

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ	1
2.7.6.1 ベクロニウムを対照としたOrg 9426 の検証的試験（第Ⅲ相） [71101 試験；5.3.5.1.1]	1
2.7.6.2 バランス麻酔下の成人手術患者におけるOrg 9426 の薬物動態，薬力学及び安全性試験 [9903 試験；5.3.5.2.1]	51
2.7.6.3 Org 9426 のボラス投与時における麻酔薬との相互作用検討試験（第Ⅲ相） [71102 試験；5.3.5.2.2]	81
2.7.6.4 Org 9426 持続注入時における麻酔薬との相互作用検討試験（第Ⅲ相） [71103 試験；5.3.5.2.3]	116
2.7.6.5 [参考資料] イソフルラン麻酔下の腎不全患者及び肝機能障害患者におけるOrg 9426 の 薬物動態，薬力学，安全性の検討 [021-009 試験；5.3.5.2.4]	152
2.7.6.6 [参考資料] バランス麻酔下の非高齢者及び高齢者におけるOrg 9426 の薬物動態，薬力 学，安全性の検討 [021-014 試験；5.3.5.2.5]	169
2.7.6.7 [参考資料] スフェンタニル麻酔下成人患者における持続注入試験 [021-017 試験；5.3.5.2.6]	182
2.7.6.8 [参考資料] ヒスタミン遊離作用検討試験 [021-018 試験；5.3.5.2.7]	193
2.7.6.9 [参考試験] 各種麻酔下患者における持続注入試験 [021-020 試験；5.3.5.2.7]	203
2.7.6.10 [参考資料] ED ₉₀ 及び 3×ED ₉₀ のOrg 9426 投与による筋弛緩作用，安全性及びヒスタ ミン遊離 [CT 05.4.203 試験；5.3.5.2.9]	215
2.7.6.11 [参考資料] バランス麻酔下の肥満患者における臭化ロクロニウムの挿管用量及び維持 用量の薬力学並びに安全性の検討 [021-021 試験；5.3.5.2.10]	223
2.7.6.12 [参考資料] 手術患者を対象としたOrg 9426 の持続点滴注入の検討 [9601 試験；5.3.5.2.11]	230
2.7.6.13 [参考資料] 前期第Ⅱ相試験（筋弛緩作用及び安全性の検討） [CV-9141 試験；5.3.5.2.12]	238
2.7.6.14 [参考資料] 前期第Ⅱ相追加試験（各種筋弛緩剤のモニター上の特徴） [CV-9241 試験；5.3.5.2.13]	245
2.7.6.15 [参考資料] 後期第Ⅱ相試験（各科領域手術患者に対する至適用量の検討） [CV-9242 試験；5.3.5.2.14]	248
2.7.6.16 参考文献一覧	254

略語一覧

略語	日本語	英語
AE	有害事象	Adverse Event
ALAT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	Alanine aminotransferase
ALP	アルカリフォスファターゼ	Alkaline phosphatase
ASAT	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	Aspartate aminotransferase
ASR	無作為化された全被験者	All-Subjects-Randomized
ASA	アメリカ麻酔学会	American Society of Anesthesiologists
AST	治験を受けた全被験者	All-Subjects-Treated
AUC	血中濃度-時間曲線下面積	Area Under Curve
bpm	1分間あたりの心拍数	beat per minute
CL	血漿クリアランス	Clearance
CL _{app}	見かけのクリアランス	—
CPK	クレアチンホスホキナーゼ	Creatine phosphokinase
CRF	症例報告書	Case Report Form
CSAVSV	臨床的に意味のあるバイタルサイン異常値	Clinically Significant Abnormal Vital Sign Value
ED ₅₀	50%有効用量	50% effective dose
ED ₉₀	90%有効用量	90% effective dose
ED ₉₅	95%有効用量	95% effective dose
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準	Good Clinical Practice
ITT	—	Intent-to-Treat
LDH	乳酸脱水素酵素	Lactate dehydrogenase
MAC	最小肺胞濃度	Minimum Alveolar Concentration
MALV	顕著な臨床検査異常値	Markedly Abnormal Laboratory Values
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	平均赤血球容積	Mean Corpuscular Volume
MedDRA	医薬規制用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRT	平均滞留時間	Man Residence Time
NYHA	ニューヨーク心臓協会	New York Heart Association
P	有意確率	Significance probability value
pCO ₂	二酸化炭素分圧	—
PP	治験実施計画書に適合した解析対象集団	Per Protocol
SAE	重篤な有害事象	Serious Adverse Event
SICU	手術集中治療室	Surgical Intensive Care Unit
T (T ₁ ~T ₄)	筋収縮高 (四連反応の1~4番目をT ₁ ~T ₄)	Twitch height
t _{1/2} α	分布半減期	Rapid distribution half-life
t _{1/2} β	分布半減期	Slow distribution half-life
t _{1/2} γ	消失半減期	Terminal elimination half-life
T ₉₀	単収縮高の90%遮断	—
Tc	単収縮高のコントロール値	—
Tm	最大神経筋遮断時のTwitch height	—
TOF	四連反応	Train-of-Four
TOFR	TOF比 (四連反応のT ₄ /T ₁ 比)	TOF ratio
V ₁	中央コンパートメント容積	Volume of the central compartment
V _{ss}	定常状態における分布容積	Volume of distribution at steady state

略語	日本語	英語
WHO	世界保健機構	World Health Organization
WHOART	WHO の国際医薬品 モニタリング制度で使用する副作用用語集	WHO Adverse Reaction Terminology

用語の定義・説明

ASA 分類： 米国麻酔医学会によって定められた手術患者の術前状態の分類

(麻酔医必携メモ 改訂第2版：南江堂(1995年)から引用)

Class 1；一般状態は良好で、手術部位のみの障害を有する症例 (鼠径ヘルニア，子宮筋腫)

Class 2；軽度の全身疾患を有する症例 (軽症糖尿病，高血圧，慢性気管支炎，高齢者，新生児，肥満，浮腫，軽度の虚血性心疾患，伝導障害)

Class 3；重度の全身疾患があり，日常活動が制限されている症例 (重症糖尿病，中～重度肺機能障害，狭心症又は心筋虚血の病歴のあるもの，弁膜疾患を含む中等度心疾患，NYHA3度に相当)

Class 4；生命の危険を伴うほどの重篤な全身疾患があり，日常活動が不可能な症例 (重症心疾患，心筋症，肺・肝・腎・内分泌疾患の進行したもの)

Class 5；瀕死の状態で，手術の可否に関わらず生命の維持が困難な症例 (致命的な頭部外傷，胸腹部大動脈瘤破裂，重症肺塞栓，広範囲腸管膜血管閉塞等に伴うショック状態)

90%遮断時間 (秒)

筋弛緩剤投与完了から T_1 の 90%遮断までの時間

90%遮断症例率 (%)

筋弛緩剤の投与を受けた被験者の内，最大遮断率が 90%以上に達した被験者の割合

T_1

TOF 刺激の最初の反応の高さ

TOF watch SX

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

TOF 刺激

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

TOF 比

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

回復時間 (分)

T_1 がコントロールの 25%から 75%に回復するまでの時間

最大遮断率 (%)

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

最大遮断率 (%) = $100 - T_m$ (%)

作用持続時間 (分)

筋弛緩剤投与完了から T_1 がコントロールの 25%に回復するまでの時間

作用発現時間 (秒)

筋弛緩剤投与完了から T_1 の最大遮断 (T_m) が得られるまでの時間

自然回復時間（分）

拮抗薬を投与されなかった被験者における回復時間.

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

単位時間当たりの持続注入量.

挿管完了時間（秒）

筋弛緩剤投与完了から挿管完了までの時間

挿管スコア

挿管状態を次のように定義する.

優秀（Excellent）	下顎の弛緩，声帯の乖離及び不動，横隔膜運動なし
良好（Good）	下顎の弛緩，声帯の乖離及び不動，横隔膜運動あり
不良（Poor）	下顎の弛緩，声帯の運動あり，体動あり（バックキング）
不可（Inadequate）	下顎の弛緩なし，声帯の閉鎖

単収縮刺激

0.1 Hz の矩形波による電気刺激

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

治験実施計画書の識別コード	試験の種類	試験の目的	試験デザイン	維持麻酔法, 試験薬, 比較対照薬, 投与量		登録/投与/有効性 評価患者数	ASA 分類 Class	試験の進行状況 報告書の種類	資料の添付場所
				挿管用量	維持用量				
71101	評価資料 (国内試験)	ベクロニウムとの有効性, 安全性の比較, 挿管用量の決定	無作為化/ 非盲検/ 多施設 臨床試験	セボフルラン麻酔		10 / 10 / 10 10 / 10 / 10 10 / 10 / 10 10 / 9 / 9 10 / 10 / 10 10 / 9 / 9 30 / 30 / 30	1~3	完了 完全な報告書	8 巻 5.3.5.1.1
				挿管用量	維持用量				
				Org 9426 0.6 mg/kg	Org 9426 0.1 mg/kg				
					Org 9426 0.15 mg/kg				
				Org 9426 0.9 mg/kg	Org 9426 0.2 mg/kg				
					Org 9426 0.1 mg/kg				
Org 9426 0.15 mg/kg									
Org 9426 0.2 mg/kg									
ベクロニウム 0.1 mg/kg	ベクロニウム 0.025 mg/kg								
9903	評価資料 (国内試験)	挿管用量の用量設定	無作為化/ 非盲検/ 多施設 臨床試験	バランス麻酔		20 / 20 / 20 29 / 27 / 27 31 / 31 / 31	1~3	完了 完全な報告書	9 巻 5.3.5.2.1
				挿管用量	Org 9426 0.3 mg/kg				
					Org 9426 0.6 mg/kg				
Org 9426 0.9 mg/kg									
71102	評価資料 (国内試験)	ボース投与での作用持続時 間に対する麻酔法の影響	無作為化/ 非盲検/ 多施設 臨床試験	維持用量は Org 9426 の 0.15 mg/kg		12 / 12 / 12 10 / 9 / 9 9 / 9 / 9 9 / 9 / 9	1~3	完了 完全な報告書	9 巻 5.3.5.2.2
				麻酔法	挿管用量				
				セボフルラン麻酔	Org 9426 0.6 mg/kg				
					Org 9426 0.9 mg/kg				
プロポフォール麻酔	Org 9426 0.6 mg/kg								
	Org 9426 0.9 mg/kg								
71103	評価資料 (国内試験)	持続注入時の注入速度に 対する麻酔法の影響	無作為化/ 非盲検/ 多施設 臨床試験	筋弛緩維持は Org 9426 の持続投与		9 / 9 / 9 11 / 10 / 10 11 / 11 / 11 9 / 8 / 8	1~3	完了 完全な報告書	10 巻 5.3.5.2.3
				麻酔法	挿管用量				
				セボフルラン麻酔	Org 9426 0.6 mg/kg				
					Org 9426 0.9 mg/kg				
プロポフォール麻酔	Org 9426 0.6 mg/kg								
	Org 9426 0.9 mg/kg								

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（続き）

治験実施計画書の識別コード	試験の種類	試験の目的	試験デザイン	維持麻酔法，試験薬，比較対照薬，投与量		登録／投与／有効性 評価患者数	ASA 分類 Class	試験の進行状況 報告書の種類	資料の添付場所
				挿管用量	対象患者				
021-009	参考資料 (海外試験)	腎不全，肝機能障害患者における有効性及び安全性の検討	非盲検/ 多施設 臨床試験	イソフルラン麻酔		10 / 10 / 10 11 / 11 / 10 11 / 11 / 9	1～3	完了 完全な報告書	10 巻 5.3.5.2.4
				挿管用量	対象患者				
				Org 9426 0.6 mg/kg	肝及び腎機能が正常な患者				
					腎不全患者 肝機能障害患者				
021-014	参考資料 (海外試験)	高齢者における有効性及び安全性の検討	非盲検 臨床試験	バランス麻酔		22 / 22 / 20 20 / 20 / 20	1～3	完了 完全な報告書	10 巻 5.3.5.2.5
				挿管用量	対象患者				
				Org 9426 0.6 mg/kg	非高齢者				
					高齢者				
021-017	参考資料 (海外試験)	持続注入時の注入速度，安全性及び薬物動態の検討	非盲検 臨床試験	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 Org 9426 を 0.6 mg/kg 投与		12 / 11 / 11	2～4	完了 完全な報告書	11 巻 5.3.5.2.6
021-018	参考資料 (海外試験)	有効性，安全性及びヒスタミン遊離についての検討	無作為化/ 非盲検 臨床試験	バランス麻酔		17 / 17 / 15 22 / 18 / 15 17 / 17 / 15	1～3	完了 完全な報告書	11 巻 5.3.5.2.7
				挿管用量	維持用量				
				Org 9426 0.6 mg/kg	Org 9426 0.15 mg/kg				
				Org 9426 0.9 mg/kg					
Org 9426 1.2 mg/kg									
021-020	参考資料 (海外試験)	各種麻酔下における持続注入速度，有効性，安全性及び薬物動態の検討	無作為化/ 非盲検 臨床試験	挿管用量	麻酔法	11 / 11 / 10 10 / 10 / 9 10 / 10 / 10	1～3	完了 完全な報告書	11 巻 5.3.5.2.8
				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				
CT 05.4.203	参考資料 (海外試験)	血中ヒスタミン濃度及びヒスタミン関連症状の発現の検討	非盲検 臨床試験	バランス麻酔		18 / 18 / 16 18 / 18 / 18	1～3	完了 完全な報告書	11 巻 5.3.5.2.9
				挿管用量	維持用量				
				Org 9426 0.3 mg/kg	Org 9426 0.15 mg/kg				
				Org 9426 0.9 mg/kg					
021-021	参考資料 (海外試験)	肥満患者における有効性及び安全性の検討	無作為化/ 非盲検 臨床試験	バランス麻酔		14 / 13 / 12 14 / 13 / 12 12 / 12 / 11	1～3	完了 完全な報告書	11 巻 5.3.5.2.10
				挿管用量	対象患者				
				Org 9426 0.6 mg/kg	正常体重患者				
					肥満-ABW 群				
肥満-IBW 群									

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（続き）

治験実施計画書の識別コード	試験の種類	試験の目的	試験デザイン	維持麻酔法, 試験薬, 比較対照薬, 投与量	登録/投与/有効性 評価患者数	ASA 分類 Class	試験の進行状況 報告書の種類	資料の添付場所	
9601	参考資料 (国内試験)	持続注入時の有効性及び 安全性の検討	非盲検/ 多施設 臨床試験	イソフルラン麻酔 挿管用量 : Org 9426 0.6 mg/kg 筋弛緩の維持 : Org 9426 の持続注入	38 / 38 / 28	1~2	完了 完全な報告書	11 巻 5.3.5.2.11	
CV-9141	参考資料 (国内試験)	安全性の検討及び薬物動態と 筋弛緩作用の関連の検討	非盲検/ 多施設 臨床試験	イソフルラン麻酔		1~2	完了 完全な報告書	11 巻 5.3.5.2.12	
				ステップ 1	Org 9426 0.05 mg/kg の累積投与				19 / 19 / 10
					ヘクロニウム 0.01 mg/kg の累積投与				10 / 10 / 0
				ステップ 2	Org 9426 0.3, 0.6 及び 0.9 mg/kg				76 / 76 / 28
					ヘクロニウム 0.15 mg/kg				22 / 22 / 0
	ステップ 3	Org 9426 0.6 mg/kg	10 / 10 / 0						
	ステップ 4	Org 9426 0.3, 0.6 及び 0.9 mg/kg	51 / 51 / 20						
				ヘクロニウム 0.15 mg/kg	14 / 14 / 0				
CV-9241	参考資料 (国内試験)	Org 9426 とピペクロニウム, パンクロニウム, ベクロニウムの比較	非盲検 臨床試験	イソフルラン麻酔,		1~2	完了 完全な報告書	11 巻 5.3.5.2.13	
				累積投与	ビペクロニウム 0.015mg/kg				6 / 6 / 4
					パンクロニウム 0.02mg/kg				11 / 11 / 7
					Org 9426 0.104mg/kg				7 / 7 / 7
	ヘクロニウム 0.012mg/kg	9 / 9 / 9							
CV-9242	参考資料 (国内試験)	Org 9426 の至適用量の決定	非盲検/ 多施設 臨床試験	イソフルラン麻酔		1~2	完了 完全な報告書	11 巻 5.3.5.2.14	
				挿管用量	Org 9426 0.3 mg/kg				32 / 32 / 27
					Org 9426 0.6 mg/kg				33 / 33 / 27
					Org 9426 0.9 mg/kg				27 / 27 / 24
	ヘクロニウム 0.15 mg/kg	27 / 27 / 0							

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 ベクロニウムを対照とした Org 9426 の検証的試験 (第Ⅲ相) [71101 試験 ; 5.3.5.1.1]

2.7.6.1.1 試験方法の概略

項 目	内 容
治験依頼者名	日本オルガノン株式会社
申請資料中の該当箇所分冊番号	8 巻
開発のフェーズ	第Ⅲ相試験
目 的	セボフルラン麻酔下で一般的な手術を受ける 20 歳以上 65 歳未満の患者において、Org 9426 0.6 又は 0.9 mg/kg あるいはベクロニウム 0.1 mg/kg を挿管用量として投与したときの有効性及び安全性を比較検討する。また、筋弛緩の維持のために Org 9426 0.1, 0.15 又は 0.2 mg/kg あるいはベクロニウム 0.025 mg/kg を追加ボース投与したときの有効性及び安全性も調べる。
試 験 の 種 類	無作為化/非盲検/多施設臨床試験
対 象 患 者	<p>1) 選択基準：</p> <p>(1) 20 歳以上 65 歳未満の患者</p> <p>(2) 術前の全身状態が ASA 分類 Class 1, 2 又は 3 の患者</p> <p>(3) 妊娠している可能性がない患者</p> <p>(4) セボフルラン麻酔下で、所要時間 1.5～3 時間程度の手術を受ける予定の患者</p> <p>(5) 治験責任医師又は治験分担医師が、血清中電解質 (Na⁺, K⁺, Cl⁻)、クレアチニン、血中尿素窒素、総ビリルビン、ALP、ASAT 及び ALAT の臨床検査値について総合的に問題がないと判断した患者</p> <p>(6) 治験の内容を本人に説明し、事前に本人から文書による同意が得られている患者</p> <p>2) 除外基準：</p> <p>(1) 合併症あるいは既往歴に腎機能不全のある患者</p> <p>(2) 血清中クレアチニンが 1.6 mg/dL 以上の患者</p> <p>(3) 合併症あるいは既往歴に重篤な肝障害のある患者</p> <p>(4) 重大な代謝障害又は神経筋障害がある患者</p> <p>(5) 呼吸困難、気道狭窄又は気管支喘息を有する患者</p> <p>(6) パンクロニウム、ベクロニウム又は臭素に対し過敏症の既往のある患者</p> <p>(7) アトピー性疾患を有する患者</p> <p>(8) 全身性のアレルギー症状を呈したことがある患者</p> <p>(9) 1 か月以上、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬を服用している患者</p> <p>(10) 手術当日に神経筋弛緩剤の作用に影響を与えると思われるカルシウム拮抗剤、抗癌薬、アミノグリコシド系又はポリペプチド系の抗生物質、又はメトロニダゾールの投与が必要な患者</p> <p>(11) 低体温麻酔下の患者</p> <p>(12) 過去 6 か月以内に別の治験に参加した、又はしている患者</p> <p>(13) その他、治験責任医師あるいは治験分担医師が不相当であると判断した患者</p>
試 験 薬 剤	Org 9426 50 mg/5 mL/バイアル
対 照 薬	ベクロニウム 10 mg/バイアル
試 験 方 法	<p>1) 麻酔前投薬</p> <p>必要に応じ、硫酸アトロピン、塩酸ヒドロキシジン、ジアゼパム、ミダゾラム、塩酸ラニジン等の筋弛緩に影響しない薬剤の通常量を投与する。</p> <p>2) 麻酔導入</p> <p>パルスオキシメーターと呼気中二酸化炭素分圧モニターを装着し、100%酸素吸入下でプロポフォール静脈内投与により、麻酔導入を行う。必要に応じて、更にプロポフォール、クエン酸フェンタニル、ドロペリドールを適宜投与する。必要であれば、筋弛緩剤投与前まで亜酸化窒素を 70%以下の濃度で加えてもよい。</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.1 試験方法の概略 (続き)

項 目	内 容																										
試 験 方 法	<p>3) 筋弛緩剤の投与 TOF ウォッチ[®]SX を用い、初期設定完了後、TOF 刺激 (2 Hz, 15 秒間隔) を与え、速やかに Org 9426 0.6, 0.9 mg/kg あるいはベクロニウム 0.1 mg/kg のいずれかを、点滴チューブの静脈に出来るだけ近い部分から静脈に注入する (目安として 10 秒以内に投与する)。</p> <p>4) 気管挿管 T₁ の最大抑制 (最大遮断効果) が得られたと思われる時点で、気管挿管を開始する。割付けられた投与量で挿管が出来ない場合は、Org 9426 群は Org 9426 を、ベクロニウム群はベクロニウムをそれぞれ補充投与する。</p> <p>5) 麻酔維持 適切な深さの麻酔を維持する為に、亜酸化窒素と酸素 (原則として 2 : 1) にセボフルランを 0.5~2% の濃度で投与を開始し、麻酔深度を調節する。少なくとも、1 回目の追加ボラス投与時の作用持続時間の測定が完了するまでは原則として呼気中セボフルラン濃度を 2% に調節する。以降は患者の状態により適宜麻酔深度を調節する。必要であれば、クエン酸フェンタニル、ドロペリドールを適宜投与する。</p> <p>6) 筋弛緩の維持 筋弛緩の維持には T₁ の収縮高が 25% に戻った時点 (75% 遮断) で、Org 9426 群は 0.1, 0.15 又は 0.2 mg/kg のいずれかを、ベクロニウム群は 0.025 mg/kg をボラスで投与する。その際、25±3% を許容範囲とする。 2 回目以降は、原則として 1 回目の用量を反復投与する。必要であれば、Org 9426 群では 0.1~0.2 mg/kg の範囲で、ベクロニウム群は 0.02~0.04 mg/kg の範囲で用量を調節することができる。</p> <p>7) 筋弛緩剤の拮抗剤投与 可能な限り、患者は Org 9426 又はベクロニウムによる神経筋弛緩から、TOFR が 0.8 となるまで自然回復させる。患者を手術室から搬出しなければならない時点で TOFR が 0.8 未満の場合、残存する神経筋弛緩作用は、ネオスチグミン及び硫酸アトロピンを静脈内投与することによって拮抗させる (TOFR が 0.8 以上でも拮抗剤が必要と思われる場合は使用しても良い)。この処置は、必要であれば反復して行う (参考: 海外での Org 9426 を用いた臨床試験では、ネオスチグミン 2.5~5.0 mg, 硫酸アトロピン 0.01~0.015 mg/kg が使用された)。</p> <p>8) 皮膚の縫合が完了し、自然回復中に TOFR が 0.8 以上になったとき、あるいは拮抗剤投与後筋弛緩状態の回復が確認された後に、神経刺激を中止する。</p>																										
目 標 症 例	<table border="1" data-bbox="434 1328 1390 1637"> <thead> <tr> <th></th> <th>挿管用量</th> <th>維持用量</th> <th>目標症例数</th> <th>総数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">Org 9426</td> <td rowspan="3">0.6 mg/kg</td> <td>0.1 mg/kg</td> <td>10 例</td> <td rowspan="6">90 例</td> </tr> <tr> <td>0.15 mg/kg</td> <td>10 例</td> </tr> <tr> <td>0.2 mg/kg</td> <td>10 例</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">0.9 mg/kg</td> <td>0.1 mg/kg</td> <td>10 例</td> </tr> <tr> <td>0.15 mg/kg</td> <td>10 例</td> </tr> <tr> <td>0.2 mg/kg</td> <td>10 例</td> </tr> <tr> <td>ベクロニウム</td> <td>0.1 mg/kg</td> <td>0.025 mg/kg</td> <td>30 例</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		挿管用量	維持用量	目標症例数	総数	Org 9426	0.6 mg/kg	0.1 mg/kg	10 例	90 例	0.15 mg/kg	10 例	0.2 mg/kg	10 例	0.9 mg/kg	0.1 mg/kg	10 例	0.15 mg/kg	10 例	0.2 mg/kg	10 例	ベクロニウム	0.1 mg/kg	0.025 mg/kg	30 例	
	挿管用量	維持用量	目標症例数	総数																							
Org 9426	0.6 mg/kg	0.1 mg/kg	10 例	90 例																							
		0.15 mg/kg	10 例																								
		0.2 mg/kg	10 例																								
	0.9 mg/kg	0.1 mg/kg	10 例																								
		0.15 mg/kg	10 例																								
		0.2 mg/kg	10 例																								
ベクロニウム	0.1 mg/kg	0.025 mg/kg	30 例																								

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.1 試験方法の概略 (続き)

項 目	内 容																										
症例数の設定根拠	<p>米国オルガノンで実施された比較試験の結果では, Org 9426 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg 及び臭化ベクロニウム 0.1 mg/kg 投与時の作用発現時間は, Org 9426 0.6 mg/kg で 89±33 秒(平均±SD), 0.9 mg/kg で 74±25 秒及び臭化ベクロニウム 0.1 mg/kg で 150±37 秒であった. この結果をもとに, 有意水準(α) 5% (両側), 検出力 (1-β) を 80% としたときの t-検定における必要症例数を算出した結果, 1 治療群あたり 4-5 症例であった.</p> <p>一方, 国内で実施された第Ⅱ相試験では, Org 9426 投与での作用発現時間は 0.6 mg/kg 投与群で 140±82 秒, 0.9 mg/kg 投与群で 129±79 秒と海外データと比較してバラツキが大きい結果が得られている.</p> <p>今回計画している試験は第Ⅱ相試験と同じ日本人を対象とした多施設共同試験であり, 海外データに比べてバラツキが大きくなる可能性があると思われる. そこで, 試験の目的である両群間の作用発現時間をより確実に検証するために, より大きなバラツキ (第Ⅱ相試験における共通標準偏差 80 秒) を想定して必要症例数の再計算を行った. その結果, 1 治療群あたり 19-28 症例であり, 第Ⅱ相試験の結果より中止・脱落による評価不能例を 7% と想定し, 1 治療群あたり 30 症例と設定した.</p>																										
実施症例数 (無作為化数 / 投与数)	<table border="1" data-bbox="435 757 1393 1104"> <thead> <tr> <th></th> <th>挿管用量</th> <th>維持用量</th> <th>実施症例数 (無作為化数/投与数)</th> <th>総数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">Org 9426</td> <td rowspan="3">0.6 mg/kg</td> <td>0.1 mg/kg</td> <td>10 例/10 例</td> <td rowspan="6">90 例/88 例</td> </tr> <tr> <td>0.15 mg/kg</td> <td>10 例/10 例</td> </tr> <tr> <td>0.2 mg/kg</td> <td>10 例/10 例</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">0.9 mg/kg</td> <td>0.1 mg/kg</td> <td>10 例/ 9 例</td> </tr> <tr> <td>0.15 mg/kg</td> <td>10 例/10 例</td> </tr> <tr> <td>0.2 mg/kg</td> <td>10 例/ 9 例</td> </tr> <tr> <td>ベクロニウム</td> <td>0.1 mg/kg</td> <td>0.025 mg/kg</td> <td>30 例/30 例</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		挿管用量	維持用量	実施症例数 (無作為化数/投与数)	総数	Org 9426	0.6 mg/kg	0.1 mg/kg	10 例/10 例	90 例/88 例	0.15 mg/kg	10 例/10 例	0.2 mg/kg	10 例/10 例	0.9 mg/kg	0.1 mg/kg	10 例/ 9 例	0.15 mg/kg	10 例/10 例	0.2 mg/kg	10 例/ 9 例	ベクロニウム	0.1 mg/kg	0.025 mg/kg	30 例/30 例	
	挿管用量	維持用量	実施症例数 (無作為化数/投与数)	総数																							
Org 9426	0.6 mg/kg	0.1 mg/kg	10 例/10 例	90 例/88 例																							
		0.15 mg/kg	10 例/10 例																								
		0.2 mg/kg	10 例/10 例																								
	0.9 mg/kg	0.1 mg/kg	10 例/ 9 例																								
		0.15 mg/kg	10 例/10 例																								
		0.2 mg/kg	10 例/ 9 例																								
ベクロニウム	0.1 mg/kg	0.025 mg/kg	30 例/30 例																								
評 価 方 法 (項 目)	<p>1) 有効性 15 秒間隔の TOF 刺激 (2 Hz, パルス幅 0.2 msec) による筋収縮 (加速度トランスデューサー) 反応により筋弛緩状態を評価した.</p> <p>(1) 主要有効性変数; 作用発現時間</p> <p>(2) 副次有効性変数; 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, 回復時間</p> <p>(3) 他の有効性変数; 維持用量, 拮抗剤投与の有無</p> <p>2) 安全性 有害事象, 臨床検査パラメータ (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査), 一般臨床所見, 手術前と手術後のバイタルサイン (血圧, 心拍数, 体温), 麻酔導入前から最終ボース投与後 2 分までの心血管系機能測定 (心拍数, 血圧), 手術中の事象</p>																										

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.1 試験方法の概略 (続き)

項 目	内 容										
統計解析方法	<p>有効性</p> <p>すべての有効性解析は Intent-To-Treat (ITT) グループ及び治験実施計画書に適合した解析対象 (PP) グループについて行った。ITT グループを主要解析集団とした。有効性変数は、治療群毎に集計した。</p> <p>主要有効性変数である作用発現時間について、Org 9426 0.9 mg/kg 群対ベクロニウム 0.1 mg/kg 群及び Org 9426 0.6 mg/kg 群対ベクロニウム 0.1 mg/kg 群の比較を t-検定により逐次的に行った。</p> <p>副次有効性変数である 90%遮断時間、最大遮断率、挿管完了時間、作用持続時間及び回復時間について、主要有効性変数と同様に解析を行った。</p> <p>挿管スコアは、Org 9426 群とベクロニウム群間で Wilcoxon 検定により比較した。Org 9426 の 90%遮断症例率は、90%以上か否かについて検討した。Org 9426 維持用量投与後における作用持続時間の用量反応性について直線回帰分析を行った。</p> <p>すべての検定は、両側有意水準 5% で実行した。</p> <p>安全性</p> <p>すべての安全性解析は治験薬が投与された全被験者 (AST) グループについて行った。安全性パラメータは治療群毎に集計した。</p>										
用量設定根拠	<p>9903 試験において Org 9426 0.6 mg/kg 以上で気管挿管が可能であったことから、Org 9426 の挿管用量を 0.6 及び 0.9 mg/kg とした。また、海外での試験では Org 9426 の力価はベクロニウムの約 1/6 とされていること、また承認用量を考慮し、ベクロニウムの用量を 0.1 mg/kg とした。</p> <p>筋弛緩の維持のための追加ボラス投与については、日本において類薬では、ED₉₅ 値の約 30～80%の用量が推奨されていること、また、米国における Org 9426 の添付文書では 0.1～0.2 mg/kg (ED₉₅ 値の約 30～60%) とされていることから、用量を 0.1, 0.15 及び 0.2 mg/kg とした。ベクロニウムは承認用量が 0.02～0.04 mg/kg であることから、Org 9426 群の中央値と同力価である 0.025 mg/kg とした。</p>										
対照薬設定根拠	<ol style="list-style-type: none"> 1) 化学構造や薬理作用が Org 9426 と類似している 2) 作用発現時間は市販されている非脱分極性筋弛緩剤の中で最も早い 3) 国内での市販筋弛緩剤の中で最も汎用されている 										
治験調整医師	慶應義塾大学 麻酔科教授 武田 純三										
実施施設	<table border="0"> <tr> <td>1) 岡山大学医学部附属病院 麻酔科蘇生科</td> <td>2) 名古屋大学医学部附属病院 麻酔科</td> </tr> <tr> <td>3) 関西医科大学附属病院 麻酔科</td> <td>4) 東邦大学医学部附属大森病院 麻酔科</td> </tr> <tr> <td>5) 札幌医科大学医学部附属病院 麻酔科</td> <td>6) 長崎大学医学部附属病院 麻酔科</td> </tr> <tr> <td>7) 浜松医科大学医学部附属病院 麻酔科・蘇生科</td> <td>8) 鹿児島大学医学部附属病院 麻酔科蘇生科</td> </tr> <tr> <td>9) 和歌山県立医科大学附属病院 麻酔科</td> <td>10) 東京女子医科大学附属第二病院 麻酔科</td> </tr> </table>	1) 岡山大学医学部附属病院 麻酔科蘇生科	2) 名古屋大学医学部附属病院 麻酔科	3) 関西医科大学附属病院 麻酔科	4) 東邦大学医学部附属大森病院 麻酔科	5) 札幌医科大学医学部附属病院 麻酔科	6) 長崎大学医学部附属病院 麻酔科	7) 浜松医科大学医学部附属病院 麻酔科・蘇生科	8) 鹿児島大学医学部附属病院 麻酔科蘇生科	9) 和歌山県立医科大学附属病院 麻酔科	10) 東京女子医科大学附属第二病院 麻酔科
1) 岡山大学医学部附属病院 麻酔科蘇生科	2) 名古屋大学医学部附属病院 麻酔科										
3) 関西医科大学附属病院 麻酔科	4) 東邦大学医学部附属大森病院 麻酔科										
5) 札幌医科大学医学部附属病院 麻酔科	6) 長崎大学医学部附属病院 麻酔科										
7) 浜松医科大学医学部附属病院 麻酔科・蘇生科	8) 鹿児島大学医学部附属病院 麻酔科蘇生科										
9) 和歌山県立医科大学附属病院 麻酔科	10) 東京女子医科大学附属第二病院 麻酔科										
治験期間	2003年3月～2003年12月										

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.2 試験の流れ

表 2.7.6-1 観察・検査時期の一覧表

時期 観察項目		手術前日まで	投与直前	90%遮断到達時	最大遮断到達時	投与後30分まで	回復時の T ₁ が 下記の%の時刻		完全回復時	手術後2日以内
							25%	75%		
選択基準・除外基準		●								
同意取得のための説明		●								
同意取得			●							
患者背景			●							
神経筋弛緩作用	治験薬投与時間 (秒)			●						
	90%遮断時間 (秒)			●						
	T _m ^{a)}				●					
	作用発現 (最大遮断到達時) までの時間 (秒)				●					
	作用持続時間 (分)						●			
挿管	挿管完了時間 (秒)				●					
	挿管スコア				●					
	抜管完了時刻							●		
維持	T _m ^{a)}				●					
	作用持続時間 (分)						●			
回復	回復時間 (分) (T ₁ : 25%~75%)						●	●		
	TOFR 0.8								●	
理学検査	血圧・心拍数		●		●	● ^{b)}				
	心電図		●							
臨床検査		● ^{c)}								●
バイタルサイン		●								●
一般臨床所見		●								●
併用薬剤		●					●			●
有害事象										

a) : T_m ; 最大神経筋遮断時の筋収縮高

b) : 少なくとも投与後5分までは1分毎, その後30分までは5分毎.

c) : 手術前2週間までの検査値を患者スクリーニング用に使用できるが, すべての投与前値を得るための検査も行う.

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.3 症例の構成

各治療群名を表 2.7.6-2に記載する。

表 2.7.6-2 治療群名一覧

筋弛緩剤	挿管用量	維持用量	治療群名
Org 9426	0.6 mg/kg	0.1 mg/kg	Org 9426 0.6/0.1 mg/kg 群
		0.15 mg/kg	Org 9426 0.6/0.15 mg/kg 群
		0.2 mg/kg	Org 9426 0.6/0.2 mg/kg 群
	0.9 mg/kg	0.1 mg/kg	Org 9426 0.9/0.1 mg/kg 群
		0.15 mg/kg	Org 9426 0.9/0.15 mg/kg 群
		0.2 mg/kg	Org 9426 0.9/0.2 mg/kg 群
ベクロニウム	0.1 mg/kg	0.025 mg/kg	ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群

本試験における症例数の構成を表 2.7.6-3に、有効性評価における治験実施計画書逸脱症例の取扱い及び内訳を表 2.7.6-4に示す。

登録・無作為化された症例は 90 例(ASR グループ)で、そのうち発熱により手術中止となった Org 9426 0.9/0.1 mg/kg 群の 1 例と無作為化後全身性アレルギーが確認された Org 9426 0.9/0.2 mg/kg 群の 1 例を除く 88 例(AST グループ)に治験薬が投与された。中止例は、浅麻酔のため体動が現れ TOF データの採取が不能となり作用持続時間が記録できなかつた Org 9426 0.9/0.15 mg/kg 群の 1 例(症例番号 1201)で、中止後のデータは ITT 解析及び安全性解析に採用され、PP 解析からは除外された。重大な治験実施計画書違反がみられた Org 9426 0.9/0.2 mg/kg 群の 1 例、ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群の 1 例を除く 86 例を PP グループとした。また、6 例(Org 9426 0.6/0.15 mg/kg 群 : 2 例, Org 9426 0.6/0.2 mg/kg 群 : 1 例, Org 9426 0.9/0.15 mg/kg 群 : 1 例, Org 9426 0.9/0.2 mg/kg 群 : 1 例, ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群 : 1 例)について軽微な治験実施計画書違反があり、違反後の有効性評価は PP 解析から除外された。その他、以下の違反がみられたが、「効果安全性評価委員会」並びに医学専門家の意見により有効性データはすべて採用された。

- 同意説明から同意取得までが 6 時間未満であった(症例番号 1203, 1204, 1206, 1207, 1605, 1701)。
- スクリーニング時の臨床検査が手術の 4 週間以上(30 日)前のものであった(症例番号 1601)。
- TOFR 0.8 到達以前に TOF 刺激が中止された(症例番号 1102, 1207, 1209, 1805)。
- 尿検査が手術後 2 日以内でなく 4 日目に実施された(症例番号 1107)。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-3 症例の構成

治療群	Org 9426								ベクロニウム	合計
	0.6				0.9					
挿管用量 (mg/kg)									0.1	
維持用量 (mg/kg)	0.1	0.15	0.2	小計	0.1	0.15	0.2	小計	0.025	
ASR グループ ^{a)}	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	30 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	30 (100.0)	30 (100.0)	90 (100.0)
AST グループ ^{b)}	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	30 (100.0)	9 (90.0)	10 (100.0)	9 (90.0)	28 (93.3)	30 (100.0)	88 (97.8)
ITT グループ ^{c)}	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	30 (100.0)	9 (90.0)	10 (100.0)	9 (90.0)	28 (93.3)	30 (100.0)	88 (97.8)
PP グループ ^{d)}	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	30 (100.0)	9 (90.0)	10 (100.0)	8 (80.0)	27 (90.0)	29 (96.7)	86 (95.6)

() 内に ASR グループに対するパーセントを示した。

a) : ASR グループ ; 無作為化された全被験者

b) : AST グループ ; ASR グループの中で治験薬が投与された全被験者

c) : ITT グループ ; AST グループの中で少なくとも 1 つ以上の有効性評価を受けた全被験者

d) : PP グループ ; ITT グループのうち重大な治験実施計画書違反のない全被験者

表 2.7.6-4 有効性評価における治験実施計画書逸脱症例の取扱い及び内訳

治療群	Org 9426								ベクロニウム	症例採否
	0.6				0.9					
挿管用量 (mg/kg)									0.1	ITT/PP
維持用量 (mg/kg)	0.1	0.15	0.2	小計	0.1	0.15	0.2	小計	0.025	
重大な治験実施計画書違反										
スクリーニング値に欠測あり	0	0	0	0	0	0	1 (1004)	1	0	○/×
TOF ウォッチ [®] SX の記録が信頼性に乏しい	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1701)	○/×
軽微な治験実施計画書違反										
TOF ウォッチ [®] SX の記録が一部信頼性を欠く ^{b)}	0	0	0	0	0	1 (1201)	1 (1202)	2	0	○/△ ^{a)}
すべての有効性評価を記録する前の違反 ^{c)}	0	2 (1110, 1207)	1 (1203)	3	0	0	0	0	1 (1302)	○/△ ^{a)}

() 内に症例番号を示した。

a) : 違反後の有効性評価は PP 解析から除外。

b) : TOF ウォッチ[®]SX の機械的トラブルのため途中で感度を変更した。

c) : 1110, 1302 ; 治験薬の 1 回目維持用量投与のタイミングが許容範囲を外れた。

1207, 1203 ; 1 回目維持用量が割り付けられた用量で投与されなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.4 患者背景

治験薬が投与された被験者 88 例における年齢の中央値 (最小値～最大値) は 46.0 (20～64) 歳であった。また 88 例中 59 例が ASA 分類 Class 1 に分類されていた (表 2.7.6-5)。

表 2.7.6-5 患者背景 (AST グループ)

治療群		Org 9426								ベクロニウム	合計 (n=88)
挿管用量 (mg/kg)		0.6				0.9				0.1	
維持用量 (mg/kg)		0.1 (n=10)	0.15 (n=10)	0.2 (n=10)	合計 (n=30)	0.1 (n=9)	0.15 (n=10)	0.2 (n=9)	合計 (n=28)	0.025 (n=30)	
人口統計学的特性及びその他の特性											
性別	男性	7 (70.0)	5 (50.0)	7 (70.0)	19 (63.3)	6 (66.7)	8 (80.0)	4 (44.4)	18 (64.3)	16 (53.3)	53 (60.2)
	女性	3 (30.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	11 (36.7)	3 (33.3)	2 (20.0)	5 (55.6)	10 (35.7)	14 (46.7)	35 (39.8)
年齢 (歳)	平均	46.9	41.7	45.9	44.8	40.7	39.7	40.3	40.2	45.0	43.4
	標準偏差	14.1	11.7	11.7	12.3	15.2	14.7	14.4	14.2	11.9	12.8
	最小値	22	25	31	22	21	21	20	20	21	20
	中央値	50.0	38.5	45.5	46.5	41.0	41.5	46.0	43.5	45.5	46.0
	最大値	64	60	62	64	60	64	59	64	63	64
身長 (cm)	平均	166.6	163.0	165.6	165.1	161.7	167.9	162.1	164.1	162.2	163.8
	標準偏差	12.0	11.0	7.0	10.0	9.7	10.2	9.1	9.8	8.9	9.5
	最小値	148.5	150.0	154.0	148.5	144.0	150.8	151.5	144.0	140.0	140.0
	中央値	167.5	163.2	167.7	167.5	163.5	168.2	160.0	163.8	161.5	164.0
	最大値	184.5	181.0	173.5	184.5	177.3	181.0	176.5	181.0	178.0	184.5
体重 (kg)	平均	63.0	61.2	65.7	63.3	59.7	68.8	62.5	63.9	63.3	63.5
	標準偏差	7.7	13.0	9.7	10.2	11.6	11.9	15.8	13.3	10.4	11.2
	最小値	49.9	44.0	50.5	44.0	48.0	54.0	46.0	46.0	47.3	44.0
	中央値	63.4	59.9	64.5	62.8	60.7	67.5	51.5	62.1	64.2	63.0
	最大値	77.9	87.0	83.4	87.0	83.2	88.6	85.0	88.6	83.0	88.6
ASA 分類 (症例数 (%))	Class 1	5 (50.0)	6 (60.0)	7 (70.0)	18 (60.0)	9 (100.0)	7 (70.0)	6 (66.7)	22 (78.6)	19 (63.3)	59 (67.0)
	Class 2	5 (50.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	12 (40.0)	0	3 (30.0)	3 (33.3)	6 (21.4)	9 (30.0)	27 (30.7)
	Class 3	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (2.3)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.5 有効性

2.7.6.1.5.1 主要有効性変数

ITT グループを主要解析集団とした。

主要有効性変数である挿管用量による作用発現時間を表 2.7.6-6及び図 2.7.6-1に示す。作用発現時間の平均値は、Org 9426 0.6 mg/kg群、0.9 mg/kg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、Org 9426 の両挿管用量群でほぼ同等であり、ベクロニウム 0.1 mg/kg群に比べると共に有意差がみられ (いずれも $P<0.0001$)、それぞれ 41.1 及び 48.6 秒短かった。

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 群及びベクロニウム 0.1 mg/kg 群でそれぞれ 84.6, 77.2 及び 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 群及び 0.9 mg/kg 群の方がそれぞれ 41.1 及び 48.5 秒有意に短く、ITT グループの結果と類似していた。

表 2.7.6-6 作用発現時間 (秒) (ITT グループ)

治療群 挿管用量	Org 9426 0.6 mg/kg (n=30)	Org 9426 0.9 mg/kg (n=28)	ベクロニウム 0.1 mg/kg (n=30)
記述統計量			
平均	84.6	77.1	125.7
標準偏差	29.5	27.5	38.0
最小値	36	45	53
中央値	86.0	72.5	118.5
最大値	156	175	230
Org 9426 群とベクロニウム群間の比較			
T 統計量	-4.96	-5.76	—
P 値	<0.0001***	<0.0001***	—
差	-41.1	-48.6	—
95% 信頼区間	-57.6~-24.6	-65.4~-31.8	—

* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$

T 統計量及び信頼区間の算出には併合分散を用いた。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

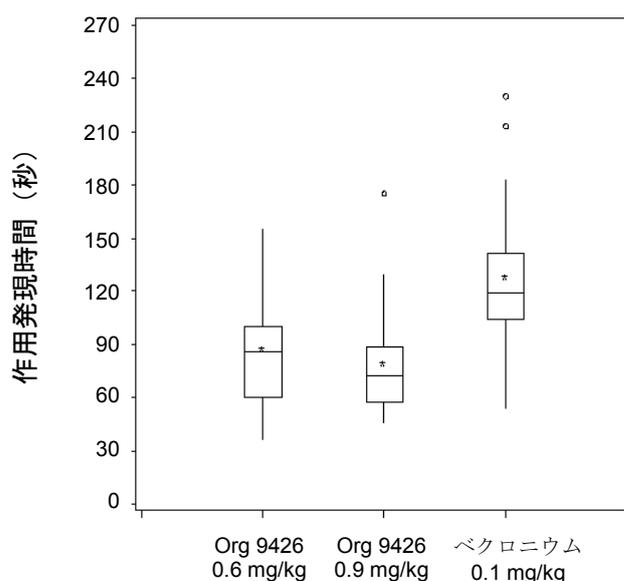


図 2.7.6-1 作用発現時間の箱ひげ図 (ITT グループ)

○：外れ値, *：平均

箱ひげ図で、“箱”は各測定時点における測定値の50%範囲を示す。上端及び下端はそれぞれ25%及び75%を示す。箱の中の線は中央値を示し、*は平均値を示す。箱の端から四分位差(箱の長さ)の1.5倍を超える測定値は統計的外れ値とみなし、○印で示す。“ひげ”の両端は、最小値及び最大値(外れ値を除く)を示す。(以下の箱ひげ図も同様)

2.7.6.1.5.2 副次有効性変数

2.7.6.1.5.2.1 90%遮断 (T_{90}) 時間 (秒)

副次有効性変数である90%遮断 (T_{90}) 時間を表 2.7.6-7及び図 2.7.6-2に示す。

T_{90} までの時間の平均は、Org 9426 0.6 mg/kg 挿管用量群、Org 9426 0.9 mg/kg 挿管用量群及びベクロニウム 0.1 mg/kg 挿管用量群でそれぞれ71.1、65.8及び108.2秒と、Org 9426の両群ではほぼ同程度であり、ベクロニウム 0.1 mg/kg 挿管用量群に比べてそれぞれ有意に短かった(いずれも $P < 0.0001$)。

表 2.7.6-7 90%遮断 (T_{90}) 時間 (秒)

治療群 挿管用量	Org 9426 0.6 mg/kg (n=30)	Org 9426 0.9 mg/kg (n=28)	ベクロニウム 0.1 mg/kg (n=30)
記述統計量			
平均	71.1	65.8	108.2
標準偏差	24.6	17.7	32.4
最小値	21	30	38
中央値	70.0	61.5	107.0
最大値	137	101	185
Org 9426 群とベクロニウム群間の比較			
T 統計量	-5.58	-6.26	—
P 値	<0.0001***	<0.0001***	—
差	-37.1	-42.3	—
95%信頼区間	-50.3~-23.9	-55.8~-28.9	—

* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$

T 統計量及び信頼区間の算出には併合分散を用いた。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

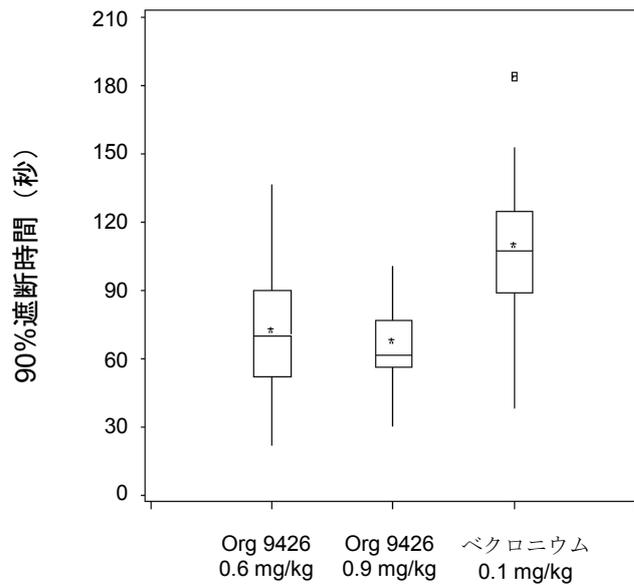


図 2.7.6-2 90%遮断 (T_{90}) 時間の箱ひげ図
○ : 外れ値, * : 平均

2.7.6.1.5.2.2 90%遮断症例率

90%遮断症例率は、Org 9426 0.6 mg/kg 群、Org 9426 0.9 mg/kg 群及びベクロニウム 0.1 mg/kg 群のいずれも 100%であった。

2.7.6.1.5.2.3 最大遮断率

挿管用量及び1回目維持用量での最大遮断率をそれぞれ表 2.7.6-8及び表 2.7.6-9に示す。挿管用量での最大遮断率の平均値はOrg 9426 0.6 mg/kg群、Org 9426 0.9 mg/kg群及びベクロニウム 0.1 mg/kg群でそれぞれ 99.9、99.8 及び 99.8%であった。

挿管用量のみで手術を完了し、維持用量を投与されなかった症例が 11 例 (Org 9426 0.6/0.2 mg/kg 群 : 1 例, Org 9426 0.9/0.1 mg/kg 群 : 1 例, Org 9426 0.9/0.15 mg/kg 群 : 2 例, Org 9426 0.9/0.2 mg/kg 群 : 2 例, ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群 : 5 例) みられた。その結果、1 回目維持用量を投与された症例数は、77 例 (Org 9426 0.6/0.1 mg/kg 群 : 10 例, Org 9426 0.6/0.15 mg/kg 群 : 10 例, Org 9426 0.6/0.2 mg/kg 群 : 9 例, Org 9426 0.9/0.1 mg/kg 群 : 8 例, Org 9426 0.9/0.15 mg/kg 群 : 8 例, Org 9426 0.9/0.2 mg/kg 群 : 7 例, ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群 : 25 例) であった。

1 回目維持用量での最大遮断率の平均は、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 96.8、100.0、100.0、98.9、99.5、100.0 及び 99.8%で、Org 9426 0.6/0.1 mg/kg 群とベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群の間に有意差がみられた ($P < 0.0001$)。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-8 挿管用量での最大遮断率 (%)

治療群 挿管用量	Org 9426 0.6 mg/kg (n=30)	Org 9426 0.9 mg/kg (n=28)	ベクロニウム 0.1 mg/kg (n=30)
記述統計量			
平均	99.9	99.8	99.8
標準偏差	0.5	0.8	0.9
最小値	97	97	95
中央値	100.0	100.0	100.0
最大値	100	100	100
Org 9426 群とベクロニウム群間の比較			
T 統計量	0.34	-0.24	—
P 値	0.7361	0.8130	—
差	0.07	-0.05	—
95%信頼区間	-0.33~0.46	-0.45~0.35	—

T 統計量及び信頼区間の算出には併合分散を用いた。

表 2.7.6-9 1 回目維持用量での最大遮断率 (%)

治療群	Org 9426						ベクロニウム
	0.6			0.9			0.1
挿管用量 (mg/kg)							0.1
維持用量 (mg/kg)	0.1 (n=10)	0.15 (n=10)	0.2 (n=10)	0.1 (n=9)	0.15 (n=10)	0.2 (n=9)	0.025 (n=30)
記述統計量							
症例数	10	10	9	8	8	7	25
平均	96.8	100.0	100.0	98.9	99.5	100.0	99.8
標準偏差	3.1	0.0	0.0	3.2	1.4	0.0	1.0
最小値	91	100	100	91	96	100	95
中央値	96.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
最大値	100	100	100	100	100	100	100
Org 9426 群とベクロニウム群間の比較							
T 統計量	-4.81	0.32	0.31	-1.37	-0.44	0.28	—
P 値	<0.0001***	0.7494	0.7585	0.1762	0.6591	0.7798	—
差	-3.0	0.2	0.2	-0.9	-0.3	0.2	—
95%信頼区間	-4.2~-1.8	-1.0~1.4	-1.1~1.5	-2.3~0.4	-1.7~1.1	-1.2~1.6	—

* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$

T 統計量及び信頼区間の算出には併合分散を用いた。

2.7.6.1.5.2.4 挿管完了時間

挿管完了時間を表 2.7.6-10及び図 2.7.6-3に示す。挿管完了時間の平均は、Org 9426 0.6 mg/kg挿管用量群、0.9 mg/kg挿管用量群及びベクロニウム 0.1 mg/kg挿管用量群でそれぞれ 171.6、157.0 及び 231.1 秒と、Org 9426 の両挿管用量群ではほぼ同等であり、ベクロニウム 0.1 mg/kg挿管用量群に比べてそれぞれ有意に短かった (それぞれ $P=0.0040$, 0.0006)。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-10 挿管完了時間 (秒)

治療群 挿管用量	Org 9426 0.6 mg/kg (n=30)	Org 9426 0.9 mg/kg (n=28)	ベクロニウム 0.1 mg/kg (n=30)
記述統計量			
症例数	30	27 ^{a)}	30
平均	171.6	157.0	231.1
標準偏差	59.0	62.2	103.1
最小値	85	74	125
中央値	160.0	138.0	211.0
最大値	291	334	555
Org 9426 群とベクロニウム群間の比較			
T 統計量	-2.96	-3.58	—
P 値	0.0040**	0.0006***	—
差	-59.5	-74.0	—
95%信頼区間	-99.5~-19.5	-115.1~-32.9	—

* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$

T 統計量及び信頼区間の算出には併合分散を用いた。

a)挿管完了時間が記録されない症例が 1 例みられた。

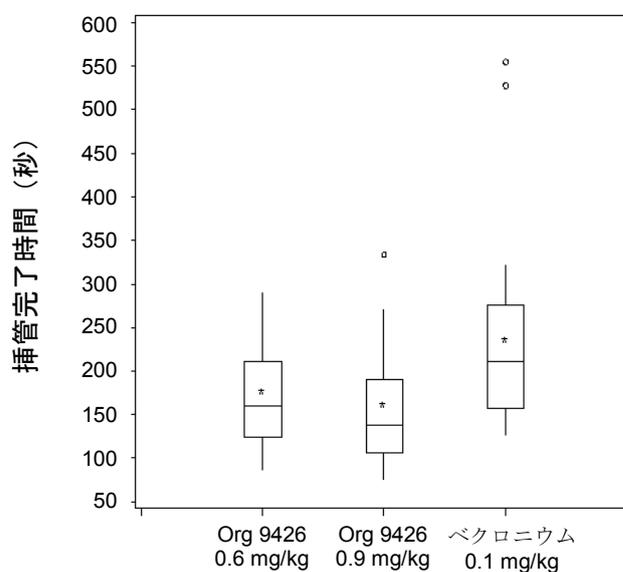


図 2.7.6-3 挿管完了時間の箱ひげ図

○ : 外れ値, * : 平均

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.5.2.5 挿管スコア

挿管スコアを表 2.7.6-11に示す。挿管スコアは、80 例/88 例で「Acceptable」（医師による判定が「優秀」あるいは「良好」）であった。8 例/88 例で挿管スコア「不良」であった（Org 9426 0.6 mg/kg群：5 例，Org 9426 0.9 mg/kg群：1 例，ベクロニウム 0.1 mg/kg群：2 例）が、いずれの症例も 90%遮断が得られた。なお、この 8 例は、体動（バッキング）が現れたため「不良」と判定されたが、挿管は支障なく行われた。Org 9426 の各群とベクロニウム群との間でそれぞれ統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6-11 挿管スコア

治療群 挿管用量		Org 9426 0.6 mg/kg (n=30)	Org 9426 0.9 mg/kg (n=28)	ベクロニウム 0.1 mg/kg (n=30)
挿管スコア (症例数(%))	Acceptable	25 (83.3)	27 (96.4)	28 (93.3)
	優秀	13 (43.3)	17 (60.7)	15 (50.0)
	良好	12 (40.0)	10 (35.7)	13 (43.3)
	Unacceptable	5 (16.7)	1 (3.6)	2 (6.7)
	不良	5 (16.7)	1 (3.6)	2 (6.7)
	不可	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベクロニウム 0.1 mg/kg 群に対する P 値 (Wilcoxon 検定)		0.4110	0.3897	—

2.7.6.1.5.2.6 作用持続時間

挿管用量の作用持続時間及びその箱ひげ図をそれぞれ表 2.7.6-12及び図 2.7.6-4に示す。浅麻酔のため体動が現れTOFデータの採取が不能となり作用持続時間が記録できなかった症例がOrg 9426 0.9 mg/kg群で 1 例みられた。挿管用量の作用持続時間の平均値は、Org 9426 0.6 mg/kg群，Org 9426 0.9 mg/kg群及びベクロニウム 0.1 mg/kg群でそれぞれ 53.4，73.4 及び 59.9 分であった。挿管用量の作用持続時間については、Org 9426 の各群とベクロニウム群との間に統計的な有意差は認められなかったもののOrg 9426 0.9 mg/kg群で若干長くなる傾向が認められた。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-12 挿管用量の作用持続時間 (分)

治療群 挿管用量	Org 9426 0.6 mg/kg (n=30)	Org 9426 0.9 mg/kg (n=28)	ベクロニウム 0.1 mg/kg (n=30)
記述統計量			
症例数	30	27	30
平均	53.4	73.4	59.9
標準偏差	36.9	20.5	28.3
最小値	24	44	32
中央値	45.5	66.0	49.5
最大値	237	119	137
Org 9426 群とベクロニウム群間の比較			
T 統計量	-0.85	1.72	—
P 値	0.3973	0.0882	—
差	-6.5	13.5	—
95%信頼区間	-21.7~8.7	-2.1~29.2	—

T 統計量及び信頼区間の算出には併合分散を用いた。

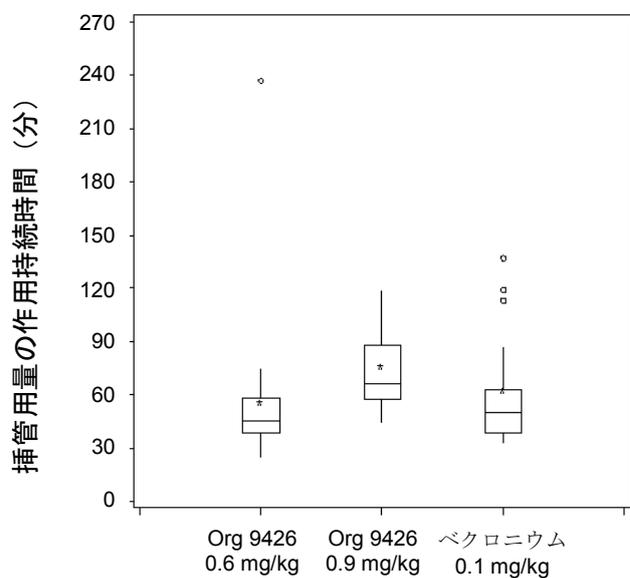


図 2.7.6-4 挿管用量の作用持続時間の箱ひげ図

○ : 外れ値, * : 平均

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

1 回目維持用量の作用持続時間及びその箱ひげ図をそれぞれ表 2.7.6-13及び図 2.7.6-5に示す。また、Org 9426 の各挿管用量における、Org 9426 の 1 回目維持用量とその作用持続時間の用量反応性を 図 2.7.6-6及び 図 2.7.6-7に示す。維持用量と 1 回目維持用量の作用持続時間の間に統計的に有意な用量反応性が認められた (Org 9426 0.6 mg/kg群 : $P=0.0001$, Org 9426 0.9 mg/kg群 : $P=0.0500$)。更に、Org 9426 0.6/0.1 mg/kg群及びOrg 9426 0.9/0.1 mg/kg群とベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg群との間に統計的有意差が認められた (それぞれ $P=0.0011$ 及び $P=0.0438$)。その他のOrg 9426 維持用量群とベクロニウム維持用量群間には有意差は認められなかった。また、維持用量の作用持続時間の平均値は、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。

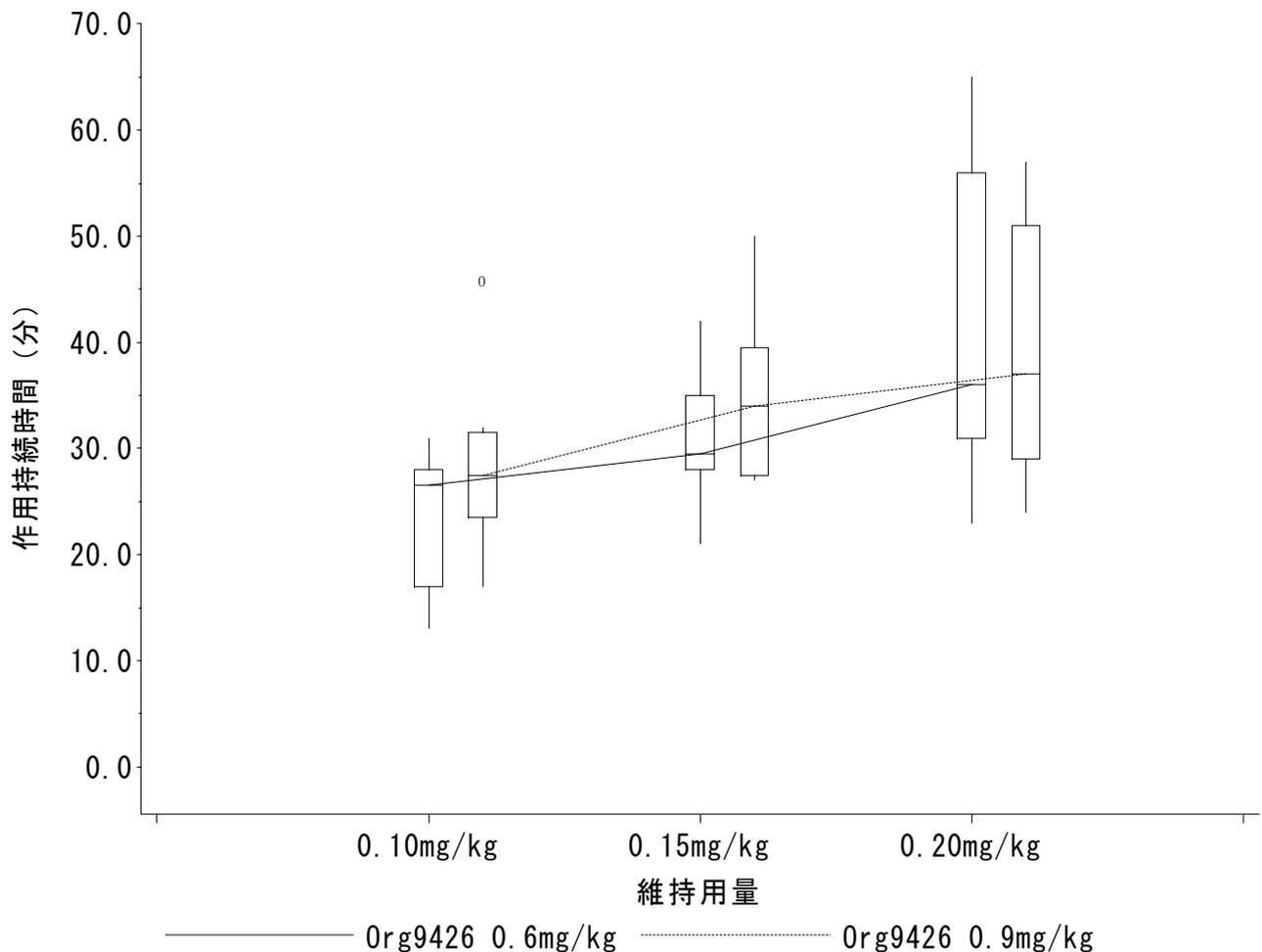


図 2.7.6-5 1 回目維持用量作用持続時間の箱ひげ図

○ : 外れ値, 実線及び点線は中央値を結んだ

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-13 1回目維持用量の作用持続時間 (分)

治療群	Org 9426						ベクロニウム
	0.6			0.9			0.1
挿管用量 (mg/kg)							
維持用量 (mg/kg)	0.1 (n=10)	0.15 (n=10)	0.2 (n=10)	0.1 (n=9)	0.15 (n=10)	0.2 (n=9)	0.025 (n=30)
記述統計量							
1回目維持用量							
症例数	10	10	9	8	8	7	25
平均	23.0	31.0	43.7	28.5	34.9	38.4	38.8
標準偏差	6.7	6.0	15.5	8.6	8.1	11.7	16.2
最小値	13	21	23	17	27	24	23
中央値	26.5	29.5	36.0	27.5	34.0	37.0	34.0
最大値	31	42	65	46	50	57	92
Org 9426 群とベクロニウム群間の比較							
1回目維持用量							
T 統計量	-3.41	-1.69	1.00	-2.05	-0.79	-0.08	—
P 値	0.0011**	0.0954	0.3200	0.0438*	0.4337	0.9384	—
差	-15.8	-7.8	4.8	-10.3	-4.0	-0.4	—
95%信頼区間	-25.1~-6.6	-17.1~1.4	-4.8~14.4	-20.4~-0.3	-14.0~6.1	-11.0~10.2	—

* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$

T 統計量及び信頼区間の算出には併合分散を用いた。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

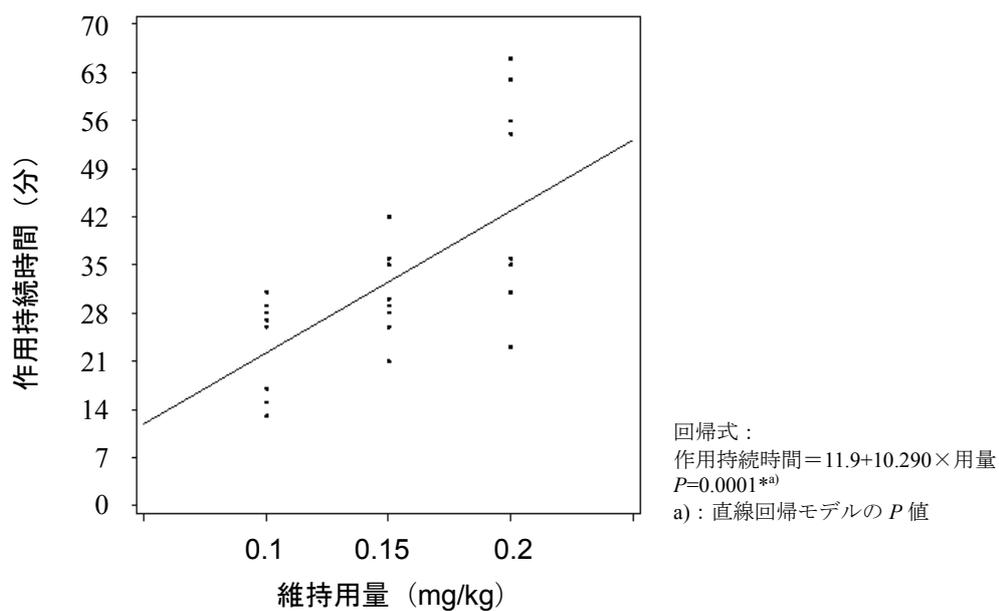


図 2.7.6-6 Org 9426 の 0.6 mg/kg 群における 1 回目維持用量と作用持続時間との用量反応性

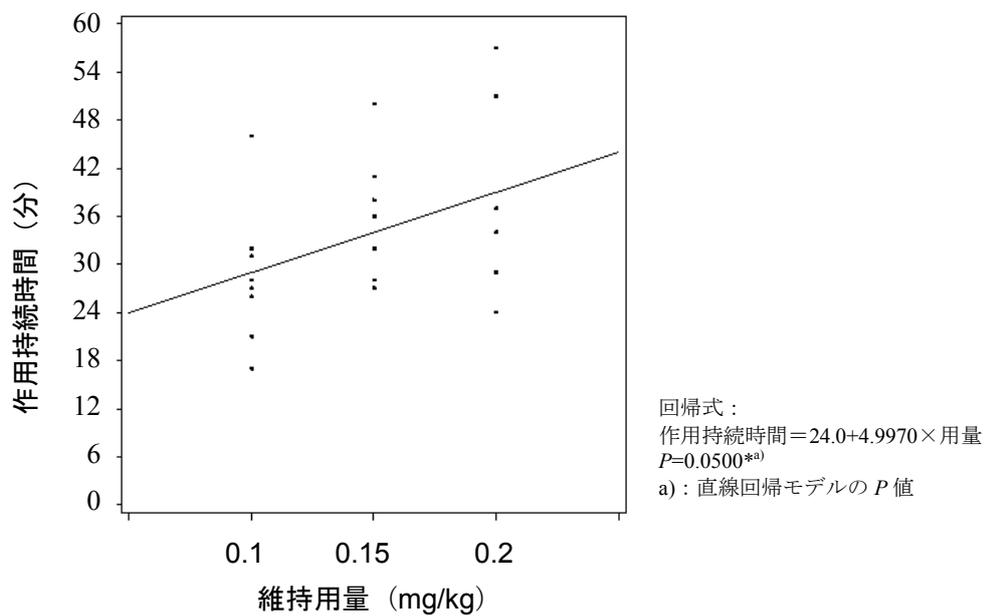


図 2.7.6-7 Org 9426 の 0.9 mg/kg 群における 1 回目維持用量と作用持続時間との用量反応性

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.5.2.7 回復時間 (分)

回復時間を表 2.7.6-14及び図 2.7.6-8に示す。また、TOFRが0.8になるまで自然回復を待たなかった症例を除いての(拮抗剤を投与せず自然回復をみた症例の)自然回復時間を表 2.7.6-15に示す。

T_1 が25%から75%に回復するまでの時間を回復時間と定義し、可能な限りTOFRが0.8になるまで自然回復させることにしていたが、回復時間未記録のまま中止・脱落した症例が1例(Org 9426 0.9/0.15 mg/kg 群)あり、またTOFR 0.8のときに T_1 が75%まで到達しなかった症例が13例あった(Org 9426 0.6/0.1 mg/kg 群:2例, Org 9426 0.6/0.2 mg/kg 群:1例, Org 9426 0.9/0.1 mg/kg 群:1例, Org 9426 0.9/0.15 mg/kg 群:2例, Org 9426 0.9/0.2 mg/kg 群:1例, ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群:6例)。

回復時間の平均値は、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、26.5, 29.3, 40.4, 29.9, 20.3, 29.0及び34.8分であった。

回復時間については、各Org 9426 群とベクロニウム群との間に統計的有意差は認められなかった。

また、TOFRが0.8になるまで自然回復を待たなかった症例を除いて同様に解析したが、除かなかった場合と同様、各Org 9426 群とベクロニウム群との間に統計的有意差は認められなかった。

表 2.7.6-14 回復時間 (拮抗剤による回復を含む) (分)

治療群	Org 9426						ベクロニウム
	0.6			0.9			
挿管用量 (mg/kg)	0.6			0.9			0.1
維持用量 (mg/kg)	0.1 (n=10)	0.15 (n=10)	0.2 (n=10)	0.1 (n=9)	0.15 (n=10)	0.2 (n=9)	0.025 (n=30)
記述統計量							
症例数	8	10	9	8	7	8	24
平均 (分)	26.5	29.3	40.4	29.9	20.3	29.0	34.8
標準偏差	22.9	13.3	28.0	32.8	9.5	16.9	23.2
最小値	4	7	7	8	11	6	12
中央値	18.5	29.0	37.0	18.5	16.0	26.5	33.0
最大値	70	53	98	109	39	56	128
Org 9426 群とベクロニウム群間の比較							
T 統計量	-0.90	-0.65	0.64	-0.53	-1.50	-0.63	—
P 値	0.3703	0.5192	0.5299	0.5945	0.1384	0.5308	—
差	-8.3	-5.5	5.6	-4.9	-14.5	-5.8	—
95%信頼区間	-26.6~10.1	-22.4~11.4	-11.9~23.2	-23.3~13.4	-33.8~4.8	-24.1~12.6	—

T 統計量及び信頼区間の算出には併合分散を用いた。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

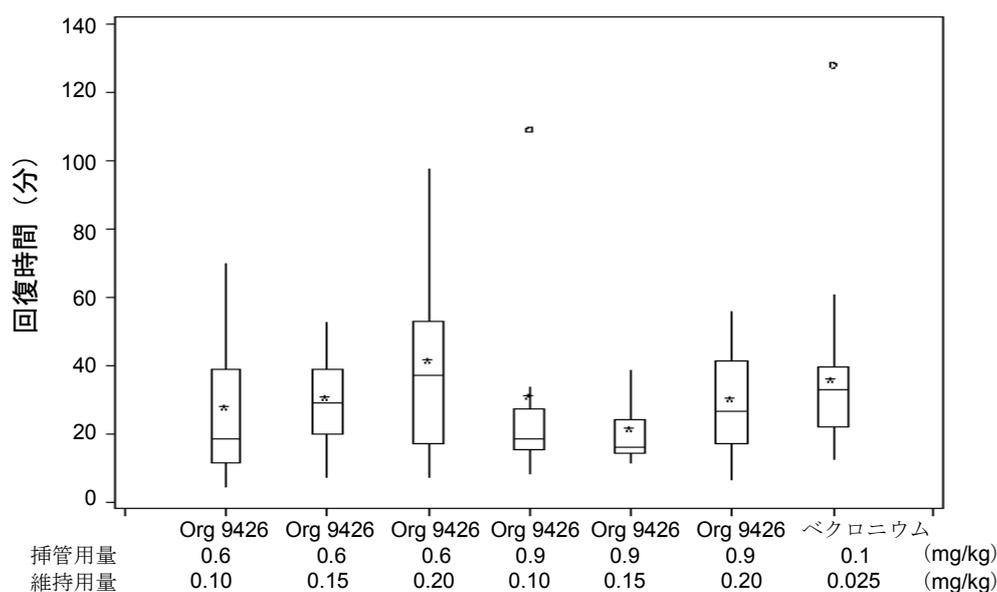


図 2.7.6-8 回復時間（拮抗剤による回復を含む）の箱ひげ図
○：外れ値，*：平均

表 2.7.6-15 自然回復時間（分）

治療群	Org 9426						ベクロニウム
	0.6			0.9			
挿管用量 (mg/kg)	0.6			0.9			0.1
維持用量 (mg/kg)	0.1 (n=10)	0.15 (n=10)	0.2 (n=10)	0.1 (n=9)	0.15 (n=10)	0.2 (n=9)	0.025 (n=30)
記述統計量							
症例数	5	8	8	5	5	5	14
平均	26.6	29.1	44.6	35.4	19.0	32.8	42.5
標準偏差	25.0	8.7	26.8	41.2	11.3	18.5	26.9
最小値	10	16	15	14	11	15	13
中央値	14.0	29.0	38.0	17.0	15.0	25.0	37.0
最大値	70	40	98	109	39	56	128
Org 9426 群とベクロニウム群間の比較							
T 統計量	-1.24	-1.22	0.19	-0.55	-1.83	-0.76	—
P 値	0.2226	0.2277	0.8467	0.5834	0.0743	0.4543	—
差	-15.9	-13.4	2.1	-7.1	-23.5	-9.7	—
95%信頼区間	-41.8~10.0	-35.4~8.7	-19.9~24.2	-33.0~18.8	-49.4~2.4	-35.6~16.2	—

T 統計量及び信頼区間の算出には併合分散を用いた。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.6 安全性

2.7.6.1.6.1 有害事象

少なくとも1件の有害事象が認められた症例数及び発現率を表 2.7.6-16に示す。有害事象が少なくとも1件認められた症例は、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10例中10例 (100.0%)、10例中9例 (90.0%)、10例中8例 (80.0%)、9例中9例 (100.0%)、10例中10例 (100.0%)、9例中9例 (100.0%) 及び30例中30例 (100.0%) であった。

治験薬との関連性のある有害事象 (医師による判定が「明らかにあり」、「多分あり」あるいは「可能性あり」) が少なくとも1件認められた症例数は、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 0.9/0.2 mg/kg群及びベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg群でそれぞれ10例中1例 (10.0%)、10例中1例 (10.0%)、9例中1例 (11.1%)、9例中1例 (11.1%) 及び30例中7例 (23.3%) であった。

表 2.7.6-16 少なくとも1件の有害事象が認められた症例数及び発現率

治療群	Org 9426						ベクロニウム
	0.6			0.9			0.1
	0.1 (n=10)	0.15 (n=10)	0.2 (n=10)	0.1 (n=9)	0.15 (n=10)	0.2 (n=9)	0.025 (n=30)
挿管用量 (mg/kg)							
維持用量 (mg/kg)							
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
AE 発現例	10 (100.0)	9 (90.0)	8 (80.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	30 (100.0)
死亡例	0	0	0	0	0	0	0
SAE 発現例	1 (10.0)	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.3)
AEによる中止例	0	0	0	0	0	0	0
治験薬との関連性ありのAE発現例 ^{a)}	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	0	1 (11.1)	7 (23.3)
重症度高度のAE発現例	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)

AE: : 有害事象, SAE: 重篤な有害事象

a) Org 9426 との関連性あり: 「明らかにあり」、「多分あり」、「可能性あり」と定義した。

2.7.6.1.6.1.1 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はなかった。

重篤な有害事象の発現例を表 2.7.6-17に示す。重篤な有害事象が報告されたのは、Org 9426 0.6/0.1 mg/kg群 症例番号 1402 の「臀部痛」、Org 9426 0.9/0.1 mg/kg群 症例番号 1806 の「網膜剥離」、ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg群 症例番号 1508 の「C反応性蛋白増加」、「発熱」及び「白血球数増加」であった。医師による治験薬との関連性の判定は、「臀部痛」、「C反応性蛋白増加」及び「白血球数増加」が「多分なし」、また、「網膜剥離」及び「発熱」が「なし」であった。いずれの症例も回復した。

重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6-18に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-17 重篤な有害事象

症例番号	治療群	MedDRA 器官別分類	医師による記述	MedDRA 基本語	投与日に対する発現/消失 (日)	程度	治験薬との関連	処置	転帰
1402	Org 9426 0.6/0.1 mg/kg	筋骨格系および結合組織障害	右臀部痛	臀部痛	120/172	中等度	多分なし	なし	回復
1806	Org 9426 0.9/0.1 mg/kg	眼障害	術後裂孔原性網膜剥離	網膜剥離	2/17	軽度	なし	なし	回復
1508	ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg	臨床検査	C 反応性蛋白増加	C 反応性蛋白増加	2/6	軽度	多分なし	なし	回復
		全身障害および投与局所様態	発熱	発熱	2/2	軽度	なし	なし	回復
		臨床検査	白血球数増加	白血球数増加	2/4	軽度	多分なし	なし	回復

表 2.7.6-18 重篤な有害事象症例の詳細

症例番号 1402	有害事象名：臀部痛	
手術の理由	胃癌	
手術時併用薬	塩酸セフォチアム、塩酸エフェドリン、乳酸リンゲル液、塩酸リドカイン・エピネフリン、塩酸モルヒネ、塩酸ロピバカイン水和物、塩化ナトリウム	
経緯	日時	重篤な有害事象の発現状況、症状、処置等の経過
	2003/7/18	手術室にて治験薬を投与、幽門側胃切除術施行
	2003/7/20	患者より、昨日 (7/19) より右殿部痛及び硬結があるとの訴えあり
		右殿部に 5-10cm の硬結 (+) 圧痛(+)発赤(-)右足しびれ (-) モーラステープにて様子観察
	2003/7/24	右殿部硬結 (-) 圧痛 (+) セルタッチ、ボルタレン座薬を使用してみるも症状の軽快みられず
	2003/8/7	整形外科受診 X線写真上、右仙腸関節が不明瞭 8/12 退院後、骨盤 CT、骨シンチを実施するも異常所見なし ノイトロピン、ミリダシン、モービック等の対処療法を行う
	2003/10/28	10/1 実施した造影 MRI にて右殿部膿瘍の疑いあり外科にて穿刺を試みるも、膿瘍確認できず
	2003/11/14	MRI ガイド下生検の目的で入院となる
	2003/11/17	MRI ガイド下生検実施 問題なく終了 合併症なし 11/18 退院
		生検の結果、膿瘍は認められず 軽度の繊維化のみ
	2003/12/15	麻酔科受診 右殿部痛の症状に改善認められず 症状の程度：中等度
		トリブタノール、ノイトロピン処方
2004/1/5	右殿部痛 (-) しびれに変化している	
2004/2/2	右殿部痛 (-) 違和感のみ 右殿部の違和感をより軽減するためトリブタノール 50mg →75mg に増量	
治験担当医師コメント	治験薬は非脱分極性筋弛緩薬であり、手術中に末梢静脈より投与された。作用機序より右殿部痛を生じるとは考えにくい。2003年11月17日のMRIガイド下生検では皮下及び骨格筋周囲の繊維化を認める以外所見はなかった。しかし他の原因がみつからないことから、治験薬との関連性は「多分なし」とした。	

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-18 重篤な有害事象症例の詳細 (続き)

症例番号 1806	有害事象名：網膜剥離	
手術の理由	右ぶどう膜炎，硝子体混濁	
手術時併用薬	硫酸アトロピン，ヒドロコルチゾン，オフロキサシン，ブドウ糖・無機塩類配合剤，ブドウ糖加酢酸リンゲル液，ポビドンヨード，トリアムシノロンアセトニド，酢酸リンゲル液	
経緯	日時	重篤な有害事象の発現状況，症状，処置等の経過
	2003/12/9	網膜剥離手術（治験薬投与）
	2003/12/10	朝の診察時に網膜に亀裂を確認．要注意にて観察していたが，悪化が見られ，剥離が進んできたため，12/10 夕 再手術の必要と判断された．尚，手術は本人及び家族の希望で12/11 となった．
	2003/12/11	術後裂孔原性網膜剥離の診断にて，局所麻酔にて硝子体茎離断術及び眼内レンズ挿入術を施行．
	2003/12/16	術後の経過は良好にて現時点での問題はなし．
	2003/12/25	経過良好にて退院となる．転記：回復
治験担当医師コメント	術後裂孔原性網膜剥離の原因として，原疾患（網膜の脆弱化を伴う可能性がある）が基盤になって発生した可能性も考えられ，本治験薬との因果関係はないものと考え	

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-18 重篤な有害事象症例の詳細 (続き)

症例番号 1508	有害事象名 : C 反応性蛋白増加, 発熱, 白血球数増加	
手術の理由	胆石症	
手術時併用薬	硫酸アトロピン, エフェドリン, フロモキシセフナトリウム, フルルビプロフェンアキセチル, 開始液, アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン, 酢酸リンゲル液	
経緯	日時	重篤な有害事象の発現状況, 症状, 処置等の経過
	2003/8/7	被験薬臭化ベクロニウムを用い腹腔鏡下胆嚢摘出術施行. 体温 36.7°C 術後 37.4°C
	2003/8/8	院内血液検査にて, CRP: 6.42mg/dl (基準値 0.3 以下. 8/1 は CRP: 0.05) 体温: 39.1°C, 白血球: 11700/ μ l (院内検査: 基準値 3000~8500), 治験の投与前検査 (三菱 BCL8/7 採血) では白血球 7100/ μ l (基準値 3300~9000)
	2003/8/9	<院内>白血球: 9200/ μ l. CRP15.25 8/10 の退院予定を延期. スルペラゾン注 1 回 1g1 日 2 回開始. 体温下降.
	2003/8/10	<院内>白血球: 7400, CRP: 9.69
	2003/8/11	スルペラゾン注終了.
	2003/8/12	<院内>白血球: 4800, CRP: 1.55 と炎症所見回復.
	2003/8/13	退院
	2003/8/20	外来受診. <院内>白血球: 6400, CRP: 0.09
治験担当医師コメント	胆嚢摘出後の胆汁による, 発熱, CRP 上昇, 白血球数上昇などの炎症は一般的に認められるもののため, 多分関連なしと評価した.	

2.7.6.1.6.1.2 有害事象による中止・脱落

有害事象のために試験を中止した被験者はなかった。

2.7.6.1.6.1.3 有害事象の発現率

有害事象発現件数及び発現率の集計を表 2.7.6-19に示す。また因果関係別、重症度別の有害事象の発現を表 2.7.6-21及び表 2.7.6-22に示す。なお同一症例で複数回同じ有害事象が発現しても 1 件として集計した。

有害事象として最も高頻度に報告された MedDRA プライマリ器官別大分類用語 (以下, MedDRA 器官別分類) は, 「傷害、中毒および処置合併症」次いで「胃腸障害」であった。「傷害、中毒および処置合併症」報告症例のうち最も高頻度に報告された有害事象は, 「処置後痛」であり 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 10 例中 5 例 (50.0%), 10 例中 7 例 (70.0%), 10 例中 7 例 (70.0%), 9 例中 5 例 (55.6%), 10 例中 7 例 (70.0%), 9 例中 6 例 (66.7%) 及び 30 例中 22 例 (73.3%) であった。

また, 「胃腸障害」報告症例のうち最も高頻度に報告された有害事象は, 「悪心」であり 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 群及びベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群でそれぞれ 10 例中 4 例 (40.0%), 10 例中 3 例 (30.0%), 10 例中 2 例 (20.0%), 9 例中 4 例 (44.4%), 10 例中 1 例 (10.0%) 及び 30 例中 7 例 (23.3%) であった。

また, 治験薬との関連性あり (医師による判定; 「明らかにあり」, 「多分あり」あるいは「可能性あり」) の有害事象を表 2.7.6-20に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-19 有害事象発現件数及び発現率

治療群		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	10	9	10	9	30
発現例数		10	9	8	9	10	9	30
発現率 (%)		100.0	90.0	80.0	100.0	100.0	100.0	100.0
発現件数		33	43	33	30	35	30	114
MedDRA 器 官別分類	MedDRA 基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血液および リンパ系障 害	小計	0	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0	0	1 (3.3)
	貧血	0	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0	0	1 (3.3)
代謝および 栄養障害	小計	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
	耐糖能障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	低蛋白血症	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
精神障害	小計	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0	0
	不眠症	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0	0
神経系障害	小計	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	4 (40.0)	1 (11.1)	8 (26.7)
	浮動性めまい	0	1 (10.0)	1 (10.0) [1 (10.0)]	1 (11.1)	0	0	0
	頭痛	1 (10.0)	3 (30.0)	0	0	2 (20.0)	0	6 (20.0)
	感覚減退	1 (10.0)	0	0	0	2 (20.0)	1 (11.1)	3 (10.0)
	振戦	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
眼障害	小計	1 (10.0)	0	0	1 (11.1)	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (3.3)
	眼の異常感	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
	眼痛	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)
	眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
	網膜剥離	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
耳および迷 路障害	小計	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	耳鳴	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
心臓障害	小計	0	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (33.3)	0	1 (11.1)	4 (13.3)
	房室解離	0	0	0	0	0	0	1 (3.3) [1 (3.3)]
	徐脈	0	1 (10.0) [1 (10.0)]	0	2 (22.2)	0	1 (11.1)	2 (6.7)
	洞性徐脈	0	0	1 (10.0) [1 (10.0)]	0	0	0	0
	上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	心室性期外収縮	0	0	0	1 (11.1) [1 (11.1)]	0	0	0
血管障害	小計	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (11.1)	3 (30.0)	3 (33.3)	6 (20.0)
	高血圧	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (6.7)
	低血圧	1 (10.0)	2 (20.0) [1 (10.0)]	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (20.0)	2 (22.2)	5 (16.7)
	末梢冷感	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (11.1)	0

有害事象発現率は有害事象発現件数を各群の症例数で割ったものを%表示した。また、小計は各 MedDRA 器官別分類の有害事象発現例数及びこれを各群の症例数で割ったものを%表示した。治験薬との関連性ありの有害事象を [] 内に示した。MedDRA 6.1J を使用した。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-19 有害事象発現件数及び発現率 (続き)

治療群		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	10	9	10	9	30
発現例数		10	9	8	9	10	9	30
発現率 (%)		100.0	90.0	80.0	100.0	100.0	100.0	100.0
発現件数		33	43	33	30	35	30	114
MedDRA 器 官別分類	MedDRA 基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸 郭および縦 隔障害	小計	2 (20.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (10.0)	3 (33.3)	4 (13.3)
	咳嗽	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
	喀血	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (3.3)
	低酸素症	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
	鼻閉	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	鼻道刺激感	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
	咽喉頭疼痛	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	0	1 (10.0)	2 (22.2)	2 (6.7)
胃腸障害	小計	6 (60.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	4 (44.4)	1 (10.0)	2 (22.2)	12 (40.0)
	腹部膨満	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	腹痛	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
	上腹部痛	0	1 (10.0) [1 (10.0)]	1 (10.0)	0	0	0	0
	消化不良	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
	悪心	4 (40.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	4 (44.4)	1 (10.0)	0	7 (23.3) [4 (13.3)]
	処置後悪心	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	胃不快感	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)
嘔吐	3 (30.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	2 (22.2)	0	2 (22.2)	4 (13.3) [1 (3.3)]	
皮膚および 皮下組織障 害	小計	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	0	3 (33.3)	4 (13.3)
	接触性皮膚炎	0	1 (10.0) [1 (10.0)]	0	0	0	0	0
	紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	皮下出血	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (3.3)
	多汗症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	乾癬	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	発疹	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (22.2) [1 (11.1)]	0
よび結合組 織障害筋骨 格系お	小計	3 (30.0)	0	0	1 (11.1)	1 (10.0)	1 (11.1)	4 (13.3)
	関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	背部痛	2 (20.0)	0	0	0	1 (10.0)	1 (11.1)	3 (10.0)
	臀部痛	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
	四肢痛	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0

有害事象発現率は有害事象発現件数を各群の症例数で割ったものを%表示した。また、小計は各 MedDRA 器官別分類の有害事象発現例数及びこれを各群の症例数で割ったものを%表示した。治験薬との関連性ありの有害事象を [] 内に示した。MedDRA 6.1J を使用した。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-19 有害事象発現件数及び発現率 (続き)

治療群		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	10	9	10	9	30
発現例数		10	9	8	9	10	9	30
発現率 (%)		100.0	90.0	80.0	100.0	100.0	100.0	100.0
発現件数		33	43	33	30	35	30	114
MedDRA 器 官別分類	MedDRA 基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎および尿 路障害	小計	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	乏尿	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
生殖系およ び乳房障害	小計	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0
	性器出血	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0
全身障害お よび投与局 所様態	小計	3 (30.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	2 (22.2)	6 (60.0)	1 (11.1)	10 (33.3)
	血性分泌物	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	冷感	0	0	0	1 (11.1)	1 (10.0)	0	0
	炎症	0	0	0	0	0	0	3 (10.0)
	限局性浮腫	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
	倦怠感	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (3.3)
	浮腫	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (3.3)
	発熱	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (22.2)	3 (30.0)	1 (11.1)	5 (16.7)
	悪寒	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
	口渇	0	2 (20.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0
臨床検査	小計	0	3 (30.0)	4 (40.0)	4 (44.4)	2 (20.0)	3 (33.3)	10 (33.3)
	アラニン・アミ ノトランスフェ ラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (3.3)
	アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (3.3)
	血中ビリルビン 増加	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
	血中ブドウ糖 減少	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
	血圧低下	0	1 (10.0)	3 (30.0) [1 (10.0)]	2 (22.2)	1 (10.0)	1 (11.1)	4 (13.3) [2 (6.7)]
	最低血圧低下	0	0	0	0	0	0	1 (3.3) [1 (3.3)]
	最低血圧上昇	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
	血圧上昇	0	0	0	0	1 (10.0)	0	2 (6.7)
	最高血圧低下	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	体温上昇	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0

有害事象発現率は有害事象発現件数を各群の症例数で割ったものを%表示した。また、小計は各 MedDRA 器官別分類の有害事象発現例数及びこれを各群の症例数で割ったものを%表示した。治療薬との関連性ありの有害事象を [] 内に示した。MedDRA 6.1J を使用した。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-19 有害事象発現件数及び発現率 (続き)

治療群		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	10	9	10	9	30
発現例数		10	9	8	9	10	9	30
発現率 (%)		100.0	90.0	80.0	100.0	100.0	100.0	100.0
発現件数		33	43	33	30	35	30	114
MedDRA 器 官別分類	MedDRA 基本語	n (%)						
臨床検査	C 反応性蛋白 増加	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	尿中ブドウ糖 陽性	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	眼圧上昇	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
	酸素飽和度低下	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
	総蛋白減少	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0
	尿中赤血球陽性	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	白血球数増加	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	1 (3.3)
傷害、中毒 および処置 合併症	小計	6 (60.0)	7 (70.0)	8 (80.0)	7 (77.8)	7 (70.0)	6 (66.7)	23 (76.7)
	麻酔からの覚醒 遅延	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	低体温	1 (10.0)	0	0	1 (11.1)	0	0	0
	術中出血	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
	処置後合併症	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
	処置後出血	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (11.1)	2 (20.0)	0	0
	処置後痛	5 (50.0)	7 (70.0)	7 (70.0)	5 (55.6)	7 (70.0)	6 (66.7)	22 (73.3)
	術後めまい	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	術後発熱	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
	術後創合併症	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
	処置後局所反応	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (11.1)	2 (6.7)

有害事象発現率は有害事象発現件数を各群の症例数で割ったものを%表示した。また、小計は各 MedDRA 器官別分類の有害事象発現例数及びこれを各群の症例数で割ったものを%表示した。治験薬との関連性ありの有害事象を [] 内に示した。MedDRA 6.1J を使用した。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-20 治験薬との関連性ありの有害事象発現例数, 発現率及び発現件数

治療群		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	10	9	10	9	30
発現例数		0	1	1	1	0	1	7
発現率 (%)		0.0	10.0	10.0	11.1	0.0	11.1	23.3
発現件数		0	4	3	1	0	1	9
MedDRA 器 官別分類	MedDRA 基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害	浮動性めまい	0	0	1 (10.0) [1513]	0	0	0	0
心臓障害	房室解離	0	0	0	0	0	0	1 (3.3) [1514]
	徐脈	0	1 (10.0) [1503]	0	0	0	0	0
	洞性徐脈	0	0	1 (10.0) [1513]	0	0	0	0
	心室性期外収縮	0	0	0	1 (11.1) [1310]	0	0	0
血管障害	低血圧	0	1 (10.0) [1503]	0	0	0	0	0
胃腸障害	上腹部痛	0	1 (10.0) [1503]	0	0	0	0	0
	悪心	0	0	0	0	0	0	4 (13.3) [1302, 1304, 1305, 1511]
	嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (3.3) [1511]
皮膚および 皮下組織障 害	接触性皮膚炎	0	1 (10.0) [1503]	0	0	0	0	0
	発疹	0	0	0	0	0	1 (11.1) [1512]	0
臨床検査	血圧低下	0	0	1 (10.0) [1513]	0	0	0	2 (6.7) [1507, 1508]
	最低血圧低下	0	0	0	0	0	0	1 (3.3) [1514]

発現率は発現例数を各群の症例数で割ったものを%表示した。

「明らかにあり」、「多分あり」又は「可能性あり」を関連性ありとした。症例番号を[]内に記載した。

有害事象名は、MedDRA 6.1Jを使用した。

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-21 因果関係別の有害事象 (0.6 mg/kg / 0.10 mg/kg 群)

有害事象		明らかにあり 0%	多分あり 0%	可能性あり 0%	多分なし 20%	なし 100%	合計 100%
症例数		10	10	10	10	10	10
有害事象発現例数		0	0	0	2	10	10
有害事象発現件数		0	0	0	2	31	33
器官別分類	有害事象項目(基本語)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)
精神障害	不眠症	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
神経系障害	頭痛	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	感覚減退	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
眼障害	眼痛	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
血管障害	高血圧	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	低血圧	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	低酸素症	—	—	—	10.0(1/1)	—	10.0(1/1)
	咽喉頭疼痛	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
胃腸障害	腹部膨満	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	腹痛	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	消化不良	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	悪心	—	—	—	—	40.0(4/4)	40.0(4/4)
	嘔吐	—	—	—	—	30.0(3/3)	30.0(3/3)
筋骨格系および 結合組織障害	背部痛	—	—	—	—	20.0(2/2)	20.0(2/2)
	殿部痛	—	—	—	10.0(1/1)	—	10.0(1/1)
生殖系および乳 房障害	性器出血	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
全身障害および 投与局所様態	発熱	—	—	—	—	30.0(3/3)	30.0(3/3)
傷害、中毒および 処置合併症	低体温	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	処置後出血	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	処置後痛	—	—	—	—	50.0(5/5)	50.0(5/5)
	術後創合併症	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-21 因果関係別の有害事象 (0.6 mg/kg / 0.15 mg/kg群)

有害事象		明らかにあり 0%	多分あり 0%	可能性あり 10%	多分なし 10%	なし 80%	合計 90%
症例数		10	10	10	10	10	10
有害事象発現例数		0	0	1	1	8	9
有害事象発現件数		0	0	4	1	34	39
器官別分類	有害事象項目(基本語)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)
血液およびリンパ系障害	貧血	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
精神障害	不眠症	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
神経系障害	浮動性めまい	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	頭痛	—	—	—	—	30.0(3/3)	30.0(3/3)
心臓障害	徐脈	—	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)
血管障害	高血圧	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	低血圧	—	—	10.0(1/1)	—	10.0(1/1)	20.0(2/2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喀血	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	咽喉頭疼痛	—	—	—	—	20.0(2/2)	20.0(2/2)
胃腸障害	上腹部痛	—	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)
	悪心	—	—	—	—	30.0(3/3)	30.0(3/3)
	嘔吐	—	—	—	—	30.0(3/3)	30.0(3/3)
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	—	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)
生殖系および乳房障害	性器出血	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
全身障害および投与局所様態	倦怠感	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	発熱	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	口渇	—	—	—	—	20.0(2/2)	20.0(2/2)
臨床検査	血中ビリルビン増加	—	—	—	10.0(1/1)	—	10.0(1/1)
	血圧低下	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	最低血圧上昇	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	白血球数増加	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
傷害、中毒および処置合併症	処置後出血	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	処置後痛	—	—	—	—	70.0(7/7)	70.0(7/7)
	処置後局所反応	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-21 因果関係別の有害事象 (0.6 mg/kg / 0.20 mg/kg群)

有害事象		明らかにあり 0%	多分あり 0%	可能性あり 10%	多分なし 20%	なし 60%	合計 80%
症例数		10	10	10	10	10	10
有害事象発現例数		0	0	1	2	6	8
有害事象発現件数		0	0	3	8	19	30
器官別分類	有害事象項目(基本語)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)
血液およびリンパ系障害	貧血	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)	20.0(2/2)
神経系障害	浮動性めまい	—	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)
心臓障害	洞性徐脈	—	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)
血管障害	低血圧	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	末梢冷感	—	—	—	10.0(1/1)	—	10.0(1/1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	—	—	—	—	20.0(2/2)	20.0(2/2)
胃腸障害	上腹部痛	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	悪心	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)	20.0(2/2)
	嘔吐	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)	20.0(2/2)
全身障害および投与局所様態	浮腫	—	—	—	10.0(1/1)	—	10.0(1/1)
	発熱	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	口渇	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
臨床検査	血圧低下	—	—	10.0(1/1)	—	20.0(2/2)	30.0(3/3)
	総蛋白減少	—	—	—	10.0(1/1)	—	10.0(1/1)
傷害、中毒および処置合併症	処置後出血	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)	20.0(2/2)
	処置後痛	—	—	—	10.0(1/1)	60.0(6/6)	70.0(7/7)
	処置後局所反応	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-21 因果関係別の有害事象 (0.9 mg/kg / 0.10 mg/kg群)

有害事象		明らかにあり 0%	多分あり 0%	可能性あり 11.1%	多分なし 22.2%	なし 100%	合計 100%
症例数		9	9	9	9	9	9
有害事象発現例数		0	0	1	2	9	9
有害事象発現件数		0	0	1	5	23	29
器官別分類	有害事象項目(基本語)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)
神経系障害	浮動性めまい	—	—	—	11.1(1/1)	—	11.1(1/1)
眼障害	網膜剥離	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
心臓障害	徐脈	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)	22.2(2/2)
	心室性期外収縮	—	—	11.1(1/1)	—	—	11.1(1/1)
血管障害	低血圧	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻道刺激感	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
胃腸障害	悪心	—	—	—	11.1(1/1)	33.3(3/3)	44.4(4/4)
	嘔吐	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)	22.2(2/2)
皮膚および皮下組織障害	発疹	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
全身障害および投与局所様態	冷感	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
	発熱	—	—	—	—	22.2(2/2)	22.2(2/2)
臨床検査	血圧低下	—	—	—	—	22.2(2/2)	22.2(2/2)
	眼圧上昇	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
	白血球数増加	—	—	—	11.1(1/1)	—	11.1(1/1)
傷害、中毒および処置合併症	低体温	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
	処置後出血	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
	処置後痛	—	—	—	—	55.6(5/5)	55.6(5/5)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-21 因果関係別の有害事象 (0.9 mg/kg / 0.15 mg/kg群)

有害事象		明らかにあり 0%	多分あり 0%	可能性あり 0%	多分なし 20%	なし 90%	合計 100%
症例数		10	10	10	10	10	10
有害事象発現例数		0	0	0	2	9	10
有害事象発現件数		0	0	0	2	33	35
器官別分類	有害事象項目(基本語)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)
代謝および栄養障害	低蛋白血症	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
精神障害	不眠症	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
神経系障害	頭痛	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)	20.0(2/2)
	感覚減退	—	—	—	—	20.0(2/2)	20.0(2/2)
眼障害	眼の異常感	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	眼痛	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
血管障害	低血圧	—	—	—	—	20.0(2/2)	20.0(2/2)
	末梢冷感	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
胃腸障害	悪心	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
全身障害および投与局所様態	冷感	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	限局性浮腫	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	発熱	—	—	—	—	30.0(3/3)	30.0(3/3)
	悪寒	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	口渇	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
臨床検査	血中ブドウ糖減少	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	血圧低下	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	血圧上昇	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
傷害、中毒および処置合併症	術中出血	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	処置後合併症	—	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)
	処置後出血	—	—	—	—	20.0(2/2)	20.0(2/2)
	処置後痛	—	—	—	10.0(1/1)	60.0(6/6)	70.0(7/7)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-21 因果関係別の有害事象 (0.9 mg/kg / 0.20 mg/kg群)

有害事象		明らかにあり 0%	多分あり 0%	可能性あり 11.1%	多分なし 22.2%	なし 77.8%	合計 100%
症例数		9	9	9	9	9	9
有害事象発現例数		0	0	1	2	7	9
有害事象発現件数		0	0	1	8	20	29
器官別分類	有害事象項目(基本語)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)
神経系障害	感覚減退	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
眼障害	眼瞼浮腫	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
心臓障害	徐脈	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
血管障害	低血圧	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)	22.2(2/2)
	末梢冷感	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
	咽喉頭疼痛	—	—	—	—	22.2(2/2)	22.2(2/2)
胃腸障害	嘔吐	—	—	—	—	22.2(2/2)	22.2(2/2)
皮膚および皮下組織障害	皮下出血	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
	発疹	—	—	11.1(1/1)	—	11.1(1/1)	22.2(2/2)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
全身障害および投与局所様態	発熱	—	—	—	11.1(1/1)	—	11.1(1/1)
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	—	—	11.1(1/1)	—	11.1(1/1)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	—	—	11.1(1/1)	—	11.1(1/1)
	血圧低下	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)
	体温上昇	—	—	—	11.1(1/1)	—	11.1(1/1)
	酸素飽和度低下	—	—	—	11.1(1/1)	—	11.1(1/1)
	白血球数増加	—	—	—	11.1(1/1)	—	11.1(1/1)
傷害、中毒および処置合併症	処置後痛	—	—	—	11.1(1/1)	55.6(5/5)	66.7(6/6)
	処置後局所反応	—	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-22 重症度別の有害事象 (0.6 mg/kg / 0.10 mg/kg 群)

有害事象		すべての有害事象 (発現数 10 例 33 件)					関連を否定できない有害事象 (発現数 0 例 0 件)				
		軽度 100%	中等度 30%	高度 0%	不明 0%	合計 100%	軽度 0%	中等度 0%	高度 0%	不明 0%	合計 0%
症例数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
有害事象発現例数		10	3	0	0	10	0	0	0	0	0
有害事象発現件数		27	6	0	0	33	0	0	0	0	0
器官別分類	有害事象項目 (基本語)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)
精神障害	不眠症	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
神経系障害	頭痛	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	感覚減退	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
眼障害	眼痛	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
血管障害	高血圧	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	低血圧	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	低酸素症	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	咽喉頭疼痛	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
胃腸障害	腹部膨満	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	腹痛	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	消化不良	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	悪心	40.0(4/4)	—	—	—	40.0(4/4)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	嘔吐	30.0(3/3)	—	—	—	30.0(3/3)	—	—	—	—	0.0(0/0)
筋骨格系および 結合組織障害	背部痛	20.0(2/2)	—	—	—	20.0(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	殿部痛	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
生殖系および乳 房障害	性器出血	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
全身障害および 投与局所様態	発熱	30.0(3/3)	—	—	—	30.0(3/3)	—	—	—	—	0.0(0/0)
傷害、中毒および 処置合併症	低体温	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	処置後出血	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	処置後痛	40.0(4/4)	10.0(1/1)	—	—	50.0(5/5)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	術後創合併症	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-22 重症度別の有害事象 (0.6 mg/kg / 0.15 mg/kg群)

有害事象		すべての有害事象 (発現数 9 例 39 件)					関連を否定できない有害事象 (発現数 1 例 4 件)				
		軽度 90%	中等度 10%	高度 0%	不明 0%	合計 90%	軽度 10%	中等度 0%	高度 0%	不明 0%	合計 10%
症例数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
有害事象発現例数		9	1	0	0	9	1	0	0	0	1
有害事象発現件数		36	3	0	0	39	4	0	0	0	4
器官別分類	有害事象項目 (基本語)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)
血液およびリンパ系障害	貧血	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
精神障害	不眠症	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
神経系障害	浮動性めまい	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	頭痛	30.0(3/3)	—	—	—	30.0(3/3)	—	—	—	—	0.0(0/0)
心臓障害	徐脈	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)
血管障害	高血圧	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	低血圧	20.0(2/2)	—	—	—	20.0(2/2)	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喀血	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	咽喉頭疼痛	20.0(2/2)	—	—	—	20.0(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
胃腸障害	上腹部痛	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)
	悪心	20.0(2/2)	10.0(1/1)	—	—	30.0(3/3)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	嘔吐	20.0(2/2)	10.0(1/1)	—	—	30.0(3/3)	—	—	—	—	0.0(0/0)
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)
生殖系および乳房障害	性器出血	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
全身障害および投与局所様態	倦怠感	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	発熱	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	口渇	20.0(2/2)	—	—	—	20.0(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-22 重症度別の有害事象 (0.6 mg/kg / 0.15 mg/kg群) (続き)

有害事象		すべての有害事象 (発現数 9 例 39 件)					関連を否定できない有害事象 (発現数 1 例 4 件)				
		軽度 90%	中等度 10%	高度 0%	不明 0%	合計 90%	軽度 10%	中等度 0%	高度 0%	不明 0%	合計 10%
症例数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
有害事象発現例数		9	1	0	0	9	1	0	0	0	1
有害事象発現件数		36	3	0	0	39	4	0	0	0	4
器官別分類	有害事象項目 (基本語)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)
臨床検査	血中ビリルビン増加	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	血压低下	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	最低血压上昇	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	白血球数増加	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
傷害、中毒および 処置合併症	処置後出血	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	処置後痛	70.0(7/7)	—	—	—	70.0(7/7)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	処置後局所反応	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-22 重症度別の有害事象 (0.6 mg/kg / 0.20 mg/kg群)

有害事象		すべての有害事象 (発現数 8 例 30 件)					関連を否定できない有害事象 (発現数 1 例 3 件)				
		軽度 80%	中等度 10%	高度 0%	不明 0%	合計 80%	軽度 10%	中等度 0%	高度 0%	不明 0%	合計 10%
症例数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
有害事象発現例数		8	1	0	0	8	1	0	0	0	1
有害事象発現件数		28	2	0	0	30	3	0	0	0	3
器官別分類	有害事象項目 (基本語)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)
血液およびリンパ系障害	貧血	10.0(1/1)	10.0(1/1)	—	—	20.0(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
神経系障害	浮動性めまい	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)
心臓障害	洞性徐脈	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)
血管障害	低血圧	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	末梢冷感	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	20.0(2/2)	—	—	—	20.0(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
胃腸障害	上腹部痛	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	悪心	20.0(2/2)	—	—	—	20.0(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	嘔吐	20.0(2/2)	—	—	—	20.0(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
全身障害および投与局所様態	浮腫	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	発熱	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	口渇	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
臨床検査	血圧低下	30.0(3/3)	—	—	—	30.0(3/3)	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)
	総蛋白減少	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
傷害、中毒および処置合併症	処置後出血	20.0(2/2)	—	—	—	20.0(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	処置後痛	70.0(7/7)	—	—	—	70.0(7/7)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	処置後局所反応	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-22 重症度別の有害事象 (0.9 mg/kg / 0.10 mg/kg群)

有害事象		すべての有害事象 (発現数 9 例 29 件)					関連を否定できない有害事象 (発現数 1 例 1 件)				
		軽度 100%	中等度 22.2%	高度 0%	不明 0%	合計 100%	軽度 11.1%	中等度 0%	高度 0%	不明 0%	合計 11.1%
症例数		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
有害事象発現例数		9	2	0	0	9	1	0	0	0	1
有害事象発現件数		27	2	0	0	29	1	0	0	0	1
器官別分類	有害事象項目(基本語)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)
神経系障害	浮動性めまい	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
眼障害	網膜剥離	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
心臓障害	徐脈	22.2(2/2)	—	—	—	22.2(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	心室性期外収縮	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)
血管障害	低血圧	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻道刺激感	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
胃腸障害	悪心	33.3(3/3)	11.1(1/1)	—	—	44.4(4/4)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	嘔吐	22.2(2/2)	—	—	—	22.2(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
皮膚および皮下組織障害	発疹	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
全身障害および投与局所様態	冷感	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	発熱	22.2(2/2)	—	—	—	22.2(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
臨床検査	血圧低下	22.2(2/2)	—	—	—	22.2(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	眼圧上昇	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	白血球数増加	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
傷害、中毒および処置合併症	低体温	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	処置後出血	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	処置後痛	44.4(4/4)	11.1(1/1)	—	—	55.6(5/5)	—	—	—	—	0.0(0/0)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-22 重症度別の有害事象 (0.9 mg/kg / 0.15 mg/kg群)

有害事象		すべての有害事象 (発現数 10 例 35 件)					関連を否定できない有害事象 (発現数 0 例 0 件)				
		軽度 100%	中等度 40%	高度 0%	不明 0%	合計 100%	軽度 0%	中等度 0%	高度 0%	不明 0%	合計 0%
症例数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
有害事象発現例数			4	0	0	10	0	0	0	0	0
有害事象発現件数			7	0	0	35	0	0	0	0	0
器官別分類	有害事象項目 (基本語)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)
代謝および栄養障害	低蛋白血症	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
精神障害	不眠症	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
神経系障害	頭痛	20.0(2/2)	—	—	—	20.0(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	感覚減退	20.0(2/2)	—	—	—	20.0(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
眼障害	眼の異常感	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	眼痛	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
血管障害	低血圧	20.0(2/2)	—	—	—	20.0(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	末梢冷感	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
胃腸障害	悪心	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
全身障害および投与局所様態	冷感	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	限局性浮腫	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	発熱	20.0(2/2)	10.0(1/1)	—	—	30.0(3/3)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	悪寒	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	口渇	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
臨床検査	血中ブドウ糖減少	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	血圧低下	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	血圧上昇	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-22 重症度別の有害事象 (0.9 mg/kg / 0.15 mg/kg群) (続き)

有害事象		すべての有害事象 (発現数 10 例 35 件)					関連を否定できない有害事象 (発現数 0 例 0 件)				
		軽度 100%	中等度 40%	高度 0%	不明 0%	合計 100%	軽度 0%	中等度 0%	高度 0%	不明 0%	合計 0%
症例数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
有害事象発現例数		10	4	0	0	10	0	0	0	0	0
有害事象発現件数		28	7	0	0	35	0	0	0	0	0
器官別分類	有害事象項目 (基本語)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)	% (例/件)
傷害、中毒および 処置合併症	術中出血	—	10.0(1/1)	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	処置後合併症	10.0(1/1)	—	—	—	10.0(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	処置後出血	10.0(1/1)	10.0(1/1)	—	—	20.0(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	処置後痛	50.0(5/5)	20.0(2/2)	—	—	70.0(7/7)	—	—	—	—	0.0(0/0)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-22 重症度別の有害事象 (0.9 mg/kg / 0.20 mg/kg群)

有害事象		すべての有害事象 (発現数 9 例 29 件)					関連を否定できない有害事象 (発現数 1 例 1 件)				
		軽度 100%	中等度 22.2%	高度 0%	不明 0%	合計 100%	軽度 0%	中等度 11.1%	高度 0%	不明 0%	合計 11.1%
症例数		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
有害事象発現例数		9	2	0	0	9	0	1	0	0	1
有害事象発現件数		25	4	0	0	29	0	1	0	0	1
器官別分類	有害事象項目 (基本語)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)
神経系障害	感覚減退	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
眼障害	眼瞼浮腫	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
心臓障害	徐脈	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
血管障害	低血圧	22.2(2/2)	—	—	—	22.2(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	末梢冷感	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	咳嗽	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	咽喉頭疼痛	22.2(2/2)	—	—	—	22.2(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
胃腸障害	嘔吐	22.2(2/2)	—	—	—	22.2(2/2)	—	—	—	—	0.0(0/0)
皮膚および 皮下組織障害	皮下出血	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	発疹	—	22.2(2/2)	—	—	22.2(2/2)	—	11.1(1/1)	—	—	11.1(1/1)
筋骨格系および 結合組織障害	背部痛	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
全身障害および 投与局所様態	発熱	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

表 2.7.6-22 重症度別の有害事象 (0.9 mg/kg / 0.20 mg/kg群) (続き)

有害事象		すべての有害事象 (発現数 9 例 29 件)					関連を否定できない有害事象 (発現数 1 例 1 件)				
		軽度 100%	中等度 22.2%	高度 0%	不明 0%	合計 100%	軽度 0%	中等度 11.1%	高度 0%	不明 0%	合計 11.1%
症例数		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
有害事象発現例数		9	2	0	0	9	0	1	0	0	1
有害事象発現件数		25	4	0	0	29	0	1	0	0	1
器官別分類	有害事象項目 (基本語)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)	%(例/件)
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	血圧低下	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	体温上昇	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	酸素飽和度低下	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	白血球数増加	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)
傷害、中毒および処置合併症	処置後痛	44.4(4/4)	22.2(2/2)	—	—	66.7(6/6)	—	—	—	—	0.0(0/0)
	処置後局所反応	11.1(1/1)	—	—	—	11.1(1/1)	—	—	—	—	0.0(0/0)

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.6.2 臨床検査パラメータ

2.7.6.1.6.2.1 血液学的検査

表 2.7.6-23に、治験薬投与後の血液学的検査で顕著な臨床検査異常値 (MALV, 判定基準には安全域 (CTD2.7.4 付表 2「臨床検査値の基準値及び安全域」参照) を用いた) が認められた項目について、その症例数及び発現率を示す。有害事象として報告されたMALVはなかった。

表 2.7.6-23 血液学的検査における顕著な臨床検査異常値が認められた症例数及び発現率

治療群		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 (n=10)	0.15 (n=10)	0.2 (n=10)	0.1 (n=9)	0.15 (n=10)	0.2 (n=9)	0.025 (n=30)
検査項目	基準値からの逸脱	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
赤血球数	症例数	10	10	10	9	10	9	29
	<安全域下限	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (3.4)
ヘマトクリット	症例数	10	10	10	9	10	9	29
	<安全域下限	4 (40.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	1 (11.1)	3 (30.0)	2 (22.2)	7 (24.1)
ヘモグロビン	症例数	10	10	10	9	10	9	29
	<安全域下限	0	1 (10.0)	3 (30.0)	0	1 (10.0)	1 (11.1)	3 (10.3)
白血球数	症例数	10	10	10	9	10	9	29
	>安全域上限	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0

2.7.6.1.6.2.2 血液生化学的検査

表 2.7.6-24に、治験薬投与後の血液生化学的検査で顕著な臨床検査異常値 (MALV, 判定基準には安全域を用いた) が認められた項目について、その症例数及び発現率を示す。MALVのうち、2例 (Org 9426 0.9/0.15 mg/kg群 症例番号 1703 及びOrg 9426 0.6/0.2 mg/kg群 症例番号 1509) にそれぞれ低蛋白血症と総蛋白減少が有害事象として報告され、手術に伴う出血によるものと判断された。

表 2.7.6-24 血液生化学的検査における顕著な臨床検査異常値が認められた症例数及び発現率

治療群		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 (n=10)	0.15 (n=10)	0.2 (n=10)	0.1 (n=9)	0.15 (n=10)	0.2 (n=9)	0.025 (n=30)
検査項目	基準値からの逸脱	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ca	症例数	10	10	10	9	10	9	30
	<安全域下限	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
総コレステロール	症例数	10	10	10	8	10	9	30
	>安全域上限	2 (20.0)	0	0	0	0	1 (11.1)	2 (6.7)
総蛋白	症例数	10	10	10	9	10	9	30
	<安全域下限	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	2 (22.2)	0

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.6.2.3 尿検査

表 2.7.6-25に、尿検査で顕著な臨床検査異常値 (MALV, 判定基準には各施設の基準値を用いた) が認められた症例数及び発現率を示す。有害事象として報告されたMALVはなかった。報告されたMALVは、「グルコース」及び「蛋白」であった。

表 2.7.6-25 尿検査における顕著な臨床検査異常値が認められた症例数及び発現率

治療群	Org 9426						ベクロニウム
	0.6			0.9			
挿管用量 (mg/kg)							0.1
維持用量 (mg/kg)	0.1 (n=10)	0.15 (n=10)	0.2 (n=10)	0.1 (n=9)	0.15 (n=10)	0.2 (n=9)	0.025 (n=30)
検査項目	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
グルコース	3 (30.0)	2 (20.0)	0	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (22.2)	6 (20.0)
蛋白	3 (30.0)	5 (50.0)	0	0	2 (20.0)	2 (22.2)	5 (16.7)

2.7.6.1.6.3 バイタルサイン

臨床的に意味のあるバイタルサインの異常値 (CSAVSV) を確認するため、上側かつ/又は下側シフトについてFDAにより提唱された基準 (“ Suggestions for an original NDA submission to the Division of Neuropharmacological Drug Products, 1987”) を用いて評価した。これらの基準を逸脱した値は、CSAVSVとして集計した。表 2.7.6-26に治験薬投与後にCSAVSVが認められた症例数及び発現率を示す。有害事象として報告されたCSAVSVはなかった。

表 2.7.6-26 臨床的に意味のあるバイタルサイン異常値が認められた症例数及び発現率

治療群	Org 9426						ベクロニウム
	0.6			0.9			
挿管用量 (mg/kg)							0.1
維持用量 (mg/kg)	0.1 (n=10)	0.15 (n=10)	0.2 (n=10)	0.1 (n=9)	0.15 (n=10)	0.2 (n=9)	0.025 (n=30)
検査項目	基準値からの逸脱	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
収縮期血圧	< 基準下限	0	0	0	0	0	1 (3.3)
拡張期血圧	< 基準下限	0	0	0	0	1 (10.0)	0

FDAにより提唱された基準

収縮期血圧 (mmHg) : 測定値 ≥ 180 かつベースラインからの上昇 ≥ 20
測定値 ≤ 90 かつベースラインからの減少 ≥ 20

拡張期血圧 (mmHg) : 測定値 ≥ 105 かつベースラインからの上昇 ≥ 15
測定値 ≤ 50 かつベースラインからの減少 ≥ 15

心拍数 (bpm) : 測定値 ≥ 120 かつベースラインからの上昇 ≥ 15
測定値 ≤ 50 かつベースラインからの減少 ≥ 15

体温 (°C) : 測定値 ≥ 38.3 かつベースラインからの上昇 ≥ 1
測定値 ≤ 35.0 かつベースラインからの減少 ≥ 1

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.6.4 心血管系機能

心血管系機能 (心拍数, 拡張期/収縮期血圧) をモニターした。オルガノン社が設定した基準を逸脱する心血管系事象が認められた症例数及び発現率を, 挿管用量投与後及び維持用量投与後に分け, それぞれ表 2.7.6-27及び表 2.7.6-28に示す。測定は, 麻酔導入前, Org 9426 投与前 (麻酔導入後), Org 9426 の最大効果発現時 (挿管前), Org 9426 又はベクロニウムの投与後 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30 分, 各維持用量投与前及び投与後 2 分に行った。

挿管用量投与後で最も高頻度に報告された心血管系事象は, 「収縮期血圧低値」で, 24 例 (Org 9426 0.6 mg/kg 群: 7 例, Org 9426 0.9 mg/kg 群: 7 例, ベクロニウム 0.1 mg/kg 群: 10 例) で認められた。

維持用量投与後には「収縮期血圧低値」が 5 例 (Org 9426 0.6/0.1 mg/kg 群: 1 例, Org 9426 0.9/0.1 mg/kg 群: 1 例, ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群: 3 例) で認められた。

表 2.7.6-27 挿管用量投与後に基準を逸脱する心血管系事象が認められた症例数及び発現率

治療群 挿管用量		Org 9426 0.6 mg/kg (n=30)	Org 9426 0.9 mg/kg (n=28)	ベクロニウム 0.1 mg/kg (n=30)
検査項目	基準 ^{a)}	n (%)	n (%)	n (%)
収縮期血圧	< 80 mmHg	7 (23.3)	7 (25.0)	10 (33.3)
	> 170 mmHg	5 (16.7)	2 (7.1)	6 (20.0)
拡張期血圧	> 100 mmHg	4 (13.3)	5 (17.9)	5 (16.7)

a) オルガノン社によって設定された基準 (以下同様)

収縮期血圧 測定値< 80 mmHg
測定値> 170 mmHg
拡張期血圧 測定値> 100 mmHg
心拍数 測定値> 120 bpm
測定値< 40 bpm

表 2.7.6-28 維持用量投与後に基準を逸脱する心血管系事象が認められた症例数及び発現率

治療群		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 (n=10)	0.15 (n=10)	0.2 (n=10)	0.1 (n=9)	0.15 (n=10)	0.2 (n=9)	0.025 (n=30)
検査項目	基準 ^{a)}	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
収縮期血圧	< 80 mmHg	1 (10.0)	0	0	1 (11.1)	0	0	3 (10.0)
	> 170 mmHg	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)
拡張期血圧	> 100 mmHg	0	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)

a) オルガノン社によって設定された基準

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

2.7.6.1.6.5 手術中の事象

2.7.6.1.6.5.1 心血管系の事象

手術中の心血管系の事象のうち有害事象として報告されたものを表 2.7.6-29に示した。計 31 症例で報告され、これらはすべて試験中に回復が認められた。

表 2.7.6-29 有害事象として報告された心血管系の事象

挿管用量 (mg/kg)	Org 9426						ベクロニウム
	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
収縮期血圧低値	1	3	4	3	2	2	9
収縮期血圧高値	0	0	0	0	1	0	2
拡張期血圧高値	0	1	0	0	1	0	3
洞性徐脈	0	0	1	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	1	0	0	0
房室解離	0	0	0	0	0	0	1
心房性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1

2.7.6.1.6.6 ヒスタミン遊離に関する臨床所見

麻酔導入前、Org 9426 又はベクロニウムの投与前、投与後、挿管終了時の 4 時点におけるヒスタミン遊離に関連する臨床所見を調べた。1 例 (ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群 症例番号 1615) で挿管用量投与前に発赤 (腕, 体幹) が認められ、治験薬開始前の徴候及び症状として報告された。この発赤は投与後に消失した。

2.7.6.1.7 要約

2.7.6.1.7.1 有効性

主要有効性変数である挿管用量群の作用発現時間は、Org 9426 0.6 mg/kg 群とベクロニウム 0.1 mg/kg 群間並びに Org 9426 0.9 mg/kg 群とベクロニウム 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 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 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 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 挿管用量群でそれぞれ 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差はみられなかった。これらの被験者はすべて、体動あり (バックキング) 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 挿管用量群と

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

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、1 回目維持用量とその作用持続時間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 $P=0.0011$, $P=0.0438$)。他の 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, 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。

2.7.6.1.7.2 安全性

AST グループについて検討を行った。重篤な有害事象発現症例は 3 例 (Org 9426 0.6/0.1 mg/kg 群, Org 9426 0.9/0.1 mg/kg 群及びベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群いずれも 1 例) であった。SAE はすべて、治験薬との関連性はなし (医師による判定が「なし」あるいは「多分なし」) であり、追跡調査で回復が確認された。

本試験において死亡例、ヒスタミン遊離に関連する事象又は有害事象による中止例はなかった。

少なくとも 1 件の有害事象が認められた症例は、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 10 例中 10 例 (100.0%)、10 例中 9 例 (90.0%)、10 例中 8 例 (80.0%)、9 例中 9 例 (100.0%)、10 例中 10 例 (100.0%)、9 例中 9 例 (100.0%) 及び 30 例中 30 例 (100.0%) であった。

治験薬との関連性がある有害事象 (医師による判定が「明らかにあり」, 「多分あり」あるいは「可能性あり」) が少なくとも 1 件認められた症例は、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 10 例中 0 例 (0.0%)、10 例中 1 例 (10.0%)、10 例中 1 例 (10.0%)、9 例中 1 例 (11.1%)、10 例中 0 例 (0.0%)、9 例中 1 例 (11.1%) 及び 30 例中 7 例 (23.3%) であった。

治験薬との関連のある有害事象の発現率は、Org 9426 群に比べて、ベクロニウム群で相対的に高かった。

有害事象として最も高頻度に報告された MedDRA 器官別分類用語は、「傷害、中毒および処置合併症」次いで「胃腸障害」であった。「傷害、中毒および処置合併症」報告症例は、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

2.7.6 個々の試験のまとめ (71101 試験)

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 10 例中 6 例 (60.0%), 10 例中 7 例 (70.0%), 10 例中 8 例 (80.0%), 9 例中 7 例 (77.8%), 10 例中 7 例 (70.0%), 9 例中 6 例 (66.7%) 及び 30 例中 23 例 (76.7%) であった。「胃腸障害」報告症例は, それぞれ 10 例中 6 例 (60.0%), 10 例中 4 例 (40.0%), 10 例中 2 例 (20.0%), 9 例中 4 例 (44.4%), 10 例中 1 例 (10.0%), 9 例中 2 例 (22.2%) 及び 30 例中 12 例 (40.0%) であった。

血液学的検査値で顕著な臨床検査異常値 (MALV) が認められたが, これらは手術中の出血によるものと思われた。血液生化学的検査における MALV のうち, 2 例 (Org 9426 0.9/0.15 mg/kg 群及び Org 9426 0.6/0.2 mg/kg 群ともに 1 例) でそれぞれ低蛋白血症と総蛋白減少が有害事象として報告され, 手術に伴う出血によるものと判断された。臨床的に意味のあるバイタルサイン異常値 (CSAVSV) に関して有害事象として報告された症例はなかった。

心血管系事象が有害事象として 31 例で報告された (Org 9426 0.6/0.1 mg/kg 群 : 1 例, Org 9426 0.6/0.15 mg/kg 群 : 4 例, Org 9426 0.6/0.2 mg/kg 群 : 4 例, Org 9426 0.9/0.1 mg/kg 群 : 3 例, Org 9426 0.9/0.15 mg/kg 群 : 3 例, Org 9426 0.9/0.2 mg/kg 群 : 2 例及びベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群 : 14 例)。これらはすべて試験中に回復した。

2.7.6.1.8 結論

作用発現時間について, Org 9426 のベクロニウムに対する優越性が示され, 本試験の主要目的が確認された。作用発現時間, 挿管完了時間及び 90%遮断時間は, ベクロニウム 0.1 mg/kg 群に比べて Org 9426 の 0.6, 0.9 mg/kg 群の方が短かった。挿管スコアについては, 88 例中 80 例で「Acceptable」(「優秀」あるいは「良好」) であった。8 例で 90%以上の遮断を示したものの体動 (バックキック) がみられたために挿管スコア「不良」と判定された。ただし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。

1 回目維持用量の作用持続時間については Org 9426 0.6/0.1 mg/kg 群, Org 9426 0.9/0.1 mg/kg 群の方がベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群に比べて有意に短かった。また, 統計的に有意な用量反応性がみられた。

重篤な有害事象は 3 例 (Org 9426 0.6/0.1 mg/kg 群, Org 9426 0.9/0.1 mg/kg 群, ベクロニウム 0.1/0.025 mg/kg 群各 1 例) であった。重篤な有害事象については, すべて治験薬との関連性はなし (医師による判定 : 「なし」あるいは「多分なし」) で, また, 発現した被験者はすべて回復が確認された。

死亡例, ヒスタミン遊離に関連した事象, 心拍数及び血圧に関する重篤な心血管系作用はみられなかった。治験薬との関連のある有害事象は, ベクロニウム群で比較的多くみられた。安全性全般で重要な問題はみられず, また, Org 9426 群の各用量群間でも安全性全般で差はなかった。