） Reich DL, Mulier J, Viby-Mogensen J, et.al. Comparison of the cardiovascular effects of cisatracurium and vecuronium in patients with coronary artery disease. Can J Anaesth 1998: 45: 8. 794-797
企業-13） Roy JJ, Varin F. Physicochemical properties of neuromuscular blocking agents and their impact on the pharmacokinetic -

pharmacodynamic relationship. British Journal of Anaesthesia 2004. 93 (2): 241-8
企業-14）Suzuki T, Lien CA, Belmont MR, Tjan J, Savarese JJ. Edrophonium effectively antagonizes neuromuscular block at the laryngeal adductors induced by rapacuronium, rocuronium and cisatracurium, but not mivacurium. Can J Anesth 2003. 50:9. 879-885
企業-15）True CA, Canter PJ. A comparison of tubocurarine, rocuronium, and cisatracurium in the prevention and reduction of succinylcholine-induced muscle fasciculations. AANA Journal 2003: 71 (1) 23-28
企業-16）Keles GT, Yentur A, Cavus Z, Sakarya M. Assessment of neuromuscular and haemodynamic effects of cisatracurium and vecuronium under sevoflurane-remifentanil anaesthesia in elderly patients. European Journal of Anaesthesiology 2004; 21: 877-881
企業-17）Xiaobo F, Jianjuan K, Yanlin W. Comparison of the variability of the onset and recovery from neuromuscular blockade with cisatracurium versus rocuronium in elderly patients under total intravenous anesthesia. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2012; 45: 676-680
企業-18）Burmester M, Mok Q, Randomised controlled trial comparing cisatracurium and vecuronium infusions in a paediatric intensive care unit. Intensive Care Med (2005) 31:686-692

【Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況】

企業-19）Andrade L, Gracco RC. Postoperative Residual Paralysi. Rev Bras Anestesiol SPECIAL ARTICLE. 2012; 62: 3: 439-450
企業-20）Warr J, Thiboutot Z, Rose L, Mehta S, Burry LD. Current Therapeutic Uses, Pharmacology, and Clinical Considerations of Neuromuscular Blocking Agents for Critically Ill Adults. Ann Pharmacother 2011;45:1116-26
企業-21）Mirzakhani H, Welch CA, Eikermann M, NozariA. Neuromuscular blocking agents for electroconvulsive therapy: a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 2012; 56: 3-16
企業-22）Johnson PN, Miller J, Gormley AK. Continuous-Infusion Neuromuscular Blocking Agents in Critically Ill Neonates and Children. Pharmacotherapy 2011; 31: 609-620.

【その他】

企業-23）Ronald D. Miller, et al. Nondepolarizing Neuromuscular Blockers

Miller's Anesthesia, 7th 867-884
企業-24）白石義人　他　麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン改訂第３版 2009-2010　日本麻酔科学会　389-453
企業-25）Cammu G, et al.: Repeat dosing of rocuronium 1.2mg kg-1　after reversal of neuromuscular block by sugammadex 4.0 mg kg-1 in anaesthetized healthy volunteers：a modelling-based pilot study. Br J Anaesth 105: 487-492, 2010
企業-26）鈴木孝浩　スガマデクスの投与方法と投与時期 Lisa 17(4) 324-328, 2010