

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

## 目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 .....	1
2.7.4.1 医薬品への曝露 .....	1
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 .....	1
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 .....	3
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 .....	6
2.7.4.2 有害事象 .....	10
2.7.4.2.1 有害事象の解析 .....	10
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 .....	29
2.7.4.3 臨床検査値の評価 .....	30
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 .....	43
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 .....	48
2.7.4.5.1 内因性要因 .....	48
2.7.4.5.2 外因性要因 .....	48
2.7.4.5.3 薬物相互作用 .....	48
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 .....	48
2.7.4.5.5 過量投与 .....	48
2.7.4.5.6 薬物乱用 .....	49
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 .....	49
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 .....	49
2.7.4.6 市販後データ .....	50
2.7.4.6.1 安全性定期報告 .....	50
2.7.4.6.2 アナフィラキシーに関する報告 .....	57
2.7.4.7 参考文献一覧 .....	67

付表 1 米国の 021-009 試験でみられた死亡例

付表 2 臨床検査値の基準値及び安全域

付表 3 臨床検査値のシフトテーブル (71101, 71102, 71103 試験)

付表 4 臨床検査値のシフトテーブル (9903 試験)

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### 2.7.4 臨床的安全性の概要

#### 2.7.4.1 医薬品への曝露

##### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

安全性情報の収集及び解析は、国内で実施した評価資料の4試験(9903, 71101, 71102及び71103試験)、参考資料の米国の5試験(021-009, 021-014, 021-017, 021-018及び021-020試験)、欧州の1試験(CT 05.4.203試験)及び国内で実施したがGCP上問題があると判断して参考資料とした4試験(9601, CV-9141, CV-9241, CV-9242試験)に基づいて行った。また統合解析には含めなかったが米国で実施された1試験(021-021試験)を参考資料とした。評価資料と参考資料は分けて示した。評価資料の4試験は2000年8月～2003年12月に実施し、参考資料の11試験は19■■年■■月～19■■年■■月に実施した。

評価資料及び参考資料とした試験の概要は表 2.7.3-2 に示した。

評価資料の4試験では腎臓・肝臓に障害がない65歳未満の患者を対象としたため、021-009試験(腎不全患者及び肝機能障害患者と正常肝・腎機能患者の比較)と021-014試験(高齢者と非高齢者の比較)を参考資料として安全性の解析に含めた。また、参考資料とした尿中濃度を検討した021-017試験及び各麻酔薬での薬物動態を検討した021-020試験、ヒスタミン遊離について検討した021-018及びCT 05.4.203試験も安全性の解析に含めた。ただし参考資料とした試験では、通常手術時にみられる臨床症状は有害事象として収集しなかった。これは手術中に用いられる薬剤について、通常の有害事象の概念を適用するのは難しいと考えられたからである。例えば疼痛は有害事象であるが、もし術後の疼痛、発熱など被験者からよくある訴えを記録し報告すると、有害事象の発現率はほぼ100%になってしまう。したがって、参考資料の試験では有害事象の定義を限定し、通常みられない事象、重篤な事象及び予期されない事象を報告することとした。一方、評価資料の4試験については、すべての有害事象を調査すべきと考え、通常の有害事象の定義を用いた。このため、評価資料の4試験と参考資料の10試験を直接比較することはできない。

筋弛緩剤に共通して、まれにアナフィラキシーショックがみられることから、評価資料ではヒスタミン遊離に関連した臨床所見(皮膚反応、気管支痙攣等)について注意深く観察した。また、バイタルサインの変動についてもモニターした。

なお、有害事象名の表示及び集計には、MedDRA用語集(Ver. 6.1J)のプライマリー器官別大分類(以下器官別分類)及び基本語を用いた。

治験薬との因果関係評価については、評価資料の4試験と参考資料の米国及び欧州の6試験及び9601試験では「可能性あり」、「多分あり」、「明らかにあり」を関連性ありとし、「なし」及び「多分なし」を関連性なしとした。

その他の参考資料では「あり」、「不明」を関連性ありとし、「なし」を関連性なしとした。

国内で実施した試験では、有害事象及び重篤な有害事象(以下SAE)と薬剤の関連性評価は、治験を担当した医師によって行われ、効果安全性評価委員会においてその妥当性が確認された。

評価資料の4試験では、有害事象は術後2日まで観察した。有害事象がみられた時には、原則としてその事象が回復するまで経過観察を行った。また、71101, 71102及び71103試験では、SAEの定義をICHで規定されているSAEに加え、検査のための入院もSAEとした。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

評価資料について、有害事象は挿管用量別、総投与量別、背景因子別又は手術部位・手術時間別に検討した。

挿管用量設定試験（9903 試験）では、挿管用量として本剤 0.3, 0.6 又は 0.9 mg/kg を単回ボラス投与した。筋弛緩維持が必要な場合には臭化ベクロニウム（以下ベクロニウム）を投与した。

71101 試験のベクロニウムとの比較試験では、本剤 0.6, 0.9 mg/kg 又はベクロニウム 0.1 mg/kg を気管挿管のために投与し、筋弛緩維持には本剤 0.1, 0.15, 0.2 mg/kg 又はベクロニウム 0.025 mg/kg を必要に応じて反復ボラス投与した。

71102 試験のボラス投与時の吸入麻酔薬（セボフルラン）の影響を検討した試験では、本剤 0.6 又は 0.9 mg/kg を気管挿管のために投与し、筋弛緩維持には本剤 0.15 mg/kg を必要に応じて反復ボラス投与した。

71103 試験の持続注入時における吸入麻酔薬（セボフルラン）の影響を検討した試験では、本剤 0.6 又は 0.9 mg/kg を気管挿管のために投与し、筋弛緩維持には 7 µg/kg/min を初期速度として持続注入を行い、筋弛緩の程度をモニターしながら注入速度を適宜調節した。

021-009 試験では、気管挿管後、本剤 0.6 mg/kg を投与し、本剤の腎不全、肝機能障害患者への影響を検討した。

021-014 試験では、本剤 0.6 mg/kg を気管挿管のために投与した。

021-017 試験では、気管挿管後、本剤 0.6 mg/kg を投与し、筋弛緩維持には 0.3 mg/kg を反復投与し、手術後 0.3 mg/kg を投与した後、筋弛緩が回復し始めた時点で、初期速度 15 µg/kg/min で持続注入を開始した。

021-018 試験では、本剤 0.6, 0.9 mg/kg 又は 1.2 mg/kg を気管挿管のために投与し、筋弛緩維持には本剤 0.15 mg/kg を必要に応じて反復ボラス投与した。

021-020 試験では、本剤 0.45 mg/kg を気管挿管のために投与し、筋弛緩維持には初期速度 7 µg/kg/min で持続注入を開始した。

CT 05.4.203 試験では、本剤 0.3 mg/kg 又は 0.9 mg/kg を気管挿管のために投与し、筋弛緩維持には本剤 0.15 mg/kg を必要に応じて反復ボラス投与した。

021-021 試験では、本剤 0.6 mg/kg を気管挿管のために投与し、筋弛緩維持には本剤 0.15 mg/kg を必要に応じて反復ボラス投与した。肥満患者については投与量を実体重あるいは理想体重に基づき算出した。

9601 試験では、本剤 0.6 mg/kg を気管挿管のために投与し、イソフルラン麻酔下での筋弛緩維持のための持続注入速度の検討を、初期速度 5 µg/kg/min で行なった。

CV-9141 試験では、挿管用量探索のため低用量（0.05 mg/kg）の反復投与から開始し、ED<sub>50</sub>, ED<sub>90</sub>, ED<sub>95</sub>を求め、次に、0.3, 0.6 又は 0.9 mg/kg の挿管用量について検討し、維持用量としては 0.1 mg/kg を必要に応じて反復投与した。

CV-9241 試験では、各種筋弛緩剤について筋弛緩からの回復時の TOFR を比較するため、低用量の 0.104 mg/kg を投与した。

CV-9242 試験では、0.3, 0.6 又は 0.9 mg/kg の 3 群で挿管用量の至適用量を検討し、維持用量としては 0.1 mg/kg を必要に応じて反復投与した。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

表 2.7.4-1, 表 2.7.4-2及び表 2.7.4-3 に, 評価資料の4試験(9903, 71101, 71102 及び 71103 試験)について, 挿管用量別症例数, ボーラス投与の維持用量別割付症例数, 総投与量別症例数を示した.

表 2.7.4-1 挿管用量別症例数 (評価資料)

挿管用量 (mg/kg)	試験番号				症例数 (%)
	9903	71101	71102	71103	
0.3	20	-	-	-	20 (9.4)
0.6	27	30	21	20	98 (46.0)
0.9	31	28	18	18	95 (44.6)
合計	78	58	39	38	213 (100)

挿管用量設定試験(9903 試験)では, 効果安全性評価委員会において0.3 mg/kg 群は効果不十分と判断され, 試験の途中で登録は中止された. そのため症例数は, 0.6 又は 0.9 mg/kg 群より少なかった.

表 2.7.4-2 ボーラス投与の維持用量別割付症例数 (評価資料)

維持用量 (mg/kg)	試験番号				症例数 (%)
	9903	71101	71102	71103	
0.1	-	19	-	-	19 (19.6)
0.15	-	20	39	-	59 (60.8)
0.2	-	19	-	-	19 (19.6)
合計	-	58	39	-	97 (100)

9903 及び 71103 試験では, 筋弛緩維持には本剤のボーラス投与を行わなかったため, 該当症例はない. また 71102 試験では, プロトコルで規定した通り, 筋弛緩維持のために全例に 0.15 mg/kg を必要に応じて反復投与したため, 合計では 0.15 mg/kg の症例数が多かった.

表 2.7.4-3 総投与量別症例数 (評価資料)

総投与量 (mg/kg)	試験番号				症例数 (%)
	9903	71101	71102	71103	
0 < Dose ≤ 0.5	20	-	-	-	20 (9.4)
0.5 < Dose ≤ 1	58	30	10	4	102 (47.9)
1 < Dose ≤ 1.5	-	25	23	16	64 (30.0)
1.5 < Dose ≤ 2	-	2	6	12	20 (9.4)
2 < Dose ≤ 2.5	-	-	-	3	3 (1.4)
2.5 < Dose ≤ 3.87	-	1	-	3	4 (1.9)
合計	78	58	39	38	213 (100)

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

71103 試験では、筋弛緩の程度をモニターしながら持続注入速度を適宜調節し筋弛緩維持を行ったため、注入速度別に集計できず、総投与量で評価した。

持続注入の症例も含めた総投与量は、213 例中 206 例 (96.7%) が 2.0 mg/kg 以下であり、最大用量は 3.87 mg/kg であった。

表 2.7.4-4、表 2.7.4-5及び表 2.7.4-6に、米国及び欧州の 6 試験 (021-009, 021-014, 021-017, 021-018, 021-020 及びCT 05.4.203 試験) について、投与量別症例数を示した。

表 2.7.4-4 初回投与量別症例数 (海外参考資料)

初回投与量 (mg/kg)	試験番号						症例数
	021-009	021-014	021-017	021-018	021-020	CT 05.4.203	
0.3	-	-	-	-	-	18	18
0.45	-	-	-	-	31	-	31
0.6	32	42	11	17	-	-	102
0.9	-	-	-	18	-	18	36
1.2	-	-	-	17	-	-	17
合計	32	42	11	52	31	36	204

表 2.7.4-5 維持用量別症例数 (海外参考資料)

維持用量 (mg/kg)	試験番号						症例数
	021-009	021-014	021-017	021-018	021-020	CT 05.4.203	
0.15	-	-	-	52	-	36	88
0.3	-	-	11	-	-	-	11

表 2.7.4-6 総投与量別症例数 (海外参考資料)

総投与量 (mg/kg)	試験番号						症例数
	021-009	021-014	021-017	021-018	021-020	CT 05.4.203	
0 < Dose ≤ 0.5	-	-	-	-	-	12	12
0.5 < Dose ≤ 1	32	42	-	6	3	23	106
1 < Dose ≤ 1.5	-	-	-	34	13	1	48
1.5 < Dose ≤ 2	-	-	-	10	12	-	22
2 < Dose ≤ 2.5	-	-	-	1	3	-	4
2.5 < Dose ≤ 13.87	-	-	11	1	-	-	12
合計	32	42	11	52	31	36	204

021-017 試験では、手術後に持続注入を行ったため、他の試験より総投与量は多くなった。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-7, 表 2.7.4-8, 表 2.7.4-9に, 国内参考資料の4試験 (CV-9141, CV-9241, CV-9242 及び 9601 試験) について, 投与量別症例数を示した.

表 2.7.4-7 初回投与量別症例数 (国内参考資料)

初回投与量 (mg/kg)	試験番号				症例数
	CV-9141	CV-9241	CV-9242	9601	
0.05	10	-	-	-	10
0.104	-	7	-	-	7
0.3	37	-	27	-	64
0.6	42	-	28	38	108
0.9	34	-	25	-	59
合計	123	7	80	38	248

表 2.7.4-8 維持用量別症例数 (国内参考資料)

維持用量 (mg/kg)	試験番号				症例数
	CV-9141	CV-9241	CV-9242	9601	
0.1	36	-	59	-	95

表 2.7.4-9 総投与量別症例数 (国内参考資料)

総投与量 (mg/kg)	試験番号				症例数
	CV-9141	CV-9241	CV-9242	9601	
0 < Dose ≤ 0.5	30	7	7	-	44
0.5 < Dose ≤ 1	72	-	36	8	116
1 < Dose ≤ 1.5	17	-	27	24	68
1.5 < Dose ≤ 2	3	-	8	5	16
2 < Dose ≤ 2.2	1	-	2	1	4
合計	123	7	80	38	248

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

表 2.7.4-10に、評価資料 4 試験（9903、71101、71102 及び 71103 試験）の人口統計学的特性別症例数を示した。

表 2.7.4-10 治験対象集団の人口統計学的特性（評価資料）

項目		Org 9426				Org 9426 (合計)	ヘキサロニウム (71101)
		試験番号					
		9903	71101	71102	71103		
症例数		78	58	39	38	213	30
年齢	20～44	40	27	18	15	100	15
	45～64	38	31	21	23	113	15
	平均値	41.6	42.6	43.3	44.1	42.6	45.0
	範囲	20～59	20～64	20～64	20～62	20～64	21～63
	中央値	43.5	46.0	45.0	46.5	46.0	45.5
性別	男	41	37	18	10	106	16
	女	37	21	21	28	107	14
体重 (kg)	平均値	59.9	63.6	62.2	58.4	61.0	63.3
	範囲	40.7～103.0	44.0～88.6	36.0～96.5	40.8～77.0	36.0～103.0	47.3～83.0
	中央値	58.0	62.7	61.2	57.5	59.6	64.2
身長 (cm)	平均値	163.7	164.6	164.1	161.3	163.6	162.2
	範囲	141.0～188.0	144.0～184.5	150.5～180.0	149.9～176.0	141.0～188.0	140.0～178.0
	中央値	164.0	165.8	162.0	161.0	163.5	161.5
ASA 分類	Class 1	64	40	35	29	168	19
	Class 2	12	18	4	9	43	9
	Class 3	2	-	-	-	2	2

71101 試験で男性が女性より多く、71103 試験で女性が男性より多かったこと以外は、年齢、体重、身長、ASA 分類は試験間で大きな差はみられなかった。

手術患者の術前状態の ASA 分類では、ほとんどの被験者が Class 1 又は 2 であった。



## 2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-11に参考資料 10 試験 (021-009, 021-014, 021-017, 021-018, 021-020, CT 05.4.203, CV-9141, CV-9241, CV-9242 及び 9601 試験) の人口統計学的特性別症例数を示した。

表 2.7.4-11 治験対象集団の人口統計学的特性 (参考資料)

項目		試験番号					海外参考試験 合計	
		021-009	021-014	021-017	021-018	021-020		CT054203
症例数		32	42	11	52	31	36	204
年齢	< 20						3	3
	20~44	22	12	-	10	16	22	82
	45~64	8	10	6	18	10	11	63
	65 ≤	2	20	5	24	5	-	56
	平均値	40.3	57.6	62.2	57.1	45.6	35.5	49.3
	範囲	21~67	27~78	49~70	21~74	22~70	18~62	18~78
	中央値	39.0	57.0	64.0	61.0	43.0	31.0	48.0
性別	男	24	20	11	27	24	29	135
	女	8	22	-	25	7	7	69
体重 (kg)	平均値	74.1	71.3	77.0	72.1	75.5	75.9	73.7
	範囲	45.0~110.0	52.7~98.0	54.0~107.0	46.0~98.0	50.0~105.0	52.0~106.0	45.0~110.0
	中央値	72.8	70.0	78.0	73.0	73.0	76.5	73.0
身長 (cm)	平均値	171.9	169.9	176.5	171.8	173.5	176.6	172.8
	範囲	152.4~185.4	152.4~185.4	168.9~192.0	155.0~188.0	152.0~193.0	155.0~202.0	152.0~202.0
	中央値	170.5	170.2	174.0	172.7	175.3	177.0	173.0
ASA 分類	Class 1	6	7	-	4	17	35	69
	Class 2	10	24	1	23	12	1	71
	Class 3	16	11	10	25	2	-	64

表 2.7.4-11 治験対象集団の人口統計学的特性 (参考資料) 続き

項目		試験番号				国内参考試験 合計
		CV-9141	CV-9241	CV-9242	9601	
症例数		123	7	80	38	248
年齢	20~44	85	5	44	23	157
	45~64	38	2	36	15	91
	65 ≤	-	-	-	-	-
	平均値	37.5	36.3	42.3	40.6	39.5
	範囲	20~60	21~52	20~63	21~61	20~63
	中央値	37.0	36.0	43.5	39.5	40.0
性別	男	123	2	30	17	172
	女	-	5	50	21	76
体重 (kg)	平均値	65.2	58.0	57.2	57.2	61.2
	範囲	44.1~90.0	44.0~74.0	45.0~85.0	42.0~83.0	42.0~90.0
	中央値	64.0	57.0	55.0	56.4	61.0
身長* (cm)	平均値	-	-	-	160.7	160.7
	範囲	-	-	-	140.0~180.0	140.0~180.0
	中央値	-	-	-	161.0	161.0
ASA 分類	Class 1	89	5	54	21	169
	Class 2	34	2	26	17	79
	Class 3	-	-	-	-	-

\* : 国内参考試験合計の身長は、9601 試験の 38 症例のみ

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

米国の 021-014 及び 021-018 試験は、高齢者と非高齢者の比較試験であったため、他の試験より 65 歳以上が多かった。

CV-9141 試験は国内で最初の試験であったことから、対象を男性に限定した。

体重及び身長の平均値は、欧米人が日本人より大きかった。

海外参考試験では、特別な患者集団を対照とした試験を含んでいるため、ASA 分類は Class 3 が 31.4% (64/204) を占めた。

また、表 2.7.4-12及び表 2.7.4-13に評価資料 4 試験 (9903, 71101, 71102 及び 71103 試験) 並びに参考資料 10 試験 (021-009, 021-014, 021-017, 021-018, 021-020, CT 05.4.203, CV-9141, CV-9241, CV-9242 及び 9601 試験) の手術部位並びに手術時間別の症例数を示した。

表 2.7.4-12 試験対象集団の手術関連人口統計学的特性 (評価資料)

項目	Org 9426				Org 9426 (合計)	ベクロニウム (71101)	
	試験番号						
	9903	71101	71102	71103			
症例数	78	58	39	38	213	30	
手術部位	頭部・頸部	1	7	-	1	9	7
	目・耳・鼻・歯	21	30	4	5	60	11
	乳房	4	-	2	1	7	-
	胸部	-	-	-	1	1	-
	腹部	29	5	9	5	48	4
	肝・腎	3	1	2	2	8	-
	泌尿器	-	-	-	1	1	1
	生殖器	10	7	15	21	53	3
	四肢・背中	10	7	6	1	24	3
	血管	-	1	1	-	2	-
	その他	-	-	-	-	-	1
手術時間	1.5 時間未満	17	4	-	-	21	2
	1.5 時間以上	31	14	4	3	52	6
	3 時間未満						
	3 時間以上	30	40	35	35	140	22

評価資料 4 試験において、手術部位が多かったのは、目・耳・鼻・歯、生殖器並びに腹部であった。手術時間については、9903 試験の目的が挿管用量の検討であったため、手術時間が短い症例がエントリーされており、3 時間未満が 62% (48/78) であったが、他の試験では 3 時間以上が大部分を占めた。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-13 治験対象集団の手術関連人口統計学的特性（参考資料）

項目	試験番号						海外参考試験 合計	
	021-009	021-014	021-017	021-018	021-020	CT 05.4.203		
症例数	32	42	11	52	31	36	204	
手術部位	頭部・頸部	1	14	-	1	-	1	17
	目・耳・鼻・歯	4	7	-	-	-	19	30
	心臓	-	-	11	-	-	-	11
	腹部	2	-	-	10	-	1	13
	肝・腎	14	-	-	3	-	-	17
	泌尿器	2	1	-	2	-	-	5
	生殖器	2	-	-	17	2	1	22
	四肢・背中	5	14	-	18	28	14	79
	血管	1	5	-	1	1	-	8
その他	1	1	-	-	-	-	2	

海外の試験の手術時間データはない。

表 2.7.4-13 治験対象集団の手術関連人口統計学的特性（参考資料）続き

項目	試験番号				国内参考試験 合計	
	CV-9141	CV-9241	CV-9242	9601		
症例数	123	7	80	38	248	
手術部位	頭部・頸部	28	1	16	5	50
	目・耳・鼻・歯	46	3	21	6	76
	乳房	-	-	4	2	6
	胸部	1	-	-	-	1
	腹部	8	-	10	3	21
	肝・腎	-	-	-	-	-
	泌尿器	1	-	-	-	1
	生殖器	5	3	18	15	41
	四肢・背中	32	-	11	4	47
	血管	2	-	-	2	4
その他	-	-	-	1	1	
手術時間	1.5 時間未満	19	-	18	10	47
	1.5 時間以上 3 時間未満	59	3	45	19	126
	3 時間以上	45	4	17	9	75

海外の参考資料 6 試験において、021-009 試験は、腎不全患者及び肝機能障害患者を対象としたため、手術部位は肝・腎が多く、021-014 試験は高齢者を対象としたため、頭部・頸部、四肢・背中が多かった。また、021-017 試験は心臓手術を受ける患者を対象としたため、すべて心臓であった。

国内の参考資料の試験では、目・耳・鼻・歯、頭部・頸部、四肢・背中、生殖器並びに腹部が多かった。手術時間は 1.5 時間以上 3 時間未満が多かった。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### 2.7.4.2 有害事象

#### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

評価資料 4 試験 (9903, 71101, 71102 及び 71103 試験) でみられたすべての有害事象を 表 2.7.4-14 に示した。発現率は発現件数を症例数で割った値を%表示した。

なお、9903 試験では気管挿管に Org 9426 を、筋弛緩維持にベクロニウムを使用したため、分けて記載した。

表 2.7.4-14 評価資料でみられたすべての有害事象の発現件数及び発現率

試験番号		71101, 71102, 71103 (Org 9426)						71101 (ヘパロキウム)			9903 (Org 9426+ヘパロキウム)			
挿管用量 (mg/kg)		0.6			0.9			小計	0.1	小計	0.3	0.6	0.9	小計
総投与量 (mg/kg)		<1.5	≥1.5	小計	<1.5	≥1.5	小計		<0.25		小計	0.3	0.6	
評価例数		55	16	71	53	11	64	135	30	30	20	27	31	78
有害事象発現例数		50	16	66	52	11	63	129	30	30	20	27	31	78
発現率 (%)		90.9	100	93.0	98.1	100	95.6	95.6	100	100	100	100	100	100
有害事象発現件数		166	45	211	172	40	212	423	105	105	79	85	103	267
有害事象名 (MedDRA Ver. 6.1J)		件数 (%)						件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)			件数 (%)
器官別分類	基本語													
血液およびリンパ系障害	貧血	4 (7.3)	-	4 (5.6)	-	-	-	4 (3.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
代謝および栄養障害	食欲減退	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	脱水	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (1.3)
	耐糖能障害	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	低蛋白血症	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
精神障害	幻覚	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
	不眠症	3 (5.5)	-	3 (4.2)	2 (3.8)	-	2 (3.1)	5 (3.7)	-	-	-	1 (3.7)	1 (3.2)	2 (2.6)
	睡眠障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
神経系障害	浮動性めまい	2 (3.6)	-	2 (2.8)	2 (3.8)	-	2 (3.1)	4 (3.0)	-	-	2 (10.0)	2 (7.4)	1 (3.2)	5 (6.4)
	味覚異常	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
	顔面麻痺	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	頭痛	3 (5.5)	2 (12.5)	5 (7.0)	3 (5.7)	1 (9.1)	4 (6.3)	9 (6.7)	6 (20.0)	6 (20.0)	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	知覚過敏	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
	感覚減退	2 (3.6)	2 (12.5)	4 (5.6)	4 (7.5)	-	4 (6.3)	8 (5.9)	3 (10.0)	3 (10.0)	1 (5.0)	2 (7.4)	3 (9.7)	6 (7.7)
	眼振	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	振戦	-	1 (6.3)	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
眼障害	眼の異常感	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	眼痛	1 (1.8)	-	1 (1.4)	1 (1.9)	-	1 (1.6)	2 (1.5)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	眼瞼浮腫	-	-	-	-	1 (9.1)	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	縮瞳	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	網膜剥離	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	耳管機能障害	-	-	-	-	1 (9.1)	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	耳鳴	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (5.0)	-	-	1 (1.3)
	回転性眩暈	-	-	-	2 (3.8)	-	2 (3.1)	2 (1.5)	-	-	-	-	-	-

\*: 有害事象発現率は有害事象発現件数を症例数で割った値を%表示した。

表 2.7.4-14 評価資料でみられたすべての有害事象の発現件数及び発現率（続き）

試験番号		71101, 71102, 71103 (Org 9426)						71101 (ヘ <sup>レ</sup> クロニウム)		9903 (Org 9426+ヘ <sup>レ</sup> クロニウム)				
挿管用量 (mg/kg)		0.6			0.9			小計	0.1	小計	0.3	0.6	0.9	小計
総投与量 (mg/kg)		<1.5	≥1.5	小計	<1.5	≥1.5	小計		<0.25		0.3	0.6	0.9	
評価例数		55	16	71	53	11	64	135	30	30	20	27	31	78
有害事象発現例数		50	16	66	52	11	63	129	30	30	20	27	31	78
発現率 (%)		90.9	100	93.0	98.1	100	95.6	95.6	100	100	100	100	100	100
有害事象発現件数		166	45	211	172	40	212	423	105	105	79	85	103	267
有害事象名 (MedDRA Ver. 6.1J)		件数 (%)						件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)			件数 (%)
器官別分類	基本語													
心臓障害	不整脈	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
	房室解離	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	徐脈	1 (1.8)	-	1 (1.4)	4 (7.5)	-	4 (6.3)	5 (3.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	-	-	-	-
	チアノーゼ	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	洞性徐脈	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	上室性期外収縮	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	心室性期外収縮	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
血管障害	血腫	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
	高血圧	2 (3.6)	-	2 (2.8)	1 (1.9)	-	1 (1.6)	3 (2.2)	2 (6.7)	2 (6.7)	-	-	-	-
	低血圧	6 (10.9)	-	6 (8.5)	6 (11.3)	1 (9.1)	7 (10.9)	13 (9.6)	5 (16.7)	5 (16.7)	-	-	-	-
	末梢冷感	3 (5.5)	1 (6.3)	4 (5.6)	4 (7.5)	1 (9.1)	5 (7.8)	9 (6.7)	-	-	6 (30.0)	3 (11.1)	6 (19.4)	15 (19.2)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	肺音異常	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (6.5)	2 (2.6)
	無気肺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
	咳嗽	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	2 (10.0)	1 (3.7)	-	3 (3.8)
	呼吸困難	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	1 (3.7)	1 (3.2)	2 (2.6)
	鼻出血	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	喀血	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	しゃっくり	--	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	1 (3.2)	2 (2.6)
	嘔声	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (10.0)	-	-	2 (2.6)
	低酸素症	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	高粘稠性気管支分泌物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	鼻閉	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-

\* : 有害事象発現率は有害事象発現件数を症例数で割った値を%表示した.

表 2.7.4-14 評価資料でみられたすべての有害事象の発現件数及び発現率（続き）

試験番号		71101, 71102, 71103 (Org 9426)						71101 (ヘ <sup>レ</sup> クロニウム)		9903 (Org 9426+ヘ <sup>レ</sup> クロニウム)				
挿管用量 (mg/kg)		0.6		0.9			小計	0.1	小計	0.3	0.6	0.9	小計	
総投与量 (mg/kg)		<1.5	≥1.5	<1.5	≥1.5	小計		<0.25		0.3	0.6	0.9		
評価例数		55	16	71	53	11	64	135	30	30	20	27	31	78
有害事象発現例数		50	16	66	52	11	63	129	30	30	20	27	31	78
発現率 (%)		90.9	100	93.0	98.1	100	95.6	95.6	100	100	100	100	100	100
有害事象発現件数		166	45	211	172	40	212	423	105	105	79	85	103	267
有害事象名 (MedDRA Ver. 6.1J)		件数 (%)						件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)			件数 (%)
器官別分類	基本語													
呼吸器, 胸郭および 縦隔障害 (続き)	鼻道刺激感	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	咽喉頭疼痛	6 (10.9)	1 (6.3)	7 (9.9)	6 (11.3)	1 (9.1)	7 (10.9)	14 (10.4)	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (15.0)	2 (7.4)	4 (12.9)	9 (11.5)
	痰貯留	-	1 (6.3)	1 (1.4)	-	1 (9.1)	1 (1.6)	2 (1.5)	-	-	1 (5.0)	1 (3.7)	-	2 (2.6)
	喘鳴	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (1.3)
胃腸障害	腹部膨満	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	腹痛	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	上腹部痛	3 (5.5)	-	3 (4.2)	-	-	-	3 (2.2)	-	-	-	-	-	-
	便秘	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	下痢	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (7.4)	1 (3.2)	3 (3.8)
	消化不良	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	舌根沈下	-	1 (6.3)	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	悪心	18 (32.7)	3 (18.8)	21 (29.6)	15 (28.3)	3 (27.3)	18 (28.1)	39 (28.9)	7 (23.3)	7 (23.3)	4 (20.0)	-	5 (16.1)	9 (11.5)
	嚔下痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	口腔内分泌物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (1.3)
	腹膜炎	-	-	-	-	1 (9.1)	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	処置後悪心	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (5.0)	-	1 (3.2)	2 (2.6)
	胃不快感	-	-	-	-	-	-	-	2 (6.7)	2 (6.7)	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	歯痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
嘔吐	12 (21.8)	-	12 (16.9)	9 (17.0)	1 (9.1)	10 (15.6)	22 (16.3)	4 (13.3)	4 (13.3)	2 (10.0)	-	3 (9.7)	5 (6.4)	
皮膚および皮下組織障害	冷汗	-	2 (12.5)	2 (2.8)	-	-	-	2 (1.5)	-	-	-	-	-	-
	接触性皮膚炎	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	湿疹	-	-	-	-	1 (9.1)	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	紅斑	1 (1.8)	2 (12.5)	3 (4.2)	2 (3.8)	-	2 (3.1)	5 (3.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
	皮下出血	-	-	-	-	1 (9.1)	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-

\* : 有害事象発現率は有害事象発現件数を症例数で割った値を%表示した。

表 2.7.4-14 評価資料でみられたすべての有害事象の発現件数及び発現率（続き）

試験番号		71101, 71102, 71103 (Org 9426)						71101 (ヘ <sup>レ</sup> クロニウム)		9903 (Org 9426+ヘ <sup>レ</sup> クロニウム)				
挿管用量 (mg/kg)		0.6		0.9			小計	0.1	小計	0.3	0.6	0.9	小計	
総投与量 (mg/kg)		<1.5	≥1.5	<1.5	≥1.5	小計		<0.25		0.3	0.6	0.9		
評価例数		55	16	71	53	11	64	135	30	30	20	27	31	78
有害事象発現例数		50	16	66	52	11	63	129	30	30	20	27	31	78
発現率 (%)		90.9	100	93.0	98.1	100	95.6	95.6	100	100	100	100	100	100
有害事象発現件数		166	45	211	172	40	212	423	105	105	79	85	103	267
有害事象名 (MedDRA Ver. 6.1J)		件数 (%)						件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)			件数 (%)
器官別分類	基本語													
皮膚および皮下組織障害 (続き)	多汗症	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	そう痒症	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
	乾癬	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	発疹	-	1 (6.3)	1 (1.4)	3 (5.7)	-	3 (4.7)	4 (3.0)	-	-	-	-	2 (6.5)	2 (2.6)
筋骨格系および 結合組織障害	関節痛	1 (1.8)	-	1 (1.4)	1 (1.9)	3 (27.3)	4 (6.3)	5 (3.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (5.0)	1 (3.7)	-	2 (2.6)
	関節症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
	背部痛	3 (5.5)	1 (6.3)	4 (5.6)	6 (11.3)	4 (36.4)	10 (15.6)	14 (10.4)	3 (10.0)	3 (10.0)	8 (40.0)	6 (22.2)	4 (12.9)	18 (23.1)
	臀部痛	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	四肢不快感	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (1.3)
	筋痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	四肢痛	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	2 (6.5)	2 (2.6)
腎および尿路障害	血尿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (10.0)	2 (7.4)	1 (3.2)	5 (6.4)
	乏尿	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	尿異常	-	1 (6.3)	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
生殖系および 乳房障害	性器出血	3 (5.5)	-	3 (4.2)	-	-	-	3 (2.2)	-	-	-	-	-	-
	膣出血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
全身障害および 投与局所様態	投与部位皮膚炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (1.3)
	投与部位紅斑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (1.3)
	投与部位小水疱	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (1.3)
	血性分泌物	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	異常感	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	-	1 (3.2)	2 (2.6)
	冷感	1 (1.8)	-	1 (1.4)	2 (3.8)	-	2 (3.1)	3 (2.2)	-	-	-	-	-	-
	熱感	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	1 (3.7)	-	2 (2.6)
	炎症	-	-	-	-	-	-	-	3 (10.0)	3 (10.0)	-	-	-	-

\*：有害事象発現率は有害事象発現件数を症例数で割った値を%表示した。



表 2.7.4-14 評価資料でみられたすべての有害事象の発現件数及び発現率（続き）

試験番号		71101, 71102, 71103 (Org 9426)						71101 (ヘ <sup>レ</sup> クロニウム)		9903 (Org 9426+ヘ <sup>レ</sup> クロニウム)				
挿管用量 (mg/kg)		0.6			0.9			小計	0.1	小計	0.3	0.6	0.9	小計
総投与量 (mg/kg)		<1.5	≥1.5	小計	<1.5	≥1.5	小計		<0.25		0.3	0.6	0.9	
評価例数		55	16	71	53	11	64	135	30	30	20	27	31	78
有害事象発現例数		50	16	66	52	11	63	129	30	30	20	27	31	78
発現率 (%)		90.9	100	93.0	98.1	100	95.6	95.6	100	100	100	100	100	100
有害事象発現件数		166	45	211	172	40	212	423	105	105	79	85	103	267
有害事象名 (MedDRA Ver. 6.1J)		件数 (%)						件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)			件数 (%)
器官別分類	基本語													
全身障害および 投与局所様態（続き）	注射部位紅斑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
	限局性浮腫	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	倦怠感	1 (1.8)	-	1 (1.4)	1 (1.9)	-	1 (1.6)	2 (1.5)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	浮腫	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	末梢性浮腫	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	疼痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (10.0)	1 (3.7)	1 (3.2)	4 (5.1)
	発熱	13 (23.6)	8 (50.0)	21 (29.6)	12 (22.6)	5 (45.5)	17 (26.6)	38 (28.1)	5 (16.7)	5 (16.7)	3 (15.0)	1 (3.7)	4 (12.9)	8 (10.3)
	悪寒	-	1 (6.3)	1 (1.4)	3 (5.7)	-	3 (4.7)	4 (3.0)	-	-	3 (15.0)	2 (7.4)	3 (9.7)	8 (10.3)
	口渇	4 (7.3)	1 (6.3)	5 (7.0)	1 (1.9)	-	1 (1.6)	6 (4.4)	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	-	1 (1.4)	1 (1.9)	-	1 (1.6)	2 (1.5)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	-	1 (1.4)	2 (3.8)	-	2 (3.1)	3 (2.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	1 (3.7)	1 (3.2)	2 (2.6)
	抱合ビリルビン増加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (7.4)	2 (6.5)	4 (5.1)
	血中アルブミン減少	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
	血中ビリルビン増加	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (3.7)	2 (6.5)	3 (3.8)
	血中非抱合ビリルビン増加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	1 (3.2)	2 (2.6)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.7)	2 (6.5)	3 (3.8)
	血中ブドウ糖減少	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	血圧低下	9 (16.4)	1 (6.3)	10 (14.1)	7 (13.2)	-	7 (10.9)	17 (12.6)	4 (13.3)	4 (13.3)	3 (15.0)	2 (7.4)	1 (3.2)	6 (7.7)
	最低血圧低下	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	最低血圧上昇	2 (3.6)	-	2 (2.8)	-	-	-	2 (1.5)	-	-	-	-	-	-
	血圧上昇	1 (1.8)	1 (6.3)	2 (2.8)	2 (3.8)	-	2 (3.1)	4 (3.0)	2 (6.7)	2 (6.7)	-	1 (3.7)	1 (3.2)	2 (2.6)

表 2.7.4-14 評価資料でみられたすべての有害事象の発現件数及び発現率（続き）

試験番号		71101, 71102, 71103 (Org 9426)						71101 (ヘクロニウム)		9903 (Org 9426+ヘクロニウム)				
挿管用量 (mg/kg)		0.6		0.9			小計	0.1	小計	0.3	0.6	0.9	小計	
総投与量 (mg/kg)		<1.5	≥1.5	小計	<1.5	≥1.5		小計		<0.25	0.3	0.6		0.9
評価例数		55	16	71	53	11	64	135	30	30	20	27	31	78
有害事象発現例数		50	16	66	52	11	63	129	30	30	20	27	31	78
発現率 (%)		90.9	100	93.0	98.1	100	95.6	95.6	100	100	100	100	100	100
有害事象発現件数		166	45	211	172	40	212	423	105	105	79	85	103	267
有害事象名 (MedDRA Ver. 6.1J)		件数 (%)						件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)			件数 (%)
器官別分類	基本語													
臨床検査（続き）	最高血圧低下	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	最高血圧上昇	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	体温上昇	-	-	-	1 (1.9)	1 (9.1)	2 (3.1)	2 (1.5)	-	-	-	-	-	-
	C反応性蛋白増加	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	尿中ブドウ糖陽性	1 (1.8)	-	1 (1.4)	1 (1.9)	-	1 (1.6)	2 (1.5)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
	眼圧上昇	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	酸素飽和度低下	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	総蛋白減少	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	1 (3.7)	-	1 (1.3)
	尿中赤血球陽性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (10.0)	3 (11.1)	1 (3.2)	6 (7.7)
	喀痰検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (10.0)	-	1 (3.2)	3 (3.8)
	尿検査異常	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (1.3)
	尿中ケトン体陽性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (1.3)
	尿潜血陽性	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	尿量減少	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	1 (5.0)	1 (3.7)	2 (6.5)	4 (5.1)
	白血球数増加	1 (1.8)	-	1 (1.4)	2 (3.8)	-	2 (3.1)	3 (2.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	2 (7.4)	1 (3.2)	3 (3.8)
	尿中白血球陽性	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (10.0)	3 (11.1)	1 (3.2)	6 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	バッキング	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (1.3)
	麻酔からの覚醒遅延	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	低体温	1 (1.8)	-	1 (1.4)	1 (1.9)	-	1 (1.6)	2 (1.5)	-	-	-	-	-	-
	切開部位合併症	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	裂傷	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	術中出血	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	処置後合併症	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	処置後出血	3 (5.5)	1 (6.3)	4 (5.6)	2 (3.8)	1 (9.1)	3 (4.7)	7 (5.2)	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)

\*：有害事象発現率は有害事象発現件数を症例数で割った値を%表示した。

表 2.7.4-14 評価資料でみられたすべての有害事象の発現件数及び発現率（続き）

試験番号		71101, 71102, 71103 (Org 9426)						71101 (ヘクロニウム)		9903 (Org 9426+ヘクロニウム)				
挿管用量 (mg/kg)		0.6		0.9			小計	0.1	小計	0.3	0.6	0.9	小計	
総投与量 (mg/kg)		<1.5	≥1.5	小計	<1.5	≥1.5		小計		<0.25	0.3	0.6		0.9
評価例数		55	16	71	53	11	64	135	30	30	20	27	31	78
有害事象発現例数		50	16	66	52	11	63	129	30	30	20	27	31	78
発現率 (%)		90.9	100	93.0	98.1	100	95.6	95.6	100	100	100	100	100	100
有害事象発現件数		166	45	211	172	40	212	423	105	105	79	85	103	267
有害事象名 (MedDRA Ver. 6.1J)		件数 (%)						件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)			件数 (%)
器官別分類	基本語													
傷害、中毒および処置合併症（続き）	処置後痛	37 (67.3)	13 (81.3)	50 (70.4)	38 (71.7)	11 (100)	49 (76.6)	99 (73.3)	22 (73.3)	22 (73.3)	11 (55.0)	21 (77.8)	21 (67.7)	53 (67.9)
	処置後嘔吐	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (1.3)
	術後めまい	-	-	-	1 (1.9)	-	1 (1.6)	1 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	術後発熱	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	-	-	-	-
	術後創合併症	1 (1.8)	-	1 (1.4)	-	-	-	1 (0.7)	-	-	-	-	-	-
	処置後局所反応	2 (3.6)	-	2 (2.8)	1 (1.9)	1 (9.1)	2 (3.1)	4 (3.0)	2 (6.7)	2 (6.7)	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
	創合併症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.0)	-	-	1 (1.3)
外科および内科処置	麻酔中の意識	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
有害事象発現件数		166	45	211	172	40	212	423	105	105	79	85	103	267
治験薬と関連のある有害事象発現症例数		2	0	2	2	0	2	4	7	7	0	1	0	1

\*：有害事象発現率は有害事象発現件数を症例数で割った値を%表示した。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

挿管用量別，総投与量別に Org 9426 とベクロニウムで比較したが，有害事象発現率に一定の傾向はみられなかった。

評価資料の4試験でみられた比較的良好にみられる有害事象については，2.7.4.2.1.1 で述べた。

次に，評価資料の4試験（71101，71102，71103 及び 9903 試験）における有害事象発現症例数（発現率）及び件数，SAE発現症例数，Org 9426 又はベクロニウムとの関連性について，試験毎に表 2.7.4-15，表 2.7.4-16，表 2.7.4-17，表 2.7.4-18に示した。

表 2.7.4-15 71101 試験の有害事象

投与群	Org 9426 0.6 mg/kg	Org 9426 0.9 mg/kg	ベクロニウム 0.1 mg/kg
症例数	30	28	30
有害事象発現症例数（発現率）	27 (90.0%)	28 (100.0%)	30 (100.0%)
有害事象発現件数	102	93	105
重篤な有害事象発現症例数（発現率）	1 (3.3%)	1 (3.6%)	1 (3.3%)
有害事象により治験薬投与を中止した症例数	0	0	0
関連性ありの有害事象発現症例数（発現率） <sup>1)</sup>	2 (6.7%)	2 (7.1%)	7 (23.3%)
関連性ありの有害事象発現件数 <sup>1)</sup>	7	2	9

1) 治験薬との関連性：「可能性あり」，「多分あり」，「明らかにあり」を関連性ありとした

表 2.7.4-16 71102 試験の有害事象

投与群	Org 9426	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
症例数		12	9	9	9
有害事象発現症例数（発現率）		10 (83.3%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	8 (88.9%)
有害事象発現件数		28	26	33	24
重篤な有害事象発現症例数		0	0	0	0
有害事象により治験薬投与を中止した症例数		0	0	0	0
関連性ありの有害事象発現症例数 <sup>1)</sup>		0	0	0	0
関連性ありの有害事象発現件数 <sup>1)</sup>		0	0	0	0

1) 治験薬との関連性：「可能性あり」，「多分あり」，「明らかにあり」を関連性ありとした

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-17 71103 試験の有害事象

投与群	Org 9426	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
症例数		9	11	10	8
有害事象発現症例数 (発現率)		9 (100.0%)	11 (100.0%)	10 (100.0%)	8 (100.0%)
有害事象発現件数		26	29	30	32
重篤な有害事象発現症例数		0	0	0	0
有害事象により治験薬投与を中止した症例数		0	0	0	0
関連性ありの有害事象発現症例数 <sup>1)</sup>		0	0	0	0
関連性ありの有害事象発現件数 <sup>1)</sup>		0	0	0	0

1) 治験薬との関連性：「可能性あり」、「多分あり」、「明らかにあり」を関連性ありとした

表 2.7.4-18 9903 試験の有害事象

投与群	Org 9426 0.3 mg/kg	Org 9426 0.6 mg/kg	Org 9426 0.9 mg/kg
症例数	20	27	31
有害事象発現症例数 (発現率)	20 (100.0%)	27 (100.0%)	31 (100.0%)
有害事象発現件数	79	85	103
重篤な有害事象発現症例数	0	0	0
有害事象により治験薬投与を中止した症例数	0	0	0
関連性ありの有害事象発現症例数 (発現率) <sup>1)</sup>	0	1 (3.7%)	0
関連性ありの有害事象発現件数 <sup>1)</sup>	0	1	0

1) 治験薬との関連性：「可能性あり」、「多分あり」、「明らかにあり」を関連性ありとした

これら 4 試験すべてにおいて、ほとんどすべての被験者で有害事象がみられた。

SAE は 71101 試験で 3 例 (Org 9426 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg 及びベクロニウム群各 1 例) にみられたが、治験薬との関連性はなかった。

また、有害事象により治験薬投与を中止した症例はなかった。

71102 及び 71103 試験において、吸入麻酔薬 (セボフルラン) の影響を検討した結果、セボフルラン群で Org 9426 の総投与量を減らす必要はあったが、有害事象発現率にセボフルラン群とプロポフォール群間に差はみられなかった。また、有害事象と Org 9426 との関連性はなかった (表 2.7.4-16, 表 2.7.4-17)

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

治験薬との関連性ありとされた有害事象を、評価資料4試験、参考資料の海外6試験及び国内4試験毎に表 2.7.4-19, 表 2.7.4-20, 表 2.7.4-21, 表 2.7.4-22に示した。

評価資料4試験(71101, 71102, 71103 及び 9903 試験), 参考資料の海外6試験及び国内1試験(9601試験)では「可能性あり」, 「多分あり」, 「明らかにあり」を関連性ありとし, 「なし」及び「多分なし」を関連性なしとした。

その他の参考資料の国内3試験(CV-9141, CV-9241 及び CV-9242 試験)では「あり」, 「不明」を関連性ありとし, 「なし」を関連性なしとした。

表 2.7.4-19 Org 9426 との関連性ありとされた有害事象 (評価資料4試験) (n = 213)

有害事象名 (MedDRA Ver. 6.1J)		件数 (発現率) *	重症度	転帰
器官別分類	基本語			
神経系障害	浮動性めまい	1 (0.5%)	軽度	回復
心臓障害	徐脈	1 (0.5%)	軽度	回復
	洞性徐脈	1 (0.5%)	軽度	回復
	心室性期外収縮	1 (0.5%)	軽度	回復
血管障害	低血圧	1 (0.5%)	軽度	回復
胃腸障害	上腹部痛	1 (0.5%)	軽度	回復
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	1 (0.5%)	軽度	回復 (2日後)
	発疹	1 (0.5%)	中等度	回復 (9日後)
全身障害および投与局所様態	注射部位紅斑	1 (0.5%)	軽度	回復
臨床検査	血圧低下	1 (0.5%)	軽度	回復

治験薬との関連性: 「可能性あり」, 「多分あり」, 「明らかにあり」を関連性ありとした。

\*: 有害事象発現率は有害事象発現件数を症例数 (213 例) で割った値を%表示した。

有害事象発現症例数は5例 (2.3%) であった。

評価資料4試験でOrg 9426 との関連性ありとされた有害事象は213例中5例 (2.3%) で, 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が各1件 (合計10件) であった。いずれも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)

これらの関連性ありとされた有害事象は各1件であったため, 人口統計学的特性との関係を見ることはできなかった。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-20 ベクロニウムとの関連性ありとされた有害事象（71101 試験）（n = 30）

有害事象名（MedDRA Ver. 6.1J）		件数（発現率）*	重症度	転帰
器官別分類	基本語			
心臓障害	房室解離	1 (3.3%)	軽度	回復
胃腸障害	悪心	3 (10.0%)	軽度	回復
	悪心	1 (3.3%)	中等度	回復
	嘔吐	1 (3.3%)	軽度	回復
臨床検査	血圧低下	2 (6.7%)	軽度	回復
	最低血圧低下	1 (3.3%)	軽度	回復

治験薬との関連性：「可能性あり」、「多分あり」、「明らかにあり」を関連性ありとした。

\*：有害事象発現率は有害事象発現件数を症例数（30例）で割った値を％表示した。

有害事象発現症例数は7例（23.3％）であった。

ベクロニウムとの関連性ありとされた有害事象は、30例中7例（23.3％）9件で、いずれも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 2.7.4-20）。

表 2.7.4-21 Org 9426 との関連性ありとされた有害事象（海外参考資料，6 試験）（n = 204）

有害事象名（MedDRA Ver. 6.1J）		件数（発現率）*	重症度	転帰
器官別分類	基本語			
心臓障害	結節性調律	1 (0.5%)	軽度	回復
	心室性期外収縮	1 (0.5%)	中等度	回復
血管障害	潮紅**	2 (1.0%)	軽度	回復
	潮紅**	1 (0.5%)	中等度	回復
呼吸器，胸郭および縦郭障害	喘鳴音	1 (0.5%)	中等度	回復
障害，中毒および処置合併症	処置後出血	1 (0.5%)	重度	回復
臨床検査	心電図変化	1 (0.5%)	軽度	回復

治験薬との関連性：「可能性あり」、「多分あり」、「明らかにあり」を関連性ありとした。

\*：有害事象発現率は有害事象発現件数を症例数（204例）で割った値を％表示した。

\*\*：潮紅はCT 05.4.203 試験，他の有害事象は米国の試験

有害事象発現症例数は7例（3.4％）であった。

参考資料の海外6試験で，Org 9426 との関連性ありとされた有害事象は，204例中7例で8件みられた。

その内訳は，021-009 試験の32例中1例で2件（結節性調律及び手術後の心電図変化各1件），021-017 試験の11例中2例で2件（心室性期外収縮，処置後出血各1件），021-020 試験の31例中1例で喘鳴音1件，CT 05.4.203 試験の36例中3例で潮紅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。

021-014 及び 021-018 試験では，Org 9426 との関連性ありとされた有害事象はなかった。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-22に参考資料の国内 4 試験でOrg 9426 との関連性ありとされた有害事象を示した。

表 2.7.4-22 Org 9426 との関連性ありとされた有害事象（参考資料，国内 4 試験）（n = 248）

試験番号		9601	CV- 9141	CV- 9241	CV-9242
		持続注入試験	前期第 II 相	前期第 II 相(追加)	後期第 II 相
症例数		38	123	7	80
発現症例数		0	7	0	6
発現率 (%)		0.0	5.7	0.0	7.5
発現件数		0	11	0	11
有害事象名 (MedDRA Ver. 6.1J)		件数 (発現率) *	件数 (発現率) *	件数 (発現率) *	件数 (発現率) *
器官別分類	基本語				
血管障害	潮紅	-	1 (0.8%)	-	-
臨床検査	心拍数増加	-	3 (2.4%)	-	-
	血圧上昇	-	3 (2.4%)	-	-
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.8%)	-	1 (1.3%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.8%)	-	2 (2.5%)
	血中ビリルビン増加	-	2 (1.6%)	-	1 (1.3%)
	白血球数減少	-	-	-	1 (1.3%)
	白血球数増加	-	-	-	1 (1.3%)
	血小板数減少	-	-	-	1 (1.3%)
	血小板数増加	-	-	-	1 (1.3%)
	血中アルカリフォスファターゼ増加	-	-	-	1 (1.3%)
	血中アルカリフォスファターゼ減少	-	-	-	1 (1.3%)
	血中コレステロール増加	-	-	-	1 (1.3%)

治験薬との関連性：9601 試験では「可能性あり」、「多分あり」、「明らかにより」を関連性ありとした。

その他の試験では「あり」、「不明」を関連性ありとし、「なし」を関連性なしとした。

\*：有害事象発現率は有害事象発現件数を症例数で割った値を%表示した。

参考資料の国内 4 試験で Org 9426 との関連性ありとされた有害事象は、248 例中 13 例で 22 件みられた。その内訳は、CV-9141 試験の 123 例中 7 例 11 件、CV-9242 試験の 80 例中 6 例 11 件で、ほとんどが器官別分類の臨床検査であった。

### 2.7.4.2.1.1 比較的好くみられる有害事象

この項では、評価資料の 4 試験（71101, 71102, 71103 及び 9903 試験）の有害事象について述べる。

表 2.7.4-23にOrg 9426 及びベクロニウムの比較的好くみられる有害事象の発現件数（発現率）と挿管用量，総投与量との関係を示した。発現率は発現件数を症例数で割った値を%表示した。

71101, 71102 及び 71103 の 3 試験において，Org 9426 又はベクロニウムでみられた 5%以上の有害事象を，比較的好くみられる有害事象として取り上げた。

なお，9903 試験では気管挿管に Org 9426 を，筋弛緩維持にベクロニウムを使用したため，分けて記載した。



表 2.7.4-23 Org 9426 及びベクロニウムと比較的よくみられる有害事象\*の発現件数（発現率\*\*）と挿管用量，総投与量との関係（評価資料）

試験番号	71101, 71102, 71103 (Org 9426)						71101 (ベクロニウム)			9903 (Org 9426+ベクロニウム)				
	0.6		小計	0.9		小計	0.1		小計	0.3	0.6	0.9	小計	
	<1.5	≥1.5		<1.5	≥1.5		<0.25	≥0.25		0.3	0.6	0.9		
総投与量 (mg/kg)														
症例数	55	16	71	53	11	64	135	30	0	30	20	27	31	78
	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)		件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
処置後痛	37 (67.3)	13 (81.3)	50 (70.4)	38 (71.7)	11 (100)	49 (76.6)	99 (73.3)	22 (73.3)	-	22 (73.3)	11 (55.0)	21 (77.8)	21 (67.7)	53 (67.9)
悪心	18 (32.7)	3 (18.8)	21 (29.6)	15 (28.3)	3 (27.3)	18 (28.1)	39 (28.9)	7 (23.3)	-	7 (23.3)	4 (20.0)	-	5 (16.1)	9 (11.5)
発熱	13 (23.6)	8 (50.0)	21 (29.6)	12 (22.6)	5 (45.5)	17 (26.6)	38 (28.1)	5 (16.7)	-	5 (16.7)	3 (15.0)	1 (3.7)	4 (12.9)	8 (10.3)
嘔吐	12 (21.8)	-	12 (16.9)	9 (17.0)	1 (9.1)	10 (15.6)	22 (16.3)	4 (13.3)	-	4 (13.3)	2 (10.0)	-	3 (9.7)	5 (6.4)
血圧低下	9 (16.4)	1 (6.3)	10 (14.1)	7 (13.2)	-	7 (10.9)	17 (12.6)	4 (13.3)	-	4 (13.3)	3 (15.0)	2 (7.4)	1 (3.2)	6 (7.7)
背部痛	3 (5.5)	1 (6.3)	4 (5.6)	6 (11.3)	4 (36.4)	10 (15.6)	14 (10.4)	3 (10.0)	-	3 (10.0)	8 (40.0)	6 (22.2)	4 (12.9)	18 (23.1)
咽喉頭疼痛	6 (10.9)	1 (6.3)	7 (9.9)	6 (11.3)	1 (9.1)	7 (10.9)	14 (10.4)	2 (6.7)	-	2 (6.7)	3 (15.0)	2 (7.4)	4 (12.9)	9 (11.5)
低血圧	6 (10.9)	-	6 (8.5)	6 (11.3)	1 (9.1)	7 (10.9)	13 (9.6)	5 (16.7)	-	5 (16.7)	-	-	-	-
頭痛	3 (5.5)	2 (12.5)	5 (7.0)	3 (5.7)	1 (9.1)	4 (6.3)	9 (6.7)	6 (20.0)	-	6 (20.0)	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
末梢冷感	3 (5.5)	1 (6.3)	4 (5.6)	4 (7.5)	1 (9.1)	5 (7.8)	9 (6.7)	-	-	-	6 (30.0)	3 (11.1)	6 (19.4)	15 (19.2)
感覚減退	2 (3.6)	2 (12.5)	4 (5.6)	4 (7.5)	-	4 (6.3)	8 (5.9)	3 (10.0)	-	3 (10.0)	1 (5.0)	2 (7.4)	3 (9.7)	6 (7.7)
処置後出血	3 (5.5)	1 (6.3)	4 (5.6)	2 (3.8)	1 (9.1)	3 (4.7)	7 (5.2)	-	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
炎症	-	-	-	-	-	-	-	3 (10.0)	-	3 (10.0)	-	-	-	-
徐脈	1 (1.8)	-	1 (1.4)	4 (7.5)	-	4 (6.3)	5 (3.7)	2 (6.7)	-	2 (6.7)	-	-	-	-
胃不快感	-	-	-	-	-	-	-	2 (6.7)	-	2 (6.7)	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
処置後局所反応	2 (3.6)	-	2 (2.8)	1 (1.9)	1 (9.1)	2 (3.1)	4 (3.0)	2 (6.7)	-	2 (6.7)	-	-	1 (3.2)	1 (1.3)
血圧上昇	1 (1.8)	1 (6.3)	2 (2.8)	2 (3.8)	-	2 (3.1)	4 (3.0)	2 (6.7)	-	2 (6.7)	-	1 (3.7)	1 (3.2)	2 (2.6)
高血圧	2 (3.6)	-	2 (2.8)	1 (1.9)	-	1 (1.6)	3 (2.2)	2 (6.7)	-	2 (6.7)	-	-	-	-

\* : 71101, 71102 及び 71103 試験において Org 9426 又はベクロニウムでみられた 5%以上の有害事象を取り上げた。

\*\* : 発現率は件数を症例数で割った値を%表示した。

9903 試験では気管挿管に Org 9426 を，筋弛緩維持にベクロニウムを投与した。

MedDRA version 6.1J

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

71101, 71102 及び 71103 試験で比較的好くみられた Org 9426 の有害事象(5%以上)は, 処置後痛 73.3% (99/135), 悪心 28.9% (39/135), 発熱 28.1% (38/135), 嘔吐 16.3% (22/135), 血圧低下 12.6% (17/135), 背部痛 10.4% (14/135), 咽喉頭疼痛 10.4% (14/135), 低血圧 9.6% (13/135), 頭痛 6.7% (9/135), 末梢冷感 6.7% (9/135), 感覚減退 5.9% (8/135) 及び処置後出血 5.2% (7/135) であった.

71101 試験で比較的好くみられたベクロニウムの有害事象 (5%以上) は, 処置後痛 73.3% (22/30), 悪心 23.3% (7/30), 頭痛 20.0% (6/30), 発熱 16.7% (5/30), 低血圧 16.7% (5/30), 嘔吐 13.3% (4/30), 血圧低下 13.3% (4/30), 背部痛 10.0% (3/30), 感覚減退 10.0% (3/30), 炎症 10.0% (3/30), 咽喉頭疼痛 6.7% (2/30), 徐脈 6.7% (2/30), 胃不快感 6.7% (2/30), 処置後局所反応 6.7% (2/30), 血圧上昇 6.7% (2/30) 及び高血圧 6.7% (2/30) であった.

Org 9426 群とベクロニウム群で, 有害事象の種類と発現率は同じ傾向を示し, 挿管用量, 総投与量の差による有害事象発現率にも差はみられなかった.

表 2.7.4-24に, 評価資料 4 試験で比較的好くみられたOrg 9426 の有害事象 (5%以上) と人口統計学的特性との関係を示した.

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-24 比較的良好にみられる Org 9426 の有害事象\*の発現例数と人口統計学的特性との関係  
(評価資料 4 試験)

有害事象名			処置後痛	悪心	発熱	嘔吐	血圧低下	背部痛	咽喉頭疼痛	低血圧	頭痛	末梢冷感	感覚減退	処置後出血
性別	男	n=106	67	13	18	5	12	12	12	5	6	5	8	6
		(%)	63	12	17	5	11	11	11	5	6	5	8	6
性別	女	n=107	85	35	28	22	11	20	11	8	4	19	6	2
		(%)	79	33	26	21	10	19	10	7	4	18	6	2
年齢	20~44	n=100	74	25	21	14	4	16	11	6	8	11	10	4
		(%)	74	25	21	14	4	16	11	6	8	11	10	4
年齢	45~64	n=113	78	23	25	13	19	16	12	7	2	13	4	4
		(%)	69	20	22	12	17	14	11	6	2	12	4	4
体重 (kg)	50 未満	n= 34	27	10	10	7	2	3	3	2	2	4	1	1
		(%)	79	29	29	21	6	9	9	6	6	12	3	3
体重 (kg)	50 以上 80 未満	n=167	117	36	35	19	10	27	18	20	6	20	11	7
		(%)	70	22	21	11	6	16	11	12	4	12	7	4
体重 (kg)	80 以上	n= 12	8	2	1	1	1	2	2	1	2	—	2	—
		(%)	67	17	8	8	8	17	17	8	17	—	17	—
身長 (cm)	150 未満	n= 8	6	5	2	2	1	2	1	1	—	2	—	—
		(%)	75	63	25	25	13	25	13	13	—	25	—	—
身長 (cm)	150 以上 160 未満	n= 65	51	15	19	12	9	16	6	4	1	11	5	2
		(%)	78	23	29	18	14	25	9	6	2	17	8	3
身長 (cm)	160 以上 170 未満	n= 90	61	21	20	11	7	7	8	6	5	8	3	2
		(%)	68	23	22	12	8	8	9	7	6	9	3	2
身長 (cm)	170 以上 180 未満	n= 43	29	4	5	1	6	5	7	2	1	3	5	2
		(%)	67	9	12	2	14	12	16	5	2	7	12	5
身長 (cm)	180 以上	n= 7	5	3	—	1	—	2	1	—	3	—	1	2
		(%)	71	43	—	14	—	29	14	—	43	—	14	29
ASA 分類	Class 1	n=168	120	42	41	24	23	24	16	6	7	21	14	7
		(%)	71	25	24	14	14	14	10	4	4	13	8	4
ASA 分類	Class 2	n= 43	30	6	5	3	7	7	7	7	3	3	—	—
		(%)	70	14	12	7	16	16	16	16	7	7	—	—
ASA 分類	Class 3	n= 2	2	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1
		(%)	100	—	—	—	—	50	—	—	—	—	—	50
全体		n=213	152	48	46	27	23	32	23	13	10	24	14	8
		(%)	71	23	22	13	11	15	11	6	5	11	7	4

\* : 71101, 71102, 71103 試験において Org 9426 群でみられた 5%以上の有害事象を取り上げた。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

評価資料 4 試験における比較的良好にみられた有害事象（5%以上）と人口統計学的特性において、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、背部痛及び末梢冷感であった。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、頭痛及び感覚減退であった。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、身長及び ASA 分類では発現率に差はみられなかった。

表 2.7.4-25に比較的良好にみられた有害事象（5%以上）の発現件数と治験薬（Org 9426 及びベクロニウム）との関連性を示した。

表 2.7.4-25 比較的良好にみられた有害事象\*の発現件数（発現率\*\*）と治験薬との関連性（評価資料）

試験番号	71101, 71102, 71103				9903	
	Org 9426 (n = 135)		ベクロニウム (n = 30)		Org 9426+ベクロニウム (n = 78)	
	なし	あり	なし	あり	なし	あり
関連性	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
処置後痛	99 (73.3%)	-	22 (73.3%)	-	53 (67.9%)	-
悪心	39 (28.9%)	-	3 (10.0%)	4 (13.3%)	9 (11.5%)	-
発熱	38 (28.1%)	-	5 (16.7%)	-	8 (10.3%)	-
嘔吐	22 (16.3%)	-	3 (10.0%)	1 (3.3%)	5 (6.4%)	-
血圧低下	16 (11.9%)	1 (0.7%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	6 (7.7%)	-
背部痛	14 (10.4%)	-	3 (10.0%)	-	18 (23.1%)	-
咽喉頭疼痛	14 (10.4%)	-	2 (6.7%)	-	9 (11.5%)	-
低血圧	12 (8.9%)	1 (0.7%)	5 (16.7%)	-	-	-
頭痛	9 (6.7%)	-	6 (20.0%)	-	1 (1.3%)	-
末梢冷感	9 (6.7%)	-	-	-	15 (19.2%)	-
感覚減退	8 (5.9%)	-	3 (10.0%)	-	6 (7.7%)	-
処置後出血	7 (5.2%)	-	-	-	1 (1.3%)	-
炎症	-	-	3 (10.0%)	-	-	-
徐脈	4 (3.0%)	1 (0.7%)	2 (6.7%)	-	-	-
胃不快感	-	-	2 (6.7%)	-	1 (1.3%)	-
処置後局所反応	4 (3.0%)	-	2 (6.7%)	-	1 (1.3%)	-
血圧上昇	4 (3.0%)	-	2 (6.7%)	-	2 (2.6%)	-
高血圧	3 (2.2%)	-	2 (6.7%)	-	-	-

\* : 71101, 71102, 71103 試験において Org 9426 群又はベクロニウム群でみられた 5%以上の有害事象を取り上げた。

\*\* : 発現率は件数を症例数で割った値を%表示した。

因果関係評価は試験を実施した医師によってなされ、その妥当性が効果安全性評価委員会によって確認された。

関連性なし : 「なし」、「多分なし」

関連性あり : 「可能性あり」、「多分あり」、「明らかにあり」

MedDRA version 6.1J

比較的良好にみられる有害事象のうち、関連性ありとされたのは、Org 9426 群では血圧低下、低血圧及び徐脈各 1 件であった。ベクロニウム群では悪心 4 件、嘔吐 1 件及び血圧低下 2 件であった。その他の有害事象は、手術に起因するもの（処置後痛等）あるいは手術時に通常みられるもの（悪心、発熱、嘔吐等）で、関連性「なし」又は「多分なし」とされた。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### 2.7.4.2.1.2 死亡

国内の試験においては該当症例はなかった。付表 1 に、米国の 021-009 試験でみられた 2 例の死亡例（自殺及び凝血異常）の詳細を示した。被験者は手術後 20 日及び 7 日に死亡したが、2 例とも治験薬との関連性はないと治験を担当した医師によって判断された。

### 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

71101, 71102 及び 71103 試験においては、有害事象発現時に検査のため入院した場合も SAE とした。

表 2.7.4-26 に示したように、SAE と判定されたものは 71101 試験において Org 9426 0.6 mg/kg 群に 1 例 1 件（臀部痛）、0.9 mg/kg 群に 1 例 1 件（網膜剥離）そしてベクロニウム群に 1 例 3 件（C 反応性蛋白増加、発熱、白血球数増加）みられた。これらは入院の延長又は検査入院のために SAE とされたもので、すべて関連性「なし」又は「多分なし」と判断された（詳細は、2.7.6 参照）。

9903, 71102 及び 71103 試験では SAE はみられなかった。

表 2.7.4-26 SAE 症例（71101 試験）

症例番号	治験薬	医師の有害事象用語	MedDRA 基本語	治験薬投与後発現日/消失日	重症度	医師による因果関係評価	転帰	詳細記載の資料
1402	Org 9426 挿管用量 0.6 mg/kg 維持用量 0.1 mg/kg	右臀部痛	臀部痛	120 / 172	中等度	多分なし	回復	5.3.7
1806	Org 9426 挿管用量 0.9 mg/kg 維持用量 0.1 mg/kg	術後裂孔原性 網膜剥離	網膜剥離	2 / 17	軽度	なし	回復	5.3.7
1508	ベクロニウム 挿管用量 0.1 mg/kg 維持用量 0.025 mg/kg	CRP 増加	C 反応性蛋白 増加	2 / 6	軽度	多分なし	回復	5.3.7
		発熱	発熱	2 / 2	軽度	なし	回復	
		白血球数増加	白血球数増加	2 / 4	軽度	多分なし	回復	

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### 2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

#### 投薬中止例

すべての試験において、有害事象、臨床検査値異常による投薬中止例はなかった。

#### 顕著な臨床検査値異常

評価資料4試験（ベクロニウム群は除く）で、血液学検査又は血液生化学検査の値が安全域外に変動した症例数を表2.7.4-27に示した（臨床検査値の基準値及び安全域については付表2参照）。

なお、基準値は株式会社三菱化学BCLの値、安全域はオルガノン社が設定した値を用いた。

表 2.7.4-27 血液学検査，血液生化学検査が安全域外に変動した症例数（評価資料）

検査名	症例数	A→A	A→B	B→A	B→B	
血液学検査	ヘモグロビン	211	187	17	1	6
	ヘマトクリット	211	159	30	7	15
	赤血球数	211	202	6	2	1
	白血球数	211	202	6	2	1
	血小板数	211	208	1	1	1
血液生化学検査	ALP	213	213	-	-	-
	総ビリルビン	213	211	2	-	-
	Na	213	212	1	-	-
	K	213	211	2	-	-
	Cl	213	212	1	-	-
	Ca	213	206	6	1	-
	総コレステロール	213	194	2	13	4
	総蛋白	213	178	32	-	3
	ASAT	213	207	6	-	-
	ALAT	213	208	5	-	-
	クレアチニン	213	212	-	1	-
	尿素窒素	213	213	-	-	-

A：安全域（基準値を含む）

B：安全域外

A（安全域）からB（安全域外）に変動した項目で多かったのは、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び総蛋白の減少であった。

逆にB（安全域外）からA（安全域）に変動したもので多かったのは、総コレステロールの減少であった。

これらの変動は、手術時の出血、組織の損傷、感染等によるものと考えられ、「臨床的に問題はない」あるいは、薬剤との関連性は「なし」又は「多分なし」と判定された。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

評価資料の4試験において、すべての被験者でヒスタミン遊離に関連する臨床症状（皮膚反応、気管支痙攣等）の有無を観察したが、ヒスタミン遊離に関連する有害事象はみられなかった。

参考資料では、021-009試験で2例及び021-014試験で1例に気管支痙攣がみられたが、Org 9426との関連性は「なし」とされた。3例とも軽度～中等度で処置を必要とすることなく回復した。また、ヒスタミン遊離作用を検討したCT 05.4.203試験で潮紅が3件みられたが、Org 9426によるヒスタミン遊離はみられなかった。

CV-9141試験の1例において、気管挿管直後に血圧・心拍数の増加とともに潮紅がみられたが、特に処置を必要とせず、まもなく軽快し30分後には完全に消失した。医師のコメントは「気管挿管による刺激のためと思われるが、薬剤（チオペンタール及び試験薬剤）による可能性も否定できない」として、関連性不明とされた。

### 2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

比較的良好にみられる有害事象のうち、関連性ありとされた有害事象と器官別分類は表 2.7.4-19に示した。

Org 9426との関連性ありとされた有害事象は、心臓障害（徐脈、洞性徐脈、心室性期外収縮各1件）が1.4% (3/213) で最も多く、続いて皮膚・皮下組織障害（接触性皮膚炎、発疹各1件）が0.9% (2/213) であった。これらは手術時によくみられる事象であった。

### 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

SAEは評価資料の4試験のうち71101試験でのみ発生した。  
詳細は5.3.7に記載した。

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

表 2.7.4-28に 71101, 71102 及び 71103 試験を合わせて、用量別の治験薬 (Org 9426 又はベクロニウム) 投与前後の臨床検査値を示した。

表 2.7.4-29に 9903 試験での薬剤 (Org 9426+ベクロニウム) 投与前後の臨床検査値を示した。9903 試験では気管挿管にOrg 9426 を、筋弛緩維持にベクロニウムを使用しており、どちらの薬剤による変動が不明であったため、他の試験と分けて記載した。

また、Org 9426 とベクロニウムを比較するため、表 2.7.4-30に 71101 試験のOrg 9426 とベクロニウムについて投与前後の臨床検査値を示した。

評価資料の 4 試験では、1 カ所の臨床検査機関 (株式会社■■■■■■■■) において臨床検査を実施した (ただし、■■■■■■大学及び■■■■■■大学では院内で測定された)。

表 2.7.4-31に米国の 5 試験について、Org 9426 投与前後の臨床検査値の平均値を示した。

CT 05.4.203 試験の臨床検査値は、他の試験と同様の質及びフォーマットでデータが収集されなかったため、集計に加えなかった。

また国内参考試験では、各施設の検査方法や基準値が異なるので、集計は行わなかった。

付表 2～付表 4 に臨床検査値の基準値及び安全域並びにシフトテーブルの表を示した。



2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-28 臨床検査値の評価 (71101, 71102, 71103 試験)

治験薬 挿管用量 (mg/kg) 総投与量 (mg/kg)		Org 9426								ベクロニウム		
		0.6				0.9				0.1		
		<1.5		≥1.5		<1.5		≥1.5		<0.25		
検査名		前値	後値	前値	後値	前値	後値	前値	後値	前値	後値	
血液学検査	ヘモグロビン g/L	症例数	55	55	16	16	52	53	10	11	30	29
		平均	132.35	123.15	130.56	118.50	138.87	127.19	121.80	116.27	137.63	125.97
		SD	17.07	18.41	15.69	18.89	15.75	18.30	21.23	10.84	19.06	18.92
		最小値	102.0	69.0	99.0	63.0	105.0	80.0	81.0	99.0	108.0	91.0
		中央値	133.00	125.00	132.00	119.50	140.00	128.00	130.50	122.00	138.50	128.00
		最大値	173.0	169.0	156.0	145.0	167.0	161.0	146.0	129.0	170.0	161.0
	ヘマトクリット %	症例数	55	55	16	16	52	53	10	11	30	29
		平均	39	37	39	36	41	38	36	35	41	38
		SD	5	5	6	6	5	5	6	3	5	6
		最小値	30	20	20	20	30	20	20	30	30	30
		中央値	39	38	39	37	42	38	38	36	41	38
		最大値	50	50	50	40	50	50	40	40	50	50
	赤血球数 10 <sup>12</sup> /L	症例数	55	55	16	16	52	53	10	11	30	29
		平均	4.34	4.01	4.22	3.89	4.51	4.14	4.01	3.83	4.52	4.14
		SD	0.55	0.56	0.64	0.56	0.51	0.58	0.67	0.39	0.51	0.53
		最小値	3.4	2.2	2.5	2.2	3.5	2.6	2.6	3.2	3.6	3.0
		中央値	4.28	4.08	4.26	3.98	4.50	4.15	4.18	3.78	4.49	4.23
		最大値	5.9	5.5	5.3	4.6	5.5	5.3	4.8	4.5	5.4	5.0
	白血球数 10 <sup>9</sup> /L	症例数	55	55	16	16	52	53	10	11	30	29
		平均	5.37	8.86	5.19	10.08	6.35	9.49	5.80	10.23	6.04	8.78
SD		1.66	2.95	1.44	3.22	2.78	3.81	1.49	1.55	1.27	2.52	
最小値		2.8	3.5	2.7	5.6	2.3	3.5	3.8	8.4	3.2	4.7	
中央値		5.10	8.60	5.23	9.38	5.75	9.20	6.05	9.70	6.25	9.30	
最大値		10.1	16.2	8.4	17.4	21.0	21.3	8.7	13.5	8.8	13.8	
血小板数 10 <sup>9</sup> /L	症例数	55	55	16	16	52	53	10	11	30	29	
	平均	218.24	200.55	225.75	189.00	230.10	208.23	241.70	230.36	236.77	214.59	
	SD	63.48	52.46	79.55	82.36	58.27	58.42	42.89	50.69	61.95	52.20	
	最小値	10.0	95.0	87.0	74.0	44.0	36.0	196.0	154.0	114.0	143.0	
	中央値	216.00	194.0	202.50	164.50	229.50	197.00	231.00	218.00	235.00	206.00	
	最大値	381.0	339.0	431.0	409.0	350.0	319.0	305.0	320.0	392.0	346.0	
血液生化学検査	ALP U/L	症例数	55	55	16	16	53	53	11	11	30	30
		平均	198.95	178.07	216.06	172.88	191.70	167.02	168.27	151.27	201.30	175.13
		SD	59.60	55.34	97.58	72.88	53.98	52.34	56.61	46.26	71.04	63.54
		最小値	104.0	73.0	100.0	84.0	112.0	79.0	62.0	60.0	57.0	54.0
		中央値	196.00	168.00	210.00	164.00	190.00	167.00	182.00	160.00	197.50	161.00
		最大値	446.0	430.0	523.0	400.0	348.0	326.0	252.0	232.0	377.0	342.0
	総ビリルビン μmol/L	症例数	55	55	16	16	53	53	11	11	30	30
		平均	9.95	11.63	9.83	12.83	11.55	12.52	8.39	10.26	10.60	11.63
		SD	3.99	6.08	4.61	8.31	5.44	6.47	4.42	7.84	4.41	4.34
		最小値	3.4	1.7	5.1	1.7	3.4	1.7	3.4	3.4	3.4	3.4
		中央値	10.26	10.26	8.55	11.97	10.26	11.97	6.84	6.84	10.26	11.97
		最大値	20.5	30.8	18.8	35.9	25.7	32.5	18.8	27.4	22.2	20.5
Na mmol/L	症例数	55	55	16	16	53	53	11	11	30	30	
	平均	140.11	138.98	139.81	139.63	140.21	139.89	138.82	139.36	139.83	139.30	
	SD	1.80	4.53	3.33	1.63	1.77	2.56	2.32	1.43	1.51	2.44	
	最小値	135.0	110.0	129.0	138.0	137.0	131.0	133.0	137.0	137.0	133.0	
	中央値	140.00	140.00	140.00	139.50	140.00	140.00	139.00	139.00	140.00	139.00	
	最大値	144.0	143.0	144.0	142.0	144.0	145.0	142.0	142.0	143.0	144.0	

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-28 臨床検査値の評価（71101, 71102, 71103 試験）（続き）

治験薬 挿管用量 (mg/kg) 総投与量 (mg/kg)			Org 9426								ベクロニウム	
			0.6				0.9				0.1	
			<1.5		≥1.5		<1.5		≥1.5		<0.25	
検査名		前値	後値	前値	後値	前値	後値	前値	後値	前値	後値	
血液生化学検査	K mmol/L	症例数	55	55	16	16	53	53	11	11	30	30
		平均	3.92	3.98	3.84	3.84	3.93	3.97	4.00	3.95	4.00	3.95
		SD	0.26	0.73	0.35	0.38	0.35	0.38	0.31	0.27	0.26	0.26
		最小値	3.3	3.4	3.4	2.7	3.3	3.3	3.6	3.6	3.6	3.5
		中央値	3.90	3.90	3.80	3.80	3.90	3.90	4.00	3.90	4.00	4.00
		最大値	4.5	9.1	4.9	4.4	5.2	5.1	4.5	4.3	4.6	4.5
	Cl mmol/L	症例数	55	55	16	16	53	53	11	11	30	30
		平均	103.45	103.47	102.75	103.88	103.04	103.53	102.18	103.55	102.73	102.60
		SD	2.18	3.97	2.72	2.78	2.11	2.46	3.16	2.84	2.36	2.85
		最小値	97.0	83.0	96.0	100.0	99.0	97.0	98.0	100.0	98.0	97.0
		中央値	104.00	104.00	103.00	103.50	103.00	104.00	101.00	103.00	103.00	103.00
		最大値	108.0	111.0	107.0	111.0	106.0	108.0	109.0	109.0	107.0	107.0
	Ca mmol/L	症例数	55	55	16	16	53	53	11	11	30	30
		平均	2.31	2.17	2.30	2.12	2.35	2.18	2.27	2.11	2.36	2.20
		SD	0.11	0.16	0.11	0.17	0.11	0.12	0.18	0.10	0.10	0.11
		最小値	2.1	1.4	2.0	1.8	2.1	1.8	1.9	1.9	2.2	2.0
		中央値	2.30	2.18	2.34	2.13	2.35	2.20	2.25	2.13	2.38	2.21
		最大値	2.5	2.4	2.4	2.4	2.6	2.5	2.6	2.3	2.6	2.4
	総コレステロール mmol/L	症例数	55	55	16	16	53	52	11	11	30	30
		平均	5.05	4.38	4.58	3.89	5.09	4.47	4.45	3.97	5.45	4.75
		SD	1.14	1.08	0.96	1.37	1.03	1.05	1.34	0.83	1.24	1.11
		最小値	3.0	2.4	3.5	2.5	3.3	1.9	2.0	2.9	3.9	3.5
		中央値	5.10	4.33	4.39	3.52	4.95	4.39	4.22	4.14	5.26	4.55
		最大値	8.8	8.0	7.5	8.0	8.0	6.8	7.1	5.2	9.8	8.7
	総蛋白 g/L	症例数	55	55	16	16	53	53	11	11	30	30
		平均	68.55	59.53	67.19	56.25	70.49	60.96	63.45	55.73	70.73	61.80
		SD	5.63	6.97	7.41	8.00	6.06	7.01	11.94	7.03	4.68	4.80
		最小値	56.0	38.0	49.0	41.0	60.0	33.0	34.0	44.0	61.0	54.0
中央値		69.00	59.00	68.00	58.00	72.00	62.00	65.00	55.00	72.00	61.00	
最大値		80.0	74.0	79.0	69.0	86.0	79.0	76.0	71.0	81.0	72.0	
ASAT U/L	症例数	55	55	16	16	53	53	11	11	30	30	
	平均	19.36	25.64	20.25	65.56	19.72	27.04	13.91	48.55	24.17	23.30	
	SD	5.04	31.10	5.35	155.47	6.53	54.29	4.99	109.07	14.99	13.85	
	最小値	10.0	8.0	14.0	13.0	10.0	6.0	6.0	8.0	12.0	11.0	
	中央値	19.00	18.00	20.00	24.00	19.00	17.00	13.00	17.00	18.50	19.00	
	最大値	37.0	234.0	30.0	646.0	39.0	406.0	22.0	377.0	82.0	67.0	
ALAT U/L	症例数	55	55	16	16	53	53	11	11	30	30	
	平均	19.93	23.65	18.06	36.88	21.91	21.92	12.00	26.45	27.37	23.47	
	SD	10.40	28.44	7.91	67.66	12.50	17.73	4.60	48.06	21.16	17.16	
	最小値	6.0	5.0	6.0	5.0	6.0	6.0	3.0	5.0	9.0	8.0	
	中央値	19.00	15.00	15.50	19.50	18.00	15.00	13.00	13.00	20.50	17.00	
	最大値	56.0	202.0	34.0	288.0	55.0	87.0	17.0	171.0	86.0	64.0	
クレアチニン μmol/L	症例数	55	55	16	16	53	53	11	11	30	30	
	平均	67.81	70.16	66.91	71.49	71.02	71.60	59.55	65.82	73.67	75.73	
	SD	12.98	15.45	18.16	21.53	14.10	14.60	11.27	12.82	20.42	21.86	
	最小値	44.2	44.2	46.0	46.0	44.2	35.4	44.2	52.2	44.2	53.0	
	中央値	70.72	70.72	61.88	61.88	70.72	70.72	61.88	61.88	66.30	66.30	
	最大値	97.2	106.1	106.1	123.8	106.1	97.2	79.6	88.4	123.8	123.8	

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-28 臨床検査値の評価（71101, 71102, 71103 試験）（続き）

治験薬 挿管用量 (mg/kg) 総投与量 (mg/kg)			Org 9426								ベクロニウム	
			0.6				0.9				0.1	
			<1.5		≥1.5		<1.5		≥1.5		<0.25	
検査名		前値	後値	前値	後値	前値	後値	前値	後値	前値	後値	
血液生化学検査	尿素窒素 mmol/L	症例数	55	55	16	16	53	53	11	11	30	30
		平均	4.06	3.62	4.06	3.64	4.56	4.05	3.83	3.38	4.26	3.78
		SD	0.90	1.17	1.00	1.14	1.03	1.01	1.04	1.17	1.31	1.42
		最小値	2.5	1.4	2.1	2.1	2.5	1.4	2.1	1.8	1.4	1.4
		中央値	3.93	3.57	4.28	3.75	4.28	3.93	4.28	2.86	4.28	3.57
		最大値	5.7	6.1	5.7	6.4	6.8	6.4	5.0	5.0	8.9	8.6

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-29 臨床検査値の評価（9903 試験）

治験薬		Org 9426+ヘパクロニウム						
挿管用量 (mg/kg)		0.3 (n=20)		0.6 (n=27)		0.9 (n=31)		
検査名		前値	後値	前値	後値	前値	後値	
血液学検査	ヘモグロビン g/L	症例数	20	20	27	27	31	31
		平均	137.80	127.55	130.19	124.22	132.29	126.06
		SD	15.84	14.79	15.35	17.54	17.13	17.37
		最小値	109.0	102.0	101.0	81.0	92.0	90.0
		中央値	138.00	125.50	132.00	121.00	137.00	123.00
		最大値	160.0	147.0	159.0	156.0	166.0	154.0
	ヘマトクリット %	症例数	20	20	27	27	31	31
		平均	42	39	40	39	41	39
		SD	4	4	4	5	5	5
		最小値	30	30	30	20	30	30
		中央値	43	39	40	38	41	38
		最大値	50	50	50	50	50	50
	赤血球数 10 <sup>12</sup> /L	症例数	20	20	27	27	31	31
		平均	4.39	4.06	4.43	4.24	4.33	4.14
		SD	0.66	0.60	0.49	0.66	0.45	0.49
		最小値	2.9	2.9	3.6	2.8	3.3	2.8
		中央値	4.60	3.92	4.37	4.25	4.41	4.13
		最大値	5.2	5.0	5.4	5.5	5.4	5.1
	白血球数 10 <sup>9</sup> /L	症例数	20	20	27	27	31	31
		平均	4.95	9.24	5.69	9.30	5.80	9.28
		SD	1.41	2.01	1.36	2.24	2.03	2.66
		最小値	3.2	6.0	3.1	5.3	3.1	4.7
		中央値	4.55	9.25	5.80	9.10	5.40	8.80
		最大値	8.0	12.6	8.2	15.8	11.5	15.5
血小板数 10 <sup>9</sup> /L	症例数	20	20	27	27	31	31	
	平均	221.05	208.60	235.56	220.59	229.52	209.97	
	SD	39.03	44.58	81.73	68.94	56.70	53.32	
	最小値	127.0	115.0	91.0	123.0	107.0	116.0	
	中央値	219.00	208.00	219.00	197.00	237.00	220.00	
	最大値	289.0	287.0	437.0	388.0	329.0	300.0	
血液生化学検査	ALP U/L	症例数	20	20	27	27	31	31
		平均	154.50	139.45	152.37	144.19	143.87	135.90
		SD	65.22	55.08	46.40	48.23	38.39	37.43
		最小値	84.0	72.0	81.0	81.0	70.0	63.0
		中央値	139.50	119.00	139.00	131.00	141.00	134.00
		最大値	342.0	297.0	266.0	237.0	222.0	203.0
	総ビリルビン μmol/L	症例数	20	20	27	27	31	31
		平均	9.32	12.14	9.12	11.72	10.04	14.89
		SD	4.39	6.93	4.19	6.74	3.24	5.84
		最小値	5.1	5.1	3.4	3.4	3.4	5.1
		中央値	8.55	10.26	8.55	8.55	10.26	15.39
		最大値	22.2	34.2	22.2	30.8	15.4	25.7
	Na mmol/L	症例数	20	20	27	27	31	31
		平均	140.90	138.80	140.93	139.48	140.77	139.35
		SD	1.68	2.76	1.49	2.24	2.09	3.04
最小値		139.0	132.0	138.0	134.0	137.0	131.0	
中央値		141.00	139.00	141.00	140.00	141.00	140.00	
最大値		145.0	142.0	143.0	144.0	145.0	145.0	

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-29 臨床検査値の評価（9903 試験）（続き）

治験薬		Org 9426+ベ <sup>g</sup> クロニウム						
挿管用量 (mg/kg)		0.3 (n=20)		0.6 (n=27)		0.9 (n=31)		
検査名		前値	後値	前値	後値	前値	後値	
血液生化学検査	K mmol/L	症例数	20	20	27	27	31	31
		平均	4.14	4.04	4.01	4.02	3.90	3.92
		SD	0.33	0.24	0.29	0.28	0.25	0.28
		最小値	3.7	3.6	3.2	3.6	3.5	3.3
		中央値	4.10	4.00	4.00	4.00	3.90	4.00
		最大値	5.1	4.4	4.5	5.0	4.5	4.5
	Cl mmol/L	症例数	20	20	27	27	31	31
		平均	103.00	102.10	103.70	101.85	104.58	102.16
		SD	2.70	3.23	2.03	2.88	2.01	3.00
		最小値	99.0	94.0	100.0	97.0	100.0	95.0
		中央値	102.50	102.00	104.00	102.00	105.00	102.00
		最大値	110.0	107.0	108.0	108.0	108.0	109.0
Ca mmol/L	症例数	20	20	27	27	31	31	
	平均	2.34	2.22	2.33	2.23	2.30	2.22	
	SD	0.12	0.12	0.11	0.13	0.10	0.11	
	最小値	2.1	2.0	2.1	2.0	2.0	2.0	
	中央値	2.35	2.23	2.33	2.28	2.33	2.20	
	最大値	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.4	
総コレステロール mmol/L	症例数	20	20	27	27	31	31	
	平均	4.66	4.09	4.87	4.33	4.85	4.26	
	SD	0.72	0.79	1.11	1.12	1.02	0.87	
	最小値	3.4	2.8	3.0	2.3	3.3	2.9	
	中央値	4.77	4.21	4.87	4.30	4.74	4.25	
	最大値	6.0	5.8	7.6	6.5	7.0	6.5	
総蛋白 g/L	症例数	20	20	27	27	31	31	
	平均	68.60	60.90	67.04	61.15	66.71	60.32	
	SD	7.16	5.83	5.11	6.99	5.51	5.87	
	最小値	55.0	51.0	55.0	51.0	53.0	43.0	
	中央値	68.00	61.50	67.00	61.00	66.00	61.00	
	最大値	82.0	72.0	77.0	77.0	79.0	70.0	
ASAT U/L	症例数	20	20	27	27	31	31	
	平均	19.00	22.60	18.74	34.15	16.29	28.48	
	SD	6.19	13.10	7.05	29.41	4.19	28.53	
	最小値	12.0	11.0	9.0	12.0	10.0	11.0	
	中央値	17.50	18.50	16.00	21.00	16.00	19.00	
	最大値	38.0	66.0	36.0	136.0	27.0	160.0	
ALAT U/L	症例数	20	20	27	27	31	31	
	平均	18.30	21.45	19.81	37.74	15.94	29.55	
	SD	8.84	15.78	10.33	40.64	7.94	38.71	
	最小値	8.0	8.0	6.0	7.0	8.0	7.0	
	中央値	15.50	17.50	18.00	24.00	14.00	15.00	
	最大値	37.0	75.0	46.0	198.0	44.0	194.0	
クレアチニン μmol/L	症例数	20	20	27	27	31	31	
	平均	80.00	75.58	77.27	75.96	80.70	75.00	
	SD	14.76	15.83	16.91	16.13	25.80	14.41	
	最小値	53.0	53.0	44.2	53.0	53.0	53.0	
	中央値	79.56	70.72	79.56	70.72	79.56	70.72	
	最大値	106.1	114.9	114.9	114.9	203.3	106.1	

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-29 臨床検査値の評価（9903 試験）（続き）

治験薬			Org 9426+ベダクニウム					
挿管用量 (mg/kg)			0.3 (n=20)		0.6 (n=27)		0.9 (n=31)	
検査名			前値	後値	前値	後値	前値	後値
血液生化学検査	尿素窒素 mmol/L	症例数	20	20	27	27	31	31
		平均	4.59	3.30	4.14	2.78	3.87	2.82
		SD	1.49	1.21	1.28	0.95	1.13	1.11
		最小値	2.1	1.4	2.1	1.1	2.1	1.1
		中央値	4.28	3.21	3.93	2.86	3.57	2.86
		最大値	7.9	5.7	7.1	4.6	6.1	5.4

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-30 臨床検査値 (71101 試験)

治験薬		Org 9426		ベクロニウム		
検査名		前値	後値	前値	後値	
血液学検査	ヘモグロビン g/L	症例数	57	58	30	29
		平均	141.07	126.47	137.63	125.97
		SD	16.88	20.37	19.06	18.92
		最小値	102.0	69.0	108.0	91.0
		中央値	141.00	130.50	138.50	128.00
		最大値	173.0	169.0	170.0	161.0
	ヘマトクリット %	症例数	57	58	30	29
		平均	42	38	41	38
		SD	5	6	5	6
		最小値	30	20	30	30
		中央値	43	39	41	38
		最大値	50	50	50	50
	赤血球数 10 <sup>12</sup> /L	症例数	57	58	30	29
		平均	4.60	4.11	4.52	4.14
		SD	0.56	0.66	0.51	0.53
		最小値	3.4	2.2	3.6	3.0
		中央値	4.61	4.18	4.49	4.23
		最大値	5.9	5.5	5.4	5.0
	白血球数 10 <sup>9</sup> /L	症例数	57	58	30	29
		平均	6.05	8.18	6.04	8.78
		SD	1.90	2.77	1.27	2.52
		最小値	3.1	3.5	3.2	4.7
		中央値	5.60	7.75	6.25	9.30
		最大値	13.3	16.1	8.8	13.8
血小板数 10 <sup>9</sup> /L	症例数	57	58	30	29	
	平均	231.70	209.31	236.77	214.59	
	SD	56.42	52.79	61.95	52.20	
	最小値	109.0	95.0	114.0	143.0	
	中央値	227.00	199.50	235.00	206.00	
	最大値	381.0	327.0	392.0	346.0	
血液生化学検査	ALP U/L	症例数	58	58	30	30
		平均	208.03	180.19	201.30	175.13
		SD	51.17	48.41	71.04	63.54
		最小値	104.0	73.0	57.0	54.0
		中央値	201.50	172.50	197.50	161.00
		最大値	348.0	326.0	377.0	342.0
	総ビリルビン μmol/L	症例数	58	58	30	30
		平均	11.23	11.91	10.60	11.63
		SD	4.85	5.79	4.41	4.34
		最小値	3.4	3.4	3.4	3.4
		中央値	10.26	11.12	10.26	11.97
		最大値	22.2	29.1	22.2	20.5
Na mmol/L	症例数	58	58	30	30	
	平均	139.88	139.88	139.83	139.30	
	SD	1.89	2.36	1.51	2.44	
	最小値	135.0	133.0	137.0	133.0	
	中央値	140.00	140.00	140.00	139.00	
	最大値	144.0	145.0	143.0	144.0	

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-30 臨床検査値 (71101 試験) (続き)

治験薬		Org 9426		ベクロニウム		
検査名		前値	後値	前値	後値	
血液生化学検査	K mmol/L	症例数	58	58	30	30
		平均	4.00	3.99	4.00	3.95
		SD	0.35	0.31	0.26	0.26
		最小値	3.3	3.4	3.6	3.5
		中央値	4.00	4.00	4.00	4.00
	最大値	5.2	4.9	4.6	4.5	
	Cl mmol/L	症例数	58	58	30	30
		平均	102.52	103.38	102.73	102.60
		SD	1.97	2.34	2.36	2.85
		最小値	97.0	98.0	98.0	97.0
中央値		103.00	103.50	103.00	103.00	
最大値	107.0	109.0	107.0	107.0		
Ca mmol/L	症例数	58	58	30	30	
	平均	2.37	2.21	2.36	2.20	
	SD	0.09	0.12	0.10	0.11	
	最小値	2.1	1.8	2.2	2.0	
	中央値	2.38	2.23	2.38	2.21	
最大値	2.5	2.5	2.6	2.4		
総コレステロール mmol/L	症例数	58	57	30	30	
	平均	5.30	4.57	5.45	4.75	
	SD	1.09	1.10	1.24	1.11	
	最小値	3.6	1.9	3.9	3.5	
	中央値	5.15	4.40	5.26	4.55	
最大値	8.8	8.0	9.8	8.7		
総蛋白 g/L	症例数	58	58	30	30	
	平均	71.59	61.02	70.73	61.80	
	SD	5.07	7.01	4.68	4.80	
	最小値	56.0	33.0	61.0	54.0	
	中央値	72.00	62.00	72.00	61.00	
最大値	81.0	74.0	81.0	72.0		
ASAT U/L	症例数	58	58	30	30	
	平均	20.93	20.78	24.17	23.30	
	SD	5.68	11.74	14.99	13.85	
	最小値	10.0	6.0	12.0	11.0	
	中央値	20.00	17.50	18.50	19.00	
最大値	37.0	74.0	82.0	67.0		
ALAT U/L	症例数	58	58	30	30	
	平均	23.59	21.55	27.37	23.47	
	SD	12.01	14.72	21.16	17.16	
	最小値	6.0	5.0	9.0	8.0	
	中央値	21.00	17.50	20.50	17.00	
最大値	56.0	76.0	86.0	64.0		
クレアチニン μmol/L	症例数	58	58	30	30	
	平均	70.87	72.40	73.67	75.73	
	SD	14.29	15.57	20.42	21.86	
	最小値	44.2	35.4	44.2	53.0	
	中央値	70.72	70.72	66.30	66.30	
最大値	106.1	106.1	123.8	123.8		



## 2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-30 臨床検査値（71101 試験）（続き）

治験薬		Org 9426		ベクロニウム		
検査名		前値	後値	前値	後値	
血液生化学検査	尿素窒素 mmol/L	症例数	58	58	30	30
		平均	4.47	3.98	4.26	3.78
		SD	0.99	1.08	1.31	1.42
		最小値	2.5	1.4	1.4	1.4
		中央値	4.64	3.93	4.28	3.57
		最大値	6.4	6.1	8.9	8.6

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-31 臨床検査値（米国の5試験）

治験薬		Org 9426		
検査名			前値	後値
血液学検査	ヘモグロビン g/L	症例数	151	148
		平均	126.99	111.24
		SD	19.49	24.13
		最小値	68.0	66.0
		中央値	130.00	109.50
		最大値	166.0	260.0
	ヘマトクリット %	症例数	151	148
		平均	38	33
		SD	6	6
		最小値	20	10
		中央値	39	33
		最大値	50	50
	赤血球数 10 <sup>12</sup> /L	症例数	151	148
		平均	4.14	3.60
		SD	0.65	0.68
		最小値	2.2	2.1
		中央値	4.20	3.60
		最大値	5.7	5.3
	白血球数 10 <sup>9</sup> /L	症例数	151	148
		平均	6.91	11.47
SD		2.54	5.35	
最小値		3.0	3.8	
中央値		6.50	10.30	
最大値		18.6	39.1	
血小板数 10 <sup>9</sup> /L	症例数	151	148	
	平均	246.89	213.02	
	SD	85.54	82.47	
	最小値	41.0	41.0	
	中央値	231.00	217.00	
	最大値	581.0	447.0	
血液生化学検査	ALP U/L	症例数	166	162
		平均	100.95	76.69
		SD	61.99	43.01
		最小値	18.0	1.0
		中央値	86.00	69.00
		最大値	545.0	414.0
	総ビリルビン μmol/L	症例数	165	162
		平均	8.33	10.40
		SD	6.99	12.02
Na mmol/L	症例数	166	163	
	平均	140.50	139.59	
	SD	3.03	3.69	
	最小値	127.0	125.0	
	中央値	141.00	140.00	
	最大値	151.0	149.0	

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-31 臨床検査値（米国の5試験）（続き）

治験薬		Org 9426		
検査名			前値	後値
血液生化学検査	K mmol/L	症例数	166	162
		平均	4.23	4.15
		SD	0.42	0.41
		最小値	3.1	3.1
		中央値	4.20	4.10
		最大値	6.1	5.3
	Cl mmol/L	症例数	166	163
		平均	103.78	105.18
		SD	3.63	4.12
		最小値	85.0	95.0
		中央値	104.00	105.00
		最大値	112.0	118.0
	Ca mmol/L	症例数	166	160
		平均	2.23	1.99
SD		0.15	0.19	
最小値		1.9	1.5	
中央値		2.23	2.03	
最大値		3.3	2.4	
総コレステロール mmol/L	症例数	162	158	
	平均	5.08	4.08	
	SD	1.27	1.35	
	最小値	2.2	1.0	
	中央値	5.01	4.20	
	最大値	11.5	8.9	
総蛋白 g/L	症例数	163	160	
	平均	62.53	52.42	
	SD	5.97	8.14	
	最小値	48.0	27.0	
	中央値	61.00	53.00	
	最大値	81.0	70.0	
ASAT U/L	症例数	166	163	
	平均	28.52	42.18	
	SD	29.18	104.17	
	最小値	8.0	6.0	
	中央値	21.00	23.00	
	最大値	302.0	1275.0	
ALAT U/L	症例数	166	163	
	平均	28.70	29.20	
	SD	27.02	36.71	
	最小値	2.0	5.0	
	中央値	21.50	20.00	
	最大値	207.0	321.0	
クレアチニン μmol/L	症例数	166	163	
	平均	149.80	114.59	
	SD	279.84	145.63	
	最小値	44.2	44.2	
	中央値	79.56	79.56	
	最大値	2068.6	998.9	

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-31 臨床検査値（米国の5試験）（続き）

治験薬		Org 9426		
検査名			前値	後値
血液生化学検査	尿素窒素 mmol/L	症例数	166	163
		平均	5.93	5.21
		SD	4.49	3.80
		最小値	1.4	1.4
		中央値	5.00	4.28
		最大値	34.3	27.5

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

すべての試験を通じた変動に関する概括：

71101, 71102 及び 71103 試験において、手術前後の臨床検査値の変動で減少傾向を示したのは、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、血小板数、ALP, Ca, 総コレステロール、総蛋白及び尿素窒素であった。増加傾向を示したものは、白血球数、総ビリルビン、ASAT, ALAT及びクレアチニンであった。変動がみられなかったのは、Na, K及びClであった（表 2.7.4-28）。

これらは Org 9426 の投与量に関係なく、ベクロニウム群及び参考資料とした試験においても同様の傾向がみられた。

付表 2～付表 4 に臨床検査値の基準値及び安全域並びにシフトテーブルを示した。安全域を超えた症例が何例かみられたが（表 2.7.4-27）、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、感染等によるものと考えられ、「臨床的に問題はない」あるいは、薬剤との関連性は「なし」又は「多分なし」と判定された。

### 2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

手術中、麻酔導入薬の投与、被験者の体位変換、手術による刺激、出血及び麻酔の深さは、心拍数及び血圧を低下又は上昇させる原因となる。

挿管用量又は初回投与量投与後の血圧及び心拍数の変動を表 2.7.4-32、表 2.7.4-33に、持続注入時の血圧及び心拍数の変動を表 2.7.4-34に示した。また、手術中の血圧及び心拍数で極端な値を示した症例数を表 2.7.4-35～表 2.7.4-37に示した。

表 2.7.4-32にみられるように、挿管用量投与後 5 分には、血圧、心拍数共に増加し、その後 30 分以内に徐々に回復した。この期間には麻酔導入薬が投与され、気管挿管が行われていることに留意する必要がある。挿管用量別、Org 9426 群とベクロニウム群の間で比較したところ、同じ傾向を示した。また、米国の 4 試験（021-009, 021-014, 021-017 及び 021-018 試験）においても同様の傾向がみられた（表 2.7.4-33）。

021-009 試験において、肝機能障害患者は、正常肝・腎機能患者と比べ投与後 30 分までは心拍数の平均値が増加したが、臨床的に問題はないとされた。またこの試験において、Org 9426 が関係するバイタルサイン及び臨床検査値の有害事象はみられなかった。

評価資料 4 試験で、手術中に収縮期血圧が 80 mmHg以下の値を示した症例がどの群においても多くみられた（表 2.7.4-35, 表 2.7.4-36）。また、他の試験においても手術中多くの被験者で血圧が変動したが、手術に伴うものと考えられた（表 2.7.4-37）。

表 2.7.4-32 挿管用量投与後の血圧，心拍数の変動（評価資料：9903，71101，71102 及び 71103 試験）

治験薬		Org 9426												ベクロニウム			
投与量		0.3 mg/kg				0.6 mg/kg				0.9 mg/kg				0.1 mg/kg			
挿管用量投与後の時間（分）		0	5	10	30	0	5	10	30	0	5	10	30	0	5	10	30
収縮期血圧 (mmHg)	症例数	19	20	20	20	98	98	98	97	94	95	95	95	30	30	30	30
	平均	104.4	116.3	107.2	100.8	104.6	116.3	97.4	103.2	105.2	116.3	99.9	109.8	105.0	117.9	100.4	97.6
	SD	18.6	23.8	21.4	14.9	19.7	23.0	14.8	17.1	19.6	22.7	15.7	21.5	18.8	26.9	26.1	22.2
	最小値	82.0	75.0	78.0	76.0	73.0	63.0	65.0	75.0	75.0	78.0	60.0	74.0	81.0	80.0	68.0	68.0
	中央値	102.0	120.0	102.0	99.0	101.0	111.5	96.5	101.0	101.0	112.0	98.0	108.0	101.5	114.0	95.0	94.5
	最大値	145.0	151.0	152.0	127.0	174.0	178.0	152.0	164.0	162.0	178.0	149.0	164.0	155.0	200.0	204.0	187.0
拡張期血圧 (mmHg)	症例数	19	20	20	20	98	98	98	97	94	95	95	95	30	30	30	30
	平均	54.3	60.5	58.5	56.7	59.0	65.6	54.0	57.8	56.8	64.3	54.3	60.0	59.2	68.1	53.0	54.5
	SD	9.8	12.8	12.6	11.6	12.9	16.5	10.8	13.7	14.7	15.8	12.1	15.5	17.0	23.4	18.1	15.9
	最小値	40.0	44.0	42.0	35.0	35.0	33.0	30.0	34.0	28.0	36.0	27.0	37.0	25.0	33.0	23.0	32.0
	中央値	52.0	59.5	54.5	59.0	55.5	64.5	52.5	56.0	55.5	61.0	53.0	57.0	59.5	67.5	48.5	48.0
	最大値	77.0	90.0	80.0	76.0	101.0	112.0	85.0	94.0	99.0	111.0	90.0	103.0	89.0	130.0	95.0	95.0
心拍数 (bpm)	症例数	19	20	20	20	98	98	98	97	94	95	95	95	30	30	30	30
	平均	68.7	77.8	72.8	66.6	68.9	81.0	73.3	70.3	66.6	76.5	72.7	70.9	66.0	75.2	65.1	65.6
	SD	14.0	17.6	12.2	11.7	14.4	17.9	13.9	15.9	13.6	14.9	13.7	14.9	10.4	15.8	12.0	13.4
	最小値	50.0	57.0	49.0	51.0	41.0	48.0	45.0	46.0	45.0	51.0	45.0	43.0	49.0	40.0	44.0	47.0
	中央値	67.0	78.5	71.0	65.0	68.0	81.0	71.5	69.0	67.0	73.0	69.0	70.0	63.0	76.5	67.0	66.5
	最大値	98.0	122.0	95.0	92.0	145.0	133.0	115.0	155.0	100.0	127.0	120.0	105.0	93.0	100.0	90.0	92.0

表 2.7.4-33 挿管用量又は初回用量投与後の血圧、心拍数の変動（米国の4試験）

（参考資料：021-009, 021-014, 021-017 及び 021-018 試験）

薬剤名		Org 9426											
投与量		0.6 mg/kg				0.9 mg/kg				1.2 mg/kg			
挿管用量又は初回用量投与後の時間（分）		0	5	10	30	0	5	10	30	0	5	10	30
収縮期血圧 (mmHg)	症例数	102	102	102	102	18	17	17	18	17	17	17	17
	平均	114.7	123.6	123.5	118.8	119.7	108.2	124.6	113.9	115.3	105.6	125.7	109.9
	SD	21.3	32.5	28.9	25.2	18.3	12.7	18.6	16.9	25.5	16.7	21.1	13.4
	最小値	79.0	73.0	69.0	77.0	83.0	87.0	92.0	86.0	80.0	80.0	89.0	94.0
	中央値	110.0	116.0	114.5	113.5	121.5	112.0	125.0	116.0	112.0	103.0	120.0	107.0
	最大値	186.0	245.0	214.0	197.0	147.0	126.0	154.0	141.0	164.0	132.0	164.0	146.0
拡張期血圧 (mmHg)	症例数	102	102	102	102	18	17	17	18	17	17	17	17
	平均	59.3	66.4	66.2	65.6	64.6	59.6	69.9	65.2	59.1	56.1	67.9	60.9
	SD	12.9	21.1	16.6	14.0	9.0	8.4	13.0	10.2	13.9	10.6	11.2	8.1
	最小値	23.0	29.0	30.0	28.0	51.0	41.0	47.0	51.0	40.0	40.0	51.0	42.0
	中央値	59.0	61.0	63.5	64.0	62.5	63.0	69.0	62.0	57.0	55.0	68.0	62.0
	最大値	108.0	140.0	122.0	104.0	81.0	71.0	97.0	83.0	88.0	79.0	99.0	72.0
心拍数 (bpm)	症例数	102	102	102	102	18	18	18	18	17	17	17	17
	平均	68.7	77.3	76.2	69.0	67.5	72.2	77.9	67.4	67.2	65.8	74.4	66.1
	SD	13.8	18.4	18.0	17.9	11.9	12.2	13.2	11.3	11.5	10.0	12.3	13.7
	最小値	40.0	43.0	42.0	41.0	51.0	49.0	54.0	48.0	52.0	48.0	47.0	46.0
	中央値	69.0	77.5	75.0	63.0	65.5	73.0	79.5	67.5	68.0	65.0	75.0	63.0
	最大値	100.0	120.0	133.0	127.0	90.0	93.0	104.0	86.0	88.0	84.0	93.0	104.0

表 2.7.4-34 持続注入時の血圧、心拍数の変動（参考資料：021-020 試験）

薬剤名		Org 9426													
挿管用量		0.45mg/kg													
持続注入開始後の時間（分）		麻酔 導入前	持続注入 開始時	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
収縮期血圧 (mmHg)	症例数	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	30	30
	平均	116.5	104.9	101.6	104.9	114.0	111.0	114.5	116.9	119.7	118.6	121.2	121.1	121.8	120.8
	SD	17.0	18.0	15.8	17.7	23.2	22.6	18.2	18.5	17.8	19.2	19.8	18.5	18.7	17.2
	最小値	76.0	77.0	74.0	73.0	79.0	78.0	82.0	91.0	87.0	87.0	87.0	86.0	85.0	89.0
	中央値	118.0	100.0	97.0	100.0	111.0	107.0	112.0	116.0	117.0	114.0	119.0	123.0	121.5	118.0
	最大値	143.0	149.0	139.0	158.0	173.0	171.0	149.0	160.0	159.0	168.0	161.0	177.0	162.0	162.0
拡張期血圧 (mmHg)	症例数	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	30	30
	平均	68.2	64.3	62.0	65.1	71.9	69.1	71.9	73.7	75.5	75.0	76.1	77.1	77.6	75.1
	SD	12.7	11.8	12.0	11.9	13.4	14.5	12.6	13.7	11.9	12.5	12.4	11.3	12.3	12.9
	最小値	46.0	44.0	45.0	46.0	46.0	47.0	54.0	49.0	53.0	49.0	51.0	57.0	49.0	43.0
	中央値	68.0	60.0	60.0	65.0	73.0	67.0	69.0	74.0	76.0	76.0	76.0	77.0	77.0	77.0
	最大値	92.0	92.0	86.0	98.0	99.0	109.0	99.0	113.0	99.0	102.0	98.0	112.0	98.0	97.0
心拍数 (bpm)	症例数	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	30	30
	平均	70.6	70.5	65.5	65.1	65.3	65.2	66.7	67.5	67.2	69.6	70.5	71.6	72.9	71.6
	SD	10.6	13.6	11.0	10.1	9.9	10.4	12.4	12.6	13.3	13.9	14.4	14.8	15.1	13.5
	最小値	56.0	45.0	44.0	46.0	46.0	49.0	46.0	50.0	49.0	49.0	48.0	50.0	47.0	47.0
	中央値	67.0	69.0	62.0	62.0	63.0	65.0	65.0	67.0	63.0	67.0	69.0	69.0	70.5	70.5
	最大値	91.0	117.0	105.0	90.0	89.0	87.0	102.0	105.0	109.0	104.0	109.0	110.0	109.0	108.0



## 2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4-35 手術中のバイタルサインで極端な値を示した症例数及びその割合 (%)  
(71101, 71102 及び 71103 試験)

治験薬	Org 9426						ベクロニウム	
	0.6			0.9			0.1	
挿管用量 (mg/kg)								
総投与量 (mg/kg)	<1.5	≥1.5	小計	<1.5	≥1.5	小計	<0.25	小計
症例数 (%)	55 (100)	16 (100)	71 (100)	53 (100)	11 (100)	64 (100)	30 (100)	30 (100)
収縮期血圧 > 170 mmHg	7 (12.7)	3 (18.8)	10 (14.1)	9 (17.0)	1 (9.1)	10 (15.6)	8 (26.7)	8 (26.7)
収縮期血圧 < 80 mmHg	28 (50.9)	6 (37.5)	34 (47.9)	17 (32.1)	10 (83.3)	27 (42.2)	13 (43.3)	13 (43.3)
拡張期血圧 > 100 mmHg	8 (14.5)	4 (25.0)	12 (16.9)	12 (22.6)	1 (9.1)	13 (20.3)	9 (30.0)	9 (30.0)
心拍数 > 120 bpm	1 (1.8)	0	1 (1.4)	1 (1.9)	1 (9.1)	2 (3.1)	3 (10.0)	3 (10.0)
心拍数 < 40 bpm	1 (1.8)	1 (6.3)	2 (2.8)	1 (1.9)	0	1 (1.6)	1 (3.3)	1 (3.3)
その他の心血管系事象	1 (1.8)	0	1 (1.4)	2 (3.8)	1 (9.1)	3 (4.7)	3 (10.0)	3 (10.0)

表 2.7.4-36 手術中のバイタルサインで極端な値を示した症例数及びその割合 (%) (9903 試験)

治験薬	Org 9426		
	0.3	0.6	0.9
総投与量 (mg/kg)			
症例数 (%)	20 (100)	27 (100)	31 (100)
収縮期血圧 ≥ 170 mmHg	6 (30.0)	12 (44.4)	12 (38.7)
収縮期血圧 < 80 mmHg	9 (45.0)	11 (40.7)	5 (16.1)
拡張期血圧 ≥ 100 mmHg	3 (15.0)	3 (11.1)	8 (25.8)
心拍数 ≥ 120 bpm	1 (5.0)	4 (14.8)	7 (22.6)
心拍数 < 40 bpm	0	0	1 (3.2)
その他の心血管系事象	0	0	0

表 2.7.4-37 手術中のバイタルサインで極端な値を示した症例数及びその割合 (%)  
(参考資料 : 021-009, 021-014, 021-017, 021-018, 021-020 試験)

治験薬	Org 9426			
	0.45	0.6	0.9	1.2
挿管用量 (mg/kg)				
症例数 (%)	31 (100)	102 (100)	18 (100)	17 (100)
収縮期血圧 > 170 mmHg	6 (19.4)	35 (34.3)	3 (16.7)	5 (29.4)
収縮期血圧 < 80 mmHg	5 (16.1)	18 (17.6)	1 (5.6)	0
拡張期血圧 > 100 mmHg	7 (22.6)	18 (17.6)	0	0
心拍数 > 120 bpm	1 (3.2)	10 (9.8)	0	0
心拍数 < 40 bpm	0	3 (2.9)	0	0