

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

## 目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 .....	1
2.7.3.1 背景及び概観 .....	1
2.7.3.1.1 71101 試験 .....	2
2.7.3.1.2 9903 試験 .....	2
2.7.3.1.3 71102 試験 .....	3
2.7.3.1.4 71103 試験 .....	3
2.7.3.1.5 021-009 試験 .....	4
2.7.3.1.6 021-014 試験 .....	4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 .....	11
2.7.3.2.1 71101 試験（ベクロニウムとの比較試験） .....	11
2.7.3.2.2 9903 試験（用量設定試験） .....	12
2.7.3.2.3 71102 試験（麻酔薬との相互作用試験，ボース投与） .....	12
2.7.3.2.4 71103 試験（麻酔薬との相互作用試験，持続注入投与） .....	13
2.7.3.2.5 021-009 試験（腎不全，肝機能障害患者を用いた米国臨床試験） .....	14
2.7.3.2.6 021-014 試験（高齢者と非高齢者を比較した米国臨床試験） .....	14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 .....	16
2.7.3.3.1 試験対象集団 .....	16
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 .....	18
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 .....	25
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 .....	31
2.7.3.4.1 挿管用量に対する根拠データ .....	31
2.7.3.4.2 ボース維持用量に対する根拠データ .....	33
2.7.3.4.3 初期持続注入速度に対する根拠データ .....	33
2.7.3.4.4 肝機能障害・高齢者における用量 .....	34
2.7.3.4.5 推奨用量のまとめ .....	35
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 .....	35
2.7.3.6 参考文献一覧 .....	37

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

#### 2.7.3.1 背景及び概観

日本人における Org 9426 の有効性は 9903, 71101, 71102 及び 71103 試験の結果をもとに評価した。さらに参考試験として米国で実施された 021-009, 021-014 及び 021-021 試験により、腎不全患者、肝機能障害患者、高齢者及び肥満患者における Org 9426 の有効性を確認した。当初、9903 試験は民族間の類似性を検討するため 021-014 試験に対するブリッジング試験として実施した。このため 9903 試験のプロトコールは高齢者を除外し、新たに挿管用量の用量反応性を検討した以外 021-014 試験とほぼ同様であった。また 9903 試験の挿管用量に関する用量反応性の検討結果を 71101, 71102, 71103 試験の用量設定の根拠に使用した。

主要な有効性評価の指標となる筋弛緩の程度や経時的なパラメータは筋収縮を記録した TOF チャートから評価できる。また患者が麻酔により無意識の状態であるためバイアスが入らないこと、さらに効果安全性評価委員会では盲検下で安全性評価が行われることから、非盲検下においても有効性、安全性は客観的に評価できると判断した。このため、これらの試験はすべて非盲検下で実施された。

すべての試験で被験者の尺骨神経に電気刺激を与え、拇指内転筋の筋収縮を記録した。日本で実施した 9903, 71101, 71102, 71103 試験では筋収縮の加速度を、021-009, 021-014 及び 021-021 試験では筋張力を指標とした。9903 及び 021-014 試験で用いた神経刺激方法は他の試験（71101, 71102, 71103, 021-009 試験）で用いられたものと異なっている。すなわち 9903 及び 021-014 試験では 0.1 Hz の単収縮刺激を用い、他の試験では TOF 刺激（021-009 試験では 12 秒毎、71101, 71102, 71103 試験では 15 秒毎の 2 Hz の 4 連刺激）を用いた。

セボフルランやイソフルラン等の吸入麻酔薬は Org 9426 の作用に影響することが報告されている<sup>1,2</sup>。本邦でのセボフルランの市場占有率は高く（IMS 社の 2002 年 12 月移動一年間（MAT）の売上げデータ\*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た）、イソフルラン用の麻酔器を持つ国内施設は限られており、エンフルランは国内でほとんど使用されていない。このため、71102, 71103 試験において、吸入麻酔薬としてセボフルランを用い、Org 9426 の作用について検討を行った。

これらの両試験及び 71101 試験において、麻酔導入薬としてはプロポフォールが用いられ、セボフルランは挿管が完了した後に維持麻酔薬として投与された。これら試験での挿管完了までの試験方法はほぼ同じであった。このため、挿管までの有効性変数、例えば、90%遮断時間、作用発現時間、挿管スコア、最大遮断率はプロポフォール麻酔下での作用を示し、試験間での比較が可能である。

71103 試験における初期持続注入速度は米国人を対象に実施した試験（021-020 試験）及び日本人を対象に実施した試験（9601 試験）を参考に選択した。米国臨床試験ではエンフルラン、イソフルラン及びバランス麻酔の影響が比較され、7 µg/kg/min の初期速度で投与を行うとイソフルラン麻酔では 90 分後に約 6 µg/kg/min の注入速度となった。バランス麻酔下での速度（90 分後に約 10 µg/kg/min）と比較してイソフルラン麻酔下での注入速度は低かった。日本で実施された試験で 5 µg/kg/min を初期注入速度として注入を開始すると、イソフルラン麻酔下の平均注入速度は 5.5 µg/kg/min であり、海外データとよく似た値を示した。71103 試験はセボフルラン及びプロポフォール麻酔下で実施されるため、7 µg/kg/min を初期持続注入速度として選択した。

\* ; 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

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3.1.1 71101 試験 (71101 ; 5.3.5.1.1)

本試験は無作為化・非盲検・多施設臨床試験である。本試験の主目的は Org 9426 を気管挿管及び筋弛緩維持のために投与した場合の有効性及び安全性を臭化ベクロニウム（以下ベクロニウム）のそれと比較検討することであった。術前 ASA 分類が Class 1～3 で所要時間が 1.5～3 時間程度の手術を受ける予定の患者を対象として 2003 年 3 月～12 月に実施した。

プロポフォールによる麻酔導入後、Org 9426 群には挿管用量として 0.6 mg/kg 又は 0.9 mg/kg の Org 9426 を静脈内に投与した。続いて筋弛緩維持のため筋収縮高がコントロール値の 25%に回復した時点で 0.1 mg/kg, 0.15 mg/kg 又は 0.2 mg/kg の Org 9426 を静脈内反復ボース投与した。ベクロニウム群には挿管用量及び維持用量としてベクロニウムの推奨用量である 0.1 mg/kg 及び 0.025 mg/kg をそれぞれ投与した。気管挿管後はすべての投与群でセボフルランを用いて麻酔維持を行った。

作用発現時間を主要有効性変数とし、本剤のベクロニウムに対する優越性を示すため Org 9426 とベクロニウムの作用発現時間を比較した。t-検定を用いて Org 9426 の 0.9 mg/kg 群とベクロニウムの 0.1 mg/kg 群を最初に比較し、次いで Org 9426 の 0.6 mg/kg 群とベクロニウム 0.1 mg/kg 群を比較した。

副次有効性変数として 90%遮断時間、90%遮断症例率、最大遮断率、挿管完了時間、挿管スコア、作用持続時間（挿管用量及び維持用量投与後の作用持続時間）、回復時間の要約統計量を算出し、またベクロニウム群との比較を行った。Org 9426 群では維持用量による作用持続時間の用量反応性の検討も行った。

### 2.7.3.1.2 9903 試験 (9903 ; 5.3.5.2.1)

本試験は無作為化・非盲検・多施設臨床試験である。本試験の主目的は 0.6 mg/kg を挿管用量として投与した際の薬物動態、有効性及び安全性を 021-014 試験と比較し、民族間の類似性を検討すること、併せて、0.3, 0.6 又は 0.9 mg/kg を挿管用量として単回投与したときの薬物動態、有効性及び安全性を検討することであった。ASA 分類が Class 1～3 で所要時間が 1 時間以上の手術を受ける予定の患者を対象として 2000 年 8 月～2001 年 4 月に実施した。

バランス麻酔下（チオペンタール）で挿管用量として 0.3, 0.6 又は 0.9 mg/kg の Org 9426 を投与し、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、自然回復時間の要約統計量を算出し、これらパラメータの用量反応性が検討された。また 0.6 mg/kg 群の薬物動態、有効性及び安全性が 021-014 試験の非高齢者の結果と比較された。本試験では Org 9426 の追加投与はなく、さらに筋弛緩を維持する必要がある場合にはベクロニウムが投与された。

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3.1.3 71102 試験 (71102 ; 5.3.5.2.2)

本試験は無作為化・非盲検・多施設臨床試験である。本試験の主目的は筋弛緩維持のための Org 9426 の追加ボース投与による作用持続時間をプロポフォール及びセボフルラン麻酔群間で比較し、併せて作用持続時間に対する挿管用量 (0.6 mg/kg 及び 0.9 mg/kg) の影響を検討することであった。術前 ASA 分類が Class 1~3 で所要時間が 1.5~3 時間程度の手術を受ける予定の患者を対象として 2003 年 6 月~12 月に実施した。

挿管用量として 0.6 mg/kg 又は 0.9 mg/kg の Org 9426 を静脈内に投与し、また筋弛緩維持のため筋収縮高がコントロール値の 25%に回復した時点で 0.15 mg/kg の Org 9426 を静脈内反復ボース投与した。

主要有効性変数を Org 9426 維持用量投与時の作用持続時間とし、主たる解析時点である 1 回目の維持用量投与後の作用持続時間について麻酔薬、挿管用量及びその交互作用を要因とした二元配置分散分析を行った。さらに挿管用量投与後及び 2 回目以降の作用持続時間についても同様の検討を行った。副次有効性変数としては回復時間を記録し、この変数に対する麻酔薬及び挿管用量の影響を検討した。さらに作用発現時間や最大遮断率等の有効性変数の要約統計量を算出した。

### 2.7.3.1.4 71103 試験 (71103 ; 5.3.5.2.3)

本試験は無作為化・非盲検・多施設臨床試験である。本試験の目的は筋弛緩状態を一定レベルに維持するための Org 9426 の持続注入速度を求めるとともにセボフルランの持続注入量への影響を調べることであった。ASA 分類が Class 1~3 で所要時間が 2~5 時間程度の手術を受ける予定の患者を対象として 2003 年 5 月~9 月に実施した。

挿管用量として 0.6 mg/kg 又は 0.9 mg/kg の Org 9426 を静脈内に投与した。その後、筋弛緩が回復し  $T_1$  が 3 回連続で出現した時点で、筋弛緩の維持のため初期持続注入速度を  $7 \mu\text{g/kg/min}$  として Org 9426 の持続注入を開始し、目安として  $T_1$  が筋弛緩薬投与前の収縮高に対して 3~10%となるように注入速度を調節した。注入速度を調節する毎に時刻と注入速度を記録した。

本試験の主要有効性変数は持続注入速度であり、主たる解析時点を持続注入開始後 90 分として持続注入速度について麻酔薬、挿管用量及びその交互作用を要因とした二元配置分散分析を行った。さらに持続注入開始及び開始 10 分毎の注入速度についても同様の検討を行った。副次有効性変数として平均注入速度及び回復時間を記録し、麻酔薬及び挿管用量の影響を検討した。さらに作用発現時間や最大遮断率等の有効性変数の要約統計量を算出した。

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

#### 2.7.3.1.5 021-009 試験 (021-009 (参考) ; 5.3.5.2.4)

本試験は非盲検・多施設臨床試験である。本試験の目的はイソフルラン麻酔下における腎及び肝機能が正常な患者、腎不全及び肝機能障害患者における Org 9426 の効果と安全性について比較検討することであった。一般的な手術を受ける ASA 分類が Class 1～3 の患者が組み入れられた。腎不全の患者として腎移植を受ける予定の患者、肝機能障害患者としてアルコール性肝硬変の患者が組み入れられた。本試験の試験期間は 19■■年■■月～19■■年■■月であった。

イソフルラン麻酔下で Org 9426 を投与せずに気管挿管が行われた。気管挿管後、イソフルラン濃度及び筋収縮反応が安定した後に 0.6 mg/kg の Org 9426 を投与した。ベシル酸アトラクリウムは Org 9426 の濃度測定に影響を与えないため、追加の筋弛緩剤が必要な場合はベシル酸アトラクリウムを投与した。これらの患者では回復時間は記録されなかった。

作用発現時間、最大遮断率、作用持続時間及び自然回復時間を要約統計量として算出した。腎不全及び肝機能障害患者における作用発現時間及び作用持続時間を正常肝・腎機能患者と比較した。

#### 2.7.3.1.6 021-014 試験 (021-014 (参考) ; 5.3.5.2.5)

本試験は非盲検で行われた。本試験の目的は高齢者における Org 9426 の薬物動態、有効性と安全性を非高齢者と比較検討することであった。一般的な手術を受ける ASA 分類が Class 1～3 で所要手術時間が 1 時間以上の高齢者 (70～89 歳) 又は非高齢者 (18～59 歳) の患者が本試験に組み入れられた。本試験の試験期間は 19■■年■■月～19■■年■■月であった。

バランス麻酔下で挿管用量として 0.6 mg/kg の Org 9426 を投与した。本試験では Org 9426 の追加投与はなく、筋弛緩状態を維持する必要がある場合にはベシル酸アトラクリウムが投与された。

有効性変数として 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の要約統計量を各患者群で算出し、高齢者と非高齢者で比較した。

#### 2.7.3.1.7 021-021 試験 (021-021 (参考) ; 5.3.5.2.10)

本試験は非盲検で行われた。本試験の目的は肥満患者における Org 9426 の有効性と安全性を正常体重患者と比較検討することであった。一般的な手術を受ける ASA 分類が Class 1～3 で所要手術時間が 1 時間以上の患者が本試験に組み入れられた。肥満患者への用量は実体重あるいは理想体重に基づき算出され投与された。本試験の試験期間は 19■■年■■月～19■■年■■月であった。

バランス麻酔下で挿管用量として 0.6 mg/kg の Org 9426 を投与した。筋弛緩状態を維持する必要がある場合には 0.15 mg/kg の Org 9426 が投与された。

有効性変数として 80%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の要約統計量を各患者群で算出し、正常体重患者群と肥満患者の各投与群で比較した。

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

表 2.7.3-1 各試験の試験方法の比較

試験番号	導入麻酔（気管挿管前）	維持麻酔（気管挿管後）	電気刺激法	筋張力測定法
71101	プロポフォール	セボフルラン	TOF	加速度計
9903	バランス （チオペンタール）	バランス （チオペンタール）	単収縮	加速度計
71102	プロポフォール	セボフルラン/ プロポフォール	TOF	加速度計
71103	プロポフォール	セボフルラン/ プロポフォール	TOF	加速度計
021-009	イソフルラン	イソフルラン	TOF	フォーストランス デューサー
021-014	バランス （チオペンタール）	バランス （チオペンタール）	単収縮	フォーストランス デューサー
021-021	バランス （チオペンタール）	バランス （チオペンタール）	TOF	フォーストランス デューサー

表 2.7.3-2 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験報告書の記載箇所	試験番号 施設数 試験期間	試験目的	デザイン	対象患者	維持麻酔法, 試験薬, 比較対照薬, 投与量, 投与方法	登録／投与 ／完了した 群別患者数	男性／ 女性	年齢の平均 値 [範囲]	主要有効性変数				
8 巻 5.3.5.1.1	71101 10 施設 (2003/3～ 2003/12)	Org 9426 を 0.6 mg/kg 又は 0.9 mg/kg 又はベクロニウム 0.1 mg/kg を挿管用量として投与し有効性及び安全性を比較検討する. また Org 9426 (0.1～0.2 mg/kg) とベクロニウム (0.025 mg/kg) を維持用量投与したときの有効性及び安全性も検討する	無作為化/ 非盲検/ 多施設 臨床試験	1. 20 歳以上 65 歳未満の患者 2. ASA 分類 Class 1, 2 又は 3 の患者 3. 手術予定時間が 1.5～3 時間の患者	セボフルラン麻酔					作用発現時間  (副次有効性変数) 最大遮断率 挿管スコア 作用持続時間 回復時間等			
					Org 9426								
					挿管用量	維持用量							
					0.6 mg/kg	0.1 mg/kg	10 / 10 / 10	7 / 3	46.9[22~64]				
						0.15 mg/kg	10 / 10 / 10	5 / 5	41.7[25~60]				
					0.9 mg/kg	0.2 mg/kg	10 / 10 / 10	7 / 3	45.9[31~62]				
						0.1 mg/kg	10 / 9 / 9	6 / 3	40.7[21~60]				
						0.15 mg/kg	10 / 10 / 10	8 / 2	39.7[21~64]				
						0.2 mg/kg	10 / 9 / 9	4 / 5	40.3[20~59]				
ベクロニウム													
挿管用量	維持用量												
0.1 mg/kg	0.025 mg/kg				30 / 30 / 30	16 / 14	45.0[21~63]						
9 巻 5.3.5.2.1	9903 4 施設 (2000/8～ 2001/4)	0.6 mg/kg の挿管用量における Org 9426 の薬物動態, 薬力学及び安全性を米国で実施された 021-014 試験の結果と比較する. 0.3-0.9 mg/kg の挿管用量における薬物動態, 薬力学及び安全性を検討する.	無作為化/ 非盲検/ 多施設 臨床試験	1. 20 歳以上 60 歳未満の患者 2. ASA 分類 Class 1, 2 又は 3 の患者 3. 手術予定時間が 1 時間以上の患者	バランス麻酔, 筋弛緩の維持が必要な場合はベクロニウムを投与する.					作用発現時間 90%遮断時間 最大遮断率 挿管完了時間 挿管スコア 作用持続時間 回復時間			
					挿管用量 : Org 9426, 0.3 mg/kg.						20 / 20 / 20	12 / 8	42.1[22~56]
					挿管用量 : Org 9426, 0.6 mg/kg.						29 / 27 / 27	14 / 13	43.0[21~59]
					挿管用量 : Org 9426, 0.9 mg/kg.		31 / 31 / 31	15 / 16	39.9[20~57]				
9 巻 5.3.5.2.2	71102 7 施設 (2003/6～ 2003/12)	Org 9426 を 0.6 mg/kg 又は 0.9 mg/kg 挿管用量として投与し, また 0.15 mg/kg を筋弛緩維持のために投与したときのセボフルラン麻酔又はプロポフォール麻酔下での有効性, 薬物動態及び安全性を比較し麻酔薬の影響を検討する.	無作為化/ 非盲検/ 多施設 臨床試験	1. 20 歳以上 65 歳未満の患者 2. ASA 分類 Class 1, 2 又は 3 の患者 3. 手術予定時間が 1.5～3 時間の患者	Org 9426					挿管用量, 維持用量による 作用持続時間  (副次的有効性変数) 回復時間 (その他有効性変数) 最大遮断率 挿管スコア 作用発現時間			
					セボフルラン麻酔								
					挿管用量	維持用量							
					0.6 mg/kg	0.15 mg/kg	12 / 12 / 12	5 / 7	35.7[20~54]				
					0.9 mg/kg		10 / 9 / 9	5 / 4	45.7[22~64]				
					プロポフォール麻酔								
					0.6 mg/kg	0.15 mg/kg					9 / 9 / 9	4 / 5	50.4[41~60]
					0.9 mg/kg						9 / 9 / 9	4 / 5	43.8[20~54]



表 2.7.3-2 臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験報告書の記載箇所	施設名及び施設数 試験期間	試験目的	デザイン	主要選択基準	維持麻酔法，試験薬，比較対照薬， 投与量，投与方法	登録／投与／完了した 群別患者数	男性／女性	年齢の平均値 [範囲]	主要有効性変数		
10 巻 5.3.5.2.3	71103 4 施設 (2003/5～2003/9)	Org 9426 を 0.6 mg/kg 又は 0.9 mg/kg 挿管用量として投与後，筋弛緩の維持のために持続注入した場合のセボフルラン麻酔下とプロポフォール麻酔下での Org 9426 の有効性，注入速度，薬物動態及び安全性を比較検討する．	無作為化/ 非盲検/ 多施設 臨床試験	1. 20 歳以上 65 歳未満の患者 2. ASA 分類 Class 1，2 又は 3 の患者 3. 手術予定時間が 2～5 時間の患者	Org 9426 セボフルラン麻酔				持続注入開始後 10 分毎の 注入速度 (副次有効性変数) 平均注入速度 回復時間 (その他有効性変数) 最大遮断率 挿管スコア 作用発現時間等		
					挿管用量					維持用量	
					0.6 mg/kg	持続投与	9 / 9 / 9	2/7		48.3[33～61]	
					0.9 mg/kg		11 / 10 / 10	3/7		44.4[20～62]	
					プロポフォール麻酔						
					0.6 mg/kg	持続投与	11 / 11 / 11	4/7		45.6[23～59]	
0.9 mg/kg	9 / 8 / 8	1/7	37.0[22～59]								
10 巻 5.3.5.2.4	021-009 <sup>a, b</sup> 2 施設 (19■■■～19■■■)	腎不全又は肝機能障害患者とこれら機能が正常な患者における Org 9426 の有効性，薬物動態及び安全性を比較検討する．	非盲検/ 多施設 臨床試験	1. 18 歳以上 70 歳以下の患者 2. ASA 分類 Class 1，2 又は 3 の患者 3. 手術予定時間が 1 時間以上の患者	イソフルラン麻酔 Org 9426，0.6 mg/kg 筋弛緩の維持：アトラクリウム				作用発現時間 最大遮断率 作用持続時間 自然回復時間		
					肝及び腎機能が正常な患者					10 / 10 / 10	7 / 3
					腎不全患者	11 / 11 / 10	7 / 3	36 [21～45]			
					肝機能障害患者	11 / 11 / 9	7 / 2	43 [31～67]			
10 巻 5.3.5.2.5	021-014 <sup>a, b</sup> 1 施設 (19■■■～19■■■)	高齢及び非高齢者における Org 9426 の有効性，薬物動態及び安全性を比較検討する．	非盲検 臨床試験	1. 18～59 歳又は 70～89 歳の患者 2. ASA 分類 Class 1，2 又は 3 の患者 3. 手術予定時間が 1 時間以上の患者	バランス麻酔 挿管：Org 9426，0.6 mg/kg 筋弛緩の維持：アトラクリウム				作用発現時間 90%遮断時間 最大遮断率 挿管完了時間 挿管スコア 作用持続時間 回復時間		
					非高齢者					22 / 22 / 20	10 / 10
					高齢者	20 / 20 / 20	10 / 10	74 [70～78]			

a; 参考試験，b；外国試験，021-009 試験と 021-014 試験の登録／投与／完了した群別患者数の項は登録／投与／PP の群別患者数。

表 2.7.3-2 臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験報告書の記載箇所	施設名及び施設数 試験期間	試験目的	デザイン	主要選択基準	維持麻酔法，試験薬，比較対照薬， 投与量，投与方法	登録／投与／完了した 群別患者数	男性／ 女性	年齢の平均 値 [範囲]	主要有効性変数
11 巻 5.3.5.2.6	021-017 <sup>a, b</sup> 1 施設 (19■■■～ 19■■■)	心筋内血行再建術又は大動脈，僧帽疾患患者における Org 9426 の安全性及び血行力学への作用を検討し，また術後に Org 9426 を持続注入した場合（8～12 時間）の安全性及び注入速度を検討する．	非盲検臨床試験	1. 18 歳以上 70 歳以下の患者 2. ASA 分類 Class 2～4 の患者 3. 心臓手術を受ける患者	スフェンタニル麻酔 スキサメトニウムを 1.0～1.5 mg/kg 投与，続いて Org9426 を 0.6 mg/kg 投与	12 / 11 / 11	11 / 0	62 [49～70]	注入速度
11 巻 5.3.5.2.7	021-018 <sup>a, b</sup> 1 施設 (19■■■～ 19■■■)	Org 9426 の 0.6 mg/kg～1.2 mg/kg 挿管用量として投与し，また 0.15 mg/kg を筋弛緩維持のために投与したときの有効性を検討する．また高用量を投与した場合の安全性，血行力学への作用，ヒスタミン遊離について検討する．	無作為化/ 非盲検臨床試験	1. 18 歳以上 75 歳以下の患者 2. ASA 分類 Class 1, 2 又は 3 の患者 3. 手術予定時間が 1 時間以上の患者	Org 9426, バランス麻酔 挿管用量 維持用量 0.6 mg/kg 0.9 mg/kg 1.2 mg/kg 0.15 mg / kg	17 / 17 / 15 22 / 18 / 15 17 / 17 / 15	8 / 7 11 / 4 5 / 10	58 [21～74] 57 [29～74] 57 [30～73]	作用発現時間 90%遮断時間 作用持続時間 自然回復時間
11 巻 5.3.5.2.8	021-020 <sup>a, b</sup> 1 施設 (19■■■～ 19■■■)	Org 9426 の 0.45 mg/kg を挿管用量として投与した後，筋弛緩状態を一定レベルに維持するための Org 9426 の持続注入速度を求めるとともに，薬力学，安全性並びに心血管系への影響をバランス麻酔，エンフルラン麻酔とイソフルラン麻酔下で検討する	無作為化/ 非盲検臨床試験	1. 18 歳以上 70 歳以下の患者 2. ASA 分類 Class 1～3 の患者 3. 手術予定時間が 2 時間以上の患者	Org 9426, 0.45 mg/kg バランス麻酔 エンフルラン麻酔 イソフルラン麻酔	11 / 11 / 10 10 / 10 / 9 10 / 10 / 10	9 / 1 7 / 2 7 / 3	42 [22～66] 47 [23～64] 47 [22～70]	作用発現時間 最大遮断率 挿管完了時間 挿管スコア 注入速度 自然回復時間
11 巻 5.3.5.2.9	CT 05.4.203 <sup>a, b</sup> 1 施設 (19■■■～ 19■■■)	Org 9426 の 0.3 又は 0.9 mg/kg を挿管用量として投与し，また 0.15 mg/kg を筋弛緩維持のために投与したときの血漿中ヒスタミン濃度とヒスタミンに関連した症状の発現について検討を行う．また Org 9426 の有効性についても検討を行う．	非盲検臨床試験	1. 18 歳以上 65 歳以下の患者 2. ASA 分類 Class 1, 2 又は 3 の患者	Org 9426, バランス麻酔 挿管用量 維持用量 0.3 mg/kg 0.9 mg/kg 0.15 mg / kg	18 / 18 / 16 18 / 18 / 18	11 / 3 14 / 3	38 [18～62] 37 [18～56]	作用発現時間 最大遮断率 作用持続時間

a; 参考試験，b; 外国試験，登録／投与／完了した群別患者数の項は登録／投与／PP の群別患者数。

021-017, 021-018, 021-020 及び CT 05.4.203 試験は有効性評価には使用せず，薬物動態又は安全性評価のために使用した。

表 2.7.3-2 臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験報告書の記載箇所	施設名及び施設数 試験期間	試験目的	デザイン	主要選択基準	維持麻酔法，試験薬，比較対照薬， 投与量，投与方法	登録／投与／完了した 群別患者数	男性／ 女性	年齢の平均 値〔範囲〕	主要有効性変数
11 卷 5.3.5.2.10	021-021 <sup>a, b</sup> 1 施設 (19■■■■～ 19■■■■)	バランス麻酔下の正常体重患者及び 肥満患者（体重が理想体重の 135%を 超える）における Org 9426 の挿管用 量 0.6 mg/kg 及び維持用量 0.15 mg/kg の薬力学及び安全性を比較検討する。	非盲検臨 床試験	1. 18 歳以上 65 歳以下 の患者 2. ASA 分類 Class 1, 2 又は 3 の患者	Org 9426，バランス麻酔				作用発現時間 80%遮断時間 最大遮断率 挿管完了時間 挿管スコア 作用持続時間 回復時間
					正常体重群	14/13/12	6/6	33 [21~44]	
					肥満-ABW 投与	14/13/12	6/6	39 [21~68]	
					肥満-IBW 投与群	12/12/11	5/6	46 [28~68]	

a; 参考試験，b ; 外国試験，登録／投与／完了した群別患者数の項は登録／投与／PP の群別患者数。

表 2.7.3-2 臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

試験報告書の記載箇所	施設名及び施設数 試験期間	試験目的	デザイン	主要選択基準	維持麻酔法，試験薬，比較対照薬， 投与量，投与方法	登録／投与／評価（ITT） された群別患者数	男性／ 女性	年齢の平均 値〔範囲〕	主要有効性変数
11 巻 5.3.5.2.11	9601 <sup>a</sup> 9 施設 (19 施設 ～19 施設)	Org 9426 の持続点滴注入時の安全性及び有効な持続点滴注入量について検討する。	非盲検/ 多施設 臨床試験	1. 20 歳以上 65 歳未満の患者  2. 術前全身状態が ASA 分類 Class 1 又は 2 の患者  3. 手術予定時間が 3 時間以内の患者	イソフルラン麻酔 挿管：Org 9426, 0.6 mg/kg . 筋弛緩の維持：Org 9426 の持続注入	38 / 38 / 28	14 / 14	40.9 [21~61]	持続点滴注入量 最大遮断率 作用発現時間 回復時間
11 巻 5.3.5.2.12	CV-9141 <sup>a</sup> 7 施設 (19 施設 ～19 施設)	Org 9426 の安全性を検討する。 血漿中濃度と筋弛緩作用の関連の検討。 筋弛緩作用をベクロニウムと比較する。	非盲検/ 多施設 臨床試験	1. 20 歳以上 60 歳以下の患者  2. 術前全身状態が ASA 分類 Class 1 又は 2 の患者	イソフルラン麻酔 ステップ 1；0.05 mg/kg の累積投与 ベクロニウム 0.01 mg/kg の累積投与 ステップ 2；0.3, 0.6 及び 0.9 mg/kg ベクロニウム; 0.15 mg/kg ステップ 3；0.6 mg/kg ステップ 4；0.3, 0.6 及び 0.9 mg/kg ベクロニウム; 0.15 mg/kg	19 / 19 / 10 10 / 10 / 0 76 / 76 / 28 22 / 22 / 0 10 / 10 / 0 51 / 51 / 20 14 / 14 / 0	10 / 0 — 28 / 0 — — 20 / 0 —	35.8 [20-52] — 35.8 [20-60] — — 38.4 [22-59] —	筋弛緩作用の効力 作用発現時間 最大遮断率 作用持続時間 挿管スコア
11 巻 5.3.5.2.13	CV-9241 <sup>a</sup> 1 施設 (19 施設 ～19 施設)	4 種の筋弛緩剤，ピペクロニウム，パンクロニウム，ベクロニウム及び Org 9426 の TOF 比を比較検討する。	非盲検/ 臨床試験	一般状態が良好で（ASA 分類が Class 1 又は 2）手術部位のみに障害を有する患者	イソフルラン麻酔， 下記筋弛緩剤の累積投与 ピペクロニウム；0.015 mg/kg パンクロニウム；0.02 mg/kg Org 9426；0.104 mg/kg ベクロニウム；0.012 mg/kg	6 / 6 / 4 11 / 11 / 7 7 / 7 / 7 9 / 9 / 9	1 / 3 2 / 5 2 / 5 3 / 6	39.8 [30-49] 39.9 [20-59] 36.3 [21-52] 48.8 [23-59]	筋弛緩からの 回復過程 TOF 比
11 巻 5.3.5.2.14	CV-9242 <sup>a</sup> 9 施設 (19 施設 ～19 施設)	Org 9426 の有効性及び安全性を検討し，至適用量を決定する。 ベクロニウムと比較検討する。	非盲検/ 多施設 臨床試験	1. 20 歳以上 65 歳未満の患者  2. 術前全身状態が ASA 分類 Class 1 又は 2 の患者	イソフルラン麻酔  Org 9426 ベクロニウム	32 / 32 / 27 33 / 33 / 27 27 / 27 / 24 27 / 27 / 0	11 / 16 6 / 21 12 / 12 —	41.3 [20-61] 43.2 [21-63] 41.1 [20-63] —	作用発現時間 最大遮断率 作用持続時間 追加投与間隔 回復時間

a；参考試験，登録／投与／完了した群別患者数の項は登録／投与／PP の群別患者数。

9601, CV-9141, CV-9241 及び CV-9242 試験は有効性評価には使用せず，薬物動態又は安全性評価のために使用した。

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

#### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

##### 2.7.3.2.1 71101 試験（ベクロニウムとの比較試験）（71101；5.3.5.1.1）

挿管用量として Org 9426 の 0.6 mg/kg と 0.9 mg/kg 群，及びベクロニウムの 0.1 mg/kg 群に各 30 例の患者が割り付けられ，58 例の患者が Org 9426（0.6 mg/kg 群；30 例，0.9 mg/kg 群；28 例）の投与を，30 例の患者がベクロニウム（0.1 mg/kg）の投与を受けた．主たる有効性解析は ITT グループについて行い，PP グループについても解析を行った．

主要有効性変数である作用発現時間は，Org 9426 0.6 mg/kg 挿管用量群及びベクロニウム 0.1 mg/kg 群間並びに Org 9426 0.9 mg/kg 挿管用量群及びベクロニウム 0.1 mg/kg 群間でそれぞれ有意差がみられた（いずれも  $P<0.0001$ ）．平均作用発現時間は Org 9426 0.6，0.9 mg/kg 挿管用量群及びベクロニウム 0.1 mg/kg 群でそれぞれ 84.6，77.1 及び 125.7 秒と，ベクロニウム 0.1 mg/kg 群と比べて Org 9426 0.6 及び 0.9 mg/kg 群の方が，それぞれ 41.1 及び 48.6 秒短かった．挿管完了時間と 90%遮断時間についても同様の結果が得られた．

Org 9426 0.6 及び 0.9 mg/kg 挿管用量群は，すべての被験者で 90%遮断に到達しており，治験実施計画書に定めた基準（90%遮断症例率が 90%以上）を満たした．

挿管スコアについては，88 例中 80 例（Org 9426 0.6，0.9 mg/kg 挿管用量群及びベクロニウム 0.1 mg/kg 群の順に 25，27 及び 28 例）で「Acceptable」（医師による判定が「優秀」もしくは「良好」）であった．8 例（Org 9426 0.6，Org 9426 0.9 mg/kg 挿管用量群及びベクロニウム 0.1 mg/kg 群でそれぞれ 5，1 及び 2 例）が 90%以上の遮断を示したものの「不良」と判定された．ただし，挿管に際して補充投与の必要はなく，また，挿管完了時間も他の被験者との間に差はみられなかった．これらの被験者はすべて，体動（バッキング）ありとの理由で「不良」と判定されたが，挿管は支障なく行われ，有効性の各項目ともすべて記録された．

挿管用量投与後の作用持続時間については，Org 9426 各挿管用量群とベクロニウム 0.1 mg/kg 群との間で統計的有意差はなかった．

Org 9426 両挿管用量群ともに，維持用量投与後の作用持続時間と 1 回目維持用量との間で統計的に有意な用量反応性がみられた（0.6 mg/kg 群： $P=0.0001$ ，0.9 mg/kg 群： $P=0.0500$ ）．平均作用持続時間は Org 9426 0.6/0.1 mg/kg 群，Org 9426 0.6/0.15 mg/kg 群，Org 9426 0.6/0.2 mg/kg 群，Org 9426 0.9/0.1 mg/kg 群，Org 9426 0.9/0.15 mg/kg 群，Org 9426 0.9/0.2 mg/kg 群及びベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群でそれぞれ 23.0，31.0，43.7，28.5，34.9，38.4 及び 38.8 分であった．Org 9426 0.6/0.1 mg/kg 群，Org 9426 0.9/0.1 mg/kg 群とベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群との間にそれぞれ統計的に有意な差が認められた（それぞれ  $P=0.0011$ ， $P=0.0438$ ）．その他の項目において Org 9426 維持用量群とベクロニウム群との間には統計的有意差は認められなかった．

平均回復時間は，Org 9426 0.6/0.1 mg/kg 群，Org 9426 0.6/0.15 mg/kg 群，Org 9426 0.6/0.2 mg/kg 群，Org 9426 0.9/0.1 mg/kg 群，Org 9426 0.9/0.15 mg/kg 群，Org 9426 0.9/0.2 mg/kg 群，ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群でそれぞれ，26.5，29.3，40.4，29.9，20.3，29.0 及び 34.8 分で，Org 9426 群とベクロニウム群との間に統計的有意差はなかった．

PP グループにおける平均作用発現時間は，Org 9426 0.6 mg/kg 群，0.9 mg/kg 群，ベクロニウム 0.1 mg/kg 群でそれぞれ 84.6，77.2，125.7 秒であり，ベクロニウム 0.1 mg/kg 群に比べて Org 9426 0.6 mg/kg 群，0.9 mg/kg 群の方がそれぞれ 41.1，48.5 秒有意に短く，ITT グループの結果と類似してい

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

た。他の結果においても解析対象グループ間に違いは認められなかった。

#### 2.7.3.2.2 9903 試験（用量設定試験）（9903；5.3.5.2.1）

本試験の目標症例数は Org 9426, 0.3, 0.6, 0.9 mg/kg の各群 30 例、合計 90 例であった。0.3 mg/kg 群の効果に不十分な症例が認められたため、この群は効果安全性評価委員会の判断により 20 例で登録が中止され、総計 80 例が本試験に登録された。登録患者の内 78 例の患者が Org 9426 の投与を受け（0.3mg/kg；20 例、0.6mg/kg；27 例、0.9mg/kg；31 例）、試験を完了した。Org 9426 を投与した全症例 78 例について有効性が評価された。

0.3, 0.6 及び 0.9 mg/kg 群の作用発現時間はそれぞれ  $271 \pm 74$  秒、 $140 \pm 82$  秒と  $125 \pm 79$  秒（平均  $\pm$  S.D.）であり、0.6 及び 0.9 mg/kg 群の作用発現時間は 0.3 mg/kg 群と比較して有意に早かった（ $P < 0.01$ ）が 0.6 と 0.9 mg/kg 群との差は大きくなかった。これら投与群の挿管完了時間はそれぞれ  $305 \pm 82$  秒、 $222 \pm 93$  秒及び  $200 \pm 83$  秒であった。0.3 mg/kg 群の 20 例中 7 例で最大遮断率は 90% 遮断に至らなかったが、0.6 mg/kg 及び 0.9 mg/kg 群では全例で 90% 以上の遮断がみられた。0.3, 0.6 及び 0.9 mg/kg 群の最大遮断率の平均値はそれぞれ 91%, 99% 及び 100% であり、0.6 及び 0.9 mg/kg 群の最大遮断率は 0.3 mg/kg 群と比較して統計的に有意な差がみられた（ $P < 0.01$ ）。挿管スコアが「不良」と判定された症例は 0.3 mg/kg 群で 20 例中 5 例（25%）、0.6 mg/kg 群で 27 例中 1 例（4%）みられたが、0.9 mg/kg 群ではみられなかった。挿管スコアが「優秀」と判定された例は 0.3, 0.6, 0.9 mg/kg 群でそれぞれ、20 例中 8 例、27 例中 20 例及び 31 例中 30 例であった。

作用持続時間は用量依存的に延長し、0.3, 0.6 及び 0.9 mg/kg 群の 3 群間の平均作用持続時間はそれぞれ 17, 37, 60 分であり、3 群間に有意な差が認められた（ $P < 0.01$ ）。回復時間も用量依存的に増加し、0.3, 0.6 と 0.9 mg/kg 群の 3 投与量群間の回復時間はそれぞれ  $9.9 \pm 3.9$  分、 $11.6 \pm 7.0$  分、及び  $22.5 \pm 19.9$  分であった。用量群間に統計的に有意な差はみられなかった。

#### 2.7.3.2.3 71102 試験（麻酔薬との相互作用試験、ボース投与）（71102；5.3.5.2.2）

挿管用量として Org 9426 の 0.6 mg/kg 及び 0.9 mg/kg 群にそれぞれ 21 例（セボフルラン麻酔群；12 例、プロポフォール麻酔群；9 例）と 19 例（セボフルラン麻酔群；10 例、プロポフォール麻酔群；9 例）の患者が割り付けられ、割り付けられた患者から 0.9 mg/kg－セボフルラン群の 1 例を除く 39 例の患者が Org 9426 の投与を受け、試験を終了した。主たる有効性解析は ITT グループについて行い、PP グループについても解析を行った。

主要有効性変数である作用持続時間は、主たる解析時点である 1 回目維持用量投与後において、0.6 mg/kg－セボフルラン群、0.6 mg/kg－プロポフォール群、0.9 mg/kg－セボフルラン群及び 0.9 mg/kg－プロポフォール群で平均作用持続時間がそれぞれ 34.8, 21.8, 42.3 及び 27.3 分であった。麻酔薬、挿管用量及びその交互作用を要因とした二元配置分散分析を行った結果、麻酔群間で統計的有意差がみられた（ $P = 0.0031$ ）。麻酔薬  $\times$  挿管用量交互作用は認められなかった。作用持続時間は、プロポフォール麻酔下に比べてセボフルラン麻酔下の方が有意に 14.0 分長く、セボフルランの筋弛緩作用に対する増強効果が確認された。

維持用量投与後の作用持続時間に及ぼす挿管用量の影響は認められなかった。

挿管用量投与後の平均作用持続時間は、0.6 mg/kg－セボフルラン群、0.6 mg/kg－プロポフォール群、0.9 mg/kg－セボフルラン群及び 0.9 mg/kg－プロポフォール群でそれぞれ 56.4, 41.2, 108.1 及び 63.4 分

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

であった。二元配置分散分析の結果、挿管用量群間及び麻酔群間ともに統計的有意差がみられた（それぞれ  $P<0.0001$  及び  $P=0.0014$ ）。0.9 mg/kg－セボフルラン群で相対的にセボフルランの曝露時間が長いために、より長い作用持続時間が観察された（108.1 分、麻酔薬×挿管用量交互作用  $P=0.0872$ ）。0.9 mg/kg 群では、セボフルラン麻酔下の作用持続時間はプロポフォール麻酔下でのそれに比べて 44.7 分長かった（ $P=0.0100$ ）。一方、0.6 mg/kg 群ではその差は 15.2 分であり統計的に有意な延長は認められなかった（ $P=0.0826$ ）。この交互作用は 1 回目維持用量投与後には消失した。

副次有効性変数である回復時間については、麻酔群間に有意差は見られなかった。

その他の有効性変数である挿管スコアについては、すべての被験者で「Acceptable」（挿管スコア「優秀」もしくは「良好」）と判断され、最大遮断率もすべて 90%以上であった。

PP グループを対象とした解析においても、1 回目維持用量投与後の作用持続時間はプロポフォール麻酔下に比べてセボフルラン麻酔下で 13.8 分長く、ITT グループの結果と類似していた。他の結果においても解析対象グループ間に違いは認められなかった。

#### 2.7.3.2.4 71103 試験（麻酔薬との相互作用試験、持続注入投与）（71103；5.3.5.2.3）

挿管用量として Org 9426 の 0.6 mg/kg 及び 0.9 mg/kg 群にそれぞれ 20 例（セボフルラン群；9 例、プロポフォール群；11 例）と 20 例（セボフルラン群；11 例、プロポフォール群；9 例）の患者が割り付けられ、割り付けられた患者から 0.9 mg/kg－プロポフォール群及びセボフルラン群の各 1 例を除く 38 例の患者が Org 9426 の投与を受け、試験を終了した。主たる有効性解析は ITT グループについて行い、PP グループについても解析を行った。

主要有効性変数である持続注入速度は、初期注入速度 7  $\mu\text{g/kg/min}$  で開始後、主たる解析時点である注入開始後 90 分において、0.6 mg/kg－セボフルラン群、0.6 mg/kg－プロポフォール群、0.9 mg/kg－セボフルラン群及び 0.9 mg/kg－プロポフォール群で平均持続注入速度はそれぞれ、3.4、7.5、3.9 及び 7.7  $\mu\text{g/kg/min}$  であった。麻酔薬、挿管用量及びその交互作用を要因とした二元配置分散分析を行った結果、麻酔群間で統計的有意差がみられた（ $P<0.0001$ ）。麻酔薬×挿管用量交互作用は認められなかった。持続注入速度はセボフルラン及びプロポフォール麻酔下でそれぞれ 3.6 及び 7.6  $\mu\text{g/kg/min}$  であり、セボフルラン麻酔下で 4.0  $\mu\text{g/kg/min}$ （95%信頼区間 2.6～5.4）低かった。また、注入開始後 30 分以降の評価時において、持続注入速度はプロポフォール麻酔下に比べてセボフルラン麻酔下で有意に低かった（すべて  $P<0.05$ ）。

注入開始後 60 分までの評価時において、持続注入速度は 0.6 mg/kg 群に比べて 0.9 mg/kg 群で低い傾向がみられたものの、両挿管用量群間に有意差はなかった。

副次有効性変数である持続注入期間を通した平均注入速度の平均は、0.6 mg/kg－セボフルラン群、0.6 mg/kg－プロポフォール群、0.9 mg/kg－セボフルラン群及び 0.9 mg/kg－プロポフォール群でそれぞれ 5.5、7.9、5.4 及び 7.1  $\mu\text{g/kg/min}$  であった。麻酔薬、挿管用量及びその交互作用を要因とした二元配置分散分析を行った結果、麻酔群間で統計的有意差がみられた（ $P=0.0075$ ）。麻酔薬×挿管用量交互作用は認められなかった。平均注入速度はセボフルラン及びプロポフォール麻酔下でそれぞれ 5.4 及び 7.5  $\mu\text{g/kg/min}$  であり、セボフルラン麻酔下で 2.1  $\mu\text{g/kg/min}$  低かった。回復時間については麻酔群間で有意差は認められなかった。

挿管スコアについては、すべての被験者で「Acceptable」（挿管スコア「優秀」もしくは「良好」）と判断され、最大遮断率もすべて 90%以上であった。

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

PP グループを対象とした解析においても、持続注入速度はプロポフォル麻酔下に比べてセボフルラン麻酔下で  $4.0 \mu\text{g/kg/min}$  低く、ITT グループの結果と類似していた。他の結果においても解析対象グループ間に違いは認められなかった。

#### 2.7.3.2.5 021-009 試験（腎不全、肝機能障害患者を用いた米国臨床試験）（021-009（参考）；5.3.5.2.4）

32 例の患者が試験に参加し、 $0.6 \text{ mg/kg}$  の Org9426 の投与を受けた。29 例で有効性評価が可能であった。10 例は腎不全のため腎移植を受ける患者、9 例は肝機能障害を持つ患者、残る 10 例は腎及び肝機能が正常な患者であった。

腎不全患者群、肝機能障害患者群及び正常肝・腎機能患者群の平均作用発現時間はそれぞれ、 $63.8 \pm 16.6$  秒、 $51.4 \pm 14.8$  秒、及び  $69.4 \pm 24.2$  秒であったが、統計的に有意な差はなかった（ $P=0.73$ 、腎不全 vs. 正常、 $P=0.13$ 、腎機能障害 vs. 正常）。また腎不全群、肝機能障害群及び正常肝・腎機能患者群の平均作用持続時間はそれぞれ  $54.3 \pm 21.9$  分、 $72.3 \pm 42.7$  分及び  $46.5 \pm 12.1$  分であった。肝機能障害群で作用持続時間の延長が観察されたが、患者間での変動が大きく、正常肝・腎機能患者群と肝機能障害群（ $P=0.11$ ）に統計的に有意な差はなかった。自然回復時間の平均値は、評価が可能であった腎不全群、肝機能障害群及び正常肝・腎機能患者群についてそれぞれ  $26.8 \pm 11.3$  分、 $48.2 \pm 15.3$  分及び  $28.1 \pm 20.3$  分であった。

#### 2.7.3.2.6 021-014 試験（高齢者と非高齢者を比較した米国臨床試験）（021-014（参考）；5.3.5.2.5）

$0.6 \text{ mg/kg}$  の Org9426 の投与を受けた 42 例のうち、40 例で有効性評価が可能であった。18 歳～60 歳未満で評価可能な被験者数は 20 例、70 歳～90 歳未満で評価可能な被験者数は 20 例であった。各群の男性及び女性患者数は同数であった。

表 2.7.3-3 021-014 試験における筋弛緩作用

年齢群	90%遮断時間（秒）	作用発現時間（秒）	挿管完了時間（秒）	作用持続時間（分）	回復時間（分）
非高齢者	$148.3 \pm 74.8$	$245.8 \pm 87.3$	$235.1 \pm 78.3$	$27.5 \pm 7.1$	$13.2 \pm 6.1$
高齢者	$169.3 \pm 97.9$	$270.0 \pm 142.9$	$249.4 \pm 97.7^a$	$42.4 \pm 14.5$	$23.4 \pm 11.4^b$
年齢群間比較	$P=0.42$	$P=0.93$	$P=0.71$	$P=0.0008$	-

数値は平均±標準偏差 n=20, a: 気管挿管を実施しなかった 1 例を除外した。b: 10%回復時間を記録しなかった 1 例を除外した。年齢群及び性別を要因とした順位変換データに対する二元配置分散分析、非高齢者平均 vs. 高齢者平均（ $P \leq 0.05$  で有意）

表 2.7.3-3は高齢者及び非高齢者の Org 9426 の筋弛緩作用を示している。本試験で挿管完了までの筋弛緩作用のパラメータにおいて高齢者、非高齢者間に統計的に有意な差はなかった。90%遮断時間の平均値は高齢者及び非高齢者でそれぞれ  $169.3 \pm 97.9$  秒と  $148.3 \pm 74.8$  秒であった。また作用発現時間は高齢者、非高齢者でそれぞれ  $270.0 \pm 142.9$  秒と  $245.8 \pm 87.3$  秒であった。各群ともにこれらパラメータに大きなばらつきが認められた。非高齢者患者 20 例中 18 例及び高齢者患者 19 例中 16 例の挿管スコアは「優秀」であり、残りの患者のスコアは「良好」であった。「不良」又は「不可」のスコアの患者はいなかった。

高齢者の作用持続時間は非高齢者の作用持続時間と比較して統計的に有意に延長した（ $P=0.0008$ ）。



### 2.7.3 臨床的有効性の概要

高齢者の作用持続時間は  $42.4 \pm 14.5$  分、非高齢者の作用持続時間は  $27.5 \pm 7.1$  分であり、高齢者の作用持続時間は延長した。また高齢者及び非高齢者の回復時間はそれぞれ  $23.4 \pm 11.4$  分及び  $13.2 \pm 6.1$  分であった。

#### 2.7.3.2.7 021-021 試験（肥満患者を用いた米国臨床試験）（021-021（参考）；5.3.5.2.10）

38 例の患者が試験に参加し、挿管用量として  $0.6 \text{ mg/kg}$  の Org9426 の投与を受け、維持用量が必要な患者は  $0.15 \text{ mg/kg}$  の Org9426 の投与を受けた。35 例で有効性評価が可能であった。12 例は実体重(ABW)から計算された用量の Org9426 が投与された肥満患者（肥満-ABW）、11 例は理想体重(IBW)から計算された用量の Org9426 が投与された肥満患者（肥満-IBW）、残る 12 例は実体重(ABW)から計算された用量の Org9426 が投与された正常体重の患者であった（正常-ABW）。

肥満-IBW 群の平均 80%遮断時間、平均作用発現時間及び平均挿管完了時間は肥満-ABW 群よりも有意に長く、平均作用持続時間は有意に短かった ( $p \leq 0.05$ )。また、肥満-IBW 群では肥満-ABW 群より挿管スコアは悪かった。

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

#### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

##### 2.7.3.3.1 試験対象集団

国内で実施した 9903, 71101, 71102, 71103 試験において総計 213 例の被験者が Org 9426 の投与を受け、また 30 例の被験者がベクロニウムの投与を受けた。参考資料とした米国試験（021-009, 021-014 試験）では総数 74 例の被験者が Org 9426 の投与を受けた。日本及び米国臨床試験の患者背景をにまとめた。71101 試験では男性被験者が多く、71102 試験では女性被験者が多かった。また米国の 021-009 試験では男性被験者が女性被験者よりも多く割り付けられた。他の試験で被験者の分布に性差は認められなかった。国内臨床試験間において試験に組み入れられ Org 9426 の投与を受けた患者の平均年齢、平均体重及び平均身長に大きな差は認められなかった。各試験内では、71102 試験の 0.9 mg/kg のセボフルラン群で他の群に比べ平均体重が高く (70.1kg), 群間に偏りが認められたが、他の国内臨床試験においては、平均年齢、平均体重及び平均身長に治療群間に大きな偏りは認められなかった。また国内臨床試験間で、試験に組み入れられ Org 9426 の投与を受けた患者の ASA 分類の分布に大きな違いは認められず、ほとんどの被験者は ASA 分類が Class 1～2 の重度の全身疾患を持たない手術患者であった。米国臨床試験での腎不全、肝機能障害、高齢者を対象とした患者群では ASA 分類が Class 3 の被験者の割合がそれぞれ 48% (14/29) と 28% (11/40) を占めた。

9903, 71101, 71102, 71103 試験の被験者の選択・除外基準はほぼ同様であった。有効性に関して投与群間を比較する目的で、腎不全、肝機能障害、高齢、筋収縮に関する疾患を持つ患者を除外し、また筋収縮に影響を与えることが報告されている薬剤の投与を受けている手術患者を除外した。またアナフィラキシー・ショックを誘発する可能性を持つ患者を除外した。021-009 試験では腎不全・肝機能障害を持つ患者の有効性・安全性を評価するため、これら患者集団を除外しなかった。また 021-014 試験では高齢者における有効性・安全性を評価するため高齢者が組み入れられた。

71101 試験の 1 例において手術中の体動により安定した TOF 記録が不可能となり、試験の継続が不可能であった。この被験者には筋弛緩維持のため、市販のベクロニウムの投与に切り替えられ、手術は問題なく終了した。すべての試験において、この症例以外に Org 9426 の投与を中止した症例はなかった。

表 2.7.3-4 被験薬投与前の患者背景 (ITT)

試験番号	治療群		n	性別 n (%)		年齢 平均±S.D.	体重 (kg) 平均±S.D.	身長 (cm) 平均±S.D.	BMI (kg/mm <sup>2</sup> ) 平均±S.D.	ASA 分類 n (%)			人種			
				男性	女性					Class 1	Class 2	Class 3	アジア人	白人	黒人	その他
9903*	0.3mg/kg		20	12	8	42.1±11.21	61.3±9.71	165.7±9.54	22.3±2.4	17	3	0	20	0	0	0
	0.6mg/kg		27	14	13	43.0±12.77	60.6±12.65	162.8±9.19	22.7±2.6	20	6	1	27	0	0	0
	0.9mg/kg		31	15	16	39.9±11.35	58.3±8.92	163.3±7.75	21.8±2.8	27	3	1	31	0	0	0
	小計		78	41 (53)	37 (47)	41.6±11.8	59.9±10.5	163.7±8.7	22.2±2.6	64 (82)	12 (15)	2 (3)	78	0	0	0
71101	0.6mg/kg	0.1mg/kg	10	7	3	46.9±14.1	63.0±7.7	166.6±12.0	22.9±3.4	5	5	0	10	0	0	0
		0.15mg/kg	10	5	5	41.7±11.7	61.2±13.0	163.0±11.0	22.8±2.8	6	4	0	10	0	0	0
		0.2mg/kg	10	7	3	45.9±11.7	65.7±9.7	165.6±7.0	23.8±2.1	7	3	0	10	0	0	0
	0.9mg/kg	0.1mg/kg	9	6	3	40.7±15.2	59.7±11.6	161.7±9.7	22.7±2.9	9	0	0	9	0	0	0
		0.15mg/kg	10	8	2	39.7±14.7	68.8±11.9	167.9±10.2	24.3±2.4	7	3	0	10	0	0	0
		0.2mg/kg	9	4	5	40.3±14.4	62.5±15.8	162.1±9.1	23.5±3.8	6	3	0	9	0	0	0
	小計		58	37 (64)	21 (36)	42.6±13.3	63.6±11.7	164.6±9.8	23.3±2.9	40 (69)	18 (31)	0 (0)	58	0	0	0
	ベクロニウム		30	16 (53)	14 (47)	45.0±11.9	63.3±10.4	162.2±8.9	24.0±3.1	19 (63)	9 (30)	2 (7)	30	0	0	0
71102	0.6mg/kg	セボフルラン	12	5	7	35.7±13.6	59.5±14.3	164.6±8.7	21.7±3.5	11	1	0	12	0	0	0
		プロボフォール	9	4	5	50.4±7.1	57.1±10.9	160.8±3.4	22.1±4.2	9	0	0	9	0	0	0
	0.9mg/kg	セボフルラン	9	5	4	45.7±11.9	70.1±13.0	166.5±9.2	25.2±3.7	6	3	0	9	0	0	0
		プロボフォール	9	4	5	43.8±10.5	63.2±14.2	164.6±8.7	23.2±4.6	9	0	0	9	0	0	0
	小計		39	18 (46)	21 (54)	43.3±12.2	62.2±13.6	164.1±7.9	22.9±4.1	35 (90)	4 (10)	0 (0)	39	0	0	0
71103	0.6mg/kg	セボフルラン	9	2	7	48.3±9.6	58.3±8.4	160.6±7.1	22.6±2.8	6	3	0	9	0	0	0
		プロボフォール	11	4	7	45.6±11.7	62.1±10.8	161.6±8.2	23.8±4.1	9	2	0	11	0	0	0
	0.9mg/kg	セボフルラン	10	3	7	44.4±15.3	58.1±5.8	162.9±4.7	22.0±2.7	7	3	0	10	0	0	0
		プロボフォール	8	1	7	37.0±13.0	53.9±7.1	159.6±3.1	21.2±2.8	7	1	0	8	0	0	0
	小計		38	10 (26)	28 (74)	44.1±12.7	58.4±8.5	161.3±6.1	22.5±3.2	29 (76)	9 (24)	0 (0)	38	0	0	0
021-009*	腎不全患者		10	7	3	36±9	68.6±16.7	171.2±9.8	24.1±4.4 (n=7)	0	3	7	0	4	3	3
	肝機能障害患者		9	7	2	43±11	77.2±17.6	173.0±7.5	25.8±6.2	0	2	7	1	7	1	0
	肝及び腎機能が正常な患者		10	7	3	44±15	78.3±12.1	171.8±9.1	26.5±3.5	6	4	0	2	6	2	0
021-014*	非高齢者		20	10	10	42±9	72.9±12.3	172.4±9.9	24.4±2.9	6	12	2	0	18	2	0
	高齢者		20	10	10	74±3	70.5±9.3	167.6±8.5	25.1±2.4	1	10	9	0	20	0	0
021-021*	正常体重患者		12	6	6	33±8	67±10	174±10	21.8±1.1	11	1	0	0	12	0	0
	ABW-肥満患者		12	6	6	39±13	99±16	170±12	34.4±6.0	5	7	0	0	12	0	0
	IBW-肥満患者		11	5	6	46±14	99±13	169±9	34.7±3.7	3	7	1	0	11	0	0

\*: Per-Protocol 群での数値, 治療群の投与量は明記されていない場合は Org 9426 の投与.

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

Org 9426 又はベクロニウム投与後の有効性変数を表 2.7.3-9及び 10 にまとめた。71101, 71102 及び 71103 試験において、セボフルランは挿管完了直後から投与を開始したため、作用発現時間、最大遮断率、挿管スコア等の気管挿管完了までの有効性変数はプロポフォール麻酔下で観察された。これら 3 試験は同時期に実施されており、プロトコールにも大きな相違はなかった。また、試験間で男女比の相違が認められたが、それ以外は患者背景に大きな違いはなかった。このため、事前に計画していなかったが、挿管用量 (0.6 mg/kg 及び 0.9 mg/kg) 間の比較を行なう目的で 71101, 71102 及び 71103 試験の挿管完了までの有効性変数について併合したデータを用いて比較検討を行なった (表 2.7.3-5)。

#### 2.7.3.3.2.1 90%遮断時間及び作用発現時間

表 2.7.3-9に示したように、71101, 71102, 71103 試験における 90%遮断時間及び作用発現時間は 0.6 mg/kg と 0.9 mg/kg の各用量でよく似た値を示した。一方, 9903 試験と他の 3 試験を比較すると, 9903 試験での作用発現は遅かった。9903 試験では 0.1 Hz の単収縮刺激を用い, 他の試験 (71101, 71102, 71103 試験) では 15 秒毎で 2 Hz の TOF 刺激を用いた。神経刺激の刺激頻度の違いは筋弛緩剤の作用発現時間に影響を与えるが, 作用持続時間や回復時間には影響を与えないことが報告されている<sup>3,4,5</sup>。例えば刺激頻度を 0.1 Hz から 0.15 Hz に高めると, Org 9426, 0.74 mg/kg の作用発現時間は 99 秒から 73 秒に有意に減少することが報告されている<sup>4</sup>。このため 9903 試験の作用発現時間は他の試験と比較し, 遅延したものと思われる。

Org 9426 投与による 90%遮断時間及び作用発現時間は 9903, 71101, 71102 及び 71103 試験において挿管用量に依存し短縮した。しかしながら, 挿管用量が 0.6 mg/kg 及び 0.9 mg/kg での 90%遮断時間及び作用発現時間の差は大きなものではなかった。71101, 71102, 71103 試験の結果を併合した結果, Org 9426 の挿管用量が 0.6 mg/kg 及び 0.9 mg/kg の作用発現時間はそれぞれ  $84.8 \pm 28.5$  秒と  $77.8 \pm 31.0$  秒となり, 7.0 秒の差が認められた。

71101 試験において 0.6 mg/kg 及び 0.9 mg/kg の Org 9426 の作用発現時間は 0.1 mg/kg のベクロニウムの作用発現時間よりも統計的に有意に早いことが示された ( $P < 0.01$ )。さらに 71101, 71102 及び 71103 試験結果を併合し, 解析した場合の平均作用発現時間もベクロニウムの  $125.7 \pm 38$  秒より 0.6 及び 0.9 mg/kg 群でそれぞれ 40.9 秒及び 47.9 秒早かった。

#### 2.7.3.3.2.2 最大遮断率

9903 試験における 0.3 mg/kg 群の 20 例中 7 例で筋弛緩が 90%遮断に達せず, 0.3 mg/kg の効果が十分でないことが示された。0.6 mg/kg 又は 0.9 mg/kg を投与すると, 9903, 71101, 71102 及び 71103 試験のはぼすべての被験者で完全な筋弛緩が得られた。すべての試験において 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg 群の両群で平均最大遮断率は 99%以上であった。71101, 71102, 71103 試験の 0.6 mg/kg 群で最大遮断率が 100% の例は 71 例中 67 例, 0.9 mg/kg 群では 64 例中 59 例であった。

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3.3.2.3 挿管完了時間

挿管は  $T_1$  が最大遮断に達したと思われる時点から開始される。このため挿管完了時間は作用発現時間に大きく依存する。71101, 71102, 71103 試験の挿管完了時間の平均値及び中央値は 0.6 mg/kg と 0.9 mg/kg の各挿管用量間で大きな違いはみられなかった。刺激方法の違いにより、9903 試験の挿管完了時間は 71101, 71102, 71103 試験と比較してわずかに長かった。しかしながら、0.6 mg/kg と 0.9 mg/kg の挿管用量群間の挿管完了時間に統計的な有意差は認められなかった ( $P=0.62$ )。

### 2.7.3.3.2.4 挿管スコア

71101, 71102, 71103 試験の挿管スコアの結果を併合した解析では、0.6 mg/kg 投与で 93%の患者が「良好」以上の挿管スコアを示し、0.9 mg/kg の投与では 98%が「良好」以上の挿管スコアを示した(表 2.7.3-5)。71101 試験において 88 例中 8 例の挿管スコアが「不良」と判定されたが、いずれも体動（バッキング）の発現によるものであった。71102 及び 71103 試験において挿管スコアが「不良」の被験者は報告されていない。「不良」と判定されたすべての患者において、声帯の運動が確認された症例はなく、作用発現時間及び挿管完了時間にも問題は認められなかった。以上の結果により、0.6 mg/kg 及び 0.9 mg/kg の両挿管用量は十分な有効性を持つものと思われた。

9903 試験と 71101, 71102, 71103 試験の併合データの挿管スコア分布に明らかな相違が認められた。0.9 mg/kg 群において、9903 試験では 31 例中 30 例 (97%) の挿管スコアが「優秀」であったが、併合データでは 64 例中 37 例 (58%) が「優秀」であり、挿管スコアの分布の違いが認められた。同様な挿管スコアの分布の違いが 0.6 mg/kg 群においても認められた。

挿管スコアの「優秀」と「良好」の相違は横隔膜運動の有無であり、横隔膜に運動がみられる場合は「良好」と判定される。横隔膜筋は拇指内転筋と比較して Org 9426 に対する感受性が低く、また作用発現が遅くなることが報告されている<sup>6</sup>。挿管スコアは拇指内転筋の最大遮断達成時に判定されるため、この時点で完全な横隔膜運動の抑制が多く多くの患者で得られない。9903 試験では他の 3 試験と刺激方法が違い、作用発現時間が長くなっている。このため、他の試験と比較して挿管スコアを評価する時点では横隔膜が十分に弛緩した状態になっており、挿管スコアの「優秀」の割合が多くなったものと思われる。

表 2.7.3-5 挿管用量別有効性評価 (71101, 71102, 71103 試験)

挿管用量	Org 9426 0.6 mg/kg				Org 9426 0.9 mg/kg				ベクロニウム 0.1 mg/kg			
90%遮断時間 (秒)	70.7±22.1 (n=71)				65.6±17.5 (n=64)				108.2±32.4 (n=30)			
作用発現時間 (秒)	84.8±28.5 (n=71)				77.8±31.0 (n=64)				125.7±38.0 (n=30)			
最大遮断率 (%)	99.7±1.1 (n=71)				99.7±1.1 (n=64)				99.8±0.9 (n=30)			
挿管完了時間 (秒)	166.7±94.4 (n=71)				151.6±76.4 (n=63)				231.1±103.1 (n=30)			
挿管スコア	優秀	良好	不良	不可	優秀	良好	不良	不可	優秀	良好	不良	不可
症例数	32	34	5	0	37	26	1	0	15	13	2	0
%	45.1	47.9	7.0	0	57.8	40.6	1.6	0	50.0	43.3	6.7	0

数値は平均±S.D.

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3.3.2.5 挿管用量による作用持続時間

9903, 71101 及び 71102 試験において、挿管用量投与後の作用持続時間は用量依存的に増加した。バランス麻酔下で実施された 9903 試験における平均作用持続時間は 0.6 mg/kg 群で  $37 \pm 12$  分、0.9 mg/kg 群で  $60 \pm 26$  分であった。プロポフォール麻酔下の 71102 試験でも同様の結果が得られ、0.6 mg/kg と 0.9 mg/kg 群の作用持続時間はそれぞれ  $41.2 \pm 8.7$  分及び  $63.4 \pm 25.2$  分であった。セボフルラン麻酔下においても同様の用量反応性がみられた。71101 試験における作用持続時間は 0.6 mg/kg と 0.9 mg/kg 群でそれぞれ  $53.4 \pm 36.9$  分と  $73.4 \pm 20.5$  分であった。また 0.1 mg/kg のベクロニウムによる作用持続時間は  $59.9 \pm 28.3$  分で、Org 9426 の 0.6 mg/kg 群の作用持続時間と類似していた。

セボフルラン麻酔により作用持続時間が延長した。71102 試験において 0.6 mg/kg 投与時の作用持続時間はプロポフォール麻酔下で  $41.2 \pm 8.7$  分、セボフルラン麻酔下で  $56.4 \pm 23.6$  分であった。両麻酔群間に統計的に有意な差はなかった ( $P=0.08$ )。一方、0.9 mg/kg 投与時の作用持続時間においてセボフルラン麻酔は統計的に有意な延長作用を示した ( $P<0.05$ )。セボフルラン麻酔下の作用持続時間は  $108.1 \pm 38.3$  分であるのに対し、プロポフォール麻酔下のそれは  $63.4 \pm 25.2$  分であった。セボフルランの筋肉への分布は脳内への分布と比較して時間がかかることが報告されている<sup>7</sup>。このためセボフルランの投与時間の増加に伴い、セボフルランの筋弛緩剤に対する作用が増大することが知られている<sup>8</sup>。0.9 mg/kg 群では作用持続時間が 0.6 mg/kg 群より長く、このためセボフルラン投与時間が長くなり、セボフルランの作用が増大したものと思われる。

表 2.7.3-6 挿管用量・麻酔薬別作用持続時間

麻酔薬	プロポフォール／チオペンタール		セボフルラン		
挿管用量	0.6 mg/kg	0.9 mg/kg	0.6 mg/kg	0.9 mg/kg	ベクロニウム 0.1 mg/kg
9903 試験	$37.0 \pm 11.9$ (25)	$60.0 \pm 25.9$ (28)	—	—	—
71101 試験	—	—	$53.4 \pm 36.9$ (30)	$73.4 \pm 20.5$ (27)	$59.9 \pm 28.3$ (30)
71102 試験	$41.2 \pm 8.7$ (9)	$63.4 \pm 25.2$ (9)	$56.4 \pm 23.6$ (12)	$108.1 \pm 38.3$ (9)	

数字は平均±S.D. (分)，また括弧内は症例数

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3.3.2.6 維持用量による作用持続時間

表 2.7.3-7は 71102 試験における 1 回目の維持用量投与による作用持続時間を示している。プロポフォール麻酔下、セボフルラン麻酔下での Org 9426 の維持用量 0.15 mg/kg による作用持続時間はそれぞれ、 $21.8 \pm 9.5$  分と  $34.8 \pm 13.5$  分であった。2 元配置分散分析の結果、第 1 回目の維持ボース投与による作用持続時間はセボフルラン麻酔の影響を受けるが ( $P=0.0031$ )、挿管用量には統計的な有意差はなかった ( $P=0.1431$ )。しかしながら、第 1 回目の維持ボース投与による作用持続時間は 0.9 mg/kg の挿管用量投与後のほうが 0.6 mg/kg の挿管用量投与後と比較して延長する傾向を示した。

表 2.7.3-7 1 回目維持投与 (0.15 mg/kg) による作用持続時間 (71102 試験)

麻酔薬	プロポフォール		セボフルラン	
挿管用量 (mg/kg)	0.6	0.9	0.6	0.9
症例数	8	8	11	8
作用持続時間 (分)	$21.8 \pm 9.5$	$27.3 \pm 15.4$	$34.8 \pm 13.5$	$42.3 \pm 11.5$

数字は平均±S.D.

Org 9426 の作用の蓄積性を調べるため、各維持投与回数と平均作用持続時間をプロットした (図 2.7.3-1)。この図では 3 症例以上のデータが存在する作用持続時間を提示した。作用持続時間は投与回数にかかわらずほぼ一定で、Org 9426 を繰り返し投与しても一定の作用持続時間を維持できることがわかった。

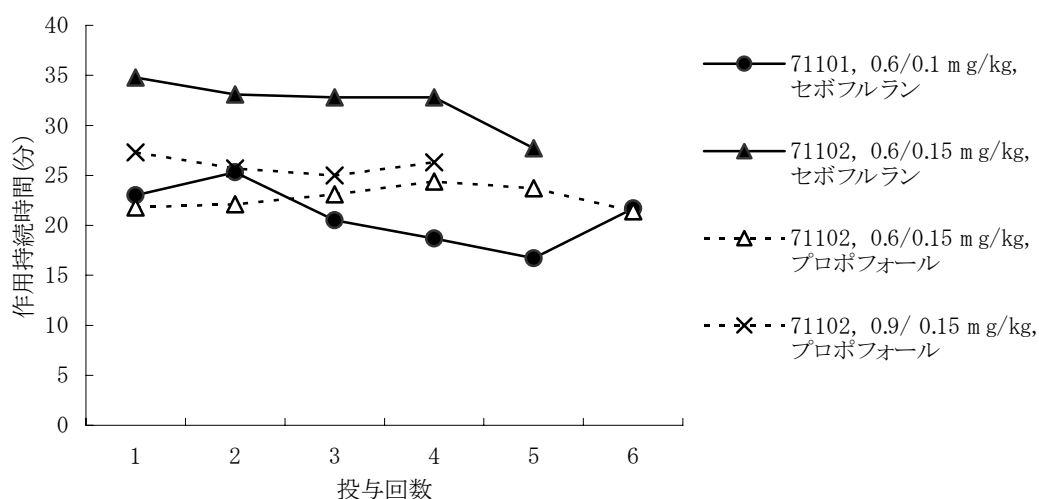


図 2.7.3-1 維持用量投与による作用持続時間

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3.3.2.7 自然回復時間

9903 試験では挿管用量投与からの回復時間を検討している。9903 試験における筋弛緩剤の拮抗薬の投与を受けなかった自然回復時間は 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg 群でそれぞれ  $9.9 \pm 3.9$  分,  $11.6 \pm 7.0$  分,  $22.5 \pm 19.9$  分と用量依存的な増加を示したが、個体間のばらつきが大きく、各群間に統計的な有意差はみられなかった (0.3 vs. 0.6 ;  $P=0.96$ , 0.3 vs. 0.9 ;  $P=0.08$ , 0.6 vs. 0.9 ;  $P=0.17$ , Tukey 多重比較)。

71101, 71102 試験では最終維持用量投与後からの回復時間について検討している。71101, 71102 試験における, Org 9426, 0.15 mg/kg 投与後の自然回復時間を表 2.7.3-8に示した。挿管用量は自然回復時間に大きく影響を与えず、また麻酔薬の影響も少ないことが示された。71103 試験における持続注入からの自然回復時間も 71101, 71102 試験と同程度のものではあった。

表 2.7.3-8 自然回復時間

挿管用量	0.6 mg/kg		0.9 mg/kg	
麻酔薬	セボフルラン	プロポフォール	セボフルラン	プロポフォール
71101 試験	$29.1 \pm 8.7$ (8)	-	$19.0 \pm 11.3$ (5)	-
71102 試験	$24.7 \pm 15.1$ (6)	$26.7 \pm 7.2$ (3)	$29.3 \pm 22.7$ (3)	$22.8 \pm 19.0$ (5)
71103 試験	$18.3 \pm 15.6$ (3)	$24.8 \pm 8.5$ (4)	$23.5 \pm 18.8$ (4)	-

数字は平均±S.D. (分), 維持用量 0.15 mg/kg 群の自然回復時間, ( ) 内の数値は症例数



表 2.7.3-9 試験別挿管用量別有効性評価 (ITT)

試験番号	Org 9426 の 挿管用量 (mg/kg)		麻酔法	n	90%遮断時間 (秒) 平均±S.D./中央値	作用発現時間 (秒) 平均±S.D./中央値	最大遮断率 (%) 平均±S.D./中央値	挿管完了時間 (秒) 平均±S.D./中央値	挿管スコア				作用持続時間 (分) 平均±S.D./中央値
									E	G	P	I	
9903*	0.3		バランス麻酔	20	155±64.1 / 140	271±73.6 / 270	91±12.7 / 93	305±82.4 / 292	8	7	5	0	17±8.9 / 16 (n=18)
	0.6			25	87±39.8 / 80	140±82.3 / 120	99±1.2 / 100	222±92.6 / 190	20	6	1	0	37±11.9 / 34
	0.9			28	79±32.8 / 70	125±79.1 / 110	100±0.9 / 100	200±82.5 / 198	30	1	0	0	60±25.9 / 56
71101	0.6		セボフルラン	30	71.1±24.6 / 70.0	84.6±29.5 / 86.0	99.9±0.5 / 100	171.6±59.0 / 160.0	13	12	5	0	53.4±36.9 / 45.5
	0.9			28	65.8±17.7 / 61.5	77.1±27.5 / 72.5	99.8±0.8 / 100	157.0±62.2 / 138.0 (n=27)	17	10	1	0	73.4±20.5 / 66.0 (n=27)
	ベクロニウム (0.1)			30	108.2±32.4 / 107.0	125.7±38.0 / 118.5	99.8±0.9 / 100	231.1±103.1 / 211.0	15	13	2	0	59.9±28.3 / 49.5
71102	0.6	セボフルラン	12	63.8±19.9 / 73.0	73.8±20.4 / 78.5	99.4±2.0 / 100	131.4±39.6 / 131.5	7	5	0	0	56.4±23.6 / 49.5	
		プロボフォール	9	67.8±22.3 / 58.0	79.4±36.0 / 69.0	100 / 100	173.9±93.2 / 126.0	5	4	0	0	41.2±8.7 / 41.0	
		小計	21	65.5±20.5 / 64.0	76.2±27.5 / 78.0	99.7±1.5 / 100	149.6±69.3 / 130.0	12	9	0	0	49.9±19.9 / 47.0	
	0.9	セボフルラン	9	62.8±17.4 / 57.0	69.4±22.0 / 59.0	100.0±0.0 / 100	140.7±57.8 / 125.0	6	3	0	0	108.1±38.3 / 105.0	
		プロボフォール	9	56.7±16.0 / 57.0	63.3±22.8 / 57.0	100.0±0.0 / 100	127.6±44.1 / 110.0	5	4	0	0	63.4±25.2 / 57.0	
		小計	18	59.7±16.5 / 57.0	66.4±21.9 / 58.0	100.0±0.0 / 100	134.1±50.3 / 123.5	11	7	0	0	85.8±39.0 / 73.0	
71103	0.6	セボフルラン	9	67.2±16.4 / 65.0	87.2±29.1 / 80.0	99.1±1.8 / 100	133.9±34.9 / 136.0	2	7	0	0	-	
		プロボフォール	11	82.3±20.0 / 77.0	100.0±24.0 / 97.0	100.0±0.0 / 100	213.0±194.0 / 150.0	5	6	0	0	-	
		小計	20	75.5±19.5 / 71.0	94.3±26.5 / 92.0	99.6±1.2 / 100	177.4±148.2 / 143.0	7	13	0	0	-	
	0.9	セボフルラン	10	70.6±20.2 / 67.0	84.1±25.3 / 79.0	99.4±1.9 / 100	128.2±29.3 / 133.5	5	5	0	0	-	
		プロボフォール	8	71.9±13.8 / 67.0	98.1±53.7 / 82.0	99.0±1.9 / 100	201.9±159.6 / 149.0	4	4	0	0	-	
		小計	18	71.2±17.2 / 67.0	90.3±39.7 / 81.0	99.2±1.8 / 100	160.9±111.2 / 143.0	9	9	0	0	-	
021-009*	0.6	肝及び腎機能が正常な患者	10	-	69.4±24.2	100.0±0.0	-	-	-	-	-	46.5±12.1	
		腎不全患者	10	-	63.8±16.6	100.0±0.0	-	-	-	-	-	54.3±21.9	
		肝機能障害患者	8	-	51.4±14.8	100.0±0.0	-	-	-	-	-	72.3±42.7 (n=7)	
021-014*	0.6	非高齢者	20	148.3±74.8	245.8±87.3	97.1±3.2	235.1±78.3	18	2	0	0	27.5±7.1	
		高齢者	20	169.3±97.9	270.0±142.9	98.3±2.8	249.4±97.7 (n=19)	16	3	0	0	42.4±14.5	
021-021*	0.6	正常体重	12	(80%遮断) 67±16	112±33	99.5±0.9	144±33	11	1	0	0	28±5	
		肥満 ABW	12	(80%遮断) 53±9	82±12	100.0±0.0	96±8	10	2	0	0	36±10	
		肥満 IBW	11	(80%遮断) 84±29	129±34	98.6±2.0	147±53	5	6	0	0	23±5	

E ; 優秀, G ; 良好, P ; 不良, I ; 不可. \* ; 9903, 021-009, 021-014, 021-021 試験は PP の成績

90%遮断時間 ; 治験薬の投与完了から T<sub>1</sub> 遮断が 90%となるまでの時間, 作用発現時間 ; 治験薬の投与完了から T<sub>1</sub> 遮断が最大となるまでの時間, 最大遮断率 ; 治験薬の投与により T<sub>1</sub> が最も小さくなったときの遮断率, 作用持続時間 ; 治験薬の投与完了から T<sub>1</sub> がコントロールの 25%に回復するまでの時間.

表 2.7.3-10 ボーラス維持投与による作用持続時間及び回復時間（拮抗剤による回復を含む）

試験番号	挿管用量 (mg/kg)	維持用量 (mg/kg)	麻酔法	作用持続時間（分）								回復時間（分）
				1st (n)	2nd (n)	3rd (n)	4th (n)	5th (n)	6th (n)	7th (n)	8th (n)	
71101	Org 9426 (0.6)	0.1	セボフルラン	23.0±6.7 (10)	25.3±9.1 (7)	20.5±8.2 (4)	18.7±7.6 (3)	16.7±7.4 (3)	21.7±7.2 (3)	17.5±0.7 (2)	20.0±1.4 (2)	26.5±22.9 (8)
		0.15		31.0±6.0 (10)	27.3±3.1 (3)	27.0 (1)	29.0 (1)	—	—	—	—	29.3±13.3 (10)
		0.2		43.7±15.5 (9)	32.8±5.6 (4)	26.0 (1)	—	—	—	—	—	40.4±28.0 (9)
	Org 9426 (0.9)	0.1		28.5±8.6 (8)	29.5±4.4 (4)	—	—	—	—	—	—	29.9±32.8 (8)
		0.15		34.9±8.1 (8)	35.8±9.7 (4)	26.0 (1)	26.0 (1)	25.0 (1)	26.0 (1)	24.0 (1)	—	20.3±9.5 (7)
		0.2		38.4±11.7 (7)	34.5±4.9 (2)	27.0 (1)	30.0 (1)	30.0 (1)	29.0 (1)	28.0 (1)	25.0 (1)	29.0±16.9 (8)
	ベクロニウム (0.1)	0.025		38.8±16.2 (25)	34.8±7.3 (17)	37.5±6.9 (10)	38.2±7.9 (5)	36.0 (1)	—	—	—	34.8±23.2 (24)
71102	Org 9426 (0.6)	0.15	セボフルラン	34.8±13.5 (11)	33.1±10.2 (8)	32.8±11.2 (6)	32.8±13.4 (4)	27.7±9.0 (3)	24.0 (1)	—	—	25.3±12.3 (11)
		0.15	プロポフォール	21.8±9.5 (8)	22.1±6.8 (8)	23.1±6.9 (8)	24.4±6.7 (8)	23.7±6.6 (7)	21.4±5.7 (5)	20.5±10.6 (2)	—	25.3±6.1 (8)
	Org 9426 (0.9)	0.15	セボフルラン	42.3±11.5 (8)	—	—	—	—	—	—	—	33.4±21.5 (7)
		0.15	プロポフォール	27.3±15.4 (8)	25.7±10.5 (6)	25.0±8.1 (6)	26.3±8.8 (4)	26.5±9.2 (2)	20.0 (1)	—	—	20.0±18.3 (6)

作用持続時間；治験薬の投与完了から T<sub>1</sub> がコントロールの 25%に回復するまでの時間回復時間；T<sub>1</sub> がコントロールの 25%から 75%に回復するまでの時間，数字は平均±S.D.（症例数）

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3.3 部分集団における結果の比較

#### 2.7.3.3.1 作用発現時間，最大遮断率，挿管スコア

2.7.3.1 で述べたように 71101, 71102 及び 71103 試験における筋肉への電気刺激パターンは同一であり，気管挿管まではプロポフォルで麻酔が行われた等，ほぼ同一のプロトコールが用いられている．このため気管挿管が行われるまでの有効性変数である作用発現時間，最大遮断率，挿管スコアについてはこれら 3 試験の結果を併合し部分集団における結果の比較を行った．性別，年齢は挿管スコア，作用発現時間及び最大遮断率に大きな影響を与えないことが示唆された（表 2.7.3-11，表 2.7.3-12，表 2.7.3-13）．また ASA 分類が Class 1 又は 2，Body Mass Index（BMI）が 30 未満の場合もこれら有効性パラメータに大きな影響を与えなかった．

表 2.7.3-11 患者背景別の挿管スコア（71101, 71102, 71103 試験）

挿管用量		Org 9426 0.6 mg/kg					Org 9426 0.9 mg/kg					ベクロニウム 0.1 mg/kg				
患者背景			挿管スコア					挿管スコア					挿管スコア			
		n	E	G	P	I	n	E	G	P	I	n	E	G	P	I
性別	男性	34	13	18	3	0	31	16	15	0	0	16	7	7	2	0
	女性	37	19	16	2	0	33	21	11	1	0	14	8	6	0	0
年齢	20～44	29	13	13	3	0	31	19	12	0	0	15	6	7	2	0
	45～64	42	19	21	2	0	33	18	14	1	0	15	9	6	0	0
ASA 分類	Class 1	53	26	23	4	0	51	31	19	1	0	19	7	11	1	0
	Class 2	18	6	11	1	0	13	6	7	0	0	9	6	2	1	0
	Class 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0
体重 (kg)	50 未満	13	8	4	1	0	9	6	2	1	0	3	2	1	0	0
	50 以上 80 未満	55	22	30	3	0	48	29	19	0	0	25	12	11	2	0
	80 以上	3	2	0	1	0	7	2	5	0	0	2	1	1	0	0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 未満	52	24	24	4	0	48	29	18	1	0	15	9	5	1	0
	25 以上 30 未満	19	8	10	1	0	14	8	6	0	0	15	6	8	1	0
	30 以上	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
手術部位	頭部・頸部	3	0	2	1	0	5	4	1	0	0	7	6	1	0	0
	目・耳・鼻・歯	19	9	8	2	0	20	14	5	1	0	11	5	5	1	0
	乳房	1	1	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸部	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹部	14	4	10	0	0	5	2	3	0	0	4	1	3	0	0
	肝・腎	3	1	2	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	泌尿器	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	生殖器	22	9	11	2	0	21	11	10	0	0	3	1	2	0	0
	四肢・背中	7	7	0	0	0	7	3	4	0	0	3	1	1	1	0
	血管	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
合計		71	32	34	5	0	64	37	26	1	0	30	15	13	2	0

E；優秀，G；良好，P；不良，I；不可。

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

表 2.7.3-12 患者背景別の作用発現時間（71101, 71102, 71103 試験）

挿管用量		Org 9426 0.6 mg/kg		Org 9426 0.9 mg/kg		ベクロニウム 0.1 mg/kg	
患者背景			作用発現時間		作用発現時間		作用発現時間
		n	平均±S.D. (秒)	n	平均±S.D. (秒)	n	平均±S.D. (秒)
性別	男性	34	90.2±28.0	31	72.8±27.3	16	133.7±45.0
	女性	37	79.9±28.5	33	82.5±33.9	14	116.5±26.9
年齢	20～44	29	75.6±27.1	31	77.9±37.0	15	120.3±42.4
	45～64	42	91.2±28.1	33	77.7±24.7	15	131.0±33.7
ASA 分類	Class 1	53	81.5±28.4	51	75.2±32.1	19	129.4±42.6
	Class 2	18	94.6±27.4	13	88.2±24.6	9	110.8±24.8
	Class 3	-	-	-	-	2	157.5±9.2
体重 (kg)	50 未満	13	89.2±39.1	9	82.1±22.1	3	110.7±16.9
	50 以上 80 未満	55	84.9±26.1	48	78.1±33.9	25	131.0±37.9
	80 以上	3	63.3±7.6	7	69.9±19.0	2	81.5±40.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 未満	52	86.0±29.2	48	79.0±34.1	15	134.7±36.1
	25 以上 30 未満	19	81.5±27.0	14	77.8±17.6	15	116.7±38.9
	30 以上	-	-	2	48.0±1.4	-	-
手術部位	頭部・頸部	3	113.7±25.2	5	71.4±18.4	7	140.6±62.8
	目・耳・鼻・歯	19	78.6±27.4	20	72.9±20.1	11	122.0±33.4
	乳房	1	161.0	2	89.0±33.9	-	-
	胸部	1	102.0	-	-	-	-
	腹部	14	93.1±34.5	5	69.2±35.9	4	133.8±28.8
	肝・腎	3	86.0±23.1	2	69.5±17.7	-	-
	泌尿器	1	73.0	-	-	1	121.0
	生殖器	22	83.6±23.2	21	86.6±37.8	3	100.3±2.3
	四肢・背中	7	64.6±13.5	7	80.4±45.2	3	126.7±12.9
	血管	-	-	2	59.5±19.1	-	-
	その他	-	-	-	-	1	107.0
合計		71	84.8±28.5	64	77.8±31.0	30	125.7±38.0

数字は平均±S.D.

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

表 2.7.3-13 患者背景別の最大遮断率（71101, 71102, 71103 試験）

挿管用量		Org 9426 0.6 mg/kg		Org 9426 0.9 mg/kg		ベクロニウム 0.1 mg/kg	
患者背景		最大遮断率		最大遮断率		最大遮断率	
		n	平均 ± S.D. (%)	n	平均 ± S.D. (%)	n	平均 ± S.D. (%)
性別	男性	34	99.6±1.4	31	99.8±0.7	16	99.7±1.3
	女性	37	99.9±0.7	33	99.6±1.4	14	100
年齢	20～44	29	99.8±1.3	31	99.5±1.4	15	100
	45～64	42	99.7±1.0	33	99.9±0.7	15	99.7±1.3
ASA 分類	Class 1	53	99.7±1.2	51	99.7±1.0	19	100
	Class 2	18	99.8±0.7	13	99.5±1.7	9	100
	Class 3	-	-	-	-	2	97.5±3.5
体重 (kg)	50 未満	13	100.0±0.0	9	100.0±0.0	3	100.0±0.0
	50 以上 80 未満	55	99.7±1.2	48	99.6±1.3	25	99.8±1.0
	80 以上	3	100.0±0.0	7	100.0±0.0	2	100.0±0.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 未満	52	99.9±1.0	48	99.8±0.9	15	99.7±1.3
	25 以上 30 未満	19	99.4±1.4	14	99.4±1.7	15	100
	30 以上	-	-	2	100	-	-
手術部位	頭部・頸部	3	100.0±0.0	5	100.0±0.0	7	100.0±0.0
	目・耳・鼻・歯	19	100.0±0.0	20	99.9±0.7	11	99.5±1.5
	乳房	1	100.0	2	100.0±0.0	-	-
	胸部	1	100.0	-	-	-	-
	腹部	14	99.5±1.3	5	100.0±0.0	4	100.0±0.0
	肝・腎	3	100.0±0.0	2	100.0±0.0	-	-
	泌尿器	1	100.0	-	-	1	100.0
	生殖器	22	99.8±0.9	21	99.3±1.7	3	100.0±0.0
	四肢・背中	7	99.0±2.6	7	99.6±1.1	3	100.0±0.0
	血管	-	-	2	100.0±0.0	-	-
	その他	-	-	-	-	1	100.0
合計		71	99.7±1.1	64	99.7±1.1	30	99.8±0.9

数字は平均±S.D.

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3.3.2 作用持続時間

刺激頻度は作用持続時間に大きく影響を与えないため、9903、71101 及び 71102 試験の挿管用量による作用持続時間について筋弛緩剤群、麻酔薬群ごとに併合して部分集団における結果の比較を行った。性別、ASA 分類及び BMI は作用持続時間に影響を与えなかったが、年齢層を 45 歳以上と未満に区分して作用持続時間を解析すると、021-014 試験の高齢者で示されたように、高年齢層では作用持続時間が延長する傾向が認められた（表 2.7.3-14）。

表 2.7.3-14 患者背景別の各挿管用量における作用持続時間（9903、71101 及び 71102 試験）

挿管用量		Org 9426 0.6 mg/kg				Org 9426 0.9 mg/kg				ベクロニウム 0.1 mg/kg	
麻酔法		チオペンタール/ プロポフォール		セボフルラン		チオペンタール/ プロポフォール		セボフルラン		セボフルラン	
患者背景		n	作用持続時間 (分)	n	作用持続時間 (分)	n	作用持続時間 (分)	n	作用持続時間 (分)	n	作用持続時間 (分)
性別	男性	18	38.2±10.4	24	57.6±41.8	19	61.0±32.8	22	86.6±28.8	16	61.6±30.2
	女性	18	37.9±12.1	18	49.8±16.7	21	58.7±15.7	14	75.0±30.7	14	57.9±27.0
年齢	20～44	14	32.3±8.1	21	48.6±15.5	25	50.6±15.2	17	78.7±32.7	15	54.7±22.9
	45～64	22	41.8±11.3	21	59.9±44.4	15	75.1±30.7	19	85.1±27.2	15	65.1±32.9
ASA 分類	Class 1	29	37.9±11.1	29	55.1±39.5	36	61.0±25.6	28	79.0±28.2	19	51.3±20.2
	Class 2	6	39.8±12.8	13	52.4±12.6	3	52.3±19.5	8	93.0±33.8	9	77.4±36.3
	Class 3	1	33.0	-	-	1	37.0	-	-	2	62.5±34.6
体重 (kg)	50 未満	7	35.3±9.4	7	40.1±8.9	8	56.8±12.4	4	60.3±7.5	3	41.3±8.3
	50 以上 80 未満	28	39.3±11.3	32	56.7±37.4	31	60.9±27.7	26	83.8±30.8	25	61.4±30.1
	80 以上	1	23.0	3	60.7±6.1	1	48.0	6	89.3±30.5	2	69.0±12.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 未満	28	38.1±11.7	33	53.8±37.5	35	58.2±23.4	24	79.2±31.8	15	57.1±31.7
	25 以上 30 未満	8	38±9.3	9	55.9±8.3	4	76.3±38.7	11	84.8±23.9	15	62.7±25.3
	30 以上	-	-	-	-	1	48.0	1	122.0	-	-
手術部 位	頭部・頸 部	-	-	2	42.0±2.8	-	-	5	57.4±5.3	7	49.3±15.8
	目・耳・ 鼻・歯	7	37.7±10.6	19	59.8±46.2	8	75.9±44.6	13	85.7±24.6	11	69.5±34.6
	乳房	3	35.0±13.0	-	-	1	48.0	1	76.0	-	-
	胸部	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	腹部	16	41.7±11.9	5	50.6±4.4	13	57.1±14.5	3	97.0±22.1	4	67.8±46.4
	肝・腎	1	24.0	2	81.5±46.0	2	52.0±0.0	1	161.0	-	-
	泌尿器	-	-	-	-	-	-	-	-	1	60.0
	生殖器	6	35.3±9.4	9	42.9±7.8	9	55.1±14.0	6	89.3±43.9	3	56.0±7.0
	四肢・背 中	3	33.0±9.5	5	51.2±14.1	7	56.3±24.6	5	69.0±17.5	3	41.3±6.8
	血管	-	-	-	-	-	-	2	72.5±9.2	-	-
	その他	-	-	-	-	-	-	-	-	1	63.0
合計		36	38.1±11.1	42	54.2±33.3	40	59.8±25.0	36	82.1±29.6	30	59.9±28.3

数字は平均±S.D.、9903 試験は ITT のデータ

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

71102 試験の結果，維持ボーラス投与による作用持続時間に有意な挿管用量の影響は認められなかった．このため 71101 試験及び 71102 試験において維持用量として 0.15 mg/kg を投与したときの投与第 1 回目の作用持続時間の結果を挿管用量で区別せず，筋弛緩剤群，麻酔薬群毎の結果を併合して患者背景別に集計を行なった（表 2.7.3-15）．性別，年齢，ASA 分類は作用持続時間に大きな影響を与えなかった．

表 2.7.3-15 患者背景別のボーラス維持投与（0.15 mg/kg）1 回目の作用持続時間（71101 及び 71102 試験）

麻酔法		セボフルラン			
筋弛緩剤・維持用量		Org 9426 0.15 mg/kg		ベクロニウム 0.025 mg/kg	
患者背景		作用持続時間		作用持続時間	
		n	平均±S.D. (分)	n	平均±S.D. (分)
性別	男性	20	36.2±10.5	12	39.1±18.6
	女性	17	34.5±11.2	13	38.6±14.4
年齢	20～44	20	35.0±11.1	13	33.3±7.0
	45～64	17	35.9±10.5	12	44.8±21.1
ASA 分類	Class 1	27	36.0±11.8	19	36.7±13.5
	Class 2	10	33.8±7.1	5	36.4±4.0
	Class 3	-	-	1	92.0
体重 (kg)	50 未満	6	26.8±7.3	3	30.3±6.4
	50 以上 80 未満	26	36.7±10.5	21	40.4±17.2
	80 以上	5	38.8±11.8	1	31.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 未満	25	33.6±9.5	12	37.1±18.5
	25 以上 30 未満	11	37.9±12.0	13	40.5±14.3
	30 以上	1	54	—	—
手術部位	頭部・頸部	3	27.3±0.6	6	31.8±4.8
	目・耳・鼻・歯	10	40.7±11.3	8	46.5±26.6
	乳房	1	37.0	-	-
	胸部	-	-	-	-
	腹部	5	39.0±16.0	3	36.7±5.0
	肝・腎	1	36.0	-	-
	泌尿器	-	-	1	42.0
	生殖器	10	32.0±9.8	3	37.3±3.1
	四肢・背中	6	32.8±8.7	3	31.0±3.5
	血管	1	36.0	-	-
	その他	-	-	1	51.0
合計		37	35.4±10.7	25	38.8±16.2

#### 2.7.3.3.3 回復時間

T<sub>1</sub> が 75%まで自然回復するまでに筋弛緩剤の拮抗剤を投与された症例が多く，自然回復時間を記録できた例数は少ない．このため患者背景別解析は行っていない．

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3.3.3.4 腎不全患者及び肝機能障害患者

腎不全患者及び肝機能障害患者における Org 9426 の作用に関するデータは 9903, 71101, 71102 及び 71103 試験において得られていない。これらの被験者での有効性は 021-009 試験で検討されており、肝機能障害患者では統計的な有意差はないものの作用発現が早く、被験者間でのばらつきが大きい、作用持続時間が延長する傾向にあった (2.7.3.2.5 参照)。

### 2.7.3.3.3.5 高齢者

高齢者における Org 9426 の作用に関するデータは 9903, 71101, 71102 及び 71103 試験において得られていない。これらの被験者での有効性は 021-014 試験で検討されており、高齢者では統計的に有意な作用持続時間の延長が認められた (2.7.3.2.6 参照)。この結果は 45 歳以上の被験者で作用持続時間が延長する傾向がみられた患者背景別の解析結果と一致した (2.7.3.3.2 参照)。

### 2.7.3.3.3.6 肥満

肥満患者における有効性は 021-021 試験で検討された。肥満患者に理想体重に基づき Org9426 を投与した場合、実体重に基づき投与した場合と比較して作用発現時間は遅延し、挿管スコアが悪かった。実体重に基づいて投与された肥満患者では正常体重患者や理想体重に基づいて投与された肥満患者に比べて統計的に有意な作用持続時間の延長が認められた (2.7.3.2.7 参照)。



### 2.7.3 臨床的有効性の概要

#### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

##### 2.7.3.4.1 挿管用量に対する根拠データ

気管挿管は筋弛緩剤による筋弛緩が完全に得られた後に実施されており、作用発現の早いことが望まれている。一方、手術予定時間は各手術患者で予め決められているが、患者又は手術の状態により実際の手術時間は増減することがある。筋弛緩剤の作用持続時間が予定手術時間よりも長い場合には、筋弛緩剤の拮抗剤であるネオスチグミンの投与が可能な時間（自発呼吸の回復）まで待つ必要がある。反対に筋弛緩剤の作用持続時間が予定手術時間よりも短い場合には、筋弛緩剤の追加投与で対応できる。このため、挿管用量に関して作用持続時間が短ければ、多くの場合調節性に富むものと考えられる。また回復時間については挿管用量又は維持用量投与後に、早く回復することが望まれている。以上、筋弛緩剤の挿管用量を検討する場合は、挿管容易さ、作用発現時間、作用持続時間、また維持用量投与を行わない場合での回復時間を考慮する必要がある、Org 9426 の各用量におけるこれら有効性変数について以下にまとめた。

##### 2.7.3.4.1.1 挿管スコア、作用発現時間及び挿管完了時間

9903 試験において、Org 9426 の 0.3 mg/kg 群で効果が不十分と判断された症例が多数報告された。このため効果安全性委員会により 0.3 mg/kg は挿管用量として不適であると判断された。表 2.7.3-5 に示したように、71101, 71102, 71103 試験結果を併合した解析において、Org 9426 の 0.6 mg/kg 群と 0.9 mg/kg 群の作用発現時間はそれぞれ  $84.8 \pm 28.5$  秒と  $77.8 \pm 31.0$  秒であり、また挿管完了時間はそれぞれ  $166.7 \pm 94.4$  秒と  $151.6 \pm 76.4$  秒であった。投与量群別の作用発現時間、挿管完了時間の差はそれぞれ 7 秒と 15.1 秒であり、被験者間での作用発現時間のばらつきの大きさを考慮すると、臨床的に意義ある差ではないと考えられた。0.6 mg/kg 群で 7.0%、0.9 mg/kg 群で 1.6% が挿管スコア「不良」と判断された。これらの症例はすべて体動（バッキング）が観察されたため「不良」と判定されたが、声帯の運動が認められたことによるものでなかった。「不良」と判定された 0.6 mg/kg 群の挿管完了時間の平均値は  $173.6 \pm 71.2$  秒と、0.6 mg/kg 群のすべての症例の平均値、 $166.7 \pm 94.4$  秒と大きく異ならず、気管挿管は問題なく完了した。

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3.4.1.2 作用持続時間

表 2.7.3-16に挿管用量として Org 9426 を 0.6 mg/kg 又は 0.9 mg/kg 投与したときの作用持続時間をまとめた。バランス又はプロポフォール麻酔下における作用持続時間の平均値は 0.6 mg/kg の投与量で約 40 分、0.9 mg/kg の投与量で 60 分であった。セボフルラン麻酔下における平均作用持続時間は 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg の投与量でそれぞれ 53~56 分と 73~108 分であった。セボフルラン麻酔下の 0.9 mg/kg 群では、作用持続時間が 0.6 mg/kg 群と比較し、大きく増大した。セボフルラン麻酔下で実施された 71101 試験において、0.6 mg/kg 群の約 75%の被験者での作用持続時間は 60 分以下であったのに対し、0.9 mg/kg 群の 75%の患者で作用持続時間は 60 分以上であった。セボフルラン麻酔下における Org 9426, 0.6 mg/kg 群の作用持続時間は 53.4±36.9 分と 0.1 mg/kg ベクロニウム群の作用持続時間, 59.9±28.3 分と類似していた。

表 2.7.3-16 国内 3 試験における挿管用量による作用持続時間 (9903, 71101, 71102 試験)

試験番号	Org 9426 の挿管用量 (mg/kg)	麻酔法	n	作用持続時間 (分) 平均±S.D. (中央値)	挿管用量群間の作用持続時間の差 (分)
9903	0.6	バランス	25	37±11.9 (34)	23
	0.9		28	60±25.9 (56)	
71101	0.6	セボフルラン	30	53.4±36.9 (45.5)	20
	0.9		27	73.4±20.5 (66)	
71102	0.6	セボフルラン	12	56.4±23.6 (49.5)	セボフルラン：51.7 プロポフォール：22.2
		プロポフォール	9	41.2±8.7 (41.0)	
	0.9	セボフルラン	9	108.1±38.3 (105.0)	
		プロポフォール	9	63.4±25.2 (57.0)	

表 2.7.3-6を改変

### 2.7.3.4.1.3 回復時間

71101, 71102 試験の回復時間は維持投与からのものであり、9903 試験だけが挿管用量からの回復時間を検討している。9903 試験における各挿管用量投与からの自然回復時間を表 2.7.3-17に示した。各用量群間で統計的な有意差はないものの、自然回復時間は用量依存的に増加した。

表 2.7.3-17 自然回復時間 (9903 試験)

Org 9426 の挿管用量 (mg/kg)	n	回復時間 (T <sub>25</sub> -T <sub>75</sub> ) (分)
0.3	10	9.9±3.9
0.6	9	11.6±7.0
0.9	13	22.5±19.9

表 2.7.6-31 を改変

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3.4.2 ポーラス維持用量に対する根拠データ

手術操作を容易にするため、筋弛緩維持のためのポーラス投与が行われる。維持ポーラス投与量の用量設定に関しては最大遮断率及び作用持続時間について検討を行った。

各維持用量における最大遮断率はすべての群でほぼ 100%を示した。

セボフルラン麻酔下で行われた 71101 試験において、ポーラス維持投与による作用持続時間は投与量に依存して増加し、直線回帰分析により有意な用量反応性が確認された。維持用量が 0.15 mg/kg の平均作用持続時間は挿管用量が 0.6 mg/kg と 0.9 mg/kg の場合それぞれ  $31.0 \pm 6.0$  分と  $34.9 \pm 8.1$  分であった。作用持続時間は被験者により大きな違いがみられた（表 2.7.3-18）。挿管用量が 0.6 mg/kg 又は 0.9 mg/kg で維持用量が 0.1 mg/kg の作用持続時間はベクロニウム 0.025 mg/kg の作用持続時間と比較し、有意に短かった（ $P < 0.05$ ）。71102 試験のプロポフォル麻酔群において、0.15 mg/kg の作用持続時間の平均値は 21.8 分であった。

表 2.7.3-18 1 回目維持用量別作用持続時間及び最大遮断率（71101 試験）

	Org 9426						ベクロニウム
挿管用量 (mg/kg)	0.6			0.9			0.1
維持用量 (mg/kg)	0.1	0.15	0.2	0.1	0.15	0.2	0.025
症例数	10	10	9	8	8	7	25
最大遮断率 平均±S.D. (%)	$96.8 \pm 3.1^{**}$	100.0	100.0	$98.9 \pm 3.2$	$99.5 \pm 1.4$	100	$99.8 \pm 1.0$
作用持続時間 平均±S.D. (分)	$23.0 \pm 6.7^{**}$	$31.0 \pm 6.0$	$43.7 \pm 15.5$	$28.5 \pm 8.6^{*}$	$34.9 \pm 8.1$	$38.4 \pm 11.7$	$38.8 \pm 16.2$
最小値 (分)	13	21	23	17	27	24	23
最大値 (分)	31	42	65	46	50	57	92

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , ベクロニウム群との比較

表 2.7.6-13 及び 71101 試験報告書より

### 2.7.3.4.3 初期持続注入速度に対する根拠データ

筋弛緩を一定のレベルに保つための持続注入速度は時間とともに変化するため、持続注入開始初期の注入速度について検討を行った。

71103 試験において TOF 反応をモニターし、速度調節の必要がある場合は随時調節された。表 2.7.3-19 に持続注入開始後 20 分までの 10 分毎の平均注入速度の要約統計量及び最小値、中央値、最大値を示した。注入開始後 10 分及び 20 分の平均注入速度の最大値、最小値に大きな差がみられた。すなわち、注入開始直後から各患者の状態により注入速度が大きく変更され、また患者個々により最適な注入速度に大きな幅があることが示された。

しかし、持続注入開始 0～10 分及び 10～20 分までの平均持続注入速度の平均値及び中央値はプロポフォル群、セボフルラン群でほぼ  $7 \mu\text{g/kg/min}$  前後で推移した。平均値において  $7 \mu\text{g/kg/min}$  から  $\pm 1 \mu\text{g/kg/min}$  以上大きく逸脱する例は 10～20 分後の Org 9426 0.6 mg/kg—プロポフォル群以外でみられなかった。また、注入速度の中央値をみた場合も同様の結果であった。

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

表 2.7.3-19 注入開始後 10, 20 分での注入速度 (ITT グループ)

挿管用量 (mg/kg)		0.6		0.9	
麻酔薬		セボフルラン (N=9)	プロポフォール (N=11)	セボフルラン (N=10)	プロポフォール (N=8)
解析時点 (分)					
0~10	例数	9	11	10	8
	平均	7.5	7.7	7.5	7.5
	標準偏差	1.1	1.0	1.6	1.7
	最小値	6.7	6.8	5.5	5.8
	中央値	7.0	7.5	7.0	7.0
	最大値	9.6	10.4	11.6	11.5
10~20	例数	9	11	10	8
	平均	7.6	9.6	6.6	8.0
	標準偏差	2.5	3.0	2.5	2.5
	最小値	5.2	5.6	2.0	5.2
	中央値	7.0	9.0	6.8	7.0
	最大値	13.2	15.8	10.4	13.1

数字は $\mu\text{g/kg/min}$   
表 2.7.6-61 より

#### 2.7.3.4.4 肝機能障害・高齢者における用量

米国試験 (021-009 試験) において肝機能障害患者の作用持続時間は  $72.3 \pm 42.7$  分と統計的な有意差を認めなかったものの、正常肝・腎機能患者の作用持続時間の  $46.5 \pm 12.1$  分と比較して延長の傾向を示した。また 021-014 試験における高齢者の作用持続時間は  $42.4 \pm 14.5$  分であり、非高齢者の  $27.5 \pm 7.1$  分と比較して有意な作用持続時間の延長を示した ( $P=0.0008$ )。

日本人と米国人の作用持続時間を比較すると、ほぼ同一の条件で実施された 9903 試験と 021-014 試験における  $0.6 \text{ mg/kg}$  投与での作用持続時間はそれぞれ  $37 \pm 11.9$  分と  $27.5 \pm 7.1$  分であり、民族間で作用持続時間に有意な差が認められた ( $P=0.0015$ )。またセボフルラン麻酔下で実施された日本での 71101 試験における  $0.6 \text{ mg/kg}$  投与後の作用持続時間は  $53.4 \pm 36.9$  分であり、一方イソフルラン麻酔下で実施された米国での 021-009 試験における  $0.6 \text{ mg/kg}$  投与時の作用持続時間は  $46.5 \pm 12.1$  分と、日本人で作用持続時間が延長する傾向が示された。人口統計学的特性について解析した結果では 45 歳以上の日本人被験者ではそれ未満の被験者と比較して作用持続時間が延長する傾向が示された。また肝機能障害患者では排泄の遅延が生じるため、日本人の肝機能障害患者においても作用持続時間の延長が考えられる。日本人と米国人のこれら特別な患者集団での作用持続時間の延長の程度に差が認められる可能性は否定できず、類似していないかもしれないが、日本人の肝機能障害患者又は高齢者においては米国で示された特別な患者集団における作用持続時間以上の延長の可能性もあるため、慎重な投与が必要であると考えられる。

米国試験での肝機能障害の程度は一様でなく、これらの患者の作用持続時間の最小値と最大値は 35 分と 166 分と大きな個体差がみられた。また高齢者の作用持続時間についてもその最大値と最小値は 22 分と 72 分と大きな個体差がみられた。したがって、日本人の特別な患者においても同様に大きな個体差があるものと思われ、作用持続時間の調節のため、これらの患者集団に対して一律に用量を減量することは困難であると考えられる。

高齢者や肝機能障害患者においては排泄の遅延により、作用持続時間は大きく影響を受けるが、筋弛

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

緩剤の効力及び作用発現までは大きな影響を受けないものと思われる。作用持続時間の短縮を目的として用量を減少させれば、気管挿管や手術に必要な筋弛緩状態を得られない患者が多くなることが予想される。実際米国での 021-020 試験において 0.45 mg/kg の挿管用量が用いられているが、29 例中 6 例 (21%) の被験者の挿管スコアが「不良」又は「不可」であった。

以上、特別な患者集団において作用持続時間の延長が考えられるが、患者により持続時間は大きく異なり、一律に投与量を減量することはできない。また十分な筋弛緩状態を得るには 0.6 mg/kg の挿管用量または 0.1 mg/kg 以上の維持用量が必要と考えられる。持続注入による筋弛緩では患者の状態に応じて投与速度を調節するため、初期投与速度の 7 µg/kg/min が特別な患者集団にも適用できるものと思われる。

#### 2.7.3.4.5 肥満患者における用量

米国試験 (021-021 試験) において肥満患者に理想体重に基づき Org9426 を投与した場合、実体重に基づき投与した場合と比較して良好な挿管状態が得られなかった。このため肥満患者では実体重に基づいて投与することが推奨される。また実体重に基づいて投与された肥満患者での作用持続時間は 36±10 分と、正常体重患者の作用持続時間の 28±5 分と比較して有意に延長した。そのため肥満患者に実体重で投与量を算出した場合、作用持続時間が延長し、回復が遅延するおそれがあるため、慎重な投与が必要であると考えられる。

#### 2.7.3.4.6 推奨用量のまとめ

0.6 mg/kg と 0.9 mg/kg の Org 9426 は 0.1 mg/kg のベクロニウムと比較して、有意に早い作用発現時間及び挿管完了時間を示した。Org 9426 の両挿管用量で大部分の挿管スコアは「良好」以上であった。0.6 mg/kg の投与量で 7% の症例で挿管スコアが「不良」と判定され、0.9 mg/kg では 2% が「不良」と判定された。しかしながら、これらの症例での挿管完了時間はほとんど延長せず、挿管操作に支障はないものと思われた。0.9 mg/kg 投与の作用持続時間は 0.6 mg/kg と比較して延長する傾向を示した。特に、セボフルラン麻酔下における 0.9 mg/kg 投与時の作用持続時間は 0.6 mg/kg と比較して約 20～50 分延長した。個体間の作用持続時間の大きなばらつきを考慮すると、0.6 mg/kg 投与は 0.9 mg/kg 投与と比較し、実際の手術時間に合わせて作用持続時間を調節できるという点で優れているものと思われた。挿管用量投与による自然回復時間は用量群間に統計的な有意差はないものの、用量依存的に増大した。

維持用量として Org 9426 の 0.1 mg/kg、0.15 mg/kg、0.2 mg/kg を投与した場合、いずれも十分な筋弛緩状態が得られた。また作用持続時間は用量依存的に増加したが、被験者により大きく違いがみられた。このため、臨床使用時には患者の状態及び手術時間を考慮した上で、0.1～0.2 mg/kg の用量範囲で選択することが適切であると思われた。

初期持続注入速度として 7 µg/kg/min で持続注入を開始し、筋弛緩状態をモニターしながら注入速度を調節した場合、プロポフォールとセボフルランの各麻酔下で安定した筋弛緩が得られた。

肝機能障害患者、高齢者では作用持続時間の延長が考えられるが、挿管用量としては 0.6 mg/kg が適切であると思われる。

#### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

Org 9426 は長期間にわたり投与される薬剤ではない。このため、効果の持続、耐薬性についての試験

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

を行っていない。

### 2.7.3 臨床的有効性の概要

#### 2.7.3.6 参考文献一覧

- 
- 1 Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, Proppe D, Sitzlack D. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1998;45:526-32.
  - 2 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.
  - 3 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.
  - 4 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.
  - 5 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.
  - 6 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.
  - 7 Takeda T, Makita K, Ishikawa S, Kaneda K, Yokoyama K, Amaha K. Uptake and elimination of sevoflurane in rabbit tissues - an in vivo magnetic resonance spectroscopy study. *Can J Anaesth* 2000;47:579-84.
  - 8 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.