

## 2.5 臨床に関する概括評価

## 目次

2.5 臨床に関する概括評価	
2.5.1 製品開発の根拠 .....	1
2.5.1.1 薬理学的分類 .....	1
2.5.1.2 筋弛緩剤の臨床使用 .....	1
2.5.1.3 Org 9426 開発の科学的根拠.....	3
2.5.1.4 開発の経緯.....	3
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 .....	11
2.5.3.1 薬物動態並びに薬力学プロファイル.....	11
2.5.3.2 薬物動態に影響を与える内因性又は外因性要因 .....	12
2.5.3.3 特別な患者集団 .....	12
2.5.4 有効性の概括評価.....	13
2.5.5 安全性の概括評価.....	16
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	18
2.5.6.1 ベネフィットの概要 .....	18
2.5.6.2 リスクの概要 .....	19
2.5.6.3 結論.....	20
2.5.7 参考文献一覧 .....	21

略語一覧

略語	日本語	英語
ALAT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	Alanine aminotransferase
ALP	アルカリフォスファターゼ	Alkaline phosphatase
ASA	アメリカ麻酔学会	American Society of Anesthesiologists
ASAT	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	Aspartate aminotransferase
AUC	血中濃度-時間曲線下面積	Area Under Curve
CL	血漿クリアランス	Clearance
CRF	症例報告書	Case Report Form
CTD	国際共通化資料	Common Technical Document
ED <sub>95</sub>	95%有効用量	—
GC	ガスクロマトグラフ	Gas Chromatograph
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準	Good Clinical Practice
ICH	日米EU医薬品規制調和国際会議	International Conference of Harmonization
IMS	—	International Marketing survey
LC/MS/MS	液体クロマトグラフ/マススペクトロメトリー	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry
MAT	移動一年間	Moving Annual Total
MRT	平均滞留時間	Man Residence Time
SPE-LC/MS/MS	固相抽出-液体クロマトグラフ/マススペクトロメトリー	Solid phase Extraction-LC/MS/MS
t <sub>1/2</sub>	半減期	half-life
TOF	四連反応	Train-of-Four
TOFR	TOF比 (四連反応の T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> 比)	TOF ratio

## 用語の定義・説明

### 90%遮断時間 (秒)

筋弛緩剤投与完了から  $T_1$  の 90%遮断までの時間

### $T_1$

TOF 刺激による最初の反応の収縮高, 又は単収縮刺激による収縮高

### TOF watch SX

筋弛緩モニター装置. 末梢神経刺激装置により神経を電気刺激し, 筋収縮を加速度計により測定する.

### TOF 刺激

4連続の 2 Hz の矩形波を通常 12 又は 15 秒間隔で繰り返す電気刺激

### TOF 比

TOF 刺激による最初の反応  $T_1$  の高さ と 4 回目の反応  $T_4$  の高さとの比 ( $T_4/T_1$ )

### 回復時間 (分)

$T_1$  が 25%から 75%に回復するまでの時間

### 最大遮断率 (%)

筋弛緩剤投与後の最大遮断到達時の  $T_1$  を  $T_m$  と定義する. 最大遮断率は次式より得る.

最大遮断率 (%) =  $100 - T_m$  (%)

### 作用発現時間 (秒)

筋弛緩剤投与完了から  $T_1$  の最大遮断 ( $T_m$ ) が得られるまでの時間

### 作用持続時間 (分)

筋弛緩剤投与完了から  $T_1$  が 25%に回復するまでの時間

### 自然回復時間 (分)

拮抗薬を投与されなかった被験者における回復時間

### 持続注入速度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )

単位時間当たりの持続注入量

### 挿管完了時間 (秒)

筋弛緩剤投与完了から挿管完了までの時間

### 挿管スコア

挿管状態を次のように定義する.

優秀 (Excellent) 下顎の弛緩, 声帯の乖離及び不動, 横隔膜運動なし

良好 (Good) 下顎の弛緩, 声帯の乖離及び不動, 横隔膜運動あり

不良 (Poor) 下顎の弛緩, 声帯の運動あり, 体動あり (bucking)

不可 (Inadequate) 下顎の弛緩なし, 声帯の閉鎖

### 単収縮刺激

0.1 Hz の矩形波による電気刺激

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5 臨床に関する概括評価

#### 2.5.1 製品開発の根拠

##### 2.5.1.1 薬理学的分類

現在臨床で用いられている筋弛緩剤は脱分極性及び非脱分極性筋弛緩剤に大別されるが、ともに骨格筋終板に存在するニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、筋収縮を抑制する。スキサメトニウムに代表される脱分極性筋弛緩剤は終板電位を持続的に脱分極させて筋弛緩をもたらす。更に脱分極性筋弛緩剤は終板のニコチン性アセチルコリン受容体を脱感作させる作用を持ち、筋弛緩に関与すると考えられている。Org 9426 は非脱分極性筋弛緩剤に分類され、終板のシナプス前及びシナプス後のニコチン性アセチルコリン受容体に競合的なアンタゴニストとして作用し、膜電位の脱分極を抑制して筋弛緩を引き起こす。日本で臨床使用されている非脱分極性筋弛緩剤は塩化ツボクラリン（以下ツボクラリン）、臭化パンクロニウム（以下パンクロニウム）及び臭化ベクロニウム（以下ベクロニウム）である。

##### 2.5.1.2 筋弛緩剤の臨床使用

筋弛緩剤使用の主目的は筋弛緩によって下顎の弛緩や声帯の乖離をもたらす、気管挿管を容易にし、さらに全身麻酔時に手術操作を容易にすることである。吸入麻酔薬等の投与により筋弛緩状態を得ることができるが、麻酔深度が深くないと十分な筋弛緩状態は得られない。この場合、心血管系等の生体機能が大きく抑制される。このため筋弛緩剤は麻酔時には欠くことができず、手術時に広く用いられている。

手術時の筋弛緩剤としてツボクラリンが 1942 年に最初に使用されて以来、臨床上の要望を満たすため数多くの筋弛緩剤が創製された。望ましい筋弛緩剤として以下の特徴が挙げられている<sup>1</sup>。

##### 1) 非脱分極性の筋弛緩剤であること

非脱分極性筋弛緩剤は脱分極に伴う副作用がなく、筋弛緩剤の作用を阻害するネオスチグミン等の拮抗薬が存在する。

##### 2) 作用発現時間が早い

ベクロニウムの作用発現時間である 2 分以上よりも早いこと。すなわち作用発現時間は 40～60 秒が望ましいとされている<sup>2,3</sup>。

##### 3) 作用持続時間

筋弛緩の持続時間は手術時間に応じて調節する必要がある。このためには比較的短い作用時間を持つ筋弛緩剤が適しており、複数回投与することにより筋弛緩の持続時間を手術時間に合わせるることができる。

##### 4) 蓄積性のないこと

蓄積性により、反復投与後の作用持続時間の予測が困難になり、また回復時間の遅延が問題となる。

##### 5) 臨床用量で副作用がないこと

##### 6) 代謝物がない、又は代謝物に筋弛緩作用がなく、副作用発現もないこと。

##### 7) 拮抗薬によく反応すること

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤等によりその作用が拮抗されること。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 8) 化学的に安定であること

溶液中で不安定の場合、用時溶解が必要となる。

表 2.5.1-1に、現在日本で市販されている筋弛緩剤のプロファイルを示した。スキサメトニウムは悪性高熱症、不整脈、高カリウム血症、眼圧や胃内圧の上昇、術後の筋肉痛等の多くの有害事象の発現が知られている。しかしながら、スキサメトニウムの作用発現時間は早く、作用持続時間も短いため、現在も使用されている。臨床的にスキサメトニウムを必要とする場合は喉頭痙攣がある場合や胃に内容物のある緊急手術例で、気管挿管を急がなくてはならない場合である。

ツボクラリンは現在も市販されているが、血圧低下作用やヒスタミン遊離作用といった安全性に関する問題のためその使用は限られている。パンクロニウムの作用発現時間はED<sub>95</sub>値の3倍の投与量でおよそ3分と比較的遅い。さらに作用持続時間は長く、手術時間に合わせるのが困難な薬剤である。複数回投与による蓄積性が認められ、心血管系への作用も認められている<sup>1)</sup>。従ってパンクロニウムは長時間の手術が予想される場合に用いられている。ベクロニウムは1988年に日本で販売を開始して以来、筋弛緩剤の中で最も汎用されている薬剤となった。この薬剤の作用発現時間は約2分とスキサメトニウムに及ばないが、現在市販されている非脱分極性筋弛緩剤の中で最も早い。さらに作用持続時間はスキサメトニウムとパンクロニウムの中間であり、筋弛緩状態の持続を適切に調節することが可能である。ベクロニウムの回復時間はパンクロニウムよりも早く、ヒスタミン遊離作用や自律神経遮断作用を有していない。

表 2.5.1-1 日本で市販されている筋弛緩剤一覧

	ツボクラリン	パンクロニウム	ベクロニウム	スキサメトニウム
ED <sub>95</sub> (mg/kg)	0.45~0.51	0.05~0.065	0.04~0.045	0.15~0.2
挿管用量 (mg/kg)	用いない	0.08	0.08~0.1	1.0~1.5
維持用量 (mg/kg)	0.1~0.3	0.02~0.04	0.02~0.04	1.0~1.5
作用発現時間 (分) <sup>1)</sup>	n.d.	3	2	1分以内
ED <sub>95</sub> の作用持続時間 (分)	80	45	22	10~12
回復時間 (分) <sup>2)</sup>	n.d.	24	11	n.d.
蓄積作用	(+)	(+)	(-)	(+)
交感神経節	遮断 (++)	刺激 (±)	(-)	刺激 (+)
副交感神経	遮断 (+)	遮断 (+)	(-)	刺激 (+)
ヒスタミン遊離作用	(++)	(-)	(-)	(-)
心拍数	↓	↑	(-)	↑ or ↓
血圧	↓↓	↑	(-)	↑ or (-)

1) ツボクラリン、パンクロニウム、ベクロニウムはED<sub>95</sub>値の3倍の投与量、スキサメトニウムは1 mg/kgの投与量

2) パンクロニウムの投与量はED<sub>95</sub>、ベクロニウムの投与量は挿管用量の0.08 mg/kg

n.d.; データなし

筋弛緩薬の臨床<sup>1)</sup>及び筋弛緩薬の臨床—より効果的・安全な使用法の会得のために<sup>4)</sup>より抜粋

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1.3 Org 9426 開発の科学的根拠

ベクロニウムは筋弛緩剤として多くの利点を持っているが、その作用発現時間は推奨挿管量の 0.08 mg/kg で約 2～3 分とスキサメトニウムに及ばない。気管挿管に必要な咽頭・喉頭筋の十分な弛緩を得るのに 2 分も待てないという麻酔科医の意見もあり、ベクロニウムよりも作用発現の早い薬剤が望まれていた<sup>2,5</sup>。またベクロニウムの代謝物である 3-hydroxy 体の筋弛緩作用の強さは未変化体の 0.6 倍であり、代謝物の蓄積により持続注入による長時間投与後において回復時間の著しい延長が生じる可能性が懸念された。このためベクロニウムの有用な特性を併せ持ち、作用の発現が早く、持続注入が可能な薬剤の開発がオルガノン・テクニカ社（現オルガノン社）により開始された。

非臨床試験において（2.6.2.1 参照）Org 9426 の筋弛緩作用の ED<sub>90</sub> 値はベクロニウムの 5～11 倍程度であるが、作用発現時間はベクロニウムよりも有意に早いことが示された。Org 9426 の代謝物である 17-desacetyl 体（Org 9943）の筋弛緩作用の ED<sub>50</sub> 値は未変化体の 17～19 倍であり、また、desallyl 体（Org 20860）は筋弛緩作用を持たなかった。このため本剤は代謝物蓄積により回復時間の遅延の可能性が低く、持続注入に適した筋弛緩剤であると考えられた。ブタを用いた試験において Org 9426 を 24 時間持続注入した場合、注入速度を調節すれば安定した筋弛緩が得られ、回復時間の著しい遅延は認められなかった。また Org 9426 は、ベクロニウムと同様に自律神経系に対する作用が小さいことが非臨床試験で示された。

### 2.5.1.4 開発の経緯

Org 9426 の投与により自発呼吸が停止するため、本剤の投与を受ける被験者には全身麻酔下で人工呼吸器を装着しなければならない。このため、倫理上の理由により健常被験者を用いた第 I 相試験は実施すべきでないと判断し、本剤の薬物動態は第 II 相試験以降の手術患者を対象に検討した。

本邦における Org 9426 の臨床試験は 19■■年 から開始し、まず本剤の安全性を検討する前期第 II 相試験（CV-9141 試験）を 19■■年 ■■月～19■■年 ■■月に実施した。また 4 種の筋弛緩剤の TOF 比（TOFR）を比較する前期第 II 相試験（CV-9241 試験）を 19■■年 ■■月～19■■年 ■■月に実施した。さらに Org 9426 の有効性及び安全性を検討する後期第 II 相試験を（CV-9242 試験）19■■年 ■■月～19■■年 ■■月に実施し、本剤の持続注入法について検討した試験（9601 試験）を 19■■年 ■■月～19■■年 ■■月に実施した。

その後、第 III 相試験を実施する前に過去に実施された試験の質について 19■■年 から再調査を実施した。その結果、以下の問題が見出された。

CV-9141 試験及び CV-9242 試験において、治験薬の配布数と回収数、モニタリング記録に記載されている登録症例数と回収された症例報告書数の不一致から未報告例の存在が疑われたため、治験参加全施設に調査を依頼した。この結果、CV-9141 試験において 203 症例中 28 例、CV-9242 試験において 121 例中 12 例の未報告例が発見された。未報告例の大部分の理由は筋弛緩モニターのチャート（筋弛緩状態をモニターしたグラフ）がうまく取れなかったために有効性の評価ができず、症例報告書の提出に耐えないと判断されたことによるものであった。1999 年に当社は各施設の当時の治験分担医師に対して、未報告例について症例報告書の作成を依頼した。チャートがないため有効性の評価は困難であるが、患者背景、投与量、副作用の有無、治験薬投与前後の臨床検査データ等の記載を求め、特に安全性に関する情報に関しては、必要に応じてフォローアップ調査を依頼し、全症例分の症例報告書を入手した。これらの入手した症例記録に基づき、1999 年 5 月に全症例の取り扱い基準を症例検討会で検討し、再度集計・









## 2.5 臨床に関する概括評価

間は2003年3月から2003年12月であった。

### 2.5.1.4.8 第III相、麻酔薬との相互作用試験（ボラス投与、71102試験）

治験計画届出時の審査センターの助言に基づき、Org 9426の挿管用量として0.6 mg/kg群に0.9 mg/kg群を加え、挿管用量による作用持続時間及び維持用量0.15 mg/kgによる作用持続時間に対する麻酔薬の影響及び挿管用量の影響について検討を行った。機構相談においては吸入麻酔薬としてセボフルランの他にイソフルラン、エンフルランを含め、試験を実施することを考慮すべきであるとの助言を得たが、1) 海外の文献ではこれら3種の麻酔薬の筋弛緩剤に対する作用はほぼ同等であることが報告されていること<sup>6</sup>、2) 本邦においてセボフルランの使用が吸入麻酔薬の中で圧倒的な市場占有率を有すること（IMS社の2002年12月移動一年間（MAT）の売上データ<sup>\*</sup>では、吸入麻酔薬市場合計を100%とした場合、セボフルランは約90%の市場シェアを占めている）等の理由により吸入麻酔薬としてセボフルランのみを選択した。本試験ではOrg 9426の薬物動態に対する麻酔薬の影響についても検討を行った。本試験の実施期間は2003年6月から2003年12月であった。

<sup>\*</sup> ; Copyright 2008 IMS ジャパン（株）、出典：IMS データ名（JPM）、データ期間（2002年12月MAT）、無断転載禁止

### 2.5.1.4.9 第III相、麻酔薬との相互作用試験（持続注入投与、71103試験）

機構相談の助言に基づき、Org 9426の挿管用量として0.6 mg/kg群に0.9 mg/kg群を加え、持続注入速度に対する麻酔薬の影響及び挿管用量の影響を検討した。筋弛緩を維持するために持続注入を開始し、 $T_1$ がコントロールの3~10%になるよう注入速度を調節した。本試験では機構相談において指摘されたとおり、日本人での持続注入試験（9601試験）結果及び、海外臨床試験データ（021-020試験）に基づき初期持続注入速度を選定した。持続注入速度の時間的推移を検討するため10分ごとに持続注入速度の変化を解析するとともに、麻酔薬の投与速度に対する影響を検討した。本試験の実施期間は2003年5月から2003年9月であった。

### 2.5.1.4.10 ■■■■■相談

上記の71101、71102及び71103試験、並びに9903試験を評価資料とし、日本で実施したがGCP違反が認められた9601、CV-9141、CV-9241、CV-9242試験を参考資料とし、また海外で実施された肝機能障害、腎不全患者を対象とした021-009試験、高齢者を対象とした021-014試験、持続注入法を検討した021-017試験及び021-020試験を参考資料として臨床データパッケージを構成した。また臨床データパッケージより得られたデータを基に、本剤の効能・効果及び用法・用量（案）を作成した。20■■年■■月■■日に医薬品医療機器総合機構と医薬品追加相談を実施し、1) ■■■■■、及び2) ■■■■■についての相談を実施し、以下の助言を得た。

- 1) ■■■■■  
■■■■■  
■■■■■  
■■■■■  
■■■■■  
■■■■■
- 2) ■■■■■
- 3) ■■■■■

## 2.5 臨床に関する概括評価

- 4) [Redacted]
- 5) [Redacted]
- 6) [Redacted]

上記助言に基づきCTDの整備を行なった。なお1)の助言により作成した臨床データパッケージについて表 2.5.1-2に示す。

表 2.5.1-2 臨床データパッケージ及び各試験の位置づけ

試験番号	試験目的	有効性	安全性	薬物動態
9903	挿管用量の用量設定	○	○	○
71101	ベクロニウムとの有効性, 安全性の比較, 挿管用量の検討	○	○	
71102	ボラス投与での作用持続時間に対する麻酔法の影響	○	○	○
71103	持続注入時の注入速度に対する麻酔法の影響	○	○	○
021-009 <sup>a, b</sup>	腎不全, 肝機能障害患者における有効性及び安全性の検討	○	○	○
021-014 <sup>a, b</sup>	高齢者における有効性及び安全性の検討	○	○	○
021-017 <sup>a, b</sup>	持続注入時の注入速度, 安全性及び薬物動態の検討		○	○
021-018 <sup>a, b</sup>	有効性, 安全性及びヒスタミン遊離についての検討		○	
021-020 <sup>a, b</sup>	各種麻酔下における持続注入速度, 有効性, 安全性及び薬物動態の検討		○	○
05.4.203 <sup>a, b</sup>	血中ヒスタミン濃度及びヒスタミン関連症状の発現の検討		○	
9601 <sup>a</sup>	持続注入時の有効性及び安全性の検討		○	○
CV-9141 <sup>a</sup>	安全性の検討及びPKと筋弛緩作用の関連の検討		○	
CV-9241 <sup>a</sup>	Org 9426 とピペクロニウム, パンクロニウム, ベクロニウムの比較		○	
CV-9242 <sup>a</sup>	Org 9426 の至適用量の決定		○	

a ; 参考資料, b ; 海外資料

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

Org 9426 は非脱分極性の筋弛緩剤であり、静脈内に投与（ボラス投与又は持続注入）するためバイオアベイラビリティは100%である。本剤は10 mg/mLの単一濃度製剤として市販する予定であるが、手術時に必要なOrg 9426の総量は、患者要因（例えば、体重）及び手術要因（例えば、予定手術時間）で異なる。したがって、1バイアル中にOrg 9426を25 mg及び50 mg含有する2種類の容量の異なる製剤を市販する予定である。日本人被験者における評価資料中の臨床試験（9903, 71101, 71102 及び 71103 試験）で使用した製剤は、市販を予定する製剤の成分・分量と同一のものである。

生物薬剤学の観点から懸念される点として、手術中に複数の薬剤（麻酔薬、鎮痛薬、抗生物質、他の筋弛緩剤）が併用投与され、Org 9426の有効性及び安全性に影響を及ぼすことが考えられる。これらの筋弛緩剤を含む薬剤の中には相互作用によって互いの作用を増強又は減弱させるものがある。特に吸入麻酔薬と筋弛緩剤の間の相互作用はよく知られており<sup>6, 7, 8</sup>、ある種の筋弛緩剤では、相互作用により必要な用量を50%にまで減少させる必要がある<sup>8</sup>。そこで、本邦における医療実態を勘案し、臨床現場において広く使用されている麻酔薬であるセボフルラン及びプロポフォールとの併用時における臨床データを比較検討するための臨床試験を実施した。なお、セボフルランとの相互作用については第2.5.3及び2.5.4項に記述している。

Org 9426 及びその代謝物である17-desacetyl 体 (Org 9943) の濃度測定には、ガスクロマトグラフィー (GC) による方法 (9903, 021-009, 021-014, 021-017 及び 021-020 試験)、液体クロマトグラフィー・マススペクトロメトリー (LC/MS/MS) による方法 (9601 試験)、又は固相抽出-液体クロマトグラフィー・マススペクトロメトリー (SPE-LC/MS/MS) による方法 (71102 及び 71103 試験) を用いた。各測定法につき、分析法バリデーションを実施し、その妥当性を確認した（詳細は、第2.7.1項及び個別の臨床試験報告書参照）。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

Org 9426 は非脱分極性の筋弛緩剤である。種々の動物種に投与した場合に、本剤は筋束の不随収縮や弛緩作用発現前の単収縮高の増大 (pre-block twitch augmentation) を引き起こさず、電気刺激により惹起された骨格筋の単収縮又はテタヌス刺激による収縮を抑制した (2.4.2 及び 2.6.2 参照)。これはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるネオスチグミンにより容易に回復した。臨床試験において、Org 9426 の投与により TOF 刺激に対する収縮反応の抑制が認められた。また、本剤の筋弛緩作用はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤によって速やかに回復した<sup>9</sup>。これらの所見は、本剤が動物及びヒトにおいて非脱分極性の筋弛緩作用を有することを示唆している。

外国の初期の臨床試験により、ヒトにおける Org 9426 の ED<sub>90</sub> 値は約 0.3 mg/kg であると推定された<sup>9</sup>。その後の日本での臨床試験において、その推定 ED<sub>90</sub> 用量又はその倍数 (2 及び 3 倍、すなわち 0.6 及び 0.9 mg/kg) を投与した際の経時的作用推移及び薬物動態を検討した。更に、本剤の薬物動態に対する吸入麻酔薬の作用 (非脱分極性筋弛緩剤の薬理作用を増強することが知られている) 並びに特別な患者集団における薬物動態を検討した (2.7.2.2.2 及び 2.7.2.2.3 参照)。血漿中濃度データは通常モデルに依存しない解析法、又は母集団薬物動態解析法を用いて解析した。

#### 2.5.3.1 薬物動態並びに薬力学プロファイル

Org 9426 はボーラス投与及び持続注入による静脈内投与の薬剤であり、バイオアベイラビリティは 100% である。

日本人被験者における 0.3, 0.6 又は 0.9 mg/kg の単回静脈内投与後の経時的血漿中濃度推移を検討した (9903 試験)。その結果、Org 9426 の血漿中濃度は、投与直後では急速に減少し、消失相では緩徐に減少した。0.6 mg/kg 投与時の定常状態における分布容積は 181 mL/kg であり、観察された分布容積は比較的小さく、類似の筋弛緩剤と同程度で<sup>8</sup>、ヒト細胞外容積とほぼ等しい値であった。また、*in vitro* での Org 9426 のヒトの血漿蛋白結合率は低く、したがって、蛋白結合率が多少変化しても分布にはそれほど影響を及ぼさないと考えられた。

9903 試験では、0.3~0.9 mg/kg の用量範囲で、挿管用量と AUC の間には良好な相関関係が認められ (相関係数 : 0.894)、薬物動態には挿管用量との線形性があったが、作用発現に関しては 0.6 mg/kg 以上で挿管用量と直線的な相関性は認められなかった。つまり挿管用量を 0.6 から 0.9 mg/kg に増量しても、作用発現に関連するパラメータ (作用発現時間、最大遮断及び挿管完了までの時間 : 2.5.4 参照) には統計的に有意な改善はみられなかった。一方、血漿クリアランスは 3.8~4.5 mL/min/kg で、投与量によらずほぼ一定の値を示した。また、血漿クリアランスの個体間変動は約 20%、分布容積の個体間変動は約 30% であった (2.7.2.3.2.2 参照)。

Org 9426 の消失半減期は、挿管用量 0.3 mg/kg 単回投与では若干短い (約 48 分) が、0.6 並びに 0.9 mg/kg では、挿管用量、併用した麻酔薬の種類及び筋弛緩維持のための追加投与の違いがあるが、約 61~84 分であり、同程度であった (9903, 71102 試験)。これらの消失半減期の結果から、単回ボーラス投与と持続注入による追加投与を組み合わせても Org 9426 の薬物動態に大きな変動を生じないと考えられた。持続注入試験である 71103 試験では、筋弛緩を一定レベルに維持するための持続注入速度が麻酔薬の違いにより異なったが、これは本剤の薬物動態の変化によるものではなく、筋弛緩作用の増強によるものと考えられた (2.7.2.2.2.2 及び 2.7.3.2.4 参照)。

## 2.5 臨床に関する概括評価

本剤は、ほとんど代謝されず、微量に排泄される代謝物の活性は未変化体に比べ非常に小さいものであり、臨床的に問題になるものとは考えられない (2.7.2.3.1.3, 2.6.2.5.1 参照)。

### 2.5.3.2 薬物動態に影響を与える内因性又は外因性要因

薬物動態に影響する可能性のある内因性の要因には年齢、性、人種や腎及び肝機能がある。年齢及び腎、肝機能の影響は 2.5.3.3 項で論ずる。0.3~0.9 mg/kg の挿管用量範囲での薬物動態プロファイルには性差は認められなかった (2.7.2.3.2.3 参照)。また、日本人被験者と事前に得られていた外国人被験者の薬物動態パラメータ (AUC, CL,  $t_{1/2}$ , MRT) について比較した結果、その差は個体間変動の範囲内であり、日本人被験者における Org 9426 の薬物動態特性は外国人被験者と本質的な差がないと考えられた (2.7.2.3.2.7 参照)。

第 2.5.2 項に示したように、Org 9426 の作用に影響を与える可能性のある重要な外因性の要因は、併用した麻酔薬の種類である。日本人での試験では、Org 9426 の経時的作用推移及び薬物動態に対する吸入麻酔薬 (セボフルラン) の影響を反復ボーラス投与又は持続注入でプロポフォールを対照として検討した (71102, 71103 試験)。この結果、プロポフォール群に比較してセボフルラン群で作用持続時間が延長し、持続注入速度を減少させる必要があった (2.5.4 参照)。一方、麻酔薬の違いによる消失速度定数と消失半減期の差は認められなかった (2.7.2.2.2.1 参照)。

### 2.5.3.3 特別な患者集団

Org 9426 の薬物動態を外国人腎不全患者、肝機能障害患者 (021-009 試験) 及び外国人高齢者 (021-014 試験) で検討した。

腎不全患者及び肝機能障害患者では、いずれも血漿クリアランスの低下及び分布容積の増加が観察された。薬物動態パラメータの変動は肝機能障害患者でより顕著であり、この群にのみ消失半減期の延長が認められた (正常肝・腎機能患者及び腎不全患者：約 145 分、肝機能障害患者：255 分)。これらの薬物動態の変化は、肝機能障害患者で平均作用持続時間が長いこと (正常肝・腎機能患者及び腎不全患者：47 分及び 54 分、肝機能障害患者：72 分) と一致していた。しかし、肝機能障害患者群での作用持続時間のばらつきが他の 2 群よりもかなり大きかったため、統計的に有意な差はなかった (2.7.3.2.5 参照)。

高齢者では、非高齢者と比較して、血漿クリアランスの減少がみられ、これに伴って作用持続時間が有意に延長した。

高齢者並びに腎不全患者及び肝機能障害患者の試験結果は外国人の結果であるが、Org 9426 の薬物動態特性は日本人と外国人の間に本質的な差は認められなかった。

小児における開発は実施していないが、外国において、幼児及び小児に Org 9426 を投与したデータが複数報告されている。このうち、幼児及び小児における薬物動態/薬力学モデル解析がいくつか報告<sup>10, 11, 12, 13</sup>されている。これらの報告から、薬物動態/薬力学特性は、幼児、小児及び成人で異なる可能性が示唆され、成人と比較して幼児及び小児では作用発現が早く、成人と比較して作用持続時間が短かった。したがって、幼児及び小児には慎重に投与することが必要であると考えられた。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.4 有効性の概括評価

Org 9426 についての有効性及び安全性データを得るため、4 試験（9903、71101、71102 及び 71103 試験）を日本で実施し、評価資料として本申請に用いた。有効性のパラメータとして 90%遮断時間、作用発現時間、最大遮断率、挿管完了時間、挿管スコア、作用持続時間及び回復時間を測定した。これら 4 試験及び日本で実施した参考試験（9601 試験）では筋弛緩モニター装置の TOF ウォッチ<sup>®</sup> SX に付属の加速度計を使用して、筋弛緩に関するパラメータを測定した。一方、他の日本の参考試験（CV-9141、CV-9241、CV-9242 試験）及び米国の参考試験（021-009、021-014 試験）では筋力そのものを測定するフォーストランスデューサーを使用した。この装置は装着に手間取り、使用法が複雑なため、通常の手術中に使用するのが困難である。したがって、9601、9903、71101、71102 及び 71103 試験では筋弛緩データを収集する方法として加速度計を選択した。加速度計は加速度により筋力を測定するのに用いられ、フォーストランスデューサーは筋張力そのものを測定するが、両者には良好な相関関係があることが報告されている<sup>14</sup>。拇指内転筋の筋弛緩剤に対する反応性は横隔膜筋より約 2 倍高いため<sup>15</sup>、すべての試験で拇指内転筋を用いた。

さらに、71101、71102 及び 71103 試験では、9903 試験で実施した単収縮刺激ではなく、四連刺激（TOF）を用いた。TOF 比（TOF 刺激による  $T_1$  に対する  $T_4$  の比）を用いれば、コントロール値なしに筋弛緩からの回復の程度を測定できるが、単収縮刺激では回復の程度を知るためにコントロール値を記録する必要がある。しかしながら、刺激パターンの違いは筋弛緩の作用発現時間に大きな影響を与える<sup>16,17,18</sup>。例えば、刺激周波数を 0.15 Hz から 0.1 Hz にすると、作用発現時間は有意に短縮するが<sup>17</sup>、作用持続時間及び回復時間には作用を及ぼさない。このため 9903 試験の作用発現時間の結果を他の 3 試験と直接比較するのは困難である。

ブリッジング試験として実施した 9903 試験の挿管用量に関する用量反応性の結果を基に、71101、71102 及び 71103 試験の挿管用量を設定した。71101、71102 及び 71103 試験の主目的は以下の 4 つであった。

- ・挿管用量としての Org 9426（0.6 mg/kg 及び 0.9 mg/kg）とベクロニウム（0.1 mg/kg）の有効性、安全性の比較
- ・Org 9426 のポーラス維持投与による作用持続時間の用量反応性の検討
- ・セボフルランの Org 9426 の作用に対する影響の検討
- ・筋弛緩維持のための Org 9426 の持続注入法の検討

気管挿管の時期は筋弛緩剤の作用発現時間に大きく依存するため、有効性パラメータの中で薬剤の最大効果、又は完全な筋弛緩が得られるまでの時間である作用発現時間は特に重要である。ベクロニウムと直接比較を行った 71101 試験において、0.1 mg/kg のベクロニウムの平均作用発現時間は 125.7 秒と 0.6 mg/kg の Org 9426 投与の 84.6 秒より 41.1 秒間長く、これは統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ ）。また 71101、71102 及び 71103 試験結果を併合した場合、0.6 mg/kg 群及び 0.9 mg/kg 群の平均作用発現時間はそれぞれ 84.8 秒と 77.8 秒と、その差は 7 秒間にすぎず、臨床的に意義のある差ではないと考えられた。一般に拇指内転筋の筋収縮が 80~90%遮断されれば、挿管が十分に可能であることが報告されているが<sup>3</sup>、90%遮断時間の平均時間は 0.6 mg/kg と 0.9 mg/kg 群でそれぞれ 70.7 秒と 65.6 秒であり、両投与群間に明らかな差はみられなかった（2.7.3.3.2.1 参照）。

## 2.5 臨床に関する概括評価

国内臨床試験の挿管状態の評価をViby-Mogensen尺度<sup>19</sup>を参考に、「優秀」、「良好」、「不良」又は「不可」に分類したスコアシステムにより行った。声帯の動き及び乖離状態並びに喉頭鏡操作の容易さの観点から、「優秀」及び「良好」のスコアは臨床的に容認可能であるが、「不良」及び「不可」のスコアは臨床的に容認できないスコアであると考えられている。71101、71102 及び 71103 試験を併合したデータでは0.6 mg/kg群の被験者の93%及び0.9 mg/kg群の被験者の98%が臨床的に容認可能なスコアであった。71101 試験において、88 例の被験者のうち8 例 (Org 9426 投与群で6 例及びベクロニウム投与群で2 例) で挿管スコアが「不良」の評価がみられたが、これは体動 (バッキング) によるものであった。しかしながら、挿管スコアが「不良」であってもこれらの全被験者で順調に挿管ができ、挿管完了時間は容認可能なスコアの被験者と同程度であった (2.7.3.3.2.4 参照)。

単収縮刺激を用いた 9903 試験では 71101、71102 及び 71103 試験と比較して作用発現時間が遅く、また挿管スコアは「優秀」スコアの割合が高かった。作用発現時間の差は電気刺激の頻度の差によるものと考えられ、「優秀」スコアの割合が多い理由として、拇指内転筋において本剤の作用発現が観察される時点では既に横隔膜筋が弛緩した状態にあったためと考えられた。

作用持続時間とはOrg 9426 の投与からT<sub>1</sub>がコントロール値の25%までに回復するまでの時間であり、このパラメータも臨床的に重要である。手術のために筋弛緩がさらに必要な場合、T<sub>1</sub>がコントロール値の25%に回復した時点で、ボーラスの維持投与を行った。その結果、71102 試験においてOrg 9426 の挿管用量投与後の作用持続時間がプロポフォール麻酔下に比較してセボフルラン麻酔下で延長した。これは吸入麻酔薬と筋弛緩剤を併用した場合に一般的にみられるものである。0.9 mg/kgの作用持続時間はセボフルラン麻酔下で108.1分であったが、プロポフォール麻酔下では63.4分であり、挿管用量が0.9 mg/kgで有意差がみられた (p=0.01)。セボフルランの筋弛緩剤への影響はセボフルランに曝露される時間に依りて増加する<sup>20</sup>。Org 9426 の0.9 mg/kg群のセボフルランに曝露される時間は0.6 mg/kg群より長いいため、セボフルランにより筋弛緩剤の作用が増強したものと思われる。

Org 9426 のボーラス維持投与は71102 試験で検討され、外国臨床試験と同様にOrg 9426 の反復投与による蓄積性がないことが明らかにされた<sup>9, 21</sup>。第1回目の0.15 mg/kgのボーラス維持投与後の作用持続時間は麻酔薬の影響を受けた (p<0.01)。セボフルラン麻酔下の0.6 及び0.9 mg/kg投与群の平均作用持続時間はそれぞれ34.8分と42.3分であり、プロポフォール麻酔下のそれぞれ21.8分と27.3分と比較して、作用持続時間が延長した (2.7.3.3.2.6 参照)。このためセボフルラン麻酔群では、必要な維持投与の回数は少なかった。71101 試験において、0.1 mg/kgのOrg 9426 維持投与後の作用持続時間はベクロニウムの0.025 mg/kgの場合よりも有意に短かった (p<0.05)。

71103 試験では Org 9426 を持続注入により投与し、注入速度を調節することにより筋弛緩状態を維持した。この試験の初期持続注入速度は 9601 試験及び米国の 021-020 試験を参考とし、7 µg/kg/min を選択した。注入開始後90分の平均注入速度は0.6 mg/kgの挿管用量でセボフルラン麻酔下では3.4 µg/kg/min、プロポフォール麻酔下で7.5 µg/kg/min であった。挿管用量が0.9 mg/kgの場合の注入速度はセボフルラン麻酔下では3.9 µg/kg/min、プロポフォール麻酔下では7.7 µg/kg/min であった。注入速度が定常状態に達した場合 (注入開始後90分) の注入速度はセボフルラン麻酔下で約4 µg/kg/min 低く、全注入速度の平均で2 µg/kg/min 低かった (2.7.3.2.4 参照)。米国試験の021-020 試験においてイソフルランやエンフルランが Org 9426 の持続注入速度を減少させることが明らかにされており、吸入麻酔薬が Org 9426 の持続注入量を減少させることが示された。注入開始初期に挿管用量は注入速度に影響を与えたが、一旦

## 2.5 臨床に関する概括評価

安定した注入速度が得られると、挿管用量は注入速度に影響を与えなかった。持続注入終了後の筋弛緩からの回復時間に麻酔薬は有意な影響を与えなかった。以上の結果、日本人患者において筋弛緩を維持する方法として Org 9426 の持続注入法が有用であると判断された。

71101, 71102 及び 71103 試験間で自然回復時間はほぼ同じであり、麻酔薬の差異による回復時間への影響は認められなかった。71101, 71102 試験においては回復時間として最終維持投与からの回復時間が検討された。71101 試験における 0.6 及び 0.9 mg/kg のセボフルラン麻酔下での平均自然回復時間はそれぞれ 29.1 分と 19.0 分であった。また 71102 試験において、0.6 及び 0.9 mg/kg のセボフルラン麻酔下での自然回復時間はそれぞれ 24.7 分と 29.3 分、プロポフォール麻酔下でそれぞれ 26.7 分と 22.8 分であった。71103 試験の自然回復時間は 0.6 及び 0.9 mg/kg のセボフルラン麻酔下でそれぞれ 18.3 分と 23.5 分であった。これらの試験における自然回復時間に対し、挿管用量又は麻酔薬の影響は認められなかった。9903 試験では Org 9426 の 0.3, 0.6 及び 0.9 mg/kg の挿管用量からの平均自然回復時間が検討され、それぞれ 9.9 分, 11.6 分及び 22 分であった。しかしながら、被験者間でのばらつきが大きく、挿管用量間に統計的有意差はなかった (2.7.3.3.2.7 参照)。

日本で実施された臨床試験において、Org 9426 の 0.6 及び 0.9 mg/kg の挿管用量が有効であることが認められ、また 0.6 mg/kg の作用発現時間は 0.9 mg/kg とほぼ同程度であった (2.7.3.4.1 参照)。しかしながら、0.6 mg/kg の作用持続時間は 0.9 mg/kg と比較して、特にセボフルラン麻酔下で短く、筋弛緩時間を調節しやすいという観点から、0.6 mg/kg を通常の気管挿管の推奨用量とし、最大挿管用量を 0.9 mg/kg とした。Org 9426 の最大挿管用量は 0.9 mg/kg である。米国及び欧州においても同様に 0.6 mg/kg が挿管用量として承認されており、患者の状況により挿管用量の増大が認められている。

維持用量における作用持続時間は用量に依存して延長し、筋弛緩維持のための投与量、0.1~0.2 mg/kg の範囲で十分な筋弛緩が得られた。平均作用持続時間は挿管用量の影響を大きく受けず、セボフルラン麻酔下において 0.1 mg/kg の維持用量で 23~29 分、0.2 mg/kg の維持用量で 38~44 分程度であった (2.7.3.4.2 参照)。維持用量は手術予定時間及び患者の状態を考慮する必要があるため、推奨用量として 0.1~0.2 mg/kg の投与範囲が適切であると考えられる。

筋弛緩状態を一定に保つのに必要な持続注入速度は被験者間で大きく異なり、また時間とともに調節する必要があった。しかしながら、初期持続注入速度として本剤を 7 µg/kg/min の速度で注入を開始すると全ての患者で安定した筋弛緩を得ることができた (2.7.3.4.3 参照)。このため初期持続注入速度として 7 µg/kg/min を選択した。

以上、これまで実施された臨床試験の結果をまとめると、0.6 mg/kg の Org 9426 はベクロニウムと比較して作用発現時間が早く、有用な筋弛緩剤であることが示された。また Org 9426 は筋弛緩維持のために持続注入が可能であり、ベクロニウムと比較して明確な利点を持つことが示された。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.5 安全性の概括評価

非脱分極性の筋弛緩剤である Org 9426 の安全性について、評価資料（9903, 71101, 71102 及び 71103 試験）及び参考資料（021-009, 021-014, 021-017, 021-018, 021-020, CT 05.4.203, 9601, CV-9141, CV-9241 及び CV-9242 試験）で検討した。参考資料には腎不全又は肝機能障害のある患者及び高齢者などの特別な対象症例も含めた。

国内の試験では、有害事象及び重篤な有害事象の評価は、最初に治験責任医師が行い、効果・安全性評価委員会がその妥当性を確認した。参考資料では多くの臨床症状（例えば創部の疼痛）が手術によるものであり、有害事象として取り扱われなかった。一方、評価資料では、ICH の有害事象の定義をプロトコールで規定した。このように、参考資料では有害事象の定義が評価資料と異なるため、評価資料と、参考資料の有害事象について直接比較ができなかった。

評価資料の 4 試験において、合計 213 例の被験者に Org 9426 が投与された。

213 例中 5 例（2.3%）に Org 9426 との関連性ありとされた 10 件の有害事象が報告された。これらは浮動性めまい、徐脈、洞性徐脈、心室性期外収縮、低血圧、上腹部痛、接触性皮膚炎、発疹、注射部位紅斑及び血圧低下各 1 件であった。これらの有害事象は軽度又は中等度であり、処置を必要とすることなく回復した。（表 2.7.4-19）

海外の 6 試験では、204 例中 7 例に Org 9426 との関連性ありとされた有害事象が 8 件報告された。その内訳は、結節性調律、心電図変化、心室性期外収縮、喘鳴音、処置後出血各 1 件及び潮紅 3 件であった。これらのうち、処置後出血は重度であったが心臓手術後胸部のチューブからの出血であった。その他は、軽度又は中等度であった。（表 2.7.4-21）

国内参考資料の 4 試験（9601, CV-9141, CV-9241 及び CV-9242 試験）では、248 例中 13 例に Org 9426 との関連性ありとされた 22 件の有害事象が報告された。これらは、心拍数増加、血圧上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加各 3 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2 件、潮紅、白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、血小板数増加、血中アルカリフォスファターゼ増加、血中アルカリフォスファターゼ減少、血中コレステロール増加各 1 件であった。（表 2.7.4-22）

日本で実施したいずれの試験でも死亡例は報告されなかった。米国の 021-009 試験では 2 例の死亡例が報告されたが、治験責任医師によって Org 9426 と関連性がないと判断された。（2.7.4.2.1.2 参照）

71101 試験では 3 例の重篤な有害事象が報告された（Org 9426 0.6 mg/kg 群で 1 例、0.9 mg/kg 群で 1 例、ベクロニウム群で 1 例）。これらは入院の延長又は検査入院のために重篤な有害事象とされたが、治験薬との関連性はなかった。9903, 71102 及び 71103 試験には重篤な有害事象は報告されなかった。（2.7.4.2.1.3 参照）

有害事象又は臨床検査値異常による投薬中止例はなかった。

臨床検査値が安全域を超える例が何例かみられたが、治験を実施した医師によって、これらの変動は手術時の出血、組織の損傷、感染等によるもので、「臨床的に問題はない」あるいは「薬剤との関連性はない」と判断された。（2.7.4.3 参照）

バイタルサイン（血圧、心拍数）は、ほとんどの被験者で本剤投与直後は増加し、30 分以内に元のレベルまで徐々に回復した。用量との関連性はなく、同様の傾向がベクロニウム群でもみられた。（2.7.4.4 参照）

## 2.5 臨床に関する概括評価

021-009 試験において、肝機能障害患者は、肝機能正常患者と比べ 30 分の評価期間で心拍数の平均値が増加した。この試験において、Org 9426 と関連性ありとされたバイタルサイン、臨床検査値の有害事象はみられず、心拍数の増加は臨床的に問題があるとは思われなかった。(2.7.4.4 参照)

評価資料における比較的良好にみられる有害事象と人口統計学的特性では、男性より女性に多くみられた事象は、処置後痛、悪心、発熱、嘔吐、背部痛、末梢冷感であった。また、年齢別では、20~44 歳より 45~64 歳に多くみられた事象は、血圧低下であり、45~64 歳より 20~44 歳に多くみられた事象は、頭痛、感覚減退であった。これらと人口統計学的特性との関連性は不明であった。体重、身長、ASA Class では、発現率に差はみられなかった。(2.7.4.2.1.1, 表 2.7.4-24 参照)

筋弛緩剤に共通する重要な副作用である筋弛緩作用の遷延又は再クラーレ化は、Org 9426 を投与したいずれの被験者にもみられなかった。

いずれの評価資料においてもヒスタミン遊離に関連する事象（皮膚症状、気管支痙攣等）はみられなかった。(2.7.4.2.1.4 参照)

71102 及び 71103 試験において、セボフルランとプロポフォールの麻酔群の間に有害事象の発現率に差はみられなかった。(2.7.4.5.2 参照)

認められた有害事象は予期されないものではなく、手術に起因するものあるいは手術時に通常みられるものであった。Org 9426 は、厳格な管理のもとで使用すれば、副作用の少ない薬剤であり、気管挿管又は筋弛緩の維持に使用するための安全な薬剤であることがこれらの試験で確認された。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

Org 9426 は非脱分極性の筋弛緩剤であり、作用発現が早く、作用持続時間が中程度の筋弛緩作用を示す。本剤は運動神経の終板のニコチン性アセチルコリン受容体に結合してアセチルコリンの作用と拮抗し、神経筋伝達を遮断することにより骨格筋を弛緩させる。本剤は気管挿管を容易にし、術中の筋弛緩を維持するため全身麻酔薬と共に使用される。

Org 9426 の安全性を評価した日本の 8 試験では、合計 461 例の被験者に Org 9426 が投与された。世界全体では推定 7,150 万例の投与例がある (2004 年 3 月)。

日本での評価資料の 4 試験では、Org 9426 の 3 用量 (0.3, 0.6 及び 0.9 mg/kg) の有効性・安全性及び薬物動態を比較検討し、また現在市販されている筋弛緩剤であるベクロニウムと有効性及び安全性を比較した。更に Org 9426 の持続注入での使用法も検討し、Org 9426 の筋弛緩作用に対する静脈麻酔法 (プロポフォール) と吸入麻酔法 (セボフルラン) の影響についても検討した。

#### 2.5.6.1 ベネフィットの概要

推奨用量である 0.6 mg/kg の単回ボーラス静脈内投与により大部分の患者で「優秀」又は「良好」な挿管状態が 2 分以内に得られた。Org 9426 は現在承認されている非脱分極性の筋弛緩剤であるベクロニウムより約 40 秒作用発現時間が早く、できるだけ短いことが望まれる挿管開始までの時間を短縮した。更に高い用量 (0.9 mg/kg) では「優秀」又は「良好」な挿管状態に到達するのに必要な時間を更に短縮することができたが、用量を 50% 増加することに比べて認められる改善はわずかであると考えられた。

0.6 mg/kg 投与群の被験者の大部分が 60 分間未満の作用持続時間を示し、この作用持続時間の平均値はベクロニウムの 0.1 mg/kg の場合と同様であった。作用持続時間に関し Org 9426 はベクロニウムと同様に中程度の作用持続時間を示し、手術時間に合わせて自由に作用時間を調節出来る薬剤であることが認められた。作用持続時間は 0.9 mg/kg の場合に、より長くなる傾向があった。

Org 9426 の 0.1~0.2 mg/kg のボーラス維持投与で全ての被験者で手術に必要な筋弛緩状態が得られ、蓄積作用はみられなかった。また長時間の筋弛緩が必要な場合、Org 9426 の持続注入は有効であった。持続注入を 7 µg/kg/min の初期持続注入速度で開始した場合、注入速度を調節することにより挿管用量にかかわらず、安定かつ十分な筋弛緩状態が得られた。また回復が遅延することもなかった。

挿管用量による自然回復時間は、9903 試験において、Org 9426 0.6 mg/kg 群及び 0.9 mg/kg 群でそれぞれ 11.6 分及び 22.5 分であった。回復はネオスチグミンなどのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の投与により早めることができる。自然回復の兆候がみられた時点でネオスチグミンを単回ボーラス投与 (0.5~2.0 mg) することによって、Org 9426 の作用を十分にまた速やかに拮抗することができ、自発呼吸が回復するのに十分な筋収縮機能が回復する。

ヒスタミン遊離に関連する有害事象及び臨床的に問題となる心血管系の事象はみられなかった。

日本、米国及び欧州で実施された臨床試験において Org 9426 の忍容性は非常に良好であった。大部分の有害事象は手術に起因するもの又は通常手術時にみられるものであった。

評価資料で Org 9426 との関連性ありとされた有害事象で 1% を超えて発現したものはなく、軽度又は中等度であった。

イソフルラン麻酔下で腎移植手術を受ける腎不全患者に Org 9426 の 0.6 mg/kg の投与を行っても、作用持続時間の延長はみられなかった。そのような患者における作用持続時間の平均値は腎・肝機能正常

## 2.5 臨床に関する概括評価

患者の46.5分(32~64分)に対し54.3分(22~90分)であった。腎不全患者における自然回復時間は腎・肝機能正常患者と差がなかった。

一方、肝機能障害患者では、Org 9426に対する反応に著しい個体差がみられ、ある被験者で作用持続時間の著しい延長がみられた。イソフルラン麻酔下でOrg 9426の0.6 mg/kgの投与を受けた肝機能障害患者の作用持続時間の平均値は72.3分(35~166分)であった。肝機能障害患者における自然回復時間は長く、その平均値は腎・肝機能正常患者の28.1分に対し48.2分であった。この少数例の患者集団のばらつきの大きさは、肝機能障害の病因が不均一であり、その程度を定量することが困難であること、また合併症が存在すること、更にOrg 9426の作用を増強する作用のある併用薬を使用していること等の理由による可能性が考えられる。

### 2.5.6.2 リスクの概要

すべての筋弛緩剤と同様に、本剤はその作用及び使用方法について熟知した医師のみが使用しなければならない。本剤は救急蘇生法及び生命維持(気管挿管、人工呼吸、酸素治療)の要員及び設備並びにOrg 9426の拮抗薬が直ちに入手できる場合でなければ投与してはならない。薬剤の効果をモニターし、薬剤の追加投与の必要性を決め、また筋弛緩からの回復を確認するために、Org 9426投与中の筋弛緩状態をモニターする末梢神経刺激装置を使用することが推奨される。

筋弛緩剤は一般に厳格な管理下では安全域が比較的大きく、したがってこれらの薬剤の投与後に重篤な合併症が起こることは極めて少ない。

一般に、筋弛緩剤で問題とされている副作用には、ヒスタミンを介する事象、心臓血管系有害事象及び筋弛緩作用の持続時間の延長などがある。国内の評価資料4試験合計213例の被験者中、5例に10件のOrg 9426との関連性ありとされた有害事象が報告されており、一番多かったのは器官別大分類における「心臓障害」3件で、2番目は「皮膚および皮下組織障害」2件であった。すべての有害事象は軽度又は中等度であり、処置は必要でなかった。

日本での試験では、アナフィラキシーやヒスタミン遊離に関連する有害事象に特に注意が払われた。これは、ノルウェーやフランスで市販後に比較的高い頻度でアナフィラキシーが報告されたためである。

Org 9426による世界全体でのアナフィラキシー発現率は低く(100,000例当たり0.60例)、米国(100,000例当たり0.03例)、ドイツ(100,000例当たり0.14例)及び英国(100,000例当たり1.70例)では低い発現率を示している。しかし、フランス(100,000例当たり14.50例)及びノルウェー(100,000例当たり27.70例)では比較的高い発現率を示している。

薬剤に関連する過敏反応は、手術時は短時間に数種の薬剤を静脈内に投与するので、他の場合よりも高頻度でみられる。Org 9426でもそのような反応が起こる可能性があり、上に述べたような頻度で報告されている。麻酔科医はこの可能性を理解し、必要な予防措置を取る必要がある。また、筋弛緩剤に対するアレルギーの交叉反応性が報告されているので、筋弛緩剤に対して、以前にアナフィラキシー反応を経験した患者では特に注意が必要である。

Org 9426などの非脱分極性筋弛緩剤の作用を増強する可能性のある薬物には、吸入麻酔薬、局所麻酔薬、ある種の抗生物質(アミノグリコシド系、リンコサミド及びポリペプチド系、アシルアミノペニシリン系、テトラサイクリン系等)、マグネシウム塩製剤、リチウム塩製剤、カリウム排泄型利尿剤等がある。また、非脱分極性筋弛緩剤の筋弛緩作用に対する抵抗性がフェニトイン又はカルバマゼピンが長

## 2.5 臨床に関する概括評価

期投与されている被験者でみられている。そのような被験者において Org 9426 の作用の減弱又は持続時間の短縮が起こる可能性がある。

妊娠中の動物には有害な作用は認められていないが、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する必要がある。

授乳中の婦人に対するデータはなく、また動物実験（ラット）で乳汁中にわずかに移行することが報告されているので、授乳婦への投与は避けさせることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせる必要がある。

Org 9426 の過量投与又は薬物乱用、離脱症状及び反跳現象並びに精神機能障害を調べるために実施した具体的な試験はない。しかし、既知の薬理作用に基づいて、これらについて次のような勧告をすることができると考えられる。

- 1) 過量投与又は筋弛緩作用が延長した場合には、患者には人工呼吸及び鎮静薬の投与を続ける必要がある。自然回復の兆候が認められたら、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（ネオスチグミン等）を適量投与する必要がある。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の投与により筋収縮作用が回復しない場合には、自発呼吸が回復するまで人工呼吸を続けなければならない。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の反復投与は危険な場合がある。
- 2) Org 9426 はその作用及び使用法に熟知した医師のみが使用するもので、薬物乱用が起こる可能性はない。Org 9426 は、麻酔薬を投与した患者のみに投与するので、禁断症状及び反跳現象の発現は報告されていない。Org 9426 の作用が残存し協調運動や反応性の低下が懸念されるため、Org 9426 の投与を受けた患者が協調運動の必要な活動をしようとする場合には、Org 9426 の筋弛緩作用から完全に回復している必要がある。

### 2.5.6.3 結論

Org 9426 はベクロニウムと同様に非脱分極性筋弛緩剤である。今回、日本で実施された試験において本剤の作用持続時間はベクロニウムと同様であるが、作用発現がより早いことが示された。ベクロニウムと異なり、Org 9426 の代謝物は無視出来るほど少なく、本剤は持続注入に適している。Org 9426 の持続注入中、安定した筋弛緩が得られた。Org 9426 の有害事象のプロファイルはベクロニウムと同様であり、筋弛緩剤について予測されるものであった。本剤と関連性ありとされた有害事象は軽度又は中等度であった。Org 9426 の挿管用量の投与にあたっては、患者の状態（年齢、合併症等）及び手術の条件（手術時間、麻酔薬のタイプ、鎮静薬のタイプ、併用薬剤等）を考慮して個別に判断しなければならない。0.6 mg/kg 及び 0.9 mg/kg の挿管用量はいずれも有効であり、ベクロニウムよりも作用発現時間が早かった。数名の被験者で、0.9 mg/kg 群の挿管スコアは 0.6 mg/kg 群より良かったが、作用発現時間、挿管完了時間において、0.6 mg/kg 群と 0.9 mg/kg 群の間に臨床的な差はみられなかった。用量を増加することによって作用持続時間が延長するため、十分な筋弛緩が得られる 0.6 mg/kg を挿管用量として使用することが推奨される。筋弛緩の維持には 0.1~0.2 mg/kg のボーラス投与又は 7 µg/kg/min の初期持続注入速度が推奨される。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.7 参考文献一覧

- 1 鈴木太. 主な筋弛緩薬とその使い方. 鈴木太編集. 筋弛緩薬の臨床: 克誠堂出版 1994. p.41-71.
- 2 森秀麿. 気管内挿管. 麻酔 1999;48:p.1.
- 3 Feldman S. The ideal muscle relaxant. In: Neuromuscular block: Butterworth Heinemann; 151-62.
- 4 吉岡斉. 各種筋弛緩薬とその使い方. 釘宮豊城編集. 筋弛緩薬の臨床—より効果的・安全な使用方法の会得のために—: 真興交易医書出版部 1997. p.55-77.
- 5 小林俊司. ロクロニウムと新しい拮抗薬. 臨床麻酔 2004;28:905-12.
- 6 Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;84:43-7.
- 7 Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, Carroll MT, McCourt KC. Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:936-40.
- 8 Savarese JJ, Caldwell JE, Lien CA, Miller RD. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD ed. *Anaesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000 p.412-90.
- 9 Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD, Schiller WS, Mason MM, Ohta Y. The neuromuscular effects of ORG9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1991;75:191-6.
- 10 Wierda JMKH, Meretoja OA, Taivainen T, Proost JH. Pharmacokinetics and pharmacokinetic-dynamic modelling of rocuronium in infants and children. *Br J Anaesth* 1997;78:690-5.
- 11 O'Kelly B, Fiset P, Meistelman C, Ecoffey C. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in paediatric patients. *Eur J Anaesthesiol* 1994;11 Suppl 9:57-8.
- 12 Schmidt J, Sengebusch U, Albrecht DM. Comparison of the time course of action of vecuronium and rocuronium in children aged 1 to 10 years. *Br J Anaesth* 1997;78 Suppl 1:104.
- 13 Taivainen T, Meretoja OA, Erkola O, Rautoma P, Juvakoski M. Rocuronium in infants, children and adults during balanced anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 1996;6:271-5.
- 14 Itagaki T, Tai K, Katsumata N, Suzuki H. Comparison between a new acceleration transducer and a conventional force transducer in the evaluation of twitch responses. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:347-9.
- 15 Cantineau JP, Porte F, d'Honneur G, Duvaldestin P. Neuromuscular effects of rocuronium on the diaphragm and adductor pollicis muscles in anesthetized patients. *Anesthesiology* 1994;81:585-90.
- 16 Feldman SA, Khaw K. The effect of dose and the rate of stimulation on the action of rocuronium. *Eur J Anaesthesiol* 1995;12 Suppl 11:15-7.
- 17 Eikermann M, Peters J. Nerve stimulation at 0.15 Hz when compared to 0.1 Hz speeds the onset of action of cisatracurium and rocuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:170-4.
- 18 Cooper RA, Mirakhur RK, Elliott P, McCarthy GJ. Estimation of the potency of ORG 9426 using two different modes of nerve stimulation. *Can J Anaesth* 1992;39:139-42.
- 19 Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:59-74.
- 20 Ahmed AAK, Kumagai M, Otake T, Kurata Y, Amaki Y. Sevoflurane exposure time and the neuromuscular blocking effect of vecuronium. *Can J Anaesth* 1999;46:429-32.
- 21 Servin FS, Lavaut E, Kleef U, Desmots JM. Repeated dose of rocuronium bromide administered to cirrhotic and control patients receiving isoflurane. *Anesthesiology* 1996;84:1092-100.