

<レミマゾラムベシル酸塩>
<アネレム静注用 50 mg>

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

ムンディファーマ株式会社

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

略号一覧表

略号	省略していない表現又は定義（英語）	省略していない表現又は定義（日本語）
CNS7056/ ONO-2745	-	レミマゾラム
CNS7054/ ONO-IN-252	-	レミマゾラムの代謝物
CNS7056B/ ONO-2745BS	-	レミマゾラムベシル酸塩又はベンゼン スルホン酸塩
HCl	Hydrochloric Acid	塩酸
HPLC-MS/MS	High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム 質量分析法
LLOQ	Lower Limit Of Quantification	定量下限
NaOH	Sodium Hydroxide	水酸化ナトリウム
pH	Potential Hydrogen	水素イオン指数

目次

	頁
略号一覧表.....	2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要	4
2.7.1.1 背景及び概観.....	4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯	4
2.7.1.1.2 関連する分析法の概要	6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....	12
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	12
2.7.1.4 付録.....	12

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

レミマゾラムは、新規のベンゾジアゼピン系静脈麻酔薬であり、現在、臨床現場において広く使用されているミダゾラムよりも速やかに麻酔・鎮静作用を発揮し、かつ速やかに回復するように設計されている。本剤は、レミフェンタニルと同様、エステラーゼにより速やかに不活性代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) に分解されるため、作用持続時間が短いという特徴を有している。

本申請（全身麻酔における導入及び維持）におけるレミマゾラムの製剤は、1 バイアル中にレミマゾラム（フリー体）として 50 mg を含有する静脈注射用凍結乾燥製剤である。また、「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」のための製剤「XXXXXXXXXX」は現在、PAION 社（ドイツ）において開発中である。

本邦においては、「全身麻酔の導入及び維持」を目的とした第 III 相試験を含む臨床試験が終了し、米国においては「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」を目的とした第 III 相試験を含む臨床試験が終了しているが、欧州においては、XXXXXXXXXX を目的とした XXXXXXXXXX を現在、実施中である。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

静脈注射用レミマゾラムの凍結乾燥製剤の開発については、海外では PAION 社が実施していたが、本邦では小野薬品工業株式会社（開発当時、日本における本剤のライセンス権を所有）が実施していたため、国内外の臨床試験で使用された製剤の処方は複数ある（表 2.7.1-1 参照）。

本申請において、臨床データパッケージとした臨床試験で使用されたレミマゾラム製剤と臨床試験の対応表を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-1 臨床試験で使用されたレミマゾラム製剤の処方

製剤 コード	レミマゾラム ベシル酸塩 (フリー体)	乳糖 水和物	XXXXXXXXXX	デキストラン 40	XXXXXXXXXX	HCl/NaOH による調節後 pH
CEN/1015	XXXX mg (XXXX mg)	XXXX mg	-	-	-	pH XXXX
PD/1017	XXXX mg (XXXX mg)	XXXX mg	-	-	-	pH XXXX
PD/1019	XXXX mg (XXXX mg)	XXXX mg	-	-	-	pH XXXX
PD/1020 (最終製剤)	XXXX mg (XXXX mg)	XXXX mg	-	XXXX mg	-	pH XXXX
PD/1023 (最終製剤)	XXXX mg (XXXX mg)	XXXX mg	-	XXXX mg	-	pH XXXX
PD/1021	XXXX mg (XXXX mg)	XXXX mg	-	XXXX mg	-	pH XXXX
ONO-1	XXXX mg (XXXX mg)	-	XXXX mg	-	XXXX mg	pH XXXX
ONO-2	XXXX mg (XXXX mg)	-	XXXX mg	XXXX mg	-	pH XXXX

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要
<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.1-2 レミゾラム製剤と臨床試験の対応表

製剤コード	ロット番号	開発 Phase		
		第 I 相	第 II 相	第 III 相
CEN/1015	P02308	CNS7056-001 試験 CNS7056-002 試験	CNS7056-003 試験	
PD/1017	A01P310		CNS7056-004 試験	
PD/1019	CNS2502A		CNS7056-010 試験	
PD/1020 (最終製剤)	50002			CNS7056-011 試験
PD/1023 (最終製剤)	50003	CNS7056-017 試験		
PD/1021	20001	CNS7056-005 試験 CNS7056-012 試験		CNS7056-008 試験 CNS7056-006 試験
PD/1021	20003	CNS7056-014 試験		CNS7056-015 試験
ONO-1	F012	ONO-2745-01 試験 ONO-2745-02 試験	ONO-2745-03 試験	
ONO-2	X264	ONO-2745IV007 試験	ONO-2745-04 試験	ONO-2745-05 試験 ONO-2745-06 試験

製剤開発の経緯を以下に示す(詳細は第3部「2.3.P2 製剤開発の経緯(アネレム静注用 50 mg、凍結乾燥製剤)」参照)。

- (1) 「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」 用の製剤開発 (PAION 社)

開発初期の溶解性及び安定性試験の結果から、

このため、速やかに溶解する静脈内急速投与用の製剤開発を目的とした。

また、

このため、で評価した。

- (2) (PAION 社での開発) ー旧製剤

当初、安定性試験において、

を検討した。

また、

であった。

これらした (表 2.7.1-1 参照)。ただし、

- (3) 乳糖水和物-デキストラン 40 処方 (PAION 社での開発) ー最終製剤

「全身麻酔の導入及び維持」に使用できる製剤を目指し、静脈内注射用で、低濃度に希釈・再溶解する高含量製剤 (バイアル) を開発目標とした。高含量製剤 (50 mg 含有製剤) 開発のため、

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

有効成分及び添加剤の溶解特性に基づき、

も考慮した。

50 mg 含有製剤の開発では、乳糖水和物及びデキストラン 40 を添加することで、

も改善した。

複数の製剤候補の中から、PD/1020 及び PD/1023 製剤を本申請における最終製剤とした。

乳糖水和物に一定の比率でデキストランを加えることで、

示された。

レミマゾラム注射用 50 mg 含有製剤を 0.9%生理食塩液 10 mL により希釈・再溶解したとき、溶解液は無色～微黄色澄明を呈し、レミマゾラム 5.0 mg/mL の溶液となる。再溶解液の浸透圧は約 355 mOsmol/kg であった。

レミマゾラムは、生理的 pH 領域では溶解度が低いため、確実に完全かつ速やかに溶解するには、溶解時の pH を十分に低く保つ必要があった。選択した目標 pH は 3.0 であり、目標とする濃度（5.0 mg/mL）で溶解した製剤の pH は約 3.2 であった。

(4)

は、PAION 社により開発された乳糖水和物を使用した製剤とは異なり、

ただし、レミマゾラムは静脈注射用製剤であり、水溶液として使用するため、この添加物の違いは、有効成分であるレミマゾラムの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられ、本申請におけるレミマゾラムは乳糖水和物を添加物とした製剤とすることに異論はないとの医薬品医療機器総合機構からの助言が得られている。

希釈する。

2.7.1.1.2 関連する分析法の概要

血漿中及び尿中レミマゾラム及びその不活性代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）及び血漿中ミダゾラム濃度は、いずれも高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）を用いて測定した。

第 I 相及び II 相試験では、初期に開発された低濃度域の分析法（報告書番号：ZNA17619.002）及び高濃度域の分析法（報告書番号：ZNA17619.009）を用い、薬物濃度を測定した。

また、分析測定機関（）が英国からイタリアに移転後、高濃度域の分析法（報告書番号：VPT1548）で再バリデーションを行った。更に、第 I 相試験（末期腎不全患者を対象とした

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

薬物動態試験など）での必要性に応じ、より高感度の分析法（報告書番号：VPT3108）が開発され、レミマゾラム血漿中濃度は低濃度での測定が可能となった。

小野薬品工業が実施した全ての臨床試験では、ヒト血漿中レミマゾラム及び不活性代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）濃度は報告書番号 GB10005V、血漿中非結合型レミマゾラム濃度は報告書番号 GB12046V の分析法を用いて測定した。

血漿中レミマゾラム及び不活性代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）の各臨床試験における分析法の概要（定量範囲、直線性、精度、及び真度などの値）を表 2.7.1-3 及び表 2.7.1-4 に示す。

また、尿中レミマゾラム及び不活性代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）の各臨床試験における分析法の概要（定量範囲、直線性、精度、及び真度などの値）を表 2.7.1-5 に示す。

更に、対照薬であるミダゾラムの血漿中濃度の各臨床試験における分析法の概要（定量範囲、直線性、精度、及び真度などの値）を表 2.7.1-6 に示す。

なお、各分析法のバリデーション試験成績は、第 5 部「[5.3.1.4](#) 生物学的及び理化学的分析法検討報告書」に添付した。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.1-3 各試験の血漿中レミマゾラム分析法の概要

報告書番号	ZNA17619.002	ZNA17619.009	VPT1548	VPT3108	GB10005V	GB12046V
使用試験番号	CNS7056-001 CNS7056-004	CNS7056-001 CNS7056-002 CNS7056-004	CNS7056-005 CNS7056-006 CNS7056-008 CNS7056-010 CNS7056-011 CNS7056-014 CNS7056-015	CNS7056-012 CNS7056-017	ONO-2745-01 ONO-2745-02 ONO-2745-03 ONO-2745-04 ONO-2745-05 ONO-2745-06 ONO2745IVU007	ONO2745IVU007 ONO-2745-04
被験物質	レミマゾラム	レミマゾラム	レミマゾラム	レミマゾラム	レミマゾラム	非結合型レミマゾラム
分析法	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
LLOQ (ng/mL)	0.2	1.0	20	2.0	1.00	0.100
定量範囲 (ng/mL)	■～■	■～■	■～■	■～■	■～■	■～■
直線性 (相関係数)	■	■	■	■	■	■
精度 (%)						
同時再現性	■～■	■～■	■	■	■～■ (LLOQ で ■～■)	■～■ (LLOQ で ■～■)
日差再現性	■～■	■～■	■	-	■～■ (LLOQ で ■)	■～■ (LLOQ で ■)
真度 (%)						
同時再現性	■～■ 注1	■～■ 注1	■～■ 注1	■～■ 注1	■～■ 注2 (LLOQ で ■～■)	■～■ 注2 (LLOQ で ■～■)
日差再現性	■～■ 注1	■～■ 注1	-	-	■～■ 注2 (LLOQ で ■)	■～■ 注2 (LLOQ で ■)
試料中安定期間						
ヒト血漿	室温 : 24 時間	室温 : 24 時間	室温 : 16 時間 -20°C : 138 日	室温 : 1 時間 4°C : 3 時間 -20°C/-80°C : 140 日	4°C : 24 時間 (血液)	血漿濾液 室温 : 4 時間 -20°C : 33 日 血漿濾液 : エタノール (1 : 1) -80°C : 33 日
凍結融解 (血漿)	-20°C : 3 回	-20°C : 3 回	-20°C : 3 回	-20°C/-80°C : 3 回	-	血漿濾液 -20°C : 1 回 血漿濾液 : エタノール (1 : 1) -80°C : 3 回
前処理後	4°C : 67 時間	4°C : 72 時間	室温 : 48 時間	室温 : 46 時間	-	4°C : 72 時間

LLOQ = 定量下限

注1 : 真度 (%) = (定量値の平均値×100) / (予測される濃度)

注2 : 真度 (%) = (定量値の平均値-添加濃度/添加濃度) ×100

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.1-4 各試験の血漿中 CNS7054（ONO-IN-252）の分析法の概要

報告書番号	ZNA17619.002	ZNA17619.009	VPT1548	VPT3108	GB10005V
使用試験番号	CNS7056-001 CNS7056-004	CNS7056-001 CNS7056-002 CNS7056-004	CNS7056-005 CNS7056-006 CNS7056-008 CNS7056-010 CNS7056-011 CNS7056-014 CNS7056-015	CNS7056-012 CNS7056-017	ONO-2745-01 ONO-2745-02 ONO-2745-03 ONO-2745-04 ONO-2745-05 ONO-2745-06 ONO2745IVU007
被験物質	CNS7054 (ONO-IN-252)	CNS7054 (ONO-IN-252)	CNS7054 (ONO-IN-252)	CNS7054 (ONO-IN-252)	CNS7054 (ONO-IN-252)
分析法	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
LLOQ (ng/mL)	1.0	1.0	100	20	1.0
定量範囲 (ng/mL)	■～■	■～■	■～■	■～■	■～■
直線性 (相関係数)	■	■	■	■	■
精度 (%)					
同時再現性	■～■	■～■	■	■	■～■ (LLOQ で■～■)
日差再現性	■～■	■～■	■	-	■～■ (LLOQ で■)
真度 (%)					
同時再現性	■～■ 注1	■～■ 注1	■～■ 注1	■～■ 注1	■～■ 注2 (LLOQ で■～■)
日差再現性	■～■ 注1	■～■ 注1	-	-	■～■ 注2 (LLOQ で■)
試料中安定期間					
ヒト血漿	室温：24 時間	室温：24 時間	室温：24 時間 -20℃：138 日	室温：1 時間、4℃：3 時間 -20℃/-80℃：140 日	4℃：24 時間(血液)
凍結融解（血漿）	-20℃：3 回	-20℃：3 回	-20℃：3 回	-20℃ 及び -80℃：3 回	-
前処理後	4℃：67 時間	4℃：72 時間	室温：48 時間	室温：46 時間	-

LLOQ = 定量下限

注1：真度 (%) = (定量値の平均値×100) / (予測される濃度)

注2：真度 (%) = (定量値の平均値-添加濃度/添加濃度) ×100

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.1-5 各試験の尿中レミマゾラム及び尿中 CNS 7054（ONO-IN-252）の分析法の概略

報告書番号	ZNA28446.002	GB10006V	ZNA28446.002	GB10006V
使用試験番号	CNS7056-002	ONO-2745-01	CNS7056-002	ONO-2745-01
被験物質	レミマゾラム	レミマゾラム	CNS 7054（ONO-IN-252）	CNS 7054（ONO-IN-252）
分析法	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
LLOQ（ng/mL）	1.0	50.0	10.0	500
定量範囲（ng/mL）	■～■	■～■	■～■	■～■
直線性（相関係数）	■	■	■	■
精度（%）	■	-	■	-
同時再現性	-	■～■（LLOQで■～■）注1	-	■～■（LLOQで■～■）注1
日差再現性	-	■～■（LLOQで■）注1	-	■～■（LLOQで■）注1
真度（%）	■	-	■	-
同時再現性	-	■～■（LLOQで■～■）注1	-	■～■（LLOQで■～■）注1
日差再現性	-	■～■（LLOQで■）注1	-	■～■（LLOQで■）注1
試料中安定期間				
ヒト尿中	室温：24 時間	室温：24 時間、4℃：26 時間	室温：24 時間	室温：24 時間、4℃：26 時間
凍結融解	-20℃：3 回	-20℃：3 回	-20℃：3 回	-20℃：3 回
前処理後	4℃：72 時間	4℃：72 時間	4℃：72 時間	4℃：72 時間

LLOQ = 定量下限

注1：真度（%）=（定量値の平均値-添加濃度/添加濃度）×100

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要
 <レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.1-6 各試験の血漿中ミダゾラムの分析法の概要

報告書番号	ZNA17619.007
使用試験番号	CNS7056-001 及び CNS7056-004
被験物質	ミダゾラム
分析法	HPLC-MS/MS
LLOQ (ng/mL)	1.00
定量範囲 (ng/mL)	■ ～ ■
直線性 (相関係数)	■
精度 (%)	
同時再現性	■ ～ ■
日差再現性	■ ～ ■
真度 (%) 注1	
同時再現性	■ ～ ■
日差再現性	■ ～ ■
試料中安定期間	
ヒト血漿中 凍結融解 前処理後	室温：24 時間、-20℃：1 ヶ月 -20℃：5 回 4℃：24 時間

LLOQ = 定量下限

注1：真度 (%) = (定量値の平均値×100) / (予測される濃度)

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 付録

該当なし

<レミマゾラムベシル酸塩>
<アネレム静注用 50 mg>

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

ムンディファーマ株式会社

化学構造式一覧

- レミマゾラム〔CNS7056 (ONO-2745)〕ベシル酸塩〔CNS7056B (ONO-2745BS)〕

(1) 一般名：レミマゾラムベシル酸塩 (Remimazolam Besilate)

(2) 化学名：

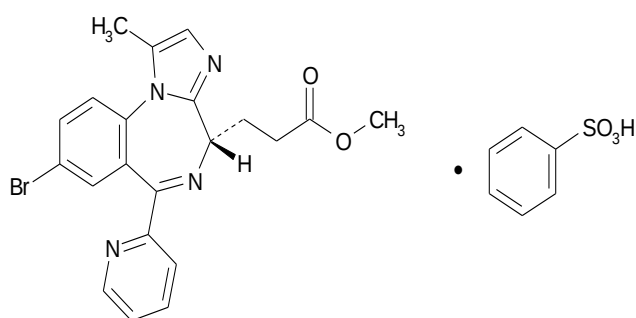
Methyl 3-{ (4*S*)-8-bromo-1-methyl-6-pyridin-2-yl-4*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-4-yl}propanoate monobenzenesulfonate

(3) 分子式： $C_{21}H_{19}BrN_4O_2 \cdot C_6H_6O_3S$

(4) 分子量：597.48 ($C_{21}H_{19}BrN_4O_2 \cdot C_6H_6O_3S$ として)

439.31 ($C_{21}H_{19}BrN_4O_2$ として)

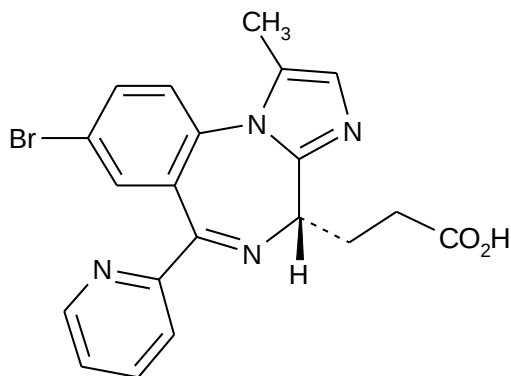
(5) 化学構造式：



- レミマゾラムの代謝物〔CNS7054 (ONO-IN-252)〕

(1) 分子量：425.30

(6) 化学構造式：



2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

略号一覧表

略号	省略していない表現又は定義（英語）	省略していない表現又は定義（日本語）
$\alpha 1$ -AGP	$\alpha 1$ -Acid Glycoprotein	$\alpha 1$ 酸性糖タンパク
ALT（GPT）	L-Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASA	American Society of Anesthesiologists	アメリカ麻酔学会
AST（GOT）	L-Asparate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Concentration vs time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from time zero to the last quantifiable time point	投与後 t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	AUC from time zero extrapolated to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	AUC from time zero to last	最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUMC	Area Under first Moment Curve	1 次モーメント曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳癌耐性タンパク質
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	ビス（4-ニトロフェニル）リン酸ナトリウム塩
C _{eo}	Concentration at the end of infusion	投与終了時の血漿中濃度
CES	Caboxylesterase	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
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent Clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高血漿中濃度
CNS7056/ ONO-2745	-	レミマゾラム
CNS7054/ ONO-IN-252	-	レミマゾラムの代謝物
CNS7056B/ ONO-2745BS	-	レミマゾラムベシル酸塩又はベンゼンスルホン酸塩
CSHT	Context-Sensitive Half-Time	持続静注中止後の血漿中濃度が 50%に減少するのに必要な時間
C _{ss}	Steady State Concentration	定常状態における血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
CV	Coefficient of Variation	変動係数
D _{max}	-	クリアランス最大低下割合
DFP	Diisopropyl Fluorophosphate	フルオロリン酸ジイソプロピル
DT ₅₀	-	クリアランス 50%低下時間
EC ₅₀	Half maximal Effective Concentration	50%有効濃度
ECG	Electrocardiogram	心電図
EEG	Electroencephalogram	脳波
eGFR	estimated Glemular Filtration Rate	推算糸球体ろ過値
E _{max}	Maximum Effect	最大効果
ESRD	End-Stage Renal Disease	末期腎不全
Fe	Cumulative Urinary Excretion	尿中排泄率
FOCE Inter	First Order Conditional Estimation method with interaction	-
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid	γ -アミノ酪酸
Hill	-	ヒル係数
HSA	Human Serum Albumin	ヒト血清アルブミン
IC ₅₀	Concentration Causing 50% Inhibition	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
IIV	Inter Individual Variation	個体間変動
IT ₅₀	-	CL を最大 50%阻害するまでに要する時間

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

略号	省略していない表現又は定義（英語）	省略していない表現又は定義（日本語）
IV	Intravenous	静脈内
K_{e0}	-	中心コンパートメントから薬効コンパートメントへの移行速度
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MOAA/S	Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation	鎮静スコア
MRT	Mean Residence Time	平均滞留時間
NaF	Sodium Fluoride	フッ化ナトリウム
NCT	Narcotrend	脳波を点数化した麻酔深度の指標
NONMEM	Nonlinear Mixed Effect Model	非線形混合効果モデル
OATP1B1	Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1
OATP1B3	Organic Anion Transporting Polypeptide 1B3	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3
PD	Pharmacodynamic	薬力学的作用
PHMB	p-Hydroxymercuribenzoic acid sodium salt	-
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PPK	Population Pharmacokinetic	母集団薬物動態
PSI	Patient State Index	-
QT	QT interval (Time interval time between Q and T wave in the heart's electrical cycle)	QT 間隔 (心臓の電気周期における Q 波から T 波までの時間)
QT_c	Corrected QT	補正 QT
QT_{cF}	-	Fridericia 補正式を用いて補正した QT 間隔
QT_{cI}	QT interval with individual correction	個体別の補正式を用いて補正した QT 間隔
RSV	-	残差変動
$t_{1/2}$	Half Life	半減期
$t_{1/2\alpha}$	Terminal (alpha) Distribution Half-Life in Plasma	-
$t_{1/2\beta}$	Terminal (beta) Distribution Half-Life in Plasma	-
TA_AUE	Time-averaged area under the effect curve to 8 hours after study drug administration	治験薬投与後 8 時間までの時間平均効果曲線下面積
TCI	Target Controlled Infusion	目標制御注入法
t_{max}	Time at C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_1	Central Volume of Distribution	中心コンパートメント分布容積
VAS	Visual Analogue Scale	ビジュアルアナログスケール
V_d	Volume of Distribution	分布容積
V/F	Apparent Volume of Distribution	見かけの分布容積
VPC	Visual Predictive Check	視覚的事後予測性能評価
V_{ss}	Volume of Distribution at Steady State	定常状態における分布容積
V_z	Volume of Distribution during the Terminal Phase	消失相における分布容積
λ_z	Terminal Elimination Phase Rate Constant	消失速度定数

目次

	頁
略号一覧表.....	3
2.7.2 臨床薬理の概要	6
2.7.2.1 背景及び概観.....	6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の概要.....	6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要	7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....	10
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験.....	10
2.7.2.2.1.1 <i>In vitro</i> 分布	10
2.7.2.2.1.2 <i>In vitro</i> 代謝	10
2.7.2.2.1.3 薬物相互作用	11
2.7.2.2.2 臨床薬理試験	13
2.7.2.2.2.1 日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験.....	13
2.7.2.2.2.2 外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験.....	17
2.7.2.2.2.3 特別な集団を対象とした臨床薬理試験.....	22
2.7.2.2.2.4 レミゾラムが QT/QTc に及ぼす影響を検討した試験.....	28
2.7.2.2.2.5 レミゾラムの乱用可能性を検討した試験.....	33
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	34
2.7.2.3.1 薬物動態	34
2.7.2.3.1.1 薬物動態の特徴.....	34
2.7.2.3.1.2 日本人と外国人の薬物動態の比較.....	37
2.7.2.3.1.3 分布.....	40
2.7.2.3.1.4 代謝.....	41
2.7.2.3.1.5 排泄.....	41
2.7.2.3.1.6 母集団薬物動態・薬力学解析.....	42
2.7.2.3.2 薬力学的作用	47
2.7.2.3.2.1 麻酔・鎮静作用	47
2.7.2.3.2.2 QT/QTcI への影響.....	51
2.7.2.3.2.3 乱用可能性.....	52
2.7.2.3.3 特別な集団及び特別な状況下での臨床薬理試験成績	52
2.7.2.3.3.1 年齢.....	52
2.7.2.3.3.2 肝機能.....	52
2.7.2.3.3.3 腎機能.....	52
2.7.2.3.4 薬物相互作用	53
2.7.2.4 特別な試験.....	53
2.7.2.5 臨床薬理試験の要約.....	54

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

国内におけるレミマゾラムの臨床薬理試験を評価資料とし、健康成人を対象に本剤の薬物動態（PK）、薬力学的作用（PD）及び安全性を検討した。また、高齢者（65 歳以上）における単回投与時の PK、PD、及び安全性も検討した。

日本人と外国人における本剤の PK に大きな差は認められなかったことから、海外で実施された特別な集団（肝機能障害患者及び腎機能障害患者）を対象として PK 及び PD を検討した試験、Thorough QTc 試験及び QTc への影響を検討した試験も評価資料とした。さらに、外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験、本剤の臨床薬理学的特性が検討された海外試験（レミマゾラムの乱用可能性を検討した試験）も参考資料として利用した。

なお、各種非臨床 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、レミマゾラムの主代謝物である CNS7054（ONO-IN-252）は薬効を示さない不活性体であることが明確になっており、臨床薬理の概要では、薬効を有するレミマゾラムについて得られた知見を中心に記載し、代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）に関する知見は必要に応じて記載した。

以下、レミマゾラムの投与量は、特に記載のない限り、フリー体としての量及び濃度で表記した。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要

ヒト生体試料を用いた本剤の *in vitro* 試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。

レミマゾラムのタンパク結合率をヒト血清及び血漿を用いて検討し（ 、 、 、及び 試験）、血球移行性をヒト血液を用いて検討した（ 試験）
 、 、及び 試験では、ラット、マウス、ブタ、イヌ、サル、及びヒトにおいて肝・腎・肺・脳ホモジネートを用いて各組織におけるレミマゾラムの加水分解速度を検討し、 及び 試験では、レミマゾラムの加水分解に寄与する酵素の検討を行った。
 、 （ ）、 、及び 試験では、レミマゾラムのヒトチトクローム P450（CYP）アイソザイムへの影響、 、 、 、及び 試験では、カルボキシエステラーゼ（CES）、 、 、及び 試験では、ヒト薬物トランスポーターへの影響を検討し、レミマゾラムの薬物動態学的相互作用を検討した。

なお、詳細は、「2.6.4 薬物動態試験の概要文」に記載した。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要

項目		使用した ヒト生体試料など	試験番号	評価/参考区別 添付資料番号
血漿タンパク結合		血清	██████ ██████ ██████	評価/5.3.2.1-1 評価/5.3.2.1-2 参考/5.3.2.1-3
		血漿	████████	評価/5.3.2.1-4
血球中への移行		血球	██████	評価/5.3.2.1-5
In vitro 代謝		肝ホモジネートなど	██████ ██████ ████████	評価/5.3.2.2-1 評価/5.3.2.2-2 評価/5.3.2.2-3
		血液、血清	██████	参考/5.3.2.1-3
		CES 発現膜蛋白 Bactosome™	██████	評価/5.3.2.2-4
薬物動態学的相互作用	チロクローム P450	肝ミクロソーム	████████ ████████ ██████████ ██████ ██████	参考/5.3.2.3-1 参考/5.3.2.3-2 評価/5.3.2.3-3 評価/5.3.2.3-4
			肝 S9 画分	██████ ████████
	カルボキシルエステラーゼ	肺・肝・腎ホモジネート、血漿	██████	評価/5.3.2.2-3
		血漿、肝ホモジネート、血球	██████	評価/5.3.2.3-7
	ヒト薬物トランスポーター	ヒト薬物トランスポーター遺伝子導入細胞	██████ ██████ ████████	評価/5.3.2.3-8 評価/5.3.2.3-9 評価/5.3.2.3-10

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要

本剤の国内外で実施した臨床薬理試験の概要を表 2.7.2-2 に示す。

本剤の臨床薬理試験は、健康成人を対象とした第 I 相試験（CNS7056-001 試験）を 20■■ 年 ■ 月より米国において開始し、その後、国内においても健康成人男性を対象とした第 I 相試験（ONO-2745-01 試験）を 20■■ 年 ■ 月より開始した。

国内で実施された健康成人男性を対象とした 2 試験（ONO-2745-01 及び ONO-2745-02 試験）及び海外で実施された 4 試験〔肝機能障害患者及び腎機能障害患者を対象とした試験（ONO-2745IVU007 及び CNS7056-012 試験）、Thorough QTc 試験（CNS7056-005 試験）及び QTc への影響を検討した試験（CNS7056-017 試験）〕を当該申請における評価資料とした。なお、ONO-2745-01 及び CNS7056-001 試験では単回投与時、ONO-2745-02 試験では持続投与時、CNS7056-002 試験では単回投与及び反復投与時の本剤の PK、PD、及び安全性を検討した。ONO-2745-01 試験では高齢者（65 歳以上）における単回投与時の PK、PD、及び安全性、CNS7056-002 試験ではレミマゾラムの鎮静作用に対するフルマゼニルの拮抗作用も検討した。

さらに、レミマゾラムの乱用可能性を検討した試験（CNS7056-014 試験）も参考資料として評価した。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-2 臨床薬理試験の概要

試験		対象	試験の目的	試験デザイン	治験薬投与被験者数	用法・用量 (投与経路：静脈内)		試験番号	評価/参考区別 添付資料番号
第 I 相	国内	健康成人 (Part A：健康成人男性、Part B：健康高齢男性)	PK PD 安全性	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、並行群 間比較	Part A： レミマゾラム群： 各 5 名 プラセボ群：6 名 Part B： レミマゾラム群：5 名 プラセボ群：1 名	単回急速 (1 分間)	Part A： レミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、又は 0.5 mg/kg 又はプラセボ Part B： レミマゾラム 0.1 mg/kg 又はプラセボ	ONO-2745-01	評価 5.3.3.1-1
		健康成人	PK PD 安全性	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、並行群 間比較	レミマゾラム群：8 名 プラセボ群：2 名	持続	レミマゾラム投与速度 1 mg/kg/h 又はプラセボ	ONO-2745-02	評価 5.3.3.1-2
	海外	健康成人	PK PD 安全性	無作為化、二重盲検、 実薬（ミダゾラム）及 びプラセボ対照、用量 漸増	レミマゾラム群： 各 6 名 プラセボ群：9 名 ミダゾラム群：18 名	単回急速 (1 分間)	レミマゾラム 0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.15、 0.2、0.25、又は 0.3 mg/kg 又はプラセボ 又はミダゾラム 0.075 mg/kg	CNS7056-001	参考 5.3.3.1-3
		大腸内視鏡検査 施行の健康成人 (ASA 分類 I)	PK PD 安全性	Part A： 無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、クロス オーバー Part B： 非盲検、用量漸増	Part A： フルマゼニル/プラセ ボ群：3 名 プラセボ/フルマゼニ ル群：3 名 Part B： レミマゾラム群： 各 15 名	Part A： ク ロ ス オ ー バ ー 単回急速 (1 分間) Part B： 反復	Part A： レミマゾラム 0.25 mg/kg × 2 日間 フルマゼニル 0.5 mg/kg 又はプラセ ボ（覚醒状態になるまでフルマゼニ ル 0.1 mg/kg 又はプラセボ最大 4 回ま で）× 2 日間 Part B： レミマゾラム 初回：0.04、0.075、又は 0.1 mg/kg 検査前：0.04 mg/kg × 最大 2 回 検査中：0.04 mg/kg × 最大 6 回 (急速)	CNS7056-002	参考 5.3.3.1-4
		健康成人	QTc PK PD 安全性	無作為化、二重盲検、 クロスオーバー、プラ セボ及び陽性（モキシ フロキサシン）対照、 比較	57 名	ク ロ ス オ ー バ ー 単回急速 (1 分間)	レミマゾラム 10 mg レミマゾラム 20 mg ミダゾラム 2.5 mg ミダゾラム 7.5 mg プラセボ モキシフロキサシン 400 mg (単回経 口投与)	CNS7056-005	評価 5.3.4.1-1

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-2 臨床薬理試験の概要（続き）

試験		対象	試験の目的	試験デザイン	治験薬投与被験者数	用法・用量 (投与経路：静脈内)		試験番号	評価/参考区別 添付資料番号
第 I 相	海外	健康成人男性	QTc PK/PD モデリング PK PD 安全性	無作為化、非盲検、2 群、クロスオーバー	20 名 (レミゾラム-対照 群：9 名、対照-レミ ゾラム群：11 名)	クロスオーバ ー 持続	レミゾラムとして総量 85 mg を最 初の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間 は 3 mg/min、更に 15 分間は 1 mg/min の注入速度で、合計 35 分かけて投与 対照：生理食塩液	CNS7056-017	評価 5.3.4.1-3
		肝機能障害患 者及び健康成 人	PK PD 安全性	非盲検	健康成人：9 名 肝機能障害患者： 11 名（中等度：8 名、 高度：3 名）	単回急速 (1 分間)	レミゾラム 0.1 mg/kg	ONO-2745 IVU007	評価 5.3.3.3-1
		末期腎不全患 者及び腎機能 正常者	PK 安全性	非盲検	腎機能正常者：12 名 腎機能障害患者： 11 名	単回急速	レミゾラム 1.5 mg	CNS7056-012	評価 5.3.3.3-2
		健康な嗜好性 中枢神経抑制 薬の使用者	乱用可能性 PK 安全性	無作為化、二重盲検、 クロスオーバー、実薬 (ミダゾラム)、及びプ ラセボ対照、比較	40 名	クロスオーバ ー 単回急速 (1 分間)	適格性（薬物弁別・忍容性）評価期： ミダゾラム 2.5 mg プラセボ ミダゾラム 5 mg 投与期： レミゾラム 5 mg レミゾラム 10 mg ミダゾラム 2.5 mg ミダゾラム 5 mg プラセボ	CNS7056-014	参考 5.3.4.1-2

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験並びに相互作用を検討した試験の要約を以下に示す。

レミマゾラムの主代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) は、GABA_A 受容体への親和性が極めて低く、麻酔・鎮静作用の活性がないことが複数の薬理試験（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）で確認されている。

なお、各項目の詳細は、「2.6.4 薬物動態試験の概要文」に記載した。

2.7.2.2.1.1 *In vitro* 分布

(1) 血漿タンパク結合率

ラット、サル、及びヒト血清アルブミン (HSA)、並びに $\alpha 1$ 酸性糖タンパク ($\alpha 1$ -AGP) への ¹⁴C-レミマゾラムのタンパク結合率を限外ろ過法によりそれぞれ検討（ラット血清の場合はエステラーゼ阻害剤 DFP 存在下）した。

ラット、サル、及びヒト血清に ¹⁴C-レミマゾラム (1~10 μ g/mL) を添加したときのタンパク結合率（平均値）は、それぞれ 70.1~71.0%、76.0~77.2%、及び 91.6~92.1%であり、いずれの動物種においてもほぼ一定であった。

ヒト血清において HSA 及び $\alpha 1$ -AGP へのタンパク結合率を比較したところ、HSA へのタンパク結合率は $\alpha 1$ -AGP に比べて高く、¹⁴C-レミマゾラムは主にアルブミンに結合することが示唆された（XXXXXXXXXX）。この結合は可逆的であることが確認された（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）。

(2.6.4.4.6 血清タンパク結合 参照)

(2) 血球移行性

¹⁴C-レミマゾラムを用い、*in vitro* におけるレミマゾラムの血球への移行性を検討した。1~10 μ g/mL の範囲の濃度でのレミマゾラムの血球移行率は、ヒトで 7.5~11.7%、ラットで 12.8~15.5%、サルで 30.8~33.3%であった（XXXXXXXXXX）。

(2.6.4.4.7 血球移行性 参照)

2.7.2.2.1.2 *In vitro* 代謝

レミマゾラムは、ラット、マウス、ブタ、及びヒトの新鮮凍結肝ホモジネートにより、迅速に代謝されて CNS 7054 (ONO-IN-252) になる ($t_{1/2}$ はいずれも 10 分未満)。レミマゾラムの代謝は、イヌの肝ホモジネートで最も遅く ($t_{1/2}$: 約 40 分)、サルでは中程度であった ($t_{1/2}$: 約 15 分)。いずれの動物種においてもその他の組織ホモジネートで代謝がみられ、サルの組織ホモジネートにおいては、レミマゾラムの加水分解速度は、肝臓=腎臓 > 肺 > 脳であった（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）。

いずれの血漿においても、未変化体の代謝に伴い CNS 7054 (ONO-IN-252) が生成した。なお、ヒト全血及び血清でレミマゾラムの異性化はみられなかった（XXXXXXXXXX）。

ヒト肺及び肝ホモジネートにおいては ¹⁴C-レミマゾラムの経時的な濃度減少 ($t_{1/2}$: 110 分、14 分) がみられたが、腎ホモジネート及び血漿においてはほとんど減少しなかった。レミマゾラムはヒトでは主に肝臓で加水分解されることが示された。また、エステラーゼ阻害剤 (DFP、BNPP、NaF、エゼリン、及び PHMB) を用いた検討から、レミマゾラムの代謝が CES 阻害剤である DFP 及び BNPP 及び NaF によってほぼ完全に阻害されたが、エゼリンと PHMB では阻害されなかつ

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

たことから、ヒト肝臓におけるレミマゾラムの加水分解は主にカルボキシルエステラーゼ (CES) が関与していることが示唆された ()。

市販のヒト CES1 及び CES2 を発現させた膜蛋白 Bactosomes™を用いた ¹⁴C-レミマゾラムの代謝に関する *in vitro* 試験データから、レミマゾラムは主に CES1 により加水分解されることが示唆された ()。

以上より、レミマゾラムは主に肝臓で加水分解され、主に CES1 が関与しており、CES 以外のエステラーゼによって代謝される可能性は低いと考えられた。

(2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝 参照)

2.7.2.2.1.3 薬物相互作用

(1) 薬物動態学的相互作用

In vitro において CYP、CES、及びヒト薬物トランスポーターを介したレミマゾラムの相互作用を検討した試験の要約を以下に示す。

1) チトクローム P450

CYP に対するレミマゾラムの阻害能をヒト肝ミクロソームを用いて検討した (、)。

レミマゾラムは、5 種の CYP アイソザイム (CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4) に対して阻害には高濃度 [レミマゾラムの IC₅₀ 値>30.0 µg/mL (68 µmol/L) あるいは >100 µmol/L] が必要であった。また、CYP2C8 に対するレミマゾラムの IC₅₀ 値は 29.2 µmol/L、CYP1A2 に対するレミマゾラムの IC₅₀ 値は>30.0 µg/mL (68 µmol/L) あるいは 63.6 µmol/L であった (、)。

これらの IC₅₀ 値と臨床試験 (CNS7056-010 試験) で認められた C_{max} を比較したところ、レミマゾラムでは C_{max} が IC₅₀ 値の 1/30 未満 (非結合型濃度に基づく) であった。したがって、レミマゾラムは CYP アイソザイム活性を阻害せず、临床上問題となる薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

また、典型的な誘導剤を対照に初代培養肝細胞を用いた誘導試験においてレミマゾラムの CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する誘導能を検討し、レミマゾラム (添加濃度 500 µmol/L まで) は本試験条件下ではヒト CYP1A2、2B6、及び 3A4 を誘導しないことが示された ()。

(2.6.4.7.1 チトクローム P450 参照)

2) カルボキシルエステラーゼ

レミマゾラムをレミフェンタニルと共にヒト肝 S9 画分と共にインキュベートしたとき、レミマゾラムは速やかに代謝され、高濃度のレミフェンタニルが共存してもレミマゾラムの加水分解速度は変化しなかったことから、レミフェンタニルと臨床併用されてもレミマゾラムの PK は変化しないと考えられた ()。

また、ヒト肝ホモジネート中での ¹⁴C-レミマゾラムの加水分解速度は、CES1 の基質であるエスモロール及びランジオロールは 50 µg/mL まで添加しても影響されなかったことから、レミマゾラムをエスモロール又はランジオロールと併用投与してもヒト肝臓におけるレミマゾラムの加水分解は影響されないことが示唆された ()。

レミマゾラムは 30 µg/mL (68 µmol/L) までの濃度において、ヒト肝ホモジネートによるランジオロールの加水分解をほとんど阻害せず、ヒト血漿中でのランジオロールの加水分解及びヒト血

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

球によるエスモロールの加水分解に対して阻害作用（阻害率約 40%）を示した。しかし、この濃度は、臨床試験（CNS7056-010 試験）における遊離レミゾラム濃度に比べ非常に高濃度である。したがって、臨床用量のレミゾラムはカルボキシルエステラーゼ阻害を介した薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考えられた（██████████）。

(2.6.4.7.2 カルボキシルエステラーゼ 参照)

3) ヒト薬物トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、及び BCRP）

トランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた *in vitro* 試験により、レミゾラムは OATP1B1、OATP1B3、及び BCRP の基質ではないことが示され（██████████）、BSEP、MATE1、及び MATE2-K をそれぞれ 63%、30% 及び 33% 阻害することが示された（██████████）。

レミゾラムは *in vitro* で OAT3、OCT2、OATP1B1、及び OATP1B3 をわずかに阻害したが、OAT1 及び BCRP は阻害しなかった。レミゾラムの IC_{50} 値は、OAT3 に対して $>100 \mu\text{mol/L}$ 、OCT2 及び OATP1B3 に対して約 $100 \mu\text{mol/L}$ 、OATP1B1 に対して約 $10 \mu\text{mol/L}$ であった（██████████）。

上述の各トランスポーターに対する臨床用量のレミゾラムの C_{max} （ $1 \mu\text{mol/L}$ 未満）を比べると、レミゾラムの IC_{50} 値はレミゾラムの臨床用量のフリー体濃度 C_{max} に比べ、非常に高い値であり、レミゾラムの臨床用量でトランスポーターに対し阻害作用を生じる可能性は極めて低いと考えられた。

(2.6.4.7.3 ヒト薬物トランスポーターとの相互作用 参照)

(2) 薬力学的薬物相互作用

レミゾラムをオピオイド鎮痛薬（フェンタニル及びレミフェンタニル）、レミゾラムと異なる作用機序を有する静脈麻酔・鎮静薬（プロポフォール、デクスメデトミジン、チアミラール、及びケタミン）、麻酔前投与の効能・効果を持つ精神安定剤（ヒドロキシジン）又は吸入麻酔薬（セボフルラン）と併用投与したとき、正向反射消失を指標としたレミゾラムの鎮静作用は相乗的に増強された（██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、及び██████████）。

レミゾラムを同じ作用機序を有する薬剤（ミダゾラム）又は麻酔前投与の効能・効果を持つ迷走神経遮断薬（アトロピン）と併用投与したときには、鎮静作用の相乗的な増強はみられなかった（██████████、██████████）。

サルにおいて、レミフェンタニルとレミゾラム、プロポフォール又はミダゾラムとの併用投与を検討した（██████████）。鎮静薬単独投与と比較し、レミフェンタニルと併用した場合はそれぞれの鎮静用量（鎮静スコアによって定義）は 92、58、及び 98% 低下した。

以上より、レミゾラムとオピオイド鎮痛薬又は麻酔・鎮静薬との併用投与により、レミゾラムの麻酔・鎮静作用が増強される可能性があることが示された。

なお、レミゾラムはフェンタニル又はレミフェンタニルとの併用投与時にフェンタニル又はレミフェンタニルの鎮痛作用に影響を与えないことが示された（██████████、██████████、及び██████████）。

(2.6.2.5.1 鎮静作用 参照)

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験

(1) 単回静脈内急速投与試験 (ONO-2745-01 試験、評価資料、資料番号：5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性 36 名 (Part A) 及び 65 歳以上の健康高齢男性 12 名 (Part B) を対象とした (無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験)。

Part A (Step A1～A6) は、各 Step の投与量を 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg とし、各 Step とも健康成人男性被験者 6 名中 5 名にレミマゾラム、1 名にプラセボを 1 分間かけて単回静脈内急速投与した。

Part B は、投与量を 0.1 mg/kg とし、健康高齢男性被験者 6 名中 5 名にレミマゾラム、1 名にプラセボを 1 分間かけて単回静脈内急速投与した。

1) 薬物動態

Part A において日本人健康成人男性にレミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラム濃度推移を図 2.7.2-1 に、Part B において日本人健康高齢男性にレミマゾラム 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与した際の血漿中レミマゾラム濃度推移を図 2.7.2-2 に示す。また、Part A 及び Part B における PK パラメータを表 2.7.2-3 及び表 2.7.2-4 に示す。

ノンコンパートメント解析において、健康成人男性の血漿中レミマゾラム濃度は投与開始後 1.0 分 (投与終了時点) ～2.0 分で C_{max} が認められ、 $t_{1/2}$ は 39～53 min、 V_{ss} は 0.480～0.580 L/kg、CL は 0.0140～0.0198 L/min/kg であった。また、健康高齢男性の血漿中レミマゾラム濃度は投与終了時点で C_{max} が認められ、 $t_{1/2}$ は 47 min、 V_{ss} は 0.473 L/kg、CL は 0.0164 L/min/kg であった。コンパートメント解析法において、健康成人男性の $t_{1/2\alpha}$ は 0.52～0.87 min、 $t_{1/2\beta}$ は 9.2～11 min、 $t_{1/2\gamma}$ は 38～52 min、 V_1 は 0.0366～0.0606 L/kg であった。また、健康高齢男性の $t_{1/2\alpha}$ は 0.67 min、 $t_{1/2\beta}$ は 7.4 min、 $t_{1/2\gamma}$ は 45 min、 V_1 は 0.0469 L/kg であった。

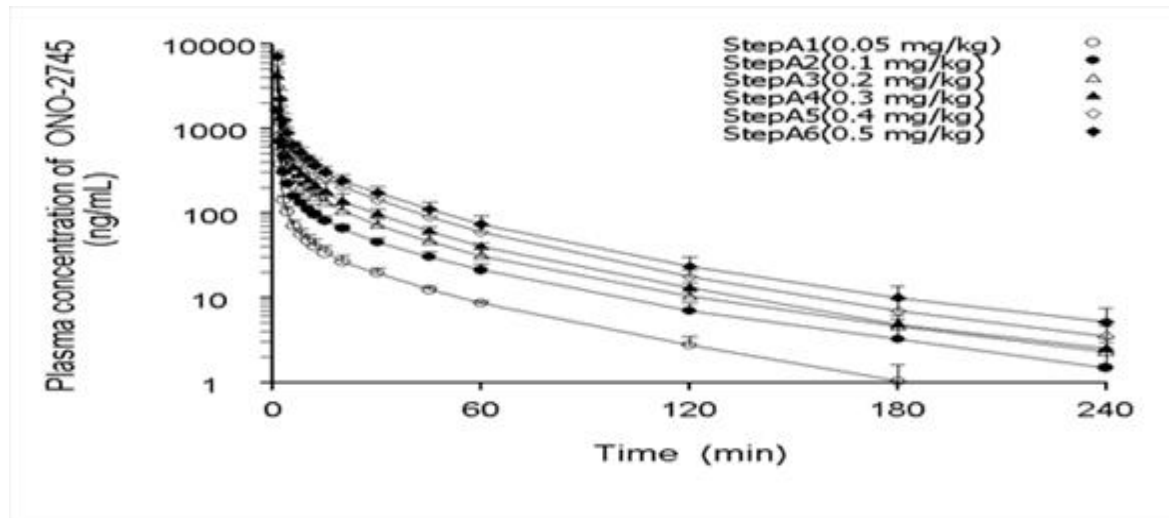
健康成人男性にレミマゾラム 0.2 及び 0.3 mg/kg で単回静脈内急速投与したとき、尿中レミマゾラム濃度はいずれも定量下限未満 (50 ng/mL) であり、レミマゾラムの尿中排泄は確認されなかった。一方、代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) の Fe_{12h} 、 Fe_{24h} 、及び Fe_{48h} は、それぞれ 81.9～86.5%、83.2～86.5%、及び 83.2～86.5% であった。

C_{max} 及び AUC_{0-inf} は投与量に比例して増加し、回帰直線の傾き (β) の 95%信頼区間は 0.70～1.30 の範囲に含まれた。レミマゾラムを 0.1 mg/kg 投与したときの健康高齢男性と健康成人男性の C_{max} 、 AUC_{0-inf} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値の比 (健康高齢男性/健康成人男性) とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.93 (0.65 - 1.34)、0.86 (0.73 - 1.02)、及び 0.90 (0.66 - 1.23) であった。健康成人男性にレミマゾラムを 0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg 投与したときのレミマゾラムに対する代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) のモル比 [CNS7054 (ONO-IN-252) /レミマゾラム] は C_{max} では 23.1～29.8%、 AUC_{0-inf} で 1304.1～1590.6% であった。

以上、日本人の健康成人男性にレミマゾラム 0.05～0.5 mg/kg を単回静脈内急速投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は投与量に比例して増加した。レミマゾラムを静脈内投与したとき、投与量の 80%以上が代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) として尿中排泄され、未変化体は認められなかった。レミマゾラム 0.1 mg/kg 投与量での健康成人男性と健康高齢男性の PK に違いはなかった。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

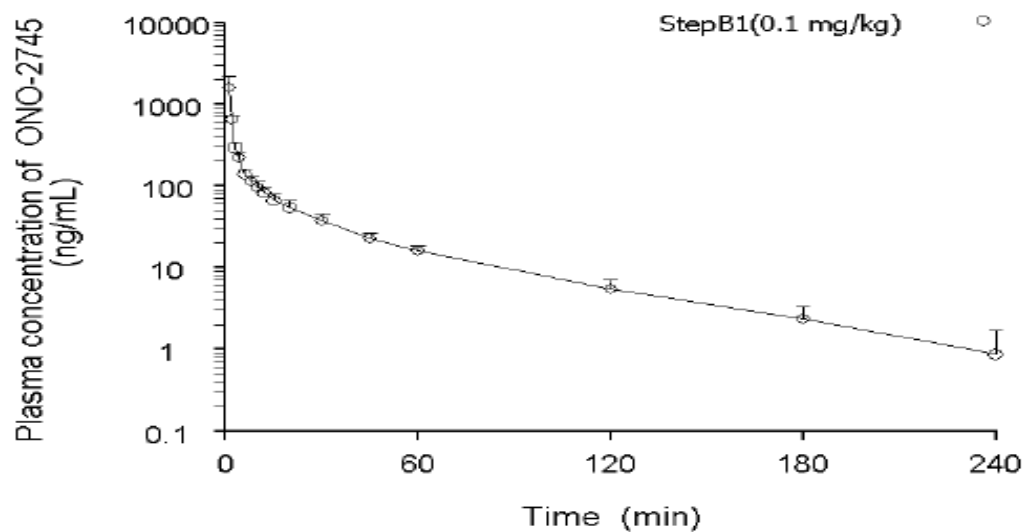


解析対象集団：PK 解析対象集団

図 2.7.2-1 日本人健康成人男性にレミマゾラム 0.05～0.5 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラム濃度推移 (ONO-2745-01 試験)

平均値±標準偏差 (N=5)

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-01 試験 (5.3.3.1-1)] 図 11.4.1-1]



解析対象集団：PK 解析対象集団

図 2.7.2-2 日本人健康高齢男性にレミマゾラム 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラム濃度推移 (ONO-2745-01 試験)

平均値±標準偏差 (N=5)

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-01 試験 (5.3.3.1-1)] 図 11.4.1-7]

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-3 日本人健康成人男性及び健康高齢男性にレミマゾラム 0.05～0.5 mg/kg を単回静脈内急速投与したときのレミマゾラムの薬物動態パラメータ<ノンコンパートメント解析>
(ONO-2745-01 試験)

解析対象集団：PK 解析対象集団

Part	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (min)	AUC _{4h} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (min)	CL (L/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
A	0.05	654 (138)	1.0 (1.0 - 2.0)	48.3 (2.8)	49.6 (2.7)	39 (8)	0.0168 (0.0009)	0.507 (0.123)
	0.1	1620 (210)	1.0 (1.0 - 1.0)	117 (8)	120 (9)	52 (13)	0.0140 (0.0011)	0.480 (0.090)
	0.2	3260 (550)	1.0 (1.0 - 1.0)	196 (32)	199 (34)	52 (9)	0.0171 (0.0025)	0.516 (0.058)
	0.3	4190 (520)	1.0 (1.0 - 1.0)	252 (23)	255 (23)	48 (8)	0.0198 (0.0017)	0.580 (0.094)
	0.4	6000 (1700)	1.0 (1.0 - 1.0)	361 (45)	365 (47)	45 (7)	0.0185 (0.0023)	0.533 (0.085)
	0.5	6960 (1210)	1.0 (1.0 - 1.0)	445 (53)	452 (55)	53 (9)	0.0187 (0.0025)	0.573 (0.080)
B	0.1	1590 (580)	1.0 (1.0 - 1.0)	103 (19)	104 (19)	47 (12)	0.0164 (0.0030)	0.473 (0.093)

平均値 (標準偏差)、ただし、t_{max} は中央値 (最小値 - 最大値)

N=5

Part A：健康成人男性、Part B：健康高齢男性

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-01 試験 (5.3.3.1-1)] 表 11.4.1-1]

表 2.7.2-4 日本人健康成人男性及び健康高齢男性にレミマゾラム 0.05～0.5 mg/kg を単回静脈内急速投与したときのレミマゾラムの薬物動態パラメータ<コンパートメント解析>
(ONO-2745-01 試験)

解析対象集団：PK 解析対象集団

Part	投与量 (mg/kg)	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (min)	t _{1/2γ} (min)	V ₁ (L/kg)
A	0.05	0.87 (0.58)*	10 (9)*	38 (8)*	0.0606 (0.0318)*
	0.1	0.60 (0.18)	9.4 (3.7)	49 (10)	0.0366 (0.0062)
	0.2	0.60 (0.13)	11 (2)	52 (8)	0.0383 (0.0086)
	0.3	0.52 (0.08)	9.2 (3.3)	48 (6)	0.0423 (0.0059)
	0.4	0.53 (0.05)	11 (1)	48 (3)	0.0422 (0.0100)
	0.5	0.57 (0.10)	9.6 (2.1)	49 (7)	0.0466 (0.0066)
B	0.1	0.67 (0.17)	7.4 (2.8)	45 (10)	0.0469 (0.0237)

平均値 (標準偏差)

N=5、*N=4 (1名は3コンパートメントモデルに当てはまらなかったため除外した。)

Part A：健康成人男性、Part B：健康高齢男性

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-01 試験 (5.3.3.1-1)] 表 11.4.1-2]

2) 薬力学的作用

レミマゾラムの PD 作用の指標として、Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S) スコア (鎮静スコア)、BIS、及び睫毛反射を検討した。

なお、MOAA/S スコアの尺度は 5 (覚醒) から 0 (僧帽筋を強く押しても反応しない) で、スコア 4～2 は鎮静、スコア 1～0 は意識消失を示す。

Part A において、日本人健康成人男性 (各用量 N=5) にレミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg を投与したとき、0.2 mg/kg 以上のいずれの投与群でも全例 (各 5 名) が意識消失を示した。

MOAA/S スコア (中央値) はレミマゾラムの用量の増加に伴い低値を示し、意識消失持続時間

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

(平均値) 及び治験薬投与終了時点から覚醒までの時間 (平均値) は、用量に応じた延長が認められた。以上のことから、レミマゾラムによる鎮静の程度は用量に応じて深くなることが示唆された。

BIS (平均値) は、投与開始後 2~3 分で速やかに低下し、その後は上昇し投与開始後 45 分から 70 分で投与前値又は一般的に覚醒状態を示すとされる 90 以上に回復した。

睫毛反射については、意識消失は 0.2 mg/kg 以上のいずれの投与群でも全例が投与開始後 1 分で認められたが、睫毛反射は 0.5 mg/kg 投与群のうち 4 名で投与開始後 1 分以内に消失し、それ以外の投与群では 0.3 及び 0.4 mg/kg 投与群のそれぞれ 1 名を除き、投与開始後 1 分以内に消失は認められなかった。

Part B において、日本人健康高齢男性 (5 名) にレミマゾラム 0.1 mg/kg を投与したとき、全例で意識消失が認められ、意識消失持続時間 (平均値) は 3.8 分、覚醒までの時間 (平均値) は 22.0 分であった。健康成人男性にレミマゾラム 0.3 mg/kg を投与したときの意識消失持続時間 (平均値 3.6 分) は、0.1 mg/kg を投与したときの覚醒までの時間 (平均値 24.8 分) と同程度であった。

また、BIS (平均値) の推移は、レミマゾラム 0.1 mg/kg を投与したとき健康高齢男性と健康成人男性で同様の推移を示した。睫毛反射消失は全例で投与開始から 1 分以内に認められなかった。

(2) 単回静脈内持続投与試験 (ONO-2745-02 試験、評価資料、資料番号 : 5.3.3.1-2)

日本人健康成人男性 10 名 (レミマゾラム 8 名、プラセボ 2 名) を対象とし、単回静脈内持続投与し、PK 及び PD を検討した (無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験)。

投与速度を 1 mg/kg/h とし、投与開始 50 分後までの 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) が認められた時点から 10 分間で投与終了とした (投与時間は最大 1 時間)。

1) 薬物動態

日本人健康成人男性にレミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で静脈内持続投与したときの血漿中レミマゾラムの PK パラメータを表 2.7.2-5 に示す。

ノンコンパートメント解析により PK パラメータを算出したとき、投与終了直前の血漿中レミマゾラム濃度 (C_{eoi}) は、健康成人男性の動脈では 672 ng/mL、 $t_{1/2}$ 57 min、 V_{ss} 30.9 L、及び CL 1.11 L/min であった。静脈では C_{eoi} 619 ng/mL、 $t_{1/2}$ 59 min、 V_{ss} 43.1 L、及び CL 1.11 L/min であった。AUC_{last}、AUC_{0-inf}、 $t_{1/2}$ 、及び CL は動脈血と静脈血で同程度であったが、静脈血に比べ動脈血の C_{eoi} が高値、 V_{ss} が低値を示した。

なお、血漿中レミマゾラム濃度と MOAA/S スコアには関連性が認められ、血漿中レミマゾラム濃度が上昇により MOAA/S スコアは低値を示した。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-5 日本人健康成人男性にレミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で静脈内持続投与したときの血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータ<ノンコンパートメント解析>
(ONO-2745-02 試験)

解析対象集団：PK 解析対象集団

	C _{ei} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (min)	CL (L/min)	V _{ss} (L)
動脈血漿	672 (71)	422 (157)	428 (161)	57 (5)	1.11 (0.26)	30.9 (4.1)
静脈血漿	619 (89)	420 (163)	431 (170)	59 (13)	1.11 (0.26)	43.1 (7.7)

平均値 (標準偏差)、N=8

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-02 試験 (5.3.3.1-2)] 表 11.4.1.1-3]

2) 薬力学的作用

日本人健康成人男性 (8 名) にレミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で投与したとき、全例で意識消失が認められた。意識消失までの時間 (平均値) は 16.5 分、意識消失持続時間 (平均値) は 12.5 分であった。治験薬投与終了から MOAA/S スコアが 4 以上に復した時間 (平均値) は 10.9 分であった。

レミマゾラム 1 mg/kg/h 投与群で MOAA/S スコアと BIS 値の間に相関性が示された (Spearman の順位相関係数：0.7577)。レミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で投与したときの MOAA/S スコア 1 以下に対する BIS 値の Logistic 回帰分析で、MOAA/S スコア 1 以下となる確率が 95% 及び 50% となるときの BIS 値は 53.9 及び 65.5 であった。

2.7.2.2.2.2 外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験

(1) 単回静脈内急速投与試験 (CNS7056-001 試験、参考資料、資料番号：5.3.3.1-3)

外国人健康成人男女 81 名を対象とし、レミマゾラム 0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.15、0.2、0.25、及び 0.3 mg/kg 又はミダゾラム (比較対照) 0.075 mg/kg を、それぞれ 1 分間かけて単回静脈内急速投与した (無作為化、二重盲検、実薬対照、単回投与、用量漸増試験)。

1) 薬物動態

外国人健康成人にレミマゾラム 0.01～0.3 mg/kg 及びミダゾラム 0.075 mg/kg を単回静脈内急速投与したときのレミマゾラム及びミダゾラムの血漿中濃度推移を図 2.7.2-3、PK パラメータを表 2.7.2-6 に示す。

用量範囲 0.01～0.3 mg/kg において、C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量比例性を示したが、被験者間変動はいずれも低～中程度 (%CV 幅：約 7～39%) であった。t_{1/2} の平均値 (約 0.70 h) は用量間で一貫していた。また、CL の平均値 (約 0.90 L/h/kg) 及び V_d の平均値 (約 0.90 L/kg) は各投与量で同程度の値を示した。

PK パラメータの比較 (レミマゾラム vs. ミダゾラム) では、t_{1/2} (0.70 h vs. 1.6 h) はレミマゾラムはミダゾラムに比べて短く、CL (0.90 L/h/kg vs. 0.34 L/h/kg) はミダゾラムに比べ大きかった。また、V_d (0.90 L/kg vs. 0.78 L/kg) はレミマゾラムとミダゾラムで同程度であった。

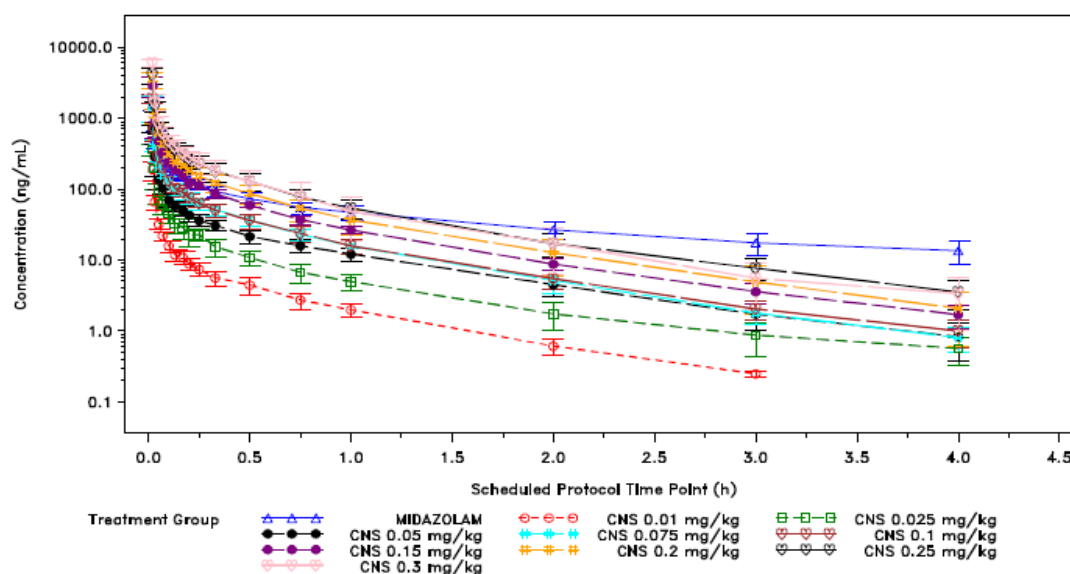
代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) の C_{max} 及び AUC の平均値は、レミマゾラムに比例して増加した。レミマゾラムの投与量を 0.01 mg/kg から 0.30 mg/kg へ 30 倍に増量したとき、C_{max} は約 28 倍 (50.83～1401.07 ng/mL)、AUC_{0-t} は約 28 倍 (215.14～5956.76 ng・h/mL)、AUC_{0-inf} は約 37 倍 (230.76～6338.59 h・ng/mL) にそれぞれ増加した。各パラメータの被験者間変動は C_{max} と AUC で低～中

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

程度 (%CV 幅 : 約 10~41%) であった。代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) の $t_{1/2}$ の平均値は 2.4~3.8 h であった。

以上のように、レミマゾラムの C_{max} 及び AUC は、検討した投与量の範囲で用量依存性がみられた。高いクリアランス、短い終末消失相の $t_{1/2}$ 、及び高い分布容積がみられたことから、レミマゾラムは組織中に広範囲に分布した後、速やかに消失することが示唆された。



解析対象集団：PK 解析対象集団

図 2.7.2-3 外国人健康成人にレミマゾラム 0.01~0.3 mg/kg 及びミダゾラム 0.075 mg/kg を単回静脈内急速投与したときのレミマゾラム及びミダゾラムの血漿中濃度推移 (CNS7056-001 試験)

平均値±標準偏差

[引用：治験総括報告書 [CNS7056-001 試験 (5.3.3.1-3)] Figure 11-2]

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-6 外国人健康成人にレミゾラム 0.01~0.3 mg/kg 及びミダゾラム 0.075 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの
レミゾラム及びミダゾラムの薬物動態パラメータ (CNS7056-001 試験)

解析対象集団：PK 解析対象集団

Treatment (mg/kg)	Statistic	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)	AUMC (h·h·ng/mL)	MRT (h)
0.075 (ミダゾラム)	N	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	Mean	1584.039	0.020	1.613	194.526	227.842	0.343	0.781	412.680	1.738
	CV (%)	20.9276	0.01-0.02	18.2625	17.6231	21.6894	20.1746	15.8842	45.6631	24.4392
0.01 (レミゾラム)	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	189.204	0.020	0.617	11.767	12.064	0.853	0.757	5.401	0.438
	CV %	29.4834	0.02-0.02	15.1654	18.3189	18.2421	18.8399	22.8198	23.6451	19.6035
0.025 (レミゾラム)	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	369.212	0.020	0.809	29.205	29.867	0.861	0.970	17.453	0.569
	CV %	14.6002	0.02-0.03	41.0385	19.6302	19.3383	17.9623	38.0762	44.1488	43.5574
0.05 (レミゾラム)	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	720.609	0.020	0.744	57.151	58.106	0.883	0.931	37.673	0.627
	CV %	11.8235	0.02-0.02	16.0873	15.0329	15.4605	20.0137	12.0987	30.7743	21.3762
0.075 (レミゾラム)	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	1470.005	0.020	0.703	92.012	92.831	0.840	0.859	46.121	0.486
	CV %	39.1871	0.02-0.02	6.9113	20.0514	20.0745	23.3660	28.3508	26.4252	16.1574
0.1 (レミゾラム)	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	1882.645	0.020	0.731	106.672	107.748	0.931	0.984	50.014	0.455
	CV %	13.9382	0.02-0.03	9.8138	6.6421	6.5933	6.3910	14.1091	23.6905	22.6583
0.15 (レミゾラム)	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	2885.703	0.020	0.732	170.777	172.622	0.873	0.920	83.207	0.473
	CV %	31.1515	0.02-0.02	9.0897	7.3307	7.4589	7.7090	8.7261	18.8833	16.6767
0.2 (レミゾラム)	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	3558.109	0.020	0.707	228.538	230.806	0.894	0.902	114.941	0.475
	CV %	26.4386	0.02-0.02	11.6049	17.8879	18.1269	20.5131	15.3746	45.3203	35.5798
0.25 (レミゾラム)	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	4082.074	0.020	0.780	302.487	306.506	0.840	0.945	170.379	0.538
	CV %	26.3039	0.02-0.02	7.3565	16.8498	17.0565	20.9846	21.3457	29.5933	14.8391
0.3 (レミゾラム)	N	6	6	5	6	5	5	5	5	5
	Mean	6095.452	0.020	0.713	340.136	362.532	0.878	0.894	175.205	0.456
	CV %	12.2021	0.02-0.02	11.1709	28.4134	26.8908	27.0961	24.1543	47.6884	22.4025

* t_{max} is summarized by median and range

Parameter data for Subjects ■■■ and ■■■ (midazolam) were excluded from the table due to incorrect processing of their blood samples in the bioanalytical laboratory.

〔改変：治験総括報告書〔CNS7056-001 試験 (5.3.3.1-3)〕 Table 11-5〕

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2) 薬力学的作用

MOAA/S スコア 5 未満から完全覚醒までの時間（平均値）は、レミマゾラムの投与量増加に伴い延長した。各投与群の覚醒までの時間は 0.075 mg/kg で 5.2 分、0.1 mg/kg で 12.8 分、0.15 mg/kg で 12.2 分、0.2 mg/kg で 20.8 分、0.25 mg/kg で 49.8 分、0.3 mg/kg で 35.0 分であった。一方、ミダゾラム 0.075 mg/kg 投与群の覚醒までの時間（平均値）は 41.9 分であった。

レミマゾラム 0.05～0.3 mg/kg 投与群で、安全かつ速やかな鎮静作用が得られた。鎮静から覚醒までの時間（平均値）は、レミマゾラム 0.075～0.2 mg/kg で 5.2～20.8 分であり、ミダゾラム 0.075 mg/kg の 41.9 分と比較してレミマゾラムの方が短かった。

BIS の推移では、レミマゾラム高用量群及びミダゾラム群での速やかな鎮静作用が示された。鎮静からの回復は、ミダゾラム群よりもレミマゾラム群の方が速やかであった。

(2) 反復静脈内急速投与試験（CNS7056-002 試験、参考資料、資料番号：5.3.3.1-4）

大腸内視鏡検査を受ける外国人健康成人 51 名（Part A：6 名、Part B：45 名）を対象とした。

Part A ではレミマゾラムに対するフルマゼニルの拮抗作用を検討するため、レミマゾラム投与による鎮静後の被験者（各群 3 名）にフルマゼニル又はプラセボを投与した。なお、レミマゾラムの用量は 0.25 mg/kg の単回静脈内急速投与（1 分間）とした（無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験）。

Part B では 50 µg のフェンタニル投与による鎮痛下、レミマゾラム 0.04、0.075、及び 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与（1 分間）し、鎮静の程度に応じて最大 6 回まで 0.04 mg/kg のレミマゾラムを 15 秒かけて反復静脈内投与したときの PK 及び PD などを検討した（非盲検、用量漸増試験）。

1) 薬物動態

Part B におけるレミマゾラムの PK パラメータを表 2.7.2-7 に示す。

レミマゾラムの曝露 ($C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$) は低く ($C_{\max}$: 60.8～1573 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$: 86.7～560 ng·h/mL)、分布及び消失半減期は短かった（平均 $t_{1/2\alpha}$: 6～7 min、平均 $t_{1/2\beta}$: 56～73 min）。また、クリアランスは高く（平均クリアランス: 61～78 L/h）、分布容積は比較的大きかった（平均 V_{ss} : 52～71 L）。これらのことから組織への迅速な分布及び排泄が示唆された。

レミマゾラムの累積投与量と $AUC_{0-\infty}$ において、用量比例性が示された。尿中レミマゾラム PK パラメータも解析され、投与されたレミマゾラムのごく一部のみが未変化体として尿中に排出されることが示された（Fe: 約 0.003%）。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-7 外国人健康成人にレミマゾラム 0.04、0.075、及び 0.1 mg/kg を反復静脈内急速投与したときのレミマゾラムの薬物動態パラメータ（CNS7056-002 試験）

解析対象集団：PK 解析対象集団

Treatment Group	Statistic	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL (L/h)	Q (L/h)	V ₁ (L)	V ₂ (L)	MRT (h)	V _{ss} (L)
0.04 mg/kg	n	15	15	15	15	15	15	15	15
	Mean	0.110	1.03	60.9	76.1	19.5	35.4	0.929	54.9
	CV (%)	85.6	33.8	27.7	82.5	83.7	23.6	32.2	33.5
0.075 mg/kg	n	15	15	15	15	15	15	15	15
	Mean	0.103	0.925	71.8	47.4	19.0	32.8	0.713	51.8
	CV (%)	64.7	24.1	24.9	64.8	71.8	46.2	27.0	37.6
0.1 mg/kg	n	15	15	15	15	15	15	15	15
	Mean	0.116	1.21	78.4	61.0	23.9	47.3	1.03	71.2
	CV (%)	73.3	98.5	27.6	54.5	71.2	90.2	116.6	74.1

CL = Total body clearance; CV = Coefficient of variation; MRT = Mean residence time; n = Number of observations; Q = Inter-tissue clearance; $t_{1/2\alpha}$ = Terminal (alpha) distribution half-life in plasma; $t_{1/2\beta}$ = Terminal (beta) elimination half-life in plasma; V₁ = Central volume of distribution; V₂ = Peripheral volume of distribution; V_{ss} = Volume of distribution at steady state

〔引用：治験総括報告書〔CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）〕Table 25〕

2) 薬力学的作用

a) フルマゼニルの拮抗作用

Part A において、レミマゾラムを投与し、鎮静 3 分後に 0.5 mg のフルマゼニルを投与したとき、完全覚醒までの時間は、平均 16.8 分（フルマゼニル非投与）から 1.8 分（フルマゼニル投与）に短縮され、フルマゼニルはレミマゾラムの鎮静持続時間を短縮した。また、フルマゼニルによる鎮静拮抗後に再鎮静は観察されなかった。

b) 大腸内視鏡検査の成功

大腸内視鏡検査の成功率（「1. 3 回連続で MOAA/S スコアが 4 以下」、「2. 鎮静作用に対する救済処置薬が使用される場合を含め 30 分間の鎮静下での処置が完了」、「3. 鎮静作用に対する救済処置薬が不要」、及び「4. 用手換気又は人工呼吸器が不要」の 4 つから構成される複合指標）は、0.04 及び 0.1 mg/kg 群では 100%、0.075 mg/kg 群では 90%であった。本治験でのレミマゾラムの投与量（0.04、0.075、及び 0.1 mg/kg の単回投与、0.04 mg/kg の 6 回までの急速投与）は、大腸内視鏡の完了に適切な鎮静作用をもたらした。

(3) 静脈内持続投与試験（CNS7056-017 試験、評価資料、資料番号：5.3.4.1-3）

外国人健康成人男性を対象とし、レミマゾラムの鎮静作用に対する PK/PD モデリング及びレミマゾラムの QTc 間隔への影響を評価した。

本治験では、健康成人男性 22 名が参加し、レミマゾラム又は生理食塩液をクロスオーバーにて単回静脈内投与した。レミマゾラムの投与方法は、最初の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間は 3 mg/min、さらに 15 分間は 1 mg/min の注入速度で、計 35 分かけて総量 85 mg を静脈内投与した。

1) 薬物動態

健康成人男性 20 名に、CNS7056 を総量 85 mg を 35 分かけて静脈内投与したときの血漿中レミマゾラムの PK パラメータを表 2.7.2-8 に示す。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-8 外国人健康成人にレミマゾラムを総量 85 mg を 35 分かけて静脈内投与したときの血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータ<ノンコンパートメント解析> (CNS7056-017 試験)
解析対象集団：PK 解析対象集団

	t _{max} (min)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・min/mL)	AUC _{0-inf} (ng・min/mL)	CL (L/min)	Terminal half-life (min)
Mean	11.6	2087.6	76227.9	76610.3	1.12	70.1
SD	7.7	195.7	9220.8	9269.4	0.13	12.8
Minimum	3.0	1663.8	62824.6	63202.6	0.86	46.9
Median	5.0	2086.6	75004.5	75669.8	1.12	70.1
Maximum	20.0	2440.7	98190.9	98837.0	1.34	104.6

[改変：治験総括報告書 [CNS7056-017 試験 (5.3.4.1-3)] 16.1.14、Table 3]

2) PK/PD モデリング

Mammillary コンパートメントモデルを用い、レミマゾラムと代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) の母集団 PK (PPK) モデルを構築した。このモデルにより、レミマゾラムの投与法の開発及び目標制御注入法 (TCI) による投与を可能とすることが期待された。

鎮静の臨床的尺度としての MOAA/S スコアに関する PPD モデルを、シグモイド確率関数を用いて構築した。鎮静の臨床尺度として MOAA/S スコアを良好に予測する確率を有する適切な EEG 変数として、EEG 変数ベータ比を同定した。ベータ比の PPD モデルは、標準 E_{max} モデルを用いて良好に構築できた。ベータ比において、PD に関する年齢及び体重の影響はみられなかった。

2.7.2.2.3 特別な集団を対象とした臨床薬理試験

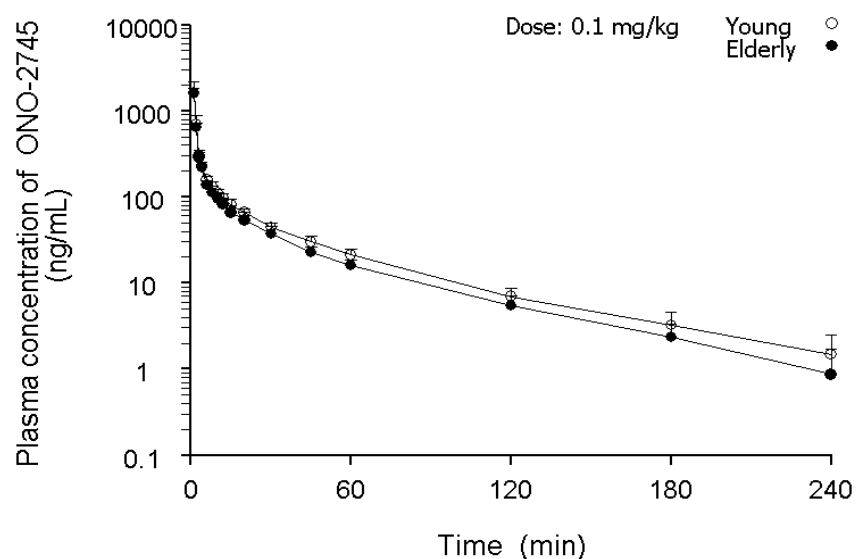
(1) 高齢者 (ONO2745-01 試験、評価資料、資料番号：5.3.3.1-1)

1) 薬物動態

日本人健康高齢 (65 歳以上) 男性 5 名及び非高齢 (20 歳以上 45 歳以下) 男性 5 名にレミマゾラム 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラムの濃度推移を図 2.7.2-4 に示す。

レミマゾラムを 0.1 mg/kg 投与したとき、非高齢者と高齢者の C_{max}、AUC_{0-inf}、及び t_{1/2} の幾何平均値の比 (高齢者/非高齢者) とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.93 (0.65 - 1.34)、0.86 (0.73 - 1.02)、及び 0.90 (0.66 - 1.23) であった。t_{max} に非高齢者と高齢者との間で有意差はなかった。これらのことから、レミマゾラム 0.1 mg/kg を投与した際に健康非高齢男性と健康高齢男性の PK に違いはないと考えられた。

<他の当該試験成績の概要は 2.7.2.2.1 の(1)に示した>



解析対象集団：PK 解析対象集団

図 2.7.2-4 日本人健康成人男性及び健康高齢男性にレミマゾラム 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラム濃度推移 (ONO-2745-01 試験)

平均値±標準偏差 (健康成人男性：N=5、健康高齢男性：N=5)

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-01 試験 (5.3.3.1-1)〕 図 11.4.1-8〕

2) 薬力学的作用

日本人健康高齢男性 (5 名) にレミマゾラム 0.1 mg/kg を投与したとき、全例で意識消失 (MOAA/S スコア 1 以下) が認められた。一方、健康非高齢男性 (5 名) にレミマゾラム 0.1 mg/kg を投与したときは、5 名中 1 名にのみ意識消失が認められ、0.2 mg/kg 以上で全例の意識消失が認められた。

また、レミマゾラム 0.1 mg/kg を投与したとき、健康高齢男性の意識消失持続時間 (平均値) は 3.8 分であり、健康非高齢男性にレミマゾラム 0.3 mg/kg を投与したときの 3.6 分と同程度であった。

覚醒までの時間 (治験薬投与終了時点から、MOAA/S スコアが 4 以下から 5 に復した最終時点までの時間) (平均値) は、健康高齢男性にレミマゾラム 0.1 mg/kg 投与で 22.0 分であり、健康非高齢男性に同用量の 24.8 分と同程度であった。BIS (平均値) の推移は、レミマゾラム 0.1 mg/kg 用量では健康成人男性と健康高齢男性で同様の推移を示した。

以上の結果から、高齢者では非高齢者よりも少量のレミマゾラムで意識消失が認められ、持続する可能性があると考えられた。

(2) 肝機能障害患者 (ONO-2745IVU007 試験、評価資料、資料番号：5.3.3.3-1)

中等度 (Child-Pugh 分類 B) から高度 (Child-Pugh 分類 C) の外国人慢性肝機能障害患者 11 名及び健康成人 9 名を対象とし、レミマゾラム 0.1 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内急速投与した (非盲検、単回投与試験)。

1) 薬物動態

2.7.2 臨床薬理の概要

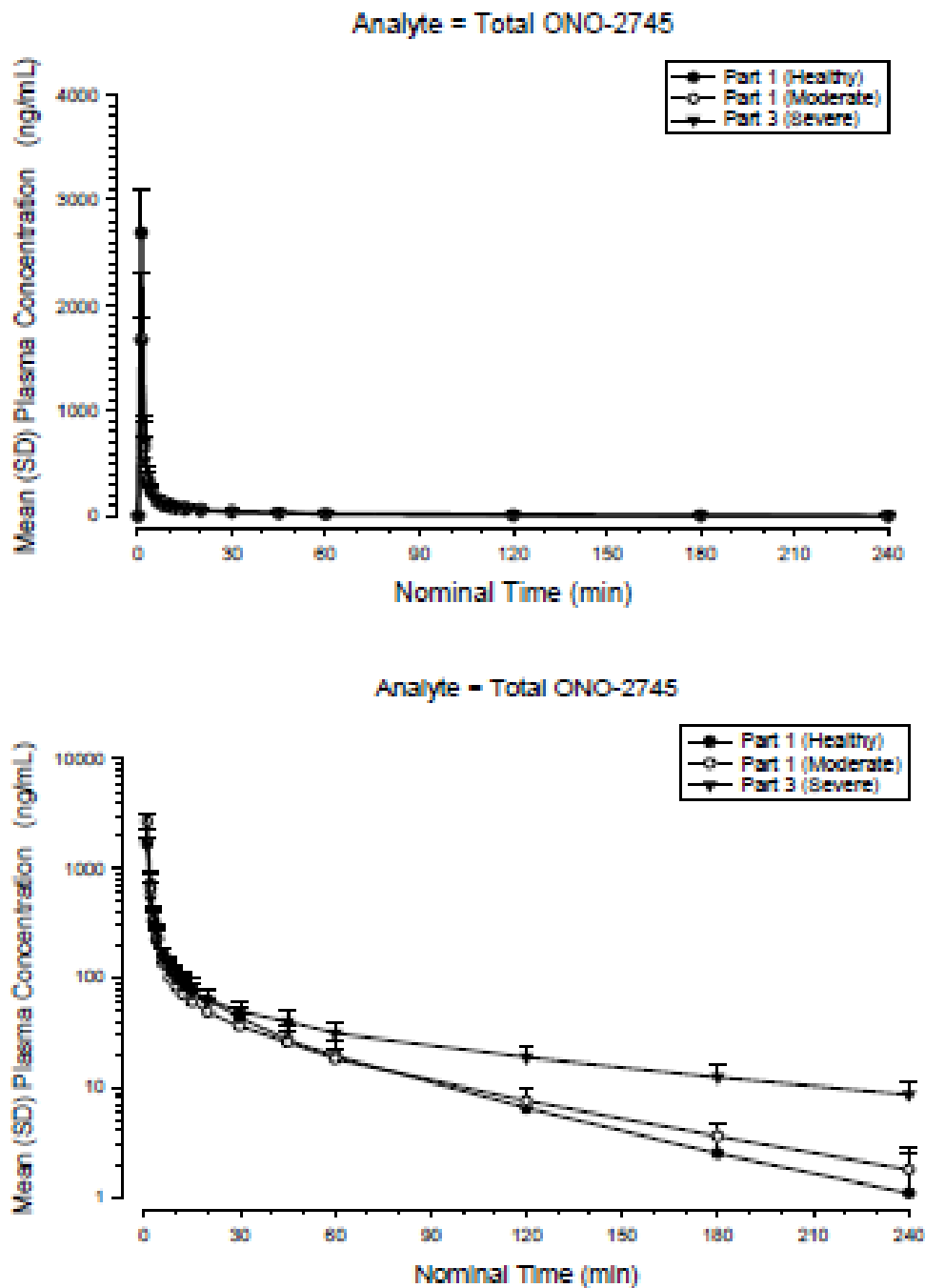
<レミマゾラムベシル酸塩>

外国人健康成人及び肝機能障害患者にレミマゾラム 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラム濃度推移を図 2.7.2-5 に、血漿中レミマゾラム及び血漿中非結合型レミマゾラムの PK パラメータを表 2.7.2-9 及び表 2.7.2-10 に示す。

血漿中レミマゾラムの $t_{1/2}$ 、 V_z 、及び V_{ss} は、肝機能障害の重症度が高いほど延長又は増加したが、肝機能障害患者にみられる肝血流量減少に起因するものと考えられた。 AUC_{0-inf} は、健康成人群と中等度肝機能障害患者群で同程度であったが、高度肝機能障害患者群では血漿中レミマゾラムの AUC_{0-inf} は健康成人群の約 1.3 倍であった。このことは、肝機能障害の重症度が高いほど $t_{1/2}$ が延長し、 V_z が増加したことから論理的な説明がつくと考えられた。

レミマゾラムの V_z 及び V_{ss} は高度肝機能障害患者群で大きい傾向がみられた。肝機能障害患者において血漿中非結合型レミマゾラムの割合が増加したことより、レミマゾラムの分布容積が増加したことが示唆された。

以上の結果から、高度肝機能障害患者では健康成人より低用量のレミマゾラムで健康成人と同様の薬理学的及び PD 作用を示すと考えられた。



Mean + SD (healthy and moderate: N = 8, severe: N = 3)

Figures: Above: Linear (Y), Below: Semi-logarithmic (Y)

解析対象集団：PK 解析対象集団

図 2.7.2-5 外国人健康成人及び肝機能障害患者にレミマゾラム 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラム濃度推移 (ONO-2745IVU007 試験)

〔改変：治験総括報告書 [ONO-2745IVU007 (5.3.3.3-1)] Figure 6〕

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-9 外国人健康成人及び肝機能障害患者にレミマゾラム 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータ (ONO-2745IVU007 試験)

解析対象集団：PK 解析対象集団

血漿中レミマゾラム			
Mean ± SD	Part 1 (Healthy)	Part 1 (Moderate)	Part 3 (Severe)
N	8	8	3
C _{max} (ng/mL)	2690 ± 404	1670 ± 621	1650 ± 234
t _{max} ^a (min)	1.00 (1.00 - 1.00)	1.00 (1.00 - 1.00)	1.00 (1.00 - 1.00)
AUC _{last} (ng·h/mL)	130 ± 26.0	108 ± 29.5	147 ± 21.7
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	132 ± 26.5	111 ± 29.7	171 ± 20.9
λ _z (1/min)	0.0173 ± 0.00498	0.0127 ± 0.00307	0.00683 ± 0.00203
t _{1/2} (min)	43.1 ± 12.8	57.4 ± 12.5	109 ± 36.0
CL(L/min/kg)	0.0131 ± 0.00308	0.0161 ± 0.00478	0.00987 ± 0.00114
V _z (L/kg)	0.782 ± 0.164	1.33 ± 0.462	1.55 ± 0.588
V _{ss} (L/kg)	0.329 ± 0.0985	0.652 ± 0.298	1.01 ± 0.438

a Median (Min - Max)

Profile of Subject [REDACTED] was excluded

〔改変：治験総括報告書 [ONO-2745IVU007 (5.3.3.3-1)] Table 10〕

表 2.7.2-10 外国人健康成人及び肝機能障害患者にレミマゾラム 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中非結合型レミマゾラムの薬物動態パラメータ (ONO-2745IVU007 試験)

解析対象集団：PK 解析対象集団

血漿中非結合型レミマゾラム			
Mean ± SD	Part 1 (Healthy)	Part 1 (Moderate)	Part 3 (Severe)
N	8	8	3
C _{max} (ng/mL)	356 ± 97.6	280 ± 79.9	323 ± 61.0
t _{max} ^a (min)	1.00 (1.00 - 1.00)	1.00 (1.00 - 1.00)	1.00 (1.00 - 1.00)
AUC _{last} (ng·h/mL)	16.4 ± 4.71	17.5 ± 3.85	26.2 ± 3.76
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	16.6 ± 4.78	17.9 ± 4.02	29.6 ± 2.85
λ _z (1/min)	0.0188 ± 0.00804	0.0121 ± 0.00214	0.00693 ± 0.00168
t _{1/2} (min)	42.9 ± 17.5	59.2 ± 11.7	105 ± 29.7
CL(L/min/kg)	0.109 ± 0.0363	0.0989 ± 0.0299	0.0567 ± 0.00548
V _z (L/kg)	6.17 ± 1.58	8.24 ± 1.92	8.73 ± 3.30
V _{ss} (L/kg)	2.40 ± 0.705	3.58 ± 1.61	5.15 ± 2.33

a Median (Min - Max)

Profile of Subject [REDACTED] was excluded

〔改変：治験総括報告書 [ONO-2745IVU007 (5.3.3.3-1)] Table 11〕

2) 薬力学的作用

レミマゾラム 0.1 mg/kg 投与時に認められた意識消失率 (MOAA/S スコアが 1 以下になった割合) は、中等度肝機能障害患者群 75% (6/8 名)、高度肝機能障害患者群 100% (3/3 名)、及び健康成人群 77.8% (7/9 名) であった。

また、意識消失までの平均時間 (治験薬投与後から MOAA/S スコアが 1 以下になるまでの時間) は、肝機能障害患者群と健康成人群で同程度であったが、覚醒までの平均時間 (治験薬投与終了後から最後に MOAA/S スコア 4 以上になった時間) は、健康成人群に比べ肝機能障害患者群の方が遅かった。意識消失までの時間及び覚醒までの時間の平均値は、中等度肝機能障害患者群でそれぞれ 3.2 分及び 12.1 分、高度肝機能障害患者群でそれぞれ 2.0 分及び 16.7 分であった。一方、健康成人群では、意識消失までの平均時間が 1.6 分、覚醒までの平均時間が 8.0 分であった。

(3) 腎機能障害患者 (CNS7056-012 試験、評価資料、資料番号：5.3.3.3-2)

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

外国人の末期腎不全患者（ESRD）（eGFR：15 mL/min/1.73 m² 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満、又は 15 mL/min/1.73 m² 未満）11 名、及び腎機能正常者（eGFR：90 mL/min/1.73 m² 以上、又は 80 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満）12 名を対象とし、レミマゾラム 1.5 mg を単回静脈内急速投与した（非盲検、単回投与試験）。

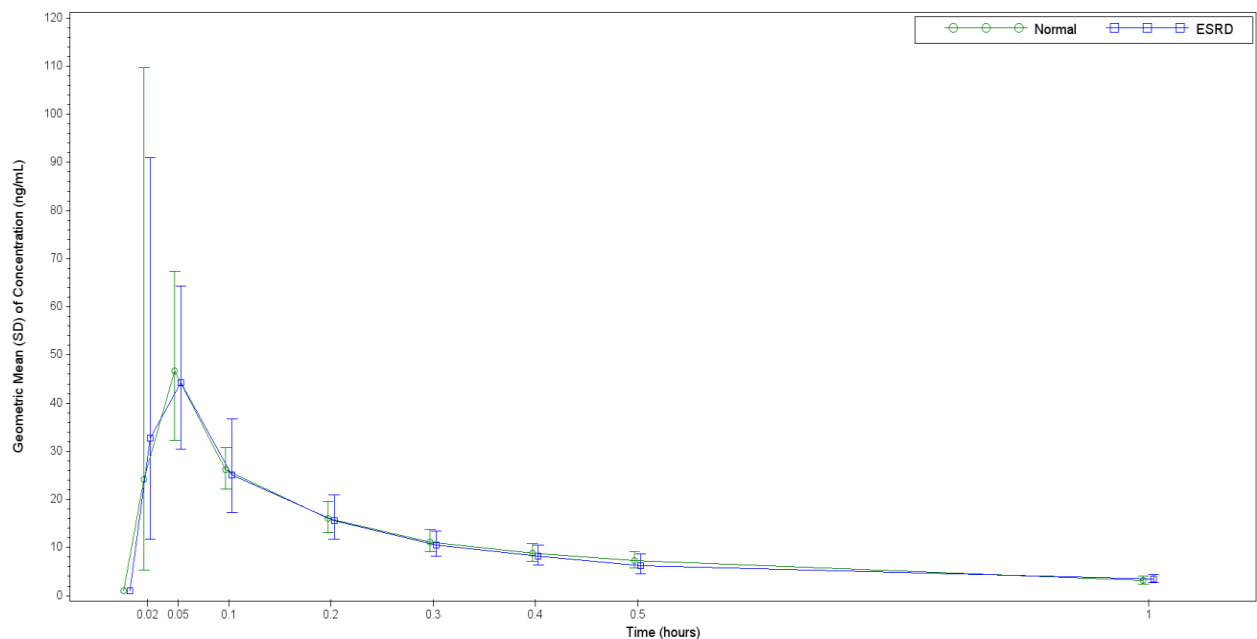
1) 薬物動態

外国人腎機能正常者及びESRDにレミマゾラム 1.5 mg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラム濃度推移を図 2.7.2-6 に、PK パラメータを表 2.7.2-11 に示す。

レミマゾラムの PK パラメータ（CL、C_{max}、t_{max}、AUC_{0-inf}、AUC_{0-t}、t_{1/2}、λ_z、及び V_z）は、ESRD 群及び腎機能正常者群で同様であった。

代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）において、ESRD 群では腎機能正常者群と比較し、C_{max} がわずかに高く（約 1.3 倍）、t_{max} は腎機能正常者群で有意に長かった（Wilcoxon 順位和検定：p<0.001）。また、AUC_{0-t} も腎機能正常者群と比較し、約 7 倍高かったため、代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）の蓄積が予測されるが、本代謝物は非活性であるため、臨床的には問題ないと考えられた。

これら結果から、腎機能障害はレミマゾラムの PK 挙動に影響せず、代謝物の消失は遅くなるものの非活性体であるため、腎機能障害患者に対してレミマゾラムの用量調整の必要性はないと考えられた。



解析対象集団：安全性解析対象集団

図 2.7.2-6 外国人腎機能正常者及び末期腎不全患者にレミマゾラム 1.5 mg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラム濃度推移（CNS7056-012 試験）
〔引用：治験総括報告書〔CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2）〕 Figure 1〕

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-11 外国人腎機能正常者及び末期腎不全患者にレミマゾラム 1.5 mg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータ（CNS7056-012 試験）

解析対象集団：PK 解析対象集団

		Normal	ESRD
	n	10	8
CL (L/h)	Mean (SD)	112.2 (13.9)	123.0 (36.7)
	GM (CV%)	111.4 (12.4)	118.4 (29.8)
	Median (Min-Max)	113.5 (83.1-133.1)	106.9 (76.9-180.8)
C _{max} (ng/mL)	Mean (SD)	60.1 (35.4)	57.7 (12.2)
	GM (CV%)	53.0 (58.9)	56.5 (21.1)
	Median (Min-Max)	54.4 (23.6-149.5)	57.0 (36.6-74.5)
t _{max} (h)	Mean (SD)	0.04 (0.02)	0.04 (0.02)
	GM (CV%)	0.04 (40.3)	0.03 (46.0)
	Median (Min-Max)	0.05 (0.02-0.05)	0.05 (0.02-0.05)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	Mean (SD)	13.6 (1.9)	13.1 (3.7)
	GM (CV%)	13.5 (14.0)	12.7 (28.4)
	Median (Min-Max)	13.2 (11.3-18.0)	14.1 (8.3-19.5)
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	Mean (SD)	11.7 (2.0)	11.5 (3.4)
	GM (CV%)	11.5 (16.8)	11.1 (29.7)
	Median (Min-Max)	11.2 (9.7-16.6)	11.9 (7.1-17.3)
t _{1/2} (h)	Mean (SD)	0.40 (0.05)	0.40 (0.23)
	GM (CV%)	0.40 (12.8)	0.35 (58.3)
	Median (Min-Max)	0.41 (0.32-0.47)	0.33 (0.20-0.77)
λ _z (1/h)	Mean (SD)	1.75 (0.24)	2.26 (1.10)
	GM (CV%)	1.74 (13.6)	1.99 (48.9)
	Median (Min-Max)	1.71 (1.48-2.16)	2.15 (0.89-3.53)
V _z (L)	Mean (SD)	65.4 (13.1)	63.1 (24.7)
	GM (CV%)	64.1 (20.0)	59.4 (39.1)
	Median (Min-Max)	68.6 (43.8-84.7)	56.2 (40.0-113.2)

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve up to time t, where t is the last time point with concentrations above lower limit of quantification of remimazolam; CL = total plasma clearance; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV% = coefficient of variation in percent; ESRD = end-stage renal disease; GM = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects analyzed; SD = standard deviation; t_{1/2} = terminal elimination half-life; T_{max} = time to attain maximum observed plasma concentration; V_z = volume of distribution during terminal phase; λ_z = terminal elimination phase rate constant.

〔引用：治験総括報告書〔CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2）〕Table 9〕

2.7.2.2.4 レミマゾラムが QT/QTc に及ぼす影響を検討した試験

外国人健康成人を対象とした Thorough QTc 試験（CNS7056-005 試験）及び外国人健康男性を対象にレミマゾラムの鎮静作用に対する PK/PD モデリングに加え、レミマゾラムの QTc 間隔への影響を評価した試験（CNS7056-017 試験）において、レミマゾラムが QT/QTc に及ぼす影響を検討した。これら試験概要を以下に示す。

なお、日本人を対象とした Thorough QTc 試験は実施しておらず、これら試験における曝露量は日本人全身麻酔患者で得られる曝露量を上回らないが、「全身麻酔の導入及び維持」の効能・効果においては、麻酔科医による継続的なモニタリング下で投与されるため、安全性に問題はないと考える。また、レミマゾラム又はプラセボを投与された日本人健康成人男性及び健康高齢男性 52 名の 207 時点の QTcF 及び血漿中レミマゾラム濃度を解析対象とし、血漿中レミマゾラム濃度と QT 間隔（QTcF：Fridericia 法による補正 QT 間隔）の関連性を評価した（ONO-2745-01 及び ONO-2745-02 試験）。血漿中レミマゾラム濃度と QTcF 及び投与前からの QTcF の変化量(ΔQTcF)の関連性は、線形混合効果モデルを用いて解析を行った。

これらの成績を用いた血漿中レミマゾラム濃度と QTcF の関連性を評価した線形混合効果モデル（QTcF = α + β × 血漿中レミマゾラム濃度）において、β は 0.00541（95%信頼区間：-0.00290～

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

0.0137) と推定された。また、 $\Delta QTcF$ との関連性を評価した線形混合効果モデル ($\Delta QTcF = \alpha + \beta \times$ 血漿中レミマゾラム濃度) において、 β は 0.00356 (95%信頼区間: -0.00466~0.0118) と推定された。いずれのモデルにおいても β の推定値の 95%信頼区間は 0 を含んでおり、血漿中レミマゾラム濃度と $QTcF$ 及び $\Delta QTcF$ との間に明確な関連性は認められなかった (報告書番号: [REDACTED]、資料番号: 5.3.5.3-1)。

(1) Thorough QTc 試験 (CNS7056-005 試験、評価資料、資料番号: 5.3.4.1-1)

ICH E14 ガイドラインに従い、外国人健康成人男女を対象とし、プラセボとの比較における、レミマゾラム 10 mg (治療用量^注) 及び 20 mg (治療用量^注を超える用量) 投与時の心電図への影響をプラセボと比較検討した。また、代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) の心電図への影響も検討した。さらに、ミダゾラム 2.5 及び 7.5 mg の単回静脈内急速投与後の心電図への影響を、プラセボ及びレミマゾラムと比較検討した。本試験は、健康成人男女 57 名が参加した、単回投与、無作為化、二重盲検、6 期間、クロスオーバー、プラセボ及び陽性対照、比較試験であり、以下の薬剤を投与順序を変えて投与した。

- a) レミマゾラム (10 又は 20 mg、単回静脈内急速投与)
- b) ミダゾラム (2.5 又は 7.5 mg、単回静脈内急速投与)
- c) プラセボ (単回静脈内急速投与)
- d) モキシフロキサシン (400 mg、経口投与) <陽性対照>

なお、ベースラインからの変化 (平均値) と定義される「分析感度」はプラセボ補正結果として約 5 ms とした。

注: 「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」時の用量

1) 心電図への影響

外国人健康成人にレミマゾラム、ミダゾラム、及びモキシフロキサシンを投与したときのプラセボ補正後のベースラインからの QTc (ms) 変化量 (ECG 解析結果) を表 2.7.2-12 に示す。

レミマゾラム 10 mg 及び 20 mg、ミダゾラム 2.5 mg 及び 7.5 mg 投与群における、プラセボ補正後のベースラインからの $QTcI$ 平均値の変化において、レミマゾラム又はミダゾラムは QTc への影響を示す徴候はなかった。一方、モキシフロキサシンのベースラインからのプラセボ補正後の $QTcI$ 平均値の変化は、本試験が良好に実施され、 QTc のバラツキが十分にコントロールされていたことを示した。

レミマゾラム 2 用量 (10 mg 及び 20 mg) 及びミダゾラム 7.5 mg 投与群のいずれも投与後 30 秒時点、レミマゾラム 20 mg 投与群の投与後 2 分時点で両側信頼区間上限値が 10 ms を超える $QTcI$ を示した。

レミマゾラム投与直後に心拍数を、急速かつ一過性に増加させたが、PR 及び QRS 間隔又は心電図波形への影響はなく、最初の 2 分の心室再分極への影響は、QT-RR ヒステリシスのため、明らかではなかった。ミダゾラムにおいても同様の傾向がみられた。

また、レミマゾラム投与直後の 2 分での QTc に及ぼす影響は、麻酔導入に広く使用されている鎮静薬であるミダゾラムと同様であり、レミマゾラムの QTc に及ぼす臨床的に意義のある影響はみられなかった。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-12 外国人健康成人にレミマゾラム、ミダゾラム、及びモキシフロキサシンを投与したときの
プラセボ補正後のベースラインからの QTc (ms) 変化量 (心電図解析結果) (CNS7056-005 試験)

解析対象集団：心電図解析対象集団

	Remimazolam						Midazolam						Moxifloxacin		
	10 mg (n=48)			20 mg (n= 52)			2.5 mg (n=49)			7.5 mg (n=53)			400 mg (n=52)		
Time (h)	Estimate ^a	Lower Bound ^b	Upper Bound ^b	Estimate ^a	Lower Bound ^b	Upper Bound ^b	Estimate ^a	Lower Bound ^b	Upper Bound ^b	Estimate ^a	Lower Bound ^b	Upper Bound ^b	Estimate ^a	Lower Bound ^b	Upper Bound ^b
Predose	1.3	-2.7	5.3	0.3	-3.6	4.2	1.8	-2.2	5.8	-0.4	-4.3	3.5	0.6	-4.7	5.9
0.5 min	7.2	3.2	11.2	10.4	6.5	14.3	5.4	1.4	9.4	8.2	4.4	12.1	-8.8	-14.1	-3.5
2 min	4.7	0.7	8.7	6.3	2.3	10.2	4.5	0.6	8.5	5.9	2.0	9.8	-3.5	-8.8	1.8
5 min	3.7	-0.3	7.7	5.0	1.1	8.9	2.1	-1.9	6.0	4.2	0.3	8.1	3.4	-1.9	8.7
10 min	2.1	-1.9	6.1	4.2	0.3	8.1	2.0	-2.0	5.9	3.5	-0.3	7.4	1.4	-3.9	6.7
30 min	1.2	-2.8	5.2	1.2	-2.7	5.1	3.7	-0.3	7.6	2.5	-1.4	6.3	4.2	-1.1	9.5
60 min	-0.2	-4.2	3.8	-1.0	-4.9	2.9	0.8	-3.2	4.8	1.0	-2.9	4.9	7.9	2.6	13.2
2 hr	-0.5	-4.5	3.5	1.8	-2.1	5.7	1.3	-2.6	5.3	1.5	-2.3	5.4	10.0	4.7	15.3
3 hr	0.5	-3.5	4.5	0.9	-3.0	4.8	1.7	-2.2	5.7	1.0	-2.9	4.9	11.6	6.3	16.9
4 hr	-0.8	-4.8	3.2	1.5	-2.4	5.4	1.2	-2.8	5.1	-0.2	-4.1	3.7	11.2	5.8	16.5
6 hr	-0.1	-4.1	3.9	-0.0	-3.9	3.9	1.2	-2.8	5.2	-0.3	-4.2	3.5	7.7	2.4	13.0
8 hr	0.2	-3.8	4.2	-0.5	-4.4	3.4	0.0	-3.9	4.0	0.0	-3.8	3.9	8.0	2.7	13.3
12 hr	-0.2	-4.2	3.8	0.3	-3.6	4.2	1.1	-2.9	5.1	-1.3	-5.2	2.5	4.7	-0.6	10.0
18 hr	-0.1	-4.1	3.9	0.2	-3.7	4.1	1.3	-2.7	5.2	-0.9	-4.8	3.0	6.9	1.6	12.2
23 hr	-1.3	-5.3	2.7	-0.2	-4.1	3.7	1.9	-2.1	5.9	-0.3	-4.1	3.6	5.5	0.2	10.8

a - Mixed Effect General Linear Model is fit for time-matched changes from baseline and includes terms for treatment, time, and interactions: treatment by time and treatment by gender.

b - Lower/Upper Bound = lower or upper 2-sided 90% (ie 1-sided 95%). Only moxifloxacin confidence bounds are multiplicity adjusted.

Gender Mean Effects p-value=0.1059, Gender By Treatment Interaction p-value=0.9167, and Gender Effects Contrast p-value=0.6669.

[引用：治験総括報告書 [CNS7056-005 試験 (5.3.4.1-1)] Table 6]

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

(2) レミマゾラムの QTc 間隔への影響を検討した試験 (CNS7056-017 試験、評価資料、資料番号 : 5.3.4.1-3)

外国人健康成人男性を対象とし、レミマゾラムの鎮静作用に対する PK/PD モデリング及びレミマゾラムの QTc 間隔への影響を評価した (無作為化、非盲検、2 群、クロスオーバー試験)。

本試験は、健康成人男性 22 名が参加し、レミマゾラム又は生理食塩液を単回静脈内投与した。レミマゾラムの投与方法 (注入速度) は、最初の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間は 3 mg/min、更に 15 分間は 1 mg/min とし、総量 85 mg を計 35 分かけて静脈内投与した。

また、本試験の心電図部分は、濃度-QTc 効果モデルに基づくレミマゾラム投与群と対照群 (すなわち対照補正) との同測定時刻のベースライン値との比較で、「QTcF のベースラインからの変化量の差の両側 90%信頼区間の上限が 10 ms を超える」という帰無仮説を棄却するための非劣性試験とした。

1) QT 及び QTc

対照補正後の QTc 間隔のベースラインからの推定変化量を表 2.7.2-13 に示す。

QTcI の対照補正後のベースラインからの対照補正変化量 (平均値) の最大値は、投与開始後 15 分で 3.7 ms (90%両側信頼区間の上限 : 8.5 ms) であった。いずれの測定時点においても、10 ms を超える上限値を示さず、心室再分極に対し、レミマゾラムは臨床的に意義のある変化の徴候を示さなかった。

血漿中レミマゾラム平均濃度は、投与開始から 20 分後に 1.96 µg/mL でピークに達し、これに対応する QTcI の対照補正後のベースラインからの最大変化量は 1.0 ms (90%両側信頼区間上限 : 6.0 ms) であった。投与開始 30 分後の血漿中レミマゾラム濃度の平均値は 1.06 µg/mL であり、QTcI のベースラインからの対照補正後の変化は -0.8 ms (90%両側信頼区間の上限 : 4.5 ms) であった。

副次的評価項目として、QTcF を用いた同じ測定時刻のベースライン値を用いた解析も実施し、QTcF のベースラインからの最大の対照補正後変化は、投与開始後 10 分及び 15 分で 12.3 ms (90%両側信頼区間の上限 : 15.7 及び 15.9 ms) であった。投与開始から 30 分後、QTcF の対照補正後のベースラインからの変化量は 7.7 ms (90%両側信頼区間の上限 : 12.2 ms) であった。心拍数に対するレミマゾラムの大きな影響と心拍数の変化に対する QTcF による補正が不完全であることを考慮すると、QTcF の結果は心拍数増加と交絡するため、信頼性が低いと考えられた。

以上のように、レミマゾラムは QTc に直接的な影響を及ぼさないことが示され、CNS7056-005 試験での投与後の最初の 2 分以内に認められたわずかな QTc 増加は、心室再分極に対する急速な心拍数変動及び QT-RR ヒステリシスの効果であり、レミマゾラムの直接的な効果ではないことが確認された。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-13 外国人健康成人にレミマゾラムを投与したときの対照補正後の
QTc 間隔のベースラインからの推定変化量 (CNS7056-017 試験)

Time (hr)	Mean Remimazolam Plasma Concentration (µg/mL)	Remimazolam (n=20)		
		Mean Control-Corrected QTcI Change from Baseline (ms) ^[1]	Lower Bound (ms) ^[2]	Upper Bound (ms) ^[2]
5 min	1.94	-1.4	-5.8	3.1
10 min	1.63	3.3	-1.2	7.8
15 min	1.79	3.7	-1.2	8.5
20 min	1.96	1.0	-4.0	6.0
30 min	1.06	-0.8	-6.1	4.5
40 min	0.58	-4.5	-10.0	1.1
65 min	0.24	-6.4	-11.4	-1.3
110 min	0.11	-1.1	-5.7	3.4
120 min	0.07 ^[3]	-2.2	-6.2	1.8
180 min	0.03 ^[3]	0.7	-4.2	5.6
240 min	0.01 ^[3]	-1.2	-5.9	3.6
360 min	0.003 ^[3]	1.1	-3.9	6.1

[1] The mean estimate and upper and lower confidence intervals are not model based estimates

[2] Lower/upper Bound = lower/upper 2-sided 90% (1-sided 95%) model-based confidence limit

[3] ECGs were extracted at listed times, but closest corresponding plasma samples were collected at 125, 155, 275, and 395 minutes.

[引用：治験総括報告書 [CNS7056-017 試験 (5.3.4.1-3)] Table 40]

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.2.2.2.5 レミマゾラムの乱用可能性を検討した試験

(1) CNS7056-014 試験（参考資料、資料番号：5.3.4.1-2）

非治療（嗜好）的な中枢神経抑制薬の使用経験を有し、適格性が確認された外国人健康成人 40 名に 5 種類（投与 A：レミマゾラム 5 mg、投与 B：レミマゾラム 10 mg、投与 C：ミダゾラム 2.5 mg、投与 D：ミダゾラム 5 mg、投与 E：プラセボ）の薬剤をクロスオーバーで 5、7、9、11、及び 13 日目に静脈内急速投与し、レミマゾラムの乱用可能性についてミダゾラム及びプラセボと比較検討した。乱用可能性の評価には、薬物嗜好の視覚的評価尺度（Drug Liking Visual Analog Scale）スコアを用い、各薬物投与群の最大効果発現（ E_{max} ）時におけるスコアを主要評価項目とした。

1) 薬力学作用

主要評価項目である Drug Liking VAS の E_{max} 時のスコアの最小二乗平均値は、いずれの用量のレミマゾラムもプラセボと比較して有意に大きかったが、ミダゾラムとレミマゾラムではいずれにおいても有意差はなかった。

Take Drug Again VAS の E_{max} 時のスコアは、レミマゾラム 5 mg でミダゾラム 2.5 mg と比較して有意に小さいものの、レミマゾラム 10 mg とミダゾラム 5 mg では有意差はなかった。他の副次評価項目（Overall Drug Liking VAS の E_{max} など）においても、レミマゾラムとミダゾラム間でほとんどが有意差はなかった。

以上の結果から、レミマゾラムの相対的又は絶対的な乱用の可能性は、プラセボより高く、ミダゾラムと同程度であることが示唆された。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 薬物動態の特徴

(1) 単回静脈内急速投与における線形性

日本人健康成人男性にレミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg を単回静脈内急速投与（1 分間）したときのレミマゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の用量比例性について、パワーモデルにより解析した結果を表 2.7.2-14 に示す（ONO-2745-01 試験）。

レミマゾラム 0.05～0.5 mg/kg の投与量範囲において、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は投与量に比例して増加し、回帰直線の傾き（ β ）の 95%信頼区間は 0.70～1.30 の範囲に含まれた。

表 2.7.2-14 日本人健康成人男性にレミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の用量比例性（パワーモデルによる）
（ONO-2745-01 試験）

解析対象集団：PK 解析対象集団

	投与量 (mg/kg)	α	β
C_{max}	0.05 - 0.5 mg/kg	14700 (12500 - 17300)	1.01 (0.919 - 1.10)
AUC_{0-inf}	0.05 - 0.5 mg/kg	834 (745 - 934)	0.911 (0.849 - 0.973)

点推定値（95%信頼区間）

用量比例性はパワーモデルを用いて評価した。

投与量を X、 C_{max} 又は AUC_{0-inf} を Y としたとき、 $\ln(Y) = \ln(\alpha) + \beta \cdot \ln(X)$

回帰分析にて、傾きを β 、切片を $\ln(\alpha)$ として算出した。

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）〕表 11.4.1-6〕

また、外国人健康成人にレミマゾラム 0.01～0.3 mg/kg を単回静脈内急速投与したときのレミマゾラムの C_{max} 及び AUC の平均値も、レミマゾラムの投与量に応じて増加した（CNS7056-001 試験）。

(2) 単回静脈内持続投与時の薬物動態/薬力学的作用

日本人健康成人男性にレミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で意識消失が認められた時点から 10 分間（最大 1 時間）静脈内持続投与したときの血漿中レミマゾラム濃度と PD パラメータである BIS 及び MOAA/S スコアを用いた、最終 PK/PD モデルにおける PPK/PD パラメータの推定値、標準誤差、及び推定値の 95%信頼区間を表 2.7.2-15 及び表 2.7.2-16 に示す。

PPK/PD 解析の結果、血漿中レミマゾラム濃度と BIS 値に関連性が認められ、血漿中レミマゾラム濃度が上昇すると、MOAA/S スコア及び BIS 値は低値を示した。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-15 MOAA/S スコアを用いた PPK/PD 解析の最終 PK/PD モデルにおける PPK/PD パラメータ (ONO-2745-02 試験)

解析対象集団：PPK/PD 解析対象集団

	推定値	標準誤差	95%信頼区間 ^{a)}
K_{e0} (min^{-1}) (θ_1)	0.290	0.0948	0.104 ~ 0.476
Base (θ_2)	17.0	1.46	14.1 ~ 19.9
EC_{50} (ng/mL) (θ_3)	892	367	173 ~ 1610
$E_{\max}$ (θ_4)	44.8	13.2	18.9 ~ 70.7
Base1 (θ_5)	2.00	0.334	1.35 ~ 2.65
Base2 (θ_6)	1.71	0.351	1.02 ~ 2.40
Base3 (θ_7)	2.14	0.395	1.37 ~ 2.91
Base4 (θ_8)	4.04	0.640	2.79 ~ 5.29
個体間変動	推定値 (CV% ^{b)})	標準誤差	-
ω_{Base}^2	0.0384 (19.6%)	0.0153	-
$\omega_{K_{e0}}^2$	0.630 (79.4%)	0.386	-

a) : 推定値 $\pm 1.96 \times$ 標準誤差

b) : $CV\% = (\text{推定値})^{1/2} \times 100$

K_{e0} : 中心コンパートメントから薬効コンパートメントへの移行速度、Base : MOAA/S スコアが 0 を示す確率のロジットのベースライン、BaseX : MOAA/S スコアが X 以下を示す確率のロジットのベースライン、 EC_{50} : 50%有効濃度、 $E_{\max}$: 最大効果

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-02 試験 (5.3.3.1-2)] 表 11.4.1.3-1]

表 2.7.2-16 BIS を用いた PPK/PD 解析の最終 PK/PD モデルにおける PPK/PD パラメータ (ONO-2745-02 試験)

解析対象集団：PPK/PD 解析対象集団

	推定値	標準誤差	95%信頼区間 ^{a)}
K_{e0} (min^{-1}) (θ_1)	0.238	0.0295	0.180 ~ 0.296
Base (θ_2)	93.7	1.48	90.8 ~ 96.6
EC_{50} (ng/mL) (θ_3)	786	348	104 ~ 1470
$E_{\max}$ (θ_4)	73.3	15.5	42.9 ~ 104
個体間変動	推定値	標準誤差	-
ω_{Base}^2 ^{b)}	17.0	6.72	-
$\omega_{K_{e0}}^2$ ^{c)}	0.120 (34.6% ^{d)})	0.0630	-
個体内変動	推定値	標準誤差	-
σ^2 ^{b)}	27.1	3.59	-

a) : 推定値 $\pm 1.96 \times$ 標準誤差、b) : 等誤差モデルを仮定、c) : 対数誤差モデルを仮定、

d) : $CV\% = (\text{推定値})^{1/2} \times 100$

K_{e0} : 中心コンパートメントから薬効コンパートメントへの移行速度、Base : BIS のベースライン

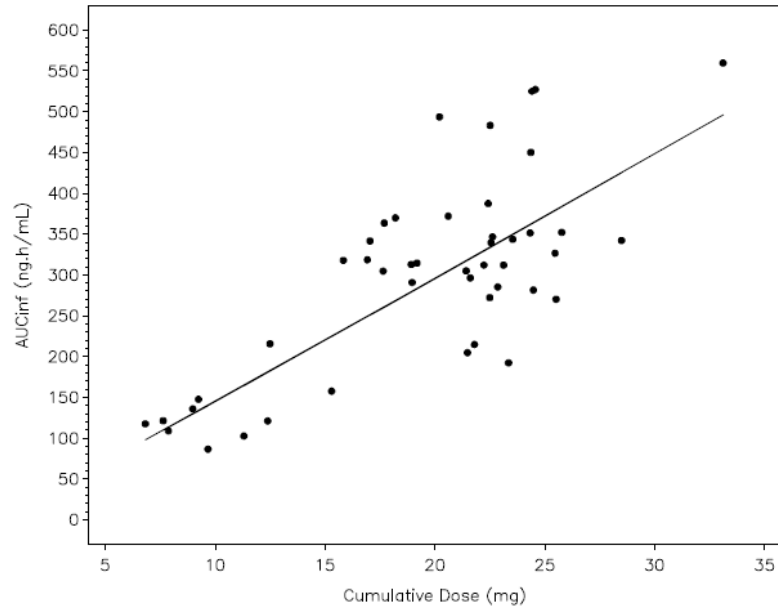
EC_{50} : 50%有効濃度、 $E_{\max}$: 最大効果

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-02 試験 (5.3.3.1-2)] 表 11.4.1.3-2]

(3) 反復静脈内急速投与時の線形性

大腸内視鏡検査を施行する外国人健康成人に 0.04、0.075、及び 0.1 mg/kg のレミマゾラムをそれぞれ単回静脈内急速投与（1 分間）し、鎮静の程度に応じて最大 6 回まで 0.04 mg/kg のレミマゾラムを反復静脈内急速投与（15 秒間）したときの $AUC_{0-\infty}$ 対レミマゾラム累計投与量の散布図を図 2.7.2-7 に示す。

レミマゾラムの総曝露（ $AUC_{0-\infty}$ ）と累積投与量の用量比例分析より用量比例性が示唆された（CNS7056-002 試験）。



AUCinf = Area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity

解析対象集団：PK 解析対象集団

図 2.7.2-7 レミマゾラム累計投与量に対する $AUC_{0-\infty}$ 散布図（CNS7056-002 試験）

〔引用：治験総括報告書〔CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）〕 Figure 10〕

以上のレミマゾラムの単回静脈内急速あるいは持続投与、及び反復静脈内持続投与の PK データから、レミマゾラムの曝露は用量比例性を示すことが示された。

(4) 単回静脈内急速投与時と持続投与時の薬物動態

日本人健康成人にレミマゾラムを 1 分間かけて単回静脈内急速投与（0.05～0.5 mg/kg）したときの PK（ONO-2745-01 試験）と、意識消失まで投与速度 1 mg/kg/h で単回静脈内持続投与したときの PK（ONO-2745-02 試験）を比較した。

日本人健康成人にレミマゾラムを単回静脈内急速投与（ONO-2745-01 試験、Part A：非高齢者、Part B：高齢者）及び単回静脈内持続投与（ONO-2745-02 試験）したときのレミマゾラムの PK パラメータを表 2.7.2-17 に示す。

両試験では用量が異なることから、 C_{max} や AUC は比較しなかったが、単回静脈内持続投与時の動脈血漿中の $t_{1/2}$ （57 min）、 V_{ss} （平均体重 61.9 kg で補正後：約 0.499 L/kg）、及び CL（平均体重 61.9 kg で補正後：約 0.0179 L/min/kg）は、単回静脈内持続投与のパラメータ（ $t_{1/2}$ ：39～53 min、 V_{ss} ：0.480～0.580 L/kg、CL：0.0140～0.0198 L/min/kg）と同程度であった。

このことから、レミマゾラムの PK は、単回静脈内急速投与と単回静脈内持続投与では同様であることが示唆された。なお、投与速度 1 mg/kg/h で単回静脈内持続投与（静脈血漿中）での C_{max} は 619 ng/mL であったが、この値は 0.05 mg/kg を単回静脈内急速投与時の C_{max} （日本人：654 ng/mL、外国人：720 ng/mL）と同様であった。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-17 日本人健康成人にレミマゾラムを単回静脈内急速投与（ONO-2745-01 試験、Part A：非高齢者、Part B：高齢者）及び単回静脈内持続投与（ONO-2745-02 試験）したときのレミマゾラムの薬物動態パラメータ

解析対象集団：PK 解析対象集団

日本人（ONO-2745-01 試験） PK パラメータ〔平均値（標準偏差）〕	例	$t_{1/2}$ (min)	CL (L/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
Part A：0.05 mg/kg	5	39 (8)	0.0168 (0.0009)	0.51 (0.12)
Part A：0.1 mg/kg	5	52 (13)	0.0140 (0.0011)	0.48 (0.09)
Part A：0.2 mg/kg	5	52 (9)	0.0171 (0.0025)	0.52 (0.06)
Part A：0.3 mg/kg	5	48 (8)	0.0198 (0.0017)	0.58 (0.09)
Part A：0.4 mg/kg	5	45 (7)	0.0185 (0.0023)	0.53 (0.09)
Part A：0.5 mg/kg	5	53 (9)	0.0187 (0.0025)	0.57 (0.08)
Part B：0.1 mg/kg (高齢者)	5	47 (12)	0.0164 (0.0030)	0.47 (0.09)
日本人（ONO-2745-02 試験） PK パラメータ〔平均値（標準偏差）〕	例	$t_{1/2}$ (min)	CL (L/min)	V_{ss} (L)
1 mg/kg/h（動脈血漿）	8	57 (5)	1.11 (0.26)	30.9 (4.1)
1 mg/kg/h（静脈血漿）	8	59 (13)	1.11 (0.26)	43.1 (7.7)

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-01 試験 (5.3.3.1-1)] 表 11.4.1-1/ [ONO-2745-02 試験 (5.3.3.1-2)] 表 11.4.1.1-3]

2.7.2.3.1.2 日本人と外国人の薬物動態の比較

(1) レミマゾラム静脈内急速投与時の薬物動態の民族間比較（報告書番号：[REDACTED]、資料番号：5.3.5.3-2）

レミマゾラムを日本人及び外国人健康成人に静脈内急速投与したときのレミマゾラムの PK の民族間比較は、日本人健康成人男性の血漿中レミマゾラム濃度（ONO-2745-01 試験）及び外国人健康成人の血漿中レミマゾラム濃度（CNS7056-001 試験）を用いて評価した。

日本人及び外国人の動脈血漿中レミマゾラム濃度から算出した C_{max} 及び AUC_{0-inf} を投与量に対してプロット並びに回帰曲線から日本人及び外国人における用量比例性を視覚的に比較した。

また、投与量ごとの C_{max} 及び AUC_{0-inf} を自然対数変換し、外国人（対照群）に対する日本人（試験群）の値の平均値の差及びその 90%信頼区間を算出した。

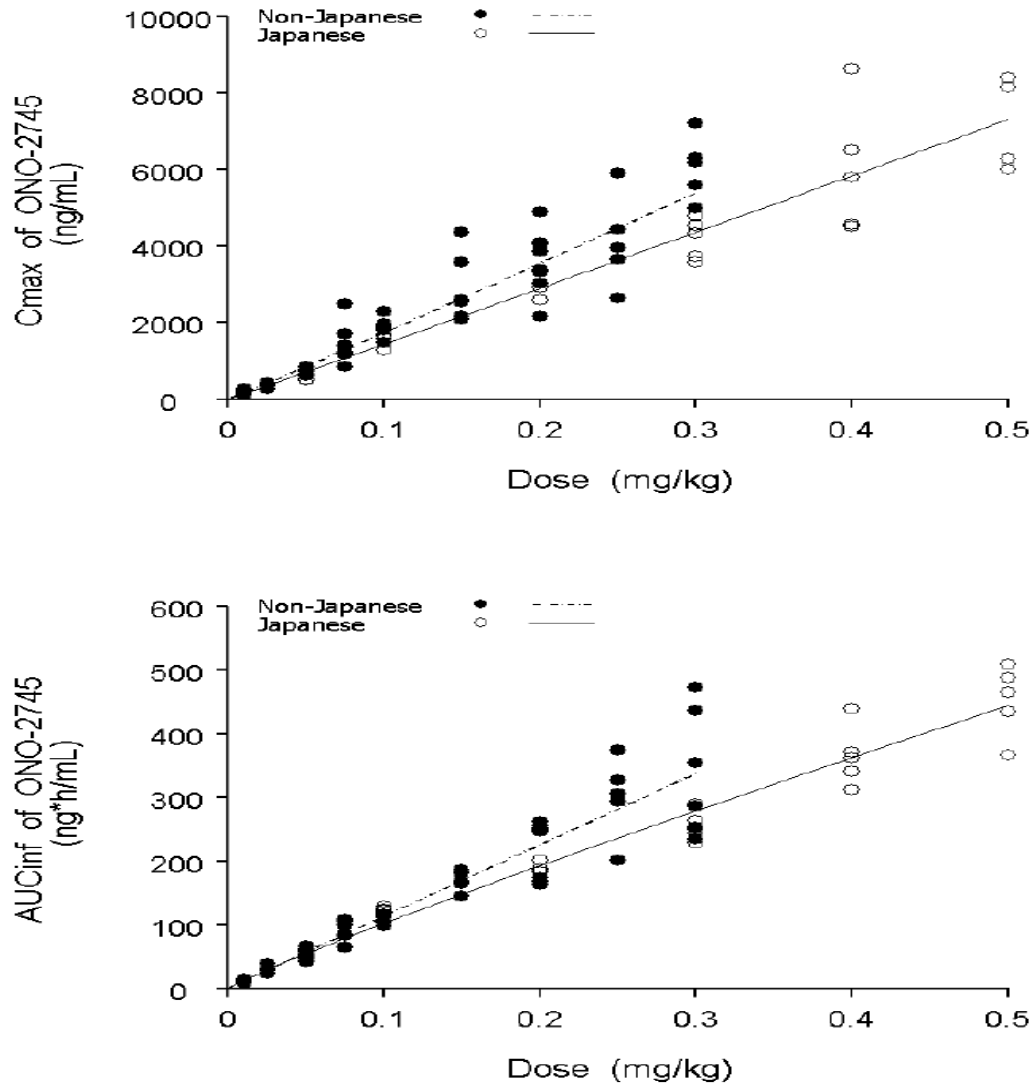
日本人健康成人男性 30 名（年齢：21～45 歳、体重：57.3～77.1 kg、BMI：19.9～24.2 kg/m²）及び外国人健康成人 54 名（男性/女性：42/12 名、年齢：18～54 歳、体重：64.2～91.8 kg、BMI：21.6～29.7 kg/m²）を解析対象とした。

レミマゾラム 0.05、0.1、0.2、及び 0.3 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの日本人及び外国人における C_{max} 及び AUC_{0-inf} の分布を図 2.7.2-8 に、血漿中レミマゾラム濃度推移を図 2.7.2-9 に示す。

日本人の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は外国人に比べ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 PK パラメータの分布の重なり（図 2.7.2-8）や血漿中レミマゾラム濃度推移（図 2.7.2-9）から日本人と外国人の PK プロファイルは視覚的にはおおむね類似していると判断できた。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>



Above: Cmax, Below: AUCinf

図 2.7.2-8 日本人及び外国人における用量ごとの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の分布
〔引用：最終報告書 [] (5.3.5.3-2) 図 9〕

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

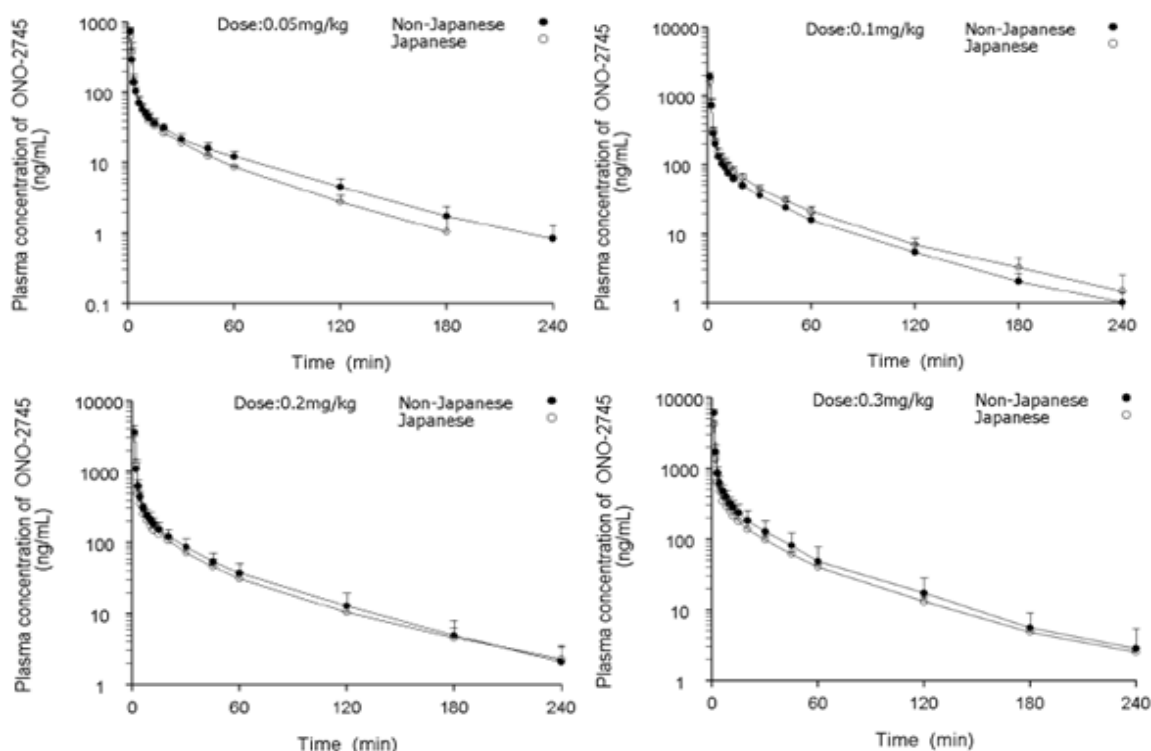


図 2.7.2-9 日本人及び外国人における用量ごとの血漿中レミマゾラム濃度推移

〔改変：最終報告書 [] (5.3.5.3-2)〕 図 5、図 6、図 7、図 8〕

日本人及び外国人の用量ごとのレミマゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-inf} を統計的に比較した（表 2.7.2-18）。

レミマゾラムを 0.05、0.1、0.2、及び 0.3 mg/kg 投与したときの日本人と外国人の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.90 (0.74~1.08)、0.86 (0.74~1.00)、0.93 (0.72~1.22)、及び 0.69 (0.60~0.79) であった。また、 AUC_{0-inf} の幾何平均値の比とその信頼区間は、それぞれ 0.87 (0.76~1.00)、1.11 (1.03~1.20)、0.90 (0.73~1.10)、及び 0.78 (0.61~0.99) であった。表 2.7.2-18 の 0.3 mg/kg 投与群における比較では日本人が低値を示したが、図 2.7.2-9 の血漿中レミマゾラム濃度推移は非常に類似していた。

以上より、日本人と外国人の本剤単回静脈内急速投与時の PK には大きな差異はなく、臨床的に同等とみなすことができると判断した。

表 2.7.2-18 日本人及び外国人の用量ごとの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の統計的比較

Parameter	Dose (mg/kg)	Japanese ^{a)}	Non-Japanese ^{a)}	Japanese/Non-Japanese ^{b)}
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	0.05	49.6(2.7)	57.3(8.4)	0.87(0.76 - 1.00)
	0.1	120(9)	107(7)	1.11(1.03 - 1.20)
	0.2	199(34)	224(44)	0.90(0.73 - 1.10)
	0.3	255(23)	339(98)	0.78(0.61 - 0.99)
C_{max} (ng/mL)	0.05	654(138)	721(85)	0.90(0.74 - 1.08)
	0.1	1620(210)	1880(260)	0.86(0.74 - 1.00)
	0.2	3260(550)	3560(940)	0.93(0.72 - 1.22)
	0.3	4190(520)	6100(740)	0.69(0.60 - 0.79)

Japanese: n=5, Non-Japanese: n=6

a) Mean(SD)

b) Geometric mean ratio(90% confidence interval)

〔引用：最終報告書 [] (5.3.5.3-2)〕 表 6〕

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

(2) レミマゾラム静脈内持続投与時の薬物動態の民族間比較

レミマゾラムを日本人及び外国人健康成人に静脈内持続投与したときのレミマゾラムの PK の民族間比較は、日本人健康成人男性の血漿中レミマゾラム濃度（ONO-2745-02 試験）及び外国人健康成人の血漿中レミマゾラム濃度（CNS7056-017 試験）を用いて評価した。

日本人健康成人男性にレミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で意識消失（MOAA/S スコアが 0 又は 1）後 10 分間、静脈内持続投与したときのレミマゾラムの PK パラメータを表 2.7.2-19 に示す。

表 2.7.2-19 日本人健康成人男性にレミマゾラムを 1 mg/kg/h で静脈内持続投与したときの血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）

解析対象集団：PK 解析対象集団

	C _{eo} i (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (min)	CL (L/min)	V _{ss} (L)
動脈血漿	672 (71)	422 (157)	428 (161)	57 (5)	1.11 (0.26)	30.9 (4.1)
静脈血漿	619 (89)	420 (163)	431 (170)	59 (13)	1.11 (0.26)	43.1 (7.7)

平均値（標準偏差）、N=8

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2）〕表 11.4.1.1-3〕

一方、外国人健康成人にレミマゾラムを最初の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間は 3 mg/min、更に 15 分間は 1 mg/min の投与速度で合計 35 分かけて総量 85 mg を静脈内持続投与したときのレミマゾラムの PK パラメータを表 2.7.2-20 に示す（CNS7056-017 試験）。

表 2.7.2-20 外国人健康成人にレミマゾラムを静脈内持続投与したときの血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）

解析対象集団：PK 解析対象集団

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·min/mL)	AUC _{0-inf} (ng·min/mL)	t _{1/2} (min)	CL (L/min)	t _{max} (min)
Mean	2087.6	76227.9	76610.3	70.1	1.12	11.6
SD	195.7	9220.8	9269.4	12.8	0.13	7.7
Minimum	1663.8	62824.6	63202.6	46.9	0.86	3.0
Median	2086.6	75004.5	75669.8	70.1	1.12	5.0
Maximum	2440.7	98190.9	98837.0	104.6	1.34	20.0

投与総量：85 mg、投与時間：合計 35 分、N=20

〔改変：治験総括報告書〔CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）〕16.1.14 Table 3〕

レミマゾラムを静脈内持続投与した被験者数は少なく、上記の 2 試験は試験条件、用法・用量共に異なっているため、比較できる PK パラメータには制限があるものの、日本人と外国人の健康被験者にレミマゾラムを静脈内持続投与したときの CL 及び t_{1/2} には大きな差異はなかった。

一般に、レミマゾラムの主代謝酵素である CES1 には民族間差が認められておらず、用法・用量に関わらず本剤の PK における民族間差はおおむね認められないと判断した。

2.7.2.3.1.3 分布

In vitro 限外ろ過法によりヒト血清を用いて検討したレミマゾラム（濃度範囲 1～10 µg/mL）の

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

タンパク結合率は、91.6～92.1%であった。ヒト血清において HSA 及び $\alpha 1$ -AGP へのタンパク結合率を比較したところ、 ^{14}C -レミマゾラムは主にアルブミンに結合し、この結合は可逆的であることが確認された()。また、血球移行性は 7.5～11.7%であった()。

日本人健康成人男性及び健康高齢男性にレミマゾラム 0.05～0.5 mg/kg で単回静脈内急速投与したときの分布容積 (V_{ss}) は 0.473～0.580 L/kg であり、投与量依存的な増加はなく、ほぼ一定の値であった。レミマゾラムは広範囲の分布を示した (ONO-2745-01 試験)。

2.7.2.3.1.4 代謝

レミマゾラムの推定代謝経路を図 2.7.2-10 に示す。

レミマゾラムは CES1 により速やかに主代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) に加水分解された。

In vitro 代謝試験及びラット及びサルでの代謝試験()、()などの非臨床試験において、レミマゾラムの主代謝物は CNS7054 (ONO-IN-252) であり、不活性であることが示された。

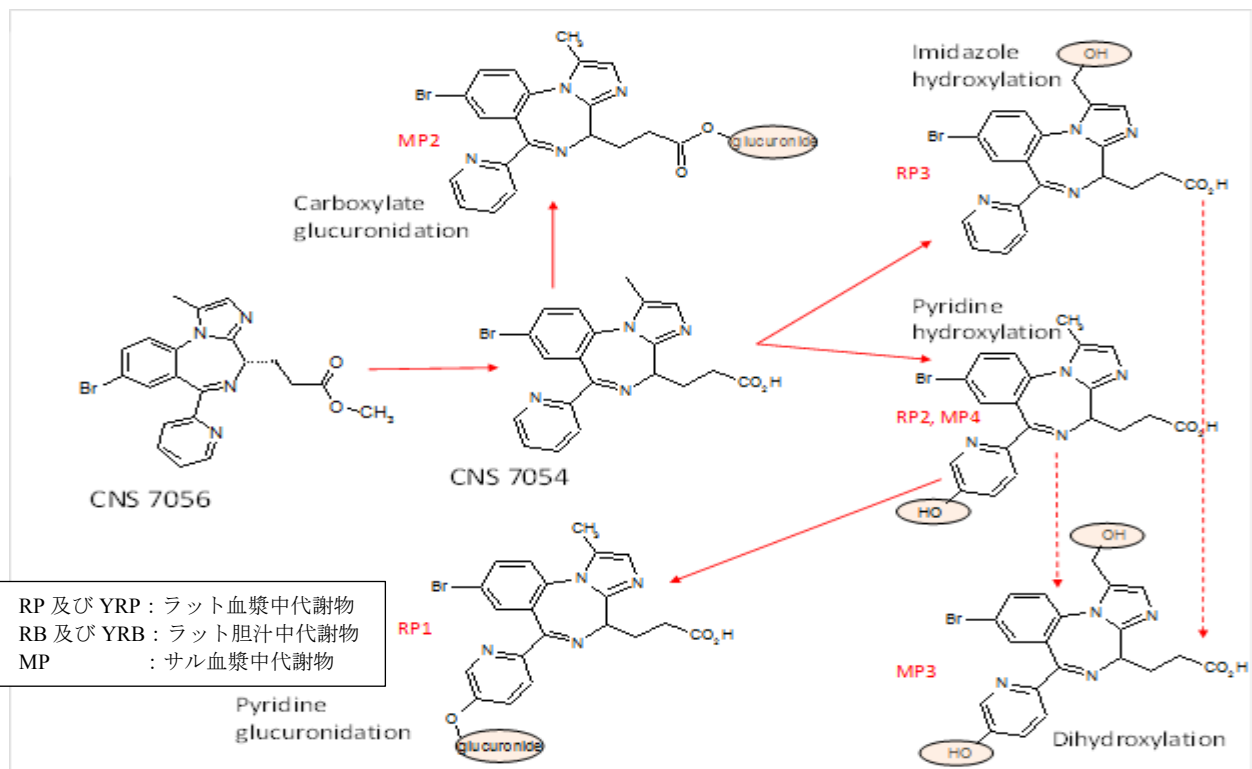


図 2.7.2-10 レミマゾラムのヒトにおける推定代謝経路

2.7.2.3.1.5 排泄

日本人健康成人男性にレミマゾラム 0.2 及び 0.3 mg/kg を単回静脈内急速投与したとき、レミマゾラムの尿中排泄率〔(Fe)〔0～12 時間 (Fe_{12h})、0～24 時間 (Fe_{24h})、及び 0～48 時間 (Fe_{48h})〕は、いずれも定量下限未満 (50 ng/mL) であったが、代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) の尿中排泄率 (平均値) は、 Fe_{12h} が 81.9～86.5%、 Fe_{24h} が 83.2～86.5%、及び Fe_{48h} が 83.2～86.5%であり、静脈内投与されたレミマゾラムは代謝物として 80%以上が尿中に排泄されることが示された (ONO-2745-01 試験)。

2.7.2.3.1.6 母集団薬物動態・薬力学解析

複数の国内外臨床試験の被験者の PK データを併合して、母集団薬物動態・薬力学解析 (PPK/PD) を行い、内因性要因及び外因性要因がレミマゾラムの PK プロファイルに及ぼす影響について評価した。

国内臨床試験の日本人被験者の成績を用いた PPK 解析には、全身麻酔施行の手術患者 (ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験)、全身麻酔施行で ASA 分類 III 以上の手術患者 (ONO-2745-06 試験)、及び集中治療室 (ICU) で人工呼吸中の鎮静が必要な手術患者 (ONO-2745-04 試験) から得られたデータを用い、レミマゾラムの PPK パラメータを推定し、変動要因を探索した (報告書番号: [REDACTED]、資料番号: 5.3.3.5-1)。

また、国内外臨床試験の日本人及び外国人被験者の成績を利用し、全身麻酔の導入及び維持におけるレミマゾラムの PPK 及び PK/PD モデルを構築した。

PPK 解析モデリングに ONO 試験 [2745-01、2745-02、2745-03、2745-04、2745-05、2745-06、及び 2745IVU007 (健康被験者のみ)]、CNS 試験 (7056-001、7056-002、7056-004、及び 7056-010) の臨床 11 試験データを、PPK/PD 解析モデリングに CNS 試験 (7056-001 及び 7056-002)、ONO 試験 [2745-01、2745-02、2745-03、2745-05、2745-06、及び 2745IVU007 (健康被験者のみ)] の臨床 8 試験データを供した (報告書番号: [REDACTED]、資料番号: 5.3.3.5-2)。更に、構築された最終解析モデル (報告書番号: [REDACTED]) を用いて、再度、上記の臨床試験データ (PK: 11 試験、PK/PD: 8 試験) について、全身麻酔の導入及び維持におけるレミマゾラムのシミュレーションを行った (報告書番号: [REDACTED]、資料番号: 5.3.3.5-3)。

(1) 解析方法

1) 国内試験の併合解析 (報告書番号: [REDACTED])

PPK モデルの構築手順において、NONMEM (非線形混合効果モデル) の解析アルゴリズムには First Order Conditional Estimation method with interaction (FOCE Inter) 法を用いた。最終モデルとして、CL に対して性別及び体重が組み込まれた Model3_1 を選択し、その他の共変量 (BMI、年齢、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、LDH、総タンパク、クレアチニンクリアランス、ASA 分類、及び対象被験者の違い) はモデルに組み込まれなかった。構築した PPK モデルには、投与開始からの時間経過に依存した CL 低下モデル式が組み込まれた。

PPK 解析には、静脈内投与の 3-コンパートメントモデルを用い、共変量候補 [体重、BMI、年齢、性別、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、LDH、総タンパク、クレアチニンクリアランス、ASA 分類、及び対象被験者 (全身麻酔を施行する手術患者と ICU において人工呼吸中に鎮静が必要な手術後の患者) の違い] が PK パラメータに与える影響を変数増減法により評価した。

2) 国内外試験の併合解析 (報告書番号: [REDACTED]、[REDACTED])

全身麻酔の導入及び維持におけるレミマゾラムの PPK モデリングに国内外臨床試験 11 試験、PPK/PD 解析モデルには臨床 8 試験のデータを組み込んで、最終モデルを構築した。

最終モデルは、前進代入プロセス [Forward addition process、適合プロットの適正、目的関数値の有意 ($p < 0.001$) な変化、推定精度、影響の大きさ、及び機序の妥当性を共変量の選定基準として] を用い決定した。

さらに、PPK 解析及び PPK/PD 解析の両最終モデルは適合プロットの適正、ブートストラップ

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

法、及び視覚的事後予測性能評価（VPC）により評価した。

a) レミマゾラムの PPK 及び PK/PD モデリング

① PPK 解析モデル

NONMEM Version 7.3 を用い、3-コンパートメントモデルを血漿中レミマゾラム濃度 - 時間データに適合させた。CL、V1、V2、V3、Q2、及び Q3 を推定にはアロメトリックモデル（係数 × 体重^α指数、指数：CL で 0.75、分布容積で 1）を血漿濃度-時間データに適合させた。個体間変動は、CL 及び V1 は Box-Cox 変換による相対誤差モデル（proportional error model）を、V2、V3、Q2、及び Q3 は相対誤差モデルをそれぞれ用い、残差変動は対数加法誤差モデル（log additive error model）を用いた。

得られた最終モデルを用い、CL 及び V1 に対する共変量候補（人種、ASA 分類、及び体外循環）、CL に対する共変量候補〔人種、性別、eGFR、CrCL、累積投与量、*in vitro* で CES を阻害することが知られている薬剤の併用、急性炎症（血小板数、白血球数、アルブミン）、及び急性炎症（術後にエリスロマイシンでみられるものと同様の時間依存性効果）〕の PK パラメータに及ぼす影響を評価した。

② PPK/PD 解析モデル

PPK モデルの全パラメータ固定後、効果コンパートメントモデル（シグモイド E_{max} モデル）を NONMEM Version 7.3 を用い、経時的血漿中レミマゾラム濃度 - BIS データに適合させた。

個体間変動は、ベースラインの BIS 値では加法誤差、レミマゾラムの IC₅₀ では相対誤差、血漿濃度と作用部位間の平衡を示す速度定数（K_{e0}）では Box-Cox 変換による加法誤差とした。残差誤差は加法モデルを用い記述した。全身麻酔に関する臨床試験では BIS 値を 40～60 に維持するようデザインされたため、レミマゾラムによる BIS 値の最大低下は 73.3%（健康被験者を対象とした先行モデル値）に固定した。前進代入プロセスにより最終モデルを決定し、最初に全身麻酔におけるレミマゾラムの IC₅₀ に対する最も重要な共変量（例：オピオイド併用）を評価し、レミマゾラムの IC₅₀ に対するベンゾジアゼピン耐性（累積総投与量に基づく）の影響を評価後、IC₅₀ 及び K_{e0} に対する他の共変量（例：性別、年齢、人種、BMI、ASA 分類、及び急性炎症）の PK/PD パラメータに及ぼす影響を評価した。

b) 全身麻酔の導入及び維持におけるレミマゾラムのシミュレーション

NONMEM を用い、最終 PPK/PD モデルでシミュレーションを行い、複数の臨床投与シナリオ（投与方法）で達成される鎮静レベルを評価した。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

<シミュレーションの臨床投与シナリオ>

シナリオ	ASA 分類	開始時間	導入時用量 (時間)	維持時用量 (時間)	術後鎮静時用量 (時間)
#1a	I/II	0 h	6 mg/kg/h (3 min)	1 mg/kg/h (5 h57 min)	0.25 mg/kg/h (18 h)
#1b	III	0 h	6 mg/kg/h (3 min)	1 mg/kg/h (5 h57 min)	0.25 mg/kg/h (18 h)
#2 ^a	III	PK : 24 h PD : 0 h	6 mg/kg/h (3 min)	1 mg/kg/h (5 h57 min)	0.25 mg/kg/h (18 h)
#3 ^b	III	PK : 24 h PD : 0 h	6 mg/kg/h (3 min)	1 mg/kg/h (5 h57 min)	0.125 mg/kg/h (18 h)

^a レミマゾラム標準用量を投与された高感度集団

^b レミマゾラム低用量を投与された高感度集団

〔改変：最終報告書「XXXXXXXXXX」(5.3.3.5-3)〕 Table 1〕

PPK モデルは、CL、コンパートメント間 CL (Q2 及び Q3)、分布容積 (V1、V2、及び V3)、及び CL を最大 50%阻害するまでに要する時間 (IT₅₀) に関する個体間変動を有する 3-コンパートメントモデルを用いた。

PPK/PD モデルには、効果コンパートメントモデル (シグモイド E_{max} モデル) を含め、50%阻害するレミマゾラムの濃度 (IC₅₀) に対するレミフェンタニルの相乗効果、レミマゾラム IC₅₀ に対する急性耐性の影響、K_{e0} (作用部位に達する薬物速度) に対するの人種差及び BMI 増加 (>25 kg/m²) の影響を設定条件に組み込んだ。

(2) 解析結果

1) 国内試験の併合解析 (報告書番号：XXXXXXXXXX)

PPK 解析から得られた PPK パラメータの推定値 (相対標準誤差) を表 2.7.2-21 に示す。

表 2.7.2-21 最終モデル (Model 3_1) における PPK パラメータ (報告書番号：Y14CA003)

パラメータ	推定値	相対標準誤差 (%)
CL(L/min/kg) (01)	0.0146	4.6
V ₁ (L/kg) (02)	0.179	9.5
V ₂ (L/kg) (03)	0.407	6.1
V ₃ (L/kg) (04)	1.46	41.3
Q2(L/min/kg) (05)	0.0158	5.1
Q3(L/min/kg) (06)	0.00174	43.2
D _{max} (07)	0.851	4.5
Hill (08)	5.72	22.9
DT ₅₀ (09)	2300	8.5
CL に対する GENDER (010)	1.19	2.7
CL に対する BW (011)	-0.287	31.6
CL の IIV(%)	24.0	9.2
RSV(%)	28.7	6.5

CL：全身クリアランス、

V₁：中心コンパートメントの分布容積、V₂：末梢コンパートメントの分布容積 1、V₃：末梢コンパートメントの分布容積 2

Q2：末梢コンパートメントへの移行クリアランス 1、Q3：末梢コンパートメントへの移行クリアランス 2

D_{max}：CL の最大低下割合、Hill：ヒル係数、DT₅₀：CL の 50%低下時間

GENDER：性別 (男性=0、女性=1)、BW：体重 (kg)、IIV：個体間変動、RSV：残差変動

〔引用：ONO-2745 の母集団薬物動態解析最終報告書「XXXXXXXXXX」(5.3.3.5-1)〕表 8〕

CL は投与開始から経時的に低下し、投与開始前と比較した CL 低下率は、投与開始から 24 時

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

間後で 5.5%、48 時間後で 66.7%、72 時間後で 82.8%であった。CL の個体間変動 (IIV) は 24.0%、残差変動 (RSV) は 28.7%であった。CL は体重 59.4 kg の患者 (解析対象集団の中央値) に対して 43.0 kg の患者 (解析対象集団の 5%点) で 9.7%高値、80.4 kg の被験者 (解析対象集団の 95%点) で 8.3%低値を示し、女性の CL は男性に比べ 19.0%高値を示した。いずれも個体間変動を超える影響は示されなかった。

2) 国内外試験の併合解析 (報告書番号: [REDACTED]、[REDACTED])

a) PPK 解析の結果

PPK 解析から得られた PPK パラメータの推定値を表 2.7.2-22 に示す。

表 2.7.2-22 最終 PPK 解析モデルにおける PPK パラメータの推定値

(報告書番号: [REDACTED])

Parameter	Value	%IIV	Parameter	Value	%IIV
CL (L/h/70 kg)	61.60	24.5	Effect of EC on V1 (%)	5.07	
V1 (L/70 kg)	2.92	87.0	Effect of Female on CL (%)	0.11	
Q2 (L/h/70 kg)	22.90	74.0	IMAX	0.94	
V2 (L/70 kg)	19.10	40.0	IT ₅₀ (h)	31.5	82%
Q3 (L/h/70 kg)	69.60	70.0	Hill Coefficient	2.75	
V3 (L/70 kg)	9.81	45.0	BXPAR1	-0.53	
Effect of ASA Class 3 on V1 (%)	-0.56		BXPAR2	0.59	
Effect of ASA Class 3 on V2 (%)	0.22		Unexplained Error (Venous) (%)	33.0	
Effect of on CL%	0.35		Unexplained Error (Arterial) (%)	17.0	

IMAX: time-dependent maximum effect on clearance

IT₅₀: time to reach 50% inhibition of clearance

BXPAR1: degree of skewness for CL

BXPAR2: degree of skewness for V

[引用: 最終報告書 [REDACTED] (5.3.3.5-3)] Table 2]

最終 PPK モデルでは、ASA 分類 III では ASA 分類 I 又は II と比較して V1 は 56%低く、V2 は 22%高かった。また、CL は男性と比較し、女性で 11%高かった。いずれも個体間変動を超える影響は示されなかった。体外循環下の投与では、V1 は 507%上昇し、CL は 35%高かった。レミマゾラムの IT₅₀ は 31.5 時間で、個体間変動 82%を示したように時間依存的変動を示した。

b) PPK/PD 解析の結果

PPK/PD 解析から得られた PK/PD パラメータの推定値を表 2.7.2-23 に示す。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-23 最終母集団 PK/PD 解析モデルにおける PK/PD パラメータの推定値

(報告書番号: [REDACTED])

Parameter	Value	Parameter	Value
K_{e0} (1/h)	8.08	βE_{max}	11.3
Baseline BIS Score	95.2	Box-cox transformation parameter for K_{e0} IIV	0.374
IMAX2 (%)	73.3	Coefficient for effect of cumulative dose on IC_{50} of remimazolam (start from 0 mg/kg to max 14 mg/kg)	0.312
IC_{50} of remimazolam ($\mu\text{g/mL}$)	0.52	Coefficient for effect of BMI>25 on K_{e0}	1.17
Residual (Unexplained Error on BIS Score) ($\pm$)	6.7	Coefficient for effect of Asian Race on K_{e0}	0.520
Hill Coefficient	1.58	IIV on IC_{50} (%)	42.5
IC_{50} of remifentanyl ($\mu\text{g/kg/min}$)	0.758	IIV on K_{e0} (1/h) ($\pm$)	3.1
βU	2.05	IIV on Baseline BIS Score ($\pm$)	5.0
IMAX3 (%)	12.7		

K_{e0} : effect compartment concentration rate constant

IMAX2: maximum effect of remimazolam

βU : synergistic effect of remimazolam and remifentanyl

IMAX3: maximum effect of remifentanyl

βE_{max} : synergistic effect of remimazolam and remifentanyl

[引用: 最終報告書 [REDACTED] (5.3.3.5-3)] Table 3]

ベースラインの BIS スコアの推定値は 95.2、レミゾラムの IC_{50} は $0.520 \mu\text{g/mL}$ 、レミフェンタニルの IC_{50} は $0.758 \mu\text{g/kg/min}$ であった。レミゾラムの IC_{50} の個体間変動は 42.5% と中程度で、 K_{e0} は $\pm 3.1/\text{h}$ と大きく、ベースラインの BIS スコアは ± 5.0 と小さかった。アジア人の K_{e0} (薬物作用部位までの速度定数) は非アジア人より 48% 遅く、過体重及び肥満者 ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) の K_{e0} は正常者 ($\text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$) より 17% 速かったが、 K_{e0} は個体間変動が大きいため、投与量の調整は必要ないと考えられた。レミゾラムとレミフェンタニルの相乗効果を表す βU は 2.05、ヒル係数は 1.58 であった。残差誤差は ± 6.7 と小さかった。

全身麻酔及び術後鎮静での鎮静基準 (Sedation Benchmarks) に達した被験者割合 (シミュレーション) を表 2.7.2-24 に示す。

表 2.7.2-24 全身麻酔及び術後鎮静での鎮静基準 (Sedation Benchmarks) に達した被験者割合

Scenario	General Anaesthesia				Post-Surgical Sedation			
	Prop Adequate Sedation	Prop Deep Sedation	Prop Too Sedated	Prop Shallow Sedation	Prop Adequate Sedation	Prop Deep Sedation	Prop Too Sedated	Prop Shallow Sedation
1a	>66%	<26%	<0.2%	<20%	>31%	<10%	<0%	<51%
1b	>68%	<26%	<0.2%	<21%	>32%	<9%	<0%	<49%
2	>48%	<48%	<0.8%	<9%	>38%	<46%	<0.2%	<23%
3	>54%	<28%	<0.2%	<20%	>35%	<35%	<0.1%	<33%

<Definition>

For General Anaesthesia:

- Adequate sedation (適切な鎮静) : BIS score between ≥ 40 and ≤ 60
- Deeper sedation than needed (深い鎮静) : BIS score between > 20 and < 40
- Too deep sedation (過度の鎮静) : BIS score ≤ 20
- Shallow Sedation (浅い鎮静) : BIS score > 60

For Post-Surgical Sedation:

- Adequate sedation (適切な鎮静) : BIS score between ≥ 60 and ≤ 80
- Deeper sedation than needed (深い鎮静) : BIS score between > 20 and < 60
- Too deep sedation (過度の鎮静) : BIS score ≤ 20
- Shallow Sedation (浅い鎮静) : BIS score > 80

Source: BISProp_Sim1a.csv, BISProp_Sim1b.csv, BISProp_Sim2b.csv, BISProp_Sim3b.csv where general anaesthesia is from 0.5 to 6 h and Post-Surgical sedation is from 7 to 24 h.

[改変: 最終報告書 [REDACTED] (5.3.3.5-3)] Appendix 2 Table 1]

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

シナリオごとのシミュレーション結果から、ASA 分類 I から III までの被験者にレミマゾラム標準用量を投与する場合（シナリオ#1a 及び 1b）、ほとんど（>66%）の被験者で適切な鎮静深度が得られることが示された。シナリオ#1a とシナリオ#1b の結果に大きな差がないことから、ASA 分類は鎮静に影響しないことが示唆された。ASA 分類が III で感度の高い集団（例：炎症を含む他の変化を伴う外科的ストレスに関連した CL の変化を有する被験者）にレミマゾラム標準用量を投与する場合（シナリオ#2）、深い鎮静となる割合は全身麻酔中では非高感度集団で<26%に対して高感度集団で<48%（シナリオ#1a/b vs. シナリオ#2）となり、術後鎮静中では非高感度集団で<10%に対して高感度集団で<46%になることが示された。この高感度集団に対しては、レミマゾラムの投与量を減量する（シナリオ#3）ことで、深い鎮静になる被験者割合は低下する（全身麻酔中では<48%→<28%、術後鎮静中では<46%→<35%）。なお、投与シナリオにかかわらず、BIS 値が 20 以下の過度の鎮静になる被験者割合は 1%未満であった。

(3) PPK 及び PK/PD 解析の考察及び結論

- レミマゾラムの PK は、性別、体重、及び ASA 分類の影響を受けることが示唆されたが、いずれも個体間変動の範囲内であり、臨床的に意義のあるものではないと考えられた。
- 体外循環の使用はレミマゾラムの PK に大きな影響を与える可能性がある。
- レミマゾラムの CL は全身麻酔及び術後鎮静において投与開始からの時間依存性に低下するものの、24 時間程度であれば個体間変動の範囲内であり、臨床的に意義のある影響はないと考えられた。
- 高感度な被験者に減量せずに標準用量のレミマゾラムが投与された場合であっても、過度の鎮静となる可能性は低いことが示唆された。

2.7.2.3.2 薬力学的作用

2.7.2.3.2.1 麻酔・鎮静作用

国内外で実施した主要な臨床薬理試験（ONO-2745-01、ONO-2745-02、CNS7056-001、及び CNS7056-002 試験）では、レミマゾラムによる鎮静作用を MOAA/S スコアにより評価した。

MOAA/S スコアの尺度は 5（覚醒）から 0（僧帽筋を強く押しても反応しない）で、スコア 4～2 は鎮静、スコア 1～0 は意識消失を示す。

意識消失持続時間は、評価に供した上記の国内外試験のいずれにおいても、MOAA/S スコアが 2 未満を示した時間と定義した。

一方、覚醒までの時間の定義は、国内試験（ONO-2745-01 及び ONO-2745-02 試験）と海外試験（CNS7056-001 及び CNS7056-002 試験）では異なり、国内試験ではレミマゾラム投与終了から MOAA/S スコアが 4 以下から 5 に復した最終時点までの時間、海外試験ではレミマゾラム投与終了から MOAA/S スコアが最初に連続 3 回 5 を示した時間とした。

また、国内外で実施した主要な臨床薬理試験（ONO-2745-01、ONO-2745-02、CNS7056-001、及び CNS7056-002 試験）では、BIS により鎮静深度をモニターした。

BIS 値は 60 未満で意識消失、95～100 で覚醒状態を示すとされている。

(1) MOAA/S スコアを指標とした麻酔・鎮静作用

1) 意識消失

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

日本人健康成人男性にレミマゾラム（0.05～0.5 mg/kg）を単回静脈内急速投与（ONO-2745-01 試験）したときの意識消失を認めた被験者数、意識消失までの時間、及び意識消失持続時間を表 2.7.2-25 に示す。

日本人非高齢者（Part A）では、レミマゾラム 0.2 mg/kg 以上の投与で全例で意識消失が認められた。全例で意識消失が認められた 0.2 mg 以上の各投与（0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg）群の意識消失持続時間（中央値）は、それぞれ 3.0、3.0、6.0、及び 11.0 分間であり、用量に応じた意識消失持続時間の延長が認められた。

一方、日本人高齢者（Part B）では、0.1 mg/kg 投与により全例が意識消失を認め、意識消失持続時間（中央値）は 4.0 分間であった。

表 2.7.2-25 日本人健康成人男性にレミマゾラム（0.05～0.5 mg/kg）を単回静脈内急速投与（Part A：非高齢者、Part B：高齢者）したときの意識消失を認めた被験者数、意識消失までの時間、及び意識消失持続時間（ONO-2745-01 試験）

解析対象集団：PD 解析対象集団

解析対象集団：FD 解析対象集団									
投与群	意識消失を認めた被験者数	意識消失までの時間（名）			意識消失持続時間（分）				
		投与開始後			平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
		1 分	2 分	3 分					
日本人健康被験者（Part A）									
プラセボ ^{a)}	0	-	-	-	-	-	-	-	-
0.05 mg/kg	2	-	1	1	1.5	-	0	1.5	3
0.1 mg/kg	1	-	1	-	-	-	-	0.0	-
0.2 mg/kg	5	1	4	-	2.8	2.7	0	3.0	7
0.3 mg/kg	5	1	3	1	3.6	2.7	1	3.0	8
0.4 mg/kg	5	3	2	-	6.2	1.9	4	6.0	9
0.5 mg/kg	5	5	-	-	15.8	12.9	3	11.0	34
日本人健康高齢被験者（Part B）									
プラセボ	0	-	-	-	-	-	-	-	-
0.1 mg/kg	5	-	5	-	3.8	2.4	1	4.0	7

a) 各投与群のプラセボを併合

Part A：プラセボ投与群：N=6、レミマゾラム投与群：N=5

Part B：プラセボ投与群：N=1、レミマゾラム投与群：N=5

意識消失持続時間は意識消失を認めた被験者のみの平均値を示す。

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）〕表 11.4.2.1-1/表 11.4.2.1-4/表 14.2-8/表 14.2-21〕

また、外国人健康成人男女にレミマゾラム（0.01～0.3 mg/kg）及びミダゾラム（0.075 mg/kg）を単回静脈内急速投与（CNS7056-01 試験）したとき、レミマゾラム高用量群（0.075 mg/kg 以上）の各投与及びミダゾラム（0.075 mg/kg）投与でいずれの群においても速やかな鎮静（MOAA/S スコアが投与完了時又は完了後 60 秒以内に 4 未満）が得られた。意識消失持続時間（中央値）は、レミマゾラム 0.075 mg/kg が 0 分、0.1 mg/kg が 1 分、0.15 mg/kg が 3 分、0.2 mg/kg が 5 分、0.25 mg/kg が 9 分、及び 0.3 mg/kg が 12 分であり、レミマゾラムの用量増加に伴い延長した。

一方、ミダゾラム群（0.075 mg/kg）では、MOAA/S スコア（中央値）が 3.5 を下回った被験者はなく、深い鎮静は得られなかったが、レミマゾラムに比べ鎮静持続時間は長かった。

なお、日本人健康成人男性にレミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で静脈内持続投与（ONO-2745-02 試験）したとき、レミマゾラム群では、8 名全例で意識消失が認められ、意識消失までの時間（平均値±標準偏差）は 16.5±8.6 分であった。

また、外国人健康成人男女でフェンタニル 50 µg 投与による鎮痛下、レミマゾラム 0.04、0.075、及び 0.1 mg/kg をそれぞれ単回静脈内急速投与（各 1 分間）し、鎮静の程度に応じて最大 6 回ま

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

でレミマゾラム 0.04 mg/kg を反復静脈内投与（15 秒間、CNS7056-02 試験）したとき、鎮静開始までの時間は全て 1 分未満であり、鎮静開始までの時間では、群間差に臨床的に意義はなかった。

2) 覚醒までの時間

日本人健康成人男性にレミマゾラム（0.05～0.5 mg/kg）を単回静脈内急速投与（ONO-2745-01 試験）したときの覚醒までの時間を表 2.7.2-26 に示す。

覚醒までの時間（平均値）は、レミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg 投与群で、それぞれ 23.6、24.8、29.4、32.0、40.0、及び 54.0 分で、用量に応じた延長が認められた。

表 2.7.2-26 日本人健康成人男性にレミマゾラム（0.05～0.5 mg/kg）を単回静脈内急速投与（Part A：非高齢者、Part B：高齢者）したときの覚醒までの時間（ONO-2745-01 試験）

解析対象集団：PD 解析対象集団

	MOAA/S スコアが 4 以下 となった被験者数	覚醒までの時間（分）				
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
日本人健康被験者（Part A）						
プラセボ a)	1/6	3.0	-	-	3.0	-
0.05 mg/kg	5/5	23.6	20.2	6	15.0	50
0.1 mg/kg	5/5	24.8	13.0	9	25.0	40
0.2 mg/kg	5/5	29.4	13.2	12	25.0	45
0.3 mg/kg	5/5	32.0	9.1	20	30.0	45
0.4 mg/kg	5/5	40.0	14.6	20	45.0	55
0.5 mg/kg	5/5	54.0	37.8	25	45.0	120
日本人健康高齢被験者（Part B）						
プラセボ	0/1	-	-	-	-	-
0.1 mg/kg	5/5	22.0	7.6	15	20.0	30

a) 各投与群のプラセボを併合

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）〕表 11.4.2.1-2/表 11.4.2.1-5〕

次に、外国人健康成人男女にレミマゾラム（0.01～0.3 mg/kg）及びミダゾラム（0.075 mg/kg）を単回静脈内急速投与したときの覚醒までの時間を表 2.7.2-27 に示す。

覚醒までの時間（平均値）は、レミマゾラムの投与量増加に伴い延長した。覚醒までの時間は、0.075 mg/kg が 5.2 分、0.1 mg/kg が 12.8 分、0.15 mg/kg が 12.2 分、0.2 mg/kg が 20.8 分、0.25 mg/kg が 49.8 分、及び 0.3 mg/kg が 35.0 分であった。一方、ミダゾラム（0.075 mg/kg）群の覚醒までの時間（平均値）は 41.9 分であった。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-27 外国人健康成人男女にレミマゾラム (0.01~0.3 mg/kg) 及びミダゾラム (0.075 mg/kg) を単回静脈内急速投与したときの覚醒までの時間 (分) (CNS7056-001 試験)
解析対象集団: PD 解析対象集団

Statistic	Treatment Group (mg/kg)										
	プラセボ	ミダゾラム		レミマゾラム							
	N = 9	0.075 N = 18	0.01 N = 6	0.025 N = 6	0.05 N = 6	0.075 N = 6	0.1 N = 6	0.15 N = 6	0.2 N = 6	0.25 N = 6	0.3 N = 6
Mean	0	41.9	0	0.7	2.3	5.2	12.8	12.2	20.8	49.8	35.0
SD	0	37.67	0	1.63	1.63	2.99	8.26	10.68	12.77	36.11	16.85
Median	0	40.0	0	0	2.5	5.5	10.5	10.0	20.0	34.0	31.5
Min	0	1	0	0	0	0	7	0	8	24	10
Max	0	119	0	4	4	8	29	29	34	119	54

Time to Fully Alert was measured from the time of the first post-dose MOAA/S score of < 5 to the first of 3 consecutive MOAA/S scores of 5.

If the subject did not have 3 consecutive post-dose MOAA/S scores of 5 by 60 min post-dose, then duration was measured to the first of 2 consecutive MOAA/S scores of 5.

If a subject never became sedated, Time to Fully Alert was set to 0.

[引用: 治験総括報告書 [CNS7056-001 試験 (5.3.3.1-3)] Table 11-7]

なお、日本人健康成人男性にレミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で静脈内持続投与 (ONO2745-02 試験) したときの覚醒までの時間 (平均値±標準偏差) は 24.9±19.1 分であった。

また、外国人健康成人男女にフェンタニル 50 µg 投与による鎮痛下、レミマゾラム 0.04、0.075、及び 0.1 mg/kg をそれぞれ単回静脈内急速投与 (各 1 分間) し、鎮静の程度に応じて最大 6 回までレミマゾラム 0.04 mg/kg を反復静脈内投与 (15 秒間、CNS7056-02 試験) したとき、レミマゾラムの最終投与後から覚醒までの平均時間は、0.1 mg/kg 群ではやや短縮した (0.04 mg/kg 群及び 0.075 mg/kg 群の約 10 分と比較して約 7 分)。

以上のレミマゾラムによる鎮静作用を MOAA/S スコアを用い評価した検討結果より、レミマゾラムによる鎮静作用は投与後、速やかに得られ、その作用は投与量の増加に伴い延長することが示された。一方、レミマゾラムによる鎮静からの回復については、レミマゾラムの用量の増量に伴い延長した。ただし、ミダゾラム (0.075 mg/kg) との比較では、レミマゾラムの方が鎮静作用は強く、鎮静からの回復も速やかであった。

(2) BIS を指標とした麻酔・鎮静作用

日本人健康成人男性にレミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg を単回静脈内急速投与 (ONO-2745-01 試験、Part A) したときの BIS の推移を図 2.7.2-11 に示す。

BIS 値は、投与開始後 2~3 分で 74.6~59.4 まで速やかに低下し、その後上昇に転じ、いずれの投与量においても投与開始後 45~70 分で投与前値又は一般的に覚醒状態を示すとされる 90 以上に回復した。

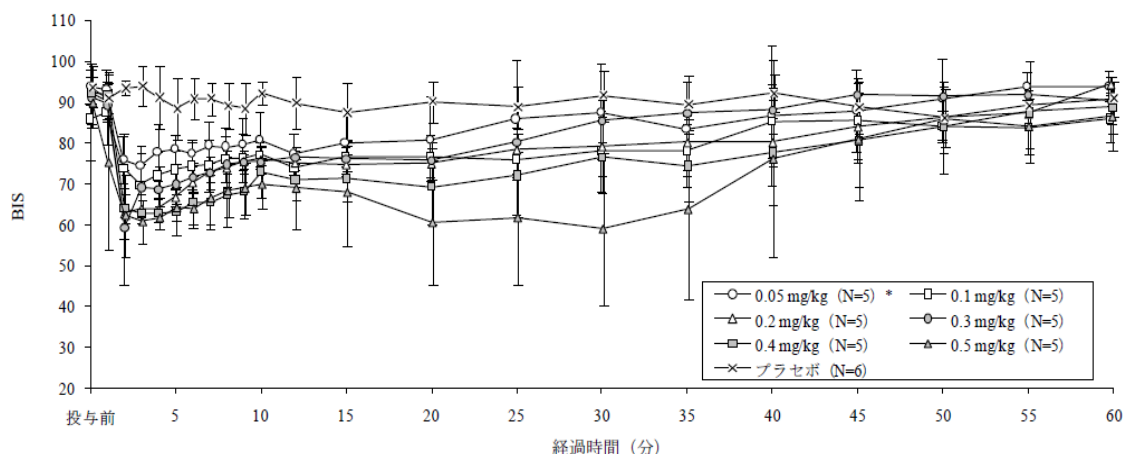
また、高齢者 (Part B) 及び非高齢者 (Part A) にレミマゾラム 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与 (ONO-2745-01 試験) したとき、BIS (平均値) の推移は同様であった。

一方、レミマゾラム (0.1~0.3 mg/kg) とミダゾラム (0.075 mg/kg/kg) を単回静脈内急速投与時の鎮静の程度は BIS を指標としたとき、鎮静作用はレミマゾラム高用量群及びミダゾラム群のいずれも速やかであったが、鎮静からの回復はレミマゾラム群の方が速かった (CNS7056-001 試験)。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

レミゾラム 0.04、0.075 及び 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与（各 1 分）し、その後、鎮静の程度に応じて最大 6 回までレミゾラム 0.04 mg/kg を反復静脈内投与（15 秒間）したとき、BIS を指標とした鎮静や鎮静の深さは各投与群で同様であり、レミゾラムの初期投与量の違いによる差異はみられなかった（CNS7056-002 試験）。



解析対象集団：PD 解析対象集団

図 2.7.2-11 日本人健康被験者（Part A）にレミゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの BIS の推移（ONO-2745-01 試験）

* 投与開始後 35 分は N=4

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）〕図 11.4.2.1-2〕

2.7.2.3.2.2 QT/QTcI への影響

ICH E14 ガイドラインに従い、外国人健康成人を対象とし、レミゾラムの心室再分極に対する PD を評価すると共に、臨床推奨用量を超える用量（20 mg）での PD プロファイルの変化について評価した（CNS7056-005 試験）。

レミゾラムは臨床推奨用量^注（10 mg）及び臨床推奨用量^注を超える用量（20 mg）ではいずれも投与後 30 秒時点、20 mg 投与では投与後 2 分時点で、90%両側信頼区間の上限が 10 ms を超える QTcI を示したが、この徴候は対照薬であるミダゾラムでも認められた。なお、レミゾラム投与 2 分以降は QTc に及ぼす臨床的に意義のある影響はみられなかった。

注：「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」時の用量

さらに、外国人健康成人男性を対象とし、レミゾラムの鎮静作用に対する PK/PD モデリングを検討すると共に、レミゾラムの QTc 間隔への影響を評価した（CNS7056-017 試験）。

レミゾラム又は生理食塩液をクロスオーバーにて単回静脈内投与した。レミゾラムを、最初の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間は 3 mg/min、更に 15 分間は 1 mg/min の注入速度で、総量 85 mg を合計 35 分かけて静脈内持続投与した。その結果、レミゾラムは QTc に直接的な影響を及ぼさないこと、並びに、前述の CNS7056-005 試験での投与後の最初の 2 分以内に認められたわずかな QTc 増加は、心室再分極に対する急速な心拍数変動及び QT-RR ヒステリシスの効果であり、レミゾラムの直接的な効果ではないことが確認された。

なお、日本人を対象とした Thorough QTc 試験は実施していないが、ONO-2745-01 及び ONO-2745-02 試験において、レミゾラム又はプラセボを投与された日本人健康成人男性及び健

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

康高齢男性 52 名の 207 時点の QTcF 及び血漿中レミマゾラム濃度を解析対象とし、血漿中レミマゾラム濃度と QT 間隔 (QTcF : Fridericia 法による補正 QT 間隔) の関連性を評価したところ、血漿中レミマゾラム濃度と QTcF 及び Δ QTcF との間に明確な関連性は認められなかった (報告書番号 : ████████、資料番号 : 5.3.5.3-1)。

以上より、レミマゾラムの催不整脈作用は臨床的に問題ないことが確認された。

2.7.2.3.2.3 乱用可能性

非治療 (嗜好) 的な中枢神経抑制薬の使用経験を有する外国人健康成人を対象とし、プラセボ及びミダゾラム (陽性対照) との比較におけるレミマゾラムの乱用可能性を、Drug Liking VAS スコアを主要評価項目として評価した (CNS7056-014 試験)。

その結果、レミマゾラムの乱用可能性はプラセボと比較して高いものの、臨床の場で広く使用されている鎮静剤であるミダゾラムと同程度であることが示唆された。

2.7.2.3.3 特別な集団及び特別な状況下での臨床薬理試験成績

2.7.2.3.3.1 年齢

日本人健康高齢 (65 歳以上 74 歳以下) 男性及び非高齢男性 (20 歳以上 45 歳以下) にレミマゾラムを 0.1 mg/kg 単回静脈内急速投与したときの PK プロファイル並びに覚醒までの時間及び BIS の推移は高齢男性と非高齢男性で違いはなかった。一方、意識消失が認められる用量及び意識消失持続時間は年齢の影響を受ける可能性が示唆された (ONO-2745-01 試験)。

以上より、高齢者では非高齢者よりも低用量のレミマゾラムで意識消失が認められ、持続する可能性があるため、患者の全身状態を観察しながら投与速度及び投与量を調節する必要があると考えられた。

2.7.2.3.3.2 肝機能

外国人の中等度 (Child-Pugh 分類 B) から高度 (Child-Pugh 分類 C) の慢性肝機能障害患者及び健康成人に、レミマゾラム 0.1 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内急速投与したとき、レミマゾラムの $t_{1/2}$ 、 V_z 、及び V_{ss} は、肝機能障害の重症度が高いほど延長又は増加したが、肝機能障害患者にみられる肝血流量減少に起因するものと考えられた。血漿中レミマゾラムの AUC_{0-inf} は、健康成人群と中等度肝機能障害患者群で同程度であったが、高度肝機能障害患者群では約 1.3 倍であった。また、意識消失までの時間は、健康成人群と中等度及び高度肝機能障害患者群で同程度であったが、覚醒までの時間は、肝機能障害の重症度が高いほど延長した。(ONO-2745IVU007 試験)。

以上より、高度の肝機能障害患者では健康成人より低用量のレミマゾラムで健康成人と同様の薬理的及び PD 作用を発現する可能性があるため、患者の全身状態を観察しながら投与速度及び投与量を調節する必要があると考えられた。

2.7.2.3.3.3 腎機能

外国人の末期腎不全患者 (ESRD) ($eGFR$: 15 mL/min/1.73 m² 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満、又は 15 mL/min/1.73 m² 未満)、及び腎機能正常者 ($eGFR$: 90 mL/min/1.73 m² 以上、又は 80 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満) に、レミマゾラム 1.5 mg を単回静脈内急速投与したとき、レミマゾラムの PK パラメータ (CL 、 C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 、 $t_{1/2}$ 、 λ_z 、及び V_z)

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

は、ESRD 群及び腎機能正常群で同様であった。

一方、代謝物 CNS7054 (ONO-IN-252) の曝露量は増加し、排泄遅延が認められたが、CNS7054 (ONO-IN-252) は非活性であるため、この蓄積は臨床的には問題ないと考えられた (CNS7056-012 試験)。

以上より、腎機能障害はレミマゾラムの PK 特性への影響はなく、代謝物の消失は遅くなるものの代謝物は非活性であるため、腎機能障害患者に対してレミマゾラムの用量調整の必要性はないと考えられた。

2.7.2.3.4 薬物相互作用

レミマゾラムとの相互作用を検討した臨床薬理試験は実施しなかったが、国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験) 及び国内一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験) におけるサブグループ解析において、レミフェンタニルの投与量と意識消失までの時間、有害事象及び副作用に一定の傾向はみられなかった (詳細は「[2.7.3 臨床的有効性の概要](#)」、「[2.7.4 臨床的安全性の概要](#)」に示す)。

薬物動態学的相互作用を検討した *in vitro* 試験の結果、レミマゾラムは他剤と薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。また、薬力学的薬物相互作用を検討した結果、レミマゾラムとオピオイド鎮痛薬又は麻酔薬・鎮静薬との併用投与により、レミマゾラムの麻酔・鎮静作用が増強される可能性があることが示された。

以上より、レミマゾラムは他剤と薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低い、オピオイド鎮痛薬又は麻酔薬・鎮静薬との併用には注意が必要であると考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.2.5 臨床薬理試験の要約

表 2.7.2-28 薬物動態試験の要約

試験番号 (実施国)	目的	デザイン	対象：例数 平均年齢 (範囲)	用法・用量 (静脈内)	薬物動態パラメータ〔平均値（標準偏差）〕							評価/参考区別 添付資料番号
ONO-2745-01 (日本)	非 高 齢 者 及 び 高 齢 者 での PK	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、並 行群間比較			血漿中レミマゾラム							評価 5.3.3.1-1
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (min)	AUC _{4h} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (min)	CL (L/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	
			非高齢者： 30 名 24.6～36.0 歳 (20～45 歳)	0.05 mg/kg 単回急速	654 (138)	1.0 (1.0 - 2.0)	48.3 (2.8)	49.6 (2.7)	39 (8)	0.0168 (0.0009)	0.507 (0.123)	
				0.1 mg/kg 単回急速	1620 (210)	1.0 (1.0 - 1.0)	117 (8)	120 (9)	52 (13)	0.0140 (0.0011)	0.480 (0.090)	
				0.2 mg/kg 単回急速	3260 (550)	1.0 (1.0 - 1.0)	196 (32)	199 (34)	52 (9)	0.0171 (0.0025)	0.516 (0.058)	
				0.3 mg/kg 単回急速	4190 (520)	1.0 (1.0 - 1.0)	252 (23)	255 (23)	48 (8)	0.0198 (0.0017)	0.580 (0.094)	
				0.4 mg/kg 単回急速	6000 (1700)	1.0 (1.0 - 1.0)	361 (45)	365 (47)	45 (7)	0.0185 (0.0023)	0.533 (0.085)	
				0.5 mg/kg 単回急速	6960 (1210)	1.0 (1.0 - 1.0)	445 (53)	452 (55)	53 (9)	0.0187 (0.0025)	0.573 (0.080)	
			高齢者：5 名 67.4 歳 (65～73 歳)	0.1 mg/kg 単回急速	1590 (580)	1.0 (1.0 - 1.0)	103 (19)	104 (19)	47 (12)	0.0164 (0.0030)	0.473 (0.093)	
					血漿中 CNS7054 (ONO-IN-252)							
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (min)	AUC _{12h} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (min)			
			非高齢者： 20 名 26.0～32.0 歳 (20～45 歳)	0.2 mg/kg 単回急速	721 (41)	30 (12 - 45)	2580 (540)	2670 (600)	140 (20)			
				0.3 mg/kg 単回急速	992 (101)	20 (15 - 30)	3350 (380)	3450 (400)	140 (10)			
				0.4 mg/kg 単回急速	1410 (150)	20 (20 - 20)	4530 (1060)	4690 (1160)	140 (20)			
				0.5 mg/kg 単回急速	2000 (240)	30 (20 - 60)	6850 (1730)	7090 (1790)	140 (10)			
ONO-2745-02 (日本)	健 康 成 人 で の PK	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、並 行群間比較	健康成人： 8 名 25.9 歳 (21～38 歳)	1 mg/kg/h 持続	C _{coi} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (min)	CL (L/min)	V _{ss} (L)	評価 5.3.3.1-2	
					動脈血漿中レミマゾラム							
					672 (71)	422 (157)	428 (161)	57 (5)	1.11 (0.26)	30.9 (4.1)		
					静脈血漿中レミマゾラム							
					619 (89)	420 (163)	431 (170)	59 (13)	1.11 (0.26)	43.1 (7.7)		

a)：t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）を示す。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-28 薬物動態試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的	デザイン	対象：例数 平均年齢 (標準偏差)	用法・用量 (静脈内)	薬物動態パラメータ〔平均値（変動係数：CV %）〕							評価/参考区別 添付資料番号
CNS7056-001 (米国)	健 康 成 人 で の PK	無作為化、二 重盲検、実薬 （ミダゾラ ム）及びプラ セボ対照、用 量漸増			血漿中ミダゾラム							参考 5.3.3.1-3
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)	
			健康成人： 16 名 30.2 歳 (8.57)	0.075 mg/kg 単回急速	1584.039 (20.9276)	0.020 (0.01-0.02)	194.526 (17.6231)	227.842 (21.6894)	1.613 (18.2625)	0.343 (20.1746)	0.781 (15.8842)	
					血漿中レミマゾラム							
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _d (L/kg)	
			健康成人： 54 名 28.8～41.3 歳 (6.52～ 12.19)	0.01 mg/kg 単回急速	189.204 (29.4834)	0.020 (0.02-0.02)	11.767 (18.3189)	12.064 (18.2421)	0.617 (15.1654)	0.853 (18.8399)	0.757 (22.8198)	
				0.025 mg/kg 単回急速	369.212 (14.6002)	0.020 (0.02-0.03)	29.205 (19.6302)	29.867 (19.3383)	0.809 (41.0385)	0.861 (17.9623)	0.970 (38.0762)	
				0.05 mg/kg 単回急速	720.609 (11.8235)	0.020 (0.02-0.02)	57.151 (15.0329)	58.106 (15.4605)	0.744 (16.0873)	0.883 (20.0137)	0.931 (12.0987)	
				0.075 mg/kg 単回急速	1470.005 (39.1871)	0.020 (0.02-0.02)	92.012 (20.0514)	92.831 (20.0745)	0.703 (6.9113)	0.840 (23.3660)	0.859 (28.3508)	
				0.1 mg/kg 単回急速	1882.645 (13.9382)	0.020 (0.02-0.03)	106.672 (6.6421)	107.748 (6.5933)	0.731 (9.8138)	0.931 (6.3910)	0.984 (14.1091)	
				0.15 mg/kg 単回急速	2885.703 (31.1515)	0.020 (0.02-0.02)	170.777 (7.3307)	172.622 (7.4589)	0.732 (9.0897)	0.873 (7.7090)	0.920 (8.7261)	
				0.2 mg/kg 単回急速	3558.109 (26.4386)	0.020 (0.02-0.02)	228.538 (17.8879)	230.806 (18.1269)	0.707 (11.6049)	0.894 (20.5131)	0.902 (15.3746)	
				0.25 mg/kg 単回急速	4082.074 (26.3039)	0.020 (0.02-0.02)	302.487 (16.8498)	306.506 (17.0565)	0.780 (7.3565)	0.840 (20.9846)	0.945 (21.3457)	
				0.3 mg/kg 単回急速	6095.452 (12.2021)	0.020 (0.02-0.02)	340.136 (28.4134)	362.532 (26.8908)	0.713 (11.1709)	0.878 (27.0961)	0.894 (24.1543)	

a)：t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）を示す。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-28 薬物動態試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的	デザイン	対象：例数 平均年齢 (範囲)	用法・用量 (静脈内)	薬物動態パラメータ〔平均値（変動係数：CV％）〕					評価/参考区別 添付資料番号
CNS7056-001 (米国)	健康成人での PK	無作為化、二重盲検、実薬（ミダゾラム）及びプラセボ対照、用量漸増	健康成人： 54名 28.8～41.3歳 (18～54歳)		血漿中 CNS7054（ONO-IN-252）					参考 5.3.3.1-3
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	
				0.01 mg/kg 単回急速	50.826 (11.6925)	0.425 (0.25-0.75)	215.138 (17.6841)	230.761 (16.0344)	3.120 (27.1750)	
				0.025 mg/kg 単回急速	111.691 (17.4323)	0.420 (0.25-0.75)	470.810 (28.5606)	529.341 (25.9086)	3.834 (43.8438)	
				0.05 mg/kg 単回急速	219.014 (11.5765)	0.340 (0.25-0.75)	889.046 (20.8714)	959.688 (21.9640)	3.121 (19.5212)	
				0.075 mg/kg 単回急速	350.099 (13.5523)	0.335 (0.25-0.75)	1481.778 (30.0413)	1660.790 (41.0026)	3.316 (32.2376)	
				0.1 mg/kg 単回急速	465.376 (15.2508)	0.420 (0.17-0.75)	1731.471 (20.5854)	1800.415 (21.0181)	2.466 (10.9587)	
				0.15 mg/kg 単回急速	657.019 (10.0516)	0.500 (0.34-1.00)	2648.052 (18.0858)	2841.629 (20.2798)	2.992 (24.3524)	
				0.2 mg/kg 単回急速	842.379 (10.8287)	0.420 (0.20-0.75)	3088.159 (20.6161)	3208.388 (21.5226)	2.431 (14.1245)	
				0.25 mg/kg 単回急速	1010.078 (19.4903)	0.500 (0.25-0.76)	4349.082 (25.1665)	4610.880 (25.2554)	2.701 (23.2535)	
				0.3 mg/kg 単回急速	1401.065 (11.4203)	0.500 (0.34-0.75)	5956.763 (19.1786)	6338.593 (19.7374)	2.874 (19.6012)	
CNS7056-002 (米国)	大腸内視鏡検査施行の健康成人での PK	Part B： 非盲検、用量漸増	大腸内視鏡検査施行の健康成人： 45名 38.3歳 (20～65歳)		血漿中レミマゾラム				参考 5.3.3.1-4	
					t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)		
				0.04 mg/kg 単回急速	0.110 (85.6)	1.03 (33.8)	60.9 (27.7)	54.9 (33.5)		
				0.075 mg/kg 単回急速	0.103 (64.7)	0.925 (24.1)	71.8 (24.9)	51.8 (37.6)		
				0.1 mg/kg 単回急速	0.116 (73.3)	1.21 (98.5)	78.4 (27.6)	71.2 (74.1)		
					血漿中 CNS7054（ONO-IN-252）					
					t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)			
				0.04 mg/kg 単回急速	3.22 (23.9)	2.58 (39.8)	11.3 (25.7)			
				0.075 mg/kg 単回急速	3.48 (35.8)	2.97 (34.0)	13.6 (22.9)			
				0.1 mg/kg 単回急速	3.38 (11.4)	2.86 (33.3)	13.6 (25.5)			

a) t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）を示す。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-28 薬物動態試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的	デザイン	対象：例数 平均年齢（範囲）	用法・用量 (静脈内)	薬物動態パラメータ〔平均値（標準偏差）〕							評価/参考区別 添付資料番号	
ONO-2745 IVU007 (米国)	肝機能障害 患者及び健 康成人での PK の比較	非盲検			C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (min)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (min)	CL (L/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	評価 5.3.3.3-1	
			血漿中総レミマゾラム										
			健康成人：8 名 ^{b)} 48 歳（40～63 歳） ^{c)}	0.1 mg/kg 単回急速	2690 (404)	1.00 (1.00-1.00)	130 (26.0)	132 (26.5)	43.1 (12.8)	0.0131 (0.00308)	0.329 (0.0985)		
			中等度肝機能障害患 者：8 名 51 歳（45～64 歳）		1670 (621)	1.00 (1.00-1.00)	108 (29.5)	111 (29.7)	57.4 (12.5)	0.0161 (0.00478)	0.652 (0.298)		
			高度肝機能障害患 者：3 名 47 歳（28～57 歳）		1650 (234)	1.00 (1.00-1.00)	147 (21.7)	171 (20.9)	109 (36.0)	0.00987 (0.00114)	1.01 (0.438)		
			血漿中非結合型レミマゾラム										
			健康成人：8 名 ^{b)} 48 歳（40～63 歳） ^{c)}	0.1 mg/kg 単回急速	356 (97.6)	1.00 (1.00-1.00)	16.4 (4.71)	16.6 (4.78)	42.9 (17.5)	0.109 (0.0363)	2.40 (0.705)		
			中等度肝機能障害患 者：8 名 51 歳（45～64 歳）		280 (79.9)	1.00 (1.00-1.00)	17.5 (3.85)	17.9 (4.02)	59.2 (11.7)	0.0989 (0.0299)	3.58 (1.61)		
			高度肝機能障害患 者：3 名 47 歳（28～57 歳）		323 (61.0)	1.00 (1.00-1.00)	26.2 (3.76)	29.6 (2.85)	105 (29.7)	0.0567 (0.00548)	5.15 (2.33)		
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (min)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (min)				
			血漿中 CNS7054（ONO-IN-252）										
			健康成人：8 名 ^{b)} 48 歳（40～63 歳） ^{c)}	0.1 mg/kg 単回急速	509 (92.7)	25.0 (15.0-45.0)	1420 (301)	2250 (747)	153 (49.6)				
			中等度肝機能障害患 者：8 名 51 歳（45～64 歳）		341 (112)	52.5 (15.0-120)	1090 (330)	2260 (1440)	193 (113)				
高度肝機能障害患 者：3 名 47 歳（28～57 歳）	207 (74.4)	119 (60.0-120)	726 (292)		959 (NC)	195 (NC)							

a)：t_{max}は中央値（最小値 - 最大値）を示す。

b)：健康成人群1名（被験者番号 ████████）は投与後2時間以降の血液検体が採取されなかったため、PK解析対象集団から除外し、別の中等度肝機能障害群のマッチング健康成人群1名（被験者番号 ████████）のデータと置き換えられた。

c)：安全性解析対象集団（N=9）における平均年齢（範囲）を示す。

NC：Not Calculated

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-28 薬物動態試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的	デザイン	対象：例数 平均年齢（範囲）	用法・用量 (静脈内)	薬物動態パラメータ〔平均値（標準偏差）〕							評価/参考区別 添付資料番号
CNS7056-012 (ハンガリー)	末期腎不全患者及び腎機能正常者でのPKの比較	非盲検			血漿中レミマゾラム							評価 5.3.3.3-2
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _z (L)	
			腎機能正常者： 10名 50.1歳(27～67歳)	1.5 mg 単回急速	60.1 (35.4)	0.04 (0.02)	11.7 (2.0)	13.6 (1.9)	0.40 (0.05)	112.2 (13.9)	65.4 (13.1)	
			腎機能障害患者： 8名 50.0歳(28～66歳)		57.7 (12.2)	0.04 (0.02)	11.5 (3.4)	13.1 (3.7)	0.40 (0.23)	123.0 (36.7)	63.1 (24.7)	
					血漿中 CNS7054（ONO-IN-252）							
					C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC _{0-t} (ng・h/mL)			
			腎機能正常者： 10名 50.1歳(27～67歳)	1.5 mg 単回急速	87.1 (28.3)		0.42 (0.08)		274.1(144.3)			
			腎機能障害患者： 8名 50.0歳(28～66歳)		116.0 (33.0)		1.94 (1.37)		1855(759.3)			
CNS7056-005 (米国)	治療用量及び治療用量を超える用量でのPK	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照（ミダゾラム）、クロスオーバー、比較	健康成人：53名 29.5歳(18～45歳)	血漿中レミマゾラム							評価 5.3.4.1-1	
				10 mg 単回急速	882 (456)	0.033 (0.033-0.117)	215 (258)	243 (275)	0.5 (0.2)	55.2 (20.9)		37.9 (13.6)
				20 mg 単回急速	1937 (954)	0.033 (0.033-0.067)	418 (293)	401 (94.2)	0.6 (0.2)	52.3 (15.2)		47.7 (20.8)
				血漿中 CNS7054（ONO-IN-252）								
				10 mg 単回急速	647 (122)	0.617 (0.200-2.117)	2162 (559)	2819 (597)	2.3 (0.4)			
				20 mg 単回急速	1264 (269)	0.617 (0.200-2.117)	4785 (1452)	5355 (1534)	2.3 (0.4)			

a)：t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）を示す。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-28 薬物動態試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的	デザイン	対象：例数 平均年齢（範囲）	用法・用量 (静脈内)	薬物動態パラメータ〔平均値（標準偏差）〕						評価/参考区別 添付資料番号	
CNS7056-017 (ドイツ)	健康成人で の PK	無作為化、 非盲検、2 群、クロス オーバー	健康成人：20 名 25.1 歳 (23～27 歳)	クロスオーバ ー（持続）、レ ミマゾラムと して 総 量 85 mg を最初 の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間は 3 mg/min、更に 15 分間は 1 mg/min の注 入速度で、合計 35 分かけて投 与	血漿中レミマゾラム						評価 5.3.4.1-3	
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng・min/mL)	AUC _{0-inf} (ng・min/mL)	t _{1/2} (min)	CL (L/min)		
					2087.6 (195.7)	11.6 (7.7)	76227.9 (9220.8)	76610.3 (9269.4)	70.1 (12.8)	1.12 (0.13)		
CNS7056-014 (米国)	健康な嗜好 用中枢神経 抑制薬の使 用者での PK	無作為化、 二重盲検、 実薬（ミダ ゾラム）対 照、クロス オーバー、 比較	健康な嗜好用中枢 神経抑制薬の使用 者：40 27.1 歳 (20～41 歳)		血漿中レミマゾラム						参考 5.3.4.1-2	
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)		V _z (L)
				5 mg 単回急速	72.71 (24.681)	0.220 (0.17-0.38)	44.28 (19.604)	83.15 (26.793)	0.398 (0.1608)	66.9 (24.2)		34.4 (7.04)
				10 mg 単回急速	126.87 (45.691)	0.280 (0.12-0.57)	108.93 (58.615)	138.51 (70.791)	0.432 (0.1573)	83.0 (26.78)		49.2 (17.99)
					血漿中 CNS7054（ONO-IN-252）							
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)			
				5 mg 単回急速	358.54 (55.296)	0.620 (0.20-1.15)	1082.48 (373.590)	2636.21 (47.702)	3.370 (0.0424)			
				10 mg 単回急速	750.97 (132.416)	0.620 (0.28-1.17)	2674.53 (866.417)	3905.90 (758.045)	2.725 (0.3453)			

a) : t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）を示す。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-29 薬力学試験の要約

試験番号 (実施国)	目的	デザイン	対象（レミマゾラム 投与例数） 平均年齢（範囲）	用法・用量 （静脈内）	試験成績	評価/参考区別 添付資料番号
ONO-2745-01 (日本)	鎮 静 ス コ ア (MOAA/S ス コア)、BIS、 睫毛反射	無作為化、 二重盲検、 プラセボ 対照、並行 群間比較	非高齢者：30 名 24.6～36.0 歳 (20～45 歳) 高齢者：5 名 67.4 歳 (65～73 歳)	Part A（健康成人男性）： レミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、又は 0.5 mg/kg 又はプラセボ 単回急速 Part B（健康高齢男性）： レミマゾラム 0.1 mg/kg 又はプラセボ 単回急速	日本人の健康成人男性にレミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg を投与したとき、0.2 mg/kg 以上の投与量では全例で意識消失が 認められた。意識消失持続時間（平均値）及び覚醒までの時間（平均値） は、用量に応じて延長が認められた。BIS（平均値）は、投与開始後 2～3 分で速やかに低下し、その後は上昇し投与開始後 45～70 分の間に投与前値 又は一般的に覚醒状態を示すとされる 90 以上に回復した。 本試験で得られた MOAA/S スコアと BIS 値の間に相関が認められた。 睫毛反射については、5 名中 5 名が投与開始後 1 分で意識消失を示したレ ミマゾラム 0.5 mg/kg 投与群のうち 4 名で投与開始後 1 分以内に睫毛反射 の消失が認められたが、0.3 及び 0.4 mg/kg 投与群の各 1 名を除き、投与開 始後 1 分以内に睫毛反射の消失は認められなかった。 日本人の健康高齢男性にレミマゾラム 0.1 mg/kg を投与したとき、5 名中 5 名に意識消失が認められ、意識消失持続時間（平均値）は 3.8 分であり、 健康成人男性にレミマゾラム 0.3 mg/kg を投与したときの 3.6 分と同程度 であった。また、健康高齢男性にレミマゾラム 0.1 mg/kg を投与したとき、 覚醒までの時間（平均値）は 22.0 分であり、健康成人男性に同量のレミマ ゾラム 0.1 mg/kg を投与したときの 24.8 分と同程度であった。BIS（平均 値）の推移は、健康成人男性にレミマゾラム 0.1 mg/kg を投与したときと 同様の推移を示した。投与開始から 1 分以内に睫毛反射消失を示した被験 者は認められなかった。	評価 5.3.3.1-1
ONO-2745-02 (日本)	鎮静スコア (MOAA/S ス コア)、BIS	無作為化、 二重盲検、 プラセボ 対照、並行 群間比較	健康成人：8 名 25.9 歳 (21～38 歳)	レミマゾラム 1 mg/kg/h 又はプラセボ 持続投与（最大 1 時間）	日本人の健康成人男性にレミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で投与したと き、8 名中 8 名で意識消失（MOAA/S スコア 1 以下）が認められた。意識 消失までの時間（平均値）は 16.5 分、意識消失持続時間（平均値）は 12.5 分であった。治験薬投与終了から MOAA/S スコアが 4 以上に復した時間 （平均値）は 10.9 分であった。 レミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で投与したとき、MOAA/S スコアと BIS 値の間に相関性が示された（Spearman の順位相関係数：0.7577）。レミマ ゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で投与したときの MOAA/S スコア 1 以下に対 する BIS 値の Logistic 回帰分析で、MOAA/S スコア 1 以下となる確率が 95% 及び 50%となるときの BIS 値は 53.9 及び 65.5 であった。	評価 5.3.3.1-2
CNS7056-001 (米国)	鎮 静 ス コ ア (MOAA/S ス コア)	無作為化、 二重盲検、 実薬（ミダ ゾラム）及 びプラセ ボ対照、単 回投与、用 量漸増	健康成人：54 名 28.8～41.3 歳 (18～54 歳)	レミマゾラム 0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、 0.15、0.2、0.25、又は 0.3 mg/kg 又はプラセボ 又はミダゾラム 0.075 mg/kg 単回急速	ミダゾラム及びレミマゾラム高用量群（0.75 mg/kg 以上）の MOAA/S ス コア（中央値）は、投与完了時又は完了後 60 秒以内に 4 未満（鎮静）に達 し、いずれの群でも速やかな鎮静が得られた。レミマゾラムの鎮静深度と 持続時間は用量に依存し、投与開始後 1～4 分で鎮静のピークに達した。 レミマゾラム 0.05～0.3 mg/kg の投与により、安全かつ速やかな鎮静作用 が得られた。鎮静からの覚醒までの時間（平均値）は、レミマゾラム 0.075 ～0.2 mg/kg で 5.2～20.8 分であり、ミダゾラム 0.075 mg/kg の 41.9 分と比 較してレミマゾラムの方が速かった。	参考 5.3.3.1-3

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-29 薬力学試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的	デザイン	対象（レミマゾラム 投与例数） 平均年齢（範囲）	用法・用量 （静脈内）	試験成績	評価/参考区別 添付資料番号
CNS7056-002 (米国)	Part A : MOAA/S スコアによる完全 覚醒までの時間 Part B : 大腸内視鏡検査の成功	Part A : 無作為化、 二重盲検、 プラセボ 対照、クロスオーバー Part B : 非盲検、用 量漸増	大腸内視鏡検査施行 の健康成人：51 名 27.5~38.3 歳 (20~65 歳)	Part A : レミマゾラム 0.25 mg/kg×2 日間 単回急速 フルマゼニル 0.5 mg/kg 又はブ ラセボ(完全覚醒状態になるま でフルマゼニル 0.1 mg/kg 又はブ ラセボ最大 4 回まで) ×2 日間 Part B : レミマゾラム 初 回 : 0.04、0.075、又は 0.1 mg/kg 検査前 : 0.04 mg/kg × 最大 2 回 検査中 : 0.04 mg/kg × 最大 6 回 (急速)	Part A : フルマゼニルはレミマゾラムの鎮静作用を拮抗し、フルマゼニル投与 後、完全覚醒までの時間（30 分間の鎮静期間終了から、初めて連続 3 回 MOAA/S スコアが 5 となるまでの時間）（平均）を約 16.8 から約 1.8 分 に短縮した。また、フルマゼニルによる鎮静拮抗後に再鎮静は観察され なかった。 Part B : 本試験で使用されたレミマゾラムの投与量（0.04、0.075、及び 0.1 mg/kg の単回投与、0.04 mg/kg の最大 6 回までの急速投与）では、0.04 及び 0.1 mg/kg 群では約 65%、0.075 mg/kg 群では 100%の被験者に 30 分の大 腸内視鏡検査を完了するのに適切な鎮静作用をもたらした。	参考 5.3.3.1-4
ONO-2745 IVU007 (米国)	鎮静スコア (MOAA/S ス コア)、BIS	非盲検	健康成人： 8 名 ^{a)} 48 歳（40~63 歳） ^{b)} 中等度肝機能障害患 者： 8 名 51 歳（45~64 歳） 高度肝機能障害患 者： 3 名 47 歳（28~57 歳）	レミマゾラム 0.1 mg/kg 単回急速	レミマゾラム投与後、鎮静作用はいずれの群でも認められたが、健康成 人群と比べて肝機能障害群の方が鎮静までの時間は長かった。大部分の 健康成人群は、治験薬投与 2~6 分間で 3~1 まで低下し、治験薬投与 9 分後に MOAA/S スコア 5（ベースライン値）に復した。 レミマゾラム投与後、意識消失（MOAA/S スコアが 1 以下）は中等度肝 機能障害群 75%（6/8 名）、高度肝機能障害群 100%（3/3 名）、及び健康 成人群 77.8%（7/9 名）に認められた。意識消失までの時間（治験薬投与 後から MOAA/S スコアが 1 以下になるまでの時間）は、肝機能障害群と 健康成人群で同程度であった。しかし、覚醒までの時間（治験薬投与終 了後から最後に MOAA/S スコア 4 以上になった時間）は、健康成人群に 比べ肝機能障害群の方が長かった。 レミマゾラム投与後、BIS 値（平均値）はいずれの群でもベースライン 値から低下した。健康成人群に比べて肝機能障害群の方がベースライン 値に復するまでの時間が長かったが、臨床的に意義のある差ではなかつ た。	評価 5.3.3.3-1

a) : 健康成人群 1 名（被験者番号 █████）は投与後 2 時間以降の血液検体が採取されなかったため、PK 解析対象集団から除外し、別の中等度肝機能障害群のマッチング健康成人群 1 名（被験者番号 █████）のデータと置き換えられた。

b) : 安全性解析対象集団（N=9）における平均年齢（範囲）を示す。

2.7.2 臨床薬理の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.2-29 薬力学試験の要約（続き）

試験番号 (実施国)	目的	デザイン	対象（レミマゾ ラム投与例数） 平均年齢（範囲）	用法・用量 （静脈内）	試験成績	評価/参考区別 添付資料番号
CNS7056-005 (米国)	Patient State Index (PSI) ス コア	無作為化、 二重盲検、 クロスオ ーバー、プ ラセボ及 び陽性（モ キシフロ キサシン） 対照、比較	健康成人：53 名 29.5 歳 (18～45 歳)	クロスオーバー （単回急速） レミマゾラム 10 mg レミマゾラム 20 mg ミダゾラム 2.5 mg ミダゾラム 7.5 mg プラセボ モキシフロキサシン 400 mg（経口投与）	0～100 のスコアにおいて、数値が少ないほど鎮静が深いことを示す PSI を用い、有効性を評価した。 投与前の PSI スコア（平均値）は、いずれの投与群も 72.7～79.3 の範囲で同様であった。投与 5 分後までの PSI スコアの最低値は、レミマゾラム 10 mg 群では投与 3 分後の 52.1、レミマゾラム 20 mg 群では投与 3 分後の 44.1 で、ミダゾラム 2.5 mg 群では投与 5 分後の 69.2、7.5 mg 群では投与 4 分後の 56.8 であった。一方、この時間でのモキシフロキサシン 400 mg 投与群での PSI スコア（平均値）は 79.4～79.9、プラセボ投与群での PSI スコア（平均値）は 77.1～79.1 の範囲であった。 治療用量及び治療用量を超える用量の比較において、レミマゾラムの鎮静作用はミダゾラムよりも高く、治療用量を超える用量と比較して治療用量では、レミマゾラムの有効性がやや高くなることが示された。	評価 5.3.4.1-1
CNS7056-017 (ドイツ)	PK/PD モデリ ング	無作為化、 非盲検、2 群、クロス オーバー	健康成人：20 名 25.1 歳 (20～38 歳)	クロスオーバー（持続） レミマゾラムとして総量 85 mg を最初の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間は 3 mg/min、更に 15 分間は 1 mg/min の注入速度で、合 計 35 分かけて投与 対照：生理食塩液	Mamillary コンパートメントモデルを用い、レミマゾラムとその代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）の PPK モデルの構築に成功した。構築された PK モデルにより、レミマゾラムの投与法の開発及び TCI 投与を可能とすることが期待された。 長期持続投与後のレミマゾラムの PK は、既に報告されている 1 分間の短期投与後の PK と類似していた。 年齢は PK に影響がなく、体重は分布容積にわずかな影響しか示さなかった。クリアランスは体重の影響を受けなかったため、維持用量は体重で調整する必要はなく、mg/kg 単位の投与は不要であると考えられた。 鎮静の臨床的尺度としての MOAA/S スコアに関する PPD モデルの構築を、シグモイド確率関数を用いて成功した。 MOAA/S スコアの PD モデルは、約 3 分のピーク到達時間で比較的早い鎮静開始、約 10 分の CSHT で速い回復を示した。MOAA/S スコアにつき、PD に関する年齢及び体重の影響はみられなかった。 Narcotrend (NCT) は、2 相で特定の時間経過を示すため、モデル化することが困難であり、血漿効果平衡時間が異なる 2 つのシグモイド条件が必要であった。NCT は MOAA/S スコアと相関が小さく、一致しない関係性を示したため、レミマゾラムを単独投与した場合の鎮静効果のモニタリングには適していないと考えられ、鎮静の臨床的徴候も考慮する必要があった。 鎮静の臨床尺度として MOAA/S スコアを良好に予測する確率を有する適切な EEG 変数として、EEG 変数ベータ比を同定した。ベータ比の PPD モデルは、標準 E _{max} モデルを用いて良好に開発できた。ベータ比において、PD に関する年齢及び体重の影響はみられなかった。	評価 5.3.4.1-3

<レミマゾラムベシル酸塩>
<アネレム静注用 50 mg>

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

ムンディファーマ株式会社

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

略号一覧表

略号	省略していない表現又は定義（英語）	省略していない表現又は定義（日本語）
ASA	American Society of Anesthesiologists	アメリカ麻酔学会
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
CNS7056/ ONO-2745	-	レミマゾラム
CNS7056B/ ONO-2745BS	-	レミマゾラムベシル酸塩又はベンゼンスルホン酸塩
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
IMC	Intermediate Care Unit	中間治療ユニット
ITT	Intention To Treat	治療意図の原理による解析対象集団
MAC	Minimum Alveolar Concentration	最小肺胞内濃度
MOAA/S	Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation	鎮静スコア
PACU	Postanesthesia Care Unit	麻酔後回復室
PK	Pharmacokinetics	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
PS	Physical Status	-

目次

頁

略号一覧表.....	2
2.7.3 臨床的有効性の概要	4
2.7.3.1 背景及び概観.....	4
2.7.3.1.1 試験デザイン	7
2.7.3.1.2 用法・用量	7
2.7.3.1.3 対照薬の選択	9
2.7.3.1.4 対象患者の選択	9
2.7.3.1.5 無作為化手順	13
2.7.3.1.6 盲検化手順	14
2.7.3.1.7 有効性評価項目	14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	19
2.7.3.2.1 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験、評価資料、資料番号 5.3.5.2-1）	19
2.7.3.2.2 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験、評価資料、資料番号 5.3.5.1-1）	20
2.7.3.2.3 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験、評価資料、資料番号 5.3.5.2-2）	21
2.7.3.2.4 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、参考資料、資料番号 5.3.5.1-2）	21
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	22
2.7.3.3.1 試験対象集団	22
2.7.3.3.1.1 被験者内訳及び解析対象集団	22
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性.....	25
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	40
2.7.3.3.2.1 全身麻酔薬としての機能	40
2.7.3.3.2.2 術中覚醒・記憶、鎮静作用に対する救済措置及び体動の有無	42
2.7.3.3.2.3 意識消失までの時間.....	42
2.7.3.3.2.4 抜管までの時間	45
2.7.3.3.2.5 手術室又は PACU/ICU から退室までの時間.....	47
2.7.3.3.2.6 BIS 値/Narcotrend Index	49
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	54
2.7.3.3.3.1 内因性要因.....	55
2.7.3.3.3.2 外因性要因.....	66
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	79
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....	81
2.7.3.6 付録.....	82
2.7.3.7 参考文献.....	85

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

レミマゾラムの全身麻酔の導入及び維持における臨床的有効性は、国内で実施した前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）、後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）、及び一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）の 3 試験を評価資料として、海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験）を参考資料として評価した。なお、海外第 III 相試験（CNS7056-011 試験）は、規制当局から要請された対照薬をプロポフォールのみで心臓手術を行う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中止（計画例数：530 名、登録例数：28 名）に至ったため、安全性評価のみとし、有効性評価には含めなかった。有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

国内 3 試験において、レミマゾラムを投与し有効性を評価した主たる解析対象集団は、全身麻酔を施行する手術患者（ASA 分類 I 又は II）を対象とした ONO-2745-03 試験及び ONO-2745-05 試験でそれぞれ 75 名〔治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）〕及び 300 名〔最大の解析対象集団（FAS）〕、全身麻酔を施行する手術患者（ASA 分類 III 以上）を対象とした ONO-2745-06 試験で 62 名（FAS）の合計 437 名であった。また、心臓手術患者を対象とした海外臨床試験（CNS7056-010 試験）においてレミマゾラムを投与し有効性を評価した症例数は 62 名〔Intention to treat（ITT）〕であった。

以下、レミマゾラムの投与量は、特に記載のない限り、フリー体としての量及び濃度で表記した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

実施国	日本						ドイツ	
試験名 (試験番号)	前期第Ⅱ相試験 (ONO-2745-03)		後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験 (ONO-2745-05)		一般臨床試験 (ONO-2745-06)		第Ⅱ相試験 (CNS7056-010)	
評価/参考区別 試験報告書 添付資料番号	評価資料 5.3.5.2-1		評価資料 5.3.5.1-1		評価資料 5.3.5.2-2		参考資料 5.3.5.1-2	
施設数/組入れ例数	日本（1施設）		日本（49施設）		日本（6施設）		ドイツ（1施設）	
試験期間	20 年 月 日（最初の被験者の組入れ日）～20 年 月 日（最後の被験者の完了日）		20 年 月 日（最初の被験者の組入れ日）～20 年 月 日（最後の被験者の完了日）		20 年 月 日（最初の被験者の組入れ日）～20 年 月 日（最後の被験者の完了日）		20 年 月 日（最初の被験者の登録日）～20 年 月 日（最後の被験者の観察完了日）	
試験目的	有効性 安全性		有効性 安全性		有効性 安全性		有効性 安全性	
試験デザイン	非盲検、非対照、用量検討		多施設共同、無作為化、単盲検、実薬（プロポフォール）対照、並行群間比較		多施設共同、無作為化、並行群間比較		無作為化、単盲検、実薬（プロポフォール・セボフルラン）対照、並行群間比較	
用法・用量	Part A	【麻酔導入】 Step A1:6 mg/kg/h Step A2:12 mg/kg/h Step A3:21 mg/kg/h Step A4:30 mg/kg/h 【麻酔維持】 セボフルラン	6 mg/kg/h 群	【麻酔導入】 6 mg/kg/h 【麻酔維持】 1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2 mg/kg/h）	6 mg/kg/h 群	【麻酔導入】 6 mg/kg/h 【麻酔維持】 1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2 mg/kg/h）	6 mg/kg/h 群	【麻酔導入】 6 mg/kg/h 【麻酔維持】 1～3 mg/kg/h
	Part B	【麻酔導入】 12 mg/kg/h 【麻酔維持】 1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2.5 mg/kg/h）	12 mg/kg/h 群	【麻酔導入】 12 mg/kg/h 【麻酔維持】 1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2 mg/kg/h）			12 mg/kg/h 群	【麻酔導入】 12 mg/kg/h 【麻酔維持】 1～3 mg/kg/h
	Part C	【麻酔導入】 Step C1:4 mg/kg/h Step C2:8 mg/kg/h Step C3:12 mg/kg/h 【麻酔維持】 セボフルラン	プロポフォール群	【麻酔導入】 2.0～2.5 mg/kg 【麻酔維持】 4～10 mg/kg/h	12 mg/kg/h 群	【麻酔導入】 12 mg/kg/h 【麻酔維持】 1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2 mg/kg/h）	プロポフォール・セボフルラン群	【麻酔導入】 プロポフォール 2.0～2.5 mg/kg 【麻酔維持】 体外循環開始前までセボフルラン 0.8～2.5 MAC 体外循環開始時からプロポフォール 3～12 mg/kg/h
	Part D	【麻酔導入】 4 mg/kg/h 【麻酔維持】 1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2.5 mg/kg/h）						

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約（続き）

実施国	日本			ドイツ
試験名 (試験番号)	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)	一般臨床試験 (ONO-2745-06)	第 II 相試験 (CNS7056-010)
対象患者	日本人 全身麻酔を施行する手術患者（ASA 分類 I 又は II）（Part A、B：非高齢者、Part C、D：高齢者）	日本人 全身麻酔を施行する手術患者（ASA 分類 I 又は II）	日本人 全身麻酔を施行する手術患者（ASA 分類 III 以上）	外国人 心臓手術患者
治験薬投与被験者数	Part A：25 名（各 Step 5 例、Step A2 のみ 5 例追加） Part B：30 名 Part C：20 名（各 Step 5 例、Step C1 のみ 5 例追加） Part D：10 名	6 mg/kg/h 群：150 名 12 mg/kg/h 群：150 名 プロポフォール群：75 名	6 mg/kg/h 群：31 名 12 mg/kg/h 群：31 名	6 mg/kg/h 群：34 名 12 mg/kg/h 群：28 名 プロポフォール・セボフルラン群：28 名
主要評価項目	主要評価項目は設定しなかった。 レミマゾラム投与により意識消失が認められ、気管挿管を完了した被験者割合 治験薬投与開始から意識消失までの時間 各時点の BIS 値 麻酔維持中に鎮静作用に対する救済処置なしで手術を終了することができた被験者割合（Part B 及び Part D のみ） レミマゾラム投与終了から覚醒までの時間（Part B 及び Part D のみ） レミマゾラム投与終了から抜管までの時間（Part B 及び Part D のみ） レミマゾラム投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの時間（Part B 及び Part D のみ） 意識消失後、手術終了までの覚醒徴候（Part B 及び Part D のみ） 麻酔中の記憶の有無（Part B 及び Part D のみ） 麻酔深度の調節性（Part B 及び Part D のみ）	全身麻酔薬としての機能〔下記の 1～3 の 3 指標から成る複合指標〕。なお、主要評価項目の評価方法は、3 指標の全てが「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。 - 術中覚醒・記憶の有無 - 鎮静作用に対する救済処置の有無 - 体動の有無	全身麻酔薬としての機能（下記の 1. ～ 3. ）の 3 指標から成る複合指標）、なお、主要評価項目の評価方法は、3 指標の全てが「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。 - 術中覚醒・記憶の有無 - 鎮静作用に対する救済処置の有無 - 体動の有無	全身麻酔が成功した〔治験薬投与開始から手術完了（最後の皮膚縫合完了）までに鎮静作用に対する救済処置薬を使用しなかった〕被験者割合

a) 前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）では項目別に主要又は副次評価項目としては設定してないため、全ての有効性評価項目を列記した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.3.1.1 試験デザイン

各試験の試験デザインを以下に示す。

(1) 国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験、評価資料、資料番号：[5.3.5.2-1](#)）

本治験では、全身麻酔を施行する日本人手術患者を対象とし、65 歳以上の高齢者及び 20 歳以上 65 歳未満の非高齢者におけるレミマゾラムの用量を検討すると共に、全身麻酔の導入及び維持における有効性及び安全性を探索的に検討した（非盲検、非対照、用量検討）。

なお、日本人健康成人男性及び健康高齢男性を対象とした第 I 相単回静脈内急速投与試験（ONO-2745-01 試験）において、健康成人男性と比較し、健康高齢男性は低用量で意識消失が得られたことから、本治験では、非高齢者と高齢者を別パートで実施することとした。また、本治験は、麻酔導入時のレミマゾラムの用量探索及び麻酔導入から麻酔維持（意識消失から手術後）までの手術全般における麻酔作用の評価を目的としていたことから、レミマゾラムの有効性及び安全性を、以下の Part（A～D）に分けて、検討した。

Part	年齢区分	評価期間
Part A	非高齢者	麻酔導入
Part B	非高齢者	麻酔導入及び麻酔維持
Part C	高齢者	麻酔導入
Part D	高齢者	麻酔導入及び麻酔維持

(2) 国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験、評価資料、資料番号：[5.3.5.1-1](#)）

本治験では、全身麻酔を施行する日本人手術患者（ASA 分類 I 又は II）を対象とし、レミマゾラムの全身麻酔の導入及び維持における有効性及び安全性を、対照としてプロポフォール群を設定し、検討した〔多施設共同、無作為化、単盲検、実薬（プロポフォール）対照、並行群間比較〕。

(3) 国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験、評価資料、資料番号：[5.3.5.2-2](#)）

本治験では、全身麻酔を施行する日本人手術患者（ASA 分類 III 以上）を対象とし、レミマゾラムの全身麻酔の導入及び維持における有効性及び安全性を検討した（多施設共同、無作為化、並行群間比較）。

(4) 海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験、参考資料、資料番号：[5.3.5.1-2](#)）

本治験では、全身麻酔を施行する外国人心臓手術患者を対象とし、レミマゾラムの全身麻酔の導入及び維持における有効性及び安全性を検討した。麻酔導入時のレミマゾラムの用量は、高用量（12 mg/kg/h）及び低用量（6 mg/kg/h）の 2 群とし、レミマゾラムの麻酔導入時の有効性及び安全性をプロポフォールとの比較において検討した。また、レミマゾラムの麻酔維持時の有効性及び安全性をプロポフォール・セボフルラン群との比較において検討した〔無作為化、単盲検、実薬（プロポフォール・セボフルラン）対照、並行群間比較〕。

2.7.3.1.2 用法・用量

各試験における全身麻酔の導入及び維持の用法・用量を表 2.7.3-1 に示す。

(1) 国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）

レミマゾラムは全身麻酔を要する手術を施行する患者の全身麻酔を目的に投与される薬剤であ

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

ることから、気管挿管可能な意識消失の状態を得る効果が期待できない用量は設定できないと考え、Part A（非高齢者、麻酔導入）は、第 I 相単回静脈内急速投与試験（ONO-2745-01 試験）で全例に意識消失が認められた 0.2 mg/kg の半量の 0.1 mg/kg（1 分間あたりの投与量）、すなわち 6 mg/kg/h を初回投与速度として設定した。また、第 I 相単回静脈内急速投与試験（ONO-2745-01 試験）で安全性が確認された 0.5 mg/kg（1 分間あたりの投与量）、すなわち 30 mg/kg/h を最大投与速度とし、安全性を確認しながら用量群をステップアップすることとした。気管挿管完了後、麻酔維持はセボフルランを用い、治験実施医療機関にて通常行われている手順で行うこととした。

Part B（非高齢者、麻酔導入～麻酔維持）の用法・用量は、Part A（非高齢者、麻酔導入）の結果から至適導入速度として選択した用量を意識消失まで投与し、第 I 相単回静脈内持続投与試験（ONO-2745-02 試験）で全例に意識消失及び忍容性が認められ、意識消失状態を維持することができると思われる 1 mg/kg/h を持続投与の開始速度として設定した。その後は、適切な麻酔深度が得られるよう被験者の全身状態を観察しながら投与速度を調節することとした。

Part C（高齢者、麻酔導入）は、Part A（非高齢者、麻酔導入）での至適と考えられた投与速度の 3 分の 1、又は第 I 相単回静脈内急速投与試験（ONO-2745-01 試験）で健康高齢男性における安全性が確認されている 0.1 mg/kg（1 分間あたりの投与量）、すなわち 6 mg/kg/h のいずれか低い方を初回投与速度とした。また、Part A（非高齢者、麻酔導入）で至適と考えられた投与速度を Part C の最大投与速度とし、安全性を確認しながら用量をステップアップすることとした。気管挿管完了後、麻酔維持はセボフルランを用い、治験実施医療機関にて通常行われている手順で行うこととした。

Part D（高齢者、麻酔導入～麻酔維持）の用法・用量は、Part C で至適導入速度とした用量を意識消失まで投与し、意識消失以降は Part B と同様の設定とした。

(2) 国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）

前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）の非高齢者において、全例で意識消失・気管挿管を完了することができ、かつ意識消失までの時間を比較すると、レミゾラム導入速度 12～30 mg/kg/h で意識消失までの時間に差が認められなかった。このため、レミゾラムの麻酔導入速度は 12 mg/kg/h が妥当であると考えられた。

高齢者においては、レミゾラム導入速度 4～12 mg/kg/h で投与された全例が意識消失・気管挿管を完了することができ、安全性に問題はないことが確認された。臨床現場において、麻酔導入時の意識消失までの時間はより速い方が望まれていることも考慮し、非高齢者及び高齢者のいずれにおいても、麻酔導入速度として 12 mg/kg/h を選択することが妥当であると判断した。ただし、既存の全身麻酔薬の投与状況を踏まえ、患者の年齢や全身状態によってはより緩徐に投与することが望ましい場合も想定されるため、当該治験ではレミゾラムの麻酔導入速度 12 mg/kg/h に加え、その 2 分の 1 に相当し、意識消失状態を 90%以上の確率で期待する鎮静効果が得られると予想される 6 mg/kg/h を麻酔導入速度として設定した。

麻酔維持期の投与速度については、レミゾラムは前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）において、年齢に関わらず、1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、BIS 値や一般状態などを確認しながら適宜用量調節することで有効かつ安全な麻酔維持が可能であることが示されたことから、麻酔維持速度として意識消失後 1 mg/kg/h で静脈内持続投与を開始し、全身状態を観察しながら 2 mg/kg/h を上限として適宜増減することとした。

(3) 国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）

レミマゾラムの麻酔導入時の投与速度を検討した前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）の結果及び既存の全身麻酔薬の投与状況を踏まえると、患者の年齢や全身状態によっては、より緩徐に投与することが望ましい場合も想定されるため、当該治験ではレミマゾラムの導入速度 12 mg/kg/h に加えて、その 2 分の 1 に相当し、意識消失状態を 90%以上の確率で期待する鎮静効果が得られると予想される 6 mg/kg/h を麻酔導入速度として設定した。

麻酔維持の投与速度については、意識消失後 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、全身状態を観察しながら 2 mg/kg/h を上限として適宜増減することとした。

(4) 海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験）

本治験計画時、日本での第 III 相臨床試験（ONO-2745-05 試験）において、麻酔導入速度を 6 mg/kg/h 及び 12 mg/kg/h、麻酔維持時の最大速度を 2 mg/kg/h に設定し、治験が実施されていたが、これらの用法・用量にて麻酔導入したときのレミマゾラムの忍容性は良好であった。このため、当該治験の麻酔導入時の投与速度を 6 mg/kg/h 及び 12 mg/kg/h に設定した。麻酔維持の投与速度については、意識消失後 1 mg/kg/h の投与速度でレミマゾラムの静脈内持続投与を開始し、全身状態を観察しながら 3 mg/kg/h を上限として適宜増減することとした。

プロポフォール・セボフルラン群においては、麻酔導入時にプロポフォール 2.0～2.5 mg/kg/min にて麻酔導入を行い、体外循環開始前まではセボフルラン 0.8～2.5 MAC（最小肺胞内濃度）にて、体外循環中はプロポフォール 3～12 mg/kg/h にて麻酔維持を行うこととした。

心臓手術終了後は麻酔後回復室（PACU）又は集中治療室（ICU）に搬送され、継続的な人工呼吸器が必要な場合、治験レジメンを継続可とした。ただし、レミマゾラムによる鎮静は手術後 24 時間に限定した。その後、更なるレミマゾラムによる鎮静を継続する場合、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した。

2.7.3.1.3 対照薬の選択

全身麻酔を要する手術を施行する患者では、全身麻酔薬の投与が必須であることから、対照群としてプラセボ群を設けることは不可能と判断した。このため、レミマゾラムの有効性評価に用いた国内外いずれの臨床試験においてもプラセボ群は設定しなかった。

国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）では、全身麻酔の導入及び維持の目的で临床上広く使用されている静脈麻酔薬であるプロポフォールを対照薬として選択した。なお、国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）では、実薬対照を設定しなかった。

一方、海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験）では、心臓手術患者が対象であるため、心臓手術における標準レジメンであるプロポフォールとセボフルランの組合せを対照薬として選択した。

2.7.3.1.4 対象患者の選択

各試験の対象患者及び主な選択基準・除外基準を表 2.7.3-2 に示す。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-2 各試験の対象患者及び主な選択基準・除外基準

実施国	日本			ドイツ
試験名 (試験番号)	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)	一般臨床試験 (ONO-2745-06)	第 II 相試験 (CNS7056-010)
対象患者	日本人 全身麻酔を施行する手術患者 (ASA 分類 I 又は II)	日本人 全身麻酔を施行する手術患者 (ASA 分類 I 又は II)	日本人 全身麻酔を施行する手術患者 (ASA 分類 III 以上)	外国人 心臓手術患者
主な選択基準	年齢 (同意取得時) : 20 歳以上、65 歳未 満 (Part A 及び Part B) 65 歳以上 (Part C 及び Part D)	年齢 (同意取得時) : 20 歳以上の者	年齢 (同意取得時) : 20 歳以上の者	18 歳以上の者
	-	体重 : 100 kg 以下の者	体重 : 100 kg 以下の者	体重が 55~150 kg の者
	-	-	-	BMI が 18~35 kg/m ² の者
	ASA 分類 : I~II	ASA 分類 : I~II	ASA 分類 : III 以上	-
	麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行 予定の手術患者	気管挿管 (経口又は経鼻) による人工呼 吸管理を施行予定の者	気管挿管 (経口又は経鼻) による人工呼 吸管理を施行予定の者	気管挿管 (経口又は経鼻) による人工呼 吸器管理を施行予定の者
	少なくとも手術前日から手術翌日まで の 3 日間、入院を予定する者	少なくとも手術前日から手術翌日まで の 3 日間、入院予定の者	少なくとも手術前日から手術翌日まで の 3 日間、入院予定の者	-
	-	-	-	主要な待機的な心臓手術を予定している 者 (冠動脈バイパス術、弁置換術、大動 脈術などの 2 時間以上の麻酔維持と体外 循環が必要となる手術)

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-2 各試験の対象患者及び主な選択基準・除外基準（続き）

実施国	日本			ドイツ
試験名 (試験番号)	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)	一般臨床試験 (ONO-2745-06)	第 II 相試験 (CNS7056-010)
主な除外基準	治験薬投与期間中に脊髄くも膜下麻酔あるいは硬膜外麻酔を必要とする者	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、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック）を施行予定の者（ただし、硬膜外カテーテル挿入時のテスト目的での使用（3 mL 以下）は可能とした）	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、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック）を施行予定の者 [ただし、硬膜外カテーテル挿入時のテスト目的での使用（3 mL 以下）は可能とした]	全身麻酔と共に硬膜外麻酔又は脊椎麻酔が計画されている者
	-	今回施行される手術が肝切除術、肝移植術の者	今回施行される手術が肝切除術、肝移植術の者	-
	-	開心術など、今回施行される手術で人工心肺装置を使用する者	開心術など、今回施行される手術で人工心肺装置を使用する者	心又は肺移植を計画している者
	緊急手術の者	緊急手術の者	緊急手術の者	緊急手術、ショック状態又は昏睡状態の者
	予定手術時間が 1 時間未満あるいは 8 時間以上の患者（Part B 及び Part D のみ）	予定手術時間が 1 時間未満の者	予定手術時間が 1 時間未満の者	-
	-	手術後も継続して気管挿管下で呼吸管理が必要であり、速やかに抜管ができないと予想される者	手術後も継続して気管挿管下で呼吸管理が必要であり、速やかに抜管ができないと予想される者	-
	-	脳の器質的な異常などにより、BIS 値が適切に測定できない可能性がある者	脳の器質的な異常などにより、BIS 値が適切に測定できない可能性がある者	-
	大侵襲手術（心臓血管手術、開頭手術、食道切除術、肝切除術、移植など）を施行予定の者	-	-	-
	-	-	-	胸部～腹部の大動脈置換術又は大量出血（循環血液量の 15%以上）を伴うと推定される他の処置が必要な者
	-	-	-	34℃ 以下の低体温での手術が計画されている者
	-	-	-	大動脈解離（タイプ A）修復や肺動脈からの血栓除去のため循環停止が計画されている者
	-	-	-	蘇生歴のある者

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

(1) 国内臨床試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

国内で実施した前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）、後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）、一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）の 3 試験は、いずれも全身麻酔を施行する手術患者を対象とした。

また、各試験における ASA 分類（米国麻酔学会による術前状態分類、表 2.7.3-3 参照）は、国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）及び国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）では ASA 分類 I 又は II の患者を対象とした。国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）で対象としていない ASA 分類 III 以上の患者における有効性及び安全性を国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）で検討することとした。

表 2.7.3-3 ASA 分類（米国麻酔学会術前状態分類）

ASA PS Classification	Definition	Examples, including, but not limited to:
ASA I	A normal healthy patient	Healthy, non-smoking, no or minimal alcohol use
ASA II	A patient with mild systemic disease	Mild diseases only without substantive functional limitations. Examples include (but not limited to): current smoker, social alcohol drinker, pregnancy, obesity ($30 < \text{BMI} < 40$), well-controlled DM/HTN, mild lung disease
ASA III	A patient with severe systemic disease	Substantive functional limitations; One or more moderate to severe diseases. Examples include (but not limited to): poorly controlled DM or HTN, COPD, morbid obesity ($\text{BMI} \geq 40$), active hepatitis, alcohol dependence or abuse, implanted pacemaker, moderate reduction of ejection fraction, ESRD undergoing regularly scheduled dialysis, premature infant PCA < 60 weeks, history (> 3 months) of MI, CVA, TIA, or CAD/stents.
ASA IV	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life	Examples include (but not limited to): recent (< 3 months) MI, CVA, TIA, or CAD/stents, ongoing cardiac ischemia or severe valve dysfunction, severe reduction of ejection fraction, sepsis, DIC, ARD or ESRD not undergoing regularly scheduled dialysis
ASA V	A moribund patient who is not expected to survive without the operation	Examples include (but not limited to): ruptured abdominal/thoracic aneurysm, massive trauma, intracranial bleed with mass effect, ischemic bowel in the face of significant cardiac pathology or multiple organ/system dysfunction
ASA VI	A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes	-

米国麻酔学会術前状態分類（ASA PS）2014 年 10 月 15 日改訂

被験者の年齢について、国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）では、レミマゾラムに対する反応性が非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）と高齢者（65 歳以上）で異なる可能性を考慮し、非高齢者と高齢者に分けて検討した。前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）の結果から、非高齢者及び高齢者で検討したいずれの麻酔導入速度においても有効性及び安全性が確認され、麻酔維持期の投与速度について、年齢によらず、1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、BIS 値や一般状態などを確認しながら適宜用量調節することで有効かつ安全な麻酔維持が可能であることが示された。このことから、非高齢者及び高齢者を対象に 1 試験で実施することとし、国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）では、20 歳以上の者を対象とした。

国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）では、肝切除術、肝移植術の者、及び開心術などの施行される手術において人工心肺装置を使用する者は被験者の安全性を確保するため除外した。また、国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）では、大侵襲手術（心臓血管手術、開頭手術、食道切除術、肝切除術、移植など）を施行する者は被験者の安全性を確保するために除外した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

レミマゾラムの投与時間の上限については、試験立案時点の非臨床試験において、9 時間までの持続投与時間での安全性しか確認されていなかったため、国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）では予定手術時間が 8 時間以上の者を除外した。一方、レミマゾラムの投与時間の下限は有効性及び安全性の評価には一定の時間を必要とするため、予定手術時間が 1 時間未満の者は除外した。

その他の除外基準として、国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）では、被験者の安全性、治験薬の評価への影響などを考慮し、局所麻酔（脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔、又は末梢神経ブロック）が必要な者、緊急手術が必要な者、治験で使用する可能性のある薬剤（ベンゾジアゼピン系薬剤、レミフェンタニル塩酸塩、フルマゼニルなど）に対する過敏症の既往を有する者、手術中に大量の出血が予想される者、重篤なアレルギーの既往を有する者、レート応答型心臓ペースメーカーを装着している者、ベンゾジアゼピン系薬剤に対する耐性を有する者、BIS 値が適切に測定できない可能性がある脳の器質的な異常を有する者、手術後も継続して気管挿管下で呼吸管理が必要であり、速やかに抜管ができない者などを除外基準として設定した。

(2) 海外臨床試験（CNS7056-010 試験）

海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験）は、心臓手術患者（2 時間以上の全身麻酔維持と体外循環が必要と推定される者）を対象とし、年齢は 18 歳以上とした。

胸部～腹部の大動脈置換術又は大量出血（循環血液量の 15%以上）を伴うと推定される他の処置が必要な者及び全身麻酔と共に硬膜外麻酔又は脊椎麻酔が計画されている者、34°C 以下の低体温での手術の既往又は計画されている者、循環停止の既往又は計画されている者などは除外した。

2.7.3.1.5 無作為化手順

(1) 国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）

前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）では、無作為化は行わなかった。

(2) 国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）

下記を調整因子とする最小化法を用い、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群、プロポフォール群へ 2 : 2 : 1 の割合で動的割付を行った。

- 年齢（20 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）
- ASA 分類（I、II）
- 手術中の局所麻酔（脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック）施行予定の有無
- 治験実施施設

なお、65 歳以上の被験者を ONO-2745 各群 40 名以上、プロポフォール群 20 名以上を集積することとした。

(3) 国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）

下記を調整因子とする最小化法を用い、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群へ 1 : 1 の割合で動的割付を行った。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

- 年齢（20 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）
- ASA 分類（III、IV 以上）
- 手術中の局所麻酔（脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック）施行予定の有無
- 治験実施施設

(4) 海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験）

下記を層別因子とし、置換ブロック法を用い、プロポフォール・セボフルラン群、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群へ 1 : 1 : 1 の割合で無作為割付を行った。

- 予定の術後搬送先（PACU 又は ICU）
（被験者の 70%が PACU、30%が ICU に搬送されると推定）

2.7.3.1.6 盲検化手順

(1) 国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）

前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）は、非盲検下で実施した。

(2) 国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）

レミマゾラムは凍結乾燥製剤であるのに対し、対照薬として設定したプロポフォールは白色の乳濁液であり、外見上識別可能である。また、本治験は手術施行下で実施されるため、緊急対応が必要となった場合などを考慮すると、安全性の観点から麻酔科医が投与群を認識している必要があると考えた。このため、レミマゾラムとプロポフォールの評価者に対する盲検化は行わず、被験者に対する単盲検の試験デザインで実施した。また、麻酔導入時のレミマゾラム群の 2 群（6 又は 12 mg/kg/h 群）については二重盲検の試験デザインで実施した。

(3) 国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）

麻酔導入時のレミマゾラムの 2 群（6 又は 12 mg/kg/h 群）について二重盲検下で実施した。

(4) 海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験）

レミマゾラムは凍結乾燥製剤であるのに対し、対照薬として設定したプロポフォールは白色の乳濁液剤で、セボフルランは特有の臭気があることから、評価者に対する盲検化は困難であると判断し、被験者に対する単盲検下で実施した。

2.7.3.1.7 有効性評価項目

レミマゾラムは、全身麻酔を要する手術を施行する患者に投与される薬剤であることから、いずれの試験においても、全身麻酔に求められる要素を複合的に評価することが可能となるように以下の有効性評価項目を設定した。

各試験における有効性評価項目を表 2.7.3-4 に示す。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-4 各試験における有効性評価項目

	国内試験				海外試験
	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)		後期第 II 相/ 第 III 相試験 (ONO-2745-05)	一般臨床試験 (ONO-2745-06)	第 II 相試験 (CNS7056-010)
	Part A Part C	Part B Part D			
全身麻酔薬としての機能 ¹⁾	-	-	◎	◎	-
全身麻酔が成功した被験者割合 ²⁾	-	-	-	-	◎
麻酔維持中に鎮静作用に対する救済処置なしで手術を終了することができた患者割合	-	●	-	-	-
意識消失までの時間 ³⁾	●	●	○	○	○
気管挿管完了までの時間 ⁴⁾	-	-	-	-	○
気管挿管を完了した被験者割合 ⁵⁾	●	●	-	-	○
術中覚醒・記憶の有無	-	● ⁶⁾	○	○	○
鎮静作用に対する救済処置の有無	-	●	○	○	○
体動の有無	-	● ⁶⁾	○	○	○
各時点の BIS 値/ Narcotrend Index が 60 以下である時間	●	●	○	○	○
開眼までの時間 ⁷⁾	-	● ⁹⁾	○	○	-
生年月日を言えるまでの時間 ⁸⁾	-	● ⁹⁾	○	○	-
抜管までの時間 ¹⁰⁾	-	●	○	○	○
退室可能までの時間 ¹¹⁾	-	●	○	○	○
麻酔深度の調節性	-	●	○	○	-
IMC の滞在時間	-	-	-	-	○
手術終了から通常病棟に到着するまでの時間	-	-	-	-	○
手術日から退院日までの期間	-	-	-	-	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、●：評価項目（主要と副次の区別なし）

略号：PACU：麻酔後回復室 (post-anesthesia care unit)、ICU：集中治療室 (intensive care unit)、IMC：中間治療ユニット (intermediate care unit)

- 1)：下記の 1.～3. の 3 指標から成る複合的評価指標であり、評価方法は、3 指標の全てが「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。
 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
- 2)：治験薬投与開始から手術完了（最後の皮膚縫合完了）までに鎮静作用に対する救済処置薬を使用しなかった被験者割合
- 3)：治験薬投与開始から意識消失までの時間
- 4)：治験薬投与開始から気管挿管完了までの時間
- 5)：治験薬投与により意識消失が認められ、気管挿管を完了した被験者割合
- 6)：意識消失後、手術終了までの覚醒徴候（体動、血圧・脈拍数の変動、流涙、発汗など）、麻酔中の記憶の有無として評価
- 7)：治験薬投与終了から開眼までの時間
- 8)：治験薬投与終了から生年月日を言えるまでの時間
- 9)：治験薬投与終了から覚醒（開眼、生年月日を言える）までの時間として評価
- 10)：国内臨床試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験）は治験薬投与終了から抜管までの時間、海外臨床試験（CNS7056-010 試験）は PACU/ICU 到着又は体温 36℃ 以上になった時点（いずれか遅い方）から抜管までの時間
- 11)：国内臨床試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験）は治験薬投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの時間、海外臨床試験（CNS7056-010 試験）は手術完了から PACU/ICU 退室可能までの時間

(1) 国内臨床試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）

1) 主要評価項目

a) 全身麻酔薬としての機能

国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）では、表 2.7.3-5 に示す「全身麻酔薬としての機能」を主要評価項目とした。

「全身麻酔薬としての機能」は、全身麻酔に求められる要素である「術中覚醒・記憶がない」、「鎮静作用に対する救済処置を必要としない」及び「体動がない」の 3 指標から成る複合的評価指標である。3 指標の全てにおいて「無」に該当する被験者を「有効」、3 指標のうち 1 つでも「有」

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

に該当する被験者を「無効」と評価した。また、国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）では、「全身麻酔薬としての機能」におけるレミゾラムのプロポフォールに対する非劣性を検証した。なお、国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）では主要評価項目の設定はしなかったが、これら 3 つの指標を個別に評価した。

表 2.7.3-5 「全身麻酔としての機能」の評価指標

1	術中覚醒・記憶の有無	術中覚醒の有無について、覚醒徴候（血圧・心拍数の変動、流涙、発汗など）の有無を観察した。 記憶の有無について、Brice の質問票を用いて麻酔中の記憶の有無を判断した。 <Brice の質問票> 1) 眠る前に覚えていることで最後に起こったことは何ですか？ 2) 目覚めたときに覚えていることで最初に起こったことは何ですか？ 3) 眠っている間に夢を見たり、他の経験をしたりしましたか？ 4) 手術に関して最もひどかったことは何ですか？ 5) 2 番目にひどかったことは何ですか？
2	鎮静作用に対する救済処置の有無	レミゾラム群はレミゾラムのみ、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、他の鎮静薬の投与を必要とした場合を救済処置の実施「有」とした。
3	体動の有無	体動の有無を観察した。なお、筋弛緩不十分による不随意運動やバッキングなど、明らかに意識下の反応ではないと判断できる体動は除いた。

【国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）におけるプロポフォールとの非劣性】

「術中覚醒・記憶」に関して、臨床における発現率は 0.1～0.2%¹⁾との報告があり、また「体動」に関して、術中に意識下の反応による体動が認められることは临床上非常に稀である。したがって、「術中覚醒・記憶」あるいは「体動」が「有」となる被験者が仮に数%でも認められることは临床上許容し難い。一方、「鎮静作用に対する救済処置」に関して、臨床では鎮静剤として一剤で麻酔深度を調節できることが望ましいものの、全体の 10%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的に許容できる範囲内であると判断した。

このため、レミゾラム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差について、10%の差は臨床的に許容されると考えられ、非劣性マージンとして 10%を設定した。

各レミゾラム群及びプロポフォール群の有効率を 96%と仮定し、非劣性マージンを 10%、有意水準を片側 2.5%、検出力を 90%と設定してレミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 及び 6 mg/kg/h のプロポフォールに対する有効性主要評価項目の差の 95%信頼区間下限値が-10%以上となるように被験者数を算出し、中止・脱落を約 10%含め、目標被験者数として、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群及び 6 mg/kg/h 群各 130 名、プロポフォール群 65 名と設定した。信頼区間の算出は Wilson の方法を用いた。なお、65 歳以上の被験者をレミゾラム群において各群 40 名以上、プロポフォール群において 20 名以上集積することとした。

また、非劣性の検証手順としては、本剤各群のプロポフォール群に対する差の両側 95%信頼区間を算出した。更に、「1. レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群とプロポフォール群」、「2. レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群とプロポフォール群」の順で信頼区間の下限値を-10%と比較し、信頼区間の下限値が-10%を上回る場合に非劣性を検証できたこととした。ただし、「1」の比較で非劣性が検証できない場合は、「2」の比較は行わないこととした。

2) その他の評価項目

その他の評価項目として、国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内一般臨

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

床試験 (ONO-2745-06 試験) において下記の a)~g)を、国内前期第 II 相試験 (ONO-2745-03 試験) において a)~h)をそれぞれ評価した。

- a) 治験薬投与開始から意識消失までの時間
被験者に数をカウントさせ、応答消失後、肩を揺すったときの反応が消失した時点 (5 秒ごとに目視で確認) を意識消失とし、治験薬投与開始から意識消失までの時間を記録した。
- b) 各時点の BIS 値
- c) 治験薬投与終了から開眼までの時間
治験薬投与終了後、30 秒ごとを目安に被験者に呼びかけ、開眼の有無を確認し、治験薬投与開始から最初に開眼するまでの時間を記録した。
- d) 治験薬投与終了から生年月日を言えるまでの時間
抜管後、30 秒ごとを目安に生年月日を被験者に質問し、治験薬投与開始から最初に生年月日を回答できた時間を記録した。
- e) 治験薬投与終了から抜管までの時間
以下の抜管基準を全て満たすことを確認し、治験薬投与終了から抜管までの時間を記録した。
 - 1. 呼びかけに対し開眼を認める。
 - 2. 呼吸が十分に回復している。
 - 3. 血圧及び心拍数が安定している。
 - 4. 筋力が回復している (頭部保持 5 秒間、手を強く握ることができるなど)。
- f) 治験薬投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの時間
以下の退室基準を全て満たすことを確認し、治験薬投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの時間を記録した。
 - 1. 生年月日を正しく回答できる。
 - 2. 呼吸が十分回復している。
 - 3. 血圧及び心拍数が安定している。
 - 4. 筋力が回復している (頭部保持 5 秒間、手を強く握ることができるなど)。
- g) 麻酔深度の調節性
治験薬投与中の麻酔深度の調節性を 3 段階 (1. 良好、2. ほぼ良好、3. 不十分) で評価した。
- h) 治験薬投与により意識消失が認められ気管挿管を完了した被験者割合

(2) 海外臨床試験 (CNS7056-010 試験)

1) 主要評価項目

a) 全身麻酔が成功した被験者割合

海外第 II 相試験 (CNS7056-010 試験) では「全身麻酔が成功した被験者割合」を主要評価項目とした。全身麻酔の成功は治験薬投与開始から手術完了 (最後の皮膚縫合完了) までに下記に示す鎮静作用に対する救済処置薬の使用を必要としない者と定義した。

<鎮静の救済処置薬>

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

- レミゾラム群に割付された被験者におけるプロポフォールの使用
- レミゾラム群に割付された被験者における吸入麻酔薬（例：セボフルラン）の使用
- プロポフォール・セボフルラン群に割付された被験者における吸入麻酔薬（例：セボフルラン）の使用（体外循環開始後に使用された場合のみ）
- ミダゾラム
- 全身麻酔のために使用されたその他の鎮静薬

2) その他の評価項目

その他の評価項目として、下記項目を評価した。なお、b)から d)までは、国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）の主要評価項目である複合的評価指標に含まれている評価項目と同様である。

- a) 治験薬投与開始から意識消失までの時間
鎮静スコア（MOAA/S）が最初に 1 以下となった時点を意識消失とし、治験薬投与開始から意識消失までの時間を記録した。
- b) 術中覚醒・記憶の有無
- c) 鎮静作用に対する救済処置の有無
- d) 体動の有無
- e) Narcotrend Index が 60 以下である時間
- f) PACU/ICU 到着又は体温 36°C 以上になった時点（いずれか遅い方）から抜管までの時間
- g) 手術完了から PACU/ICU 退室可能までの時間
- h) 治験薬投与開始から気管挿管完了までの時間
- i) 気管挿管を完了した被験者割合
- j) 中間治療ユニット（IMC）の滞在時間
- k) 手術終了から通常病棟に到着するまでの時間
- l) 手術日から退院日までの期間

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

全ての有効性及び安全性試験一覧を付録 表 2.7.3-31 に示す。

有効性を評価した国内 3 試験及び海外 1 試験に関する個々の試験結果の要約を以下に示す。

2.7.3.2.1 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内前期第 II 相試験 (ONO-2745-03 試験、評価資料、資料番号 5.3.5.2-1)

麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行する非高齢者 (20 歳以上、65 歳未満) 及び高齢者 (65 歳以上) の手術患者を対象とし、レミマゾラムの有効性、安全性、及び薬物動態を検討するため、非盲検・用量検討試験を実施した。

本治験の Part A (Step A1~A4) では、非高齢者 25 名を対象に各 Step の導入速度を 6、12、21、又は 30 mg/kg/h とし、それぞれ 5、10、5、及び 5 名に意識消失が認められるまで、あるいは各 Step の最大投与時間 (それぞれ 5 分、2 分 30 秒、1 分 25 秒、及び 1 分) までレミマゾラムを静脈内持続投与した。気管挿管完了後、麻酔維持はセボフルランを用いた。

Part B では、非高齢者 30 名を対象に 12 mg/kg/h の導入速度でレミマゾラムを投与し、意識消失後はレミマゾラムを 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与し、被験者の状態に応じて投与速度を適宜増減 (最大 2.5 mg/kg/h) した。

Part C (Step C1~C3) は、高齢者 20 名を対象に各 Step の導入速度を 4、8、及び 12 mg/kg/h とし、それぞれ 10、5、及び 5 名に意識消失が認められるまで、あるいは各 Step の最大投与時間 (それぞれ 1 分 30 秒、3 分 45 秒、2 分 30 秒) までレミマゾラムを静脈内持続投与した。気管挿管完了後、麻酔維持はセボフルランを用いた。

Part D は、高齢者 10 名を対象に 4 mg/kg/h の導入速度でレミマゾラムを投与し、意識消失後はレミマゾラムを 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与し、被験者の状態に応じて投与速度を適宜増減 (最大 2.5 mg/kg/h) した。

総投与例数 85 名 (Part A : 25 名、Part B : 30 名、Part C : 20 名、Part D : 10 名) を安全性解析対象集団及び FAS とし、このうち 75 名 (Part A : 25 名、Part B : 25 名、Part C : 18 名、Part D : 7 名) を有効性の主たる解析対象集団である PPS とした。

麻酔導入期では、レミマゾラムの導入速度及び非高齢者/高齢者の別を問わず、PPS の 75 名全例で意識消失が認められ、気管挿管を完了した。治験薬投与開始から意識消失までの時間は、非高齢者ではレミマゾラムの導入速度 (6、12、21、又は 30 mg/kg/h) が速くなるにつれ意識消失までの時間が短くなることが示されたが、12 mg/kg/h 以上の導入速度ではほぼ同程度 (平均値 : 65.4 ~ 70.3 秒) となり、高齢者ではレミマゾラムの導入速度が 4~12 mg/kg/h の範囲では、レミマゾラムの導入速度の上昇に伴い意識消失までの時間が短縮し、12 mg/kg/h の導入速度では平均 57.6 秒であった。

麻酔維持期では、非高齢者、高齢者のいずれもレミマゾラムを 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、被験者の BIS 値並びに一般状態などを確認しながらレミマゾラムの投与速度を適宜調節した結果、非高齢者では 0.8~2.0 mg/kg/h、高齢者では 0.4~1.0 mg/kg/h の範囲で麻酔が維持され、全ての被験者が鎮静作用に対する救済処置なく手術を完了した。

以上の結果から、麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行する手術患者において、レミマゾラムは非高齢者においては 6~30 mg/kg/h、高齢者においては 4~12 mg/kg/h の静脈内持続投与で麻酔導入でき、非高齢者及び高齢者共に 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始して適宜用量

調節し、非高齢者においては 0.8～2.0 mg/kg/h、高齢者では 0.4～1.0 mg/kg/h の投与速度で麻酔維持が可能であることが示され、レミマゾラムの全身麻酔薬としての有効性が示された。

2.7.3.2.2 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験、評価資料、資料番号 5.3.5.1-1)

全身麻酔を施行する手術患者を対象とし、レミマゾラムの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多施設共同無作為化並行群間比較試験を実施した。

用法・用量は、レミマゾラム群は 6 又は 12 mg/kg/h の導入速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与し、意識消失後はレミマゾラムの投与速度を 1 mg/kg/h とし、手術終了まで被験者の全身状態を観察しながら、2 mg/kg/h を上限として適宜増減することとした。プロポフォール群は 2.0～2.5 mg/kg を緩徐に投与し、意識消失後は原則 4～10 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与し、手術終了まで被験者の全身状態を観察しながら適宜増減することとした。

総投与例数 375 名 (レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 150 名、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 150 名、プロポフォール群 75 名) を安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団である FAS とした。

有効性の主要評価である「全身麻酔薬としての機能」に関する有効率は、全群で 100% であり、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群及び 6 mg/kg/h 群のプロポフォール群に対する非劣性が検証された。

麻酔導入期では、全群の全被験者で意識消失を認めた。治験薬の意識消失までの投与量の平均値 (5%点～95%点) は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、12 mg/kg/h 群及びプロポフォール群において、それぞれ 0.17 (0.10～0.24)、0.29 (0.18～0.43)、及び 1.83 (0.78～2.10) mg/kg であった。治験薬投与開始から意識消失までの時間 (平均値) は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群が 102.0 秒、12 mg/kg/h 群が 88.7 秒、プロポフォール群が 78.7 秒であり、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群よりプロポフォール群の方が有意に短いことが示された (t 検定、それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0149$)。また、レミマゾラムの麻酔導入速度については、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群より 12 mg/kg/h 群の方が意識消失までの時間が有意に短いことが示された (t 検定、 $p<0.0001$)。

麻酔維持期では、全ての被験者が鎮静作用に対する救済処置なく手術を完了した。また、麻酔維持中の至適投与速度の平均値 (5%点～95%点) は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、12 mg/kg/h 群及びプロポフォール群においてそれぞれ 0.97 (0.40～1.58)、0.99 (0.40～2.00)、及び 5.21 (3.89～7.19) mg/kg/h であった。

以上の結果から、全身麻酔を施行する手術患者において、全身麻酔薬としての機能についてレミマゾラムのプロポフォールに対する非劣性が示された。レミマゾラムは 6 又は 12 mg/kg/h の導入速度での静脈内持続投与において麻酔導入が適切に行われ、0.10～0.43 mg/kg の投与量で意識消失が認められた。また、レミマゾラムは 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、最大 2 mg/kg/h まで適宜用量調節することで、0.40～2.00 mg/kg/h の投与速度範囲で麻酔維持が可能であることが示された。更に、レミマゾラムの導入速度については、6 mg/kg/h 群と比べて 12 mg/kg/h 群の方が意識消失までの時間は有意 (t 検定、 $p<0.0001$) に短いことが示され、12 mg/kg/h の方がより適切であると考えられた。

2.7.3.2.3 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験、評価資料、資料番号 5.3.5.2-2）

全身麻酔を施行する手術患者を対象とし、レミゾラムの有効性及び安全性を検討するため、多施設共同・二重盲検・無作為化・並行群間比較試験を実施した。

用法・用量は、レミゾラムを 6 又は 12 mg/kg/h の導入速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与し、意識消失後はレミゾラムの投与速度を 1 mg/kg/h とし、手術終了まで被験者の全身状態を観察しながら、2 mg/kg/h を上限として適宜増減することとした。

総投与例数 62 名（6 mg/kg/h 群 31 名、12 mg/kg/h 群 31 名）を安全性解析対象集団及び有効性の主たる解析対象集団である FAS とした。

有効性の主要評価項目である「全身麻酔薬としての機能」に関する有効率は、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群のいずれも 100%であった。

麻酔導入期では、全群の全被験者で意識消失を認めた。意識消失までの投与量の平均値（5%点～95%点）は、それぞれ 0.16（0.11～0.24）及び 0.27（0.17～0.42）mg/kg であった。治験薬投与開始から意識消失までの時間（平均値）は、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群が 97.2 秒、12 mg/kg/h 群が 81.7 秒であり、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群より 12 mg/kg/h 群の方が有意に短いことが示された（t 検定、 $p=0.0139$ ）。

麻酔維持期では、全ての被験者が鎮静作用に対する救済処置なく手術を完了した。レミゾラムの麻酔維持中の至適投与速度の平均値（5%点～95%点）は、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群においてそれぞれ 0.56（0.13～1.00）及び 0.57（0.10～1.00）mg/kg/h であった。

以上の結果から、全身麻酔を施行する手術患者（ASA 分類 III 以上）において、レミゾラムは 6 又は 12 mg/kg/h の導入速度での静脈内持続投与において麻酔導入が適切に行われ、0.11～0.42 mg/kg の投与量で意識消失が認められた。また、レミゾラムは 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始して最大 2 mg/kg/h まで適宜用量調節することで、0.10～1.00 mg/kg/h の投与速度範囲で麻酔維持が可能であることが示された。更に、レミゾラムの導入速度については、6 mg/kg/h 群と比べて 12 mg/kg/h 群の方が有意に短いことが示され（t 検定、 $p=0.0139$ ）、12 mg/kg/h の方がより適切であると考えられた。

2.7.3.2.4 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、参考資料、資料番号 5.3.5.1-2）

全身麻酔を施行する外国人心臓手術患者を対象とし、レミゾラムの全身麻酔の導入及び維持における有効性及び安全性を検討した。麻酔導入時のレミゾラムの導入速度は、12 mg/kg/h 及び 6 mg/kg/h の 2 群とし、レミゾラムの麻酔導入時の有効性及び安全性をプロポフォールとの比較において検討した。また、レミゾラムの麻酔維持時の有効性及び安全性をプロポフォール・セボフルラン群との比較において検討した。

安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団は 90 名（レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群：34 名、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群：28 名、プロポフォール・セボフルラン群：28 名）、PPS は 82 名（レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群：31 名、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群：24 名、プロポフォール・セボフルラン群：27 名）であった。併用禁止薬を使用した被験者、レミゾラムの麻酔維持時の用量（規定用量の 80～120%の範囲外）を逸脱した被験者、除外基準に抵触した被験者、レミゾラム群で併用薬としてプロポフォールを使用した被験者などの重大な治験

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

実施計画書からの逸脱例 8 名は PPS から除外した。

ITT のレミゾラム投与開始から意識消失までの時間（中央値）は、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群（60.5 秒）及びプロポフォール・セボフルラン群（56.0 秒）は同様であり、両群共にレミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群（75.0 秒）よりわずかに短かった。

ITT の全身麻酔が成功した被験者割合（レミゾラム投与開始から手術完了までに鎮静作用に対する救済処置薬を使用しなかった被験者割合）は、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 100.0%（34/34 名）、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 96.4%（27/28 名）、プロポフォール・セボフルラン群 96.4%（27/28 名）であり、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群及びプロポフォール・セボフルラン群での各 1 名を除き、全ての被験者において全身麻酔は成功した。

以上の結果から、全身麻酔を施行する心臓手術患者において、プロポフォール・セボフルランと同様、レミゾラムは 6 又は 12 mg/kg/h での導入速度での静脈内持続投与において有効な麻酔導入が可能であり、1～3 mg/kg/h の投与速度範囲で Narcotrend Index や一般状態を確認しながら適宜用量を調節することで、レミゾラムによる麻酔維持は有効であることが示された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者内訳及び解析対象集団

各試験の被験者内訳及び解析対象集団を表 2.7.3-6 に示す。

中止例数及び中止理由の内訳について、各試験間及び各薬剤群間で特記すべき差異はなかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-6 各試験の被験者内訳及び中止症例

解析対象集団：FAS/PPS/ITT¹⁾

実施場所			国内								
試験番号			ONO-2745-03								
主たる有効性解析対象集団			PPS								
投与群			A				B	C			D
			6 mg/kg/h	12 mg/kg/h	21 mg/kg/h	30 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h	8 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h
組入れ被験者数			5	10	5	5	30	10	5	5	10
治験薬投与前の中止・脱落例			0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬を投与された症例			5	10	5	5	30	10	5	5	10
有効性解析対象集団（FAS/PPS/ITT） ¹⁾			5	10	5	5	25	9	4	5	7
有効性評価除外症例（FAS/PPS/ITT） ¹⁾			0	0	0	0	5	1	1	0	3
除外理由	不適格例		0	0	0	0	1	1	1	0	1
	処置違反例		0	0	0	0	4	0	1	0	2
治験を中止した症例			0	0	0	0	1	0	0	0	1
中止理由	被験者あるいは代諾者に準ずるものより治験薬投与中止の申し出があったため	有害事象発現	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他の理由による治験薬投与中止の申し出	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため		0	0	0	0	0	0	0	0	0
	被験者の除外基準に抵触することが判明したため		0	0	0	0	1	0	0	0	0
	有害事象発現により継続困難なため		0	0	0	0	0	0	0	0	1
	その他、治験責任医師が継続困難と判断したため		0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-6 各試験の被験者内訳及び中止症例（続き）

解析対象集団：FAS/PPS/ITT¹⁾

実施場所				国内				海外			
試験番号				ONO-2745-05		ONO-2745-06		CNS7056-010			
主たる有効性解析対象集団				FAS		FAS		ITT			
投与群				レミマゾラム		プロポ フォール群	レミマゾラム		レミマゾラム		プロポフォ ール・セボ フルラン群
				6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
組入れ被験者数				158	156	77	33	34	38	39	38
治験薬投与前の中止・脱落例				8	6	2	2	3	4	11	10
治験薬を投与された症例				150	150	75	31	31	34	28	28
有効性解析対象集団（FAS/PPS/ITT） ¹⁾				150	150	75	31	31	34	28	28
有効性評価除外症例（FAS/PPS/ITT） ¹⁾				0	0	0	0	0	0	0	0
除 外 理 由	不適格例			0	0	0	0	0	0	0	0
	処置違反例			0	0	0	0	0	0	0	0
治験を中止した症例				8	6	2	2	3	0	1	0
中 止 理 由	被験者あるいは代諾者に準ずるものより治験薬投与中止の申し出があったため		有害事象発現	0	0	0	0	0	0	1	0
			その他の理由による治験薬投与中止の申し出	5	4	2	0	2	0	0	0
	被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため		0	0	0	0	0	0	0	0	
	被験者の除外基準に抵触することが判明したため		1	1	0	0	1	0	0	0	
	有害事象発現により継続困難なため		0	0	0	0	0	0	0	0	
	その他、治験責任医師が継続困難と判断したため		2	1	0	2	0	0	0	0	

1) ONO-2745-03 試験では PPS、ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験では FAS、CNS7056-010 試験では ITT を主たる解析対象集団とした。

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕表 10.1-1、表 10.1-2、図 10.1-1、治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）〕表 10.1-2、図 10.1-1、治験総括報告書〔ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）〕表 10.1-2、図 10.1-1、治験総括報告書〔CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）〕Table 7、Table 28、Figure 1〕

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

各試験における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3-7（国内臨床試験）及び表 2.7.3-8（海外臨床試験）に示す。

「2.7.3.1.4 対象患者の選択」に示したように、国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）、国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）、及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）の 3 試験では、いずれも全身麻酔を施行する手術患者を対象とした。手術部位については、腹部、四肢、耳鼻、泌尿器、胸部などでの外科手術が行われた。

一方、海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験）では、心臓手術（冠動脈バイパス術、弁置換術、大動脈術などの 2 時間以上の麻酔維持と体外循環が必要となる手術）患者を対象とした。

また、国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）及び国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）では ASA 分類 I 又は II の患者、国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）では ASA 分類 III 以上の患者を対象に評価した。このように、試験によって全身状態や対象となる手術が異なる被験者を対象としたため、有効性に関する直接的な試験間の比較は困難であった。

国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）の人口統計学的及び他の基準値の特性について、BMI、BIS 値、収縮期血圧/拡張期血圧に違いはなかったが、性別、年齢、手術時間、手術部位、合併症などに違いが認められた。性別以外の項目での違いは、両試験に組み入れられた被験者の ASA 分類の違い（ONO-2745-05 試験：ASA 分類 II 以下、ONO-2745-06 試験：ASA 分類 III 以上）に起因すると推察された。

全身麻酔薬であるレミマゾラムは、市販後に成人から高齢者の幅広い年齢層において、一般外科手術に加え、心臓手術などのハイリスクな患者への全身麻酔時の使用が想定される。国内臨床試験において、レミマゾラムは 20～93 歳までの幅広い年齢層の被験者に使用され、腹部、四肢、耳鼻、泌尿器、胸部、頸部、頭部などの様々な部位での外科手術が行われた。また、ASA 分類が III の重度の全身状態である被験者も 62 名含まれた。更に海外臨床試験では、国内臨床試験では対象としなかった心血管手術を施行するハイリスクな患者への使用経験も得られており、本邦での代表的な全身麻酔を要する患者をほぼ網羅していると考えられた。

なお、レミマゾラムは小児に対する使用も想定されたが、成人に対するレミマゾラムの有効性及び安全性確認後に検討することとし、本申請資料作成時点ではレミマゾラムの小児を対象とした臨床試験は実施していない。また、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にレミマゾラムが投与される可能性も否定できないが、臨床試験では妊婦、産婦、胎児又は新生児に対する倫理面及びリスク回避の観点から、対象から除外した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)								
	投与群	A				B	C			D
		6 mg/kg/h	12 mg/kg/h	21 mg/kg/h	30 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h	8 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
対象者数		5	10	5	5	30	10	5	5	10
年齢（歳）	<=64	5	10	5	5	30				
	>=65						10	5	5	10
	平均値 ± 標準偏差	53.2 ± 9.5	49.3 ± 14.5	51.4 ± 14.0	50.4 ± 10.1	45.8 ± 11.4	72.9 ± 5.4	75.0 ± 4.2	74.2 ± 5.9	75.1 ± 7.4
	中央値	48.0	53.0	56.0	49.0	43.0	72.0	76.0	76.0	75.0
	最小値 ~ 最大値	44 ~ 64	28 ~ 64	30 ~ 63	40 ~ 64	21 ~ 62	67 ~ 82	69 ~ 80	67 ~ 80	66 ~ 87
性別	男性	2 (40.0)	1 (10.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	5 (16.7)	6 (60.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	6 (60.0)
	女性	3 (60.0)	9 (90.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	25 (83.3)	4 (40.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	4 (40.0)
BMI (kg/m ²)	<18.5		1 (10.0)			1 (3.3)	1 (10.0)			
	18.5 -< 25.0	5 (100.0)	7 (70.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	23 (76.7)	6 (60.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	8 (80.0)
	25.0 -< 30.0		1 (10.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	4 (13.3)	3 (30.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (20.0)
	30.0 -< 35.0		1 (10.0)			1 (3.3)				
	35.0 -< 40.0					1 (3.3)				
	>=40.0			1 (20.0)						
	平均値 ± 標準偏差	22.75 ± 1.52	22.88 ± 4.04	27.02 ± 9.65	23.28 ± 2.77	22.64 ± 4.37	22.78 ± 3.35	24.66 ± 1.14	25.05 ± 4.02	24.10 ± 2.48
	中央値	23.58	22.31	23.27	24.86	21.15	22.53	24.44	22.75	23.49
	最小値 ~ 最大値	20.3 ~ 23.9	17.0 ~ 30.6	19.2 ~ 43.8	19.8 ~ 25.8	18.1 ~ 35.3	16.3 ~ 28.3	23.4 ~ 26.5	21.6 ~ 30.0	21.1 ~ 29.8
ASA 分類	I	3 (60.0)	5 (50.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	18 (60.0)	1 (10.0)		1 (20.0)	1 (10.0)
	II	2 (40.0)	5 (50.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	12 (40.0)	9 (90.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	9 (90.0)
	III									
	IV									
	V									

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)			一般臨床試験 (ONO-2745-06)	
	投与群	レミマゾラム		プロポフォール群	レミマゾラム	
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
対象者数		150	150	75	31	31
年齢（歳）	<=64	92 (61.3)	93 (62.0)	47 (62.7)	5 (16.1)	6 (19.4)
	>=65	58 (38.7)	57 (38.0)	28 (37.3)	26 (83.9)	25 (80.6)
	平均値 ± 標準偏差	57.7 ± 14.7	56.2 ± 16.0	56.3 ± 17.6	71.2 ± 6.7	72.6 ± 10.2
	中央値	61.0	59.0	59.0	71.0	74.0
	最小値 ~ 最大値	20 ~ 81	20 ~ 86	21 ~ 88	56 ~ 83	48 ~ 93
性別	男性	80 (53.3)	76 (50.7)	42 (56.0)	23 (74.2)	26 (83.9)
	女性	70 (46.7)	74 (49.3)	33 (44.0)	8 (25.8)	5 (16.1)
BMI (kg/m ²)	<18.5	8 (5.3)	8 (5.3)	4 (5.3)	3 (9.7)	4 (12.9)
	18.5 -< 25.0	100 (66.7)	104 (69.3)	50 (66.7)	19 (61.3)	21 (67.7)
	25.0 -< 30.0	40 (26.7)	36 (24.0)	19 (25.3)	9 (29.0)	6 (19.4)
	30.0 -< 35.0	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (2.7)		
	35.0 -< 40.0					
	>=40.0					
	平均値 ± 標準偏差	23.49 ± 2.99	23.00 ± 3.10	23.28 ± 3.36	22.99 ± 3.00	22.66 ± 3.76
	中央値	23.60	22.93	22.60	23.46	22.40
	最小値 ~ 最大値	14.4 ~ 31.6	16.0 ~ 33.5	17.6 ~ 33.1	16.9 ~ 29.4	15.6 ~ 29.5
ASA 分類	I	72 (48.0)	74 (49.3)	37 (49.3)		
	II	78 (52.0)	76 (50.7)	38 (50.7)		
	III				31 (100.0)	31 (100.0)
	IV					
	V					

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)								
	投与群	A				B	C			D
		6 mg/kg/h	12 mg/kg/h	21 mg/kg/h	30 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h	8 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
対象者数		5	10	5	5	30	10	5	5	10
飲酒歴	飲まない	3 (60.0)	7 (70.0)	2 (40.0)	4 (80.0)	22 (73.3)	7 (70.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	5 (50.0)
	月に数回	2 (40.0)	2 (20.0)	1 (20.0)		4 (13.3)	1 (10.0)			
	週に 3～4 回							1 (20.0)		3 (30.0)
	ほぼ毎日		1 (10.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	4 (13.3)	2 (20.0)		2 (40.0)	2 (20.0)
喫煙歴	吸わない	3 (60.0)	7 (70.0)	3 (60.0)		21 (70.0)	5 (50.0)	3 (60.0)	4 (80.0)	8 (80.0)
	以前は吸っていた	1 (20.0)	2 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	4 (13.3)	3 (30.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
	5 本/日未満									
	5 本/日以上 20 本/日未満			1 (20.0)	2 (40.0)	5 (16.7)				
	20 本/日以上	1 (20.0)	1 (10.0)		1 (20.0)		2 (20.0)			
既往歴	無	3 (60.0)	7 (70.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	28 (93.3)	6 (60.0)		2 (40.0)	4 (40.0)
	有	2 (40.0)	3 (30.0)		2 (40.0)	2 (6.7)	4 (40.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	6 (60.0)
治験薬投与前 BIS 値	≤80									
	81 - 85									
	≤85				1 (20.0)	1 (3.3)	1 (10.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (10.0)
	86 - 90		1 (11.1)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (3.3)				1 (10.0)
	91 - 95	3 (60.0)	5 (55.6)	1 (20.0)		10 (33.3)	3 (30.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	4 (40.0)
	96 - 100	2 (40.0)	3 (33.3)	2 (40.0)	2 (40.0)	18 (60.0)	6 (60.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	4 (40.0)
	欠測		1							
	平均値 ± 標準偏差	94.8 ± 2.3	94.6 ± 2.9	93.2 ± 4.3	91.4 ± 6.5	94.9 ± 4.2	94.0 ± 4.1	85.4 ± 10.1	92.8 ± 5.8	93.5 ± 4.4
	中央値	94.0	95.0	93.0	90.0	97.0	96.0	84.0	94.0	94.5
	最小値 ～ 最大値	92 ～ 98	90 ～ 98	88 ～ 98	83 ～ 98	78 ～ 98	85 ～ 98	71 ～ 98	83 ～ 97	85 ～ 98

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)			一般臨床試験 (ONO-2745-06)	
	投与群	レミマゾラム		プロポフォール群	レミマゾラム	
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
対象者数		150	150	75	31	31
飲酒歴	飲まない	81 (54.0)	75 (50.0)	33 (44.0)	22 (71.0)	16 (51.6)
	月に数回	21 (14.0)	23 (15.3)	14 (18.7)	3 (9.7)	3 (9.7)
	週に 3～4 回	6 (4.0)	15 (10.0)	10 (13.3)	1 (3.2)	1 (3.2)
	ほぼ毎日	42 (28.0)	37 (24.7)	18 (24.0)	5 (16.1)	11 (35.5)
喫煙歴	吸わない	76 (50.7)	80 (53.3)	38 (50.7)	9 (29.0)	6 (19.4)
	以前は吸っていた	51 (34.0)	45 (30.0)	25 (33.3)	18 (58.1)	22 (71.0)
	吸っている					
	5 本/日未満	1 (0.7)	1 (0.7)			
	5 本/日以上 20 本/日未満	13 (8.7)	11 (7.3)	10 (13.3)	2 (6.5)	1 (3.2)
	20 本/日以上	9 (6.0)	13 (8.7)	2 (2.7)	2 (6.5)	2 (6.5)
既往歴	無	119 (79.3)	111 (74.0)	59 (78.7)	14 (45.2)	14 (45.2)
	有	31 (20.7)	39 (26.0)	16 (21.3)	17 (54.8)	17 (54.8)
治験薬投与前 BIS 値	≤80	6 (4.1)	9 (6.2)	4 (5.3)	2 (6.5)	2 (6.5)
	81 - 85	11 (7.5)	16 (11.0)	10 (13.3)		1 (3.2)
	≤85					
	86 - 90	12 (8.2)	13 (9.0)	10 (13.3)	4 (12.9)	5 (16.1)
	91 - 95	36 (24.5)	32 (22.1)	16 (21.3)	9 (29.0)	7 (22.6)
	96 - 100	82 (55.8)	75 (51.7)	35 (46.7)	16 (51.6)	16 (51.6)
	欠測	3	5			
	平均値 ± 標準偏差	93.5 ± 6.1	92.7 ± 7.4	92.3 ± 6.2	93.6 ± 5.5	93.4 ± 5.5
	中央値	97.0	96.0	94.0	96.0	96.0
	最小値 ～ 最大値	68 ～ 98	49 ～ 98	75 ～ 98	75 ～ 98	78 ～ 98

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)								
	投与群	A				B	C			D
		6 mg/kg/h	12 mg/kg/h	21 mg/kg/h	30 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h	8 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
対象者数		5	10	5	5	30	10	5	5	10
治験薬投与前 収縮期血圧 (mmHg)	<=109	1 (20.0)	1 (10.0)			8 (26.7)				
	110 - 129		4 (40.0)	1 (20.0)	5 (100.0)	9 (30.0)		1 (20.0)		
	130 - 149	3 (60.0)	3 (30.0)	1 (20.0)		7 (23.3)	3 (30.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	4 (40.0)
	>=150	1 (20.0)	2 (20.0)	3 (60.0)		6 (20.0)	7 (70.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	6 (60.0)
	欠測									
	平均値 ± 標準偏差	141.0 ± 20.6	128.7 ± 19.3	150.0 ± 19.6	119.0 ± 6.2	130.2 ± 27.1	154.5 ± 15.4	151.6 ± 23.9	150.6 ± 20.8	154.7 ± 13.1
	中央値	142.0	129.0	159.0	121.0	125.5	158.5	158.0	146.0	152.5
	最小値 ~ 最大値	109 ~ 166	101 ~ 155	126 ~ 172	110 ~ 126	96 ~ 195	133 ~ 180	113 ~ 173	131 ~ 185	141 ~ 178
治験薬投与前 拡張期血圧 (mmHg)	<=69	2 (40.0)	4 (40.0)		2 (40.0)	11 (36.7)	2 (20.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	4 (40.0)
	70 - 79		3 (30.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	13 (43.3)	2 (20.0)		3 (60.0)	6 (60.0)
	80 - 89	2 (40.0)	1 (10.0)	2 (40.0)		5 (16.7)	3 (30.0)	3 (60.0)		
	>=90	1 (20.0)	2 (20.0)	1 (20.0)		1 (3.3)	3 (30.0)		1 (20.0)	
	欠測									
	平均値 ± 標準偏差	78.8 ± 11.6	72.9 ± 14.2	80.6 ± 6.7	70.0 ± 8.9	70.8 ± 12.4	81.7 ± 13.6	76.0 ± 10.2	77.0 ± 10.1	71.6 ± 7.5
	中央値	83.0	74.5	80.0	73.0	70.0	82.5	81.0	75.0	73.5
	最小値 ~ 最大値	65 ~ 90	53 ~ 94	73 ~ 90	60 ~ 79	50 ~ 101	61 ~ 102	64 ~ 86	67 ~ 94	60 ~ 79

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)			一般臨床試験 (ONO-2745-06)	
	投与群	レミマゾラム		プロポフォール群	レミマゾラム	
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
対象者数		150	150	75	31	31
治験薬投与前 収縮期血圧 (mmHg)	<=109	10 (6.8)	9 (6.0)	9 (12.0)	2 (6.5)	4 (12.9)
	110 - 129	44 (29.7)	52 (34.7)	29 (38.7)	10 (32.3)	7 (22.6)
	130 - 149	52 (35.1)	53 (35.3)	20 (26.7)	10 (32.3)	7 (22.6)
	>=150	42 (28.4)	36 (24.0)	17 (22.7)	9 (29.0)	13 (41.9)
	欠測	2				
	平均値 ± 標準偏差	138.6 ± 22.3	137.0 ± 20.9	134.4 ± 22.2	139.1 ± 26.1	140.5 ± 26.2
	中央値	136.0	134.0	129.0	137.0	143.0
	最小値 ~ 最大値	94 ~ 216	91 ~ 198	92 ~ 200	98 ~ 211	91 ~ 210
治験薬投与前 拡張期血圧 (mmHg)	<=69	45 (30.4)	39 (26.0)	31 (41.3)	10 (32.3)	14 (45.2)
	70 - 79	38 (25.7)	49 (32.7)	17 (22.7)	15 (48.4)	8 (25.8)
	80 - 89	43 (29.1)	40 (26.7)	18 (24.0)	5 (16.1)	4 (12.9)
	>=90	22 (14.9)	22 (14.7)	9 (12.0)	1 (3.2)	5 (16.1)
	欠測	2				
	平均値 ± 標準偏差	76.5 ± 12.0	76.8 ± 11.4	74.6 ± 13.0	71.4 ± 9.4	73.5 ± 13.3
	中央値	78.0	76.0	73.0	72.0	74.0
	最小値 ~ 最大値	52 ~ 110	42 ~ 108	50 ~ 108	52 ~ 90	47 ~ 100

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)								
	投与群	A				B	C			D
		6 mg/kg/h	12 mg/kg/h	21 mg/kg/h	30 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h	8 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
対象者数		5	10	5	5	30	10	5	5	10
手術時間 (分)	<60	2 (40.0)	3 (30.0)			3 (10.0)	1 (10.0)		1 (20.0)	1 (10.0)
	60 -< 240	3 (60.0)	6 (60.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	24 (80.0)	4 (40.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	7 (70.0)
	240 - <480		1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (10.0)	5 (50.0)			1 (10.0)
	≥480							1 (20.0)		1 (10.0)
	平均値 ± 標準偏差	97.8 ± 71.7	111.5 ± 76.8	183.2 ± 69.5	147.6 ± 94.5	129.8 ± 70.1	187.5 ± 94.6	238.0 ± 292.0	111.2 ± 49.3	199.3 ± 178.4
	中央値	68.0	73.5	146.0	102.0	112.0	198.5	104.0	121.0	147.0
	最小値 ～ 最大値	35 ～ 212	38 ～ 242	141 ～ 303	70 ～ 280	23 ～ 263	19 ～ 295	64 ～ 755	51 ～ 181	41 ～ 684

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)			一般臨床試験 (ONO-2745-06)	
	投与群	レミマゾラム		プロポフォール群	レミマゾラム	
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
対象者数		150	150	75	31	31
手術時間 (分)	<60	13 (8.7)	22 (14.7)	14 (18.7)	4 (12.9)	3 (9.7)
	60 -< 240	111 (74.0)	111 (74.0)	55 (73.3)	17 (54.8)	19 (61.3)
	240 - <480	25 (16.7)	17 (11.3)	6 (8.0)	10 (32.3)	9 (29.0)
	≥480	1 (0.7)				
	平均値 ± 標準偏差	155.5 ± 96.5	143.7 ± 79.4	123.4 ± 73.0	191.1 ± 97.0	187.3 ± 109.5
	中央値	125.5	131.0	112.0	202.0	183.0
	最小値 ~ 最大値	15 ~ 554	15 ~ 405	17 ~ 360	31 ~ 359	30 ~ 441

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)								
	投与群	A				B	C			D
		6 mg/kg/h	12 mg/kg/h	21 mg/kg/h	30 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h	8 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
対象者数		5	10	5	5	30	10	5	5	10
手術部位	頭頸部		1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (6.7)	2 (20.0)		1 (20.0)	1 (10.0)
	頭部									
	頸部									
	左前額		1 (10.0)							
	下顎		1 (10.0)							
	胸部			1 (20.0)	1 (20.0)	4 (13.3)	2 (20.0)	1 (20.0)		
	腹部	2 (40.0)	4 (40.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	21 (70.0)	4 (40.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	5 (50.0)
	上腹部									
	下腹部									
	側腹部									
	子宮	1 (20.0)								
	四肢		1 (10.0)			3 (10.0)	2 (20.0)		1 (20.0)	4 (40.0)
	軀幹・右上肢			1 (20.0)						
	股			1 (20.0)						
	泌尿器	1 (20.0)								
	膀胱		1 (10.0)							
	右股関節		1 (10.0)							
	右下肢	1 (20.0)								
	背部									
	耳鼻									
	眼									
	口腔									
	その他									

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)			一般臨床試験 (ONO-2745-06)	
	投与群	レミマゾラム		プロポフオール群	レミマゾラム	
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
対象者数		150	150	75	31	31
手術部位 (重複含む)	頭頸部					
	頭部	1 (0.7)		1 (1.3)		1 (3.2)
	頸部	5 (3.3)	4 (2.7)	2 (2.7)	1 (3.2)	
	左前額					
	下顎					
	胸部	12 (8.0)	14 (9.3)	5 (6.7)	2 (6.5)	4 (12.9)
	腹部					
	上腹部	7 (4.7)	5 (3.3)	3 (4.0)	8 (25.8)	6 (19.4)
	下腹部	33 (22.0)	40 (26.7)	13 (17.3)	15 (48.4)	14 (45.2)
	側腹部		1 (0.7)			
	子宮					
	四肢	27 (18.0)	30 (20.0)	18 (24.0)	4 (12.9)	3 (9.7)
	躯幹・右上肢					
	股					
	泌尿器	15 (10.0)	11 (7.3)	10 (13.3)	4 (12.9)	
	膀胱					
	右股関節					
	右下肢					
	背部	3 (2.0)	5 (3.3)	3 (4.0)		
	耳鼻	20 (13.3)	19 (12.7)	8 (10.7)	2 (6.5)	2 (6.5)
	眼	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (1.3)	1 (3.2)	3 (9.7)
	口腔	7 (4.7)	7 (4.7)	5 (6.7)	2 (6.5)	
	その他	18 (12.0)	13 (8.7)	7 (9.3)		

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)								
	投与群	A				B	C			D
		6 mg/kg/h	12 mg/kg/h	21 mg/kg/h	30 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h	8 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
対象者数		5	10	5	5	30	10	5	5	10
合併症	無				1 (20.0)	6 (20.0)	1 (10.0)			1 (10.0)
	有	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	24 (80.0)	9 (90.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	9 (90.0)
合併症の 有の内訳 （重複含む）	血液およびリンパ系障害	2 (40.0)	1 (10.0)			3 (10.0)				
	心臓障害		1 (10.0)		2 (40.0)	2 (6.7)	3 (30.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)
	先天性、家族性および遺伝性障害									
	耳および迷路障害						1 (10.0)			
	内分泌障害		1 (10.0)							
	眼障害		3 (30.0)			2 (6.7)	1 (10.0)	1 (20.0)		3 (30.0)
	胃腸障害		1 (10.0)			4 (13.3)	2 (20.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態		1 (10.0)			1 (3.3)		1 (20.0)		
	肝胆道系障害		1 (10.0)			1 (3.3)		1 (20.0)		1 (10.0)
	免疫系障害	3 (60.0)	4 (40.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	12 (40.0)	2 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	4 (40.0)
	感染症および寄生虫症	1 (20.0)					1 (10.0)			1 (10.0)
	傷害、中毒および処置合併症					1 (3.3)				
	臨床検査		1 (10.0)							
	代謝および栄養障害		2 (20.0)	3 (60.0)		4 (13.3)	5 (50.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	5 (50.0)
	筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	3 (30.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	4 (13.3)	3 (30.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (30.0)
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (20.0)	1 (10.0)			1 (3.3)			2 (40.0)	
	神経系障害		1 (10.0)			2 (6.7)		2 (40.0)		2 (20.0)
	精神障害									1 (10.0)
	腎および尿路障害			1 (20.0)		2 (6.7)		2 (40.0)		2 (20.0)

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)				一般臨床試験 (ONO-2745-06)					
	投与群	レミマゾラム				プロボフォル群	レミマゾラム				
		6 mg/kg/h 群		12 mg/kg/h 群			6 mg/kg/h 群		12 mg/kg/h 群		
		n (%)		n (%)			n (%)		n (%)		
対象者数		150		150		75		31		31	
合併症	無	27	(18.0)	32	(21.3)	15	(20.0)				
	有	123	(82.0)	118	(78.7)	60	(80.0)	31	(100.0)	31	(100.0)
合併症の有の内訳（重複含む）	血液およびリンパ系障害	8	(5.3)	13	(8.7)	7	(9.3)	8	(25.8)	4	(12.9)
	心臓障害	12	(8.0)	13	(8.7)	7	(9.3)	21	(67.7)	16	(51.6)
	先天性、家族性および遺伝性障害	4	(2.7)	3	(2.0)	1	(1.3)	2	(6.5)	2	(6.5)
	耳および迷路障害	5	(3.3)	3	(2.0)	2	(2.7)	1	(3.2)	1	(3.2)
	内分泌障害	7	(4.7)	2	(1.3)	3	(4.0)			2	(6.5)
	眼障害	13	(8.7)	13	(8.7)	6	(8.0)	8	(25.8)	6	(19.4)
	胃腸障害	24	(16.0)	31	(20.7)	13	(17.3)	5	(16.1)	13	(41.9)
	一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)				
	肝胆道系障害	8	(5.3)	13	(8.7)	2	(2.7)	1	(3.2)	2	(6.5)
	免疫系障害	32	(21.3)	26	(17.3)	7	(9.3)	2	(6.5)	4	(12.9)
	感染症および寄生虫症	15	(10.0)	11	(7.3)	10	(13.3)	5	(16.1)	2	(6.5)
	傷害、中毒および処置合併症	4	(2.7)	4	(2.7)			1	(3.2)		
	臨床検査	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)	2	(6.5)		
	代謝および栄養障害	47	(31.3)	33	(22.0)	21	(28.0)	24	(77.4)	21	(67.7)
	筋骨格系および結合組織障害	25	(16.7)	29	(19.3)	14	(18.7)	6	(19.4)	6	(19.4)
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	13	(8.7)	11	(7.3)	6	(8.0)	3	(9.7)	3	(9.7)
	神経系障害	12	(8.0)	11	(7.3)	8	(10.7)	3	(9.7)	2	(6.5)
	精神障害	13	(8.7)	11	(7.3)	7	(9.3)	4	(12.9)	1	(3.2)
	腎および尿路障害	7	(4.7)	16	(10.7)	7	(9.3)	8	(25.8)	8	(25.8)

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)								
	投与群	A				B	C			D
		6 mg/kg/h	12 mg/kg/h	21 mg/kg/h	30 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h	8 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
対象者数		5	10	5	5	30	10	5	5	10
合併症の有の内訳 （重複含む）	生殖系および乳房障害	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (20.0)		2 (6.7)		1 (20.0)	1 (20.0)	
	呼吸器、胸郭および縦隔障害			1 (20.0)		2 (6.7)	2 (20.0)	1 (20.0)		1 (10.0)
	皮膚および皮下組織障害			1 (20.0)		1 (3.3)	1 (10.0)	1 (20.0)		1 (10.0)
	外科および皮下組織障害									
	血管障害		3 (30.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (10.0)	5 (50.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	9 (90.0)

表 2.7.3-7 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)			一般臨床試験 (ONO-2745-06)	
	投与群	レミマゾラム		プロポフォール群	レミマゾラム	
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
対象者数		150	150	75	31	31
合併症の有の内訳 （重複含む）	生殖系および乳房障害	10 (6.7)	7 (4.7)	7 (9.3)	8 (25.8)	5 (16.1)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (11.3)	16 (10.7)	16 (21.3)	10 (32.3)	12 (38.7)
	皮膚および皮下組織障害	7 (4.7)	12 (8.0)	4 (5.3)	1 (3.2)	2 (6.5)
	外科および皮下組織障害	1 (0.7)	1 (0.7)			1 (3.2)
	血管障害	52 (34.7)	44 (29.3)	25 (33.3)	24 (77.4)	21 (67.7)

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕表 11.2-1、表 11.2-2、治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）〕表 11.2-1、治験総括報告書〔ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）〕表 11.2-1〕

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-8 海外第Ⅱ相試験（CNS7056-010 試験）における人口統計学的及び他の基準値の特性

解析対象集団：ITT/安全性解析対象集団

項目	試験（試験番号）	第Ⅱ相試験（CNS7056-010）							
	投与群	レミマゾラム				レミマゾラム併合群		プロポフォール・セボフルラン群	
		6 mg/kg/h 群		12 mg/kg/h 群					
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
性別 ¹⁾	男性	22	(64.7)	23	(82.1)	45	(72.6)	22	(78.6)
	女性	12	(35.3)	5	(17.9)	17	(27.4)	6	(21.4)
人種 ¹⁾	白人種	34	(100.0)	28	(100.0)	62	(100.0)	28	(100.0)
飲酒歴 ¹⁾	Never	2	(5.9)	3	(10.7)	5	(8.1)	4	(14.3)
	Moderate	32	(94.1)	23	(82.1)	55	(88.7)	23	(82.1)
	Severe	0	(0.0)	1	(3.6)	1	(1.6)	1	(3.6)
	Former	0	(0.0)	1	(3.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
喫煙歴 ¹⁾	Never	18	(52.9)	14	(50.0)	32	(51.6)	10	(35.7)
	Current	4	(11.8)	1	(3.6)	5	(8.1)	4	(14.3)
	Former	12	(35.3)	13	(46.4)	25	(40.3)	14	(50.0)
年齢（年） ¹⁾	平均値 ± 標準偏差	60.0 ± 11.57		63.9 ± 11.67		61.8 ± 11.68		62.9 ± 10.96	
BMI (kg/m ²) ¹⁾	平均値 ± 標準偏差	26.26 ± 2.868		27.63 ± 3.228		26.88 ± 3.088		28.18 ± 3.529	
手術時間（分） ²⁾	平均値 ± 標準偏差	162.4 ± 37.68		181.0 ± 51.72		170.8 ± 45.16		167.4 ± 41.88	
	中央値	165.0		172.5		167.5		154.5	
	最小値 ～ 最大値	100 – 260		115 – 343		100 – 343		109 – 264	
Planned Surgical Procedure ¹⁾	Bypass(es) only	2	(5.9)	3	(10.7)	5	(8.1)	7	(7.8)
	Valve replacement(s) only	9	(26.5)	11	(39.3)	20	(32.3)	19	(67.9)
	Other procedures or combined procedures	23	(67.6)	14	(50.0)	37	(59.7*)	7	(25.0*)

n = number of observations

1) ITT = intent-to-treat

2) 安全性解析対象集団

* p = 0.0043 (Fisher exact test)

〔改変：治験総括報告書〔治験総括報告書〔CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）Table 8、Table 9、Table 11、Table 12〕〕〕

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 全身麻酔薬としての機能

(1) 国内臨床試験（ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験における「全身麻酔薬としての機能」に関する有効率を表 2.7.3-9 に示す。

「全身麻酔薬としての機能」に関する有効率は、ONO-2745-05 試験では、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 100% (150/150 名)、12 mg/kg/h 群 100% (150/150 名)、及びプロポフォール群 100% (75/75 名) であり、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群及び 6 mg/kg/h 群のプロポフォール群に対する非劣性が検証された。同様に、ONO-2745-06 試験でも、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 100% (31/31 名) 及び 12 mg/kg/h 群 100% (31/31 名) であった。

(2) 海外臨床試験（CNS7056-010 試験）

全身麻酔が成功した被験者割合を表 2.7.3-10 に示す。

ITT における全身麻酔が成功した被験者割合は、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 100% (34/34 名) であり、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 96.4% (27/28 名) 及びプロポフォール・セボフルラン群 96.4% (27/28 名) であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-9 全身麻酔薬としての機能に関する有効率（ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：FAS

試験名		ONO-2745-05 試験		ONO-2745-06 試験	
対象	手術	全身麻酔を施行する手術患者		全身麻酔を施行する手術患者	
	ASA 分類	I 又は II		III 以上	
投与群	レミマゾラム		プロポフォール群	レミマゾラム	
	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
対象者数	150	150	75	31	31
有効者数	150 (100.0)	150 (100.0)	75 (100.0)	31 (100.0)	31 (100.0)
差及び差の 95%信頼区間 ^{a)}		12 vs プロポフォール 6 vs プロポフォール 12 vs 6		-[-,-] -[-,-] -[-,-]	

() 内は割合 (%) を示す。

a) Wilson の方法を用いた。

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 11.2-1、表 11.4.1.1-1、治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 11.2-1、表 11.4.1.1-1]

表 2.7.3-10 全身麻酔が成功した被験者割合（CNS7056-010 試験）

解析対象集団：ITT

試験名		CNS7056-010 試験		
対象		心臓手術患者		
投与群	レミマゾラム			プロポフォール・セボフルラン群
	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	併合群	
対象者数 (ITT)	34	28	62	28
有効者数 (ITT)	34 (100.0)	27 (96.4)	61 (98.4)	27 (96.4)

() 内は割合 (%) を示す。

併合群：6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群の併合

[改変：治験総括報告書 [CNS7056-010 試験 (5.3.5.1-2) Table 11、Table 15]

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.3.3.2.2 術中覚醒・記憶、鎮静作用に対する救済措置及び体動の有無

(1) 術中覚醒・記憶

1) 国内臨床試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

いずれの試験においても意識消失から手術終了までの術中覚醒及び麻酔中の記憶があった被験者はいなかった。

2) 海外臨床試験（CNS7056-010 試験）

意識消失から手術完了（最後の皮膚縫合終了時）までにレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群では 8.8% (3/34 名) が術中覚醒の徴候を示した。レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群及びプロポフォール・セボフルラン群では術中覚醒の徴候を示す被験者はいなかった。

術中の記憶（睡眠中の夢又は他の体験）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群ではみられなかったが、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群では 3.6% (1/28 名)、プロポフォール・セボフルラン群では 7.1% (2/28 名) に報告された。

(2) 鎮静作用に対する救済措置

1) 国内臨床試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

いずれの試験においても鎮静作用に対する救済処置薬が必要となった被験者はいなかった。

2) 海外臨床試験（CNS7056-010 試験）

鎮静作用に対する救済処置薬を使用した被験者は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群ではなかったが、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群では 3.6% (1/28 名)、プロポフォール・セボフルラン群で 3.6% (1/28 名) に使用された。

(3) 体動の有無

1) 国内臨床試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

いずれの試験においても意識消失から手術終了までの体動の有無が「有」であった被験者はいなかった。

2) 海外臨床試験（CNS7056-010 試験）

意識消失から手術完了（最後の皮膚縫合終了時）までにレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群では 8.8% (3/34 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群では 3.6% (1/28 名)、プロポフォール・セボフルラン群では 3.6% (1/28 名) に自発的な体動の徴候を示した。

2.7.3.3.2.3 意識消失までの時間

1) 国内臨床試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験における治験薬投与開始から意識消失までの時間を表 2.7.3-11 及び表 2.7.3-12 に示す。

ONO-2745-03 試験での Part A（非高齢者）では、治験薬投与開始から意識消失までの時間（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群（108.0±7.8 秒）と比較し、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群（70.3±11.1 秒）、21 mg/kg/h 群（65.8±5.1 秒）、及び 30 mg/kg/h 群（65.4±11.3

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

秒)で短くなることが示されたが、レミマゾラム導入速度 12、21、及び 30 mg/kg/h 群では同程度であった。

Part C (高齢者) では、治験薬投与開始から意識消失までの時間 (平均値±標準偏差) は、レミマゾラム導入速度 4 mg/kg/h (115.2±30.9 秒)、8 mg/kg/h (72.5±14.3 秒)、及び 12 mg/kg/h (57.6±11.1 秒) の範囲においてレミマゾラムの導入速度の上昇に伴い、意識消失までの時間が短くなることが示された。

ONO-2745-05 試験での意識消失までの時間 (平均値±標準偏差) は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 (102.0±26.6 秒) と比較し、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 (88.7±22.7 秒) で有意に短かった (t 検定、 $p<0.0001$)。また、実薬対照群との比較においては、プロポフォール群の意識消失までの時間 (平均値±標準偏差) は 78.7±38.4 秒であり、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群と比較し、意識消失までの時間が有意に短かった (t 検定、それぞれ $p<0.0001$ 、 $p = 0.0149$)。

ONO-2745-06 試験の意識消失までの時間 (平均値±標準偏差) は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 (97.2±23.0 秒) と比較し、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 (81.7±24.9 秒) で有意に短かった (t 検定、 $p = 0.0139$)。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-11 意識消失までの時間（ONO-2745-03 試験）

解析対象集団：PPS

試験名		ONO-2745-03 試験								
対象	手術	全身麻酔を施行する手術患者								
	ASA 分類	I 又は II								
	年齢	20 歳以上 65 歳未満					65 歳以上			
項目	Part	A				B	C			D
	投与速度 (mg/kg/h)	6	12	21	30	12	4	8	12	4
治験薬投与開始から意識消失までの時間 (秒)	対象者数	5	10	5	5	25	9	4	5	7
	平均値±標準偏差	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±14.3	57.6±11.1	100.3±20.2
	中央値	109.0	72.0	66.0	63.0	69.0	120.0	72.5	61.0	100.0
	最小値～最大値	97～117	53～84	61～73	54～83	48～120	67～165	58～87	43～68	70～135
	両側 95%信頼区間	[101.2, 114.8]	[63.4, 77.2]	[61.4, 70.2]	[55.5, 75.3]	[66.3, 79.2]	[95.1, 135.4]	[58.6, 86.4]	[47.8, 67.4]	[85.3, 115.2]

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 表 11.4.1.2-1、表 11.4.1.2-2]

表 2.7.3-12 意識消失までの時間（ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：FAS

試験名		ONO-2745-05 試験			ONO-2745-06 試験	
対象	手術	全身麻酔を施行する手術患者			全身麻酔を施行する手術患者	
	ASA 分類	I 又は II			III 以上	
項目	投与群	レミマゾラム		プロポフォール 群	レミマゾラム	
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
治験薬投与開始から意識消失までの時間 (秒)	対象者数	150	150	75	31	31
	平均値±標準偏差	102.0±26.6	88.7±22.7	78.7±38.4	97.2±23.0	81.7±24.9
	中央値	100.5	87.5	80.0	97.0	79.0
	最小値～最大値	24～165	30～170	17～280	58～150	10～130
	差及び差の 95%信頼区間	12 vs プロポフォール 6 vs プロポフォール 12 vs 6		10.0 [2.0, 18.1] 23.3 [14.7, 31.9] -13.3 [-18.9, -7.7]	-15.5 [-27.7, -3.3]	
	t 検定	12 vs プロポフォール 6 vs プロポフォール 12 vs 6		p=0.0149 ¹⁾ p<0.0001 ¹⁾ p<0.0001 ¹⁾	p=0.0139 ¹⁾	

1) p<0.05、N.S : p≥0.05

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 11.4.1.2-1、治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 11.4.1.2-1]

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

2) 海外臨床試験（CNS7056-010 試験）

治験薬投与開始から意識消失までの時間を表 2.7.3-13 に示す。

レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群とプロポフォール・セボフルラン群での意識消失までの時間（中央値）はそれぞれ 60.5 秒、56.0 秒でほぼ同様に、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群の 75.0 秒よりわずかに短かった。

表 2.7.3-13 意識消失までの時間（CNS7056-010 試験）

解析対象集団：ITT

試験名		CNS7056-010 試験		
対象		外国人心臓手術患者		
投与群		レミゾラム		プロポフォール・セボフルラン群
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
治験薬投与開始から意識消失までの時間（秒）	対象者数	34	28	28
	中央値	75.0	60.5	56.0
	両側 95%信頼区間	63.0-82.0	54.0-73.0	51.0-65.0

〔改変：治験総括報告書〔CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）Table 17〕〕

2.7.3.3.2.4 抜管までの時間

(1) 国内臨床試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

ONO-2745-03 試験の Part B（非高齢者、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h）及び Part D（高齢者、レミゾラム導入速度 4 mg/kg/h）、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験での治験薬投与終了から抜管までの時間を表 2.7.3-14 に示す。

ONO-2745-03 試験では、Part B 24 名及び Part D 7 名における抜管までの時間（平均値±標準偏差）は、それぞれ 16.41±12.17 及び 13.62±6.12 分であった。なお、開眼から抜管までの間に拮抗薬（フルマゼニル）を投与された被験者はいなかった。

抜管までの時間（平均値±標準偏差）は、ONO-2745-05 試験ではレミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 19.2±14.1 分、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 19.2±10.8 分、及びプロポフォール群 13.1±6.5 分であり、ONO-2745-06 試験では、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 12.8±8.0 分及び 12 mg/kg/h 群 11.6±9.2 分であった。

(2) 海外臨床試験（CNS7056-010 試験）

PACU/ICU 到着又は体温 36℃ 以上になった時点（いずれか遅い方）から抜管までの時間の Kaplan-Meier 解析結果を表 2.7.3-15 に示す。

心臓手術において、PACU/ICU 到着又は体温 36℃ 以上になった時点（いずれか遅い方）から抜管までの時間〔中央値（95%信頼区間）〕は、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 136.5 分（98.0～163.0 分）、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 165.0 分（111.0～195.0 分）、プロポフォール・セボフルラン群 97.0 分（83.0～140.0 分）であった。ただし、レミゾラムの使用には学習効果がみられ、治験の後半では PACU 搬送前にレミゾラムの用量は 0.1 mg/kg/h まで減量された被験者が 14 名いた。これら被験者における抜管までの時間〔中央値（95%信頼区間）〕は、109.0 分（87.0～148.0 分）であり、PACU に搬送されたプロポフォール・セボフルラン群 95.5 分（75.0～135.0 分）と同様であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-14 抜管までの時間（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：PPS/FAS

試験名		ONO-2745-03 試験		ONO-2745-05 試験			ONO-2745-06 試験	
対象	手術	全身麻酔を施行する手術患者		全身麻酔を施行する手術患者			全身麻酔を施行する手術患者	
	ASA 分類	I 又は II		I 又は II			III 以上	
	年齢	20 歳以上 65 歳未満	65 歳以上	20 歳以上			20 歳以上	
項目	投与群	Part B (12 mg/kg/h)	Part D (4 mg/kg/h)	レミマゾラム 6 mg/kg/h 群	レミマゾラム 12 mg/kg/h 群	プロポフォール群	レミマゾラム 6 mg/kg/h 群	レミマゾラム 12 mg/kg/h 群
治験薬投与終了 から抜管までの 時間（分）	対象者数	24	7	150	150	75	31	31
	平均値 ± 標準偏差	16.41 ± 12.17	13.62 ± 6.12	19.2 ± 14.1	19.2 ± 10.8	13.1 ± 6.5	12.8 ± 8.0	11.6 ± 9.2
	中央値	13.71	12.60	15.5	18.0	12.0	12.0	10.0
	最小値 ~ 最大値	2.6 ~ 56.8	5.0 ~ 22.0	3 ~ 104	2 ~ 58	3 ~ 42	2 ~ 33	1 ~ 33
	差及び差の 95%信頼区間	[11.54, 21.28] ²⁾	[9.09, 18.15] ²⁾	12 vs プロポフォール 6 vs プロポフォール 12 vs 6		6.1 [3.4, 8.8] 6.1 [2.8, 9.5] 0.0 [-2.9, 2.8]	-1.2 [-5.5, 3.2]	
	t 検定 ¹⁾	-	-	12 vs プロポフォール 6 vs プロポフォール 12 vs 6		p<0.0001 * p=0.0004 * p=0.9743 N.S.	p=0.5975 N.S.	

1) *: p<0.05、N.S.: p≥0.05

2) 治験薬投与終了から抜管までの時間の両側 95%信頼区間

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 表 11.4.1.6-1、表 11.4.1.6-2、治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 11.4.1.4-1、治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 11.4.1.4-1]

表 2.7.3-15 抜管までの時間（CNS7056-010 試験）

解析対象集団：ITT

試験名		CNS7056-010 試験			
対象		外国人心臓手術患者			
項目	投与群	レミマゾラム 6 mg/kg/h 群	レミマゾラム 12 mg/kg/h 群	併合群	プロポフォール・セボフルラン 群
Kaplan-Meier 解析 (分)	対象者数	34	28	62	28
	中央値	136.5	165.0	145.5	97.0
	95%信頼区間	98.0 – 163.0	111.0 – 195.0	111.0 – 170.0	83.0 – 140.0
	Q1、Q3	90.0, 198.0	109.0, 219.5	98.0, 218.0	71.0, 161.5

Abbreviations: CI = confidence interval; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; ITT = intent-to-treat

[改変：治験総括報告書 [CNS7056-010 試験 (5.3.5.1-2)] Table 21]

2.7.3.3.2.5 手術室又は PACU/ICU から退室までの時間

(1) 国内臨床試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

ONO-2745-03 試験の Part B（非高齢者、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h）及び Part D（高齢者、レミマゾラム導入速度 4 mg/kg/h）、ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験での治験薬投与終了から手術室退室可能と判断されるまでの時間を表 2.7.3-16 に示す。

ONO-2745-03 試験では、Part B 24 名及び Part D 7 名における手術室退室可能と判断されるまでの時間（平均値±標準偏差）は、それぞれ 25.53±12.78 及び 19.05±9.69 分であった。

生年月日返答を確認してから手術室退室可能と判断されるまでの間に Part B の被験者 3 名に対して覚醒を促す目的、あるいはより意識を清明にする目的でフルマゼニルが投与された。また、手術室退室可能と判断された後に Part B の被験者 4 名及び Part D の被験者 1 名に対して覚醒を促す目的でフルマゼニルが投与された。フルマゼニルが投与された全ての被験者において、覚醒後の再鎮静は報告されなかった。

手術室退室可能と判断されるまでの時間（平均値±標準偏差）は、ONO-2745-05 試験ではレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 28.7±18.1 分、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 27.9±15.7 分、プロポフォール群 19.1±13.1 分であり、ONO-2745-06 試験では、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 18.0±8.7 分及び 12 mg/kg/h 群 21.6±11.9 分であった。

(2) 海外臨床試験（CNS7056-010 試験）

心臓手術終了後は PACU 又は ICU に搬送され、継続的な人工呼吸器が必要な場合は、治験薬を継続投与し、鎮静を継続させた。心臓手術終了から PACU/ICU 退室までの時間の Kaplan-Meier 解析結果を表 2.7.3-17 に示す。

心臓手術終了から PACU/ICU 退室までの時間〔中央値（95%信頼区間）〕は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 363.0 分（308.0～427.0 分）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 368.0 分（335.0～411.0 分）、プロポフォール・セボフルラン群 319.5 分（290.0～366.0 分）であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-16 手術室退室可能までの時間（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：PPS/FAS

試験名		ONO-2745-03 試験		ONO-2745-05 試験			ONO-2745-06 試験	
対象	手術	全身麻酔を施行する手術患者		全身麻酔を施行する手術患者			全身麻酔を施行する手術患者	
	ASA 分類	I 又は II		I 又は II			III 以上	
	年齢	20 歳以上 65 歳未満	65 歳以上	20 歳以上			20 歳以上	
項目	投与群	Part B (12 mg/kg/h)	Part D (4 mg/kg/h)	レミマゾラム 6 mg/kg/h 群	レミマゾラム 12 mg/kg/h 群	プロポ フォール群	レミマゾラム 6 mg/kg/h 群	レミマゾラム 12 mg/kg/h 群
治験薬投与終了から 手術室退室が可能と 判断されるまでの時間 (分)	対象者数	24	7	150	150	75	31	31
	平均値 ± 標準偏差	25.53 ± 12.78	19.05 ± 9.69	28.7 ± 18.1	27.9 ± 15.7	19.1 ± 13.1	18.0 ± 8.7	21.6 ± 11.9
	中央値	21.39	17.62	25.0	25.0	16.0	17.0	20.0
	最小値 ~ 最大値	10.4 ~ 61.8	7.0 ~ 32.0	4 ~ 144	5 ~ 125	5 ~ 87	3 ~ 35	7 ~ 47
	差及び差の 95%信頼区 間	[20.42, 30.64] ²⁾	[11.87, 26.23] ²⁾	12 vs プロポフォール 8.8 [4.6, 12.9] 6 vs プロポフォール 9.6 [5.0, 14.2] 12 vs 6 -0.8 [-4.7, 3.0]			3.6 [-1.7, 8.9]	
	t 検定 ¹⁾	-	-	12 vs プロポフォール p<0.0001 * 6 vs プロポフォール p<0.0001 * 12 vs 6 p=0.6730 N.S.			p=0.1808 N.S.	

1) * : p<0.05、N.S. : p≥0.05

2) 治験薬投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの時間の両側 95%信頼区間

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕表 11.4.1.7-1、表 11.4.1.7-2、治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）〕表 11.4.1.4-1、治験総括報告書〔ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）〕表 11.4.1.4-1〕

表 2.7.3-17 PACU/ICU 退室までの時間（CNS7056-010 試験）

解析対象集団：ITT

試験名	CNS7056-010 試験		
対象	外国人心臓手術患者		
Kaplan-Meier 解析（分）	レミマゾラム 6 mg/kg/h 群	レミマゾラム 12 mg/kg/h 群	プロポフォール・セボフルラン群
対象者数	34	28	28
中央値	363.0	368.0	319.5
95%信頼区間	308.0 – 427.0	335.0 – 411.0	290.0 – 366.0
Q1、Q3	294.0, 470.0	317.0, 445.5	279.0, 455.5

Abbreviations: CI = confidence interval; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; ITT = intent-to-treat

〔引用：治験総括報告書〔CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）〕Table 23〕

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

2.7.3.3.2.6 BIS 値/Narcotrend Index

BIS 値は、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 未満は深鎮静を示すとされている²⁾。

(1) 国内臨床試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

ONO-2745-03 試験における各 Part での BIS の推移を図 2.7.3-1～図 2.7.3-4 に示す。

レミゾラム投与開始後、意識消失に伴い BIS 値は低下した。Part B（非高齢者）及び Part D（高齢者）における麻酔維持中の BIS 値（平均値）は、それぞれ 51.2～77.0 及び 44.8～71.0 の間で推移した。レミゾラム投与終了後、意識消失から覚醒するのに伴い BIS 値（平均値）は一般的に浅い鎮静状態を示すとされる 80 程度まで上昇した。

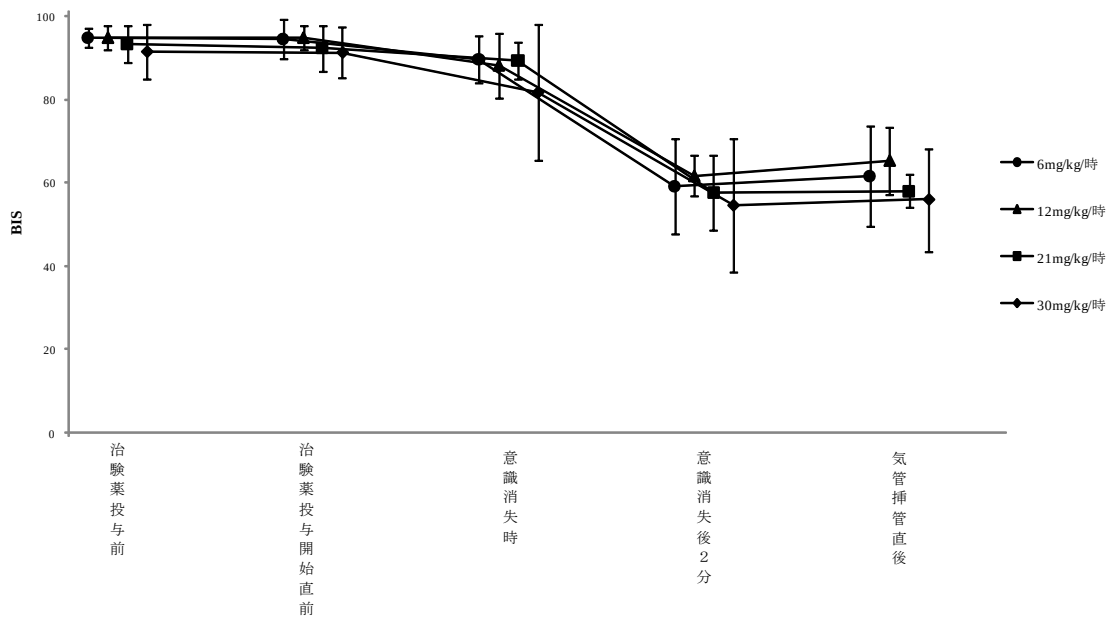


図 2.7.3-1 BIS の推移（平均値±標準偏差）（ONO-2745-03 試験：Part A）

解析対象集団：PPS

〔引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）] 図 11.4.1.3-1〕

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

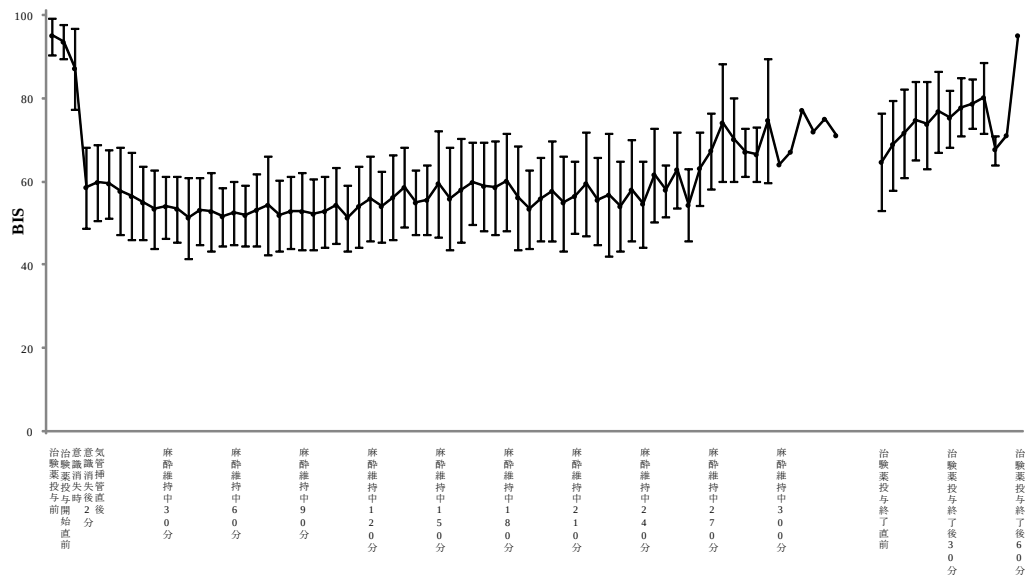


図 2.7.3-2 BIS の推移（平均値±標準偏差）（ONO-2745-03 試験：Part B）

解析対象集団：PPS

〔引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 図 11.4.1.3-2〕

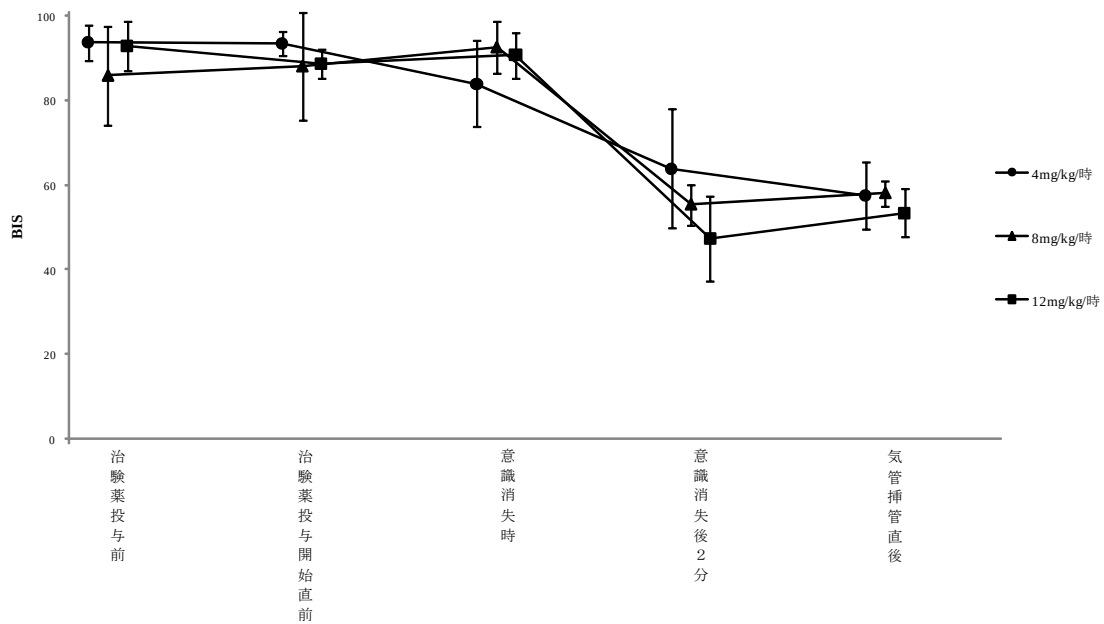
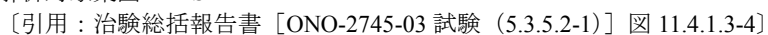


図 2.7.3-3 BIS の推移（平均値±標準偏差）（ONO-2745-03 試験：Part C）

解析対象集団：PPS

〔引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 図 11.4.1.3-3〕

<レミマゾラムベシル酸塩>



51

<レミマゾラムベシル酸塩>

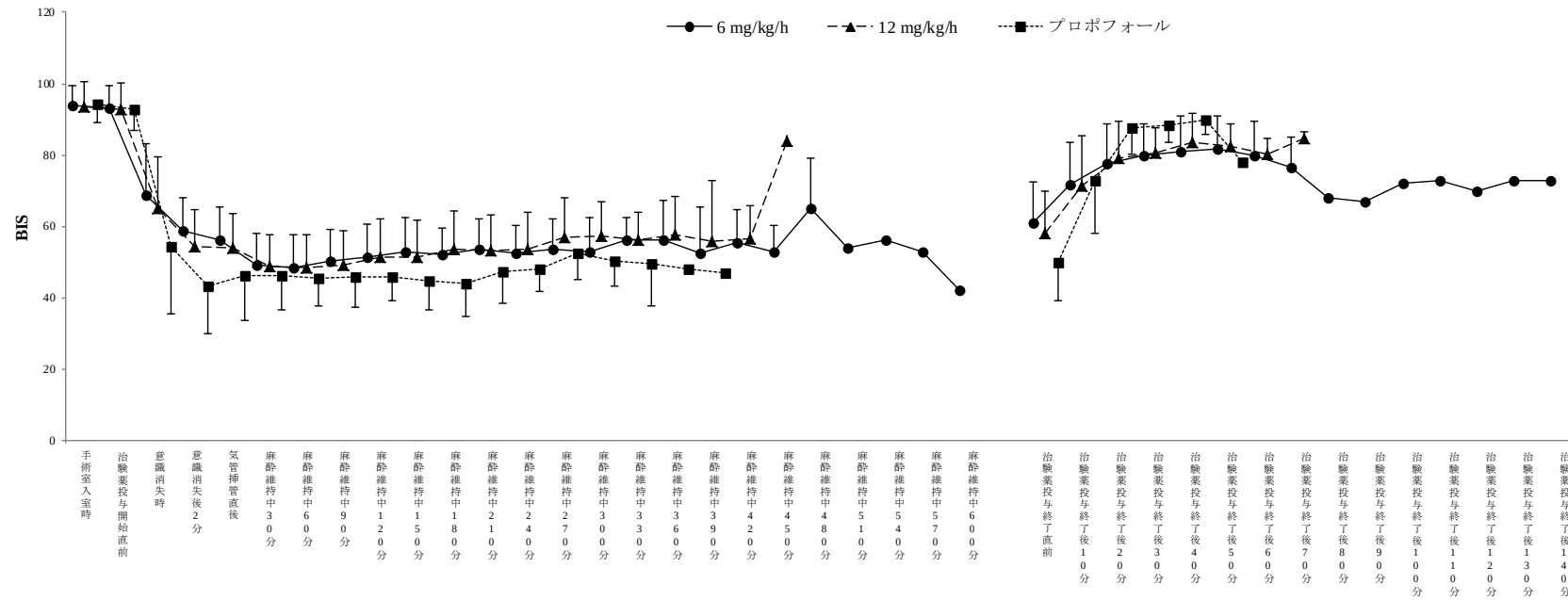
[illegible]

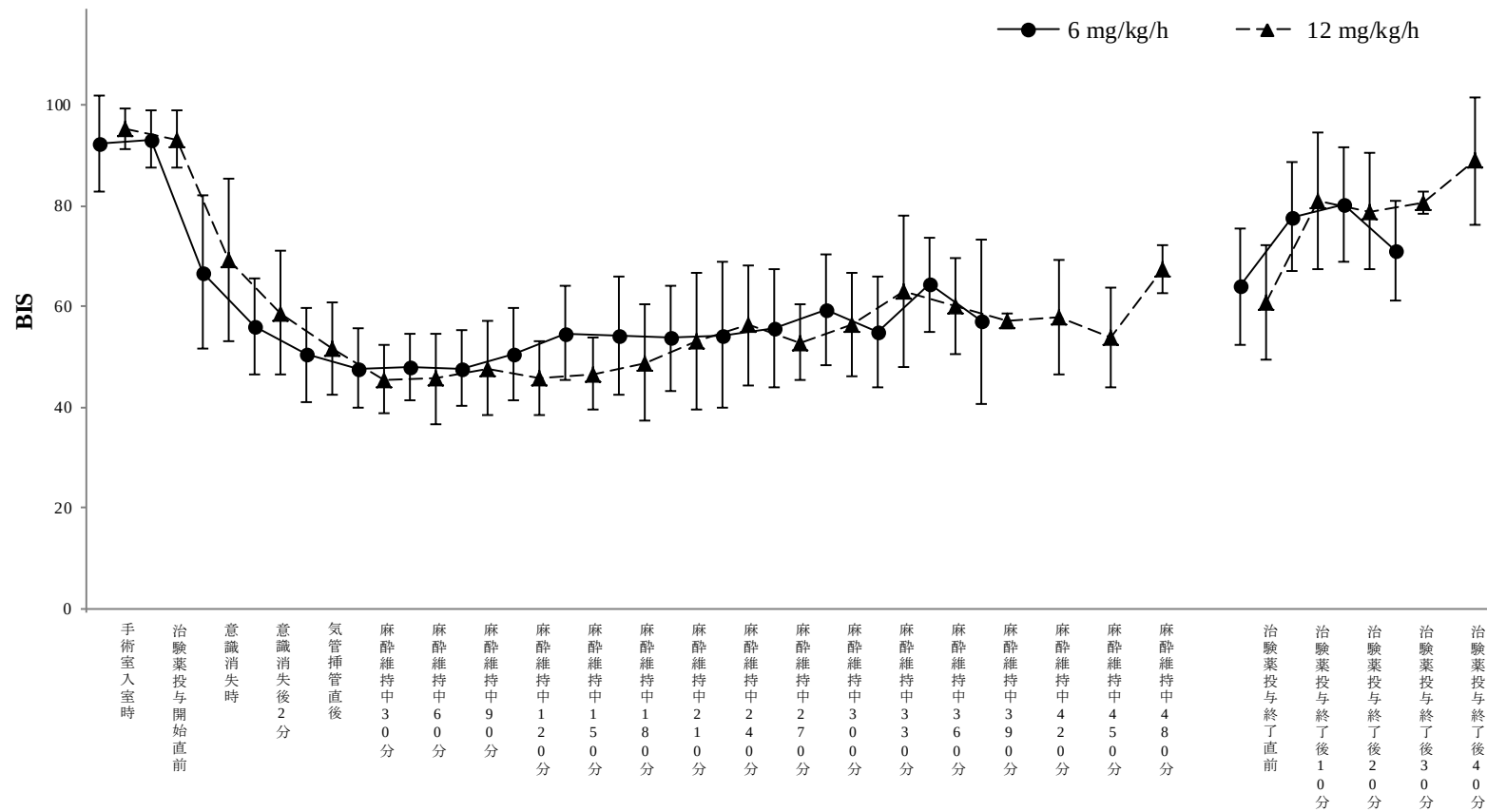
図 2.7.3-5 BIS の推移（平均値±標準偏差）（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：PPS

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 図 14.2-1]

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>



対象被験者数	27	27	26	27	27	27	26	23	23	21	18	17	13	9	8	5	5	3	0	0	0		27	23	10	2	0	6 mg/kg/h
	28	28	28	28	28	28	27	25	23	22	18	18	14	12	7	5	4	3	2	2	2		28	28	13	5	2	12 mg/kg/h

図 2.7.3-6 BIS の推移 (平均値±標準偏差) (ONO-2745-06 試験)

解析対象集団: PPS

[引用: 治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 図 14.2-1]

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

また、ONO-2745-05 試験での麻酔導入時の各時点（意識消失時、意識消失後 2 分、気管挿管直後）において、BIS 値が 60 超、60～40、40 未満の被験者割合を表 2.7.3-18 に示す。

BIS 値が一般的に手術に適した全身麻酔状態を示すとされる 60～40 であった被験者割合は、意識消失時、意識消失後 2 分、及び気管挿管直後で 6 mg/kg/h 群より 12 mg/kg/h 群の方が全般的に高く、気管挿管直後ではレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群は 57.3% (86/150 名) であったのに対し、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群は 67.3% (101/150 名) であった。

表 2.7.3-18 麻酔導入時に BIS 値が 60 超、60～40、40 未満の被験者割合（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：FAS				
時点	投与群 BIS 値	レミマゾラム		プロポ フォール群
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
意識消失時	対象者数	146	148	74
	60 超	100 (68.5%)	84 (56.8%)	24 (32.4%)
	60～40	45 (30.8%)	62 (41.9%)	32 (43.2%)
	40 未満	1 (0.7%)	2 (1.4%)	18 (24.3%)
意識消失後 2 分	対象者数	147	148	75
	60 超	66 (44.9%)	45 (30.4%)	10 (13.3%)
	60～40	79 (53.7%)	94 (63.5%)	36 (48.0%)
	40 未満	2 (1.4%)	9 (6.1%)	29 (38.7%)
気管挿管直後	対象者数	150	150	75
	60 超	57 (38.0%)	40 (26.7%)	13 (17.3%)
	60～40	86 (57.3%)	101 (67.3%)	37 (49.3%)
	40 未満	7 (4.7%)	9 (6.0%)	25 (33.3%)

〔引用：ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）のデータを用いた追加解析結果〕

(2) 海外臨床試験（CNS7056-010 試験）

Narcotrend Index は、30～50 が心臓手術に十分な鎮静レベルとされている。全身麻酔維持時間に対して Narcotrend Index が 60 以下であった時間の割合の要約統計量を表 2.7.3-19 に示す。

全身麻酔維持時間に対して Narcotrend Index が 60 以下であった時間の割合（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群では 95.8±3.4%、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群では 93.3±7.3%、プロポフォール・セボフルラン群では 96.9±2.6%であった。

表 2.7.3-19 全身麻酔維持時間に対して Narcotrend Index が 60 以下であった時間の割合（CNS7056-010 試験）

解析対象集団：ITT

	レミマゾラム 6 mg/kg/h 群 N = 34	レミマゾラム 12 mg/kg/h 群 N = 28	プロポフォール・ セボフルラン群 N = 28
要約統計量 (%)			
平均値 (SD)	95.8 (3.4)	93.3 (7.3)	96.9 (2.6)
中央値	96.72	94.86	97.02
最小値、最大値	86.0, 99.8	69.5, 99.9	88.3, 99.9

Abbreviations: SD = standard deviation; ITT = intent-to-treat

〔改変：治験総括報告書〔CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）〕Table 19〕

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）の 2 試験において、治験薬投与開始から意識消失までの時間、治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間について、内因性要因及び外因性要因でサブグル

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

ープ解析した結果を以下に示す。なお、有効率が 100%であった主要評価項目「全身麻酔薬としての機能」については、サブグループ解析は実施しなかった。

2.7.3.3.1 内因性要因

国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験) 及び国内一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験) の 2 試験において、年齢、BMI、及び ASA 分類を内因性要因とし、サブグループ解析を行った。

(1) 年齢

20 歳以上 65 歳未満を非高齢者、65 歳以上を高齢者とした。

1) 後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験)

ASA 分類 I 又は II の全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験) における、非高齢者、高齢者別の治験薬投与開始から意識消失までの時間、治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間を表 2.7.3-20 に示す。

治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間については、いずれの群においても非高齢者より高齢者の方が長い傾向がみられたが、各サブグループ間で臨床的に顕著な差は認められなかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-20 非高齢者及び高齢者別の意識消失までの時間、開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：FAS

投与群			意識消失までの時間（秒）			開眼までの時間（分）		
			レミマゾラム		プロポ フォール群	レミマゾラム		プロポ フォール群
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
全被験者数			150	150	75	150	150	75
年齢（歳）	<=64	対象者数	92	93	47	92	93	47
		平均値 ± 標準偏差	105.7 ± 23.6	90.9 ± 22.8	75.0 ± 33.4	13.1 ± 8.3	14.2 ± 9.2	9.7 ± 4.6
		中央値	103.0	90.0	77.0	12.0	12.0	9.0
		最小値 ～ 最大値	60 ～ 165	30 ～ 150	17 ～ 158	1 ～ 37	0 ～ 46	2 ～ 22
	>=65	対象者数	58	57	28	58	57	28
		平均値 ± 標準偏差	96.1 ± 30.0	85.1 ± 22.3	85.0 ± 45.6	17.8 ± 14.1	15.1 ± 10.9	11.3 ± 5.8
		中央値	95.5	85.0	80.0	15.0	11.0	11.5
		最小値 ～ 最大値	24 ～ 150	51 ～ 170	30 ～ 280	2 ～ 87	1 ～ 50	0 ～ 24

表 2.7.3-20 非高齢者及び高齢者別の意識消失までの時間、開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間（ONO-2745-05 試験）

（続き）

解析対象集団：FAS

投与群			抜管までの時間（分）			退室可能までの時間（分）		
			レミマゾラム		プロポ フォール群	レミマゾラム		プロポ フォール群
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
全被験者数			150	150	75	150	150	75
年齢（歳）	<=64	対象者数	92	93	47	92	93	47
		平均値 ± 標準偏差	17.6 ± 12.7	18.4 ± 9.7	11.9 ± 5.1	27.2 ± 18.5	26.7 ± 10.9	17.1 ± 12.2
		中央値	14.0	18.0	12.0	24.0	25.0	15.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 103	2 ～ 47	3 ～ 25	4 ～ 144	5 ～ 57	5 ～ 87
	>=65	対象者数	58	57	28	58	57	28
		平均値 ± 標準偏差	21.9 ± 15.8	20.5 ± 12.3	15.0 ± 8.1	31.2 ± 17.3	29.9 ± 21.4	22.5 ± 14.1
		中央値	18.0	18.0	14.5	26.0	25.0	20.0
		最小値 ～ 最大値	5 ～ 104	4 ～ 58	3 ～ 42	9 ～ 106	6 ～ 125	5 ～ 66

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）〕表 11.4.2.8-1、表 11.4.2.8-2、表 11.4.2.8-3、表 11.4.2.8-5〕

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2) 一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）

ASA 分類 III 以上の全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）における、非高齢者、高齢者別の治験薬投与開始から意識消失までの時間、治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間を表 2.7.3-21 に示す。

治験薬投与開始から意識消失までの時間、治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間については、各サブグループ間で臨床的に顕著な差は認められなかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-21 非高齢者及び高齢者別の意識消失までの時間、開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間（ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：FAS

			意識消失までの時間（秒）		開眼までの時間（分）		抜管までの時間（分）		退室可能までの時間（分）	
投与群			レミマゾラム		レミマゾラム		レミマゾラム		レミマゾラム	
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
全被験者数			31	31	31	31	31	31	31	31
年齢 （歳）	<=6 4	対象者数	5	6	5	6	5	6	5	6
		平均値 ± 標準偏差	119.8 ± 19.0	83.0 ± 29.4	8.6 ± 6.9	10.0 ± 10.8	14.4 ± 8.4	12.0 ± 11.7	17.8 ± 7.8	22.7 ± 15.1
		中央値	115.0	74.0	8.0	5.0	18.0	8.0	21.0	21.5
		最小値 ～ 最大値	100 ～ 150	50 ～ 125	1 ～ 17	1 ～ 25	3 ～ 22	1 ～ 28	5 ～ 24	7 ～ 43
	>=6 5	対象者数	26	25	26	25	26	25	26	25
		平均値 ± 標準偏差	92.8 ± 21.4	81.4 ± 24.4	9.8 ± 8.1	8.3 ± 8.1	12.5 ± 8.1	11.6 ± 8.8	18.0 ± 9.0	21.3 ± 11.3
		中央値	94.5	79.0	8.0	6.0	11.5	10.0	16.5	20.0
		最小値 ～ 最大値	58 ～ 145	10 ～ 130	1 ～ 32	0 ～ 28	2 ～ 33	1 ～ 33	3 ～ 35	7 ～ 47

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 11.4.2.8-1、表 11.4.2.8-2、表 11.4.2.8-3、表 11.4.2.8-5]

(2) BMI

1) 国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験)

ASA 分類 I 又は II の全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験) における、BMI 25 kg/m^2 以下、 25 kg/m^2 超別の治験薬投与開始から意識消失までの時間、治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間を表 2.7.3-22 に示す。

治験薬投与開始から意識消失までの時間、治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間については、各サブグループ間で臨床的に顕著な差は認められなかった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

解析対象集団：FAS

			意識消失までの時間 (秒)			開眼までの時間 (分)		
投与群			レミマゾラム		プロポフォール群	レミマゾラム		プロポフォール群
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
全被験者数			150	150	75	150	150	75
BMI (kg/m ²)	<=25.0	対象者数	108	112	54	108	112	54
		平均値 ± 標準偏差	103.3 ± 27.1	90.1 ± 22.7	79.9 ± 42.5	15.6 ± 10.8	14.3 ± 10.0	10.3 ± 4.8
		中央値	101.0	89.5	80.0	13.0	12.0	11.0
		最小値 ~ 最大値	24 ~ 163	30 ~ 170	17 ~ 280	2 ~ 87	0 ~ 50	1 ~ 22
	> 25.0	対象者数	42	38	21	42	38	21
		平均値 ± 標準偏差	98.5 ± 25.2	84.7 ± 22.7	75.7 ± 25.6	13.1 ± 11.9	15.1 ± 9.4	10.2 ± 5.8
		中央値	100.0	85.5	80.0	11.0	11.5	10.0
		最小値 ~ 最大値	56 ~ 165	50 ~ 145	18 ~ 135	1 ~ 60	1 ~ 33	0 ~ 24

解析対象集団：FAS

			抜管までの時間 (分)			退室可能までの時間 (分)		
投与群			レミマゾラム		プロポフォール群	レミマゾラム		プロポフォール群
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
全被験者数			150	150	75	150	150	75
BMI (kg/m ²)	<=25.0	対象者数	108	112	54	108	112	54
		平均値 ± 標準偏差	19.7 ± 12.5	18.9 ± 11.0	13.3 ± 6.8	29.0 ± 15.9	27.0 ± 14.1	19.1 ± 13.3
		中央値	17.0	17.5	12.0	26.0	24.0	15.5
		最小値 ~ 最大値	5 ~ 104	2 ~ 58	3 ~ 42	8 ~ 106	5 ~ 74	5 ~ 87
	> 25.0	対象者数	42	38	21	42	38	21
		平均値 ± 標準偏差	18.0 ± 17.7	20.1 ± 10.2	12.5 ± 5.7	28.0 ± 22.9	30.6 ± 19.9	19.1 ± 12.9
		中央値	13.0	19.5	13.0	23.0	28.0	17.0
		最小値 ~ 最大値	3 ~ 103	4 ~ 40	3 ~ 26	4 ~ 144	8 ~ 125	5 ~ 66

〔改變：治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）〕表 11.4.2.8-1、表 11.4.2.8-2、表 11.4.2.8-3、表 11.4.2.8-5〕

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2) 国内一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験)

ASA 分類 III 以上の全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験) における、BMI 25 kg/m² 以下、25 kg/m² 超別の治験薬投与開始から意識消失までの時間、治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間を表 2.7.3-23 に示す。

治験薬投与開始から意識消失までの時間、治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間については、各サブグループ間で臨床的に顕著な差は認められなかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-23 BMI 別の意識消失までの時間、開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間
(ONO-2745-06 試験)

解析対象集団：FAS

			意識消失までの時間（秒）		開眼までの時間（分）		抜管までの時間（分）		退室可能までの時間（分）	
投与群			レミマゾラム		レミマゾラム		レミマゾラム		レミマゾラム	
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
全被験者数			31	31	31	31	31	31	31	31
BMI (kg/m ²)	<=25.0	対象者数	22	25	22	25	22	25	22	25
		平均値 ± 標準偏差	94.5 ± 23.2	79.4 ± 25.4	9.6 ± 8.5	8.5 ± 8.6	13.1 ± 8.5	11.7 ± 9.3	18.2 ± 9.1	21.7 ± 12.0
		中央値	96.0	77.0	8.0	5.0	12.5	9.0	16.5	22.0
		最小値 ~ 最大値	58 ~ 145	10 ~ 130	1 ~ 32	0 ~ 28	2 ~ 33	1 ~ 33	3 ~ 35	7 ~ 47
	> 25.0	対象者数	9	6	9	6	9	6	9	6
		平均値 ± 標準偏差	103.9 ± 22.4	91.5 ± 22.0	9.8 ± 6.0	9.2 ± 8.7	12.1 ± 7.1	11.5 ± 9.6	17.4 ± 8.2	21.2 ± 12.4
		中央値	106.0	82.5	7.0	8.0	8.0	12.0	19.0	17.0
		最小値 ~ 最大値	74 ~ 150	68 ~ 125	3 ~ 19	1 ~ 25	3 ~ 22	1 ~ 28	5 ~ 29	7 ~ 43

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 11.4.2.8-1、表 11.4.2.8-2、表 11.4.2.8-3、表 11.4.2.8-5]

(3) ASA 分類

1) 国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験)

ASA 分類 I 又は II の全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験) 及び ASA 分類 III 以上の全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験) における、ASA 分類別の治験薬投与開始から意識消失までの時間、治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間を表 2.7.3-24 に示す。

治験薬投与開始から意識消失までの時間は、いずれの群においても ASA 分類のクラスが高くなるほど短くなる傾向を示した。治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間は、ASA 分類 I 又は II と比べて III の方が短い傾向を示したが、各サブグループ間で臨床的に顕著な差は認められなかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-24 ASA 分類別の意識消失までの時間、開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間
(ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験)

解析対象集団：FAS

投与群			意識消失までの時間 (秒)			開眼までの時間 (分)		
			レミマゾラム		プロポフォール群	レミマゾラム		プロポフォール群
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
ONO-2745-05 試験 (ASA 分類 I 又は II) における被験者数			150	150	75	150	150	75
ONO-2745-06 試験 (ASA 分類 III 以上) における被験者数			31	31	-	31	31	-
ASA 分類 ¹⁾	I	対象者数	72	74	37	72	74	37
		平均値 ± 標準偏差	105.1 ± 25.6	91.4 ± 22.7	73.4 ± 28.5	12.7 ± 8.1	14.0 ± 9.6	10.4 ± 4.9
		中央値	105.5	90.0	76.0	11.5	12.0	9.0
		最小値 ~ 最大値	26 ~ 165	50 ~ 150	20 ~ 135	2 ~ 37	0 ~ 46	2 ~ 24
	II	対象者数	78	76	38	78	76	38
		平均値 ± 標準偏差	99.1 ± 27.3	86.1 ± 22.5	83.9 ± 45.9	17.0 ± 13.1	15.0 ± 10.1	10.1 ± 5.4
		中央値	100.0	87.0	80.0	13.0	11.0	11.0
		最小値 ~ 最大値	24 ~ 163	30 ~ 170	17 ~ 280	1 ~ 87	1 ~ 50	0 ~ 22
	III	対象者数	31	31	-	31	31	-
		平均値 ± 標準偏差	97.2 ± 23.0	81.7 ± 24.9	-	9.6 ± 7.8	8.6 ± 8.5	-
		中央値	97.0	79.0	-	8.0	6.0	-
		最小値 ~ 最大値	58 ~ 150	10 ~ 130	-	1 ~ 32	0 ~ 28	-
	IV	対象者数	0	0	-	0	0	-
		平均値 ± 標準偏差	-	-	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-	-	-
		最小値 ~ 最大値	-	-	-	-	-	-
	V	対象者数	0	0	-	0	0	-
		平均値 ± 標準偏差	-	-	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-	-	-
		最小値 ~ 最大値	-	-	-	-	-	-

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-24 ASA 分類別の意識消失までの時間、開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間
(ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験) (続き)

解析対象集団 : FAS

投与群			抜管までの時間 (分)			退室可能までの時間 (分)		
			レミゾラム		プロポフォール群	レミゾラム		プロポフォール群
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
ONO-2745-05 試験 (ASA 分類 I 又は II) における被験者数			150	150	75	150	150	75
ONO-2745-06 試験 (ASA 分類 III 以上) における被験者数			31	31	-	31	31	-
ASA 分類 ¹⁾	I	対象者数	72	74	37	72	74	37
		平均値 ± 標準偏差	17.3 ± 13.2	19.3 ± 10.8	13.0 ± 6.9	25.7 ± 17.9	26.3 ± 11.5	19.3 ± 14.2
		中央値	14.5	18.0	12.0	22.5	25.0	15.0
		最小値 ~ 最大値	4 ~ 103	2 ~ 47	6 ~ 42	5 ~ 144	5 ~ 60	8 ~ 87
	II	対象者数	78	76	38	78	76	38
		平均値 ± 標準偏差	21.0 ± 14.7	19.1 ± 10.8	13.2 ± 6.3	31.5 ± 17.9	29.5 ± 18.9	19.0 ± 12.3
		中央値	17.0	17.0	14.0	27.0	24.5	16.5
		最小値 ~ 最大値	3 ~ 104	4 ~ 58	3 ~ 29	4 ~ 106	8 ~ 125	5 ~ 66
	III	対象者数	31	31	-	31	31	-
		平均値 ± 標準偏差	12.8 ± 8.0	11.6 ± 9.2	-	18.0 ± 8.7	21.6 ± 11.9	-
		中央値	12.0	10.0	-	17.0	20.0	-
		最小値 ~ 最大値	2 ~ 33	1 ~ 33	-	3 ~ 35	7 ~ 47	-
	IV	対象者数	0	0	-	0	0	-
		平均値 ± 標準偏差	-	-	-	- ± -	- ± -	-
		中央値	-	-	-	-	-	-
		最小値 ~ 最大値	-	-	-	- ~ -	- ~ -	-
	V	対象者数	0	0	-	0	0	-
		平均値 ± 標準偏差	-	-	-	- ± -	- ± -	-
		中央値	-	-	-	-	-	-
		最小値 ~ 最大値	-	-	-	- ~ -	- ~ -	-

1) ONO-2745-05 試験 : ASA 分類 I 又は II、ONO-2745-06 試験 : ASA 分類 III 以上

[改変 : 治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 11.4.2.8-1、表 11.4.2.8-2、表 11.4.2.8-3、表 11.4.2.8-5、治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 11.4.2.8-1、表 11.4.2.8-2、表 11.4.2.8-3、表 11.4.2.8-5]

2.7.3.3.2 外因性要因

国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験) 及び国内一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験) の 2 試験において、気管挿管完了後の局所麻酔施行の有無を外因性要因とし、治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間について、サブグループ解析を行った。また、レミフェンタニルの投与量 (治験薬投与開始まで及び意識消失までの投与量) を外因性要因とし、治験薬投与開始から意識消失までの時間についてのサブグループ解析、治験薬の投与時間及び投与量を外因性要因とし、治験薬投与終了から開眼までの時間及び抜管までの時間、及び退室可能までの時間についてのサブグループ解析を行った。

(1) 気管挿管完了後の局所麻酔施行の有無

1) 国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験)

ASA 分類 I 又は II の全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験) における、気管挿管完了後の局所麻酔施行の有無別の治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間を表 2.7.3-25 に示す。

治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間は、いずれの群においても気管挿管完了後の局所麻酔施行「無」と比較し、「有」で短い傾向を示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-25 気管挿管完了後の局所麻酔施行の有無別の治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：FAS

投与群			開眼までの時間（分）			抜管までの時間（分）			退室可能までの時間（分）		
			レミゾラム		プロポ フォール群	レミゾラム		プロポ フォール群	レミゾラム		プロポ フォール群
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
全被験者数			150	150	75	150	150	75	150	150	75
気管挿管完了後の局所麻酔 ¹⁾ 施行	有	対象者数	42	44	20	42	44	20	42	44	20
		平均値 ± 標準偏差	13.7 ± 11.1	12.6 ± 9.6	7.0 ± 3.8	16.8 ± 11.1	18.5 ± 10.8	10.1 ± 4.6	25.1 ± 13.7	25.7 ± 11.2	13.4 ± 5.6
		中央値	11.0	10.0	6.5	14.5	15.5	9.0	24.5	24.0	12.5
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 60	0 ～ 46	1 ～ 16	3 ～ 63	2 ～ 47	3 ～ 20	4 ～ 67	8 ～ 50	5 ～ 24
	無	対象者数	108	106	55	108	106	55	108	106	55
		平均値 ± 標準偏差	15.4 ± 11.2	15.3 ± 9.9	11.5 ± 5.0	20.2 ± 15.0	19.5 ± 10.8	14.2 ± 6.8	30.1 ± 19.4	28.8 ± 17.3	21.3 ± 14.5
		中央値	12.5	13.0	11.0	16.5	18.0	13.0	25.5	25.0	18.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 87	1 ～ 50	0 ～ 24	5 ～ 104	3 ～ 58	3 ～ 42	8 ～ 144	5 ～ 125	5 ～ 87

1) 脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）〕表 11.4.2.8-2、表 11.4.2.8-3、表 11.4.2.8-5〕

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2) 国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）

ASA 分類 III 以上の全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内一般試験（ONO-2745-06 試験）における、気管挿管完了後の局所麻酔施行の有無別の治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間を表 2.7.3-26 に示す。

治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間は、いずれの群においても気管挿管完了後の局所麻酔施行「無」と比較し、「有」で短い傾向を示した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-26 気管挿管完了後の局所麻酔施行の有無別の治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間（ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：FAS

投与群			開眼までの時間（分）		抜管までの時間（分）		退室可能までの時間（分）	
			レミマゾラム		レミマゾラム		レミマゾラム	
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
全被験者数			31	31	31	31	31	31
気管挿管完了後の局所麻酔 ¹⁾ 施行	有	対象者数	11	13	11	13	11	13
		平均値 ± 標準偏差	6.6 ± 4.6	5.3 ± 5.8	9.6 ± 6.5	8.8 ± 8.6	16.1 ± 7.6	18.3 ± 9.4
		中央値	8.0	4.0	9.0	5.0	16.0	16.0
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 15	0 ～ 22	2 ～ 20	1 ～ 33	5 ～ 28	7 ～ 35
	無	対象者数	20	18	20	18	20	18
		平均値 ± 標準偏差	11.3 ± 8.7	11.1 ± 9.5	14.6 ± 8.4	13.7 ± 9.2	19.1 ± 9.2	23.9 ± 13.2
		中央値	8.0	8.0	12.5	13.0	18.0	21.5
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 32	1 ～ 28	2 ～ 33	1 ～ 29	3 ～ 35	7 ～ 47

1) 脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）〕表 11.4.2.8-2、表 11.4.2.8-3、表 11.4.2.8-5〕

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

(2) レミフェンタニルの投与量（治験薬投与開始まで及び意識消失までの投与量）

レミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量及び意識消失までの投与量を、「0.5 µg/kg 未満」、「0.5 µg/kg 以上 1.0 µg/kg 未満」、「1.0 µg/kg 以上 1.5 µg/kg 未満」、「1.5 µg/kg 以上 2.0 µg/kg 未満」、及び「2.0 µg/kg 以上」に分類し、意識消失までの時間との関係を検討した。

1) 国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）

ASA 分類 I 又は II の全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）における、レミフェンタニルの治験薬投与開始まで及び意識消失までの投与量別の治験薬投与開始から意識消失までの時間を表 2.7.3-27 に示す。

治験薬投与開始から意識消失までの時間は、いずれの群においてもレミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量及び意識消失までの投与量別に一定の傾向はみられなかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-27 レミフェンタニルの治験薬投与開始まで及び意識消失までの投与量別の治験薬投与開始から意識消失までの時間（秒）（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：FAS

投与群			レミゾラム		プロポ フォール群
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
全被験者数			150	150	75
レミフェンタニルの 治験薬投与開始 までの投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	<0.5	対象者数	17	30	9
		平均値 $\pm$ 標準偏差	99.5 $\pm$ 29.8	90.5 $\pm$ 28.9	81.2 $\pm$ 32.7
		中央値	101.0	87.5	80.0
		最小値 $\sim$ 最大値	24 $\sim$ 145	30 $\sim$ 150	18 $\sim$ 132
	0.5 - <1.0	対象者数	85	72	39
		平均値 $\pm$ 標準偏差	106.5 $\pm$ 23.9	90.2 $\pm$ 22.5	77.9 $\pm$ 44.9
		中央値	107.0	90.0	77.0
		最小値 $\sim$ 最大値	26 $\sim$ 163	46 $\sim$ 170	20 $\sim$ 280
	1.0 - <1.5	対象者数	29	27	16
		平均値 $\pm$ 標準偏差	100.7 $\pm$ 30.3	86.7 $\pm$ 17.3	79.6 $\pm$ 30.3
		中央値	99.0	87.0	78.0
		最小値 $\sim$ 最大値	60 $\sim$ 165	57 $\sim$ 130	34 $\sim$ 158
	1.5 - <2.0	対象者数	12	13	7
		平均値 $\pm$ 標準偏差	89.8 $\pm$ 22.4	90.2 $\pm$ 20.2	85.7 $\pm$ 36.5
		中央値	81.0	87.0	89.0
		最小値 $\sim$ 最大値	62 $\sim$ 130	61 $\sim$ 120	17 $\sim$ 135
	≥ 2.0	対象者数	7	8	4
		平均値 $\pm$ 標準偏差	79.4 $\pm$ 28.0	73.3 $\pm$ 15.7	65.0 $\pm$ 18.4
		中央値	72.0	74.5	64.0
		最小値 $\sim$ 最大値	60 $\sim$ 140	52 $\sim$ 90	47 $\sim$ 85
レミフェンタニルの 意識消失までの 投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	<0.5	対象者数	4	3	4
		平均値 $\pm$ 標準偏差	79.5 $\pm$ 21.3	55.7 $\pm$ 22.2	58.8 $\pm$ 31.3
		中央値	84.0	68.0	61.5
		最小値 $\sim$ 最大値	50 $\sim$ 100	30 $\sim$ 69	18 $\sim$ 94
	0.5 - <1.0	対象者数	23	38	21
		平均値 $\pm$ 標準偏差	95.8 $\pm$ 26.9	84.7 $\pm$ 20.0	65.5 $\pm$ 29.8
		中央値	100.0	86.5	60.0
		最小値 $\sim$ 最大値	24 $\sim$ 145	45 $\sim$ 130	20 $\sim$ 132
	1.0 - <1.5	対象者数	70	64	25
		平均値 $\pm$ 標準偏差	108.4 $\pm$ 23.9	90.2 $\pm$ 20.5	74.8 $\pm$ 24.4
		中央値	109.0	90.0	76.0
		最小値 $\sim$ 最大値	35 $\sim$ 163	46 $\sim$ 150	34 $\sim$ 120
	1.5 - <2.0	対象者数	29	21	16
		平均値 $\pm$ 標準偏差	98.6 $\pm$ 26.8	98.0 $\pm$ 31.0	103.9 $\pm$ 59.0
		中央値	99.0	90.0	88.0
		最小値 $\sim$ 最大値	60 $\sim$ 165	57 $\sim$ 170	17 $\sim$ 280
	≥ 2.0	対象者数	24	24	9
		平均値 $\pm$ 標準偏差	97.0 $\pm$ 30.7	87.0 $\pm$ 20.2	84.3 $\pm$ 27.4
		中央値	83.5	87.0	85.0
		最小値 $\sim$ 最大値	60 $\sim$ 154	52 $\sim$ 122	47 $\sim$ 135

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）〕表 11.4.2.8-1〕

2) 国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）

ASA 分類 III 以上の全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）における、レミフェンタニルの治験薬投与開始まで及び意識消失までの投与量別の治験薬投与開始から意識消失までの時間を表 2.7.3-28 に示す。

治験薬投与開始から意識消失までの時間は、いずれの群においてもレミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量及び意識消失までの投与量別に一定の傾向はみられなかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-28 レミフェンタニルの治験薬投与開始まで及び意識消失までの投与量別の意識消失までの時間（秒）（ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：FAS

投与群			レミゾラム	
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
全被験者数			31	31
レミフェンタニルの 治験薬投与開始 までの投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	<0.5	対象者数	13	12
		平均値 $\pm$ 標準偏差	94.1 $\pm$ 16.5	81.5 $\pm$ 21.9
		中央値	97.0	80.0
		最小値 $\sim$ 最大値	74 $\sim$ 124	50 $\sim$ 130
	0.5 - <1.0	対象者数	9	11
		平均値 $\pm$ 標準偏差	112.9 $\pm$ 25.9	86.1 $\pm$ 24.3
		中央値	112.0	80.0
		最小値 $\sim$ 最大値	70 $\sim$ 150	50 $\sim$ 125
	1.0 - <1.5	対象者数	5	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	96.2 $\pm$ 22.4	69.0 $\pm$ 52.2
		中央値	102.0	88.0
		最小値 $\sim$ 最大値	58 $\sim$ 114	10 $\sim$ 109
	1.5 - <2.0	対象者数	2	3
		平均値 $\pm$ 標準偏差	67.0 $\pm$ 2.8	84.7 $\pm$ 24.4
		中央値	67.0	77.0
		最小値 $\sim$ 最大値	65 $\sim$ 69	65 $\sim$ 112
	≥ 2.0	対象者数	2	2
		平均値 $\pm$ 標準偏差	79.5 $\pm$ 21.9	74.0 $\pm$ 4.2
		中央値	79.5	74.0
		最小値 $\sim$ 最大値	64 $\sim$ 95	71 $\sim$ 77
レミフェンタニルの 意識消失までの 投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	<0.5	対象者数	1	1
		平均値 $\pm$ 標準偏差	78.0 $\pm$ -	50.0 $\pm$ -
		中央値	78.0	50.0
		最小値 $\sim$ 最大値	78 $\sim$ 78	50 $\sim$ 50
	0.5 - <1.0	対象者数	12	14
		平均値 $\pm$ 標準偏差	95.4 $\pm$ 16.4	79.2 $\pm$ 12.9
		中央値	98.5	77.5
		最小値 $\sim$ 最大値	74 $\sim$ 124	60 $\sim$ 105
	1.0 - <1.5	対象者数	10	8
		平均値 $\pm$ 標準偏差	107.0 $\pm$ 30.0	83.4 $\pm$ 42.2
		中央値	107.0	81.0
		最小値 $\sim$ 最大値	58 $\sim$ 150	10 $\sim$ 130
	1.5 - <2.0	対象者数	4	4
		平均値 $\pm$ 標準偏差	106.8 $\pm$ 7.3	95.8 $\pm$ 15.9
		中央値	108.0	98.5
		最小値 $\sim$ 最大値	97 $\sim$ 114	77 $\sim$ 109
	≥ 2.0	対象者数	4	4
		平均値 $\pm$ 標準偏差	73.3 $\pm$ 14.7	81.3 $\pm$ 21.1
		中央値	67.0	74.0
		最小値 $\sim$ 最大値	64 $\sim$ 95	65 $\sim$ 112

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 11.4.2.8-1]

(3) 治験薬の投与時間及び投与量

治験薬の投与時間を「60 分未満」、「60 分以上 240 分未満」、「240 分以上 480 分未満」、「480 分以上」、投与量を「3.0 mg/kg 未満」、「3.0 mg/kg 以上 5.0 mg/kg 未満」、「5.0 mg/kg 以上 10.0 mg/kg 未満」、「10.0 mg/kg 以上 15.0 mg/kg 未満」、「15.0 mg/kg 以上 20.0 mg/kg 未満」、「20.0 mg/kg 以上」に分類し、治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間との関係を検討した。

1) 国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）

治験薬の投与時間別及び投与量別の治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

び退室可能までの時間を表 2.7.3-29 に示す。

治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間は、いずれの群においても治験薬の投与時間別及び治験薬の投与量 (mg/kg) 別に一定の傾向はみられなかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-29 治験薬の投与時間別及び投与量別の治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間
(ONO-2745-05 試験)

解析対象集団：FAS

投与群			開眼までの時間（分）			抜管までの時間（分）			退室可能までの時間（分）		
			レミマゾラム		プロボ フォール群	レミマゾラム		プロボ フォール群	レミマゾラム		プロボ フォール群
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
全被験者数			150	150	75	150	150	75	150	150	75
治験薬の 投与時間 (分)	<60	対象者数	3	4	4	3	4	4	3	4	4
		平均値 ± 標準偏差	11.0 ± 8.2	19.8 ± 4.9	8.8 ± 7.4	20.0 ± 15.0	25.5 ± 4.8	10.0 ± 6.2	32.3 ± 20.3	33.3 ± 6.2	11.0 ± 6.1
		中央値	9.0	19.0	9.0	20.0	25.0	10.0	26.0	34.0	10.5
		最小値 ～ 最大値	4 ～ 20	15 ～ 26	0 ～ 17	5 ～ 35	21 ～ 31	3 ～ 17	16 ～ 55	25 ～ 40	5 ～ 18
	60 - <240	対象者数	105	104	61	105	104	61	105	104	61
		平均値 ± 標準偏差	15.3 ± 9.8	15.1 ± 10.4	10.4 ± 4.8	18.7 ± 10.7	19.1 ± 10.9	13.0 ± 5.5	28.3 ± 14.2	26.9 ± 13.5	18.1 ± 8.3
		中央値	13.0	12.0	10.0	15.0	17.0	12.0	25.0	24.0	17.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 60	1 ～ 50	1 ～ 24	4 ～ 63	3 ～ 58	3 ～ 29	5 ～ 81	5 ～ 73	5 ～ 50
	240 - <480	対象者数	40	42	10	40	42	10	40	42	10
		平均値 ± 標準偏差	14.7 ± 14.4	12.5 ± 8.5	10.2 ± 6.4	21.0 ± 20.9	18.8 ± 10.8	14.9 ± 11.2	30.0 ± 26.2	29.9 ± 20.7	29.0 ± 28.4
		中央値	11.0	10.0	7.5	17.5	17.5	12.5	24.0	26.0	15.0
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 87	0 ～ 43	3 ～ 20	3 ～ 104	2 ～ 46	4 ～ 42	4 ～ 144	8 ～ 125	5 ～ 87
	>=480	対象者数	2	0	0	2	0	0	2	0	0
		平均値 ± 標準偏差	4.5 ± 2.1	- ± -	- ± -	13.5 ± 0.7	- ± -	- ± -	23.0 ± 8.5	- ± -	- ± -
		中央値	4.5	-	-	13.5	-	-	23.0	-	-
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 6	- ～ -	- ～ -	13 ～ 14	- ～ -	- ～ -	17 ～ 29	- ～ -	- ～ -

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-29 治験薬の投与時間別及び投与量別の治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間
(ONO-2745-05 試験) (続き)

投与群			開眼までの時間 (分)			抜管までの時間 (分)			退室可能までの時間 (分)		
			レミマゾラム		プロボ フォール群	レミマゾラム		プロボ フォール 群	レミマゾラム		プロボ フォール群
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
全被験者数			150	150	75	150	150	75	150	150	75
治験薬の投与量 (mg/kg)	<3.0	対象者数	79	70	0	79	70	0	79	70	0
		平均値 ± 標準偏差	15.0 ± 9.9	14.7 ± 10.0	- ± -	18.4 ± 10.9	18.8 ± 10.5	- ± -	27.2 ± 13.8	27.0 ± 13.9	- ± -
		中央値	12.0	12.0	-	15.0	17.5	-	23.0	24.5	-
		最小値 ~ 最大値	2 ~ 60	1 ~ 50	- ~ -	5 ~ 63	4 ~ 58	- ~ -	8 ~ 70	5 ~ 73	- ~ -
	3.0 - <5.0	対象者数	44	57	1	44	57	1	44	57	1
		平均値 ± 標準偏差	13.9 ± 8.9	13.6 ± 8.8	6.0 ± -	17.7 ± 9.8	18.5 ± 10.4	7.0 ± -	29.5 ± 16.2	27.6 ± 18.3	7.0 ± -
		中央値	12.5	12.0	6.0	15.0	17.0	7.0	26.5	23.0	7.0
		最小値 ~ 最大値	2 ~ 37	0 ~ 41	6 ~ 6	4 ~ 39	2 ~ 42	7 ~ 7	5 ~ 81	8 ~ 125	7 ~ 7
	5.0 - <10.0	対象者数	25	21	12	25	21	12	25	21	12
		平均値 ± 標準偏差	16.3 ± 17.0	16.0 ± 12.4	11.0 ± 4.7	24.3 ± 25.2	22.5 ± 13.0	13.1 ± 4.7	32.5 ± 30.2	31.9 ± 14.9	22.2 ± 12.2
		中央値	12.0	12.0	12.0	19.0	20.0	13.5	25.0	28.0	20.5
		最小値 ~ 最大値	1 ~ 87	4 ~ 46	0 ~ 17	3 ~ 104	8 ~ 47	3 ~ 20	4 ~ 144	10 ~ 74	5 ~ 50
	10.0 - <15.0	対象者数	2	2	25	2	2	25	2	2	25
		平均値 ± 標準偏差	17.0 ± 15.6	17.5 ± 0.7	10.7 ± 5.3	21.5 ± 10.6	19.5 ± 0.7	12.9 ± 5.2	25.0 ± 11.3	26.0 ± 0.0	17.2 ± 6.0
		中央値	17.0	17.5	10.0	21.5	19.5	12.0	25.0	26.0	17.0
		最小値 ~ 最大値	6 ~ 28	17 ~ 18	4 ~ 24	14 ~ 29	19 ~ 20	5 ~ 26	17 ~ 33	26 ~ 26	7 ~ 30
	15.0 - <20.0	対象者数	0	0	19	0	0	19	0	0	19
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -	10.4 ± 4.8	- ± -	- ± -	13.9 ± 6.7	- ± -	- ± -	20.1 ± 13.6
		中央値	-	-	11.0	-	-	14.0	-	-	18.0
		最小値 ~ 最大値	- ~ -	- ~ -	1 ~ 17	- ~ -	- ~ -	3 ~ 29	- ~ -	- ~ -	5 ~ 66
	≥20.0	対象者数	0	0	18	0	0	18	0	0	18
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -	9.3 ± 5.6	- ± -	- ± -	12.8 ± 9.1	- ± -	- ± -	19.5 ± 19.6
		中央値	-	-	8.0	-	-	10.5	-	-	13.0
		最小値 ~ 最大値	- ~ -	- ~ -	2 ~ 20	- ~ -	- ~ -	3 ~ 42	- ~ -	- ~ -	5 ~ 87

[改変: 治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 11.4.2.8-2、表 11.4.2.8-3、表 11.4.2.8-5]

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2) 国内一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験)

治験薬の投与時間別及び投与量別の治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間を表 2.7.3-30 に示す。

治験薬の投与時間別の治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間は、いずれの群においても一定の傾向はみられなかった。また、治験薬の投与量 (mg/kg) 別では、治験薬の投与量の多いグループの方が治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間が長い傾向を示したが、各サブグループでの被験者数が少ないため、治験薬の投与時間及び投与量との関連性を結論するには至らなかった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-30 治験薬の投与時間別及び投与量別の治験薬の投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間（分）（ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：FAS

			開眼までの時間（分）		抜管までの時間（分）		退室可能までの時間（分）	
投与群			レミマゾラム		レミマゾラム		レミマゾラム	
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
全被験者数			31	31	31	31	31	31
治験薬 の投与時間 (分)	<60	対象者数	1	1	1	1	1	1
		平均値 ± 標準偏差	13.0 ± -	11.0 ± -	14.0 ± -	13.0 ± -	16.0 ± -	18.0 ± -
		中央値	13.0	11.0	14.0	13.0	16.0	18.0
		最小値 ～ 最大値	13 ～ 13	11 ～ 11	14 ～ 14	13 ～ 13	16 ～ 16	18 ～ 18
	60 - <240	対象者数	13	15	13	15	13	15
		平均値 ± 標準偏差	10.1 ± 8.1	10.7 ± 10.2	11.7 ± 8.0	13.3 ± 10.0	16.0 ± 8.5	23.4 ± 13.0
		中央値	7.0	5.0	8.0	9.0	16.0	22.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 32	1 ～ 28	2 ～ 33	2 ～ 29	3 ～ 35	10 ～ 47
	240 - <480	対象者数	17	13	17	13	17	13
		平均値 ± 標準偏差	9.1 ± 8.0	6.3 ± 6.8	13.6 ± 8.4	9.3 ± 9.1	19.6 ± 9.0	19.3 ± 11.2
		中央値	9.0	4.0	14.0	5.0	21.0	20.0
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 31	0 ～ 22	2 ～ 32	1 ～ 33	5 ～ 35	7 ～ 40
	≥480	対象者数	0	2	0	2	0	2
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	7.5 ± 0.7	- ± -	14.0 ± 4.2	- ± -	24.5 ± 14.8
		中央値	-	7.5	-	14.0	-	24.5
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	7 ～ 8	- ～ -	11 ～ 17	- ～ -	14 ～ 35

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-30 治験薬の投与時間別及び投与量別の治験薬の投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び退室可能までの時間（分）（ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

投与群			開眼までの時間（分）		抜管までの時間（分）		退室可能までの時間（分）	
			レミマゾラム		レミマゾラム		レミマゾラム	
			6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
全被験者数			31	31	31	31	31	31
治験薬 の投与量 (mg/kg)	<3.0	対象者数	21	20	21	20	21	20
		平均値 ± 標準偏差	8.5 ± 7.1	7.4 ± 7.9	12.2 ± 7.3	10.1 ± 7.9	17.0 ± 7.9	21.2 ± 11.3
		中央値	7.0	5.0	10.0	9.0	16.0	17.0
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 32	0 ～ 28	2 ～ 33	1 ～ 29	3 ～ 35	10 ～ 47
	3.0 - <5.0	対象者数	8	10	8	10	8	10
		平均値 ± 標準偏差	11.3 ± 9.9	11.3 ± 9.8	13.0 ± 10.4	14.2 ± 11.5	18.9 ± 11.2	21.1 ± 13.5
		中央値	12.0	7.5	14.0	13.0	18.5	21.5
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 31	1 ～ 25	2 ～ 32	1 ～ 33	5 ～ 35	7 ～ 43
	5.0 - <10.0	対象者数	2	1	2	1	2	1
		平均値 ± 標準偏差	15.0 ± 5.7	7.0 ± -	18.0 ± 5.7	17.0 ± -	24.5 ± 6.4	35.0 ± -
		中央値	15.0	7.0	18.0	17.0	24.5	35.0
		最小値 ～ 最大値	11 ～ 19	7 ～ 7	14 ～ 22	17 ～ 17	20 ～ 29	35 ～ 35
	≥10.0	対象者数	0	0	0	0	0	0
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -	- ± -	- ± -	- ± -	- ± -
		中央値	-	-	-	-	-	-
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -	- ～ -	- ～ -	- ～ -	- ～ -

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 11.4.2.8-2、表 11.4.2.8-3、表 11.4.2.8-5]

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

(1) レミマゾラムの麻酔導入時の用法・用量

ASA 分類 I 又は II の全身麻酔が必要な手術患者を対象とした国内前期第 II 相試験 (ONO-2745-03 試験) の結果、非高齢者 (20 歳以上 65 歳未満) ではレミマゾラム導入速度 6~30 mg/kg/h、高齢者 (65 歳以上) ではレミマゾラム導入速度 4~12 mg/kg/h でレミマゾラムを静脈内持続投与することで安全かつ有効に麻酔導入が可能であることが示され、12 mg/kg/h 以上の導入速度では意識消失までの時間は同程度であった。

ASA 分類 I 又は II の全身麻酔が必要な手術患者を対象とした国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験) 及び ASA 分類 III 以上の全身麻酔が必要な手術患者を対象とした国内一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験) の結果、6 mg/kg/h 及び 12 mg/kg/h のいずれの導入速度においても、全ての被験者で意識消失が認められ、適切な麻酔導入が可能であることが示された。また、レミマゾラム投与開始から意識消失までの時間 (平均値±標準偏差) は、6 mg/kg/h 群 (ONO-2745-05 試験: 102.0±26.6 秒、ONO-2745-06 試験: 97.2±23.0 秒) と比較し、12 mg/kg/h 群 (ONO-2745-05 試験: 88.7±22.7 秒、ONO-2745-06 試験: 81.7±24.9 秒) で有意に短かった (t 検定、ONO-2745-05 試験: $p<0.0001$ 、ONO-2745-06 試験: $p=0.0139$)。緩やかな導入では麻酔深度が浅いときに外的刺激や口腔内分泌物によって誤嚥、喉頭痙攣が起こる危険性が上がる³⁾。このため、速やかな導入が望ましいとされている。なお、ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験のレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群における意識消失までの投与量の平均値 (5~95%点) は、それぞれ 0.29 (0.18~0.43) mg/kg 及び 0.27 (0.17~0.42) mg/kg あった。

一般的に BIS 値は 60~40 が手術に適した全身麻酔状態を示すとされるが、ONO-2745-05 試験において、麻酔導入時 (意識消失時、意識消失後 2 分、及び気管挿管直後) に BIS 値が 60~40 であった被験者割合は、6 mg/kg/h 群より 12 mg/kg/h 群の方が全般的に高く、気管挿管直後では 6 mg/kg/h 群は 57.3% (86/150 名) であったのに対し、12 mg/kg/h 群は 67.3% (101/150 名) であった。

レミマゾラムの麻酔導入時の安全性に関しては、気管挿管完了までの有害事象及び副作用発現割合、血圧低下に関連する有害事象及び副作用発現割合に、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群と 12 mg/kg/h 群に有意差はなかった (2.7.4.2.1.2 比較的良好にみられる有害事象 参照)。

これら国内臨床試験の結果から、全身麻酔が必要な日本人手術患者におけるレミマゾラムの麻酔導入速度は 12 mg/kg/h がより適切であると判断した。

以上より、レミマゾラムの全身麻酔における麻酔導入時の推奨される用法・用量を「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投与する。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。」とした。

(2) レミマゾラムの麻酔維持時の用法・用量

ASA 分類 I 又は II の全身麻酔が必要な手術患者を対象とした国内前期第 II 相試験 (ONO-2745-03 試験) において、意識消失後レミマゾラムの投与速度を 1 mg/kg/h とし、被験者の状態に応じて投与速度を適宜増減 (最大 2.5 mg/kg/h) しながら静脈内持続投与を行った結果、非高齢者 (20 歳以上 65 歳未満) では 0.8~2.0 mg/kg/h、高齢者 (65 歳以上) では 0.4~1.0 mg/kg/h の範囲で適

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

切な麻酔維持が可能であることが示された。

また、ASA 分類 I 又は II の全身麻酔が必要な手術患者を対象とした国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）において、意識消失後レミマゾラムの投与速度を 1 mg/kg/h とし、被験者の状態に応じて投与速度を適宜増減（最大 2.0 mg/kg/h）しながら静脈内持続投与を行った結果、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群では、それぞれ 0.97 mg/kg/h（0.40～1.58 mg/kg/h）及び 0.99 mg/kg/h（0.40～2.00 mg/kg/h）で適切な麻酔維持が可能であることが示された。

これら国内臨床試験の結果から、患者の全身状態を観察しながら適宜投与速度を調節することで、麻酔導入速度に関わらず、0.40～2.0 mg/kg/h の範囲で有効かつ安全に麻酔維持ができると判断した。

以上より、レミマゾラムの全身麻酔における麻酔維持時の推奨される用法・用量を「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、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。また、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。」とした。

なお、ASA 分類 III 以上の全身麻酔が必要な手術患者を対象とした国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）の結果、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群群及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群では、それぞれ 0.56 mg/kg/h（0.13～1.00 mg/kg/h）及び 0.57 mg/kg/h（0.10～1.00 mg/kg/h）で適切な麻酔維持が可能であることが示された。ただし、ASA 分類 III 以上の患者では副作用が出やすいことから、特定の背景を有する患者に関する注意（ASAIII 以上の患者）として、「投与速度の減速を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。鎮静作用の増強や低血圧等の副作用があらわれるおそれがある。」を添付文書に記載することとした。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験) 及び国内一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験) でレミマゾラムを投与した全症例 (362 名) のうち、レミマゾラムの投与時間が 240 分以上の長時間であった被験者は、それぞれの試験で 84 名及び 32 名であった。これらレミマゾラムを長時間投与した被験者を含め、「術中覚醒・記憶の有無」、「鎮静作用に対する救済処置の有無」及び「体動の有無」を指標として評価した「全身麻酔薬としての機能」は有効であり、有効性の減弱はなかったと考えられた。

また、麻酔維持中に覚醒徴候が認められた場合の緊急対処として許容された最大 12 mg/kg/h の投与速度を超えてレミマゾラムが投与された被験者はいなかった。

一方、海外第 II 相試験 (CNS7056-010 試験) では、全身麻酔が必要な心臓手術患者 62 名に対し、全症例で 2 時間以上レミマゾラムが投与〔投与時間 (平均値±標準偏差)、麻酔維持時 : 216.6±51.57 分、回復期 : 88.7±76.58 分で〕され、麻酔維持期の最長投与時間は 378 分であった。その結果、1 名を除き、レミマゾラム投与開始から手術完了 (最後の皮膚縫合完了) の間に救済処置薬の使用はなく、全身麻酔は成功であった。

これらの試験成績から、レミマゾラムの全身麻酔作用は持続し、レミマゾラムに対する耐性は生じないと考えられた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-31 有効性及び安全性試験

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ/計画時症例数 投与群ごとの症例数 (無作為化/完了)	試験デザイン	治験薬、投与方法	目的	性別 (男性：女性の 割合) 平均年齢	対象患者、 選択/除外基準	主要評価項目 ¹⁾	結果	評価/ 参考区別 添付資料 番号
1 施設 日本 ONO-2745-03	20 年 月 日 完了 20 年 月 日 85/60~90 Part A : 25/25 Part B : 30/25 Part C : 20/18 Part D : 10/7	非盲検、非対 照、用量検討	レミマゾラム Part A 麻酔導入時： 6、12、21、 30 mg/kg/h 麻酔維持時： セボフルラン Part B 麻酔導入時： 12 mg/kg/h 麻酔維持時： 1 mg/kg/h (適宜 増減、上限 2.5 mg/kg/h) Part C 麻酔導入時： 4、8、12 mg/kg/h 麻酔維持時： セボフルラン Part D 麻酔導入時： 4 mg/kg/h 麻酔維持時： 1 mg/kg/h (適宜 増減、上限 2.5 mg/kg/h) 静脈内持続投与	麻薬性鎮痛剤併用 下で全身麻酔を施 行する手術患者を 対象に、レミマゾ ラムの麻酔導入及 び麻酔維持におけ る有効性、安全性 及び薬物動態を探索的に検討する。	Part A 及び B 15% : 85% 46.7 歳 Part C 及び D 60% : 40% 74.0 歳	日本人 全身麻酔を施行する 手術患者 【選択基準】 ≥20~<65 歳 (Part A、 B) ≥65 歳 (Part C、D) 性別：不問 ASA 分類：I~II 【除外基準】 予定手術時間が<1 時 間あるいは≥8 時間の 患者 (Part B、D のみ) 過去にハロゲン化麻 酔剤を使用して、黄 疸又は原因不明の発 熱がみられた者 (Part A、C のみ)	主要評価項目は設定し なかった。 ・ レミマゾラム投与に より意識消失が認めら れ、気管挿管を完了した 被験者割合 ・ 治験薬投与開始から 意識消失までの時間 ・ 各時点の BIS 値 ・ 麻酔維持中に鎮静作 用に対する救済処置な しで手術を終了するこ とができた被験者割合 (Part B 及び Part D のみ) ・ レミマゾラム投与終 了から覚醒までの時間 (Part B 及び Part D のみ) ・ レミマゾラム投与終 了から手術室退室が可 能と判断されるまでの 時間 (Part B 及び Part D のみ) ・ 意識消失後、手術終了 までの覚醒徴候 (Part B 及び Part D のみ) ・ 麻酔中の記憶の有無 (Part B 及び Part D のみ) ・ 麻酔深度の調節性 (Part B 及び Part D のみ)	<気管挿管を完了 した患者割合> Part A 及び B 患者割合：100% Part C 及び D 患者割合：100%	評価資料 5.3.5.2-1

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-31 有効性及び安全性試験（続き）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ/計画時症例数 投与群ごとの症例数 (無作為化/完了)	試験デザイン	治験薬、投与方法	目的	性別 (男性：女性の 割合) 平均年齢	対象患者、 選択/除外基準	主要評価項目 ¹⁾	結果	評価/ 参考区別 添付資料番 号
49 施設 日本 ONO-2745-05	20 年 月 日 完了 20 年 月 日 391/325 レミゾラム 6 mg/kg/h 群：158/150 レミゾラム 12 mg/kg/h 群：156/150 プロポフォール群： 77/75	多施設共同、無作 為化、単盲検、実 薬（プロポフォー ル）対照、並行群 間比較	レミゾラム 麻酔導入時： 6 又は 12 mg/kg/h 静脈内持続投与 麻酔維持時： 1 mg/kg/h (適宜増減、上限 2 mg/kg/h) 静脈内持続投与 プロポフォール 麻酔維持時： 2.0～2.5 mg/kg 緩徐に投与 麻酔維持時： 4～10 mg/kg/h 静脈内持続投与	レミゾラムの全 身麻酔の導入及び 維持に対する有効 性及び安全性を、 全身麻酔を施行す る手術患者を対象 に、プロポフォー ルを対照とした多 施設共同無作為化 並行群間比較試験 により検討する。	レミゾラム 6 mg/kg/h 群 53.3%：46.7% 57.7 歳 レミゾラム 12 mg/kg/h 群 50.7%：49.3% 56.2 歳 プロポフォール 群 56.0%：44.0% 56.3 歳	日本人 全身麻酔を施行する 手術患者（ASA 分類 I 又は II） 【選択基準】 ≥20 歳 性別：不問 ASA 分類：I～II 【除外基準】 予定手術時間が 1 時 間未満の者 手術後も継続して気 管挿管下で呼吸管理 が必要であり、速や かに抜管ができない と予想される者	全身麻酔薬としての 機能（下記の 1～3 の 3 指標から成る複合指 標）。なお、主要評価 項目の評価方法は、3 指標の全てが「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。 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	レミゾラム 6 及び 12 mg/kg/h： 100% プロポフォー ル：100%	評価資料 5.3.5.1-1
6 施設 日本 ONO-2745-06	20 年 月 日 完了 20 年 月 日 67/50 レミゾラム 6 mg/kg/h 群：33/31 レミゾラム 12 mg/kg/h 群：34/31	多施設共同、無作 為化、並行群間比 較	レミゾラム 麻酔導入時： 6 又は 12 mg/kg/h 静脈内持続投与 麻酔維持時： 1 mg/kg/h (適宜 増減、上限 2 mg/kg/h) 静脈内持続投与	レミゾラムの全 身麻酔の導入及び 維持に対する有効 性及び安全性を、 全身麻酔を施行す る手術患者（ASA 分類 III 以上）を対 象に、多施設共同 二重盲検無作為化 並行群間比較試験 により検討する。	レミゾラム 6 mg/kg/h 群 74.2%：25.8% 71.2 歳 レミゾラム 12 mg/kg/h 群 83.9%：16.1% 72.6 歳	日本人 全身麻酔を施行する 手術患者（ASA 分類 III 以上） 【選択基準】 ≥20 歳 性別：不問 ASA 分類：≥III 【除外基準】 予定手術時間が 1 時 間未満の者 手術後も継続して気 管挿管下で呼吸管理 が必要であり、速や かに抜管ができない と予想される者	全身麻酔薬としての 機能（下記の 1. ～3. の 3 指標から成る複合 指標）。なお、主要評 価項目の評価方法は、 3 指標の全てが「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。 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	レミゾラム 6 及び 12 mg/kg/h： 100%	評価資料 5.3.5.2-2

2.7.3 臨床的有効性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.3-31 有効性及び安全性試験（続き）

実施施設数 実施国 試験番号	試験開始日 試験状況 日付 組入れ/計画時症例数 投与群ごとの症例数 (無作為化/完了)	試験デザイン	治験薬、投与方法	目的	性別 (男性：女性の 割合) 平均年齢	対象患者、 選択/除外基準	主要評価項目 ¹⁾	結果	評価/ 参考区別 添付資料番 号
1 施設 ドイツ CNS7056-010	20 年 月 日 完了 20 年 月 日 115/90 レミマゾラム 6 mg/kg/h 群：38/32 レミマゾラム 12 mg/kg/h 群：39/27 プロポフォール・セボフルラン群：38/25	無作為化、単盲 検、実薬（プロポ フォール・セボ フルラン）対照、 並行群間比較	レミマゾラム 6 mg/kg/h 群 麻酔導入時： レミマゾラム 6 mg/kg/h 麻酔維持時：レミマ ゾラム 1～3 mg/kg/h 静脈内持続投与 レミマゾラム 12 mg/kg/h 群 麻酔導入時：レミマ ゾラム 12 mg/kg/h 麻酔維持時：レミマ ゾラム 1～3 mg/kg/h 静脈内持続投与 プロポフォール・セ ボフルラン群 麻酔導入時： プロポフォール 2.0～2.5 mg/kg/分 単回静脈内急速投与 (1 分間) 麻酔維持時： 体外循環開始前まで セボフルラン 0.8～ 2.5 MAC 吸入投与 体外循環開始時から プロポフォール 3～ 12 mg/kg/h 静脈内持続投与	・全身麻酔導入時 のレミマゾラム (2 用量) 及びプロポ フォールとの有効 性及び安全性の比 較 ・全身麻酔維持時 のレミマゾラムと プロポフォール及 びセボフルラン併 用との有効性及び 安全性の比較 ・日本人被験者で の PK データとブ リッジングするた めの PK データ収 集 ・全身麻酔患者で の第 III 相試験デ ザイン設定サポー トのため	レミマゾラム 6 mg/kg/h 群 64.7%：35.3% 60.0 歳 レミマゾラム 12 mg/kg/h 群 82.1%：17.9% 63.9 歳 プロポフォール ・セボフルラ ン群 78.6%：21.4% 62.9 歳	外国人心臓手術患者 【選択基準】 主要な待機的心臓手 術を予定している患 者 ≥18 歳 【除外基準】 胸部～腹部の大動脈 置換術又は大量出血 (循環血液量の 15% 以上)を伴うと推定 される他の処置が必 要な患者 34℃ 以下の低体温で の手術が計画されて いる患者	全身麻酔が成功し た〔治験薬投与開始 から手術完了（最後 の皮膚縫合完了）ま でに鎮静の救済処 置薬を使用しなか った〕被験者割合	レミマゾラム 6 mg/kg/h 群： 100% 12 mg/kg/h 群： 96.4% プロポフォー ル・セボフルラ ン群：96.4%	参考資料 5.3.5.1-2

1) 前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）は主要評価、副次評価の別を設けていないため、有効性評価項目を記述した。

2.7.3.7 参考文献

- 1) Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg*. 2004 Sep;99(3):833-9. (5.4-20)
- 2) 土井 松幸編著, 佐藤 重仁監修. 術中覚醒－回避可能な麻酔の落とし穴－. 真興交易医書出版部, 東京, 2001. (5.4-23)
- 3) 古賀和徳、佐多竹良. 麻酔に伴う喉頭痙攣の予防とその治療. *J UOEH*. 2004;26(1):75-83. (5.4-24)

<レミマゾラムベシル酸塩>
<アネレム静注用 50 mg>

第 2 部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

ムンディファーマ株式会社

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

略号一覧表

略号	省略していない表現又は定義（英語）	省略していない表現又は定義（日本語）
AE	Adverse Event	有害事象
A/G	Albumin/Globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AESI	Adverse Event of Special Interest	特に注目すべき有害事象
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT（GPT）	L-Alanine Aminotranerase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASA	American Society of Anesthesiologists	アメリカ麻酔学会
AST（GOT）	L-Asparate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body Mass Index	体格指数
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素窒素
Ca	Calcium	カルシウム
CAPA	Continious Positive Airway Pressure	持続的気道陽圧
CK（CPK）	Creatine Kinase	クレアチニンキナーゼ
CK-MB	Creatine Kinase Specific of Mascle and Brain	クレアチンキナーゼ MB 分画
Cl	Chlorine	塩素
CNS7056/ ONO-2745	-	レミマゾラム
CNS7054/ ONO-IN-252	-	レミマゾラムの代謝物
CNS7056B/ ONO-2745BS	-	レミマゾラムベシル酸塩又はベンゼンスルホン酸塩
CS	Clinically Significant	臨床的に意義のある
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	estimate Glomerular Filtration Rate	推定糸球体ろ過量
EQ-5D-5L	Five-level Version of EQ-5D	QOL を評価するための質問票
ESRD	End-Stage Renal Disease	末期腎機能不全
EtCO ₂	End-tidal CO ₂	呼気終末二酸化炭素濃度
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
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
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
ITT	Intend-To-Treat	治療意図の原理による解析対象集団
K	Kalium	カリウム
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAC	Minimum Alveolar Concentration	最小肺胞内濃度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Mg	Magnesium	マグネシウム
mITT	Modified Intend-To-Treat Set	-
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
Na	Natrium	ナトリウム
NCS	Non-Clinically Significant	臨床的に意義のない
PACU	Postanesthesia Care Unit	麻酔後回復室
PCO ₂	-	二酸化炭素分圧
PD	Pharmacodynamic	薬力学/薬理作用
pH	Potential Hydrogen	水素イオン指数
PiCCO	-	循環動態モニター
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PONV	Post Operative Nausea and Vomiting	術後悪心嘔吐
PT	Preferred Term	基本語（MedDRA）
PTT	Partial Thromboplastin Time	部分トロンボプラスチン時間
QOL	Quality Of Life	生活の質
QRS（幅）	-	心電図上の Q の始まりから S の終わりまでに要する時間

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

略号	省略していない表現又は定義（英語）	省略していない表現又は定義（日本語）
QT	QT interval. Time interval time between Q and T wave in the heart's electrical cycle	QT 間隔。心臓の電気周期における Q 波から T 波までの時間
QT _c	Corrected QT	補正 QT
QTcB	QT Corrected using Bazett formula	Bazett 補正式を用いて補正した QT 間隔
QTcF	QT Corrected using Fridericia formula	Fridericia 補正式を用いて補正した QT 間隔
QTcI	QT interval with individual correction	個体別の補正式を用いて補正した QT 間隔
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale	鎮静レベルの評価法
SAF	Safety Set	安全性解析対象集団
SAO ₂	-	動脈血酸素飽和度
SD	Standard Deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類（MedDRA）
SpO ₂	Pulse Oximeter Saturation	酸素飽和度（パルスオキシメータ表示）
ST	-	心電図の S 波の終りから T 波の始まりまでの部分
VAS	Visual Analogue Scale	ビジュアルアナログスケール

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

目次

頁

略号一覧表.....	2
2.7.4 臨床的安全性の概要	6
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	6
2.7.4.1.1.1 臨床的安全性の評価対象の概要	16
2.7.4.1.1.1.1 安全性の評価項目及び解析方法	16
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況	23
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	24
2.7.4.2 有害事象.....	34
2.7.4.2.1 有害事象の解析	34
2.7.4.2.1.2 比較的良好にみられる有害事象.....	42
2.7.4.2.1.3 死亡	71
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象.....	71
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象.....	75
2.7.4.2.1.6 特に注目すべき有害事象.....	75
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析	77
2.7.4.2.1.7.1 循環動態に関する有害事象.....	77
2.7.4.2.1.7.2 治験薬投与部位反応に関する有害事象	92
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明	96
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	97
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目	108
2.7.4.4.1 血圧	108
2.7.4.4.2 脈拍数/心拍数	117
2.7.4.4.3 呼吸管理	121
2.7.4.4.4 体温	123
2.7.4.4.5 心電図検査	127
2.7.4.4.6 QTc 間隔への影響	140
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	142
2.7.4.5.1 内因性要因	142
2.7.4.5.1.1 年齢.....	142
2.7.4.5.1.2 BMI.....	143
2.7.4.5.1.3 ASA 分類	145
2.7.4.5.1.4 肝機能.....	147
2.7.4.5.1.5 腎機能.....	149
2.7.4.5.2 外因性要因	149
2.7.4.5.2.1 気管挿管完了後の局所麻酔併用の有無.....	149
2.7.4.5.2.2 麻酔導入時のレミフェンタニルの投与量.....	151
2.7.4.5.2.3 治験薬の投与時間.....	153
2.7.4.5.2.4 治験薬の投与量.....	155

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.4.5.3	内視鏡診療における鎮静での安全性	157
2.7.4.5.4	薬物相互作用	158
2.7.4.5.5	妊娠及び授乳時の使用	159
2.7.4.5.6	長時間投与	159
2.7.4.5.7	過量投与	160
2.7.4.5.8	薬物乱用	160
2.7.4.5.9	離脱症状及び反跳現象	161
2.7.4.5.10	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	161
2.7.4.6	市販後のデータ	161
2.7.4.7	付録.....	162

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

全身麻酔を施行する手術患者を対象にした国内3試験(ONO-2745-03試験、ONO-2745-05試験、及びONO-2745-06試験)を評価資料とし、全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象とした海外2試験(CNS7056-010試験及びCNS7056-011試験)を参考資料として、レミマゾラムの臨床的安全性を評価した。

国内3試験において、レミマゾラムを投与し、安全性を評価した症例数は、米国麻酔学会による術前状態分類(ASA分類)Ⅰ又はⅡを対象としたONO-2745-03試験及びONO-2745-05試験では、それぞれ85名、300名、ASA分類Ⅲ以上を対象としたONO-2745-06試験では62名であった。

一方、海外試験において、レミマゾラムの安全性を評価した症例数は、CNS7056-010試験で62名、CNS7056-011試験で18名であった。

また、特別な集団における検討を目的として実施された海外試験である肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験(ONO-2745IVU007試験)、腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験(CNS7056-012試験)及びQTc間隔への影響を検討した試験(CNS7056-005試験、CNS7056-017試験)は評価資料、レミマゾラムの乱用可能性を検討した試験(CNS7056-014試験)は参考資料とした。安全性を評価した症例数は、ONO-2745IVU007試験で20名、CNS7056-012試験で23名、CNS7056-005試験で57名、CNS7056-017試験で20名、及びCNS7056-014試験で40名であった。

なお、本承認申請の効能・効果である「全身麻酔の導入及び維持」とは異なる「集中治療における人工呼吸中の鎮静」での安全性として国内1試験(ONO-2745-04試験)、「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」での安全性として海外5試験(CNS7056-003試験、CNS7056-004試験、CNS7056-006試験、CNS7056-008試験、及びCNS7056-015試験)についても参考資料とした。

レミマゾラムの安全性を評価した症例数は、ONO-2745-04試験で49名、CNS7056-003試験で100名、CNS7056-004試験で120名、CNS7056-006試験で296名、CNS7056-008試験で303名、及びCNS7056-015試験で31名であった。

レミマゾラムの臨床的安全性の評価に用いた臨床試験の概要を表2.7.4-1に示す。

以下、レミマゾラムの投与量は、特に記載のない限り、フリー体としての量及び濃度で表記した。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-1 レミマゾラムの臨床的安全性の評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 評価/参考区別 添付資料番号	目的	試験デザイン	対象	治験薬 用法・用量	安全性評価対象例数
全身麻酔を施行する日本人手術患者を対象とした臨床試験					
ONO-2745-03 評価資料 5.3.5.2-1	有効性 安全性	非盲検、非対照、用量検討	日本人 手術患者（ASA 分類 I 又は II） （Part A、B：非高齢者、Part C、D：高齢者）	Part A 麻酔導入時：6、12、21、30 mg/kg/h Part B 麻酔導入時：12 mg/kg/h 麻酔維持時：1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2.5 mg/kg/h） Part C 麻酔導入時：4、8、12 mg/kg/h Part D 麻酔導入時：4 mg/kg/h 麻酔維持時：1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2.5 mg/kg/h） 静脈内持続投与	Part A：25 名 Part B：30 名 Part C：20 名 Part D：10 名

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-1 レミマゾラムの臨床的安全性の評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号 評価/参考区別 添付資料番号	目的	試験デザイン	対象	治験薬 用法・用量	安全性評価対象例数
ONO-2745-05 評価資料 5.3.5.1-1	有効性 安全性	多施設共同、無作為 化、単盲検、実薬（プ ロポフォール）対 照、並行群間比較	日本人 手術患者（ASA 分 類 I 又は II）	レミマゾラム 麻酔導入時：6 又は 12 mg/kg/h 静脈内持続投与 麻酔維持時：1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2 mg/kg/h） 静脈内持続投与 プロポフォール 麻酔導入時：2.0～2.5 mg/kg 緩徐に投与 麻酔維持時：4～10 mg/kg/h 静脈内持続投与	レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群：150 名 レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群：150 名 プロポフォール群：75 名
ONO-2745-06 評価資料 5.3.5.2-2	有効性 安全性	多施設共同、無作為 化、並行群間比較	日本人 手術患者（ASA 分 類 III 以上）	麻酔導入時： レミマゾラム 6 又は 12 mg/kg/h 麻酔維持時： レミマゾラム 1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2 mg/kg/h） 静脈内持続投与	レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群：31 名 レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群：31 名

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-1 レミマゾラムの臨床的安全性の評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号 評価/参考区別 添付資料番号	目的	試験デザイン	対象	治験薬 用法・用量	安全性評価対象例数
全身麻酔を施行する外国人心臓手術患者を対象とした臨床試験					
CNS7056-010 参考資料 5.3.5.1-2	有効性 安全性	無作為化、単盲検、 実薬（プロポフォール・セボフルラン） 対照、並行群間比較	外国人 心臓手術患者	レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 麻酔導入時：レミマゾラム 6 mg/kg/h 麻酔維持時：レミマゾラム 1～3 mg/kg/h レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 麻酔導入時：レミマゾラム 12 mg/kg/h 麻酔維持時：レミマゾラム 1～3 mg/kg/h 静脈内持続投与 プロポフォール・セボフルラン群 麻酔導入時：プロポフォール 2.0～2.5 mg/kg 1 分間単回静脈内急速投与 麻酔維持時：体外循環開始前セボフルラン 0.8～2.5 MAC 吸入投与 体外循環開始時からプロポフォール 3～12 mg/kg/h 静脈内持続投与	レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群：34 名 レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群：28 名 プロポフォール・セボフルラン群：28 名
CNS7056-011 参考資料 5.3.5.1-3	有効性 安全性	多施設共同、無作為 化、単盲検、実薬（プロ ポフォール）対 照、並行群間比較	外国人 心臓手術患者	レミマゾラム群 麻酔導入時：6 mg/kg/h（意識消失まで。最長 4 分） 麻酔維持時：1 mg/kg/h（上限 3 mg/kg/h、適宜減量 可） 静脈内持続投与 プロポフォール群 麻酔導入時：1.0～2.5 mg/kg 1 分間単回静脈内急速投与 麻酔維持時：3～9 mg/kg/h 静脈内持続投与	レミマゾラム群：18 名 プロポフォール群：5 名

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-1 レミマゾラムの臨床的安全性の評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号 評価/参考区別 添付資料番号	目的	試験デザイン	対象	治験薬 用法・用量	安全性評価対象例数
特別な被験者集団での臨床薬理試験					
ONO-2745 IVU007 評価資料 5.3.3.3-1	薬物動態 (PK) 安全性	非盲検	外国人 肝機能障害患者及 び健康成人	レミマゾラム：0.1 mg/kg 1 分間単回静脈内急速投与	肝機能障害患者：11 名 (中等度：8 名、高度：3 名) 健康成人：9 名
CNS7056-012 評価資料 5.3.3.3-2	PK 安全性	非盲検	外国人 末期腎機能不全 (ESRD) 患者及び 腎機能正常者	レミマゾラム：1.5 mg 単回静脈内急速投与	23 名 (ESRD 群：11 名、腎機能正常者群：12 名)
QTc 間隔への影響を検討した試験					
CNS7056-005 評価資料 5.3.4.1-1	QTc PK 有効性 安全性	無作為化、二重 盲検、クロスオ ーバー、プラセ ボ及び陽性（ミ ダゾラム、モキ シフロキサシ ン）対照、比較	外国人 健康成人	RT、RS、MT、MS、P、PC を投与順序を変えて クロスオーバーにて投与 RT：治療用量のレミマゾラム（10 mg） RS：治療用量を超える用量のレミマゾラム （20 mg） MT：治療用量のミダゾラム（2.5 mg） MS：治療用量を超える用量のミダゾラム （7.5 mg） P：プラセボ 1 分間単回静脈内急速投与 PC：陽性対照（モキシフロキサシン：400 mg） 単回経口投与	57 名
CNS7056-017 評価資料 5.3.4.1-3	PK/ 薬力学 (PD) モデリ ング QTc PK PD 安全性	無作為化、非盲 検、2 群、クロス オーバー	外国人 健康成人男性	レミマゾラムを最初の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間は 3 mg/min、更に 15 分間は 1 mg/min の 注入速度で、合計 35 分かけて総量 85 mg を投与 対照薬：生理食塩液	20 名

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-1 レミマゾラムの臨床的安全性の評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号 評価/参考区別 添付資料番号	目的	試験デザイン	対象	治験薬 用法・用量	安全性評価対象例数
乱用可能性を検討した試験					
CNS7056-014 参考資料 5.3.4.1-2	乱用可能性 PK 安全性	無作為化、二重盲検、クロスオーバー、実薬（ミダゾラム）及びプラセボ対照、比較	外国人 非治療的な（嗜好性）中枢神経抑制薬の使用経験を有する健康成人	適格性（薬物弁別・忍容性）評価期 ミダゾラム 2.5 mg プラセボ ミダゾラム 5 mg 1 分間単回静脈内急速投与 投与期 レミマゾラム 5 mg レミマゾラム 10 mg ミダゾラム 2.5 mg ミダゾラム 5 mg プラセボ 1 分間単回静脈内急速投与	投与期：40 名
集中治療における人工呼吸中の鎮静					
ONO-2745-04 参考資料 5.3.5.4-1	有効性 安全性 PK	多施設共同、単盲検、無作為化、並行群間比較	日本人 集中治療において人工呼吸中に鎮静が必要な手術後の患者	レミマゾラム 0.1、0.25、0.5 mg/kg/h（投与開始後 10 分以降は適宜増減、上限 2 mg/kg/h） 静脈内持続投与	レミマゾラム開始速度 0.1 mg/kg/h 群：16 名 レミマゾラム開始速度 0.25 mg/kg/h 群：17 名 レミマゾラム開始速度 0.5 mg/kg/h 群：16 名

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-1 レミマゾラムの臨床的安全性の評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号 評価/参考区別 添付資料番号	目的	試験デザイン	対象	治験薬 用法・用量	安全性評価対象例数
内視鏡診療における鎮静					
CNS7056-003 参考資料 5.3.5.4-2	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬（ミダゾラム）対照、並行群間比較、用量設定	上部消化管内視鏡診断施行の患者	レミマゾラム：0.10、0.15、0.20 mg/kg ミダゾラム：0.075 mg/kg 1 分間単回静脈内急速投与	レミマゾラム 0.10 mg/kg 群：25 名 レミマゾラム 0.15 mg/kg 群：25 名 レミマゾラム 0.20 mg/kg 群：25 名 ミダゾラム 0.075 mg/kg 群：25 名
CNS7056-004 参考資料 5.3.5.4-3	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬（ミダゾラム）対照、用量反応、並行群間比較	外国人 大腸内視鏡検査施行患者（ASA 分類 I、II 又は III）	レミマゾラム 8.0/3.0 mg 群 初回投与：8.0 mg 1 分間単回急速静脈内投与 追加投与：3.0 mg（2 分間以上の間隔で最大 6 回） 15 秒間静脈内急速投与 レミマゾラム 7.0/2.0 mg 群 初回投与：7.0 mg 1 分間単回静脈内急速投与 追加投与：2.0 mg（2 分間以上の間隔で最大 6 回） 15 秒間静脈内急速投与 レミマゾラム 5.0/3.0 mg 群 初回投与：5.0 mg 1 分間単回静脈内急速投与 追加投与：3.0 mg（2 分間以上の間隔で最大 6 回） 15 秒間静脈内急速投与 ミダゾラム群 初回投与：2.5 mg 1 分間単回静脈内急速投与 追加投与：1.0 mg（2 分間以上の間隔で最大 6 回） 15 秒間静脈内急速投与	レミマゾラム 8.0/3.0 mg 群：40 名 レミマゾラム 7.0/2.0 mg 群：40 名 レミマゾラム 5.0/3.0 mg 群：40 名 ミダゾラム群：41 名

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-1 レミマゾラムの臨床的安全性の評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号 評価/参考区別 添付資料番号	目的	試験デザイン	対象	治験薬 用法・用量	安全性評価対象例数
CNS7056-006 参考資料 5.3.5.4-4	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬（ミダゾラム、非盲検）対照、並行群間比較	大腸内視鏡検査/ 治療施行患者 (ASA分類I～III)	レミマゾラム群/プラセボ群 導入時 初回投与：5.0 mg 1 分間単回静脈内急速投与 追加投与：2.5 mg（2 分間以上の間隔で 15 分間に最大 4 回） 維持時 2.5 mg（2 分間以上の間隔で 15 分間に最大 5 回） 15 秒間静脈内急速投与 ミダゾラム群 導入時 初回投与：1.75 mg（60 歳以上の成人又は衰弱した若しくは慢性疾患を有する被験者は 1.0 mg） 2 分間単回静脈内急速投与 追加投与：1.0 mg（60 歳以上の成人又は衰弱した若しくは慢性疾患を有する被験者は 0.5 mg）（2 分間以上の間隔で 12 分間に最大 3 回） 2 分間静脈内急速投与 維持時 1.0 mg（60 歳以上の成人又は衰弱した若しくは慢性疾患を有する被験者 0.5 mg）（2 分間以上の間隔で 12 分間に最大 3 回） 2 分間静脈内急速投与	レミマゾラム群：296 名 プラセボ群：60 名 ミダゾラム群：102 名

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-1 レミマゾラムの臨床的安全性の評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号 評価/参考区別 添付資料番号	目的	試験デザイン	対象	治験薬 用法・用量	安全性評価対象例数
CNS7056-008 参考資料 5.3.5.4-5	有効性 PK 安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬（ミダゾラム、非盲検）対照、並行群間比較	気管支鏡検査/治療施行患者（ASA 分類 I～III）	レミマゾラム群/プラセボ群 導入時 初回投与：5.0 mg 1 分間単回静脈内急速投与 追加投与：2.5 mg（2 分間以上の間隔で 15 分間に最大 4 回） 維持時 2.5 mg（2 分間以上の間隔で 15 分間に最大 5 回） 15 秒間静脈内急速投与 ミダゾラム群 導入時 初回投与：1.75 mg（60 歳以上の成人又は衰弱した若しくは慢性疾患を有する被験者は 1.0 mg） 2 分間単回静脈内急速投与 追加投与：1.0 mg（60 歳以上の成人又は衰弱した若しくは慢性疾患を有する被験者は 0.5 mg）（2 分間以上の間隔で 12 分間に最大 2 回） 2 分間静脈内急速投与 維持時 1.0 mg（60 歳以上の成人又は衰弱した若しくは慢性疾患を有する被験者 0.5 mg）（2 分間以上の間隔で 12 分間に最大 3 回） 2 分間静脈内急速投与	レミマゾラム群：303 名 プラセボ群：59 名 ミダゾラム群：69 名

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-1 レミマゾラムの臨床的安全性の評価に用いた臨床試験の概要（続き）

試験番号 評価/参考区別 添付資料番号	目的	試験デザイン	対象	治験薬 用法・用量	安全性評価対象例数
CNS7056-015 参考資料 5.3.5.4-6	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬（ミダゾラム、非盲検）対照、並行群間比較	外国人 大腸内視鏡検査施行患者（ASA 分類 III 及び IV）	レミマゾラム群/プラセボ群 導入時 初回投与：2.5～5.0 mg 1 分間単回静脈内急速投与 追加投与：1.25～2.5 mg（2 分間以上の間隔で 15 分間に最大 4 回） 15 秒間静脈内急速投与 維持時 1.25～2.5 mg（2 分間以上の間隔で最大 5 回） 15 秒間静脈内急速投与 ミダゾラム群 導入時 初回投与：1.0 mg 2 分間単回静脈内急速投与 追加投与：0.5 mg（2 分間以上の間隔で 12 分間に最大 2 回） 2 分間静脈内急速投与 維持時 0.5 mg（2 分間以上の間隔で 12 分間に最大 3 回） 2 分間静脈内急速投与	レミマゾラム群：31 名 プラセボ群：16 名 ミダゾラム群：30 名

2.7.4.1.1.1 臨床的安全性の評価対象の概要

2.7.4.1.1.1.1 安全性の評価項目及び解析方法

全身麻酔を施行する手術患者を対象に実施した国内 3 試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）及び心臓手術患者を対象にした海外 2 試験（CNS7056-010 試験及び CNS7056-011 試験）における、有害事象、麻酔導入時の有害事象、治験薬投与部位の有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目、並びにそれらの解析方法について以下に示す。

(1) 有害事象

1) 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、又は病気のことであり、治験薬との治験薬との関連性の有無は問わない。なお、原疾患の悪化や合併症の悪化については、その自然経過の範囲を超える医学的に判断されたものを有害事象とした。

ただし、CNS7056-010 試験及び CNS7056-011 試験では対象を心臓手術患者としたため、それぞれ以下の有害事象の定義を追加した。

CNS7056-010 試験：

- 術後出血は、1 回以上の輸血若しくは 1 単位以上の血液凝固を補助する製剤の投与が必要な場合、又は再手術が必要な場合に限り、有害事象として報告することとした。
- 体外循環に伴う心臓停止の前後 5 分以内に発現した不整脈は、有害事象として報告不要とした。
- 30 秒以内に消失した不整脈は、有害事象として報告不要とした。

CNS7056-011 試験：

- 全身麻酔終了時に一般的に認められる症状である悪心、嘔吐、術後悪心嘔吐（PONV）、精神機能障害、及び呼吸不全も有害事象として報告することとした。
- 術後出血は、1 回以上の輸血若しくは 1 単位以上の血液凝固を補助する製剤の投与が必要な場合、又は再手術が必要な場合に限り、有害事象として報告することとした。
- 体外循環に伴う心臓停止 5 分前から心臓停止 20 分後以内に発現した不整脈は、有害事象として報告不要とした。
- 1 分以内に消失した不整脈は、有害事象として報告不要とした。
- 実際に施行された心臓手術が予定していたものと異なった場合、その変更理由を症例報告書に適切に記録することとした。

有害事象の収集期間は、国内 3 試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）では治験薬投与開始から最終観察終了（治験薬投与終了後 24 時間の全ての規定観察終了）までとした。また、CNS7056-010 試験及び CNS7056-011 試験では同意取得から退院までとした。

有害事象の集計対象は、安全性解析対象集団（治験薬が投与された全ての被験者）における治験薬投与後に発現した有害事象とし、集計項目は全ての有害事象、副作用、重症度別の有害事象、投与中止に至った有害事象などとした。各試験において医師から報告された有害事象は、表 2.7.4-

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2 に示す各バージョンの ICH 医薬品規制用語集 (MedDRA) を用い、器官別大分類 (SOC) 別及び基本語 (PT) 別に読み替えて集計した。

表 2.7.4-2 安全性の評価に用いた臨床試験における有害事象の MedDRA バージョン

簡略化した試験名 (試験番号)	MedDRA
評価資料	
国内前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)	Version 14.0J
国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)	Version 16.1J
国内一般臨床試験 (ONO-2745-06)	Version 16.1J
参考資料	
海外第 II 相試験 (CNS7056-010)	Version 16.0
海外第 III 相試験 (CNS7056-011)	Version 18.0

2) 治験薬との関連性

有害事象と治験薬との関連性は、国内 3 試験 (ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験) では、被験者の状態、既往歴、併用薬剤、及び発症の時間的關係などを考慮し、治験薬との関連性が「否定できる」、又は治験薬との関連性が「否定できない」の 2 段階で、海外 2 試験 (CNS7056-010 試験及び CNS7056-011 試験) では、「Not Related」(合理的な関連性がない)、「Related」(合理的な関連性がある) の 2 段階で判定した。治験薬との関連性が「否定できない」又は「Related」と判定された有害事象を「副作用」とした。

3) 重症度

有害事象の重症度は、国内 3 試験 (ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験) では、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準 (平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号)」及び以下の基準を参考とし、軽度、中等度、高度の 3 段階で判定した。

有害事象の重症度の判定基準 (参考) (ONO-2745-03 試験)

程度	判定基準 (参考)
軽度	軽微な有害事象と考えられるもの (Grade 1)
中等度	重篤な有害事象ではないが、軽微な有害事象でもないもの (Grade 2)
高度	重篤な有害事象と考えられるもの。すなわち、被験者の体質や発現時の状態などによっては、死亡又は日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの (Grade 3)

有害事象の重症度の判定基準 (参考) (ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験)

程度	判定基準 (参考)
軽度	徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの (Grade 1)
中等度	通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの (Grade 2)
高度	仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたしたもの (Grade 3)

CNS7056-010 試験では、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) に基づき、有害事象の重症度を判定した。CTCAE の標準的な分類を以下に示す。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

有害事象の重症度（CTCAE）の判定基準（CNS7056-010 試験）

程度	判定基準
Grade 1	軽度の有害事象（Mild AE）
Grade 2	中等度の有害事象（Moderate AE）
Grade 3	高度の有害事象（Severe AE）
Grade 4	生命を脅かす有害事象（Life-threatening or disabling AE）
Grade 5	死に至る有害事象（Death related to AE）

CNS7056-011 試験では、以下の基準に基づき、有害事象の重症度を判定した。

有害事象の重症度の判定基準（CNS7056-011 試験）

程度	判定基準
軽度	通常の活動に支障がない、ごく軽微な不快感をもたらす事象
中等度	通常の活動に支障をきたすに十分な不快感をもたらす事象
高度	通常の日常活動ができなくなる、又は妨げる事象

4) 重篤な有害事象

以下の場合、重篤な有害事象と判定した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他、医学的に重要な状態と判断される事象

なお、ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験では、悪性腫瘍は重篤な有害事象として取り扱うこととした。

5) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象（AESI）として、CNS7056-010 試験では、a)に示す通り麻酔導入中の低血圧及び高血圧、回復期の呼吸抑制及び鎮静延長を評価した。CNS7056-011 試験では、b)に示す通り薬物乱用に関連することが知られている薬剤でみられる作用に関連した有害事象、腎機能不全、腎不全、及び出血性疾患を評価した。なお、国内3試験ではAESIを設定しなかった。

a) CNS7056-010 試験

以下の定義に該当した事象を AESI として集計し、それぞれ評価した。

- 麻酔導入中の低血圧：60 mmHg 以下への収縮期血圧の平均値の低下
- 麻酔導入中の高血圧：180 mmHg 以上への収縮期血圧の上昇、100 mmHg 以上への拡張期血圧の上昇（間隔を空けない反復測定により確認）、又は内科的処置を必要とする血圧上昇
- 回復期の呼吸抑制：
 - ・回復期の呼吸数が8回/分未満
 - ・抜管直後に CPAP マスクを通常使用した状態で $SAO_2 < 94\%$ 及び $pCO_2 > 50\%$
 - ・ $SAO_2 \geq 94\%$ 及び $pCO_2 \leq 50\%$ を維持するため、CPAP マスクの長期使用又は再使用
- 鎮静延長：Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) スコアが治験薬投与終了後 90 分以上で、

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

-1 未満（フルマゼニル投与が必要な場合を含む）

b) CNS7056-011 試験

薬物乱用に関連することが知られている薬剤でみられる作用に関連した有害事象、腎機能不全、腎不全、及び出血性疾患について評価した。腎機能不全、腎不全、及び出血性疾患については、「急性腎不全」及び「出血の用語（臨床検査項目の用語は除く）」に関連する有害事象を集計した。

(2) 麻酔導入時の有害事象

後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05）及び一般臨床試験（ONO-2745-06）では、麻酔導入時の安全性として、気管挿管完了までに発現した有害事象/副作用を集計した。また、国内 3 試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）では、治験薬投与 1 日目（治験薬投与開始後から意識消失まで）に発現した興奮状態を有害事象として集計し、評価した。以下の Ramsay スコアの 1 に該当する状態を興奮状態とした。

Ramsay スコアの定義（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）

スコア	患者の状態
1	不安そうである、イライラしている、落ち着きがない
2	協力的、静穏、見当識がある
3	言葉による指示に反応
4	眉間への軽い叩打に素早く反応
5	眉間への軽い叩打に緩慢に反応
6	眉間への軽い叩打に対しても反応せず

(3) 治験薬投与部位の有害事象

国内 3 試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）では、治験薬投与開始から治験薬投与終了後 24 時間までに発現した投与部位反応を治験薬投与部位の有害事象として集計し、評価した。

(4) 併合解析

日本人の全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内 3 試験のうち、ONO-2745-03 試験を除く 2 試験（ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験）は、対象とした患者の全身状態は異なるものの、用法・用量が同一で、安全性評価方法が同じであるため有害事象の発現割合について併合解析を実施した。なお、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群について、麻酔導入速度は異なるものの、意識消失以降の用法・用量は同一であるため、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び導入速度 12 mg/kg/h 群も併合して解析を行った。

(5) 臨床検査値

臨床的に意義のある異常として治験担当医師が判定した臨床検査値の変動を有害事象として集計し、評価した。

国内 3 試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）では、臨床検査値の要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）、ベースラインからの変化量、及び異常値の発現割合を用いて評価した。CNS7056-010 試験では、臨床検査値の要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、第 1 及び第 3 四分位、最小値、最大値）、臨床検査値のシフトテーブルを

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

用いて評価した。CNS7056-011 試験では、個々の臨床検査値の一覧表を用いて評価した。

臨床検査項目について以下に要約した。

臨床検査項目一覧

試験名 臨床検査項目	ONO-2745-03 試験	ONO-2745-05 試験	ONO-2745-06 試験	CNS7056-010 試験	CNS7056-011 試験
血液学的検査	赤血球数 ヘモグロビン ヘマトクリット値 白血球数 白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球） 血小板数	赤血球数 ヘモグロビン ヘマトクリット値 白血球数 白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球） 血小板数	赤血球数 ヘモグロビン ヘマトクリット値 白血球数 白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球） 血小板数	赤血球数 ヘモグロビン ヘマトクリット値 白血球数 白血球分画（%、数） 血小板数	赤血球数 ヘモグロビン ヘマトクリット値 白血球数 血小板数
血液生化学検査	血糖 総コレステロール 中性脂肪 総蛋白 アルブミン A/G BUN 尿酸 クレアチニン 総ビリルビン 直接ビリルビン AST (GOT) ALT (GPT) γ-GTP LDH ALP CK (CPK) Na K Cl	血糖 総コレステロール 中性脂肪 総蛋白 アルブミン A/G BUN 尿酸 クレアチニン 総ビリルビン 直接ビリルビン AST (GOT) ALT (GPT) γ-GTP LDH ALP CK (CPK) Na K Cl	血糖 総コレステロール 中性脂肪 総蛋白 アルブミン A/G BUN 尿酸 クレアチニン 総ビリルビン 直接ビリルビン AST (GOT) ALT (GPT) γ-GTP LDH ALP CK (CPK) Na K Cl	血糖 総蛋白 アルブミン BUN 尿酸 クレアチニン 総ビリルビン 直接ビリルビン AST (GOT) ALT (GPT) LDH ALP CK (CPK) Na K Cl CK-MB Ca	血糖 アルブミン クレアチニン 総ビリルビン AST (GOT) ALT (GPT) LDH ALP CK (CPK) Na K Cl Mg CK-MB eGFR トロポニン（治験担当医師又は心臓外科医の判断で任意に実施した）
血液凝固検査	-	-	-	プロトロンビン時間 (Quick's test) 部分トロンボプラスチン時間 (PTT)	INR PTT 内因性トロンビン産生能 フォン・ヴィレブランド因子
尿検査	比重 pH 蛋白 糖 潜血 ケトン体 ビリルビン ウロビリノゲン	比重 pH 蛋白 糖 潜血 ケトン体 ビリルビン ウロビリノゲン	比重 pH 蛋白 糖 潜血 ケトン体 ビリルビン ウロビリノゲン	比重 pH 蛋白 糖 潜血 ケトン体 ビリルビン 亜硝酸塩 なお、尿検査で異常が認められた場合、顕微鏡的尿検査を実施することとした。	比重 pH 蛋白 糖 潜血 ケトン体 ビリルビン 亜硝酸塩 尿粘度

(6) バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目

国内 3 試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）及び海外 2 試験（CNS7056-010 試験及び CNS7056-011 試験）における理学的検査及び安全性に関連する他の観察項目を以下に要約した。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

理学的検査一覧

	ONO-2745-03 試験	ONO-2745-05 試験	ONO-2745-06 試験	CNS7056-010 試験	CNS7056-011 試験
理学的検査	血圧 脈拍数 呼吸数 体温 SpO ₂ EtCO ₂ (Part B 及び Part D のみ) 収縮期血圧が 80 mmHg 未満を示さなかった被験者割合 収縮期血圧が各被験者の測定時点数に対して 80 mmHg 未満とらなかった時点の割合 血圧低下に対する処置を実施しなかった被験者割合	血圧 心拍数 呼吸数 体温 SpO ₂ 収縮期血圧が 80 mmHg 以上 150 mmHg 未満を維持できた時点の総時点における割合	血圧 心拍数 呼吸数 体温 SpO ₂ 収縮期血圧が 80 mmHg 以上 150 mmHg 未満を維持できた時点の総時点における割合	血圧 心拍数 体温 呼吸数 低酸素症を示した被験者割合 安定した循環動態を示した被験者割合	血圧 心拍数 麻酔導入時の平均動脈圧のベースライン（麻酔導入時）から 30%超に低下した被験者割合 麻酔導入時の心拍数 50 bpm 未満が 1 分以上継続した被験者割合

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

安全性に関連する他の観察項目一覧

	ONO-2745-03 試験	ONO-2745-05 試験	ONO-2745-06 試験	CNS7056-010 試験	CNS7056-011 試験
安全性に関連する他の観察項目	心電図検査 (12誘導、モニター) 興奮状態の観察	心電図検査 (12誘導、モニター) 昇圧剤の使用回数 興奮状態の観	心電図検査 (12誘導、モニター) 昇圧剤の使用回数 興奮状態の観察	心電図検査 昇圧剤の使用 血液ガス分析 徐脈 低心拍出量症候群 Narcotrendによる脳波異常 人工呼吸器の装着時間 左室駆出率 心拍出量 循環動態の安定性 PiCCOカテーテル測定によるパラメータ 気道確保 術前計画(PACU又はICU搬送)と術後の回復場所との相違 ICU再入室 再手術 トロポニン増加、心筋梗塞 認知機能(MMSE) 生活の質(QOL) 手術の開始と終了時間 大動脈遮断と遮断解除の時間 体外循環の開始と終了時間	心電図検査 昇圧剤及び強心剤の使用 血液ガス分析 循環動態の安定性 低心拍出量症候群 心拍出量指数と駆出率 PiCCOで測定したその他のパラメータ ミルリノンとエピネフリン又はノルエピネフリンの併用 代用血漿剤の使用 心筋梗塞 再挿管 認知機能(MMSE) 術後譫妄 QOL

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 日本人被験者における曝露

1) 国内前期第 II 相試験 (ONO-2745-03 試験、評価資料、資料番号 : 5.3.5.2-1)

Part A では非高齢者 (20 歳以上 65 歳未満) に導入速度としてレミマゾラムを 6、12、21、及び 30 mg/kg/h で投与し、Part C では高齢者 (65 歳以上) に導入速度としてレミマゾラムを 4、8、及び 12 mg/kg/h で投与し、セボフルランで麻酔維持を行った。

Part B では非高齢者に 12 mg/kg/h、Part D では高齢者に 4 mg/kg/h の麻酔導入速度とし、意識消失後はいずれもレミマゾラムを 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、被験者の状態に応じて投与速度を適宜増減することとした (上限 2.5 mg/kg/h)。

Part A (6、12、21、及び 30 mg/kg/h) における麻酔導入期の平均投与時間 (平均値±標準偏差、以下同様) は、326.6±68.2、285.2±31.9、297.8±19.8 秒、及び 322.6±94.0、平均投与量は、17.51±3.28、21.51±5.46、42.66±13.79、及び 39.07±13.47 mg であった。

Part B (12 mg/kg/h) での平均投与時間は 274.0±43.5 秒、平均投与量は 21.45±4.69 mg であり、Part C (4、8、及び 12 mg/kg/h) での平均投与時間は 376.8±70.5、267.6±30.0、及び 298.6±33.3 秒、平均投与量は 9.53±2.39、15.06±1.13、及び 20.88±3.45 mg、Part D (4 mg/kg/h) での平均投与時間は 275.4±51.0 秒、平均投与量は 9.94±2.26 mg であった。

なお、麻酔維持期の平均投与時間は、Part B 及び Part D において 167.00±81.27 分及び 229.58±151.28 分、麻酔維持期の平均投与量は、Part B 及び Part D において 164.23±104.43 mg 及び 163.32±152.31 mg であった。

2) 国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験、評価資料、資料番号 : 5.3.5.1-1)

ASA 分類 I 又は II の手術患者を対象に、麻酔導入速度としてレミマゾラム 6 mg/kg/h 又は 12 mg/kg/h で投与を開始し、意識消失後はいずれも 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、被験者の全身状態を観察しながら適宜増減することとした (上限 2 mg/kg/h)。

全体 (麻酔導入期、麻酔維持期) の平均投与時間 (平均値±標準偏差、以下同様) は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で、202.2±103.3 分及び 190.0±87.8 分、平均投与量は 3.47±2.00 mg/kg 及び 3.47±2.05 mg/kg であった。

3) 国内一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験、評価資料、資料番号 : 5.3.5.2-2)

ASA 分類 III 以上の手術患者を対象に、麻酔導入速度としてレミマゾラム 6 mg/kg/h 又は 12 mg/kg/h で投与を開始し、意識消失後はいずれも 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、被験者の全身状態を観察しながら適宜増減することとした (上限 2 mg/kg/h)。

全体 (麻酔導入期、麻酔維持期) の平均投与時間 (平均値±標準偏差、以下同様) は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で、238.4±104.2 分及び 238.9±118.1 分、平均投与量は 2.47±1.43 mg/kg 及び 2.53±1.30 mg/kg であった。

(2) 外国人被験者における曝露

1) 海外第 II 相試験 (CNS7056-010 試験、参考資料、資料番号 : 5.3.5.1-2)

心臓手術患者を対象に、麻酔導入速度としてレミマゾラム 6 mg/kg/h 又は 12 mg/kg/h で投与を開始し、意識消失後はいずれも 1~3 mg/kg/h 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することとした。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

ITT 解析対象集団での麻酔導入期の平均投与時間（平均値±標準偏差、以下同様）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び導入速度 12 mg/kg/h 群で、109.3±33.91 秒及び 112.0±34.87 秒、平均投与量は、14.918±7.6721 mg 及び 29.73±10.45 mg であった。

全体（麻酔導入期、麻酔維持期、及び回復期の合計）の平均投与時間及び平均投与量は、レミマゾラム併合群で 304.0±86.48 分及び 536.69±221.00 mg であった。

2) 海外第 III 相試験（CNS7056-011 試験、参考資料、資料番号：5.3.5.1-3）

心臓手術患者を対象に、麻酔導入速度としてレミマゾラム 6 mg/kg/h で投与を開始し、意識消失後は 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、被験者の全身状態を観察しながら適宜増減することとした（上限 3 mg/kg/h）。

麻酔導入期の平均投与時間及び平均投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は、197.2±115.73 秒及び 24.7±17.96 mg であった。

全体（麻酔導入期、麻酔維持期、及び回復期の合計）の平均投与時間（分）及び平均投与量（mg）は、385.0±126.97 分及び 670.3±340.87 mg であった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 日本人被験者（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）

日本人被験者での人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4-3 に示す。

ONO-2745-03試験では Part ごとに組入れ被験者の年齢を設定した。

20歳以上65歳未満の被験者（非高齢者）を組み入れた Part A のレミマゾラム導入速度6、12、21、30 mg/kg/h 群、及び Part B のレミマゾラム導入速度12 mg/kg/h 群の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ53.2±9.5歳、49.3±14.5歳、51.4±14.0歳、50.4±10.1歳、及び45.8±11.4歳であった。

65歳以上の被験者（高齢者）を組み入れた Part C のレミマゾラム導入速度4、8、12 mg/kg/h 群、及び Part D のレミマゾラム導入速度4 mg/kg/h 群の年齢は、72.9±5.4歳、75.0±4.2歳、74.2±5.9歳、及び75.1±7.4歳であった。ONO-2745-05試験（レミマゾラム導入速度6、12 mg/kg/h 群、プロポフォール群）の年齢（平均値±標準偏差）はそれぞれ57.7±14.7歳、56.2±16.0歳、56.3±17.6歳、ONO-2745-06試験（レミマゾラム導入速度6、12 mg/kg/h 群）の年齢（平均値±標準偏差）はそれぞれ71.2±6.7歳、72.6±10.2歳であり、ONO-2745-06試験の平均年齢が高かった。

性別は、ONO-2745-03試験の Part C 及び Part D（高齢者）、及び ONO-2745-05試験では男女の割合が同程度であったが、ONO-2745-03試験の Part A 及び Part B（非高齢者）では女性の割合が高く、ONO-2745-06試験では男性の割合が高かった。

BMI はいずれの試験においても約60～70%の被験者が18.5以上25.0 kg/m²未満の範囲にあった。

ASA 分類は、ASA 分類 II 以下の被験者を対象とした ONO-2745-03試験及び ONO-2745-05試験では、ASA 分類 I 及び II の割合が同程度であったが、65歳以上の被験者を対象とした ONO-2745-03試験の Part C 及び Part D（高齢者）では、ほとんどの被験者が ASA 分類 II であった。ASA 分類 III 以上の被験者を対象とした ONO-2745-06試験では、全ての被験者が ASA 分類 III であった。

各臨床試験で選択基準の一つとして用いた ASA 分類を表 2.7.4-4に示す。

各試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）で被験者が受けた手術について、手術部位は多岐にわたっていたが、いずれの試験においても腹部（上腹部、下腹部含む）の手術の割合が高かった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

手術時間が 60 分以上 240 分未満の被験者割合は、ONO-2745-03 試験で 70.6% (60/85 名)、ONO-2745-05 試験で 74.0% (222/300 名)、及び ONO-2745-06 試験で 58.1% (36/62 名) であり、いずれの試験も半数以上の被験者が 60 分以上 240 分未満であった。

ほとんどの被験者が合併症を有しており、「代謝および栄養障害」、「血管障害」の合併割合が高かった。ASA 分類 III 以上の被験者を対象とした ONO-2745-06 試験では「心臓障害」の合併割合が高かった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-3 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	分類	投与群 前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)										
		A				B	A+B	C			D	C+D
		6mg/kg/h	12mg/kg/h	21mg/kg/h	30mg/kg/h	12mg/kg/h	12mg/kg/h	4mg/kg/h	8mg/kg/h	12mg/kg/h	4mg/kg/h	4mg/kg/h
対象者数		5	10	5	5	30	40	10	5	5	10	20
年齢（歳）	<=64	5	10	5	5	30	40					
	>=65							10	5	5	10	20
	平均値 ± 標準偏差	53.2 ± 9.5	49.3 ± 14.5	51.4 ± 14.0	50.4 ± 10.1	45.8 ± 11.4	46.7 ± 12.2	72.9 ± 5.4	75.0 ± 4.2	74.2 ± 5.9	75.1 ± 7.4	74.0 ± 6.4
	中央値	48.0	53.0	56.0	49.0	43.0	44.5	72.0	76.0	76.0	75.0	74.0
	最小値 ~ 最大値	44 ~ 64	28 ~ 64	30 ~ 63	40 ~ 64	21 ~ 62	21 ~ 64	67 ~ 82	69 ~ 80	67 ~ 80	66 ~ 87	66 ~ 87
性別	男性	2 (40.0)	1 (10.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	5 (16.7)	6 (15.0)	6 (60.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	6 (60.0)	12 (60.0)
	女性	3 (60.0)	9 (90.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	25 (83.3)	34 (85.0)	4 (40.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	4 (40.0)	8 (40.0)
BMI (kg/m ²)	<18.5		1 (10.0)			1 (3.3)	2 (5.0)	1 (10.0)				1 (5.0)
	18.5 -< 25.0	5 (100.0)	7 (70.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	23 (76.7)	30 (75.0)	6 (60.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	8 (80.0)	14 (70.0)
	25.0 -< 30.0		1 (10.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	4 (13.3)	5 (12.5)	3 (30.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (20.0)	5 (25.0)
	30.0 -< 35.0		1 (10.0)			1 (3.3)	2 (5.0)					
	35.0 -< 40.0					1 (3.3)	1 (2.5)					
	>=40.0			1 (20.0)								
	平均値 ± 標準偏差	22.75 ± 1.52	22.88 ± 4.04	27.02 ± 9.65	23.28 ± 2.77	22.64 ± 4.37	22.70 ± 4.24	22.78 ± 3.35	24.66 ± 1.14	25.05 ± 4.02	24.10 ± 2.48	23.44 ± 2.95
	中央値	23.58	22.31	23.27	24.86	21.15	21.49	22.53	24.44	22.75	23.49	23.22
	最小値 ~ 最大値	20.3 ~ 23.9	17.0 ~ 30.6	19.2 ~ 43.8	19.8 ~ 25.8	18.1 ~ 35.3	17.0 ~ 35.3	16.3 ~ 28.3	23.4 ~ 26.5	21.6 ~ 30.0	21.1 ~ 29.8	16.3 ~ 29.8
ASA 分類	I	3 (60.0)	5 (50.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	18 (60.0)	23 (57.5)	1 (10.0)		1 (20.0)	1 (10.0)	2 (10.0)
	II	2 (40.0)	5 (50.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	12 (40.0)	17 (42.5)	9 (90.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	9 (90.0)	18 (90.0)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-3 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	分類	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)			一般臨床試験 (ONO-2745-06)	
		レミマゾラム		プロポフォール	レミマゾラム	
		6mg/kg/h	12mg/kg/h		6mg/kg/h	12mg/kg/h
対象者数		150	150	75	31	31
年齢（歳）	<=64	92 (61.3)	93 (62.0)	47 (62.7)	5 (16.1)	6 (19.4)
	>=65	58 (38.7)	57 (38.0)	28 (37.3)	26 (83.9)	25 (80.6)
	平均値 ± 標準偏差	57.7 ± 14.7	56.2 ± 16.0	56.3 ± 17.6	71.2 ± 6.7	72.6 ± 10.2
	中央値	61.0	59.0	59.0	71.0	74.0
	最小値 ~ 最大値	20 ~ 81	20 ~ 86	21 ~ 88	56 ~ 83	48 ~ 93
性別	男性	80 (53.3)	76 (50.7)	42 (56.0)	23 (74.2)	26 (83.9)
	女性	70 (46.7)	74 (49.3)	33 (44.0)	8 (25.8)	5 (16.1)
BMI (kg/m ²)	<18.5	8 (5.3)	8 (5.3)	4 (5.3)	3 (9.7)	4 (12.9)
	18.5 -< 25.0	100 (66.7)	104 (69.3)	50 (66.7)	19 (61.3)	21 (67.7)
	25.0 -< 30.0	40 (26.7)	36 (24.0)	19 (25.3)	9 (29.0)	6 (19.4)
	30.0 -< 35.0	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (2.7)		
	平均値 ± 標準偏差	23.49 ± 2.99	23.00 ± 3.10	23.28 ± 3.36	22.99 ± 3.00	22.66 ± 3.76
	中央値	23.60	22.93	22.60	23.46	22.40
	最小値 ~ 最大値	14.4 ~ 31.6	16.0 ~ 33.5	17.6 ~ 33.1	16.9 ~ 29.4	15.6 ~ 29.5
ASA 分類	I	72 (48.0)	74 (49.3)	37 (49.3)		
	II	78 (52.0)	76 (50.7)	38 (50.7)		
	III				31 (100.0)	31 (100.0)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-3 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	分類	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)										
		A				B	A+B	C			D	C+D
		6mg/kg/h	12mg/kg/h	21mg/kg/h	30mg/kg/h	12mg/kg/h	12mg/kg/h	4mg/kg/h	8mg/kg/h	12mg/kg/h	4mg/kg/h	4mg/kg/h
対象者数		5	10	5	5	30	40	10	5	5	10	20
手術時間 (分)	<60	2 (40.0)	3 (30.0)			3 (10.0)	6 (15.0)	1 (10.0)		1 (20.0)	1 (10.0)	2 (10.0)
	60 ~ < 240	3 (60.0)	6 (60.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	24 (80.0)	30 (75.0)	4 (40.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	7 (70.0)	11 (55.0)
	240 - 480		1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (10.0)	4 (10.0)	5 (50.0)			1 (10.0)	6 (30.0)
	>480								1 (20.0)		1 (10.0)	1 (5.0)
	平均値 ± 標準偏差	97.8 ± 71.7	111.5 ± 76.8	183.2 ± 69.5	147.6 ± 94.5	129.8 ± 70.1	125.2 ± 71.3	187.5 ± 94.6	238.0 ± 292.0	111.2 ± 49.3	199.3 ± 178.4	193.4 ± 139.1
	中央値	68.0	73.5	146.0	102.0	112.0	106.5	198.5	104.0	121.0	147.0	155.0
	最小値 ~ 最大値	35 ~ 212	38 ~ 242	141 ~ 303	70 ~ 280	23 ~ 263	23 ~ 263	19 ~ 295	64 ~ 755	51 ~ 181	41 ~ 684	19 ~ 684
手術部位	頭頸部		1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (6.7)	3 (7.5)	2 (20.0)		1 (20.0)	1 (10.0)	3 (15.0)
	左前額		1 (10.0)				1 (2.5)					
	下顎		1 (10.0)				1 (2.5)					
	胸部			1 (20.0)	1 (20.0)	4 (13.3)	4 (10.0)	2 (20.0)	1 (20.0)			2 (10.0)
	腹部	2 (40.0)	4 (40.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	21 (70.0)	25 (62.5)	4 (40.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	5 (50.0)	9 (45.0)
	子宮	1 (20.0)										
	四肢		1 (10.0)			3 (10.0)	4 (10.0)	2 (20.0)		1 (20.0)	4 (40.0)	6 (30.0)
	軀幹・右上肢			1 (20.0)								
	股			1 (20.0)								
	泌尿器	1 (20.0)										
	膀胱		1 (10.0)				1 (2.5)					
	右股関節		1 (10.0)				1 (2.5)					
	右下肢	1 (20.0)										
合併症	無				1 (20.0)	6 (20.0)	6 (15.0)	1 (10.0)			1 (10.0)	2 (10.0)
	有	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	24 (80.0)	34 (85.0)	9 (90.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	9 (90.0)	18 (90.0)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-3 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	分類	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)			一般臨床試験 (ONO-2745-06)	
		レミマゾラム		プロボフォール	レミマゾラム	
		6mg/kg/h	12mg/kg/h		6mg/kg/h	12mg/kg/h
対象者数		150	150	75	31	31
手術時間(分)	<60	13 (8.7)	22 (14.7)	14 (18.7)	4 (12.9)	3 (9.7)
	60 ~< 240	111 (74.0)	111 (74.0)	55 (73.3)	17 (54.8)	19 (61.3)
	240 - 480	25 (16.7)	17 (11.3)	6 (8.0)	10 (32.3)	9 (29.0)
	>480	1 (0.7)				
	平均値 ± 標準偏差	155.5 ± 96.5	143.7 ± 79.4	123.4 ± 73.0	191.1 ± 97.0	187.3 ± 109.5
	中央値	125.5	131.0	112.0	202.0	183.0
	最小値 ~ 最大値	15 ~ 554	15 ~ 405	17 ~ 360	31 ~ 359	30 ~ 441
手術部位（重複含む）	頭部	1 (0.7)		1 (1.3)		1 (3.2)
	頸部	5 (3.3)	4 (2.7)	2 (2.7)	1 (3.2)	
	胸部	12 (8.0)	14 (9.3)	5 (6.7)	2 (6.5)	4 (12.9)
	上腹部	7 (4.7)	5 (3.3)	3 (4.0)	8 (25.8)	6 (19.4)
	下腹部	33 (22.0)	40 (26.7)	13 (17.3)	15 (48.4)	14 (45.2)
	側腹部		1 (0.7)			
	背部	3 (2.0)	5 (3.3)	3 (4.0)		
	四肢	27 (18.0)	30 (20.0)	18 (24.0)	4 (12.9)	3 (9.7)
	耳鼻	20 (13.3)	19 (12.7)	8 (10.7)	2 (6.5)	2 (6.5)
	泌尿器	15 (10.0)	11 (7.3)	10 (13.3)	4 (12.9)	
	眼	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (1.3)	1 (3.2)	3 (9.7)
	口腔	7 (4.7)	7 (4.7)	5 (6.7)	2 (6.5)	
	その他	18 (12.0)	13 (8.7)	7 (9.3)		
合併症	無	27 (18.0)	32 (21.3)	15 (20.0)		
	有	123 (82.0)	118 (78.7)	60 (80.0)	31 (100.0)	31 (100.0)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-3 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	投与群 分類	前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)										
		A				B	A+B	C			D	C+D
		6mg/kg/h	12mg/kg/h	21mg/kg/h	30mg/kg/h	12mg/kg/h	12mg/kg/h	4mg/kg/h	8mg/kg/h	12mg/kg/h	4mg/kg/h	4mg/kg/h
対象者数		5	10	5	5	30	40	10	5	5	10	20
合併症の有の内訳（重複含む）	血液およびリンパ系障害	2 (40.0)	1 (10.0)			3 (10.0)	4 (10.0)					
	心臓障害		1 (10.0)		2 (40.0)	2 (6.7)	3 (7.5)	3 (30.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)	6 (30.0)
	耳および迷路障害							1 (10.0)				1 (5.0)
	内分泌障害		1 (10.0)				1 (2.5)					
	眼障害		3 (30.0)			2 (6.7)	5 (12.5)	1 (10.0)	1 (20.0)		3 (30.0)	4 (20.0)
	胃腸障害		1 (10.0)			4 (13.3)	5 (12.5)	2 (20.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	4 (20.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態		1 (10.0)			1 (3.3)	2 (5.0)		1 (20.0)			
	肝胆道系障害		1 (10.0)			1 (3.3)	2 (5.0)		1 (20.0)		1 (10.0)	1 (5.0)
	免疫系障害	3 (60.0)	4 (40.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	12 (40.0)	16 (40.0)	2 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	4 (40.0)	6 (30.0)
	感染症および寄生虫症	1 (20.0)						1 (10.0)			1 (10.0)	2 (10.0)
	傷害、中毒および処置合併症					1 (3.3)	1 (2.5)					
	臨床検査		1 (10.0)				1 (2.5)					
	代謝および栄養障害		2 (20.0)	3 (60.0)		4 (13.3)	6 (15.0)	5 (50.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	5 (50.0)	10 (50.0)
	筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	3 (30.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	4 (13.3)	7 (17.5)	3 (30.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (30.0)	6 (30.0)
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (20.0)	1 (10.0)			1 (3.3)	2 (5.0)			2 (40.0)		
	神経系障害		1 (10.0)			2 (6.7)	3 (7.5)		2 (40.0)		2 (20.0)	2 (10.0)
	精神障害										1 (10.0)	1 (5.0)
	腎および尿路障害			1 (20.0)		2 (6.7)	2 (5.0)		2 (40.0)		2 (20.0)	2 (10.0)
	生殖系および乳房障害	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (20.0)		2 (6.7)	3 (7.5)		1 (20.0)	1 (20.0)		
	呼吸器、胸郭および縦隔障害			1 (20.0)		2 (6.7)	2 (5.0)	2 (20.0)	1 (20.0)		1 (10.0)	3 (15.0)
皮膚および皮下組織障害			1 (20.0)		1 (3.3)	1 (2.5)	1 (10.0)	1 (20.0)		1 (10.0)	2 (10.0)	
血管障害		3 (30.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (10.0)	6 (15.0)	5 (50.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	9 (90.0)	14 (70.0)	

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-3 国内臨床試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	分類	後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05)				一般臨床試験 (ONO-2745-06)	
		レミマゾラム		プロポフォール		レミマゾラム	
		6mg/kg/h	12mg/kg/h			6mg/kg/h	12mg/kg/h
対象者数		150	150	75		31	31
合併症の有の内訳 (重複含む)	血液およびリンパ系障害	8 (5.3)	13 (8.7)	7 (9.3)		8 (25.8)	4 (12.9)
	心臓障害	12 (8.0)	13 (8.7)	7 (9.3)		21 (67.7)	16 (51.6)
	先天性、家族性および遺伝性障害	4 (2.7)	3 (2.0)	1 (1.3)		2 (6.5)	2 (6.5)
	耳および迷路障害	5 (3.3)	3 (2.0)	2 (2.7)		1 (3.2)	1 (3.2)
	内分泌障害	7 (4.7)	2 (1.3)	3 (4.0)			2 (6.5)
	眼障害	13 (8.7)	13 (8.7)	6 (8.0)		8 (25.8)	6 (19.4)
	胃腸障害	24 (16.0)	31 (20.7)	13 (17.3)		5 (16.1)	13 (41.9)
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.3)			
	肝胆道系障害	8 (5.3)	13 (8.7)	2 (2.7)		1 (3.2)	2 (6.5)
	免疫系障害	32 (21.3)	26 (17.3)	7 (9.3)		2 (6.5)	4 (12.9)
	感染症および寄生虫症	15 (10.0)	11 (7.3)	10 (13.3)		5 (16.1)	2 (6.5)
	傷害、中毒および処置合併症	4 (2.7)	4 (2.7)			1 (3.2)	
	臨床検査	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (1.3)		2 (6.5)	
	代謝および栄養障害	47 (31.3)	33 (22.0)	21 (28.0)		24 (77.4)	21 (67.7)
	筋骨格系および結合組織障害	25 (16.7)	29 (19.3)	14 (18.7)		6 (19.4)	6 (19.4)
	良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	13 (8.7)	11 (7.3)	6 (8.0)		3 (9.7)	3 (9.7)
	神経系障害	12 (8.0)	11 (7.3)	8 (10.7)		3 (9.7)	2 (6.5)
	精神障害	13 (8.7)	11 (7.3)	7 (9.3)		4 (12.9)	1 (3.2)
	腎および尿路障害	7 (4.7)	16 (10.7)	7 (9.3)		8 (25.8)	8 (25.8)
	生殖系および乳房障害	10 (6.7)	7 (4.7)	7 (9.3)		8 (25.8)	5 (16.1)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (11.3)	16 (10.7)	16 (21.3)		10 (32.3)	12 (38.7)
	皮膚および皮下組織障害	7 (4.7)	12 (8.0)	4 (5.3)		1 (3.2)	2 (6.5)
	外科および内科処置	1 (0.7)	1 (0.7)				1 (3.2)
	血管障害	52 (34.7)	44 (29.3)	25 (33.3)		24 (77.4)	21 (67.7)

() 内は%を示す。

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)〕表 14.1-9、表 14.1-10、治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)〕表 11.2-1、治験総括報告書〔ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)〕表 11.2-1〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-4 ASA 分類（米国麻酔学会術前状態分類）

ASA PS Classification	Definition	Examples, including, but not limited to:
ASA I	A normal healthy patient	Healthy, non-smoking, no or minimal alcohol use
ASA II	A patient with mild systemic disease	Mild diseases only without substantive functional limitations. Examples include (but not limited to): current smoker, social alcohol drinker, pregnancy, obesity ($30 < \text{BMI} < 40$), well-controlled DM/HTN, mild lung disease
ASA III	A patient with severe systemic disease	Substantive functional limitations; One or more moderate to severe diseases. Examples include (but not limited to): poorly controlled DM or HTN, COPD, morbid obesity ($\text{BMI} \geq 40$), active hepatitis, alcohol dependence or abuse, implanted pacemaker, moderate reduction of ejection fraction, ESRD undergoing regularly scheduled dialysis, premature infant PCA < 60 weeks, history (> 3 months) of MI, CVA, TIA, or CAD/stents.
ASA IV	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life	Examples include (but not limited to): recent (< 3 months) MI, CVA, TIA, or CAD/stents, ongoing cardiac ischemia or severe valve dysfunction, severe reduction of ejection fraction, sepsis, DIC, ARD or ESRD not undergoing regularly scheduled dialysis
ASA V	A moribund patient who is not expected to survive without the operation	Examples include (but not limited to): ruptured abdominal/thoracic aneurysm, massive trauma, intracranial bleed with mass effect, ischemic bowel in the face of significant cardiac pathology or multiple organ/system dysfunction
ASA VI	A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes	-

米国麻酔学会術前状態分類（ASA PS）2014 年 10 月 15 日改訂

(2) 外国人被験者

1) CNS7056-010 試験

人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4-5 に示す。

年齢（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム併合群が 61.8 ± 11.68 歳、プロポフォール・セボフルラン群が 62.9 ± 10.96 歳であった。性別は大半の被験者が男性であった。BMI はレミマゾラム併合群が $26.88 \pm 3.088 \text{ kg/m}^2$ 、プロポフォール・セボフルラン群が $28.18 \pm 3.529 \text{ kg/m}^2$ であった。

表 2.7.4-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（CNS7056-010 試験）

解析対象集団：ITT 解析対象集団

	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sex								
Male	22	64.7	23	82.1	45	72.6	22	78.6
Female	12	35.3	5	17.9	17	27.4	6	21.4
Race								
Caucasian	34	100.0	28	100.0	62	100.0	28	100.0
Age (years), mean ± SD	60.0 ± 11.57		63.9 ± 11.67		61.8 ± 11.68		62.9 ± 10.96	
BMI (kg/m^2), mean ± SD	26.26 ± 2.868		27.63 ± 3.228		26.88 ± 3.088		28.18 ± 3.529	

[改変：治験総括報告書「CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）」Table 8、Table 9]

2) CNS7056-011 試験

人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4-6 に示す。

年齢（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム群が 63.9 ± 12.47 歳、プロポフォール群が 70.2 ± 6.57 歳であった。性別は全ての被験者が男性であった。ASA 分類は、大半の被験者が ASA 分類 III であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-6 人口統計学的及び他の基準値の特性（CNS7056-011 試験）

解析対象集団：mITT 解析対象集団

	Remimazolam N = 18		Propofol N = 5	
	n	%	n	%
Age				
Mean (SD)	63.9 (12.47)		70.2 (6.57)	
Median (minimum – maximum)	66.0 (40 – 79)		69.0 (65 - 81)	
1 st quartile, 3 rd quartile	55.0, 74.0		65.0, 71.0	
ASA-PS Classification				
ASA classification provided	13	72.2	2	40.0
I	0	0.0	0	0.0
II	1	5.6	0	0.0
III	11	61.1	2	40.0
IV	1	5.6	0	0.0
V	0	0.0	0	0.0
VI	0	0.0	0	0.0

[改変：治験総括報告書 [CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）] Table 5、Table 6]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 日本人被験者

1) ONO-2745-03 試験

有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.4-7 (Part A 及び Part B : 非高齢者) 及び表 2.7.4-8 (Part C 及び Part D : 高齢者) に示す。

Part A 及び Part C ではレミマゾラムで麻酔導入を行った後、セボフルランで麻酔維持を行った。Part B 及び Part D ではレミマゾラムで麻酔導入を行い、引き続きレミマゾラムで麻酔維持を行った。

有害事象の収集期間は、いずれの Part も治験薬投与開始から最終観察終了までとした。

20 歳以上 65 歳未満の手術患者（非高齢者）を対象とした Part A 及び Part B における有害事象の発現割合は、Part A の導入速度 6、12、21、30 mg/kg/h 群、及び Part B の導入速度 12 mg/kg/h 群のいずれの投与群でも 100% であった。副作用の発現割合は、Part A の導入速度 6、12、21、及び 30 mg/kg/h 群で 0% (0/5 名)、20.0% (2/10 名)、0% (0/5 名)、及び 0% (0/5 名)、Part B の導入速度 12 mg/kg/h 群で 10.0% (3/30 名) であった。

重篤な有害事象及び治験薬投与中止となった有害事象は、Part A、Part B 共にみられなかった。

有害事象の重症度について、高度の有害事象は、Part A、Part B 共にみられなかった。中等度の有害事象が 9 名に認められた。中等度の有害事象は、麻酔による神経系合併症、術中出血、創合併症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血圧低下、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、白血球数増加、及び血腫であった。中等度の副作用が Part B に 1 名（血圧低下）認められた。

65 歳以上の手術患者（高齢者）を対象とした Part C 及び Part D における有害事象の発現割合は、Part C の導入速度 4、8、及び 12 mg/kg/h 群で、90.0% (9/10 名)、100% (5/5 名)、及び 100% (5/5 名)、Part D の導入速度 4 mg/kg/h 群で、100% (10/10 名) であった。副作用の発現割合は、Part C の導入速度 4、8、及び 12 mg/kg/h 群で、10.0% (1/10 名)、20.0% (1/5 名)、及び 20.0% (1/5 名)、Part D の導入速度 4 mg/kg/h 群で、30.0% (3/10 名) であった。

重篤な有害事象（播種性血管内凝固及び出血）が Part C の導入速度 8 mg/kg/h 群で 1 名、治験薬投与中止となった有害事象（血圧上昇）が Part D の導入速度 4 mg/kg/h 群で 1 名に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。

有害事象の重症度について、高度の有害事象が Part C の導入速度 8 mg/kg/h 群の 1 名に 3 件（播種性血管内凝固、血小板数減少、及び出血）認められた。高度の副作用は認められなかった。中等度の有害事象が 5 名に認められた。中等度の有害事象は、血中アルブミン減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血圧低下、血圧上昇、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、総蛋白減少、赤血球数減少、及び落ち着きのなさであった。中等度の副作用は認められなかった。

有害事象及び副作用の重症度別発現割合を付録表 2.7.4-66 及び付録表 2.7.4-67 に示す。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-7 有害事象及び副作用の発現状況の要約
(ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B : 非高齢者)

解析対象集団：安全性解析対象集団

Part	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12
対象者数	5	10	5	5	30
有害事象発現者数	5 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
重篤な有害事象発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現者数	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)
重篤な副作用発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() 内は%を示す。

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 表 12.2.1-3]

表 2.7.4-8 有害事象及び副作用の発現状況の要約
(ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D : 高齢者)

解析対象集団：安全性解析対象集団

Part	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4
対象者数	10	5	5	10
有害事象発現者数	9 (90.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)
重篤な有害事象発現者数	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
副作用発現者数	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)
重篤な副作用発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() 内は%を示す。

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 表 12.2.1-4]

2) ONO-2745-05 試験

有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.4-9 に示す。

全期間の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群が 84.7% (127/150 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 80.7% (121/150 名)、及びプロポフォル群が 84.0% (63/75 名) であり、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群が 39.3% (59/150 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 42.7% (64/150 名)、及びプロポフォル群が 61.3% (46/75 名) であった。

気管挿管完了までの有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群が 10.7% (16/150 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 8.7% (13/150 名)、及びプロポフォル群が 37.3% (28/75 名) であり、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群が 6.7% (10/150 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 6.7% (10/150 名)、及びプロポフォル群が 32.0% (24/75 名) であった。

気管挿管完了以降の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群が 84.7% (127/150 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 78.7% (118/150 名)、及びプロポフォル群が 74.7% (56/75 名) であり、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群が 36.7% (55/150 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 38.7% (58/150 名)、及びプロポフォル群

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

が 49.3% (37/75 名) であった。

全期間において、重篤な有害事象がレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 2 名 (1.3%) に認められた。いずれも気管挿管完了以降に認められ、治験薬との関連性は否定された。死亡例、投与中止となった有害事象はいずれの群にも認められなかった。

有害事象及び副作用の重症度別発現割合を付録表 2.7.4-68 に示す。

重症度の有害事象では、高度が 3 名 (レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 2 名及びプロポフォール群 1 名) に認められた。高度の有害事象の内訳は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群では、赤血球数低下、ヘモグロビン低下、及びヘマトクリット低下が各 1 名、麻酔からの覚醒遅延が 1 名、プロポフォール群では血圧低下が 1 名であった。中等度の有害事象が 83 名 (レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 36 名、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 29 名、及びプロポフォール群 18 名) に認められた。軽度の有害事象が 225 名 (レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 89 名、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 92 名、及びプロポフォール群 44 名) に認められた。

副作用の重症度では、高度が 2 名 (レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 1 名及びプロポフォール群 1 名) に認められた。高度の有害事象の内訳は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群では麻酔からの覚醒遅延が 1 名、プロポフォール群では血圧低下が 1 名であった。中等度の副作用が 32 名 (レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 14 名、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 9 名、及びプロポフォール群 9 名) に認められた。軽度の副作用が 135 名 (レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 44 名、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 55 名、及びプロポフォール群 36 名) に認められた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-9 有害事象及び副作用の発現状況の要約（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

期間 投与群	全期間			気管挿管完了まで			気管挿管完了以降		
	レミマゾラム		プロポ フォール	レミマゾラム		プロポ フォール	レミマゾラム		プロポ フォール
	6	12		6	12		6	12	
対象者数	150	150	75	150	150	75	150	150	75
有害事象発現者数	127 (84.7)	121 (80.7)	63 (84.0)	16 (10.7)	13 (8.7)	28 (37.3)	127 (84.7)	118 (78.7)	56 (74.7)
重篤な有害事象発現者数	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現者数	59 (39.3)	64 (42.7)	46 (61.3)	10 (6.7)	10 (6.7)	24 (32.0)	55 (36.7)	58 (38.7)	37 (49.3)
重篤な副作用発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() 内は割合 (%) を示す。

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 12.2.1-2]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

3) ONO-2745-06 試験

有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.4-10 に示す。

全期間の有害事象の発現割合は、導入速度 6 mg/kg/h 群、導入速度 12 mg/kg/h 群のいずれの群も 90.3% (各 28/31 名) であり、副作用の発現割合は導入速度 6 mg/kg/h 群が 45.2% (14/31 名)、導入速度 12 mg/kg/h 群が 54.8% (17/31 名) であった。

気管挿管完了までの有害事象の発現割合は、導入速度 6 mg/kg/h 群、導入速度 12 mg/kg/h 群のいずれの群も 22.6% (各 7/31 名) であり、副作用の発現割合は導入速度 6 mg/kg/h 群が 9.7% (3/31 名)、導入速度 12 mg/kg/h 群が 19.4% (6/31 名) であった。

気管挿管完了以降の有害事象の発現割合は、導入速度 6 mg/kg/h 群が 83.9% (26/31 名)、導入速度 12 mg/kg/h 群が 80.6% (25/31 名) であり、副作用の発現割合は導入速度 6 mg/kg/h 群が 38.7% (12/31 名)、導入速度 12 mg/kg/h 群が 41.9% (13/31 名) であった。

死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。

有害事象及び副作用の重症度別発現割合を付録表 2.7.4-69 に示す。

有害事象の重症度は、中等度が 15 名 (導入速度 6 mg/kg/h 群 10 名及び導入速度 12 mg/kg/h 群 5 名)、軽度が 41 名 (導入速度 6 mg/kg/h 群 18 名及び導入速度 12 mg/kg/h 群 23 名) であった。高度の有害事象は認められなかった。一方、副作用の重症度は、中等度が 2 名 (導入速度 6 mg/kg/h 群 0 名及び導入速度 12 mg/kg/h 群 2 名)、軽度が 29 名 (導入速度 6 mg/kg/h 群 14 名及び導入速度 12 mg/kg/h 群 15 名) に認められた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-10 有害事象及び副作用の発現状況の要約（ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

期間	全期間		気管挿管完了まで		気管挿管完了以降	
投与群	レミマゾラム		レミマゾラム		レミマゾラム	
	6	12	6	12	6	12
対象者数	31	31	31	31	31	31
有害事象発現者数	28 (90.3)	28 (90.3)	7 (22.6)	7 (22.6)	26 (83.9)	25 (80.6)
重篤な有害事象発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現者数	14 (45.2)	17 (54.8)	3 (9.7)	6 (19.4)	12 (38.7)	13 (41.9)
重篤な副作用発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

() 内は割合 (%) を示す。

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 12.2.3.1-2]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

(2) 外国人被験者

1) CNS7056-010 試験

全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象とした本試験の有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.4-11 に示す。

全ての被験者に有害事象がみられた。副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 52.9% (18/34 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 53.6% (15/28 名)、プロポフォール・セボフルラン群 57.1% (16/28 名) であった。

重篤な有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 26.5% (9/34 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 28.6% (8/28 名)、プロポフォール・セボフルラン群 25.0% (7/28 名) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象がレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群の 1 名 (有害事象：血胸、重篤性：重篤、治験薬との関連性：なし、転帰：回復) にみられた。死亡例はなかった。

有害事象の重症度別発現割合を付録表 2.7.4-70 に示す。

有害事象の重症度は、ほとんどの被験者で軽度又は中程度であった。高度の有害事象は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 11 名 (32.4%)、導入速度 12 mg/kg/h 群で 10 名 (35.7%)、プロポフォール・セボフルラン群で 7 名 (25.0%) に認められた。

レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群又はレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群いずれかの群で 2 名以上にみられた高度の有害事象は、胸水 [レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 3 名 (8.8%)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 2 名 (7.1%)、プロポフォール・セボフルラン群 0 名 (0.0%) 以下、同順]、譫妄 [0 名 (0.0%)、0 名 (0.0%)、2 名 (7.1%)]、完全房室ブロック [0 名 (0.0%)、3 名 (10.7%)、1 名 (3.6%)]、及び抱合ビリルビン増加 [3 名 (8.8%)、1 名 (3.6%)、0 名 (0.0%)] であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-11 有害事象及び副作用の発現状況の要約（CNS7056-010 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Remimazolam 6 mg/kg/hr N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/hr N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Patients with at least 1 ... ⁴								
TEAE ¹	34	100	28	100	62	100	28	100
TEAE by maximum intensity ^{1,5}								
Mild	24	70.6	16	57.1	40	64.5	18	64.3
Moderate	34	100	28	100	62	100	28	100
Severe	11	32.4	10	35.7	21	33.9	7	25.0
Life-threatening	1	2.9	1	3.6	2	3.2	2	7.1
TEAE by relationship to study medication ^{1,5}								
Related	18	52.9	15	53.6	33	53.2	16	57.1
Not related	34	100	28	100	62	100	28	100
TEAE leading to discontinuation of study medication ¹	0	0	1	3.6	1	1.6	0	0
Serious TEAE ¹	9	26.5	8	28.6	17	27.4	7	25.0
Serious TEAE assessed as related to the study medication	1	2.9	0	0	1	1.6	1	3.6
Serious TEAE leading to temporary interruption or permanent discontinuation of study medication ¹	0	0	1	3.6	1	1.6	0	0
AE post general anesthesia ²	24	70.6	11	39.3	35	56.5	17	60.7
AE of special interest ³	5	14.7	7	25.0	12	19.4	6	21.4

1 TEAEs are defined as AEs reported during treatment (at or after the start time of treatment administration) that are not present at baseline, or that represent an exacerbation of an event that is present at baseline. Any AE with an unknown start date and time is considered treatment-emergent if the event does not discontinue prior to study medication administration.

2 AEs post general anesthesia as defined in the Clinical Study Protocol, Section 13.2.24.2.

3 AEs of special interest as defined in the Clinical Study Protocol, Section 13.2.24.3.

4 Multiple events per patient possible.

5 Patients reporting multiple TEAEs within the same SOC/preferred term were included at the highest intensity and strongest relationship.

Abbreviations: AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAF = safety

〔引用：治験総括報告書〔CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）〕Table 28〕

2) CNS7056-011 試験

全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象とした本試験の有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.4-12 に示す。

有害事象の発現割合は、レミマゾラム群で 94.4%（17/18 名）、プロポフォール群で 80.0%（4/5 名）であった。副作用の発現割合は、レミマゾラム群で 22.2%（4/18 名）、プロポフォール群では認められなかった。

有害事象の重症度別発現割合を付録表 2.7.4-71 に示す。

有害事象の重症度は、軽度が 1 名（レミマゾラム群）、中等度が 16 名（レミマゾラム群 12 名、プロポフォール群 4 名）、高度が 4 名（レミマゾラム群）であった。高度の事象の内訳は、胸水が 2 名、徐脈、術後貧血、術後腎不全、譫妄、気胸、及び低血圧が各 1 名であった。

重篤な有害事象の発現割合は、レミマゾラム群で 16.7%（3/18 名）、プロポフォール群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡例はなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-12 有害事象及び副作用の発現状況の要約（CNS7056-011 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

Patients with	Remimazolam N = 18		Propofol N = 5	
	n	%	n	%
At least one TEAE	17	94.4	4	80.0
TEAE by maximum severity ^{1,2}				
Mild	1	5.6	0	0.0
Moderate	12	66.7	4	80.0
Severe	4	22.2	0	0.0
TEAE by relationship to study medication ^{1,2}				
Related	4	22.2	0	0.0
Not related	13	72.2	4	80.0
TEAE leading to discontinuation of study medication ¹	0	0.0	0	0.0
SAEs ¹	3	16.7	0	0.0
SAEs assessed as related to the study medication	1	5.6	0	0.0

1 Multiple events per patient possible.

2 Patients reporting multiple TEAEs within the same SOC/preferred term were included at the highest intensity and strongest relationship.

Abbreviations: N = number of randomized patients in treatment group; n = number of patients in category; SAE = serious adverse event; SAF = safety set; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event

〔引用：治験総括報告書「CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）」Table 10〕

2.7.4.2.1.2 比較的良好にみられる有害事象

(1) 比較的良好にみられる有害事象

1) 日本人被験者

a) ONO-2745-03 試験

有害事象の項目別発現割合を表 2.7.4-13（Part A 及び Part B：非高齢者）及び表 2.7.4-14（Part C 及び Part D：高齢者）に示す。

Part A（20 歳以上 65 歳未満）のいずれかの群で、3 名以上発現した有害事象は、創合併症〔導入速度 12 mg/kg/h 群 3/10 名（30.0%）、導入速度 30 mg/kg/h 群 3/5 名（60.0%）〕、血中アルブミン減少〔導入速度 12 mg/kg/h 群 4/10 名（40.0%）〕、血中クレアチンホスホキナーゼ増加〔導入速度 21 mg/kg/h 群 4/5 名（80.0%）、導入速度 30 mg/kg/h 群 3/5 名（60.0%）〕、血圧低下〔導入速度 12 mg/kg/h 群 3/10 名（30.0%）、導入速度 21 mg/kg/h 群 3/5 名（60.0%）〕、総蛋白減少〔導入速度 12 mg/kg/h 群 4/10 名（40.0%）〕、白血球数増加〔導入速度 30 mg/kg/h 群 3/5 名（60.0%）〕、及び尿中ケトン体陽性〔導入速度 12 mg/kg/h 群 5/10 名（50.0%）〕であった。

麻酔導入期の安全性を検討した Part C（65 歳以上）のいずれかの群で、3 名以上に認められた有害事象は、血中アルブミン減少〔導入速度 4 mg/kg/h 群 5/10 名（50.0%）〕、血中クレアチンホスホキナーゼ増加〔導入速度 4 mg/kg/h 群 5/10 名（50.0%）〕、血圧低下〔導入速度 8 mg/kg/h 群 3/5 名（60.0%）〕、尿中血陽性〔導入速度 4 mg/kg/h 群 3/10 名（30.0%）、導入速度 8 mg/kg/h 群 3/5 名（60.0%）〕、総蛋白減少〔導入速度 4 mg/kg/h 群 5/10 名（50.0%）、導入速度 8 mg/kg/h 群 4/5 名（80.0%）〕、及び白血球数増加〔導入速度 12 mg/kg/h 群 3/5 名（60.0%）〕であった。Part A 及び Part C のいずれの群においても 2 名以上に認められた副作用はなかった。

レミマゾラム投与による麻酔導入から麻酔維持期までに被験者の 30%以上に認められた有害事象は、Part B（20 歳以上 65 歳未満）では、創合併症 56.7%（17/30 名）、血中アルブミン減少 56.7%（17/30 名）、尿中血陽性 33.3%（10/30 名）、総蛋白減少 56.7%（17/30 名）、白血球数増加 30.0%（9/30 名）、及び尿中ケトン体陽性 33.3%（10/30 名）であった。

麻酔導入～麻酔維持期までを検討した Part D（65 歳以上）では、総蛋白減少 80.0%（8/10 名）血中アルブミン増加 70.0%（7/10 名）、創合併症 30.0%（3/10 名）、血圧低下 30.0%（3/10 名）、へ

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

マトクリット減少 30.0% (3/10 名)、ヘモグロビン減少 30.0% (3/10 名)、リンパ球数減少 30.0% (3/10 名)、好中球数増加 30.0% (3/10 名)、及び赤血球数減少 30.0% (3/10 名)であった。

Part B 及び Part D のいずれかの群で、2 名以上に認められた副作用は血圧低下のみであり、それぞれ 10.0% (3/30 名)、20.0% (2/10 名)であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-13 有害事象の項目別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない						治験薬との関連性が否定できない					
Part	A				B		A				B	
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12		6	12	21	30	12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	5		10		5		5		10		5	
全体	5(100.0)		10(100.0)		5(100.0)		30(100.0)		2(20.0)			3(10.0)
心臓障害			1(10.0)		1(20.0)		1(3.3)					
第一度房室ブロック					1(20.0)							
右脚ブロック			1(10.0)									
頻脈							1(3.3)					
胃腸障害	1(20.0)		2(20.0)				7(23.3)					
悪心			2(20.0)				7(23.3)					
嘔吐	1(20.0)		1(10.0)				2(6.7)					
一般・全身障害および投与部位の状態			2(20.0)		1(20.0)		11(36.7)					
悪寒					1(20.0)		3(10.0)					
熱感							1(3.3)					
疼痛					1(20.0)		3(10.0)					
発熱			2(20.0)		2(40.0)		5(16.7)					
腫脹							1(3.3)					
硬結							1(3.3)					
傷害、中毒および処置合併症	3(60.0)		3(30.0)		1(20.0)		4(80.0)					
麻酔による神経系合併症					1(20.0)		1(20.0)					
術中出血							1(3.3)					
麻酔による気道合併症							1(3.3)					
創合併症	2(40.0)		3(30.0)		1(20.0)		3(60.0)					
麻酔合併症							17(56.7)					
処置による悪心	1(20.0)						1(3.3)					
処置による嘔吐					1(20.0)		2(6.7)					
臨床検査	4(80.0)		10(100.0)		5(100.0)		3(60.0)		1(10.0)			3(10.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加					1(20.0)							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加					1(20.0)		1(20.0)					
血中アルブミン減少	1(20.0)		4(40.0)		2(40.0)		1(20.0)					
血中ビリルビン増加	1(20.0)		1(10.0)		1(20.0)							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(20.0)		2(20.0)		4(80.0)		3(60.0)					
血中クレアチニン増加							1(20.0)					
血中ブドウ糖減少												
血中乳酸脱水素酵素増加					1(20.0)		1(20.0)					
							2(6.7)					

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-13 有害事象の項目別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない						治験薬との関連性が否定できない					
Part	A				B		A				B	
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12		6	12	21	30	12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	5		10		5		5		10		5	
全体	5(100.0)		10(100.0)		5(100.0)		30(100.0)		2(20.0)		3(10.0)	
血圧低下			3(30.0)		1(20.0)		3(10.0)		1(10.0)		3(10.0)	
血圧上昇							4(13.3)					
尿中ブドウ糖陽性			1(10.0)		1(20.0)							
ヘマトクリット減少			1(10.0)				7(23.3)					
尿中血陽性	1(20.0)		2(20.0)		2(40.0)		10(33.3)					
ヘモグロビン減少			1(10.0)				7(23.3)					
心拍数減少							1(3.3)					
リンパ球数減少				2(40.0)	2(40.0)		5(16.7)					
単球数減少							1(3.3)					
好中球数増加	1(20.0)		1(10.0)	1(20.0)	2(40.0)		3(10.0)					
血小板数減少							2(6.7)					
総蛋白減少			4(40.0)	2(40.0)	1(20.0)		17(56.7)					
赤血球数減少	1(20.0)		1(10.0)				7(23.3)					
白血球数減少							2(6.7)					
白血球数増加			1(10.0)	1(20.0)	3(60.0)		9(30.0)					
好酸球百分率減少							1(3.3)					
好中球百分率増加							1(3.3)					
単球百分率減少							1(3.3)					
リンパ球百分率減少							2(6.7)					
尿中蛋白陽性					1(20.0)		5(16.7)					
尿中ケトン体陽性	1(20.0)		5(50.0)				10(33.3)					
好中球百分率異常	1(20.0)											
尿量減少							1(3.3)					
リンパ球百分率異常	1(20.0)											
代謝および栄養障害						1(3.3)						
食欲減退						1(3.3)						
筋骨格系および結合組織障害	2(40.0)		1(10.0)									
背部痛	2(40.0)		1(10.0)									
神経系障害			3(30.0)	1(20.0)	2(40.0)	1(3.3)						
頭痛			2(20.0)		1(20.0)							
感覚鈍麻			2(20.0)	1(20.0)	1(20.0)	1(3.3)						

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-13 有害事象の項目別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない								治験薬との関連性が否定できない					
Part	A								A					
投与速度(mg/kg/h)	6		12		21		30		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	5		10		5		5		30		5		10	
全体	5(100.0)		10(100.0)		5(100.0)		5(100.0)		30(100.0)		5		2(20.0)	
精神障害									1(3.3)					
不眠症									1(3.3)					
腎および尿路障害							1(20.0)		3(10.0)					
排尿困難									1(3.3)					
血尿									1(3.3)					
尿道痛							1(20.0)		1(3.3)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害									1(3.3)					
喀痰増加									1(3.3)					
皮膚および皮下組織障害			1(10.0)				1(20.0)		1(3.3)				1(10.0)	
紅斑			1(10.0)						1(3.3)				1(10.0)	
皮下気腫							1(20.0)							
血管障害									1(3.3)					
血腫									1(3.3)					

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕表 12.2.3.2-1〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-14 有害事象の項目別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性			治験薬との関連性を問わない						治験薬との関連性が否定できない									
Part			C						D									
投与速度(mg/kg/h)			4		8		12		4		4		8		12		4	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)			発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数			10		5		5		10		10		5		5		10	
全体			9(90.0)		5(100.0)		5(100.0)		10(100.0)		1(10.0)		1(20.0)		1(20.0)		3(30.0)	
血液およびリンパ系障害					1(20.0)													
播種性血管内凝固					1(20.0)													
心臓障害			1(10.0)		1(20.0)				1(10.0)									
徐脈			1(10.0)															
上室性頻脈					1(20.0)													
頻脈									1(10.0)									
胃腸障害			1(10.0)		2(40.0)				2(20.0)									
腹部膨満					1(20.0)													
悪心			1(10.0)		1(20.0)				1(10.0)									
嘔吐					1(20.0)				2(20.0)									
一般・全身障害および投与部位の状態			1(10.0)		3(60.0)		3(60.0)		5(50.0)									
悪寒					1(20.0)				2(20.0)									
異常感							1(20.0)											
全身性浮腫					1(20.0)													
疼痛							1(20.0)											
発熱			1(10.0)		1(20.0)		1(20.0)		2(20.0)									
口渇									1(10.0)									
傷害、中毒および処置合併症			3(30.0)		2(40.0)		2(40.0)		5(50.0)									
術中出血			1(10.0)															
麻酔による気道合併症					1(20.0)				1(10.0)									
創傷出血			1(10.0)						1(10.0)									
創合併症			1(10.0)		1(20.0)		1(20.0)		3(30.0)									
処置による高血圧									1(10.0)									
処置による悪心			1(10.0)				1(20.0)											
臨床検査			8(80.0)		5(100.0)		5(100.0)		9(90.0)		1(10.0)		1(20.0)		1(20.0)		2(20.0)	
アルブミン・グロブリン比増加					1(20.0)													
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1(10.0)		1(20.0)				1(10.0)									
抱合ビリルビン増加					1(20.0)													
血中アルブミン減少			5(50.0)		2(40.0)		2(40.0)		7(70.0)									
血中ビリルビン増加			1(10.0)		2(40.0)				1(10.0)									
血中コレステロール減少			1(10.0)		1(20.0)													

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-14 有害事象の項目別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない								治験薬との関連性が否定できない							
Part	C						D		C						D	
投与速度(mg/kg/h)	4		8		12		4		4		8		12		4	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	10		5		5		10		10		5		5		10	
全体	9(90.0)		5(100.0)		5(100.0)		10(100.0)		1(10.0)		1(20.0)		1(20.0)		3(30.0)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(50.0)		1(20.0)		1(20.0)		2(20.0)		1(10.0)	1(20.0)	1(20.0)	2(20.0)	1(20.0)	2(20.0)	1(20.0)	2(20.0)
血中クレアチニン増加	1(10.0)															
血中ブドウ糖増加	1(10.0)		1(20.0)													
血中乳酸脱水素酵素増加	1(10.0)															
血中カリウム増加	1(10.0)															
血圧低下	2(20.0)		3(60.0)		2(40.0)		3(30.0)									
血圧上昇	2(20.0)		2(40.0)				1(10.0)									
血中尿素増加							1(10.0)									
好酸球数減少							1(10.0)									
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加							1(10.0)									
尿中ブドウ糖陽性							1(10.0)									
ヘマトクリット減少	1(10.0)		2(40.0)				3(30.0)									
尿中血陽性	3(30.0)		3(60.0)		2(40.0)											
ヘモグロビン減少	1(10.0)		2(40.0)				3(30.0)									
心拍数増加							1(10.0)									
リンパ球数減少	1(10.0)		2(40.0)		1(20.0)		3(30.0)									
好中球数増加					1(20.0)		3(30.0)									
血小板数減少	2(20.0)		2(40.0)				2(20.0)									
総蛋白減少	5(50.0)		4(80.0)		2(40.0)		8(80.0)									
赤血球数減少	1(10.0)		2(40.0)				3(30.0)									
白血球数増加	2(20.0)		1(20.0)		3(60.0)		1(10.0)									
好酸球百分率減少					1(20.0)											
リンパ球百分率減少					2(40.0)		1(10.0)									
尿中蛋白陽性			2(40.0)		1(20.0)		1(10.0)									
尿中ケトン体陽性	2(20.0)				1(20.0)		1(10.0)									
血中アルカリホスファターゼ減少			1(20.0)													
尿量減少			1(20.0)													
血中クレアチンホスホキナーゼ減少							1(10.0)									
代謝および栄養障害			2(40.0)													
アシドーシス			1(20.0)													
低アルブミン血症			1(20.0)													

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-14 有害事象の項目別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない								治験薬との関連性が否定できない							
Part	C						D		C						D	
投与速度(mg/kg/h)	4		8		12		4		4		8		12		4	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	10		5		5		10		10		5		5		10	
全体	9(90.0)		5(100.0)		5(100.0)		10(100.0)		1(10.0)		1(20.0)		1(20.0)		3(30.0)	
神経系障害							1(10.0)								1(10.0)	
傾眠							1(10.0)								1(10.0)	
精神障害	1(10.0)															
落ち着きのなさ	1(10.0)															
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(10.0)				1(20.0)											
喉頭浮腫					1(20.0)											
口腔咽頭痛	1(10.0)															
皮膚および皮下組織障害			1(20.0)				2(20.0)									
紅斑			1(20.0)				1(10.0)									
皮膚潰瘍							1(10.0)									
血管障害			1(20.0)													
末梢冷感			1(20.0)													
出血			1(20.0)													

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕表 12.2.3.2-2〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

b) ONO-2745-05 試験

発現割合が2%以上の有害事象の項目別発現割合を表 2.7.4-15 に示す。

いずれかの群で発現割合が10%以上の有害事象は、悪心〔レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 18.7% (28/150 名)、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 16.7% (25/150 名)、プロポフォール群 14.7% (11/75 名)、以下同順〕、嘔吐〔12.7% (19/150 名)、17.3% (26/150 名)、10.7% (8/75 名)〕、注射部位疼痛〔0% (0/150 名)、0% (0/150 名)、18.7% (14/75 名)〕、発熱〔11.3% (17/150 名)、8.0% (12/150 名)、9.3% (7/75 名)〕、創合併症〔15.3% (23/150 名)、13.3% (20/150 名)、13.3% (10/75 名)〕、血中クレアチンホスホキナーゼ増加〔8.7% (13/150 名)、8.7% (13/150 名)、12.0% (9/75 名)〕、血圧低下〔34.0% (51/150 名)、32.7% (49/150 名)、58.7% (44/75 名)〕、及び尿中血陽性〔15.3% (23/150 名)、16.0% (24/150 名)、5.3% (4/75 名)〕であった。

いずれかの群で発現割合が5%以上の副作用は、悪心〔7.3% (11/150 名)、6.7% (10/150 名)、5.3% (4/75 名)〕、嘔吐〔4.7% (7/150 名)、7.3% (11/150 名)、4.0% (3/75 名)〕、注射部位疼痛〔0% (0/150 名)、0% (0/150 名)、18.7% (14/75 名)〕、及び血圧低下〔20.0% (30/150 名)、24.0% (36/150 名)、49.3% (37/75 名)〕であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-15 発現割合が2%以上の有害事象の項目別発現割合（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象						副作用					
投与群	レミマゾラム				プロボ フォール		レミマゾラム				プロボ フォール		
	6		12				6		12				
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	
対象者数	150		150		75		150		150		75		
全体	123	(82.0)	114	(76.0)	62	(82.7)	53	(35.3)	57	(38.0)	45	(60.0)	
心臓障害	2	(1.3)	4	(2.7)	1	(1.3)			3	(2.0)			
徐脈	2	(1.3)	4	(2.7)	1	(1.3)			3	(2.0)			
胃腸障害	40	(26.7)	36	(24.0)	15	(20.0)	16	(10.7)	13	(8.7)	5	(6.7)	
悪心	28	(18.7)	25	(16.7)	11	(14.7)	11	(7.3)	10	(6.7)	4	(5.3)	
嘔吐	19	(12.7)	26	(17.3)	8	(10.7)	7	(4.7)	11	(7.3)	3	(4.0)	
一般・全身障害および投与部位の状態	19	(12.7)	20	(13.3)	25	(33.3)	2	(1.3)	4	(2.7)	16	(21.3)	
悪寒	6	(4.0)	13	(8.7)	5	(6.7)	1	(0.7)	4	(2.7)	1	(1.3)	
注射部位疼痛					14	(18.7)					14	(18.7)	
発熱	17	(11.3)	12	(8.0)	7	(9.3)	1	(0.7)			1	(1.3)	
傷害、中毒および処置合併症	27	(18.0)	21	(14.0)	11	(14.7)							
処置後出血	4	(2.7)	1	(0.7)	1	(1.3)							
創合併症	23	(15.3)	20	(13.3)	10	(13.3)							
臨床検査	102	(68.0)	94	(62.7)	54	(72.0)	36	(24.0)	40	(26.7)	39	(52.0)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)			2	(2.7)					1	(1.3)	
抱合ビリルビン増加	3	(2.0)					2	(1.3)					
血中アルブミン減少	12	(8.0)	9	(6.0)	6	(8.0)							
血中ビリルビン増加	9	(6.0)	6	(4.0)	2	(2.7)	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)	
血中コレステロール減少	3	(2.0)											
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13	(8.7)	13	(8.7)	9	(12.0)	1	(0.7)					
血中ブドウ糖減少					2	(2.7)							
血中ブドウ糖増加	3	(2.0)	1	(0.7)									
血圧低下	51	(34.0)	49	(32.7)	44	(58.7)	30	(20.0)	36	(24.0)	37	(49.3)	
血圧上昇	14	(9.3)	13	(8.7)	3	(4.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)	
Cー反応性蛋白増加	3	(2.0)	3	(2.0)	1	(1.3)							
尿中ブドウ糖陽性	5	(3.3)	2	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.7)					
ヘマトクリット減少	9	(6.0)	8	(5.3)	3	(4.0)							
尿中血陽性	23	(15.3)	24	(16.0)	4	(5.3)							
ヘモグロビン減少	12	(8.0)	8	(5.3)	3	(4.0)							
心拍数減少	6	(4.0)	6	(4.0)	5	(6.7)	2	(1.3)	3	(2.0)	3	(4.0)	
心拍数増加	4	(2.7)	1	(0.7)									
総蛋白減少	10	(6.7)	11	(7.3)	6	(8.0)							

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-15 発現割合が2%以上の有害事象の項目別発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象						副作用					
投与群		レミマゾラム				プロボ フォール		レミマゾラム				プロボ フォール	
		6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)		発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数		150		150		75		150		150		75	
全体		123	(82.0)	114	(76.0)	62	(82.7)	53	(35.3)	57	(38.0)	45	(60.0)
赤血球数減少		10	(6.7)	8	(5.3)	3	(4.0)						
白血球数増加		10	(6.7)	10	(6.7)	4	(5.3)						
好中球百分率増加		9	(6.0)	5	(3.3)	3	(4.0)						
リンパ球百分率減少		7	(4.7)	7	(4.7)	3	(4.0)						
尿中蛋白陽性		9	(6.0)	7	(4.7)	3	(4.0)					1	(1.3)
尿中ケトン体陽性		5	(3.3)	3	(2.0)	5	(6.7)					3	(4.0)
尿量減少		3	(2.0)										
筋骨格系および結合組織障害		6	(4.0)	4	(2.7)	1	(1.3)						
背部痛		5	(3.3)	1	(0.7)	1	(1.3)						
筋骨格痛		1	(0.7)	3	(2.0)								
神経系障害		5	(3.3)	8	(5.3)	2	(2.7)	1	(0.7)	2	(1.3)		
体位性めまい		2	(1.3)	3	(2.0)								
頭痛		3	(2.0)	5	(3.3)	2	(2.7)	1	(0.7)	2	(1.3)		
精神障害		8	(5.3)	5	(3.3)	2	(2.7)	4	(2.7)	1	(0.7)		
譫妄		4	(2.7)	1	(0.7)	1	(1.3)	4	(2.7)	1	(0.7)		
不眠症		4	(2.7)	4	(2.7)	1	(1.3)						
皮膚および皮下組織障害		5	(3.3)	3	(2.0)			4	(2.7)	2	(1.3)		
紅斑		5	(3.3)	3	(2.0)			4	(2.7)	2	(1.3)		
血管障害		2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)
低血圧		2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）〕表 14.3-4〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

c) ONO-2745-06 試験

発現割合が2%以上の有害事象の項目別発現割合を表 2.7.4-16 に示す。

いずれかの投与群で発現割合が10%以上の有害事象は、悪心〔導入速度 6 mg/kg/h 群 32.3% (10/31 名)、導入速度 12 mg/kg/h 群 16.1% (5/31 名)、以下同順〕、嘔吐〔22.6% (7/31 名)、16.1% (5/31 名)〕、発熱〔12.9% (4/31 名)、16.1% (5/31 名)〕、創合併症〔6.5% (2/31 名)、12.9% (4/31 名)〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔12.9% (4/31 名)、3.2% (1/31 名)〕、血中アルブミン減少〔12.9% (4/31 名)、25.8% (8/31 名)〕、血中クレアチンホスホキナーゼ増加〔9.7% (3/31 名)、19.4% (6/31 名)〕、血圧低下〔54.8% (17/31 名)、67.7% (21/31 名)〕、血圧上昇〔16.1% (5/31 名)、3.2% (1/31 名)〕、尿中血陽性〔16.1% (5/31 名)、12.9% (4/31 名)〕、総蛋白減少〔12.9% (4/31 名)、19.4% (6/31 名)〕、リンパ球百分率減少〔16.1% (5/31 名)、12.9% (4/31 名)〕、及び尿中蛋白陽性〔12.9% (4/31 名)、16.1% (5/31 名)〕であった。

いずれかの群で発現割合が5%以上の副作用は、悪心〔25.8% (8/31 名)、12.9% (4/31 名)〕、嘔吐〔22.6% (7/31 名)、12.9% (4/31 名)〕、血圧低下〔25.8% (8/31 名)、41.9% (13/31 名)〕、及び譫妄〔0.0% (0/31 名)、6.5% (2/31 名)〕であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-16 発現割合が2%以上の有害事象の項目別発現割合（ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	有害事象				副作用			
投与群	レミマゾラム				レミマゾラム			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	31		31		31		31	
全体	28	(90.3)	28	(90.3)	14	(45.2)	17	(54.8)
心臓障害	3	(9.7)	4	(12.9)	1	(3.2)	3	(9.7)
不整脈	1	(3.2)						
心房細動			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			2	(6.5)			1	(3.2)
頻脈	1	(3.2)						
胃腸障害	10	(32.3)	8	(25.8)	8	(25.8)	5	(16.1)
上腹部痛			1	(3.2)				
悪心	10	(32.3)	5	(16.1)	8	(25.8)	4	(12.9)
嘔吐	7	(22.6)	5	(16.1)	7	(22.6)	4	(12.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(12.9)	8	(25.8)			1	(3.2)
悪寒			1	(3.2)				
低体温			1	(3.2)			1	(3.2)
倦怠感			1	(3.2)				
発熱	4	(12.9)	5	(16.1)				
傷害、中毒および処置合併症	6	(19.4)	7	(22.6)				
創合併症	2	(6.5)	4	(12.9)				
処置による疼痛	3	(9.7)	3	(9.7)				
処置による出血	2	(6.5)						
臨床検査	27	(87.1)	26	(83.9)	9	(29.0)	13	(41.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(6.5)	1	(3.2)	1	(3.2)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(12.9)	1	(3.2)	1	(3.2)		
血中アルブミン減少	4	(12.9)	8	(25.8)				
血中ビリルビン増加	1	(3.2)						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(9.7)	6	(19.4)				
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(3.2)						

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-16 発現割合が2%以上の有害事象の項目別発現割合（ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	有害事象				副作用			
投与群	レミマゾラム				レミマゾラム			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
血圧低下	17	(54.8)	21	(67.7)	8	(25.8)	13	(41.9)
血圧上昇	5	(16.1)	1	(3.2)				
血中尿素増加			1	(3.2)				
体温上昇			1	(3.2)				
心電図 S T 部分下降			1	(3.2)				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(3.2)			1	(3.2)		
尿中ブドウ糖陽性	1	(3.2)						
ヘマトクリット減少			3	(9.7)				
尿中血陽性	5	(16.1)	4	(12.9)				
ヘモグロビン減少			2	(6.5)				
心拍数増加	1	(3.2)	1	(3.2)				
酸素飽和度低下	3	(9.7)						
血小板数減少			1	(3.2)				
総蛋白減少	4	(12.9)	6	(19.4)				
赤血球数減少			2	(6.5)				
白血球数増加	1	(3.2)	1	(3.2)				
好中球百分率増加	1	(3.2)						
単球百分率減少			1	(3.2)				
リンパ球百分率減少	5	(16.1)	4	(12.9)				
尿中蛋白陽性	4	(12.9)	5	(16.1)				
心電図 PQ 間隔延長	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
尿中ケトン体陽性	1	(3.2)	1	(3.2)				
尿量減少	1	(3.2)						
筋骨格系および結合組織障害	3	(9.7)	2	(6.5)				
背部痛			1	(3.2)				
筋力低下	1	(3.2)						
筋骨格痛	1	(3.2)	1	(3.2)				
四肢痛	1	(3.2)						

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-16 発現割合が2%以上の有害事象の項目別発現割合（ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性 投与群	有害事象				副作用			
	レミマゾラム				レミマゾラム			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
神経系障害			3	(9.7)			1	(3.2)
頭痛			2	(6.5)			1	(3.2)
感覚鈍麻			1	(3.2)				
精神障害	1	(3.2)	4	(12.9)	1	(3.2)	3	(9.7)
譫妄			2	(6.5)			2	(6.5)
不眠症	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
落ち着きのなさ			1	(3.2)				
腎および尿路障害			1	(3.2)				
血尿			1	(3.2)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害			3	(9.7)			1	(3.2)
無呼吸			1	(3.2)				
喘息			1	(3.2)			1	(3.2)
無気肺			1	(3.2)				
湿性咳嗽			1	(3.2)				
皮膚および皮下組織障害			2	(6.5)				
紅斑			1	(3.2)				
皮下出血			1	(3.2)				
血管障害			1	(3.2)				
出血			1	(3.2)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）〕表 14.3-4〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

d) ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験の併合解析

全身麻酔患者を対象に実施した国内 2 試験（ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験）でレミマゾラムを投与した被験者 362 名（ONO-2745-05 試験（導入速度 6mg/kg/h 群 150 名、12mg/kg/h 群 150 名）、ONO-2745-06 試験（導入速度 6mg/kg/h 群 31 名、12mg/kg/h 群 31 名））で発現した有害事象及び副作用を併合し、MedDRA（Ver. 21.0J）を用いて集計した発現割合及び被験者数を表 2.7.4-17 に示す。

発現割合が 10%以上の有害事象は、悪心 18.8%（68/362 名）、嘔吐 15.7%（57/362 名）、発熱 10.5%（38/362 名）、創合併症 13.5%（49/362 名）、血圧低下 38.1%（138/362 名）、及び尿中血陽性 15.5%（56/362 名）であった。

発現割合が 5%以上の副作用は、悪心 9.1%（33/362 名）、嘔吐 8.0%（29/362 名）、及び血圧低下 24.0%（87/362 名）であった。

以上のように、全身麻酔患者を対象に実施した国内 2 試験の有害事象及び副作用の発現状況は、個々の試験の各レミマゾラム群と同様の傾向を示した。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-17 有害事象及び副作用の発現割合（併合解析）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	有害事象		副作用	
投与群	レミゾラム*1		レミゾラム*1	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	362		362	
全体	304	(84.0)	154	(42.5)
血液およびリンパ系障害	2	(0.6)		
貧血	1	(0.3)		
播種性血管内凝固	1	(0.3)		
心臓障害	21	(5.8)	13	(3.6)
不整脈	1	(0.3)		
心房細動	1	(0.3)	1	(0.3)
第二度房室ブロック	1	(0.3)	1	(0.3)
徐脈	8	(2.2)	5	(1.4)
洞性徐脈	2	(0.6)	2	(0.6)
上室性頻脈	2	(0.6)	1	(0.3)
頻脈	4	(1.1)	1	(0.3)
心室性期外収縮	2	(0.6)	2	(0.6)
耳および迷路障害	1	(0.3)		
回転性めまい	1	(0.3)		
胃腸障害	105	(29.0)	46	(12.7)
腹部膨満	2	(0.6)		
上腹部痛	3	(0.8)	1	(0.3)
アフタ性潰瘍	1	(0.3)		
嚥下障害	1	(0.3)		
悪心	68	(18.8)	33	(9.1)
口腔内痛	1	(0.3)		
耳下腺腫大	1	(0.3)		
流涎過多	3	(0.8)	3	(0.8)
歯の脱落	1	(0.3)		
嘔吐	57	(15.7)	29	(8.0)
舌根沈下	1	(0.3)	1	(0.3)
肛門失禁	1	(0.3)		
一般・全身障害および投与部位の状態	57	(15.7)	7	(1.9)
カテーテル留置部位関連反応	2	(0.6)		
悪寒	20	(5.5)	5	(1.4)
冷感	1	(0.3)		
低体温	2	(0.6)	1	(0.3)
注射部位血腫	1	(0.3)		
注射部位静脈炎	1	(0.3)	1	(0.3)
倦怠感	2	(0.6)		
疼痛	3	(0.8)		
発熱	38	(10.5)	1	(0.3)
腫脹	1	(0.3)		
傷害、中毒および処置合併症	75	(20.7)	4	(1.1)
麻酔からの覚醒遅延	2	(0.6)	2	(0.6)
歯牙損傷	1	(0.3)		
処置後出血	5	(1.4)		
創傷出血	1	(0.3)		
熱傷	1	(0.3)		
創合併症	49	(13.5)		
処置による高血圧	2	(0.6)		
処置による疼痛	8	(2.2)		
処置による悪心	1	(0.3)	1	(0.3)
処置による嘔吐	1	(0.3)	1	(0.3)
腸間膜牽引症候群	1	(0.3)		

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-17 有害事象及び副作用の発現割合（併合解析）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	有害事象		副作用	
投与群	レミマゾラム*1		レミマゾラム*1	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
処置による出血	4	(1.1)		
処置後発熱	1	(0.3)		
臨床検査	252	(69.6)	100	(27.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.1)	1	(0.3)
アルブミン・グロブリン比減少	1	(0.3)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(1.9)	1	(0.3)
抱合ビリルビン増加	3	(0.8)	2	(0.6)
血中アルブミン減少	33	(9.1)		
血中ビリルビン増加	16	(4.4)	3	(0.8)
血中非抱合ビリルビン増加	4	(1.1)		
血中カルシウム減少	1	(0.3)		
血中コレステロール減少	3	(0.8)		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	35	(9.7)	1	(0.3)
血中クレアチニン増加	1	(0.3)		
血中ブドウ糖増加	4	(1.1)		
血中乳酸脱水素酵素増加	4	(1.1)		
血圧低下	138	(38.1)	87	(24.0)
血圧上昇	33	(9.1)	2	(0.6)
血中ナトリウム減少	1	(0.3)		
血中トリグリセリド減少	1	(0.3)		
血中トリグリセリド増加				
血中尿素増加	1	(0.3)		
体温上昇	1	(0.3)		
C－反応性蛋白増加	6	(1.7)		
心電図S T部分下降	1	(0.3)		
心電図S T部分上昇	1	(0.3)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.6)	2	(0.6)
尿中ブドウ糖陽性	8	(2.2)	1	(0.3)
ヘマトクリット減少	20	(5.5)		
尿中血陽性	56	(15.5)		
ヘモグロビン減少	22	(6.1)		
心拍数減少	12	(3.3)	5	(1.4)
心拍数増加	7	(1.9)		
リンパ球数減少	1	(0.3)	1	(0.3)
酸素飽和度低下	7	(1.9)		
尿pH上昇	3	(0.8)		
血小板数減少	4	(1.1)		
総蛋白減少	31	(8.6)		
赤血球数減少	20	(5.5)		
呼吸数減少	1	(0.3)		
白血球数増加	22	(6.1)		
尿中白血球	1	(0.3)		
尿比重増加	1	(0.3)		
好酸球百分率減少	1	(0.3)		
好中球百分率増加	15	(4.1)		
単球百分率減少	1	(0.3)		
単球百分率増加	1	(0.3)		
リンパ球百分率減少	23	(6.4)		
尿中蛋白陽性	25	(6.9)		
心電図P Q間隔延長	2	(0.6)	2	(0.6)
尿中ケトン体陽性	10	(2.8)		
血中アルカリホスファターゼ減少	2	(0.6)		

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-17 有害事象及び副作用の発現割合（併合解析）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	有害事象		副作用	
投与群	レミゾラム*1		レミゾラム*1	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
尿量減少	4	(1.1)		
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1	(0.3)		
筋骨格系および結合組織障害	16	(4.4)		
背部痛	7	(1.9)		
筋力低下	2	(0.6)		
筋骨格痛	6	(1.7)		
筋肉痛	1	(0.3)		
四肢痛	1	(0.3)		
神経系障害	24	(6.6)	6	(1.7)
浮動性めまい	1	(0.3)		
体位性めまい	5	(1.4)		
ジスキネジア	1	(0.3)	1	(0.3)
顔面麻痺	2	(0.6)		
頭部不快感	1	(0.3)		
頭痛	9	(2.5)	4	(1.1)
感覚鈍麻	5	(1.4)		
感覚障害	1	(0.3)		
傾眠	1	(0.3)	1	(0.3)
精神障害	20	(5.5)	9	(2.5)
譫妄	7	(1.9)	7	(1.9)
不快気分	1	(0.3)		
不眠症	10	(2.8)	2	(0.6)
落ち着きのなさ	2	(0.6)		
腎および尿路障害	5	(1.4)	1	(0.3)
排尿困難	1	(0.3)	1	(0.3)
血尿	3	(0.8)		
尿路痛	1	(0.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	(4.1)	2	(0.6)
無呼吸	1	(0.3)		
喘息	1	(0.3)	1	(0.3)
無気肺	1	(0.3)		
呼吸困難	1	(0.3)		
鼻出血	3	(0.8)		
減呼吸	1	(0.3)	1	(0.3)
低酸素症	1	(0.3)		
鼻閉	1	(0.3)		
湿性咳嗽	1	(0.3)		
鼻痛	2	(0.6)		
痰貯留	1	(0.3)		
口腔咽頭不快感	1	(0.3)		
口腔咽頭痛	4	(1.1)		
皮膚および皮下組織障害	14	(3.9)	7	(1.9)
褥瘡性潰瘍	1	(0.3)		
紅斑	9	(2.5)	6	(1.7)
皮下出血	1	(0.3)		
そう痒症	1	(0.3)		
乾癬	1	(0.3)	1	(0.3)
発疹	1	(0.3)	1	(0.3)
顔面腫脹	2	(0.6)		

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-17 有害事象及び副作用の発現割合（併合解析）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	有害事象		副作用	
投与群	レミマゾラム*1		レミマゾラム*1	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
血管障害	13	(3.6)	6	(1.7)
高血圧	2	(0.6)	1	(0.3)
低血圧	5	(1.4)	5	(1.4)
起立性低血圧	1	(0.3)		
出血	4	(1.1)		
高血圧緊急症	1	(0.3)		

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 21.0J を用いて読み替えた。

*1:ONO-2745-05 試験（レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、12 mg/kg/h 群）及び ONO-2745-06 試験（レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、12 mg/kg/h 群）

〔引用：ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）、ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）のデータを用いた併合解析〕

2) 外国人被験者

a) CNS7056-010 試験

いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象の項目別発現割合を表 2.7.4-18 に示す。

このうちレミマゾラム併合群とプロポフォール・セボフルラン群との有害事象の発現割合に 10%以上の差がみられた事象は、咳嗽〔レミマゾラム併合群：30.6%（19/62 名）、プロポフォール・セボフルラン群 10.7%（3/28 名）、以下同順〕、激越〔50.0%（31/62 名）、25.0%（7/28 名）〕、処置による悪心〔50.0%（31/62 名）、35.7%（10/28 名）〕、心房細動〔21.0%（13/62 名）、32.1%（9/28 名）〕、体液貯留〔32.3%（20/62 名）、14.3%（4/28 名）〕、血腫〔14.5%（9/62 名）、0.0%（0/28 名）〕、貧血〔0.0%（0/62 名）、14.3%（4/28 名）〕、及び背部痛〔16.1%（10/62 名）、3.6%（1/28 名）〕であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-18 発現割合が 10%以上の有害事象の項目別発現割合（CNS7056-010 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
Patients with at least one treatment-emergent adverse event	34 (100%)	28 (100%)	62 (100%)	28 (100%)	90 (100%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	30 (88.2%)	27 (96.4%)	57 (91.9%)	26 (92.9%)	83 (92.2%)
PLEURAL EFFUSION (胸水)	28 (82.4%)	27 (96.4%)	55 (88.7%)	23 (82.1%)	78 (86.7%)
COUGH (咳嗽)	13 (38.2%)	6 (21.4%)	19 (30.6%)	3 (10.7%)	22 (24.4%)
RESPIRATORY FAILURE (呼吸不全)	5 (14.7%)	7 (25.0%)	12 (19.4%)	4 (14.3%)	16 (17.8%)
BRONCHOSPASM (気管支痙攣)	5 (14.7%)	4 (14.3%)	9 (14.5%)	4 (14.3%)	13 (14.4%)
PNEUMOTHORAX (気胸)	4 (11.8%)	3 (10.7%)	7 (11.3%)	2 (7.1%)	9 (10.0%)
RESPIRATORY DEPRESSION (呼吸抑制)	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	3 (10.7%)	4 (4.4%)
PSYCHIATRIC DISORDERS (精神障害)	28 (82.4%)	21 (75.0%)	49 (79.0%)	20 (71.4%)	69 (76.7%)
AGITATION (激越)	18 (52.9%)	13 (46.4%)	31 (50.0%)	7 (25.0%)	38 (42.2%)
SLEEP DISORDER (睡眠障害)	14 (41.2%)	11 (39.3%)	25 (40.3%)	12 (42.9%)	37 (41.1%)
DELIRIUM (譫妄)	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	4 (14.3%)	14 (15.6%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS (傷害、中毒および処置合併症)	26 (76.5%)	23 (82.1%)	49 (79.0%)	19 (67.9%)	68 (75.6%)
ANAEMIA POSTOPERATIVE (術後貧血)	18 (52.9%)	14 (50.0%)	32 (51.6%)	12 (42.9%)	44 (48.9%)
PROCEDURAL NAUSEA (処置による悪心)	18 (52.9%)	13 (46.4%)	31 (50.0%)	10 (35.7%)	41 (45.6%)
CARDIAC DISORDERS (心臓障害)	19 (55.9%)	11 (39.3%)	30 (48.4%)	14 (50.0%)	44 (48.9%)
ATRIAL FIBRILLATION (心房細動)	9 (26.5%)	4 (14.3%)	13 (21.0%)	9 (32.1%)	22 (24.4%)
BRADYCARDIA (徐脈)	5 (14.7%)	3 (10.7%)	8 (12.9%)	4 (14.3%)	12 (13.3%)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK COMPLETE (完全房室ブロック)	0	3 (10.7%)	3 (4.8%)	2 (7.1%)	5 (5.6%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-18 発現割合が 10%以上の有害事象の項目別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS (一般・全身障害および投与部位の状態)	14 (41.2%)	14 (50.0%)	28 (45.2%)	15 (53.6%)	43 (47.8%)
DRUG EFFECT PROLONGED (薬効延長)	5 (14.7%)	7 (25.0%)	12 (19.4%)	6 (21.4%)	18 (20.0%)
CHILLS (悪寒)	5 (14.7%)	4 (14.3%)	9 (14.5%)	3 (10.7%)	12 (13.3%)
OEDEMA (浮腫)	4 (11.8%)	3 (10.7%)	7 (11.3%)	5 (17.9%)	12 (13.3%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS (血液およびリンパ系障害)	14 (41.2%)	15 (53.6%)	29 (46.8%)	12 (42.9%)	41 (45.6%)
HAEMORRHAGIC ANAEMIA (出血性貧血)	5 (14.7%)	8 (28.6%)	13 (21.0%)	4 (14.3%)	17 (18.9%)
THROMBOCYTOPENIA (血小板減少症)	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	5 (17.9%)	15 (16.7%)
COAGULOPATHY (凝血異常)	3 (8.8%)	4 (14.3%)	7 (11.3%)	2 (7.1%)	9 (10.0%)
ANAEMIA (貧血)	0	0	0	4 (14.3%)	4 (4.4%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS (代謝および栄養障害)	16 (47.1%)	13 (46.4%)	29 (46.8%)	11 (39.3%)	40 (44.4%)
FLUID RETENTION (体液貯留)	12 (35.3%)	8 (28.6%)	20 (32.3%)	4 (14.3%)	24 (26.7%)
HYPERGLYCAEMIA (高血糖)	2 (5.9%)	5 (17.9%)	7 (11.3%)	5 (17.9%)	12 (13.3%)
VASCULAR DISORDERS (血管障害)	16 (47.1%)	13 (46.4%)	29 (46.8%)	9 (32.1%)	38 (42.2%)
HYPERTENSION (高血圧)	7 (20.6%)	9 (32.1%)	16 (25.8%)	8 (28.6%)	24 (26.7%)
HAEMATOMA (血腫)	5 (14.7%)	4 (14.3%)	9 (14.5%)	0	9 (10.0%)
HYPOTENSION (低血圧)	4 (11.8%)	1 (3.6%)	5 (8.1%)	1 (3.6%)	6 (6.7%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS (胃腸障害)	12 (35.3%)	8 (28.6%)	20 (32.3%)	7 (25.0%)	27 (30.0%)
NAUSEA (悪心)	6 (17.6%)	4 (14.3%)	10 (16.1%)	3 (10.7%)	13 (14.4%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-18 発現割合が 10%以上の有害事象の項目別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	9 (26.5%)	7 (25.0%)	16 (25.8%)	7 (25.0%)	23 (25.6%)
ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED （心電図QT延長）	3 (8.8%)	3 (10.7%)	6 (9.7%)	4 (14.3%)	10 (11.1%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS （筋骨格系および結合組織障害）	6 (17.6%)	7 (25.0%)	13 (21.0%)	2 (7.1%)	15 (16.7%)
BACK PAIN（背部痛）	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	1 (3.6%)	11 (12.2%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	4 (14.3%)	14 (15.6%)
URINARY TRACT INFECTION（尿路感染）	1 (2.9%)	3 (10.7%)	4 (6.5%)	1 (3.6%)	5 (5.6%)

Events were coded according to MedDRA 16.0. Preferred Terms by System Organ Class are displayed.

〔改変：治験総括報告書〔CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）〕 Table14.3-2〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

治験薬との関連性別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4-72 に示す。

いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は、激越〔導入速度 6 mg/kg/h 群 32.4% (11/34 名)、導入速度 12 mg/kg/h 群 28.6% (8/28 名)、レミマゾラム併合群 30.6% (19/62 名)、プロポフォール・セボフルラン群 17.9% (5/28 名)、以下同順〕、譫妄〔8.8% (3/34 名)、0.0%、4.8% (3/62 名)、0.0% (0/28 名)〕、処置による悪心〔17.6% (6/34 名)、10.7% (3/28 名)、14.5% (9/62 名)、10.7% (3/28 名)〕、術後激越〔0.0%、0.0%、0.0%、7.1% (2/28 名)〕、薬効延長〔14.7% (5/34 名)、25.0% (7/28 名)、19.4% (12/62 名)、21.4% (6/28 名)〕、悪寒〔8.8% (3/34 名)、7.1% (2/28 名)、8.1% (5/62 名)、10.7% (3/28 名)〕、及び悪心〔5.9% (2/34 名)、0.0%、3.2% (2/62 名)、7.1% (2/28 名)〕であった。

b) CNS7056-011 試験

いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象の項目別発現割合を表 2.7.4-19 に示す。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、胸水〔レミマゾラム群 55.6% (10/18 名)、プロポフォール群 40.0% (2/5 名)、以下同順〕、睡眠障害〔44.4% (8/18 名)、20.0% (1/5 名)〕、心房細動〔38.9% (7/18 名)、40.0% (2/5 名)〕、悪心〔33.3% (6/18 名)、0.0%〕、出血性貧血〔16.7% (3/18 名)、0.0%〕、白血球増加症〔16.7% (3/18 名)、0.0%〕、便秘〔16.7% (3/18 名)、0.0%〕、嘔吐〔16.7% (3/18 名)、0.0%〕、悪寒〔16.7% (3/18 名)、0.0%〕、浮腫〔16.7% (3/18)、0.0%〕、譫妄〔16.7% (3/18 名)、0.0%〕、末梢性浮腫〔16.7% (3/18 名)、0.0%〕、貧血〔11.1% (2/18 名)、0.0%〕、徐脈〔11.1% (2/18 名)、0.0%〕、名)、0.0%〕、発熱〔11.1% (2/18 名)、0.0%〕、体液貯留〔11.1% (2/18 名)、20.0% (1/5 名)〕、高カリウム血症〔11.1% (2/18 名)、0.0%〕、激越〔11.1% (2/18 名)、0.0%〕、気胸〔11.1% (2/18 名)、0.0%〕、肺うっ血〔11.1% (2/18 名)、0.0%〕、出血〔11.1% (2/18 名)、0.0%〕、低血圧〔11.1% (2/18 名)、0.0%〕、術後貧血〔5.6% (1/18 名)、20.0% (1/5 名)〕、処置による悪心〔5.6% (1/18 名)、40.0% (2/5 名)〕、処置による嘔吐〔5.6% (1/18 名)、40.0% (2/5 名)〕、血尿〔5.6% (1/18 名)、20.0% (1/5 名)〕、乏尿〔5.6% (1/18 名)、20.0% (1/5 名)〕、高血圧〔5.6% (1/18 名)、40.0% (2/5 名)〕、甲状腺機能低下症〔0.0%、20.0% (1/5 名)〕、胸痛〔0.0%、20.0% (1/5 名)〕、宿酔〔0.0%、20.0% (1/5 名)〕、注射部位出血〔0.0%、20.0% (1/5 名)〕、疼痛〔0.0%、20.0% (1/5 名)〕、酸素飽和度低下〔0.0%、20.0% (1/5 名)〕、尿失禁〔0.0%、20.0% (1/5 名)〕、及び高血圧クリーゼ〔0.0%、20.0% (1/5 名)〕であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-19 発現割合が 10%以上の有害事象の項目別発現割合（CNS7056-011 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Remimazolam (N=18)		Propofol (N=5)		All patients (N=23)	
	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events
At least one treatment-emergent adverse event	17 (94.4%)	108	4 (80.0%)	23	21 (91.3%)	131
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	7(38.9%)	8	0	0	7(30.4%)	8
Anaemia（貧血）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Haemorrhagic anaemia（出血性貧血）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
Leukocytosis（白血球増加症）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
Cardiac disorders（心臓障害）	10(55.6%)	13	2(40.0%)	2	12(52.2%)	15
Atrial fibrillation（心房細動）	7(38.9%)	7	2(40.0%)	2	9(39.1%)	9
Bradycardia（徐脈）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Endocrine disorders（内分泌障害）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Hypothyroidism（甲状腺機能低下症）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	8(44.4%)	12	0	0	8(34.8%)	12
Constipation（便秘）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
Nausea（悪心）	6(33.3%)	6	0	0	6(26.1%)	6
Vomiting（嘔吐）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	9(50.0%)	12	3(60.0%)	4	12(52.2%)	16
Chest pain（胸痛）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Chills（悪寒）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
Hangover（宿酔）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Injection site haemorrhage（注射部位出血）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Oedema（浮腫）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-19 発現割合が 10%以上の有害事象の項目別発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Remimazolam (N=18)		Propofol (N=5)		All patients (N=23)	
	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events
Pain（疼痛）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Pyrexia（発熱）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	2(11.1%)	6	2(40.0%)	5	4(17.4%)	11
Anaemia postoperative（術後貧血）	1(5.6%)	1	1(20.0%)	1	2(8.7%)	2
Procedural nausea（処置による悪心）	1(5.6%)	1	2(40.0%)	2	3(13.0%)	3
Procedural vomiting（処置による嘔吐）	1(5.6%)	1	2(40.0%)	2	3(13.0%)	3
Investigations（臨床検査）	2(11.1%)	5	1(20.0%)	1	3(13.0%)	6
Oxygen saturation decreased（酸素飽和度低下）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	5(27.8%)	6	1(20.0%)	1	6(26.1%)	7
Fluid retention（体液貯留）	2(11.1%)	2	1(20.0%)	1	3(13.0%)	3
Hyperkalaemia（高カリウム血症）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Psychiatric disorders（精神障害）	11(61.1%)	14	1(20.0%)	1	12(52.2%)	15
Agitation（激越）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Delirium（譫妄）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
Sleep disorder（睡眠障害）	8(44.4%)	8	1(20.0%)	1	9(39.1%)	9
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	4(22.2%)	4	2(40.0%)	3	6(26.1%)	7
Haematuria（血尿）	1(5.6%)	1	1(20.0%)	1	2(8.7%)	2
Oliguria（乏尿）	1(5.6%)	1	1(20.0%)	1	2(8.7%)	2
Urinary incontinence（尿失禁）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-19 発現割合が 10%以上の有害事象の項目別発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Remimazolam (N=18)		Propofol (N=5)		All patients (N=23)	
	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	15(83.3%)	16	2(40.0%)	2	17(73.9%)	18
Pleural effusion（胸水）	10(55.6%)	10	2(40.0%)	2	12(52.2%)	12
Pneumothorax（気胸）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Pulmonary congestion（肺うっ血）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Vascular disorders（血管障害）	5(27.8%)	6	3(60.0%)	3	8(34.8%)	9
Haemorrhage（出血）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Hypertension（高血圧）	1(5.6%)	1	2(40.0%)	2	3(13.0%)	3
Hypertensive crisis（高血圧クリーゼ）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Hypotension（低血圧）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2

Events were coded according to MedDRA 18.0. Preferred Terms by System Organ Class are displayed.

〔改変：治験総括報告書〔CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）〕Table 14.3.1.2〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

治験薬との関連性別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4-73 に示す。

いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は、悪心〔レミマゾラム群 5.6% (1/18 名)、プロポフォール群 0.0% (0/5 名)、以下同順〕、嘔吐〔5.6% (1/18 名)、0.0% (0/5 名)〕、譫妄〔16.7% (3/18 名)、0.0% (0/5 名)〕、及び低血圧〔5.6% (1/18 名)、0.0% (0/5 名)〕であった。

(2) 麻酔導入時の有害事象/副作用

後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05) 及び一般臨床試験 (ONO-2745-06) における麻酔導入時 (気管挿管完了まで) の有害事象及び副作用を以下に示す。

なお、前期第 II 相試験 (ONO-2745-03)、海外第 II 相試験 (CNS7056-010)、及び海外第 III 相試験 (CNS7056-011) では同様の解析は実施していない。

1) ONO-2745-05 試験

後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05) における気管挿管完了までの有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-20 に示す。

気管挿管完了までの有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール群で、それぞれ 10.7% (16/150 名)、8.7% (13/150 名)、及び 37.3% (28/75 名) であり、気管挿管完了までの副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール群で、それぞれ 6.7% (10/150 名)、6.7% (10/150 名)、及び 32.0% (24/75 名) であった。

気管挿管完了までの血圧低下の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール群で、それぞれ 6.0% (9/150 名)、7.3% (11/150 名)、及び 24.0% (18/75 名) であり、気管挿管完了までの血圧低下の副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール群で、それぞれ 4.7% (7/150 名)、5.3% (8/150 名)、及び 18.7% (14/75 名) であった。

気管挿管完了までの有害事象の発現割合、並びに気管挿管完了までの血圧低下の有害事象の発現割合は、レミマゾラム投与群 (導入速度 6 及び 12 mg/kg/h 群) いずれもプロポフォール群よりも有意に低かったが、レミマゾラム投与群における導入速度 6 mg/kg/h 群と導入速度 12 mg/kg/h 群との比較では有意差はなかった。

また、気管挿管完了までの副作用の発現割合、並びに気管挿管完了までの血圧低下の副作用の発現割合は、レミマゾラム投与群 (導入速度 6 及び 12 mg/kg/h 群) いずれもプロポフォール群よりも有意に低かったが、レミマゾラム投与群における導入速度 6 mg/kg/h 群と導入速度 12 mg/kg/h 群との比較では有意差はなかった。

なお、興奮状態と判断された有害事象はどの投与群にもみられなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-20 気管挿管完了までの有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

期間	気管挿管完了まで		
投与群	レミゾラム		プロポ フォール
	6	12	
対象者数	150	150	75
有害事象発現者数	16(10.7)	13(8.7)	28(37.3)
差及び差の 95%信頼区間 ^{b)}	12 vs プロポフォール		-28.7 [-40.5 , -17.1]
	6 vs プロポフォール		-26.7 [-38.7 , -15.0]
	12 vs 6		-2.0 [-8.9 , 4.9]
χ^2 検定 ^{a)}	12 vs プロポフォール		p<0.0001 *
	6 vs プロポフォール		p<0.0001 *
	12 vs 6		p=0.5578 N.S.
副作用発現者数	10(6.7)	10(6.7)	24(32.0)
差及び差の 95%信頼区間 ^{b)}	12 vs プロポフォール		-25.3 [-36.9 , -14.6]
	6 vs プロポフォール		-25.3 [-36.9 , -14.6]
	12 vs 6		0.0 [-6.0 , 6.0]
χ^2 検定 ^{a)}	12 vs プロポフォール		p<0.0001 *
	6 vs プロポフォール		p<0.0001 *
	12 vs 6		p=1.0000 N.S.
血圧低下の 有害事象発現者数	9(6.0)	11(7.3)	18(24.0)
差及び差の 95%信頼区間 ^{b)}	12 vs プロポフォール		-16.7 [-27.9 , -6.9]
	6 vs プロポフォール		-18.0 [-29.1 , -8.4]
	12 vs 6		1.3 [-4.6 , 7.4]
χ^2 検定 ^{a)}	12 vs プロポフォール		p=0.0004 *
	6 vs プロポフォール		p<0.0001 *
	12 vs 6		p=0.6434 N.S.
血圧低下の 副作用発現者数	7(4.7)	8(5.3)	14(18.7)
差及び差の 95%信頼区間 ^{b)}	12 vs プロポフォール		-13.3 [-23.9 , -4.7]
	6 vs プロポフォール		-14.0 [-24.5 , -5.4]
	12 vs 6		0.7 [-4.7 , 6.1]
χ^2 検定 ^{a)}	12 vs プロポフォール		p=0.0015 *
	6 vs プロポフォール		p=0.0007 *
	12 vs 6		p=0.7911 N.S.

() 内は割合 (%) を示す。

a) * : p<0.05, N.S. : p≥0.05

b) Wilson の方法を用いた。

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）〕表 12.2.1-1〕

2) ONO-2745-06 試験

一般臨床試験（ONO-2745-06）における気管挿管完了までの有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-21 に示す。

レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、導入速度 12 mg/kg/h 群における気管挿管完了までの有害事象の発現割合は、共に 22.6%（7/31 名）であり、気管挿管完了までの副作用の発現割合は、それぞれ 9.7%（3/31 名）、19.4%（6/31 名）であった。

レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、導入速度 12 mg/kg/h 群における気管挿管完了までの血圧低下の有害事象の発現割合は、共に 22.6%（7/31 名）であり、気管挿管完了までの血圧低下の副作用の発現割合は、それぞれ 9.7%（3/31 名）、19.4%（6/31 名）であった。

レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群と導入速度 12 mg/kg/h 群における気管挿管完了までの有害及び副作用の発現割合、血圧低下の有害事象、及び副作用の発現割合に有意差はなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

なお、興奮状態と判断された有害事象はどの投与群にもみられなかった。

表 2.7.4-21 気管挿管完了までの有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

期間	気管挿管完了まで	
投与群	レミマゾラム	
	6	12
対象者数	31	31
有害事象発現者数	7 (22.6)	7 (22.6)
差及び 差の 95%信頼区間 ^{b)}	0.0 [-20.5 , 20.5]	
χ^2 検定 ^{a)}	p=1.0000 N.S.	
副作用発現者数	3 (9.7)	6 (19.4)
差及び 差の 95%信頼区間 ^{b)}	9.7 [-8.6 , 27.7]	
χ^2 検定 ^{a)}	p=0.2794 N.S.	
血圧低下の 有害事象発現者数	7 (22.6)	7 (22.6)
差及び 差の 95%信頼区間 ^{b)}	0.0 [-20.5 , 20.5]	
χ^2 検定 ^{a)}	p=1.0000 N.S.	
血圧低下の 副作用発現者数	3 (9.7)	6 (19.4)
差及び 差の 95%信頼区間 ^{b)}	9.7 [-8.6 , 27.7]	
χ^2 検定 ^{a)}	p=0.2794 N.S.	

() 内は割合 (%) を示す。

a) * : $p < 0.05$, N.S. : $p \geq 0.05$

b) Wilson の方法を用いた。

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）〕表 12.2.3.1-1〕

2.7.4.2.1.3 死亡

いずれの試験においても、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

(1) 日本人被験者

1) ONO-2745-03 試験

重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-22 に示す。これら重篤な有害事象の詳細な経過を「2.7.6.13.9 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述」に示す。

重篤な有害事象は、高齢者を対象に、麻酔導入期の安全性を検討した Part C（Step C2）のレミマゾラム導入速度 8 mg/kg/h 群の 1 名（20.0%）に 2 件（播種性血管内凝固及び出血）認められたが、薬剤処置により軽快した。いずれも手術に起因する事象と考えられ、治験薬との関連性は否定された。

Part A、Part B、Part C のその他の Step、及び Part D において重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-22 重篤な有害事象一覧（ONO-2745-03 試験）

被験者識別コード	Part Step	有害事象名（医師記載） [MedDRA 基本語]	重症度	重篤度*	治験薬の投与 継続の判断	治験薬との 関連性	経過
■	C2	播種性血管内凝固 [播種性血管内凝固]	高度	重篤③	終了後発現	否定できる	軽快
■	C2	大量出血 [出血]	高度	重篤③	終了後発現	否定できる	軽快

*重篤：①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、⑤先天異常を来すもの、⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象

MedDRA Version: 14.0J

[改変：治験総括報告書「ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）」16.2.7.2.6]

2) ONO-2745-05 試験

重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-23 に示す。これら重篤な有害事象の詳細な経過を「2.7.6.10.9 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述」に示す。

重篤な有害事象は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群の 2 名（1.3%）に処置後出血が認められたが、処置により回復した。いずれも治験薬との関連性は否定された。

表 2.7.4-23 重篤な有害事象一覧（ONO-2745-05 試験）

被験者識別コード	有害事象名（医師記載） [MedDRA 基本語]	重症度	重篤度*	治験薬の投与 継続の判断	治験薬との 関連性	経過
■	術後出血 [処置後出血]	中等度	重篤③	終了後発現	否定できる	回復
■	術後出血 [処置後出血]	中等度	重篤③	終了後発現	否定できる	回復

*重篤：①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、⑤先天異常を来すもの、⑥その他、医学的に重要な状態と判断される事象

MedDRA Version: 16.1

[引用：治験総括報告書「ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）」16.3.1]

3) ONO-2745-06 試験

ONO-2745-06 試験において重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 外国人被験者

1) CNS7056-010 試験

重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-24 に示す。これら重篤な有害事象の詳細な経過を「2.7.6.11.9 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述」に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 26.5%（9/34 名）、導入速度 12 mg/kg/h 群 28.6%（8/28 名）、プロポフォール・セボフルラン群 25.0%（7/28 名）であった。このうち、2 件の重篤な有害事象〔レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群：譫妄（74 歳、発現 12 日後に回復、入院又は入院期間の延長が必要）、プロポフォール・セボフルラン群：一過性精神病（66 歳、未回復、入院又は入院期間の延長が必要）〕は、治験薬との関連性が否定できないと判断された。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-24 重篤な有害事象一覧（CNS7056-010 試験）

Patients with at least 1 serious TEAE of... ¹ SOC Preferred term	Remimazolam 6 mg/kg/hr N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/hr N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cardiac disorders (心臓障害)	3	8.8	4	14.3	7	11.3	4	14.3
Atrioventricular block complete (完全房室ブロック)	0	0.0	3	10.7	3	4.8	1	3.6
Bradycardia (徐脈)	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Cardiac failure acute (急性心不全)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞)	0	0.0	1	3.6	1	1.6	0	0.0
Pericardial effusion (心嚢液貯留)	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Pericardial hemorrhage (心嚢内出血)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Right ventricular failure (右室不全)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Sinoatrial block (洞房ブロック)	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障 害)	3	8.8	2	7.1	5	8.1	3	10.7
Respiratory failure (呼吸不全)	1	2.9	1	3.6	2	3.2	1	3.6
Hemothorax (血胸)	1	2.9	1	3.6	2	3.2	0	0.0
Pleural effusion (胸水)	2	5.9	0	0.0	2	3.2	0	0.0
Respiratory depression (呼吸抑制)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.1
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	2	5.9	1	3.6	3	4.8	1	3.6
Postoperative wound infection (術後創感染)	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Wound infection bacterial (細菌性創感染)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Wound infection fungal (真菌性創感染)	0	0.0	1	3.6	1	1.6	0	0.0
Wound infection staphylococcal (ブドウ球菌性創感染)	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合 併症)	0	0.0	2	7.1	2	3.2	2	7.1
Post procedural hemorrhage (処置後出血)	0	0.0	1	3.6	1	1.6	1	3.6
Cardiac valve rupture (心臓弁破裂)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Postoperative thoracic procedure complication (術後胸部処置合併症)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Vascular pseudoaneurysm (血管偽動脈瘤)	0	0.0	1	3.6	1	1.6	0	0.0
Psychiatric disorders (精神障害)	1	2.9	0	0.0	1	1.6	3	10.7
Delirium (譫妄)	1	2.9	0	0.0	1	1.6	2	7.1
Transient psychosis (一過性精神病)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	2.9	1	3.6	2	3.2	0	0.0
Colitis ischemic (虚血性大腸炎)	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Peritoneal adhesions (腹膜癒着)	0	0.0	1	3.6	1	1.6	0	0.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-24 重篤な有害事象一覧（CNS7056-010 試験）（続き）

Patients with at least 1 serious TEAE of... ¹ SOC Preferred term	Remimazolam 6 mg/kg/hr N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/hr N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Leukocytosis (白血球増加症)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Nervous system disorders (神経系障害)	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Cerebrovascular accident (脳血管発作)	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Renal failure acute (急性腎不全)	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0

¹ Multiple events per patient possible.

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; SAF = safety; SOC = system organ class

MedDRA Version 16.0

〔改変：治験総括報告書 [CNS7056-010 試験 (5.3.5.1-2)] Table 29〕

2) CNS7056-011 試験

重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-25 に示す。これら重篤な有害事象の詳細な経過を「2.7.6.12.9 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述」に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、レミマゾラム群では 16.7% (3/18 名) であった。このうち、1 名 (5.6%) に発現した譫妄 (78 歳、16 日以内に回復、入院期間の延長が必要) は、治験薬と関連性が否定できないと判断された。

表 2.7.4-25 重篤な有害事象一覧（CNS7056-011 試験）

	Remimazolam N = 18		Propofol N = 5	
	N	%	n	%
Patients with any type of SAE	3	16.7	0	0.0
SOC ¹				
Preferred term				
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	1	5.6	0	0.0
Impaired healing (治癒不良)	1	5.6	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	1	5.6	0	0.0
Anaemia postoperative (術後貧血)	1	5.6	0	0.0
Postoperative renal failure (術後腎不全)	1	5.6	0	0.0
Psychiatric disorders (精神障害)	1	5.6	0	0.0
Delirium (譫妄)	1	5.6	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	5.6	0	0.0
Pleural effusion (胸水)	1	5.6	0	0.0
Pneumothorax (気胸)	1	5.6	0	0.0

¹ Multiple preferred terms in multiple SOC's per patient possible

Abbreviations: N = number of randomized patients in treatment group; n = number of patients in category; SAE = serious adverse event; SAF = safety set; SOC = system organ class

MedDRA Version 18.0

〔改変：治験総括報告書 [CNS7056-011 試験 (5.3.5.1-3)] Table 15〕

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象について検討した。

(1) 日本人被験者（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）

ONO-2745-03 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象は、高齢者を対象に麻酔導入から麻酔維持期の安全性を検討した Part D（高齢者）の 1 名に 1 件（血圧上昇）認められた。本事象は薬剤処置（ペルジピン）により消失した。本事象は鎮痛コントロール不良による影響と考えられ、治験薬との関連性は否定された。Part A、Part B、及び Part C において治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

(2) 外国人被験者（CNS7056-010 試験及び CNS7056-011 試験）

CNS7056-010 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象は、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群の 1 名（有害事象名：血胸、重篤性：重篤、治験薬との関連性：なし、転帰：回復）に認められた。

CNS7056-011 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.4.2.1.6 特に注目すべき有害事象

(1) CNS7056-010 試験

AESI の発現割合を表 2.7.4-26 に示す。

全ての投与群で回復期での鎮静延長が認められた。また、回復期の呼吸抑制がプロポフォール・セボフルラン群で 1 名（3.6%）に認められた。

AESI 全体の発現割合及び回復期の鎮静延長の発現割合は、レミマゾラム併合群とプロポフォール・セボフルラン群で同程度であったが、レミマゾラム投与群では導入速度 12 mg/kg/h 群の発現割合は導入速度 6 mg/kg/h 群に比べ高かった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-26 特に注目すべき有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

Patients with at least 1 ... ¹	Remimazolam 6 mg/kg/hr N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/hr N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	N	%
AE of special interest	5	14.7	7	25.0	12	19.4	6	21.4
Hypotension during induction	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hypertension during induction	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Respiratory depression during recovery	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Prolonged sedation during recovery	5	14.7	7	25.0	12	19.4	6	21.4

1 Multiple events per patient possible.

2 AEs of special interest as defined in the Clinical Study Protocol, Section 13.2.24.3.

Abbreviations: AE = adverse event; SAF = safety

MedDRA Version 16.0

〔引用：治験総括報告書 [CNS7056-010 試験 (5.3.5.1-2)] Table 31〕

(2) CNS7056-011 試験

AESI（薬物乱用に関連することが知られている薬剤でみられる作用に関連した有害事象）の発現割合を表 2.7.4-27 に示す。

薬物乱用に関連することが知られている薬剤でみられる作用に関連した有害事象の発現割合はレミマゾラム群で 38.9%（7/18 名）であった。プロポフォール群での発現は認められなかった。

発現した譫妄は、いずれも治験薬との関連性ありと判断された。その他の薬物乱用に関連することが知られている薬剤でみられる作用に関連した有害事象は、いずれも治験薬との合理的な関連性がないと治験担当医師によって判断された。

表 2.7.4-27 特に注目すべき有害事象

（薬物乱用に関連することが知られている薬剤でみられる作用に関連した有害事象）の発現割合（CNS7056-011 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Remimazolam N = 18		Propofol N = 5	
	n	%	n	%
Patients with at least one TEAE Related to Effects seen with Medications Known to be Associated with Abuse	7	38.9	0	0.0
SOC ¹				
Preferred term				
Nervous system disorders	2	11.1	0	0.0
Disturbance in attention	1	5.6	0	0.0
Dizziness	1	5.6	0	0.0
Psychiatric disorders	6	33.3	0	0.0
Agitation	2	11.1	0	0.0
Delirium	3	16.7	0	0.0
Hallucination	1	5.6	0	0.0

1 Multiple preferred terms in multiple SOC's per patient possible

Abbreviations: N = number of randomized patients in treatment group; n = number of patients in category; SAF = safety set; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

MedDRA Version 18.0

〔引用：治験総括報告書 [CNS7056-011 試験 (5.3.5.1-3)] Table 13〕

AESI（腎機能不全、腎不全、及び出血性疾患）の発現割合を表 2.7.4-28 に示す。

腎機能不全、腎不全、及び出血性疾患に関連する有害事象の発現割合は、レミマゾラム群で 44.4%（8/18 名）、プロポフォール群で 40.0%（2/5 名）であった。これらの事象は、いずれも治験薬との合理的な関連性がないと治験担当医師に判断された。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-28 特に注目すべき有害事象（腎機能不全、腎不全、及び出血性疾患）の発現割合
（CNS7056-011 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Remimazolam N = 18		Propofol N = 5	
	n	%	n	%
Patients with at least one TEAE Representing Renal Insufficiency, Renal Failure, or Bleeding Disorders	8	44.4	2	40.0
SOC ¹				
Preferred term				
Blood and lymphatic system disorders	3	16.7	0	0.0
Haemorrhagic anaemia	3	16.7	0	0.0
General disorders and administration site conditions	0	0.0	1	20.0
Injection site haemorrhage	0	0.0	1	20.0
Investigations	1	5.6	0	0.0
Urine output decreased	1	5.6	0	0.0
Renal and urinary disorders	3	16.7	2	40.0
Haematuria	1	5.6	1	20.0
Oliguria	1	5.6	1	20.0
Renal failure	1	5.6	0	0.0
Vascular disorders	2	11.1	0	0.0
Haemorrhage	2	11.1	0	0.0

¹ Multiple preferred terms in multiple SOC's per patient possible

Abbreviations: N = number of randomized patients in treatment group; n = number of patients in category; SAF = safety set; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

MedDRA Version 18.0

〔改変：治験総括報告書〔CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）〕Table 14〕

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

麻酔薬はそのものに循環抑制作用・心抑制作用のあるものや自律神経系を介して影響するものがあり、循環動態の変動を起こしやすいことから、循環動態に関する有害事象について検討した。また、本剤は静脈内投与の麻酔薬であることから、治験薬投与部位反応に関する有害事象についても検討した。

2.7.4.2.1.7.1 循環動態に関する有害事象

1) ONO-2745-03 試験

循環動態に関連する有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-29（Part A 及び Part B：非高齢者）及び表 2.7.4-30（Part C 及び Part D：高齢者）に示す。

非高齢者を対象とし、麻酔導入期の安全性を検討した Part A 又は麻酔導入から麻酔維持期までの安全性を検討した Part B に認められた循環動態に関する有害事象とそれぞれの症例数は、Part A の導入速度 12 mg/kg/h 群では、血圧低下が 3/10 名（30.0%）、右脚ブロックが 1/10 名（10.0%）、導入速度 21 mg/kg/h 群では、血圧低下が 3/5 名（60.0%）、導入速度 30 mg/kg/h 群では、血圧低下が 1/5 名（20.0%）、第一度房室ブロックが 1/5 名（20.0%）、Part B では、血圧上昇が 4/30 名（13.3%）、血圧低下が 3/30 名（10.0%）、心拍数減少、及び頻脈が各 1/30 名（3.3%）であった。

このうち、循環動態に関連する副作用とそれぞれの症例数は、Part A の導入速度 12 mg/kg/h 群では血圧低下 1/10 名（10.0%）、Part B では血圧低下 3/30 名（10.0%）であった。

高齢者を対象とし、麻酔導入期の安全性を検討した Part C 及び麻酔導入から麻酔維持期までの安全性を検討した Part D に認められた循環動態に関する有害事象とそれぞれの症例数は、Part C の導入速度 4 mg/kg/h 群では、血圧低下及び血圧上昇が各 2/10 名（20.0%）、徐脈が 1/10 名（10.0%）、導入速度 8 mg/kg/h 群では、血圧低下が 3/5 名（60.0%）、血圧上昇が 2/5 名（40.0%）、上室性頻脈が 1/5 名（20.0%）、Part D では、血圧低下が 3/10 名（30.0%）、血圧上昇、心拍数増加、処置によ

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

る高血圧、及び頻脈が 1/10 名（10.0%）であった。

このうち、循環動態に関連する副作用とそれぞれの症例数は、Part C の導入速度 4 mg/kg/h 群では、血圧低下 1/10 名（10.0%）、導入速度 8 mg/kg/h 群では、血圧低下 1/5 名（20.0%）、導入速度 12 mg/kg/h 群では、血圧低下 1/5 名（20.0%）、Part D では、血圧低下 2/10 名（20.0%）であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-29 循環動態に関する有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	有害事象										副作用									
Part	A								B		A								B	
投与速度(mg/kg/h)	6		12		21		30		12		6		12		21		30		12	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	5		10		5		5		30		5		10		5		5		30	
心臓障害																				
第一度房室ブロック																				
右脚ブロック																				
頻脈																				
臨床検査																				
血圧低下																				
血圧上昇																				
心拍数減少																				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕表 12.2.3.2-1〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-30 循環動態に関する有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	有害事象								副作用							
Part	C								D							
投与速度(mg/kg/h)	4		8		12		4		4		8		12		4	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	10		5		5		10		10		5		5		10	
心臓障害	1 (10.0)		1 (20.0)				1 (10.0)									
徐脈																
上室性頻脈																
頻脈							1 (10.0)									
傷害、中毒および処置合併症																
処置による高血圧							1 (10.0)									
臨床検査																
血圧低下	2 (20.0)		3 (60.0)		2 (40.0)		3 (30.0)		1 (10.0)		1 (20.0)		1 (20.0)		2 (20.0)	
血圧上昇	2 (20.0)		2 (40.0)				1 (10.0)									
心拍数増加							1 (10.0)									

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕表 12.2.3.2-2〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2) ONO-2745-05 試験

循環動態に関連する有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-31 に示す。

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の循環動態に関する有害事象は、徐脈〔レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 1.3% (2/150 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 2.7% (4/150 名)、プロポフォール群 1.3% (1/75 名)、以下同順〕、血圧低下〔34.0% (51/150 名)、32.7% (49/150 名)、58.7% (44/75 名)〕、血圧上昇〔9.3% (14/150 名)、8.7% (13/150 名)、4.0% (3/75 名)〕、心拍数減少〔4.0% (6/150 名)、4.0% (6/150 名)、6.7% (5/75 名)〕、心拍数増加〔2.7% (4/150 名)、0.7% (1/150 名)、0% (0/75 名)〕、徐脈〔1.3% (2/150 名)、2.7% (4/150 名)、1.3% (1/75 名)〕、及び低血圧〔1.3% (2/150 名)、2.0% (3/150 名)、1.3% (1/75 名)〕であった。

いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の循環動態に関する副作用は、徐脈〔0% (0/150 名)、2.0% (3/150 名)、0% (0/75 名)〕、血圧低下〔20.0% (30/150 名)、24.0% (36/150 名)、49.3% (37/75 名)〕、血圧上昇〔0.7% (1/150 名)、0.7% (1/150 名)、1.3% (1/75 名)〕、心拍数減少〔1.3% (2/150 名)、2.0% (3/150 名)、4.0% (3/75 名)〕、徐脈〔1.3% (2/150 名)、2.0% (3/150 名)、1.3% (1/75 名)〕、及び低血圧〔1.3% (2/150 名)、2.0% (3/150 名)、1.3% (1/75 名)〕であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-31 循環動態に関する有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性

投与群	有害事象						副作用					
	レミマゾラム 6		レミマゾラム 12		プロボ フォール		レミマゾラム 6		レミマゾラム 12		プロボ フォール	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
心臓障害												
第二度房室ブロック			1	(0.7)					1	(0.7)		
徐脈	2	(1.3)	4	(2.7)	1	(1.3)			3	(2.0)		
洞性徐脈	1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)		
頻脈	1	(0.7)	2	(1.3)			1	(0.7)				
心室性期外収縮	1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)		
傷害、中毒および処置合併症												
処置による高血圧	1	(0.7)	1	(0.7)								
臨床検査												
血圧低下	51	(34.0)	49	(32.7)	44	(58.7)	30	(20.0)	36	(24.0)	37	(49.3)
血圧上昇	14	(9.3)	13	(8.7)	3	(4.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)
心電図 S T 部分上昇			1	(0.7)								
心拍数減少	6	(4.0)	6	(4.0)	5	(6.7)	2	(1.3)	3	(2.0)	3	(4.0)
心拍数増加	4	(2.7)	1	(0.7)								
血管障害												
高血圧	1	(0.7)	1	(0.7)					1	(0.7)		
低血圧	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)
起立性低血圧			1	(0.7)								
高血圧緊急症	1	(0.7)										

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）〕表 12.2.3.2-1〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

3) ONO-2745-06 試験

循環動態に関連する有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-32 に示す。

いずれかの投与群で発現が認められた循環動態に関する有害事象は、不整脈〔レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 3.2% (1/31 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 0% (0/31 名)、以下同順〕、心房細動〔0% (0/31 名)、3.2% (1/31 名)〕、徐脈〔各 3.2% (1/31 名)〕、上室性不整脈〔0% (0/31 名)、6.5% (2/32 名)〕、頻脈〔3.2% (1/31 名)、0% (0/31 名)〕、血圧低下〔54.8% (17/31 名)、67.7% (21/31 名)〕、血圧上昇〔16.1% (5/31 名)、3.2% (1/31 名)〕、心電図 ST 部分下降〔0% (0/31 名)、3.2% (1/31 名)〕、心拍数増加〔各 3.2% (1/31 名)〕、及び心電図 PQ 間隔延長〔各 3.2% (1/31 名)〕であった。

いずれかの投与群で発現が認められた循環動態に関する副作用は、心房細動〔0% (0/31 名)、3.2% (1/31 名)〕、徐脈〔各 3.2% (1/31 名)〕、上室性不整脈〔0% (0/31 名)、3.2% (1/32 名)〕、血圧低下〔25.8% (8/31 名)、41.9% (13/31 名)〕、及び心電図 PQ 間隔延長〔各 3.2% (1/31 名)〕であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-32 循環動態に関する有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性 投与群	有害事象				副作用			
	レミマゾラム				レミマゾラム			
	6	12	6	12	6	12	6	12
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	31		31		31		31	
心臓障害								
不整脈	1	(3.2)						
心房細動			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			2	(6.5)			1	(3.2)
頻脈	1	(3.2)						
臨床検査								
血圧低下	17	(54.8)	21	(67.7)	8	(25.8)	13	(41.9)
血圧上昇	5	(16.1)	1	(3.2)				
心電図 S T 部分下降			1	(3.2)				
心拍数増加	1	(3.2)	1	(3.2)				
心電図 P Q 間隔延長	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）〕表 12.2.3.2-1〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

4) CNS7056-010 試験

治験薬との関連性別の循環動態に関連する有害事象の発現割合を表 2.7.4-33 に示す。

被験者全体で発現割合が 2%以上認められた循環動態に関する有害事象は、心房細動〔レミマゾラム併合群：21.0% (13/62 名)、プロポフォール・セボフルラン群 32.1% (9/28 名)、以下同順〕、徐脈〔12.9% (8/62 名)、14.3% (4/28 名)〕、心嚢液貯留〔8.1% (5/62 名)、3.6% (1/28 名)〕、完全房室ブロック〔4.8% (3/62 名)、7.1% (2/28 名)〕、心房粗動〔3.2% (2/62 名)、3.6% (1/28 名)〕、心嚢内出血〔1.6% (1/62 名)、3.6% (1/28 名)〕、高血圧〔25.8% (16/62 名)、28.6% (8/28 名)〕、血腫〔14.5% (9/62 名)、0.0% (0/28 名)〕、低血圧〔8.1% (5/62 名)、3.6% (1/28 名)〕、高血圧クリーゼ〔3.2% (2/62 名)、0.0% (0/28 名)〕、及び心電図 QT 延長〔9.7% (6/62 名)、14.3% (4/28 名)〕であった。

循環動態に関する副作用は、いずれの投与群においても認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-33 治験薬との関連性別の循環動態に関する有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団						
System Organ Class		Remimazolam	Remimazolam	All patients	Propofol/	All patients
Preferred Term		6 mg/kg/h	12 mg/kg/h	on Remimazolam	Sevoflurane	
All patients	Relationship	(N=34)	(N=28)	(N=62)	(N=28)	(N=90)
CARDIAC DISORDERS（心臓障害）						
ATRIAL FIBRILLATION（心房細動）	Total	9(26.5%)	4(14.3%)	13(21.0%)	9(32.1%)	22(24.4%)
	Not related	9(26.5%)	4(14.3%)	13(21.0%)	9(32.1%)	22(24.4%)
BRADYCARDIA（徐脈）	Total	5(14.7%)	3(10.7%)	8(12.9%)	4(14.3%)	12(13.3%)
	Not related	5(14.7%)	3(10.7%)	8(12.9%)	4(14.3%)	12(13.3%)
PERICARDIAL EFFUSION（心嚢液貯留）	Total	3(8.8%)	2(7.1%)	5(8.1%)	1(3.6%)	6(6.7%)
	Not related	3(8.8%)	2(7.1%)	5(8.1%)	1(3.6%)	6(6.7%)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK COMPLETE （完全房室ブロック）	Total	0	0(10.7%)	3(4.8%)	2(7.1%)	5(5.6%)
	Not related	0	3(10.7%)	3(4.8%)	2(7.1%)	5(5.6%)
ATRIAL FLUTTER（心房粗動）	Total	2(5.9%)	0	2(3.2%)	1(3.6%)	3(3.3%)
	Not related	2(5.9%)	0	2(3.2%)	1(3.6%)	3(3.3%)
PERICARDIAL HAEMORRHAGE（心嚢内出血）	Total	1(2.9%)	0	1(1.6%)	1(3.6%)	2(2.2%)
	Not related	1(2.9%)	0	1(1.6%)	1(3.6%)	2(2.2%)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK FIRST DEGREE （第一度房室ブロック）	Total	0	1(3.6%)	1(1.6%)	0	1(1.1%)
	Not related	0	1(3.6%)	1(1.6%)	0	1(1.1%)
CARDIAC FAILURE（心不全）	Total	0	1(3.6%)	1(1.6%)	0	1(1.1%)
	Not related	0	1(3.6%)	1(1.6%)	0	1(1.1%)
CARDIAC FAILURE ACUTE（急性心不全）	Total	0	0	0	1(3.6%)	1(1.1%)
	Not related	0	0	0	1(3.6%)	1(1.1%)
CORONARY ARTERY OCCLUSION（冠動脈閉塞）	Total	0	1(3.6%)	1(1.6%)	0	1(1.1%)
	Not related	0	1(3.6%)	1(1.6%)	0	1(1.1%)
RIGHT VENTRICULAR FAILURE（右室不全）	Total	0	0	0	1(3.6%)	1(1.1%)
	Not related	0	0	0	1(3.6%)	1(1.1%)
SINOATRIAL BLOCK（洞房ブロック）	Total	1(2.9%)	0	1(1.6%)	0	1(1.1%)
	Not related	1(2.9%)	0	1(1.6%)	0	1(1.1%)
SINUS BRADYCARDIA（洞性徐脈）	Total	1(2.9%)	0	1(1.6%)	0	1(1.1%)
	Not related	1(2.9%)	0	1(1.6%)	0	1(1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-33 治験薬との関連性別の循環動態に関する有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term		Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)	Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
All patients	Relationship					
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA (上室性頻脈)	Total	1(2.9%)	0	1(1.6%)	0	1(1.1%)
	Not related	1(2.9%)	0	1(1.6%)	0	1(1.1%)
TACHYARRHYTHMIA (頻脈性不整脈)	Total	1(2.9%)	0	1(1.6%)	0	1(1.1%)
	Not related	1(2.9%)	0	1(1.6%)	0	1(1.1%)
TACHYCARDIA (頻脈)	Total	1(2.9%)	0	1(1.6%)	0	1(1.1%)
	Not related	1(2.9%)	0	1(1.6%)	0	1(1.1%)
VENTRICULAR FIBRILLATION (心室細動)	Total	1(2.9%)	0	1(1.6%)	0	1(1.1%)
	Not related	1(2.9%)	0	1(1.6%)	0	1(1.1%)
VASCULAR DISORDERS (血管障害)						
HYPERTENSION (高血圧)	Total	7(20.6%)	9(32.1%)	16(25.8%)	8(28.6%)	24(26.7%)
	Not related	7(20.6%)	9(32.1%)	16(25.8%)	8(28.6%)	24(26.7%)
HAEMATOMA (血腫)	Total	5(14.7%)	4(14.3%)	9(14.5%)	0	9(10.0%)
	Not related	5(14.7%)	4(14.3%)	9(14.5%)	0	9(10.0%)
HYPOTENSION (低血圧)	Total	4(11.8%)	1(3.6%)	5(8.1%)	1(3.6%)	6(6.7%)
	Not related	4(11.8%)	1(3.6%)	5(8.1%)	1(3.6%)	6(6.7%)
HYPERTENSIVE CRISIS (高血圧クレーゼ)	Total	1(2.9%)	1(3.6%)	2(3.2%)	0	2(2.2%)
	Not related	1(2.9%)	1(3.6%)	2(3.2%)	0	2(2.2%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-33 治験薬との関連性別の循環動態に関する有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term		Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)	Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
All patients	Relationship					
INVESTIGATIONS（臨床検査）						
ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED （心電図QT延長）	Total	3(8.8%)	3(10.7%)	6(9.7%)	4(14.3%)	10(11.1%)
	Not related	3(8.8%)	3(10.7%)	6(9.7%)	4(14.3%)	10(11.1%)

(MedDRA version: 16.0)

Remarks: - Treatment-emergent AE are defined as AEs reported during treatment (at or after the start time of treatment administration) that are not present at baseline, or that represent an exacerbation of an event that is present at baseline. Any AE with an unknown start date and time will be considered treatment-emergent if the event does not discontinue prior to study medication administration

- Percentage based on patient population (N)

- Multiple events per patient possible

〔改変：治験総括報告書〔CNS7056-010 試験（5.3.5.2-2）〕 Table 14.3-3.2〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

5) CNS7056-011 試験

治験薬との関連性別の循環動態に関連する有害事象の発現割合を表 2.7.4-34 に示す。

いずれかの投与群で認められた循環動態に関する有害事象は、心房細動〔レミマゾラム群 38.9% (7/18 名)、プロポフォール群 40.0% (2/5 名)、以下同順〕、心房粗動〔5.6% (1/18 名)、0.0% (0/5 名)〕、心房血栓症〔5.6% (1/18 名)、0.0% (0/5 名)〕、徐脈〔11.1% (2/18 名)、0.0% (0/5 名)〕、慢性心不全〔5.6% (1/18 名)、0.0% (0/5 名)〕、心嚢液貯留〔5.6% (1/18 名)、0.0% (0/5 名)〕、循環虚脱〔5.6% (1/18 名)、0.0% (0/5 名)〕、出血〔11.1% (2/18 名)、0.0% (0/5 名)〕、高血圧〔5.6% (1/18 名)、40.0% (2/5 名)〕、高血圧クリーゼ〔0.0% (0/18 名)、20.0% (1/5 名)〕、及び低血圧〔11.1% (2/18 名)、0.0% (0/5 名)〕であった。

いずれかの投与群で認められた循環動態に関する副作用は低血圧〔5.6% (1/18 名)、0.0%〕のみであった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-34 治験薬との関連性別の循環動態に関する有害事象の発現割合（CNS7056-011 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Cardiac disorders（心臓障害）				
Atrial fibrillation（心房細動）	Total	7 (38.9%)	2 (40.0%)	9 (39.1%)
	Related	0	0	0
	Not Related	7 (38.9%)	2 (40.0%)	9 (39.1%)
Atrial flutter（心房粗動）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Atrial thrombosis（心房血栓症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Bradycardia（徐脈）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Cardiac failure chronic（慢性心不全）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Pericardial effusion（心嚢液貯留）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Vascular disorders（血管障害）				
Circulatory collapse（循環虚脱）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Haemorrhage（出血）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-34 治験薬との関連性別の循環動態に関する有害事象の発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Hypertension（高血圧）	Total	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
Hypertensive crisis（高血圧クリーゼ）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Hypotension（低血圧）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

(MedDRA version 18.0)

Remarks: - Treatment-emergent AEs are defined as AEs reported during treatment (at or after the start time of treatment administration) that are not present at baseline, or that represent an exacerbation of a condition that is present at baseline. Any AE with an unknown start date and time will be considered treatment-emergent if the event does not discontinue prior to study medication administration

- Percentage based on patient population (N)

- Multiple events per patient possible

- Events were coded according to MedDRA 18.0. Preferred Terms by System Organ Class are displayed.

[改変：治験総括報告書 [CNS7056-011 試験 (5.3.5.1-3)] Table 14.3.1.3]

2.7.4.2.1.7.2 治験薬投与部位反応に関する有害事象

治験薬投与開始から治験薬投与終了後 24 時間までに発現し、事象区分で治験薬投与部位に該当すると判断された有害事象及び副作用を治験薬投与部位反応に関する有害事象として評価した。

1) ONO-2745-03 試験

治験薬投与部位に発現した有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-35 (Part A 及び Part B : 非高齢者) 及び表 2.7.4-36 (Part C 及び Part D : 高齢者) に示す。

治験薬投与部位に発現した有害事象として、非高齢者を対象に麻酔導入から麻酔維持期の安全性を検討した Part B において腫脹及び硬結が 1 名に各 1 件 (3.3%)、紅斑が 1 名に 1 件 (3.3%) 認められたが、重症度はいずれも軽度であった。このうち、治験薬との関連性を否定できない有害事象 (副作用) は紅斑のみであった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-35 治験薬投与部位に発現した有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない								治験薬との関連性が否定できない							
Part	A								A							
投与速度(mg/kg/h)	6		12		21		30		12		6		12		21	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	5		10		5		5		30		5		10		5	
全体									2 (6.7)							
一般・全身障害および投与部位の状態									1 (3.3)							
腫脹									1 (3.3)							
硬結									1 (3.3)							
皮膚および皮下組織障害									1 (3.3)							
紅斑									1 (3.3)							

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕表 14.3-45〕

表 2.7.4-36 治験薬投与部位に発現した有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない								治験薬との関連性が否定できない							
Part	C								C							
投与速度(mg/kg/h)	4		8		12		4		4		8		12		4	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	10		5		5		10		10		5		5		10	

該当症例なし

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕表 14.3-46〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2) ONO-2745-05 試験

治験薬投与部位に発現した有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-37 に示す。

治験薬投与部位に発現した有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び導入速度 12 mg/kg/h 群で共に 0.7% (1/150 名)、プロポフォール群で 20.0% (15/75 名) であった。

有害事象の内訳は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群では軽度の注射部位静脈炎が 1 名に 1 件、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群では軽度の注射部位血腫が 1 名に 1 件のみであったのに対し、プロポフォール群では、注射部位疼痛が 14 名に 14 件（軽度 13 件、中等度 1 件）、軽度の注射部位紅斑が 1 名に 1 件にみられた。

これら治験薬投与部位に関する有害事象は、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群での注射部位血腫 1 件を除き、全て治験薬との関連性を否定できないと判断された。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-37 治験薬投与部位に発現した有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象						副作用					
投与群		レミマゾラム				プロポ フオール		レミマゾラム				プロポ フオール	
		6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)		発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数		150		150		75		150		150		75	
全体		1 (0.7)		1 (0.7)		15 (20.0)		1 (0.7)		0 (0.0)		15 (20.0)	
軽度		1 (0.7)		1 (0.7)		14 (18.7)		1 (0.7)				14 (18.7)	
中等度						1 (1.3)						1 (1.3)	
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.7)		1 (0.7)		15 (20.0)		1 (0.7)				15 (20.0)	
軽度		1 (0.7)		1 (0.7)		14 (18.7)		1 (0.7)				14 (18.7)	
中等度						1 (1.3)						1 (1.3)	
注射部位紅斑						1 (1.3)						1 (1.3)	
軽度						1 (1.3)						1 (1.3)	
注射部位血腫				1 (0.7)									
軽度				1 (0.7)									
注射部位疼痛						14 (18.7)						14 (18.7)	
軽度						13 (17.3)						13 (17.3)	
中等度						1 (1.3)						1 (1.3)	
注射部位静脈炎		1 (0.7)						1 (0.7)					
軽度		1 (0.7)						1 (0.7)					

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 14.3-24]

<レミマゾラムベシル酸塩>

3) ONO-2745-06 試験

治験薬投与部位に発現した有害事象は、導入速度 6 mg/kg/h 群、導入速度 12 mg/kg/h 群共にみられなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象に関する記述は、「[2.7.6](#) 個々の試験のまとめ」に試験ごとに記述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

(1) 日本人被験者（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）

全身麻酔を施行する手術患者を対象に実施した国内 3 試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）における臨床検査値の異常値の発現割合をそれぞれ表 2.7.4-38、表 2.7.4-39、及び表 2.7.4-40 に示す。いずれの試験においても治験薬投与前に比べ手術終了後又は治験中止時に多くの臨床検査項目で異常値の発現割合の上昇が認められた。この結果は臨床検査の有害事象の発現割合にも反映されているが（2.7.4.2.1.2 比較的良好とみられる有害事象）、副作用の発現割合が高い検査項目はなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-38 臨床検査値の異常値の発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	part	A												B		
	投与速度(mg/kg/h)	6			12			21			30			12		
	時期	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)
白血球数	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	1 / 10		(10.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	1 / 30		(3.3)
	手術終了後又は治験中止時	0 / 5		(0.0)	1 / 10		(10.0)	1 / 5		(20.0)	4 / 5		(80.0)	13 / 30		(43.3)
好中球	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	3 / 10		(30.0)	1 / 5		(20.0)	0 / 5		(0.0)	1 / 30		(3.3)
	手術終了後又は治験中止時	4 / 5		(80.0)	7 / 10		(70.0)	3 / 5		(60.0)	3 / 5		(60.0)	18 / 30		(60.0)
好酸球	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	2 / 10		(20.0)	2 / 5		(40.0)	0 / 5		(0.0)	6 / 30		(20.0)
	手術終了後又は治験中止時	2 / 5		(40.0)	4 / 10		(40.0)	2 / 5		(40.0)	4 / 5		(80.0)	14 / 30		(46.7)
好塩基球	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	0 / 10		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 30		(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	0 / 5		(0.0)	0 / 10		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 30		(0.0)
リンパ球	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	2 / 10		(20.0)	1 / 5		(20.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 30		(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	3 / 5		(60.0)	4 / 10		(40.0)	3 / 5		(60.0)	3 / 5		(60.0)	16 / 30		(53.3)
単球	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	2 / 10		(20.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	8 / 30		(26.7)
	手術終了後又は治験中止時	0 / 5		(0.0)	1 / 10		(10.0)	1 / 5		(20.0)	1 / 5		(20.0)	9 / 30		(30.0)
赤血球数	治験薬投与前	2 / 5		(40.0)	4 / 10		(40.0)	1 / 5		(20.0)	0 / 5		(0.0)	4 / 30		(13.3)
	手術終了後又は治験中止時	2 / 5		(40.0)	6 / 10		(60.0)	1 / 5		(20.0)	1 / 5		(20.0)	16 / 30		(53.3)
ヘモグロビン	治験薬投与前	2 / 5		(40.0)	3 / 10		(30.0)	2 / 5		(40.0)	1 / 5		(20.0)	6 / 30		(20.0)
	手術終了後又は治験中止時	3 / 5		(60.0)	6 / 10		(60.0)	2 / 5		(40.0)	2 / 5		(40.0)	19 / 30		(63.3)
ヘマトクリット値	治験薬投与前	2 / 5		(40.0)	5 / 10		(50.0)	2 / 5		(40.0)	0 / 5		(0.0)	6 / 30		(20.0)
	手術終了後又は治験中止時	4 / 5		(80.0)	6 / 10		(60.0)	2 / 5		(40.0)	2 / 5		(40.0)	21 / 30		(70.0)
血小板数	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	1 / 10		(10.0)	1 / 5		(20.0)	0 / 5		(0.0)	2 / 30		(6.7)
	手術終了後又は治験中止時	1 / 5		(20.0)	0 / 10		(0.0)	1 / 5		(20.0)	0 / 5		(0.0)	4 / 30		(13.3)
総蛋白	治験薬投与前	1 / 5		(20.0)	0 / 10		(0.0)	0 / 5		(0.0)	1 / 5		(20.0)	2 / 30		(6.7)
	手術終了後又は治験中止時	5 / 5		(100.0)	9 / 10		(90.0)	5 / 5		(100.0)	4 / 5		(80.0)	24 / 30		(80.0)
アルブミン	治験薬投与前	3 / 5		(60.0)	4 / 10		(40.0)	0 / 5		(0.0)	3 / 5		(60.0)	7 / 30		(23.3)
	手術終了後又は治験中止時	4 / 5		(80.0)	7 / 10		(70.0)	4 / 5		(80.0)	4 / 5		(80.0)	24 / 30		(80.0)
A/G	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	1 / 10		(10.0)	0 / 5		(0.0)	1 / 5		(20.0)	3 / 30		(10.0)
	手術終了後又は治験中止時	0 / 5		(0.0)	2 / 10		(20.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	1 / 30		(3.3)
総ビリルビン	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	0 / 10		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	3 / 30		(10.0)
	手術終了後又は治験中止時	2 / 5		(40.0)	2 / 10		(20.0)	1 / 5		(20.0)	0 / 5		(0.0)	4 / 30		(13.3)
直接ビリルビン	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	0 / 10		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 30		(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	0 / 5		(0.0)	0 / 10		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 30		(0.0)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-38 臨床検査値の異常値の発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	part	A												B		
	投与速度(mg/kg/h)	6			12			21			30			12		
	時期	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)
AST (GOT)	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	1 / 10		(10.0)	1 / 5		(20.0)	0 / 5		(0.0)	3 / 30		(10.0)
	手術終了後又は治験中止時	1 / 5		(20.0)	2 / 10		(20.0)	1 / 5		(20.0)	1 / 5		(20.0)	2 / 30		(6.7)
ALT (GPT)	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	0 / 10		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	1 / 30		(3.3)
	手術終了後又は治験中止時	0 / 5		(0.0)	1 / 10		(10.0)	1 / 5		(20.0)	0 / 5		(0.0)	1 / 30		(3.3)
γ-GTP	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	1 / 10		(10.0)	0 / 5		(0.0)	1 / 5		(20.0)	6 / 30		(20.0)
	手術終了後又は治験中止時	1 / 5		(20.0)	1 / 10		(10.0)	0 / 5		(0.0)	1 / 5		(20.0)	11 / 30		(36.7)
ALP	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	1 / 10		(10.0)	1 / 5		(20.0)	0 / 5		(0.0)	3 / 30		(10.0)
	手術終了後又は治験中止時	1 / 5		(20.0)	0 / 10		(0.0)	0 / 5		(0.0)	1 / 5		(20.0)	4 / 30		(13.3)
LDH	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	4 / 10		(40.0)	1 / 5		(20.0)	1 / 5		(20.0)	6 / 30		(20.0)
	手術終了後又は治験中止時	0 / 5		(0.0)	2 / 10		(20.0)	1 / 5		(20.0)	2 / 5		(40.0)	6 / 30		(20.0)
CK (CPK)	治験薬投与前	1 / 5		(20.0)	5 / 10		(50.0)	1 / 5		(20.0)	1 / 5		(20.0)	5 / 30		(16.7)
	手術終了後又は治験中止時	2 / 5		(40.0)	4 / 10		(40.0)	4 / 5		(80.0)	3 / 5		(60.0)	4 / 30		(13.3)
クレアチニン	治験薬投与前	2 / 5		(40.0)	0 / 10		(0.0)	1 / 5		(20.0)	0 / 5		(0.0)	3 / 30		(10.0)
	手術終了後又は治験中止時	2 / 5		(40.0)	2 / 10		(20.0)	2 / 5		(40.0)	1 / 5		(20.0)	5 / 30		(16.7)
BUN	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	2 / 10		(20.0)	2 / 5		(40.0)	0 / 5		(0.0)	5 / 30		(16.7)
	手術終了後又は治験中止時	2 / 5		(40.0)	2 / 10		(20.0)	1 / 5		(20.0)	2 / 5		(40.0)	7 / 30		(23.3)
尿酸	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	0 / 10		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	4 / 30		(13.3)
	手術終了後又は治験中止時	0 / 5		(0.0)	1 / 10		(10.0)	2 / 5		(40.0)	1 / 5		(20.0)	4 / 30		(13.3)
中性脂肪	治験薬投与前	1 / 5		(20.0)	0 / 10		(0.0)	1 / 5		(20.0)	0 / 5		(0.0)	10 / 30		(33.3)
	手術終了後又は治験中止時	1 / 5		(20.0)	0 / 10		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	3 / 30		(10.0)
総コレステロール	治験薬投与前	1 / 5		(20.0)	2 / 10		(20.0)	2 / 5		(40.0)	2 / 5		(40.0)	4 / 30		(13.3)
	手術終了後又は治験中止時	0 / 5		(0.0)	2 / 10		(20.0)	1 / 5		(20.0)	1 / 5		(20.0)	4 / 30		(13.3)
Na	治験薬投与前	1 / 5		(20.0)	0 / 10		(0.0)	2 / 5		(40.0)	2 / 5		(40.0)	12 / 30		(40.0)
	手術終了後又は治験中止時	0 / 5		(0.0)	0 / 10		(0.0)	2 / 5		(40.0)	2 / 5		(40.0)	3 / 30		(10.0)
K	治験薬投与前	1 / 5		(20.0)	0 / 10		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	2 / 30		(6.7)
	手術終了後又は治験中止時	0 / 5		(0.0)	2 / 10		(20.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	6 / 30		(20.0)
Cl	治験薬投与前	0 / 5		(0.0)	0 / 10		(0.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	5 / 30		(16.7)
	手術終了後又は治験中止時	0 / 5		(0.0)	2 / 10		(20.0)	0 / 5		(0.0)	0 / 5		(0.0)	14 / 30		(46.7)
血糖	治験薬投与前	2 / 5		(40.0)	5 / 10		(50.0)	2 / 5		(40.0)	1 / 5		(20.0)	9 / 30		(30.0)
	手術終了後又は治験中止時	0 / 5		(0.0)	2 / 10		(20.0)	2 / 5		(40.0)	3 / 5		(60.0)	11 / 30		(36.7)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-38 臨床検査値の異常値の発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	part	A												B		
	投与速度(mg/kg/h)	6			12			21			30			12		
	時期	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)
比重	治験薬投与前	1	5	(20.0)	1	10	(10.0)	2	5	(40.0)	1	5	(20.0)	9	30	(30.0)
	手術終了後又は治験中止時	2	4	(50.0)	3	10	(30.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	14	30	(46.7)
pH	治験薬投与前	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	4	30	(13.3)
	手術終了後又は治験中止時	0	4	(0.0)	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	1	30	(3.3)
糖	治験薬投与前	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)	2	5	(40.0)	0	5	(0.0)	2	30	(6.7)
	手術終了後又は治験中止時	0	4	(0.0)	1	10	(10.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	3	30	(10.0)
蛋白	治験薬投与前	2	5	(40.0)	3	10	(30.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	4	30	(13.3)
	手術終了後又は治験中止時	0	4	(0.0)	3	10	(30.0)	1	5	(20.0)	4	5	(80.0)	13	30	(43.3)
潜血	治験薬投与前	3	5	(60.0)	5	10	(50.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	4	30	(13.3)
	手術終了後又は治験中止時	2	4	(50.0)	4	10	(40.0)	2	5	(40.0)	2	5	(40.0)	12	30	(40.0)
ケトン体	治験薬投与前	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	30	(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	1	4	(25.0)	5	10	(50.0)	2	5	(40.0)	2	5	(40.0)	11	30	(36.7)
ビリルビン	治験薬投与前	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	30	(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	0	4	(0.0)	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	30	(0.0)
ウロビリノゲン	治験薬投与前	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	30	(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	0	4	(0.0)	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	30	(0.0)

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 表 14.3-19]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-39 臨床検査値の異常値の発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	part	C									D		
	投与速度(mg/kg/h)	4			8			12			4		
	時期	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)	異常者数	対象者数	異常率(%)
白血球数	治験薬投与前	1 /10		(10.0)	0 /5		(0.0)	0 /5		(0.0)	2 /10		(20.0)
	手術終了後又は治験中止時	4 /10		(40.0)	1 /5		(20.0)	4 /5		(80.0)	5 /10		(50.0)
好中球	治験薬投与前	1 /10		(10.0)	0 /5		(0.0)	1 /5		(20.0)	3 /10		(30.0)
	手術終了後又は治験中止時	9 /10		(90.0)	5 /5		(100.0)	4 /5		(80.0)	6 /10		(60.0)
好酸球	治験薬投与前	3 /10		(30.0)	2 /5		(40.0)	0 /5		(0.0)	2 /10		(20.0)
	手術終了後又は治験中止時	6 /10		(60.0)	3 /5		(60.0)	4 /5		(80.0)	7 /10		(70.0)
好塩基球	治験薬投与前	0 /10		(0.0)	0 /5		(0.0)	0 /5		(0.0)	0 /10		(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	0 /10		(0.0)	0 /5		(0.0)	0 /5		(0.0)	0 /10		(0.0)
リンパ球	治験薬投与前	1 /10		(10.0)	0 /5		(0.0)	0 /5		(0.0)	2 /10		(20.0)
	手術終了後又は治験中止時	5 /10		(50.0)	5 /5		(100.0)	4 /5		(80.0)	6 /10		(60.0)
単球	治験薬投与前	1 /10		(10.0)	0 /5		(0.0)	1 /5		(20.0)	0 /10		(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	1 /10		(10.0)	1 /5		(20.0)	0 /5		(0.0)	4 /10		(40.0)
赤血球数	治験薬投与前	3 /10		(30.0)	2 /5		(40.0)	2 /5		(40.0)	8 /10		(80.0)
	手術終了後又は治験中止時	5 /10		(50.0)	3 /5		(60.0)	2 /5		(40.0)	10 /10		(100.0)
ヘモグロビン	治験薬投与前	4 /10		(40.0)	3 /5		(60.0)	0 /5		(0.0)	7 /10		(70.0)
	手術終了後又は治験中止時	6 /10		(60.0)	4 /5		(80.0)	2 /5		(40.0)	9 /10		(90.0)
ヘマトクリット値	治験薬投与前	3 /10		(30.0)	3 /5		(60.0)	2 /5		(40.0)	7 /10		(70.0)
	手術終了後又は治験中止時	5 /10		(50.0)	4 /5		(80.0)	2 /5		(40.0)	10 /10		(100.0)
血小板数	治験薬投与前	1 /10		(10.0)	1 /5		(20.0)	1 /5		(20.0)	3 /9		(33.3)
	手術終了後又は治験中止時	4 /10		(40.0)	2 /5		(40.0)	2 /5		(40.0)	3 /10		(30.0)
総蛋白	治験薬投与前	0 /10		(0.0)	1 /5		(20.0)	1 /5		(20.0)	4 /10		(40.0)
	手術終了後又は治験中止時	6 /10		(60.0)	5 /5		(100.0)	3 /5		(60.0)	8 /10		(80.0)
アルブミン	治験薬投与前	1 /10		(10.0)	2 /5		(40.0)	0 /5		(0.0)	4 /10		(40.0)
	手術終了後又は治験中止時	8 /10		(80.0)	5 /5		(100.0)	3 /5		(60.0)	10 /10		(100.0)
A/G	治験薬投与前	1 /10		(10.0)	2 /5		(40.0)	0 /5		(0.0)	1 /10		(10.0)
	手術終了後又は治験中止時	1 /10		(10.0)	2 /5		(40.0)	0 /5		(0.0)	1 /10		(10.0)
総ビリルビン	治験薬投与前	1 /10		(10.0)	0 /5		(0.0)	0 /5		(0.0)	0 /10		(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	2 /10		(20.0)	2 /5		(40.0)	1 /5		(20.0)	2 /10		(20.0)
直接ビリルビン	治験薬投与前	0 /10		(0.0)	0 /5		(0.0)	0 /5		(0.0)	0 /10		(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	0 /10		(0.0)	1 /5		(20.0)	0 /5		(0.0)	0 /10		(0.0)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-39 臨床検査値の異常値の発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	part	C									D		
	投与速度(mg/kg/h)	4			8			12			4		
	時期	異常 者数	対象 者数	異常率(%)	異常 者数	対象 者数	異常率(%)	異常 者数	対象 者数	異常率(%)	異常 者数	対象 者数	異常率(%)
AST (GOT)	治験薬投与前	2	10	(20.0)	0	5	(0.0)	2	5	(40.0)	1	10	(10.0)
	手術終了後又は治験中止時	3	10	(30.0)	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	3	10	(30.0)
ALT (GPT)	治験薬投与前	2	10	(20.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	1	10	(10.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	1	10	(10.0)
γ-GTP	治験薬投与前	3	10	(30.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	2	10	(20.0)
	手術終了後又は治験中止時	4	10	(40.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	2	10	(20.0)
ALP	治験薬投与前	2	10	(20.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	0	10	(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	0	10	(0.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	1	10	(10.0)
LDH	治験薬投与前	3	10	(30.0)	3	5	(60.0)	2	5	(40.0)	5	10	(50.0)
	手術終了後又は治験中止時	2	10	(20.0)	1	5	(20.0)	2	5	(40.0)	4	10	(40.0)
CK (CPK)	治験薬投与前	2	10	(20.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	0	10	(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	6	10	(60.0)	2	5	(40.0)	2	5	(40.0)	3	10	(30.0)
クレアチニン	治験薬投与前	1	10	(10.0)	2	5	(40.0)	1	5	(20.0)	3	10	(30.0)
	手術終了後又は治験中止時	2	10	(20.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	2	10	(20.0)
BUN	治験薬投与前	2	10	(20.0)	2	5	(40.0)	0	5	(0.0)	1	10	(10.0)
	手術終了後又は治験中止時	0	10	(0.0)	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	2	10	(20.0)
尿酸	治験薬投与前	0	10	(0.0)	4	5	(80.0)	1	5	(20.0)	3	10	(30.0)
	手術終了後又は治験中止時	0	10	(0.0)	2	5	(40.0)	1	5	(20.0)	0	10	(0.0)
中性脂肪	治験薬投与前	1	10	(10.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)
総コレステロール	治験薬投与前	1	10	(10.0)	0	5	(0.0)	2	5	(40.0)	0	10	(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	4	10	(40.0)	3	5	(60.0)	2	5	(40.0)	2	10	(20.0)
Na	治験薬投与前	2	10	(20.0)	1	5	(20.0)	1	5	(20.0)	4	10	(40.0)
	手術終了後又は治験中止時	5	10	(50.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	6	10	(60.0)
K	治験薬投与前	1	10	(10.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	2	10	(20.0)
	手術終了後又は治験中止時	1	10	(10.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	1	10	(10.0)
Cl	治験薬投与前	1	10	(10.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	2	10	(20.0)
	手術終了後又は治験中止時	4	10	(40.0)	2	5	(40.0)	1	5	(20.0)	6	10	(60.0)
血糖	治験薬投与前	8	10	(80.0)	0	5	(0.0)	3	5	(60.0)	6	10	(60.0)
	手術終了後又は治験中止時	8	10	(80.0)	4	5	(80.0)	4	5	(80.0)	5	10	(50.0)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-39 臨床検査値の異常値の発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	part	C									D		
	投与速度(mg/kg/h)	4			8			12			4		
	時期	異常 者数	対象 者数	異常率(%)	異常 者数	対象 者数	異常率(%)	異常 者数	対象 者数	異常率(%)	異常 者数	対象 者数	異常率(%)
比重	治験薬投与前	4	10	(40.0)	2	5	(40.0)	2	5	(40.0)	1	10	(10.0)
	手術終了後又は治験中止時	2	10	(20.0)	4	5	(80.0)	0	5	(0.0)	5	10	(50.0)
pH	治験薬投与前	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)
糖	治験薬投与前	2	10	(20.0)	0	5	(0.0)	1	5	(20.0)	2	10	(20.0)
	手術終了後又は治験中止時	1	10	(10.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	2	10	(20.0)
蛋白	治験薬投与前	2	10	(20.0)	2	5	(40.0)	1	5	(20.0)	3	10	(30.0)
	手術終了後又は治験中止時	3	10	(30.0)	4	5	(80.0)	3	5	(60.0)	4	10	(40.0)
潜血	治験薬投与前	5	10	(50.0)	4	5	(80.0)	2	5	(40.0)	4	10	(40.0)
	手術終了後又は治験中止時	5	10	(50.0)	5	5	(100.0)	4	5	(80.0)	5	10	(50.0)
ケトン体	治験薬投与前	0	10	(0.0)	1	5	(20.0)	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	3	10	(30.0)	1	5	(20.0)	2	5	(40.0)	2	10	(20.0)
ビリルビン	治験薬投与前	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)
ウロビリノゲン	治験薬投与前	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)
	手術終了後又は治験中止時	0	10	(0.0)	0	5	(0.0)	0	5	(0.0)	0	10	(0.0)

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 表 14.3-20]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-40 臨床検査値の異常値の発現割合（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群	レミマゾラム						プロポ フォール		
		6			12					
	時期	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)
白血球数	治験薬投与前	21 / 150		(14.0)	20 / 150		(13.3)	9 / 75		(12.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	68 / 150		(45.3)	59 / 150		(39.3)	30 / 75		(40.0)
好中球	治験薬投与前	27 / 148		(18.2)	24 / 148		(16.2)	8 / 74		(10.8)
	治験薬投与終了後 24 時間	96 / 146		(65.8)	80 / 148		(54.1)	41 / 74		(55.4)
好酸球	治験薬投与前	25 / 148		(16.9)	21 / 148		(14.2)	16 / 74		(21.6)
	治験薬投与終了後 24 時間	30 / 146		(20.5)	28 / 148		(18.9)	14 / 74		(18.9)
好塩基球	治験薬投与前	10 / 148		(6.8)	8 / 148		(5.4)	2 / 74		(2.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	11 / 146		(7.5)	13 / 148		(8.8)	2 / 74		(2.7)
リンパ球	治験薬投与前	29 / 148		(19.6)	30 / 148		(20.3)	12 / 74		(16.2)
	治験薬投与終了後 24 時間	101 / 146		(69.2)	92 / 148		(62.2)	45 / 74		(60.8)
単球	治験薬投与前	21 / 148		(14.2)	15 / 148		(10.1)	7 / 74		(9.5)
	治験薬投与終了後 24 時間	24 / 146		(16.4)	17 / 148		(11.5)	9 / 74		(12.2)
赤血球数	治験薬投与前	42 / 150		(28.0)	27 / 150		(18.0)	21 / 75		(28.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	81 / 150		(54.0)	76 / 150		(50.7)	33 / 75		(44.0)
ヘモグロビン	治験薬投与前	44 / 150		(29.3)	28 / 150		(18.7)	17 / 75		(22.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	89 / 150		(59.3)	74 / 150		(49.3)	33 / 75		(44.0)
ヘマトクリット値	治験薬投与前	36 / 150		(24.0)	22 / 150		(14.7)	14 / 75		(18.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	88 / 150		(58.7)	77 / 150		(51.3)	32 / 75		(42.7)
血小板数	治験薬投与前	20 / 150		(13.3)	9 / 150		(6.0)	13 / 75		(17.3)
	治験薬投与終了後 24 時間	30 / 150		(20.0)	27 / 150		(18.0)	16 / 75		(21.3)
総蛋白	治験薬投与前	29 / 150		(19.3)	25 / 150		(16.7)	18 / 75		(24.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	123 / 150		(82.0)	132 / 150		(88.0)	62 / 75		(82.7)
アルブミン	治験薬投与前	36 / 150		(24.0)	33 / 150		(22.0)	22 / 75		(29.3)
	治験薬投与終了後 24 時間	119 / 150		(79.3)	125 / 150		(83.3)	59 / 75		(78.7)
A/G	治験薬投与前	27 / 150		(18.0)	30 / 150		(20.0)	10 / 75		(13.3)
	治験薬投与終了後 24 時間	34 / 150		(22.7)	34 / 150		(22.7)	14 / 75		(18.7)
総ビリルビン	治験薬投与前	10 / 150		(6.7)	12 / 150		(8.0)	5 / 75		(6.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	37 / 150		(24.7)	33 / 150		(22.0)	20 / 75		(26.7)
直接ビリルビン	治験薬投与前	7 / 150		(4.7)	8 / 149		(5.4)	6 / 75		(8.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	18 / 150		(12.0)	14 / 150		(9.3)	10 / 74		(13.5)
AST(GOT)	治験薬投与前	18 / 150		(12.0)	5 / 150		(3.3)	3 / 75		(4.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	18 / 150		(12.0)	16 / 149		(10.7)	7 / 75		(9.3)
ALT(GPT)	治験薬投与前	16 / 150		(10.7)	16 / 150		(10.7)	8 / 75		(10.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	9 / 150		(6.0)	13 / 150		(8.7)	7 / 75		(9.3)
γ-GTP	治験薬投与前	32 / 150		(21.3)	25 / 150		(16.7)	13 / 75		(17.3)
	治験薬投与終了後 24 時間	32 / 150		(21.3)	33 / 150		(22.0)	9 / 75		(12.0)
ALP	治験薬投与前	10 / 150		(6.7)	12 / 150		(8.0)	6 / 75		(8.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	18 / 149		(12.1)	14 / 150		(9.3)	9 / 74		(12.2)
LDH	治験薬投与前	19 / 150		(12.7)	17 / 150		(11.3)	9 / 75		(12.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	22 / 150		(14.7)	13 / 149		(8.7)	8 / 75		(10.7)
CK(CPK)	治験薬投与前	21 / 150		(14.0)	27 / 150		(18.0)	9 / 75		(12.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	62 / 150		(41.3)	50 / 150		(33.3)	21 / 74		(28.4)
クレアチニン	治験薬投与前	17 / 150		(11.3)	15 / 150		(10.0)	7 / 75		(9.3)
	治験薬投与終了後 24 時間	25 / 150		(16.7)	25 / 150		(16.7)	9 / 75		(12.0)
BUN	治験薬投与前	7 / 150		(4.7)	11 / 150		(7.3)	7 / 75		(9.3)
	治験薬投与終了後 24 時間	31 / 150		(20.7)	27 / 150		(18.0)	13 / 75		(17.3)
尿酸	治験薬投与前	15 / 150		(10.0)	8 / 150		(5.3)	5 / 74		(6.8)
	治験薬投与終了後 24 時間	22 / 150		(14.7)	25 / 150		(16.7)	10 / 73		(13.7)
中性脂肪	治験薬投与前	42 / 150		(28.0)	44 / 150		(29.3)	17 / 75		(22.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	19 / 150		(12.7)	14 / 148		(9.5)	17 / 74		(23.0)
総コレステロール	治験薬投与前	31 / 150		(20.7)	42 / 150		(28.0)	16 / 75		(21.3)
	治験薬投与終了後 24 時間	32 / 150		(21.3)	29 / 149		(19.5)	11 / 75		(14.7)
Na	治験薬投与前	5 / 150		(3.3)	5 / 150		(3.3)	5 / 75		(6.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	22 / 150		(14.7)	19 / 150		(12.7)	9 / 75		(12.0)
K	治験薬投与前	6 / 150		(4.0)	4 / 150		(2.7)	3 / 75		(4.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	12 / 150		(8.0)	9 / 149		(6.0)	5 / 75		(6.7)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-40 臨床検査値の異常値の発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群	レミマゾラム						プロポ フォール		
		6			12					
	時期	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)	異常 者数	対象 者数	異常率 (%)
Cl	治験薬投与前	7 / 150		(4.7)	8 / 150		(5.3)	2 / 75		(2.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	24 / 150		(16.0)	23 / 150		(15.3)	8 / 75		(10.7)
血糖	治験薬投与前	67 / 150		(44.7)	52 / 150		(34.7)	26 / 75		(34.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	75 / 149		(50.3)	65 / 149		(43.6)	26 / 73		(35.6)
尿比重	治験薬投与前	9 / 149		(6.0)	12 / 150		(8.0)	7 / 74		(9.5)
	治験薬投与終了後 24 時間	23 / 149		(15.4)	17 / 147		(11.6)	10 / 75		(13.3)
尿 pH	治験薬投与前	8 / 150		(5.3)	6 / 150		(4.0)	4 / 74		(5.4)
	治験薬投与終了後 24 時間	18 / 149		(12.1)	20 / 148		(13.5)	4 / 75		(5.3)
尿糖（定性）	治験薬投与前	13 / 150		(8.7)	5 / 150		(3.3)	7 / 74		(9.5)
	治験薬投与終了後 24 時間	25 / 149		(16.8)	11 / 149		(7.4)	10 / 75		(13.3)
尿蛋白（定性）	治験薬投与前	24 / 150		(16.0)	27 / 150		(18.0)	9 / 74		(12.2)
	治験薬投与終了後 24 時間	52 / 149		(34.9)	62 / 149		(41.6)	23 / 75		(30.7)
尿潜血（定性）	治験薬投与前	40 / 150		(26.7)	31 / 150		(20.7)	17 / 74		(23.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	90 / 149		(60.4)	78 / 149		(52.3)	30 / 75		(40.0)
尿ケトン体（定性）	治験薬投与前	5 / 150		(3.3)	5 / 150		(3.3)	2 / 74		(2.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	27 / 149		(18.1)	28 / 149		(18.8)	18 / 75		(24.0)
尿ビリルビン（定性）	治験薬投与前	0 / 150		(0.0)	0 / 150		(0.0)	0 / 74		(0.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	2 / 149		(1.3)	0 / 148		(0.0)	0 / 75		(0.0)
尿ウロビリノゲン （定性）	治験薬投与前	7 / 149		(4.7)	3 / 150		(2.0)	1 / 74		(1.4)
	治験薬投与終了後 24 時間	7 / 149		(4.7)	4 / 148		(2.7)	0 / 74		(0.0)

〔引用：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 14.3-10〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-41 臨床検査値の異常値の発現割合（ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群	レミマゾラム					
		6			12		
	時期	異常者数	対象者数	異常率 (%)	異常者数	対象者数	異常率 (%)
白血球数	治験薬投与前	6 / 31		(19.4)	3 / 31		(9.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	15 / 31		(48.4)	12 / 31		(38.7)
好中球	治験薬投与前	7 / 31		(22.6)	5 / 31		(16.1)
	治験薬投与終了後 24 時間	23 / 31		(74.2)	21 / 31		(67.7)
好酸球	治験薬投与前	6 / 31		(19.4)	9 / 31		(29.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	16 / 31		(51.6)	16 / 31		(51.6)
好塩基球	治験薬投与前	2 / 31		(6.5)	0 / 31		(0.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	0 / 31		(0.0)	0 / 31		(0.0)
リンパ球	治験薬投与前	9 / 31		(29.0)	7 / 31		(22.6)
	治験薬投与終了後 24 時間	23 / 31		(74.2)	19 / 31		(61.3)
単球	治験薬投与前	2 / 31		(6.5)	9 / 31		(29.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	4 / 31		(12.9)	1 / 31		(3.2)
赤血球数	治験薬投与前	18 / 31		(58.1)	17 / 31		(54.8)
	治験薬投与終了後 24 時間	27 / 31		(87.1)	25 / 31		(80.6)
ヘモグロビン	治験薬投与前	21 / 31		(67.7)	17 / 31		(54.8)
	治験薬投与終了後 24 時間	28 / 31		(90.3)	25 / 31		(80.6)
ヘマトクリット値	治験薬投与前	17 / 31		(54.8)	16 / 31		(51.6)
	治験薬投与終了後 24 時間	27 / 31		(87.1)	26 / 31		(83.9)
血小板数	治験薬投与前	10 / 31		(32.3)	7 / 31		(22.6)
	治験薬投与終了後 24 時間	15 / 31		(48.4)	11 / 31		(35.5)
総蛋白	治験薬投与前	11 / 31		(35.5)	9 / 31		(29.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	30 / 31		(96.8)	25 / 31		(80.6)
アルブミン	治験薬投与前	12 / 31		(38.7)	10 / 31		(32.3)
	治験薬投与終了後 24 時間	28 / 31		(90.3)	29 / 31		(93.5)
A/G	治験薬投与前	9 / 31		(29.0)	11 / 31		(35.5)
	治験薬投与終了後 24 時間	8 / 31		(25.8)	10 / 31		(32.3)
総ビリルビン	治験薬投与前	1 / 31		(3.2)	1 / 31		(3.2)
	治験薬投与終了後 24 時間	5 / 31		(16.1)	5 / 31		(16.1)
直接ビリルビン	治験薬投与前	1 / 31		(3.2)	1 / 31		(3.2)
	治験薬投与終了後 24 時間	4 / 31		(12.9)	4 / 31		(12.9)
AST(GOT)	治験薬投与前	5 / 31		(16.1)	10 / 31		(32.3)
	治験薬投与終了後 24 時間	13 / 31		(41.9)	11 / 31		(35.5)
ALT(GPT)	治験薬投与前	1 / 31		(3.2)	6 / 31		(19.4)
	治験薬投与終了後 24 時間	6 / 31		(19.4)	4 / 31		(12.9)
γ-GTP	治験薬投与前	3 / 31		(9.7)	7 / 31		(22.6)
	治験薬投与終了後 24 時間	3 / 31		(9.7)	6 / 31		(19.4)
ALP	治験薬投与前	6 / 31		(19.4)	2 / 30		(6.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	2 / 31		(6.5)	5 / 31		(16.1)
LDH	治験薬投与前	11 / 31		(35.5)	11 / 30		(36.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	16 / 31		(51.6)	11 / 31		(35.5)
CK(CPK)	治験薬投与前	9 / 31		(29.0)	9 / 31		(29.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	19 / 31		(61.3)	15 / 31		(48.4)
クレアチニン	治験薬投与前	11 / 31		(35.5)	12 / 31		(38.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	10 / 31		(32.3)	7 / 31		(22.6)
BUN	治験薬投与前	8 / 31		(25.8)	16 / 31		(51.6)
	治験薬投与終了後 24 時間	10 / 31		(32.3)	8 / 31		(25.8)
尿酸	治験薬投与前	8 / 31		(25.8)	6 / 31		(19.4)
	治験薬投与終了後 24 時間	10 / 31		(32.3)	7 / 31		(22.6)
中性脂肪	治験薬投与前	9 / 31		(29.0)	8 / 31		(25.8)
	治験薬投与終了後 24 時間	4 / 31		(12.9)	5 / 31		(16.1)
総コレステロール	治験薬投与前	7 / 31		(22.6)	4 / 31		(12.9)
	治験薬投与終了後 24 時間	14 / 31		(45.2)	15 / 31		(48.4)
Na	治験薬投与前	6 / 31		(19.4)	4 / 31		(12.9)
	治験薬投与終了後 24 時間	7 / 31		(22.6)	6 / 31		(19.4)
K	治験薬投与前	0 / 31		(0.0)	2 / 31		(6.5)
	治験薬投与終了後 24 時間	4 / 31		(12.9)	3 / 31		(9.7)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-41 臨床検査値の異常値の発現割合（ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

検査項目	投与群	レミマゾラム					
		6			12		
	時期	異常者数	対象者数	異常率 (%)	異常者数	対象者数	異常率 (%)
Cl	治験薬投与前	5 / 31		(16.1)	3 / 31		(9.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	6 / 31		(19.4)	8 / 31		(25.8)
血糖	治験薬投与前	23 / 31		(74.2)	19 / 31		(61.3)
	治験薬投与終了後 24 時間	16 / 31		(51.6)	22 / 31		(71.0)
尿比重	治験薬投与前	2 / 30		(6.7)	6 / 30		(20.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	9 / 31		(29.0)	9 / 31		(29.0)
尿 pH	治験薬投与前	1 / 30		(3.3)	0 / 31		(0.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	2 / 31		(6.5)	1 / 31		(3.2)
尿糖（定性）	治験薬投与前	6 / 30		(20.0)	3 / 31		(9.7)
	治験薬投与終了後 24 時間	9 / 31		(29.0)	6 / 31		(19.4)
尿蛋白（定性）	治験薬投与前	10 / 30		(33.3)	13 / 31		(41.9)
	治験薬投与終了後 24 時間	22 / 31		(71.0)	18 / 31		(58.1)
尿潜血（定性）	治験薬投与前	10 / 30		(33.3)	13 / 31		(41.9)
	治験薬投与終了後 24 時間	22 / 31		(71.0)	19 / 31		(61.3)
尿ケトン体（定性）	治験薬投与前	0 / 30		(0.0)	1 / 31		(3.2)
	治験薬投与終了後 24 時間	5 / 31		(16.1)	4 / 31		(12.9)
尿ビリルビン（定性）	治験薬投与前	0 / 30		(0.0)	0 / 31		(0.0)
	治験薬投与終了後 24 時間	0 / 31		(0.0)	0 / 31		(0.0)
尿ウロビリノゲン（定性）	治験薬投与前	1 / 30		(3.3)	2 / 31		(6.5)
	治験薬投与終了後 24 時間	0 / 31		(0.0)	0 / 31		(0.0)

〔引用：治験総括報告書「ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）」表 14.3-10〕

(2) 外国人被験者（CNS7056-010 試験及び CNS7056-011 試験）

CNS7056-010 試験において、治験薬投与後の治験期間中又は PACU 又は ICU 退室から通常病棟に移った初日（Follow-up I）までに臨床的に意義のある異常と判断された臨床検査値の変動は有害事象として報告された（2.7.4.2.1 有害事象の解析参照）。

スクリーニングから Follow-up までの各臨床検査値（平均値）の推移は、外科手術及び関連プロセス（失血、組織破壊など）の影響を反映しているものであったが、レミマゾラム又はプロポフォル・セボフルラン投与と明確に関連する一貫した傾向はなかった。

また、臨床検査値の異常変動により治験薬の投与を中断又は中止した被験者は認められなかった。

CNS7056-011 試験におけるレミマゾラム群の臨床的に意義のある異常と判断された臨床検査値の変動の発現例数は 6 名であった。臨床的に意義のある異常変動が認められた被験者のうち、基準範囲を上回る血糖が認められた被験者が 3 名、基準範囲を下回るカルシウム及びナトリウムが認められた被験者が 1 名、基準範囲を上回る血糖、白血球数、及び LDH、基準値を下回るヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、及び eGFR が認められた被験者が 1 名、基準範囲を下回るヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、及び赤血球数が認められた被験者が 1 名であった。

一方、プロポフォル群の臨床的に意義のある異常と判断された臨床検査値の異常変動の発現例数は 2 名であった。臨床的に意義のある異常変動が認められた被験者のうち、基準範囲を上回る血糖が認められた被験者が 1 名、基準範囲を下回るヘマトクリット、ヘモグロビン、及び赤血球数が認められた被験者が 1 名であった。これらの臨床的に意義のある異常変動に関連して、レミマゾラム群の 1 名に発現した術後貧血及び術後腎不全が重篤な有害事象として報告されたが、有害事象として報告された他の臨床検査値の異常変動は非重篤であり、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との関連性は否定された。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 血圧

(1) 血圧の推移

1) 日本人被験者

a) ONO-2745-03 試験

レミマゾラム静脈内持続投与時の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移を、それぞれ、図 2.7.4-2 (Part B)、

図 2.7.4-3 (Part C)、及び図 2.7.4-4 (Part D) に示す。

麻酔導入期の安全性を検討した Part A (20 歳以上 65 歳未満) 及び Part C (65 歳以上) のいずれの投与群においてもレミマゾラムの投与開始から意識消失後 2 分にかけて収縮期血圧及び拡張期血圧が低下したが、血圧の低下幅に用量依存性はなかった。

麻酔導入～麻酔維持期までを検討した Part B (20 歳以上 65 歳未満) 及び Part D (65 歳以上) においても麻酔導入期の Part A (20 歳以上 65 歳未満) 及び Part C (65 歳以上) と同様に、収縮期血圧及び拡張期血圧が投与開始から意識消失後 2 分にかけて低下した。その後、麻酔維持期の収縮期血圧及び拡張期血圧は低下した状態で安定して推移し、レミマゾラムの投与終了後レミマゾラム投与前の状態に回復する傾向を示した。

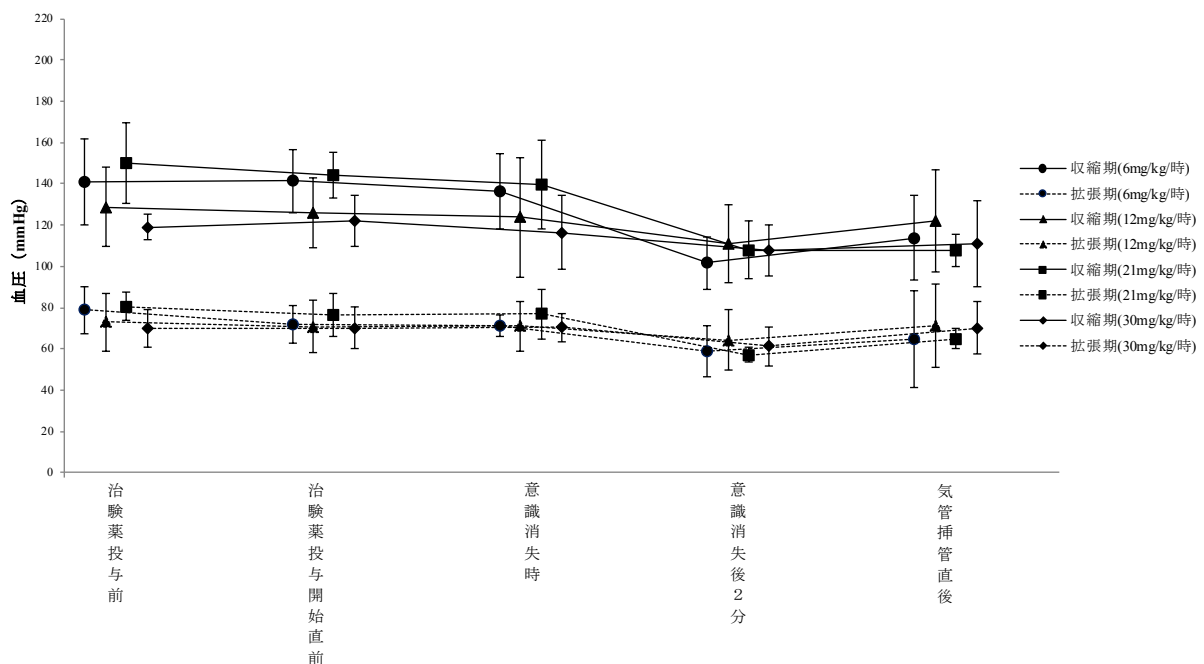


図 2.7.4-1 非高齢者の麻酔導入期における血圧の推移

(平均値±標準偏差、ONO-2745-03 試験 : Part A)

解析対象集団 : 安全性解析対象集団

[引用 : 治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 図 12.5.1.1-1]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

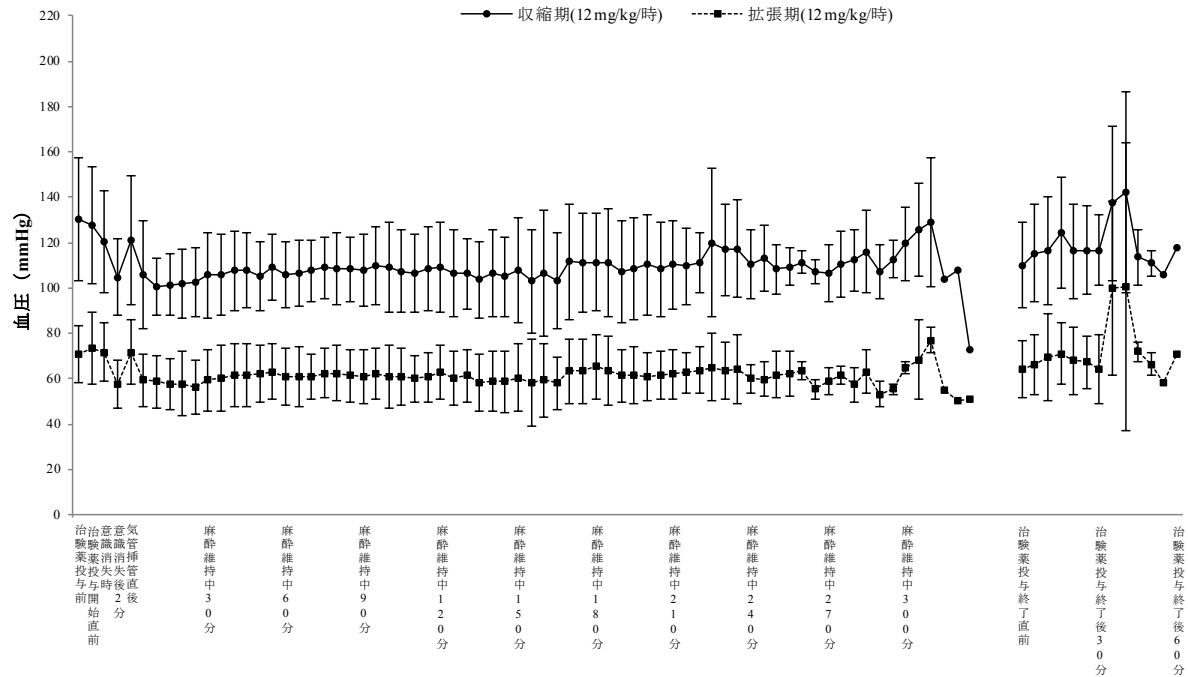


図 2.7.4-2 非高齢者の麻酔導入から麻酔維持期におけるレミマゾラム静脈内持続投与時の血圧の推移（平均値±標準偏差、ONO-2745-03 試験：Part B）

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕図 12.5.1.1-2〕

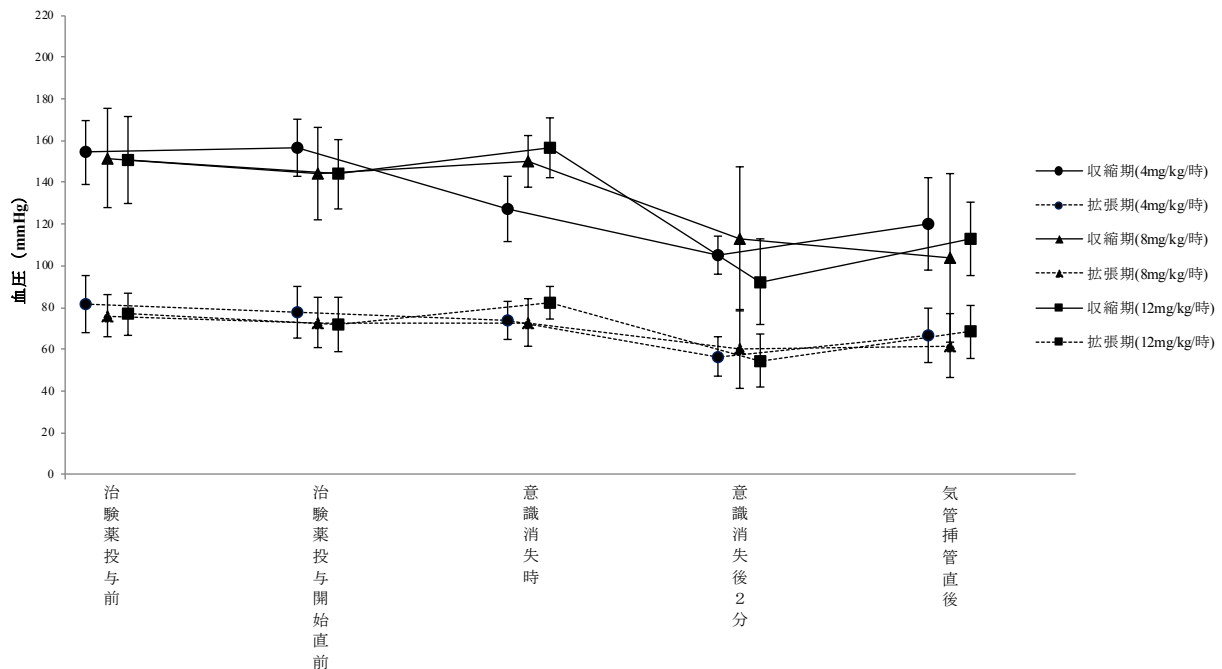


図 2.7.4-3 高齢者の麻酔導入期におけるレミマゾラム静脈内持続投与時の血圧の推移（平均値±標準偏差、ONO-2745-03 試験：Part C）

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕図 12.5.1.1-3〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

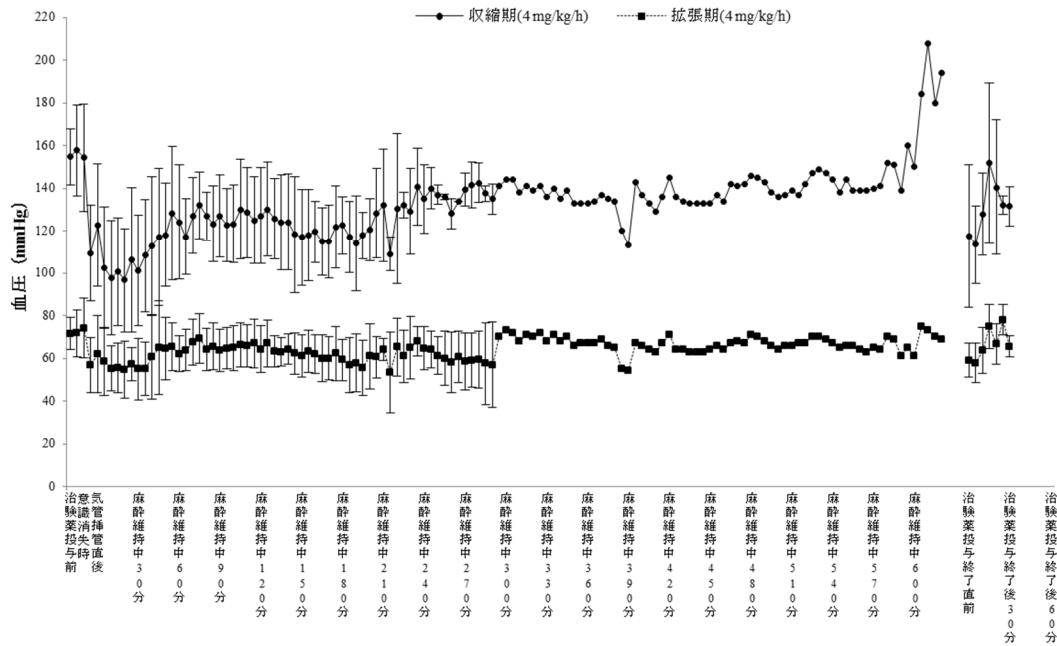


図 2.7.4-4 高齢者の麻酔導入から麻酔維持期におけるレミゾラム静脈内持続投与時の
血圧の推移（平均値±標準偏差、ONO-2745-03 試験：Part D）

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕図 12.5.1.1-4〕

b) ONO-2745-05 試験

レミゾラム又はプロポフォル静脈内持続投与時の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移を図 2.7.4-5 に示す。

レミゾラム群（導入速度 6 mg/kg/h 群、導入速度 12 mg/kg/h 群）及びプロポフォル群のいずれの被験者も治験薬投与開始に伴い収縮期血圧及び拡張期血圧が低下し、投与終了後は速やかに回復した。麻酔維持期及び治験薬投与終了後の収縮期血圧及び拡張期血圧はレミゾラム群（導入速度 6 mg/kg/h 群、導入速度 12 mg/kg/h 群）と比較してプロポフォル群が低値を推移しており、投与前からの血圧の低下幅はプロポフォル群と比較してレミゾラム群で小さかった。一方、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移は概ね類似していた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

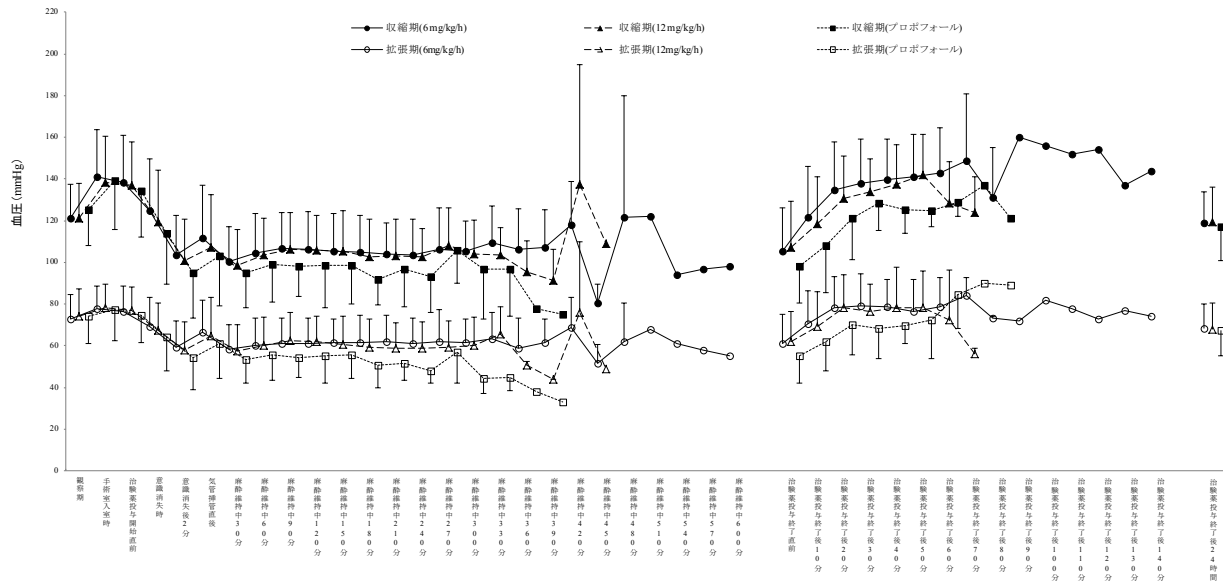


図 2.7.4-5 レミゾラム又はプロポフォール静脈内持続投与時の血圧の推移
(平均値±標準偏差、ONO-2745-05 試験)

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）〕図 12.5.1.1-1〕

麻酔導入期におけるレミゾラム又はプロポフォール静脈内持続投与時の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移を図 2.7.4-6 に示す。

麻酔導入期のレミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移に大きな差異はなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

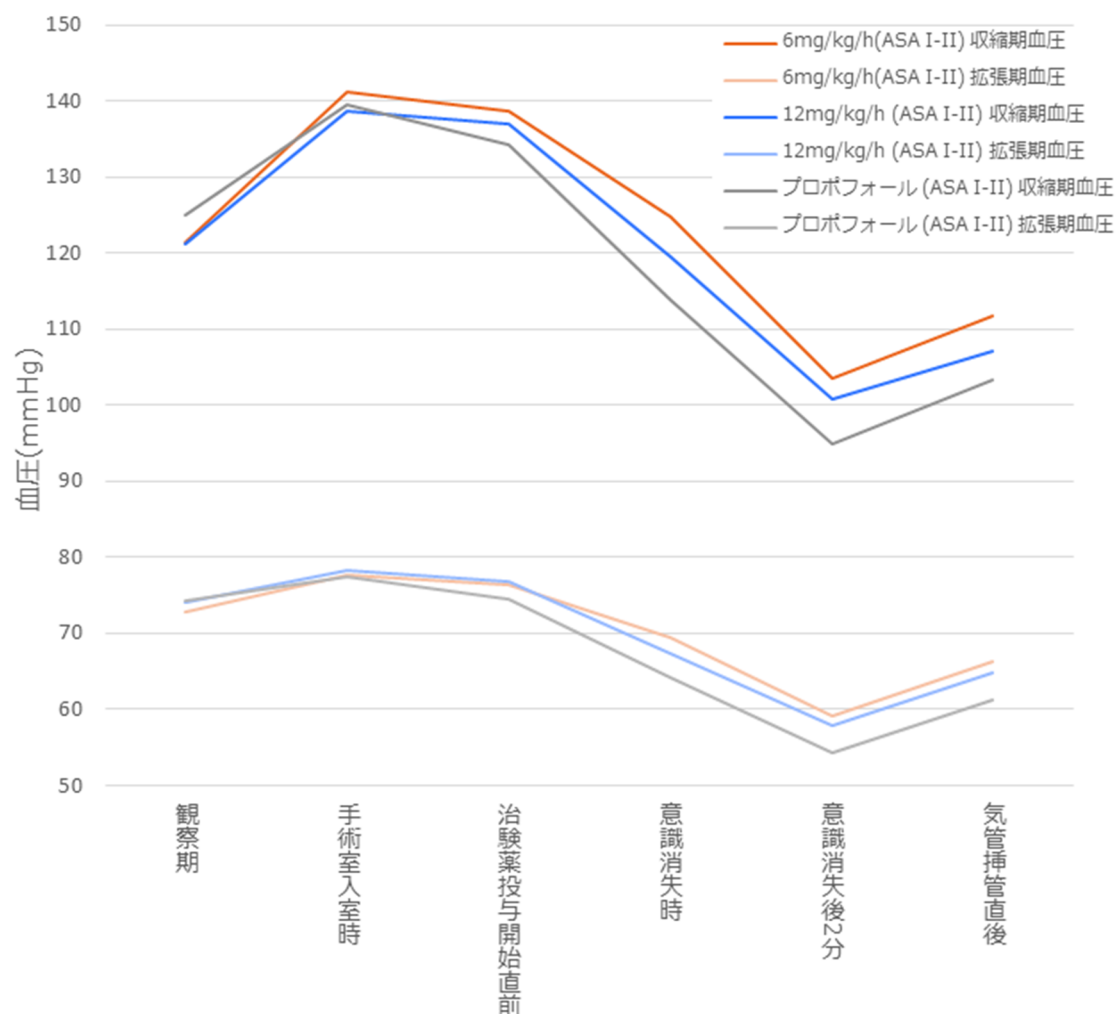


図 2.7.4-6 レミマゾラム又はプロポフォール静脈内持続投与時の血圧の推移：麻酔導入期
(平均値、ONO-2745-05 試験)

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔改変：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 図 12.5.1.1-1〕

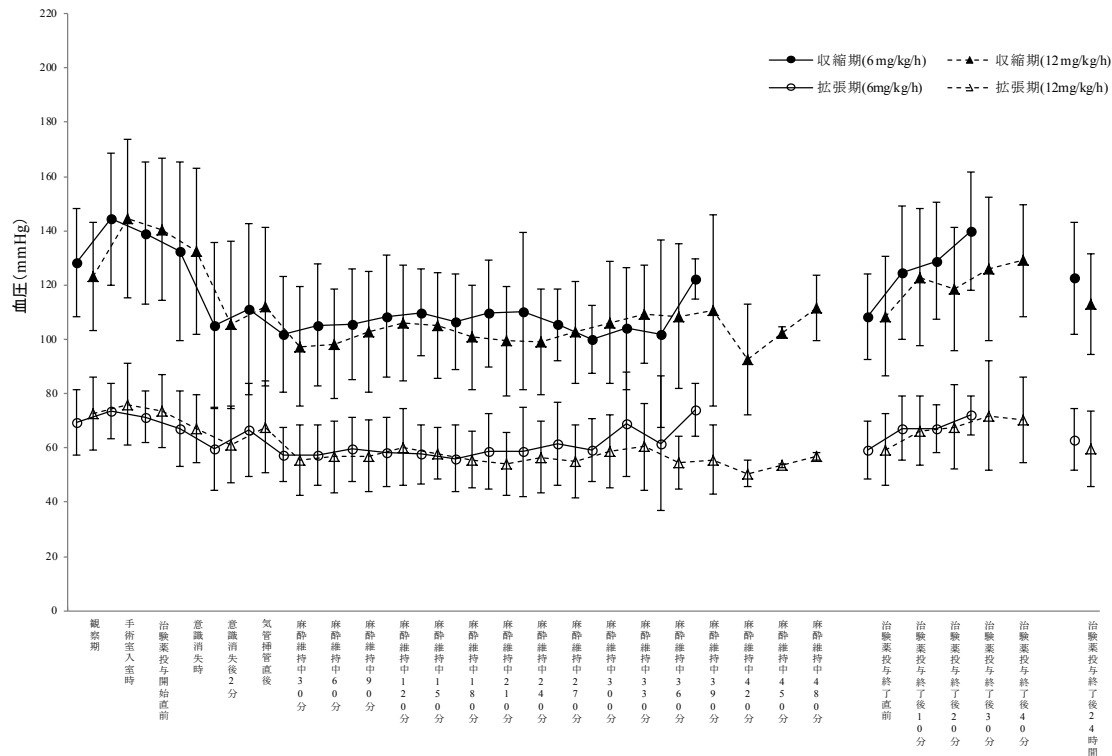
c) ONO-2745-06 試験

レミマゾラム静脈内持続投与時の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移を図 2.7.4-7 に示す。

導入速度 6 mg/kg/h 群、導入速度 12 mg/kg/h 群のいずれも治験薬投与開始に伴い収縮期血圧及び拡張期血圧が低下し、投与終了後は速やかに回復した。レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移は概ね類似していた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>



対象被験者数	31	31	31	30	31	31	30	27	24	24	22	20	17	14	8	7	3	3	3	0	0	0		31	27	13	3	0		31	6 mg/kg/h
	31	31	31	31	31	31	29	26	24	23	19	19	14	12	7	5	4	3	3	2	2	2		31	31	16	8	4		31	12 mg/kg/h

図 2.7.4-7 レミマゾラム静脈内持続投与時の血圧の推移

(平均値±標準偏差、ONO-2745-06 試験)

解析対象集団：安全性解析対象集団

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 図 12.5.1.1-1]

2) 外国人被験者

a) CNS7056-010 試験

いずれの投与群においても、スクリーニングから Follow-up I にかけて収縮期血圧（平均値）は低下した。この低下は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で最も大きく、次いでプロポフォール・セボフルラン群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群の順であった。Follow-up I 終了から退院までの期間（Follow-up II）では、全ての投与群で収縮期血圧（平均値）の低下傾向は軽減されたが、スクリーニング時のレベルには復しなかった。

いずれの投与群においても、スクリーニングから Follow-up I にかけて拡張期血圧（平均値）は低下した。この低下は、プロポフォール・セボフルラン群で最も大きく、次いでレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群の順であった。Follow-up II では、全ての投与群で拡張期血圧（平均値）の低下傾向は軽減され、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及びプロポフォール・セボフルラン群ではスクリーニング時のレベルに復した。

b) CNS7056-011 試験

麻酔導入時の平均動脈圧のベースラインから 30%超の低下は、レミマゾラム群の 1/18 名 (5.6%) に認められた（プロポフォール群発現なし）。麻酔導入時の心拍数が 50 bpm 未満となった被験者はいずれの投与群でもみられなかった。

(2) 血圧低下の発現割合

国内の3試験について、有害事象として報告された血圧低下を評価した。血圧低下に対する救済処置の有無とその回数について集計を行った。

1) ONO-2745-03 試験

血圧低下の有害事象は全被験者 85 名中 20 名 (23.5%) に認められ、このうち 9 名は治験薬との関連性が否定されなかった。各 Part の投与群ごとの血圧低下の有害事象の発現割合は、非高齢者を対象として麻酔導入期の安全性を検討した Part A のレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群が 0% (0/5 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 30.0% (3/10 名)、レミマゾラム導入速度 21 mg/kg/h 群が 60.0% (3/5 名)、レミマゾラム導入速度 30 mg/kg/h 群が 20.0% (1/5 名)、非高齢者を対象に麻酔導入から麻酔維持期の安全性を検討した Part B のレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 10.0% (3/30 名)、高齢者を対象に麻酔導入期の安全性を検討した Part C のレミマゾラム導入速度 4 mg/kg/h 群が 20.0% (2/10 名)、レミマゾラム導入速度 8 mg/kg/h 群が 60.0% (3/5 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 40.0% (2/5 名)、高齢者を対象に麻酔導入～麻酔維持期の安全性を検討した Part D のレミマゾラム導入速度 4 mg/kg/h 群が 30.0% (3/10 名) であった。

各 Part の投与群ごとの血圧低下の副作用の発現割合は、Part A のレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 10.0% (1/10 名)、Part B のレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 10.0% (3/30 名)、Part C のレミマゾラム導入速度 4 mg/kg/h 群が 10.0% (1/10 名)、レミマゾラム導入速度 8 mg/kg/h 群が 20.0% (1/5 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 20.0% (1/5 名)、Part D のレミマゾラム導入速度 4 mg/kg/h 群が 20.0% (2/10 名) であった。Part A のレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 21 mg/kg/h 群、及びレミマゾラム導入速度 30 mg/kg/h 群では血圧低下の副作用はなかった。

血圧低下の有害事象のうち、中等度の事象が 4 名 (Part A のレミマゾラム導入速度 21 mg/kg/h 群、Part B のレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群、Part C のレミマゾラム導入速度 4 mg/kg/h 群及びレミマゾラム導入速度 8 mg/kg/h 群の各 1 名) に認められたが、高度の事象は認められず、その他の事象はいずれも軽度であった。Part B のレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群の 1 名に発現した事象は、治験薬との関連性が否定されなかった。いずれの事象も、薬剤処置により消失した。

血圧低下に対する救済処置の有無とその回数を表 2.7.4-42、表 2.7.4-43 に示す。

血圧低下の有害事象に対する処置が「あり」の被験者は、Part A のレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群が 0% (0/5 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 30.0% (3/10 名)、レミマゾラム導入速度 21 mg/kg/h 群が 60.0% (3/5 名)、レミマゾラム導入速度 30 mg/kg/h 群が 20.0% (1/5 名)、Part B のレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 10.0% (3/30 名)、Part C のレミマゾラム導入速度 4 mg/kg/h 群が 20.0% (2/10 名)、レミマゾラム導入速度 8 mg/kg/h 群が 60.0% (3/5 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群が 40.0% (2/5 名)、及び Part D のレミマゾラム導入速度 4 mg/kg/h 群が 20.0% (2/10 名) であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-42 血圧低下に対する救済処置の有無と回数

(ONO-2745-03 試験：Part A 及び Part B：非高齢者)

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	Part	A				B
	投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12
対象者数		5	10	5	5	30
救済処置	なし	5 (100.0)	7 (70.0)	2 (40.0)	4 (80.0)	27 (90.0)
	あり	0 (0.0)	3 (30.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	3 (10.0)
回数	1		1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (6.7)
	2		1 (10.0)	1 (20.0)		
	3		1 (10.0)			1 (3.3)
	5			1 (20.0)		

() 内は%を示す。

血圧低下に対する救済処置：有害事象の「血圧低下」に対する処置

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 表 12.5.1.1-5]

表 2.7.4-43 血圧低下に対する救済処置の有無と回数

(ONO-2745-03 試験：Part C 及び Part D：高齢者)

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	Part	C			D
	投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4
対象者数		10	5	5	10
救済処置	なし	8 (80.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	8 (80.0)
	あり	2 (20.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	2 (20.0)
回数	1		1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
	2	1 (10.0)		1 (20.0)	
	4		1 (20.0)		
	7	1 (10.0)			
	9		1 (20.0)		

() 内は%を示す。

血圧低下に対する救済処置：有害事象の「血圧低下」に対する処置

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 表 12.5.1.1-6]

2) ONO-2745-05 試験

全期間の血圧低下の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール群で 35.3% (53/150 名)、34.7% (52/150 名)、及び 60.0% (45/75 名) であり、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール群で 21.3% (32/150 名)、26.0% (39/150 名)、及び 50.7% (38/75 名) であった。各投与群における全期間の有害事象及び副作用の発現割合は、レミマゾラム投与群（導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群）はプロポフォール群と比べ有意に低く (χ^2 検定、 $p=0.0004$ 、 $p=0.0003$ 、及び $p<0.0001$ 、 $p=0.0002$)、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群に有意差はなかった (χ^2 検定、 $p=0.9037$ 及び $p=0.3417$)。

気管挿管完了までの血圧低下の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール群で 6.0% (9/150 名)、7.3% (11/150 名)、及び 24.0% (18/75 名) であり、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール群で 4.7% (7/150 名)、5.3% (8/150 名)、及び 18.7% (14/75 名) であった。各投与群における気管挿管完了までの有害事象及び副作用の発現割合は、レミマゾラム投与群（導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群）はプロポフォール群と比べ有意に低く (χ^2 検定、 $p<0.0001$ 、 $p=0.0004$ 、及び $p=0.0007$ 、 $p=0.0015$)、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

群及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群に有意差はなかった (χ^2 検定、 $p=0.6434$ 及び $p=0.7911$)。

血圧低下の有害事象のうち、高度の有害事象はレミマゾラム投与群（導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群）ではなく、プロポフォール群で 1 名に認められた。中等度の有害事象は 23 名（レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 8 名、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 6 名、及びプロポフォール群 9 名）に認められた。その他の血圧低下の有害事象はいずれも軽度であった。

血圧低下の副作用のうち、高度の副作用はレミマゾラム投与群（導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群）ではなく、プロポフォール群で 1 名に認められた。中等度の副作用は 17 名（レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 5 名、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 4 名、及びプロポフォール群 8 名）に認められた。その他の血圧低下の副作用はいずれも軽度であった。

血圧低下に対する救済処置の有無とその回数を表 2.7.4-44 に示す。

全期間において血圧低下の有害事象に対する処置が「あり」の被験者は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 35.3% (53/150 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 33.3% (50/150 名)、及びプロポフォール群で 60.0% (45/75 名) であった。気管挿管完了までの期間において血圧低下の有害事象に対する処置が「あり」の被験者は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 6.0% (9/150 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 7.3% (11/150 名)、及びプロポフォール群で 24.0% (18/75 名) であった。各投与群における血圧低下の有害事象に対する処置が「あり」の被験者の割合は、全期間、気管挿管完了までの期間共に、レミマゾラム投与群（導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群）はプロポフォール群と比べ低く、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群に大きな差はなかった。

表 2.7.4-44 血圧低下に対する救済処置の有無と回数（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	期間 投与群	全期間			気管挿管完了まで			気管挿管完了以降		
		レミマゾラム		プロポ フォール	レミマゾラム		プロポ フォール	レミマゾラム		プロポ フォール
		6	12		6	12		6	12	
対象者数		150	150	75	150	150	75	150	150	75
処置	なし	97(64.7)	100(66.7)	30(40.0)	141(94.0)	139(92.7)	57(76.0)	103(68.7)	107(71.3)	43(57.3)
	あり	53(35.3)	50(33.3)	45(60.0)	9(6.0)	11(7.3)	18(24.0)	47(31.3)	43(28.7)	32(42.7)
回数	1	34(22.7)	36(24.0)	23(30.7)	9(6.0)	11(7.3)	18(24.0)	31(20.7)	30(20.0)	12(16.0)
	2	12(8.0)	7(4.7)	11(14.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(6.0)	8(5.3)	10(13.3)
	3	6(4.0)	6(4.0)	5(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(4.0)	5(3.3)	5(6.7)
	4	1(0.7)	1(0.7)	3(4.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	3(4.0)
	>=5	0(0.0)	0(0.0)	3(4.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.7)

() 内は割合 (%) を示す。

血圧低下に対する救済処置：有害事象の「血圧低下」、「低血圧」に対する処置

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)〕表 12.2.3.2-2〕

3) ONO-2745-06 試験

全期間の血圧低下の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 54.8% (17/31 名) 及び 67.7% (21/31 名)、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 25.8% (8/31 名) 及び 41.9% (13/31 名) であった。レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群とレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群の有害事象及び副作用の発現割合に有意な差はなかった (χ^2 検定、 $p=0.2970$ 及び $p=0.1797$)。

気管挿管完了までの血圧低下の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群共に 22.6% (7/31 名) であり、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 9.7% (3/31 名) 及び 19.4% (6/31

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

名)であった。導入速度 6 mg/kg/h 群及び導入速度 12 mg/kg/h 群の有害事象及び副作用の発現割合に有意な差はなかった (χ^2 検定、 $p=1.0000$ 及び $p=0.2794$)。

血圧低下の有害事象のうち、高度の有害事象はなく、中等度の有害事象は 7 名 (レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 4 名及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 3 名) に認められた。その他の血圧低下の有害事象はいずれも軽度であった。また、血圧低下の副作用は 21 名 (レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 8 名及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 13 名) に認められ、いずれも軽度であった。

血圧低下に対する救済処置の有無とその回数を表 2.7.4-45 に示す。

全期間の血圧低下の有害事象に対する処置が「あり」の被験者は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 54.8% (17/31 名) 及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 67.7% (21/31 名) であった。気管挿管完了までの期間の血圧低下の有害事象に対する処置が「あり」の被験者は、導入速度 6 mg/kg/h 群、導入速度 12 mg/kg/h 群共に 22.6% (7/31 名) であった。各投与群における血圧低下の有害事象に対する処置が「あり」の被験者の割合は、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群において高い傾向がみられた。

表 2.7.4-45 血圧低下に対する救済処置の有無と回数 (ONO-2745-06 試験)

解析対象集団：安全性解析対象集団

項目	期間	全期間		気管挿管完了まで		気管挿管完了以降	
	投与群	レミマゾラム		レミマゾラム		レミマゾラム	
		6	12	6	12	6	12
対象者数		31	31	31	31	31	31
処置	なし	14 (45.2)	10 (32.3)	24 (77.4)	24 (77.4)	18 (58.1)	1 (51.6)
	あり	17 (54.8)	21 (67.7)	7 (22.6)	7 (22.6)	13 (41.9)	6 (48.4)
回数	1	11 (35.5)	17 (54.8)	7 (22.6)	7 (22.6)	8 (25.8)	1 (38.7)
	2	3 (9.7)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)	2 (3.2)
	3	2 (6.5)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
	4	1 (3.2)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)

() 内は割合 (%) を示す。

血圧低下に対する救済処置：有害事象の「血圧低下」、「低血圧」に対する処置

〔引用：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 12.2.3.2-2〕

2.7.4.4.2 脈拍数/心拍数

(1) 日本人被験者

1) ONO-2745-03 試験

レミマゾラム静脈内持続投与時の各 Part の脈拍数の推移を図 2.7.4-8～図 2.7.4-11 に示す。

麻酔導入期の安全性を検討した Part A (非高齢者) 及び Part C (高齢者) のいずれの用量群においてもレミマゾラムの投与開始から投与後 2 分に明らかな脈拍数の変動はなかったが、気管挿管に伴いやや増加する傾向がみられた。

麻酔導入から麻酔維持期までの安全性を検討した Part B (非高齢者) 及び Part D (高齢者) において、脈拍数は気管挿管完了後から低下傾向を示し、麻酔維持期は 60～80 回/分の範囲内を推移しており、手術中の心拍数管理の観点から問題となる変動はなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

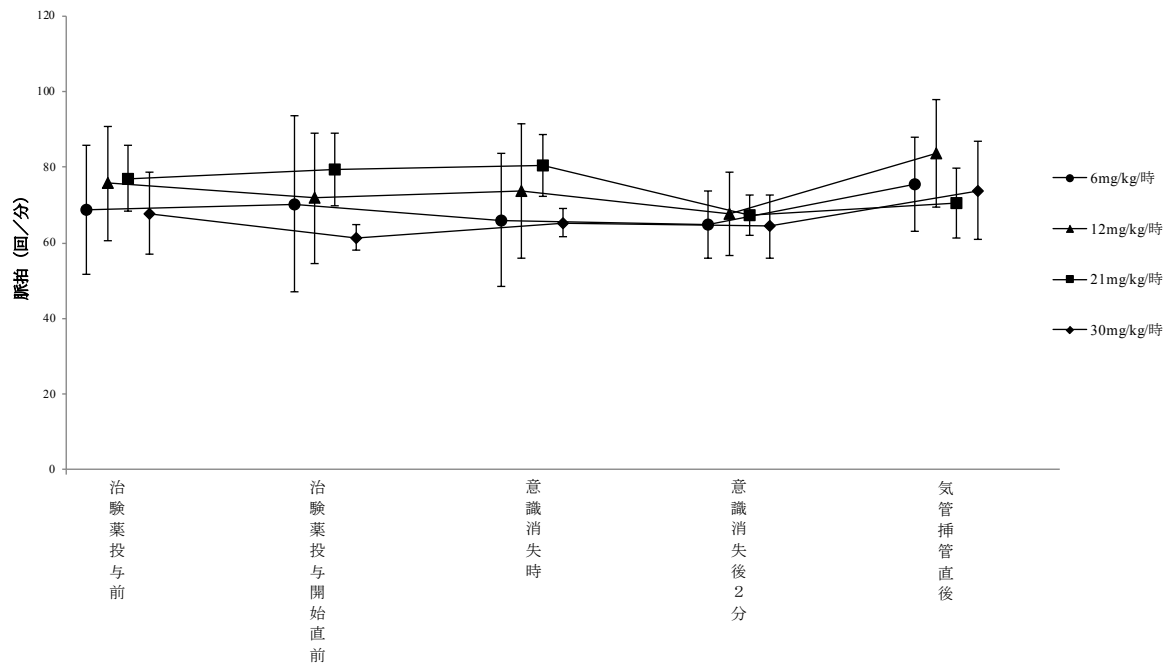


図 2.7.4-8 非高齢者の麻酔導入期におけるレミゾラム静脈内持続投与時の脈拍数の推移（平均値±標準偏差）（ONO-2745-03 試験、Part A）

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 図 12.5.1.1-5〕

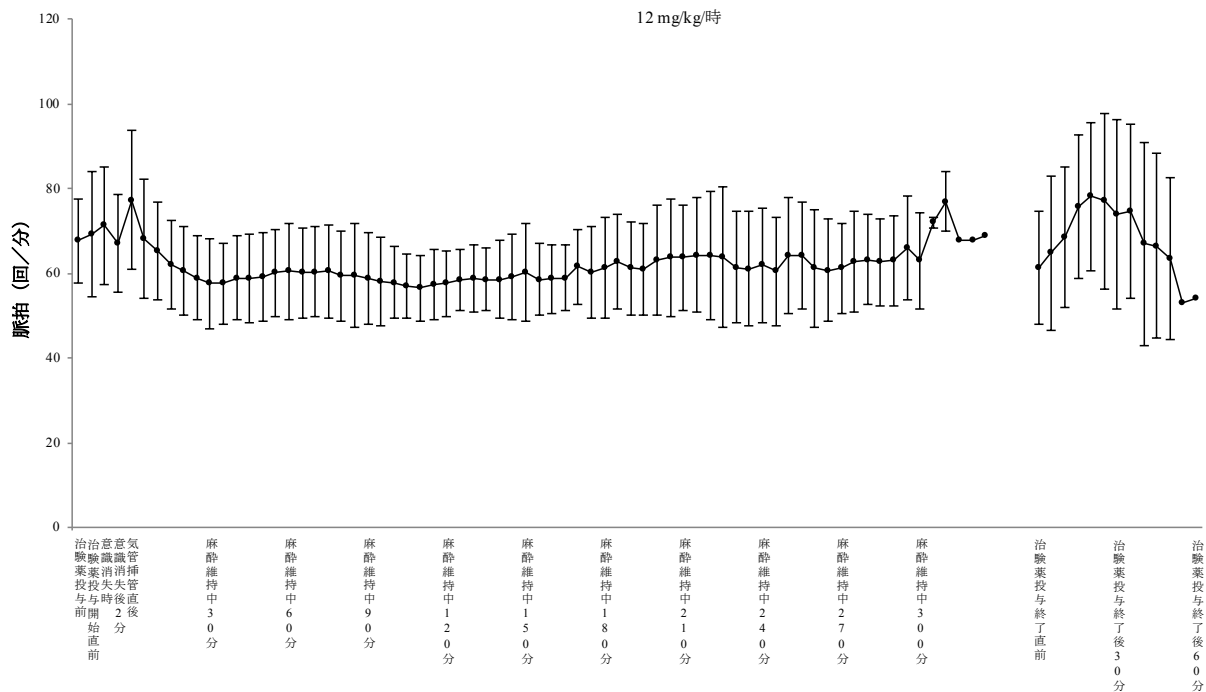


図 2.7.4-9 非高齢者の麻酔導入から麻酔維持期におけるレミゾラム静脈内持続投与時の脈拍数の推移（平均値±標準偏差）

（ONO-2745-03 試験、Part B）

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 図 12.5.1.1-6〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

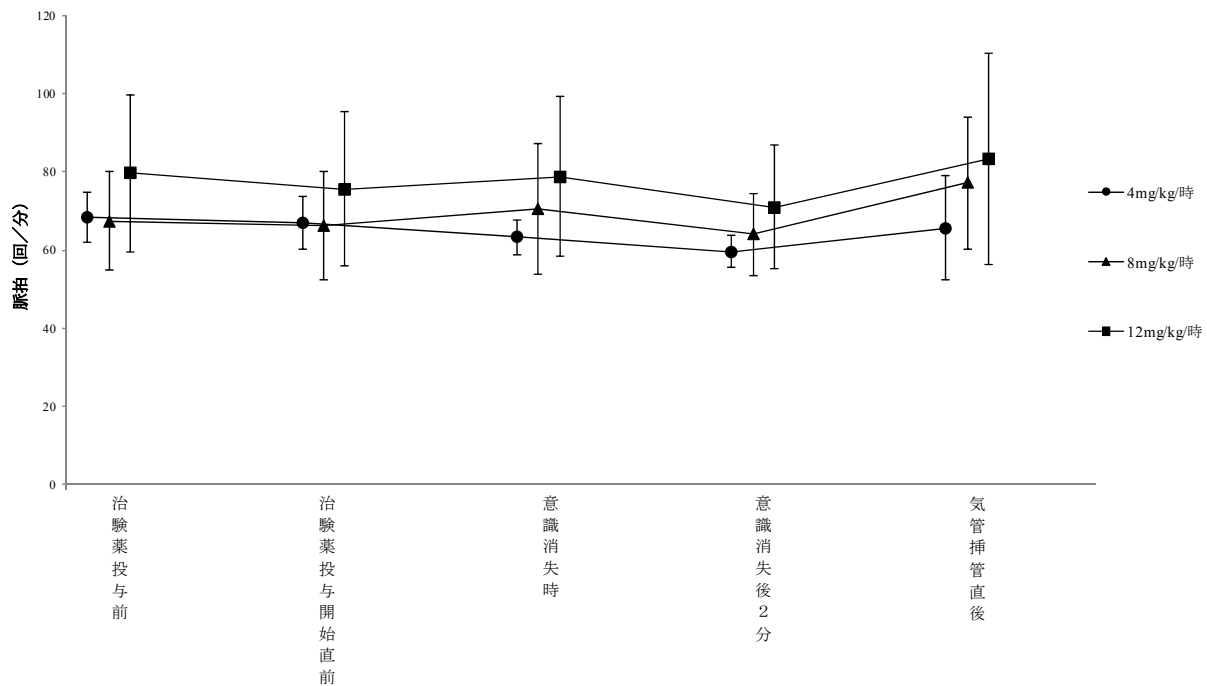


図 2.7.4-10 高齢者の麻酔導入期におけるレミマゾラム静脈内持続投与時の脈拍数の推移（平均値±標準偏差）（ONO-2745-03 試験、Part C）

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕図 12.5.1.1-7〕

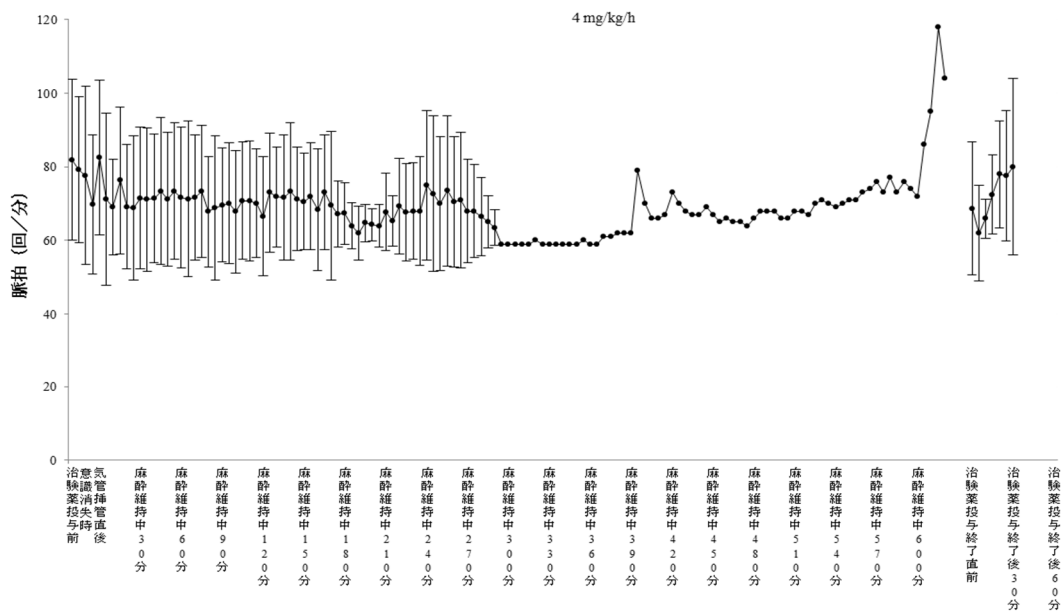


図 2.7.4-11 高齢者の麻酔導入から麻酔維持期におけるレミマゾラム静脈内持続投与時の脈拍数の推移（平均値±標準偏差）（ONO-2745-03 試験、Part D）

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕図 12.5.1.1-8〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

2) ONO-2745-05 試験

レミゾラム又はプロポフォール静脈内持続投与時の脈拍数の推移を図 2.7.4-12 に示す。

麻酔維持中の心拍数の推移について、レミゾラム群（導入速度 6 mg/kg/h 群、導入速度 12 mg/kg/h 群）はやや下降したのちに上昇する傾向を示し、プロポフォール群は下降する傾向を示したが、手術中の心拍数管理の観点から問題となる変動ではなかった。

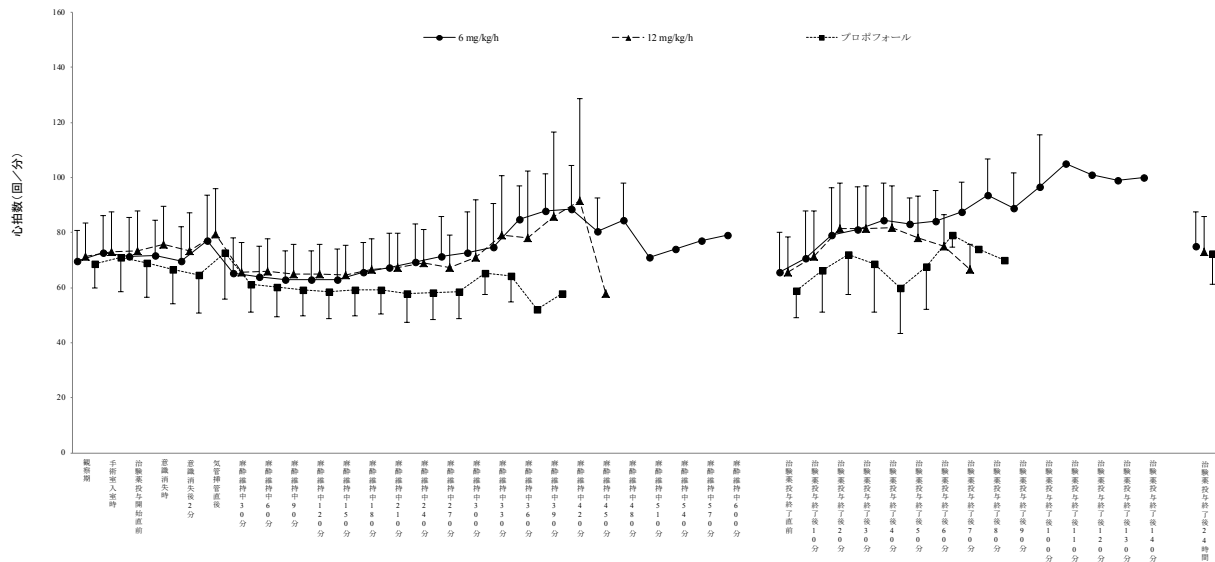


図 2.7.4-12 レミゾラム又はプロポフォール静脈内持続投与時の心拍数の推移
(平均値±標準偏差) (ONO-2745-05 試験)

解析対象集団：安全性解析対象集団

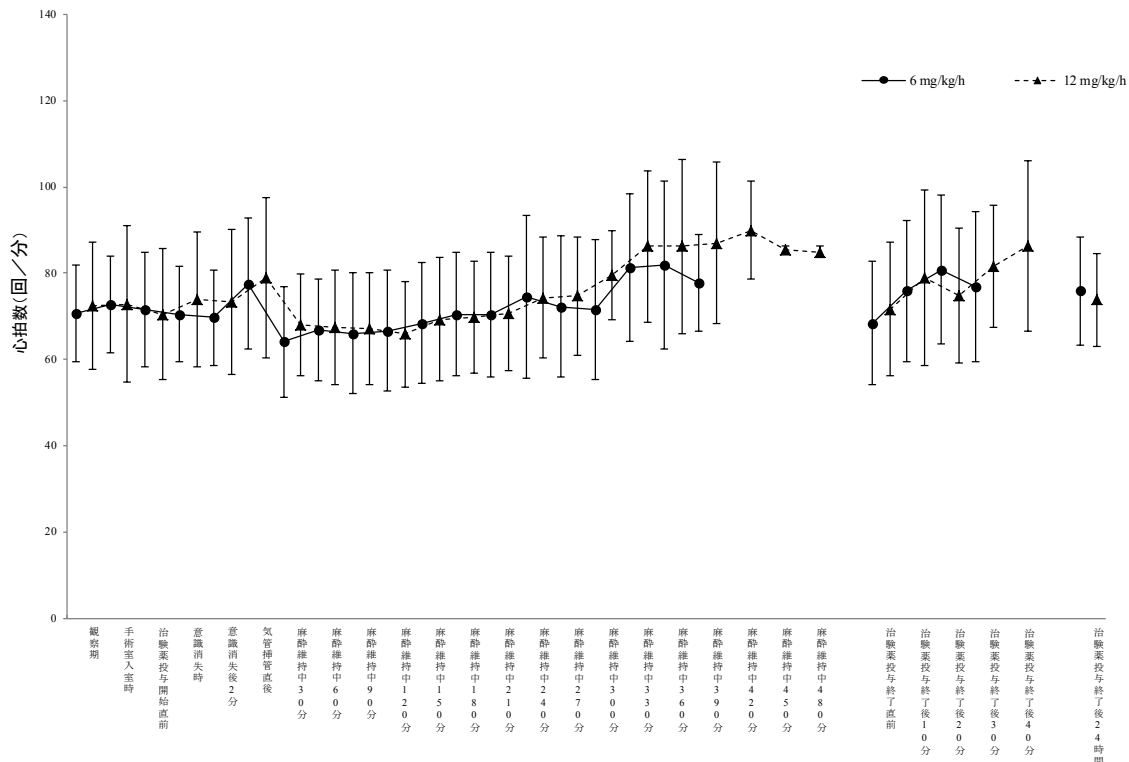
〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)〕 図 12.5.1.1-2〕

3) ONO-2745-06 試験

レミゾラム静脈内持続投与時の心拍数の推移を図 2.7.4-13 に示した。麻酔維持中の心拍数の推移について、導入速度 6 mg/kg/h 群及び導入速度 12 mg/kg/h 群のいずれもやや下降したのちに上昇する傾向を示したが、手術中の心拍数管理の観点から問題となる変動ではなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>



対象被験者数	31	31	31	30	31	31	31	30	26	26	24	21	19	15	10	9	5	5	3	0	0	0		31	27	13	3	0		31	6 mg/kg/h
	31	31	31	31	31	31	31	29	26	24	23	19	19	14	12	7	5	4	3	2	2	2		31	31	16	8	4		31	12 mg/kg/h

図 2.7.4-13 レミマゾラム静脈内持続投与時の心拍数の推移（平均値±標準偏差）
（ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）〕図 12.5.1.1-2〕

(2) 外国人被験者

1) CNS7056-010 試験

心拍数は、レミマゾラム導入速度 6mg/kg/h 群、12mg/kg/h 群、及びプロポフォール・セボフルラン群のいずれにおいてもスクリーニングから Follow-up I にかけて増加した。この増加は、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で最も大きく、次いでプロポフォール・セボフルラン群、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群の順であった。Follow-up II では、心拍数が、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群でさらに増加したが、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群及びプロポフォール・セボフルラン群では更なる変化はなかった。

2) CNS7056-011 試験

PiCCO を用いて測定した麻酔導入時の心拍数は、レミマゾラム群で 18 名中 15 名（83.3%）、プロポフォール群で 5 名中 3 名（60.0%）からデータが得られ、心拍数が 1 分以上 50bpm 以下となった被験者はどちらの群にもみられなかった。

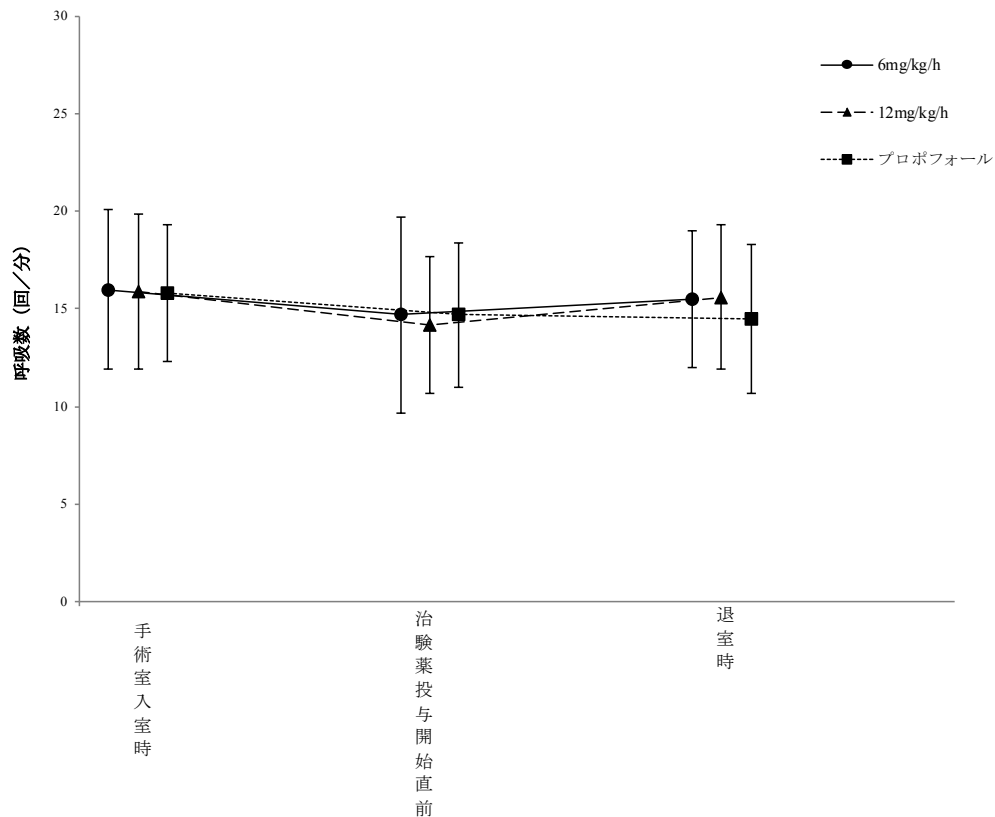
2.7.4.4.3 呼吸管理

(1) 日本人被験者（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

麻酔中の呼吸管理の指標として呼吸数及び SpO₂ を観察項目に設定した。いずれの試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）においても、手術中の呼吸管理の観点から問題となる変動はなかった。また、プロポフォールを対照とした後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）において、レミマゾラム群（導入速度 6 mg/kg/h 群、導入速度 12 mg/kg/h 群）とプロポフォール群の呼吸数及び SpO₂ の推移に明らかな違いはなかった。ONO-2745-05 試験におけるレミマゾラム又はプロポフォール静脈内持続投与時の呼吸数及び SpO₂ の推移を図 2.7.4-14 及び図 2.7.4-15 に示す。



対象被験者数	148	147	149	6 mg/kg/h
	146	145	150	12 mg/kg/h
	74	74	75	プロポフォール

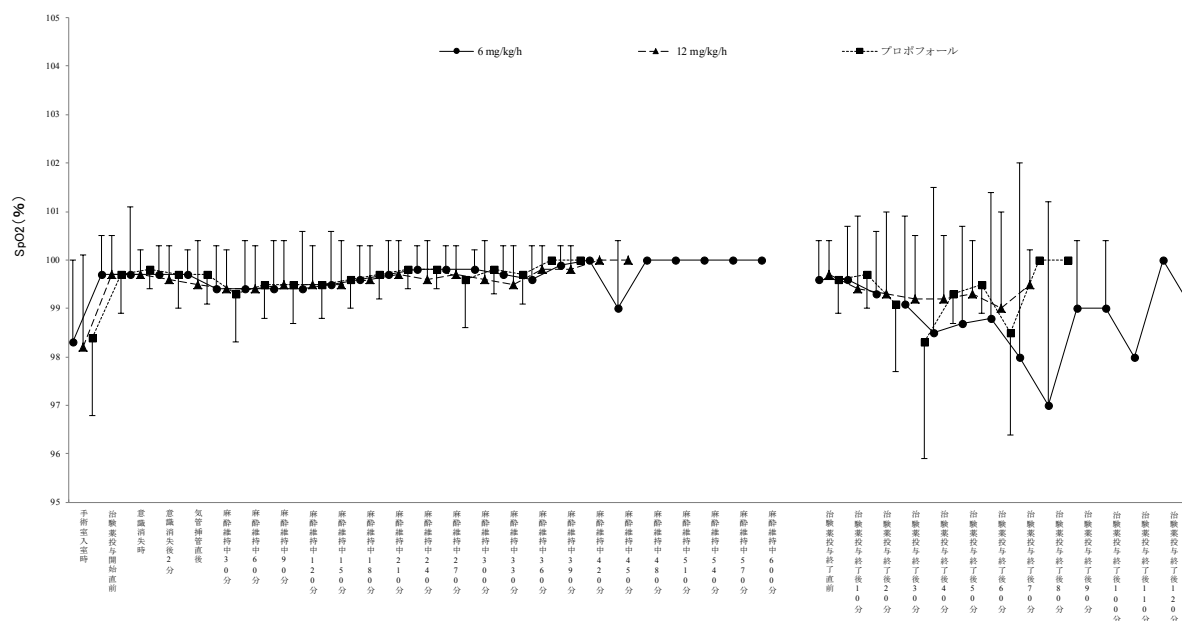
図 2.7.4-14 レミマゾラム又はプロポフォール静脈内持続投与時の呼吸数の推移
(平均値±標準偏差) (ONO-2745-05 試験)

解析対象集団：安全性解析対象集団

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 図 14.3-4]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>



対象被験者数	150	150	149	149	150	149	143	133	116	86	64	54	37	31	25	18	12	8	5	2	2	1	1	1	1	150	143	106	58	25	11	9	4	2	2	2	1	1
	150	148	149	148	150	149	143	126	106	88	68	52	38	26	13	6	4	4	3	1	0	0	0	0	0	150	138	101	59	27	11	4	2	0	0	0	0	0
	75	75	74	75	75	75	67	61	46	34	25	17	10	9	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	75	64	30	8	3	4	2	1	1	0	0	0	0

図 2.7.4-15 レミゾラム又はプロポフォール静脈内持続投与時の SpO₂ 数の推移
(平均値±標準偏差) (ONO-2745-05 試験)

解析対象集団：安全性解析対象集団

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 図 14.3-3]

(2) 外国人被験者

CNS7056-010 試験では、レミゾラム導入速度 6mg/kg/h 群、12mg/kg/h 群、及びプロポフォール・セボフルラン群のいずれにおいても、麻酔導入から手術、手術から回復期にかけて呼吸数に臨床的に意義のある変化はなかった。

2.7.4.4.4 体温

(1) 日本人被験者

1) ONO-2745-03 試験

レミゾラム静脈内持続投与時の各 Part の体温の推移を図 2.7.4-16～図 2.7.4-19 に示す。

いずれの Part 及び Step においても特筆すべき体温の変動はなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

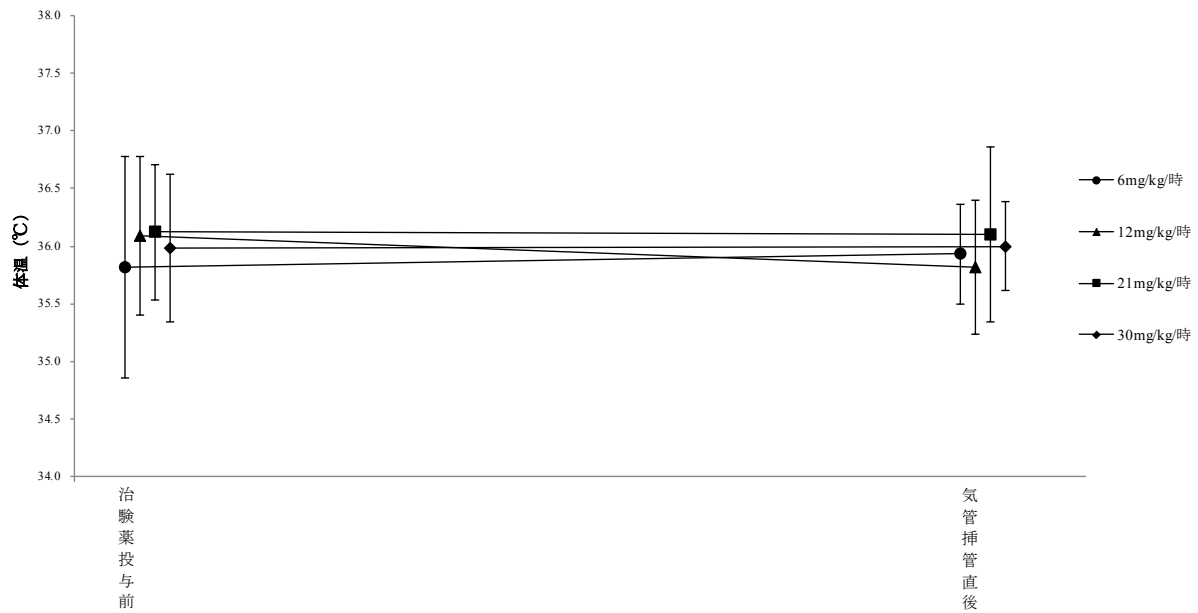


図 2.7.4-16 レミマゾラム静脈内持続投与時の体温の推移（平均値±標準偏差）
（ONO-2745-03 試験、Part A：非高齢者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕 図 14.3-15〕

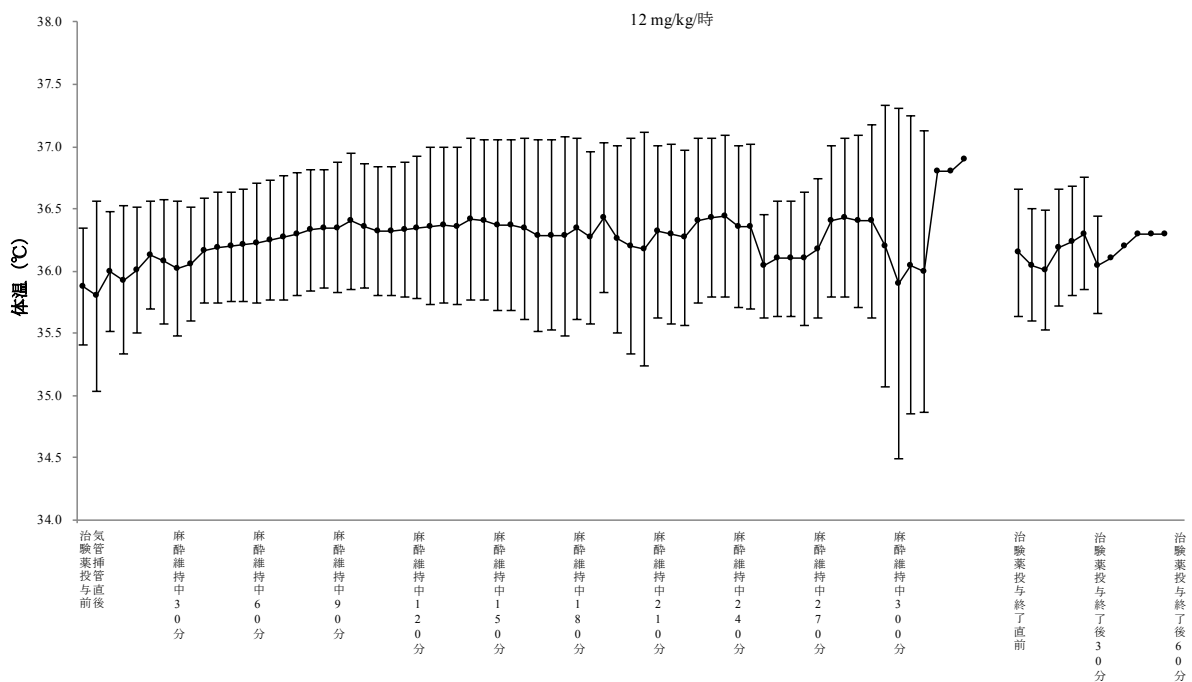


図 2.7.4-17 非高齢者の麻酔導入から麻酔維持におけるレミマゾラム静脈内持続投与時の
体温の推移（平均値±標準偏差）（ONO-2745-03 試験、Part B）

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕 図 14.3-16〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

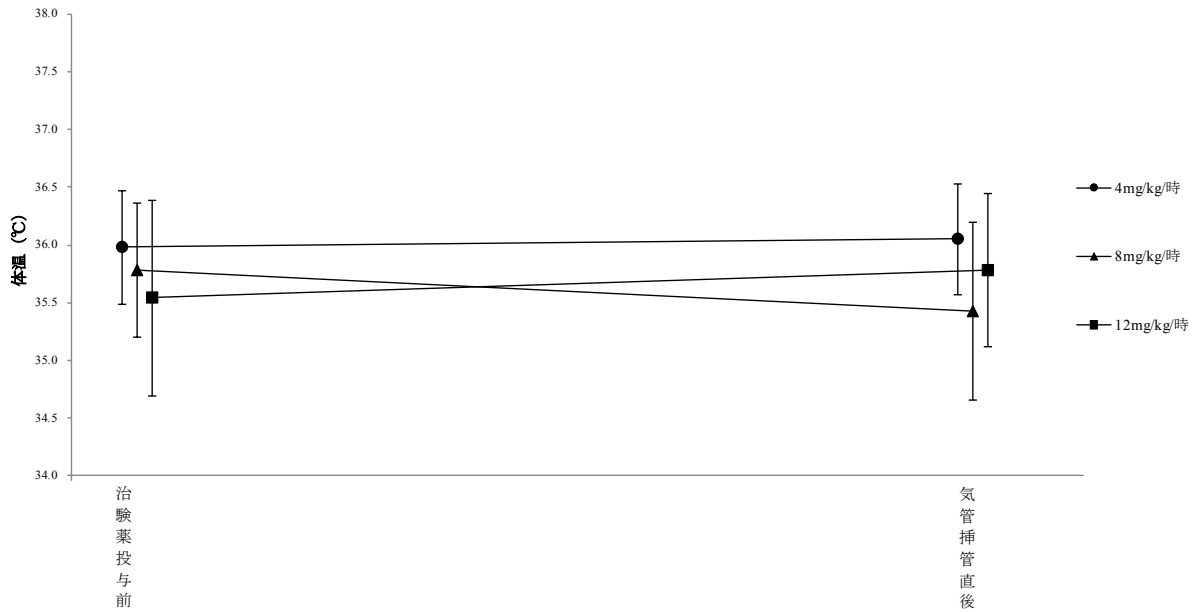


図 2.7.4-18 高齢者の麻酔導入期におけるレミマゾラム静脈内持続投与時の体温の推移（平均値±標準偏差）（ONO-2745-03 試験、Part C）

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕図 14.3-17〕

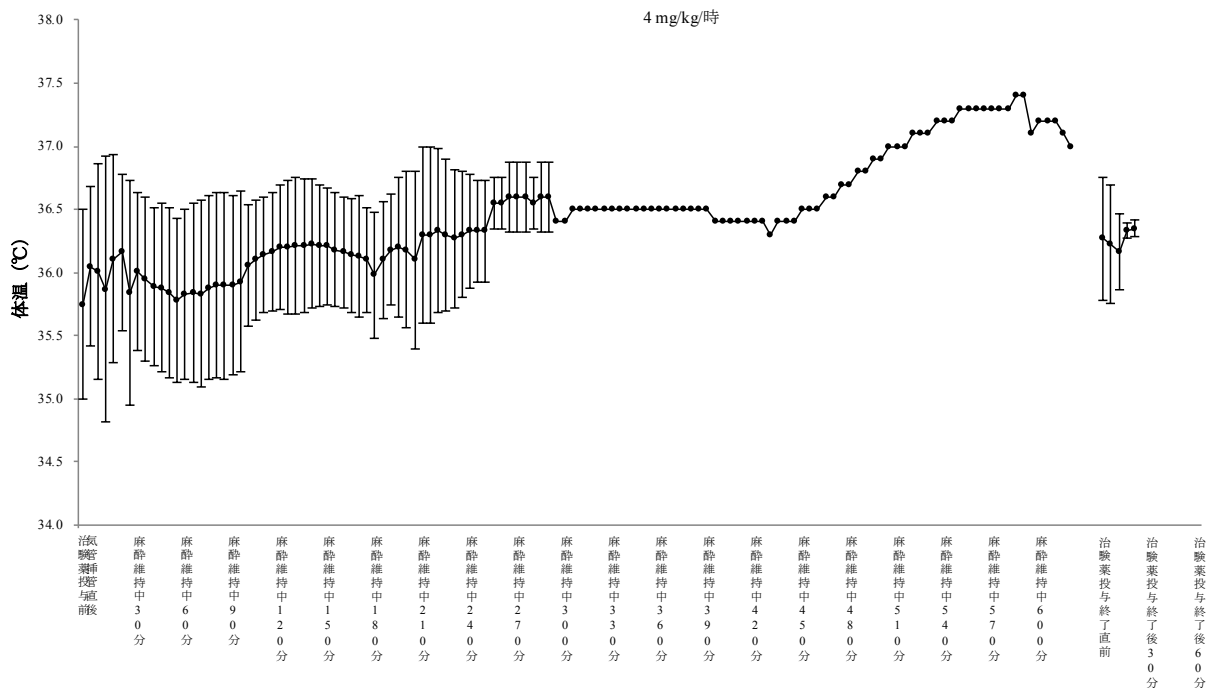


図 2.7.4-19 高齢者の麻酔導入から麻酔維持期におけるレミマゾラム静脈内持続投与時の体温の推移（平均値±標準偏差）（ONO-2745-03 試験、Part D）

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕図 14.3-18〕

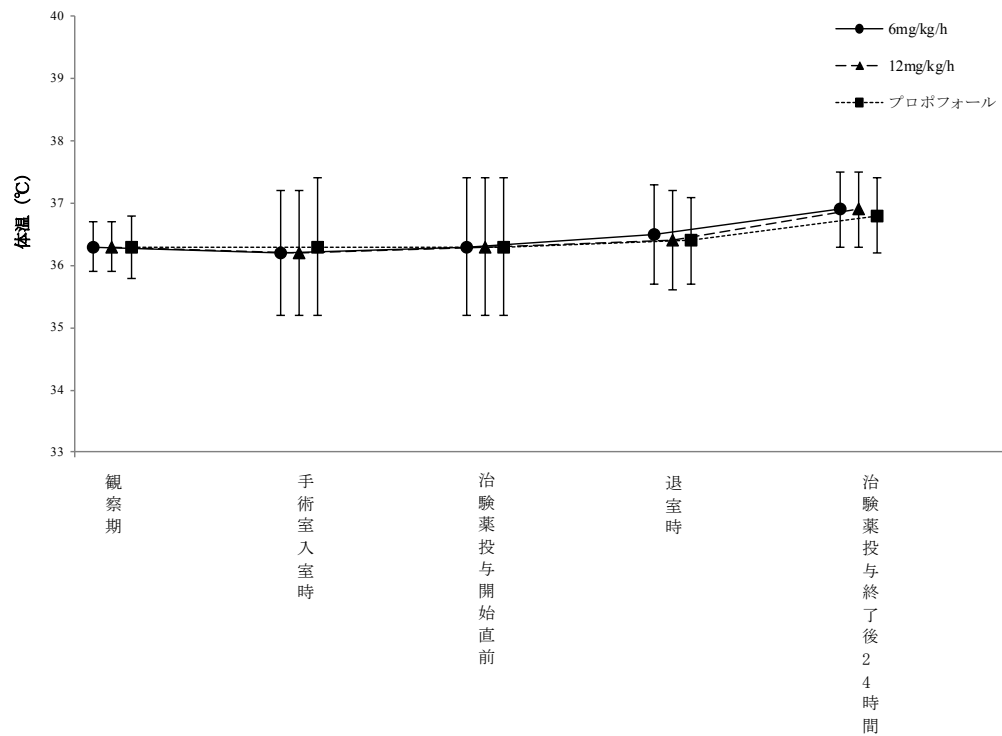
2) ONO-2745-05 試験

レミマゾラム又はプロポフォール静脈内持続投与時の体温の推移を図 2.7.4-20 に示す。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

いずれの群においても特筆すべき体温の変動はなかった。



対象被験者数	149	143	142	150	150	6 mg/kg/h
	147	145	143	150	149	12 mg/kg/h
	75	71	71	75	75	プロポフォール

図 2.7.4-20 レミゾラム又はプロポフォール静脈内持続投与時の体温の推移
(平均値±標準偏差) (ONO-2745-05 試験)

解析対象集団：安全性解析対象集団

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 図 14.3-5]

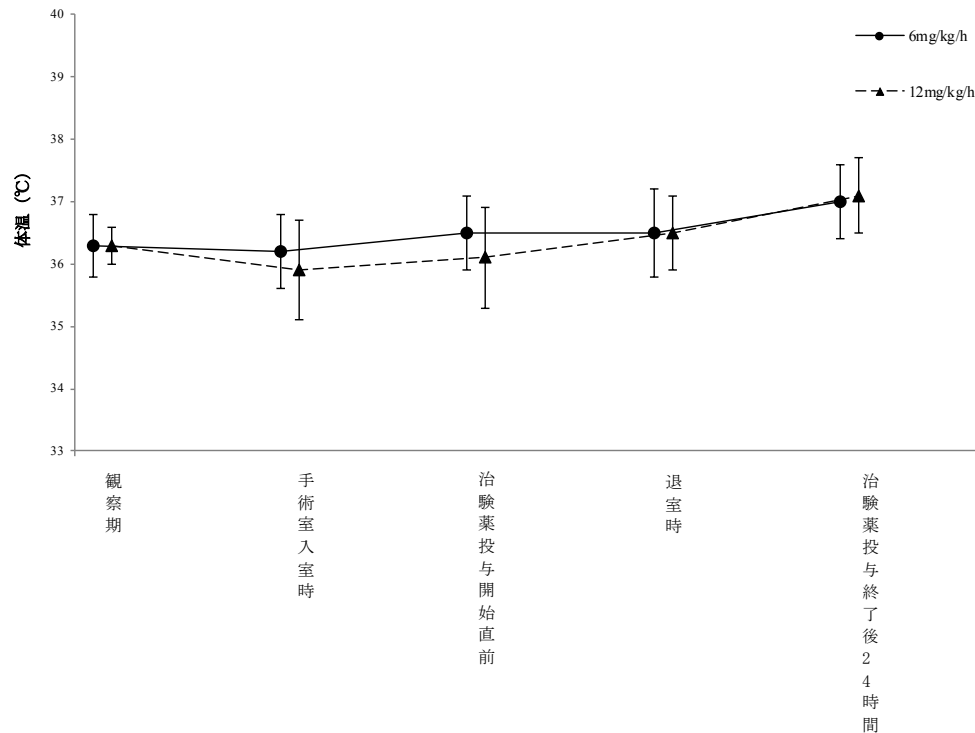
3) ONO-2745-06 試験

レミゾラム静脈内持続投与時の体温の推移を図 2.7.4-21 に示す。

いずれの群においても特筆すべき体温の変動はなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>



対象被験者数	30	31	31	31	30	6 mg/kg/h
	31	31	30	30	31	12 mg/kg/h

図 2.7.4-21 レミマゾラム静脈内持続投与時の体温の推移（平均値±標準偏差）
（ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）〕図 14.3-5〕

(2) 外国人被験者

CNS7056-010 試験では、体温はレミマゾラム導入速度 6mg/kg/h 群、12mg/kg/h 群、及びプロポフォル・セボフルラン群のいずれにおいても、Day 1 から回復期にかけてわずかに上昇した。

2.7.4.4.5 心電図検査

(1) 日本人被験者

1) ONO-2745-03 試験

いずれの Part 及び Step においても治験薬投与前から気管挿管直後（Part A 及び Part C）及び退室が可能と判断されるまで（Part B 及び Part D）までに測定されたモニター心電図の異常を認める被験者はいなかった。

各 Part の治験薬投与前、手術終了後、及び治験中止時に測定された安静時 12 誘導心電図の要約統計量を表 2.7.4-46 及び表 2.7.4-47 に示す。

12 誘導心電図の異常に関する有害事象は非高齢者を対象に麻酔導入期の安全性を検討した Part A の Step A2（麻酔導入速度：12 mg/kg/h）で右脚ブロックが 1 名、A4（同：30 mg/kg/h）で第一度房室ブロックが 1 名に認められたが、いずれも軽度であった。また、いずれの事象も全身麻酔直後には多くみられる症候であり、治験薬との関連性は否定された。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-46 安静時 12 誘導心電図の要約統計量（ONO-2745-03 試験：Part A 及び Part B：非高齢者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

測定項目	項目	時点	分類	A				B
				6	12	21	30	12
RR 間隔 (msec)	実測値	治験薬投与前	対象者数	5	10	5	5	30
			平均値 ± 標準偏差	1006.6 ± 226.6	912.8 ± 137.7	901.2 ± 94.3	1026.8 ± 172.9	995.8 ± 123.7
			中央値	908.0	909.0	937.0	1090.0	983.0
			最小値 ~ 最大値	857 ~ 1395	659 ~ 1090	750 ~ 1000	750 ~ 1200	714 ~ 1276
	手術終了後又は 治験中止時	対象者数	5	10	5	5	30	
		平均値 ± 標準偏差	851.6 ± 71.4	829.5 ± 95.7	761.4 ± 79.5	815.0 ± 70.3	836.5 ± 167.2	
		中央値	845.0	845.0	731.0	800.0	822.5	
		最小値 ~ 最大値	779 ~ 967	612 ~ 983	697 ~ 882	759 ~ 937	500 ~ 1276	
変化量	手術終了後又は 治験中止時	対象者数	5	10	5	5	30	
		平均値 ± 標準偏差	-155.0 ± 169.1	-83.3 ± 111.6	-139.8 ± 119.1	-211.8 ± 151.6	-159.3 ± 173.8	
		中央値	-78.0	-83.0	-151.0	-263.0	-177.0	
		最小値 ~ 最大値	-428 ~ -12	-238 ~ 126	-240 ~ 50	-332 ~ 50	-483 ~ 260	
PQ 時間 (msec)	実測値	治験薬投与前	対象者数	5	10	5	5	30
			平均値 ± 標準偏差	152.4 ± 16.9	158.8 ± 21.0	146.4 ± 15.5	174.4 ± 14.0	154.3 ± 18.5
			中央値	144.0	158.0	148.0	174.0	155.0
			最小値 ~ 最大値	138 ~ 177	124 ~ 192	130 ~ 166	158 ~ 192	104 ~ 202
	手術終了後又は 治験中止時	対象者数	5	10	5	5	30	
		平均値 ± 標準偏差	153.6 ± 15.4	166.8 ± 16.1	142.4 ± 12.8	184.0 ± 31.5	164.4 ± 22.4	
		中央値	156.0	163.0	136.0	172.0	163.0	
		最小値 ~ 最大値	134 ~ 170	146 ~ 190	132 ~ 160	154 ~ 230	120 ~ 204	
変化量	手術終了後又は 治験中止時	対象者数	5	10	5	5	30	
		平均値 ± 標準偏差	1.2 ± 10.5	8.0 ± 8.9	-4.0 ± 17.5	9.6 ± 21.1	10.1 ± 17.1	
		中央値	-2.0	4.0	-6.0	-2.0	10.0	
		最小値 ~ 最大値	-11 ~ 16	-2 ~ 24	-24 ~ 20	-4 ~ 46	-18 ~ 58	
QRS 幅 (msec)	実測値	治験薬投与前	対象者数	5	10	5	5	30
			平均値 ± 標準偏差	89.2 ± 2.2	86.6 ± 8.3	88.0 ± 3.2	88.4 ± 7.8	91.3 ± 7.0
			中央値	88.0	87.0	88.0	86.0	92.0
			最小値 ~ 最大値	87 ~ 92	74 ~ 98	84 ~ 92	80 ~ 100	78 ~ 106
	手術終了後又は 治験中止時	対象者数	5	10	5	5	30	
		平均値 ± 標準偏差	88.0 ± 5.3	93.2 ± 14.1	87.2 ± 2.7	87.2 ± 6.6	91.1 ± 7.6	
		中央値	90.0	92.0	86.0	86.0	93.0	
		最小値 ~ 最大値	80 ~ 94	80 ~ 130	86 ~ 92	82 ~ 98	70 ~ 104	
変化量	手術終了後又は 治験中止時	対象者数	5	10	5	5	30	
		平均値 ± 標準偏差	-1.2 ± 5.8	6.6 ± 17.9	-0.8 ± 2.3	-1.2 ± 3.0	-0.1 ± 5.5	
		中央値	2.0	1.0	0.0	-2.0	0.0	
		最小値 ~ 最大値	-11 ~ 3	-4 ~ 56	-4 ~ 2	-4 ~ 2	-14 ~ 14	

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-46 安静時 12 誘導心電図の要約統計量（ONO-2745-03 試験：Part A 及び Part B：非高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

測定項目	項目	時点	分類	A				B
				6	12	21	30	12
QT 時間 (msec)	実測値	治験薬投与前	<= 450	4 (80.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	28 (93.3)
			> 450 - 480					2 (6.7)
			> 480 - 500					
			> 500	1 (20.0)				
		手術終了後又は 治験中止時	対象者数	5	10	5	5	30
			平均値 ± 標準偏差	425.2 ± 56.6	399.2 ± 30.4	390.8 ± 30.4	420.4 ± 24.2	419.1 ± 23.1
			中央値	420.0	410.0	394.0	428.0	420.0
			最小値 ~ 最大値	370 ~ 517	342 ~ 434	344 ~ 422	390 ~ 444	368 ~ 476
QTcB (msec)	実測値	治験薬投与前	<= 450	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	27 (90.0)
			> 450 - 480					3 (10.0)
			> 480 - 500					
			> 500					
		手術終了後又は 治験中止時	対象者数	5	10	5	5	30
			平均値 ± 標準偏差	422.8 ± 15.1	404.4 ± 25.2	380.0 ± 28.6	407.6 ± 14.0	401.5 ± 39.6
			中央値	420.0	406.0	370.0	410.0	393.0
			最小値 ~ 最大値	404 ~ 446	368 ~ 444	348 ~ 422	388 ~ 424	304 ~ 474
QTcB (msec)	実測値	手術終了後又は 治験中止時	<= 30	3 (60.0)	9 (90.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	28 (93.3)
			> 30 - 60	2 (40.0)	1 (10.0)			2 (6.7)
			> 60					
			対象者数	5	10	5	5	30
		手術終了後又は 治験中止時	平均値 ± 標準偏差	-2.4 ± 42.6	5.2 ± 20.9	-10.8 ± 22.1	-12.8 ± 13.5	-17.5 ± 35.2
			中央値	4.0	4.0	-18.0	-18.0	-22.0
			最小値 ~ 最大値	-71 ~ 34	-34 ~ 46	-34 ~ 22	-24 ~ 10	-108 ~ 60
			対象者数	5	10	5	5	30
QTcB (msec)	実測値	手術終了後又は 治験中止時	平均値 ± 標準偏差	425.0 ± 16.4	419.4 ± 18.9	411.9 ± 18.4	417.3 ± 19.2	421.5 ± 22.2
			中央値	426.6	422.1	407.0	409.9	421.9
			最小値 ~ 最大値	400 ~ 441	393 ~ 452	395 ~ 439	403 ~ 450	376 ~ 464
		手術終了後又は 治験中止時	<= 450		7 (70.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	21 (70.0)
			> 450 - 480	5 (100.0)	2 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	8 (26.7)
			> 480 - 500		1 (10.0)			1 (3.3)
			> 500					
			対象者数					

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-46 安静時 12 誘導心電図の要約統計量（ONO-2745-03 試験：Part A 及び Part B：非高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

測定項目	項目	時点	分類	A				B
				6	12	21	30	12
			対象者数	5	10	5	5	30
			平均値 ± 標準偏差	458.6 ± 4.9	445.2 ± 23.3	435.9 ± 22.0	452.1 ± 13.0	441.4 ± 17.7
			中央値	457.7	447.5	443.2	447.2	439.6
			最小値 ~ 最大値	454 ~ 467	414 ~ 496	409 ~ 461	438 ~ 471	410 ~ 494
	変化量	手術終了後又は 治験中止時	<= 30	2 (40.0)	7 (70.0)	4 (80.0)	1 (20.0)	23 (76.7)
			> 30 - 60	3 (60.0)	2 (20.0)	1 (20.0)	4 (80.0)	6 (20.0)
			> 60		1 (10.0)			1 (3.3)
			対象者数	5	10	5	5	30
			平均値 ± 標準偏差	33.6 ± 17.6	25.9 ± 22.9	24.0 ± 8.8	34.8 ± 22.6	20.0 ± 18.8
			中央値	36.7	19.8	22.2	41.9	15.8
			最小値 ~ 最大値	16 ~ 58	-4 ~ 75	12 ~ 36	-3 ~ 54	-25 ~ 66
QTcF (msec)	実測値	治験薬投与前	<= 450	4 (80.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	29 (96.7)
			> 450 - 480	1 (20.0)				1 (3.3)
			> 480 - 500					
			> 500					
			対象者数	5	10	5	5	30
			平均値 ± 標準偏差	424.6 ± 27.4	412.3 ± 18.6	404.6 ± 21.3	418.0 ± 10.3	420.5 ± 18.7
			中央値	427.7	408.2	402.6	417.8	419.9
			最小値 ~ 最大値	390 ~ 463	383 ~ 440	379 ~ 430	402 ~ 429	380 ~ 456
		手術終了後又は 治験中止時	<= 450	3 (60.0)	9 (90.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	28 (93.3)
			> 450 - 480	2 (40.0)	1 (10.0)		1 (20.0)	1 (3.3)
			> 480 - 500					1 (3.3)
			> 500					
			対象者数	5	10	5	5	30
			平均値 ± 標準偏差	446.3 ± 4.9	431.0 ± 20.1	416.3 ± 22.7	436.7 ± 10.4	427.3 ± 20.1
			中央値	446.4	436.9	417.3	433.3	425.1
			最小値 ~ 最大値	439 ~ 451	400 ~ 457	392 ~ 440	425 ~ 452	383 ~ 480
	変化量	手術終了後又は 治験中止時	<= 30	3 (60.0)	8 (80.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	28 (93.3)
			> 30 - 60	2 (40.0)	1 (10.0)			2 (6.7)
			> 60		1 (10.0)			
			対象者数	5	10	5	5	30
			平均値 ± 標準偏差	21.6 ± 23.1	18.7 ± 18.7	11.6 ± 6.6	18.6 ± 10.5	6.8 ± 17.8
			中央値	22.8	13.4	14.7	23.1	9.2
			最小値 ~ 最大値	-12 ~ 50	-1 ~ 64	2 ~ 18	2 ~ 27	-31 ~ 51

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 表 12.5.2.2-1]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-47 安静時 12 誘導心電図の要約統計量（ONO-2745-03 試験：Part C 及び Part D：高齢者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

測定項目	項目	時点	分類	C			D
				4	8	12	4
RR 間隔 (msec)	実測値	治験薬投与前	対象者数	10	5	5	10
			平均値 ± 標準偏差	977.7 ± 120.9	1017.4 ± 286.6	822.0 ± 151.2	851.9 ± 161.6
			中央値	952.0	1200.0	810.0	794.5
			最小値 ～ 最大値	769 ～ 1200	689 ～ 1276	625 ～ 1034	631 ～ 1153
	手術終了後又は 治験中止時	手術終了後又は 治験中止時	対象者数	10	5	5	10
			平均値 ± 標準偏差	921.6 ± 207.5	740.4 ± 86.6	715.8 ± 57.9	747.9 ± 209.8
			中央値	902.5	789.0	681.0	710.0
PQ 時間 (msec)	実測値	治験薬投与前	対象者数	10	5	4	9
			平均値 ± 標準偏差	173.4 ± 26.6	191.6 ± 12.1	160.0 ± 36.8	163.6 ± 26.4
			中央値	166.0	190.0	152.0	160.0
			最小値 ～ 最大値	136 ～ 214	176 ～ 210	126 ～ 210	140 ～ 230
	手術終了後又は 治験中止時	手術終了後又は 治験中止時	対象者数	10	5	4	9
			平均値 ± 標準偏差	178.6 ± 32.1	191.2 ± 27.3	174.0 ± 37.6	178.9 ± 58.2
			中央値	171.0	186.0	169.0	170.0
QRS 幅 (msec)	実測値	治験薬投与前	対象者数	10	5	5	10
			平均値 ± 標準偏差	90.2 ± 9.6	92.4 ± 9.0	86.8 ± 8.9	90.2 ± 19.6
			中央値	86.0	94.0	84.0	87.0
			最小値 ～ 最大値	82 ～ 110	80 ～ 104	76 ～ 96	74 ～ 142
	手術終了後又は 治験中止時	手術終了後又は 治験中止時	対象者数	10	5	5	10
			平均値 ± 標準偏差	89.6 ± 8.6	95.2 ± 9.2	88.0 ± 8.7	90.4 ± 18.1
			中央値	90.0	96.0	90.0	85.0
QRS 幅 (msec)	手術終了後又は 治験中止時	手術終了後又は 治験中止時	最小値 ～ 最大値	78 ～ 110	84 ～ 106	78 ～ 98	78 ～ 140
	変化量	手術終了後又は 治験中止時	対象者数	10	5	5	10
			平均値 ± 標準偏差	-0.6 ± 4.8	2.8 ± 5.2	1.2 ± 5.4	0.2 ± 4.6
			中央値	-1.0	2.0	2.0	-2.0
			最小値 ～ 最大値	-8 ～ 8	-4 ～ 8	-6 ～ 8	-6 ～ 8

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-47 安静時 12 誘導心電図の要約統計量（ONO-2745-03 試験：Part C 及び Part D：高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

測定項目	項目	時点	分類	C			D		
				4	8	12	4		
QT 時間 (msec)	実測値	治験薬投与前	<= 450 > 450 - 480 > 480 - 500 > 500	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)		
			対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	10 411.0 ± 23.9 408.0 380 ~ 446	5 415.2 ± 30.3 422.0 374 ~ 450	5 386.4 ± 25.4 382.0 350 ~ 416	10 392.2 ± 21.0 403.0 354 ~ 412		
		手術終了後又は 治験中止時	<= 450 > 450 - 480 > 480 - 500 > 500	8 (80.0) 2 (20.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)		
			対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	10 403.0 ± 50.9 426.0 322 ~ 456	5 392.8 ± 30.3 396.0 342 ~ 416	5 384.4 ± 19.6 376.0 366 ~ 414	10 390.4 ± 33.1 396.0 338 ~ 432		
	変化量	手術終了後又は 治験中止時	<= 30 > 30 - 60 > 60	7 (70.0) 3 (30.0)	4 (80.0) 1 (20.0)	5 (100.0)	10 (100.0)		
			対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	10 -8.0 ± 56.8 3.0 -110 ~ 50	5 -22.4 ± 58.3 -26.0 -108 ~ 42	5 -2.0 ± 10.5 -6.0 -10 ~ 16	10 -1.8 ± 19.3 -3.0 -34 ~ 26		
		QTcB (msec)	実測値	治験薬投与前	<= 450 > 450 - 480 > 480 - 500 > 500	9 (90.0) 1 (10.0)	3 (60.0) 2 (40.0)	4 (80.0) 1 (20.0)	7 (70.0) 3 (30.0)
					対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	10 417.0 ± 21.4 413.3 387 ~ 450	5 419.4 ± 37.5 410.8 384 ~ 466	5 429.0 ± 26.7 436.2 397 ~ 462	10 428.7 ± 31.2 416.2 382 ~ 475
QTcB (msec)	実測値	手術終了後又は 治験中止時	<= 450 > 450 - 480 > 480 - 500 > 500	8 (80.0) 2 (20.0)	3 (60.0) 1 (20.0) 1 (20.0)	2 (40.0) 3 (60.0)	5 (50.0) 2 (20.0) 2 (20.0) 1 (10.0)		
			対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ~ 最大値	10 417.0 ± 21.4 413.3 387 ~ 450	5 419.4 ± 37.5 410.8 384 ~ 466	5 429.0 ± 26.7 436.2 397 ~ 462	10 428.7 ± 31.2 416.2 382 ~ 475		

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-47 安静時 12 誘導心電図の要約統計量（ONO-2745-03 試験：Part C 及び Part D：高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

測定項目	項目	時点	分類	C			D
				4	8	12	4
	変化量	手術終了後又は 治験中止時	対象者数	10	5	5	10
			平均値 ± 標準偏差	422.2 ± 26.0	457.2 ± 23.0	454.5 ± 9.4	461.1 ± 51.8
			中央値	416.8	445.8	455.6	453.7
			最小値 ~ 最大値	377 ~ 461	438 ~ 492	446 ~ 469	404 ~ 582
			<= 30	8 (80.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	8 (80.0)
			> 30 - 60	2 (20.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (10.0)
			> 60		1 (20.0)		1 (10.0)
			対象者数	10	5	5	10
QTcF (msec)	実測値	治験薬投与前	平均値 ± 標準偏差	5.2 ± 30.2	37.8 ± 18.4	25.5 ± 22.3	32.4 ± 51.5
			中央値	6.7	30.7	19.7	21.0
			最小値 ~ 最大値	-49 ~ 47	18 ~ 61	3 ~ 49	-2 ~ 176
			<= 450	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	9 (90.0)
			> 450 - 480				1 (10.0)
			> 480 - 500				
			> 500				
			対象者数	10	5	5	10
	変化量	手術終了後又は 治験中止時	平均値 ± 標準偏差	414.8 ± 18.7	417.1 ± 18.4	414.0 ± 19.5	415.8 ± 21.2
			中央値	412.8	423.4	409.4	413.6
			最小値 ~ 最大値	390 ~ 446	397 ~ 441	398 ~ 446	388 ~ 451
			<= 450	10 (100.0)	3 (60.0)	5 (100.0)	7 (70.0)
			> 450 - 480		2 (40.0)		2 (20.0)
			> 480 - 500				1 (10.0)
			> 500				
			対象者数	10	5	5	10
			平均値 ± 標準偏差	415.2 ± 29.6	434.5 ± 23.6	429.8 ± 12.1	435.2 ± 31.9
			中央値	425.8	428.6	427.4	424.7
			最小値 ~ 最大値	357 ~ 444	405 ~ 465	417 ~ 450	399 ~ 499
	変化量	手術終了後又は 治験中止時	<= 30	9 (90.0)	4 (80.0)	5 (100.0)	9 (90.0)
			> 30 - 60	1 (10.0)	1 (20.0)		
			> 60				1 (10.0)
			対象者数	10	5	5	10
	変化量	手術終了後又は 治験中止時	平均値 ± 標準偏差	0.4 ± 37.0	17.4 ± 20.0	15.8 ± 12.1	19.4 ± 34.5
			中央値	9.8	24.0	9.4	9.9
			最小値 ~ 最大値	-71 ~ 44	-18 ~ 31	4 ~ 29	-11 ~ 111

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 表 12.5.2.2-2]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

2) ONO-2745-05 試験

手術室入室時から退室が可能と判断されるまでに測定されたモニター心電図の臨床的に意義のある異常を認める被験者はいなかった。

治験薬投与前、治験薬投与終了後 24 時間及び治験中止時に測定された安静時 12 誘導心電図の要約統計量を表 2.7.4-48 に示す。

12 誘導心電図の異常に関する有害事象は第二度房室ブロック (レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 0 名、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 1 名、及びプロポフォール群 0 名)、徐脈 (レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 2 名、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 4 名、及びプロポフォール群 1 名)、洞性徐脈 (レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 1 名、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 1 名、及びプロポフォール群 0 名)、頻脈 (レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 1 名、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 2 名、及びプロポフォール群 0 名)、心室性期外収縮 (レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 1 名、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 1 名、及びプロポフォール群 0 名)、及び心電図 ST 部分上昇 (レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 0 名、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 1 名、及びプロポフォール群 0 名) が認められたが、重症度が高度の事象はなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-48 安静時 12 誘導心電図の要約統計量 (ONO-2745-05 試験)

解析対象集団：安全性解析対象集団

測定項目	項目	時点	投与群	レミゾラム		プロポ フォル
				6	12	
RR 間隔 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	146	149	75
			平均値 ± 標準偏差	922.2 ± 154.8	898.2 ± 135.4	941.3 ± 174.8
			中央値	910.5	882.3	938.0
			最小値 ~ 最大値	566 ~ 1424	640 ~ 1312	632 ~ 1538
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	145	145	75
			平均値 ± 標準偏差	-90.5 ± 175.8	-54.1 ± 175.2	-38.5 ± 153.0
PQ 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	145	149	74
			平均値 ± 標準偏差	158.2 ± 24.5	156.8 ± 30.0	162.0 ± 31.4
			中央値	158.0	156.0	160.0
			最小値 ~ 最大値	80 ~ 238	74 ~ 314	80 ~ 298
		治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	148	146	74
			平均値 ± 標準偏差	160.0 ± 25.0	160.4 ± 31.0	161.6 ± 29.6
			中央値	160.0	160.0	160.0
			最小値 ~ 最大値	70 ~ 240	82 ~ 328	100 ~ 249
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	144	145	74
			平均値 ± 標準偏差	1.7 ± 19.8	4.1 ± 18.9	-0.4 ± 21.0
			中央値	2.5	2.0	1.0
			最小値 ~ 最大値	-120 ~ 62	-50 ~ 80	-100 ~ 86
QRS 幅 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	146	149	75
			平均値 ± 標準偏差	94.4 ± 14.2	96.0 ± 13.9	93.6 ± 13.3
			中央値	94.0	94.0	93.0
			最小値 ~ 最大値	17 ~ 152	70 ~ 168	40 ~ 134
		治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	149	146	75
			平均値 ± 標準偏差	93.0 ± 13.5	94.3 ± 15.0	92.7 ± 13.8
			中央値	92.0	94.0	92.0
			最小値 ~ 最大値	40 ~ 161	60 ~ 153	52 ~ 136
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	145	145	75
			平均値 ± 標準偏差	-1.3 ± 11.9	-1.7 ± 9.8	-0.8 ± 8.5
			中央値	0.0	0.0	0.0
			最小値 ~ 最大値	-58 ~ 82	-67 ~ 40	-36 ~ 30
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	<= 450	140 (95.9)	145 (97.3)	73 (97.3)
			> 450 - 480	3 (2.1)	4 (2.7)	2 (2.7)
			> 480 - 500	3 (2.1)		
			> 500			
			対象者数	146	149	75
			平均値 ± 標準偏差	397.0 ± 33.3	394.1 ± 30.3	397.2 ± 29.4
			中央値	399.0	394.0	400.0
			最小値 ~ 最大値	240 ~ 491	240 ~ 480	320 ~ 458
		治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	145 (97.3)	143 (97.9)	71 (94.7)
			> 450 - 480	3 (2.0)	2 (1.4)	3 (4.0)
			> 480 - 500			
			> 500	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.3)
			対象者数	149	146	75
			平均値 ± 標準偏差	385.1 ± 42.8	386.7 ± 39.3	399.8 ± 36.2
			中央値	384.0	386.5	397.0
			最小値 ~ 最大値	240 ~ 640	240 ~ 546	280 ~ 528
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 30	131 (90.3)	131 (90.3)	62 (82.7)
			> 30 - 60	11 (7.6)	10 (6.9)	11 (14.7)
			> 60	3 (2.1)	4 (2.8)	2 (2.7)
			対象者数	145	145	75
			平均値 ± 標準偏差	-12.0 ± 41.3	-7.3 ± 35.3	2.6 ± 35.8
			中央値	-12.0	-4.0	4.0
			最小値 ~ 最大値	-176 ~ 226	-140 ~ 132	-120 ~ 122

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-48 安静時 12 誘導心電図の要約統計量（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

測定項目	項目	時点	投与群	レミマゾラム		プロポ フォル
				6	12	
QTcB (ms)	実測値	治験薬投与前	<= 450	138 (94.5)	135 (90.6)	73 (97.3)
			> 450 - 480	6 (4.1)	12 (8.1)	1 (1.3)
			> 480 - 500	2 (1.4)		1 (1.3)
			> 500		2 (1.3)	
		治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	146	149	75
			平均値 ± 標準偏差	415.8 ± 27.2	417.8 ± 27.4	412.3 ± 24.3
			中央値	419.3	416.6	414.8
			最小値 ~ 最大値	256 ~ 496	283 ~ 519	327 ~ 483
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	120 (80.5)	122 (83.6)	63 (84.0)
			> 450 - 480	27 (18.1)	19 (13.0)	9 (12.0)
			> 480 - 500	1 (0.7)	4 (2.7)	2 (2.7)
			> 500	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.3)
		治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	149	146	75
			平均値 ± 標準偏差	425.2 ± 36.1	423.3 ± 35.0	423.2 ± 34.4
			中央値	424.9	426.4	423.0
			最小値 ~ 最大値	212 ~ 640	283 ~ 573	244 ~ 524
QTcF (ms)	実測値	治験薬投与前	<= 450	141 (96.6)	145 (97.3)	74 (98.7)
			> 450 - 480	5 (3.4)	2 (1.3)	1 (1.3)
			> 480 - 500		2 (1.3)	
			> 500			
		治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	146	149	75
			平均値 ± 標準偏差	409.0 ± 24.5	409.3 ± 24.6	406.8 ± 20.1
			中央値	409.2	409.7	408.3
			最小値 ~ 最大値	250 ~ 470	267 ~ 500	350 ~ 457
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	144 (96.6)	138 (94.5)	71 (94.7)
			> 450 - 480	4 (2.7)	7 (4.8)	3 (4.0)
			> 480 - 500			
			> 500	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.3)
		治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	149	146	75
			平均値 ± 標準偏差	410.7 ± 34.5	410.1 ± 32.9	414.8 ± 31.8
			中央値	409.9	412.4	414.2
			最小値 ~ 最大値	221 ~ 640	282 ~ 563	255 ~ 525
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 30	134 (92.4)	141 (97.2)	65 (86.7)
			> 30 - 60	9 (6.2)	3 (2.1)	5 (6.7)
			> 60	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (6.7)
		治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	145	145	75
			平均値 ± 標準偏差	1.6 ± 29.8	0.9 ± 27.8	8.0 ± 28.4
			中央値	2.2	4.3	4.9
			最小値 ~ 最大値	-123 ~ 220	-118 ~ 152	-94 ~ 138

() 内は割合 (%) を示す。

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 14.3-18～表 14.3-23]

3) ONO-2745-06 試験

手術室入室時から退室が可能と判断されるまでに測定されたモニター心電図の臨床的に意義のある異常を認める被験者はいなかった。

治験薬投与前、治験薬投与終了後 24 時間、及び治験中止時に測定された安静時 12 誘導心電図の要約統計量を表 2.7.4-49 に示す。

12 誘導心電図の異常に関する有害事象は、不整脈（レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 1 名及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 0 名）、心房細動（レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 0 名及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 1 名）、徐脈（レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 1 名及

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 1 名)、上室性頻脈 (レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 0 名及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 2 名)、頻脈 (レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 1 名及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 0 名)、心電図 ST 部分下降 (レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 0 名及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 1 名)、及び心電図 PQ 間隔延長 (レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 1 名及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 1 名) が認められたが、重症度は心房細動及び徐脈の各 1 名のみが中等度で、他は全て軽度であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-49 安静時 12 誘導心電図の要約統計量 (ONO-2745-06 試験)

解析対象集団：安全性解析対象集団

測定項目	項目	時点	投与群	レミマゾラム	
				6	12
RR 間隔 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	875.3 ± 157.9	865.9 ± 165.3
			中央値	882.3	869.5
			最小値 ～ 最大値	600 ～ 1304	566 ～ 1250
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	828.1 ± 156.2	834.9 ± 191.2
中央値			789.0	800.0	
最小値 ～ 最大値			588 ～ 1176	458 ～ 1250	
PQ 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	30	29
			平均値 ± 標準偏差	168.0 ± 26.1	172.3 ± 21.3
			中央値	164.0	170.0
			最小値 ～ 最大値	120 ～ 231	136 ～ 218
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	30	29
			平均値 ± 標準偏差	178.6 ± 35.1	176.0 ± 33.2
中央値			180.0	168.0	
最小値 ～ 最大値			97 ～ 272	122 ～ 260	
QRS 幅 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	118.4 ± 138.1	97.7 ± 16.7
			中央値	96.0	93.0
			最小値 ～ 最大値	76 ～ 860	72 ～ 155
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	94.7 ± 13.6	98.5 ± 18.2
中央値			92.0	94.0	
最小値 ～ 最大値			70 ～ 128	75 ～ 164	
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	<= 450	28 (90.3)	30 (96.8)
			> 450 - 480	2 (6.5)	1 (3.2)
			> 480 - 500	1 (3.2)	
			> 500		
		治験薬投与終了後 24 時間	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5
			中央値	398.0	401.0
			最小値 ～ 最大値	336 ～ 498	312 ～ 468
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	26 (83.9)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		
QT 時間 (ms)	実測値	治験薬投与前	対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	401.8 ± 36.2	393.7 ± 37.5

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-49 安静時 12 誘導心電図の要約統計量（ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

測定項目	項目	時点	投与群	レミマゾラム	
				6	12
QTcB (ms)	実測値	治験薬投与前	<= 450	25 (80.6)	27 (87.1)
			> 450 - 480	5 (16.1)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	
			> 500		
			対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	431.8 ± 21.1	425.7 ± 24.2
			中央値	429.9	428.7
			最小値 ~ 最大値	396 ~ 483	374 ~ 470
		治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	20 (64.5)	23 (74.2)
			> 450 - 480	10 (32.3)	6 (19.4)
			> 480 - 500	1 (3.2)	1 (3.2)
			> 500		1 (3.2)
			対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	440.9 ± 26.4	433.3 ± 37.0
			中央値	442.1	439.3
			最小値 ~ 最大値	380 ~ 495	312 ~ 517
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 30	25 (80.6)	27 (87.1)
			> 30 - 60	5 (16.1)	3 (9.7)
			> 60	1 (3.2)	1 (3.2)
			対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	9.1 ± 27.3	7.6 ± 33.0
			中央値	7.7	4.2
			最小値 ~ 最大値	-74 ~ 76	-73 ~ 122
QTcF (ms)	実測値	治験薬投与前	<= 450	25 (80.6)	30 (96.8)
			> 450 - 480	6 (19.4)	1 (3.2)
			> 480 - 500		
			> 500		
			対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	421.0 ± 20.6	414.1 ± 23.4
			中央値	415.9	414.9
			最小値 ~ 最大値	390 ~ 456	359 ~ 458
		治験薬投与終了後 24 時間	<= 450	27 (87.1)	27 (87.1)
			> 450 - 480	3 (9.7)	4 (12.9)
			> 480 - 500	1 (3.2)	
			> 500		
			対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	425.8 ± 26.0	418.2 ± 33.5
			中央値	425.4	424.1
			最小値 ~ 最大値	370 ~ 484	306 ~ 474
	変化量	治験薬投与終了後 24 時間	<= 30	26 (83.9)	27 (87.1)
			> 30 - 60	4 (12.9)	2 (6.5)
			> 60	1 (3.2)	2 (6.5)
			対象者数	31	31
			平均値 ± 標準偏差	4.8 ± 26.7	4.1 ± 26.4
			中央値	4.4	1.7
			最小値 ~ 最大値	-84 ~ 63	-65 ~ 71

() 内は割合 (%) を示す。

〔改変：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 12.5.2.2-1～表 12.5.2.2-6〕

(2) 外国人被験者

1) CNS7056-010 試験

心電図検査において、麻酔導入前は正常であったが、各被験者の C_{max} 時において臨床的に意義のある異常 (Abnormal CS) 及び臨床的に意義のない異常 (Abnormal NCS) を示した被験者割合は、いずれもプロポフォール・セボフルラン群よりレミマゾラム併合群で高かった。また、麻酔導入前は正常であったが、Follow-up I 及び Follow-up II では、臨床的に意義のない異常 (Abnormal NCS) を示した被験者割合は、プロポフォール・セボフルラン群よりレミマゾラム導入速度

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

6 mg/kg/h 群及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で低かった。

PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔（各平均値）に麻酔導入前から C_{max} までにいずれの投与群においても意義のある変化はなかった。

ベースラインから C_{max} までに QTcB、QTcF の延長 (>450、480 又は 500 msec) がみられた被験者並びに QTcB、QTcF の推移 (>30 又は 60 msec) を表 2.7.4-50 に示す。

全般的に QTc 延長は、プロポフォール・セボフルラン群よりレミマゾラム群において、より顕著にみられた。

ただし、レミマゾラム併合群とプロポフォール・セボフルラン群における心電図パラメータへの直接的な影響は特定できなかった。

表 2.7.4-50 ベースラインから C_{max} までに QTcB、QTcF の延長がみられた被験者並びに QTcB、QTcF の推移 (CNS7056-010 試験)

解析対象集団：安全性解析対象集団

Patients with at least 1 ... ¹	Remimazolam 6 mg/kg/hr N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/hr N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Prolongation of								
QTcB >450 msec	7	20.6	6	21.4	13	21.0	3	10.7
QTcB >480 msec	4	11.8	2	7.1	6	9.7	0	0.0
QTcB >500 msec	1	2.9	1	3.6	2	3.2	0	0.0
QTcF >450 msec	4	11.8	3	10.7	7	11.3	0	0.0
QTcF >480 msec	2	5.9	1	3.6	3	4.8	0	0.0
QTcF >500 msec	0	0.0	1	3.6	1	1.6	0	0.0
Change from baseline								
QTcB increase >30 msec	6	17.6	9	32.1	15	24.2	4	14.3
QTcB increase >60 msec	4	11.8	4	14.3	8	12.9	2	7.1
QTcF increase >30 msec	6	17.6	9	32.1	15	24.2	3	10.7
QTcF increase >60 msec	2	5.9	4	14.3	6	9.7	2	7.1

Abbreviations: SAF = safety; P, Q, R, S, T = denomination of peaks and waves in ECG; cB = corrected according to Bazett formula; cF = corrected according to Fridericia formula

[引用：治験総括報告書 [CNS7056-010 試験 (5.3.5.1-2)] Table 36]

2) CNS7056-011 試験

心電図検査において、レミマゾラム群の 18 名中 1 名 (5.6%) で、スクリーニング時に臨床的に意義のない心電図所見が認められたが、Follow up 時に臨床的に意義のある所見が認められた。プロポフォール群では、スクリーニング時及び Follow up 時のいずれの時点でも臨床的に意義のある心電図所見はなかった。

2.7.4.4.6 QTc 間隔への影響

海外で実施したレミマゾラムの QTc 間隔への影響を検討した試験 (CNS7056-005 試験及び CNS7056-017 試験) について以下に示す。なお、詳細については「2.7.2.2.2.4 レミマゾラムが QT/QTc に及ぼす影響を検討した試験」及び「2.7.2.3.2.2 QT/QTcI への影響」に示す。

1) CNS7056-005 試験 (評価資料、資料番号：5.3.4.1-1)

健康成人を対象に、レミマゾラム (10 mg 又は 20 mg) 及びミダゾラム (2.5 mg 又は 7.5 mg) を 1 分間静脈内投与したときの QTc 間隔への影響をプラセボと比較して評価した。

レミマゾラム及びミダゾラム投与後最初の 2 分の心室再分極への影響は、QT-RR ヒステリシ

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

スのため、明らかではなかった。投与後 2 分を超えると、レミマゾラムの QTc に及ぼす臨床的に意義のある影響はなかった。なお、レミマゾラムの投与後最初の 2 分における QTc に及ぼす影響は、鎮静及び麻酔導入に広く使用されているミダゾラムと同様であった。

2) CNS7056-017 試験（評価資料、資料番号：5.3.4.1-3）

健康成人男性を対象に、レミマゾラムを最初の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間は 3 mg/min、更に 15 分間は 1 mg/min の注入速度で、合計 35 分かけて総量 85 mg を静脈内投与したときの鎮静作用に対する PK/PD モデリング及び QTc 間隔への影響を評価した。

本治験の結果から、レミマゾラムは QTc に直接的な影響を及ぼさないことが示され、CNS7056-005 試験での投与後の最初の 2 分以内に認められたわずかな QTc 増加は、心室再分極に対する急速な心拍数変動及び QT-RR ヒステリシスの影響であり、レミマゾラムの直接的な作用ではないことが確認された。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

国内試験の ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験について、内因性要因として年齢、BMI、及び ASA 分類を検討した。また、海外試験の ONO-2745IVU007 試験において慢性肝機能障害患者と健康成人及び海外試験の CNS7056-012 試験の末期腎不全患者（ESRD）と腎機能正常者を比較して検討した。

2.7.4.5.1.1 年齢

(1) ONO-2745-05 試験

年齢別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-51 に示す。

非高齢者（64 歳以下）及び高齢者（65 歳以上）のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 80.4%（74/92 名）及び 91.4%（53/58 名）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 74.2%（69/93 名）及び 91.2%（52/57 名）、プロポフォール群で 76.6%（36/47 名）及び 96.4%（27/28 名）であり、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 35.9%（33/92 名）及び 44.8%（26/58 名）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 31.2%（29/93 名）及び 61.4%（35/57 名）、プロポフォール群で 48.9%（23/47 名）及び 82.1%（23/28 名）であった。いずれの群においても、非高齢者と比較して高齢者で有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められた。

表 2.7.4-51 年齢別の有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-05 試験）

有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象								
投与群		レミマゾラム						プロポフォール		
		6			12					
項目	分類	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
年齢（歳）	≤64	74	92	(80.4)	69	93	(74.2)	36	47	(76.6)
	≥65	53	58	(91.4)	52	57	(91.2)	27	28	(96.4)

[改変：治験総括報告書「ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）」表 12.2.3.5-1]

副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		副作用								
投与群		レミマゾラム						プロポフォール		
		6			12					
項目	分類	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
年齢（歳）	≤64	33	92	(35.9)	29	93	(31.2)	23	47	(48.9)
	≥65	26	58	(44.8)	35	57	(61.4)	23	28	(82.1)

[改変：治験総括報告書「ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）」表 12.2.3.5-1]

(2) ONO-2745-06 試験

年齢別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-52 に示す。

非高齢者（64 歳以下）及び高齢者（65 歳以上）のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 100.0%（5/5 名）及び 88.5%（23/26 名）、レミマゾラム導入速

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

度 12 mg/kg/h 群で 100.0% (6/6 名) 及び 88.0% (22/25 名) であり、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 40.0% (2/5 名) 及び 46.2% (12/26 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 33.3% (2/6 名) 及び 60.0% (15/25 名) であった。いずれの群においても、有害事象及び副作用の発現割合に関して、年齢に応じた特徴的な傾向は認められなかった。

表 2.7.4-52 年齢別の有害事象及び副作用の発現割合 (ONO-2745-06 試験)

有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象					
投与群		レミマゾラム					
		6			12		
項目	分類	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
年齢 (歳)	≤64	5 / 5		(100.0)	6 / 6		(100.0)
	>65	23 / 26		(88.5)	22 / 25		(88.0)

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 12.2.3.5-1]

副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		副作用					
投与群		レミマゾラム					
		6			12		
項目	分類	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
年齢 (歳)	≤64	2 / 5		(40.0)	2 / 6		(33.3)
	>65	12 / 26		(46.2)	15 / 25		(60.0)

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 12.2.3.5-1]

2.7.4.5.1.2 BMI

(1) ONO-2745-05 試験

BMI 別 (25 kg/m² 以下及び 25 kg/m² 超え) の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-53 に示す。

BMI が 25 kg/m² 以下及び 25 kg/m² 超えのサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 85.2% (92/108 名) 及び 83.3% (35/42 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 78.6% (88/112 名) 及び 86.8% (33/38 名)、プロポフォル群で 83.3% (45/54 名) 及び 85.7% (18/21 名) であり、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 42.6% (46/108 名) 及び 31.0% (13/42 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 40.2% (45/112 名) 及び 50.0% (19/38 名)、プロポフォル群で 66.7% (36/54 名) 及び 47.6% (10/21 名) であった。いずれの群においても、有害事象及び副作用の発現割合に関して、BMI に応じた特徴的な傾向は認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-53 BMI 別の有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-05 試験）

有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象								
投与群		レミマゾラム						プロポ フォール		
		6			12					
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
BMI (kg/m ²)	≤25.0	92	108	(85.2)	88	112	(78.6)	45	54	(83.3)
	>25.0	35	42	(83.3)	33	38	(86.8)	18	21	(85.7)

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 12.2.3.5-1]

副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		副作用								
投与群		レミマゾラム						プロポ フォール		
		6			12					
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
BMI (kg/m ²)	≤25.0	46	108	(42.6)	45	112	(40.2)	36	54	(66.7)
	>25.0	13	42	(31.0)	19	38	(50.0)	10	21	(47.6)

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 12.2.3.5-1]

(2) ONO-2745-06 試験

BMI 別（25 kg/m² 以下及び 25 kg/m² 超え）の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-54 に示す。

BMI が 25 kg/m² 以下及び 25 kg/m² 超えのサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 90.9% (20/22 名) 及び 88.9% (8/9 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 88.0% (22/25 名) 及び 100.0% (6/6 名) であり、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 45.5% (10/22 名) 及び 44.4% (4/9 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 60.0% (15/25 名) 及び 33.3% (2/6 名) であった。いずれの群においても、有害事象及び副作用の発現割合に関して、BMI に応じた特徴的な傾向は認められなかった。

表 2.7.4-54 BMI 別の有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-06 試験）

有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象					
投与群		レミマゾラム					
		6			12		
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
BMI (kg/m ²)	≤25.0	20	22	(90.9)	22	25	(88.0)
	>25.0	8	9	(88.9)	6	6	(100.0)

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 12.2.3.5-1]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		副作用					
投与群		レミマゾラム					
		6			12		
項目	分類	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
BMI (kg/m ²)	≤25.0	10	22	(45.5)	15	25	(60.0)
	>25.0	4	9	(44.4)	2	6	(33.3)

[改変：治験総括報告書「ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)」表 12.2.3.5-1]

2.7.4.5.1.3 ASA 分類

ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験における ASA 分類別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-55 に示す。

ONO-2745-05 試験における ASA 分類 I 及び II のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 80.6% (58/72 名) 及び 88.5% (69/78 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 79.7% (59/74 名) 及び 81.6% (62/76 名)、プロポフォール群で 78.4% (29/37 名) 及び 89.5% (34/38 名) であり、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 33.3% (24/72 名) 及び 44.9% (35/78 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 37.8% (28/74 名) 及び 47.4% (36/76 名)、プロポフォール群で 56.8% (21/37 名) 及び 65.8% (25/38 名) であった。ONO-2745-06 試験における ASA 分類 III の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 90.3% (28/31 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 90.3% (28/31 名) であり、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 45.2% (14/31 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 54.8% (17/31 名) であった。本治験で ASA 分類 IV 又は V に分類された被験者はいなかった。いずれの群においても、ASA 分類が高くなるほど有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-55 ASA 分類別の有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-05 試験、ONO-2745-06 試験）

ONO-2745-05 試験

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象									副作用								
投与群		レミマゾラム						プロポ フォール			レミマゾラム						プロポ フォール		
		6			12						6			12					
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
ASA 分類	I	58 / 72		(80.6)	59 / 74		(79.7)	29 / 37		(78.4)	24 / 72		(33.3)	28 / 74		(37.8)	21 / 37		(56.8)
	II	69 / 78		(88.5)	62 / 76		(81.6)	34 / 38		(89.5)	35 / 78		(44.9)	36 / 76		(47.4)	25 / 38		(65.8)

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 12.2.3.5-1]

ONO-2745-06 試験

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象									副作用								
投与群		レミマゾラム									レミマゾラム								
		6			12			6			6			12			6		
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
ASA 分類	III	28 / 31			(90.3)			28 / 31			14 / 31			(45.2)			17 / 31		
	IV																		
	V																		

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 12.2.3.5-1]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.4.5.1.4 肝機能

海外試験（ONO-2745IVU007 試験、評価資料、資料番号：5.3.3.3-1）における有害事象の発現割合を表 2.7.4-56 に示す。

本治験では慢性肝機能障害患者を対象に、レミマゾラム 0.1 mg/kg を 1 分間単回静脈内急速投与したときの PK 及び安全性を健康成人と比較した。

有害事象の発現割合は、全体で 40%（8 名 11 件）であり、中等度肝機能障害群 50.0%（4/8 名）又は重度肝機能障害群 66.7%（2/3 名）は健康成人群 22.2%（2/9 名）よりも高かった。有害事象の重症度はほとんどが軽度であったが、中等度が 2 件（そう痒症及び注射部位血腫の各 1 件）であった。発現割合が最も高かった有害事象は、注入部位血腫及び低酸素症であった。最も多く認められた治験薬との関連性が否定できない有害事象は、低酸素症 2 名（中等度肝機能障害群 1 名、高度肝機能障害群 1 名）であり、AESI として報告された。

全ての有害事象は治験終了時までには回復した。重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象及び死亡はなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-56 有害事象の発現割合（ONO-2745IVU007 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (percentage of subjects with adverse events) [number of adverse events]			
	Moderate Hepatic Impairment (N=8)	Severe Hepatic Impairment (N=3)	Healthy (N=9)	Overall Total (N=20)
Overall	4 (50.0%) [6]	2 (66.7%) [2]	2 (22.2%) [3]	8 (40.0%) [11]
General Disorders And Administration Site Conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	2 (25.0%) [3]	---	2 (22.2%) [3]	4 (20.0%) [6]
Application Site Irritation (適用部位刺激感)	---	---	1 (11.1%) [1]	1 (5.0%) [1]
Injection Site Haematoma (注射部位血腫)	2 (25.0%) [3]	---	1 (11.1%) [1]	3 (15.0%) [4]
Tenderness (圧痛)	---	---	1 (11.1%) [1]	1 (5.0%) [1]
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1 (12.5%) [1]	2 (66.7%) [2]	---	3 (15.0%) [3]
Hypoxia (低酸素症)	1 (12.5%) [1]	1 (33.3%) [1]	---	2 (10.0%) [2]
Snoring (いびき)	---	1 (33.3%) [1]	---	1 (5.0%) [1]
Investigations (臨床検査)	1 (12.5%) [1]	---	---	1 (5.0%) [1]
Oxygen Saturation Decreased (酸素飽和度低下)	1 (12.5%) [1]	---	---	1 (5.0%) [1]
Skin And Subcutaneous Tissue Disorders (皮膚および皮下組織障害)	1 (12.5%) [1]	---	---	1 (5.0%) [1]
Pruritus (そう痒症)	1 (12.5%) [1]	---	---	1 (5.0%) [1]

MedDRA Version: 16.0

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745IVU007 (5.3.3.3-1)] Table 14]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.7.4.5.1.5 腎機能

ESRD を対象にレミマゾラムの PK を検討した海外試験（CNS7056-012 試験、評価資料、資料番号：5.3.3.3-2）における有害事象の発現割合を表 2.7.4-57 に示す。

本治験では血液透析不要な ESRD を対象に、レミマゾラム 1.5 mg を単回静脈内急速投与し、PK 及び安全性を腎機能正常者と比較した。

有害事象の発現割合は、ESRD 群で 63.6%（7/11 名）及び腎機能正常者群で 41.7%（5/12 名）であった。発現した全ての有害事象は SOC「臨床検査」に分類され、血圧又は心拍数に関する事象であった。また、重症度はいずれも軽度であり、治験薬との関連性は否定された。

重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、重度の有害事象及び死亡はなかった。

表 2.7.4-57 有害事象の発現割合（CNS7056-012 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term [1]	Normal (N=12) n (%)	ESRD (N=11) n (%)
Total subjects with at least one TEAE (percent of affected subjects per group)	5 (41.7)	7 (63.6)
Investigations（臨床検査）	5 (41.7)	7 (63.6)
Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下）	2 (16.7)	3 (27.3)
Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）	3 (25.0)	4 (36.4)
Blood pressure systolic decreased（収縮期血圧低下）	2 (16.7)	0
Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）	2 (16.7)	4 (36.4)
Heart rate decreased（心拍数減少）	0	3 (27.3)

ESRD = end-stage renal disease; N=total number of subjects; n=number of subjects with at least 1 treatment-emergent adverse event in a given category; TEAE=treatment-emergent adverse event; (%)=percent of subjects affected

MedDRA Version: 18.0

〔改変：治験総括報告書〔CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2）〕Table 11〕

2.7.4.5.2 外因性要因

国内試験の ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験について、外因性要因として気管挿管完了後の局所麻酔併用の有無、麻酔導入時のレミフェンタニルの投与量、治験薬の投与時間、及び治験薬の投与量を検討した。

2.7.4.5.2.1 気管挿管完了後の局所麻酔併用の有無

(1) ONO-2745-05 試験

気管挿管完了後の局所麻酔併用の有無別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-58 に示す。

気管挿管完了後の局所麻酔併用有及び局所麻酔併用無のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 88.1%（37/42 名）及び 83.3%（90/108 名）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 88.6%（39/44 名）及び 77.4%（82/106 名）、プロポフォール群で 95.0%（19/20 名）及び 80.0%（44/55 名）であった。副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 35.7%（15/42 名）及び 40.7%（44/108 名）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 45.5%（20/44 名）及び 41.5%（44/106 名）、プロポフォール群で 60.0%（12/20 名）及び 61.8%（34/55 名）であった。いずれの群においても、有害事象及び副作用の発現割合に関して、気管挿管完了後の局所麻酔併用の有無に応じた特徴的な傾向はなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-58 局所麻酔併用の有無別の有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-05 試験）

有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象								
投与群		レミマゾラム						プロポ フォール		
		6			12					
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
気管挿管完了後の 局所麻酔 ^{a)} 施行	有	37	42	(88.1)	39	44	(88.6)	19	20	(95.0)
	無	90	108	(83.3)	82	106	(77.4)	44	55	(80.0)

a) 脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）〕表 12.2.3.5-1〕

副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		副作用								
投与群		レミマゾラム						プロポ フォール		
		6			12					
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
気管挿管完了後の 局所麻酔 ^{a)} 施行	有	15	42	(35.7)	20	44	(45.5)	12	20	(60.0)
	無	44	108	(40.7)	44	106	(41.5)	34	55	(61.8)

a) 脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）〕表 12.2.3.5-1〕

(2) ONO-2745-06 試験

気管挿管完了後の局所麻酔併用の有無別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-59 に示す。

気管挿管完了後の局所麻酔併用有及び局所麻酔併用無のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 100.0%（11/11 名）及び 85.0%（17/20 名）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 84.6%（11/13 名）及び 94.4%（17/18 名）であった。副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 36.4%（4/11 名）及び 50.0%（10/20 名）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 46.2%（6/13 名）及び 61.1%（11/18 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合に関して、気管挿管完了後の局所麻酔併用の有無に応じた特徴的な傾向は認められなかった。

表 2.7.4-59 局所麻酔併用の有無別の有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-06 試験）

有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象					
投与群		レミマゾラム					
		6			12		
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
気管挿管完了後の 局所麻酔 ^{a)} 施行	有	11	11	(100.0)	11	13	(84.6)
	無	17	20	(85.0)	17	18	(94.4)

a) 脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

〔改変：治験総括報告書〔ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）〕表 12.2.3.5-1〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		副作用					
投与群		レミゾラム					
		6			12		
項目	分類	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
気管挿管完了後の局所麻酔 ^{a)} 施行	有	4 / 11		(36.4)	6 / 13		(46.2)
	無	10 / 20		(50.0)	11 / 18		(61.1)

a) 脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 12.2.3.5-1]

2.7.4.5.2.2 麻酔導入時のレミフェンタニルの投与量

(1) ONO-2745-05 試験

麻酔導入時のレミフェンタニルの投与量のサブグループ別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-60 に示す。

麻酔導入時のレミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量 (0.5 µg/kg 未満、0.5 µg/kg 以上 1.0 µg/kg 未満、1.0 µg/kg 以上 1.5 µg/kg 未満、1.5 µg/kg 以上 2.0 µg/kg 未満、及び 2.0 µg/kg 以上) のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 70.6% (12/17 名)、87.1% (74/85 名)、89.7% (26/29 名)、83.3% (10/12 名)、及び 71.4% (5/7 名)、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 90.0% (27/30 名)、80.6% (58/72 名)、66.7% (18/27 名)、76.9% (10/13 名)、及び 100.0% (8/8 名)、プロポフォール群で 88.9% (8/9 名)、79.5% (31/39 名)、87.5% (14/16 名)、85.7% (6/7 名)、及び 100.0% (4/4 名) であった。副作用の発現割合は、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 47.1% (8/17 名)、44.7% (38/85 名)、24.1% (7/29 名)、41.7% (5/12 名)、及び 14.3% (1/7 名)、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 40.0% (12/30 名)、50.0% (36/72 名)、25.9% (7/27 名)、46.2% (6/13 名)、及び 37.5% (3/8 名)、プロポフォール群で 55.6% (5/9 名)、64.1% (25/39 名)、68.8% (11/16 名)、57.1% (4/7 名)、及び 25.0% (1/4 名) であった。

麻酔導入時のレミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量のサブグループ別で、いずれの群においても、有害事象及び副作用の発現割合に関して特徴的な傾向は認められなかった。

表 2.7.4-60 レミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量別の有害事象及び副作用の発現割合 (ONO-2745-05 試験)

有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象								
投与群		レミゾラム						プロポフォール		
		6			12					
項目	分類	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
レミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量 (µg/kg)	<0.5	12 / 17		(70.6)	27 / 30		(90.0)	8 / 9		(88.9)
	0.5 - <1.0	74 / 85		(87.1)	58 / 72		(80.6)	31 / 39		(79.5)
	1.0 - <1.5	26 / 29		(89.7)	18 / 27		(66.7)	14 / 16		(87.5)
	1.5 - <2.0	10 / 12		(83.3)	10 / 13		(76.9)	6 / 7		(85.7)
	≥2.0	5 / 7		(71.4)	8 / 8		(100.0)	4 / 4		(100.0)

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 12.2.3.5-1]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

副作用										
解析対象集団：安全性解析対象集団										
治験薬との関連性				副作用						
投与群		レミゾラム						プロポ フォール		
		6			12					
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
レミフェンタニルの 治験薬投与開始までの 投与量 (μg/kg)	<0.5	8/	17	(47.1)	12/	30	(40.0)	5/	9	(55.6)
	0.5 - <1.0	38/	85	(44.7)	36/	72	(50.0)	25/	39	(64.1)
	1.0 - <1.5	7/	29	(24.1)	7/	27	(25.9)	11/	16	(68.8)
	1.5 - <2.0	5/	12	(41.7)	6/	13	(46.2)	4/	7	(57.1)
	≥2.0	1/	7	(14.3)	3/	8	(37.5)	1/	4	(25.0)

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 12.2.3.5-1]

(2) ONO-2745-06 試験

麻酔導入時のレミフェンタニルの投与量のサブグループ別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-61 に示す。

麻酔導入時のレミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量 (0.5 µg/kg 未満、0.5 µg/kg 以上 1.0 µg/kg 未満、1.0 µg/kg 以上 1.5 µg/kg 未満、1.5 µg/kg 以上 2.0 µg/kg 未満、及び 2.0 µg/kg 以上) のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 84.6% (11/13 名)、100.0% (9/9 名)、80.0% (4/5 名)、100.0% (2/2 名)、及び 100.0% (2/2 名)、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 91.7% (11/12 名)、90.9% (10/11 名)、100.0% (3/3 名)、100.0% (3/3 名)、及び 50.0% (1/2 名) であった。副作用の発現割合は、レミゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 53.8% (7/13 名)、66.7% (6/9 名)、20.0% (1/5 名)、0.0% (0/2 名)、及び 0.0% (0/2 名)、レミゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 58.3% (7/12 名)、72.7% (8/11 名)、66.7% (2/3 名)、0.0% (0/3 名)、及び 0.0% (0/2 名) であった。

麻酔導入時のレミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量のサブグループ別で、いずれの群においても、有害事象及び副作用の発現割合に関して特徴的な傾向は認められなかった。

表 2.7.4-61 レミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量別の
有害事象及び副作用の発現割合 (ONO-2745-06 試験)

有害事象							
解析対象集団：安全性解析対象集団							
治験薬との関連性		有害事象					
投与群		レミゾラム					
		6			12		
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
レミフェンタニルの 治験薬投与開始までの 投与量 (µg/kg)	<0.5	11 / 13		(84.6)	11 / 12		(91.7)
	0.5 - <1.0	9 / 9		(100.0)	10 / 11		(90.9)
	1.0 - <1.5	4 / 5		(80.0)	3 / 3		(100.0)
	1.5 - <2.0	2 / 2		(100.0)	3 / 3		(100.0)
	≥2.0	2 / 2		(100.0)	1 / 2		(50.0)

[改変：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 12.2.3.5-1]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		副作用					
投与群		レミマゾラム					
項目	分類	6			12		
		発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
レミフェンタニルの 治験薬投与開始までの 投与量 (µg/kg)	<0.5	7 / 13		(53.8)	7 / 12		(58.3)
	0.5 - <1.0	6 / 9		(66.7)	8 / 11		(72.7)
	1.0 - <1.5	1 / 5		(20.0)	2 / 3		(66.7)
	1.5 - <2.0	0 / 2		(0.0)	0 / 3		(0.0)
	≥2.0	0 / 2		(0.0)	0 / 2		(0.0)

[改変：治験総括報告書「ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)」表 12.2.3.5-1]

2.7.4.5.2.3 治験薬の投与時間

(1) ONO-2745-05 試験

治験薬の投与時間のサブグループ別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-62 に示す。

治験薬の投与時間（60 分未満、60 分以上 240 分未満、240 分以上 480 分未満、及び 480 分以上）のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 100.0% (3/3 名)、81.9% (86/105 名)、92.5% (37/40 名)、及び 50.0% (1/2 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 25.0% (1/4 名)、78.8% (82/104 名)、90.5% (38/42 名)、及び該当なし、プロポフォール群で 75.0% (3/4 名)、82.0% (50/61 名)、100.0% (10/10 名)、及び該当なしであった。副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 33.3% (1/3 名)、35.2% (37/105 名)、52.5% (21/40 名)、及び 0.0% (0/2 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 0.0% (0/4 名)、43.3% (45/104 名)、45.2% (19/42 名) 及び該当なし、プロポフォール群で 50.0% (2/4 名)、60.7% (37/61 名)、70.0% (7/10 名) 及び該当なしであった。

治験薬の投与時間のサブグループ別で、いずれの群においても、有害事象及び副作用の発現割合に関して特徴的な傾向は認められなかった。

表 2.7.4-62 治験薬の投与時間別の有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-05 試験）

有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象								
投与群		レミマゾラム						プロポ フォール		
項目	分類	6			12					
		発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
治験薬の投与時間 (分)	<60	3 / 3		(100.0)	1 / 4		(25.0)	3 / 4		(75.0)
	60 - <240	86 / 105		(81.9)	82 / 104		(78.8)	50 / 61		(82.0)
	240 - <480	37 / 40		(92.5)	38 / 42		(90.5)	10 / 10		(100.0)
	≥480	1 / 2		(50.0)						

[改変：治験総括報告書「ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)」表 12.2.3.5-1]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		副作用								
投与群		レミマゾラム						プロポ フォール		
		6			12					
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
治験薬の投与時間 (分)	<60	1/ 3 (33.3)			0/ 4 (0.0)			2/ 4 (50.0)		
	60 - <240	37/ 105 (35.2)			45/ 104 (43.3)			37/ 61 (60.7)		
	240 - <480	21/ 40 (52.5)			19/ 42 (45.2)			7/ 10 (70.0)		
	>=480	0/ 2 (0.0)								

[改変：治験総括報告書「ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)」表 12.2.3.5-1]

(2) ONO-2745-06 試験

治験薬の投与時間のサブグループ別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-63 に示す。

治験薬の投与時間（60 分未満、60 分以上 240 分未満、240 分以上 480 分未満、及び 480 分以上）のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 0.0%（0/1 名）、84.6%（11/13 名）、100.0%（17/17 名）及び該当なし、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 100.0%（1/1 名）、80.0%（12/15 名）、100.0%（13/13 名）、及び 100.0%（2/2 名）であった。副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 0.0%（0/1 名）、38.5%（5/13 名）、52.9%（9/17 名）及び該当なし、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 0.0%（0/1 名）、53.3%（8/15 名）、69.2%（9/13 名）、及び 0.0%（0/2 名）であった。

治験薬の投与時間のサブグループ別で、いずれの群においても、有害事象及び副作用の発現割合に関して特徴的な傾向は認められなかった。

表 2.7.4-63 治験薬の投与時間別の有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-06 試験）

有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象					
投与群		レミマゾラム					
		6			12		
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
治験薬の投与時間（分）	<60	0 / 1 (0.0)			1 / 1 (100.0)		
	60 - <240	11 / 13 (84.6)			12 / 15 (80.0)		
	240 - <480	17 / 17 (100.0)			13 / 13 (100.0)		
	>=480				2 / 2 (100.0)		

[改変：治験総括報告書「ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)」表 12.2.3.5-1]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		副作用					
投与群		レミマゾラム					
項目	分類	6			12		
		発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
治験薬の投与時間 (分)	<60	0 / 1		(0.0)	0 / 1		(0.0)
	60 - <240	5 / 13		(38.5)	8 / 15		(53.3)
	240 - <480	9 / 17		(52.9)	9 / 13		(69.2)
	>=480				0 / 2		(0.0)

〔改変：治験総括報告書 [ONO-2745-06 試験 (5.3.5.2-2)] 表 12.2.3.5-1〕

2.7.4.5.2.4 治験薬の投与量

(1) ONO-2745-05 試験

治験薬の投与量のサブグループ別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-64 に示す。

レミマゾラムの投与量 (3.0 mg/kg 未満、3.0 mg/kg 以上 5.0 mg/kg 未満、5.0 mg/kg 以上 10.0 mg/kg 未満、及び 10.0 mg/kg 以上 15.0 mg/kg 未満) のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 84.8% (67/79 名)、84.1% (37/44 名)、88.0% (22/25 名)、及び 50.0% (1/2 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 72.9% (51/70 名)、87.7% (50/57 名)、85.7% (18/21 名)、及び 100.0% (2/2 名) であった。プロポフォール投与量 (3.0 mg/kg 以上 5.0 mg/kg 未満、5.0 mg/kg 以上 10.0 mg/kg 未満、10.0 mg/kg 以上 15.0 mg/kg 未満、15.0 mg/kg 以上 20.0 mg/kg 未満、及び 20.0 mg/kg 以上) のサブグループ別の有害事象の発現割合は、100.0% (1/1 名)、75.0% (9/12 名)、76.0% (19/25 名)、84.2% (16/19 名)、及び 100.0% (18/18 名) であった。

レミマゾラムの投与量 (3.0 mg/kg 未満、3.0 mg/kg 以上 5.0 mg/kg 未満、5.0 mg/kg 以上 10.0 mg/kg 未満、及び 10.0 mg/kg 以上 15.0 mg/kg 未満) のサブグループ別の副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 34.2% (27/79 名)、50.0% (22/44 名)、40.0% (10/25 名)、及び 0.0% (0/2 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 34.3% (24/70 名)、54.4% (31/57 名)、42.9% (9/21 名)、及び 0.0% (0/2 名) であった。プロポフォール投与量 (3.0 mg/kg 以上 5.0 mg/kg 未満、5.0 mg/kg 以上 10.0 mg/kg 未満、10.0 mg/kg 以上 15.0 mg/kg 未満、15.0 mg/kg 以上 20.0 mg/kg 未満、及び 20.0 mg/kg 以上) のサブグループ別の副作用の発現割合は、100.0% (1/1 名)、58.3% (7/12 名)、60.0% (15/25 名)、63.2% (12/19 名)、及び 61.1% (11/18 名) であった。

治験薬の投与量のサブグループ別で、いずれの群においても、有害事象及び副作用の発現割合に関して特徴的な傾向は認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-64 治験薬の投与量別の有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-05 試験）

有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象								
投与群		レミマゾラム						プロポ フォール		
		6			12					
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
治験薬の投与量 (mg/kg)	<3.0	67 / 79		(84.8)	51 / 70		(72.9)			
	3.0 - <5.0	37 / 44		(84.1)	50 / 57		(87.7)	1 / 1		(100.0)
	5.0 - <10.0	22 / 25		(88.0)	18 / 21		(85.7)	9 / 12		(75.0)
	10.0 - <15.0	1 / 2		(50.0)	2 / 2		(100.0)	19 / 25		(76.0)
	15.0 - <20.0							16 / 19		(84.2)
	>=20.0							18 / 18		(100.0)

〔改変：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 12.2.3.5-1〕

副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		副作用								
投与群		レミマゾラム						プロポ フォール		
		6			12					
項目	分類	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)	発現 者数	対象 者数	発現率 (%)
治験薬の投与量 (mg/kg)	<3.0	27 / 79		(34.2)	24 / 70		(34.3)			
	3.0 - <5.0	22 / 44		(50.0)	31 / 57		(54.4)	1 / 1		(100.0)
	5.0 - <10.0	10 / 25		(40.0)	9 / 21		(42.9)	7 / 12		(58.3)
	10.0 - <15.0	0 / 2		(0.0)	0 / 2		(0.0)	15 / 25		(60.0)
	15.0 - <20.0							12 / 19		(63.2)
	>=20.0							11 / 18		(61.1)

〔改変：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 12.2.3.5-1〕

(2) ONO-2745-06 試験

治験薬の投与量のサブグループ別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-65 に示す。

治験薬の投与量（3.0 mg/kg 未満、3.0 mg/kg 以上 5.0 mg/kg 未満、及び 5.0 mg/kg 以上 10.0 mg/kg 未満）のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 85.7%（18/21 名）、100.0%（8/8 名）、及び 100.0%（2/2 名）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 85.0%（17/20 名）、100.0%（10/10 名）、及び 100.0%（1/1 名）であった。副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 38.1%（8/21 名）、62.5%（5/8 名）、及び 50.0%（1/2 名）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 55.0%（11/20 名）、60.0%（6/10 名）、及び 0.0%（0/1 名）であった。

治験薬の投与量のサブグループ別で、いずれの群においても、有害事象及び副作用の発現割合に関して特徴的な傾向は認められなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-65 治験薬の投与量別の有害事象及び副作用の発現割合（ONO-2745-06 試験）

有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象					
投与群		レミゾラム					
		6			12		
項目	分類	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
治験薬の投与量 (mg/kg)	<3.0	18 / 21		(85.7)	17 / 20		(85.0)
	3.0 - <5.0	8 / 8		(100.0)	10 / 10		(100.0)
	5.0 - <10.0	2 / 2		(100.0)	1 / 1		(100.0)
	>=10.0						

〔改変：治験総括報告書「ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）」表 12.2.3.5-1〕

副作用

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		副作用					
投与群		レミゾラム					
		6			12		
項目	分類	発現者数	対象者数	発現率 (%)	発現者数	対象者数	発現率 (%)
治験薬の投与量 (mg/kg)	<3.0	8 / 21		(38.1)	11 / 20		(55.0)
	3.0 - <5.0	5 / 8		(62.5)	6 / 10		(60.0)
	5.0 - <10.0	1 / 2		(50.0)	0 / 1		(0.0)
	>=10.0						

〔改変：治験総括報告書「ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）」表 12.2.3.5-1〕

2.7.4.5.3 内視鏡診療における鎮静での安全性

内視鏡における鎮静での安全性への影響を検討するため、上部消化管内視鏡、大腸内視鏡、及び気管支鏡診断/検査及び治療施行の患者を対象とした海外 5 試験（CNS7056-003 試験、CNS7056-004 試験、CNS7056-006 試験、CNS7056-008 試験、及び CNS7056-015 試験）における有害事象及び副作用の発現割合について検討した。

(1) CNS7056-003 試験（参考資料、資料番号：5.3.5.4-2）

上部消化管内視鏡診断施行患者（ASA 分類 I 又は II）を対象とし、レミゾラム 3 用量（0.10、0.15、及び 0.20 mg/kg）を 1 分間単回静脈内急速投与したときの安全性及び有効性をミダゾラムとの比較において評価した。

有害事象の発現割合は、全投与群で 45.0%（45/100 名）、副作用の発現割合は 18.0%（18/100 名）であった。有害事象の重症度は、レミゾラム 0.15 mg/kg 群の 1 名に認められた高度の疲労（MedDRA Ver.11.0）を除き、全て軽度又は中等度であった。

死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) CNS7056-004 試験（参考資料、資料番号：5.3.5.4-3）

大腸内視鏡検査施行患者（ASA 分類 I～III）を対象とし、レミゾラム 3 用量（5.0、7.0、及び 8.0 mg）をフェンタニル併用下で静脈内急速投与した際の、適切な鎮静レベル維持の可能性について、フェンタニルとミダゾラム併用の比較において評価した。

有害事象の発現割合は、全投与群で 29.8%（48/161 名）、重症度は大半が軽度又は中等度であり、それぞれ 22 名（13.7%）、12 名（7.5%）であった。高度の有害事象は 14 名（8.7%）に認められ

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

た。副作用の発現割合は 11.2% (18/161 名) であった。

死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) CNS7056-006 試験 (参考資料、資料番号 : 5.3.5.4-4)

大腸内視鏡検査/治療施行患者 (ASA 分類 I~III) を対象とし、フェンタニルと併用したときのレミマゾラムの適切な鎮静レベルの導入及び維持について鎮静の成功率を指標として、プラセボに対する優越性を確認すると共に、非盲検下でフェンタニル併用下のミダゾラムと比較した。

有害事象の発現割合は全投与群で 78.2% (358/458 名)、重症度は大半が軽度であったが、高度が 2 名 (0.4%)、中等度が 7 名 (1.5%) で認められた。副作用の発現割合は 49.6% (227/458 名) であった。

死亡、その他の重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(4) CNS7056-008 試験 (参考資料、資料番号 : 5.3.5.4-5)

気管支鏡検査/治療施行患者 (ASA 分類 I~III) を対象とし、フェンタニルと併用したときのレミマゾラムの適切な鎮静レベルの導入及び維持について、鎮静の成功率を指標として、プラセボに対する優越性を確認すると共に、非盲検下でフェンタニルと併用したミダゾラムと比較した。

有害事象の発現割合は全投与群で 90.3% (389/431 名)、重症度は大半が軽度 [レミマゾラム群 223 名 (73.6%)、プラセボ群 43 名 (72.9%)、及びミダゾラム群 57 名 (82.6%)] であり、中等度がレミマゾラム群 35 名 (11.6%)、プラセボ群 8 名 (13.6%)、及びミダゾラム群 6 名 (8.7%)、及び高度がレミマゾラム群 10 名 (3.3%) 及びプラセボ群 1 名 (1.7%) に認められ、ミダゾラム群では高度の事象はなかった。副作用の発現割合は 32.9% (142/431 名) であった。

重篤な有害事象の発現割合は、4.9% (21/431 名) であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、0.2% (1/431 名) であった。死亡例は認められなかった。

(5) CNS7056-015 試験 (参考資料、資料番号 : 5.3.5.4-6)

大腸内視鏡検査治療施行患者 (ASA 分類 III 又は IV) を対象とし、フェンタニルの標準用量投与下におけるレミマゾラムの反復投与 (初回投与及び追加投与) とプラセボ及びミダゾラムとの安全性を比較した。

有害事象の発現割合は、89.6% (69/77 名)、重症度は 1 名 (1.3%) に認められた中等度の有害事象を除き、全て軽度であった。副作用の発現割合は、9.1% (7/77 名) であった。

重篤な有害事象の発現割合は、1.3% (1/77 名) であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、1.3% (1/77 名) であった。死亡例はなかった。

2.7.4.5.4 薬物相互作用

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験にて検討したレミマゾラムの薬物動態学的相互作用と薬力学的薬物相互作用を「2.7.2.3.4 薬物相互作用」の項に示した。

レミマゾラムとの相互作用を検討した臨床試験は実施しなかったが、ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験における併用されたレミフェンタニルの投与量別の有害事象発現割合を以下に示す。

ONO-2745-05 試験では、レミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量 (0.5 µg/kg 未満、0.5 µg/kg 以上 1.0 µg/kg 未満、1.0 µg/kg 以上 1.5 µg/kg 未満、1.5 µg/kg 以上 2.0 µg/kg 未満、及び

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

2.0 µg/kg 以上) のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 70.6% (12/17 名)、87.1% (74/85 名)、89.7% (26/29 名)、83.3% (10/12 名)、及び 71.4% (5/7 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 90.0% (27/30 名)、80.6% (58/72 名)、66.7% (18/27 名)、76.9% (10/13 名)、及び 100.0% (8/8 名)、及びプロポフォール群で 88.9% (8/9 名)、79.5% (31/39 名)、87.5% (14/16 名)、85.7% (6/7 名)、及び 100.0% (4/4 名) であった。

レミフェンタニルの意識消失までの投与量 (0.5 µg/kg 未満、0.5 µg/kg 以上 1.0 µg/kg 未満、1.0 µg/kg 以上 1.5 µg/kg 未満、1.5 µg/kg 以上 2.0 µg/kg 未満、及び 2.0 µg/kg 以上) のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 75.0% (3/4 名)、82.6% (19/23 名)、87.1% (61/70 名)、89.7% (26/29 名)、及び 75.0% (18/24 名)、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 66.7% (2/3 名)、89.5% (34/38 名)、76.6% (49/64 名)、71.4% (15/21 名)、及び 87.5% (21/24 名)、及びプロポフォール群で 75.0% (3/4 名)、90.5% (19/21 名)、76.0% (19/25 名)、87.5% (14/16 名)、及び 88.9% (8/9 名) であった。

レミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量及びレミフェンタニルの意識消失までの投与量のサブグループ別の有害事象の発現割合は、投与量の増加に伴い増加する傾向はなかった。

ONO-2745-06 試験では、レミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量 (0.5 µg/kg 未満、0.5 µg/kg 以上 1.0 µg/kg 未満、1.0 µg/kg 以上 1.5 µg/kg 未満、1.5 µg/kg 以上 2.0 µg/kg 未満、及び 2.0 µg/kg 以上) のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミフェンタニル導入速度 6 mg/kg/h 群で 84.6% (11/13 名)、100.0% (9/9 名)、80.0% (4/5 名)、100.0% (2/2 名)、及び 100.0% (2/2 名)、及びレミフェンタニル導入速度 12 mg/kg/h 群で 91.7% (11/12 名)、90.9% (10/11 名)、100.0% (3/3 名)、100.0% (3/3 名)、及び 50.0% (1/2 名) であった。

レミフェンタニルの意識消失までの投与量 (0.5 µg/kg 未満、0.5 µg/kg 以上 1.0 µg/kg 未満、1.0 µg/kg 以上 1.5 µg/kg 未満、1.5 µg/kg 以上 2.0 µg/kg 未満、及び 2.0 µg/kg 以上) のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミフェンタニル導入速度 6 mg/kg/h 群で 100.0% (1/1 名)、83.3% (10/12 名)、90.0% (9/10 名)、100.0% (4/4 名)、及び 100.0% (4/4 名)、及びレミフェンタニル導入速度 12 mg/kg/h 群で 100.0% (1/1 名)、92.9% (13/14 名)、87.5% (7/8 名)、100.0% (4/4 名)、及び 75.0% (3/4 名) であった。

レミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量及びレミフェンタニルの意識消失までの投与量のサブグループ別の有害事象の発現割合は、投与量の増加に伴い増加する傾向はなかった。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

本承認申請の評価資料としたいずれの臨床試験においても、妊娠中、授乳中並びに妊娠している可能性のある患者は対象としなかったため、妊婦及び授乳時の安全性の成績は得られていない。非臨床試験 (ラット及びウサギ) において乳汁中への移行が認められたため、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する必要があると考えられた。

2.7.4.5.6 長時間投与

国内後期第 II 相/第 III 相試験 (ONO-2745-05 試験) 及び国内一般臨床試験 (ONO-2745-06 試験) の全レミマゾラム投与症例 (362 名) のうち、レミマゾラムの投与時間が 240 分以上の長時間であった被験者は、各試験で 84 名及び 32 名であった。

これら投与時間が 240 分以上の被験者と 240 分未満の被験者の有害事象及び副作用の発現割合に特徴的な傾向は認められず、レミマゾラムの長時間投与による特筆すべき安全性上の問題はな

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

かった。

本申請の効能・効果とは異なるが、国内第Ⅱ相試験（ONO-2745-04 試験）で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に、レミマゾラムを 0.1 mg/kg/h（L 群）、0.25 mg/kg/h（M 群）、及び 0.5 mg/kg/h（H 群）のいずれかの投与開始速度で静脈内持続投与した。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において、静脈内持続投与した際の有害事象及び副作用の発現割合について検討した。

本治験では、治験薬を 24 時間以上投与した被験者（長時間投与例）において、投与開始後 24 時間以降の血漿中レミマゾラム濃度が徐々に上昇する傾向が認められた。これら個々の被験者の血漿中レミマゾラム C_{max} はそれぞれ 959、1000、1900、2170、2340、2860、及び 7970 ng/mL であった。それらの値の中には、本治験実施時までには実施された静脈内持続投与による非臨床毒性試験で経験のある最大の血漿中 ONO-2745 濃度を上回るものが認められた。また、長時間投与例では有効性の解析対象が 3 名のみであったが、治験薬投与終了から覚醒までの時間の中央値（最小値～最大値）は 270.0（160～510）分であり、投与時間 24 時間未満の被験者の中央値（最小値～最大値）である 17.0（3～60）分より長かった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、M 群 5.9%（1/17 名）のみの発現であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、M 群 5.9%（1/17 名）及び H 群 6.3%（1/16 名）であった。

有害事象の発現割合は、L 群 81.3%（13/16 名）、M 群 100.0%（17/17 名）、及び H 群 100.0%（16/16 名）であった。有害事象の重症度は、高度 1 名、中等度 16 名、軽度 29 名であった。副作用の発現割合は、L 群 31.3%（5/16 名）、M 群 29.4%（5/17 名）及び H 群 43.8%（7/16 名）であった。

24 時間以上レミマゾラムが投与された被験者（長時間投与例）で麻酔からの覚醒遅延（MedDRA Ver.16.1J）の有害事象が M 群の 2 名、H 群の 1 名に認められたが、いずれも無処置あるいは拮抗剤（フルマゼニル）の投与により回復し、治験薬との関連性は否定されなかった。これらの長時間投与例について、重大な副作用が発現したとの情報はなかった。

2.7.4.5.7 過量投与

本承認申請の評価資料としたいずれの臨床試験においても、過量投与はなかった。

2.7.4.5.8 薬物乱用

嗜好性中枢神経抑制薬の使用経験を有する外国人健康成人を対象とし、Drug Liking VAS を主要評価項目として、レミマゾラムの乱用の可能性をプラセボ及びミダゾラムと比較して検討した臨床薬理試験（CNS7056-014 試験、参考資料、資料番号：5.3.4.1-2）を実施した。

その結果、レミマゾラムの乱用の可能性はプラセボと比較して高いものの、長年に渡り臨床の場で広く使用されている鎮静薬であるミダゾラムと同程度であることが示唆された（2.7.2.2.2.5 レミマゾラムの乱用可能性を検討した試験、2.7.2.3.2.3 乱用可能性 参照）。

全身麻酔患者を対象に実施した国内 3 試験（ONO-2745-03 試験、ONO-2745-05 試験、及び ONO-2745-06 試験）及び全身麻酔患者を対象に実施した海外 2 試験（CNS7056-010 試験及び CNS7056-011 試験）でレミマゾラムを投与した被験者 527 名において SMQ「薬物乱用、依存および離脱」に該当する有害事象が発現した被験者はいなかった。その他、薬物乱用に関連する可能性のある有害事象の発現割合は、激越 6.3%（33/527 名）、譫妄 3.8%（20/527 名）、浮動性めまい 0.9%（5/527

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

名)、注意力障害、幻覚、及び傾眠は各 0.4% (2/527 名)、健忘、錯乱状態、及び異常感は各 0.2% (1/527 名) であった。なお、最も多かった激越は全身麻酔患者を対象に実施した国内 3 試験では認められなかった。

以上より、他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様、レミマゾラムは薬物依存性を有することが示されたため、不適正使用（投薬過誤、偶発的曝露、薬物乱用等）に注意する必要があると考えられた。

2.7.4.5.9 離脱症状及び反跳現象

レミマゾラムの離脱症状及び反跳現象を検討する試験は実施していない。本承認申請の評価資料としたいずれの臨床試験においても、離脱症状及び反跳現象を示唆する有害事象は報告されなかった。

2.7.4.5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

車を運転する能力や機械を操作する能力に対するレミマゾラムが及ぼす影響についての情報はないが、安全性を考慮し、麻酔の影響が完全に消失するまでは、患者に自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意することとした。

2.7.4.6 市販後のデータ

レミマゾラムは国内及び海外のいずれにおいても市販されていない。

2.7.4.7 付録

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-66 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない						治験薬との関連性が否定できない					
Part	A				B		A				B	
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12		6	12	21	30	12	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	5		10		5		5		10		5	
全体	5 (100.0)		10 (100.0)		5 (100.0)							
軽度	5 (100.0)		8 (80.0)		4 (80.0)			2 (20.0)				3 (10.0)
中等度			2 (20.0)		1 (20.0)			2 (20.0)				2 (6.7)
心臓障害			1 (10.0)		1 (20.0)							
軽度			1 (10.0)		1 (20.0)							
第一度房室ブロック					1 (20.0)							
軽度					1 (20.0)							
右脚ブロック			1 (10.0)									
軽度			1 (10.0)									
頻脈												
軽度					1 (3.3)							
胃腸障害	1 (20.0)		2 (20.0)									
軽度	1 (20.0)		2 (20.0)									
悪心			2 (20.0)									
軽度			2 (20.0)									
嘔吐	1 (20.0)		1 (10.0)									
軽度	1 (20.0)		1 (10.0)									
一般・全身障害および投与部位の状態			2 (20.0)		1 (20.0)							
軽度			2 (20.0)		1 (20.0)							
悪寒					1 (20.0)							
軽度					1 (20.0)							
熱感												
軽度					1 (3.3)							
疼痛												
軽度			1 (20.0)									
			1 (20.0)									
発熱			2 (20.0)		2 (40.0)							
軽度			2 (20.0)		2 (40.0)							
腫脹												
軽度					1 (3.3)							
					1 (3.3)							
硬結												
軽度					1 (3.3)							
					1 (3.3)							

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-66 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）（続き）

析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない					治験薬との関連性が否定できない				
Part	A				B	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	6	12	21	30	12
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	5		10		5		5		10	
傷害、中毒および処置合併症	3 (60.0)		3 (30.0)		1 (20.0)		4 (80.0)		19 (63.3)	
軽度	3 (60.0)		1 (10.0)		1 (20.0)		3 (60.0)		17 (56.7)	
中等度			2 (20.0)		1 (20.0)		2 (6.7)			
麻酔による神経系合併症					1 (20.0)					
中等度					1 (20.0)					
術中出血							1 (3.3)			
中等度							1 (3.3)			
麻酔による気道合併症							1 (3.3)			
軽度							1 (3.3)			
創合併症	2 (40.0)		3 (30.0)		1 (20.0)		3 (60.0)		17 (56.7)	
軽度	2 (40.0)		1 (10.0)		1 (20.0)		3 (60.0)		16 (53.3)	
中等度			2 (20.0)				1 (3.3)			
麻酔合併症							1 (3.3)			
軽度							1 (3.3)			
処置による悪心	1 (20.0)				1 (20.0)		2 (6.7)			
軽度	1 (20.0)				1 (20.0)		2 (6.7)			
処置による嘔吐							1 (3.3)			
軽度							1 (3.3)			

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-66 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない						治験薬との関連性が否定できない					
Part	A				B		A				B	
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12		6	12	21	30	12	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	5	10	5	5	30		5	10	5	5	30	
臨床検査	4 (80.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	30 (100.0)			1 (10.0)			3 (10.0)	
軽度	4 (80.0)	9 (90.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	28 (93.3)			1 (10.0)			2 (6.7)	
中等度		1 (10.0)	3 (60.0)		2 (6.7)						1 (3.3)	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			1 (20.0)									
軽度			1 (20.0)									
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (20.0)	1 (20.0)								
軽度			1 (20.0)	1 (20.0)								
血中アルブミン減少	1 (20.0)	4 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	17 (56.7)							
軽度	1 (20.0)	4 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	17 (56.7)							
血中ビリルビン増加	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (20.0)		3 (10.0)							
軽度	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (20.0)		3 (10.0)							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (20.0)	2 (20.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	4 (13.3)							
軽度	1 (20.0)	2 (20.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	4 (13.3)							
中等度			2 (40.0)									
血中クレアチニン増加				1 (20.0)								
軽度				1 (20.0)								
血中ブドウ糖減少					1 (3.3)							
軽度					1 (3.3)							
血中乳酸脱水素酵素増加			1 (20.0)	1 (20.0)	2 (6.7)							
軽度			1 (20.0)	1 (20.0)	2 (6.7)							
血圧低下		3 (30.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	3 (10.0)			1 (10.0)			3 (10.0)	
軽度		3 (30.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (6.7)			1 (10.0)			2 (6.7)	
中等度			1 (20.0)		1 (3.3)						1 (3.3)	
血圧上昇					4 (13.3)							
軽度					4 (13.3)							
尿中ブドウ糖陽性		1 (10.0)	1 (20.0)									
軽度		1 (10.0)	1 (20.0)									
ヘマトクリット減少		1 (10.0)			7 (23.3)							
軽度		1 (10.0)			7 (23.3)							
尿中血陽性	1 (20.0)	2 (20.0)		2 (40.0)	10 (33.3)							
軽度	1 (20.0)	2 (20.0)		2 (40.0)	10 (33.3)							

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-66 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない								治験薬との関連性が否定できない					
Part	A								A					
投与速度(mg/kg/h)	6		12		21		30		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	5		10		5		5		30		5		10	
ヘモグロビン減少			1 (10.0)						7 (23.3)					
軽度			1 (10.0)						6 (20.0)					
中等度									1 (3.3)					
心拍数減少									1 (3.3)					
軽度									1 (3.3)					
リンパ球数減少					2 (40.0)		2 (40.0)		5 (16.7)					
軽度					2 (40.0)		2 (40.0)		5 (16.7)					
単球数減少									1 (3.3)					
軽度									1 (3.3)					
好中球数増加	1 (20.0)		1 (10.0)		1 (20.0)		2 (40.0)		3 (10.0)					
軽度	1 (20.0)		1 (10.0)		1 (20.0)		2 (40.0)		3 (10.0)					
血小板数減少									2 (6.7)					
軽度									2 (6.7)					
総蛋白減少			4 (40.0)		2 (40.0)		1 (20.0)		17 (56.7)					
軽度			4 (40.0)		2 (40.0)		1 (20.0)		17 (56.7)					
赤血球数減少	1 (20.0)		1 (10.0)						7 (23.3)					
軽度	1 (20.0)		1 (10.0)						6 (20.0)					
中等度									1 (3.3)					
白血球数減少									2 (6.7)					
軽度									2 (6.7)					
白血球数増加			1 (10.0)		1 (20.0)		3 (60.0)		9 (30.0)					
軽度					1 (20.0)		3 (60.0)		9 (30.0)					
中等度			1 (10.0)											
好酸球百分率減少									1 (3.3)					
軽度									1 (3.3)					
好中球百分率増加									1 (3.3)					
軽度									1 (3.3)					
単球百分率減少									1 (3.3)					
軽度									1 (3.3)					
リンパ球百分率減少									2 (6.7)					
軽度									2 (6.7)					

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-66 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない								治験薬との関連性が否定できない					
Part	A								A					
投与速度(mg/kg/h)	6		12		21		30		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	5		10		5		5		30		5		10	
尿中蛋白陽性 軽度							1 (20.0) 1 (20.0)		5 (16.7) 5 (16.7)					
尿中ケトン体陽性 軽度	1 (20.0) 1 (20.0)		5 (50.0) 5 (50.0)						10 (33.3) 10 (33.3)					
好中球百分率異常 軽度	1 (20.0) 1 (20.0)													
尿量減少 軽度									1 (3.3) 1 (3.3)					
リンパ球百分率異常 軽度	1 (20.0) 1 (20.0)													

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-66 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない								治験薬との関連性が否定できない					
Part	A								A					
投与速度(mg/kg/h)	6		12		21		30		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	5		10		5		5		30		5		10	
代謝および栄養障害									1 (3.3)					
軽度									1 (3.3)					
食欲減退									1 (3.3)					
軽度									1 (3.3)					
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0)		1 (10.0)											
軽度	2 (40.0)		1 (10.0)											
背部痛	2 (40.0)		1 (10.0)											
軽度	2 (40.0)		1 (10.0)											
神経系障害			3 (30.0)		1 (20.0)		2 (40.0)		1 (3.3)					
軽度			3 (30.0)		1 (20.0)		2 (40.0)		1 (3.3)					
頭痛			2 (20.0)				1 (20.0)							
軽度			2 (20.0)				1 (20.0)							
感覚鈍麻			2 (20.0)		1 (20.0)		1 (20.0)		1 (3.3)					
軽度			2 (20.0)		1 (20.0)		1 (20.0)		1 (3.3)					
精神障害									1 (3.3)					
軽度									1 (3.3)					
不眠症									1 (3.3)					
軽度									1 (3.3)					
腎および尿路障害							1 (20.0)		3 (10.0)					
軽度							1 (20.0)		3 (10.0)					
排尿困難									1 (3.3)					
軽度									1 (3.3)					
血尿									1 (3.3)					
軽度									1 (3.3)					
尿道痛							1 (20.0)		1 (3.3)					
軽度							1 (20.0)		1 (3.3)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害									1 (3.3)					
軽度									1 (3.3)					
喀痰増加									1 (3.3)					
軽度									1 (3.3)					

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-66 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part A 及び Part B：非高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない								治験薬との関連性が否定できない					
Part	A								A					
投与速度(mg/kg/h)	6		12		21		30		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	5		10		5		5		30		5		10	
皮膚および皮下組織障害														
軽度			1 (10.0)				1 (20.0)		1 (3.3)				1 (10.0)	
紅斑			1 (10.0)						1 (3.3)				1 (10.0)	
軽度			1 (10.0)						1 (3.3)				1 (10.0)	
皮下気腫							1 (20.0)							
軽度							1 (20.0)							
血管障害									1 (3.3)					
中等度									1 (3.3)					
血腫									1 (3.3)					
中等度									1 (3.3)					

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）〕表 14.3-9〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-67 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない						治験薬との関連性が否定できない					
Part	C						D					
投与速度(mg/kg/h)	4		8		12		4		8		12	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	10		5		5		10		10		5	
全体	9 (90.0)		5 (100.0)		5 (100.0)		10 (100.0)		1 (10.0)		1 (20.0)	
軽度	6 (60.0)		3 (60.0)		5 (100.0)		9 (90.0)		1 (10.0)		1 (20.0)	
中等度	3 (30.0)		1 (20.0)				1 (10.0)				1 (20.0)	
高度			1 (20.0)									
血液およびリンパ系障害			1 (20.0)									
高度			1 (20.0)									
播種性血管内凝固			1 (20.0)									
高度			1 (20.0)									
心臓障害	1 (10.0)		1 (20.0)				1 (10.0)					
軽度	1 (10.0)		1 (20.0)				1 (10.0)					
徐脈	1 (10.0)											
軽度	1 (10.0)											
上室性頻脈			1 (20.0)									
軽度			1 (20.0)									
頻脈							1 (10.0)					
軽度							1 (10.0)					
胃腸障害	1 (10.0)		2 (40.0)				2 (20.0)					
軽度	1 (10.0)		2 (40.0)				2 (20.0)					
腹部膨満			1 (20.0)									
軽度			1 (20.0)									
悪心	1 (10.0)		1 (20.0)				1 (10.0)					
軽度	1 (10.0)		1 (20.0)				1 (10.0)					
嘔吐			1 (20.0)				2 (20.0)					
軽度			1 (20.0)				2 (20.0)					

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-67 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない						治験薬との関連性が否定できない					
Part	C						D					
投与速度(mg/kg/h)	4		8		12		4		8		12	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	10		5		5		10		5		5	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)		3 (60.0)		3 (60.0)		5 (50.0)					
軽度	1 (10.0)		3 (60.0)		3 (60.0)		5 (50.0)					
悪寒			1 (20.0)				2 (20.0)					
軽度			1 (20.0)				2 (20.0)					
異常感					1 (20.0)							
軽度					1 (20.0)							
全身性浮腫			1 (20.0)									
軽度			1 (20.0)									
疼痛					1 (20.0)							
軽度					1 (20.0)							
発熱	1 (10.0)		1 (20.0)		1 (20.0)		2 (20.0)					
軽度	1 (10.0)		1 (20.0)		1 (20.0)		2 (20.0)					
口渇							1 (10.0)					
軽度							1 (10.0)					
傷害、中毒および処置合併症	3 (30.0)		2 (40.0)		2 (40.0)		5 (50.0)					
軽度	3 (30.0)		2 (40.0)		2 (40.0)		5 (50.0)					
術中出血	1 (10.0)											
軽度	1 (10.0)											
麻酔による気道合併症			1 (20.0)				1 (10.0)					
軽度			1 (20.0)				1 (10.0)					
創傷出血	1 (10.0)						1 (10.0)					
軽度	1 (10.0)						1 (10.0)					
創合併症	1 (10.0)		1 (20.0)		1 (20.0)		3 (30.0)					
軽度	1 (10.0)		1 (20.0)		1 (20.0)		3 (30.0)					
処置による高血圧							1 (10.0)					
軽度							1 (10.0)					
処置による悪心	1 (10.0)				1 (20.0)							
軽度	1 (10.0)				1 (20.0)							

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-67 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		治験薬との関連性を問わない						治験薬との関連性が否定できない									
Part		C						D		C						D	
投与速度(mg/kg/h)		4		8		12		4		4		8		12		4	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)		発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数		10		5		5		10		10		5		5		10	
臨床検査		8 (80.0)		5 (100.0)		5 (100.0)		9 (90.0)		1 (10.0)		1 (20.0)		1 (20.0)		2 (20.0)	
軽度		5 (50.0)		3 (60.0)		5 (100.0)		8 (80.0)		1 (10.0)		1 (20.0)		1 (20.0)		2 (20.0)	
中等度		3 (30.0)		1 (20.0)				1 (10.0)									
高度				1 (20.0)													
アルブミン・グロブリン比増加				1 (20.0)													
軽度				1 (20.0)													
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (10.0)		1 (20.0)				1 (10.0)									
軽度		1 (10.0)		1 (20.0)				1 (10.0)									
抱合ビリルビン増加				1 (20.0)													
軽度				1 (20.0)													
血中アルブミン減少		5 (50.0)		2 (40.0)		2 (40.0)		7 (70.0)									
軽度		5 (50.0)		1 (20.0)		2 (40.0)		7 (70.0)									
中等度				1 (20.0)													
血中ビリルビン増加		1 (10.0)		2 (40.0)				1 (10.0)									
軽度		1 (10.0)		2 (40.0)				1 (10.0)									
血中コレステロール減少		1 (10.0)		1 (20.0)													
軽度		1 (10.0)		1 (20.0)													
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		5 (50.0)		1 (20.0)		1 (20.0)		2 (20.0)									
軽度		4 (40.0)		1 (20.0)		1 (20.0)		2 (20.0)									
中等度		1 (10.0)															
血中クレアチニン増加		1 (10.0)															
軽度		1 (10.0)															
血中ブドウ糖増加		1 (10.0)		1 (20.0)													
軽度				1 (20.0)													
中等度		1 (10.0)															
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (10.0)															
軽度		1 (10.0)															
血中カリウム増加		1 (10.0)															
軽度		1 (10.0)															

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-67 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない						治験薬との関連性が否定できない									
Part	C						D		C						D	
投与速度(mg/kg/h)	4		8		12		4		4		8		12		4	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	10		5		5		10		10		5		5		10	
血圧低下	2 (20.0)		3 (60.0)		2 (40.0)		3 (30.0)		1 (10.0)		1 (20.0)		1 (20.0)		2 (20.0)	
軽度	1 (10.0)		2 (40.0)		2 (40.0)		3 (30.0)		1 (10.0)		1 (20.0)		1 (20.0)		2 (20.0)	
中等度	1 (10.0)		1 (20.0)													
血圧上昇	2 (20.0)		2 (40.0)				1 (10.0)									
軽度	2 (20.0)		2 (40.0)													
中等度							1 (10.0)									
血中尿素増加							1 (10.0)									
軽度							1 (10.0)									
好酸球数減少							1 (10.0)									
軽度							1 (10.0)									
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加							1 (10.0)									
軽度							1 (10.0)									
尿中ブドウ糖陽性							1 (10.0)									
軽度							1 (10.0)									
ヘマトクリット減少	1 (10.0)		2 (40.0)				3 (30.0)									
軽度	1 (10.0)		1 (20.0)				3 (30.0)									
中等度			1 (20.0)													
尿中血陽性	3 (30.0)		3 (60.0)		2 (40.0)											
軽度	3 (30.0)		3 (60.0)		2 (40.0)											
ヘモグロビン減少	1 (10.0)		2 (40.0)				3 (30.0)									
軽度	1 (10.0)		1 (20.0)				3 (30.0)									
中等度			1 (20.0)													
心拍数増加							1 (10.0)									
軽度							1 (10.0)									
リンパ球数減少	1 (10.0)		2 (40.0)		1 (20.0)		3 (30.0)									
軽度	1 (10.0)		2 (40.0)		1 (20.0)		3 (30.0)									
好中球数増加					1 (20.0)		3 (30.0)									
軽度					1 (20.0)		3 (30.0)									
血小板数減少	2 (20.0)		2 (40.0)				2 (20.0)									
軽度	2 (20.0)		1 (20.0)				2 (20.0)									
高度			1 (20.0)													

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-67 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない						治験薬との関連性が否定できない					
Part	C						D					
投与速度(mg/kg/h)	4		8		12		4		8		12	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	10		5		5		10		5		5	
総蛋白減少	5 (50.0)		4 (80.0)		2 (40.0)		8 (80.0)					
軽度	5 (50.0)		3 (60.0)		2 (40.0)		8 (80.0)					
中等度			1 (20.0)									
赤血球数減少	1 (10.0)		2 (40.0)				3 (30.0)					
軽度	1 (10.0)		1 (20.0)				3 (30.0)					
中等度			1 (20.0)									
白血球数増加	2 (20.0)		1 (20.0)		3 (60.0)		1 (10.0)					
軽度	2 (20.0)		1 (20.0)		3 (60.0)		1 (10.0)					
好酸球百分率減少					1 (20.0)							
軽度					1 (20.0)							
リンパ球百分率減少					2 (40.0)		1 (10.0)					
軽度					2 (40.0)		1 (10.0)					
尿中蛋白陽性			2 (40.0)		1 (20.0)		1 (10.0)					
軽度			2 (40.0)		1 (20.0)		1 (10.0)					
尿中ケトン体陽性	2 (20.0)				1 (20.0)		1 (10.0)					
軽度	2 (20.0)				1 (20.0)		1 (10.0)					
血中アルカリホスファターゼ減少			1 (20.0)									
軽度			1 (20.0)									
尿量減少			1 (20.0)									
軽度			1 (20.0)									
血中クレアチンホスホキナーゼ減少							1 (10.0)					
軽度							1 (10.0)					

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-67 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない						治験薬との関連性が否定できない					
Part	C						D					
投与速度(mg/kg/h)	4		8		12		4		8		12	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	10		5		5		10		10		5	
代謝および栄養障害			2 (40.0)									
軽度			2 (40.0)									
アシドーシス			1 (20.0)									
軽度			1 (20.0)									
低アルブミン血症			1 (20.0)									
軽度			1 (20.0)									
神経系障害							1 (10.0)					1 (10.0)
軽度							1 (10.0)					1 (10.0)
傾眠							1 (10.0)					1 (10.0)
軽度							1 (10.0)					1 (10.0)
精神障害	1 (10.0)											
中等度	1 (10.0)											
落ち着きのなさ	1 (10.0)											
中等度	1 (10.0)											
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)				1 (20.0)							
軽度	1 (10.0)				1 (20.0)							
喉頭浮腫					1 (20.0)							
軽度					1 (20.0)							
口腔咽頭痛	1 (10.0)											
軽度	1 (10.0)											
皮膚および皮下組織障害			1 (20.0)				2 (20.0)					
軽度			1 (20.0)				2 (20.0)					
紅斑			1 (20.0)				1 (10.0)					
軽度			1 (20.0)				1 (10.0)					
皮膚潰瘍							1 (10.0)					
軽度							1 (10.0)					

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-67 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-03 試験、Part C 及び Part D：高齢者）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない						治験薬との関連性が否定できない					
Part	C						D					
投与速度(mg/kg/h)	4		8		12		4		8		12	
有害事象項目 (MedDRAによるSOC・PT分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	10		5		5		10		10		5	
血管障害			1 (20.0)									
高度			1 (20.0)									
末梢冷感			1 (20.0)									
軽度			1 (20.0)									
出血			1 (20.0)									
高度			1 (20.0)									

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

[引用：治験総括報告書 [ONO-2745-03 試験 (5.3.5.2-1)] 表 14.3-10]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-68 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性			有害事象						副作用					
投与群			レミマゾラム				プロポ フォール		レミマゾラム				プロポ フォール	
			6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)			発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数			150		150		75		150		150		75	
全体			127	(84.7)	121	(80.7)	63	(84.0)	59	(39.3)	64	(42.7)	46	(61.3)
軽度			89	(59.3)	92	(61.3)	44	(58.7)	44	(29.3)	55	(36.7)	36	(48.0)
中等度			36	(24.0)	29	(19.3)	18	(24.0)	14	(9.3)	9	(6.0)	9	(12.0)
高度			2	(1.3)			1	(1.3)	1	(0.7)			1	(1.3)
血液およびリンパ系障害			2	(1.3)										
軽度			2	(1.3)										
貧血			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
播種性血管内凝固			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
心臓障害			5	(3.3)	9	(6.0)	1	(1.3)	3	(2.0)	6	(4.0)		
軽度			4	(2.7)	8	(5.3)	1	(1.3)	2	(1.3)	5	(3.3)		
中等度			1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)		
第二度房室ブロック					1	(0.7)					1	(0.7)		
中等度					1	(0.7)					1	(0.7)		
徐脈			2	(1.3)	4	(2.7)	1	(1.3)			3	(2.0)		
軽度			2	(1.3)	4	(2.7)	1	(1.3)			3	(2.0)		
洞性徐脈			1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)		
軽度					1	(0.7)					1	(0.7)		
中等度			1	(0.7)					1	(0.7)				
頻脈			1	(0.7)	2	(1.3)			1	(0.7)				
軽度			1	(0.7)	2	(1.3)			1	(0.7)				
心室性期外収縮			1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)		
軽度			1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)		
耳および迷路障害			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
回転性めまい			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-68 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性			有害事象						副作用					
投与群	レミマゾラム				プロボ フォール		レミマゾラム				プロボ フォール			
	6		12				6		12					
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)		
対象者数	150		150		75		150		150		75			
胃腸障害	49	(32.7)	38	(25.3)	16	(21.3)	19	(12.7)	14	(9.3)	5	(6.7)		
軽度	40	(26.7)	31	(20.7)	12	(16.0)	16	(10.7)	12	(8.0)	5	(6.7)		
中等度	9	(6.0)	7	(4.7)	4	(5.3)	3	(2.0)	2	(1.3)				
腹部膨満	2	(1.3)												
軽度	1	(0.7)												
中等度	1	(0.7)												
上腹部痛	2	(1.3)					1	(0.7)						
軽度	2	(1.3)					1	(0.7)						
アフタ性口内炎	1	(0.7)												
軽度	1	(0.7)												
口内乾燥					1	(1.3)								
軽度					1	(1.3)								
嚥下障害			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
便失禁			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
悪心	28	(18.7)	25	(16.7)	11	(14.7)	11	(7.3)	10	(6.7)	4	(5.3)		
軽度	21	(14.0)	19	(12.7)	8	(10.7)	9	(6.0)	8	(5.3)	4	(5.3)		
中等度	7	(4.7)	6	(4.0)	3	(4.0)	2	(1.3)	2	(1.3)				
口腔内痛	1	(0.7)												
軽度	1	(0.7)												
耳下腺腫大	1	(0.7)												
軽度	1	(0.7)												
流涎過多	2	(1.3)	1	(0.7)			2	(1.3)	1	(0.7)				
軽度	1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)				
中等度	1	(0.7)					1	(0.7)						
歯の脱落	1	(0.7)												
軽度	1	(0.7)												

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-68 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性			有害事象						副作用					
投与群			レミマゾラム				プロポ フォール		レミマゾラム				プロポ フォール	
			6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)			発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数			150		150		75		150		150		75	
嘔吐			19	(12.7)	26	(17.3)	8	(10.7)	7	(4.7)	11	(7.3)	3	(4.0)
軽度			17	(11.3)	21	(14.0)	6	(8.0)	7	(4.7)	10	(6.7)	3	(4.0)
中等度			2	(1.3)	5	(3.3)	2	(2.7)			1	(0.7)		
舌根沈下			1	(0.7)					1	(0.7)				
軽度			1	(0.7)					1	(0.7)				
一般・全身障害および投与部位の状態			21	(14.0)	24	(16.0)	27	(36.0)	2	(1.3)	4	(2.7)	17	(22.7)
軽度			17	(11.3)	24	(16.0)	26	(34.7)	1	(0.7)	4	(2.7)	16	(21.3)
中等度			4	(2.7)			1	(1.3)	1	(0.7)			1	(1.3)
カテーテル留置部位関連反応			2	(1.3)										
軽度			2	(1.3)										
悪寒			6	(4.0)	13	(8.7)	5	(6.7)	1	(0.7)	4	(2.7)	1	(1.3)
軽度			5	(3.3)	13	(8.7)	5	(6.7)			4	(2.7)	1	(1.3)
中等度			1	(0.7)					1	(0.7)				
異常感							1	(1.3)						
軽度							1	(1.3)						
冷感			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
低体温			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
注射部位紅斑							1	(1.3)					1	(1.3)
軽度							1	(1.3)					1	(1.3)
注射部位血腫					1	(0.7)								
軽度					1	(0.7)								
注射部位疼痛							14	(18.7)					14	(18.7)
軽度							13	(17.3)					13	(17.3)
中等度							1	(1.3)					1	(1.3)
注射部位静脈炎			1	(0.7)					1	(0.7)				
軽度			1	(0.7)					1	(0.7)				
倦怠感					1	(0.7)								
軽度					1	(0.7)								

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-68 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性			有害事象						副作用					
投与群			レミマゾラム				プロポ フォール		レミマゾラム				プロポ フォール	
			6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)			発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数			150		150		75		150		150		75	
疼痛			1	(0.7)	2	(1.3)	1	(1.3)						
軽度			1	(0.7)	2	(1.3)	1	(1.3)						
発熱			17	(11.3)	12	(8.0)	7	(9.3)	1	(0.7)			1	(1.3)
軽度			14	(9.3)	12	(8.0)	7	(9.3)	1	(0.7)			1	(1.3)
中等度			3	(2.0)										
腫脹			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
傷害、中毒および処置合併症			34	(22.7)	28	(18.7)	13	(17.3)	2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)
軽度			23	(15.3)	19	(12.7)	7	(9.3)			2	(1.3)		
中等度			10	(6.7)	9	(6.0)	6	(8.0)	1	(0.7)			1	(1.3)
高度			1	(0.7)					1	(0.7)				
麻酔からの覚醒遅延			2	(1.3)					2	(1.3)				
中等度			1	(0.7)					1	(0.7)				
高度			1	(0.7)					1	(0.7)				
歯牙損傷			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
術後貧血							1	(1.3)						
軽度							1	(1.3)						
術後発熱			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
処置後出血			4	(2.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
軽度			1	(0.7)										
中等度			3	(2.0)	1	(0.7)	1	(1.3)						
創傷出血			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
熱傷			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
創合併症			23	(15.3)	20	(13.3)	10	(13.3)						
軽度			18	(12.0)	14	(9.3)	6	(8.0)						
中等度			5	(3.3)	6	(4.0)	4	(5.3)						

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-68 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象						副作用					
投与群		レミマゾラム				プロポ フォール		レミマゾラム				プロポ フォール	
		6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)		発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数		150		150		75		150		150		75	
処置後合併症 中等度						1	(1.3)					1	(1.3)
						1	(1.3)					1	(1.3)
処置による高血圧 軽度		1	(0.7)	1	(0.7)								
中等度		1	(0.7)										
				1	(0.7)								
処置による疼痛 軽度				2	(1.3)								
				2	(1.3)								
処置による悪心 軽度				1	(0.7)					1	(0.7)		
				1	(0.7)					1	(0.7)		
処置による嘔吐 軽度				1	(0.7)					1	(0.7)		
				1	(0.7)					1	(0.7)		
腸間膜牽引症候群 軽度				1	(0.7)								
				1	(0.7)								
処置による出血 中等度		1	(0.7)	1	(0.7)								
		1	(0.7)	1	(0.7)								
臨床検査		104	(69.3)	95	(63.3)	55	(73.3)	38	(25.3)	40	(26.7)	40	(53.3)
軽度		81	(54.0)	81	(54.0)	42	(56.0)	31	(20.7)	34	(22.7)	30	(40.0)
中等度		22	(14.7)	14	(9.3)	12	(16.0)	7	(4.7)	6	(4.0)	9	(12.0)
高度		1	(0.7)			1	(1.3)					1	(1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 軽度		1	(0.7)										
		1	(0.7)										
アルブミン・グロブリン比減少 軽度				1	(0.7)								
				1	(0.7)								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 軽度		2	(1.3)			2	(2.7)					1	(1.3)
中等度		1	(0.7)			2	(2.7)					1	(1.3)
		1	(0.7)										
抱合ビリルビン増加 軽度		3	(2.0)					2	(1.3)				
中等度		2	(1.3)					2	(1.3)				
		1	(0.7)										

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-68 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性			有害事象						副作用					
投与群			レミマゾラム				プロポ フォール		レミマゾラム				プロポ フォール	
			6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)			発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数			150		150		75		150		150		75	
血中アルブミン減少			12	(8.0)	9	(6.0)	6	(8.0)						
軽度			12	(8.0)	8	(5.3)	6	(8.0)						
中等度					1	(0.7)								
血中ビリルビン増加			9	(6.0)	6	(4.0)	2	(2.7)	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)
軽度			8	(5.3)	6	(4.0)	2	(2.7)	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)
中等度			1	(0.7)										
血中非抱合ビリルビン増加			2	(1.3)	2	(1.3)								
軽度			2	(1.3)	2	(1.3)								
血中カルシウム減少					1	(0.7)								
軽度					1	(0.7)								
血中コレステロール減少			3	(2.0)										
軽度			3	(2.0)										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			13	(8.7)	13	(8.7)	9	(12.0)	1	(0.7)				
軽度			11	(7.3)	12	(8.0)	9	(12.0)						
中等度			2	(1.3)	1	(0.7)			1	(0.7)				
血中クレアチニン増加			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
血中ブドウ糖減少							2	(2.7)						
軽度							2	(2.7)						
血中ブドウ糖増加			3	(2.0)	1	(0.7)								
軽度			3	(2.0)	1	(0.7)								
血中乳酸脱水素酵素増加			2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)						
軽度			2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)						
血中カリウム減少							1	(1.3)						
軽度							1	(1.3)						
血圧低下			51	(34.0)	49	(32.7)	44	(58.7)	30	(20.0)	36	(24.0)	37	(49.3)
軽度			43	(28.7)	43	(28.7)	34	(45.3)	25	(16.7)	32	(21.3)	28	(37.3)
中等度			8	(5.3)	6	(4.0)	9	(12.0)	5	(3.3)	4	(2.7)	8	(10.7)
高度							1	(1.3)					1	(1.3)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-68 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性			有害事象						副作用					
投与群			レミマゾラム				プロポ フォール		レミマゾラム				プロポ フォール	
			6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)			発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数			150		150		75		150		150		75	
血圧上昇			14	(9.3)	13	(8.7)	3	(4.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)
軽度			8	(5.3)	12	(8.0)	3	(4.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)
中等度			6	(4.0)	1	(0.7)								
血中ナトリウム減少			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
血中トリグリセリド減少			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
血中トリグリセリド増加							1	(1.3)					1	(1.3)
軽度							1	(1.3)					1	(1.3)
体温上昇							1	(1.3)						
軽度							1	(1.3)						
C－反応性蛋白増加			3	(2.0)	3	(2.0)	1	(1.3)						
軽度			2	(1.3)	2	(1.3)								
中等度			1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
心電図 S T 部分上昇					1	(0.7)								
中等度					1	(0.7)								
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	(0.7)					1	(0.7)				
軽度			1	(0.7)					1	(0.7)				
尿中ブドウ糖陽性			5	(3.3)	2	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.7)				
軽度			5	(3.3)	2	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.7)				
ヘマトクリット減少			9	(6.0)	8	(5.3)	3	(4.0)						
軽度			7	(4.7)	7	(4.7)	2	(2.7)						
中等度			1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
高度			1	(0.7)										
尿中血陽性			23	(15.3)	24	(16.0)	4	(5.3)						
軽度			23	(15.3)	23	(15.3)	3	(4.0)						
中等度					1	(0.7)	1	(1.3)						

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-68 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性			有害事象						副作用					
投与群	レミマゾラム				プロポ フオール		レミマゾラム				プロポ フオール			
	6		12				6		12					
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)		
対象者数	150		150		75		150		150		75			
ヘモグロビン減少	12	(8.0)	8	(5.3)	3	(4.0)								
軽度	10	(6.7)	7	(4.7)	2	(2.7)								
中等度	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)								
高度	1	(0.7)												
心拍数減少	6	(4.0)	6	(4.0)	5	(6.7)	2	(1.3)	3	(2.0)	3	(4.0)		
軽度	5	(3.3)	3	(2.0)	4	(5.3)	2	(1.3)	1	(0.7)	2	(2.7)		
中等度	1	(0.7)	3	(2.0)	1	(1.3)			2	(1.3)	1	(1.3)		
心拍数増加	4	(2.7)	1	(0.7)										
軽度	2	(1.3)	1	(0.7)										
中等度	2	(1.3)												
リンパ球数減少	1	(0.7)					1	(0.7)						
中等度	1	(0.7)					1	(0.7)						
酸素飽和度低下	2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)								
軽度	1	(0.7)	2	(1.3)	1	(1.3)								
中等度	1	(0.7)												
尿 p H 上昇	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)								
軽度	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)								
血小板数減少	2	(1.3)	1	(0.7)										
軽度	2	(1.3)	1	(0.7)										
総蛋白減少	10	(6.7)	11	(7.3)	6	(8.0)								
軽度	10	(6.7)	10	(6.7)	6	(8.0)								
中等度			1	(0.7)										
赤血球数減少	10	(6.7)	8	(5.3)	3	(4.0)								
軽度	8	(5.3)	7	(4.7)	2	(2.7)								
中等度	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)								
高度	1	(0.7)												
呼吸数減少	1	(0.7)												
中等度	1	(0.7)												
白血球数増加	10	(6.7)	10	(6.7)	4	(5.3)								
軽度	10	(6.7)	10	(6.7)	4	(5.3)								

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-68 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性			有害事象						副作用					
投与群	レミマゾラム				プロポ フォール		レミマゾラム				プロポ フォール			
	6		12				6		12					
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)		
対象者数	150		150		75		150		150		75			
尿中白血球 軽度	1	(0.7)			1	(1.3)								
	1	(0.7)			1	(1.3)								
尿比重増加 軽度			1	(0.7)										
			1	(0.7)										
好酸球百分率減少 軽度	1	(0.7)												
	1	(0.7)												
好中球百分率増加 軽度	9	(6.0)	5	(3.3)	3	(4.0)								
	9	(6.0)	5	(3.3)	3	(4.0)								
単球百分率増加 軽度	1	(0.7)			1	(1.3)								
	1	(0.7)			1	(1.3)								
リンパ球百分率減少 軽度	7	(4.7)	7	(4.7)	3	(4.0)								
	7	(4.7)	7	(4.7)	3	(4.0)								
尿中蛋白陽性 軽度	9	(6.0)	7	(4.7)	3	(4.0)					1	(1.3)		
	9	(6.0)	6	(4.0)	3	(4.0)					1	(1.3)		
中等度			1	(0.7)										
尿中ケトン体陽性 軽度	5	(3.3)	3	(2.0)	5	(6.7)					3	(4.0)		
	5	(3.3)	3	(2.0)	5	(6.7)					3	(4.0)		
血中アルカリホスファターゼ減少 軽度	2	(1.3)												
	2	(1.3)												
尿量減少 軽度	3	(2.0)												
	3	(2.0)												
血中クレアチンホスホキナーゼ減少 軽度	1	(0.7)												
	1	(0.7)												
代謝および栄養障害 軽度					1	(1.3)								
					1	(1.3)								
食欲減退 軽度					1	(1.3)								
					1	(1.3)								
筋骨格系および結合組織障害 軽度	6	(4.0)	5	(3.3)	2	(2.7)								
	5	(3.3)	5	(3.3)	2	(2.7)								
中等度	1	(0.7)												

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-68 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性			有害事象						副作用					
投与群			レミマゾラム				プロポ フォール		レミマゾラム				プロポ フォール	
			6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)			発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数			150		150		75		150		150		75	
背部痛			5	(3.3)	1	(0.7)	1	(1.3)						
軽度			4	(2.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
中等度			1	(0.7)										
筋力低下					1	(0.7)								
軽度					1	(0.7)								
筋骨格痛			1	(0.7)	3	(2.0)								
軽度			1	(0.7)	3	(2.0)								
筋肉痛			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										
頸部痛							1	(1.3)						
軽度							1	(1.3)						
神経系障害			8	(5.3)	13	(8.7)	4	(5.3)	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)
軽度			7	(4.7)	11	(7.3)	4	(5.3)	1	(0.7)	3	(2.0)	1	(1.3)
中等度			1	(0.7)	2	(1.3)			1	(0.7)				
浮動性めまい					1	(0.7)	1	(1.3)					1	(1.3)
軽度					1	(0.7)	1	(1.3)					1	(1.3)
体位性めまい			2	(1.3)	3	(2.0)								
軽度			2	(1.3)	3	(2.0)								
ジスキネジー					1	(0.7)					1	(0.7)		
軽度					1	(0.7)					1	(0.7)		
頭痛			3	(2.0)	5	(3.3)	2	(2.7)	1	(0.7)	2	(1.3)		
軽度			3	(2.0)	4	(2.7)	2	(2.7)	1	(0.7)	2	(1.3)		
中等度					1	(0.7)								
感覚鈍麻			2	(1.3)	2	(1.3)								
軽度			2	(1.3)	1	(0.7)								
中等度					1	(0.7)								
感覚障害					1	(0.7)	1	(1.3)						
軽度					1	(0.7)	1	(1.3)						
傾眠			1	(0.7)					1	(0.7)				
中等度			1	(0.7)					1	(0.7)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-68 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性			有害事象						副作用					
投与群			レミマゾラム				プロポ フォール		レミマゾラム				プロポ フォール	
			6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)			発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数			150		150		75		150		150		75	
第 7 脳神経麻痺			1	(0.7)	1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)	1	(0.7)								
精神障害			8	(5.3)	7	(4.7)	2	(2.7)	4	(2.7)	1	(0.7)		
軽度			6	(4.0)	4	(2.7)	2	(2.7)	2	(1.3)				
中等度			2	(1.3)	3	(2.0)			2	(1.3)	1	(0.7)		
譫妄			4	(2.7)	1	(0.7)	1	(1.3)	4	(2.7)	1	(0.7)		
軽度			2	(1.3)			1	(1.3)	2	(1.3)				
中等度			2	(1.3)	1	(0.7)			2	(1.3)	1	(0.7)		
不快気分					1	(0.7)								
軽度					1	(0.7)								
不眠症			4	(2.7)	4	(2.7)	1	(1.3)						
軽度			4	(2.7)	3	(2.0)	1	(1.3)						
中等度					1	(0.7)								
落ち着きのなさ					1	(0.7)								
中等度					1	(0.7)								
ストレス							1	(1.3)						
軽度							1	(1.3)						
腎および尿路障害			2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.7)				
軽度			2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.7)				
排尿困難			1	(0.7)					1	(0.7)				
軽度			1	(0.7)					1	(0.7)				
血尿			1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
軽度			1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
尿路痛					1	(0.7)								
軽度					1	(0.7)								
呼吸器、胸郭および縦隔障害			6	(4.0)	6	(4.0)	4	(5.3)	1	(0.7)				
軽度			5	(3.3)	6	(4.0)	4	(5.3)						
中等度			1	(0.7)					1	(0.7)				
呼吸困難			1	(0.7)										
軽度			1	(0.7)										

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-68 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性			有害事象				副作用					
投与群	レミマゾラム				プロポ フォール		レミマゾラム				プロポ フォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
鼻出血 軽度	1 1	(0.7) (0.7)	2 2	(1.3) (1.3)	1 1	(1.3) (1.3)						
しゃっくり 軽度					1 1	(1.3) (1.3)						
減呼吸 中等度	1 1	(0.7) (0.7)					1 1	(0.7) (0.7)				
低酸素症 軽度	1 1	(0.7) (0.7)										
鼻閉 軽度			1 1	(0.7) (0.7)								
鼻漏 軽度					1 1	(1.3) (1.3)						
鼻痛 軽度	1 1	(0.7) (0.7)	1 1	(0.7) (0.7)								
痰貯留 軽度			1 1	(0.7) (0.7)								
口腔咽頭不快感 軽度			1 1	(0.7) (0.7)								
口腔咽頭痛 軽度	2 2	(1.3) (1.3)	2 2	(1.3) (1.3)	1 1	(1.3) (1.3)						
皮膚および皮下組織障害 軽度	7 7	(4.7) (4.7)	5 5	(3.3) (3.3)	2 2	(2.7) (2.7)	4 4	(2.7) (2.7)	3 3	(2.0) (2.0)		
冷汗 軽度					1 1	(1.3) (1.3)						
褥瘡性潰瘍 軽度			1 1	(0.7) (0.7)								
紅斑 軽度	5 5	(3.3) (3.3)	3 3	(2.0) (2.0)			4 4	(2.7) (2.7)	2 2	(1.3) (1.3)		
皮下出血 軽度					1 1	(1.3) (1.3)						

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-68 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-05 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性			有害事象						副作用					
投与群			レミマゾラム				プロポ フォール		レミマゾラム				プロポ フォール	
			6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)			発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数			150		150		75		150		150		75	
そう痒症 軽度			1 1	(0.7) (0.7)										
乾癬 軽度					1 1	(0.7) (0.7)					1 1	(0.7) (0.7)		
発疹 軽度			1 1	(0.7) (0.7)					1 1	(0.7) (0.7)				
顔面腫脹 軽度			1 1	(0.7) (0.7)	1 1	(0.7) (0.7)								
血管障害 軽度 中等度			5 4 1	(3.3) (2.7) (0.7)	7 5 2	(4.7) (3.3) (1.3)	1 1	(1.3) (1.3)	2 2	(1.3) (1.3)	4 4	(2.7) (2.7)	1 1	(1.3) (1.3)
高血圧 軽度			1 1	(0.7) (0.7)	1 1	(0.7) (0.7)					1 1	(0.7) (0.7)		
低血圧 軽度			2 2	(1.3) (1.3)	3 3	(2.0) (2.0)	1 1	(1.3) (1.3)	2 2	(1.3) (1.3)	3 3	(2.0) (2.0)	1 1	(1.3) (1.3)
起立性低血圧 軽度					1 1	(0.7) (0.7)								
出血 軽度 中等度			1 1	(0.7) (0.7)	2 2	(1.3) (1.3)								
高血圧緊急症 中等度			1 1	(0.7) (0.7)										

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書 [ONO-2745-05 試験 (5.3.5.1-1)] 表 12.2.3.3-1〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-69 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性		有害事象				副作用			
投与群		レミマゾラム				レミマゾラム			
		6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)		発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数		31		31		31		31	
全体		28	(90.3)	28	(90.3)	14	(45.2)	17	(54.8)
軽度		18	(58.1)	23	(74.2)	14	(45.2)	15	(48.4)
中等度		10	(32.3)	5	(16.1)			2	(6.5)
心臓障害		3	(9.7)	4	(12.9)	1	(3.2)	3	(9.7)
軽度		3	(9.7)	2	(6.5)	1	(3.2)	1	(3.2)
中等度				2	(6.5)			2	(6.5)
不整脈		1	(3.2)						
軽度		1	(3.2)						
心房細動				1	(3.2)			1	(3.2)
中等度				1	(3.2)			1	(3.2)
徐脈		1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
軽度		1	(3.2)			1	(3.2)		
中等度				1	(3.2)			1	(3.2)
上室性頻脈				2	(6.5)			1	(3.2)
軽度				2	(6.5)			1	(3.2)
頻脈		1	(3.2)						
軽度		1	(3.2)						
胃腸障害		10	(32.3)	8	(25.8)	8	(25.8)	5	(16.1)
軽度		10	(32.3)	8	(25.8)	8	(25.8)	5	(16.1)
上腹部痛				1	(3.2)				
軽度				1	(3.2)				
悪心		10	(32.3)	5	(16.1)	8	(25.8)	4	(12.9)
軽度		10	(32.3)	5	(16.1)	8	(25.8)	4	(12.9)
嘔吐		7	(22.6)	5	(16.1)	7	(22.6)	4	(12.9)
軽度		7	(22.6)	5	(16.1)	7	(22.6)	4	(12.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		4	(12.9)	8	(25.8)			1	(3.2)
軽度		4	(12.9)	7	(22.6)			1	(3.2)
中等度				1	(3.2)				

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-69 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性 投与群	有害事象				副作用			
	レミマゾラム				レミマゾラム			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	31		31		31		31	
悪寒			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
低体温			1	(3.2)			1	(3.2)
軽度			1	(3.2)			1	(3.2)
倦怠感			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
発熱	4	(12.9)	5	(16.1)				
軽度	4	(12.9)	4	(12.9)				
中等度			1	(3.2)				
傷害、中毒および処置合併症	6	(19.4)	7	(22.6)				
軽度	4	(12.9)	7	(22.6)				
中等度	2	(6.5)						
創合併症	2	(6.5)	4	(12.9)				
軽度	2	(6.5)	4	(12.9)				
処置による疼痛	3	(9.7)	3	(9.7)				
軽度	2	(6.5)	3	(9.7)				
中等度	1	(3.2)						
処置による出血	2	(6.5)						
軽度	1	(3.2)						
中等度	1	(3.2)						
臨床検査	27	(87.1)	26	(83.9)	9	(29.0)	13	(41.9)
軽度	19	(61.3)	23	(74.2)	9	(29.0)	13	(41.9)
中等度	8	(25.8)	3	(9.7)				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(6.5)	1	(3.2)	1	(3.2)		
軽度	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)		
中等度	1	(3.2)						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(12.9)	1	(3.2)	1	(3.2)		
軽度	3	(9.7)	1	(3.2)	1	(3.2)		
中等度	1	(3.2)						
血中アルブミン減少	4	(12.9)	8	(25.8)				
軽度	4	(12.9)	8	(25.8)				

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-69 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性 投与群	有害事象				副作用			
	レミマゾラム				レミマゾラム			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	31		31		31		31	
血中ビリルビン増加 軽度	1	(3.2)						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 軽度	3	(9.7)	6	(19.4)				
血中乳酸脱水素酵素増加 軽度	1	(3.2)						
血圧低下 軽度	17	(54.8)	21	(67.7)	8	(25.8)	13	(41.9)
中等度	13	(41.9)	18	(58.1)	8	(25.8)	13	(41.9)
血圧上昇 軽度	4	(12.9)	3	(9.7)				
中等度	5	(16.1)	1	(3.2)				
血中尿素増加 軽度	3	(9.7)						
体温上昇 軽度	2	(6.5)	1	(3.2)				
心電図 S T 部分下降 軽度			1	(3.2)				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 軽度			1	(3.2)				
尿中ブドウ糖陽性 軽度	1	(3.2)			1	(3.2)		
ヘマトクリット減少 軽度	1	(3.2)			1	(3.2)		
尿中血陽性 軽度			3	(9.7)				
ヘモグロビン減少 軽度			3	(9.7)				
心拍数増加 中等度	5	(16.1)	4	(12.9)				
	5	(16.1)	4	(12.9)				
			2	(6.5)				
			2	(6.5)				
	1	(3.2)	1	(3.2)				
	1	(3.2)	1	(3.2)				

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-69 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性 投与群	有害事象				副作用			
	レミマゾラム				レミマゾラム			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	31		31		31		31	
酸素飽和度低下	3	(9.7)						
軽度	1	(3.2)						
中等度	2	(6.5)						
血小板数減少			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
総蛋白減少	4	(12.9)	6	(19.4)				
軽度	4	(12.9)	6	(19.4)				
赤血球数減少			2	(6.5)				
軽度			2	(6.5)				
白血球数増加	1	(3.2)	1	(3.2)				
軽度	1	(3.2)	1	(3.2)				
好中球百分率増加	1	(3.2)						
軽度	1	(3.2)						
単球百分率減少			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
リンパ球百分率減少	5	(16.1)	4	(12.9)				
軽度	5	(16.1)	4	(12.9)				
尿中蛋白陽性	4	(12.9)	5	(16.1)				
軽度	4	(12.9)	5	(16.1)				
心電図 P Q 間隔延長	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
軽度	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
尿中ケトン体陽性	1	(3.2)	1	(3.2)				
軽度	1	(3.2)	1	(3.2)				
尿量減少	1	(3.2)						
軽度	1	(3.2)						
筋骨格系および結合組織障害	3	(9.7)	2	(6.5)				
軽度	3	(9.7)	2	(6.5)				
背部痛			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
筋力低下	1	(3.2)						
軽度	1	(3.2)						

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-69 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性 投与群	有害事象				副作用			
	レミマゾラム				レミマゾラム			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	31		31		31		31	
筋骨格痛	1	(3.2)	1	(3.2)				
軽度	1	(3.2)	1	(3.2)				
四肢痛	1	(3.2)						
軽度	1	(3.2)						
神経系障害			3	(9.7)			1	(3.2)
軽度			3	(9.7)			1	(3.2)
頭痛			2	(6.5)			1	(3.2)
軽度			2	(6.5)			1	(3.2)
感覚鈍麻			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
精神障害	1	(3.2)	4	(12.9)	1	(3.2)	3	(9.7)
軽度	1	(3.2)	4	(12.9)	1	(3.2)	3	(9.7)
譫妄			2	(6.5)			2	(6.5)
軽度			2	(6.5)			2	(6.5)
不眠症	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
軽度	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
落ち着きのなさ			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
腎および尿路障害			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
血尿			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害			3	(9.7)			1	(3.2)
軽度			2	(6.5)			1	(3.2)
中等度			1	(3.2)				
無呼吸			1	(3.2)				
中等度			1	(3.2)				
喘息			1	(3.2)			1	(3.2)
軽度			1	(3.2)			1	(3.2)
無気肺			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
湿性咳嗽			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-69 有害事象及び副作用の重症度別発現割合（ONO-2745-06 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

治験薬との関連性 投与群	有害事象				副作用			
	レミマゾラム				レミマゾラム			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC・PT 分類)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)	発現 者数	発現率 (%)
対象者数	31		31		31		31	
皮膚および皮下組織障害			2	(6.5)				
軽度			2	(6.5)				
紅斑			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
皮下出血			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
血管障害			1	(3.2)				
中等度			1	(3.2)				
出血			1	(3.2)				
中等度			1	(3.2)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書〔ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）〕表 12.2.3.3-1〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
Patients with at least one treatment-emergent adverse event	Total	34 (100%)	28 (100%)	62 (100%)	28 (100%)	90 (100%)
	Mild	24 (70.6%)	16 (57.1%)	40 (64.5%)	18 (64.3%)	58 (64.4%)
	Moderate	34 (100%)	28 (100%)	62 (100%)	28 (100%)	90 (100%)
	Severe	11 (32.4%)	10 (35.7%)	21 (33.9%)	7 (25.0%)	28 (31.1%)
	Life-threatening	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	2 (7.1%)	4 (4.4%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Total	30 (88.2%)	27 (96.4%)	57 (91.9%)	26 (92.9%)	83 (92.2%)
	Mild	13 (38.2%)	6 (21.4%)	19 (30.6%)	9 (32.1%)	28 (31.1%)
	Moderate	28 (82.4%)	24 (85.7%)	52 (83.9%)	20 (71.4%)	72 (80.0%)
	Severe	4 (11.8%)	3 (10.7%)	7 (11.3%)	2 (7.1%)	9 (10.0%)
	Life-threatening	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	2 (7.1%)	4 (4.4%)
PLEURAL EFFUSION (胸水)	Total	28 (82.4%)	27 (96.4%)	55 (88.7%)	23 (82.1%)	78 (86.7%)
	Mild	10 (29.4%)	3 (10.7%)	13 (21.0%)	8 (28.6%)	21 (23.3%)
	Moderate	15 (44.1%)	22 (78.6%)	37 (59.7%)	15 (53.6%)	52 (57.8%)
	Severe	3 (8.8%)	2 (7.1%)	5 (8.1%)	0	5 (5.6%)
	Life-threatening	0	0	0	0	0
COUGH (咳嗽)	Total	13 (38.2%)	6 (21.4%)	19 (30.6%)	3 (10.7%)	22 (24.4%)
	Mild	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Moderate	13 (38.2%)	6 (21.4%)	19 (30.6%)	2 (7.1%)	21 (23.3%)
	Severe	0	0	0	0	0
	Life-threatening	0	0	0	0	0
RESPIRATORY FAILURE (呼吸不全)	Total	5 (14.7%)	7 (25.0%)	12 (19.4%)	4 (14.3%)	16 (17.8%)
	Mild	0	0	0	0	0
	Moderate	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	3 (10.7%)	13 (14.4%)
	Severe	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Life-threatening	0	0	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
BRONCHOSPASM（気管支痙攣）	Total	5 (14.7%)	4 (14.3%)	9 (14.5%)	4 (14.3%)	13 (14.4%)
	Moderate	5 (14.7%)	3 (10.7%)	8 (12.9%)	4 (14.3%)	12 (13.3%)
	Severe	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PNEUMOTHORAX（気胸）	Total	4 (11.8%)	3 (10.7%)	7 (11.3%)	2 (7.1%)	9 (10.0%)
	Mild	2 (5.9%)	2 (7.1%)	4 (6.5%)	1 (3.6%)	5 (5.6%)
	Moderate	2 (5.9%)	1 (3.6%)	3 (4.8%)	1 (3.6%)	4 (4.4%)
RESPIRATORY DEPRESSION （呼吸抑制）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	3 (10.7%)	4 (4.4%)
	Mild	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Life-threatening	0	0	0	2 (7.1%)	2 (2.2%)
ATELECTASIS（無気肺）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
DYSPNOEA（呼吸困難）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Moderate	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
HAEMOTHORAX（血胸）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Life-threatening	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
OROPHARYNGEAL PAIN （口腔咽頭痛）	Total	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Moderate	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
ACUTE RESPIRATORY FAILURE (急性呼吸不全)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
BRONCHIAL OBSTRUCTION (気管支閉塞)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Severe	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
EMPHYSEMA (肺気腫)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
EPISTAXIS (鼻出血)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
OROPHARYNGEAL DISCOMFORT (口腔咽頭不快感)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
STRIDOR (上気道性喘鳴)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PSYCHIATRIC DISORDERS (精神障害)	Total	28 (82.4%)	21 (75.0%)	49 (79.0%)	20 (71.4%)	69 (76.7%)
	Mild	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Moderate	28 (82.4%)	21 (75.0%)	49 (79.0%)	17 (60.7%)	66 (73.3%)
	Severe	0	0	0	3 (10.7%)	3 (3.3%)
AGITATION (激越)	Total	18 (52.9%)	13 (46.4%)	31 (50.0%)	7 (25.0%)	38 (42.2%)
	Moderate	18 (52.9%)	13 (46.4%)	31 (50.0%)	7 (25.0%)	38 (42.2%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg	Remimazolam 12 mg	All patients	Propofol/ Sevoflurane	All patients
		(N=34)	(N=28)	on Remimazolam (N=62)	(N=28)	(N=90)
SLEEP DISORDER（睡眠障害）	Total	14 (41.2%)	11 (39.3%)	25 (40.3%)	12 (42.9%)	37 (41.1%)
	Moderate	14 (41.2%)	11 (39.3%)	25 (40.3%)	12 (42.9%)	37 (41.1%)
DELIRIUM（譫妄）	Total	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	4 (14.3%)	14 (15.6%)
	Moderate	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	2 (7.1%)	12 (13.3%)
	Severe	0	0	0	2 (7.1%)	2 (2.2%)
ANXIETY（不安）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Moderate	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
ANXIETY DISORDER（不安障害）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
APATHY（無感情）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CONFUSIONAL STATE（錯乱状態）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
DEPRESSED MOOD（抑うつ気分）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
HALLUCINATION（幻覚）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
HYPERVIGILANCE（過覚醒）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
TRANSIENT PSYCHOSIS （一過性精神病）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Severe	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS（傷害、中毒および処置 合併症）	Total	26 (76.5%)	23 (82.1%)	49 (79.0%)	19 (67.9%)	68 (75.6%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Moderate	25 (73.5%)	23 (82.1%)	48 (77.4%)	17 (60.7%)	65 (72.2%)
	Severe	2 (5.9%)	2 (7.1%)	4 (6.5%)	3 (10.7%)	7 (7.8%)
ANAEMIA POSTOPERATIVE （術後貧血）	Total	18 (52.9%)	14 (50.0%)	32 (51.6%)	12 (42.9%)	44 (48.9%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Moderate	17 (50.0%)	14 (50.0%)	31 (50.0%)	11 (39.3%)	42 (46.7%)
PROCEDURAL NAUSEA （処置による悪心）	Total	18 (52.9%)	13 (46.4%)	31 (50.0%)	10 (35.7%)	41 (45.6%)
	Moderate	18 (52.9%)	13 (46.4%)	31 (50.0%)	10 (35.7%)	41 (45.6%)
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE （処置後出血）	Total	1 (2.9%)	2 (7.1%)	3 (4.8%)	1 (3.6%)	4 (4.4%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
WOUND COMPLICATION（創合併症）	Total	2 (5.9%)	1 (3.6%)	3 (4.8%)	1 (3.6%)	4 (4.4%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
AGITATION POSTOPERATIVE (術後 激越)	Total	0	0	0	2 (7.1%)	2 (2.2%)
	Moderate	0	0	0	2 (7.1%)	2 (2.2%)
POSTOPERATIVE THORACIC PROCEDURE COMPLICATION (術後胸部処置合併症)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
AIRWAY COMPLICATION OF ANAESTHESIA (麻酔による気道合併症)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CARDIAC VALVE RUPTURE (心臓弁破裂)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Severe	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
FALL (転倒)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
POST PROCEDURAL HAEMATOMA (処置後血腫)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PROCEDURAL PAIN (処置による疼痛)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
RIB FRACTURE (肋骨骨折)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
SCROTAL HAEMATOMA (陰嚢血腫)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
VASCULAR PSEUDOANEURYSM (血管偽動脈瘤)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
VASOPLEGIA SYNDROME (血管麻痺症候群)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CARDIAC DISORDERS (心臓障害)	Total	19 (55.9%)	11 (39.3%)	30 (48.4%)	14 (50.0%)	44 (48.9%)
	Mild	4 (11.8%)	1 (3.6%)	5 (8.1%)	3 (10.7%)	8 (8.9%)
	Moderate	17 (50.0%)	8 (28.6%)	25 (40.3%)	11 (39.3%)	36 (40.0%)
	Severe	1 (2.9%)	4 (14.3%)	5 (8.1%)	3 (10.7%)	8 (8.9%)
	Life-threatening	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
ATRIAL FIBRILLATION (心房細動)	Total	9 (26.5%)	4 (14.3%)	13 (21.0%)	9 (32.1%)	22 (24.4%)
	Mild	0	0	0	2 (7.1%)	2 (2.2%)
	Moderate	9 (26.5%)	4 (14.3%)	13 (21.0%)	7 (25.0%)	20 (22.2%)
BRADYCARDIA (徐脈)	Total	5 (14.7%)	3 (10.7%)	8 (12.9%)	4 (14.3%)	12 (13.3%)
	Mild	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Moderate	3 (8.8%)	3 (10.7%)	6 (9.7%)	4 (14.3%)	10 (11.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
PERICARDIAL EFFUSION (心嚢液貯留)	Total	3 (8.8%)	2 (7.1%)	5 (8.1%)	1 (3.6%)	6 (6.7%)
	Mild	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Moderate	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Severe	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK COMPLETE (完全房室ブロック)	Total	0	3 (10.7%)	3 (4.8%)	2 (7.1%)	5 (5.6%)
	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Severe	0	3 (10.7%)	3 (4.8%)	1 (3.6%)	4 (4.4%)
ATRIAL FLUTTER (心房粗動)	Total	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Moderate	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
PERICARDIAL HAEMORRHAGE (心嚢内出血)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK FIRST DEGREE (第一度房室ブロック)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CARDIAC FAILURE (心不全)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CARDIAC FAILURE ACUTE (急性心不全)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Severe	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
CORONARY ARTERY OCCLUSION (冠動脈閉塞)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
RIGHT VENTRICULAR FAILURE (右室不全)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Life-threatening	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
SINOATRIAL BLOCK (洞房ブロック)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
SINUS BRADYCARDIA (洞性徐脈)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA (上室性頻脈)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
TACHYARRHYTHMIA (頻脈性不整脈)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
TACHYCARDIA (頻脈)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
VENTRICULAR FIBRILLATION (心室細動)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	Total	14 (41.2%)	14 (50.0%)	28 (45.2%)	15 (53.6%)	43 (47.8%)
(一般・全身障害および投与部位の状態)	Mild	3 (8.8%)	3 (10.7%)	6 (9.7%)	2 (7.1%)	8 (8.9%)
DRUG EFFECT PROLONGED (薬効延長)	Moderate	13 (38.2%)	14 (50.0%)	27 (43.5%)	13 (46.4%)	40 (44.4%)
	Total	5 (14.7%)	7 (25.0%)	12 (19.4%)	6 (21.4%)	18 (20.0%)
	Mild	2 (5.9%)	3 (10.7%)	5 (8.1%)	1 (3.6%)	6 (6.7%)
	Moderate	3 (8.8%)	4 (14.3%)	7 (11.3%)	5 (17.9%)	12 (13.3%)
CHILLS (悪寒)	Total	5 (14.7%)	4 (14.3%)	9 (14.5%)	3 (10.7%)	12 (13.3%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	4 (11.8%)	4 (14.3%)	8 (12.9%)	3 (10.7%)	11 (12.2%)
OEDEMA (浮腫)	Total	4 (11.8%)	3 (10.7%)	7 (11.3%)	5 (17.9%)	12 (13.3%)
	Moderate	4 (11.8%)	3 (10.7%)	7 (11.3%)	5 (17.9%)	12 (13.3%)
PAIN (疼痛)	Total	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Moderate	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
PYREXIA (発熱)	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Mild	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
IMPAIRED HEALING (治癒不良)	Total	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Moderate	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg	Remimazolam 12 mg	All patients on Remimazolam	Propofol/ Sevoflurane	All patients
		(N=34)	(N=28)	(N=62)	(N=28)	(N=90)
OEDEMA PERIPHERAL	Total	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
(末梢性浮腫)	Moderate	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
CATHETER SITE PAIN	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
(カテーテル留置部位疼痛)	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
LOCAL SWELLING (局所腫脹)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
(全身性炎症反応症候群)	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS (血液およびリンパ系障害)	Total	14 (41.2%)	15 (53.6%)	29 (46.8%)	12 (42.9%)	41 (45.6%)
	Mild	4 (11.8%)	2 (7.1%)	6 (9.7%)	3 (10.7%)	9 (10.0%)
	Moderate	10 (29.4%)	13 (46.4%)	23 (37.1%)	10 (35.7%)	33 (36.7%)
HAEMORRHAGIC ANAEMIA	Total	5 (14.7%)	8 (28.6%)	13 (21.0%)	4 (14.3%)	17 (18.9%)
(出血性貧血)	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	4 (11.8%)	8 (28.6%)	12 (19.4%)	4 (14.3%)	16 (17.8%)
THROMBOCYTOPENIA	Total	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	5 (17.9%)	15 (16.7%)
(血小板減少症)	Mild	2 (5.9%)	2 (7.1%)	4 (6.5%)	2 (7.1%)	6 (6.7%)
	Moderate	2 (5.9%)	4 (14.3%)	6 (9.7%)	3 (10.7%)	9 (10.0%)
COAGULOPATHY (凝血異常)	Total	3 (8.8%)	4 (14.3%)	7 (11.3%)	2 (7.1%)	9 (10.0%)
	Moderate	3 (8.8%)	4 (14.3%)	7 (11.3%)	2 (7.1%)	9 (10.0%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg	Remimazolam 12 mg	All patients on Remimazolam	Propofol/ Sevoflurane	All patients
		(N=34)	(N=28)	(N=62)	(N=28)	(N=90)
LEUKOCYTOSIS（白血球増加症）	Total	3 (8.8%)	0	3 (4.8%)	2 (7.1%)	5 (5.6%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Moderate	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
ANAEMIA（貧血）	Total	0	0	0	4 (14.3%)	4 (4.4%)
	Moderate	0	0	0	4 (14.3%)	4 (4.4%)
COAGULATION FACTOR	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
DEFICIENCY（凝固因子欠乏症）	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
METABOLISM AND NUTRITION	Total	16 (47.1%)	13 (46.4%)	29 (46.8%)	11 (39.3%)	40 (44.4%)
DISORDERS（代謝および栄養障害）	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	2 (7.1%)	3 (3.3%)
	Moderate	16 (47.1%)	12 (42.9%)	28 (45.2%)	9 (32.1%)	37 (41.1%)
	Severe	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
FLUID RETENTION（体液貯留）	Total	12 (35.3%)	8 (28.6%)	20 (32.3%)	4 (14.3%)	24 (26.7%)
	Moderate	12 (35.3%)	8 (28.6%)	20 (32.3%)	4 (14.3%)	24 (26.7%)
HYPERGLYCAEMIA（高血糖）	Total	2 (5.9%)	5 (17.9%)	7 (11.3%)	5 (17.9%)	12 (13.3%)
	Mild	0	0	0	2 (7.1%)	2 (2.2%)
	Moderate	2 (5.9%)	5 (17.9%)	7 (11.3%)	3 (10.7%)	10 (11.1%)
HYPOVITAMINOSIS （ビタミン欠乏症）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Moderate	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
METABOLIC ACIDOSIS	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
(代謝性アシドーシス)	Moderate	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
DEHYDRATION (脱水)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 -1.10%
(高コレステロール血症)	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 -1.10%
HYPERKALAEMIA	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
(高カリウム血症)	Severe	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
HYPOKALAEMIA (低カリウム血症)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PROTEIN DEFICIENCY	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
(蛋白欠乏症)	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
SELENIUM DEFICIENCY	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
(セレンウム欠乏)	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
VITAMIN K DEFICIENCY	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
(ビタミンK欠乏)	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
VASCULAR DISORDERS（血管障害）	Total	16 (47.1%)	13 (46.4%)	29 (46.8%)	9 (32.1%)	38 (42.2%)
	Mild	1 (2.9%)	2 (7.1%)	3 (4.8%)	1 (3.6%)	4 (4.4%)
	Moderate	15 (44.1%)	12 (42.9%)	27 (43.5%)	8 (28.6%)	35 (38.9%)
HYPERTENSION（高血圧）	Total	7 (20.6%)	9 (32.1%)	16 (25.8%)	8 (28.6%)	24 (26.7%)
	Moderate	7 (20.6%)	9 (32.1%)	16 (25.8%)	8 (28.6%)	24 (26.7%)
HAEMATOMA（血腫）	Total	5 (14.7%)	4 (14.3%)	9 (14.5%)	0	9 (10.0%)
	Mild	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	5 (14.7%)	3 (10.7%)	8 (12.9%)	0	8 (8.9%)
HYPOTENSION（低血圧）	Total	4 (11.8%)	1 (3.6%)	5 (8.1%)	1 (3.6%)	6 (6.7%)
	Mild	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Moderate	3 (8.8%)	0	3 (4.8%)	0	3 (3.3%)
HYPERTENSIVE CRISIS （高血圧クリーゼ）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Moderate	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS （胃腸障害）	Total	12 (35.3%)	8 (28.6%)	20 (32.3%)	7 (25.0%)	27 (30.0%)
	Mild	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Moderate	11 (32.4%)	8 (28.6%)	19 (30.6%)	6 (21.4%)	25 (27.8%)
	Severe	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
NAUSEA（悪心）	Total	6 (17.6%)	4 (14.3%)	10 (16.1%)	3 (10.7%)	13 (14.4%)
	Moderate	6 (17.6%)	4 (14.3%)	10 (16.1%)	3 (10.7%)	13 (14.4%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
FLATULENCE（鼓腸）	Total	2（5.9%）	1（3.6%）	3（4.8%）	2（7.1%）	5（5.6%）
	Mild	2（5.9%）	0	2（3.2%）	0	2（2.2%）
	Moderate	0	1（3.6%）	1（1.6%）	2（7.1%）	3（3.3%）
ABDOMINAL PAIN（腹痛）	Total	1（2.9%）	1（3.6%）	2（3.2%）	1（3.6%）	3（3.3%）
	Moderate	1（2.9%）	1（3.6%）	2（3.2%）	1（3.6%）	3（3.3%）
CONSTIPATION（便秘）	Total	1（2.9%）	1（3.6%）	2（3.2%）	1（3.6%）	3（3.3%）
	Moderate	1（2.9%）	1（3.6%）	2（3.2%）	1（3.6%）	3（3.3%）
VOMITING（嘔吐）	Total	1（2.9%）	1（3.6%）	2（3.2%）	1（3.6%）	3（3.3%）
	Mild	0	0	0	1（3.6%）	1（1.1%）
	Moderate	1（2.9%）	1（3.6%）	2（3.2%）	0	2（2.2%）
TONGUE COATED（舌苔）	Total	2（5.9%）	0	2（3.2%）	0	2（2.2%）
	Moderate	2（5.9%）	0	2（3.2%）	0	2（2.2%）
ABDOMINAL DISCOMFORT（腹部不快感）	Total	0	1（3.6%）	1（1.6%）	0	1（1.1%）
	Moderate	0	1（3.6%）	1（1.6%）	0	1（1.1%）
ABDOMINAL DISTENSION（腹部膨満）	Total	0	1（3.6%）	1（1.6%）	0	1（1.1%）
	Moderate	0	1（3.6%）	1（1.6%）	0	1（1.1%）
COELIAC ARTERY STENOSIS （腹腔動脈狭窄）	Total	1（2.9%）	0	1（1.6%）	0	1（1.1%）
	Moderate	1（2.9%）	0	1（1.6%）	0	1（1.1%）

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg	Remimazolam 12 mg	All patients	Propofol/ Sevoflurane	All patients
		(N=34)	(N=28)	on Remimazolam (N=62)	(N=28)	(N=90)
COLITIS ISCHAEMIC（虚血性大腸炎）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
DIARRHOEA（下痢）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
DYSPEPSIA（消化不良）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
FAECALOMA（糞塊）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
ORAL MUCOSAL BLISTERING （口腔粘膜水疱形成）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
PERITONEAL ADHESIONS（腹膜癒着）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	Total	9 (26.5%)	7 (25.0%)	16 (25.8%)	7 (25.0%)	23 (25.6%)
	Mild	3 (8.8%)	2 (7.1%)	5 (8.1%)	4 (14.3%)	9 (10.0%)
	Moderate	2 (5.9%)	3 (10.7%)	5 (8.1%)	2 (7.1%)	7 (7.8%)
	Severe	5 (14.7%)	2 (7.1%)	7 (11.3%)	1 (3.6%)	8 (8.9%)
ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED （心電図 QT 延長）	Total	3 (8.8%)	3 (10.7%)	6 (9.7%)	4 (14.3%)	10 (11.1%)
	Mild	2 (5.9%)	2 (7.1%)	4 (6.5%)	4 (14.3%)	8 (8.9%)
	Severe	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg	Remimazolam 12 mg	All patients	Propofol/ Sevoflurane	All patients
		(N=34)	(N=28)	on Remimazolam (N=62)	(N=28)	(N=90)
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	Total	3 (8.8%)	2 (7.1%)	5 (8.1%)	0	5 (5.6%)
(抱合ビリルビン増加)	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	3 (8.8%)	1 (3.6%)	4 (6.5%)	0	4 (4.4%)
URINE OUTPUT DECREASED (尿量減少)	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Moderate	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
(活性化部分トロンボプラスチン時間延長)	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
ALANINE AMINOTRANSFERASE	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
(アラニンアミノトランスフェラーゼ)	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)	Severe	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
(血中ビリルビン増加)	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
(血中クレアチンホスホキナーゼ)	Severe	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
BLOOD URINE PRESENT (尿中血陽性)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
TRANSAMINASES INCREASED (トランスアミナーゼ上昇)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (筋骨格系および結合組織障 害)	Total	6 (17.6%)	7 (25.0%)	13 (21.0%)	2 (7.1%)	15 (16.7%)
	Mild	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Moderate	6 (17.6%)	6 (21.4%)	12 (19.4%)	2 (7.1%)	14 (15.6%)
BACK PAIN (背部痛)	Total	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	1 (3.6%)	11 (12.2%)
	Moderate	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	1 (3.6%)	11 (12.2%)
NECK PAIN (頸部痛)	Total	3 (8.8%)	0	3 (4.8%)	0	3 (3.3%)
	Moderate	3 (8.8%)	0	3 (4.8%)	0	3 (3.3%)
MUSCULOSKELETAL PAIN (筋骨格痛)	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Moderate	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
ARTHRALGIA (関節痛)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
FLANK PAIN (側腹部痛)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
MUSCLE HAEMORRHAGE (筋肉内出血)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg	Remimazolam 12 mg	All patients	Propofol/ Sevoflurane	All patients
		(N=34)	(N=28)	on Remimazolam (N=62)	(N=28)	(N=90)
MUSCULAR WEAKNESS（筋力低下）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS (感染症および寄生虫症)	Total	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	4 (14.3%)	14 (15.6%)
	Mild	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Moderate	2 (5.9%)	5 (17.9%)	7 (11.3%)	2 (7.1%)	9 (10.0%)
	Severe	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	2 (7.1%)	3 (3.3%)
URINARY TRACT INFECTION（尿路感染）	Total	1 (2.9%)	3 (10.7%)	4 (6.5%)	1 (3.6%)	5 (5.6%)
	Mild	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Moderate	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
INFECTION（感染）	Total	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Moderate	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
CANDIDA INFECTIONS（カンジダ感染）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Mild	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
FUNGAL（真菌性下気道感染）	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
LUNG INFECTION（肺感染）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg	Remimazolam 12 mg	All patients	Propofol/ Sevoflurane	All patients
		(N=34)	(N=28)	on Remimazolam (N=62)	(N=28)	(N=90)
PNEUMONIA BACTERIAL（細菌性肺炎）	Total	0	0	0	1（3.6%）	1（1.1%）
	Severe	0	0	0	1（3.6%）	1（1.1%）
POSTOPERATIVE WOUND INFECTION （術後創感染）	Total	1（2.9%）	0	1（1.6%）	0	1（1.1%）
	Moderate	1（2.9%）	0	1（1.6%）	0	1（1.1%）
WOUND INFECTION BACTERIAL （細菌性創感染）	Total	0	0	0	1（3.6%）	1（1.1%）
	Severe	0	0	0	1（3.6%）	1（1.1%）
WOUND INFECTION FUNGAL（真菌性創感 染）	Total	0	1（3.6%）	1（1.6%）	0	1（1.1%）
	Moderate	0	1（3.6%）	1（1.6%）	0	1（1.1%）
WOUND INFECTION STAPHYLOCOCCAL （ブドウ球菌性創感染）	Total	1（2.9%）	0	1（1.6%）	0	1（1.1%）
	Severe	1（2.9%）	0	1（1.6%）	0	1（1.1%）
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	Total	5（14.7%）	5（17.9%）	10（16.1%）	4（14.3%）	14（15.6%）
	Mild	2（5.9%）	2（7.1%）	4（6.5%）	1（3.6%）	5（5.6%）
	Moderate	2（5.9%）	3（10.7%）	5（8.1%）	3（10.7%）	8（8.9%）
	Severe	1（2.9%）	0	1（1.6%）	0	1（1.1%）
CONVULSION（痙攣）	Total	0	2（7.1%）	2（3.2%）	1（3.6%）	3（3.3%）
	Moderate	0	2（7.1%）	2（3.2%）	1（3.6%）	3（3.3%）
DIZZINESS（浮動性めまい）	Total	1（2.9%）	2（7.1%）	3（4.8%）	0	3（3.3%）
	Mild	1（2.9%）	2（7.1%）	3（4.8%）	0	3（3.3%）

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
DISTURBANCE IN ATTENTION	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
(注意力障害)	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
AMNESIA (健忘)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
(脳血管発作)	Severe	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
HEMIPARESIS (不全片麻痺)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
LACUNAR INFARCTION (ラクナ梗塞)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Mild	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
ORTHOSTATIC INTOLERANCE	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
(起立不耐性)	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PARKINSON'S DISEASE (パーキンソン病)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PERIPHERAL NERVE PARESIS	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
(末梢神経不全麻痺)	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg	Remimazolam 12 mg	All patients	Propofol/ Sevoflurane	All patients
		(N=34)	(N=28)	on Remimazolam (N=62)	(N=28)	(N=90)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE	Total	6 (17.6%)	1 (3.6%)	7 (11.3%)	3 (10.7%)	10 (11.1%)
DISORDERS	Mild	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
(皮膚および皮下組織障害)	Moderate	4 (11.8%)	1 (3.6%)	5 (8.1%)	2 (7.1%)	7 (7.8%)
SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA (皮下気	Total	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
腫)	Mild	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
ERYTHEMA (紅斑)	Total	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Moderate	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
SKIN LESION (皮膚病変)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
DECUBITUS ULCER (褥瘡性潰瘍)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
RASH (発疹)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
RASH GENERALISED (全身性皮疹)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
SKIN MACERATION (皮膚軟化)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
RENAL AND URINARY DISORDERS (腎および尿路障害)	Total	3 (8.8%)	1 (3.6%)	4 (6.5%)	0	4 (4.4%)
	Mild	2 (5.9%)	1 (3.6%)	3 (4.8%)	0	3 (3.3%)
	Life-threatening	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
HAEMATURIA (血尿)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
POLYURIA (多尿)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
RENAL FAILURE ACUTE (急性腎不全)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Life-threatening	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
URINARY INCONTINENCE (尿失禁)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
ENDOCRINE DISORDERS (内分泌障害)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
HYPOTHYROIDISM (甲状腺機能低下症)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
HYPERTHYROIDISM (甲状腺機能亢進症)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-70 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
HEPATOBIILIARY DISORDERS（肝胆道系障害）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Severe	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
HEPATIC CONGESTION（肝臓うっ血）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
HYPERBILIRUBINAEMIA（高ビリルビン血症）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS （耳および迷路障害）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
VERTIGO（回転性めまい）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
EYE DISORDERS（眼障害）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
EYELID OEDEMA（眼瞼浮腫）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS（免疫系障害）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
DRUG HYPERSENSITIVITY（薬物過敏症）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

Events were coded according to MedDRA 16.0. Preferred Terms by System Organ Class are displayed.

〔改変：治験総括報告書〔CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）〕Table14.3-3.1〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-71 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-011 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Intensity	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Patients with at least one treatment-emergent AE	Total	17 (94.4%)	4 (80.0%)	21 (91.3%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	12 (66.7%)	4 (80.0%)	16 (69.6%)
	Severe	4 (22.2%)	0	4 (17.4%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	Total	7 (38.9%)	0	7 (30.4%)
	Mild	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Moderate	4 (22.2%)	0	4 (17.4%)
	Severe	0	0	0
Anaemia（貧血）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Haemorrhagic anaemia（出血性貧血）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Severe	0	0	0
Leukocytosis（白血球増加症）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Mild	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Cardiac disorders（心臓障害）	Total	10 (55.6%)	2 (40.0%)	12 (52.2%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	8 (44.4%)	2 (40.0%)	10 (43.5%)
	Severe	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Atrial fibrillation（心房細動）	Total	7 (38.9%)	2 (40.0%)	9 (39.1%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	7 (38.9%)	2 (40.0%)	9 (39.1%)
	Severe	0	0	0
Atrial flutter（心房粗動）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-71 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Intensity	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Atrial thrombosis（心房血栓症）	Severe	0	0	0
	Total	1（5.6%）	0	1（4.3%）
	Mild	1（5.6%）	0	1（4.3%）
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Bradycardia（徐脈）	Total	2（11.1%）	0	2（8.7%）
	Mild	0	0	0
	Moderate	1（5.6%）	0	1（4.3%）
	Severe	1（5.6%）	0	1（4.3%）
	Total	1（5.6%）	0	1（4.3%）
Cardiac failure chronic（慢性心不全）	Mild	0	0	0
	Moderate	1（5.6%）	0	1（4.3%）
	Severe	0	0	0
	Total	1（5.6%）	0	1（4.3%）
	Mild	1（5.6%）	0	1（4.3%）
Pericardial effusion（心嚢液貯留）	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
	Total	1（5.6%）	0	1（4.3%）
	Mild	1（5.6%）	0	1（4.3%）
	Moderate	0	0	0
Endocrine disorders（内分泌障害）	Severe	0	0	0
	Total	0	1（20.0%）	1（4.3%）
	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1（20.0%）	1（4.3%）
	Severe	0	0	0
Hypothyroidism（甲状腺機能低下症）	Total	0	1（20.0%）	1（4.3%）
	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1（20.0%）	1（4.3%）
	Severe	0	0	0
	Total	1（5.6%）	0	1（4.3%）
Eye disorders（眼障害）	Mild	1（5.6%）	0	1（4.3%）
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
	Total	1（5.6%）	0	1（4.3%）
	Mild	1（5.6%）	0	1（4.3%）

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-71 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Intensity	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Visual impairment（視力障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	Total	8 (44.4%)	0	8 (34.8%)
	Mild	4 (22.2%)	0	4 (17.4%)
	Moderate	4 (22.2%)	0	4 (17.4%)
	Severe	0	0	0
Constipation（便秘）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Mild	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Nausea（悪心）	Total	6 (33.3%)	0	6 (26.1%)
	Mild	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Moderate	4 (22.2%)	0	4 (17.4%)
	Severe	0	0	0
Vomiting（嘔吐）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Mild	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	Total	9 (50.0%)	3 (60.0%)	12 (52.2%)
	Mild	4 (22.2%)	1 (20.0%)	5 (21.7%)
	Moderate	5 (27.8%)	2 (40.0%)	7 (30.4%)
	Severe	0	0	0
Chest pain（胸痛）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Chills（悪寒）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-71 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Intensity	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Hangover（宿酔）	Severe	0	0	0
	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Impaired healing（治癒不良）	Severe	0	0	0
	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Injection site haemorrhage（注射部位出血）	Severe	0	0	0
	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Mild	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
Oedema（浮腫）	Severe	0	0	0
	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Mild	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	Severe	0	0	0
	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Pain（疼痛）	Severe	0	0	0
	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Mild	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
Pyrexia（発熱）	Severe	0	0	0
	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Mild	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-71 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Intensity	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Pneumonia（肺炎）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	Total	2 (11.1%)	2 (40.0%)	4 (17.4%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
	Severe	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Anaemia postoperative（術後貧血）	Total	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Severe	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Anaesthetic complication neurological（麻酔による神経系合併症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Delayed recovery from anaesthesia（麻酔からの覚醒遅延）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Postoperative renal failure（術後腎不全）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Procedural nausea（処置による悪心）	Total	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-71 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Intensity	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Procedural vomiting（処置による嘔吐）	Severe	0	0	0
	Total	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
	Severe	0	0	0
Investigations（臨床検査）	Total	2 (11.1%)	1 (20.0%)	3 (13.0%)
	Mild	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Blood phosphorus decreased（血中リン減少）	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Body temperature increased（体温上昇）	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
Enterococcus test positive（エンテロコッカス検査陽性）	Severe	0	0	0
	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Inflammatory marker increased（炎症マーカー上昇）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Oxygen saturation decreased（酸素飽和度低下）	Mild	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Mild	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-71 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Intensity	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Urine output decreased（尿量減少）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	Total	5 (27.8%)	1 (20.0%)	6 (26.1%)
	Mild	2 (11.1%)	1 (20.0%)	3 (13.0%)
	Moderate	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Severe	0	0	0
Fluid retention（体液貯留）	Total	2 (11.1%)	1 (20.0%)	3 (13.0%)
	Mild	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Hyperkalaemia（高カリウム血症）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Hypocalcaemia（低カルシウム血症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Hypokalaemia（低カリウム血症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Back pain（背部痛）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-71 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Intensity	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Nervous system disorders（神経系障害）	Severe	0	0	0
	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Mild	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Disturbance in attention（注意力障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Dizziness（浮動性めまい）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Headache（頭痛）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Psychiatric disorders（精神障害）	Total	11 (61.1%)	1 (20.0%)	12 (52.2%)
	Mild	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Moderate	7 (38.9%)	1 (20.0%)	8 (34.8%)
	Severe	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Agitation（激越）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Severe	0	0	0
Delirium（譫妄）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Mild	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-71 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class	Intensity	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Preferred Term				
Hallucination（幻覚）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Sleep disorder（睡眠障害）	Total	8 (44.4%)	1 (20.0%)	9 (39.1%)
	Mild	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Moderate	6 (33.3%)	1 (20.0%)	7 (30.4%)
	Severe	0	0	0
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	Total	4 (22.2%)	2 (40.0%)	6 (26.1%)
	Mild	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
	Moderate	3 (16.7%)	1 (20.0%)	4 (17.4%)
	Severe	0	0	0
Haematuria（血尿）	Total	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
	Severe	0	0	0
Incontinence（失禁）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Oliguria（乏尿）	Total	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
	Mild	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Renal failure（腎不全）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Urinary incontinence（尿失禁）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Mild	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-71 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Intensity	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
	Severe	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	Total	15 (83.3%)	2 (40.0%)	17 (73.9%)
	Mild	7 (38.9%)	0	7 (30.4%)
	Moderate	6 (33.3%)	2 (40.0%)	8 (34.8%)
	Severe	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Pleural effusion（胸水）	Total	10 (55.6%)	2 (40.0%)	12 (52.2%)
	Mild	5 (27.8%)	0	5 (21.7%)
	Moderate	3 (16.7%)	2 (40.0%)	5 (21.7%)
	Severe	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Pneumothorax（気胸）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Pulmonary congestion（肺うっ血）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Respiratory disorder（呼吸障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Respiratory failure（呼吸不全）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Vascular disorders（血管障害）	Total	5 (27.8%)	3 (60.0%)	8 (34.8%)
	Mild	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Moderate	1 (5.6%)	3 (60.0%)	4 (17.4%)
	Severe	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-71 有害事象の重症度別発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class	Intensity	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Preferred Term				
Circulatory collapse（循環虚脱）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
Haemorrhage（出血）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Hypertension（高血圧）	Total	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
	Severe	0	0	0
Hypertensive crisis（高血圧クリーゼ）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Mild	0	0	0
	Moderate	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Severe	0	0	0
Hypotension（低血圧）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Mild	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

Events were coded according to MedDRA 18.0. Preferred Terms by System Organ Class are displayed.

〔改変：治験総括報告書〔CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）〕Table 14.3.1.4〕

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
Patients with at least one treatment-emergent adverse event	Total	34 (100%)	28 (100%)	62 (100%)	28 (100%)	90 (100%)
	Related	18 (52.9%)	15 (53.6%)	33 (53.2%)	16 (57.1%)	49 (54.4%)
	Not related	34 (100%)	28 (100%)	62 (100%)	28 (100%)	90 (100%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Total	30 (88.2%)	27 (96.4%)	57 (91.9%)	26 (92.9%)	83 (92.2%)
	Related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	30 (88.2%)	27 (96.4%)	57 (91.9%)	26 (92.9%)	83 (92.2%)
PLEURAL EFFUSION (胸水)	Total	28 (82.4%)	27 (96.4%)	55 (88.7%)	23 (82.1%)	78 (86.7%)
	Not related	28 (82.4%)	27 (96.4%)	55 (88.7%)	23 (82.1%)	78 (86.7%)
COUGH (咳嗽)	Total	13 (38.2%)	6 (21.4%)	19 (30.6%)	3 (10.7%)	22 (24.4%)
	Not related	13 (38.2%)	6 (21.4%)	19 (30.6%)	3 (10.7%)	22 (24.4%)
RESPIRATORY FAILURE (呼吸不全)	Total	5 (14.7%)	7 (25.0%)	12 (19.4%)	4 (14.3%)	16 (17.8%)
	Not related	5 (14.7%)	7 (25.0%)	12 (19.4%)	4 (14.3%)	16 (17.8%)
BRONCHOSPASM (気管支痙攣)	Total	5 (14.7%)	4 (14.3%)	9 (14.5%)	4 (14.3%)	13 (14.4%)
	Not related	5 (14.7%)	4 (14.3%)	9 (14.5%)	4 (14.3%)	13 (14.4%)
PNEUMOTHORAX (気胸)	Total	4 (11.8%)	3 (10.7%)	7 (11.3%)	2 (7.1%)	9 (10.0%)
	Not related	4 (11.8%)	3 (10.7%)	7 (11.3%)	2 (7.1%)	9 (10.0%)
RESPIRATORY DEPRESSION (呼吸抑制)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	3 (10.7%)	4 (4.4%)
	Related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	2 (7.1%)	3 (3.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
ATELECTASIS（無気肺）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Not related	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
DYSPNOEA（呼吸困難）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Not related	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
HAEMOTHORAX（血胸）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Not related	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
OROPHARYNGEAL PAIN （口腔咽頭痛）	Total	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Not related	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
ACUTE RESPIRATORY FAILURE （急性呼吸不全）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
BRONCHIAL OBSTRUCTION （気管支閉塞）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
EMPHYSEMA（肺気腫）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
EPISTAXIS（鼻出血）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
OROPHARYNGEAL DISCOMFORT （口腔咽頭不快感）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
STRIDOR（上気道性喘鳴）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PSYCHIATRIC DISORDERS（精神障害）	Total	28 (82.4%)	21 (75.0%)	49 (79.0%)	20 (71.4%)	69 (76.7%)
	Related	14 (41.2%)	8 (28.6%)	22 (35.5%)	6 (21.4%)	28 (31.1%)
	Not related	19 (55.9%)	17 (60.7%)	36 (58.1%)	16 (57.1%)	52 (57.8%)
AGITATION（激越）	Total	18 (52.9%)	13 (46.4%)	31 (50.0%)	7 (25.0%)	38 (42.2%)
	Related	11 (32.4%)	8 (28.6%)	19 (30.6%)	5 (17.9%)	24 (26.7%)
	Not related	7 (20.6%)	5 (17.9%)	12 (19.4%)	2 (7.1%)	14 (15.6%)
SLEEP DISORDER（睡眠障害）	Total	14 (41.2%)	11 (39.3%)	25 (40.3%)	12 (42.9%)	37 (41.1%)
	Not related	14 (41.2%)	11 (39.3%)	25 (40.3%)	12 (42.9%)	37 (41.1%)
DELIRIUM（譫妄）	Total	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	4 (14.3%)	14 (15.6%)
	Related	3 (8.8%)	0	3 (4.8%)	0	3 (3.3%)
	Not related	1 (2.9%)	6 (21.4%)	7 (11.3%)	4 (14.3%)	11 (12.2%)
ANXIETY（不安）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Not related	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
ANXIETY DISORDER（不安障害）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
APATHY（無感情）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
CONFUSIONAL STATE（錯乱状態）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
DEPRESSED MOOD（抑うつ気分）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
HALLUCINATION（幻覚）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
HYPERVIGILANCE（過覚醒）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
TRANSIENT PSYCHOSIS （一過性精神病）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS （傷害、中毒および処置合併症）	Total	26 (76.5%)	23 (82.1%)	49 (79.0%)	19 (67.9%)	68 (75.6%)
	Related	6 (17.6%)	3 (10.7%)	9 (14.5%)	5 (17.9%)	14 (15.6%)
	Not related	26 (76.5%)	21 (75.0%)	47 (75.8%)	18 (64.3%)	65 (72.2%)
ANAEMIA POSTOPERATIVE（術後貧血）	Total	18 (52.9%)	14 (50.0%)	32 (51.6%)	12 (42.9%)	44 (48.9%)
	Not related	18 (52.9%)	14 (50.0%)	32 (51.6%)	12 (42.9%)	44 (48.9%)
PROCEDURAL NAUSEA（処置による悪心）	Total	18 (52.9%)	13 (46.4%)	31 (50.0%)	10 (35.7%)	41 (45.6%)
	Related	6 (17.6%)	3 (10.7%)	9 (14.5%)	3 (10.7%)	12 (13.3%)
	Not related	12 (35.3%)	10 (35.7%)	22 (35.5%)	7 (25.0%)	29 (32.2%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE (処置後出血)	Total	1 (2.9%)	2 (7.1%)	3 (4.8%)	1 (3.6%)	4 (4.4%)
	Not related	1 (2.9%)	2 (7.1%)	3 (4.8%)	1 (3.6%)	4 (4.4%)
WOUND COMPLICATION (創合併症)	Total	2 (5.9%)	1 (3.6%)	3 (4.8%)	1 (3.6%)	4 (4.4%)
	Not related	2 (5.9%)	1 (3.6%)	3 (4.8%)	1 (3.6%)	4 (4.4%)
AGITATION POSTOPERATIVE (術後激越)	Total	0	0	0	2 (7.1%)	2 (2.2%)
	Related	0	0	0	2 (7.1%)	2 (2.2%)
POSTOPERATIVE THORACIC PROCEDURE COMPLICATION (術後胸部処置合併症)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
AIRWAY COMPLICATION OF ANAESTHESIA (麻酔による気道合併症)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CARDIAC VALVE RUPTURE (心臓弁破裂)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
FALL (転倒)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
POST PROCEDURAL HAEMATOMA (処置後血腫)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PROCEDURAL PAIN (処置による疼痛)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
RIB FRACTURE（肋骨骨折）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
SCROTAL HAEMATOMA（陰嚢血腫）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
VASCULAR PSEUDOANEURYSM （血管偽動脈瘤）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
VASOPLEGIA SYNDROME （血管麻痺症候群）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CARDIAC DISORDERS（心臓障害）	Total	19 (55.9%)	11 (39.3%)	30 (48.4%)	14 (50.0%)	44 (48.9%)
	Not related	19 (55.9%)	11 (39.3%)	30 (48.4%)	14 (50.0%)	44 (48.9%)
ATRIAL FIBRILLATION（心房細動）	Total	9 (26.5%)	4 (14.3%)	13 (21.0%)	9 (32.1%)	22 (24.4%)
	Not related	9 (26.5%)	4 (14.3%)	13 (21.0%)	9 (32.1%)	22 (24.4%)
BRADYCARDIA（徐脈）	Total	5 (14.7%)	3 (10.7%)	8 (12.9%)	4 (14.3%)	12 (13.3%)
	Not related	5 (14.7%)	3 (10.7%)	8 (12.9%)	4 (14.3%)	12 (13.3%)
PERICARDIAL EFFUSION（心嚢液貯留）	Total	3 (8.8%)	2 (7.1%)	5 (8.1%)	1 (3.6%)	6 (6.7%)
	Not related	3 (8.8%)	2 (7.1%)	5 (8.1%)	1 (3.6%)	6 (6.7%)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK COMPLETE （完全房室ブロック）	Total	0	3 (10.7%)	3 (4.8%)	2 (7.1%)	5 (5.6%)
	Not related	0	3 (10.7%)	3 (4.8%)	2 (7.1%)	5 (5.6%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
ATRIAL FLUTTER（心房粗動）	Total	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Not related	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
PERICARDIAL HAEMORRHAGE （心嚢内出血）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK FIRST DEGREE（第一度房室ブロック）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CARDIAC FAILURE（心不全）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CARDIAC FAILURE ACUTE （急性心不全）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
CORONARY ARTERY OCCLUSION （冠動脈閉塞）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
RIGHT VENTRICULAR FAILURE （右室不全）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
SINOATRIAL BLOCK（洞房ブロック）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
SINUS BRADYCARDIA（洞性徐脈）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA (上室性頻脈)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
TACHYARRHYTHMIA (頻脈性不整脈)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
TACHYCARDIA (頻脈)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
VENTRICULAR FIBRILLATION (心室細動)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS (一般・全身障害および投与部位の状態)	Total	14 (41.2%)	14 (50.0%)	28 (45.2%)	15 (53.6%)	43 (47.8%)
	Related	7 (20.6%)	8 (28.6%)	15 (24.2%)	9 (32.1%)	24 (26.7%)
	Not related	9 (26.5%)	11 (39.3%)	20 (32.3%)	7 (25.0%)	27 (30.0%)
DRUG EFFECT PROLONGED (薬効延長)	Total	5 (14.7%)	7 (25.0%)	12 (19.4%)	6 (21.4%)	18 (20.0%)
	Related	5 (14.7%)	7 (25.0%)	12 (19.4%)	6 (21.4%)	18 (20.0%)
CHILLS (悪寒)	Total	5 (14.7%)	4 (14.3%)	9 (14.5%)	3 (10.7%)	12 (13.3%)
	Related	3 (8.8%)	2 (7.1%)	5 (8.1%)	3 (10.7%)	8 (8.9%)
	Not related	2 (5.9%)	2 (7.1%)	4 (6.5%)	0	4 (4.4%)
OEDEMA (浮腫)	Total	4 (11.8%)	3 (10.7%)	7 (11.3%)	5 (17.9%)	12 (13.3%)
	Not related	4 (11.8%)	3 (10.7%)	7 (11.3%)	5 (17.9%)	12 (13.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
PAIN（疼痛）	Total	0	2（7.1%）	2（3.2%）	1（3.6%）	3（3.3%）
	Not related	0	2（7.1%）	2（3.2%）	1（3.6%）	3（3.3%）
PYREXIA（発熱）	Total	1（2.9%）	1（3.6%）	2（3.2%）	1（3.6%）	3（3.3%）
	Not related	1（2.9%）	1（3.6%）	2（3.2%）	1（3.6%）	3（3.3%）
IMPAIRED HEALING（治癒不良）	Total	0	2（7.1%）	2（3.2%）	0	2（2.2%）
	Not related	0	2（7.1%）	2（3.2%）	0	2（2.2%）
OEDEMA PERIPHERAL（末梢性浮腫）	Total	0	2（7.1%）	2（3.2%）	0	2（2.2%）
	Not related	0	2（7.1%）	2（3.2%）	0	2（2.2%）
CATHETER SITE PAIN （カテーテル留置部位疼痛）	Total	1（2.9%）	0	1（1.6%）	0	1（1.1%）
	Not related	1（2.9%）	0	1（1.6%）	0	1（1.1%）
LOCAL SWELLING（局所腫脹）	Total	1（2.9%）	0	1（1.6%）	0	1（1.1%）
	Not related	1（2.9%）	0	1（1.6%）	0	1（1.1%）
SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME （全身性炎症反応症候群）	Total	1（2.9%）	0	1（1.6%）	0	1（1.1%）
	Not related	1（2.9%）	0	1（1.6%）	0	1（1.1%）
BLOOD AND LYMPHATIC	Total	14（41.2%）	15（53.6%）	29（46.8%）	12（42.9%）	41（45.6%）
	Not related	14（41.2%）	15（53.6%）	29（46.8%）	12（42.9%）	41（45.6%）
SYSTEM DISORDERS （血液およびリンパ系障害）						
HAEMORRHAGIC ANAEMIA （出血性貧血）	Total	5（14.7%）	8（28.6%）	13（21.0%）	4（14.3%）	17（18.9%）
	Not related	5（14.7%）	8（28.6%）	13（21.0%）	4（14.3%）	17（18.9%）

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term		Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
THROMBOCYTOPENIA（血小板減少症）	Total	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	5 (17.9%)	15 (16.7%)
	Not related	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	5 (17.9%)	15 (16.7%)
COAGULOPATHY（凝血異常）	Total	3 (8.8%)	4 (14.3%)	7 (11.3%)	2 (7.1%)	9 (10.0%)
	Not related	3 (8.8%)	4 (14.3%)	7 (11.3%)	2 (7.1%)	9 (10.0%)
LEUKOCYTOSIS（白血球増加症）	Total	3 (8.8%)	0	3 (4.8%)	2 (7.1%)	5 (5.6%)
	Not related	3 (8.8%)	0	3 (4.8%)	2 (7.1%)	5 (5.6%)
ANAEMIA（貧血）	Total	0	0	0	4 (14.3%)	4 (4.4%)
	Not related	0	0	0	4 (14.3%)	4 (4.4%)
COAGULATION FACTOR DEFICIENCY （凝固因子欠乏症）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS （代謝および栄養障害）	Total	16 (47.1%)	13 (46.4%)	29 (46.8%)	11 (39.3%)	40 (44.4%)
	Not related	16 (47.1%)	13 (46.4%)	29 (46.8%)	11 (39.3%)	40 (44.4%)
FLUID RETENTION（体液貯留）	Total	12 (35.3%)	8 (28.6%)	20 (32.3%)	4 (14.3%)	24 (26.7%)
	Not related	12 (35.3%)	8 (28.6%)	20 (32.3%)	4 (14.3%)	24 (26.7%)
HYPERGLYCAEMIA（高血糖）	Total	2 (5.9%)	5 (17.9%)	7 (11.3%)	5 (17.9%)	12 (13.3%)
	Not related	2 (5.9%)	5 (17.9%)	7 (11.3%)	5 (17.9%)	12 (13.3%)
HYPOVITAMINOSIS（ビタミン欠乏症）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Not related	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
METABOLIC ACIDOSIS (代謝性アシドーシス)	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Not related	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
DEHYDRATION (脱水)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
HYPERCHOLESTEROLAEMIA (高コレステロール血症)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
HYPERKALAEMIA (高カリウム血症)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
HYPOKALAEMIA (低カリウム血症)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PROTEIN DEFICIENCY (蛋白欠乏症)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
SELENIUM DEFICIENCY (セレンウム欠乏)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
VITAMIN K DEFICIENCY (ビタミンK欠乏)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
VASCULAR DISORDERS (血管障害)	Total	16 (47.1%)	13 (46.4%)	29 (46.8%)	9 (32.1%)	38 (42.2%)
	Not related	16 (47.1%)	13 (46.4%)	29 (46.8%)	9 (32.1%)	38 (42.2%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
HYPERTENSION（高血圧）	Total	7 (20.6%)	9 (32.1%)	16 (25.8%)	8 (28.6%)	24 (26.7%)
	Not related	7 (20.6%)	9 (32.1%)	16 (25.8%)	8 (28.6%)	24 (26.7%)
HAEMATOMA（血腫）	Total	5 (14.7%)	4 (14.3%)	9 (14.5%)	0	9 (10.0%)
	Not related	5 (14.7%)	4 (14.3%)	9 (14.5%)	0	9 (10.0%)
HYPOTENSION（低血圧）	Total	4 (11.8%)	1 (3.6%)	5 (8.1%)	1 (3.6%)	6 (6.7%)
	Not related	4 (11.8%)	1 (3.6%)	5 (8.1%)	1 (3.6%)	6 (6.7%)
HYPERTENSIVE CRISIS （高血圧クリーゼ）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Not related	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS （胃腸障害）	Total	12 (35.3%)	8 (28.6%)	20 (32.3%)	7 (25.0%)	27 (30.0%)
	Related	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	2 (7.1%)	4 (4.4%)
	Not related	10 (29.4%)	8 (28.6%)	18 (29.0%)	6 (21.4%)	24 (26.7%)
NAUSEA（悪心）	Total	6 (17.6%)	4 (14.3%)	10 (16.1%)	3 (10.7%)	13 (14.4%)
	Related	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	2 (7.1%)	4 (4.4%)
	Not related	4 (11.8%)	4 (14.3%)	8 (12.9%)	1 (3.6%)	9 (10.0%)
FLATULENCE（鼓腸）	Total	2 (5.9%)	1 (3.6%)	3 (4.8%)	2 (7.1%)	5 (5.6%)
	Not related	2 (5.9%)	1 (3.6%)	3 (4.8%)	2 (7.1%)	5 (5.6%)
ABDOMINAL PAIN（腹痛）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Not related	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
CONSTIPATION（便秘）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Not related	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
VOMITING（嘔吐）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Not related	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
TONGUE COATED（舌苔）	Total	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Not related	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
ABDOMINAL DISCOMFORT （腹部不快感）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
ABDOMINAL DISTENSION （腹部膨満）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
COELIAC ARTERY STENOSIS （腹腔動脈狭窄）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
COLITIS ISCHAEMIC （虚血性大腸炎）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
DIARRHOEA（下痢）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
DYSPEPSIA（消化不良）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
FAECALOMA (糞塊)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
ORAL MUCOSAL BLISTERING (口腔粘膜水疱形成)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
PERITONEAL ADHESIONS (腹膜癒着)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
INVESTIGATIONS (臨床検査)	Total	9 (26.5%)	7 (25.0%)	16 (25.8%)	7 (25.0%)	23 (25.6%)
	Not related	9 (26.5%)	7 (25.0%)	16 (25.8%)	7 (25.0%)	23 (25.6%)
ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED (心電図QT延長)	Total	3 (8.8%)	3 (10.7%)	6 (9.7%)	4 (14.3%)	10 (11.1%)
	Not related	3 (8.8%)	3 (10.7%)	6 (9.7%)	4 (14.3%)	10 (11.1%)
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED (抱合ビリルビン増加)	Total	3 (8.8%)	2 (7.1%)	5 (8.1%)	0	5 (5.6%)
	Not related	3 (8.8%)	2 (7.1%)	5 (8.1%)	0	5 (5.6%)
URINE OUTPUT DECREASED (尿量減少)	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Not related	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED (活性化部分トロンボプラスチン時間延長)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED (血中ビリルビン増加)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
BLOOD URINE PRESENT (尿中血陽性)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
TRANSAMINASES INCREASED (トランスアミナーゼ上昇)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS (筋骨格系および結合組織障害)	Total	6 (17.6%)	7 (25.0%)	13 (21.0%)	2 (7.1%)	15 (16.7%)
	Not related	6 (17.6%)	7 (25.0%)	13 (21.0%)	2 (7.1%)	15 (16.7%)
BACK PAIN (背部痛)	Total	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	1 (3.6%)	11 (12.2%)
	Not related	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	1 (3.6%)	11 (12.2%)
NECK PAIN (頸部痛)	Total	3 (8.8%)	0	3 (4.8%)	0	3 (3.3%)
	Not related	3 (8.8%)	0	3 (4.8%)	0	3 (3.3%)
MUSCULOSKELETAL PAIN (筋骨格痛)	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Not related	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
ARTHRALGIA（関節痛）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
FLANK PAIN（側腹部痛）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
MUSCLE HAEMORRHAGE（筋肉内出血）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
MUSCULAR WEAKNESS（筋力低下）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS (感染症および寄生虫症)	Total	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	4 (14.3%)	14 (15.6%)
	Not related	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	4 (14.3%)	14 (15.6%)
URINARY TRACT INFECTION (尿路感染)	Total	1 (2.9%)	3 (10.7%)	4 (6.5%)	1 (3.6%)	5 (5.6%)
	Not related	1 (2.9%)	3 (10.7%)	4 (6.5%)	1 (3.6%)	5 (5.6%)
INFECTION（感染）	Total	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Not related	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
CANDIDA INFECTIONS（カンジダ感染）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION FUNGAL (真菌性下気道感染)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
LUNG INFECTION (肺感染)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PNEUMONIA BACTERIAL (細菌性肺炎)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
POSTOPERATIVE WOUND INFECTION (術後創感染)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
WOUND INFECTION BACTERIAL (細菌性創感染)	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
WOUND INFECTION FUNGAL (真菌性創感染)	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
WOUND INFECTION STAPHYLOCOCCAL (ブドウ球菌性創感染)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS (神経系障害)	Total	5 (14.7%)	5 (17.9%)	10 (16.1%)	4 (14.3%)	14 (15.6%)
	Not related	5 (14.7%)	5 (17.9%)	10 (16.1%)	4 (14.3%)	14 (15.6%)
CONVULSION (痙攣)	Total	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Not related	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
DIZZINESS（浮動性めまい）	Total	1 (2.9%)	2 (7.1%)	3 (4.8%)	0	3 (3.3%)
	Not related	1 (2.9%)	2 (7.1%)	3 (4.8%)	0	3 (3.3%)
DISTURBANCE IN ATTENTION （注意力障害）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
AMNESIA（健忘）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CEREBROVASCULAR ACCIDENT （脳血管発作）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
HEMIPARESIS（不全片麻痺）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
LACUNAR INFARCTION （ラクナ梗塞）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
ORTHOSTATIC INTOLERANCE （起立不耐性）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PARKINSON'S DISEASE （パーキンソン病）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PERIPHERAL NERVE PARESIS （末梢神経不全麻痺）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term		Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
All patients	Relationship					
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	Total	6 (17.6%)	1 (3.6%)	7 (11.3%)	3 (10.7%)	10 (11.1%)
	Not related	6 (17.6%)	1 (3.6%)	7 (11.3%)	3 (10.7%)	10 (11.1%)
SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA （皮下気腫）	Total	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
	Not related	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	1 (3.6%)	3 (3.3%)
ERYTHEMA（紅斑）	Total	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Not related	2 (5.9%)	0	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
SKIN LESION（皮膚病変）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
DECUBITUS ULCER（褥瘡性潰瘍）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
RASH（発疹）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Not related	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
RASH GENERALISED（全身性皮疹）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
SKIN MACERATION（皮膚軟化）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
RENAL AND URINARY DISORDERS （腎および尿路障害）	Total	3 (8.8%)	1 (3.6%)	4 (6.5%)	0	4 (4.4%)
	Not related	3 (8.8%)	1 (3.6%)	4 (6.5%)	0	4 (4.4%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
HAEMATURIA（血尿）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
POLYURIA（多尿）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
RENAL FAILURE ACUTE （急性腎不全）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
URINARY INCONTINENCE （尿失禁）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
ENDOCRINE DISORDERS（内分泌障害）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
HYPOTHYROIDISM （甲状腺機能低下症）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
HYPERTHYROIDISM （甲状腺機能亢進症）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
HEPATOBIILIARY DISORDERS （肝胆道系障害）	Total	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Not related	1 (2.9%)	1 (3.6%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
HEPATIC CONGESTION （肝臓うっ血）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-72 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-010 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg (N=34)	Remimazolam 12 mg (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
HYPERBILIRUBINAEMIA (高ビリルビン血症)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS (耳および迷路障害)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
VERTIGO (回転性めまい)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
EYE DISORDERS (眼障害)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
EYELID OEDEMA (眼瞼浮腫)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS (免疫系障害)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
DRUG HYPERSENSITIVITY (薬物過敏症)	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Not related	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

Events were coded according to MedDRA 16.0. Preferred Terms by System Organ Class are displayed.

[改変：治験総括報告書 [CNS7056-010 試験 (5.3.5.1-2)] Table14.3-3.2]

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-73 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-011 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Patients with at least one treatment-emergent AE	Total	17 (94.4%)	4 (80.0%)	21 (91.3%)
	Related	4 (22.2%)	0	4 (17.4%)
	Not Related	13 (72.2%)	4 (80.0%)	17 (73.9%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	Total	7 (38.9%)	0	7 (30.4%)
	Related	0	0	0
	Not Related	7 (38.9%)	0	7 (30.4%)
Anaemia（貧血）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Haemorrhagic anaemia（出血性貧血）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
Leukocytosis（白血球増加症）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
Cardiac disorders（心臓障害）	Total	10 (55.6%)	2 (40.0%)	12 (52.2%)
	Related	0	0	0
	Not Related	10 (55.6%)	2 (40.0%)	12 (52.2%)
Atrial fibrillation（心房細動）	Total	7 (38.9%)	2 (40.0%)	9 (39.1%)
	Related	0	0	0
	Not Related	7 (38.9%)	2 (40.0%)	9 (39.1%)
Atrial flutter（心房粗動）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Atrial thrombosis（心房血栓症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Bradycardia（徐脈）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Cardiac failure chronic（慢性心不全）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Pericardial effusion（心嚢液貯留）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-73 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Endocrine disorders（内分泌障害）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Hypothyroidism（甲状腺機能低下症）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Eye disorders（眼障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Visual impairment（視力障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	Total	8 (44.4%)	0	8 (34.8%)
	Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Not Related	7 (38.9%)	0	7 (30.4%)
Constipation（便秘）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
Nausea（悪心）	Total	6 (33.3%)	0	6 (26.1%)
	Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Not Related	5 (27.8%)	0	5 (21.7%)
Vomiting（嘔吐）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	Total	9 (50.0%)	3 (60.0%)	12 (52.2%)
	Related	0	0	0
	Not Related	9 (50.0%)	3 (60.0%)	12 (52.2%)
Chest pain（胸痛）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Chills（悪寒）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-73 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Hangover（宿酔）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Impaired healing（治癒不良）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Injection site haemorrhage（注射部位出血）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Oedema（浮腫）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
Pain（疼痛）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Pyrexia（発熱）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Pneumonia（肺炎）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	Total	2 (11.1%)	2 (40.0%)	4 (17.4%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	2 (40.0%)	4 (17.4%)
Anaemia postoperative（術後貧血）	Total	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-73 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Anaesthetic complication neurological（麻酔による神経系合併症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Delayed recovery from anaesthesia（麻酔からの覚醒遅延）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Postoperative renal failure（術後腎不全）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Procedural nausea（処置による悪心）	Total	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
Procedural vomiting（処置による嘔吐）	Total	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
Investigations（臨床検査）	Total	2 (11.1%)	1 (20.0%)	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	1 (20.0%)	3 (13.0%)
Blood phosphorus decreased（血中リン減少）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Body temperature increased（体温上昇）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Enterococcus test positive（エンテロコッカス検査陽性）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Inflammatory marker increased（炎症マーカー上昇）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Oxygen saturation decreased（酸素飽和度低下）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Urine output decreased（尿量減少）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-73 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	Total	5 (27.8%)	1 (20.0%)	6 (26.1%)
	Related	0	0	0
	Not Related	5 (27.8%)	1 (20.0%)	6 (26.1%)
Fluid retention（体液貯留）	Total	2 (11.1%)	1 (20.0%)	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	1 (20.0%)	3 (13.0%)
Hyperkalaemia（高カリウム血症）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Hypocalcaemia（低カルシウム血症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Hypokalaemia（低カリウム血症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Back pain（背部痛）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Nervous system disorders（神経系障害）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Disturbance in attention（注意力障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Dizziness（浮動性めまい）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Headache（頭痛）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-73 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Psychiatric disorders（精神障害）	Total	11 (61.1%)	1 (20.0%)	12 (52.2%)
	Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Not Related	8 (44.4%)	1 (20.0%)	9 (39.1%)
Agitation（激越）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Delirium（譫妄）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Not Related	0	0	0
Hallucination（幻覚）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Sleep disorder（睡眠障害）	Total	8 (44.4%)	1 (20.0%)	9 (39.1%)
	Related	0	0	0
	Not Related	8 (44.4%)	1 (20.0%)	9 (39.1%)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	Total	4 (22.2%)	2 (40.0%)	6 (26.1%)
	Related	0	0	0
	Not Related	4 (22.2%)	2 (40.0%)	6 (26.1%)
Haematuria（血尿）	Total	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
Incontinence（失禁）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Oliguria（乏尿）	Total	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
Renal failure（腎不全）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Urinary incontinence（尿失禁）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-73 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	Total	15 (83.3%)	2 (40.0%)	17 (73.9%)
	Related	0	0	0
	Not Related	15 (83.3%)	2 (40.0%)	17 (73.9%)
Pleural effusion（胸水）	Total	10 (55.6%)	2 (40.0%)	12 (52.2%)
	Related	0	0	0
	Not Related	10 (55.6%)	2 (40.0%)	12 (52.2%)
Pneumothorax（気胸）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Pulmonary congestion（肺うっ血）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Respiratory disorder（呼吸障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Respiratory failure（呼吸不全）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Vascular disorders（血管障害）	Total	5 (27.8%)	3 (60.0%)	8 (34.8%)
	Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Not Related	4 (22.2%)	3 (60.0%)	7 (30.4%)
Circulatory collapse（循環虚脱）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Haemorrhage（出血）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Hypertension（高血圧）	Total	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)

2.7.4 臨床的安全性の概要

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.4-73 治験薬との関連性別の有害事象の発現割合（CNS7056-011 試験）（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Hypertensive crisis（高血圧クリーゼ）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Hypotension（低血圧）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

Events were coded according to MedDRA 16.0. Preferred Terms by System Organ Class are displayed.

[改変：治験総括報告書 [CNS7056-011 試験 (5.3.5.1-3)] Table 14.3.1.3]

<レミマゾラムベシル酸塩>
<アネレム静注用 50mg>

第 2 部 CTD の概要

2.7.5 参考文献

ムンディファーマ株式会社

2.7.5 参考文献

- 1) 恒吉 勇男. 麻酔の基本的考え方と新しい麻酔薬. 宮崎医学会誌. 2009;33:7-13. (5.4-1)
- 2) 日本麻酔科学会・周術期管理チーム委員会 (編). 周術期管理チームテキスト第3版. II 静脈麻酔薬. 公益社団法人日本麻酔科学会; 2016.8.10. p. 511-2. (5.4-2)
- 3) 中島 芳樹, 佐藤 重仁. 全身麻酔の実際. 外科治療. 2002;87(2):125-33. (5.4-3)
- 4) 公益社団法人日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン. 第3版第4訂. III 静脈関連薬. 2015.3.13. p.86-98. (5.4-4)
- 5) Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. Anesth Analg. 1993 Oct;77(4 Suppl):S21-9. (5.4-5)
- 6) Kasaba T, Kondou O, Yoshimura Y, Watanabe Y, Takasaki M. Haemodynamic effects of induction of general anaesthesia with propofol during epidural anaesthesia. Can J Anaesth. 1998 Nov;45(11):1061-5. (5.4-6)
- 7) Michelsen I, Helbo-Hansen HS, Køhler F, Lorenzen AG, Rydlund E, Bentzon MW. Prophylactic ephedrine attenuates the hemodynamic response to propofol in elderly female patients. Anesth Analg. 1998 Mar;86(3):477-81. (5.4-7)
- 8) Pagel PS, Warltier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. Anesthesiology. 1993 Jan;78(1):100-8. (5.4-8)
- 9) Euasobhon P, Dej-Arkom S, Siriussawakul A, Muangman S, Sriraj W, Pattanittum P, et al. Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of anaesthesia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 18;2:CD007874. (5.4-9)
- 10) 山蔭 道明, 山本 浩貴, 並木 昭義. 2種のプロポフォール製剤における微生物増殖試験. 日臨麻会誌. 2005 Mar;25(2):154-61. (5.4-10)
- 11) 1%プロポフォール注「マルイシ」＜後発品＞よくある質問 (Q&A) . (5.4-11)
http://www.maruishi-pharm.co.jp/med2/question-many-answer_166_4.html (accessed 2018-7-12)
- 12) 小坂橋 俊哉. レミフェンタニル麻酔の効用と副作用対策. 日臨麻会誌. 2009;29(4):455-66. (5.4-12)
- 13) Park JW, Park ES, Chi SC, Kil HY, Lee KH. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. Anesth Analg. 2003 Sep;97(3):769-71. (5.4-13)
- 14) 門口 直仁, 田中 聡, 宮本 典文, 山本 創一, 喜多村 泰輔. 救急・集中治療領域におけるプロポフォール注射液投与による静脈炎発生の調査. 日臨救医誌 (JJSEM) . 2015;18:715-9. (5.4-14)
- 15) Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. Crit Care. 2009;13(5):R169. (5.4-15)
- 16) Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. Crit Care Res Pract. 2015;2015:260385. (5.4-16)
- 17) Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology. 1992 Mar;76(3):334-41. (5.4-17)
- 18) 渋谷 欣一, 小松 徹 (編). バランス麻酔: 最近の進歩-エンドポイント指向型バランス麻酔-

2.7.5 参考文献

<レミマゾラムベシル酸塩>

- 改訂第2版. 克誠堂出版; 2005.9.15. p. 21-4. (5.4-18)
- 19) Wiltshire HR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, Borkett KM. A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part II. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation. *Anesth Analg.* 2012 Aug;115(2):284-96. (5.4-19)
- 20) Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg.* 2004 Sep;99(3):833-9. (5.4-20)
- 21) Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology.* 2017 Jan;126(1):47-65. (5.4-21)
- 22) 妙中 信之、行岡 秀和、足羽 孝子、鶴田 良介、磨田 裕、長谷川 隆一ほか. 人工呼吸中の鎮静のためのガイドライン. *人工呼吸.* 2007;24(2):146-67. (5.4-22)
- 23) 土井 松幸編著, 佐藤 重仁監修. 術中覚醒一回避可能な麻酔の落とし穴. 真興交易医書出版部, 東京, 2001. (5.4-23)
- 24) 古賀和徳、佐多竹良. 麻酔に伴う喉頭痙攣の予防とその治療. *J UOEH.* 2004;26(1):75-83. (5.4-24)