# <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
## 2.7.6 個々の試験のまとめ

ムンディファーマ株式会社

## 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） |
|---|---|---|
| ACLS | Advanced Cardiac Life Support | 二次心肺蘇生法 |
| AE | Adverse Event | 有害事象 |
| Ae | Amount of Drug at each Interval (in urine) | - |
| AESI | Adverse Event of Special Interest | 特に注目すべき有害事象 |
| AIC | Akaike Information Criteria | 赤池情報量基準 |
| ALP | Alkaline Phosphatase | アルカリフォスファターゼ |
| ALT（GPT） | L-Alanine Aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANOVA | Analysis of Variance | 分散分析 |
| anti-HBc | Hepatitis B core antibody | B 型肝炎ウイルスコア抗体 |
| 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 |
| $AUC_{0-\infty/inf}$ | AUC from time zero extrapolated to infinity | 時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-last/last}$ | AUC from time zero to the last quantifiable time point | 時間 0 から最終定量時点までの血漿中濃度－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 |
| AUMC | Area Under First Moment Curve | 1 次モーメント曲線下面積 |
| 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 |
| 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 |
| BP | Blood Pressure | 血圧 |
| bpm | Beats Per Minute | 心拍数 |
| BUN | Blood Urea Nitrogen | 尿素窒素 |
| BLQ | Below Limit of Quantification | 定量下限未満 |
| CAM-ICU | Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit | ICU における譫妄評価法 |
| $C_{eoi}$ | Concentration at the end of infusion | 投与終了直前の血漿中濃度 |
| $C_0$ | - | 0 時間時点の血漿中濃度 |
| CI | Confidence Interval | 信頼区間 |
| CK（CPK） | Creatine Kinase | クレアチンキナーゼ |
| CKD-EPI | Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration | - |
| Cl | Chlorine | 塩素 |
| CL | Clearance | クリアランス |
| CL1 | Elimination Clearance | 排泄クリアランス |
| CL2、CL3 | Intercompartmental Clearances | コンパートメント間クリアランス |
| CLr | Renal Clearance | - |
| $C_{max}$ | Maximum Concentration | 最高血漿中濃度 |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel | - |
| 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 |
| CORI | Clinical Outcomes Research Initiative | - |
| $CO_2$ | Carbon Dioxide | 二酸化炭素 |
| CPAP | Continuous Positive Airway Pressure | 持続陽圧呼吸療法 |
| CPK | Creatine Phosphokinase | クレアチンフォスフォキナーゼ |
| CS | Clinically Significant | 臨床的に意義のある |
| CSDT | Context-Sensitive Decrement Times | 持続静注中止後の血漿中濃度が目的とする任意濃度に減少するのに必要な時間 |
| CSHT | Context-Sensitive Half-Time | 持続静注中止後の血漿中濃度が 50%に減少す |

<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） |
|---|---|---|
| | | るのに必要な時間 |
| CSRC | Cardiac Safety Research Consortium | |
| C-SSRS | Columbia-Suicide Severity Rating Scale | コロンビア自殺重症度評価尺度 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| CV | Coefficient of Variation | 変動係数 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DMC | Data Monitoring Committee | データ・モニタリング委員会 |
| DSM-IV-TR | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders | 精神障害の診断と統計マニュアル |
| $E_0$ | Baseline Effect | ベースライン値 |
| $EC_{50}$ | Half maximal Effective Concentration | 50%有効濃度 |
| $EC_{90}$ | Effect Site Concentration for 90% effect | 90%有効濃度 |
| $EC_{95}$ | Effect Site Concentration for 95% effect | 95%有効濃度 |
| ECG | Electrocardiogram | 心電図 |
| eCRF | electronic Case Report Form | 電子症例報告書 |
| EEG | Electroencephalogram | 脳波 |
| eGFR | Estimated Glomerular Filtration Rate | 推算糸球体ろ過量 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| $E_{max}$ | Maximum Effect | 最大効果 |
| $E_{min}$ | Minimum Effect | 最小効果 |
| EQ-5D | EuroQol 5 Dimension | - |
| ESRD | End-Stage Renal Disease | 末期腎不全 |
| $EtCO_2$ | End-tidal Carbon Dioxide | 呼気終末二酸化炭素 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| Fe | Cumulative Urinary Excretion | 尿中排泄率 |
| $FEV_1$ | Forced Expiratory Volume in 1 second | 1 秒量 |
| FSH | Follicle Stimulating Hormone | 卵胞刺激ホルモン |
| FVC | Forced Vital Capacity | 努力性肺活量 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| γ-GTP | gamma-Glutamyl Transpeptidase | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |
| GM | Geometric Mean | 幾何平均 |
| HBsAg | Hepatitis B Surface Antigen | B 型肝炎ウイルス表面抗原 |
| HCG | Human Chorionic Gonadotropin | ヒト絨毛性ゴナドトロピン |
| $HCO_3$ | - | 重炭酸イオン濃度 |
| HCV | Hepatitis C Virus | C 型肝炎ウイルス |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus | ヒト免疫不全ウイルス |
| HR | Heart Rate | 心拍数 |
| HVLT-R™ | Hopkins Verbal Learning Test-Revised | ホプキンス言語学習テスト改訂版 |
| IABP | Intra-Aortic Balloon Pumping | 大動脈内バルーンパンピング |
| ICF | Informed Consent Form | 同意説明文書 |
| 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 |
| IMC | Intermediate Care Unit | 中間治療ユニット |
| INR | International Normalized Ratio | 国際標準比 |
| IQ | The International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development | |
| ITT | Intent-To-Treat | 治療意図の原理による解析対象集団 |
| IV | Intravenous | 静脈内 |
| K | Kalium | カリウム |
| $K_{e0}$ | - | 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 |
| $K_m$ | The Rate Constant for the Transit Compartment | 通過コンパートメント |
| LDH | Lactate Dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| LLOQ | Lower Limit of Quantification | 定量限界値 |
| LoC | Loss of Consciousness | 意識消失 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**<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） |
|---|---|---|
| LOCF | Last-Observation-Carried-Forward | - |
| LS mean | Least Square Mean | 最小二乗平均値 |
| 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 |
| mITT | Modified Intent-To-Treat | 修正治療意図の原理による解析対象集団 |
| MMSE | Mini Mental State Examination | ミニメンタルステート検査 |
| MOAA/S | Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation | 鎮静スコア |
| MRT | Mean Residence Time | 平均滞留時間 |
| Na | Natrium | ナトリウム |
| NA / n.a. | Not Applicable | 該当なし |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立がん研究所 |
| NCS | Non-Clinically Significant | 臨床的に意義のない |
| NCT | Narcotrend | ナルコトレンド |
| NLME | Nonlinear Mixed-Effect | - |
| NOS | Not Othewise Specified | 他に特定されない |
| NRS | Numeric Rating Scale | - |
| N.S. | Not Significant | 有意差なし |
| Nu-DESC | Nursing Delirium Screening Scale | - |
| NYHA | New York Heart Association | ニューヨーク心臓協会 |
| OTC | Over-the-Counter | 一般用医薬品 |
| $PaCO_2$ | Partial Pressure of Carbon Dioxide | 炭酸ガス分圧 |
| PACU | Postanesthesia Care Unit | 麻酔後回復室 |
| $PaO_2$ | Partial Pressure of Oxygen | 酸素分圧 |
| $pCO_2$ | Partial Pressure of Carbon Dioxide | 二酸化炭素分圧 |
| PD | Pharmacodynamic | 薬力学的作用 |
| pH | Potential Hydrogen | 水素イオン指数 |
| PiCCO | - | 循環動態モニター |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PPK | Population Pharmacokinetic | 母集団薬物動態 |
| PPS | Per Protocol Set | 治験実施計画書に適合した解析対象集団 |
| PS | Physical Status | - |
| PSI | Patient State Index | - |
| PT | Preferred Term | 基本語 |
| QOL | Quality of Life | 生活の質 |
| 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 |
| QTc | QT interval corrected for heart rate | QT 間隔補正値 |
| QTcB | QT interval with Bazett's correction | Bazett 補正式を用いて補正した QT 間隔 |
| QTcF | QT interval with Fridericia's correction | 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 |
| RCA | Right Coronary Artery | 右冠動脈 |
| RND | Rondomized Set | 無作為化対象集団 |
| SAF | Safety Set | 安全性解析対象集団 |
| $SAO_2$ / $S_aO_2$ | Arterial Oxygen Saturation | 動脈血酸素飽和度 |
| $ScvO_2$ | Venous Oxygen Saturation | 静脈血酸素飽和度 |
| SD | Standard Deviation | 標準偏差 |
| SMQ | Standardised MedDRA Queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | System Organ Class | 器官別大分類 |
| $SpO_2$ | Pulse Oximeter Saturation | 酸素飽和度（パルスオキシメータ表示） |
| SUSAR | Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction | 予測できない重篤な副作用 |
| 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 |
| TAVI | Transcatheter Aortic Valve Implantation | 経カテーテル大動脈弁植え込み術 |
| TCI | Target Controlled Infusion | 目標制御注入法 |
| TEAE | Treatment-Emergent AE | 治療下で発現した有害事象 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**<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） |
|---|---|---|
| $t_{max}$ | Time at $C_{max}$ | 最高血漿中濃度到達時間 |
| TOF | Train-of-Four | 四連反応 |
| $t_{Peak}$ | Time to Peak Effect | ピークまでの時間 |
| tvCl | Typical Clearance Value | - |
| $t_{1/2}$ | 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 | - |
| V / $V_d$ | Volume of Distribution | 分布容積 |
| VAC | Vacuum Assisted Closure | 陰圧閉鎖療法 |
| VAS | Visual Analogue Scale | ビジュアルアナログスケール<br>（視覚的評価スケール） |
| VRS | Verbal Rating Scale | - |
| $V_{ss}$ | Volume of Distribution at Steady State | 定常状態における分布容積 |
| Vz | Volume of Distribution of the Terminal Phase | 消失相における分布容積 |
| $V_1$ | Central Volume of Distribution | 中心コンパートメント分布容積 |
| $V_2$, $V_3$ | Peripheral Volumes of Distribution | 末梢コンパートメント分布容積 |
| $\lambda_z$ | Terminal Elimination Phase Rate Constant | 消失速度定数 |
| ΔΔQTcI | Placebo-Adjusted QTcI Change from Baseline | ベースラインからのプラセボ補正 QTcI 変化量 |
| γ | Hill Exponent Describing the Steepness of Concentration-Effect Curve | 効果濃度曲線の勾配 |

# 目次

頁
略号一覧表 ..... 2
2.7.6 個々の試験のまとめ ..... 8
2.7.6.1 健康成人男性及び健康高齢男性を対象とした国内第 I 相試験－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） ..... 19
2.7.6.2 日本人の健康成人を対象とした国内第 I 相試験－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） ..... 62
2.7.6.3 健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CNS7056-001 試験、参考資料）（資料番号 5.3.3.1-3） ..... 98
2.7.6.4 大腸内視鏡検査を施行する健康成人を対象とした海外第 I 相試験－用量設定試験－（CNS7056-002 試験、参考資料）（資料番号 5.3.3.1-4） ..... 131
2.7.6.5 慢性肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（ONO-2745IVU007 試験、評価資料）（資料番号 5.3.3.3-1） ..... 174
2.7.6.6 血液透析不要な末期腎不全患者（ESRD）及び腎機能正常者を対象とした薬物動態試験（海外第 I 相試験）（CNS7056-012 試験、評価資料）、（資料番号 5.3.3.3-2） ..... 211
2.7.6.7 健康成人を対象にレミマゾラム及びミダゾラムの QTc 間隔への影響を評価した海外第 I 相試験＜Thorough QTc 試験＞（CNS7056-005 試験、評価資料）（資料番号 5.3.4.1-1） ..... 240
2.7.6.8 嗜好性中枢神経抑制薬使用者を対象にレミマゾラムの乱用可能性を検討した海外第 I 相試験（CNS7056-014 試験、参考資料）（資料番号 5.3.4.1-2） ..... 291
2.7.6.9 健康男性成人を対象とした海外第 I 相試験＜薬物動態/薬力学的モデリング＞（CNS7056-017 試験、評価資料）（資料番号 5.3.4.1-3） ..... 340
2.7.6.10 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） ..... 374
2.7.6.11 全身麻酔を施行する心臓手術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） ..... 453
2.7.6.12 全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象とした海外第 III 相試験（CNS7056-011 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.1-3） ..... 552
2.7.6.13 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） ..... 580
2.7.6.14 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） ..... 676
2.7.6.15 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を対象とした国内第 II 相試験（ONO-2745-04 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.4-1） ..... 743
2.7.6.16 上部消化管内視鏡診断施行患者を対象とした海外第 IIa 相試験（CNS7056-003 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.4-2） ..... 785
2.7.6.17 大腸内視鏡検査を施行する患者を対象とした海外第 IIb 相試験（CNS7056-004 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.4-3） ..... 825
2.7.6.18 大腸内視鏡検査/治療施行患者を対象とした海外第 III 相試験（CNS7056-006 試験、参

考資料）（資料番号 5.3.5.4-4） ..... 872
2.7.6.19気管支鏡検査/治療施行患者を対象とした海外第 III 相試験（CNS 7056-008 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.4-5） ..... 914
2.7.6.20大腸内視鏡検査/治療を施行する ASA 分類 III 又は IV の患者を対象とした海外第 III 相試験（CNS7056-015 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.4-6） ..... 955

## 2.7.6　個々の試験のまとめ

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。

**臨床試験一覧表**

| 治験実施計画書番号<br>開発フェーズ<br>実施国 | 目的 | 試験デザイン | 対象 | 治験薬投与被験者数 | 治験薬<br>投与方法 | 報告書<br>の種類<br>（試験進行状況） | 評価/<br>参考区別<br>添付資料<br>番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ONO-2745-01<br>第 I 相<br>日本 | PK<br>PD<br>安全性 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 | 日本人<br>健康成人男性（Part A）及び健康高齢男性（Part B） | Part A：<br>Step A1～A6（レミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 mg/kg）：各 5 名<br>プラセボ：6 名<br><br>Part B：<br>Step B1（レミマゾラム 0.1 mg/kg）：5 名<br>プラセボ：1 名 | Part A<br>レミマゾラム：0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 mg/kg<br>プラセボ<br><br>Part B<br>レミマゾラム：0.1 mg/kg<br>プラセボ<br><br>単回静脈内急速投与（1 分間） | 完全な報告書<br>（完了） | 評価資料<br>5.3.3.1-1 |
| ONO-2745-02<br>第 I 相<br>日本 | PK<br>PD<br>安全性 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 | 日本人<br>健康成人男性 | レミマゾラム群：8 名<br>プラセボ群：2 名 | レミマゾラム：1 mg/kg/h<br>プラセボ<br>静脈内持続投与 | 完全な報告書<br>（完了） | 評価資料<br>5.3.3.1-2 |
| CNS7056-001<br>第 I 相<br>米国 | PK<br>PD<br>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 | 外国人<br>健康成人 | レミマゾラム群：<br>コホート 1～9（0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3 mg/kg）：各 6 名<br>プラセボ群：9 名<br>ミダゾラム群：18 名 | レミマゾラム：0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3 mg/kg<br>ミダゾラム：0.075 mg/kg<br>プラセボ<br><br>単回静脈内急速投与（1 分間） | 完全な報告書<br>（完了） | 参考資料<br>5.3.3.1-3 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**<レミマゾラムベシル酸塩>**

| 治験実施計画書番号<br>開発フェーズ<br>実施国 | 目的 | 試験デザイン | 対象 | 治験薬投与被験者数 | 治験薬<br>投与方法 | 報告書の種類（試験進行状況） | 評価/参考区別<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CNS7056-002<br>第 I 相<br>米国 | PK<br>PD<br>安全性 | Part A：<br>無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー<br>Part B：<br>非盲検、用量漸増 | 外国人<br>大腸内視鏡検査施行の健康成人（ASA 分類 I） | Part A：<br>フルマゼニル/プラセボ群：3 名<br>プラセボ/フルマゼニル群：3 名<br>Part B：<br>レミマゾラム 0.04 mg/kg 群：15 名<br>レミマゾラム 0.075 mg/kg 群：15 名<br>レミマゾラム 0.1 mg/kg 群：15 名 | Part A：<br>レミマゾラム：0.25 mg/kg<br>単回静脈内急速投与（1 分間）<br>鎮静 3 分後に、フルマゼニル 0.5 mg/kg 又はプラセボ（覚醒状態に回復するまで、フルマゼニル 0.1 mg/kg 又はプラセボを 1 分毎に最大 4 回まで静脈内急速投与可）<br><br>Part B：<br>レミマゾラム：0.04、0.075、0.1 mg/kg<br>単回静脈内急速投与（1 分間）<br>（検査開始前に十分な鎮静が得られない場合、0.04 mg/kg を 2 分以上の間隔で最大 2 回まで 15 秒以上かけて静脈内急速投与可。検査開始後は、0.04 mg/kg を 2 分以上の間隔で最大 6 回まで 15 秒以上かけて静脈内急速投与可） | 完全な報告書（完了） | 参考資料<br>5.3.3.1-4 |
| ONO-2745IVU007<br>第 I 相<br>米国 | PK<br>PD<br>安全性 | 非盲検 | 外国人<br>肝機能障害患者及び健康成人 | 肝機能障害患者：11 名（中等度：8 名、高度：3 名）<br>健康成人：9 名 | レミマゾラム：0.1 mg/kg<br>単回静脈内急速投与（1 分間） | 完全な報告書（完了） | 評価資料<br>5.3.3.3-1 |
| CNS7056-012<br>第 I 相<br>ハンガリー | PK<br>安全性 | 非盲検 | 外国人<br>末期腎不全患者及び腎機能正常者 | 末期腎不全患者：11 名<br>腎機能正常者：12 名 | レミマゾラム：1.5 mg<br>単回静脈内急速投与 | 完全な報告書（完了） | 評価資料<br>5.3.3.3-2 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**<レミマゾラムベシル酸塩>**

| 治験実施計画書番号<br>開発フェーズ<br>実施国 | 目的 | 試験デザイン | 対象 | 治験薬投与被験者数 | 治験薬<br>投与方法 | 報告書の種類（試験進行状況） | 評価/参考区別<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CNS7056-005<br>第 I 相<br>米国 | QTc<br>PK<br>PD<br>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 | 外国人<br>健康成人 | 57 名 | 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<br>RT : レミマゾラム 10 mg（治療用量）<br>RS : レミマゾラム 20 mg（治療用量を超える用量）<br>MT : ミダゾラム 2.5 mg（治療用量）<br>MS : ミダゾラム 7.5 mg（治療用量を超える用量）<br>P : プラセボ<br>単回静脈内急速投与（1 分間）<br><br>PC : モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）<br>単回経口投与 | 完全な報告書（完了） | 評価資料<br>5.3.4.1-1 |
| CNS7056-014<br>第 I 相<br>米国 | 乱用可能性<br>PK<br>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<br>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：83 名、うち投与期：40 名 | 適格性（薬物弁別・忍容性）評価期<br>ミダゾラム 2.5 mg<br>プラセボ<br>ミダゾラム 5 mg<br>単回静脈内急速投与（1 分間）<br><br>投与期<br>レミマゾラム 5 mg<br>レミマゾラム 10 mg<br>ミダゾラム 2.5 mg<br>ミダゾラム 5 mg<br>プラセボ<br>単回静脈内急速投与（1 分間） | 完全な報告書（完了） | 参考資料<br>5.3.4.1-2 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**<レミマゾラムベシル酸塩>**

| 治験実施計画書番号<br>開発フェーズ<br>実施国 | 目的 | 試験デザイン | 対象 | 治験薬投与被験者数 | 治験薬<br>投与方法 | 報告書の種類（試験進行状況） | 評価/参考区別<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CNS7056-017<br>第 I 相<br>ドイツ | QTc<br>PK/PD モデリング<br>PK<br>PD<br>安全性 | 無作為化、非盲検、2 群、クロスオーバー | 外国人<br>健康成人男性 | 20 名<br>（レミマゾラム-対照群：9 名、対照-レミマゾラム群：11 名） | Visit 2 にレミマゾラム又は対照、Visit 3 に対照又はレミマゾラムを投与<br><br>レミマゾラム：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 1 回静脈内投与<br>対照：生理食塩液を静脈内投与 | 完全な報告書（完了） | 評価資料<br>5.3.4.1-3 |
| ONO-2745-05<br>後期第 II 相/第 III 相<br>日本 | 有効性<br>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<br>手術患者（ASA 分類 I 又は II） | レミマゾラム 6 mg/kg/h 群：150 名<br>レミマゾラム 12 mg/kg/h 群：150 名<br>プロポフォール群：75 名 | レミマゾラム<br>麻酔導入時：6 又は 12 mg/kg/h<br>静脈内持続投与<br>麻酔維持時：1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2 mg/kg/h）<br>静脈内持続投与<br><br>プロポフォール<br>麻酔導入時：2.0～2.5 mg/kg<br>緩徐に投与<br>麻酔維持時：4～10 mg/kg/h<br>静脈内持続投与 | 完全な報告書（完了） | 評価資料<br>5.3.5.1-1 |

**<レミマゾラムベシル酸塩>**

| 治験実施計画書番号<br>開発フェーズ<br>実施国 | 目的 | 試験デザイン | 対象 | 治験薬投与被験者数 | 治験薬<br>投与方法 | 報告書の種類（試験進行状況） | 評価/参考区別<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CNS7056-010<br>第 II 相<br>ドイツ | PK<br>有効性<br>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<br>心臓手術患者 | レミマゾラム 6 mg/kg/h 群：34 名<br>レミマゾラム 12 mg/kg/h 群：28 名<br>プロポフォール・セボフルラン群：28 名 | レミマゾラム 6 mg/kg/h 群<br>麻酔導入時: レミマゾラム 6 mg/kg/h<br>麻酔維持時：レミマゾラム 1～3 mg/kg/h<br><br>レミマゾラム 12 mg/kg/h 群<br>麻酔導入時：レミマゾラム 12 mg/kg/h<br>麻酔維持時：レミマゾラム 1～3 mg/kg/h<br><br>静脈内持続投与<br><br>プロポフォール・セボフルラン群<br>麻酔導入時：プロポフォール 2.0～2.5 mg/kg<br>単回静脈内急速投与（1 分間）<br>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<br>吸入投与<br>体外循環開始時からプロポフォール 3～12 mg/kg/h<br>静脈内持続投与 | 完全な報告書（完了） | 参考資料<br>5.3.5.1-2 |
| CNS7056-011<br>第 III 相<br>フランス、ドイツ | 有効性<br>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<br>心臓手術患者 | レミマゾラム群：18 名<br>プロポフォール群：5 名 | レミマゾラム群<br>麻酔導入時：6 mg/kg/h（意識消失まで。最長 4 分）<br>麻酔維持時：1 mg/kg/h（適宜増減、上限 3 mg/kg/h）<br>静脈内持続投与<br><br>プロポフォール群<br>麻酔導入時：1.0～2.5 mg/kg<br>単回静脈内急速投与（1 分間）<br>麻酔維持時：3～9 mg/kg/h<br>静脈内持続投与 | 完全な報告書（早期中止） | 参考資料<br>5.3.5.1-3 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**<レミマゾラムベシル酸塩>**

| 治験実施計画書番号<br>開発フェーズ<br>実施国 | 目的 | 試験デザイン | 対象 | 治験薬投与被験者数 | 治験薬<br>投与方法 | 報告書の種類（試験進行状況） | 評価/参考区別<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ONO-2745-03<br>前期第 II 相<br>日本 | 有効性<br>安全性 | 非盲検、非対照、用量検討 | 日本人<br>手術患者（ASA 分類 I 又は II）<br>（Part A 及び B：非高齢者、Part C 及び D：高齢者） | Part A：25 名<br>Step A1～A4（レミマゾラム 6、12、21、30 mg/kg/h）：各 5 名、Step A2（レミマゾラム 12 mg/kg/h）のみ 5 名追加<br>Part B（12 mg/kg/h）：30 名<br>Part C：20 名<br>Step C1～C3（レミマゾラム 4、8、12 mg/kg/h）：各 5 名、Step C1（レミマゾラム 4 mg/kg/h）のみ 5 名追加<br>Part D（4 mg/kg/h）：10 名 | Part A<br>麻酔導入時：レミマゾラム 6、12、21、30 mg/kg/h<br>麻酔維持時：セボフルラン<br><br>Part B<br>麻酔導入時：レミマゾラム 12 mg/kg/h<br>麻酔維持時：レミマゾラム 1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2.5 mg/kg/h）<br><br>Part C<br>麻酔導入時：レミマゾラム 4、8、12 mg/kg/h<br>麻酔維持時：セボフルラン<br><br>Part D<br>麻酔導入時：レミマゾラム 4 mg/kg/h<br>麻酔維持時：レミマゾラム 1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2.5 mg/kg/h）<br><br>静脈内持続投与 | 完全な報告書（完了） | 評価資料<br>5.3.5.2-1 |
| ONO-2745-06<br>一般臨床試験<br>日本 | 有効性<br>安全性 | 多施設共同、無作為化、並行群間比較 | 日本人<br>手術患者（ASA 分類 III 以上） | レミマゾラム 6 mg/kg/h 群：31 名<br>レミマゾラム 12 mg/kg/h 群：31 名 | レミマゾラム<br>麻酔導入時：6 又は 12 mg/kg/h<br>麻酔維持時：1 mg/kg/h（適宜増減、上限 2 mg/kg/h）<br>静脈内持続投与 | 完全な報告書（完了） | 評価資料<br>5.3.5.2-2 |
| ONO-2745-04<br>第 II 相<br>日本 | PK<br>有効性<br>安全性 | 多施設共同、単盲検、無作為化、並行群間比較 | 日本人<br>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（ASA 分類 I、II、又は III） | レミマゾラム 0.1 mg/kg/h 群：16 名<br>レミマゾラム 0.25 mg/kg/h 群：17 名<br>レミマゾラム 0.5 mg/kg/h 群：16 名 | レミマゾラム<br>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）<br>静脈内持続投与 | 完全な報告書（早期中止） | 参考資料<br>5.3.5.4-1 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**<レミマゾラムベシル酸塩>**

| 治験実施計画書番号<br>開発フェーズ<br>実施国 | 目的 | 試験デザイン | 対象 | 治験薬投与被験者数 | 治験薬<br>投与方法 | 報告書の種類（試験進行状況） | 評価/参考区別<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CNS7056-003<br>第 IIa 相<br>米国 | 有効性<br>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 | 外国人<br>上部消化管内視鏡診断施行の患者（ASA 分類 I 又は III） | レミマゾラム 0.10 mg/kg 群：25 名<br>レミマゾラム 0.15 mg/kg 群：25 名<br>レミマゾラム 0.20 mg/kg 群：25 名<br>ミダゾラム 0.075 mg/kg 群：25 名 | レミマゾラム：0.10、0.15、0.20 mg/kg<br>ミダゾラム：0.075 mg/kg<br>単回静脈内急速投与（1 分間） | 完全な報告書（完了） | 参考資料<br>5.3.5.4-2 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**<レミマゾラムベシル酸塩>**

| 治験実施計画書番号<br>開発フェーズ<br>実施国 | 目的 | 試験デザイン | 対象 | 治験薬投与被験者数 | 治験薬<br>投与方法 | 報告書の種類（試験進行状況） | 評価/参考区別<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CNS7056-004<br>第 IIb 相<br>米国 | 有効性<br>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<br>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：40 名<br>レミマゾラム 7.0/2.0 mg 群：40 名<br>レミマゾラム 5.0/3.0 mg 群：41 名<br>ミダゾラム群：41 名 | レミマゾラム 8.0/3.0 mg 群<br>初回投与：8.0 mg<br>単回静脈内急速投与（1 分間）<br>追加投与：3.0 mg（2 分間以上の間隔で最大 6 回）<br>静脈内急速投与（15 秒間）<br><br>レミマゾラム 7.0/2.0 mg 群<br>初回投与：7.0 mg<br>単回静脈内急速投与（1 分間）<br>追加投与：2.0 mg（2 分間以上の間隔で最大 6 回）<br>静脈内急速投与（15 秒間）<br><br>レミマゾラム 5.0/3.0 mg 群<br>初回投与：5.0 mg<br>単回静脈内急速投与（1 分間）<br>追加投与：3.0 mg（2 分間以上の間隔で最大 6 回）<br>静脈内急速投与（15 秒間）<br><br>ミダゾラム群<br>初回投与：2.5 mg<br>単回静脈内急速投与（1 分間）<br>追加投与：1.0 mg（2 分間以上の間隔で最大 6 回）<br>静脈内急速投与（15 秒間） | 完全な報告書（完了） | 参考資料<br>5.3.5.4-3 |

**<レミマゾラムベシル酸塩>**

| 治験実施計画書番号<br>開発フェーズ<br>実施国 | 目的 | 試験デザイン | 対象 | 治験薬投与被験者数 | 治験薬<br>投与方法 | 報告書の種類（試験進行状況） | 評価/参考区別<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CNS7056-006<br>第 III 相<br>米国 | PK<br>有効性<br>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）対照、並行群間比較 | 外国人<br>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：296 名<br>プラセボ群：60 名<br>ミダゾラム群：102 名 | レミマゾラム群/プラセボ群<br>導入期<br>初回投与：5.0 mg<br>単回静脈内急速投与（1 分間）<br>追加投与：2.5 mg（2 分間以上の間隔で 15 分間に最大 4 回）<br>静脈内急速投与（15 秒間）<br>維持期<br>2.5 mg（2 分間以上の間隔で 15 分間に最大 5 回）<br>静脈内急速投与（15 秒間）<br><br>ミダゾラム群<br>導入期<br>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）<br>単回静脈内投与（2 分間）<br>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）<br>静脈内投与（2 分間）<br>維持期<br>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）<br>静脈内投与（2 分間） | 完全な報告書（完了） | 参考資料<br>5.3.5.4-4 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**<レミマゾラムベシル酸塩>**

| 治験実施計画書番号<br>開発フェーズ<br>実施国 | 目的 | 試験デザイン | 対象 | 治験薬投与被験者数 | 治験薬<br>投与方法 | 報告書の種類（試験進行状況） | 評価/参考区別<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CNS7056-008<br>第 III 相<br>米国 | PK<br>有効性<br>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）対照、並行群間比較 | 外国人<br>気管支鏡検査/治療施行患者（ASA 分類 I～III） | レミマゾラム群：303 名<br>プラセボ群：59 名<br>ミダゾラム群：69 名 | レミマゾラム群/プラセボ群<br>導入期<br>初回投与：5.0 mg<br>単回静脈内急速投与（1 分間）<br>追加投与：2.5 mg（2 分間以上の間隔で 15 分間に最大 4 回）<br>静脈内急速投与（15 秒間）<br>維持期<br>2.5 mg（2 分間以上の間隔で 15 分間に最大 5 回）<br>静脈内急速投与（15 秒間）<br><br>ミダゾラム群<br>導入期<br>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）<br>単回静脈内投与（2 分間）<br>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）<br>静脈内投与（2 分間）<br>維持期<br>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）<br>静脈内投与（2 分間） | 完全な報告書（完了） | 参考資料<br>5.3.5.4-5 |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

**<レミマゾラムベシル酸塩>**

| 治験実施計画書番号<br>開発フェーズ<br>実施国 | 目的 | 試験デザイン | 対象 | 治験薬投与被験者数 | 治験薬<br>投与方法 | 報告書の種類（試験進行状況） | 評価/参考区別<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CNS7056-015<br>第 III 相<br>米国 | 有効性<br>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）対照、並行群間比較 | 外国人<br>大腸内視鏡検査/治療施行患者（ASA 分類 III 又は IV） | レミマゾラム群：31 名<br>プラセボ群：16 名<br>ミダゾラム群：30 名 | レミマゾラム群/プラセボ群<br>導入期<br>初回投与：2.5～5.0 mg<br>単回静脈内急速投与（1 分間）<br>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）<br>静脈内急速投与（15 秒間）<br>維持期<br>1.25～2.5 mg（2 分間以上の間隔で 15 分間に最大 5 回）<br>静脈内急速投与（15 秒間）<br><br>ミダゾラム群<br>導入期<br>初回投与：1.0 mg<br>単回静脈内投与（2 分間）<br>追加投与：0.5 mg（2 分間以上の間隔で 12 分間に最大 2 回）<br>静脈内投与（2 分間）<br>維持期<br>0.5 mg（2 分間以上の間隔で 12 分間に最大 3 回）<br>静脈内投与（2 分間） | 完全な報告書（完了） | 参考資料<br>5.3.5.4-6 |

## 2.7.6.1 健康成人男性及び健康高齢男性を対象とした国内第 I 相試験－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）

### 2.7.6.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略

<table>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>ONO-2745-01</td></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>ONO-2745　第 I 相試験－単回静脈内急速投与試験－</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>日本人の健康成人男性及び健康高齢男性を対象に、ONO-2745 を 1 分間かけて単回静脈内投与したときの安全性、忍容性、薬物動態（PK）、及び薬力学的作用（PD）を検討する。</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>Part A（Step A1～A6）及び Part B（Step B1 及び B2）から成るデザインとした。<br><br>【用法・用量】<br>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 ONO-2745、1 名にプラセボを 1 分間かけて単回静脈内投与した。<br>Part B（Step B1 及び B2）は各 Step の投与量を 0.1 及び 0.3 mg/kg とし、各 Step 共に健康高齢男性被験者 6 名中 5 名に ONO-2745、1 名にプラセボを 1 分間かけて単回静脈内投与する計画としたが、Step B2 への移行は実施しなかった。<br><br>
<table>
<tr><td colspan="2">Part</td><td colspan="6">Part A</td><td colspan="2">Part B</td></tr>
<tr><td colspan="2">Step</td><td>Step A1</td><td>Step A2</td><td>Step A3</td><td>Step A4</td><td>Step A5</td><td>Step A6</td><td>Step B1</td><td>Step B2 a)</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与方法</td><td colspan="6">単回静脈内投与（1 分間）</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">対象</td><td colspan="6">健康成人男性</td><td colspan="2">健康高齢男性</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与量（mg/kg）</td><td>0.05</td><td>0.1</td><td>0.2</td><td>0.3</td><td>0.4</td><td>0.5</td><td>0.1</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td colspan="2">公比</td><td>-</td><td>2</td><td>2</td><td>1.5</td><td>1.33</td><td>1.25</td><td>-</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="3">被験者数（名）</td><td>ONO-2745</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td colspan="8">各 Step　ONO-2745 投与群：5 名<br>プラセボ投与群：1 名　合計 48 名</td></tr>
</table>
a）Step B2 は実施しなかった<br><br>治験期間をとおして安全性及び忍容性を検討すると共に、PK 及び PD を検討した。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>【対象】<br>Part A：日本人の健康成人男性<br>Part B：日本人の健康高齢男性<br><br>【選択基準】<br>1. 日本人の健康成人男性<br>2. 年齢（同意取得時）：Part A-20 歳以上 45 歳以下、Part B-65 歳以上 74 歳以下<br>3. BMI：18.5 kg/m$^2$ 以上、25.0 kg/m$^2$ 未満<br><br>【除外基準】<br>1. 呼吸器系、循環器系、中枢神経系、消化器系、肝臓、腎臓、造血機能、及び内分泌機能などの疾患に対し治療を受けている者、あるいはこれらの既往を有する者で、治験責任医師又は治験分担医師が安全性上、本治験の対象として不適当と判定した者<br>2. 過去にベンゾジアゼピン系薬剤による過鎮静又は呼吸抑制の経験を有する者<br>3. ベンゾジアゼピン系薬剤又はフルマゼニルに対し過敏症の既往のある者、若しくはこれらの薬剤の投与が禁忌となる疾患又は症状を有する者<br>4. 緑内障の既往を有する者及び狭隅角や浅前房などの素因を有する者<br>5. QTc の著明な延長がある者（例：QTc＞450 が繰り返し認められる者）<br>6. 治験薬投与前 2 週間以内に薬剤を使用した者、若しくは治験期間中に薬剤の使用が</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| | 見込まれる者で、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判定した者<br>7. 過去 12 ヵ月以内にベンゾジアゼピン系薬剤を使用した者<br>8. 治験薬投与前に他の全ての治験薬（臨床研究を含む）の投与終了後 4 ヵ月を経過していない者<br>9. 治験薬投与前 3 ヵ月以内に 400 mL 以上の採血（献血を含む）、1 ヵ月以内に 200 mL 以上の採血（献血を含む）又は 2 週間以内に血漿・血小板成分献血をした者、あるいは治験薬投与前 3 ヵ月以内に輸血をした者<br>10. 薬物、食物に対するアレルギーの既往のある者<br>11. 薬物依存、アルコール依存などの既往歴のある者又は治験実施計画書に規定された期間の禁酒・禁煙ができない者<br>12. Mallampati Scale にて 3 又は 4 の気道矮小が認められる者<br>13. 治験責任医師又は治験分担医師が、スクリーニング検査時に実施する診察、臨床検査、理学的検査、及び心電図検査において本治験の対象として不適当と判定した者<br>14. 過去に本治験薬と同一成分の薬剤の投与を受けた者<br>15. その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判定した者 |
| 被験者数(計画時及び解析時) | 計画時：48 名（各 Step それぞれ ONO-2745 投与群 5 名、プラセボ投与群 1 名）<br>【設定根拠】<br>統計学的な目標症例数の推定は実施せず<br><br>解析時：<br>投与被験者数：42 名（Step A1～A6 及び B1 で各 Step につき 6 名、Step B2 実施せず）<br>解析対象被験者数：<br>・ PK 解析対象被験者数：35 名（Step A1～A6 及び B1 の ONO-2745 投与群）<br>・ PD 解析対象被験者数：42 名<br>・ 安全性解析対象被験者数：42 名 |
| 治験薬 | 被験薬:1 バイアル中に ONO-2745 として 60 mg 含有する凍結乾燥注射剤(ロット番号:X021P)<br>対照薬（プラセボ）：1 バイアル中に ONO-2745 を含まない凍結乾燥注射剤（ロット番号：X021P） |
| 併用薬剤 | 【併用可能薬】<br>治験実施に必要な下記の処置は使用可とした。<br>1. 動脈穿刺時の局所麻酔剤（治験薬投与 30 分前に、1%キシロカイン 0.5 mL を動脈穿刺部位に皮下投与する）<br>2. $SpO_2$ 低下時の気道確保や酸素投与、バッグマスクによる補助呼吸などの処置<br>3. 有害事象に対する処置<br><br>【併用禁止薬】<br>治験薬投与 2 週間前から最終の検査終了まで他の薬剤の使用を禁止した。 |
| 評価項目/評価基準 | 【安全性】<br>1. 自覚症状<br>2. 他覚所見<br>3. 理学的検査〔血圧・脈拍数（臥位）、呼吸数、体温、体重〕<br>4. 心電図（安静時 12 誘導、モニター心電図）<br>5. $SpO_2$<br>6. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）<br><br>【薬物動態】<br>1. 血漿中 ONO-2745 及び主要代謝物（ONO-IN-252）濃度（動脈血及び静脈血）<br>2. 尿中 ONO-2745 及び主要代謝物濃度<br><br>【薬力学的作用】<br>1. 鎮静スコア（MOAA/S スコア）<br>2. BIS<br>3. 睫毛反射 |
| 統計的手法 | 【安全性の解析】<br>＜解析対象集団＞<br>安全性解析対象集団は、治験薬が投与された GCP 遵守被験者の集団とした。<br>＜解析方法＞<br>有害事象は最新の MedDRA/J（Ver.13.1）を用い、SOC 及び PT 別に投与群ごとに被験 |

| | |
|---|---|
| | 者数及び発現割合を集計した。<br>臨床検査値、理学的検査値、及び心電図検査値の各項目に対し各時間の実測値及び変化量の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、中央値）又は頻度分布を示した。<br><br>【薬物動態の解析】<br>＜解析対象集団＞<br>PK 解析対象集団は、ONO-2745 が適切に投与された被験者で、PK を評価する上で十分な回数の採血がなされ、適正な血漿中濃度測定結果が得られた GCP 遵守被験者の集団とした。<br>＜解析方法＞<br>血漿中及び尿中 ONO2745 及び ONO-IN-252 濃度から基本的な PK パラメータ（AUC、$t_{1/2}$、尿中排泄率など）を算出した。<br><br>【薬力学的作用の解析】<br>＜解析対象集団＞<br>PD 解析対象集団は、治験薬が投与された被験者で、PD を評価する上で十分な回数の検査・観察がなされた GCP 遵守被験者の集団とした。<br>＜解析方法＞<br>MOAA/S スコア、BIS の各項目に対して各時間の実測値、変化量、及び変化率の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、中央値）、若しくは頻度分布を示した。また、睫毛反射の消失時間について、実測値の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最大値、最小値、中央値）、若しくは頻度分布を示した。 |
| 治験実施施設 | 日本（1 施設） |
| 治験期間 | 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日（被験者の最初の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日（最後の被験者の検査日） |
| 公表論文 | 該当なし |

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.1-2　試験スケジュール

| 試験日 | スクリーニング?<br>-1 M～ | 入院日 | 1 日目 | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経過時間（h） | | | 投与前 | | | | | | | | | | | | | | |
| 経過時間（min） | | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 12 | 15 | 20 |
| 手術室入室期間 | | | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → |
| 治験薬投与 | | | | ← | — | → | | | | | | | | | | | |
| 食事 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 誘導心電図 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | ○ | | | | | | | |
| 身長 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| 血圧・脈拍数 | ○ | ○ | ← * | | | * | | | | * | | | | * | | | * → |
| 体温 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| 呼吸数 | ○ | ○ | ← * | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → |
| スパイロメーター | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼科検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| $SpO_2$ | ○ | | ← * | | | | | | | | | | | * | | | * → |
| Allen test | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mallampati Scale | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| モニター心電図 | | | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → |
| 自覚症状 | | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → |
| 医師の診察 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査（採血・採尿） | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 鎮静スコア（MOAA/S） | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| BIS | | | ← * | — | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * → |
| 睫毛反応消失の確認 | | | | ← | — | → | | | | | | | | | | | |
| 薬物動態用採血（動脈） | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 薬物動態用採血（静脈）[1)] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬物動態用採尿[2)] | | | ○ | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |

*：各測定ポイントでのデータを記録した。

1）Step A3 及び B1 は実施しない、2）Step A4 及び A6 のみ実施（投与後 24～48 時間については Step A4 のみ）

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.1-2　試験スケジュール（続き）

| 試験日 | 1 日目 | | | | | | | | | | | | | | 2 日目 | 3 日目 | 事後検査 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経過時間（h） | | | | | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 | 24 | 48 | 168 |
| 経過時間（min） | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | | | | | | | | | | |
| 手術室入室期間 | ◀ | — | — | — | — | — | — | — | — | — | ▶ | | | | | | |
| 治験薬投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 食事 | | | | | | | | | | | ○ | | | | | | |
| 12 誘導心電図 | | | | | | | | ○ | | | ○ | | | | ○ | ○ | ○ |
| 身長 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ |
| 血圧・脈拍数 | ◀ | * | | | | | | * | * | | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ |
| 体温 | | | | | | | | ○ | ○ | | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ |
| 呼吸数 | ◀ | — | — | — | — | — | — | — | ▶ | | | | | | ○ | ○ | ○ |
| スパイロメーター | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| $SpO_2$ | ◀ | * | — | — | — | — | — | * | * | — | * | | | | | | |
| モニター心電図 | ◀ | — | — | — | — | — | — | — | — | — | ▶ | | | | | | |
| 自覚症状 | ◀ | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | ▶ |
| 医師の診察 | | | | | | | | ○ | | | ○ | | | | ○ | ○ | ○ |
| 臨床検査（採血・採尿） | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ |
| 鎮静スコア（MOAA/S） | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○[3] | ○ | | | | | | | | |
| BIS | ◀ * | — * | — * | — * | — * | — * | — * | — *[3] | — ▶ * | | | | | | | | |
| 睫毛反応消失の確認 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬物動態用採血（動脈） | | ○ | | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | | |
| 薬物動態用採血（静脈）[1] | | | | | | | | | ○[4] | ○[4] | ○[4] | ○[5] | ○[5] | ○[5] | | | |
| 薬物動態用採尿[2] | ◀ | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | ▶○◀ | — ▶○◀ | — ▶○ | |

*：各測定ポイントでのデータを記録した。

1）Step A3 及び B1 は実施しない、2）Step A4 及び A6 のみ実施（投与後 24～48 時間については Step A4 のみ）、3）以降、5 分ごとに 2 時間まで記録

4）Step A1 及び A2 のみ実施、5）Step A4～A6 及び B2 のみ実施

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 9.5.1.1-1〕

### 2.7.6.1.2 被験者の内訳

(1) Part A（健康成人男性）

Part A における被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示す。

112 名がスクリーニング検査を受け、Step A1～A6 で各 6 名の合計 36 名に二重盲検下にて治験薬が投与された。未完了被験者はなく、各 Step いずれも 6 名全てが治験を完了した。

<レミマゾラムベシル酸塩>

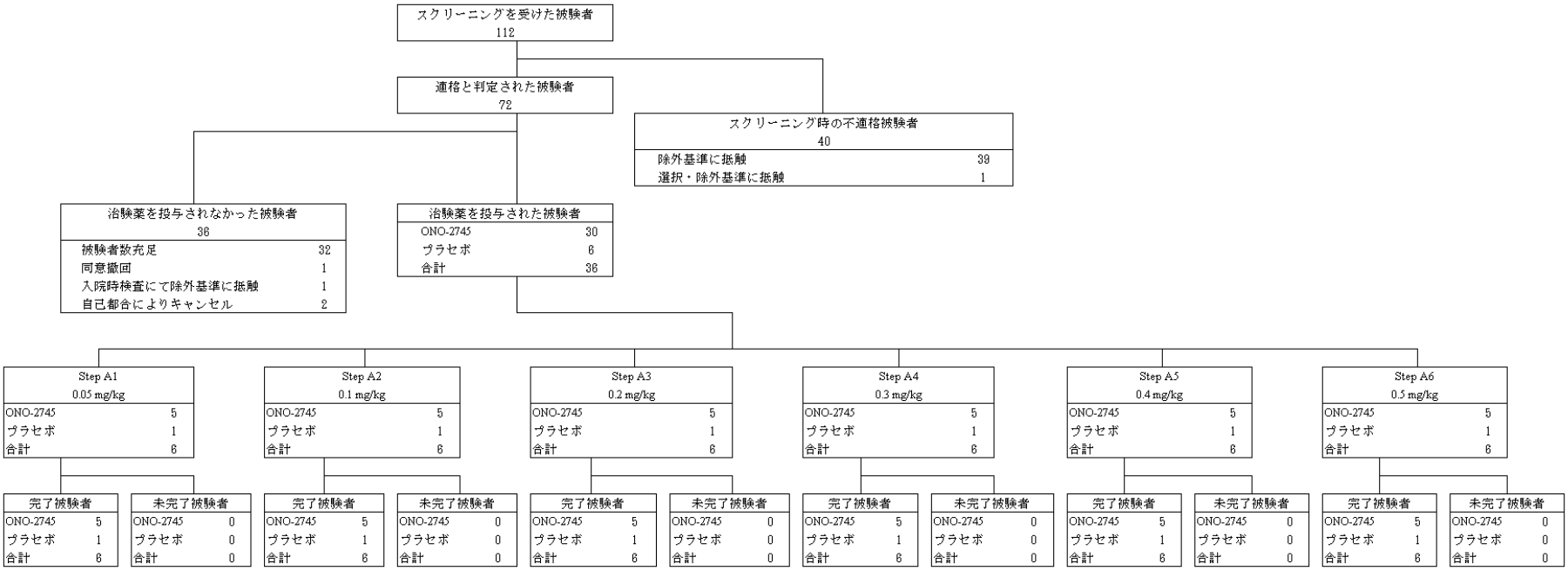



図 2.7.6.1-1　被験者の内訳（Part A）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 10-1〕

(2) Part B（健康高齢男性）

Part B における被験者の内訳を図 2.7.6.1-2 に示す。

16 名がスクリーニング検査を受け、Step B1 で 6 名に二重盲検下にて治験薬が投与された。未完了被験者はなく、6 名全てが治験を完了した。

なお、本治験では以下の理由により Part B の Step B2 を実施しなかった。

Step B1（0.1 mg/kg）における PD は、6 名（プラセボ 1 名含む）中 5 名で鎮静スコア（MOAA/S スコア）が 1 以下を認め、その持続時間は平均 3.8 分間であり、健康成人男性の 0.1 mg/kg の結果（Step A2、6 名中 1 名で 1 時点のみ MOAA/S スコアが 1 以下）に比べ、鎮静作用は強いと考えられた。また、Step B1 の安全性及び忍容性に問題はなかった。

以上より、当初目的としていた高齢者における本剤の安全性、忍容性、PK 及び PD のデータは、Step B1 の結果から得られており、新たな Step を追加しても、更に有益な情報が得られる可能性は低く、より多くの被験者に侵襲や制限を与えるデメリットの方が大きいと考えられた。以上を踏まえ、Step B2 を実施しなかった。

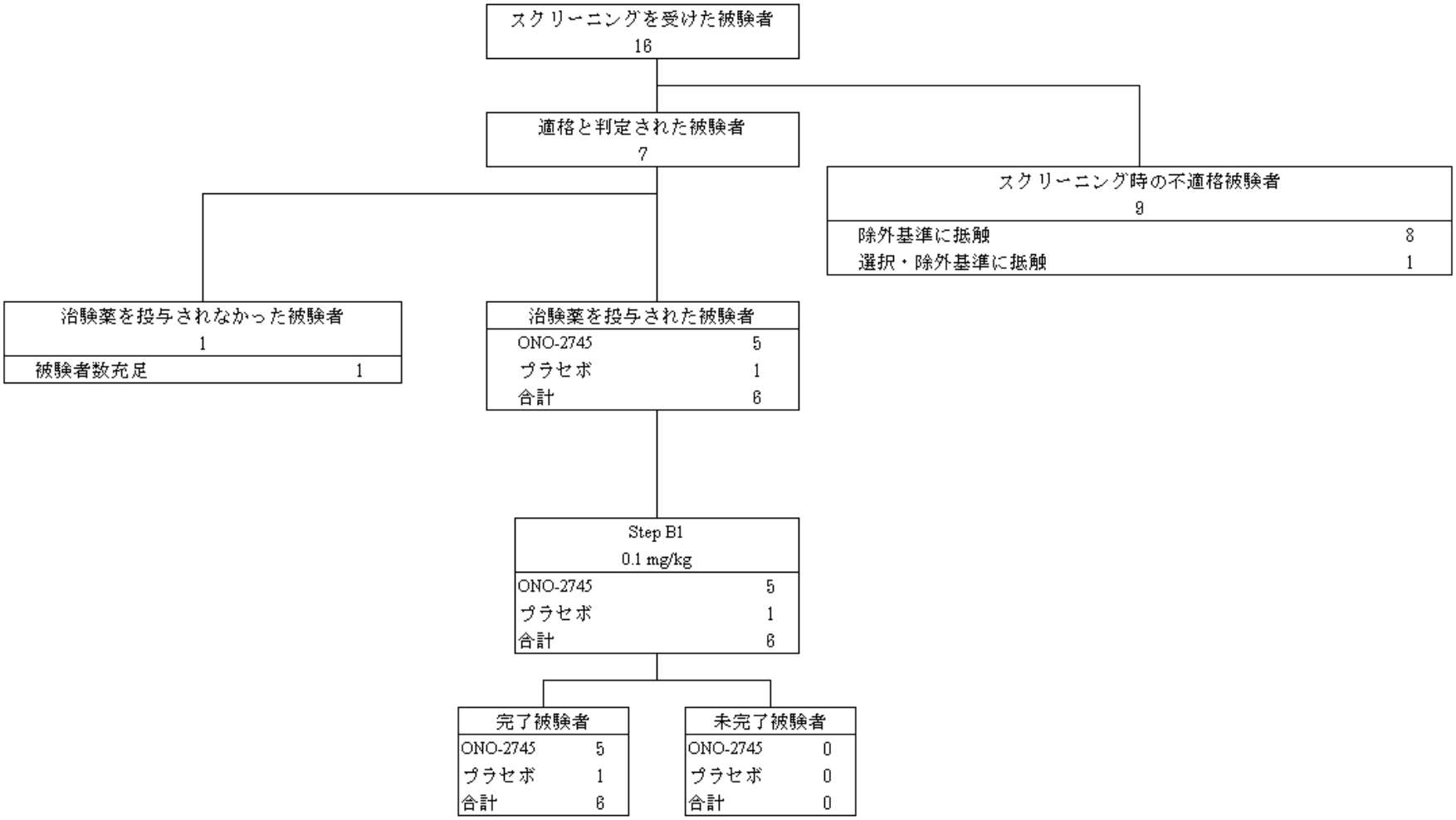



図 2.7.6.1-2　　被験者の内訳（Part B）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 10-2〕

### 2.7.6.1.3 解析対象

安全性解析対象集団は、ONO-2745 が投与された被験者であり、Part A では Step A1～A6 で各 5 名の計 30 名、Part B では Step B1 で 5 名であった。

PK 解析対象集団は、ONO-2745 が適切に投与された被験者であり、PK を評価する上で十分な回数の採血がなされ、適正な血漿中濃度測定結果が得られた GCP 遵守被験者の集団とした。解析除外例はなく、Part A では Step A1～A6 で各 5 名の計 30 名、Part B では Step B1 で 5 名であった。

PD 解析対象集団については、治験薬が投与された被験者であり、PD を評価する上で十分な回数の検査・観察がなされた GCP 遵守被験者の集団とした。解析除外例はなく、Part A において ONO-2745 投与群では Step A1～A6 で各 5 名の計 30 名、プラセボ投与群では Step A1～A6 で各 1 名の計 6 名、Part B では Step B1 において ONO-2745 投与群では 5 名、プラセボ投与群では 1 名であった。

### 2.7.6.1.4 人口統計学及びベースライン特性

(1) Part A（健康成人男性）

安全性解析対象集団における Part A の人口統計学及びベースライン特性（年齢、体重、身長、及び BMI）を表 2.7.6.1-3 に示す。

ONO-2745 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg 投与の各群 5 名の年齢、体重、身長、及び BMI（平均値）は、それぞれ 24.6～36.0 歳、57.62～71.78 kg、169.22～179.68 cm、及び 20.08～22.28 kg/$m^2$ の範囲であった。

プラセボ投与群の 6 名の年齢、体重、身長、及び BMI（平均値）は、それぞれ 26.0 歳、61.57 kg、169.85 cm、及び 21.33 kg/$m^2$ であった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.1-3　人口統計学及びベースライン特性（年齢、体重、身長、BMI）（Part A）（安全性解析対象集団）

| 投与群 | | プラセボ a) | ONO-2745 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 0.05 mg/kg | 0.1 mg/kg | 0.2 mg/kg | 0.3 mg/kg | 0.4 mg/kg | 0.5 mg/kg |
| 対象者数 | | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 26.0 | 36.0 | 24.6 | 30.6 | 32.0 | 26.0 | 28.0 |
| | 標準偏差 | 7.9 | 9.6 | 8.6 | 8.6 | 8.3 | 2.1 | 6.8 |
| | 最小値 | 20 | 23 | 20 | 22 | 22 | 24 | 20 |
| | 中央値 | 22.0 | 37.0 | 21.0 | 29.0 | 29.0 | 26.0 | 29.0 |
| | 最大値 | 40 | 45 | 40 | 45 | 42 | 29 | 35 |
| 体重（kg） | 平均値 | 61.57 | 71.78 | 63.82 | 63.58 | 57.62 | 67.64 | 60.72 |
| | 標準偏差 | 5.71 | 4.12 | 5.70 | 6.02 | 3.28 | 6.58 | 3.77 |
| | 最小値 | 51.0 | 66.2 | 57.8 | 53.4 | 53.9 | 59.9 | 54.2 |
| | 中央値 | 62.80 | 72.40 | 61.70 | 65.40 | 57.30 | 66.20 | 61.80 |
| | 最大値 | 67.5 | 77.1 | 72.7 | 68.5 | 62.9 | 77.1 | 63.9 |
| 身長（cm） | 平均値 | 169.85 | 179.68 | 171.80 | 174.46 | 169.30 | 174.52 | 169.22 |
| | 標準偏差 | 4.25 | 6.35 | 3.29 | 5.48 | 2.85 | 4.47 | 3.91 |
| | 最小値 | 162.7 | 170.8 | 168.3 | 165.9 | 166.5 | 170.8 | 164.2 |
| | 中央値 | 170.60 | 179.30 | 170.90 | 175.00 | 168.60 | 172.90 | 170.10 |
| | 最大値 | 175.7 | 188.4 | 176.0 | 180.9 | 173.4 | 181.5 | 173.9 |
| BMI ($kg/m^2$) | 平均値 | 21.33 | 22.28 | 21.64 | 20.84 | 20.08 | 22.18 | 21.20 |
| | 標準偏差 | 1.21 | 1.47 | 1.89 | 0.86 | 0.65 | 1.63 | 0.75 |
| | 最小値 | 19.3 | 20.1 | 19.8 | 19.4 | 19.4 | 20.5 | 20.1 |
| | 中央値 | 21.50 | 22.50 | 21.50 | 20.90 | 19.90 | 22.10 | 21.20 |
| | 最大値 | 22.9 | 23.9 | 23.9 | 21.6 | 20.9 | 24.2 | 22.2 |

a）各投与群のプラセボを併合

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.2-1〕

(2) Part B（健康高齢男性）

安全性解析対象集団における Part B の人口統計学及びベースライン特性（年齢、体重、身長、及び BMI）を表 2.7.6.1-4 に示す。

ONO-2745 0.1 mg/kg 投与群の 5 名の年齢、体重、身長、及び BMI（平均値）は、それぞれ 67.4 歳、66.42 kg、170.02 cm、及び 22.90 kg/m$^2$ であった。

プラセボ投与群の 1 名の年齢、身長、体重、及び BMI（平均値）は、それぞれ 66.0 歳、60.90 kg、162.40 cm、及び 23.10 kg/m$^2$ であった。

**表 2.7.6.1-4 人口統計学及びベースライン特性（年齢、体重、身長、BMI）（Part B）（安全性解析対象集団）**

| 投与群 | | プラセボ | ONO-2745 0.1 mg/kg |
|---|---|---|---|
| 対象者数 | | 1 | 5 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 66.0 | 67.4 |
| | 標準偏差 | - | 3.4 |
| | 最小値 | - | 65 |
| | 中央値 | 66.0 | 66.0 |
| | 最大値 | - | 73 |
| 体重（kg） | 平均値 | 60.90 | 66.42 |
| | 標準偏差 | - | 8.57 |
| | 最小値 | - | 54.8 |
| | 中央値 | 60.90 | 68.10 |
| | 最大値 | - | 75.9 |
| 身長（cm） | 平均値 | 162.40 | 170.02 |
| | 標準偏差 | - | 6.80 |
| | 最小値 | - | 164.1 |
| | 中央値 | 162.40 | 167.20 |
| | 最大値 | - | 178.8 |
| BMI (kg/m$^2$) | 平均値 | 23.10 | 22.90 |
| | 標準偏差 | - | 1.74 |
| | 最小値 | - | 20.3 |
| | 中央値 | 23.10 | 22.60 |
| | 最大値 | - | 24.6 |

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.2-2〕

## 2.7.6.1.5 薬物動態

(1) 血漿中濃度推移

1) Part A（健康成人男性）

日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの動脈血の血漿中 ONO-2745 濃度推移を図 2.7.6.1-3、動脈血及び静脈血の血漿中 ONO-IN-252 濃度推移を図 2.7.6.1-4 に示す。

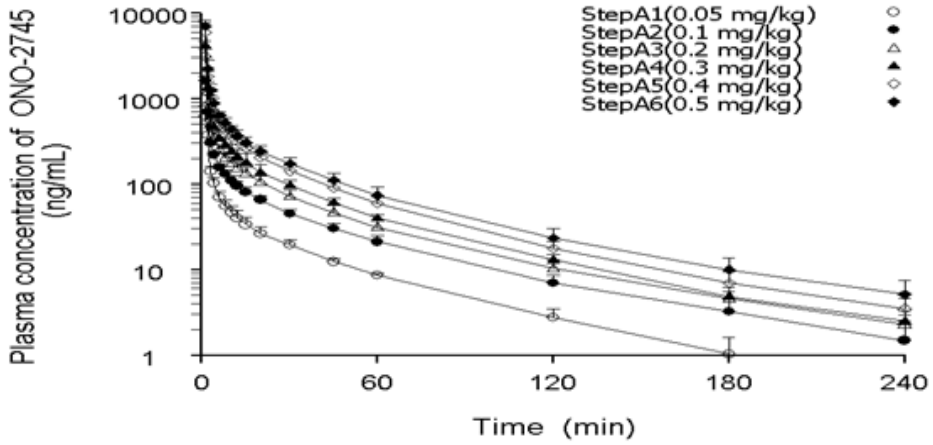



図 2.7.6.1-3　日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.05～0.5 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の動脈血の血漿中 ONO-2745 濃度推移（Log Scale）（PK 解析対象集団）

平均値±標準偏差（N=5）
縦軸 対数目盛
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 11.4.1-1〕

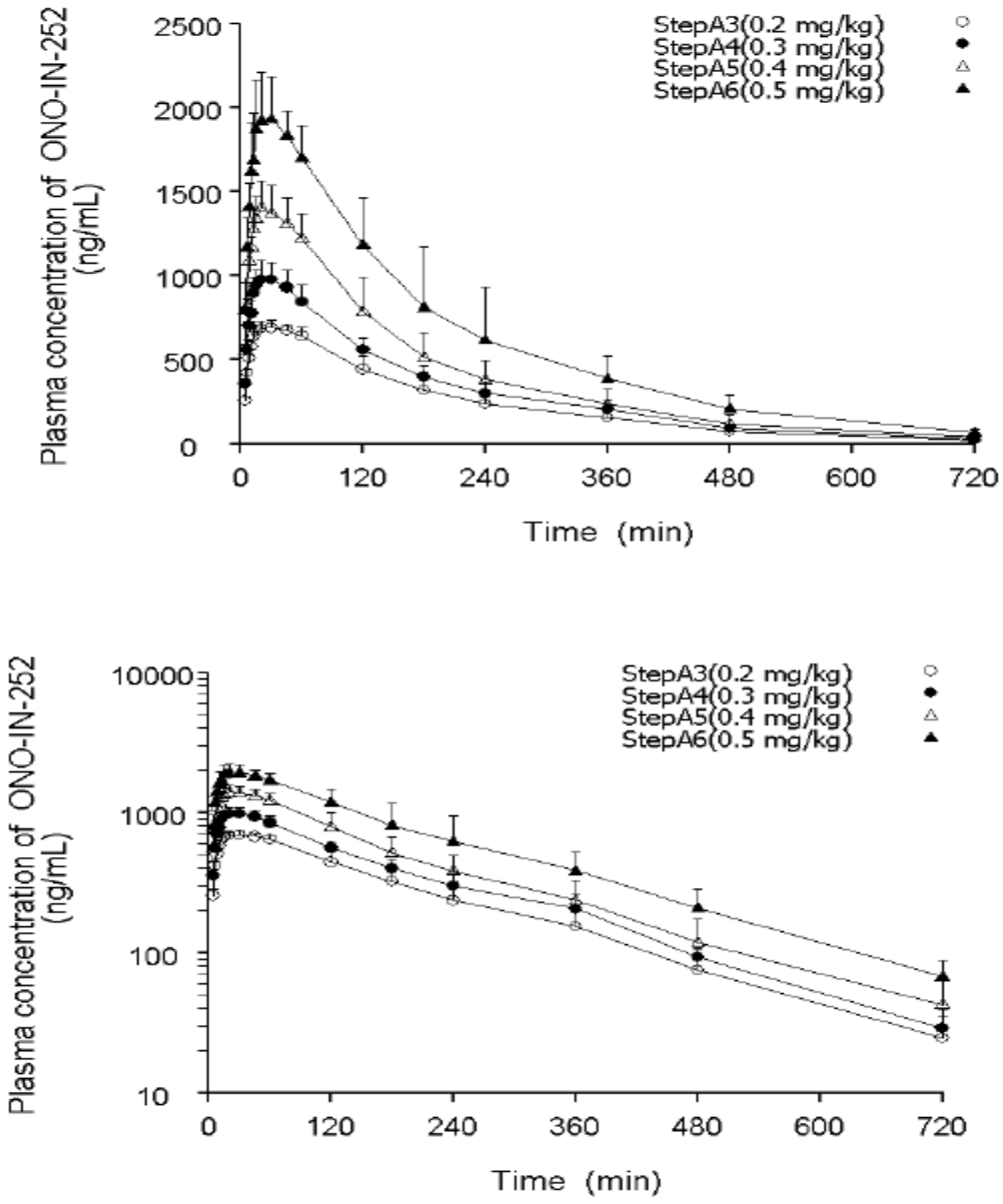



**図 2.7.6.1-4　日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.2～0.5 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の動脈血及び静脈血の血漿中 ONO-IN-252 濃度推移（PK 解析対象集団）**

平均値±標準偏差（N=5）
上段：縦軸 線形目盛、下段：縦軸 対数目盛
投与前～投与開始後 240 分：動脈血
投与開始後 360～720 分：静脈血
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 11.4.1-2〕

日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.05 及び 0.1 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの動脈血及び静脈血の血漿中 ONO-2745 濃度推移を図 2.7.6.1-5 及び図 2.7.6.1-6 に示す。

投与後 120 分以降、静脈血の血漿中 ONO-2745 濃度は動脈血の血漿中 ONO-2745 濃度より高く推移した。

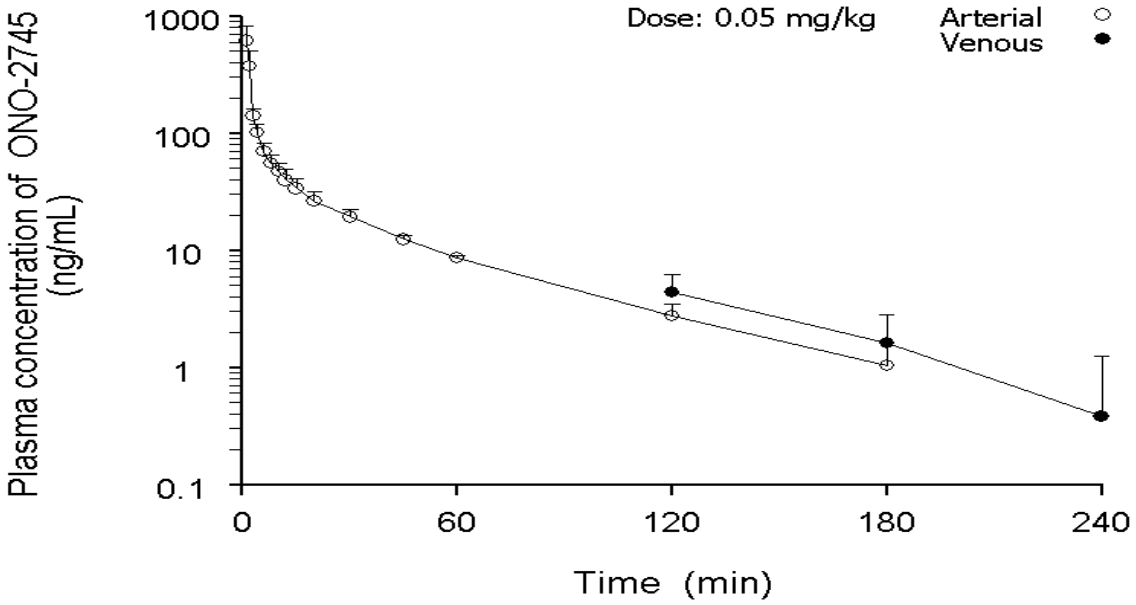



図 2.7.6.1-5　日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.05 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の動脈血及び静脈血の血漿中 ONO-2745 濃度推移（PK 解析対象集団）

平均値±標準偏差（N = 5）
縦軸 対数目盛
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 11.4.1-3〕

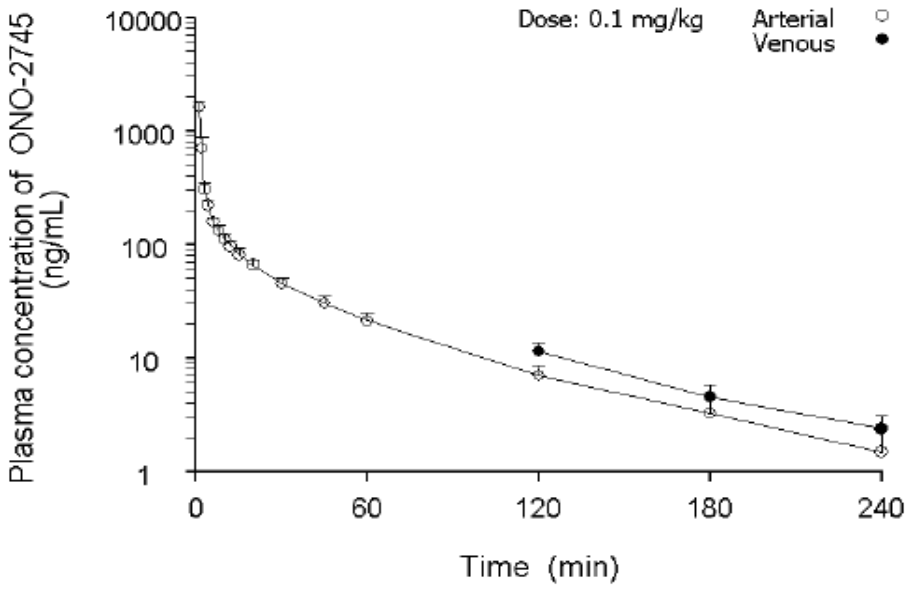



図 2.7.6.1-6　日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.1 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の動脈血及び静脈血の血漿中 ONO-2745 濃度推移（PK 解析対象集団）

平均値±標準偏差（N = 5）
縦軸 対数目盛
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 11.4.1-4〕

2) Part B（健康高齢男性）

日本人の健康高齢男性に ONO-2745 を 0.1 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの動脈血の血漿中 ONO-2745 濃度推移を図 2.7.6.1-7 に示す。また、健康成人男性（非高齢者）及び健康高齢男性（高齢者）に ONO-2745 を 0.1 mg/kg の投与量で投与したときの動脈血の血漿中 ONO-2745 濃度推移を図 2.7.6.1-8 に示す。

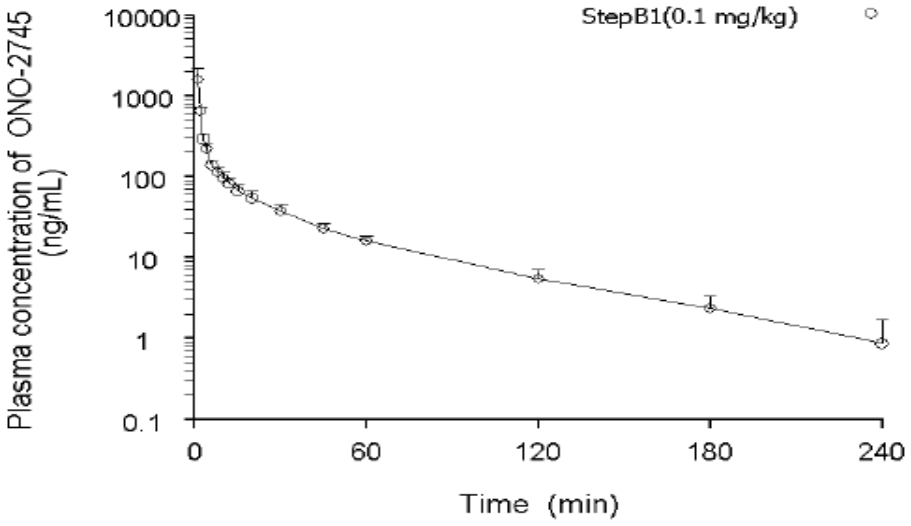



図 2.7.6.1-7 日本人の健康高齢男性に ONO-2745 を 0.1 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の動脈血の血漿中 ONO-2745 濃度推移（PK 解析対象集団）

平均値±標準偏差（N = 5）
縦軸 対数目盛
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 11.4.1-7〕

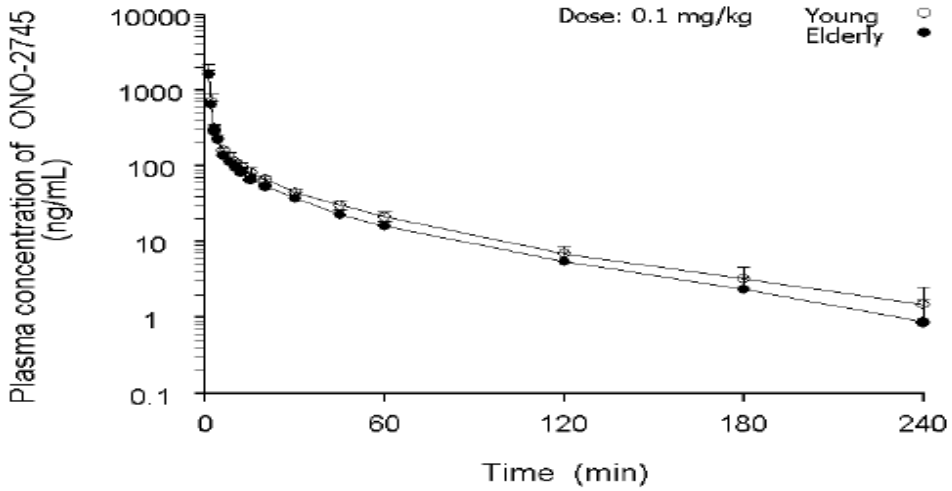



図 2.7.6.1-8 日本人の健康成人男性及び健康高齢男性に ONO-2745 を 0.1 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の動脈血の血漿中 ONO-2745 濃度推移（PK 解析対象集団）

平均値±標準偏差（健康成人男性：N = 5、健康高齢男性：N = 5）
縦軸 対数目盛
〔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) 薬物動態パラメータ

1) Part A（健康成人男性）

日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの ONO-2745 の PK パラメータを表 2.7.6.1-5（$C_{max}$、$t_{max}$、$AUC_{4h}$、$AUC_{inf}$、$t_{1/2}$、CL、$V_{ss}$）、表 2.7.6.1-6（$t_{1/2\alpha}$、$t_{1/2\beta}$、$t_{1/2\gamma}$、$V_1$）、及び表 2.7.6.1-7（$CL_r$、$fe_{12h}$、$fe_{24h}$、$fe_{48h}$）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 ONO-2745 濃度は投与終了時点（投与開始後 1 分）～投与開始後 2 分で $C_{max}$ に達し、$t_{1/2}$（平均値）は 39～53 min、$V_{ss}$（平均値）は 0.480～0.580 L/kg、CL（平均値）は 0.0140～0.0198 L/min/kg であった。

コンパートメント解析において、健康成人男性の $t_{1/2\alpha}$（平均値）は 0.52～0.87 min、$t_{1/2\beta}$（平均値）は 9.2～11 min、$t_{1/2\gamma}$（平均値）は 38～52 min、$V_1$（平均値）は 0.0366～0.0606 L/kg であった。なお、ONO-2745 0.05 mg/kg 投与群の 1 名（被験者番号 [redacted]）の血漿中 ONO2745 濃度推移は、3 コンパートメントモデルが当てはまらなかったため、PK 解析の試験計画書に従い、$t_{1/2\alpha}$、$t_{1/2\beta}$、及び $V_1$ は 2 コンパートメントモデルを用いて算出し、統計解析には含めなかった。

健康成人男性に ONO-2745 を 0.2 及び 0.3 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したとき、ONO-2745 の尿中排泄率（fe）は 0～12 時間（$fe_{12h}$）、0～24 時間（$fe_{24h}$）、及び 0～48 時間（$fe_{48h}$）で、いずれも定量下限未満（50 ng/mL）であった。

**表 2.7.6.1-5 日本人の健康成人男性及び健康高齢男性に ONO-2745 を 0.05～0.5 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の ONO-2745 の PK パラメータ（$C_{max}$、$t_{max}$、$AUC_{4h}$、$AUC_{inf}$、$t_{1/2}$、CL、$V_{ss}$）-ノンコンパートメント解析（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) | $AUC_{inf}$ (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
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.4.1-1〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.1-6　日本人の健康成人男性及び健康高齢男性に ONO-2745 を 0.05～0.5 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の ONO-2745 の PK パラメータ（$t_{1/2\alpha}$、$t_{1/2\beta}$、$t_{1/2\gamma}$、$V_1$）-コンパートメント解析（PK 解析対象集団）

| Part | 投与量 (mg/kg) | $t_{1/2\alpha}$ (min) | $t_{1/2\beta}$ (min) | $t_{1/2\gamma}$ (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。）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.4.1-2〕

表 2.7.6.1-7　日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.2 及び 0.3 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の ONO-2745 の PK パラメータ（$CL_r$、$fe_{12h}$、$fe_{24h}$、$fe_{48h}$）（PK 解析対象集団）

| 投与量 (mg/kg) | CLr (L/min/kg) | $fe_{12h}$ (%) | $fe_{24h}$ (%) | $fe_{48h}$ (%) |
|---|---|---|---|---|
| 0.2 | NC | BLQ | BLQ | BLQ |
| 0.3 | NC | BLQ | BLQ | BLQ |

N = 5
NC：Not Calculated
BLQ：Below limit of quantification
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.4.1-3〕

日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの ONO-IN-252 の PK パラメータを表 2.7.6.1-8（$C_{max}$、$t_{max}$、$AUC_{4h}$、$AUC_{inf}$、$t_{1/2}$）及び表 2.7.6.1-9（$fe_{12h}$、$fe_{24h}$、$fe_{48h}$）に示す。

ONO-2745 を 0.2 及び 0.3 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの ONO-IN-252 の尿中排泄率（平均値）は、それぞれ $fe_{12h}$ が 81.9 及び 86.5%、$fe_{24h}$ が 83.2 及び 86.5%、$fe_{48h}$ が 83.2 及び 86.5%であり、静脈内投与された ONO-2745 は ONO-IN-252 として 80%以上が尿中に排泄された。

表 2.7.6.1-8　日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.2～0.5 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の ONO-IN-252 の PK パラメータ（$C_{max}$、$t_{max}$、$AUC_{4h}$、$AUC_{inf}$、$t_{1/2}$）（PK 解析対象集団）

| 投与量 (mg/kg) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (min) | $AUC_{12h}$ (ng·h/mL) | $AUC_{inf}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (min) |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.2 | 721 (41) | 30 (12 - 45) | 2580(540) | 2670 (600) | 140(20) |
| 0.3 | 992 (101) | 20 (15 - 30) | 3350(380) | 3450 (400) | 140(10) |
| 0.4 | 1410 (150) | 20 (20 - 20) | 4530(1060) | 4690 (1160) | 140(20) |
| 0.5 | 2000 (240) | 30 (20 - 60) | 6850(1730) | 7090 (1790) | 140(10) |

平均値（標準偏差）、ただし、$t_{max}$ は中央値（最小値 - 最大値）
N = 5
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.4.1-4〕

表 2.7.6.1-9　日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.2 及び 0.3 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の ONO-IN-252 の PK パラメータ（$fe_{12h}$、$fe_{24h}$、$fe_{48h}$）（PK 解析対象集団）

| 投与量 (mg/kg) | $fe_{12h}$ (%) | $fe_{24h}$ (%) | $fe_{48h}$ (%) |
|---|---|---|---|
| 0.2 | 86.5 (2.3) | 86.5 (2.3) | 86.5 (2.3) |
| 0.3 | 81.9 (2.1) | 83.2 (1.5) | 83.2 (1.5) |

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）］表 11.4.1-5〕

ONO-2745 の投与量（X）に対して PK パラメータ（Y、$C_{max}$、及び $AUC_{inf}$）をプロットした結果を図 2.7.6.1-9 及び図 2.7.6.1-10 に示す。

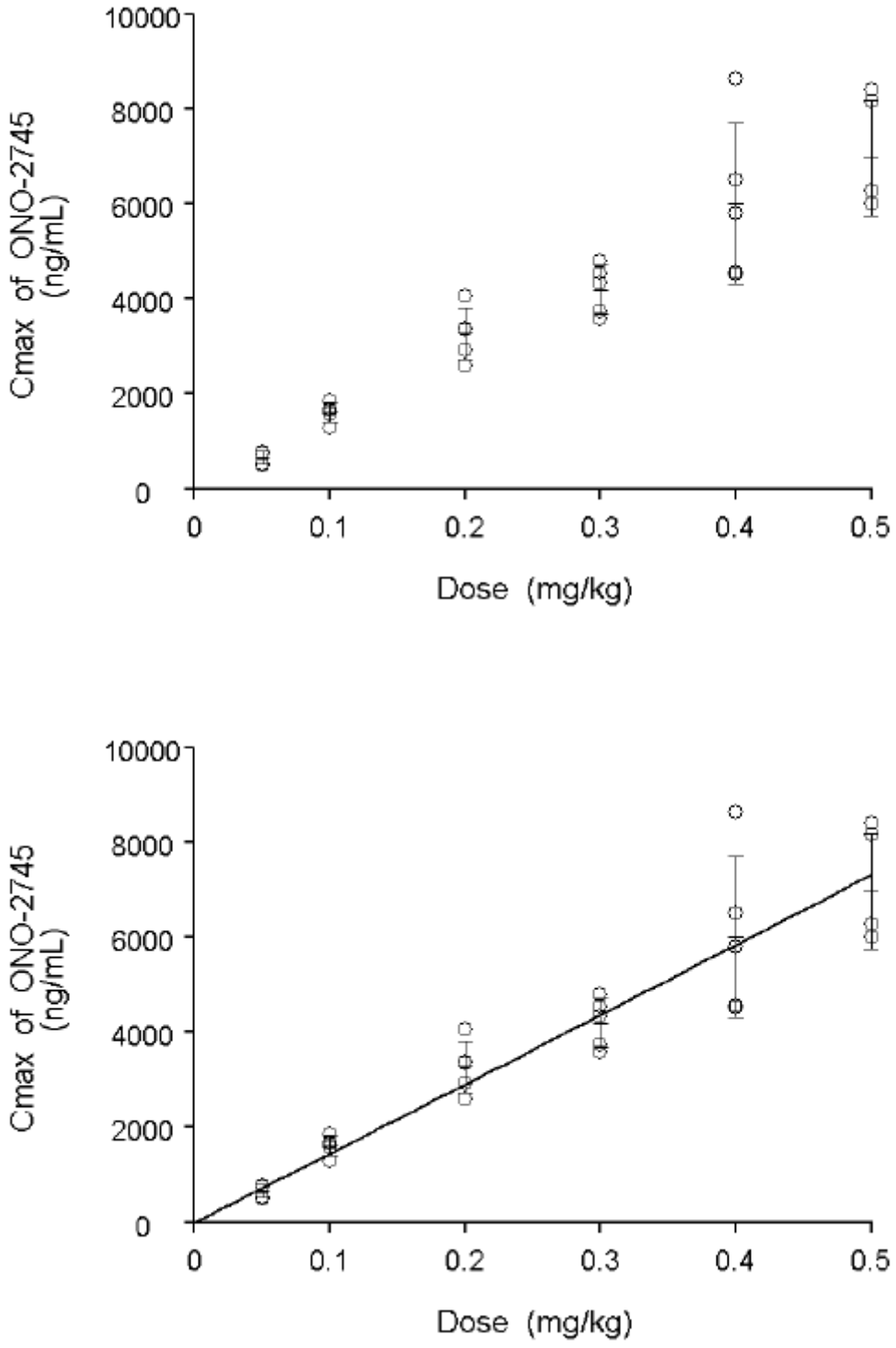



図 2.7.6.1-9　日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.05～0.5 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の ONO-2745 の投与量と $C_{max}$ の関係（PK 解析対象集団）

平均値±標準偏差（N = 5）
上段：散布図
下段：回帰直線を含む散布図（パワーモデル、$Y = 14700X^{1.01}$）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 11.4.1-5〕

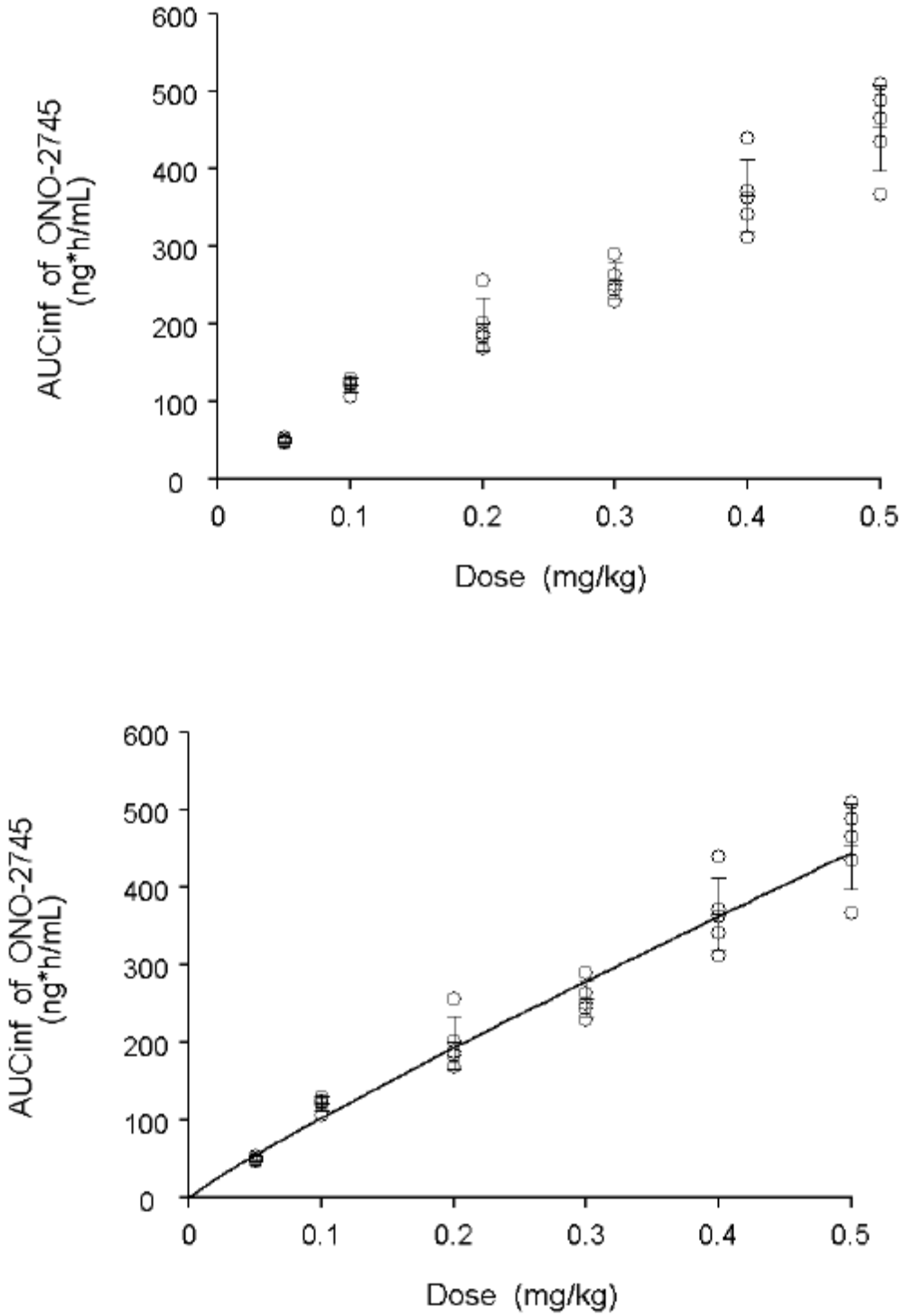



図 2.7.6.1-10　日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.05～0.5 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の ONO-2745 の投与量と $AUC_{inf}$ の関係（PK 解析対象集団）

平均値±標準偏差（N = 5）
上段：散布図
下段：回帰直線を含む散布図（パワーモデル、$Y = 834X^{0.911}$）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 11.4.1-6〕

また、$C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ 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 2.7.6.1-10 に、$t_{max}$ 及び $t_{1/2}$ について Tukey 検定-ノンパラメトリック法により解析した結果を表 2.7.6.1-11 及び表 2.7.6.1-12 に示す。

0.05～0.5 mg/kg の投与量範囲において、$C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ 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。$t_{max}$ 及び $t_{1/2}$ に各投与量間で有意差はなかった。

表 2.7.6.1-10　ONO-2745PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$）の用量比例性（パワーモデルによる）（PK 解析対象集団）

| | 投与量 (mg/kg) | α | β |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ | 0.05 to 0.5 mg/kg | 14700 (12500 - 17300) | 1.01 (0.919 - 1.10) |
| $AUC_{inf}$ | 0.05 to 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 $AUC_{inf}$ を Y としたとき、ln（Y）= ln（α）+ β· ln（X）
　回帰分析にて、傾きを β、切片を ln（α）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〕

表 2.7.6.1-11　ONO-2745 の投与量と $t_{max}$ の関係（Tukey 検定-ノンパラメトリック法による）（PK 解析対象集団）

| 投与量 (mg/kg) | 被験者数 | p 値 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0.05 mg/kg | 0.1 mg/kg | 0.2 mg/kg | 0.3 mg/kg | 0.4 mg/kg |
| 0.05 | 5 | - | - | - | - | - |
| 0.1 | 5 | 0.9181 | - | - | - | - |
| 0.2 | 5 | 0.9181 | 1.0000 | - | - | - |
| 0.3 | 5 | 0.9181 | 1.0000 | 1.0000 | - | - |
| 0.4 | 5 | 0.9181 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | - |
| 0.5 | 5 | 0.9181 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 |

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

表 2.7.6.1-12　ONO-2745 の投与量と $t_{1/2}$ の関係（Tukey 検定-パラメトリック法による）（PK 解析対象集団）

| 投与量 (mg/kg) | 被験者数 | p 値 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0.05 mg/kg | 0.1 mg/kg | 0.2 mg/kg | 0.3 mg/kg | 0.4 mg/kg |
| 0.05 | 5 | - | - | - | - | - |
| 0.1 | 5 | 0.3008 | - | - | - | - |
| 0.2 | 5 | 0.2786 | 1.0000 | - | - | - |
| 0.3 | 5 | 0.7089 | 0.9788 | 0.9717 | - | - |
| 0.4 | 5 | 0.9143 | 0.8580 | 0.8359 | 0.9978 | - |
| 0.5 | 5 | 0.2393 | 1.0000 | 1.0000 | 0.9540 | 0.7895 |

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

日本人健康成人男性に ONO-2745 を 0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときのモル換算した ONO-2745 に対するモル換算した ONO-IN-252 の $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ の比の幾何平均値及び 95%信頼区間を表 2.7.6.1-13 に示す。

ONO-2745 に対する ONO-IN-252 の $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ の比の幾何平均値は、それぞれ 23.1～29.8%及び 1304.1～1590.6%であった。

表 2.7.6.1-13　日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.2～0.5 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の血漿中 ONO-2745 に対する ONO-IN-252 の $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ の比の幾何平均値
（PK 解析対象集団）

| | 投与量 (mg/kg) | $C_{max}$ | $AUC_{inf}$ |
|---|---|---|---|
| ONO-IN-252/ONO-2745 (%) | 0.2 | 23.1 (18.2 - 29.3) | 1371.6 (1124.9 - 1672.5) |
| | 0.3 | 24.5 (20.0 - 30.0) | 1396.2 (1291.2 - 1509.8) |
| | 0.4 | 24.9 (18.6 - 33.1) | 1304.1 (975.2 - 1743.9) |
| | 0.5 | 29.8 (24.0 - 37.0) | 1590.6 (1106.5 - 2286.6) |

比の幾何平均値（95%信頼区間）
N = 5
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.4.1-9〕

2)　Part B（健康高齢男性）

日本人の健康高齢男性に ONO-2745 を 0.1 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したときの PK パラメータは前項（表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6）に示した。

ノンコンパートメント解析において、健康高齢男性の血漿中 ONO-2745 濃度は投与終了時点で $C_{max}$ に達し、$t_{1/2}$（平均値）は 47 min、CL（平均値）は 0.0164 L/min/kg、$V_{ss}$（平均値）は 0.473 L/kg であった。コンパートメント解析法において、健康高齢男性の $t_{1/2\alpha}$（平均値）は 0.67 min、$t_{1/2\beta}$（平均値）は 7.4 min、$t_{1/2\gamma}$（平均値）は 45 min、$V_1$（平均値）は 0.0469 L/kg であった。

健康成人男性（非高齢者）及び健康高齢男性（高齢者）に ONO-2745 を 0.1 mg/kg の投与量で投与したときの PK パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{inf}$、$t_{1/2}$、及び $t_{max}$）の比較結果を表 2.7.6.1-14 に示す。また、PK パラメータの散布図を図 2.7.6.1-11（$C_{max}$、$AUC_{inf}$、及び $t_{1/2}$）及び図 2.7.6.1-12（$t_{max}$）に示す。

非高齢者と高齢者の $C_{max}$、$AUC_{inf}$、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（Wilcoxon 順位和検定、p=1.0000）。これらのことから、ONO-2745 を 0.1 mg/kg を投与した際に健康成人男性と健康高齢男性の PK に違いはないと考えられた。

表 2.7.6.1-14　日本人の健康成人男性及び健康高齢男性に ONO-2745 を 0.1 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の ONO-2745 の PK パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{inf}$、$t_{1/2}$、及び $t_{max}$）
（PK 解析対象集団）

| 投与量 (mg/kg) | | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (min) | $AUC_{inf}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (min) |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.1 | 健康成人男性 | 1620 (210) | 1.0 (1.0 - 1.0) | 120 (9) | 52 (13) |
| | 健康高齢男性 | 1590 (580) | 1.0 (1.0 - 1.0) | 104 (19) | 47 (12) |
| | α[a)] (90%信頼区間)[b)] | 0.93 (0.65 - 1.34) | - | 0.86 (0.73 - 1.02) | 0.90 (0.66 - 1.23) |
| | p 値[c)] | - | p = 1.0000 | - | - |

平均値（標準偏差）、ただし、$t_{max}$ は中央値（最小値－最大値）、N = 5
[a)] 幾何平均値の比（健康高齢男性/健康成人男性）、[b)] 幾何平均値の比の 90%信頼区間
[c)] Wilcoxon 順位和検定（健康成人男性　対　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 11.4.1-10〕

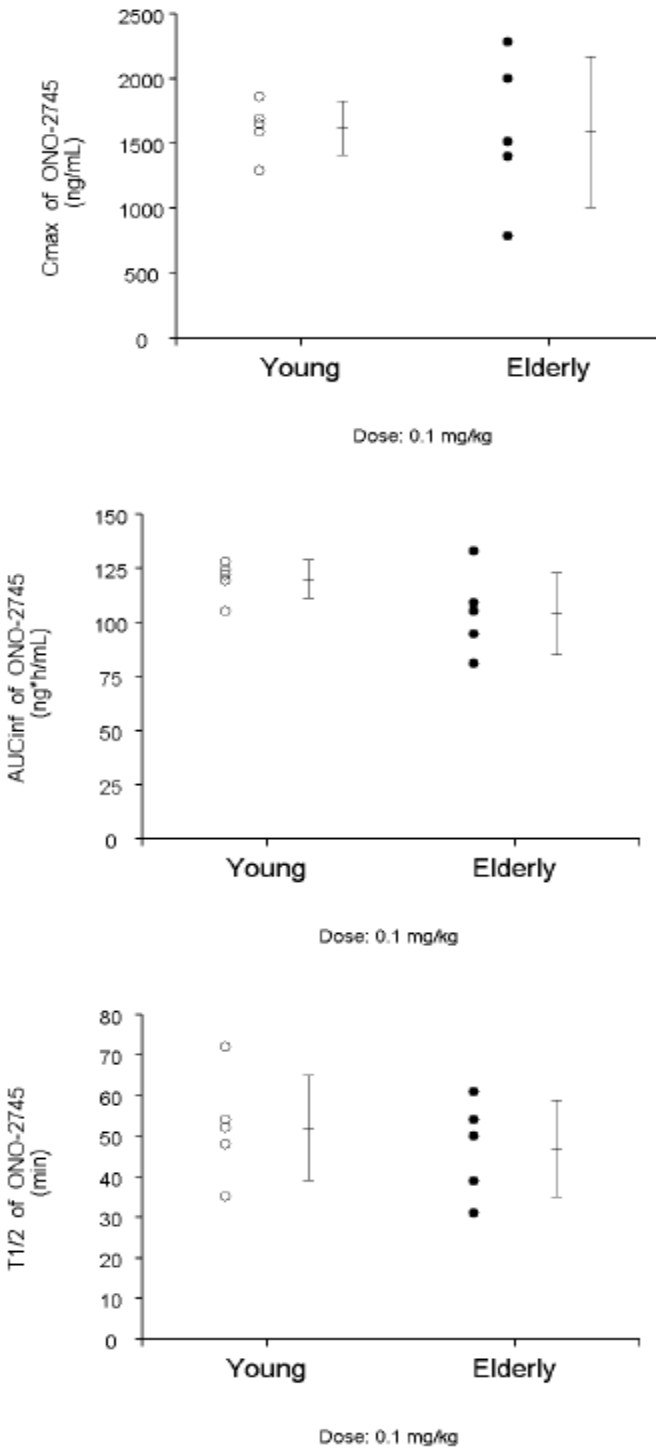



図 2.7.6.1-11　日本人の健康成人男性及び健康高齢男性に ONO-2745 を 0.1 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の ONO-2745 の PK パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{inf}$、及び $t_{1/2}$）の散布図
（PK 解析対象集団）

平均値±標準偏差（健康成人男性：N=5、健康高齢男性：N=5）
上段：$C_{max}$、中段：$AUC_{inf}$、下段：$t_{1/2}$
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 11.4.1-9〕

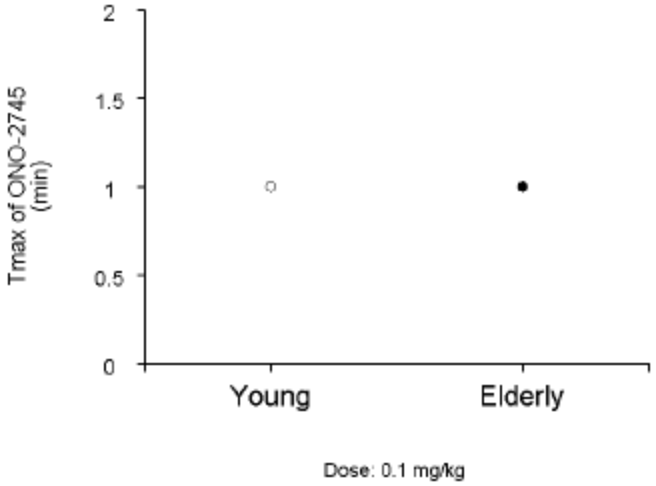



**図 2.7.6.1-12　日本人の健康成人男性及び健康高齢男性に ONO-2745 を 0.1 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した際の ONO-2745 の PK パラメータ（$t_{max}$）の散布図（PK 解析対象集団）**

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 11.4.1-10〕

### 2.7.6.1.6　　薬力学的作用

本剤の PD について、MOAA/S スコア、BIS、及び睫毛反射を評価した。

(1)　Part A（健康成人男性）

日本人の健康成人男性に ONO-2745 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 mg/kg、及びプラセボを投与したときの投与群ごとの意識消失（MOAA/S スコア 1 以下）を認めた被験者数及び意識消失持続時間（MOAA/S スコア 1 以下を示した持続時間）を表 2.7.6.1-15 に示す。

0.05 及び 0.1 mg/kg 投与群では、それぞれ 2 名及び 1 名で意識消失が認められ、0.2 mg/kg 以上の投与群では、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/kg 以上の投与群での意識消失持続時間（平均値）は、それぞれ 2.8、3.6、6.2、及び 15.8 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、プラセボ投与群では、意識消失を認めた被験者はいなかった。

**表 2.7.6.1-15　意識消失を認めた被験者数及び意識消失持続時間（Part A）（PD 解析対象集団）**

| 投与群 | 意識消失を認めた被験者数 | 意識消失持続時間（分） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| プラセボ a) | 0 | - | - | - | - | - |
| 0.05 mg/kg | 2 | 1.5 | - | 0 | 1.5 | 3 |
| 0.1 mg/kg | 1 | - | - | - | 0.0 | - |
| 0.2 mg/kg | 5 | 2.8 | 2.7 | 0 | 3.0 | 7 |
| 0.3 mg/kg | 5 | 3.6 | 2.7 | 1 | 3.0 | 8 |
| 0.4 mg/kg | 5 | 6.2 | 1.9 | 4 | 6.0 | 9 |
| 0.5 mg/kg | 5 | 15.8 | 12.9 | 3 | 11.0 | 34 |

a）各投与群のプラセボを併合
プラセボ投与群：N = 6、ONO-2745 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。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.4.2.1-1〕

投与群ごとの投与開始後 1 時間までの MOAA/S スコア（中央値）の推移を図 2.7.6.1-13 に示す。

MOAA/S スコア（中央値）の推移は、0.05 及び 0.1 mg/kg 投与群では、それぞれ投与開始後 2

～12 分及び 1～20 分で鎮静状態（MOAA/S スコア 2～4）を示したが、意識消失には至らなかった。0.2 mg/kg 投与群では、投与開始後 2～4 分で意識消失（MOAA/S スコア 1 以下）を示し、投与開始後 20 分まで鎮静状態を示した。0.3 mg/kg 投与群では、投与開始後 2～5 分で意識消失を示し、投与開始後 25 分まで鎮静状態を示した。0.4 mg/kg 投与群では、投与開始後 1～8 分で意識消失を示し、投与開始後 40 分まで鎮静状態を示した。0.5 mg/kg 投与群では、投与開始後 1～20 分で意識消失を示し、投与開始後 40 分まで鎮静状態を示した。

以上､ONO-2745 の用量に応じて MOAA/S スコアは低値を示し､意識消失持続時間も延長した。

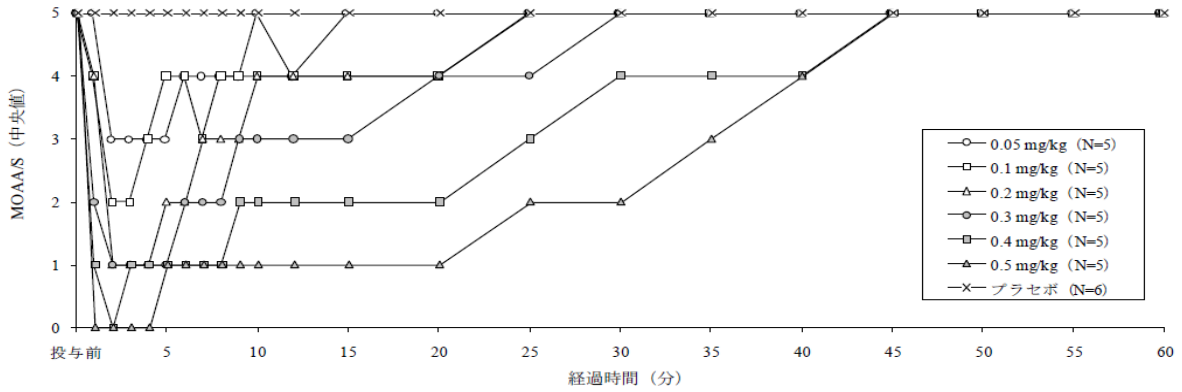



**図 2.7.6.1-13　投与開始後 1 時間までの MOAA/S スコア（中央値）の推移（Part A）（PD 解析対象集団）**

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

投与群ごとの覚醒までの時間（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）を表 2.7.6.1-16 に示す。

覚醒までの時間（平均値）は、ONO-2745 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。プラセボ投与群では、投与開始後 2 分の時点で鎮静（MOAA/S スコア 4）を示した 1 名を除き、試験期間を通じて覚醒（MOAA/S スコア 5）を示した。

**表 2.7.6.1-16　覚醒までの時間（Part A）（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 |
| プラセボ a) | 1 | 3.0 | - | - | 3.0 | - |
| 0.05 mg/kg | 5 | 23.6 | 20.2 | 6 | 15.0 | 50 |
| 0.1 mg/kg | 5 | 24.8 | 13.0 | 9 | 25.0 | 40 |
| 0.2 mg/kg | 5 | 29.4 | 13.2 | 12 | 25.0 | 45 |
| 0.3 mg/kg | 5 | 32.0 | 9.1 | 20 | 30.0 | 45 |
| 0.4 mg/kg | 5 | 40.0 | 14.6 | 20 | 45.0 | 55 |
| 0.5 mg/kg | 5 | 54.0 | 37.8 | 25 | 45.0 | 120 |

a）各投与群のプラセボを併合。
プラセボ投与群：N = 6、ONO-2745 投与群：N = 5
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1)］表 11.4.2.1-2〕

投与群ごとの投与開始後 1 時間までの BIS（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.1-14 に示す。

ONO-2745 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg 投与群の BIS（平均値）は、それぞれ投与開始後 2～3 分で 74.6～59.4 まで速やかに低下し、その後上昇し、それぞれ投与開始後 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。一方、プラセボ投与群においては、試験期間中 BIS（平均値）は 86.2～95.5 の間で推移した。

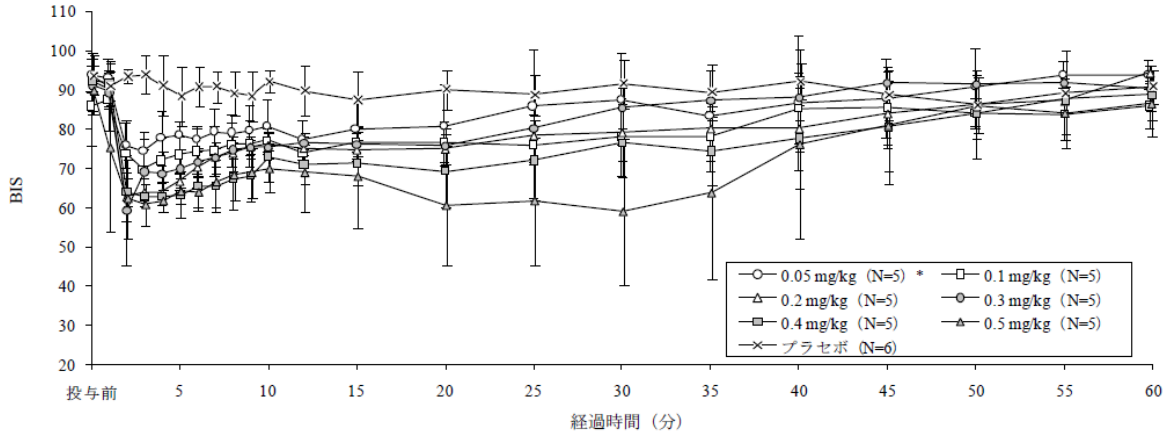



**図 2.7.6.1-14　投与開始後 1 時間までの BIS（平均値±標準偏差）の推移（Part A）（PD 解析対象集団）**

* 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〕

睫毛反射については、ONO-2745 0.5 mg/kg 投与群では、5 名中 4 名で投与開始後 50 秒に睫毛反射の消失が認められ、投与開始後 1 分の時点で 5 名中 5 名が意識消失（MOAA/S スコア 1 以下）を示した。0.3 及び 0.4 mg/kg 投与群の各 1 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。それ以外の被験者では、1 分以内に睫毛反射の消失は認められなかった。

(2)　Part B（健康高齢男性）

日本人の健康高齢男性に ONO-2745 0.1 mg/kg 又はプラセボを投与したときの投与群ごとの意識消失（MOAA/S スコア 1 以下）を認めた被験者数及び意識消失持続時間（MOAA/S スコア 1 以下を示した持続時間）を表 2.7.6.1-17 に示す。

0.1 mg/kg 投与群では全例が意識消失を認め、意識消失持続時間（平均値）は 3.8 分間であった。一方、プラセボ投与群では、意識消失を認めた被験者はいなかった。

**表 2.7.6.1-17　意識消失を認めた被験者数及び意識消失持続時間（Part B）（PD 解析対象集団）**

| 投与群 | 意識消失を認めた被験者数 | 意識消失持続時間（分） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| プラセボ | 0 | - | - | - | - | - |
| 0.1 mg/kg | 5 | 3.8 | 2.4 | 1 | 4.0 | 7 |

プラセボ投与群：N=1、ONO-2745 投与群：N = 5
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.4.2.1-4〕

投与群ごとの投与開始後 1 時間までの MOAA/S スコア（中央値）の推移を図 2.7.6.1-15 に示す。

MOAA/S スコア（中央値）の推移は、0.1 mg/kg 投与群では、投与開始後 2～6 分で意識消失を示し、投与開始後 12 分まで鎮静状態を示した。

<レミマゾラムベシル酸塩>

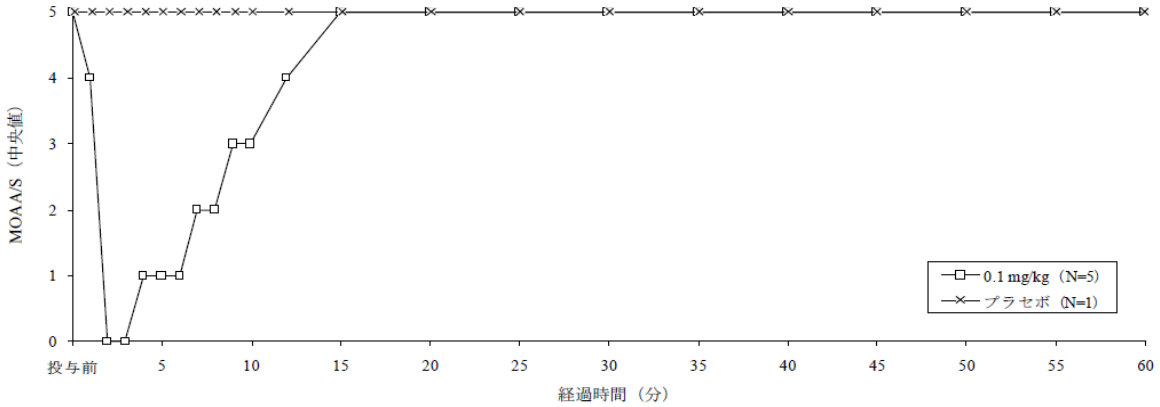



図 2.7.6.1-15　投与開始後 1 時間までの MOAA/S スコア（中央値）の推移（Part B）（PD 解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 11.4.2.1-3〕

投与群ごとの覚醒までの時間（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）を表 2.7.6.1-18 に示す。

覚醒までの時間（平均値）は 0.1 mg/kg 投与群で 22.0 分、プラセボ投与群（1 名）では、試験期間を通じて覚醒（MOAA/S スコア 5）を示した。

表 2.7.6.1-18　覚醒までの時間（Part B）（PD 解析対象集団）

| 投与群 | 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 |
| プラセボ | 0 | - | - | - | - | - |
| 0.1 mg/kg | 5 | 22.0 | 7.6 | 15 | 20.0 | 30 |

プラセボ投与群：N = 1、ONO-2745 投与群：N = 5

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.4.2.1-5〕

投与群ごとの投与開始後 1 時間までの BIS（平均値）の推移を図 2.7.6.1-16 に示す。

0.1 mg/kg 投与群の BIS（平均値）は、治験薬投与開始後速やかに低下し、治験薬投与開始後 3 分で 67.6 を示し、その後上昇し、投与開始後 45 分で一般的に覚醒状態を示すとされる 90 以上に回復した。一方、プラセボ投与群（1 名）においては、試験期間中 BIS は 75.0～98.0 の間で推移した。

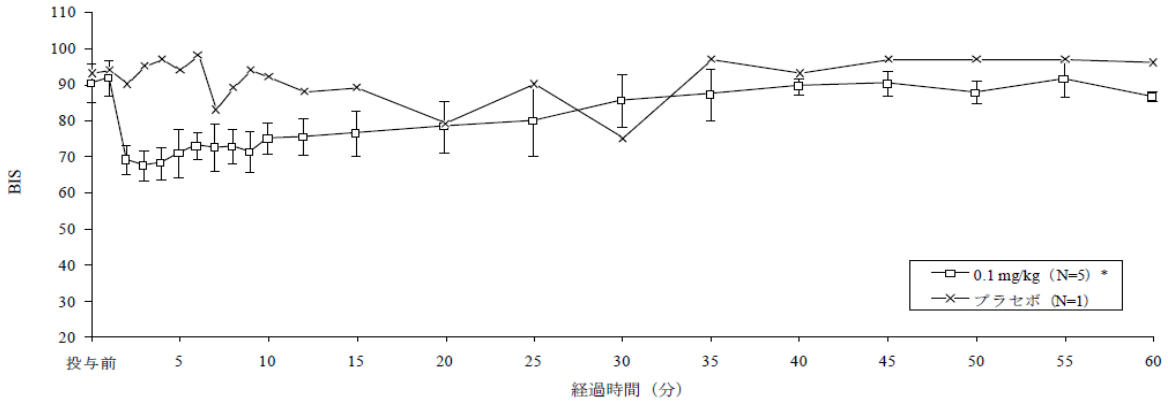



図 2.7.6.1-16　投与開始後 1 時間までの BIS（平均値±標準偏差）の推移（Part B）
（PD 解析対象集団）

* 投与開始後 6 分は N = 4
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 11.4.2.1-4〕

睫毛反射については、0.1 mg/kg 投与群では、全例投与開始後 1 分以内に睫毛反射の消失は認められなかった。

## 2.7.6.1.7　　安全性

(1)　治験薬の曝露

治験薬が投与された被験者数、期間、及び投与量を表 2.7.6.1-19 に示す。

Step A1～A6（Part A）、並びに Step B1（Part B）の各 6 名の計 42 名に規定したとおりの ONO-2745 が単回静脈内投与された。

表 2.7.6.1-19　治験薬が投与された被験者数、期間、及び投与量（安全性解析対象集団）

| Part | | Part A | | | | | | Part B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Step | | Step A1 | Step A2 | Step A3 | Step A4 | Step A5 | Step A6 | Step B1 |
| 投与方法 | | 単回静脈内投与（1 分間） | | | | | | |
| 対象 | | 健康成人男性 | | | | | | 健康高齢男性 |
| 投与量（mg/kg） | | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.4 | 0.5 | 0.1 |
| 公比 | | - | 2 | 2 | 1.5 | 1.33 | 1.25 | - |
| 被験者数（名） | ONO-2745 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | プラセボ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | 各 Step | ONO-2745 投与群：5 名<br>プラセボ投与群：1 名 | | | | | 合計 42 名 | |

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 12.1-1〕

(2)　有害事象

1)　有害事象

a)　Part A（健康成人男性）

Part A で認められた全ての有害事象発現者数と発現割合を表 2.7.6.1-20 に示す。

有害事象は ONO-2745 が投与された 30 名中 21 名（70.0%）に 35 件であり、その内訳は、0.05 mg/kg 投与群で酸素飽和度低下が 1 名 1 件、0.1 mg/kg 投与群で酸素飽和度低下が 2 名 2 件、悪寒、カテーテル留置部位紅斑、カテーテル留置部位疼痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及び呼吸数減少が各 1 名 1 件、0.2 mg/kg 投与群で舌根沈下及び白血球数増加が各 1 名 1 件、0.3 mg/kg 投

与群で舌根沈下が 3 名 3 件、カテーテル留置部位関連反応、カテーテル留置部位疼痛、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、呼吸数減少、白血球数増加、しゃっくり、及び起立性低血圧が各 1 名 1 件、0.4 mg/kg 投与群で舌根沈下が 5 名 5 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名 1 件、0.5 mg/kg 投与群で舌根沈下が 4 名 4 件、血圧低下、血圧上昇、心拍数増加、及び酸素飽和度低下が各 1 名 1 件であった。プラセボ投与群では有害事象は認められなかった。有害事象の重症度は、0.3 mg/kg 投与群のカテーテル留置部位疼痛及び 0.5 mg/kg 投与群の血圧低下（各 1 名 1 件）が中等度であり、その他は全て軽度であった。0.3 mg/kg 投与群のカテーテル留置部位疼痛は治験薬投与開始後 61 分に発現し、キシロカインポリアンプ及びロキソニンの処置により発現 12 日後に消失した。0.5 mg/kg 投与群の血圧低下は治験薬投与開始後 2 分に発現し、無処置にて発現 4 分後に消失した。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.1-20　有害事象発現者数と発現割合（Part A）（安全性解析対象集団）

| 投与群 | Step A1<br>0.05 mg/kg | Step A2<br>0.1 mg/kg | Step A3<br>0.2 mg/kg | Step A4<br>0.3 mg/kg | Step A5<br>0.4 mg/kg | Step A6<br>0.5 mg/kg | Step A1～A6<br>実薬 | Step A1～A6<br>プラセボ | 合計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 発現被験者数/被験者数（発現率） | 1 /5 （20.0%） | 3 /5 （60.0%） | 2 /5 （40.0%） | 5 /5 （100.0%） | 5 /5 （100.0%） | 5 /5 （100.0%） | 21 /30 （70.0%） | 0 /6 （0.0%） | 21 /36 （58.3%） |
| 発現件数（合計） | 1 | 7 | 2 | 11 | 6 | 8 | 35 | 0 | 35 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | |
| 舌根沈下 | 0 | 0 | 1 | 3 | 5 | 4 | 13 | 0 | 13 |
| 全身障害および投与局所様態 | | | | | | | | | |
| 悪寒 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 傷害，中毒および処置合併症 | | | | | | | | | |
| カテーテル留置部位関連反応 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| カテーテル留置部位紅斑 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| カテーテル留置部位疼痛 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| 臨床検査 | | | | | | | | | |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| 血圧低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 血圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 心拍数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 酸素飽和度低下 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 4 |
| 呼吸数減少 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| 白血球数増加 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | | | | | | | | |
| しゃっくり | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 血管障害 | | | | | | | | | |
| 起立性低血圧 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J Version 13.1 を用いて読み替えた。
有害事象の発現件数を示した。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 12.2.2.1-1〕

**<レミマゾラムベシル酸塩>**

Part A で認められた全ての副作用発現者数と発現割合を表 2.7.6.1-21 に示す。

認められた有害事象のうち副作用と判定されたものは、0.05 mg/kg 投与群で酸素飽和度低下が 1 名 1 件、0.1 mg/kg 投与群で酸素飽和度低下が 2 名 2 件、悪寒及び呼吸数減少がいずれも 1 名 1 件、0.2 mg/kg 投与群で舌根沈下及び白血球数増加が各 1 名 1 件、0.3 mg/kg 投与群で舌根沈下が 3 名 3 件、呼吸数減少、しゃっくり及び起立性低血圧がいずれも 1 名 1 件、0.4 mg/kg 投与群で舌根沈下が 5 名 5 件、0.5 mg/kg 投与群で舌根沈下が 4 名 4 件、血圧低下及び酸素飽和度低下が各 1 名 1 件であった。0.5 mg/kg 投与群の血圧低下は中等度であり、それ以外は軽度であった。いずれの副作用も処置又は無処置にて消失した。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.1-21　副作用発現者数と発現割合（Part A）（安全性解析対象集団）

| 投与群 | プラセボ a) | | | | ONO-2745 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 0.05 mg/kg | | | | 0.1 mg/kg | | | | 0.2 mg/kg | | | | 0.3 mg/kg | | | | 0.4 mg/kg | | | | 0.5 mg/kg | | | |
| 副作用項目（MedDRA による SOC・PT 分類） | 発現者数 | 対象者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現者数 | 対象者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現者数 | 対象者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現者数 | 対象者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現者数 | 対象者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現者数 | 対象者数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現者数 | 対象者数 | 発現率 (%) | 発現件数 |
| 全体 | 0 | /6 | (0.0) | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 3 | /5 | (60.0) | 4 | 2 | /5 | (40.0) | 2 | 4 | /5 | (80.0) | 6 | 5 | /5 | (100.0) | 5 | 4 | /5 | (80.0) | 6 |
| 胃腸障害 | 0 | /6 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 3 | /5 | (60.0) | 3 | 5 | /5 | (100.0) | 5 | 4 | /5 | (80.0) | 4 |
| 舌根沈下 | 0 | /6 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 3 | /5 | (60.0) | 3 | 5 | /5 | (100.0) | 5 | 4 | /5 | (80.0) | 4 |
| 全身障害および投与局所様態 | 0 | /6 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 |
| 悪寒 | 0 | /6 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 |
| 臨床検査 | 0 | /6 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 3 | /5 | (60.0) | 3 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 0 | /5 | | 0 | 2 | /5 | (40.0) | 2 |
| 血圧低下 | 0 | /6 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 |
| 酸素飽和度低下 | 0 | /6 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 2 | /5 | (40.0) | 2 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 |
| 呼吸数減少 | 0 | /6 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 0 | /5 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 |
| 白血球数増加 | 0 | /6 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 0 | /6 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 |
| しゃっくり | 0 | /6 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 |
| 血管障害 | 0 | /6 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 |
| 起立性低血圧 | 0 | /6 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 | 1 | /5 | (20.0) | 1 | 0 | /5 | | 0 | 0 | /5 | | 0 |

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J Version 13.1 を用いて読み替えた。

治験薬との関連性が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象を副作用と定義した。

（　）内は%を示す。

a）各投与群のプラセボを併合。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 14.3.1-5〕

b) Part B（健康高齢男性）

Part B で認められた全ての有害事象発現者数と発現割合を表 2.7.6.1-22 に示す。

有害事象は ONO-2745 が投与された 5 名中 5 名（100.0%）に 11 件であり、その内訳は、0.1 mg/kg 投与群で舌根沈下が 4 名に 4 件、呼吸数減少が 3 名に 3 件、上室性期外収縮、血中尿素増加、酸素飽和度低下、及び呼吸抑制が各 1 名に 1 件であった。プラセボ投与群では有害事象は認められなかった。

有害事象の重症度は、0.1 mg/kg 投与群の呼吸抑制が中等度であり、その他は全て軽度であった。0.1 mg/kg 投与群の呼吸抑制は治験薬投与開始後 2 分に発現し、下顎挙上の処置を行い発現 4 分後に消失した。

**表 2.7.6.1-22 有害事象発現者数と発現割合（Part B）（安全性解析対象集団）**

| 投与群 | 0.1 mg/kg | プラセボ | 合計 |
|---|---|---|---|
| 発現被験者数/被験者数（発現率） | 5 /5 （100.0%） | 0 /1 （0.0%） | 5 /6 （83.3%） |
| 発現件数（合計） | 11 | 0 | 11 |
| 心臓障害 | | | |
| 上室性期外収縮 | 1 | 0 | 1 |
| 胃腸障害 | | | |
| 舌根沈下 | 4 | 0 | 4 |
| 臨床検査 | | | |
| 血中尿素増加 | 1 | 0 | 1 |
| 酸素飽和度低下 | 1 | 0 | 1 |
| 呼吸数減少 | 3 | 0 | 3 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | | |
| 呼吸抑制 | 1 | 0 | 1 |

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J Version 13.1 を用いて読み替えた。
有害事象の発現件数を示した。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 12.2.2.1-2〕

Part B で認められた全ての副作用発現者数と発現割合を表 2.7.6.1-23 に示す。

副作用の内訳は、0.1 mg/kg 投与群で舌根沈下が 4 名 4 件、呼吸数減少が 3 名 3 件、上室性期外収縮、酸素飽和度低下、及び呼吸抑制が各 1 名 1 件であった。0.1 mg/kg 投与群の呼吸抑制は中等度であり、それ以外は軽度であった。いずれの副作用も処置又は無処置にて消失した。

表 2.7.6.1-23　副作用発現者数と発現割合（Part B）（安全性解析対象集団）

| 投与群 | | プラセボ | | | ONO-2745 0.1 mg/kg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副作用項目（MedDRA による SOC・PT 分類） | | 発現者数 | 対象数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現者数 | 対象数 | 発現率（%） | 発現件数 |
| 全体 | | 0 | /1 | （0.0） | 0 | 5 | /5 | （100.0） | 10 |
| 心臓障害 | | 0 | /1 | | 0 | 1 | /5 | （20.0） | 1 |
| | 上室性期外収縮 | 0 | /1 | | 0 | 1 | /5 | （20.0） | 1 |
| 胃腸障害 | | 0 | /1 | | 0 | 4 | /5 | （80.0） | 4 |
| | 舌根沈下 | 0 | /1 | | 0 | 4 | /5 | （80.0） | 4 |
| 臨床検査 | | 0 | /1 | | 0 | 3 | /5 | （60.0） | 4 |
| | 酸素飽和度低下 | 0 | /1 | | 0 | 1 | /5 | （20.0） | 1 |
| | 呼吸数減少 | 0 | /1 | | 0 | 3 | /5 | （60.0） | 3 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | 0 | /1 | | 0 | 1 | /5 | （20.0） | 1 |
| | 呼吸抑制 | 0 | /1 | | 0 | 1 | /5 | （20.0） | 1 |

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J Version 13.1 を用いて読み替えた。
治験薬との関連性が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象を副作用と定義した。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 14.3.1-14〕

2)　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象

a)　死亡

本治験において、死亡例は認められなかった。

b)　その他の重篤な有害事象

本治験において、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

c)　他の重要な有害事象

本治験において、有害事象による投与中止例は認められなかった。

(3)　バイタルサイン

1)　血圧・脈拍数

a)　Part A（健康成人男性）

ONO-2745 及びプラセボを投与したときの投与群ごとの収縮期血圧及び拡張期血圧の推移を図 2.7.6.1-17 及び図 2.7.6.1-18 に示す。

収縮期血圧、拡張期血圧、及び平均血圧は、いずれの投与群においても、治験薬投与開始後から一過性の低下を認め、治験薬投与開始後 6～30 分間で最低値を示し、投与開始後 1 時間程度で回復した。ONO-2745 投与群で用量に応じて血圧が低下する傾向が認められ、最高用量の 0.5 mg/kg 投与群で収縮期/拡張期血圧（平均値）は、治験薬投与開始後 30 分に 98.6/47.4 mmHg（投与前値からの変化量として-21.8/-23.6 mmHg）を示した。また、治験薬投与開始後 1 時間までの収縮期血圧の最低値は、0.05 mg/kg 投与群で 94 mmHg（治験薬投与開始後 2 及び 6 分）、0.1 mg/kg 投与群で 82 mmHg（治験薬投与開始後 10 分）、0.2 mg/kg 投与群で 91 mmHg（治験薬投与開始後 20 分）、0.3 mg/kg 投与群で 90 mmHg（治験薬投与開始後 6 及び 30 分）、0.4 mg/kg 投与群で 90 mmHg（治験薬投与開始後 6 分）、0.5 mg/kg 投与群で 63 mmHg（治験薬投与開始後 2 分）、プラセボ群で 103 mmHg（治験薬投与開始後 2 分）であった。一方、治験薬投与直前から投与開始後 1 時間ま

での収縮期血圧の最大の変化量は、0.05 mg/kg 投与群で-13 mmHg（治験薬投与開始後 30 分）、0.1 mg/kg 投与群で-17 mmHg（治験薬投与開始後 10 分）、0.2 mg/kg 投与群で-8 mmHg（治験薬投与開始後 20 分）、0.3 mg/kg 投与群で-13 mmHg（治験薬投与開始後 20、30 分、及び 1 時間）、0.4 mg/kg 投与群で-28 mmHg（治験薬投与開始後 6 分）、0.5 mg/kg 投与群で-58 mmHg（治験薬投与開始後 2 分）、プラセボ群で-11 mmHg（治験薬投与開始後 20 分）であった。

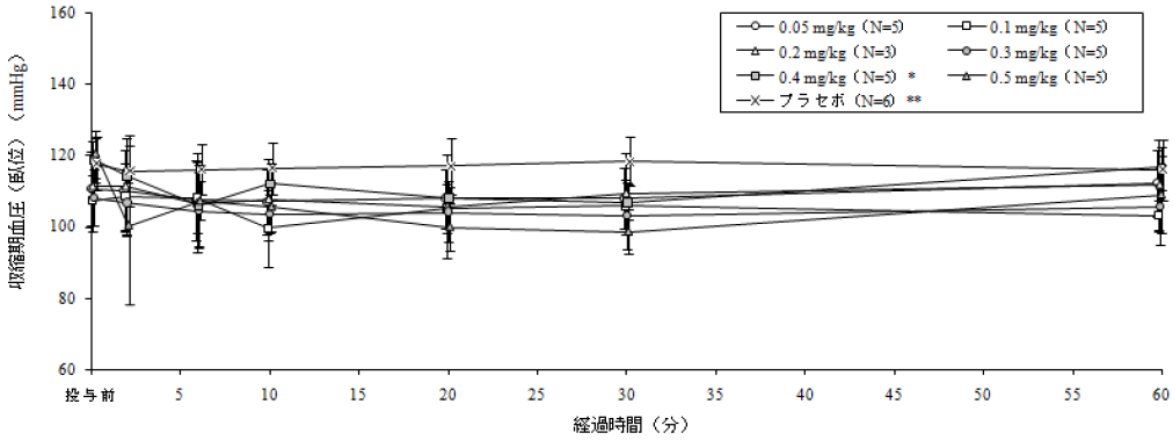



図 2.7.6.1-17　収縮期血圧（実測値）の推移（投与開始後 1 時間まで）（Part A）
（安全性解析対象集団）

収縮期血圧：平均値±標準偏差
*．1 日目投与開始後 2 分～1 日目投与開始後 10 分は N＝4、**．1 日目投与開始後 2 分は N＝5
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 12.5.2-1〕

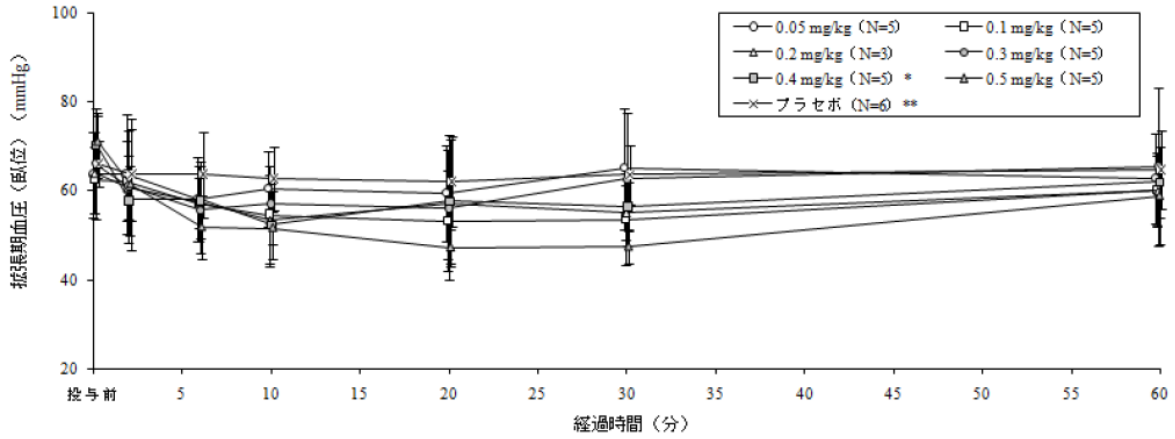



図 2.7.6.1-18　拡張期血圧（実測値）の推移（投与開始後 1 時間まで）（Part A）
（安全性解析対象集団）

拡張期血圧：平均値±標準偏差
*．1 日目投与開始後 2 分～1 日目投与開始後 10 分は N＝4、**．1 日目投与開始後 2 分は N＝5
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 12.5.2-2〕

ONO-2745 及びプラセボを投与したときの投与群ごとの脈拍数の推移を図 2.7.6.1-19 に示す。

脈拍数はいずれの投与群においても、治験薬投与開始後に一過性の上昇を認め、治験薬投与開始後 2 分で最高値を示し、投与開始後 20 分程度で回復した。最高用量の 0.5 mg/kg 投与群で脈拍数（平均値）は、治験薬投与開始後 2 分に 80.2 回/分（投与前値からの変化量として 14.2 回/分）

を示した。

治験薬投与開始後 1 時間までの脈拍数の最大値は、0.05 mg/kg 投与群で 87 回/分（治験薬投与開始後 2 分）、0.1 mg/kg 投与群で 90 回/分（治験薬投与開始後 2 分）、0.2 mg/kg 投与群で 73 回/分（治験薬投与開始後 2 分）、0.3 mg/kg 投与群で 85 回/分（治験薬投与開始後 2 分）、0.4 mg/kg 投与群で 82 回/分（治験薬投与開始後 2 分）、0.5 mg/kg 投与群で 90 回/分（治験薬投与開始後 2 分）、プラセボ群で 75 回/分（治験薬投与開始後 2 分）であった。一方、治験薬投与直前から治験薬投与開始後 1 時間までの脈拍数の最大変化量は、0.05 mg/kg 投与群で 15 回/分（治験薬投与開始後 2 分）、0.1 mg/kg 投与群で 26 回/分（治験薬投与開始後 2 分）、0.2 mg/kg 投与群で 22 回/分（治験薬投与開始後 2 分）、0.3 mg/kg 投与群で 19 回/分（治験薬投与開始後 2 分）、0.4 mg/kg 投与群で 30 回/分（治験薬投与開始後 2 分）、0.5 mg/kg 投与群で 30 回/分（治験薬投与開始後 2 分）、プラセボ群で 6 回/分（治験薬投与開始後 1 時間）であった。

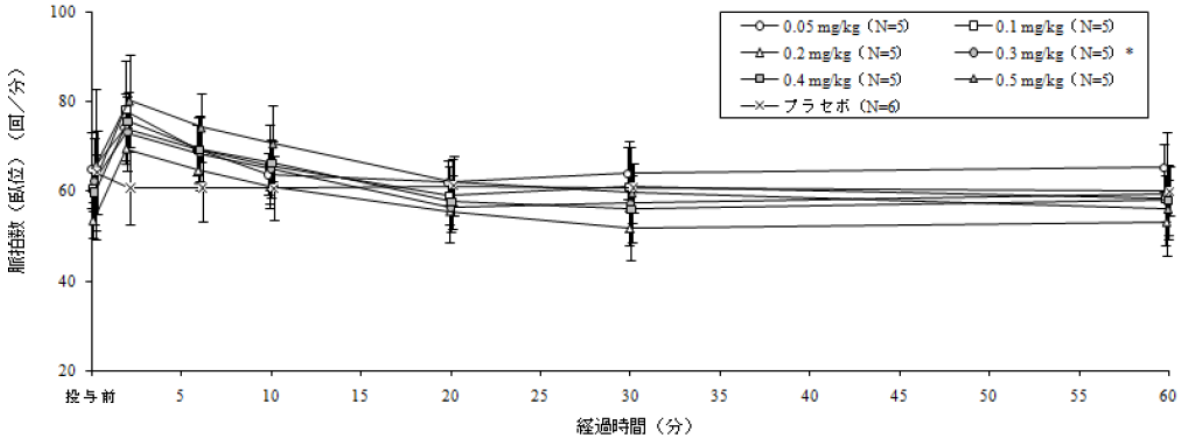



**図 2.7.6.1-19　脈拍数（実測値）の推移（投与開始後 1 時間まで）（Part A）**
**（安全性解析対象集団）**

脈拍数：平均値±標準偏差
*. 1 日目投与開始後 30 分～1 日目投与開始後 1 時間は N = 4
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 12.5.2-4〕

b)　Part B（健康高齢男性）

ONO-2745 及びプラセボを投与したときの投与群ごとの収縮期血圧及び拡張期血圧の推移を図 2.7.6.1-20 及び図 2.7.6.1-21 に示す。

収縮期血圧、拡張期血圧、及び平均血圧は、0.1 mg/kg 投与群において、治験薬投与開始後から一過性の低下を認め、治験薬投与開始後 6～10 分間で最低値を示し、その後回復した。0.1 mg/kg 投与群で収縮期/拡張期血圧（平均値）は、治験薬投与開始後 10 分に 114.2/66.6 mmHg（治験薬投与前からの変化量として-11.4/-4.6 mmHg）を示し。また、治験薬投与開始後 1 時間までの収縮期血圧の最低値は、0.1 mg/kg 群で 89 mmHg（治験薬投与開始後 20 分）、プラセボ投与群で 127/67 mmHg（治験薬投与前からの変化量として-16.0/-3.0 mmHg）を示した。また、治験薬投与開始後 1 時間までの収縮期血圧の最低値は、0.1 mg/kg 投与群で 89 mmHg（治験薬投与開始後 20 分）、プラセボ群で 127 mmHg（治験薬投与開始後 30 分）であった。一方、治験薬投与直前から治験薬投与開始後 1 時間までの収縮期血圧の最大変化量は、0.1 mg/kg 投与群で-30 mmHg（治験薬投与開始後 10 分）、プラセボ群で-16 mmHg（治験薬投与開始後 30 分）であった。いずれも異常変動なしと判定された。

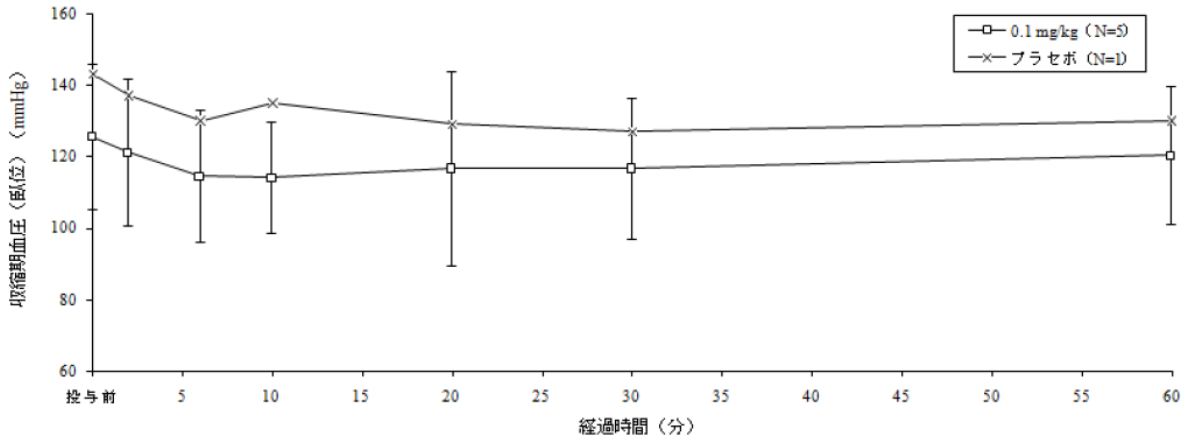



図 2.7.6.1-20　収縮期血圧（実測値）の推移（投与開始後 1 時間まで）（Part B）
（安全性解析対象集団）

収縮期血圧（0.1 mg/kg 投与群）：平均値±標準偏差
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 12.5.2-5〕

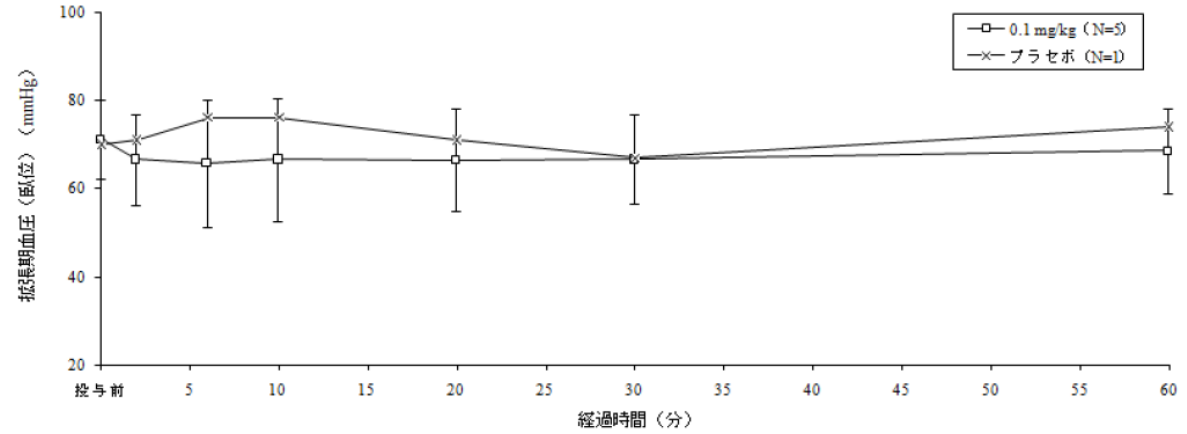



図 2.7.6.1-21　拡張期血圧（実測値）の推移（投与開始後 1 時間まで）（Part B）
（安全性解析対象集団）

拡張期血圧（0.1 mg/kg 投与群）：平均値±標準偏差
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 12.5.2-6〕

ONO-2745 及びプラセボを投与したときの投与群ごとの脈拍数の推移を図 2.7.6.1-22 に示す。

脈拍数は 0.1 mg/kg 投与群において治験薬投与開始後に一過性に上昇を認め、治験薬投与開始後 2 分で最高値を示し、治験薬投与開始後 10 分で回復した。0.1 mg/kg 投与群で脈拍数（平均値）は、治験薬投与開始後 2 分に 60.8 回/分（治験薬投与前からの変化量として 6.6 回/分）を示した。治験薬投与開始後 1 時間までの脈拍数の最大値は、0.1 mg/kg 投与群で 71 回/分（治験薬投与開始後 6 分）、プラセボ群で 66 回/分（治験薬投与開始後 10 分）であった。一方、治験薬投与直前から治験薬投与開始後 1 時間までの脈拍数の最大変化量は、0.1 mg/kg 投与群で 15 回/分（治験薬投与開始後 2 分）、プラセボ群で 7 回/分（治験薬投与開始後 10 分）であった。脈拍数 100 回/分を超えるものはなく、いずれも異常変動なしと判定された。

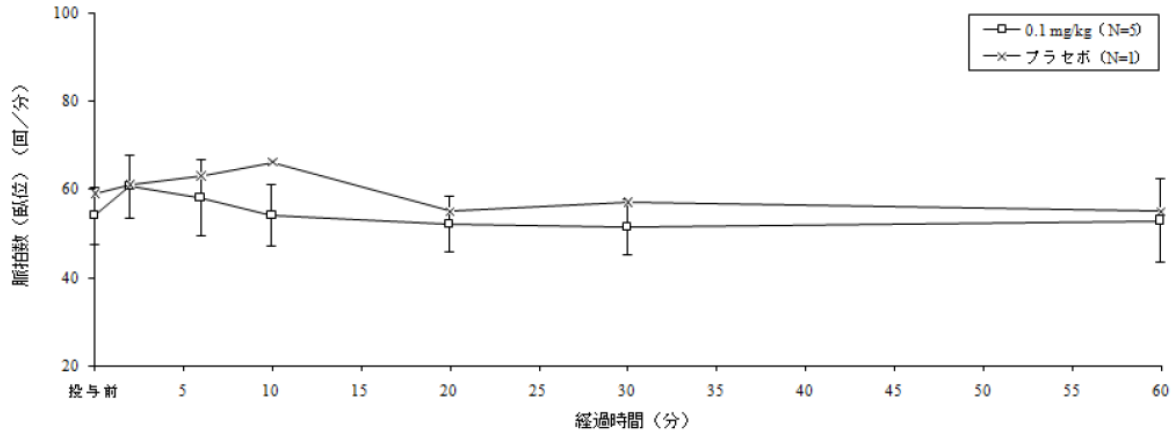



**図 2.7.6.1-22　脈拍数（実測値）の推移（投与開始後 1 時間まで）（Part B）**
**（安全性解析対象集団）**

脈拍数（0.1 mg/kg 投与群）：平均値±標準偏差
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 12.5.2-8〕

2)　$SpO_2$、呼吸数、体温

a)　Part A（健康成人男性）

ONO-2745 及びプラセボを投与したときの体温、$SpO_2$、及び呼吸数の推移を図 2.7.6.1-23 に示す。

$SpO_2$ に関して、0.5 mg/kg 投与群で 1 名に $SpO_2$ の異常変動が認められたが、酸素投与又は下顎挙上の処置にて消失した。

ONO-2745 及びプラセボを投与したときの呼吸数は、有害事象として呼吸数減少が 0.1 及び 0.3 mg/kg 投与群にそれぞれ 1 名（被験者番号：[redacted]及び[redacted]）に認められた。

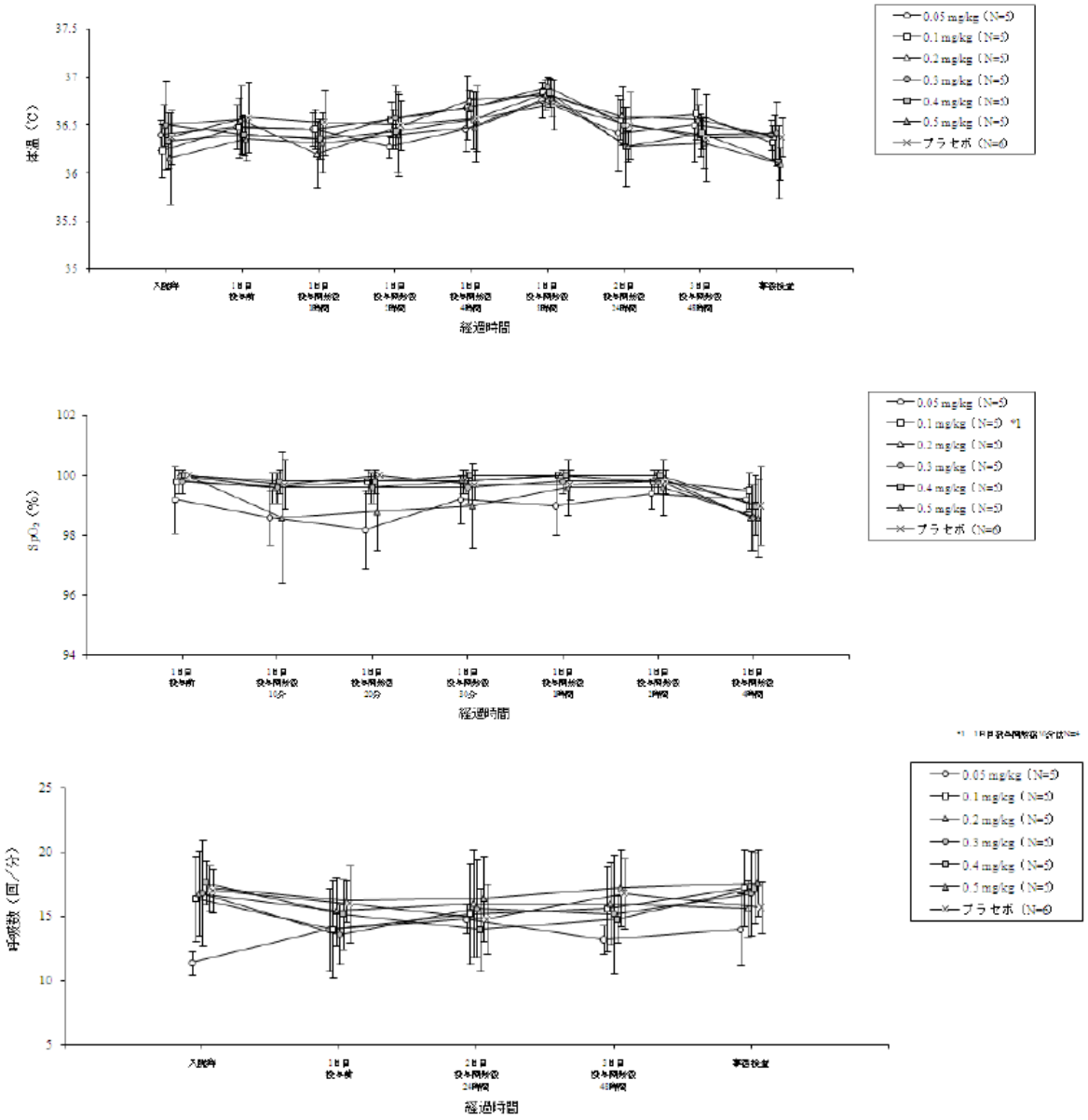



**図 2.7.6.1-23　体温、$SpO_2$、及び呼吸数（実測値）の推移（平均値±標準偏差）（Part A）（安全性解析対象集団）**

〔改変：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 14.3.5-2〕

b)　Part B（健康高齢男性）

ONO-2745 及びプラセボを投与したときの体温、$SpO_2$、及び呼吸数の推移を図 2.7.6.1-24 に示す。

ONO-2745 及びプラセボを投与したときの呼吸数は、有害事象として呼吸数減少及び呼吸抑制がそれぞれ 0.1 mg/kg 投与群に 3 名（被験者番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]）及び 1 名（[redacted]）に認められた。

また、0.1 mg/kg 投与群の 1 名に $SpO_2$ の異常変動が認められたが、下顎挙上により消失した。

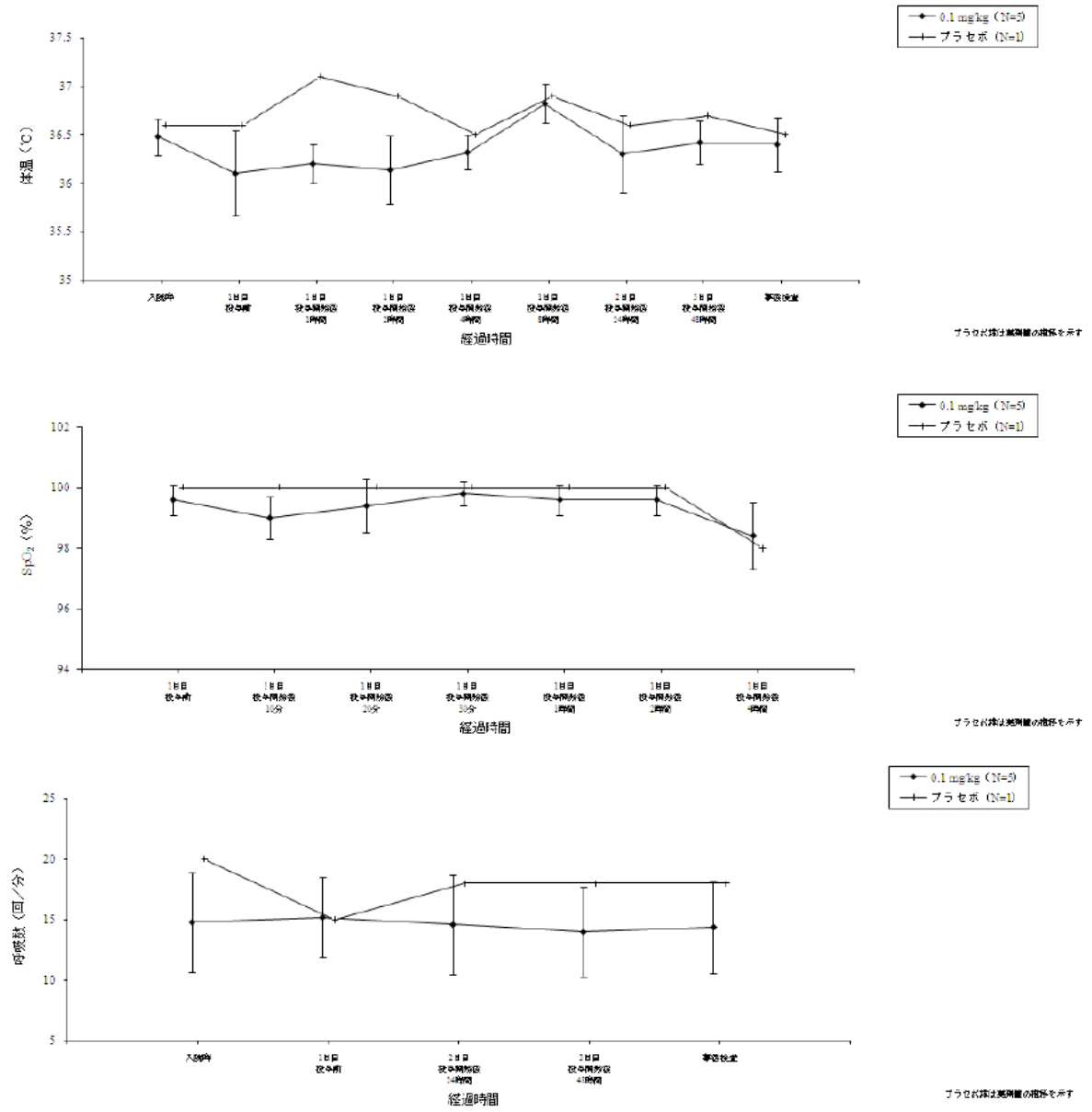



**図 2.7.6.1-24　体温、$SpO_2$、及び呼吸数（実測値）の推移（平均値±標準偏差）（Part B）（安全性解析対象集団）**

〔改変：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 14.3.5-11〕

(4)　臨床検査

いずれの投与量でも、基準範囲を逸脱した被験者が認められたが、安全性上、特に問題となるものではなかった。

(5)　心電図

1)　Part A（健康成人男性）

ONO-2745 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 mg/kg、及びプラセボを投与したときの 12 誘導心電図において、異常所見は認められなかった。また、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、及び QTcF で異常変動は認められなかった。

なお、全ての被験者でモニター心電図において異常変動は認められなかった。

2) Part B（健康高齢男性）

ONO-2745 0.1 mg/kg 及びプラセボを投与したときの 12 誘導心電図において、0.1 mg/kg 投与群の 1 名に異常所見が認められた。

被験者番号 [redacted] において、治験薬投与開始後 8 分に上室性期外収縮（軽度）が有害事象として認められ、副作用と判断されたが、無処置にて発現 50 分後に消失した。また、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、及び QTcF で異常変動は認められなかった。

なお、全ての被験者でモニター心電図において異常変動は認められなかった。

### 2.7.6.1.8 結論

(1) 薬物動態の結論

日本人の健康成人男性に ONO-2745 を 0.05～0.5 mg/kg の投与量で単回静脈内投与したとき、$C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ は投与量に比例して増加した。静脈内投与した ONO-2745 の尿中への排泄は認められず、ONO-IN-252 として 80%以上が排泄された。また、ONO-2745 を 0.1 mg/kg 投与したとき、健康成人男性と健康高齢男性の PK に違いはなかった。

(2) 薬力学的作用の結論

日本人の健康成人男性に ONO-2745 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。このことから、ONO-2745 の用量に応じて鎮静の程度が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 45~70 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。

本治験で得られた 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 ONO-2745 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 ONO-2745 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 ONO-2745 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 ONO-2745 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 ONO-2745 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 ONO-2745 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。

(3) 安全性の結論

安全性及び忍容性に関して、本治験では死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。健康成人男性を対象とした単回静脈内投与では ONO-2745 が投与された 30 名中 21 名に 35 件の有害事象が認められた。複数の被験者で認められた副作用の舌根沈下、酸素飽和度低下、呼吸数減少、及び中等度の副作用の血圧低下は、鎮静剤で一般的に認められる有害事象である。本治験においても本剤の PD により覚醒状態から鎮静が深くなる過程で発現した想定範囲内の事象であっ

た。いずれも無処置又は処置（酸素投与又は下顎挙上）により速やかに消失し、臨床上問題とならなかった。

健康成人男性と健康高齢男性の有害事象発現状況を比較すると、同じ用量の 0.1 mg/kg 投与時において、健康高齢男性は健康成人男性に比べ有害事象発現件数が多かった。発現した有害事象は、いずれも一般的に鎮静剤で認められる PD に関連する有害事象であること、本治験では PD（MOAA/S スコア）に年齢による差異が認められ、健康高齢男性の方がより深い鎮静を示したことより、健康成人男性と健康高齢男性の有害事象発現状況の違いは PD の発現の違いに起因しており、安全性の面からは臨床上問題とならならないと考えた。

以上より、本治験において ONO-2745 の 0.05～0.5 mg/kg 単回静脈内投与（健康成人男性）及び 0.1 mg/kg 単回静脈内投与（健康高齢男性）は、安全性に問題なく、忍容であると判断した。

(4) 全般的結論

日本人の健康成人男性における ONO-2745 0.05～0.5 mg/kg の投与量及び日本人の健康高齢男性における ONO-2745 0.1 mg/kg の投与量は、安全かつ忍容であることが確認された。また、これら投与量において本剤の鎮静作用が確認され、健康成人男性の 0.2～0.5 mg/kg 投与群及び健康高齢男性の 0.1 mg/kg 投与群では全例で意識消失が認められ、本剤の全身麻酔の導入剤としての可能性が示唆された。

## 2.7.6.2 日本人の健康成人を対象とした国内第 I 相試験－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）

### 2.7.6.2.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略

| | |
|---|---|
| 治験実施計画書番号 | ONO-2745-02 |
| 治験の標題 | ONO-2745　第 I 相試験　－単回静脈内持続投与試験－ |
| 開発フェーズ | 第 I 相 |
| 目的 | 日本人の健康成人男性を対象に、ONO-2745 を意識消失が認められるまで単回静脈内持続投与したときの薬物動態（PK）、薬力学的作用（PD）、安全性、及び忍容性を検討する。 |
| 治験デザイン | プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較 |
| 治験方法 | 本治験は日本人の健康成人男性 10 名を対象とした二重盲検、無作為化、並行群間、比較試験とした。<br><br>【用法・用量】<br>投与速度を 1 mg/kg/h とし、健康成人男性被験者 10 名中 8 名に ONO-2745、2 名にプラセボを単回静脈内持続投与した。投与時間は最大 1 時間とし、投与開始 50 分後までの鎮静スコア（MOAA/S スコア）の評価において意識消失（MOAA/S スコアが 0 又は 1）が認められた場合、意識消失から 10 分間で投与終了とした。<br><br>治験期間を通して安全性及び忍容性を検討すると共に、PK 及び PD を検討した。 |
| 対象 | 【対象】<br>日本人の健康成人男性<br><br>【選択基準】<br>1. 日本人の健康成人男性<br>2. 年齢（同意取得時）：20 歳以上、45 歳以下<br>3. BMI：18.5 kg/m$^2$ 以上、25.0 kg/m$^2$ 未満<br><br>【除外基準】<br>1. 呼吸器系、循環器系、中枢神経系、消化器系、肝臓、腎臓、造血機能、及び内分泌機能などの疾患に対し治療を受けている者、あるいはこれらの既往を有する者で、治験責任医師又は治験分担医師が安全性上、本治験の対象として不適当と判定した者<br>2. 過去にベンゾジアゼピン系薬剤による過鎮静又は呼吸抑制の経験を有する者<br>3. ベンゾジアゼピン系薬剤又はフルマゼニルに対し過敏症の既往のある者、若しくはこれらの薬剤の投与が禁忌となる疾患又は症状を有する者<br>4. 緑内障の既往を有する者及び狭隅角や浅前房などの素因を有する者<br>5. QTc の著明な延長がある者（例：QTc＞450 が繰り返し認められる者）<br>6. 治験薬投与前 2 週間以内に薬剤を使用した者、若しくは治験期間中に薬剤の使用が見込まれる者で、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判定した者<br>7. 過去 12 ヵ月以内にベンゾジアゼピン系薬剤を使用した者<br>8. 治験薬投与前に他の全ての治験薬（臨床研究も含む）の投与終了後 4 ヵ月を経過していない者<br>9. 治験薬投与前 3 ヵ月以内に 400 mL 以上の採血（献血を含む）、1 ヵ月以内に 200 mL 以上の採血（献血を含む）又は 2 週間以内に血漿・血小板成分献血をした者あるいは治験薬投与前 3 ヵ月以内に輸血をした者<br>10. 薬物、食物に対するアレルギーの既往のある者<br>11. 薬物依存、アルコール依存などの既往歴のある者又は治験実施計画書に規定された期間の禁酒・禁煙ができない者<br>12. Mallampati Scale にて 3 又は 4 の気道矮小が認められる者<br>13. 治験責任医師又は治験分担医師が、スクリーニング検査時に実施する診察、臨床 |

| | |
|---|---|
| | 検査、理学的検査、及び心電図検査において本治験の対象として不適当と判定した者<br>14. 過去に本治験薬と同一成分の薬剤の投与を受けた者<br>15. その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判定した者 |
| 被験者数（計画時及び解析時） | 計画時：計 10 名（ONO-2745 投与群 8 名、プラセボ投与群 2 名）<br>【設定根拠】<br>安全性評価が可能と判断される被験者数を確保すると共に、PK や PD の評価に必要な被験者数も考慮し、ONO-2745 投与群 8 名を設定した。プラセボ投与群はコントロール値として安全性評価の補助に最低限必要な被験者数として、2 名を設定した。<br><br>解析時：治験薬を投与された被験者数：10 名（ONO-2745 投与群 8 名、プラセボ投与群 2 名）<br>・ PK 解析対象集団：8 名（ONO-2745 投与群）<br>・ 母集団薬物動態（PPK）解析対象集団：8 名（ONO-2745 投与群）<br>・ 母集団薬物動態/薬力学（PPK/PD）解析対象集団：10 名<br>・ PD 解析対象集団：10 名<br>・ 安全性解析対象集団：10 名 |
| 治験薬 | 被験薬：1 バイアル中に ONO-2745 として 60 mg 含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：X081P）<br>対照薬：ONO-2745 60 mg バイアルと外観（形状、色など）について識別不能である、ONO-2745 を含まない凍結乾燥注射剤（ロット番号：X081P） |
| 併用薬剤 | 【併用可能薬】<br>治験実施に必要な下記の処置は使用可とした。<br>・ 動脈穿刺時の局所麻酔剤（治験薬投与 30 分前に、1%キシロカイン 0.5 mL を動脈穿刺部位に皮下投与する）<br>・ 治験薬投与前～治験薬投与終了後 2 時間の酸素投与（3 L/分）<br>・ $SpO_2$ 低下時の気道確保やバッグマスクによる補助呼吸などの処置<br>・ 有害事象に対する処置<br><br>【併用禁止薬】<br>治験薬投与の 2 週間前から最終の検査終了まで他の薬剤の使用を禁止した。 |
| 評価項目/評価基準 | 【安全性】<br>1. 自覚症状<br>2. 他覚所見<br>3. 理学的検査（血圧・脈拍数［臥位］、呼吸数、体温、体重）<br>4. 心電図検査（安静時 12 誘導、モニター心電図）<br>5. $SpO_2$<br>6. 動脈血液ガス分圧（$PaCO_2$、$PaO_2$、pH）<br>7. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）<br>8. 投与部位の観察<br><br>【薬物動態】<br>血漿中 ONO-2745 濃度（動脈及び静脈から採血）<br><br>【薬力学的作用】<br>1. 鎮静スコア（MOAA/S スコア）<br>2. BIS |
| 統計的手法 | 【安全性の解析】<br>＜解析対象集団＞<br>安全性解析対象集団は、治験薬が投与された GCP 遵守被験者の集団とした。<br>＜解析方法＞<br>有害事象（臨床検査値、理学的検査値などの異常変動を含む）は MedDRA/J Ver.13.1 を用い、発現割合を集計した。<br>臨床検査値、理学的検査値、心電図検査値、及び動脈血 $SpO_2$ の各項目に対して各時間の実測値及び変化量の要約統計量又は頻度分布を示した。<br><br>【薬物動態の解析】<br>＜解析対象集団＞<br>PK 解析対象集団は、ONO-2745 が投与された GCP 遵守被験者のうち、血漿中濃度測 |

| | |
|---|---|
| | 定結果が得られた被験者の集団を血漿中 PK の解析対象集団とした。<br>＜解析方法＞<br>血漿中 ONO-2745 濃度から基本的な PK パラメータ（AUC、$t_{1/2}$ など）を算出した。<br><br>【薬力学的作用の解析】<br>＜解析対象集団＞<br>PD 解析対象集団は、治験薬が投与された被験者であり、PD を評価する上で十分な回数の検査・観察がなされた GCP 遵守被験者の集団とした。<br>＜解析方法＞<br>MOAA/S スコア、BIS の各項目に対して各時間の実測値、変化量、及び変化率の要約統計量、若しくは頻度分布を示した。 |
| 治験実施施設 | 日本（1 施設） |
| 治験期間 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査日） |
| 公表論文 | 該当なし |

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール

| 試験日 | ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ | 入院日 | 1 日目（投与前） | 1 日目（投与開始後） | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経過時間（h） | -1M～ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 経過時間（min） | | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 12 | 15 | 20 |
| 治験薬投与 1) | | | | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → |
| 身長 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| スパイロメーター | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Allen test | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mallampati Scale | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼科検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状 | | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → |
| 医師の診察 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与部位の観察 | | | ○ | | | | | | | | | | | ○ | | | ○ |
| 臨床検査（採血・採尿） | ○2) | ○ | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血圧・脈拍数 | ○ | ○ | ←* | — | — | * | — | — | — | * | — | — | — | * | — | — | →* |
| 呼吸数 | ○ | ○ | ←* | — | — | * | — | — | — | * | — | — | — | * | — | — | →* |
| 体温 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| モニター心電図 | | | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → |
| 12 誘導心電図 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| $SpO_2$ | ○ | | ←* | — | — | * | — | — | — | * | — | — | — | * | — | — | →* |
| 動脈血液ガス分圧 | | | ○ | | | | | | | | | | | | | ○ | |
| 鎮静スコア（MOAA/S） | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| BIS | | | ←* | — | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | →* |
| 薬物動態用採血（動脈） | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | | | | | | ○ | |
| 薬物動態用採血（静脈） | | | | | | | | | ○ | | | | | | | ○ | |

*：各測定ポイントでのデータを記録した。

1）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）が認められた場合は、意識消失から 10 分間で投与終了とした。

2）免疫学的検査、アルコール・薬物依存検査含むものとした。

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール（続き）

| 試験日 | 1 日目（投与開始後） | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経過時間（h） | | | | | | | |
| 経過時間（min） | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 |
| 治験薬投与 1) | ◀ | ― | ― | ― | ― | ― | ▶ |
| 身長 | | | | | | | |
| スパイロメーター | | | | | | | |
| Allen test | | | | | | | |
| Mallampati Scale | | | | | | | |
| 眼科検査 | | | | | | | |
| 自覚症状 | ◀ | ― | ― | ― | ― | ― | ▶ |
| 医師の診察 | | | | | | | |
| 投与部位の観察 | | ○ | | ○ | | ○ | |
| 臨床検査（採血・採尿） | | | | | | | |
| 血圧・脈拍数 | ◀ | * | ― | * | ― | * | ▶ |
| 呼吸数 | ◀ | * | ― | * | ― | * | ▶ |
| 体温 | | ○ | | | | | |
| 体重 | | | | | | | |
| モニター心電図 | ◀ | ― | ― | ― | ― | ― | ▶ |
| 12 誘導心電図 | | | | | | | |
| $SpO_2$ | ◀ | * | ― | * | ― | * | ▶ |
| 動脈血液ガス分圧 | | ○ | | | ○ | | |
| 鎮静スコア（MOAA/S） | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| BIS | * ◀ | * | * | * | * | * | * ▶ |
| 薬物動態用採血（動脈） | | ○ | | | | | |
| 薬物動態用採血（静脈） | | | | | ○ | | |

*：各測定ポイントでのデータを記録した。

1）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）が認められた場合は、意識消失から 10 分間で投与終了とした。

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール（続き）

| 試験日 | 1 日目（意識消失後） | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経過時間（h） | | | | | | | | | | | |
| 経過時間（min） | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 [2)] |
| 治験薬投与 [1)] | ◀ | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ▶ |
| 身長 | | | | | | | | | | | |
| スパイロメーター | | | | | | | | | | | |
| Allen test | | | | | | | | | | | |
| Mallampati Scale | | | | | | | | | | | |
| 眼科検査 | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状 | | | | | | | | | | | |
| 医師の診察 | | | | | | | | | | | |
| 投与部位の観察 | | | | | | | | | | | ○ |
| 臨床検査（採血・採尿） | | | | | | | | | | | |
| 血圧・脈拍数 | ◀* | ― | * | ― | * | ― | * | ― | * | ― | *▶ |
| 呼吸数 | ◀* | ― | * | ― | * | ― | * | ― | * | ― | *▶ |
| 体温 | | | ○ | | | | | | | | ○ |
| 体重 | | | | | | | | | | | |
| モニター心電図 | ◀ | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ▶ |
| 12 誘導心電図 | | | | | | | | | | | ○ |
| $SpO_2$ | ◀* | ― | * | ― | * | ― | * | ― | * | ― | *▶ |
| 動脈血液ガス分圧 | | | ○ | | | | | | | | ○ |
| 鎮静スコア（MOAA/S） | ○ | | | | | ○ | | | | | ○ |
| BIS | ◀* | ― | * | ― | * | ― | * | ― | * | ― | *▶ |
| 薬物動態用採血（動脈） | | | | | | ○ | | | | | ○[3)] |
| 薬物動態用採血（静脈） | | | | | | | | | | | ○[3)] |

*：各測定ポイントでのデータを記録した。

1）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）が認められた場合は、意識消失から 10 分後で投与終了とした。

2）投与終了後 0 分と同一

3）投与終了直前に実施した。

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール（続き）

| 試験日 | 1 日目（投与終了後） | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経過時間（h） | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 経過時間（min） | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 12 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 |
| 治験薬投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 身長 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| スパイロメーター | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Allen test | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mallampati Scale | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 眼科検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状 | ◀ | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | ▶ |
| 医師の診察 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与部位の観察 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | ○ | |
| 臨床検査（採血・採尿） | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血圧・脈拍数 | ◀* | — | * | — | — | — | * | — | — | — | * | — | — | * | — | * | ▶ |
| 呼吸数 | ◀* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | * | — | — | * | — | * | ▶ |
| 体温 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| モニター心電図 | ◀ | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | ▶ |
| 12 誘導心電図 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| $SpO_2$ | ◀* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | * | — | — | * | — | * | ▶ |
| 動脈血液ガス分圧 | ○ | | | | | | | | | | | | ○ | | | ○ | |
| 鎮静スコア（MOAA/S） | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○[2)] | ○[2)] | ○[2)] | ○[2)] | ○[2)] |
| BIS | ◀* | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | ▶* |
| 薬物動態用採血（動脈） | ○[1)] | | ○ | | | ○ | | | | | ○ | | ○ | | | ○ | |
| 薬物動態用採血（静脈） | ○[1)] | | | | ○ | | | | ○ | | | ○ | | | ○ | | |

*：各測定ポイントでのデータを記録した。

1）投与終了直前に実施した。

2）投与終了後 15 分以降、5 分ごとに投与終了後 2 時間まで評価する。投与終了後 15 分以降で MOAA/S スコアが 3 時点連続でスコア 5 を維持した場合、それ以降の評価は、投与終了後 30 分、45 分、1 時間、1 時間 15 分、1 時間 30 分、1 時間 45 分、2 時間のみとした。

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール（続き）

| 試験日 | 1 日目（投与終了後） | | | | | | | | | 2 日目 | 3 日目 | 事後検査 | 中止時 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経過時間（h） | | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | 24 | 48 | 168 | |
| 経過時間（min） | 40 | 45 | 50 | 55 | | | | | | | | | |
| 治験薬投与 | | | | | | | | | | | | | |
| 身長 | | | | | | | | | | | | | |
| スパイロメーター | | | | | | | | | | | | | |
| Allen test | | | | | | | | | | | | | |
| Mallampati Scale | | | | | | | | | | | | | |
| 眼科検査 | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状 | ← | | | | | | | | | | | → | ○ |
| 医師の診察 | | | | | ○ | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 投与部位の観察 | | | | | ○ | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 臨床検査（採血・採尿） | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血圧・脈拍数 | ← | | | | * | * | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 呼吸数 | ← | | | | * | * | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 体温 | | | | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 体重 | | | | | | | | | | ○ | ○ | ○ | ○[4] |
| モニター心電図 | ← | | | | | | | → | | | | | |
| 12 誘導心電図 | | | | | ○ | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| $SpO_2$ | ← | | | | * | * | | * | | | | | ○[3] |
| 動脈血液ガス分圧 | | | | | ○ | | | | | | | | |
| 鎮静スコア（MOAA/S） | ○[1] | ○[1] | ○[1] | ○[1] | ○[1] | ○ | | | | | | | |
| BIS | ←* | * | * | * | *[2] | * | | | | | | | ○[3] |
| 薬物動態用採血（動脈） | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | |
| 薬物動態用採血（静脈） | | ○ | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | |

*：各測定ポイントでのデータを記録した。

1）投与終了後 15 分以降、5 分ごとに投与終了後 2 時間まで評価する。投与終了後 15 分以降で MOAA/S スコアが 3 時点連続でスコア 5 を維持した場合、それ以降の評価は、投与終了後 30 分、45 分、1 時間、1 時間 15 分、1 時間 30 分、1 時間 45 分、2 時間のみとした。

2）以降、5 分ごとに投与終了後 2 時間まで記録した。

3）投与終了後 4 時間までに中止した場合にのみデータを記録した。

4）投与終了後 4 時間以降に中止した場合にのみデータを記録した。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2)］表 9.5.1.1-1〕

### 2.7.6.2.2 被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示す。

本治験では、34 名がスクリーニングを受け、そのうち 23 名がスクリーング適格と判断された。23 名中 10 名（ONO-2745 投与群 8 名、プラセボ投与群 2 名）に二重盲検下にて治験薬が投与された。未完了被験者はなく、10 名全てが治験を完了した。

<レミマゾラムベシル酸塩>

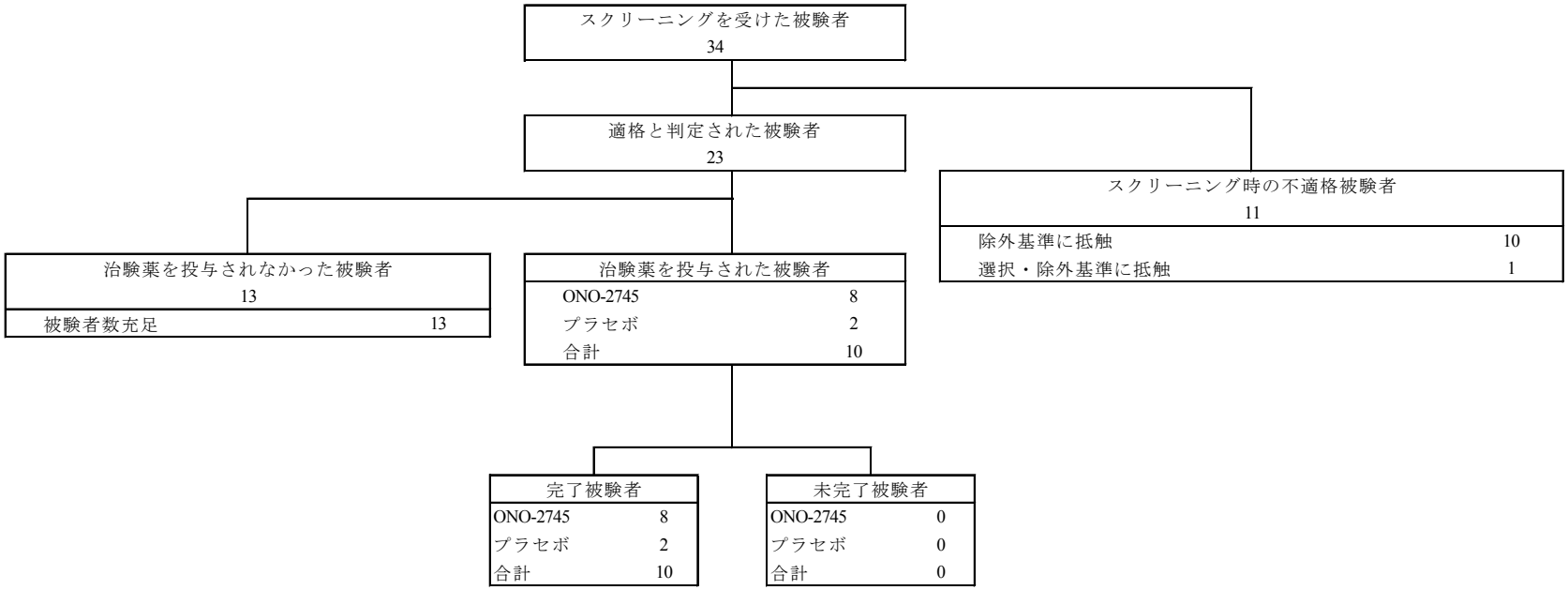



図 2.7.6.2-1　被験者の内訳

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2）］図 10-1-1〕

### 2.7.6.2.3 解析対象

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全 10 名（ONO-2745 投与群 8 名、プラセボ投与群 2 名）であった。

PK 解析対象集団及び PPK 解析対象集団は、ONO-2745 投与群の 8 名であった。

PPK/PD 解析対象集団は、ONO-2745 投与群 8 名、プラセボ投与群で 2 名であった。

PD 解析対象集団は、ONO-2745 投与群 8 名、プラセボ投与群 2 名であった。

安全性解析対象集団、PK 解析対象集団、PPK 解析対象集団、PD 解析対象集団からの解析除外例はなかった。

### 2.7.6.2.4 人口統計学及びベースライン特性

安全性解析対象集団における主な人口統計学及び他のベースライン特性を表 2.7.6.2-3 に示す。

ONO-2745 投与群 8 名の年齢、体重、身長、及び BMI（平均値）は、それぞれ 25.9 歳、62.46 kg、172.05 cm、及び 21.08 kg/m$^2$ であった。

プラセボ投与群 2 名の年齢、身長、体重、及び BMI（平均値）は、それぞれ 25.0 歳、58.50 kg、163.85 cm、及び 21.70 kg/m$^2$ であった。

**表 2.7.6.2-3 人口統計学及び他のベースライン特性（年齢、体重、身長、BMI）（安全性解析対象集団）**

| 投与群 | | プラセボ | ONO-2745 1 mg/kg/h |
|---|---|---|---|
| 対象者数 | | 2 | 8 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 25.0 | 25.9 |
| | 標準偏差 | - | 5.2 |
| | 最小値 | 24 | 21 |
| | 中央値 | 25.0 | 24.5 |
| | 最大値 | 26 | 38 |
| 体重（kg） | 平均値 | 58.50 | 62.46 |
| | 標準偏差 | - | 6.47 |
| | 最小値 | 51.5 | 55.3 |
| | 中央値 | 58.50 | 61.25 |
| | 最大値 | 65.5 | 76.3 |
| 身長（cm） | 平均値 | 163.85 | 172.05 |
| | 標準偏差 | - | 6.28 |
| | 最小値 | 160.1 | 162.3 |
| | 中央値 | 163.85 | 171.65 |
| | 最大値 | 167.6 | 179.4 |
| BMI（kg/m$^2$） | 平均値 | 21.70 | 21.08 |
| | 標準偏差 | - | 1.47 |
| | 最小値 | 20.1 | 19.6 |
| | 中央値 | 21.70 | 20.60 |
| | 最大値 | 23.3 | 24.3 |

（ ）内は%を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2）］表 11.2-1〕

### 2.7.6.2.5 薬物動態

(1) ノンコンパートメント解析による薬物動態解析

日本人の健康成人男性 8 名に ONO-2745 を 1 mg/kg/h の投与速度で，意識消失（MOAA/S スコアが 1 以下）後 10 分まで定速静脈内持続投与したときの被験者ごとの動脈血及び静脈血より得ら

れた血漿中 ONO-2745 の濃度を表 2.7.6.2-4 及び表 2.7.6.2-5 に示す。また、ノンコンパートメント解析による血漿中 ONO-2745 の PK パラメータを表 2.7.6.2-6 に示す。

健康成人男性の動脈血における血漿中 ONO-2745 の投与終了直前の血漿中濃度（$C_{eoi}$）は 672 ng/mL（平均値、以下同様）、$t_{1/2}$ は 57 min、$V_{ss}$ は 30.9 L、CL は 1.11 L/min であった。静脈血における $C_{eoi}$ は 619 ng/mL、$t_{1/2}$ は 59 min、$V_{ss}$ は 43.1 L、CL は 1.11 L/min であった。$AUC_{last}$、$AUC_{inf}$、$t_{1/2}$、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は $C_{eoi}$ が高値を、$V_{ss}$ が低値を示した。

表 2.7.6.2-4　ONO-2745 を健康成人男性に 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与したときの動脈血における血漿中 ONO-2745 濃度（PK 解析対象集団）

| 採血予定時間 | [redacted] | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 時間 a) | 濃度 b) | 時間 a) | 濃度 b) | 時間 a) | 濃度 b) | 時間 a) | 濃度 b) |
| 投与開始前 | 0 | BLQ | 0 | BLQ | 0 | BLQ | 0 | BLQ |
| 投与開始後 2 分 | 2 | 420 | 2 | 310 | 2 | 278 | 2 | 116 |
| 5 分 | 5 | 438 | 5 | 570 | 5 | 368 | 5 | 425 |
| 15 分 | 15 | 664 | - | - | 15 | 609 | - | - |
| 30 分 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 意識消失後 5 分 | 30 | 667 | 17 | 635 | 30 | 763 | 14 | 542 |
| 投与終了直前 | 34 | 626 | 21 | 737 | 35 | 705 | 18 | 596 |
| 投与終了後 2 分 | 37 | 379 | 24 | 339 | 37 | 427 | 21 | 366 |
| 5 分 | 40 | 282 | 27 | 256 | 40 | 344 | 24 | 257 |
| 10 分 | 45 | 212 | 32 | 170 | 45 | 277 | 29 | 195 |
| 15 分 | 50 | 153 | 37 | 151 | 50 | 253 | 34 | 147 |
| 30 分 | 65 | 75.8 | 52 | 83.7 | 65 | 163 | 49 | 82.8 |
| 45 分 | 80 | 41.8 | 67 | 55.7 | 80 | 114 | 64 | 55.7 |
| 60 分 | 95 | 32.0 | 82 | 40.0 | 95 | 97.5 | 79 | 35.4 |
| 120 分 | 155 | 11.4 | 142 | 12.6 | 155 | 34.0 | 139 | 8.46 |
| 180 分 | 215 | 4.67 | 202 | 5.22 | 215 | 12.6 | 199 | 3.49 |
| 240 分 | 275 | 2.47 | 262 | 2.77 | 275 | 6.64 | 259 | 2.01 |
| 採血予定時間 | [redacted] | | | | | | | |
| | 時間 a) | 濃度 b) | 時間 a) | 濃度 b) | 時間 a) | 濃度 b) | 時間 a) | 濃度 b) |
| 投与開始前 | 0 | BLQ | 0 | BLQ | 0 | BLQ | 0 | BLQ |
| 投与開始後 2 分 | 2 | 178 | 2 | 208 | 2 | 168 | 2 | 283 |
| 5 分 | 5 | 518 | 5 | 449 | 5 | 343 | 5 | 358 |
| 15 分 | - | - | - | - | 15 | 604 | - | - |
| 30 分 | - | - | - | - | 30 | 779 | - | - |
| 意識消失後 5 分 | 30 | 645 | 14 | 538 | 35 | 773 | 17 | 654 |
| 投与終了直前 | 34 | 690 | 19 | 607 | 39 | 794 | 22 | 619 |
| 投与終了後 2 分 | 37 | 396 | 21 | 308 | 42 | 498 | 24 | 312 |
| 5 分 | 40 | 279 | 24 | 195 | 45 | 379 | 27 | 241 |
| 10 分 | 45 | 219 | 29 | 140 | 50 | 307 | 32 | 168 |
| 15 分 | 50 | 192 | 34 | 107 | 55 | 231 | 37 | 131 |
| 30 分 | 65 | 132 | 49 | 56.9 | 70 | 149 | 52 | 70.3 |
| 45 分 | 80 | 83.5 | 64 | 30.1 | 85 | 97.5 | 67 | 42.1 |
| 60 分 | 95 | 68.9 | 79 | 20.9 | 100 | 70.6 | 82 | 26.4 |
| 120 分 | 155 | 31.2 | 139 | 5.67 | 160 | 29.0 | 142 | 7.38 |
| 180 分 | 215 | 15.4 | 199 | 2.40 | 220 | 14.5 | 202 | 3.00 |
| 240 分 | 275 | 8.25 | 259 | 1.43 | 280 | 8.02 | 262 | 1.48 |

a) 投与開始からの経過時間（分）、b) 血漿中 ONO-2745 濃度（ng/mL）
BLQ：定量下限未満（< 1.00 ng/mL）、-：採血が実施されなかった。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2）］表 11.4.1.1-1〕

表 2.7.6.2-5　ONO-2745 を健康成人男性に 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与したときの静脈血における血漿中 ONO-2745 濃度（PK 解析対象集団）

| 採血予定時間 | [redacted] | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 時間 a) | 濃度 b) | 時間 a) | 濃度 b) | 時間 a) | 濃度 b) | 時間 a) | 濃度 b) |
| 投与開始後 5 分 | 5 | 392 | 5 | 437 | 5 | 119 | 5 | 227 |
| 15 分 | 15 | 510 | - | - | 15 | 444 | - | - |
| 45 分 | | - | - | - | | - | - | - |
| 投与終了直前 | 34 | 540 | 21 | 643 | 35 | 636 | 19 | 536 |
| 投与終了後 4 分 | 39 | 310 | 26 | 289 | 39 | 356 | 23 | 276 |
| 8 分 | 43 | 238 | 30 | 203 | 43 | 273 | 27 | 228 |
| 12 分 | 47 | 200 | 34 | 155 | 47 | 247 | 31 | 188 |
| 25 分 | 60 | 115 | 47 | 110 | 60 | 193 | 44 | 117 |
| 45 分 | 80 | 91.9 | 67 | 74.8 | 80 | 127 | 64 | 78.5 |
| 60 分 | 95 | 69.7 | 82 | 41.4 | 95 | 115 | 79 | 54.3 |
| 120 分 | 155 | 19.4 | 142 | 18.0 | 155 | 45.8 | 139 | 12.7 |
| 180 分 | 215 | 8.87 | 202 | 6.55 | 215 | 15.3 | 199 | 5.10 |
| 240 分 | 275 | 4.50 | 262 | 3.14 | 275 | 13.4 | 259 | 2.35 |
| 採血予定時間 | [redacted] | | | | | | | |
| | 時間 a) | 濃度 b) | 時間 a) | 濃度 b) | 時間 a) | 濃度 b) | 時間 a) | 濃度 b) |
| 投与開始後 5 分 | 5 | 393 | 5 | 394 | 5 | 288 | 5 | 275 |
| 15 分 | - | - | - | - | 11 | 513 | - | - |
| 45 分 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 投与終了直前 | 19 | 650 | 19 | 592 | 39 | 805 | 22 | 547 |
| 投与終了後 4 分 | 24 | 352 | 23 | 247 | 44 | 407 | 26 | 294 |
| 8 分 | 28 | 279 | 27 | 165 | 48 | 313 | 30 | 199 |
| 12 分 | 32 | 233 | 31 | 139 | 52 | 277 | 34 | 163 |
| 25 分 | 45 | 167 | 44 | 89.0 | 65 | 211 | 47 | 101 |
| 45 分 | 65 | 127 | 64 | 54.1 | 85 | 156 | 67 | 56.1 |
| 60 分 | 80 | 97.2 | 79 | 33.6 | 100 | 121 | 82 | 36.5 |
| 120 分 | 140 | 36.4 | 139 | 9.35 | 160 | 51.5 | 142 | 10.8 |
| 180 分 | 200 | 18.8 | 199 | 3.47 | 220 | 20.2 | 202 | 4.10 |
| 240 分 | 260 | 14.1 | 259 | 1.95 | 280 | 12.1 | 262 | 2.08 |

a) 投与開始からの経過時間（分）、b) 血漿中 ONO-2745 濃度（ng/mL）
BLQ：定量下限未満 ( < 1.00 ng/mL)、-：採血が実施されなかった。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2)］表 11.4.1.1-2〕

表 2.7.6.2-6　ONO-2745 を健康成人男性に 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与したときの血漿中 ONO-2745 の薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）（PK 解析対象集団）

| | $C_{eoi}$ (ng/mL) | $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | $AUC_{inf}$ (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)　母集団薬物動態解析

健康成人男性 8 名から得られた 116 点の動脈血の血漿中 ONO-2745 濃度を用いて PPK 解析を実施した。これらの実測データを種々の PK モデルへ当てはめ、動脈血の血漿中 ONO-2745 濃度推移を表現する最適なモデルを検討した。

健康成人男性に ONO-2745 を 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与したときの動脈血の血漿中 ONO-2745 濃度推移を適切に表現するモデルとして、3-コンパートメントモデルが選択され、CL、中心コンパートメント（$V_1$）、及び末梢コンパートメント 2（$V_3$）に対数誤差モデルの個体間変動が組み込まれた。また、個体内変動には対数誤差モデルが仮定された。最終 PK モデルにおける PPK 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 2.7.6.2-7 に示す。

表 2.7.6.2-7　最終 PK モデルにおける PPK パラメータ（PPK 解析対象集団）

| | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 a) |
|---|---|---|---|
| CL（L/min/kg）（$\theta_1$） | 0.0177 | 0.000921 | 0.0159 ～ 0.0195 |
| $V_1$（L/kg）（$\theta_2$） | 0.0896 | 0.0146 | 0.0610 ～ 0.118 |
| $V_2$（L/kg）（$\theta_3$） | 0.187 | 0.00857 | 0.1702 ～ 0.204 |
| $V_3$（L/kg）（$\theta_4$） | 0.219 | 0.0233 | 0.173 ～ 0.265 |
| Q2（L/min/kg）（$\theta_5$） | 0.00243 | 0.00027 | 0.00190 ～ 0.00296 |
| Q3（L/min/kg）（$\theta_6$） | 0.0151 | 0.00119 | 0.0128 ～ 0.0174 |
| 個体間変動 | 推定値（CV% b)） | 標準誤差 | - |
| $\omega_{CL}^2$ | 0.0247（15.7%） | 0.0102 | - |
| $\omega_{V1}^2$ | 0.124（35.2%） | 0.0598 | - |
| $\omega_{V3}^2$ | 0.0724（26.9%） | 0.0222 | - |
| 個体内変動 | 推定値（CV% b)） | 標準誤差 | - |
| $\sigma^2$ | 0.0127（11.3%） | 0.00208 | - |

a)：推定値±1.96 × 標準誤差
b)：CV%=（推定値）$^{1/2}$ × 100
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、V3：末梢コンパートメントの分布容積
Q2、Q3：末梢コンパートメントへの移行クリアランス
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2）］表 11.4.1.2-1〕

(3)　母集団薬物動態/薬力学解析

母集団薬物動態解析から得られた解析結果及び健康成人男性 10 名から得られた 382 点の MOAA/S スコア及び 515 点の BIS 値を用いて PPK/PD 解析を実施した。PPK 解析結果及びこれらの実測データを種々の PK/PD モデルへ当てはめ、MOAA/S スコア及び BIS 値の経時的な推移を表現する最適なモデルを検討した。PK/PD モデルは薬効コンパートメントを仮定することにより、PK モデルと PD モデルを結びつけるモデルとした。

MOAA/S スコアの PD モデルとして比例オッズモデルのロジットを $E_{max}$ モデルとしたモデルが選択され、MOAA/S スコアが 0 を示す確率のベースライン（Base）、$EC_{50}$ に対数誤差モデルの個体間変動が組み込まれた。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 2.7.6.2-8 に示す。

BIS 値の PD モデルとして $E_{max}$ モデルが選択され、Base に等誤差モデルの個体間変動、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（Ke0）に対数誤差モデルの個体間変動が組み込まれた。また、個体内変動には等誤差モデルが仮定された。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 2.7.6.2-9 に示す。

PPK/PD 解析の結果、動脈血の血漿中 ONO-2745 濃度と BIS 値に関連性が認められ、血漿中 ONO-2745 濃度が上昇すると、MOAA/S スコア及び BIS 値は低値を示した。

表 2.7.6.2-8　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（PPK/PD 解析対象集団）

| | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 a) |
|---|---|---|---|
| Ke0（$min^{-1}$）（$\theta_1$） | 0.290 | 0.0948 | 0.104 ～ 0.476 |
| Base（$\theta_2$） | 17.0 | 1.46 | 14.1 ～ 19.9 |
| $EC_{50}$（ng/mL）（$\theta_3$） | 892 | 367 | 173 ～ 1610 |
| $E_{max}$（$\theta_4$） | 44.8 | 13.2 | 18.9 ～ 70.7 |
| Base1（$\theta_5$） | 2.00 | 0.334 | 1.35 ～ 2.65 |
| Base2（$\theta_6$） | 1.71 | 0.351 | 1.02 ～ 2.40 |
| Base3（$\theta_7$） | 2.14 | 0.395 | 1.37 ～ 2.91 |
| Base4（$\theta_8$） | 4.04 | 0.640 | 2.79 ～ 5.29 |
| 個体間変動 | 推定値（CV% b)） | 標準誤差 | - |
| $\omega_{Base}^2$ | 0.0384（19.6%） | 0.0153 | - |
| $\omega_{Ke0}^2$ | 0.630 （79.4%） | 0.386 | - |

a)：推定値±1.96 × 標準誤差
b)：CV% =（推定値）$^{1/2}$ × 100
Ke0：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 2.7.6.2-9　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（PPK/PD 解析対象集団）

| | 推定値 | 標準誤差 | 95%信頼区間 a) |
|---|---|---|---|
| Ke0（$min^{-1}$）（$\theta_1$） | 0.238 | 0.0295 | 0.180 ～ 0.296 |
| Base（$\theta_2$） | 93.7 | 1.48 | 90.8 ～ 96.6 |
| $EC_{50}$（ng/mL）（$\theta_3$） | 786 | 348 | 104 ～ 1470 |
| $E_{max}$（$\theta_4$） | 73.3 | 15.5 | 42.9 ～ 104 |
| 個体間変動 | 推定値 | 標準誤差 | - |
| $\omega_{Base}^2$ b) | 17.0 | 6.72 | - |
| $\omega_{Ke0}^2$ c) | 0.120（34.6% d)） | 0.0630 | - |
| 個体内変動 | 推定値 | 標準誤差 | - |
| $\sigma^2$ b) | 27.1 | 3.59 | - |

a)：推定値±1.96 × 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% =（推定値）$^{1/2}$ × 100
Ke0：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〕

## 2.7.6.2.6　薬力学的作用

本剤の PD について、MOAA/S スコア及び BIS 値を評価した。MOAA/S スコアは、スコア 5 が覚醒、スコア 4～2 が鎮静、スコア 1～0 が意識消失を示す。

日本人の健康成人男性に ONO-2745 1 mg/kg/h 又はプラセボを投与したときの投与群ごとの意識消失（MOAA/S スコアが 0 又は 1）時間、投与終了時間、意識消失持続時間（MOAA/S スコア 1 以下を示した持続時間）、覚醒（MOAA/S スコアが 5）までの時間、及び投与終了から MOAA/S スコアが 4 以上に復した時間（以降、3 以下とならない最終の時間）を表 2.7.6.2-10 に示す。ま

た、投与終了後 1 時間までの MOAA/S スコアの被験者ごとの推移を図 2.7.6.2-2 に示す。

ONO-2745 投与群では、8 名中 8 名に意識消失が認められた。

ONO-2745 投与群において、意識消失までの時間は 16.5±8.6 分（平均値±標準偏差、以下同様）、意識消失持続時間は 12.5±9.0 分、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）は 24.9±19.1 分、治験薬投与終了から MOAA/S スコアが 4 以上に復した時間（以降、3 以下とならない最終の時間）は 10.9±5.7 分であった。8 名中 2 名は、投与中に意識消失から鎮静状態になり、このうち 1 名は投与終了まで引き続き鎮静状態を保ち、1 名は再び意識消失に至った。

**表 2.7.6.2-10　意識消失時間、投与終了時間、意識消失持続時間、覚醒までの時間、投与終了から MOAA/S スコアが 4 以上に復した時間（投与群ごと）（PD 解析対象集団）**

| | | 被験者数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 意識消失時間 | プラセボ | 0 | | | | | |
| （分） | 1 mg/kg/h | 8 | 16.5 | 8.6 | 9 | 12.0 | 30 |
| 投与終了時間 | プラセボ | 2 | 60.0 | - | 60 | 60.0 | 60 |
| （分） | 1 mg/kg/h | 8 | 26.5 | 8.6 | 19 | 22.0 | 40 |
| 意識消失持続時間 | プラセボ | 0 | | | | | |
| （分） | 1 mg/kg/h | 8 | 12.5 | 9.0 | 0 | 13.0 | 25 |
| 覚醒までの時間 | プラセボ | 0 | | | | | |
| （分） | 1 mg/kg/h | 8 | 24.9 | 19.1 | 5 | 20.0 | 65 |
| 投与終了から MOAA/S スコアが | プラセボ | 0 | | | | | |
| 4 以上に復した時間（分）※ | 1 mg/kg/h | 8 | 10.9 | 5.7 | 1 | 9.5 | 20 |

※以降、3 以下とならない最終の時間とする。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2）］表 11.4.2.1-1〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

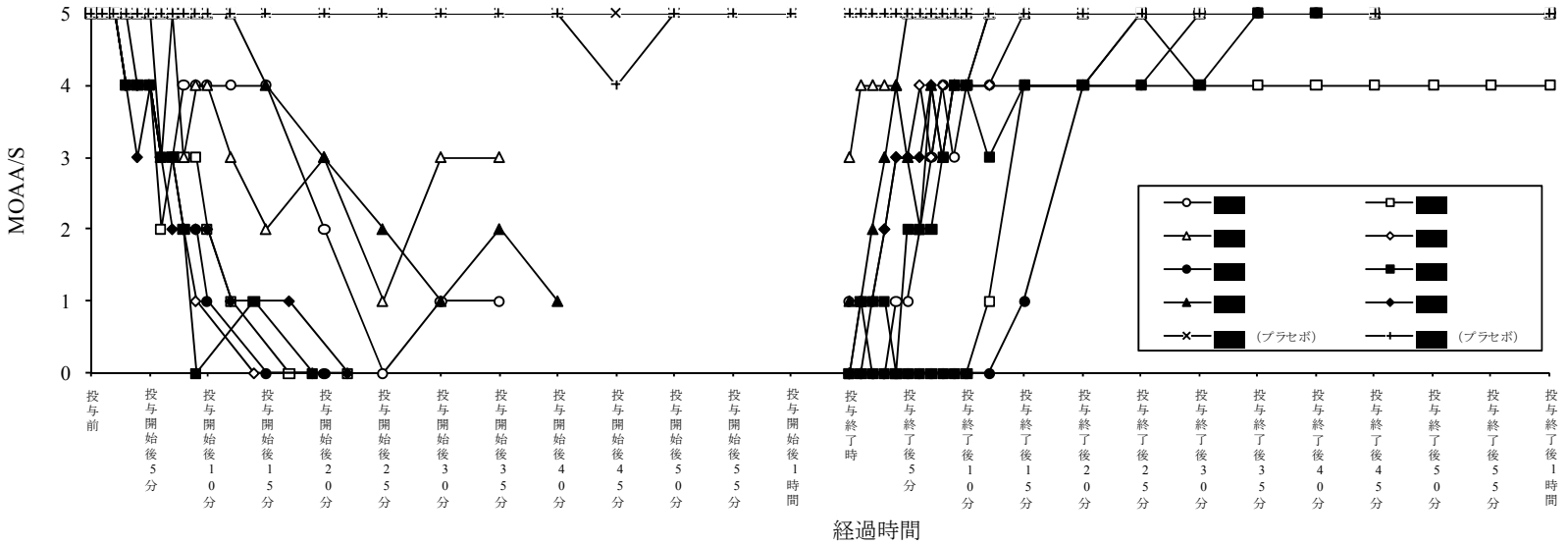



図 2.7.6.2-2　投与終了後 1 時間までの MOAA/S スコアの推移（被験者ごと）（PD 解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2)］図 11.4.2.1-1〕

**<レミマゾラムベシル酸塩>**

投与終了後 1 時間までの BIS 値の被験者ごとの推移を図 2.7.6.2-3 に示す。

ONO-2745 投与群の BIS 値の最低値は、治験薬投与中に 34～66 を示した。1 名を除き治験薬投与終了後 25～40 分で BIS 値は 90 以上に回復した。1 名は治験薬投与終了後も BIS 値は 41～84 で推移し、投与終了後 65 分に投与前値（83）まで回復した。一方、プラセボ投与群では、治験期間中 BIS 値は 69～98 の間で推移した。

<レミマゾラムベシル酸塩>

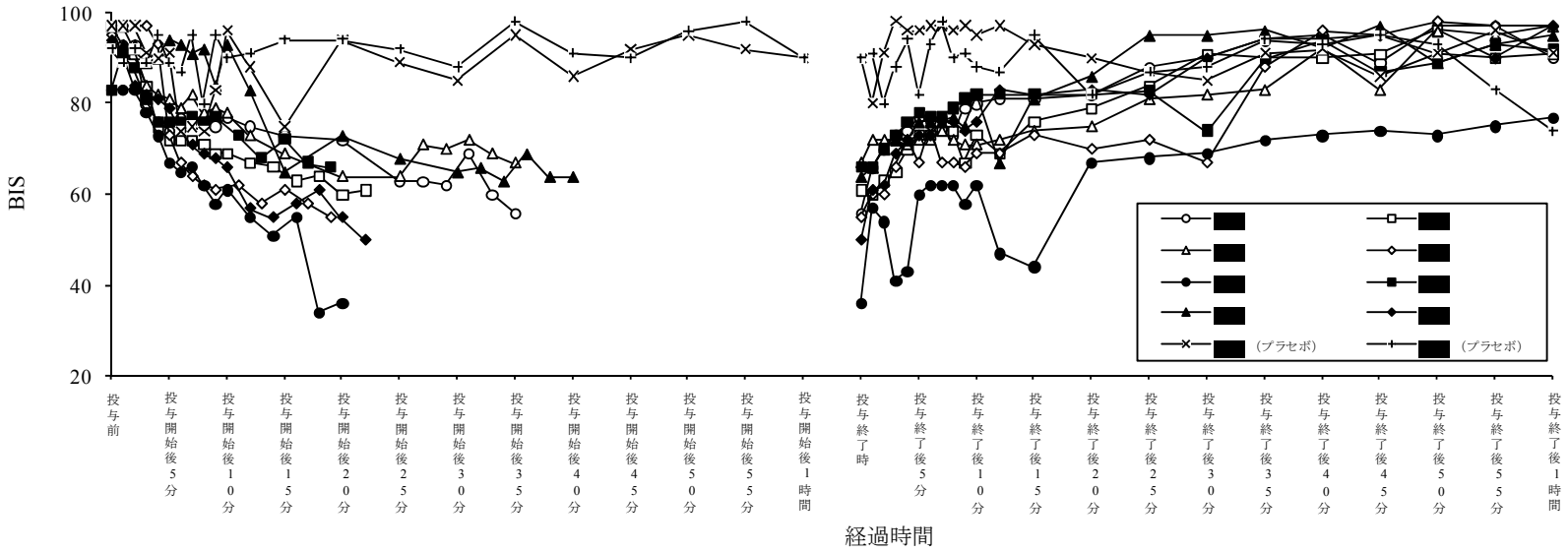



図 2.7.6.2-3　投与終了後 1 時間までの BIS の推移（被験者ごと）（PD 解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2)］図 11.4.2.1-3〕

日本人の健康成人男性に ONO-2745 1 mg/kg/h を投与したときの MOAA/S スコアと BIS 値の関係を図 2.7.6.2-4 に示す。

ONO-2745 1 mg/kg/h 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）。

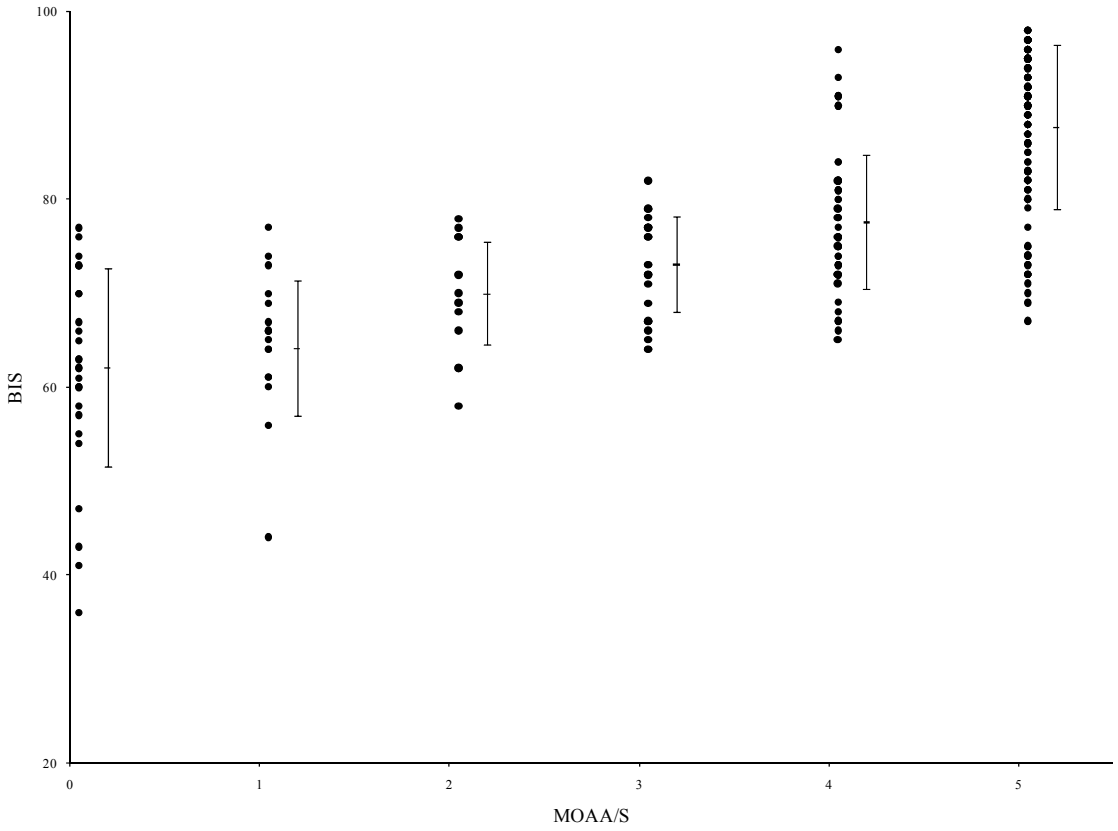



図 2.7.6.2-4　MOAA/S スコアと BIS の散布図（PD 解析対象集団）
プロットは被験者ごとの MOAA/S スコアと BIS を示す。
プロットの右は平均値±標準偏差を示した。
Spearman の順位相関係数 = 0.7577
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2)］図 11.4.2.2-1〕

日本人の健康成人男性に ONO-2745 1 mg/kg/h を投与したときの MOAA/S スコア 1 以下に対する BIS の logistic 回帰分析（ONO-2745 群）を図 2.7.6.2-5 に示す。

ONO-2745 1 mg/kg/h を投与したときの 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。

また、MOAA/S スコア 2 以下に対する BIS 値の Logistic 回帰分析で、MOAA/S スコア 2 以下となる確率が 95%及び 50%となるときの BIS 値は 56.9 及び 68.7 であった〔治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2)］図 11.4.2.2-3〕。

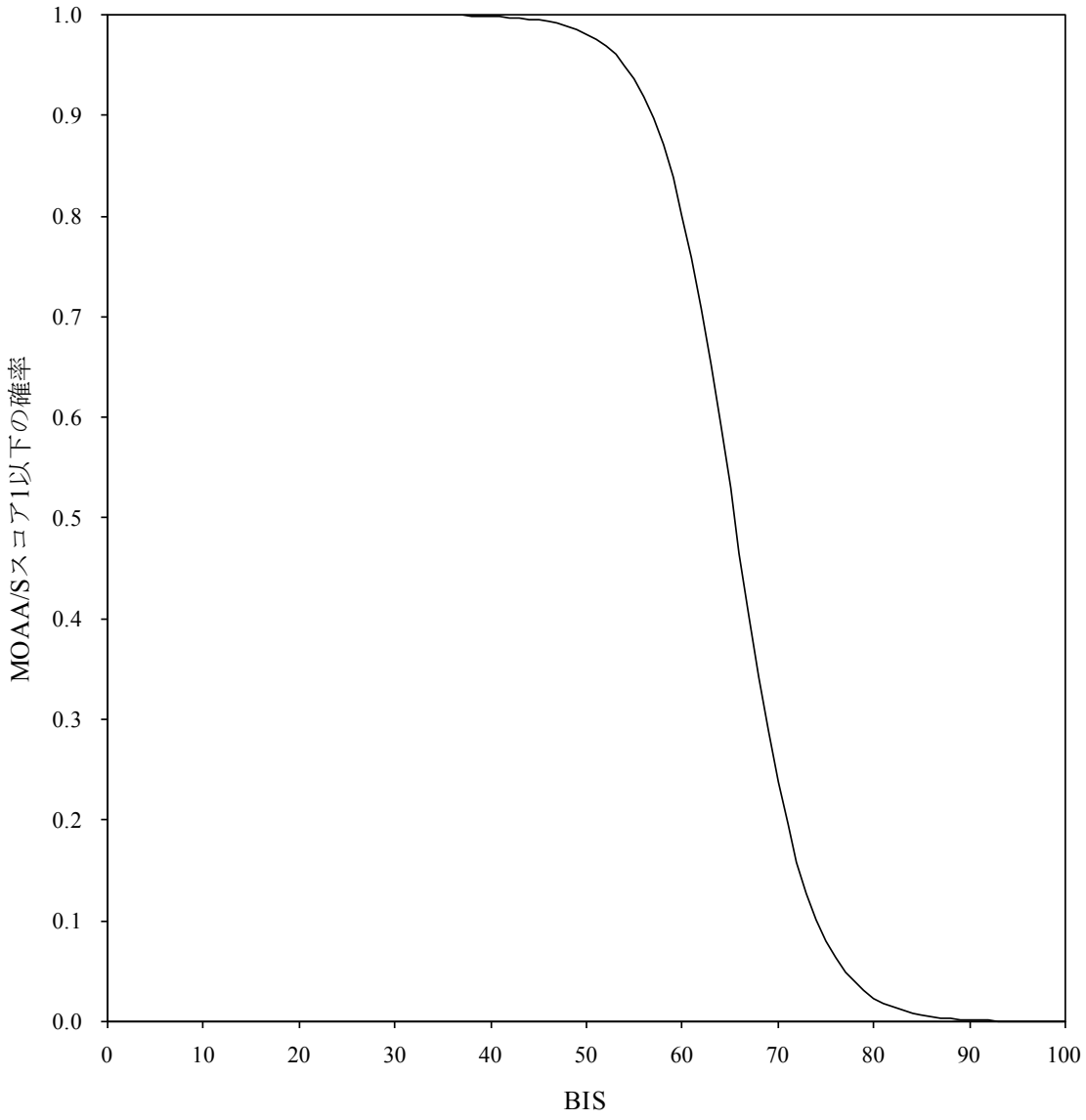



図 2.7.6.2-5　MOAA/S スコア 1 以下に対する BIS の logistic 回帰分析（ONO-2745 群）
（PD 解析対象集団）

$\mathrm{logit}(p) = 16.7434 - 0.2558 \times \mathrm{BIS}$
p は MOAA/S スコアが 1 以下の確率を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2）］図 11.4.2.2-2〕

## 2.7.6.2.7　　安全性

(1)　治験薬の曝露

治験薬の投与時間の頻度表を表 2.7.6.2-11 に示す。

本治験では、ONO-2745 1 mg/kg/h 又はプラセボを最大 1 時間［投与中に意識消失（MOAA/S スコアが 0 又は 1）が認められた場合、意識消失から 10 分間で投与を終了］投与した。

10 名（ONO-2745 投与群 8 名、プラセボ投与群 2 名）の被験者に治験薬が投与され、治験薬の投与時間（平均値±標準偏差、以下同様）は、ONO-2745 投与群で 26.5±8.6 分、プラセボ投与群で 60.0± -分であった。

表 2.7.6.2-11　治験薬の投与時間の頻度表（安全性解析対象集団）

| 投与時間（分） | プラセボ | ONO-2745 1 mg/kg/h |
|---|---|---|
| >0 - 10 | | |
| >10 - 20 | | 3 (37.5) |
| >20 - 30 | | 2 (25.0) |
| >30 - 40 | | 3 (37.5) |
| >40 - 50 | | |
| >50 - 60 | 2 (100.0) | |
| >60 | | |
| 平均値 | 60.0 | 26.5 |
| 標準偏差 | - | 8.6 |
| 最小値 | 60 | 19 |
| 中央値 | 60.0 | 22.0 |
| 最大値 | 60 | 40 |

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2）］表 14.1-2〕

(2)　有害事象

1)　有害事象

有害事象及び副作用の発現割合をそれぞれ表 2.7.6.2-12 及び表 2.7.6.2-13 に示す。

有害事象は、ONO-2745 投与群で 8 名中 8 名（100.0%）に 17 件認められ、プラセボ投与群では認められなかった。有害事象の内訳は、ONO-2745 投与群で舌根沈下が 7 名 7 件、炭酸ガス分圧上昇が 4 名 4 件、心室性期外収縮、血液 pH 低下、血圧低下、尿中ブドウ糖陽性、背部痛、及びジスキネジー（不随意運動）が各 1 名 1 件であった。

副作用は、ONO-2745 投与群で 8 名中 8 名（100.0%）に 16 件認められた。有害事象のうち、背部痛（1 名 1 件）を除く全ての事象が治験薬との関連性が否定されず、副作用とされた。

有害事象の重症度は、血圧低下（1 名 1 件）が中等度であり、その他は全て軽度であった。中等度の血圧低下は、薬剤処置により発現 2 分後に消失した。

表 2.7.6.2-12　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

| 投与群 | プラセボ | | | | ONO-2745 1 mg/kg/h | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象項目（MedDRA による SOC・PT 分類） | 発現者数 | 対象者数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現者数 | 対象者数 | 発現率（%） | 発現件数 |
| 全体 | 0 | /2 | （0.0） | 0 | 8 | /8 | （100.0） | 17 |
| 心臓障害 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| 心室性期外収縮 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| 胃腸障害 | 0 | /2 | | 0 | 7 | /8 | （87.5） | 7 |
| 舌根沈下 | 0 | /2 | | 0 | 7 | /8 | （87.5） | 7 |
| 臨床検査 | 0 | /2 | | 0 | 4 | /8 | （50.0） | 7 |
| 血液 pH 低下 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| 血圧低下 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| 炭酸ガス分圧上昇 | 0 | /2 | | 0 | 4 | /8 | （50.0） | 4 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| 背部痛 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| 神経系障害 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| ジスキネジー | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J Version 13.1 を用いて読み替えた。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2）］表 12.2.3.1-1〕

表 2.7.6.2-13　副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

| 投与群 | プラセボ | | | | ONO-2745 1 mg/kg/h | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 副作用項目（MedDRA による SOC・PT 分類） | 発現者数 | 対象者数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現者数 | 対象者数 | 発現率（%） | 発現件数 |
| 全体 | 0 | /2 | （0.0） | 0 | 8 | /8 | （100.0） | 16 |
| 心臓障害 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| 心室性期外収縮 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| 胃腸障害 | 0 | /2 | | 0 | 7 | /8 | （87.5） | 7 |
| 舌根沈下 | 0 | /2 | | 0 | 7 | /8 | （87.5） | 7 |
| 臨床検査 | 0 | /2 | | 0 | 4 | /8 | （50.0） | 7 |
| 血液 pH 低下 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| 血圧低下 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| 炭酸ガス分圧上昇 | 0 | /2 | | 0 | 4 | /8 | （50.0） | 4 |
| 神経系障害 | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |
| ジスキネジー | 0 | /2 | | 0 | 1 | /8 | （12.5） | 1 |

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J Version 13.1 を用いて読み替えた。
治験薬との関連性が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」と判定された有害事象を副作用と定義した。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2）］表 12.2.3.1-2〕

2) 死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象

a) 死亡

本治験において、死亡例は認められなかった。

b) その他の重篤な有害事象

本治験において、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

c) 他の重要な有害事象

本治験において、有害事象による投与中止例は認められなかった。

(3) バイタルサイン

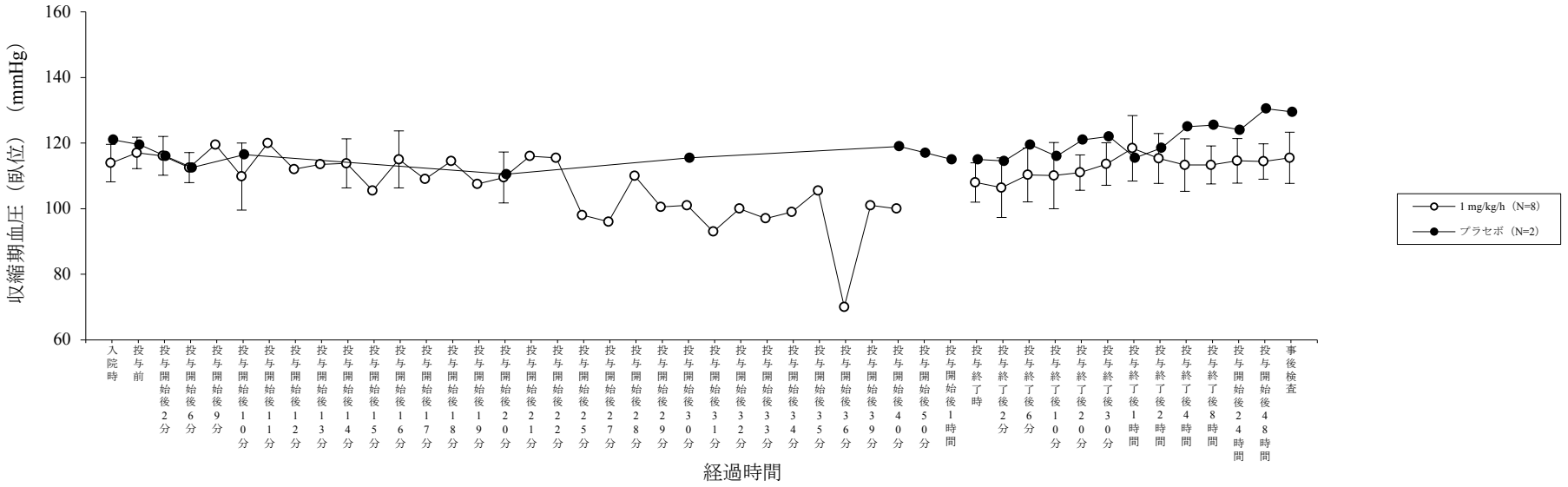
1) 血圧、脈拍数、呼吸数、体温、体重

収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、脈拍数、呼吸数の推移（平均値±標準偏差）を図 2.7.6.2-6～図 2.7.6.2-10 に示す。

血圧に関して、全被験者で治験薬投与開始後から低下傾向が認められた。各投与群における投与終了後 1 時間までの被験者ごとの収縮期血圧の実測値の最低値は、ONO-2745 投与群で 70 mmHg、プラセボ投与群で 104 mmHg であり、最大変化量は ONO-2745 投与群で-48 mmHg、プラセボ投与群で-19 mmHg であった。ONO-2745 投与群の 1 名に認められた中等度の血圧低下は、治験薬投与前値の収縮期/拡張期血圧が 116/60 mmHg に対し、治験薬投与開始後 31 分で 77/32 mmHg まで低下したが、薬剤処置にて速やかに消失した。当該事象は、治験薬との関連性は「明らかに関連あり」と判定された。

脈拍数、呼吸数、体温、及び体重に関して、異常変動は認められなかった。

<レミマゾラムベシル酸塩>



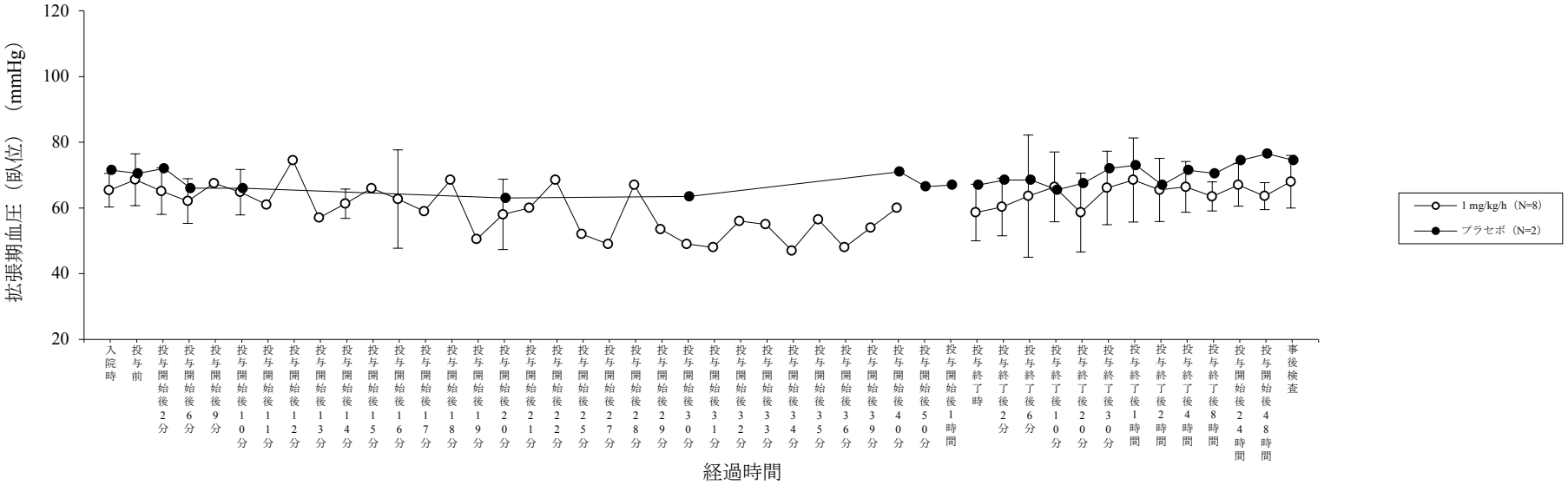

1 mg/kg/h 群及びプラセボ群はそれぞれ 8 名及び 2 名に投与を行った。N=1 の時点は実測値を示した。

**図 2.7.6.2-6　収縮期血圧の推移（安全性解析対象集団）**

平均値±標準偏差

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2)］図 14.3.5-2〕

<レミマゾラムベシル酸塩>



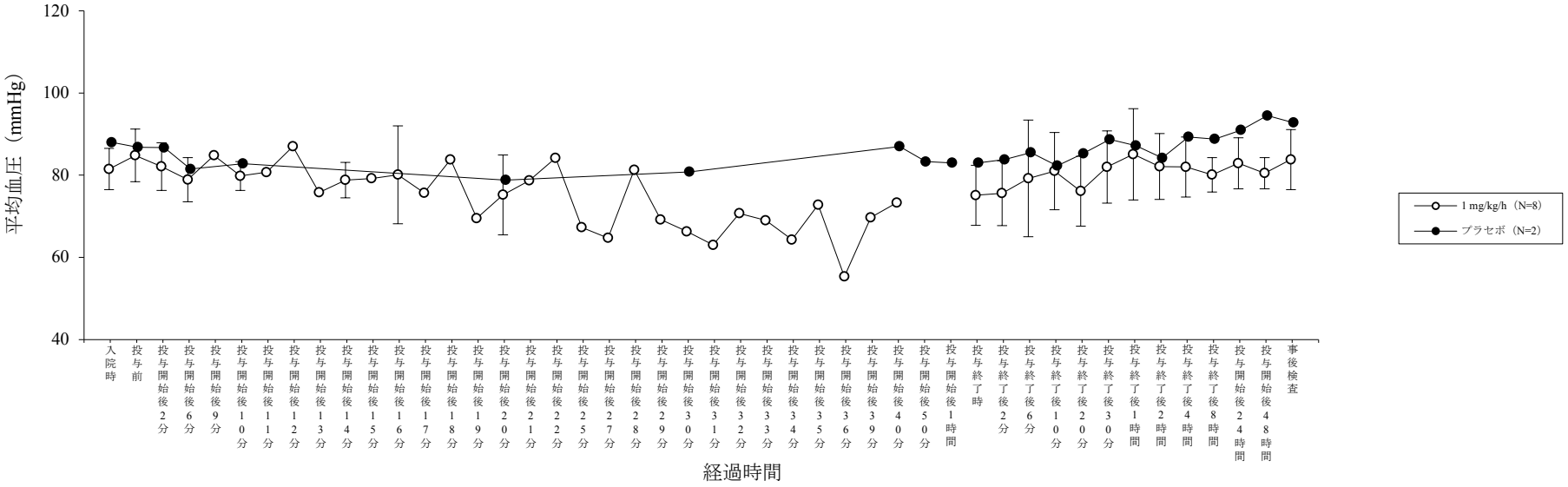

1 mg/kg/h 群及びプラセボ群はそれぞれ 8 名及び 2 名に投与を行った。N=1 の時点は実測値を示した。

**図 2.7.6.2-7　拡張期血圧の推移（安全性解析対象集団）**

平均値±標準偏差

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2）］図 14.3.5-2〕

<レミマゾラムベシル酸塩>



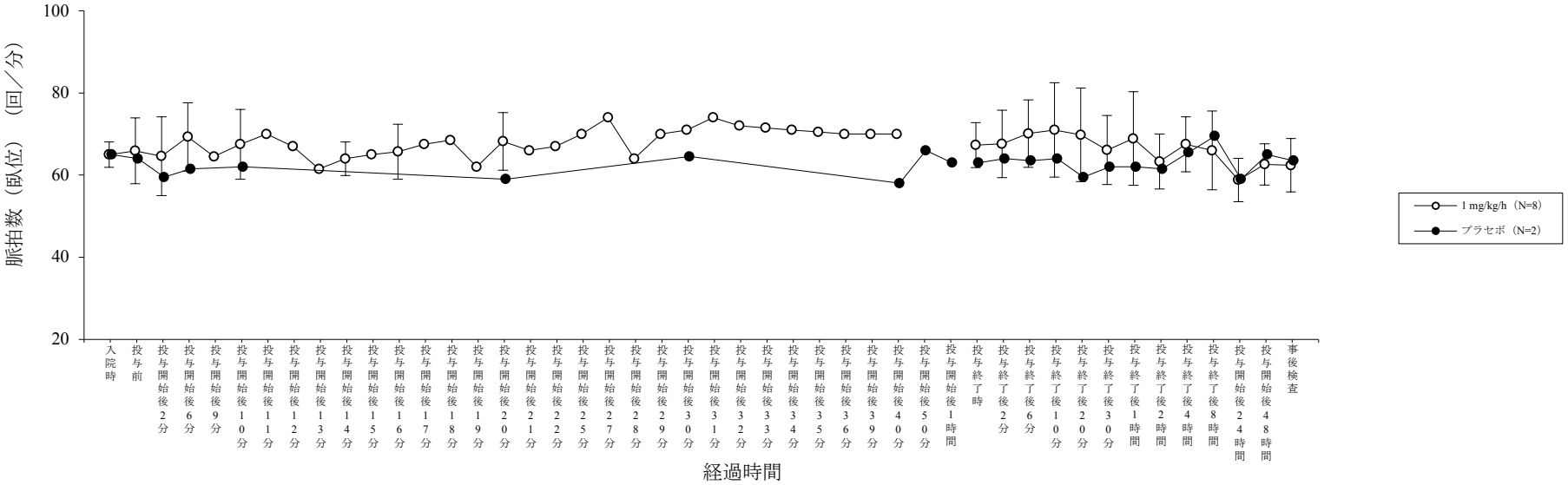

1 mg/kg/h 群及びプラセボ群はそれぞれ 8 名及び 2 名に投与を行った。N=1 の時点は実測値を示した。

**図 2.7.6.2-8　平均血圧の推移（安全性解析対象集団）**

平均値±標準偏差

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2）］図 14.3.5-2〕

<レミマゾラムベシル酸塩>



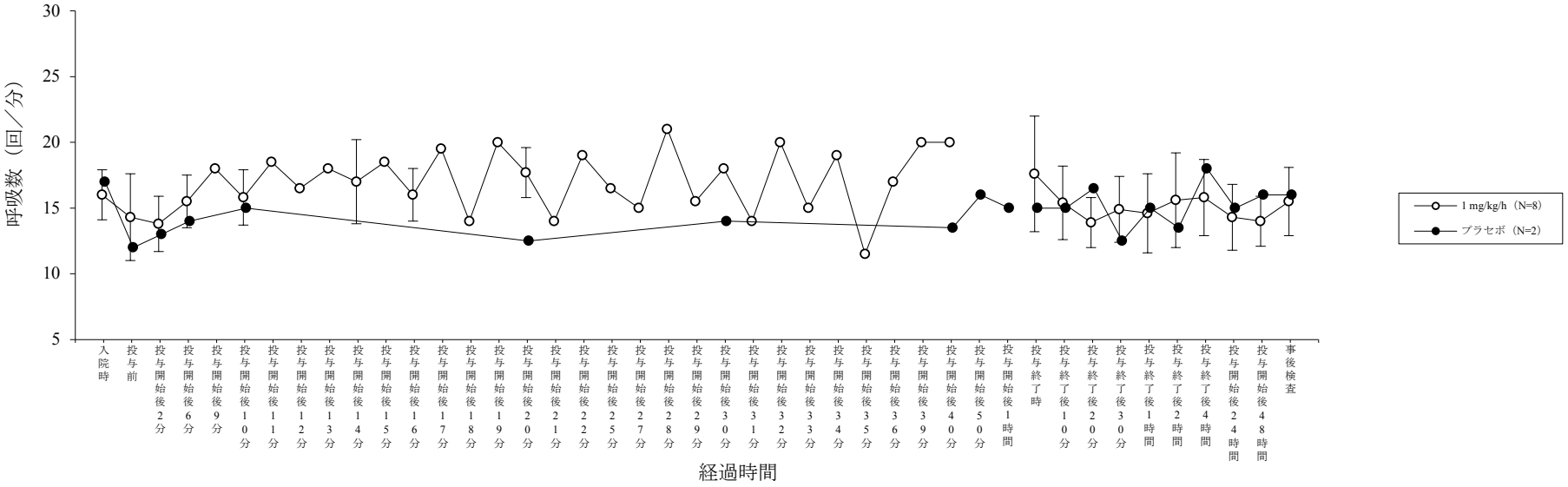

1 mg/kg/h 群及びプラセボ群はそれぞれ 8 名及び 2 名に投与を行った。N=1 の時点は実測値を示した。

**図 2.7.6.2-9　脈拍数の推移（安全性解析対象集団）**

平均値±標準偏差

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2)］図 14.3.5-2〕

<レミマゾラムベシル酸塩>




1 mg/kg/h 群及びプラセボ群はそれぞれ 8 名及び 2 名に投与を行った。N=1 の時点は実測値を示した。

**図 2.7.6.2-10　呼吸数の推移（安全性解析対象集団）**

平均値±標準偏差

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2)］図 14.3.5-2〕

(4) $SpO_2$、動脈血液ガス分圧（$PaCO_2$、$PaO_2$、pH）

$SpO_2$、動脈血液ガス分圧（$PaCO_2$、$PaO_2$、pH）の推移（平均値±標準偏差）を図 2.7.6.2-11～図 2.7.6.2-14 に示す。

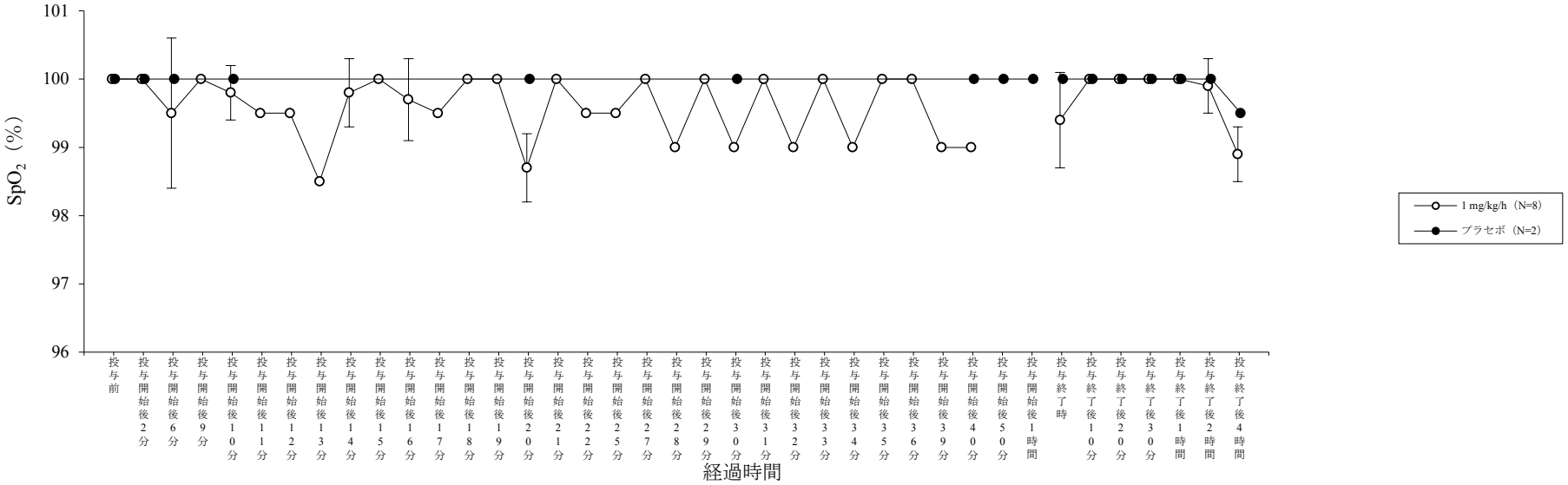
$SpO_2$ に関して、異常変動は認められなかった。

$PaCO_2$ に関して、ONO-2745 投与群の 4 名で治験薬投与前に比べて $PaCO_2$ 上昇の異常変動が認められ、炭酸ガス分圧の有害事象（軽度）とされたが、いずれも無処置にて消失した。

$PaO_2$ に関して、異常変動は認められなかった。

pH に関して、ONO-2745 投与群の 1 名で pH の異常変動が認められ、血液 pH 低下の有害事象（軽度）とされたが、無処置にて消失した。

<レミマゾラムベシル酸塩>



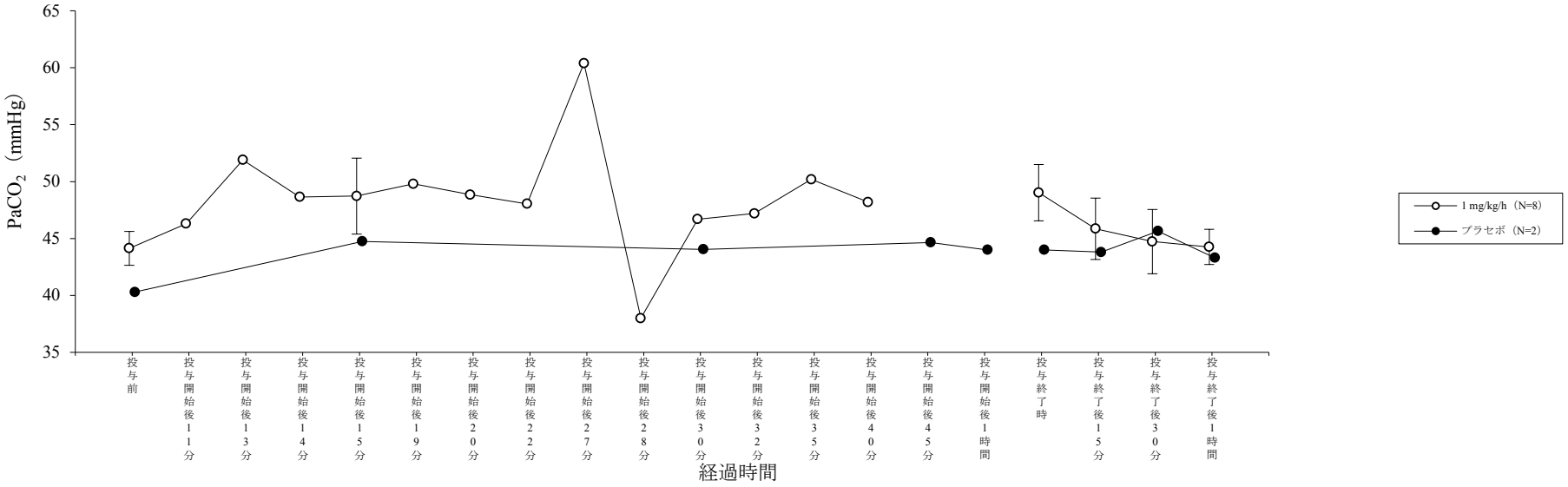

1 mg/kg/h 群及びプラセボ群はそれぞれ 8 名及び 2 名に投与を行った。N=1 の時点は実測値を示した。

**図 2.7.6.2-11　$SpO_2$ の推移（安全性解析対象集団）**

平均値±標準偏差

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2)］図 14.3.5-2〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

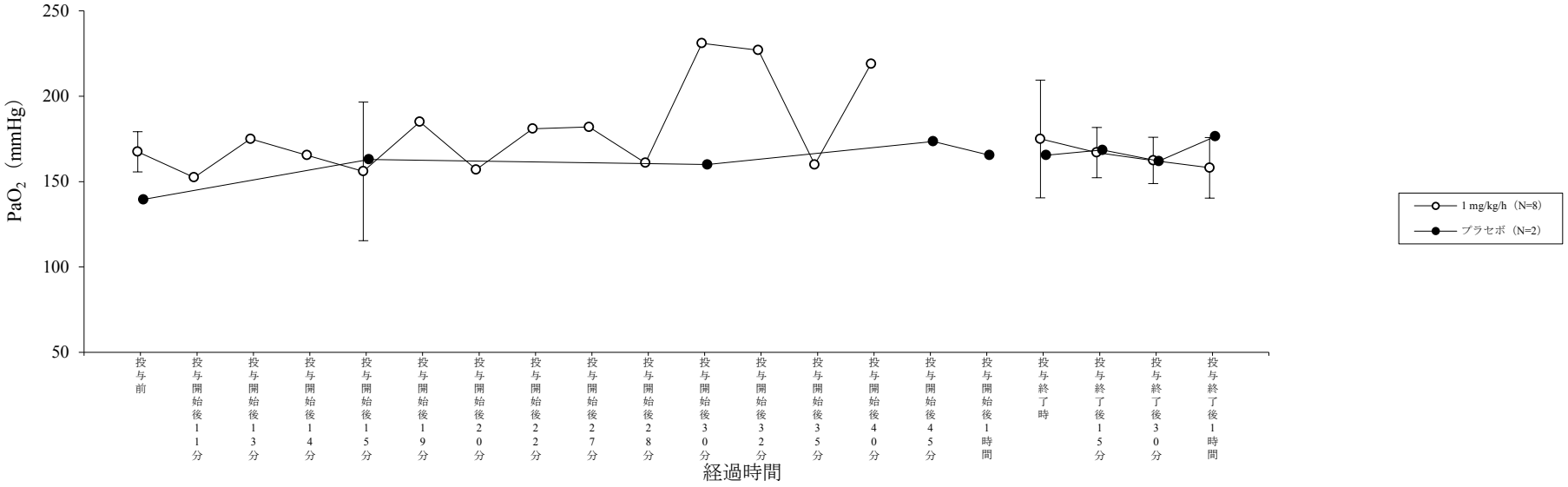



1 mg/kg/h 群及びプラセボ群はそれぞれ 8 名及び 2 名に投与を行った。N=1 の時点は実測値を示した。

**図 2.7.6.2-12　$PaCO_2$ の推移（安全性解析対象集団）**

平均値±標準偏差

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2）］図 14.3.5-2〕

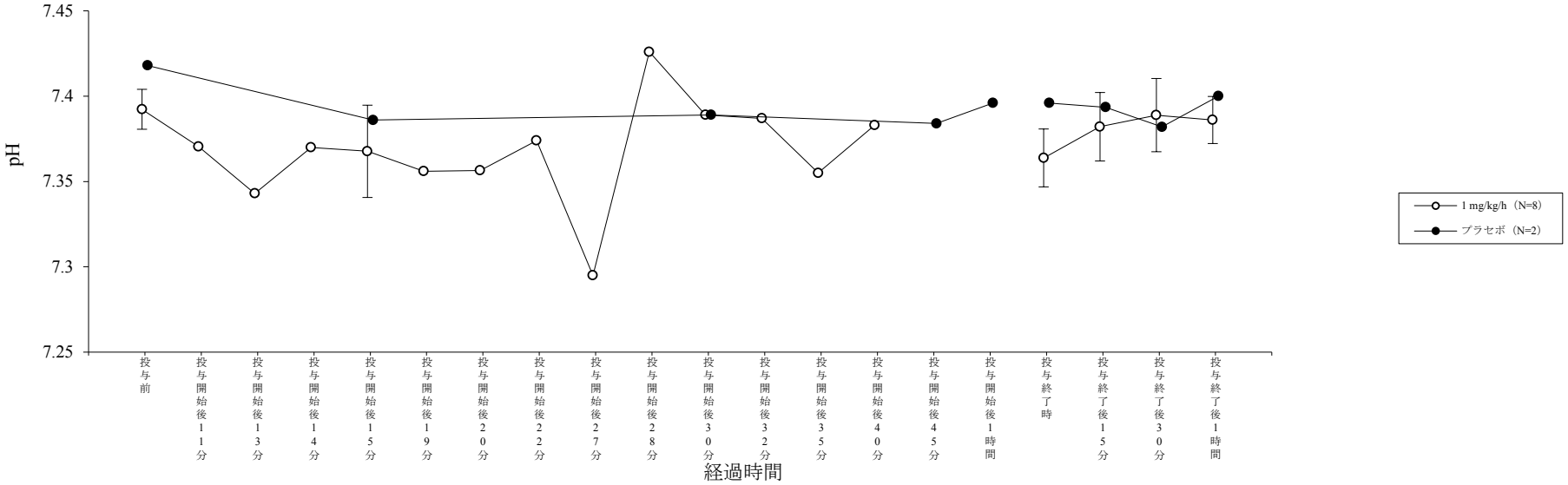



1 mg/kg/h 群及びプラセボ群はそれぞれ 8 名及び 2 名に投与を行った。N=1 の時点は実測値を示した。

**図 2.7.6.2-13　$PaO_2$ の推移（安全性解析対象集団）**

平均値±標準偏差

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2)］図 14.3.5-2〕




1 mg/kg/h 群及びプラセボ群はそれぞれ 8 名及び 2 名に投与を行った。N=1 の時点は実測値を示した。

**図 2.7.6.2-14　pH の推移（安全性解析対象集団）**

平均値±標準偏差

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2)］図 14.3.5-2〕

(5) 臨床検査値

臨床的に意義のある異常は認められなかった。いずれの投与群でも、基準範囲を逸脱した被験者が認められたが、安全性上、特に問題となるものではなかった。

(6) 心電図検査

12 誘導心電図検査に関して、心室性期外収縮が ONO-2745 投与群の 1 名に認められ、副作用とされたものの、重症度は軽度であり、臨床上問題となるものではなかった。

モニター心電図では、全ての被験者で異常変動は認められなかった。

(7) 投与部位の観察

全ての被験者で投与部位反応は認められなかった。

なお、プラセボ投与群の 1 名で、投与前、投与開始後 2 時間（投与終了後 1 時間)、及び投与開始後 5 時間に動脈採血穿刺部位の痛みが認められ，投与開始後 9 時間に消失した。本事象は投与前に認められたことから、有害事象ではないと判定された。

### 2.7.6.2.8 結論

(1) 薬物動態の結論

日本人の健康成人男性に ONO-2745 1 mg/kg/h を投与したときの血漿中 ONO-2745 の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。その結果、動脈血における血漿中 ONO-2745 の投与終了直前の $C_{eoi}$ は 672 ng/mL（平均値、以下同様)、$t_{1/2}$ は 57 min、$V_{ss}$ は 30.9 L、CL は 1.11 L/min であり、静脈血における $C_{eoi}$ は 619 ng/mL、$t_{1/2}$ は 59 min、$V_{ss}$ は 43.1 L、CL は 1.11 L/min であった。$AUC_{last}$、$AUC_{inf}$、$t_{1/2}$、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は $C_{eoi}$ が高値を、$V_{ss}$ が低値を示した。

また、PPK/PD 解析の結果、血漿中 ONO-2745 濃度が上昇すると、MOAA/S スコア及び BIS 値は低値を示し、関連性が認められた。

(2) 薬力学的作用の結論

日本人の健康成人男性に ONO-2745 1 mg/kg/h を投与したとき､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。覚醒（MOAA/S スコアが 5）までの時間（平均値）は 24.9 分、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。

ONO-2745 1 mg/kg/h 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)。ONO-2745 1 mg/kg/h を投与したときの 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。

(3) 安全性の結論

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象は ONO-2745 投与群の 8 名中 8 名（100.0%）に 17 件認められ、副作用は ONO-2745 投与群の 8 名（100.0%）に 16 件認められた。複数の被験者で認められた副作用は、舌根沈下が 7 名 7 件及び炭酸ガス分圧上昇が 4 名 4 件であった。プラセボ投与群では有害事象は認められなか

った。

有害事象の重症度は、血圧低下（ONO-2745 投与群）が中等度と判定され、薬剤処置により発現 2 分後に消失した。その他の事象は全て軽度であった。

副作用として複数の被験者に認められた軽度の舌根沈下及び炭酸ガス分圧上昇、並びに 1 名に認められた中等度の血圧低下は、鎮静剤で一般的に認められる有害事象である。本治験においても本剤の薬理作用により覚醒状態から鎮静が深くなる過程で発現した事象であり、無処置又は処置（薬剤処置又は下顎挙上）により速やかに消失し、臨床上問題とならなかった。

また、本剤の持続投与において治験薬投与部位の注射部位反応は認められなかった。

血圧については、全例で治験薬投与開始後から低下傾向を示したが、異常変動は ONO-2745 投与群の 1 名で認められた中等度の血圧低下のみであり（薬剤処置にて回復）、それ以外に異常変動は認められなかった。心電図検査については、ONO-2745 投与群で心室性期外収縮が 1 名に認められたものの、重症度は軽度であり、臨床上問題となるものではなかった。

その他、臨床検査値、脈拍数、呼吸数、体温、体重、及び動脈血液分圧（$SpO_2$、$PaO_2$、pH）については、臨床上問題となる事象は認められなかった。

以上より、日本人の健康成人男性を対象とした ONO-2745 単回静脈内持続投与においては、1 mg/kg/h の投与速度において安全性に問題なく、忍容と判断された。

(4) 全般的結論

以上のことから、日本人の健康成人男性における ONO-2745 1 mg/kg/h の単回静脈内持続投与は、注射時疼痛がなく安全かつ忍容であり、全被験者で意識消失することが確認された。また、本剤は、投与終了後に短時間で覚醒し、BIS 値を確認しながら投与速度を調節することで、全身麻酔の維持薬となり得る可能性が示唆された。

## 2.7.6.3 健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CNS7056-001 試験、参考資料）（資料番号 5.3.3.1-3）

### 2.7.6.3.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.3-2（全体）及び表 2.7.6.3-3（治験薬投与日：Day 1）に示す。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概略

| | |
|---|---|
| 治験実施計画書番号 | CNS7056-001 |
| 治験の標題 | 健康成人を対象とした CNS7056 の安全性、薬物動態（PK）、及び薬力学的作用（PD）を検討する単回投与、用量漸増、第 I 相試験 |
| 開発フェーズ | 第 I 相 |
| 目的 | 主要目的：<br>・ 複数用量を 1 分間静脈内投与したときのミダゾラム及びプラセボとの比較における CNS7056 の安全性及び忍容性の評価<br>副次目的：<br>・ 複数用量を 1 分間静脈内投与したときのミダゾラムとの比較における CNS7056 の PK の評価<br>・ 複数用量を 1 分間静脈内投与したときのミダゾラム及びプラセボとの比較における CNS7056 の PD の評価 |
| 治験デザイン | 無作為化、二重盲検、実薬及びプラセボ対照、単回投与、用量漸増 |
| 治験方法 | 健康成人男性及び女性を対象とし、最大 10 コホートが計画された。スクリーニングは Day-21～Day-2 に実施し、適格となった被験者は Day-1 に治験実施医療機関に入院した。<br>治験薬投与日（各コホートの Day 1）に、CNS7056、ミダゾラム、及びプラセボのいずれかに無作為化された被験者は、割り付けられた用量を投与した。資格を有する麻酔専門医が各投与から被験者が回復するまで立会った。<br>計画された用量群と無作為化計画は以下のとおりとした。 |

無作為化及び投与計画

| コホート | CNS7056 投与量 (mg/kg) | 用量群に割り付けられる被験者数 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | CNS7056 | ミダゾラム (0.075 mg/kg) | プラセボ |
| コホート 1 (N=7) | 0.01 | 6 | 0 | 1 |
| コホート 2 (N=7) | 0.025 | 6 | 0 | 1 |
| コホート 3 (N=7) | 0.05 | 6 | 0 | 1 |
| コホート 4 (N=10) | 0.075 | 6 | 3 | 1 |
| コホート 5 (N=10) | 0.1 | 6 | 3 | 1 |
| コホート 6 (N=10) | 0.15 | 6 | 3 | 1 |
| コホート 7 (N=10) | 0.2 | 6 | 3 | 1 |
| コホート 8 (N=10) | 0.25 | 6 | 3 | 1 |
| コホート 9 (N=10) | 0.3 | 6 | 3 | 1 |
| コホート 10 (N=10) | 0.35 | 6 | 3 | 1 |

用量漸増は、1 つ前のコホートにおいて以下に示した安全性中間解析後に実施した。データ・モニタリング委員会は、治験依頼者のメディカルモニター、治験に関与しない医師、治験責任医師、及び心臓専門医（コホート 7 以降）で構成され、投与 24 時間後の評価完了後、盲検化された安全性データを以下の基準に基づきコホートごとに評価した。

・ 用量制限毒性：グレード 3 又は 4（NCI CTCAE Ver. 3.0）
・ 臨床的に意義のあるバイタルサイン所見：間隔を空けずに複数回測定を行った際の再測定で確認された以下の値
  ・ 頻脈：> 100 bpm
  ・ 徐脈：< 45 bpm
  ・ 高血圧：収縮期血圧 ≥ 150 mmHg かつ拡張期血圧 ≥ 100 mmHg、又は医

| | |
|---|---|
| | 学的処置を要する血圧上昇<br>· 低血圧：収縮期血圧 ≤80 mmHg かつ拡張期血圧 ≤40 mmHg、又は医学的処置を要する血圧低下<br>· 呼吸数減少：< 8 回/分<br>· 低酸素症：$SpO_2$ < 90%<br>CNS7056 との関連性が否定できない未知の重篤な有害事象も用量制限毒性と判断した。<br>毒性がみられた場合、データ・モニタリング委員会の判断で開鍵できることとした。データ・モニタリング委員会での検討結果及び治験実施計画書の規定に基づき、以下のいずれかを判断した。<br>· 1 段階高い用量の新規コホートに被験者を組み入れる<br>· 同じ用量の新規コホートに被験者を組み入れる<br>· 治験中止<br>意識消失が認められた場合〔1 コホートで 50%を超える被験者に 5 分間以上継続する鎮静スコア（MOAA/S スコア）2 未満が発現〕は、治験中止、又は新たな被験者の組入れを中止することとした。<br><br>【用法・用量】<br>治験薬投与開始前 8 時間以上を絶飲食とした。Day 1 に輸液ポンプにて治験薬を 1 分間かけて単回静脈内投与した。Day 2 の安全性評価完了後、被験者は退院し、Day 8±2 に治験実施医療機関に来院し、最終の安全性評価を実施した。 |
| 対象 | 【対象】<br>健康成人<br><br>【選択基準】<br>1. 18～55 歳の健康な者<br>女性被験者については、下記を選択条件とした。<br>· 妊娠可能でないこと〔外科的不妊（子宮摘出又は卵管結紮術）又は卵胞刺激ホルモン（FSH）> 40 U/L で閉経後 1 年以上経過していること〕。又は、<br>· 妊娠可能であるが、妊娠も授乳もしておらず、スクリーニング時点から最終評価の Day 8±2 まで、医学的に許容できる避妊（ホルモン避妊薬、禁欲、殺精子剤つきのバリア避妊具、殺精子剤つきのコンドーム、又は避妊リング）を行うことに同意した者<br>2. 体重：60～100 kg<br>3. BMI：18～29.9 $kg/m^2$<br>4. Mallampati スコアに定めるグレード 1 又は 2 で気道が管理可能である者<br>5. Day 1 までの最低 6 ヵ月間、非喫煙者であると既往歴から判断できる者<br><br>【除外基準】<br>1. 治験薬投与開始予定日前 21 日以内に他の薬剤（避妊薬及びアセトアミノフェン 1000 mg/day 未満を除く処方箋薬、CYP3A4 誘導薬/阻害薬、一般用医薬品（OTC）、ハーブ系サプリメント又は栄養補助食品）を投与した者<br>2. 腎機能障害、肝機能障害、中枢神経系の機能障害、呼吸機能障害、心血管機能障害、及び代謝機能障害の徴候がある者<br>3. 治験開始前 90 日以内に他の治験薬を投与された、又は治験期間中に他の治験薬投与を予定している者<br>4. 治験開始前 12 ヵ月以内に不安や睡眠障害の緩和を目的としベンゾジアゼピンを使用した者〔短期間（5 日間以内）かつ低用量の使用（ジアゼパムとして 7.5 mg と同等量）を除く〕<br>5. ベンゾジアゼピン系薬剤又はフルマゼニルに対して過敏症を有する者、又はこれらの薬剤が禁忌の疾患を有する者<br>6. スクリーニング前 1 年間にアルコール中毒又は違法薬物濫用の徴候がみられた者<br>7. スクリーニング時に臨床的に意義のある所見がみられ、除外が適当であると治験担当医師が判断した者<br>8. 治験担当医師と十分なコミュニケーションがとれない者<br>9. 12 週間以内に 450 mL 以上の献血を行った者<br>10. スクリーニング時又は Day -1 に 12 誘導心電図で臨床的に意義のある異常が認められた者<br>11. スクリーニング時又は Day -1 の乱用薬物スクリーニングにおいて陽性を示す者 |

| | |
|---|---|
| | 12. スクリーニング時又は Day -1 の血清中エタノール検査で陽性を示す者<br>13. スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体のいずれかが陽性を示す者 |
| 被験者数（計画時及び解析時） | 計画時：最大 91 名の被験者を最大 10 コホートへ登録することが計画された。<br>【設定根拠】統計学的な目標症例数の設定は実施せず<br><br>解析時：<br>81 名の被験者が 9 コホートに登録され、81 名全員が治験を完了した。 |
| 治験薬 | 被験薬：1 バイアル中に CNS7056 として 23 mg 含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：PO2308）<br>対照薬：ミダゾラム 5 mg/mL 注射剤（ロット番号：60-155-DK）、プラセボ 0.9%生理食塩液（ロット番号：P217075） |
| 併用薬剤 | 【併用禁止薬など】<br>＜禁止及び制限事項＞<br>· 治験期間中、喫煙及び他のニコチンの使用を禁止した。<br>· Day -1 から退院までの期間、アルコール及びカフェインを禁止した。<br>· 治験薬投与開始日 7 日前から退院までの期間、グレープフルーツジュース又はオレンジジュースの摂取を禁止した。<br>· Day -1 から Follow-up visit（Day 8±2）までの期間、激しい運動を制限した。治験薬投与前 8 時間以上の絶飲食とした。<br>· 治験薬投与開始日前 21 日以内及び治験期間中（Follow-up visit まで）、処方薬、ハーブ系サプリメント、OTC、CYP3A4 誘導薬/阻害薬、及び栄養補助食品の使用は禁止した。<br><br>＜使用可能薬＞<br>· Day -2 までのアセトアミノフェン 1000 mg/day 以下<br>· 治験期間を通じて避妊薬<br>· ベンゾジアゼピン過量投与時の緊急処置として、フルマゼニル、ベンゾジアゼピン拮抗薬の治験実施医療機関での使用<br><br>＜許容された事項＞<br>· 透明な飲物（clear fluid）は投与開始後 2 時間、昼食は投与開始後 4 時間の評価終了後より摂取可能とした。<br>· 気道、呼吸、及び循環動態の異常は、許容される医療行為及び二次心肺蘇生法（ACLS）により治療された。<br><br>【救済治療薬】<br>投与～回復まで麻酔科医が被験者を管理し、酸素及びベンゾジアゼピン受容体拮抗剤（フルマゼニル）を直ちに使用できることとした。 |
| 評価項目/評価基準 | 【薬力学的作用】<br>· MOAA/S スコア<br>· BIS<br>· 眠気の視覚的評価スケール（VAS）<br>【薬物動態】<br>· 動脈及び静脈血漿中の CNS7056（代謝物 CNS7054 を含む）及びミダゾラム濃度<br>· PK パラメータ（$C_{max}$、$t_{max}$、$\lambda_z$、$t_{1/2}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$、CL、$V_d$、MRT、AUMC、及び $V_{ss}$）<br>【安全性】<br>· 有害事象<br>· バイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸数、$SpO_2$、体温）<br>· 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）<br>· 併用薬の使用<br>· 心電図検査（12 誘導心電図、2 誘導心電図モニタリング）<br>· 身体所見〔気道評価、ドプラ超音波検査、及び Allen テスト（スクリーング時のみ）、簡易な神経学的評価含む〕<br>· 注射時疼痛及び悪心の VAS<br>· 気道確保 |
| 統計的手法 | ＜解析対象集団＞ |

| | |
|---|---|
| | 有効性（PD）：治験薬（CNS7056、ミダゾラム、又はプラセボ）を投与され、治験データの解析に影響する可能性のある重大な逸脱がなかった被験者を PD 解析対象集団とした。<br>PK：治験薬（CNS7056、ミダゾラム）を投与された被験者を PK 解析対象集団とした。<br>安全性：投与量に関わらず、治験薬（CNS7056、ミダゾラム、又はプラセボ）を投与された被験者を安全性解析対象集団とした。<br><br>＜解析方法＞<br>被験者ごとの一覧表を全てのデータで作成した。<br>連続データは、要約統計量（例数、算術又は幾何平均値、中央値、標準偏差、変動係数、最小値、最大値）で記述した。必要に応じて推移図（各被験者又は平均値）を作成した。カテゴリカルデータは、被験者数と割合を算出した。必要に応じ、連続データをカテゴリ別に区分し、各カテゴリに該当した被験者数を集計した。<br>図表中の用量群は、CNS7056 の各用量群、ミダゾラム群、及びプラセボ群に分類して表記した。<br>有害事象は MedDRA（Ver.11.0）を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に用量群ごとに被験者数及び発現割合を集計した。<br>PK 解析では、分散分析（ANOVA）モデルを用い、自然対数変換した CNS7056 の投与量に対する PK パラメータを算出し、CNS7056 の投与量との線形性を評価した。PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$）が用量依存であった場合、用量線形性を示したと判断することとした。ANOVA モデルを用い、切片及び傾きの点推定値及びその両側 95%信頼区間を算出した。自然対数変換後の用量に対する PK パラメータの図を作成した。 |
| 治験実施施設 | 米国（1 施設） |
| 治験期間 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 公表論文 | ・ Antonik LJ, Goldwater DR, 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 I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics. Anesth Analg. 2012 Aug;115(2):274-83.<br>・ 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. |

表 2.7.6.3-2　試験スケジュール（全体）

| | Day -21 | Day -1 | Day 1* | Day 2 | Day 8±2 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Screening | Baseline | Treatment Day | 24 h post-dose | Follow-up |
| Informed Consent | X | | | | |
| Physical exam | X | X | | X | X |
| Neurological exam | X | X | | X | X |
| Safety Laboratory Samples | X | X | | X | X |
| Serum HCG[1] | X | X | | | |
| Drugs of Abuse | X | X | | | |
| Vital signs | X | X | | X | X |
| Height and weight | X | X | | | |
| 12-lead ECG | X | X | | | |
| Randomization | | | X | | |
| Doppler ultrasound or Allen test | X | | | | |
| Fast from midnight Day -1 | | X | X | | |
| Arterial and IV line placement | | | X | | |
| 2-lead ECG telemetry | | | X | | |
| Pulse oximetry monitoring | | | X | | |
| Pulse oximetry recording | | | X | | |
| Arterial PK sampling | | | X | | |
| Hemodynamic monitoring | | | X | | |
| Hemodynamic Recording | | | X | X | |
| BIS Monitoring | | | X | | |
| BIS Numeric Score | | | X | | |
| MOAA/S scale | | | X | | |
| Drowsiness VAS | | | X | | |
| Pain VAS - IV | | | X | | |
| Nausea VAS | | | X | | |
| Study Drug Administration | | | X | | |
| AEs | X | X | X | X | X |
| Airway management assessments | | | X | | |

1　Females only
*Day 1 described in following table.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 9-2〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.3-3　試験スケジュール（治験薬投与日：Day 1）

| Procedure | Pre-dose (min) | | | Post-dose (min) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Post-dose (h) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 60 | ≤10 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 12 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 |
| Randomization | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fast [1] | → | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Arterial and IV line placement | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-lead ECG[2] | X | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | |
| 2-lead ECG telemetry | X | → | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| $SpO_2$ monitoring | | → | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| $SpO_2$ recording | | X | | | | | | | | | | | X | | | X | | X | | X | | | | X | | X | | X | | | |
| PK sampling (arterial) | | X | | X | X | X | X | | X | | X | | X | X | X | X | | X | | | X | | | X | | X | X | X | | | |
| PK sampling (IV) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | X | X | X | X |
| Hemodynamic monitoring | | → | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | → | | | | | | | |
| Hemodynamics recording | X | | | | X | | | | X | | | | X | | | X | | X | | | | | | X | | X | | | | X | |
| BIS Monitoring | | → | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | → | | | | | | | |
| BIS Numeric Score | | X | → | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | ~~X~~ | → | | | | | | |
| MOAA/S scale | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | X | | | | | |
| Drowsiness VAS | | X | | | | | | X | | | | | X | | X | | X | | X | | X | | | | X | X | | | | | |
| Pain VAS | | | | X | | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nausea VAS | | | | | | | | | | | | | | | X | | | | X | | | | | | X | X | | | | | |
| Study Drug Administration | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Airway management assessment [3] | | → | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AEs | → | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1　Subjects fasted (no food or liquids of any kind) for at least 8 h prior to drug administration.　Clear fluids allowed 2 hours post-dose
2　Triplicate 12-lead ECG, recorded 5 min apart at 60 min pre-dose only
3　Assessments of airway assistance took place until the subject was considered stable after dosing
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 9-3〕

### 2.7.6.3.2 被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を表 2.7.6.3-4 に示す。本治験において 247 名の被験者がスクリーニングされ、このうち 81 名（CNS7056 0.01～0.3 mg/kg：54 名、ミダゾラム 0.075 mg/kg：18 名、プラセボ：9 名）が無作為化され、治験実施計画書に従って治験薬が投与された。治験薬を投与された 81 名全例が治験を完了した。治験実施計画書ではコホート 10（0.35 mg/kg）まで組入れ可能としたが、コホート 9（0.30 mg/kg）で中止基準に合致したため、増量を中止した。この中止は、コホート 9 において、5 分間以上の意識消失がミダゾラム群 1 名及び CNS7056 0.3 mg/kg 群 5 名に認められ、意識消失は約 10～30 分間継続した。コホート 9 で 5 分間以上 MOAA/S スコア 2 未満であった被験者が 10 名中 6 名（60%）となったためであった。

表 2.7.6.3-4 被験者の内訳

| | Placebo | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 0.01 | 0.025 | 0.05 | 0.075 | 0.1 | 0.15 | 0.2 | 0.25 | 0.3 |
| | N = 9 | N = 18 | N = 6 | N = 6 | N = 6 | N = 6 | N = 6 | N = 6 | N = 6 | N = 6 | N = 6 |
| Enrolled | 9 (100.0) | 18 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) |
| Completed | 9 (100.0) | 18 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) |

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 10-1〕

### 2.7.6.3.3 解析対象

81 名全例が本治験を完了した。CNS7056 群又はミダゾラム群の全例で評価可能な PK データが得られたが、ミダゾラム群 2 名の PK データが測定施設の測定者の 1 名により改ざん（測定結果を廃棄し、別の結果が挿入）されていたことが発覚した。このため、PK 解析では、CNS7056 群 54 名及びミダゾラム群 16 名を採用し、安全性及び PD 解析では CNS7056 群 54 名（各用量 6 名）、ミダゾラム群 18 名、及びプラセボ群 9 名を採用した。治験実施計画書からの逸脱により、解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

また、CNS7056 群の高用量群と低用量群を以下のとおり定義し、比較した。

- 低用量群：コホート 1～3 において 0.01～0.05 mg/kg の CNS7056 を投与された被験者（鎮静を期待しない用量）。
- 高用量群：コホート 4～9 において 0.075～0.3 mg/kg の CNS7056 を投与された被験者（鎮静を期待する用量）。

### 2.7.6.3.4 人口統計学及びベースライン特性

人口統計学的連続変数、カテゴリ別変数を用量群ごとに表 2.7.6.3-5（連続変数）及び表 2.7.6.3-6（カテゴリ別変数）に示す。身長（平均値の範囲：171.3～180.7 cm）、体重（平均値の範囲：75.4～81.9 kg）、及び BMI（平均値の範囲：24.4～26.5 kg/m$^2$）は、CNS7056 群、ミダゾラム群、及びプラセボ群の間で同様であった。年齢の平均値の範囲は、約 29 歳（0.25 mg/kg）～41 歳（0.025 mg/kg）であったが、全例が健康成人のため、年齢の違いによる安全性、PD、及び PK 解析への影響はないと考えられた。いずれの用量群でも黒人が 50～100%未満を占め、大部分が非ヒスパニック系であった。性別では、女性が過半数を占めた用量群はなく、3 群（0.01 mg/kg、0.05 mg/kg、及び 0.075 mg/kg）では全例が男性であったが、性別の違いによる解析への影響はないと考えられた。

表 2.7.6.3-5　人口統計学的連続変数

| | | Treatment | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Placebo | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | | | | | | | |
| | Statistic | N = 9 | 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 |
| Age (yr) | Mean | 36.3 | 30.2 | 40.3 | 41.3 | 30.5 | 31.2 | 38.8 | 36.2 | 33.7 | 28.8 | 36.3 |
| | SD | 7.63 | 8.57 | 9.67 | 12.14 | 10.82 | 8.04 | 7.52 | 12.19 | 11.33 | 6.52 | 7.03 |
| Height (cm) | Mean | 173.4 | 172.6 | 175.7 | 174.3 | 180.7 | 174.8 | 175.7 | 173.0 | 172.8 | 173.3 | 171.3 |
| | SD | 7.04 | 8.58 | 8.78 | 9.99 | 6.12 | 5.19 | 9.50 | 9.01 | 13.44 | 6.47 | 6.65 |
| Weight (kg) | Mean | 76.47 | 77.12 | 81.90 | 79.70 | 79.23 | 78.00 | 78.73 | 76.23 | 75.40 | 79.63 | 76.80 |
| | SD | 8.912 | 10.455 | 9.636 | 7.836 | 5.556 | 4.284 | 10.108 | 8.656 | 8.461 | 9.549 | 6.955 |
| BMI ($kg/m^2$) | Mean | 25.41 | 25.89 | 26.48 | 26.23 | 24.42 | 25.55 | 25.47 | 25.50 | 25.28 | 26.47 | 26.18 |
| | SD | 2.523 | 3.049 | 2.029 | 1.221 | 2.944 | 2.051 | 1.953 | 2.447 | 1.476 | 2.208 | 2.154 |

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 11-1〕

表 2.7.6.3-6　人口統計学的カテゴリ別変数

| | Treatment n (%) | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | | | | | | | |
| | N = 9 | 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 |
| Ethnicity | | | | | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 1 (11.1) | 3 (16.7) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 |
| Not Hispanic or Latino | 8 (88.9) | 15 (83.3) | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 5 (83.3) | 4 (66.7) | 5 (83.3) | 6 (100.0) |
| Race | | | | | | | | | | | |
| Black or African American | 5 (55.6) | 14 (77.8) | 4 (66.7) | 3 (50.0) | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 4 (66.7) | 4 (66.7) | 4 (66.7) | 5 (83.3) | 4 (66.7) |
| Asian | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) |
| White | 4 (44.4) | 3 (16.7) | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| Sex | | | | | | | | | | | |
| Female | 3 (33.3) | 7 (38.9) | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Male | 6 (66.7) | 11 (61.1) | 6 (100.0) | 4 (66.7) | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 4 (66.7) | 3 (50.0) | 3 (50.0) | 5 (83.3) | 5 (83.3) |

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

## 2.7.6.3.5 薬物動態

(1) 血漿中濃度推移

1) CNS7056 及びミダゾラム

CNS7056 及びミダゾラムの血漿中濃度（平均値）の推移を図 2.7.6.3-1（linear scale）及び図 2.7.6.3-2（log scale）に示す。

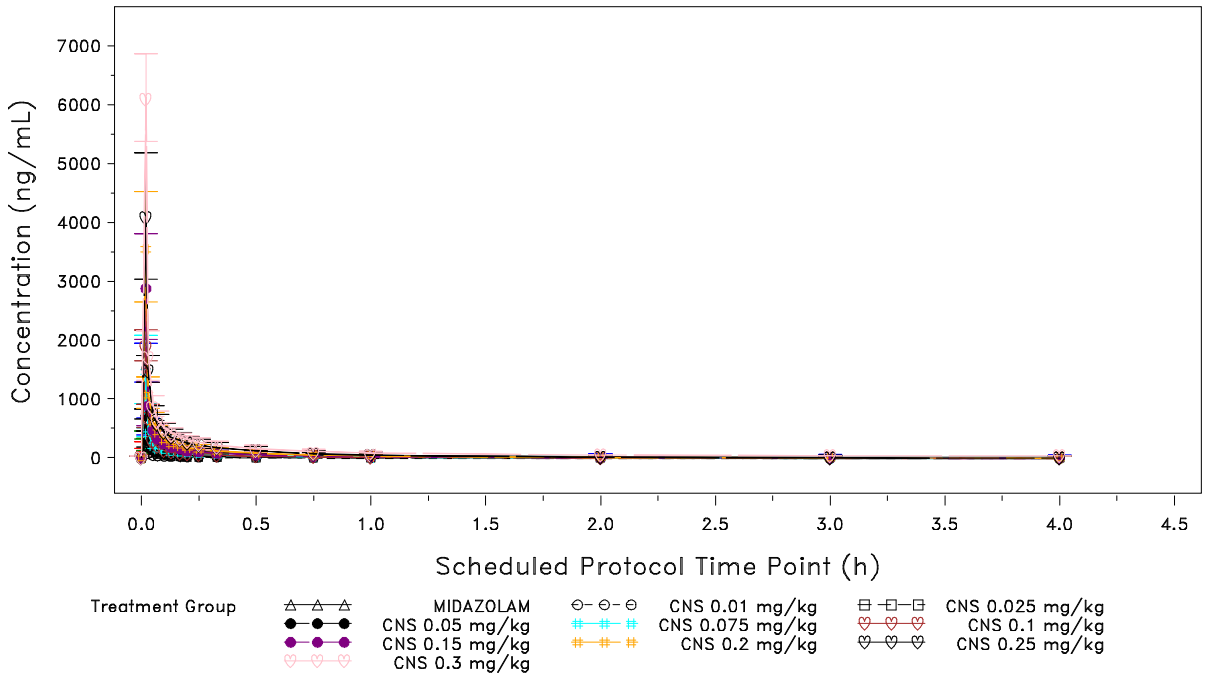



図 2.7.6.3-1 CNS7056 及びミダゾラムの血漿中濃度（平均値±標準偏差）の推移（linear scale）（PK 解析対象集団）

Data for Subjects [redacted] and [redacted] (midazolam) were excluded from the figure due to incorrect processing of their plasma samples by the bioanalytical laboratory.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Figure 11-1〕

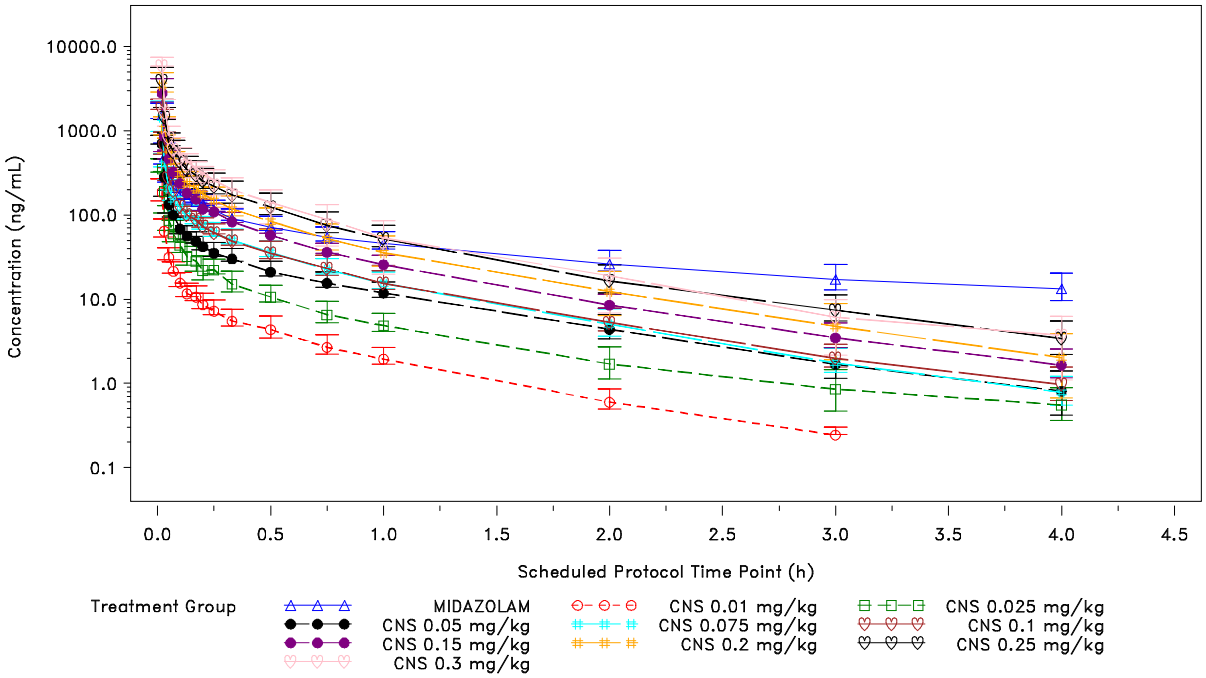



図 2.7.6.3-2　CNS7056 及びミダゾラムの血漿中濃度（平均値±標準偏差）の推移（log scale）
（PK 解析対象集団）

Data for Subjects [redacted] and [redacted](midazolam) were excluded from the figure due to incorrect processing of their plasma samples by the bioanalytical laboratory.

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

2)　代謝物 CNS7054

血漿中 CNS7054 濃度（平均値）の推移を図 2.7.6.3-3（linear scale）及び図 2.7.6.3-4（log scale）に示す。

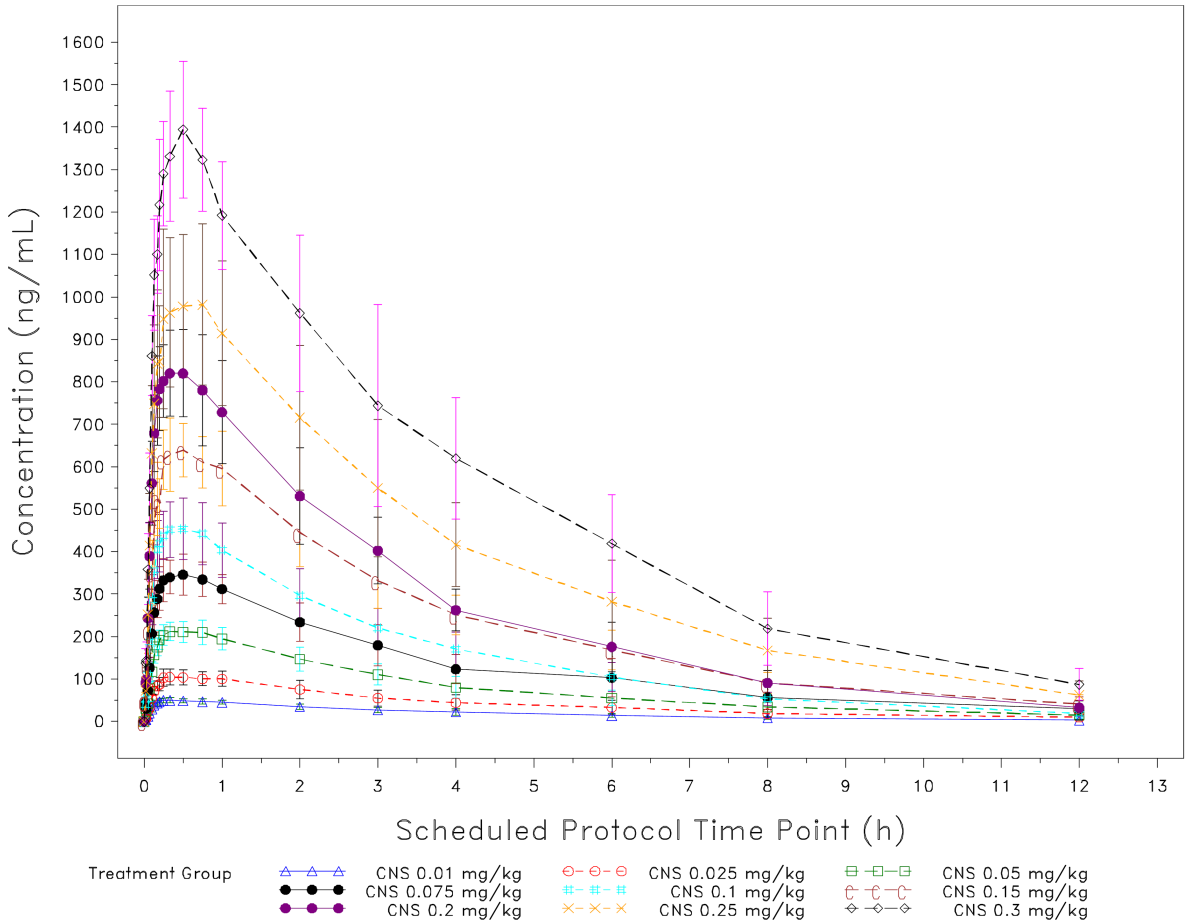



**図 2.7.6.3-3　血漿中 CNS7054 濃度（平均値±標準偏差）の推移（linear scale）（PK 解析対象集団）**

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

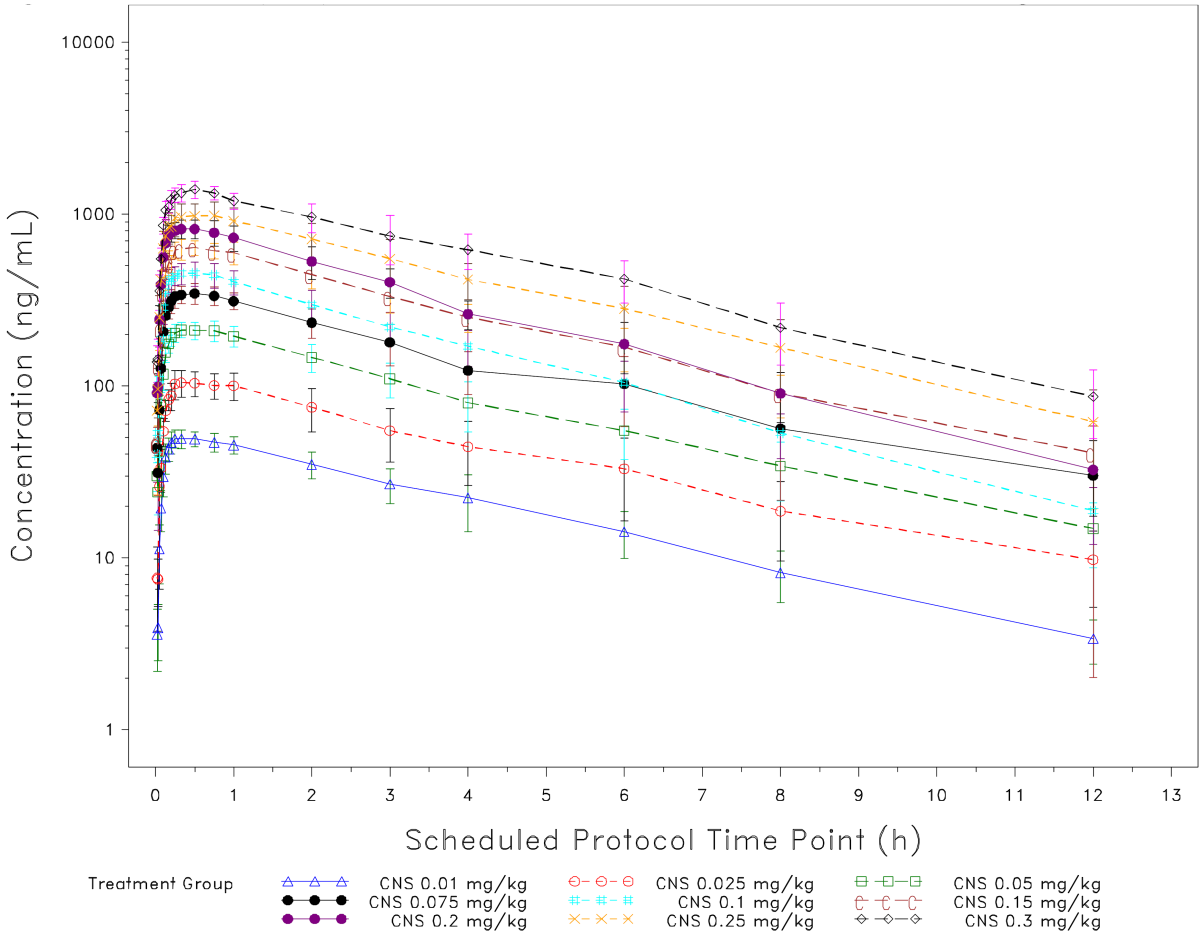



**図 2.7.6.3-4　血漿中 CNS7054 濃度（平均値±標準偏差）の推移（log scale）**
**（PK 解析対象集団）**

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Figure 11-4〕

(2)　薬物動態パラメータ

1)　CNS7056 及びミダゾラム

CNS7056 は CL が大きく、$t_{1/2}$ が短く、代謝物 CNS7054 への代謝が速やかな薬剤であることが予測されため、投与後 4 時間は動脈血中の CNS7056 濃度を測定した。

CNS7056 及びミダゾラムの PK パラメータを表 2.7.6.3-7 に示す。

血漿中 CNS7056 濃度は 1 分間投与終了時に $C_{max}$ に達した（$t_{max}$ の中央値は全用量で 0.02 h）。

$C_{max}$ 及び AUC の平均値は、CNS7056 の投与量に応じて増加した。投与量を 0.01 mg/kg から 0.30 mg/kg へ 30 倍に増量した結果、$C_{max}$ は約 32 倍（189.20～6095.45 ng/mL）、$AUC_{0\text{-}t}$ は約 29 倍（11.77～340.14 ng· h/mL）、$AUC_{0\text{-}inf}$ は約 30 倍（12.06～362.53 ng· h/mL）となった。低～中程度の被験者間変動が $C_{max}$ と AUC でみられた（%CV 幅：約 7～39%）。$t_{1/2}$ の平均値（約 0.70 h）は用量群間で一貫していた。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）は各投与量で一貫した値を示した。

CNS7056 とミダゾラムの PK パラメータの比較では、CNS7056 の $t_{1/2}$（0.70 h vs. 1.6 h）はミダゾラムに比べて短く、CL（0.90 L/h/kg vs. 0.34 L/h/kg）は大きかった。また、CNS7056 とミダゾラムの $V_d$（0.90 L/kg vs. 0.78 L/kg）は同程度であった。

表 2.7.6.3-7　CNS7056 及びミダゾラムの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

| Treatment (mg/kg) | Statistic | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$* (h) | $t_{½}$ (h) | $AUC_{0-t}$ (ng･h/mL) | $AUC_{inf}$ (ng･h/mL) | CL (L/h/kg) | Vd (L/kg) | AUMC (h･h･ng/mL) | MRT (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.075 Midazolam | 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 CNS | 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 CNS | 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 CNS | 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 CNS | 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 CNS | 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 CNS | 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 CNS | 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 CNS | 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 CNS | 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 [redacted] and [redacted] were excluded from the table due to incorrect processing of their blood samples in the bioanalytical laboratory.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 11-5〕

CNS7056 の $C_{max}$ と $AUC_{0-t}$ を ANOVA により用量線形性について評価した。参照とした 45°線は当てはまる回帰線の傾きに関連した用量の線形性を評価するために用いた。推定された傾きは 1 に近く、用量比例性のエビデンスとして使用した。

用量比例性モデルの要約を表 2.7.6.3-8 に示す。

$C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ は、0.01～0.3 mg/kg の用量範囲において用量比例性を示した。

表 2.7.6.3-8　用量比例性モデルの要約（PK 解析対象集団）

| CNS 7056 Parameter | Slope | 95% Confidence Interval |
|---|---|---|
| $C_{max}$ | 1.03 | 0.97, 1.10 |
| $AUC_{0-t}$ | 0.99 | 0.95, 1.04 |

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 11-4〕

2)　代謝物 CNS7054

代謝物 CNS7054 のデータは 12 時間の解析結果に基づき評価した（投与開始後 4 時間までは動脈血、投与開始後 6 時間以降は静脈血の血漿を用いて評価した)。CNS7054 の PK パラメータを表 2.7.6.3-9 に示す。

CNS7054 の $C_{max}$ は用量群間でわずかに差がみられた（$t_{max}$ 中央値：0.34～0.50 h)。CNS7054 の $C_{max}$ 及び AUC の平均値は、CNS7056 の投与量に比例して増加した。

投与量を 0.01 mg/kg から 0.30 mg/kg へ 30 倍に増量した結果、$C_{max}$ 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 ng· h/mL）に増加した。低～中程度の被験者間変動が $C_{max}$ と AUC でみられた（%CV 幅：約 10～41%）。CNS7054 の $t_{1/2}$ の平均値は 2.4～3.8 h であった。

表 2.7.6.3-9　CNS7054 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

| Treatment (mg/kg) | Statistic | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $t_{½}$ (h) | $AUC_{0-t}$ (ng･h/mL) | $AUC_{inf}$ (ng･h/mL) | AUMC (h･h･ng/mL) | MRT (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.01 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 50.826 | 0.425 | 3.120 | 215.138 | 230.761 | 1034.737 | 4.486 |
| | CV (%) | 11.6925 | 0.25-0.75 | 27.1750 | 17.6841 | 16.0344 | 21.5905 | 15.0751 |
| 0.025 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 111.691 | 0.420 | 3.834 | 470.810 | 529.341 | 2866.513 | 5.389 |
| | CV (%) | 17.4323 | 0.25-0.75 | 43.8438 | 28.5606 | 25.9086 | 41.0315 | 35.8411 |
| 0.05 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 219.014 | 0.340 | 3.121 | 889.046 | 959.688 | 4347.366 | 4.397 |
| | CV (%) | 11.5765 | 0.25-0.75 | 19.5212 | 20.8714 | 21.9640 | 33.8978 | 20.3987 |
| 0.075 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 350.099 | 0.335 | 3.316 | 1481.778 | 1660.790 | 8759.179 | 4.743 |
| | CV (%) | 13.5523 | 0.25-0.75 | 32.2376 | 30.0413 | 41.0026 | 85.2810 | 33.6259 |
| 0.1 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 465.376 | 0.420 | 2.466 | 1731.471 | 1800.415 | 6685.743 | 3.666 |
| | CV (%) | 15.2508 | 0.17-0.75 | 10.9587 | 20.5854 | 21.0181 | 28.1545 | 11.1119 |
| 0.15 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 657.019 | 0.500 | 2.992 | 2648.052 | 2841.629 | 12481.324 | 4.290 |
| | CV (%) | 10.0516 | 0.34-1.00 | 24.3524 | 18.0858 | 20.2798 | 37.8347 | 19.7678 |
| 0.2 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 842.379 | 0.420 | 2.431 | 3088.159 | 3208.388 | 11701.160 | 3.586 |
| | CV (%) | 10.8287 | 0.20-0.75 | 14.1245 | 20.6161 | 21.5226 | 31.1747 | 12.3398 |
| 0.25 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 1010.078 | 0.500 | 2.701 | 4349.082 | 4610.880 | 19739.425 | 4.188 |
| | CV (%) | 19.4903 | 0.25-0.76 | 23.2535 | 25.1665 | 25.2554 | 35.5107 | 20.3412 |
| 0.3 | N | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 1401.065 | 0.500 | 2.874 | 5956.763 | 6338.593 | 27673.874 | 4.302 |
| | CV (%) | 11.4203 | 0.34-0.75 | 19.6012 | 19.1786 | 19.7374 | 31.8424 | 16.5032 |

*$T_{max}$ is summarized by median and range
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 11-6〕

## 2.7.6.3.6　薬力学的作用

(1)　鎮静スコア

MOAA/S スコア（中央値）の推移を図 2.7.6.3-5 に示す。

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

ミダゾラム及び CNS7056 高用量群（0.075 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。CNS7056 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。ミダゾラムと比較し、CNS7056 の方が鎮静はより深く、回復までの時間はより短かった。

鎮静持続時間は、約 8（0.075 mg/kg）～40 分（0.25 mg/kg）の範囲であり、CNS7056 の用量増量に伴い延長した。意識消失の持続時間として、MOAA/S スコア（中央値）が 2 未満での持続時間は、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、0.3 mg/kg が 12 分であり、CNS7056 の用量増量に伴い延長した。

一方、ミダゾラム群（0.075 mg/kg）では、深い鎮静は得られなかったが、CNS7056 と比較し、鎮静の持続時間は長かった。ミダゾラム群の MOAA/S スコア（中央値）のうち、3.5 を下回ったものはなく、ミダゾラム投与後約 45 分間の MOAA/S スコア（中央値）は 3.5 又は 4 であった。

完全覚醒までの時間の平均及び中央値の評価は、鎮静後に行った MOAA/S スコアの測定結果のうち、最初に連続 3 回スコアが 5 となるまでの時間を採用すると定義し、鎮静持続時間について

詳細な検討を加えられるようにした（表 2.7.6.3-10）。

MOAA/S スコア 5 未満から完全覚醒までの時間（平均値）は、CNS7056 の投与量増量に伴い延長した。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、0.3 mg/kg が 35.0 分であった。一方、ミダゾラム群での覚醒までの時間（平均値）は 41.9 分であった。

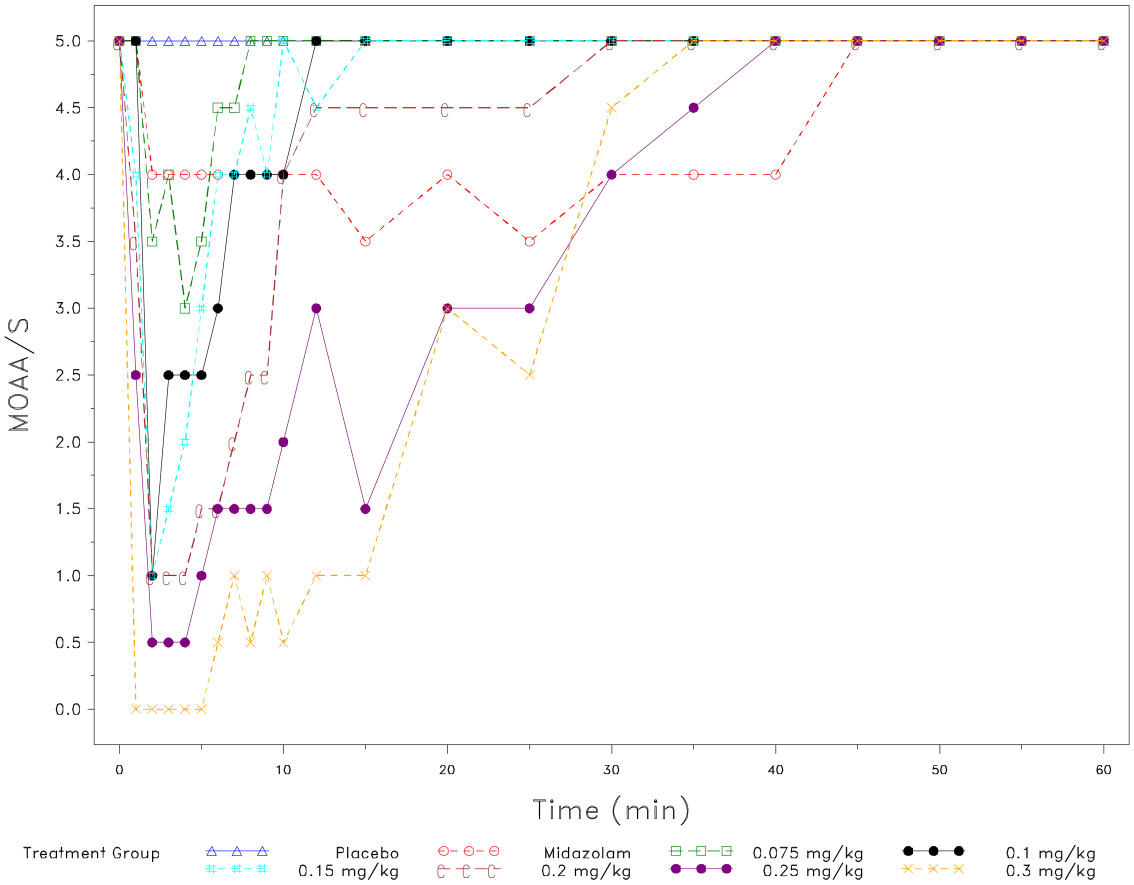



図 2.7.6.3-5　MOAA/S スコア（中央値）の推移（CNS7056 高用量群及びミダゾラム群）（PD 解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Figure 11-5〕

表 2.7.6.3-10　完全覚醒までの時間（分）（PD 解析対象集団）

| | Treatment Group | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Midazolam | CNS 7056 mg/kg | | | | | | | | |
| Statistic | N = 9 | 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〕

(2) BIS

BIS（平均値）の推移を図 2.7.6.3-6 に示す。

60 を下回る BIS 値は意識消失と相関性があり、BIS 値が 95～100 のときは覚醒状態を示す。

BIS の結果において、CNS7056 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 CNS7056 群の方が速やかであった。

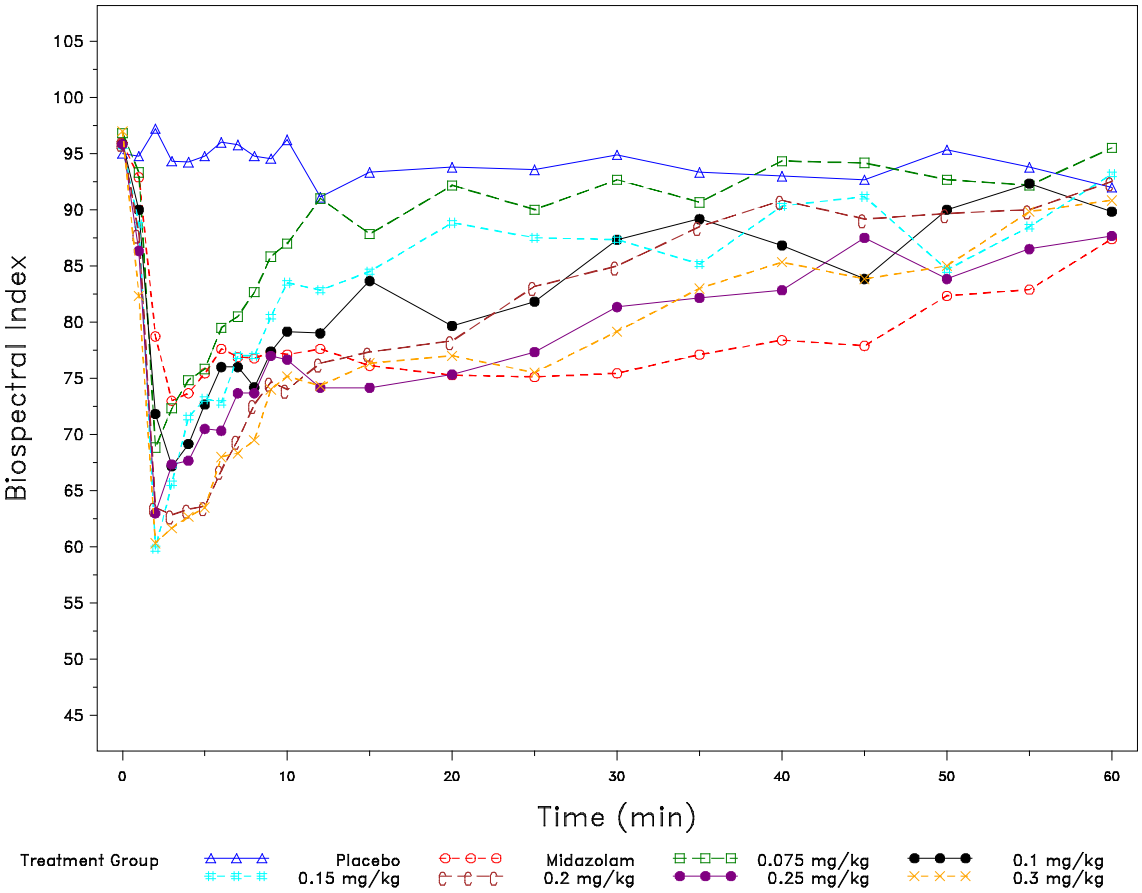



図 2.7.6.3-6 BIS（平均値）の推移（CNS7056 高用量群及びミダゾラム群）
（PD 解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Figure 11-6〕

(3) 眠気の視覚的評価スケール

眠気の VAS は 1～100 mm までの尺度（「全くない」を 0、「考えられる最悪の眠気」を 100 として評価）とした。眠気の VAS の推移を表 2.7.6.3-11 に示す。

各用量群の被験者数が少なく、データのばらつきが大きかったため、正式な結論には至らなかったが、CNS7056 群及びミダゾラム群共に眠気の発現が示唆され（平均約 20～30 mm）、眠気を感じた時間は、CNS7056 群（投与後 25～35 分間）ではミダゾラム群（投与後 65 分間）の約半分であった。CNS7056 の投与量と眠気の間に明らかな用量反応関係はみられなかった。

表 2.7.6.3-11　眠気の VAS の推移（平均値±標準偏差（mm）（PD 解析対象集団）

| | | Treatment Group | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Placebo | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | | | | | | | |
| min post-dose | Statistic | N = 9 | 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 |
| Pre-dose | n | 9 | 18 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 8.3 | 3.7 | 0.2 | 1.3 | 2.3 | 1.0 | 18.3 | 0.2 | 0.7 | 4.8 | 9.2 |
| | SD | 18.17 | 12.10 | 0.41 | 1.86 | 3.93 | 1.26 | 26.98 | 0.41 | 0.82 | 8.59 | 12.94 |
| 5 | n | 9 | 10 | 6 | 6 | 5 | 4 | 1 | 2 | | | |
| | Mean | 6.9 | 32.0 | 2.3 | 19.0 | 24.8 | 10.5 | 30.0 | 26.0 | ND | ND | ND |
| | SD | 13.06 | 28.84 | 3.01 | 22.39 | 25.53 | 9.95 | NA | 29.70 | | | |
| 10 | n | 9 | 11 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 4 | 2 | 1 | 1 |
| | Mean | 8.3 | 25.5 | 4.3 | 25.7 | 25.5 | 19.2 | 29.5 | 39.3 | 34.5 | 19.0 | 66.0 |
| | SD | 15.84 | 19.92 | 5.16 | 26.82 | 31.35 | 17.96 | 29.82 | 37.36 | 48.79 | NA | NA |
| 15 | n | 9 | 11 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 4 | 1 | 1 |
| | Mean | 11.1 | 33.9 | 3.0 | 26.2 | 29.2 | 21.2 | 31.2 | 46.4 | 27.0 | 16.0 | 28.0 |
| | SD | 16.65 | 22.07 | 3.79 | 36.16 | 30.95 | 13.11 | 30.99 | 27.40 | 25.22 | NA | NA |
| 25 | n | 9 | 13 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 2 | 3 |
| | Mean | 8.8 | 33.3 | 2.2 | 21.2 | 5.0 | 19.0 | 33.2 | 23.2 | 13.2 | 7.5 | 33.0 |
| | SD | 12.21 | 21.42 | 2.71 | 29.52 | 8.15 | 16.96 | 28.59 | 23.55 | 14.66 | 3.54 | 20.30 |
| 35 | n | 9 | 12 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 |
| | Mean | 12.1 | 33.8 | 1.8 | 15.0 | 4.7 | 12.0 | 31.0 | 16.5 | 10.0 | 15.0 | 18.2 |
| | SD | 19.81 | 26.84 | 2.04 | 15.27 | 7.03 | 10.14 | 27.83 | 29.82 | 12.76 | 18.68 | 19.41 |
| 45 | n | 9 | 16 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 12.8 | 32.5 | 2.2 | 12.2 | 3.0 | 9.3 | 23.8 | 10.3 | 5.2 | 11.7 | 19.0 |
| | SD | 22.72 | 26.64 | 2.56 | 13.26 | 5.29 | 13.49 | 23.43 | 20.71 | 6.18 | 12.11 | 18.74 |
| 65 | n | 9 | 17 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 9.0 | 21.1 | 1.2 | 8.7 | 3.0 | 8.7 | 11.7 | 0.2 | 2.7 | 9.0 | 14.3 |
| | SD | 16.07 | 21.64 | 2.40 | 10.71 | 5.62 | 18.45 | 14.95 | 0.41 | 4.23 | 9.84 | 21.60 |

Baseline = ≤ 10 min pre-dose
ND =No data; NA = Not applicable
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 11-8〕

## 2.7.6.3.7　　安全性

(1)　治験薬の曝露

治験薬投与日に 54 名の被験者が CNS7056（投与量は表 2.7.6.3-4 参照）、18 名の被験者がミダゾラム（0.075 mg/kg）、9 名の被験者がプラセボを単回投与された。

(2)　有害事象

1)　有害事象

CNS7056 低用量群（0.01～0.05 mg/kg 群）における用量群ごとの治療下で発現した有害事象（TEAE）の要約（発現した被験者数及び割合）を表 2.7.6.3-12 に示す。

TEAE 発現割合はプラセボ群、ミダゾラム群、及び CNS7056 各群間でわずかな違いがあったが、用量に関連した反応はみられなかった。

CNS7056 低用量群において、最も多く発現した TEAE（SOC 別）は「全身障害および投与局所様態」であり、発現割合はプラセボ群及びミダゾラム群で各 44.4%、CNS7056 0.01 mg/kg 群及び 0.025 mg/kg 群で各 33.3%、0.05 mg/kg 群で 16.7%であった。「全身障害および投与局所様態」において最も多く認められた TEAE はカテーテル留置部位疼痛であり、その発現割合はプラセボ群 44.4%、ミダゾラム群 27.8%、CNS7056 0.01 mg/kg 群 33.3%、CNS7056 0.025 mg/kg 群 33.3%、CNS7056 0.05 mg/kg 群 16.7%であった。

2 番目に多く発現した TEAE（SOC 別）は「心臓障害」であった。「心臓障害」に分類された TEAE は全ての用量群で認められた。その発現割合は、プラセボ群、CNS7056 0.01 mg/kg 群、及び 0.05 mg/kg 群で最も高く 33.3%であった。PT 別では、徐脈、洞性徐脈、頻脈、及び心室性頻脈がみられ、同一用量群において 2 名以上に発現した TEAE は、徐脈及び洞脈徐脈のみであった〔プ

ラセボ群各 2 名（22.2%）］。

表 2.7.6.3-12　CNS7056 0.01～0.05 mg/kg 群、ミダゾラム群、及びプラセボ群の治療下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | N = 9<br>n (%) E | N = 18<br>n (%) E | 0.01<br>N = 6<br>n (%) E | 0.025<br>N = 6<br>n (%) E | 0.05<br>N = 6<br>n (%) E |
| Total | 7 (77.8) 13 | 14 (77.8) 21 | 4 (66.7) 8 | 3 (50.0) 5 | 6 (100) 14 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 3 (33.3) 4 | 1 (5.6) 1 | 2 (33.3) 3 | 1 (16.7) 1 | 2 (33.3) 3 |
| Bradycardia（徐脈） | 2 (22.2) 2 | 0 | 1 (16.7) 2 | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Sinus bradycardia（洞性徐脈） | 2 (22.2) 2 | 0 | 1 (16.7) 1 | 1 (16.7) 1 | 1 (16.7) 1 |
| Tachycardia（頻脈） | 0 | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 |
| Ventricular tachycardia（心室性頻脈） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Vertigo（回転性めまい） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Eye disorders（眼障害） | 0 | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Eye irritation（眼刺激） | 0 | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 |
| Visual acuity reduced（視力低下） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Diarrhoea（下痢） | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 |
| Nausea（悪心） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 |
| General disorders and administration site conditions（全身障害および投与局所様態） | 4 (44.4) 6 | 8 (44.4) 12 | 2 (33.3) 3 | 2 (33.3) 2 | 1 (16.7.) 2 |
| Catheter site erythema（カテーテル留置部位紅斑） | 0 | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 |
| Catheter site haematoma（カテーテル留置部位血腫） | 1 (11.1) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Catheter site oedema（カテーテル留置部位浮腫） | 1 (11.1) 1 | 3 (16.7) 3 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Catheter site pain（カテーテル留置部位疼痛） | 4 (44.4) 4 | 5 (27.8) 6 | 2 (33.3) 3 | 2 (33.3) 2 | 1 (16.7) 1 |
| Catheter site swelling（カテーテル留置部位腫脹） | 0 | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 |
| Pain（疼痛） | 0 | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 2 (22.2) 2 | 2 (11.1) 2 | 1 (16.7) 1 | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Back pain（背部痛） | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Joint stiffness（関節硬直） | 1 (11.1) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pain in extremity（四肢痛） | 1 (11.1) 1 | 2 (11.1) 2 | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 0 | 2 (11.1) 2 | 0 | 1 (16.7) 2 | 2 (33.3) 3 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 1 (16.7) 2 |
| Headache（頭痛） | 0 | 1 (5.6) 1 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 |
| Somnolence（傾眠） | 0 | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) 2 |
| Euphoric mood（多幸気分） | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) 2 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 0 | 2 (11.1) 2 | 0 | 0 | 0 |
| Nasal congestion（鼻閉） | 0 | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 |
| Hypoxia（低酸素症） | 0 | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 1 (11.1) 1 | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 |
| Acne（ざ瘡） | 1 (11.1) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dermatitis contact（接触性皮膚炎） | 0 | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 |

TEAE = treatment-emergent adverse event; n = number of subjects with TEAE; N = number of subjects exposed; (%) = n/N x 100, E = number of TEAEs
MedDRA Version 11.0
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 12-2〕

**<レミマゾラムベシル酸塩>**

CNS7056 高用量群（CNS7056 0.075～0.3 mg/kg 群）における用量群ごとの TEAE の要約（発現した被験者数及び割合）を表 2.7.6.3-13 に示す。

全体の TEAE 発現割合は CNS7056 群（33.3～100%）とミダゾラム群（77.8%）間でわずかな違いがあったが、用量に関連した反応はみられなかった。

高用量群において、最も多く発現した TEAE（SOC 別）は「全身障害および投与局所様態」であり、発現割合はプラセボ群及びミダゾラム群で各 44.4%であった。CNS7056 群における「全身障害および投与局所様態」の発現割合は、0.1 mg/kg 群、0.15 mg/kg 群、及び 0.3 mg/kg 群で各 50%、0.25 mg/kg 群で 16.7%（1 名）であり、0.2 mg/kg 群では発現した被験者はいなかった。「全身障害および投与局所様態」において最も多く認められた TEAE はカテーテル留置部位疼痛であり、次いでカテーテル留意部位浮腫であった。

高用量群において、2 番目に多く発現した TEAE（SOC 別）は「神経系障害」であった。「神経系障害」に分類された TEAE は、ミダゾラム群を含む全ての用量群で 1 名又は 2 名に発現したが、CNS7056 0.1 mg/kg 群ではみられなかった。「神経系障害」で最も多くみられた TEAE は頭痛であった。

## 表 2.7.6.3-13　CNS7056 0.075～0.3 mg/kg 群及びミダゾラム群の治療下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | N = 18<br>n (%) E | 0.075<br>N = 6<br>n (%) E | 0.1<br>N = 6<br>n (%) E | 0.15<br>N = 6<br>n (%) E | 0.2<br>N = 6<br>n (%) E | 0.25<br>N = 6<br>n (%) E | 0.3<br>N = 6<br>n (%) E |
| Total | 14 (77.8) 21 | 2 (33.3) 3 | 6 (100) 8 | 5 (83.3) 7 | 3 (50.0) 4 | 3 (50.0) 7 | 4 (66.7) 7 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 1 (5.6) 1 | 0 | 1 (16.7) 1 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 |
| Sinus bradycardia（洞性徐脈） | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tachycardia（頻脈） | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 |
| Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 |
| Ear pain（耳痛） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 |
| Eye disorders（眼障害） | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Eye irritation（眼刺激） | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions（全身障害および投与局所様態） | 8 (44.4) 12 | 1 (16.7) 1 | 3 (50.0) 4 | 3 (50.0) 3 | 0 | 1 (16.7) 1 | 3 (50.0) 4 |
| Catheter site erythema（カテーテル留置部位紅斑） | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Catheter site haematoma（カテーテル留置部位血腫） | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 2 (33.3) 2 | 0 | 0 | 0 |
| Catheter site oedema（カテーテル留置部位浮腫） | 3 (16.7) 3 | 1 (16.7) 1 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) 2 |
| Catheter site pain（カテーテル留置部位疼痛） | 5 (27.8) 6 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 1 (16.7) 1 | 2 (33.3) 2 |
| Catheter site swelling（カテーテル留置部位腫脹） | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Injection site bruising（注射部位内出血） | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pain（疼痛） | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vessel puncture site haematoma（血管穿刺部位血腫） | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 |
| URTI（上気道感染） | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) 2 | 0 |
| Contusion（挫傷） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 |
| Injury（損傷） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 |
| Investigations（臨床検査） | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 |
| Blood pressure increased（血圧上昇） | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 2 (11.1) 2 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pain in extremity（四肢痛） | 2 (11.1) 2 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 2 (11.1) 2 | 1 (16.7) 1 | 0 | 2 (33.3) 2 | 2 (33.3) 2 | 2 (33.3) 3 | 1 (16.7) 1 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 |
| Headache（頭痛） | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 1 (16.7) 1 | 1 (16.7) 2 | 1 (16.7) 1 |
| Somnolence（傾眠） | 1 (5.6) 1 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Euphoric mood（多幸気分） | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 2 (11.1) 2 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 1 (16.7) 2 |
| Hypoxia（低酸素症） | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 1 (16.7) 2 |
| Nasal congestion（鼻閉） | 1 (5.6) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 1 (5.6) 1 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dermatitis contact（接触性皮膚炎） | 1 (5.6) 1 | 0 | 1 (16.7) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

TEAE = treatment-emergent adverse event, n = number of subjects with TEAE, N = number of subjects exposed, (%) = n/N x 100,
E = number of TEAEs, URTI = Upper respiratory tract infection
MedDRA Version 11.0
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 12-3〕

2) 治験薬との関連性が否定できない有害事象

CNS7056 低用量群（0.01～0.05 mg/kg 群）における用量群ごとの治験薬との関連性が否定できない TEAE の要約を表 2.7.6.3-14 に示す。

全体の TEAE 発現割合はプラセボ群（22.2%）及びミダゾラム群（27.8%）間で同様であった。CNS7056 低用量群において、用量に関連した反応がみられ、TEAE 発現割合は 0.01 mg/kg 群で 0%、0.025 mg/kg 群で 33.3%、0.05 mg/kg 群で 66.7%であった。

CNS7056 低用量群において、TEAE の重症度は全て軽度であった。同一用量群において 2 名以上に発現した TEAE は、洞性徐脈〔プラセボ群 2 名（22.2%)〕と多幸気分〔CNS7056 0.05 mg/kg 群 2 名（33.3%)〕のみであった。CNS7056 低用量群で 2 名以上に認められたその他の TEAE は、浮動性めまいのみであった〔CNS7056 0.25 mg/kg 及び 0.5 mg/kg 群の各 1 名（16.7%)〕。

**表 2.7.6.3-14 CNS7056 0.01～0.05 mg/kg 群、ミダゾラム群、及びプラセボ群の治験薬との関連性が否定できない治療下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）**

| | | Treatment Group | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Placebo | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | Intensity | N = 9<br>n (%) | N = 18<br>n (%) | 0.01<br>N = 6<br>n (%) | 0.025<br>N = 6<br>n (%) | 0.05<br>N = 6<br>n (%) |
| Total | | 2 (22.2) | 5 (27.8) | 0 | 2 (33.3) | 4 (66.7) |
| Cardiac disorders（心臓障害） | | | | | | |
| Bradycardia（徐脈） | Mild | 1 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sinus bradycardia（洞性徐脈） | Mild | 2 (22.2) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Tachycardia（頻脈） | Mild | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 |
| Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害） | | | | | | |
| Vertigo（回転性めまい） | Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) |
| Eye disorders（眼障害） | | | | | | |
| Eye irritation（眼刺激） | Mild | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 |
| Visual acuity reduced（視力低下） | Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | | | | | | |
| Nausea（悪心） | Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) |
| Nervous system disorders（神経系障害） | | | | | | |
| Dizziness（浮動性めまい） | Mild | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Headache（頭痛） | Mild | 0 | 1 (5.6) | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Somnolence（傾眠） | Mild | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 1 (16.7) |
| Psychiatric disorders（精神障害） | | | | | | |
| Euphoric mood（多幸気分） | Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | | | | | | |
| Hypoxia（低酸素症） | Mild | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 |

TEAE = treatment-emergent adverse event, n = number of subjects with TEAE, N = number of subjects exposed, (%) = n/N x 100
MedDRA Version 11.0
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3)］Table 12-4〕

CNS7056 高用量群（CNS7056 0.075～0.3 mg/kg 群）における用量群ごとの治験薬との関連性が否定できない TEAE の要約を表 2.7.6.3-15 に示す。

TEAE 発現割合は用量群間でわずかな違いがみられたが、CNS7056 群では用量に関連した反応はなかった。

CNS7056 高用量群における治験薬との関連性が否定できない TEAE の重症度は、ほとんどが軽度で、重症度が高度の TEAE はなかった。重症度が中等度の TEAE は、0.075 mg/kg 群の傾眠（1

名、16.7%）及び 0.3 mg/kg 群の低酸素症（1 名、16.7%）のみであった。

ミダゾラム群及びCNS7056の高用量群のいずれかの投与群において､2名以上に発現したTEAEはなかった。CNS7056 高用量群において 2 名以上に発現した TEAE は、頭痛及び低酸素症のみであった。頭痛は CNS7056 高用量群の 3 名〔CNS7056 0.15 mg/kg、0.25 mg/kg、及び 0.30 mg/kg 群の各 1 名（16.7%)〕に発現した。また、ミダゾラム群においても頭痛は 1 名（5.6%）に発現した。低酸素症は CNS7056 高用量群の 2 名〔CNS7056 0.2 mg/kg 及び 0.3 mg/kg 群の各 1 名（16.7%)〕に発現した。ミダゾラム群においても低酸素症は 1 名（5.6%）に発現した。

表 2.7.6.3-15 CNS7056 0.075～0.3 mg/kg 群及びミダゾラム群の
治験薬との関連性が否定できない TEAE の要約（安全性解析対象集団）

| | | Treatment Group | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | | | | |
| System Organ Class<br>Preferred Term | Intensity | N = 18<br>n (%) | 0.075<br>N = 6<br>n (%) | 0.1<br>N = 6<br>n (%) | 0.15<br>N = 6<br>n (%) | 0.2<br>N = 6<br>n (%) | 0.25<br>N = 6<br>n (%) | 0.3<br>N = 6<br>n (%) |
| Total | | 5 (27.8) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 2 (33.3) |
| Cardiac disorders（心臓障害） | | | | | | | | |
| Sinus bradycardia（洞性徐脈） | Mild | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tachycardia（頻脈） | Mild | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Eye disorders（眼障害） | | | | | | | | |
| Eye irritation（眼刺激） | Mild | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | | | | | | | | |
| Headache（頭痛） | Mild | 1 (5.6) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Somnolence（傾眠） | Mild | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Somnolence（傾眠） | Moderate | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Psychiatric disorders（精神障害） | | | | | | | | |
| Euphoric mood（多幸気分） | Mild | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | | | | | | | | |
| Hypoxia（低酸素症） | Mild | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Hypoxia（低酸素症） | Moderate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) |

TEAE = treatment-emergent adverse event, n = number of subjects with TEAE, N = number of subjects exposed, (%) = n/N x 100
MedDRA Version 11.0
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3)］Table 12-5〕

3) 死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象

a) 死亡

本治験において死亡例は認められなかった。

b) その他の重篤な有害事象

本治験においてその他の重篤な有害事象は認められなかった。

c) 他の重要な有害事象

本治験において、有害事象による投与中止例は認められなかった。他の重要な有害事象として低酸素症を発現したミダゾラム群 1 名及び CNS7056 群 2 名の詳細を 2.7.6.3.9 項に示す。

(3) バイタルサイン

投与後に注目すべきバイタルサインの変動が認められた被験者数を表 2.7.6.3-16 に示す。

表 2.7.6.3-16　投与後に注目すべきバイタルサインの変動が認められた被験者数〔例（%）〕
（安全性解析対象集団）

| Vital sign of interest | Treatment n (%) | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | | | | | | | |
| | N = 9 | 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 |
| $SpO_2$ < 90% | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (16.7) |
| Absolute SBP ≥ 150 mmHg | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Absolute SBP ≤ 80 mmHg | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Absolute DBP ≥ 100 mmHg | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 |
| Absolute DBP ≤ 40 mmHg | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Absolute HR < 45 bpm | 2 (22.2) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Absolute HR > 100 bpm | 0 | 2 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| HR ↑ from BL > 20 bpm | 0 | 5 (27.8) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 3 (50.0) | 4 (66.7) | 3 (50.0) | 3 (50.0) |
| RR < 8 breaths per minute | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 12-8〕

1)　$SpO_2$

$SpO_2$ の推移を図 2.7.6.3-7 に示す。

本治験において、$SpO_2$（平均値）は 95%未満にならなかった。CNS7056 高用量の 3 群（0.15～0.3 mg/kg）において、投与 20 分後 $SpO_2$（平均値）が 98%以下に低下した。この低下量は、安全性シグナルと判断されなかった。

臨床的に意義のある低酸素症（$SpO_2$< 90%）を発現した被験者は 3 名〔CNS7056 群 2 名（0.2 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群各 1 名）、ミダゾラム群 1 名〕であった。各症例の叙述を 2.7.6.3.9 項に示す。

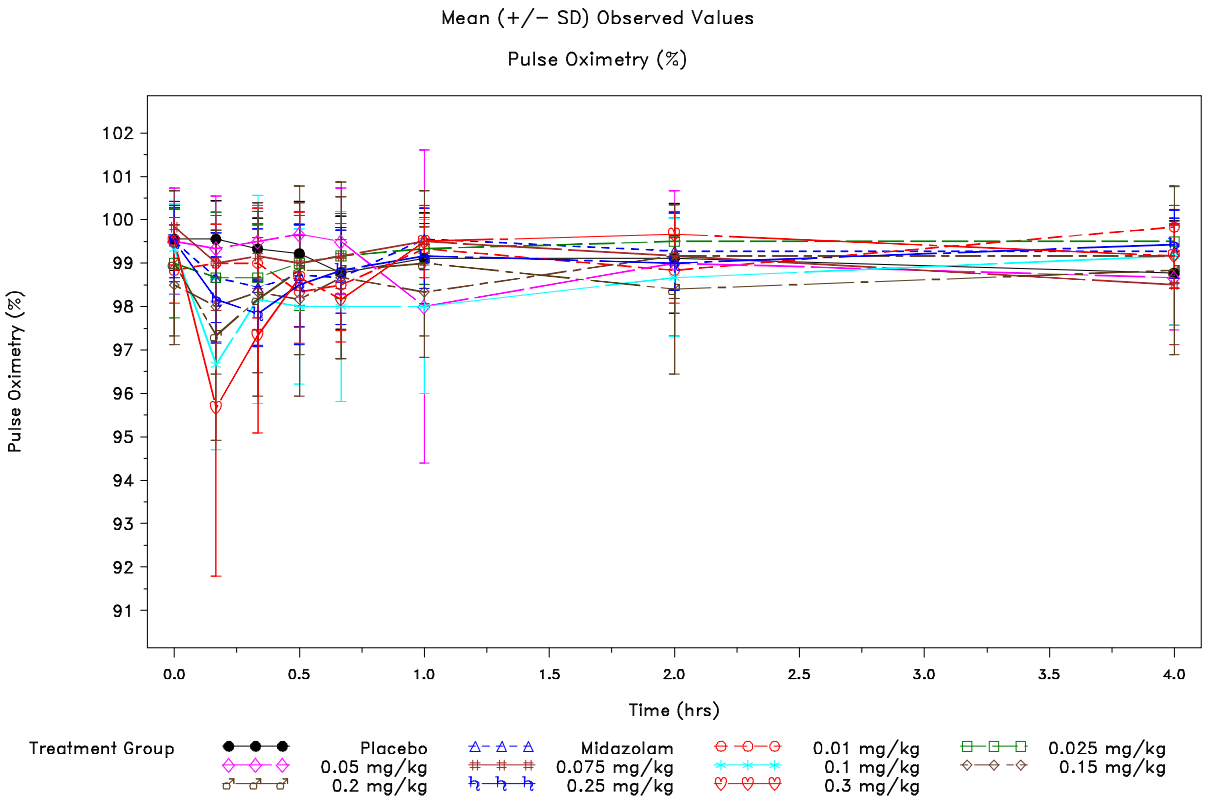



**図 2.7.6.3-7　$SpO_2$ の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）**

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Figure 14.3.4〕

2)　体温及び呼吸数

体温、呼吸数において臨床的に意義のある変動はなかった。

3)　血圧

収縮期血圧及び拡張期血圧の推移を図 2.7.6.3-8 及び図 2.7.6.3-9 に示す。

CNS7056 投与後、血圧（平均値）に 10 mmHg 以上の増減はなかった。全ての平均値は正常範囲内であり、CNS7056 の用量と血圧の変動に関連性はみられなかった。いずれの評価時点においても、プラセボ群、ミダゾラム群、及び CNS7056 群間に違いはみられなかった。

収縮期血圧が 150 mmHg 以上に上昇した被験者は 3 名〔被験者番号 [redacted]（CNS7056 0.15 mg/kg 群）、被験者番号 [redacted]（CNS7056 0.25 mg/kg 群）、及び被験者番号 [redacted]（ミダゾラム群）〕であった。被験者番号 [redacted]（CNS7056 0.15 mg/kg 群）は複数回の測定で血圧上昇が確認され、治験担当医師によって臨床的に意義があると判断された。ベースライン時の血圧は 148/79 mmHg であったが、投与 2 分後に 155/101 mmHg へ上昇した。投与 10 分後までに血圧に対する医学的処置なく 142/87 mmHg へ回復した。当該 TEAE（血圧上昇）は、治験担当医師によって軽度と判断され、治験薬との関連性は否定された。

拡張期血圧が 80 mmHg 以下に低下した被験者は 1 名であった。被験者番号 [redacted]（CNS7056 0.1 mg/kg 群）のベースライン時の血圧は 114/72 mmHg であった。投与 8 時間後、本被験者の血圧は 79/45 mmHg であったが、10 分後の再測定で 98/60 mmHg となった。治験担当医師は、本事象を臨床的に意義はないと判断した。

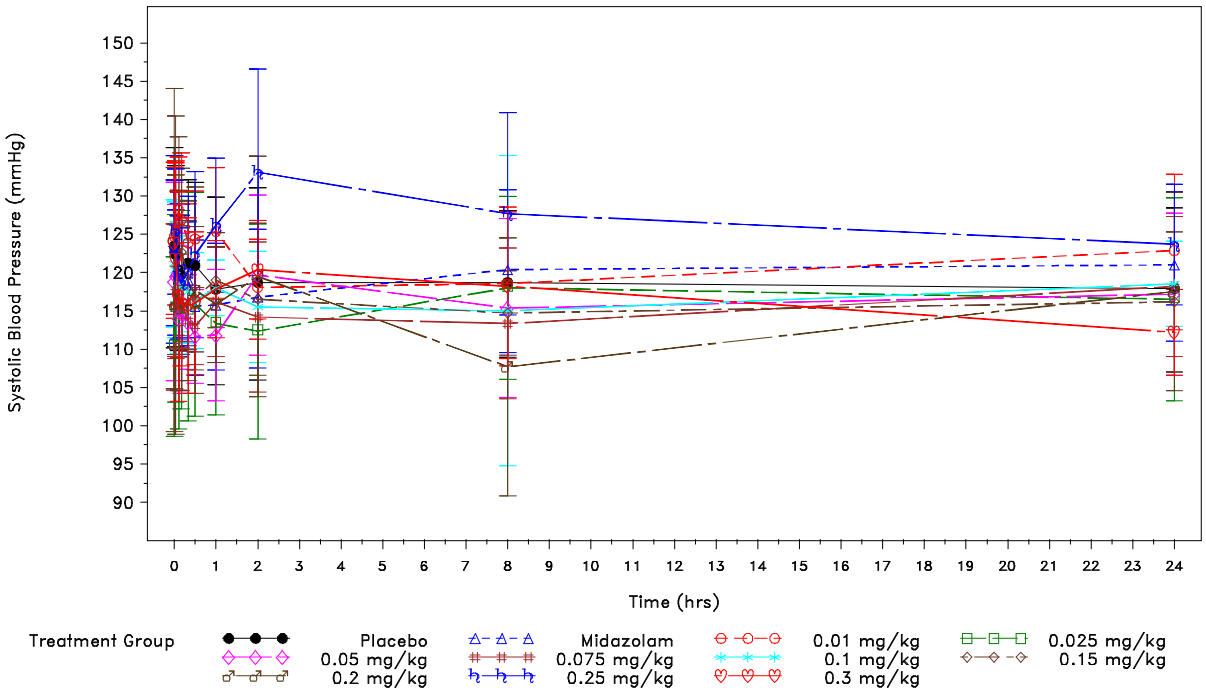



図 2.7.6.3-8　収縮期血圧の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Figure 14.3.3〕

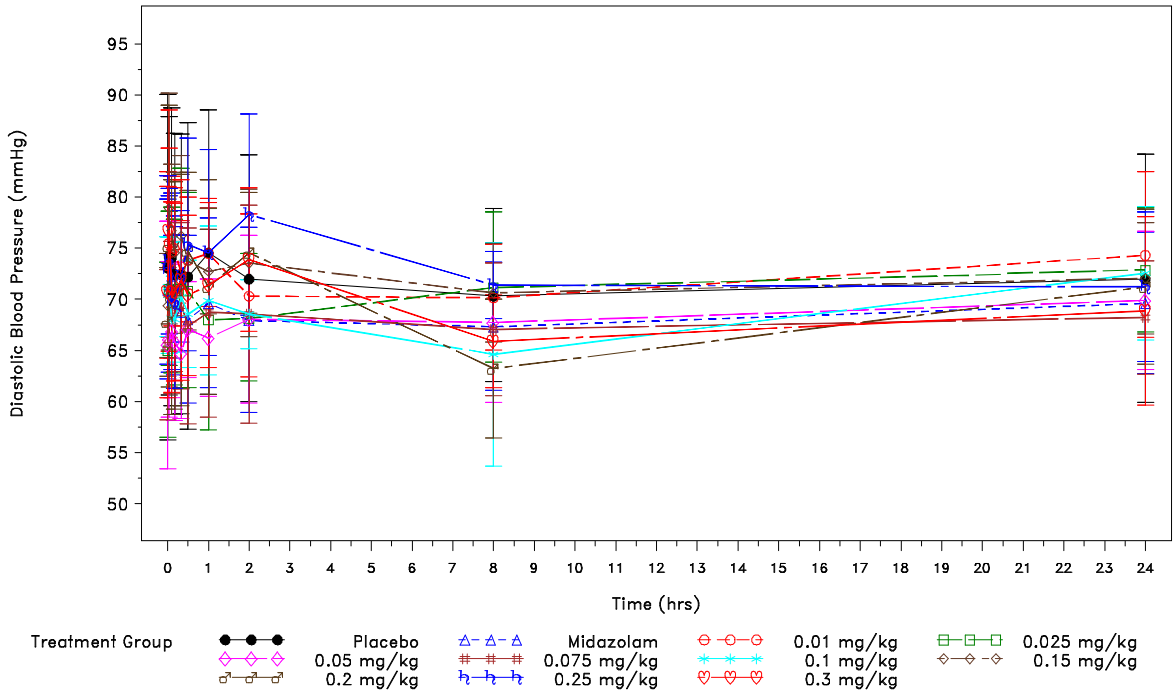



図 2.7.6.3-9　拡張期血圧の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Figure 14.3.3〕

4)　心拍数

心拍数の推移を図 2.7.6.3-10 に示す。

投与 2 分後、心拍数の増加は CNS7056 群及びミダゾラム群で認められた（表 2.7.6.3-17 参照）。

CNS7056 0.01 mg/kg 群において、心拍数の増加はみられなかった。投与 2 分後、心拍数の平均増加量は、CNS7056 0.025 及び 0.05 mg/kg 群で約 10 bpm、CNS7056 0.075～0.3 mg/kg 群で 14.8～21.7 bpm、ミダゾラム群で 14.7 bpm、プラセボ群で-0.1 bpm であった。ミダゾラム群及び CNS7056 群でみられた心拍数増加は、投与 20 分後までに回復した。投与 2 分後の心拍数増加は一時的なものであり、表 2.7.6.3-18 に示したとおり、実測値の平均値が正常範囲を上回ることはなかった。

心拍数が 100 bpm 超に増加した被験者は 4 名であった。4 名のうち、1 名は Follow-up visit 時に心拍数が増加したが、治験担当医師によって臨床的に意義はないと判断された。3 名（CNS7056 0.15 mg/kg 群：1 名、ミダゾラム群：2 名）に認められた心拍数増加は臨床的に意義があると判断され（有害事象：頻脈）、重症度はいずれも軽度と判断された。1 名は治験薬との関連性が否定されなかった〔被験者番号[redacted]（ミダゾラム群）〕。

心拍数が 45 bpm 未満に減少した被験者は 4 名であり、TEAE として徐脈が報告された。このうち、2 名はプラセボ群（被験者番号[redacted]及び[redacted]）であり、2 名は CNS7056 群〔被験者番号[redacted]（CNS7056 0.01 mg/kg 群）及び被験者番号[redacted]（CNS7056 0.05 mg/kg 群）〕であった。ベースライン時の心拍数は、4 名共に 50 bpm 以下であった。重症度は軽度と判断され、1 名を除き 10 分以内に治療なしで回復した。治験薬との関連性が否定されなかった徐脈は 1 名のみ（プラセボ群の被験者番号[redacted]）であった。本被験者のベースライン時の心拍数は 50 bpm であり、投与 30 分後に 44 bpm へ減少した。徐脈は 10 分以内に回復した。

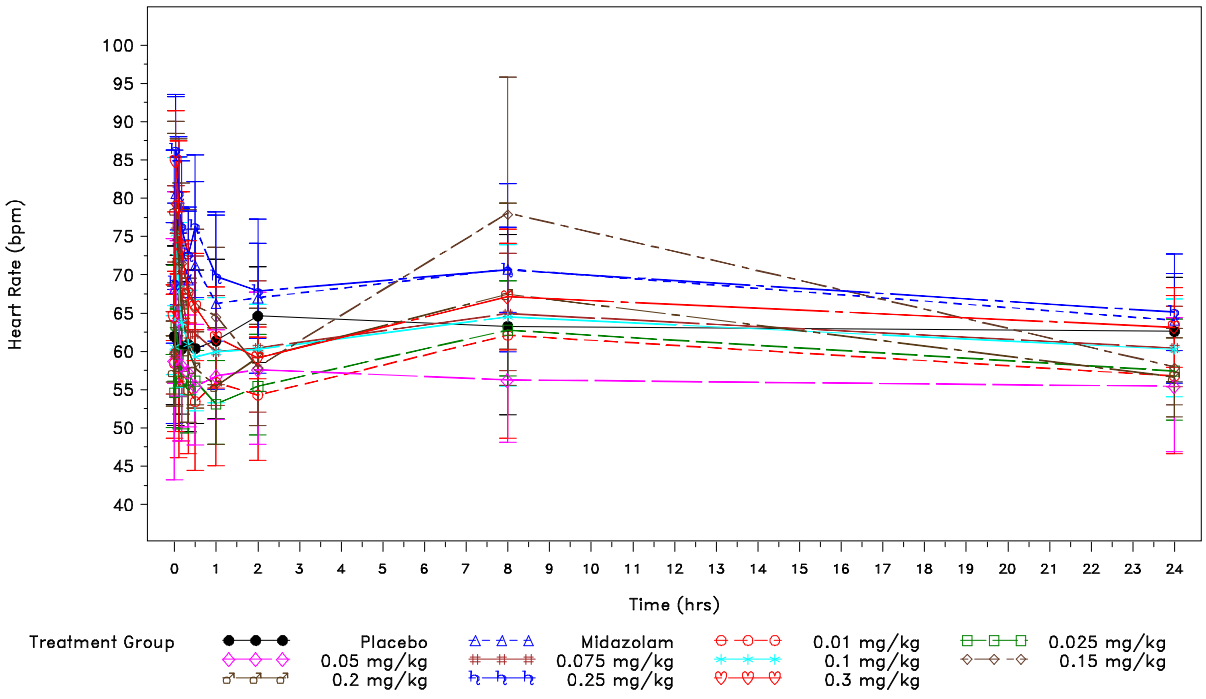



図 2.7.6.3-10　心拍数の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Figure 14.3.3〕

表 2.7.6.3-17　投与 2 分及び 20 分後の心拍数の変化量（bpm）（安全性解析対象集団）

| | | Placebo | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Minutes post-dose | Statistic | N = 9 | 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 |
| 2 | Mean | -0.1 | 14.7 | 1.3 | 8.8 | 9.3 | 16.8 | 14.8 | 19.5 | 21.7 | 17.3 | 20.3 |
| | SD | 4.20 | 8.85 | 11.18 | 4.17 | 5.39 | 5.78 | 9.22 | 9.29 | 10.05 | 10.86 | 5.79 |
| | Median | 0.0 | 13.5 | 5.5 | 8.5 | 10.5 | 16.5 | 14.5 | 18.5 | 21.0 | 19.5 | 21.5 |
| | Min | -8 | -4 | -21 | 5 | 1 | 10 | 2 | 9 | 8 | 1 | 13 |
| | Max | 6 | 33 | 9 | 16 | 17 | 27 | 26 | 31 | 34 | 31 | 27 |
| 20 | Mean | -1.0 | 3.4 | -3.5 | 0.3 | -1.5 | 2.5 | 0.3 | 8.2 | 3.3 | 3.7 | 3.0 |
| | SD | 5.68 | 11.78 | 9.77 | 1.86 | 9.75 | 2.17 | 6.31 | 8.64 | 8.07 | 6.15 | 6.63 |
| | Median | 1.0 | 6.0 | -3.0 | 0.0 | 2.5 | 2.0 | 3.0 | 9.0 | 6.0 | 5.5 | 1.5 |
| | Min | -13 | -34 | -21 | -2 | -21 | 0 | -11 | -6 | -7 | -8 | -6 |
| | Max | 6 | 17 | 7 | 3 | 5 | 6 | 6 | 19 | 13 | 10 | 13 |

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 12-9〕

表 2.7.6.3-18　投与前、投与 2 分、及び 20 分後の心拍数の実測値（bpm）（安全性解析対象集団）

| | | Placebo | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Minutes post-dose | Statistic | N = 9 | 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 |
| Pre-dose | Mean | 62.0 | 66.0 | 58.5 | 54.7 | 58.8 | 59.7 | 60.7 | 59.8 | 56.7 | 68.8 | 64.3 |
| | SD | 9.70 | 15.30 | 10.01 | 4.76 | 15.72 | 5.39 | 3.83 | 3.97 | 4.68 | 7.86 | 3.01 |
| | Median | 64.0 | 61.0 | 56.5 | 55.0 | 54.0 | 59.0 | 62.0 | 59.0 | 58.5 | 66.5 | 64.0 |
| | Min | 45 | 50 | 47 | 49 | 46 | 54 | 55 | 55 | 48 | 62 | 60 |
| | Max | 76 | 109 | 71 | 62 | 90 | 67 | 65 | 65 | 61 | 82 | 69 |
| 2 | Mean | 61.9 | 80.7 | 59.8 | 63.5 | 68.2 | 76.5 | 75.5 | 79.3 | 78.3 | 86.2 | 84.7 |
| | SD | 11.72 | 12.71 | 10.46 | 7.58 | 12.51 | 4.97 | 9.69 | 10.54 | 9.99 | 6.97 | 6.62 |
| | Median | 62.0 | 77.0 | 57.5 | 65.0 | 65.0 | 76.0 | 73.5 | 83.0 | 79.5 | 88.0 | 86.5 |
| | Min | 43 | 57 | 50 | 54 | 57 | 72 | 65 | 66 | 67 | 74 | 76 |
| | Max | 80 | 105 | 79 | 73 | 91 | 82 | 88 | 91 | 95 | 93 | 94 |
| 20 | Mean | 61.0 | 69.4 | 55.0 | 55.0 | 57.3 | 62.2 | 61.0 | 68.0 | 60.0 | 72.5 | 67.3 |
| | SD | 11.63 | 9.35 | 8.53 | 5.76 | 7.31 | 6.65 | 6.81 | 10.32 | 9.42 | 5.65 | 7.00 |
| | Median | 62.0 | 69.0 | 51.5 | 57.0 | 56.0 | 62.0 | 62.5 | 71.5 | 59.0 | 71.0 | 66.5 |
| | Min | 46 | 48 | 46 | 47 | 49 | 54 | 52 | 52 | 49 | 67 | 57 |
| | Max | 82 | 91 | 68 | 62 | 69 | 70 | 68 | 79 | 72 | 80 | 77 |

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 12-10〕

(4) 臨床検査値

CNS7056 群では 20%を超える被験者に $CO_2$、グルコース、LDH、リン、及び総蛋白の変動が認められたが、安全性シグナルが示唆される変動ではなかった。CPK の基準値からの逸脱が CNS7056 0.025 mg/kg 群及び 0.3 mg/kg 群で投与 24 時間後に、CNS7056 0.25 mg/kg 群では Follow-up visit 時に 20%を超える被験者に認められた。この変動は一律な基準値からの上昇や低下を示すものではなかった。プラセボ群においても 20%を超える被験者に CPK の変動がみられたことから（投与 24 時間後及び Follow-up visit 時）、CPK の変動はおそらく CNS7056 投与によるものではないと判断された。

血液学的検査（ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球、及び白血球）において、正常範囲からの減少が 20%を超える被験者に認められた用量群があった。治験中に PK のための採血が複数回行われるため、この変動は予測できないものではなかった。単球数の基準値からの増加は、Follow-up visit 時に CNS7056 0.025 mg/kg 群及び 0.2 mg/kg 群で 6 名中 2 名（33.3%）の被験者に認められたが安全性シグナルが示唆される変動ではなかった。

本治験において、治験担当医師は各被験者の血液生化学検査及び血液学的検査パラメータの異常値は臨床的に意義のあるものではないと判断した。

(5) 併用薬の使用

被験者に使用された併用薬を表 2.7.6.3-19 に示す。

避妊薬及びリドカイン以外の併用薬を使用した被験者は 3 名であった。使用理由はいずれも有害事象の治療であった。

治験期間中の避妊薬、及び Day -2 までのアセトアミノフェン（1000 mg/day 以下）の使用が認められた。その他の併用薬は、有害事象の治療を目的としたもの以外は、治験薬投与前 21 日から治験終了までの期間、認められなかった。治験実施計画書に記載していなかったが、全ての被験者は PK の採血のための動脈ライン留置の際、手順の一環として 1%リドカインが皮下投与された。

本治験において使用された併用薬は、PK、PD 又は安全性の解析への影響はないと考えられた。

表 2.7.6.3-19 被験者に使用された併用薬（安全性解析対象集団）

| Subject number | Treatment | Concomitant medication | Dose/Route of delivery | Frequency | Reason for use | Start date / Stop date | Study Drug Dosing date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | CNS 7056 0.025 mg/kg | Acetaminophen | 650 mg PO | once | Headache | Day 1/Day 1* | Day 1* |
| [redacted] | CNS 7056 0.2 mg/kg | Acetaminophen | 1000 mg PO | once | Headache | Day 1/Day 1* | Day 1* |
| [redacted] | Midazolam | Aleve® (naproxen sodium) | 1 tablet PO | once | Wrist pain (L) secondary to arterial line | Day 6/Day 6* | Day 1* |

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

(6) 心電図検査

注目すべき QTc 延長のカテゴリ別の要約を表 2.7.6.3-20、正常範囲を逸脱した被験者を表 2.7.6.3-21 に示す。

CNS7056 高用量群（0.075 mg/kg 以上）及びミダゾラム群で QTcB 間隔の延長が認められたが、心拍数の増加が原因と考えられた。QTcF の延長は認められなかった。投与後 QTcB >30 msec の延長及び/又は QTcB ≥450 msec に該当した被験者数は、14 名〔CNS7056 群 10/54 名（18.5%）、ミ



*情報提供時に置換

ダゾラム群 4/18 名（22.2%)〕であった。これらの QT 間隔の延長は、治験担当医師により臨床的意義はないと判断された。

表 2.7.6.3-20　注目すべき QTc 延長を示した被験者数〔例（%)〕（安全性解析対象集団）

| | Treatment Group n (%) | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | | | | | | | |
| | N = 9 | 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 |
| QTcB Interval(msec) | | | | | | | | | | | |
| 450 to 500 | 0 | 2 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3) |
| Change from baseline 30 to < 60 | 0 | 3 (16.77) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 2 (33.3) |
| QTcF Interval (msec) | | | | | | | | | | | |
| 450 to 500 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 |
| Change from baseline 30 to < 60 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3)］Table 12-12〕

表 2.7.6.3-21　注目すべき QTc 延長を示した被験者一覧表（安全性解析対象集団）

| Subject Number | Treatment | Observed Value QTcB (msec) | | | Change from baseline QTcB (msec) | | Change from baseline Heart Rate (bpm) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Baseline | 5 min post | 1 h post | 5 min post | 1 h post | 6 min post | 1 h post |
| [redacted] | Midazolam | 403 | 449 | 409 | 46 | 6 | 24 | -1 |
| | Midazolam | 460 | 486 | 427 | 26 | -33 | -8 | -27 |
| | Midazolam | 382 | 417 | 401 | 35 | 19 | 13 | 9 |
| | Midazolam | 428 | 452 | 472* | 24 | 44* | 12 | 8 |
| | 0.075 CNS | 374 | 411 | 360 | 37 | -14 | 16 | -4 |
| | 0.15 CNS | 400 | 442 | 394 | 42 | -6 | 31 | 5 |
| | 0.2 CNS | 383 | 417 | 377 | 34 | -6 | 19 | 1 |
| | 0.2 CNS | 416 | 468 | 423 | 52 | 7 | 10 | -10 |
| | 0.25 CNS | 401 | 435 | 390 | 34 | -11 | 24 | 2 |
| | 0.25 CNS | 398 | 429 | 395 | 31 | -3 | 18 | -2 |
| | 0.25 CNS | 450 | 464 | 433 | 14 | -17 | 17 | 16 |
| | 0.3 CNS | 440 | 450 | 422 | 10 | -18 | 0 | -12 |
| | 0.3 CNS | 420 | 457 | 416 | 37 | -4 | 17 | 1 |
| | 0.3 CNS | 392 | 434 | 389 | 42 | -3 | 26 | 7 |

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3)］Table 12-13〕

(7)　身体所見

動脈内カテーテル留置に伴う臨床的に意義のある身体所見（浮腫、紅斑、及び挫傷など）が退院時に 8 名、Follow-up visit 時に 3 名にみられた。全ての事象は治験終了までに消失した。

(8)　悪心及び注射時疼痛の視覚的評価スケール

被験者による悪心の VAS の推移を表 2.7.6.3-22 に、静脈内投与に伴う疼痛の VAS の推移を表 2.7.6.3-23 に示す。

VAS は 1～100 mm までの尺度（0 mm=なし、100 mm =最も悪い）とした。各用量群の症例数が少なく、データのバラツキが大きかったため、結論には至らなかったが、以下の 3 点が示唆された。

- CNS7056 群及びミダゾラム群において、悪心の有害事象は 1 名（CNS7056 群）で認められた軽度の一過性の悪心を除き、どちらの投与群においても悪心は認められなかった。悪心の VAS では、CNS7056 群は、ミダゾラム群と比較してわずかに小さかった〔投与 35 分後

までの VAS（平均値）はそれぞれ約 3 mm 及び約 10 mm〕。

- CNS7056 群及びミダゾラム群の静脈内投与は軽度の疼痛を伴う可能性が示唆された。投与後 9 分時点での疼痛の VAS（平均値）は、CNS7056 群（0.01～0.15 mg/kg）で 3～19 mm、ミダゾラム群で 23.5 mm、及びプラセボ群で 3.3 mm であった。0.2～0.3 mg/kg の CNS7056 群のほとんどの被験者は、投与後 9 分時の回答ができなかった。
- CNS7056 の投与量と悪心又は静脈内投与に伴う疼痛の間に明らかな用量反応性はみられなかった。

表 2.7.6.3-22　悪心の VAS の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

| | | Treatment Group | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Placebo | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | | | | | | | |
| Min Post-Dose | Statistic | N = 9 | 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 |
| 15 | n | 9 | 10 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 1 | 1 |
| | Mean | 2.3 | 12.6 | 2.3 | 3.0 | 3.5 | 2.0 | 2.0 | 3.0 | 5.0 | 0.0 | 8.0 |
| | SD | 1.94 | 19.21 | 2.42 | 3.69 | 6.32 | 2.97 | 3.03 | 6.16 | 6.28 | NA | NA |
| 35 | n | 9 | 13 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 |
| | Mean | 2.7 | 9.8 | 1.8 | 2.5 | 4.0 | 1.3 | 1.5 | 0.2 | 2.8 | 5.3 | 5.8 |
| | SD | 3.20 | 21.01 | 2.40 | 3.83 | 4.94 | 2.34 | 1.52 | 0.41 | 3.66 | 6.06 | 5.76 |
| 65 | n | 9 | 16 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 1.3 | 6.3 | 1.5 | 2.8 | 2.7 | 2.0 | 1.5 | 0.7 | 1.8 | 6.5 | 4.2 |
| | SD | 1.41 | 14.41 | 1.52 | 4.45 | 4.72 | 3.08 | 0.84 | 0.82 | 1.33 | 11.81 | 6.43 |
| 120 | n | 9 | 18 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | Mean | 1.4 | 6.2 | 0.5 | 3.3 | 1.7 | 1.2 | 1.0 | 1.0 | 1.7 | 2.7 | 2.2 |
| | SD | 1.94 | 12.69 | 1.22 | 4.18 | 3.14 | 1.17 | 0.89 | 2.00 | 0.82 | 4.23 | 2.64 |

NA = Not applicable
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 12-14〕

表 2.7.6.3-23　投与 1 分及び 9 分後の疼痛の VAS（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

| | | Treatment Group | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Placebo | Midazolam | CNS 7056 (mg/kg) | | | | | | | | |
| Min Post-Dose | Statistic | N = 9 | 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 |
| 1 | n | 9 | 14 | 6 | 6 | 6 | 3 | | 1 | | | |
| | Mean | 1.8 | 15.6 | 3.7 | 11.3 | 7.2 | 6.7 | ND | 12.0 | ND | ND | ND |
| | SD | 1.48 | 25.26 | 5.54 | 9.77 | 8.70 | 6.11 | | NA | | | |
| 9 | n | 9 | 8 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 1 | | 1 |
| | Mean | 3.3 | 23.5 | 3.0 | 19.0 | 3.5 | 12.5 | 15.4 | 13.4 | 4.0 | ND | 58.0 |
| | SD | 5.79 | 27.28 | 4.00 | 31.74 | 3.67 | 8.43 | 26.05 | 18.39 | NA | | NA |

ND = No data; NA = Not applicable
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-001 試験（5.3.3.1-3）］Table 12-15〕

(9)　気道確保

顎先挙上による気道確保が 1 名〔被験者番号[redacted]（CNS7056 0.3 mg/kg 群）〕のみ認められた。顎先挙上により低酸素症は発現 2 分後に消失した。酸素投与や用手換気又は人工呼吸器は不要であった。

## 2.7.6.3.8　結論

(1)　安全性の結論

0.01～0.30 mg/kg の CNS7056 は、健康成人において良好な忍容性を示した。重篤な有害事象、重度の TEAE、及び治験中止に至った TEAE はなかった。意識消失を生じる用量が投与されても、酸素投与及び用手換気又は人工呼吸器を要することなく、気道の開存性は維持された。

(2) 薬物動態の結論

CNS7056 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ は、投与量の範囲（0.01～0.3 mg/kg）で用量依存的に増加した。大きい CL、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、CNS7056 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された。代謝物 CNS7054 への代謝は速やかであった。

CNS7056 の CL は 0.90 L/h/kg で、ミダゾラムで観察された CL0.34 L/h/kg の 2.5 倍であった。CNS7056 の $t_{1/2}$ は 0.7 h で、ミダゾラムの $t_{1/2}$（1.6 h）の約半分であった。0.075～0.10 mg/kg の CNS7056 の $C_{max}$ は、ミダゾラム 0.075 mg/kg の $C_{max}$ に匹敵し、0.15 mg/kg の CNS7056 の $AUC_{0-t}$ は、ミダゾラム 0.075 mg/kg の $AUC_{0-t}$ と同様であった。

(3) 薬力学的作用の結論

0.05 mg/kg～0.3 mg/kg の CNS7056 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、CNS7056 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 CNS7056 の方が速かった。

## 2.7.6.3.9　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

(1) 他の重要な有害事象の叙述

1) 被験者番号[redacted]（ミダゾラム群）：低酸素症

被験者は、4[redacted]歳の黒人/アフリカ系アメリカ人健康男性であった。体重[redacted]kg、身長[redacted] cm、BMI[redacted]kg/m$^2$ であった。入院時、重大な既往歴はなかった。

投与1日目* 10 時 30 分、ミダゾラムを 1 分間かけて静脈内投与した。

MOAA/S スコアは、投与 1 分後が 4、投与 2 分後が 2 であった。心拍数は、投与 2 分後に 54 bpm（ベースライン値）から 74 bpm へ増加し、投与 6 分後に 67 bpm へ減少した。血圧は安定していた。

投与 4 分後、軽度の TEAE として低酸素症が発現し、2 分間持続した（$SpO_2$=85%、MOAA/S スコア＝2）。投与 6 分後、低酸素症は医学的処置なく回復した（$SpO_2$=96%）。投与 8～25 分後、意識消失が 1、2、及び 5 分の間隔で認められた。投与 99 分後、MOAA/S スコアは 4 であった。BIS 値は、投与 2～69 分後 70 未満であり、投与 55 分後 45 へ低下した。投与 2 時間後、被験者は覚醒した（MOAA/S スコア=5）。治験期間中、他の TEAE は発現しなかった。

2) 被験者番号[redacted]（CNS7056 0.2 mg/kg 群）：低酸素症

被験者は、5[redacted] 歳の白人健康男性であった。体重[redacted]kg、身長[redacted] cm、BMI[redacted] kg/m$^2$ であった。入院時、重大な既往歴はなかった。

投与1日目* 8 時 30 分、CNS7056 0.2 mg/kg を 1 分間かけて静脈内投与した。

投与 1 分後、MOAA/S スコアは 1 となり、鎮静状態は 7 分間持続した。BIS 値は、投与 2 分後に 50 まで低下し、投与 2～10 分後は 70 未満であった。投与 2 分後、心拍数は 60 bpm（ベースライン値）から 95 bpm へ増加し、いびきをかき始めた。投与 4 分後、軽度の TEAE として低酸素症を発現した（$SpO_2$=88%）。低酸素症は医学的処置なく 1 分以内に回復した（$SpO_2$=90%）。投与 7 分後、いびきが止まり、MOAA/S スコアは 1 であった。低酸素症の発現中、血圧は安定していた。投与 12 分後までに、被験者は覚醒した（MOAA/S スコア=5、BIS=71、$SpO_2$=～93%）。同日の夕方、頭痛を発現し、投与約 14.5～22 時間後まで持続した。頭痛に対し、アセトアミノフェンが投与された。治験担当医師は、頭痛の重症度を中等度、治験薬との関連性なしと判断した。

3) 被験者番号[redacted]（CNS7056 0.3 mg/kg 群）：低酸素症

被験者は、3[redacted] 歳の黒人/アフリカ系アメリカ人健康男性であった。体重[redacted] kg、身長[redacted]cm、BMI[redacted] kg/m$^2$ であった。入院時、重大な既往歴はなかった。

投与1日目* 11 時 30 分、CNS7056 0.3 mg/kg を 1 分間かけて静脈内投与した。MOAA/S スコアは、投与 1 分後に 0 となり、その後 0～1 を維持し、投与 30 分後に 3 となった。この間、TEAE として低酸素症が 2 回発現し、気道閉塞の症状が認められた。1 回目の低酸素症は、投与 2 分後に発現し（$SpO_2$=75%）、2 分間持続した。治験担当医師は本事象の重症度を中等度と判断した。麻酔科医は、顎先挙上により気道の開存性を維持した。酸素投与及び用手換気、又は人工呼吸器は用いられなかった。

2 回目の低酸素症（$SpO_2$=88%）は投与 10 分後に発現していたことが本治験のデータレビュー中に発見された。低酸素症発現時、呼吸窮迫は認められなかった。重症度は軽度であり、次の $SpO_2$ 測定時には回復した（投与 20 分後、$SpO_2$=93%）。この間、MOAA/S スコアは 2 未満であり、BIS 値は 60～75 であった。心拍数は、投与 2 分後 66 bpm（ベースライン値）から 86 bpm へ増加し、



*情報提供時に置換

投与 20 分後 67 bpm へ減少した。血圧は安定していた。投与 55 分後、被験者は覚醒した（MOAA/S スコア = 5）。治験期間中、他の TEAE は発現しなかった。

## 2.7.6.4 大腸内視鏡検査を施行する健康成人を対象とした海外第 I 相試験－用量設定試験－（CNS7056-002 試験、参考資料）（資料番号 5.3.3.1-4）

### 2.7.6.4.1 試験方法の概略

(1) 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1、試験スケジュールを表 2.7.6.4-2（Part A：試験スケジュール）、表 2.7.6.4-3（Part A：投与日のスケジュール）、表 2.7.6.4-4（Part B：試験スケジュール）、及び表 2.7.6.4-5（Part B：投与日のスケジュール）に示す。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略

| | |
|---|---|
| 治験実施計画書番号 | CNS7056-002 |
| 治験の標題 | 大腸内視鏡検査を施行する健康成人を対象とした CNS7056 反復投与時の安全性、薬物動態（PK）、及び薬力学的作用（PD）に加え、フルマゼニルの拮抗作用を検討する第 I 相用量設定試験 |
| 開発フェーズ | 第 I 相 |
| 目的 | 主要目的：<br>・ 大腸内視鏡検査における CNS7056 の適切な鎮静レベルの維持に関する評価（Part B）<br>副次目的：<br>・ CNS7056 の鎮静作用に対するフルマゼニルの拮抗作用の評価（Part A）<br>・ CNS7056 反復投与時の PK 評価（Part B）<br>・ 標準用量のフェンタニル投与時に CNS7056 を反復投与したときの安全性の評価（Part B）<br>・ 完全覚醒までの時間の評価（30 分間の鎮静期間終了から、初めて連続 3 回鎮静スコア［MOAA/S スコア］が 5 となるまでの時間）（Part B）<br>・ 認知機能及び検査中の記憶の評価（手技後の完全覚醒時のホプキンス言語学習テスト改訂版［HVLT-R™］及び修正 Brice 質問票を用いた評価）（Part B）<br>・ 退院可能までの時間の評価（Aldrete スコア ≥9） |
| 治験デザイン | 無作為化、プラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー（Part A）/非盲検、用量漸増（Part B） |
| 治験方法 | 本治験は Part A と Part B より構成される。<br>Part A 完了後、Part B での投与を開始した。<br>麻酔科医は、各治験薬投与時及び被験者の意識が回復し、心血管系及び呼吸機能が正常に戻ったことを確認するまで被験者を観察した。<br><br>Part A：<br>被験者は治験薬投与前日（Day -1）入院し、適格性が確認された。Day 1 で被験者を以下のとおり、2 つの投与群に 1：1 の割合で無作為に割り付けた。<br>各投与日（Day 1 及び Day 2）において、全ての被験者に CNS7056（0.25 mg/kg、被験者を少なくとも 8 分間鎮静させるのに十分な量）を単回（1 分間）静脈内投与すると共に、Day 1 では被験者にフルマゼニル又はプラセボのいずれかを投与し、Day 2 ではもう一方の薬剤を投与した。<br><br>投与群 / Day 1 / Day 2<br>1（N=3） / フルマゼニル / プラセボ<br>2（N=3） / プラセボ / フルマゼニル<br><br>鎮静（MOAA/S スコア 3 以下）3 分後、被験者にフルマゼニル 0.5 mg 又はプラセボを静脈内投与した。覚醒状態（連続 3 回 MOAA/S のスコアが 5）になるまで、必要に応じて、フルマゼニル 0.1 mg 又はプラセボを、1 分ごとに 4 回まで静脈内急速投与することを可とした。<br>投与後 24 時間の評価完了後（Day 2）、被験者は退院し、Day 8（±2 日）に Follow-up のために来院した。 |

Part B：
以下の 3 つのコホートに各 15 名（男女各 8 名以下）、計 45 名の被験者の登録を予定した。データ・モニタリング委員会（DMC）の判断により最大 3 つのコホートを追加可とした。このため、Part B の予定登録被験者数は最大 90 名であった。
各コホートにおける治験薬の投与量は以下のとおりとした。

| コホート | CNS7056 初回投与量 (mg/kg) | 追加可能な最大 CNS7056 投与量 (mg/kg) | 累計最大 CNS7056 投与量 (mg/kg) |
|---|---|---|---|
| コホート 1 (N=15) | 0.04 | 6×0.04 | 0.28 |
| コホート 2 (N=15) | †0.075 | 6×0.04 | 0.315 |
| コホート 3 (N=15) | †0.1 | 6×0.04 | 0.34 |
| #コホート 4～6 (N=15) | †TBD | TBD | 0.60 |

TBD = to be determined
† DMC は、各コホート完了後及び各連続コホートでの投与前のデータを検討した。コホート 2 及び 3 の CNS7056 の投与量は、先行するコホートの安全性及び PD 結果に基づき決定した。
# 追加コホートの必要性は、DMC が決定した。

被験者は治験薬投与前日（Day -1）入院し、適格性が確認された。
Day 1 では被験者に CNS7056 が初回投与（1 分間かけて静脈内投与）された。
適切な鎮静（MOAA/S スコア 3 以下）が達成された場合、大腸内視鏡検査を施行した。
検査開始のための十分な鎮静が CNS7056 初回投与で得られなかった場合、最大 2 回の CNS7056 追加投与（0.04 mg/kg、2 分以上の間隔で約 15 秒間の静脈内急速投与）が許容された。
CNS7056 の初回投与と 2 回の追加投与では十分な鎮静が得られなかった場合、大腸内視鏡検査は施行しなかった。
処置実施後、MOAA/S スコア 4 以下の状態を 30 分維持するため、治験担当医師の判断で追加の CNS7056 0.04 mg/kg を 2 分以上の間隔で投与した（追加投与は最大 6 回）。最大 6 回の追加投与後、十分な鎮静作用が維持できない場合、大腸内視鏡を取り外すこととした。内視鏡を取り外すため、治験担当医師の判断で、ミダゾラム（1～2 mg）の投与が許容された。
大腸内視鏡の処置時間は、通常の診療下での手技時間としたが、内視鏡の挿入時間は最大 30 分とした。30 分経過前に処置が終了した場合、内視鏡を取り外した後も、被験者は内視鏡挿入後 30 分までは鎮静状態を維持された。
本治験の目的は、MOAA/S スコア 4 以下の状態での鎮静を 30 分間維持することであった。
投与 24 時間の評価完了後（Day 2）に退院し、Day 8（±2 日）に Follow-up のために来院した。

対象

【対象】
大腸内視鏡検査を施行する健康成人

【選択基準】
1. 年齢：18 歳以上 75 歳以下
2. ASA 分類：I
3. 体重：60～120 kg
4. BMI：18.0 以上 30.0 kg/m$^2$ 未満
5. 妊娠可能な女性及びそのパートナーの場合、治験期間中及び治験薬最終投与後 1 ヵ月まで、子宮内避妊器具、ホルモン避妊法、ペッサリー、コンドームなどの適切な避妊を行う意思がある
   なお、妊娠可能とは、「閉経後少なくとも 2 年以上経過している、又は外科的に不妊である女性を除く者」と定義した
6. 外科的に不妊（子宮摘出術、両側卵管結紮術、卵胞刺激ホルモン[FSH]> 40 U/L が 1 年以上続く閉経状態）で妊娠する可能性がない女性
7. 少なくとも Day 1 の 6 ヵ月前から喫煙していない者

【除外基準】
1. Part B のみ：痔核、潰瘍性大腸炎、腸閉塞、胃貯留、又はポリープのような内

| | |
|---|---|
| | 視鏡のリスクを増大させる下部消化管（GI）の病変の疑いのある又は診断された者<br>2. 腎臓、肝臓、中枢神経系、呼吸器系、心臓血管系、代謝系の機能不全又は他の臨床的意義のある所見を示し、治験担当医師が治験から除外すべきと判断した者<br>3. スクリーニング時の 12 誘導心電図において臨床的に意義のある所見を示した者<br>4. スクリーニング又は入院時の血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）妊娠検査が陽性の女性<br>5. 授乳中の女性<br>6. スクリーニング又は入院時の薬物乱用検査が陽性の者<br>7. スクリーニング又は入院時の血清エタノール検査が陽性の者<br>8. スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎抗体又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体が陽性の者<br>9. 治験開始前 90 日以内に他の治験薬が投与された、又は治験期間中に他の治験薬の投与を受ける予定の者<br>10. ベンゾジアゼピン系薬剤、フルマゼニル、アヘン、ナロキソンに対する過敏症を有する者又はこれらの薬剤が禁忌である病状を有する者<br>11. 治験担当医師との十分なコミュニケーションがとれない者<br>12. Thyro-mental distance が≤ 4 cm（短頸症）、又は Mallampati スコアが 3 又は 4 のため気道管理が困難な者<br>13. 治験薬投与 14 日以内又は半減期の 5 倍の期間内（いずれか長い方）に他の薬剤〔ホルモン避妊薬又はアセトアミノフェン<1000 mg/day 以外のチトクロム P-450（CYP）3A4 誘導剤/阻害剤/基質、市販薬、ハーブ又は栄養補助食品〕を投与された者<br>14. 以前に CNS7056 を投与された者<br>15. 過去 12 ヵ月以内にベンゾジアゼピン系薬剤の使用歴がある者<br>ただし、不安又は睡眠障害軽減のため、低用量（1 日用量 7.5 mg 又は同等量）かつ短期間（5 日以下）の投与で、投与 1 ヵ月以内ではない者は除く<br>16. 12 週間以内に 450 mL 以上の献血を行った者 |
| 被験者数（計画時及び解析時） | 計画時<br>Part A：6 名（各群 3 名）<br>Part B：45～90 名（各群 15～30 名）<br>【設定根拠】<br>正式な症例数の算出は実施しなかった。<br><br>解析時<br>Part A：登録例数 6 名（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）<br>Part B：登録例数 45 名（0.04 mg/kg 群：15 名、0.075 mg/kg 群：15 名、0.1 mg/kg 群：15 名） |
| 治験薬 | 被験薬：1 バイアル中に CNS7056 として 23 mg 含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：PO 2308）<br>フルマゼニル 0.1 mg/mL 注射剤（ロット番号：203374、118056）<br>対照薬：プラセボ - 0.9%生理食塩液（ロット番号：75-358-DK） |
| 併用薬剤 | 【併用可能薬】<br>Part B<br>1. HalfLytely® ・Bisacodyl Tablets Bowel Prep Kit：治験薬投与前日に HalfLytely® 2 L 及び Bisacodyl 2 錠（5 mg）（経口投与）<br>2. 0.9%生理食塩液：フェンタニル投与前に約 500～1000 mL（静脈内投与）<br>3. フェンタニル：治験薬投与 5 分前（Amendment 1 では 10 分）に 50 µg（1～2 分間静脈内投与）。処置中に鎮痛のためにフェンタニルの追加投与が必要となった場合、少なくとも 10 分後に 25 µg の単回追加投与は可とした。<br>4. ミダゾラム：CNS7056 の追加投与でも十分な鎮静を維持できず、内視鏡を除去する場合、1～2 mg（静脈内投与）<br><br>【併用禁止薬】<br>＜治験薬投与開始 14 日前から Follow-up 来院時まで禁止される薬剤＞<br>1. 処方薬、ハーブ、CYP3A4 の基質/誘導体/阻害剤、市販薬、及び栄養補助食品：CYP3A4 の基質/誘導体/阻害剤の場合、治験開始 14 日前又は半減期の 5 倍の期 |

| | |
|---|---|
| | 間のうちいずれか長い期間禁止とした。<br>なお、アセトアミノフェン 1000 mg/day 以下は Day-1 までの使用、及び治験期間中のホルモン避妊薬の使用は可とした。<br><br>【救済処置薬】<br>Part A/Part B<br>1. フルマゼニル（ベンゾジアゼピン拮抗薬）：過度の鎮静に対する救済処置薬として使用可とした。<br>Part B<br>1. ミダゾラム：鎮静作用に対する救済処置薬として 1～2 mg 使用可（静脈内投与）<br>2. ナロキソン（オピオイド拮抗薬）：フェンタニル過量投与の場合、0.4～2 mg（静脈内投与） |
| 評価項目/評価基準 | 【薬力学的作用】<br>Part A：<br>1. MOAA/S による完全覚醒までの時間<br><br>Part B：<br>1. 大腸内視鏡検査の成功（以下の項目から構成される複合指標）<br>・ 3 回連続で MOAA/S スコア 4 以下<br>・ 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 分間の鎮静下で処置が完了<br>・ 鎮静作用に対する救済処置薬が不要<br>・ 用手換気及び人工呼吸器が不要<br><br>なお、CNS7056 の PD 作用検討のため、以下の項目を測定した。<br>・ BIS 値<br>・ MOAA/S スコア<br>・ 眠気の VAS<br>・ Aldrete スコア<br>・ ホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R™）（Part B のみ）<br>・ 修正 Brice 質問票（Part B のみ）<br><br>【薬物動態】<br>Part B<br>1. CNS7056 及び代謝物 CNS7054 の血漿中及び尿中濃度<br>2. PK パラメータ（$C_{max}$、$t_{1/2}\alpha$、$t_{1/2}\beta$、$AUC_{0\text{-}inf}$、CL、Q、$V_1$、$V_2$、$V_{ss}$、MRT、Ae、Fe、CLr）<br><br>【安全性】<br>1. 有害事象<br>2. 特に注目すべき有害事象（AESI）<br>3. 臨床検査<br>4. バイタルサイン（心拍数［仰臥位］、収縮期及び拡張期血圧、呼吸数、体温）<br>5. 12 誘導心電図検査<br>6. 身体所見<br>7. $SpO_2$<br>8. 気道管理<br>9. 併用薬<br>10. 注射時疼痛の VAS |
| 統計的手法 | 【薬力学的作用の解析】<br>＜解析対象＞<br>PD 解析対象集団：<br>解析結果に影響を与える重要な治験実施計画書からの逸脱がない治験薬を投与された全ての被験者とした。<br>＜解析方法＞<br>被験者ごとに BIS、MOAA/S スコア、及び Aldrete スコアの一覧表を作成し、また経時的推移を表及びグラフに要約した。完全覚醒、鎮静開始、鎮静ピーク、退室可能、及び BIS 値≥90 までの時間を算出し、投与群ごとに要約した。また、最も低い BIS 値と眠気の VAS を投与群ごとに要約した。<br>Part B では、処置の成功基準を満たした被験者数及び割合を投与群ごとに要約した。 |

| | |
|---|---|
| | また、修正 Brice 質問票及び HVLT-R™を投与群ごとに要約した。<br><br>【薬物動態の解析】（Part B のみ）<br>＜解析対象＞<br>PK 解析対象集団：<br>CNS7056 を投与された全ての被験者とした。<br>＜解析方法＞<br>血漿及び尿中 CNS7056 及び代謝物 CNS 7054 の濃度を被験者ごとに一覧表を作成した。また、CNS7056 及び CNS7054 について PK パラメータを算出し、用量比例性を評価した。<br><br>【安全性の解析】<br>＜解析対象＞<br>安全性解析対象集団：<br>治験薬を投与された全ての被験者とした。<br>＜解析方法＞<br>Part A では、CNS7056 投与後にフルマゼニルに反応した被験者数及び割合を投与群ごとに集計した。<br>Part B では、追加投与された薬剤を投与群及び被験者ごとに一覧表を作成すると共に、追加投与された薬剤の投与回数及び累計投与量を投与群ごとに要約した。<br>Part A 又は Part B の治療下で発現した有害事象（TEAE）は、MedDRA（ver. 11.0）を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に投与群ごとに集計した。また、重症度、治験薬との関連性ごとの TEAE を投与群ごとに集計した。高血圧、頻脈、及び NCI CTCAE の基準で Grade 3 又は 4 と判断された有害事象は DMC の要請により、AESI として追加し、取り扱うこととした。AESI は別途集計した。痛みの VAS は、継時的に投与群ごとに要約した。 |
| 治験実施施設 | 米国（1 施設） |
| 治験期間 | 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の観察終了日） |
| 公表論文 | Worthington MT, Antonik LJ, Goldwater DR, Lees JP, Wilhelm-Oqunbiyi K, Barkett KM et al.; A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy. Anesth Analg. 2013 Nov;117(5):1093-100. |

表 2.7.6.4-2　Part A：試験スケジュール

| | Day -28 | Day -1 | Days 1 and 2* | Day 3 | Day 8±2 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Screening | Admit | Treatment Day | Discharge | Follow-up |
| Informed Consent | X | | | | |
| Eligibility criteria/medical history/demographics | X | | | | |
| Physical examination[1] | X | X | | | X |
| Clinical Laboratory Samples[2] | X | X | X | X | X |
| Human chorionic gonadotropin (females) | X | X | | | |
| Follicle stimulating hormone (post-menopausal females) | X | | | | |
| Drugs of Abuse screen | X | X | | | |
| Blood ethanol screen | X | X | | | |
| Serology[3] | X | | | | |
| Hemodynamics[4] | X | X | X | X | X |
| Height and body mass index | X | | | | |
| Weight | X | X | X | | |
| Supine respiratory rate | X | X | X | X | |
| Body temperature | X | X | | X | |
| Supine 12-lead electrocardiogram[5] | X | X | X | X | X |
| Randomization[6] | | | X | | |
| Fast[7] | | X | X | | |
| Two-lead electrocardiogram telemetry | | | X | | |
| Pulse oximetry monitoring/recording | | | X | | |
| Bispectral Index monitoring/recording | | | X | | |
| Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation score monitoring/recording | | | X | | |
| Aldrete Score recording | | | X | | |
| Pain Visual Analog Scale | | | X | | |
| Drowsiness Visual Analog Scale | | | X | | |
| CNS7056 Administration | | | X | | |
| Flumazenil/ placebo administration | | | X | | |
| Airway management | | | X | | |
| Assessment of adverse events and concomitant medication | X | X | X | X | X |

Note:　Dosing day procedures described in the table on the next page.

1. Screening physical examination included Mallampati assessment and ASA-PS score
2. Biochemistry, hematology, urinalysis; Samples were collected 24 hours post-dose (pre-dose on Day 2)
3. Serology included human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B surface antigen, and hepatitis C antibodies
4. Supine heart rate and systolic and diastolic blood pressure
5. Single electrocardiogram at all time points except 1 hour pre-dose (see Dosing Day Assessments)
6. Day 1 only
7. Fast from midnight of the day before dosing (no food or water)

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 5〕

表 2.7.6.4-3　Part A：投与日（Day 1）のスケジュール

| Procedure | Pre-dose (min) | | Post-CNS7056 dose (min) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 60 | ≤10 | 0 | 1 | 2 | 4 | 5 | 6 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 60 | 65 | 120 |
| Randomization | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fast [1] | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → |
| Weight | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-lead electrocardiogram[2] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| CNS7056 administration | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Flumazenil/placebo dosing[3] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2-lead electrocardiogram telemetry* | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | |
| Pulse oximetry monitoring | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | |
| Pulse oximetry assessment | | X | | | X | | | X | X | | X | | X | | | | | X | | |
| Hemodynamic monitoring | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | |
| Hemodynamic assessment | X | | | | X | | | X | X | | X | | X | | | | | X | | |
| Respiratory rate monitoring | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | |
| Respiratory rate assessment | X | | | | X | | | X | X | | X | | X | | | | | X | | |
| Bispectral Index (BIS) Monitoring | | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | ** |
| BIS assessment[4] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | ** |
| Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation (MOAA/S)[4] | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | ** |
| Aldrete criteria[5] | | X | | | | | | | | | | | X | | | | | | | ** |
| Drowsiness visual analog scale[6] | | X | | | X | | X | | X | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Pain visual analog scale [7] | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Airway management assessment [8] | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | ** |
| Adverse event/concomitant medication review | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | ** |

Note: Shaded areas indicate that timing varied.

* = Monitoring continued for at least 60 minutes post-dose　　** = measurements went on beyond 120 minutes. (See footnotes for further time points)

Subjects were required to fast (no food or liquids of any kind) for at least 8 h prior to drug administration.

Triplicate supine 12-lead electrocardiograms (ECGs) were recorded 5 minutes apart at 60 minutes pre-dose only; all other ECGs were supine single recordings.

A single dose of flumazenil was administered 3 minutes after successful sedation (MOAA/S of ≤ 3), so timing varied.　Additional doses may have been administered per protocol.

BIS and MOAA/S values were recorded at 1.5, 2, 2.5, 3 minutes after start of CNS7056 infusion, at 1-minute intervals until subject was Fully Alert and at 30, 60, and 120 minutes after Fully Alert.

Aldrete criteria were assessed at 30 minutes post-CNS7056 dose and every 5 minutes thereafter until Fully Alert.　Additional Aldrete scores were collected at 30, 60, and 120 minutes after subject was Fully Alert or until a score of 9 had been reached.

If subject was not able to complete the Drowsiness visual analog scale (VAS) at the planned time points, response was recorded as 'subject unable to complete' rather than 'missing.'

Pain VAS was completed 1 minute after CNS7056 administration and within 10 minutes after the subject reached Fully Alert status.

Assessments of airway management continued until the subject was considered stable after dosing.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 6〕

表 2.7.6.4-4　Part B：試験スケジュール

| | Day -28 | Day -1 | Day 1* | Day 2 | Day 8±2 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Screening | Admit | Treatment Day | Discharge | Follow-up |
| Informed Consent | X | | | | |
| Eligibility criteria/medical and medication history/demographics | X | | | | |
| Physical examination[1] | X | X | | | X |
| Clinical Laboratory Samples[2] | X | X | | X | X |
| Human chorionic gonadotropin (females) | X | X | | | |
| Follicle stimulating hormone (post-menopausal females) | X | | | | |
| Drugs of Abuse screen | X | X | | | |
| Blood ethanol screen | X | X | | | |
| Serology[3] | X | | | | |
| Hemodynamics[4] | X | X | X | X | X |
| Height and body mass index | X | | | | |
| Weight | X | X | X | | |
| Supine respiratory rate | X | X | X | X | |
| Body temperature | X | X | | X | |
| Supine 12-lead electrocardiogram[5] | X | X | X | X | X |
| HalfLytely bowel preparation | | X | | | |
| Fast[6] | | X | X | | |
| Normal saline administration | | | X | | |
| Fentanyl administration | | | X | | |
| CNS7056 administration | | | X | | |
| 2-lead electrocardiogram telemetry | | | X | | |
| Pulse oximetry monitoring/recording | | | X | | |
| Bispectral Index monitoring/recording | | | X | | |
| Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation score monitoring/recording | | | X | | |
| Aldrete Score monitoring/recording | | | X | | |
| Pain visual analog scale | | | X | | |
| Drowsiness visual analog scale | | | X | | |
| Hopkins Verbal Learning Test - Revised | | X | X | | |
| Modified Brice questionnaire | | | X | | X |
| Pharmacokinetic blood samples | | | X | | |
| 24-hour urine | | | X | | |
| Airway management | | | X | | |
| Assessment of adverse events and concomitant medication | X | X | X | X | X |

Note:　Dosing day procedures described in the table on the next page.

1. Screening physical examination included Mallampati assessment, ASA-PS score, and digital rectal exam.
2. Biochemistry, hematology, urinalysis
3. Serology included human immunodeficiency virus, hepatitis B surface antigen, and hepatitis C antibodies.
4. Supine heart rate and systolic and diastolic blood pressure
5. Single electrocardiogram at all time points except 1 hour pre-dose (see Dosing Day Assessments)
6. Fast began from midnight of the day before dosing (no food or water)

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 7〕

表 2.7.6.4-5　Part B：投与日（Day1）のスケジュール

| Procedure | Pre-dose (min) | | | | | Post-CNS7056 dose (min) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 90 | ≤45 | ≤15 | -10 | -7 | 0 | 1 | 2 | 4 | 5 | 6 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 60 | 65 | 120 |
| Fast [1] | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → |
| Weight | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-lead ECG[2] | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Normal saline administration | X* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CNS7056 administration | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fentanyl administration | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Colonoscopy[3] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2-lead ECG telemetry† | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | |
| $SpO_2$ monitoring | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | |
| $SpO_2$ assessment | | | X*** | | X | | | X | | | X | X | | X | | X | | X | | | X | | |
| Hemodynamic monitoring | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | |
| Hemodynamic assessment[4] | X | | | | X | | | X | | | X | X | | X | | X | | | | | X | | |
| Respiratory rate monitoring† | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | |
| Respiratory rate recording | X | | | | | | | X | | | X | X | | X | | X | | | | | X | | |
| BIS Monitoring | | | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | | |
| BIS assessment[5] | | | X*** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | **** |
| MOAA/S Score[5] | | | X*** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | **** |
| Aldrete criteria[6] | | | X*** | | | | | | | | | | | | | X | | | | | | | **** |
| Drowsiness VAS[7] | | | X*** | | | | | X | | X | | X | X | | X | | X | | X | | X | | |
| Pain VAS[8] | | | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HVLT-R™[9] | | X** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Brice Questionnaire[10] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Blood PK sample[11] | | | X | | | | X | | | X | | X | | X | | X | | | | | X | | X**** |
| PK urine sample/24-h Urine [12] | X | | | | | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | **** |
| Airway management assessment [13] | | | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | **** |
| AE / concomitant medication review | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | → | *** |

Footnotes on the Following page

Note: Shaded areas indicate that timing will vary. All post-dose assessments are based on time of start of initial CNS7056 infusion = 0, unless otherwise stated.
ECG = electrocardiogram; $SpO_2$ = peripheral blood oxygen saturation; BIS = Bispectral Index; MOAA/S = Modified Observers Assessment of Alertness and Sedation; VAS = visual analog scale; HVLT-R™ = Hopkins Verbal Learning Test- Revised; PK = pharmacokinetics; AE = adverse event.
† = Monitoring continued for at least 1 hour post-dose.
* = After Amendment 1: an IV saline drip was started prior to fentanyl administration and within 90 minutes of CNS7056 dosing. Approximately 500-1000 mL were infused prior to receiving fentanyl
** = Baseline HVLT-R™ occurred within 45 minutes of CNS7056 dosing, but before fentanyl dosing.
*** = Assessment occurred within 15 minutes of CNS7056 dosing, but before fentanyl dosing.
**** = Measurements went on beyond 120 minutes. (see footnotes for further time points)

1. Clear liquid diet from midnight before admission. Day -1 fast (no food or water) for 8 hours prior to Day 1 dosing
2. Triplicate supine 12-lead ECGs were recorded 5 minutes apart at 60 minutes pre-dose only; all other ECGs were supine single recordings.
3. Colonoscopy began after sufficient sedation (MOAA/S score of 3)
4. Hemodynamics = heart rate and systolic and diastolic BP.
5. BIS and MOAA/S values were recorded at 1, 1.5, 2, 2.5 and 3 minutes after start of CNS7056 infusion, at 1-minute intervals until subject was Fully Alert and at 30, 60, and 120 minutes after Fully Alert.
6. Aldrete criteria were assessed at 30 minutes post-CNS7056 dose and every 5 minutes thereafter until Fully Alert. Additional Aldrete scores were collected at 30, 60, and 120 minutes after subject was Fully Alert.
7. If subject was not able to complete the Drowsiness VAS at the planned time points, then response was recorded as 'subject unable to complete' rather than 'missing.'
8. Pain VAS was completed 1 minute after CNS7056 administration if able and 10 minutes after the subject was Fully Alert.
9. Post-dose HVLT-R™ was started 5 minutes after subject was Fully Alert.
10. Brice Questionnaire was administered 10 minutes after the subject was Fully Alert.
11. Assessments of airway management continued until the subject was considered stable after dosing.
12. Pharmacokinetic blood samples pre-dose and at 1, 5, 10, 20, 30, 60 minutes and 2, 4, 6, 8, 12, 18 and 24 hours post-dose.
13. A baseline PK sample was collected within 1 hour of CNS 7056 dosing. Urine samples for PK analysis were collected from 0 to 2, 2 to 4, 4 to 6, 6 to 12, 12 to 18, and 18 to 24 hours.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 8］〕

### 2.7.6.4.2 被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を表 2.7.6.4-6（Part A）及び表 2.7.6.4-7（Part B）に示す。

本治験では、160 名の被験者がスクリーニングされ、このうち 51 名（Part A：6 名、Part B：45 名）の被験者が登録された。

Part A に無作為化された 6 名の被験者（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）は、全て治験を完了した。

Part B の 45 名の被験者は、0.04 mg/kg 群、0.075 mg/kg 群、及び 0.1 mg/kg 群の 3 群に 15 名ずつ割り付けられ、このうち 41 名が治験を完了し、4 名が有害事象又は Follow-up 不能により治験を中止した。

表 2.7.6.4-6 被験者の内訳（Part A）

| | Treatment Sequence | |
|---|---|---|
| | Flumazenil/Placebo<br>N = 3<br>n (%) | Placebo/Flumazenil<br>N = 3<br>n (%) |
| Enrolled | 3 (100.0) | 3 (100.0) |
| Completed the Study | 3 (100.0) | 3 (100.0) |
| Discontinued from the Study | 0 | 0 |

N = number of subjects exposed; n = number of observations; % = n/N * 100
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 9〕

表 2.7.6.4-7 被験者の内訳（Part B）

| | Treatment | | |
|---|---|---|---|
| | 0.04 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) | 0.075 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) | 0.1 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) |
| Enrolled | 15 (100.0) | 15 (100.0) | 15 (100.0) |
| Completed the Study | 14 (93.3) | 14 (93.3) | 13 (86.7) |
| Discontinued from the Study | 1 (6.7) | 1 (6.7) | 2 (13.3) |
| Reason for Discontinuation | | | |
| Adverse event | 1 (6.7) | 0 | 1 (6.7) |
| Lost to Follow-Up | 0 | 1 (6.7) | 1 (6.7) |

N = number of subjects exposed; n = number of observations; % = n/N * 100
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table10〕

### 2.7.6.4.3 解析対象

安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団は 51 名（Part A：6 名、Part B：45 名）、PK 解析対象集団は 45 名（Part B）であった。

なお、本治験では解析結果に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱はなかった。

### 2.7.6.4.4 人口統計学及びベースライン特性

(1) Part A

Part A における主な人口統計学及びベースライン特性を表 2.7.6.4-8（連続変数）及び表 2.7.6.4-9（カテゴリカル変数）に示す。

Part A の 6 名の被験者は、男性 3 名及び女性 3 名で、黒人/アフリカ系アメリカ人 3 名及び白人 3 名であった。各群に無作為化された被験者の年齢、身長、及び人種は同様であった。体重及び BMI（平均値±標準偏差）は、プラセボ/フルマゼニル群（78.53±7.685 kg、25.07±1.704 kg/$m^2$）では、フルマゼニル/プラセボ群（63.87±1.617 kg、21.60±0.557 kg/$m^2$）と比較し、わずかに大きかっ

たが、解析に影響を与えるほどの差異ではなかった。

表 2.7.6.4-8　人口統計学的特性（連続変数、Part A）〔平均値（標準偏差）〕
（安全性解析対象集団）

| Parameter | Treatment Sequence | | Total |
|---|---|---|---|
| | Flumazenil/Placebo<br>N = 3 | Placebo/Flumazenil<br>N = 3 | N = 6 |
| Age (years) | 28.0 (6.08) | 27.0 (5.00) | 27.5 (5.01) |
| Height (cm) | 172.0 (0.00) | 177.0 (9.54) | 174.5 (6.63) |
| Weight (kg) | 63.87 (1.617) | 78.53 (7.685) | 71.20 (9.445) |
| BMI (kg/m$^2$) | 21.60 (0.557) | 25.07 (1.704) | 23.33 (2.211) |

N = number of subjects exposed; BMI = body mass index
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 12〕

表 2.7.6.4-9　人口統計学的特性（カテゴリカル変数、Part A）（安全性解析対象集団）

| Parameter | Treatment Sequence | | Total |
|---|---|---|---|
| | Flumazenil/Placebo<br>N = 3<br>n (%) | Placebo/Flumazenil<br>N = 3<br>n (%) | N = 6<br>n (%) |
| Ethnicity | | | |
| Non-Hispanic / Latino | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 6 (100.0) |
| Race | | | |
| Black/African American | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 3 (50.0) |
| White | 1 (33.3) | 2 (66.7) | 3 (50.0) |
| Gender | | | |
| Female | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 3 (50.0) |
| Male | 1 (33.3) | 2 (66.7) | 3 (50.0) |

N = number of subjects exposed; n = number of observations; % = n/N * 100
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 13〕

(2)　Part B

Part B における主な人口統計学及びベースライン特性を表 2.7.6.4-10（連続変数）及び表 2.7.6.4-11（カテゴリカル変数）に示す。

Part B の 45 名の被験者は、男性 23 名及び女性 22 名で、黒人/アフリカ系アメリカ人 23 名及び白人 22 名であった。各投与群に登録された被験者の身長、体重、BMI、及び性別（男性と女性が約半数ずつ）に大きな違いはなかった。一方、年齢、人種、及び民族性の構成には各投与群でわずかな差異がみられた。

0.04 mg/kg 群は、最も平均年齢（平均値±標準偏差）が低く（30.5±8.14 歳）、被験者の 80%が黒人/アフリカ系アメリカ人であり、ヒスパニック/ラテン系の被験者はいなかった。

0.075 mg/kg 群は、最も平均年齢（平均値±標準偏差）が高く（46.5±11.19 歳）、被験者の 20%がヒスパニック/ラテン系で、黒人/アフリカ系アメリカ人と白人の割合がほぼ同様（黒人/アフリカ系アメリカ人：46.7%、白人：53.3%）であった。

0.1 mg/kg 群は、年齢（平均値±標準偏差）が 37.9±11.60 歳であり、被験者の 33%がヒスパニック/ラテン系で大多数が白人（73.3%）であった。

これら被験者の民族及び人種は、解析に影響を与えないと考えられた。また、各投与群の平均年齢は、選択基準の範囲内であり、解析に影響を与えるような差異ではないと考えられた。

表 2.7.6.4-10　人口統計学的特性（連続変数、Part B）〔平均値（標準偏差）〕
（安全性解析対象集団）

| Parameter | Treatment | | | Total |
|---|---|---|---|---|
| | 0.04 mg/kg<br>N = 15 | 0.075 mg/kg<br>N = 15 | 0.1 mg/kg<br>N = 15 | N = 45 |
| Age (years) | 30.5 (8.14) | 46.5 (11.19) | 37.9 (11.60) | 38.3 (12.16) |
| Height (cm) | 170.0 (9.24) | 171.1 (8.66) | 172.2 (10.32) | 171.1 (9.26) |
| Weight (kg) | 75.92 (8.665) | 76.69 (9.016) | 77.75 (10.977) | 76.79 (9.416) |
| BMI ($kg/m^2$) | 26.29 (2.513) | 26.21 (2.382) | 26.17 (2.281) | 26.22 (2.340) |

N = number of subjects exposed; BMI = body mass index
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 14〕

表 2.7.6.4-11　人口統計学的特性（カテゴカル変数、Part B）（安全性解析対象集団）

| Parameter | Treatment | | | Total |
|---|---|---|---|---|
| | 0.04 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) | 0.075 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) | 0.1 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) | N = 45<br>n (%) |
| Ethnicity | | | | |
| Non-Hispanic / Latino | 15 (100.0) | 12 (80.0) | 10 (66.7) | 37 (82.2) |
| Hispanic / Latino | 0 | 3 (20.0) | 5 (33.3) | 8 (17.8) |
| Race | | | | |
| Black/African American | 12 (80.0) | 7 (46.7) | 4 (26.7) | 23 (51.1) |
| White | 3 (20.0) | 8 (53.3) | 11 (73.3) | 22 (48.9) |
| Gender | | | | |
| Female | 7 (46.7) | 8 (53.3) | 7 (46.7) | 22 (48.9) |
| Male | 8 (53.3) | 7 (46.7) | 8 (53.3) | 23 (51.1) |

N = number of subjects exposed; n = number of observations; % = n/N * 100
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 15〕

## 2.7.6.4.5　薬力学的作用

(1)　主要評価項目（Part A）

Part A の主要評価項目は、MOAA/S スコアによる完全覚醒までの時間（30 分間の鎮静期間終了から、最初の 3 回連続 MOAA/S スコアが 5 となるまでの時間）とした。

CNS7056 投与後 30 分間の時間経過に伴う MOAA/S スコア（中央値）の推移を図 2.7.6.4-1 に示す。

0.5 mg フルマゼニルの投与は、鎮静持続時間を短縮した。CNS7056 投与約 4 分後のフルマゼニル又はプラセボ投与から完全覚醒までの時間（平均値）は、プラセボ投与では 16.8 分、フルマゼニル投与では 1.8 分であった。

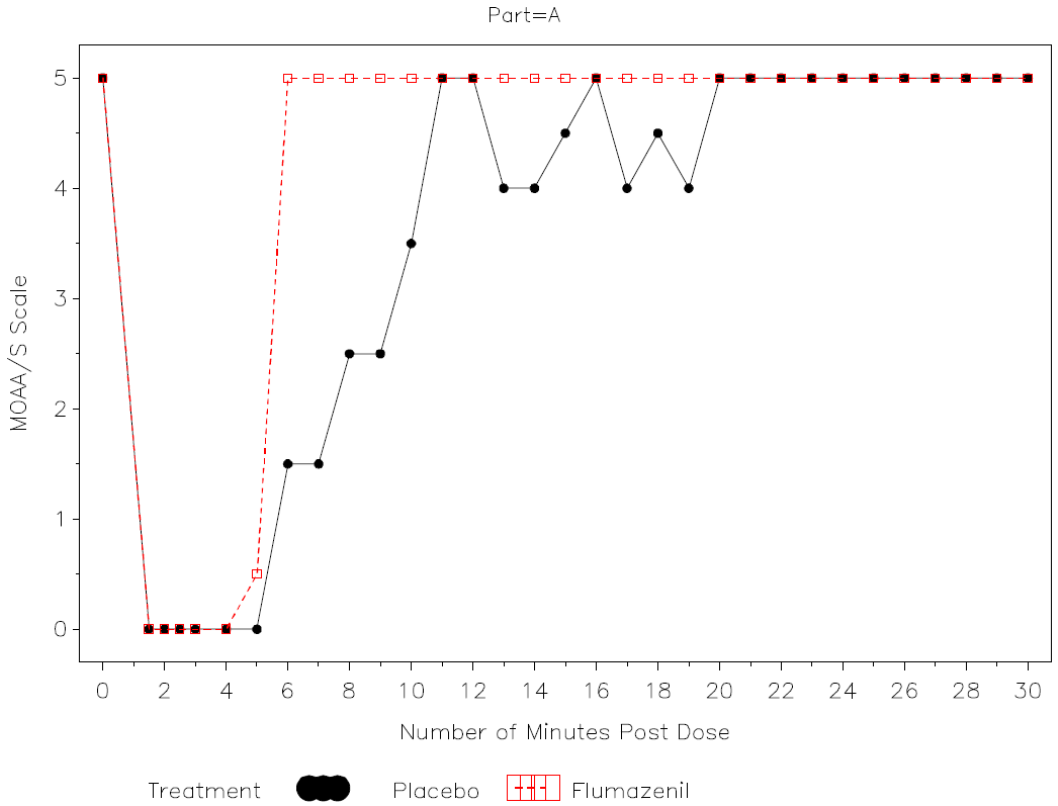


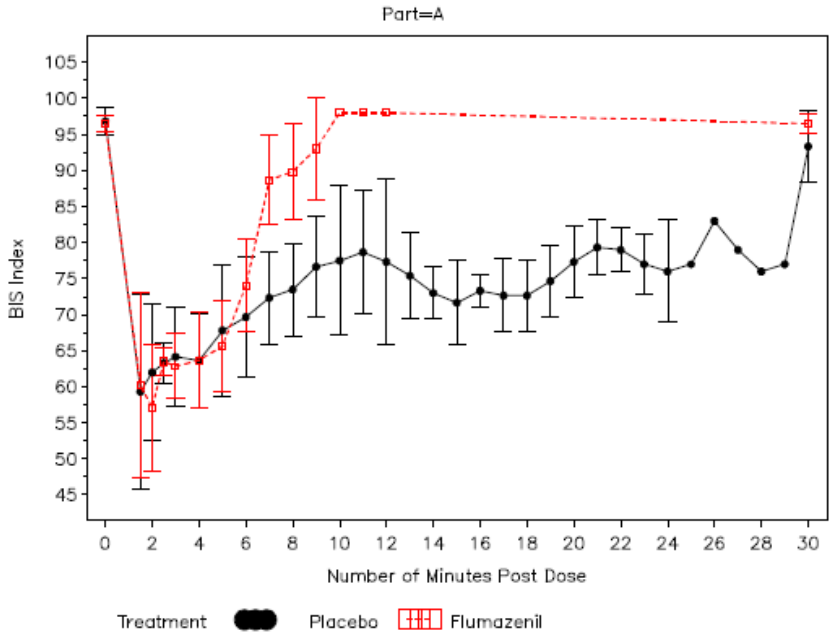

**図 2.7.6.4-1　時間経過に伴う MOAA/S スコア（中央値）の推移（Part A）（PD 解析対象集団）**
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 2〕

(2)　その他の評価項目（Part A）

1)　BIS

CNS7056 投与後 30 分間の BIS（平均値）の推移を図 2.7.6.4-2 に示す。

Part A において、CNS7056 投与後の BIS≥90 を指標とした回復時間は、フルマゼニルはプラセボと比較し、36.7 分から 16.7 分に約 54%短縮した。これは、プラセボ及びフルマゼニル投与からそれぞれ約 32.7 及び 12.7 分後に相当した。




CNS 7056 was administered at T = 0 and flumazenil/placebo was administered at approximately 4 minutes post-CNS 7056 administration

Time point at 30 minutes is the extrapolated time after Full Alert

図 2.7.6.4-2　BIS の平均値（標準偏差）の推移（Part A）（PD 解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 3〕

2)　眠気の VAS

眠気の VAS は 1～100 mm までの尺度（「全くない」を 0、「考えられる最悪の眠気」を 100 として評価）で評価した。眠気はフルマゼニル群と比較し、プラセボ群でより顕著にみられた。投与 25 分後の時点では、プラセボ群（平均値 23.7 mm、N=6）は、フルマゼニル群（平均値 15.5 mm、N=6）と比較し、わずかに眠気が強い状態であった。投与 35 分後に両投与群の VAS は同様となった。

3)　フルマゼニルへの反応

CNS7056 投与後のフルマゼニルに反応した被験者数及びフルマゼニル投与後の完全覚醒までの時間を表 2.7.6.4-12 及び表 2.7.6.4-13 に示す。

フルマゼニルに反応した被験者には、プラセボ群で完全覚醒した被験者も含まれるが、フルマゼニル投与後の完全覚醒までの平均時間は短縮（約 89%）していることから、フルマゼニルは CNS7056 による鎮静を回復させるのに有用であることが示された。

表 2.7.6.4-12　CNS7056 投与後のフルマゼニルに反応した被験者数（PD 解析対象集団）

| Responded to Flumazenil | Treatment Group | |
|---|---|---|
| | Flumazenil N=6 | Placebo N=6 |
| | | |
| Yes | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) |
| No | 0 (0%) | 0 (0%) |

A responder was identified as any subject with 3 consecutive MOAA/S scores of 5.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 14.1.4.1〕

表 2.7.6.4-13　完全覚醒までの時間（Part A）（PD 解析対象集団）

| Statistic | Treatment Group | |
|---|---|---|
| | Placebo N=6 | Flumazenil N=6 |
| n | 6 | 6 |
| Mean | 16.8 | 1.8 |
| SD | 17.97 | 1.60 |
| Median | 10.5 | 1.0 |
| Min | 5 | 1 |
| Max | 52 | 5 |

Time to fully alert was derived from the time of the dose of placebo or flumazenil to the time of the first MOAA/S score of 5 from three consecutive measurements.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 14.2.18〕

(3)　主要評価項目（Part B）

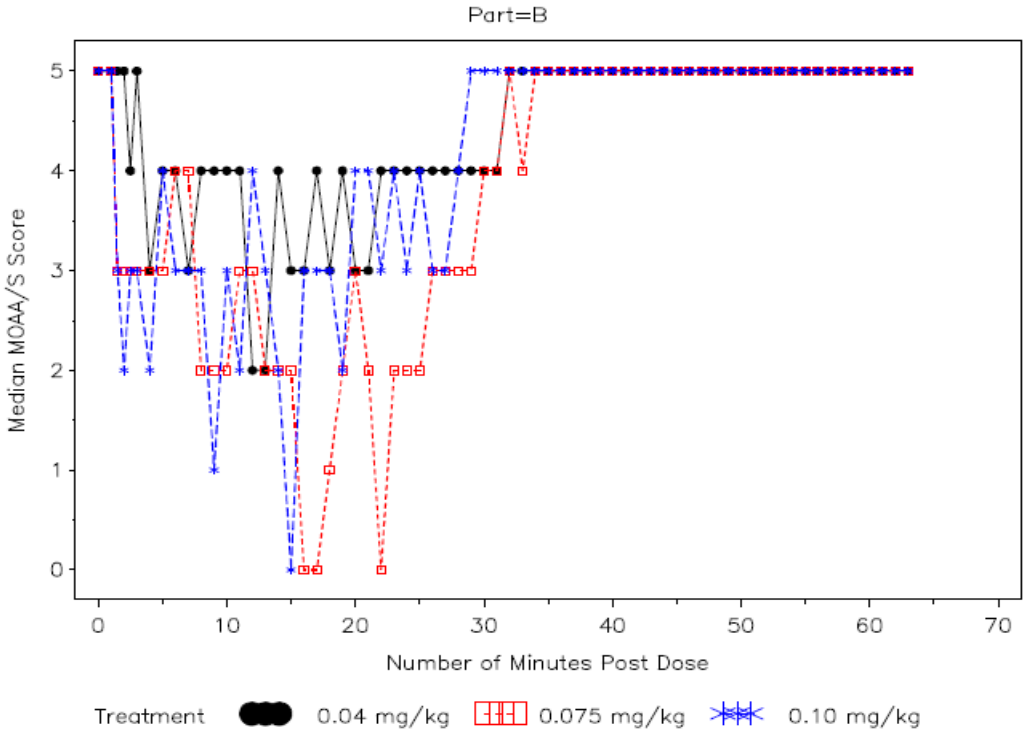
Part B の主要評価項目は、大腸内視鏡検査の成功（3 回連続で MOAA/S スコア 4 以下、鎮静作用に対する救済処置薬が使用される場合を含め、30 分間の鎮静下で処置が完了、鎮静作用に対する救済処置薬が不要、用手換気及び人工呼吸器が不要）であった。

CNS7056 投与後の MOAA/S スコア（中央値）の推移を図 2.7.6.4-3 に示す。

CNS7056 投与 60 分後までに MOAA/S スコア（中央値）は全ての投与群において 5 を示した。

鎮静初期は用量反応性を示し、CNS7056 の初回投与量が多いほど、MOAA/S スコアは低下した。ただし、この差は追加投与によって消失した。

0.075 mg/kg 群におけるわずかな鎮静作用の増加は、CNS7056 の開始用量との関連性はなく、他の投与群と比較し、0.075 mg/kg 群の被験者では、CNS7056 及びフェンタニルの追加投与が多かったことに関連すると考えられた。




Note: Data points from 30 to 60 minutes post dose were reported for all subjects, using last observation carried forward.

図 2.7.6.4-3　CNS7056 投与後の MOAA/S スコア（中央値）の推移（Part B）（PD 解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 4〕

手技が成功した被験者数（割合）を表 2.7.6.4-14、大腸内視鏡検査が成功した被験者数（割合）を表 2.7.6.4-15 に示す。

0.075、0.04、及び 0.1 mg/kg 群の 77.3%（34/44 名）の被験者で手技が成功した。手技が成功しなかった 10 名（0.04 mg/kg 群：5 名、0.1 mg/kg 群：5 名）の被験者のうち、8 名は大腸内視鏡の挿入のために十分な鎮静を得ることができず（0.04 mg/kg 群：5 名、0.1 mg/kg 群：3 名）、残り 2 名（0.1 mg/kg 群）は他の理由により手技が成功しなかった〔被験者番号[redacted]：大腸内視鏡検査を開始したが、検査完了するための十分な長さの鎮静（MOAA/S スコア 4 以下）を維持できず、被験者番号[redacted]：大腸内視鏡開始前の有害事象により中止〕。

大腸内視鏡検査を実施した被験者のみの解析では、十分な鎮静を得られなかった 1 名の被験者〔被験者番号[redacted]（0.1 mg/kg 群）〕のみが大腸内視鏡検査を完了することができなかった。

表 2.7.6.4-14　手技が成功した被験者数（割合）（Part B）（PD 解析対象集団）

| | Treatment Group　CNS7056） | | |
|---|---|---|---|
| Successful | 0.04 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) | 0.075 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) | 0.1 mg/kg<br>N = 14*<br>n (%) |
| Yes | 10 (66.7) | 15 (100.0) | 9 (64.3) |
| No | 5 (33.3) | 0 | 5 (35.7) |

* Subject [redacted] (0.1 mg/kg) could not be assessed for successful procedure due to poor bowel preparation and was excluded from the summary.
N = number of subjects who were scheduled to have a colonoscopy procedure; n = number of observations; % = n/N * 100
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 20〕

表 2.7.6.4-15　大腸内視鏡検査が成功した被験者数（割合）（Part B）
（PD 解析対象集団）

| | Treatment Group（CNS7056） | | |
|---|---|---|---|
| Successful | 0.04 mg/kg<br>N = 10<br>n (%) | 0.075 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) | 0.1 mg/kg<br>N = 10*<br>n (%) |
| Yes | 10 (100.0) | 15 (100.0) | 9 (90.0) |
| No | 0 | 0 | 1 (10.0)* |

N = number of subjects who completed a colonoscopy procedure; n = number of observations; % = n/N * 100
* Subject [redacted] (0.1 mg/kg) was excluded from the summary as they could not be assessed for successful procedure due to poor bowel preparation.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 21〕

(4)　その他の評価項目（Part B）

1)　Aldrete スコア

CNS7056 投与後の Aldrete スコア（中央値）の推移を表 2.7.6.4-16 に示す。

初回 CNS7056 投与開始後 30 分の Aldrete スコア（中央値）は、0.04 mg/kg 群及び 0.1 mg/kg 群と比較し、0.07 mg/kg 群では低かった。これは、0.075 mg/kg 群の被験者が、CNS7056 及びフェンタニルの追加投与が多かったことによると考えられた。

完全覚醒後 30 分で、全ての被験者が退室可能な状態（Aldrete スコア≥9）となった。

また、退室可能な状態となった後、Aldrete スコアが<9 に低下することはなかった。

表 2.7.6.4-16 Aldrete スコア〔中央値（最小値、最大値)〕の推移（Part B）
（PD 解析対象集団）

| Time Point | Treatment | | |
|---|---|---|---|
| | 0.04 mg/kg N = 15 | 0.075 mg/kg N = 15 | 0.1 mg/kg N = 15 |
| pre-dose | 10 (10, 10) | 10 (9, 10)* | 10 (10, 10) |
| 30 min post-dose | 8 (4, 10) | 7 (4, 10)* | 9 (4, 10) |
| 30 min after subject was Fully Alert | 10 (9, 10) | 10 (9, 10) | 10 (9, 10) |
| 60 min after subject was Fully Alert | 10 (10, 10) | 10 (9, 10) | 10 (9, 10) |

* N = 14
N = number of subjects exposed
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4)］Table 17〕

2) Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation 及び Aldrete スコア（Part B）

各評価項目の平均時間（標準偏差）を表 2.7.6.4-17 に示す。

CNS7056 最終投与後の完全覚醒までの時間は、0.1 mg/kg 群ではわずかに短かった（0.04 mg/kg 群及び 0.075 mg/kg 群の約 10 分と比較して約 7 分)。鎮静開始までの時間及びピーク鎮静になるまでの時間は、投与群間に臨床的に意義のある差はなく、全て 1 分未満の差であった。退室可能となるまでの時間は、いずれの投与群も同様であり、CNS7056 最終投与から約 24 分であった。

表 2.7.6.4-17 各評価項目の平均時間（標準偏差）（Part B）（PD 解析対象集団）

| Endpoint (min) | Statistic | Treatment | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 0.04 mg/kg N = 15 | 0.075 mg/kg N = 15 | 0.1 mg/kg N = 15 |
| Time to Fully Alert | n | 15 | 15 | 15 |
| | mean (SD) | 9.8 (7.24) | 9.6 (3.27) | 6.9 (3.63) |
| Time to Onset of Sedation | n | 12* | 15 | 14* |
| | mean (SD) | 0.33 (0.492) | 0.40 (0.828) | 0.18 (0.372) |
| Time to Peak Sedation | n | 12* | 15 | 14* |
| | mean (SD) | 0.42 (0.515) | 0.47 (0.834) | 0.89 (1.821) |
| Time to Ready for Discharge | n | 15 | 15 | 15 |
| | mean (SD) | 23.9 (12.31) | 24.1 (17.20) | 23.0 (13.07) |

* Subjects [redacted], [redacted], [redacted] (0.04 mg/kg) and [redacted] (0.1 mg/kg) were not sedated (MOAA/S scores for those subjects were not ≤ 3) and were not included in the analysis.
All outcome variables summarized measure the total time elapsed from the last injection of CNS7056.
N = number of subjects exposed; n = number of observations; % = n/N * 100
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4)］Table 18〕

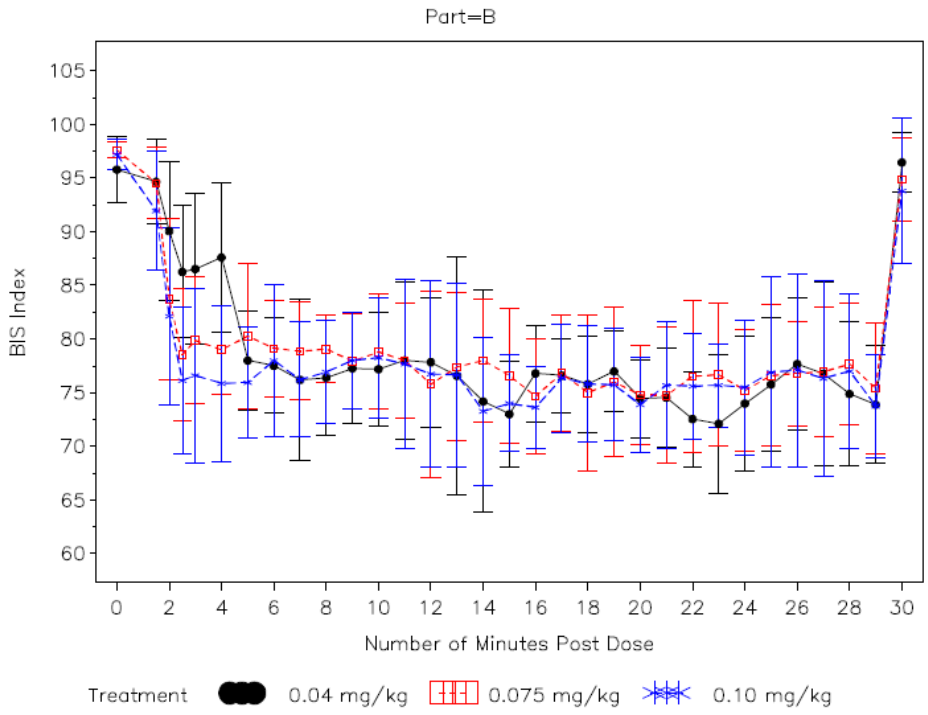
3) BIS

CNS7056 初回投与後 30 分間の BIS 値の推移〔平均値（標準偏差)〕を図 2.7.6.4-4 に示す。

CNS7056 投与後 2～4 分の BIS 値（平均値）の推移より、CNS7056 の鎮静レベルは用量依存的であることが示された。

CNS7056 投与後 2～4 分の BIS 値（平均値）は、0.04 mg/kg 群、0.075 mg/kg 群、及び 0.1 mg/kg 群で、それぞれ約 85、80、及び 75 であった。投与後 5～30 分で、全ての投与群の BIS 値（平均値）は、約 72～79 の間で維持された。

CNS7056 初期投与量の増加により、BIS 値を指標とした全体的な鎮静の増加はみられなかった。CNS7056 投与後 60 分までに、全ての投与群の BIS 値（平均値）は>90 を示した。




Time point at 30 minutes is the extrapolated time after Full Alert

図 2.7.6.4-4　CNS 初回投与後 30 分間の BIS の推移〔平均値（標準偏差）〕（Part B）（PD 解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 5〕

次に、CNS7056 初回投与後、最初に BIS ≥90 になるまでに要した時間、及び BIS 最低値〔平均値（標準偏差）〕を表 2.7.6.4-18 に示す。

CNS7056 最終投与後、最初に BIS ≥90 に要した時間は投与群間に大きな違いはなかった。

BIS 最低値によって評価した鎮静の深さも全ての投与群間で同様であった。

CNS7056 初回投与量に関わらず、BIS 最低値は全ての投与群において約 70 であった。

表 2.7.6.4-18　CNS7056 初回投与後、最初に BIS≥90 になるまでに要した時間、及び BIS 最低値〔平均値（標準偏差）〕（Part B）（PD 解析対象集団）

| Endpoint | Statistic | Treatment | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 0.04 mg/kg N = 15 | 0.075 mg/kg N = 15 | 0.1 mg/kg N = 15 |
| Time to First BIS ≥90 (min) | n | 15 | 15 | 14* |
| | Mean (SD) | 29.5 (33.19) | 33.9 (29.70) | 32.8 (32.42) |
| Lowest BIS* | n | 12* | 15 | 14* |
| | Mean (SD) | 70.4 (5.70) | 70.3 (4.56) | 71.6 (5.15) |

* Subjects [redacted], [redacted], [redacted] (0.04 mg/kg) and [redacted] (0.1 mg/kg) were not sedated (the MOAA/S scores for those subjects were not ≤ 3) and were not included in the analysis.
BIS = Bispectral index; N = number of subjects exposed; n = number of observations; SD = standard deviation
Time to First BIS ≥ 90 was derived as time from the time of last injection of CNS7056.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 19〕

4)　眠気の VAS

眠気の VAS の推移を表 2.7.6.4-19 に示す。

眠気は、0.1 mg/kg 及び 0.04 mg/kg 群と比較し、0.075 mg/kg 群で顕著にみられた。最初の観察

時点（投与 2 分後）で、0.1 mg/kg 及び 0.04 mg/kg 群でそれぞれ 3 及び 9 名の被験者に VAS による評価完了のための十分な覚醒がみられた。一方、0.075 mg/kg 群の全ての被験者では、十分な覚醒がみられなかった。CNS7056 投与 25 分後まで、0.075 mg/kg 群の被験者（3 名）は VAS による評価完了のための十分な覚醒が得られなかった。CNS7056 投与 35 分及び 45 分後に、0.075 mg/kg 群（100 mm スケールで約 35～37 mm）では、0.04 mg/kg 群及び 0.1 mg/kg 群（約 23～28 mm）と比較し、わずかに眠気が多かった。0.075 mg/kg 群の眠気の増加は、他の投与群と比較し、CNS7056 及びフェンタニルの追加投与が多かったことが影響していると考えられた。

表 2.7.6.4-19　眠気の VAS の推移〔平均値（標準偏差）〕（Part B）（PD 解析対象集団）

| Time Point | Statistic | Treatment | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 0.04 mg/kg N = 15 | 0.075 mg/kg N = 15 | 0.1 mg/kg N = 15 |
| pre-dose | n | 15 | 15 | 15 |
| | mean (SD) | 6.2 (17.50) | 3.3 (5.15) | 3.3 (6.33) |
| 25 min post-dose | n | 8 | 3 | 6 |
| | mean (SD) | 27.3 (27.48) | 31.3 (30.53) | 35.5 (22.09) |
| 35 min post-dose | n | 13 | 13 | 10 |
| | mean (SD) | 28.3 (25.09) | 36.9 (23.82) | 23.3 (17.04) |
| 45 min post-dose | n | 15 | 15 | 15 |
| | mean (SD) | 27.5 (22.85) | 34.7 (19.39) | 28.2 (19.79) |
| 60 min post-dose | n | 15 | 15 | 15 |
| | mean (SD) | 26.1 (30.77) | 27.0 (19.38) | 20.7 (22.97) |

For treatment groups 0.075 mg/kg (2, 5, 10, and 15 min post-dose) and 0.1 mg/kg (5 min post-dose), VAS data were not collected because all subjects were sedated.
N = number of subjects exposed; n = number of observations; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 22〕

5)　ホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R™）スコア

HVLT-R™を治験薬投与前及び完全覚醒 5 分後に実施した。投与前後の HVLT-R™スコアの要約を表 2.7.6.4-20 に示す。

Total Recall Score（12 単語を記憶し、即時想起 3 回の正しい回答数の合計）、Delayed Recall Score［遅延想起（3 回目の即時想起から 20～25 分後）の正しい回答数］、Retention［記憶保持（遅延想起の正しい回答数を 2 回目又は 3 回目の即時想起の正しい回答割合］、及び Recognition Discrimination Index［認識識別指数（類似単語から記憶した単語を区別して認識する能力）］の結果は、投与群間で明らかな傾向を示さなかったが、これは累計投与量が投与群間で同様であったためと考えられた。全体として、HVLT-R™の評価では、CNS7056 投与後に、被験者の情報を記憶し、保持する能力がかなり低下することが示され、このことは CNS7056 投与後に短期間の記憶喪失が生じる可能性も示唆された。

表 2.7.6.4-20　ホプキンス言語学習テスト改訂版の要約-投与前後のスコア
（PD 解析対象集団）

| Parameter | Treatment (mg/kg) | Pre-dose | Post-Dose | Reduction from Baseline |
|---|---|---|---|---|
| Total Recall[a] | 0.04 | 68.1% | 42.6% | -38.5% |
| | 0.075 | 68.7% | 40.9% | -39.6% |
| | 0.1 | 67.8% | 45.2% | -33.3% |
| Delayed Recall[a] | 0.04 | 70.0% | 6.5% | -91.4% |
| | 0.075 | 75.0% | 5.0% | -95.0% |
| | 0.1 | 72.8% | 7.8% | -88.9% |
| Percent Retention (%) | 0.04 | 83.1% | 11.1% | -86.4% |
| | 0.075 | 91.7% | 5.5% | -94.5% |
| | 0.1 | 82.4% | 11.6% | -88.1% |
| Recognition Discrimination Index[b] | 0.04 | 10.5 | 4.6 | -6.0 |
| | 0.075 | 10.5 | 3.1 | -7.3 |
| | 0.1 | 10.8 | 4.6 | -6.2 |

a　Total and Delayed Recall pre- and post-dose values are reported as percentage of possible correct answers
b　Recognition Discrimination change from baseline values are reported as absolute changes in observed values.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 23〕

6)　検査中の記憶

Follow-up 時の修正 Brice 質問票に対する回答を表 2.7.6.4-21 に示す。

「処置のことをどのくらい記憶しているか」（「全くない」を 0、「全て覚えている」を 10 として評価）を被験者に質問したところ、0.04 mg/kg で最もスコアが高く（2.9）、0.075 mg/kg 群で最もスコアが低かった（0.1）。

当該スコアにより、処置中に何かあった場合でも、被験者は処置について、全般的に多くのことを記憶していないことが示された。

また、多くの被験者で、処置当日の negative な経験はなかったことが示され（0.04 mg/kg 群、0.075 mg/kg 群、及び 0.1 mg/kg 群それぞれで 93.3%、78.6%、及び 92.2%）、各投与群の全て被験者が、大腸内視鏡検査時の鎮静に満足していることが示された（1～10 のスコアで平均値：8.5～9.6）。

表 2.7.6.4-21　Follow-up 時の修正 Brice 質問票に対する回答（PD 解析対象集団）

| | Treatment Group | | |
|---|---|---|---|
| | 0.04 mg/kg N = 15 | 0.075 mg/kg N = 15 | 0.1 mg/kg N = 15 |
| How much of the procedure do you remember? (1-10) | | | |
| n | 15 | 14 | 14 |
| Mean (SD) | 2.9 (4.38) | 0.1 (0.36) | 1.7 (3.50) |
| How satisfied were you with the sedation? (1-10 ) | | | |
| n | 15 | 14 | 14 |
| Mean (SD) | 9.6 (1.30) | 9.6 (1.34) | 8.5 (2.98) |
| Did you experience any negative effects on the day of the procedure (n [%]) | | | |
| No | 14 (93.3) | 11 (78.6) | 13 (92.9) |
| Yes | 1 (6.7) | 3 (21.4) | 1 (7.1) |

N = number of subjects exposed; n = number of observations; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 24〕

## 2.7.6.4.6　薬物動態

血漿中及び尿中 CNS7056 の PK パラメータを表 2.7.6.4-22 及び表 2.7.6.4-23 に示す。また、血漿中 CNS7056 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 対 CNS7056 累計投与量の散布図を図 2.7.6.4-5 に示す。

CNS7056 の曝露（$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は低く（$C_{max}$：60.8～1573 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$：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。

CNS7056 累積用量対 CNS7056 総曝露（$AUC_{0\text{-}inf}$）の用量比例分析より、用量比例的関連性が示唆された。尿中 CNS7056 の PK パラメータでは、投与された CNS7056 のごく一部のみが尿中で変化せず、排出されることが示された（Fe：約 0.003%)。

表 2.7.6.4-22　血漿中 CNS7056 の PK パラメータ（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; $t_{½}\alpha$ = Terminal (alpha) distribution half-life in plasma; $t_{½}\beta$ = Terminal (beta) elimination half-life in plasma; V1 = Central volume of distribution; V2 = Peripheral volume of distribution; Vss = Volume of distribution at steady state

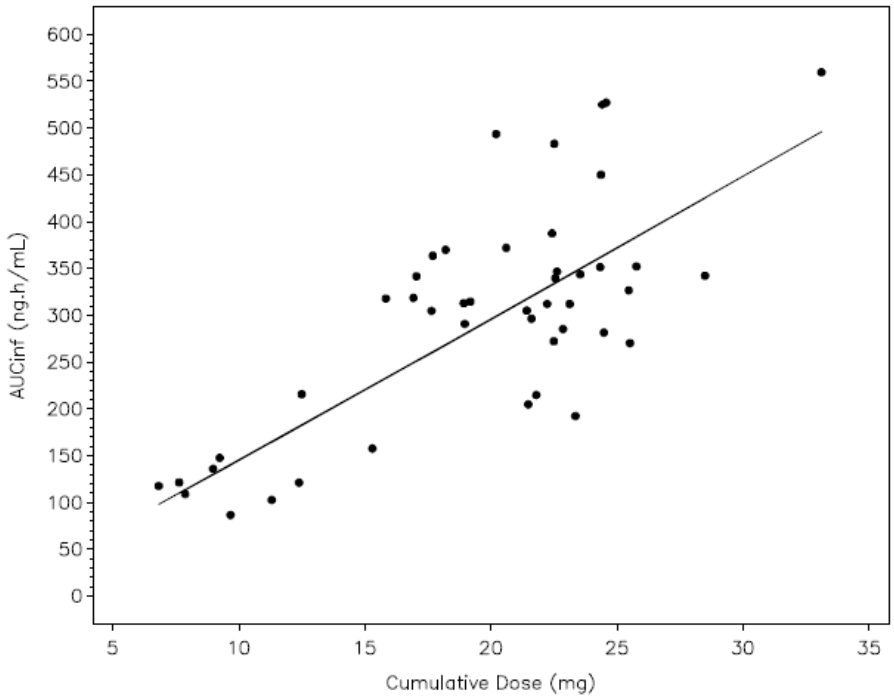
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4)］Table 25〕

表 2.7.6.4-23　尿中 CNS7056 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

| Treatment Group | Statistic | Ae (mg) | Fe (%) | CLr (L/h) |
|---|---|---|---|---|
| 0.04 mg/kg | n | 11 | 11 | 11 |
| | Mean | 0.00068 | 0.0041 | 0.0025 |
| | CV (%) | 91.3 | 59.9 | 51.3 |
| 0.075 mg/kg | n | 13 | 13 | 13 |
| | Mean | 0.00060 | 0.0027 | 0.0019 |
| | CV (%) | 62.0 | 52.5 | 53.5 |
| 0.1 mg/kg | n | 11 | 11 | 11 |
| | Mean | 0.00060 | 0.0032 | 0.0023 |
| | CV (%) | 62.8 | 75.4 | 68.1 |

Ae = Amount excreted in the urine; CV = Coefficient of variation; Fe = Percentage excreted in the urine; CLr = Renal clearance; n = Number of observations

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4)］Table 26〕




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

**図 2.7.6.4-5　$AUC_{0\text{-inf}}$ 対 CNS7056 累計投与量の散布図（PK 解析対象集団）**

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

次に、血漿中及び尿中 CNS7054 の PK パラメータを表 2.7.6.4-24 及び表 2.7.6.4-25 に示す。

代謝物 CNS7054 の PK パラメータは、各投与群間で同様であり、CNS7056 は投与後に代謝物が迅速かつ広範囲に代謝されることが示唆された。

CNS7054 の $C_{max}$ は、CNS7056 初回投与後約 50 分に認められた。CNS7054 の曝露は、CNS7056 曝露よりもはるかに高かった。全体の CNS7056 の $AUC_{0\text{-inf}}$ は 86.7～560 ng· h/mL の範囲であったが、CNS7054 の $AUC_{0\text{-inf}}$ は 1959～16161 ng· h/mL の範囲であった。

CNS7054 は、CNS7056 と比較し、クリアランス及び分布容積が明らかに低いことが示された。また、$t_{1/2}$ 及び平均 MRT は、CNS7056 と比較し、CNS7054 の方が長く、平均 $t_{1/2}$ は約 3 h 及び約 1 h であり、平均 MRT は約 5 h 及び約 1 h であった。

CNS7056 の投与量の約 50～60%が代謝物 CNS7054 として尿中に排泄された。

表 2.7.6.4-24　血漿中 CNS7054 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

| Treatment Group | Statistic | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng· h/mL) | CL/F (L/h) | V/F (L) | MRT (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.04 mg/kg | n | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Mean | 221.044 | 0.909 | 3.221 | 6640.717 | 2.583 | 11.326 | 4.647 |
| | SD | 45.9340 | 0.2923 | 0.7704 | 3116.2619 | 1.0287 | 2.9117 | 1.1114 |
| | Median | 212.600 | 0.838 | 3.142 | 5677.526 | 2.119 | 10.926 | 4.533 |
| | Min | 134.72 | 0.61 | 1.98 | 1958.96 | 1.66 | 6.58 | 2.85 |
| | Max | 322.23 | 1.54 | 4.34 | 13179.12 | 5.14 | 17.43 | 6.27 |
| | CV (%) | 20.8 | 32.1 | 23.9 | 46.9 | 39.8 | 25.7 | 23.9 |
| | Geometric Mean | 216.620 | 0.870 | 3.131 | 5943.542 | 2.430 | 10.975 | 4.517 |
| 0.075 mg/kg | n | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Mean | 349.051 | 0.893 | 3.482 | 8233.942 | 2.973 | 13.580 | 5.024 |
| | SD | 62.9937 | 0.2129 | 1.2478 | 3599.0417 | 1.0118 | 3.1058 | 1.8005 |
| | Median | 336.216 | 0.848 | 3.232 | 6456.670 | 3.269 | 14.226 | 4.663 |
| | Min | 255.47 | 0.67 | 1.80 | 5351.48 | 1.18 | 8.05 | 2.60 |
| | Max | 445.16 | 1.40 | 6.84 | 16161.02 | 4.37 | 20.36 | 9.87 |
| | CV (%) | 18.0 | 23.8 | 35.8 | 43.7 | 34.0 | 22.9 | 35.8 |
| | Geometric Mean | 343.721 | 0.873 | 3.303 | 7670.207 | 2.779 | 13.241 | 4.764 |
| 0.1 mg/kg | n | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Mean | 476.856 | 0.897 | 3.381 | 7332.346 | 2.862 | 13.629 | 4.879 |
| | SD | 98.6424 | 0.2239 | 0.3846 | 3428.2096 | 0.9545 | 3.4777 | 0.5544 |
| | Median | 448.133 | 0.892 | 3.405 | 3.405 | 2.671 | 13.710 | 4.912 |
| | Min | 319.19 | 0.59 | 2.69 | 2.69 | 1.88 | 9.16 | 3.89 |
| | Max | 623.00 | 1.50 | 3.94 | 3.94 | 5.34 | 22.89 | 5.69 |
| | CV (%) | 20.7 | 25.0 | 11.4 | 11.41 | 33.3 | 25.5 | 11.4 |
| | Geometric Mean | 467.058 | 0.873 | 3.360 | 3.360 | 2.737 | 13.265 | 4.848 |

CL/F = Apparent clearance; CV = Coefficient of variation; MRT = Mean residence time; n = Number of observations; $t_{½}$ = Terminal elimination half-life in plasma; $T_{max}$ = Time of the maximal plasma concentration; V/F = Apparent volume of distribution
* $T_{max}$ is summarized by median and range (minimum, maximum)
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 14.2.2.2〕

表 2.7.6.4-25　尿中 CNS7054 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

| Treatment Group | Statistic | Ae (mg) | Fe (%) | CLr (L/h) |
|---|---|---|---|---|
| 0.04 mg/kg | n | 15 | 15 | 15 |
| | Mean | 10.0 | 63.6 | 1.64 |
| | CV (%) | 49.3 | 27.8 | 53.1 |
| 0.075 mg/kg | n | 15 | 15 | 15 |
| | Mean | 12.9 | 59.9 | 1.85 |
| | CV (%) | 33.1 | 30.3 | 48.9 |
| 0.1 mg/kg | n | 15 | 15 | 15 |
| | Mean | 10.2 | 50.1 | 1.39 |
| | CV (%) | 52.6 | 31.3 | 39.1 |

Ae = Amount excreted in the urine; CV = Coefficient of variation; Fe = Percentage excreted in the urine; CLr = Renal clearance; n = Number of observations
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 28〕

## 2.7.6.4.7　安全性

(1)　治験薬の曝露

1)　CNS7056 の曝露

a)　Part A

Part A では全被験者（6 名）に、2 日間連続して 0.25 mg/kg の CNS7056 を 2 回単回投与した。

b)　Part B

Part B では 45 名の被験者（1 群あたり 15 名）に、0.04、0.075、又は 0.1 mg/kg の CNS7056 を初回投与した。全被験者における CNS7056 の追加投与の状況を表 2.7.6.4-26 に示す。

CNS7056 の追加投与は、0.04 mg/kg を最大 6 回、累積投与量として最大 0.34 mg/kg まで許容された。各投与群での追加投与の平均回数は 4～5 回で、合計累積投与量は 16.1 mg（0.04 mg/kg 群）、22.2 mg（0.075 mg/kg 群）、及び 20.3 mg（0.1 mg/kg 群）であった。これは、0.04、0.075、及び 0.1 mg/kg 群において、それぞれ 0.21、0.29、及び 0.26 mg/kg の累積投与量に相当した。

0.075 mg/kg 群では、0.04 及び 0.1 mg/kg 群よりも平均累積投与量がわずかに多かった、これは全体的な安全性及び PD 分析に影響を及ぼす可能性があった。

表 2.7.6.4-26　CNS7056 の追加投与の状況（Part B、全被験者）（安全性解析対象集団）

| Statistic | Treatment Group<br>0.04 mg/kg<br>N = 15 | <br>0.075 mg/kg<br>N = 15 | <br>0.1 mg/kg<br>N = 15 |
|---|---|---|---|
| Supplemental Doses (number) | | | |
| n | 15 | 15 | 14* |
| Mean (SD) | 4.3 (1.79) | 5.4 (0.83) | 4.2 (1.67) |
| Median (min, max) | 5.0 (2, 6) | 6.0 (3, 6) | 4.0 (2, 6) |
| Cumulative Dose (mg) [including initial dose] | | | |
| n | 15 | 15 | 15 |
| Mean (SD) | 16.065 (5.8305) | 22.177 (2.6409) | 20.255 (7.2188) |
| Median (min, max) | 17.640 (7.63, 24.42) | 22.495 (15.83, 25.52) | 22.516 (6.82, 33.12) |
| Cumulative Dose (mg/kg) [including initial dose] | | | |
| n | 15 | 15 | 15 |
| Mean (SD) | 0.2107 (0.07166) | 0.2910 (0.03312) | 0.2573 (0.07778) |
| Median (min, max) | 0.2400 (0.120, 0.280) | 0.3150 (0.195, 0.315) | 0.2600 (0.100, 0.340) |

* Subject [redacted] did not receive any supplemental doses because treatment was discontinued for an adverse event.
N = number of subjects exposed; n = number of observations; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 29〕

次に、手技が成功した被験者における CNS7056 の追加投与の状況を表 2.7.6.4-27 に示す。

平均累計投与量（初回投与量を含む）は、19.8 mg（0.04 mg/kg 群）、22.2 mg（0.075 mg/kg 群）、及び 24.6 mg（0.1 mg/kg 群）であった。これは、0.04、0.075、及び 0.1 mg/kg 群のそれぞれにおいて 0.26、0.29、及び 0.31 mg/kg の累計投与量に相当した。

表 2.7.6.4-27　CNS7056 の追加投与の状況（Part B、手技が成功した被験者）
（安全性解析対象集団）

| Statistic | Treatment Group<br>0.04 mg/kg<br>N = 15 | <br>0.075 mg/kg<br>N = 15 | <br>0.1 mg/kg<br>N = 15 |
|---|---|---|---|
| Supplemental Doses (number) | | | |
| n | 10 | 15 | 9 |
| Mean (SD) | 5.4 (0.84) | 5.4 (0.83) | 5.2 (0.97) |
| Median (min, max) | 6.0 (4, 6) | 6.0 (3, 6) | 6.0 (4, 6) |
| Cumulative Dose (mg) [including initial dose] | | | |
| n | 10 | 15 | 9 |
| Mean (SD) | 19.758 (2.6576) | 22.177 (2.6409) | 24.577 (4.1442) |
| Median (min, max) | 19.204 (16.92, 24.4) | 22.495 (15.83, 25.52) | 23.348 (19.19, 33.12) |
| Cumulative Dose (mg/kg) [including initial dose] | | | |
| n | 10 | 15 | 9 |
| Mean (SD) | 0.2560 (0.03373) | 0.2910 (0.03312) | 0.3089 (0.03887) |
| Median (min, max) | 0.2800 (0.200, 0.280) | 0.3150 (0.195, 0.315) | 0.3400 (0.260, 0.340) |

N = number of subjects exposed; n = number of subjects with successful procedure; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 30〕

2) フルマゼニルの投与

a) Part A

Part A では全被験者（6 名）にフルマゼニル 0.5 mg の単回投与を行った。

b) Part B

Part B ではフルマゼニルは過度の鎮静に対する救済処置薬として使用可であったが、鎮静に対する救済処置薬としてフルマゼニルを使用した被験者はいなかった。

3) フェンタニル

Part B では、全ての被験者にフェンタニル 50 μg を単回投与した。

追加のフェンタニルを投与された被験者数（割合）を表 2.7.6.4-28 に示す。

治験実施計画書で許容されたフェンタニル 25 μg の追加投与は、0.04 mg/kg 群で 33.3%、0.075 mg/kg 群で 100%、0.1 mg/kg 群で 66.7%の被験者に行われた。

0.075 mg/kg 群では、他の投与群よりも多くのフェンタニル及び CNS7056 が投与された。

**表 2.7.6.4-28 追加のフェンタニルを投与された被験者数（割合）（Part B）**
**（安全性解析対象集団）**

| | Treatment | | |
|---|---|---|---|
| Supplemental Dose Required | 0.04 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) | 0.075 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) | 0.1 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) |
| Yes | 5 (33.3) | 15 (100.0) | 10 (66.7) |
| No | 10 (66.7) | 0 | 5 (33.3) |

N = number of subjects exposed; n = number of observations; % = n/N * 100
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 31〕

4) その他

Part B では、全ての被験者に Day -1 で大腸内視鏡検査の準備のため HalfLytely®及び Bisacodyl 錠（塩化ナトリウム・重炭酸ナトリウム・塩化カリウム錠）を規定の用法・用量で投与した。

いずれの被験者もミゾダラム及びナロキソンの投与を必要としなかった。

(2) 有害事象

1) 有害事象の概要

a) Part A

Part A における治療下で発現した有害事象（TEAE）の概要を表 2.7.6.4-29 に示す。

全体で 11 件の TEAE が発現し、このうち 7 件は治験薬との関連性が否定できない TEAE であった。プラセボ群では 3 名（50%）5 件、フルマゼニル群では 3 名（50%）6 件の TEAE が発現した。TEAE の重症度は全て軽度であった。治験薬との関連性が否定できな TEAE 発現割合は、プラセボ群ではフルマゼニル群と比較して高かった（プラセボ群 : 50%、フルマゼニル群 : 16.7%）。

表 2.7.6.4-29　治療下で発現した有害事象の概要（Part A）（安全性解析対象集団）

| | Treatment | |
|---|---|---|
| | Placebo<br>N = 6<br>n (%) E | Flumazenil<br>N = 6<br>n (%) E |
| All TEAEs | 3 (50.0) 5 | 3 (50.0) 6 |
| Related TEAEs | 3 (50.0) 5 | 1 (16.7) 2 |
| Mild TEAEs | 3 (50.0) 5 | 3 (50.0) 6 |
| Moderate TEAEs | 0 | 0 |
| Severe TEAEs | 0 | 0 |
| Deaths | 0 | 0 |
| Serious TEAEs | 0 | 0 |
| TEAEs Leading to Withdrawal | 0 | 0 |
| TEAEs of Special Interest | 1 (16.7) 2 | 3 (50.0) 4 |

TEAE = treatment-emergent adverse event; N = number of subjects exposed; n = number of subjects with TEAE; % = n/N * 100; E = number of events
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 32〕

b)　Part B

Part B における TEAE の概要を表 2.7.6.4-30 に示す。

全体で 34 名（75.6%）に 80 件の TEAE が発現した。

TEAE 発現割合は各投与群間で同様であった（73.3～80.0%）。TEAE の重症度は多くが軽度であった［70/80 件（87.5%）］。

中等度の TEAE は、0.075 及び 0.1 mg/kg 群で発現した。多くの事象は治験薬との関連性を否定できず［50/80 件（62.5%）］、0.04 mg/kg 群と比較し、0.075 mg/kg 群及び 0.1 mg/kg 投与群では治験薬との関連性が否定できない TEAE の発現割合が高かった。

表 2.7.6.4-30　治療下で発現した有害事象の概要（Part B）（安全性解析対象集団）

| | Treatment | | |
|---|---|---|---|
| | 0.04 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) E | 0.075 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) E | 0.1 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) E |
| All TEAEs | 11 (73.3) 22 | 11 (73.3) 32 | 12 (80.0) 25 |
| Related* TEAEs | 7 (46.7) 10 | 9 (60.0) 23 | 10 (66.7) 17 |
| Mild TEAEs | 11 (73.3) 22 | 10 (66.7) 25 | 12 (80.0) 22 |
| Moderate TEAEs | 0 | 4 (26.7) 7 | 3 (20.0) 3 |
| Severe TEAEs | 0 | 0 | 0 |
| Deaths | 0 | 0 | 0 |
| Serious TEAEs | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs Leading to Withdrawal | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (6.7) 2 |
| TEAEs of Special Interest | 7 (46.7) 11 | 9 (60.0) 21 | 7 (46.7) 12 |

TEAE = treatment-emergent adverse event; N = number of subjects exposed; n = number of subjects with TEAE; % = n/N * 100; E = number of events
*Events considered related to IP may have included those with possible relationship to CNS7056 and/or fentanyl.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 33〕

2)　有害事象の解析

a)　Part A

Part A における TEAE の発現割合を表 2.7.6.4-31 に示す。

Part A において、2 名に発現した TEAE は低酸素症と頻脈で、低酸素症（軽度）はフルマゼニル群及びプラセボ群で各 1 名、頻脈（軽度）はフルマゼニル群で 2 名に発現した。

表 2.7.6.4-31　治療下で発現した有害事象の発現割合（Part A）（安全性解析対象集団）

| | Flumazenil<br>N= 6<br>n (%) E | Placebo<br>N = 6<br>n (%) E |
|---|---|---|
| Subjects with at least one TEAE | 3 (50.0) 6 | 3 (50.0) 5 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 2 (33.3) 3 | 0 |
| Tachycardia（頻脈） | 2 (33.3) 3 | 0 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 0 | 1 (16.7) 2 |
| Abdominal discomfort（腹部不快感） | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Nausea（悪心） | 0 | 1 (16.7) 1 |
| General disorders and administration site conditions（全身障害および投与局所様態） | 1 (16.7) 1 | 0 |
| Fatigue（疲労） | 1 (16.7) 1 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 1 (16.7) 1 | 0 |
| Back pain（背部痛） | 1 (16.7) 1 | 0 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 0 | 1 (16.7) 1 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 1 (16.7) 1 | 1 (16.7) 2 |
| Hypoxia（低酸素症） | 1 (16.7) 1 | 1 (16.7) 2 |

N = number of subjects exposed; n = number of subjects with TEAE; % = n/N * 100; E = number of events
MedDRA Version: 11.0
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 34〕

b)　Part B

Part B における TEAE の発現割合を表 2.7.6.4-32 に示す。

Part B では、「低血圧」が最も多く報告され、その発現割合は、0.04 mg/kg、0.075 mg/kg、及び 0.1 mg/kg 群において、それぞれ 20.0、33.3、及び 60.0%であった。

低血圧の AESI の定義は、即時の反復測定により≤80 mmHg まで収縮期血圧の低下が確認されること、又は医学的処置を必要とする血圧低下とした。

頻脈の発現割合は投与群間で同様（13.3～20.4%）であった。低酸素症を発現した被験者の多くが、0.075 mg/kg 群〔5/9 名（56%）〕であった。被験者は、補助的な酸素投与を必要としなかった。なお、大腸内視鏡検査による予期せぬ胃腸症状はなかった。

表 2.7.6.4-32　治療下で発現した有害事象の発現割合（Part B）（安全性解析対象集団）

| | 0.04 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) E | 0.075 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) E | 0.1 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) E |
|---|---|---|---|
| Subjects with at least one TEAE | 11 (73.3) 22 | 11 (73.3) 33 | 12 (80.0) 25 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 3 (20.0) 6 | 4 (26.7) 6 | 2 (13.3) 4 |
| Bradycardia（徐脈） | 0 | 1 (6.7) 2 | 0 |
| Tachycardia（頻脈） | 3 (20.0) 6 | 3 (20.0) 4 | 2 (13.3) 4 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 4 (26.7) 7 | 7 (46.7) 10 | 2 (13.3) 4 |
| Abdominal discomfort（腹部不快感） | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 |
| Abdominal distension（腹部膨満） | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 |
| Abdominal pain（腹痛） | 3 (20.0) 3 | 3 (20.0) 3 | 1 (6.7) 1 |
| Diarrhoea（下痢） | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (6.7) 1 |
| Flatulence（鼓腸） | 0 | 2 (13.3) 2 | 1 (6.7) 1 |
| Nausea（悪心） | 1 (6.7) 1 | 2 (13.3) 3 | 0 |
| Vomiting（嘔吐） | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 3 (20.0) 4 | 1 (6.7) 1 | 0 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 2 (13.3) 2 | 0 | 0 |
| Headache（頭痛） | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 | 0 |
| Somnolence（傾眠） | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 1 (6.7) 2 | 5 (33.3) 8 | 4 (26.7) 5 |
| Hiccups（しゃっくり） | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 |
| Hypoxia（低酸素症） | 1 (6.7) 2 | 5 (33.3) 8 | 3 (20.0) 4 |
| Vascular disorders*（血管障害） | 3 (20.0) 3 | 5 (33.3) 7 | 9 (60.0) 12 |
| Hypotension*（低血圧） | 3 (20.0) 3 | 5 (33.3)7 | 9 (60.0) 12 |

N = number of subjects exposed; n = number of subjects with TEAE; % = n/N * 100; E = number of events
* Note that reporting of hypotensive events in Cohort 3 (0.1 mg/kg) was changed, as described in Section 9.8.1 ［CSR（5.3.3.1-4）］and text above
MedDRA Version: 11.0
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 35〕

3)　治験薬との関連性が否定できない有害事象

a)　Part A

Part A における治験薬との関連性が否定できない TEAE の発現割合を表 2.7.6.4-33 に示す。

Part A では、治験薬と関連性が否定できない TEAE の重症度は全て軽度であり、各投与群で 2 例以上に発現した治験薬との関連性が否定できない TEAE はなかった。

CNS7056 との関連性が否定できない TEAE の発現割合は、フルマゼニル群（16.7%）と比較し、プラセボ群（50.0%）で高かった。

このことから、CNS7056/フルマゼニル群において治験薬との関連性が否定できない TEAE の発現割合は低い傾向であることが示された。

表 2.7.6.4-33　治験薬との関連性が否定できない治療下で発現した有害事象の発現割合（Part A）
（安全性解析対象集団）

| System organ class<br>preferred term | Treatment<br>Flumazenil<br>N = 6<br>n (%) | Treatment<br>Placebo<br>N = 6<br>n (%) |
|---|---|---|
| Subjects with at least one treatment-related TEAE | 1 (16.7) | 3 (50.0) |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 0 | 1 (16.7) |
| Abdominal discomfort（腹部不快感） | 0 | 1 (16.7) |
| Nausea（悪心） | 0 | 1 (16.7) |
| General disorders and administration site conditions（全身障害および投与局所様態） | 1 (16.7) | 0 |
| Fatigue（疲労） | 1 (16.7) | 0 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 0 | 1 (16.7) |
| Dizziness（浮動性めまい） | 0 | 1 (16.7) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 1 (16.7) | 1 (16.7) |
| Hypoxia（低酸素症） | 1 (16.7) | 1 (16.7) |

N = number of subjects exposed; n = number of subjects with TEAE; % = n/N * 100; TEAE = treatment-emergent adverse event
All TEAEs in Part A were mild in intensity.
MedDRA Version: 11.0
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 36〕

b)　Part B

Part B における重症度別の治験薬との関連性が否定できない TEAE 発現割合及び TEAE 発現件数を表 2.7.6.4-34 及び表 2.7.6.4-35 に示す。

Part B において、高い割合で発現した TEAE は、低血圧、低酸素症、頻脈、及び浮動性めまいであった。

多くの TEAE が治験薬との関連性を否定できず、重症度は軽度であった。

7 名の被験者で治験薬との関連性を否定できない中等度の TEAE を発現した（0.075 mg/kg 群：4 名、0.1 mg/kg 群：3 名）。中等度の TEAE には、低血圧、低酸素症、及び徐脈が含まれた。

0.075 mg/kg 群及び 0.1 mg/kg 群では、0.04 mg/kg 群よりも多くの被験者において治験薬との関連性が否定できない低血圧を発現した。治験薬との関連性を否定できない軽度の低血圧は、0.1 mg/kg 群の 40.0%（6/15 名）に発現し、5 名では収縮期血圧が 20%以上低下し、他の投与群では報告されていない「Low BP」という医師記載用語で示された。

0.1 mg/kg 群では、3 名（20.0%）に AESI として低血圧（中等度：2 名、軽度：1 名）が発現した。

また、0.04 mg/kg 群で低血圧を発現した全ての被験者及び 0.075 mg/kg 群で低血圧を発現した被験者（被験者番号：[redacted]）は、低血圧に対する予防策が規定される前の治験実施計画書に基づき、CNS7056 が投与された。

さらに、0.075 mg/kg 群で低血圧を発現した全 5 名（100.0%）と 0.04 mg/kg 群及び 0.1 mg/kg 群で AESI として低血圧を発現した各 3 名のうち 1 名は、フェンタニルを追加投与された。

0.075 mg/kg 群（26.7%）、0.1 mg/kg 群（20.0%）の順に、治験薬との関連性を否定できない軽度の低酸素症が多く発現したが、酸素投与は受けなかった。

中等度の低酸素症（TEAE）を発現した 0.075 mg/kg 群の 1 名を除き、低酸素症の重症度は軽度であった。

治験薬との関連性を否定できない軽度の頻脈が全ての投与群で同程度に発現した（1 又は 2 名、6.75～13.3%）。治験薬との関連性を否定できない軽度のめまいは 0.04 mg/kg 群で 2 名に報告され

た。

なお、0.075 mg/kg を最初に投与された 4 名の被験者において、収縮期血圧低下が発現したことにより、以降、Low BP（収縮期血圧の低下が 20%以上）の報告が行われ、当該事象は低血圧として分類された。このため、試験をとおして一貫した基準での低血圧の報告がされていないが、最も高用量のコホートでより多くの治験薬との関連性が否定できない低血圧（TEAE）が報告された。0.1 mg/kg 群における低血圧 9 件のうち 7 件は、Low BP（収縮期血圧の低下が 20%以上）であったが、AESI の定義（即時の反復測定によって収縮期血圧≤80 mmHg が確認されること、又は、医学的処置を必要とする収縮期血圧の低下）を満たしていないため、AESI として報告されなかった。また、他の投与群では収縮期血圧が 20%以上低下する事象は報告されなかった。

**表 2.7.6.4-34　治験薬との関連性を否定できない重症度別の治療下で発現した有害事象の発現割合（Part B）（安全性解析対象集団）**

| System organ class<br>preferred term | Intensity | Treatment | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 0.04 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) | 0.075 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) | 0.1 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) |
| Subjects with at least one treatment-related TEAE | | 7 (46.7) | 9 (60.0) | 10 (66.7) |
| Cardiac disorders（心臓障害） | Mild | 2 (13.3) | 2 (13.3) | 1 (6.7) |
| Tachycardia（頻脈） | Mild | 2 (13.3) | 2 (13.3) | 1 (6.7) |
| Cardiac disorders（心臓障害） | Moderate | 0 | 1 (6.7) | 0 |
| Bradycardia（徐脈） | Moderate | 0 | 1 (6.7) | 0 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | Mild | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| Nausea（悪心） | Mild | 0 | 1 (6.7) | 0 |
| Vomiting（嘔吐） | Mild | 0 | 1 (6.7) | 0 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | Mild | 2 (13.3) | 0 | 0 |
| Dizziness（浮動性めまい） | Mild | 2 (13.3) | 0 | 0 |
| Somnolence（傾眠） | Mild | 1 (6.7) | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | Mild | 1 (6.7) | 4 (26.7) | 3 (20.0) |
| Hypoxia（低酸素症） | Mild | 1 (6.7) | 4 (26.7) | 3 (20.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | Moderate | 0 | 1 (6.7) | 0 |
| Hypoxia（低酸素症） | Moderate | 0 | 1 (6.7) | 0 |
| Vascular disorders（血管障害） | Mild | 2 (13.3) | 1 (6.7) | 6 (40.0) |
| Hypotension（低血圧） | Mild | 2 (13.3) | 1 (6.7) | 6 (40.0) |
| Vascular disorders（血管障害） | Moderate | 0 | 4 (26.7) | 2 (13.3) |
| Hypotension（低血圧） | Moderate | 0 | 4 (26.7) | 2 (13.3) |

N = number of subjects exposed; n = number of subjects with TEAE; % = n/N * 100; TEAE = treatment-emergent adverse event

For subjects with multiple adverse events of the same preferred term and of different intensities, the adverse event with the highest assessment of intensity was used in this summary

MedDRA Version: 11.0

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 37〕

表 2.7.6.4-35　治験薬との関連性を否定できない重症度別の治療下で発現した有害事象の発現件数（Part B）（安全性解析対象集団）

| System organ class<br>preferred term | Intensity | Treatment<br>0.04 mg/kg<br>N = 15 | <br>0.075 mg/kg<br>N = 15 | <br>0.1 mg/kg<br>N = 15 |
|---|---|---|---|---|
| Cardiac disorders（心臓障害） | Mild | 3 | 4 | 2 |
| Bradycardia（徐脈） | Mild | 0 | 1 | 0 |
| Tachycardia（頻脈） | Mild | 3 | 3 | 2 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | Moderate | 0 | 1 | 0 |
| Bradycardia（徐脈） | Moderate | 0 | 1 | 0 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | Mild | 0 | 2 | 0 |
| Nausea（悪心） | Mild | 0 | 1 | 0 |
| Vomiting（嘔吐） | Mild | 0 | 1 | 0 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | Mild | 3 | 0 | 0 |
| Dizziness（浮動性めまい） | Mild | 2 | 0 | 0 |
| Somnolence（傾眠） | Mild | 1 | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | Mild | 2 | 7 | 4 |
| Hypoxia（低酸素症） | Mild | 2 | 7 | 4 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | Moderate | 0 | 1 | 0 |
| Hypoxia（低酸素症） | Moderate | 0 | 1 | 0 |
| Vascular disorders（血管障害） | Mild | 2 | 2 | 9 |
| Hypotension（低血圧） | Mild | 2 | 2 | 9 |
| Vascular disorders（血管障害） | Moderate | 0 | 5 | 2 |
| Hypotension（低血圧） | Moderate | 0 | 5 | 2 |

N = number of subjects
Data are presented as number of TEAEs
MedDRA Version: 11.0
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 38〕

4)　特に注目すべき有害事象

本治験中の AESI を以下に示す。なお、Part A 及び Part B では呼吸抑制又は鎮静延長に関する AESI はみられなかった。

a)　Part A

Part A における AESI の発現割合を表 2.7.6.4-36 に示す。

フルマゼニル群の 2 名（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）で軽度の頻脈が発現した。両被験者は、治験薬投与前の心拍数が速く、治験薬との関連性は否定された。被験者番号 [redacted] は、治験薬投与後にさらに 2 件の頻脈を発現した。1 件は投与後約 45 分、もう 1 件は投与 1 日後に発現したが、いずれも 40 分以内に回復した。

治験薬との関連性が否定できない軽度の低酸素症が、2 名（プラセボ群及びフルマゼニル群の各 1 名）で発現し、CNS7056 投与 5 分以内に $SpO_2$<90%が短時間継続したが、1 分以内に回復した。酸素投与や用手換気又は人工呼吸器は必要としなかった。

表 2.7.6.4-36　特に注目すべき有害事象の発現割合（Part A）（安全性解析対象集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Treatment<br>Placebo<br>N = 6<br>n (%) E | Treatment<br>Flumazenil<br>N = 6<br>n (%) E |
|---|---|---|
| Cardiac disorders（心臓障害） | 0 | 2 (33.3) 3 |
| Tachycardia*（頻脈） | 0 | 2 (33.3) 3 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 1 (16.7) 2 | 1 (16.7) 1 |
| Hypoxia（低酸素症） | 1 (16.7) 2 | 1 (16.7) 1 |

N = number of subjects exposed; n = number of subjects with TEAE; % = n/N * 100; E = number of events
*Tachycardia was not defined as an AESI in the protocol, but was added for safety analysis at the request of the DMC.
MedDRA Version: 11.0
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 39〕

b)　Part B

Part B における AESI の発現割合を表 2.7.6.4-37 に示す。

Part B で多く認められた AESI は低血圧〔11 名（24.4%）〕であり、中等度の事象が最も多く認められた〔6 名（13.3%）〕。低血圧は、0.04 mg/kg 群、0.075 mg/kg、及び 0.1 mg/kg 群で、それぞれ 20、33.3、及び 20%に発現した。

0.04 mg/kg 群は、最初の治験実施計画書の規定とおり、生理食塩液の投与を行わずに CNS7056 を投与した。0.075 mg/kg 群で低血圧を発現した被験者は、1 名を除き、生理食塩液投与前に CNS7056 が投与された。また、0.1 mg/kg 群の被験者は、あらかじめ生理食塩液が投与され、フェンタニル投与 10 分後（又は 5 分後）に CNS7056 を投与された。さらに、0.075 mg/kg 群の低血圧を発現した全 5 名は、0.04 mg/kg 及び 0.1 mg/kg 群の各 1/3 名（33.3%）と同様、フェンタニルが追加投与された。0.075 mg/kg 群で発現した低血圧は発現割合が高く、重症度も高かった。ただし、前述したとおり、低血圧に対する予防策が各投与群において異なるため、このことが投与量の違いによるものであるか結論することはできなかった。

低酸素症は、0.04 mg/kg、0.075 mg/kg、及び 0.1 mg/kg 群において、それぞれ 6.7、33.3、及び 20%で発現した。1 名を除き、これらの事象は、軽度で治験薬との関連性を否定できなかったが、事象発現から数分以内に消失した。1 名（被験者番号：[redacted]）では、低酸素症（2 件）が長時間継続した。詳細を 2.7.6.4.9 項に示す。

頻脈は、投与群間で同様の発現割合（13.3～20%）であった。頻脈の重症度は全て軽度であり、処置を施すことなく回復した。約 50%の頻脈は治験薬との関連性が否定された。

徐脈が 1 名〔被験者番号：[redacted]（0.075 mg/kg 群）〕2 件に発現した。重症度は 1 件が軽度、1 件は中等度で、いずれも治験薬との関連性が否定できないと判断された。中等度の徐脈は中等度の低血圧の事象と同時に発現し、持続時間はそれぞれ 2 分間及び 1 分間であった。生理食塩液で処置後、2 件の徐脈及び低血圧は消失した。詳細を 2.7.6.4.9 項に示す。

表 2.7.6.4-37　特に注目すべき有害事象の発現割合（Part B）（安全性解析対象集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term | Treatment<br>0.04 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) E | <br>0.075 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) E | <br>0.1 mg/kg<br>N = 15<br>n (%) E |
|---|---|---|---|
| Cardiac disorders（心臓障害） | 3 (20.0) 6 | 4 (26.7) 6 | 2 (13.3) 4 |
| Bradycardia（徐脈） | 0 | 1 (6.7) 2 | 0 |
| Tachycardia†（頻脈） | 3 (20.0) 6 | 3 (20.0) 4 | 2 (13.3) 4 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 1 (6.7) 2 | 5 (33.3) 8 | 3 (20.0) 4 |
| Hypoxia（低酸素症） | 1 (6.7) 2 | 5 (33.3) 8 | 3 (20.0) 4 |
| Vascular disorders（血管障害） | 3 (20.0) 3 | 5 (33.3) 7 | 3 (20.0) 4 |
| Hypotension*（低血圧） | 3 (20.0) 3 | 5 (33.3) 7 | 3 (20.0) 4 |

*The lower level term was used to categorize hypotension, since only these events met the protocol definition of the AESI of hypotension
†Tachycardia was not defined as an AESI in the protocol, but was added for safety analysis at the request of the DMC.
N = number of subjects exposed; n = number of subjects with TEAE; % = n/N * 100; E = number of events
MedDRA Version: 11.0
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Table 40〕

5)　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象

a)　死亡

本治験において死亡例は認められなかった。

b)　その他の重篤な有害事象

本治験において重篤な有害事象は認められなかった。

c)　他の重要な有害事象

本治験において、有害事象による治験中止は 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）認められた。詳細を 2.7.6.4.9 項に示す。

6)　気道管理

a)　Part A

Part A では気道管理を必要とした被験者はいなかった。

b)　Part B

Part B では、被験者番号 [redacted]（0.075 mg/kg 群）が中等度の低酸素症（AESI）により酸素マスクを必要とした。また、被験者番号 [redacted]（0.1 mg/kg 群）では軽度の低酸素症（AESI）により顎先挙上が実施された。両事象共に治験薬との関連性を否定できないと判断されたが、医学的処置後に速やかに回復した。詳細を 2.7.6.4.9 項に示す。

(3)　バイタルサイン

1)　血圧、心拍数

a)　Part A

Part A における収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数の推移を図 2.7.6.4-6、図 2.7.6.4-7、及び図 2.7.6.4-8 に示す。

平均収縮期血圧は 90 mmHg 以上及び平均拡張期血圧は 50 mmHg 以上で推移した。

フルマゼニル群及びプラセボ群の両群において、投与 2 分後に約 22～27 bpm の心拍数の増加

が認められたが、フルマゼニル群では約 20 分、プラセボ群では約 35～45 分でベースライン値に復した。観察期間中の心拍数（平均値）は、55～95 bpm で推移した。

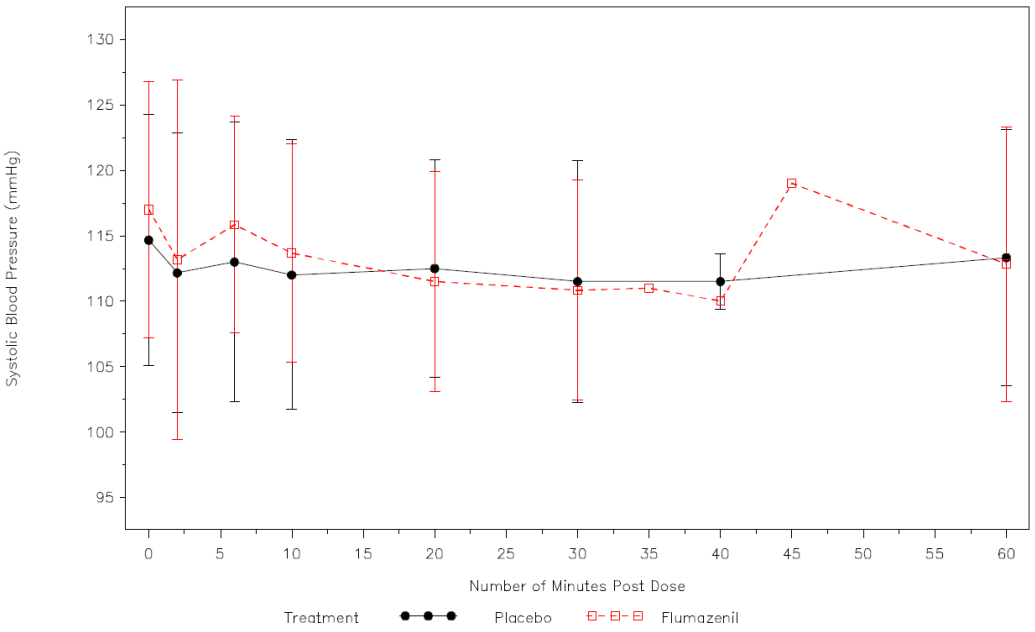



図 2.7.6.4-6　収縮期血圧の推移（平均値、標準偏差）（Part A）（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 14.3.1.1〕

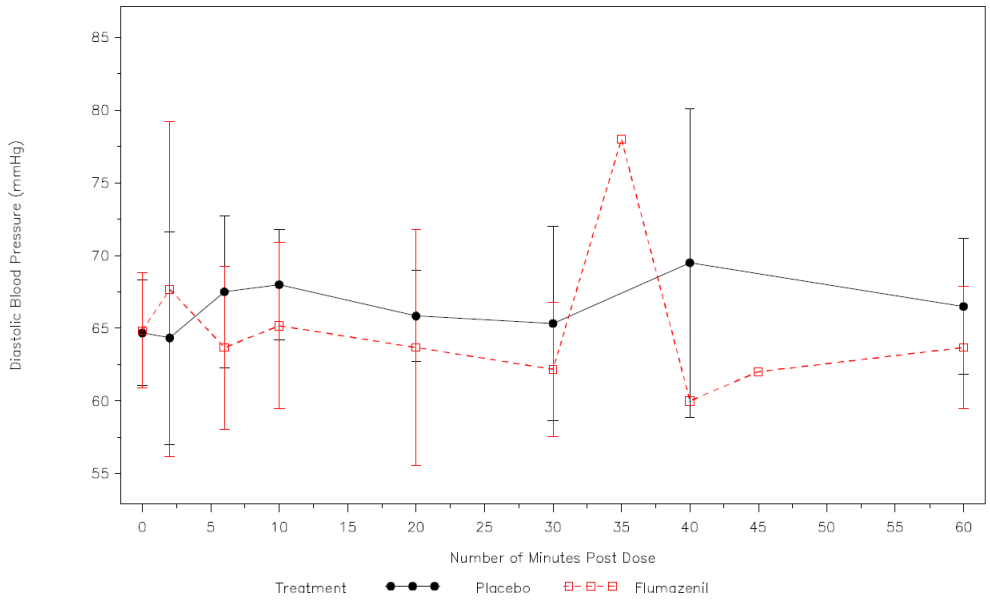



図 2.7.6.4-7　拡張期血圧の推移（平均値、標準偏差）（Part A）（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 14.3.1.1〕

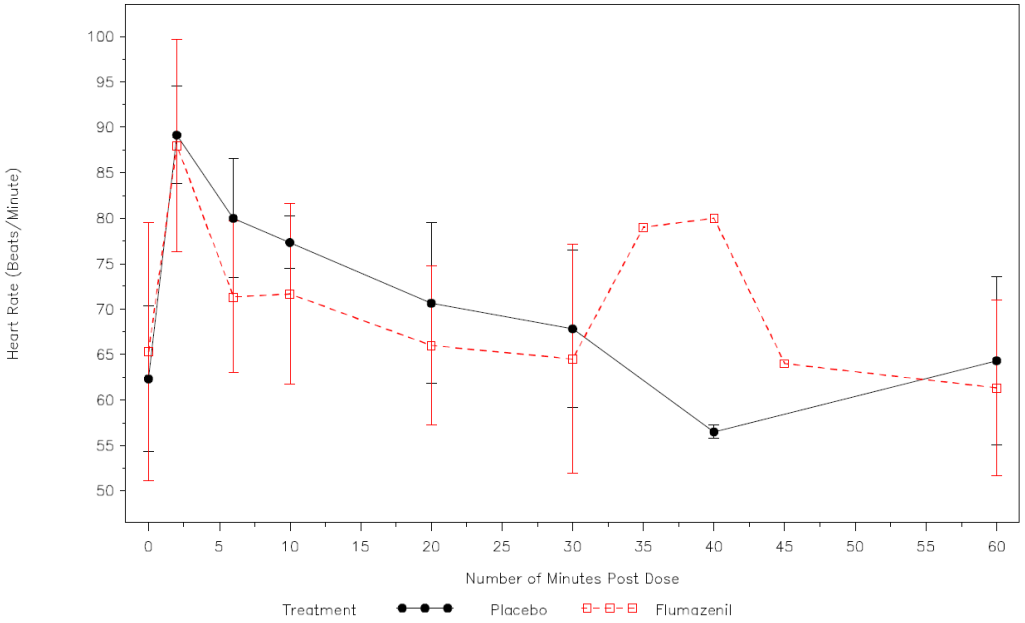



図 2.7.6.4-8　心拍数の推移（平均値、標準偏差）（Part A）（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 14.3.1.1〕

b)　Part B

Part B における収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数の推移を図 2.7.6.4-9、図 2.7.6.4-10、及び図 2.7.6.4-11 に示す。

全ての投与群においてCNS7056の初回投与から投与30分後まで平均収縮期血圧（11~25 mmHg）及び平均拡張期血圧（5～18 mmHg）の低下が観察された。また、平均収縮期血圧は 90 mmHg 以上及び平均拡張期血圧は 50 mmHg 以上で推移した。

心拍数（平均値）は、投与後 2～30 分で 6～13 bpm 増加した、観察された心拍数（平均値）は全て 55～80 bpm の正常範囲で推移した。

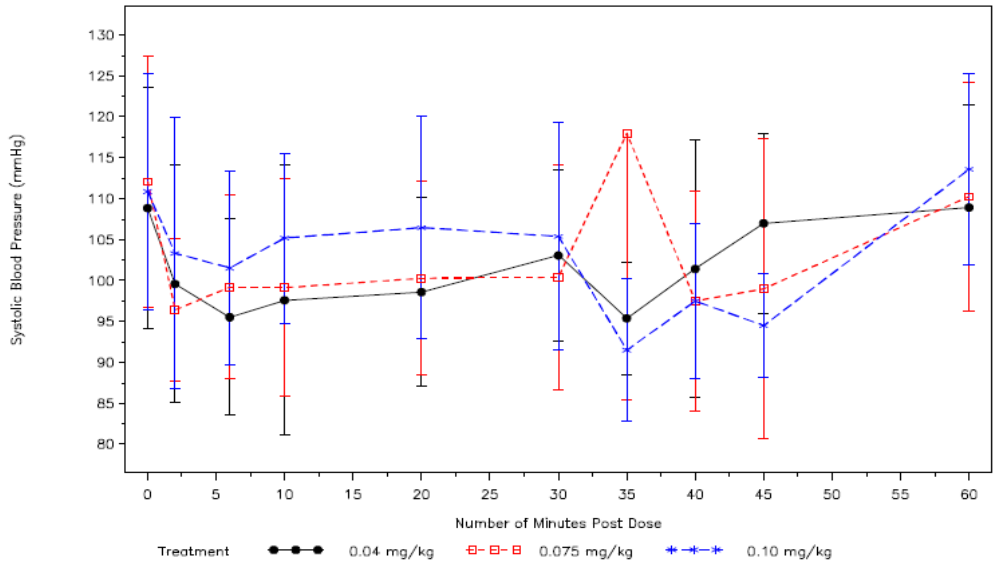



図 2.7.6.4-9　収縮期血圧の推移（平均値、標準偏差）（Part B）（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 14.3.1.1〕

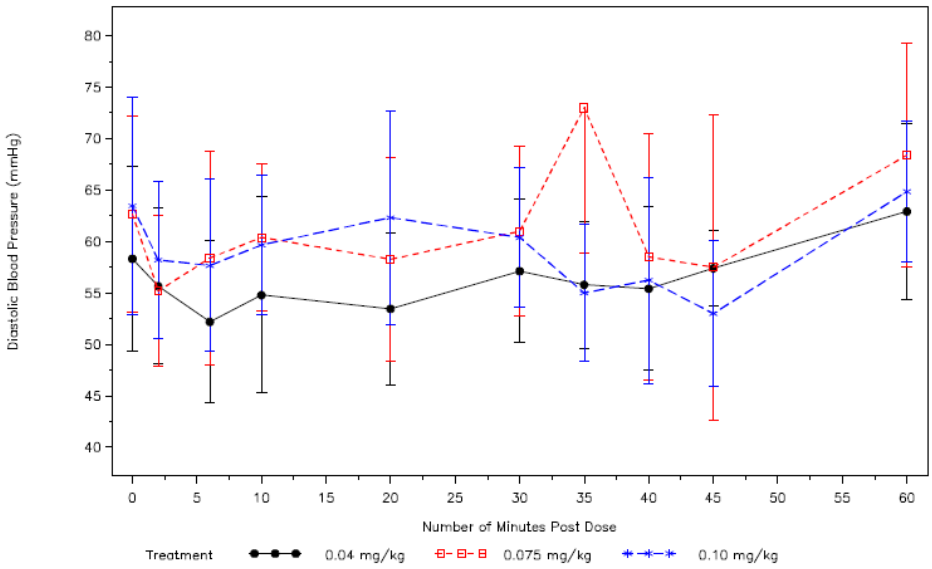



図 2.7.6.4-10　拡張期血圧の推移（平均値、標準偏差）（Part B）（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 14.3.1.1〕

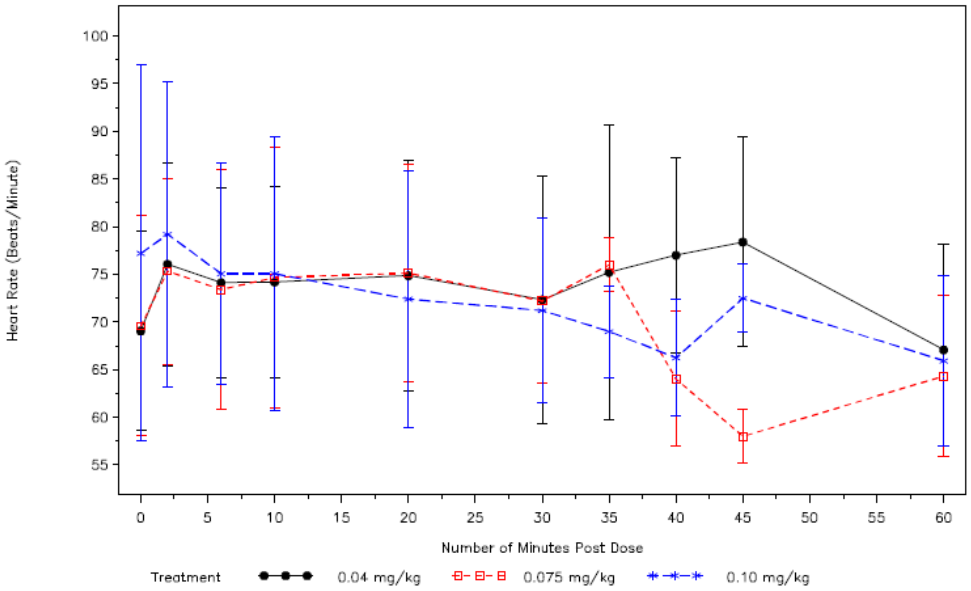



図 2.7.6.4-11　心拍数の推移（平均値、標準偏差）（Part B）（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 14.3.1.1〕

2)　$SpO_2$、呼吸数、体温

a)　Part A

Part A における $SpO_2$ の推移を図 2.7.6.4-12、呼吸数の推移を図 2.7.6.4-13 に示す。

Part A の $SpO_2$ は、治験薬との関連性を否定できない 1 分未満で持続した軽度の低酸素症を発現した 2 名を除き、投与後、全ての時点で> 95%であった。低酸素症を発現した 2 名のうち、1 名は CNS7056 投与 3 分後及び 5 分後に 2 回の低酸素症を発現し、他の 1 名は CNS7056 投与 1 分後に 1 回の低酸素症を発現した。いずれも低酸素症の治療は必要としなかった。

治験期間中の呼吸数（平均値）は 14～17 回/分であり、個々の呼吸数は 10～24 回/分の範囲で推移した。また、いずれの時点においても呼吸抑制（ベースラインから<8 回/分の呼吸数低下）は観察されなかった。呼吸数のベースラインからの変化量は−8～8 回/分の範囲であった。

また、治験期間中の体温は 35.5～37.6℃ の正常範囲内であった。

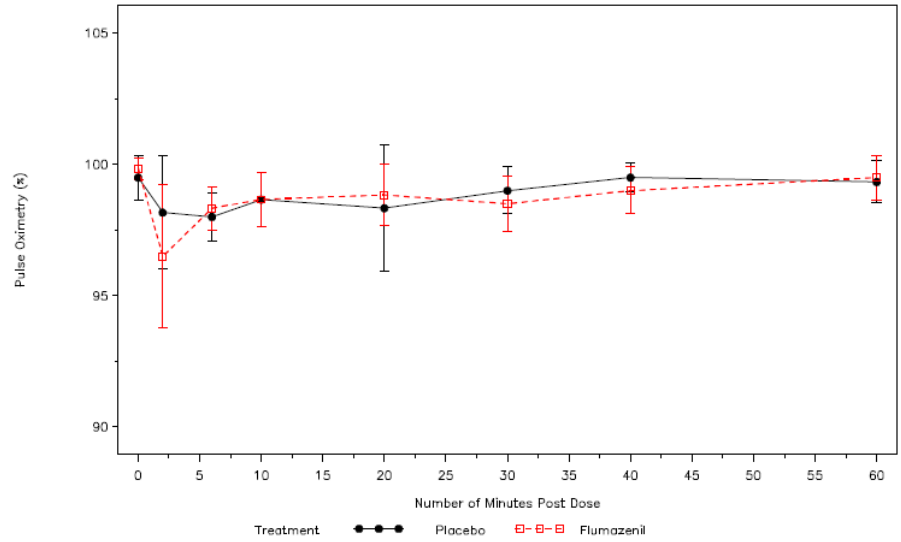



図 2.7.6.4-12　$SpO_2$ の推移（平均値、標準偏差）（Part A）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 14.3.2.1〕

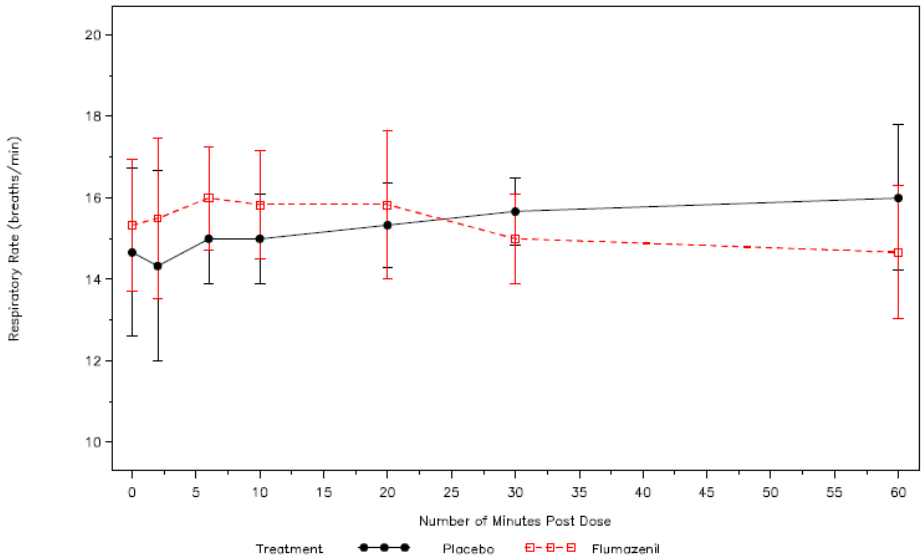



図 2.7.6.4-13　呼吸数の推移（平均値、標準偏差）（Part A）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 14.3.1.5〕

b)　Part B

Part B における $SpO_2$ の推移及び呼吸数の推移を図 2.7.6.4-14 及び図 2.7.6.4-15 に示す。

Part B の $SpO_2$（平均値）は、0.075 及び 0.1 mg/kg 群では、初回の CNS7056 投与 15 分後にわずかに低下し（<5%）、その後、投与 60 分後までにベースライン値に復した。

治験期間中に $SpO_2$（平均値）が 94%未満に低下することはなかったが、低酸素症（TEAE）が 9 名（全体の 20%）に発現した。このうち、2 名（0.04 mg/kg 群及び 0.1 mg/kg 群で各 1 名）で、低酸素症発現前にフェンタニルの追加投与が行われた。

治験期間中の呼吸数（平均値）は 14～17 回/分であり、個々の呼吸数は 10～24 回/分の範囲で推移した。また、いずれの時点においても呼吸抑制（ベースラインから<8 回/分の呼吸数低下）は観察されなかった。呼吸数のベースラインからの変化量は−8～8 回/分の範囲であった。
なお、治験期間中の体温は 35.5～37.6°C の正常範囲内であった。

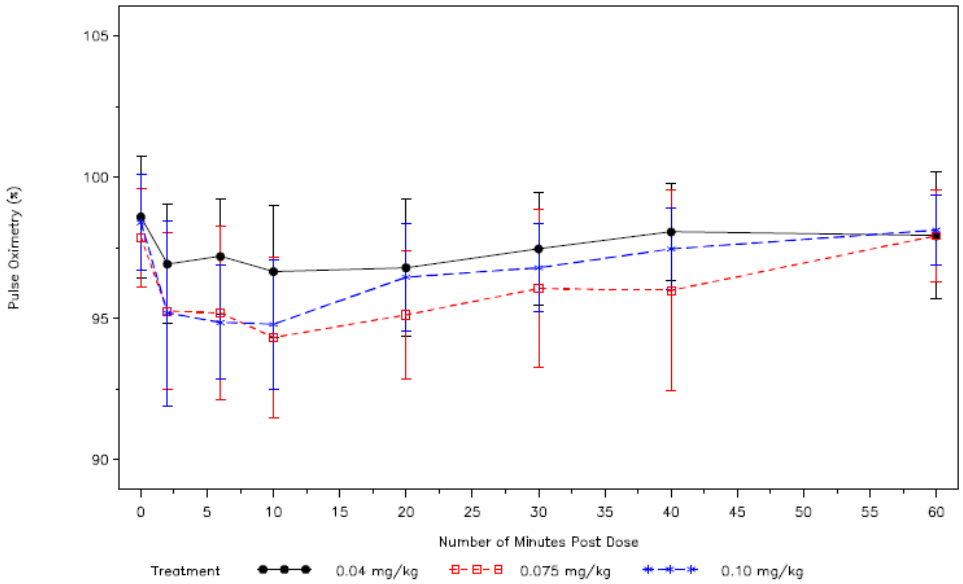



図 2.7.6.4-14　$SpO_2$ の推移（平均値、標準偏差）（Part B）（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 14.3.2.1〕

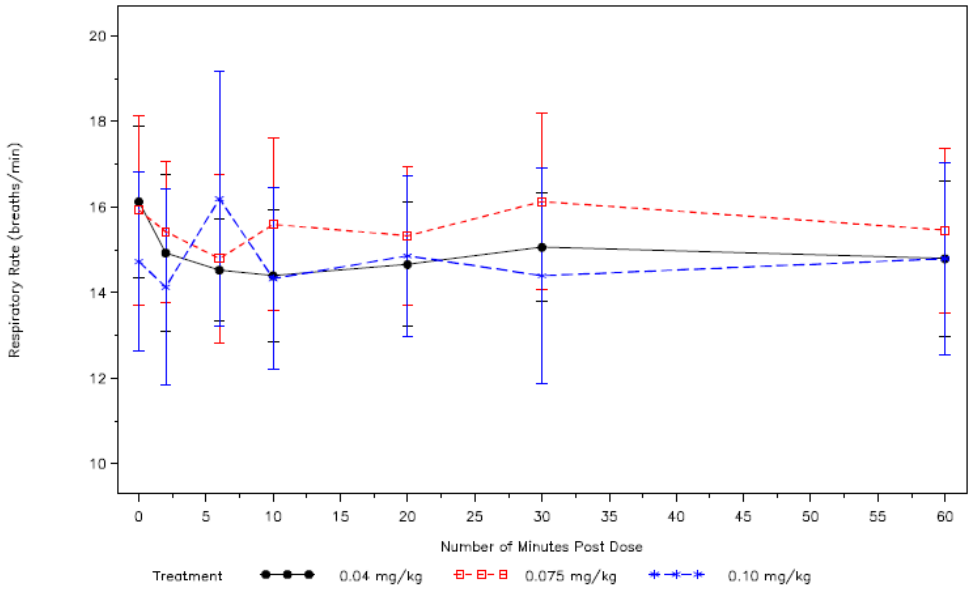



図 2.7.6.4-15　呼吸数の推移（平均値、標準偏差）（Part B）（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-002 試験（5.3.3.1-4）］Figure 14.3.1.5〕

(4) 臨床検査値

治験期間（Part A 又は Part B）をとおし、臨床的に意義のある異常値は認められなかった。

(5) 心電図

治験期間（Part A 又は Part B）をとおし、投与後の QTcB 又は QTcF 間隔が≥450 msec の被験者はみられず、臨床的に意義のある心電図の異常は認められなかった。

(6) テレメトリー

テレメトリー心電図のデータより、被験者番号[redacted]（Part B、0.1 mg/kg）では臨床的に意義のある洞性頻脈が認められ、被験者番号[redacted]（Part B、0.1 mg/kg）では洞性頻脈及び洞性不整脈が認められた。これらの事象は有害事象として記録され、治験薬と関連性を否定できないと判断された。

(7) 身体所見

臨床的に意義のある所見は認められなかった。

(8) 注射時疼痛の VAS

1) Part A

完全覚醒 10 分後の注射時疼痛（100 mm scale VAS で平均≤2.5 mm）はほとんど報告されず、プラセボ又はフルマゼニルの各投与群に明らかな差はなかった。

2) Part B

完全覚醒 10 分後の注射時疼痛は、投与群間での顕著な差はみられなかった（平均 7.7～10.3 mm）。なお、0.04 mg/kg 群のみが、投与 1 分後の評価を実施するのに十分な被験者数を有しており、その時点での VAS の平均値は 8.8 mm であった。

### 2.7.6.4.8 結論

(1) 有効性の結論

1) Part A

フルマゼニルは CNS7056 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 分から約 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。

2) Part B

CNS7056 の最終投与後から完全覚醒までの時間（平均）は、全ての投与群において短かった（0.1 mg/kg 群で約 7 分、0.04 mg/kg 群、及び 0.075 mg/kg 群で約 10 分）。鎮静開始までの時間及びピーク鎮静になるまでの時間において、投与群間に臨床的に意義のある差はなく、全て 1 分未満の差であった。退室可能までの時間は、いずれの投与群でも同様であり、CNS7056 の最終投与から約 24 分であった。完全覚醒後、再鎮静した被験者はいなかった。

本治験で使用された投与量（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。

(2) 薬物動態の結論

CNS7056 の PK パラメータ分析から、$AUC_{0\text{-}inf}$ と累積投与量には、ほぼ用量比例的関連性があることが示された。また、CNS7056 の急速なクリアランス、短い $t_{1/2}$、及び大きな分布容積より、CNS7056 は組織への迅速な分布及び排出されることが示された。代謝産物である CNS7054 は、迅速かつ広範囲に代謝されることも示された。CNS7056 の投与量の 50%以上が代謝産物である CNS7054 として尿中に排泄された。CNS7056 は尿中での未変化体としての排泄はほとんどなかった。

(3) 安全性の結論

本治験において、CNS7056 は全般的に良好な忍容性を示した。死亡例、重篤、及び高度の TEAE はみられなかった。多くの TEAE の重症度は軽度であり、その持続期間も一時的で、医学的処置なしに回復した。高頻度に発現した AESI は、低血圧（全体で 24.1%）及び低酸素症（全体で 20%）であり、低血圧は生理食塩液の静脈投与により適切に管理され、低酸素症は 2 分以内に回復した。

(4) 全般的結論

大腸内視鏡検査施行の健康成人（ASA 分類 I）において、CNS7056 は、本治験で使用された投与量（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 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、良好な忍容性を示した。

## 2.7.6.4.9 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

(1) 死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の叙述

1) 他の重要な有害事象

a) 被験者番号[redacted]（Part B、0.04 mg/kg 群）：低血圧（AESI）/治験中止

（男性、2[redacted]歳、[redacted] cm、[redacted]kg、[redacted] $kg/m^2$、非ヒスパニック/ラテン系、黒人/アフリカ系アメリカ人）

投与前日* 、被験者は入院し、13 時 03 分、腸管処置を開始した。同 14 時 00 分、腹部痙攣（軽度、治験薬との関連性なし）を発現したが、医学的処置を行うことなく 4.5 時間以内に回復した。

投与1日目* 12 時 51 分に、被験者はフェンタニル 50 µg 投与したが、12 時 53 分に低血圧（TEAE）を発現し、血圧は 124/63 mmHg から 80/40 mmHg に低下した。被験者の血圧は CNS7056 投与前に 85/41 mmHg まで回復し、12 時 55 分、被験者には 0.04 mg/kg の CNS7056 が初回投与され、12 時 58 分～13 時 00 分に CNS7056 を追加投与された。12 時 59 分～13 時 01 分の MOAA/S スコアが 3 及び 4 に低下した 3 分間を除き、MOAA/S スコアは 5 の覚醒状態にあった。13 時 00 分の CNS7056 追加投与後、13 時 01 分に発現した低血圧（81/41 mmHg）のため、被験者は治験を中止し、処置も中止した。13 時 15 分まで血圧は 80 mmHg 台（収縮期）及び 40 mmHg 台（拡張期）に留まり、その後 104/55 mmHg まで回復した。

Follow-up 来院時（1 週後）の血圧は 102/59 mmHg であった。この低血圧の重症度は軽度で治験薬との関連性は否定され、フェンタニル投与との関連性がおそらくありと判断された。



*情報提供時に置換

b) 被験者番号[redacted]（Part B、0.1 mg/kg 群）：低血圧及び低酸素症（AESI）/治験中止
（女性、6[redacted] 歳、[redacted] cm、[redacted] kg、[redacted] kg/m$^2$、非ヒスパニック/ラテン系白人）

投与前日* 、被験者は腸管処置を開始した（副作用なし）。

投与1日目* 7 時 51 分、被験者はフェンタニル 50 µg を投与され、その 2 分後、血圧が 113/61 mmHg から 100/50 mmHg に低下した。8 時 00 分、0.1 mg/kg の CNS7056 が初回投与され、その約 1 分後、意識を消失した（MOAA/S スコア=0）。

8 時 2 分、血圧は 85/48 mmHg に低下し、低酸素症（$SpO_2$：88%）が発現した。8 時 4 分、低血圧（77/38 mmHg）（AESI）を発現した。被験者は、低血圧及び低酸素症のために治験中止となり、大腸内視鏡検査は実施しなかった。低血圧は 8 時 6 分に回復し（92/49 mmHg）、低酸素症は 8 時 3 分に回復した。8 時 6 分、被験者は意識を回復した（MOAA/S スコア=5）。低血圧（4 分間持続）の重症度は中等度、低酸素（1 分間持続）の重症度は軽度であった。両事象は治験薬との関連性を否定できないと判断された。

c) 被験者番号[redacted]（Part B、0.075 mg/kg 群）：低血圧、徐脈、低酸素症、及び気道確保
（男性、5[redacted] 歳、[redacted]cm、[redacted] kg、[redacted] kg/m$^2$、ヒスパニック/ラテン系白人）

投与前日* 、被験者は腸管処置を開始した。

投与1日目* 8 時 56 分、被験者はフェンタニル 50 µg を投与され、9 時 1 分、0.075 mg/kg の CNS7056 が初回投与された。9 時 2 分、大腸内視鏡が挿入され、中等度の低酸素症（$SpO_2$：89%）を発現した。$SpO_2$ は 9 時 13 分まで 88～93%の間で推移した。9 時 4 分、0.04 mg/kg の CNS7056 の追加投与を行った。9 時 5 分及び 9 時 8 分に断続的な徐脈を 2 回発現した（それぞれ 38 bpm、中等度及び軽度）。頻脈はそれぞれ 2 分及び 1 分間持続した。9 時 9 分、心拍数は 49 bpm であった。9 時 6 分、フェンタニル 25 µg の追加投与が行われた。

9 時 9 分、中等度の低血圧（75/46 mmHg；ベースライン時 117/79 mmHg）を発現した。

9 時 10 分～9 時 35 分、0.9%生理食塩液（400 mL）が低血圧及び徐脈の治療のため投与された。

9 時 10 分～9 時 59 分、酸素マスク（酸素 5 L/min）を低酸素症の治療のため使用した。

9 時 14 分及び 9 時 19 分、0.04 mg/kg の CNS7056 を追加投与した。

9 時 15 分～9 時 24 分、被験者の MOAA/S スコアは間欠的な意識消失を示した。

9 時 20 分に大腸内視鏡検査が完了し、9 時 32 分に被験者は完全覚醒した。

9 時 41 分、軽度の低酸素症（$SpO_2$：86%）が認められたが、10 時 1 分（$SpO_2$：96%）に回復した。

2 件の徐脈（軽度 1 件、中等度 1 件、それぞれ 1～2 分間）、低血圧（中等度、3 分間持続）、低酸素症 2 件（中等度 1 件、軽度 1 件、10 分及び 20 分間持続）は全て治験薬との関連性を否定できないと判断された。

d) 被験者番号[redacted]（Part B、0.1 mg/kg）：低酸素症及び気道確保
（男性、3[redacted] 歳、[redacted] cm、[redacted] kg、[redacted] kg/m$^2$、非ヒスパニック/ラテン系白人）

投与前日* 、被験者は腸管処置を開始した（副作用なし）。

投与1日目* 7 時 51 分、被験者は 50 µg のフェンタニルを投与され、8 時 00 分、0.1 mg/kg の CNS7056 を初回投与された。8 時 2 分、大腸内視鏡が挿入され、8 時 3 分、0.04 mg/kg の CNS7056 及び 25 µg のフェンタニルの追加投与を行った。

8 時 4 分（フェンタニル追加投与 1 分後）、軽度の低酸素症（$SpO_2 < 90\%$）を発現したが、8 時



*情報提供時に置換

7 分までに消失した。8 時 8 分、8 時 10 分、8 時 14 分、8 時 19 分、及び 8 時 29 分に 0.04 mg/kg の CNS7056 の追加投与を行った。8 時 5 分及び 8 時 32 分の間に、被験者の MOAA/S スコアは間欠的な意識消失を示した。

8 時 15 分、軽度の低酸素症（$SpO_2$：88%）を発現したが、顎先挙上が施行され、1 分以内に消失した。

8 時 21 分、大腸内視鏡を取り除いた。2 件の低酸素症（3 分及び 1 分間持続）の重症度は軽度であり、治験薬との関連性を否定できないと判断された。

## 2.7.6.5 慢性肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（ONO-2745IVU007 試験、評価資料）（資料番号 5.3.3.3-1）

### 2.7.6.5.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.5-2（スクリーニング～投与後 20 分間）及び表 2.7.6.5-3（治験薬投与後 25 分間～Follow-up Visit）に示す。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略

| | |
|---|---|
| 治験実施計画書番号 | ONO-2745IVU007 |
| 治験の標題 | 慢性肝機能障害患者を対象とした ONO-2745/CNS7056 の薬物動態（PK）及び安全性を健康成人とマッチングさせて比較する非盲検、単回静脈内投与試験 |
| 開発フェーズ | 第 I 相 |
| 目的 | 肝機能障害患者及びマッチングした健康成人を対象とし、ONO-2745/CNS7056 の PK 及び安全性を比較試験により評価する。 |
| 治験デザイン | 非盲検、単回投与 |
| 治験方法 | 本治験では「Reduced Study Design」（図 2.7.6.5-1 参照）を用いた非盲検、単回静脈内投与試験により実施した。健康成人を、年齢（±5 歳）、性別、BMI（±15%）に基づき、中等度肝機能障害患者のマッチング対照とした。<br><br>【用法・用量】<br>空腹時（10 時間以上）、0.1 mg/kg の ONO-2745/CNS7056 を単回（1 分間）静脈内投与した。高度肝機能障害群（Part 3）の用量は、中等度肝機能障害群（Part 1）への投与の PK 及び安全性の結果に基づき調整し、治験初期で得た曝露量を超えないこととした。 |
| 対象 | 【対象】<br>Part 1：中等度肝機能障害患者及びマッチング健康成人<br>Part 2：Part 1 で中等度肝機能障害患者とマッチング健康成人の AUC 又は $C_{max}$ の差が 2 倍以上あった場合、軽度肝機能障害患者及びマッチング健康成人<br>Part 3：高度肝機能障害患者<br><br>【選択基準】<br>1. 18～65 歳の男女<br>2. スクリーニング時（アルコール検査なし）及び Day -1（アルコール検査あり）に、指定の薬物乱用試験が陰性である者（肝機能障害患者については、基礎疾患に関して許可された処方薬の薬物スクリーニング検査が陽性であることは容認する）<br>3. 同意説明文書を理解し、自ら署名できる者<br>4. 女性については、閉経後少なくとも 1 年以上経過している、又は外科的処置（卵管結紮術、子宮摘出など）後 90 日以上経過している者。あるいは、同意取得時から治験終了時まで避妊を行うことに同意した者。<br>避妊方法：殺精子剤を含む非ホルモン性子宮内器具、女性用コンドーム、避妊スポンジ、膣内装置、ペッサリー、及び子宮頸管キャップ<br>また、パートナーは殺精子剤を含む男性用コンドームを使うことに同意している、又は不妊症あるいは性的活動がなく精管切除した男性<br>5. B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）、B 型肝炎ウイルスコア抗体（anti-HBc）、C 型肝炎スクリーニング（マッチング健康成人のみ）、及び HIV 抗体スクリーニング検査が陰性である者<br>6. 治験薬投与 2 時間前から投与 4 時間後まで禁煙することに同意した者<br>7. クレアチンクリアランスが 50 mL/min 以上である者<br><br>＜肝機能障害患者＞<br>・ 治験薬投与前 28 日間、肝機能が安定している者<br>・ 治験薬投与前 28 日間、使用薬剤の用法・用量が安定している者<br>・ 肝機能以外の臨床検査値に医学的に意義のある異常がない者<br>・ 被験者の年齢及び肝機能障害の程度に応じ、許容されるバイタルサイン値である |

| | |
|---|---|
| | 者<br>・ スクリーニングから治験薬投与前までに肝疾患の臨床的悪化がない者<br>・ 門脈体循環シャントを有しない者（高度の肝機能障害患者を除く）<br>・ 肝腎症候群を有しない者<br>・ 治験薬投与前 12 ヵ月以内に消化管出血の治療を受けていない者<br>・ 治験薬投与前 12 ヵ月以内に肝性脳症に対する薬剤を追加していない者（高度の肝機能障害患者は 6 ヵ月以内）<br>・ ヘモグロビン 9 g/dL 以上で、貧血症状が臨床的に意義のない場合、肝疾患による貧血を有する者は組入れ可とする<br><br>＜マッチング健康成人＞<br>・ 既往歴、身体所見、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図に、臨床的に意義のある所見のない健康成人<br>・ ALT、AST、γ-GTP、及び総ビリルビンが基準値内の肝機能正常者<br>・ 肝機能障害患者と人口統計学的に同程度の者（年齢±5 歳、性別、及び BMI±15%）<br>・ 臨床検査値〔血液生化学検査（10 時間以上の絶食）、血液学的検査、尿検査、プロトロンビン時間、及び INR〕が基準値内の者。ただし、治験担当医師が臨床的に意義はないと判断した者は組入れ可とする。<br><br>【除外基準】<br>1. 代謝、アレルギー、皮膚、肝臓（マッチング健康成人のみ）、腎臓、血液、呼吸機能、心機能、胃腸機能、神経系、又は精神神経系の疾患に関して重大な既往歴又は臨床症状がある者（治験担当医師、治験依頼者、及び治験依頼者の代理が判断する）<br>2. 安全性やデータ解釈に影響するような肝臓以外の障害又は症状がある者<br>3. 治験担当医師、治験依頼者、及び治験依頼者の代理が同意しない限り、薬物や食物、その他物質などに重大な過敏症状や不耐性、又はアレルギーの既往歴がある者（治験担当医師、治験依頼者、及び治験依頼者の代理が判断する）<br>4. 12 誘導心電図で異常〔例：臨床的に意義のある QT 補正間隔（QTc）延長（男性で繰り返し QTc が 450 msec を超える、女性で 470 msec を超える）など〕があった者で、治験担当医師の臨床的に意義があると判断された者<br>5. 治験薬投与 1 年前までにアルコール又は薬物中毒の既往歴がある者（マッチング健康成人のみ）<br>6. 治験担当医師及び治験依頼者が容認、又は肝機能障害患者の通常治療の一部（避妊制限は保持したまま）としてみなさない限り、治験薬投与 14 日前以内に経口、埋め込み式、注射又は経皮吸収型避妊薬を使用している者（女性）及び治験薬投与 14 日前以内に処方薬/市販品（肝機能障害患者の容認された併用薬は除く）の使用がある者<br>7. 治験薬投与前において、ベンゾジアゼピン系薬剤の消失半減期の 5 倍の以内に、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用歴がある者<br>8. 全ての被験者について、治験担当医師及び治験依頼者が容認しない限り、治験薬投与 7 日前に一般用医薬品（OTC）、非処方薬（ビタミン、ミネラル、フィトセラピー/ハーブ/植物由来の薬剤）の使用がある者<br>9. 治験薬投与前 28 日以内又は半減期の 5 倍以内のどちらか長い方に治験薬の投与を受ける他の治験へ参加した者<br>10. 末梢動脈へのアクセスが困難な者〔アレンテスト（橈骨/尺骨動脈血流）によって判断〕<br>11. 努力性肺活量（FVC）の%及び推定%が 70%未満、又は 1 秒量（$FEV_1$）が 1000 mL 未満である者。肝機能障害者のみにおいて、これらの数値が被験者の実際の身体状態に影響していない場合、呼吸器科医による追加評価及び治験依頼者のメディカルチームによる協議が推奨された。<br>12. スクリーニング 28 日前以内の献血及び 14 日以内の血漿成分献血をした者<br>13. 治験薬投与前 60 日以内に血液製剤の投与を受けた者<br>14. 治験担当医師、治験依頼者、及び治験依頼者の代理の見解により、治験完了及び組入れを制限されるような急性又は慢性の非肝疾患を有する者<br>15. 肝移植の既往歴がある者<br>16. 肝がんを有する者<br>17. 肝切除術の既往歴がある者<br>18. コントロール不良な糖尿病を有する者 |

| | |
|---|---|
| | 19. 総ビリルビン値が 10 mg/dL を超える者<br>20. 安静時心拍数が 50 bpm 未満である者<br>21. 収縮期血圧が 90 mmHg 未満である者<br>22. 治験薬投与前 7 日以内に発熱があった者<br>23. 妊婦又は授乳婦<br>24. 過去にベンゾジアゼピン系薬剤による過鎮静又は呼吸抑制があった者<br>25. ベンゾジアゼピン系薬剤やフルマニゼルに過敏症の既往歴がある者、又はこれらの薬剤が禁忌である者<br>26. 緑内障の既往歴がある者、又は狭隅角や浅前房の傾向がある者<br>27. 肝性脳症 Grade 2 以上である者<br>28. 気道の評価が Mallampati 分類 Grade 3 又は 4 である者<br>29. ONO-2745/CNS7056 と同じ活性成分を有する薬剤の投与歴がある者 |
| 被験者数（計画時及び解析時） | 計画時：<br>中等度肝機能障害群 8 名（Part 1）<br>軽度肝機能障害群 8 名（Part 2）<br>高度肝機能障害群 3 名（Part 3）<br>マッチング健康成人 16 名（Part 1：8 名、Part 2：8 名）<br>最大 35 名の解析対象被験者<br>【設定根拠】<br>中止例を考慮し、PK 及び安全性評価が可能な症例数を設定した<br><br>解析時：<br>中等度肝機能障害群 8 名及びマッチング健康成人群 9 名（Part 1）<br>高度肝機能障害群 3 名（Part 3） |
| 治験薬 | 被験薬：1 バイアル中にレミマゾラムとして 50 mg 含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：X2Z1P） |
| 併用薬剤 | 【併用禁止薬】<br>＜治験薬投与 14 日前から Day 7 の後観察期の終了時まで禁止される薬剤＞<br>下記以外の薬剤の使用を禁止した。<br>· 治験薬投与前 30 分以内の動脈穿刺のための局所麻酔薬（皮下投与）<br>· 呼吸低下時のバッグバルブマスク又は呼吸補助<br>· 有害事象のための治療薬<br>· 治験担当医師、治験依頼者又はその代理が定めた肝疾患及び関連疾病の障害のための確立された治療薬（肝機能障害患者のみ）<br>· 低血糖症に対するグルコースの摂取（必要時）（緊急時のみ）<br>· OTC、非処方薬（ビタミン、ミネラル、フィトセラピー/ハーブ/植物由来の薬剤など）の治験薬投与前 7 日の制限<br><br>【救済処置薬】<br>· フルマゼニル（ベンゾジアゼピン拮抗薬）<br>初回投与量は、0.2 mg（2 mL）15 秒間静脈内投与。45 秒後に目標とする意識レベルが得られなかった場合、2 回目の 0.2 mg（2 mL）を投与し、必要に応じて 60 秒間隔で反復投与（最大 4 回）、最大総投与量は 1 mg（10 mL）。 再鎮静の場合、必要に応じて 20 分間隔で反復投与を行うことを可とした。 反復投与の場合、1 回 1 mg（0.2 mg /分として投与）以下とし、1 時間に 3 mg 以下とした。 |
| 評価項目/評価基準 | 【薬物動態】<br>· 血漿中総 ONO-2745/CNS7056、血漿中非結合型 ONO-2745/CNS7056、並びに代謝物 ONO-IN-252 の濃度<br>· 血漿中総 ONO-2745/CNS7056、血漿中非結合型 ONO-2745/CNS7056、並びに代謝物 ONO-IN-252 の PK パラメータ：$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-inf}}$、$C_{max}$、$T_{max}$、$\lambda_z$、$t_{1/2}$、CL、$V_z$、$V_{ss}$<br><br>【安全性】<br>· 有害事象<br>· 特に注目すべき有害事象（AESI）〔$SpO_2$<90%、徐脈（心拍数<45 bpm 又は心拍数のベースラインからの 20%を超える低下、医学的処置を必要とする血圧低下、呼吸数<10 beat/分、フルマゼニル又はナロキソンなどの投与が必要な鎮静延長（60 分以上）〕<br>· バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、平均動脈圧、心拍数、呼吸数、口腔内体温、$SpO_2$） |

| | |
|---|---|
| | · 臨床検査<br>· 身体所見<br>· 心電図検査（12 誘導及びモニター心電図）<br>· 鎮静スコア（MOAA/S スコア）<br>· BIS 値<br>· 睫毛反射 |
| 統計的手法 | 【薬物動態の解析】<br>＜解析対象集団＞<br>PK 解析対象集団：ONO-2745/CNS7056 を投与され、投与後 1 回以上の検体がある被験者<br>＜解析方法＞<br>肝機能障害の影響について、軽度及び中等度肝機能障害患者グループについて、マッチング健康成人群を対照に比較した。主要 PK パラメータの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は対数変換し、分散分析（ANOVA）を行った。ANOVA においては肝機能障害患者群を固定因子とした。マッチング健康成人群に対する各重症度の肝機能障害患者群の 90%信頼区間は、各 PK パラメータの最小二乗平均の差に対する 90%信頼区間の逆対数によって算出した。マッチング健康成人群に対する肝機能障害患者群の幾何平均の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の区間内に含まれる場合、肝機能障害群とマッチング健康成人群間の薬剤曝露量の差は臨床的に意義はないと結論した。<br><br>【安全性の解析】<br>＜解析対象集団＞<br>安全性解析対象集団：本治験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた全ての被験者<br>＜解析方法＞<br>各安全性評価項目（有害事象、バイタルサイン、一般臨床検査、心電図、MOAA/S スコア、BIS 値、及び睫毛反射）の要約統計量を対象群ごとに算出した。<br><br>有害事象は肝機能グループ（マッチング健康成人群を含む）別及び MedDRA（Version16.0）を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に発現数及び発現割合を集計した。また、重症度、治験薬との関連性ごとに要約した。 |
| 治験実施施設 | 米国（3 施設） |
| 治験期間 | 20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の観察完了日） |
| 公表論文 | 該当なし |

表 2.7.6.5-2　試験スケジュール（スクリーニング～治験薬投与後 20 分間）

| Study Procedures | Screen (-28 to -2 Days) | Check-in (Day -1) | Day 1 | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Time Relative to Dose Administration (Hours) | | | Predose | | | | | | | | | | | | | | |
| Time Relative to Dose Administration (Minutes) | | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 12 | 15 | 20 |
| Confined to the Study Site | | ← | | | | | | | | | | | | | | | → |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion Criteria | X | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Demographics | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medical and Medication History | X | X[a] | X[a] | | | | | | | | | | | | | | |
| Physical Examination | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Child-Pugh Assessment (hepatically impaired subjects only) | X | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-Lead ECG | X | X | X | | | | | | | X | | | | | | | |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Body Weight | X | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| BP and Heart Rate[b] | X | X | X | | | X | | | | X | | | | X | | | X |
| Mean Arterial Pressure (MAP)[b] | | | X | | | X | | | | X | | | | X | | | X |
| Body Temperature (Oral) | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Respiration Rate[c] | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Pulmonary Function Tests (Spirometry) | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ophthalmological Examination[d] | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| $SpO_2$[e] | X | | X | | | | | | | | | | | X | | | X |
| Allen Test | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mallampati Scale | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinical Chemistry Panel, CBC, UA | X[f] | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hepatitis and HIV Screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Drug Screen[g] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pregnancy Test[h] | X | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| AE Evaluations | | | | ← | | | | | | | | | | | | | → |

表 2.7.6.5-2　試験スケジュール（スクリーニング～治験薬投与後 20 分間）（続き）

| Study Procedures | Screen (-28 to -2 Days) | Check-in (Day -1) | Day 1 | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Time Relative to Dose Administration (Hours) | | | Predose | | | | | | | | | | | | | | |
| Time Relative to Dose Administration (Minutes) | | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 12 | 15 | 20 |
| Dose[i] | | | | ← | → | | | | | | | | | | | | |
| Telemetry ECG[j] | | | ← | | | | | | | | | | | | | | → |
| MOAA/S Scale[k] | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| BIS[l] | | | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Eyelash Reflex[m] | | | | ← | → | | | | | | | | | | | | |
| PK Blood Samples | | | X | | X | X | X | X | | X | | X | | X | X | X | X |

Note: When multiple assessments were scheduled at a single timepoint (vital signs, ECG, PK blood draws, physical examination, and/or meals), vital signs were performed first, followed by PK blood draws, ECG, physical examination, and then the meal.

[a] Interim medical history (including assessing baseline symptoms) and reviewing changes in medication since Screening.

[b] Hemodynamic values (supine heart rate, systolic and diastolic BP, and MAP) between predose and 2 hours postdose were automatically measured every 2 minutes; and recorded at specified timepoints. Additional heart rate and BP measurements were collected without continuous monitoring.

[c] Respiration rate between predose and 2 hours postdose were continuously measured by capnometer.

[d] Toniometry, gonioscopy, and slit microscopy assessments

[e] $SpO_2$ values between predose and 4 hours postdose were continuously measured by heart rate oximeter.

[f] For healthy subjects, PT and INR were required at Screening only.

[g] Subjects provided a urine sample for drugs of abuse. Alcohol testing was via breathalyzer only at Check-in.

[h] Female subjects only.

[i] Dose administered via IV bolus for 1 minute.

[j] Telemetry ECG was continuously examined between predose and 4 hours postdose.

[k] MOAA/S was evaluated at predose, every minute until 10 minutes postdose, at 12, 15 minutes, and every 5 minutes thereafter until 4 hours postdose. If the score was to be 5 on the MOAA/S scale at 3 consecutive timepoints after 15 minutes postdose, then subsequent evaluations (ie, after 25 minutes) were not required.

[l] The BIS score was continuously measured by BIS monitor from predose through 4 hours postdose. Data were recorded at predose and every minute until 10 minutes postdose, at 12, 15 minutes, and every 5 minutes thereafter until 4 hours postdose. If the score was 5 on the MOAA/S scale at 3 consecutive timepoints after 15 minutes postdose, subsequent measurements and evaluations (ie, after 25 minutes) were not required.

[m] The eyelash reflex was measured every 10 seconds up to 2 minutes postdose. The data were recorded only until the timepoint when the subject no longer had a reflex which was captured as absent at that timepoint. If the subject did not lose the reflex, there was to be a maximum of 12 measurements and the observation was captured as present at the end of 2 minutes.

Abbreviations: AE = adverse event; BIS = bispectral index; BP = blood pressure; CBC = complete blood count; ECG = electrocardiogram; HIV= Human Immunodeficiency Virus; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; MAP = mean arterial pressure; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation; $SpO_2$ = saturation of peripheral oxygen; UA = urinalysis

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Table 4〕

表 2.7.6.5-3　試験スケジュール（治験薬投与後 25 分間～Follow-up Visit まで）

| Study Procedures | Day 1 | | | | | | | | | | | | Day 2 | Early Termination | Follow-Up (Day 7)[j] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Time Relative to Dose Administration (Hours) | | | | | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | 24 | | |
| Time Relative to Dose Administration (Minutes) | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | | | | | | | | |
| Confined to Study Site | ← | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | → | | |
| Physical Examination | | | | | | | | X[a] | | | X[a] | | X[a] | X[a] | X[a] |
| 12-Lead ECG | | | | | | | | X | | | X | | X | X | X |
| BP and Heart Rate[b] | | X | | | | | | X | X | | X | X | X | X | X |
| Mean Arterial Pressure (MAP)[b] | | X | | | | | | X | X | | X | | | | |
| Body Temperature (Oral) | | | | | | | | X | X | | X | X | X | X | X |
| Respiration Rate[c] | | | | | | | | X | X | | X | X | X | X | X |
| $SpO_2$[d] | | X | | | | | | X | X | | X | | | | |
| Clinical Chemistry Panel, CBC, UA | | | | | | | | | | | | | X | X | X |
| Pregnancy Test[e] | | | | | | | | | | | | | | | X |
| AE Evaluations | ← | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | → |
| Telemetry ECG[f] | ← | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | → | | | | |
| MOAA/S Scale[g] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | |
| BIS[h] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | |
| PK Blood Samples | | X | | | X | | | X | X | X | X | | | | |
| Meals[i] | | | | | | | | | | | X[i] | | | | |

Note: When multiple assessments were scheduled at a single timepoint (vital signs, ECG, PK blood draws, physical examination, and/or meals), vital signs were performed first, followed by PK blood draws, ECG, physical examination, and then the meal.

[a] Physical examination including exam of general appearance, skin, thorax/lungs, cardiovascular, and abdomen. The physical examinations at 1 and 4 hours postdose were intended to include an abdominal exam for visual observations only.

[b] Hemodynamic values (supine heart rate, systolic and diastolic BP, and MAP) between predose and 2 hours postdose were automatically measured every 2 minutes; timepoints indicated in table would have data recorded. Additional heart rate and BP measurements were collected at the timepoints indicated without continuous monitoring.

[c] Respiration rate between predose and 2 hours postdose were continuously measured by capnometer.

[d] $SpO_2$ values between predose and 4 hours postdose were continuously measured by heart rate oximeter.

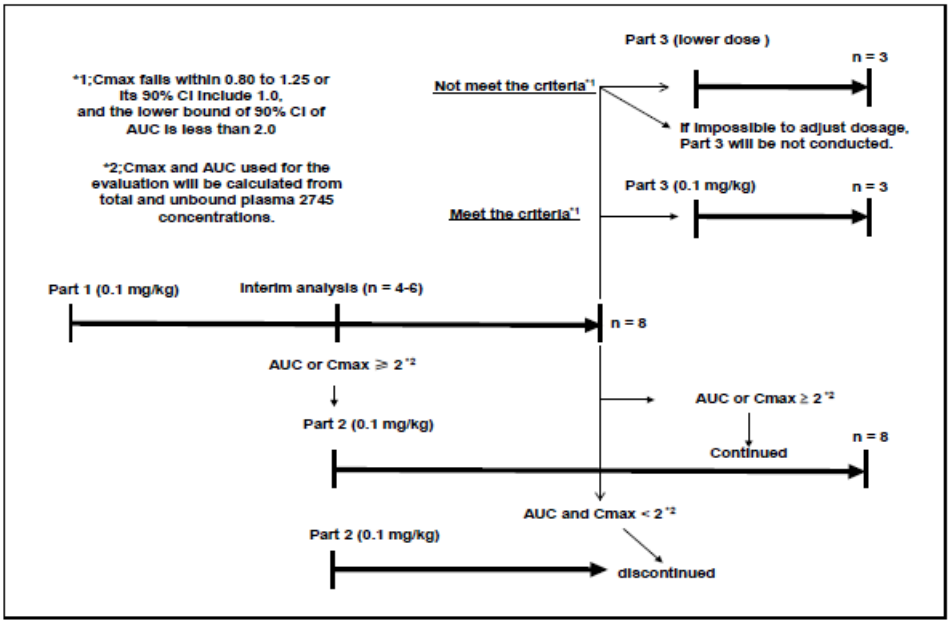
[e] Female subjects only.

[f] Telemetry ECG was continuously examined between predose and 4 hours postdose.

[g] MOAA/S was evaluated at predose, every minute until 10 minutes postdose, at 12, 15 minutes, and every 5 minutes thereafter until 4 hours postdose. If the score was 5 on the MOAA/S scale at 3 consecutive timepoints after 15 minutes postdose, subsequent evaluations (ie, after 25 minutes) were not required to be recorded.
[h] The BIS score was continuously measured by BIS monitor from predose through 4 hours postdose. Data were recorded at predose, every minute until 10 minutes postdose, at 12, 15 minutes, and every 5 minutes thereafter until 4 hours postdose. If the score was 5 on the MOAA/S scale at 3 consecutive timepoints after 15 minutes postdose, subsequent measurements and evaluations (ie, after 25 minutes) were not required to be recorded.
[i] Lunch was served at approximately 4 hours postdose. Dinner, an evening snack, and breakfast on Day 2 were served at each clinical site's discretion.
[j] Subjects returned for Follow-up Visit procedures 7 days after dosing. Every effort was made to bring in subjects that terminated early from the study (and had not withdrawn consent) for the Follow-up Visit.

Abbreviations: AE = adverse event; BIS = bispectral index; BP = blood pressure; CBC = complete blood count; ECG = electrocardiogram; MAP = mean arterial pressure; PK = pharmacokinetics; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation; $SpO_2$ = oxygen saturation; UA = urinalysis.

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Table 5〕



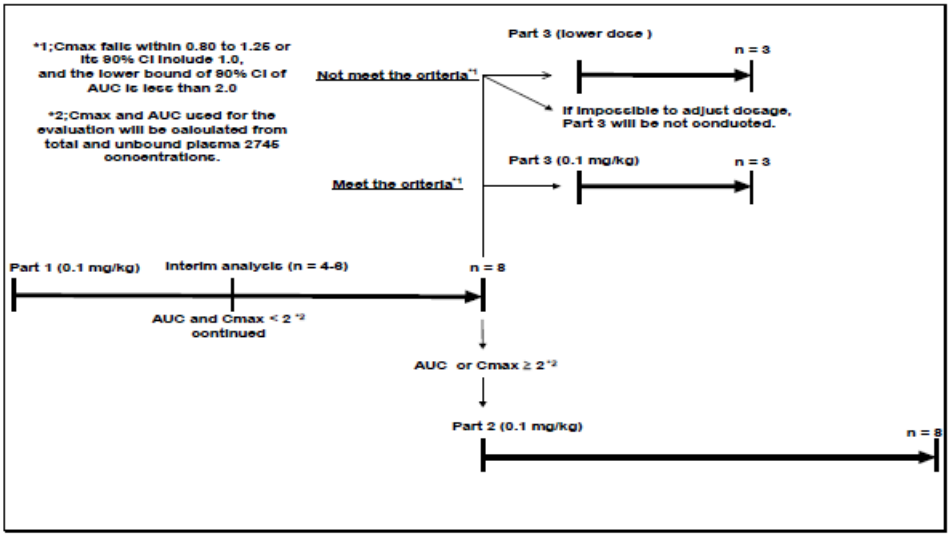




図 2.7.6.5-1　Reduced Study Design
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 1〕

### 2.7.6.5.2　　被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を表 2.7.6.5-4 に示す。

本治験に組み入れられ、治験薬を投与された被験者は 20 名〔健康成人群 9 名、肝機能障害群 11 名（中等度 8 名、高度 3 名）〕であった。20 名全例が治験を完了した。

表 2.7.6.5-4　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

| | Moderate Hepatic Impairment (N = 8) | Severe Hepatic Impairment (N = 3) | Healthy (N = 9) | Overall (N = 20) |
|---|---|---|---|---|
| Dosed | 8 (100%) | 3 (100%) | 9 (100%) | 20 (100%) |
| Completed Study | 8 (100%) | 3 (100%) | 9 (100%) | 20 (100%) |
| Withdrawn | --- | --- | --- | --- |
| Noncompliance with the protocol | --- | --- | --- | --- |
| Incorrect enrollment of the subject | --- | --- | --- | --- |
| Adverse event | --- | --- | --- | --- |
| Lost to follow-up | --- | --- | --- | --- |
| Withdrawal by Subject | --- | --- | --- | --- |
| Judgement of the Investigator | --- | --- | --- | --- |
| Hemodynamics | --- | --- | --- | --- |
| Respiratory function | --- | --- | --- | --- |
| Pharmacodynamics | --- | --- | --- | --- |
| Other | --- | --- | --- | --- |

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Table 14.1-1〕

### 2.7.6.5.3 解析対象

PK 解析対象集団は、Part 1 が健康成人群 9 名及び中等度肝機能障害群 8 名、Part 3 が高度肝機能障害群 3 名であった。Part 1 の健康成人群 1 名（被験者番号[redacted]）は治験薬投与後 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[redacted]）のデータと置き換えられた。治験薬を投与された全 20 名を安全性解析対象集団とした。

### 2.7.6.5.4 人口統計学及びベースライン特性

安全性解析対象集団における主な人口統計学及びベースライン特性を表 2.7.6.5-5 に示す。

年齢（平均値）は 49 歳、身長（平均値）は 172.4 cm、体重（平均値）は、94.3 kg、BMI（平均値）は 32 kg/m$^2$ であった。性別では、女性より男性の方が多かった。人口統計学及びベースライン特性は、健康成人群と肝機能障害群で同様であった。年齢（±5 歳）がわずかにマッチングしなかった 1 名（中等度肝機能障害患者 4[redacted] 歳、健康成人 4[redacted] 歳）を除き、中等度肝機能障害患者と健康成人の年齢、性別、BMI はマッチングした。

表 2.7.6.5-5 人口統計学及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

| Demographic | | Statistic | Moderate Hepatic Impairment (N = 8) | Severe Hepatic Impairment (N = 3) | Healthy (N = 9) | Overall (N = 20) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex | Male | n (%) | 6 (75%) | 3 (100%) | 7 (77.8%) | 16 (80.0%) |
| | Female | n (%) | 2 (25%) | --- | 2 (22.2%) | 4 (20.0%) |
| Race | Asian | n (%) | 1 (12.5%) | --- | --- | 1 (5.0%) |
| | Black Or African American | n (%) | --- | 1(33.3%) | 1(11.1%) | 2(10.0%) |
| | White | n (%) | 7 (87.5%) | 2 (66.7%) | 8 (88.9%) | 17 (85.0%) |
| Ethnicity | Hispanic Or Latino | n (%) | 4 (50%) | 1 (33.3%) | 5 (55.6%) | 10 (50.0%) |
| | Not Hispanic Or Latino | n (%) | 4 (50%) | 2 (66.7%) | 4 (44.4%) | 10 (50.0%) |
| Age (years) | | Mean (SD) | 51 (6.3) | 47 (16.5) | 48 (7.4) | 49 (8.3) |
| | | Median | 49 | 56 | 47 | 48 |
| | | Min-Max | 45-64 | 28-57 | 40-63 | 28-64 |
| Body Weight (kg) | | Mean (SD) | 104.2 (32.6) | 81.6 (9.8) | 89.8 (18.4) | 94.3 (24.9) |
| | | Median | 99.0 | 87.0 | 95.0 | 93.6 |
| | | Min-Max | 51.8-161.8 | 70.2-87.5 | 53.4-112.6 | 51.8-161.8 |
| Height (cm) | | Mean (SD) | 174.8 (13.2) | 176.1 (7.3) | 169.1 (7.6) | 172.4 (10.2) |
| | | Median | 170.8 | 176.0 | 167.0 | 170.3 |
| | | Min-Max | 161-203.2 | 168.9-183.4 | 160.0-179.1 | 160.0-203.2 |
| BMI (kg/m$^2$) | | Mean (SD) | 34 (6.9) | 27 (5.3) | 31 (4.8) | 32 (5.9) |
| | | Median | 35 | 26 | 33 | 32 |
| | | Min-Max | 21-41 | 22-33 | 21-36 | 21-41 |

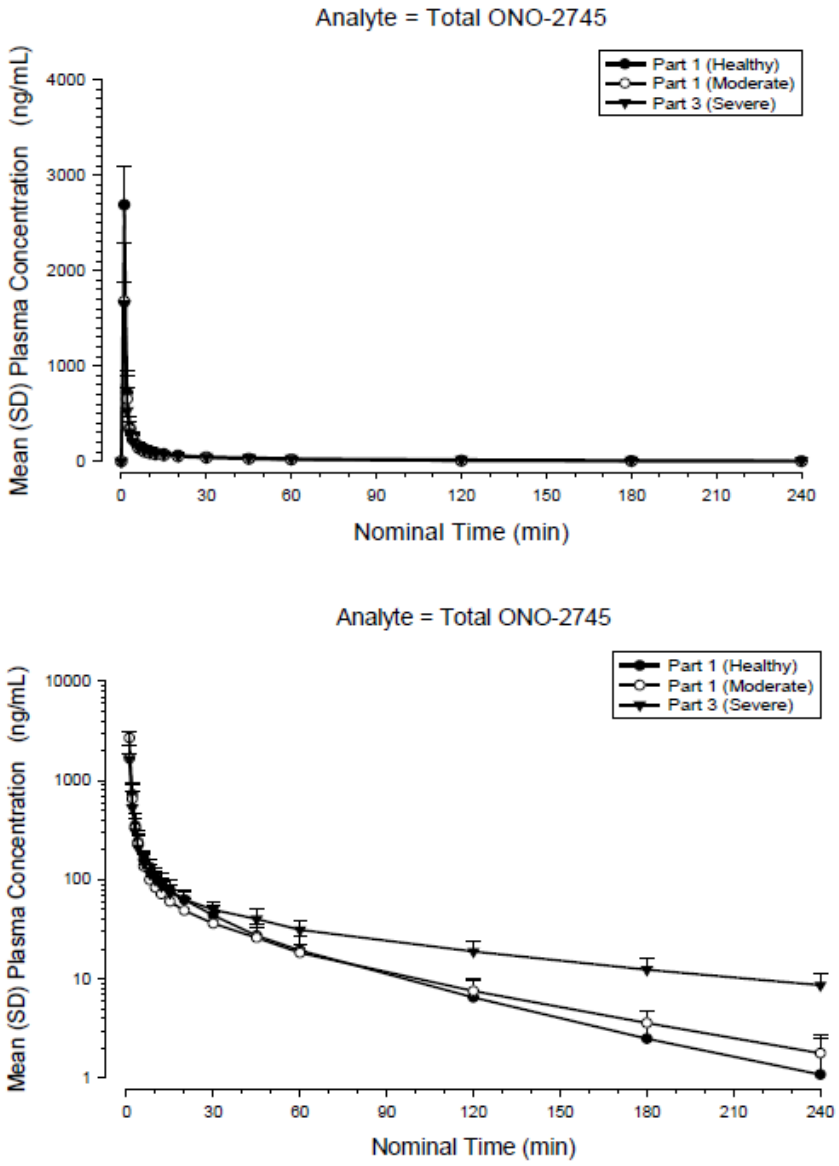
Abbreviations: BMI = body mass index; min =minimum; max = maximum; N = number; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Table 8〕

### 2.7.6.5.5 薬物動態

(1) 血漿中 ONO-2745/CNS7056 濃度及び代謝物 ONO-IN-252 濃度の推移

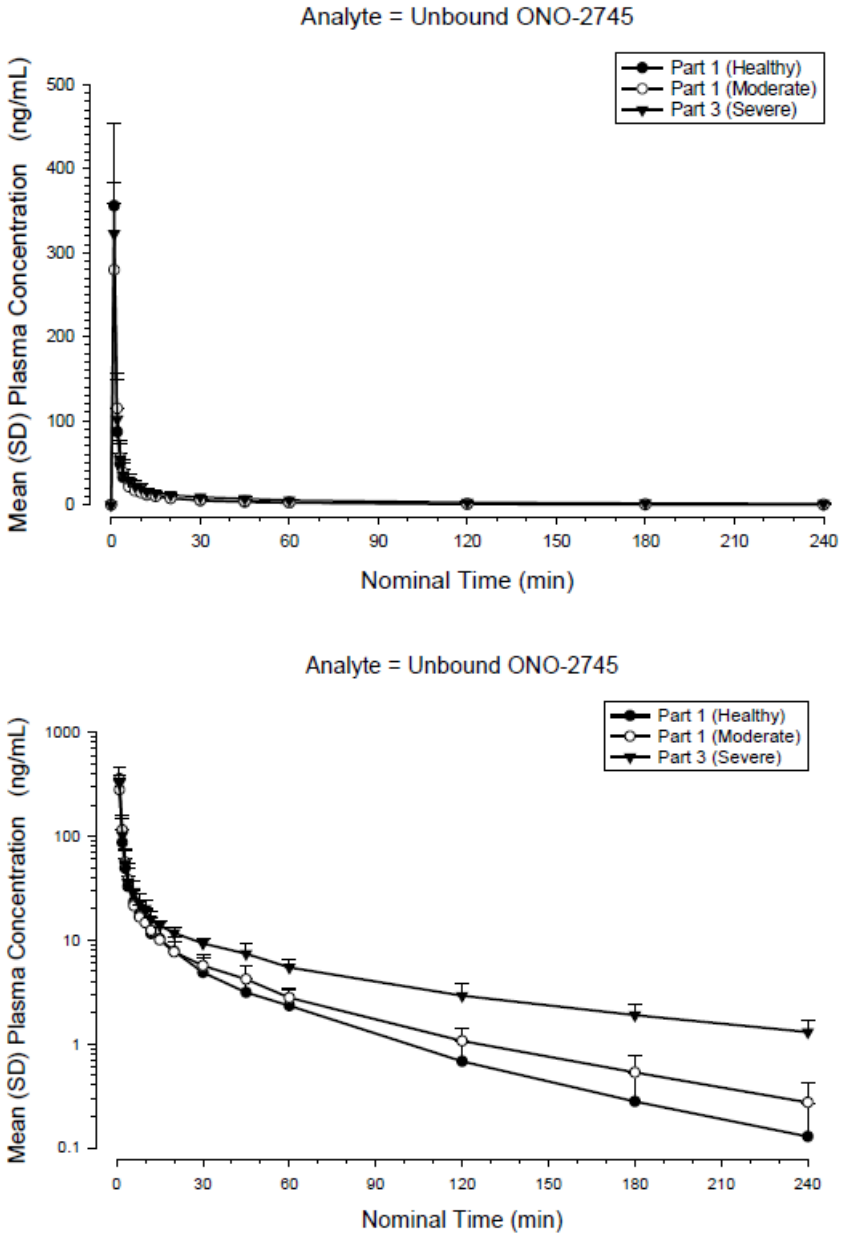
健康成人群及び肝機能障害群における血漿中総 ONO-2745/CNS7056 濃度（平均値）、非結合型

ONO-2745/CNS7056 濃度（平均値）、及び総 ONO-IN-252 濃度（平均値）の推移を、それぞれ図 2.7.6.5-2、図 2.7.6.5-3、及び図 2.7.6.5-4 に示す。



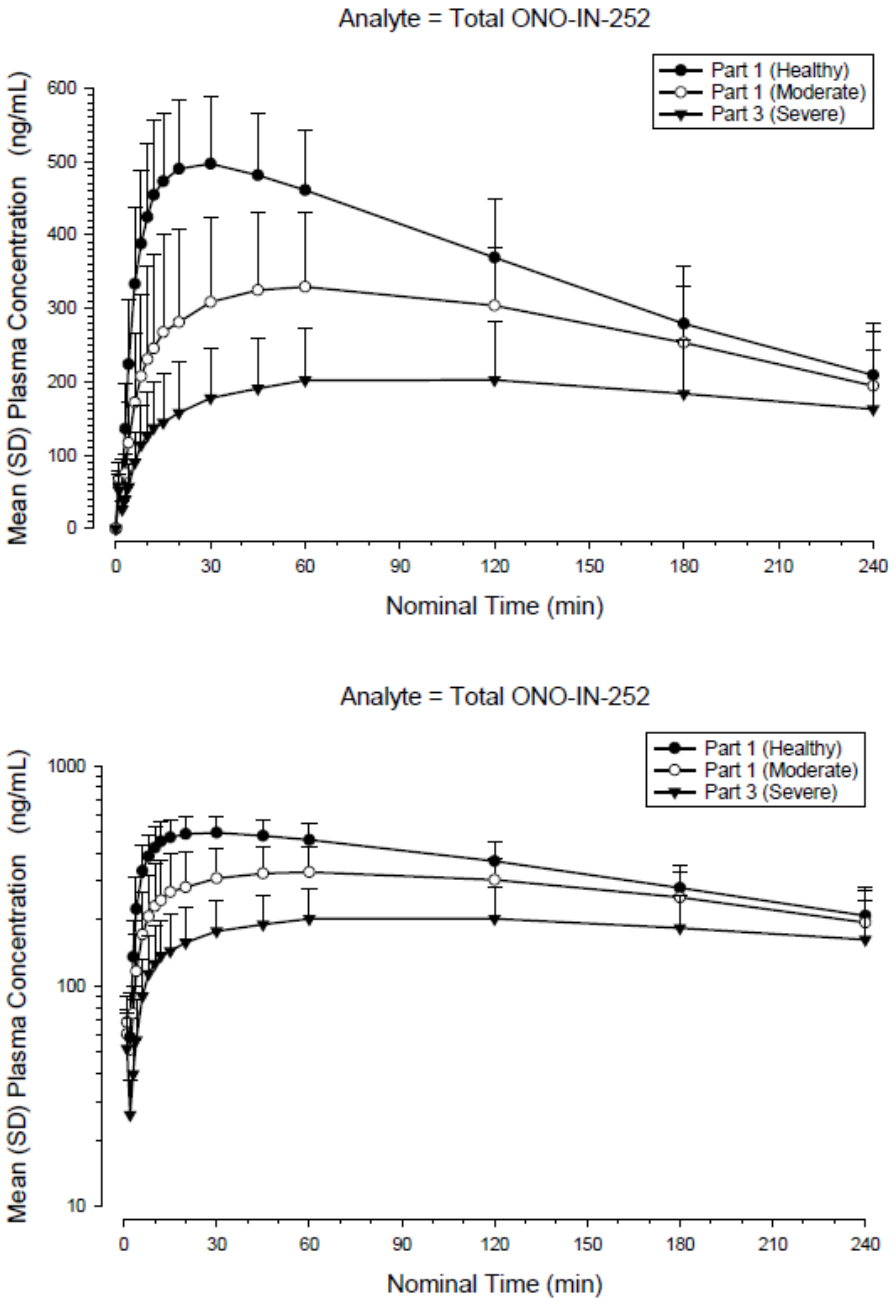

Mean + SD (healthy and moderate: N = 8, severe: N = 3)
Figures: Above: Linear (Y), Below: Semi-logarithmic (Y)

図 2.7.6.5-2　血漿中総 ONO-2745/CNS7056 濃度（平均値）の推移（PK 解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 6〕




Mean + SD (healthy and moderate: N = 8, severe: N = 3)
Figures: Above: Linear (Y), Below: Semi-logarithmic (Y)

図 2.7.6.5-3　血漿中非結合型 ONO-2745/CNS7056 濃度（平均値）の推移（PK 解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 7〕




Mean + SD (healthy and moderate: N = 8, severe: N = 3)
Figures: Above: Linear (Y), Below: Semi-logarithmic (Y)

図 2.7.6.5-4　血漿中総 ONO-IN-252 濃度（平均値）の推移（PK 解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 8〕

(2) 肝機能障害患者の PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）への影響評価

血漿中総 ONO-2745/CNS7056 濃度、非結合型 ONO-2745/CNS7056 濃度、及び総 ONO-IN-252 濃度について、健康成人群に対する中等度肝機能障害群の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比をそれぞれ算出した。統計解析結果を表 2.7.6.5-6 に示す。

血漿中総 ONO-2745/CNS7056 の $C_{max}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.59（0.46～0.76）で、$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.82（0.66～1.03）であった。血漿中非結合型 ONO-2745/CNS7056 の $C_{max}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.78（0.60～1.01）で、$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 1.09（0.85～1.40）であった。代謝物 ONO-IN-252 の $C_{max}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.65（0.51～0.82）で、$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.91（0.58～1.42）であった。

**表 2.7.6.5-6 肝機能障害患者の PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）への影響評価：健康成人群に対する中等度肝機能障害群の PK パラメータ比（PK 解析対象集団）**

| | Analyte | $C_{max}$[a] | $AUC_{inf}$[a] |
|---|---|---|---|
| Moderate/Healthy (90%CI[b]) | Total ONO-2745 | 0.59 (0.46 - 0.76) | 0.82 (0.66 - 1.03) |
| | Unbound ONO-2745 | 0.78 (0.60 - 1.01) | 1.09 (0.85 - 1.40) |
| | Total ONO-IN-252 | 0.65 (0.51 - 0.82) | 0.91[c] (0.58 - 1.42) |

Pharmacokinetic parameters of Subject [redacted] were excluded.

[a] Geometric mean ratio

[b] 90% confidence interval of the geometric mean ratio

[c] Pharmacokinetic parameters of Subject [redacted], [redacted] were excluded.

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Table 9〕

(3) PK パラメータ

血漿中総 ONO-2745/CNS7056、非結合型 ONO-2745/CNS7056、及び総 ONO-IN-252 の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.5-7、表 2.7.6.5-8、及び表 2.7.6.5-9 に、被験者ごとの PK パラメータの分布を図 2.7.6.5-5、図 2.7.6.5-6、及び図 2.7.6.5-7 に示す。

血漿中総 ONO-2745/CNS7056 の $C_{max}$ は健康成人群よりも肝機能障害群で低かったが、血漿中非結合型 ONO-2745/CNS7056 の $C_{max}$ は両群で同様であった。ONO-2745/CNS7056 の $V_z$ 及び $V_{ss}$ は高度肝機能障害群で大きい傾向がみられた。

以上の結果から、肝機能障害患者において血漿中非結合型 ONO-2745/CNS7056 の割合が増加したことにより、ONO-2745/CNS7056 の分布容積が増加したことが示された。

$t_{1/2}$ が肝機能障害の重症度が高いほど延長したことは、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。肝機能障害の重症度と共に延長した $t_{1/2}$ 及びより大きくなった $V_z$ は、健康成人群と中等度肝機能障害群が同様の $AUC_{0\text{-}inf}$ であることを理論的に説明づけた。ただし、これら PK パラメータは、健康成人群及び中等度肝機能障害群と比較し、高度肝機能障害群で高値を示した。

表 2.7.6.5-7　血漿中総 ONO-2745/CNS7056 の PK パラメータの要約統計量（PK 解析対象集団）

| Mean ± SD | Plasma Total ONO-2745 | | |
|---|---|---|---|
| | 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 |
| $AUC_{inf}$ (ng· h/mL) | 132 ± 26.5 | 111 ± 29.7 | 171 ± 20.9 |
| $\lambda_z$ (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

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

表 2.7.6.5-8　血漿中非結合型 ONO-2745/CNS7056 の PK パラメータの要約統計量
（PK 解析対象集団）

| Mean ± SD | Plasma Unbound ONO-2745 | | |
|---|---|---|---|
| | 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 |
| $AUC_{inf}$ (ng· h/mL) | 16.6 ± 4.78 | 17.9 ± 4.02 | 29.6 ± 2.85 |
| $\lambda_z$ (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

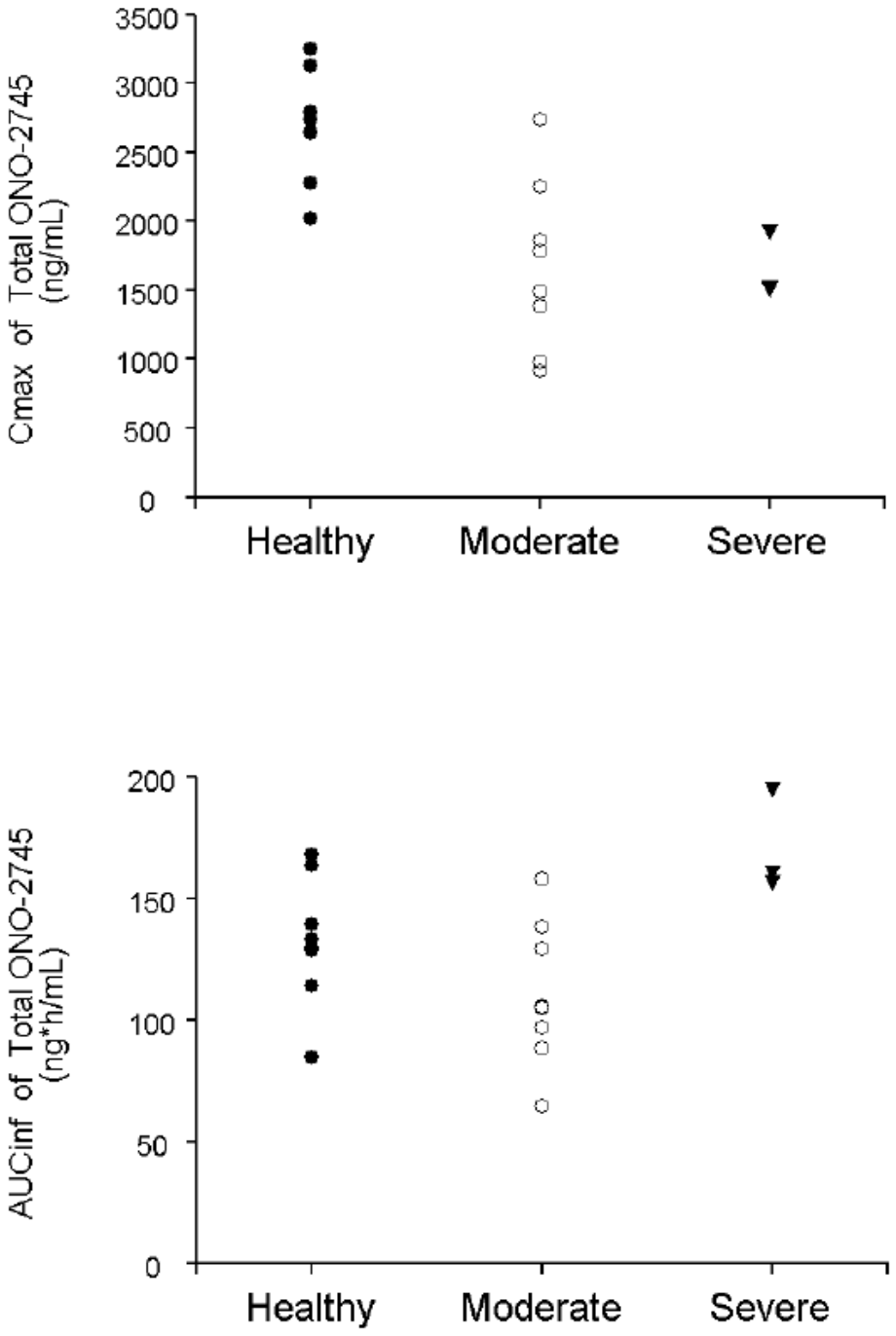
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Table 11〕

表 2.7.6.5-9　血漿中総 ONO-IN-252 の PK パラメータの要約統計量（PK 解析対象集団）

| Mean ± SD | Plasma Total ONO-IN-252 | | |
|---|---|---|---|
| | Part 1 (Healthy) | Part 1 (Moderate) | Part 3 (Severe) |
| N | 8 | 8 | 3 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 509 ± 92.7 | 341 ± 112 | 207 ± 74.4 |
| $t_{max}$ [a] (min) | 25.0 (15.0 - 45.0) | 52.5 (15.0 - 120) | 119 (60.0 - 120) |
| $AUC_{last}$ (ng· h/mL) | 1420 ± 301 | 1090 ± 330 | 726 ± 292 |
| $AUC_{inf}$ (ng· h/mL) | 2250 ± 747 | 2260 ± 1440 [b] | 959 ± NC [c] |
| $\lambda_z$ (1/min) | 0.00497 ± 0.00161 | 0.00431 ± 0.00151 [b] | 0.00355 ± NC [c] |
| $t_{1/2}$ (min) | 153 ± 49.6 | 193 ± 113 [b] | 195 ± NC [c] |

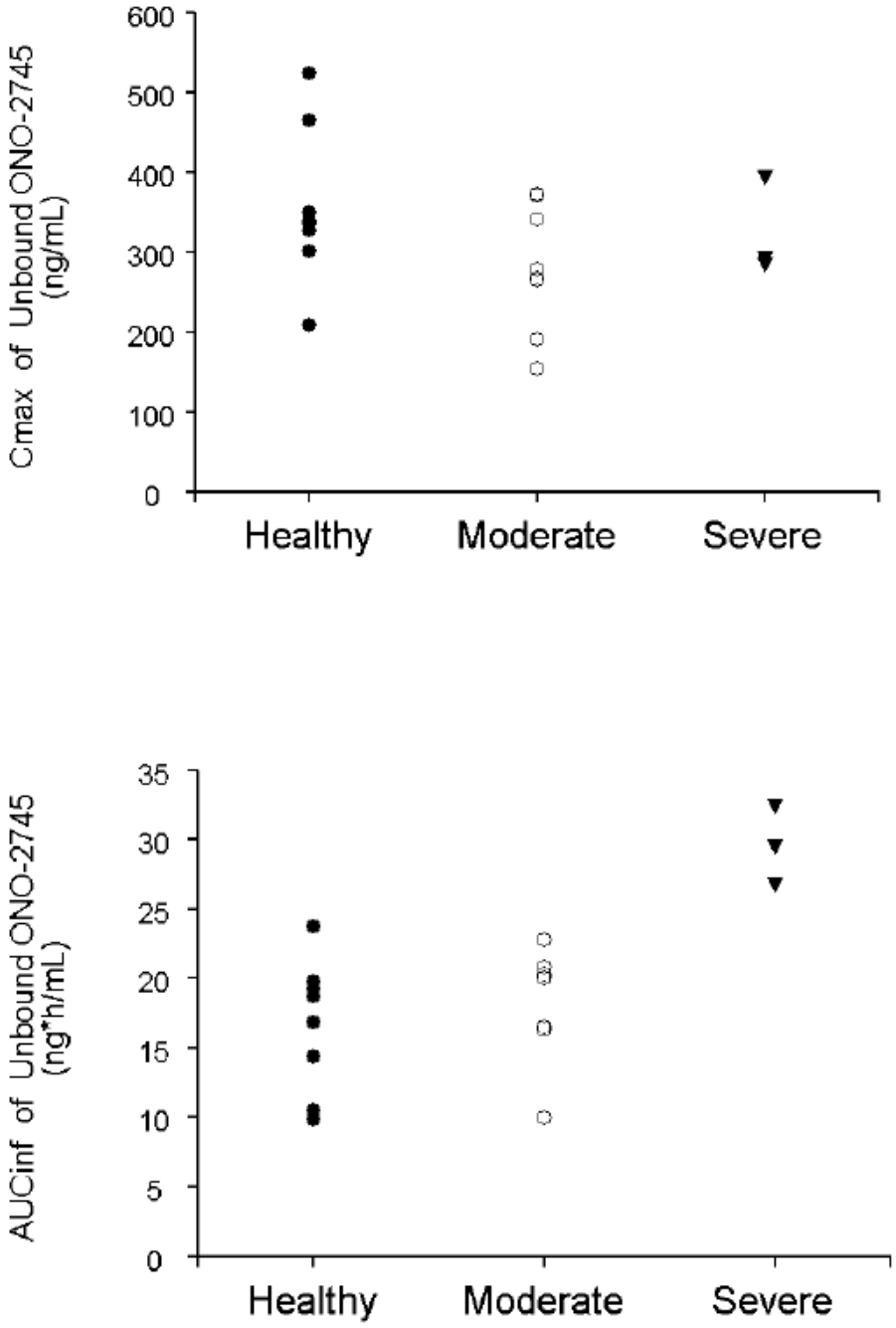
[a] Median (Min - Max)
[b] n=6, Subject [redacted], [redacted] not included in calculation of summary statistics
[c] n=1, Subject [redacted], [redacted] not included in calculation of summary statistics
Profile of Subject [redacted] was excluded NC = Not Calculated

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Table 12〕




Note: healthy and moderate: N = 8, severe: N = 3
Figures: Above: $C_{max}$ (Y), Below: $AUC_{inf}$ (Y)

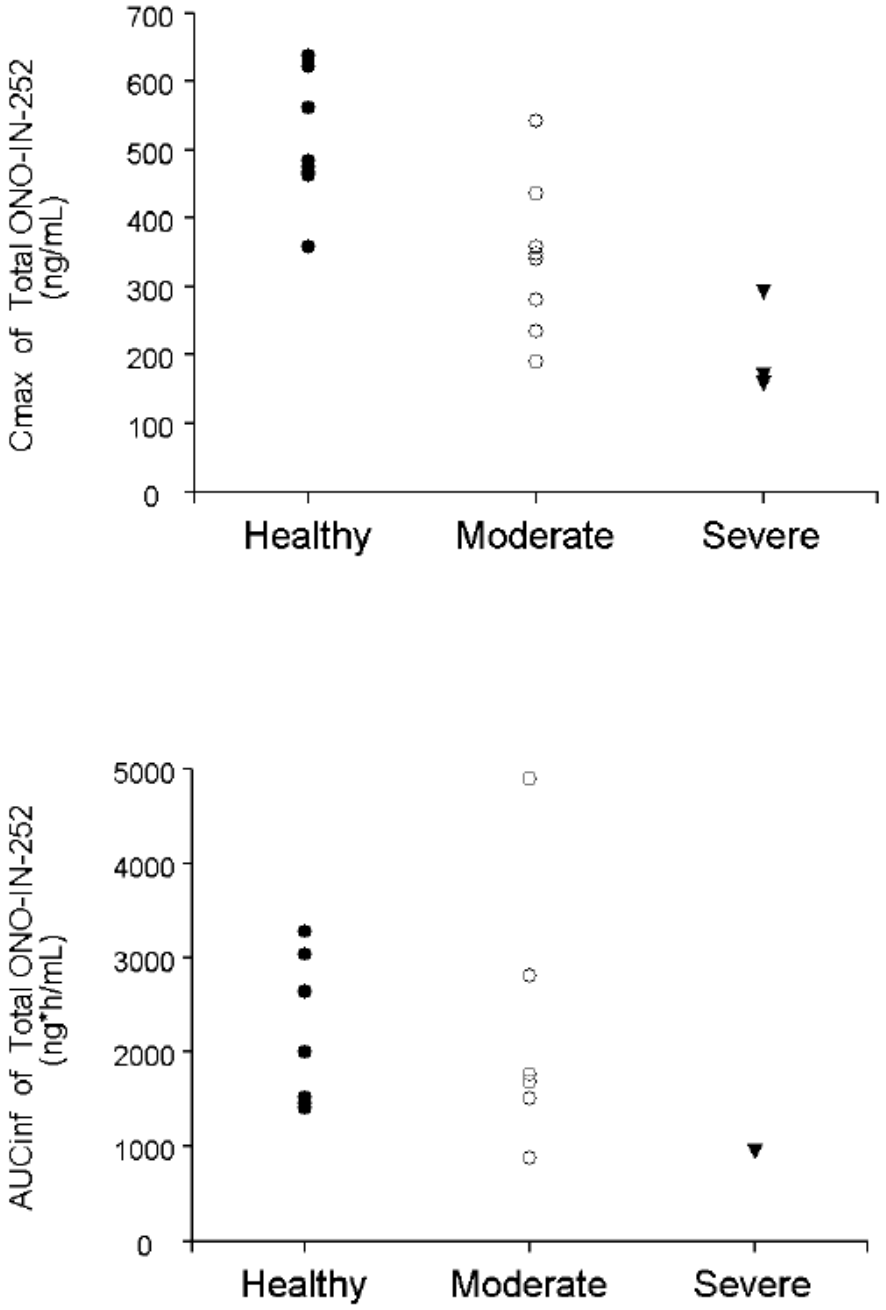
図 2.7.6.5-5　血漿中総 ONO-2745/CNS7056 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の分布（PK 解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 3〕




Note: healthy and moderate: N = 8, severe: N = 3
Figures: Above: $C_{max}$ (Y), Below: $AUC_{inf}$ (Y)

図 2.7.6.5-6　血漿中非結合型 ONO-2745/CNS7056 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の分布
（PK 解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 4〕




Note: healthy: N = 8; moderate: N = 8 ($C_{max}$), N = 6 ($AUC_{inf}$); severe: N = 3 ($C_{max}$), N = 1 ($AUC_{inf}$)

図 2.7.6.5-7　代謝物 ONO-IN-252 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の分布（PK 解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 5〕

## 2.7.6.5.6　　安全性

(1)　治験薬の曝露

20 名の被験者に、10 時間以上の空腹下、0.1 mg/kg の ONO-2745/CNS7056 を単回（1 分間）静脈内投与した。

(2) 有害事象

1) 有害事象

治療下で発現した有害事象（TEAE）及び治験薬との関連性が否定できないTEAEを表 2.7.6.5-10及び表 2.7.6.5-11 に示す。

TEAE 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%）又は高度肝機能障害群（66.7%）は健康成人群（22.2%）よりも高かった。

TEAE の重症度は、多くは軽度であり、中等度の TEAE が 2 件（そう痒症及び注射部位血腫の各 1 件）報告された。ほとんどの TEAE は 1 名のみの発現であった。発現割合が最も高かった TEAE は注射部位血腫及び低酸素症であった。健康成人群では、治験薬との関連性が否定できない有害事象はなかった。最も多く認められた治験薬との関連性が否定できない TEAE 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 TEAE は治験終了時までに回復した。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.5-10　治療下で発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

| | Number of Subjects (percentage of subjects with adverse events) [number of adverse events] | | | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | 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（適応部位刺激感） | --- | --- | 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〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.5-11　治験薬との関連性が否定できない治療下で発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

| | Number of Subjects (Percentage of Subjects with Adverse Events) [Number of Adverse Events] | | | |
|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | Moderate Hepatic Impairment (N=8) | Severe Hepatic Impairment (N=3) | Healthy (N=9) | Overall (N=20) |
| Overall | 2 (25.0%) [3] | 2 (66.7%) [2] | --- | 4 (20.0%) [5] |
| 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 15〕

2) 特に注目すべき有害事象

治験中、AESI（低酸素症）は 2 名〔被験者番号[redacted]（中等度肝機能障害群）及び被験者番号[redacted]（高度肝機能障害群)〕に発現した。中等度肝機能障害群の 1 名は治験薬投与約 5 分後、高度肝機能障害群の 1 名は治験薬投与約 2 分後に軽度の低酸素症を発現し、いずれも治験薬との関連性は否定できないと判断された。中等度肝機能障害群の 1 名は酸素投与及び顎先挙上により 8 分後に回復し、高度肝機能障害群の 1 名は疼痛刺激により 3 分後に回復した。AESI として低酸素症を発現した中等度及び高度肝機能障害群の各 1 名の叙述を 2.7.6.5.8 項に示す。

3) 死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象

a) 死亡

本治験において死亡例は認められなかった。

b) その他の重篤な特に注目すべき有害事象

本治験において重篤な有害事象は認められなかった。

c) 他の重要な有害事象

本治験において、有害事象による投与中止例は認められなかった。

(3) バイタルサイン

1) 血圧、平均動脈圧、心拍数

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍数）の治験薬投与後 0～4 時間までの平均値及び治験薬投与後 0～168 時間までのベースライン（治験薬投与開始直前）からの平均変化量の推移を図 2.7.6.5-8～図 2.7.6.5-15 に示す。

収縮期血圧の平均値は、各投与群において、治験薬投与 2～10 分後に 1～12 mmHg の範囲でわずかに低下した。平均動脈圧の平均値は、各投与群において、治験薬投与 6 分後に 6～11 mmHg の範囲でわずかに低下した。心拍数の平均値は、各投与群において、治験薬投与 2～6 分後に上昇した。心拍数の平均値は、中等度肝機能障害群で治験薬投与 2 分後にベースラインから最大 18 bpm（ベースライン時 67 bpm）、高度肝機能障害群で治験薬投与 6 分後に最大 15 bpm（ベースライン時 67 bpm）、健康成人群では治験薬投与 2 分後に最大 13 bpm（ベースライン時 67 bpm）上昇した。心拍数は、全ての投与群で治験薬投与 30 分後にベースライン値程度まで復した。

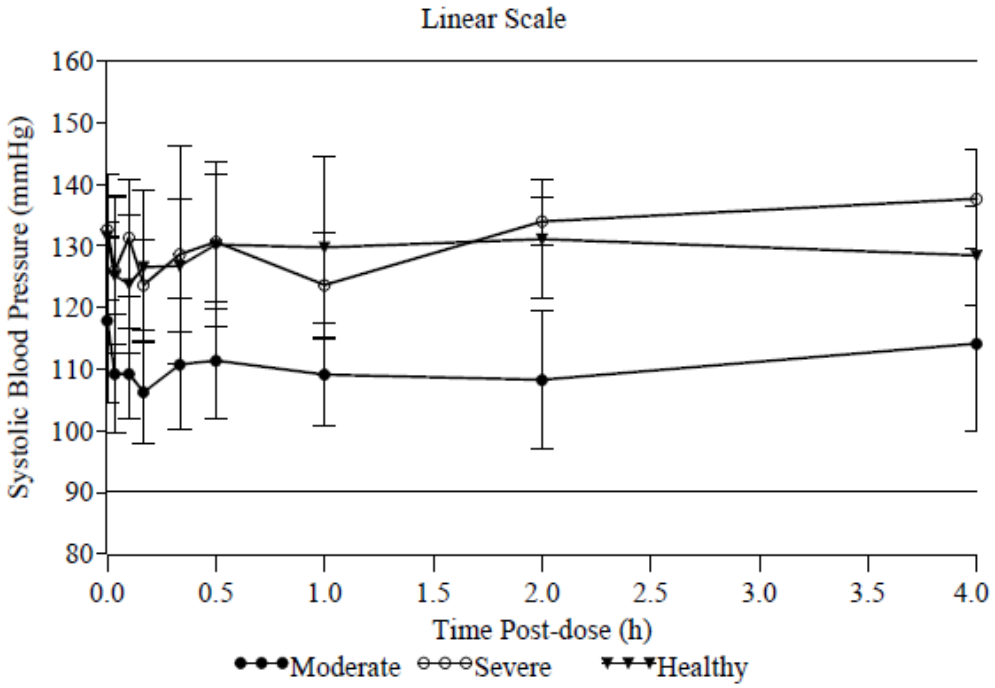



図 2.7.6.5-8　治験薬投与後 0～4 時間の収縮期血圧（平均値±標準偏差）
（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 9〕

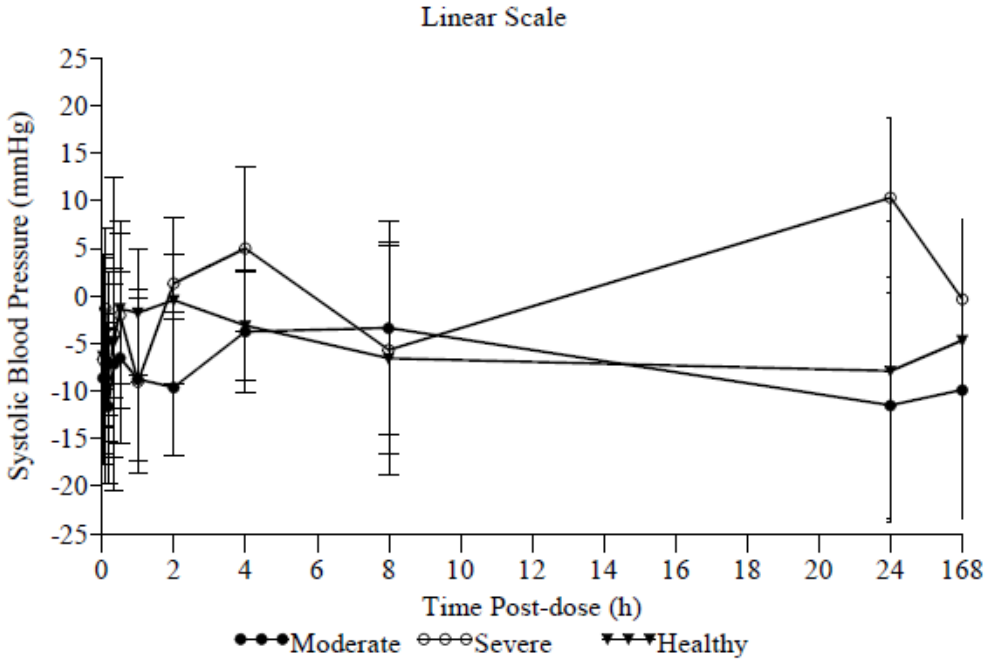



図 2.7.6.5-9　治験薬投与後 0～168 時間の収縮期血圧のベースラインからの変化量
（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

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

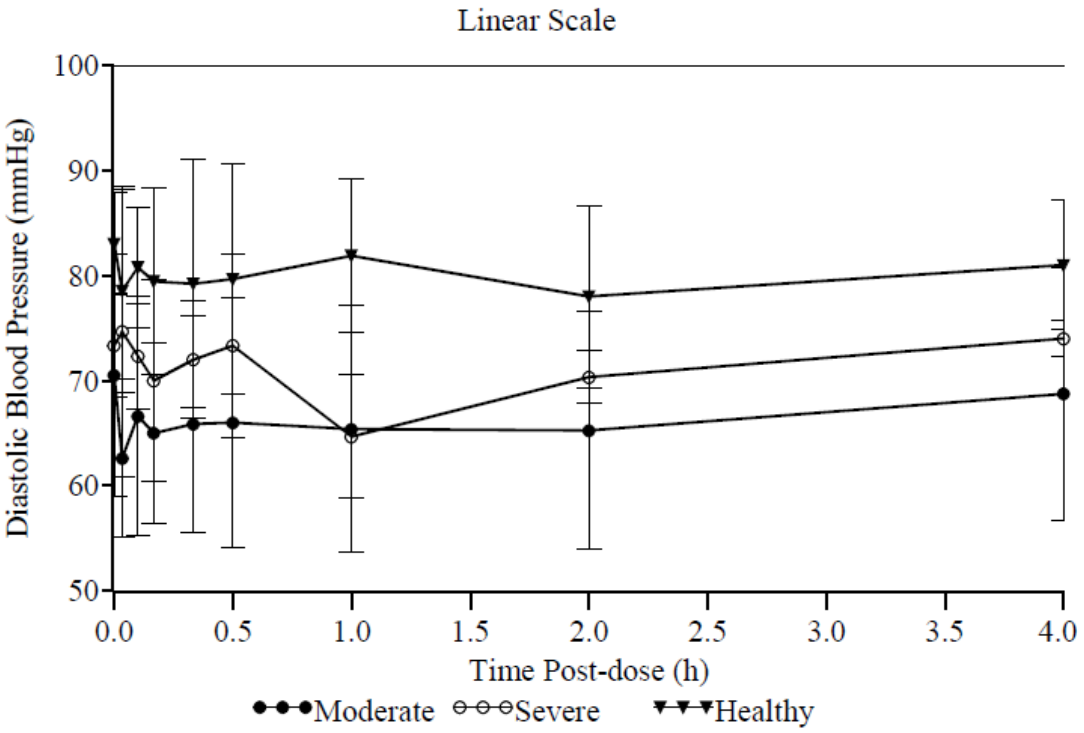



図 2.7.6.5-10　治験薬投与後 0～4 時間の拡張期血圧（平均値±標準偏差）
（安全性解析対象集団）

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

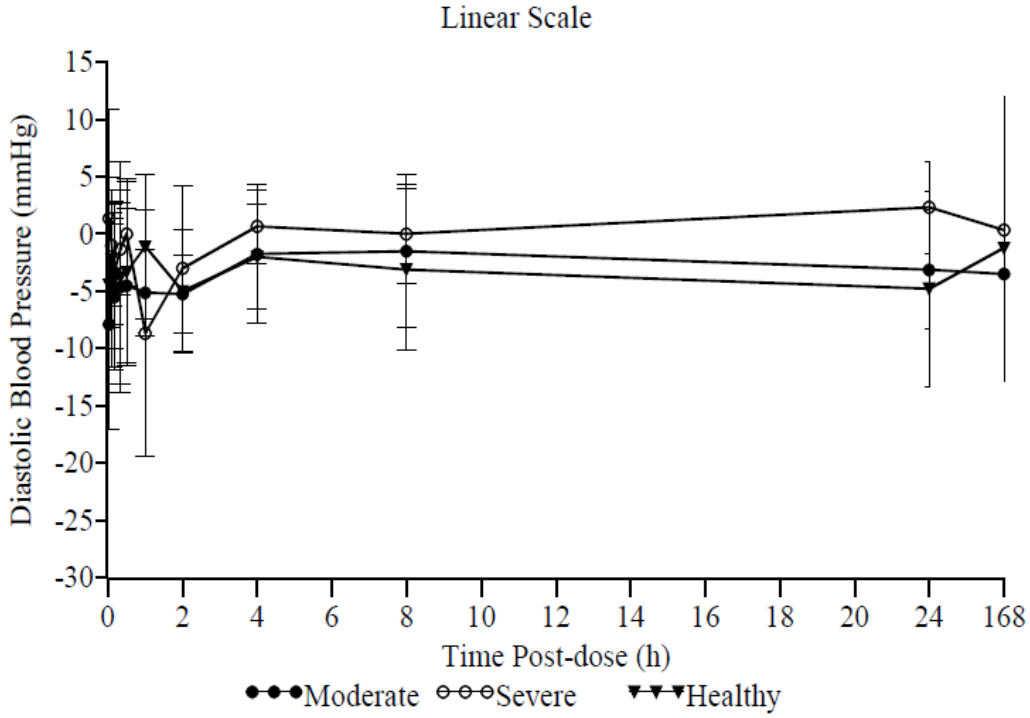



図 2.7.6.5-11　治験薬投与後 0～168 時間の拡張期血圧のベースラインからの変化量
（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 12〕

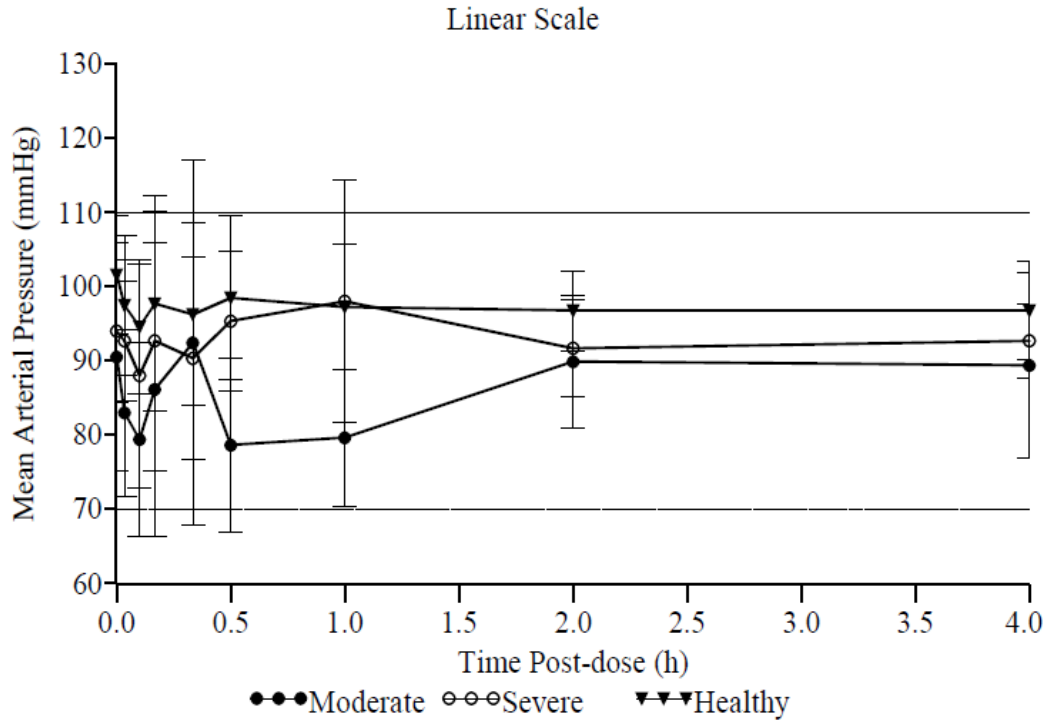



図 2.7.6.5-12　治験薬投与後 0～4 時間の平均動脈圧（平均値±標準偏差）
（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 15〕

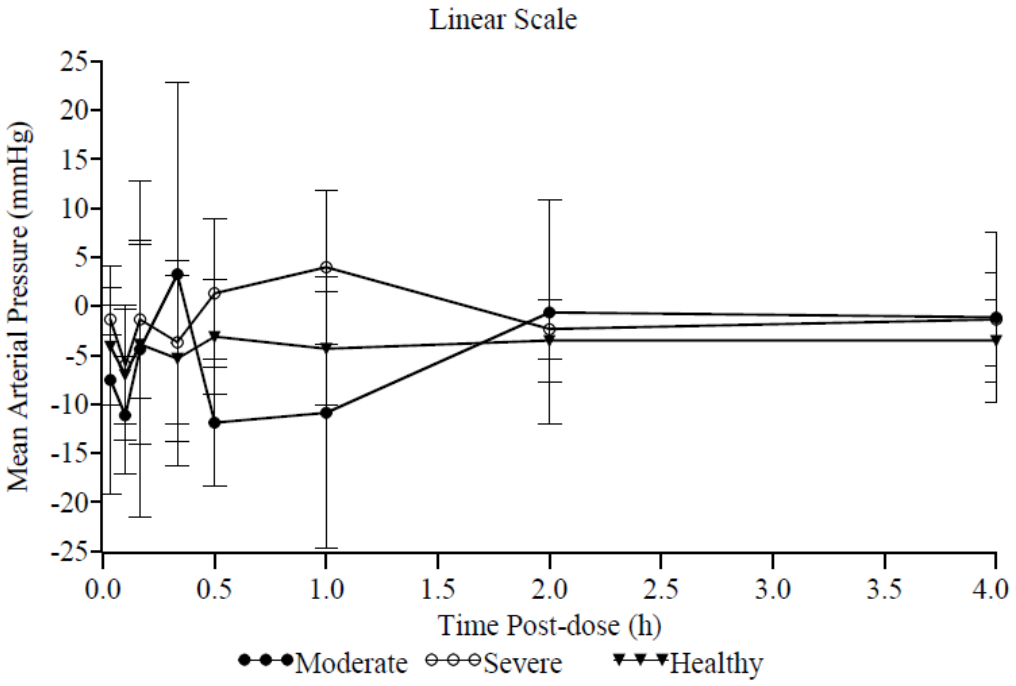



図 2.7.6.5-13　治験薬投与後 0～4 時間の平均動脈圧のベースラインからの変化量
（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 16〕

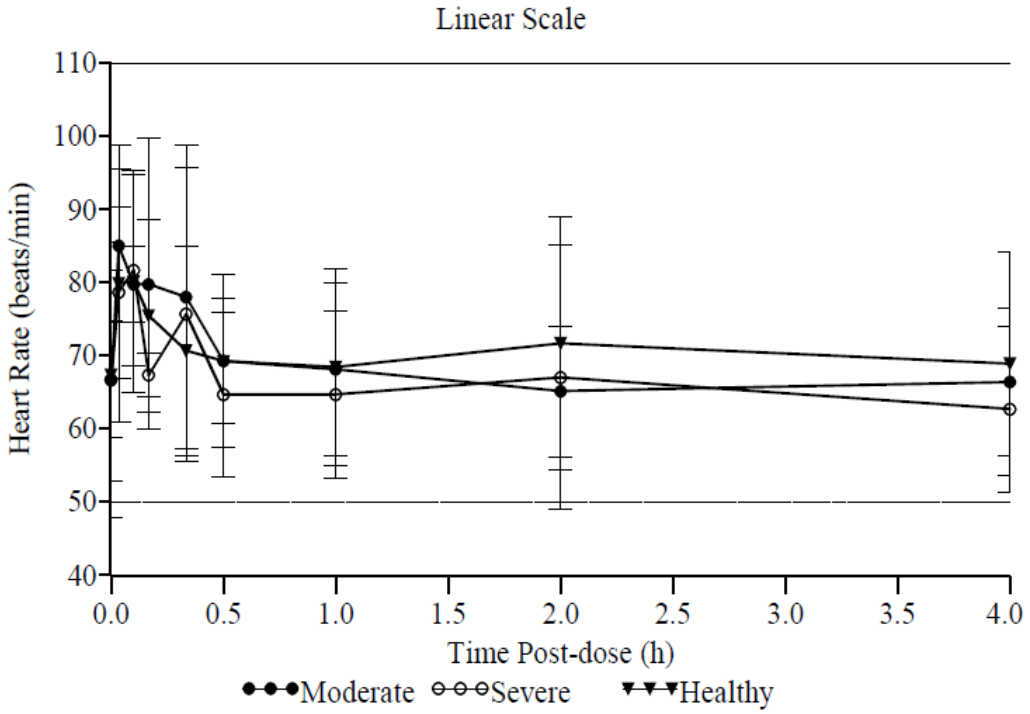



図 2.7.6.5-14　治験薬投与後 0～4 時間の心拍数（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 13〕

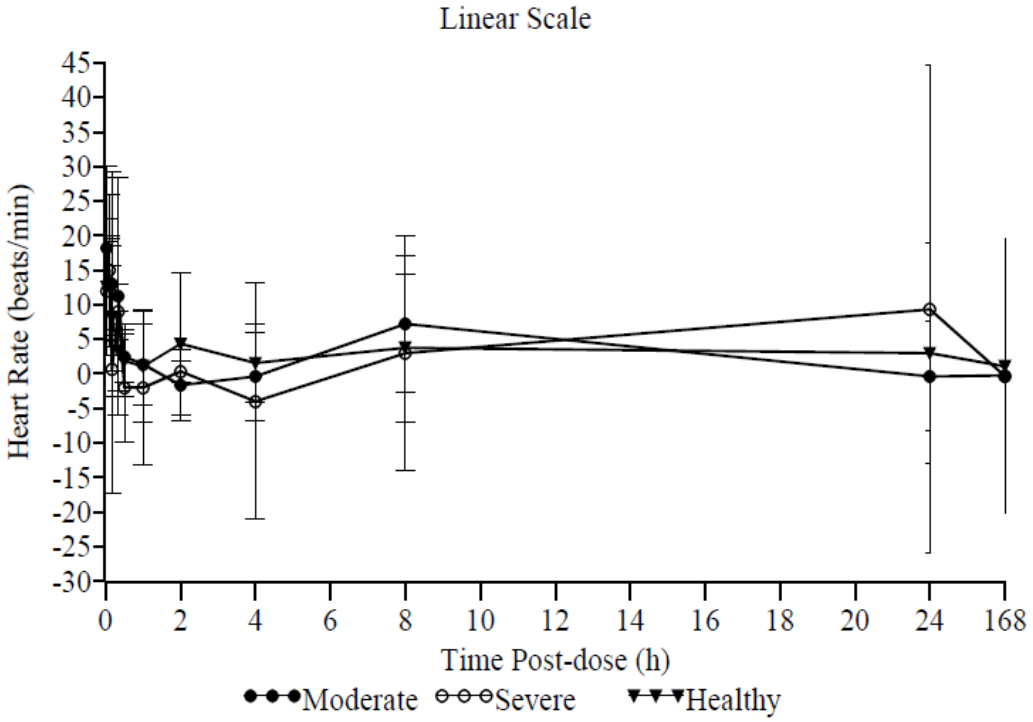



図 2.7.6.5-15　治験薬投与後 0～168 時間の心拍数のベースラインからの変化量
（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 14〕

2) 呼吸数、体温

いずれの投与群においても、ONO-2745/CNS7056 投与後の呼吸数及び口腔内体温の平均値に明らかな傾向は認められなかった。

3) $SpO_2$

$SpO_2$ の推移及びベースライン（治験薬投与開始直前）からの平均変化量の推移を図 2.7.6.5-16 及び図 2.7.6.5-17 に示す。

$SpO_2$ の平均値は、全ての群で治験薬投与 10 分後に 1～2%の範囲でわずかに低下したが、健康成人群では他の全ての時点でベースライン（治験薬投与開始直前）と同程度であった。2 名の被験者において、$SpO_2$ が 90 未満に低下し、AESI（低酸素症）として報告された（(2) 有害事象の項参照）。

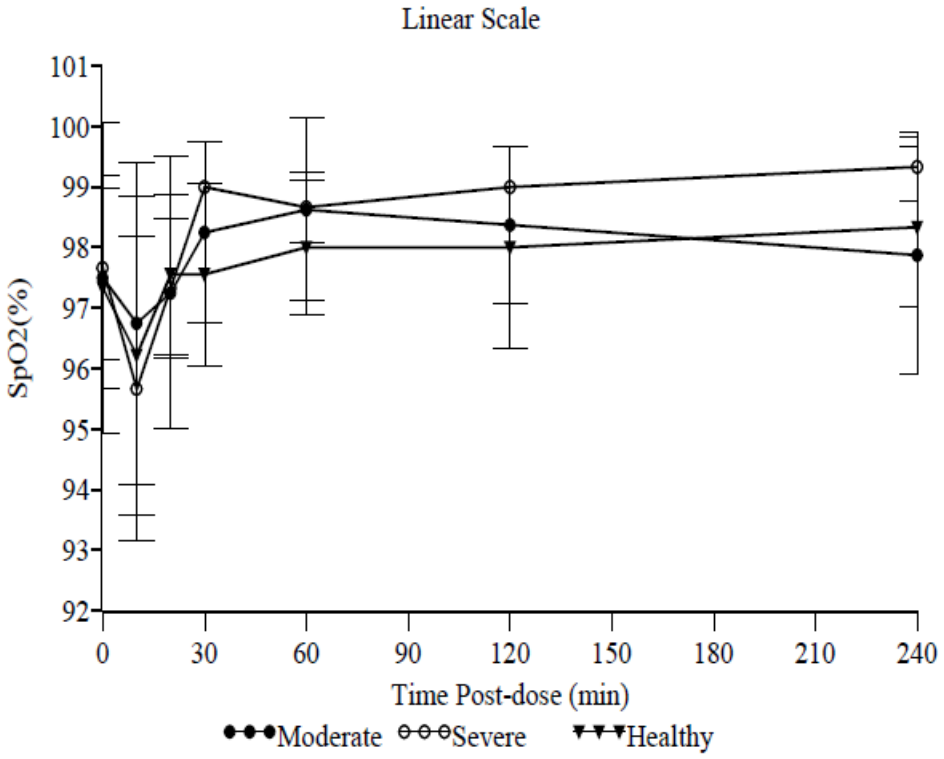



**図 2.7.6.5-16 治験薬投与後 0～240 分の $SpO_2$（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）**

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 14.3.4.2-3〕

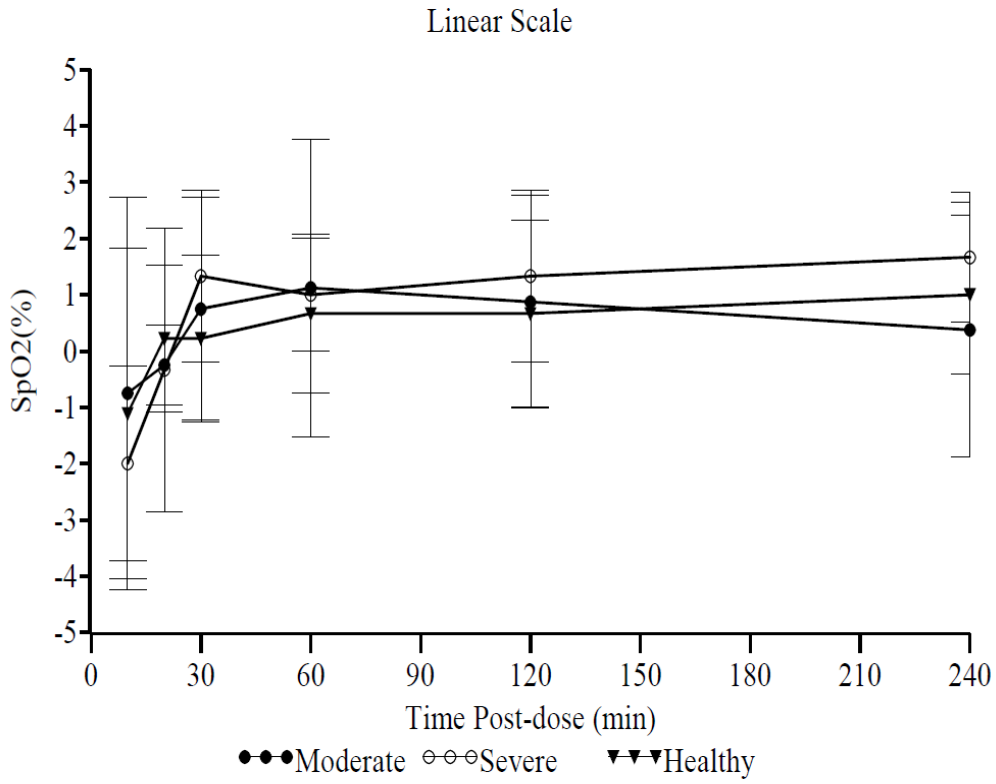



**図 2.7.6.5-17　治験薬投与後 0～240 分の $SpO_2$ のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）**

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 14.3.4.2-4〕

(4)　臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査について、平均値及び臨床的に意義のあるベースラインからの変動はみられなかった。また、個々の被験者について、臨床的に意義のある臨床検査値及び異常値はみられなかった。

(5)　身体検査

臨床的に意義のある異常はみられなかった。

(6)　心電図検査

治験薬投与4時間後までの12誘導心電図又はモニター心電図に臨床的に意義のある所見が報告された被験者はいなかった。

QTcF のベースラインからの増加（平均値）は、中等度肝機能障害群では最大 6 msec（ベースライン時 421 msec）、高度肝機能障害群では 8 msec（ベースライン時 429 msec）、健康成人群では 4 msec（ベースライン時 391 msec）であった。

ONO-2745/CNS7056 投与による PR 間隔又は QRS 時間への影響はなかった。QTcB は QTcF よりも不安定であり、心拍数の影響がみられたため信頼できるものではなかった。緊急の臨床的に意義のある所見はなかった。

(7) MOAA/S スコア及び意識消失

MOAA/S スコアの中央値の推移を図 2.7.6.5-18、意識消失データを表 2.7.6.5-13 に示す。鎮静スコアは表 2.7.6.5-12 の基準を用いて評価した。

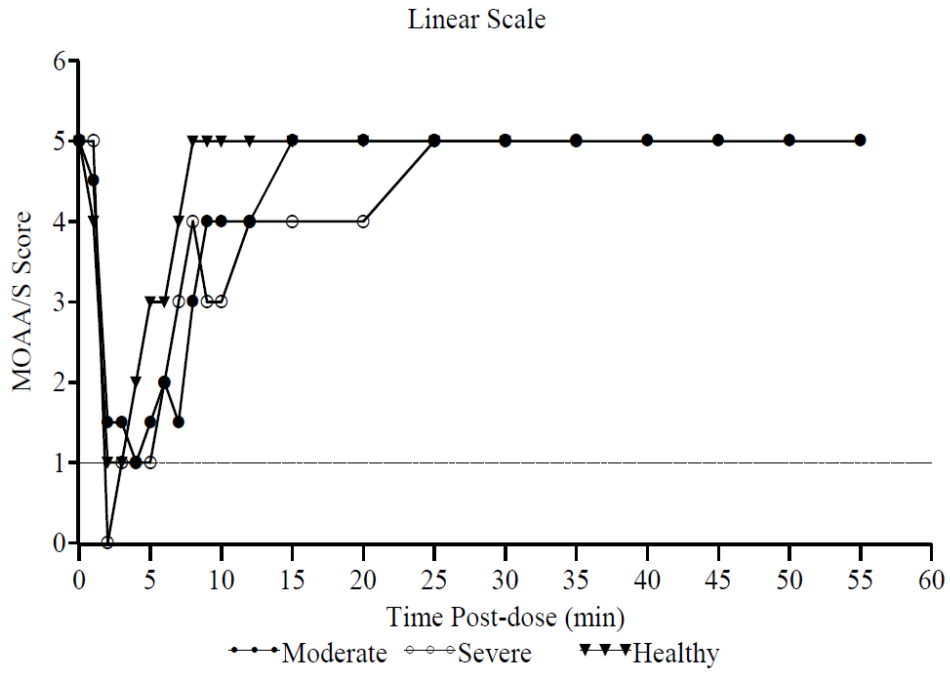
ベースライン時（治験薬投与開始直前）において、MOAA/S スコアの中央値及び個々の被験者の MOAA/S スコアは、いずれの投与群でも 5 であった。ONO-2745/CNS7056 投与後、いずれの投与群でも鎮静作用が認められたが､健康成人群よりも肝機能障害群で鎮静までの時間は長かった。中等度肝機能障害群の 1 名を除き、中等度及び高度肝機能障害群の中央値及び個々の被験者の MOAA/S スコアは、治験薬投与 2～7 分間で 3～0 まで低下し、中等度肝機能障害群では投与 15 分後に 5（ベースライン値)、高度肝機能障害群では治験薬投与 25 分後に 5（ベースライン値）に復した。中等度肝機能障害群の 1 名は MOAA/S スコア 5 から変化しなかった。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。

ONO-2745/CNS7056 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、高度肝機能障害群は 2.0 分、中等度肝機能障害群は 3.2 分、健康成人群は 1.6 分であり、肝機能障害群と健康成人群で同程度であった。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、高度肝機能障害群は 16.7 分、中等度肝機能障害群は 12.1 分、健康成人群は 8.0 分であり、健康成人群に比べ肝機能障害群の方が長かった。

表 2.7.6.5-12 鎮静スコア（MOAA/S スケール）評価基準

| Score | Condition |
|---|---|
| 5 | Responds readily to name spoken in normal tone |
| 4 | Responds lethargically to name spoken in normal tone |
| 3 | Responds only after name is called loudly and/or repeatedly |
| 2 | Responds only after mild prodding or shaking |
| 1 | Responds only after painful trapezius squeeze |
| 0 | Does not respond to painful trapezius squeeze |

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1)］Table 16〕




MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation.
5 = Responds readily to name spoken in normal tone; 4 = Responds lethargically to name spoken in normal tone;
3 = Responds only after nameis called loudly and/or repeatedly; 2 = Responds only after mild prodding or shaking;
1 = Responds only after painful trapezius squeeze; 0 = Does not respond to painful trapezius squeeze.

図 2.7.6.5-18　MOAA/S スコアの中央値（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 17〕

表 2.7.6.5-13　意識消失までの時間及び覚醒までの時間（平均値）（安全性解析対象集団）

| | Moderate Hepatic Impairment (N=8) | Severe Hepatic Impairment (N=3) | Healthy (N=9) |
|---|---|---|---|
| Number of Subjects with LOC [a] | 6 (75.0%) | 3 (100%) | 7 (77.8%) |
| Average duration of LOC (minutes) [b] | 3.2 | 2.0 | 1.6 |
| Average time to recovery of Consciousness (minutes) [c] | 12.1 | 16.7 | 8.0 |

a LOC = Loss of Consciousness; LOC is defined as MOAA/S score ≤ 1.
b Duration when MOAA/S score of ≤ 1 after administration of ONO-2745
c Time from end of administration to the last point when the MOAA/S score returns from ≤ 4 to 5.
MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation.
5 = Responds readily to name spoken in normal tone; 4 = Responds lethargically to name spoken in normal tone; 3 = Responds only after name is called loudly and/or repeatedly;
2 = Responds only after mild prodding or shaking; 1 = Responds only after painful trapezius squeeze; 0 = Does not respond to painful trapezius squeeze.
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Table 14.3.4.4-3〕

(8) BIS

BIS 値のベースライン（治験薬投与開始直前）からの平均変化量を図 2.7.6.5-19 に示す。

ONO-2745/CNS7056 投与後、BIS 値（平均値）は、中等度肝機能障害群において治験薬投与 3 分後にベースライン値から最大 26（ベースライン値 95）まで低下し、高度肝機能障害群において治験薬投与 3 分後にベースライン値から最大 27（ベースライン値 93）まで低下した。また、健康成人群においては治験薬投与 2 分後に最大 29（ベースライン値 96）まで低下した。BIS 値（平均値）は、中等度肝機能障害群では治験薬投与 55 分後、高度肝機能障害群では治験薬投与 40 分後、健康成人群では治験薬投与 30 分後にベースライン値に復した。

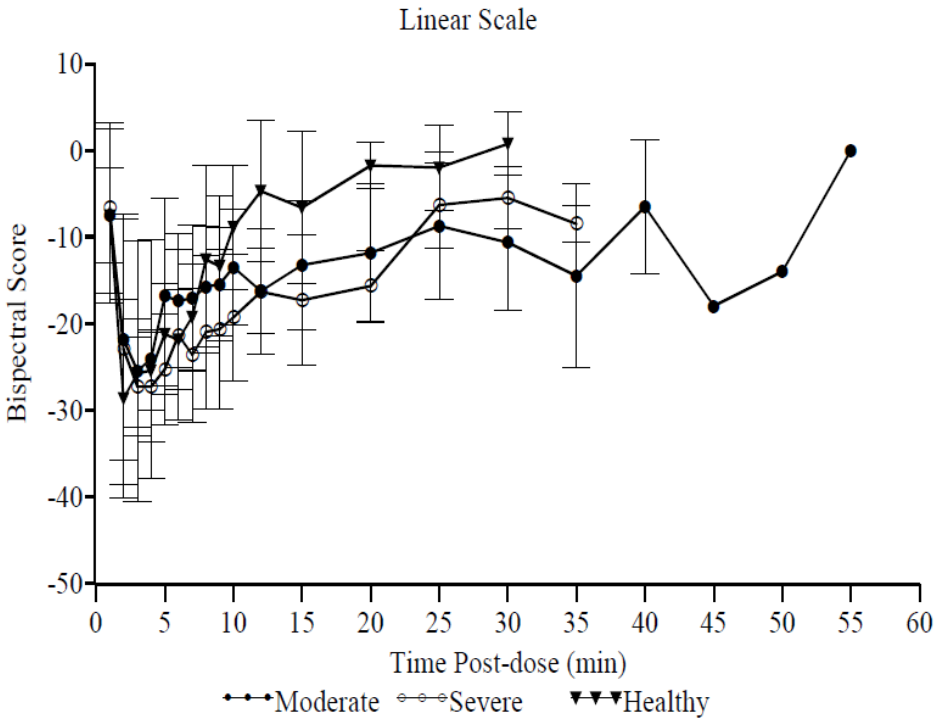



**図 2.7.6.5-19 BIS におけるベースラインからの変化量**
**（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）**
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745IVU007（5.3.3.3-1）］Figure 18〕

(9) 睫毛反射

Day 1 において、睫毛反射の消失は、中等度肝機能障害群の 87.5%（7/8 名）、高度肝機能障害群の 100%（3/3 名）、及び健康成人群の 77.8%（7/9 名）にみられた。健康成人群と肝機能障害群との間に臨床的に意義のある違いはなかった。

## 2.7.6.5.7 結論

(1) 薬物動態の結論

- 血漿中総 ONO-2745/CNS7056 の $C_{max}$ は健康成人群よりも肝機能障害群で低くなったが、血漿中非結合型 ONO-2745/CNS7056 の $C_{max}$ は全ての投与群で同様であった。ONO-2745/CNS7056 の $V_z$ 及び $V_{ss}$ は高度肝機能障害群で増加する傾向がみられた。以上の結果から、肝機能障害患者において血漿中非結合型 ONO-2745/CNS7056 の割合が増加したことにより、ONO-2745/CNS7056 の分布容積が増加したことが示された。

- $t_{1/2}$ は肝機能障害の重症度が高いほど延長したが、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。血漿中総 ONO-2745/CNS7056 の $AUC_{0\text{-}inf}$ は、健康成人群と中等度肝機能障害群で同程度であったが、高度肝機能障害群で大きかった。肝機能障害の重症度と共に延長した $t_{1/2}$ 及びより大きくなった $V_z$ は、健康成人群と中等度肝機能障害群が同様の $AUC_{0\text{-}inf}$ であることを理論的に説明づけた。

(2) 安全性の結論

- 健康成人群と比べて肝機能障害群の方が TEAE の発現割合がわずかに高かったが、治験全体の有害事象発現割合は低かった。
- TEAE の重症度は多くが軽度であった。治験の中止に至った TEAE はなかった。重篤な TEAE や高度の TEAE はなかった。
- 最も発現割合の高かった治験薬との関連性が否定できない TEAE は、軽度の低酸素症であった。低酸素症は、中等度及び高度肝機能障害群に各 1 件発現し、いずれも AESI として報告された。転帰は回復であった。
- ONO-2745/CNS7056 の静脈内投与により、いずれの投与群でも、心拍数、QTcF、及び QTcB の上昇が一時的に認められ、生理学的に重要な上昇と考えられた。本治験はプラセボ対照試験ではないため、心拍数又は QTc 間隔の上昇が ONO-2745/CNS7056 に起因すると結論づけることはできなかった。
- ONO-2745/CNS7056 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。中等度肝機能障害群の 1 名を除き、中等度及び高度肝機能障害群の中央値及び個々の被験者の MOAA/S スコアは、治験薬投与 2～7 分間で 3～0 まで低下し、中等度肝機能障害群では治験薬投与 15 分後に 5（ベースライン値）、高度肝機能障害群では治験薬投与 25 分後に 5（ベースライン値）に復した。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。
- ONO-2745/CNS7056 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。
- ONO-2745/CNS7056 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った。AESI として、鎮静延長（≥60 分）は報告されなかった。
- 臨床検査値、身体所見、及び睫毛反射について、臨床的に意義のある所見はみられなかった。

(3) 全般的結論

以上の結果から、0.1 mg/kg の ONO-2745/CNS7056 の単回（1 分間）静脈内投与は、健康成人群、中等度肝機能障害群、及び高度肝機能障害群において安全かつ忍容性が高いことが示唆された。

## 2.7.6.5.8 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

(1) 他の重要な有害事象の叙述

1) 被験者番号 [redacted] （中等度肝機能障害群）：低酸素症（AESI）

人口統計学的特性：男性、6[redacted] 歳、白人、体重 [redacted] kg、身長 [redacted] cm、BMI [redacted] $kg/m^2$

合併症：肝障害、門脈圧亢進症、C 型肝炎、末梢性浮腫、腹水、悪心、肝硬変、低カリウム血症、脳症

既往歴：アルコール乱用、物質乱用、食道静脈瘤出血、食道静脈瘤、体重減少

AESI 発現時に使用していた薬剤：スピロノラクトン、フロセミド、塩化カリウム、プロプラノロール、ラクツロース、ビタミン $D_3$、リドカイン 1%

重症度：軽度

被験者は、Day 1 に AESI（末梢血 $SpO_2$ 90%未満）を発現した。被験者は治験に組み入れられ、ONO-2745/CNS7056 0.1 mg/kg が割り付けられた。Day 1 に治験薬が投与された。治験担当医師は、AESI を非重篤、重症度を軽度、治験薬との関連性を「明らかに関連あり」と評価した。AESI は酸素投与及び顎先挙上で治療された。本事象の持続時間は約 8 分であり、Day 1 に回復した。被験者は、既存の肝機能障害治療のために継続的に併用薬を服用していた。AESI 発現時の臨床検査値は、基準値内又は臨床的に意義はないと判断された。被験者は治験を継続し、治験終了日に治験を完了した。

2) 被験者番号 [redacted] （高度肝機能障害群）：低酸素症（AESI）

人口統計学的特性：男性、5[redacted] 歳、白人、体重 [redacted] kg、身長 [redacted] cm、BMI [redacted] $kg/m^2$

合併症：B 型肝炎、C 型肝炎、不眠症、肝硬変、門脈圧亢進症、腹部膨満、腹水、脳症、臍ヘルニア、末梢性浮腫、胆石症、嚢胞、血尿、老視

既往歴：水痘、虫垂炎、心雑音、虫垂切除、顎障害、顎手術、ポリープ、結腸内視鏡検査、内視鏡検査、ポリープ切除、穿刺、外科手術、超音波検査、膀胱洗浄、白内障、白内障手術

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤：アミロライド、フロセミド、シプロフロキサシン、アテノロール、硫酸第一鉄、ラクツロース、シメチコン

重症度：軽度

被験者は、Day 1 に AESI（末梢血 $SpO_2$ 90%未満）を発現した。被験者は治験に組み入れられ、ONO-2745/CNS7056 0.1 mg/kg が割り付けられた。Day 1 に治験薬が投与された。治験担当医師は、AESI を非重篤、重症度を軽度、治験薬との関連性を「明らかに関連あり」と評価した。有害事象は 2 回の疼痛刺激により回復した。本事象の持続時間は約 3 分であり、Day 1 に回復した。被験者は、既存の肝機能障害治療のために継続的に併用薬を服用していた。AESI 発現時の臨床検査値は、基準値内又は臨床的に意義はないと判断された。被験者は治験を継続し、治験終了日に治験を完了した。

## 2.7.6.6 血液透析不要な末期腎不全患者（ESRD）及び腎機能正常者を対象とした薬物動態試験（海外第 I 相試験）（CNS7056-012 試験、評価資料）、（資料番号 5.3.3.3-2）

### 2.7.6.6.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.6-2 に示す。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概略

| | |
|---|---|
| 治験実施計画書番号 | CNS7056-012 |
| 治験の標題 | 血液透析不要な末期腎不全患者（ESRD）及び腎機能正常者での CNS7056 の薬物動態（PK）及び安全性を評価する非盲検、第 I 相試験 |
| 開発フェーズ | 第 I 相 |
| 目的 | 主要目的：<br>腎機能正常者との比較における血液透析不要な ESRD での CNS7056 の PK を評価する。<br>副次目的：<br>血液透析不要な ESRD での CNS7056 の安全性及び忍容性を検討する。 |
| 治験デザイン | 非盲検、単回投与 |
| 治験方法 | 血液透析不要な ESRD 及び腎機能正常者の性別、年齢（±5 歳）、及び BMI（±15%）を層別因子とし、1：1 になるよう組み入れた。<br>ESRD の特性は、スクリーニング時の Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 式による eGFR により規定した。スクリーニング期間（治験薬投与前最大 21 日間）において、適格性が判断され、適格と判断された被験者は、Day −1（治験薬投与前日）～Day 2（全ての治験手順完了後）まで、治験実施医療機関に入院した。<br>Day 1 の朝、被験者には 1.5 mg（非鎮静量）の CNS-7056 を単回静脈内急速投与し、投与後 24 時間まで PK 測定のための採血を行った。Follow-up-visit を Day 5（±2 日）に実施した。被験者の治験期間は最大 28 日間であった。 |
| 対象 | 【対象】<br>血液透析不要な ESRD 及び腎機能正常者<br><br>【選択基準】<br>1. 年齢：18 歳以上 70 歳以下<br>2. 本治験の禁止事項を守ることができ、同意説明文書を理解して自ら署名できる者<br>3. BMI：18.0 kg/m$^2$ 以上 35.0 kg/m$^2$ 以下<br>4. 女性の場合、以下のいずれかに該当する者<br>a) 不妊手術が施術されている又は閉経後〔無月経>1 年又は卵胞刺激ホルモン（FSH）≥30 mU/mL〕であることが証明できる者<br>b) 治験薬投与前 28 日以上及び投与後 30 日間、避妊が可能であり、スクリーニング時及び Day −1 に尿妊娠検査が陰性である者<br>c) スクリーニング時又は治験薬投与前 2 週間のいずれか早い方から治験薬投与後 30 日後まで効果の高い 2 つの避妊法（1 つは物理的避妊方法）が可能な者［物理的な避妊方法（コンドーム又はダイアフラム）、ホルモン療法（例：避妊インプラント、注射、及び経口避妊薬）又は非ホルモン療法（例：子宮内装置、殺精子薬）］及びスクリーニング時、及び Day −1 に尿妊娠検査が陰性である者<br>5. 妊娠可能なパートナーのいる男性の場合、以下のいずれかに該当する者<br>a) 不妊手術（精管切除）が施術されていることが証明できる者<br>b) 治験薬投与後 90 日以上避妊が可能である者<br>c) 治験薬投与後 90 日以上、効果の高い 2 つの適切な避妊法（1 つは物理的避妊方法）が可能な者<br>6. 腎機能障害患者の選択基準（追加基準）<br>治験担当医師により疾患の状態が安定し、血液透析不要であると判断され、CKD-EPI 式を用いた eGFR が 30 mL/min 未満（追加登録の場合：eGFR<15 mL/min） |

の者
7. 健康被験者の選択基準（追加基準）
   a) CKD-EPI 式により eGFR≥80 mL/min（追加登録の場合：eGFR≥90 mL/min）である腎機能正常者
   b) 臨床的に意義のある異常がないことを示す医学的評価に基づき治験担当医師により健康であると判断された者
   c) 性別、年齢、及び BMI がそれぞれ ESRD 被験者と合致する者。ただし、年齢は±5 歳、BMI は±15%を許容範囲とする。

【除外基準】
1. 治験前のスクリーニング検査時に ESRD 被験者における腎障害に関する疾患を除き、治験の目的又は治験参加者の安全性が妨げられる可能性が高いと治験担当医師が判断した臨床的に意義のある異常の既往、身体所見、バイタルサイン、心電図検査、又は臨床検査値に異常所見がある者
2. 治験薬の静脈内投与に影響のある者（例：末梢静脈へのアクセスが不十分）
3. Bazett の補正方法（QTcB）又は Fridericia の補正方法（QTcF）でスクリーニング時又は治験薬投与前の補正 QT 間隔が、女性で 470 ms 超、男性で 450 ms 超の者
4. 原因不明の失神、心停止、原因不明の不整脈、Torsades de Pointes の既往歴又は QT 延長症候群の家族歴のある者
5. ベンゾジアゼピン誘導体に対して既知の過敏症又は不耐症歴のある者。医薬品又は食物に多様な若しくは重度のアレルギー歴又は重度のアナフィラキシー反応の既往歴のある者
6. 治験薬投与前 14 日以内に治験担当医師及び治験依頼者の医学専門家によって判断された重症度が中等度以上の急性疾患を発症した者
7. 抗生剤を必要とする活動性感染症の者
8. 治験担当医師により判断された悪性腫瘍の既往歴（完全寛解ではないと判断された）又は罹患中（基底細胞皮膚癌又は扁平上皮細胞癌の切除療法、子宮頸癌、結腸ポリープの切除を除く）の者
9. 血清中 B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）、抗 HCV 又は抗 HIV1/2 が陽性である者
10. 治験期間中に妊娠中、授乳中、又は妊娠する予定のある女性
11. 尿薬物検査陽性（処方された併用薬によるものではない）又は処方された併用薬による場合を除き、スクリーニング時又は Day −1 にアルコール呼気検査が陽性の者
12. 2 年以内に薬物乱用歴のある者
13. 治験薬投与 48 時間前及びアルコール摂取制限中にアルコールを摂取した者。治験期間中及び期間外を問わず、アルコール消費量が男性で 21 単位/週及び女性で 14 単位/週を超えない者（1 単位はビールの場合 225 mL、ワインの場合 90 mL、蒸留酒の場合 25 mL）
14. タバコを 1 日 10 本以上喫煙する者
15. 治験薬投与前 60 日以内に血清クレアチニンの排泄に影響を及ぼす薬剤（例：トリメトプリム又はシメチジン）及び尿細管分泌と競合する薬剤（例：プロベネシド）を服用中の者
16. 治験薬投与 2 日前から PK のための採血完了までの間にセビリアオレンジ、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュース、ポメロ、スターフルーツ、及びセント・ジョーンズ・ワートを摂取している者
17. 治験前 3 ヵ月以内に 450 mL を超える献血又は失血をした者
18. 治験薬投与前 30 日以内（又は薬物半減期の 5 倍の期間のうちいずれか長い方）に他の治験に参加又は組入れ前 12 ヵ月以内に 4 つ以上の新たな治験薬を投与された者
19. 腎機能障害者の除外基準（追加基準）
   a) 急性腎不全の患者（治験担当医師による判断）
   b) 血液透析が必要な末期腎不全患者
   c) 機能にかかわらず腎移植歴のある患者
   d) ヘモグロビン濃度が 105 g/L 未満の患者
   e) コントロールされていない又は未治療の高血圧（3 回の反復測定の平均値が収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上）の患者
20. 健康被験者の選択基準（追加基準）
   a) 臨床的に不安定で、コントロールされていない状態であり、治験に参加すべきでないと治験担当医師が判断した者

| | |
|---|---|
| | b) 治験依頼者の医学専門家と協議し、書面で同意した場合を除き、治験薬投与前 2 週間以内に市販薬、習慣的ではないビタミン剤、及びハーブ製品を含む処方薬、非処方薬を使用している者。ただし、次の製品の使用は許容した。<br>－抗高脂血症薬及び抗高血圧薬（スクリーニング 30 日前に安定している場合）<br>－経口避妊薬、ホルモン補充療法（更年期の女性用）、利尿薬、ベーター遮断薬、局所適用薬（目薬、点鼻薬、及びクリーム）<br>－メトクロプラミド、イブプロフェン、及びパラセタモールの適宜使用 |
| 被験者数（計画時及び解析時） | 計画時：計 16 名（ESRD 群 8 名、腎機能正常者群 8 名）<br>【設定根拠】<br>各群に 3 名以上の男女が含まれ、評価可能な被験者が 6 名となるように 8 名の ESRD 及び腎機能正常者を登録することとした。<br><br>解析時：登録例数 23 名（ESRD 群 11 名、腎機能正常者群 12 名）<br>安全性解析対象集団：23 名［ESRD 群 11 名〔6 名（eGFR：15 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満）、5 名（eGFR：15 mL/min/1.73 $m^2$ 未満）〕、腎機能正常者群 12 名〔10 名（eGFR：90 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）、2 名（eGFR：80 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 90 mL/min/1.73 $m^2$ 未満）〕］<br>PK 解析対象集団：18 名〔ESRD 群 4 名（eGFR：15 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満）及び 4 名（eGFR：15 mL/min/1.73 $m^2$ 未満）、腎機能正常者群 10 名（eGFR：80 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）〕 |
| 治験薬 | 被験薬：1 バイアル中に CNS7056 として 20 mg 含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：20001）<br>対照薬：なし |
| 併用薬剤 | 【併用可能薬】<br>・ パラセタモール 2 g/日まで<br>・ 慢性疾患治療薬（治験薬投与開始 8 週間前に治療法が安定している場合）<br>・ 抗高脂血症薬及び抗高血圧薬（スクリーニング 30 日前に安定している場合）<br>・ 経口避妊薬、ホルモン補充療法（更年期の女性用）、利尿薬、ベーター遮断薬、及び局所適用薬（目薬、点鼻薬、及びクリーム）<br>・ メトクロプラミド、イブプロフェン、及びパラセタモールの適宜使用<br><br>【併用禁止薬】<br>＜治験薬投与前 60 日以内に禁止される薬剤＞<br>・ 血清クレアチニンの排泄に影響を及ぼす薬剤（例：トリメトプリム又はシメチジン）及び尿細管分泌と競合する薬剤（例：プロベネシド）<br><br>＜治験薬投与前 2 週間以内に禁止される薬剤＞<br>・ 市販薬、習慣的ではないビタミン剤及びハーブ製品を含む処方薬、非処方薬<br>なお、腎機能障害者は、治験薬投与 14 日以内の新たな治療薬の使用又は用量の変更は行えないこととした。<br><br>＜治験薬投与 2 日前から PK サンプリング完了まで禁止される薬剤＞<br>・ セビリアオレンジ、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュース、ポメロ、スターフルーツ、及びセント・ジョーンズ・ワート<br><br>【救済処置薬】<br>・ フルマゼニル<br>必要に応じて拮抗薬としてフルマゼニルを投与できることとした。 |
| 評価項目/評価基準 | 【薬物動態】<br>CNS7056 及び代謝物 CNS7054 の以下の PK パラメータ<br>＜主要評価項目＞<br>・ CL（全血漿クリアランス）（CNS7056 のみ）<br><br>＜副次評価項目＞<br>・ $C_{max}$<br>・ $t_{max}$<br>・ $AUC_{0\text{-}inf}$<br>・ $AUC_{0\text{-}t}$ |

| | |
|---|---|
| | ・ $t_{1/2}$<br>・ $\lambda_Z$<br>・ $V_Z$<br><br>【安全性】<br>・ 有害事象<br>・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、及び尿検査を含む）<br>・ バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、及び体温）<br>・ $SpO_2$<br>・ 12 誘導心電図<br>・ 身体所見 |
| 統計的手法 | 【薬物動態の解析】<br>＜解析対象集団＞<br>少なくとも一度 CNS7056 を投与され、PK パラメータの算出に十分な評価データが得られた被験者を PK 解析対象集団とした。<br>＜解析方法＞<br>統計解析は SAS（Version.9.1.3）を用いた。PK パラメータは、ノンコンパートメント解析で算出した。スクリーニング時の eGFR によって区分した腎機能の状態ごとに要約統計量を算出し、潜在的な共変量（BMI、性別、年齢など）についても検討した。ESRD 群と腎機能正常者群間の主要 PK パラメータ（CL）の比較のため、分散分析を行った。CL 値は対数変換した値を解析に用いた。腎機能正常者群に対する ESRD 群の CL 比を最小二乗幾何平均を用いて算出し、90%信頼区間を求めた。ESRD 群と腎機能正常者群間の $t_{max}$ の比較のため、Wilcoxon 順位和検定を用い、群間差の中央値の推定値と 90%信頼区間を算出した。<br>対数変換を行った主要 PK パラメータ（CL）とスクリーニング時の eGFR の関連性について、臨床的に意義がある場合は性別を含めた線形回帰分析によって探索的に検討した。<br><br>【安全性の解析】<br>＜解析対象集団＞<br>CNS7056 を投与された被験者を安全性解析対象集団とした。<br>＜解析方法＞<br>安全性データは ESRD 群及び腎機能正常者群ごとに要約統計を用いた要約及び一覧表を作成した。有害事象は MedDRA（Version.18.0）を用い、器官別大分類（SOC）及び基本用語（PT）別に投与群ごとに被験者数及び発現割合を集計した。また、重症度別、治験薬との関連性別に被験者数及び発現割合を集計した。 |
| 治験実施施設 | ハンガリー（1 施設） |
| 治験期間 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者のスクリーニング日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者のフォローアップ日） |
| 公表論文 | 該当なし |

表 2.7.6.6-2　試験スケジュール

| Study Period | Screening | Assessment Period | | | | | | | | | | Follow-up (ET-Visit)† |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | Day –21 to Day –2 | Day –1 | Day 1 | | | | | | | | Day 2 | Day 5±2 |
| | | | 0 min* | 15 min | 30 min | 1 h | 2 h | 4 h | 8 h | 12 h | 24 h | |
| Visit Type | OP | IH | IH | IH | IH | IH | IH | IH | IH | IH | DIS | OP |
| Informed Consent | X | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/Exclusion criteria | X | X | | | | | | | | | | |
| Medical and surgical history (incl. smoking/ alcohol) | X | X | | | | | | | | | | |
| Demographics | X | | | | | | | | | | | |
| Physical examination | X | X | | | | | | | | | X | X |
| Height, Weight, BMI [1] | X | X | | | | | | | | | | X |
| Vital Signs [2] | X | X | X[3] | X[5] | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Pulse-Oximetry [4] | X | X | ◄ | ——— | ——— | ——— | X | | X | | X | X |
| 12-lead ECG | X | X | X | X | | | | | | X | X | X |
| Safety lab tests [5] | X | X | | | | | | | | X | X | X |

AE = adverse events; BMI = body mass index; DIS = discharge from research unit; ECG = electrocardiogram; ET = Early Termination; FSH = follicle stimulating hormone; IH = In-House; OP = outpatient; PK = pharmacokinetic;

* predose (within 30 minutes prior to study drug administration)

† ET visit was to be performed in case of premature withdrawal

1 Height at screening only

2 Systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and temperature measurement in supine position at least 5 minutes

3 Hemodynamic parameters (pulse rate, systolic and diastolic blood pressure) were also measured at 2, 5 and 10 minutes postdose

4 On Day 1, pulse-oximetry was performed continuously during the first hour after administration of study drug (or longer in case of further observation is required), and oxygen saturation was captured at predose, and then at 2, 5, 10, 15 minutes and at 2 and 8 hours postdose

5 Clinical chemistry, including coagulation, hematology and urinalysis

表 2.7.6.6-2　試験スケジュール（続き）

| Study Period | Screening | Assessment Period | | | | | | | | | Follow-up (ET-Visit)[†] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Day | Day –21 to Day –2 | Day –1 | Day 1 | | | | | | | Day 2 | Day 5±2 |
| | | | 0 min* | 15 min | 30 min | 1 h | 2 h | 4 h | 8 h | 12 h | 24 h | |
| Serology [6] | X | | | | | | | | | | | |
| FSH [7] | X | | | | | | | | | | | |
| Pregnancy test [8] | X | X | | | | | | | | | | X |
| Drugs and alcohol abuse screening [9] | X | X | | | | | | | | | | |
| Enrolment | | X | | | | | | | | | | |
| Remimazolam administration[10] | | | X | | | | | | | | | |
| PK blood sampling [11] | | | ← | | | | | | | | → | |
| AE monitoring[12] | ← | | | | | | | | | | | → |
| Concomitant medication | ← | | | | | | | | | | | → |
| Interventions monitoring[13] | ← | | | | | | | | | | | → |

6 Hepatitis B antigen, hepatitis C antibodies, human immunodeficiency virus 1/2 antibodies
7 Measurement of FSH in postmenopausal women only
8 Urine test for female subjects of childbearing potential only; postmenopausal women with last menses less than one year had both FSH and pregnancy test
9 Urine drug test and alcohol breath test
10 Remimazolam was administered intravenously as a bolus. Subject was to be fasting from one hour before dosing until two hours after dosing
11 See 表 2.7.6.6-3
12 A set of vital signs (pulse rate, systolic and diastolic blood pressure, respiratory rate and oxygen saturation) was recorded at the onset time of AEs with a respiratory or cardiovascular focus if feasible or available
13 Interventions including airway interventions, administration of flumazenil or medication were collected through the study

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2)］Table 3〕

表 2.7.6.6-3　薬物動態用採血スケジュール

| Sample collection time relative to dosing | | Blood Sample Collection |
|---|---|---|
| Study day | Time point | |
| Day 1 | predose* | X |
| | 1 minute | X |
| | 3 minutes | X |
| | 6 minutes | X |
| | 12 minutes | X |
| | 18 minutes | X |
| | 24 minutes | X |
| | 30 minutes | X |
| | 1 hour | X |
| | 2 hours | X |
| | 4 hours | X |
| | 8 hours | X |
| | 12 hours | X |
| Day 2 | 24 hours | X |

*　within 15 minutes before IV administration

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.5.1-5）］Table 4〕

### 2.7.6.6.2 被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を表 2.7.6.6-4 に示す。

23 名の被験者が本治験に登録され、このうち ESRD 群 11 名［6 名（eGFR：15 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満）、5 名（eGFR：15 mL/min/1.73 $m^2$ 未満）］及び腎機能正常者群 12 名［10 名（eGFR：90 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）、2 名（eGFR：80 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 90 mL/min/1.73 $m^2$ 未満）］が本治験を完了した。

表 2.7.6.6-4 被験者の内訳

| | Normal (N=12) n (%) | ESRD (15-30 mL/min) (N=6) n (%) | ESRD (<15 mL/min) (N=5) n (%) |
|---|---|---|---|
| Safety Population* | 12 (100) | 6 (100) | 5 (100) |
| Pharmacokinetic Population# | 10 (83.3) | 4 (66.7) | 4 (80.0) |
| Completed | 12 (100) | 6 (100) | 5 (100) |
| Withdrew | 0 | 0 | 0 |

*All subjects who received at least one dose of remimazolam.

#All subjects who received at least 1 dose of remimazolam and providing sufficient bioanalytical assessments to calculate reliable estimates of the pharmacokinetic parameters.

ESRD = end-stage renal disease; N = total number of subjects; n (%) = relative subject number and percentage

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2）］Table 7〕

### 2.7.6.6.3 解析対象

本治験に登録された全 23 名を安全性解析対象集団とした。PK 解析対象集団は、5 名の被験者を除く 18 名［ESRD 群 8 名：4 名（eGFR：15 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 30 mL/min/1.73 $m^2$ 未満）及び 4 名（eGFR：15 mL/min/1.73 $m^2$ 未満）、腎機能正常者群：10 名（eGFR：80 mL/min/1.73 $m^2$ 以上）］とした。PK 解析対象集団から除外した 5 名のうち、3 名は血漿検体中の CNS7056 及び代謝物 CNS7054 濃度を定量できず、1 名は血漿中 CNS7056 濃度が非常に低値で、代謝物 CNS7054 濃度も定量限界値（LLOQ）以下、1 名は治験実施計画書からの逸脱であった（eGFR が 80 mL/min/1.73 $m^2$ 未満であったが、腎機能正常者として登録）。

### 2.7.6.6.4 人口統計学及びベースライン特性

ESRD 群及び腎機能正常者群の人口統計学及びベースライン特性〔性別、人種（民族）、身長、体重及び BMI〕を表 2.7.6.6-5 に示す。

性別、人種（民族）、身長、体重、及び BMI に関して、ESRD 群及び腎機能正常者群で同様であった。

表 2.7.6.6-5　人口統計学及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

| | Category or Statistic | Normal (N=12) N(%) | ESRD (N=11) N(%) |
|---|---|---|---|
| Gender - n(%) | Male | 7 (58.3) | 7 (63.6) |
| | Female | 5 (41.7) | 4 (36.4) |
| Race - n(%) | White | 12 (100) | 11 (100) |
| Ethnicity - n(%) | Hispanic or Latino | 0 | 0 |
| | Not Hispanic or Latino | 12 (100) | 11 (100) |
| Age (yr) | Mean | 51.3 | 50.5 |
| | SD | 12.88 | 13.27 |
| | Median | 54.0 | 48.0 |
| | Min, Max | 27, 67 | 28, 67 |
| Weight (kg) | Mean | 78.4 | 78.4 |
| | SD | 9.20 | 17.11 |
| | Median | 79.5 | 74.0 |
| | Min, Max | 60, 92 | 54, 118 |
| Height (cm) | Mean | 172.8 | 171.1 |
| | SD | 12.48 | 9.78 |
| | Median | 170.0 | 171.0 |
| | Min, Max | 158, 195 | 158, 189 |
| BMI(kg/m$^2$) | Mean | 26.38 | 26.66 |
| | SD | 3.436 | 4.544 |
| | Median | 25.10 | 25.30 |
| | Min, Max | 21.0, 33.2 | 20.8, 33.0 |

BMI = body mass index; ESRD = end-stage renal disease; N = total number of subjects; n (%) = relative subject number and percentage; SD = standard deviation.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2）］Table 8〕

その他のベースライン特性では、腎機能正常者群では、特記すべき既往歴はなかったが、ESRD 群では、最終的に腎機能障害を引き起す基礎疾患の既往がみられた。ESRD 群では全 11 名（100%）及び腎機能正常者群では 4 名（4/12 名：33%）が高血圧症を有していた。

1 名の被験者を除き、eGFR 値は各投与群での規定範囲内であった。1 名の被験者は eGFR が 79.7 mL/min であり、腎機能正常の規定範囲外であったため、治験実施計画書からの逸脱として除外した。

前治療薬及び併用薬に関する治験実施計画書からの逸脱はなかった。また、救済処置薬（フルマゼニル）を使用した被験者はいなかった。

## 2.7.6.6.5　薬物動態

(1)　血漿中濃度-時間プロファイル

1)　CNS7056

CNS7056 の幾何平均血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.6.6-1 に示す。

ESRD 群及び腎機能正常者群において、治験薬投与 1 分後の最初の採血時に CNS7056 は検出さ

れた。治験薬投与 3 分後に $C_{max}$ が認められ、治験薬投与 1 時間後まで徐々に低下した。次の採血（治験薬投与 2 時間後）以降、CNS7056 は両投与群で LLOQ 以下となった。$C_{max}$ は ESRD 群及び腎機能正常者群で同等であった［幾何平均（GM）: 46.7 ng/mL 及び 44.3 ng/mL］。両投与群における GM の濃度-時間プロファイルは、両投与群の CNS7056 に対する曝露及び CL が同様であることを示した。

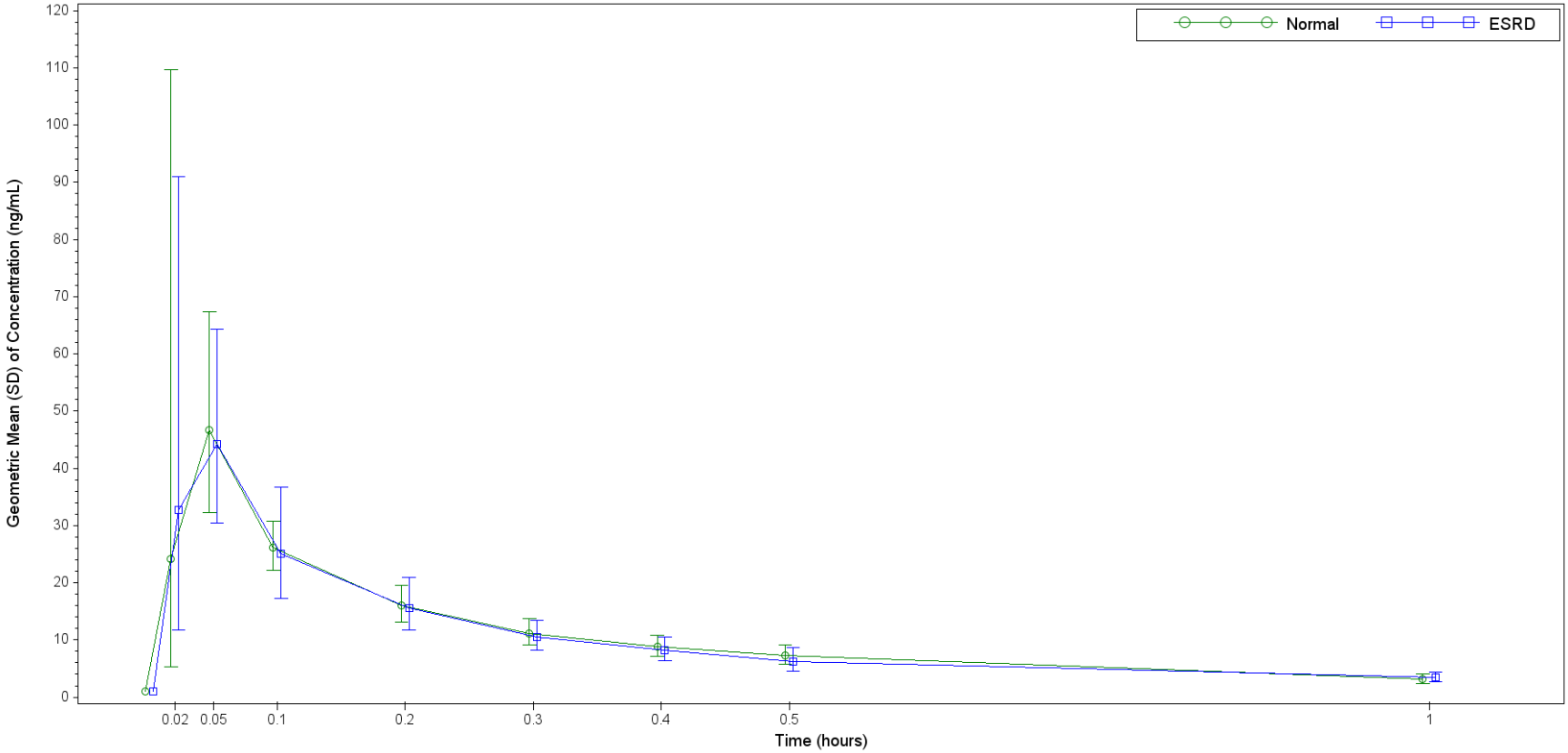



図 2.7.6.6-1　血漿中 CNS7056 濃度の推移（Linear Scale）（安全性解析対象集団）

幾何平均±標準偏差

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2）］Figure 1〕

2) 代謝物 CNS7054

代謝物 CNS7054 の幾何平均血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.6.6-2 に示す。

ESRD 群及び腎機能正常者群において、治験薬投与 6 分後の採血時に代謝物 CNS7054 は検出された。

腎機能正常者群では治験薬投与 24 分後に $C_{max}$（GM：80.9 ng/mL）に達し、その後、低下し、治験薬投与 4 時間後まで検出されたが、次の採血時（治験薬投与 8 時間後）には LLOQ 以下となった。

一方、ESRD 群では治験薬投与 2 時間後に $C_{max}$（GM：106.0 ng/mL）に達し、その後、治験薬投与 4 時間後（GM : 100.9 ng/mL）までこの範囲で推移した。次の採血時（治験薬投与 8 時間後）には腎機能正常者群では LLOQ 以下であったが、ESRD 群では、PK 最終評価時の治験薬投与 24 時間後まで代謝物 CNS7054 は検出された。

以上のように、両投与群間の血漿中濃度-時間プロファイルは異なり、腎機能正常者群と比較し、ESRD 群では曝露は高く、消失は遅かった。

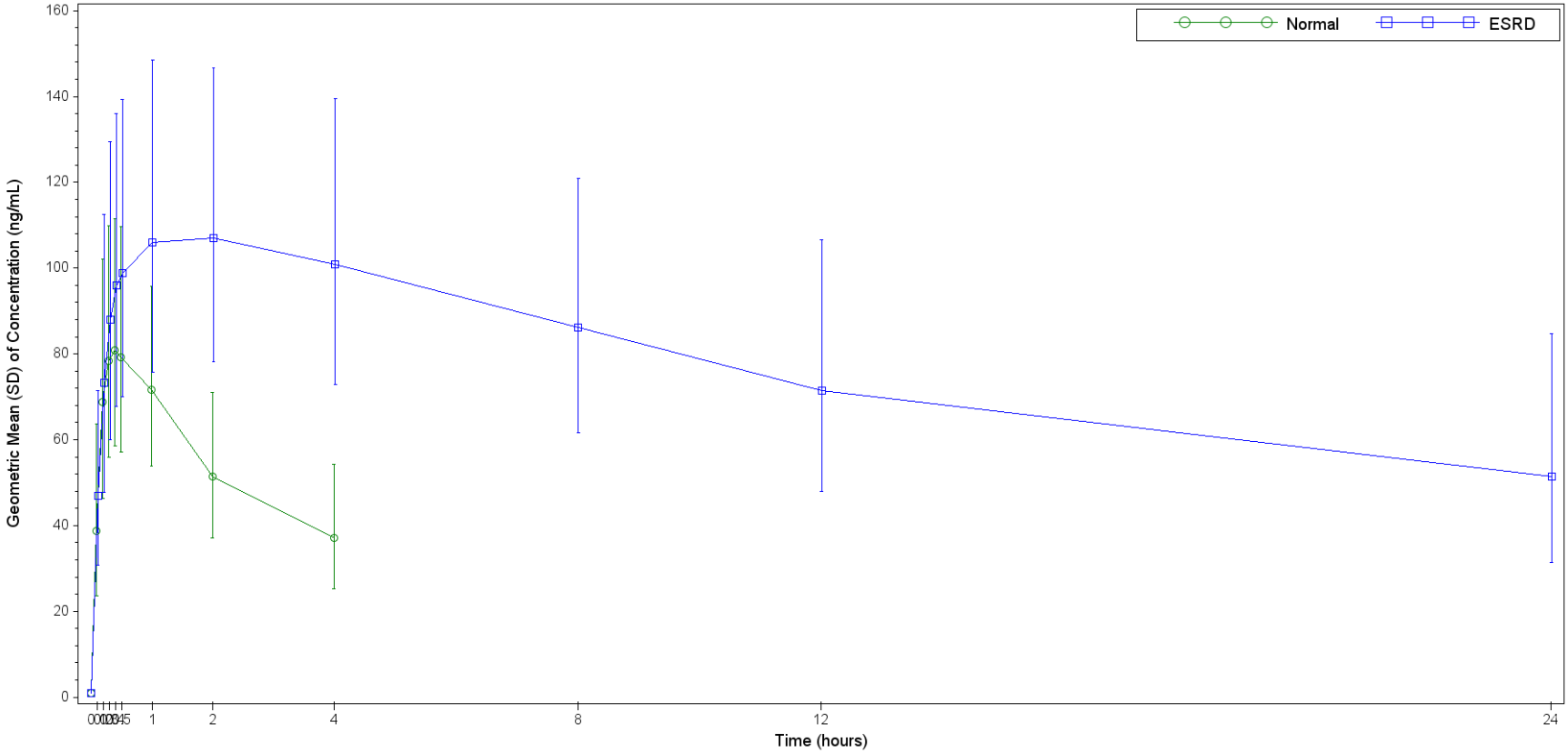



図 2.7.6.6-2　血漿中 CNS7054 濃度の推移（Linear Scale）（安全性解析対象集団）

幾何平均±標準偏差

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2）］Figure 14.2.1.2〕

(2) 薬物動態パラメータ

1) CNS7056

CNS7056 の PK パラメータを表 2.7.6.6-6 に示す。

CNS7056 の PK パラメータ（CL、$C_{max}$、$t_{max}$、$AUC_{0-inf}$、$AUC_{0-t}$、$t_{1/2}$、$\lambda_z$、及び $V_z$）は、ESRD 群及び腎機能正常者群で顕著な違いはなかった。

ANOVA において、ESRD 群及び腎機能正常者群での CNS7056 の全身クリアランス（CL［GM］）は同等であった（ESRD 群：118.4 L/h、腎機能正常者群：111.4 L/h、90%信頼区間：0.79～1.13）。

ESRD 及び腎機能正常者群の CL 及びクレアチニンクリアランスの線形回帰分析では、関連性を示さなかった。

表 2.7.6.6-6 血漿中 CNS7056 の PK パラメータの要約統計量（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)** |
| **$AUC_{0-Inf}$ (h*ng/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) |
| **$AUC_{0-t}$ (h*ng/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) |
| **$\lambda_z$ (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; $\lambda z$ = terminal elimination phase rate constant.

Relevant descriptive statistics in bold.

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

2) 代謝物 CNS7054

代謝物 CNS7054 の PK パラメータを表 2.7.6.6-7 に示す。

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）、$t_{max}$ は腎機能正常者群と比較し、有意に遅かった〔約 1 時間の遅延（中央値）、Wilcoxon 順位和検定：$p<0.001$〕。また、$AUC_{0-t}$ は、腎機能正常者群と比較し、約 7 倍高かった。腎臓正常者群での 1 名を除き、全ての被験者において、$AUC_{0-inf}$ 算出の際、外挿割合（$AUC_{0-t}$）が 20%を超えたため、$AUC_{0-inf}$ 及び $t_{1/2}$ は正確に算出できなかった。

表 2.7.6.6-7 血漿中 CNS7054 の PK パラメータの要約統計量（PK 解析対象集団）

| | | Normal | ESRD |
|---|---|---|---|
| | n | 10 | 8 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | Mean (SD) | 87.1 (28.3) | 116.0 (33.0) |
| | GM (CV%) | 83.2 (32.5) | 111.9 (28.4) |
| | Median (Min-Max) | 82.0 (49.7-137.2) | 112.8 (72.9-166.1) |
| $T_{max}$ (h) | Mean (SD) | 0.42 (0.08) | 1.94 (1.37) |
| | GM (CV%) | 0.41 (18.8) | 1.54 (70.9) |
| | Median (Min-Max) | 0.40 (0.30-0.50) | 1.50 (0.50-4.00) |
| $AUC_{0-t}$ (h*ng/mL) | Mean (SD) | 274.1 (144.3) | 1855 (759.3) |
| | GM (CV%) | 245.6 (52.6) | 1708 (40.9) |
| | Median (Min-Max) | 220.7 (155.2-578.2) | 1780 (827.6-2774) |

$AUC_{0-t}$ = 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; $C_{max}$ = 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; $T_{max}$ = time to attain maximum observed plasma concentration.

Relevant descriptive statistics in bold.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2）］Table 10〕

## 2.7.6.6.6 安全性

(1) 治験薬の曝露

全ての被験者（安全性解析対象集団）に 1.5 mg の CNS7056 を単回静脈内急速投与した。

(2) 有害事象

1) 有害事象

治療下で発現した有害事象（TEAE）、治験薬との関連性別の TEAE、及び重症度別の TEAE を表 2.7.6.6-8、表 2.7.6.6-9、及び表 2.7.6.6-10 に示す。

ESRD 群で 7 名（63.6%）18 件及び腎機能正常者群で 5 名（41.7%）10 件の TEAE が認められた。全ての TEAE の SOC は「臨床検査」であり、血圧又は心拍数に関する事象であった。また、全ての TEAE の重症度は軽度であり、CNS7056 との関連性は否定された。

表 2.7.6.6-8　治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term [1] | Normal<br>(N=12)<br>n (%) | ESRD<br>(N=11)<br>n (%) |
|---|---|---|
| Total subjects with at least one TEAE<br>(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
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2)］Table 11〕

表 2.7.6.6-9　治験薬との関連性別の治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term [1] | Relationship | Normal<br>(N=12)<br>n (%) | ESRD<br>(N=11)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Total Subjects with at least one TEAE<br>(percent of affected subjects per group) | | 5 ( 41.7) | 7 ( 63.6) |
| | Related | 0 | 0 |
| | Not Related | 5 ( 41.7) | 7 ( 63.6) |
| Investigations（臨床検査） | | | |
| Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下） | Related | 0 | 0 |
| | Not Related | 2 ( 16.7) | 3 ( 27.3) |
| Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇） | Related | 0 | 0 |
| | Not Related | 3 ( 25.0) | 4 ( 36.4) |
| Blood pressure systolic decreased（収縮期血圧低下） | Related | 0 | 0 |
| | Not Related | 2 ( 16.7) | 0 |
| Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇） | Related | 0 | 0 |
| | Not Related | 2 ( 16.7) | 4 ( 36.4) |
| Heart rate decreased（心拍数減少） | Related | 0 | 0 |
| | Not Related | 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
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2)］Table 12〕

表 2.7.6.6-10　重症度別の治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term | TEAE Severity | Normal<br>(N=12)<br>n (%) | ESRD<br>(N=11)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Total Subjects with at least one TEAE<br>(percent of affected subjected per group) | | 5 ( 41.7) | 7 ( 63.6) |
| | Mild | 5 ( 41.7) | 7 ( 63.6) |
| | Moderate | 0 | 0 |
| | Severe | 0 | 0 |
| Investigations（臨床検査） | | | |
| Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下） | Mild | 2 ( 16.7) | 3 ( 27.3) |
| | Moderate | 0 | 0 |
| | Severe | 0 | 0 |
| Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇） | Mild | 3 ( 25.0) | 4 ( 36.4) |
| | Moderate | 0 | 0 |
| | Severe | 0 | 0 |
| Blood pressure systolic decreased（収縮期血圧低下） | Mild | 2 ( 16.7) | 0 |
| | Moderate | 0 | 0 |
| | Severe | 0 | 0 |
| Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇） | Mild | 2 ( 16.7) | 4 ( 36.4) |
| | Moderate | 0 | 0 |
| | Severe | 0 | 0 |
| Heart rate decreased（心拍数減少） | Mild | 0 | 3 ( 27.3) |
| | Moderate | 0 | 0 |
| | Severe | 0 | 0 |

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
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2)］Table 13〕

2)　特に注目すべき有害事象

呼吸器系又は心血管系の TEAE 及び乱用薬物として知られている薬物にみられる影響と関連する TEAE を、特に注目すべき有害事象（AESI）として定義した。

本治験中に発現した全ての TEAE は、心血管系の有害事象であり、拡張期又は収縮期血圧の上昇又は低下及び心拍数の減少であった。ESRD 群で発現した心拍数の減少（3 名、27%）及び腎機能正常者群で発現した収縮期血圧の低下（2 名、16.7%）を除き、他の有害事象は両投与群でほとんど同じ割合で発現した。

3)　死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象

a)　死亡

本治験において死亡例は認められなかった。

b)　その他の重篤な有害事象

本治験において、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

c)　他の重要な有害事象

本治験において、有害事象による投与中止例は認められなかった。

(3)　バイタルサイン

ESRD 群及び腎機能正常者群への CNS7056 投与によるバイタルサインへの影響はほとんどみられず、その変動は基準値内又は疾患に起因する範囲内であった。各被験者のバイタルサインにおける偶発的な逸脱に臨床的に意義のある変動はみられなかった。

1) 血圧、脈拍数

収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数の推移を図 2.7.6.6-3 及び図 2.7.6.6-4 に示す。

ESRD 群においては、平均収縮期血圧は治験薬投与後、わずかに上昇（5～10 mmHg）したが、2 時間後にベースライン値に復し、腎機能正常者群においては収縮期血圧の同様の変動はみられなかった。治験薬投与 4 時間後以降、収縮期血圧曲線は ESRD 群ではわずかに高値（5 mmHg 以下）を示したが、腎機能正常者群とほぼ平行に推移した。

ESRD 群においては、平均拡張期血圧は、観察期間にわずかに高値（8 mmHg 以下）を示したが、治験薬投与後は、両投与群においてほぼ同様の推移を示し、ESRD 群においては、ベースライン時の拡張期血圧を超えることはなかった。

ESRD 群においては、平均脈拍数は治験薬投与後、約 5 回/分低下し、ベースライン時より低い値で推移した。腎機能正常者群においては、平均脈拍数は、治験薬投与後早期にピークを示した後に低下し、治験薬投与後 2 時間で安定した。

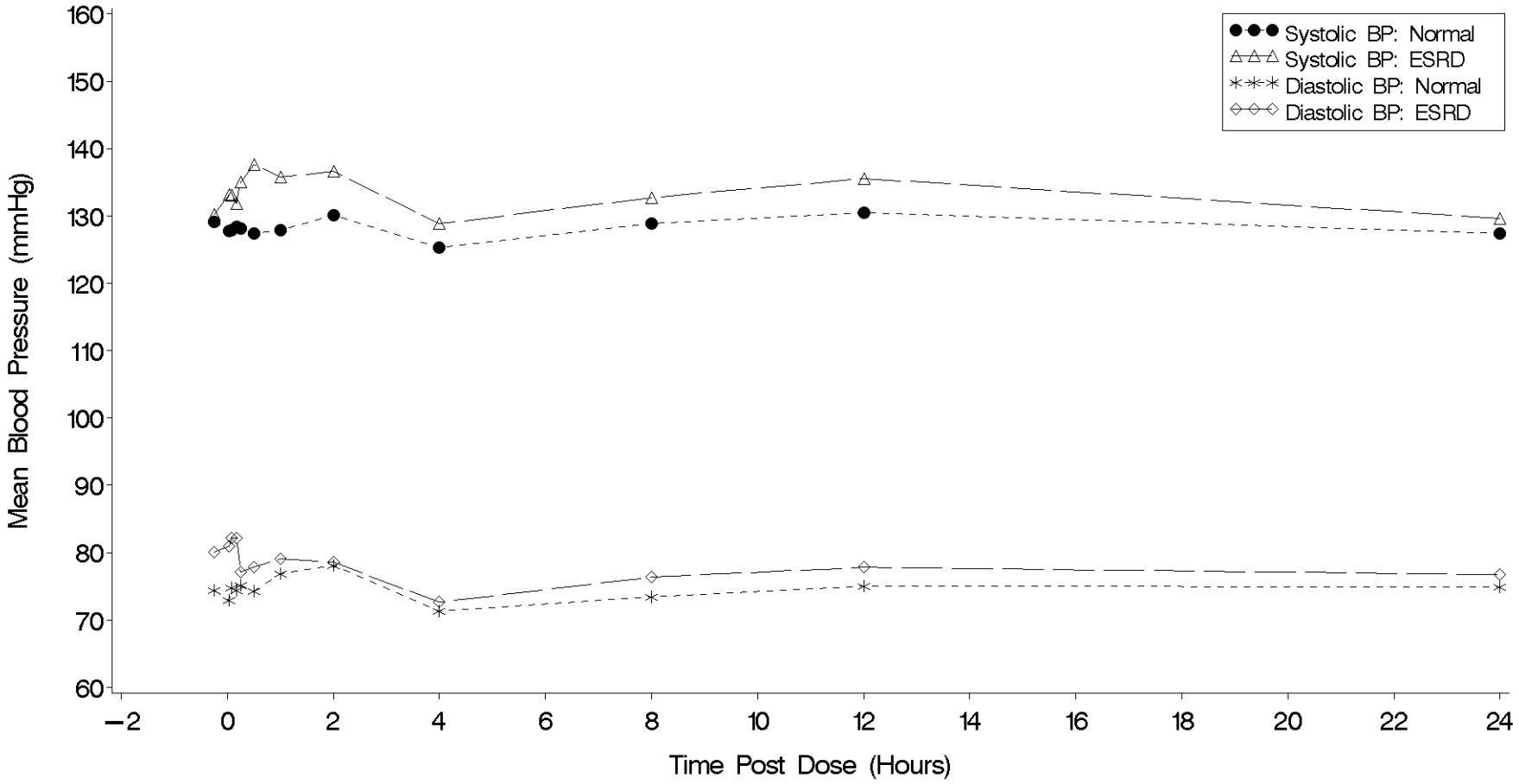



図 2.7.6.6-3　収縮期及び拡張期血圧の推移（平均値）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2）］Figure 3〕

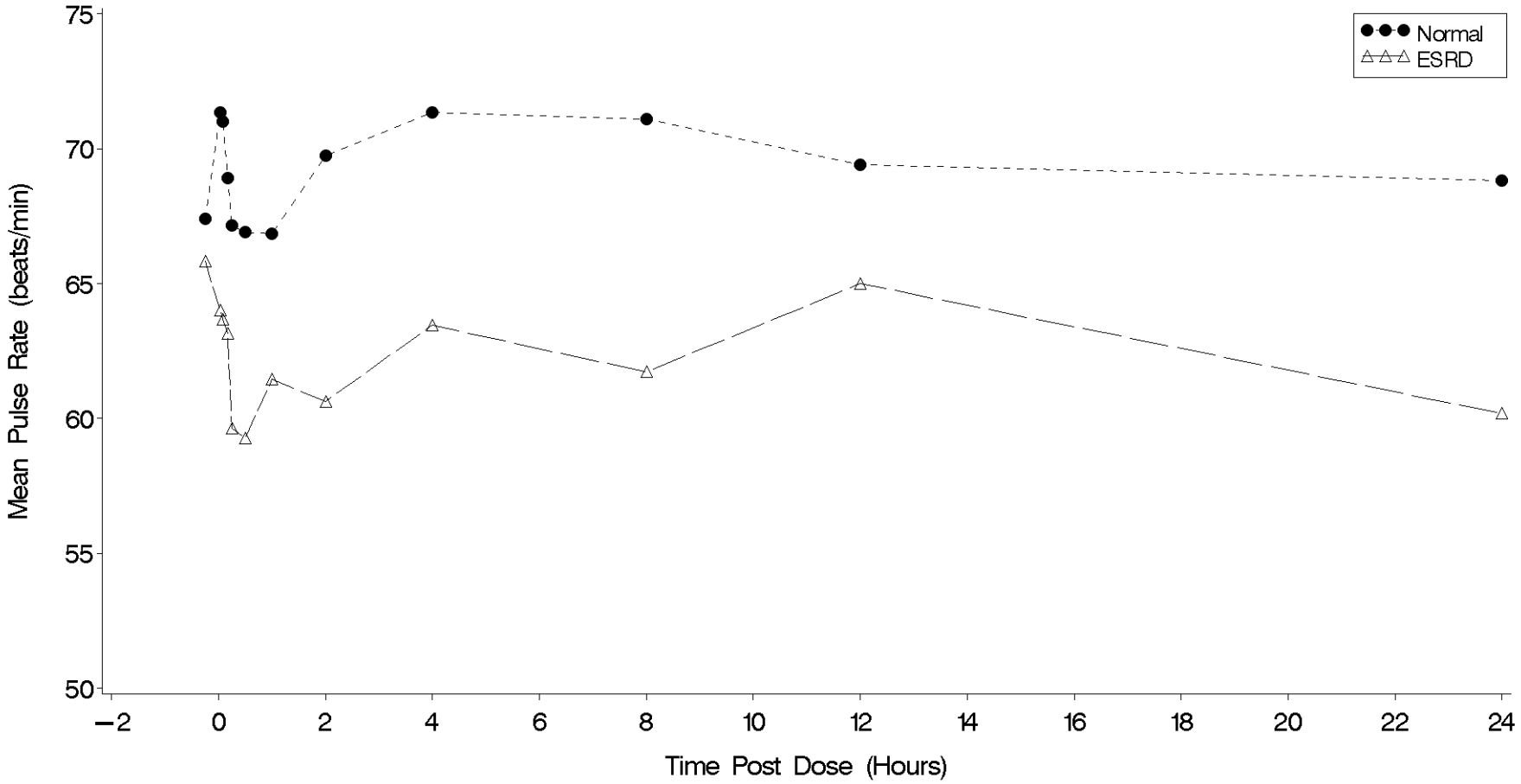



図 2.7.6.6-4　脈拍数の推移（平均値）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2)］Figure 4〕

2) 呼吸数

呼吸数の推移を図 2.7.6.6-5 に示す。

ESRD 群においては、平均呼吸数は治験薬投与後わずかなピークを示したが、その後、わずかにベースライン値以下で推移した。また、腎機能正常者群よりわずかに多い呼吸数（0.4 回/分以下）で推移した。

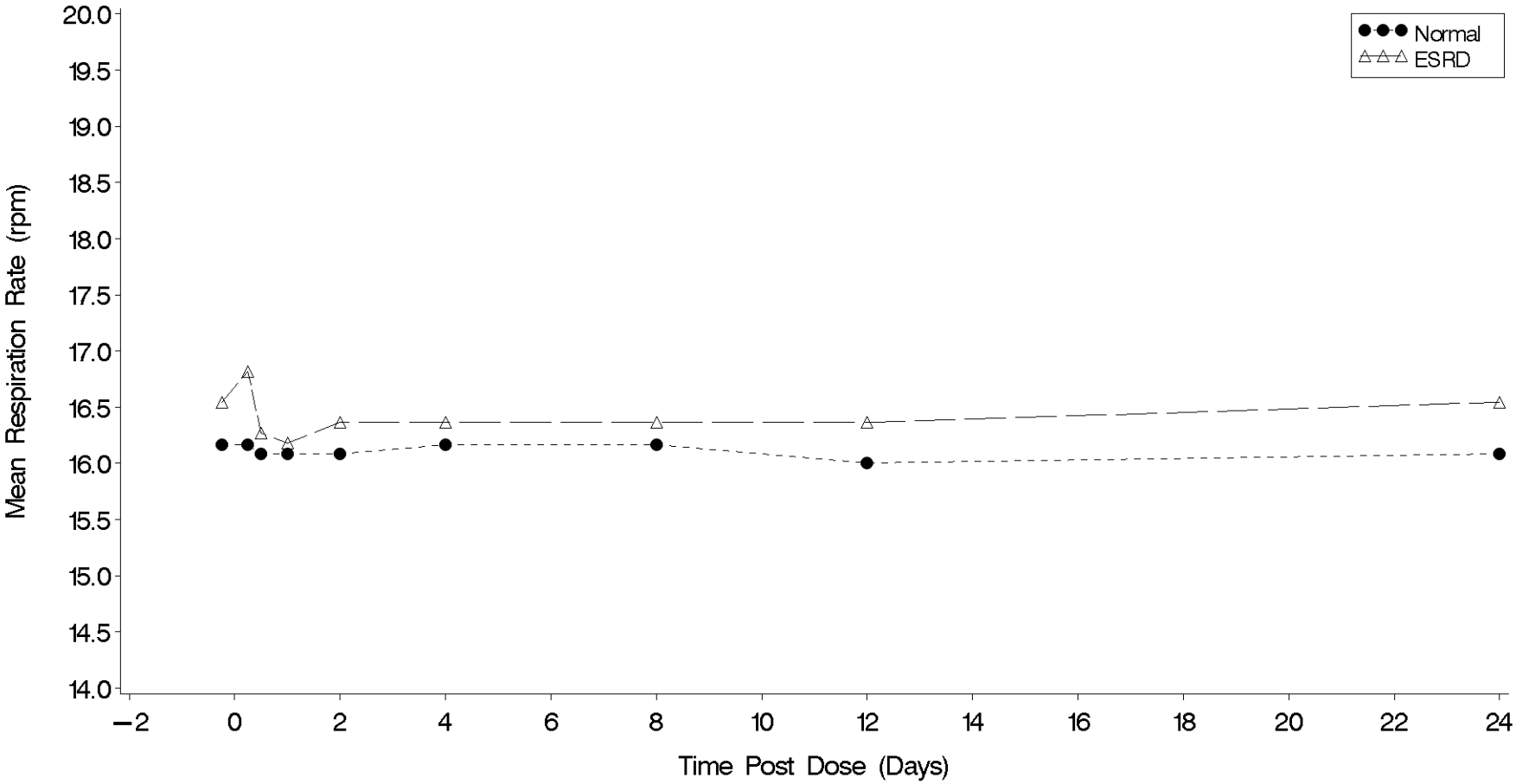



図 2.7.6.6-5　呼吸数の推移（平均値）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2)］Figure 5〕

3) 体温

体温の各測定時点でのベースラインからの変化量を表 2.7.6.6-11 に示す。

表 2.7.6.6-11　体温の各測定時点でのベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

| Vital Sign (unit) | Timepoint | Statistic | Normal (N=12) Actual values | Normal (N=12) Change from Baseline | ESRD (N=11) Actual values | ESRD (N=11) Change from Baseline |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Body Temperature (C) | Baseline | n | 12 | | 11 | |
| | | Mean | 36.46 | | 36.39 | |
| | | SD | 0.202 | | 0.212 | |
| | | Median | 36.45 | | 36.30 | |
| | | Min, Max | 36.0, 36.8 | | 36.2, 36.9 | |
| | 15 min | n | 12 | 12 | 11 | 11 |
| | | Mean | 36.41 | -0.05 | 36.33 | -0.06 |
| | | SD | 0.173 | 0.288 | 0.385 | 0.304 |
| | | Median | 36.40 | 0.00 | 36.40 | 0.00 |
| | | Min, Max | 36.0, 36.6 | -0.8, 0.4 | 35.4, 36.9 | -0.9, 0.3 |
| | 30 min | n | 12 | 12 | 11 | 11 |
| | | Mean | 36.38 | -0.08 | 36.42 | 0.03 |
| | | SD | 0.201 | 0.262 | 0.316 | 0.237 |
| | | Median | 36.40 | 0.00 | 36.40 | 0.00 |
| | | Min, Max | 36.0, 36.6 | -0.8, 0.2 | 35.9, 36.9 | -0.4, 0.5 |

Note: Normal = Normal Renal Function, ESRD = End Stage Renal Disease not requiring dialysis,
Mean Arterial Blood Pressure: Calculated = [(2 x Diastolic BP) + Systolic BP] / 3.
Baseline is defined as the last non-missing measurement taken prior to dosing.

表 2.7.6.6-11　体温の各測定時点でのベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）（続き）

| Vital Sign (unit) | Timepoint | Statistic | Normal (N=12) Actual values | Normal (N=12) Change from Baseline | ESRD (N=11) Actual values | ESRD (N=11) Change from Baseline |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Body Temperature (C) | 1 hrs | n | 12 | 12 | 11 | 11 |
| | | Mean | 36.50 | 0.04 | 36.44 | 0.05 |
| | | SD | 0.252 | 0.188 | 0.225 | 0.137 |
| | | Median | 36.50 | 0.00 | 36.40 | 0.00 |
| | | Min, Max | 36.0, 36.9 | -0.3, 0.3 | 36.1, 36.9 | -0.2, 0.3 |
| | 2 hrs | n | 12 | 12 | 11 | 11 |
| | | Mean | 36.43 | -0.03 | 36.45 | 0.05 |
| | | SD | 0.230 | 0.253 | 0.305 | 0.202 |
| | | Median | 36.50 | -0.05 | 36.60 | 0.00 |
| | | Min, Max | 36.0, 36.7 | -0.5, 0.4 | 36.0, 36.9 | -0.2, 0.4 |
| | 4 hrs | n | 12 | 12 | 11 | 11 |
| | | Mean | 36.43 | -0.03 | 36.47 | 0.08 |
| | | SD | 0.277 | 0.274 | 0.276 | 0.214 |
| | | Median | 36.45 | 0.00 | 36.50 | 0.00 |
| | | Min, Max | 36.0, 36.8 | -0.5, 0.3 | 36.0, 36.8 | -0.3, 0.4 |

Note: Normal = Normal Renal Function, ESRD = End Stage Renal Disease not requiring dialysis,
Mean Arterial Blood Pressure: Calculated = [(2 x Diastolic BP) + Systolic BP] / 3.
Baseline is defined as the last non-missing measurement taken prior to dosing.

表 2.7.6.6-11　体温の各測定時点でのベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）（続き）

| Vital Sign (unit) | Timepoint | Statistic | Normal (N=12) Actual values | Normal (N=12) Change from Baseline | ESRD (N=11) Actual values | ESRD (N=11) Change from Baseline |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Body Temperature (C) | 8 hrs | n | 12 | 12 | 11 | 11 |
| | | Mean | 36.57 | 0.11 | 36.50 | 0.11 |
| | | SD | 0.187 | 0.312 | 0.283 | 0.239 |
| | | Median | 36.50 | 0.10 | 36.50 | 0.10 |
| | | Min, Max | 36.3, 36.9 | -0.3, 0.8 | 36.2, 37.0 | -0.3, 0.5 |
| | 12 hrs | n | 12 | 12 | 11 | 11 |
| | | Mean | 36.58 | 0.12 | 36.55 | 0.15 |
| | | SD | 0.270 | 0.319 | 0.151 | 0.175 |
| | | Median | 36.55 | 0.10 | 36.50 | 0.20 |
| | | Min, Max | 36.2, 37.0 | -0.3, 0.6 | 36.3, 36.7 | -0.2, 0.5 |
| | 24 hrs | n | 12 | 12 | 11 | 11 |
| | | Mean | 36.47 | 0.01 | 36.46 | 0.07 |
| | | SD | 0.210 | 0.353 | 0.266 | 0.195 |
| | | Median | 36.45 | 0.00 | 36.50 | 0.10 |
| | | Min, Max | 36.1, 36.8 | -0.7, 0.6 | 36.0, 36.9 | -0.3, 0.3 |
| Body Temperature (C) | Follow-up | n | 12 | 12 | 11 | 11 |
| | | Mean | 36.45 | -0.01 | 36.25 | -0.14 |
| | | SD | 0.271 | 0.281 | 0.230 | 0.254 |
| | | Median | 36.40 | 0.00 | 36.20 | -0.20 |
| | | Min, Max | 36.0, 36.9 | -0.4, 0.6 | 36.0, 36.8 | -0.5, 0.3 |

Note: Normal = Normal Renal Function, ESRD = End Stage Renal Disease not requiring dialysis,
Mean Arterial Blood Pressure: Calculated = [(2 x Diastolic BP) + Systolic BP] / 3.
Baseline is defined as the last non-missing measurement taken prior to dosing.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2）］Table 14.3.5.1〕

(4) $SpO_2$

$SpO_2$ の推移を図 2.7.6.6-6 に示す。

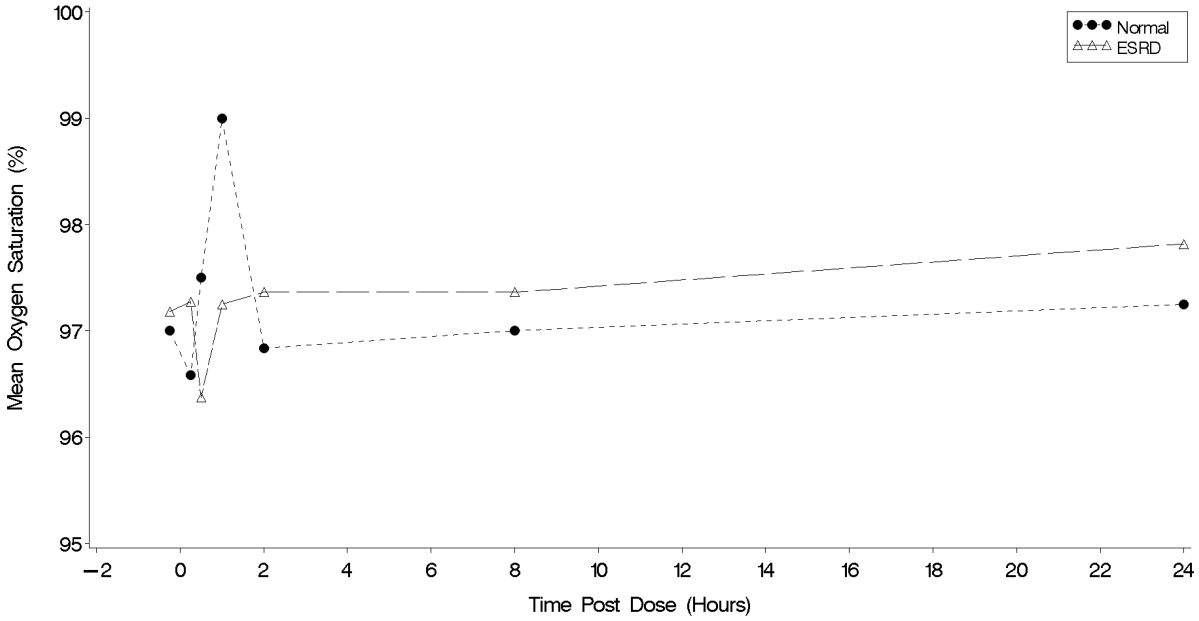



**図 2.7.6.6-6 $SpO_2$ の推移（平均値）（安全性解析対象集団）**

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2）］Figure 14.3.6.2〕

(5) 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査において、腎疾患及びその基礎疾患（赤血球、血小板、凝固、カリウム、尿素、及びクレアチニンに関連するパラメータなど）を除き、ESRD 群及び腎機能正常者群に関連する違いはみられなかった。

ベースラインから治験薬投与 12 時間後、24 時間後、及び Follow-up 期の臨床検査値に明らかな変化はなかった。

本治験に参加した全ての被験者において、臨床検査値の異常が認められたが、「わずかに基準値外」又は「治験薬又は併用薬による予想できる又は既知の影響により説明可能」、「基礎疾患と一致する基準値外」のいずれかであり、臨床的に意義のある値ではなかった。

臨床的に意義のある臨床検査値の異常又は有害事象に該当する臨床検査値は認められなかった。

腎機能正常者群において、全ての尿粘度（平均値±標準偏差、以下同様）は 1.2 mPa・s（0.78±0.15 mPa・s）以下であり、治験薬投与前後で顕著な差はなかった。

ESRD 群においては、スクリーニング時（1.10±0.53 mPa・s）からわずかに増加した（1.44±0.66 mPa・s）。ベースライン時の尿粘度は、腎機能正常者群（0.78±0.15 mPa・s）より ESRD 群（1.10±0.53 mPa・s）において高値を示した。

臨床検査値において、安全性上問題となる上昇はみられなかった。臨床的に意義のある異常値又は臨床検査値への CNS7056 の影響が示唆される傾向はみられなかった。

(6) 心電図検査

12 誘導心電図の所見の要約を表 2.7.6.6-12 に示す。

ESRD 群及び腎機能正常者群において、12 誘導心電図の正常及び異常所見の平均人数は同様で

あったが、治験薬投与 15 分時点における評価でのみ異常所見が腎機能正常者群で 7 名（58.3%）に対して ESRD 群で 9 名（81.8%）であった。また、洞性徐脈の所見のあった腎機能正常者群 2 名（16.7%）に対して ESRD 群 8 名（72.2%）であったことを除き、異常所見は両投与群間に大きな違いはなかった。

評価した心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 時間、RR 間隔、QT 間隔、QTcF、及び QTcB）において、ベースラインからの治験薬投与後の値に明らかな逸脱及び一定の傾向はみられなかった。

ESRD 群及び腎機能正常者群で臨床的に意義のある心電図異常値はみられなかった。

表 2.7.6.6-12　12 誘導心電図の所見（安全性解析対象集団）

| Visit | Time point | Interpretation | Normal (N=12) n (%) | ESRD (N=11) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Screening | | Normal | 6 (50.0) | 5 (45.5) |
| | | Abnormal | 6 (50.0) | 6 (54.5) |
| Day 1 | -15 min | Normal | 4 (33.3) | 5 (45.5) |
| | | Abnormal | 8 (66.7) | 6 (54.5) |
| | 15 min | Normal | 5 (41.7) | 2 (18.2) |
| | | Abnormal | 7 (58.3) | 9 (81.8) |
| | 12 hrs | Normal | 4 (33.3) | 4 (36.4) |
| | | Abnormal | 8 (66.7) | 7 (63.6) |
| Day 2 | 24 hrs | Normal | 4 (33.3) | 4 (36.4) |
| | | Abnormal | 8 (66.7) | 7 (63.6) |
| Follow Up | | Normal | 6 (50.0) | 4 (36.4) |
| | | Abnormal | 6 (50.0) | 7 (63.6) |

ESRD = end-stage renal disease; N = total number of subjects; n = number of subjects affected; (%) = percent of subjects affected

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-012 試験（5.3.3.3-2）］Table 14〕

(7)　身体所見

ほとんどの被験者において、臨床的に意義のある身体所見はみられなかった。ESRD 群 3 名及び腎機能正常者群 1 名に認められた臨床的に意義のある身体所見は既往歴と合致しており、スクリーニング時に既に認められた身体所見であった。

## 2.7.6.6.7　結論

(1)　薬物動態の結論

CNS7056（1.5 mg）単回静脈内投与後の血漿中濃度-時間プロファイル及び PK に、ESRD 群と腎機能正常群間に大きな違いはなかった。これらの結果に基づき、腎機能障害は CNS7056 の PK 特性への影響はなく、腎機能障害者に対して用量調整は必要ないと考えられた。

また、腎機能正常者群と比較し、ESRD 群では、代謝物 CNS7054 の曝露量は増加し、排泄遅延が認められた。CNS7054 は非活性であるため、この曝露量の増加は臨床的には問題ないと考えられた。

(2)　安全性の結論

本治験で認められた全ての TEAE は、$SpO_2$ の低下、徐脈、低血圧、高血圧、呼吸抑制、及び長

期鎮静に関連する有害事象として定義した心血管系に関連する有害事象（拡張期及び収縮期血圧低下/上昇、心拍数減少）であった。これらの TEAE は、ESRD 群 3 名（27.3%）で認められた心拍数減少及び腎機能正常者群 2 名（16.7%）で認められた収縮期血圧低下を除き、両投与群で認められたが、全ての TEAE の重症度は軽度であり、CNS7056 との関連性なしと判断された。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査、身体所見、及び気道確保のための手技については、いずれも基準内又は被験者の既往歴に合致するものであり、腎機能障害者に対する CNS7056 使用に関連する特定の傾向はみられなかった。

腎機能正常者群間において、治験薬投与前後で尿の粘度に顕著な差は認められなかったが、ESRD 群においては、治験薬投与後に臨床的に問題のないわずかな増加を示した。

(3) 全般的結論

ESRD 群及び腎機能正常者群における CNS7056 の血漿プロファイルと薬物動態はほぼ同様であり、CNS7056 の消失に腎機能の影響は受けないと考えられた。両投与群において CNS7056 は全般的に安全で、忍容性も良好であり、腎機能障害により CNS7056 の使用が妨げられるような徴候はみられなかった。