

(iv) 筋強剛

有害事象では麻酔導入期、麻酔維持期及び投与終了後でみられた筋強剛の総発現例数は、低用量群では5例(6.0%)、高用量群では8例(9.6%)であり、発現率に群間差は認められなかった。また、両投与群で発現した筋強剛は、全てが軽度あるいは中等度のものであり、発現した症例のほとんど(13例中12例)が麻酔導入期に発現した。筋強剛の平均持続時間±S.D.は低用量群では1.80±1.48分、高用量群では1.71±0.76分であり、治験実施計画書どおりに筋弛緩薬を投与した後、いずれの症例も速やかに消失した。

副作用では麻酔導入期、麻酔維持期及び投与終了後でみられた筋強剛の総発現例数は、低用量群では5例(6.0%)、高用量群では7例(8.4%)であり、発現率に群間差は認められなかった。また、両投与群で発現した筋強剛は、全てが軽度あるいは中等度のものであり、いずれも麻酔導入期に発現した。筋強剛の平均持続時間±S.D.は低用量群では1.80±1.48分、高用量群では1.71±0.76分であった。すべての症例で、筋強剛は筋弛緩剤を投与する前、または投与直後に発現した。治験実施計画書の麻酔導入時の薬剤投与規定で、筋弛緩剤の投与は本剤を投与した後にすることになっており、筋弛緩薬を投与した後、何れの症例も速やかに消失した。

(v) 心電図

本剤投与中、II誘導心電図に何らかの心電図の変化が認められたのは、低用量群では84例中8例、高用量群では83例中6例であり、そのうち異常であると判断されたのは高用量群の1例のみであり、本剤との因果関係が認められた。以下にその詳細を示す。

[登録番号:087, 高用量群, 腹部の手術, 既往歴:盲腸, 合併症:乳腺症, 橋本病, バセドウ病, プランマー病, 甲状腺腫瘍(悪性), アレルギー性鼻炎]

既往歴及び合併症に循環器系の疾患はなく、術前の12誘導心電図は正常であった。挿管後、執刀までの間のうちの数分間、房室解離が認められたが、自然に消失した。本剤投与終了後、翌日に実施した12誘導心電図では正常であった。

(4) 結論及び考察

全身麻酔剤プロポフォール併用による全静脈麻酔法 (Total Intravenous Anesthesia : TIVA) を用いた全身麻酔を施行する手術患者を対象に、本剤 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与し、直ちに本剤 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ (高用量群) 又は 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ (低用量群) で麻酔導入を行った場合の気管挿管時の反応を評価した。また、麻酔維持期には、本剤 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ (高用量群) 又は 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ (低用量群) を持続静脈内投与し、皮膚切開時の反応を評価した。

気管挿管は全身麻酔下において、患者が受ける初めての大きな侵襲刺激である。日本人において鎮痛薬 (オピオイド) を用いずに気管挿管を実施した際の血行動態は、手術室入室時に比し、挿管直後の血圧が統計学的に有意な上昇を示すことが大塚らにより報告されている¹⁾。また、本邦で実施した前期第Ⅱ相臨床試験においても、本剤を使用しなかった対照群においては、血圧・心拍数は同様に上昇した。一方、海外で実施された臨床試験 USA-220 (資料概要 771~777 頁参照) の試験結果においても血圧・心拍数の上昇はほぼ全例に認められ、これは今回の実施した国内第Ⅲ相比較臨床試験の主要評価項目の基準に照らし合わせた場合には 96% (25/26 例) の反応であった。このような気管挿管による刺激に誘発される血圧・心拍数の上昇を本剤のようなオピオイド鎮痛剤を用いることにより抑制することは临床上重要である。今回の試験ではオピオイドとして本剤を用いて麻酔導入を行った場合の気管挿管時の反応を評価した。

本試験の主要評価項目は気管挿管を行った際の刺激に対する反応としたが、気管挿管時の反応率は低用量群では 16.7% (14/84 例)、高用量群では 9.6% (8/83 例) であり、低用量群と高用量群ともに気管挿管時の反応を十分抑制することが可能であった。低用量群と比較し高用量群でより強い反応の抑制がみられたが、投与群と術式を説明変数としたロジスティック回帰分析を実施した結果、低用量群と高用量群の反応率には統計学的な差は認められなかった (Wald 検定, $p=0.1659$)。反応の内訳はすべて血行動態反応を示した症例であり、身体反応及び自律神経性反応を示した症例はなかった。胸部のみ他の術式とは異なる挿管チューブを用いているため、気管挿管時の反応率は高く、低用量群が 40.9% (9/22 例)、高用量群が 9.1% (2/22 例) であった。一方、胸部以外の術式の反応率を比較した場合、腹腔内では低用量群が 8.3% (2/24 例)、高用量群が 5.0% (1/20 例) であり、関節置換では低用量群が 10.5% (2/19 例)、高用量群が 11.8% (2/17 例) であり、背部では低用量群が 5.3% (1/19 例)、高用量群が 12.5% (3/24 例) であり、何れの投与群、術式においても 80% 以上の反応を抑えることが可能であった。

また、海外における気管挿管時の反応率を比較した試験において、推奨用量の alfentanil 投与群と比較して本剤投与群 (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) の方が気管挿管時の反応率を統計学的に有意に抑制し、気管挿管時の反応率は 10~19% の範囲であった^{2)~3)}。これらの試験の結果から、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与量で挿管を行った際、挿管時の反応を 80% 以上抑制することが可能であるため、通常の麻酔の導

-
- 1) 大塚 将秀ら. チオペンタール・ベクロニウム導入における循環動態変動を抑制する補助手段の検討. 臨床麻酔, 1404-1408(1992)
 - 2) J schüttler *et al.* A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 52 : 307-317 (1997)
 - 3) Phillip BK *et al.* Comparison of remifentanil / propofol to alfentanil / propofol for laparoscopic outpatient surgery. *Anesthesiology* 83: A3 (1995)

入及び気管挿管の際には 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続静脈内投与で十分な効果を発揮することができると考えられる。

しかしながら、胸部における反応率は低用量群では 40.9% (9/22 例)、高用量群では 9.1% (2/22 例) であり、投与群を説明変数としたロジスティック回帰分析を実施した結果、用量群間に統計学的有意差が認められた (Wald 検定, $p=0.0243$)。これは、胸部ではダブルルーメンチューブを用いており、通常よりも挿管刺激が強いため、胸部以外の術式と比較して低用量では十分な薬剤の効果が発揮できていないためと考えられた。しかし、高用量であれば、気管挿管の刺激に対する反応の抑制効果は十分に発揮された。

以上の結果より、通常本剤は、低用量群 (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) の投与量で気管挿管時の刺激を抑えることが可能であったが、気管挿管の際により強い刺激が予想される場合には、高用量群 (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) で投与を開始した方が臨床上有効であることが示された。

皮膚切開時の反応率は、低用量群では 20.2% (17/84 例)、高用量群では 14.5% (12/83 例) であり、同程度であった。どの術式でも同程度の反応率 (5.0%~29.4%) であり、両群ともに反応を抑制可能であった。また、皮膚切開 5 分後から投与終了時までの反応率も両群で同程度であった。皮膚切開時においては、血行動態への影響は術式によらないため、今回の結果から、低用量群の投与速度 (0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) の持続静脈内投与で十分な効果を発揮することができると考えられる。

術中に血行動態反応を示さなかった時間の割合 (無反応割合) の中央値 (最小値, 最大値) は、低用量群では 87.2 (0.0, 100) %, 高用量群では 94.8 (1.0, 100) % であり同程度であった。血圧上昇反応や、頻脈が見られず、本剤投与速度を上げる対処の必要がなかった症例の割合は、低用量群では 31.0%, 高用量群では 42.2% であり、また、本剤の追加単回投与の対処をする必要がなかった症例の割合も、低用量群では 59.5%, 高用量群では 68.7% であった。両群ともに約 90% の無反応割合を得ることができ、効果は両群間で同程度であった。

術中の血行動態反応に対処する本剤の速度変更回数や追加単回投与の回数は、両投与群ともほぼ同じであり、併用薬剤であるプロポフォールについても、総投与量、平均投与速度、追加投与を必要とした割合は両群とも同じであった。さらに血行動態反応に対するプロポフォールの臨時追加投与を必要とした症例の割合は低用量群では 13.1%, 高用量群では 7.2% と少なかったことから、本剤は術中刺激に対して投与速度を変更もしくは追加単回投与を行うことにより血行動態を良好な状態に調節可能であることが示された。

鎮静及び催眠作用を持つプロポフォールが関与する意識消失について、本剤を投与開始してから意識消失までの時間の中央値 (最小値, 最大値) は低用量群では 2.0 (1, 5) 分、高用量群では 2.0 (1, 7) 分、プロポフォール追加投与量の平均値 \pm S.D. は低用量群では 28.1 ± 10.9 mg、高用量群では 29.4 ± 13.1 mg 及び意識消失となるまでに要したプロポフォールの総投与量の平均値 \pm S.D. は、低用量群では 42.6 ± 16.2 mg、高用量群では 46.3 ± 17.8 mg であり、両群間に有意な群間差は認められなかった。プロポフォールの通常使用される用法用量と比較して、低い投与量で意識消失が得られた。また、これらの結果は意識消失に対して本剤の投与速度の違いは大きな影響を与えていないことを示している。

麻酔からの覚醒は低用量群及び高用量群の両群において速やかに得られ、今回、試験対象とした幅広い手術において、要求される様々な麻酔時間においても不変であった。自発及び十分な呼吸回復、呼び掛けに対する応答、抜管を含め、覚醒に関する全ての評価項目とも中央値は10-17.5分であった。また、十分な呼吸状態を回復するためにナロキソンが投与された患者はいなかった。これらのデータから、本剤が回復時間に影響を与える可能性は極めて低いことが示された。

以上より、プロポフォールを臨床上必要とされる下限に近い静注速度 4.5 mg/kg/時（プロポフォールの推奨用量は 4 mg/kg/時～10 mg/kg/時）とし、本剤を挿管前には 1.0 µg/kg/分～0.5 µg/kg/分、挿管後はより低用量の 0.25 µg/kg/分で術中投与した場合、本剤は安全性を保ちつつ十分な有効性を発揮することが判明した。プロポフォールをこのような低い固定用量で使用した場合、懸念されることとして、術中覚醒の発現リスクが高まる可能性が考慮されたが、実際に術中覚醒を示した症例は一例も認められなかった。これらの用量で本剤とプロポフォールを併用した場合には臨床上良好に全静脈麻酔法（TIVA）を実施することが可能であると判断した。

有害事象は安全性解析対象全 167 例中 166 例（99.4%）に発現した。投与群別では、低用量群では全症例で、高用量群で 83 例中 82 例（98.8%）で有害事象の発現が認められた。

全 167 例中、全体の半数以上の症例に発現した有害事象は、疼痛 137 例（82.0%）、血圧上昇 103 例（61.7%）、発熱 91 例（54.5%）、血圧低下 84 例（50.3%）であった。本剤投与中は、オピオイド鎮痛薬の薬理作用に関連する症状および手術に伴う症状が多く発現し、投与終了後は、手術後合併症と思われる症状が多く発現した。本剤投与中に発現した症状は、本剤の投与速度を変更すること及び適切な併用薬剤（昇圧剤等）を使用することにより対処可能であった。これらの有害事象のうち、本剤との関連性が否定されず副作用と判定されたものは、167 例中 110 例（65.9%）であった。全 167 例中、10%以上の症例に発現した副作用は血圧低下、徐脈、嘔気及び戦慄であったが、これらの症状は、本剤の薬理作用に関連した症状と考えられた。

年齢での部分集団解析において、高齢者での血圧低下の発現率が、非高齢者と比較して高い傾向が見られた。高齢者は、非高齢者に比べて本剤の作用に対する感受性が高く、他のオピオイドで認められている所見と一致する⁴⁾。また、併用薬であるプロポフォールにおいても高齢者ではクリアランスが低下している⁵⁾ため、血圧低下の発現率が高くなった可能性も否定できない。今回の治験で発現した高齢者の血圧低下は、昇圧剤の投与や本剤の投与速度変更などで対処可能なものであったが、一般的に、高齢者の全身麻酔導入時にはしばしば血圧低下や頻脈、徐脈などの循環系変動が認められ、時には血圧低下から重大な合併症を来す事もある⁶⁾ため、高齢者への本剤投与に対しては、より注意が必要であると考えられる。

重篤な有害事象として、術後出血が高用量群で 2 例、イレウスが低用量群で 1 例、創部離開、

4) Minto CF *et al.* Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 86 : 10-23 (1997)

5) Scheepstra GL *et al.* Propofol for induction and maintenance of anaesthesia : Comparison between younger and older patients. *Br J Anaesth.* 62 : 54-60 (1989)

6) 鳥山由紀子ら. 高齢者の全身麻酔導入時の循環動態変動の検討. *日本臨床麻酔学会誌* 18 (8) : S341 (1998)

術後膿胸が高用量群でそれぞれ 1 例発現したが、いずれも手術によるものと判断され、本剤との因果関係は否定された。

臨床検査値の異常変動において、血清総蛋白減少、ヘマトクリット値減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少等が発現した。ほとんどの異常変動は、手術によるものとして本剤との因果関係が否定された。本剤との因果関係が関連ないともいえないと判定されたものは、ビリルビン増加 143 例中 10 例 (7.0%)、血清 GOT 上昇 153 例中 4 例 (2.6%)、LDH 上昇 138 例中 4 例 (2.9%)、血清 GPT 上昇 153 例中 1 例 (0.7%) であったが、これらの臨床検査値異常は、患者背景や術式、投与量群などの要因との間に関連性は認められなかった。また、ほとんどの測定項目で本剤投与前後差において統計学的な有意差が認められたが、これらの変動は臨床上問題ないと考えた。

術中の徐脈及び血圧低下の発現回数の中央値は投与量群間で差は認められなかったことから、これらの発現頻度に本剤の投与速度は関係ないことが示唆された。

本剤の投与時間と覚醒回復プロファイルの間には、何ら相関性が認められなかった。本剤は他のオピオイドと異なり、長時間投与しても蓄積性がなく投与中止後速やかに血漿中濃度が低下する⁷⁾が、今回の結果も本剤の作用消失の速やかさを裏付けるものとなった。

本剤の海外臨床試験において、本剤を単独に高用量使用して麻酔導入を行う際に筋強剛が高頻度に発現したが、本剤の投与時に麻酔導入薬を同時に投与するか、あるいは筋弛緩薬を投与することにより筋強剛を減弱させることが可能であったという報告がある (USA-203 : 資料概要 780, 781 頁参照)。本試験においても、筋強剛は筋弛緩剤の投与前または投与直後に発現しており、本剤を投与する際には筋弛緩剤を本剤の投与とほぼ同時もしくは筋弛緩剤の効果発現時期を考慮して投与することが望ましいと考えられた。

術後の呼吸抑制は 1 例に認められたが、手術室退室前に回復しており、麻酔で用いられるオピオイド鎮痛薬において薬剤の再分配により発生する遅発性呼吸抑制⁸⁾は、本試験では 1 件も認められなかった。これは、血液中及び組織中の非特異的エステラーゼにより速やかに代謝されるという本剤の薬物動態と矛盾しないものであった。また、プロポフォールの副作用として約 20% の患者に投与部位の血管痛が見られるという報告もある⁹⁾が、今回の治験では血管痛は 1 例も発現しなかった。これは、本剤の鎮痛作用により血管痛の発現が抑制されたためと考えられる。

吸入麻酔薬の投与に伴いしばしばみられる症状として、気管支刺激による咳、咽頭痙攣を誘発する可能性がある¹⁰⁾が、本剤を全静脈麻酔として使用した場合、これらの症状が発現する可能性はきわめて低く、気管支喘息などの患者の麻酔に適しているものと考えられた。

7) TD Egan *et al.* The Pharmacokinetics of the new short-acting opioid Remifentanyl (GI87084B) in healthy adult volunteers. *Anesthesiology* 79(5) : 881-92 (1993)

8) 釘宮豊城編. 静脈麻酔薬の臨床応用. 真興交易医書出版部 91-103 (1997)

9) 釘宮豊城, 沼田克雄, 小倉 信, 他. 静脈麻酔薬プロポフォールの全身麻酔 (導入及び維持) 用量設定試験. 麻酔と蘇生 29 (1) : 33-43 (1993)

10) 花岡一雄 他. バランス麻酔の実際. 診断と治療社 66-81 (1998)

本剤を開始時静注速度 0.5～1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ とし、挿管後はさらに低い 0.25～0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で投与したところ、胸部、腹腔内、関節置換、背部など、種々の手術において、手術侵襲に対するストレス反応をコントロールし、良好な麻酔状態を作りだすことが確認された。

挿管前に本剤を 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の速度（低用量群）で投与したところ、挿管への反応に対するコントロールは良好であった。更に挿管後、低用量の 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で術中投与した場合、有効性及び安全性に問題なく麻酔を実施できることが確認された。

なお、海外の臨床試験成績（USAA3007）との有効性及び安全性の類似性の検討については、類似性評価報告書（参ト-3）に別途まとめた。

4 国内第Ⅲ相一般臨床試験(GG084-JPN-04)

添付資料ト-4

GG084 (塩酸レミフェンタニル) の全身麻酔患者を対象とした吸入麻酔剤セボフルラン併用による一般臨床試験 (GG084-JPN-04, 以下 JPN-04)

(1) 試験方法

表ト-74 に本邦において実施した JPN-04 の試験方法の概要を示す。

表ト-74 試験方法の概要 (1)

項目	内容
試験の目的	経口的気管挿管を行う全身麻酔予定患者に対し、本剤及び吸入麻酔剤セボフルランによる全身麻酔を施行した際の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	<p>下記の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準に抵触しない、経口的気管挿管を行う全身麻酔予定患者</p> <p>【選択基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 経口的気管挿管を行う全身麻酔予定患者 下記の手術施行予定患者 <ul style="list-style-type: none"> 胸部 腹腔内 関節 背部 ASA (American Society of Anesthesiologists) 分類: I ~ III 年齢: 20 歳以上 性別: 男女は問わない。 ただし、女性の場合は授乳中でない患者で、以下のいずれかに適合している患者 <ul style="list-style-type: none"> 妊娠していない又は妊娠している可能性のない患者 子宮摘出術患者、両側卵管結索術を行った患者 閉経後 1 年以上経過している患者 入院/外来の別: 入院患者 本試験に関して十分な説明を受け、文書にて本人の同意が得られた患者 <p>【除外基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 手術中に脊椎麻酔、硬膜外麻酔を併用する患者 (ただし、術後疼痛に対処するための硬膜外麻酔を併用する場合を除く) 妊娠又は妊娠している可能性がある患者及び授乳中の患者 オピオイド鎮痛薬に対し即時性又は遅発性の過敏症反応又は特異体質を示した既往のある患者 プロポフォール又はプロポフォール製剤の成分に対し過敏症の既往のある患者 セボフルランの成分に対し過敏症の既往のある患者 臭化ベクロニウム又は臭素に対して過敏症の既往歴のある患者 以前にハロゲン化麻酔剤を使用して、黄疸又は原因不明の発熱がみられた患者 重症筋無力症、筋無力症候群の患者 オピオイド鎮痛薬の投与が禁忌である患者 以下に定義されるアルコール依存症、薬物乱用の患者 <ul style="list-style-type: none"> アルコール依存又は薬物乱用により、社会的生活を送ることができない患者 過去又は現在アルコール依存又は薬物乱用により健康を害した患者 治験期間中、アルコール依存又は薬物乱用を止めることが難しい徴候を示す患者

表ト-74 試験方法の概要 (2)

項目	内容						
対象 (つづき)	11. ベンゾジアゼピン系薬剤 (ミダゾラムを除く)、三環系抗うつ薬、クロニジンを長期間服用している患者、又は手術前 12 時間以内に投与された患者 12. 他の治験薬を使用している、あるいは治験薬使用後 6 ヶ月を経過していない患者又は治験薬投与終了後 24 時間以内に他の治験薬の使用予定がある患者 13. その他、治験責任医師又は治験分担医師が対象として不適当と判断した患者						
投与方法	麻酔導入期： 本剤 1.0 µg/kg 単回静脈内投与後、直ちに 0.5 µg/kg/分を持続静脈内投与し麻酔導入を行う。また、ダブルルーメンチューブの使用、挿管困難等、気管挿管時に強い刺激が予測される場合には 1.0 µg/kg/分で麻酔導入することができる。 麻酔維持期： 気管挿管完了から 5 分後に、本剤の投与速度を 0.25 µg/kg/分に減速し、持続静脈内投与により麻酔維持を行う。その際、本剤の投与速度が 0.25 µg/kg/分の状況下で皮膚切開を行い、評価を実施する。なお、投与速度の変更及び追加単回投与は 2~5 分間隔で行い、投与している速度の 125~200%の範囲で加速、50~75%の範囲で減速する。追加単回投与を行う場合には、本剤 0.5~1.0 µg/kg で投与する。						
治験薬剤	GG084 (1 バイアル中にレミフェンタニルとして 5 mg を含有する)						
併用薬剤	本剤投与の 1 時間以内：ミダゾラム (麻酔前投薬) 麻酔導入期：プロポフォール (静脈麻酔剤)、臭化ベクロニウム (筋弛緩剤) 麻酔維持期：セボフルラン (吸入麻酔剤)、臭化ベクロニウム (筋弛緩剤)						
併用禁止薬剤	手術前日/手術直前：ミダゾラムを除くベンゾジアゼピン系薬剤、三環系抗うつ薬、クロニジン、オピオイド鎮痛薬 麻酔導入期/麻酔維持期：オピオイド鎮痛薬 (ただし、手術終了前に投与する術後鎮痛目的の使用は除く)、術中の脊椎麻酔及び硬膜外麻酔に使用する局所麻酔薬 (ただし、手術終了前に投与する術後鎮痛目的の使用は除く)、麻酔の導入及び維持を目的として使用するセボフルラン以外の全身麻酔剤、麻酔の維持を目的として使用するプロポフォール (ただし、麻酔導入での使用を除く)						
観察・評価項目	<p>【主要評価項目】 皮膚切開時の刺激による反応 皮膚切開後 5 分以内に下記の判定基準の一つでも適合した場合、「反応あり」と判定する。</p> <p style="text-align: center;">反応の判定基準</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tbody> <tr> <td>血行動態反応</td> <td>心拍数： > 90 回/分が 1 分間以上持続する。 血 圧：収縮期血圧が麻酔導入前の基準値より > 15 mmHg 上昇し、1 分間以上持続する。</td> </tr> <tr> <td>身体反応</td> <td>体動、咳嗽、顔をしかめる、開眼を観察できる。</td> </tr> <tr> <td>自律神経性反応</td> <td>流涙、発汗を観察できる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>【副次評価項目】 1. 気管挿管時の刺激による反応 (判定基準は主要評価項目と同様の基準) 2. 術中の無反応時間 3. 薬剤投与に関する評価項目 ・レミフェンタニルの投与状況 ・セボフルランの投与状況 4. 安全性に関する評価項目 ・覚醒・回復 ・血行動態 (血圧・心拍数) ・呼吸状態 ・臨床検査 ・心電図 ・有害事象</p>	血行動態反応	心拍数： > 90 回/分が 1 分間以上持続する。 血 圧：収縮期血圧が麻酔導入前の基準値より > 15 mmHg 上昇し、1 分間以上持続する。	身体反応	体動、咳嗽、顔をしかめる、開眼を観察できる。	自律神経性反応	流涙、発汗を観察できる。
血行動態反応	心拍数： > 90 回/分が 1 分間以上持続する。 血 圧：収縮期血圧が麻酔導入前の基準値より > 15 mmHg 上昇し、1 分間以上持続する。						
身体反応	体動、咳嗽、顔をしかめる、開眼を観察できる。						
自律神経性反応	流涙、発汗を観察できる。						

(2) 用量の設定根拠

1) 麻酔導入期の投与量

JPN-03 では、全身麻酔剤プロポフォール併用による全静脈麻酔法 (Total Intravenous Anesthesia : TIVA) を用いた全身麻酔を施行する手術患者を対象に、胸部、腹腔内、関節置換術、背部の 4 術式で実施された。その結果、腹腔内、関節置換術、背部で、本剤 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 及び 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ のいずれの投与群においても主要評価項目である気管挿管時の刺激を約 80% 以上抑制することができ、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以上の投与量が気管挿管時の刺激による反応を十分に抑制する用量であることが示された。しかしながら、ダブルルーメンチューブが使用された気管挿管の刺激が強い胸部の術式においては、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与群のみで気管挿管時の刺激に対する反応の抑制効果がみられ、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与群では十分な効果が得られなかった。

したがって、本試験においても JPN-03 と同様に麻酔導入期の用法・用量を 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ に設定し、ダブルルーメンチューブの使用、挿管困難等、気管挿管時に強い刺激が予測される場合には、導入期の投与速度として 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ が必要であると判断し設定した。

2) 麻酔維持期の投与量

JPN-03 では、本剤の導入時の投与量を半減し (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ \rightarrow 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 又は 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ \rightarrow 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) 麻酔維持を開始した。その結果、両投与群で皮膚切開時の刺激による反応を約 80% に抑制することができた。また、術中に発現した有害事象はいずれも一過性の事象であり、副作用はオピオイドの薬理作用に関連する症状であったが、発現頻度に用量相関性は認められなかった。

したがって、JPN-03 の結果より麻酔維持期における用法・用量は 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で十分であると判断し、本試験においては麻酔維持期の用法・用量を 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ と設定した。

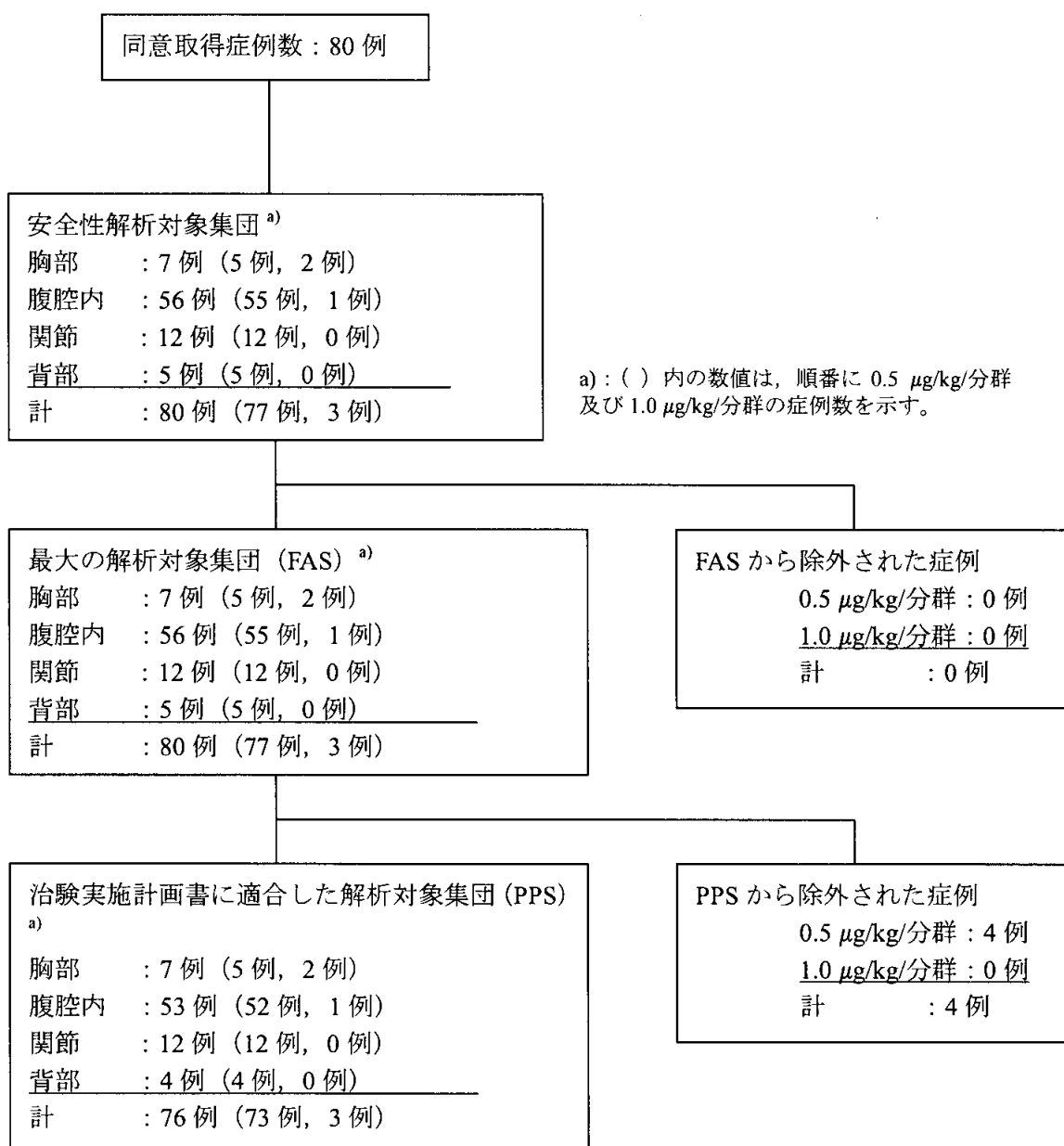
(3) 結果

1) 対象

① 症例の内訳

本試験において文書による同意が得られ、症例登録が行われた症例は80例であった。本試験に組み入れられた80例の症例の内訳を図ト-19に示した。なお、同意撤回等による治験薬未投与症例はなく、登録された全症例に本剤が投与された。

本試験の解析対象集団は、FAS (Full Analysis Set) 解析対象集団及びPPS (Per Protocol Set) 解析対象集団とし、安全性に関する解析は安全性解析対象集団とした。



図ト-19 症例の内訳

② 治験実施計画書からの逸脱

治験薬を投与した全症例の取扱いについて、治験実施計画書の基準に基づいて検討し、PPS 解析対象除外症例を決定した。逸脱症例は本剤投与例全 80 例中 19 例であり、そのうち主要評価判定に影響を与えると判断される 4 例を PPS 解析対象除外とした。以下に症例の検討結果の詳細を示す。

登録番号 S034：皮膚切開 3 分後、5 分後、15 分後の収縮期血圧値、拡張期血圧値を欠損した症例であり、JPN-03 の取扱いに則り、「1 ポイントの欠損でも正確な評価はできない」との結論から、皮膚切開時の有効性は PPS 不採用とした。

登録番号 S058：皮膚切開 4 分後に規定投与速度の 149%に加速した症例であり、評価期間中に投与速度を増加したために血行動態反応が正確に評価できないと判断され、皮膚切開時の有効性は PPS 不採用とした。

登録番号 S059：本剤が規定速度の 126%で持続静脈内投与された症例であり、皮膚切開時の有効性評価に影響を与えると判断されたため、PPS 不採用とした。

登録番号 S074：皮膚切開 2 分後に本剤投与速度を 9.1→18.2 mL/時（200%）に加速した症例であり、血圧上昇の予防のために加速し、皮膚切開時の有効性評価ができないことから、投与方法の逸脱かつ PPS 不採用とした。

③ 人口統計学的及び他の基準値の特性

本試験における患者背景を表 T-75 に示した。

本試験では本剤の投与開始前に、挿管困難やダブルルーメンチューブの使用等により、挿管時の侵襲刺激が強いと予測された場合には、本剤の麻酔導入の持続投与速度を 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ から開始することができる旨を定めていた。実際に 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ が選択された症例は 3 例であり、その理由は「高血圧を合併しており挿管刺激により血圧上昇が予想されたため」、「より強い鎮痛が必要とされたため」、「ダブルルーメンチューブ使用」であった。

表ト-75 患者背景 (FAS)

項目, 水準	症例数 (%)
投与群	n=80
0.5 µg/kg/分群	77 (96.3%)
1.0 µg/kg/分群	3 (3.8%)
性別	
女性	47 (58.8%)
男性	33 (41.3%)
年齢	
30 歳未満	8 (10.0%)
30 歳以上 40 歳未満	10 (12.5%)
40 歳以上 50 歳未満	16 (20.0%)
50 歳以上 60 歳未満	18 (22.5%)
60 歳以上 65 歳未満	10 (12.5%)
65 歳以上	18 (22.5%)
非高齢者 (65 歳未満)	62 (77.5%)
BMI	
18.5 未満	7 (8.8%)
18.5 以上 25 未満	55 (68.8%)
25 以上 30 未満	14 (17.5%)
30 以上 35 未満	4 (5.0%)
手術部位	
胸部	7 (8.8%)
腹腔内	56 (70.0%)
関節	12 (15.0%)
背部	5 (6.3%)
ASA 分類	
I	42 (52.5%)
II	33 (41.3%)
III	5 (6.3%)
収縮期血圧 (基準値) (mmHg)	
平均値±S.D.	122.6±16.8
心拍数 (基準値) (回/分)	
平均値±S.D.	69.7±10.1
1.0 µg/kg/分を選択した理由	
合併症	0 (0.0%)
ダブルルーメンチューブ使用	1 (1.3%)
挿管困難	0 (0.0%)
その他	2 (2.5%)

2) 有効性

① 主要評価項目

(i) 皮膚切開時の刺激による反応

全身麻酔が維持された状況下において、皮膚切開は患者が最初に受ける大きな外科的侵襲刺激であり、セボフルラン併用下、本剤の有効性を判定する目的で皮膚切開時の刺激による反応を主要評価項目に設定した。皮膚切開時の反応は皮膚切開後5分以内の血行動態反応(心拍数・血圧)、身体反応、自律神経性反応を観察し、表ト-76の基準の一つでも適合した場合には「反応あり」と判定し、「反応あり」率を反応率として算出した。

表ト-76 判定基準

血行動態反応	心拍数：>90 回/分が1 分間以上持続する。 血 圧：収縮期血圧が麻酔導入前の基準値より>15 mmHg 上昇し、 1 分間以上持続する。
身体反応	体動，咳嗽，顔をしかめる，開眼を観察できる。
自律神経性反応	流涙，発汗を観察できる。

収縮期血圧及び心拍数の基準値の設定

- ・収縮期血圧・心拍数の基準値は，手術前日，手術当日（ただし，ミダゾラム投与前）及び本剤投与直前の値を測定し，最も低値となった2つの値の平均値を基準値とする。
- ・検査値が2つしか得られていない場合は，最も低い値を基準値とする。

本剤の投与速度 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の状況下，皮膚切開を行い，皮膚切開時の刺激について，皮膚切開後5分以内の血行動態反応（血圧・心拍数），身体反応，自律神経性反応を観察した。皮膚切開は本剤が投与された全例（80例）で実施され，うち，78例は0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ が，また，2例はそれ以外の投与速度で皮膚切開が実施された [症例番号 S071：有害事象（血圧低下）のため，皮膚切開前に0.13 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ に減速，症例番号 S059：規定速度の126%である0.32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で投与]。

皮膚切開時の刺激による反応率を表ト-77 に示した。皮膚切開時の刺激による反応率は，1.3%（1/80例）であり，反応を示した症例は，収縮期血圧の上昇により「反応あり」と判断された腹腔内手術でASA分類Iの1例であった。本症例の収縮期血圧の基準値は127 mmHgであり，皮膚切開1分後に収縮期血圧が143 mmHgに上昇したため，「反応あり」と判定した。この事象は有害事象と判断された。本事象に対し皮膚切開1分後に本剤の追加単回投与，皮膚切開3分後に投与速度を2倍に加速，皮膚切開9分後に追加単回投与を行なった結果，皮膚切開10分後に回復し，試験は継続された。

表ト-77 皮膚切開時の刺激による反応率

	合計 (n=80)
反応例数 (反応率)	1 (1.3%)
[95% C.I.]	[0.0%, 6.8%]
血行動態反応	1 (1.3%)
収縮期血圧 > 基準値 + 15 mmHg	1 (1.3%)
心拍数 > 90 回/分	0 (0.0%)
身体反応	0 (0.0%)
自律神経性反応	0 (0.0%)

② 副次評価項目

(i) 気管挿管時の刺激による反応

気管挿管時の刺激による反応率を表ト-78 に示した。麻酔導入後に患者が最初に受ける大きな侵襲である気管挿管時の刺激について，気管挿管後5分以内の血行動態反応（血圧・心拍数），身体反応，自律神経性反応を観察した。全術式（各術式の合計）において，気管挿管時の刺激による反応率は，7.5%（6/80例）であった。「反応あり」と判断された症例は，血行動態反応（血圧，心拍数），身体反応（体動），自律神経性反応（流涙）と様々な反応が認められた。

気管挿管時の刺激による反応率を投与量別にみても，0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 群において20%以下であり，1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 群では反応が認められなかった。

表ト-78 気管挿管時の刺激による反応率

	0.5 µg/kg/分群	1.0 µg/kg/分群	合計
全術式	n=77	n=3	n=80
反応例数 (反応率)	6(7.8%)	0(0.0%)	6(7.5%)
[95% C.I.]	[2.9%, 16.2%]	[0.0%, 70.8%]	[2.8%, 15.6%]
血行動態反応	5(6.5%)	0(0.0%)	
収縮期血圧 > 基準値 + 15 mmHg	3(3.9%)	0(0.0%)	
心拍数 > 90 回/分	3(3.9%)	0(0.0%)	
身体反応	1(1.3%)	0(0.0%)	
自律神経性反応	1(1.3%)	0(0.0%)	
胸部	n=5	n=2	n=7
反応例数 (反応率)	1(20.0%)	0(0.0%)	1(14.3%)
[95% C.I.]	[0.5%, 71.6%]	[0.0%, 84.2%]	[0.4%, 57.9%]
血行動態反応	1(20.0%)	0(0.0%)	
収縮期血圧 > 基準値 + 15 mmHg	1(20.0%)	0(0.0%)	
心拍数 > 90 回/分	0(0.0%)	0(0.0%)	
身体反応	0(0.0%)	0(0.0%)	
自律神経性反応	1(20.0%)	0(0.0%)	
腹腔内	n=55	n=1	n=56
反応例数 (反応率)	2(3.6%)	0(0.0%)	2(3.6%)
[95% C.I.]	[0.4%, 12.5%]	[0.0%, 97.5%]	[0.4%, 12.3%]
血行動態反応	2(3.6%)	0(0.0%)	
収縮期血圧 > 基準値 + 15 mmHg	0(0.0%)	0(0.0%)	
心拍数 > 90 回/分	2(3.6%)	0(0.0%)	
身体反応	0(0.0%)	0(0.0%)	
自律神経性反応	0(0.0%)	0(0.0%)	
関節	n=12	n=0	n=12
反応例数 (反応率)	2(16.7%)	0	2(16.7%)
[95% C.I.]	[2.1%, 48.4%]		[2.1%, 48.4%]
血行動態反応	2(16.7%)	0	
収縮期血圧 > 基準値 + 15 mmHg	2(16.7%)	0	
心拍数 > 90 回/分	1(8.3%)	0	
身体反応	0(0.0%)	0	
自律神経性反応	0(0.0%)	0	
背部	n=5	n=0	n=5
反応例数 (反応率)	1(20.0%)	0	1(20.0%)
[95% C.I.]	[0.5%, 71.6%]		[0.5%, 71.6%]
血行動態反応	0(0.0%)	0	
収縮期血圧 > 基準値 + 15 mmHg	0(0.0%)	0	
心拍数 > 90 回/分	0(0.0%)	0	
身体反応	1(20.0%)	0	
自律神経性反応	0(0.0%)	0	
ASA 分類			
反応例数 (反応率)	I (n=41, 1) ^{a)}	4(9.8%)	0(0.0%)
	II (n=32, 1) ^{a)}	2(6.3%)	0(0.0%)
	III (n=4, 1) ^{a)}	0(0.0%)	0(0.0%)

a) 0.5 µg/kg/分群及び 1.0 µg/kg/分群の症例数

(ii) 気管挿管時、皮膚切開時の血圧及び心拍数

気管挿管時、皮膚切開時の血圧及び心拍数の最大値及び基準値を表ト-79 に示した。

気管挿管後 5 分以内の収縮期血圧の最大値の平均値 ± S.D. は 0.5 µg/kg/分群では 108.9 ± 19.8 mmHg, 1.0 µg/kg/分群では 96.0 ± 18.2 mmHg であり, 心拍数の最大値の平均値 ± S.D. は 0.5 µg/kg/分群では 68.3 ± 15.1 回/分, 1.0 µg/kg/分群では 67.7 ± 12.9 回/分であった。また, 皮膚切開時の収縮期血圧の最大値の平均値 ± S.D. は 105.3 ± 18.9 mmHg であり, 心拍数の最大値の平均値 ± S.D. は 59.3 ± 10.5 回/分であった。

以上の結果から, 本剤は気管挿管時, 皮膚切開時の刺激に対して, 収縮期血圧及び心拍数の上昇を抑制し, 血行動態を安定させることが示された。

表ト-79 気管挿管時及び皮膚切開時の血圧と心拍数の最大値及び基準値

	収縮期血圧 (mmHg)		心拍数 (回/分)	
	最大値 ^{a)}	基準値 ^{a) b)}	最大値 ^{a)}	基準値 ^{a) b)}
気管挿管時 (0.5 µg/kg/分群)	108.9±19.8	122.5±17.1	68.3±15.1	69.4±10.1
気管挿管時 (1.0 µg/kg/分群)	96.0±18.2	123.7±11.4	67.7±12.9	77.3±7.6
皮膚切開時 (合計)	105.3±18.9	122.6±16.8	59.3±10.5	69.7±10.1

a) 平均値±S.D.

b) 基準値：術前の血行動態の平均値。投与前日，前投薬投与前，投与直前の3時期で血圧・心拍数を測定し，最も低値となった2つの平均値とした。

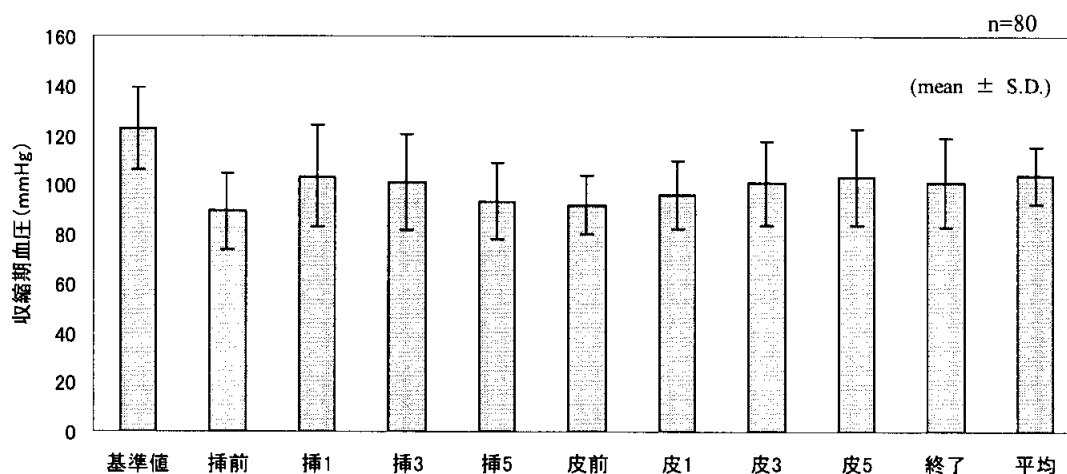
(iii) 術中の血行動態

(a) 無反応時間

本剤投与期間中に有害事象と判断される血圧上昇又は血圧低下，徐脈及び頻脈を示さなかった時間（無反応時間）が本剤投与期間中にどれ位の割合を占めるかを求めた。その結果，無反応時間の中央値（最小値，最大値）は160.0（3，505）分であり，無反応時間の占める割合の中央値（最小値，最大値）は97.6（2.2，100）%であった。また，術中の無反応時間の割合が75～100%となった例数は78例（97.5%）であった。また，上述の有害事象を全く示さなかった術中無反応例数は33例（41.3%）であり，術中に血圧上昇，頻脈及び浅麻酔を示さなかった例数は68例（85.0%）であり，血圧低下及び徐脈を認めなかった例数は36例（45.0%）であった。

(b) 血行動態

全術式における収縮期血圧に関して，投与前の基準値から本剤投与終了時までの推移を図ト-20に示した。気管挿管及び皮膚切開の刺激による収縮期血圧の上昇は抑制され，血行動態は良好に推移した。



挿；気管挿管 皮；皮膚切開 前；直前 終了；投与終了時 平均；皮膚切開から投与終了までの加重平均値
数字；気管挿管又は皮膚切開からの時間（分）

図ト-20 術中の収縮期血圧

③ 薬剤の投与状況

(i) 本剤の投与状況

表ト-80 に手術中の本剤の投与状況について示した。気管挿管時の平均投与速度±S.D.は 0.52 ±0.10 μg/kg/分、皮膚切開時の平均投与速度±S.D.は 0.25±0.02 μg/kg/分であり、皮膚切開から投与終了までの加重平均投与速度は 0.29 μg/kg/分であった。また、投与時間の中央値（最小値，最大値）は 2.8（0.9，9.4）時間であり、総投与量の平均値±S.D.は 58.7±34.8 μg/kg であった。

表ト-80 本剤の投与状況

	合計 (n=80)
気管挿管時の平均投与速度 (μg/kg/分) ^{a)}	0.52±0.10 (0.49, 1.00)
皮膚切開時の平均投与速度 (μg/kg/分) ^{a)}	0.25±0.02 (0.13, 0.32)
皮膚切開から投与終了までの加重平均投与速度 (μg/kg/分) ^{a)}	0.29±0.15 (0.11, 0.96)
総投与量 (μg/kg) ^{a)}	58.7±34.8 (17.0, 220.4)
投与時間 (時間) ^{b)}	2.8 (0.9, 9.4)
追加単回投与回数 ^{b)}	0.0 (0, 7)
投与速度を上げた回数 ^{b)}	1.0 (0, 8)
治験実施計画書どおりの用量で抑制可能であった症例数	12 (15.0%)
本剤の単回静脈内投与又は投与速度の増加を必要としなかった症例数	26 (32.5%)
本剤投与速度の減少を必要としなかった症例数	13 (16.3%)
治験実施計画書の規定以外に追加単回静脈内投与を必要としなかった症例数	69 (86.3%)

a) 平均値±S.D. (最小値, 最大値)

b) 中央値 (最小値, 最大値)

本剤の単回投与又は投与速度を加速する必要がなかった症例（血圧上昇，頻脈，浅麻酔等の有害事象の処置及び有害事象の予防として単回静脈内投与又は投与速度の加速の必要がなかった症例）は 26 例（32.5%）であり，投与速度の減速の必要がなかった症例は 13 例（16.3%）であった。

また，有害事象の処置のために本剤の投与速度を加速した症例は，9 例（11.3%）であり，投与速度を減速した症例は，13 例（16.3%）であった。

(ii) セボフルランの投与状況

表ト-81 に手術中のセボフルランの投与状況について示した。セボフルランの投与開始時のダイアル設定濃度の平均値±S.D.は 1.30±0.36%，皮膚切開時の終末呼気濃度の平均値±S.D.は 0.99 ±0.08%であった。また，呼び掛けに反応し覚醒した時の終末呼気濃度の平均値±S.D.は 0.23 ±0.09%であった。投与時間の中央値（最小値，最大値）は 2.7（0.8，9.3）時間であり，総投与量の平均値±S.D.は 69.4±42.0 mL であった。

表ト-81 セボフルランの投与状況

	合計 (n=80)
開始時のダイアル設定濃度 (%) ^{a)}	1.30±0.36 (1.00, 3.00)
皮膚切開時の終末呼気濃度 (%) ^{a)}	0.99±0.08 (0.58, 1.20)
呼び掛けに反応し覚醒した時の終末呼気濃度 (%) ^{a)}	0.23±0.09 (0.00, 0.41)
総投与量 (mL) ^{a)}	69.4±42.0 (10.0, 210.0)
投与時間 (時間) ^{b)}	2.7 (0.8, 9.3)

a) 平均値±S.D. (最小値, 最大値)

b) 中央値 (最小値, 最大値)

3) 安全性の評価

① 本剤が投与された症例数, 期間及び用量

本試験の安全性解析対象集団は登録され, 本剤が投与された 80 例全例とした。

本剤の投与時間の中央値 (最小値, 最大値) は 2.8 (0.9, 9.4) 時間であり, 本剤の平均総投与量 ± S.D. は $58.7 \pm 34.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

② 有害事象

有害事象の集計にあたり, 有害事象の集計に用いる用語は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J バージョン 7.0)」の基本語 (Preferred Term, PT), 器官別大分類 (System Organ Class, SOC) とした。なお, 同一症例中に同一時期内で同一有害事象が重複して発現している場合, 最も重症度 (高度, 中等度, 軽度の順番) が高いものを対象とした。同一有害事象が重複して発現しているものは 1 例として集計した。

また, 有害事象の発現時期は以下のように分類した。

全治験期間

麻酔導入期・・・本剤投与開始から気管挿管完了 5 分後までの期間

麻酔維持期 (皮膚切開直前まで)・・・本剤投与速度を $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ に下げた時 (気管挿管完了 5 分後) から皮膚切開までの期間

麻酔維持期 (皮膚切開開始以降投与終了時まで)・・・皮膚切開から本剤投与終了までの期間
投与終了後・・・本剤投与終了以降

なお, 麻酔導入期においては, 投与群別に分類集計を行った。

(i) 有害事象の発現率

本試験における有害事象の発現率を表ト-82に示した。有害事象は安全性解析対象全 80 例中 76 例 (95.0%) に発現し, その総発現件数は 499 件であった。全ての有害事象について重症度別に集計した場合, 高度と判定されたものは 2 例 3 件に認められ, いずれも重篤な有害事象として報告された。

表ト-82 有害事象発現率

	合計 (n=80)	
有害事象発現例数	76 / 80	(95.0%)
軽度の有害事象発現例数	5 / 80	(6.3%)
中等度の有害事象発現例数	69 / 80	(86.3%)
高度の有害事象発現例数	2 / 80	(2.5%)

(ii) 発現率の高い有害事象

本試験において、発現率の高い有害事象（20%以上）を分類集計し、表ト-83に示した。

表ト-83 発現率の高い有害事象（20%以上）

	合計 (n=80)	
血圧低下	37	(46.3%)
悪心	34	(42.5%)
創合併症	31	(38.8%)
悪寒	26	(32.5%)
ヘマトクリット減少	22	(27.5%)
ヘモグロビン減少	22	(27.5%)
赤血球数減少	22	(27.5%)
総蛋白減少	19	(23.8%)
徐脈	16	(20.0%)
嘔吐	16	(20.0%)

(iii) 発現時期別有害事象

本試験において発現した有害事象を、重症度別及び発現時期別に分類集計し、表ト-84-1~5に示した。全ての有害事象について発現時期別に集計した場合、全体の10%以上の症例に発現した有害事象は、麻酔導入期では「血圧低下」、麻酔維持期では「血圧低下」、「徐脈」「血圧上昇」、投与終了後は「感覚減退」、「悪心」、「嘔吐」、「発熱」、「悪寒」、「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン減少」、「総蛋白減少」、「赤血球数減少」、「白血球数増加」、「術後発熱」及び「創合併症」であった。なお、麻酔導入期においては0.5 µg/kg/分群では77例中20例(26.0%)、1.0 µg/kg/分群では3例中3例(100%)の有害事象の発現が認められた。

器官別大分類では「胃腸障害」、「全身障害及び投与局所様態」、「臨床検査」、「傷害・中毒及び処置合併症」に分類されるものが多かった。

表ト-84-1 重症度別有害事象一覧（全治験期間）(1)

	重症度			合計	(%)
	高度	中等度	軽度		
対象例数				80	
有害事象発現例数				76	(95.0%)
感染症及び寄生虫症					
膿胸	1	0	0	1	(1.3%)
血液及びリンパ系障害					
貧血	0	4	0	4	(5.0%)
代謝及び栄養障害					
アシドーシス	0	2	0	2	(2.5%)
脱水	0	1	0	1	(1.3%)
低カリウム血症	0	1	0	1	(1.3%)
低蛋白血症	0	1	0	1	(1.3%)
精神障害					
不眠症	0	2	0	2	(2.5%)
神経系障害					
痙攣	1	0	0	1	(1.3%)
浮動性めまい	0	0	2	2	(2.5%)
感覚減退	0	3	7	10	(12.5%)
記憶障害	0	0	1	1	(1.3%)
心臓障害					
徐脈	0	14	2	16	(20.0%)
洞房ブロック	0	0	1	1	(1.3%)
頻脈	0	2	1	3	(3.8%)
血管障害					
潮紅	0	0	1	1	(1.3%)
蒼白	0	0	2	2	(2.5%)
末梢冷感	0	0	1	1	(1.3%)
末梢動脈瘤	0	1	0	1	(1.3%)
呼吸器，胸郭及び縦隔障害					
気管支痙	1	0	0	1	(1.3%)
嚔声	0	0	1	1	(1.3%)
低換気	0	0	1	1	(1.3%)
低酸素症	0	2	0	2	(2.5%)
咽喉頭疼痛	0	0	1	1	(1.3%)
咽頭不快感	0	0	2	2	(2.5%)
痰貯留	0	1	1	2	(2.5%)
肺音異常	0	0	1	1	(1.3%)
胃腸障害					
腹部膨満	0	3	3	6	(7.5%)
下腹部痛	0	3	0	3	(3.8%)
便秘	0	3	0	3	(3.8%)
下痢	0	0	1	1	(1.3%)
血便排泄	0	0	1	1	(1.3%)
悪心	0	28	6	34	(42.5%)
嘔吐	0	9	7	16	(20.0%)
口の感覚鈍麻	0	0	1	1	(1.3%)
肝胆道系障害					
肝機能異常	0	1	0	1	(1.3%)

表ト-84-1 重症度別有害事象一覧（全治験期間）（2）

	重症度			合計	（%）
	高度	中等度	軽度		
皮膚及び皮下組織障害					
褥瘡性潰瘍	0	1	0	1	(1.3%)
湿疹	0	0	1	1	(1.3%)
紅斑	0	0	1	1	(1.3%)
そう痒症	0	0	1	1	(1.3%)
発疹	0	1	0	1	(1.3%)
筋骨格系及び結合組織障害					
関節痛	0	2	1	3	(3.8%)
背部痛	0	4	3	7	(8.8%)
四肢痛	0	1	1	2	(2.5%)
重感	0	1	0	1	(1.3%)
腎及び尿路障害					
排尿困難	0	1	0	1	(1.3%)
全身障害及び投与局所様態					
胸部不快感	0	0	2	2	(2.5%)
胸痛	0	1	0	1	(1.3%)
冷感	0	0	1	1	(1.3%)
注射部位紅斑	0	0	1	1	(1.3%)
点滴部位痛	0	0	1	1	(1.3%)
疼痛	0	1	0	1	(1.3%)
発熱	0	4	5	9	(11.3%)
悪寒	0	4	22	26	(32.5%)
口渇	0	0	1	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	0	1	1	2	(2.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0	0	1	1	(1.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1	4	5	(6.3%)
血中ビリルビン増加	0	0	5	5	(6.3%)
血中塩化物減少	0	0	1	1	(1.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1	1	(1.3%)
血中クレアチニン増加	0	1	0	1	(1.3%)
血中ブドウ糖減少	0	1	0	1	(1.3%)
血中ブドウ糖増加	0	1	0	1	(1.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1	3	4	(5.0%)
血中カリウム減少	0	0	1	1	(1.3%)
血圧低下	0	32	5	37	(46.3%)
血圧上昇	0	13	1	14	(17.5%)
血中ナトリウム減少	0	0	1	1	(1.3%)
血中尿素減少	0	0	5	5	(6.3%)
血中尿素増加	0	0	1	1	(1.3%)
体温低下	0	1	0	1	(1.3%)
体温上昇	0	5	2	7	(8.8%)
ヘマトクリット減少	0	3	19	22	(27.5%)
ヘモグロビン減少	0	3	19	22	(27.5%)
血小板数減少	0	0	5	5	(6.3%)
総蛋白減少	0	4	15	19	(23.8%)
赤血球数減少	0	3	19	22	(27.5%)
白血球数減少	0	0	1	1	(1.3%)
白血球数増加	0	1	12	13	(16.3%)
尿量減少	0	1	0	1	(1.3%)

表ト-84-1 重症度別有害事象一覧（全治験期間）（3）

	重症度			合計	（%）
	高度	中等度	軽度		
傷害，中毒及び処置合併症					
処置後痛	0	7	0	7	(8.8%)
術後発熱	0	7	5	12	(15.0%)
処置後出血	0	1	0	1	(1.3%)
創合併症	0	30	1	31	(38.8%)

表ト-84-2 重症度別有害事象一覧（麻酔導入期）

	0.5 µg/kg/分群				1.0 µg/kg/分群				合計			
	重症度			計 (%)	重症度			計 (%)	重症度			計 (%)
	高度	中等度	軽度		高度	中等度	軽度		高度	中等度	軽度	
対象例数												80
有害事象発現例数												23 (28.8%)
心臓障害												
徐脈	0	5	0	5(6.5%)	0	1	0	1(33.3%)	0	6	0	6(7.5%)
洞房ブロック	0	0	1	1(1.3%)	0	0	0	0(0.0%)	0	0	1	1(1.3%)
臨床検査												
血圧低下	0	13	3	16(20.8%)	0	2	0	2(66.7%)	0	15	3	18(22.5%)

表ト-84-3 重症度別有害事象一覧（麻酔維持期：皮膚切開直前まで）

	重症度			合計	（%）
	高度	中等度	軽度		
対象例数				80	
有害事象発現例数				25	(31.3%)
心臓障害					
徐脈	0	8	2	10	(12.5%)
臨床検査					
血圧低下	0	16	2	18	(22.5%)
体温低下	0	1	0	1	(1.3%)

表ト-84-4 重症度別有害事象一覧（麻酔維持期：皮膚切開開始以降投与終了時まで）

	重症度			合計	（%）
	高度	中等度	軽度		
対象例数				80	
有害事象発現例数				24	(30.0%)
血液及びリンパ系障害					
貧血	0	4	0	4	(5.0%)
代謝及び栄養障害					
低カリウム血症	0	1	0	1	(1.3%)
心臓障害					
頻脈	0	2	0	2	(2.5%)
血管障害					
潮紅	0	0	1	1	(1.3%)
呼吸器，胸郭及び縦隔障害					
低換気	0	0	1	1	(1.3%)
臨床検査					
血中ブドウ糖減少	0	1	0	1	(1.3%)
血圧低下	0	13	0	13	(16.3%)
血圧上昇	0	10	1	11	(13.8%)
尿量減少	0	1	0	1	(1.3%)

表ト-84-5 重症度別有害事象一覧（投与終了後）（1）

	重症度			合計	（%）
	高度	中等度	軽度		
対象例数				80	
有害事象発現例数				74	(92.5%)
感染症及び寄生虫症					
膿胸	1	0	0	1	(1.3%)
代謝及び栄養障害					
アシドーシス	0	2	0	2	(2.5%)
脱水	0	1	0	1	(1.3%)
低蛋白血症	0	1	0	1	(1.3%)
精神障害					
不眠症	0	2	0	2	(2.5%)
神経系障害					
痙攣	1	0	0	1	(1.3%)
浮動性めまい	0	0	2	2	(2.5%)
感覚減退	0	3	7	10	(12.5%)
記憶障害	0	0	1	1	(1.3%)
心臓障害					
頻脈	0	0	1	1	(1.3%)
血管障害					
蒼白	0	0	2	2	(2.5%)
末梢冷感	0	0	1	1	(1.3%)
末梢動脈瘤	0	1	0	1	(1.3%)
呼吸器，胸郭及び縦隔障害					
気管支痙	1	0	0	1	(1.3%)
嘎声	0	0	1	1	(1.3%)
低酸素症	0	2	0	2	(2.5%)
咽喉頭疼痛	0	0	1	1	(1.3%)
咽頭不快感	0	0	2	2	(2.5%)
痰貯留	0	1	1	2	(2.5%)
肺音異常	0	0	1	1	(1.3%)
胃腸障害					
腹部膨満	0	3	3	6	(7.5%)
下腹部痛	0	3	0	3	(3.8%)
便秘	0	3	0	3	(3.8%)
下痢	0	0	1	1	(1.3%)
血便排泄	0	0	1	1	(1.3%)
悪心	0	28	6	34	(42.5%)
嘔吐	0	9	7	16	(20.0%)
口の感覚鈍麻	0	0	1	1	(1.3%)
肝胆道系障害					
肝機能異常	0	1	0	1	(1.3%)
皮膚及び皮下組織障害					
褥瘡性潰瘍	0	1	0	1	(1.3%)
湿疹	0	0	1	1	(1.3%)
紅斑	0	0	1	1	(1.3%)
そう痒症	0	0	1	1	(1.3%)
発疹	0	1	0	1	(1.3%)

表ト-84-5 重症度別有害事象一覧（投与終了後）（2）

	重症度			合計	（%）
	高度	中等度	軽度		
筋骨格系及び結合組織障害					
関節痛	0	2	1	3	(3.8%)
背部痛	0	4	3	7	(8.8%)
四肢痛	0	1	1	2	(2.5%)
重感	0	1	0	1	(1.3%)
腎及び尿路障害					
排尿困難	0	1	0	1	(1.3%)
全身障害及び投与局所様態					
胸部不快感	0	0	2	2	(2.5%)
胸痛	0	1	0	1	(1.3%)
冷感	0	0	1	1	(1.3%)
注射部位紅斑	0	0	1	1	(1.3%)
点滴部位痛	0	0	1	1	(1.3%)
疼痛	0	1	0	1	(1.3%)
発熱	0	4	5	9	(11.3%)
悪寒	0	4	22	26	(32.5%)
口渇	0	0	1	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	0	1	1	2	(2.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0	0	1	1	(1.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1	4	5	(6.3%)
血中ビリルビン増加	0	0	5	5	(6.3%)
血中塩化物減少	0	0	1	1	(1.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1	1	(1.3%)
血中クレアチニン増加	0	1	0	1	(1.3%)
血中ブドウ糖増加	0	1	0	1	(1.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1	3	4	(5.0%)
血中カリウム減少	0	0	1	1	(1.3%)
血圧上昇	0	5	0	5	(6.3%)
血中ナトリウム減少	0	0	1	1	(1.3%)
血中尿素減少	0	0	5	5	(6.3%)
血中尿素増加	0	0	1	1	(1.3%)
体温上昇	0	5	2	7	(8.8%)
ヘマトクリット減少	0	3	19	22	(27.5%)
ヘモグロビン減少	0	3	19	22	(27.5%)
血小板数減少	0	0	5	5	(6.3%)
総蛋白減少	0	4	15	19	(23.8%)
赤血球数減少	0	3	19	22	(27.5%)
白血球数減少	0	0	1	1	(1.3%)
白血球数増加	0	1	12	13	(16.3%)
尿量減少	0	1	0	1	(1.3%)
傷害、中毒及び処置合併症					
処置後痛	0	7	0	7	(8.8%)
術後発熱	0	7	5	12	(15.0%)
処置後出血	0	1	0	1	(1.3%)
創合併症	0	30	1	31	(38.8%)

③ 副作用

(i) 副作用の発現率

本試験において治験薬との関連性が否定されず副作用と判定された有害事象は、80例中57例(71.3%)に発現した(表ト-85)。全ての副作用について重症度別に集計した場合、軽度もしくは中等度と判定され、高度と判定された事象は認められなかった。

表ト-85 副作用発現率

	合計 (n=80)	
副作用発現例数	57 / 80	(71.3%)
軽度の副作用発現例数	7 / 80	(8.8%)
中等度の副作用発現例数	50 / 80	(62.5%)
高度の副作用発現例数	0 / 80	(0.0%)

(ii) 重症度別・発現時期別副作用

本剤との因果関係が否定されず副作用と判断されたものを、重症度別及び発現時期別に分類集計し表ト-86-1~5に示した。

発現時期別に集計した場合、10%以上の症例に発現した副作用は、全治験期間で「血圧低下」、「悪心」、「徐脈」、「嘔吐」、「悪寒」であった(表ト-86-1)。麻酔導入期では「血圧低下」(表ト-86-2)、麻酔維持期では「徐脈」、「血圧低下」(表ト-86-3, 4)、投与終了後では「悪心」、「嘔吐」、「悪寒」であった(表ト-86-5)。なお、麻酔導入期においては0.5 µg/kg/分群では77例中20例(26.0%)、1.0 µg/kg/分群では3例中3例(100%)に発現が認められた。

表ト-86-1 重症度別副作用一覧(全治験期間)(1)

	重症度			合計	(%)
	高度	中等度	軽度		
対象例数				80	
副作用発現例数				57	(71.3%)
心臓障害					
徐脈	0	14	2	16	(20.0%)
洞房ブロック	0	0	1	1	(1.3%)
血管障害					
潮紅	0	0	1	1	(1.3%)
胃腸障害					
腹部膨満	0	1	0	1	(1.3%)
悪心	0	19	4	23	(28.8%)
嘔吐	0	8	5	13	(16.3%)
肝胆道系障害					
肝機能異常	0	1	0	1	(1.3%)
皮膚及び皮下組織障害					
発疹	0	1	0	1	(1.3%)
全身障害及び投与局所様態					
悪寒	0	1	10	11	(13.8%)

表ト-86-1 重症度別副作用一覧（全治験期間）(2)

	重症度			合計	(%)
	高度	中等度	軽度		
臨床検査					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0	0	1	1	(1.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2	2	(2.5%)
血中ビリルビン増加	0	0	4	4	(5.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1	1	(1.3%)
血中クレアチニン増加	0	1	0	1	(1.3%)
血中ブドウ糖減少	0	1	0	1	(1.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1	1	(1.3%)
血圧低下	0	30	5	35	(43.8%)
血中尿素減少	0	0	1	1	(1.3%)
ヘマトクリット減少	0	0	1	1	(1.3%)
赤血球数減少	0	0	1	1	(1.3%)
白血球数減少	0	0	1	1	(1.3%)

表ト-86-2 重症度別副作用一覧（麻酔導入期）

	0.5 µg/kg/分群				1.0 µg/kg/分群				合計			
	重症度			計 (%)	重症度			計 (%)	重症度			計 (%)
	高度	中等度	軽度		高度	中等度	軽度		高度	中等度	軽度	
対象例数	77				3				80			
副作用発現例数	20(26.0%)				3(100.0%)				23 (28.8%)			
心臓障害												
徐脈	0	5	0	5(6.5%)	0	1	0	1(33.3%)	0	6	0	6(7.5%)
洞房ブロック	0	0	1	1(1.3%)	0	0	0	0(0.0%)	0	0	1	1(1.3%)
臨床検査												
血圧低下	0	13	3	16(20.8%)	0	2	0	2(66.7%)	0	15	3	18(22.5%)

表ト-86-3 重症度別副作用一覧（麻酔維持期：皮膚切開直前まで）

	重症度			合計	(%)
	高度	中等度	軽度		
対象例数				80	
副作用発現例数				24	(30.0%)
心臓障害					
徐脈	0	8	2	10	(12.5%)
臨床検査					
血圧低下	0	16	2	18	(22.5%)

表ト-86-4 重症度別副作用一覧（麻酔維持期：皮膚切開開始以降投与終了時まで）

	重症度			合計	(%)
	高度	中等度	軽度		
対象例数				80	
副作用発現例数				8	(10.0%)
血管障害					
潮紅	0	0	1	1	(1.3%)
臨床検査					
血中ブドウ糖減少	0	1	0	1	(1.3%)
血圧低下	0	7	0	7	(8.8%)