

審議結果報告書

令和元年 12 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アネレム静注用50 mg
[一 般 名] レミマゾラムベシル酸塩
[申 請 者 名] ムンディファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 21 日

[審 議 結 果]

令和元年 11 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、以下のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
42	表 40(各群の評価例数)	150	31

以上

審査報告書

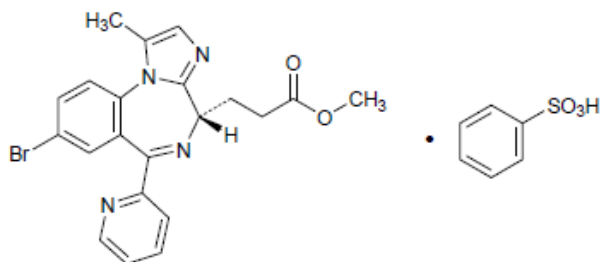
令和元年 11 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] アネレム静注用 50 mg
[一 般 名] レミマゾラムベシル酸塩
[申 請 者] ムンディファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 21 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にレミマゾラムベシル酸塩 68.01 mg（レミマゾラムとして 50 mg）を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式：C₂₁H₁₉BrN₄O₂・C₆H₆O₃S

分子量：597.48

化学名：

- （日 本 名）3-{(4S)-8-ブromo-1-メチル-6-ピリジン-2-イル-4H-イミダゾ[1,2-a][1,4]ベンゾジアゼピン-4-イル}プロピオン酸メチル ーベンゼンスルホン酸塩
（英 名）Methyl 3-((4S)-8-bromo-1-methyl-6-pyridin-2-yl-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-yl)propanoate monobenzenesulfonate

- [特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の全身麻酔の導入及び維持に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

全身麻酔の導入及び維持

[用法及び用量]

<導入>

通常、成人には、レミマゾラムとして 12 mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

<維持>

通常、成人には、レミマゾラムとして 1 mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は 2 mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。

覚醒徴候が認められた場合は、最大 0.2 mg/kg を静脈内投与してもよい。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年 7 月 24 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] アネレム静注用 50 mg
- [一 般 名] レミマゾラムベシル酸塩
- [申 請 者] ムンディファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 12 月 21 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にレミマゾラムベシル酸塩 68.01 mg (レミマゾラムとして 50 mg) を含有する用時溶解注射剤
- [申請時の効能・効果] 全身麻酔の導入及び維持
- [申請時の用法・用量] 導入
- 通常、成人ではレミマゾラムとして 12 mg/kg/時 (0.2 mg/kg/分) の速度で開始し、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内に投与する。
- 通常、成人ではレミマゾラムとして 0.2～0.4 mg/kg で意識消失が得られる。
- なお、患者の全身状態に応じて投与速度及び投与量を調節する。
- 維持
- 適切な麻酔深度を維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節する。
- 通常、成人ではレミマゾラムとして 0.4～2.0 mg/kg/時 (0.007～0.033 mg/kg/分) の投与速度で適切な麻酔深度を維持できる。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	23
7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	31
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	63

9. 審査報告（1）作成時における総合評価	63
-----------------------------	----

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、GlaxoSmithKline 社で創製された短時間作用型のベンゾジアゼピン系麻酔・鎮静薬であり、GABA_A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA の GABA_A 受容体への結合を促進させることで麻酔・鎮静作用を示すと考えられている。

本邦では、小野薬品工業株式会社により 20 年 月 から本剤の臨床試験が開始され、その後、本剤の開発権は小野薬品工業株式会社から Paion AG を経て申請者に移譲された。今般、申請者は、全身麻酔の導入及び維持に係る有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請を行った。なお、海外では、2018 年 12 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

本邦では、全身麻酔に関する効能・効果を有する医薬品として、プロポフォール、ミダゾラム等が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～微黄色の結晶性粉末であり、融点、pH、分配係数、解離定数、溶解性、比旋光度、異性体、結晶多形及び吸湿性について検討されている。原薬には、2 種類の結晶形（Form 1 及び Form 2）が認められているが、実生産における製造方法では Form 2 のみが生成される。

原薬の化学構造は、液体クロマトグラフィー質量分析、IR、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、元素分析法及び単結晶 X 線構造解析法により確認されている。また、原薬は光学活性体であり、S 体であることが確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は 及び を出発物質として合成される。重要工程として、 及び 並びに が設定されている。また、重要中間体として 及び が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、粉末 X 線回折）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、（HPLC）、残留溶媒（GC）、（GC-MS）〕、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット /4 ロット	5°C	-	低密度ポリエチレン袋（二重）/高密度 ポリエチレン容器（シリカゲル入り）	36 カ月
加速試験	パイロット /4 ロット	25°C	60%RH		36 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをシリカゲルとともに高密度ポリエチレン容器に入れて、5±3°C で保存するとき、42 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続される予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル中に原薬 68.01 mg（レミマゾラムとして 50 mg）を含有する用時溶解注射剤である。製剤には、乳糖水和物、デキストラン 40、塩酸及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、[]、[]、[]、[]、並びに包装・表示及び保管からなり、[]、[]及び[]工程が重要工程とされている。なお、[]、[]及び[]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル、HPLC）、浸透圧、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、エンドトキシン、採取容量、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、[]及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	25°C	60%RH	ガラスバイアル/黒色ポリプロ ピレン容器	36 カ月
加速試験	/3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充填し、紙箱に入れ、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続される予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の保存形態について

機構は、実際の製剤の二次包装容器として紙箱が使用されることを踏まえ、二次包装容器として黒色ポリプロピレン容器を使用した長期保存試験及び加速試験の成績に基づき、製剤の有効期間を設定することの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、製剤の二次包装容器の目的は遮光性を確保するためであり、紙箱と黒色ポリプロピレン容器では材質は異なるものの、遮光性能は異ならないため、黒色ポリプロピレン容器を使用した長期保存試験及び加速試験の成績に基づき、製剤の有効期間を設定することは妥当と考える旨を説明した。

機構は、以上について了承した。

2.R.2 新添加剤について

製剤に含有されるデキストラン 40 は静脈内投与における使用前例量を超えるため、新添加剤に該当する。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、デキストラン 40 について、提出された資料から、設定された規格及び試験方法並びに安定性に特段の問題はないものと判断した。

2.R.2.2 安全性について

機構は、デキストラン 40 について、提出された資料から、今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験の成績が提出された。また、一部の試験では、本薬の主要代謝物である CNS 7054 についても検討が行われた。なお、以下では主な試験成績を記載し、また特に記載のない限り、本薬の量はレミマゾラムとしての量で、数値は平均値又は平均値±標準誤差で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 GABA_A 受容体ベンゾジアゼピン結合部位に対する親和性

ラット全脳のホモジネートを用いて、GABA_A 受容体ベンゾジアゼピン結合部位に対する、本薬（0.3～3000 nmol/L）、CNS 7054（0.03～300 µmol/L）及びミダゾラム（0.1～1000 nmol/L）の結合親和性を検討した結果、K_i 値はそれぞれ 26.3、4420 及び 5.66 nmol/L であった（CTD4.2.1.1-3）。

ヒト、ラット及びミニブタの脳組織の膜画分を用いて、GABA_A 受容体ベンゾジアゼピン結合部位に対する、本薬及び CNS 7054（0.01 nmol/L～100 µmol/L）の結合親和性を検討した結果は表 3 のとおりであった（参考 CTD4.2.1.1-5）。

表3 GABA_A受容体ベンゾジアゼピン結合部位に対する結合親和性

動物種	Ki (nmol/L)	
	本薬	CNS 7054
ヒト	29.7	12200
ラット	31.9	10200
ミニブタ	27.5	8970

平均値、検討回数：4～8回

3.1.1.2 各 GABA_A受容体サブタイプにおける GABA 誘発電流に対する作用(参考 CTD4.2.1.1-6)

ラット GABA_A 受容体サブタイプを発現させたマウス結合組織由来 Ltk 細胞を用いて、ホールセルパッチクランプ法により GABA 誘発電流に対する本薬 (0.1～10 μmol/L) 及びミダゾラム (0.03～3 μmol/L) の作用を検討した結果は表 4 のとおりであった。

表 4 ラット GABA_A受容体サブタイプ発現細胞の GABA 電流に対する本薬及びミダゾラムの作用

サブタイプ	本薬		ミダゾラム	
	EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} ^{a)} (%)	EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} ^{a)} (%)
α1β2γ2	327	371	138	295
α2β2γ2	565	184	254	192
α3β2γ2	899	199	264	290
α5β2γ2	1426	277	124	110

平均値、検討回数：3回以上、評価例数：3～7細胞

a) GABA (2 μmol/L) 誘発電流に対する最大増強率

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 マウスに対する鎮静作用

雄性マウスを用いて、本薬、CNS 7054、ミダゾラム及びプロポフォールを単回静脈内投与し、LRR を指標として鎮静作用を検討した結果は表 5 のとおりであった (CTD4.2.1.1-8)。

表 5 雄性マウスに対する鎮静作用

被験物質	用量 (mg/kg)	LRR 発現個体数/ 総個体数 (例)	LRR までの時間 (分)	LRR の持続時間 (分)
本薬	30	6 / 8	1.2 ± 0.2	3.6 ± 1.8
CNS 7054	100	0 / 8	- ^{a)}	- ^{a)}
ミダゾラム	50	6 / 8	1.2 ± 0.3	65.1 ± 14.3
プロポフォール	20	8 / 8	0.0 ± 0.0	10.0 ± 0.6

平均値±標準誤差

a) LRR が認められた個体がなかったため、該当なし

また、本薬 30 mg/kg を単回静脈内投与する 15 分前に、ベンゾジアゼピン拮抗薬であるフルマゼニル 20 mg/kg を腹腔内投与することにより、LRR 発現個体数の減少 (1/8 例) 及び LRR 持続時間の短縮 (0.7±0.7 分) が認められた (CTD4.2.1.1-7)。

3.1.2.2 ラットに対する鎮静作用

雄性ラットを用いて、本薬 (0.05～50 mg/kg)、ミダゾラム (0.02～50 mg/kg)、プロポフォール (0.2～50 mg/kg) 及びデクスメデトミジン塩酸塩 (0.2～500 μg/kg) を単回静脈内投与し、LRR を指標として鎮静作用を検討した結果は表 6 のとおりであった。また、本薬 0.05、0.1、0.2、0.5、1、2、5 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与し、自発運動量³⁾の最大低下率⁴⁾を検討した結果、それぞ

3) 赤外線センサーにより 1 分毎に 10 分間測定した。

4) pH 3.3 の生理食塩液を投与した個体 (対照群) の 1 分間の自発運動量の平均値を A、各個体の 1 分間の自発運動量を B とし、100 - (B/A × 100) から、本薬群の各個体における時点毎の自発運動量の低下率を算出した。自発運動量の最大低下率は、各用量群における自発運動量の低下率を時点毎に平均し、各用量群における時点毎の平均値の中で最大の値とした。

れ 10.4 ± 8.7 、 17.3 ± 9.9 、 14.7 ± 6.1 、 16.6 ± 9.6 、 53.8 ± 9.5 、 72.2 ± 3.3 、 87.3 ± 5.5 及び $95.2 \pm 2.7\%$ であった (CTD4.2.1.1-9)。

表 6 雄性ラットに対する鎮静作用

被験物質	用量 (mg/kg) ^{a)}	LRR までの時間 (分)	LRR の持続時間 (分)	LRR 後の運動失調からの回復時間 (分)
本薬	20	0.8 ± 0.34	6.8 ± 0.46	9.6 ± 0.69
ミダゾラム	50	0.6 ± 0.07	49.2 ± 9.69	120.0 ± 0.00 ^{c)}
プロポフォール	10	0.3 ± 0.01	10.7 ± 0.72	14.0 ± 0.68
デクスメデトミジン 塩酸塩	0.02 ^{b)}	2.3 ± 0.52	61.9 ± 5.73	74.6 ± 8.91

平均値±標準誤差

a) 投与したすべてのラットで LRR が認められた最小の用量

b) デクスメデトミジンとしての量で記載

c) LRR 後の運動失調からの回復が、LRR の発現時刻から 120 分以上確認できない個体については、120 分と判定した。

雄性ラットを用いて、本薬 30 mg/kg の単回静脈内投与による LRR 発現を確認した後、フルマゼニルを単回静脈内投与することにより、フルマゼニル投与 20 分後までに LRR から回復する個体数を検討した結果、フルマゼニル 0.05、0.1、0.2、0.5 及び 1 mg/kg 群において、それぞれ 0/10、2/10、5/10、10/10 及び 10/10 例で LRR からの回復が認められた (CTD4.2.1.1-19)。

雄性ラットを用いて、溶媒⁵⁾又は本薬 0.2、0.5 及び 1 mg/kg を単回静脈内投与し、運動失調⁶⁾が認められる個体数を検討した結果、溶媒群で 0/10 例、本薬 0.2、0.5 及び 1 mg/kg 群でそれぞれ 0/10、6/10 及び 10/10 例であった。また、溶媒⁷⁾又は本薬を 0.2、0.5 及び 1 mg/kg 並びに CNS 7054 を 20、50 及び 100 mg/kg 単回静脈内投与し、運動失調が認められる個体数を検討した結果、溶媒群で 0/10 例、本薬 0.2、0.5 及び 1 mg/kg 群でそれぞれ 1/10、7/10 及び 10/10 例、CNS 7054 の 20、50 及び 100 mg/kg 群でそれぞれ 0/10、3/10 及び 7/10 例であった (CTD4.2.1.1-20)。

3.1.2.3 ミニブタに対する鎮静作用

雄性ミニブタを用いて本薬及びミダゾラムを静脈内投与したときの鎮静作用を検討した結果は表 7 のとおりであった。

5) pH 3.3 の生理食塩液

6) よろめき歩行又は腹臥位の状態と定義され評価された。

7) 4 vol%水溶性可溶化溶媒 (ウェルソルブ®) 含有リン酸緩衝生理食塩液

表 7 雄性ミニブタに対する鎮静作用

被験物質	目標とする鎮静スコア ^{a)}	評価例数	投与期間	目標とする鎮静スコアへの到達・維持に必要な投与量		投与終了から回復までに要した時間 (分)		CTD
				導入用量 (mg/kg)	維持量 (mg/kg/時)	鎮静スコア 1 まで	鎮静スコア 0 まで	
本薬	4	6	70～148 分	1.1	1.4	16	ND ^{c)}	4.2.1.1.23
	2 以上	3	240 分	- ^{b)}	0.6	8	20	4.2.1.1.21
	3 以上	3	240 分	- ^{b)}	1.8	15	50	
	4	3	240 分	- ^{b)}	6.0	35	90	
	2	6	28 日	0.3	0.56～1.16	ND ^{c)}	67	4.2.1.1.25
ミダゾラム	2	6	28 日	0.03	0.13～0.39	ND ^{c)}	110	4.2.1.1.25

平均値

a) 筋緊張「0 (正常) ～4 (筋緊張の消失)」、探索行動「0 (正常) ～4 (給餌に対する無関心)」、背景刺激に対する反応「0 (正常) ～4 (痛み刺激に無反応)」、歩行/姿勢「0 (正常) ～4 (背臥又は腹臥位)」のスコアで評価し、各症状のスコアのうち最も高いスコアが各個体の鎮静スコアとされた。

b) 導入投与を実施せず

c) 評価せず

3.1.2.4 サルに対する鎮静作用

雌雄サルに本薬を単回静脈内投与したとき、投与した群内のすべての個体が鎮静状態⁸⁾を示す最小用量は、2～5 mg/kg の範囲であった (CTD4.2.1.3-14、4.2.1.3-15、4.2.3.2-7)。

雌雄サルに本薬を静脈内持続投与したとき、鎮静症状⁹⁾を示す本薬の持続投与速度は 0.75～3 mg/kg/時、総投与量は 6～30 mg/kg の範囲であった (CTD4.2.1.3-14、4.2.1.3-15、4.2.3.1-5、4.2.3.1-6、4.2.3.2-4、4.2.3.6-10)。

以上より、申請者は、本薬は GABA_A 受容体ベンゾジアゼピン結合部位への結合を介して、GABA の GABA_A 受容体への結合を促進させることで麻酔・鎮静作用を示すと考えられると説明している。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各受容体等に対する親和性

GABA_A 受容体及び GABA_B 受容体を含む 22 種の受容体、GABA トランスポーターを含む 4 種のトランスポーター、4 種のイオンチャネルに対する本薬 (10 μmol/L) の結合親和性を検討した結果、GABA_A 受容体ベンゾジアゼピン結合部位及びα1β2γ2 サブユニットから構成される GABA_A 受容体以外のいずれの受容体等に対しても 50%以上の阻害又は亢進作用は認められなかった (CTD4.2.1.1-3～4.2.1.1-4、参考 CTD4.2.1.1-1～4.2.1.1-2)。

3.2.2 健忘作用 (参考 CTD4.2.1.2-1)

雄性ラットを用いた受動回避反応試験¹⁰⁾で本薬 (0.2～1.0 mg/kg)、ミダゾラム (0.02～2.0 mg/kg) 及びプロポフォール (1.0～5.0 mg/kg) を単回静脈内投与し、明室滞在時間を指標として健忘作用

8) 横臥位、腹臥位、座位、起立不能、部分的又は完全な閉眼、刺激に対する反応性の消失、傾眠等を指標とした。

9) 座位、失調歩行、自発運動の減少、部分的又は完全な閉眼、刺激に対する反応性の消失等を指標とした。

10) ステップスルー型試験装置を用い、ラットが明室から暗室に移動したとき、電気ショックを与える記憶施行を行った。その 24 時間後に再び明室に入れ、暗室に入るまでの時間 (明室滞在時間) を測定した。

を検討した結果、それぞれ 0.5、0.2 及び 2.0 mg/kg 以上の群で、明室滞在時間の短縮が認められた。

3.3 安全性薬理試験

本薬及び CNS 7054 を用いた安全性薬理試験成績の概略は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は処置濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雄各 6 例/群)	Irwin 法	10、20、30 mg/kg	静脈内	10 mg/kg 以上：鎮静 10 及び 30 mg/kg：体温低下	4.2.1.3-1
心血管系	HEK293 細胞 (各 4 標本/群)	hERG チャネル電流	本薬：10、30、100、300 µmol/L、 CNS 7054：10、30、100 µmol/L	<i>in vitro</i>	本薬：IC ₅₀ は 207 µmol/L CNS 7054：影響なし	4.2.1.3-5
	モルモット乳頭筋 (各 5 標本/群)	活動電位	10、30、100、300 µmol/L	<i>in vitro</i>	100 µmol/L 以上：APD ₃₀ 及び APD ₅₀ の短縮 300 µmol/L：静止膜電位の 上昇及び APD ₉₀ の延長	4.2.1.3-6
	モルモット乳頭筋 (各 5 標本/群)	活動電位	CNS 7054：10、30、100、300 µmol/L	<i>in vitro</i>	300 µmol/L：RMP の上昇及び APD ₅₀ の短縮	4.2.1.3-7
	カニクイザル (雄各 5 例/群)	血圧、心拍数、心電図	<急速投与> 0.5、1、2、5 mg/kg <持続投与> 6、18、30、60 mg/kg を 6 時間かけて投与 ^{b)}	静脈内	<急速投与> 2 mg/kg 以上：収縮期及び 平均血圧の低下 5 mg/kg：拡張期血圧の低下 <持続投与> 18 mg/kg 以上：QTc 間隔の 延長	4.2.1.3-14
	カニクイザル (雌雄各 3～5 例/群)	心電図 ^{a)}	5、10、20 mg/kg/日、 4 週間	静脈内	影響なし ^{c)}	4.2.3.2-7
呼吸系	カニクイザル (雄各 5 例/群)	呼吸数	<急速投与> 0.5、1、2、5 mg/kg <持続投与> 6、18、30、60 mg/kg を 6 時間かけて投与 ^{b)}	静脈内	影響なし	4.2.1.3-14
	カニクイザル (雄各 4 例/群)	動脈血液ガス (pH、pO ₂ 、 pCO ₂ 、SO ₂)	<急速投与> 0.5、1、2、5 mg/kg <持続投与> 6、18、30、60 mg/kg を 6 時間かけて投与 ^{b)}	静脈内	<急速投与> 5 mg/kg：pCO ₂ の増加 <持続投与> 18 mg/kg 以上：pCO ₂ 増加	4.2.1.3-15
血液系	ヒト血漿 (各 5 標本/群)	血小板凝集能、血液凝固系、 血液線溶系	3、10、30、100、300 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-9
	ヒト血漿 (各 5 標本/群)	血小板凝集能、血液凝固系、 血液線溶系	CNS 7054：3、10、30、 100、300 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-10

a) 反復投与毒性試験

b) クロスオーバー法を用いて、7 日間間隔 (Day 1、8、15、22 及び 29) で溶媒又は本薬各投与量が投与された。

c) 心拍補正 QT 値の延長が認められた 20 mg/kg/日群の 1 例について、本薬投与前の QT 値が他の個体と大きく異なること、本薬投与後の心拍数に顕著な減少が認められたこと等から、当該個体の結果は外れ値とされ、当該試験の評価からは除外された。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 鎮静作用に及ぼす影響

雄性ラットを用いて本薬単独投与及び臨床上併用される可能性のある薬剤（抗不安薬、抗コリン薬、オピオイド系鎮痛薬、鎮静薬及び麻酔薬）を併用投与したとき¹¹⁾、50%の個体にLRRが発現する投与量[ED₅₀ (LRR)]を算出し、鎮静作用に対する相互作用を評価した結果、フェンタニルクエン酸塩、レミフェンタニル塩酸塩、プロポフォール、デクスメデトミジン塩酸塩、チアミラールナトリウム、ヒドロキシジン塩酸塩、ケタミン塩酸塩及びセボフルランとの併用投与により、本薬の鎮静作用に対するED₅₀ (LRR)値は77～95%減少した。ミダゾラム及びアトロピン硫酸塩水和物との併用投与は本薬の鎮静作用におけるED₅₀ (LRR)値に影響を与えなかった（参考CTD4.2.1.4-1～4.2.1.4-2、参考CTD 4.2.1.4-4、参考CTD 4.2.1.4-7～4.2.1.4-12）。

雄性カニクイザルを用いて本薬とレミフェンタニル塩酸塩を併用投与したとき¹²⁾の鎮静作用に対する相互作用を評価した結果、本薬の鎮静作用を示す投与量はレミフェンタニル塩酸塩の併用投与により92%減少した（CTD4.2.1.4-21）。

3.4.2 心血管系に及ぼす影響

雄性ラットを用いて本薬単独及び臨床上併用される可能性のある薬剤を併用投与したとき¹³⁾の血圧及び心拍数に対する相互作用を検討した。本薬単独投与で血圧低下作用が認められたが、当該作用はドパミン塩酸塩及びフェニレフリン塩酸塩との併用投与により減弱、ランジオロール塩酸塩、ミルリノン、ニカルジピン塩酸塩、ニトログリセリン、アルプロスタジルアルファデクス、セボフルラン、フェンタニルクエン酸塩及びレミフェンタニル塩酸塩との併用投与により増強され、リドカイン塩酸塩及びジゴキシンとの併用投与では当該作用に影響は認められなかった。本薬単独投与で心拍数増加作用が認められたが、当該作用はドパミン塩酸塩、フェニレフリン塩酸塩、リドカイン塩酸塩、ランジオロール塩酸塩、ジゴキシン及びニカルジピン塩酸塩との併用投与により減弱され、ミルリノン、ニトログリセリン及びアルプロスタジルアルファデクスとの併用投与では当該作用に影響は認められなかった（参考CTD4.2.1.4-13～4.2.1.4-18）。

3.4.3 鎮痛作用及び筋弛緩作用に及ぼす影響

フェンタニルクエン酸塩及びレミフェンタニル塩酸塩の鎮痛作用及びロクロニウム臭化物及びスキサメトニウム塩化物水和物の筋弛緩作用に対する本薬の影響を検討した結果¹⁴⁾、これら薬剤の鎮痛作用及び筋弛緩作用に対する本薬の影響は認められなかった（参考CTD4.2.1.4-3、参考CTD 4.2.1.4-5、参考CTD 4.2.1.4-6、参考CTD 4.2.1.4-19）。

11) 単独投与時の本薬の用量は2～30 mg/kg、併用投与時の本薬の用量は0.1～2 mg/kgが使用された。また併用投与される各薬剤の用量は、フェンタニルクエン酸塩5及び7 µg/kg、レミフェンタニル塩酸塩5 µg/kg、プロポフォール2 mg/kg、デクスメデトミジン塩酸塩5 µg/kg、チアミラールナトリウム5 mg/kg、ヒドロキシジン塩酸塩70 mg/kg、ケタミン塩酸塩2 mg/kg、セボフルラン0.4%、ミダゾラム10 mg/kg、アトロピン硫酸塩水和物1 mg/kgが、それぞれ単独では鎮静作用を示さない用量として使用された。

12) 単独投与時の本薬の用量は5～50 mg/kg/時、併用投与時の本薬の用量は0.5～10 mg/kg/時が使用された。またレミフェンタニル塩酸塩の用量は35 µg/kg/時が使用された。

13) 本薬の用量は1～30 mg/kgが使用された。また併用投与される各薬剤の用量は、ドパミン塩酸塩30 µg/kg、フェニレフリン塩酸塩3 µg/kg、ランジオロール塩酸塩30 mg/kg、ミルリノン100 µg/kg、ニカルジピン塩酸塩100 µg/kg、ニトログリセリン300 µg/kg、アルプロスタジルアルファデクス30 µg/kg、セボフルラン1.2及び2.4%、フェンタニルクエン酸塩5 µg/kg、レミフェンタニル塩酸塩5 µg/kg、リドカイン塩酸塩5 mg/kg及びジゴキシン1 mg/kgとされた。

14) 本薬の用量は5～20 mg/kgが使用された。また併用投与される各薬剤の用量は、フェンタニルクエン酸塩1～5 µg/kg、レミフェンタニル塩酸塩1～10 µg/kg、ロクロニウム臭化物0.5～2 mg/kg及びスキサメトニウム塩化物水和物0.1～0.5 mg/kgが使用された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬に対する耐性発現について

機構は、本薬をミニブタに 28 日間静脈内持続投与した試験（CTD4.2.1.1.25、3.1.2.3 参照）において、投与期間中に、一定の鎮静深度を維持するために必要な投与量の増加が認められたことから、本薬の鎮静作用における耐性発現の可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

当該試験の投与 28 日目において、目標とする鎮静スコアの維持に要した本薬及びミダゾラムの投与量は、投与 1 日目と比較してそれぞれ平均 2.0 及び 3.1 倍に増加し、一定の鎮静深度の維持に必要な本薬の投与量が投与期間に伴い増加することが示されていること、臨床試験 8 試験¹⁵⁾のデータを用いた、全身麻酔における本薬の母集団 PK/PD 解析（参考 CTD5.3.3.5-2 : NPS2147-RPT001 解析）において、本薬の累積投与量の増加とともに IC₅₀ 値の上昇が認められていること¹⁶⁾等から、本薬の長期投与による累積投与量の増加に伴い、耐性発現が認められる可能性がある。

機構は、本薬の耐性発現の機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ベンゾジアゼピン系薬剤の耐性発現の機序には、GABA_A 受容体ベンゾジアゼピン結合部位の結合親和性の減少、受容体サブユニットの代謝回転の変化、受容体サブユニット構成の変化等が関与することが知られているものの（Neuropsychiatr Dis Treat 2018; 14: 1351-61、PLoS One 2012; 7: 43054、J Clin Med 2018; 7: 17、Pharmacol Res 2016; 109: 92-110）、本薬の耐性発現の機序に関する詳細な検討は行っていないため、いずれの機序が本薬の耐性発現に関与しているのか明確でなく、今後さらなる検討が必要である。

機構は、本薬に対する耐性発現が臨床上問題となる可能性について、臨床試験成績に基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

全身麻酔を施行する一般外科手術患者を対象とした国内臨床試験（ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験）成績における本剤の累積投与量別の最終投与速度は表 9 のとおりであり、累積投与量の増加に伴い最終投与速度が速くなる傾向が認められた。当該現象が本剤に対する耐性発現によるものか明確ではないものの、上述の非臨床試験成績等も踏まえると、本剤の臨床使用時に他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に一定の耐性発現が生じる可能性がある。

表 9 本剤の国内臨床試験（ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験）における累積投与量別の最終投与速度

累積投与量 (mg)		240 未満	240～480	480 超
例数		259	87	16
最終投与速度 (mg/kg/時)	平均値	0.63	0.88	1.36
	中央値	0.60	1.00	1.20
	最小値	0.04	0.10	0.70
	最大値	2.00	2.00	2.00

15) 参考 CTD5.3.3.1-3 : CNS7056-001 試験、参考 CTD5.3.3.1-4 : CNS7056-002 試験、CTD5.3.3.1-1 : ONO-2745-01 試験、CTD5.3.3.1-2 : ONO2745-02 試験、CTD5.3.5.2-1 : ONO2745-03 試験、CTD5.3.5.1-1 : ONO2745-05 試験、CTD5.3.5.2-2 : ONO2745-06 試験及び CTD5.3.3.3-1 : ONO-2745IVU007 試験

16) シミュレーションにより、本薬の累積投与量が 370 mg のとき、IC₅₀ 値は本薬の投与開始前と比較して 3.0 倍に上昇すると予測された。

しかしながら、麻酔科医が脳波及びバイタルサインのモニタリング等により患者の状態を常時観察しながら本剤の投与量を調節することで、臨床試験で規定した本剤の用法・用量の範囲内で必要な麻酔深度が維持できたことから、本薬の耐性発現が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬に対する耐性発現について、申請者の説明を了承した。なお、本剤の臨床使用時の投与速度の調節範囲を含めた用法・用量の妥当性については、「7.R.4 用法・用量について」の項にて引き続き議論する。

3.R.2 QT 間隔への影響について

機構は、本薬の QT 間隔への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

カニクイザルに本薬 6、18、30 及び 60 mg/kg を 6 時間かけて静脈内持続投与したとき、本薬 18 mg/kg 以上の投与量において QTc 間隔の延長が認められたこと（3.3 参照）について、QT 間隔は体温の変化に影響を受けることが知られており（Am J Emerg Med 2002; 20: 314-26、Br J Pharmacol 2008; 154: 1474-81、J Pharmacol Toxicol Methods 2014; 69: 61-101）、本薬の投与で認められた QTc 間隔の延長は体温の低下と同時期に観察されたこと、QTc 間隔の延長に明確な用量相関性は認められないことを踏まえると、本薬の投与による体温の低下により引き起こされたものであり、本薬の直接の作用に起因する可能性は低いと考えられる。また、以下の点から、本薬及び主代謝物である CNS 7054 のヒトにおける QT 間隔の延長作用の安全域は十分に確保されていることから、本薬及び CNS 7054 の QT 間隔延長に関する明らかなリスクは示唆されていないと考える。

- 本薬の hERG チャネル電流の抑制に関する IC₅₀ 値（207 µmol/L）及び心筋活動電位に対する無影響濃度（30 µmol/L）は、臨床試験で認められた血漿中遊離型本薬濃度（0.90 µmol/L¹⁷⁾）と比較して、それぞれ約 200 倍及び約 30 倍であること。
- CNS 7054 の hERG チャネル電流に対する無影響濃度（100 µmol/L）及び心筋活動電位に対する無影響濃度（100 µmol/L 超）は、臨床試験で認められた血漿中遊離型 CNS 7054 濃度（3.6 µmol/L¹⁷⁾）と比較して、それぞれ約 28 倍及び約 28 倍超であること。

機構は、以下のように考える。

カニクイザルで認められた QT 間隔の延長は、本薬の直接の作用に起因する可能性は低いとの申請者の説明について一定の理解は可能であり、hERG チャネル電流及び心筋活動電位に対する検討においても一定の安全域が確保されていることを踏まえると、非臨床試験成績からは、本薬及び CNS 7054 の QT 間隔延長に関する明らかなリスクは示唆されていない。なお、ヒトにおける QT 間隔延長作用リスクについては、臨床試験成績を踏まえて、「6.R.2 QT/QTc 間隔延長作用について」の項にて引き続き議論する。

17) 外国人心臓手術患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1-2：CNS7056-010 試験）において、導入用量として本薬 12 mg/kg/時を投与したときの本薬及び CNS 7054 の平均 C_{max} である 4.95 µg/mL 及び 18.4 µg/mL から算出された、

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット、イヌ、ウサギ、ミニブタ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。

生体試料中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS（定量下限：1～20 ng/mL）を用いて測定された。また、¹⁴C 標識体（本薬）を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター（定量下限：バックグラウンドの 2 倍）により測定された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。また、特に記載のない限り、本薬の投与量はレミマゾラムとしての量で、薬物動態パラメータのうち $t_{\max}$ は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラット単回投与試験（CTD4.2.2.1）

雄性ラット（4 例/群）に本薬 25 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 0 時間における血漿中未変化体濃度は 4763 ± 2769 ng/mL、 AUC_t は 156 ± 47.7 ng·h/mL であった。

4.1.1.2 サル単回投与試験（CTD4.2.2.6）

雌雄サル（6 例/群）に本薬 1.5、3 及び 6 mg/kg を 5 分間かけて静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 雌雄サルに本薬を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
1.5	1608.51 ± 730.40	0.703 ± 0.028	933 ± 172
3	2749.18 ± 1364.19	0.854 ± 0.124	2038 ± 553
6	6433.20 ± 2307.95	0.967 ± 0.103	4222 ± 766

平均値±標準偏差、評価例数：6 例/群

4.1.2 反復投与試験

ラット及びサルを用いた反復静脈内投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討され、各試験における薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11 本薬を反復静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	測定 時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	CTD
ラット	投与後 1 日目	10	雌 (2 例)	0	- ^{a)}	0	4.2.3.2.2
			雄 (2 例)	0	- ^{a)}	0	
		20	雌 (2 例)	6.83	- ^{b)}	0.698 ^{c)}	
			雄 (2 例)	3.90	- ^{b)}	0.350 ^{c)}	
		30	雌 (2 例)	19.4	- ^{b)}	1.67 ^{c)}	
			雄 (2 例)	27.6	- ^{b)}	3.57 ^{c)}	
	投与後 28 日目	10	雌 (2 例)	9.24	- ^{b)}	0.633 ^{c)}	
			雄 (2 例)	2.54	- ^{b)}	0.208 ^{c)}	
		20	雌 (2 例)	16.9	- ^{b)}	24.5 ^{c)}	
			雄 (2 例)	19.1	- ^{b)}	-	
		30	雌 (2 例)	4.19	- ^{b)}	3.65 ^{c)}	
			雄 (2 例)	15.0	- ^{b)}	4.13 ^{c)}	
サル	投与後 1 日目	5	雌 (3 例)	3497 ± 299	0.911 ± 0.392	3457 ± 337	4.2.3.2.7
			雄 (3 例)	3660 ± 87.2	0.684 ± 0.046	3247 ± 783	
		10	雌 (3 例)	6287 ± 1510	0.811	5697 ± 1070	
			雄 (3 例)	6567 ± 1230	1.33, 0.788	6460 ± 1480	
		20	雌 (5 例)	12230 ± 2640	- ^{b)}	13542 ± 4320	
			雄 (5 例)	12402 ± 1920	0.620	15316 ± 9100	
	投与後 28 日目	5	雌 (3 例)	4123 ± 1090	0.923 ± 0.510	3523 ± 989	
			雄 (3 例)	3833 ± 473	0.700 ± 0.061	2900 ± 1030	
		10	雌 (3 例)	6713 ± 2000	0.797 ± 0.069	4930 ± 460	
			雄 (3 例)	6813 ± 1190	0.821 ± 0.056	5853 ± 1390	
		20	雌 (5 例)	11948 ± 2440	0.904 ± 0.264	11322 ± 2540	
			雄 (5 例)	10156 ± 1690	1.01 ± 0.237	12880 ± 1750	

平均値又は平均値±標準偏差、ラットの評価例数は時点/群（全 6 時点）

a) 定量下限未満のため算出せず

b) 消失速度定数が算出できなかったため算出せず

c) 定量可能であった時点が 3 時点以下

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雄性ラットに ¹⁴C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、組織中放射能濃度は、投与 5 分後では腎臓、肝臓、十二指腸の順に高く、投与 8 時間後では、盲腸及び大腸で血漿中濃度を大きく上回っていた。また、精囊、大腿骨、胸腺及び骨格筋中の放射能濃度の t_{1/2} は 94～260 時間であり、血漿中（t_{1/2} : 37 時間）より放射能濃度の低下が緩徐であった。他の組織中の放射能は、血漿中と同程度又は短時間で消失した（CTD4.2.2.3.1）。

雄性サルに ¹⁴C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、組織中放射能濃度は、投与 5 分後では腎臓及び肝臓で高く、投与 168 時間後では、各組織において、投与 5 分後の 5% 以下となった。また、メラニン色素を含む眼組織である虹彩及び毛様体、並びに網膜及び脈絡集網における投与 5 分後及び 168 時間後の放射能濃度は、それぞれ 17700 から 85.6 ng·eq/g、及び 12700 から 109 ng·eq/g に低下した。この放射能濃度の推移は、血漿中濃度の推移と同様であった（CTD4.2.2.3.3）。

4.2.2 タンパク結合及び血球中への移行

ラット及びサル血清に ¹⁴C 標識体（本薬）1～10 µg/mL を添加し、限外ろ過法により血清タンパク結合率を検討したとき、それぞれ 70.1～71.0% 及び 76.0～77.2% であった（CTD4.2.2.3.6）。

ラット及びサル血液に ¹⁴C 標識体（本薬）1～10 µg/mL を添加したとき、放射能の血球移行率は、それぞれ 12.8～15.5% 及び 30.8～33.3% であった（CTD4.2.2.3.9）。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD4.2.2.3.5)

妊娠 17 日目のラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後における胎児血液及び胎児全体の放射能濃度は、母動物血漿中の放射能濃度のそれぞれ 0.07 及び 0.05 倍であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

マウス、ラット及びサル肝ホモジネートに本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 60 分間インキュベートしたとき、CNS 7054 の生成が認められた。また、サルにおける肺、腎臓及び脳の組織ホモジネートでも本薬の代謝が認められた (CTD4.2.2.4.3、4.2.2.4.4)。

4.3.2 *In vivo* 代謝

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中には主に CNS 7054、その他の代謝物として CNS 7054 のピリジン環の水酸化体及びそのグルクロン酸抱合体が認められ、未変化体は認められなかった。主に尿中には CNS 7054、糞中には CNS 7054 のピリジン環の水酸化体、胆汁中には CNS 7054 及びそのピリジン環の水酸化体が認められた (CTD4.2.2.4.7)。

雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中には主に CNS 7054、その他の代謝物として CNS 7054 のグルクロン酸抱合体、CNS 7054 の二水酸化体、CNS 7054 のイミダゾール基の水酸化体及び CNS 7054 のピリジン環の水酸化体のグルクロン酸抱合体が認められ、未変化体も認められた。主に尿中には CNS 7054、糞中には CNS 7054 のグルクロン酸抱合体、胆汁中には CNS 7054 が認められ、胆汁中には未変化体が認められたが、尿中及び糞中には認められなかった (CTD4.2.2.4.8)。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 120 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射エネルギーのそれぞれ 45.5 ± 7.3 及び $52.6 \pm 6.8\%$ が排泄された (CTD4.2.2.5.1)。

雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射エネルギーのそれぞれ 65.6 及び 17.5% が排泄された (CTD4.2.2.3.3)。

胆管カニューレを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までに尿中、糞中及び胆汁中に総投与放射エネルギーのそれぞれ 33.4 ± 6.7 、 0.8 ± 0.2 及び $62.4 \pm 6.9\%$ が排泄された (CTD4.2.2.5.2)。

4.4.2 乳汁排泄

授乳ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 1 時間後の血漿中及び乳汁中の放射能濃度は、それぞれ 1090 ± 260 及び $1040 \pm 630 \text{ ng}\cdot\text{eq/mL}$ であった (CTD4.2.2.3.4)。

授乳ウサギに本薬 20 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中本薬の C_{max} は 15400 ng/mL、乳汁中本薬濃度は 474.88～3360.78 ng/mL であった（CTD4.2.3.5.1.3）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績に特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、及びその他の試験（免疫毒性評価、光安全性試験、依存性試験、代謝物の毒性試験、不純物の毒性試験、新添加剤の毒性試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として 25.86% (w/v) β -シクロデキストリンを pH 3.8 の 25 mmol/L クエン酸緩衝液に溶解した溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びサルを用いた単回静脈内投与毒性試験、並びにラット及びウサギを用いた拡張型単回経口投与毒性試験が実施された（表 12）。本薬の概略の致死量は、静脈内投与では、マウスで 125 mg/kg 超¹⁸⁾、ラットで 90 mg/kg¹⁸⁾（雄）及び 100 mg/kg 超¹⁸⁾（雌）、サルで 150 mg/kg 超¹⁸⁾、経口投与では、ラットで 30 mg/kg 超、ウサギで 30 mg/kg 超と判断されている。

18) レミマゾラムとしての量

表 12 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄マウス (CD-1)	静脈内	125 ^{a), b)}	125：体重増加量の低値、腹臥位、円背位（雌）、舌舐めずり（雄）、行動抑制、立毛、頻呼吸、不整呼吸（雌）、歩行異常	> 125	4.2.3.1.1
雌雄ラット (SD)	静脈内	0.5 ^{a), c)} 、1 ^{a), c)} 、2 ^{a), c)} 、5 ^{a), c)} 、10 ^{a), c)} 、20 ^{a), c)} 、40 ^{a), c)} 、60 ^{a), c)} 、80 ^{a), c)} 、90 ^{a), c)} 、100 ^{a), c)}	死亡：90（雄 2/12 例）、100（雄 4/12 例）	90（雄） > 100（雌）	参考 ^{d)} 4.2.3.1.2
雌雄ラット (SD)	経口	0 ^{e)} 、3、10、30	特記所見なし	> 30	4.2.3.1.3
雌雄ウサギ (NZW)	経口	0 ^{e)} 、3、10、30	特記所見なし	> 30	4.2.3.1.4
雄カニクイザル	静脈内	6 ^{a), f)} 、18 ^{a), f)} 、60 ^{a), f)} 、150 ^{a), f)} （6 時間持続投与）	≥6：失調歩行、半眼、自発運動低下、座位、嘔吐 6、18：投与部位の静脈内に赤色及び白色物質 60：投与部位の静脈壁の肥厚 ≥60：傾眠、横臥位、昏睡 150：血中カリウム低値	> 150	4.2.3.1.5
雌雄カニクイザル	静脈内	0 ^{a), e)} 、30 ^{a)} 、60 ^{a)} 、120 ^{a)} （24 時間持続投与）	30：半眼（雌） ≥30：失調歩行、閉眼、鎮静状態、座位、自発運動の減少、傾眠（雌） 60：仰臥位（雄） ≥60：傾眠（雄）、横臥位 120：昏睡（雌）、投与部位の静脈壁の肥厚	> 120	4.2.3.1.6

a) レミマゾラムとしての量

b) 溶媒：25.86% (w/v) β-シクロデキストリン（カプチゾール®）

c) 溶媒：pH3.3 の生理食塩液

d) 非 GLP 試験であり、一般状態の変化については報告書に記載されていない。

e) 溶媒：注射用水

f) 溶媒：生理食塩液

5.2 反復投与毒性試験

本薬を用いたラット（4 週）、サル（2 及び 4 週）、並びにミニブタ（4 週）の反復静脈内投与毒性試験、本薬を用いたラット（4 日）の反復経鼻投与毒性試験、本薬の不純物バッチ¹⁹⁾を用いたサル（4 週）の反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 13）。主な所見は中枢神経症状であった。なお、ラット（4 週）、サル（4 週）及びミニブタ（4 週）の反復投与毒性試験での無毒性量（雌雄ラット：20 mg/kg/日（急速静注）、雌雄サル：5 mg/kg/日（急速静注）、30 mg/kg/日（持続静注 12 時間/日）、雌雄ミニブタ：120 mg/kg/日（持続静注 6 時間/日））における本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は、海外第Ⅱ相試験（CNS7056-010 試験）における臨床最高用量（導入用量：12 mg/kg/時、維持用量：3 mg/kg/時）投与時の曝露量（AUC_{0-t}：6881 ng・h/mL）と比較して、ラット（急速静注）で 0.01 倍（雌）²⁰⁾、サル（急速静注）で 1.2 倍（雄）又は 1.4 倍（雌）、サル（持続静注 12 時間/日）で 4.7 倍（雄）又は 4.2 倍（雌）、ミニブタ（持続静注 6 時間/日）で 17.1 倍（雄）又は 11.5 倍（雌）であった。

19) 本薬中に検出される不純物及び分解生成物（XXXXXXXXXX、CNS 7054）を CNS 7054 を除き XXXXXXXXXX 含有するバッチ（ロット番号：XXXXXXXXXX）

20) 1 例を除き血漿中本薬濃度が定量下限値未満であったことから、雄の安全域は算出できなかった。

表 13 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	4 週間 (1 日 1 回) + 回復 2 週間	0 (生理食塩液)、0 (溶媒)、10 ^{a)} 、20 ^{a)} 、30 ^{a)}	死亡 ^{b)} : 30 (雄 1/15 例) ≥10: 横臥、不整呼吸、失調歩行、自発運動低下、投与部位の血管周囲性炎症・内膜増殖 30: 尿中血色素、尿タンパク (雌)、尿の色調変化 (雌)	20	4.2.3.2.2
雌雄カニクイザル	静脈内	4 週間 (1 日 1 回) + 回復 2 週間	0、5 ^{a)} 、10 ^{a)} 、 ^{c)} 、20 ^{a)} 、 ^{c)}	≥5: 横臥位、伏臥位、無反応、傾眠、失調歩行 ≥10: 肝臓の細胞質淡明化 (雌)	5	4.2.3.2.7
雌雄カニクイザル	静脈内	2 週間 (1 日 1 回、9 時間投与) + 回復 2 週間	0 ^{d)} 、6.75 ^{a)} 、9.0 ^{a)} 、11.25 ^{a)} 、22.5 ^{a)}	≥6.75: 半眼、閉眼、自発運動低下、鎮静、傾眠、失調歩行	22.5	4.2.3.2.4
雌雄カニクイザル	静脈内	4 週間 (1 日 1 回、12 時間投与) + 回復 4 週間	不純物バッチ 0 ^{c)} 、12 ^{a)} 、30 ^{a)} 、60 ^{a)}	≥12: 失調歩行、自発運動低下、半眼 ≥30: 鎮静、座位、傾眠、昏睡状態 60: 赤血球数・血色素濃度・ヘマトクリット値の低値、網状赤血球割合の高値	30	4.2.3.2.5
雌雄ミニブタ	静脈内	4 週間 (1 日 1 回、6 時間持続投与) + 回復 4 週間	0 ^{e)} 、12 ^{a)} 、40 ^{a)} 、120 ^{a)}	≥12: 鎮静 (音及び前足又は後肢への pinch 刺激に対する反応性低下)	120	4.2.3.2.10
雄ラット (SD)	経鼻/ 静脈内	4 日間 + 回復 2 週間	経鼻: 4 ^{a)} 、 ^{f)} 、8 ^{a)} 、 ^{f)} 、16 ^{a)} 、 ^{f)} 静脈内: 2 ^{a)} 、 ^{f)}	特記所見なし	16	4.2.3.2.12

a) レミゾラムとしての量

b) 本薬の薬理作用による鎮静に関連する呼吸抑制と睡眠中に同居動物に圧迫されたことによる死亡であると考察されている。

c) 本薬への馴化を目的として、10 mg/kg 投与群は投与開始 4 日前～1 日前に本薬 5 mg/kg を投与、20 mg/kg 投与群は投与開始 14 日前～10 日前に本薬 5 mg/kg を、投与開始 9 日前～5 日前に本薬 10 mg/kg を、投与開始 4 日前～1 日前に本薬 15 mg/kg を投与した。

d) 溶媒: 生理食塩液

e) 溶媒: ラクトース一水和物 0.9%及びデキストラン 40 1.4%を含有する生理食塩液

f) 溶媒: 注射用水

5.3 遺伝毒性試験

本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、及びラットを用いた骨髓小核試験が実施され (表 14)、遺伝毒性は陰性であることが示された。また、本薬の不純物バッチ¹⁹⁾の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ラットを用いた骨髓小核試験、及びラット骨髓小核試験とコメント試験の組み合わせ試験が実施され (表 15)、遺伝毒性は陰性であることが示された。

表 14 本薬を用いた遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2uvrA	S9- 0 ^{a)} 、8 ^{b)} 、40 ^{b)} 、200 ^{b)} 、1000 ^{b)} 、5000 ^{b)} (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9+ 0 ^{a)} 、8 ^{b)} 、40 ^{b)} 、200 ^{b)} 、1000 ^{b)} 、5000 ^{b)} (µg/plate)		
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫 L5178Y (TK ^{+/+}) 細胞	S9- (3 時間) 0 ^{a)} 、100、300、400、450、500、550、600、610 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1.4
			S9- (24 時間) 0 ^{a)} 、25、250、500、550 (µg/mL)		
			S9+ (3 時間) 0 ^{a)} 、50、200、500、600、700、750、800、900 (µg/mL)		
in vivo	げっ歯類を用いた骨髓小核試験	雄ラット (Wistar Crl:WI) 骨髓	0、10、20、30 (mg/kg) (急速静注、2 回投与)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) DMSO

b) レミゾラムとしての量

表 15 本薬の不純物バッチを用いた遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いた 復帰突然変異 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2uvrA	S9－	不純物バッチ 0 ^{a)} 、156 ^{b)} 、313 ^{b)} 、625 ^{b)} 、1250 ^{b)} 、 2500 ^{b)} 、5000 ^{b)} (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1.3
			S9＋	不純物バッチ 0 ^{a)} 、156 ^{b)} 、313 ^{b)} 、625 ^{b)} 、1250 ^{b)} 、 2500 ^{b)} 、5000 ^{b)} (µg/plate)		
	哺乳類培養細胞 を用いた前 進突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y (TK ^{+/+}) 細胞	S9－ (3 時間)	不純物バッチ 0 ^{a)} 、200 ^{b)} 、250 ^{b)} 、300 ^{b)} 、350 ^{b)} 、 400 ^{b)} 、450 ^{b)} (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1.5
			S9－ (24 時間)	不純物バッチ 0 ^{a)} 、300 ^{b)} 、350 ^{b)} 、400 ^{b)} 、450 ^{b)} 、 500 ^{b)} 、550 ^{b)} (µg/mL)		
			S9＋ (3 時間)	不純物バッチ 0 ^{a)} 、450 ^{b)} 、500 ^{b)} 、550 ^{b)} 、600 ^{b)} 、 650 ^{b)} 、700 ^{b)} (µg/mL)		
in vivo	げっ歯類を用 いる骨髓小核 試験とコメッ ト試験の組み 合わせ試験	雄ラット (SD) 骨髓、肝細胞		不純物バッチ 0 ^{a)} 、18.8 ^{b)} 、37.5 ^{b)} 、75.0 ^{b)} (mg/kg) (30 分間持続静注、1 日 1 回 3 日 間)	陰性	4.2.3.3.2.3

a) DMSO

b) レミゾラムとしての量

c) 生理食塩液

5.4 がん原性試験

本薬の臨床投与期間は短期に限られることから、「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」（平成 9 年 4 月 14 日付け薬審第 315 号）に基づき、本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラットの胚・胎児発生に関する試験、ウサギの胚・胎児発生に関する試験、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、ウサギの拡張受胎能／交配試験が実施された（表 16）。胚・胎児発生に関する試験では催奇形性は認められなかった。なお、F1 出生児の発生に対する無毒性量（ラット：30 mg/kg/日、ウサギ：2.5 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は、海外第Ⅱ相試験（CNS7056-010 試験）における臨床最高用量（導入用量：12 mg/kg/時、維持用量：3 mg/kg/時）投与時の曝露量（AUC_{0-τ}：6881 ng・h/mL）と比較して、ラットで 0.02 倍、ウサギで 0.3 倍であった。

表 16 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	静脈内	雄：交配前4週～47日間 (1回/日)	0 ^{a)} 、3、10、30	≧3：運動性低下、鎮静、ケージを噛む行動又は身づくろい行動の増加 30：運動精子割合の低下	親動物（一般毒性）：30 親動物（生殖能）：30 ^{b)}	4.2.3.5.1.1
	雌ラット (SD)	静脈内	雌：交配前2週～妊娠7日 (1回/日)	0 ^{a)} 、3、10、30	≧3：運動性低下、鎮静、ケージを噛む行動又は身づくろい行動の増加	親動物（一般毒性）：30 親動物（生殖能）：30	
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠6日～17日 (1回/日)	0 ^{a)} 、3、10、30	親動物： ≧3：運動性低下 ≧10：間代性／強直性痙攣 30：鎮静 胎児： 特記所見なし	親動物（一般毒性）：3 胚・胎児発生：30	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (Himalayan)	静脈内	妊娠6日～20日 (1回/日)	0 ^{a)} 、1.25、2.5、5.0	親動物： ≧1.25：体重の低値、摂餌量の低下、鎮静 胎児： 5.0：胎児体重の低値、胎盤重量の低値	親動物（一般毒性）：<1.25 胚・胎児発生：2.5	4.2.3.5.2.4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠6日～分娩後20日 (1回/日)	0 ^{a)} 、3、10、30	親動物： ≧3：自発運動低下、失調歩行、不整呼吸、腹臥位 ≧10：側臥位、鎮静 F ₁ 出生児： 特記所見なし	親動物（一般毒性）：30 F ₁ 出生児の発生：30	4.2.3.5.3.1

a) 溶媒：生理食塩液

b) 精子細胞数、精子形態及び受胎能に影響は認められていないことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性試験が実施され（表 17）、1 mg/mL より高濃度の本薬を持続投与することで局所刺激性のリスクを伴うことが示された。

表 17 局所刺激性試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雌ウサギ (NZW)	本薬として 0 ^{a)} 、5 mg/mL を外側耳介静脈に単回急速静脈内投与 (0.5 mL) 又は急速静脈周囲投与 (0.3 mL)	特記所見なし	4.2.3.6.6
雄カニクイザル	本薬として 0 ^{b)} 、3.2、4.0、4.8、6.4 mg/kg (投与液濃度 0、0.8、1.0、1.2、1.6 mg/mL) を単回持続静脈内投与 (4 時間)	≧4.8：血管内膜表面の線維素様物質の沈着、血管内膜壊死、血管壁炎症及び血栓形成	4.2.3.6.10
雄ブタ (ランドレース)	本薬として 0 ^{c)} 、1.5 mg/kg (0.5 mg/mL) を持続静脈内投与 (1 時間) 又は本薬 0 ^{d)} 、1.14 mg/kg (1.5 mg/mL) を反復急速静脈内投与 (10 分間隔、6 回)	特記所見なし	4.2.3.6.8

a) D-グルコース溶液 (5% w/v)

b) 生理食塩液

c) ラクトース水和物 0.9%及び本薬と等モル量のベンゼンスルホン酸を含む生理食塩液

d) ラクトース水和物 2.7%及び本薬と等モル量のベンゼンスルホン酸を含む生理食塩液

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 抗原性試験 (CTD4.2.3.7.1.1)

本薬のモルモットを用いた抗原性試験が実施され、本薬に抗原性は認められなかった。

5.7.2 光安全性試験 (CTD4.2.3.7.1.2)

本薬の培養哺乳類細胞（Balb/c 3T3 細胞）を用いた *in vitro* 光安全性試験が実施され、本薬は光毒性を示さなかった。

5.7.3 血液適合性試験

本薬のヒト血液を用いた血液適合性試験が実施され、本薬に溶血性及び血球凝集能は認められなかった（参考 CTD4.2.3.7.2.1、CTD4.2.3.7.2.2、参考 CTD4.2.3.7.2.3～6）。

5.7.4 依存性試験

本薬を用いた依存性試験成績の概略は表 18 のとおりであり、本薬投与によってラット及びサルにおいて精神依存性及び身体依存性形成能が認められた。

表 18 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	CTD
薬物弁別試験	ラット (Iar:Log-Evans)	ミダゾラムと生理食塩液の弁別獲得基準を満たしたラットを用いて、本薬 2.5、5、10 及び 20 mg/kg を腹腔内投与し、投与薬物の弁別と般化を評価した。	ミダゾラムからの般化基準を満たし、本薬の弁別刺激作用はミダゾラムに類似していると判断された。	4.2.3.7.4.2
自己投与試験	アカゲザル	ペントバルビタールを静脈内に自己投与するよう訓練されたアカゲザルに本薬 0.015、0.03 及び 0.06 mg/kg を用いて 24 時間自己投与試験を実施した。本薬自己投与期間に続き、生理食塩液の自己投与期間を設けた。	すべての用量群で本薬自己投与回数の増加が認められ、本薬は精神依存性形成能を有すると判断された。また、生理食塩液の自己投与期間には筋硬直、過敏表情、摂食低下等の身体依存性兆候が認められた。	4.2.3.7.4.3
身体依存性試験	雌ラット (SD)	レミゾラムとして 10 mg/kg (1～4 日目、2 回/日) 及び 30 mg/kg (5～12 日目、1 回/日) 又はミダゾラムを 12 日間反復静脈内投与した後、7 日間の休薬期間を設け、退薬症候を観察した。	本薬投与群において、休薬期間中に、背弯姿勢の頻度増加や被毛の汚れ、立毛が認められ、本薬は身体依存性形成能を有することが示唆された。	4.2.3.7.4.5
	カニクイザル	本薬 0.5～1 mg/kg/時 (24 時間) を 4 週間反復静脈内持続投与した後、7 日間の休薬期間を設け、退薬症候を観察した。	休薬期間中に、過敏表情、過度の被刺激性、立毛、筋強直、吐気、嘔吐、振戦、体重減少、摂餌量減少が認められ、本薬は身体依存性形成能を有すると判断された。	4.2.3.7.4.7

5.7.5 代謝物（CNS 7054）の毒性試験

本薬の主要代謝物 CNS 7054 の毒性試験として表 19 の試験が実施され、CNS 7054 200 mg/kg を投与した妊娠ラット 1 例において中枢神経症状が認められた（参考 CTD4.2.3.7.5.2）。当該個体の CNS 7054 の C_{max} は約 1 mmol/L (517 μ g/mL) であり、CNS 7054 のラット GABA_A 受容体ベンゾジアゼピン結合部位に対する K_i 値は約 10000 nmol/L (3.1.1.1 参照) であることを踏まえると、当該個体において認められた中枢神経症状は、当該個体の血中 CNS 7054 濃度が高値に達したことによるものであると考察されている。当該個体において中枢神経症状が認められた際の CNS 7054 の C_{max} は、海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験）における臨床最高用量（導入用量：12 mg/kg/時）投与時の血中濃度（ C_{max} ：43.3 μ mol/L）と比較して、約 20 倍であることから、ヒトに本薬を投与した際に CNS 7054 に起因した中枢神経症状が認められるリスクは低いと考察されている。

表 19 代謝物（CNS 7054）の毒性試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雄 ラット (SD)	CNS 7054 0 ^{a)} 、100、200 mg/kg を 2 日間反復 急速静脈内投与	特記所見なし	参考 4.2.3.7.5.1
雄 カニク イザル	CNS 7054 120 mg/kg を 2 日間持続静脈内投与 後、12 日間休薬し、CNS 7054 240 mg/kg を静 脈内 4 日間持続静脈内投与（24 時間）	特記所見なし	参考 4.2.3.7.5.3
妊娠 ラット (SD)	CNS 7054 0 ^{a)} 、100、200 mg/kg を単回急速静 脈内投与（1 分間）又は CNS 7054 100、200 mg/kg を単回低速静脈内投与（3 分間）	CNS 7054 200 mg/kg 1 分間投与例において、自発運 動低下、緩徐呼吸、鎮静及び失調歩行が認められた。	参考 4.2.3.7.5.2

a) 生理食塩液

5.7.6 不純物 A* の毒性試験

中間体及び個別規格設定対象物質である不純物 A* について、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験が実施され（表 20）、不純物 A* は遺伝毒性陰性であることが示された。

表 20 不純物 A* 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いる 復帰突然変異 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2uvrA	S9－	0 ^{a)} 、78.1、156、313、625、 1250、2500、5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.7.6.1
			S9＋	0 ^{a)} 、78.1、156、313、625、 1250、2500、5000 (µg/plate)		
	マウスリンフ フォーマ TK 試 験	マウスリンパ腫 L5178Y (TK ^{+/+}) 細胞	S9－ (3 時間)	0 ^{a)} 、402、482、579、694、 833、1000、1200 (µg/mL)	陰性	4.2.3.7.6.2
			S9－ (24 時間)	0 ^{a)} 、402、482、579、694、 833、1000、1200 (µg/mL)		
			S9＋ (3 時間)	0 ^{a)} 、402、482、579、694、 833、1000、1200 (µg/mL)		

a) DMSO

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の生殖発生毒性評価について

機構は、本薬を用いた生殖発生毒性試験（5.5 参照）において顕著な一般症状（異常姿勢、振戦、間代性痙攣並びに摂餌量及び体重増加量の減少）が観察され、最大耐量が投与されていると考えられる一方で、ヒトに本薬の臨床用量を投与した際の曝露量と比較して十分な曝露が得られていないことから、本薬の生殖発生毒性リスクについて、本薬と同様の薬理作用を持つ類薬（ベンゾジアゼピン系薬剤）において報告されている生殖発生毒性に関する情報を踏まえて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬を用いた生殖発生毒性試験において、本薬の生殖発生毒性リスクを示唆する所見は認められなかった。過去の研究において妊娠初期におけるベンゾジアゼピン系薬剤への曝露により口蓋裂等を含む奇形の発生頻度が上昇したことが報告されているが、その後の研究においては奇形の発生頻度に統計学的に有意な上昇は認められなかったことから、妊娠初期におけるベンゾジアゼピン系薬剤への曝露は催奇形性リスクを増大させないと考えられている。また、妊娠後期又は分娩時におけるベンゾジアゼピン系薬剤への曝露により、低緊張児症候群又は新生児禁断症状（鎮静作用、低緊張症、吸てつ能の低下、無呼吸発作、チアノーゼ等）が認められた旨が報告されている（Reprod Toxicol 1994; 8: 461-75、Antenatal and Postnatal Mental Health. British Psychological

Society; 2014.)。以上を踏まえ、他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様に本剤の添付文書においても、妊娠中のベンゾジアゼピン系薬剤の投与により出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等の増加が認められたとの疫学的調査報告がある旨、また、妊娠後期又は分娩時のベンゾジアゼピン系薬剤の投与により新生児に離脱症状又は新生児仮死を引き起こす可能性がある旨を記載した上で、本剤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旨を注意喚起することが適切であると判断した。

機構は、以上について了承した。

なお、機構は、提出されたその他の試験成績に特段の問題はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血漿中未変化体及び代謝物は LC-MS/MS（定量下限：0.1～100 ng/mL）を用いて測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD5.3.3.1-1：ONO-2745-01 試験、5.3.3.1-2：ONO-2745-02 試験）、並びに外国人を対象とした肝機能の影響に関する試験（CTD5.3.3.3-1：ONO-2745IVU007 試験）、外国人を対象とした腎機能の影響に関する試験（CTD5.3.3.3-2：CNS7056-012 試験）、外国人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（CTD5.3.4.1-1：CNS7056-005 試験）及び外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験（CTD5.3.4.1-3：CNS7056-017 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（参考 CTD5.3.3.1-3：CNS7056-001 試験）、嗜好的な中枢神経抑制薬の使用経験を有する外国人被験者を対象とした薬物乱用可能性試験（参考 CTD5.3.4.1-2：CNS7056-014 試験）の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験²¹⁾の成績も提出された。特に記載のない限り、本薬の投与量はレミマゾラムとしての量で、薬物動態パラメータのうち $t_{\max}$ は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示す。また、*in vitro* 試験における薬物の添加濃度は終濃度として示す。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血清に ^{14}C 標識体（本薬）1～10 $\mu\text{g/mL}$ を添加し、限外ろ過法により血清タンパク結合率を検討したとき、タンパク結合率は 91.6～92.1%であった（CTD5.3.2.1-1）。

ヒト血液に ^{14}C 標識体（本薬）1～10 $\mu\text{g/mL}$ を添加したとき、放射能の血球移行率は、血球移行率は 7.5～11.7%であった（CTD5.3.2.1-5）。

21) CTD5.3.2.1-1、CTD5.3.2.1-2、参考 CTD5.3.2.1-3、CTD5.3.2.1-4、CTD5.3.2.1-5、CTD5.3.2.2-1～4、参考 CTD5.3.2.3-1、参考 CTD5.3.2.3-2、CTD5.3.2.3-3～10

ヒト肝ホモジネートに ^{14}C 標識体 (本薬) $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ を添加し、 37°C で 60 分間インキュベートしたとき、未変化体は検出されず、CNS 7054 の生成が認められた (CTD5.3.2.2-2)。

ヒト肺、肝及び腎ホモジネート並びに血漿に ^{14}C 標識体 (本薬) $2\text{ }\mu\text{g/mL}$ を添加し、 37°C で 60 分間インキュベートしたとき、60 分時点で、本薬の残存率はそれぞれ 63.7、5.0、90.8 及び 93.0% であった。ヒト肝ホモジネートに ^{14}C 標識体 (本薬) $2\text{ }\mu\text{g/mL}$ 及びエステラーゼ阻害剤 (BNPP : $100\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、DFP : $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、NaF : 10 mmol/L 、エゼリン : $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、PHMB : $500\text{ }\mu\text{mol/L}$) を添加し、 37°C で 15 分間インキュベートしたとき、BNPP、DFP 及び NaF 添加試料で本薬の加水分解は阻害されたが、エゼリン及び PHMB 添加試料で本薬の加水分解は阻害されなかった。本薬の加水分解は、CES に対して阻害作用を示す BNPP 及び DFP 存在下で顕著に阻害されたことから、ヒト肝臓中では主に CES が本薬の加水分解に関与していると考えられた (CTD5.3.2.2-3)。

ヒト CES 発現系に ^{14}C 標識体 (本薬) $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ を添加し、 30°C で 60 分間インキュベートしたとき、CES1 発現系においては CNS 7054 への加水分解が認められたが、CES2 発現系においては加水分解が認められなかった (CTD5.3.2.2-4)。

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 に対する特異的基質²²⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する本薬 ($10\sim 100\text{ }\mu\text{mol/L}$) の阻害能を検討したとき、CYP1A2 及び CYP2C8 に対する IC_{50} 値は、それぞれ 63.6 及び $29.2\text{ }\mu\text{mol/L}$ であり、それ以外の CYP 分子種に対する IC_{50} 値は $100\text{ }\mu\text{mol/L}$ より大きかった (参考 CTD5.3.2.3-1)。

ヒト肝細胞に本薬 $0.3\sim 30\text{ }\mu\text{mol/L}$ を添加し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する本薬の誘導能を検討したとき、これらの代謝酵素に対する明確な誘導作用は認められなかった (CTD5.3.2.3-3)。

OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた CHO 細胞並びに Caco-2 細胞に ^{14}C 標識体 (本薬) $2\text{ }\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬は OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP の基質でないことが示唆された (CTD5.3.2.3-8)。

OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた CHO 細胞並びに Caco-2 細胞に本薬 $10\sim 100\text{ }\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬は OAT1、BCRP 及び OAT3 (IC_{50} : いずれも $100\text{ }\mu\text{mol/L}$ 超) の特異的基質に対する輸送活性に影響を及ぼさず、OCT2 (IC_{50} : 約 $100\text{ }\mu\text{mol/L}$)、OATP1B3 (IC_{50} : 約 $100\text{ }\mu\text{mol/L}$) 及び OATP1B1 (IC_{50} : 約 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$) の特異的基質に対する輸送活性を阻害した (CTD5.3.2.3-9)。

BSEP、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK 細胞に本薬 $10\sim 100\text{ }\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、BSEP、MATE1 及び MATE2-K の特異的基質に対する輸送活性を本薬 ($100\text{ }\mu\text{mol/L}$) はそれぞれ 63、30 及び 33%阻害した (CTD5.3.2.3-10)。

P-gp を発現させた LLC-GA5-CoL150 細胞に ^{14}C 標識体 (本薬) $2\text{ }\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬は P-gp の基質とならないことが示唆された。また、本薬 $2\sim 50\text{ }\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬は特異的基質に対する P-gp の輸送活性を阻害しなかった (CTD4.2.2.6-11)。

ヒト肝ミクロソームに本薬 $100\text{ }\mu\text{mol/L}$ 及びレミフェンタニル塩酸塩 $2.44\sim 1250\text{ }\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、レミフェンタニル塩酸塩は本薬の代謝を阻害しなかった (CTD5.3.2.3-5)。

22) CYP1A2: Phenacetin、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: Amodiaquin、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: Mephenytoin、CYP2D6: Bufuralol、CYP3A4: ミダゾラム、テストステロン

ヒト肝ホモジネートに ^{14}C 標識体（本薬） $2\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、エスモロール塩酸塩 $2\sim 50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 及びランジオロール塩酸塩 $2\sim 50\text{ }\mu\text{g/mL}$ を添加したとき、エスモロール塩酸塩及びランジオロール塩酸塩は本薬の代謝を阻害しなかった（CTD5.3.2.2-3）。

ヒト血漿又は血球に本薬 $1\sim 30\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、エスモロール塩酸塩 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 及びランジオロール塩酸塩 $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ を添加したとき、本薬 $30\text{ }\mu\text{g/mL}$ はエスモロール塩酸塩及びランジオロール塩酸塩の代謝をそれぞれ 35.5 及び 42.4%阻害した（CTD5.3.2.3-7）。

ヒト肝ミクロソームに本薬 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、ジルチアゼム塩酸塩 $0.3\sim 100\text{ }\mu\text{mol/L}$ 及びアトルバスタチンカルシウム $0.3\sim 100\text{ }\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬の代謝に対するジルチアゼム塩酸塩及びアトルバスタチンカルシウムの阻害能 (IC_{50}) はそれぞれ 57 及び $>100\text{ }\mu\text{mol/L}$ であった（CTD5.3.2.3-6）。

6.2.2 健康成人における検討

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 30 例）を対象に、本剤 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4 及び 0.5 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 21 とおりであり、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は用量に比例して増加した。また、本剤投与 48 時間後、未変化体は尿中に認められなかったが、CNS 7054 の尿中排泄率は 83.2～86.5%であり、投与量の 80%以上が CNS 7054 として排泄された（CTD5.3.3.1-1：ONO-2745-01 試験）。

表 21 日本人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	評価 例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (min)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)
0.05	5	654 ± 138	39 ± 8	49.6 ± 2.7
0.1	5	1620 ± 210	52 ± 13	120 ± 9
0.2	5	3260 ± 550	52 ± 9	199 ± 34
0.3	5	4190 ± 520	48 ± 8	255 ± 23
0.4	5	6000 ± 1700	45 ± 7	365 ± 47
0.5	5	6960 ± 1210	53 ± 9	452 ± 55

平均値 $\pm$ 標準偏差

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、本剤 1 mg/kg/時間 を最大 1 時間²³⁾ 静脈内投与したときの血漿中未変化体の投与終了直前の濃度は $619\pm 89\text{ ng/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $431\pm 170\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ であった（CTD5.3.3.1-2：ONO-2745-02 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 54 例）を対象に、本剤 0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.15、0.2、0.25 及び 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであり、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した（参考 CTD5.3.3.1-3：CNS7056-001 試験）。

23) 投与開始 50 分後までの鎮静スコア（MOAA/S スコア）の評価において意識消失（MOAA/S スコアが 0 又は 1）が認められた場合、意識消失から 10 分後に投与終了することとされた。

表 22 外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
0.01	6	189.2 ± 55.8	0.617 ± 0.094	12.1 ± 2.2
0.025	6	369.2 ± 53.9	0.809 ± 0.332	29.9 ± 5.8
0.05	6	720.6 ± 85.2	0.744 ± 0.120	58.1 ± 9.0
0.075	6	1470.0 ± 576.1	0.703 ± 0.049	92.8 ± 18.6
0.1	6	1882.6 ± 262.4	0.731 ± 0.072	107.7 ± 7.1
0.15	6	2885.7 ± 898.9	0.732 ± 0.067	172.6 ± 12.9
0.2	6	3558.1 ± 940.7	0.707 ± 0.082	230.8 ± 41.8
0.25	6	4082.1 ± 1073.7	0.780 ± 0.057	306.5 ± 52.3
0.3	6	6095.5 ± 743.8	0.713 ± 0.080 ^{a)}	362.5 ± 97.5 ^{a)}

平均値 ± 標準偏差

a) 評価例数: 5 例

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 年齢の影響 (CTD5.3.3.1-1: ONO-2745-01 試験)

日本人健康高齢男性（薬物動態評価例数 5 例）を対象に、本剤 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、それぞれ 1590 ± 580 ng/mL 及び 104 ± 19 ng·h/mL であり、健康高齢者と健康非高齢者（6.2.2 参照）の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

6.2.3.2 肝機能の影響 (CTD5.3.3.3-1: ONO-2745IVU007 試験)

外国人健康成人及び肝機能障害患者（薬物動態評価例数：健康成人 8 例、Child-Pugh 分類 B（中等度）8 例、C（重度）3 例）を対象に、本剤 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。健康成人と比較して中等度肝機能障害患者で AUC_{0-∞} が上昇する傾向は認められなかったが、重度肝機能障害患者ではおよそ 1.3 倍に上昇した。以上を踏まえ、重度の肝機能障害患者では、通常より低用量で本剤の効果が得られる可能性があるため、投与量の減量又は投与速度の減速を考慮する旨を添付文書において注意喚起すると申請者は説明している。

表 23 外国人健康成人及び肝機能障害被験者に本剤を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

肝機能障害 の程度	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (min)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max,u} ^{a)} (ng/mL)	AUC _{0-∞,u} ^{a)} (ng·h/mL)
健康成人 ^{b)}	8	2690 ± 404	43.1 ± 12.8	132 ± 27	356 ± 98	16.6 ± 4.8
中等度	8	1670 ± 621	57.4 ± 12.5	111 ± 30	280 ± 80	17.9 ± 4.0
重度	3	1650 ± 234	109 ± 36	171 ± 21	323 ± 61	29.6 ± 2.9

平均値 ± 標準偏差

a) 血漿中非結合型未変化体濃度に基づく C_{max} 及び AUC_{0-∞}

b) 中等度肝機能障害被験者と年齢、性別及び BMI をマッチングさせた健康成人

6.2.3.3 腎機能の影響 (CTD5.3.3.3-2: CNS7056-012 試験)

外国人腎機能正常被験者及び末期腎不全被験者（薬物動態評価例数：正常（CLCr > 80 mL/分/1.73 m²）12 例、末期腎不全（CLCr < 30 mL/分/1.73 m²）11 例）を対象に（薬物動態解析対象集団：正常 10 例、末期腎不全 8 例）、本剤 1.5 mg を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。腎機能正常被験者と末期腎不全被験者の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

表 24 腎機能正常被験者及び末期腎不全被験者に本剤を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

腎機能の程度	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
正常 ^{a)} (CL _{Cr} >80 mL/分/1.73 m ²)	10	60.1±35.4	0.40±0.05	13.6±1.9
末期腎不全 (CL _{Cr} <30 mL/分/1.73 m ²)	8	57.7±12.2	0.40±0.23	13.1±3.7

平均値±標準偏差

a) 末期腎不全被験者と年齢、性別及び BMI をマッチングさせた腎機能正常被験者

6.2.4 薬力学試験

6.2.4.1 QT/QTc 間隔に対する影響の検討

外国人健康成人（薬力学評価例数 53 例）を対象に、プラセボ、本剤 10 及び 20 mg を単回静脈内投与²⁴⁾、並びにモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの QT/QTc 間隔に対する影響を検討した。各測定時刻を一致させた $\Delta\Delta\text{QTcI}$ 間隔について、プラセボ群との差（平均値）とその 90%CI は表 25 のとおりであり、本剤 10 mg 投与後 0.5 分並びに本剤 20 mg 投与後 0.5 分及び 2 分時点の $\Delta\Delta\text{QTcI}$ 間隔の両側 90%CI の上限値が 10 ms を超えた（CTD5.3.4.1-1: CNS7056-005 試験）。

表 25 外国人健康成人に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの
 $\Delta\Delta\text{QTcI}$ 間隔のプラセボ群との差とその 90%CI

	薬剤	評価 例数	投与後時間				
			0.5 分	2 分	5 分	30 分	1 時間
$\Delta\Delta\text{QTcI}$ 間隔	本剤 10 mg	48	7.2 [3.2, 11.2]	4.7 [0.7, 8.7]	3.7 [-0.3, 7.7]	1.2 [-2.8, 5.2]	-0.2 [-4.2, 3.8]
	本剤 20 mg	52	10.4 [6.5, 14.3]	6.3 [2.3, 10.2]	5.0 [1.1, 8.9]	1.2 [-2.7, 5.1]	-1.0 [-4.9, 2.9]
	モキシフロキサシン 400 mg	52	-8.8 [-14.1, -3.5]	-3.5 [-8.8, 1.8]	3.4 [-1.9, 8.7]	4.2 [-1.1, 9.5]	7.9 [2.6, 13.2]

最小二乗平均値 (ms) [90%CI]

また、同試験において、心拍数の投与前からの変化量とその 90%CI は表 26 のとおりであり、本剤投与直後に心拍数が増加することが認められた。

表 26 外国人健康成人に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの
投与前からの心拍数の変化量とその 90%CI

	薬剤	評価 例数	投与後時間				
			0.5 分	2 分	5 分	30 分	1 時間
心拍数の 変化量	プラセボ	53	5.1 [3.1, 7.1]	3.7 [2.2, 5.2]	2.3 [0.5, 4.1]	-0.2 [-1.4, 1.0]	-0.5 [-1.7, 0.7]
	本剤 10 mg	48	14.5 [12.0, 17.0]	15.2 [12.9, 17.4]	12.1 [10.0, 14.3]	0.3 [-1.3, 1.8]	-1.0 [-2.4, 0.3]
	本剤 20 mg	52	18.8 [16.5, 21.0]	18.6 [16.6, 20.7]	16.0 [13.8, 18.2]	3.8 [2.2, 5.5]	-2.9 [-4.7, -1.2]
	モキシフロキサシン 400 mg	52	14.6 [11.4, 17.8]	0.8 [-1.0, 2.6]	0.1 [-1.2, 1.5]	2.5 [0.4, 4.6]	0.8 [-0.7, 2.3]

平均値 (bpm) [90%CI]

外国人健康成人（薬力学評価例数 20 例）を対象に、本剤及びプラセボを最初の 5 分間は 5 mg/分、次の 15 分間は 3 mg/分、さらに次の 15 分間は 1 mg/分の速度で投与²⁵⁾したときの QT/QTc 間隔に対する影響を検討した結果、各測定時刻を一致させた $\Delta\Delta\text{QTcI}$ 間隔について、プラセボ群との差（平均値）の両側 90%CI は表 27 のとおりであり、90%CI の上限はいずれの時点も 10 ms を超えなかった（CTD5.3.4.1-3: CNS7056-017 試験）。

24) 本試験は別効能（処置時の鎮静）で本剤を投与するときの QT/QTc 間隔に対する影響の検討を目的とした試験であり、全身麻酔で本剤を使用するときの曝露量を上回る曝露量が得られるように計画されていなかった。

25) CNS7056-005 試験で得られた最高血中濃度と同程度の血中濃度を一定期間維持できるよう複数回の投与が行われた。

表 27 外国人健康成人に本剤を投与したときの $\Delta\Delta QTcI$ 間隔のプラセボ群との差とその 90%CI

	評価 例数	投与後時間				
		5 分	10 分	15 分	30 分	65 分
$\Delta\Delta QTcI$ 間隔	20	-1.4 [-5.8, 3.1]	3.3 [-1.2, 7.8]	3.7 [-1.2, 8.5]	-0.8 [-6.1, 4.5]	-6.4 [-11.4, -1.3]

最小二乗平均値 (ms) [90%CI]

6.2.4.2 薬物乱用可能性試験（参考 CTD5.3.4.1-2：CNS7056-014 試験）

嗜好的な中枢神経抑制薬の使用経験を有する外国人被験者（薬力学評価例数 39 例）を対象に、プラセボ、本剤 5 及び 10 mg、並びにミダゾラム 2.5 及び 5 mg をクロスオーバー法により単回静脈内投与したところ、主要評価項目である Drug Liking VAS²⁶⁾の最大効果は、本剤 5 及び 10 mg 投与時においてミダゾラム 2.5 及び 5 mg 投与時と比較して統計学的な有意差は認められなかった。また、副次評価項目である Take Drug Again VAS²⁷⁾を用いた評価では、本剤 5 mg 投与時においてミダゾラム 2.5 mg 投与時と比較して統計学的に有意に小さかったものの、その他の副次評価項目における評価では概ね本剤とミダゾラムとの間に統計学的な有意差は認められなかった。

6.2.5 PPK 解析（参考 CTD5.3.3.5-1: Y14CA003 解析）

国内臨床試験 4 試験（CTD5.3.5.2-1：ONO-2745-03 試験、CTD5.3.5.1-1：ONO-2745-05 試験、CTD5.3.5.2-2：ONO-2745-06 試験、CTD5.3.5.4-1：ONO-2745-04 試験）から得られた血漿中未変化体濃度データ（448 例、1886 点）を基に、一次消失過程を有する 3-コンパートメントモデルを用いて PPK 解析が実施された。基本モデルにおいて、CL に投与開始からの時間依存的な CL 低下を表す項を組み込み、共変量を探索した結果、CL に対する統計学的に有意な共変量として性別及び体重が選択され、最終モデルが構築された。CL に投与開始からの時間依存的な CL 低下を表す項を基本モデルに組み込んだ理由について、申請者は以下のように説明している。

集中治療における人工呼吸中に鎮静が必要な手術後の患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-2745-04 試験）において、本剤を 24 時間以上持続投与した 7 例で血漿中本薬濃度の経時的な上昇が認められたことから（7.2.1 参照）、この事象をモデルで表現するため、CL に投与開始からの時間依存的な CL 低下を表す項を組み込むこととした。しかしながら、当該 7 例における投与終了後の血漿中本薬濃度の低下は本 PPK モデルによる予測よりも速く、CL の経時的な低下を考慮した PPK モデルでは、この 7 例における血漿中本薬濃度の上昇を説明できないと考えられた。以上より、当該 7 例における血漿中本薬濃度の経時的な上昇については、CL の経時的な低下によるものではなく、患者の状態等に応じて適宜投与速度を調節しながら持続投与するという本剤の投与方法等に起因する可能性が考えられたが、明確な理由は不明である。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人及び外国人における薬物動態について

機構は、本剤の有効性及び安全性の評価等において、海外臨床試験成績を踏まえた検討がなされていることから、日本人と外国人における本剤の薬物動態に民族差が認められないか説明するよう申請者に求めた。

26) 薬物の嗜好性を評価する尺度（0～100）であり、0（強く嫌う）から 100（強く好む）で評価

27) 薬物の再投与の希望を評価する尺度（0～100）であり、0（完全にそう思わない）から 100（完全にそう思う）で評価

申請者は、本薬は主に CES1 によって代謝され体内から消失するが、CES1 について明確な民族間差があるという報告は認められず、また、健康成人を対象とした国内第 I 相試験（CTD5.3.3.1-1：ONO-2745-01 試験）及び海外第 I 相試験（参考 CTD5.3.3.1-3：CNS7056-001 試験）において、表 28 のとおり日本人の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は外国人に比べやや低値を示す傾向が認められたものの、日本人及び外国人それぞれの薬物動態パラメータの分布は図 1 のとおりであり、視覚的には概ね類似していることから、本剤の薬物動態に大きな民族差は認められていないと考えることを説明した。

表 28 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	日本人			外国人		
	評価 例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	評価 例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
0.05	5	654 ± 138	49.6 ± 2.7	6	721 ± 85	57.3 ± 8.4
0.1	5	1620 ± 210	120 ± 9	6	1880 ± 260	107 ± 7
0.2	5	3260 ± 550	199 ± 34	6	3560 ± 940	224 ± 44
0.3	5	4190 ± 520	255 ± 23	6	6100 ± 740	339 ± 98

平均値±標準偏差

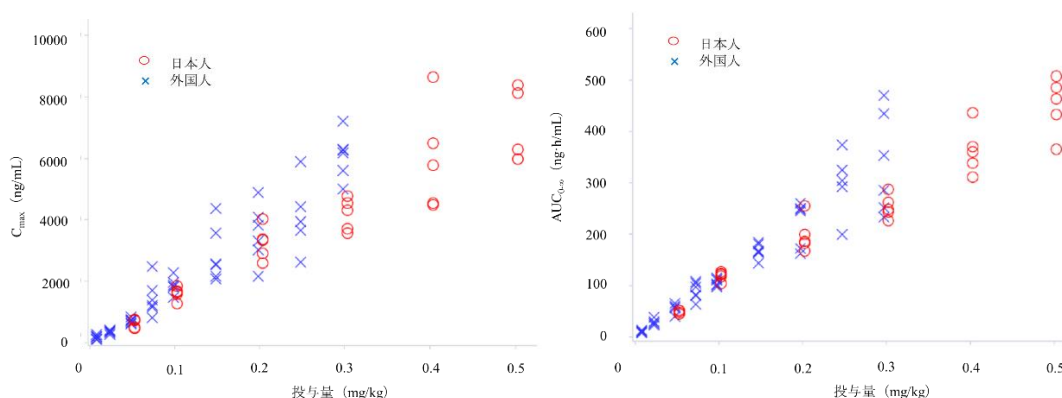


図 1 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の個別値

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、本剤の薬物動態に明らかな民族差は認められていないと考えることから、以上について了承した。

6.R.2 QT/QTc 間隔延長作用について

機構は、本剤の QT/QTc 間隔延長作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

外国人健康成人を対象として本剤の QT/QTc 間隔延長作用を検討した臨床薬理試験（CTD5.3.4.1-1：CNS7056-005 試験）において、本剤投与 2 分後までに $\Delta\Delta QTcI$ 間隔の両側 90%CI の上限は 10 ms を超える結果となった（6.2.4.1 参照）。この点について、当該試験では本剤投与直後に薬理作用による急激な心拍数増加が認められたこと、また、外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験（CTD5.3.4.1-3：CNS7056-017 試験）において、本剤の血中濃度を一定期間維持し、心拍数を一定とした状態で QT 間隔への影響を検討した結果、 $\Delta\Delta QTcI$ 間隔の両側 90%CI の上限はいずれの時点も 10 ms を下回ったことを踏まえると、CNS7056-005 試験で認められた QTcI 間隔の延長は投与直後の急激な心拍数増加による QT-RR ヒステリシス効果の影響であり、本剤による

直接的な影響ではないと考える。なお、日本人を対象として本剤の QT/QTc 間隔延長作用を検討した臨床薬理試験は実施していないが、国内第 I 相試験（CTD5.3.3.1-1：ONO-2745-01 試験及び CTD5.3.3.1-2：ONO-2745-02 試験）において、血漿中本薬濃度と Δ QTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討した結果、検討した濃度範囲では明確な関連性は認められなかったことから、日本人で外国人と比較して特段の懸念は認められていないと考える。

また、全身麻酔施行患者を対象とした国内臨床試験において、本剤投与による QT 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象²⁸⁾は認められなかったが、全身麻酔を施行する外国人心臓手術患者を対象とした海外第 II 相試験（CTD5.3.5.1-2：CNS7056-010 試験）における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果は表 29 のとおりであり、QTcF 間隔について 450 ms 超となった被験者及びベースラインから 30 ms 以上の延長が認められた被験者の割合が対照群と比較して本剤群で多い傾向が認められた。この理由について、症例数が限られていたことから明確な要因を説明することは困難であるものの、当該試験の被験者は心臓の基礎疾患を有しており、投与前の QTcF 値が高値又は変動が大きい被験者が認められたこと等から、本剤の作用に起因したものではなく、心臓の基礎疾患等による個体内変動に起因するものと考えられる。

表 29 全身麻酔を施行する外国人心臓手術患者を対象とした
海外第 II 相試験（CTD5.3.5.1-2: CNS7056-010 試験）における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果

		本剤群		プロポフォール ・セボフルラン群
		6 mg/kg/時群	12 mg/kg/時群	
評価例数		34	28	28
QTcF 間隔 (ms)	> 450	4 (11.8)	3 (10.7)	0
	> 480	2 (5.9)	1 (3.6)	0
	> 500	0	1 (3.6)	0
ベースラインからの QTcF 間隔変化量 (ms)	> 30	6 (17.6)	9 (32.1)	3 (10.7)
	> 60	2 (5.9)	4 (14.3)	2 (7.1)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以下のよう考える。

CNS7056-010 試験で認められた本剤群の QTcF 間隔の延長傾向については、心臓の基礎疾患等による個体内変動が一部関与している可能性は考えられるが、本試験のみから明確な結論を導くことは困難である。CNS7056-005 試験において認められた本剤投与 2 分後までの QTcI 間隔の延長について、CNS7056-017 試験成績も踏まえると、本剤の心拍数増加作用に伴う QT-RR ヒステリシスの影響であり本剤による直接的な影響ではないとの申請者の説明は理解可能である。ただし、CNS7056-005 試験及び CNS7056-017 試験で得られた曝露量は、本剤を全身麻酔薬として使用するとき予想される最大曝露量を十分カバーしていないことから、臨床使用時における QT/QTc 間隔延長のリスク評価としては十分とはいえない。

一方、CNS7056-005 試験で検討された曝露量の範囲では本剤による直接的な影響は認められていないこと、心電図を継続的にモニタリングされた全身麻酔施行患者を対象とした国内臨床試験で特段の懸念は認められていないこと、本剤の非臨床試験成績からは QT 延長に関する明らかなリスクは示唆されていないこと（3.R.2 参照）を踏まえると、現時点で本剤を全身麻酔に使用の際の明らかな QT 延長リスクは示唆されていない。以上に加え、本剤が全身麻酔薬として使用される際は、心電図を含めた継続的なモニタリング下で投与されることから、QT 延長に起因した重

28) トルサード・ド・ポワンツ、突然死、心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神、てんかん発作

大な問題が発生する可能性は低い。以上より、現時点では QT 延長に関する特段の注意喚起は不要であるが、QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用に関するリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 30 に示す試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 3 試験、国内第 II 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 3 試験、海外第 III 相試験 4 試験の成績が提出された。なお、以下では、参考資料については主な試験成績のみ記載する。また、特に記載のない限り、本剤の投与量はレミマゾラムとしての量で示す。

表 30 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	ONO-2745-01 試験	I	健康成人男性	36	プラセボ又は本剤 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4 及び 0.5 mg/kg を単回静脈内投与	薬物動態 安全性
				健康高齢男性	6	プラセボ又は本剤 0.1 mg/kg を単回静脈内投与	
	国内	ONO-2745-02 試験	I	健康成人男性	10	プラセボ又は本剤を 1 mg/kg/時の速度で最大 1 時間静脈内投与	薬物動態 安全性
	海外	ONO-2745 IVU007 試験	I	肝機能障害患者 及び健康成人	20	本剤 0.1 mg/kg を単回静脈内投与	薬物動態 安全性
	海外	CNS7056-012 試験	I	末期腎不全患者 及び腎機能正常者	23	本剤 1.5 mg を単回静脈内投与	薬物動態 安全性
	海外	CNS7056-005 試験	I	健康成人	57	プラセボ、本剤 10 及び 20 mg、並びにミダゾラム 2.5 及び 7.5 mg を単回静脈内投与又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	薬物動態 安全性
	海外	CNS7056-017 試験	I	健康成人男性	20	プラセボ又は本剤 85 mg を単回静脈内投与 ^{b)}	薬物動態 安全性
	国内	ONO-2745-03 試験	II	手術患者（ASA 分類 I 又は II）	85	（麻酔導入）非高齢者には、本剤を 6、12、21 及び 30 mg/kg/時、高齢者には 4、8 及び 12 mg/kg/時で静脈内持続投与 （麻酔維持）本剤を 1 mg/kg/時で静脈内持続投与を開始し適宜増減	有効性 安全性
	国内	ONO-2745-05 試験	II/III	手術患者（ASA 分類 I 又は II）	391 ^{a)}	（本剤群）6 及び 12 mg/kg/時で静脈内持続投与し、意識消失後は 1 mg/kg/時で静脈内持続投与を開始し手術終了まで適宜増減 （プロポフォール群）2.0～2.5 mg/kg を静脈内投与し、意識消失後は 4～10 mg/kg/時で静脈内持続投与し手術終了まで適宜増減	有効性 安全性
参考	国内	ONO-2745-06 試験	III	手術患者（ASA 分類 III 以上）	67 ^{a)}	本剤を 6 及び 12 mg/kg/時で静脈内持続投与し、意識消失後は 1 mg/kg/時で静脈内持続投与を開始し手術終了まで適宜増減	安全性 有効性
	国内	ONO-2745-04 試験	II	手術後 集中治療患者	57	本剤を 0.1、0.25 及び 0.5 mg/kg で静脈内持続投与し、投与開始 10 分以降、至適鎮静レベルが得られるよう、適宜増減	有効性 安全性 薬物動態
	海外	CNS7056-010 試験	II	心臓手術患者	90	（本剤群）6 及び 12 mg/kg/時で静脈内持続投与し、意識消失後は 1～3 mg/kg/時で静脈内持続投与 （プロポフォール・セボフルラン群）プロポフォール 2.0～2.5 mg/kg を静脈内投与し、意識消失後は 3～12 mg/kg/時で静脈内持続投与。セボフルランはプロポフォールによる麻酔導入後体外循環開始前まで 0.8～2.5 MAC を吸入	有効性 安全性 薬物動態
	海外	CNS7056-011 試験	III	心臓手術患者	23	（本剤群）6 及び 12 mg/kg/時で静脈内持続投与し、意識消失後は 1 mg/kg/時で静脈内持続投与を開始し適宜増減 （プロポフォール群）1.0～2.5 mg/kg を静脈内投与し、意識消失後は 3～9 mg/kg/時で静脈内持続投与	有効性 安全性 薬物動態

a) 無作為化例

b) 最初の 5 分間は 5 mg/分、次の 15 分間は 3 mg/分、その後の 15 分間は 1 mg/分の速度で投与した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内第 I 相試験（CTD5.3.3.1-1: ONO-2745-01 試験＜20 年 月～ 月＞）

日本人健康成人男性及び健康高齢男性²⁹⁾（目標被験者数 48 例（非高齢者 36 例、高齢者 12 例）、各用量群 6 例（本剤群 5 例、プラセボ群 1 例））を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、パート A 及び B で構成された無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、6.2.2 参照）。

用法・用量は、健康成人男性を対象としたパート A では、プラセボ又は本剤 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4 及び 0.5 mg/kg、健康高齢男性を対象としたパート B では、プラセボ又は本剤 0.1 及び 0.3 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与すると設定された。

治験薬の投与を受けた 42 例（パート A：本剤各用量群 5 例、プラセボ群 6 例、パート B：本剤群 5 例、プラセボ群 1 例）全例が安全性解析対象集団とされ、このうちプラセボ群を除く 35 例（パート A：本剤各用量群 5 例、パート B：本剤群 5 例）が薬物動態解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。パート B における本剤 0.1 mg/kg 群の結果から、高齢者での鎮静作用が非高齢者に比べて強いと考えられたため、パート B において本剤 0.3 mg/kg 投与は実施されなかった。

有害事象³⁰⁾（臨床検査値異常を含む、以下同様）は、パート A では本剤 0.05 mg/kg 群の 20.0%（1/5 例）、0.1 mg/kg 群の 60.0%（3/5 例）、0.2 mg/kg 群の 40.0%（2/5 例）、0.3 mg/kg 群の 100.0%（5/5 例）、0.4 mg/kg 群の 100.0%（5/5 例）、0.5 mg/kg 群の 100.0%（5/5 例）、パート B では本剤 0.1 mg/kg 群の 100.0%（5/5 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。死亡例、死亡以外の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。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、パート A では本剤 0.05 mg/kg 群の 20.0%（1/5 例）、0.1 mg/kg 群の 60.0%（3/5 例）、0.2 mg/kg 群の 40.0%（2/5 例）、0.3 mg/kg 群の 80.0%（4/5 例）、0.4 mg/kg 群の 100.0%（5/5 例）、0.5 mg/kg 群の 80.0%（4/5 例）、パート B では本剤 0.1 mg/kg 群の 100.0%（5/5 例）に認められ、主な事象は、舌根沈下（パート A: 本剤 0.2 mg/kg 群 20.0%（1/5 例）、0.3 mg/kg 群 60.0%（3/5 例）、0.4 mg/kg 群 100.0%（5/5 例）、0.5 mg/kg 群 80.0%（4/5 例）、パート B: 本剤 0.1 mg/kg 群 80.0%（4/5 例））、酸素飽和度低下、呼吸数減少であった（酸素飽和度低下及び呼吸数減少の発現割合は、表 31 参照）。

バイタルサイン（血圧、心拍数、酸素飽和度、呼吸数）について、有害事象として報告された変動は表 31 のとおりであった。心電図について、上室性期外収縮 1 例（パート B: 本剤 0.1 mg/kg 群）が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

29) 非高齢者: 20 歳以上 45 歳以下、高齢者: 65 歳以上 74 歳以下
30) MedDRA/J ver. 13.1

表 31 有害事象として報告されたバイタルサインの変動（ONO-2745-01 試験、安全性解析対象集団）

	パート A						パート B
	0.05 mg/kg 群	0.1 mg/kg 群	0.2 mg/kg 群	0.3 mg/kg 群	0.4 mg/kg 群	0.5 mg/kg 群	0.1 mg/kg 群
評価例数	5	5	5	5	5	5	5
有害事象							
酸素飽和度低下	1 (20.0)	2 (40.0)	0	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)
血圧低下	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0
呼吸数減少	0	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0	3 (60.0)
呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
因果関係が否定されなかった有害事象							
酸素飽和度低下	1 (20.0)	2 (40.0)	0	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)
血圧低下	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0
呼吸数減少	0	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	0	3 (60.0)
呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)

発現例数（発現割合（％））

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本薬 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4 及び 0.5 mg/kg、健康高齢男性に本薬 0.1 mg/kg を単回静脈投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.1.2 国内第 I 相試験（CTD5.3.3.1-2: ONO-2745-02 試験<20 年 月～ 月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 10 例（本剤群 8 例、プラセボ群 2 例））を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、6.2.2 参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 1 mg/kg/時の速度で意識消失（MOAA/S スコア³¹⁾ 0 又は 1）後 10 分まで（最大 1 時間）静脈内投与すると設定された。

治験薬の投与を受けた 10 例全例（本剤群 8 例、プラセボ群 2 例）が安全性解析対象集団とされ、このうちプラセボ群を除く 8 例が薬物動態解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有害事象³²⁾は、本剤群の 100.0%（8/8 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。死亡例、死亡以外の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。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群の 100.0%（8/8 例）に認められ、その内訳は舌根沈下 7 例、炭酸ガス分圧上昇 4 例、心室性期外収縮、血液 pH 低下、血圧低下、尿中ブドウ糖陽性及びジスキネジー（不随意運動）各 1 例であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、酸素飽和度、呼吸数）について、有害事象として報告された変動は血圧低下（1 例）であった。心電図について、心室性期外収縮（1 例）が有害事象として報告され、治験薬との因果関係は否定されなかった。

以上より申請者は、本剤を 1 mg/kg/時の速度で単回静脈内維持投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

31) 鎮静の程度を以下の 6 段階（0～5）で評価。5：名前の呼びかけに速やかに反応する、4：名前の呼びかけに無気力に反応する、3：大きな声で又は何度も名前を呼びかけられるときに反応する、2：軽度の刺激又は揺すると反応する、1：僧帽筋を強くつねると反応する、0：僧帽筋を強くつねっても反応なし。

32) MedDRA/J ver. 13.1

7.1.3 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3-1: ONO-2745IVU007 試験<20 年 月～ 月>)

外国人健康成人³³⁾及び肝機能障害被験者(目標被験者数:健康成人 16 例、Child-Pugh 分類 A(軽度) 8 例、B(中等度) 8 例、C(高度) 3 例)を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については、6.2.3.2 参照)。

用法・用量は、空腹時に本剤 0.1 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与すると設定された。

治験薬の投与を受けた 20 例³⁴⁾(健康成人 9 例、中等度肝機能障害群 8 例、高度肝機能障害群 3 例)全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有害事象³⁵⁾は、健康成人 22.2% (2/9 例)、中等度肝機能障害群の 50.0% (4/8 例)、高度肝機能障害群の 66.7% (2/3 例)に認められた。死亡例、死亡以外の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。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、中等度肝機能障害群の 25.0% (2/8 例)、高度肝機能障害群の 66.7% (2/3 例)に認められ、その内訳は低酸素症(中等度肝機能障害群 1 例、高度肝機能障害群 1 例、以下同順)、いびき(0 例、1 例)、酸素飽和度低下(1 例、0 例)、そう痒症(1 例、0 例)であった。

バイタルサイン(血圧、平均動脈圧、心拍数、呼吸数、酸素飽和度)について、有害事象として報告された変動は、酸素飽和度が 90%未満に低下し低酸素症として報告された 2 例(1 例、1 例)及び酸素飽和度低下(1 例、0 例)であった。心電図について、臨床的に意義のある所見は認められなかった。

以上より申請者は、外国人健康成人、中等度肝機能障害患者及び高度肝機能障害患者に本剤 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.1.4 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3-2: CNS7056-012 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人腎機能正常被験者³⁶⁾及び末期腎不全被験者³⁷⁾(目標被験者数:16 例、各群 8 例)を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については、6.2.3.3 参照)。

用法・用量は、本剤 1.5 mg を単回急速静脈内投与すると設定された。

本試験に登録された 23 例(腎機能正常被験者群 12 例³⁸⁾、末期腎不全被験者群 11 例、以下同順)全例が安全性解析対象集団とされ、このうち 5 例³⁹⁾を除く 18 例(10 例、8 例)が薬物動態解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

33) 年齢、性別及び BMI を中等度肝機能障害患者とマッチングさせた健康成人

34) 中等度肝機能障害患者と健康成人の AUC 又は C_{max} の差が 2 倍以上あった場合に実施される予定であった軽度肝機能障害患者及び健康成人を対象としたパートは実施されなかった。

35) MedDRA/J ver. 16.0

36) CKD-EPI 式を用いた eGFR が 80 mL/min 以上(追加登録の場合は 90 mL/min 以上)であり、年齢、性別及び BMI を末期腎不全患者とマッチングさせた腎機能正常被験者

37) 治験担当医師により疾患の状態が安定し、血液透析不要であると判断され、CKD-EPI 式を用いた eGFR が 30 mL/min 未満(追加登録の場合は 15 mL/min 未満)の腎機能障害被験者

38) うち 1 名の被験者は、eGFR が 79.7 mL/min であり、治験実施計画書からの逸脱であった。

39) 3 例は血漿中の未変化体及び CNS 7054 が定量下限未満であり、1 例は血漿中の未変化体が非常に低値かつ CNS 7054 が定量下限未満であり、1 例は治験実施計画書からの逸脱であった。

有害事象⁴⁰⁾は、腎機能正常被験者群の 41.7% (5/12 例)、末期腎不全被験者群の 63.6% (7/11 例) に認められた。死亡例、死亡以外の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。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、酸素飽和度）及び心電図について、臨床的に意義のある所見は認められなかった。

以上より申請者は、外国人腎機能正常被験者及び末期腎不全被験者に本剤 1.5 mg を単回急速静脈内投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.1.5 国内第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2-1: ONO-2745-03 試験＜20 年 月～ 月＞）

ASA 分類⁴¹⁾がⅠ又はⅡで、全身麻酔を施行する手術患者⁴²⁾（目標症例数 60～90 例：非高齢者 40～55 例（パート A 10～25 例、パート B 30 例）、高齢者 20～35 例（パート C 10～25 例、パート D 10 例））を対象に、本剤の麻酔導入及び麻酔維持における有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、各パートにおいて、表 32 に示す麻酔導入速度で、意識消失⁴³⁾が認められるまで、又は最大投与時間まで静脈内持続投与すると設定された。また各パートにおける意識消失後の麻酔維持は表 32 に示す速度で静脈内持続投与する又は吸入麻酔薬（セボフルラン）を使用すると設定された。本試験ではレミフェンタニル塩酸塩⁴⁴⁾及びロクロニウム臭化物⁴⁵⁾が併用投与され、血圧又は心拍数が一定の基準⁴⁶⁾を満たす場合には処置薬の投与が可能と設定された。また、緊急的に本剤による鎮静を解除する必要があると判断された場合には、フルマゼニルを静脈内投与することができるとされた。

40) MedDRA/J ver. 18.0

41) 術前の重症度を以下の 6 段階（Ⅰ～Ⅵ）で評価。Ⅰ：普通の健康な患者、Ⅱ：軽度の全身疾患を有する患者、Ⅲ：重度の全身疾患を有する患者、Ⅳ：生命の危機となる重度の全身疾患を有する患者、Ⅴ：手術しないと助からない瀕死の患者、Ⅵ：脳死の患者

42) 非高齢者：20 歳以上 65 歳以下、高齢者：65 歳以上

43) 患者に数をカウントさせ、応答が消失した後、肩を揺すったときの反応が消失した時点

44) 本剤投与開始 5 分前から気管挿管完了まで、レミフェンタニル塩酸塩を 0.25 µg/kg/分 の速度で静脈内持続投与するとされ、鎮痛作用が不十分な場合は、投与速度を最大 1.0 µg/kg/分まで加速できるとされた（パート B 又は D のみ）。気管挿管後は患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 2.0 µg/kg/分を超えないこととされた。また、浅麻酔時には 0.5～1.0 µg/kg を 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された。

45) 意識消失後、ロクロニウム臭化物 0.6 mg/kg を静脈内投与することとされ、年齢、症状に応じて適宜増減できるが、上限は 0.9 mg/kg とされた（パート B 又は D のみ）。気管挿管完了後は、必要に応じてロクロニウム臭化物 0.1～0.2 mg/kg の投与、あるいは 7 µg/kg/分 の投与速度を目安に静脈内持続投与することができることとされた。

46) 以下の基準を目安に有害事象に対する処置薬として、アドレナリン、ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩、エフェドリン塩酸塩、エチレフリン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、ニフェジピン、ヒドララジン塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、ニトロプルシドナトリウム水和物、アトロピン硫酸塩、ランジオロール塩酸塩、エスモロール塩酸塩等の投与が可能と設定された。

①血圧低下（収縮期血圧が連続する 2 観測点以上で 70 mmHg 未満に低下）

②血圧上昇（収縮期血圧が連続する 2 観測点以上で 180 mmHg 以上に上昇）

③心拍数低下（心拍数が 40 回/分未満に低下）

④心拍数上昇（心拍数が 120 回/分以上に上昇）

表 32 ONO-2745-03 試験における用法・用量の概要

対象者	パート	麻酔導入 (ステップ：開始速度 (最大投与時間))	麻酔維持	
			気管挿管完了まで	気管挿管完了以降
非高齢者	パート A	A1 : 6 mg/kg/時 (5 分) A2 : 12 mg/kg/時 (2 分 30 秒) A3 : 21 mg/kg/時 (1 分 25 秒) A4 : 30 mg/kg/時 (1 分)	1 mg/kg/時 (適宜増減 ^{a)} 、上限 2.5 mg/kg/時)	セボフルラン
	パート B	12 mg/kg/時 (2 分 30 秒) ^{b)}	1 mg/kg/時 (適宜増減 ^{a)} 、上限 2.5 mg/kg/時)	
高齢者	パート C	C1 : 4 mg/kg/時 (1 分 30 秒) C2 : 8 mg/kg/時 (3 分 45 秒) C3 : 12 mg/kg/時 (2 分 30 秒)	1 mg/kg/時 (適宜増減 ^{a)} 、上限 2.5 mg/kg/時)	セボフルラン
	パート D	4 mg/kg/時 ^{c)}	1 mg/kg/時 (適宜増減 ^{a)} 、上限 2.5 mg/kg/時)	

a) BIS 値⁴⁷⁾が 53 を超える、もしくは覚醒徴候 (体動、血圧・脈拍数の変動、流涙、発汗など) が認められた場合は、投与速度を増量することができるとされた。また、BIS 値が 53 以下及び覚醒徴候が認められないことが確認された場合、投与速度を慎重に減量することができるとされた。

b) パート A において、ステップ A2 から A4 の意識消失時間に差が認められなかったため、A2 の投与速度が選択された。

c) パート C において、ステップ C2 及び C3 で血圧低下が発現したため、C1 の投与速度が選択された。

本試験に登録された 85 例 (パート A 25 例、パート B 30 例、パート C 20 例、パート D 10 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、重大な治験計画書からの逸脱例 10 例を除いた 75 例 (25 例、25 例、18 例、7 例) が PPS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。治験を中止した被験者は 2 例であり、中止理由は除外基準への抵触 (パート B) 及び有害事象 (パート D、血圧上昇) であった。

有効性について、治験薬が投与されたすべての被験者で意識消失が認められ、治験薬投与開始から意識消失までの時間は表 33 のとおりであった。

表 33 治験薬投与開始から意識消失までの時間 (CTD5.3.5.2-1: ONO-2745-03 試験、PPS)

パート	A				B	C			D
ステップ	A1	A2	A3	A4		C1	C2	C3	
麻酔導入速度 (mg/kg/時)	6	12	21	30	12	4	8	12	4
評価例数	5	10	5	5	25	9	4	5	7
意識消失までの時間 (秒)	108.0 ± 7.8	70.3 ± 11.1	65.8 ± 5.1	65.4 ± 11.3	72.8 ± 16.4	115.2 ± 30.9	72.5 ± 14.2	57.6 ± 11.1	100.3 ± 20.2

平均値 ± 標準偏差

有害事象⁴⁸⁾は、パート A、B、C 及び D のそれぞれ 100% (25/25 例)、100% (30/30 例)、95% (19/20 例) 及び 100% (10/10 例) に認められた (各ステップにおける発現割合は、表 34 参照)。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、パート C ステップ C2 の 1 例 (出血・播種性血管内凝固) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。治験薬の投与中止に至った有害事象はパート D の 1 例 (血圧上昇) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は表 34 のとおりであった。

47) 脳波を基にした麻酔深度評価の指標として用いられており、一般的に 100~90 は覚醒状態、80~60 は鎮静状態、60~40 は手術に適した全身麻酔状態、40 未満は深麻酔状態とされている (術中覚醒、真興交易医書出版部; 2001. p69)。

48) MedDRA ver. 14.0J

表 34 有害事象の発現割合 (ONO-2745-03 試験、安全性解析対象集団)

パート	A				B	C			D
ステップ	A1	A2	A3	A4		C1	C2	C3	
麻酔導入速度 (mg/kg/時)	6	12	21	30	12	4	8	12	4
評価例数	5	10	5	5	30	10	5	5	10
全有害事象	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	30 (100.0)	9 (90.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)
因果関係が否定されなかった有害事象									
全体	0	2 (20.0)	0	0	3 (10.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)
血圧低下	0	1 (10.0)	0	0	3 (10.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
紅斑	0	1 (10.0)	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)

発現例数 (発現割合 (%))

バイタルサイン (血圧、心拍数、酸素飽和度、呼吸数) について、有害事象として報告された変動は表 35 のとおりであった。心電図について、右脚ブロックが 1 例 (パート A ステップ A2) 及び第一度房室ブロックが 1 例 (パート A ステップ A4) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

表 35 有害事象として報告されたバイタルサインの変動 (ONO-2745-03 試験、安全性解析対象集団)

パート	A				B	C			D
ステップ	A1	A2	A3	A4		C1	C2	C3	
麻酔導入速度 (mg/kg/時)	6	12	21	30	12	4	8	12	4
評価例数	5	10	5	5	30	10	5	5	10
有害事象									
血圧上昇	0	0	0	0	4 (13.3)	2 (20.0)	2 (40.0)	0	1 (10.0)
血圧低下	0	3 (30.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	3 (10.0)	2 (20.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	3 (30.0)
頻脈	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (10.0)
心拍数減少	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
因果関係が否定されなかった有害事象									
血圧低下	0	1 (10.0)	0	0	3 (10.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)

発現例数 (発現割合 (%))

以上より申請者は、全身麻酔を施行する手術患者において、非高齢者においては本剤 6、12、21 及び 30 mg/kg/時、高齢者においては本剤 4、8 及び 12 mg/kg/時の静脈内持続投与で麻酔導入が可能であり、非高齢者及び高齢者ともに本剤 1 mg/kg/時で静脈内持続投与を開始して適宜用量調節することで麻酔維持が可能であること、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.1.6 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1: ONO-2745-05 試験<20 年 月~20 年 月>)

ASA 分類がⅠ又はⅡで、全身麻酔を施行する手術患者 (目標症例数 325 例 (本剤群 260 例 (1 群 130 例)、プロポフォール群 65 例)) を対象に、本剤の麻酔導入及び麻酔維持における有効性及び安全性を検討するため、プロポフォールを対照とした無作為化単盲検⁴⁹⁾並行群間比較試験が実施された。

49) 本剤の溶解液は透明であるのに対し、プロポフォールは白色の乳濁液剤であり、外見上識別可能であったこと等から、評価者盲検は実施せず、被験者に対する盲検のみ実施された。ただし、麻酔導入時の本剤群の 2 群間については二重盲検とされた。

用法・用量は、本剤群においては、本剤を 6 及び 12 mg/kg/時の速度で意識消失⁴³⁾が認められるまで静脈内持続投与⁵⁰⁾し、意識消失後は 1 mg/kg/時の速度で静脈内持続投与を開始し、手術終了まで適宜増減⁵¹⁾（上限 2 mg/kg/時）すると設定された。プロポフォール群においては、プロポフォール 2.0～2.5 mg/kg を緩徐に静脈内投与し、意識消失後は 4～10 mg/kg/時の速度で静脈内持続投与⁵²⁾し、手術終了まで適宜増減⁵¹⁾すると設定された。本試験ではレミフェンタニル塩酸塩⁵³⁾及びロクロニウム臭化物⁵⁴⁾が併用投与され、血圧又は心拍数が一定の基準⁵⁵⁾を満たす場合には処置薬の投与が可能と設定された。また、本剤の投与終了後 30 分以上経過しても開眼が認められない場合は、フルマゼニル 0.2 mg を静脈内投与することができるとされ、必要に応じて 0.1 mg ずつ追加投与するとされた。

無作為化症例 391 例（本剤 6 mg/kg/時群 158 例、12 mg/kg/時群 156 例、プロポフォール群 77 例、以下同順）のうち、治験薬の投与を受けた 375 例（150 例、150 例、75 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。治験を中止した被験者は 16 例（8 例、6 例、2 例）であり、中止理由は被験者からの申し出（5 例、4 例、2 例）、除外基準への抵触（1 例、1 例、0 例）及びその他治験責任医師の判断（2 例、1 例、0 例）であった。

安全性解析対象集団における治験薬の曝露状況は表 36 のとおりであった。

表 36 治験薬の曝露状況（ONO-2745-05 試験、安全性解析対象集団）

	本剤群		プロポフォール群
	6 mg/kg/時群	12 mg/kg/時群	
評価例数	150	150	75
総投与時間（分）	202.2 ± 103.3	190.0 ± 87.8	164.9 ± 80.2
総投与量（mg/kg）	3.47 ± 2.00	3.47 ± 2.05	16.33 ± 7.41
意識消失までの投与量（mg/kg）	0.17 ± 0.04	0.29 ± 0.08	1.83 ± 0.40
麻酔維持中の至適投与速度 ^{a)} （mg/kg/時）	0.97 ± 0.35	0.99 ± 0.39	5.21 ± 1.29

平均値 ± 標準偏差

a) 麻酔維持中に最適麻酔状態を維持する投与速度とし、原則として麻酔維持中最も長時間変更されない投与速度

50) 本剤を 2.5 分間静脈内持続投与しても意識消失が認められない場合は本剤の投与を終了し、その後も意識消失の徴候が認められない場合は、他の鎮静剤で麻酔導入及び維持を行うこととされた。

51) 麻酔維持中は、適切な麻酔深度が得られるよう、被験者の全身状態やバイタルサイン、BIS 値などを参考に治験薬の投与速度を適宜調節するとされた。また、覚醒徴候（血圧・脈拍数の変動、流涙、発汗など）が認められ、緊急対応が必要と判断される場合は、以下のとおり対応することとされた。

- ・本剤群：本剤の静脈内急速投与（最大 12 mg/kg/時の投与速度で最大 1 分間投与）を行うことができる。引き続き覚醒徴候が認められる場合は、投与を中止し、他の鎮静剤に切り替える。
- ・プロポフォール群：用量調節では対処できず、引き続き覚醒徴候が認められる場合は、投与を中止し、他の鎮静剤に切り替える。

52) プロポフォールを 2.0～2.5 mg/kg 投与しても意識消失の徴候が認められない場合は、他の鎮静剤で麻酔導入及び維持を行うこととされた。

53) 麻酔導入時、レミフェンタニル塩酸塩を 0.25 µg/kg/分の速度で静脈内持続投与するとされた。麻酔維持時は、通常レミフェンタニル塩酸塩として 0.25 µg/kg/分の投与速度で静脈内持続投与し、被験者の全身状態を観察しながら適宜増減し（最大 2.0 µg/kg/分）、浅麻酔時には、レミフェンタニル塩酸塩として 0.5～1.0 µg/kg を追加単回静脈内投与することができるとされた。

54) 気管挿管前に、ロクロニウム臭化物 0.6～0.9 mg/kg を静脈内投与することとされ、手術中に必要に応じて 0.1～0.2 mg/kg を静脈内投与、又は 7 µg/kg/分の投与速度（適宜増減）で静脈内持続投与することとされた。

55) 以下の基準を目安に有害事象に対する処置薬として、アドレナリン、ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩、エフェドリン塩酸塩、エチレフリン塩酸塩、フェニレフリン塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、ニフェジピン、ヒドララジン塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、ニトロプルシドナトリウム水和物、アトロピン硫酸塩、ランジオロール塩酸塩、エスモロール塩酸塩等の投与が可能と設定された。

- ①血圧低下（非観血的に測定した収縮期血圧が連続する 2 観測点以上で 80 mmHg 未満に低下）
- ②血圧上昇（非観血的に測定した収縮期血圧が連続する 2 観測点以上で 150 mmHg 以上に上昇）
- ③心拍数低下（心拍数が 50 回/分未満に低下）
- ④心拍数上昇（心拍数が 100 回/分以上に上昇）

主要評価項目である FAS における全身麻酔薬としての機能⁵⁶⁾が有効であった被験者割合（有効率）は、本剤 6 及び 12 mg/kg/時群、並びにプロポフォール群いずれも 100%であったことから、本剤 6 及び 12 mg/kg/時群のプロポフォール群に対する非劣性が示された。

有害事象⁵⁷⁾は、本剤 6 mg/kg/時群の 84.7%（127/150 例）、12 mg/kg/時群の 80.7%（121/150 例）、プロポフォール群の 84.0%（63/75 例）に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 6 mg/kg/時群で処置後出血（2 例）が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。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。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤 6 mg/kg/時群の 39.3%（59/150 例）、12 mg/kg/時群の 42.7%（64/150 例）、プロポフォール群の 61.3%（46/75 例）に認められ、因果関係が否定されなかった主な事象は表 37 のとおりであった。

表 37 因果関係が否定されなかった主な有害事象（ONO-2745-05 試験、安全性解析対象集団）

	本剤群		プロポフォール群
	6 mg/kg/時群	12 mg/kg/時群	
評価例数	150	150	75
血圧低下	30 (20.0)	36 (24.0)	37 (49.3)
嘔吐	7 (4.7)	11 (7.3)	3 (4.0)
悪心	11 (7.3)	10 (6.7)	4 (5.3)
悪寒	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (1.3)
心拍数減少	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (4.0)
低血圧	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (1.3)
徐脈	0	3 (2.0)	0
紅斑	4 (2.7)	2 (1.3)	0
譫妄	4 (2.7)	1 (0.7)	0
注射部位疼痛	0	0	14 (18.7)
尿中ケトン体陽性	0	0	3 (4.0)

発現例数（発現割合（%））

バイタルサイン（血圧、心拍数、酸素飽和度、呼吸数）及び心電図について、有害事象として報告されたものは表 38 のとおりであった。

56) 全身麻酔薬としての機能は、①術中覚醒・記憶の有無、②鎮静作用に対する救済処置の有無、③体動の有無の 3 指標のすべてが「無」に該当する被験者を有効、3 指標のうち 1 つでも「有」に該当する被験者を無効と評価した。なお、本剤群は本剤のみ、プロポフォール群はプロポフォールのみの用量調節では対処できず、他の鎮静剤の投与を必要とした場合を救済処置の実施「有」とした。

57) MedDRA ver. 16.1J

表 38 有害事象として報告されたバイタルサインの変動及び心電図異常（ONO-2745-05 試験、安全性解析対象集団）

	有害事象			因果関係が否定されなかった有害事象		
	本剤群		プロポ フォール群	本剤群		プロポ フォール群
	6 mg/kg/時群	12 mg/kg/時群		6 mg/kg/時群	12 mg/kg/時群	
評価例数	150	150	75	150	150	75
血圧低下	51 (34.0)	49 (32.7)	44 (58.7)	30 (20.0)	36 (24.0)	37 (49.3)
心拍数減少	6 (4.0)	6 (4.0)	5 (6.7)	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (4.0)
低血圧	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (1.3)
徐脈	2 (1.3)	4 (2.7)	1 (1.3)	0	3 (2.0)	0
血圧上昇	14 (9.3)	13 (8.7)	3 (4.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.3)
心室性期外収縮	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
高血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
洞性徐脈	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0
第二度房室ブロック	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
頻脈	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	0
酸素飽和度低下	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0
心拍数増加	4 (2.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
心電図 ST 部分上昇	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸数減少	1 (0.7)	0	0	0	0	0
減呼吸	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
呼吸困難	1 (0.7)	0	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.7)	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（％））

以上より申請者は、ASA 分類がⅠ又はⅡで、全身麻酔を施行する手術患者において、本剤の麻酔導入及び麻酔維持における有効性についてプロポフォールに対する非劣性が示されたこと、及び本剤の安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.1.7 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-2: ONO-2745-06 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

ASA 分類がⅢ以上で、全身麻酔を施行する手術患者（目標症例数 50 例、各群 25 例）を対象に、本剤の麻酔導入及び麻酔維持における有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤を 6 及び 12 mg/kg/時の速度で意識消失⁴³⁾が認められるまで静脈内持続投与⁵²⁾し、意識消失後は 1 mg/kg/時の速度で静脈内持続投与を開始し、手術終了まで適宜増減⁵⁸⁾（上限 2 mg/kg/時）すると設定された。本試験ではレミフェンタニル塩酸塩⁵⁹⁾及びロクロニウム臭化物⁵⁴⁾が併用投与され、本剤の投与終了後 30 分以上経過しても開眼が認められない場合は、フルマゼニル 0.2 mg を静脈内投与することが可能とされ、必要に応じて 0.1 mg ずつ追加投与するとされた。

無作為化症例 67 例（本剤 6 mg/kg/時群 33 例、12 mg/kg/時群 34 例、以下同順）のうち、治験薬の投与を受けた 62 例（31 例、31 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。治験を中止した被験者は 5 例（2 例、3 例）であり、中止理由は被験者からの申し出（0 例、2 例）、除外基準への抵触（0 例、1 例）、その他治験責任医師の判断（2 例、0 例）であった。

安全性解析対象集団における治験薬の曝露状況は表 39 のとおりであった。

58) 麻酔維持中は、適切な麻酔深度が得られるよう、被験者の全身状態やバイタルサイン、BIS 値などを参考に治験薬の投与速度を適宜調節するとされた。また、覚醒徴候（血圧・脈拍数の変動、流涙、発汗など）が認められ、緊急対応が必要と判断される場合は、静脈内急速投与（最大 12 mg/kg/時の投与速度で最大 1 分間投与）を行うことができるとされ、引き続き覚醒徴候が認められる場合は、投与を中止し、他の鎮静剤に切り替えることとされた。

59) 麻酔導入時、レミフェンタニル塩酸塩を 0.25～0.5 µg/kg/分の速度で静脈内持続投与するとされた。麻酔維持時は、通常レミフェンタニルとして 0.25 µg/kg/分の投与速度で静脈内持続投与し、被験者の全身状態を観察しながら適宜増減し（最大 2.0 µg/kg/分）、浅麻酔時には、レミフェンタニルとして 0.5～1.0 µg/kg を追加単回静脈内投与することができるとされた。

表 39 治験薬の曝露状況 (ONO-2745-06 試験、安全性解析対象集団)

	6 mg/kg/時群	12 mg/kg/時群
評価例数	31	31
総投与時間 (分)	238.4 ± 104.2	238.9 ± 118.1
総投与量 (mg/kg)	2.47 ± 1.43	2.53 ± 1.30
意識消失までの投与量 (mg/kg)	0.16 ± 0.04	0.27 ± 0.08
麻酔維持中の至適投与速度 ^{a)} (mg/kg/時)	0.56 ± 0.27	0.57 ± 0.30

平均値 ± 標準偏差

a) 麻酔維持中に最適麻酔状態を維持する投与速度とし、原則として麻酔維持中最も長時間変更されない投与速度

主要評価項目である FAS における全身麻酔薬としての機能⁵⁶⁾が有効であった被験者割合 (有効率) は、本剤 6 mg/kg/時群と 12 mg/kg/時群ともに 100%であった。

有害事象は、本剤 6 mg/kg/時群の 90.3% (28/31 例)、12 mg/kg/時群の 90.3% (28/31 例) に認められた。死亡例、死亡以外の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。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤 6 mg/kg/時群の 45.2% (14/31 例)、12 mg/kg/時群の 54.8% (17/31 例) に認められ、主な事象は血圧低下 21 例 (本剤 6 mg/kg/時群 8 例、12 mg/kg/時群 13 例、以下同順)、悪心 12 例 (8 例、4 例)、嘔吐 11 例 (7 例、4 例)、譫妄 2 例 (0 例、2 例) であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数、酸素飽和度、呼吸数) 及び心電図について、有害事象として報告されたものは表 40 のとおりであった。

表 40 有害事象として報告されたバイタルサインの変動及び心電図異常 (ONO-2745-06 試験、安全性解析対象集団)

	有害事象		因果関係が否定されなかった有害事象	
	6 mg/kg/時群	12 mg/kg/時群	6 mg/kg/時群	12 mg/kg/時群
評価例数	150	150	150	150
血圧低下	17 (54.8)	21 (67.7)	8 (25.8)	13 (41.9)
心電図 PQ 間隔延長	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
徐脈	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (3.2)
上室性頻脈	0	2 (6.5)	0	1 (3.2)
心房細動	0	1 (3.2)	0	1 (3.2)
血圧上昇	5 (16.1)	1 (3.2)	0	0
心拍数増加	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0
心電図 ST 部分下降	0	1 (3.2)	0	0
無呼吸	0	1 (3.2)	0	0
酸素飽和度低下	3 (9.7)	0	0	0
不整脈	1 (3.2)	0	0	0
頻脈	1 (3.2)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

以上より申請者は、ASA 分類Ⅲ以上の全身麻酔を施行する手術患者において、本剤の麻酔導入及び麻酔維持に関する有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2 参考資料

7.2.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.4-1: ONO-2745-04 試験<2017年12月~2018年12月>)

集中治療における人工呼吸中の鎮静が必要な手術後の患者⁶⁰⁾（目標症例数 90 例、各群 30 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、手術終了後、手術室から集中治療室へ入室するまでの間は本剤以外の鎮静剤を持続投与し、入室後、鎮静剤の投与を終了し RASS⁶¹⁾が-1~-2 となった時点で、本剤を 0.1、0.25 及び 0.5 mg/kg/時の速度で静脈内持続投与すると設定された。投与開始 10 分以降、至適鎮静レベル（RASS：-1~-4）が得られるよう、被験者の状態に応じて適宜増減すると設定され、投与期間は人工呼吸管理が必要なくなるまで又は 7 日間のいずれか短い期間とされた。

本試験は、治験薬を 24 時間以上投与した被験者において、投与開始後 24 時間以降の血漿中未変化体濃度が徐々に上昇する傾向が認められたこと等から、試験デザインの再検討が必要と判断され早期中止された。無作為化症例 57 例（本剤 0.1 mg/kg/時群 20 例、0.25 mg/kg/時群 20 例、0.5 mg/kg/時群 17 例、以下同順）のうち、治験薬の投与を受けた 49 例（16 例、17 例、16 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、処置違反例 9 例及び早期中止・脱落例 4 例を除く 36 例（9 例、15 例、12 例）が PPS とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。治験を中止した被験者は 4 例（2 例、1 例、1 例）であり、中止理由は有害事象（0 例、1 例、1 例）、その他治験責任医師の判断（2 例、0 例、0 例）であった。

有害事象⁶²⁾は、本剤 0.01 mg/kg/時群の 81.3%（13/16 例）、0.025 mg/kg/時群の 100.0%（17/17 例）、0.05mg/kg/時群の 100.0%（16/16 例）に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 0.25 mg/kg/時群の 1 例（心不全・急性腎不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。治験薬の投与中止に至った有害事象は上述の 0.25 mg/kg/時群の 1 例（心不全）に加えて、0.5 mg/kg/時群の 1 例（血圧低下）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤 0.01 mg/kg/時群の 31.3%（5/16 例）、0.025 mg/kg/時群の 29.4%（5/17 例）、0.05mg/kg/時群の 43.8%（7/16 例）に認められ、主な事象の内訳は、麻酔からの覚醒遅延（本剤 0.01 mg/kg/時群 0 例、0.025 mg/kg/時群 2 例、0.05mg/kg/時群 1 例、以下同順）、嘔吐（1 例、2 例、0 例）、悪心（2 例、1 例、0 例）であった。

以上より申請者は、治験中止により目標症例数に至らなかったが、集中治療における人工呼吸中の鎮静が必要な手術後の患者における安全性に関する大きな問題は認められなかったことを説明した。

7.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1-2: CNS7056-010 試験<20 年 月～20 年 月>）

60) 手術後、集中治療室に収容され、挿管下で呼吸管理を少なくとも 6 時間必要とし、鎮静が必要となる患者

61) 鎮静状態を次の 10 段階（+4～-5）で評価。+4：好戦的な、+3：非常に興奮した、+2：興奮した、+1：落ち着きのない、0：意識清明な、落ち着いている、-1：傾眠状態、-2：軽い鎮静状態、-3：中等度鎮静、-4：深い鎮静状態、-5：昏睡

62) MedDRA/J ver. 16.1

全身麻酔を施行する外国人心臓手術患者⁶³⁾（目標症例数 90 例（各投与群 30 例））を対象に、本剤の麻酔導入及び麻酔維持における有効性及び安全性を検討するため、プロポフォール・セボフルラン併用を対照とした無作為化単盲検⁶⁴⁾並行群間比較試験が実施された。

用法・用量⁶⁵⁾は、本剤群においては、本剤を 6 及び 12 mg/kg/時の速度で意識消失⁶⁶⁾が認められるまで静脈内持続投与⁵²⁾し、意識消失後は 1～3 mg/kg/時の速度で抜管まで⁶⁷⁾静脈内持続投与すると設定された。プロポフォール・セボフルラン群においては、プロポフォール 2.0～2.5 mg/kg を 1 分間以上かけて緩徐に静脈内投与し、意識消失後は体外循環開始前までセボフルランを 0.8～2.5 MAC で投与し、その後はプロポフォールを 3～12 mg/kg/時の速度で抜管まで静脈内持続投与すると設定された。本試験ではフェンタニル⁶⁸⁾、レミフェンタニル⁶⁹⁾及びロクロニウム臭化物⁷⁰⁾が併用投与された。また、フルマゼニル⁷¹⁾を必要に応じて承認用法・用量に従って静脈内投与することができるとされた。

無作為化症例 115 例（本剤 6 mg/kg/時群 38 例、12 mg/kg/時群 39 例、プロポフォール・セボフルラン群 38 例、以下同順）のうち、治験薬の投与を受けた 90 例（34 例、28 例、28 例）全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、有効性の主たる解析対象集団とされた。治験を中止した被験者は 6 例（2 例、1 例、3 例）であった。

安全性解析対象集団における治験薬の曝露状況は表 41 のとおりであった。

表 41 治験薬の曝露状況（CNS7056-010 試験、安全性解析対象集団）

	本剤群		プロポフォール・セボフルラン群	
	6 mg/kg/時群	12 mg/kg/時群		
評価例数	34	28	28	
総投与時間（分）	297.9 ± 81.4	311.3 ± 93.3	プロポフォール 276.1 ± 64.7	セボフルラン 46.4 ± 17.2
総投与量 ^{a)} （mg）	517.7 ± 235.8	559.7 ± 203.5	1303.7 ± 556.6	-
意識消失までの投与量（mg）	14.9 ± 7.7	29.7 ± 10.5	172.5 ± 43.0	-

平均値 ± 標準偏差

a) 麻酔導入期、麻酔維持期及び回復期の合計投与量

主要評価項目である ITT 集団における全身麻酔が成功⁷²⁾した被験者割合は表 42 のとおりであり、各群間に差異は認められなかった。

63) 待機的心臓大手術（冠動脈バイパス術、弁置換術、大動脈術などの 2 時間以上の全身麻酔維持と体外循環が必要となる手術）を予定している患者

64) 本剤の溶解液は透明であるのに対し、プロポフォールは白色の乳濁液剤であり、外見上識別可能であったこと、セボフルランは特徴的な匂いがすること等から、評価者盲検は実施せず、被験者に対する盲検のみ実施された。

65) 本剤及びプロポフォールの麻酔導入・維持時の投与速度は、被験者の状態に応じて減速できると設定され、セボフルランの用量も必要に応じて調整することとされた。また、麻酔維持時に覚醒徴候（発汗、血圧上昇など）等が認められた場合は、必要に応じて以下の静脈内急速投与が可能と設定された。

・本剤群：最大 6 mg/kg/時の投与速度で最大 1 分間投与

・プロポフォール・セボフルラン群：プロポフォール 25～50 mg を最大 1 分間かけて投与

66) MOAA/S スコアで 1 以下

67) 手術後も継続的な人工呼吸器が必要な場合は手術後 24 時間まで投与可能と設定された。

68) 麻酔導入時、フェンタニル 0.2 mg を単回静脈内投与するとされた（各地域の標準手順に従う）。

69) 麻酔維持時、レミフェンタニルを 0.2 µg/kg/分の投与速度で静脈内持続投与を開始し、0.2～1.0 µg/kg/分の範囲で適宜増減することとされた。

70) 麻酔導入時は、臨床的な標準手順に従って投与すること、麻酔維持時は、治験担当医師の判断により静脈内急速投与することとされた。

71) 投与量と投与タイミングは治験担当医師により判断された。

72) 治験薬投与開始から手術終了までに救済措置薬を使用しなかったときに成功と判断された。

表 42 全身麻酔が成功した被験者割合 (CNS7056-010 試験、ITT 集団)

	本剤群		プロポフォール・セボフルラン群
	6 mg/kg/時群	12 mg/kg/時群	
評価例数	34	28	28
全身麻酔成功例数 (成功割合 (%))	34 (100.0)	27 (96.4)	27 (96.4)
本剤群とプロポフォール・セボフルラン群との群間差 ^{a)}	3.57 [-7.00, 17.71]	0.00 [-14.44, 14.44]	-

a) 割合 (%) [95 %CI]

有害事象⁷³⁾は、本剤 6 mg/kg/時群の 100% (34/34 例)、12 mg/kg/時群の 100% (28/28 例)、プロポフォール・セボフルラン群の 100% (28/28 例) に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 6 mg/kg/時群の 9 例 (胸水 2 例、血胸・脳血管発作・急性腎不全・呼吸不全・虚血性大腸炎、譫妄、術後創感染、ブドウ球菌性創感染、洞房ブロック、心嚢液貯留及び徐脈各 1 例)、12 mg/kg/時群 8 例 (完全房室ブロック 2 例、呼吸不全・完全房室ブロック・腹膜癒着、処置後出血、真菌性創感染、血胸、冠動脈閉塞及び血管偽動脈瘤各 1 例)、プロポフォール・セボフルラン群 7 例 (呼吸抑制・細菌性創感染・処置後出血・心臓弁破裂・右室不全、呼吸不全・術後胸部処置合併症・譫妄、譫妄・呼吸抑制、一過性精神病・急性心不全、心嚢内出血、完全房室ブロック及び白血球増加症各 1 例) に認められ、本剤 6 mg/kg/時群の譫妄 (1 例) 及びプロポフォール・セボフルラン群の一過性精神病 (1 例) については、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤 6 mg/kg/時群の 52.9% (18/34 例)、12 mg/kg/時群の 53.6% (15/28 例)、プロポフォール・セボフルラン群の 57.1% (16/28 例) に認められ、因果関係が否定されなかった主な事象は表 43 のとおりであった。

表 43 因果関係が否定されなかった主な有害事象 (CNS7056-010 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群		プロポフォール・セボフルラン群
	6 mg/kg/時群	12 mg/kg/時群	
評価例数	34	28	28
激越	11 (32.4)	8 (28.6)	5 (17.9)
薬効延長	5 (14.7)	7 (25.0)	6 (21.4)
処置による悪心	6 (17.6)	3 (10.7)	3 (10.7)
悪寒	3 (8.8)	2 (7.1)	3 (10.7)
譫妄	3 (8.8)	0	0
悪心	2 (5.9)	0	2 (7.1)
術後激越	0	0	2 (7.1)

発現例数 (発現割合 (%))

バイタルサイン (血圧、心拍数、酸素飽和度、呼吸数) 及び心電図について、有害事象として報告されたものは表 44 のとおりであり、プロポフォール・セボフルラン群の呼吸抑制 (1 例) については、治験薬との因果関係は否定されていない。

73) MedDRA ver. 16.0

表 44 有害事象として報告されたバイタルサインの変動及び心電図異常 (CNS7056-010 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群		プロポフォール・セボフルラン群
	6 mg/kg/時群	12 mg/kg/時群	
評価例数	34	28	28
高血圧	7 (20.6)	9 (32.1)	8 (28.6)
呼吸不全	5 (14.7)	7 (25.0)	4 (14.3)
心房細動	9 (26.5)	4 (14.3)	9 (32.1)
徐脈	5 (14.7)	3 (10.7)	4 (14.3)
心電図 QT 延長	3 (8.8)	3 (10.7)	4 (14.3)
完全房室ブロック	0	3 (10.7)	2 (7.1)
低血圧	4 (11.8)	1 (3.6)	1 (3.6)
呼吸困難	1 (2.9)	1 (3.6)	0
呼吸抑制	0	1 (3.6)	3 (10.7)
第一度房室ブロック	0	1 (3.6)	0
心房粗動	2 (5.9)	0	1 (3.6)
洞房ブロック	1 (2.9)	0	0
洞性徐脈	1 (2.9)	0	0
上室性頻脈	1 (2.9)	0	0
頻脈性不整脈	1 (2.9)	0	0
頻脈	1 (2.9)	0	0
心室細動	1 (2.9)	0	0
急性呼吸不全	0	0	1 (3.6)
右室不全	0	0	1 (3.6)

発現例数 (発現割合 (%))

以上より申請者は、全身麻酔を施行する心臓手術患者において、本剤の麻酔導入及び麻酔維持における有効性はプロポフォール・セボフルランと同程度であり、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-3: CNS7056-011 試験<20 年 月～20 年 月>)

全身麻酔を施行する外国人心臓手術患者⁷⁴⁾ (目標症例数 530 例 (本剤群 424 例、プロポフォール群 106 例)) を対象に、本剤の麻酔導入及び麻酔維持における有効性及び安全性を検討するため、プロポフォールを対照とした無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量⁷⁵⁾は、本剤群においては、本剤を 6 mg/kg/時⁷⁶⁾の速度で意識消失⁷⁷⁾が認められるまで静脈内持続投与し、1 mg/kg/時の速度で静脈内持続投与を開始し、抜管⁷⁸⁾まで適宜増減 (上限 3 mg/kg/時) すると設定された。プロポフォール群においては、プロポフォール 1.0～2.5 mg/kg を 1 分間以上かけて緩徐に静脈内投与し、意識消失後は 3.0～9.0 mg/kg/時の速度で抜管まで静脈内持続投与すると設定された⁷⁹⁾。本試験では、フェンタニル、Sufentanil、レミフェンタニル及び筋弛緩薬が併用投与された。

74) 待機的心臓大手術 (冠動脈バイパス術、弁置換術、及びそれに伴う処置、人工心肺使用低侵襲手術大などの 2 時間以上の全身麻酔維持と対外循環が必要となる手術) を予定している患者

75) 本剤及びプロポフォールの麻酔導入・維持時の投与速度は、被験者の状態に応じて減速できることと設定された。また、麻酔維持時に覚醒徴候 (発汗、血圧上昇など) が認められた場合は、必要に応じて以下の静脈内急速投与が可能と設定された。

①本剤群: 最大 6 mg/kg/時の投与速度で最大 1 分間投与

②プロポフォール・セボフルラン群: プロポフォール 50 mg を最大 1 分間かけて投与

76) 3 分以内に意識消失が得られない場合は、12 mg/kg/時の速度で最大 1 分間投与可能とされ、さらに維持用量 (1.0～3.0 mg/kg/時) で最大 2 分間投与可能と設定された。

77) MOAA/S スコアで 1 以下

78) 手術後も継続的な人工呼吸が必要な場合は、本剤による鎮静は投与開始から 24 時間以内とされ、24 時間以降も継続する場合は、事前に治験依頼者メディカル・モニターに報告することと設定された。

79) 目標制御注入法を使用する場合、投与量は被験者の状態に合わせて目標制御注入法の機能を用いて調整するとされ、麻酔維持時の目標濃度の推奨範囲は 2～10 µg/kg と設定された。

本試験は、対照薬をプロポフォールのみとすることが治験担当医師に受け入れられなかったこと、並びに規制上及び治験手続き上の手順の煩雑さによる各治験実施施設への負担が大きかったことから、早期に中止され、計画された症例数の 10%未満の登録時点で被験者の組入れが中止された。無作為化症例 25 例（本剤群 20 例、プロポフォール群 5 例、以下同順）のうち、治験薬の投与を受けた 23 例（18 例、5 例）全例が安全性解析対象集団とされ、中止例は認められなかった。

安全性解析対象集団における治験薬の曝露状況は表 45 のとおりであった。

表 45 治験薬の曝露状況（CNS7056-011 試験、安全性解析対象集団）

	本剤群	プロポフォール
評価例数	18	5
総投与時間（分）	385.0 ± 126.97	381.5 ± 98.07
総投与量 ^{a)} （mg）	670.3 ± 340.87	1918.4 ± 786.20
意識消失までの投与量（mg）	24.7 ± 17.96	118.5 ± 53.41

平均値 ± 標準偏差

a) 麻酔導入期、麻酔維持期及び回復期の合計投与量

有害事象⁸⁰⁾は、本剤群の 94.4%（17/18 例）、プロポフォール群の 80.0%（4/5 例）に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群の 3 例（術後腎不全・術後貧血・胸水・気胸、譫妄及び治癒不良各 1 例）に認められ、譫妄（1 例）については、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群の 22.2%（4/18 例）に認められ、プロポフォール群では認められなかった。事象の内訳は、譫妄 3 例（16.7%）、悪心 1 例（5.6%）、嘔吐 1 例（5.6%）、低血圧 1 例（5.6%）であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、酸素飽和度、呼吸数）及び心電図について、有害事象として報告されたものは表 46 のとおりであり、本剤群で認められた低血圧（1 例）以外は、治験薬との因果関係は否定されている。

表 46 有害事象として報告されたバイタルサインの変動及び心電図異常（CNS7056-011 試験、安全性解析対象集団）

	本剤群	プロポフォール群
評価例数	18	5
心房細動	7 (38.9)	2 (40.0)
低血圧	2 (11.1)	0
徐脈	2 (11.1)	0
高血圧	1 (5.6)	2 (40.0)
呼吸障害	1 (5.6)	0
呼吸不全	1 (5.6)	0
心房粗動	1 (5.6)	0
酸素飽和度低下	0	1 (20.0)

発現例数（発現割合（%））

以上より申請者は、全身麻酔を施行する心臓手術患者において、安全性に関する大きな問題は認められなかったが、本試験からは限られた被験者数での結果しか得られておらず、有効性及び安全性に関する結論を導くことは困難であることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

80) MedDRA ver. 18.0

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 主要評価項目の設定について

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-2745-05 試験）における主要評価項目の妥当性について、以下のように説明している。

ONO-2745-05 試験では、主要評価項目として、全身麻酔薬としての機能を総合的に評価するため、①術中覚醒（血圧・心拍数の変動、流延、発汗等）・記憶の有無、②鎮静作用に対する救済処置の有無、③体動の有無の 3 項目から構成される複合的評価指標を設定し、3 指標のすべてにおいて「無」に該当する被験者を「有効」、3 指標のうち 1 つでも「有」に該当する被験者を「無効」と評価した。その上で、全身麻酔薬として広く使用されている静脈内投与製剤であり、持続投与が可能なプロポフォールに対する非劣性を検証した。①に関して、医療現場における術中覚醒等の発現率は 0.1～0.2%との報告があり（Anesth Analg. 2004; 99: 833-9）、③に関して、術中に意識下の体動が認められることは非常に稀であることから、①又は③が「有」となる被験者が数%でも認められることは臨床上許容しがたい。また、②に関しては、全体の 10%程度の被験者に対して別の鎮静薬を併用することで有効かつ安全に麻酔管理ができるのであれば臨床上許容できる範囲内であると考え、本剤各群とプロポフォール群における主要評価項目の達成率の非劣性マージンとして 10%を設定した。

機構は、ONO-2745-05 試験の主要評価項目に関する 3 指標の評価を非盲検下で実施したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ONO-2745-05 試験の主要評価項目を構成する各評価指標は、医療現場においても麻酔科医が通常観察しており、麻酔・鎮静薬の投与を管理する上で重要な指標である。したがって、治験においてもこれらの評価は治験薬を投与する麻酔科医自身が実施すべきと考えた。一方、本剤の溶解液は透明であるのに対し、対照薬であるプロポフォールは白色の乳濁液剤であるため、治験薬を投与する麻酔科医には外見上識別可能である。また、本試験は手術施行下で実施されるため、治験薬の投与管理を行う麻酔科医が、安全性の観点で投与薬剤を予め把握しておく必要があることも踏まえると、当該麻酔科医の盲検性を維持することは実施上困難であった。このため、術中の記憶の有無の評価は Brice の質問表を用いる等、手順を統一し、可能な限り客観的な評価ができるよう規定することでバイアスを最小化し、治験薬の投与及び評価を同一の麻酔科医が非盲検下で行うこととした。

機構は、以上について了承した。

7.R.1.2 診療科別での本剤の有効性について

機構は、診療科別での本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験（ONO-2745-03 試験）、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-2745-06 試験）において対象となった診療科⁸¹⁾は、一般外科、眼科、形成外科、呼吸器外科、口腔外科、産婦人科、耳鼻咽喉科、消化器外科、心臓血管外科、整形外科、内分泌外科、乳腺外科、泌尿器科及び皮膚科であり、本剤投与が想定される診療科について広く検討がなされ、いずれの診療科においても全身麻酔としての機能の有効率は 100%であった。また、各試験において、脳神経外科については本剤の有効性が検討されなかったが、類薬であるミダゾラムについて、国内のガイドライン（麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン、社団法人日本麻酔科学会; 2015）において、脳神経外科領域の手術で有効性が異なるとの記載はないことから、本剤においても脳神経外科における有効性が他の診療科と異なる可能性は低いと考える。

機構は、国内臨床試験においては全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象とした試験が実施されていないことから、心臓手術を施行する日本人患者に本剤を投与した際の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CNS7056-010 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CNS7056-011 試験）において標準的な方法として規定された対照薬群の麻酔導入（プロポフォール 1.0～2.5 mg/kg）及び麻酔維持（プロポフォール 3～12 mg/kg/時又はセボフルラン 0.8～2.5 MAC）は、現在の国内の心臓手術における投与方法と同様である。使用された併用薬も国内で投与されている薬剤と同様であり、術後管理についても国内と大きな差異は認められなかった。以上を踏まえると、心臓手術の医療環境に国内外で大きな差異はなく、CNS7056-010 試験及び CNS7056-011 試験結果に基づき、心臓手術を実施する日本人患者に本剤を投与した際の評価を行うことは可能であると考ええる。CNS7056-010 試験の全身麻酔薬としての機能が有効であった被験者割合は表 47 のとおりであり、一般手術を対象とした ONO-2756-05 試験よりも体動や術中覚醒・記憶の頻度が高かったが、術中覚醒・記憶は、浅い麻酔で維持せざるを得ない症例での頻度が高いため、患者の全身状態が比較的悪く、循環抑制作用が強い吸入麻酔や静脈麻酔の量を少なくして維持することがある心臓手術では多く発生するとされている（Basics of Anesthesia. Elsevier; 2017. p812-20）。また、ONO-2745-05 試験の全身麻酔成功の定義を用いた CNS7056-010 試験における全身麻酔の成功率からは、本剤の有効性はプロポフォール・セボフルラン群と同程度であることが示されていることも踏まえると、心臓手術を施行する日本人患者に本剤を投与した際でも同様の有効性が期待できると考える。

表 47 全身麻酔薬としての機能が有効であった被験者の割合（CNS7056-010 試験、ITT）

	本剤群		プロポフォール・セボフルラン群
	6 mg/kg/時群	12 mg/kg/時群	
評価例数	34	28	28
全身麻酔成功	30 (88.2)	25 (89.3)	24 (85.7)
術中覚醒・記憶の有無－無	31 (91.2)	27 (96.4)	25 (89.3)
鎮静作用に対する救済処置の有無－無	34 (100.0)	27 (96.4)	27 (96.4)
体動の有無－無	31 (91.2)	27 (96.4)	27 (96.4)

例数（割合（%））

81) 診療科の情報については、各試験内で情報収集されていなかったため、事後的に外部医学専門家により手術対象の疾患名や術式名等から判断された。

機構は、ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験において、本剤投与が想定される診療科について広く検討がなされ、本剤の全身麻酔薬としての有効性が示されていること、心臓手術患者を対象とした海外臨床試験の結果から、日本人患者にも同様の有効性が期待できると判断することに臨床的に大きな問題はないと考えることから、診療科にかかわらず本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以上の検討を踏まえ、本剤の有効性について特段の問題はないものと判断した。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 循環動態（低血圧、徐脈）への影響について

機構は、本剤投与による循環動態への影響、特に低血圧及び徐脈の発現について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-2745-06 試験）における本剤投与群の併合解析を行った結果、血圧低下に関する有害事象として、血圧低下が 38.1%（138/362 名）及び低血圧が 1.4%（5/362 名）に認められ、このうち因果関係が否定できない有害事象は、血圧低下 24.0%（87/362 名）及び低血圧 1.4%（5/362 名）であった。また、血圧低下及び低血圧に対して昇圧剤等の処置が 39.0%（141/362 例）で実施されていたが、発現した事象はいずれの事象も軽度又は中等度であり非重篤であった。加えて、ONO-2745-05 試験における血圧低下の発現割合について本剤群はプロポフォール群よりも低い傾向にあったこと（表 38）、海外臨床試験（CNS7056-011 試験）では因果関係が否定できない高度の低血圧が 1 例で認められたが、非重篤であったことから、添付文書における重大な副作用としての注意喚起は不要と考える。ただし、血圧低下は高頻度で認められており、血圧低下から低血圧に至った場合、速やかに適切な処置が行われなければ重篤な状態に陥る可能性があるため、本剤投与中及び術後に患者が完全に回復するまで循環動態を適切に管理する必要がある旨を添付文書において注意喚起する。また、徐脈についても同様に併合解析を実施した結果、心拍数減少に関連する有害事象として、心拍数減少 3.3%（12/362 例）、徐脈 2.2%（8/362 例）及び洞性徐脈 0.6%（2/362 例）が認められ、このうち因果関係が否定できない有害事象は、心拍数減少 1.4%（5/362 例）、徐脈 1.4%（5/362 例）及び洞性徐脈 0.6%（2/362 例）であった。これらの事象はいずれも軽度又は中等度であり非重篤であったが、海外臨床試験（CNS7056-010 試験）で因果関係が否定され、かつ軽度であったものの重篤な有害事象として徐脈が認められていることから、添付文書において、循環動態を適切に管理する必要がある旨に加えて、重大な副作用として注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

低血圧について、国内外臨床試験で血圧低下に関する重篤な事象は認められていないものの、高頻度で認められ、かつ昇圧剤等の処置が必要とされていること、適切な処置が遅れた場合は重篤化するおそれがあることを踏まえると、添付文書において循環動態を適切に管理する必要がある旨に加えて、重大な副作用としても注意喚起する必要がある。また、徐脈について、海外臨床

試験で重篤な有害事象が報告されていることを踏まえると、重大な副作用として注意喚起することは適切である。なお、低血圧及び徐脈のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.2 呼吸への影響について

機構は、本剤投与による呼吸への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-2745-06 試験）における本剤投与群の併合解析を行った結果、呼吸機能に関連する有害事象として、酸素飽和度低下 1.9%（7/362 例）、呼吸数減少、無呼吸、呼吸困難、低酸素症、舌根沈下及び減呼吸が各 0.3%（各 1/362 例）に認められ、このうち因果関係が否定できない有害事象は、舌根沈下及び減呼吸であり、それぞれ軽度及び中等度であった。また、海外臨床試験（CNS7056-010 試験）では、因果関係は否定されているものの高度かつ重篤な有害事象として呼吸不全が 2 例に認められている。以上のように、本剤投与により呼吸への影響が認められる可能性があるため、本剤投与中及び術後に患者が完全に回復するまで呼吸を適切に管理する必要がある旨を添付文書において注意喚起する。一方、本剤との因果関係が否定できない重篤な呼吸抑制は認められていないこと、全身麻酔時の使用においては、人工呼吸により呼吸管理がなされることを踏まえると、添付文書の重大な副作用の項において注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤投与により呼吸への影響が認められる可能性があるため、本剤投与中及び術後に患者が完全に回復するまで呼吸を適切に管理する必要がある旨を添付文書において注意喚起することは適切である。一方、国内外の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な呼吸抑制に関する事象は認められていないが、本剤は人工呼吸による呼吸管理を開始する前から投与されること、呼吸管理終了後にも呼吸への影響が遷延する可能性があること、他のベンゾジアゼピン系麻酔薬では重大な副作用として呼吸抑制等が注意喚起されていることを踏まえると、本剤の添付文書においても呼吸抑制を重大な副作用として注意喚起する必要がある。なお、呼吸抑制のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.3 覚醒遅延について

機構は、本剤投与終了後の覚醒遅延について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-2745-06 試験）における本剤投与群の併合解析を行った結果、本剤投与終了後 30 分以上経過しても開眼が認められなかった患者が 8.0%（29/362 例）に認められ、このうち 19 例に拮抗薬であるフルマゼニルが投与された。有害事象としては 0.6%（2/362 例）で麻酔からの覚醒遅延が報告され、いずれも因果関係が否定されず、1 例は重症度が高度であった。なお、ONO-2745-05 試験のプロポフォール群では終了後 30 分以上経過しても開眼が認められなかった患者は認められなかった。以上のように本剤を投与

した一部の患者に覚醒遅延が認められたが、重篤な事象は認められなかったことから、添付文書の重大な副作用の項において注意喚起する必要はないと考える。

ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験における開眼時間別（30 分以下、30 分超）の患者の背景因子は表 48 のとおりであり、ONO-2745-05 試験では、開眼時間が 30 分超の患者において、男性、高年齢、ASA 分類がⅡの割合が高い傾向を示した。一方、ONO-2745-06 試験では、ONO-2745-05 試験と比較して男性及び高年齢患者の組入れ割合が大きく、また、ASA 分類についてはⅢ以上を組入れ対象としていたが、本剤投与後に開眼するまでの時間が 30 分超の患者は ONO-2745-05 試験よりも少ない傾向であった。

表 48 開眼時間別（30 分以下、30 分超）の患者背景（ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験、安全性解析対象集団）

		ONO-2745-05 試験		ONO-2745-06 試験	
開眼時間		30 分以下	30 分超	30 分以下	30 分超
評価例数		273	27	60	2
性別 ^{a)}	男性	134 (49.1)	22 (81.5)	48 (80.0)	1 (50.0)
	女性	139 (50.9)	5 (18.5)	12 (20.0)	1 (50.0)
年齢 ^{b)}		56.2 ± 15.4	64.5 ± 12.4	71.9 ± 8.7	74.0 ± 4.2
体重 ^{b)}		60.55 ± 10.68	63.41 ± 11.98	60.39 ± 13.02	46.60 ± 18.38
BMI ^{b)}		23.20 ± 3.03	23.68 ± 3.26	22.90 ± 3.34	20.62 ± 5.26
ASA 分類 ^{a)}	I	136 (49.8)	10 (37.0)	0	0
	II	137 (50.2)	17 (63.0)	0	0
	III	0	0	60 (100.0)	2 (100.0)

a) 例数（割合（％））

b) 平均値±標準偏差

また、ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験における開眼時間別（30 分以下、30 分超）の本剤の曝露状況は表 49 のとおりであり、各試験において開眼時間別で大きな差異は認められなかった。ONO-2745-05 試験と比較して ONO-2745-06 試験では、本剤の総投与時間が長いにもかかわらず、総投与量は少ない傾向であるため、本剤の投与速度を減速していたと考えられる。

以上を踏まえると、高齢者や ASA 分類が高い場合に、覚醒遅延が生じやすい可能性はあるものの、本剤を減速して投与することにより覚醒遅延が生じにくくなる可能性があると考えられる。

表 49 開眼時間別（30 分以下、30 分超）の本剤の曝露状況（ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験、安全性解析対象集団）

		ONO-2745-05 試験		ONO-2745-06 試験	
開眼時間		30 分以下	30 分超	30 分以下	30 分超
評価例数		273	27	60	2
総投与時間（分）		197.3 ± 97.9	183.6 ± 73.5	238.2 ± 108.6	251.1 ± 219.8
総投与量（mg/kg）		3.45 ± 2.02	3.63 ± 2.10	2.48 ± 1.34	3.07 ± 2.33

平均値±標準偏差

機構は、集中治療において人工呼吸中に鎮静が必要な手術後の日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-2745-04 試験）において、本剤を 24 時間以上持続投与した 7 例で血漿中本薬濃度が経時的に上昇する傾向が認められ（7.2.1 項参照）、このうち 3 例で麻酔からの覚醒遅延の有害事象が発現していることから、本剤の長時間投与における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ONO-2745-04 試験における本剤の投与時間別の曝露量、覚醒⁸²⁾までの時間及び血漿中本薬濃度の最大値は表 50 のとおりであり、本剤を 24 時間以上投与した集団では、24 時間未満の集団と比較して、最高血漿中本薬濃度が高く、かつ覚醒までの時間が長い傾向が認められた。

表 50 投与時間別（24 時間未満、24 時間以上）の曝露量、覚醒までの時間、血漿中本薬濃度の最大値
(ONO-2745-04 試験、安全性解析対象集団)

投与群	本剤群	
	24 時間未満	24 時間以上
投与時間		
評価例数	42	7
総投与時間 (時間)	12.90 ± 4.23	72.42 ± 28.68
総投与量 (mg/kg)	3.69 ± 2.25	39.50 ± 51.63
覚醒までの時間 (分)	71.71 ± 316.12	418.00 ± 395.95
血漿中本薬濃度の最大値 (ng/mL)	352.0 ± 194.7	2742.7 ± 2406.8

平均値±標準偏差

本剤の投与時間 24 時間以上の患者集団では、24 時間を超えてから血漿中本薬濃度の上昇に伴い、鎮静レベルが深くなる傾向が認められたため、血漿中本薬濃度の上昇と深い鎮静が覚醒までの時間の延長に寄与した可能性が考えられる。血漿中本薬濃度が上昇した明確な理由是不明である。一方、全身麻酔を施行する手術患者を対象とした臨床試験では血漿中本薬濃度の上昇に伴う覚醒遅延は認められておらず、全身麻酔の導入及び維持に係る効能・効果においては、長時間の手術後に本剤の投与を開始するわけではなく、また、24 時間以上の本剤の持続投与も想定されない。以上から、全身麻酔時における使用に際しては安全性に特段の問題はなく、投与時間についても特段の制限を設ける必要はないと考える。ただし、全身麻酔時においても、麻酔深度が深すぎる場合は、覚醒遅延が生じる可能性は否定できないため、麻酔深度は手術に必要な最低限の深さにとどめるよう添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本剤投与時では、プロポフォール投与時と比較して開眼までに時間を要する患者が多い傾向であり、これらの患者の多くにフルマゼニルが使用されていたこと、因果関係が否定できない高度な事象も認められていることを踏まえると、覚醒遅延については添付文書において重大な副作用として注意喚起する必要がある。なお、呼吸や循環動態への影響を最小限にする観点に加えて、覚醒遅延を予防する観点からも麻酔深度は手術に必要な最低限の深さにとどめるよう添付文書において注意喚起することは適切である。ICU 患者を対象とした臨床試験において、本剤の投与時間に伴い血漿中本薬濃度が上昇した要因は明らかではなく、全身麻酔時における使用に際しても同様の現象が生じる可能性は否定できない。しかしながら、全身麻酔時における使用においては脳波やバイタルサインが常にモニタリングされることから、同様の現象が生じたとしても安全性に関する重大な問題が生じる可能性は低い。したがって、現時点で投与時間に関する特段の制限を設ける必要はない。ただし、ICU 患者を対象とした臨床試験で認められた事象は、添付文書において注意喚起する必要がある。なお、本剤投与終了後の覚醒遅延のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

82) RASS が 0 以上となった場合に覚醒と判断された。

7.R.2.4 依存性関連の有害事象について

機構は、本剤投与による依存性関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の乱用可能性を検討した海外第 I 相試験（参考 CTD5.3.4.1-2 : CNS7056-014 試験）において、本剤は類薬であるミダゾラムと同程度の依存性を有することが示唆された（6.2.4.2 参照）。また、全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内外の臨床試験⁸³⁾において本剤を投与した 527 例に MedDRA SMQ「薬物乱用、依存および離脱」に該当する有害事象は認められなかったが、その他の薬物乱用及び離脱症状に関連する可能性のある有害事象として、激越が 6.3% (33/527 例)、譫妄が 3.8% (20/527 例)、浮動性めまいが 0.9% (5/527 例)、注意力障害、幻覚、及び傾眠が各 0.4% (各 2/527 例)、健忘、錯乱状態及び異常感が各 0.1% (各 1/527 例) に認められた。以上から、本剤の添付文書において、ミダゾラムと同様に重大な副作用として依存性を注意喚起し、投与量の急激な減少又は中止により、痙攣発作、譫妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれる可能性がある旨をあわせて注意喚起することとする。

機構は、以上について了承するが、本剤投与による依存性関連のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.5 一般外科手術及び心臓手術領域での本剤の安全性プロファイルの差異について

機構は、全身麻酔を施行する一般外科手術及び心臓手術患者を対象とした国内外の臨床試験における有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

全身麻酔を施行する一般外科手術患者を対象とした国内臨床試験 (ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験) 及び全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象とした海外臨床試験 (CNS7056-010 試験及び CNS7056-011 試験⁸⁴⁾) における、有害事象の発現割合は表 51 のとおりであった。

83) CTD5.3.5.2-1 : ONO-2745-03 試験、CTD5.3.5.1-1 : ONO-2745-05 試験、CTD5.3.5.2-2 : ONO-2745-06 試験、CTD5.3.5.1-2 : CNS7056-010 試験、CTD5.3.5.1-3 : CNS7056-011 試験

84) CNS7056-010 試験の対照群であるプロポフォール・セボフルラン群は、セボフルランの投与がプロポフォールによる麻酔導入後体外循環開始前までの限られた時間でありセボフルランの影響は少ないと考えられるため、プロポフォール群として CNS7056-011 試験のプロポフォール群と併合して集計された。

表 51 有害事象の発現割合（国内臨床試験（ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験）
及び海外臨床試験（CNS7056-010 試験及び CNS7056-011 試験））

	ONO-2745-05 試験			ONO-2745-06 試験		海外臨床試験 ^{a)}		
	本剤群 (mg/kg/時)		プロポフ オール群	本剤群 (mg/kg/時)		本剤群 (mg/kg/時)		プロポフ オール群
	6	12		6	12	6	12	
評価例数	150	150	75	31	31	52	28	33
全有害事象	127 (84.7)	121 (80.7)	63 (84.0)	28 (90.3)	28 (90.3)	51 (98.1)	28 (100.0)	32 (97.0)
重篤な有害事象	2 (1.3)	0	0	0	0	12 (23.1)	8 (28.6)	7 (21.2)
主な有害事象								
悪心	28 (18.7)	25 (16.7)	11 (14.7)	10 (32.3)	5 (16.1)	12 (23.1)	4 (14.3)	3 (9.1)
背部痛	5 (3.3)	1 (0.7)	1 (1.3)	0	1 (3.2)	5 (9.6)	6 (21.4)	1 (3.0)
譫妄	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (1.3)	0	2 (6.5)	7 (13.5)	6 (21.4)	4 (12.1)
高血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	8 (15.4)	9 (32.1)	10 (30.3)
処置による悪心	0	1 (0.7)	0	0	0	19 (36.5)	13 (46.4)	12 (36.4)
心房細動	0	0	0	0	1 (3.2)	16 (30.8)	4 (14.3)	11 (33.3)
胸水	0	0	0	0	0	38 (73.1)	27 (96.4)	25 (75.8)
睡眠障害	0	0	0	0	0	22 (42.3)	15 (53.6)	15 (45.5)
術後貧血	0	0	0	0	0	19 (36.5)	14 (50.0)	13 (39.4)
激越	0	0	0	0	0	20 (38.5)	13 (46.4)	7 (21.2)
体液貯留	0	0	0	0	0	14 (26.9)	8 (28.6)	5 (15.2)
出血性貧血	0	0	0	0	0	8 (15.4)	8 (28.6)	4 (12.1)
呼吸不全	0	0	0	0	0	6 (11.5)	7 (25.0)	4 (12.1)
薬効延長	0	0	0	0	0	5 (9.6)	7 (25.0)	6 (18.2)
咳嗽	0	0	0	0	0	13 (25.0)	6 (21.4)	3 (9.1)
血小板減少症	0	0	0	0	0	4 (7.7)	6 (21.4)	5 (15.2)
高血糖	0	0	0	0	0	3 (5.8)	5 (17.9)	5 (15.2)
因果関係が否定できない主な有害事象								
全体	59 (39.3)	64 (42.7)	46 (61.3)	14 (45.2)	17 (54.8)	22 (42.3)	15 (53.6)	16 (48.5)
血圧低下	30 (20.0)	36 (24.0)	37 (49.3)	8 (25.8)	13 (41.9)	0	0	0
嘔吐	7 (4.7)	11 (7.3)	3 (4.0)	7 (22.6)	4 (12.9)	1 (1.9)	0	0
悪心	11 (7.3)	10 (6.7)	4 (5.3)	8 (25.8)	4 (12.9)	3 (5.8)	0	2 (6.1)
悪寒	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (1.3)	0	0	3 (5.8)	2 (7.1)	3 (9.1)
譫妄	4 (2.7)	1 (0.7)	0	0	2 (6.5)	6 (11.5)	0	0
処置による悪心	0	1 (0.7)	0	0	0	6 (11.5)	3 (10.7)	3 (9.1)
激越	0	0	0	0	0	11 (21.2)	8 (28.6)	5 (15.2)
薬効延長	0	0	0	0	0	5 (9.6)	7 (25.0)	6 (18.2)
注射部疼痛	0	0	14 (18.7)	0	0	0	0	0
術後激越	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.1)

発現例数（発現割合（％））

a) CNS7056-010 試験及び CNS7056-011 試験の併合

海外臨床試験における有害事象の発現割合及び重篤な有害事象の発現割合は、国内臨床試験より高かったが、これは海外臨床試験では手術終了後 24 時間までは PACU/ICU における鎮静に対して本剤が投与できる試験デザインとなっていたため、全身麻酔時の有害事象と PACU/ICU における鎮静時の有害事象の両方が含まれていたことが影響した可能性がある。一般に、心臓手術を受ける患者のほとんどは心機能が低下しており、人工心肺装置の装着・離脱及び手術操作によって心臓に負荷がかかること、及び手術時間が長くなることが多いことから、日本人においても一般外科手術よりも心臓手術の方が有害事象及び副作用の発現割合が高くなる可能性はあるが、海外臨床試験ではプロポフォール・セボフルラン群との比較において、本剤の安全性上の懸念は示唆されなかったことから、本剤を日本人心臓手術患者に投与することに安全性上の大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験においては、全身麻酔を施行する心臓手術患者に対する投与経験がないことから、全身麻酔を施行する日本人心臓手術患者に本剤を投与したときの安全性を評価することには限界があり、また CNS7056-010 試験で本剤群の QTcF 間隔の延長傾向が認められており（6.R.2 項参照）、その理由は明確ではないものの、現時点では日本人における一般外科手術と心臓手術に本剤を投与するときの安全性に大きな問題はないと考える。

7.R.2.6 高齢者における安全性について

機構は、高齢者における本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内臨床試験（ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験）における、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況は表 52 のとおりであり、高齢者は非高齢者と比較して、有害事象の発現割合が高く、特に血圧低下及び心拍数減少の発現割合は高齢者の方が高かった。また、高齢者における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、6 mg/kg/時群より 12 mg/kg/時群の方が高い傾向を示した。

表 52 有害事象の発現割合（ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験、安全性解析対象集団）

年齢	ONO-2745-05 試験				ONO-2745-06 試験			
	65 歳未満		65 歳以上		65 歳未満		65 歳以上	
投与速度 (mg/kg/時)	6	12	6	12	6	12	6	12
評価例数	92	93	58	57	5	6	26	25
全有害事象	74 (80.4)	69 (74.2)	53 (91.4)	52 (91.2)	5 (100.0)	6 (100.0)	23 (88.5)	22 (88.0)
重篤な有害事象	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
主な有害事象								
血圧低下	24 (26.1)	21 (22.6)	27 (46.6)	28 (49.1)	3 (60.0)	2 (33.3)	14 (53.8)	19 (76.0)
尿中血陽性	15 (16.3)	12 (12.9)	8 (13.8)	12 (21.1)	2 (40.0)	2 (33.3)	3 (11.5)	2 (8.0)
創合併症	12 (13.0)	11 (11.8)	11 (19.0)	9 (15.8)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (3.8)	2 (8.0)
嘔吐	10 (10.9)	17 (18.3)	9 (15.5)	9 (15.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	6 (23.1)	4 (16.0)
悪心	23 (25.0)	16 (17.2)	5 (8.6)	9 (15.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	9 (34.6)	4 (16.0)
総蛋白減少	5 (5.4)	5 (5.4)	5 (8.6)	6 (10.5)	1 (20.0)	1 (16.7)	3 (11.5)	5 (20.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (8.7)	8 (8.6)	5 (8.6)	5 (8.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (7.7)	5 (20.0)
血中アルブミン減少	7 (7.6)	4 (4.3)	5 (8.6)	5 (8.8)	1 (20.0)	2 (33.3)	3 (11.5)	6 (24.0)
尿中蛋白陽性	5 (5.4)	2 (2.2)	4 (6.9)	5 (8.8)	2 (40.0)	1 (16.7)	2 (7.7)	4 (16.0)
心拍数減少	2 (2.2)	1 (1.1)	4 (6.9)	5 (8.8)	0	0	0	0
血圧上昇	6 (6.5)	9 (9.7)	8 (13.8)	4 (7.0)	0	0	5 (19.2)	1 (4.0)
ヘモグロビン減少	7 (7.6)	4 (4.3)	5 (8.6)	4 (7.0)	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)
悪寒	5 (5.4)	9 (9.7)	1 (1.7)	4 (7.0)	0	1 (16.7)	0	0
発熱	13 (14.1)	9 (9.7)	4 (6.9)	3 (5.3)	1 (20.0)	2 (33.3)	3 (11.5)	3 (12.0)
白血球数増加	6 (6.5)	8 (8.6)	4 (6.9)	2 (3.5)	0	0	1 (3.8)	1 (4.0)
因果関係が否定できない主な有害事象								
全体	33 (35.9)	29 (31.2)	26 (44.8)	35 (61.4)	2 (40.0)	2 (33.3)	12 (46.2)	15 (60.0)
血圧低下	12 (13.0)	12 (12.9)	18 (31.0)	24 (42.1)	2 (40.0)	1 (16.7)	6 (23.1)	12 (48.0)
悪心	9 (9.8)	5 (5.4)	2 (3.4)	5 (8.8)	1 (20.0)	1 (16.7)	7 (26.9)	3 (12.0)
嘔吐	6 (6.5)	7 (7.5)	1 (1.7)	4 (7.0)	1 (20.0)	1 (16.7)	6 (23.1)	3 (12.0)
心拍数減少	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.7)	2 (3.5)	0	0	0	0
低血圧	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.7)	2 (3.5)	0	0	0	0
頭痛	1 (1.1)	0	0	2 (3.5)	0	0	0	1 (4.0)
悪寒	1 (1.1)	2 (2.2)	0	2 (3.5)	0	0	0	0
譫妄	2 (2.2)	0	2 (3.4)	1 (1.8)	0	0	0	2 (8.0)
徐脈	0	2 (2.2)	0	1 (1.8)	0	0	1 (3.8)	1 (4.0)
血中ビリルビン増加	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

以上より、高齢者では本剤の投与速度を減速する等、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与するよう添付文書において注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤を高齢者に投与する際には、患者の状態を慎重に観察し、血圧低下、心拍数減少等の発現に十分注意する旨を添付文書において注意喚起する必要がある。なお、高齢者における本剤の用法・用量については、「7.R.4 用法・用量について」の項にて議論する。

7.R.2.7 全身状態の悪い患者における安全性について

機構は、全身状態の悪い患者における本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内臨床試験（ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験）における、ASA 分類別の有害事象の発現割合は表 53 のとおりであり、ASA 分類が高いスコアになるのに伴い、有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたことから、ASA 分類Ⅲ以上の全身状態の悪い患者では本剤の投与速度を減速する等、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与するよう添付文書において注意喚起する必要があると考える。

表 53 ASA 分類別の有害事象の発現割合（ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験、安全性解析対象集団）

	ONO-2745-05 試験				ONO-2745-06 試験	
	ASA I		ASA II		ASA III	
投与速度 (mg/kg/時)	6	12	6	12	6	12
評価例数	72	74	78	76	31	31
全有害事象	58 (80.6)	59 (79.7)	69 (88.5)	62 (81.6)	28 (90.3)	28 (90.3)
重篤な有害事象	1 (1.4)	0	1 (1.3)	0	0	0
主な有害事象						
血圧低下	16 (22.2)	23 (31.1)	35 (44.9)	26 (34.2)	17 (54.8)	21 (67.7)
血中 CPK 増加	6 (8.3)	9 (12.2)	7 (9.0)	4 (5.3)	3 (9.7)	6 (19.4)
悪心	18 (25.0)	12 (16.2)	10 (12.8)	13 (17.1)	10 (32.3)	5 (16.1)
嘔吐	6 (8.3)	11 (14.9)	13 (16.7)	15 (19.7)	7 (22.6)	5 (16.1)
発熱	8 (11.1)	6 (8.1)	9 (11.5)	6 (7.9)	4 (12.9)	5 (16.1)
尿中血陽性	11 (15.3)	13 (17.6)	12 (15.4)	11 (14.5)	5 (16.1)	4 (12.9)
創合併症	10 (13.9)	11 (14.9)	13 (16.7)	9 (11.8)	2 (6.5)	4 (12.9)
ヘモグロビン減少	4 (5.6)	1 (1.4)	8 (10.3)	7 (9.2)	0	2 (6.5)
血圧上昇	6 (8.3)	3 (4.1)	8 (10.3)	10 (13.2)	5 (16.1)	1 (3.2)
因果関係が否定されなかった主な有害事象						
全体	24 (33.3)	28 (37.8)	35 (44.9)	36 (47.4)	14 (45.2)	17 (54.8)
血圧低下	9 (12.5)	14 (18.9)	21 (26.9)	22 (28.9)	8 (25.8)	13 (41.9)
悪心	6 (8.3)	2 (2.7)	5 (6.4)	8 (10.5)	8 (25.8)	4 (12.9)
嘔吐	4 (5.6)	2 (2.7)	3 (3.8)	9 (11.8)	7 (22.6)	4 (12.9)
譫妄	1 (1.4)	0	3 (3.8)	1 (1.3)	0	2 (6.5)
徐脈	0	2 (2.7)	0	1 (1.3)	1 (3.2)	1 (3.2)
頭痛	1 (1.4)	0	0	2 (2.6)	0	1 (3.2)
悪寒	1 (1.4)	0	0	4 (5.3)	0	0
低血圧	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.6)	0	0
心拍数減少	0	2 (2.7)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0

発現例数（発現割合（％））

機構は、以下のように考える。

本剤を全身状態の悪い患者に投与する際には、患者の状態を慎重に観察し、血圧低下等の発現に十分注意する旨を添付文書において注意喚起する必要がある。なお、全身状態の悪い患者における用法・用量については、「7.R.4 用法・用量について」の項にて議論する。

7.R.2.8 本剤の安全性に及ぼす併用薬等の影響について

機構は、本邦の医療現場で本剤との併用が想定され、かつ本剤の鎮静作用に影響を及ぼす可能性のある薬剤を提示した上で、それらの薬剤がの安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤と他の麻酔・鎮静剤を併用した場合、本剤の非臨床試験において、本剤と静脈麻酔薬（プロポフォール、デクスメデトミジン塩酸塩、チアミラールナトリウム、ケタミン塩酸塩）又は吸入麻酔薬（セボフルラン）を併用したとき、LRR を指標とした本剤の鎮静作用は相乗的に増強されたため（3.4.1 参照）、相互に作用が増強される又は本剤の必要量が減る可能性がある。また、本剤投与時には、オピオイド鎮痛薬と併用されることが想定され、本剤の非臨床試験において、本剤とオピオイド鎮痛薬（フェンタニルクエン酸塩、レミフェンタニル塩酸塩）を併用したとき、LRR を指標とした本剤の鎮静作用は相乗的に増強されたため（3.4.1 参照）、本剤とオピオイド鎮痛薬を併用した場合、相互に作用が増強され、本剤の鎮静作用が増強される又は本剤の必要量が減る可能性は否定できない。ただし、本剤の全身麻酔を施行する患者を対象とした臨床試験ではオピオイド鎮痛薬を併用していたことから、当該臨床試験成績において、オピオイド鎮痛薬併用時の本剤の有効性及び安全性は評価されていると考える。また、局所麻酔剤を併用した場合、全身投与されていない局所麻酔剤でも意識状態に影響する可能性は否定できず、本剤の鎮静作用が増強される又は本剤の必要量が減る可能性は否定できない。さらに、睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗パーキンソン病薬及びアルコール（飲酒）と本剤を併用した場合に、いずれも中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用が増強され、本剤の鎮静作用が増強される又は本剤の必要量が減る可能性は否定できないと考える。

以上を踏まえ、添付文書において、これらの薬剤と併用する場合は、投与速度を減速する等、注意するよう注意喚起を行うことが適切と判断した。

機構は、以上について了承した。

なお機構は、その他の本剤の安全性について、特段の問題はないものと判断した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

全身麻酔に必要な条件⁸⁵⁾は、①意識の消失、②無痛、③筋弛緩、④有害反射の抑制であり、現在の全身麻酔は、麻酔・鎮静薬、鎮痛薬及び筋弛緩薬の3種類の薬剤を患者の特性に合わせてバランスよく投与し全身麻酔を組み立てるバランス麻酔が主流となっている。国内においては、1995

85) George Woodbridge が 1957 年に提唱

年にプロポフォールが承認されて以降、全身麻酔に必要な上記の①～④の条件のすべてを静脈内投与製剤によって満たす全静脈麻酔が普及している。現在、本邦で全身麻酔の効能・効果を有する静脈内投与製剤のうち、広く用いられているのはプロポフォールとミダゾラムである。プロポフォールは、麻酔導入・覚醒の速さから、多くの全身麻酔の導入及び維持に用いられるが、血圧低下、心抑制等の循環動態変動を引き起こし、特に高齢者での血圧低下の発現頻度が高い（Anesth Analg 1998; 86: 477-81）。また、注射時疼痛（血管痛）も認められ、高用量及び長時間の持続投与では、静脈炎（日臨救医誌 2015; 18: 715-9）や致死性合併症である PRIS（Crit Care 2009; 13: 169、Crit Care Res Pract; 2015; 2015: 260385）を引き起こす可能性もある。一方、ミダゾラムは、循環抑制作用が少なく、拮抗薬（フルマゼニル）が存在する等の利点を有しているが、半減期が長く、代謝物に活性があるため調節性に劣る。また、持続投与時に CSHT が延長するため全身麻酔の導入及び維持における持続投与には適さない（Anesthesiology 1992; 76: 334-42）。以上のように、全身麻酔の効能・効果を有する静脈内投与製剤にはそれぞれ問題点がある。

本剤はミダゾラムと同様、循環抑制作用が少なく、拮抗薬（フルマゼニル）が存在する。また、本剤の半減期はミダゾラムよりも短く、CES1 によって速やかに代謝される。代謝物は活性を有していないことから、ミダゾラムより調節性が優れていることが期待される。レミマゾラムは脂溶性であるため、血液脳関門を速やかに通過し迅速に効果を発現できる一方、製剤を水溶性のベンシル酸塩とすることで、プロポフォールで脂肪乳剤に起因すると考えられる注射時疼痛、静脈炎及び PRIS は本剤では起こらないと考えられる。ミダゾラムは持続投与時間に依存して CSHT が延長するが、本剤の CSHT は持続投与約 2 時間以降には 7～8 分の定常状態に達するシミュレーション結果が得られており（Anesth Analg 2012; 115: 284-96）、持続投与が可能である。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-2745-05 試験）の結果から、有効性はプロポフォールに少なくとも劣らない全身麻酔薬としての機能を示し、プロポフォール投与時に問題となる血圧低下及び注射部位疼痛がプロポフォールに比べて少なく、また、これまでに本剤が投与された被験者において、PRIS のような副作用の報告はなかった。以上のことから、本剤は、高齢者や循環動態が不安定な患者も含め、全身麻酔を施行する幅広い患者に対して安全かつ有効で持続投与が可能な静脈麻酔薬として、医療現場に新たな選択肢を提供するものであり、効能・効果を「全身麻酔の導入及び維持」とすることは適切と考える。

機構は、ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験では、緊急手術患者、肝切除又は肝移植術の患者、局所麻酔（脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔及び末梢神経ブロック）を施行する患者⁸⁶⁾等が除外されていたことを踏まえ、これらの患者への投与が推奨できるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

緊急手術患者について、緊急手術では、麻酔導入時の有害事象である嘔吐や誤嚥の発現割合が待機的手術より高くなる可能性があり、気管挿管完了までの麻酔導入を速やかに行えるよう慎重に投与する必要はあるが、この点以外は、待機的手術との差異は認められないことから、本剤の有効性及び安全性に大きな問題はなく、本剤の投与は可能であると考えます。

86) ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験では、治験薬投与 1 日目の手術室入室時から気管挿管完了までに局所麻酔（脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔及び末梢神経ブロック）を施行予定の患者は除外された。

肝切除又は肝移植術の患者について、中等度 (Child-Pugh 分類 B) から重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者及び健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (ONO-2745IVU007 試験) において、重度の肝機能障害患者における安全性及び忍容性が確認されたことから、本剤の投与は可能であると考え。ただし、重度の肝機能障害患者で本剤の曝露量の上昇が認められていることから (6.2.3.2 参照)、投与にあたっては投与量の減量又は投与速度の減速を考慮する必要がある。

局所麻酔 (脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔及び末梢神経ブロック) を施行する患者について、治験薬投与 1 日目の手術室入室時から気管挿管完了まで、局所麻酔 (脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔及び末梢神経ブロック) は併用禁止としていたが、気管挿管完了後に局所麻酔が施行された被験者は、ONO-2745-05 試験で 86/300 例、ONO-2745-06 試験で 24/62 例であり、有害事象及び因果関係が否定されていない有害事象の発現割合については、気管挿管完了後の局所麻酔併用の有無による特徴的な傾向は認められなかったことから、本剤の投与は可能であると考え。

機構は、以上について了承し、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、並びに本剤の臨床的位置付けに関する申請者の説明から、本剤を全身麻酔の導入及び維持に使用する麻酔薬の選択肢の一つとして位置付けることは可能であり、効能・効果を「全身麻酔の導入及び維持」とすることは差し支えないと考える。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 麻酔導入期の用法・用量について

機構は、国内第 II/III 相試験 (ONO-2745-05 試験) において、本剤 6 mg/kg/時群及び 12 mg/kg/時群のいずれにおいてもプロポフォール群に対する非劣性が示されたことを踏まえ、全身麻酔導入期の投与速度を 12 mg/kg/時とすることの妥当性を含めて麻酔導入期の申請用法・用量の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

以下の理由等から、本剤の麻酔導入期の投与速度を 12 mg/kg/時とすることは妥当であると考え。

- ONO-2745-05 試験の麻酔導入期の本剤 12 mg/kg/時群、6mg/kg/時群及びプロポフォール群の治験投与開始から意識消失までの時間 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 88.7 ± 22.7 秒、 102.0 ± 26.6 秒及び 78.7 ± 38.4 秒であり、本剤 12 mg/kg/時群は 6 mg/kg/時群よりも短く、プロポフォール群により近似したものであったこと。
- 麻酔導入期には血圧低下が認められることが多く、導入速度と血圧低下のバランスを考慮する必要があるが、気管挿管完了までの、処置が必要な血圧低下 (低血圧も含む) の有害事象の発現状況は表 54 のとおりであり、本剤 12 mg/kg/時群は 6 mg/kg/時群と比較して大きな差は認められなかったこと。

表 54 処置が必要な血圧低下（低血圧も含む）の有害事象の発現状況（ONO-2745-05 試験、安全性解析対象集団）

		全期間		気管挿管完了まで	
		本剤群		本剤群	
		6 mg/kg/ 時群	12 mg/kg/ 時群	6 mg/kg/ 時群	12 mg/kg/ 時群
評価例数		150	150	150	150
処置	なし	97 (64.7)	100 (66.7)	141 (94.0)	139 (92.7)
	あり	53 (35.3)	50 (33.3)	9 (6.0)	11 (7.3)
回数 ^{a)}	1	34 (22.7)	36 (24.0)	9 (6.0)	11 (7.3)
	2	12 (8.0)	7 (4.7)	0	0
	3	6 (4.0)	6 (4.0)	0	0
	4	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
	≥ 5	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

a) 処置が「あり」の被験者における処置の回数

- 血圧低下以外の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現割合についても、本剤 12 mg/kg/時群と 6 mg/kg/時群の比較において大きな差は認められていないこと（7.1.6 参照）。

また、ONO-2745-05 試験における本剤 12 mg/kg/時群の意識消失までの投与量の平均値（5～95%点）は 0.29（0.18～0.43）mg/kg であったことから、用法・用量において「通常、成人には本剤をレミマゾラムとして 0.2～0.4mg/kg で意識消失が得られる。」と記載した。なお、本剤を高齢者に投与した際に、血圧低下、心拍数減少等の有害事象の発現割合が非高齢者と比較して高かったこと（7.R.2.6 参照）、また、ASA 分類が高いスコアになるのに伴い有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたこと（7.R.2.7 参照）から、高齢者及び全身状態の悪い患者（ASA 分類Ⅲ以上）では、投与量の減量や投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与するよう添付文書において注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

ONO-2745-05 試験成績及び上記の申請者の説明を踏まえると、全身麻酔導入期の投与速度を通常 12 mg/kg/時とすることは許容可能であり、また患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速するよう用法・用量に規定する必要がある。なお、ONO-2745-05 試験における意識消失までに必要であった投与量に関する情報は資材等を用いて医療現場に情報提供する必要がある。麻酔導入期の用法・用量については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.2 麻酔維持期の用法・用量について

申請者は、麻酔維持期の本剤の投与速度について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-2745-05 試験）において、本剤 6 mg/kg/時群及び 12 mg/kg/時群ともに麻酔維持中は 1 mg/kg/時で投与開始し、患者の全身状態を観察しながら適宜増減することとした結果、本剤の麻酔維持期における有効性が示された。また、本剤 6 mg/kg/時群及び 12 mg/kg/時群における至適投与速度⁸⁷⁾の平均値（5～95%点）はそれぞれ 0.97（0.40～1.58）及び 0.99（0.40～2.00）mg/kg/時であったことから、用法・用量では「通常、成人ではレミマゾラムとして 0.4～2.0 mg/kg/時の投与速度で適切な麻酔深度が維持できる。」と設定した。ただし、ONO-2745-05 試験における麻酔維持中の至適投与速度⁸⁷⁾の平均値（5～95%点）は、非高齢者では 1.06（0.50～2.00）mg/kg/時であったのに対して、高齢者では 0.85（0.31～1.30）mg/kg/時であった。また、ASA 分類Ⅰ又は

87) 麻酔維持中に最適麻酔状態を維持する投与速度とし、原則として麻酔維持中最も長時間変更されない投与速度

Ⅱの患者を対象とした ONO-2745-05 試験における非高齢者では 1.06 (0.50～2.00) mg/kg/時であったのに対して、ASA 分類Ⅲ以上の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (ONO-2745-06 試験) における非高齢者では 0.69 (0.20～1.00) mg/kg/時であった。以上より、高齢者及び全身状態の悪い患者ではより緩徐な投与速度で適切な麻酔深度を維持できる可能性があること、高齢者及び全身状態の悪い患者 (ASA 分類Ⅲ以上) では副作用が発現しやすい可能性もあることから (7.R.2.6 及び 7.R.2.7 参照)、高齢者及び全身状態の悪い患者 (ASA 分類Ⅲ以上) には、より緩徐に投与するよう添付文書において注意喚起する必要があると考える。

機構は、ONO-2745-05 試験における麻酔維持期において、覚醒徴候が認められた場合は、本剤の静脈内急速投与を行うことが可能とされていたことから、麻酔維持期に本剤の静脈内急速投与を規定する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ONO-2745-05 試験では、覚醒徴候が認められた際に本剤の静脈内急速投与 (最大 12 mg/kg/時の投与速度で最大 1 分間投与) が可能とされており、結果的に 7 例の患者で計 11 回本剤の静脈内急速投与が行われた。投与理由としては、「BIS 値が高いため」5 回、「覚醒徴候が認められるため」6 回であり、これらの理由により静脈内急速投与が行われた結果、適切な麻酔深度が維持できたものと考えられる。また、静脈内急速投与後に著明な血圧低下や徐脈を呈した患者は認められなかったことから、本剤の静脈内急速投与による安全性に大きな問題はなかった。ONO-2745-05 試験における本剤群 (本剤 6 mg/kg/時群及び 12 mg/kg/時群の併合) の静脈内急速投与の割合は 2.3% (7/300 例) と少なかったものの、製造販売後にも麻酔維持中に覚醒徴候が認められ本剤の静脈内急速投与が必要となるケースが想定されること及び本剤の静脈内急速投与後の安全性に特段の懸念が認められないことを踏まえ、麻酔維持期に覚醒徴候が認められた場合は本剤の静脈内急速投与を可能とする規定を設けることとする。なお、持続投与の投与速度を増量する記載にすると、その後減量がなされず、過量投与が発生する可能性があると考えたため、「静脈内急速投与は最大 1 分間をかけて最大 0.2 mg/kg とする。」として、最大投与量を規定した。また、高齢者及び全身状態の悪い患者 (ASA 分類Ⅲ以上) では本剤の投与速度を減速して慎重に投与する必要があるため、静脈内急速投与に関しても同様の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験成績を踏まえると、麻酔維持期の本剤の投与速度については、両試験における用法・用量を基に、通常 1 mg/kg/時で開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら適宜調節することとし、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速するよう規定する必要がある。一方、2 mg/kg/時までの増量が許容された ONO-2745-05 試験において全例で全身麻酔が維持できたこと、ONO-2745-05 試験以外も含めて 2 mg/kg/時を超える速度で麻酔が維持された国内使用経験がないことから、麻酔維持期の投与速度の上限は 2 mg/kg/時とすることが適切である。ただし、術中覚醒や体動のリスクを最小限にする観点から、覚醒徴候が認められた場合に限り、静脈内急速投与を可能とすることは許容可能であり、臨床試験成績を踏まえると、その際の投与速度は 12 mg/kg/時を超えない範囲とし、投与量は最大 0.2 mg/kg とすることが適切である。なお、各試験における投与速度に関する情報は資材等を用いて

医療現場に情報提供する必要がある。麻酔維持期の用法・用量については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査として、使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的に、本剤を使用する全身麻酔の導入及び維持を施行する手術患者を対象とした使用成績調査（目標登録症例数 950 例）を計画している。

機構は、提出された臨床試験成績及び「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえると、低血圧、徐脈、呼吸抑制、覚醒遅延、依存性、QT 延長及び催不整脈作用に関連する有害事象について、本剤の製造販売後に適切な医薬品安全性監視活動を実施し情報収集する必要があると考えるが、これらの検討内容の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の全身麻酔の導入及び維持に係る有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、全身麻酔の導入及び維持に使用する麻酔薬の新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、本剤の用法・用量、製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 11 月 11 日

申請品目

〔販 売 名〕 アネレム静注用 50 mg
〔一 般 名〕 レミマゾラムベシル酸塩
〔申 請 者〕 ムンディファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 30 年 12 月 21 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 用法・用量について

専門協議では、専門委員から、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の考えを支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 人工心肺を用いて手術を施行する場合、使用する薬剤の薬物動態等が人工心肺非使用時と比較して異なる可能性があるため、人工心肺使用時の本剤の適切な投与量について検討が必要である。
- 麻酔維持期に覚醒徴候が認められた場合は、迅速な対応が必要であるため、麻酔薬の急速投与が実施されるのが一般的である。本剤はシリンジポンプを用いて維持投与されと考えられるため、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(ONO-2745-05 試験)で規定された最大 0.2 mg/kg を急速投与する方法としては、シリンジポンプの持続投与速度を変更する方法とシリンジポンプの早送り機能を用いた方法が考えられる。持続投与速度を変更する方法の場合、急速投与後に減速されないことによる過量投与の懸念等があるため、早送り機能を用いた投与を行うことが想起できるような用法・用量とすべきである。なお、早送り機能を用いた投与の場合、薬液の希釈濃度、患者の体重等によっては臨床試験で投与された最大速度(国内第Ⅱ相試験(ONO-2745-03 試験)における 30 mg/kg/時)を超えることも想定されるが、その場合でも高度な低

血圧等が発現する可能性は低く、バイタルサイン等が連続的にモニタリングされる環境下で投与されること等も踏まえると、安全性上の重大な問題が生じる可能性は低いと考えられる。

以上を踏まえ機構は、人工心肺の使用の有無により本剤の必要投与量が異なる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

一般的に、薬物の投与中に人工心肺を使用することにより、血液希釈による薬物濃度の低下、タンパク結合率の低下による遊離型薬物濃度の上昇、代謝酵素の活性低下、人工心肺回路への吸着等が起こることが知られており、薬物の作用の増強及び減弱のどちらにも寄与する可能性があるため、人工心肺の使用の有無により本剤の必要投与量が異なる可能性が考えられる。しかしながら、人工心肺を使用する心臓手術患者を対象とした海外臨床試験（CNS7056-010 試験及びCNS7056-011 試験）では、本剤の至適投与速度に関する情報が収集されていなかったため、人工心肺の使用の有無により本剤の必要投与量が異なる可能性を具体的なデータに基づいて説明することは困難である。以上のように、現時点では人工心肺の使用の有無により本剤の投与量が異なる可能性は明確ではないが、全身麻酔においては、麻酔科医が常時、脳波やバイタルサインのモニタリング等により患者の全身状態を観察しながら本剤の投与速度を調節することから、人工心肺使用時においても安全性上の重大な問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以上について了承するが、人工心肺使用時における本剤の使用にあたっての注意喚起の必要性等を検討するために、製造販売後に人工心肺使用時における本剤の必要投与量について情報収集するよう申請者に求めたところ、申請者はこれに従う旨を回答した。

また機構は、本剤の用法・用量に関し、麻酔維持期に覚醒徴候が認められた場合の投与規定について以下のように判断した。

専門委員からの意見を踏まえると、麻酔維持期に覚醒徴候が認められた場合の投与規定については、シリンジポンプの早送り機能を用いた投与を行うことが想起できるよう、1 回あたりの最大投与量（mg/kg）での表記とすることが適切である。また、その際の投与速度については、国内臨床試験で急速投与された最大速度である 12 mg/kg/時を上限とすることが本来は適切であるが（審査報告（1）7.R.4.2 参照）、早送り機能による投与を想定した場合、投与速度の上限を一律に 12 mg/kg/時に制限することについては、シリンジポンプによっては固有の速度設定値があることや医療現場での実務を考慮すると実効性は低い。同様の理由により国内臨床試験で検討された最大速度である 30 mg/kg/時に一律に制限することについても実効性は低い。さらに、専門委員からも意見があったように、全身麻酔を施行する患者に本剤を 30 mg/kg/時で投与した際に安全性上の特段の問題は認められていないこと（審査報告（1）7.1.5 参照）、本剤はバイタルサイン等が連続的にモニタリングされる環境下で投与されること等を考慮すると、国内臨床試験で検討された最大速度である 30 mg/kg/時を一時的に超えたとしても安全性上の重大な問題が生じる可能性は低い。以上より、用法・用量において、麻酔維持期に覚醒徴候が認められた場合の投与速度を明確に規定する必要性は高くない。ただし、添付文書において、臨床試験では 30 mg/kg/時を超える投

与速度の使用経験はないことを情報提供した上で、投与速度は 30 mg/kg/時を超えないことが望ましい旨を注意喚起することが適切である。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備し、また添付文書において維持投与中に覚醒徴候が認められた場合の投与速度に関する必要な注意喚起を行うよう申請者に求めたところ、申請者はこれらに従う旨を回答した。

[用法・用量]

<導入>

通常、成人には、レミゾラムとして 12 mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

<維持>

通常、成人には、レミゾラムとして 1 mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は 2 mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。

覚醒徴候が認められた場合は、最大 0.2 mg/kg を静脈内投与してもよい。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 55 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 56 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 55 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 低血圧 - 徐脈 - 呼吸抑制 - 覚醒遅延	- QT 延長 - 依存性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 一般使用成績調査	市販直後調査による情報提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、全身麻酔の導入又は維持を施行する手術患者を対象として、表 57 に示す一般使用成績調査を実施することを説明した。

表 57 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における副作用発現状況及び安全性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握
調査方法	連続調査方式
対象患者	全身麻酔の導入又は維持を施行する手術患者
観察期間	投与開始から回復室退室まで
目標症例数	950 例（安全性解析対象症例として 910 例）
主な調査項目	- 患者背景（年齢、性別、手術対象の疾患名、術式名、手術部位、ASA 分類、人工心肺使用の有無、既往歴、合併症等） - 本剤の投与状況（麻酔導入の開始時刻、意識消失時刻、挿管完了時刻、麻酔維持の開始時刻、投与速度、覚醒徴候が認められた場合の救済処置、麻酔終了時刻、開眼時刻、抜管時刻、拮抗薬使用の有無、手術室・回復室退室時刻等） - 併用薬及び併用療法 - 有害事象の発現状況

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
20	5.6 項 上から 2	1 mg/mL より高濃度の本薬を持続投与することで局所刺激性のリスクを伴うことが示された。	カニクイザルの撓側皮静脈に 1 mg/mL より高濃度の本薬を持続投与することで局所刺激性（血栓性静脈炎）が認められたが、臨床で投与されるヒト前腕静脈に血管径が近いカニクイザルの下大静脈に本薬を投与した場合、本薬 60 mg/kg（投与液濃度 2.5 mg/mL）以下の群において血栓性静脈炎が認められなかったこと（CTD4.2.3.1.6）等から、ヒトにおいては血栓性静脈炎が生じるリスクは低いと考察されている。
27	6.2.4.1 項 上から 4	<u>ΔΔQTcI 間隔について、プラセボ群との差（平均値）</u>	<u>ΔΔQTcI 間隔（QTcI 間隔の投与前からの変化量のプラセボ群との差）</u>
27	表 25 の 表題	<u>ΔΔQTcI 間隔のプラセボ群との差</u>	ΔΔQTcI 間隔

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1、CTD5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原薬は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

全身麻酔の導入及び維持

[用法・用量]

<導入>

通常、成人には、レミマゾラムとして12 mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

<維持>

通常、成人には、レミマゾラムとして1 mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は2 mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。

覚醒徴候が認められた場合は、最大0.2 mg/kgを静脈内投与してもよい。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
APD	Action Potential Duration	活動電位持続時間
APD ₃₀		30%再分極時の活動電位持続時間
APD ₅₀		50%再分極時の活動電位持続時間
APD ₉₀		90%再分極時の活動電位持続時間
ASA	American Society of Anesthesiologists	アメリカ麻酔学会
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク
BIS	Bispectral Index	バイスペクトラルインデックス
BMI	Body Mass Index	体格指数
BNPP	Bis-(4-nitrophenyl)-phosphate sodium salt	
BSEP	Bile Salt Export Pump	胆汁酸排泄ポンプ
CES	Carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Clearance	全身クリアランス
CL _{cr}	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CSHT	Context-Sensitive Half-Time	持続静脈内投与中止後の血漿中濃度が50%に減少するのに必要な時間
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DFP	Diisopropyl Fluorophosphate	
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GABA	γ -Aminobutyric Acid	γ -アミノ酪酸
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
GC-MS	Gas Chromatography-Mass Spectrometry	ガスクロマトグラフフィー質量分析
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
IR	Infrared Absorption Spectrum	赤外吸収スペクトル

ITT	Intention-to-treat	
Ki	Inhibitory Constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LRR	Loss of Righting Reflex	正向反射消失
Ltk		マウス線維芽
MAC	Minimum Alveolar Concentration	最小肺胞内濃度
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion	
MDR	Multidrug Resistance Protein	多剤耐性タンパク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MOAA/S	Modified Observer's Assessment of Alterness/Sedation	
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
PACU	Postanesthesia Care Unit	麻酔後回復室
PHMB	p-Hydroxymercuribenzoic acid sodium salt	
PK/PD	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic	薬物動態／薬力学
PPK	Population Pharmacokinetic	母集団薬物動態
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRIS	Propofol Infusion Syndrome	プロポフォール注入症候群
QTc 間隔	Corrected QT interval	QT 間隔補正值
QTcf 間隔	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
QTci 間隔	Individually-corrected QT Interval	個別の被験者毎の心拍数で補正した QT 間隔
RH	Relative Humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
t _{1/2}	Elimination Half-Life	消失半減期
TK	Thymidine Kinase	チミジンキナーゼ
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログ尺度
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
α5 サブタイプ受容体		α5 サブユニットを含む GABA _A 受容体
本剤		アネレム静注用 50 mg
本薬		レミマゾラムベシル酸塩