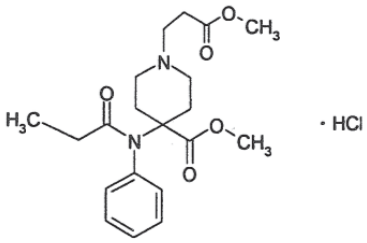
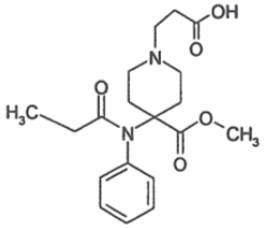
目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
レミフェンタニル塩酸塩	Methyl 4-(methoxycarb onyl)-4-[(1-oxopropyl) phenylamino] piperidine-1-propanoate monohydrochloride		主薬
GR90291	1-(2-Carboxy-ethyl)-4-(phenyl-propionyl-amino)-piperidine-4-carboxylic acid methyl ester		分解物

略号又は略称	名称及び内容
CV	変動係数 (coefficient of variation)
GC/MS	ガスクロマトグラフィー質量分析法 (gas chromatography mass spectrometry)
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィーータンデム質量分析 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry)
RE	相対誤差 (relative error)

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

レミフェンタニル塩酸塩の静注用製剤である「アルチバ®静注用」について，小児における「全身麻酔の維持における鎮痛」の効能・効果を一部変更承認申請するにあたり，新たな生物薬剤学試験は行っていない。

現在，本邦で成人における「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」の適応で承認され，市販されている製剤は以下のとおりである。

剤型	成分含量 （レミフェンタニルとして）
用時溶解して用いる注射剤 （凍結乾燥製剤）	レミフェンタニル塩酸塩 2.2 mg （レミフェンタニルとして 2 mg）
	レミフェンタニル塩酸塩 5.5 mg （レミフェンタニルとして 5 mg）

国内及び海外の臨床試験において使用した静注用レミフェンタニル塩酸塩製剤の一覧を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 臨床試験に用いた製剤一覧

実施地域	開発の相	試験番号	レミフェンタニル含量	製造番号 又はバッチ番号	試験報告書
国内	III	ULTIVAANS3001	5 mg	0001A	評価資料 5.3.5.2.2
海外	I	USA-219P	5 mg	CS-USA10008	参考資料 5.3.3.2.1
		USAA3122[a)]	1 mg	USA10015	参考資料 5.3.3.2.2
	III	USAA3105	2 mg	6ZP0641 6Z2078 7ZP0993	参考資料 5.3.5.1.2
		USAB3107	5 mg	BG119A DK044	参考資料 5.3.5.1.3
		USAA2019	5 mg	CS-USA10008	参考資料 5.3.5.1.4
	IV	USAA3119	2 mg	7ZP0993 8ZP0586	参考資料 5.3.5.1.5

a) 治験期間延長に伴い 1 例についてのみレミフェンタニル含有量 2 mg（製造番号 6ZP0641）の市販製剤を使用した

2.7.1.1.1　分析方法

レミフェンタニルは血液中で非特異的エステラーゼによる加水分解及び非酵素的な加水分解を受ける。血液試料中でのレミフェンタニルの加水分解を防ぐため，薬物動態の検討を行ったすべての臨床試験（ULTIVAANS3001 試験，USA-219P 試験及び USAA3122 試験）において，採血後速やかに血液試料に加水分解阻害剤を添加する処理を行い，濃度分析に供した。各臨床試験で使用した加水分解阻害剤及び濃度測定法を表 2.7.1-2 及び表 2.7.1-3 に示す。

外国人小児患者の薬物動態を検討した海外第 I 相試験 2 試験のうち，先行して実施した USA-219P 試験では，加水分解阻害剤としてアセトニトリル＋ジクロロメタンを用い，液-液抽出の後，

バリデートしたガスクロマトグラフィー－質量分析（GC/MS）法にて全血中のレミフェンタニル及び主代謝物である GR90291[1]を定量した。USAA3122 試験では，加水分解阻害剤として 50%クエン酸溶液を用い，固相抽出の後，バリデートした GC/MS 法にて全血中のレミフェンタニル及び GR90291 を定量した。

日本人小児患者を対象とした国内第 III 相試験（ULTIVAANS3001 試験）におけるレミフェンタニルの濃度測定にあたり，上記小児における海外第 I 相試験並びに成人における国内外で実施した臨床試験で使用した濃度測定法【「アルチバ®静注用 2 mg， 5 mg」承認申請書添付資料概要 へ-1 (2)1)　参照］】が保持されていなかったため，さらにより少量の採血量での濃度測定を可能にするため，液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（以下，LC-MS/MS）法を用いた新たな濃度測定法を開発した（評価資料 5.3.1.4.1 及び 5.3.1.4.2）。当該測定法では加水分解阻害剤として 50%クエン酸溶液を用い，液-液抽出の後，LC-MS/MS 法による全血中のレミフェンタニルを定量した。

なお，過去に使用した濃度測定法と今回確立した濃度測定法のクロスバリデーション試験は実施していない。

表 2.7.1-2 海外試験における生体試料中薬物濃度測定法

試験番号	生体試料	加水分解阻害剤	測定成分	分析方法	定量下限 (ng/mL)	試験間精度 (CV%)
USA-219P	全血	アセトニトリル＋ジクロロメタン	レミフェンタニル	GC/MS	0.1	≤11.9%
			GR90291	GC/MS	1.0	≤8.3%
USAA3122	全血	50 %クエン酸溶液	レミフェンタニル	GC/MS	0.1	≤9.3%
			GR90291	GC/MS	0.5	≤13%

表 2.7.1-3 国内試験（ULTIVAANS3001 試験）における全血中レミフェンタニル濃度測定法

加水分解阻害剤	分析方法	検量線範囲 (ng/mL)	真度 (RE%)		精度 (CV%)		残存率 (%)				バリデーション試験報告書
			日内	日間	日内	日間	50%クエン酸溶液添加前		50%クエン酸溶液添加後		
							37℃[a)]	氷冷下[b)]	室温[c)]	氷冷下[d)]	
50 %クエン酸溶液	LC-MS/MS	0.05～50	-3.4～2.5	2～5.3	1～4.3	3.1～5.9	91.4	98.4～104.1	99.0～103.6	99.0～102.4	評価資料 5.3.1.4.1

a) 50%クエン酸溶液を含まないレミフェンタニル血液試料 0.1 及び 40 ng/mL を 37℃で 15 分保存したときの残存率
b) 50%クエン酸溶液を含まないレミフェンタニル血液試料 0.1 及び 40 ng/mL を氷冷下で 15 分保存したときの残存率
c) 50%クエン酸溶液を含むレミフェンタニル血液試料（血液 1 mL あたり 50%クエン酸溶液（w/v）20 µL を含む）0.1 及び 40 ng/mL を室温で 1 時間及び 3 時間保存したときの残存率
d) 50%クエン酸溶液を含むレミフェンタニル血液試料（血液 1 mL あたり 50%クエン酸溶液（w/v）20 µL を含む）0.1 及び 40 ng/mL を氷冷下で 1 時間及び 4 時間保存したときの残存率

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当試験なし。

[1] GR90291はヒトにおける主代謝物 [尿中排泄率　約80～89 % (% of dose)] であり，非常に弱い薬理活性を有すること [鎮痛作用(指標：EEGのデルタ活動)：未変化体の約1/4600] が初回承認申請時に評価されている(初回承認申請時添付資料概要　ホ-1及びへ-3　参照)

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当試験なし。

2.7.1.4 付録

該当試験なし。

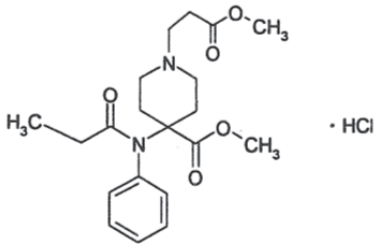
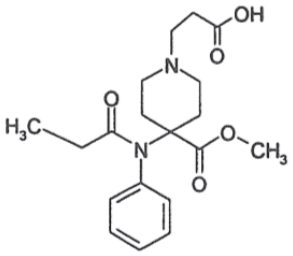
参考文献

該当なし。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.4 臨床薬理に関する結論 14
2.7.2.5 特別な試験 15
2.7.2.6 付録 16

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
レミフェンタニル塩酸塩	Methyl 4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxopropyl) phenylamino] piperidine-1-propanoate monohydrochloride		主薬
GR90291	1-(2-Carboxy-ethyl)-4-(phenyl-propionyl-amino)-piperidine-4-carboxylic acid methyl ester		分解物

略号又は略称	名称及び内容
AUC_{∞}	0 時間から無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積(area under the blood concentration-time curve from time zero to infinite time)
C_{max}	最高血中濃度 (maximum blood concentration)
CL	全身クリアランス (total clearance)
CV	変動係数 (coefficient of variation)
$t_{1/2\alpha}$	α 相における消失半減期 (half-life in alpha phase)
$t_{1/2\beta}$	β 相における消失半減期 (half-life in beta phase)
$t_{1/2\lambda}$	最終消失相半減期 (terminal elimination half-life)
t_{max}	最高血中濃度到達時間 (time to reach the maximum blood concentration)
Vc	中枢コンパートメントの分布容積 (volume of distribution of the central compartment)
Vd_{ss}	定常状態における分布容積 (distribution volume of steady state)

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

レミフェンタニル塩酸塩の静注用製剤であるアルチバ®静注用（以下，本剤） について，「小児：全身麻酔の維持における鎮痛」の効能・効果を一部変更承認申請するにあたり，表 2.7.2-1 に示す臨床試験にて小児患者における本剤の薬物動態を検討した。各臨床試験の試験デザイン等の詳細を 2.7.2.6 に示す。

本剤を日本人小児患者に投与したときの薬物動態は，国内第 III 相試験 (ULTIVAANS3001 試験) において検討した。当該試験における血中レミフェンタニルの濃度測定には，今回新たに確立した測定方法を用いた (2.7.1.1.1　参照)。また，外国人小児患者に本剤を投与したときの薬物動態は，海外第 I 相試験 2 試験 (USA-219P 試験及び USAA3122 試験) において検討しており，当該 2 試験の成績は，成人における「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」を効能・効果とした初回承認申請時に提出し既に評価済みである［「アルチバ®静注用 2 mg，5 mg」承認申請書添付資料概要（以下，初回承認申請書添付資料概要）へ-3　参照］。これら 2 試験の成績を再掲した。

なお，本剤の有効成分であるレミフェンタニル塩酸塩を用いた in vitro 試験の成績，本剤を健康成人，成人患者及び特殊集団 (肝機能障害被験者，腎機能障害被験者及び肥満患者) に投与したときの薬物動態の成績並びに薬物動態学的相互作用試験の成績については，初回承認申請時に提出した初回承認申請書添付資料概要に基づき評価済みである。

表 2.7.2-1 薬物動態を検討した臨床試験一覧

国内/海外	開発の相 試験番号	試験目的・標題	試験対象集団，試験デザイン，投与量	資料区分 資料番号
国内	第 III 相 ULTIVAANS3001	小児患者 (1～15 歳) を対象とした全身麻酔の維持におけるレミフェンタニルの有効性及び安全性の評価 （探索的目的：採血可能な小児患者から得られた血中レミフェンタニル濃度と投与速度及び年齢の関係の検討）	頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形又は形成外科手術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，1~15 歳の男児又は女児 多施設共同，非盲検，非対照試験 持続静脈内投与*（開始投与速度：レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分） *：必要時にレミフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与	評価 5.3.5.2.2
海外	第 I 相 USA-219P	全身麻酔を必要とする手術又は処置を行う小児患者における本剤の薬物動態及び安全性の検討	全身麻酔を必要とする手術又は処置を予定されている ASA 分類 I から III と判断された，2~12 歳の男児又は女児 多施設共同，非盲検，非対照，単回投与 レミフェンタニルとして 5 μg/kg の 単回静脈内投与	参考 5.3.3.2.1
	第 I 相 USAA3122	待機的手術又は診断手技を施行する麻酔下の小児患者における本剤の薬物動態及び安全性の検討	待機的手術又は動脈ラインを必要とする診断手技の施行を予定している ASA 分類 I から III と判断された，0~18 歳の男児又は女児 多施設共同，非盲検，非対照，単回投与 レミフェンタニルとして 5 μg/kg の 単回静脈内投与	参考 5.3.3.2.2

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 患者における薬物動態

2.7.2.2.1.1 国内試験

(1) ULTIVAANS3001 試験（第 III 相試験）【評価資料 5.3.5.2.2】

全身麻酔下での手術が予定されている日本人小児患者 80 例 (1~6 歳：40 例，7~15 歳：40 例) のうち採血の同意を代諾者から得られた被験者を対象に，レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の投与速度で本剤の持続静脈内投与を開始し，15 分経過後から投与終了までの間に動脈血採血が可能であった被験者の全血中レミフェンタニル濃度を測定した。得られた血中レミフェンタニル濃度値と採血時点の投与速度及び年齢の関係を検討した。なお，投与速度を変更した場合は，一定速度を 10 分間以上維持した後に採血することとした。血中レミフェンタニル濃度値が得られた被験者は 36 例 (1~6 歳：18 例，7~15 歳：18 例) であった。血中レミフェンタニル濃度の投与速度 (<0.24 μg /kg/分，0.24-0.26 μg/kg/分，>0.26 μg /kg/分) ごとの集計を表 2.7.2-2 に，血中レミフェンタニル濃度から算出された全身クリアランス (CL，投与速度/濃度，体重による規格化値) の年齢グループごとの集計を表 2.7.2-3 に，及び CL と年齢との散布図を図 2.7.2-1 に示す。

血中レミフェンタニル濃度値が得られた 36 例のうち，1~6 歳グループの 3 例 [>0.26 μg /kg/分 (0.4831 及び 0.7489 μg /kg/分) の 2 例， <0.24 μg /kg/分 (0.2398 μg/kg/分) の 1 例] を除く 33 例 (1~6 歳：15 例，7~15 歳：18 例)]の投与速度は 0.24-0.26 μg /kg/分であった。投与速度が 0.24-0.26 μg /kg/分であった 33 例における血中レミフェンタニル濃度 [中央値 (範囲)] は 4.76 (0.57-8.96) ng/mL であり，投与速度の速かった 2 例 (>0.26 μg /kg/分) では， 6.65 及び 15.70 ng/mL (それぞれ 0.4831 及び 0.7489 μg /kg/分) であった。年齢グループごとの投与速度 0.24-0.26 μg /kg/分における血中レミフェンタニル濃度 [中央値 (範囲)] は，1~6 歳グループで 4.330 (0.57-6.38) ng/mL，7~15 歳グループで 5.405 (3.62-8.96) ng/mL と，1~6 歳グループの中央値の方がやや低値であった。

また，レミフェンタニルの CL [中央値 (範囲)] は，検討した投与速度範囲 (0.2398 -0.7489 μg/kg/分) で，投与速度の増減に関連した変動は認められず，36 例全体での中央値 (範囲) は 51.179(27.71-436.75) mL/min/kg であった。年齢グループごとの CL は，1~6 歳グループで 57.506 (39.39-436.75) mL/min/kg，7~15 歳グループで 46.110 (27.71-69.45) mL/min/kg と，1~6 歳グループの中央値の方がやや高値であった。しかしながら， CL と年齢との間に視覚的に明確な関係は認められなかった (図 2.7.2-1)。

表 2.7.2-2 日本人小児患者 (1~15 歳) に本剤を持続静脈内投与したときの採血時点の各投与速度 (<0.24 μg/kg/分，0.24-0.26 μg/kg/分，>0.26 μg/kg/分) における血中レミフェンタニル濃度(ng/mL)

	Administration rate (μg/kg/min)		
	< 0.24	0.24 to 0.26	> 0.26
Total (1-6 years group＋7-15 years group)			
N	1[a)]	33	2[b)]
Mean (SD)	5.010 (-)	4.807 (1.7066)	11.175 (6.3993)
CV%	-	35.5	57.3
Median	5.01	4.76	11.175
Range	(5.01; 5.01)	(0.57; 8.96)	(6.65; 15.70)
1-6 years group			
N	1[a)]	15	2[b)]
Mean (SD)	5.010 (-)	3.974 (1.6237)	11.175 (6.3993)
CV%	-	40.9	57.3
Median	-	4.330	11.175
Range	-	(0.57; 6.38)	(6.65; 15.70)
7-15 years group			
N		18	
Mean (SD)	-	5.502 (1.4793)	-
CV%	-	26.9	-
Median	-	5.405	-
Range	-	(3.62; 8.96)	-

a) 0.2398 μg/kg/分，1 例
b) 0.4831 及び 0.7489 μg/kg/分，各 1 例

表 2.7.2-3 日本人小児患者（1~15 歳）に本剤を持続静脈内投与したときの各年齢グループにおけるレミフェンタニルの CL（mL/min/kg）

	1 ~ 6 years	7 ~ 15 years	Total
Analysis set: Pharmacokinetics analysis set	18	18	36
N	18	18	36
Mean (SD)	91.050 (99.7937)	48.026 (11.4439)	69.538 (73.3263)
CV%	109.6	23.8	105.4
Median	57.506	46.110	51.179
Range	(39.39; 436.75)	(27.71; 69.45)	(27.71; 436.75)

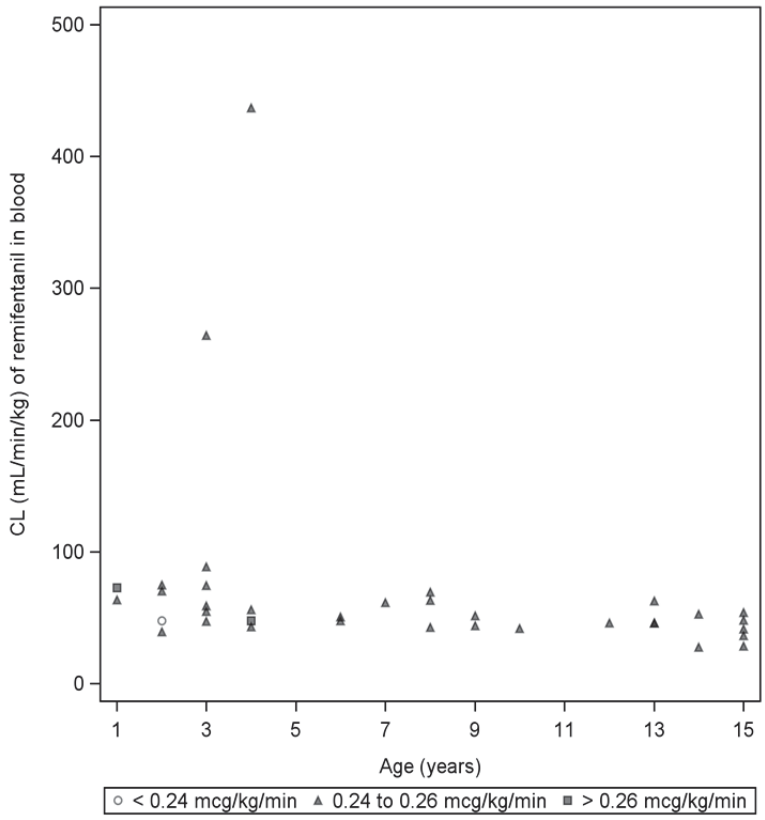


図 2.7.2-1 日本人小児患者（1~15 歳）に本剤を持続静脈内投与したときの
レミフェンタニルの CL と年齢との関係

2.7.2.2.2　海外試験

(1) USA-219P 試験（第 I 相試験）【参考資料　5.3.3.2.1】

全身麻酔を必要とする手術又は処置が予定されている外国人小児患者 23 例 (2~6 歳：13 例，7~12 歳：10 例) を対象に，本剤 (レミフェンタニルとして 5 μg /kg) を 1 分間かけて単回静脈内投与したときの動脈全血中レミフェンタニル及び主代謝物 GR90291[1] の薬物動態を検討した。レミフェンタニル及び GR90291 の薬物動態パラメータの算出が可能であったのはそれぞれ，23 例中 13 例 (2~6 歳：8 例，7~12 歳：5 例) 及び 19 例 (2~6 歳：11 例，7~12 歳：8 例) であった。レミフェンタニル及び GR90291 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 に示す。なお，レミフェンタニルの薬物動態パラメータは，ノンコンパートメントモデル解析及びコンパートメントモデル解析にて，また GR90291 ではノンコンパートメントモデル解析にて算出した。

単回静脈内投与後，血中レミフェンタニル濃度は 2~6 歳及び 7~12 歳のいずれの年齢グループにおいても 2 相性の消失を示した。レミフェンタニルの薬物動態パラメータについて，2~6 歳と 7~12 歳の年齢グループ間で対比較（t 検定，p=0.05）した結果，体重で規格化した CL 及び分布

[1]GR90291はヒトにおける主代謝物 [尿中排泄率　約80～89 % (% of dose)] であり，非常に弱い薬理活性を有すること [鎮痛作用(指標：EEGのデルタ活動)：未変化体の約1/4600] が初回承認申請時に評価されている(初回承認申請時添付資料概要ホ-1及びヘ-3　参照)

容積 (central compartment の分布容積：V_c，定常状態における分布容積：Vd_{ss}) に統計学的に有意な差は認められなかった。消失半減期 ($t_{1/2\beta}$及び $t_{1/2\lambda}$) は，両年齢群間で同程度の値であった。なお，体重で規格化していない薬物動態パラメータ (CL，V_c及び Vd_{ss}) と患者背景 (年齢，体重及び性別) との回帰分析の結果， CL（体重未規格化値）と体重 (p=0.0341) ，及び V_c (体重未規格化値) と年齢 (p=0.0356) との間に統計学的に有意な正の相関が認められた。

GR90291 については，いずれの薬物動態パラメータについても，年齢グループ間で統計学的に有意な差（p=0.05）は認められなかった。

表 2.7.2-4 外国人小児患者 (2~12 歳) に本剤を単回静脈内投与 (レミフェンタニルとして 5.0 μg/kg/分) したときのレミフェンタニル及び GR90291 の薬物動態パラメータ

PK parameters	2~6 years		7~12 years	
Remifentanil[a)]				
	Mean±SD	(Median)	Mean±SD	(Median)
N	8		5	
CL (L/min)	0.87±0.36[c)]	(0.85)	1.15±0.45	(1.05)
CL (mL/min/kg)	55.73±20.28	(56.13)	37.63±13.38	(38.6)
V_{dss} (L)	7.51±9.07[c)]	(4.16)	12.34±13.07	(7.56)
V_{dss} (mL/kg)	550.2±808.3	(246.9)	339.0±216.8	(247.8)
V_c (L)	1.69±0.66[c)]	(1.57)	2.39±0.54	(2.16)
V_c (mL/kg)	109.2±33.97	(107.9)	82.78±33.90	(77.83)
$t_{1/2\alpha}$ (min)	0.83±0.38[c)]	(0.79)	0.90±0.31	(0.97)
$t_{1/2\beta}$ (min)	19.72±36.19	(6.16)	13.71±12.08	(8.60)
Remifentanil[b)]				
n	8		5	
C_{max} (ng/mL)	35.77± 9.51	(32.28)	47.15±15.98	(47.24)
AUC_{inf} (ng･min/mL)	114.5±63.52	(95.45)	154.7±56.13	(137.5)
$t_{1/2\lambda}$ (min)	16.74±32.47	(5.52)	17.53±23.16	(7.40)
CL (L/min)	0.81±0.33[d)]	(0.76)	1.10±0.43	(0.99)
CL (mL/min/kg)	51.35±17.50	(52.39)	35.57±11.79	(36.37)
V_{dss} (L)	7.58±11.30[d)]	(3.68)	18.30±28.43	(6.81)
V_{dss} (mL/kg)	572.9±1000	(213.1)	420.0±446.3	(213.5)
GR90291[b)]				
n	11		8	
C_{max} (ng/mL)	8.14±3.89	(8.20)	9.54±4.07	(8.05)
t_{max} (min)	9.91±18.25	(1.00)	1.63±1.41	(1.00)
AUC_{inf} (ng･min/mL)	740.4±220.2	(773.7)	1068± 673	(969.5)
$t_{1/2\lambda}$ (min)	90.46±25.93	(81.13)	106.6±49.75	(101.8)
AUC 比 [e)]	6.82±2.03[f)]	(7.56)	7.84±4.07[g)]	(7.40)

a) 2-コンパートメントモデル解析により算出
b) ノンコンパートメントモデル解析により算出
c) 7~12 歳児群と比較して有意差あり（t 検定，p≦0.05）
d) 7~12 歳児群と比較して有意差あり（t 検定，p≦0.05）
e) GR90291 の AUC_{inf}／ レミフェンタニルの AUC_{inf}
f) n = 7
g) n = 5

(2) USAA3122 試験（第 I 相試験）【参考資料　5.3.3.2.2】

全身麻酔下で待機的手術又は診断手技が施行される外国人小児患者 42 例 ({0 カ月≤，≤2 カ月}：8 例，{2 カ月<，<2 歳}：10 例，{2 歳≤，≤6 歳}：8 例，{7 歳≤，≤12 歳}：8 例，{13 歳≤，≤15 歳}：5 例，{16 歳≤，≤18 歳}：3 例) を対象に，本剤 (レミフェンタニルとして 5 μg /kg) を 1 分間かけて単回静脈内投与したときの動脈全血中レミフェンタニル及び GR90291 の薬物動態を検討した。42 例中レミフェンタニル及び GR90291 の薬物動態の評価が可能だったのはそれぞれ，34 例及び 20 例であった。レミフェンタニル及び GR90291 の薬物動態パラメータ，並びに年齢との直線回帰分析結果を表 2.7.2-5 に示す。なお，レミフェンタニル及び GR90291 の薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析にて算出した。

単回静脈内投与後，血中レミフェンタニル濃度は 1 分間の投与終了時に最高濃度に達し，速やかに消失した。レミフェンタニルの薬物動態パラメータと年齢との回帰分析の結果，$t_{1/2\lambda}$ については年齢との相関は認められなかったが，$t_{1/2\lambda}$ 以外の薬物動態パラメータで統計学的に有意な相関が認められた。体重で規格化した CL 及び Vd_{ss} は年齢と負の相関を示し，いずれも 0~2 カ月の年齢グループが 16~18 歳の約 2 倍の値を示した。CL と年齢はほぼ直線的な関係であったが，Vd_{ss} は 0~2 カ月の年齢グループがその他の年齢層に比べて特に高値を示すという傾向であった。

血中 GR90291 濃度は平均で投与後 20~30 分に最高濃度に達した後，60~100 分の $t_{1/2\lambda}$ で消失した。GR90291 の各薬物動態パラメータについては，検討した年齢範囲 (2~18 歳) において，年齢グループ間の対比較及び年齢との回帰分析の結果，年齢との間に明確な関係は認められなかった。

表 2.7.2-5 外国人小児患者（0~18 歳）に本剤を単回静脈内投与（レミフェンタニルとして 5.0 μg/kg）したときのレミフェンタニル及び GR90291 の薬物動態パラメータ並びに直線回帰分析結果

PK parameters	0m≤, ≤2m	2m<, <2y	2y≤, ≤6y	7y≤, ≤12y	13y≤, ≤15y	16y≤, ≤18y	r^2 (pvalue)
Remifentanil							
n	8	6	7	6	4	3	34
C_{max} (ng/mL)	24.22 ±10.264	25.35 ±3.656	34.76 ±8.164	42.48 ±13.695	34.97 ±10.168	42.68 ±12.940	0.2934 (p=0.0009)
AUC_{last} (ng･min/mL)	56.16 ±21.283	54.40 ±16.486	70.97 ±28.411	89.21 ±35.122	82.36 ±21.367	103.79 ±5.888	0.3454 (p=0.0003)
AUC_{inf} (ng･min/mL)	62.57 ±22.962	58.11 ±16.741	75.55 ±28.047	94.24 ±34.283	98.34 ±40.970	107.74 ±5.087	0.3555 (p=0.0002)
$t_{1/2\lambda}$ (min)	5.39 ±1.825	3.38 ±1.188	3.58 ±1.790	5.27 ±1.373	3.71 ±1.052	5.73 ±0.710	0.0131 (p=0.5200)
CL (mL/min/kg)	90.50 ±36.834	92.12 ±25.805	76.06 ±22.387	59.66 ±22.453	57.18 ±21.113	46.47 ±2.136	0.3047 (p=0.0007)
V_{dss} (mL/kg)	452.72 ±144.757	307.89 ±89.208	240.11 ±130.471	248.88 ±91.387	223.21 ±30.615	242.46 ±109.238	0.2204 (p=0.0051)
GR90291							
n	0	0	7	7	3	3	20
C_{max} (ng/mL)	—	—	5.75 ±1.080	6.87 ±2.114	6.52 ±0.968	10.66 ±6.649	0.1709 (p=0.0700)
t_{max} (min)	—	—	25.14 ±13.545	17.29 ±9.214	26.67 ±5.774	31.67 ±12.583	0.0128 (p=0.6350)
AUC_{last} (ng･min/mL)	—	—	411.37 ±81.123	521.03 ±263.729	376.05 ±153.614	568.82 ±144.333	0.0229 (p=0.5239)
AUC_{inf} (ng･min/mL)	—	—	786.24 ±358.953	748.79 ±283.454	591.06 ±215.756	1141.85 ±561.240	0.0044 (p=0.7821)
$t_{1/2\lambda}$ (min)	—	—	81.01 ±44.649	64.17 ±25.749	55.53 ±26.888	103.21 ±75.393	0.0018 (p=0.8595)

m = months, y = years
※ノンコンパートメントモデル解析により算出

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

外国人小児患者を対象とした 2 つの海外第 I 相試験 (USA-219P 試験及び USAA3122 試験) では，本剤 (レミフェンタニルとして 5 μg/kg) の単回静脈内投与後の動脈全血中レミフェンタニル及び GR90291 の薬物動態を検討した。日本人小児患者を対象とした国内第 III 相試験 (ULTIVAANS3001 試験) では，持続静脈内投与開始後 (開始投与速度：レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分)， 定常状態と考えられる期間に，動脈血採血が可能な被験者から 1 時点採血し，血中レミフェンタニル濃度を測定した。GR90291 については，薬理活性が非常に弱く臨床使用上本剤投与後の薬理作用における GR90291 の寄与は低いことが初回承認申請時に評価されており，また小児患者における海外第 I 相試験（USA-219P 試験及び USAA3122 試験）において GR90291 の薬物動態と年齢の間に明確な関係が認められなかったことから，当該国内第 III 相試験では測定していない。なお，当該国内臨床試験では今般新たに開発した全血中のレミフェンタニル濃度測定法を用いており，他の測定法とのクロスバリデーション試験は実施していないことから (【2.7.1.1.1 参照】)，当該試験で得られた日本人小児患者の血中レミフェンタニル濃度値と過去の臨床試験から得られた薬物動態の成績との定量的な比較は出来ない。

2.7.2.3.1.1 血中薬物濃度

国内第 III 相試験 (ULTIVAANS3001 試験) では，本剤を日本人小児患者に持続静脈内投与したときの定常状態の 1 時点における血中レミフェンタニル濃度が 36 例から得られ，1~6 歳グループの 3 例 [>0.26 μg /kg/分 (0.4831 及び 0.7489 μg /kg/分) の 2 例， <0.24 μg /kg/分 (0.2398 μg/kg/分) の 1 例] を除く 33 例 (1~6 歳：15 例，7~15 歳：18 例) の投与速度が約 0.25 μg/kg/分 (0.24-0.26 μg/kg/分)であった。レミフェンタニルの CL は，検討した投与速度範囲 (0.2398 - 0.7489 μg/kg/分) で，投与速度に関連した変動は認められず，36 例全体での中央値 (範囲) は 51.179 (27.71-436.75) mL/min/kg であった。しかしながら，約 0.25 μg/kg/分以外の投与速度でのデータが 3 例と少数であったため，レミフェンタニルの薬物動態の投与速度との相関性に関しては評価できなかった。

本試験においては各小児患者から得られた血中レミフェンタニル濃度が 1 時点であったため，得られた血中レミフェンタニル濃度値から評価できる薬物動態特性は限定的であった。このため，本剤の小児患者における薬物動態特性は外国人小児における海外第 I 相試験 2 試験 (USA-219P 試験及び USAA3122 試験) の成績を用いて記述した。

当該海外第 I 相試験 2 試験で得られたレミフェンタニルの主な薬物動態パラメータ(CL 及び分布容積は体重による規格化値) を表 2.7.2-6 に示す。

外国人小児患者に本剤 (レミフェンタニルとして 5 μg/kg) を 1 分間かけて単回静脈内投与したとき，いずれの試験においても投与終了時点で血中レミフェンタニル濃度は最高値を示し，その後 2 相性の消失を示した。成人患者においても，血中レミフェンタニル濃度は 2 又は 3 相性の消失を示すことが確認されている（初回承認申請時添付資料概要へ-3　参照）。また，小児患者の CL 及び Vd_{ss} は，両試験において低年齢ほど高値を示す傾向が認められた (詳細は 2.7.2.3.2.1　参

照)。各年齢グループの CL の中央値は約 30～90 mL/min/kg と高い値であり，また Vd_{ss} は約 200～500 mL/kg であったことから，成人と同様に小児においても，レミフェンタニルが血管外にも分布し，投与後速やかに生体内で非特異的エステラーゼなどにより高率に代謝を受けることが示唆された。検討した年齢範囲 (0~18 歳) において，半減期 ($t_{1/2\alpha}$，$t_{1/2\beta}$ 及び $t_{1/2\lambda}$) に明らかな変動は認められなかった。

表 2.7.2-6 外国人小児患者にレミフェンタニル 5 μg/kg を 1 分間かけて
単回静脈内投与したときの血中レミフェンタニルの主な薬物動態パラメータ
[中央値 (範囲)]

Protocol Number	Evaluable Patients Age : n	**Compartmental Pharmacokinetic Parameters** [a)]				
		$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	V_c (L/kg)	Vd_{SS} (L/kg)	CL (mL/min/kg)
USA-219P (Total n=13)	2y≤, ≤6y: 8	0.79[b)] (0.39-1.43)	6.16 (4.00-109)	0.108 (0.055-0.173)	0.247 (0.212-2.54)	56.1 (20.7-88.8)
	7y≤, ≤12y: 5	0.97 (0.51-1.29)	8.60 (4.93-34.40)	0.078 (0.037-0.129)	0.248 (0.135-0.612)	38.6 (20.6-56.0)
Non-compartment Pharmacokinetic Parameters						
Protocol Number	Evaluable Patients Age : n	$t_{1/2\lambda}$ (min)		V_c (L/kg)	Vd_{SS} (L/kg)	CL (mL/min/kg)
USA-219P (Total n=13)	2y≤, ≤6y: 8	5.52 (3.88-97.0)		N.A.	0.213 (0.167-3.044)	52.4 (18.9-76.1)
	7y≤, ≤12y: 5	7.40 (4.43-58.8)			0.214 (0.126-1.193)	36.4 (20.6-51.5)
USAA3122 (Total n=34)	0m≤, ≤2m: 8	5.48 (3.31-8.37)		N.A.	0.495 (0.191-0.610)	84.4 (47.5-170)
	2m<, <2y : 6	3.14 (2.28-5.68)			0.330 (0.180-0.405)	88.2 (59.8-123)
	2y≤, ≤6y: 7	3.35 (0.71-6.37)			0.198 (0.110-0.456)	80.1 (37.1-101)
	7y≤, ≤12y: 6	5.46 (2.95-7.17)			0.220 (0.150-0.388)	55.4 (35.6-92.0)
	13y≤ ≤15y: 4	3.85 (2.38-4.78)			0.231 (0.180-0.250)	57.1 (32.2-82.3)
	16y≤, ≤18y: 3	5.91 (4.95-6.34)			0.205 (0.157-0.365)	47.7 (44.0-47.7)
	r^2 (p value)	0.0131 (p=0.5200)			0.2204 (p=0.0051)	0.3047 (p=0.0007)

m = months, y = years, N.A.=Not Available
a) 2 コンパートメントモデル解析
b) 7~12 歳群と比較して有意差あり （p≦0.05）

以上より，小児患者において確認された本剤投与時の基本的な薬物動態特性に，初回承認申請時に評価済みの成人における薬物動態特性と大きく異なる傾向は認められなかった。

2.7.2.3.2 内因性要因の検討

2.7.2.3.2.1 年齢

国内第 III 相試験 (ULTIVAANS3001 試験) で得られた日本人小児患者のレミフェンタニルの CL [中央値 (範囲)]を，年齢グループ (1~6 歳グループ及び 7~15 歳グループ) 間で比較したところ，1~6 歳グループで 57.506 (39.39-436.75) mL/min/kg，7~15 歳グループで 46.110 (27.71-69.45) mL/min/kg と，1~6 歳グループの中央値がやや高値であった。年齢グループごとのレミフェンタニルの CL の箱ひげ図を図 2.7.2-2 に示す。レミフェンタニルの CL 値は，1~6 歳グループで高値に分布する傾向は認められたものの，分布の値域は 7~15 歳グループと大部分が重なっていた。またレミフェンタニルの CL と年齢の散布図 (図 2.7.2-1) から，検討した年齢範囲 (1~15 歳) で，CL と年齢の間に視覚的に明確な関係は認められなかった。

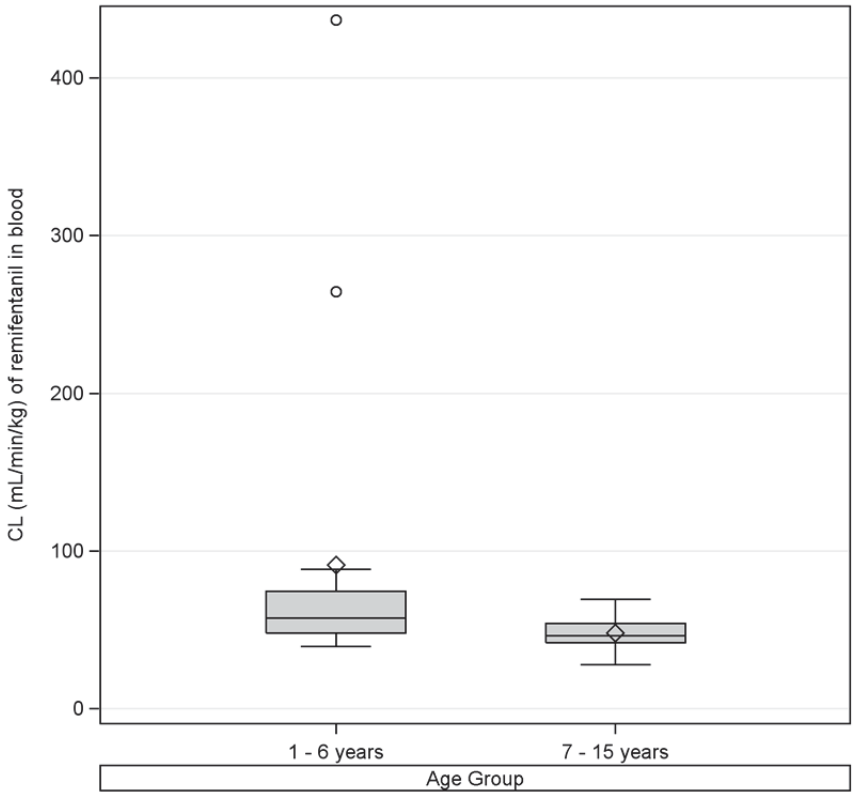


図 2.7.2-2 日本人小児患者に本剤を静脈内持続投与したとき（ULTIVAANS3001 試験）のレミフェンタニルの CL の年齢グループごとの箱ひげ図

海外第 I 相試験 2 試験 (USA-219P 試験及び USAA3122 試験) で得られた外国人小児患者に本剤を単回静脈内投与したときのレミフェンタニルの薬物動態パラメータ (表 2.7.2-6) と年齢との関係について検討した。

USA-219P 試験において， レミフェンタニルの CL は，2~6 歳グループの中央値が 7~12 歳グループに比べて高値を示したが，年齢グループ間の対比較の結果，統計学的に有意な差は認められなかった（t 検定，p>0.05）。また， $t_{1/2\lambda}$ 及び Vd_{ss} についても年齢グループ間で統計学的に有意な差は認められなかった（t 検定，p>0.05）。

USAA3122 試験において，得られたレミフェンタニルの薬物動態パラメータと年齢 (0~18 歳) との直線回帰分析を行った結果，CL 及び Vd_{ss} と年齢との間に統計学的に有意な負の相関（それぞれ，p=0.0007 及び p=0.0051）が認められ，いずれも 0~2 カ月の年齢グループでは 16~18 歳のほぼ 2 倍の値を示した。CL は年齢の増加とともにほぼ直線的に減少したのに対し，Vd_{ss} は 0~2 カ月の年齢グループが 2 カ月以上の年齢層に比べて特に高値 (0.495 L/kg) を示したが，2 カ月以上の年齢層では年齢グループ間に大きな差異はなかった ({2 カ月<，<2 歳}: 0.330，{2 歳≤，≤6 歳}: 0.198，{7 歳≤，≤12 歳}: 0.220，{13 歳≤，≤15 歳}: 0.231，{16 歳≤，≤18 歳}: 0.205，L/kg，中央値) 。なお，USAA3122 試験では，CL 並びに Vd_{ss} と年齢との間の関係は，USA-219P 試験における年齢グループ間の対比較と異なり，統計学的に有意であった。これは USAA3122 試験で検討した年齢範囲が 0~2 カ月の低年齢層から 18 歳までを対象とし広範であったこと (USA-219P 試験：2~12 歳，USAA3122 試験：0~18 歳)，また例数が多かったこと (USA-219P 試験：n=13，USAA3122 試験：n=34) に起因すると考えられた。

以上より，海外第 I 相試験 2 試験の成績から，検討した年齢範囲 (0~18 歳) において，CL は年齢が低下するとともに高値を示す傾向があること，Vd_{ss} は 0~2 カ月の年齢層 が他の年齢層 (2 カ月~18 歳) と比較して高値を示すが，2 カ月以上の年齢層では年齢の変化に伴う明確な変動が認められないことが示された。国内第 III 相試験では，CL と年齢の散布図で両者間に視覚的に明確な関係は認められなかったものの，海外試験と同様に，日本人小児患者(1~15 歳) の CL は低年齢グループ (1~6 歳) における中央値が高年齢グループ (7~15 歳) に比べてやや高値を示した。半減期については，海外第 I 相試験 2 試験いずれにおいても，検討した年齢範囲 (0~18 歳) で年齢との明らかな関係は認められなかった。各年齢グループの最終消失相の半減期の中央値は約 3～9 分であり，成人での effective biological half life 3～10 分【M1.6 Ultiva の GLOBAL DATASHEET　参照】とほぼ同程度であった。

2.7.2.3.2.2　性別

USA-219P 試験において外国人小児患者に本剤 (レミフェンタニルとして 5 μg/kg/分) を単回静脈内投与したときに得られた体重で規格化していない薬物動態パラメータ (CL，V_c 及び Vd_{ss}) と患者背景 (年齢，体重及び性別) との回帰分析の結果， 性別による影響は認められなかった。

2.7.2.3.3 外因性要因の検討

初回承認申請時添付資料概要に示している通り，本剤とバランス麻酔として併用される可能性のある薬剤との薬物動態学的相互作用試験は，成人を対象として実施され，小児を対象とした試験は実施されなかった（初回承認申請時添付資料概要へ-3 参照）。しかしながら，上述の外国人小児患者における第 I 相試験の成績から，小児においても非特異的エステラーゼによる代謝及び非酵素的なレミフェンタニルの加水分解など，レミフェンタニルの体内消失系は成人と同様に機能していると考えられることから，成人において確認された薬物相互作用試験の成績は，小児にも適用可能と考えられる。また，本剤と併用する可能性のある薬剤 (ハロタン，セボフルラン，イソフルラン，亜酸化窒素) 併用時における本剤の有効性及び安全性の評価を目的とした臨床試験が実施されており (2.7.4 参照)，臨床使用上問題となるようなこれらの薬剤との相互作用は報告されなかった。

2.7.2.4 臨床薬理に関する結論

日本人小児患者を対象とした国内第 III 相試験 (ULTIVAANS3001 試験)，外国人小児患者を対象とした第 I 相試験 (USA-219P 試験及び USAA3122 試験) から，以下の知見が得られた。

- レミフェンタニルの CL は年齢の低下とともに高値を示す傾向があり，外国人小児患者では 0~2 カ月の年齢グループ は 16~18 歳と比較して約 2 倍の値を示した。また，日本人小児患者（1~15 歳）では，CL と年齢の間に視覚的に明確な関係は認められなかったものの，低年齢層（1~6 歳）の CL の中央値は高年齢層（7~15 歳）に比べてやや高値を示した。
- 外国人小児患者ではレミフェンタニルの Vd_{ss} は 2 カ月~18 歳の 年齢範囲では年齢の変化に伴う明確な変動は認められないが， 0~2 カ月の年齢グループでは他の年齢層 (2 カ月~18 歳) と比較して特に高く，約 2 倍の値を示した。
- 外国人小児患者ではレミフェンタニルの消失半減期は年齢により変化せず成人と同程度であった。
- 外国人の小児と成人で消失半減期が同程度であったことから，小児にレミフェンタニルを静脈内持続投与したとき，血中レミフェンタニル濃度が定常状態に達するまでの時間及び投与終了後の血中レミフェンタニル濃度の消失速度は，成人と同様であると推察され，このことは，レミフェンタニルを持続静脈内投与したとき，小児と成人で同様の麻酔の調節性及び麻酔からの回復を示す可能性を示唆している。

2.7.2.5 特別な試験

該当試験なし。

2.7.2.6　付録

試験番号 開発の相 （実施国）	試験の目的	試験 デザイン	対象患者 登録例数 PK 評価例数 (年齢グループ別)	投与方法 投与速度 a) 製造番号	全血中レミフェンタニル濃度 Administration rate (μg/kg/min)			レミフェンタニルの CL
					< 0.24	0.24 to 0.26	> 0.26	
					Total (1~6 years group＋7~15 years group)			
					N	1 a)	33	2 b)	36
					Mean (SD)	5.010 (-)	4.807 (1.7066)	11.175 (6.3993)	69.538 (73.3263)
					CV%	-	35.5	57.3	105.4
					Median	5.01	4.76	11.175	51.179
					Range	(5.01; 5.01)	(0.57; 8.96)	(6.65; 15.70)	(27.71; 436.75)
					1~6 years group				
					N	1 a)	15	2 b)	18
					Mean (SD)	5.010 (-)	3.974 (1.6237)	11.175 (6.3993)	91.050 (99.7937)
					CV%	-	40.9	57.3	109.6
					Median	-	4.33	11.175	57.506
					Range	-	(0.57; 6.38)	(6.65; 15.70)	(39.39; 436.75)
					7~15 years group				
					N		18		18
					Mean (SD)	-	5.502 (1.4793)	-	48.026 (11.4439)
					CV%	-	26.9	-	23.8
					Median	-	5.405	-	46.110
					Range	-	(3.62; 8.96)	-	(27.71; 69.45)
ULTIVAANS 3001 第 III 相 （国内）	小児患者 (1~15 歳) を対象とした全身麻酔の維持におけるレミフェンタニルの有効性及び安全性の評価 （探索的目的：採血可能な小児患者から得られた血中レミフェンタニル濃度と投与速度及び年齢の関係の検討）	多施設共同 非盲検 非対照試験	以下の男児/女児患者 年齢：1~15 歳 ASA 分類：I -II 予定の手術： 頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形，形成外科手術 登録例数 80 例 (1~6 歳：40 例，7~15 歳：40 例) PK 評価例数 36 例 (1~6 歳：18 例，7~15 歳：18 例)	持続静脈内投与* （開始速度：0.25 μg/kg/分） *：必要時にレミフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与 0001A				

試験番号 開発の相 （実施国） 施設数	試験の目的	試験 デザイン	対象患者 登録例数 PK 評価例数 a) (年齢グループ別)	投与方法 用量 b) (製造番号)	レミフェンタニルの薬物動態パラメータ Compartmental Pharmacokinetic Parameters c)				
					Age : n	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	V_c (L/kg)	V_{dss} (L/kg)	CL (mL/min/kg)
			以下の男児／女児患者 年齢:2~12 歳 ASA 分類:I -III 手術:全身麻酔が必要な手術又は処置		2~6 y: 8	0.79 b)	6.16	0.108	0.247	56.1
						(0.39-1.43)	(4.00-109)	(0.055-0.173)	(0.212-2.54)	(20.7-88.8)
					7~12 y: 5	0.97	8.6	0.078	0.248	38.6
						(0.51-1.29)	(4.93-34.40)	(0.037-0.129)	(0.135-0.612)	(20.6-56.0)
					Non-compartment Pharmacokinetic Parameters					
					Age : n	$t_{1/2\lambda}$ (min)		Vc (L/kg)	V_{dss} (L/kg)	CL (mL/min/kg)
USA-219P I （海外）	全身麻酔を必要とする手術又は処理を行う小児患者における本剤の薬物動態及び安全性の検討	多施設共同 非盲検 非対照 単回投与	登録例数 23 例 (2~6 歳:13 例, 7~12 歳:10 例)	単回静脈内投与 5 μg/kg (1 分間かけて)	2~6 y: 8	5.52			0.213	52.4
						(3.88-97.0)		N.A.	(0.167-3.044)	(18.9-76.1)
					7~12 y: 5	7.40			0.214	36.4
						(4.43-58.8)			(0.126-1.193)	(20.6-51.5)
			PK 評価例数 13 例 for remifentanil (2~6 歳:8 例, 7~12 歳:5 例) 19 例 for GR90291 (2~6 歳:11 例, 7~12 歳:8 例)	CS-USA10008						

GR90291 の薬物動態パラメータ

Non-Compartmental Pharmacokinetic Parameters

Age : n	$t_{1/2\lambda}$ (min)	C_{max} (ng/mL)	AUC_∞ (ng·min/mL)
2~6 y:11	81.1 (59.7-147)	8.20 (3.70-18.5)	774 (347-1076)
7~12 y: 8	102 (40.8-181)	8. 05(5.50-16.6)	970 (388-2381)

m:month, y:year, N.A.=Not Available
a) PK パラメータが算出可能であった例数
b) レミフェンタニルとしての用量
c) 2 コンパートメントモデル

試験番号 開発の相 （実施国）	試験の目的	試験 デザイン	対象患者 登録例数 PK 評価例数 a) (年齢グループ別)	投与方法 用量 b) (製造番号)	レミフェンタニルの薬物動態パラメータ Non-compartment Pharmacokinetic Parameters			
					Age : n	$t_{1/2\lambda}$ (min)	Vd_{ss} (L/kg)	CL (mL/min/kg)
USAA3122 I （海外）	待機的手術又は診断手技を施行する麻酔下の小児患者における本剤の薬物動態及び安全性の検討	多施設共同 非盲検 非対照 単回投与	<u>以下の男児／女児患者</u> 年齢：0~18 歳 ASA 分類：I -III 手術：待機的手術又は動脈ラインを必要とする診断手技 <u>登録例数</u> 42 例 (0m≤, ≤2m：8 例, 2m<, <2y：10 例, 2y≤, ≤6y：8 例, 7y≤, ≤12y：8 例, 13y≤, ≤15y：5 例, 16y≤, ≤18y：3 例) <u>PK 評価例数</u> 34 例 for remifentanil 0m≤, ≤2m：8 例, 2m<, <2y：6 例, 2y≤, ≤6y：7 例, 7y≤, ≤12y：6 例, 13y≤, ≤15y：4 例, 16y≤, ≤18y：3 例) 20 例 for GR90291 (2y≤, ≤6y：7 例, 7y≤, ≤12y：7 例, 13y≤, ≤15y：3 例, 16y≤, ≤18y：3 例)	単回静内投与 5 μg/kg (1 分間かけて) USA10015	0m≤, ≤2m: 8	5.48 (3.31-8.37)	0.495 (0.191-0.610)	84.4 (47.5-170)
					2m<, <2y: 6	3.14 (2.28-5.68)	0.330 (0.180-0.405)	88.2 (59.8-123)
					2y≤, ≤6y: 7	3.35 (0.71-6.37)	0.198 (0.110-0.456)	80.1 (37.1-101)
					7y≤, ≤12y: 6	5.46 (2.95-7.17)	0.220 (0.150-0.388)	55.4 (35.6-92.0)
					13y≤, ≤15y: 4	3.85 (2.38-4.78)	0.231 (0.180-0.250)	57.1 (32.2-82.3)
					16y≤, ≤18y: 3	5.91 (4.95-6.34)	0.205 (0.157-0.365)	47.7 (44.0-47.7)
					r^2(p value)	0.0131 (p=0.5200)	0.2204 (p=0.0051)	0.3047 (p=0.0007)

GR90291 の薬物動態パラメータ

Non-compartment Pharmacokinetic Parameters

Age : n	$t_{1/2\lambda}$ (min)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·min/mL)
2y≤, ≤6y: 7	67.3 (42.3-165)	6.05 (4.30-7.18)	664 (498-1401)
7y≤, ≤12y: 7	59.3 (36.7-106)	6.51 (4.27-10.5)	668 (439-1128)
13y≤, ≤15y: 3	64.1 (25.4-77.1)	6.73 (5.46-7.36)	595 (373-805)
16y≤, ≤18y: 3	69.8 (50.3-190)	7.53 (6.16-18.3)	995 (669-1762)

m:month, y:year

a) PK パラメータが算出可能であった例数

b) レミフェンタニルとしての用量

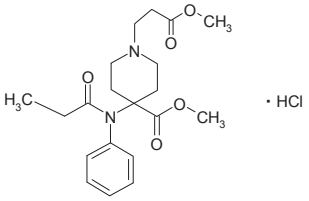
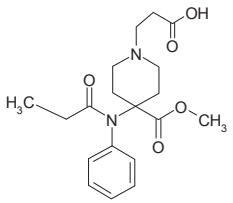
参考文献

該当なし。

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 3
2.7.3.1.2 有効性の主な評価方法 13
2.7.3.1.3 有効性の主な解析方法 21
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1 国内第 III 相試験 24
2.7.3.2.2 海外第 III 相試験 30
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 63
2.7.3.3.1 試験対象集団 63
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 63
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 64
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 64
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 65
2.7.3.6 付録 67

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
レミフェンタニル塩酸塩	Methyl 4-(methoxycarbonyl)-4- [(1-oxopropyl)phenylamino] piperidine-1-propanoate monohydrochloride		主薬
GR90291	1-(2-Carboxy-ethyl)-4-(phenyl-propionyl-amino)-piperidine-4-carboxylic acid methyl ester		分解物

略号又は略称	名称及び内容
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
ANOVA	analysis of variance（分散分析）
ASA	American Society of Anesthesiologists（米国麻酔科学会）
CI	confidence interval（信頼区間）
DBP	diastolic blood pressure （拡張期血圧）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
HR	heart rate（心拍数）
ITT	intent-to-treat
MAC	minimum alveolar concentration（最小肺胞内濃度）
PACU	Post Anesthesia Care Unit（回復室）
PAR	Post Anesthesia Assessment Recovery
$P_{ET}CO_2$	end-tidal partial pressure of CO_2（呼気終末炭酸ガス分圧）
SBP	systolic blood pressure（収縮期血圧）
SD	standard deviation（標準偏差）
SpO_2	oxygen saturation of peripheral artery（末梢動脈血酸素飽和度）

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験

レミフェンタニル塩酸塩（以下，本剤）の有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示す。

1～15 歳の小児患者を対象とした全身麻酔の維持における本剤の有効性は，主として国内第 III 相試験の ULTIVAANS3001 試験（以下，3001 試験）の成績により評価した。国内試験における有効性成績を補完するため，海外第 III 相試験 3 試験［USAA3105 試験（以下，U3105 試験），USAB3107 試験（以下，U3107 試験），及び USAA2019 試験（以下，U2019 試験）］の成績を参考資料として提示した。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験

開発の相 試験番号 （資料番号）	試験対象集団 試験デザイン	用法・用量	有効性解析対象 被験者数
国内第 III 相試験 ULTIVAANS3001 （評価：5.3.5.2.2）	頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形又は形成外科手術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，1～15 歳の男児又は女児 多施設共同，非盲検，非対照試験	レミフェンタニル 0.25 μg/kg/分持続静脈内投与，必要時にレミフェンタニル 1.0 μg/kg 追加単回静脈内投与，吸入麻酔薬又は静脈麻酔薬を併用投与 なお，規定に準じた治験薬及び併用麻酔薬の用量変更可	80 例
海外第 III 相試験 USAA3105 （参考：5.3.5.1.2）	アデノイド切除術の有無にかかわらず，扁桃切除術の施行が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，2～12 歳の男児又は女児（思春期前） 多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照試験（フェンタニル）	本剤/ハロタン（remi/hal）群： プラセボ初回単回静脈内投与，レミフェンタニル 0.25 μg/kg/分 持続静脈内投与，必要時にレミフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与，0.3%ハロタン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用投与 本剤/セボフルラン（remi/sev）群： プラセボ初回単回静脈内投与，レミフェンタニル 0.25 μg/kg/分 持続静脈内投与，必要時にレミフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与，0.8% セボフルラン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用投与 フェンタニル/ハロタン（fent/hal）群： フェンタニル 2 μg/kg 初回単回静脈内投与，プラセボ持続静脈内投与，必要時にフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与，0.3%ハロタン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用投与 フェンタニル/セボフルラン（fent/sev）群： フェンタニル 2 μg/kg 初回単回静脈内投与，プラセボ持続静脈内投与，必要時にフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与，0.8% セボフルラン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用投与 なお，規定に準じた治験薬及び併用麻酔薬の用量変更可	206 例 remi/hal 群：51 例 remi/sev 群：52 例 fent/hal 群：53 例 fent/sev 群：50 例

開発の相 試験番号 （資料番号）	試験対象集団 試験デザイン	用法・用量	有効性解析対象 被験者数
海外第 III 相試験 USAB3107 （参考：5.3.5.1.3）	腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，1～12 歳の男児又は女児（思春期前） 多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間，実薬対照試験（ブピバカイン）	本剤群： レミフェンタニル 1 μg/kg 初回単回静脈内投与，レミフェンタニル 0.25 μg/kg/分 持続静脈内投与，必要時にレミフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与 ブピバカイン群： ブピバカイン 0.25%硬膜外カテーテル投与 いずれの群でも 0.7%イソフルラン及び 66%亜酸化窒素/酸素を併用投与 なお，規定に準じた治験薬及び併用麻酔薬の用量変更可	271 例 本剤群：185 例 ブピバカイン群：86 例
海外第 III 相試験 USAA2019 （参考：5.3.5.1.4）	全身麻酔下で斜視手術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，2～12 歳の男児又は女児（思春期前） 多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間，実薬対照試験（Alfentanil，イソフルラン，プロポフォール）	本剤群： レミフェンタニル 1 μg/kg 初回単回静脈内投与，レミフェンタニル 1 μg /kg/分 持続静脈内投与，必要時にレミフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与 Alfentanil 群： Alfentanil 100 μg/kg 初回単回静脈内投与，Alfentanil 2.5 μg/kg/分 持続静脈内投与（15 分後に 2 μg/kg/分に減速），必要時に Alfentanil 10 μg/kg 追加単回静脈内投与 イソフルラン群： イソフルラン 1%（15 分後に 0.75%に減量） プロポフォール群： プロポフォール 200 μg/kg/分 持続静脈内投与（15 分後に 100 μg/kg/分に減速），必要時にプロポフォール 1.5 mg/kg 追加単回静脈内投与 いずれの群でも 70%亜酸化窒素/酸素を併用投与 なお，規定に準じた治験薬及び併用麻酔薬の用量変更可	123 例 本剤群：62 例 Alfentanil 群：19 例 イソフルラン群：22 例 プロポフォール群：20 例

各試験の概要を以下に示す。また，有効性の主な評価方法を 2.7.3.1.2 に，有効性の主な解析方法を 2.7.3.1.3 に示す。

なお，国内第 III 相試験（3001 試験）の実施に際しては，[redacted]相談を実施し，医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえて治験実施計画書を作成した。

(1) 国内第 III 相試験

1) 対象患者及び目標被験者数

頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形又は形成外科手術［手術時間（皮膚切開～縫合終了までの時間）30 分以上］が予定されている，American Society of Anesthesiologists（ASA）分類 I 又は II と判断された，1～15 歳の男児又は女児を対象とした。なお，局所麻酔による手術が予定されている患者，臨床上問題となる既往を有する患者，及びオピオイド鎮痛薬又は局所麻酔剤に対する過敏症を有する患者等は除外した。

目標とする被験者数は約 80 例で，年齢別（1～6 歳，7～15 歳）にグループ化し，各グループ 25 例以上を集積することとした。

2) 試験デザインの概要

本治験は，多施設共同，非盲検，非対照試験であり，スクリーニング期，試験期，回復期及びフォローアップ期で構成された（表 2.7.3.1-2）。

表 2.7.3.1-2 治験期間の構成（3001 試験）

期	スクリーニング期	試験期	回復期	フォローアップ期
時期	手術前	手術室入室以降抜管まで	抜管終了以降回復室退室まで[a]	回復室退室以降フォローアップ評価の完了まで

[a] 回復室に移室せずそのまま手術室にて回復をはかる場合には，抜管終了以降手術室退室までの間とした。

3) 試験の目的

主要目的は，1～15 歳の小児患者を対象として，全身麻酔の維持における本剤の有効性及び安全性について評価することであった。また，探索的目的は，血中薬物濃度測定用の試料を採取できた小児被験者を対象として，血中レミフェンタニル濃度を測定し，血中レミフェンタニル濃度と投与速度及び年齢の関係を可能な限り検討することとした。

4) 用法・用量

a) 本剤の用法・用量

挿管終了後，吸入麻酔薬又は静脈麻酔薬による麻酔維持を行いながら，レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与を開始し，皮膚切開開始まで少なくとも 15 分以上維持することとした。なお，全身麻酔薬による鎮静及びリドカインによる鎮痛では挿管時の鎮痛効果が不十分と考えられる場合には，挿管前から本剤を投与することを可としたが，その場合もレミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与を行い，挿管終了後もそのまま維持することとした。挿管前から本剤を投与する場合においても，挿管終了後から皮膚切開開始までは同じ投与速度を少なくとも 15 分以上維持することとした。皮膚切開の刺激による反応の評価中は，皮膚切開直前の投与速度を一定に維持することとした。皮膚切開の刺激による反応が「反応あり」と評価された場合，又は 5 分間の評価期間終了後は，必要に応じて投与速度の変更を可能とした。

挿管終了後から皮膚切開までの 15 分間以上の本剤投与中に，臨床的に問題のある血圧低下や心拍数低下等が観察され，0.25 μg/kg/分からの減速が必要と判断された場合には減速することを可としたが，可能であれば皮膚切開の数分前には 0.25 μg/kg/分に戻すものとした。

皮膚切開後は，2～5 分間隔で，25～100%の範囲で投与速度を加速又は 25～50%の範囲で減速することを可としたが，最大でも 1.3 μg/kg/分を超えないこととした。

また，浅麻酔時には，レミフェンタニルとして 1.0 μg/kg を 30 秒以上かけて 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することを可とした。なお，全身状態の安定等により，追加単回静脈内投与を途中で中止することを可とした。

本剤の投与は，全身麻酔薬の投与終了時に終了した。

b) 併用麻酔薬

被験者の年齢，状態，静脈ルートの確保等の様々な状況に応じて，吸入麻酔薬による導入・維持，静脈麻酔薬による導入・維持のいずれも可とした。ただし，皮膚切開の刺激による反応の評価中は，併用麻酔薬の用量を一定に維持することとした。皮膚切開の刺激による反応が「反応あり」と評価された場合，又は 5 分間の評価期間終了後は，必要に応じて併用麻酔薬の用量変更を可とした。

c) 併用療法

治験実施計画書において併用制限薬に規定されている薬剤以外，併用を制限しなかった。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

a) 対象患者及び目標被験者数

アデノイド切除術の有無にかかわらず，扁桃切除術の施行が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，2～12 歳の男児又は女児（思春期前）を対象とした。なお，臨床上問題となる既往を有する患者，及びオピオイド鎮痛薬に対する過敏症を有する患者等は除外した。

目標とする被験者数は，200 例（各投与群 50 例）とした。治験責任医師及びスタッフが本治験の手順に慣れ，本剤の投与に習熟するため，本治験への割付け前に 16 例のパイロット被験者［最初に治験を開始した 4 施設の本剤/ハロタン（remi/hal）群及び本剤/セボフルラン（remi/sev）群に各 2 例］を非盲検下で組み入れた。本治験では，4 群［remi/hal 群，remi/sev 群，フェンタニル/ハロタン（fent/hal）群，及びフェンタニル/セボフルラン（fent/sev）群］に被験者を 1 : 1 : 1 : 1 の割合でランダムに割り付けた。

b) 試験デザインの概要

本治験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照試験であり，スクリーニング期，術前期，麻酔導入/挿管期，麻酔維持期，回復期，及びフォローアップ期で構成された（表 2.7.3.1-3）。対照薬はフェンタニルとした。

表 2.7.3.1-3 治験期間の構成（U3105 試験）

期	スクリーニング期	術前期	麻酔導入/挿管期	麻酔維持期	回復期	フォローアップ期
時期	試験治療前 14 日以内	手術日の朝以降麻酔導入開始まで	麻酔導入以降挿管終了 5 分後まで	挿管終了 5 分後以降最後の麻酔薬の投与終了まで	最後の麻酔薬の投与終了以降回復室退室まで	回復室退室以降フォローアップ評価の完了まで

参照元：U3105 試験 治験総括報告書 4.1 及び 5.4 項 (5.3.5.1.2)

c) 試験の目的

ハロタン又はセボフルランを用いたバランス麻酔の一環として投与された本剤の麻酔覚醒状況（抜管までの時間で評価），回復プロファイル及び安全性をフェンタニルと比較すること，アデノイド切除術の有無にかかわらず，扁桃切除術を施行する小児患者における外科的ストレス（開口器の装着及び扁桃切除）に対する反応を比較することとした。

d) 用法・用量

治験薬（被験薬及び対照薬）並びに併用麻酔薬等の用法・用量を表 2.7.3.1-4 に示す。

表 2.7.3.1-4 治験薬（被験薬及び対照薬）並びに併用麻酔薬等の用法・用量

（U3105 試験）

投与群	麻酔導入	麻酔維持			
		初回単回投与	追加単回投与	持続投与/プラセボ	併用麻酔
remi/hal 群	ハロタン	プラセボ	レミフェンタニル 1 μg/kg	レミフェンタニル 0.25 μg/kg/分	0.3%ハロタン， 亜酸化窒素/酸素 (2:1)
remi/sev 群	セボフルラン	プラセボ	レミフェンタニル 1 μg/kg	レミフェンタニル 0.25 μg/kg/分	0.8%セボフルラン， 亜酸化窒素/酸素 (2:1)
fent/hal 群	ハロタン	フェンタニル 2 μg/kg	フェンタニル 1 μg/kg (最大 6 μg/kg)	プラセボ	0.3%ハロタン， 亜酸化窒素/酸素 (2:1)
fent/sev 群	セボフルラン	フェンタニル 2 μg/kg	フェンタニル 1 μg/kg (最大 6 μg/kg)	プラセボ	0.8%セボフルラン， 亜酸化窒素/酸素 (2:1)

参照元：U3105 試験 治験総括報告書 3.3.3 項 (5.3.5.1.2)

① 本剤/ハロタン（remi/hal）群

麻酔前投与としてミダゾラム 0.2～0.3 mg/kg を鼻腔内投与，又はミダゾラム 0.5 mg/kg を経口投与した。

ハロタン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）で麻酔導入を行った。意識消失後，デキサメタゾン 0.25～0.5 mg/kg（最大 8 mg），atracurium 0.5 mg/kg，及びオンダンセトロン 0.1 mg/kg（最大 4 mg）を静脈内投与した。十分な筋弛緩を維持するため，必要に応じて atracurium を追加単回静脈内投与し，挿管した。挿管に続き，術後の鎮痛のため，モルヒネ 50 μg/kg を静脈内投与した。挿管後，直ちに 0.3%ハロタン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）で麻酔を維持した。その後，プラセボを初回単回静脈内投与し，同時にレミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与した。浅麻酔時には，レミフェンタニルとして 1 μg/kg を 30～60 秒かけて追加単回静脈内投与することを可とした。また，0.3%ハロタン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用投与した。

手術を終了する約 10 分前に，レミフェンタニルの投与速度を 0.05 μg/kg/分まで減速した。手術終了時に，本剤，ハロタン及び亜酸化窒素の投与を終了した。また，筋弛緩が残存していた場合，エドロホニウム又はネオスチグミン，及びアトロピンで拮抗した。

② 本剤/セボフルラン（remi/sev）群

麻酔前投与としてミダゾラム 0.2～0.3 mg/kg を鼻腔内投与，又はミダゾラム 0.5 mg/kg を経口投与した。

セボフルラン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）で麻酔導入を行った。意識消失後，デキサメタゾン 0.25～0.5 mg/kg（最大 8 mg），atracurium 0.5 mg/kg，及びオンダンセトロン 0.1 mg/kg（最大 4 mg）を静脈内投与した。十分な筋弛緩を維持するため，必要に応じて atracurium を追加単回静脈内投与し，挿管した。挿管後，術後の鎮痛のため，モルヒネ 50 μg/kg を静脈内投与した。挿管後，直ちに 0.8%セボフルラン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）で麻酔を維持した。その後，プラセボを初回単回静脈内投与し，同時にレミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与した。浅麻酔時には，レミフェンタニルとして 1 μg/kg を 30～60 秒かけて追加単回静脈内投与することを可とした。また，0.8%セボフルラン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用投与した。

手術を終了する約 10 分前に，レミフェンタニルの投与速度を 0.05 μg/kg/分まで減速した。手術終了時に，本剤，セボフルラン，及び亜酸化窒素の投与を終了した。また，筋弛緩が残存していた場合，エドロホニウム又はネオスチグミン，及びアトロピンで拮抗した。

③ フェンタニル/ハロタン（fent/hal）群

麻酔前投与としてミダゾラム 0.2～0.3 mg/kg を鼻腔内投与，又はミダゾラム 0.5 mg/kg を経口投与した。

ハロタン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）で麻酔導入を行った。意識消失後，デキサメタゾン 0.25～0.5 mg/kg（最大 8 mg），atracurium 0.5 mg/kg，及びオンダンセトロン 0.1 mg/kg（最大 4 mg）を静脈内投与した。十分な筋弛緩を維持するため，必要に応じて atracurium を追加単回静脈内投与し，挿管した。挿管後，術後の鎮痛のため，モルヒネ 50 μg/kg を静脈内投与した。挿管後，直ちに 0.3%ハロタン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）で麻酔を維持した。その後，フェンタニル 2 μg/kg を初回単回静脈内投与し，同時にプラセボを持続静脈内投与した。浅麻酔時には，フェンタニル 1 μg/kg（最大 6 μg/kg）を 30～60 秒かけて追加単回静脈内投与することを可とした。また，0.3%ハロタン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用投与した。

手術終了時に，プラセボ，ハロタン，及び亜酸化窒素の投与を終了した。また，筋弛緩が残存していた場合，エドロホニウム又はネオスチグミン，及びアトロピンで拮抗した。

④ フェンタニル/セボフルラン（fent/sev）群

麻酔前投与としてミダゾラム 0.2～0.3 mg/kg を鼻腔内投与，又はミダゾラム 0.5 mg/kg を経口投与した。

セボフルラン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）で麻酔導入を行った。意識消失後，デキサメタゾン 0.25～0.5 mg/kg（最大 8 mg），atracurium 0.5 mg/kg，及びオンダンセトロン 0.1 mg/kg（最大 4 mg）を静脈内投与した。十分な筋弛緩を維持するため，必要に応じて atracurium を追加単回静脈内投与し，挿管した。挿管後，術後の鎮痛のため，モルヒネ 50 μg/kg を静脈内投与した。挿管後，直ちに 0.8%セボフルラン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）で麻酔を維持した。その後，フェンタニル 2 μg/kg を初回単回静脈内投与し，同時にプラセボを持続静脈内投与した。浅麻酔時には，

フェンタニル 1 μg/kg（最大 6 μg/kg）を 30～60 秒かけて追加単回静脈内投与することを可とした。また，0.8%セボフルラン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用投与した。

手術終了時に，プラセボ，セボフルラン，及び亜酸化窒素の投与を終了した。また，筋弛緩が残存していた場合，エドロホニウム又はネオスチグミン，及びアトロピンで拮抗した。

2) U3107 試験

a) 対象患者及び目標被験者数

腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術（手術時間 45 分超）が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，1～12 歳の男児又は女児（思春期前）を対象とした。なお，腹腔鏡下での手術が予定されている患者，臨床上問題となる既往を有する患者，及びオピオイド鎮痛薬又は局所麻酔剤に対する過敏症を有する患者等は除外した。

目標とする被験者数は，300 例（本剤群 200 例，ブピバカイン群 100 例）とした。被験者を年齢で層別化（1～6 歳，7～12 歳）し，各年齢グループにおいて本剤群又はブピバカイン群に 2：1 の割合でランダムに割り付けた。

b) 試験デザインの概要

本治験は，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間，実薬対照試験であり，スクリーニング期，術前期，麻酔導入/挿管期，麻酔維持期，回復期，及びフォローアップ期で構成された（表 2.7.3.1-5）。対照薬はブピバカインの硬膜外投与とした。

表 2.7.3.1-5 治験期間の構成（U3107 試験）

期	スクリーニング期	術前期	麻酔導入/挿管期	麻酔維持期	回復期	フォローアップ期
時期	試験治療前 14 日以内	手術日の朝以降麻酔導入開始まで	麻酔導入以降挿管終了 5 分後まで	挿管終了 5 分後以降最後の麻酔薬の投与終了まで	最後の麻酔薬の投与終了以降回復室退室まで	回復室退室以降フォローアップ評価の完了まで

参照元：U3107 試験 治験総括報告書 4.1 及び 5.4 項 (5.3.5.1.3)

c) 試験の目的

腹腔内，泌尿器，又は整形外科の大手術が予定されている小児患者における，イソフルラン/亜酸化窒素の併用下で投与された本剤の安全性，有効性，及び回復プロファイルをブピバカインの硬膜外投与と比較することとした。

d) 用法・用量

治験薬（被験薬及び対照薬）並びに併用麻酔薬等の用法・用量を表 2.7.3.1-6 に示す。

表 2.7.3.1-6 治験薬（被験薬及び対照薬）並びに併用麻酔薬等の用法・用量（U3107 試験）

投与群	初回単回投与	持続投与	追加単回投与	呼気終末のイソフルラン	亜酸化窒素	局所麻酔
本剤群	1.0 μg/kg	0.25 μg/kg/分	1.0 μg/kg	0.7%	66%	N/A
ブピバカイン群	N/A	N/A	N/A	0.7%	66%	ブピバカイン [1] (0.25%)

[1] ブピバカインの予防的投与は，手術中に必要に応じて行うこととした。
N/A = 該当なし
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 3.3.3 項 (5.3.5.1.3)

① 本剤群

麻酔前投与として短時間作用型のベンゾジアゼピン（ミダゾラムを推奨）を投与した。麻酔導入として thiopentone を静脈内投与し，意識消失まで漸増した。意識消失時に atracurium 0.5 mg/kg を静脈内投与し，十分な筋弛緩を維持するため，必要に応じて追加投与した。意識消失から挿管まで 1%イソフルランを投与した。挿管後，直ちに 0.7%イソフルラン及び 66%亜酸化窒素/酸素で麻酔を維持した。その後，レミフェンタニルとして 1.0 μg/kg を 60 秒かけて初回単回静脈内投与し，0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与した。浅麻酔時には，レミフェンタニルとして 1 μg/kg を 60 秒かけて追加単回静脈内投与することを可とした。また，0.7%イソフルラン及び 66%亜酸化窒素/酸素を併用投与した。

最終の縫合終了時に，本剤，イソフルラン，及び亜酸化窒素の投与を終了した。また，術後鎮痛目的として，縫合終了予定の 10 分前から硬膜外カテーテルによるブピバカインの投与（体重 25 kg 以下の被験者では仙骨ブロック）を許容した。

② ブピバカイン群

麻酔前投与として短時間作用型のベンゾジアゼピン（ミダゾラムを推奨）を投与した。麻酔導入として thiopentone を静脈内投与し，意識消失まで漸増した。意識消失時に atracurium 0.5 mg/kg を静脈内投与し，十分な筋弛緩を維持するため，必要に応じて追加投与した。意識消失から挿管まで 1%イソフルランを投与した。挿管後，直ちに 0.7%イソフルラン及び 66%亜酸化窒素/酸素で麻酔を維持した。

硬膜外カテーテル設置後，ブピバカイン 0.25%を投与した。また，0.7%イソフルラン及び 66%亜酸化窒素/酸素を併用投与した。適切な術中鎮痛維持のため，ブピバカインは予防的に追加投与した。浅麻酔時には，イソフルランの濃度を 0.3%増加し，ブピバカインを追加投与することを可とした。

3) U2019 試験

a) 対象患者及び目標被験者数

全身麻酔下で斜視手術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，2～12 歳の男児又は女児（思春期前）を対象とした。なお，臨床上問題となる既往を有する患者，及びオピオイド鎮痛薬又はプロポフォールに対する過敏症を有する患者等は除外した。

目標とする被験者数は，120 例とした。治験責任医師及びスタッフが本治験の手順に習熟するため，本治験への割付け前に 6 例のパイロット被験者（全 3 施設で各 2 例）を本剤群に組み入れた。本治験においては，施設 1 では本剤群又は Alfentanil 群に，施設 2 では本剤群又はイソフルラン群に，施設 3 では本剤群又はプロポフォール群に，被験者を 1：1 の割合でランダムに割り付けた。

b) 試験デザインの概要

本治験は，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間，実薬対照試験であり，スクリーニング期，術前期，麻酔導入/挿管期，麻酔維持期，回復期，及びフォローアップ期で構成された（表 2.7.3.1-7）。対照薬は Alfentanil，イソフルラン又はプロポフォールとした。

表 2.7.3.1-7 治験期間の構成（U2019 試験）

期	スクリーニング期	術前期	麻酔導入/挿管期	麻酔維持期	回復期	フォローアップ期
時期	治験薬投与前 14 日以内	手術日の朝以降麻酔導入前まで	麻酔導入以降挿管まで	挿管以降，治験薬の投与終了又は亜酸化窒素の投与終了のいずれか遅い方まで	麻酔維持の終了以降回復室退室まで	電話によるフォローアップ評価まで

参照元：U2019 試験 治験総括報告書 5.1 項 (5.3.5.1.4)

c) 試験の目的

小児患者を対象とし，亜酸化窒素を併用したバランス麻酔の一環として本剤を投与した際の安全性，有効性及び麻酔からの早期回復（抜管までの時間で評価）を Alfentanil，イソフルラン及びプロポフォールと比較することとした。

d) 用法・用量

治験薬（被験薬及び対照薬）並びに併用麻酔薬等の用法・用量を表 2.7.3.1-8 に示す。

表 2.7.3.1-8 治験薬（被験薬及び対照薬）並びに併用麻酔薬等の用法・用量

（U2019 試験）

	治験責任医師 （所在地）	麻酔維持期（挿管後）における投与群	
		本剤群 (すべての施設)	対照薬群[1]
施設 1	Davis （ピッツバーグ）[2]	レミフェンタニル 1 μg/kg 初回単回静脈内投与 + 1 μg/kg/分 を 持続静脈内投与， 70%亜酸化窒素/酸素併用	Alfentanil 100 μg/kg 初回単回静脈内投与 + 2.5 μg/kg/分 を 持続静脈内投与，70%亜酸化窒素/酸素併用 を 15 分間，その後 2.0 μg/kg/分に減速， 70%亜酸化窒素/酸素併用
施設 2	Coté （シカゴ）		1%イソフルラン，70%亜酸化窒素/酸素併用 を 15 分間，その後 0.75%イソフルラン， 70%亜酸化窒素/酸素併用
施設 3	Lerman （トロント）[2]		プロポフォール 200 μg/kg/分を持続静脈内投与， 70%亜酸化窒素/酸素併用を 15 分間， その後 100 μg/kg/分に減速， 70%亜酸化窒素/酸素併用

[1] 両眼を手術する場合は，Alfentanil，イソフルラン及びプロポフォールは 2 番目の眼の手術開始時に上記のとおり減量した（治験実施計画書の 3 回目の改訂により変更）。イソフルランは 2 番目の眼の手術（眼筋切断）開始時に 0.75%に減量し，その後，眼筋の離断完了時に 0.5%に減量した（治験実施計画書の 4 回目の改訂により変更）。
[2] 治験実施計画書の 5 回目の改訂により，施設 1 及び 3 において，被験者の一部にイソフルランが投与された。
参照元：U2019 試験 治験総括報告書 5.1.2 項 (5.3.5.1.4)

① 本剤群

Alfentanil との比較を行った施設 1，及びイソフルランとの比較を行った施設 2 では，ハロタン及び 70%亜酸化窒素/酸素で麻酔導入を行った。プロポフォールとの比較を行った施設 3 では，70%亜酸化窒素/酸素及びプロポフォール（3 mg/kg 単回静脈内投与及び 200 μg/kg/分持続静脈内投与）で麻酔導入を行った。挿管後，ハロタンの投与を終了し，アセトアミノフェン坐薬（325 mg）を体重 20 kg 未満の被験者には 1 個，20 kg 以上の被験者には 2 個投与した。意識消失後，ベクロニウム 0.1～0.2 mg/kg，アトロピン 10～20 μg/kg 及びオンダンセトロン 100 μg/kg（最大 4 mg）を静脈内投与した。十分な筋弛緩を維持するため，必要に応じてベクロニウムを追加単回静脈内投与した。70%亜酸化窒素/酸素併用下でレミフェンタニルとして 1 μg/kg を初回単回静脈内投与した後，1 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与した。浅麻酔時には，レミフェンタニルとして 1 μg/kg を追加単回静脈内投与することを可とした。

結膜縫合時に，筋弛緩が残存していた場合，アトロピン及びエドロホニウムで拮抗した。手術終了予定の約 5 分前から本剤の投与速度を 50%減速した。

② Alfentanil 群

ハロタン及び 70%亜酸化窒素/酸素で麻酔導入を行った。挿管後，ハロタンの投与を終了し，アセトアミノフェン坐薬（325 mg）を体重 20 kg 未満の被験者には 1 個，20 kg 以上の被験者には 2 個投与した。意識消失後，ベクロニウム 0.1～0.2 mg/kg，アトロピン 10～20 μg/kg 及びオンダンセトロン 100 μg/kg （最大 4 mg）を静脈内投与した。十分な筋弛緩を維持するため，必要に応じてベクロニウムを追加単回静脈内投与した。70%亜酸化窒素/酸素併用下で Alfentanil 100 μg/kg を初回単回静脈内投与し，2.5 μg/kg/分の速度で 15 分間（両眼を手術する場合は 2 番目の眼の手術開始まで）持続静脈内投与し，その後 2.0 μg/kg/分に減速することとした。浅麻酔時には，Alfentanil 10 μg/kg を追加単回静脈内投与することを可とした。

結膜縫合時に，筋弛緩が残存していた場合，アトロピン及びエドロホニウムで拮抗した。手術終了予定の約 5 分前から Alfentanil の投与速度を 50%減速した。

③ イソフルラン群

ハロタン及び 70%亜酸化窒素/酸素で麻酔導入を行った。挿管後，ハロタンの投与を終了し，アセトアミノフェン坐薬（325 mg）を体重 20 kg 未満の被験者には 1 個，20 kg 以上の被験者には 2 個投与した。意識消失後，ベクロニウム 0.1～0.2 mg/kg，アトロピン 10～20 μg/kg，及びオンダンセトロン 100 μg/kg（最大 4 mg）を静脈内投与した。十分な筋弛緩を維持するため，必要に応じてベクロニウムを追加単回静脈内投与した。70%亜酸化窒素/酸素併用下でイソフルラン 1%を維持投与し，15 分後（両眼を手術する場合は 2 番目の眼の手術開始時）に 0.75%に減量することとした。両眼を手術する場合は，更に眼筋の離断完了時に 0.5%に減量することとした。浅麻酔時には，イソフルランの濃度を 1%に増加し，改善しない場合には，更に濃度を 0.25%増加することを可とした。

結膜縫合時に，筋弛緩が残存していた場合，アトロピン及びエドロホニウムで拮抗した。手術終了予定の約 5 分前からイソフルランの投与速度を 0.25%に減速した。

④ プロポフォール群

70%亜酸化窒素/酸素及びプロポフォール（3 mg/kg 単回静脈内投与及び 200 μg/kg/分持続静脈内投与）で麻酔導入を行った。挿管後，アセトアミノフェン坐薬（325 mg）を体重 20 kg 未満の被験者には 1 個，20 kg 以上の被験者には 2 個投与した。意識消失後，ベクロニウム 0.1～0.2 mg/kg，アトロピン 10～20 μg/kg，及びオンダンセトロン 100 μg/kg（最大 4 mg）を静脈内投与した。十分な筋弛緩を維持するため，必要に応じてベクロニウムを追加単回静脈内投与した。70%亜酸化窒素/酸素併用下でプロポフォールを 200 μg/kg/分の速度で 15 分間（両眼を手術する場合は 2 番目の眼の手術開始まで）持続静脈内投与し，その後 100 μg/kg/分に減速することとした。浅麻酔時には，プロポフォール 1.5 mg/kg を追加単回静脈内投与することを可とした。

結膜縫合時に，筋弛緩が残存していた場合，アトロピン及びエドロホニウムで拮抗した。手術終了予定の約 5 分前からプロポフォールの投与速度を 50%減速した。

2.7.3.1.2 有効性の主な評価方法

各試験で用いた有効性評価項目を表 2.7.3.1-9 に示す。各評価項目の評価方法の詳細については，試験ごとに以下に示した。

表 2.7.3.1-9 国内外の第 III 相試験における評価項目
（3001 試験，U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）

	国内第 III 相試験	海外第 III 相試験		
	3001 試験	U3105 試験	U3107 試験	U2019 試験
外科的刺激に対する反応				
皮膚切開の刺激による反応	◎		◎	
開口器装着時の反応		○		
扁桃切除時の反応		○		
開創器装着時 [1] の反応				○
血行動態（血圧及び心拍数）	○	○	○	○
呼吸安定性	○（呼吸数，SpO_2 及び $P_{ET}CO_2$）	○（呼吸数及び SpO_2）	○（呼吸数及び SpO_2）	○（呼吸数，SpO_2 及び $P_{ET}CO_2$）
本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価	○			
麻酔不十分（浅麻酔）及び深麻酔に対処するために使用した薬剤	○	○	○	
治験薬の投与量	○	○	○	
併用麻酔薬の投与量	○		○	
治験薬投与調節		○	○	○
レスキュー薬の使用		○		○
術中刺激に対する反応				○
挿管から皮膚切開までの時間	△		○	
治験薬投与開始から皮膚切開までの時間	△		○	
麻酔からの回復				
全身麻酔終了から自発呼吸回復までの時間	○			
Steward Postanesthetic Recovery Score	○	○	○	
全身麻酔終了から回復室退室までの時間	○	○	○	○
気道咳反射回復までの時間		○	○	○
意図的動作の回復までの時間		○	○	○
術後疼痛治療薬を最初に使用するまでの時間		○		
（全身麻酔終了から）抜管までの時間	△	◎	○	◎
呼びかけに対する開眼までの時間				○
Objective Pain-Discomfort Scale		○	○	○
Post Anesthesia Assessment Recovery (PAR) スコア				○
ナロキソンの使用				○
悪心・嘔吐				○

◎ = 主要評価項目，○ = 副次評価項目，△ = 探索的評価項目
[1] 開創器装着及び結膜切開時

(1) 国内第 III 相試験

1) 主要評価項目

主要評価項目は，皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合（麻酔不十分の割合）とした。外科的刺激に対する反応（ストレス反応）は，表 2.7.3.1-10 に示す基準に従って，治験責任医師又は治験分担医師が皮膚切開後の 5 分間に評価を行い，いずれか 1 つでも反応が観察された場合に「反応あり」と判定した。なお，心拍数は 1，2，3，4，及び 5 分後，収縮期血圧は少なくとも 1，3，及び 5 分後に測定することとしたが，いずれかの測定ポイントでベースライン値と比較して 20%以上の増加又は上昇を認めた場合には，1 分後に測定し，1 分間の持続の有無を確認した。なお，ベースライン値は，挿管後に血行動態が安定し，かつ皮膚切開開始予定時刻の 1～5 分前に測定された値とした。

表 2.7.3.1-10 ストレス反応基準（3001 試験）

血行動態反応	心拍数増加：ベースライン値 [1] と比較して 20%以上の増加が 1 分間以上持続 収縮期血圧上昇：ベースライン値 [1] と比較して 20%以上の上昇が 1 分間以上持続
身体反応	体動，嚥下，開眼 [2] 又はしかめ面
自律神経性反応	発汗，流涙又は散瞳 [2]

[1] 挿管後に血行動態が安定し，かつ皮膚切開開始予定時刻の 1～5 分前に測定された値。
[2] 眼帯をしている場合には，本評価は行わないこととした。

［主要評価項目及びストレス反応における血行動態反応の設定基準］

本試験の対象とした手術を受ける小児被験者において，皮膚又は組織切開による疼痛は有害な外科的侵襲刺激であり，鎮静及び鎮痛が不十分なケースにおいては，著しい血圧や心拍数の変動，身体的又は自律神経性反応をもたらす恐れがある。そのため，U3107 試験と同じ皮膚切開の刺激に対する反応を，全身麻酔下における本剤の鎮痛効果を評価する上で最も重要な指標（主要評価項目）として設定した。

また，ストレス反応における血行動態反応の基準についても，国内の麻酔科専門医の意見聴取結果を踏まえ，ストレス反応を判断する上で臨床的に意義のある基準として U3107 試験と同一の基準を設定した。

2) 副次評価項目

a) 血行動態及び呼吸安定性

麻酔レベルをモニターする基本パラメータとして測定した。

血行動態の評価項目として血圧及び心拍数，呼吸安定性の評価項目として呼吸数，末梢動脈血酸素飽和度（SpO_2），及び呼気終末炭酸ガス分圧（$P_{ET}CO_2$）を測定した。

血圧及び心拍数は，挿管開始予定時刻の 5～60 分前，挿管終了 5 分後，挿管後から皮膚切開まで 5 分ごと，皮膚切開開始予定時刻の 1～5 分前（ベースライン値），皮膚切開後 5 分間（主要評価），その後皮膚縫合終了まで 10 分ごと，抜管終了から 1，3，5，10，20，30 分後に測定した。

呼吸数及び SpO_2 は，挿管開始の 5～60 分前（ベースライン値），抜管の直前，抜管終了から 1，3，5，10，20，30 分後に測定した。

いずれの項目も，抜管後 30 分以内に回復室を退室した場合にはその時点まで，退室が 30 分後以降の場合は回復室退室，全身麻酔終了から 240 分後，又は皮膚縫合終了から 240 分後のいずれか早い時点まで 30 分ごとに測定した。

$P_{ET}CO_2$ は，挿管終了 5 分後（ベースライン値），その後皮膚切開まで 5 分ごと，皮膚切開開始予定時刻の 1～5 分前，皮膚切開から 1，3，5，15 分後及び抜管の直前に測定した。

b) 本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価

治験責任医師又は治験分担医師が，手術中の鎮痛効果について総合的に「有効/無効/判定不能」の 3 段階で評価した。

c) 麻酔不十分（浅麻酔）及び深麻酔に対処するために使用した薬剤

治験期間中，浅麻酔又は深麻酔に対する処置として使用されたすべての薬剤及びその用法・用量について記録した。

d) レミフェンタニルの投与量

使用したレミフェンタニルの投与量（加速又は減速後の用量及び用量変更時刻，若しくは追加単回投与の開始時刻等を含む）について記録した。

e) 併用麻酔薬の投与量

全身麻酔に使用された吸入麻酔薬又は静脈麻酔薬について，使用した薬剤（薬剤名，用量，開始時刻等）について記録した。

f) 麻酔からの回復

① 全身麻酔終了から自発呼吸回復までの時間

全身麻酔薬の投与終了から自発呼吸の回復の確認までの時間を測定し評価した。

② Steward Postanesthetic Recovery Score

Steward Postanesthetic Recovery Score は以下のスコアリングにより実施した。治験責任医師又は治験分担医師は，以下のスコアの合計が回復室入室から連続して 2 回，6 になるまで 5 分ごとに評価し，2 回目の時刻を記録することとした。

Subject Sign	Criterion	Score
Consciousness	Awake	2
	Responsible to stimuli	1
	Not responding	0
Airway	Coughing on command or crying	2
	Maintaining good airway	1
	Airway requiring maintenance	0
Movement	Moving limbs purposefully	2
	Moving limbs non-purposefully	1
	Not moving	0

③ 全身麻酔終了から回復室退室までの時間

全身麻酔薬の投与終了から回復室退室までの時間を測定し評価した。なお，手術室で回復をはかる場合は，手術室退室までの時間を測定した。

3) 探索的評価項目

a) 挿管から皮膚切開までの時間

挿管終了から最初の皮膚切開開始までの時間を測定し評価した。

b) 本剤投与開始から皮膚切開までの時間

本剤投与開始から最初の皮膚切開開始までの時間を測定し評価した。

c) 全身麻酔終了から抜管までの時間

全身麻酔の投与終了から抜管終了までの時間を測定し評価した。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

a) 主要評価項目

主要評価項目は抜管までの時間とし，麻酔薬（治験薬，ハロタン/セボフルラン，又は亜酸化窒素）の投与終了から抜管までの時間と定義した。なお，抜管は，1）喉頭反射及び咽頭反射の回復，2）自発呼吸の再開，及び 3）筋弛緩状態からの四連反応及びテタヌス反応による十分な回復をすべて確認できた時点で行うこととした。

b) 副次評価項目

① 術中刺激に対する反応

(i) 開口器装着時及び扁桃切除時の反応

開口器装着時及び扁桃切除時に発現した浅麻酔時の反応を評価した。浅麻酔時の反応は，高血圧（収縮期血圧がベースライン値と比較して 20%以上上昇し 1 分間以上持続），頻脈（心拍数がベースライン値と比較して 20%以上増加し 1 分間以上持続），身体反応（体動，嚥下，しかめ面，又は開眼），及び自律神経性反応（流涙，発汗，又は散瞳）のいずれか 1 つでも反応が観察された場合に「反応あり」と判定した。なお，ベースライン値は，麻酔導入後かつ挿管前に測定された値とした。治験実施計画書の 2 回目の改訂後は，ミダゾラムの麻酔前投与後かつ麻酔導入前，又は麻酔導入後かつ挿管前のいずれかに測定され，治験責任医師が最も適切と判断した値とした。

(ii) 浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対処するために使用した薬剤

術中に浅麻酔時又は深麻酔時の反応を予防又は対処するために使用した薬剤について記録した。

(iii) 浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対するレスキュー薬の使用

浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対して使用したレスキュー薬について記録した。

(iv) 治験薬投与調節

規定外の治験薬投与速度変更及び単回静脈内投与を行った被験者の割合を評価した。

② 麻酔からの回復

(i) 気道咳反射回復までの時間

麻酔薬の投与終了から気道咳反射回復までの時間を測定し評価した。

(ii) 意図的動作の回復までの時間

麻酔薬の投与終了から意図的動作の回復までの時間を測定し評価した。

(iii) Objective Pain-Discomfort Scale

Objective Pain-Discomfort Scale スコアは，小児患者における疼痛及び不快感を標準化された行動及び生理学的パラメータ（血圧，泣き，体動，激越，言語評価，又はボディーランゲージ）における変化（各カテゴリーあたり 3 段階で評価）として同等に評価するために使用した。Objective Pain-Discomfort Scale スコアは，回復室入室時，入室から 5，10，15，20，30，40，50 及び 60 分後に評価した。

(iv) 術後疼痛治療薬を最初に使用するまでの時間

麻酔薬の投与終了から術後疼痛治療薬（モルヒネ，アセトアミノフェン，アセトアミノフェン/コデインの配合剤）を最初に使用するまでの時間を評価した。なお，本治験では，Objective Pain-Discomfort Scale スコアが 2 回連続で 6 以上の場合にモルヒネを投与可能とした。

(v) Steward Postanesthetic Recovery Score

Steward Postanesthetic Recovery Score は，回復室入室時から 5 分ごとにスコアが 2 回連続で 6 になるまで評価した。

(vi) 回復室 Phase 1 退室までの時間

回復室 Phase 1 退室基準は，Steward Postanesthetic Recovery Score が 2 回連続で 6 になった場合と定義し，麻酔薬の投与終了から，その基準を満たし退室するまでの実際の時間を測定し評価した。

(vii) 回復室 Phase 2 退室までの時間

回復室 Phase 2 退室基準は，回復室 Phase 1 退室基準を満たし，高度の疼痛がなく，悪心が最小限であり，嘔吐がなく，許容できる補正輸液比率であることと定義し，麻酔薬の投与終了から，その基準を満たし退室するまでの実際の時間を測定し評価した。

③ 血行動態

血行動態の顕著な変動として，収縮期血圧がベースライン値と比較して 20%以上上昇又は低下，心拍数がベースライン値と比較して 20%以上増加，心拍数が 80 回/分未満（8 歳未満）又は 60 回/分未満（8 歳以上）の基準を設定して評価した。なお，ベースライン値はミダゾラム投与開始から導入まで，又は導入から挿管までのいずれかの間に測定された値とした。

④ 呼吸安定性

呼吸安定性の評価項目として，呼吸数及び SpO_2 を評価した。

麻酔維持期では，SpO_2 は 90%超，$P_{ET}CO_2$ は 35～45 mmHg に維持することとした。また，回復期において麻酔薬の投与中止後 10 分以内に十分な換気（呼吸数が 10 回/分以上又は SpO_2 が 90%以上）が行われなかった場合には，オピオイド拮抗薬（ナロキソン等）を投与可能とした。呼吸数は麻酔薬の投与終了の 1 分後から回復室退室時まで，SpO_2 が麻酔薬の投与終了の 1 分後から回復室入室の 30 分後まで収集することとした。

⑤ 治験薬の投与量

オピオイド鎮痛薬総投与量（単回静脈内投与及び持続投与を含む），オピオイド鎮痛薬の単回静脈内投与量，レミフェンタニルの持続投与量，規定された治験薬投与速度の減速直前のレミフェンタニルの投与速度，手術終了直前のレミフェンタニルの投与速度，治験薬の投与速度の減速から投与終了までの時間について評価した。

2) U3107 試験

a) 主要評価項目

主要評価項目は皮膚切開の刺激による反応とした。皮膚切開から 5 分間の浅麻酔時の反応を，麻酔医が評価した。浅麻酔時の反応は，高血圧（収縮期血圧がベースライン値と比較して 20%以

上上昇し 1 分間以上持続），頻脈（心拍数がベースライン値と比較して 20%以上増加し 1 分間以上持続），身体反応（体動，嚥下，開眼，又はしかめ面），及び自律神経性反応（発汗又は流涙）のいずれか 1 つでも反応が観察された場合に「反応あり」と判定した。なお，ベースライン値は治験薬投与前に測定された値とした。

b) 副次評価項目

① 皮膚切開までの時間

挿管から皮膚切開までの時間，及び治験薬の投与から皮膚切開までの時間を測定し評価した。

② 浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対処するために使用した薬剤

浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対処するために使用した薬剤について記録した。

③ 治験薬投与調節

規定外の治験薬投与調節を行った被験者の割合を評価した。

④ 麻酔からの回復

(i) 抜管までの時間

麻酔薬の投与終了から抜管までの時間を測定し評価した。

(ii) 気道咳反射回復までの時間

麻酔薬の投与終了から気道咳反射回復までの時間を測定し評価した。

(iii) 意図的動作の回復までの時間

麻酔薬の投与終了から意図的動作の回復までの時間を測定し評価した。

(iv) Steward Postanesthetic Recovery Score

Steward Postanesthetic Recovery Score を回復室入室時から 5 分ごとに評価し，スコアが 2 回連続で 6 になるまでの時間を評価した。

(v) 回復室退室までの時間

回復室退室基準は，Steward Postanesthetic Recovery Score が 2 回連続で 6 になり，悪心，嘔吐及び術後の疼痛がない場合と定義し，麻酔薬の投与終了から，その基準を満たし退室するまでの実際の時間を測定し評価した。

⑤ Objective Pain-Discomfort Scale

Objective Pain-Discomfort Scale スコアは，小児患者における疼痛及び不快感を標準化された行動及び生理学的パラメータ（収縮期血圧，泣き，体動，激越，言語評価/言語，又はボディーランゲージ）における変化（各カテゴリーあたり 3 段階で評価）として同等に評価するために使用した。Objective Pain-Discomfort Scale スコアは，回復室入室時，入室から 5，10，15，20，30，40，50，及び 60 分後に評価した。

⑥ 血行動態

血行動態の顕著な変動として，収縮期血圧がベースライン値と比較して 20%以上上昇又は低下，心拍数がベースライン値と比較して 20%以上増加，心拍数が 80 回/分未満（8 歳未満）又は 60 回/分未満（8 歳以上）の基準を設定して評価した。

⑦ 呼吸安定性

呼吸安定性の評価項目として，呼吸数及び SpO_2 を評価した。

⑧ レミフェンタニル，ブピバカイン，及びイソフルランの投与

レミフェンタニルの総投与量（単回静脈内投与及び持続投与を含む），及び手術終了直前の投与速度，ブピバカインの初回投与時の濃度，術中の総投与量，及び局所麻酔効果，イソフルランの総投与量，及び手術終了直前の濃度について評価した。

3) U2019 試験

a) 主要評価項目

主要評価項目は抜管までの時間とし，麻酔薬又は亜酸化窒素の投与終了から抜管までの時間と定義した。なお，抜管は 1）喉頭反射の回復，2）自発呼吸の再開，及び 3）筋弛緩状態からの四連反応による十分な回復のすべてに適合した場合に行うこととした。

b) 副次評価項目

① 外科的刺激に対する反応

斜視の矯正のために開創器を装着し，結膜を切開した時の手術侵襲に対する反応として，血行動態反応（手術前のベースライン時と比較して収縮期血圧の 30%超の上昇が 1 分間以上持続），身体反応（体動，嚥下，しかめ面，又は開眼），及び自律神経性反応（発汗，流涙，又は散瞳）を記録した。なお，ベースライン値は入院時に測定された値とした。

② 術中刺激に対する反応

浅麻酔時の術中反応，術中高血圧，身体反応，自律神経性反応及び深麻酔（術中低血圧）を評価した。

③ レスキュー薬の使用

レスキュー薬を必要とした被験者について記録した。

④ 治験薬投与調節

規定外の治験薬投与調節（単回静脈内投与，投与速度の加速又は減速），治験薬投与速度の持続性について評価した。

⑤ 麻酔からの回復

(i) 呼びかけに対する開眼までの時間

麻酔薬又は亜酸化窒素の投与終了から呼びかけに対する開眼までの時間を測定し評価した。

(ii) 気道咳反射回復までの時間

麻酔薬又は亜酸化窒素の投与終了から気道咳反射回復までの時間を測定し評価した。

(iii) 意図的動作の回復までの時間

麻酔薬又は亜酸化窒素の投与終了から意図的動作の回復までの時間を測定し評価した。

⑥ ナロキソンの使用

治験薬中止後のナロキソンの使用頻度及びナロキソン使用までの時間を評価した。

⑦ Post Anesthesia Assessment Recovery（PAR）スコア

PAR スコアは，麻酔からの回復を評価する標準化されたスコアとして，呼吸，活動，意識，循環状況，及び体温を評価するために使用した（各カテゴリーあたり 3 段階で評価）。PAR スコアは，回復室入室時から 5 分ごとに評価した。

⑧ Objective Pain-Discomfort Scale

Objective Pain-Discomfort Scale スコアは，小児患者における疼痛及び不快感を標準化された行動及び生理学的パラメータ（血圧，泣き，体動，激越，言語評価，又はボディーランゲージ）における変化（各カテゴリーあたり 3 段階で評価）として評価するために使用した。Objective Pain-Discomfort Scale スコアは，回復室入室時，入室から 5，10，15，及び 30 分後に評価した。

⑨ 回復室退室までの時間

回復室 Phase 1 退室基準は，PAR スコアが 8 以上であり，疼痛，悪心，及び嘔吐がない場合と定義し，麻酔薬又は亜酸化窒素の投与終了から，その基準を満たし退室するまでの実際の時間を測定し評価した。また，回復室 Phase 2 退室基準は，PAR スコアが 8 以上，バイタルサイン値が安定していること，清澄水摂取に耐容性があることと定義し，麻酔薬又は亜酸化窒素の投与終了から，その基準を満たし退室するまでの実際の時間を測定し評価した。

⑩ 悪心・嘔吐

悪心・嘔吐は，回復期（回復室入室時，入室から 15 分後，回復室 Phase 2 入室時，退院直前）に評価した。

⑪ 血行動態

血行動態の評価項目として収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数を評価した。

⑫ 呼吸安定性

呼吸安定性の評価項目として呼吸数，SpO_2，及び $P_{ET}CO_2$ を評価した。

2.7.3.1.3 有効性の主な解析方法

(1) 国内第 III 相試験

1) 被験者数の設定

これまでに得られた海外第 III 相試験（U3107 試験及び U3105 試験）での本剤群の外科的刺激に対する反応率は，15%並びに 20%～38%であった。3001 試験における反応率を 25%程度と仮定すると，被験者数 80 例（解析除外例を約 5%とすると評価対象は 76 例になる）では，95%信頼区間（CI）の幅±10%の推定精度で反応率の推定が可能となる。また，反応率が 15%～38%の範囲での推定精度は±8%～±11%となる。以上により，目標被験者数を 80 例と設定した場合に，一定の臨床的評価が可能な反応率の推定精度が得られるものと考えた。

2) 解析対象集団

有効性の解析は，最大の解析対象集団（FAS）を対象とした。FAS は，本剤の投与を 1 回以上受け，皮膚切開後の評価が行われたすべての被験者からなる集団と定義した。

3) 主要評価項目

主要解析では，皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合について，頻度，割合及びその両側95%CIを用いて要約した。両側95%CIは二項分布を用いて算出した。

副次解析では，皮膚切開に反応した被験者の割合について，各年齢の被験者グループ（1～6歳，7～15歳）における両側95%CIを用いて算出した。

4) 副次評価項目

副次評価項目に対して，連続変数は記述統計量［被験者数（N），平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値及び最大値］を用いて要約した。カテゴリー変数は頻度及び割合を用いて要約した。

5) 探索的評価項目

探索的評価項目における解析方法は，副次評価項目と同様とした。

(2) 海外第III相試験

1) U3105試験

a) 解析対象集団

有効性の解析は，パイロット被験者を除くintent-to-treat（ITT）集団を対象とした。ITT集団は，治験薬の投与を1回以上受け，かつ治験薬投与後に1回以上の評価が行われたすべての被験者からなる集団と定義した。

b) 主要評価項目

抜管までの時間は，実施医療機関を共変量としたCox比例ハザードモデルにより解析した。

c) 副次評価項目

術中刺激に対する反応（開口器装着時の反応及び扁桃切除時の反応）がみられた被験者数は，実施医療機関で調整したロジスティック回帰モデルにより投与群間を比較した。浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対して処置薬が投与された被験者の割合，規定外の治験薬投与調節が行われた被験者の割合，及び規定外の治験薬投与速度の加速又は単回静脈内投与が行われた被験者の割合については，実施医療機関で調整したロジスティック回帰モデルにより投与群間を比較した。規定外の治験薬投与速度の減速が行われた被験者の割合については，ロジスティック回帰モデルでの収束の問題から，Fisherの正確検定により投与群間を比較した。気道咳反射回復までの時間，意図的動作の回復までの時間，回復室Phase 1/2退室までの時間，Steward Postanesthetic Recovery Scoreが2回連続で6になった場合の1回目までの時間，及び術後疼痛治療薬を最初に使用するまでの時間については，実施医療機関を共変量としたCox比例ハザードモデルにより投与群間を比較した。Objective Pain-Discomfort Scaleスコア及び回復室入室時のSteward Postanesthetic Recovery Scoreについては，実施医療機関で調整した拡張Mantel-Haenszel検定により投与群間を比較した。血行動態の顕著な変動がみられた被験者の割合については，実施医療機関で調整したロジスティック回帰モデルにより投与群間を比較した。レスキュー薬を使用した被験者の割合，呼吸安定性の評価項目，及び治験薬の投与量については，投与群ごとに要約した。

2) U3107 試験

a) 解析対象集団

有効性の解析は，ITT 集団を対象とした。ITT 集団は，治験薬の投与を 1 回以上受け，かつ治験薬投与後に 1 回以上の評価が行われたすべての被験者からなる集団と定義した。

b) 主要評価項目

皮膚切開から 5 分間に浅麻酔時の反応が発現した被験者の割合について，治療及び年齢（連続値）で調整したロジスティック回帰モデルによる投与群間の比較及びオッズ比の算出を行った。収縮期血圧及び心拍数の皮膚切開前値，皮膚切開 5 分以内の最大値及びその変化量は，ベースライン値及び年齢で調整した共分散分析（ANCOVA）により投与群間を比較した。

c) 副次評価項目

皮膚切開までの時間（挿管から皮膚切開までの時間，及び治験薬の投与開始から皮膚切開までの時間）は，年齢で調整した分散分析（ANOVA）により投与群間を比較した。浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対して処置薬が投与された被験者の割合，規定外の治験薬投与調節が行われた被験者の割合，及び規定外の治験薬投与速度の加速又は単回静脈内投与が行われた被験者の割合については，年齢で調整したロジスティック回帰モデルにより投与群間を比較した。抜管までの時間，気道咳反射回復までの時間，意図的動作の回復までの時間，Steward Post-Anesthetic Recovery Score が 2 回連続で 6 となるまでの時間，及び回復室退室までの時間については，年齢を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより投与群間を比較した。ブピバカイン群の 1 例で気道咳反射回復までの時間が負の値となったため，正の値となるよう，正の定数を該当被験者の各評価時間に加算した後に，Cox 比例ハザードモデルによる解析を行った。Objective Pain-Discomfort Scale スコアについては，年齢で調整した拡張 Mantel-Haenszel 検定により投与群間を比較した。血行動態の顕著な変動がみられた被験者の割合については，年齢で調整したロジスティック回帰モデルにより投与群間を比較した。呼吸安定性の評価項目，レミフェンタニル，ブピバカイン，及びイソフルランの投与量については，投与群ごとに要約した。

3) U2019 試験

a) 解析対象集団

有効性の解析は，パイロット被験者を除く ITT 集団を対象とした。ITT 集団は，治験薬の投与を 1 回以上受け，かつ治験薬投与後に 1 回以上の評価が行われたすべての被験者からなる集団と定義した。

b) 主要評価項目

抜管までの時間は各投与群でプールし，実施医療機関を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより本剤群とその他の投与群（Alfentanil 群，イソフルラン群，又はプロポフォール群）のペアワイズ比較を行った。

c) 副次評価項目

外科的刺激に対する反応は各投与群でプールし，ロジスティック回帰モデルにより本剤群とその他の投与群（Alfentanil 群，イソフルラン群，又はプロポフォール群）のペアワイズ比較及び

オッズ比の算出を行った。術中刺激に対する反応及びレスキュー薬（イソフルラン）の使用については，正確検定により投与群間を比較した。規定外の治験薬投与調節（単回静脈内投与，投与速度の加速又は減速）については，ロジスティック回帰モデルにより本剤群とその他の投与群（Alfentanil 群，イソフルラン群，又はプロポフォール群）のペアワイズ比較及びオッズ比の算出を行った。麻酔からの回復までの時間，PAR スコアが 2 回連続で 8 以上になった場合の 1 回目までの時間，回復室 Phase 1/2 退室基準を満たすまでの時間，及び回復室 Phase 1/2 退室までの実際の時間については，主要評価項目と同様に解析した。ナロキソンの使用については，投与群ごとに被験者一覧表を作成した。PAR スコア及び Objective Pain-Discomfort Scale スコアについては，Wilcoxon 順位和検定により本剤群とその他の投与群（Alfentanil 群，イソフルラン群，又はプロポフォール群）との比較を行った。悪心・嘔吐については，正確検定により投与群間を比較した。血行動態については，実施医療機関及びベースライン値で調整した ANOVA により本剤群とその他の投与群（Alfentanil 群，イソフルラン群，又はプロポフォール群）との比較を行った。呼吸安定性の評価項目（SpO_2 及び $P_{ET}CO_2$）についてはベースライン時に評価を実施しなかったため，実施医療機関のみで調整した ANOVA を実施した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第 III 相試験

(1) 人口統計学的特性及びその他の特性

80 例が安全性解析対象集団に含まれ，その全例が有効性解析対象集団である FAS に含まれた。被験者背景として，FAS における全被験者及び年齢グループ別（1～6 歳及び 7～15 歳）の人口統計学的特性及びその他の基準値特性をそれぞれ表 2.7.3.2-1 及び表 2.7.3.2-2 に示す。

1～6 歳及び 7～15 歳の被験者はいずれも 40 例であった。年齢の平均値は 7.1 歳，性別の内訳はほぼ同数［女児：47.5%（38/80 例），男児：52.5%（42/80 例）］，体重の平均値は 26.03 kg であった。

ASA 分類はほとんどの被験者で I であり［78.8%（63/80 例）］，手術部位は頭頸部［30.0%（24/80 例）］，腹腔内［18.8%（15/80 例）］，手足又は関節［18.8%（15/80 例）］が多く，手術時間の中央値は 73.5 分であった。心拍数，収縮期血圧，及び拡張期血圧の平均値はそれぞれ 88.8 回/分，101.6 mmHg，59.0 mmHg であった。

併用麻酔薬として，セボフルランが使用された被験者は 62 例，プロポフォールが使用された被験者は 20 例であった。このうち 2 例ではセボフルランとプロポフォールの両方が使用された（表 2.7.3.2-6）。

年齢グループ別では，1～6 歳で男児の割合が高かった［1～6 歳：62.5%（25/40 例），7～15 歳：42.5%（17/40 例）］。手術時間の平均値は 7～15 歳で長かったが（1～6 歳：89.2 分，7～15 歳：160.4 分），中央値については顕著な差は認められなかった（1～6 歳：69.5 分，7～15 歳：77.5 分）。手術部位は 1～6 歳で頭頸部［37.5%（15/40 例）］及び腹腔内［27.5%（11/40 例）］が多く，7～15 歳では手足又は関節［25.0%（10/40 例）］，頭頸部［22.5%（9/40 例）］及び背部［22.5%（9/40 例）］が多かった。

表 2.7.3.2-1 人口統計学的特性（3001 試験：FAS）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Full analysis set	40	40	80
Sex			
N	40	40	80
Female	15 (37.5%)	23 (57.5%)	38 (47.5%)
Male	25 (62.5%)	17 (42.5%)	42 (52.5%)
Age (years)			
N	40	40	80
Mean (SD)	3.1 (1.47)	11.0 (2.82)	7.1 (4.54)
Median	3.0	11.0	6.5
Range	(1; 6)	(7; 15)	(1; 15)
Race			
N	40	40	80
Asian	40 (100.0%)	40 (100.0%)	80 (100.0%)
Other	0	0	0
Height at screening (cm)			
N	40	40	80
Mean (SD)	95.45 (11.432)	142.82 (15.742)	119.13 (27.476)
Median	96.00	143.95	116.55
Range	(73.7; 115.1)	(118.0; 172.2)	(73.7; 172.2)
Weight at screening (kg)			
N	40	40	80
Mean (SD)	14.768 (3.3281)	37.296 (11.5846)	26.032 (14.1496)
Median	14.600	36.025	21.325
Range	(8.97; 23.30)	(20.80; 58.50)	(8.97; 58.50)

参照元： 3001 試験 治験総括報告書 Attachment TSIDEM02B (5.3.5.2.2)

表 2.7.3.2-2 その他の基準値特性（3001 試験：FAS）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Full analysis set	40	40	80
ASA physical status			
N	40	40	80
I	30 (75.0%)	33 (82.5%)	63 (78.8%)
II	10 (25.0%)	7 (17.5%)	17 (21.3%)
Operative location			
N	40	40	80
Head or Neck	15 (37.5%)	9 (22.5%)	24 (30.0%)
Chest	1 (2.5%)	3 (7.5%)	4 (5.0%)
Abdominal region	11 (27.5%)	4 (10.0%)	15 (18.8%)
Extremities or Joints	5 (12.5%)	10 (25.0%)	15 (18.8%)
Back	0	9 (22.5%)	9 (11.3%)
Urology	8 (20.0%)	5 (12.5%)	13 (16.3%)
Duration of surgery (min)			
N	40	40	80
Mean (SD)	89.2 (71.15)	160.4 (144.52)	124.8 (118.71)
Median	69.5	77.5	73.5
Range	(15; 383)	(22; 513)	(15; 513)
Medical history			
N	40	40	80
Yes	8 (20.0%)	4 (10.0%)	12 (15.0%)
No	32 (80.0%)	36 (90.0%)	68 (85.0%)
Complication at study entry			
N	40	40	80
Yes	40 (100.0%)	40 (100.0%)	80 (100.0%)
No	0	0	0
Heart rate at screening (beats/min)			
N	40	40	80
Mean (SD)	100.1 (12.93)	77.6 (14.18)	88.8 (17.60)
Median	99.0	76.0	90.0
Range	(74; 126)	(53; 120)	(53; 126)
Systolic blood pressure at screening (mmHg)			
N	40	40	80
Mean (SD)	98.7 (9.76)	104.5 (10.90)	101.6 (10.69)
Median	96.0	105.0	98.0
Range	(84; 124)	(86; 136)	(84; 136)
Diastolic blood pressure at screening (mmHg)			
N	40	40	80
Mean (SD)	57.4 (10.60)	60.6 (9.12)	59.0 (9.96)
Median	57.0	60.0	58.0
Range	(30; 84)	(46; 89)	(30; 89)

参照元：3001 試験 治験総括報告書 Attachment TSIDEM03B (5.3.5.2.2)

(2) 有効性

1) 主要評価項目

皮膚切開の刺激に反応した全被験者及び年齢グループ別（1～6 歳及び 7～15 歳）の割合を表 2.7.3.2-3 に示す。

皮膚切開の刺激による反応が発現した被験者の割合は全被験者で 11.3%（9/80 例）であり，報告された反応は収縮期血圧上昇 10.0%（8/80 例）及び心拍数増加 2.5%（2/80 例）であった。身体反応及び自律神経性反応は報告されなかった。年齢グループ別の差は認められなかった。

なお，本治験では皮膚切開開始までは開始投与速度を維持することと規定していたが，2 例で皮膚切開前に投与速度を加速し，皮膚切開の刺激による反応の評価中，その投与速度を維持していた。これらは治験実施計画書からの重大な逸脱と判断された。この 2 例ではいずれも皮膚切開の刺激による反応は認められなかった。

表 2.7.3.2-3 皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合（3001 試験：FAS）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Full analysis set	40	40	80
N	40	40	80
Subjects who responded to skin incision	5 (12.5%)	4 (10.0%)	9 (11.3%)
95% CI[a]	4.2; 26.8	2.8; 23.7	5.3; 20.3
Hemodynamic response	5 (12.5%)	4 (10.0%)	9 (11.3%)
HR	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
SBP	4 (10.0%)	4 (10.0%)	8 (10.0%)
Somatic response	0	0	0
Gross movement	0	0	0
Swallowing	0	0	0
Eye opening	0	0	0
Grimacing	0	0	0
Autonomic response	0	0	0
Sweating	0	0	0
Lachrymation	0	0	0
Mydriasis	0	0	0

[a] Based on binomial distribution.
参照元： 3001 試験 治験総括報告書 Table 16 (5.3.5.2.2)

2) 副次評価項目

a) 血行動態及び呼吸安定性

① 血行動態

全被験者及び年齢グループ別（1～6 歳及び 7～15 歳）の各測定時点における血行動態（心拍数及び血圧）を付録-1 に示す。

心拍数の平均値 ± SD は，皮膚切開前（92.6 ± 24.52 回/分）から抜管前まで大きな変動は認められなかった（皮膚切開後 5 分以内の最大値：96.7 ± 26.97 回/分，抜管前：103.9 ± 27.33 回/分）。

収縮期血圧の平均値 ± SD は，皮膚切開前（93.0 ± 13.50 mmHg）から抜管前まで大きな変動は認められなかった（皮膚切開後 5 分以内の最大値：100.7 ± 17.43 mmHg，抜管前：110.2 ± 20.00 mmHg）。

拡張期血圧の平均値 ± SD は，皮膚切開前（45.5 ± 10.31 mmHg）から抜管前まで大きな変動は認められなかった（皮膚切開後 5 分以内の最大値：53.9 ± 14.27 mmHg，抜管前：60.1 ± 13.08 mmHg）。

心拍数及び血圧について年齢グループ別に検討した場合でも，大きな変動は認められなかった。

② 呼吸安定性

全被験者及び年齢グループ別（1～6 歳及び 7～15 歳）の各測定時点における呼吸安定性（呼吸数，SpO_2，及び $P_{ET}CO_2$）を付録-1 に示す。

呼吸数の平均値 ± SD は，挿管開始前では 22.6 ± 6.03 回/分，抜管前では 16.4 ± 6.18 回/分であった。抜管後はやや増加し（抜管 5 分後：20.8 ± 8.78 回/分），フォローアップ時は挿管開始前と同程度となった（回復室退室 120 分後：23.4 ± 5.61 回/分）。

SpO_2 の平均値は全期間を通して 98%以上を維持した。

$P_{ET}CO_2$ の平均値 ± SD は，挿管終了 5 分後（39.5 ± 6.11 mmHg）から抜管前まで大きな変動は認められなかった（皮膚切開後 5 分以内の最大値：35.3 ± 4.22 mmHg，抜管前：44.4 ± 9.47 mmHg）。

呼吸数, SpO_2 及び $P_{ET}CO_2$ について年齢グループ別に検討した場合でも，大きな変動は認められなかった。

b) 本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価

本剤による手術中の鎮痛効果に対する全被験者及び年齢グループ別（1～6 歳及び 7～15 歳）の総合評価を表 2.7.3.2-4 に示す。

本剤による鎮痛効果は全例で有効と判断された。

表 2.7.3.2-4 本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価（3001 試験：FAS）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Full analysis set	40	40	80
Global assessment on analgesic effect			
N	40	40	80
Effective	40 (100.0%)	40 (100.0%)	80 (100.0%)
Not effective	0	0	0
Undeterminable	0	0	0

参照元： 3001 試験 治験総括報告書 Table 17 (5.3.5.2.2)

c) 麻酔不十分（浅麻酔）及び深麻酔に対処するために使用した薬剤

浅麻酔及び深麻酔に対処するために使用した全被験者及び年齢グループ別（1～6 歳及び 7～15 歳）の薬剤を付録-2 に示す。

浅麻酔又は深麻酔時の反応に対する処置薬が投与された被験者の割合は 58.8%（47/80 例）であった。使用された処置薬はセボフルラン 46.3%（37/80 例），プロポフォール 13.8%（11/80 例），エフェドリン塩酸塩 8.8%（7/80 例）及びフェニレフリン塩酸塩 2.5%（2/80 例）であった。エフェドリン塩酸塩及びフェニレフリン塩酸塩が使用された被験者はすべて 7～15 歳であった。

d) レミフェンタニルの総投与量

全被験者及び年齢グループ別（1～6 歳及び 7～15 歳）のレミフェンタニルの総投与量を表 2.7.3.2-5 に示す。

使用したレミフェンタニルの総投与量の平均値 ± SD は，57.73 ± 67.09 μg/kg であった。

年齢グループ別ではレミフェンタニルの総投与量の平均値 ± SD は，1～6 歳（44.23 ± 51.65 μg/kg）に比較して 7～15 歳（73.24 ± 77.19 μg/kg）で多かったが，中央値については顕著な差は認められなかった（1～6 歳：26.57 μg/kg，7～15 歳：30.98 μg/kg）。

表 2.7.3.2-5 レミフェンタニルの総投与量（3001 試験：FAS）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Full analysis set	40	40	80
Total remifentanil exposure (mcg/kg)			
N	40	40	80
Mean (SD)	42.225 (51.6458)	73.235 (77.1889)	57.730 (67.0937)
Median	26.568	30.978	29.015
Range	(8.76; 312.26)	(12.98; 290.10)	(8.76; 312.26)

参照元： 3001 試験 治験総括報告書 Table 19 (5.3.5.2.2)

e) 併用麻酔薬の投与量

全身麻酔に使用された併用麻酔薬の投与量を表 2.7.3.2-6 に示す。

プロポフォール及びセボフルランの投与量の平均値 ± SD はそれぞれ 7.87 ± 1.11 mg/kg 及び 2.17 ± 0.61% /時であった。

年齢グループ別では併用麻酔薬の投与量の平均値に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.3.2-6 併用麻酔薬の投与量（3001 試験：FAS）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Full analysis set	40	40	80
Average dose level of propofol (mg/kg/hr)			
N	9	11	20
Mean (SD)	8.118 (0.6845)	7.657 (1.3691)	7.865 (1.1131)
Median	7.717	7.682	7.700
Range	(7.44; 9.17)	(5.50; 10.94)	(5.50; 10.94)
Average dose level of sevoflurane (%)			
N	31	31	62
Mean (SD)	2.146 (0.4130)	2.187 (0.7599)	2.166 (0.6069)
Median	2.028	2.000	2.007
Range	(1.51; 3.05)	(0.78; 4.14)	(0.78; 4.14)

参照元： 3001 試験 治験総括報告書 Table 20 (5.3.5.2.2)

f) 麻酔からの回復

麻酔からの回復状況を表 2.7.3.2-7 に示す。

全身麻酔終了から自発呼吸回復までの時間，Steward Postanesthetic Recovery Score が 6 になるまでの時間，及び全身麻酔終了から回復室退室までの時間の平均値 ± SD は，それぞれ 15.7 ± 7.44 分，25.6 ± 8.71 分及び 33.8 ± 14.56 分であった。

年齢グループ別では麻酔からの回復状況に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.3.2-7 麻酔からの回復状況（3001 試験：FAS）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Full analysis set	40	40	80
Time from completion of anesthesia to resumption of spontaneous respiration (min)			
N	40	40	80
Mean (SD)	16.2 (9.05)	15.2 (5.45)	15.7 (7.44)
Median	14.0	14.0	14.0
Range	(3; 50)	(6; 30)	(3; 50)
Time until arrival of steward post-anesthetic recovery score at 6 (min)			
N	31	39	70
Mean (SD)	24.2 (8.62)	26.8 (8.73)	25.6 (8.71)
Median	22.0	25.0	23.5
Range	(13; 52)	(14; 46)	(13; 52)
Time from completion of anesthesia to discharge from the recovery room (min)			
N	40	40	80
Mean (SD)	36.6 (17.02)	31.1 (11.16)	33.8 (14.56)
Median	29.5	30.0	30.0
Range	(15; 71)	(17; 83)	(15; 83)

参照元： 3001 試験 治験総括報告書 Table 21 (5.3.5.2.2)

3) 探索的評価項目

挿管から皮膚切開までの時間，本剤投与開始から皮膚切開までの時間，及び全身麻酔終了から抜管までの時間を付録-3 に示す。

挿管から皮膚切開までの時間，本剤投与開始から皮膚切開までの時間，及び全身麻酔終了から抜管までの時間の平均値 ± SD は，それぞれ 32.7 ± 18.47 分，38.8 ± 19.86 分，及び 17.6 ± 7.63 分であった。

年齢グループ別では，挿管から皮膚切開までの時間，本剤投与開始から皮膚切開までの時間，及び全身麻酔終了から抜管までの時間のいずれも 1～6 歳及び 7～15 歳で顕著な差は認められなかった。

2.7.3.2.2　海外第 III 相試験

(1) U3105 試験

1) 人口統計学的特性及びその他の特性

パイロット被験者 16 例を加えた 222 例が安全性解析対象集団に含まれ，そのうち有効性解析対象集団である ITT 集団は 206 例（remi/hal 群 51 例，remi/sev 群 52 例，fent/hal 群 53 例，及び fent/sev 群 50 例）であった。被験者背景情報として，安全性解析対象集団における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.2-8 に示す。

年齢及び体重の平均値は各投与群で同様であった。年齢の平均値は，remi/hal 群 5.8 歳，remi/sev 群 5.6 歳，fent/hal 群 5.1 歳，及び fent/sev 群 5.7 歳であった。大部分の被験者が白人（各投与群 63～86%）又は黒人（各投与群 10～30%）であった。麻酔時間の中央値は，remi/hal 群 38.0 分，remi/sev 群 41.5 分，fent/hal 群 40.0 分，及び fent/sev 群 40.0 分であった。

表 2.7.3.2-8 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

（U3105 試験：安全性解析対象集団）

Category		remi/hal (n=59)	remi/sev (n=60)	fent/hal (n=53)	fent/sev (n=50)
Gender (n [%])	Female	28 (47%)	27 (45%)	28 (53%)	26 (52%)
	Male	31 (53%)	33 (55%)	25 (47%)	24 (48%)
ASA Status (n [%])	I	44 (75%)	46 (77%)	44 (83%)	38 (76%)
	II	15 (25%)	14 (23%)	9 (17%)	12 (24%)
Age (Years)	Mean ± SD	5.8 ± 2.7	5.6 ± 2.5	5.1 ± 2.0	5.7 ± 2.3
	Range	(2 - 12)	(2 - 12)	(2 - 9)	(2 - 12)
Weight (kg)	Mean ± SD	22.9 ± 8.7	22.3 ± 7.9	21.6 ± 6.6	23.3 ± 9.6
	Range	(11 - 47)	(13 - 45)	(12 - 40)	(13 - 59)
Ethnic Origin (n [%])	Caucasian/White	51 (86%)	38 (63%)	41 (77%)	38 (76%)
	Black	6 (10%)	18 (30%)	11 (21%)	9 (18%)
	Oriental	0	0	0	1 (2%)
	Asian (not Oriental)	0	0	0	1 (2%)
	Hispanic	0	2 (3%)	0	1 (2%)
	Other	2 (3%)	2 (3%)	1 (2%)	0
Medical History (n [%])					
Ear, Nose, Throat		58 (98%)	60 (100%)	53 (100%)	50 (100%)
Respiratory		30 (51%)	23 (38%)	23 (43%)	18 (36%)
Non-site Specific (including allergies)		31 (53%)	31 (52%)	31 (58%)	24 (48%)
Duration of Surgery (minutes)					
	Median	21.0	24.0	22.0	23.0
	Range	(9 - 87)	(7 - 68)	(11 - 44)	(7 - 60)
Duration of Anesthesia (minutes)					
	Median	38.0	41.5	40.0	40.0
	Range	(19 - 108)	(19 - 89)	(20 - 71)	(20 - 97)
Protocol Required Intra-Op Medications by Period [1] (n [%])					
Pre-induction	Midazolam	59 (100%)	60 (100%)	53 (100%)	50 (100%)
Induction/Intubation	Halothane	59 (100%)	0	53 (100%)	0
	Sevoflurane	0	60 (100%)	0	50 (100%)
	Nitrous Oxide	59 (100%)	60 (100%)	53 (100%)	50 (100%)
	Atracurium besylate	59 (100%)	60 (100%)	53 (100%)	49 (98%)
	Dexamethasone	59 (100%)	60 (100%)	53 (100%)	49 (98%)
	Ondansetron	59 (100%)	60 (100%)	53 (100%)	48 (96%)
	Morphine	58 (98%)	58 (97%)	52 (98%)	50 (100%)
Maintenance	Halothane	59 (100%)	0	53 (100%)	0
	Sevoflurane	0	60 (100%)	0	50 (100%)
	Nitrous oxide	59 (100%)	60 (100%)	53 (100%)	50 (100%)
	Atropine	50 (85%)	51 (85%)	43 (81%)	43 (86%)
	Neostigmine	33 (56%)	35 (58%)	29 (55%)	29 (58%)
	Edrophonium	18 (31%)	17 (28%)	15 (28%)	15 (30%)
	Glycopyrrolate	2 (3%)	2 (3%)	3 (6%)	1 (2%)
Frequently Used Post-Operative Medications [2] (n [%])					
Morphine		51 (86%)	50 (83%)	27 (51%)	32 (64%)
Acetaminophen		26 (44%)	25 (42%)	23 (43%)	22 (44%)
Acetaminophen + codeine		18 (31%)	18 (30%)	16 (30%)	16 (32%)
Atropine		8 (14%)	7 (12%)	9 (17%)	5 (10%)
Anti-infectives		9 (15%)	8 (13%)	9 (17%)	10 (20%)

[1] Intra-op = from entry in pre-operative holding area until discontinuation of last anesthetic
[2] Post-operative = from discontinuation of last anesthetic until discharge from recovery
参照元：U3105 試験 治験総括報告書 6.4 項 (5.3.5.1.2)

2) 有効性

a) 主要評価項目

ITT 集団における抜管までの時間を表 2.7.3.2-9 に示す。

抜管までの時間の中央値は，remi/hal 群及び remi/sev 群でそれぞれ 9.0 分，fent/hal 群及び fent/sev 群でそれぞれ 10.0 分であった。抜管までの時間の範囲は，remi/hal 群及び remi/sev 群でそれぞれ 2～19 分，fent/hal 群 3～25 分，fent/sev 群 3～26 分であった。

実施医療機関を共変量として調整した Cox 比例ハザードモデルによる解析では，抜管までの時間は，4 群間で統計学的な有意差が認められた（p=0.013）。抜管までの時間（中央値）の投与群間のペアワイズ比較では，fent 群 10.0 分と比較して remi 群 9.0 分で統計学的に有意に短かった（p=0.003）。また，fent/hal 群 10.0 分と比較して remi/hal 群 9.0 分で統計学的に有意に短かった（p=0.001）。

抜管前にナロキソン投与又は刺激を与えられた被験者は，その時点で評価を打ち切ることとした。評価を打ち切った被験者数は，remi/hal 群 5 例（10%），remi/sev 群 7 例（13%），fent/hal 群 17 例（32%），及び fent/sev 群 14 例（28%）であり，remi 群と比較して fent 群で多かった。なお，fent/hal 群の 1 例では抜管前にナロキソンが投与されたが，更にナロキソンの投与前に下顎挙上による刺激も行われた。評価を打ち切った被験者を除いた，抜管までの時間の中央値は，remi/hal 群 8.5 分，remi/sev 群 8.0 分，fent/hal 群 9.5 分，及び fent/sev 群 8.5 分であった。

表 2.7.3.2-9 抜管までの時間（U3105 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Number of Subjects	51	52	103	53	50	103
Time [1] to extubation (min.) [2]						
n	51	51	102	53	50	103
Median	9.0	9.0	9.0	10.0	10.0	10.0
Min - Max	2 - 19	2 - 19	2 - 19	3 - 25	3 - 26	3 - 26
p-value [3]= 0.013						
pairwise comparisons:						
remi/hal vs fent/hal= 0.001						
remi/sev vs fent/sev= 0.252						
remi/hal vs remi/sev= 0.445						
remi vs fent= 0.003						
Number (%) of censored subjects [4]	5 (10%)	7 (13%)	12 (12%)	17 (32%)	14 (28%)	31 (30%)
Time to extubation, excluding censored subjects (min.)						
n	46	44	90	36	36	72
Median	8.5	8.0	8.0	9.5	8.5	9.0
Min - Max	2 - 19	2 - 15	2 - 19	3 - 25	3 - 26	3 - 26

[1] From discontinuation of last anesthetic.
[2] Subjects were eligible for extubation when they met the following criteria: return of laryngeal and pharyngeal reflexes, resumed spontaneous ventilation, and return to normal neuromuscular strength as evidenced by adequate train-of-four and normal tetanic response.
[3] Cox proportional hazards model, controlling for site effects.
[4] Subjects are censored if they received naloxone or were stimulated before extubation.
参照元：U3105 試験 治験総括報告書 Table 17 (5.3.5.1.2)

b) 副次評価項目

① 術中刺激に対する反応

(i) 開口器装着時の反応

開口器装着時の反応を表 2.7.3.2-10 に示す。

開口器装着により浅麻酔時の反応が発現した被験者の割合において，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.968，ロジスティック回帰モデル）。開口器装着により浅麻酔時

の反応が発現した被験者数は，remi/hal 群 10 例（20%），remi/sev 群 12 例（23%），fent/hal 群 10 例（19%），及び fent/sev 群 10 例（20%）であり，オピオイド鎮痛薬別では，remi 群 22 例（22%）及び fent 群 20 例（20%）であった。

反応は，主に血行動態反応（高血圧又は頻脈）であった。開口器装着により高血圧が発現した被験者数は remi 群 10 例（10%）及び fent 群 14 例（14%）であり，頻脈が発現した被験者数は remi 群 14 例（14%）及び fent 群 9 例（9%）であった。また，開口器装着による身体反応が remi 群の 1 例にみられたが，開口器装着による自律神経性反応はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.3.2-10 開口器装着時の反応（U3105 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Number of Subjects	51	52	103	53	50	103
Number (%) of subjects with one or more light anesthesia responses to placement of mouth gag [1]	10 (20%)	12 (23%)	22 (22%)	10 (19%)	10 (20%)	20 (20%)
p-value [2]= 0.968						
Number (%) of subjects with one or more of the following light anesthesia responses to placement of mouth gag [3]:						
Hypertension	5 (10%)	5 (10%)	10 (10%)	5 (9%)	9 (18%)	14 (14%)
Tachycardia	6 (12%)	8 (15%)	14 (14%)	6 (11%)	3 (6%)	9 (9%)
Somatic	1 (2%)	0	1 (<1%)	0	0	0
Autonomic	0	0	0	0	0	0

[1] Light anesthesia response is hypertension, tachycardia, somatic, or autonomic response based on the following definitions:
Hypertension: systolic blood pressure>=20% above baseline for >=1 minute
Tachycardia: heart rate >=20% above baseline for >=1 minute
Somatic: movement, swallowing, grimacing, eye opening
Autonomic: tearing, sweating, mydriasis
Baseline vital sign measurements were collected during one of two specified intervals: after midazolam and before induction, or after induction and before intubation.
[2] Logistic regression, controlling for site effects.
[3] Each subject may have more than one response. Each type of response is counted separately.
Note: For halothane, one MAC hour=1% of halothane given for 1 hour. For sevoflurane, one MAC hour=2% of sevoflurane given for 1 hour.
参照元：U3105 試験 治験総括報告書 Table 19 (5.3.5.1.2)

(ii) 扁桃切除時の反応

扁桃切除時の反応を表 2.7.3.2-11 に示す。

扁桃切除により浅麻酔時の反応が発現した被験者の割合において，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.188，ロジスティック回帰モデル）。扁桃切除により浅麻酔時の反応を発現した被験者数は，remi/hal 群 16 例（31%），remi/sev 群 20 例（38%），fent/hal 群 22 例（42%），及び fent/sev 群 26 例（52%）であった。全般的に扁桃切除により浅麻酔時の反応を発現した被験者の割合は hal 群と比較して sev 群で高く，また remi 群と比較して fent 群で高かった。

浅麻酔時の反応は，主に血行動態反応（高血圧又は頻脈）であった。

表 2.7.3.2-11 扁桃切除時の反応（U3105 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Number of Subjects	51	52	103	53	50	103
Number (%) of subjects with one or more light anesthesia responses to excision of tonsil(s) [1]	16 (31%)	20 (38%)	36 (35%)	22 (42%)	26 (52%)	48 (47%)
p-value [2]= 0.188						
Number (%) of subjects with one or more of the following light anesthesia responses to excision of tonsil(s) [3]:						
Hypertension	13 (25%)	11 (21%)	24 (23%)	20 (38%)	23 (46%)	43 (42%)
Tachycardia	7 (14%)	13 (25%)	20 (19%)	4 (8%)	5 (10%)	9 (9%)
Somatic	0	0	0	0	0	0
Autonomic	0	0	0	1 (2%)	0	1 (<1%)

[1] Light anesthesia response is hypertension, tachycardia, somatic, or autonomic response based on the following definitions:
Hypertension: systolic blood pressure>=20% above baseline for >=1 minute
Tachycardia: heart rate >=20% above baseline for >=1 minute
Somatic: movement, swallowing, grimacing, eye opening
Autonomic: tearing, sweating, mydriasis
Baseline vital sign measurements were collected during one of two specified intervals: after midazolam and before induction, or after induction and before intubation.
[2] Logistic regression, controlling for site effects.
[3] Each subject may have more than one response. Each type of response is counted separately.
Note: Excision of tonsil(s) = surgical incision.
Note: For halothane, one MAC hour = 1% of halothane given for 1 hour. For sevoflurane, one MAC hour = 2% of sevoflurane given for 1 hour.
参照元：U3105 試験 治験総括報告書 Table 22 (5.3.5.1.2)

(iii) 浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対処するために使用した薬剤

浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対する薬剤の使用状況を表 2.7.3.2-12 に示す。

浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対する薬剤はすべて処置に使用し，予防的な投与はなかった。浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対して処置薬が投与された被験者の割合において，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.212，ロジスティック回帰モデル）。

浅麻酔時の反応に対して処置薬が投与された被験者の割合は，remi 群［remi/hal 群（33%）及び remi/sev 群（38%）］と比較し fent 群［fent/hal 群（42%）及び fent/sev 群（54%）］で高かった。浅麻酔時の反応は，主に高血圧及び頻脈であった。高血圧に対して処置薬が投与された被験者の割合は，remi 群 26%と比較して fent 群 45%で高かった。一方，頻脈に対して処置薬が投与された被験者の割合は，fent 群 9%と比較して remi 群 15%で高かった。

深麻酔時の反応（低血圧及び徐脈）に対して処置薬が投与された被験者数は，remi 群 3 例（3%），fent 群 1 例（<1%）と少なかった。remi/hal 群の 1 例では導入/挿管期に低血圧が発現し，輸液の単回静脈内投与により回復した。また，remi/sev 群，fent/hal 群，及び remi/hal 群の各 1 例で維持期に徐脈が各 1 件発現し，アトロピンの単回投与により回復した。

表 2.7.3.2-12 浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対する薬剤の使用状況

（U3105 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Number of Subjects	51	52	103	53	50	103
Number (%) of subjects who received any medication to prevent or treat responses p-value [3]= 0.212	18 (35%)	20 (38%)	38 (37%)	22 (42%)	27 (54%)	49 (48%)
Number (%) of subjects who received any medication to prevent or treat inadequate anesthesia responses p-value [3]= 0.164	17 (33%)	20 (38%)	37 (36%)	22 (42%)	27 (54%)	49 (48%)
Number (%) of subjects who received any medication to prevent or treat excessive anesthesia responses p-value [4]= 0.755	2 (4%)	1 (2%)	3 (3%)	1 (2%)	0	1 (<1%)
Number (%) of subjects who received any medication to prevent responses	0	0	0	0	0	0
Number (%) of subjects who received any medication to prevent inadequate anesthesia responses	0	0	0	0	0	0
Number (%) of subjects who received any medication to prevent						
hypertension	0	0	0	0	0	0
tachycardia	0	0	0	0	0	0
somatic response	0	0	0	0	0	0
autonomic response	0	0	0	0	0	0
Number (%) of subjects who received any medication to prevent excessive anesthesia responses	0	0	0	0	0	0
Number (%) of subjects who received any medication to prevent						
hypotension	0	0	0	0	0	0
bradycardia	0	0	0	0	0	0
Number (%) of subjects who received any medication to treat responses	18 (35%)	20 (38%)	38 (37%)	22 (42%)	27 (54%)	49 (48%)
Number (%) of subjects who received any medication to treat inadequate anesthesia responses	17 (33%)	20 (38%)	37 (36%)	22 (42%)	27 (54%)	49 (48%)
Number (%) of subjects who received any medication to treat						
hypertension	13 (25%)	14 (27%)	27 (26%)	20 (38%)	26 (52%)	46 (45%)
tachycardia	5 (10%)	10 (19%)	15 (15%)	5 (9%)	4 (8%)	9 (9%)
somatic response	1 (2%)	0	1 (<1%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
autonomic response	0	0	0	0	0	0
Number (%) of subjects who received any medication to treat excessive anesthesia responses	2 (4%)	1 (2%)	3 (3%)	1 (2%)	0	1 (<1%)
Number (%) of subjects who received any medication to treat						
hypotension	1 (2%)	0	1 (<1%)	0	0	0
bradycardia	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)	1 (2%)	0	1 (<1%)

[1] Medication refers to any treatment received and includes both study drug and other treatments.
[2] Responses are inadequate or excessive anesthesia according to investigator assessment.
Inadequate anesthesia responses are hypertension, tachycardia, somatic, or autonomic.
Excessive anesthesia responses are hypotension or bradycardia.
[3] Logistic regression, controlling for site effects.
[4] Fisher’s exact test.
参照元：U3105 試験 治験総括報告書 Table 25 (5.3.5.1.2)

(iv) 浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対するレスキュー薬の使用

本治験ではレスキュー薬の使用はなかった。

(v) 治験薬投与調節

治験薬投与調節状況を表 2.7.3.2-13 に示す。なお，規定外の治験薬投与速度変更及び単回静脈内投与は，初回の単回静脈内投与，投与開始時の投与速度，手術終了の約 10 分前の投与速度の減速，及び手術終了時の投与中止を除いたものとした。

規定外の治験薬投与調節が行われた被験者の割合において，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.154，ロジスティック回帰モデル）。規定外の治験薬投与調節が行われた被験者の割合は，remi/hal 群 35%，remi/sev 群 40%，fent/hal 群 40%，及び fent/sev 群 56%であり，fent/sev 群が最も高かった。規定外の治験薬投与調節は，主に投与速度の加速と単回静脈内投与であり，その割合は同程度であった。

remi/hal 群 37 例（73%），remi/sev 群 36 例（69%），fent/hal 群 35 例（66%），及び fent/sev 群 23 例（46%）では，規定外の治験薬投与速度の加速は行われなかった。残りの被験者では規定外の治験薬投与速度の加速が 1～4 回行われたが，最も多かった回数はいずれの投与群でも 1 回であった。

また，remi/hal 群 35 例（69%），remi/sev 群 31 例（60%），fent/hal 群 32 例（60%），及び fent/sev 群 22 例（44%）では，規定外の単回静脈内投与は行われなかった。残りの被験者では規定外の単回静脈内投与が 1～4 回行われたが，最も多かった回数はいずれの投与群でも 1 回であった。

規定外の治験薬投与速度の減速が行われた被験者はわずかであった［remi 群 3 例（3%）及び fent 群 2 例（2%）］。

表 2.7.3.2-13 治験薬投与調節状況（U3105 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Number of Subjects	51	52	103	53	50	103
Number (%) of subjects requiring unscheduled study drug adjustments p-value [1]= 0.154	18 (35%)	21 (40%)	39 (38%)	21 (40%)	28 (56%)	49 (48%)
Number (%) of subjects requiring unscheduled rate increases or bolus doses p-value [1]= 0.154	18 (35%)	21 (40%)	39 (38%)	21 (40%)	28 (56%)	49 (48%)
Number (%) of subjects with the following number of unscheduled rate increases						
0	37 (73%)	36 (69%)	73 (71%)	35 (66%)	23 (46%)	58 (56%)
1	9 (18%)	11 (21%)	20 (19%)	10 (19%)	13 (26%)	23 (22%)
2	2 (4%)	4 (8%)	6 (6%)	6 (11%)	10 (20%)	16 (16%)
3	0	1 (2%)	1 (<1%)	1 (2%)	2 (4%)	3 (3%)
4	3 (6%)	0	3 (3%)	1 (2%)	2 (4%)	3 (3%)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0
Min - Max	0 - 4	0 - 3	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4
Number (%) of subjects with the following number of unscheduled bolus doses						
0	35 (69%)	31 (60%)	66 (64%)	32 (60%)	22 (44%)	54 (52%)
1	10 (20%)	13 (25%)	23 (22%)	8 (15%)	10 (20%)	18 (17%)
2	2 (4%)	3 (6%)	5 (5%)	4 (8%)	7 (14%)	11 (11%)
3	1 (2%)	4 (8%)	5 (5%)	7 (13%)	4 (8%)	11 (11%)
>=4	3 (6%)	1 (2%)	4 (4%)	2 (4%)	7 (14%)	9 (9%)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0
Min - Max	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4	0 - 4
Number (%) of subjects requiring unscheduled rate decreases p-value [2]= 0.263	3 (6%)	0	3 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
Number (%) of subjects with the following number of unscheduled rate decreases						
0	48 (94%)	52 (100%)	100 (97%)	52 (98%)	49 (98%)	101 (98%)
1	3 (6%)	0	3 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
>=4	0	0	0	0	0	0
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min - Max	0 - 1	0 - 0	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1

[1] Logistic regression, controlling for site sffects.
[2] Fisher's exact test.
参照元：U3105 試験 治験総括報告書 Table 31 (5.3.5.1.2)

② 麻酔からの回復

(i) 気道咳反射回復までの時間

気道咳反射回復までの時間において，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.081，Cox 比例ハザードモデル）。気道咳反射回復までの時間（中央値）は，remi/hal 群 8.0 分，remi/sev 群 7.0 分，fent/hal 群 9.0 分，及び fent/sev 群 9.0 分であった。気道咳反射回復までの時間の範囲は，remi 群 1～18 分及び fent 群 0～20 分であった。

評価を打ち切った被験者数は，remi 群（8 例，8%）と比較して fent 群（26 例，25%）で 3 倍超多かった。評価を打ち切った被験者を除いた，気道咳反射回復までの時間の中央値は fent/hal 群 5.0 分及び fent/sev 群 7.0 分で短縮した。

(ii) 意図的動作の回復までの時間

意図的動作の回復までの時間において，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.073，Cox 比例ハザードモデル）。意図的動作の回復までの時間（中央値）は，remi/hal 群 8.0 分，remi/sev 群 8.0 分，fent/hal 群 10.0 分，及び fent/sev 群 9.5 分であった。意図的動作の回復までの時間の範囲は，remi 群 1～19 分及び fent 群 2～35 分であった。

評価を打ち切った被験者数は，remi 群（11 例，11%）と比較して fent 群（30 例，29%）で 2 倍超多かった。評価を打ち切った被験者を除いた，意図的動作の回復までの時間の中央値は，remi/hal 群 8.0 分，remi/sev 群 7.0 分，fent/hal 群 8.0 分，及び fent/sev 群 7.5 分であった。

(iii) Objective Pain-Discomfort Scale

回復期における Objective Pain-Discomfort Scale スコアの推移を図 2.7.3.2-1 に示す。

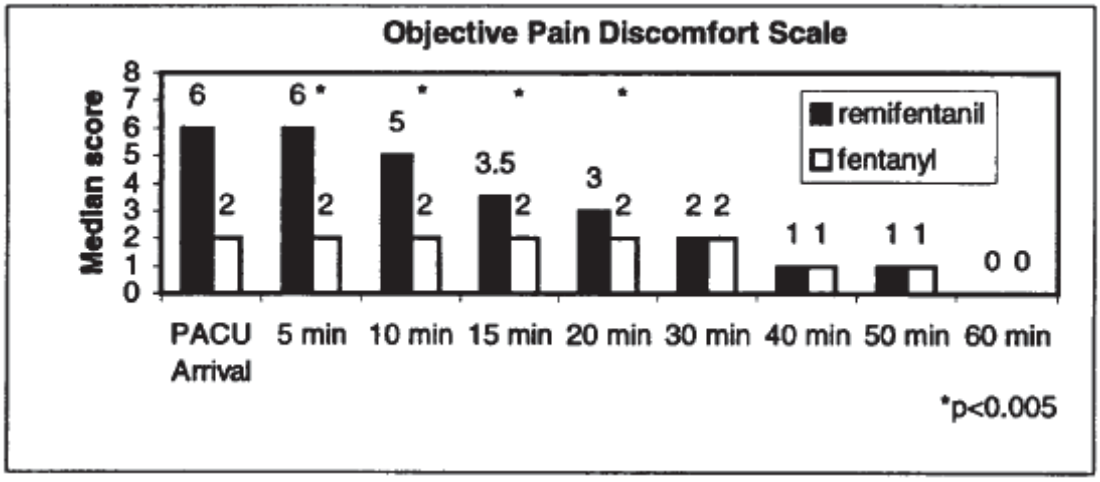


図 2.7.3.2-1 Objective Pain-Discomfort Scale スコアの推移
（U3105 試験：ITT 解析対象集団）

参照元：U3105 試験 治験総括報告書 7.2.2 項 (5.3.5.1.2)

回復室入室から 5，10，15，及び 20 分後の Objective Pain-Discomfort Scale スコアは，fent 群と比較して remi 群で統計学的に有意に高かった（入室から 5 分後：p<0.001，10 分後：p<0.001，15 分後：p=0.014，20 分後：p<0.001，拡張 Mantel-Haenszel 検定）。

ペアワイズ比較による回復室入室時，入室から 5，10，15，及び 20 分後の Objective Pain-Discomfort Scale スコアは，fent/hal 群と比較して remi/hal 群で統計学的に有意に高かった（回復室入室時：p<0.001，入室から 5 分後：p<0.001，10 分後：p<0.001，15 分後：p=0.008，20 分後：p=0.001）。

また，ペアワイズ比較による回復室入室から 5 及び 10 分後の Objective Pain-Discomfort Scale スコアは，fent/sev 群と比較して remi/sev 群で統計学的に有意に高かった（回復室入室から 5 分後：p＝0.031，10 分後：p=0.035）。

回復室入室から 60 分後の Objective Pain-Discomfort Scale スコアの中央値は，いずれの投与群でも 0.0 分であった。全般的に Objective Pain-Discomfort Scale スコアは fent/hal 群で最も低かった。

(iv) 術後疼痛治療薬を最初に使用するまでの時間

術後疼痛治療薬を最初に使用するまでの時間（中央値）は，remi/hal 群 22.0 分，remi/sev 群 18.0 分，fent/hal 群 33.5 分，及び fent/sev 群 20.5 分であり，投与群間で統計学的な有意差が認められた（p=0.002，Cox 比例ハザードモデル）。

ペアワイズ比較による術後疼痛治療薬を最初に使用するまでの時間（中央値）は，fent/hal 群 33.5 分と比較して remi/hal 群 22.0 分で統計学的に有意に短く（p=0.003），fent/sev 群 20.5 分と比較して remi/sev 群 18.0 分で統計学的に有意に短かった（p=0.013）。また，術後疼痛治療薬を最初に使用するまでの時間（中央値）は，fent 群 27.0 分と比較して remi 群 20.0 分で統計学的に有意に短かった（p<0.001）。

(v) Steward Postanesthetic Recovery Score

回復室入室時の Steward Postanesthetic Recovery Score（中央値）は，remi/hal 群 5.0，remi/sev 群 5.0，fent/hal 群 4.0，及び fent/sev 群 5.0 であり，範囲は remi 群及び fent 群のいずれでも 0～6 であった。回復室入室時の Steward Postanesthetic Recovery Score では，投与群間で統計学的な有意差が認められた（p<0.001，拡張 Mantel-Haenszel 検定）。また，ペアワイズ比較では，回復室入室時の Steward Postanesthetic Recovery Score は fent/hal 群と比較して remi/hal 群で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。

麻酔薬の投与終了から，Steward Postanesthetic Recovery Score が 2 回連続で 6 になった場合の 1 回目までの時間（中央値）は，remi/hal 群 16.0 分，remi/sev 群 18.0 分，fent/hal 群 17.0 分，及び fent/sev 群 13.5 分であった。なお，remi/sev 群の 1 例では，有害事象（手術の合併症による咽頭の術後浮腫）が発現し，気道に関する Steward Postanesthetic Recovery Score のサブスコアが 2 のままであったため，回復室 Phase 1 退室基準を満たすまでに 1160 分（19.33 時間）を要した。

Steward Postanesthetic Recovery Score が 2 回連続で 6 になった場合の 1 回目までの時間では，4 群間で統計学的な有意差が認められた（p=0.01，Cox 比例ハザードモデル）。また，ペアワイズ比較では，Steward Postanesthetic Recovery Score が 2 回連続で 6 になった場合の 1 回目までの時間は，fent/hal 群 17.0 分と比較して remi/hal 群 16.0 分で統計学的に有意に短かった（p<0.001）。

評価を打ち切った被験者を除いた，Steward Postanesthetic Recovery Score が 2 回連続で 6 になった場合の 1 回目までの時間（中央値）は，remi/hal 群 17.0 分，remi/sev 群 18.5 分，fent/hal 群 27.0 分，及び fent/sev 群 15.0 分であった。

(vi) 回復室 Phase 1 退室までの時間

回復室 Phase 1 退室基準を満たすまでの時間（中央値）は，remi/hal 群 21.0 分，remi/sev 群 22.0 分，fent/hal 群 22.0 分，及び fent/sev 群 18.5 分であった。なお，remi/sev 群の 1 例は，1165 分（19.42 時間）を要した（前項参照）。回復室 Phase 1 退室基準を満たすまでの時間では，投与群間で統計学的な有意差が認められた（p=0.013，Cox 比例ハザードモデル）。また，ペアワイズ比

較では，回復室 Phase 1 退室基準を満たすまでの時間は，fent/hal 群 22.0 分と比較して remi/hal 群 21.0 分で統計学的に有意に短かった（p=0.001）。評価を打ち切った被験者を除いた，回復室 Phase 1 退室基準を満たすまでの時間（中央値）は，remi/hal 群 22.0 分，remi/sev 群 23.5 分，fent/hal 群 32.0 分，及び fent/sev 群 20.0 分であった。

回復室 Phase 1 退室までの実際の時間（中央値）は，remi/hal 群 67.0 分，remi/sev 群 65.0 分，fent/hal 群 53.0 分，及び fent/sev 群 50.0 分であった。回復室 Phase 1 退室までの実際の時間では，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.104，Cox 比例ハザードモデル）。評価を打ち切った被験者を除いた，回復室 Phase 1 退室までの実際の時間（中央値）は，remi/hal 群 68.0 分，remi/sev 群 68.0 分，fent/hal 群 74.0 分，及び fent/sev 群 60.0 分であった。

(vii) 回復室 Phase 2 退室までの時間

回復室 Phase 2 退室基準を満たすまでの時間及び回復室 Phase 2 退室までの実際の時間において，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ p=0.443 及び p=0.458，Cox 比例ハザードモデル）。

回復室 Phase 2 退室基準を満たすまでの時間（中央値）は，remi/hal 群 0.78 時間，remi/sev 群 0.74 時間，fent/hal 群 0.70 時間，及び fent/sev 群 0.69 時間であり，投与群間で同程度であった。また，評価を打ち切った被験者を除いた，回復室 Phase 2 退室基準を満たすまでの時間（中央値）は，remi/hal 群 0.91 時間，remi/sev 群 0.93 時間，fent/hal 群 0.93 時間，及び fent/sev 群 0.74 時間であった。

回復室 Phase 2 退室までの実際の時間（中央値）は，remi/hal 群 4.28 時間，remi/sev 群 4.35 時間，fent/hal 群 3.38 時間，及び fent/sev 群 4.16 時間であった。また，評価を打ち切った被験者を除いた，回復室 Phase 2 退室までの実際の時間（中央値）は，remi/hal 群 4.48 時間，remi/sev 群 4.47 時間，fent/hal 群 4.75 時間，及び fent/sev 群 4.53 時間であった。

③ 血行動態

血行動態の顕著な変動を表 2.7.3.2-14 に示す。

血行動態の顕著な変動がみられた被験者の割合において，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.289，ロジスティック回帰モデル）。しかしながら，収縮期血圧がベースライン値と比較して 20%以上上昇した被験者の割合は，remi/hal 群 22 例（43%）及び remi/sev 群 17 例（33%）と比較して fent/hal 群 29 例（55%），及び fent/sev 群 33 例（66%）で高かった。また，fent/sev 群において心拍数がベースライン値と比較して 20%以上増加した被験者の割合は 9 例（18%）であり，remi/hal 群 17 例（33%），remi/sev 群 18 例（35%）及び fent/hal 群 17 例（32%）と比較して低かった。いずれの投与群においても，顕著な変動を認めた被験者の割合が最も低かったのは「収縮期血圧がベースライン値と比較して 20%以上低下」のカテゴリーであった。

表 2.7.3.2-14 血行動態の顕著な変動（U3105 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Number of Subjects	51	52	103	53	50	103
Number (%) of subjects with any outlier value p-value [1]= 0.289	40 (78%)	37 (71%)	77 (75%)	45 (85%)	41 (82%)	86 (83%)
Number (%) of subjects with the following outlier values at any time between start of first bolus to end of anesthesia						
SBP>=20% increase above baseline [2]	22 (43%)	17 (33%)	39 (38%)	29 (55%)	33 (66%)	62 (60%)
HR>=20% increase above baseline [2]	17 (33%)	18 (35%)	35 (34%)	17 (32%)	9 (18%)	26 (25%)
SBP>=20% decrease below baseline [2]	5 (10%)	7 (13%)	12 (12%)	10 (19%)	5 (10%)	15 (15%)
HR<80 or HR<60 [3]	21 (41%)	15 (29%)	36 (35%)	21 (40%)	15 (30%)	36 (35%)

[1] Logistic regression, controlling for site effects.
[2] Baseline measurements were collected during one of two specified intervals: after midazolam and before induction, or after induction and before intubation.
[3] HR<80 for subjects <8 years old. HR<60 for subjects >=8 years old.
参照元：U3105 試験 治験総括報告書 Table 43 (5.3.5.1.2)

④ 呼吸安定性

回復期における呼吸数は，投与群間で同程度であった。

回復期における SpO_2 値は，投与群間で同程度であった。数例の被験者では SpO_2 値が 90%未満となったが，1 分後又は次回の測定時期（5 分後）に 90%以上となった。fent 群の 2 例では麻酔薬の投与終了後に呼吸抑制がみられ，remi 群の 3 例及び fent 群の 6 例では低酸素症がみられた。大部分の被験者では， SpO_2 値は回復期を通じて適切な範囲で維持された。

⑤ 治験薬の投与量

治験薬の投与量を表 2.7.3.2-15 に示す。

オピオイド鎮痛薬総投与量（単回静脈内投与及び持続投与を含む）の平均値は，remi/hal 群 7.63 μg/kg，remi/sev 群 8.27 μg/kg，fent/hal 群 2.87 μg/kg，及び fent/sev 群 3.28 μg/kg であった。

オピオイド鎮痛薬の単回投与の総投与量平均値は，remi/hal 群 0.56 μg/kg，remi/sev 群 0.69 μg/kg，fent/hal 群 2.87 μg/kg，及び fent/sev 群 3.28 μg/kg であり，remi 群間及び fent 群間で同程度であった。なお，本治験ではフェンタニルの投与法は単回静脈内投与のみであったため，fent 群ではオピオイド鎮痛薬の単回投与の総投与量とオピオイド鎮痛薬総投与量は同一であった。

remi 群に割り付けられた被験者では本剤を持続投与されたが，fent 群に割り付けられた被験者ではプラセボが持続投与された。治験実施計画書の 1 回目の改訂以降に組み入れられた remi 群の被験者では，手術終了の約 10 分前に持続投与速度を 0.05 μg/kg/分に減速することとした。2 回以上の投与速度の減速が行われた場合は，最終時点で集計した。また，本治験を中止した 1 例は本集計に含めなかった。

レミフェンタニルの持続投与量の平均値は，remi/hal 群 7.07 μg/kg 及び remi/sev 群 7.58 μg/kg であり，remi 群間で同程度であった。規定された治験薬投与速度の減速前のレミフェンタニルの投与速度の平均値は，remi/hal 群 0.32 μg/kg/分及び remi/sev 群 0.29 μg/kg/分であり，remi 群では 0.31 μg/kg/分であった。

手術終了直前のレミフェンタニルの投与速度の平均値は，remi/hal 群 0.08 μg/kg/分及び remi/sev 群 0.09 μg/kg/分であり，remi 群では 0.08 μg/kg/分であった。

治験薬の投与速度の減速から投与終了までの時間の平均値は，remi/hal 群 8.20 分，remi/sev 群 8.57 分，fent/hal 群 8.33 分，及び fent/sev 群 8.08 分であり，投与群間で同程度であった。

表 2.7.3.2-15 治験薬の投与量（U3105 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Number of Subjects	51	52	103	53	50	103
Total opioid dose (μg/kg)						
n	51	51	102	53	50	103
Mean (sd)	7.63 (8.90)	8.27 (5.58)	7.95 (6.25)	2.87 (1.26)	3.28 (1.44)	3.07 (1.36)
Min - Max	1.55 - 37.92	1.71 - 22.92	1.55 - 37.92	1.95 - 6.23	1.97 - 6.08	1.95 - 6.23
Total opioid bolus dose (μg/kg)						
n	51	51	102	53	50	103
Mean (sd)	0.56 (1.06)	0.69 (1.06)	0.63 (1.06)	2.87 (1.26)	3.28 (1.44)	3.07 (1.36)
Min - Max	0.00 - 4.03	0.00 - 4.18	0.00 - 4.18	1.95 - 6.23	1.97 - 6.08	1.95 - 6.23
Total remifentanil continuous infusion dose (μg/kg)						
n	51	51	102	0	0	0
Mean (sd)	7.07 (6.21)	7.58 (4.96)	7.32 (5.60)			
Min - Max	1.55 - 33.89	1.71 - 20.00	1.55 - 33.89			
Remifentanil infusion rate prior to scheduled decrease (μg/kg/min) [1]						
n	49	46	95	0	0	0
Mean (sd)	0.32 (0.21)	0.29 (0.11)	0.31 (0.17)			
Min - Max	0.25 - 1.27	0.24 - 0.85	0.24 - 1.27			
Remifentanil infusion rate immediately prior to the end of surgery (μg/kg/min)						
n	51	51	102	0	0	0
Mean (sd)	0.08 (0.17)	0.09 (0.13)	0.08 (0.15)			
Min - Max	0.05 - 1.23	0.05 - 0.57	0.05 - 1.23			
Time between infusion decrease and infusion stop (min.) [2]						
n	49	46	95	48	40	88
Mean (sd)	8.20 (4.41)	8.57 (3.59)	8.38 (4.01)	8.33 (4.24)	8.08 (4.08)	8.22 (4.15)
Min - Max	2.00 - 22.00	3.00 - 18.00	2.00 - 22.00	2.00 - 21.00	1.00 - 20.00	1.00 - 21.00

[1] The remifentanil continuous infusion was decreased to 0.05 μg/kg/min 10 minutes before the end of surgery (as approximated by the investigator).
[2] If >1 decrease occurred, the latest is summarized.
Note: Subject 14115 was withdrawn from the study and is not included in the table.
参照元：U3105 試験 治験総括報告書 Table 47 (5.3.5.1.2)

(2) U3107 試験

1) 人口統計学的特性及びその他の特性

271 例が安全性解析対象集団に含まれ，その全例が有効性解析対象集団である ITT 集団に含まれた。被験者背景情報として，安全性解析対象集団における人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.3.2-16 に示す。

女児の割合はブピバカイン群 34%と比較して本剤群 44%で高かったが，その他の特性は両群間で同様であった。

表 2.7.3.2-16 人口統計学的特性及びその他の基準値特性

（U3107 試験：安全性解析対象集団）

Category		Remifentanil (n=185)	Bupivacaine (n=86)
Gender (n [%])	Female	82 (44%)	29 (34%)
	Male	103 (56%)	57 (66%)
ASA Status (n [%])	I	133 (72%)	65 (76%)
	II	52 (28%)	21 (24%)
Age (Years)	Mean ± SD	5.3 ± 3.3	5.4 ± 3.4
	Range	(1 - 12)	(1 - 12)
Weight (kg)	Mean ± SD	21.3 ± 9.5	21.1 ± 9.4
	Range	(9 - 51)	(9 - 55)
Ethnic Origin (n [%])			
Caucasian/White		161 (87%)	72 (84%)
Black		7 (4%)	3 (3%)
Oriental		1 (<1%)	1 (1%)
Asian (not Oriental)		2 (1%)	4 (5%)
Hispanic		0	0
Other		14 (8%)	6 (7%)
Medical History (n [%])			
Urology		125 (68%)	51 (59%)
Musculoskeletal		37 (20%)	23 (27%)
Non-site specific		36 (19%)	16 (19%)
Respiratory		26 (14%)	12 (14%)
Ear, Nose and Throat		22 (12%)	4 (5%)
Neurological		18 (10%)	6 (7%)
Gastrointestinal		17 (9%)	11 (13%)
Duration of Anaesthesia (minutes)			
	Median	155.0	157.5
	Range	(53 - 503)	(70 - 588)
Protocol Required Intra-operative Medications [1] (n [%])			
Induction/intubation Period	Thiopental	184 (>99%)	86 (100%)
	Isoflurane	185 (100%)	86 (100%)
	Nitrous oxide	168 (91%)	81 (94%)
	Atracurium	184 (>99%)	86 (100%)
Maintenance Period	Isoflurane	185 (100%)	86 (100%)
	Nitrous oxide	186 (100%)	86 (100%)
Frequently Used Post-Operative Medications [2] (n [%])			
Neostigmine		30 (16%)	13 (15%)
Morphine		30 (16%)	11 (13%)
Acetaminophen		23 (12%)	6 (7%)
Glycopyrrolate		22 (12%)	6 (7%)

† Data extracted from Tables 6, 8, 10, 13 and 14.
[1] Intra-operative = from induction of anaesthesia until discontinuation of the last anaesthetic agent
[2] Post-operative = from discontinuation of the last anaesthetic agent until discharge from the recovery room
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 6.4.1 項 (5.3.5.1.3)

2) 有効性

a) 主要評価項目

皮膚切開の刺激による反応を表 2.7.3.2-17 に示す。また，年齢グループ別（1～6 歳及び 7～12 歳）に解析した皮膚切開の刺激による反応をそれぞれ付録-4 及び付録-5 に示す。

皮膚切開により浅麻酔時の反応が発現した被験者の割合は，本剤群 15%（27/185 例），ブピバカイン群 22%（19/86 例）であり，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.116，ロジスティック回帰モデル）。オッズ比（本剤群/ブピバカイン群）は 0.59 であり，その 95%CI は 0.31～1.14 であった。

本剤群及びブピバカイン群ともに，最も多く報告された浅麻酔時の反応は高血圧（それぞれ10%及び16%）及び頻脈（それぞれ6%及び14%）であった。身体反応及び自律神経性反応の発現率は，いずれの投与群でも2%以下であった。

皮膚切開時のイソフルランの投与濃度（平均値）は，本剤群0.9%，ブピバカイン群0.8%と投与群間で同程度であった。皮膚切開時のレミフェンタニルの投与速度の平均値（範囲）は0.246 μg/kg/分（0.121～0.364 μg/kg/分）であり，皮膚切開時までの単回静脈内投与の累積投与量の平均値（範囲）は1.032 μg/kg（1.000～2.000 μg/kg）であった。

なお，年齢，性別，人種（白人とその他），実施国，手術の種類，体重，及びASA分類は，皮膚切開による反応が発現した被験者の割合に統計学的に有意な影響を与えなかった。

表 2.7.3.2-17 皮膚切開の刺激による反応（U3107試験：ITT集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Number of Subjects	185	86
Number (%) of subjects with one or more inadequate anaesthesia responses * to skin incision	27 (15%)	19 (22%)
Odds ratio of remifentanil to bupivacaine #	0.59	
95% confidence interval	0.31, 1.14	
p-value	0.116	
Number (%) of subjects with one or more of the following inadequate anaesthesia responses to skin incision @		
Hypertension	19 (10%)	14 (16%)
Tachycardia	12 (6%)	12 (14%)
Somatic	3 (2%)	0
Autonomic	2 (1%)	0
Isoflurane concentrarion (%) at skin incision		
n	185	85
mean (sd)	0.9 (0.34)	0.8 (0.31)
min, max	0.7, 2.0	0.7, 2.0
Remifentanil infusion rate (μg/kg/min) at skin incision		
n	185	
mean (sd)	0.246 (0.025)	
min, max	0.121, 0.364	
Cumulative remifentanil bolus dose (μg/kg) from start of first bolus to skin incision		
n	185	
mean (sd)	1.032 (0.178)	
min, max	1.000, 2.000	

* Inadequate anaesthesia response is hypertension, tachycardia, somatic, or autonomic response based on the following definitions:
Hypertension: systolic blood pressure >= 20% above baseline** for >= 1 minute
Tachycardia: heart rate >= 20% above baseline** for >= 1 minute
Somatic: gross movement, swallowing, grimacing, eye opening
Autonomic: sweating, lachrymation
Logistic regression, controlling for age.
@ Each subject may have more than one response. Each type of response is counted separately.
** Intraoperative baseline vital signs measured before administration of remifentanil/bupivacaine.
参照元：U3107試験 治験総括報告書 Table 16 (5.3.5.1.3)

皮膚切開後の収縮期血圧を付録-6に，年齢グループ別（1～6歳及び7～12歳）に解析した皮膚切開後の収縮期血圧をそれぞれ付録-7及び付録-8に示す。また，皮膚切開後の心拍数を付録-9に，年齢グループ別（1～6歳及び7～12歳）に解析した皮膚切開後の心拍数をそれぞれ付録-10及び付録-11に示す。

皮膚切開前の収縮期血圧の平均値は，本剤群90 mmHg，ブピバカイン群94 mmHgであり，ブピバカイン群と比較して本剤群で統計学的に有意に低かった（p<0.001，ANCOVA）。ブピバカイン群との群間差の推定値（95%CI）は-4.48（-6.77～-2.19）であった。皮膚切開後の収縮期血圧

の最大値（平均値）はいずれの投与群でも 101 mmHg であり，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.793，ANCOVA）。一方，収縮期血圧の平均変化量（皮膚切開前値から皮膚切開の 5 分以内の最大値）は，本剤群 11 mmHg，ブピバカイン群 7 mmHg であり，投与群間で統計学的な有意差が認められた（p=0.009，ANCOVA）。ブピバカイン群との群間差の推定値（95%CI）は 3.88（0.99～6.76）であったが，これは統計学的な有意差が認められた皮膚切開前値を反映しているものと考えられた。

皮膚切開前の心拍数の平均値は，本剤群 91 回/分，ブピバカイン群 99 回/分であり，ブピバカイン群と比較して本剤群で統計学的に有意に低かった（p<0.001，ANCOVA）。ブピバカイン群との群間差の推定値（95%CI）は-7.32（-10.35～-4.29）であった。皮膚切開後の心拍数の最大値（平均値）は，本剤群 99 回/分，ブピバカイン群 108 回/分であり，ブピバカイン群と比較して本剤群で統計学的に有意に低かった（p<0.001，ANCOVA）。ブピバカイン群との群間差の推定値（95%CI）は-7.90（-12.21～-3.59）であった。一方，心拍数の平均変化量（皮膚切開前値から皮膚切開の 5 分以内の最大値）はいずれの投与群でも 9 回/分であり，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.588，ANCOVA）。

b) 副次評価項目

① 皮膚切開までの時間

皮膚切開までの時間を表 2.7.3.2-18 に示す。

挿管から皮膚切開までの時間の平均値（範囲）は，本剤群 43 分（11～199 分）及びブピバカイン群 46 分（16～97 分）であった。

治験薬の投与開始から皮膚切開までの時間の平均値は，ブピバカイン群 23 分と比較して本剤群 16 分で統計学的に有意に短かった（p<0.001，ANOVA）。本剤群とブピバカイン群の群間差は-6.43 分であり，その 95%CI は-9.36～-3.51 分であった。

表 2.7.3.2-18 皮膚切開までの時間（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Number of Subjects	185	86
Time between intubation and skin incision (min)		
n	185	85
mean (sd)	43 (20)	46 (18)
median	38	43
min, max	11, 199	16, 97
Time between start of study drug and skin incision (min)		
n	185	85
mean (sd)	16 (11)	23 (13)
median	13	22
min, max	3, 66	3, 61
Adjusted LS Means	16	23
Diffeernce from bupivacaine	-6.43	
95% confidence interval	-9.36, -3.51	
p-value *	<0.001	

* Analysis of variance, controlling for age
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 22 (5.3.5.1.3)

② 浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対処するために使用した薬剤

浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対する薬剤の使用状況を表 2.7.3.2-19 に示す。浅麻酔時の反応に対する処置薬として投与又は調節された薬剤の使用回数を付録-12 に，浅麻酔時の反応に対する処置薬として投与された薬剤を付録-13 に示す。また，深麻酔時の反応に対する処置薬として投与又は調節された薬剤の使用回数を付録-14 に，深麻酔時の反応に対する処置薬として投与された薬剤を付録-15 に示す。

浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対して処置薬が投与された被験者の割合は，本剤群 42%（78/185 例）及びブピバカイン群 41%（35/86 例）であり，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.807，ロジスティック回帰モデル）。

同様に，浅麻酔時の反応に対して処置薬が投与された被験者の割合は，本剤群 25%（46/185 例）及びブピバカイン群 33%（28/86 例）であり，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.188，ロジスティック回帰モデル）。処置薬が投与された浅麻酔時の反応は，主に高血圧又は頻脈であった。浅麻酔時の反応に対する処置薬が 1 回投与された被験者の割合は，本剤群 8%（14/185 例），ブピバカイン群 18%（15/86 例）であり，この差は，ブピバカイン群で頻脈に対して 1 回処置薬を投与した被験者の割合［13%（11/86 例）］が，本剤群［2%（4/185 例）］と比較して高かったためと考えられた。また，浅麻酔時の反応に対する処置薬は，主に本剤又はブピバカインの追加投与であった。

一方，深麻酔時の反応に対して処置薬が投与された被験者の割合は，ブピバカイン群（12%，10/86 例）と比較して本剤群（31%，57/185 例）で統計学的に有意に高かった（p=0.001，ロジスティック回帰モデル）。深麻酔による低血圧に対して処置薬を 4 回以上投与した被験者の割合は，本剤群 10%（18/185 例），ブピバカイン群 4%（3/86 例）であった。徐脈に対して処置薬を 1 回投与した被験者の割合は，本剤群 9%（16/185 例），ブピバカイン群 1%（1/86 例）であった。これらの投与群間の差は，深麻酔時の反応に対する処置薬の投与回数全体の差を反映しているものと考えられた。また，低血圧に対する処置は，主に輸液の増量又は本剤の減速であった。徐脈に対する処置薬は，主に抗コリン薬であった。

表 2.7.3.2-19 浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対する薬剤の使用状況
（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Number of Subjects	185	86
Number (%) of subjects who received any medication to treat responses *	78 (42%)	35 (41%)
Odds ratio of remifentanil to bupivacaine #	1.07	
95% confidence interval	0.63, 1.80	
p-value	0.807	
Number (%) of subjects who received any medication to treat inadequate anaesthesia responses	46 (25%)	28 (33%)
Odds ratio of remifentanil to bupivacaine #	0.69	
95% confidence interval	0.39, 1.20	
p-value	0.188	
Number (%) of subjects who received any medication to treat		
hypertension	29 (16%)	13 (15%)
tachycardia	25 (14%)	19 (22%)
somatic response	7 (4%)	5 (6%)
autonomic response	3 (2%)	1 (1%)
Number (%) of subjects who received any medication to treat excessive anesthesia responses	57 (31%)	10 (12%)
Odds ratio of remifentanil to bupivacaine #	3.40	
95% confidence interval	1.64, 7.07	
p-value	0.001	
Number (%) of subjects who received any medication to treat		
hypotension	44 (24%)	9 (11%)
bradycardia	21 (11%)	1 (1%)

* Responses are inadequate or excessive anesthesia according to investigator assessment. Inadequate anaesthesia responses are hypertension, tachycardia, somatic, or autonomic. Excessive anesthesia responses are hypotension or bradycardia.
# Logistic regression, controlling for age.

Note: Percentages were calculated using the number of subjects with non-missing data:
Remifentanil n=185, Bupivacaine n=85
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 24 (5.3.5.1.3)

③ 治験薬投与調節

治験薬投与調節状況を表 2.7.3.2-20 に示す。

本剤群で規定外の治験薬投与調節が行われた被験者の割合は 31%と，ブピバカイン群 66%と比較して統計学的に有意に低かった（p<0.001，ロジスティック回帰モデル）。同様に，本剤群で規定外の治験薬投与速度の加速又は単回静脈内投与が行われた被験者の割合は 26%と，ブピバカイン群 66%と比較して統計学的に有意に低かった（p<0.001，ロジスティック回帰モデル）。この結果は，反応に対する処置が必要ではないタイミングで，実臨床で通常行われているブピバカインの予防投与が追加投与として行われたためと考えられた。

表 2.7.3.2-20 治験薬投与調節状況（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Number of Subjects	185	86
Number (%) of subjects requiring unscheduled study drug adjustments	58 (31%)	56 (66%)
Odds ratio of remifentanil to bupivacaine *	0.24	
95% confidence interval	0.14, 0.41	
p-value	<0.001	
Number (%) of subjects requiring unscheduled rate increase or bolus doses	49 (26%)	56 (66%)
Odds ratio of remifentanil to bupivacaine *	0.19	
95% confidence interval	0.11, 0.33	
p-value	<0.001	
Number (%) of subjects with the following number of unscheduled rate increases		
0	155 (84%)	
1	15 (8%)	
2	8 (4%)	
3	4 (2%)	
>= 4	3 (2%)	
median (min, max)	0 (0, 6)	
Number (%) of subjects with the following number of unscheduled bolus doses		
0	142 (77%)	29 (34%)
1	19 (10%)	20 (24%)
2	8 (4%)	18 (21%)
3	4 (2%)	9 (11%)
>= 4	12 (6%)	9 (11%)
median (min, max)	0 (0, 8)	1 (0, 6)
Number (%) of subjects requiring unscheduled rate decreases	31 (17%)	
Number (%) of subjects with the following number of unscheduled rate decreases		
0	154 (83%)	
1	19 (10%)	
2	11 (6%)	
3	1 (<1%)	
median (min, max)	0 (0, 3)	

* Logistic regression, controlling for age.
# The unscheduled infusion rate changes and bolus doses summarised above are not necessarily associated with an inadequate or excessive anaesthesia response and top-up administration of bupivacaine was routine practice during surgery.

Note: Percentages were calculated using the number of subjects with non-missing data:
Remifentanil n=185, Bupivacaine n=85
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 34 (5.3.5.1.3)

④ 麻酔からの回復

麻酔からの回復状況を表 2.7.3.2-21 に示す。なお，麻酔からの回復状況として，抜管までの時間，気道咳反射回復までの時間，意図的動作の回復までの時間，Steward Postanesthetic Recovery Score が 2 回連続で 6 となるまでの時間，回復室退室基準を満たすまでの時間，及び回復室退室までの実際の時間を評価した。

抜管までの時間（中央値）は本剤群 13 分，ブピバカイン群 8 分，気道咳反射回復までの時間（中央値）は本剤群 11 分，ブピバカイン群 5 分，意図的動作の回復までの時間（中央値）は，本剤群 15 分，ブピバカイン群 8 分であり，いずれもブピバカイン群で，本剤群と比較して統計学的に有意に短かった（抜管までの時間：p<0.001，気道咳反射回復までの時間：p<0.001，意図的動作の回復までの時間：p=0.025，Cox 比例ハザードモデル）。

表 2.7.3.2-21 麻酔からの回復状況（U3107 試験：ITT 集団）

Time from discontinuation of last anaesthetic to:	Median Time (minutes)		p-value *
	Remifentanil	Bupivacaine	
Extubation	13	8	<0.001
Return of airway cough reflex	11	5	<0.001
Spontaneous purposeful movement	15	8	0.025
2 consecutive Steward score=6	39	32	0.108
Eligibility for recovery room discharge	64	52	0.320
Actual recovery room discharge	92	84	0.271

† Data extracted from Tables 36, 38, 40, 42 and 44
* From Cox proportional hazards model, controlling for age.
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 7.2 項 (5.3.5.1.3)

⑤ Objective Pain-Discomfort Scale

回復室入室から 10 及び 15 分後の Objective Pain-Discomfort Scale スコア（中央値）は，いずれも本剤群 2，ブピバカイン群 1 であり，ブピバカイン群と比較して本剤群で統計学的に有意に高かった（10 分後：p=0.021，15 分後：p=0.040，拡張 Mantel-Haenszel 検定）。

⑥ 血行動態

血行動態の顕著な変動を表 2.7.3.2-22 に示す。

血行動態の顕著な変動（下記基準のいずれかに該当）がみられた被験者の割合は，本剤群 72%（134/185 例）及びブピバカイン群 66%（55/86 例）であり，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.151，ロジスティック回帰モデル）。

表 2.7.3.2-22 血行動態の顕著な変動（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Number of Subjects	185	86
Number (%) of subjects with any outlier value	134 (72%)	55 (66%)
Odds ratio of remifentanil to bupivacaine *	1.50	
95% confidence interval	0.86, 2.59	
p-value	0.151	
Number (%) of subjects with the following outlier values at any time between start of study medication and end of anesthesia		
SBP >= 20% increase above baseline #	48 (26%)	24 (29%)
HR >= 20% increase above baseline #	33 (18%)	21 (25%)
SBP >= 20% decrease below baseline #	79 (43%)	20 (24%)
HR < 80 or HR < 60 @	73 (39%)	10 (12%)

* Logistic regression, controlling for age
# Intraoperative baseline vital signs measured before administration of remifentanil/bupivacaine
@ HR<80 for subjects <8 years old; HR<60 for subjects >= 8 years old

Note: Percentages were calculated using the number of subjects with non-missing data:
Remifentanil n=185, Bupivacaine n=83
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 55 (5.3.5.1.3)

⑦ 呼吸安定性

麻酔維持期では，SpO_2 は 90%超，$P_{ET}CO_2$ は 35～42 mmHg に維持することとした。

皮膚縫合終了から抜管までの期間中における呼吸数の平均値は，ブピバカイン群と比較して本剤群で一貫して低かった。SpO_2 の平均値は投与群間で同程度であった。

⑧ レミフェンタニル，ブピバカイン，及びイソフルランの投与

レミフェンタニルの投与量を付録-16 に，ブピバカインの投与量を付録-17 に，イソフルランの投与量を付録-18 に示す。

レミフェンタニルの総投与量の平均値は 37.10 μg/kg（単回投与の総投与量の平均値：1.61 μg/kg，持続投与量の平均値：35.49 μg/kg）であり，手術終了直前の持続投与速度の平均値は 0.25 μg/kg/分であった。

術中のブピバカインの総投与量の平均値は 2.36 mg/kg であり，ブピバカイン群の 84%で，完全な局部麻酔効果が得られた。

イソフルランの総投与量の平均値は，本剤群 1.74 minimum alveolar concentration（MAC）-hour 及びブピバカイン群 1.75 MAC-hour，手術終了直前のイソフルラン濃度の平均値は本剤群 0.83%及びブピバカイン群 0.84%であり，いずれも投与群間で同程度であった。

(3) U2019 試験

1) 人口統計学的特性及びその他の特性

パイロット被験者 6 例を加えた 129 例が安全性解析対象集団に含まれ，そのうち有効性解析対象集団である ITT 集団は 123 例（本剤群 62 例，Alfentanil 群 19 例，イソフルラン群 22 例，及びプロポフォール群 20 例）であった。被験者背景情報として，安全性解析対象集団における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.2-23 に示す。

いずれの群においても被験者の多く（73～85%）が白人であり，性別，年齢，及び体重の平均値も各投与群で同様であった。

麻酔時間（最初の麻酔薬の投与開始から最後の麻酔薬の投与終了まで）の中央値は，本剤群 43.0 分，Alfentanil 群 43.0 分，及びプロポフォール群 36.0 分と比較してイソフルラン群 50.5 分でやや長かった。

ASA 分類が I であった被験者の割合は，各投与群で 77～95%と高かった。

表 2.7.3.2-23 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

（U2019 試験：安全性解析対象集団）

Category		Remifentanil (n=68)	Alfentanil (n=19)	Isoflurane (n=22)	Propofol (n=20)
Gender (n [%])	Female	31 (46%)	11 (58%)	11 (50%)	10 (50%)
	Male	37 (54%)	8 (42%)	11 (50%)	10 (50%)
ASA Status (n [%])	I	59 (87%)	16 (84%)	17 (77%)	19 (95%)
	II	9 (13%)	3 (16%)	5 (23%)	1 (5%)
Age (Years)	Mean ± SD	5.8 ± 2.8	6.1 ± 2.5	5.5 ± 2.8	5.5 ± 2.6
	Range	(2 - 12)	(2 - 11)	(2 - 12)	(2 - 11)
Weight (kg)	Mean ± SD	22.7 ± 9.4	21.7 ± 6.5	23.8 ± 12.7	22.3 ± 9.2
	Range	(10 - 54)	(11 - 30)	(12 - 62)	(12 - 51)
Ethnic Origin (n [%])	Caucasian/White	58 (85%)	15 (79%)	16 (73%)	17 (85%)
	Negroid/Black	6 (9%)	4 (21%)	2 (9%)	2 (10%)
	Oriental	1 (1%)	0	1 (5%)	1 (5%)
	Asian (not Oriental)	0	0	1 (5%)	0
	Hispanic	2 (3%)	0	1 (5%)	0
	Other	1 (1%)	0	1 (5%)	0
Medical History (n [%])					
Ear, Nose, Throat		18 (26%)	5 (26%)	8 (36%)	7 (35%)
Eye		68 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	20 (100%)
Respiratory		20 (29%)	6 (32%)	4 (18%)	8 (40%)
Reproductive		31 (46%)	11 (58%)	10 (45%)	10 (50%)
Other (i.e. allergies)		19 (28%)	6 (32%)	9 (41%)	5 (25%)
Duration of Anesthesia (minutes)					
	Median	43.0	43.0	50.5	36.0
	Range	(23 - 145)	(24 - 148)	(22 - 114)	(0 - 61)
Protocol Required Intra-Op Medications [1] (n [%])					
Nitrous Oxide		68 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	20 (100%)
Isoflurane		2 (3%)	0	0	0
Midazolam		67 (99%)	18 (95%)	22 (100%)	20 (100%)
Propofol		22 (32%)	0	0	0
Halothane		46 (68%)	19 (100%)	22 (100%)	0
Vecuronium		68 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	20 (100%)
Atropine		68 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	20 (100%)
Ondansetron		68 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	20 (100%)
Acetaminophen		68 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	20 (100%)
Edrophonium		52 (76%)	19 (100%)	9 (41%)	20 (100%)
Neostigmine		16 (24%)	0	13 (59%)	0
Frequently Used Post-Operative Medications [2] (n [%])					
Morphine		13 (19%)	1 (5%)	4 (18%)	6 (30%)
Acetaminophen		5 (7%)	7 (37%)	5 (23%)	0
Ketorolac		5 (7%)	0	3 (14%)	0
Fentanyl		4 (6%)	0	1 (5%)	0
Metoclopramide		3 (4%)	3 (16%)	0	0
Lactated Ringers		3 (4%)	3 (16%)	1 (5%)	0

[1] Intra-op = from entry in pre-operative holding area until end of surgery
[2] Post-operative = from end of surgery until discharge from recovery
参照元：U2019 試験 治験総括報告書 7.3 項 (5.3.5.1.4)

2) 有効性

a) 主要評価項目

ITT 集団における抜管までの時間を表 2.7.3.2-24 に示す。

抜管までの時間の中央値は，本剤群，Alfentanil 群，及びイソフルラン群でいずれも 10.0 分で，プロポフォール群では 11.5 分であった。

評価を打ち切った被験者（ナロキソン使用例，抜管前の下顎挙上施行例）を除いた，抜管までの時間の中央値は，本剤群 8.0 分，Alfentanil 群 5.0 分，イソフルラン群 8.5 分，及びプロポフォ

ール群 10.0 分であった。解析から除外した又は評価を打ち切った被験者のうち，1 例は有害事象により治験薬の投与を中止したため抜管までの時間が欠測であり，Alfentanil 群の 4 例の被験者では抜管前にナロキソンが投与され，全被験者で下顎挙上を必要とした。

表 2.7.3.2-24 抜管までの時間（U2019 試験：ITT 集団）

	Remifentanil	Alfentanil	Isoflurane	Propofol
Number of patients	62	19	22	20
Time to Extubation (minutes) [1]				
N	61	19	22	20
Median	10.0	10.0	10.0	11.5
Min, Max	2, 23	1, 28	3, 18	4, 25
Risk Ratio Analysis:				
Remifentanil vs. comparator success risk ratio:		0.8	0.9	1.61
95% Confidence Interval:		(0.4, 1.58)	(0.44, 1.84)	(0.56, 4.66)
p-value [2]		0.517	0.766	0.380
Time to Extubation (minutes) [1] excluding censored patients [3]				
N	35	13	12	8
Median	8.0	5.0	8.5	10.0
Min, Max	2, 20	1, 13	3, 11	4, 12

[1] Time is measured from the later of study drug stop or stop of N_2O.
[2] P-value is based on Cox proportional hazards model controlling for investigator site.
[3] Patients that receive naloxone or had jaw lift before extubation are censored.
Patients excluded due to withdrawal: 1412
参照元：U2019 試験 治験総括報告書 Table 15 (5.3.5.1.4)

b) 副次評価項目

① 外科的刺激に対する反応

ITT 集団における外科的刺激に対する反応を表 2.7.3.2-25 に示す。なお，外科的刺激に対する反応として，血行動態反応，自律神経性反応，及び身体反応を記録した。

外科的刺激に対する反応がみられた被験者の割合は，本剤群 11%（7/62 例），Alfentanil 群 21%（4/19 例），イソフルラン群 14%（3/22 例），及びプロポフォール群 20%（4/20 例）であり，これらの反応はすべて高血圧であった。

オッズ比による解析では，本剤群と比較して Alfentanil 群では 1.47 倍，プロポフォール群では 5.25 倍，外科的刺激に対して反応しやすいことが示された。しかしながら，本剤群とその他の投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3.2-25 外科的刺激に対する反応（U2019 試験：ITT 集団）

	Remifentanil	Alfentanil	Isoflurane	Propofol
Number of patients	62	19	22	20
Number of patients with any response [1]	7/62 (11%)	4/19 (21%)	3/22 (14%)	4/20 (20%)
Success odds ratio analysis [2]:				
Remifentanil vs. comparator:				
Estimate:		1.47	1.08	5.25
95% Confidence Interval:		(0.32, 6.8)	(0.22, 5.14)	(0.53, 51.6)
p-value [3]		0.624	0.927	0.155
Number of patients with hemodynamic response	7/62 (11%)	4/19 (21%)	3/22 (14%)	4/20 (20%)
Number of patients with somatic response	0/62	0/19	0/22	0/20
Number of patients with autonomic response	0/62	0/19	0/22	0/20

[1] Response was defined as having at least one of the following during manipulation:
Hemodynamic: response code = 'HT'
Somatic: response code = 'SO'
Autonomic: response code = 'AU'
[2] Success odds ratio of Remifentanil vs comparator is the ratio of (success rate/fail rate) of Remifentanil over (success rate/fail rate) of comparator for any response controlling for investigator.
[3] P-value is based on Wald chi-square statistic from logistic regression controlling for investigator site.
参照元：U2019 試験 治験総括報告書 Table 18 (5.3.5.1.4)

② 術中刺激に対する反応

(i) 浅麻酔時の術中反応

治験薬投与中に浅麻酔時の術中反応がみられた被験者の分布において，本剤群とその他の投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった。浅麻酔時の術中反応がみられなかった被験者の割合は，本剤群 77%（48/62 例），Alfentanil 群 63%（12/19 例），イソフルラン群 73%（16/22 例），及びプロポフォール群 70%（14/20 例）であった。浅麻酔時の術中反応の発現回数の範囲は，本剤群及びイソフルラン群では 0～3 回，Alfentanil 群及びプロポフォール群では 0～2 回であった。最も多く報告された浅麻酔時の術中反応は，いずれの投与群においても高血圧であった。

(ii) 術中高血圧

術中高血圧がみられた被験者の分布において，本剤群とその他の投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった。術中高血圧がみられた被験者の割合は，本剤群 19%（12/62 例），Alfentanil 群 37%（7/19 例），イソフルラン群 27%（6/22 例），及びプロポフォール群 20%（4/20 例）であった。術中高血圧の発現回数の範囲は，本剤群及びイソフルラン群では 0～3 回，Alfentanil 群及びプロポフォール群では 0～2 回であった。

高血圧に対する主な処置は治験薬の投与調節であった。本剤群の 2 例（3%）及びプロポフォール群の 1 例（5%）では，イソフルラン又はフェンタニルの投与を必要とした。

(iii) 身体反応

本剤群の 3 例（5%）及びプロポフォール群の 2 例（10%）の被験者で，麻酔維持期間中に身体反応がみられた。本剤群の 3 例のうち，1 例では同時に高血圧もみられた。本剤群では，身体反応に対する処置として 2 例に治験薬の投与調節（単回静脈内投与）及びベクロニウムの追加投与が行われ，1 例ではベクロニウムの追加投与のみが行われた。プロポフォール群の 2 例では，身体反応に対する処置として治験薬の投与調節（単回静脈内投与）が行われた。Alfentanil 群及びイソフルラン群では，身体反応は報告されなかった。

(iv) 自律神経性反応

いずれの投与群においても，自律神経性反応は報告されなかった。

(v) 深麻酔（術中低血圧）

本剤群の 2 例（3%）で低血圧がみられたが，乳酸リンゲル液（10 mL/kg）による治療のみで管理可能であった。

③ レスキュー薬の使用

本剤群の 2 例（3%）で，高血圧に対するレスキュー薬としてイソフルランが投与された。その他の投与群では，レスキュー薬の使用は報告されなかった。

④ 治験薬投与調節

(i) 治験薬投与の要約

規定外の治験薬投与調節（単回静脈内投与，投与速度の加速又は減速）を必要とした 被験者の割合において，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（本剤群 19%，Alfentanil 群 21%，イソフルラン群 14%，及びプロポフォール群 25%）。治験薬投与速度の減速を必要とした被験者は Alfentanil 群の 1 例（5%）のみであった。

オッズ比による解析では，本剤群と比較してプロポフォール群では 7 倍，治験薬投与調節（単回静脈内投与，投与速度の加速）を必要とすることが示された。しかしながら，本剤群とその他の投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

(ii) 治験薬投与速度の加速

規定外の治験薬投与速度の加速を必要とした被験者の割合は，投与群間で同程度であった（本剤群 10%，Alfentanil 群 5%，イソフルラン群 14%，及びプロポフォール群 10%）。規定外の治験薬投与速度の加速が行われた反応で最も多かったのは高血圧であった。また，イソフルラン群の 1 例で頻脈による規定外の治験薬投与速度の加速が 2 回行われた。いずれの投与群においても，身体反応又は自律神経性反応に対する治験薬投与速度の加速は行われなかった。

(iii) 治験薬の単回静脈内投与

単回静脈内投与を必要とした反応で最も多かったのは高血圧であった。高血圧に対して単回静脈内投与の処置をした被験者の割合は，投与群間で同程度であった（本剤群 18%，Alfentanil 群 21%，及びプロポフォール群 15%）。また，本剤群の 2 例で身体反応に対する単回静脈内投与が各 1 回行われ，プロポフォール群の 2 例で身体反応に対する単回静脈内投与が行われた。いずれの投与群においても，自律神経性反応に対する単回静脈内投与は行われなかった。

なお，イソフルラン群については単回投与を規定しなかったため評価していない。

(iv) 治験薬投与速度の減速

低血圧による治験薬投与速度の減速は報告されなかった。手術終了時の減量のため，Alfentanil群の1例で治験薬投与速度の減速が2回行われた。

(v) 治験薬持続投与速度

本剤群，Alfentanil群及びプロポフォール群での投与速度の平均値，イソフルラン群での濃度の平均値は，外科的刺激の開始時及び治験薬の投与終了直前に規定された投与速度と一貫するものであった。

麻酔維持期間中の投与速度の加重平均値は，本剤群 0.98 μg/kg/分，Alfentanil群 2.15 μg/kg/分，イソフルラン群 0.87%，及びプロポフォール群 0.16 mg/kg/分（160 μg/kg/分）であった。

治験薬投与中止直前の投与速度の平均値は，本剤群 0.61 μg/kg/分，Alfentanil群 1.03 μg/kg/分，及びプロポフォール群 0.06 mg/kg/分（60 μg/kg/分）であり，イソフルラン群の濃度の平均値は0.30%であった。これらは，治験実施計画書で規定した投与速度の50%減速（本剤群，Alfentanil群，及びプロポフォール群）又は濃度の 0.25%減量（イソフルラン群）を反映したものであった。

⑤ 麻酔からの回復

(i) 呼びかけに対する開眼までの時間

呼びかけに対する開眼までの時間（中央値）は，本剤群 10.0分，Alfentanil群 8.0分，イソフルラン群 14.5分，及びプロポフォール群 20.0分であった。本剤群とその他の投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

(ii) 気道咳反射回復までの時間

気道咳反射回復までの時間（中央値）は，本剤群 10.0分，Alfentanil群 6.0分，イソフルラン群4.0分，及びプロポフォール群 10.0分であった。このうち，イソフルラン群の気道咳反射回復までの時間（中央値）は，本剤群と比較して統計学的に有意に短かった（p=0.012，Cox比例ハザードモデル）。

(iii) 意図的動作の回復までの時間

意図的動作の回復までの時間（中央値）は，本剤群 10.0分，Alfentanil群 6.0分，イソフルラン群 9.0分，及びプロポフォール群 11.5分であった。本剤群とその他の投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

⑥ ナロキソンの使用

麻酔覚醒の遅れにより，Alfentanil群の4例（21%）の被験者にナロキソンが投与された。治験薬（Alfentanil）又は亜酸化窒素の投与終了からナロキソン投与までの経過時間は，10～22分の範囲であった。その他の投与群では，ナロキソンの投与は報告されなかった。

⑦ Post Anesthesia Assessment Recovery（PAR）スコア

回復室入室時の PAR スコア（中央値）は，本剤群 8.0，イソフルラン群 7.0，及びプロポフォール群 7.0 と同程度であった。Alfentanil 群では 6.0 と本剤群と比較して統計学的に有意に低かった（p=0.028，Wilcoxon 順位和検定）。

PAR スコアが 2 回連続で 8 以上になった場合の 1 回目までの時間（中央値）は，本剤群でその他の投与群と比較して短かった。このうち，本剤群とプロポフォール群との間では，統計学的な有意差が認められた（p=0.011，Cox 比例ハザードモデル）。

⑧ Objective Pain-Discomfort Scale

回復期における Objective Pain-Discomfort Scale スコアの推移を図 2.7.3.2-2 に示す。

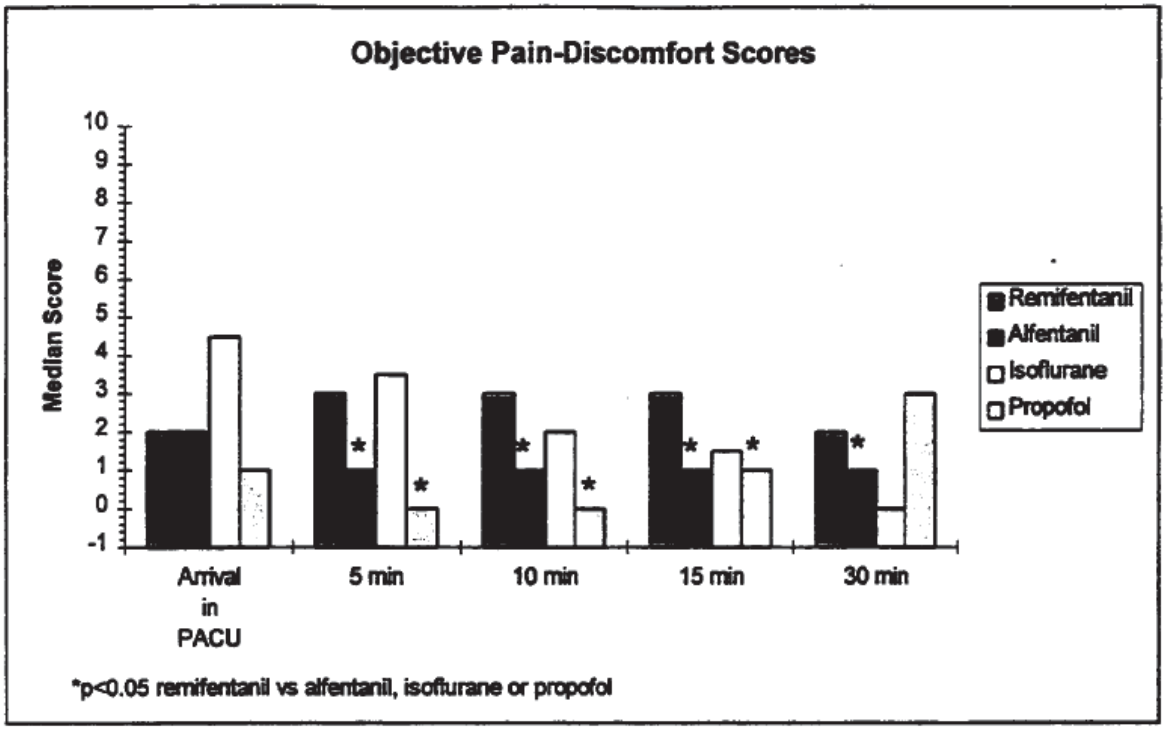


図 2.7.3.2-2 Objective Pain-Discomfort Scale スコアの推移
（U2019 試験：ITT 解析対象集団）

参照元：U2019 試験 治験総括報告書 8.4.6 項 (5.3.5.1.4)

回復室入室時の Objective Pain-Discomfort Scale スコアにおいて，本剤群とその他の投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった。プロポフォール群では回復室入室から 30 分後の合計スコアで増加がみられたが，その他の投与群の合計スコアは同程度又は減少していた。

⑨ 回復室退室までの時間

(i) 回復室 Phase 1 からの退室

治験薬又は亜酸化窒素の投与終了から，回復室 Phase 1 退室基準を満たすまでの時間及び回復室 Phase 1 退室までの実際の時間において，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

回復室 Phase 1 退室基準を満たすまでの時間（中央値）は，本剤群 30.0 分，Alfentanil 群 40.0 分，イソフルラン群 29.5 分，及びプロポフォール群 25.5 分であった。また，回復室 Phase 1 退室までの実際の時間（中央値）は，本剤群 58.5 分，Alfentanil 群 63.0 分，イソフルラン群 62.5 分，及びプロポフォール群 59.5 分であった。

(ii) 回復室 Phase 2 からの退室

治験薬又は亜酸化窒素の投与終了から，回復室 Phase 2 退室基準を満たすまでの時間及び回復室 Phase 2 退室までの実際の時間において，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。回復室 Phase 2 退室基準を満たすまでの時間（中央値）は，本剤群 139.0 分，Alfentanil 群 140.0 分，イソフルラン群 141.0 分，及びプロポフォール群 123.0 分であった。また，回復室 Phase 2 退室までの実際の時間（中央値）は，本剤群 174.0 分，Alfentanil 群 167.0 分，イソフルラン群 164.5 分，及びプロポフォール群 153.5 分であった。

⑩ 悪心・嘔吐

(i) 悪心

回復期（回復室入室時，入室から 15 分後，回復室 Phase 2 入室時，退院直前）において悪心が報告された被験者の割合の推移を図 2.7.3.2-3 に示す。なお，術後の悪心及び嘔吐の予防薬として，すべての被験者でオンダンセトロンが投与された。

治験期間全体で悪心が報告された被験者の割合は，本剤群 29%（18/62 例），Alfentanil 群 37%（7/19 例），イソフルラン群 23%（5/22 例），及びプロポフォール群 30%（6/20 例）であり，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

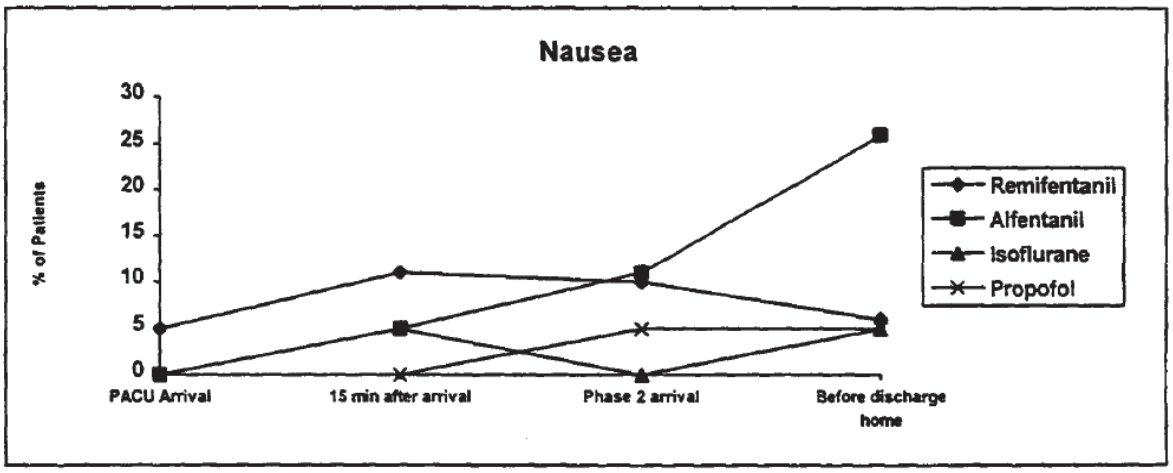


図 2.7.3.2-3 悪心が報告された被験者の割合の推移（U2019 試験：ITT 解析対象集団）

参照元：U2019 試験 治験総括報告書 8.4.9 項 (5.3.5.1.4)

(ii) 嘔吐

回復期（回復室入室時，入室から 15 分後，回復室 Phase 2 入室時，退院直前）において嘔吐が報告された被験者の割合の推移を図 2.7.3.2-4 に示す。

治験期間全体で嘔吐が報告された被験者の割合は，本剤群 31%（19/62 例），Alfentanil 群 26%（5/19 例），イソフルラン群 27%（6/22 例），及びプロポフォール群 15%（3/20 例）であり，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

回復室入室時から退院時までに嘔吐が報告された被験者の割合は，本剤群 24%（15/62 例），Alfentanil 群 26%（5/19 例），イソフルラン群 9%（2/22 例）であり，プロポフォール群では報告されなかった。

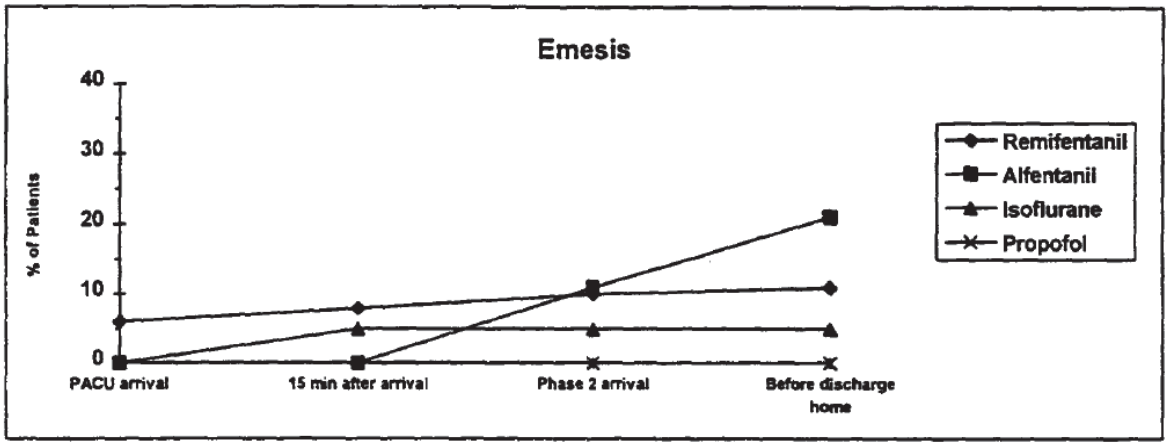


図 2.7.3.2-4 嘔吐が報告された被験者の割合の推移（U2019 試験：ITT 解析対象集団）

参照元：U2019 試験 治験総括報告書 8.4.10 項 (5.3.5.1.4)

⑪ 血行動態

(i) 収縮期血圧

術中及び術後（回復期）に評価された収縮期血圧を表 2.7.3.2-26 に示す。

ベースライン時の収縮期血圧の平均値は，投与群間で同程度であった。

術中における収縮期血圧の平均値は，本剤群と Alfentanil 群で差はみられなかった。しかしながら，イソフルラン群及びプロポフォール群では，本剤群と比較して収縮期血圧の加重平均値に統計学的な有意差がみられた時点が散見された。

術後（回復期）における収縮期血圧の加重平均値は，投与群間で同程度であった。

表 2.7.3.2-26 収縮期血圧（U2019 試験：ITT 集団）

Treatment	Intent-to-Treat Patients (N=123) Values are N, Mean ± SD (Min, Max)							
	Baseline [1]	Start maint anes to surgical prep [2]	Surgical prep [1]	Post surgical prep to stressful manip [2]	Stressful manip [1]	Post-stressful manip to stop maint anes [2]	Stop of maint anes [1]	Post stop maint anes to PACU DC [2]
Remifentanil (n=62)	60 99.1 ± 11.6 (72 - 130)	48 102.8 ±13.6 (83 - 136)	45 103.6 ± 12.3 (84 - 139)	59 97.6 ± 10.3 (75 - 126)	28 103.2 ± 12.2 (74 - 128)	62 107.6 ± 13.5 (87 - 163)	39 106.6 ± 13.4 (82 - 141)	62 105.0 ± 10.2 (88 - 138)
Alfentanil (n=19)	18 95.6 ± 10.2 (80 - 120)	15 95.7 ± 9.7 (82 - 119)	16 98.0 ±9.1 (85 - 119)	19 98.9 ± 11.4 (81 - 116)	11 101.2 ± 13.9 (81 - 120)	19 112.5 ± 11.7 (92 - 130)	12 109.8 ±9.0 (91 - 122)	19 106.7 ± 9.5 (94 - 122)
Isoflurane (n=22)	21 97.6 ± 9.5 (84 - 124)	18 104.1 ± 17.7 (86 - 158)	18 101.8 ± 18 (75 - 143)	21 105.5* ± 15.3 (82 - 134)	18 103.8 ± 15.4 (85 - 140)	22 112.1 ± 12.4 (94 - 141)	18 113.8 ± 16.6 (92 - 166)	22 102.7 ± 10.8 (84 - 127)
Propofol (n=20)	19 101.2 ± 8.7 (88 - 116)	N/A	1 139 ± N/A (139 - 139)	18 114.1* ± 13.7 (93 - 143)	3 108.0 ± 26.6 (83 - 136)	20 114.2* ± 11.3 (99 - 143)	4 113.3 ± 11.9 (102 - 130)	20 98.9 ± 6.6 (87 - 112)

[1] mean
[2] weighted mean
* p≤ 0.05 compared with remifentanil; ANOVA testing for treatment difference controlling for baseline and investigator site
参照元：U2019 試験 治験総括報告書 8.5.1 項 (5.3.5.1.4)

(ii) 拡張期血圧

術中及び術後（回復期）に評価された拡張期血圧を表 2.7.3.2-27 に示す。

ベースライン時の拡張期血圧の平均値は，投与群間で同程度であった。

術中における拡張期血圧の平均値は，本剤群と Alfentanil 群で差はみられなかった。しかしながら，イソフルラン群及びプロポフォール群では，本剤群と比較して拡張期血圧の平均値又は加重平均値に統計学的な有意差がみられた時点が散見された。

術後（回復期）における拡張期血圧の加重平均値は，投与群間で同程度であった。

表 2.7.3.2-27 拡張期血圧（U2019 試験：ITT 集団）

Treatment	Intent-to-Treat Patients (N=123) Values are N, Mean ± SD (Min, Max)							
	Baseline [1]	Start maint anes to surgical prep [2]	Surgical prep [1]	Post-surg prep to stressful manip [2]	Stressful manip [1]	Post-stressful manip to stop maint anes [2]	Stop of maint anes [1]	Post stop maint anes to PACU DC [2]
Remifentanil (n=62)	50 61.9 ± 7.7 (50 - 80)	48 53.2 ± 13.6 (32 - 91)	45 53.1 ± 14.3 (30 - 92)	59 51.9 ± 12.1 (28 - 78)	28 59.4 ± 15.2 (39 - 98)	62 61.1 ± 11.7 (38 - 98)	39 57.9 ± 16.4 (20 - 100)	62 60.7 ± 7.1 (45 - 82)
Alfentanil (n=19)	15 58.1 ± 8.3 (40 - 70)	15 39.4 ± 7.6 (22 - 51)	16 41.1 ± 7.2 (28 - 54)	19 44.9 ± 9.8 (25 - 61)	11 45.3 ± 13.9 (25 - 70)	19 59.5 ± 10 (42 - 73)	12 58.0 ± 14.1 (34 - 83)	19 60.8 ± 9.3 (47 - 84)
Isoflurane (n=22)	18 60.1 ± 7.9 (46 - 76)	18 55.0 ± 16.7 (32 - 101)	18 52.8 ± 16.7 (33 - 89)	21 54.5 ± 17.8 (31 - 84)	18 49.5* ± 17.2 (28 - 88)	22 57.3* ± 12.8 (37 - 90)	18 59.3 ± 8.2 (45 - 74)	22 55.5 ± 11.6 (36 - 84)
Propofol (n=20)	20 62.9 ± 8.2 (50 - 78)	N/A	1 96.0 ± N/A (96 - 96)	18 69.7* ± 9.9 (54 - 89)	3 69.0 ± 19.3 (48 - 86)	20 71.6* ± 9.1 (54 - 99)	4 70.5 ± 8.3 (61 - 81)	20 60.9 ± 6.4 (42 - 73)

[1] mean
[2] weighted mean
* p≤ 0.05 compared with remifentanil; ANOVA testing for treatment difference controlling for baseline and investigator site
参照元：U2019 試験 治験総括報告書 8.5.2 項 (5.3.5.1.4)

(iii) 心拍数

術中及び術後（回復期）に評価された心拍数を表 2.7.3.2-28 に示す。

ベースライン時の心拍数の平均値は，投与群間で同程度であった。本剤群の術中における心拍数の平均値は，イソフルラン群及びプロポフォール群と比較して低く，Alfentanil 群と比較して高かった。

表 2.7.3.2-28 心拍数（U2019 試験：ITT 集団）

Treatment	Intent-to-Treat Patients (N=123) Values are N, Mean ± SD (Min, Max)							
	Baseline [1]	Start maint anes to surgical prep [2]	Surgical prep [1]	Post-surgical prep to stressful manip [2]	Stressful manip [1]	Post-stressful manip to stop maint anes [2]	Stop of maint anes [1]	Post stop maint anes to PACU DC [2]
Remifentanil (n=62)	57 95.6 ± 16.7 (60 - 136)	49 126 ± 19.8 (80 - 166)	45 125.4 ± 21.6 (77 - 167)	59 115.5 ± 18.9 (75 - 162)	28 119.9 ± 17.8 (79 - 158)	62 115.3 ± 18.1 (73 - 165)	39 105.6 ± 23.1 (64 - 154)	62 110.4 ± 15.9 (79 - 148)
Alfentanil (n=19)	18 102.4 ± 19.4 (76 - 142)	15 113.4 ± 24.1 (68 - 147)	16 113.8 ± 24.1 (70 - 151)	19 111.8 ± 24 (75 - 157)	11 115.5 ± 22.6 (82 - 150)	19 111.9 ± 21 (70 - 150)	12 103.7 ± 25.9 (75 - 155)	19 105.1* ± 16.7 (79 - 135)
Isoflurane (n=22)	21 96 ± 16.6 (62 - 132)	19 139.9 ± 13.7 (114 - 167)	18 137.9 ± 13.3 (107 - 163)	21 134.5* ± 14 (100 - 159)	18 132.9* ± 12.6 (105 - 154)	22 131.1* ± 13.4 (96 - 154)	18 130.4* ± 14.4 (101 - 152)	22 104.4 ± 16.2 (74 - 144)
Propofol (n=20)	18 90.1 ± 11.6 (72 - 112)	N/A	1 150.0 ± N/A (150 - 150)	19 134.8* ± 14.7 (111 - 159)	3 125.7 ± 15.4 (108 - 136)	20 124.7* ± 13 (104 - 150)	4 119.0 ± 13 (107 - 137)	20 110.8 ± 12.6 (91 - 134)

[1] mean
[2] weighted mean
* p≤ 0.05 compared with remifentanil; ANOVA testing for treatment difference controlling for baseline and investigator site
参照元：U2019 試験 治験総括報告書 8.5.3 項 (5.3.5.1.4)

⑫ 呼吸安定性

(i) SpO_2（%）

麻酔維持期及び回復期に評価された SpO_2 を表 2.7.3.2-29 に示す。なお，治験実施計画書では SpO_2 基準値を麻酔維持期では 97%，回復期では 90%超と規定した。

いずれの投与群においても，SpO_2 の平均値は周術期で 97%以上，術後で 97%以上を維持した。

表 2.7.3.2-29 SpO_2（U2019 試験：ITT 集団）

Treatment	Intent-to-Treat Patients (N=123) Values are N, Mean ± SD (Min, Max)						
	Start maint anes to surgical prep [2]	Surgical prep [1]	Post-surg prep to stressful manip [2]	Stressful manip [1]	Post-stressful manip to stop maint anes [2]	Stop of maint anes [1]	Post stop maint anes to PACU DC [2]
Remifentanil (n=62)	48 99.1 ± 1.1 (94 - 100)	46 99.1 ± 1.5 (90 - 100)	59 99.0 ± 1 (96 - 100)	28 99.1 ± 1 (96 - 100)	62 98.9 ± 1 (95.9 - 100)	37 99.4 ± 0.8 (97 - 100)	61 97.7 ± 3 (76.5 - 100)
Alfentanil (n=19)	15 99.3 ± 0.9 (98 - 100)	16 99.3 ± 0.8 (98 - 100)	19 99.1 ± 1.3 (95 - 100)	11 99.5 ± 0.7 (98 - 100)	19 99.2 ± 0.9 (96.8 - 100)	12 99.6 ± 0.7 (98 - 100)	19 98.1 ± 1.5 (94.5 - 100)
Isoflurane (n=22)	19 99.6 ± 0.7 (98 - 100)	18 99.7 ± 0.6 (98 - 100)	21 99.5 ± 0.9 (97 - 100)	18 99.7 ± 0.6 (98 - 100)	22 99.2 ± 0.9 (97 - 100)	18 99.6 ± 0.6 (98 - 100)	22 98.5 ± 1 (96.3 - 100)
Propofol (n=20)	N/A	1 98.0 ± N/A (98 - 98)	19 98.3 ± 1.2 (94.3 - 100)	2 99.0 ± 1.4 (98 - 100)	20 98.1 ± 0.8 (96.2 - 100)	4 98.8 ± 0.5 (98 - 99)	20 98.6* ± 1.1 (96.3 - 99.8)

[1] mean
[2] weighted mean
* p≤ 0.05 compared with remifentanil; ANOVA testing for treatment difference controlling for investigator site
参照元：U2019 試験 治験総括報告書 8.6.1 項 (5.3.5.1.4)

(ii) $P_{ET}CO_2$（mmHg）

麻酔維持期及び回復期に評価された $P_{ET}CO_2$ を表 2.7.3.2-30 に示す。なお，治験実施計画書では $P_{ET}CO_2$ の基準値を 35～45 mmHg と規定した。

$P_{ET}CO_2$ の加重平均値は，投与群間で同程度であった。

表 2.7.3.2-30 $P_{ET}CO_2$（U2019 試験：ITT 集団）

Treatment	Intent-to-Treat Patients (N=123) Values are N, Mean ± SD (Min, Max)					
	Start maint to surgical prep [2]	Surgical prep [1]	Post-surg prep to stressful manip [2]	Stressful manip [1]	Post-stressful manip to stop maint anes [2]	Stop of maint anes [1]
Remifentanil (n=62)	48 38.1 ± 4.9 (24 - 50)	45 37.0 ± 4.2 (25 - 48)	58 36.3 ± 4 (26 - 47)	28 35.9 ± 3.3 (30 - 45)	61 37.0 ± 2.7 (32.6 - 45.2)	25 36.6 ± 3.7 (28 - 45)
Alfentanil (n=19)	15 39.4 ± 5.5 (29 - 50.3)	16 38.8 ± 6.5 (28 - 54)	19 39.1 ± 4.2 (30 - 48.7)	11 38.7 ± 2.8 (35 - 43)	19 39.4 ± 2.8 (33.4 - 46.3)	12 40.4* ± 5.8 (29 - 52)
Isoflurane (n=22)	19 36.8 ± 5.3 (28.7 - 48.3)	18 36.2 ± 3.8 (29 - 43)	21 35.2 ± 3.0 (28 - 41)	18 35.2 ± 3.3 (28 - 40)	22 36.8 ± 2.2 (30.4 - 41.9)	8 37.4 ± 3.9 (30 - 43)
Propofol (n=20)	N/A	1 32 ± N/A (32 - 32)	19 35.8 ± 2.4 (32 - 40.3)	3 37.0 ± 2.6 (34 - 39)	20 35.2 ± 2.1 (32 - 40)	4 35.3 ± 1.5 (33 - 36)

[1] mean
[2] weighted mean
* p≤ 0.05 compared with remifentanil; ANOVA testing for treatment difference controlling for investigator site
参照元：U2019 試験 治験総括報告書 8.6.2 項 (5.3.5.1.4)

(iii) 呼吸数（回/分）

回復期（麻酔維持の終了から回復室からの退室まで）に評価された呼吸数の加重平均値は，本剤群 21.8 回/分，Alfentanil 群 20.4 回/分，イソフルラン群 20.2 回/分，及びプロポフォール群 22.2 回/分であった。このうち，本剤群と Alfentanil 群（p=0.010，ANOVA）及び本剤群とイソフルラン群（p=0.042，ANOVA）との間に統計学的な有意差が認められた。呼吸数の加重平均値は，本剤群とプロポフォール群で同程度であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

国内外の第 III 相試験の主な人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.3.3-1 に示す。

性別では U3107 試験のブピバカイン群で女児の割合が低かったが（34%），その他の試験及び群間で顕著な差は認められなかった（44～58%）。いずれの試験及び群でも ASA 分類が I であった被験者の割合が高かった（72～95%）。3001 試験では，1～6/2～6 歳の被験者が海外第 III 相 3 試験に比較して少なく（3001 試験：50.0%，海外第 III 相 3 試験：58～79%），体重の平均値が高かった（3001 試験：26.03 kg，海外第 III 相 3 試験：21.1～23.8 kg）。

表 2.7.3.3-1 国内外の第 III 相試験の主な人口統計学的特性及びその他の特性
（3001 試験：FAS，U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験：安全性解析対象集団）

Category		3001 試験 (n=80)	U3105 試験				U3107 試験		U2019 試験			
			remi /hal (n=59)	remi /sev (n=60)	fent /hal (n=53)	fent /sev (n=50)	remi (n=185)	bup (n=86)	remi (n=68)	alfen (n=19)	iso (n=22)	pro (n=20)
Gender (n [%])	Female	38 (47.5%)	28 (47%)	27 (45%)	28 (53%)	26 (52%)	82 (44%)	29 (34%)	31 (46%)	11 (58%)	11 (50%)	10 (50%)
	Male	42 (52.5%)	31 (53%)	33 (55%)	25 (47%)	24 (48%)	103 (56%)	57 (66%)	37 (54%)	8 (42%)	11 (50%)	10 (50%)
ASA Status (n [%])	I	63 (78.8%)	44 (75%)	46 (77%)	44 (83%)	38 (76%)	133 (72%)	65 (76%)	59 (87%)	16 (84%)	17 (77%)	19 (95%)
	II	17 (21.3%)	15 (25%)	14 (23%)	9 (17%)	12 (24%)	52 (28%)	21 (24%)	9 (13%)	3 (16%)	5 (23%)	1 (5%)
Age (Years)	1 - 6/2 - 6	40 (50.0%)	36 (61%)	40 (67%)	42 (79%)	35 (70%)	109 (59%)	54 (63%)	42 (62%)	11 (58%)	16 (73%)	14 (70%)
	7 - 12 /7 - 15	40 (50.0%)	23 (39%)	20 (33%)	11 (21%)	15 (30%)	76 (41%)	32 (37%)	26 (38%)	8 (42%)	6 (27%)	6 (30%)
Weight (kg)	Mean ± SD Range	26.032 ±14.1496 (8.97 - 58.50)	22.9 ± 8.7 (11 - 47)	22.3 ± 7.9 (13 - 45)	21.6 ± 6.6 (12 - 40)	23.3 ± 9.6 (13 - 59)	21.3 ± 9.5 (9 - 51)	21.1 ± 9.4 (9 - 55)	22.7 ± 9.4 (10 - 54)	21.7 ± 6.5 (11 - 30)	23.8 ± 12.7 (12 - 62)	22.3 ± 9.2 (12 - 51)

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

国内外の第 III 相試験の外科的刺激に対する反応率の比較を表 2.7.3.3-2 に示す。

本項での全身麻酔の維持における本剤の有効性の比較検討は，3001 試験で主要評価項目に設定した外科的刺激に対する反応率について行った。

本剤群の外科的刺激に対する反応率は，外科的刺激により差が認められた（開創器装着時：11%，開口器装着時：20～23%，扁桃切除時：31～38%，皮膚切開時：11.3～15%）。外科的刺激別の本剤群の反応率は，いずれも他の群と比較してほぼ同程度又は低かった。

3001 試験では人口統計学的特性及びその他の特性において，海外第 III 相 3 試験と差異が認められたが（2.7.3.3.1），皮膚切開の刺激に対する反応率は U3107 試験と同程度であった（3001 試験：11.3%，U3107 試験：15%）。

表 2.7.3.3-2 外科的刺激に対する反応率の比較

Surgical manipulation	Study/ Anaesthetic	Remifentanil	Comparator				
			Alfentanil	Isoflurane	Propofol	Fentanyl	Bupivacaine
Retractor placement [1]	U2019 Nitrous oxide	7/62 (11%)	4/19 (21%)	3/22 (14%)	4/20 (20%)		
Placement of mouth gag	U3105 Halothane	10/51 (20%)				10/53 (19%)	
Placement of mouth gag	U3105 Sevoflurane	12/52 (23%)				10/50 (20%)	
Excision of tonsils	U3105 Halothane	16/51 (31%)				22/53 (42%)	
Excision of tonsils	U3105 Sevoflurane	20/52 (38%)				26/50 (52%)	
Skin incision	U3107 Isoflurane	27/185 (15%)					19/86 (22%)
Skin incision	3001 - [2]	9/80 (11.3%)					

[1] The rectracor was placed and the incision made into the conjunctiva.
[2] Not specified.

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

3001 試験を対象に，皮膚切開の刺激による反応率について，性別，併用麻酔薬別，及び手術部位別の部分集団比較を行った。

(1) 性別

皮膚切開の刺激による反応率は，女児 13.2%（5/38 例），男児 9.5%（4/42 例）であり，性別で顕著な違いは認められなかった（付録-19）。

(2) 併用麻酔薬別

皮膚切開の刺激による反応率は，セボフルラン［8.3%（5/60 例）］に比較して，プロポフォール［16.7%（3/18 例）］及びその他（セボフルランとプロポフォールの 2 剤を併用）［50%（1/2 例）］で高かったが，対象被験者数が少なく，明らかな傾向を示すことはできなかった（付録-19）。

(3) 手術部位別

皮膚切開の刺激による反応率は，腹腔内 26.7%（4/15 例）及び背部 22.2%（2/9 例）が他の手術部位［泌尿器 15.4%（2/13 例），頭頸部 4.2%（1/24 例），胸部 0.0%（0/4 例），手足又は関節 0.0%（0/15 例）］に比較して高かったが，対象被験者数が少なく，明らかな傾向を示すことはできなかった（付録-19）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の維持期における推奨用法・用量（案）は，1～15 歳の日本人小児患者を対象として全身麻酔の維持における本剤の有効性及び安全性を評価した国内第 III 相試験（3001 試験）の用法・用量に準じて設定した。

なお，3001 試験の用法・用量は，海外で実施した小児患者を対象とした第 I 相試験（USA-219P 試験及び USAA3122 試験），成人における臨床薬理試験及び小児患者を対象とした第 III 相試験（U2019 試験，U3105 試験，及び U3107 試験）の成績に基づき設定された欧米での承認用法・用量に準じて，以下のように設定した。

「他の吸入麻酔薬又は静脈麻酔薬による麻酔維持を行いながら，レミフェンタニルとして0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与を開始し，皮膚切開開始まで少なくとも 15 分以上維持することとする。皮膚切開後は，2～5 分間隔で，25～100%の範囲で投与速度を加速又は 25～50%の範囲で減速することを可とするが，最大でも 1.3 μg/kg/分を超えないこととする。また，浅麻酔時には，レミフェンタニルとして 1.0 μg/kg を 30 秒以上かけて 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することができることとする。」

その結果，3001 試験におけるレミフェンタニルの開始投与速度の平均値は 0.248 μg/kg/分（範囲：0.10～0.26 μg/kg/分）であった。本剤の投与速度が加速又は減速された被験者のほとんどは規定範囲内の変更であったが，1 例（1～6 歳）では加速した投与速度が 100%を超え，8 例（1～6 歳：3 例，7～15 歳：5 例）では減速した投与速度が 50%を超えた。これらの超過はいずれも，治験実施施設で持続注入用シリンジポンプの流速（mL/時）として換算したときの計算上の誤差と，電子症例報告書に記録された流速から投与速度（μg/kg/分）に単位換算する際に生じた計算上の誤差によるものであった。また，最大投与速度が 1.3 μg/kg/分を超えた被験者も認められなかった。本剤の追加単回静脈内投与を受けた被験者数は 2 例（2.5%）であり，単回静脈内投与の 1 回の投与量はいずれも，1.0 μg/kg であった。

主要評価項目である皮膚切開の刺激による反応が発現した被験者の割合は 11.3%（9/80 例）であり，海外第 III 相試験（U3107 試験）における本剤群の同刺激に対する反応率（15%）と同程度であった。年齢グループ別（1～6 歳及び 7～15 歳）でも反応率に差は認められなかった。

副次評価項目である血行動態（心拍数，収縮期血圧，及び拡張期血圧）については，皮膚切開前から抜管前まで大きな変動は認められず，年齢グループ別に検討した場合でも，大きな変動は認められなかった。また，本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価は，全例で有効と判定された。

3001 試験で認められた主な有害事象は，創合併症，心拍数減少，心拍数増加，発熱，収縮期血圧上昇，嘔吐，悪心，血圧上昇，及び眼瞼浮腫であった。これらの有害事象の多くは，手術中や術後に認められる合併症や μ-オピオイド受容体アゴニストの薬理作用から予測できる事象であり，認められた有害事象の種類に海外第 III 相試験との間で大きな違いは認められなかった。有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，死亡例，重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。以上のとおり，全身麻酔の維持において，日本人小児患者に3001 試験の用法・用量で本剤を投与したときの安全性に特段の問題は認められず，忍容性は良好であった。

以上，日本人小児患者の全身麻酔の維持における鎮痛のために本剤を使用する場合，年齢グループ（1～6 歳及び 7～15 歳）を問わず，レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与を開始し，患者の全身状態を観察しながら，25～50%の範囲で減速又は 25～100%の範囲で加速（最大 1.3 μg/kg/分を超えない）し，必要に応じてレミフェンタニルとして 1.0 μg/kg を追加単回静脈内投与することが有効であると考える。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本剤の効果の持続性を検討する臨床試験は実施していない。

参考文献

該当なし

2.7.3.6 付録

付録-1 血行動態及び呼吸安定性（3001 試験：FAS）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Full analysis set	40	40	80
Vital signs			
Heart Rate (BEATS/MIN)			
SCREENING			
Before operation			
N	40	40	80
Mean (SD)	100.1 (12.93)	77.6 (14.18)	88.8 (17.60)
Median	99.0	76.0	90.0
Range	(74; 126)	(53; 120)	(53; 126)
Before intubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	117.8 (25.45)	81.7 (15.67)	99.8 (27.75)
Median	114.0	79.5	95.0
Range	(82; 172)	(55; 112)	(55; 172)
TREATMENT			
5 min after intubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	128.2 (17.76)	93.1 (23.17)	110.6 (27.05)
Median	132.5	91.0	113.0
Range	(91; 157)	(60; 144)	(60; 157)
Before skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	106.2 (20.07)	79.0 (20.89)	92.6 (24.52)
Median	107.0	73.0	93.0
Range	(66; 146)	(50; 125)	(50; 146)
1 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	106.7 (21.19)	79.2 (20.56)	92.9 (24.92)
Median	104.5	78.0	90.0
Range	(70; 150)	(49; 126)	(49; 150)
2 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	105.9 (22.09)	80.3 (20.95)	93.1 (24.96)
Median	103.0	77.0	92.0
Range	(69; 152)	(50; 128)	(50; 152)
3 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	105.7 (23.13)	79.8 (21.84)	92.7 (25.87)
Median	104.5	76.5	89.0
Range	(69; 156)	(48; 136)	(48; 156)
4 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	105.0 (21.90)	79.4 (20.74)	92.2 (24.79)
Median	102.5	75.0	91.0
Range	(69; 154)	(49; 130)	(49; 154)
5 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	105.9 (23.76)	80.1 (22.73)	93.0 (26.49)
Median	104.0	74.5	89.5
Range	(68; 163)	(51; 146)	(51; 163)
Maximum value within 5 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	110.6 (23.61)	82.9 (22.83)	96.7 (26.97)
Median	110.5	78.5	93.0
Range	(70; 163)	(52; 146)	(52; 163)
15 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	104.3 (21.74)	78.9 (19.81)	91.6 (24.30)
Median	103.0	75.0	87.5

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Range	(67; 163)	(50; 124)	(50; 163)
Extubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	115.6 (27.37)	92.1 (21.93)	103.9 (27.33)
Median	119.0	94.5	100.5
Range	(63; 177)	(45; 135)	(45; 177)
RECOVERY			
1 min after extubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	135.6 (29.52)	104.5 (21.16)	120.0 (29.94)
Median	138.0	102.5	118.5
Range	(75; 192)	(57; 153)	(57; 192)
3 min after extubation			
N	38	40	78
Mean (SD)	134.3 (27.76)	100.8 (19.91)	117.1 (29.26)
Median	139.5	102.0	114.5
Range	(76; 192)	(49; 137)	(49; 192)
5 min after extubation			
N	37	40	77
Mean (SD)	134.7 (31.26)	100.5 (18.91)	117.0 (30.70)
Median	137.0	99.0	115.0
Range	(75; 194)	(52; 139)	(52; 194)
FOLLOW-UP			
120 min after recovery room discharge			
N	40	40	80
Mean (SD)	111.8 (18.95)	81.8 (14.66)	96.8 (22.60)
Median	111.0	82.0	94.5
Range	(75; 154)	(53; 120)	(53; 154)
Day 2			
N	39	40	79
Mean (SD)	109.2 (21.05)	81.8 (15.87)	95.3 (23.07)
Median	110.0	80.5	93.0
Range	(70; 158)	(55; 129)	(55; 158)
Day 3			
N	24	28	52
Mean (SD)	107.4 (24.42)	84.5 (15.21)	95.1 (22.90)
Median	108.0	85.5	90.0
Range	(64; 164)	(56; 112)	(56; 164)
Systolic Blood Pressure (mmHg)			
SCREENING			
Before operation			
N	40	40	80
Mean (SD)	98.7 (9.76)	104.5 (10.90)	101.6 (10.69)
Median	96.0	105.0	98.0
Range	(84; 124)	(86; 136)	(84; 136)
Before intubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	99.4 (16.03)	113.1 (15.06)	106.2 (16.94)
Median	99.5	115.0	104.0
Range	(74; 141)	(83; 158)	(74; 158)
TREATMENT			
5 min after intubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	97.3 (13.25)	99.0 (13.38)	98.1 (13.26)
Median	96.0	98.5	97.0
Range	(75; 136)	(71; 132)	(71; 136)
Before skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	88.4 (10.42)	97.6 (14.74)	93.0 (13.50)
Median	86.0	95.5	89.5
Range	(72; 113)	(77; 137)	(72; 137)
1 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	91.2 (10.95)	101.7 (18.43)	96.4 (15.97)
Median	89.5	97.0	93.5

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Range	(72; 117)	(76; 138)	(72; 138)
3 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	92.6 (11.93)	102.0 (17.24)	97.3 (15.46)
Median	91.0	96.5	94.0
Range	(73; 122)	(76; 141)	(73; 141)
5 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	92.5 (14.95)	102.4 (19.28)	97.4 (17.86)
Median	89.0	97.0	92.0
Range	(71; 145)	(76; 142)	(71; 145)
Maximum value within 5 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	96.5 (14.69)	105.0 (19.05)	100.7 (17.43)
Median	94.5	98.5	96.5
Range	(73; 145)	(78; 142)	(73; 145)
15 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	93.1 (15.78)	104.2 (20.45)	98.6 (18.99)
Median	91.5	100.5	94.0
Range	(74; 162)	(76; 149)	(74; 162)
Extubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	100.3 (12.71)	120.0 (21.21)	110.2 (20.00)
Median	98.5	115.5	107.5
Range	(78; 124)	(85; 174)	(78; 174)
RECOVERY			
1 min after extubation			
N	36	40	76
Mean (SD)	111.8 (18.63)	127.6 (17.47)	120.1 (19.58)
Median	110.5	125.5	120.5
Range	(76; 140)	(95; 175)	(76; 175)
3 min after extubation			
N	36	38	74
Mean (SD)	114.8 (16.99)	127.9 (17.69)	121.5 (18.44)
Median	114.0	127.0	120.5
Range	(74; 155)	(101; 176)	(74; 176)
5 min after extubation			
N	36	39	75
Mean (SD)	109.8 (16.37)	128.0 (20.19)	119.3 (20.50)
Median	113.0	123.0	116.0
Range	(72; 158)	(102; 184)	(72; 184)
FOLLOW-UP			
120 min after recovery room discharge			
N	39	40	79
Mean (SD)	99.4 (10.75)	109.6 (13.97)	104.5 (13.42)
Median	97.0	110.0	104.0
Range	(80; 128)	(84; 171)	(80; 171)
Day 2			
N	38	40	78
Mean (SD)	96.6 (11.84)	105.6 (10.41)	101.2 (11.96)
Median	97.0	105.0	100.5
Range	(71; 120)	(86; 134)	(71; 134)
Day 3			
N	24	28	52
Mean (SD)	100.4 (9.25)	110.5 (9.46)	105.8 (10.57)
Median	99.0	108.0	104.0
Range	(84; 120)	(96; 136)	(84; 136)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
SCREENING			
Before operation			
N	40	40	80
Mean (SD)	57.4 (10.60)	60.6 (9.12)	59.0 (9.96)
Median	57.0	60.0	58.0
Range	(30; 84)	(46; 89)	(30; 89)

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Before intubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	54.1 (12.39)	63.6 (10.62)	58.9 (12.43)
Median	53.0	64.5	59.0
Range	(29; 93)	(27; 84)	(27; 93)
TREATMENT			
5 min after intubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	49.3 (10.31)	48.6 (9.71)	49.0 (9.95)
Median	47.5	49.0	48.0
Range	(32; 78)	(29; 72)	(29; 78)
Before skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	43.6 (10.78)	47.4 (9.59)	45.5 (10.31)
Median	41.5	47.5	45.5
Range	(27; 75)	(27; 64)	(27; 75)
1 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	47.2 (12.68)	51.3 (11.82)	49.3 (12.35)
Median	45.5	51.5	49.5
Range	(28; 78)	(29; 84)	(28; 84)
3 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	47.5 (12.86)	52.1 (12.01)	49.8 (12.58)
Median	48.0	52.5	48.5
Range	(25; 79)	(30; 79)	(25; 79)
5 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	49.6 (16.23)	52.6 (12.58)	51.1 (14.50)
Median	46.5	53.0	49.5
Range	(28; 105)	(30; 79)	(28; 105)
Maximum value within 5 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	52.6 (16.45)	55.3 (11.76)	53.9 (14.27)
Median	51.5	54.5	53.0
Range	(28; 105)	(33; 84)	(28; 105)
15 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	49.7 (14.74)	53.0 (14.85)	51.3 (14.80)
Median	47.5	51.5	50.0
Range	(25; 111)	(27; 85)	(25; 111)
Extubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	56.3 (11.74)	63.9 (13.38)	60.1 (13.08)
Median	55.0	64.5	58.0
Range	(32; 79)	(38; 94)	(32; 94)
RECOVERY			
1 min after extubation			
N	36	40	76
Mean (SD)	68.1 (19.61)	71.0 (11.34)	69.6 (15.76)
Median	65.5	71.0	69.5
Range	(39; 113)	(52; 96)	(39; 113)
3 min after extubation			
N	36	38	74
Mean (SD)	63.9 (15.06)	66.0 (14.27)	65.0 (14.60)
Median	63.0	64.5	64.0
Range	(36; 90)	(27; 98)	(27; 98)
5 min after extubation			
N	36	39	75
Mean (SD)	62.3 (13.97)	66.2 (12.56)	64.3 (13.31)
Median	62.0	63.0	63.0
Range	(24; 90)	(45; 91)	(24; 91)
FOLLOW-UP			
120 min after recovery room discharge			
N	39	40	79

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Mean (SD)	53.0 (9.66)	60.2 (10.44)	56.6 (10.62)
Median	51.0	59.0	54.0
Range	(35; 82)	(38; 85)	(35; 85)
Day 2			
N	38	40	78
Mean (SD)	54.4 (12.01)	57.9 (9.58)	56.2 (10.90)
Median	55.5	58.0	56.5
Range	(30; 83)	(42; 75)	(30; 83)
Day 3			
N	24	28	52
Mean (SD)	55.0 (11.09)	65.3 (9.17)	60.6 (11.26)
Median	55.0	64.0	60.5
Range	(40; 83)	(46; 84)	(40; 84)
Respiratory parameters			
Respiratory Rate (BREATHS/MIN)			
SCREENING			
Before intubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	25.5 (6.53)	19.8 (3.82)	22.6 (6.03)
Median	25.0	20.0	22.0
Range	(12; 40)	(13; 28)	(12; 40)
TREATMENT			
Extubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	18.3 (7.02)	14.5 (4.57)	16.4 (6.18)
Median	17.5	14.0	15.0
Range	(7; 42)	(8; 28)	(7; 42)
RECOVERY			
1 min after extubation			
N	38	39	77
Mean (SD)	20.8 (8.15)	17.5 (5.55)	19.2 (7.11)
Median	19.0	18.0	18.0
Range	(5; 42)	(5; 30)	(5; 42)
3 min after extubation			
N	37	39	76
Mean (SD)	22.9 (10.05)	18.0 (7.34)	20.4 (9.04)
Median	20.0	17.0	18.0
Range	(12; 60)	(8; 50)	(8; 60)
5 min after extubation			
N	36	39	75
Mean (SD)	23.1 (9.63)	18.6 (7.39)	20.8 (8.78)
Median	20.0	17.0	19.0
Range	(12; 60)	(8; 50)	(8; 60)
FOLLOW-UP			
120 min after recovery room discharge			
N	37	30	67
Mean (SD)	26.0 (5.51)	20.2 (3.82)	23.4 (5.61)
Median	24.0	20.0	23.0
Range	(16; 36)	(14; 28)	(14; 36)
Day 2			
N	32	19	51
Mean (SD)	26.9 (5.77)	21.4 (5.96)	24.9 (6.39)
Median	27.0	20.0	24.0
Range	(18; 36)	(14; 40)	(14; 40)
Day 3			
N	19	8	27
Mean (SD)	25.1 (3.78)	19.9 (2.95)	23.6 (4.26)
Median	24.0	20.0	24.0
Range	(18; 32)	(16; 24)	(16; 32)
Oxygen Saturation (%)			
SCREENING			
Before intubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	98.7 (1.79)	99.4 (0.90)	99.1 (1.46)
Median	99.0	100.0	100.0

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Range	(90; 100)	(97; 100)	(90; 100)
TREATMENT			
Extubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	99.7 (0.74)	99.6 (0.85)	99.6 (0.79)
Median	100.0	100.0	100.0
Range	(97; 100)	(97; 100)	(97; 100)
RECOVERY			
1 min after extubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	98.7 (1.92)	99.4 (1.15)	99.1 (1.61)
Median	99.0	100.0	100.0
Range	(92; 100)	(95; 100)	(92; 100)
3 min after extubation			
N	38	39	77
Mean (SD)	97.6 (4.23)	99.1 (1.52)	98.4 (3.22)
Median	99.0	100.0	100.0
Range	(78; 100)	(93; 100)	(78; 100)
5 min after extubation			
N	37	40	77
Mean (SD)	98.4 (2.27)	99.2 (1.30)	98.8 (1.86)
Median	99.0	100.0	100.0
Range	(88; 100)	(95; 100)	(88; 100)
FOLLOW-UP			
120 min after recovery room discharge			
N	40	40	80
Mean (SD)	98.1 (1.18)	98.5 (1.38)	98.3 (1.29)
Median	98.0	98.5	98.0
Range	(95; 100)	(95; 100)	(95; 100)
Day 2			
N	39	40	79
Mean (SD)	98.0 (1.50)	98.5 (1.22)	98.3 (1.37)
Median	98.0	99.0	98.0
Range	(93; 100)	(95; 100)	(93; 100)
Day 3			
N	24	28	52
Mean (SD)	98.1 (1.54)	98.7 (1.15)	98.4 (1.36)
Median	98.0	99.0	99.0
Range	(94; 100)	(96; 100)	(94; 100)
PETCO2 (mmHg)			
TREATMENT			
5 min after intubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	39.8 (6.73)	39.1 (5.49)	39.5 (6.11)
Median	39.0	39.0	39.0
Range	(25; 55)	(29; 56)	(25; 56)
Before skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	34.3 (4.36)	34.8 (3.61)	34.6 (3.98)
Median	34.0	35.0	35.0
Range	(23; 41)	(26; 42)	(23; 42)
1 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	34.4 (4.29)	35.1 (3.52)	34.7 (3.91)
Median	35.0	35.0	35.0
Range	(24; 41)	(27; 42)	(24; 42)
3 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	34.3 (4.40)	35.1 (3.72)	34.7 (4.07)
Median	35.0	35.0	35.0
Range	(24; 41)	(28; 44)	(24; 44)
5 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	34.4 (4.24)	35.4 (4.02)	34.9 (4.14)
Median	35.0	35.0	35.0

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Range	(24; 43)	(27; 44)	(24; 44)
Maximum value within 5 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	35.0 (4.46)	35.7 (3.99)	35.3 (4.22)
Median	36.0	35.0	35.5
Range	(24; 43)	(28; 44)	(24; 44)
15 min after skin incision			
N	40	40	80
Mean (SD)	34.6 (4.19)	35.8 (4.46)	35.2 (4.34)
Median	35.0	35.0	35.0
Range	(25; 44)	(26; 44)	(25; 44)
Extubation			
N	40	40	80
Mean (SD)	45.5 (8.75)	43.4 (10.14)	44.4 (9.47)
Median	43.5	43.5	43.5
Range	(31; 61)	(27; 67)	(27; 67)

参照元：3001 試験 治験総括報告書 Attachment TEFHR01 (5.3.5.2.2)

付録-2 浅麻酔及び深麻酔に対処するために使用した薬剤（3001 試験：FAS）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Full analysis set	40	40	80
Subjects with any drugs for insufficient anesthesia or excessive anesthesia	20 (50.0%)	27 (67.5%)	47 (58.8%)
SEVOFLURANE	19 (47.5%)	18 (45.0%)	37 (46.3%)
PROPOFOL	1 (2.5%)	10 (25.0%)	11 (13.8%)
EPHEDRINE HYDROCHLORIDE	0	7 (17.5%)	7 (8.8%)
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)

参照元： 3001 試験 治験総括報告書 Table 18 (5.3.5.2.2)

付録-3 挿管から皮膚切開までの時間，レミフェンタニル投与開始から皮膚切開までの時間，及び全身麻酔終了から抜管までの時間（3001 試験：FAS）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Full analysis set	40	40	80
Time from intubation to skin incision (min)			
N	40	40	80
Mean (SD)	29.4 (15.89)	36.1 (20.39)	32.7 (18.47)
Median	23.0	27.5	25.0
Range	(10; 66)	(16; 102)	(10; 102)
Time from start of test drug treatment to skin incision (min)			
N	40	40	80
Mean (SD)	34.7 (16.69)	43.0 (22.03)	38.8 (19.86)
Median	28.5	34.5	33.0
Range	(18; 73)	(16; 111)	(16; 111)
Time from completion of anesthesia to extubation (min)			
N	40	40	80
Mean (SD)	17.8 (9.10)	17.3 (5.91)	17.6 (7.63)
Median	16.0	16.0	16.0
Range	(8; 53)	(8; 32)	(8; 53)

参照元： 3001 試験 治験総括報告書 Table 22 (5.3.5.2.2)

付録-4 皮膚切開の刺激による反応（年齢グループ別：1～6 歳）（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Number of Subjects	109	54
Number (%) of subjects with one or more inadequate anaesthesia responses * to skin incision	20 (18%)	11 (21%)
Number (%) of subjects with one or more of the following inadequate anaesthesia responses to skin incision @		
Hypertension	14 (13%)	9 (17%)
Tachycardia	9 (8%)	7 (13%)
Somatic	3 (3%)	0
Autonomic	2 (2%)	0
Isoflurane concentration (%) at skin incision		
n	109	53
mean (sd)	0.8 (0.29)	0.8 (0.26)
min, max	0.7, 2.0	0.7, 2.0
Remifentanil infusion rate (μg/kg/min) at skin incision		
n	109	
mean (sd)	0.248 (0.022)	
min, max	0.121, 0.364	
Cumulative remifentanil bolus dose (μg/kg) from start of first bolus to skin incision		
n	109	
mean (sd)	1.037 (0.189)	
min, max	1.000, 2.000	

* Inadequate anaesthesia response is hypertension, tachycardia, somatic, or autonomic response based on the following definitions:
Hypertension: systolic blood pressure >= 20% above baseline ** for >= 1 minute
Tachycardia: heart rate >= 20% above baseline ** for >= 1 minute
Somatic: gross movement, swallowing, grimacing, eye opening
Autonomic: sweating, lachrymation
@ Each subject may have more than one response. Each type of response is counted separately.
** Intraoperative baseline vital signs measured before administration of remifentanil/bupivacaine.
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 17 (5.3.5.1.3)

付録-5 皮膚切開の刺激による反応（年齢グループ別：7～12 歳）（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Number of Subjects	76	32
Number (%) of subjects with one or more inadequate anaesthesia responses * to skin incision	7 (9%)	8 (25%)
Number (%) of subjects with one or more of the following inadequate anaesthesia responses to skin incision @		
Hypertension	5 (7%)	5 (16%)
Tachycardia	3 (4%)	5 (16%)
Isoflurane concentration (%) at skin incision		
n	76	32
mean (sd)	0.9 (0.40)	0.9 (0.38)
min, max	0.7, 2.0	0.7, 2.0
Remifentanil infusion rate (μg/kg/min) at skin incision		
n	76	
mean (sd)	0.243 (0.027)	
min, max	0.125, 0.254	
Cumulative remifentanil bolus dose (μg/kg) from start of first bolus to skin incision		
n	76	
mean (sd)	1.026 (0.161)	
min, max	1.000, 2.000	

* Inadequate anaesthesia response is hypertension, tachycardia, somatic, or autonomic response based on the following definitions:
Hypertension: systolic blood pressure >= 20% above baseline ** for >= 1 minute
Tachycardia: heart rate >= 20% above baseline ** for >= 1 minute
Somatic: gross movement, swallowing, grimacing, eye opening
Autonomic: sweating, lachrymation
@ Each subject may have more than one response. Each type of response is counted separately.
** Intraoperative baseline vital signs measured before administration of remifentanil/bupivacaine.
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 17 (5.3.5.1.3)

付録-6 皮膚切開後の収縮期血圧（mmHg）（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Bupivacaine		
	n	mean (sd)	min, max	n	mean (sd)	min, max
Number of Subjects	185			86		
Baseline *	185	98 (10)	73, 127	86	98 (10)	77, 121
After start of study drug to pre-skin incision						
minimum	185	82 (10)	55, 108	85	88 (11)	61, 117
maximum	185	97 (11)	64, 127	85	102 (12)	78, 136
Pre-skin incision	179	90 (11)	59, 127	83	94 (11)	70, 130
Adjusted LS Means #	90			94		
Difference from bupivacaine	-4.48					
95% CI	-6.77, -2.19					
p-value @	<0.001					
Within 5 mins after skin incision						
maximum	185	101 (15)	73, 177	85	101 (15)	74, 144
Adjusted LS Means #	101			101		
Difference from bupivacaine	-0.43					
95% CI	-3.70, 2.83					
p-value @	0.793					
change **	179	11 (12)	-21, 84	83	7 (9)	-11, 35
Adjusted LS Means #	11			7		
Difference from bupivacaine	3.88					
95% CI	0.99, 6.76					
p-value @	0.009					
% change **	179	13 (13)	-19, 90	83	8 (10)	-8, 37
After 5 mins post-skin incision to end of surgery						
minimum	185	84 (10)	59, 118	85	88 (13)	51, 126
maximum	185	106 (17)	76, 174	85	105 (15)	74, 160
Number (%) of responders ##	27 (15%)			19 (22%)		
Number (%) of responders with hypertension	19 (10%)			14 (16%)		
Responders with hypertension % change **	17	36 (21)	1, 90	14	23 (10)	5, 37
<11%	2 (12%)			2 (14%)		
11-<21%	3 (18%)			3 (21%)		
21-<31%	3 (18%)			4 (29%)		
31-<41%	2 (12%)			5 (36%)		
41-<=50%	4 (24%)			0		
>50%	3 (18%)			0		

CI = Confidence interval
* Before administration of Remifentanil/Bupivacaine
# Adjusted for age and baseline
@ Analysis of covariance with baseline and age as covariates
** Change and % change are calculated from pre-skin incision value and maximum value within 5 minutes after skin incision
Subjects with one or more light anaesthesia responses to skin incision
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 18 (5.3.5.1.3)

付録-7 皮膚切開後の収縮期血圧（mmHg）（年齢グループ別：1～6 歳）

（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Bupivacaine		
	n	mean (sd)	min, max	n	mean (sd)	min, max
Number of Subjects	109			54		
Baseline *	109	95 (9)	73, 121	54	96 (10)	77, 121
After start of study drug to pre-skin incision						
minimum	109	81 (9)	55, 108	53	87 (11)	62, 117
maximum	109	94 (11)	64, 127	53	101 (13)	78, 128
Pre-skin incision within 5 mins after skin incision	105	89 (12)	59, 127	52	93 (11)	70, 126
maximum	109	100 (14)	73, 145	53	100 (13)	77, 136
change **	105	11 (11)	-21, 51	52	7 (8)	-6, 30
% change **	105	13 (13)	-19, 61	52	8 (9)	-6, 37
After 5 mins post-skin incision to end of surgery						
minimum	109	83 (10)	59, 118	53	88 (13)	65, 126
maximum	109	104 (16)	76, 154	53	104 (14)	74, 150
Number (%) of responders ##	20 (18%)			11 (21%)		
Number (%) of responders with hypertension	14 (13%)			9 (17%)		
Responders with hypertension % change **	13	30 (17)	1, 61	9	20 (11)	5, 37
<11%	2 (15%)			2 (22%)		
11-<21%	3 (23%)			3 (33%)		
21-<31%	2 (15%)			2 (22%)		
31-<41%	2 (15%)			2 (22%)		
41-<=50%	3 (23%)			0		
>50%	1 (8%)			0		

* Before administration of Remifentanil/Bupivacaine

** Change and % change are calculated from pre-skin incision value and maximum value within 5 minutes after skin incision

Subjects with one or more light anaesthesia responses to skin incision

参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 19 (5.3.5.1.3)

付録-8 皮膚切開後の収縮期血圧（mmHg）（年齢グループ別：7～12 歳）（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Bupivacaine		
	n	mean (sd)	min, max	n	mean (sd)	min, max
Number of Subjects	76			32		
Baseline *	76	102 (9)	78, 127	32	101 (10)	82, 120
After start of study drug to pre-skin incision						
minimum	76	84 (11)	58, 106	32	90 (11)	61, 117
maximum	76	100 (10)	79, 123	32	104 (11)	88, 136
Pre-skin incision within 5 mins after skin incision	74	91 (10)	65, 119	31	95 (11)	72, 130
maximum	76	102 (16)	79, 177	32	102 (17)	74, 144
change **	74	11 (13)	-9, 84	31	7 (12)	-11, 35
% change **	74	12 (14)	-9, 90	31	7 (12)	-8, 37
After 5 mins post-skin incision to end of surgery						
minimum	76	86 (10)	66, 112	32	88 (12)	51, 113
maximum	76	109 (18)	83, 174	32	107 (16)	80, 160
Number (%) of responders ##	7 (9%)			8 (25%)		
Number (%) of responders with hypertension	5 (7%)			5 (16%)		
Responders with hypertension % change **	4	54 (26)	29, 90	5	30 (5)	23, 37
21-<31%	1 (25%)			2 (40%)		
31-<41%	0			3 (60%)		
41-<=50%	1 (25%)			0		
>50%	2 (50%)			0		

* Before administration of Remifentanil/Bupivacaine
** Change and % change are calculated from pre-skin incision value and maximum value within 5 minutes after skin incision
Subjects with one or more light anaesthesia responses to skin incision
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 19 (5.3.5.1.3)

付録-9 皮膚切開後の心拍数（回/分）（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Bupivacaine		
	n	mean (sd)	min, max	n	mean (sd)	min, max
Number of Subjects	185			86		
Baseline *	185	109 (19)	68, 163	86	111 (17)	73, 152
After start of study drug to pre-skin incision						
minimum	185	86 (19)	45, 147	85	97 (18)	43, 156
maximum	185	102 (21)	55, 154	85	114 (19)	74, 179
Pre-skin incision	180	91 (20)	45, 149	83	99 (18)	67, 160
Adjusted LS Means #	91			98		
Difference from bupivacaine	-7.32					
95% CI	-10.35, -4.29					
p-value @	<0.001					
Within 5 mins after skin incision						
maximum	185	99 (22)	46, 157	85	108 (23)	71, 162
Adjusted LS Means #	100			108		
Difference from bupivacaine	-7.90					
95% CI	-12.21, -3.59					
p-value @	<0.001					
change **	180	9 (12)	-30, 78	83	9 (14)	-8, 58
Adjusted LS Means #	9			10		
Difference from bupivacaine	-0.92					
95% CI	-4.28, 2.44					
p-value @	0.588					
% change **	180	10 (15)	-32, 103	83	10 (15)	-9, 77
After 5 mins post-skin incision to end of surgery						
minimum	185	85 (18)	43, 136	85	95 (17)	65, 153
maximum	185	104 (24)	53, 177	85	113 (22)	68, 172
Number (%) of responders ##	27 (15%)			19 (22%)		
Number (%) of responders with tachycardia	12 (6%)			12 (14%)		
Responders with tachycardia % change **	12	27 (31)	-10, 103	12	38 (18)	8, 77
<11%	4 (33%)			1 (8%)		
11-<21%	1 (8%)			0		
21-<31%	4 (33%)			4 (33%)		
31-<41%	1 (8%)			3 (25%)		
41-<=50%	0			2 (17%)		
>50%	2 (17%)			2 (17%)		

CI = Confidence interval
* Before administration of Remifentanil/Bupivacaine
# Adjusted for age and baseline
@ Analysis of covariance with baseline and age as covariates
** Change and % change are calculated from pre-skin incision value and maximum value within 5 minutes after skin incision
Subjects with one or more light anaesthesia responses to skin incision
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 20 (5.3.5.1.3)

付録-10 皮膚切開後の心拍数（回/分）（年齢グループ別：1～6 歳）（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Bupivacaine		
	n	mean (sd)	min, max	n	mean (sd)	min, max
Number of Subjects	109			54		
Baseline *	109	117 (18)	72, 163	54	119 (15)	74, 152
After start of study drug to pre-skin incision						
minimum	109	94 (17)	63, 147	53	105 (16)	70, 156
maximum	109	111 (19)	64, 154	53	123 (16)	82, 179
Pre-skin incision within 5 mins after skin incision	106	100 (18)	63, 149	52	107 (17)	70, 160
maximum	109	110 (20)	70, 157	53	116 (21)	74, 162
change **	106	10 (13)	-13, 78	52	9 (14)	-4, 53
% change **	106	11 (15)	-10, 103	52	9 (13)	-3, 50
After 5 mins post-skin incision to end of surgery						
minimum	109	94 (16)	58, 136	53	102 (14)	71, 153
maximum	109	113 (23)	75, 177	53	120 (22)	76, 172
Number (%) of responders ##	20 (18%)			11 (21%)		
Number (%) of responders with tachycardia	9 (8%)			7 (13%)		
Responders with tachycardia % change **	9	29 (35)	-10, 103	7	32 (15)	8, 50
<11%	3 (33%)			1 (14%)		
11-<21%	1 (11%)			0		
21-<31%	2 (22%)			2 (29%)		
31-<41%	1 (11%)			2 (29%)		
41-<=50%	0			2 (29%)		
>50%	2 (22%)			0		

* Before administration of Remifentanil/Bupivacaine
** Change and % change are calculated from pre-skin incision value and maximum value within 5 minutes after skin incision
Subjects with one or more light anaesthesia responses to skin incision
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 21 (5.3.5.1.3)

付録-11 皮膚切開後の心拍数（回/分）（年齢グループ別：7～12 歳）（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Bupivacaine		
	n	mean (sd)	min, max	n	mean (sd)	min, max
Number of Subjects	76			32		
Baseline *	76	98 (15)	68, 134	32	98 (13)	73, 121
After start of study drug to pre-skin incision						
minimum	76	73 (13)	45, 109	32	83 (13)	43, 107
maximum	76	89 (15)	55, 129	32	100 (15)	74, 140
Pre-skin incision within 5 mins after skin incision	74	77 (12)	45, 107	31	86 (11)	67, 122
maximum	76	85 (16)	46, 126	32	96 (19)	71, 137
change **	74	7 (11)	-30, 46	31	10 (16)	-8, 58
% change **	74	9 (14)	-32, 71	31	12 (19)	-9, 77
After 5 mins post-skin incision to end of surgery						
minimum	76	72 (13)	43, 111	32	83 (14)	65, 130
maximum	76	91 (21)	53, 150	32	100 (16)	68, 140
Number (%) of responders ##	7 (9%)			8 (25%)		
Number (%) of responders with tachycardia	3 (4%)			5 (16%)		
Responders with tachycardia % change **	3	19 (15)	2, 29	5	46 (20)	29, 77
<11%	1 (33%)			0		
21-<31%	2 (67%)			2 (40%)		
31-<41%	0			1 (20%)		
>50%	0			2 (40%)		

* Before administration of Remifentanil/Bupivacaine
** Change and % change are calculated from pre-skin incision value and maximum value within 5 minutes after skin incision
Subjects with one or more light anaesthesia responses to skin incision
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 21 (5.3.5.1.3)

付録-12 浅麻酔時の反応に対する処置薬として投与又は調節された薬剤の使用回数

（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Number of Subjects	185	86
Number (%) of subjects with the following number of treatments for inadequate anesthesia responses *		
0	139 (75%)	57 (67%)
1	14 (8%)	15 (18%)
2	11 (6%)	6 (7%)
3	4 (2%)	4 (5%)
>= 4	17 (9%)	3 (4%)
median (min, max)	0 (0, 17)	0 (0, 6)
Number (%) of subjects with the following number of treatments for		
Hypertension		
0	156 (84%)	72 (85%)
1	11 (6%)	7 (8%)
2	8 (4%)	3 (4%)
3	3 (2%)	2 (2%)
>= 4	7 (4%)	1 (1%)
median (min, max)	0 (0, 12)	0 (0, 5)
Tachycardia		
0	160 (86%)	66 (78%)
1	4 (2%)	11 (13%)
2	9 (5%)	5 (6%)
3	2 (1%)	2 (2%)
>= 4	10 (5%)	1 (1%)
median (min, max)	0 (0, 11)	0 (0, 5)
Somatic response		
0	178 (96%)	80 (94%)
1	5 (3%)	3 (4%)
2	1 (<1%)	2 (2%)
3	1 (<1%)	0
median (min, max)	0 (0, 3)	0 (0, 2)
Autonomic response		
0	182 (98%)	84 (99%)
1	3 (2%)	1 (1%)
median (min, max)	0 (0, 1)	0 (0, 1)

* Inadequate anesthesia responses as assessed by the investigator are hypertension, tachycardia, somatic, or autonomic.

Note: Percentages were calculated using the number of subjects with non-missing data:
Remifentanil n=185, Bupivacaine n=85

参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 26 (5.3.5.1.3)

付録-13 浅麻酔時の反応に対する処置薬として投与された薬剤（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Number of Subjects	185	86
Number (%) of subjects who received the following treatments for inadequate anesthesia responses *		
remifentanil bolus	40 (22%)	0
remifentanil infusion rate increase	27 (15%)	0
end-tidal isoflurane increase #	5 (3%)	15 (18%)
additional bupivacaine	0	18 (21%)
other medications	8 (4%)	4 (5%)
Number (%) of subjects with the following treatments for Hypertension		
remifentanil bolus	27 (15%)	0
remifentanil infusion rate increase	15 (8%)	0
end-tidal isoflurane increase #	1 (<1%)	5 (6%)
additional bupivacaine	0	8 (9%)
other medications	2 (1%)	0
Tachycardia		
remifentanil bolus	22 (12%)	0
remifentanil infusion rate increase	18 (10%)	0
end-tidal isoflurane increase #	3 (2%)	11 (13%)
additional bupivacaine	0	12 (14%)
other medications	4 (2%)	2 (2%)
Somatic response		
remifentanil bolus	6 (3%)	0
remifentanil infusion rate increase	2 (1%)	0
end-tidal isoflurane increase #	1 (<1%)	2 (2%)
additional bupivacaine	0	1 (1%)
other medications	1 (<1%)	3 (4%)
Autonomic response		
remifentanil bolus	2 (1%)	0
additional bupivacaine	0	1 (1%)
other medications	1 (<1%)	0

* Inadequate anesthesia responses as assessed by the investigator are hypertension, tachycardia, somatic, or autonomic
# Excluding increases in end-tidal isoflurane administered within 5 minutes of additional Bupivacaine

Note: Percentages were calculated using the number of subjects with non-missing data:
Remifentanil n=185, Bupivacaine n=85
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 28 (5.3.5.1.3)

付録-14 深麻酔時の反応に対する処置薬として投与又は調節された薬剤の使用回数

（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Number of Subjects	185	86
Number (%) of subjects with the following number of treatments for excessive anesthesia responses *		
0	128 (69%)	75 (88%)
1	24 (13%)	5 (6%)
2	6 (3%)	2 (2%)
3	7 (4%)	0
>= 4	20 (11%)	3 (4%)
median (min, max)	0 (0, 14)	0 (0, 4)
Number (%) of subjects with the following number of treatments for Hypotension		
0	141 (76%)	76 (89%)
1	16 (9%)	4 (5%)
2	6 (3%)	2 (2%)
3	4 (2%)	0
>= 4	18 (10%)	3 (4%)
median (min, max)	0 (0, 14)	0 (0, 4)
Bradycardia		
0	164 (89%)	84 (99%)
1	16 (9%)	1 (1%)
2	3 (2%)	0
>= 4	2 (1%)	0
median (min, max)	0 (0, 4)	0 (0, 1)

* Excessive anesthesia responses as assessed by the investigator are hypotension or bradycardia

Note: Percentages were calculated using the number of subjects with non-missing data:
Remifentanil n=185, Bupivacaine n=85
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 30 (5.3.5.1.3)

付録-15 深麻酔時の反応に対する処置薬として投与された薬剤（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Number of Subjects	185	86
Number (%) of subjects who received the following treatments for excessive anesthesia responses *		
fluid increase	44 (24%)	9 (11%)
remifentanil infusion rate decrease	23 (12%)	0
end-tidal isoflurane decrease #	8 (4%)	3 (4%)
anticholinergic agent	16 (9%)	1 (1%)
other medications	5 (3%)	0
Number (%) of subjects with the following treatments for		
Hypotension		
fluid increase	42 (23%)	9 (11%)
remifentanil infusion rate decrease	21 (11%)	0
end-tidal isoflurane decrease #	7 (4%)	3 (4%)
anticholinergic agent	1 (<1%)	0
other medications	1 (<1%)	0
Bradycardia		
fluid increase	5 (3%)	0
remifentanil infusion rate decrease	2 (1%)	0
end-tidal isoflurane decrease #	1 (<1%)	0
anticholinergic agent	16 (9%)	1 (1%)
other medications	4 (2%)	0

* Excessive anesthesia responses as assessed by the investigator are hypotension or bradycardia
# Excluding decreases in end-tidal isoflurane administered within 5 minutes of additional Bupivacaine

Note: Percentages were calculated using the number of subjects with non-missing data:
Remifentanil n=185, Bupivacaine n=85
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 32 (5.3.5.1.3)

付録-16 レミフェンタニルの投与量（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil		
	n #	mean (sd)	min, max
Number of Subjects	185		
Total remifentanil dose (μg/kg)	184	37.10 (19.52)	9.75, 149.17
Total remifentanil bolus dose (μg/kg) *	184	1.61 (1.49)	1.00, 9.00
Total remifentanil continuous infusion dose (μg/kg)	184	35.49 (18.70)	8.75, 140.17
Remifentanil inifusion rate (μg/kg/min) just prior to end of surgery	184	0.25 (0.08)	0.00, 0.75

* Assuming that 1 μg/kg was given when a subject received a remifentanil bolus dose
# Subjects who were withdrawn prior to discontinuation of last anaesthetic were excluded from these calculations. Subjects with partial data are not included in the above.
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 63 (5.3.5.1.3)

付録-17 ブピバカインの投与量（U3107 試験：ITT 集団）

	Bupivacaine		
	n	mean (sd)	min, max
Number of Subjects	86		
Bupivacaine concentration at first administration (%)	85	0.25 (0.05)	0.10, 0.50
Total amount of intra-operative ** bupivacaine (mg/kg) ##	83	2.36 (1.00)	0.91, 5.45
Effectiveness of bupivacaine			
Ineffective *	1	(1%)	
Partially effective #	13	(15%)	
Fully effective @	71	(84%)	

* Marked increase in SBP/HR on skin incision and during surgery which could not be controlled by transient increase in isoflurane and the administration of more bupivacaine, resulting in the need to change to a general anesthetic technique
# Increase in SBP/HR following surgical stimulation but not skin incision
@ No increase in SBP/HR on skin incision or surgical stimulation
** From first administration of bupivacaine until discontinuation of isoflurane and nitrous oxide
Subjects who were withdrawn prior to discontinuation of last anaesthetic were excluded from these calculations
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 65 (5.3.5.1.3)

付録-18 イソフルランの投与量（U3107 試験：ITT 集団）

	Remifentanil			Bupivacaine		
	n	mean (sd)	min, max	n	mean (sd)	min, max
Number of Subjects	185			86		
Total inhaled isoflurane dose # (MAC-hour) *	184	1.74 (1.14)	0.53, 7.67	83	1.75 (1.48)	0.62, 11.59
Isoflurane concentaration (%) just prior to end of surgery	184	0.83 (0.32)	0.30, 2.00	83	0.84 (0.31)	0.30, 2.00

* MAC hours for isoflurane:

Age	MAC hours
0 - <3	Concentration (%) * Time spent at that concentration (hrs) / 1.70
3 - <10	Concentration (%) * Time spent at that concentration (hrs) / 1.40
>=10	Concentration (%) * Time spent at that concentration (hrs) / 1.15

Subjects who were withdrawn prior to discontinuation of isoflurane or had missing isoflurane stop times were excluded from this calculation

参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 62 (5.3.5.1.3)

付録-19 部分集団における皮膚切開刺激に反応した被験者の割合（3001 試験：FAS）

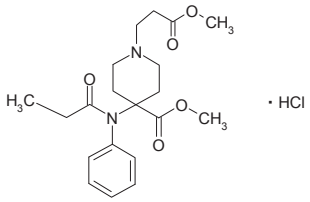
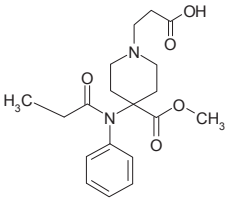
	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Full analysis set	40	40	80
Sex			
Female			
N	15	23	38
Subjects who responded to skin incision	3 (20.0%)	2 (8.7%)	5 (13.2%)
Male			
N	25	17	42
Subjects who responded to skin incision	2 (8.0%)	2 (11.8%)	4 (9.5%)
General anesthetic drugs			
Sevoflurane			
N	31	29	60
Subjects who responded to skin incision	3 (9.7%)	2 (6.9%)	5 (8.3%)
Propofol			
N	9	9	18
Subjects who responded to skin incision	2 (22.2%)	1 (11.1%)	3 (16.7%)
Others			
N	0	2	2
Subjects who responded to skin incision	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)
Operative location			
Head or Neck			
N	15	9	24
Subjects who responded to skin incision	1 (6.7%)	0	1 (4.2%)
Chest			
N	1	3	4
Subjects who responded to skin incision	0	0	0
Abdominal region			
N	11	4	15
Subjects who responded to skin incision	3 (27.3%)	1 (25.0%)	4 (26.7%)
Extremities or Joints			
N	5	10	15
Subjects who responded to skin incision	0	0	0
Back			
N	0	9	9
Subjects who responded to skin incision	0	2 (22.2%)	2 (22.2%)
Urology			
N	8	5	13
Subjects who responded to skin incision	1 (12.5%)	1 (20.0%)	2 (15.4%)

参照元： 3001 試験 治験総括報告書 Attachment TEFSI03 (5.3.5.2.2)

目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 3
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.2 有害事象 19
2.7.4.2.1 有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 19
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 21
2.7.4.2.1.3 死亡 29
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象 29
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 31
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 31
2.7.4.2.1.7 その他の試験の有害事象 34
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 35
2.7.4.3 臨床検査値の評価 35
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 35
2.7.4.4.1 バイタルサイン 35
2.7.4.4.2 呼吸パラメータ 37
2.7.4.4.3 心電図検査 37
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 38
2.7.4.5.1 内因性要因 38
2.7.4.5.1.1 性別 38
2.7.4.5.1.2 年齢別 39
2.7.4.5.2 外因性要因 41
2.7.4.5.2.1 併用麻酔薬別 41
2.7.4.5.3 薬物相互作用 41
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 42
2.7.4.5.5 過量投与 42
2.7.4.5.6 薬物乱用 43
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 43
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 43
2.7.4.6 市販後データ 43
2.7.4.7 付録 48

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
レミフェンタニル塩酸塩	Methyl 4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxopropyl)phenylamino] piperidine-1-propanoate monohydrochloride		主薬
GR90291	1-(2-Carboxy-ethyl)-4-(phenyl-propionyl-amino)-piperidine-4-carboxylic acid methyl ester		分解物

略号又は略称	名称及び内容
ASA	American Society of Anesthesiologists（米国麻酔科学会）
EU	European Union（欧州連合）
GMS	Global medical safety
GSK	GlaxoSmithKline
IMS	Intercontinental Medical Statistics
ITT	intent-to-treat
MAC	minimum alveolar concentration（最小肺胞内濃度）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
$P_{ET}CO_2$	end-tidal partial pressure of CO_2（呼気終末炭酸ガス分圧）
PSUR	Periodic Safety Update Report（定期的安全性最新報告）
PT	preferred term（基本語）
SD	standard deviation（標準偏差）
SOC	system organ class（器官別大分類）
SpO_2	oxygen saturation of peripheral artery（末梢動脈血酸素飽和度）

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

レミフェンタニル塩酸塩（以下，本剤）の安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

1～15 歳の小児患者を対象とした全身麻酔の維持における本剤の安全性は，主として国内第 III 相試験の ULTIVAANS3001 試験（以下，3001 試験）の成績により評価した。海外第 III 相試験 3 試験［USAA3105 試験（以下，U3105 試験），USAB3107 試験（以下，U3107 試験）及び USAA2019 試験（以下，U2019 試験）］，海外第 IV 相試験 1 試験［USAA3119 試験（以下，U3119 試験）］及び海外第 I 相試験 2 試験［USA-219P 試験（以下，U219P 試験）及び USAA3122 試験（以下，U3122 試験）］の成績を参考資料として提示した。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

開発の相 試験番号 （資料番号）	試験対象集団 試験デザイン	用法・用量	安全性解析対象 被験者数
国内第 III 相試験 ULTIVAANS3001 （評価：5.3.5.2.2）	頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形又は形成外科手術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，1～15 歳の男児又は女児 多施設共同，非盲検，非対照試験	レミフェンタニル 0.25 μg/kg/分 持続静脈内投与，必要時にレミフェンタニル 1.0 μg/kg 追加単回静脈内投与，吸入麻酔薬又は静脈麻酔薬を併用投与 なお，規定に準じた治験薬及び併用麻酔薬の用量変更可	80 例
海外第 III 相試験 USAA3105 （参考：5.3.5.1.2）	アデノイド切除術を伴う，又は伴わない扁桃切除術の施行が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，2～12 歳の男児又は思春期前の女児 多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照試験（フェンタニル）	本剤/ハロタン（remi/hal）群： プラセボ初回単回静脈内投与，レミフェンタニル 0.25 μg/kg/分 持続静脈内投与，必要時にレミフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与，0.3%ハロタン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用投与 本剤/セボフルラン（remi/sev）群： プラセボ初回単回静脈内投与，レミフェンタニル 0.25 μg/kg/分 持続静脈内投与，必要時にレミフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与，0.8% セボフルラン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用投与 フェンタニル/ハロタン（fent/hal）群： フェンタニル 2 μg/kg 初回単回静脈内投与，プラセボ持続静脈内投与，必要時にフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与，0.3%ハロタン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用投与 フェンタニル/セボフルラン（fent/sev）群： フェンタニル 2 μg/kg 初回単回静脈内投与，プラセボ持続静脈内投与，必要時にフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与，0.8%セボフルラン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用投与 なお，規定に準じた治験薬及び併用麻酔薬の用量変更可	222 例 remi/hal 群：59 例 remi/sev 群：60 例 fent/hal 群：53 例 fent/sev 群：50 例

開発の相 試験番号 （資料番号）	試験対象集団 試験デザイン	用法・用量	安全性解析対象 被験者数
海外第 III 相試験 USAB3107 （参考：5.3.5.1.3）	腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，1～12 歳の男児又は思春期前の女児 多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間，実薬対照試験（ブピバカイン）	本剤群： レミフェンタニル 1 μg/kg 初回単回静脈内投与，レミフェンタニル 0.25 μg/kg/分 持続静脈内投与，必要時にレミフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与 ブピバカイン群： ブピバカイン 0.25%硬膜外カテーテル投与 いずれの群でも 0.7%イソフルラン及び 66%亜酸化窒素/酸素を併用投与 なお，規定に準じた治験薬及び併用麻酔薬の用量変更可	271 例 本剤群：185 例 ブピバカイン群：86 例
海外第 III 相試験 USAA2019 （参考：5.3.5.1.4）	全身麻酔下で斜視手術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，2～12 歳の男児又は思春期前の女児 多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間，実薬対照試験（Alfentanil，イソフルラン，プロポフォール）	本剤群： レミフェンタニル 1 μg/kg 初回単回静脈内投与，レミフェンタニル 1 μg/kg/分 持続静脈内投与，必要時にレミフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与 Alfentanil 群： Alfentanil 100 μg/kg 初回単回静脈内投与，Alfentanil 2.5 μg/kg/分 持続静脈内投与（15 分後に 2 μg/kg/分に減速），必要時に Alfentanil 10 μg/kg 追加単回静脈内投与 イソフルラン群： イソフルラン 1%（15 分後に 0.75%に減量） プロポフォール群： プロポフォール 200 μg/kg/分 持続静脈内投与（15 分後に 100 μg/kg/分に減速），必要時にプロポフォール 1.5 mg/kg 追加単回静脈内投与 いずれの群でも 70%亜酸化窒素/酸素を併用投与 なお，規定に準じた治験薬及び併用麻酔薬の用量変更可	129 例 本剤群：68 例 Alfentanil 群：19 例 イソフルラン群：22 例 プロポフォール群：20 例
海外第 IV 相試験 USAA3119 （参考：5.3.5.1.5）	幽門狭窄症の手術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，満期出産の 8 週以下の新生児/乳児 多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間，実薬対照試験（ハロタン）	本剤群： レミフェンタニル 0.4 μg/kg/分 持続静脈内投与，必要時にレミフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与 ハロタン群： ハロタン 0.4% いずれの群でも 70%亜酸化窒素/酸素を併用投与	60 例 本剤群：38 例 ハロタン群：22 例
海外第 I 相試験 USA-219P （参考：5.3.3.2.1）	全身麻酔を必要とする手術又は処置が予定されている，ASA 分類 I～III と判断された，2～12 歳の男児又は思春期前の女児 多施設共同，非盲検，非対照，単回投与試験	挿管後，レミフェンタニル 5 μg/kg 単回静脈内投与	23 例
海外第 I 相試験 USAA3122 （参考：5.3.3.2.2）	待機的手術又は動脈ラインを必要とする診断手技の施行が予定されている，ASA 分類 I～III と判断された，0（出生時）～18 歳の男児又は女児 多施設共同，非盲検，非対照，単回投与試験	挿管後，レミフェンタニル 5 μg/kg 単回静脈内投与	42 例

2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法

(1) 安全性の評価項目

各試験の安全性評価項目を表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2 各試験の安全性評価項目

開発の相	試験番号	評価項目				
		有害事象	臨床検査	バイタルサイン	呼吸パラメータ	心電図
国内第 III 相試験	3001 試験	X	X	X	X	X
海外第 III 相試験	U3105 試験	X	-	X	X	X
	U3107 試験	X	-	X	X	X
	U2019 試験	X	X	X	X	X
海外第 IV 相試験	U3119 試験	X	X	X	X	X
海外第 I 相試験	U219P 試験	X	X	X	-	X
	U3122 試験	X	X	X	-	X

- : 評価実施せず

(2) 安全性の解析方法

各試験の安全性評価項目の解析方法について以下に示す。海外第 IV 相試験（U3119 試験）及び海外第 I 相試験（U219P 試験及び U3122 試験）の安全性評価項目のうち，臨床検査，バイタルサイン，呼吸パラメータ及び心電図の解析方法及び結果は各試験の総括報告書に示した。

1) 安全性解析対象集団

いずれの試験も，安全性解析対象集団の定義は，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。U3105 試験及び U2019 試験では，治験責任医師及びスタッフが治験の手順に習熟するために割付け前に組み入れたパイロット被験者も安全性解析対象集団に含めた。パイロット被験者は，投与された薬剤に従い，U3105 試験では本剤/ハロタン（remi/hal）群及び本剤/セボフルラン（remi/sev）群に，U2019 試験では本剤群に組み入れた。

2) 有害事象

有害事象の定義

有害事象は，臨床検査の異常値を含む，新たに発現した事象又はベースラインの病態と比較して重症度や頻度が悪化（増加）した事象，若しくは診断上の異常所見と定義し，治験責任医師又は治験分担医師が報告した。

国内第 III 相試験（3001 試験）では，バイタルサインが表 2.7.4.1-3 に該当した場合についても有害事象として報告することとした。

表 2.7.4.1-3 有害事象として報告したバイタルサイン

収縮期血圧	ベースライン値 [1] より 20%以上の上昇又は 20%以上の低下が 1 分間以上持続
心拍数	ベースライン値 [1] より 20%以上の増加が 1 分間以上持続，又は 1～7 歳においては 80 回/分未満，8～15 歳においては 60 回/分未満が 1 分間以上持続，若しくはベースライン値 [1] より 20%以上の減少が 1 分間以上持続

[1] 挿管後に血行動態が安定し，かつ皮膚切開開始予定時の 1～5 分前に測定された値
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Table 5（5.3.5.2.2）

海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験），海外第 IV 相試験（U3119 試験）及び海外第 I 相試験（U219P 試験及び U3122 試験）では，以下の条件に該当する事象は有害事象に含めないこととした。

- 手術手技や気管挿管に伴う局所疼痛（治験責任医師が通常予測できないと判断した疼痛又は疼痛管理は有害事象に含める）
- 治験薬又は併用麻酔薬の用量調整に伴う心拍数又は血圧の変化（治験責任医師が予測できない又は通常予測できる程度より悪化したと判断した事象は有害事象に含める）（U219P 試験を除く）
- 手術中の手術様式の変更，又は管理上の理由による入院又は入院期間の延長
- 予測できる術後の事象（治験責任医師が通常予測できる程度より悪化したと判断した事象は有害事象に含める）（U219P 試験を除く）
- 通常の全身麻酔の過程で発現する呼吸抑制

有害事象の集計期間は，国内第 III 相試験（3001 試験），海外第 III 相試験（U3105 試験及び U3107 試験）及び海外第 IV 相試験（U3119 試験）では，導入/挿管時からフォローアップ時まで，海外第 III 相試験（U2019 試験）及び海外第 I 相試験（U3122 試験）では，治験薬投与開始時からフォローアップ時まで，海外第 I 相試験（U219P 試験）では，入院時からフォローアップ時までとした。

重症度

有害事象の重症度は，軽度（mild），中等度（moderate），高度（severe）の 3 段階で評価した。

因果関係

有害事象と治験薬の因果関係は，治験責任医師又は治験分担医師が表 2.7.4.1-4 に示す段階で評価した。また，各試験での因果関係が否定できない有害事象は，表 2.7.4.1-4 に示す定義とした。

表 2.7.4.1-4 有害事象と治験薬の因果関係

開発の相	試験番号	因果関係	因果関係が否定できない有害事象
国内第 III 相試験	3001 試験	関連なし（not related） 多分なし（doubtful） 可能性小（possible） 可能性大（probable） ほぼ確実（very likely）	可能性小（possible） 可能性大（probable） ほぼ確実（very likely）
海外第 III 相試験	U3105 試験 U3107 試験 U2019 試験	関連なし（unrelated） 多分なし（unlikely） 可能性小（possible） 可能性大（probable） ほぼ確実（almost certain）	可能性小（possible） 可能性大（probable） ほぼ確実（almost certain）
海外第 IV 相試験	U3119 試験	関連あり 関連なし	関連あり
海外第 I 相試験	U219P 試験 U3122 試験	関連なし（unrelated） 多分なし（unlikely） 可能性小（possible） 可能性大（probable） ほぼ確実（almost certain）	可能性小（possible） 可能性大（probable） ほぼ確実（almost certain）

重篤度

以下の条件に該当する有害事象を重篤な有害事象と定義した。

- 死亡又は死に至るもの
- 死亡につながるおそれのある症例
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 永続的又は顕著な障害/機能不能に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損をきたすもの
- 医薬品（治験薬を含む）を介する感染因子伝播の疑いがあるもの（3001 試験のみ）
- 過量投与によるもの（海外試験のみ）
- 悪性新生物（海外試験のみ）
- 医学的に重要なもの*

*：必ずしも直ちに生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも，それにより被験者を危険にさらすおそれがあったり，又は上記の定義にあげられているような結果に至らないように処置や治療が必要となるような重要な医学的事象

注目すべき有害事象

国内第 III 相試験（3001 試験）及び海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）では，注目すべき有害事象として，「筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難」，「呼吸停止，呼吸抑制」，「血圧低下」，「徐脈，心停止」，「アナフィラキシーショック」，「全身痙攣」，「心抑制薬との相互作用」，「薬物乱用，薬物依存」，「自発呼吸している患者への静脈投与，急速静注」及び「薬剤感受性が高い患者への投与」のリスク分類について解析した。

有害事象の読み替え

国内第 III 相試験（3001 試験）では，医薬品規制用語集（MedDRA）Ver. 17.1 を用いて治験責任医師又は治験分担医師が報告した有害事象名をコーディングし，MedDRA/J Ver. 17.1 で読み替えた。

海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）では，治験責任医師又は治験分担医師が報告した有害事象名を，本申請のため，MedDRA Ver. 17.1 を用いて再コーディングし，MedDRA/J Ver. 17.1 で読み替えた。

海外第 IV 相試験（U3119 試験）及び海外第 I 相試験（U219P 試験及び U3122 試験）では，治験責任医師又は治験分担医師が報告した有害事象名を Glaxo Wellcome Midas system 等を用いてコーディングし，MedDRA/J Ver. 17.1 で読み替えた。

いずれの試験も，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）単位で集計した。

3) 臨床検査

国内第 III 相試験（3001 試験）では，各測定時点での血液学的検査及び血液生化学検査の測定値及びベースライン値からの変化量を，記述統計量を用いて要約した。ベースライン値は，スクリーニング期に測定された最新値と定義した。

海外第 III 相試験の U2019 試験では，ベースライン値のみ測定し，術後の検査は，観察期間中に臨床検査値と関連があると思われる有害事象が認められた場合のみ，実施することとした。ベースライン値は，麻酔導入後から治験薬投与前までに測定された値と定義した。

U3105 試験及び U3107 試験では，臨床検査は実施しなかった。

4) バイタルサイン

国内第 III 相試験（3001 試験）及び海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）では，各測定時点でバイタルサイン（心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧）の測定値又はベースライン値からの変化量を，記述統計量を用いて投与群ごとに要約した。また，表 2.7.4.1-5 に示す判定基準を用いて，臨床的に重要と思われる心拍数又は収縮期血圧の異常値が認められた被験者の割合を投与群ごとに集計した。なお，国内第 III 相試験（3001 試験）の判定基準は，海外第 III 相試験（U3105 試験及び U3107 試験）に準じて設定した。

海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）では，ベースライン値測定以降，回復期終了時までのバイタルサインは，intent-to-treat（ITT）集団を対象に有効性評価項目（血行動態）として評価した。

表 2.7.4.1-5 心拍数及び収縮期血圧の臨床的に重要と思われる異常値の判定基準

開発の相	試験番号	心拍数	収縮期血圧
国内第 III 相試験	3001 試験	ベースライン値 [1] より 20%以上の増加，又は 1～7 歳においては 80 回/分未満，8～15 歳においては 60 回/分未満	ベースライン値 [1] より 20%以上の上昇又は 20%以上の低下
海外第 III 相試験	U3105 試験	ベースライン値 [2] より 20%以上の増加，又は 1～7 歳においては 80 回/分未満，8～15 歳においては 60 回/分未満	ベースライン値 [2] より 20%以上の上昇又は 20%以上の低下
	U3107 試験	ベースライン値 [3] より 20%以上の増加，又は 1～7 歳においては 80 回/分未満，8～15 歳においては 60 回/分未満	ベースライン値 [3] より 20%以上の上昇又は 20%以上の低下
	U2019 試験	-	ベースライン値 [4] より 30%以上の上昇又は 30%以上の低下

-：設定なし
[1] 挿管後に血行動態が安定し，かつ皮膚切開開始予定時の 1～5 分前に測定された値
[2] ミダゾラム投与開始から導入まで，又は導入から挿管までのいずれかの間に測定された値
[3] 治験薬投与前に測定された値
[4] 入院時に測定された値

5) 呼吸パラメータ

国内第 III 相試験（3001 試験）では，各測定時点での呼吸パラメータ［呼吸数，末梢動脈血酸素飽和度（SpO_2）及び呼気終末炭酸ガス分圧（$P_{ET}CO_2$）］の測定値及びベースライン値からの変

化量を，記述統計量を用いて要約した。なお，呼吸数及び SpO_2 のベースライン値は，挿管開始前に測定された最新値とし，$P_{ET}CO_2$ のベースライン値は，挿管終了 5 分後に測定された値と定義した。

海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）では，呼吸パラメータは ITT 集団を対象に有効性評価項目（呼吸安定性）として評価した。

6) 心電図

国内第 III 相試験（3001 試験）及び海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）で，心電図に臨床的異常所見が認められた被験者の割合を集計した。

3001 試験では，スクリーニング期に 12 誘導心電図を実施した。試験期及び回復期においては，心電図第 II 誘導又は他の誘導にてモニターした。試験期又は回復期に臨床的に問題のある異常が観察された場合には，フォローアップ期にも 12 誘導心電図を実施した。

海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）では，術前期から回復期において，心電図第 II 誘導又は CM5 誘導にてモニターした。術前期から回復期に臨床的に問題のある異常が観察された場合には，術後に 12 誘導心電図を実施した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 国内第 III 相試験

安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けた 80 例（1～6 歳 40 例，7～15 歳 40 例）とした。80 例すべての被験者が治験薬の投与を完了した。

レミフェンタニルの投与速度，投与量及び投与期間を表 2.7.4.1-6 に示す。レミフェンタニルの開始投与速度の平均値は 0.248 μg/kg/分（範囲：0.10～0.26 μg/kg/分）であった。なお，1 例で開始投与速度が 0.10 μg/kg/分であったが，これは不適切な投与速度であり，治験実施計画書からの重要な逸脱と判断された。レミフェンタニルの投与期間の平均値は 168.0 分（範囲：34～579 分）であった。レミフェンタニルの総投与量の平均値は 57.730 μg/kg（範囲：8.76～312.26 μg/kg）であり，持続静脈内投与の総投与量の平均値は 57.580 μg/kg（範囲：8.76～312.26 μg/kg）であった。本剤の追加単回静脈内投与を受けた被験者は 2 例（2.5%）であり，追加単回静脈内投与の総投与量は，それぞれ 2.00 μg/kg 及び 10.00 μg/kg であった。2 例で行われた追加単回静脈内投与の 1 回の投与量は，いずれも 1.0 μg/kg であった。

年齢グループ別では，レミフェンタニルの投与期間の平均値は，1～6 歳に比較して 7～15 歳で長かった（1～6 歳 126.6 分，7～15 歳 209.4 分）。レミフェンタニルの総投与量の平均値は，1～6 歳に比較して 7～15 歳で多かったが（1～6 歳 42.225 μg/kg，7～15 歳 73.235 μg/kg），中央値では顕著な差は認められなかった（1～6 歳 26.568 μg/kg，7～15 歳 30.978 μg/kg）。レミフェンタニルの開始投与速度の平均値に差は認められなかった（1～6 歳 0.246 μg/kg/分，7～15 歳 0.249 μg/kg/分）。

本剤の投与遵守状況を表 2.7.4.1-7 に示す。規定範囲を超過して本剤の投与速度が加速又は減速された被験者は，8 例（1～6 歳 3 例，7～15 歳 5 例）であり，1 例（1～6 歳）で 100%を超える加速，8 例（1～6 歳 3 例，7～15 歳 5 例）で 50%を超える減速が認められた。これらの超過はいず

れも，治験実施施設で持続注入用シリンジポンプの流速（mL/時）として換算したときの計算上の誤差と，電子症例報告書に記録された流速から投与速度（μg/kg/分）に単位換算する際に生じた計算上の誤差によるものであった。また，最大投与速度が 1.3 μg/kg/分を超えた被験者及び追加単回静脈内投与の 1 回の投与量が 1.0 μg/kg を超えた被験者は認められなかった。

表 2.7.4.1-6 レミフェンタニルの投与速度，投与量及び投与期間

（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		
	Age group		
	1 – 6 years	7 – 15 years	Total
Analysis set: Safety analysis set	40	40	80
Initial remifentanil infusion (mcg/kg/min)			
N	40	40	80
Mean (SD)	0.246 (0.0240)	0.249 (0.0016)	0.248 (0.0170)
Median	0.250	0.249	0.249
Range	(0.10; 0.26)	(0.25; 0.25)	(0.10; 0.26)
Total remifentanil infusion exposure (mcg/kg)			
N	40	40	80
Mean (SD)	42.225 (51.6458)	72.935 (76.3882)	57.580 (66.6046)
Median	26.568	30.978	29.015
Range	(8.76; 312.26)	(12.98; 280.10)	(8.76; 312.26)
Total bolus injection of remifentanil exposure (mcg/kg)			
N	0	2	2
Mean (SD)	-	6.000 (5.6569)	6.000 (5.6569)
Median	-	6.000	6.000
Range	-	(2.00; 10.00)	(2.00; 10.00)
Total remifentanil exposure (mcg/kg)			
N	40	40	80
Mean (SD)	42.225 (51.6458)	73.235 (77.1889)	57.730 (67.0937)
Median	26.568	30.978	29.015
Range	(8.76; 312.26)	(12.98; 290.10)	(8.76; 312.26)
Duration of exposure (min)			
N	40	40	80
Mean (SD)	126.6 (80.88)	209.4 (165.83)	168.0 (136.17)
Median	107.5	123.0	110.5
Range	(34; 416)	(51; 579)	(34; 579)
Bolus injection of remifentanil			
N	40	40	80
Subjects with bolus injection	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)

参照元：3001 試験 治験総括報告書 Table 13（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.1-7 本剤の投与遵守状況（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		
	Age group		
	1 – 6 years	7 – 15 years	Total
Analysis set: Safety analysis set	40	40	80
Subjects with incompliance	3 (7.5%)	5 (12.5%)	8 (10.0%)
Remifentanil infusion rate > 1.3 mcg/kg/min	0	0	0
Remifentanil infusion rate increased >100%	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
Remifentanil infusion rate decreased < 50%	3 (7.5%)	5 (12.5%)	8 (10.0%)
Bolus injection of remifentanil > 1.0 mcg/kg	0	0	0

参照元：3001 試験 治験総括報告書 Table 12（5.3.5.2.2）

(2) 海外試験

海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）のレミフェンタニルの投与速度を表 2.7.4.1-8 に，海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）及び海外第 I 相試験（U219P 試験及び U3122 試験）の治験薬の投与期間を表 2.7.4.1-9 に，投与量を表 2.7.4.1-10 に示す。

表 2.7.4.1-8 レミフェンタニルの投与速度（μg/kg/分）（海外第 III 相試験）

	Remifentanil		
Protocol	n	mean	range
Pediatric General Anesthesia			
U2019			
initial infusion rate	68	1.00	0.98 – 1.01
minimum during surgery	68	0.59	0.36 – 1.01
maximum during surgery	68	1.14	0.98 – 3.00
infusion rate prior to scheduled decrease	59	1.08	0.98 – 2.50
final infusion rate	67	0.64	0.36 – 3.00
U3105			
initial infusion rate	119	0.25	0.24 – 0.25
minimum during surgery	119	0.08	0.05 – 0.25
maximum during surgery	119	0.32	0.24 – 1.27
infusion rate prior to scheduled decrease	103	0.30	0.24 – 1.27
final infusion rate	118	0.09	0.05 – 1.23
U3107			
initial infusion rate	185	0.25	0.16 – 0.28
minimum during surgery	185	0.24	0.06 – 0.28
maximum during surgery	185	0.28	0.16 – 0.87
infusion rate prior to scheduled decrease	NA	NA	NA
final infusion rate	184	0.25	0.06 – 0.75

Note: Subjects who were withdrawn prior to per-protocol discontinuation of last anesthetic are not included in the summary of final infusion rates.

表 2.7.4.1-9 治験薬の投与期間（分）（海外第 I，III 相試験）

	Remifentanil			Other Opioids [1]			Other Anesthetics [2]		
Protocol	n	mean	range	n	mean	range	n	mean	range
Pediatric Clinical Pharmacology									
U219P	23	1	1 - 1.05						
U3122	42	1	1 - 1						
Pediatric General Anesthesia									
U2019	67	41.6	13 - 129	19	40.6	12 - 132	22	51.3	14 - 97 [3]
							20	30.1	12 - 56 [4]
U3105	118	32.2	11 - 90	49	22.6	4 - 64			
U3107	184	137.9	35 - 452				68	166.9	11 - 513 [5]

*Pediatric Clinical Pharmacology: intraoperative bolus dose, Pediatric General Anesthesia: maintenance anesthesia
[1] Includes Fentanyl and Alfentanil
[2] Includes lsoflurane, Propofol and Bupivacaine
[3] U2019: isoflurane
[4] U2019: propofol infusion
[5] U3107: bupivacaine
Note: For subjects receiving Fentanyl and Bupivacaine, the length of time between the first and last bolus was used to estimate the duration of exposure. Subjects receiving only one bolus are not included in the summary.
Note: Subjects who were withdrawn prior to per-protocol discontinuation of last anesthetic are not included in the summary.

表 2.7.4.1-10 治験薬の投与量（海外第 I，III 相試験）

	Remifentanil						Other Opioids [1]						Other Anesthetics [2]		
	Total Bolus (mcg/kg)			Total Infusion (mcg/kg)			Total Bolus (mcg/kg)			Total Infusion (mcg/kg)			Total Maintenance Dose		
Protocol	n	mean	range	n	mean	range	n	mean	range	n	mean	range	n	mean	range
Pediatric Clinical Pharmacology [3]															
U219P	23	5.02	4.95 - 5.4												
U3122	42	5	4.93 - 5.14												
Pediatric General Anesthesia [4]															
U2019	67	1.67	0.93 - 9.47	67	43.38	9.47 - 158.5	19	105.5	98.7 - 150	19	89.4	25.4 - 346.4	22	0.5	0.2 - 1.3 [5]
													20	5.5	2.1 - 16.7 [6]
U3105	118	0.6	0.0 - 4.2	118	7.4	1.6 - 33.9	103	3.1	2.0 - 6.2						
U3107	184	1.61	1 - 9	184	35.49	8.75 - 140.17							83	2.36	0.91 - 5.45 [7]

[1] Includes Fentanyl and Alfentanil
[2] Includes Isoflurane, Propofol and Bupivacaine
[3] Intraoperative bolus dose
[4] Maintenance anesthesia
[5] U2019: isoflurane (MAC-hr)
[6] U2019: propofol bolus + infusion (mg/kg)
[7] U3107: bupivacaine (mg/kg)
Note: Subjects who were withdrawn prior to per-protocol discontinuation of last anesthetic are not included in the summary.

1) 海外第 III 相試験

a) U3105 試験

安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けた 222 例［remi/hal 群 59 例，remi/sev 群 60 例，フェンタニル/ハロタン（fent/hal）群 53 例，フェンタニル/セボフルラン（fent/sev）群 50 例］とした。222 例のうち，非盲検のパイロット試験に組み入れられた被験者は 16 例（remi/hal 群 8 例，remi/sev 群 8 例）であった。治験薬の投与を完了した被験者は，221 例（remi/hal 群 59 例，remi/sev 群 59 例，fent/hal 群 53 例，fent/sev 群 50 例）であった。

レミフェンタニルの投与速度の平均値は 0.08～0.32 μg/kg/分（表 2.7.4.1-8），投与期間の平均値は 32.2 分（範囲：11～90 分）（表 2.7.4.1-9），持続静脈内投与の総投与量の平均値は 7.4 μg/kg（範囲：1.6～33.9 μg/kg），単回静脈内投与の総投与量の平均値は 0.6 μg/kg（範囲：0.0～4.2 μg/kg）であった（表 2.7.4.1-10）。

b) U3107 試験

安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けた 271 例（本剤群 185 例，ブピバカイン群 86 例；以下同順）とした。治験薬の投与を完了した被験者は，267 例（184 例，83 例）であった。

レミフェンタニルの投与速度の平均値は 0.24～0.28 μg/kg/分（表 2.7.4.1-8），投与期間の平均値は 137.9 分（範囲：35～452 分）（表 2.7.4.1-9），持続静脈内投与の総投与量の平均値は 35.49 μg/kg（範囲：8.75～140.17 μg/kg），単回静脈内投与の総投与量の平均値は 1.61 μg/kg（範囲：1～9 μg/kg）であった（表 2.7.4.1-10）。

c) U2019 試験

安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けた 129 例（本剤群 68 例，Alfentanil 群 19 例，イソフルラン群 22 例，プロポフォール群 20 例；以下同順）とした。129 例のうち，パイロット試験に組み入れられた被験者は 6 例（すべて本剤群）であった。治験薬の投与を完了した被験者は，128 例（67 例，19 例，22 例，20 例）であった。

レミフェンタニルの投与速度の平均値は 0.59～1.14 μg/kg/分（表 2.7.4.1-8），投与期間の平均値は 41.6 分（範囲：13～129 分）（表 2.7.4.1-9），持続静脈内投与の総投与量の平均値は 43.38 μg/kg（範囲：9.47～158.5 μg/kg），単回静脈内投与の総投与量の平均値は 1.67 μg/kg（範囲：0.93～9.47 μg/kg）であった（表 2.7.4.1-10）。

2) 海外第 I，IV 相試験

a) U3119 試験

安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けた 60 例（本剤群 38 例，ハロタン群 22 例；以下同順）とした。治験薬の投与を完了した被験者は，56 例（35 例，21 例）であった。

レミフェンタニルの持続静脈内投与の総投与量の平均値は 20.53 μg/kg（範囲：10.16～42.92 μg/kg），単回静脈内投与の総投与量の平均値は 2.17 μg/kg（範囲：0.97～5.00 μg/kg）であった（【表 2.7.4.7-付録-1】）。

b) U219P 試験

安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けた 23 例とし，すべての被験者が治験薬の投与を完了した。

レミフェンタニルの投与期間の平均値は 1 分，総投与量の平均値は 5.02 μg/kg（範囲：4.95～5.4 μg/kg）であった（表 2.7.4.1-9，表 2.7.4.1-10）。

c) U3122 試験

安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けた 42 例とし，すべての被験者が治験薬の投与を完了した。

レミフェンタニルの投与期間の平均値は 1 分，総投与量の平均値は 5 μg/kg（範囲：4.93～5.14 μg/kg）であった（表 2.7.4.1-9，表 2.7.4.1-10）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 国内第 III 相試験

安全性試験解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-11 に，その他の基準値の特性を表 2.7.4.1-12 に示す。

安全性解析対象集団 80 例のうち，男児の割合は 52.5%であった。年齢の平均値は 7.1 歳，体重の平均値は 26.03 kg であった。米国麻酔科学会（ASA）分類 I 及び II と判断された被験者の割合はそれぞれ 78.8%及び 21.3%であった。手術時間の中央値は 73.5 分であった。

年齢グループ別では，年齢の平均値は，1～6 歳で 3.1 歳，7～15 歳で 11.0 歳であり，体重の平均値は 1～6 歳で 14.77 kg，7～15 歳で 37.30 kg であった。男児の割合は 1～6 歳で高く（1～6 歳 62.5%，7～15 歳 42.5%），ASA 分類 I と判断された被験者の割合（1～6 歳 75.0%，7～15 歳 82.5%）及び手術時間の中央値（1～6 歳 69.5 分，7～15 歳 77.5 分）には大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-11 人口統計学的特性（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		
	Age group		
	1 – 6 years	7 – 15 years	Total
Analysis set: Safety analysis set	40	40	80
Sex			
N	40	40	80
Female	15 (37.5%)	23 (57.5%)	38 (47.5%)
Male	25 (62.5%)	17 (42.5%)	42 (52.5%)
Age (years)			
N	40	40	80
Mean (SD)	3.1 (1.47)	11.0 (2.82)	7.1 (4.54)
Median	3.0	11.0	6.5
Range	(1; 6)	(7; 15)	(1; 15)
Race			
N	40	40	80
Asian	40 (100.0%)	40 (100.0%)	80 (100.0%)
Other	0	0	0
Height at screening (cm)			
N	40	40	80
Mean (SD)	95.45 (11.432)	142.82 (15.742)	119.13 (27.476)
Median	96.00	143.95	116.55
Range	(73.7; 115.1)	(118.0; 172.2)	(73.7; 172.2)
Weight at screening (kg)			
N	40	40	80
Mean (SD)	14.768 (3.3281)	37.296 (11.5846)	26.032 (14.1496)
Median	14.600	36.025	21.325
Range	(8.97; 23.30)	(20.80; 58.50)	(8.97; 58.50)

参照元：3001 試験 治験総括報告書 Table 8（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.1-12 その他の基準値特性（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		
	Age group		Total
	1 – 6 years	7 – 15 years	
Analysis set: Safety analysis set	40	40	80
ASA physical status			
N	40	40	80
I	30 (75.0%)	33 (82.5%)	63 (78.8%)
II	10 (25.0%)	7 (17.5%)	17 (21.3%)
Operative location			
N	40	40	80
Head or Neck	15 (37.5%)	9 (22.5%)	24 (30.0%)
Chest	1 (2.5%)	3 (7.5%)	4 (5.0%)
Abdominal region	11 (27.5%)	4 (10.0%)	15 (18.8%)
Extremities or Joints	5 (12.5%)	10 (25.0%)	15 (18.8%)
Back	0	9 (22.5%)	9 (11.3%)
Urology	8 (20.0%)	5 (12.5%)	13 (16.3%)
Duration of surgery (min)			
N	40	40	80
Mean (SD)	89.2 (71.15)	160.4 (144.52)	124.8 (118.71)
Median	69.5	77.5	73.5
Range	(15; 383)	(22; 513)	(15; 513)
Medical history			
N	40	40	80
Yes	8 (20.0%)	4 (10.0%)	12 (15.0%)
No	32 (80.0%)	36 (90.0%)	68 (85.0%)
Complication at study entry			
N	40	40	80
Yes	40 (100.0%)	40 (100.0%)	80 (100.0%)
No	0	0	0
Heart rate at screening (beats/min)			
N	40	40	80
Mean (SD)	100.1 (12.93)	77.6 (14.18)	88.8 (17.60)
Median	99.0	76.0	90.0
Range	(74; 126)	(53; 120)	(53; 126)
Systolic blood pressure at screening (mmHg)			
N	40	40	80
Mean (SD)	98.7 (9.76)	104.5 (10.90)	101.6 (10.69)
Median	96.0	105.0	98.0
Range	(84; 124)	(86; 136)	(84; 136)
Diastolic blood pressure at screening (mmHg)			
N	40	40	80
Mean (SD)	57.4 (10.60)	60.6 (9.12)	59.0 (9.96)
Median	57.0	60.0	58.0
Range	(30; 84)	(46; 89)	(30; 89)

参照元：3001 試験 治験総括報告書 Table 9（5.3.5.2.2）

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.1-13 に示す。

男児の割合は remi/hal 群 53%，remi/sev 群 55%，fent/hal 群 47%及び fent/sev 群 48%であった。年齢の平均値は remi/hal 群 5.8 歳，remi/sev 群 5.6 歳，fent/hal 群 5.1 歳及び fent/sev 群 5.7 歳であった。体重の平均値は remi/hal 群 22.9 kg，remi/sev 群 22.3 kg，fent/hal 群 21.6 kg 及び fent/sev 群 23.3 kg であった。性別，年齢及び体重に，投与群間で大きな違いは認められなかった。ASA 分類，人種及び麻酔時間についても，投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-13 人口統計学的特性及びその他の基準値特性

（U3105 試験：安全性解析対象集団）

Category		remi/hal (n=59)	remi/sev (n=60)	fent/hal (n=53)	fent/sev (n=50)
Gender (n [%])	Female	28 (47%)	27 (45%)	28 (53%)	26 (52%)
	Male	31 (53%)	33 (55%)	25 (47%)	24 (48%)
ASA Status (n [%])	I	44 (75%)	46 (77%)	44 (83%)	38 (76%)
	II	15 (25%)	14 (23%)	9 (17%)	12 (24%)
Age (Years)	Mean ± SD	5.8 ± 2.7	5.6 ± 2.5	5.1 ± 2.0	5.7 ± 2.3
	Range	(2 - 12)	(2 - 12)	(2 - 9)	(2 - 12)
Weight (kg)	Mean ± SD	22.9 ± 8.7	22.3 ± 7.9	21.6 ± 6.6	23.3 ± 9.6
	Range	(11 - 47)	(13 - 45)	(12 - 40)	(13 - 59)
Ethnic Origin (n [%])	Caucasian/White	51 (86%)	38 (63%)	41 (77%)	38 (76%)
	Black	6 (10%)	18 (30%)	11 (21%)	9 (18%)
	Oriental	0	0	0	1 (2%)
	Asian (Not Oriental)	0	0	0	1 (2%)
	Hispanic	0	2 (3%)	0	1 (2%)
	Other	2 (3%)	2 (3%)	1 (2%)	0
Medical History (n [%])					
Ear, Nose, Throat		58 (98%)	60 (100%)	53 (100%)	50 (100%)
Respiratory		30 (51%)	23 (38%)	23 (43%)	18 (36%)
Non-site specific (including allergies)		31 (53%)	31 (52%)	31 (58%)	24 (48%)
Duration of Surgery (minutes)					
	Median	21.0	24.0	22.0	23.0
	Range	(9 - 87)	(7 - 68)	(11 - 44)	(7 - 60)
Duration of Anesthesia (minutes)					
	Median	38.0	41.5	40.0	40.0
	Range	(19 - 108)	(19 - 89)	(20 - 71)	(20 - 97)
Protocol Required Intra-Op Medications by Period [1] (n [%])					
Pre-induction	Midazolam	59 (100%)	60 (100%)	53 (100%)	50 (100%)
Induction/Intubation	Halothane	59 (100%)	0	53 (100%)	0
	Sevoflurane	0	60 (100%)	0	50 (100%)
	Nitrous Oxide	59 (100%)	60 (100%)	53 (100%)	50 (100%)
	Atracurium besylate	59 (100%)	60 (100%)	53 (100%)	49 (98%)
	Dexamethasone	59 (100%)	60 (100%)	53 (100%)	49 (98%)
	Ondansetron	59 (100%)	60 (100%)	53 (100%)	48 (96%)
	Morphine	58 (98%)	58 (97%)	52 (98%)	50 (100%)
Maintenance	Halothane	59 (100%)	0	53 (100%)	0
	Sevoflurane	0	60 (100%)	0	50 (100%)
	Nitrous oxide	59 (100%)	60 (100%)	53 (100%)	50 (100%)
	Atropine	50 (85%)	51 (85%)	43 (81%)	43 (86%)
	Neostigmine	33 (56%)	35 (58%)	29 (55%)	29 (58%)
	Edrophonium	18 (31%)	17 (28%)	15 (28%)	15 (30%)
	Glycopyrrolate	2 (3%)	2 (3%)	3 (6%)	1 (2%)
Frequently Used Post-Operative Medications [2] (n [%])					
Morphine		51 (86%)	50 (83%)	27 (51%)	32 (64%)
Acetaminophen		26 (44%)	25 (42%)	23 (43%)	22 (44%)
Acetaminophen + codeine		18 (31%)	18 (30%)	16 (30%)	16 (32%)
Atropine		8 (14%)	7 (12%)	9 (17%)	5 (10%)
Anti-infectives		9 (15%)	8 (13%)	9 (17%)	10 (20%)

[1] Intra-op = from entry in pre-operative holding area until discontinuation of last anesthetic
[2] Post-operative = from discontinuation of last anesthetic until discharge from recovery
参照元：U3105 試験 治験総括報告書 6.4 項（5.3.5.1.2）

2) U3107 試験

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.1-14 に示す。

男児の割合は本剤群 56%，ブピバカイン群 66%であった。年齢の平均値は本剤群 5.3 歳，ブピバカイン群 5.4 歳であった。体重の平均値は本剤群 21.3 kg，ブピバカイン群 21.1 kg であった。ブピバカイン群で男児の割合が高かったが，年齢及び体重に，投与群間で大きな違いは認められなかった。ASA 分類，人種及び麻酔時間についても投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-14 人口統計学的特性及びその他の基準値特性

（U3107 試験：安全性解析対象集団）

Category		Remifentanil (n=185)	Bupivacaine (n=86)
Gender (n [%])	Female	82 (44%)	29 (34%)
	Male	103 (56%)	57 (66%)
ASA Status (n [%])	I	133 (72%)	65 (76%)
	II	52 (28%)	21 (24%)
Age (Years)	Mean ± SD	5.3 ± 3.3	5.4 ± 3.4
	Range	(1 - 12)	(1 - 12)
Weight (kg)	Mean ± SD	21.3 ± 9.5	21.1 ± 9.4
	Range	(9 - 51)	(9 - 55)
Ethnic Origin (n [%])			
Caucasian/White		161 (87%)	72 (84%)
Black		7 (4%)	3 (3%)
Oriental		1 (<1%)	1 (1%)
Asian (Not Oriental)		2 (1%)	4 (5%)
Hispanic		0	0
Other		14 (8%)	6 (7%)
Medical History (n [%])			
Urology		125 (68%)	51 (59%)
Musculoskeletal		37 (20%)	23 (27%)
Non-site specific		36 (19%)	16 (19%)
Respiratory		26 (14%)	12 (14%)
Ear, Nose and Throat		22 (12%)	4 (5%)
Neurological		18 (10%)	6 (7%)
Gastrointestinal		17 (9%)	11 (13%)
Duration of Anaesthesia (minutes)			
	Median	155.0	157.5
	Range	(53 - 503)	(70 - 588)
Protocol Required Intra-Operative Medications [1] (n [%])			
Induction/intubation Period	Thiopental	184 (>99%)	86 (100%)
	Isoflurane	185 (100%)	86 (100%)
	Nitrous oxide	168 (91%)	81 (94%)
	Atracurium	184 (>99%)	86 (100%)
Maintenance Period	Isoflurane	185 (100%)	86 (100%)
	Nitrous oxide	185 (100%)	86 (100%)
Frequently Used Post-Operative Medications [2] (n [%])			
Neostigmine		30 (16%)	13 (15%)
Morphine		30 (16%)	11 (13%)
Acetaminophen		23 (12%)	6 (7%)
Glycopyrrolate		22 (12%)	6 (7%)

[1] Intra-operative = from induction of anaesthesia until discontinuation of the last anaesthetic agent
[2] Post-operative = from discontinuation of the last anaesthetic agent until discharge from the recovery room
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 6.4.1 項（5.3.5.1.3）

3) U2019 試験

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.1-15 に示す。

男児の割合は本剤群 54%，Alfentanil 群 42%，イソフルラン群 50%及びプロポフォール群 50%であった。年齢の平均値は本剤群 5.8 歳，Alfentanil 群 6.1 歳，イソフルラン群 5.5 歳及びプロポフォール群 5.5 歳であった。体重の平均値は本剤群 22.7 kg，Alfentanil 群 21.7 kg，イソフルラン群 23.8 kg 及びプロポフォール群 22.3 kg であった。性別及び体重に，投与群間で大きな違いは認められなかった。麻酔時間の中央値は本剤群 43.0 分，Alfentanil 群 43.0 分，イソフルラン群 50.5 分及びプロポフォール群 36.0 分であり，イソフルラン群でやや長かった。ASA 分類及び人種については，投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-15 人口統計学的特性及びその他の基準値特性

（U2019 試験：安全性解析対象集団）

Category		Remifentanil (n=68)	Alfentanil (n=19)	Isoflurane (n=22)	Propofol (n=20)
Gender (n [%])	Female	31 (46%)	11 (58%)	11 (50%)	10 (50%)
	Male	37 (54%)	8 (42%)	11 (50%)	10 (50%)
ASA Status (n [%])	I	59 (87%)	16 (84%)	17 (77%)	19 (95%)
	II	9 (13%)	3 (16%)	5 (23%)	1 (5%)
Age (Years)	Mean ± SD	5.8 ± 2.8	6.1 ± 2.5	5.5 ± 2.8	5.5 ± 2.6
	Range	(2 - 12)	(2 - 11)	(2 - 12)	(2 - 11)
Weight (kg)	Mean ± SD	22.7 ± 9.4	21.7 ± 6.5	23.8 ± 12.7	22.3 ± 9.2
	Range	(10 - 54)	(11 - 30)	(12 - 62)	(12 - 51)
Ethnic Origin (n [%])	Caucasian/White	58 (85%)	15 (79%)	16 (73%)	17 (85%)
	Negroid/Black	6 (9%)	4 (21%)	2 (9%)	2 (10%)
	Oriental	1 (1%)	0	1 (5%)	1 (5%)
	Asian (Not Oriental)	0	0	1 (5%)	0
	Hispanic	2 (3%)	0	1 (5%)	0
	Other	1 (1%)	0	1 (5%)	0
Medical History (n [%])					
Ear, Nose, Throat		18 (26%)	5 (26%)	8 (36%)	7 (35%)
Eye		68 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	20 (100%)
Respiratory		20 (29%)	6 (32%)	4 (18%)	8 (40%)
Reproductive		31 (46%)	11 (58%)	10 (45%)	10 (50%)
Other (i.e. allergies)		19 (28%)	6 (32%)	9 (41%)	5 (25%)
Duration of Anesthesia (minutes)					
	Median	43.0	43.0	50.5	36.0
	Range	(23 - 145)	(24 - 148)	(22 - 114)	(0 - 61)
Protocol Required Intra-Op Medications [1] (n [%])					
Nitrous Oxide		68 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	20 (100%)
Isoflurane		2 (3%)	0	0	0
Midazolam		67 (99%)	18 (95%)	22 (100%)	20 (100%)
Propofol		22 (32%)	0	0	0
Halothane		46 (68%)	19 (100%)	22 (100%)	0
Vecuronium		68 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	20 (100%)
Atropine		68 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	20 (100%)
Ondansetron		68 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	20 (100%)
Acetaminophen		68 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	20 (100%)
Edrophonium		52 (76%)	19 (100%)	9 (41%)	20 (100%)
Neostigmine		16 (24%)	0	13 (59%)	0
Frequently Used Post-Operative Medications [2] (n [%])					
Morphine		13 (19%)	1 (5%)	4 (18%)	6 (30%)
Acetaminophen		5 (7%)	7 (37%)	5 (23%)	0
Ketorolac		5 (7%)	0	3 (14%)	0
Fentanyl		4 (6%)	0	1 (5%)	0
Metoclopramide		3 (4%)	3 (16%)	0	0
Lactated Ringers		3 (4%)	3 (16%)	1 (5%)	0

[1] Intra-op = from entry in pre-operative holding area until end of surgery
[2] Post-operative = from end of surgery until discharge from recovery
参照元：U2019 試験 治験総括報告書 7.3 項（5.3.5.1.4）

(3) 海外第 I，IV 相試験

1) U3119 試験

男児の割合は本剤群 89%，ハロタン群 86%であった。年齢の平均値は本剤群 5.0 週，ハロタン群 5.2 週であった。体重の平均値は本剤群 3.9 kg，ハロタン群 3.9 kg であった。性別，年齢，体重に，投与群間で大きな違いは認められなかった（【表 2.7.4.7-付録-2】）。

2) U219P 試験

安全性解析対象集団 23 例のうち，男児の割合は 70%であった。年齢の平均値は 6.2 歳，体重の平均値は 23.1 kg であった（【表 2.7.4.7-付録-3】）。

3) U3122 試験

安全性解析対象集団 42 例のうち，男児の割合は 55%であり，体重の平均値は 23.3 kg であった。年齢は 1 歳未満の年齢グループ（14 例）の平均値が 11.8 週，1 歳以上の年齢グループ（28 例）の平均値が 8.3 歳であった（【表 2.7.4.7-付録-4】）。

2.7.4.2 有害事象

国内第 III 相試験（3001 試験）及び海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）について以下に示す。海外第 III 相試験以外で参考資料とした海外第 IV 相試験（U3119 試験）及び海外第 I 相試験（U219P 試験及び U3122 試験）については 2.7.4.2.1.7 に要約した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

(1) 国内第 III 相試験

有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-1 に示す。有害事象の発現割合は 81.3%（1～6 歳 75.0%，7～15 歳 87.5%）であった。因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 30.0%（1～6 歳 30.0%，7～15 歳 30.0%）であった。死亡例，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		
	Age Group		Total
	1 – 6 years	7 – 15 years	
Analysis set: Safety analysis set	40	40	80
Number of subjects with any TEAEs	30 (75.0%)	35 (87.5%)	65 (81.3%)
Number of subjects with any drug related TEAEs[a]	12 (30.0%)	12 (30.0%)	24 (30.0%)
Number of subjects with any TEAEs leading to death	0	0	0
Number of subjects with any serious TEAEs	0	0	0
Number of subjects with any TEAEs leading to study drug discontinuation	0	0	0
Number of subjects with any TEAEs with special interest	4 (10.0%)	5 (12.5%)	9 (11.3%)

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.
[a] An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possible, probable, or very likely related to study agent.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Table 23（5.3.5.2.2）

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象，重症度別の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-2 に示す。有害事象の発現割合は，remi/hal 群 32%，remi/sev 群 43%，fent/hal 群 40%及び fent/sev 群 38%であり，各投与群の発現割合に大きな違いは認められなかった。また，因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，remi/hal 群 15%，remi/sev 群 23%，fent/hal 群 25%及び fent/sev 群 20%であった。重篤な有害事象の発現割合は，remi/hal 群 2%，remi/sev 群 3%，fent/hal 群 8%及び fent/sev 群 0%であった。

表 2.7.4.2-2 有害事象の概要（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Number of Subjects	59	60	119	53	50	103
Number of Subjects with Adverse Events	19 (32%)	26 (43%)	45 (38%)	21 (40%)	19 (38%)	40 (39%)
Drug-Related Adverse Events [1]	9 (15%)	14 (23%)	23 (19%)	13 (25%)	10 (20%)	23 (22%)
Moderate or Severe Adverse Events	9 (15%)	13 (22%)	22 (18%)	12 (23%)	7 (14%)	19 (18%)
Severe Adverse Events	1 (2%)	3 (5%)	4 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
Serious Adverse Events	1 (2%)	2 (3%)	3 (3%)	4 (8%)	0	4 (4%)

[1] Drug-Related (as assessed by the investigator) = Almost Certain, Probable, or Possible.
参照元：U3105 試験 治験総括報告書 Table 50（5.3.5.1.2）

2) U3107 試験

有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象，重症度別の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-3 に示す。有害事象の発現割合は，本剤群 45%，ブピバカイン群 42%であり，各投与群の発現割合に大きな違いは認められなかった。また，因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，本剤群 23%，ブピバカイン群 7%であった。重篤な有害事象の発現割合は，本剤群 2%，ブピバカイン群 2%であった。

表 2.7.4.2-3 有害事象の概要（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Number of Subjects	185	86
Number of Subjects with Adverse Events	84 (45%)	36 (42%)
Moderate or Severe	47 (25%)	24 (28%)
Drug related Adverse Events [1]	42 (23%)	6 (7%)
Severe	12 (6%)	5 (6%)
Serious Adverse Events	4 (2%)	2 (2%)

[1] Drug related as assessed by the investigator = Almost Certain, Probable, or Possible.
参照元：U3107 試験 治験総括報告書 Table 67（5.3.5.1.3）

3) U2019 試験

有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象，重症度別の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-4 に示す。有害事象の発現割合は，本剤群 91%，Alfentanil 群 95%，イソフルラン群 77%及びプロポフォール群 75%であり，本剤群及び Alfentanil 群で，イソフルラン群及びプロポフォール群と比較して高かった。また，因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，本剤群 63%，Alfentanil 群 74%，イソフルラン群 27%及びプロポフォール群 30%であり，

同様に本剤群及び Alfentanil 群で高かった。重篤な有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.4.2-4 有害事象の概要（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Alfentanil	Isoflurane	Propofol
Number of Patients	68	19	22	20
Number of Patients with Adverse Events	62 (91%)	18 (95%)	17 (77%)	15 (75%)
Moderate or Severe	42 (62%)	13 (68%)	14 (64%)	13 (65%)
Drug Related Adverse Events [1]	43 (63%)	14 (74%)	6 (27%)	6 (30%)
Severe	10 (15%)	0	1 (5%)	5 (25%)
Serious Adverse Events	0	0	0	0

[1] Drug Related as Assessed by the Investigator = Almost Certain, Probable, or Possible.
参照元：U2019 試験 治験総括報告書 Table 73（5.3.5.1.4）

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

(1) 比較的よくみられる有害事象

1) 国内第 III 相試験

発現割合 5%以上の有害事象を表 2.7.4.2-5 に示す。すべての有害事象は【表 2.7.4.7-付録-5】に示す。

有害事象の発現割合は 81.3%（65/80 例）であった。発現割合が最も高い有害事象（SOC）は，臨床検査（66.3%）であり，次いで傷害，中毒および処置合併症（53.8%）であった。発現割合が高い有害事象（発現割合 10%以上）は，創合併症（51.3%），心拍数減少（40.0%），心拍数増加（35.0%），発熱（21.3%），収縮期血圧上昇（18.8%），嘔吐（16.3%），悪心（15.0%），血圧上昇（11.3%）及び眼瞼浮腫（10.0%）であった。

表 2.7.4.2-5 発現割合 5%以上の有害事象（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 – 6 years	7 – 15 years	Total
Analysis set: Safety analysis set	40	40	80
Number of subjects with any TEAEs	30 (75.0%)	35 (87.5%)	65 (81.3%)
System organ class/preferred term			
臨床検査	24 (60.0%)	29 (72.5%)	53 (66.3%)
心拍数減少	13 (32.5%)	19 (47.5%)	32 (40.0%)
心拍数増加	11 (27.5%)	17 (42.5%)	28 (35.0%)
収縮期血圧上昇	5 (12.5%)	10 (25.0%)	15 (18.8%)
血圧上昇	6 (15.0%)	3 (7.5%)	9 (11.3%)
血圧低下	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (5.0%)
収縮期血圧低下	1 (2.5%)	3 (7.5%)	4 (5.0%)
傷害、中毒および処置合併症	13 (32.5%)	30 (75.0%)	43 (53.8%)
創合併症	13 (32.5%)	28 (70.0%)	41 (51.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (27.5%)	9 (22.5%)	20 (25.0%)
発熱	9 (22.5%)	8 (20.0%)	17 (21.3%)
胃腸障害	8 (20.0%)	11 (27.5%)	19 (23.8%)
嘔吐	6 (15.0%)	7 (17.5%)	13 (16.3%)
悪心	4 (10.0%)	8 (20.0%)	12 (15.0%)
皮膚および皮下組織障害	6 (15.0%)	4 (10.0%)	10 (12.5%)
顔面腫脹	6 (15.0%)	1 (2.5%)	7 (8.8%)
眼障害	7 (17.5%)	1 (2.5%)	8 (10.0%)
眼瞼浮腫	7 (17.5%)	1 (2.5%)	8 (10.0%)
精神障害	4 (10.0%)	2 (5.0%)	6 (7.5%)
激越	4 (10.0%)	1 (2.5%)	5 (6.3%)
腎および尿路障害	5 (12.5%)	1 (2.5%)	6 (7.5%)
乏尿	5 (12.5%)	0	5 (6.3%)

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Attachment TSFAE03（5.3.5.2.2）

2) 海外第 III 相試験

a) U3105 試験

いずれかの投与群で発現割合 5%以上の有害事象を表 2.7.4.2-6 に示す。すべての有害事象は【表 2.7.4.7-付録-6】に示す。

有害事象の発現割合は，remi/hal 群 32.2%（19/59 例），remi/sev 群 43.3%（26/60 例），fent/hal 群 39.6%（21/53 例）及び fent/sev 群 38.0%（19/50 例）であり，各投与群の発現割合に大きな違いは認められなかった。発現割合が最も高い有害事象（SOC）は，いずれの投与群でも胃腸障害（remi/hal 群 23.7%，remi/sev 群 18.3%，fent/hal 群 20.8%，fent/sev 群 22.0%；以下同順）であり，次いで呼吸器，胸郭および縦隔障害（5.1%，16.7%，13.2%，10.0%）であった。発現割合が高い有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）は，嘔吐（22.0%，16.7%，20.8%，12.0%）及び悪心（13.6%，8.3%，15.1%，10.0%）であった。

表 2.7.4.2-6 いずれかの投与群で発現割合 5%以上の有害事象
（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Analysis set: Safety Population	59	60	119	53	50	103
Number of Subjects with any AEs	19 (32.2%)	26 (43.3%)	45 (37.8%)	21 (39.6%)	19 (38.0%)	40 (38.8%)
System organ class/preferred term						
胃腸障害	14 (23.7%)	11 (18.3%)	25 (21.0%)	11 (20.8%)	11 (22.0%)	22 (21.4%)
嘔吐	13 (22.0%)	10 (16.7%)	23 (19.3%)	11 (20.8%)	6 (12.0%)	17 (16.5%)
悪心	8 (13.6%)	5 (8.3%)	13 (10.9%)	8 (15.1%)	5 (10.0%)	13 (12.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.1%)	10 (16.7%)	13 (10.9%)	7 (13.2%)	5 (10.0%)	12 (11.7%)
上気道うっ血	0	5 (8.3%)	5 (4.2%)	0	0	0
上気道性喘鳴	1 (1.7%)	3 (5.0%)	4 (3.4%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	2 (1.9%)
低酸素症	0	0	0	3 (5.7%)	1 (2.0%)	4 (3.9%)
心臓障害	1 (1.7%)	4 (6.7%)	5 (4.2%)	1 (1.9%)	2 (4.0%)	3 (2.9%)
結節性調律	0	3 (5.0%)	3 (2.5%)	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
代謝および栄養障害	1 (1.7%)	3 (5.0%)	4 (3.4%)	3 (5.7%)	0	3 (2.9%)
過小食	1 (1.7%)	3 (5.0%)	4 (3.4%)	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

b) U3107 試験

いずれかの投与群で発現割合 5%以上の有害事象を表 2.7.4.2-7 に示す。すべての有害事象は【表 2.7.4.7-付録-7】に示す。

有害事象の発現割合は，本剤群 45.4%（84/185 例），ブピバカイン群 41.9%（36/86 例）であり，各投与群の発現割合に大きな違いは認められなかった。発現割合が最も高い有害事象（SOC）は，いずれの投与群でも胃腸障害（本剤群 33.5%，ブピバカイン群 27.9%；以下同順）であった。発現割合が高い有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）は，嘔吐（26.5%，24.4%）及び悪心（13.5%，7.0%）であった。

表 2.7.4.2-7 いずれかの投与群で発現割合 5%以上の有害事象
（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Analysis set: Safety Population	185	86
Number of Subjects with any AEs	84 (45.4%)	36 (41.9%)
System organ class/preferred term		
胃腸障害	62 (33.5%)	24 (27.9%)
嘔吐	49 (26.5%)	21 (24.4%)
悪心	25 (13.5%)	6 (7.0%)

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

c) U2019 試験

いずれかの投与群で発現割合 5%以上の有害事象を表 2.7.4.2-8 に示す。すべての有害事象は【表 2.7.4.7-付録-8】に示した。

有害事象の発現割合は，本剤群 91.2%（62/68 例），Alfentanil 群 94.7%（18/19 例），イソフルラン群 77.3%（17/22 例）及びプロポフォール群 75.0%（15/20 例）であり，本剤群及び Alfentanil 群で，イソフルラン群及びプロポフォール群と比較して高かった。発現割合が高い有害事象（SOC）は，精神障害（本剤群 45.6%，Alfentanil 群 21.1%，イソフルラン群 50.0%，プロポフォール群 20.0%；以下同順），胃腸障害（39.7%，42.1%，31.8%，35.0%），神経系障害（35.3%，

31.6%，18.2%，20.0%）及び一般・全身障害および投与部位の状態（25.0%，21.1%，40.9%，5.0%）であった。発現割合が高い有害事象（いずれかの投与群で発現割合 20%以上）は，激越（38.2%，5.3%，36.4%，15.0%），嘔吐（27.9%，26.3%，27.3%，15.0%），悪心（26.5%，36.8%，22.7%，30.0%），傾眠（23.5%，26.3%，18.2%，5.0%），泣き（22.1%，15.8%，40.9%，0%），閉塞性気道障害（0%，21.1%，4.5%，0%），麻酔からの覚醒遅延（0%，21.1%，0%，5.0%）及び酸素飽和度低下（0%，21.1%，4.5%，0%）であった。

表 2.7.4.2-8 いずれかの投与群で発現割合 5%以上の有害事象

（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Alfentanil	Isoflurane	Propofol
Analysis set: Safety Population	68	19	22	20
Number of Subjects with any AEs	62 (91.2%)	18 (94.7%)	17 (77.3%)	15 (75.0%)
System organ class/preferred term				
精神障害	31 (45.6%)	4 (21.1%)	11 (50.0%)	4 (20.0%)
激越	26 (38.2%)	1 (5.3%)	8 (36.4%)	3 (15.0%)
易刺激性	5 (7.4%)	2 (10.5%)	3 (13.6%)	0
不安	2 (2.9%)	1 (5.3%)	0	0
息こらえ	1 (1.5%)	1 (5.3%)	0	0
悪夢	0	0	0	1 (5.0%)
胃腸障害	27 (39.7%)	8 (42.1%)	7 (31.8%)	7 (35.0%)
嘔吐	19 (27.9%)	5 (26.3%)	6 (27.3%)	3 (15.0%)
悪心	18 (26.5%)	7 (36.8%)	5 (22.7%)	6 (30.0%)
レッチング	8 (11.8%)	0	1 (4.5%)	2 (10.0%)
上腹部痛	2 (2.9%)	0	0	1 (5.0%)
便秘	0	0	0	1 (5.0%)
神経系障害	24 (35.3%)	6 (31.6%)	4 (18.2%)	4 (20.0%)
傾眠	16 (23.5%)	5 (26.3%)	4 (18.2%)	1 (5.0%)
頭痛	7 (10.3%)	1 (5.3%)	0	2 (10.0%)
浮動性めまい	4 (5.9%)	1 (5.3%)	1 (4.5%)	1 (5.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (25.0%)	4 (21.1%)	9 (40.9%)	1 (5.0%)
泣き	15 (22.1%)	3 (15.8%)	9 (40.9%)	0
発熱	2 (2.9%)	0	1 (4.5%)	1 (5.0%)
空腹	0	1 (5.3%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (22.1%)	5 (26.3%)	1 (4.5%)	3 (15.0%)
咳嗽	6 (8.8%)	0	0	3 (15.0%)
鼻部不快感	5 (7.4%)	0	0	1 (5.0%)
減呼吸	0	1 (5.3%)	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (5.3%)	0	0
低音性連続性ラ音	0	1 (5.3%)	0	0
鼻閉	0	1 (5.3%)	0	0
閉塞性気道障害	0	4 (21.1%)	1 (4.5%)	0
喘鳴	0	1 (5.3%)	0	0
心臓障害	9 (13.2%)	0	2 (9.1%)	0
徐脈	8 (11.8%)	0	1 (4.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (7.4%)	4 (21.1%)	1 (4.5%)	3 (15.0%)
術後激越	1 (1.5%)	0	0	1 (5.0%)
処置による悪心	1 (1.5%)	0	0	1 (5.0%)
麻酔からの覚醒遅延	0	4 (21.1%)	0	1 (5.0%)
血管障害	4 (5.9%)	0	0	1 (5.0%)
高血圧	2 (2.9%)	0	0	1 (5.0%)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.9%)	1 (5.3%)	0	0
そう痒症	3 (4.4%)	1 (5.3%)	0	0
臨床検査	0	4 (21.1%)	1 (4.5%)	0
酸素飽和度低下	0	4 (21.1%)	1 (4.5%)	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

(2) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

1) 国内第 III 相試験

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を【表 2.7.4.7-付録-9】に示す。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 30.0%（24/80 例）であった。発現割合が最も高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC）は，臨床検査（28.8%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，心拍数減少（26.3%），収縮期血圧低下（3.8%），嘔吐（1.3%），悪寒（1.3%）及び激越（1.3%）であった。

2) 海外第 III 相試験

a) U3105 試験

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を【表 2.7.4.7-付録-10】に示す。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，remi/hal 群 15.3%（9/59 例），remi/sev 群 23.3%（14/60 例），fent/hal 群 24.5%（13/53 例）及び fent/sev 群 20.0%（10/50 例）であった。発現割合が最も高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC）は，いずれの投与群でも胃腸障害（remi/hal 群 11.9%，remi/sev 群 13.3%，fent/hal 群 13.2%，fent/sev 群 14.0%；以下同順）であった。発現割合が高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）は，嘔吐（10.2%，11.7%，13.2%，10.0%）及び悪心（6.8%，8.3%，13.2%，4.0%）であった。

b) U3107 試験

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を【表 2.7.4.7-付録-11】に示す。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，本剤群 22.7%（42/185 例），ブピバカイン群 7.0%（6/86 例）であった。発現割合が最も高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC）は，胃腸障害（本剤群 18.9%，ブピバカイン群 3.5%；以下同順）であった。発現割合が高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）は，嘔吐（13.0%，3.5%）のみであった。

c) U2019 試験

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を【表 2.7.4.7-付録-12】に示す。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，本剤群 63.2%（43/68 例），Alfentanil 群 73.7%（14/19 例），イソフルラン群 27.3%（6/22 例）及びプロポフォール群 30.0%（6/20 例）であった。発現割合が高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC）は，胃腸障害（本剤群 25.0%，Alfentanil 群 36.8%，イソフルラン群 18.2%，プロポフォール群 0%；以下同順），精神障害（25.0%，5.3%，13.6%，15.0%）及び神経系障害（16.2%，26.3%，9.1%，15.0%）であった。発現割合が高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの投与群で発現割合 20%以上）は，嘔吐（17.6%，21.1%，13.6%，0%），悪心（16.2%，31.6%，13.6%，0%），激越（25.0%，5.3%，9.1%，15.0%），傾眠（8.8%，26.3%，9.1%，5.0%），麻酔からの覚醒遅延（0%，21.1%，0%，0%）及び酸素飽和度低下（0%，21.1%，0%，0%）であった。

(3) 重症度別の有害事象

1) 国内第 III 相試験

重症度別の有害事象を【表 2.7.4.7-付録-13】に示す。

有害事象の重症度は，すべて軽度又は中等度であり，高度と判定された有害事象はなかった。中等度と判定された有害事象の発現割合は 35.0%（28/80 例）であった。発現割合 5%以上の中等度と判定された有害事象は，創合併症（23.8%），眼瞼浮腫（6.3%），発熱（5.0%）及び顔面腫脹（5.0%）であった。

2) 海外第 III 相試験

a) U3105 試験

重症度別の有害事象を【表 2.7.4.7-付録-14】に示す。

有害事象の重症度は，いずれの投与群でも主に軽度又は中等度であった。高度と判定された有害事象の発現割合は，remi/hal 群 1.7%（1/59 例），remi/sev 群 5.0%（3/60 例），fent/hal 群 1.9%（1/53 例）及び fent/sev 群 2.0%（1/50 例）であった。内訳は，remi/hal 群で悪心が 1 例，remi/sev 群で咽頭浮腫，注射部位漏出及び過小食が各 1 例，fent/hal 群で嘔吐及び悪心が 1 例，fent/sev 群で喉頭痙攣が 1 例であり，いずれの投与群でも，2 例以上で高度と判定された有害事象はなかった。

b) U3107 試験

重症度別の有害事象を【表 2.7.4.7-付録-15】に示す。

有害事象の重症度は，いずれの投与群でも主に軽度又は中等度であった。高度と判定された有害事象の発現割合は，本剤群 6.5%（12/185 例），ブピバカイン群 5.8%（5/86 例）であった。いずれかの投与群の 2 例以上で高度と判定された有害事象は，本剤群に認められた嘔吐（4 例，2.2%）及び悪寒（2 例，1.1%），ブピバカイン群に認められた対麻痺（2 例，2.3%）であった。

c) U2019 試験

重症度別の有害事象を【表 2.7.4.7-付録-16】に示す。

有害事象の重症度は，いずれの投与群でも主に軽度又は中等度であった。高度と判定された有害事象の発現割合は，本剤群 14.7%（10/68 例），Alfentanil 群 0%（0/19 例），イソフルラン群 4.5%（1/22 例）及びプロポフォール群 25.0%（5/20 例）であった。いずれかの投与群の 2 例以上で高度と判定された有害事象は，本剤群及びプロポフォール群に認められた激越［それぞれ 7 例（10.3%），2 例（10.0%）］のみであった。

(4) 発現時期別の有害事象

1) 国内第 III 相試験

発現時期別のすべての有害事象を【表 2.7.4.7-付録-17】に，発現時期別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を【表 2.7.4.7-付録-18】に示す。本試験では，有害事象を初回発現時期

別に集計した。発現時期は，挿管終了 5 分後まで，挿管終了 5 分後より後から本剤の投与終了まで，及び本剤の投与終了より後に分類した。

初回発現時期別の有害事象発現割合は，挿管終了 5 分後より後から本剤の投与終了までの期間で最も高かった［挿管終了 5 分後まで 1.3%（1/80 例），挿管終了 5 分後より後から本剤の投与終了まで 61.3%（49/80 例），本剤の投与終了より後 18.8%（15/80 例）］。

挿管終了 5 分後より後から本剤の投与終了までの期間で，初回発現割合が高い有害事象（SOC）は，臨床検査（62.5%）であった。初回発現割合が高い有害事象（発現割合 10%以上）は，心拍数減少（37.5%），心拍数増加（26.3%），収縮期血圧上昇（12.5%）及び血圧上昇（11.3%）であった。

本剤の投与終了より後の期間で，初回発現割合が高い有害事象（SOC）は，傷害，中毒および処置合併症（53.8%）であった。発現割合が高い有害事象（発現割合 10%以上）は，創合併症（51.3%），発熱（20.0%），嘔吐（16.3%），悪心（15.0%）及び眼瞼浮腫（10.0%）であった。

初回発現時期別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，挿管終了 5 分後より後から本剤の投与終了までの期間で最も高かった［挿管終了 5 分後まで 0%（0/80 例），挿管終了 5 分後より後から本剤の投与終了まで 28.8%（23/80 例），本剤の投与終了より後 1.3%（1/80 例）］。

挿管終了 5 分後より後から本剤の投与終了までの期間で，初回発現割合が高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC）は，臨床検査（28.8%）であった。初回発現割合が高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象（発現割合 10%以上）は，心拍数減少（26.3%）のみであった。

2) 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験では，前期間で発現したか否かにかかわらず，該当期間での発現例数を集計した。

a) U3105 試験

発現時期別の有害事象を【表 2.7.4.7-付録-19】に示す。発現時期は，導入/挿管期（導入開始から挿管終了 5 分後まで），維持期（挿管終了 5 分後より後から麻酔薬の投与終了まで），回復期（麻酔薬の投与終了より後から回復室 Phase 2 退室まで）及びフォローアップ期（回復室 Phase 2 退室より後）に分類した。

発現時期別の有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも回復期で最も高かった［導入/挿管期：remi/hal 群 1.7%（1/59 例），remi/sev 群 1.7%（1/60 例），fent/hal 群 0%（0/53 例），fent/sev 群 0%（0/50 例）；以下同順，維持期：0%（0/59 例），8.3%（5/60 例），1.9%（1/53 例），4.0%（2/50 例），回復期：18.6%（11/59 例），31.7%（19/60 例），32.1%（17/53 例），22.0%（11/50 例），フォローアップ期：15.3%（9/59 例），11.7%（7/60 例），15.1%（8/53 例），12.0%（6/50 例）］。

回復期で発現割合が高い有害事象（SOC）は，胃腸障害（11.9%，11.7%，13.2%，10.0%）及び呼吸器，胸郭および縦隔障害（5.1%，16.7%，13.2%，10.0%）であった。回復期で発現割合が

高い有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）は，嘔吐（10.2%，8.3%，7.5%，10.0%）及び悪心（8.5%，8.3%，11.3%，2.0%）であった。

また，維持期にいずれかの投与群の 2 例以上で発現した有害事象は，remi/sev 群に認められた結節性調律（3 例，5.0%）及び処置による出血（2 例，3.3%）であった。

b) U3107 試験

発現時期別の有害事象を【表 2.7.4.7-付録-20】に示す。発現時期は，導入/挿管期（導入開始から挿管終了 5 分後まで），維持期（挿管終了 5 分後より後から麻酔薬の投与終了まで），回復期（麻酔薬の投与終了より後から回復室退室まで）及びフォローアップ期（回復室退室より後）に分類した。

発現時期別の有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも回復期及びフォローアップ期で高かった［導入/挿管期：本剤群 2.7%（5/185 例），ブピバカイン群 2.3%（2/86 例）；以下同順，維持期：2.7%（5/185 例），0%（0/86 例），回復期：25.4%（47/185 例），17.4%（15/86 例），フォローアップ期：23.2%（43/185 例），27.9%（24/86 例）］。

回復期及びフォローアップ期で発現割合が高い有害事象（SOC）は，胃腸障害（回復期：18.4%，11.6%，フォローアップ期：19.5%，16.3%）であった。回復期及びフォローアップ期で発現割合が高い有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）は，嘔吐（回復期：13.5%，11.6%，フォローアップ期：16.8%，12.8%）のみであった。

また，維持期にいずれかの投与群の 2 例以上で発現した有害事象は，本剤群に認められた徐脈（2 例，1.1%）のみであった。

c) U2019 試験

発現時期別の有害事象を【表 2.7.4.7-付録-21】に示す。発現時期は，維持期（治験薬の投与開始から治験薬又は亜酸化窒素のいずれか遅い方の投与終了まで），回復期及びフォローアップ期（麻酔薬の投与終了より後）に分類した。

発現時期別の有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも回復期及びフォローアップ期で高かった［維持期：本剤群 16.2%（11/68 例），Alfentanil 群 15.8%（3/19 例），イソフルラン群 13.6%（3/22 例），プロポフォール群 10.0%（2/20 例）；以下同順，回復期及びフォローアップ期：86.8%（59/68 例），89.5%（17/19 例），68.2%（15/22 例），75.0%（15/20 例）］。

回復期及びフォローアップ期で発現割合が高い有害事象（SOC）は，精神障害（45.6%，21.1%，50.0%，20.0%）及び胃腸障害（39.7%，42.1%，31.8%，35.0%）であった。回復期及びフォローアップ期で発現割合が高い有害事象（いずれかの投与群で発現割合 20%以上）は，激越（38.2%，5.3%，36.4%，15.0%），嘔吐（27.9%，26.3%，27.3%，15.0%），悪心（26.5%，36.8%，22.7%，30.0%），傾眠（23.5%，26.3%，18.2%，5.0%），泣き（22.1%，15.8%，40.9%，0%），閉塞性気道障害（0%，21.1%，4.5%，0%）及び酸素飽和度低下（0%，21.1%，0%，0%）であった。

また，維持期にいずれかの投与群の 2 例以上で発現した有害事象は，本剤群に認められた徐脈（8 例，11.8%）及び高血圧（2 例，2.9%），Alfentanil 群に認められた麻酔からの覚醒遅延（2 例，10.5%）であった。

2.7.4.2.1.3 死亡

(1) 国内第 III 相試験

死亡例は認められなかった。

(2) 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験 3 試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）で死亡例は認められなかった。

(3) 海外第 I，IV 相試験

海外第 IV 相試験（U3119 試験）及び海外第 I 相試験（U219P 試験及び U3122 試験）で死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象

(1) 国内第 III 相試験

重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-9 に，すべての重篤な有害事象一覧を【表 2.7.4.7-付録-22】に示す。

重篤な有害事象の発現割合は，remi/hal 群 1.7%（1/59 例），remi/sev 群 3.3%（2/60 例），fent/hal 群 7.5%（4/53 例）及び fent/sev 群 0%（0/50 例）であり，2 例以上に認められた重篤な有害事象は，fent/hal 群で 2 例に認められた過小食のみであった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，fent/hal 群で 1 例に認められた低酸素症［可能性小（possible）］のみであり，転帰は回復（resolved）であった。

表 2.7.4.2-9 重篤な有害事象（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Analysis set: Safety Population	59	60	119	53	50	103
Number of Subjects with any AEs	1 (1.7%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	4 (7.5%)	0	4 (3.9%)
System organ class/preferred term						
代謝および栄養障害	1 (1.7%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	3 (5.7%)	0	3 (2.9%)
脱水	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (1.7%)	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
過小食	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
胃腸障害	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
嘔吐	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
低酸素症	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

2) U3107 試験

重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-10 に，すべての重篤な有害事象一覧を【表 2.7.4.7-付録-23】に示す。

重篤な有害事象の発現割合は，本剤群 2.2%（4/185 例），ブピバカイン群 2.3%（2/86 例）であり，いずれの投与群でも 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，本剤群で各 1 例に認められた徐脈及び低血圧［いずれもほぼ確実（almost certain）］であり，転帰はいずれも回復（resolved）であった。

表 2.7.4.2-10 重篤な有害事象（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Analysis set: Safety Population	185	86
Number of Subjects with any AEs	4 (2.2%)	2 (2.3%)
System organ class/preferred term		
胃腸障害	1 (0.5%)	0
小腸閉塞	1 (0.5%)	0
血管障害	1 (0.5%)	0
低血圧	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5%)	1 (1.2%)
気管支痙攣	1 (0.5%)	1 (1.2%)
低酸素症	1 (0.5%)	0
心臓障害	1 (0.5%)	0
徐脈	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.2%)
疼痛	0	1 (1.2%)

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

3) U2019 試験

いずれの投与群でも，重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 海外第 I，IV 相試験

1) U3119 試験

重篤な有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-24】に，すべての重篤な有害事象一覧を【表 2.7.4.7-付録-25】に示す。

重篤な有害事象の発現割合は，本剤群 8%（3/38 例），ハロタン群 0%（0/22 例）であった。本剤群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は処置後合併症（2 例，5%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

2) U219P 試験

すべての重篤な有害事象一覧を【表 2.7.4.7-付録-26】に示す。

重篤な有害事象の発現割合は 4%（1/23 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

3) U3122 試験

重篤な有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として，治験薬の投与中止に至った有害事象について以下に示す。

(1) 国内第 III 相試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-27】に，すべての治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を【表 2.7.4.7-付録-28】に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，remi/sev 群で 1 例に認められた注射部位漏出のみであった。転帰は回復（resolved）であり，治験薬との因果関係は，関連なし（unrelated）と判定された。

2) U3107 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-29】に，すべての治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を【表 2.7.4.7-付録-30】に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤群及びブピバカイン群で各 1 例に認められた。本剤群の 1 例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は気管支痙攣及び低酸素症が各 1 件であり，いずれも転帰は回復（resolved），治験薬との因果関係は，関連なし（unrelated）と判定された。また，いずれも重篤な有害事象と判定された。ブピバカイン群の 1 例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は気管支痙攣であり，転帰は回復（resolved），治験薬との因果関係は，関連なし（unrelated）と判定された。本事象は重篤な有害事象と判定された。

3) U2019 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-31】に，すべての治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を【表 2.7.4.7-付録-32】に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤群で 1 例に認められた。本被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は高血圧及び頻脈が各 1 件であり，いずれも転帰は回復（resolved）であり，治験薬との因果関係は，可能性小（possible）と判定された。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

本剤の投与でみられる重大な副作用として，筋硬直，換気困難，呼吸停止，呼吸抑制，血圧低下，徐脈，不全収縮，心停止，ショック，アナフィラキシー様症状，及び全身痙攣が挙げられる。本項では，注目すべき有害事象として，「筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難」，「呼吸停止，呼吸抑制」，「血圧低下」，「徐脈，心停止」，「アナフィラキシーショック」，「全身痙攣」，

「心抑制薬との相互作用」，「薬物乱用，薬物依存」，「自発呼吸している患者への静脈投与，急速静注」及び「薬剤感受性が高い患者への投与」のリスク分類について解析した。

(1) 国内第 III 相試験

注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-33】に，発現時期別の注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-34】に，すべての注目すべき有害事象の一覧を【表 2.7.4.7-付録-35】に示す。

注目すべき有害事象の発現割合は，11.3%（9/80 例）であった。

「血圧低下」が 8 例に認められ，内訳は，血圧低下が 4 例及び収縮期血圧低下が 4 例であった。血圧低下の 4 例及び収縮期血圧低下の 3 例の初回発現時期は，挿管終了 5 分後より後から本剤の投与終了までの期間であった。収縮期血圧低下の 1 例の初回発現時期は，本剤の投与終了より後の期間であった。転帰はいずれも回復（resolved）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象は，収縮期血圧低下の 3 例［可能性大（probable）1 例，可能性小（possible）2 例］であった。また，血圧低下及び収縮期血圧低下の各 1 例で，治験薬の減量が行われた。

「全身痙攣」が 1 例に認められ，内訳は痙攣であった。本事象の初回発現時期は，本剤の投与終了より後の期間であった。転帰は回復（resolved）であり，治験薬との因果関係は関連なし（not related）と判定された。

その他のリスク分類に該当する，注目すべき有害事象は認められなかった。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-36】に，発現時期別の注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-37】に，すべての注目すべき有害事象の一覧を【表 2.7.4.7-付録-38】に示す。

注目すべき有害事象の発現割合は，remi/hal 群 0%（0/59 例），remi/sev 群 10.0%（6/60 例），fent/hal 群 7.5%（4/53 例）及び fent/sev 群 6.0%（3/50 例）であった。

「徐脈，心停止」が remi/sev 群の 3 例，fent/hal 群の 1 例及び fent/sev 群の 1 例に認められた。内訳は，結節性調律が remi/sev 群で 3 例及び fent/sev 群で 1 例，徐脈が fent/hal 群で 1 例であった。結節性調律はいずれの投与群でも維持期に認められ，徐脈は回復期に認められた。転帰はいずれも回復（resolved）であり，治験薬との因果関係は，いずれも可能性小（possible）と判定された。

「呼吸停止，呼吸抑制」が remi/sev 群の 2 例及び fent/hal 群の 3 例に認められた。内訳は，息こらえが remi/sev 群で 2 例及び fent/hal 群で 1 例，呼吸抑制が fent/hal 群で 2 例であり，いずれも回復期に認められた。転帰はいずれも回復（resolved）であり，治験薬との因果関係は，いずれも可能性小（possible）と判定された。

「筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難」が remi/sev 群の 1 例及び fent/sev 群の 2 例に認められ，内訳は，喉頭痙攣が remi/sev 群で 1 例及び fent/sev 群で 2 例であり，いずれも回復期に認められ

た。転帰はいずれも回復（resolved）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象は，fent/sev 群の 1 例［可能性小（possible）］であり，重症度は高度と判定された。

その他のリスク分類に該当する，注目すべき有害事象は認められなかった。

2) U3107 試験

注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-39】に，発現時期別の注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-40】に，すべての注目すべき有害事象の一覧を【表 2.7.4.7-付録-41】に示す。

注目すべき有害事象の発現割合は，本剤群 2.7%（5/185 例），ブピバカイン群 0%（0/86 例）であった。

「筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難」が本剤群の 2 例に認められた。内訳は，すべて喉頭痙攣であり，いずれも回復期に認められた。転帰はいずれも回復（resolved）であり，治験薬との因果関係は，1 例は多分なし（unlikely），1 例は関連なし（unrelated）と判定された。

「徐脈，心停止」が本剤群の 2 例に認められた。内訳は，いずれも維持期に認められた徐脈であった。転帰はいずれも回復（resolved）であり，治験薬との因果関係は，1 例はほぼ確実（almost certain），1 例は可能性小（possible）と判定された。ほぼ確実と判定された 1 例は重篤な有害事象であり，重症度は高度であった。

「血圧低下」が本剤群の 1 例に認められた。内訳は低血圧であり，維持期に認められた。転帰は回復（resolved）であり，治験薬との因果関係は，ほぼ確実（almost certain）と判定された。本事象は重篤な有害事象であり，重症度は高度であった。

その他のリスク分類に該当する，注目すべき有害事象は認められなかった。

3) U2019 試験

注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-42】に，発現時期別の注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-43】に，すべての注目すべき有害事象の一覧を【表 2.7.4.7-付録-44】に示す。

注目すべき有害事象の発現割合は，本剤群 14.7%（10/68 例），Alfentanil 群 5.3%（1/19 例），イソフルラン群 9.1%（2/22 例）及びプロポフォール群 0%（0/20 例）であった。

「徐脈，心停止」が本剤群の 8 例及びイソフルラン群の 1 例に認められた。内訳は，いずれも維持期に認められた徐脈であった。転帰はいずれも回復（resolved）であり，治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象は，本剤群の 2 例［可能性小（possible）］であった。

「呼吸停止，呼吸抑制」が本剤群の 3 例及び Alfentanil 群の 1 例に認められた。内訳は，呼吸抑制が本剤群で 1 例，息こらえが本剤群及び Alfentanil 群で各 1 例，無呼吸が本剤群で 1 例，減呼吸が Alfentanil 群で 1 例であり，いずれも回復期及びフォローアップ期に認められた。転帰はいずれも回復（resolved）であり，治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象は，呼吸抑制，無呼吸，減呼吸の各 1 例［可能性小（possible）］であった。

「筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難」が本剤群及びイソフルラン群で各 1 例に認められた。内訳は，無呼吸が本剤群で 1 例，筋骨格硬直がイソフルラン群で 1 例であり，いずれも回復期及び

フォローアップ期に認められた。転帰はいずれも回復（resolved）であり，治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象は，無呼吸の 1 例［可能性小（possible）］であった。

その他のリスク分類に該当する，注目すべき有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.7 その他の試験の有害事象

(1) U3119 試験

有害事象の概要を【表 2.7.4.7-付録-24】に，すべての有害事象を【表 2.7.4.7-付録-45】に示す。

有害事象の発現割合は，本剤群 45%（17/38 例），ハロタン群 45%（10/22 例）であり，各投与群の発現割合に違いは認められなかった。また，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，いずれの投与群でも認められなかった。

発現割合が高い有害事象（発現割合 10%以上）は，嘔吐（本剤群 34%，ハロタン群 45%）であった。

有害事象の重症度は，主に軽度又は中等度であった。高度と判定された有害事象の発現割合は本剤群 3%（1/38 例），ハロタン群 0%（0/22 例）であった。

投与中止に至った有害事象は，本剤群で 1 例に認められた。本被験者に認められた投与中止に至った有害事象は処置後合併症の 1 件であった。本事象は重症度が高度であり，重篤な有害事象であった。

(2) U219P 試験

有害事象の概要を【表 2.7.4.7-付録-46】に，すべての有害事象を【表 2.7.4.7-付録-47】に示す。

有害事象の発現割合は 70%（16/23 例）であり，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

発現割合が高い有害事象（発現割合 10%以上）は，発熱（30%），嘔吐（30%），浮腫（26%），処置後合併症（17%），激越（17%），腸雑音減少（13%），悪心（13%）及び呼吸抑制（13%）であった。

有害事象の重症度は，主に軽度又は中等度であった。高度と判定された有害事象の発現割合は 4%（1/23 例）であった。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) U3122 試験

有害事象の概要を【表 2.7.4.7-付録-48】に，すべての有害事象を【表 2.7.4.7-付録-49】に，因果関係が否定できない有害事象を【表 2.7.4.7-付録-50】に示す。

有害事象の発現割合は 95%（40/42 例）であり，治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 19%（8/42 例）であった。重篤な有害事象は認められなかった。

発現割合が高い有害事象（発現割合 10%以上）は，発熱（52%），低血圧（21%），激越（21%），嘔吐（19%），浮腫（17%），高血圧（17%），悪心（12%），発疹（12%），頻脈（10%），気管支痙攣（10%），呼吸音減弱（10%），低酸素症（10%）及び電解質障害（10%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象はすべて低血圧であった。
有害事象の重症度は，すべて軽度又は中等度であった。
投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

各試験で認められた死亡及び重篤な有害事象に関する個別症例の詳細は，各試験の治験総括報告書に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

(1) 国内第 III 相試験

血液学的検査及び血液生化学検査の測定値及びベースライン値からの変化量の要約を【表 2.7.4.7-付録-51】に示す。

血液学的検査では，赤血球数，ヘマトクリット値，ヘモグロビン及び血小板数の低下傾向，白血球数の上昇傾向が認められたが，いずれも有害事象とは判断されなかった。1～6 歳及び 7～15 歳のいずれの年齢グループでも同様の傾向が認められた。

血液生化学検査では，アルブミン，アルカリホスファターゼ，血中尿素窒素及び総たん白の低下傾向，グルコースの上昇傾向が認められた。7～15 歳では，尿酸の低下傾向，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，総ビリルビン及びクレアチンホスホキナーゼの上昇傾向が認められた。これらはいずれも有害事象とは判断されなかった。

また，臨床検査値に関連する有害事象としては，アミラーゼ増加［2 例（2.5%）］及び低カルシウム血症［1 例（1.3%）］が認められた（【表 2.7.4.7-付録-5】）。

(2) 海外第 III 相試験

U2019 試験では，臨床検査値と関連があると思われる有害事象は発現しなかったため，術後の臨床検査は 1 例も実施しなかった。

U3105 試験及び U3107 試験では，臨床検査は実施しなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

(1) 国内第 III 相試験

バイタルサインの測定値及びベースライン値（皮膚切開前）からの変化量を【表 2.7.4.7-付録-52】に示す。心拍数の平均値 ± 標準偏差（SD）は，皮膚切開前（92.6 ± 24.52 回/分）から抜管前（103.9 ± 27.33 回/分）まで大きな変動は認められなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値 ± SD も，皮膚切開前（収縮期血圧：93.0 ± 13.50 mmHg，拡張期血圧：45.5 ± 10.31 mmHg）から抜管前（収縮期血圧：110.2 ± 20.00 mmHg，拡張期血圧：60.1 ± 13.08 mmHg）まで大きな変動は

認められなかった。心拍数及び血圧について年齢グループ別に検討した場合でも，大きな変動は認められなかった。

表 2.7.4.1-5 に示した判定基準を用いて，臨床的に重要と思われるバイタルサイン異常値が認められた被験者の割合を算出した結果を【表 2.7.4.7-付録-53】に示す。その結果，心拍数が基準値上限を上回った被験者の割合は 28.8%（23/80 例），基準値下限を下回った被験者の割合は 27.5%（22/80 例）であった。収縮期血圧が基準値上限を上回った被験者の割合は 28.8%（23/80 例），基準値下限を下回った被験者の割合は 10.0%（8/80 例）であった。年齢グループ別では，心拍数が基準値上限を上回った被験者の割合は 1～6 歳で 20.0%（8/40 例），7～15 歳で 37.5%（15/40 例），基準値下限を下回った被験者の割合は 1～6 歳で 25.0%（10/40 例），7～15 歳で 30.0%（12/40 例）であった。収縮期血圧が基準値上限を上回った被験者の割合は 1～6 歳で 25.0%（10/40 例），7～15 歳で 32.5%（13/40 例），基準値下限を下回った被験者の割合は 1～6 歳で 7.5%（3/40 例），7～15 歳で 12.5%（5/40 例）であった。

また，有害事象と判断されたもののうち，バイタルサイン異常値に関連する有害事象として，心拍数減少［32 例（40.0%）］，心拍数増加［28 例（35.0%）］，収縮期血圧上昇［15 例（18.8%）］，血圧上昇［9 例（11.3%）］，血圧低下［4 例（5.0%）］及び収縮期血圧低下［4 例（5.0%）］が認められた（【表 2.7.4.7-付録-5】）。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

ベースライン値及びフォローアップ時の心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値に，投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-5 に示した判定基準を用いて，臨床的に重要と思われるバイタルサイン異常値が認められた被験者の割合を算出した。その結果，維持期に収縮期血圧が基準値上限を上回った被験者の割合が，フェンタニル投与群（fent/hal 群 57%，fent/sev 群 66%）で，本剤投与群（remi/hal 群 49%，remi/sev 群 40%）と比較して高かった。また，維持期に収縮期血圧が基準値下限を下回った被験者の割合に，投与群間で一定の傾向は認められなかった（remi/sev 群 15%，remi/hal 群 8%，fent/hal 群 13%，fent/sev 群 10%，【表 2.7.4.7-付録-54】）。

2) U3107 試験

ベースライン値及びフォローアップ時の心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値に，投与群間で大きな違いは認められなかった。フォローアップ時の心拍数及び収縮期血圧の平均値は，ベースライン値よりやや上昇した。

表 2.7.4.1-5 に示した判定基準を用いて，臨床的に重要と思われるバイタルサイン異常値が認められた被験者の割合を算出した。その結果，維持期及び回復期に収縮期血圧が基準値下限を下回った被験者の割合が，本剤群（維持期：45%，回復期：23%）で，ブピバカイン群（維持期：26%，回復期：12%）と比較して高かった。また，維持期に心拍数が基準値下限を下回った被験者の割合も，ブピバカイン群（12%）と比較して本剤群（40%）で高かった（【表 2.7.4.7-付録-54】）。

3) U2019 試験

心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧のベースライン値に，投与群間で大きな違いは認められなかった。フォローアップ時の測定は実施しなかった。

表 2.7.4.1-5 に示した判定基準を用いて，臨床的に重要と思われるバイタルサイン異常値が認められた被験者の割合を算出した。その結果，異常値が認められた測定項目及び被験者の割合に，投与群間で一定の傾向は認められなかった（【表 2.7.4.7-付録-54】）。

2.7.4.4.2 呼吸パラメータ

(1) 国内第 III 相試験

呼吸パラメータの測定値及びベースライン値からの変化量を【表 2.7.4.7-付録-55】に示す。呼吸数の平均値 ± SD は，挿管開始前（ベースライン値）では 22.6 ± 6.03 回/分，抜管前では 16.4 ± 6.18 回/分であった。抜管後はやや増加し，フォローアップ時には挿管開始前と同程度となった（回復室退室 120 分後：23.4 ± 5.61 回/分）。SpO_2 の平均値は，全期間を通して 98%以上を維持した。$P_{ET}CO_2$ の平均値 ± SD は，挿管終了 5 分後（ベースライン値：39.5 ± 6.11 mmHg）から抜管前（44.4 ± 9.47 mmHg）まで大きな変動は認められなかった。

呼吸数，SpO_2 及び $P_{ET}CO_2$ について年齢グループ別に検討した場合でも，大きな変動は認められなかった。

(2) 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）では，呼吸パラメータは有効性評価項目（呼吸安定性）として評価した。

U3105 試験では，回復期における呼吸数及び SpO_2 の平均値は，投与群間で同程度であった（【2.7.3.2.2 (1)】）。

U3107 試験では，皮膚縫合終了から抜管までの期間中における呼吸数の平均値は，ブピバカイン群と比較して本剤群で一貫して低かった。SpO_2 の平均値は投与群間で同程度であった（【2.7.3.2.2 (2)】）。

U2019 試験では，回復期における呼吸数の平均値は，本剤群で Alfentanil 群及びイソフルラン群と比較して高く，プロポフォール群と同程度であった。SpO_2 及び $P_{ET}CO_2$ の平均値は，投与群間で同程度であった（【2.7.3.2.2 (3)】）。

2.7.4.4.3 心電図検査

(1) 国内第 III 相試験

スクリーニング期に 6 例で臨床的に問題のある心電図異常所見が認められたが，試験期及び回復期には認められなかった（【表 2.7.4.7-付録-56】）。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

周術期に心電図異常所見が認められた被験者の割合は，remi/hal 群 2%（1/59 例），remi/sev 群 5%（3/60 例），fent/hal 群 0%（0/53 例）及び fent/sev 群 4%（2/50 例）であった（【表 2.7.4.7-付録-57】）。心電図異常所見が認められた 6 例はいずれも有害事象と判定されたが，重篤な有害事象は認められなかった。これらの 6 例では術後の心電図検査は実施されなかった。

2) U3107 試験

周術期に心電図異常所見が認められた被験者の割合は，本剤群 2%（3/185 例），ブピバカイン群 0%（0/86 例）であった（【表 2.7.4.7-付録-58】）。心電図異常所見が認められた本剤群の被験者に，心電図に関連した有害事象は認められなかった。

3) U2019 試験

手術中に心電図異常所見は認められなかった（【表 2.7.4.7-付録-59】）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

国内第 III 相試験（3001 試験）及び海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）の性別及び年齢別の有害事象について検討した。

2.7.4.5.1.1 性別

(1) 国内第 III 相試験

性別の有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-60】に，性別の注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-61】に示す。

性別の有害事象の発現割合は，男児 85.7%（36/42 例），女児 76.3%（29/38 例），注目すべき有害事象の発現割合は，男児 11.9%（5/42 例），女児 10.5%（4/38 例）であり，部分集団間で大きな違いは認められなかった。発現した有害事象の種類にも，部分集団間で大きな違いは認められなかった。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

性別の有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-62】に，性別の注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-63】に示す。

性別の有害事象の発現割合は，remi/hal 群では男児 19.4%（6/31 例），女児 46.4%（13/28 例），remi/sev 群では男児 42.4%（14/33 例），女児 44.4%（12/27 例），fent/hal 群では男児 36.0%（9/25 例），女児 42.9%（12/28 例），fent/sev 群では男児 37.5%（9/24 例），女児 38.5%（10/26 例）で

あり，remi/hal 群の男児の発現割合が低かったが，remi/sev 群，fent/hal 群及び fent/sev 群では部分集団間の発現割合に大きな違いは認められなかった。注目すべき有害事象の発現割合は，remi/hal 群では男児 0%（0/31 例），女児 0%（0/28 例），remi/sev 群では男児 12.1%（4/33 例），女児 7.4%（2/27 例），fent/hal 群では男児 12.0%（3/25 例），女児 3.6%（1/28 例），fent/sev 群では男児 8.3%（2/24 例），女児 3.8%（1/26 例）であった。発現した有害事象の種類にも，部分集団間で大きな違いは認められなかった。

2) U3107 試験

性別の有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-64】に，性別の注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-65】に示す。

性別の有害事象の発現割合は，本剤群では男児 46.6%（48/103 例），女児 43.9%（36/82 例），ブピバカイン群では男児 36.8%（21/57 例），女児 51.7%（15/29 例）であり，部分集団間で大きな違いは認められなかった。注目すべき有害事象の発現割合は，本剤群では男児 4.9%（5/103 例），女児 0%（0/82 例），ブピバカイン群では男児 0%（0/57 例），女児 0%（0/29 例）であった。発現した有害事象の種類に，部分集団間で大きな違いは認められなかった。

3) U2019 試験

性別の有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-66】に，性別の注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-67】に示す。

性別の有害事象の発現割合は，本剤群では男児 91.9%（34/37 例），女児 90.3%（28/31 例），Alfentanil 群では男児 87.5%（7/8 例），女児 100.0%（11/11 例），イソフルラン群では男児 72.7%（8/11 例），女児 81.8%（9/11 例），プロポフォール群では男児 50.0%（5/10 例），女児 100.0%（10/10 例）であり，プロポフォール群の男児の発現割合が低かったが，本剤群，Alfentanil 群及びイソフルラン群では部分集団間の発現割合には大きな違いは認められなかった。注目すべき有害事象の発現割合は，本剤群では男児 13.5%（5/37 例），女児 16.1%（5/31 例），Alfentanil 群では男児 0%（0/8 例），女児 9.1%（1/11 例），イソフルラン群では男児 9.1%（1/11 例），女児 9.1%（1/11 例），プロポフォール群では男児 0%（0/10 例），女児 0%（0/10 例）であった。発現した有害事象の種類に，部分集団間で大きな違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.2 年齢別

(1) 国内第 III 相試験

年齢別の有害事象の発現割合は，1～6 歳 75.0%（30/40 例），7～15 歳 87.5%（35/40 例）（【表 2.7.4.7-付録-5】），注目すべき有害事象の発現割合は，1～6 歳 10.0%（4/40 例），7～15 歳 12.5%（5/40 例）であり（【表 2.7.4.7-付録-33】），部分集団間で大きな違いは認められなかった。発現した有害事象の種類にも，部分集団間で大きな違いは認められなかった。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

年齢別の有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-68】に，年齢別の注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-69】に示す。

年齢別の有害事象の発現割合は，remi/hal 群では 1～6 歳 25.0%（9/36 例），7～12 歳 43.5%（10/23 例），remi/sev 群では 1～6 歳 42.5%（17/40 例），7～12 歳 45.0%（9/20 例），fent/hal 群では 1～6 歳 33.3%（14/42 例），7～12 歳 63.6%（7/11 例），fent/sev 群では 1～6 歳 34.3%（12/35 例），7～12 歳 46.7%（7/15 例）であり，いずれの投与群でも，7～12 歳の発現割合が高かった。注目すべき有害事象の発現割合は，remi/hal 群では 1～6 歳 0%（0/36 例），7～12 歳 0%（0/23 例），remi/sev 群では 1～6 歳 7.5%（3/40 例），7～12 歳 15.0%（3/20 例），fent/hal 群では 1～6 歳 7.1%（3/42 例），7～12 歳 9.1%（1/11 例），fent/sev 群では 1～6 歳 2.9%（1/35 例），7～12 歳 13.3%（2/15 例）であった。発現した有害事象の種類に，部分集団間で大きな違いは認められなかった。

2) U3107 試験

年齢別の有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-70】に，年齢別の注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-71】に示す。

年齢別の有害事象の発現割合は，本剤群では 1～6 歳 39.4%（43/109 例），7～12 歳 53.9%（41/76 例），ブピバカイン群では 1～6 歳 33.3%（18/54 例），7～12 歳 56.3%（18/32 例）であり，いずれの投与群でも，7～12 歳の発現割合が高かった。注目すべき有害事象の発現割合は，本剤群では 1～6 歳 1.8%（2/109 例），7～12 歳 3.9%（3/76 例），ブピバカイン群では 1～6 歳 0%（0/54 例），7～12 歳 0%（0/32 例）であった。発現した有害事象の種類に，大きな違いは認められなかった。

3) U2019 試験

年齢別の有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-72】に，年齢別の注目すべき有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-73】に示す。

年齢別の有害事象の発現割合は，本剤群では 1～6 歳 97.6%（41/42 例），7～12 歳 80.8%（21/26 例），Alfentanil 群では 1～6 歳 90.9%（10/11 例），7～12 歳 100.0%（8/8 例），イソフルラン群では 1～6 歳 75.0%（12/16 例），7～12 歳 83.3%（5/6 例），プロポフォール群では 1～6 歳 71.4%（10/14 例），7～12 歳 83.3%（5/6 例）であり，部分集団間で大きな違いは認められなかった。注目すべき有害事象の発現割合は，本剤群では 1～6 歳 11.9%（5/42 例），7～12 歳 19.2%（5/26 例），Alfentanil 群では 1～6 歳 9.1%（1/11 例），7～12 歳 0%（0/8 例），イソフルラン群では 1～6 歳 6.3%（1/16 例），7～12 歳 16.7%（1/6 例），プロポフォール群では 1～6 歳 0%（0/14 例），7～12 歳 0%（0/6 例）であった。発現した有害事象の種類に，大きな違いは認められなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

国内第 III 相試験（3001 試験）及び海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）の併用麻酔薬別の有害事象について検討した。

2.7.4.5.2.1 併用麻酔薬別

(1) 国内第 III 相試験

併用麻酔薬別の有害事象の発現割合を【表 2.7.4.7-付録-74】に示す。本剤とセボフルランのみを併用した際の有害事象の発現割合は 75.0%（45/60 例），プロポフォールのみを併用した際の発現割合は 100.0%（18/18 例），その他（セボフルラン及びプロポフォールの 2 剤）を併用した際の発現割合は 100.0%（2/2 例）であった。プロポフォールを併用した際の有害事象の発現割合が高かったが，対象被験者数が少なく，明らかな傾向は示されなかった。

(2) 海外第 III 相試験

U3105 試験より，本剤とハロタン及び亜酸化窒素を併用した際の有害事象の発現割合は 32.2%（19/59 例），セボフルラン及び亜酸化窒素を併用した際の発現割合は 43.3%（26/60 例）であった。また，フェンタニルとハロタン及び亜酸化窒素を併用した際の発現割合は 39.6%（21/53 例），セボフルラン及び亜酸化窒素を併用した際の発現割合は 38.0%（19/50 例）であった（【表 2.7.4.7-付録-6】）。

U3107 試験より，本剤とイソフルラン及び亜酸化窒素を併用した際の有害事象の発現割合は 45.4%（84/185 例），ブピバカインとイソフルラン及び亜酸化窒素を併用した際の発現割合は 41.9%（36/86 例）であった（【表 2.7.4.7-付録-7】）。

U2019 試験より，本剤と亜酸化窒素を併用した際の有害事象の発現割合は 91.2%（62/68 例），Alfentanil と亜酸化窒素を併用した際の発現割合は 94.7%（18/19 例），イソフルランと亜酸化窒素を併用した際の発現割合は 77.3%（17/22 例），プロポフォールと亜酸化窒素を併用した際の発現割合は 75.0%（15/20 例）であった（【表 2.7.4.7-付録-8】）。

有害事象の発現割合に，本剤及び対照薬と併用麻酔薬の間の関連性は認められなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の薬物相互作用試験は成人を対象として実施している。小児を対象とした試験は実施していないが，成人と同様な注意喚起が必要と考える。アルチバ®静注用 2 mg，アルチバ®静注用 5 mg の国内添付文書（以下，本剤の国内添付文書）における薬物相互作用に関する記載を表 2.7.4.5-1 に示す。

表 2.7.4.5-1 国内添付文書における薬物相互作用に関する記載

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制作用を有する薬剤 全身麻酔剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 **アルコール** **オピオイド剤**	麻酔・鎮静等の作用が増強することがあるので，併用する場合には，投与速度を減速するなど慎重に投与すること。	相互に作用を増強させ過度な麻酔深度となるおそれがある。
心抑制作用を有する薬剤 β遮断剤 カルシウム拮抗剤等	徐脈，血圧低下等の作用が増強することがあるので，併用する場合には，投与速度を減速するなど慎重に投与すること。	β遮断剤，カルシウム拮抗剤は共に徐脈，血圧低下作用を有するためこれらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある。

参照元：本剤の国内添付文書（2011 年 11 月改訂）

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の女性に本剤を使用した場合の安全性は確立されていない。本剤の国内添付文書における妊婦，産婦，授乳婦等への投与に関する記載を表 2.7.4.5-2 に示す。妊婦等に対する安全性が確立されていないこと，また小児でも年齢によっては妊娠の可能性があることから，同様の注意喚起が必要と考える。

表 2.7.4.5-2 国内添付文書における妊婦，産婦，授乳婦等への投与に関する記載

1)　妊産婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
2)　授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。］

参照元：本剤の国内添付文書（2011 年 11 月改訂）

2.7.4.5.5　過量投与

本剤の過量投与による影響について系統的な検討は実施していない。本剤の国内添付文書における過量投与に関する記載を表 2.7.4.5-3 に示す。過量投与は小児患者にも生じる可能性があるため，同様の注意喚起が必要と考える。

表 2.7.4.5-3 国内添付文書における過量投与に関する記載

徴候，症状：
　筋硬直，呼吸抑制，血圧低下，徐脈等があらわれることがある。
処置：
本剤の投与速度の減速又は投与中止を含め，必要に応じて適切な処置等を行うこと。
1) 筋硬直に対しては，臭化ベクロニウム等の筋弛緩剤の投与を行うこと。
2) 呼吸抑制に対しては，必要に応じて麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩，レバロルファン酒石酸塩等）の投与を行うこと。
3) 血圧低下に対しては，輸液，昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
4) 徐脈に対しては，輸液，昇圧剤，アトロピン硫酸塩等の副交感神経遮断剤の使用等適切な処置を行うこと。

参照元：本剤の国内添付文書（2011 年 11 月改訂）

2.7.4.5.6　薬物乱用

本剤の国内添付文書における薬物乱用に関する記載を表 2.7.4.5-4 に示す。依存性は小児患者にも生じる可能性があるため，同様の注意喚起が必要と考える。

表 2.7.4.5-4 国内添付文書における薬物乱用に関する記載

1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
7)　薬物依存の既往歴のある患者［依存性を生じやすい。］

参照元：本剤の国内添付文書（2011 年 11 月改訂）

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

本剤の国内添付文書において離脱症状及び反跳現象に関する記載はない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の国内添付文書における自動車運転及び機械操作に対する影響に関する記載を表 2.7.4.5-5 に示す。小児患者にも機械操作に対する影響が生じる可能性があるため，同様の注意喚起が必要と考える。

表 2.7.4.5-5 国内添付文書における自動車運転及び機械操作に対する影響に関する記載

2.　重要な基本的注意
4)　麻酔の影響が完全に消失するまでは，自動車の運転や危険を伴う機械の操作等に従事しないよう，患者に注意すること。

参照元：本剤の国内添付文書（2011 年 11 月改訂）

2.7.4.6　市販後データ

本剤の国際誕生日は 1996 年 5 月 17 日（ドイツ）である。本剤は米国，英国をはじめ 60 カ国以上で承認されている。

(1) 国内使用成績調査

本邦においては、2006 年 10 月に成人に対する『全身麻酔の導入及び維持における鎮痛』の効能・効果で輸入承認を取得した。国内使用成績調査で得られた安全性データを以下に要約する。

1)　調査期間・調査対象

2007 年 7 月から 2009 年 3 月まで連続調査方式にて使用成績調査を実施した。登録は 3353 例（250 施設），調査票回収は 3351 例（249 施設），調査票固定は 3342 例（248 施設），安全性解析対象例数は 3332 例（248 施設）であった。

2) 調査結果

調査担当医師が本剤との因果関係を否定していない有害事象・感染症（以下，副作用）は 869 例 1030 件であり，副作用の発現割合は 26.08%（869/3332 例）であった。

発現割合が最も高い副作用（SOC）は，血管障害 12.42%（414/3332 例）であり，次いで臨床検査 9.24%（308/3332 例），心臓障害 5.88%（196/3332 例），一般・全身障害および投与部位の状態 0.69%（23/3332 例），胃腸障害 0.66%（22/3332 例），呼吸器，胸郭および縦隔障害 0.36%（12/3332 例）及び傷害，中毒および処置合併症 0.36%（12/3332 例）であった。

発現割合が高い副作用（発現割合 0.5%以上）は，低血圧 11.94%（398/3332 例），血圧低下 8.79%（293/3332 例），徐脈 5.40%（180/3332 例），悪寒 0.66%（22/3332 例）及び高血圧 0.51%（17/3332 例）であった。

重篤な副作用は徐脈 5 例，低血圧 4 例，冠動脈攣縮，心筋梗塞，心筋虚血，心室性頻脈，循環虚脱，気管支痙攣，喉頭痙攣及び血圧低下が各 1 例に認められた。

使用上の注意から予測できない主な副作用は，頻脈 4 例，徐脈［重篤（死亡につながる恐れ）のため，使用上の注意から予測できない副作用とした］，喘息，咳嗽及び麻酔合併症が各 2 例に認められた。

本調査の副作用の発現割合は，承認時までの臨床試験における副作用の発現割合 66.87%（224/335 例）と比較して統計学的に有意に低かった。本調査で認められた主な副作用は，承認時までの臨床試験における主な副作用と比較して，種類に違いは認められなかった。

また，本調査において小児（15 歳未満）への使用例は 57 例収集された。小児において副作用は 3 例に認められ，副作用の発現割合は 5.26%（3/57 例）であった。小児に認められた副作用は，低血圧，気管支痙攣及び悪寒であり，それぞれ 1 例に発現した。気管支痙攣は医師により重篤と報告されたが，本剤の投与を中止後，回復している。小児で認められた主な副作用は，小児以外で認められた主な副作用と比較して，種類に違いはみられなかった。

(2) 定期的安全性最新報告（PSUR）

本剤の導入元である英国 GlaxoSmithKline（GSK）社より 2015 年 7 月 31 日に発行された，定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）/欧州連合（EU）PSUR（調査期間：2014 年 6 月 1 日～2015 年 5 月 31 日，【5.3.6.2】）から，本剤の市販後の安全性データの概要を示す。

1) 曝露の程度

Intercontinental Medical Statistics（IMS）Health data に基づき推定された，

最近1年間 の本剤の期間販売量及び 1996 年 5 月 17 日（国際誕生日）以降の累積販売量を表 2.7.4.6-1 に示す。

本剤の期間合計推定販売量は 1[redacted] バイアルであり，レミフェンタニルの推定曝露量は約 2[redacted] kg であった。また，累積推定販売量は 1[redacted] バイアルであり，累積推定曝露量は約 2[redacted] kg であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.6-1 本剤の推定販売量

期間	販売バイアル本数		
	レミフェンタニル [redacted] mg 含有バイアル	レミフェンタニル [redacted] mg 含有バイアル	レミフェンタニル [redacted] mg 含有バイアル
最近1年間	3,[redacted]	6,[redacted]	2,[redacted]
1996 年 5 月 17 日以降	3,[redacted]	5,[redacted]	2,[redacted]

2) 安全性上の理由から規制当局又は製造販売業者が講じた措置

調査期間に本剤を治験及び市販後に使用した際，以下に示した安全性に関する措置はなかった。

- 用法・用量の変更
- 対象患者の変更
- 処方変更
- 販売の制限
- 臨床試験の中断／中止
- 市販承認の取り下げ，取り消し，却下，差し止め
- 市販承認更新の取得不成功
- 品質上の理由による措置

3) 結論

本調査期間に得られた情報を評価した結果，小児患者を対象とした場合も含め，安全性に関する新たな知見は認められず，本剤のベネフィット - リスクバランスは引き続き良好であった。

(3) 重篤な有害事象

1996 年 5 月 17 日（国際誕生日）から 2015 年 12 月 21 日までの期間において，本剤の開発元の英国グラクソ・スミスクライン社にて収集された有害事象の一覧を【5.3.6.3】に示す。

期間内に集積された有害事象症例は 2719 例であり，重篤症例は 1429 例（52.6%），非重篤症例は 1290 例（47.4%）であった。

報告された症例の割合が最も高い有害事象（SOC）は，一般・全身障害および投与部位の状態 27.3%（743 例/2719 例）であり，10%以上の有害事象（SOC）としては，次いで，傷害，中毒および処置合併症 26.1%（711 例/2719 例），呼吸器，胸郭および縦隔障害 19.5%（529 例/2719 例），心臓障害 19.5%（529 例/2719 例），臨床検査 15.7%（428 例/2719 例），血管障害 13.8%（376 例/2719 例），妊娠，産褥および周産期の状態 11.3%（308 例/2719 例），神経系障害 11.0%（298 例/2719 例），皮膚および皮下組織障害 10.2%（276 例/2719 例）であった。重篤な有害事象（SOC）では，呼吸器，胸郭および縦隔障害 13.0%（354 例/2719 例），心臓障害 11.3%（307 例/2719 例），非重篤な有害事象では，傷害，中毒および処置合併症 24.3 %（660 例/2719 例），一般・全身障害および投与部位の状態 23.5%（638 例/2719 例）の割合が高かった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

集積された有害事象の割合が高い事象（5%以上）は妊娠時曝露 9.9%（270 例/2719 例），薬効欠如 9.7%（265 例/2719 例），低血圧 7.6%（208 例/2719 例），製品品質の問題 7.1%（192 例/2719 例），徐脈 6.7%（182 例/2719 例），生産 6.2%（168 例/2719 例），アナフィラキシーショック 5.3%（145 例/2719 例）であった。

重篤な有害事象で集積された割合が高い事象（1%以上）は，アナフィラキシーショック 5.3%（145 例/2719 例），心停止 4.6%（124 例/2719 例），呼吸抑制 2.6%（72 例/2719 例），早産児 2.3%（62 例/2719 例），アナフィラキシー反応 1.9%（52 例/2719 例），呼吸停止 1.8%（50 例/2719 例），循環虚脱 1.8%（49 例/2719 例），低酸素症 1.5%（41 例/2719 例），低血圧 1.4%（39 例/2719 例），痙攣発作 1.4%（39 例/2719 例），無呼吸 1.4%（38 例/2719 例），徐脈 1.4%（38 例/2719 例），意識消失 1.2%（32 例/2719 例），薬効欠如 1.0%（28 例/2719 例），低換気 1.0%（28 例/2719 例），ショック 1.0%（26 例/2719 例）であった。

参考文献

該当なし

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-付録-1 治験薬の投与期間及び投与量（U3119 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil (N=38)	Halothane (N=22)	Total (N=60)
Total remifentanil (mcg/kg)			
n	38	0	38
Mean	22.017		22.017
SD	7.786		7.786
Median	21.193		21.193
Min.	10.16		10.16
Max.	45.92		45.92
Total remifentanil bolus (mcg/kg)			
n	26	0	26
Mean	2.173		2.173
SD	1.168		1.168
Median	2.051		2.051
Min.	0.97		0.97
Max.	5.00		5.00
Total remifentanil continuous infusion dose (mcg/kg)			
n	38	0	38
Mean	20.530		20.530
SD	7.060		7.060
Median	20.282		20.282
Min.	10.16		10.16
Max.	42.92		42.92
Remifentanil infusion rate prior to scheduled decrease (mcg/kg/min) [1]			
n	38	0	38
Mean	2.161		2.161
SD	0.984		0.984
Median	1.817		1.817
Min.	1.03		1.03
Max.	5.83		5.83
Remifentanil infusion rate prior to the end of surgery (mcg/kg/min) [2]			
n	38	0	38
Mean	0.334		0.334
SD	0.613		0.613
Median	0.198		0.198
Min.	0.05		0.05
Max.	3.07		3.07
Time between remifentanil decrease and infusion stop (min.) [3]			
n	38	0	38
Mean	6.6		6.6
SD	3.4		3.4
Median	6.0		6.0
Min.	0		0
Max.	15		15
Total end-tidal halothane dose (MAC-hour) [4]			
n	0	22	22
Mean		0.391	0.391
SD		0.126	0.126
Median		0.383	0.383
Min.		0.19	0.19
Max.		0.71	0.71
End-tidal halothane concentration at end of surgery (MAC) [2]			
n	0	22	22
Mean		0.564	0.564
SD		0.228	0.228
Median		0.400	0.400
Min.		0.40	0.40
Max.		1.20	1.20

[1] The remifentanil continuous infusion was decreased to 0.05 μg/kg/min at start of skin closure.
[2] End of surgery = skin closure.
[3] If >1 decrease occurred, the latest is summarized.
[4] One MAC-hour = 1% of halothane given for 1 hour.
参照元：U3119 試験 治験総括報告書 Table 33, Table 34（5.3.5.1.5）

表 2.7.4.7-付録-2 人口統計学的特性及びその他の基準値特性

（U3119 試験：安全性解析対象集団）

Category		Remifentanil (N=38)	Halothane (N=22)
Gender (n [%])	Female	4 (11%)	3 (14%)
	Male	34 (89%)	19 (86%)
ASA Status (n [%])	I	13 (34%)	9 (41%)
	II	25 (66%)	13 (59%)
Age (Weeks)	Mean ± SD	5.0 ± 1.8	5.2 ± 2.3
	Range	(2 - 10)	(2 - 9.1)
Weight (kg)	Mean ± SD	3.9 ± 0.8	3.9 ± 0.9
	Range	(2.6 - 6.2)	(2.5 - 6.3)
Gestational Age at Birth (Weeks)			
	Mean ± SD	39.3 ± 1.2	39.1 ± 1.4
	Range	(37 - 42)	(37 - 42)
Birth Weight (g)	Mean ± SD	3486 ± 495.4	3444 ± 552.2
	Range	(2523 - 4684)	(2495 - 4224)
Ethnic Origin (n [%])	Caucasian/White	26 (68%)	15 (68%)
	Black	4 (11%)	4 (18%)
	Asian (Not Oriental)	2 (5%)	1 (5%)
	Am. Hispanic	4 (11%)	1 (5%)
	Other	2 (5%)	1 (5%)
Type of Surgical Incision (n [%])			
	Abdominal	18 (47%)	13 (59%)
	Umbilical	20 (53%)	9 (41%)
Duration of Surgery (minutes)			
	Mean ± SD	34.5 ± 15.4	30.0 ± 10.3
	Range	(14 - 91)	(13 - 52)
Duration of Anesthesia (minutes)			
	Mean ± SD	55.1 ± 16.2	51.0 ± 13.2
	Range	(36 - 107)	(26 - 77)
Protocol Required Perioperative Phase Medications by Period [a] (n [%])			
Pre-operative	Atropine [b]	28 (74%)	15 (68%)
Induction/Intubation	Atropine [b]	10 (26%)	7 (32%)
	Propofol	38 (100%)	22 (100%)
	Succinylcholine	37 (97%)	21 (95%)
	Cis-atracurium	29 (76%)	15 (68%)
Maintenance	Nitrous oxide	38 (100%)	22 (100%)
	Acetaminophen	19 (50%)	10 (45%)
	Bupivacaine	38 (100%)	21 (95%)
	Lactated Ringers	3 (8%)	5 (23%)
	Atropine	6 (16%)	1 (5%)
	Neostigmine	32 (84%)	17 (77%)
	Glycopyrrolate	30 (79%)	18 (82%)
Recovery	Opioid antagonist	0	0
	Acetaminophen	1 (3%)	0
	Morphine	4 (11%)	2 (9%)
Frequently Used Follow-up Phase Medications [c] (n [%])			
Acetaminophen		26 (68%)	10 (45%)
Anti-infectives		23 (61%)	13 (59%)
Ranitidine		4 (11%)	1 (5%)

[a] Perioperative Phase = from entry in pre-operative holding area until discharge from PACU

[b] Although the protocol states that atropine will be administered during the induction/intubation period, it was decided for data analysis that the induction/intubation period began at the start of induction by propofol. Atropine was administered before propofol for some subjects and after propofol for other subjects. Therefore, atropine was listed as a concurrent medication either during the pre-operative period or during the induction/intubation period.

[c] Follow-up Phase = from discharge from PACU until follow-up interview

参照元：U3119 試験 治験総括報告書 6.4 項（5.3.5.1.5）

表 2.7.4.7-付録-3 人口統計学的特性及びその他の基準値特性

（U219P 試験：安全性解析対象集団）

	All Patients	Ages 2 - 6	Ages 7 - 12
Number of Patients	23	13	10
Ethnic origin			
Caucasian/White	18 (78%)	9 (69%)	9 (90%)
Negroid/Black	3 (13%)	3 (23%)	0
Oriental	0	0	0
Asian (Not Oriental)	0	0	0
Hispanic	0	0	0
Other	2 (9%)	1 (8%)	1 (10%)
Sex			
Females	7 (30%)	6 (46%)	1 (10%)
Males	16 (70%)	7 (54%)	9 (90%)
Age (Years)			
Mean	6.2	3.7	9.5
sd	3.3	1.0	1.8
Min - Max	2 - 12	2 - 6	7 - 12
Height (cm)			
Mean	109.7	92.7	135.3
sd	27.6	19.7	14.0
Min - Max	45 - 156	45 - 117	124 - 156
Weight (kg)			
Mean	23.1	15.2	33.4
sd	12.4	3.0	12.5
Min - Max	11 - 58	11 - 21	17 - 58
ASA status			
I	1 (4%)	1 (8%)	0
II	15 (65%)	7 (54%)	8 (80%)
III	7 (30%)	5 (38%)	2 (20%)

参照元：U219P 試験 治験総括報告書 Table 3（5.3.3.2.1）

表 2.7.4.7-付録-4 人口統計学的特性及びその他の基準値特性（U3122 試験：安全性解析対象集団）

	All Subjects	0 - 2 months	2 mo - 2 yrs	2 - 6 years	7 - 12 years	13 - 16 years	>16 - 18 years
Number of Subjects	42	8	10	8	8	5	3
Sex							
Female	19/42 (45%)	5/8 (63%)	5/10 (50%)	2/8 (25%)	2/8 (25%)	3/5 (60%)	2/3 (67%)
Male	23/42 (55%)	3/8 (38%)	5/10 (50%)	6/8 (75%)	6/8 (75%)	2/5 (40%)	1/3 (33%)
Age (Weeks)							
n	14	8	6	0	0	0	0
Mean	11.8	5.0	20.8				
sd	11.5	3.1	12.6				
Min - Max	0 - 41	0 - 8	9 - 41				
Median	8.0	5.5	17.0				
Age (Years)							
n	28	0	4	8	8	5	3
Mean	8.3		1.0	4.3	9.4	14.0	16.3
sd	5.3		0.0	1.9	2.1	1.0	0.6
Min - Max	1 - 17		1 - 1	2.6	7 - 12	13 - 15	16 - 17
Median	7.0		1.0	5.0	10.0	14.0	16.0
Height (in)							
n	38	7	9	8	6	5	3
Mean	39.8	20.9	28.5	40.3	44.6	64.6	65.2
sd	16.4	1.0	3.9	5.4	12.4	4.0	1.9
Min - Max	19 - 70	19 - 22	22.34	33 - 46	25 - 58	59 - 70	63 - 67
Median	34.5	21.1	29.5	42.7	48.2	64.6	66.1
Weight (kg)							
n	42	8	10	8	8	5	3
Mean	23.3	3.7	8.6	15.8	33.1	57.6	60.6
sd	21.8	0.7	2.6	4.6	10.1	22.4	6.9
Min - Max	3 - 97	3 - 5	5 - 13	10 - 22	22 - 51	41 - 97	53 - 65
Median	13.6	3.7	8.2	14.6	32.6	48.9	64.1
Ethnic origin							
Caucasian/White	36/42 (86%)	5/8 (83%)	8/10 (80%)	8/8 (100%)	7/8 (88%)	5/5 (100%)	3/3 (100%)
Black	4/42 (10%)	2/8 (25%)	2/10 (20%)	0/8	0/8	0/5	0/3
Oriental	1/42 (2%)	0/8	0/10	0/8	1/8 (13%)	0/5	0/3
Hispanic	0/42	0/8	0/10	0/8	0/8	0/5	0/3
Other	1/42 (2%)	1/8 (13%)	0/10	0/8	0/8	0/5	0/3
Females - childbearing potential							
Post-menopause	0/19	0/5	0/5	0/2	0/2	0/3	0/2
Sterile	0/19	0/5	0/5	0/2	0/2	0/3	0/2
Pre-menarche	13/19 (68%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)	0/3	0/2
Able to bear children	6/19 (32%)	0/5	0/5	0/2	1/2 (50%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)
ASA Status							
I	7/42 (17%)	1/8 (13%)	1/10 (10%)	1/8 (13%)	0/8	3/5 (60%)	1/3 (33%)
II	20/42 (48%)	2/8 (25%)	6/10 (60%)	4/8 (50%)	5/8 (63%)	1/5 (20%)	2/3 (67%)
III	14/42 (33%)	4/8 (50%)	3/10 (30%)	3/8 (38%)	3/8 (38%)	1/5 (20%)	0/3
IV	1/42 (2%)	1/8 (13%)	0/10	0/8	0/8	0/5	0/3

	All Subjects	0 - 2 months	2 mo - 2 yrs	2 - 6 years	7 - 12 years	13 - 16 years	>16 - 18 years
Number of Subjects	42	8	10	8	8	5	3
Duration of Anesthesia (min) [1]							
n	42	8	10	8	8	5	3
Mean	339.5	220.3	274.6	387.6	454.9	427.4	291.3
sd	155.3	82.9	123.6	110.2	196.9	149.9	123.0
Min - Max	93 - 865	100 - 340	93 - 515	255 - 565	250 - 865	279 - 664	150 - 374
Median	305.0	216.0	270.0	397.5	420.5	389.0	350.0

[1] From start of induction until end of anesthesia

参照元：U3122 試験 治験総括報告書 Table 4（5.3.3.2.2）

表 2.7.4.7-付録-5 すべての有害事象（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Safety analysis set	40	40	80
Number of subjects with any TEAEs	30 (75.0%)	35 (87.5%)	65 (81.3%)
System organ class/preferred term			
臨床検査	24 (60.0%)	29 (72.5%)	53 (66.3%)
心拍数減少	13 (32.5%)	19 (47.5%)	32 (40.0%)
心拍数増加	11 (27.5%)	17 (42.5%)	28 (35.0%)
収縮期血圧上昇	5 (12.5%)	10 (25.0%)	15 (18.8%)
血圧上昇	6 (15.0%)	3 (7.5%)	9 (11.3%)
血圧低下	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (5.0%)
収縮期血圧低下	1 (2.5%)	3 (7.5%)	4 (5.0%)
アミラーゼ増加	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
循環血液量低下	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
酸素飽和度低下	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
尿量減少	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	13 (32.5%)	30 (75.0%)	43 (53.8%)
創合併症	13 (32.5%)	28 (70.0%)	41 (51.3%)
開胸術後疼痛症候群	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
創部分泌	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (27.5%)	9 (22.5%)	20 (25.0%)
発熱	9 (22.5%)	8 (20.0%)	17 (21.3%)
注射部位腫脹	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
非心臓性胸痛	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
悪寒	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
顔面浮腫	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
胃腸障害	8 (20.0%)	11 (27.5%)	19 (23.8%)
嘔吐	6 (15.0%)	7 (17.5%)	13 (16.3%)
悪心	4 (10.0%)	8 (20.0%)	12 (15.0%)
腹痛	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
口内炎	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	6 (15.0%)	4 (10.0%)	10 (12.5%)
顔面腫脹	6 (15.0%)	1 (2.5%)	7 (8.8%)
薬疹	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
紅斑	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
発疹	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
眼障害	7 (17.5%)	1 (2.5%)	8 (10.0%)
眼瞼浮腫	7 (17.5%)	1 (2.5%)	8 (10.0%)
精神障害	4 (10.0%)	2 (5.0%)	6 (7.5%)
激越	4 (10.0%)	1 (2.5%)	5 (6.3%)
不眠症	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
腎および尿路障害	5 (12.5%)	1 (2.5%)	6 (7.5%)
乏尿	5 (12.5%)	0	5 (6.3%)
膀胱拡大	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
神経系障害	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (5.0%)
痙攣	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
感覚鈍麻	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
運動機能障害	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
睡眠の質低下	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (3.8%)
口腔咽頭痛	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
咳嗽	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
湿性咳嗽	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
脱水	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
低カルシウム血症	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
性器浮腫	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Table 24（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-6 すべての有害事象（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Analysis set: Safety Population	59	60	119	53	50	103
Number of Subjects with any AEs	19 (32.2%)	26 (43.3%)	45 (37.8%)	21 (39.6%)	19 (38.0%)	40 (38.8%)
System organ class/preferred term						
胃腸障害	14 (23.7%)	11 (18.3%)	25 (21.0%)	11 (20.8%)	11 (22.0%)	22 (21.4%)
嘔吐	13 (22.0%)	10 (16.7%)	23 (19.3%)	11 (20.8%)	6 (12.0%)	17 (16.5%)
悪心	8 (13.6%)	5 (8.3%)	13 (10.9%)	8 (15.1%)	5 (10.0%)	13 (12.6%)
口蓋垂腫大	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
レッチング	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
流涎過多	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.1%)	10 (16.7%)	13 (10.9%)	7 (13.2%)	5 (10.0%)	12 (11.7%)
上気道うっ血	0	5 (8.3%)	5 (4.2%)	0	0	0
咳嗽	2 (3.4%)	2 (3.3%)	4 (3.4%)	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
上気道性喘鳴	1 (1.7%)	3 (5.0%)	4 (3.4%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	2 (1.9%)
低音性連続性ラ音	1 (1.7%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	0	2 (4.0%)	2 (1.9%)
咽頭浮腫	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
喉頭痙攣	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	2 (4.0%)	2 (1.9%)
閉塞性気道障害	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
気管支分泌増加	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
呼吸抑制	0	0	0	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
上気道閉塞	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
低酸素症	0	0	0	3 (5.7%)	1 (2.0%)	4 (3.9%)
無気肺	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7%)	4 (6.7%)	5 (4.2%)	0	0	0
発熱	0	2 (3.3%)	2 (1.7%)	0	0	0
血管穿刺部位腫脹	1 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
全身性浮腫	1 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
注射部位紅斑	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
注射部位漏出	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
心臓障害	1 (1.7%)	4 (6.7%)	5 (4.2%)	1 (1.9%)	2 (4.0%)	3 (2.9%)
結節性調律	0	3 (5.0%)	3 (2.5%)	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
洞性不整脈	1 (1.7%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	0	0	0
徐脈	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
房室解離	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
代謝および栄養障害	1 (1.7%)	3 (5.0%)	4 (3.4%)	3 (5.7%)	0	3 (2.9%)
過小食	1 (1.7%)	3 (5.0%)	4 (3.4%)	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
脱水	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (1.7%)	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (5.0%)	3 (2.5%)	0	0	0
処置による出血	0	2 (3.3%)	2 (1.7%)	0	0	0
処置後出血	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
精神障害	1 (1.7%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	2 (3.8%)	1 (2.0%)	3 (2.9%)
息こらえ	0	2 (3.3%)	2 (1.7%)	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
譫妄	1 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
易刺激性	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
激越	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
臨床検査	1 (1.7%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	1 (1.9%)	2 (4.0%)	3 (2.9%)
酸素飽和度低下	1 (1.7%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	0	2 (4.0%)	2 (1.9%)
尿量減少	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.4%)	0	2 (1.7%)	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
紅斑	1 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
発疹	1 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
感染性クループ	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
血管障害	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
血性分泌物	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
高血圧	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
蒼白	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
潮紅	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
神経系障害	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
鎮静	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
眼障害	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
眼そう痒症	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-7 すべての有害事象（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Analysis set: Safety Population	185	86
Number of Subjects with any AEs	84 (45.4%)	36 (41.9%)
System organ class/preferred term		
胃腸障害	62 (33.5%)	24 (27.9%)
嘔吐	49 (26.5%)	21 (24.4%)
悪心	25 (13.5%)	6 (7.0%)
レッチング	5 (2.7%)	1 (1.2%)
おくび	1 (0.5%)	0
小腸閉塞	1 (0.5%)	0
吐血	1 (0.5%)	0
腹痛	0	1 (1.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (8.1%)	5 (5.8%)
悪寒	9 (4.9%)	0
疼痛	4 (2.2%)	2 (2.3%)
高熱	2 (1.1%)	0
低体温	1 (0.5%)	0
医療機器閉塞	0	1 (1.2%)
適用部位そう痒感	0	1 (1.2%)
発熱	0	1 (1.2%)
皮膚および皮下組織障害	9 (4.9%)	3 (3.5%)
発疹	3 (1.6%)	2 (2.3%)
蕁麻疹	2 (1.1%)	0
そう痒症	1 (0.5%)	1 (1.2%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5%)	0
紅斑	1 (0.5%)	0
紅斑性皮疹	1 (0.5%)	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.2%)	2 (2.3%)
気管支痙攣	2 (1.1%)	2 (2.3%)
喉頭痙攣	2 (1.1%)	0
低酸素症	1 (0.5%)	0
鼻出血	1 (0.5%)	0
鼻部不快感	1 (0.5%)	0
神経系障害	4 (2.2%)	3 (3.5%)
頭痛	2 (1.1%)	0
感覚鈍麻	1 (0.5%)	0
傾眠	1 (0.5%)	0
錯感覚	0	1 (1.2%)
対麻痺	0	2 (2.3%)
両麻痺	0	1 (1.2%)
腎および尿路障害	4 (2.2%)	3 (3.5%)
膀胱痙縮	3 (1.6%)	0
尿閉	1 (0.5%)	2 (2.3%)
排尿困難	0	1 (1.2%)
血管障害	3 (1.6%)	0
ほてり	1 (0.5%)	0
出血	1 (0.5%)	0
低血圧	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.6%)	1 (1.2%)
処置後合併症	2 (1.1%)	0
処置による悪心	1 (0.5%)	0
処置による嘔吐	1 (0.5%)	0
麻酔からの覚醒遅延	1 (0.5%)	0
処置による疼痛	0	1 (1.2%)
心臓障害	2 (1.1%)	0
徐脈	2 (1.1%)	0
精神障害	2 (1.1%)	2 (2.3%)
感情不安定	1 (0.5%)	0
激越	1 (0.5%)	0
恐怖	0	1 (1.2%)
転換性障害	0	1 (1.2%)
感染症および寄生虫症	1 (0.5%)	1 (1.2%)
喉頭炎	1 (0.5%)	0
肺炎	0	1 (1.2%)
耳および迷路障害	1 (0.5%)	0
難聴	1 (0.5%)	0

	Remifentanil	Bupivacaine
代謝および栄養障害	0	1 (1.2%)
アシドーシス	0	1 (1.2%)
臨床検査	0	1 (1.2%)
体温上昇	0	1 (1.2%)

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-8 すべての有害事象（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Alfentanil	Isoflurane	Propofol
Analysis set: Safety Population	68	19	22	20
Number of Subjects with any AEs	62 (91.2%)	18 (94.7%)	17 (77.3%)	15 (75.0%)
System organ class/preferred term				
精神障害	31 (45.6%)	4 (21.1%)	11 (50.0%)	4 (20.0%)
激越	26 (38.2%)	1 (5.3%)	8 (36.4%)	3 (15.0%)
易刺激性	5 (7.4%)	2 (10.5%)	3 (13.6%)	0
落ち着きのなさ	3 (4.4%)	0	1 (4.5%)	0
攻撃性	2 (2.9%)	0	0	0
不安	2 (2.9%)	1 (5.3%)	0	0
錯乱状態	1 (1.5%)	0	0	0
神経過敏	1 (1.5%)	0	0	0
息こらえ	1 (1.5%)	1 (5.3%)	0	0
悪夢	0	0	0	1 (5.0%)
胃腸障害	27 (39.7%)	8 (42.1%)	7 (31.8%)	7 (35.0%)
嘔吐	19 (27.9%)	5 (26.3%)	6 (27.3%)	3 (15.0%)
悪心	18 (26.5%)	7 (36.8%)	5 (22.7%)	6 (30.0%)
レッチング	8 (11.8%)	0	1 (4.5%)	2 (10.0%)
上腹部痛	2 (2.9%)	0	0	1 (5.0%)
便秘	0	0	0	1 (5.0%)
神経系障害	24 (35.3%)	6 (31.6%)	4 (18.2%)	4 (20.0%)
傾眠	16 (23.5%)	5 (26.3%)	4 (18.2%)	1 (5.0%)
頭痛	7 (10.3%)	1 (5.3%)	0	2 (10.0%)
浮動性めまい	4 (5.9%)	1 (5.3%)	1 (4.5%)	1 (5.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (25.0%)	4 (21.1%)	9 (40.9%)	1 (5.0%)
泣き	15 (22.1%)	3 (15.8%)	9 (40.9%)	0
発熱	2 (2.9%)	0	1 (4.5%)	1 (5.0%)
空腹	0	1 (5.3%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (22.1%)	5 (26.3%)	1 (4.5%)	3 (15.0%)
咳嗽	6 (8.8%)	0	0	3 (15.0%)
鼻部不快感	5 (7.4%)	0	0	1 (5.0%)
気道刺激症状	1 (1.5%)	0	0	0
呼吸抑制	1 (1.5%)	0	0	0
上気道性喘鳴	1 (1.5%)	0	0	0
発声障害	1 (1.5%)	0	0	0
鼻漏	1 (1.5%)	0	0	0
無呼吸	1 (1.5%)	0	0	0
減呼吸	0	1 (5.3%)	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (5.3%)	0	0
低音性連続性ラ音	0	1 (5.3%)	0	0
鼻閉	0	1 (5.3%)	0	0
閉塞性気道障害	0	4 (21.1%)	1 (4.5%)	0
喘鳴	0	1 (5.3%)	0	0
心臓障害	9 (13.2%)	0	2 (9.1%)	0
徐脈	8 (11.8%)	0	1 (4.5%)	0
頻脈	1 (1.5%)	0	1 (4.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (7.4%)	4 (21.1%)	1 (4.5%)	3 (15.0%)
術後激越	1 (1.5%)	0	0	1 (5.0%)
処置による悪心	1 (1.5%)	0	0	1 (5.0%)
処置による出血	1 (1.5%)	0	0	0
処置による疼痛	1 (1.5%)	0	1 (4.5%)	0
瘢痕	1 (1.5%)	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	4 (21.1%)	0	1 (5.0%)
血管障害	4 (5.9%)	0	0	1 (5.0%)
高血圧	2 (2.9%)	0	0	1 (5.0%)
潮紅	2 (2.9%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (5.9%)	1 (5.3%)	0	0
そう痒症	3 (4.4%)	1 (5.3%)	0	0
発疹	1 (1.5%)	0	0	0
眼障害	1 (1.5%)	0	0	0
色視症	1 (1.5%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5%)	0	1 (4.5%)	0
四肢痛	1 (1.5%)	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (4.5%)	0
耳および迷路障害	1 (1.5%)	0	0	0
耳痛	1 (1.5%)	0	0	0
耳鳴	1 (1.5%)	0	0	0

	Remifentanil	Alfentanil	Isoflurane	Propofol
腎および尿路障害	1 (1.5%)	0	0	0
尿臭異常	1 (1.5%)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.5%)	0	0	0
食欲減退	1 (1.5%)	0	0	0
臨床検査	0	4 (21.1%)	1 (4.5%)	0
酸素飽和度低下	0	4 (21.1%)	1 (4.5%)	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-9 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Safety analysis set	40	40	80
Number of subjects with any drug related TEAEs	12 (30.0%)	12 (30.0%)	24 (30.0%)
System organ class/preferred term			
臨床検査	11 (27.5%)	12 (30.0%)	23 (28.8%)
心拍数減少	10 (25.0%)	11 (27.5%)	21 (26.3%)
収縮期血圧低下	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (3.8%)
胃腸障害	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
嘔吐	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
悪寒	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
精神障害	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
激越	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. A drug-related AE is categorized as related if assessed by the investigator as possible, probable, or very likely related to study agent. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Table 25（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-10 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Analysis set: Safety Population	59	60	119	53	50	103
Number of Subjects with any AEs	9 (15.3%)	14 (23.3%)	23 (19.3%)	13 (24.5%)	10 (20.0%)	23 (22.3%)
System organ class/preferred term						
胃腸障害	7 (11.9%)	8 (13.3%)	15 (12.6%)	7 (13.2%)	7 (14.0%)	14 (13.6%)
嘔吐	6 (10.2%)	7 (11.7%)	13 (10.9%)	7 (13.2%)	5 (10.0%)	12 (11.7%)
悪心	4 (6.8%)	5 (8.3%)	9 (7.6%)	7 (13.2%)	2 (4.0%)	9 (8.7%)
レッチング	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
流涎過多	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.7%)	4 (6.7%)	5 (4.2%)	5 (9.4%)	1 (2.0%)	6 (5.8%)
上気道性喘鳴	0	3 (5.0%)	3 (2.5%)	0	0	0
咳嗽	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
上気道うっ血	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
低音性連続性ラ音	1 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0	0	0
呼吸抑制	0	0	0	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
喉頭痙攣	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
上気道閉塞	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
低酸素症	0	0	0	3 (5.7%)	1 (2.0%)	4 (3.9%)
閉塞性気道障害	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
無気肺	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
心臓障害	0	3 (5.0%)	3 (2.5%)	1 (1.9%)	2 (4.0%)	3 (2.9%)
結節性調律	0	3 (5.0%)	3 (2.5%)	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
洞性不整脈	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
徐脈	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
房室解離	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
臨床検査	1 (1.7%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	0	2 (4.0%)	2 (1.9%)
酸素飽和度低下	1 (1.7%)	2 (3.3%)	3 (2.5%)	0	2 (4.0%)	2 (1.9%)
精神障害	0	2 (3.3%)	2 (1.7%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	2 (1.9%)
息こらえ	0	2 (3.3%)	2 (1.7%)	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
激越	0	0	0	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
注射部位紅斑	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
神経系障害	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
鎮静	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
眼障害	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
眼そう痒症	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
血管障害	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
高血圧	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)

Key: AEs = adverse events.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.A drug-related AE is categorized as related if assessed by the investigator as possible, probable, or almost certain related to study agent. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-11 治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Analysis set: Safety Population	185	86
Number of Subjects with any AEs	42 (22.7%)	6 (7.0%)
System organ class/preferred term		
胃腸障害	35 (18.9%)	3 (3.5%)
嘔吐	24 (13.0%)	3 (3.5%)
悪心	18 (9.7%)	0
レッチング	5 (2.7%)	0
おくび	1 (0.5%)	0
吐血	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.7%)	0
疼痛	3 (1.6%)	0
悪寒	2 (1.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1%)	0
気管支痙攣	1 (0.5%)	0
鼻部不快感	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.1%)	0
処置による悪心	1 (0.5%)	0
処置による嘔吐	1 (0.5%)	0
麻酔からの覚醒遅延	1 (0.5%)	0
心臓障害	2 (1.1%)	0
徐脈	2 (1.1%)	0
神経系障害	2 (1.1%)	3 (3.5%)
感覚鈍麻	1 (0.5%)	0
頭痛	1 (0.5%)	0
錯感覚	0	1 (1.2%)
対麻痺	0	2 (2.3%)
両麻痺	0	1 (1.2%)
血管障害	1 (0.5%)	0
低血圧	1 (0.5%)	0
精神障害	1 (0.5%)	0
激越	1 (0.5%)	0
腎および尿路障害	0	3 (3.5%)
尿閉	0	2 (2.3%)
排尿困難	0	1 (1.2%)

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. A drug-related AE is categorized as related if assessed by the investigator as possible, probable, or almost certain related to study agent. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-12 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Alfentanil	Isoflurane	Propofol
Analysis set: Safety Population	68	19	22	20
Number of Subjects with any AEs	43 (63.2%)	14 (73.7%)	6 (27.3%)	6 (30.0%)
System organ class/preferred term				
胃腸障害	17 (25.0%)	7 (36.8%)	4 (18.2%)	0
嘔吐	12 (17.6%)	4 (21.1%)	3 (13.6%)	0
悪心	11 (16.2%)	6 (31.6%)	3 (13.6%)	0
レッチング	6 (8.8%)	0	1 (4.5%)	0
上腹部痛	2 (2.9%)	0	0	0
精神障害	17 (25.0%)	1 (5.3%)	3 (13.6%)	3 (15.0%)
激越	17 (25.0%)	1 (5.3%)	2 (9.1%)	3 (15.0%)
易刺激性	3 (4.4%)	0	1 (4.5%)	0
攻撃性	1 (1.5%)	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (1.5%)	0	0	0
神経系障害	11 (16.2%)	5 (26.3%)	2 (9.1%)	3 (15.0%)
傾眠	6 (8.8%)	5 (26.3%)	2 (9.1%)	1 (5.0%)
浮動性めまい	3 (4.4%)	0	1 (4.5%)	1 (5.0%)
頭痛	2 (2.9%)	0	0	1 (5.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (8.8%)	1 (5.3%)	0	0
鼻部不快感	4 (5.9%)	0	0	0
呼吸抑制	1 (1.5%)	0	0	0
無呼吸	1 (1.5%)	0	0	0
減呼吸	0	1 (5.3%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.9%)	4 (21.1%)	0	1 (5.0%)
術後激越	1 (1.5%)	0	0	1 (5.0%)
処置による悪心	1 (1.5%)	0	0	0
処置による出血	1 (1.5%)	0	0	0
処置による疼痛	1 (1.5%)	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	4 (21.1%)	0	0
心臓障害	3 (4.4%)	0	0	0
徐脈	2 (2.9%)	0	0	0
頻脈	1 (1.5%)	0	0	0
血管障害	2 (2.9%)	0	0	1 (5.0%)
高血圧	2 (2.9%)	0	0	1 (5.0%)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.9%)	1 (5.3%)	0	0
そう痒症	2 (2.9%)	1 (5.3%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5%)	0	2 (9.1%)	0
泣き	1 (1.5%)	0	2 (9.1%)	0
代謝および栄養障害	1 (1.5%)	0	0	0
食欲減退	1 (1.5%)	0	0	0
臨床検査	0	4 (21.1%)	0	0
酸素飽和度低下	0	4 (21.1%)	0	0

Key: AEs = adverse events.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. A drug-related AE is categorized as related if assessed by the investigator as possible, probable, or almost certain related to study agent. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-13 重症度別の有害事象（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil											
	Age Group											
	1 - 6 years				7 - 15 years				Total			
	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe
Analysis set: Safety analysis set	40				40				80			
Number of subjects with any TEAEs	30 (75.0%)	13 (32.5%)	17 (42.5%)	0	35 (87.5%)	24 (60.0%)	11 (27.5%)	0	65 (81.3%)	37 (46.3%)	28 (35.0%)	0
System organ class/preferred term												
臨床検査	24 (60.0%)	22 (55.0%)	2 (5.0%)	0	29 (72.5%)	28 (70.0%)	1 (2.5%)	0	53 (66.3%)	50 (62.5%)	3 (3.8%)	0
心拍数減少	13 (32.5%)	13 (32.5%)	0	0	19 (47.5%)	19 (47.5%)	0	0	32 (40.0%)	32 (40.0%)	0	0
心拍数増加	11 (27.5%)	9 (22.5%)	2 (5.0%)	0	17 (42.5%)	16 (40.0%)	1 (2.5%)	0	28 (35.0%)	25 (31.3%)	3 (3.8%)	0
収縮期血圧上昇	5 (12.5%)	4 (10.0%)	1 (2.5%)	0	10 (25.0%)	9 (22.5%)	1 (2.5%)	0	15 (18.8%)	13 (16.3%)	2 (2.5%)	0
血圧上昇	6 (15.0%)	5 (12.5%)	1 (2.5%)	0	3 (7.5%)	3 (7.5%)	0	0	9 (11.3%)	8 (10.0%)	1 (1.3%)	0
血圧低下	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	4 (5.0%)	4 (5.0%)	0	0
収縮期血圧低下	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	3 (7.5%)	3 (7.5%)	0	0	4 (5.0%)	4 (5.0%)	0	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
循環血液量低下	0	0	0	0	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
酸素飽和度低下	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
尿量減少	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (32.5%)	5 (12.5%)	8 (20.0%)	0	30 (75.0%)	19 (47.5%)	11 (27.5%)	0	43 (53.8%)	24 (30.0%)	19 (23.8%)	0
創合併症	13 (32.5%)	5 (12.5%)	8 (20.0%)	0	28 (70.0%)	17 (42.5%)	11 (27.5%)	0	41 (51.3%)	22 (27.5%)	19 (23.8%)	0
開胸術後疼痛症候群	0	0	0	0	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
創部分泌	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (27.5%)	9 (22.5%)	2 (5.0%)	0	9 (22.5%)	6 (15.0%)	3 (7.5%)	0	20 (25.0%)	15 (18.8%)	5 (6.3%)	0
発熱	9 (22.5%)	8 (20.0%)	1 (2.5%)	0	8 (20.0%)	5 (12.5%)	3 (7.5%)	0	17 (21.3%)	13 (16.3%)	4 (5.0%)	0
注射部位腫脹	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
悪寒	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
顔面浮腫	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0
胃腸障害	8 (20.0%)	5 (12.5%)	3 (7.5%)	0	11 (27.5%)	10 (25.0%)	1 (2.5%)	0	19 (23.8%)	15 (18.8%)	4 (5.0%)	0
嘔吐	6 (15.0%)	5 (12.5%)	1 (2.5%)	0	7 (17.5%)	6 (15.0%)	1 (2.5%)	0	13 (16.3%)	11 (13.8%)	2 (2.5%)	0
悪心	4 (10.0%)	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	8 (20.0%)	8 (20.0%)	0	0	12 (15.0%)	11 (13.8%)	1 (1.3%)	0
腹痛	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	2 (2.5%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
口内炎	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (15.0%)	3 (7.5%)	3 (7.5%)	0	4 (10.0%)	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	10 (12.5%)	6 (7.5%)	4 (5.0%)	0
顔面腫脹	6 (15.0%)	3 (7.5%)	3 (7.5%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	0	7 (8.8%)	3 (3.8%)	4 (5.0%)	0
薬疹	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
紅斑	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
眼障害	7 (17.5%)	3 (7.5%)	4 (10.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	0	8 (10.0%)	3 (3.8%)	5 (6.3%)	0
眼瞼浮腫	7 (17.5%)	3 (7.5%)	4 (10.0%)	0	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	0	8 (10.0%)	3 (3.8%)	5 (6.3%)	0

	Remifentanil											
	Age Group											
	1 - 6 years				7 - 15 years				Total			
	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe
精神障害	4 (10.0%)	1 (2.5%)	3 (7.5%)	0	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	6 (7.5%)	3 (3.8%)	3 (3.8%)	0
激越	4 (10.0%)	1 (2.5%)	3 (7.5%)	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	5 (6.3%)	2 (2.5%)	3 (3.8%)	0
不眠症	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
腎および尿路障害	5 (12.5%)	5 (12.5%)	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	6 (7.5%)	6 (7.5%)	0	0
乏尿	5 (12.5%)	5 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	5 (6.3%)	5 (6.3%)	0	0
膀胱拡大	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
神経系障害	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	4 (5.0%)	4 (5.0%)	0	0
痙攣	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
運動機能障害	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
睡眠の質低下	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	3 (3.8%)	3 (3.8%)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
咳嗽	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
湿性咳嗽	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0
脱水	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
性器浮腫	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The worst severity event experienced by the subject is used. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

参照元：3001 試験 治験総括報告書 Attachment TSFAE05（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-14 重症度別の有害事象（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil												Fentanyl											
	Halothane				Sevoflurane				Total				Halothane				Sevoflurane				Total			
	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe
Analysis set: Safety Population	59				60				119				53				50				103			
Number of Subjects with any AEs	19 32.2%	10 16.9%	8 13.6%	1 1.7%	26 43.3%	13 21.7%	10 16.7%	3 5.0%	45 37.8%	23 19.3%	18 15.1%	4 3.4%	21 39.6%	9 17.0%	11 20.8%	1 1.9%	19 38.0%	12 24.0%	6 12.0%	1 2.0%	40 38.8%	21 20.4%	17 16.5%	2 1.9%
System organ class/preferred term																								
胃腸障害	14 23.7%	8 13.6%	5 8.5%	1 1.7%	11 18.3%	8 13.3%	3 5.0%	0	25 21.0%	16 13.4%	8 6.7%	1 0.8%	11 20.8%	7 13.2%	3 5.7%	1 1.9%	11 22.0%	8 16.0%	3 6.0%	0	22 21.4%	15 14.6%	6 5.8%	1 1.0%
嘔吐	13 22.0%	7 11.9%	6 10.2%	0	10 16.7%	7 11.7%	3 5.0%	0	23 19.3%	14 11.8%	9 7.6%	0	11 20.8%	7 13.2%	3 5.7%	1 1.9%	6 12.0%	5 10.0%	1 2.0%	0	17 16.5%	12 11.7%	4 3.9%	1 1.0%
悪心	8 13.6%	2 3.4%	5 8.5%	1 1.7%	5 8.3%	3 5.0%	2 3.3%	0	13 10.9%	5 4.2%	7 5.9%	1 0.8%	8 15.1%	5 9.4%	2 3.8%	1 1.9%	5 10.0%	3 6.0%	2 4.0%	0	13 12.6%	8 7.8%	4 3.9%	1 1.0%
口蓋垂腫大	0	0	0	0	1 1.7%	1 1.7%	0	0	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	1 1.0%	0	1 1.0%	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 2.0%	1 2.0%	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 5.1%	2 3.4%	1 1.7%	0	10 16.7%	6 10.0%	3 5.0%	1 1.7%	13 10.9%	8 6.7%	4 3.4%	1 0.8%	7 13.2%	2 3.8%	5 9.4%	0	5 10.0%	2 4.0%	2 4.0%	1 2.0%	12 11.7%	4 3.9%	7 6.8%	1 1.0%
上気道うっ血	0	0	0	0	5 8.3%	4 6.7%	1 1.7%	0	5 4.2%	4 3.4%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	2 3.4%	1 1.7%	1 1.7%	0	2 3.3%	0	2 3.3%	0	4 3.4%	1 0.8%	3 2.5%	0	1 1.9%	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0	0
上気道性喘鳴	1 1.7%	1 1.7%	0	0	3 5.0%	3 5.0%	0	0	4 3.4%	4 3.4%	0	0	1 1.9%	0	1 1.9%	0	1 2.0%	0	1 2.0%	0	2 1.9%	0	2 1.9%	0
低音性連続性ラ音	1 1.7%	1 1.7%	0	0	2 3.3%	2 3.3%	0	0	3 2.5%	3 2.5%	0	0	0	0	0	0	2 4.0%	2 4.0%	0	0	2 1.9%	2 1.9%	0	0
咽頭浮腫	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	1 1.7%	1 0.8%	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭痙攣	0	0	0	0	1 1.7%	1 1.7%	0	0	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	2 4.0%	0	1 2.0%	1 2.0%	2 1.9%	0	1 1.0%	1 1.0%
閉塞性気道障害	0	0	0	0	1 1.7%	0	1 1.7%	0	1 0.8%	0	1 0.8%	0	1 1.9%	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	1 1.0%	0	1 1.0%	0

	Remifentanil												Fentanyl											
	Halothane				Sevoflurane				Total				Halothane				Sevoflurane				Total			
	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe
気管支分泌増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	1 1.0%	0	1 1.0%	0
呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 3.8%	0	2 3.8%	0	0	0	0	0	2 1.9%	0	2 1.9%	0
上気道閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	1 1.0%	0	1 1.0%	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 5.7%	2 3.8%	1 1.9%	0	1 2.0%	0	1 2.0%	0	4 3.9%	2 1.9%	2 1.9%	0
無気肺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	1 1.0%	0	1 1.0%	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 1.7%	1 1.7%	0	0	4 6.7%	3 5.0%	0	1 1.7%	5 4.2%	4 3.4%	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	2 3.3%	2 3.3%	0	0	2 1.7%	2 1.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位腫脹	1 1.7%	1 1.7%	0	0	0	0	0	0	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫	1 1.7%	1 1.7%	0	0	0	0	0	0	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 1.7%	1 1.7%	0	0	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位漏出	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	1 1.7%	1 0.8%	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 1.7%	1 1.7%	0	0	4 6.7%	4 6.7%	0	0	5 4.2%	5 4.2%	0	0	1 1.9%	1 1.9%	0	0	2 4.0%	2 4.0%	0	0	3 2.9%	3 2.9%	0	0
結節性調律	0	0	0	0	3 5.0%	3 5.0%	0	0	3 2.5%	3 2.5%	0	0	0	0	0	0	1 2.0%	1 2.0%	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0	0
洞性不整脈	1 1.7%	1 1.7%	0	0	2 3.3%	2 3.3%	0	0	3 2.5%	3 2.5%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0	0
房室解離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 2.0%	1 2.0%	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0	0
代謝および栄養障害	1 1.7%	0	1 1.7%	0	3 5.0%	0	2 3.3%	1 1.7%	4 3.4%	0	3 2.5%	1 0.8%	3 5.7%	0	3 5.7%	0	0	0	0	0	3 2.9%	0	3 2.9%	0
過小食	1 1.7%	0	1 1.7%	0	3 5.0%	0	2 3.3%	1 1.7%	4 3.4%	0	3 2.5%	1 0.8%	2 3.8%	0	2 3.8%	0	0	0	0	0	2 1.9%	0	2 1.9%	0

	Remifentanil												Fentanyl											
	Halothane				Sevoflurane				Total				Halothane				Sevoflurane				Total			
	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe
脱水	1 1.7%	0	1 1.7%	0	1 1.7%	0	1 1.7%	0	2 1.7%	0	2 1.7%	0	1 1.9%	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	1 1.0%	0	1 1.0%	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	3 5.0%	1 1.7%	2 3.3%	0	3 2.5%	1 0.8%	2 1.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による出血	0	0	0	0	2 3.3%	1 1.7%	1 1.7%	0	2 1.7%	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後出血	0	0	0	0	1 1.7%	0	1 1.7%	0	1 0.8%	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	1 1.7%	0	1 1.7%	0	2 3.3%	2 3.3%	0	0	3 2.5%	2 1.7%	1 0.8%	0	2 3.8%	1 1.9%	1 1.9%	0	1 2.0%	0	1 2.0%	0	3 2.9%	1 1.0%	2 1.9%	0
息こらえ	0	0	0	0	2 3.3%	2 3.3%	0	0	2 1.7%	2 1.7%	0	0	1 1.9%	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0	0
譫妄	1 1.7%	0	1 1.7%	0	0	0	0	0	1 0.8%	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	1 1.0%	0	1 1.0%	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 2.0%	0	1 2.0%	0	1 1.0%	0	1 1.0%	0
臨床検査	1 1.7%	0	1 1.7%	0	2 3.3%	1 1.7%	1 1.7%	0	3 2.5%	1 0.8%	2 1.7%	0	1 1.9%	1 1.9%	0	0	2 4.0%	1 2.0%	1 2.0%	0	3 2.9%	2 1.9%	1 1.0%	0
酸素飽和度低下	1 1.7%	0	1 1.7%	0	2 3.3%	1 1.7%	1 1.7%	0	3 2.5%	1 0.8%	2 1.7%	0	0	0	0	0	2 4.0%	1 2.0%	1 2.0%	0	2 1.9%	1 1.0%	1 1.0%	0
尿量減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 3.4%	1 1.7%	1 1.7%	0	0	0	0	0	2 1.7%	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	1 2.0%	1 2.0%	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0	0
紅斑	1 1.7%	1 1.7%	0	0	0	0	0	0	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1 1.7%	0	1 1.7%	0	0	0	0	0	1 0.8%	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	1 2.0%	1 2.0%	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 1.7%	1 1.7%	0	0	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性クループ	0	0	0	0	1 1.7%	1 1.7%	0	0	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Remifentanil												Fentanyl											
	Halothane				Sevoflurane				Total				Halothane				Sevoflurane				Total			
	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe
血管障害	0	0	0	0	1 1.7%	1 1.7%	0	0	1 0.8%	1 0.8%	0	0	2 3.8%	1 1.9%	1 1.9%	0	0	0	0	0	2 1.9%	1 1.0%	1 1.0%	0
血性分泌物	0	0	0	0	1 1.7%	1 1.7%	0	0	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	1 1.0%	0	1 1.0%	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	1 1.0%	0	1 1.0%	0
神経系障害	0	0	0	0	1 1.7%	1 1.7%	0	0	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鎮静	0	0	0	0	1 1.7%	1 1.7%	0	0	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The worst severity event experienced by the subject is used. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-15 重症度別の有害事象（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil					Bupivacaine				
	Total	Mild	Moderate	Severe	N/A	Total	Mild	Moderate	Severe	N/A
Analysis set: Safety Population	185					86				
Number of Subjects with any AEs	84 (45.4%)	37 (20.0%)	35 (18.9%)	12 (6.5%)	0	36 (41.9%)	12 (14.0%)	19 (22.1%)	5 (5.8%)	0
System organ class/preferred term										
胃腸障害	62 (33.5%)	33 (17.8%)	24 (13.0%)	5 (2.7%)	0	24 (27.9%)	11 (12.8%)	12 (14.0%)	1 (1.2%)	0
嘔吐	49 (26.5%)	26 (14.1%)	19 (10.3%)	4 (2.2%)	0	21 (24.4%)	10 (11.6%)	10 (11.6%)	0	1 (1.2%)
悪心	25 (13.5%)	14 (7.6%)	11 (5.9%)	0	0	6 (7.0%)	3 (3.5%)	3 (3.5%)	0	0
レッチング	5 (2.7%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0
おくび	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
吐血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	1 (1.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (8.1%)	6 (3.2%)	6 (3.2%)	3 (1.6%)	0	5 (5.8%)	1 (1.2%)	3 (3.5%)	0	1 (1.2%)
悪寒	9 (4.9%)	4 (2.2%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0
疼痛	4 (2.2%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)	0	0
高熱	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0
低体温	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (1.2%)
適用部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (4.9%)	5 (2.7%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	3 (3.5%)	2 (2.3%)	1 (1.2%)	0	0
発疹	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)	0	0	0
蕁麻疹	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.2%)	4 (2.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (2.3%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
気管支痙攣	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (2.3%)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
喉頭痙攣	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	4 (2.2%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0	3 (3.5%)	0	1 (1.2%)	2 (2.3%)	0
頭痛	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	0
対麻痺	0	0	0	0	0	2 (2.3%)	0	0	2 (2.3%)	0
両麻痺	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	0

	Remifentanil					Bupivacaine				
	Total	Mild	Moderate	Severe	N/A	Total	Mild	Moderate	Severe	N/A
腎および尿路障害	4 (2.2%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0	3 (3.5%)	0	3 (3.5%)	0	0
膀胱痙縮	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	0
血管障害	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
ほてり	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
出血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	0
処置後合併症	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0
処置による悪心	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
処置による嘔吐	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	0
心臓障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
徐脈	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
精神障害	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0	0	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)	0	0
感情不安定	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
激越	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
恐怖	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	0
転換性障害	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	0
喉頭炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
難聴	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	1 (1.2%)	0
アシドーシス	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	1 (1.2%)	0
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0	0

Key: AEs = adverse events.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The worst severity event experienced by the subject is used. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-16 重症度別の有害事象（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil				Alfentanil				Isoflurane				Propofol			
	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe
Analysis set: Safety Population	68				19				22				20			
Number of Subjects with any AEs	62 (91.2%)	20 (29.4%)	32 (47.1%)	10 (14.7%)	18 (94.7%)	5 (26.3%)	13 (68.4%)	0	17 (77.3%)	3 (13.6%)	13 (59.1%)	1 (4.5%)	15 (75.0%)	2 (10.0%)	8 (40.0%)	5 (25.0%)
System organ class/preferred term																
精神障害	31 (45.6%)	9 (13.2%)	14 (20.6%)	8 (11.8%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	11 (50.0%)	3 (13.6%)	8 (36.4%)	0	4 (20.0%)	0	2 (10.0%)	2 (10.0%)
激越	26 (38.2%)	6 (8.8%)	13 (19.1%)	7 (10.3%)	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	0	8 (36.4%)	2 (9.1%)	6 (27.3%)	0	3 (15.0%)	0	1 (5.0%)	2 (10.0%)
易刺激性	5 (7.4%)	1 (1.5%)	4 (5.9%)	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	0	3 (13.6%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	3 (4.4%)	2 (2.9%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0
攻撃性	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	2 (2.9%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息こらえ	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)	0
胃腸障害	27 (39.7%)	15 (22.1%)	12 (17.6%)	0	8 (42.1%)	5 (26.3%)	3 (15.8%)	0	7 (31.8%)	3 (13.6%)	4 (18.2%)	0	7 (35.0%)	3 (15.0%)	4 (20.0%)	0
嘔吐	19 (27.9%)	11 (16.2%)	8 (11.8%)	0	5 (26.3%)	4 (21.1%)	1 (5.3%)	0	6 (27.3%)	4 (18.2%)	2 (9.1%)	0	3 (15.0%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)	0
悪心	18 (26.5%)	12 (17.6%)	6 (8.8%)	0	7 (36.8%)	4 (21.1%)	3 (15.8%)	0	5 (22.7%)	4 (18.2%)	1 (4.5%)	0	6 (30.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	0
レッチング	8 (11.8%)	5 (7.4%)	3 (4.4%)	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)	0	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
上腹部痛	2 (2.9%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)	0
神経系障害	24 (35.3%)	17 (25.0%)	7 (10.3%)	0	6 (31.6%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	0	4 (18.2%)	1 (4.5%)	3 (13.6%)	0	4 (20.0%)	3 (15.0%)	0	1 (5.0%)
傾眠	16 (23.5%)	10 (14.7%)	6 (8.8%)	0	5 (26.3%)	3 (15.8%)	2 (10.5%)	0	4 (18.2%)	1 (4.5%)	3 (13.6%)	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0
頭痛	7 (10.3%)	7 (10.3%)	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	2 (10.0%)	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)

	Remifentanil				Alfentanil				Isoflurane				Propofol			
	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe
浮動性めまい	4 (5.9%)	3 (4.4%)	1 (1.5%)	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (25.0%)	9 (13.2%)	7 (10.3%)	1 (1.5%)	4 (21.1%)	4 (21.1%)	0	0	9 (40.9%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	1 (4.5%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0
泣き	15 (22.1%)	7 (10.3%)	7 (10.3%)	1 (1.5%)	3 (15.8%)	3 (15.8%)	0	0	9 (40.9%)	4 (18.2%)	4 (18.2%)	1 (4.5%)	0	0	0	0
発熱	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0
空腹	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (22.1%)	10 (14.7%)	4 (5.9%)	1 (1.5%)	5 (26.3%)	1 (5.3%)	4 (21.1%)	0	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)	0	3 (15.0%)	0	3 (15.0%)	0
咳嗽	6 (8.8%)	2 (2.9%)	3 (4.4%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (15.0%)	0	3 (15.0%)	0
鼻部不快感	5 (7.4%)	5 (7.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0
気道刺激症状	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸抑制	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道性喘鳴	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無呼吸	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
減呼吸	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉塞性気道障害	0	0	0	0	4 (21.1%)	1 (5.3%)	3 (15.8%)	0	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	9 (13.2%)	3 (4.4%)	6 (8.8%)	0	0	0	0	0	2 (9.1%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0	0	0	0	0
徐脈	8 (11.8%)	3 (4.4%)	5 (7.4%)	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0

	Remifentanil				Alfentanil				Isoflurane				Propofol			
	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe
頻脈	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (7.4%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (2.9%)	4 (21.1%)	0	4 (21.1%)	0	1 (4.5%)	0	0	1 (4.5%)	3 (15.0%)	0	1 (5.0%)	2 (10.0%)
術後激越	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)
処置による悪心	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)	0
処置による出血	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	0	1 (4.5%)	0	0	0	0
瘢痕	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	0	4 (21.1%)	0	4 (21.1%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)
血管障害	4 (5.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)
高血圧	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	1 (5.0%)
潮紅	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (5.9%)	4 (5.9%)	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	3 (4.4%)	3 (4.4%)	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
色視症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Remifentanil				Alfentanil				Isoflurane				Propofol			
	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe
腎および尿路障害	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿臭異常	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	4 (21.1%)	0	4 (21.1%)	0	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	0	0	4 (21.1%)	0	4 (21.1%)	0	1 (4.5%)	0	1 (4.5%)	0	0	0	0	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The worst severity event experienced by the subject is used. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-17 発現時期別のすべての有害事象（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil											
	Age Group											
	1 - 6 years				7 - 15 years				Total			
	Total	Until 5 Minutes After Intubation	From 5 Minutes After Intubation Until the End of Administration Remifentanil	After the End of Administration Remifentanil	Total	Until 5 Minutes After Intubation	From 5 Minutes After Intubation Until the End of Administration Remifentanil	After the End of Administration Remifentanil	Total	Until 5 Minutes After Intubation	From 5 Minutes After Intubation Until the End of Administration Remifentanil	After the End of Administration Remifentanil
Analysis set: Safety analysis set	40				40				80			
Number of subjects with any TEAEs	30 (75.0%)	0	22 (55.0%)	8 (20.0%)	35 (87.5%)	1 (2.5%)	27 (67.5%)	7 (17.5%)	65 (81.3%)	1 (1.3%)	49 (61.3%)	15 (18.8%)
System organ class/preferred term												
臨床検査	24 (60.0%)	0	22 (55.0%)	2 (5.0%)	29 (72.5%)	0	28 (70.0%)	1 (2.5%)	53 (66.3%)	0	50 (62.5%)	3 (3.8%)
心拍数減少	13 (32.5%)	0	12 (30.0%)	1 (2.5%)	19 (47.5%)	0	18 (45.0%)	1 (2.5%)	32 (40.0%)	0	30 (37.5%)	2 (2.5%)
心拍数増加	11 (27.5%)	0	7 (17.5%)	4 (10.0%)	17 (42.5%)	0	14 (35.0%)	3 (7.5%)	28 (35.0%)	0	21 (26.3%)	7 (8.8%)
収縮期血圧上昇	5 (12.5%)	0	2 (5.0%)	3 (7.5%)	10 (25.0%)	0	8 (20.0%)	2 (5.0%)	15 (18.8%)	0	10 (12.5%)	5 (6.3%)
血圧上昇	6 (15.0%)	0	6 (15.0%)	0	3 (7.5%)	0	3 (7.5%)	0	9 (11.3%)	0	9 (11.3%)	0
血圧低下	2 (5.0%)	0	2 (5.0%)	0	2 (5.0%)	0	2 (5.0%)	0	4 (5.0%)	0	4 (5.0%)	0
収縮期血圧低下	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	0	3 (7.5%)	0	2 (5.0%)	1 (2.5%)	4 (5.0%)	0	3 (3.8%)	1 (1.3%)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	2 (5.0%)	0	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)	0	0	2 (2.5%)
循環血液量低下	0	0	0	0	2 (5.0%)	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
酸素飽和度低下	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
尿量減少	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	13 (32.5%)	0	0	13 (32.5%)	30 (75.0%)	0	0	30 (75.0%)	43 (53.8%)	0	0	43 (53.8%)
創合併症	13 (32.5%)	0	0	13 (32.5%)	28 (70.0%)	0	0	28 (70.0%)	41 (51.3%)	0	0	41 (51.3%)
開胸術後疼痛症候群	0	0	0	0	2 (5.0%)	0	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)	0	0	2 (2.5%)
創部分泌	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (27.5%)	0	0	11 (27.5%)	9 (22.5%)	0	1 (2.5%)	8 (20.0%)	20 (25.0%)	0	1 (1.3%)	19 (23.8%)
発熱	9 (22.5%)	0	0	9 (22.5%)	8 (20.0%)	0	1 (2.5%)	7 (17.5%)	17 (21.3%)	0	1 (1.3%)	16 (20.0%)
注射部位腫脹	2 (5.0%)	0	0	2 (5.0%)	0	0	0	0	2 (2.5%)	0	0	2 (2.5%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	2 (5.0%)	0	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)	0	0	2 (2.5%)
悪寒	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
顔面浮腫	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
胃腸障害	8 (20.0%)	0	0	8 (20.0%)	11 (27.5%)	0	0	11 (27.5%)	19 (23.8%)	0	0	19 (23.8%)
嘔吐	6 (15.0%)	0	0	6 (15.0%)	7 (17.5%)	0	0	7 (17.5%)	13 (16.3%)	0	0	13 (16.3%)
悪心	4 (10.0%)	0	0	4 (10.0%)	8 (20.0%)	0	0	8 (20.0%)	12 (15.0%)	0	0	12 (15.0%)
腹痛	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	2 (2.5%)	0	0	2 (2.5%)
口内炎	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)

	Remifentanil											
	Age Group											
	1 - 6 years				7 - 15 years				Total			
	Total	Until 5 Minutes After Intubation	From 5 Minutes After Intubation Until the End of Administration Remifentanil	After the End of Administration Remifentanil	Total	Until 5 Minutes After Intubation	From 5 Minutes After Intubation Until the End of Administration Remifentanil	After the End of Administration Remifentanil	Total	Until 5 Minutes After Intubation	From 5 Minutes After Intubation Until the End of Administration Remifentanil	After the End of Administration Remifentanil
皮膚および皮下組織障害	6 (15.0%)	0	0	6 (15.0%)	4 (10.0%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (5.0%)	10 (12.5%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	8 (10.0%)
顔面腫脹	6 (15.0%)	0	0	6 (15.0%)	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	7 (8.8%)	0	0	7 (8.8%)
薬疹	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0
紅斑	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
眼障害	7 (17.5%)	0	0	7 (17.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	8 (10.0%)	0	0	8 (10.0%)
眼瞼浮腫	7 (17.5%)	0	0	7 (17.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	8 (10.0%)	0	0	8 (10.0%)
精神障害	4 (10.0%)	0	0	4 (10.0%)	2 (5.0%)	0	0	2 (5.0%)	6 (7.5%)	0	0	6 (7.5%)
激越	4 (10.0%)	0	0	4 (10.0%)	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	5 (6.3%)	0	0	5 (6.3%)
不眠症	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
腎および尿路障害	5 (12.5%)	0	0	5 (12.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	6 (7.5%)	0	0	6 (7.5%)
乏尿	5 (12.5%)	0	0	5 (12.5%)	0	0	0	0	5 (6.3%)	0	0	5 (6.3%)
膀胱拡大	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
神経系障害	2 (5.0%)	0	0	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	2 (5.0%)	4 (5.0%)	0	0	4 (5.0%)
痙攣	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
運動機能障害	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
睡眠の質低下	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	2 (5.0%)	0	0	2 (5.0%)	3 (3.8%)	0	0	3 (3.8%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (5.0%)	0	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)	0	0	2 (2.5%)
咳嗽	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
湿性咳嗽	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (5.0%)	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
脱水	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0
性器浮腫	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The first event experienced by the subject is used. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Attachment TSFAE10（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-18 発現時期別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil											
	Age Group											
	1 - 6 years				7 - 15 years				Total			
	Total	Until 5 Minutes After Intubation	From 5 Minutes After Intubation Until the End of Administration Remifentanil	After the End of Administration Remifentanil	Total	Until 5 Minutes After Intubation	From 5 Minutes After Intubation Until the End of Administration Remifentanil	After the End of Administration Remifentanil	Total	Until 5 Minutes After Intubation	From 5 Minutes After Intubation Until the End of Administration Remifentanil	After the End of Administration Remifentanil
Analysis set: Safety analysis set	40				40				80			
Number of subjects with any drug related TEAEs	12 (30.0%)	0	11 (27.5%)	1 (2.5%)	12 (30.0%)	0	12 (30.0%)	0	24 (30.0%)	0	23 (28.8%)	1 (1.3%)
System organ class/preferred term												
臨床検査	11 (27.5%)	0	11 (27.5%)	0	12 (30.0%)	0	12 (30.0%)	0	23 (28.8%)	0	23 (28.8%)	0
心拍数減少	10 (25.0%)	0	10 (25.0%)	0	11 (27.5%)	0	11 (27.5%)	0	21 (26.3%)	0	21 (26.3%)	0
収縮期血圧低下	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	0	2 (5.0%)	0	2 (5.0%)	0	3 (3.8%)	0	3 (3.8%)	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
嘔吐	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
悪寒	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
精神障害	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
激越	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The first event experienced by the subject is used. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Attachment TSFAE11（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-19 発現時期別の有害事象（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil															Fentanyl											
	Halothane					Sevoflurane					Total					Halothane					Sevoflurane				Total			
	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up
Analysis set: Safety Population	59	59	59	59	59	60	60	60	60	60	119	119	119	119	119	53	53	53	53	50	50	50	50	103	103	103	103
Number of Subjects with any AEs	1 1.7%	0	11 18.6%	9 15.3%	1 1.7%	1 1.7%	5 8.3%	19 31.7%	7 11.7%	1 1.7%	2 1.7%	5 4.2%	30 25.2%	16 13.4%	2 1.7%	0	1 1.9%	17 32.1%	8 15.1%	0	2 4.0%	11 22.0%	6 12.0%	0	3 2.9%	28 27.2%	14 13.6%
System organ class/preferred term																											
胃腸障害	0	0	7 11.9%	8 13.6%	1 1.7%	0	0	7 11.7%	5 8.3%	1 1.7%	0	0	14 11.8%	13 10.9%	2 1.7%	0	0	7 13.2%	7 13.2%	0	1 2.0%	5 10.0%	5 10.0%	0	1 1.0%	12 11.7%	12 11.7%
嘔吐	0	0	6 10.2%	8 13.6%	1 1.7%	0	0	5 8.3%	5 8.3%	1 1.7%	0	0	11 9.2%	13 10.9%	2 1.7%	0	0	4 7.5%	7 13.2%	0	0	5 10.0%	1 2.0%	0	0	9 8.7%	8 7.8%
悪心	0	0	5 8.5%	3 5.1%	0	0	0	5 8.3%	0	0	0	0	10 8.4%	3 2.5%	0	0	0	6 11.3%	2 3.8%	0	0	1 2.0%	4 8.0%	0	0	7 6.8%	6 5.8%
口蓋垂腫大	0	0	0	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	0	1 1.0%
流涎過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 2.0%	0	0	0	1 1.0%	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 5.1%	0	0	1 1.7%	0	10 16.7%	0	0	1 0.8%	0	13 10.9%	0	0	0	0	7 13.2%	0	0	0	5 10.0%	0	0	0	12 11.7%	0
上気道うっ血	0	0	0	0	0	0	0	5 8.3%	0	0	0	0	5 4.2%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	2 3.4%	0	0	0	0	2 3.3%	0	0	0	0	4 3.4%	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	0
上気道性喘鳴	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	3 5.0%	0	0	0	0	4 3.4%	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	1 2.0%	0	0	0	2 1.9%	0
低音性連続性ラ音	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	2 3.3%	0	0	0	0	3 2.5%	0	0	0	0	0	0	0	0	2 4.0%	0	0	0	2 1.9%	0
咽頭浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	2 4.0%	0	0	0	2 1.9%	0
閉塞性気道障害	0	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	0
気管支分泌増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	0
呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 3.8%	0	0	0	0	0	0	0	2 1.9%	0
上気道閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	0

	Remifentanil														Fentanyl											
	Halothane					Sevoflurane					Total				Halothane					Sevoflurane				Total			
	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up
低酸素症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (5.7%)	0	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	4 (3.9%)	0
無気肺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.7%)	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (3.3%)	0	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	0	0	2 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位腫脹	0	0	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位漏出	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	3 (5.0%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.8%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	2 (4.0%)	0	0	0	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0
結節性調律	0	0	0	0	0	0	3 (5.0%)	0	0	0	0	3 (2.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0
洞性不整脈	1 (1.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0
房室解離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	0	1 (1.7%)	2 (3.3%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.8%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	0	0	2 (3.8%)	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.9%)	1 (1.0%)
過小食	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.9%)	0
脱水	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	0	0	2 (1.7%)	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	2 (3.3%)	1 (1.7%)	0	0	0	2 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による出血	0	0	0	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	0	0	2 (1.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	1 (1.7%)	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	0	0	2 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0	2 (3.8%)	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	0	2 (1.9%)	1 (1.0%)
息こらえ	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.3%)	0	0	0	0	2 (1.7%)	0	0	0	0	1 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0

	Remifentanil														Fentanyl											
	Halothane					Sevoflurane					Total				Halothane					Sevoflurane				Total			
	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up
譫妄	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 2.0%	0	0	1 1.0%
臨床検査	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	2 3.3%	0	0	0	0	3 2.5%	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	2 4.0%	0	0	0	2 1.9%	1 1.0%
酸素飽和度低下	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	2 3.3%	0	0	0	0	3 2.5%	0	0	0	0	0	0	0	0	2 4.0%	0	0	0	2 1.9%	0
尿量減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	0	1 1.0%
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 1.7%	1 1.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8%	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	1 2.0%	0	0	1 1.0%
紅斑	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 2.0%	0	0	1 1.0%
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性クループ	0	0	0	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	1 1.9%	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0
血性分泌物	0	0	0	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鎮静	0	0	0	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	0

	Remifentanil															Fentanyl													
	Halothane					Sevoflurane					Total					Halothane					Sevoflurane					Total				
	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up		

Key: AEs = adverse events.

Note: Subjects are counted only once for any given event in each study period, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-20 発現時期別の有害事象（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil					Bupivacaine				
	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown
Analysis set: Safety Population	185	185	185	185	185	86	86	86	86	86
Number of Subjects with any AEs	5 (2.7%)	5 (2.7%)	47 (25.4%)	43 (23.2%)	3 (1.6%)	2 (2.3%)	0	15 (17.4%)	24 (27.9%)	3 (3.5%)
System organ class/preferred term										
胃腸障害	0	0	34 (18.4%)	36 (19.5%)	1 (0.5%)	0	0	10 (11.6%)	14 (16.3%)	1 (1.2%)
嘔吐	0	0	25 (13.5%)	31 (16.8%)	0	0	0	10 (11.6%)	11 (12.8%)	1 (1.2%)
悪心	0	0	12 (6.5%)	13 (7.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (1.2%)	5 (5.8%)	0
レッチング	0	0	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
おくび	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
吐血	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.5%)	12 (6.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	1 (1.2%)	3 (3.5%)	1 (1.2%)
悪寒	0	0	9 (4.9%)	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
高熱	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
低体温	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
適用部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.6%)	0	1 (0.5%)	5 (2.7%)	0	2 (2.3%)	0	0	1 (1.2%)	0
発疹	1 (0.5%)	0	0	2 (1.1%)	0	2 (2.3%)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5%)	0	4 (2.2%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)
気管支痙攣	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)
喉頭痙攣	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	4 (2.2%)	0	0	0	2 (2.3%)	1 (1.2%)	0
頭痛	0	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0

	Remifentanil					Bupivacaine				
	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown
傾眠	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
対麻痺	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.3%)	0	0
両麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	3 (3.5%)	0
膀胱痙縮	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (2.3%)	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
血管障害	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (1.2%)	0	0
処置後合併症	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0
処置による悪心	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
処置による嘔吐	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0
心臓障害	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
感情不安定	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
恐怖	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
転換性障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
喉頭炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
難聴	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
アシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event in each study period, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-21 発現時期別の有害事象（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		Alfentanil		Isoflurane		Propofol	
	Maintenance phase	Post-Study Drug phase	Maintenance phase	Post-Study Drug phase	Maintenance phase	Post-Study Drug phase	Maintenance phase	Post-Study Drug phase
Analysis set: Safety Population	68	68	19	19	22	22	20	20
Number of Subjects with any AEs	11 (16.2%)	59 (86.8%)	3 (15.8%)	17 (89.5%)	3 (13.6%)	15 (68.2%)	2 (10.0%)	15 (75.0%)
System organ class/preferred term								
精神障害	0	31 (45.6%)	0	4 (21.1%)	0	11 (50.0%)	0	4 (20.0%)
激越	0	26 (38.2%)	0	1 (5.3%)	0	8 (36.4%)	0	3 (15.0%)
易刺激性	0	5 (7.4%)	0	2 (10.5%)	0	3 (13.6%)	0	0
落ち着きのなさ	0	3 (4.4%)	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
攻撃性	0	2 (2.9%)	0	0	0	0	0	0
不安	0	2 (2.9%)	0	1 (5.3%)	0	0	0	0
錯乱状態	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
神経過敏	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
息こらえ	0	1 (1.5%)	0	1 (5.3%)	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
胃腸障害	0	27 (39.7%)	0	8 (42.1%)	0	7 (31.8%)	0	7 (35.0%)
嘔吐	0	19 (27.9%)	0	5 (26.3%)	0	6 (27.3%)	0	3 (15.0%)
悪心	0	18 (26.5%)	0	7 (36.8%)	0	5 (22.7%)	0	6 (30.0%)
レッチング	0	8 (11.8%)	0	0	0	1 (4.5%)	0	2 (10.0%)
上腹部痛	0	2 (2.9%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
便秘	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
神経系障害	0	24 (35.3%)	0	6 (31.6%)	0	4 (18.2%)	0	4 (20.0%)
傾眠	0	16 (23.5%)	0	5 (26.3%)	0	4 (18.2%)	0	1 (5.0%)
頭痛	0	7 (10.3%)	0	1 (5.3%)	0	0	0	2 (10.0%)
浮動性めまい	0	4 (5.9%)	0	1 (5.3%)	0	1 (4.5%)	0	1 (5.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	17 (25.0%)	0	4 (21.1%)	0	9 (40.9%)	0	1 (5.0%)
泣き	0	15 (22.1%)	0	3 (15.8%)	0	9 (40.9%)	0	0
発熱	0	2 (2.9%)	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (5.0%)
空腹	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	15 (22.1%)	1 (5.3%)	5 (26.3%)	0	1 (4.5%)	0	3 (15.0%)
咳嗽	0	6 (8.8%)	0	0	0	0	0	3 (15.0%)
鼻部不快感	0	5 (7.4%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
気道刺激症状	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
呼吸抑制	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
上気道性喘鳴	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
発声障害	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
無呼吸	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
減呼吸	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0

	Remifentanil		Alfentanil		Isoflurane		Propofol	
	Maintenance phase	Post-Study Drug phase	Maintenance phase	Post-Study Drug phase	Maintenance phase	Post-Study Drug phase	Maintenance phase	Post-Study Drug phase
鼻閉	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0
閉塞性気道障害	0	0	0	4 (21.1%)	0	1 (4.5%)	0	0
喘鳴	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0	0
心臓障害	9 (13.2%)	0	0	0	2 (9.1%)	0	0	0
徐脈	8 (11.8%)	0	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
頻脈	1 (1.5%)	0	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	5 (7.4%)	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	1 (4.5%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)
術後激越	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
処置による悪心	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
処置による出血	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
瘢痕	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	2 (10.5%)	2 (10.5%)	0	0	1 (5.0%)	0
血管障害	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
高血圧	2 (2.9%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)	0
潮紅	0	2 (2.9%)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5%)	3 (4.4%)	0	1 (5.3%)	0	0	0	0
そう痒症	0	3 (4.4%)	0	1 (5.3%)	0	0	0	0
発疹	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
色視症	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
四肢痛	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
耳鳴	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
尿臭異常	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	4 (21.1%)	1 (4.5%)	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	0	4 (21.1%)	1 (4.5%)	0	0	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event in each study period, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-22 重篤な有害事象の一覧（U3105 試験：安全性解析対象集団）

Treatment Group	Age Group	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Reported term	Preferred term	Onset Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Outcome	Action Taken	Relationship to Study Agent[a]	Severity	Serious
Remifentanil /Halothane	1 - 6 years	3566	2/M/White	DEHYDRATION	脱水	1997-02-27 (2)	1997-03-01 (4)	Resolved	Not applicable	Unrelated	Mod	Y
Remifentanil /Sevoflurane	1 - 6 years	3570	3/F/White	DEHYDRATION	脱水	1997-07-24 (2)	1997-07-24 (2)	Resolved	Not applicable	Unrelated	Mod	Y
Remifentanil /Sevoflurane	1 - 6 years	14284	3/F/White	DECREASED ORAL INTAKE	過小食	1997-12-17 (1)	1997-12-18 (2)	Resolved	Not applicable	Unrelated	Mod	Y
Fentanyl /Halothane	1 - 6 years	3401	4/F/Black	HYPOXIA	低酸素症	1997-07-16 (1)	1997-07-16 (1)	Resolved	Not applicable	Possible	Mod	Y
Fentanyl /Halothane	1 - 6 years	3475	2/M/White	REFUSAL PO FLUIDS	過小食	1997-10-01 (1)	1997-10-02 (2)	Resolved	Not applicable	Unlikely	Mod	Y
Fentanyl /Halothane	1 - 6 years	3486	2/M/White	POOR ORAL INTAKE	過小食	1997-11-10 (1)	1997-11-15 (6)	Resolved	Not applicable	Unrelated	Mod	Y
Fentanyl /Halothane	1 - 6 years	14105	5/F/White	VOMITING	嘔吐	1997-11-11 (1)	1997-11-12 (2)	Resolved	Not applicable	Unrelated	Severe	Y
Fentanyl /Halothane	1 - 6 years	14105	5/F/White	DEHYDRATION	脱水	1997-11-12 (2)	1997-11-13 (3)	Resolved	Not applicable	Unrelated	Mod	Y

Key: AEs = adverse events. White = Caucasian/White. Asian = Asian, not Oriental.
[a] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-23 重篤な有害事象の一覧（U3107 試験：安全性解析対象集団）

Treatment Group	Age Group	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Reported term	Preferred term	Onset Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Outcome	Relationship to Study Agent[a]	Severity	Serious
Remifentanil	1 - 6 years	3685	2/M/White	Severe bradycardia	徐脈	1997-02-18 (1)	1997-02-18 (1)	Resolved	Almost certain	Severe	Y
Remifentanil	7 - 12 years	3559	7/M/White	Severe hypotension	低血圧	1996-11-19 (1)	1996-11-19 (1)	Resolved	Almost certain	Severe	Y
Remifentanil	7 - 12 years	3578	8/F/White	Acute bronchospasm	気管支痙攣	1997-05-26 (1)	1997-05-26 (1)	Resolved	Unrelated	Severe	Y
Remifentanil	7 - 12 years	3578	8/F/White	Hypoxemia	低酸素症	1997-05-26 (1)	1997-05-26 (1)	Resolved	Unrelated	Moderate	Y
Remifentanil	7 - 12 years	3887	8/F/White	Re-operation for small bowel obstruction	小腸閉塞	1997-02-09 (5)	1997-02-19 (15)	Resolved	Unrelated	Severe	Y
Bupivacaine	1 - 6 years	3668	1/F/White	Abnormal pain	疼痛	1996-11-06 (2)	1996-11-10 (6)	Resolved	Unrelated	Moderate	Y
Bupivacaine	7 - 12 years	3747	7/M/White	Broncho spasm	気管支痙攣	1997-09-25 (1)	1997-09-25 (1)	Resolved	Unrelated	Severe	Y

Key: AEs = adverse events. White = Caucasian/White. Asian = Asian (Not Oriental).
[a] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-24 有害事象の概要（U3119 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil (N=38)	Halothane (N=22)	Total (N=60)
Number of Subjects with Adverse Events	17 (45%)	10 (45%)	27 (45%)
Drug-Related Adverse Events [1]	0	0	0
Moderate or Severe Adverse Events	5 (13%)	1 (5%)	6 (10%)
Severe Adverse Events	1 (3%)	0	1 (2%)
Serious Adverse Events	3 (8%)	0	3 (5%)

[1] Drug-Related means the investigator considers there to be a reasonable possibility that the adverse event was caused by the study drug.

参照元：U3119 試験 治験総括報告書 Table 50（5.3.5.1.5）

表 2.7.4.7-付録-25 重篤な有害事象の一覧（U3119 試験：安全性解析対象集団）

Treatment	Inv./ Subj.	Age (wk) / Race/ Sex/ Weight (kg)	Adverse Event Group Term/ Verbatim Text	Outcome/ Date of Onset/ Date of Resolution/ Duration	Time Since Study Drug Start/ Time Since Study Drug Stop	Maximum Intensity/ Seriousness/ Withdrawal	Action Taken/ Relationship to Study Drug
Remifentanil	53597/ 13945	5.4/ Am. Hisp./ M/ 2.6	処置後合併症/ PERITONITIS	Resolved/ 24DEC98/ 30DEC98/ -	-	Moderate/ Yes/ No	Not applicable/ No
			処置後合併症/ PERITONEAL LEAK	Resolved/ 24DEC98/ 25DEC98/ -	-	Moderate/ Yes/ No	Not applicable/ No
	53597/ 13949	6.7/ White/ M/ 4.3	処置後合併症/ POST-OPERATIVE BLEEDING	Resolved/ 10MAR99/ 11MAR99/ 3.00 hr	5.05 hr/ 4.47 hr	Severe/ Yes/ Yes	Not applicable/ No
	53597/ 13950	3.6/ Black/ F/ 3.7	嘔吐/ VOMITING (POST-OP)	Resolved/ 24MAR99/ 25MAR99/ 1.17 d	13.67 hr/ 11.95 hr	Moderate/ Yes/ No	Not applicable/ No

参照元：U3119 試験 治験総括報告書 Listing 24（5.3.5.1.5）

表 2.7.4.7-付録-26 重篤な有害事象の一覧（U219P 試験：安全性解析対象集団）

Patient	Age	Race	Sex	Wgt (kg)	Adverse Event Preferred Term/ Original Investigator Text	Severity	Onset/Resolution Date and Time	Duration hh:mm	Outcome	Investigator Causality Assessment	Action Taken	Serious AE?
003	4	W	M	16.0	処置後合併症/ WORSENING BRAIN-STEM DYSFUNCTION	Severe	24FEB94:17:50 -	-	Unresolved	Unrelated	None	Yes
					処置後合併症/ DUODENAL PERFORATION	Severe	28FEB94:04:15 06MAR94:12:00	151:45	Resolved	Unrelated	None	Yes

RACE: W = CAUCASIAN, B = BLACK, O = ORIENTAL, A = ASIAN, H = HISPANIC, M = OTHER
参照元：U219P 試験 治験総括報告書 Table 11, Table 12（5.3.3.2.1）

表 2.7.4.7-付録-27 治験薬の投与中止に至った有害事象

（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Analysis set: Safety Population	59	60	119	53	50	103
Number of Subjects with any AEs	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
System organ class/preferred term						
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0
注射部位漏出	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	0	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-28 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（U3105 試験：安全性解析対象集団）

Treatment Group	Age Group	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Reported term	Preferred term	Onset Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Outcome	Action Taken	Relationship to Study Agent[a]	Severity	Serious
Remifentanil /Sevoflurane	7 - 12 years	14115	11/F/White	IV INFILTRATION AT STUDY DRUG SITE	注射部位漏出	1997-11-24 (1)	1997-11-24 (1)	Resolved	Study drug discontinued	Unrelated	Severe	N

Key: AEs = adverse events. White = Caucasian/White. Asian = Asian, not Oriental.
[a] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-29 治験薬の投与中止に至った有害事象

（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Analysis set: Safety Population	185	86
Number of Subjects with any AEs	1 (0.5%)	1 (1.2%)
System organ class/preferred term		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5%)	1 (1.2%)
気管支痙攣	1 (0.5%)	1 (1.2%)
低酸素症	1 (0.5%)	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-30 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（U3107 試験：安全性解析対象集団）

Treatment Group	Age Group	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Reported term	Preferred term	Onset Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Outcome	Relationship to Study Agent[a]	Severity	Serious
Remifentanil	7 - 12 years	3578	8/F/White	Acute bronchospasm	気管支痙攣	1997-05-26 (1)	1997-05-26 (1)	Resolved	Unrelated	Severe	Y
Remifentanil	7 - 12 years	3578	8/F/White	Hypoxemia	低酸素症	1997-05-26 (1)	1997-05-26 (1)	Resolved	Unrelated	Moderate	Y
Bupivacaine	7 - 12 years	3747	7/M/White	Broncho spasm	気管支痙攣	1997-09-25 (1)	1997-09-25 (1)	Resolved	Unrelated	Severe	Y

Key: AEs = adverse events. White = Caucasian/White. Asian = Asian (Not Oriental).
[a] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-31 治験薬の投与中止に至った有害事象

（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Alfentanil	Isoflurane	Propofol
Analysis set: Safety Population	68	19	22	20
Number of Subjects with any AEs	1 (1.5%)	0	0	0
System organ class/preferred term				
血管障害	1 (1.5%)	0	0	0
高血圧	1 (1.5%)	0	0	0
心臓障害	1 (1.5%)	0	0	0
頻脈	1 (1.5%)	0	0	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-32 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（U2019 試験：安全性解析対象集団）

Treatment Group	Age Group	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Reported term	Preferred term	Onset Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Outcome	Action Taken	Relationship to Study Agent[a]	Severity	Serious
Remifentanil	1 - 6 years	1412	3/M/White	HYPERTENSION	高血圧	1995-02-27 (1)	1995-02-27 (1)	Resolved	Study drug discontinued	Possible	Mod	N
Remifentanil	1 - 6 years	1412	3/M/White	TACHYCARDIA	頻脈	1995-02-27 (1)	1995-02-27 (1)	Resolved	Study drug discontinued	Possible	Mod	N

Key: AEs = adverse events. White = Caucasian/White. Asian = Asian, not Oriental.
[a] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-33 注目すべき有害事象（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Safety analysis set	40	40	80
Number of subjects with any TEAEs with special interest Risk name/preferred term	4 (10.0%)	5 (12.5%)	9 (11.3%)
血圧低下	3 (7.5%)	5 (12.5%)	8 (10.0%)
血圧低下	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (5.0%)
収縮期血圧低下	1 (2.5%)	3 (7.5%)	4 (5.0%)
全身痙攣	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
痙攣	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Table 26（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-34 注目すべき有害事象（発現時期別）（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil											
	Age Group											
	1 - 6 years				7 - 15 years				Total			
	Total	Until 5 Minutes After Intubation	From 5 Minutes After Intubation Until the End of Administration Remifentanil	After the End of Administration Remifentanil	Total	Until 5 Minutes After Intubation	From 5 Minutes After Intubation Until the End of Administration Remifentanil	After the End of Administration Remifentanil	Total	Until 5 Minutes After Intubation	From 5 Minutes After Intubation Until the End of Administration Remifentanil	After the End of Administration Remifentanil
Analysis set: Safety analysis set	40				40				80			
Number of subjects with any TEAEs with special interest	4 (10.0%)	0	3 (7.5%)	1 (2.5%)	5 (12.5%)	0	4 (10.0%)	1 (2.5%)	9 (11.3%)	0	7 (8.8%)	2 (2.5%)
Risk name/preferred term												
血圧低下	3 (7.5%)	0	3 (7.5%)	0	5 (12.5%)	0	4 (10.0%)	1 (2.5%)	8 (10.0%)	0	7 (8.8%)	1 (1.3%)
血圧低下	2 (5.0%)	0	2 (5.0%)	0	2 (5.0%)	0	2 (5.0%)	0	4 (5.0%)	0	4 (5.0%)	0
収縮期血圧低下	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	0	3 (7.5%)	0	2 (5.0%)	1 (2.5%)	4 (5.0%)	0	3 (3.8%)	1 (1.3%)
全身痙攣	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
痙攣	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The first event experienced by the subject is used. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Attachment TSFAE12（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-35 注目すべき有害事象の一覧（3001 試験：安全性解析対象集団）

Age Group	Subject ID	Age(years)/ Sex/ Race	Risk Name	Preferred Term	TEAE	Onset Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Outcome	Action Taken	Relationship to Study Agent[a]	Severity	Serious
1 - 6 years	[redacted]	6/ Female/ ASIAN	血圧低下	収縮期血圧低下	Yes	2014-02-20 T13:54 (1)	2014-02-20 T14:05 (1)	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	PROBABLE	MILD	No
	[redacted]	3/ Male/ ASIAN	血圧低下	血圧低下	Yes	2013-11-28 T13:15 (1)	2013-11-28 T13:21 (1)	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	MILD	No
	[redacted]	3/ Male/ ASIAN	血圧低下	血圧低下	Yes	2014-01-09 T10:50 (1)	2014-01-09 T11:00 (1)	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	MILD	No
			血圧低下	血圧低下	Yes	2014-01-09 T11:30 (1)	2014-01-09 T11:35 (1)	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	MILD	No
	[redacted]	4/ Male/ ASIAN	全身痙攣	痙攣	Yes	2014-09-20 (2)	2014-09-20 (2)	RECOVERED/RESOLVED	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	MILD	No
7 - 15 years	[redacted]	9/ Male/ ASIAN	血圧低下	収縮期血圧低下	Yes	2014-07-31 T16:38 (1)	2014-07-31 T16:46 (1)	RECOVERED/RESOLVED	NOT APPLICABLE	DOUBTFUL	MILD	No
	[redacted]	14/ Male/ ASIAN	血圧低下	収縮期血圧低下	Yes	2014-06-26 T10:41 (1)	2014-06-26 T10:43 (1)	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	POSSIBLE	MILD	No
	[redacted]	12/ Female/ ASIAN	血圧低下	血圧低下	Yes	2013-12-12 T12:49 (1)	2013-12-12 T12:51 (1)	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	MILD	No
	[redacted]	13/ Female/ ASIAN	血圧低下	収縮期血圧低下	Yes	2014-04-01 T13:23 (1)	2014-04-01 T15:13 (1)	RECOVERED/RESOLVED	DOSE REDUCED	POSSIBLE	MILD	No
			血圧低下	収縮期血圧低下	Yes	2014-04-01 T22:10 (1)	2014-04-02 T01:00 (2)	RECOVERED/RESOLVED	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	MILD	No
	[redacted]	15/ Female/ ASIAN	血圧低下	血圧低下	Yes	2014-08-25 T12:44 (1)	2014-08-25 T12:54 (1)	RECOVERED/RESOLVED	DOSE REDUCED	NOT RELATED	MILD	No

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Appendix 19（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-36 注目すべき有害事象（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Analysis set: Safety Population	59	60	119	53	50	103
Number of Subjects with any AEs	0	6 (10.0%)	6 (5.0%)	4 (7.5%)	3 (6.0%)	7 (6.8%)
Risk name/preferred term						
徐脈、心停止	0	3 (5.0%)	3 (2.5%)	1 (1.9%)	1 (2.0%)	2 (1.9%)
結節性調律	0	3 (5.0%)	3 (2.5%)	0	1 (2.0%)	1 (1.0%)
徐脈	0	0	0	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
呼吸停止、呼吸抑制	0	2 (3.3%)	2 (1.7%)	3 (5.7%)	0	3 (2.9%)
息こらえ	0	2 (3.3%)	2 (1.7%)	1 (1.9%)	0	1 (1.0%)
呼吸抑制	0	0	0	2 (3.8%)	0	2 (1.9%)
筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	2 (4.0%)	2 (1.9%)
喉頭痙攣	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)	0	2 (4.0%)	2 (1.9%)

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-37 注目すべき有害事象（発現時期別）（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil														Fentanyl										
	Halothane					Sevoflurane					Total				Halothane					Sevoflurane				Total		
	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up
Analysis set: Safety Population	59	59	59	59	59	60	60	60	60	60	119	119	119	119	119	53	53	53	53	50	50	50	50	103	103	103	103
Number of Subjects with any AEs	0	0	0	0	0	0	3 5.0%	3 5.0%	0	0	0	3 2.5%	3 2.5%	0	0	0	0	4 7.5%	0	0	1 2.0%	2 4.0%	0	0	1 1.0%	6 5.8%	0
Risk name/preferred term																											
徐脈、心停止	0	0	0	0	0	0	3 5.0%	0	0	0	0	3 2.5%	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	1 2.0%	0	0	0	1 1.0%	1 1.0%	0
結節性調律	0	0	0	0	0	0	3 5.0%	0	0	0	0	3 2.5%	0	0	0	0	0	0	0	0	1 2.0%	0	0	0	1 1.0%	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	0
呼吸停止、呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	0	2 3.3%	0	0	0	0	2 1.7%	0	0	0	0	3 5.7%	0	0	0	0	0	0	0	3 2.9%	0
息こらえ	0	0	0	0	0	0	0	2 3.3%	0	0	0	0	2 1.7%	0	0	0	0	1 1.9%	0	0	0	0	0	0	0	1 1.0%	0
呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 3.8%	0	0	0	0	0	0	0	2 1.9%	0
筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	0	0	0	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	2 4.0%	0	0	0	2 1.9%	0
喉頭痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1 1.7%	0	0	0	0	1 0.8%	0	0	0	0	0	0	0	0	2 4.0%	0	0	0	2 1.9%	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event in each study period, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-38 注目すべき有害事象の一覧（U3105 試験：安全性解析対象集団）

Treatment Group	Age Group	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Risk name	Preferred term	Onset Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Outcome	Action Taken	Relationship to Study Agent [a]	Severity	Serious
Remifentanil /Sevoflurane	1 - 6 years	[redacted]	6/M/White	徐脈、心停止	結節性調律	1997-03-12 (1)	1997-03-12 (1)	Resolved	None	Possible	Mild	N
Remifentanil /Sevoflurane	1 - 6 years	[redacted]	2/M/Black	呼吸停止、呼吸抑制	息こらえ	1997-09-09 (1)	1997-09-09 (1)	Resolved	Not applicable	Possible	Mild	N
Remifentanil /Sevoflurane	1 - 6 years	[redacted]	2/M/Black	呼吸停止、呼吸抑制	息こらえ	1997-10-09 (1)	1997-10-09 (1)	Resolved	Not applicable	Possible	Mild	N
Remifentanil /Sevoflurane	7 - 12 years	[redacted]	9/F/White	徐脈、心停止	結節性調律	1997-06-24 (1)	1997-06-24 (1)	Resolved	None	Possible	Mild	N
Remifentanil /Sevoflurane	7 - 12 years	[redacted]	8/M/Hispanic	筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	喉頭痙攣	1997-10-23 (1)	1997-10-23 (1)	Resolved	None	Unrelated	Mild	N
Remifentanil /Sevoflurane	7 - 12 years	[redacted]	9/F/White	徐脈、心停止	結節性調律	1997-02-12 (1)	1997-02-12 (1)	Resolved	None	Possible	Mild	N
Fentanyl /Halothane	1 - 6 years	[redacted]	5/F/White	呼吸停止、呼吸抑制	呼吸抑制	1997-07-10 (1)	1997-07-10 (1)	Resolved	Not applicable	Possible	Mod	N
Fentanyl /Halothane	1 - 6 years	[redacted]	3/M/Black	呼吸停止、呼吸抑制	息こらえ	1997-09-23 (1)	1997-09-23 (1)	Resolved	Not applicable	Possible	Mild	N
Fentanyl /Halothane	1 - 6 years	[redacted]	3/M/White	呼吸停止、呼吸抑制	呼吸抑制	1997-12-17 (1)	1997-12-17 (1)	Resolved	Not applicable	Possible	Mod	N
Fentanyl /Halothane	7 - 12 years	[redacted]	9/M/White	徐脈、心停止	徐脈	1997-06-16 (1)	1997-06-16 (1)	Resolved	Not applicable	Possible	Mild	N
Fentanyl /Sevoflurane	1 - 6 years	[redacted]	4/M/Black	筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	喉頭痙攣	1997-07-09 (1)	1997-07-09 (1)	Resolved	Not applicable	Possible	Severe	N
Fentanyl /Sevoflurane	7 - 12 years	[redacted]	9/F/White	徐脈、心停止	結節性調律	1997-10-02 (1)	1997-10-02 (1)	Resolved	None	Possible	Mild	N
Fentanyl /Sevoflurane	7 - 12 years	[redacted]	7/M/Black	筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	喉頭痙攣	1997-11-19 (1)	1997-11-19 (1)	Resolved	Not applicable	Unrelated	Mod	N

Key: AEs = adverse events. White = Caucasian/White. Asian = Asian, not Oriental.
[a] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-39 注目すべき有害事象（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Analysis set: Safety Population	185	86
Number of Subjects with any AEs	5 (2.7%)	0
Risk name/preferred term		
筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	2 (1.1%)	0
喉頭痙攣	2 (1.1%)	0
徐脈、心停止	2 (1.1%)	0
徐脈	2 (1.1%)	0
血圧低下	1 (0.5%)	0
低血圧	1 (0.5%)	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-40 注目すべき有害事象（発現時期別）（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil					Bupivacaine				
	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown	Induction/ Intubation	Maintenance	Recovery	Follow-up	Period Unknown
Analysis set: Safety Population	185	185	185	185	185	86	86	86	86	86
Number of Subjects with any AEs	0	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0
Risk name/preferred term										
筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭痙攣	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0
徐脈、心停止	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧低下	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event in each study period, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-41 注目すべき有害事象の一覧（U3107 試験：安全性解析対象集団）

Treatment Group	Age Group	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Risk name	Preferred term	Onset Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Outcome	Relationship to Study Agent[a]	Severity	Serious
Remifentanil	1 - 6 years	[redacted]	2/M/White	徐脈、心停止	徐脈	1997-02-18 (1)	1997-02-18 (1)	Resolved	Almost certain	Severe	Y
Remifentanil	1 - 6 years	[redacted]	4/M/Oriental	筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	喉頭痙攣	1997-08-21 (1)	1997-08-21 (1)	Resolved	Unlikely	Mild	N
Remifentanil	7 - 12 years	[redacted]	7/M/White	血圧低下	低血圧	1996-11-19 (1)	1996-11-19 (1)	Resolved	Almost certain	Severe	Y
Remifentanil	7 - 12 years	[redacted]	8/M/White	筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	喉頭痙攣	1997-04-15 (1)	1997-04-15 (1)	Resolved	Unrelated	Mild	N
Remifentanil	7 - 12 years	[redacted]	7/M/White	徐脈、心停止	徐脈	1997-02-10 (1)	1997-02-10 (1)	Resolved	Possible	Mild	N

Key: AEs = adverse events. White = Caucasian/White. Asian = Asian (Not Oriental).
[a] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-42 注目すべき有害事象（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Alfentanil	Isoflurane	Propofol
Analysis set: Safety Population	68	19	22	20
Number of Subjects with any AEs	10 (14.7%)	1 (5.3%)	2 (9.1%)	0
Risk name/preferred term				
徐脈、心停止	8 (11.8%)	0	1 (4.5%)	0
徐脈	8 (11.8%)	0	1 (4.5%)	0
呼吸停止、呼吸抑制	3 (4.4%)	1 (5.3%)	0	0
呼吸抑制	1 (1.5%)	0	0	0
息こらえ	1 (1.5%)	1 (5.3%)	0	0
無呼吸	1 (1.5%)	0	0	0
減呼吸	0	1 (5.3%)	0	0
筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	1 (1.5%)	0	1 (4.5%)	0
無呼吸	1 (1.5%)	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (4.5%)	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-43 注目すべき有害事象（発現時期別）（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		Alfentanil		Isoflurane		Propofol	
	Maintenance phase	Post-Study Drug phase	Maintenance phase	Post-Study Drug phase	Maintenance phase	Post-Study Drug phase	Maintenance phase	Post-Study Drug phase
Analysis set: Safety Population	68	68	19	19	22	22	20	20
Number of Subjects with any AEs	8 (11.8%)	3 (4.4%)	0	1 (5.3%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	0	0
Risk name/preferred term								
徐脈、心停止	8 (11.8%)	0	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
徐脈	8 (11.8%)	0	0	0	1 (4.5%)	0	0	0
呼吸停止、呼吸抑制	0	3 (4.4%)	0	1 (5.3%)	0	0	0	0
呼吸抑制	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
息こらえ	0	1 (1.5%)	0	1 (5.3%)	0	0	0	0
無呼吸	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
減呼吸	0	0	0	1 (5.3%)	0	0	0	0
筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (4.5%)	0	0
無呼吸	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event in each study period, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-44 注目すべき有害事象の一覧（U2019 試験：安全性解析対象集団）

Treatment Group	Age Group	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Risk name	Preferred term	Onset Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Outcome	Action Taken	Relationship to Study Agent[a]	Severity	Serious
Remifentanil	1 - 6 years	[redacted]	2/F/White	徐脈、心停止	徐脈	1994-11-14 (1)	1994-11-14 (1)	Resolved	None	Unlikely	Mod	N
Remifentanil	1 - 6 years	[redacted]	2/M/White	徐脈、心停止	徐脈	1995-03-14 (1)	1995-03-14 (1)	Resolved	None	Unlikely	Mod	N
Remifentanil	1 - 6 years	[redacted]	2/M/White	徐脈、心停止	徐脈	1995-03-27 (1)	1995-03-27 (1)	Resolved	None	Unlikely	Mod	N
Remifentanil	1 - 6 years	[redacted]	5/M/White	呼吸停止、呼吸抑制	呼吸抑制	1995-06-13 (1)	1995-06-13 (1)	Resolved	Not applicable	Possible	Mild	N
Remifentanil	1 - 6 years	[redacted]	5/M/White	徐脈、心停止	徐脈	1995-06-13 (1)	1995-06-13 (1)	Resolved	None	Possible	Mild	N
Remifentanil	1 - 6 years	[redacted]	4/M/White	徐脈、心停止	徐脈	1995-06-19 (1)	1995-06-19 (1)	Resolved	None	Unlikely	Mild	N
Remifentanil	7 - 12 years	[redacted]	8/M/White	呼吸停止、呼吸抑制	息こらえ	1994-10-28 (1)	1994-10-28 (1)	Resolved	Not applicable	Unlikely	Mild	N
Remifentanil	7 - 12 years	[redacted]	8/F/Hispanic	徐脈、心停止	徐脈	1994-11-14 (1)	1994-11-14 (1)	Resolved	None	Unlikely	Mild	N
Remifentanil	7 - 12 years	[redacted]	9/F/Black	徐脈、心停止	徐脈	1995-01-23 (1)	1995-01-23 (1)	Resolved	None	Unlikely	Mod	N
Remifentanil	7 - 12 years	[redacted]	9/F/Black	徐脈、心停止	徐脈	1995-01-23 (1)	1995-01-23 (1)	Resolved	None	Unlikely	Mod	N
Remifentanil	7 - 12 years	[redacted]	7/F/Black	徐脈、心停止	徐脈	1995-01-31 (1)	1995-01-31 (1)	Resolved	None	Possible	Mod	N
Remifentanil	7 - 12 years	[redacted]	7/F/White	筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	無呼吸	1995-06-14 (1)	1995-06-14 (1)	Resolved	Not applicable	Possible	Mod	N
Remifentanil	7 - 12 years	[redacted]	7/F/White	呼吸停止、呼吸抑制	無呼吸	1995-06-14 (1)	1995-06-14 (1)	Resolved	Not applicable	Possible	Mod	N
Alfentanil	1 - 6 years	[redacted]	6/F/White	呼吸停止、呼吸抑制	息こらえ	1994-10-03 (1)	1994-10-03 (1)	Resolved	Not applicable	Unrelated	Mild	N
Alfentanil	1 - 6 years	[redacted]	6/F/White	呼吸停止、呼吸抑制	減呼吸	1994-10-03 (1)	1994-10-03 (1)	Resolved	Not applicable	Possible	Mod	N
Isoflurane	1 - 6 years	[redacted]	5/M/White	徐脈、心停止	徐脈	1995-02-28 (1)	1995-02-28 (1)	Resolved	None	Unlikely	Mild	N
Isoflurane	7 - 12 years	[redacted]	12/F/White	筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	筋骨格硬直	1995-06-14 (1)	1995-06-14 (1)	Resolved	Not applicable	Unlikely	Mild	N

Key: AEs = adverse events. White = Caucasian/White. Asian = Asian, not Oriental.
[a] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-45 すべての有害事象（U3119 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil (N=38)	Halothane (N=22)	Total (N=60)
ANY EVENT	17 (45%)	10 (45%)	27 (45%)
胃腸障害	14 (37%)	10 (45%)	24 (40%)
嘔吐	13 (34%)	10 (45%)	23 (38%)
食欲減退	1 (3%)	0	1 (2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (13%)	0	5 (8%)
処置後合併症	3 (8%)	0	3 (5%)
術中合併症	2 (5%)	0	2 (3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (5%)	1 (2%)
息こらえ	0	1 (5%)	1 (2%)

参照元：U3119 試験 治験総括報告書 Table 51（5.3.5.1.5）

表 2.7.4.7-付録-46 有害事象の概要（U219P 試験：安全性解析対象集団）

	All Patients	Ages 2 - 6	Ages 7 - 12
Number of Patients	23	13	10
Number of patients with Adverse Events	16 (70%)	8 (62%)	8 (80%)
Events Graded as Moderate or Severe	14 (61%)	7 (54%)	7 (70%)
Events Graded as Severe	1 (4%)	1 (8%)	0

参照元：U219P 試験 治験総括報告書 Table 8（5.3.3.2.1）

表 2.7.4.7-付録-47 すべての有害事象（U219P 試験：安全性解析対象集団）

	All Patients	Ages 2 - 6	Ages 7 - 12
Number of Patients	23	13	10
Number of patients with Adverse Events	16 (70%)	8 (62%)	8 (80%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (48%)	6 (46%)	5 (50%)
発熱	7 (30%)	4 (31%)	3 (30%)
処置後合併症	4 (17%)	2 (15%)	2 (20%)
脱力	2 (9%)	1 (8%)	1 (10%)
泣き	1 (4%)	1 (8%)	0
挿管合併症	1 (4%)	0	1 (10%)
胃腸障害	9 (39%)	5 (38%)	4 (40%)
嘔吐	7 (30%)	3 (23%)	4 (40%)
腸雑音減少	3 (13%)	3 (23%)	0
悪心	3 (13%)	1 (8%)	2 (20%)
神経系障害・精神障害	9 (39%)	5 (38%)	4 (40%)
激越	4 (17%)	3 (23%)	1 (10%)
眼振	2 (9%)	1 (8%)	1 (10%)
不安	1 (4%)	1 (8%)	0
頭痛	1 (4%)	1 (8%)	0
不随意運動	1 (4%)	0	1 (10%)
呻吟	1 (4%)	1 (8%)	0
錯感覚	1 (4%)	0	1 (10%)
心臓障害・血管障害	8 (35%)	5 (38%)	3 (30%)
浮腫	6 (26%)	4 (31%)	2 (20%)
徐脈	1 (4%)	1 (8%)	0
高血圧	1 (4%)	0	1 (10%)
低血圧	1 (4%)	1 (8%)	0
頻脈	1 (4%)	1 (8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (22%)	2 (15%)	3 (30%)
呼吸抑制	3 (13%)	2 (15%)	1 (10%)
呼吸音減弱	2 (9%)	0	2 (20%)
低酸素症	2 (9%)	1 (8%)	1 (10%)
ラ音	1 (4%)	1 (8%)	0
低音性連続性ラ音	1 (4%)	1 (8%)	0
上気道性喘鳴	1 (4%)	1 (8%)	0
代謝および栄養障害	2 (9%)	2 (15%)	0
高血糖	2 (9%)	2 (15%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (4%)	1 (8%)	0
貧血	1 (4%)	1 (8%)	0
注入部位反応	1 (4%)	0	1 (10%)
静脈注射薬漏出	1 (4%)	0	1 (10%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4%)	1 (8%)	0
疼痛	1 (4%)	1 (8%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4%)	1 (8%)	0
発疹	1 (4%)	1 (8%)	0

参照元：U219P 試験 治験総括報告書 Table 10（5.3.3.2.1）

表 2.7.4.7-付録-48 有害事象の概要（U3122 試験：安全性解析対象集団）

	All Subjects	0 - 2 months	2 mo - 2 yrs	2 - 6 years	7 - 12 years	13 - 16 years	>16 - 18 years
Number of Subjects	42	8	10	8	8	5	3
Number of Subjects with Adverse Events	40 (95%)	7 (88%)	10 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	2 (87%)
Drug Related Adverse Events [1]	8 (19%)	2 (25%)	1 (10%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (20%)	0
Events Graded as Moderate or Severe	26 (62%)	3 (38%)	6 (60%)	6 (75%)	7 (88%)	3 (60%)	1 (33%)

[1] Drug Related as assessed by the investigator = Almost Certain, Probable, or Possible.
参照元：U3122 試験 治験総括報告書 Table 20（5.3.3.2.2）

表 2.7.4.7-付録-49 すべての有害事象（U3122 試験：安全性解析対象集団）

	All Subjects	0 - 2 months	2 mo - 2 yrs	2 - 6 years	7 - 12 years	13 - 16 years	>16 - 18 years
Number of Subjects	42	8	10	8	8	5	3
Number of Subjects with Adverse Events	40 (95%)	7 (88%)	10 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	2 (67%)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (67%)	3 (38%)	8 (80%)	7 (88%)	5 (63%)	4 (80%)	1 (33%)
発熱	22 (52%)	1 (13%)	8 (80%)	4 (50%)	5 (63%)	4 (80%)	0
処置後合併症	3 (7%)	1 (13%)	0	1 (13%)	1 (13%)	0	0
泣き	2 (5%)	1 (13%)	0	1 (13%)	0	0	0
脱力	2 (5%)	0	0	0	1 (13%)	0	1 (33%)
術後痛	1 (2%)	0	0	1 (13%)	0	0	0
心臓障害・血管障害	21 (50%)	4 (50%)	4 (40%)	4 (50%)	7 (88%)	2 (40%)	0
低血圧	9 (21%)	2 (25%)	2 (20%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (20%)	0
浮腫	7 (17%)	0	1 (10%)	0	5 (63%)	1 (20%)	0
高血圧	7 (17%)	1 (13%)	1 (10%)	1 (13%)	3 (38%)	1 (20%)	0
頻脈	4 (10%)	0	1 (10%)	1 (13%)	2 (25%)	0	0
徐脈	1 (2%)	1 (13%)	0	0	0	0	0
神経系障害・精神障害	16 (38%)	1 (13%)	5 (50%)	4 (50%)	4 (50%)	1 (20%)	1 (33%)
激越	9 (21%)	1 (13%)	5 (50%)	2 (25%)	1 (13%)	0	0
不安	3 (7%)	0	1 (10%)	1 (13%)	1 (13%)	0	0
錯感覚	3 (7%)	0	0	1 (13%)	1 (13%)	1 (20%)	0
頭痛	2 (5%)	0	0	1 (13%)	1 (13%)	0	0
疲労	1 (2%)	0	0	0	0	0	1 (33%)
胃腸障害	12 (29%)	1 (13%)	0	3 (38%)	4 (50%)	2 (40%)	2 (67%)
嘔吐	8 (19%)	0	0	2 (25%)	4 (50%)	2 (40%)	0
悪心	5 (12%)	0	0	1 (13%)	1 (13%)	1 (20%)	2 (67%)
腸雑音減少	3 (7%)	1 (13%)	0	0	0	1 (20%)	1 (33%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (24%)	4 (50%)	2 (20%)	1 (13%)	1 (13%)	2 (40%)	0
気管支痙攣	4 (10%)	4 (50%)	0	0	0	0	0
呼吸音減弱	4 (10%)	2 (25%)	0	1 (13%)	0	1 (20%)	0
低酸素症	4 (10%)	3 (38%)	0	0	0	1 (20%)	0
呼吸困難	2 (5%)	2 (25%)	0	0	0	0	0
過換気	2 (5%)	2 (25%)	0	0	0	0	0
無呼吸	1 (2%)	1 (13%)	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (2%)	0	1 (10%)	0	0	0	0
喉音発生	1 (2%)	1 (13%)	0	0	0	0	0
気道刺激症状	1 (2%)	0	0	0	1 (13%)	0	0
咽頭炎	1 (2%)	0	0	0	1 (13%)	0	0
胸水	1 (2%)	0	1 (10%)	0	0	0	0
呼吸抑制	1 (2%)	1 (13%)	0	0	0	0	0
上気道性喘鳴	1 (2%)	0	1 (10%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (17%)	0	0	2 (25%)	5 (63%)	0	0
発疹	5 (12%)	0	0	0	5 (63%)	0	0
そう痒症	2 (5%)	0	0	2 (25%)	0	0	0

	All Subjects	0 - 2 months	2 mo - 2 yrs	2 - 6 years	7 - 12 years	13 - 16 years	>16 - 18 years
代謝および栄養障害	4 (10%)	0	1 (10%)	2 (25%)	1 (13%)	0	0
電解質障害	4 (10%)	0	1 (10%)	2 (25%)	1 (13%)	0	0
低カリウム血症	1 (2%)	0	0	0	1 (13%)	0	0
低マグネシウム血症	1 (2%)	0	0	1 (13%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (7%)	0	1 (10%)	0	2 (25%)	0	0
貧血	3 (7%)	0	1 (10%)	0	2 (25%)	0	0
腎および尿路障害	2 (5%)	1 (13%)	0	0	0	1 (20%)	0
乏尿	2 (5%)	1 (13%)	0	0	0	1 (20%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2%)	0	0	0	1 (13%)	0	0
筋骨格硬直	1 (2%)	0	0	0	1 (13%)	0	0

参照元：U3122 試験 治験総括報告書 Table 21（5.3.3.2.2）

表 2.7.4.7-付録-50 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（U3122 試験：安全性解析対象集団）

	All Subjects	0 - 2 months	2 mo - 2 yrs	2 - 6 years	7 - 12 years	13 - 16 years	>16 - 18 years
Number of Subjects	42	8	10	8	8	5	3
Number of Subjects with Any Adverse Events	40 (95%)	7 (88%)	10 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	2 (67%)
Number of Subjects with Drug Related Adverse Events [1]	8 (19%)	2 (25%)	1 (10%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (20%)	0
心臓障害・血管障害	8 (19%)	2 (25%)	1 (10%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (20%)	0
低血圧	8 (19%)	2 (25%)	1 (10%)	2 (25%)	2 (25%)	1 (20%)	0

[1] Drug related as assessed by the investigator = Almost Certain, Probable, or Possible.
参照元：U3122 試験 治験総括報告書 Table 22（5.3.3.2.2）

表 2.7.4.7-付録-51 臨床検査値（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Hematology												
Erythrocytes (x10E12/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	22	4.767	0.3076	4.725	4.29	5.48						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	3.463	0.7203	3.385	2.53	4.87	7	-1.216	0.5128	-1.350	-1.78	-0.42
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	4.556	0.4869	4.520	3.90	5.92						
FOLLOW-UP												
Follow-up	14	4.105	0.6350	4.200	2.98	4.92	10	-0.496	0.4526	-0.350	-1.21	0.20
Total												
SCREENING												
Before operation	46	4.657	0.4204	4.650	3.90	5.92						
FOLLOW-UP												
Follow-up	24	3.838	0.7318	3.870	2.53	4.92	17	-0.792	0.5892	-0.800	-1.78	0.20
Hematocrit (fraction)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	22	0.381	0.0219	0.380	0.35	0.42						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	0.280	0.0513	0.269	0.22	0.37	7	-0.101	0.0457	-0.105	-0.15	-0.03
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	0.380	0.0363	0.378	0.30	0.46						
FOLLOW-UP												
Follow-up	14	0.339	0.0417	0.357	0.27	0.38	10	-0.047	0.0416	-0.039	-0.10	0.01
Total												
SCREENING												
Before operation	46	0.381	0.0300	0.378	0.30	0.46						
FOLLOW-UP												
Follow-up	24	0.314	0.0537	0.319	0.22	0.38	17	-0.069	0.0501	-0.073	-0.15	0.01
Hemoglobin (g/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	22	127.4	6.68	126.0	116	139						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	93.4	17.44	89.5	72	121	7	-34.1	13.85	-36.0	-51	-12
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	126.4	14.56	126.0	93	157						

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
FOLLOW-UP												
Follow-up	14	110.9	14.78	113.0	88	128	10	-13.8	14.35	-10.0	-34	4
Total												
SCREENING												
Before operation	46	126.9	11.37	126.0	93	157						
FOLLOW-UP												
Follow-up	24	103.6	17.90	103.5	72	128	17	-22.2	17.15	-22.0	-51	4
Leukocytes (x10E9/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	22	8.790	2.5443	8.700	3.84	13.65						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	9.166	2.2427	8.680	6.80	13.40	7	0.237	2.4285	0.300	-3.50	3.90
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	5.426	1.4283	5.250	3.30	8.80						
FOLLOW-UP												
Follow-up	14	7.479	2.8527	6.350	4.40	14.00	10	3.110	2.3459	3.250	-0.60	7.10
Total												
SCREENING												
Before operation	46	7.035	2.6364	6.400	3.30	13.65						
FOLLOW-UP												
Follow-up	24	8.182	2.7000	7.350	4.40	14.00	17	1.927	2.7260	2.300	-3.50	7.10
Platelets (x10E9/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	22	320.4	70.91	302.5	222	450						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	227.5	73.94	203.0	127	343	7	-92.7	48.12	-103.0	-154	5
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	260.7	59.48	254.0	169	408						
FOLLOW-UP												
Follow-up	14	187.0	59.93	182.5	103	305	10	-122.6	56.15	-138.0	-194	-5
Total												
SCREENING												
Before operation	46	289.2	71.15	272.5	169	450						
FOLLOW-UP												
Follow-up	24	203.9	67.72	199.0	103	343	17	-110.3	53.59	-119.0	-194	5
Chemistry												
Alanine Aminotransferase (U/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	20	17.7	12.41	15.5	10	69						

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	14.6	10.73	9.5	8	42	7	-5.1	10.38	-3.0	-27	7
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	11.3	2.80	11.0	6	17						
FOLLOW-UP												
Follow-up	13	12.5	3.97	12.0	7	21	10	1.7	5.70	2.0	-7	10
Total												
SCREENING												
Before operation	44	14.2	9.09	12.5	6	69						
FOLLOW-UP												
Follow-up	23	13.4	7.54	10.0	7	42	17	-1.1	8.41	-2.0	-27	10
Albumin (g/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	17	45.2	3.17	45.0	39	52						
FOLLOW-UP												
Follow-up	1	29.0	-	29.0	29	29	1	-17.0	-	-17.0	-17	-17
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	21	45.6	2.42	45.0	42	51						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	34.5	4.99	33.5	29	46	9	-12.2	4.06	-11.0	-19	-8
Total												
SCREENING												
Before operation	38	45.4	2.75	45.0	39	52						
FOLLOW-UP												
Follow-up	11	34.0	5.02	33.0	29	46	10	-12.7	4.11	-11.5	-19	-8
Alkaline Phosphatase (U/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	15	891.5	310.68	792.0	512	1707						
FOLLOW-UP												
Follow-up	1	945.0	-	945.0	945	945	1	-762.0	-	-762.0	-762	-762
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	626.9	189.73	660.0	274	921						
FOLLOW-UP												
Follow-up	11	408.3	178.05	352.0	206	791	10	-142.0	86.46	-103.0	-288	-46
Total												
SCREENING												
Before operation	39	728.7	272.70	733.0	274	1707						
FOLLOW-UP												
Follow-up	12	453.0	229.84	367.5	206	945	11	-198.4	204.14	-105.0	-762	-46

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Aspartate Aminotransferase (U/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	20	36.1	12.90	32.5	22	80						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	34.7	11.62	28.5	24	57	7	-2.7	12.02	-2.0	-23	18
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	20.5	4.09	20.0	13	29						
FOLLOW-UP												
Follow-up	13	34.1	17.20	31.0	12	72	10	19.9	18.78	16.0	-6	54
Total												
SCREENING												
Before operation	44	27.6	12.01	25.0	13	80						
FOLLOW-UP												
Follow-up	23	34.3	14.72	29.0	12	72	17	10.6	19.60	9.0	-23	54
Bilirubin (umol/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	19	7.272	3.2968	6.840	3.42	15.05						
FOLLOW-UP												
Follow-up	3	9.177	2.7055	8.550	6.84	12.14	2	-3.164	0.3627	-3.164	-3.42	-2.91
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	9.790	3.7634	9.405	3.42	18.13						
FOLLOW-UP												
Follow-up	11	21.453	8.5447	19.323	11.97	41.38	9	12.160	6.8504	11.457	2.74	23.26
Total												
SCREENING												
Before operation	43	8.677	3.7437	8.550	3.42	18.13						
FOLLOW-UP												
Follow-up	14	18.822	9.1985	18.468	6.84	41.38	11	9.374	8.7166	9.918	-3.42	23.26
Blood Urea Nitrogen (mmol/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	20	4.486	1.4256	4.195	2.14	7.85						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	2.131	0.7378	2.285	0.68	2.86	7	-3.045	1.2009	-2.642	-5.71	-2.14
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	4.458	1.1560	4.106	2.75	6.93						
FOLLOW-UP												
Follow-up	13	3.166	0.6641	2.856	2.14	4.28	10	-0.957	0.8396	-1.071	-2.14	0.36

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Total												
SCREENING												
Before operation	44	4.471	1.2700	4.106	2.14	7.85						
FOLLOW-UP												
Follow-up	23	2.716	0.8594	2.856	0.68	4.28	17	-1.817	1.4350	-1.785	-5.71	0.36
Chloride (mmol/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	20	106.11	1.518	106.00	104.0	109.0						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	105.80	2.201	106.50	101.0	109.0	7	-0.71	1.890	0.00	-4.0	2.0
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	105.42	2.225	105.00	101.0	109.0						
FOLLOW-UP												
Follow-up	13	108.08	4.192	107.00	103.0	117.0	10	2.60	4.351	2.00	-3.0	9.0
Total												
SCREENING												
Before operation	44	105.73	1.946	105.50	101.0	109.0						
FOLLOW-UP												
Follow-up	23	107.09	3.592	107.00	101.0	117.0	17	1.24	3.849	0.00	-4.0	9.0
Cholesterol (mmol/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	4	4.629	1.2257	4.060	3.93	6.47						
FOLLOW-UP												
Follow-up	1	4.939	-	4.939	4.94	4.94	0	-	-	-	-	-
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	15	4.155	0.7472	4.034	2.64	5.51						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	2.979	0.9799	2.819	1.53	4.71	8	-1.254	0.4351	-1.112	-1.94	-0.78
Total												
SCREENING												
Before operation	19	4.255	0.8509	4.034	2.64	6.47						
FOLLOW-UP												
Follow-up	11	3.157	1.1016	2.845	1.53	4.94	8	-1.254	0.4351	-1.112	-1.94	-0.78
Creatine Kinase (U/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	11	150.9	52.40	135.0	80	268						
FOLLOW-UP												
Follow-up	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	98.6	43.77	92.0	39	225						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	1362.0	1347.42	951.0	84	4505	9	1435.7	1337.76	1020.0	32	4413
Total												
SCREENING												
Before operation	35	115.1	52.06	107.0	39	268						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	1362.0	1347.42	951.0	84	4505	9	1435.7	1337.76	1020.0	32	4413
Creatinine (umol/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	20	23.868	4.6246	24.752	15.03	32.71						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	22.188	4.3597	22.542	17.68	29.17	7	-3.283	3.9108	-1.768	-8.84	0.00
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	42.432	7.5821	40.664	26.52	55.69						
FOLLOW-UP												
Follow-up	13	44.472	10.6777	43.316	30.94	65.42	10	2.210	5.6257	2.210	-7.07	12.38
Total												
SCREENING												
Before operation	44	33.994	11.2973	32.708	15.03	55.69						
FOLLOW-UP												
Follow-up	23	34.783	14.0548	35.360	17.68	65.42	17	-0.052	5.5950	0.000	-8.84	12.38
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	4	74.5	126.36	12.5	9	264						
FOLLOW-UP												
Follow-up	1	121.0	-	121.0	121	121	1	-143.0	-	-143.0	-143	-143
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	14	11.8	2.42	11.0	9	17						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	8.9	3.14	9.0	5	14	6	-2.5	2.17	-2.0	-5	0
Total												
SCREENING												
Before operation	18	25.7	59.51	11.0	9	264						
FOLLOW-UP												
Follow-up	11	19.1	33.93	9.0	5	121	7	-22.6	53.14	-3.0	-143	0

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Glucose (mmol/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	13	5.632	1.2251	5.051	4.50	8.33						
FOLLOW-UP												
Follow-up	8	6.668	1.0138	6.467	5.72	8.22	5	0.278	1.9871	0.777	-2.50	2.78
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	22	5.218	0.5819	5.162	4.39	6.49						
FOLLOW-UP												
Follow-up	12	6.421	1.1027	6.106	4.50	8.60	9	1.530	1.3113	1.610	0.00	4.11
Total												
SCREENING												
Before operation	35	5.372	0.8833	5.107	4.39	8.33						
FOLLOW-UP												
Follow-up	20	6.520	1.0479	6.106	4.50	8.60	14	1.082	1.6312	0.971	-2.50	4.11
HDL Cholesterol (mmol/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	0	-	-	-	-	-						
FOLLOW-UP												
Follow-up	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	8	1.745	0.3365	1.758	1.29	2.25						
FOLLOW-UP												
Follow-up	9	1.201	0.2824	1.241	0.75	1.60	7	-0.554	0.1193	-0.543	-0.72	-0.34
Total												
SCREENING												
Before operation	8	1.745	0.3365	1.758	1.29	2.25						
FOLLOW-UP												
Follow-up	9	1.201	0.2824	1.241	0.75	1.60	7	-0.554	0.1193	-0.543	-0.72	-0.34
LDL Cholesterol (mmol/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	0	-	-	-	-	-						
FOLLOW-UP												
Follow-up	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	8	1.920	0.4828	1.965	1.14	2.59						
FOLLOW-UP												
Follow-up	9	1.322	0.7545	1.215	0.57	3.23	7	-0.824	0.3612	-0.621	-1.45	-0.54

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Total												
SCREENING												
Before operation	8	1.920	0.4828	1.965	1.14	2.59						
FOLLOW-UP												
Follow-up	9	1.322	0.7545	1.215	0.57	3.23	7	-0.824	0.3612	-0.621	-1.45	-0.54
Lactate Dehydrogenase (U/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	13	289.7	54.21	270.0	218	418						
FOLLOW-UP												
Follow-up	9	223.7	43.62	222.0	167	295	1	-55.0	-	-55.0	-55	-55
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	183.5	36.39	185.5	121	239						
FOLLOW-UP												
Follow-up	13	228.8	67.94	208.0	133	367	10	81.0	80.17	74.5	-64	227
Total												
SCREENING												
Before operation	37	220.8	66.85	218.0	121	418						
FOLLOW-UP												
Follow-up	22	226.7	58.04	215.0	133	367	11	68.6	86.41	74.0	-64	227
Potassium (mmol/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	20	4.464	0.3129	4.350	4.00	5.20						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	4.180	0.3155	4.200	3.70	4.80	7	-0.457	0.2225	-0.500	-0.70	-0.10
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	4.142	0.3599	4.100	3.10	4.80						
FOLLOW-UP												
Follow-up	13	4.023	0.3059	4.100	3.60	4.50	10	-0.190	0.4280	-0.200	-0.80	0.50
Total												
SCREENING												
Before operation	44	4.288	0.3727	4.300	3.10	5.20						
FOLLOW-UP												
Follow-up	23	4.091	0.3132	4.100	3.60	4.80	17	-0.300	0.3742	-0.300	-0.80	0.50
Protein (g/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	19	70.5	5.50	70.0	60	85						
FOLLOW-UP												
Follow-up	3	62.3	6.03	63.0	56	68	2	-16.5	17.68	-16.5	-29	-4

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	70.0	4.38	70.0	62	80						
FOLLOW-UP												
Follow-up	12	55.0	8.94	55.0	43	72	10	-15.9	5.95	-15.0	-25	-4
Total												
SCREENING												
Before operation	43	70.2	4.85	70.0	60	85						
FOLLOW-UP												
Follow-up	15	56.5	8.79	56.0	43	72	12	-16.0	7.58	-15.0	-29	-4
Sodium (mmol/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	20	139.85	1.538	140.00	137.9	143.0						
FOLLOW-UP												
Follow-up	10	137.30	0.949	137.00	136.0	139.0	7	-3.00	2.236	-2.00	-7.0	0.0
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	24	140.25	1.482	140.00	138.0	144.0						
FOLLOW-UP												
Follow-up	13	140.15	2.410	140.00	138.0	147.0	10	-0.10	2.767	-0.50	-3.0	6.0
Total												
SCREENING												
Before operation	44	140.07	1.504	140.00	137.9	144.0						
FOLLOW-UP												
Follow-up	23	138.91	2.372	138.00	136.0	147.0	17	-1.29	2.889	-2.00	-7.0	6.0
Triglycerides (mmol/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	2	2.642	1.1336	2.642	1.84	3.44						
FOLLOW-UP												
Follow-up	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	12	1.051	0.4154	0.954	0.63	2.11						
FOLLOW-UP												
Follow-up	9	0.888	0.3554	0.881	0.34	1.35	7	-0.003	0.6335	0.090	-1.16	0.65
Total												
SCREENING												
Before operation	14	1.278	0.7607	0.982	0.63	3.44						
FOLLOW-UP												
Follow-up	9	0.888	0.3554	0.881	0.34	1.35	7	-0.003	0.6335	0.090	-1.16	0.65

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Urate (umol/L)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before operation	5	247.437	82.1599	208.180	196.28	392.57						
FOLLOW-UP												
Follow-up	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
7 - 15 years												
SCREENING												
Before operation	15	254.178	48.1366	237.920	190.34	380.67						
FOLLOW-UP												
Follow-up	9	186.371	52.0238	178.440	130.86	267.66	7	-86.671	33.4461	-89.220	-136.80	-35.69
Total												
SCREENING												
Before operation	20	252.493	56.0128	231.972	190.34	392.57						
FOLLOW-UP												
Follow-up	9	186.371	52.0238	178.440	130.86	267.66	7	-86.671	33.4461	-89.220	-136.80	-35.69

参照元：3001 試験 治験総括報告書 Attachment TSFLAB01（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-52 バイタルサイン値（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Heart Rate (BEATS/MIN)												
Age group												
1 - 6 years												
TREATMENT												
Before skin incision	40	106.2	20.07	107.0	66	146						
1 min after skin incision	40	106.7	21.19	104.5	70	150	40	0.5	7.80	-0.5	-13	31
2 min after skin incision	40	105.9	22.09	103.0	69	152	40	-0.3	6.94	-2.0	-10	28
3 min after skin incision	40	105.7	23.13	104.5	69	156	40	-0.5	8.45	-2.0	-15	32
4 min after skin incision	40	105.0	21.90	102.5	69	154	40	-1.3	8.02	-3.0	-22	30
5 min after skin incision	40	105.9	23.76	104.0	68	163	40	-0.3	9.37	-2.5	-21	29
15 min after skin incision	40	104.3	21.74	103.0	67	163	40	-1.9	12.90	-5.0	-25	33
25 min after skin incision	38	99.4	19.64	99.5	65	131	38	-5.0	12.09	-6.0	-25	20
35 min after skin incision	31	98.0	18.38	99.0	65	130	31	-4.6	12.31	-7.0	-25	31
45 min after skin incision	26	94.6	16.62	94.5	65	121	26	-5.0	13.41	-4.0	-31	33
55 min after skin incision	24	93.5	18.42	93.0	60	134	24	-5.3	14.57	-4.0	-40	26
65 min after skin incision	23	91.3	16.46	92.0	62	119	23	-6.7	14.35	-5.0	-42	24
75 min after skin incision	18	93.8	18.05	98.5	63	135	18	-6.4	14.13	-5.5	-39	25
85 min after skin incision	15	94.7	17.75	99.0	64	121	15	-6.1	14.11	-1.0	-40	11
95 min after skin incision	14	95.8	18.79	99.0	63	126	14	-1.8	11.77	0.5	-26	16
105 min after skin incision	12	96.0	16.71	96.5	64	119	12	-1.0	8.22	-1.0	-17	13
115 min after skin incision	10	94.3	18.09	94.5	63	123	10	-1.4	9.05	-2.5	-12	13
125 min after skin incision	10	99.6	20.07	97.5	70	138	10	3.9	11.25	3.0	-12	28
135 min after skin incision	10	102.1	21.46	104.0	69	138	10	6.4	12.04	6.5	-13	28
145 min after skin incision	9	101.6	25.26	97.0	69	144	9	6.3	15.39	1.0	-13	34
155 min after skin incision	6	92.8	19.63	90.5	70	128	6	3.5	12.85	1.5	-13	26
165 min after skin incision	5	84.8	11.82	89.0	67	98	5	-2.0	7.45	0.0	-14	6
175 min after skin incision	3	80.7	6.03	80.0	75	87	3	-0.7	11.93	3.0	-14	9
185 min after skin incision	3	79.7	8.74	82.0	70	87	3	-1.7	8.96	3.0	-12	4
195 min after skin incision	2	75.5	6.36	75.5	71	80	2	0.5	6.36	0.5	-4	5
205 min after skin incision	2	74.0	7.07	74.0	69	79	2	-1.0	5.66	-1.0	-5	3
215 min after skin incision	1	77.0	-	77.0	77	77	1	-7.0	-	-7.0	-7	-7
225 min after skin incision	1	85.0	-	85.0	85	85	1	1.0	-	1.0	1	1
235 min after skin incision	1	94.0	-	94.0	94	94	1	10.0	-	10.0	10	10
245 min after skin incision	1	84.0	-	84.0	84	84	1	0.0	-	0.0	0	0
255 min after skin incision	1	79.0	-	79.0	79	79	1	-5.0	-	-5.0	-5	-5
265 min after skin incision	1	80.0	-	80.0	80	80	1	-4.0	-	-4.0	-4	-4
275 min after skin incision	1	86.0	-	86.0	86	86	1	2.0	-	2.0	2	2
285 min after skin incision	1	114.0	-	114.0	114	114	1	30.0	-	30.0	30	30
295 min after skin incision	1	97.0	-	97.0	97	97	1	13.0	-	13.0	13	13
305 min after skin incision	1	97.0	-	97.0	97	97	1	13.0	-	13.0	13	13
315 min after skin incision	1	90.0	-	90.0	90	90	1	6.0	-	6.0	6	6
325 min after skin incision	1	85.0	-	85.0	85	85	1	1.0	-	1.0	1	1
335 min after skin incision	1	85.0	-	85.0	85	85	1	1.0	-	1.0	1	1
345 min after skin incision	1	93.0	-	93.0	93	93	1	9.0	-	9.0	9	9
355 min after skin incision	1	89.0	-	89.0	89	89	1	5.0	-	5.0	5	5

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
365 min after skin incision	1	91.0	-	91.0	91	91	1	7.0	-	7.0	7	7
375 min after skin incision	1	92.0	-	92.0	92	92	1	8.0	-	8.0	8	8
Extubation	40	115.6	27.37	119.0	63	177	40	9.4	25.45	12.0	-38	68
RECOVERY												
1 min after extubation	40	135.6	29.52	138.0	75	192	40	29.4	22.88	28.0	-30	74
3 min after extubation	38	134.3	27.76	139.5	76	192	38	29.6	19.91	29.5	-10	81
5 min after extubation	37	134.7	31.26	137.0	75	194	37	29.7	21.48	30.0	-11	63
10 min after extubation	26	133.1	31.05	135.5	73	191	26	29.8	23.64	24.0	-7	81
20 min after extubation	10	119.2	27.75	113.0	84	164	10	25.3	19.86	23.5	-2	56
30 min after extubation	9	129.8	25.91	132.0	82	164	9	40.4	24.35	38.0	5	74
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	40	111.8	18.95	111.0	75	154	40	5.6	25.79	10.5	-60	62
Day 2	39	109.2	21.05	110.0	70	158	39	3.5	25.60	3.0	-54	53
Day 3	24	107.4	24.42	108.0	64	164	24	7.2	25.46	4.5	-44	57
7 - 15 years												
TREATMENT												
Before skin incision	40	79.0	20.89	73.0	50	125						
1 min after skin incision	40	79.2	20.56	78.0	49	126	40	0.2	7.97	-1.0	-16	37
2 min after skin incision	40	80.3	20.95	77.0	50	128	40	1.3	7.40	0.0	-14	33
3 min after skin incision	40	79.8	21.84	76.5	48	136	40	0.8	8.76	-1.0	-15	32
4 min after skin incision	40	79.4	20.74	75.0	49	130	40	0.4	7.12	0.0	-14	29
5 min after skin incision	40	80.1	22.73	74.5	51	146	40	1.1	9.98	-0.5	-14	38
15 min after skin incision	40	78.9	19.81	75.0	50	124	40	-0.2	13.07	-1.0	-25	41
25 min after skin incision	39	77.7	19.05	73.0	48	117	39	-1.7	14.04	-2.0	-24	44
35 min after skin incision	37	76.1	15.87	74.0	46	105	37	-4.1	14.10	-4.0	-30	36
45 min after skin incision	30	76.1	15.33	78.0	45	105	30	-0.6	13.25	-2.0	-26	34
55 min after skin incision	26	73.9	15.13	74.0	45	102	26	1.6	10.24	0.5	-16	33
65 min after skin incision	23	72.4	15.13	73.0	44	101	23	0.6	8.39	2.0	-18	15
75 min after skin incision	20	74.0	12.26	73.0	55	101	20	1.2	8.94	3.0	-24	12
85 min after skin incision	19	72.5	11.97	72.0	54	100	19	1.7	9.09	3.0	-25	14
95 min after skin incision	19	72.2	11.69	70.0	55	92	19	1.4	6.87	4.0	-19	8
105 min after skin incision	19	73.9	11.18	74.0	56	98	19	3.2	8.51	5.0	-21	14
115 min after skin incision	18	75.3	11.31	74.5	54	96	18	3.9	9.24	7.0	-21	18
125 min after skin incision	18	75.7	10.12	77.5	56	93	18	4.4	9.82	7.5	-23	16
135 min after skin incision	17	76.7	11.03	78.0	57	96	17	5.9	9.86	7.0	-24	20
145 min after skin incision	17	77.2	10.67	77.0	56	95	17	6.4	9.54	10.0	-21	16
155 min after skin incision	16	75.4	11.13	79.0	57	92	16	5.6	11.19	9.5	-19	20
165 min after skin incision	14	79.6	11.56	80.0	57	94	14	10.7	12.02	11.5	-19	30
175 min after skin incision	14	78.1	9.58	81.0	58	92	14	9.2	11.88	9.5	-26	25
185 min after skin incision	14	77.2	10.66	78.0	57	94	14	8.4	11.23	9.5	-23	27
195 min after skin incision	14	77.9	11.00	78.0	58	96	14	9.1	13.11	9.5	-27	29
205 min after skin incision	13	77.2	11.96	79.0	56	90	13	11.5	7.86	9.0	1	27
215 min after skin incision	11	78.2	12.32	81.0	56	95	11	11.5	8.68	10.0	-2	24
225 min after skin incision	11	77.5	10.90	78.0	58	92	11	10.7	7.14	10.0	0	24
235 min after skin incision	11	78.7	9.73	79.0	58	92	11	12.0	6.53	13.0	-2	22
245 min after skin incision	11	78.6	9.74	79.0	59	92	11	11.9	6.14	13.0	-4	20
255 min after skin incision	11	77.3	11.06	75.0	58	98	11	10.5	6.11	12.0	-4	18

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
265 min after skin incision	11	78.3	11.88	78.0	58	100	11	11.5	6.95	13.0	-4	20
275 min after skin incision	11	78.0	11.73	78.0	58	95	11	11.3	7.35	12.0	0	24
285 min after skin incision	10	77.8	12.16	80.0	54	89	10	10.6	8.07	12.5	-4	19
295 min after skin incision	10	76.5	11.83	76.5	54	93	10	9.3	9.33	9.5	-3	26
305 min after skin incision	9	76.4	11.30	74.0	58	91	9	8.4	7.16	11.0	-4	19
315 min after skin incision	8	76.9	11.91	79.0	60	89	8	10.1	5.89	10.5	4	21
325 min after skin incision	7	77.0	13.45	82.0	57	93	7	10.6	8.06	8.0	1	26
335 min after skin incision	6	76.3	16.61	83.5	53	93	6	9.7	9.31	6.5	2	26
345 min after skin incision	6	79.2	17.68	82.0	57	102	6	12.5	11.69	10.0	1	35
355 min after skin incision	5	82.8	16.21	87.0	56	99	5	13.0	11.66	11.0	0	32
365 min after skin incision	5	82.0	15.89	84.0	57	96	5	12.2	10.62	8.0	1	29
375 min after skin incision	4	81.0	14.72	85.5	60	93	4	11.3	10.05	7.5	4	26
385 min after skin incision	4	84.0	15.30	87.5	63	98	4	14.3	11.41	9.5	7	31
395 min after skin incision	3	87.3	13.43	93.0	72	97	3	19.7	9.07	16.0	13	30
405 min after skin incision	3	82.3	11.72	87.0	69	91	3	14.7	4.73	13.0	11	20
415 min after skin incision	3	78.3	10.41	75.0	70	90	3	10.7	3.06	10.0	8	14
425 min after skin incision	3	77.0	10.54	78.0	66	87	3	9.3	2.08	10.0	7	11
435 min after skin incision	3	75.7	8.02	75.0	68	84	3	8.0	4.00	8.0	4	12
445 min after skin incision	2	77.5	12.02	77.5	69	86	2	9.5	4.95	9.5	6	13
455 min after skin incision	2	70.5	10.61	70.5	63	78	2	2.5	6.36	2.5	-2	7
465 min after skin incision	1	66.0	-	66.0	66	66	1	10.0	-	10.0	10	10
475 min after skin incision	1	65.0	-	65.0	65	65	1	9.0	-	9.0	9	9
485 min after skin incision	1	65.0	-	65.0	65	65	1	9.0	-	9.0	9	9
495 min after skin incision	1	64.0	-	64.0	64	64	1	8.0	-	8.0	8	8
505 min after skin incision	1	63.0	-	63.0	63	63	1	7.0	-	7.0	7	7
Extubation	40	92.1	21.93	94.5	45	135	40	13.1	18.94	13.0	-30	55
RECOVERY												
1 min after extubation	40	104.5	21.16	102.5	57	153	40	25.4	19.57	29.0	-23	55
3 min after extubation	40	100.8	19.91	102.0	49	137	40	21.8	20.18	22.0	-31	62
5 min after extubation	40	100.5	18.91	99.0	52	139	40	21.5	19.16	23.5	-30	56
10 min after extubation	21	106.5	18.10	108.0	71	138	21	26.6	19.65	26.0	-16	62
20 min after extubation	7	106.9	11.81	110.0	89	122	7	27.4	18.11	28.0	2	50
30 min after extubation	1	108.0	-	108.0	108	108	1	22.0	-	22.0	22	22
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	40	81.8	14.66	82.0	53	120	40	2.8	20.81	7.0	-39	39
Day 2	40	81.8	15.87	80.5	55	129	40	2.8	18.91	5.5	-37	43
Day 3	28	84.5	15.21	85.5	56	112	28	7.1	22.59	12.5	-38	44
Total												
TREATMENT												
Before skin incision	80	92.6	24.52	93.0	50	146						
1 min after skin incision	80	92.9	24.92	90.0	49	150	80	0.3	7.84	-1.0	-16	37
2 min after skin incision	80	93.1	24.96	92.0	50	152	80	0.5	7.18	-1.0	-14	33
3 min after skin incision	80	92.7	25.87	89.0	48	156	80	0.1	8.58	-1.0	-15	32
4 min after skin incision	80	92.2	24.79	91.0	49	154	80	-0.4	7.58	-1.0	-22	30
5 min after skin incision	80	93.0	26.49	89.5	51	163	80	0.4	9.65	-1.0	-21	38
15 min after skin incision	80	91.6	24.30	87.5	50	163	80	-1.0	12.93	-2.5	-25	41
25 min after skin incision	77	88.4	22.11	88.0	48	131	77	-3.3	13.13	-4.0	-25	44

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
35 min after skin incision	68	86.1	20.19	84.0	46	130	68	-4.3	13.22	-4.5	-30	36
45 min after skin incision	56	84.7	18.33	85.0	45	121	56	-2.6	13.38	-3.0	-31	34
55 min after skin incision	50	83.3	19.33	83.5	45	134	50	-1.7	12.86	-3.0	-40	33
65 min after skin incision	46	81.9	18.32	81.0	44	119	46	-3.1	12.19	-2.0	-42	24
75 min after skin incision	38	83.4	18.08	81.0	55	135	38	-2.4	12.15	-1.0	-39	25
85 min after skin incision	34	82.3	18.34	80.5	54	121	34	-1.7	12.04	1.0	-40	14
95 min after skin incision	33	82.2	19.00	82.0	55	126	33	0.0	9.24	1.0	-26	16
105 min after skin incision	31	82.5	17.22	80.0	56	119	31	1.5	8.52	4.0	-21	14
115 min after skin incision	28	82.1	16.60	81.5	54	123	28	2.0	9.37	4.5	-21	18
125 min after skin incision	28	84.3	18.29	82.0	56	138	28	4.2	10.14	5.5	-23	28
135 min after skin incision	27	86.1	19.76	82.0	57	138	27	6.1	10.49	7.0	-24	28
145 min after skin incision	26	85.6	20.42	81.5	56	144	26	6.4	11.58	7.5	-21	34
155 min after skin incision	22	80.2	15.59	80.5	57	128	22	5.0	11.39	7.5	-19	26
165 min after skin incision	19	80.9	11.54	82.0	57	98	19	7.4	12.23	8.0	-19	30
175 min after skin incision	17	78.5	8.95	80.0	58	92	17	7.5	12.15	9.0	-26	25
185 min after skin incision	17	77.6	10.14	78.0	57	94	17	6.6	11.31	8.0	-23	27
195 min after skin incision	16	77.6	10.40	78.0	58	96	16	8.0	12.65	8.5	-27	29
205 min after skin incision	15	76.7	11.29	79.0	56	90	15	9.9	8.64	9.0	-5	27
215 min after skin incision	12	78.1	11.75	79.5	56	95	12	9.9	9.84	9.5	-7	24
225 min after skin incision	12	78.1	10.62	80.0	58	92	12	9.9	7.37	8.5	0	24
235 min after skin incision	12	80.0	10.27	79.5	58	94	12	11.8	6.25	12.0	-2	22
245 min after skin incision	12	79.1	9.41	80.5	59	92	12	10.9	6.79	12.5	-4	20
255 min after skin incision	12	77.4	10.55	76.5	58	98	12	9.3	7.35	11.0	-5	18
265 min after skin incision	12	78.4	11.33	78.5	58	100	12	10.3	8.00	12.0	-4	20
275 min after skin incision	12	78.7	11.42	78.0	58	95	12	10.5	7.50	10.0	0	24
285 min after skin incision	11	81.1	15.88	81.0	54	114	11	12.4	9.64	13.0	-4	30
295 min after skin incision	11	78.4	12.82	77.0	54	97	11	9.6	8.92	10.0	-3	26
305 min after skin incision	10	78.5	12.48	78.5	58	97	10	8.9	6.90	11.5	-4	19
315 min after skin incision	9	78.3	11.97	84.0	60	90	9	9.7	5.68	9.0	4	21
325 min after skin incision	8	78.0	12.77	83.5	57	93	8	9.4	8.19	7.5	1	26
335 min after skin incision	7	77.6	15.51	85.0	53	93	7	8.4	9.11	6.0	1	26
345 min after skin incision	7	81.1	16.96	83.0	57	102	7	12.0	10.75	9.0	1	35
355 min after skin incision	6	83.8	14.72	88.0	56	99	6	11.7	10.93	10.5	0	32
365 min after skin incision	6	83.5	14.68	87.5	57	96	6	11.3	9.73	8.0	1	29
375 min after skin incision	5	83.2	13.66	89.0	60	93	5	10.6	8.82	8.0	4	26
385 min after skin incision	4	84.0	15.30	87.5	63	98	4	14.3	11.41	9.5	7	31
395 min after skin incision	3	87.3	13.43	93.0	72	97	3	19.7	9.07	16.0	13	30
405 min after skin incision	3	82.3	11.72	87.0	69	91	3	14.7	4.73	13.0	11	20
415 min after skin incision	3	78.3	10.41	75.0	70	90	3	10.7	3.06	10.0	8	14
425 min after skin incision	3	77.0	10.54	78.0	66	87	3	9.3	2.08	10.0	7	11
435 min after skin incision	3	75.7	8.02	75.0	68	84	3	8.0	4.00	8.0	4	12
445 min after skin incision	2	77.5	12.02	77.5	69	86	2	9.5	4.95	9.5	6	13
455 min after skin incision	2	70.5	10.61	70.5	63	78	2	2.5	6.36	2.5	-2	7
465 min after skin incision	1	66.0	-	66.0	66	66	1	10.0	-	10.0	10	10
475 min after skin incision	1	65.0	-	65.0	65	65	1	9.0	-	9.0	9	9
485 min after skin incision	1	65.0	-	65.0	65	65	1	9.0	-	9.0	9	9
495 min after skin incision	1	64.0	-	64.0	64	64	1	8.0	-	8.0	8	8

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
505 min after skin incision	1	63.0	-	63.0	63	63	1	7.0	-	7.0	7	7
Extubation	80	103.9	27.33	100.5	45	177	80	11.2	22.37	12.5	-38	68
RECOVERY												
1 min after extubation	80	120.0	29.94	118.5	57	192	80	27.4	21.25	28.0	-30	74
3 min after extubation	78	117.1	29.26	114.5	49	192	78	25.6	20.30	25.0	-31	81
5 min after extubation	77	117.0	30.70	115.0	52	194	77	25.5	20.59	25.0	-30	63
10 min after extubation	47	121.2	29.08	119.0	71	191	47	28.4	21.78	26.0	-16	81
20 min after extubation	17	114.1	22.90	110.0	84	164	17	26.2	18.60	28.0	-2	56
30 min after extubation	10	127.6	25.38	128.0	82	164	10	38.6	23.68	37.5	5	74
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	80	96.8	22.60	94.5	53	154	80	4.2	23.33	8.5	-60	62
Day 2	79	95.3	23.07	93.0	55	158	79	3.1	22.32	5.0	-54	53
Day 3	52	95.1	22.90	90.0	56	164	52	7.1	23.72	8.5	-44	57
Systolic Blood Pressure (mmHg)												
Age group												
1 - 6 years												
TREATMENT												
Before skin incision	40	88.4	10.42	86.0	72	113						
1 min after skin incision	40	91.2	10.95	89.5	72	117	40	2.7	5.75	2.0	-9	21
3 min after skin incision	40	92.6	11.93	91.0	73	122	40	4.2	8.31	2.5	-13	31
5 min after skin incision	40	92.5	14.95	89.0	71	145	40	4.0	11.57	3.0	-29	37
15 min after skin incision	40	93.1	15.78	91.5	74	162	40	4.7	12.05	3.5	-16	54
25 min after skin incision	38	90.3	11.56	87.5	73	123	38	2.1	8.82	0.5	-19	27
35 min after skin incision	31	90.5	11.19	89.0	72	117	31	2.9	7.23	3.0	-8	23
45 min after skin incision	26	88.5	8.81	87.5	74	110	26	0.2	6.70	1.0	-17	11
55 min after skin incision	24	88.3	8.26	85.5	75	102	24	0.1	7.45	0.0	-20	11
65 min after skin incision	23	88.5	9.45	88.0	73	107	23	0.7	8.96	0.0	-22	17
75 min after skin incision	18	87.2	8.66	85.5	75	108	18	-1.0	7.77	-3.0	-11	17
85 min after skin incision	15	86.7	9.51	86.0	69	105	15	-0.9	9.61	-3.0	-22	14
95 min after skin incision	14	86.2	9.94	85.0	73	111	14	0.1	11.12	-1.0	-20	20
105 min after skin incision	12	86.2	11.62	84.5	73	115	12	-0.3	13.18	-3.5	-24	24
115 min after skin incision	10	85.1	13.50	85.5	64	113	10	-2.1	13.14	-5.0	-16	22
125 min after skin incision	10	86.6	11.82	84.5	70	110	10	-0.6	12.27	-4.0	-14	23
135 min after skin incision	10	91.3	12.15	85.5	81	112	10	4.1	12.44	0.5	-8	24
145 min after skin incision	9	91.6	11.11	86.0	82	111	9	6.4	11.68	5.0	-10	21
155 min after skin incision	6	93.0	16.20	86.5	74	114	6	7.0	13.87	6.5	-9	23
165 min after skin incision	5	89.0	14.23	86.0	73	112	5	4.0	12.88	2.0	-9	21
175 min after skin incision	3	97.0	11.36	92.0	89	110	3	11.0	11.36	16.0	-2	19
185 min after skin incision	3	94.7	16.77	86.0	84	114	3	8.7	15.63	11.0	-8	23
195 min after skin incision	2	93.5	12.02	93.5	85	102	2	11.5	0.71	11.5	11	12
205 min after skin incision	2	95.0	16.97	95.0	83	107	2	13.0	4.24	13.0	10	16
215 min after skin incision	1	105.0	-	105.0	105	105	1	14.0	-	14.0	14	14
225 min after skin incision	1	110.0	-	110.0	110	110	1	19.0	-	19.0	19	19
235 min after skin incision	1	130.0	-	130.0	130	130	1	39.0	-	39.0	39	39
245 min after skin incision	1	123.0	-	123.0	123	123	1	32.0	-	32.0	32	32
255 min after skin incision	1	105.0	-	105.0	105	105	1	14.0	-	14.0	14	14
265 min after skin incision	1	104.0	-	104.0	104	104	1	13.0	-	13.0	13	13

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
275 min after skin incision	1	111.0	-	111.0	111	111	1	20.0	-	20.0	20	20
285 min after skin incision	1	135.0	-	135.0	135	135	1	44.0	-	44.0	44	44
295 min after skin incision	1	109.0	-	109.0	109	109	1	18.0	-	18.0	18	18
305 min after skin incision	1	96.0	-	96.0	96	96	1	5.0	-	5.0	5	5
315 min after skin incision	1	83.0	-	83.0	83	83	1	-8.0	-	-8.0	-8	-8
325 min after skin incision	1	97.0	-	97.0	97	97	1	6.0	-	6.0	6	6
335 min after skin incision	1	90.0	-	90.0	90	90	1	-1.0	-	-1.0	-1	-1
345 min after skin incision	1	96.0	-	96.0	96	96	1	5.0	-	5.0	5	5
355 min after skin incision	1	105.0	-	105.0	105	105	1	14.0	-	14.0	14	14
365 min after skin incision	1	104.0	-	104.0	104	104	1	13.0	-	13.0	13	13
375 min after skin incision	1	108.0	-	108.0	108	108	1	17.0	-	17.0	17	17
Extubation	40	100.3	12.71	98.5	78	124	40	11.9	13.21	14.5	-24	35
RECOVERY												
1 min after extubation	36	111.8	18.63	110.5	76	140	36	24.3	17.81	25.5	-9	53
3 min after extubation	36	114.8	16.99	114.0	74	155	36	27.2	13.86	28.5	-4	59
5 min after extubation	36	109.8	16.37	113.0	72	158	36	22.3	14.34	25.5	-15	50
10 min after extubation	25	111.6	16.57	113.0	78	146	25	24.4	12.63	23.0	1	59
20 min after extubation	10	104.3	15.04	104.0	76	132	10	15.3	13.90	14.0	-4	41
30 min after extubation	9	108.3	16.84	116.0	75	132	9	22.0	13.88	19.0	-3	43
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	39	99.4	10.75	97.0	80	128	39	10.9	15.56	11.0	-33	50
Day 2	38	96.6	11.84	97.0	71	120	38	7.8	16.43	8.0	-26	43
Day 3	24	100.4	9.25	99.0	84	120	24	11.2	12.31	12.5	-15	30
7 - 15 years												
TREATMENT												
Before skin incision	40	97.6	14.74	95.5	77	137						
1 min after skin incision	40	101.7	18.43	97.0	76	138	40	4.2	8.78	3.5	-17	34
3 min after skin incision	40	102.0	17.24	96.5	76	141	40	4.4	9.31	2.5	-8	38
5 min after skin incision	40	102.4	19.28	97.0	76	142	40	4.9	10.83	2.0	-8	39
15 min after skin incision	40	104.2	20.45	100.5	76	149	40	6.6	11.28	3.5	-11	47
25 min after skin incision	39	101.5	19.46	96.0	78	142	39	4.0	11.14	2.0	-16	31
35 min after skin incision	37	103.4	20.67	96.0	75	145	37	4.9	12.74	2.0	-12	40
45 min after skin incision	30	103.4	21.00	93.5	80	143	30	4.8	11.48	2.5	-16	34
55 min after skin incision	26	105.9	18.87	103.5	74	143	26	5.5	11.36	3.0	-16	34
65 min after skin incision	23	105.6	18.03	102.0	78	143	23	5.5	10.13	2.0	-9	23
75 min after skin incision	20	105.9	17.66	104.0	81	141	20	4.8	9.15	4.5	-10	18
85 min after skin incision	19	105.1	16.65	107.0	83	135	19	3.4	11.94	-1.0	-23	23
95 min after skin incision	19	106.8	15.45	110.0	78	134	19	5.2	11.02	6.0	-20	30
105 min after skin incision	19	105.8	15.88	110.0	75	130	19	4.2	14.66	-1.0	-13	43
115 min after skin incision	18	104.0	16.46	109.0	72	136	18	2.9	16.89	-1.0	-22	39
125 min after skin incision	18	105.2	16.29	109.5	76	133	18	4.1	11.95	3.0	-13	36
135 min after skin incision	17	104.8	12.67	105.0	76	123	17	2.8	15.74	0.0	-15	38
145 min after skin incision	17	103.6	12.96	108.0	82	122	17	1.6	14.08	1.0	-22	36
155 min after skin incision	16	106.1	14.19	108.0	84	124	16	3.0	16.42	3.0	-27	36
165 min after skin incision	14	106.5	11.55	106.5	86	122	14	0.7	17.61	-1.0	-26	43
175 min after skin incision	14	107.9	11.64	110.0	87	125	14	2.1	18.13	2.0	-22	40
185 min after skin incision	14	106.3	13.63	109.0	82	128	14	0.5	19.35	-0.5	-29	37

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
195 min after skin incision	14	102.6	11.66	99.5	86	123	14	-3.1	19.49	-6.5	-25	38
205 min after skin incision	13	102.7	15.00	104.0	77	126	13	-4.1	22.79	-9.0	-34	41
215 min after skin incision	11	102.7	10.86	100.0	86	119	11	-7.8	16.68	-10.0	-26	34
225 min after skin incision	11	105.5	13.40	112.0	84	120	11	-5.0	17.77	-9.0	-25	33
235 min after skin incision	11	102.4	12.44	102.0	85	118	11	-8.2	18.86	-9.0	-39	33
245 min after skin incision	11	106.7	11.07	105.0	90	127	11	-3.8	18.40	-9.0	-26	34
255 min after skin incision	11	109.4	14.54	114.0	82	128	11	-1.2	15.26	-2.0	-22	33
265 min after skin incision	11	109.5	13.24	110.0	86	131	11	-1.1	19.63	-1.0	-26	33
275 min after skin incision	11	108.8	13.41	111.0	81	128	11	-1.7	16.65	0.0	-24	32
285 min after skin incision	10	107.3	12.39	110.0	89	121	10	-5.8	20.56	-1.5	-43	19
295 min after skin incision	10	108.4	16.77	112.0	83	127	10	-4.7	15.75	-1.0	-32	15
305 min after skin incision	9	116.2	13.04	117.0	89	132	9	2.7	16.45	8.0	-31	18
315 min after skin incision	8	110.4	17.10	109.5	81	138	8	-3.5	16.31	0.0	-30	21
325 min after skin incision	7	113.7	19.57	115.0	89	143	7	-1.4	21.16	8.0	-41	18
335 min after skin incision	6	117.7	12.48	120.5	96	131	6	5.0	12.30	5.5	-12	20
345 min after skin incision	6	116.0	12.87	122.5	95	126	6	3.3	15.49	4.5	-15	24
355 min after skin incision	5	116.8	8.93	117.0	106	130	5	-2.2	10.55	-5.0	-13	15
365 min after skin incision	5	113.0	6.67	112.0	105	123	5	-6.0	13.36	-5.0	-27	10
375 min after skin incision	4	113.3	13.52	111.5	99	131	4	-4.3	20.02	-4.0	-29	20
385 min after skin incision	4	111.0	16.59	108.5	94	133	4	-6.5	22.49	-7.5	-33	22
395 min after skin incision	3	103.0	7.55	104.0	95	110	3	-16.7	10.02	-16.0	-27	-7
405 min after skin incision	3	102.3	15.53	107.0	85	115	3	-17.3	4.51	-17.0	-22	-13
415 min after skin incision	3	109.7	7.51	110.0	102	117	3	-10.0	22.11	-18.0	-27	15
425 min after skin incision	3	110.0	9.54	111.0	100	119	3	-9.7	23.29	-20.0	-26	17
435 min after skin incision	3	114.3	7.64	116.0	106	121	3	-5.3	16.77	-14.0	-16	14
445 min after skin incision	2	106.0	1.41	106.0	105	107	2	-22.5	10.61	-22.5	-30	-15
455 min after skin incision	2	114.0	11.31	114.0	106	122	2	-14.5	0.71	-14.5	-15	-14
465 min after skin incision	1	114.0	-	114.0	114	114	1	-6.0	-	-6.0	-6	-6
475 min after skin incision	1	108.0	-	108.0	108	108	1	-12.0	-	-12.0	-12	-12
485 min after skin incision	1	112.0	-	112.0	112	112	1	-8.0	-	-8.0	-8	-8
495 min after skin incision	1	111.0	-	111.0	111	111	1	-9.0	-	-9.0	-9	-9
505 min after skin incision	1	106.0	-	106.0	106	106	1	-14.0	-	-14.0	-14	-14
Extubation	40	120.0	21.21	115.5	85	174	40	22.5	17.78	19.0	-2	72
RECOVERY												
1 min after extubation	40	127.6	17.47	125.5	95	175	40	30.0	17.18	27.0	0	66
3 min after extubation	38	127.9	17.69	127.0	101	176	38	29.8	17.97	28.5	-10	67
5 min after extubation	39	128.0	20.19	123.0	102	184	39	30.0	20.50	30.0	-14	75
10 min after extubation	21	127.1	15.58	122.0	106	163	21	32.1	14.99	32.0	3	61
20 min after extubation	7	134.1	16.53	135.0	112	158	7	39.1	15.95	40.0	9	57
30 min after extubation	1	124.0	-	124.0	124	124	1	39.0	-	39.0	39	39
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	40	109.6	13.97	110.0	84	171	40	12.0	20.83	14.5	-41	62
Day 2	40	105.6	10.41	105.0	86	134	40	8.0	18.30	11.5	-33	49
Day 3	28	110.5	9.46	108.0	96	136	28	13.1	17.59	18.5	-25	47
Total												
TREATMENT												
Before skin incision	80	93.0	13.50	89.5	72	137						

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
1 min after skin incision	80	96.4	15.97	93.5	72	138	80	3.4	7.41	2.5	-17	34
3 min after skin incision	80	97.3	15.46	94.0	73	141	80	4.3	8.77	2.5	-13	38
5 min after skin incision	80	97.4	17.86	92.0	71	145	80	4.4	11.14	3.0	-29	39
15 min after skin incision	80	98.6	18.99	94.0	74	162	80	5.6	11.64	3.5	-16	54
25 min after skin incision	77	96.0	16.91	91.0	73	142	77	3.1	10.04	1.0	-19	31
35 min after skin incision	68	97.5	18.09	91.5	72	145	68	4.0	10.56	2.0	-12	40
45 min after skin incision	56	96.5	18.01	88.0	74	143	56	2.7	9.75	1.0	-17	34
55 min after skin incision	50	97.4	17.12	93.0	74	143	50	2.9	9.97	1.5	-20	34
65 min after skin incision	46	97.0	16.66	92.0	73	143	46	3.1	9.77	2.0	-22	23
75 min after skin incision	38	97.0	16.84	92.5	75	141	38	2.0	8.90	0.5	-11	18
85 min after skin incision	34	97.0	16.58	91.5	69	135	34	1.5	11.02	-1.5	-23	23
95 min after skin incision	33	98.1	16.78	95.0	73	134	33	3.0	11.18	2.0	-20	30
105 min after skin incision	31	98.2	17.20	98.0	73	130	31	2.4	14.06	-2.0	-24	43
115 min after skin incision	28	97.3	17.79	93.0	64	136	28	1.1	15.59	-1.5	-22	39
125 min after skin incision	28	98.5	17.19	96.5	70	133	28	2.4	12.05	0.0	-14	36
135 min after skin incision	27	99.8	13.93	103.0	76	123	27	3.3	14.37	0.0	-15	38
145 min after skin incision	26	99.5	13.47	100.0	82	122	26	3.3	13.26	1.0	-22	36
155 min after skin incision	22	102.5	15.55	99.0	74	124	22	4.1	15.55	3.0	-27	36
165 min after skin incision	19	101.9	14.29	104.0	73	122	19	1.6	16.22	1.0	-26	43
175 min after skin incision	17	105.9	12.02	108.0	87	125	17	3.6	17.19	3.0	-22	40
185 min after skin incision	17	104.2	14.39	108.0	82	128	17	1.9	18.58	1.0	-29	37
195 min after skin incision	16	101.5	11.71	99.5	85	123	16	-1.3	18.82	-3.5	-25	38
205 min after skin incision	15	101.7	14.85	104.0	77	126	15	-1.8	21.96	-7.0	-34	41
215 min after skin incision	12	102.9	10.38	102.5	86	119	12	-6.0	17.10	-9.5	-26	34
225 min after skin incision	12	105.9	12.84	111.0	84	120	12	-3.0	18.31	-8.5	-25	33
235 min after skin incision	12	104.7	14.29	106.0	85	130	12	-4.3	22.56	-9.0	-39	39
245 min after skin incision	12	108.1	11.56	105.5	90	127	12	-0.8	20.36	-7.5	-26	34
255 min after skin incision	12	109.0	13.92	113.0	82	128	12	0.1	15.20	-0.5	-22	33
265 min after skin incision	12	109.0	12.72	109.0	86	131	12	0.1	19.15	2.0	-26	33
275 min after skin incision	12	109.0	12.80	111.0	81	128	12	0.1	17.07	1.5	-24	32
285 min after skin incision	11	109.8	14.42	111.0	89	135	11	-1.3	24.62	6.0	-43	44
295 min after skin incision	11	108.5	15.91	109.0	83	127	11	-2.6	16.43	2.0	-32	18
305 min after skin incision	10	114.2	13.85	116.0	89	132	10	2.9	15.53	6.5	-31	18
315 min after skin incision	9	107.3	18.41	107.0	81	138	9	-4.0	15.33	0.0	-30	21
325 min after skin incision	8	111.6	19.06	108.0	89	143	8	-0.5	19.76	7.0	-41	18
335 min after skin incision	7	113.7	15.47	116.0	90	131	7	4.1	11.45	0.0	-12	20
345 min after skin incision	7	113.1	13.97	122.0	95	126	7	3.6	14.15	5.0	-15	24
355 min after skin incision	6	114.8	9.33	114.5	105	130	6	0.5	11.52	-3.0	-13	15
365 min after skin incision	6	111.5	7.01	111.0	104	123	6	-2.8	14.25	-3.5	-27	13
375 min after skin incision	5	112.2	11.95	108.0	99	131	5	0.0	19.77	-3.0	-29	20
385 min after skin incision	4	111.0	16.59	108.5	94	133	4	-6.5	22.49	-7.5	-33	22
395 min after skin incision	3	103.0	7.55	104.0	95	110	3	-16.7	10.02	-16.0	-27	-7
405 min after skin incision	3	102.3	15.53	107.0	85	115	3	-17.3	4.51	-17.0	-22	-13
415 min after skin incision	3	109.7	7.51	110.0	102	117	3	-10.0	22.11	-18.0	-27	15
425 min after skin incision	3	110.0	9.54	111.0	100	119	3	-9.7	23.29	-20.0	-26	17
435 min after skin incision	3	114.3	7.64	116.0	106	121	3	-5.3	16.77	-14.0	-16	14
445 min after skin incision	2	106.0	1.41	106.0	105	107	2	-22.5	10.61	-22.5	-30	-15

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
455 min after skin incision	2	114.0	11.31	114.0	106	122	2	-14.5	0.71	-14.5	-15	-14
465 min after skin incision	1	114.0	-	114.0	114	114	1	-6.0	-	-6.0	-6	-6
475 min after skin incision	1	108.0	-	108.0	108	108	1	-12.0	-	-12.0	-12	-12
485 min after skin incision	1	112.0	-	112.0	112	112	1	-8.0	-	-8.0	-8	-8
495 min after skin incision	1	111.0	-	111.0	111	111	1	-9.0	-	-9.0	-9	-9
505 min after skin incision	1	106.0	-	106.0	106	106	1	-14.0	-	-14.0	-14	-14
Extubation	80	110.2	20.00	107.5	78	174	80	17.2	16.44	16.0	-24	72
RECOVERY												
1 min after extubation	76	120.1	19.58	120.5	76	175	76	27.3	17.60	27.0	-9	66
3 min after extubation	74	121.5	18.44	120.5	74	176	74	28.5	16.05	28.5	-10	67
5 min after extubation	75	119.3	20.50	116.0	72	184	75	26.3	18.11	27.0	-15	75
10 min after extubation	46	118.7	17.77	118.5	78	163	46	28.0	14.15	26.0	1	61
20 min after extubation	17	116.6	21.42	112.0	76	158	17	25.1	18.72	23.0	-4	57
30 min after extubation	10	109.9	16.64	116.0	75	132	10	23.7	14.15	23.0	-3	43
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	79	104.5	13.42	104.0	80	171	79	11.5	18.31	12.0	-41	62
Day 2	78	101.2	11.96	100.5	71	134	78	7.9	17.30	10.0	-33	49
Day 3	52	105.8	10.57	104.0	84	136	52	12.2	15.27	13.5	-25	47
Diastolic Blood Pressure (mmHg)												
Age group												
1 - 6 years												
TREATMENT												
Before skin incision	40	43.6	10.78	41.5	27	75						
1 min after skin incision	40	47.2	12.68	45.5	28	78	40	3.6	6.44	3.0	-7	21
3 min after skin incision	40	47.5	12.86	48.0	25	79	40	3.9	7.59	3.0	-21	24
5 min after skin incision	40	49.6	16.23	46.5	28	105	40	6.0	11.22	4.0	-32	44
15 min after skin incision	40	49.7	14.74	47.5	25	111	40	6.0	12.05	3.5	-20	50
25 min after skin incision	38	45.9	11.06	45.0	25	78	38	2.4	8.21	1.5	-27	17
35 min after skin incision	31	45.5	12.64	46.0	27	84	31	3.8	8.05	3.0	-16	27
45 min after skin incision	26	43.5	9.54	42.0	30	65	26	0.8	5.96	0.0	-12	13
55 min after skin incision	24	42.8	8.54	41.0	29	55	24	0.6	6.96	0.0	-14	23
65 min after skin incision	23	43.5	10.32	42.0	24	59	23	1.5	7.50	-1.0	-11	20
75 min after skin incision	18	42.4	9.90	41.0	29	60	18	0.7	7.84	-0.5	-18	16
85 min after skin incision	15	43.2	9.79	42.0	28	58	15	1.7	6.85	-1.0	-6	19
95 min after skin incision	14	41.1	10.69	37.5	29	67	14	0.9	10.29	-0.5	-18	22
105 min after skin incision	12	40.3	12.01	37.0	27	66	12	-0.1	11.50	-4.0	-20	26
115 min after skin incision	10	36.1	10.28	33.0	29	62	10	-5.2	8.60	-4.0	-18	9
125 min after skin incision	10	37.0	9.93	33.0	28	60	10	-4.3	8.45	-6.5	-17	7
135 min after skin incision	10	40.4	10.24	35.0	32	60	10	-0.9	10.92	1.0	-19	16
145 min after skin incision	9	43.6	11.92	42.0	29	63	9	0.8	10.74	-1.0	-15	18
155 min after skin incision	6	46.2	15.59	40.5	29	66	6	0.7	8.85	-2.5	-8	13
165 min after skin incision	5	41.0	11.40	38.0	31	60	5	-2.6	6.11	-6.0	-7	7
175 min after skin incision	3	50.3	8.39	46.0	45	60	3	5.0	1.73	4.0	4	7
185 min after skin incision	3	48.3	14.74	43.0	37	65	3	3.0	8.19	1.0	-4	12
195 min after skin incision	2	47.5	7.78	47.5	42	53	2	0.0	0.00	0.0	0	0
205 min after skin incision	2	48.0	9.90	48.0	41	55	2	0.5	2.12	0.5	-1	2
215 min after skin incision	1	52.0	-	52.0	52	52	1	-1.0	-	-1.0	-1	-1

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
225 min after skin incision	1	58.0	-	58.0	58	58	1	5.0	-	5.0	5	5
235 min after skin incision	1	78.0	-	78.0	78	78	1	25.0	-	25.0	25	25
245 min after skin incision	1	65.0	-	65.0	65	65	1	12.0	-	12.0	12	12
255 min after skin incision	1	52.0	-	52.0	52	52	1	-1.0	-	-1.0	-1	-1
265 min after skin incision	1	51.0	-	51.0	51	51	1	-2.0	-	-2.0	-2	-2
275 min after skin incision	1	59.0	-	59.0	59	59	1	6.0	-	6.0	6	6
285 min after skin incision	1	88.0	-	88.0	88	88	1	35.0	-	35.0	35	35
295 min after skin incision	1	57.0	-	57.0	57	57	1	4.0	-	4.0	4	4
305 min after skin incision	1	53.0	-	53.0	53	53	1	0.0	-	0.0	0	0
315 min after skin incision	1	44.0	-	44.0	44	44	1	-9.0	-	-9.0	-9	-9
325 min after skin incision	1	49.0	-	49.0	49	49	1	-4.0	-	-4.0	-4	-4
335 min after skin incision	1	45.0	-	45.0	45	45	1	-8.0	-	-8.0	-8	-8
345 min after skin incision	1	48.0	-	48.0	48	48	1	-5.0	-	-5.0	-5	-5
355 min after skin incision	1	52.0	-	52.0	52	52	1	-1.0	-	-1.0	-1	-1
365 min after skin incision	1	52.0	-	52.0	52	52	1	-1.0	-	-1.0	-1	-1
375 min after skin incision	1	53.0	-	53.0	53	53	1	0.0	-	0.0	0	0
Extubation	40	56.3	11.74	55.0	32	79	40	12.7	15.34	17.0	-25	41
RECOVERY												
1 min after extubation	36	68.1	19.61	65.5	39	113	36	25.2	19.26	24.5	-15	64
3 min after extubation	36	63.9	15.06	63.0	36	90	36	21.2	14.72	21.5	-2	49
5 min after extubation	36	62.3	13.97	62.0	24	90	36	19.4	14.64	20.0	-21	51
10 min after extubation	25	63.6	12.03	62.0	39	90	25	21.2	15.08	19.0	-3	52
20 min after extubation	10	56.1	17.72	53.5	38	90	10	12.4	15.42	14.0	-14	37
30 min after extubation	9	63.7	19.74	60.0	40	100	9	21.2	16.81	21.0	-5	48
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	39	53.0	9.66	51.0	35	82	39	9.3	14.53	6.0	-21	51
Day 2	38	54.4	12.01	55.5	30	83	38	10.6	14.34	7.5	-19	42
Day 3	24	55.0	11.09	55.0	40	83	24	12.1	16.75	9.0	-15	45
7 - 15 years												
TREATMENT												
Before skin incision	40	47.4	9.59	47.5	27	64						
1 min after skin incision	40	51.3	11.82	51.5	29	84	40	4.0	6.75	3.0	-5	32
3 min after skin incision	40	52.1	12.01	52.5	30	79	40	4.7	7.17	3.0	-6	27
5 min after skin incision	40	52.6	12.58	53.0	30	79	40	5.2	8.33	2.5	-10	28
15 min after skin incision	40	53.0	14.85	51.5	27	85	40	5.6	10.36	3.0	-15	34
25 min after skin incision	39	51.4	13.62	52.0	23	76	39	4.0	8.53	3.0	-10	25
35 min after skin incision	37	50.6	13.01	49.0	25	74	37	3.3	8.17	3.0	-9	31
45 min after skin incision	30	50.3	11.89	48.5	26	73	30	2.4	7.63	1.5	-8	29
55 min after skin incision	26	52.5	10.89	53.5	27	67	26	3.6	7.66	3.0	-8	24
65 min after skin incision	23	52.4	10.90	55.0	25	71	23	3.3	7.23	3.0	-8	17
75 min after skin incision	20	53.0	9.16	56.5	37	66	20	2.9	7.90	2.0	-10	19
85 min after skin incision	19	51.5	9.58	51.0	35	64	19	1.3	7.58	1.0	-13	20
95 min after skin incision	19	52.1	10.18	53.0	35	69	19	1.8	9.31	1.0	-12	26
105 min after skin incision	19	50.9	11.23	52.0	30	74	19	0.6	10.03	2.0	-14	31
115 min after skin incision	18	50.1	13.26	49.5	24	72	18	0.3	11.88	0.0	-18	26
125 min after skin incision	18	49.9	11.52	50.0	26	70	18	0.2	9.39	0.5	-16	27
135 min after skin incision	17	49.5	11.28	48.0	26	69	17	-1.0	11.72	-3.0	-17	24

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
145 min after skin incision	17	48.0	11.39	48.0	28	67	17	-2.5	10.70	-4.0	-15	24
155 min after skin incision	16	52.4	10.31	51.0	37	70	16	1.4	12.94	1.5	-21	25
165 min after skin incision	14	51.1	8.03	51.0	36	64	14	-1.3	11.08	-2.5	-16	23
175 min after skin incision	14	50.1	8.95	48.0	36	69	14	-2.3	12.47	-2.5	-22	26
185 min after skin incision	14	49.7	10.22	48.5	31	68	14	-2.6	11.08	-6.5	-16	25
195 min after skin incision	14	47.3	9.04	46.0	28	65	14	-5.1	11.59	-6.0	-20	22
205 min after skin incision	13	49.1	7.65	48.0	36	65	13	-5.2	12.08	-9.0	-21	22
215 min after skin incision	11	49.5	7.85	47.0	40	64	11	-5.4	11.82	-8.0	-22	21
225 min after skin incision	11	49.3	8.64	48.0	36	63	11	-5.6	11.91	-8.0	-22	20
235 min after skin incision	11	48.2	7.65	46.0	38	60	11	-6.7	11.95	-8.0	-26	17
245 min after skin incision	11	49.5	6.28	49.0	36	61	11	-5.4	10.02	-4.0	-15	18
255 min after skin incision	11	52.4	9.11	52.0	40	66	11	-2.5	10.20	-3.0	-17	23
265 min after skin incision	11	51.4	4.92	51.0	46	62	11	-3.5	10.31	-9.0	-14	19
275 min after skin incision	11	50.5	6.25	50.0	44	62	11	-4.5	10.05	-7.0	-20	16
285 min after skin incision	10	51.0	7.54	51.0	36	60	10	-5.1	12.31	-3.5	-28	8
295 min after skin incision	10	51.2	10.44	47.0	37	69	10	-4.9	11.08	-1.5	-21	8
305 min after skin incision	9	53.1	7.90	53.0	39	64	9	-2.8	10.37	1.0	-25	7
315 min after skin incision	8	50.4	8.75	50.5	40	65	8	-6.1	10.32	-4.0	-24	8
325 min after skin incision	7	54.4	11.25	54.0	40	68	7	-3.4	12.33	2.0	-24	7
335 min after skin incision	6	57.8	7.47	56.5	48	68	6	1.0	8.67	2.5	-12	11
345 min after skin incision	6	54.3	6.02	54.0	47	61	6	-2.5	9.57	-0.5	-14	8
355 min after skin incision	5	56.4	5.13	57.0	49	62	5	-2.8	8.35	-4.0	-11	10
365 min after skin incision	5	51.4	7.50	47.0	45	61	5	-7.8	8.29	-5.0	-18	1
375 min after skin incision	4	52.3	15.17	45.0	44	75	4	-6.0	16.63	-11.5	-19	18
385 min after skin incision	4	55.5	14.66	50.5	44	77	4	-2.8	17.04	-5.5	-20	20
395 min after skin incision	3	44.7	4.62	42.0	42	50	3	-14.0	10.58	-18.0	-22	-2
405 min after skin incision	3	52.3	6.81	50.0	47	60	3	-6.3	12.90	-10.0	-17	8
415 min after skin incision	3	48.0	5.29	50.0	42	52	3	-10.7	11.02	-10.0	-22	0
425 min after skin incision	3	49.0	4.58	48.0	45	54	3	-9.7	10.69	-12.0	-19	2
435 min after skin incision	3	53.7	7.51	54.0	46	61	3	-5.0	8.19	-3.0	-14	2
445 min after skin incision	2	46.0	1.41	46.0	45	47	2	-16.0	4.24	-16.0	-19	-13
455 min after skin incision	2	51.5	4.95	51.5	48	55	2	-10.5	2.12	-10.5	-12	-9
465 min after skin incision	1	48.0	-	48.0	48	48	1	-12.0	-	-12.0	-12	-12
475 min after skin incision	1	45.0	-	45.0	45	45	1	-15.0	-	-15.0	-15	-15
485 min after skin incision	1	47.0	-	47.0	47	47	1	-13.0	-	-13.0	-13	-13
495 min after skin incision	1	50.0	-	50.0	50	50	1	-10.0	-	-10.0	-10	-10
505 min after skin incision	1	47.0	-	47.0	47	47	1	-13.0	-	-13.0	-13	-13
Extubation	40	63.9	13.38	64.5	38	94	40	16.5	13.75	16.0	-11	51
RECOVERY												
1 min after extubation	40	71.0	11.34	71.0	52	96	40	23.6	13.92	22.0	-6	56
3 min after extubation	38	66.0	14.27	64.5	27	98	38	19.1	15.90	18.5	-22	48
5 min after extubation	39	66.2	12.56	63.0	45	91	39	18.8	14.31	17.0	-5	51
10 min after extubation	21	67.2	14.94	68.0	41	92	21	21.2	13.06	18.0	-1	42
20 min after extubation	7	73.3	6.32	69.0	68	81	7	27.7	7.06	26.0	19	41
30 min after extubation	1	66.0	-	66.0	66	66	1	24.0	-	24.0	24	24
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	40	60.2	10.44	59.0	38	85	40	12.8	13.22	8.5	-11	41

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Day 2	40	57.9	9.58	58.0	42	75	40	10.6	16.84	8.0	-19	41
Day 3	28	65.3	9.17	64.0	46	84	28	18.3	13.48	18.5	-9	51
Total												
TREATMENT												
Before skin incision	80	45.5	10.31	45.5	27	75						
1 min after skin incision	80	49.3	12.35	49.5	28	84	80	3.8	6.56	3.0	-7	32
3 min after skin incision	80	49.8	12.58	48.5	25	79	80	4.3	7.35	3.0	-21	27
5 min after skin incision	80	51.1	14.50	49.5	28	105	80	5.6	9.83	3.0	-32	44
15 min after skin incision	80	51.3	14.80	50.0	25	111	80	5.8	11.17	3.0	-20	50
25 min after skin incision	77	48.7	12.65	48.0	23	78	77	3.2	8.36	2.0	-27	25
35 min after skin incision	68	48.3	13.00	47.0	25	84	68	3.6	8.06	3.0	-16	31
45 min after skin incision	56	47.2	11.30	45.5	26	73	56	1.7	6.89	0.0	-12	29
55 min after skin incision	50	47.9	10.91	49.0	27	67	50	2.2	7.41	1.0	-14	24
65 min after skin incision	46	48.0	11.42	48.5	24	71	46	2.4	7.34	2.0	-11	20
75 min after skin incision	38	47.9	10.80	47.0	29	66	38	1.8	7.84	0.5	-18	19
85 min after skin incision	34	47.9	10.41	47.5	28	64	34	1.4	7.16	-1.0	-13	20
95 min after skin incision	33	47.4	11.62	47.0	29	69	33	1.4	9.59	1.0	-18	26
105 min after skin incision	31	46.8	12.50	46.0	27	74	31	0.4	10.44	1.0	-20	31
115 min after skin incision	28	45.1	13.87	45.0	24	72	28	-1.6	10.99	-1.0	-18	26
125 min after skin incision	28	45.3	12.49	46.0	26	70	28	-1.4	9.17	-0.5	-17	27
135 min after skin incision	27	46.1	11.60	47.0	26	69	27	-1.0	11.22	-1.0	-19	24
145 min after skin incision	26	46.5	11.54	47.5	28	67	26	-1.3	10.61	-3.5	-15	24
155 min after skin incision	22	50.7	11.91	50.0	29	70	22	1.2	11.76	0.5	-21	25
165 min after skin incision	19	48.4	9.81	49.0	31	64	19	-1.6	9.86	-3.0	-16	23
175 min after skin incision	17	50.1	8.59	47.0	36	69	17	-1.0	11.61	1.0	-22	26
185 min after skin incision	17	49.5	10.60	48.0	31	68	17	-1.6	10.63	-4.0	-16	25
195 min after skin incision	16	47.3	8.65	46.0	28	65	16	-4.4	10.93	-5.5	-20	22
205 min after skin incision	15	48.9	7.57	48.0	36	65	15	-4.5	11.38	-7.0	-21	22
215 min after skin incision	12	49.8	7.52	48.0	40	64	12	-5.0	11.34	-7.5	-22	21
225 min after skin incision	12	50.0	8.61	48.0	36	63	12	-4.8	11.76	-6.5	-22	20
235 min after skin incision	12	50.7	11.28	49.0	38	78	12	-4.1	14.62	-8.0	-26	25
245 min after skin incision	12	50.8	7.47	49.5	36	65	12	-3.9	10.79	-4.0	-15	18
255 min after skin incision	12	52.3	8.69	52.0	40	66	12	-2.4	9.74	-2.0	-17	23
265 min after skin incision	12	51.3	4.70	51.0	46	62	12	-3.4	9.84	-7.0	-14	19
275 min after skin incision	12	51.2	6.45	50.0	44	62	12	-3.6	10.05	-4.0	-20	16
285 min after skin incision	11	54.4	13.25	53.0	36	88	11	-1.5	16.81	2.0	-28	35
295 min after skin incision	11	51.7	10.06	48.0	37	69	11	-4.1	10.85	1.0	-21	8
305 min after skin incision	10	53.1	7.45	53.0	39	64	10	-2.5	9.81	0.5	-25	7
315 min after skin incision	9	49.7	8.46	47.0	40	65	9	-6.4	9.70	-5.0	-24	8
325 min after skin incision	8	53.8	10.59	51.5	40	68	8	-3.5	11.41	1.0	-24	7
335 min after skin incision	7	56.0	8.37	56.0	45	68	7	-0.3	8.62	1.0	-12	11
345 min after skin incision	7	53.4	6.00	50.0	47	61	7	-2.9	8.78	-5.0	-14	8
355 min after skin incision	6	55.7	4.93	55.5	49	62	6	-2.5	7.50	-2.5	-11	10
365 min after skin incision	6	51.5	6.72	49.5	45	61	6	-6.7	7.92	-3.5	-18	1
375 min after skin incision	5	52.4	13.15	45.0	44	75	5	-4.8	14.65	-8.0	-19	18
385 min after skin incision	4	55.5	14.66	50.5	44	77	4	-2.8	17.04	-5.5	-20	20
395 min after skin incision	3	44.7	4.62	42.0	42	50	3	-14.0	10.58	-18.0	-22	-2

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
405 min after skin incision	3	52.3	6.81	50.0	47	60	3	-6.3	12.90	-10.0	-17	8
415 min after skin incision	3	48.0	5.29	50.0	42	52	3	-10.7	11.02	-10.0	-22	0
425 min after skin incision	3	49.0	4.58	48.0	45	54	3	-9.7	10.69	-12.0	-19	2
435 min after skin incision	3	53.7	7.51	54.0	46	61	3	-5.0	8.19	-3.0	-14	2
445 min after skin incision	2	46.0	1.41	46.0	45	47	2	-16.0	4.24	-16.0	-19	-13
455 min after skin incision	2	51.5	4.95	51.5	48	55	2	-10.5	2.12	-10.5	-12	-9
465 min after skin incision	1	48.0	-	48.0	48	48	1	-12.0	-	-12.0	-12	-12
475 min after skin incision	1	45.0	-	45.0	45	45	1	-15.0	-	-15.0	-15	-15
485 min after skin incision	1	47.0	-	47.0	47	47	1	-13.0	-	-13.0	-13	-13
495 min after skin incision	1	50.0	-	50.0	50	50	1	-10.0	-	-10.0	-10	-10
505 min after skin incision	1	47.0	-	47.0	47	47	1	-13.0	-	-13.0	-13	-13
Extubation	80	60.1	13.08	58.0	32	94	80	14.6	14.61	16.0	-25	51
RECOVERY												
1 min after extubation	76	69.6	15.76	69.5	39	113	76	24.4	16.57	23.5	-15	64
3 min after extubation	74	65.0	14.60	64.0	27	98	74	20.1	15.27	20.0	-22	49
5 min after extubation	75	64.3	13.31	63.0	24	91	75	19.1	14.38	20.0	-21	51
10 min after extubation	46	65.2	13.41	63.5	39	92	46	21.2	14.04	18.5	-3	52
20 min after extubation	17	63.2	16.36	68.0	38	90	17	18.7	14.59	23.0	-14	41
30 min after extubation	10	63.9	18.63	61.0	40	100	10	21.5	15.87	21.0	-5	48
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	79	56.6	10.62	54.0	35	85	79	11.0	13.91	8.0	-21	51
Day 2	78	56.2	10.90	56.5	30	83	78	10.6	15.57	8.0	-19	42
Day 3	52	60.6	11.26	60.5	40	84	52	15.4	15.24	16.0	-15	51

参照元：3001 試験 治験総括報告書 Attachment TSFVS01（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-53 臨床的に重要と思われるバイタルサイン異常値

（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 - 6 years	7 - 15 years	Total
Analysis set: Safety analysis set	40	40	80
Heart Rate			
N	40	40	80
20% or more elevation from baseline	8 (20.0%)	15 (37.5%)	23 (28.8%)
< 80 bpm for 1 - 7 years old, < 60 bpm for 8 - 15 years old	10 (25.0%)	12 (30.0%)	22 (27.5%)
Systolic Blood Pressure			
N	40	40	80
20% or more elevation from baseline	10 (25.0%)	13 (32.5%)	23 (28.8%)
20% or more reduction from baseline	3 (7.5%)	5 (12.5%)	8 (10.0%)

Note: Percentages are calculated with the number of subjects per parameter at post-treatment as denominator.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Table 27（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-54 臨床的に重要と思われるバイタルサイン異常値

（海外第 III 相試験：安全性解析対象集団）

Protocol	Concomitant Anesthetic	Treatment	N	Maintenance Period SBP	Maintenance Period HR	Recovery Period SBP	Recovery Period HR
Number (%) of subjects above SBP/HR Safety Criteria [1]							
USAA2019	Nitrous Oxide	Alfentanil	19	8 (42%)	0	11 (58%)	0
	Nitrous Oxide	Isoflurane	22	9 (41%)	0	19 (86%)	0
	Nitrous Oxide	Propofol	20	7 (35%)	0	5 (25%)	0
	Nitrous Oxide	Remifentanil	68	15 (22%)	0	36 (53%)	0
USAA3105	Halothane	Fentanyl	53	30 (57%)	14 (26%)	45 (85%)	35 (66%)
	Halothane	Remifentanil	59	29 (49%)	16 (27%)	57 (97%)	42 (71%)
	Sevoflurane	Fentanyl	50	33 (66%)	7 (14%)	43 (86%)	22 (44%)
	Sevoflurane	Remifentanil	60	24 (40%)	21 (35%)	46 (77%)	27 (45%)
USAB3107	Isoflurane	Bupivacaine	86	26 (30%)	28 (33%)	56 (65%)	55 (64%)
	Isoflurane	Remifentanil	185	54 (29%)	45 (24%)	140 (76%)	143 (77%)
Number (%) of subjects below SBP/HR Safety Criteria [2]							
USAA2019	Nitrous Oxide	Alfentanil	19	0	0	0	0
	Nitrous Oxide	Isoflurane	22	0	0	1 (5%)	0
	Nitrous Oxide	Propofol	20	0	0	1 (5%)	0
	Nitrous Oxide	Remifentanil	68	4 (6%)	0	2 (3%)	0
USAA3105	Halothane	Fentanyl	53	7 (13%)	20 (38%)	6 (11%)	23 (43%)
	Halothane	Remifentanil	59	5 (8%)	22 (37%)	3 (5%)	26 (44%)
	Sevoflurane	Fentanyl	50	5 (10%)	14 (28%)	1 (2%)	18 (36%)
	Sevoflurane	Remifentanil	60	9 (15%)	18 (30%)	7 (12%)	22 (37%)
USAB3107	Isoflurane	Bupivacaine	86	22 (26%)	10 (12%)	10 (12%)	9 (10%)
	Isoflurane	Remifentanil	185	84 (45%)	74 (40%)	42 (23%)	53 (29%)

[1] USAA2019: >=30% increase above baseline SBP
USAA3105: >=20% increase above baseline SBP, >=20% increase above baseline HR
USAB3107: >=20% increase above baseline SBP, >=20% increase above baseline HR
[2] USAA2019: >=30% decrease below baseline SBP
USAA3105: >=20% decrease below baseline SBP, HR<80 (<8 yrs), HR<60 (>=8 yrs)
USAB3107: >=20% decrease below baseline SBP, HR<80 (<8 yrs), HR<60 (>=8 yrs)

表 2.7.4.7-付録-55 呼吸パラメータ（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Respiratory Rate (BREATHS/MIN)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before intubation	40	25.5	6.53	25.0	12	40						
TREATMENT												
Extubation	40	18.3	7.02	17.5	7	42	40	-7.2	9.90	-7.0	-22	22
RECOVERY												
1 min after extubation	38	20.8	8.15	19.0	5	42	38	-4.5	9.22	-5.0	-23	16
3 min after extubation	37	22.9	10.05	20.0	12	60	37	-2.5	11.65	-2.0	-20	36
5 min after extubation	36	23.1	9.63	20.0	12	60	36	-2.1	11.16	-2.0	-20	36
10 min after extubation	25	23.0	10.07	20.0	12	60	25	-4.0	11.01	-6.0	-23	36
20 min after extubation	10	20.3	7.57	16.5	13	34	10	-9.4	8.26	-10.5	-20	9
30 min after extubation	9	20.8	7.19	22.0	11	30	9	-8.6	8.75	-6.0	-22	3
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	37	26.0	5.51	24.0	16	36	37	0.2	8.43	1.0	-17	16
Day 2	32	26.9	5.77	27.0	18	36	32	0.2	8.66	0.0	-16	16
Day 3	19	25.1	3.78	24.0	18	32	19	-2.2	6.59	-1.0	-12	8
7 - 15 years												
SCREENING												
Before intubation	40	19.8	3.82	20.0	13	28						
TREATMENT												
Extubation	40	14.5	4.57	14.0	8	28	40	-5.3	4.58	-6.0	-13	4
RECOVERY												
1 min after extubation	39	17.5	5.55	18.0	5	30	39	-2.3	6.36	-2.0	-18	10
3 min after extubation	39	18.0	7.34	17.0	8	50	39	-1.8	7.25	-2.0	-16	30
5 min after extubation	39	18.6	7.39	17.0	8	50	39	-1.1	7.52	-2.0	-16	30
10 min after extubation	19	19.3	9.36	18.0	8	50	19	-1.2	9.20	-3.0	-12	30
20 min after extubation	7	18.4	6.29	17.0	9	28	7	-0.7	3.40	-1.0	-4	6
30 min after extubation	1	17.0	-	17.0	17	17	1	-4.0	-	-4.0	-4	-4
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	30	20.2	3.82	20.0	14	28	30	0.3	4.54	0.5	-8	11
Day 2	19	21.4	5.96	20.0	14	40	19	0.7	5.79	0.0	-8	17
Day 3	8	19.9	2.95	20.0	16	24	8	-1.5	2.39	-0.5	-7	0
Total												
SCREENING												
Before intubation	80	22.6	6.03	22.0	12	40						
TREATMENT												
Extubation	80	16.4	6.18	15.0	7	42	80	-6.3	7.72	-6.0	-22	22
RECOVERY												
1 min after extubation	77	19.2	7.11	18.0	5	42	77	-3.4	7.92	-4.0	-23	16
3 min after extubation	76	20.4	9.04	18.0	8	60	76	-2.1	9.59	-2.0	-20	36
5 min after extubation	75	20.8	8.78	19.0	8	60	75	-1.6	9.39	-2.0	-20	36
10 min after extubation	44	21.4	9.83	19.0	8	60	44	-2.8	10.25	-3.5	-23	36
20 min after extubation	17	19.5	6.93	17.0	9	34	17	-5.8	7.88	-4.0	-20	9

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
30 min after extubation	10	20.4	6.88	19.5	11	30	10	-8.1	8.37	-5.5	-22	3
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	67	23.4	5.61	23.0	14	36	67	0.3	6.91	1.0	-17	16
Day 2	51	24.9	6.39	24.0	14	40	51	0.4	7.66	0.0	-16	17
Day 3	27	23.6	4.26	24.0	16	32	27	-2.0	5.63	-1.0	-12	8
Oxygen Saturation (%)												
Age group												
1 - 6 years												
SCREENING												
Before intubation	40	98.7	1.79	99.0	90	100						
TREATMENT												
Extubation	40	99.7	0.74	100.0	97	100	40	1.0	1.51	1.0	-2	7
RECOVERY												
1 min after extubation	40	98.7	1.92	99.0	92	100	40	0.1	2.31	0.0	-7	5
3 min after extubation	38	97.6	4.23	99.0	78	100	38	-1.1	4.15	0.0	-20	5
5 min after extubation	37	98.4	2.27	99.0	88	100	37	-0.4	2.54	0.0	-10	5
10 min after extubation	26	98.2	1.98	99.0	93	100	26	-0.8	2.35	0.0	-7	3
20 min after extubation	10	98.2	2.62	99.5	93	100	10	-1.0	3.30	-0.5	-7	3
30 min after extubation	9	98.9	1.05	99.0	97	100	9	-0.2	1.92	-1.0	-3	3
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	40	98.1	1.18	98.0	95	100	40	-0.6	1.79	-1.0	-4	6
Day 2	39	98.0	1.50	98.0	93	100	39	-0.6	1.86	-1.0	-4	5
Day 3	24	98.1	1.54	98.0	94	100	24	-0.5	1.32	-1.0	-3	3
7 - 15 years												
SCREENING												
Before intubation	40	99.4	0.90	100.0	97	100						
TREATMENT												
Extubation	40	99.6	0.85	100.0	97	100	40	0.1	0.99	0.0	-3	3
RECOVERY												
1 min after extubation	40	99.4	1.15	100.0	95	100	40	0.0	1.34	0.0	-5	3
3 min after extubation	39	99.1	1.52	100.0	93	100	39	-0.4	1.72	0.0	-7	3
5 min after extubation	40	99.2	1.30	100.0	95	100	40	-0.2	1.40	0.0	-3	3
10 min after extubation	21	99.0	1.67	100.0	94	100	21	0.0	2.04	0.0	-6	3
20 min after extubation	7	98.9	1.46	99.0	96	100	7	0.0	1.83	0.0	-2	3
30 min after extubation	1	100.0	-	100.0	100	100	1	1.0	-	1.0	1	1
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	40	98.5	1.38	98.5	95	100	40	-0.9	1.63	0.0	-5	2
Day 2	40	98.5	1.22	99.0	95	100	40	-0.9	1.44	-1.0	-5	2
Day 3	28	98.7	1.15	99.0	96	100	28	-0.8	1.34	-1.0	-3	2
Total												
SCREENING												
Before intubation	80	99.1	1.46	100.0	90	100						
TREATMENT												
Extubation	80	99.6	0.79	100.0	97	100	80	0.6	1.34	0.0	-3	7
RECOVERY												
1 min after extubation	80	99.1	1.61	100.0	92	100	80	0.0	1.88	0.0	-7	5
3 min after extubation	77	98.4	3.22	100.0	78	100	77	-0.7	3.16	0.0	-20	5

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
5 min after extubation	77	98.8	1.86	100.0	88	100	77	-0.3	2.02	0.0	-10	5
10 min after extubation	47	98.6	1.87	99.0	93	100	47	-0.4	2.22	0.0	-7	3
20 min after extubation	17	98.5	2.18	99.0	93	100	17	-0.6	2.76	0.0	-7	3
30 min after extubation	10	99.0	1.05	99.0	97	100	10	-0.1	1.85	-0.5	-3	3
FOLLOW-UP												
120 min after recovery room discharge	80	98.3	1.29	98.0	95	100	80	-0.8	1.71	-1.0	-5	6
Day 2	79	98.3	1.37	98.0	93	100	79	-0.8	1.66	-1.0	-5	5
Day 3	52	98.4	1.36	99.0	94	100	52	-0.7	1.32	-1.0	-3	3
PETCO2 (mmHg)												
Age group												
1 - 6 years												
TREATMENT												
5 min after intubation	40	39.8	6.73	39.0	25	55						
10 min after intubation	39	36.9	5.39	35.0	28	52	39	-3.1	4.73	-3.0	-15	9
15 min after intubation	32	34.4	3.90	34.0	28	44	32	-4.5	5.92	-4.0	-18	9
20 min after intubation	20	34.4	3.77	33.5	29	42	20	-5.4	7.21	-6.0	-17	11
25 min after intubation	16	33.0	3.95	33.0	25	39	16	-6.8	8.87	-7.0	-21	12
30 min after intubation	9	31.3	4.87	31.0	24	39	9	-11.3	7.19	-9.0	-22	-1
35 min after intubation	8	29.5	4.24	30.0	23	37	8	-12.9	8.01	-10.0	-23	-2
40 min after intubation	7	28.0	3.37	30.0	23	31	7	-14.9	7.60	-11.0	-26	-7
45 min after intubation	7	28.1	3.48	29.0	23	32	7	-14.7	7.85	-11.0	-26	-5
50 min after intubation	7	28.6	3.36	29.0	24	33	7	-14.3	7.70	-11.0	-25	-4
55 min after intubation	4	31.5	3.11	32.5	27	34	4	-10.0	7.16	-8.5	-20	-3
60 min after intubation	1	36.0	-	36.0	36	36	1	-1.0	-	-1.0	-1	-1
Before skin incision	40	34.3	4.36	34.0	23	41	40	-5.6	7.44	-3.0	-26	13
1 min after skin incision	40	34.4	4.29	35.0	24	41	40	-5.5	7.50	-3.0	-25	12
3 min after skin incision	40	34.3	4.40	35.0	24	41	40	-5.5	7.61	-3.5	-25	12
5 min after skin incision	40	34.4	4.24	35.0	24	43	40	-5.4	7.70	-3.5	-25	12
15 min after skin incision	40	34.6	4.19	35.0	25	44	40	-5.3	7.90	-4.5	-24	11
25 min after skin incision	38	35.1	4.71	35.5	25	45	38	-4.5	7.93	-3.5	-23	11
35 min after skin incision	31	35.8	4.80	36.0	26	49	31	-4.1	7.84	-3.0	-21	11
45 min after skin incision	26	35.7	3.48	36.0	28	42	26	-4.3	6.83	-4.5	-18	12
55 min after skin incision	24	36.0	3.30	36.0	30	44	24	-4.6	7.17	-5.0	-17	12
65 min after skin incision	23	35.5	3.01	36.0	29	41	23	-5.0	6.91	-6.0	-17	11
75 min after skin incision	18	35.6	3.45	36.0	28	42	18	-5.1	7.50	-7.0	-16	11
85 min after skin incision	15	35.3	3.79	35.0	29	41	15	-6.2	7.43	-7.0	-16	7
95 min after skin incision	14	34.7	3.22	34.0	31	41	14	-6.1	6.62	-7.0	-15	8
105 min after skin incision	12	34.5	2.81	34.5	28	38	12	-6.2	6.67	-8.0	-13	8
115 min after skin incision	10	35.0	3.46	35.0	27	38	10	-5.3	6.80	-7.0	-14	9
125 min after skin incision	10	35.7	2.83	36.0	30	39	10	-4.6	7.11	-6.5	-14	10
135 min after skin incision	10	36.2	2.20	36.5	33	39	10	-4.1	6.90	-4.5	-15	10
145 min after skin incision	9	36.1	2.52	36.0	31	39	9	-4.3	6.48	-6.0	-14	9
155 min after skin incision	6	37.7	3.83	36.5	34	45	6	-2.2	7.11	-1.5	-14	8
165 min after skin incision	5	35.6	1.82	36.0	33	38	5	-2.8	7.95	-1.0	-15	7
175 min after skin incision	3	35.7	2.08	35.0	34	38	3	-5.3	6.66	-2.0	-13	-1
185 min after skin incision	3	37.0	2.00	37.0	35	39	3	-4.0	7.81	0.0	-13	1
195 min after skin incision	2	36.5	3.54	36.5	34	39	2	-1.0	1.41	-1.0	-2	0

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
205 min after skin incision	2	37.0	1.41	37.0	36	38	2	-0.5	0.71	-0.5	-1	0
215 min after skin incision	1	34.0	-	34.0	34	34	1	-2.0	-	-2.0	-2	-2
225 min after skin incision	1	35.0	-	35.0	35	35	1	-1.0	-	-1.0	-1	-1
235 min after skin incision	1	35.0	-	35.0	35	35	1	-1.0	-	-1.0	-1	-1
245 min after skin incision	1	34.0	-	34.0	34	34	1	-2.0	-	-2.0	-2	-2
255 min after skin incision	1	35.0	-	35.0	35	35	1	-1.0	-	-1.0	-1	-1
265 min after skin incision	1	35.0	-	35.0	35	35	1	-1.0	-	-1.0	-1	-1
275 min after skin incision	1	36.0	-	36.0	36	36	1	0.0	-	0.0	0	0
285 min after skin incision	1	40.0	-	40.0	40	40	1	4.0	-	4.0	4	4
295 min after skin incision	1	37.0	-	37.0	37	37	1	1.0	-	1.0	1	1
305 min after skin incision	1	37.0	-	37.0	37	37	1	1.0	-	1.0	1	1
315 min after skin incision	1	36.0	-	36.0	36	36	1	0.0	-	0.0	0	0
325 min after skin incision	1	37.0	-	37.0	37	37	1	1.0	-	1.0	1	1
335 min after skin incision	1	37.0	-	37.0	37	37	1	1.0	-	1.0	1	1
345 min after skin incision	1	36.0	-	36.0	36	36	1	0.0	-	0.0	0	0
355 min after skin incision	1	35.0	-	35.0	35	35	1	-1.0	-	-1.0	-1	-1
365 min after skin incision	1	38.0	-	38.0	38	38	1	2.0	-	2.0	2	2
375 min after skin incision	1	42.0	-	42.0	42	42	1	6.0	-	6.0	6	6
Extubation	40	45.5	8.75	43.5	31	61	40	5.7	10.28	6.0	-19	25
7 - 15 years												
TREATMENT												
5 min after intubation	40	39.1	5.49	39.0	29	56						
10 min after intubation	40	36.6	4.41	36.0	27	49	40	-2.5	5.19	-2.0	-17	15
15 min after intubation	34	36.1	4.41	36.0	28	44	34	-3.2	5.44	-3.0	-21	9
20 min after intubation	25	35.8	4.68	36.0	29	44	25	-3.6	5.93	-3.0	-22	6
25 min after intubation	20	35.2	5.18	36.0	27	45	20	-3.3	5.63	-2.0	-22	7
30 min after intubation	17	35.1	4.64	35.0	25	45	17	-3.9	5.95	-3.0	-24	4
35 min after intubation	16	34.0	4.55	34.5	24	42	16	-4.9	6.19	-4.5	-25	4
40 min after intubation	15	34.4	5.26	34.0	23	46	15	-5.1	6.76	-4.0	-26	5
45 min after intubation	12	33.8	4.78	34.0	23	42	12	-5.6	6.67	-4.0	-26	-1
50 min after intubation	9	33.9	5.35	34.0	23	41	9	-5.7	7.84	-3.0	-26	-1
55 min after intubation	7	34.4	6.13	37.0	24	42	7	-5.9	8.57	-3.0	-25	-1
60 min after intubation	4	36.0	5.35	35.5	31	42	4	-2.0	2.00	-1.0	-5	-1
65 min after intubation	2	31.5	0.71	31.5	31	32	2	-1.0	0.00	-1.0	-1	-1
70 min after intubation	2	31.0	1.41	31.0	30	32	2	-1.5	0.71	-1.5	-2	-1
75 min after intubation	1	32.0	-	32.0	32	32	1	-1.0	-	-1.0	-1	-1
80 min after intubation	1	35.0	-	35.0	35	35	1	2.0	-	2.0	2	2
85 min after intubation	1	35.0	-	35.0	35	35	1	2.0	-	2.0	2	2
90 min after intubation	1	35.0	-	35.0	35	35	1	2.0	-	2.0	2	2
95 min after intubation	1	35.0	-	35.0	35	35	1	2.0	-	2.0	2	2
100 min after intubation	1	36.0	-	36.0	36	36	1	3.0	-	3.0	3	3
Before skin incision	40	34.8	3.61	35.0	26	42	40	-4.3	5.99	-4.0	-23	5
1 min after skin incision	40	35.1	3.52	35.0	27	42	40	-4.0	5.86	-3.5	-22	7
3 min after skin incision	40	35.1	3.72	35.0	28	44	40	-4.0	6.06	-4.0	-22	9
5 min after skin incision	40	35.4	4.02	35.0	27	44	40	-3.7	6.24	-3.5	-22	9
15 min after skin incision	40	35.8	4.46	35.0	26	44	40	-3.3	6.59	-3.0	-22	8
25 min after skin incision	39	35.3	4.09	35.0	26	45	39	-3.6	6.69	-3.0	-22	8

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
35 min after skin incision	37	35.6	3.78	36.0	26	43	37	-3.1	6.24	-3.0	-22	9
45 min after skin incision	30	35.5	3.93	35.5	26	43	30	-3.8	6.60	-2.0	-22	6
55 min after skin incision	26	35.5	4.12	35.5	26	43	26	-2.9	5.80	-2.0	-18	8
65 min after skin incision	23	35.0	3.69	35.0	26	42	23	-3.3	6.10	-3.0	-18	8
75 min after skin incision	20	35.2	3.22	34.5	29	44	20	-3.3	6.04	-4.0	-16	10
85 min after skin incision	19	35.8	3.08	37.0	30	43	19	-2.8	6.40	-3.0	-17	9
95 min after skin incision	19	36.1	2.90	36.0	30	42	19	-2.6	6.03	-3.0	-17	8
105 min after skin incision	19	35.6	2.95	35.0	31	42	19	-3.1	6.54	-3.0	-16	9
115 min after skin incision	18	35.3	3.30	35.0	31	43	18	-3.3	6.84	-3.0	-18	9
125 min after skin incision	18	36.1	3.55	36.0	31	44	18	-2.4	6.74	-2.5	-17	10
135 min after skin incision	17	35.8	3.36	35.0	32	45	17	-3.0	6.64	-3.0	-16	11
145 min after skin incision	17	36.5	3.79	35.0	32	46	17	-2.3	7.48	-3.0	-17	13
155 min after skin incision	16	36.1	3.38	35.0	32	46	16	-2.1	6.49	-2.5	-15	12
165 min after skin incision	14	36.7	3.75	36.0	32	46	14	-1.9	5.45	-2.5	-12	12
175 min after skin incision	14	36.2	4.48	35.5	30	48	14	-2.4	6.17	-2.5	-14	14
185 min after skin incision	14	36.5	4.36	35.5	32	49	14	-2.1	6.73	-2.5	-15	15
195 min after skin incision	14	36.1	4.10	35.5	30	46	14	-2.5	5.88	-3.5	-15	12
205 min after skin incision	13	35.5	2.93	36.0	31	41	13	-3.2	5.89	-2.0	-16	7
215 min after skin incision	11	34.9	2.34	35.0	31	38	11	-4.4	5.07	-3.0	-14	3
225 min after skin incision	11	35.3	2.49	34.0	31	39	11	-4.0	5.00	-3.0	-14	3
235 min after skin incision	11	35.4	3.38	35.0	29	41	11	-3.9	5.32	-4.0	-14	4
245 min after skin incision	11	35.7	2.90	36.0	31	40	11	-3.5	5.43	-3.0	-14	4
255 min after skin incision	11	36.2	2.56	35.0	32	39	11	-3.1	5.28	-2.0	-14	4
265 min after skin incision	11	36.2	2.79	36.0	32	39	11	-3.1	5.49	-1.0	-14	4
275 min after skin incision	11	36.5	2.38	36.0	32	40	11	-2.8	4.77	-1.0	-12	4
285 min after skin incision	10	36.4	3.17	36.5	31	40	10	-3.1	4.91	-1.5	-13	3
295 min after skin incision	10	35.8	3.52	36.5	30	40	10	-3.7	5.77	-3.0	-16	4
305 min after skin incision	9	36.3	3.43	37.0	31	40	9	-3.9	6.05	-3.0	-16	5
315 min after skin incision	8	35.4	3.54	36.0	31	40	8	-4.9	6.27	-4.5	-16	3
325 min after skin incision	7	36.7	3.20	37.0	32	41	7	-2.6	4.69	-3.0	-8	4
335 min after skin incision	6	35.3	3.14	35.5	31	39	6	-3.7	4.80	-5.0	-8	3
345 min after skin incision	6	36.2	2.56	35.5	34	40	6	-2.8	4.40	-4.0	-7	3
355 min after skin incision	5	37.4	4.56	36.0	34	45	5	-3.0	3.81	-4.0	-7	3
365 min after skin incision	5	37.2	1.92	37.0	35	40	5	-3.2	3.70	-4.0	-7	2
375 min after skin incision	4	37.5	3.11	36.5	35	42	4	-2.8	6.90	-1.0	-12	3
385 min after skin incision	4	38.0	3.27	38.0	34	42	4	-2.3	7.54	0.5	-13	3
395 min after skin incision	3	37.3	3.06	38.0	34	40	3	-3.0	8.72	1.0	-13	3
405 min after skin incision	3	37.3	2.89	39.0	34	39	3	-3.0	8.89	0.0	-13	4
415 min after skin incision	3	36.3	2.08	37.0	34	38	3	-4.0	7.94	-1.0	-13	2
425 min after skin incision	3	36.3	2.52	36.0	34	39	3	-4.0	8.54	-3.0	-13	4
435 min after skin incision	3	37.7	1.15	37.0	37	39	3	-2.7	7.02	-2.0	-10	4
445 min after skin incision	2	38.0	0.00	38.0	38	38	2	1.0	2.83	1.0	-1	3
455 min after skin incision	2	38.0	0.00	38.0	38	38	2	1.0	2.83	1.0	-1	3
465 min after skin incision	1	37.0	-	37.0	37	37	1	2.0	-	2.0	2	2
475 min after skin incision	1	37.0	-	37.0	37	37	1	2.0	-	2.0	2	2
485 min after skin incision	1	38.0	-	38.0	38	38	1	3.0	-	3.0	3	3
495 min after skin incision	1	38.0	-	38.0	38	38	1	3.0	-	3.0	3	3

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
505 min after skin incision	1	38.0	-	38.0	38	38	1	3.0	-	3.0	3	3
Extubation	40	43.4	10.14	43.5	27	67	40	4.3	11.84	7.5	-25	29
Total												
TREATMENT												
5 min after intubation	80	39.5	6.11	39.0	25	56						
10 min after intubation	79	36.7	4.89	36.0	27	52	79	-2.8	4.95	-2.0	-17	15
15 min after intubation	66	35.3	4.22	35.0	28	44	66	-3.8	5.67	-3.0	-21	9
20 min after intubation	45	35.1	4.31	35.0	29	44	45	-4.4	6.52	-3.0	-22	11
25 min after intubation	36	34.2	4.74	33.5	25	45	36	-4.8	7.35	-3.0	-22	12
30 min after intubation	26	33.8	4.97	33.5	24	45	26	-6.5	7.23	-5.0	-24	4
35 min after intubation	24	32.5	4.86	32.0	23	42	24	-7.6	7.69	-5.0	-25	4
40 min after intubation	22	32.4	5.57	31.5	23	46	22	-8.2	8.29	-6.5	-26	5
45 min after intubation	19	31.7	5.10	32.0	23	42	19	-8.9	8.26	-5.0	-26	-1
50 min after intubation	16	31.6	5.21	31.5	23	41	16	-9.4	8.72	-5.5	-26	-1
55 min after intubation	11	33.4	5.26	33.0	24	42	11	-7.4	7.99	-4.0	-25	-1
60 min after intubation	5	36.0	4.64	36.0	31	42	5	-1.8	1.79	-1.0	-5	-1
65 min after intubation	2	31.5	0.71	31.5	31	32	2	-1.0	0.00	-1.0	-1	-1
70 min after intubation	2	31.0	1.41	31.0	30	32	2	-1.5	0.71	-1.5	-2	-1
75 min after intubation	1	32.0	-	32.0	32	32	1	-1.0	-	-1.0	-1	-1
80 min after intubation	1	35.0	-	35.0	35	35	1	2.0	-	2.0	2	2
85 min after intubation	1	35.0	-	35.0	35	35	1	2.0	-	2.0	2	2
90 min after intubation	1	35.0	-	35.0	35	35	1	2.0	-	2.0	2	2
95 min after intubation	1	35.0	-	35.0	35	35	1	2.0	-	2.0	2	2
100 min after intubation	1	36.0	-	36.0	36	36	1	3.0	-	3.0	3	3
Before skin incision	80	34.6	3.98	35.0	23	42	80	-4.9	6.75	-4.0	-26	13
1 min after skin incision	80	34.7	3.91	35.0	24	42	80	-4.8	6.73	-3.0	-25	12
3 min after skin incision	80	34.7	4.07	35.0	24	44	80	-4.7	6.87	-4.0	-25	12
5 min after skin incision	80	34.9	4.14	35.0	24	44	80	-4.5	7.02	-3.5	-25	12
15 min after skin incision	80	35.2	4.34	35.0	25	44	80	-4.3	7.29	-3.5	-24	11
25 min after skin incision	77	35.2	4.38	35.0	25	45	77	-4.1	7.29	-3.0	-23	11
35 min after skin incision	68	35.7	4.24	36.0	26	49	68	-3.5	6.98	-3.0	-22	11
45 min after skin incision	56	35.6	3.70	36.0	26	43	56	-4.1	6.65	-3.0	-22	12
55 min after skin incision	50	35.7	3.72	36.0	26	44	50	-3.7	6.48	-3.0	-18	12
65 min after skin incision	46	35.2	3.34	36.0	26	42	46	-4.1	6.50	-4.0	-18	11
75 min after skin incision	38	35.4	3.29	35.5	28	44	38	-4.1	6.74	-4.0	-16	11
85 min after skin incision	34	35.6	3.37	35.5	29	43	34	-4.3	6.98	-3.5	-17	9
95 min after skin incision	33	35.5	3.06	35.0	30	42	33	-4.1	6.43	-4.0	-17	8
105 min after skin incision	31	35.2	2.90	35.0	28	42	31	-4.3	6.66	-3.0	-16	9
115 min after skin incision	28	35.2	3.30	35.0	27	43	28	-4.0	6.77	-3.0	-18	9
125 min after skin incision	28	36.0	3.26	36.0	30	44	28	-3.2	6.82	-3.0	-17	10
135 min after skin incision	27	36.0	2.94	36.0	32	45	27	-3.4	6.63	-3.0	-16	11
145 min after skin incision	26	36.4	3.36	36.0	31	46	26	-3.0	7.09	-3.0	-17	13
155 min after skin incision	22	36.5	3.49	36.0	32	46	22	-2.1	6.49	-2.0	-15	12
165 min after skin incision	19	36.4	3.34	36.0	32	46	19	-2.1	5.97	-2.0	-15	12
175 min after skin incision	17	36.1	4.11	35.0	30	48	17	-2.9	6.15	-2.0	-14	14
185 min after skin incision	17	36.6	4.00	36.0	32	49	17	-2.4	6.71	-2.0	-15	15
195 min after skin incision	16	36.1	3.93	35.5	30	46	16	-2.3	5.51	-2.5	-15	12

	Measured Value						Change From Baseline					
	N	Mean	SD	Median	Min	Max	N	Mean	SD	Median	Min	Max
205 min after skin incision	15	35.7	2.79	36.0	31	41	15	-2.8	5.53	-2.0	-16	7
215 min after skin incision	12	34.8	2.25	34.5	31	38	12	-4.2	4.88	-2.5	-14	3
225 min after skin incision	12	35.3	2.38	34.5	31	39	12	-3.8	4.85	-2.5	-14	3
235 min after skin incision	12	35.3	3.23	35.0	29	41	12	-3.7	5.14	-3.0	-14	4
245 min after skin incision	12	35.6	2.81	35.0	31	40	12	-3.4	5.20	-2.5	-14	4
255 min after skin incision	12	36.1	2.47	35.0	32	39	12	-2.9	5.07	-1.5	-14	4
265 min after skin incision	12	36.1	2.68	36.0	32	39	12	-2.9	5.26	-1.0	-14	4
275 min after skin incision	12	36.4	2.27	36.0	32	40	12	-2.6	4.62	-1.0	-12	4
285 min after skin incision	11	36.7	3.20	38.0	31	40	11	-2.5	5.13	-1.0	-13	4
295 min after skin incision	11	35.9	3.36	37.0	30	40	11	-3.3	5.66	-3.0	-16	4
305 min after skin incision	10	36.4	3.24	37.0	31	40	10	-3.4	5.91	-2.0	-16	5
315 min after skin incision	9	35.4	3.32	36.0	31	40	9	-4.3	6.08	-2.0	-16	3
325 min after skin incision	8	36.8	2.96	37.0	32	41	8	-2.1	4.52	-1.5	-8	4
335 min after skin incision	7	35.6	2.94	37.0	31	39	7	-3.0	4.73	-3.0	-8	3
345 min after skin incision	7	36.1	2.34	36.0	34	40	7	-2.4	4.16	-3.0	-7	3
355 min after skin incision	6	37.0	4.20	35.5	34	45	6	-2.7	3.50	-3.0	-7	3
365 min after skin incision	6	37.3	1.75	37.5	35	40	6	-2.3	3.93	-2.5	-7	2
375 min after skin incision	5	38.4	3.36	37.0	35	42	5	-1.0	7.14	2.0	-12	6
385 min after skin incision	4	38.0	3.27	38.0	34	42	4	-2.3	7.54	0.5	-13	3
395 min after skin incision	3	37.3	3.06	38.0	34	40	3	-3.0	8.72	1.0	-13	3
405 min after skin incision	3	37.3	2.89	39.0	34	39	3	-3.0	8.89	0.0	-13	4
415 min after skin incision	3	36.3	2.08	37.0	34	38	3	-4.0	7.94	-1.0	-13	2
425 min after skin incision	3	36.3	2.52	36.0	34	39	3	-4.0	8.54	-3.0	-13	4
435 min after skin incision	3	37.7	1.15	37.0	37	39	3	-2.7	7.02	-2.0	-10	4
445 min after skin incision	2	38.0	0.00	38.0	38	38	2	1.0	2.83	1.0	-1	3
455 min after skin incision	2	38.0	0.00	38.0	38	38	2	1.0	2.83	1.0	-1	3
465 min after skin incision	1	37.0	-	37.0	37	37	1	2.0	-	2.0	2	2
475 min after skin incision	1	37.0	-	37.0	37	37	1	2.0	-	2.0	2	2
485 min after skin incision	1	38.0	-	38.0	38	38	1	3.0	-	3.0	3	3
495 min after skin incision	1	38.0	-	38.0	38	38	1	3.0	-	3.0	3	3
505 min after skin incision	1	38.0	-	38.0	38	38	1	3.0	-	3.0	3	3
Extubation	80	44.4	9.47	43.5	27	67	80	5.0	11.04	7.0	-25	29

参照元：3001 試験 治験総括報告書 Attachment TSFRP01（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-56 心電図検査の異常所見の有無（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil					
	Age Group					
	1 - 6 years		7 - 15 years		Total	
	N	Clinical Abnormality	N	Clinical Abnormality	N	Clinical Abnormality
SCREENING	40	2 (5.0%)	40	4 (10.0%)	80	6 (7.5%)
TREATMENT	40	0	40	0	80	0
RECOVERY	37	0	35	0	72	0

参照元：3001 試験 治験総括報告書 Table 28（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-57 心電図検査の異常所見の有無（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil			Fentanyl		
	Halothane	Sevoflurane	Total	Halothane	Sevoflurane	Total
Number of Subjects	59	60	119	53	50	103
Screening						
Abnormal, not significant	/0	/0	/0	/0	0/1	0/1
Abnormal, significant	/0	/0	/0	/0	0/1	0/1
Within normal limits	/0	/0	/0	/0	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Perioperative						
Normal	58/59 (98%)	57/60 (95%)	115/119 (97%)	53/53 (100%)	48/50 (96%)	101/103 (98%)
Abnormal	1/59 (2%)	3/60 (5%)	4/119 (3%)	0/53	2/50 (4%)	2/103 (2%)
Postoperative						
No change/insignificant change from baseline	0/59	0/60	0/119	0/53	0/50	0/103
Significant change from baseline	0/59	0/60	0/119	0/53	0/50	0/103
Data not available [1]	59/59 (100%)	60/60 (100%)	119/119 (100%)	53/53 (100%)	50/50 (100%)	103/103 (100%)

[1] Postoperative ECGs were performed only if significant abnormalities were seen during the perioperative period.
参照元：U3105 試験 治験総括報告書 Table 11（5.3.5.1.2）

表 2.7.4.7-付録-58 心電図検査の異常所見の有無（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Bupivacaine
Number of Subjects	185	86
Perioperative		
Normal	182 (98%)	83 (100%)
Abnormal	3 (2%)	0
Not recorded	0	3

参照元：U3107 試験 治験総括報告書 TABLE 12（5.3.5.1.3）

表 2.7.4.7-付録-59 心電図検査の異常所見の有無（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil	Alfentanil	Isoflurane	Propofol
Number of Patients	68	19	22	20
Number of Intraoperative Abnormal ECGs	0/68	0/19	0/22	0/20

参照元：U2019 試験 治験総括報告書 Table 81（5.3.5.1.4）

表 2.7.4.7-付録-60 すべての有害事象（性別）（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil								
	Age Group								
	1 - 6 years			7 - 15 years			Total		
	Total	Female	Male	Total	Female	Male	Total	Female	Male
Analysis set: Safety analysis set	40	15	25	40	23	17	80	38	42
Number of subjects with any TEAEs	30 (75.0%)	10 (66.7%)	20 (80.0%)	35 (87.5%)	19 (82.6%)	16 (94.1%)	65 (81.3%)	29 (76.3%)	36 (85.7%)
System organ class/preferred term									
臨床検査	24 (60.0%)	8 (53.3%)	16 (64.0%)	29 (72.5%)	15 (65.2%)	14 (82.4%)	53 (66.3%)	23 (60.5%)	30 (71.4%)
心拍数減少	13 (32.5%)	4 (26.7%)	9 (36.0%)	19 (47.5%)	8 (34.8%)	11 (64.7%)	32 (40.0%)	12 (31.6%)	20 (47.6%)
心拍数増加	11 (27.5%)	2 (13.3%)	9 (36.0%)	17 (42.5%)	8 (34.8%)	9 (52.9%)	28 (35.0%)	10 (26.3%)	18 (42.9%)
収縮期血圧上昇	5 (12.5%)	0	5 (20.0%)	10 (25.0%)	3 (13.0%)	7 (41.2%)	15 (18.8%)	3 (7.9%)	12 (28.6%)
血圧上昇	6 (15.0%)	4 (26.7%)	2 (8.0%)	3 (7.5%)	2 (8.7%)	1 (5.9%)	9 (11.3%)	6 (15.8%)	3 (7.1%)
血圧低下	2 (5.0%)	0	2 (8.0%)	2 (5.0%)	2 (8.7%)	0	4 (5.0%)	2 (5.3%)	2 (4.8%)
収縮期血圧低下	1 (2.5%)	1 (6.7%)	0	3 (7.5%)	1 (4.3%)	2 (11.8%)	4 (5.0%)	2 (5.3%)	2 (4.8%)
アミラーゼ増加	0	0	0	2 (5.0%)	2 (8.7%)	0	2 (2.5%)	2 (5.3%)	0
循環血液量低下	0	0	0	2 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (5.9%)	2 (2.5%)	1 (2.6%)	1 (2.4%)
酸素飽和度低下	1 (2.5%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
尿量減少	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (5.9%)	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
傷害、中毒および処置合併症	13 (32.5%)	5 (33.3%)	8 (32.0%)	30 (75.0%)	17 (73.9%)	13 (76.5%)	43 (53.8%)	22 (57.9%)	21 (50.0%)
創合併症	13 (32.5%)	5 (33.3%)	8 (32.0%)	28 (70.0%)	16 (69.6%)	12 (70.6%)	41 (51.3%)	21 (55.3%)	20 (47.6%)
開胸術後疼痛症候群	0	0	0	2 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (5.9%)	2 (2.5%)	1 (2.6%)	1 (2.4%)
創部分泌	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (5.9%)	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (27.5%)	3 (20.0%)	8 (32.0%)	9 (22.5%)	6 (26.1%)	3 (17.6%)	20 (25.0%)	9 (23.7%)	11 (26.2%)
発熱	9 (22.5%)	2 (13.3%)	7 (28.0%)	8 (20.0%)	5 (21.7%)	3 (17.6%)	17 (21.3%)	7 (18.4%)	10 (23.8%)
注射部位腫脹	2 (5.0%)	0	2 (8.0%)	0	0	0	2 (2.5%)	0	2 (4.8%)
非心臓性胸痛	0	0	0	2 (5.0%)	2 (8.7%)	0	2 (2.5%)	2 (5.3%)	0
悪寒	1 (2.5%)	1 (6.7%)	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (2.6%)	0
顔面浮腫	1 (2.5%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
胃腸障害	8 (20.0%)	2 (13.3%)	6 (24.0%)	11 (27.5%)	5 (21.7%)	6 (35.3%)	19 (23.8%)	7 (18.4%)	12 (28.6%)
嘔吐	6 (15.0%)	1 (6.7%)	5 (20.0%)	7 (17.5%)	3 (13.0%)	4 (23.5%)	13 (16.3%)	4 (10.5%)	9 (21.4%)
悪心	4 (10.0%)	2 (13.3%)	2 (8.0%)	8 (20.0%)	4 (17.4%)	4 (23.5%)	12 (15.0%)	6 (15.8%)	6 (14.3%)
腹痛	1 (2.5%)	0	1 (4.0%)	1 (2.5%)	1 (4.3%)	0	2 (2.5%)	1 (2.6%)	1 (2.4%)
口内炎	0	0	0	1 (2.5%)	1 (4.3%)	0	1 (1.3%)	1 (2.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (15.0%)	1 (6.7%)	5 (20.0%)	4 (10.0%)	1 (4.3%)	3 (17.6%)	10 (12.5%)	2 (5.3%)	8 (19.0%)
顔面腫脹	6 (15.0%)	1 (6.7%)	5 (20.0%)	1 (2.5%)	0	1 (5.9%)	7 (8.8%)	1 (2.6%)	6 (14.3%)
薬疹	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (5.9%)	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
紅斑	0	0	0	1 (2.5%)	1 (4.3%)	0	1 (1.3%)	1 (2.6%)	0
発疹	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (5.9%)	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
眼障害	7 (17.5%)	1 (6.7%)	6 (24.0%)	1 (2.5%)	0	1 (5.9%)	8 (10.0%)	1 (2.6%)	7 (16.7%)
眼瞼浮腫	7 (17.5%)	1 (6.7%)	6 (24.0%)	1 (2.5%)	0	1 (5.9%)	8 (10.0%)	1 (2.6%)	7 (16.7%)
精神障害	4 (10.0%)	1 (6.7%)	3 (12.0%)	2 (5.0%)	2 (8.7%)	0	6 (7.5%)	3 (7.9%)	3 (7.1%)
激越	4 (10.0%)	1 (6.7%)	3 (12.0%)	1 (2.5%)	1 (4.3%)	0	5 (6.3%)	2 (5.3%)	3 (7.1%)

	Remifentanil								
	Age Group								
	1 - 6 years			7 - 15 years			Total		
	Total	Female	Male	Total	Female	Male	Total	Female	Male
不眠症	0	0	0	1 (2.5%)	1 (4.3%)	0	1 (1.3%)	1 (2.6%)	0
腎および尿路障害	5 (12.5%)	0	5 (20.0%)	1 (2.5%)	1 (4.3%)	0	6 (7.5%)	1 (2.6%)	5 (11.9%)
乏尿	5 (12.5%)	0	5 (20.0%)	0	0	0	5 (6.3%)	0	5 (11.9%)
膀胱拡大	0	0	0	1 (2.5%)	1 (4.3%)	0	1 (1.3%)	1 (2.6%)	0
神経系障害	2 (5.0%)	0	2 (8.0%)	2 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (5.9%)	4 (5.0%)	1 (2.6%)	3 (7.1%)
痙攣	1 (2.5%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (5.9%)	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
運動機能障害	0	0	0	1 (2.5%)	1 (4.3%)	0	1 (1.3%)	1 (2.6%)	0
睡眠の質低下	1 (2.5%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.5%)	0	1 (4.0%)	2 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (5.9%)	3 (3.8%)	1 (2.6%)	2 (4.8%)
口腔咽頭痛	0	0	0	2 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (5.9%)	2 (2.5%)	1 (2.6%)	1 (2.4%)
咳嗽	1 (2.5%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
湿性咳嗽	1 (2.5%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
代謝および栄養障害	0	0	0	2 (5.0%)	1 (4.3%)	1 (5.9%)	2 (2.5%)	1 (2.6%)	1 (2.4%)
脱水	0	0	0	1 (2.5%)	1 (4.3%)	0	1 (1.3%)	1 (2.6%)	0
低カルシウム血症	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (5.9%)	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (5.9%)	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
性器浮腫	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (5.9%)	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Attachment TSFAE14a（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-61 注目すべき有害事象（性別）（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil								
	Age Group								
	1 - 6 years			7 - 15 years			Total		
	Total	Female	Male	Total	Female	Male	Total	Female	Male
Analysis set: Safety analysis set	40	15	25	40	23	17	80	38	42
Number of subjects with any TEAEs with special interest	4 (10.0%)	1 (6.7%)	3 (12.0%)	5 (12.5%)	3 (13.0%)	2 (11.8%)	9 (11.3%)	4 (10.5%)	5 (11.9%)
Risk name/preferred term									
血圧低下	3 (7.5%)	1 (6.7%)	2 (8.0%)	5 (12.5%)	3 (13.0%)	2 (11.8%)	8 (10.0%)	4 (10.5%)	4 (9.5%)
血圧低下	2 (5.0%)	0	2 (8.0%)	2 (5.0%)	2 (8.7%)	0	4 (5.0%)	2 (5.3%)	2 (4.8%)
収縮期血圧低下	1 (2.5%)	1 (6.7%)	0	3 (7.5%)	1 (4.3%)	2 (11.8%)	4 (5.0%)	2 (5.3%)	2 (4.8%)
全身痙攣	1 (2.5%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)
痙攣	1 (2.5%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

参照元：3001 試験 治験総括報告書 Attachment TSFAE15a（5.3.5.2.2）

表 2.7.4.7-付録-62 すべての有害事象（性別）（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil						Fentanyl					
	Halothane		Sevoflurane		Total		Halothane		Sevoflurane		Total	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Analysis set: Safety Population	31	28	33	27	64	55	25	28	24	26	49	54
Number of Subjects with any AEs	6 (19.4%)	13 (46.4%)	14 (42.4%)	12 (44.4%)	20 (31.3%)	25 (45.5%)	9 (36.0%)	12 (42.9%)	9 (37.5%)	10 (38.5%)	18 (36.7%)	22 (40.7%)
System organ class/preferred term												
胃腸障害	4 (12.9%)	10 (35.7%)	5 (15.2%)	6 (22.2%)	9 (14.1%)	16 (29.1%)	3 (12.0%)	8 (28.6%)	6 (25.0%)	5 (19.2%)	9 (18.4%)	13 (24.1%)
嘔吐	4 (12.9%)	9 (32.1%)	5 (15.2%)	5 (18.5%)	9 (14.1%)	14 (25.5%)	3 (12.0%)	8 (28.6%)	3 (12.5%)	3 (11.5%)	6 (12.2%)	11 (20.4%)
悪心	3 (9.7%)	5 (17.9%)	2 (6.1%)	3 (11.1%)	5 (7.8%)	8 (14.5%)	3 (12.0%)	5 (17.9%)	3 (12.5%)	2 (7.7%)	6 (12.2%)	7 (13.0%)
口蓋垂腫大	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.9%)
流涎過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.5%)	1 (3.6%)	7 (21.2%)	3 (11.1%)	9 (14.1%)	4 (7.3%)	3 (12.0%)	4 (14.3%)	3 (12.5%)	2 (7.7%)	6 (12.2%)	6 (11.1%)
上気道うっ血	0	0	4 (12.1%)	1 (3.7%)	4 (6.3%)	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (3.2%)	1 (3.6%)	2 (6.1%)	0	3 (4.7%)	1 (1.8%)	1 (4.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
上気道性喘鳴	1 (3.2%)	0	2 (6.1%)	1 (3.7%)	3 (4.7%)	1 (1.8%)	0	1 (3.6%)	0	1 (3.8%)	0	2 (3.7%)
低音性連続性ラ音	1 (3.2%)	0	1 (3.0%)	1 (3.7%)	2 (3.1%)	1 (1.8%)	0	0	1 (4.2%)	1 (3.8%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)
咽頭浮腫	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭痙攣	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (8.3%)	0	2 (4.1%)	0
閉塞性気道障害	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.6%)	0	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.9%)
気管支分泌増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.9%)
呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (3.6%)	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
上気道閉塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.9%)
低酸素症	0	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	1 (3.6%)	1 (4.2%)	0	3 (6.1%)	1 (1.9%)
無気肺	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.6%)	0	4 (14.8%)	0	5 (9.1%)	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	2 (7.4%)	0	2 (3.6%)	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位腫脹	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0
注射部位漏出	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0

	Remifentanil						Fentanyl					
	Halothane		Sevoflurane		Total		Halothane		Sevoflurane		Total	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
心臓障害	0	1 (3.6%)	2 (6.1%)	2 (7.4%)	2 (3.1%)	3 (5.5%)	1 (4.0%)	0	0	2 (7.7%)	1 (2.0%)	2 (3.7%)
結節性調律	0	0	1 (3.0%)	2 (7.4%)	1 (1.6%)	2 (3.6%)	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.9%)
洞性不整脈	0	1 (3.6%)	1 (3.0%)	1 (3.7%)	1 (1.6%)	2 (3.6%)	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
房室解離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.9%)
代謝および栄養障害	1 (3.2%)	0	1 (3.0%)	2 (7.4%)	2 (3.1%)	2 (3.6%)	2 (8.0%)	1 (3.6%)	0	0	2 (4.1%)	1 (1.9%)
過小食	1 (3.2%)	0	1 (3.0%)	2 (7.4%)	2 (3.1%)	2 (3.6%)	2 (8.0%)	0	0	0	2 (4.1%)	0
脱水	1 (3.2%)	0	0	1 (3.7%)	1 (1.6%)	1 (1.8%)	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.9%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (6.1%)	1 (3.7%)	2 (3.1%)	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0
処置による出血	0	0	1 (3.0%)	1 (3.7%)	1 (1.6%)	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0
処置後出血	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	1 (3.6%)	2 (6.1%)	0	2 (3.1%)	1 (1.8%)	2 (8.0%)	0	1 (4.2%)	0	3 (6.1%)	0
息こらえ	0	0	2 (6.1%)	0	2 (3.1%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
譫妄	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	0	1 (2.0%)	0
臨床検査	0	1 (3.6%)	1 (3.0%)	1 (3.7%)	1 (1.6%)	2 (3.6%)	1 (4.0%)	0	1 (4.2%)	1 (3.8%)	2 (4.1%)	1 (1.9%)
酸素飽和度低下	0	1 (3.6%)	1 (3.0%)	1 (3.7%)	1 (1.6%)	2 (3.6%)	0	0	1 (4.2%)	1 (3.8%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)
尿量減少	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.2%)	1 (3.6%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.8%)	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.9%)
紅斑	1 (3.2%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.9%)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
感染性クループ	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.6%)	0	0	2 (7.1%)	0	0	0	2 (3.7%)
血性分泌物	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.9%)
蒼白	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.9%)
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.9%)
神経系障害	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
鎮静	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0

	Remifentanil						Fentanyl					
	Halothane		Sevoflurane		Total		Halothane		Sevoflurane		Total	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.9%)
眼そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	0	1 (1.9%)

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-63 注目すべき有害事象（性別）（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil						Fentanyl					
	Halothane		Sevoflurane		Total		Halothane		Sevoflurane		Total	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Analysis set: Safety Population	31	28	33	27	64	55	25	28	24	26	49	54
Number of Subjects with any AEs	0	0	4 (12.1%)	2 (7.4%)	4 (6.3%)	2 (3.6%)	3 (12.0%)	1 (3.6%)	2 (8.3%)	1 (3.8%)	5 (10.2%)	2 (3.7%)
Risk name/preferred term												
徐脈、心停止	0	0	1 (3.0%)	2 (7.4%)	1 (1.6%)	2 (3.6%)	1 (4.0%)	0	0	1 (3.8%)	1 (2.0%)	1 (1.9%)
結節性調律	0	0	1 (3.0%)	2 (7.4%)	1 (1.6%)	2 (3.6%)	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.9%)
徐脈	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
呼吸停止、呼吸抑制	0	0	2 (6.1%)	0	2 (3.1%)	0	2 (8.0%)	1 (3.6%)	0	0	2 (4.1%)	1 (1.9%)
息こらえ	0	0	2 (6.1%)	0	2 (3.1%)	0	1 (4.0%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (3.6%)	0	0	1 (2.0%)	1 (1.9%)
筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (8.3%)	0	2 (4.1%)	0
喉頭痙攣	0	0	1 (3.0%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	2 (8.3%)	0	2 (4.1%)	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-64 すべての有害事象（性別）（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		Bupivacaine	
	Male	Female	Male	Female
Analysis set: Safety Population	103	82	57	29
Number of Subjects with any AEs	48 (46.6%)	36 (43.9%)	21 (36.8%)	15 (51.7%)
System organ class/preferred term				
胃腸障害	34 (33.0%)	28 (34.1%)	11 (19.3%)	13 (44.8%)
嘔吐	27 (26.2%)	22 (26.8%)	10 (17.5%)	11 (37.9%)
悪心	16 (15.5%)	9 (11.0%)	4 (7.0%)	2 (6.9%)
レッチング	3 (2.9%)	2 (2.4%)	0	1 (3.4%)
おくび	1 (1.0%)	0	0	0
小腸閉塞	0	1 (1.2%)	0	0
吐血	1 (1.0%)	0	0	0
腹痛	0	0	1 (1.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (7.8%)	7 (8.5%)	3 (5.3%)	2 (6.9%)
悪寒	3 (2.9%)	6 (7.3%)	0	0
疼痛	3 (2.9%)	1 (1.2%)	1 (1.8%)	1 (3.4%)
高熱	2 (1.9%)	0	0	0
低体温	1 (1.0%)	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	1 (1.8%)	0
適用部位そう痒感	0	0	1 (1.8%)	0
発熱	0	0	0	1 (3.4%)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.9%)	7 (8.5%)	1 (1.8%)	2 (6.9%)
発疹	1 (1.0%)	2 (2.4%)	1 (1.8%)	1 (3.4%)
蕁麻疹	0	2 (2.4%)	0	0
そう痒症	0	1 (1.2%)	0	1 (3.4%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.2%)	0	0
紅斑	1 (1.0%)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (1.2%)	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (1.0%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.9%)	2 (2.4%)	2 (3.5%)	0
気管支痙攣	1 (1.0%)	1 (1.2%)	2 (3.5%)	0
喉頭痙攣	2 (1.9%)	0	0	0
低酸素症	0	1 (1.2%)	0	0
鼻出血	1 (1.0%)	0	0	0
鼻部不快感	0	1 (1.2%)	0	0
神経系障害	3 (2.9%)	1 (1.2%)	3 (5.3%)	0
頭痛	2 (1.9%)	0	0	0
感覚鈍麻	0	1 (1.2%)	0	0
傾眠	1 (1.0%)	0	0	0
錯感覚	0	0	1 (1.8%)	0
対麻痺	0	0	2 (3.5%)	0
両麻痺	0	0	1 (1.8%)	0
腎および尿路障害	2 (1.9%)	2 (2.4%)	3 (5.3%)	0
膀胱痙縮	1 (1.0%)	2 (2.4%)	0	0
尿閉	1 (1.0%)	0	2 (3.5%)	0
排尿困難	0	0	1 (1.8%)	0
血管障害	3 (2.9%)	0	0	0
ほてり	1 (1.0%)	0	0	0
出血	1 (1.0%)	0	0	0
低血圧	1 (1.0%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9%)	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0
処置後合併症	1 (1.0%)	1 (1.2%)	0	0
処置による悪心	1 (1.0%)	0	0	0
処置による嘔吐	1 (1.0%)	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	1 (1.0%)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (1.8%)	0
心臓障害	2 (1.9%)	0	0	0
徐脈	2 (1.9%)	0	0	0
精神障害	2 (1.9%)	0	2 (3.5%)	0
感情不安定	1 (1.0%)	0	0	0
激越	1 (1.0%)	0	0	0
恐怖	0	0	1 (1.8%)	0
転換性障害	0	0	1 (1.8%)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.0%)	0	1 (1.8%)	0
喉頭炎	1 (1.0%)	0	0	0
肺炎	0	0	1 (1.8%)	0

	Remifentanil		Bupivacaine	
	Male	Female	Male	Female
耳および迷路障害	0	1 (1.2%)	0	0
難聴	0	1 (1.2%)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.8%)	0
アシドーシス	0	0	1 (1.8%)	0
臨床検査	0	0	0	1 (3.4%)
体温上昇	0	0	0	1 (3.4%)

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-65 注目すべき有害事象（性別）（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		Bupivacaine	
	Male	Female	Male	Female
Analysis set: Safety Population	103	82	57	29
Number of Subjects with any AEs	5 (4.9%)	0	0	0
Risk name/preferred term				
筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	2 (1.9%)	0	0	0
喉頭痙攣	2 (1.9%)	0	0	0
徐脈、心停止	2 (1.9%)	0	0	0
徐脈	2 (1.9%)	0	0	0
血圧低下	1 (1.0%)	0	0	0
低血圧	1 (1.0%)	0	0	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-66 すべての有害事象（性別）（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		Alfentanil		Isoflurane		Propofol	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Analysis set: Safety Population	37	31	8	11	11	11	10	10
Number of Subjects with any AEs	34 (91.9%)	28 (90.3%)	7 (87.5%)	11 (100.0%)	8 (72.7%)	9 (81.8%)	5 (50.0%)	10 (100.0%)
System organ class/preferred term								
精神障害	15 (40.5%)	16 (51.6%)	1 (12.5%)	3 (27.3%)	6 (54.5%)	5 (45.5%)	1 (10.0%)	3 (30.0%)
激越	12 (32.4%)	14 (45.2%)	1 (12.5%)	0	5 (45.5%)	3 (27.3%)	1 (10.0%)	2 (20.0%)
易刺激性	3 (8.1%)	2 (6.5%)	0	2 (18.2%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	0	0
落ち着きのなさ	2 (5.4%)	1 (3.2%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	0
攻撃性	1 (2.7%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0
不安	2 (5.4%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0
錯乱状態	1 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	1 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
息こらえ	1 (2.7%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0%)
胃腸障害	13 (35.1%)	14 (45.2%)	2 (25.0%)	6 (54.5%)	4 (36.4%)	3 (27.3%)	2 (20.0%)	5 (50.0%)
嘔吐	8 (21.6%)	11 (35.5%)	2 (25.0%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	0	3 (30.0%)
悪心	8 (21.6%)	10 (32.3%)	2 (25.0%)	5 (45.5%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	2 (20.0%)	4 (40.0%)
レッチング	5 (13.5%)	3 (9.7%)	0	0	1 (9.1%)	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)
上腹部痛	1 (2.7%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	1 (10.0%)
便秘	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0%)
神経系障害	13 (35.1%)	11 (35.5%)	1 (12.5%)	5 (45.5%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0	4 (40.0%)
傾眠	8 (21.6%)	8 (25.8%)	1 (12.5%)	4 (36.4%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0	1 (10.0%)
頭痛	4 (10.8%)	3 (9.7%)	1 (12.5%)	0	0	0	0	2 (20.0%)
浮動性めまい	1 (2.7%)	3 (9.7%)	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	0	1 (10.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (29.7%)	6 (19.4%)	1 (12.5%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	6 (54.5%)	0	1 (10.0%)
泣き	11 (29.7%)	4 (12.9%)	0	3 (27.3%)	3 (27.3%)	6 (54.5%)	0	0
発熱	0	2 (6.5%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (10.0%)
空腹	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (18.9%)	8 (25.8%)	2 (25.0%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	0	2 (20.0%)	1 (10.0%)
咳嗽	3 (8.1%)	3 (9.7%)	0	0	0	0	2 (20.0%)	1 (10.0%)
鼻部不快感	3 (8.1%)	2 (6.5%)	0	0	0	0	0	1 (10.0%)
気道刺激症状	1 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸抑制	1 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
上気道性喘鳴	1 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0
無呼吸	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0
減呼吸	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0
鼻閉	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	0

	Remifentanil		Alfentanil		Isoflurane		Propofol	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
閉塞性気道障害	0	0	2 (25.0%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)	0	0	0
喘鳴	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0
心臓障害	5 (13.5%)	4 (12.9%)	0	0	2 (18.2%)	0	0	0
徐脈	4 (10.8%)	4 (12.9%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	0
頻脈	1 (2.7%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (8.1%)	2 (6.5%)	2 (25.0%)	2 (18.2%)	0	1 (9.1%)	2 (20.0%)	1 (10.0%)
術後激越	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
処置による悪心	1 (2.7%)	0	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
処置による出血	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (2.7%)	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	0
瘢痕	1 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	2 (25.0%)	2 (18.2%)	0	0	0	1 (10.0%)
血管障害	3 (8.1%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
高血圧	1 (2.7%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	1 (10.0%)	0
潮紅	2 (5.4%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (10.8%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0
そう痒症	3 (8.1%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0
発疹	1 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0
色視症	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.7%)	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	0
四肢痛	1 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	0
耳および迷路障害	1 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	1 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0
尿臭異常	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (12.5%)	3 (27.3%)	0	1 (9.1%)	0	0
酸素飽和度低下	0	0	1 (12.5%)	3 (27.3%)	0	1 (9.1%)	0	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-67 注目すべき有害事象（性別）（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		Alfentanil		Isoflurane		Propofol	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Analysis set: Safety Population	37	31	8	11	11	11	10	10
Number of Subjects with any AEs	5 (13.5%)	5 (16.1%)	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0
Risk name/preferred term								
徐脈、心停止	4 (10.8%)	4 (12.9%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	0
徐脈	4 (10.8%)	4 (12.9%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	0
呼吸停止、呼吸抑制	2 (5.4%)	1 (3.2%)	0	1 (9.1%)	0	0	0	0
呼吸抑制	1 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0
息こらえ	1 (2.7%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0
無呼吸	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0
減呼吸	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0
筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	0	1 (3.2%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0
無呼吸	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-68 すべての有害事象（年齢別）（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil						Fentanyl					
	Halothane		Sevoflurane		Total		Halothane		Sevoflurane		Total	
	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years
Analysis set: Safety Population	36	23	40	20	76	43	42	11	35	15	77	26
Number of Subjects with any AEs	9 (25.0%)	10 (43.5%)	17 (42.5%)	9 (45.0%)	26 (34.2%)	19 (44.2%)	14 (33.3%)	7 (63.6%)	12 (34.3%)	7 (46.7%)	26 (33.8%)	14 (53.8%)
System organ class/preferred term												
胃腸障害	6 (16.7%)	8 (34.8%)	5 (12.5%)	6 (30.0%)	11 (14.5%)	14 (32.6%)	4 (9.5%)	7 (63.6%)	6 (17.1%)	5 (33.3%)	10 (13.0%)	12 (46.2%)
嘔吐	6 (16.7%)	7 (30.4%)	4 (10.0%)	6 (30.0%)	10 (13.2%)	13 (30.2%)	4 (9.5%)	7 (63.6%)	3 (8.6%)	3 (20.0%)	7 (9.1%)	10 (38.5%)
悪心	1 (2.8%)	7 (30.4%)	2 (5.0%)	3 (15.0%)	3 (3.9%)	10 (23.3%)	4 (9.5%)	4 (36.4%)	3 (8.6%)	2 (13.3%)	7 (9.1%)	6 (23.1%)
口蓋垂腫大	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (3.8%)
流涎過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.6%)	1 (4.3%)	9 (22.5%)	1 (5.0%)	11 (14.5%)	2 (4.7%)	7 (16.7%)	0	4 (11.4%)	1 (6.7%)	11 (14.3%)	1 (3.8%)
上気道うっ血	0	0	5 (12.5%)	0	5 (6.6%)	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (2.8%)	1 (4.3%)	2 (5.0%)	0	3 (3.9%)	1 (2.3%)	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
上気道性喘鳴	1 (2.8%)	0	3 (7.5%)	0	4 (5.3%)	0	1 (2.4%)	0	1 (2.9%)	0	2 (2.6%)	0
低音性連続性ラ音	1 (2.8%)	0	2 (5.0%)	0	3 (3.9%)	0	0	0	2 (5.7%)	0	2 (2.6%)	0
咽頭浮腫	0	0	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭痙攣	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (2.3%)	0	0	1 (2.9%)	1 (6.7%)	1 (1.3%)	1 (3.8%)
閉塞性気道障害	0	0	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
気管支分泌増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	0	0	0	2 (2.6%)	0
上気道閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	3 (7.1%)	0	1 (2.9%)	0	4 (5.2%)	0
無気肺	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0

	Remifentanil						Fentanyl					
	Halothane		Sevoflurane		Total		Halothane		Sevoflurane		Total	
	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.3%)	2 (5.0%)	2 (10.0%)	2 (2.6%)	3 (7.0%)	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	2 (5.0%)	0	2 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位腫脹	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
注射部位漏出	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	1 (4.3%)	2 (5.0%)	2 (10.0%)	2 (2.6%)	3 (7.0%)	0	1 (9.1%)	0	2 (13.3%)	0	3 (11.5%)
結節性調律	0	0	1 (2.5%)	2 (10.0%)	1 (1.3%)	2 (4.7%)	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.8%)
洞性不整脈	0	1 (4.3%)	1 (2.5%)	1 (5.0%)	1 (1.3%)	2 (4.7%)	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (3.8%)
房室解離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.8%)
代謝および栄養障害	1 (2.8%)	0	2 (5.0%)	1 (5.0%)	3 (3.9%)	1 (2.3%)	3 (7.1%)	0	0	0	3 (3.9%)	0
過小食	1 (2.8%)	0	2 (5.0%)	1 (5.0%)	3 (3.9%)	1 (2.3%)	2 (4.8%)	0	0	0	2 (2.6%)	0
脱水	1 (2.8%)	0	1 (2.5%)	0	2 (2.6%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.5%)	2 (10.0%)	1 (1.3%)	2 (4.7%)	0	0	0	0	0	0
処置による出血	0	0	0	2 (10.0%)	0	2 (4.7%)	0	0	0	0	0	0
処置後出血	0	0	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	1 (4.3%)	2 (5.0%)	0	2 (2.6%)	1 (2.3%)	2 (4.8%)	0	1 (2.9%)	0	3 (3.9%)	0
息こらえ	0	0	2 (5.0%)	0	2 (2.6%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
譫妄	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0
臨床検査	0	1 (4.3%)	2 (5.0%)	0	2 (2.6%)	1 (2.3%)	1 (2.4%)	0	2 (5.7%)	0	3 (3.9%)	0
酸素飽和度低下	0	1 (4.3%)	2 (5.0%)	0	2 (2.6%)	1 (2.3%)	0	0	2 (5.7%)	0	2 (2.6%)	0
尿量減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0

	Remifentanil						Fentanyl					
	Halothane		Sevoflurane		Total		Halothane		Sevoflurane		Total	
	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years
皮膚および皮下組織障害	2 (5.6%)	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0
紅斑	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (2.8%)	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	1 (1.3%)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
感染性クループ	0	0	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0	2 (4.8%)	0	0	0	2 (2.6%)	0
血性分泌物	0	0	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
神経系障害	0	0	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
鎮静	0	0	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-69 注目すべき有害事象（年齢別）（U3105 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil						Fentanyl					
	Halothane		Sevoflurane		Total		Halothane		Sevoflurane		Total	
	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years
Analysis set: Safety Population	36	23	40	20	76	43	42	11	35	15	77	26
Number of Subjects with any AEs	0	0	3 (7.5%)	3 (15.0%)	3 (3.9%)	3 (7.0%)	3 (7.1%)	1 (9.1%)	1 (2.9%)	2 (13.3%)	4 (5.2%)	3 (11.5%)
Risk name/preferred term												
徐脈、心停止	0	0	1 (2.5%)	2 (10.0%)	1 (1.3%)	2 (4.7%)	0	1 (9.1%)	0	1 (6.7%)	0	2 (7.7%)
結節性調律	0	0	1 (2.5%)	2 (10.0%)	1 (1.3%)	2 (4.7%)	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (3.8%)
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	1 (3.8%)
呼吸停止、呼吸抑制	0	0	2 (5.0%)	0	2 (2.6%)	0	3 (7.1%)	0	0	0	3 (3.9%)	0
息こらえ	0	0	2 (5.0%)	0	2 (2.6%)	0	1 (2.4%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	2 (4.8%)	0	0	0	2 (2.6%)	0
筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (2.3%)	0	0	1 (2.9%)	1 (6.7%)	1 (1.3%)	1 (3.8%)
喉頭痙攣	0	0	0	1 (5.0%)	0	1 (2.3%)	0	0	1 (2.9%)	1 (6.7%)	1 (1.3%)	1 (3.8%)

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-70 すべての有害事象（年齢別）（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		Bupivacaine	
	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years
Analysis set: Safety Population	109	76	54	32
Number of Subjects with any AEs	43 (39.4%)	41 (53.9%)	18 (33.3%)	18 (56.3%)
System organ class/preferred term				
胃腸障害	31 (28.4%)	31 (40.8%)	11 (20.4%)	13 (40.6%)
嘔吐	23 (21.1%)	26 (34.2%)	9 (16.7%)	12 (37.5%)
悪心	12 (11.0%)	13 (17.1%)	1 (1.9%)	5 (15.6%)
レッチング	1 (0.9%)	4 (5.3%)	1 (1.9%)	0
おくび	1 (0.9%)	0	0	0
小腸閉塞	0	1 (1.3%)	0	0
吐血	0	1 (1.3%)	0	0
腹痛	0	0	0	1 (3.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (5.5%)	9 (11.8%)	3 (5.6%)	2 (6.3%)
悪寒	2 (1.8%)	7 (9.2%)	0	0
疼痛	3 (2.8%)	1 (1.3%)	2 (3.7%)	0
高熱	2 (1.8%)	0	0	0
低体温	0	1 (1.3%)	0	0
医療機器閉塞	0	0	0	1 (3.1%)
適用部位そう痒感	0	0	1 (1.9%)	0
発熱	0	0	0	1 (3.1%)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.8%)	6 (7.9%)	1 (1.9%)	2 (6.3%)
発疹	0	3 (3.9%)	1 (1.9%)	1 (3.1%)
蕁麻疹	1 (0.9%)	1 (1.3%)	0	0
そう痒症	1 (0.9%)	0	0	1 (3.1%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.3%)	0	0
紅斑	0	1 (1.3%)	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (1.3%)	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.9%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.8%)	4 (5.3%)	1 (1.9%)	1 (3.1%)
気管支痙攣	0	2 (2.6%)	1 (1.9%)	1 (3.1%)
喉頭痙攣	1 (0.9%)	1 (1.3%)	0	0
低酸素症	0	1 (1.3%)	0	0
鼻出血	1 (0.9%)	0	0	0
鼻部不快感	0	1 (1.3%)	0	0
神経系障害	1 (0.9%)	3 (3.9%)	1 (1.9%)	2 (6.3%)
頭痛	0	2 (2.6%)	0	0
感覚鈍麻	0	1 (1.3%)	0	0
傾眠	1 (0.9%)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	1 (3.1%)
対麻痺	0	0	1 (1.9%)	1 (3.1%)
両麻痺	0	0	0	1 (3.1%)
腎および尿路障害	2 (1.8%)	2 (2.6%)	1 (1.9%)	2 (6.3%)
膀胱痙縮	1 (0.9%)	2 (2.6%)	0	0
尿閉	1 (0.9%)	0	1 (1.9%)	1 (3.1%)
排尿困難	0	0	0	1 (3.1%)
血管障害	0	3 (3.9%)	0	0
ほてり	0	1 (1.3%)	0	0
出血	0	1 (1.3%)	0	0
低血圧	0	1 (1.3%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (1.9%)	0
処置後合併症	1 (0.9%)	1 (1.3%)	0	0
処置による悪心	0	1 (1.3%)	0	0
処置による嘔吐	0	1 (1.3%)	0	0
麻酔からの覚醒遅延	1 (0.9%)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (1.9%)	0
心臓障害	1 (0.9%)	1 (1.3%)	0	0
徐脈	1 (0.9%)	1 (1.3%)	0	0
精神障害	1 (0.9%)	1 (1.3%)	1 (1.9%)	1 (3.1%)
感情不安定	0	1 (1.3%)	0	0
激越	1 (0.9%)	0	0	0
恐怖	0	0	1 (1.9%)	0
転換性障害	0	0	0	1 (3.1%)
感染症および寄生虫症	1 (0.9%)	0	1 (1.9%)	0
喉頭炎	1 (0.9%)	0	0	0
肺炎	0	0	1 (1.9%)	0

	Remifentanil		Bupivacaine	
	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years
耳および迷路障害	1 (0.9%)	0	0	0
難聴	1 (0.9%)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.9%)	0
アシドーシス	0	0	1 (1.9%)	0
臨床検査	0	0	1 (1.9%)	0
体温上昇	0	0	1 (1.9%)	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-71 注目すべき有害事象（年齢別）（U3107 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		Bupivacaine	
	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years
Analysis set: Safety Population	109	76	54	32
Number of Subjects with any AEs	2 (1.8%)	3 (3.9%)	0	0
Risk name/preferred term				
筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	1 (0.9%)	1 (1.3%)	0	0
喉頭痙攣	1 (0.9%)	1 (1.3%)	0	0
徐脈、心停止	1 (0.9%)	1 (1.3%)	0	0
徐脈	1 (0.9%)	1 (1.3%)	0	0
血圧低下	0	1 (1.3%)	0	0
低血圧	0	1 (1.3%)	0	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-72 すべての有害事象（年齢別）（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		Alfentanil		Isoflurane		Propofol	
	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years
Analysis set: Safety Population	42	26	11	8	16	6	14	6
Number of Subjects with any AEs	41 (97.6%)	21 (80.8%)	10 (90.9%)	8 (100.0%)	12 (75.0%)	5 (83.3%)	10 (71.4%)	5 (83.3%)
System organ class/preferred term								
精神障害	21 (50.0%)	10 (38.5%)	3 (27.3%)	1 (12.5%)	8 (50.0%)	3 (50.0%)	4 (28.6%)	0
激越	19 (45.2%)	7 (26.9%)	0	1 (12.5%)	6 (37.5%)	2 (33.3%)	3 (21.4%)	0
易刺激性	4 (9.5%)	1 (3.8%)	2 (18.2%)	0	2 (12.5%)	1 (16.7%)	0	0
落ち着きのなさ	3 (7.1%)	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0
攻撃性	2 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
不安	0	2 (7.7%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	0
錯乱状態	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
息こらえ	0	1 (3.8%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	1 (7.1%)	0
胃腸障害	14 (33.3%)	13 (50.0%)	4 (36.4%)	4 (50.0%)	4 (25.0%)	3 (50.0%)	5 (35.7%)	2 (33.3%)
嘔吐	10 (23.8%)	9 (34.6%)	3 (27.3%)	2 (25.0%)	3 (18.8%)	3 (50.0%)	1 (7.1%)	2 (33.3%)
悪心	10 (23.8%)	8 (30.8%)	3 (27.3%)	4 (50.0%)	3 (18.8%)	2 (33.3%)	4 (28.6%)	2 (33.3%)
レッチング	3 (7.1%)	5 (19.2%)	0	0	1 (6.3%)	0	2 (14.3%)	0
上腹部痛	1 (2.4%)	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	1 (16.7%)
便秘	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)
神経系障害	16 (38.1%)	8 (30.8%)	3 (27.3%)	3 (37.5%)	3 (18.8%)	1 (16.7%)	1 (7.1%)	3 (50.0%)
傾眠	12 (28.6%)	4 (15.4%)	2 (18.2%)	3 (37.5%)	3 (18.8%)	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)
頭痛	4 (9.5%)	3 (11.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	1 (7.1%)	1 (16.7%)
浮動性めまい	2 (4.8%)	2 (7.7%)	1 (9.1%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (26.2%)	6 (23.1%)	4 (36.4%)	0	8 (50.0%)	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)
泣き	10 (23.8%)	5 (19.2%)	3 (27.3%)	0	8 (50.0%)	1 (16.7%)	0	0
発熱	1 (2.4%)	1 (3.8%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)
空腹	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (23.8%)	5 (19.2%)	4 (36.4%)	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	3 (21.4%)	0
咳嗽	4 (9.5%)	2 (7.7%)	0	0	0	0	3 (21.4%)	0
鼻部不快感	4 (9.5%)	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (7.1%)	0
気道刺激症状	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸抑制	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
上気道性喘鳴	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
無呼吸	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
減呼吸	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0

	Remifentanil		Alfentanil		Isoflurane		Propofol	
	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years
閉塞性気道障害	0	0	3 (27.3%)	1 (12.5%)	0	1 (16.7%)	0	0
喘鳴	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0
心臓障害	6 (14.3%)	3 (11.5%)	0	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	0
徐脈	5 (11.9%)	3 (11.5%)	0	0	1 (6.3%)	0	0	0
頻脈	1 (2.4%)	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.8%)	3 (11.5%)	1 (9.1%)	3 (37.5%)	1 (6.3%)	0	2 (14.3%)	1 (16.7%)
術後激越	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	1 (7.1%)	0
処置による悪心	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (7.1%)	0
処置による出血	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	1 (3.8%)	0	0	1 (6.3%)	0	0	0
瘢痕	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (9.1%)	3 (37.5%)	0	0	0	1 (16.7%)
血管障害	4 (9.5%)	0	0	0	0	0	1 (7.1%)	0
高血圧	2 (4.8%)	0	0	0	0	0	1 (7.1%)	0
潮紅	2 (4.8%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.4%)	3 (11.5%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (2.4%)	2 (7.7%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	0
発疹	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
色視症	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.4%)	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0
四肢痛	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
耳鳴	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
尿臭異常	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	2 (18.2%)	2 (25.0%)	1 (6.3%)	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	2 (18.2%)	2 (25.0%)	1 (6.3%)	0	0	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-73 注目すべき有害事象（年齢別）（U2019 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		Alfentanil		Isoflurane		Propofol	
	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years	1 - 6 years	7 - 12 years
Analysis set: Safety Population	42	26	11	8	16	6	14	6
Number of Subjects with any AEs	5 (11.9%)	5 (19.2%)	1 (9.1%)	0	1 (6.3%)	1 (16.7%)	0	0
Risk name/preferred term								
徐脈、心停止	5 (11.9%)	3 (11.5%)	0	0	1 (6.3%)	0	0	0
徐脈	5 (11.9%)	3 (11.5%)	0	0	1 (6.3%)	0	0	0
呼吸停止、呼吸抑制	1 (2.4%)	2 (7.7%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	0
呼吸抑制	1 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0
息こらえ	0	1 (3.8%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	0
無呼吸	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
減呼吸	0	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0
筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	0
無呼吸	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0

Key: AEs = adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.

表 2.7.4.7-付録-74 すべての有害事象（併用麻酔薬別）（3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil											
	Age Group											
	1 - 6 years				7 - 15 years				Total			
	Total	Sevoflurane	Propofol	Others	Total	Sevoflurane	Propofol	Others	Total	Sevoflurane	Propofol	Others
Analysis set: Safety analysis set	40	31	9	0	40	29	9	2	80	60	18	2
Number of subjects with any TEAEs	30 (75.0%)	21 (67.7%)	9 (100.0%)	0	35 (87.5%)	24 (82.8%)	9 (100.0%)	2 (100.0%)	65 (81.3%)	45 (75.0%)	18 (100.0%)	2 (100.0%)
System organ class/preferred term												
臨床検査	24 (60.0%)	15 (48.4%)	9 (100.0%)	0	29 (72.5%)	20 (69.0%)	8 (88.9%)	1 (50.0%)	53 (66.3%)	35 (58.3%)	17 (94.4%)	1 (50.0%)
心拍数減少	13 (32.5%)	6 (19.4%)	7 (77.8%)	0	19 (47.5%)	16 (55.2%)	3 (33.3%)	0	32 (40.0%)	22 (36.7%)	10 (55.6%)	0
心拍数増加	11 (27.5%)	10 (32.3%)	1 (11.1%)	0	17 (42.5%)	12 (41.4%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	28 (35.0%)	22 (36.7%)	5 (27.8%)	1 (50.0%)
収縮期血圧上昇	5 (12.5%)	4 (12.9%)	1 (11.1%)	0	10 (25.0%)	8 (27.6%)	1 (11.1%)	1 (50.0%)	15 (18.8%)	12 (20.0%)	2 (11.1%)	1 (50.0%)
血圧上昇	6 (15.0%)	3 (9.7%)	3 (33.3%)	0	3 (7.5%)	3 (10.3%)	0	0	9 (11.3%)	6 (10.0%)	3 (16.7%)	0
血圧低下	2 (5.0%)	2 (6.5%)	0	0	2 (5.0%)	0	2 (22.2%)	0	4 (5.0%)	2 (3.3%)	2 (11.1%)	0
収縮期血圧低下	1 (2.5%)	1 (3.2%)	0	0	3 (7.5%)	2 (6.9%)	1 (11.1%)	0	4 (5.0%)	3 (5.0%)	1 (5.6%)	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	2 (5.0%)	0	2 (22.2%)	0	2 (2.5%)	0	2 (11.1%)	0
循環血液量低下	0	0	0	0	2 (5.0%)	0	1 (11.1%)	1 (50.0%)	2 (2.5%)	0	1 (5.6%)	1 (50.0%)
酸素飽和度低下	1 (2.5%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.7%)	0	0
尿量減少	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (3.4%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.7%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	13 (32.5%)	6 (19.4%)	7 (77.8%)	0	30 (75.0%)	19 (65.5%)	9 (100.0%)	2 (100.0%)	43 (53.8%)	25 (41.7%)	16 (88.9%)	2 (100.0%)
創合併症	13 (32.5%)	6 (19.4%)	7 (77.8%)	0	28 (70.0%)	19 (65.5%)	8 (88.9%)	1 (50.0%)	41 (51.3%)	25 (41.7%)	15 (83.3%)	1 (50.0%)
開胸術後疼痛症候群	0	0	0	0	2 (5.0%)	0	1 (11.1%)	1 (50.0%)	2 (2.5%)	0	1 (5.6%)	1 (50.0%)
創部分泌	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (3.4%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.7%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (27.5%)	9 (29.0%)	2 (22.2%)	0	9 (22.5%)	3 (10.3%)	5 (55.6%)	1 (50.0%)	20 (25.0%)	12 (20.0%)	7 (38.9%)	1 (50.0%)
発熱	9 (22.5%)	9 (29.0%)	0	0	8 (20.0%)	3 (10.3%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	17 (21.3%)	12 (20.0%)	4 (22.2%)	1 (50.0%)
注射部位腫脹	2 (5.0%)	1 (3.2%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	2 (2.5%)	1 (1.7%)	1 (5.6%)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	2 (5.0%)	0	2 (22.2%)	0	2 (2.5%)	0	2 (11.1%)	0
悪寒	1 (2.5%)	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	1 (5.6%)	0
顔面浮腫	1 (2.5%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.7%)	0	0
胃腸障害	8 (20.0%)	4 (12.9%)	4 (44.4%)	0	11 (27.5%)	6 (20.7%)	5 (55.6%)	0	19 (23.8%)	10 (16.7%)	9 (50.0%)	0
嘔吐	6 (15.0%)	4 (12.9%)	2 (22.2%)	0	7 (17.5%)	4 (13.8%)	3 (33.3%)	0	13 (16.3%)	8 (13.3%)	5 (27.8%)	0
悪心	4 (10.0%)	1 (3.2%)	3 (33.3%)	0	8 (20.0%)	4 (13.8%)	4 (44.4%)	0	12 (15.0%)	5 (8.3%)	7 (38.9%)	0
腹痛	1 (2.5%)	0	1 (11.1%)	0	1 (2.5%)	0	1 (11.1%)	0	2 (2.5%)	0	2 (11.1%)	0
口内炎	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (11.1%)	0	1 (1.3%)	0	1 (5.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (15.0%)	6 (19.4%)	0	0	4 (10.0%)	2 (6.9%)	1 (11.1%)	1 (50.0%)	10 (12.5%)	8 (13.3%)	1 (5.6%)	1 (50.0%)
顔面腫脹	6 (15.0%)	6 (19.4%)	0	0	1 (2.5%)	1 (3.4%)	0	0	7 (8.8%)	7 (11.7%)	0	0
薬疹	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (50.0%)	1 (1.3%)	0	0	1 (50.0%)
紅斑	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (11.1%)	0	1 (1.3%)	0	1 (5.6%)	0
発疹	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (3.4%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.7%)	0	0
眼障害	7 (17.5%)	7 (22.6%)	0	0	1 (2.5%)	1 (3.4%)	0	0	8 (10.0%)	8 (13.3%)	0	0
眼瞼浮腫	7 (17.5%)	7 (22.6%)	0	0	1 (2.5%)	1 (3.4%)	0	0	8 (10.0%)	8 (13.3%)	0	0
精神障害	4 (10.0%)	3 (9.7%)	1 (11.1%)	0	2 (5.0%)	1 (3.4%)	1 (11.1%)	0	6 (7.5%)	4 (6.7%)	2 (11.1%)	0
激越	4 (10.0%)	3 (9.7%)	1 (11.1%)	0	1 (2.5%)	1 (3.4%)	0	0	5 (6.3%)	4 (6.7%)	1 (5.6%)	0

	Remifentanil											
	Age Group											
	1 - 6 years				7 - 15 years				Total			
	Total	Sevoflurane	Propofol	Others	Total	Sevoflurane	Propofol	Others	Total	Sevoflurane	Propofol	Others
不眠症	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (11.1%)	0	1 (1.3%)	0	1 (5.6%)	0
腎および尿路障害	5 (12.5%)	5 (16.1%)	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (50.0%)	6 (7.5%)	5 (8.3%)	0	1 (50.0%)
乏尿	5 (12.5%)	5 (16.1%)	0	0	0	0	0	0	5 (6.3%)	5 (8.3%)	0	0
膀胱拡大	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (50.0%)	1 (1.3%)	0	0	1 (50.0%)
神経系障害	2 (5.0%)	2 (6.5%)	0	0	2 (5.0%)	1 (3.4%)	1 (11.1%)	0	4 (5.0%)	3 (5.0%)	1 (5.6%)	0
痙攣	1 (2.5%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.7%)	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (2.5%)	1 (3.4%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.7%)	0	0
運動機能障害	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (11.1%)	0	1 (1.3%)	0	1 (5.6%)	0
睡眠の質低下	1 (2.5%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.7%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.5%)	1 (3.2%)	0	0	2 (5.0%)	2 (6.9%)	0	0	3 (3.8%)	3 (5.0%)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (5.0%)	2 (6.9%)	0	0	2 (2.5%)	2 (3.3%)	0	0
咳嗽	1 (2.5%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.7%)	0	0
湿性咳嗽	1 (2.5%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.7%)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (5.0%)	0	1 (11.1%)	1 (50.0%)	2 (2.5%)	0	1 (5.6%)	1 (50.0%)
脱水	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	1 (11.1%)	0	1 (1.3%)	0	1 (5.6%)	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (50.0%)	1 (1.3%)	0	0	1 (50.0%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (50.0%)	1 (1.3%)	0	0	1 (50.0%)
性器浮腫	0	0	0	0	1 (2.5%)	0	0	1 (50.0%)	1 (1.3%)	0	0	1 (50.0%)

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Attachment TSFAE14b（5.3.5.2.2）

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：「参考文献」の項

2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項

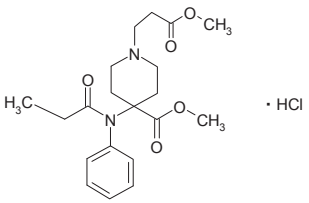
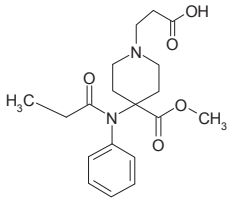
2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
全臨床試験一覧表 3
2.7.6.1 海外臨床第 I 相試験（USA-219P，参考資料：5.3.3.2.1） 5
2.7.6.2 海外臨床第 I 相試験（USAA3122，参考資料：5.3.3.2.2） 10
2.7.6.3 国内臨床第 III 相試験（ULTIVAANS3001，評価資料：5.3.5.2.2） 14
2.7.6.4 海外臨床第 III 相試験（USAA3105，参考資料：5.3.5.1.2） 24
2.7.6.5 海外臨床第 III 相試験（USAB3107，参考資料：5.3.5.1.3） 30
2.7.6.6 海外臨床第 III 相試験（USAA2019，参考資料：5.3.5.1.4） 38
2.7.6.7 海外臨床第 IV 相試験（USAA3119，参考資料：5.3.5.1.5） 42

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
レミフェンタニル塩酸塩	Methyl 4-(methoxycarbonyl)-4- [(1-oxopropyl)phenylamino] piperidine-1-propanoate monohydrochloride		主薬
GR90291	1-(2-Carboxy-ethyl)-4-(phenyl-propionyl-amino)-piperidine-4-carboxylic acid methyl ester		分解物

略号又は略称	名称及び内容
ASA	American Society of Anesthesiologists（米国麻酔科学会）
AUC	area under the blood concentration-time curve（血液中濃度－時間曲線下面積）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	total clearance（全身クリアランス）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
ITT	intent-to-treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
PACU	post anesthesia care unit（麻酔後回復室）
$P_{ET}CO_2$	end-tidal partial pressure of CO_2（呼気終末炭酸ガス分圧）
SD	standard deviation（標準偏差）
S_PO_2	oxygen saturation of peripheral artery（末梢動脈血酸素飽和度）
$t_{1/2}$	elimination half-life（消失半減期）
V_C	volume of distribution of the central compartment（中枢コンパートメントの分布容積）
V_{SS}	distribution volume of steady-state（定常状態における分布容積）

2.7.6　個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	試験の進行状況報告書の種類
薬物動態（PK）	USA-219P	5.3.3.2.1	小児患者におけるレミフェンタニルの薬物動態を検討する。 小児患者におけるレミフェンタニル塩酸塩（以下，本剤）の静脈内投与の安全性を検討する。	多施設共同，非盲検，非対照	5 μg/kg 単回静脈内投与	23	小児患者（2～12 歳）	完了 完全な報告書
薬物動態（PK）	USAA3122	5.3.3.2.2	小児患者におけるレミフェンタニルの薬物動態を検討する。 小児患者における本剤の静脈内投与の安全性を検討する。	多施設共同，非盲検，非対照	5 μg/kg 単回静脈内投与	42	小児患者（0～18 歳）	完了 完全な報告書
有効性/安全性	ULTIVAANS3001	5.3.5.2.2	主要目的 1～15 歳の小児患者を対象として，全身麻酔の維持における本剤の有効性及び安全性について評価する。 探索的目的 血中薬物濃度測定用の試料を採取できた小児患者を対象として，血中レミフェンタニル濃度を測定し，血中レミフェンタニル濃度と投与速度及び年齢の関係を可能な限り検討する。	多施設共同，非盲検，非対照	開始時の用法・用量：0.25 μg/kg/分持続静脈内投与 用量調節：25～50%の範囲での減速又は 25～100%の範囲での加速（最大 1.3 μg/kg/分） 追加単回静脈内投与量：1 μg/kg	80	小児患者（1～15 歳）	完了 完全な報告書
有効性/安全性	USAA3105	5.3.5.1.2	ハロタン又はセボフルランを用いたバランス麻酔の一部として投与された本剤の麻酔覚醒状況（抜管までの時間で評価）及び回復プロファイルをフェンタニルと比較する。 アデノイド切除術を伴う又は伴わない扁桃切除術を施行する小児患者における外科的ストレス（開口器の装着及び扁桃切除）に対する反応を比較する。 ハロタン又はセボフルランを用いたバランス麻酔の一部として投与された本剤の安全性をフェンタニルと比較する。	多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照（フェンタニル）	開始時の用法・用量：0.25 μg/kg/分持続静脈内投与 用量調節：50%の増減 追加単回静脈内投与量：1 μg/kg	本剤/ハロタン群：59 本剤/セボフルラン群：60 フェンタニル/ハロタン群：53 フェンタニル/セボフルラン群：50	小児患者（2～12 歳）	完了 完全な報告書
有効性/安全性	USAB3107	5.3.5.1.3	腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術が予定されている小児患者における，イソフルラン/亜酸化窒素の併用下で投与された本剤の安全性，有効性及び回復プロファイルをブピバカインの硬膜外投与と比較することとした。	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照（ブピバカイン）	開始時の用法・用量：1 μg/kg 静脈内投与後，0.25 μg/kg/分持続静脈内投与 用量調節：50%の増減 追加単回静脈内投与量：1 μg/kg	本剤群：185 ブピバカイン群：86	小児患者（1～12 歳）	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	試験の進行状況 報告書の種類
有効性/安全性	USAA2019	5.3.5.1.4	小児患者を対象とし，亜酸化窒素を併用したバランス麻酔の一部として本剤を投与した際の安全性及び有効性をAlfentanil，イソフルラン及びプロポフォールと比較する。 本剤を投与した際の麻酔からの早期回復（抜管までの時間で評価）をAlfentanil，イソフルラン及びプロポフォールと比較する。	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照（Alfentanil，イソフルラン，プロポフォール）	開始時の用法・用量：1 μg/kg 静脈内投与後，1 μg/kg/分持続静脈内投与 用量調節：0.5 μg/kg/分の増減 追加単回静脈内投与量：1 μg/kg	本剤群：68 Alfentanil 群：19 イソフルラン群：22 プロポフォール群：20	小児患者（2～12 歳）	完了 完全な報告書
有効性/安全性	USAA3119	5.3.5.1.5	新生児及び乳児に対しバランス麻酔の一部として本剤を投与したときの麻酔覚醒（抜管までの時間）及び回復プロファイルをハロタン投与時と比較する。 幽門狭窄の手術を施行される新生児及び乳児の外科的ストレス［皮膚切開，胃腹部操作（gastric manipulation）等］に対する反応を比較する。 新生児及び乳児に対しバランス麻酔の一部として本剤を投与したときの安全性をハロタン投与時と比較する。	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照（ハロタン）	開始時の用法・用量：0.4 μg/kg/分持続静脈内投与 追加単回静脈内投与量：1 μg/kg	本剤群：38 ハロタン群：22	新生児及び乳児患者（8 週以下）	完了 完全な報告書

2.7.6.1　海外臨床第 I 相試験（USA-219P，参考資料：5.3.3.2.1）

全身麻酔を必要とする手術若しくは処置を行う小児患者における塩酸レミフェンタニルの薬物動態試験（UCP/95/026）

(1) 試験方法

表 2.7.6.1-1 に米国において実施された小児第 I 相臨床試験の試験方法の概要を示す。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	本剤の薬物動態を検討する。 本剤の単回静脈内投与の安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同オープン試験
対象	全身麻酔を必要とする手術若しくは処置を行う患児。 【選択基準】 1. 年齢：2～12 歳 2. 性別：男児又は思春期前の女児 3. 術式：全身麻酔を必要とする手術若しくは処置を行った患児 4. ASA 分類：Ⅰ～Ⅲ 5. インフォームド・コンセント：文書で親／親権者又は被験患児からの同意 【除外基準】 1. 臨床検査値：臨床検査の結果から，患児に過度のリスクが生じると治験担当医師が判断した場合 2. 過敏症：いずれかのオピオイドに対する既知の即時型あるいは遅延型過敏反応がある，又は，特異体質である患児 3. 本試験開始前 8 週間以内に他の治験に参加した患児 4. 病歴：臨床上問題となる既往のある患児 5. 肝炎及び HIV：B 型肝炎若しくは HIV 検査陽性の患児 6. 本試験に参加する 8 週間以前に動脈カテーテルを使用していた患児 7. 手術及び処置歴：本試験開始前 8 週間以内に全身麻酔を必要とする手術若しくは処置を行った患児 8. オピオイドの使用経験：本試験開始前 8 週間以内に麻酔若しくはオピオイド使用歴のある患児 9. 精神疾患：インフォームド・コンセントを取得するのに障害があるような精神疾患の既往をもつ親／親権者／患児 10. 薬剤の長期使用：オピオイドの投与により患児に過度のリスクが及ぶと治験担当医師が判断した場合（テオフィリン等） 11. 心肺バイパス：心肺バイパス術予定患児
目標症例数	目標症例数：26 例（2～6 歳：13 例，7～12 歳：13 例）
症例数の設定根拠	成人を対象とした臨床試験を基に症例数を決定した。定常状態における分布容積（Vss）及び全身クリアランス（CL）の変動範囲は本剤を 5 μg/kg を投与した USA-202 試験で得られた。この試験は，2～12 歳と成人における 30%の CL の差及び 40%の Vss の変化量を，検出力 80%，有意水準 0.05 として検出できる症例数として 16 例とした。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与方法
・
手順</td><td>
前投薬としてジアゼパム（0.1～0.2 mg/kg 経口）又はミダゾラム（0.3～1.0 mg/kg 経口，0.2～0.4 mg/kg 鼻腔内投与又は 0.02～0.1 mg/kg 静注）を投与した。
麻酔導入にハロタン／亜酸化窒素―酸素又はチオペンタール（50～300 mg）を投与し，筋弛緩剤としてパンクロニウム又はベクロニウム（0.1 mg/kg）を使用した。
気管挿管後，末梢静脈ラインから本剤 5 μg/kg を 1 分間かけて投与した。

レミフェンタニル（未変化体）及び主代謝物（GR90291）の濃度を測定するために，投与前及び投与後最大 4 時間まで動脈血を採取した。
麻酔維持にはイソフルラン及び亜酸化窒素を用いた。

<table>
<tr><th>試験手順</th><th>スクリーニング</th><th>投与中</th><th>フォローアップ[e]</th></tr>
<tr><td>親による同意</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>理学的検査</td><td>X</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X</td><td>X[a]</td><td>X[a]</td></tr>
<tr><td>臨床検査[b]</td><td>X[c]</td><td></td><td>X</td></tr>
<tr><td>選択/除外基準</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心電図</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>投薬</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>採血[d]</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>試験終了</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
</table>
a　血圧と心拍数
b　血液学，血液生化学及び尿検査
c　投与前に実施
d　薬物動態解析用
e　治験薬投与終了の約24時間後
</td></tr>
<tr><td>観察・評価項目</td><td>
1.　薬物動態パラメータ
・　消失半減期（$t_{1/2}$）
・　血液中濃度－時間曲線下面積（AUC）
・　Vss
・　CL
2.　安全性評価
・　心電図
・　バイタルサイン
・　臨床検査
・　有害事象

<table>
<tr><th></th><th colspan="19">時間（分）</th></tr>
<tr><th>試験手順</th><th>ベースライン</th><th>0</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>5</th><th>10</th><th>15</th><th>20</th><th>25</th><th>30</th><th>45</th><th>60</th><th>75</th><th>90</th><th>120</th><th>180</th><th>240</th></tr>
<tr><td>入院</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>処置[a]</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>投与開始[b]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>投与終了</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>採血[c]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血圧[d,e]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>心拍数[d,e]</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>心電図</td><td colspan="19">←――――――

(2) 結果

1) 対象

本試験において組み入れられた患児は 23 例であった。2～6 歳の患児は 13 例（男児 7 例，女児 6 例）であり，7～12 歳の患児は 10 例（男児 9 例，女児 1 例）であった。患者背景を表 2.7.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.1-2 患者背景

	全患児	2－6歳	7－12歳
症例数	23	13	10
人種			
白人	18（78%）	9（69%）	9（90%）
黒人	3（13%）	3（23%）	0
東洋人	0	0	0
アジア人（東洋人を除く）	0	0	0
ヒスパニック	0	0	0
その他	2（9%）	1（8%）	1（10%）
性別			
女性	7（30%）	6（46%）	1（10%）
男性	16（70%）	7（54%）	9（90%）
年齢（歳）			
平均	6.2	3.7	9.5
標準偏差	3.3	1.0	1.8
最小値－最大値	2-12	2-6	7-12
身長（cm）			
平均	109.7	92.7	135.3
標準偏差	27.6	19.7	14.0
最小値－最大値	45－156	45－117	124－156
体重（kg）			
平均	23.1	15.2	33.4
標準偏差	12.4	3.0	12.5
最小値－最大値	11－58	11－21	17－58
ASA分類			
Ⅰ	1（4%）	1（8%）	0
Ⅱ	15（65%）	7（54%）	8（80%）
Ⅲ	7（30%）	5（38%）	2（20%）

2) 安全性

a) 有害事象及び副作用

本試験において認められた有害事象は 70%（16/23 例）であった。年齢群別の有害事象発現率を表 2.7.6.1-3 に示す。有害事象は 2～6 歳児群で 62%（8/13 例），7～12 歳児群で 80%（8/10 例）に認められた。主な有害事象は，2～6 歳児群では，発熱 31%（4/13 例），浮腫 31%（4/13 例），嘔吐 23%（3/13 例），及び呼吸抑制 15%（2/13 例）であり，7～12 歳児群では，嘔吐 40%

（4/10 例），発熱 30%（3/10 例）及び浮腫 20%（2/10 例）であった。副作用は認められず，有害事象による試験中止例もなかった。

表 2.7.6.1-3 有害事象発現率

	全患児	2－6歳	7－12歳
症例数	23	13	10
有害事象発現例数（%）	16（70%）	8（62%）	8（80%）
中等度あるいは重度	14（61%）	7（54%）	7（70%）
重度	1（4%）	1（8%）	0

b) 重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。また，本試験中に 1 例 2 件の重篤な有害事象が認められた。この症例は 4 歳男児で，重篤な術後の脳幹機能低下及び 4 日後の穿孔性十二指腸潰瘍が認められた。この 2 つの事象はいずれも本剤との因果関係は認められなかった。

c) 臨床検査

臨床検査値の大部分は基準範囲内であった。フォローアップ時の血液学的パラメータ（ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数）は減少傾向，白血球数は上昇傾向を示した。

d) その他の安全性評価項目

① バイタルサイン（血圧，心拍数）

スクリーニング時からフォローアップまでのバイタルサインの変化に臨床的に問題となるものはなく，術中では本剤投与前値より低下，本剤投与後 3～5 分で最大変化を示したが，20 分以内に投与前値に回復した。

② 心電図

臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3) 薬物動態

未変化体の血液中濃度は 2～6 歳児群と 7～12 歳児群ともに，2 相性の消失を示した。体重で補正した Vc，Vss 及び CL には統計学的に有意な差は認められず，成人で得られた同薬物動態パラメータと類似していた。また，薬物動態パラメータ（Vc，Vss 及び CL）と患者背景（年齢，性別及び体重）の回帰分析の結果，体重と CL（p=0.0341），並びに Vc と年齢（p=0.0356）の間に統計学的に有意な関係が認められた。

(3) 結論

2～6 歳児群と 7～12 歳児群で薬物動態は類似しており，また，発現した有害事象は手術時に認められる事象であり，副作用は認められなかった。

2.7.6.2　海外臨床第 I 相試験（USAA3122，参考資料：5.3.3.2.2）

待機的手術又は診断手技を施行する麻酔下小児患者における本剤の薬物動態及び安全性の検討（RM1997/04558/00）

(1) 試験方法

表 2.7.6.2-1 に米国において実施された小児患者を対象とした薬物動態試験の試験方法の概要を示す。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	単回静脈内投与した時の本剤の薬物動態及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同オープン試験
対象	待機的手術又は動脈ラインを必要とする診断手技の施行を予定している ASA 分類 I ～Ⅲの 0（出生時）～18 歳の男児又は女児 【選択基準】 1. 年齢：出生時～18 歳 2. 性別：男児又は女児 3. 術式：全身麻酔を必要とする待機的入院手術又は検査が予定されており，定期的に血圧を測定するための動脈カテーテルが留置されている患児 4. ASA 分類：I ～Ⅲ 5. インフォームド・コンセント：文書で親／親権者又は被験患児からの同意 【除外基準】 1. 妊娠検査： 12 歳以上のすべての女性に対して，手術当日の朝に妊娠検査で陽性になった患児 2. 臨床検査値：臨床検査の結果から，患児に過度のリスクが生じると治験担当医師が判断した場合 3. 過敏症：フェンタニル類似物に対する既知の即時型あるいは遅延型過敏反応がある，又は，特異体質である患児 4. 本試験開始前 8 週間以内に他の治験に参加した患児 5. 臨床上問題となる既往のある患児 6. 肝炎及び HIV：B 型肝炎もしくは HIV 検査陽性の患児 7. 精神疾患：インフォームド・コンセントを取得するのに障害があるような精神疾患の既往をもつ親／親権者／患児 8. 薬剤の長期使用：オピオイドの投与により患児に過度のリスクが及ぶと治験担当医師が判断した場合（テオフィリン等） 9. 心肺バイパス：心肺バイパス術予定患児（0～2 歳児を除く）
目標症例数	目標症例数：40 例（2～18 歳で 24 例，出生～2 ヶ月で 8 例，2 ヶ月～2 歳で 8 例）
症例数の設定根拠	成人（USA-202 試験）及び小児（USA-219P 試験）を対象とした定常状態における分布容積（V_{ss}）及び全身クリアランス（CL）の変動範囲を考慮し，30%の CL の差及び 40%の V_{ss} の変化量を検出できる，検出力 80%，α=0.05 として本試験の患児数を 1 群 8 例とした。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与方法
・
手順</td><td>被験患児には前投薬としてミダゾラム又はジアゼパムを投与した。
吸入麻酔剤（ハロタン/亜酸化窒素/酸素）又は静脈麻酔剤（チオペンタール）のいずれかにより麻酔導入を行った。筋弛緩を目的としてパンクロニウム又はベクロニウムを投与した。気管挿管後，末梢静脈ラインから本剤 5 μg/kg を 1 分間かけて投与した。
レミフェンタニル（未変化体）及び主代謝物（GR90291）の濃度を測定するために，投与前及び投与後 4 時間まで動脈血を採取した。
麻酔維持にはイソフルラン及び亜酸化窒素を用いた。

<table>
<tr><th>試験手順</th><th>スクリーニング</th><th>投与中</th><th>フォローアップ[e]</th></tr>
<tr><td>親による同意</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>理学的検査</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td>X</td><td>X [a]</td><td>X [a]</td></tr>
<tr><td>臨床検査 [b]</td><td>X [c]</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>選択/除外基準</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心電図</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>投薬</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>採血 [d]</td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>試験終了 [e]</td><td></td><td></td><td>X</td></tr>
</table>
a　血圧と心拍数
b　血液学, 血液生化学及び尿検査
c　投与前に実施
d　薬物動態解析用
e　治験薬投与終了の約 24時間後</td></tr>
<tr><td>観察・評価項目</td><td>1.　薬物動態パラメータ
・　消失半減期（$t_{1/2}$）
・　血液中濃度－時間曲線下面積（AUC）
・　CL
・　Vss
2.　安全性評価
・　心電図
・　バイタルサイン
・　血行動態
・　有害事象

<table>
<tr><th></th><th colspan="16">レミフェンタニル投与後時間（分）</th></tr>
<tr><th>試験手順</th><th>投与前</th><th>0</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>10</th><th>20</th><th>30</th><th>45</th><th>60</th><th>90</th><th>120</th><th>180</th><th>240</th></tr>
<tr><td>前投与 [a]</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>導入</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>挿管</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>処置 [b]</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>投与開始 [c]</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>投与終了</td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>採血 [d]</td><td>X[e]</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血圧 [f]</td><td>X[g]</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心拍数 [f]</td><td>X[g]</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心電図</td><td colspan="16">継続的にモニタリング</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td colspan="16">継続的にモニタリング</td></tr>
</table>
a 麻酔導入前75分以内に患児にミダゾラムあるいはジアゼパムを前投与する
b 動脈及び静脈カテーテル、ECG電極は麻酔導入後に処置
c 本剤を1分間かけて静脈内投与
d 薬物動態解析用
e 治験薬投与前に採取
f 血圧及び心拍数をXで示した時間で連続的にモニターする。240分の時点で血圧あるいは心拍数に異常が認められた場合又はベースラインの80%未満の場合は正常もしくはベースラインの80%以上に回復するまでモニターする。
g 治験薬投与直前にモニター</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>1996 年 4 月 11 日～1997 年 9 月 16 日</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>米国 2 施設</td></tr>
</table>

(2) 結果

1) 対象

0 歳～17 歳の 42 例が本試験に組入れられた。本剤の薬物動態を評価できる症例は 34 例であり，主代謝物を評価できる症例は 20 例であった。また，安全性を評価できる症例は 42 例であった。

2) 安全性

a) 有害事象及び副作用

42 例全例が，本剤 5 μg/kg を 1 分間かけて投与された。そのうち 40 例（95%）に有害事象が認められ，副作用は 8 例（19%）に認められた。また，26 例（62%）に中等度もしくは高度の有害事象が認められた。

高頻度に発現した有害事象は，発熱 52%（22/42 例），低血圧 21%（9/42 例），激越 21%（9/42 例），嘔吐 19%（8/42 例），浮腫 17%（7/42 例），高血圧 17%（7/42 例），悪心 12%（5/42 例），発疹 12%（5/42 例）であった。

b) 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

c) 臨床検査

スクリーニング時に実施した。術後の臨床検査は，臨床検査値と関連があると思われる有害事象が認められた際に実施することとしていたが，そのような有害事象は発現しなかったため，術後の臨床検査は 1 例も実施しなかった。

d) その他の安全性評価項目

① バイタルサイン（血圧，心拍数）

本剤単回静脈内投与後，約 3～5 分後に血圧及び心拍数が低下したが，10～20 分後に本剤投与前の値に回復した。

② 心電図

臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3) 薬物動態

未変化体の薬物動態パラメータと年齢（0～17 歳）の直線回帰分析の結果，$t_{1/2}$ を除く薬物動態パラメータにおいて，有意な相関が認められた。未変化体の CL 及び Vss は年齢の低下に伴い増加し，新生児の CL 及び Vss は若年健康成人のほぼ 2 倍であり，CL は検討した年齢範囲において，ほぼ線形であった。

(3) 結論

未変化体の CL 及び Vss は年齢が高くなるに従い減少した。新生児では，未変化体の CL 及び Vss は若年健康成人のほぼ 2 倍であった。

本試験において，本剤が他のオピオイドとは異なり，新生児では十分に機能を有していない肝臓による酸化的代謝は受けず，エステラーゼにより代謝され，出生時からエステラーゼにより代謝が完全に機能することが明らかになった。

2.7.6.3　国内臨床第 III 相試験（ULTIVAANS3001，評価資料：5.3.5.2.2）

治験の標題：全身麻酔下における小児患者に対する JNJ-268229 の有効性及び安全性評価のための非盲検試験

治験実施医療機関：国内 10 施設

公表文献：なし

治験実施期間：2013 年 11 月 27 日～2014 年 11 月 13 日

開発の相：第 III 相

目的：

主要目的

1～15 歳の小児患者を対象として，全身麻酔の維持におけるレミフェンタニル塩酸塩（以下，本剤）の有効性及び安全性について評価する。

探索的目的

血中薬物濃度測定用の試料を採取できた小児被験者を対象として，血中レミフェンタニル濃度を測定し，血中レミフェンタニル濃度と投与速度及び年齢の関係を可能な限り検討する。

治験方法：

本治験は，全身麻酔下の小児患者を対象とした本剤の多施設共同，非盲検，非対照試験であった。対象被験者は，オピオイド鎮痛薬による鎮痛を必要とする全身麻酔下での頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形又は形成外科手術が予定されている，1～15 歳の小児患者とした。目標被験者数は約 80 例で，年齢別（1～6 歳，7～15 歳）にグループ化して集積した。薬物動態測定用の試料は，1～6 歳の被験者の少なくとも 3 例及び 7～15 歳の被験者の少なくとも 3 例から採取することとした。

本治験は，4 つの期間（スクリーニング期，試験期，回復期，フォローアップ期）で構成された。

挿管終了後，吸入麻酔薬又は静脈麻酔薬による麻酔維持を行いながら，レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与を開始した。全身麻酔薬による鎮静及びリドカインによる鎮痛では挿管時の鎮痛効果が不十分と考えられる場合には，挿管前から本剤を投与することを可とした。皮膚切開の刺激による反応の評価後は，必要に応じて投与速度を変更できることとした。投与速度は，被験者の全身状態を観察しながら 2～5 分間隔で，25～100%の範囲で加速又は 25～50%の範囲で減速できるが，最大でも 1.3 μg/kg/分を超えないこととした。

本治験では，本剤の有効性，安全性及び薬物動態を評価した。有効性評価項目は，皮膚切開の刺激による反応，血行動態及び呼吸安定性，本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価，Steward Postanesthetic Recovery Score が 6 になるまでの時間及び全身麻酔終了から抜管までの時間

等とした。安全性評価項目は，有害事象，バイタルサイン，臨床検査値，心電図及び呼吸パラメータとした。薬物動態評価のため，全血中レミフェンタニル濃度を測定した。

被験者数：

目標被験者数を 80 例とし，各年齢グループ（1～6 歳，7～15 歳）についてそれぞれ 25 例以上を組み入れることとした。84 例（各年齢グループ 42 例）から同意を取得し，このうち 80 例（各年齢グループ 40 例）に本剤を投与した。本剤を投与された 80 例全例を安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（FAS）とした。薬物動態解析対象集団には 36 例（各年齢グループ 18 例）を含めた。

診断及び主要な組入れ基準：

本治験の対象は，オピオイド鎮痛薬による鎮痛を必要とする全身麻酔下での頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形又は形成外科手術が予定されている 1～15 歳の小児患者であり，手術計画時に米国麻酔科学会（ASA）分類 I 又は II と評価された者とした。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

本剤は強力な選択的 4-アニリドピペリジン μ-オピオイド作動薬であり，本薬効分類の化合物に一般的にみられる薬理作用を有する。本剤は白色～黄白色の粉末であり，本治験では用時溶解して使用した。

挿管終了後，吸入麻酔薬又は静脈麻酔薬による麻酔維持を行いながら，レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与を開始し，この投与速度を皮膚切開開始まで 15 分以上維持することとした。なお，全身麻酔薬による鎮静及びリドカインによる鎮痛では挿管時の鎮痛効果が不十分と考えられる場合には，挿管前から本剤を投与することを可とした。この場合もレミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与を行い，挿管終了後もそのまま維持することとした。挿管前から本剤を投与する場合においても，挿管終了後から皮膚切開開始までは投与速度を 15 分以上維持することとした。皮膚切開の刺激による反応の評価中は，皮膚切開直前の投与速度を一定に維持することとした。皮膚切開の刺激による反応が「反応あり」と評価された場合，又は 5 分間の評価期間終了後は，必要に応じて投与速度の変更を可とした。なお，緊急時においてはこの限りでない。

挿管終了後から皮膚切開までの 15 分以上にわたる本剤投与中に臨床上問題となる血圧低下や心拍数減少等が観察され，0.25 μg/kg/分からの減速が必要と判断された場合は減速することを可とした。ただし，可能であれば皮膚切開の数分前には 0.25 μg/kg/分に戻すこととした。

皮膚切開後は，2～5 分間隔で，投与速度を 25～100%の範囲で加速又は 25～50%の範囲で減速できるが，最大でも 1.3 μg/kg/分を超えないこととした。

また，浅麻酔時には，レミフェンタニルとして 1.0 μg/kg を 30 秒以上かけて 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与を実施できることとした。なお，全身状態の安定等により，追加単回静脈内投与を途中で中止することを可とした。

本剤の投与は，全身麻酔薬の投与終了時に終了した。

本剤のロット番号は 3501-1 であった。

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：
該当なし

投与期間：
本剤は挿管終了後から全身麻酔薬の投与終了時まで投与した。ただし，全身麻酔薬による鎮静及びリドカインによる鎮痛では挿管時の鎮痛効果が不十分と考えられる場合には，挿管前から本剤を投与することを可とした。

評価基準：
有効性の主要評価項目

- 皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合（麻酔不十分の割合）

外科的刺激に対する反応（ストレス反応）は，治験責任医師又は治験分担医師が皮膚切開後の5分間に評価した。下表に示す基準のいずれか1つでも反応が観察された場合に「反応あり」と判定した。心拍数は皮膚切開後から1，2，3，4及び5分後に測定し，収縮期血圧は少なくとも1，3及び5分後に測定することとしたが，いずれかの測定ポイントでベースラインより20%以上の増加又は上昇を認めた場合には1分後に測定し，1分間の持続の有無を確認することとした。皮膚切開の刺激による反応の評価期間における各測定ポイントの許容範囲は±0.5分とした。皮膚切開の刺激による反応が「反応あり」と評価された場合は，その後の評価は不要とした。

血行動態反応	心拍数増加：ベースライン値[a]と比較して20%以上の増加が1分間以上持続 収縮期血圧上昇：ベースライン値[a]と比較して20%以上の上昇が1分間以上持続
身体反応	体動，嚥下，開眼[b]又はしかめ面
自律神経性反応	発汗，流涙又は散瞳[b]

[a] 挿管後に血行動態が安定し，かつ皮膚切開開始予定時刻の1～5分前に測定された値。
[b] 眼帯をしている場合には，本評価は行わないこととした。

有効性の副次評価項目

- 血行動態及び呼吸安定性
- 本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価
- 麻酔不十分（浅麻酔）及び深麻酔に対処するために使用した薬剤
- レミフェンタニルの投与量
- 併用麻酔薬の投与量
- 全身麻酔終了から自発呼吸回復までの時間
- Steward Postanesthetic Recovery Scoreが6になるまでの時間
- 全身麻酔終了から回復室退室までの時間

有効性の探索的評価項目

- 挿管から皮膚切開までの時間

- 本剤投与開始から皮膚切開までの時間
- 全身麻酔終了から抜管までの時間

薬物動態

採血のための同意を代諾者から取得後，動脈内留置カテーテル（A ライン）又は動脈穿刺により動脈血の採血が可能な被験者を対象に，本剤投与開始 15 分後から投与終了までの間に，可能な限り，血中レミフェンタニル濃度測定用の動脈血試料を採取した（ただし，皮膚切開の刺激による反応を確認する 5 分間を除く）。投与速度を変更した場合は，本剤の投与速度が 10 分間以上，一定速度を維持している時点で試料を採取することとした。

安全性

本剤の安全性及び忍容性は，身体所見，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，呼吸パラメータ及び有害事象により評価した。有害事象と本剤との因果関係は関連なし（not related），多分なし（doubtful），可能性小（possible），可能性大（probable），ほぼ確実（very likely）で定義し，可能性小，可能性大，ほぼ確実とされた事象を因果関係が否定できない有害事象とした。有害事象の重症度は軽度（mild），中等度（moderate），高度（severe）で評価した。

統計手法：

有効性

主要評価項目は，皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合（麻酔不十分の割合）とした。主要評価項目の解析は FAS を用いて実施した。本治験の主要解析では，皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合について，頻度，割合及びその両側 95%信頼区間（CI）を用いて要約した。副次評価項目については，連続変数は記述統計量［被験者数，平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値及び最大値］を用いて要約した。カテゴリ変数は頻度及び割合を用いて要約した。探索的評価項目の解析方法は，副次評価項目と同様とした。

薬物動態

薬物動態については，一定の投与速度を一定時間維持したときに得られた血中レミフェンタニル濃度を用いて解析した。薬物動態のデータは記述統計量で要約し，グラフ化して示した。必要に応じ，血中レミフェンタニル濃度と一定の投与速度を維持した時間との関係等を探索的に解析することとした。

安全性

安全性は以下の項目により評価した。

- 有害事象：発現割合，重症度，本剤との因果関係，有害事象の種類
- 臨床検査値の変化
- バイタルサイン
- 心電図

- 呼吸パラメータ

有害事象は，医薬品規制用語集（MedDRA）Ver. 17.1 を用いてコーディングし，MedDRA/J Ver. 17.1 で日本語に読み替えた。データは記述統計量で要約した。試験期に発現し報告されたすべての有害事象（すなわち，ベースライン後に悪化した事象を含む，本剤投与開始以降に新たに発現した有害事象）を解析対象とした。

結果：

被験者集団

同意を取得した 84 例（各年齢グループ 42 例）のうち 80 例（各年齢グループ 40 例）に本剤を投与した（安全性解析対象集団）。4 例（各年齢グループ 2 例）が投与前に試験を中止した。本剤を投与された 80 例全例（各年齢グループ 40 例）が試験を完了し，安全性解析対象集団及び FAS とされた。薬物動態解析対象集団は 36 例（各年齢グループ 18 例）であった。

80 例の平均年齢は 7.1 歳であり，女児が 38 例（47.5%），男児が 42 例（52.5%）であった。スクリーニング時の平均体重は 26.032 kg であった。80 例中 63 例（78.8%）が ASA 分類 I とされた。手術部位は頭頸部（30.0%），腹腔内（18.8%），手足及び関節（18.8%）が多く，手術時間の中央値は 73.5 分であった。

各年齢グループの被験者数はそれぞれ 40 例であり，男児は 1～6 歳が 25 例（62.5%），7～15 歳が 17 例（42.5%）であった。1～6 歳の手術部位は頭頸部（37.5%），腹腔内（27.5%），泌尿器（20.0%）が多く，7～15 歳では手足及び関節（25.0%），頭頸部（22.5%），背部（22.5%）が多かった。

治験実施計画書からの重要な逸脱は 5 例（6.3%）に報告された（1～6 歳 4 例，7～15 歳 1 例）。これら被験者のうち，1～6 歳の 3 例は不適切な用法・用量で本剤を投与され，1～6 歳の残り 1 例及び 7～15 歳の 1 例は併用禁止薬を投与された。不適切な用法・用量で本剤を投与された 3 例のうち，2 例は皮膚切開前に加速された投与速度を維持したまま皮膚切開の刺激による反応を評価され，1 例は不適切な開始投与速度（0.1 μg/kg/分）で本剤を投与された。

レミフェンタニルの平均開始投与速度は 0.248 μg/kg/分（範囲：0.10～0.26 μg/kg/分），平均投与時間は 168.0 分（範囲：34～579 分）であった。レミフェンタニルの平均総投与量は 57.730 μg/kg（範囲：8.76～312.26 μg/kg）であった。本剤の追加単回静脈内投与を受けた被験者は 2 例（2.5%）であり，追加単回静脈内投与の総投与量はそれぞれ 2.00 μg/kg 及び 10.00 μg/kg であった。

薬物動態

採血時の本剤投与速度は，薬物動態解析対象集団 36 例（各年齢グループ 18 例）のうちほとんどの被験者（33 例；1～6 歳 15 例，7～15 歳 18 例）でレミフェンタニルとして 0.24～0.26 μg/kg/分であった。1～6 歳では 2 例が 0.26 μg/kg/分を超え，1 例が 0.24 μg/kg/分未満であった。採血時の投与速度が 0.24～0.26 μg/kg/分であった被験者の血中レミフェンタニル濃度の中央値は 1～6 歳で 4.330 ng/mL，7～15 歳で 5.405 ng/mL であり，7～15 歳と比較して 1～6 歳でわずかに低い値を示した。

血中レミフェンタニルのクリアランスの中央値は 1～6 歳で 57.506 mL/分/kg，7～15 歳で 46.110 mL/分/kg であり，7～15 歳と比較して 1～6 歳でわずかに高い値を示した。しかし，年齢と血中レミフェンタニルのクリアランスの関係について一貫した傾向はみられなかった。

有効性

- 主要評価項目は，皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合（麻酔不十分の割合）であった。80 例中 9 例［11.3%（95% CI：5.3～20.3%）］が皮膚切開の刺激に反応し，これら被験者では血行動態反応が報告された［収縮期血圧上昇 8 例（10.0%），心拍数増加 2 例（2.5%）］。年齢グループ間に大きな差は認められず，各年齢グループで皮膚切開の刺激に反応した被験者は 1～6 歳で 40 例中 5 例（12.5%），7～15 歳で 40 例中 4 例（10.0%）であった。
- 心拍数（平均値 ± SD）は，皮膚切開前（92.6 ± 24.52 回/分）から抜管前（103.9 ± 27.33 回/分）まで大きな変動は認められなかった（皮膚切開後 5 分以内の最大値：96.7 ± 26.97 回/分）。年齢グループ別に検討した場合も大きな変動はみられなかった。
- 収縮期血圧（平均値 ± SD）は，皮膚切開前（93.0 ± 13.50 mmHg）から抜管前（110.2 ± 20.00 mmHg）まで大きな変動は認められなかった（皮膚切開後 5 分以内の最大値：100.7 ± 17.43 mmHg）。年齢グループ別に検討した場合も大きな変動はみられなかった。
- 呼吸数（平均値 ± SD）は，挿管開始前が 22.6 ± 6.03 回/分，抜管前が 16.4 ± 6.18 回/分であった。抜管後はやや増加（抜管 5 分後：20.8 ± 8.78 回/分）したが，フォローアップ期には挿管開始前と同程度となった（回復室退室 120 分後：23.4 ± 5.61 回/分）。年齢グループ別に検討した場合も大きな変動はみられなかった。
- 末梢動脈血酸素飽和度（SpO_2）の平均値は全期間を通して 98%以上を維持した。
- 呼気終末炭酸ガス分圧（$P_{ET}CO_2$）（平均値 ± SD）は，挿管終了 5 分後（39.5 ± 6.11 mmHg）から抜管前（44.4 ± 9.47 mmHg）まで大きな変動は認められなかった（皮膚切開後 5 分以内の最大値：35.3 ± 4.22 mmHg）。年齢グループ別に検討した場合も大きな変動はみられなかった。
- 本剤の鎮痛効果に対する総合評価は，80 例全例で有効と判断された。
- 麻酔不十分（浅麻酔）及び深麻酔に対する処置薬が投与された被験者は 47 例（58.8%）であった。使用された処置薬はセボフルラン（46.3%），プロポフォール（13.8%），エフェドリン塩酸塩（8.8%）及びフェニレフリン塩酸塩（2.5%）であった。プロポフォールの使用割合は，7～15 歳（25.0%）と比較して 1～6 歳（2.5%）で低い値であった。エフェドリン塩酸塩又はフェニレフリン塩酸塩を投与された被験者はいずれも 7～15 歳であった。
- 本剤の総投与量（平均値 ± SD）はレミフェンタニルとして 57.730 ± 67.0937 μg/kg であり，中央値は 29.015 μg/kg（範囲：8.76～312.26 μg/kg）であった。年齢グループ別の総投与量の平均値は，1～6 歳（44.225 μg/kg）と比較して 7～15 歳（73.235 μg/kg）で高い値を示した。しかし，中央値については大きな差は認められなかった（1～6 歳：26.568 μg/kg，7～15 歳：30.978 μg/kg）。

- 併用麻酔薬であるプロポフォール及びセボフルランの投与量（平均値 ± SD）は，それぞれ 7.865 ± 1.1131 mg/kg/時及び 2.166 ± 0.6069%であった。年齢グループ間に大きな差はみられなかった。
- 全身麻酔終了から自発呼吸回復までの時間，Steward Postanesthetic Recovery Score が 6 になるまでの時間，及び全身麻酔終了から回復室退室までの時間（平均値 ± SD）は，それぞれ 15.7 ± 7.44 分，25.6 ± 8.71 分及び 33.8 ± 14.56 分であった。年齢グループ間に大きな差はみられなかった。
- 挿管から皮膚切開までの時間，本剤投与開始から皮膚切開までの時間，及び全身麻酔終了から抜管までの時間（平均値 ± SD）は，それぞれ 32.7 ± 18.47 分，38.8 ± 19.86 分及び 17.6 ± 7.63 分であった。年齢グループ間に大きな差はみられなかった。

安全性

- 試験期に発現し報告されたすべての有害事象（すなわち，ベースライン後に悪化した事象を含む，本剤投与開始以降に新たに発現した有害事象）を解析対象とした。
- 安全性解析対象集団 80 例のうち有害事象を発現した被験者は 65 例（81.3%），治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者は 24 例（30.0%）であった。注目すべき有害事象は 9 例（11.3%）に発現した。死に至った有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 発現割合が高い有害事象（発現割合 10%以上）は，創合併症（51.3%），心拍数減少（40.0%），心拍数増加（35.0%），発熱（21.3%），収縮期血圧上昇（18.8%），嘔吐（16.3%），悪心（15.0%），血圧上昇（11.3%）及び眼瞼浮腫（10.0%）であった。
- 各年齢グループの被験者数は 40 例であった。1～6 歳で有害事象を発現した被験者は 30 例（75.0%）であり，発現割合が高い有害事象（発現割合 20%以上）は心拍数減少（32.5%），創合併症（32.5%），心拍数増加（27.5%）及び発熱（22.5%）であった。7～15 歳で有害事象を発現した被験者は 35 例（87.5%）であり，発現割合が高い有害事象（発現割合 20%以上）は創合併症（70.0%），心拍数減少（47.5%），心拍数増加（42.5%），収縮期血圧上昇（25.0%），発熱（20.0%）及び悪心（20.0%）であった。創合併症の発現割合は 7～15 歳（70.0%）と比較して 1～6 歳（32.5%）で低い値であった。眼瞼浮腫，顔面腫脹及び乏尿の発現割合は 7～15 歳（それぞれ 2.5%，2.5%，0%）と比較して 1～6 歳（それぞれ 17.5%，15.0%，12.5%）で高い値であった。
- 有害事象は 80 例中 65 例（81.3%）に発現し，その重症度は 37 例（46.3%）が軽度，28 例（35.0%）が中等度であった。高度と判定された有害事象は認められなかった。
- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 80 例中 24 例（30.0%）に発現し，発現割合が最も高い事象は心拍数減少（26.3%）であった。
- 有害事象は 80 例中 65 例（81.3%）に発現し，その初回発現時期はほとんどの被験者が挿管終了 5 分後より後から本剤の投与終了まで［49 例（61.3%）］，又は本剤の投与終了より後

［15 例（18.8%）］であった。初回発現時期が挿管終了 5 分後までであった有害事象は 1 例（1.3%）にのみ認められた。

- 注目すべき有害事象は 80 例中 9 例（11.3%）に発現し，リスク分類別の内訳は「血圧低下」が 8 例（10.0%），「全身痙攣」が 1 例（1.3%）であった。いずれの重症度も軽度であった。その他のリスク分類の事象は認められなかった。
- 心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は，いずれも皮膚切開前（ベースライン）から抜管前まで大きな変動は認められなかった。年齢グループ別に検討した場合も大きな変動はみられなかった。心拍数がベースラインから 20%以上増加したのは 23 例（28.8%），80 回/分（1～7 歳の場合）又は 60 回/分（8～15 歳の場合）を下回ったのは 22 例（27.5%）であった。収縮期血圧がベースラインから 20%以上上昇したのは 23 例（28.8%），ベースラインから 20%以上低下したのは 8 例（10.0%）であった。
- 呼吸数（平均値 ± SD）は挿管開始前（ベースライン）が 22.6 ± 6.03 回/分，抜管前が 16.4 ± 6.18 回/分であった。抜管後はやや増加し，フォローアップ期にはベースラインと同程度となった（回復室退室 120 分後：23.4 ± 5.61 回/分）。SpO_2 の平均値は全期間を通して 98%以上を維持した。$P_{ET}CO_2$（平均値 ± SD）は挿管終了 5 分後（ベースライン値：39.5 ± 6.11 mmHg）から抜管前（44.4 ± 9.47 mmHg）まで大きな変動は認められなかった。

結論：

本剤投与により，全身麻酔下の 1～15 歳の小児患者に対する鎮痛を有効かつ安全に維持できることが示された。

有害事象：

本治験で発現したすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合をそれぞれ表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.3-1 有害事象の発現割合（ULTIVAANS3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 – 6 years	7 – 15 years	Total
Analysis set: Safety analysis set	40	40	80
Number of subjects with any TEAEs	30 (75.0%)	35 (87.5%)	65 (81.3%)
System organ class/preferred term			
臨床検査	24 (60.0%)	29 (72.5%)	53 (66.3%)
心拍数減少	13 (32.5%)	19 (47.5%)	32 (40.0%)
心拍数増加	11 (27.5%)	17 (42.5%)	28 (35.0%)
収縮期血圧上昇	5 (12.5%)	10 (25.0%)	15 (18.8%)
血圧上昇	6 (15.0%)	3 (7.5%)	9 (11.3%)
血圧低下	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (5.0%)
収縮期血圧低下	1 (2.5%)	3 (7.5%)	4 (5.0%)
アミラーゼ増加	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
循環血液量低下	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
酸素飽和度低下	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
尿量減少	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)

表 2.7.6.3-1 有害事象の発現割合（ULTIVAANS3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 – 6 years	7 – 15 years	Total
傷害、中毒および処置合併症	13 (32.5%)	30 (75.0%)	43 (53.8%)
創合併症	13 (32.5%)	28 (70.0%)	41 (51.3%)
開胸術後疼痛症候群	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
創部分泌	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (27.5%)	9 (22.5%)	20 (25.0%)
発熱	9 (22.5%)	8 (20.0%)	17 (21.3%)
注射部位腫脹	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)
非心臓性胸痛	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
悪寒	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
顔面浮腫	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
胃腸障害	8 (20.0%)	11 (27.5%)	19 (23.8%)
嘔吐	6 (15.0%)	7 (17.5%)	13 (16.3%)
悪心	4 (10.0%)	8 (20.0%)	12 (15.0%)
腹痛	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
口内炎	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	6 (15.0%)	4 (10.0%)	10 (12.5%)
顔面腫脹	6 (15.0%)	1 (2.5%)	7 (8.8%)
薬疹	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
紅斑	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
発疹	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
眼障害	7 (17.5%)	1 (2.5%)	8 (10.0%)
眼瞼浮腫	7 (17.5%)	1 (2.5%)	8 (10.0%)
精神障害	4 (10.0%)	2 (5.0%)	6 (7.5%)
激越	4 (10.0%)	1 (2.5%)	5 (6.3%)
不眠症	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
腎および尿路障害	5 (12.5%)	1 (2.5%)	6 (7.5%)
乏尿	5 (12.5%)	0	5 (6.3%)
膀胱拡大	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
神経系障害	2 (5.0%)	2 (5.0%)	4 (5.0%)
痙攣	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
感覚鈍麻	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
運動機能障害	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
睡眠の質低下	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (3.8%)
口腔咽頭痛	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
咳嗽	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
湿性咳嗽	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	0	2 (5.0%)	2 (2.5%)
脱水	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
低カルシウム血症	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
性器浮腫	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Table 24（5.3.5.2.2）

表 2.7.6.3-2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合

（ULTIVAANS3001 試験：安全性解析対象集団）

	Remifentanil		
	Age Group		
	1 – 6 years	7 – 15 years	Total
Analysis set: Safety analysis set	40	40	80
Number of subjects with any drug related TEAEs	12 (30.0%)	12 (30.0%)	24 (30.0%)
System organ class/preferred term			
臨床検査	11 (27.5%)	12 (30.0%)	23 (28.8%)
心拍数減少	10 (25.0%)	11 (27.5%)	21 (26.3%)
収縮期血圧低下	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (3.8%)
胃腸障害	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
嘔吐	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
悪寒	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
精神障害	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
激越	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)

Key: TEAEs = treatment-emergent adverse events.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. A drug-related AE is categorized as related if assessed by the investigator as possible, probable, or very likely related to study agent. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.1.
参照元：3001 試験 治験総括報告書 Table 25（5.3.5.2.2）

2.7.6.4　海外臨床第 III 相試験（USAA3105，参考資料：5.3.5.1.2）

扁桃切除術及びアデノイド切除術を施行する小児患者における塩酸レミフェンタニルとフェンタニルの二重盲検比較試験（RM1998/00199/00）

(1) 試験方法

表 2.7.6.4-1 に米国において実施された小児第Ⅲ相臨床試験の試験方法の概要を示す。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	本剤をハロタンあるいはセボフルランと併用し投与した際の有効性，安全性，覚醒及び回復特性をフェンタニルと比較する。
試験デザイン	多施設共同無作為化並行群間二重盲検実薬対照比較試験
対象	アデノイド切除術を伴う，又は伴わない扁桃切除術を予定（鼓膜切開術を伴う処置も可）する年齢 2～12 歳の患児 【選択基準】 1. 年齢：2～12 歳 2. 性別：男児又は思春期前の女児 3. ASA 分類：I 又は II 4. インフォームド・コンセント：文書で親／親権者又は被験患児からの同意 【除外基準】 1. 臨床上問題となる既往（閉塞型睡眠時無呼吸症候群等の閉塞性気道疾患や手術後の気道閉塞のリスクを増強するその他の状態に関する問題となる病歴；悪性高熱の家族歴；肝不全；ダウン症の患児等） 2. 過敏症：いずれかのオピオイド鎮痛薬に対する既知の即時型あるいは遅延型過敏症反応がある，又は，それに対して特異体質である患児 3. 本試験の投与日の前 8 週間以内にいずれかの試験に参加した患児 4. 手術前 12 時間以内に何らかの麻酔薬又はオピオイドを使用した患児 5. 精神疾患：インフォームド・コンセントを取得するのに障害があるような精神疾患の既往をもつ親／親権者／患児
目標症例数	被験患児は 4 投与群中の 1 群に無作為割付けされた［本剤／ハロタン（remi/hal），フェンタニル／ハロタン（fent/hal），本剤／セボフルラン（remi/sev），及びフェンタニル／セボフルラン（fent/sev）］。 remi/hal 又は remi/sev を投与する非盲検パイロット試験：8 例 本試験の目標症例数：200 例以上（4 投与群の各々に 50 例以上）
症例数の設定根拠	1 投与群あたり 50 例を無作為割付けし，4 投与群で合計 200 例を目標症例数とした。過去のデータを用いて，主要評価項目である抜管までの時間に関する仮定を行った（抜管までの時間の標準偏差の推定値は 3.3 分とした）。その結果，投与群あたり 50 例の患児とした場合，有意水準 0.05 で抜管までの時間の 2 分の差を 80%以上検出できる症例数とした。
割付け方法	GlaxoWellcome 社の Medical Data Sciences Department によって予め作成され各施設の薬剤部に直接提供された無作為化投与番号に従い被験患児を二重盲検法により本試験の 4 投与群（remi/hal，fent/hal，remi/sev，又は fent/sev）の内の 1 群に無作為割付けした。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th rowspan="2">導　入</th><th colspan="4">維　持</th></tr>
<tr><th>初回単回
静脈内投与</th><th>追加単回
静脈内投与</th><th>持続静脈内投与／
プラセボ</th><th>併用麻酔薬</th></tr>
<tr><td>remi/hal</td><td>ハロタン</td><td>プラセボ</td><td>本剤
1 μg/kg</td><td>本剤
0.25 μg/kg/分</td><td>0.3%ハロタン/
亜酸化窒素/
酸素(2:1)</td></tr>
<tr><td>remi/sev</td><td>セボフルラン</td><td>プラセボ</td><td>本剤
1 μg/kg</td><td>本剤
0.25 μg/kg/分</td><td>0.8%セボフルラン/
亜酸化窒素/
酸素(2:1)</td></tr>
<tr><td>fent/hal</td><td>ハロタン</td><td>フェンタニル
2 μg/kg</td><td>フェンタニル
1 μg/kg
(最高 6 μg/kg)</td><td>プラセボ</td><td>0.3%ハロタン/
亜酸化窒素/
酸素(2:1)</td></tr>
<tr><td>fent/sev</td><td>セボフルラン</td><td>フェンタニル
2 μg/kg</td><td>フェンタニル
1 μg/kg
(最高 6 μg/kg)</td><td>プラセボ</td><td>0.8%セボフルラン/
亜酸化窒素/
酸素(2:1)</td></tr>
</table>
麻酔維持の本剤，フェンタニル，又は，プラセボ（輸液）は末梢カテーテルを介して投与した。治験薬の投与速度は手術を終了する約 10 分前に 0.05 μg/kg/分まで減速した。
</td></tr>
<tr><td>観察・評価項目</td><td>
1.　有効性評価
1)　主要評価項目：麻酔剤の最終投与終了から抜管までの時間
2)　副次評価項目：
・　外科的刺激に対する反応
・　麻酔回復状況

2.　安全性評価
本試験における通常の安全性評価項目は有害事象，病歴，理学的検査，心電図，血行動態及び呼吸機能等をモニタリングした。
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">スクリーニング</th><th colspan="4">投与中</th><th rowspan="2">フォローアップ</th></tr>
<tr><th>麻酔導入</th><th>導入/挿管</th><th>維持</th><th>回復</th></tr>
<tr><td>試験日数</td><td>−14−0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>安全性評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>病歴，理学的検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心電図</td><td></td><td></td><td>X[1]</td><td>X[1]</td><td></td><td>X[2]</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>併用薬剤</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>血圧及び心拍数</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>呼吸数</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>SpO2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>有効性評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>手術刺激に対する反応</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>回復評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
</table>
1. 2誘導心電図
2. 必要がある場合
</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>1997 年 2 月 12 日～1997 年 12 月 19 日</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>米国 6 施設</td></tr>
</table>

(2) 結果

1) 対象

a) 症例の内訳

16 例の患児がパイロット試験に組み込まれた（remi/hal 群，remi/sev 群それぞれ 8 例）。また，本試験では 206 例の患児が無作為に 4 群に割付けられた（remi/hal 群 51 例，remi/sev 群 52 例，fent/hal 群 53 例，及び fent/sev 群 50 例）。安全性解析対象集団は治験薬が投与された 222 例の患児全例とした。

b) 患者背景

安全性解析対象集団の患者背景を表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.4-2 患者背景

安全性解析対象集団（n＝222）		例数（%）			
項目		remi/hal（n＝59）	remi/sev（n＝60）	fent/hal（n＝53）	fent/sev（n＝50）
性別	女性	28（47%）	27（45%）	28（53%）	26（52%）
	男性	31（53%）	33（55%）	25（47%）	24（48%）
ASA 分類	I	44（75%）	46（77%）	44（83%）	38（76%）
	II	15（25%）	14（23%）	9（17%）	12（24%）
年齢（歳）	平均値±S.D. （最小値，最大値）	5.8±2.7 （2，12）	5.6±2.5 （2，12）	5.1±2.0 （2，9）	5.7±2.3 （2，12）
体重（kg）	平均値±S.D. （最小値，最大値）	22.9±8.7 （11，47）	22.3±7.9 （13，45）	21.6±6.6 （12，40）	23.3±9.6 （13，59）
種族的出身	白人	51（86%）	38（63%）	41（77%）	38（76%）
	黒人	6（10%）	18（30%）	11（21%）	9（18%）
	東洋人	0	0	0	1（2%）
	アジア人（東洋人以外）	0	0	0	1（2%）
	ヒスパニック	0	2（3%）	0	1（2%）
	その他	2（3%）	2（3%）	1（2%）	0

有効性解析対象集団は remi/hal 群（51），remi/sev 群（52），fent/hal 群（53），及び fent/sev 群（50）の合計 206 例とした。

2) 有効性

a) 主要評価項目

有効性の主要評価項目である抜管までの時間（麻酔剤の最終投与終了後から測定）は，以下のすべてに適合した後に抜管し，測定した。

- 喉頭反射及び咽頭反射の回復
- 自発呼吸の再開
- 筋弛緩状態からの十分な回復

抜管までの時間の中央値は，remi/hal 群及び remi/sev 群では 9 分，fent/hal 群及び fent/sev 群では 10 分であった。また，4 群間では投与群間で抜管までの時間に有意差がみられた（p=0.013）。

本剤投与群の抜管までの時間の中央値は 9 分であり，フェンタニル投与群（中央値 10 分）に比べ有意に短かった（p＝0.003）。麻酔剤の最終投与終了から抜管までの時間を図 2.7.6.4-1 に示した。

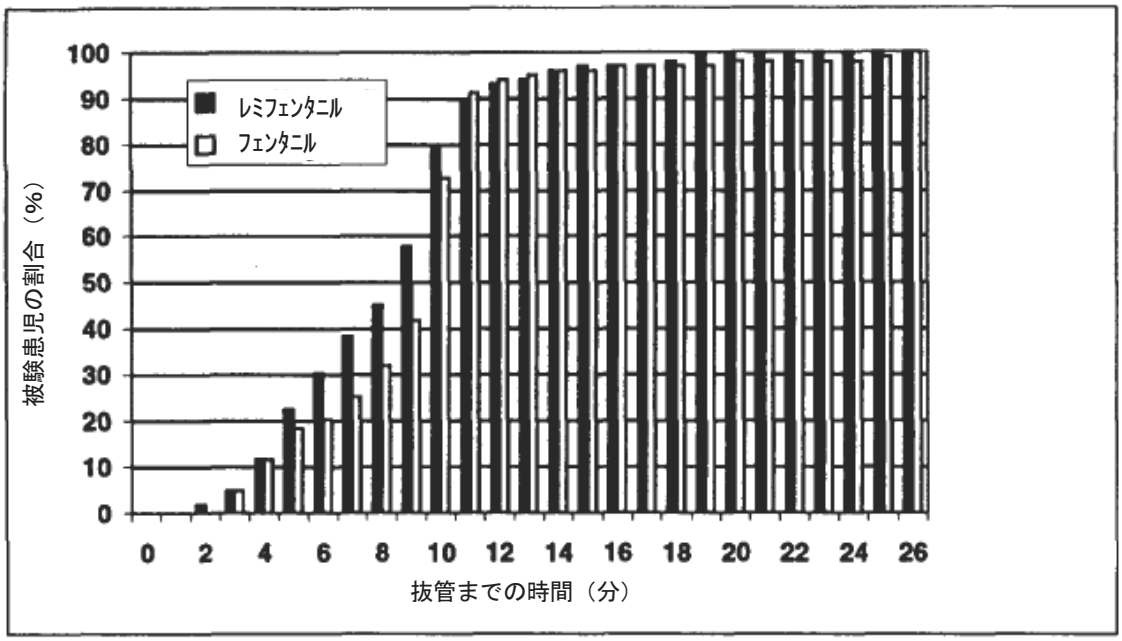


図 2.7.6.4-1 抜管までの時間毎の被験患児の割合

b) 副次評価項目

開口器の取り付け若しくは扁桃の切除に対し，1 回以上の浅麻酔応答を示した被験患児の割合に投与群間で差は認められなかった（それぞれ，p＝0.968，p＝0.188）。

手術中の血行動態は本剤投与群及びフェンタニル投与群で同様であり，また，いずれによっても安定した血行動態が得られた。麻酔回復状況に関しては 4 群間で差はみられなかった。

3) 安全性

a) 有害事象及び副作用

有害事象は remi/hal 群 59 例中 19 例（32%），remi/sev 群 60 例中 26 例（43%），fent/hal 群 53 例中 21 例（40%）及び fent/sev 群 50 例中 19 例（38%）に認められた（表 2.7.6.4-3）。また，副作用は remi/hal 群 59 例中 9 例（15%），remi/sev 群 60 例中 14 例（23%），fent/hal 群 53 例中 13 例（25%）及び fent/sev 群 50 例中 10 例（20%）に認められた。主な副作用は嘔吐，悪心，低酸素症，接合部調律等であった。

投与終了後の呼吸抑制が fent/hal 群の 2 例に認められた。また，本剤投与群ではナロキソンは投与されなかったが，フェンタニル投与群（fent/hal）では呼吸抑制のため 2 例，低酸素症のため 1 例（fent/sev）にナロキソンが投与された。

表 2.7.6.4-3 有害事象

	本剤投与群						フェンタニル投与群					
	ハロタン		セボフルラン		合計		ハロタン		セボフルラン		合計	
安全性評価例数	59		60		119		53		50		103	
発現例数(発現率)	19	(32%)	26	(43%)	45	(38%)	21	(40%)	19	(38%)	40	(39%)
心臓障害	2	(3%)	4	(7%)	6	(5%)	3	(6%)	2	(4%)	5	(5%)
接合部調律	0		3	(5%)	3	(3%)	0		1	(2%)	1	(＜1%)
洞性不整脈	1	(2%)	2	(3%)	3	(3%)	0		0		0	
徐脈	0		0		0		1	(2%)	0		1	(＜1%)
心伝導障害	0		0		0		0		1	(2%)	1	(＜1%)
浮腫	1	(2%)	0		1	(＜1%)	0		0		0	
潮紅	0		0		0		1	(2%)	0		1	(＜1%)
高血圧	0		0		0		1	(2%)	0		1	(＜1%)
神経系障害	1	(2%)	1	(2%)	2	(2%)	1	(2%)	1	(2%)	2	(2%)
激越	0		0		0		0		1	(2%)	1	(＜1%)
不安	0		0		0		1	(2%)	0		1	(＜1%)
譫妄	1	(2%)	0		1	(＜1%)	0		0		0	
鎮静	0		1	(2%)	1	(＜1%)	0		0		0	
皮膚及び皮下組織障害	2	(3%)	0		2	(2%)	1	(2%)	1	(2%)	2	(2%)
発疹	2	(3%)	0		2	(2%)	0		1	(2%)	1	(＜1%)
蒼白	0		0		0		1	(2%)	0		1	(＜1%)
そう痒症	0		0		0		1	(2%)	0		1	(＜1%)
投与局所様態	1	(2%)	2	(3%)	3	(3%)	0		0		0	
注射部位合併症	1	(2%)	0		1	(＜1%)	0		0		0	
注射部位紅斑	0		1	(2%)	1	(＜1%)	0		0		0	
注射部位溢血	0		1	(2%)	1	(＜1%)	0		0		0	
代謝及び栄養障害	1	(2%)	1	(2%)	2	(2%)	1	(2%)	0		1	(＜1%)
脱水	1	(2%)	1	(2%)	2	(2%)	1	(2%)	0		1	(＜1%)
胃腸障害	14	(24%)	11	(18%)	25	(21%)	11	(21%)	11	(22%)	22	(21%)
嘔吐	13	(22%)	10	(17%)	23	(19%)	11	(21%)	6	(12%)	17	(17%)
悪心	8	(14%)	5	(8%)	13	(11%)	8	(15%)	5	(10%)	13	(13%)
流涎過多	0		0		0		0		1	(2%)	1	(＜1%)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	4	(7%)	10	(17%)	14	(12%)	8	(15%)	7	(14%)	15	(15%)
低音性連続性ラ音	1	(2%)	7	(12%)	8	(7%)	0		2	(4%)	2	(2%)
低酸素症	1	(2%)	2	(3%)	3	(3%)	3	(6%)	3	(6%)	6	(6%)
喘鳴	1	(2%)	3	(5%)	4	(3%)	1	(2%)	1	(2%)	2	(2%)
咳嗽	2	(3%)	2	(3%)	4	(3%)	1	(2%)	0		1	(＜1%)
気道閉塞	0		1	(2%)	1	(＜1%)	2	(4%)	0		2	(2%)
息こらえ発作	0		2	(3%)	2	(2%)	1	(2%)	0		1	(＜1%)
喉頭痙攣	0		1	(2%)	1	(＜1%)	0		2	(4%)	2	(2%)
呼吸抑制	0		0		0		2	(4%)	0		2	(2%)
無気肺	0		0		0		1	(2%)	0		1	(＜1%)
気管支漏	0		0		0		1	(2%)	0		1	(＜1%)
全身障害	1	(2%)	9	(15%)	10	(8%)	2	(4%)	0		2	(2%)
術後合併症	1	(2%)	6	(10%)	7	(6%)	2	(4%)	0		2	(2%)
発熱	0		2	(3%)	2	(2%)	0		0		0	
周術期合併症	0		2	(3%)	2	(2%)	0		0		0	
血液及びリンパ系障害	0		1	(2%)	1	(＜1%)	0		0		0	
鼻出血	0		1	(2%)	1	(＜1%)	0		0		0	
腎及び尿路障害	0		0		0		1	(2%)	0		1	(＜1%)
乏尿	0		0		0		1	(2%)	0		1	(＜1%)

b) 死亡及び重篤な有害事象

本試験で死亡例は発現しなかった。また，重篤な有害事象は remi/hal 群の被験患児 1 例（2%），remi/sev 群の被験患児 2 例（3%），及び fent/hal 群の被験患児 4 例（8%）に認められた（表 2.7.6.4-4）。

表 2.7.6.4-4 重篤な有害事象

投与群	被験患児番号	重篤な有害事象 （治験責任医師記載の事象名）	薬物との関連性*
remi/hal	[redacted]	脱水	なし
remi/sev		経口摂取の減少	なし
remi/sev		脱水	なし
fent/hal		脱水	なし
		嘔吐	なし
fent/hal		水分経口摂取拒否	なし
fent/hal		経口摂取不良	なし
fent/hal		低酸素症	あり

* 薬物との関連性：「あり」は治験薬に関連があるかもしれない，多分関連あり，又はほぼ確実に関連あり。「なし」は治験薬との関連なし，又は多分関連なし

c) 臨床検査

臨床検査は測定しなかった。

(3) 結論

扁桃切除術及びアデノイド切除術を施行する年齢 2～12 歳の小児に対して，本剤及びフェンタニルを使用した際，術後の抜管時間等の麻酔回復特性は臨床的に同様であった。また，本剤は，麻酔維持に対してフェンタニルと同程度に安全であることが示された。試験中に認められた有害事象は，オピオイドに一般に認められる事象であった。

2.7.6.5　海外臨床第 III 相試験（USAB3107，参考資料：5.3.5.1.3）

イソフルラン/亜酸化窒素の麻酔下における小児患者を対象とした塩酸レミフェンタニルと硬膜外麻酔（ブピバカイン）の安全性及び有効性を検討する無作為化非盲検比較試験（GM1998/00005/00）

(1) 試験方法

表 2.7.6.5-1 に米国等 11 カ国において実施された小児第Ⅲ相臨床試験の試験方法の概要を示す。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	イソフルラン/亜酸化窒素を併用した本剤又は硬膜外麻酔（ブピバカイン）による全身麻酔を施行した際の安全性及び有効性を比較する。 本剤及び硬膜外麻酔（ブピバカイン）を併用した全身麻酔からの回復プロファイルを比較する。
試験デザイン	多施設共同無作為化並行群間オープン比較試験
対象	腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術を受ける 1～12 歳の患児 【選択基準】 1. 年齢：1～12 歳 2. 性別：男児又は思春期前の女児 3. ASA 分類：I 又は II 4. 手術予定時間が 45 分を超える大手術施行予定患児 5. インフォームド・コンセント：親／親権者又は被験患児からの文書による同意 【除外基準】 1. 臨床上問題となる既往及びその他の問題となる病歴（悪性高熱の家族歴等）のある患児 2. 硬膜外あるいは仙骨麻酔の使用が禁忌である患児 3. 腹腔鏡下手術の施行が予定されている患児 4. オピオイドの長期使用あるいは手術前 12 時間以内にオピオイドを使用した患児 5. オピオイド又は局所麻酔剤に対する過敏症（ヒスタミン遊離による副作用あるいは悪心及び嘔吐を除く）を有する患児 6. 本試験参加前 12 週間以内に他の治験へ参加した患児 7. オピオイドの投与により過度のリスクが生じる恐れのある，長期薬物療法を受けている患児 8. 精神疾患の既往を有する患児
目標症例数	目標症例数：300 例（本剤群 200 例，ブピバカイン群 100 例）
症例数の設定根拠	両群の有効性及び安全性プロファイルを明らかにできる十分な症例数として 300 例（本剤群 200 例，ブピバカイン群 100 例）を設定した。本剤群の症例数をブピバカイン群の 2 倍としたのは，患児における追加安全性情報を得るためである。
割付け方法	患児は，治験に参加する薬剤師が提供した治療番号によって予め定められたとおり，本剤群あるいはブピバカイン群に無作為割付された。年齢で層別化（1～6，7～12 歳）し，各年齢層において本剤群とブピバカイン群の被験者数が 2：1 になるよう設定した。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>麻酔前投薬として短時間作用型のベンゾジアゼピンを投与した。麻酔導入は thiopentone を投与し，意識消失まで漸増した。意識消失時に atracurium（0.5 mg/kg）を投与し，十分な筋弛緩を維持するため，必要に応じて追加投与した。気管挿管後，直ちに 0.7%終末呼気濃度のイソフルラン及び 66%亜酸化窒素で麻酔を維持した。
本剤及びブピバカインは，以下の用量で投与された。
【本剤群】
導入：本剤 1.0 μg/kg を 60 秒間かけて静脈内投与
持続：本剤 0.25μg/kg/分を持続静脈内投与
用量調節：不十分な麻酔の場合は，本剤 1.0 μg/kg を 60 秒間かけて静脈内投与，あるいは開始時の投与速度の 50%まで加速できることとした。患児の状態にあわせ，適宜増減した。

【ブピバカイン群】
局所麻酔：ブピバカイン 0.25%を硬膜外投与
用量調節：不十分な麻酔の場合は，イソフルラン濃度を 0.3%増加し，ブピバカインの追加投与が行われた。患児の状態にあわせ，適宜増減した。10 分以内に 2 回のブピバカイン追加投与が行われた後，10 分以内に再度反応が起きた場合は，硬膜外麻酔は効果がないと判断され，この患児を治験から脱落させた。</td></tr>
<tr><td>観察・評価項目</td><td>1．有効性評価
1）主要評価項目：皮膚切開に対する反応
2）副次評価項目：
・挿管から皮膚切開までの時間
・治験薬投与開始から皮膚切開までの時間
・血行動態及び呼吸状態の評価
・治験薬の使用状況
・麻酔からの回復（抜管までの時間，気道咳反射回復までの時間，自発運動までの時間，Steward の麻酔後回復スコアが 6 に達するまでの時間，回復室から退室可能となった時間，回復室から退室するまでの時間）

2．安全性評価
本試験における安全性評価項目は，心電図，血行動態及び呼吸機能のモニタリング，並びに有害事象などであった。

3．評価項目及び実施時期
<table>
<tr><td></td><td>スクリーニング</td><td colspan="4">投与中</td><td>フォローアップ</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>投与前</td><td>導入/挿管</td><td>維持</td><td>回復</td><td></td></tr>
<tr><td>試験日程（日）</td><td>−14−0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>試験手順</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>安全性評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>病歴，理学的検査</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心電図[1]</td><td></td><td></td><td>X[1]</td><td>X[1]</td><td></td><td>X[2]</td></tr>
<tr><td>有害事象</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>使用した薬剤</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血圧及び心拍数</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr>
<tr><td>SpO_2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸数</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
<tr><td>有効性評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>浅麻酔/深麻酔</td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>回復評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td></tr>
</table>
1 2誘導又は12誘導心電図
2 必要である場合</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>1996 年 9 月 11 日～1997 年 10 月 7 日</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>米国等 11 カ国，22 施設</td></tr>
</table>

(2) 結果

1) 対象

a) 症例の内訳

本試験において，273 例の症例が組み入れられたが，そのうち 2 例は治験薬の投与を受けず，全ての解析対象集団から除外した。271 例（本剤群：185 例，ブピバカイン群：86 例）が安全性及び Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団に組み入れられた。有効性解析は ITT 解析対象集団に基づき実施された。

安全性及び ITT 解析対象集団のうち，4 例（本剤群 1 例，ブピバカイン群 3 例）が治験を中止した。本剤群の 1 例及びブピバカイン群の 1 例は，治験薬とは関連のない重篤な有害事象のため治験を中止した。ブピバカイン群の 1 例は治験実施計画書違反のため治験開始前に中止し，もう 1 例は治験の早期中止基準に該当したため中止した。

b) 患者背景

本剤群では 1～6 歳の患児が 59%（109/185 例），7～12 歳が 41%（76/185 例）であった。ブピバカイン群では 1～6 歳が 63%（54/86 例），7～12 歳が 37%（32/86 例）であった。女児は両群において 2 つの年齢層に等しく分かれていたが，男児では 1～6 歳の年齢層に属する割合が高かった（両群で 67%）。

年齢（平均値±S.D.）は本剤群が 5.3±3.3 歳，ブピバカイン群が 5.4±3.4 歳，体重はそれぞれ 21.3±9.5kg，21.1±9.4kg であり，両群において差は認められなかった。身長，人種，手術のタイプ，ASA 分類，麻酔時間についても両群において差は認められなかった。

2) 有効性

a) 主要評価項目

① 皮膚切開時の反応

皮膚切開時の反応の解析結果を表 2.7.6.5-2 に示す。

両群の反応率に有意な差は認められなかった（p=0.116）。本剤及びブピバカインの両群において，主な反応は血圧上昇あるいは心拍数増加であり，身体反応及び自律神経性反応を示した症例は 2%以下であった。

表 2.7.6.5-2 皮膚切開時の反応

項目	本剤（n=185）	ブピバカイン（n=86）
反応例数（反応率，%） a)	27（15 %）	19（22 %）
血圧上昇	19（10 %）	14（16 %）
心拍数増加	12 （6 %）	12（14 %）
身体反応	3（2 %）	0
自律神経性反応	2（1 %）	0
オッズ比（95%C.I.） b) c)	0.59（0.31，1.14）	
p 値	0.116	

a) 「反応あり」の判断基準：以下の血圧上昇，心拍数増加，身体反応及び自律神経性反応が認められた場合，「反応あり」とする。
血圧上昇：ベースライン時の収縮期血圧から 20%以上上昇し，1 分間以上持続する
心拍数増加：ベースライン時の心拍数から 20%以上増加し，1 分間以上持続する
身体反応：体動，嚥下，顔をしかめる，開眼を観察できる
自律神経性反応：発汗，流涙を観察できる
b) オッズ比：本剤群における「反応あり」のオッズ / ブピバカイン群における「反応あり」のオッズ
c) ロジスティック回帰分析を行い，年齢で調整

b) 副次評価項目

① 挿管 / 治験薬投与開始から皮膚切開までの時間

挿管から皮膚切開までの平均時間は本剤群で 43 分，ブピバカイン群で 46 分であった。

治験薬投与開始から皮膚切開までの平均時間は本剤群で 16 分，ブピバカイン群で 23 分であり，本剤群で有意に短かった（$p<0.001$ ； 分散分析，年齢による調整）。

② 血行動態及び呼吸状態の評価

麻酔導入から抜管まで，収縮期血圧及び心拍数の平均値は，ブピバカイン群よりも本剤群の方が低かった。しかし，抜管後の収縮期血圧及び心拍数の平均値は，本剤群がブピバカイン群より高かった。

平均呼吸数は，皮膚縫合から抜管まで，ブピバカイン群よりも本剤群の方が少なかった。また，1～6 歳の患児は，7～12 歳の患児より平均呼吸数が多かった。酸素飽和度は，本剤群及びブピバカイン群で同様であった。

③ 本剤の使用状況

皮膚切開直前及び手術終了直前の本剤持続投与速度について，年齢との関連は認められなかった。

④ 麻酔からの回復

麻酔薬投与終了から回復室退室までの回復プロファイルを表 2.7.6.5-3 に示す。

表 2.7.6.5-3 麻酔薬投与終了から回復室退室までの回復プロファイル

麻酔薬投与終了から以下の時点までの時間（本剤群及びブピバカイン群の n）	時間の中央値（分，最大値，最小値）		p 値 [a)]
	本剤	ブピバカイン	
抜管（n=183，83）	13（4，31）	8（0，35）	< 0.001
気道咳反射の回復（n=183，83）	11（3，28）	5（-1，19）	< 0.001
自発運動回復（n=184，83）	15（2，75）	8（0，112）	0.025
Steward スコア=6 [b)]（n=177，80）	39（4，174）	32（9，192）	0.108
回復室退室可能（n=179，79）	64（15，199）	52（13，347）	0.320
回復室から退室（n=184，81）	92（17，2491）	84（20，347）	0.271

a) 年齢で調整した Cox の比例ハザードモデル
b) 2 回連続で Steward スコアが 6 となる

3) 安全性

a) 有害事象及び副作用

発現した有害事象を表 2.7.6.5-4 に示す。有害事象は本剤群の 45%（84 / 185 例），ブピバカイン群の 42%（36 / 86 例）の患児に発現した。高頻度（10%以上）に発現した有害事象は嘔吐及び悪心であり，本剤群では嘔吐が 29 %（53 / 185 例），悪心が 14 %（26 / 185 例），ブピバカイン群でそれぞれ 26 %（22 / 86 例），7%（6 / 86 例）であった。程度は大部分が軽度又は中等度であった。重度の嘔吐が本剤群の 2%（4 / 185 例）に発現した。

副作用は本剤群の 23 %（42 / 185 例），ブピバカイン群の 7 %（6 / 86 例）に発現した。高頻度（10%以上）に発現した副作用は本剤群のみで認められており，嘔吐が 15 %（28 / 185 例），悪心が 10 %（19 / 185 例）であった。

両群において，有害事象の発現率は 7～12 歳と比較し 1～6 歳の患児で低く，本剤群では 7～12 歳が 54 %（41 / 76 例），1～6 歳が 39 %（43 / 109 例），ブピバカイン群ではそれぞれ 56 %（18 / 32 例），33 %（18 / 54 例）であった。

表 2.7.6.5-4 有害事象

	本剤	ブピバカイン
症例数	185	86
有害事象発現例数（%）	84 (45 %)	36 (42%)
胃腸障害	63 (34%)	24 (28%)
嘔吐	53 (29 %)	22 (26 %)
悪心	26 (14 %)	6 (7 %)
腹部不快感	0	1 (1 %)
腹部膨満	1 (<1 %)	0
吐血	1 (<1 %)	0
腸管閉塞	1 (<1 %)	0
全身障害	15 (8 %)	4 (5 %)
悪寒	9 (5 %)	0
発熱	2 (1 %)	2 (2 %)
処置後合併症	2 (1 %)	0
悪寒（chills）	1 (<1 %)	0
処置合併症	0	1 (1 %)
体温低下	1 (<1 %)	0
処置による疼痛	0	1 (1 %)

	本剤	ブピバカイン
症例数	185	86
有害事象発現例数（%）	84 (45 %)	36 (42%)
神経系障害	7 (4 %)	5 (6 %)
対麻痺	0	3 (3 %)
激越	1 (<1 %)	1 (1 %)
頭痛	2 (1 %)	0
錯感覚	1 (<1 %)	1 (1 %)
不安	0	1 (1 %)
感情不安定	1 (<1 %)	0
麻酔からの覚醒遅延	1 (<1 %)	0
傾眠	1 (<1 %)	0
皮膚及び皮下組織障害	8 (4 %)	4 (5 %)
発疹	4 (2 %)	2 (2 %)
そう痒症	2（1 %）	1 (1 %)
アレルギー性皮膚炎	1 (<1 %)	0
適用部位反応	0	1 (1 %)
蕁麻疹	1 (<1 %)	0
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	5 (3 %)	3 (3 %)
気管支痙攣	2 (1 %)	2 (2 %)
咽頭痙攣	2 (1 %)	0
低酸素症	1 (<1 %)	0
咽頭炎	1 (<1 %)	0
肺炎	0	1 (1 %)
腎及び尿路障害	4 (2 %)	3 (3 %)
膀胱攣縮	3 (2 %)	0
尿閉	1 (<1 %)	2 (2 %)
排尿異常	0	1 (1 %)
筋骨格系及び結合組織障害	4 (2 %)	2 (2 %)
疼痛	4 (2 %)	2 (2 %)
心臓障害	4 (2 %)	0
徐脈	2 (1 %)	0
潮紅	1 (<1 %)	0
低血圧	1 (<1 %)	0
血液及びリンパ系障害	3 (2 %)	0
鼻出血	1 (<1 %)	0
出血	1 (<1 %)	0
輸血反応	1 (<1 %)	0
代謝及び栄養障害	0	1 (1 %)
アシドーシス	0	1 (1 %)
先天性特殊感覚異常	1 (<1 %)	0
ろう	1 (<1 %)	0

b) 死亡，重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

① 死亡及び重篤な有害事象

本試験では死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象は本剤群で 4 件，ブピバカイン群で 2 件の合計 6 件が報告された。これらのうち，本剤群の 2 件は本剤との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.5-5 に示す。

表 2.7.6.5-5 重篤な有害事象

患者背景	詳細	担当医師の見解（因果関係）
・ 被験者 ID A ・ 本剤群 ・ 女児 ・ 8 歳 ・ 整形外科手術	気管支痙攣 挿管後，本剤投与前に気道内圧の上昇，酸素飽和度の減少及び低酸素血症を伴なう急性気管支痙攣を発現した。 サルブタモールの投与及び気道吸引が行われ，低酸素血症は 20 分後，気管支痙攣は約 3 時間後に消失した。 これらの事象のため，試験を中止した。	thiopentone 及び atracurium 投与に続くヒスタミン遊離によるもので，本剤との因果関係は否定された。
・ 被験者 ID [redacted] ・ 本剤群 ・ 男児 ・ 7 歳 ・ 腎臓手術	低血圧 本剤の初回単回投与において急速投与が行なわれ，持続投与開始 1 分後に，重度の低血圧が発現した。輸液が投与され，この事象は 2 分以内に消失したため，試験を継続した。 本剤の単回投与は治験実施計画書で規定した 30～60 秒ではなく，10～15 秒で行われた。	本剤の相対的過量投与によるものであり，本剤との因果関係を「ほぼ確実（almost certain）」と判断した。
・ 被験者 ID [redacted] ・ 本剤群 ・ 男児 ・ 2 歳 ・ 尿道下裂矯正手術	洞性徐脈 本剤の初回単回投与後 15 秒に重度の洞性徐脈が発現した。アトロピンが投与され，この事象は 1 分以内に消失したため試験を継続した。	本剤との因果関係を「ほぼ確実（almost certain）」と判断した。
・ 被験者 ID [redacted] ・ 本剤群 ・ 女児 ・ 8 歳 ・ 結腸瘻造設手術	嘔吐，腹部膨満 手術後 5 日目に，嘔吐，腹部膨満及び便秘を発現し，経鼻胃管からの吸引及び輸液の投与が行われたが，最終的には小腸閉塞手術が行われた。これらの事象は手術後消失した。	本剤との因果関係は否定された。
・ 被験者 ID [redacted] ・ ブピバカイン群 ・ 女児 ・ 21 カ月 ・ 泌尿器手術	異常な疼痛 手術終了から約 24 時間後，異常な疼痛が発現し，nalbuphine と paracetamol が投与され，5 日後に消失した。この事象により入院期間が延長された。	ブピバカインとの因果関係は否定された。
・ 被験者 ID B ・ ブピバカイン群 ・ 男児 ・ 7 歳 ・ 泌尿器手術	気管支痙攣 局所ブロック留置から 1 時間 20 分後，気管支痙攣が発現した。イソフルラン及び atracurium の追加投与，サルブタモール，アドレナリン及び clemastinum を投与した。イソフルランを中止し，セボフルランに切り替えた。この事象は 10 分以内に消失した。	ラテックスチューブによるアレルギー反応によるものであり，ブピバカインとの因果関係は否定された。

② その他の重要な有害事象

両群のそれぞれ 1 例，合計 2 例（被験者 ID A ， B ）が有害事象のため試験を中止した。詳細は「① 死亡及び重篤な有害事象」に記載した。

本試験では筋硬直，呼吸抑制及び無呼吸は報告されなかった。悪心及び嘔吐が最も多く発現した有害事象であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

c) 臨床検査

本試験では臨床検査は実施しなかった。

d) その他の安全性評価項目

① バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温）

問題となる所見は認められなかった。

② 心電図

本剤群の 3 例（被験者 ID[redacted]，[redacted]，[redacted]）は，周術期の心電図に異常が認められた。それぞれの異常所見は頻脈，軽度の洞性徐脈及び不整脈であった。これらの事象は有害事象として報告されなかった。ブピバカイン群では異常な心電図所見は認められなかった。

(3) 結論

大手術を受けた 1～12 歳の患児において，皮膚切開時の反応の抑制効果は本剤及び硬膜外麻酔（ブピバカイン）で同等であった。麻酔からの回復プロファイルについて，自発運動回復までは本剤群がブピバカイン群より有意に長かったが，それ以降の評価においては両群で差は認められなかった。発現した有害事象は大手術が施行される患児で予測されるものであり，本剤投与を受けた患児で観察された有害事象はμ－オピオイドで典型的にみられる事象であった。

本剤は，大手術を受ける 1～12 歳の患児において，安全かつ有効であることが示された。

2.7.6.6　海外臨床第 III 相試験（USAA2019，参考資料：5.3.5.1.4）

眼科手術を施行する小児患者における無作為化比較試験（UCR/95/031）

(1) 試験方法

表 2.7.6.6-1 に米国において実施された小児第Ⅲ相臨床試験の試験方法の概要を示す。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	本剤と亜酸化窒素を併用した際の安全性，有効性及び麻酔からの回復を亜酸化窒素と alfentanil，イソフルラン又はプロポフォールのいずれかを併用した場合の麻酔と比較する。
試験デザイン	多施設共同無作為化並行群間実薬対照オープン比較試験
対象	全身麻酔下で斜視手術を予定する年齢 2～12 歳の患児 【選択基準】 1.　年齢：2～12 歳 2.　性別：男児又は思春期前の女児 3.　ASA 分類：I 又は II 4.　インフォームド・コンセント：文書で親／親権者から同意を取得している。 【除外基準】 1.　臨床上問題となる既往：オピオイド投与により通常よりリスクが高くなる状態（悪性高熱症の家族歴，テオフィリンの長期服用など） 2.　過敏症：オピオイド又はプロポフォール／脂肪乳化剤に対して即時型過敏症，遅延型過敏症又は特異体質が認められる患児 3.　本試験開始前 8 週間以内に他の治験に参加した患児 4.　オピオイドの長期使用又は術前 12 時間以内の使用 5.　精神疾患：インフォームド・コンセントを取得するのに障害があるような精神障害の既往をもつ親／親権者／患児 6.　本試験の投与前 8 週間以内に全身麻酔を必要とする手術又は診断を受けた患児
目標症例数	非盲検パイロット試験（本剤のみ投与）：6 例（各施設 2 例） 比較試験 目標症例数：120 例（各施設 40 例） （3 施設で実施，施設毎に本剤投与群 20 例＋alfentanil 投与群 20 例，本剤投与群 20 例＋イソフルラン投与群 20 例，本剤投与群 20 例＋プロポフォール投与群 20 例とした）
症例数の設定根拠	80%の検出力で，抜管までの時間の 5 分の差を有意水準 0.05 で得られるよう，パイロット試験を除いて各施設で 1 投与群あたり 20 症例とした。
割付け方法	GlaxoWellcome 社の Medical Data Sciences Department によって提供されたコードに従い，患児は本剤投与群又は実薬投与群（alfentanil，イソフルラン又はプロポフォール）に 1:1 で無作為割付けした。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>
<table>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td rowspan="2">導入期</td><td colspan="2">維持期</td></tr>
<tr><td>本剤投与群</td><td>実薬対照群</td></tr>
<tr><td>本剤投与群
又は
Alfentanil投与群</td><td rowspan="2">ハロタン
＋70%亜酸化窒素</td><td rowspan="3">70%亜酸化窒素併用下，
本剤1 μg/kg単回静脈内投与
＋1 μg/kg/分持続静脈内投与</td><td>70%亜酸化窒素併用下，
alfentanil 100 μg/kg単回静脈内投与
＋2.5 μg/kg/分持続静脈内投与し，
15分後に2.0 μg/kg/分に減速する。</td></tr>
<tr><td>本剤投与群
又は
イソフルラン投与群</td><td>70%亜酸化窒素併用下，
1%イソフルランを投与し，15分後に
0.75%イソフルランとする。</td></tr>
<tr><td>本剤投与群
又は
プロポフォール投与群</td><td>70%亜酸化窒素
＋プロポフォール</td><td>70%亜酸化窒素併用下，
プロポフォール200 μg/kg/分持続静脈内投与し，15分後に100 μg/kg/分に減速する。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>観察・評価項目</td><td>
1.　有効性評価
1)　主要評価項目：抜管までの時間
・　喉頭反射の回復
・　自発呼吸の再開
・　筋弛緩状態からの十分な回復
2)　副次評価項目：
・　外科的刺激に対する反応
・　麻酔回復状況

2.　安全性評価
有害事象（悪心・嘔吐，注射部位刺激，筋固縮など），病歴及び理学的検査，血行動態，呼吸機能及び心電図をモニタリングすることにより評価する。
<table>
<tr><td></td><td>ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期</td><td>投与前</td><td>麻酔導入
麻酔維持</td><td>術後</td><td>ﾌｫﾛｰｱｯﾌﾟ</td></tr>
<tr><td>投薬</td><td></td><td colspan="2">←――→</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>検査/観察項目
患者背景調査
心電図（12誘導）
ﾊﾞｲﾀﾙｻｲﾝ
臨床検査
心電図（2誘導）
回復項目
有害事象</td><td>
○
○
○
○
○</td><td>

○

←――→

←――→</td><td>

←――→

←――→</td><td>
△
○

○
</td><td>

――→</td></tr>
</table>
○：実施，△：2 誘導心電図に異常が認められた場合に実施
</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>1994 年 9 月 1 日～1995 年 6 月 29 日</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>米国 3 施設</td></tr>
</table>

(2) 結果

1) 対象

安全性解析対象集団は 129 例であり，パイロット患児は 6 例（すべて本剤投与群），ITT（Intent-to-treat）解析対象集団は 123 例（本剤投与群 62 例，alfentanil 投与群 19 例，イソフルラン投与群 22 例，プロポフォール投与群 20 例）であった。本剤投与群 1 例に頻脈及び高血圧が認められたため，治験を中断し，有効性の主要評価項目の解析から除外した。

2) 有効性

a) 主要評価項目（抜管までの時間）

抜管までの時間の中央値は，本剤投与群，alfentanil 投与群及びイソフルラン投与群では 10 分であり，プロポフォール投与群では 11.5 分であった。

b) 副次評価項目

① 外科的刺激に対する反応

斜視の矯正のために閉創器を装着し，結膜を切開した時の手術侵襲に対する反応を血行動態，自律神経性反応及び身体反応を用いて評価した結果，投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

② 麻酔回復状況

気道反射（咳嗽）が回復するまでの時間の中央値はイソフルラン投与群が有意に短かった（4 分：p=0.012）が，本剤投与群（10 分）と他の実薬投与群との間に有意差は認められなかった。

呼び掛けで開眼するまでの時間，意図的な動きまでの時間は，投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

3) 安全性

a) 有害事象及び副作用

本試験期間中に発現した有害事象は本剤投与群では 68 例中 62 例（91%），alfentanil 投与群では 19 例中 18 例（95%），イソフルラン投与群では 22 例中 17 例（77%），プロポフォール投与群では 20 例中 15 例（75%）であった。

本剤投与群で発現率が 20%以上の有害事象は激越 68 例中 28 例（41%），嘔吐 21 例（31%），悪心 19 例（28%），傾眠 16 例（24%），泣き 15 例（22%）であった。

また，副作用は本剤投与群では 68 例中 43 例（63%），alfentanil 投与群では 19 例中 14 例（74%），イソフルラン投与群では 22 例中 6 例（27%），プロポフォール投与群では 20 例中 6 例（30%）であった。

本剤投与群 1 例に呼吸抑制（呼吸数低下）が認められた。また，本剤投与群 1 例に浅呼吸（間欠性睡眠時無呼吸）が認められた。いずれも本剤との因果関係があると判断された（Possibly）。

本試験期間中において死亡例や重篤な有害事象発現例は認められなかった。

b) 心電図

本剤投与群では 8 例に頻脈が認められたが，臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(3) 結論

本試験結果から眼科（斜視）手術を受ける小児患者を対象に本剤と亜酸化窒素を併用した場合，抜管までの時間は本剤投与群では実薬投与群（alfentanil 投与群，イソフルラン投与群及びプロポフォール投与群）と同程度であり，本剤が安全かつ有効に投与されることが示された。

2.7.6.7　海外臨床第 IV 相試験（USAA3119，参考資料：5.3.5.1.5）

治験依頼者名：Glaxo Wellcome 商品名：Ultiva® 有効成分名：remifentanil hydrochloride	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
治験の標題：幽門狭窄の手術を施行される新生児及び乳児を対象とした ULTIVA とハロタンのランダム化試験		
治験責任医師：Davis PJ，Galinkin J，Krane EJ，Lynn A，McGowan FX，Rabb M，Yaster M		
治験実施医療機関：米国 7 施設		
公表文献：Davis PJ, Galinkin J, McGowan FX, Lynn AM, Yaster M, Rabb MF, Krane EJ, Kurth CD, Blum RH, Maxwell L, Orr R, Szmuk P, Hechtman D, Edwards S, Henson LG. A randomized multicenter study of remifentanil compared with halothane in neonates and infants undergoing pyloromyotomy. I. Emergence and recovery profiles. Anesth Analg. 2001;93(6):1380-6.		
治験実施期間：1998 年 5 月 8 日～1999 年 5 月 15 日		**開発の相**：第 IV 相
目的： ● 新生児及び乳児に対しバランス麻酔の一部としてレミフェンタニルを投与したときの麻酔覚醒（抜管までの時間）及び回復プロファイルをハロタン投与時と比較する。 ● 幽門狭窄の手術を施行される新生児及び乳児の外科的ストレス［皮膚切開，胃腹部操作（gastric manipulation）等］に対する反応を比較する。 ● 新生児及び乳児に対しバランス麻酔の一部としてレミフェンタニルを投与したときの安全性をハロタン投与時と比較する。		
治験方法： 本治験は，ランダム化，非盲検，並行群間，実薬対照，多施設共同試験として実施した。 外科手術時の麻酔維持として以下の 2 群（remi 群及び hal 群）を設定し，被験者をいずれかの群にランダムに割り付けた。なお，remi 群と hal 群の被験者数は 2:1 とした。 remi 群：レミフェンタニル 0.4 μg/kg/分＋70%亜酸化窒素＋30%酸素 hal 群：ハロタン 0.4%＋70%亜酸化窒素＋30%酸素 抗コリン薬であるアトロピン 10 μg/kg を被験者に投与し，意識が消失するまでプロポフォール（最大 2 mg/kg）で麻酔を導入した。麻酔維持には，レミフェンタニル/亜酸化窒素（remi 群）又はハロタン/亜酸化窒素（hal 群）を投与した。浅麻酔には以下の方法で対処した。remi 群の被験者についてはレミフェンタニル 1 μg/kg の追加単回静脈内投与を行った。浅麻酔の持続が予想される場合は，レミフェンタニルの投与速度を 50%加速させた。hal 群の被験者についてはハロタンの投与量を増量した（0.4%→0.8%→1.2%）。		
被験者数： ランダム化される被験者数は 60 例以上を計画した。 治験薬を実際に投与された被験者は 60 例（remi 群 38 例，hal 群 22 例）であり，その全例をすべての解析対象とした。被験者の平均週齢は remi 群が 5.0 週，hal 群が 5.2 週であった。主な人種は白人（各群 68%）であり，多くは男児（remi 群 89%，hal 群 86%）であった。		

治験依頼者名：Glaxo Wellcome 商品名：Ultiva® 有効成分名：remifentanil hydrochloride	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）

診断及び主要な組入れ基準：
幽門狭窄の手術が予定されている米国麻酔科学会（ASA）分類 I 又は II の生後 8 週以内の満期産男児又は女児。

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
ロット番号 7ZP0993，8ZP0586 の ULTIVA 注射用（凍結乾燥粉末，2 mg/バイアル）市販品を Glaxo Wellcome Inc.が各治験責任医師に供給した。この凍結乾燥粉末バイアルを注射用滅菌水で溶解した。さらにこのレミフェンタニル溶液を 5%滅菌デキストロース水溶液で希釈した。レミフェンタニルは末梢静脈内に挿入したカテーテルから投与した。

治療期間：手術時間

対照治療，用量及び投与方法，ロット番号：
本治験では FLUOTHANE（ハロタン）を対照薬とした。ハロタンは各実施医療機関の薬局又は麻酔科が供給した。

評価基準：
有効性の主要評価項目：抜管までの時間。抜管の基準は以下のとおり：四肢の動き，しかめ面及び意図的動作［泣こうとすること（attempting to cry）］，正常な持続呼吸
有効性の副次評価項目：

- 外科的刺激に対する反応

1. 皮膚切開及び胃腹部操作（gastric manipulation）に対する血行動態反応
2. 浅麻酔の兆候がみられた被験者の割合
3. 浅麻酔，低血圧，徐脈に対処するためのレスキュー薬の使用頻度
4. 治験薬の追加単回静脈内投与及び増量の必要性

- Pneumocardiogram 評価

麻酔前後の呼吸機能を評価するため pneumocardiogram 評価を記録した。Pneumocardiogram は，無呼吸，呼吸抑制及び徐脈について被験者のランダム化の状況を知らない専門家が評価及び解析を行った。

1. 無呼吸の程度（無呼吸の合計時間）
2. 持続的な無呼吸（15 秒以上の呼吸中断）の回数
   －心拍数が 100 回/分未満
   －心拍数が 80 回/分未満
3. 短時間の無呼吸（6～15 秒の呼吸中断）の回数
   －心拍数が 100 回/分未満
   －心拍数が 80 回/分未満
4. 末梢動脈血酸素飽和度（SpO_2）が 90%未満となった回数
5. SpO_2 が 80%未満となった回数
6. SpO_2 の平均値

治験依頼者名：Glaxo Wellcome 商品名：Ultiva® 有効成分名：remifentanil hydrochloride	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）

- 麻酔からの回復に関する以下の項目について術後に評価した。

1. 自発運動までの時間
2. 術後疼痛の評価
   回復の質（術後疼痛）を術後期間に評価した。
3. 麻酔後回復室（PACU）Phase 1 退室基準を満たすまでの時間
   Steward の麻酔後回復スコア（Steward Postanesthetic Recovery Score）が 2 回連続で 6 点と評価された場合に PACU Phase 1 から退室できることとした。
4. PACU Phase 1 退室までの実際の時間

安全性：

本治験では通常の安全性評価として既往歴，身体検査，心電図，血行動態及び呼吸機能のモニタリング，並びに有害事象を調査した。

統計手法：

検出力を 80%以上，有意水準を 0.05 とし，抜管までの時間の群間差 3.5 分間を検出するため，ランダム化される被験者数を 60 例以上と設定した。remi 群と hal 群の被験者数は 2:1 とした。群間比較には両側検定を用いた。非正規分布の連続変数（抜管までの時間，退室までの時間等）の群間比較には，施設効果を調整した Cox 比例ハザードモデルを用いた。反応に関する 2 値変数（反応に対する治療を受けた被験者の割合等）の群間比較には，施設効果を調整したロジスティック回帰分析を用いた。この回帰分析で収束が認められなかった場合（2 値変数の解析において，少なくともいずれかの投与群の全被験者が同じ反応を示した場合等）には，Fisher の直接確率検定を行った。反応に関する 3 段階以上の順序変数の解析には，拡張 Mantel-Haenszel 検定を適用した。

正規分布の連続変数（外科的刺激後の血行動態変化等）の群間比較には，施設及びベースラインについて調整した分散分析を用いた。

要約：

有効性－麻酔からの覚醒及び回復：

- 抜管までの時間（中央値）は remi 群 8.5 分及び hal 群 5.5 分と hal 群で短かったが，この差は臨床的に意義のあるものではなく，統計学的に有意なものでもなかった。
- remi 群で，抜管前に，又は不十分な術後換気のためにナロキソン投与を受けた被験者は認められなかった。しかし，5 例（remi 群 3 例，hal 群 2 例）が抜管前に刺激を必要とした。
- 麻酔からの回復に関する以下の評価項目については，いずれも有意な群間差は認められなかった：自発運動までの時間，PACU Phase 1 退室基準を満たすまでの時間，及び PACU Phase 1 退室までの実際の時間。
- PACU 入室時に評価した回復の質のスコアは，hal 群と比較して remi 群で有意に高い値を示した。以降の評価時点では，いずれも回復の質の平均スコアに有意な群間差はみられなかった。

治験依頼者名：Glaxo Wellcome 商品名：Ultiva® 有効成分名：remifentanil hydrochloride	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）

- 術後疼痛に対する最初の投薬までの時間に有意な群間差はみられなかった。
- 術後に認められた pneumocardiogram の異常とレミフェンタニルに関連はみられなかった。幽門狭窄の術後期間にみられた呼吸緩慢，徐脈，短時間の無呼吸及び持続的な無呼吸のいずれについても，レミフェンタニルとは関連がなかった。SpO_2 低下の発現率は，全般的に術前と比較して術後で低下した。術後に SpO_2 が 90%未満となった頻度は 2 群間で同程度であった。

有効性－外科的ストレスに対する反応：

- 皮膚切開又は胃腹部操作（gastric manipulation）に対し浅麻酔反応を示した被験者の割合に有意な群間差はみられなかった。皮膚切開又は胃腹部操作（gastric manipulation）に対する浅麻酔反応の大半は高血圧又は頻脈であった。皮膚切開後の心拍数増加（remi 群 6.5 回/分，hal 群 15.5 回/分）については，統計学的に有意な群間差が認められた（p=0.033）。
- 浅麻酔又は深麻酔反応への予防又は対処のための処置を受けた被験者の割合に有意な群間差はみられなかった。深麻酔反応への予防又は対処のための処置を受けた被験者の割合に有意な群間差はみられなかった。浅麻酔への対処は大半の被験者（75%）で必要であり，remi 群（71%）と比較して hal 群（82%）で多くの被験者が投薬を受けた。深麻酔への対処を受けた被験者の割合も remi 群（8%）と比較して hal 群（23%）で高かった。remi 群 3 例及び hal 群 5 例では，低血圧への対処が必要であった。徐脈の予防又は対処のための処置を受けた被験者はいなかった。
- 治験薬投与について用量調節を受けた被験者の割合に統計学的に有意な群間差はみられなかった。remi 群でレミフェンタニルの投与速度を加速された被験者及び追加単回静脈内投与を受けた被験者の割合はそれぞれ 55%及び 68%であった。
- 手術終了時の投与速度減速前に投与されていたレミフェンタニルの平均投与速度は 2.16 μg/kg/分であった。これは投与開始時の 0.4 μg/kg/分よりも高い値であった。
- 術中の血行動態安定性は，レミフェンタニルとハロタンで同程度であった。

安全性：

- 本治験の目的は，レミフェンタニル/亜酸化窒素を投与したときの安全性をハロタン/亜酸化窒素投与時と比較することであった。本治験で報告された有害事象は，幽門筋層切開を施行される小児に強力な μ-オピオイド作動薬を投与したときに予想されるものであった。
- 治験期間全体で有害事象を発現した被験者の割合は 2 群間で同一であった（いずれも 45%）。よくみられた有害事象は，嘔吐（remi 群 34%，hal 群 45%），術中合併症（remi 群 5%），及び術後合併症（remi 群 8%）であった。治験期間全体及び各治験期間のいずれの場合でも，よくみられた有害事象の発現率に統計学的に有意な群間差は認められなかった。いずれの投与群でも治験薬との因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。
- 手術における合併症が 5 例（いずれも remi 群）に発現し，うち 2 例の事象が重篤な有害事象であった。
- 本治験では，呼吸抑制，無呼吸，低酸素症及び筋固縮はみられなかった。

治験依頼者名：Glaxo Wellcome 商品名：Ultiva® 有効成分名：remifentanil hydrochloride	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）

- 治験期間全体で嘔吐を発現した被験者の割合は，remi 群（34%）と比較して hal 群（45%）でやや高い値を示した。有害事象とされた嘔吐の大半はフォローアップ期間に発現した。
- 本治験では 3 例（いずれも remi 群）に 4 件の重篤な有害事象が発現した。うち 3 件は術後合併症に関連するものであった。残りは 1 例に発現した嘔吐であった。1 名の治験責任医師がこれらすべての重篤な有害事象を報告し，治験薬との因果関係はすべての事象で否定された。重篤な有害事象はすべて回復した。
- 本治験で死亡例はみられなかった。
- 重篤な有害事象とされた術後出血により 1 例（remi 群）が本治験を中止した。本事象は治験薬との因果関係を否定された。

結論：

- 幽門筋層切開の手術を施行される生後 8 週以内の新生児及び乳児に対する麻酔維持として，レミフェンタニル/亜酸化窒素又はハロタン/亜酸化窒素を投与したときの覚醒プロファイルは同様であった。
- レミフェンタニル/亜酸化窒素による麻酔は，ハロタン/亜酸化窒素による麻酔と同様に幽門筋層切開の術中に受ける外科的ストレスを軽減した。皮膚切開又は胃腹部操作（gastric manipulation）に対して浅麻酔反応を示した被験者の割合について，remi 群と hal 群の間で臨床的に意義のある差はみられなかった。また，術中の血行動態安定性は remi 群と hal 群で同程度であった。大半の被験者（75%）で浅麻酔への対処を必要とした。
- 幽門狭窄の手術を施行される新生児及び乳児に対する麻酔維持として用いたレミフェンタニルの安全性はハロタンと同様であった。本治験で認められた有害事象は，幽門狭窄の手術を施行される新生児及び乳児に対し強力な μ-オピオイド作動薬を投与した場合に予想されるものであった。新生児及び乳児に発現したレミフェンタニルの有害事象プロファイルは，1～12 歳の小児及び成人で得られたプロファイルと同様であった。
- 幽門筋層切開の手術を施行される生後 8 週以内の新生児及び乳児に対するレミフェンタニルの安全性及び有効性が認められた。また，本治験ではレミフェンタニル/亜酸化窒素による麻酔終了後，被験者は速やかかつ安全で予測可能な回復が得られた。