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）

2.7.6.7.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1、試験スケジュールを表 2.7.6.7-2（スクリーニング～Period 1）及び表 2.7.6.7-3（Period 2～Follow up）に示す。

表 2.7.6.7-1 試験方法の概略

治験実施計画書番号	CNS7056-005
治験の標題	健康成人での治療用量及び治療用量を超える用量でのレミマゾラム及びミダゾラムの QTc 間隔への影響を評価する、単回投与、無作為化、6 期クロスオーバー、プラセボ及び陽性対照、二重盲検比較試験
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： 健康成人に対するレミマゾラム（CNS7056）単回静脈内投与後のプラセボとの比較における CNS7056 10 及び 20 mg 並びに代謝物 CNS7054 の心電図への影響を評価する。 副次目的： ミダゾラム単回静脈内投与後の同集団でのプラセボ及び CNS7056 との比較における、ミダゾラム 2.5 及び 7.5 mg の心電図への影響を評価する。モキシフロキサシンを陽性対照とする。
治験デザイン	単回投与、無作為化、6 期クロスオーバー、プラセボ及び陽性対照、二重盲検比較
治験方法	被験者（男女比約 1：1）を Double Williams square 法を用い、以下の投与順序の 12 投与群に無作為に割り付けた。

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4	Period 5	Period 6
1	MT	RT	MS	RS	P	PC
2	MS	MT	P	RT	PC	RS
3	P	MS	PC	MT	RS	RT
4	PC	P	RS	MS	RT	MT
5	RS	PC	RT	P	MT	MS
6	RT	RS	MT	PC	MS	P
7	RT	MT	RS	MS	PC	P
8	RS	RT	PC	MT	P	MS
9	PC	RS	P	RT	MS	MT
10	P	PC	MS	RS	MT	RT
11	MS	P	MT	PC	RT	RS
12	MT	MS	RT	P	RS	PC

MT：治療用量のミダゾラム（2.5 mg）、MS：治療用量を超える用量のミダゾラム（7.5 mg）、P：プラセボ、PC：陽性対照（モキシフロキサシン：400 mg）、RS：治療用量を超える用量の CNS7056（20 mg）、RT：治療用量の CNS7056（10 mg）

治験参加前 28 日以内に被験者のスクリーニングを実施した。投与間の Wash-out 期間は 3 日以上とし、最大治験期間は 42（±2）日とした。被験者はスクリーニング（Day -28～Day -3）後、各治療期の Day-2～Day 1 に医療機関に入院した。

【用法・用量】
CNS7056（10 又は 20 mg、単回静脈内投与）
ミダゾラム（2.5 又は 7.5 mg、単回静脈内投与）
プラセボ（単回静脈内投与）
モキシフロキサシン（400 mg、経口投与）
モキシフロキサシン以外は、全ての用量を 1 分間に 10 mL 静脈内急速投与した。

対象	【対象】 健康成人 【選択基準】 1. 年齢：18 歳以上 45 歳以下の健康な者（スクリーニング時） 性別：不問 2. 体重：50 kg 以上 120 kg 以下 BMI：18 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 以下 3. スクリーニング前 45 日以内に、ニコチンを含む製品（噛みタバコ又は喫煙）又は電子タバコを含む代替製品を全く使用していない現在の非喫煙者 4. 以下の基準のいずれか 1 つを満たす女性。(a) 閉経後、(b) 外科的不妊、(c) 妊娠が可能な場合、以下の避妊をしている又は性的に活動状態でない者 a. 閉経後［スクリーニング前に 1 年以上月経がなく、血漿中卵胞刺激ホルモン（FSH）が 40 IU/L を超える値で閉経を確認］ b. 外科的に不妊（例：内視鏡検査の 6 ヵ月以上前に子宮摘出又は両側卵巣摘除を実施） c. 妊娠可能な女性は、授乳していない状態で、効果が高い避妊法［例：確立された混合ホルモン避妊薬、ホルモン注射（例：Depo-provera）、インプラント（Implanon）、ホルモンパッチ及びバリア法、二重バリア法（子宮内器具+コンドーム又は殺精子ジェル+コンドーム）］の使用に同意、治験期間中から Follow-up 来院まで禁欲、及びスクリーニング及び検査入院時（各 Period）に妊娠反応［血清 β ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）法］が陰性であること 5. 治験担当医師及び施設担当者と連絡をとり、全ての試験実施手順及び要求事項を遵守する意思がある者 6. 同意説明文書に記載した要件の遵守を含む同意書を書面で提出が可能な者 【除外基準】 1. 治験責任医師により本治験結果に影響を与える可能性があると判断される、以下を含む重大な医学的異常の既往症又は現疾患を有する者： 精神、神経、肺、心臓、消化管、泌尿生殖器、腎臓、代謝、内分泌又は自己免疫障害 2. スクリーニング時、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）1 又は 2 抗体、B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）及び/又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体が陽性の者 3. QTc 延長又は 50 歳未満の突然死の家族歴を有する者 4. QT 延長の可能性が増加する心血管疾患（状態）、トルサード・ド・ポアンツ（心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群又はブルガダ症候群の家族歴など）、又は心伝道不全などのリスク因子を有する者 5. 治験薬の吸収、代謝又は排泄に支障を来たす可能性のある病態の者 6. 精神疾患の診断・統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）第 4 版改訂に定義されているアルコール又は非合法薬物の乱用の既往歴又は現疾患がある者［アルコール乱用とは、1 日平均 2 杯以上のアルコール摂取（ビール 12 オンス、蒸留酒 1.5 オンス、又は同等量）と定義］ 7. スクリーニング前 45 日以上の禁煙期間がなく、タバコ（噛みタバコ又は喫煙）又はニコチン代替製品を使用した者 8. 臨床検査の安全性に関する測定結果が正常基準範囲外である者（治験担当医師により臨床的に意義がないと判断される場合を除く） 9. 安静時の仰臥位心拍数が毎分 50 bpm 未満又は 100 bpm を超える者（治験担当医師の判断により 1 回の再測定は可）。軽度の逸脱は、治験担当医師が臨床的に重要でないと判断した場合に許容した。 10. 安静時の仰臥位収縮期血圧が 90 mmHg 未満又は 139 mmHg 超、安静時の仰臥位拡張期血圧が 50 mmHg 未満又は 89 mmHg 超の者［血圧測定は、治験担当医師の判断で 1 回の再測定は可とした。］ 11. スクリーニング時の 12 誘導心電図検査にて以下の異常を示す者 a. Fridericia の補正方法による QT 間隔（QTcF）が 450 msec 以上 b. QRS 間隔が 110 msec 以上 c. PR 間隔が 220 msec 以上 d. 2 又は 3 度の房室ブロック e. 治験担当医師が臨床的に重要と解釈した調律（洞調律を除く） 12. スクリーニング時又は Period 1 の入院時に、ALT 又は AST が基準値上限の 1.2 倍を超えるなどの安全性上、重大な臨床検査値異常を有し、治験に参加する上

	でリスクがあると治験担当医師が判断した者 13. 治験薬投与開始後 48 時間又は半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に併用薬（経口避妊薬を除く）を使用した者又は治験期間中に併用薬治療を必要とする可能性がある者（治験依頼者との事前の合意がある場合は除く） 14. 治験薬投与開始後 96 時間以内にアルコールを摂取した者 15. 治験薬投与前 30 日以内に、治験薬又は治験機器を用いた臨床試験に参加した者 16. 治験薬投与前 60 日以内に 500 mL 以上の献血又は失血が認められた者 17. 治験薬の安全性又は有効性を治験実施計画書に従って適切に評価することができない状況又は状態であると治験担当医師が判断した者（例：遵守不良、静脈穿刺不良、医療用プラスチック/ラテックスに対するアレルギー） 18. モキシフロキサシン、治験薬又はそれらの製剤成分に対する過敏症又はアレルギーの既往歴、若しくはモキシフロキサシン又は他のキノロン系薬剤による腱炎又は腱断裂の既往歴を有する者 19. 原因不明の意識消失、原因不明の失神、及び原因不明の溺水の既往歴を有する者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：計 57 名 【設定根拠】 本治験の目標症例数は他の同様の心電図試験及び主要評価項目（同じ測定時刻のベースライン値を用いたプラセボ補正 QTcI の変化量）に基づき算出した。 本治験は、CNS7056 とプラセボ（プラセボ補正）の比較における QTcI のベースライン値からの変化量の同じ測定時刻のベースライン値を用いた解析で 90%信頼区間の上限値（両側）が、医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイドラインに規定された 10 msec 超であるとの帰無仮説を棄却する非劣性試験とし、以下の推定に基づき、目標症例数を決定した。 ・ 最新の Thorough 心電図試験（[redacted]）の解析結果及び[redacted]らの研究に基づき、標準偏差として 8 msec までを選択した。当該試験では、Triplicate 心電図（3 回の心電図の平均値）による各測定時期の同じ測定時刻のベースライン値からの QTcF の変化量の平均標準偏差は 9.2 msec であった。 ・ CNS7056 及びプラセボの同じ測定時刻のベースライン値からの QTcI の変化量の真の差は 3 msec を選択した。この値は、非臨床試験において心リスクを有しない薬剤での差を推定するために一般的に用いられる。 以上より、CNS7056 とプラセボ投与群の差の 90%信頼区間の上限値（両側）が 10 msec を下回ることを検出力 80%で示すための症例数は 44 名となり、脱落例を考慮し、目標症例数（登録例）は 57 名とした。 解析時： 割付症例数：57 名 安全性解析対象集団：57 名（CNS7056 10 mg：48 名、CNS7056 20 mg：52 名、ミダゾラム 2.5 mg：49 名、ミダゾラム 7.5 mg：53 名、プラセボ：53 名、モキシフロキサシン：52 名） 薬物動態（以下、PK）解析対象集団：計 53 名
治験薬	被験薬：1 バイアル中に CNS7056 として 10 mg 又は 20 mg 含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：20001） 対照薬：ミダゾラム注射剤（ロット番号：43-272-DK） プラセボ：0.9%塩化ナトリウム注射剤（ロット番号：43-316-DK） 陽性対照：モキシフロキサシン 400 mg 経口錠（ロット番号：5402KL0 及び AH0029V）
併用薬剤	【併用禁止薬】 治験開始前から治験中は以下の薬剤の使用を禁止した。 ・ 他の治験薬（スクリーニング前 30 日以内又は半減期の 7 倍未満のいずれか長い方） ・ 全ての適応症（例：不眠症、不安、痙縮）に対するベンゾジアゼピン系薬剤の慢性使用 ・ 全ての適応症に対するオピオイドの慢性使用
評価項目/評価基準	【心電図】 ＜主要評価項目＞ ・ 同じ測定時刻のベースライン値を用いた解析によるプラセボ補正後の QTcI 変化量（ΔΔQTcI） ＜副次評価項目＞ ・ 心拍数

	・ PR 間隔 ・ QRS 間隔 ・ QTcF ・ 心電図波形 ・ ベースライン値からの QTcI 変化量と CNS7056 及び代謝物 CNS7054 の血漿中濃度の関連性 ・ 未補正 QT 間隔 【薬物動態】 ・ CNS7056 及びその代謝物（CNS7054）の血漿中濃度（ノンコンパートメント解析） ・ PK パラメータ（C_{max}、C_0、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、CL、V_z、λ_z） 【有効性】 ・ Patient State Index（PSI）スコア 【安全性】 ・ 有害事象 ・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・ バイタルサイン［血圧（臥位）、脈拍数、口腔体温、呼吸数］ ・ SpO_2（パルスオキシメータ）、$EtCO_2$（カプノメータ） ・ 12 誘導心電図検査 ・ 身体所見 ・ 気道確保（顎先拳上、下顎拳上、再度の気道確保、及び用手換気・人工呼吸器の必要性） ・ 併用薬 ・ 臨床上意義のある心電図変動による追加の輸液又は薬剤の投与又は医学的処置
統計的手法	【薬物動態の解析】 ＜解析対象集団＞ 1 回以上の CNS7056 の投与を受け、有効な C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$を算出するのに十分な濃度－時間データを有した計 53 名の被験者を PK 解析対象集団とした。 ＜解析方法＞ CNS7056 の PK パラメータの要約統計量（例数、平均値、幾何平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、最大値）を用いて要約した。被験者ごとの全ての PK パラメータの一覧表を作成した。 【有効性の解析】 ＜解析対象集団＞ 安全性解析対象集団と同じ。 ＜解析方法＞ PSI スコアの要約統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出すると共に、投与群ごとに、各観察時点の平均値と標準偏差のグラフを作成した。PSI スコアの全体及び各時点の一対比較を、治療、時期、及び投与順序間を固定効果、被験者をランダム効果として分散分析（ANOVA）モデルを用いて行った。各観察時点の最小二乗平均値（LS mean）、各観察時点の差の平均及びその 95%信頼区間を示した。 【安全性の解析】 ＜解析対象集団＞ 無作為化され、1 回以上の CNS7056 を受けた計 57 名の被験者を安全性解析対象集団とした。 ＜解析方法＞ 有害事象は MedDRA（Ver. 18.0）を用いて、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に投与群ごとに被験者数及び発現割合を集計した。治療下で発現した有害事象（TEAE）、特に注目すべき有害事象（AESI）は、有害事象ごとの治験薬との関連性及び重症度別の被験者数及び発現割合を集計した。
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	該当なし

表 2.7.6.7-2　試験スケジュール（スクリーニング～Period 1）

	Pre-study (Screening)[a]	Period 1[b]			
		Day -2 (Admit Morning)	Day -1 (Predose)	Day 1 (Dose)	Day 2 (Discharge)
Informed consent	X				
Inclusion/exclusion criteria review	X			X	
Demographics	X				
Medical history	X				
Body weight	X		X		
Height and BMI	X				
In-clinic confinement		X	X	X	X
Interim history		X			
Vital signs[c]	X	X	X[d]	X [d,e]	X
Physical exam	X	X[f]			X[f]
Airway assessment (Mallampati scale)	X				
12-lead safety ECG	X	X	X[d]	X[d]	X
Cardiac telemetry[g]				X	
Urine drug screen[h]	X	X			
Laboratory safety tests[i]	X	X			X
Urine sample (viscosity)		X			X
Hepatitis/HIV serology	X				
Serum pregnancy test[j]	X	X			
PSI monitoring[k]				X	
FSH testing[l]	X				
Pulse oximetry & capnography[m]				X	
24-hour Holter monitoring[n]			X	X	X
PK blood samples[o]				X	X
Study medication dosing[p]				X	
Meals[q]		X	X	X	
AEs[r]	X	X	X	X	X
Concomitant medications[r]	X	X	X	X	X
Interventions monitoring[s]	X	X	X	X	X

Abbreviations: aPTT= activated partial thromboplastin time; AEs= adverse events; ALT= alanine aminotransferase; AST= aspartate aminotransferase; BMI=body mass index; BP= blood pressure; BUN= blood urea nitrogen; DBP = diastolic blood pressure; ECG= electrocardiogram; $EtCO_2$= End-tidal carbon dioxide; FSH= follicle stimulating hormone; HIV= human immunodeficiency virus; HR = heart rate; INR= international normalized ratio; K_3EDTA = tri-potassium ethylenediaminetetraacetic acid; LDH= lactate dehydrogenase; MCH= mean corpuscular hemoglobin; MCHC= mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV= mean corpuscular volume; PK= pharmacokinetic; PSI= patient state index; PT= prothrombin time; RBC= red blood cell; RDW = red cell distribution width; SpO_2= saturation of peripheral oxygen; SBP= systolic blood pressure; WBC= white blood cell

a. Pre-study (Screening) evaluations were performed within 3 weeks of treatment.
b. The sequence order of multiple assessments scheduled to occur at the same time point were: (1) vital signs, (2) ECGs (including extraction time points), and (3) blood sampling. All assessments were to be completed within ± 10 minutes of the scheduled time, with the goal to allow for the specified ECG extraction window to be adhered to. Every effort was to be made to ensure that the experiences of the subjects and the atmosphere of the study environment was similar between the predose days (Days -1, 7, 14, 21, 28, and 35) and days of dosing (Days 1, 8, 15, 22, 29, and 36) for each study period.
c. Vital signs included supine HR and BP, as well as respiratory rate and body temperature.
d. Performed at hour -22 on Day -1 and at hour 2 on Day 1.
e. Hemodynamic parameters (after resting supine for at least 5 minutes - HR, SBP, and DBP) and respiratory rate were measured 30 minutes prior to dosing and at the following postdose time points: 2 and 5 minutes, and every 5 minutes thereafter until the subject was fully alert and clinically stable. Respiratory rate and HR were continuously monitored and recorded from 30 minutes prior to dosing until 90 minutes after dosing.
f. An abbreviated, symptom-directed physical examination was to be performed.
g. Cardiac telemetry monitoring started approximately 15 minutes prior to dosing and until 2 hours post dose or 1 hour after the subject was fully alert; whichever occurred first.
h. Urine drug screen for amphetamines, barbiturates, benzodiazepines, cannabinoids, cocaine metabolites, opiates, cotinine, phencyclidine, and alcohol.
i. Hematology & Coagulation: absolute neutrophil count, differential, hematocrit, hemoglobin, MCH, MCHC, MCV, platelet count, aPTT, PT, INR, erythrocytes, RDW, and leukocytes (basophils, eosinophils, lymphocytes, monocytes, and neutrophils).
Urinalysis: bilirubin, blood, color, glucose, ketone, leukocytes, nitrite, pH, protein, specific gravity, viscosity, turbidity, urobilinogen, microscopic exam includes bacteria, cast, crystals, epithelial cells, RBC, and WBC.
Chemistry Panel: albumin, alkaline phosphatase, anion gap, total bilirubin, BUN, calcium, carbon dioxide, chloride,

total cholesterol, creatinine, gamma-glutamyl transferase, globulin, glucose, LDH, magnesium, phosphorus, potassium, total protein, AST, ALT, sodium, triglycerides, and uric acid.

j. Pregnancy tests were performed only for women of childbearing potential.

k. Patient state index scores were recorded 10 minutes prior to dosing, 1, 2, 3 minutes post dose and then in 1-minute intervals until the subject was fully alert, and then 30, 60, and 120 minutes after fully alert.

l. FSH testing was only performed for postmenopausal women without documentation of sterilization.

m. Continuous monitoring and recording of SpO_2 and $EtCO_2$ started 30 minutes prior to dosing until 90 minutes after dosing. SpO_2 and $EtCO_2$ values were recorded 30 minutes prior to dosing and then 2, 5, and every 5 minutes thereafter until the subject was fully alert and clinically stable.

n. A Mortara H-12+ recorder for continuous 12-lead ECG and Holter data acquisition was in place from Day -1 (time-matched to the 1 hour predose time point on Day 1) through approximately 23.5 hours post dose (Day 2). Triplicate baseline (predose) ECGs were extracted at -15 minutes. Triplicate ECGs were also extracted post dose at 0.5, 2, 5, 10, 30, and 60 minutes, and 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, and 23 hours. During the 10-minute period before the ECG extraction acquisition time points, subjects had to be supine.

o. Plasma PK samples (3.0 mL blood collected in a K_3EDTA tube to yield 2 x > 0.5 mL aliquots of plasma) were obtained at the following time points: predose (at -15 minutes) and post dose at 0.5, 2, 5, 10, 30, and 60 minutes, and 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, and 23 hours.

p. Dosing occurred in the morning under fasted conditions (subject must have been fasting for at least 6 hours prior to dosing); water was the only fluid allowed up to one hour prior to dosing and from one hour after dosing until the meal served at hour 4.

q. Identical meals were served on the day prior to dosing and on the day of dosing, and all study procedures were to be performed prior to meals if scheduled at the same time point. Breakfast was not served on the day prior to dosing and on the day of dosing.

r. Concomitant medications and AEs were collected from the time of signing informed consent to the Follow-up Visit. A set of vital signs (HR, systolic and DBP, respiratory rate, body temperature and SpO_2) were recorded at the onset time of all AEs if feasible or available.

s. Interventions including airway interventions, administration of additional fluids or medication and any intervention necessary due to a clinically relevant change in ECG were collected throughout the study.

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

表 2.7.6.7-3　試験スケジュール（Period 2～6 及び Follow-up）

	Each Period[a]				**Post-Study (Follow-up)/ Early Discontinuation**
Treatment Period	**Admission (Morning)**	**(Predose)**	**(Dose)**	**(Discharge)**	
Period 2	**Day 6**	**Day 7**	**Day 8**	**Day 9**	**Day 42 ± 2**
Period 3	**Day 13**	**Day 14**	**Day 15**	**Day 16**	
Period 4	**Day 20**	**Day 21**	**Day 22**	**Day 23**	
Period 5	**Day 27**	**Day 28**	**Day 29**	**Day 30**	
Period 6	**Day 34**	**Day 35**	**Day 36**	**Day 37**	
Inclusion/exclusion criteria review			X		
Body weight	X				X
In-clinic confinement	X	X	X	X	
Interim history	X				
Vital signs[b]	X	X[c]	X[c, d]	X	X
Physical exam	X[e]			X[e]	X
12-lead safety ECG	X	X[c]	X[c]	X	X
Cardiac telemetry[f]			X		
Urine drugs of abuse[g]	X				
Laboratory safety tests[h]	X			X	X
Urine sample (viscosity)	X			X	
Serum pregnancy test[i]	X				
PSI monitoring[j]			X		
Pulse oximetry & capnography[k]			X		
24-hour Holter monitoring[l]		X	X	X	
PK blood samples[m]			X	X	
Study medication dosing[n]			X		
Meals[o]	X	X	X		
AEs[p]	X	X	X	X	X
Concomitant medications[p]	X	X	X	X	X
Interventions monitoring[q]	X	X	X	X	X

Abbreviations: aPTT= activated partial thromboplastin time; AEs= adverse events; BP= blood pressure; BUN= blood urea nitrogen; ECG= electrocardiogram; $EtCO_2$= End-tidal carbon dioxide; INR= international normalized ratio; K_3EDTA = tri-potassium ethylenediaminetetraacetic acid; MCH= mean corpuscular hemoglobin; MCHC= mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV= mean corpuscular volume; PK= pharmacokinetic; PSI= patient state index; PT= prothrombin time; RBC= red blood cell; RDW=; red cell distribution width; SpO_2= saturation of peripheral oxygen; SBP= systolic blood pressure; WBC= white blood cell

a. The sequence of multiple assessments scheduled to occur at the same time point was as follows: (1) vital signs, (2) ECGs (including extraction time points), and (3) blood sampling. All assessments were to be completed within ± 10 minutes of the scheduled time, with the goal of allowing for the specified ECG extraction window to be adhered to. Every effort was made to ensure that the experiences of the subjects and the atmosphere of the study environment were similar between the predose days (Days -1, 7, 14, 21, 28, and 35) and days of dosing (Days 1, 8, 15, 22, 29, and 36) for each study period.
b. Vital signs included supine heart rate and BP, as well as respiratory rate and body temperature.
c. Performed at hour -22 on the predose day and at 2 hours post dose on the day of dosing.
d. Hemodynamic parameters (after resting supine for at least 5 minutes − heart rate, SBP and DBP) and respiratory rate were measured 30 minutes prior to dosing and at the following post dose time points: at 2 and 5 minutes, and every 5 minutes thereafter until the subject was fully alert and clinically stable. Respiratory rate and heart rate were continuously monitored and recorded from 30 minutes prior to dosing until 90 minutes after dosing.
e. An abbreviated, symptom-directed physical examination was performed.
f. Cardiac telemetry monitoring started approximately 15 minutes prior to dosing and until 2 hours post dose or 1 hour after the subject was fully alert, whichever occurred first.

g. Urine drug screen for amphetamines, barbiturates, benzodiazepines, cannabinoids, cocaine metabolites, opiates, cotinine, phencyclidine, and alcohol.
h. Hematology & Coagulation: differential, hematocrit, hemoglobin, MCH, MCHC, MCV, platelet count, aPTT, PT, INR, erythrocytes, RDW, and leukocytes (basophils, eosinophils, lymphocytes, monocytes, and neutrophils).
Urinalysis: bilirubin, blood, color, glucose, ketone, leukocytes, nitrite, pH, protein, specific gravity, viscosity, turbidity, urobilinogen, microscopic exam includes bacteria, cast, crystals, epithelial cells, RBC, and WBC.
Chemistry Panel: albumin, alkaline phosphatase, anion gap, total bilirubin, BUN, calcium, carbon dioxide, chloride, total cholesterol, creatinine, gamma-glutamyl transferase, globulin, glucose, LDH, magnesium, phosphorus, potassium, total protein, AST, ALT, sodium, triglycerides, and uric acid.
i. Pregnancy tests were only performed for women of childbearing potential.
j. Patient state index scores were recorded 10 minutes prior to dosing, at 1, 2, and 3 minutes post dose and then in 1-minute intervals until subject was fully alert, and then 30, 60, and 120 minutes after fully alert.
k. Continuous monitoring and recording of SpO_2 and $EtCO_2$ started 30 minutes prior to dosing until 90 minutes after dosing. SpO_2 and $EtCO_2$ values were recorded 30 minutes prior to dosing and then 2, 5, and every 5 minutes thereafter until the subject was fully alert and clinically stable.
l. A Mortara H-12+ recorder for continuous 12-lead ECG and Holter data acquisition were in place on the predose day and dosing day of each treatment period from approximately 1 hour predose through approximately 23.5 hours post dose. Triplicate baseline (predose) ECGs were extracted at -15 minutes. Triplicate ECGs were also extracted post dose at 0.5, 2, 5, 10, 30, and 60 minutes, and 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, and 23 hours. During the 10-minute period before the ECG extraction acquisition time points, subjects must have been supine.
m. Plasma PK samples (3.0 mL blood collected in a K_3EDTA tube to yield 2 x > 0.5 mL aliquots of plasma) were obtained at the following time points: predose (at -15 minutes) and post dose at 0.5, 2, 5, 10, 30, and 60 minutes, and 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, and 23 hours.
n. Dosing occurred in the morning under fasted conditions (subject must have been fasting for at least 6 hours prior to dosing); water was the only fluid allowed up to 1 hour prior to dosing and from 1 hour after dosing until the meal served 4 hours post dose.
o. Identical meals were served on the day prior to dosing and on the day of dosing, and all study procedures should have been performed prior to meals if scheduled at the same time point. Breakfast was not served on the day prior to dosing and on the day of dosing.
p. Concomitant medications and AEs were collected from the time of signing informed consent to the Follow-up Visit. A set of vital signs (heart rate, systolic and DBP, respiratory rate, body temperature, and SpO_2) were recorded at the onset time of all AEs if feasible or available.
q. Interventions including airway interventions, administration of additional fluids or medication, and any intervention necessary due to a clinically relevant change in ECG were collected throughout the study.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 2〕

2.7.6.7.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-4 に示す。

計 170 名の被験者がスクリーニングされ、うち 57 名が無作為化され、1 回以上の治験薬投与を受けた（安全性解析対象集団）。計 47 名の被験者が治験を完了し、10 名の被験者が治験を中止した。その内訳は、治験実施計画書からの逸脱による中止が 3 名、追跡不能が 3 名、及び被験者希望が 4 名であった。

治験実施計画書からの逸脱の多くは、測定時間の記録漏れ又は根拠資料による把握困難、測定未実施又は測定実施時間の遅延、及び期間外の PK 測定などであった。

静脈漏出のために片腕への急速静脈内投与を中断し、他の腕での投与で継続した 1 名を除き、全ての被験者は、治験実施計画書の規定とおり治験薬が投与された。

併用薬としてパラセタモールの投与を受けた被験者は 2 名（4%）、フルコナゾール、イブプロフェン、ミコナゾール硝酸塩、次サリチル酸ビスマス、及びスルファメトキサゾール/トリメトプリムの投与を受けた被験者は各 1 名（2%）であったが、併用薬の使用を理由に除外された被験者はいなかった。

表 2.7.6.7-4　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Overall (N=57) n (%)
Safety Population	57 (100.0)
Pharmacokinetic Population	53 (93.0)
Completed	47 (82.5)
Withdrew	10 (17.5)
Reason for Withdrawal	
Protocol violation	3 (5.3)
Lost to follow-up	3 (5.3)
Withdrawal by subject	4 (7.0)

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 3〕

2.7.6.7.3　解析対象

本治験において無作為化され、1 回以上の治験薬投与を受けた計 57 名の被験者を安全性解析対象集団とした。1 回以上の CNS7056 の投与を受け、有効な最高血中濃度（以下、C_{max}）及び 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（以下 $AUC_{0-\infty}$）を算出するのに十分な濃度－時間データを有した計 53 名の被験者を PK 解析対象集団とした。

2.7.6.7.4　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 2.7.6.7-5 に示す。

安全性解析対象集団は男性 30 名（53%）と女性 27 名（47%）で構成され、BMI［平均値（標準偏差)］は 23.6（2.5）kg/m^2 であった。人種は 1 名を除き、白人又は黒人であった。

PK 解析対象集団は安全性解析対象集団と類似していたが、PK 解析対象集団は男性が 30 名（57%)、女性が 23 名（43%）で、男性の割合がわずかに高かった。

既往歴又は薬物投与歴については、登録された被験者に臨床的に意義のある所見はみられなかった。

表 2.7.6.7-5　人口統計学及びベースライン特性（安全性解析対象集団、PK 解析対象集団）

	Category or Statistic	Safety Population (N=57)	PK Population (N=53)
Gender - n (%)	Male	30 (52.6)	30 (56.6)
	Female	27 (47.4)	23 (43.4)
Race - n (%)	White	28 (49.1)	26 (49.1)
	Black or African American	28 (49.1)	26 (49.1)
	Other	1 (1.8)	1 (1.9)
Ethnicity - n (%)	Hispanic or Latino	3 (5.3)	3 (5.7)
	Not Hispanic or Latino	54 (94.7)	50 (94.3)
Age (years)	Mean	29.3	29.5
	SD	7.35	7.34
	Median	27.0	27.0
	Min, Max	18, 45	18, 45
Weight (kg)	Mean	68.0	68.0
	SD	9.82	10.1
	Median	67.7	67.0
	Min, Max	53.3, 92.2	53.3, 92.2
Height (cm)	Mean	170	170
	SD	8.31	8.28
	Median	170	170
	Min, Max	147, 190	147, 190
BMI (kg/m^2)	Mean	23.6	23.5
	SD	2.50	2.54
	Median	23.1	23.1
	Min, Max	19.0, 27.8	19.0, 27.8

Abbreviations: BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; N = population size; n = number of subjects; PK= pharmacokinetics; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1)］Table 4〕

2.7.6.7.5　心電図

心拍数、PR 又は QRS 間隔におけるプラセボ補正後のベースライン値からの平均変化量に、臨床的意義がある変化はみられなかった。心拍数（徐脈又は頻脈）のいずれかの外れ値基準を満たした被験者はいなかった。また、PR 又は QRS 間隔のいずれの外れ値基準を満たした被験者はいなかった。同じ測定時刻のベースライン値を用いた解析では、PR 又は QRS 間隔において、いずれの治験薬でも臨床的意義は示されなかったが、心拍数において、CNS7056 及びミダゾラムいずれの投与群でも、投与直後に急速な心拍数増加（5～10 分持続し、投与後 30～60 分までに消失）が認められた。CNS7056 及びミダゾラム両投与群で観察された心拍数増加についてはごく一過性であり、臨床的意義は明らかではなかった。

時間–ベースラインからの平均変化量及び外れ値分析を表 2.7.6.7-6 に示す。

プラセボ補正後 QTcI 平均値のベースライン値からの変化量は、CNS7056 10 mg 投与群で 1.5 ms、CNS7056 20 mg 投与群で 2.0 ms、ミダゾラム 2.5 mg 投与群で 1.8 ms、及びミダゾラム 7.5 mg 投与群で 1.9 ms、プラセボ補正後 QTcF 平均値のベースライン値からの変化量は、CNS7056 10 mg 投与群で 1.7 ms、CNS7056 20 mg 投与群で 2.2 ms、ミダゾラム 2.5 mg 投与群で 1.8 ms、ミダゾラム 7.5 mg 投与群で 2.2 ms であった。これらのデータからは、CNS7056 又はミダゾラムの QTc への

影響の徴候は示されなかった。

表 2.7.6.7-6　時間−ベースライン値からの平均変化量及び外れ値分析（心電図解析対象集団）

	Treatment Group					
	Remimazolam 10 mg	Remimazolam 20 mg	Midazolam 2.5 mg	Midazolam 7.5 mg	Moxifloxacin 400 mg	Placebo
Total N	48	52	49	53	52	53
Heart Rate in bpm (mean change from baseline)	4.7	6.1	3.3	5.5	2.8	1.8
Heart Rate tachycardic outliers, N (%)	0	0	0	0	0	0
Heart Rate bradycardic outliers, N (%)	0	0	0	0	0	0
PR in ms (mean change from baseline)	-0.2	0.3	0.7	0.7	-0.6	-0.7
PR outliers, N (%)	0	0	0	0	0	0
QRS in ms (mean change from baseline)	-0.6	-0.4	-0.2	-0.6	-0.4	-0.2
QRS outliers, N (%)	0	0	0	0	0	0
QT in ms (mean change from baseline)	-9.8	-11.9	-7.4	-10.9	-3.0	-6.0
QT new >500 ms, N (%)	0	0	0	0	1 (2%)	0
QTcI in ms (mean change from baseline)	-1.2	-0.7	-0.9	-0.8	2.4	-2.7
QTcI new >500 ms, N (%)	0	0	0	0	0	0
QTcI new >480 ms, N (%)	0	0	0	0	0	0
QTcI new >450 ms, N (%)	2 (4%)	1 (2%)	0	2 (4%)	2 (4%)	0
QTcI >30-60 ms inc N (%)	0	0	0	0	0	0
QTcI >60 ms inc, N (%)	0	0	0	0	0	0
QTcF in ms (mean change from baseline)	-0.7	-0.2	-0.6	-0.2	2.6	-2.4
QTcF new >500 ms, N (%)	0	0	0	0	0	0
QTcF new >480 ms, N (%)	0	0	0	0	0	0
QTcF new >450 ms, N (%)	0	0	0	0	1 (2%)	0
QTcF >30-60 ms inc N (%)	0	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)
QTcF >60 ms inc, N (%)	0	0	0	0	0	0
QTcB in ms (mean change from baseline)	4.1	6.0	2.9	5.4	5.5	-0.6

表 2.7.6.7-6　時間−ベースライン値からの平均変化量及び外れ値分析（心電図解析対象集団）（続き）

	Treatment Group					
	Remimazolam 10 mg	Remimazolam 20 mg	Midazolam 2.5 mg	Midazolam 7.5 mg	Moxifloxacin 400 mg	Placebo
QTcB new >500 ms, N (%)	0	0	0	0	0	0
QTcB new >480 ms, N (%)	0	0	0	0	0	0
QTcB new >450 ms, N (%)	7 (15%)	11 (21%)	3 (6%)	6 (11%)	6 (12%)	2 (4%)
QTcB >30-60 ms inc, N (%)	12 (25%)	24 (46%)	6 (12%)	17 (32%)	10 (19%)	3 (6%)
QTcB >60 ms inc, N (%)	1 (2%)	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
New Atrial Fibrillation, N (%)	0	0	0	0	0	0
New Atrial Flutter, N (%)	0	0	0	0	0	0
New abnormal U waves, N (%)	0	0	0	0	0	0
New ST segment depression changes, N (%)	0	0	0	0	0	0
New ST segment elevation changes, N (%)	0	0	0	0	0	0
New T wave inverted, N (%)	1 (2%)	0	0	0	0	0
New 2nd Degree Heart Block, N (%)	0	0	0	0	0	0
New 3rd Degree Heart Block, N (%)	0	0	0	0	0	0
New complete RBBB, N (%)	0	0	0	0	0	0
New complete LBBB, N (%)	0	0	0	0	0	0
New MI, N (%)	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: bpm = beats per minute; inc = increase; LBBB = left bundle branch block, MI = myocardial infarction; ms = milliseconds; PR = PR interval; QTcI = Individual correction; QTcB = Bazett correction; QTcF = Fridericia correction; QRS = QRS interval; RBBB = right bundle branch block; “new” means not present at baseline and only seen after baseline.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 5〕

プラセボ補正後のベースライン値からの変化量−個々の QTc（ms）心電図解析を表 2.7.6.7-7 に、プラセボ補正後のベースライン値からの変化量−QTcF（ms）心電図解析を表 2.7.6.7-8 に示す。

モキシフロキサシンのベースライン値からのプラセボ補正後の QTcI の平均値の変化は、本治験が良好に実施され、QTc（背景）のバラツキが十分にコントロールされていたことを示した。

主要評価項目である同じ測定時刻のベースライン値を用いた解析によるプラセボ補正後の QTcI のベースライン値からの変化量は、モキシフロキサシン投与群は、統計解析計画書で概要を示した分析感度基準に適合し、事前に定義した 4 時点のうち 2 時点において、信頼区間の下限が 5 ms 以上（3 時間及び 4 時間）で、典型的なモキシフロキサシンプロファイルを有していることを示した。CNS7056 2 用量の投与群及びミダゾラム 7.5 mg 投与群のいずれも投与 30 秒後時点、CNS7056 20 mg 投与群は投与 2 分後時点で 10 ms を超える ΔΔQTcI の上限値を示した。

副次評価項目である QTcF を用いた解析でも、同様の結果が得られた。CNS7056 投与群及びミダゾラム投与群では、投与 30 秒後に大幅な心拍数増加を示したが、投与 30 秒後及び 2 分後の QTc 値は、QT−RR ヒステリシスのために十分な心拍数補正を示していないことに留意する必要がある。QT 間隔は、心拍数が変化しても瞬時には変化せず、QT 間隔が新しい心拍数に完全に対応するには数分を要する。このため、これら投与後の最初の 2 時点は QT 補正が十分ではなく、心室再分極に対する CNS7056 又はミダゾラムの真の影響を示すものではないと考えられた。投与 2 分後に心拍数は安定し、CNS7056 及びミダゾラム投与群の以降の全ての測定時点において、ΔΔQTcI 90% 信頼区間の上限値（両側）は 10 ms 未満であった。

外れ値分析は、少数の健康な被験者において、QT 延長をする可能性がある薬剤に対して遺伝的に感受性のある個人を検出する能力がほとんどないため、探索的解析としたが、主要評価項目である QTcI 又は副次評価項目である QTcF のいずれでも外れ値基準を満たす被験者はいなかった。さらに、非特異的な外れ値基準（ベースライン値からの QTcI 変化量 30 未満～60 ms）を満たした被験者もいなかった。

本治験期間中、CNS705610 mg 投与群の 1 名に新規の心電図波形に関する事象が発現した。投与 30 秒後に下方誘導で新規の T 波逆転を発現し、心拍数がベースライン時の 63 bpm から 99 bpm まで増加した。この非特異的 T 波の変化は数分で消失し、本事象に臨床的意義はないと考えられた。

表 2.7.6.7-7　プラセボ補正後のベースライン値からの変化量－個々の QTc（ms）心電図解析（心電図解析対象集団）

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

a - Mixed Effect General Linear Model is fit for time-matched changes from baseline and includes terms for treatment, time, and interactions: treatment by time and treatment by gender.
b - Lower/Upper Bound = lower or upper 2-sided 90% (ie 1-sided 95%). Only moxifloxacin confidence bounds are multiplicity adjusted.
Gender Mean Effects p-value=0.1059, Gender By Treatment Interaction p-value=0.9167, and Gender Effects Contrast p-value=0.6669.

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

表 2.7.6.7-8　プラセボ補正後のベースライン値からの変化量－QTcF（ms）心電図解析（心電図解析対象集団）

	Remimazolam 10 mg (n=48)			Remimazolam 20 mg (n=52)			Midazolam 2.5 mg (n=49)			Midazolam 7.5 mg (n=53)			Moxifloxacin 400 mg (n=52)		
Time (hr)	Estimate[a]	Lower Bound[b]	Upper Bound[b]	Estimate[a]	Lower Bound[b]	Upper Bound[b]	Estimate[a]	Lower Bound[b]	Upper Bound[b]	Estimate[a]	Lower Bound[b]	Upper Bound[b]	Estimate[a]	Lower Bound[b]	Upper Bound[b]
Predose	0.4	-3.5	4.3	-0.4	-4.1	3.4	1.1	-2.8	4.9	-0.8	-4.5	3.0	0.1	-5.1	5.2
0.5 min	7.1	3.3	11.0	10.4	6.6	14.2	4.9	1.0	8.8	7.8	4.1	11.6	-9.7	-14.8	-4.5
2 min	5.2	1.3	9.1	6.7	2.9	10.5	4.5	0.7	8.4	6.0	2.3	9.8	-4.5	-9.7	0.6
5 min	4.6	0.7	8.4	5.6	1.8	9.4	2.2	-1.7	6.1	5.1	1.3	8.9	2.6	-2.5	7.8
10 min	2.8	-1.1	6.7	5.1	1.3	8.9	1.8	-2.1	5.6	4.5	0.8	8.3	0.9	-4.2	6.1
30 min	1.5	-2.4	5.4	2.1	-1.6	5.9	3.5	-0.3	7.4	4.2	0.4	8.0	4.3	-0.9	9.4
60 min	-0.6	-4.5	3.3	-1.2	-5.0	2.6	0.8	-3.0	4.7	1.5	-2.3	5.2	7.9	2.8	13.1
2 hr	-0.3	-4.2	3.6	1.6	-2.2	5.4	0.9	-2.9	4.8	2.0	-1.7	5.8	10.1	4.9	15.3
3 hr	0.4	-3.5	4.3	0.6	-3.1	4.4	1.7	-2.1	5.6	1.2	-2.6	5.0	11.3	6.2	16.5
4 hr	-1.0	-4.9	2.9	1.4	-2.3	5.2	1.4	-2.5	5.2	0.3	-3.5	4.1	11.3	6.2	16.5
6 hr	0.1	-3.8	4.0	-0.9	-4.7	2.9	1.6	-2.3	5.5	0.2	-3.6	3.9	8.0	2.9	13.2
8 hr	0.2	-3.7	4.1	-1.0	-4.8	2.8	-0.4	-4.3	3.5	0.1	-3.6	3.9	7.7	2.5	12.9
12 hr	0.5	-3.4	4.4	0.6	-3.2	4.4	1.5	-2.3	5.4	-0.3	-4.1	3.5	5.7	0.5	10.8
18 hr	-0.5	-4.4	3.4	-0.3	-4.1	3.5	0.7	-3.2	4.5	-0.7	-4.4	3.1	7.0	1.8	12.2
23 hr	-0.9	-4.8	3.0	-0.8	-4.6	3.0	1.6	-2.3	5.4	-0.2	-4.0	3.6	5.2	0.0	10.4

a - Mixed Effect General Linear Model is fit for time-matched changes from baseline and includes terms for treatment, time, and interactions: treatment by time and treatment by gender.
b - Lower/Upper Bound = lower or upper 2-sided 90% (ie 1-sided 95%). Only moxifloxacin confidence bounds are multiplicity adjusted.
Gender Mean Effects p-value=0.1059, Gender By Treatment Interaction p-value=0.9167, and Gender Effects Contrast p-value=0.6669.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 7〕

プラセボ補正後のベースライン値からの変化量 vs 血漿中 CNS7056 濃度を表 2.7.6.7-9、プラセボ補正後のベースライン値からの変化量 vs 血漿中 CNS7054 濃度を表 2.7.6.7-10 に示す。

PK−薬力学的作用（PD）モデルの結果より、CNS7056 の QTcI の傾きがわずかに正であり、治療用量及び治療用量を超える量の C_{max} における、プラセボ及びベースライン値での全体の予想補正値は、それぞれ 4.6 ms 及び 9.4 ms であった。このことから、CNS7056 が心室再分極に与える影響は小さいが、投与直後の非常に急速な心拍数変化が交絡作用をもたらし、ヒステリシスに対して QTc が十分にコントロールできない可能性があるため、慎重に観察する必要性が示唆された。また、PK−PD 解析により、代謝物 CNS7054 の QTcI の傾きは平坦で、治療用量及び治療用量を超える量の C_{max} におけるプラセボ及びベースライン値での全体の予想補正値は、いずれも 1.5 ms であることが示された。このことから、代謝物 CNS7054 が心室再分極に影響しないことが示された。

投与 30 秒後及び 2 分後のデータは、QT−RR ヒステリシスの影響で QT 補正が十分ではない可能性があるため、補足解析としてこれらのデータを除外し、PK−PD 解析を繰り返した。プラセボで補正した QTcI のベースラインからの変化の関係の傾きは、やや勾配が小さく、治療用量及び治療用量を超える量の C_{max} におけるプラセボ及びベースライン補正値の全体の予測値は、それぞれ 4.2 ms 及び 8.7 ms であった。しかし、PK−PD 解析から 30 秒後及び 2 分後時点を除外すると、血漿中 CNS7056 及び代謝物 CNS7054 の最高濃度に関する実質全てのデータが除外されるため、本補足解析の意義が不明確となることに留意する必要がある。

表 2.7.6.7-9　プラセボ補正後のベースライン値からの変化量 vs 血漿中 CNS7056 濃度
（PK 解析対象集団）

QT Parameter	Slope of Plasma Concentration Effect on ΔΔQTc	Standard Error of Slope of Plasma Concentration Effect on ΔΔQTc	p-value Slope of Plasma Concentration Effect on ΔΔQTc	Overall Model Fit
QTcI	0.00450996	0.00059451	<.0001	<0.0001
QTcF	0.00466083	0.00057816	<.0001	<0.0001
QTcB	0.01164164	0.00085946	<.0001	<0.0001
PR	0.00052699	0.00053862	0.3281	<0.0001
QRS	-0.00050881	0.00022464	0.0237	<0.0001

	Therapeutic C_{max} 882 ng/mL		Supratherapeutic C_{max} 1937 ng/mL	
QT Parameter	Predicted ΔΔQTc	One-sided Upper 95% Confidence Bound [2]	Predicted ΔΔQTc	One-sided Upper 95% Confidence Bound [2]
QTcI	4.63	5.68	9.39	11.28
QTcF	4.90	5.90	9.82	11.64
QTcB	12.73	14.19	25.02	27.72
PR	1.01	2.05	1.56	3.33
QRS	-0.70	-0.22	-1.24	-0.47

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 8〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.7-10　プラセボ補正後のベースライン値からの変化量 vs 血漿中 CNS7054 濃度
（PK 解析対象集団）

QT Parameter	Slope of Plasma Concentration Effect on ΔΔQTc	Standard Error of Slope of Plasma Concentration Effect on ΔΔQTc	p-value Slope of Plasma Concentration Effect on ΔΔQTc	Overall Model Fit
QTcI	0.00004166	0.00072398	0.9541	<0.0001
QTcF	0.00057922	0.00070548	0.4118	<0.0001
QTcB	0.00016632	0.00109245	0.8790	<0.0001
PR	-0.00082402	0.00064285	0.2001	<0.0001
QRS	0.00062909	0.00026847	0.0193	<0.0001

	Therapeutic C_{max} 647 ng/mL		Supratherapeutic C_{max} 1264 ng/mL	
QT Parameter	Predicted ΔΔQTc	One-sided Upper 95% Confidence Bound [2]	Predicted ΔΔQTc	One-sided Upper 95% Confidence Bound [2]
QTcI	1.48	2.38	1.50	2.87
QTcF	1.81	2.64	2.17	3.48
QTcB	4.62	5.82	4.72	6.69
PR	0.38	1.29	-0.13	1.16
QRS	-0.15	0.28	0.24	0.81

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1)］Table 9〕

2.7.6.7.6 薬物動態

(1) 血漿中濃度

投与後の平均血漿中 CNS7056 濃度（±標準偏差）の推移を図 2.7.6.7-1（Linear Scale）及び図 2.7.6.7-2（Log Scale）、投与後の平均血漿中 CNS7054 濃度（±標準偏差）の推移を図 2.7.6.7-3（Linear Scale）及び図 2.7.6.7-4（Log Scale）に示す。

静脈内投与後に、初回の血液検体採取時点において CNS7056 の最高濃度が観察され、その時間は、CNS7056 10 mg 及び 20 mg 投与群いずれも実時間約 0.033 時間（2 分）であった。CNS7056 濃度は定量不可となるまで、見かけ上、二相性で急速に低下し、定量不可となるまでの時間は 10 mg 投与群で約 1 時間後、20 mg 投与群で約 2 時間後であった。

代謝物 CNS7054 は CNS7056 の投与後速やかに産生され、2 回目の検体採取時点（実時間約 4 分）までに大部分の被験者で測定可能であった。代謝物 CNS7054 の濃度は、3 回目の検体採取時間（実時間約 7 分）までに親化合物の薬物濃度を超過した。代謝物 CNS7054 の最高濃度（t_{max} 中央値）は、CNS7056 10 mg 投与群では 0.74 時間（45 分）、20 mg 投与群では 0.73 時間（44 分）であった。代謝物 CNS7054 の濃度は、ピークに達した後、定量不可となるまで単相性（10 mg）又は二相性（20 mg）で低下し、定量不可となるまでの時間は 10 mg 投与群で約 6 時間後及び 20 mg 投与群で約 8 時間後であった。

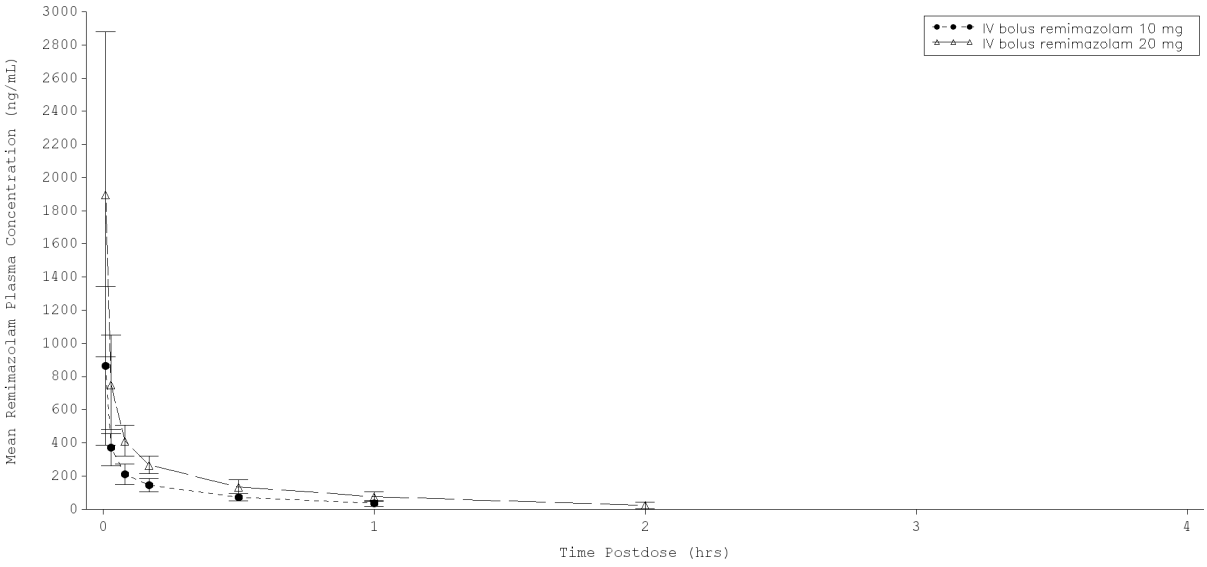


図 2.7.6.7-1 投与後の平均血漿中 CNS7056 濃度（±標準偏差）の推移（Linear Scale）（PK 解析対象集団）

Abbreviations: SD = standard deviation.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Figure 1〕

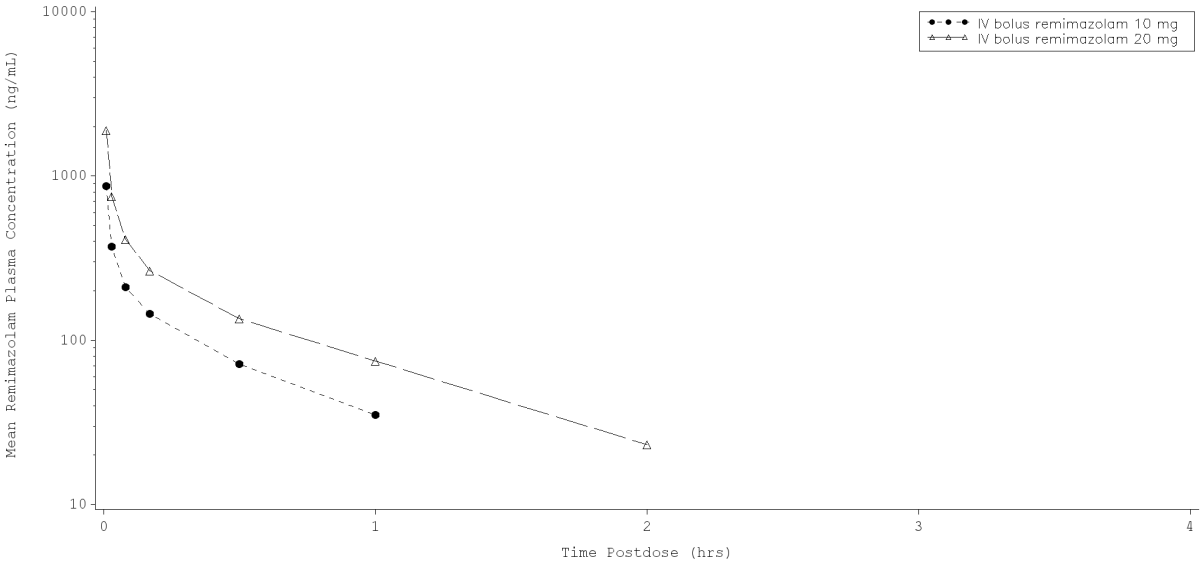


図 2.7.6.7-2　投与後の平均血漿中 CNS7056 濃度（±標準偏差）の推移（Log Scale）（PK 解析対象集団）

Abbreviations: SD = standard deviation.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Figure 2〕

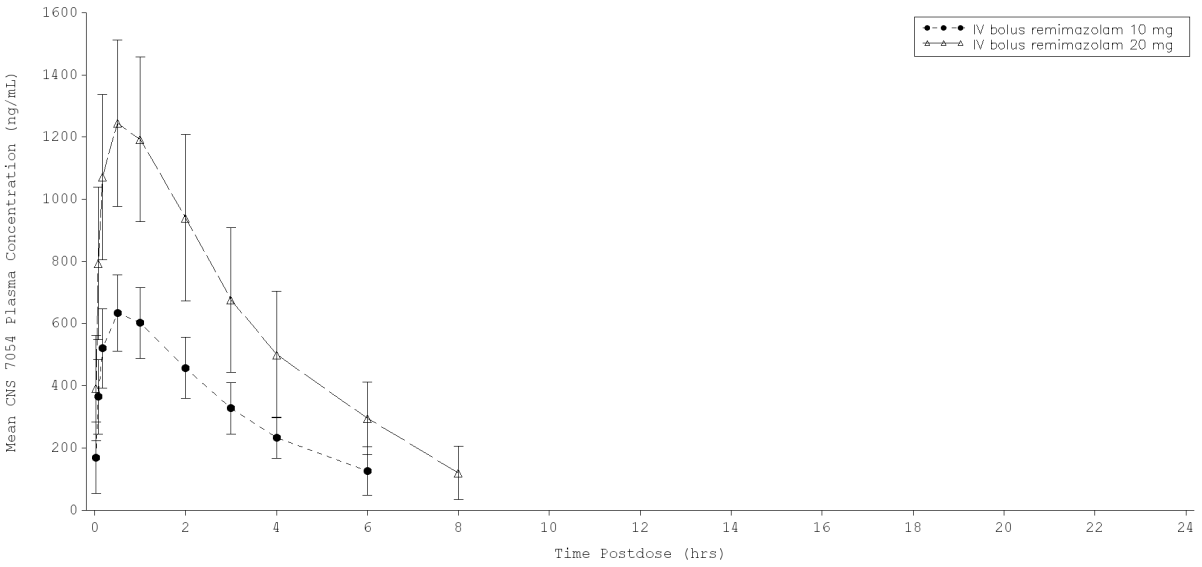


図 2.7.6.7-3　投与後の平均血漿中 CNS7054 濃度（±標準偏差）の推移（Linear Scale）（PK 解析対象集団）

Abbreviations: SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Figure 3〕

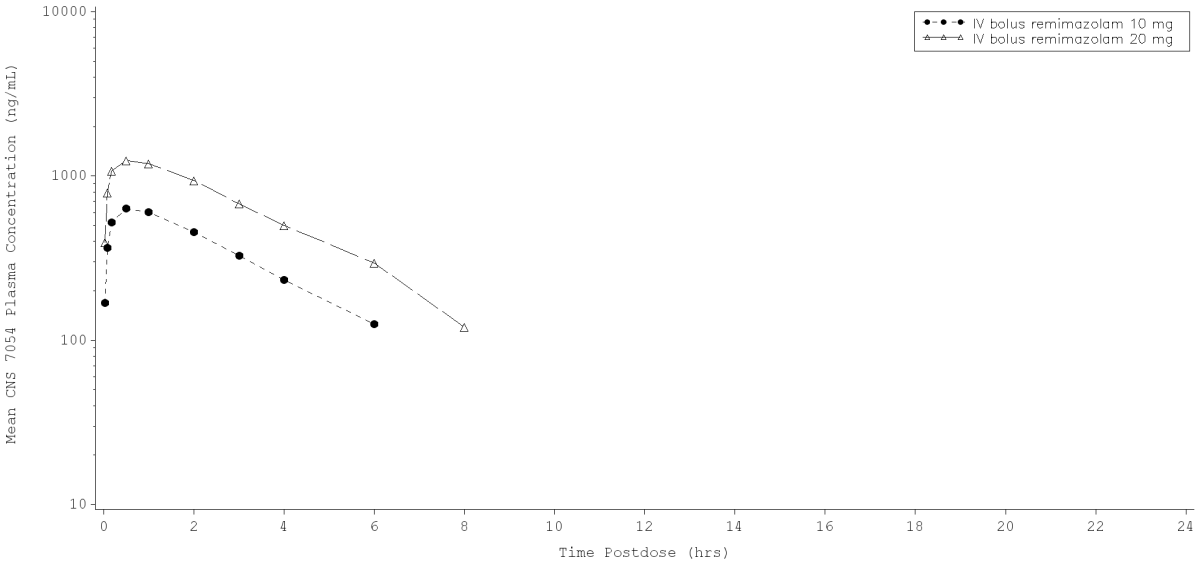


図 2.7.6.7-4　投与後の平均血漿中 CNS7054 濃度（±標準偏差）の推移（Log Scale）（PK 解析対象集団）

Abbreviations: SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Figure 4〕

(2)　薬物動態パラメータ

血漿中 CNS7056 の PK パラメータを表 2.7.6.7-11 に示す。

CNS7056 10 mg 静脈内投与後、CNS7056 は C_{max}（以下、平均値）である 882 ng/mL に達し、t_{max} の中央値は 0.033 h（1.98 min）であった。0 時間時点の血漿中濃度（以下、C_0、平均値）は、5540 ng/mL であった。1 名は C_0 が 157417 ng/mL と、平均値の 28 倍であった。この外れ値を除外した場合、C_0 は 2308 ng/mL であった。最終測定可能時点までの血漿中濃度時間曲線下面積（以下、$AUC_{0\text{-last}}$、平均値）は 215 ng· h/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$（以下、平均値）は 243 ng· h/mL であった。

CNS7056 20 mg 静脈内投与後、CNS7056 の C_{max} は、CNS7056 10 mg 投与と比較し 2.20 倍の 1937 ng/mL、t_{max} の中央値は 0.033 h（1.98 min）であり、C_0 は 4845 ng/mL と推定された。CNS7056 10 mg 投与群で得られた値と比較し、$AUC_{0\text{-last}}$ は 1.94 倍の 418 h· ng/mL に増加し、$AUC_{0\text{-}\infty}$は 1.65 倍の 401 ng· h/mL に増加した。

血漿中からの親化合物の消失は極めて速やかであり、$t_{1/2}$（以下、平均値）は CNS7056 10 mg で 0.5 h、20 mg で 0.6 h であった。平均 CL は CNS7056 10 mg で 55.2 L/h、20 mg で 52.3 L/h であった。最終 Phase の平均 V_z は CNS7056 10 mg で 37.9 L、20 mg では 47.7 L であった。

表 2.7.6.7-11　血漿中 CNS7056 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Remimazolam	
		10 mg (N = 48)	20 mg (N = 52)
t_{max} (h)	n	48	52
	Median	0.033 (1.98 min)	0.033 (1.98 min)
	Min, max	0.033, 0.117	0.033, 0.067
C_0 (ng/mL)	n	48	52
	Mean	5540[a]	4845
	SD	22467[a]	3207
C_{max} (ng/mL)	n	48	52
	Mean	882	1937
	SD	456	954
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng· h/mL)	n	48	52
	Mean	215	418
	SD	258	293
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng· h/mL)	n	40	50
	Mean	243	401
	SD	275	94.2
$t_{1/2}$ (h)	n	40	50
	Mean	0.5	0.6
	SD	0.2	0.2
CL (L/h)	n	47	51
	Mean	55.2	52.3
	SD	20.9	15.2
Vz (L)	n	47	51
	Mean	37.9	47.7
	SD	13.6	20.8

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in sample; n = number of subjects in subsample; SD = standard deviation
a - In the 10 mg treatment group, Subject [redacted] was an outlier with respect to C_0. If the C_0 value for this subject were removed from the calculation of descriptive statistics, the mean value for the 10 mg treatment group would be 2308 ng/mL, with a SD of 1901.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 10〕

血漿中 CNS7054 の PK パラメータを表 2.7.6.7-12 に示す。

代謝物 CNS7054 は、CNS7056 10 mg 静脈内投与後、直ちに産生され、t_{max} の中央値は 0.617 h、C_{max} は 647 ng/mL であった。$AUC_{0\text{-}1ast}$（2162 ng· h/mL）は、親化合物の $AUC_{0\text{-}last}$ より約 10.1 倍大きかった。$AUC_{0\text{-}\infty}$（2819 ng· h/mL）は、親化合物の $AUC_{0\text{-}\infty}$よりも 11.6 倍大きかった。$t_{1/2}$（2.3 h）は、親化合物の $t_{1/2}$ よりも約 5 倍長かった。CNS7056 20 mg 静脈内投与後の代謝物 CNS7054 の C_{max} は 1264 ng/mL であり、10 mg 投与群の代謝物 CNS7054 の C_{max} の約 2.0 倍であった。CNS7056 20 mg 投与後と 10 mg 投与後の代謝物 CNS7054 の t_{max} はいずれも 0.617 h であった。CNS7056 20 mg 投与後の代謝物 CNS7054 の $AUC_{0\text{-}last}$（4785 ng· h/mL）は、CNS7056 10 mg 投与後の代謝物 CNS7054 の $AUC_{0\text{-}last}$ より約 2.2 倍大きく、CNS7056 20 mg 投与後の親化合物の $AUC_{0\text{-}last}$ の約 11.4 倍大きかった。CNS7056 20 mg 投与後の代謝物 CNS7054 の $AUC_{0\text{-}\infty}$（5355 ng· h/mL）は、CNS7056 10 mg 投与後の代謝物 CNS7054 の $AUC_{0\text{-}\infty}$よりも 1.9 倍大きく、CNS7056 20 mg 投与後の親化合物の $AUC_{0\text{-}\infty}$よりも 13.4 倍大きかった。代謝物 CNS7054 の $t_{1/2}$（2.3 h）は、CNS7056 20 mg 投与後の代謝物 CNS7054 の $t_{1/2}$ と同様であり、CNS7056 20 mg 投与後の親化合物の $t_{1/2}$ よりも約 3.6 倍長かった。

表 2.7.6.7-12　血漿中 CNS7054 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Remimazolam	
		10 mg N = 48	20 mg N = 52
t_{max} (h)	n	48	52
	Median	0.617	0.617
	Min, max	0.200, 2.117	0.200, 2.117
C_{max} (ng/mL)	n	48	52
	Mean	647	1264
	SD	122	269
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng· h/mL)	n	48	52
	Mean	2162	4785
	SD	559	1452
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng· h/mL)	n	27	50
	Mean	2819	5355
	SD	597	1534
$t_{1/2}$ (h)	n	27	50
	Mean	2.3	2.3
	SD	0.4	0.4

Abbreviations: max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in sample; n = number of subjects in subsample; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 11〕

2.7.6.7.7　有効性

PSI スコアの一対比較を表 2.7.6.7-13 に示す。

0～100 のスコアにおいて、数値が少ないほど鎮静が深いことを示す PSI を用い、有効性を評価した。

投与前の PSI スコア（平均値）は、いずれの投与群も 72.7～79.3 の範囲で同様であった。治験実施計画書において PSI スコアは覚醒したと判断されるまで測定すると規定したが、プラセボ、モキシフロキサシン、及びミダゾラム 2.5 mg の投与 5 分後にはほとんどの被験者が覚醒と判断されたため、投与 5 分より後の時点の PSI スコアは測定しなかった。このため、鎮静開始の各時点での群間比較には、投与 5 分後までの PSI スコア（平均値）を用いて検討した。投与 5 分後までの PSI スコアの最低値は、CNS7056 10 mg 群では投与 3 分後の 52.1、CNS7056 20 mg 群では投与 3 分後の 44.1 で、ミダゾラム 2.5 mg 群では投与 5 分後の 69.2、7.5 mg 群では投与 4 分後の 56.8 であった。一方、この時間でのモキシフロキサシン 400 mg 投与群での PSI スコア（平均値）は 79.4～79.9、プラセボ投与群での PSI スコア（平均値）は 77.1～79.1 の範囲であった。

各時点及び全体の PSI スコアの一対比較の統計解析は、ANOVA モデルを用いて実施した。プラセボ投与群及びモキシフロキサシン 400 mg 投与群は、CNS7056 10 mg 及び 20 mg 投与群、ミダゾラム 2.5 mg 及び 7.5 mg 投与群よりも、PSI スコアの LS mean が有意に高く（すなわち、鎮静が浅い）、治療用量及び治療用量を超える量の一対比較では、CNS7056 投与群はミダゾラム投与群よりも PSI スコアが有意に低かった（すなわち、鎮静が深い）。CNS7056 10 mg 投与群とミダゾラム 2.5 mg 投与群との比較では、LS mean の差（95%信頼区間）は-5.54（-6.97～-4.10）であり、CNS7056 20 mg 投与群とミダゾラム 7.5 mg 投与群との LS mean の差は-3.41（-4.64～-2.18）であった。

以上の結果より、治療用量及び治療用量を超える量の比較において、CNS7056 の鎮静作用はミ

ダゾラムよりも高く、治療用量を超える用量と比較して治療用量では、CNS7056 の有効性がやや高くなることが示された。

表 2.7.6.7-13　PSI スコアー対比較（有効性解析対象集団）

Treatment		LS Mean		Mean Difference Test-Reference	95% CI of Mean Difference (Test-Reference)
Test	Reference	Test	Reference		
P	PC	74.9	76.7	-1.81	(-3.49, -0.13)
	RT	74.9	63.8	11.07	(9.57, 12.6)
	RS	74.9	60.1	14.8	(13.3, 16.2)
	MT	74.9	69.3	5.53	(3.92, 7.15)
	MS	74.9	63.5	11.3	(9.88, 12.80)
PC	RT	76.7	63.8	12.9	(11.4, 14.4)
	RS	76.7	60.1	16.6	(15.08, 18.05)
	MT	76.7	69.3	7.34	(5.70, 8.99)
	MS	76.7	63.5	13.2	(11.7, 14.7)
RT	RS	63.8	60.1	3.68	(2.41, 4.96)
	MT	63.8	69.3	-5.54	(-6.97, -4.10)
	MS	63.8	63.5	0.27	(-1.01, 1.55)
RS	MT	60.1	69.3	-9.22	(-10.6, -7.82)
	MS	60.1	63.5	-3.41	(-4.64, -2.18)
MT	MS	69.3	63.5	5.81	(4.40, 7.22)

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; MS = midazolam 7.5 mg; MT = midazolam 2.5 mg; P = placebo; PC = moxifloxacin 400 mg; RS = remimazolam 20 mg; RT = remimazolam 10 mg
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 12〕

2.7.6.7.8　安全性

(1)　治験薬の曝露

CNS7056 10 mg を 48 名（84%）、CNS7056 20 mg を 52 名（91%）、ミダゾラム 2.5 mg を 49 名（86%）、ミダゾラム 7.5 mg を 53 名（93%）、プラセボを 53 名（93%）に 1 分間単回静脈内急速投与し、モキシフロキサシン 400 mg を計 52 名（91%）に単回経口投与した。

(2)　有害事象

1)　有害事象

前治療による有害事象（失神寸前の状態）は、57 名中（安全性解析対象集団）1 名（2%）の被験者に発現した。

治験薬投与後から次の治験薬投与期間前に発現した有害事象を、該当期間に発現した TEAE とした。

2 名以上の被験者に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.7-14 に示す。

安全性解析対象集団の 57 名中 41 名（72%）に計 98 件の TEAE が報告された。全ての TEAE は一過性で、Follow-up 期間までに後遺症を伴うことなく消失した。1 件以上の TEAE を発現した被験者数は、CNS7056 20 mg 投与群で最も多く［16/52 名（31%）］、CNS7056 10 mg 投与群で最も少なく［8/48 名（17%）］、その他の投与群では同程度（23～27%）であった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.7-14　2 名以上の被験者に発現した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 Preferred Term [1]	IV bolus Placebo (N=53) n (%)	Moxifloxacin 400 mg PO (N=52) n (%)	IV bolus Remimazolam 10 mg (N=48) n (%)	IV bolus Remimazolam 20 mg (N=52) n (%)	IV bolus Midazolam 2.5 mg (N=49) n (%)	IV bolus Midazolam 7.5 mg (N=53) n (%)	Overall (N=57) n (%)
Total number of TEAEs	15	20	10	18	18	17	98
Total subjects with at least one TEAE	12 (22.6)	13 (25.0)	8 (16.7)	16 (30.8)	13 (26.5)	13 (24.5)	41 (71.9)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	2 (3.8)	5 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	7 (12.3)
Nausea（悪心）	2 (3.8)	5 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.3)
Investigations（臨床検査）	5 (9.4)	5 (9.6)	6 (12.5)	10 (19.2)	4 (8.2)	9 (17.0)	30 (52.6)
Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下）	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.1)	3 (5.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	6 (10.5)
Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.1)	4 (7.7)	1 (2.0)	5 (9.4)	12 (21.1)
Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.1)	2 (3.8)	2 (4.1)	1 (1.9)	8 (14.0)
Heart rate decreased（心拍数減少）	2 (3.8)	3 (5.8)	3 (6.3)	3 (5.8)	2 (4.1)	3 (5.7)	14 (24.6)
Nervous system disorders（神経系障害）	5 (9.4)	7 (13.5)	2 (4.2)	3 (5.8)	5 (10.2)	4 (7.5)	16 (28.1)
Dizziness（浮動性めまい）	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (5.3)
Dysaesthesia（異常感覚）	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.5)
Headache（頭痛）	4 (7.5)	5 (9.6)	2 (4.2)	3 (5.8)	4 (8.2)	4 (7.5)	14 (24.6)

Abbreviations: IV= intravenous; N = number of subjects in sample; n = number of subjects in subsample; PO = per oral; TEAE = treatment-emergent adverse event
[1] MedDRA Version: 18.0
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 13〕

TEAE の発現割合を表 2.7.6.7-15 に示す。

CNS7056 については、TEAE の発現割合は用量との関連性が示唆され、CNS7056 10 mg 投与群と比較して CNS7056 20 mg 投与群では、TEAE の発現例数及び件数は約 2 倍であった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.7-15　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）

System Organ Class Preferred Term [1]	IV bolus Placebo (N=53) n (%)	Moxifloxacin 400 mg PO (N=52) n (%)	IV bolus Remimazolam 10 mg (N=48) n (%)	IV bolus Remimazolam 20 mg (N=52) n (%)	IV bolus Midazolam 2.5 mg (N=49) n (%)	IV bolus Midazolam 7.5 mg (N=53) n (%)	Overall (N=57) n (%)
Total number of TEAEs	15	20	10	18	18	17	98
Total subjects with at least one TEAE	12 (22.6)	13 (25.0)	8 (16.7)	16 (30.8)	13 (26.5)	13 (24.5)	41 (71.9)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Lymph node pain（リンパ節痛）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	2 (3.8)	5 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	7 (12.3)
Abdominal pain（腹痛）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Constipation（便秘）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Diarrhoea（下痢）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Nausea（悪心）	2 (3.8)	5 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.3)
General disorders and administration site condition（一般・全身障害および投与部位の状態）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
Fatigue（疲労）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	3 (5.3)
Gastroenteritis viral（ウイルス性胃腸炎）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Urinary tract infection（尿路感染）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Vulvovaginal candidiasis（外陰部腟カンジダ症）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Injury, poisoning And procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
Arthropod sting（節足動物刺傷）	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Laceration（裂傷）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Muscle strain（肉離れ）	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)

表 2.7.6.7-15　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）（続き）

System Organ Class Preferred Term [1]	IV bolus Placebo (N=53) n (%)		Moxifloxacin 400 mg PO (N=52) n (%)		IV bolus Remimazolam 10 mg (N=48) n (%)		IV bolus Remimazolam 20 mg (N=52) n (%)		IV bolus Midazolam 2.5 mg (N=49) n (%)		IV bolus Midazolam 7.5 mg (N=53) n (%)		Overall (N=57) n (%)	
Investigations（臨床検査）	5	(9.4)	5	(9.6)	6	(12.5)	10	(19.2)	4	(8.2)	9	(17.0)	30	(52.6)
Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下）	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.1)	3	(5.8)	0	(0.0)	1	(1.9)	6	(10.5)
Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）	2	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.1)	4	(7.7)	1	(2.0)	5	(9.4)	12	(21.1)
Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(2.1)	2	(3.8)	2	(4.1)	1	(1.9)	8	(14.0)
Heart rate decreased（心拍数減少）	2	(3.8)	3	(5.8)	3	(6.3)	3	(5.8)	2	(4.1)	3	(5.7)	14	(24.6)
Nervous system disorders（神経系障害）	5	(9.4)	7	(13.5)	2	(4.2)	3	(5.8)	5	(10.2)	4	(7.5)	16	(28.1)
Dizziness（浮動性めまい）	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	3	(5.3)
Dysaesthesia（異常感覚）	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(3.5)
Headache（頭痛）	4	(7.5)	5	(9.6)	2	(4.2)	3	(5.8)	4	(8.2)	4	(7.5)	14	(24.6)
Presyncope（失神寸前の状態）	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
Psychiatric disorders（精神障害）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.8)
Restlessness（落ち着きのなさ）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.5)
Cough（咳嗽）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
Hypoxia（低酸素症）	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)

表 2.7.6.7-15　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）（続き）

System Organ Class Preferred Term [1]	IV bolus Placebo (N=53) n (%)		Moxifloxacin 400 mg PO (N=52) n (%)		IV bolus Remimazolam 10 mg (N=48) n (%)		IV bolus Remimazolam 20 mg (N=52) n (%)		IV bolus Midazolam 2.5 mg (N=49) n (%)		IV bolus Midazolam 7.5 mg (N=53) n (%)		Overall (N=57) n (%)	
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
Miliaria（汗疹）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
Vascular disorders（血管障害）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)
Haematoma（血腫）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
Hypotension（低血圧）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)

Notes:
- Treatment emergent adverse event is any event not present prior to exposure to study drug or any event already present that worsens in either intensity or frequency following exposure to study drug.
- 'n' is the number of subjects with at least 1 treatment emergent adverse event in a given category.
[1] MedDRA Version: 18.0
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 14.3.1.1〕

治験薬との関連性別の TEAE の発現割合を表 2.7.6.7-16 に示す。

発現割合が高い TEAE の多くは、治験薬との関連性が否定できないとされたが、収縮期血圧上昇は、「治験薬との関連性あり」が 3 名（5%）、「治験薬との関連性なし」が 5 名（9%）であった。

全体で発現割合が最も高かった TEAE は、SOC 別で「臨床検査（30 名、53%）」に分類される事象で、全てバイタルサインの変化に関連し、拡張期血圧の低下･上昇、心拍数減少、及び収縮期血圧上昇であった。投与群別では、CNS7056 20 mg 投与群（10 名、19%）の発現割合が最も高く、次いで、ミダゾラム 7.5 mg 投与群（9 名、17%）、CNS7056 10 mg 投与群（6 名、13%）の順であった。ミダゾラム 2.5 mg 投与群、モキシフロキサシン投与群、及びプラセボ投与群では、「臨床検査」における TEAE の発現割合は同程度（8.2～9.6%）であった。

全体で次に発現割合が高かった TEAE は、SOC 別で「神経系障害（16 名、28%）」に分類される事象で、PT 別では全体で頭痛が最も発現割合が高く（14 名、25%）、このうち 5 名（9%）は治験薬との関連性が否定できないと判断された。

治療用量別では、治験薬との関連性が否定できない TEAE の発現割合が、ミダゾラム 2.5 mg 投与群（4 名、8%）と比較し、CNS7056 10 mg 投与群ではわずかに高かった（6 名、13%）。治療用量を超える量での比較では、治験薬との関連性が否定できない TEAE は、CNS7056 20 mg 投与群で 8 名（15%）、ミダゾラム 7.5 mg 投与群で 9 名（17%）と同程度であった。モキシフロキサシン 400 mg 投与群では 8 名（15%）、プラセボ投与群では最も多い 10 名（19%）に発現した。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.7-16　治験薬との関連性別の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）

System Organ Class Preferred Term [1]	Relationship	IV bolus Placebo (N=53) n (%)		Moxifloxacin 400 mg PO (N=52) n (%)		IV bolus Remimazolam 10 mg (N=48) n (%)		IV bolus Remimazolam 20 mg (N=52) n (%)		IV bolus Midazolam 2.5 mg (N=49) n (%)		IV bolus Midazolam 7.5 mg (N=53) n (%)		Overall (N=57) n (%)	
Total Number of TEAEs		15		20		10		18		18		17		98	
Total Subjects with at Least one TEAE		12	(22.6)	13	(25.0)	8	(16.7)	16	(30.8)	13	(26.5)	13	(24.5)	41	(71.9)
	Not Related	2	(3.8)	5	(9.6)	2	(4.2)	8	(15.4)	9	(18.4)	4	(7.5)	12	(21.1)
	Related	10	(18.9)	8	(15.4)	6	(12.5)	8	(15.4)	4	(8.2)	9	(17.0)	29	(50.9)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
Lymph node pain（リンパ節痛）	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）		2	(3.8)	5	(9.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.1)	0	(0.0)	7	(12.3)
Abdominal pain（腹痛）	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation（便秘）	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea（下痢）	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea（悪心）	Not Related	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	Related	1	(1.9)	5	(9.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(10.5)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.8)
Fatigue（疲労）	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.8)
	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	2	(4.1)	0	(0.0)	3	(5.3)
Gastroenteritis viral（ウイルス性胃腸炎）	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract infection（尿路感染）	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis（外陰部腟カンジダ症）	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.7-16　治験薬との関連性別の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）（続き）

System Organ Class Preferred Term [1]	Relationship	IV bolus Placebo (N=53) n (%)		Moxifloxacin 400 mg PO (N=52) n (%)		IV bolus Remimazolam 10 mg (N=48) n (%)		IV bolus Remimazolam 20 mg (N=52) n (%)		IV bolus Midazolam 2.5 mg (N=49) n (%)		IV bolus Midazolam 7.5 mg (N=53) n (%)		Overall (N=57) n (%)	
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）		0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.5)
Arthropod sting	Not Related	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（節足動物刺傷）	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laceration	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（裂傷）	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle strain	Not Related	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（肉離れ）	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations（臨床検査）		5	(9.4)	5	(9.6)	6	(12.5)	10	(19.2)	4	(8.2)	9	(17.0)	30	(52.6)
Blood pressure diastolic decreased	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
（拡張期血圧低下）	Related	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.1)	3	(5.8)	0	(0.0)	1	(1.9)	6	(10.5)
Heart rate decreased	Not Related	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(2.0)	1	(1.9)	3	(5.3)
（心拍数減少）	Related	2	(3.8)	2	(3.8)	3	(6.3)	2	(3.8)	1	(2.0)	2	(3.8)	11	(19.3)
Blood pressure diastolic increased	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.9)	3	(5.3)
（拡張期血圧上昇）	Related	2	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.1)	2	(3.8)	1	(2.0)	4	(7.5)	9	(15.8)
Blood pressure systolic increased	Not Related	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(2.1)	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(8.8)
（収縮期血圧低下）	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.1)	1	(1.9)	3	(5.3)
Nervous system disorders（神経系障害）		5	(9.4)	7	(13.5)	2	(4.2)	3	(5.8)	5	(10.2)	4	(7.5)	16	(28.1)
Dizziness	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（浮動性めまい）	Related	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)
Dysaesthesia	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
（異常感覚）	Related	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(3.5)
Headache	Not Related	2	(3.8)	3	(5.8)	1	(2.1)	2	(3.8)	3	(6.1)	3	(5.7)	9	(15.8)
（頭痛）	Related	2	(3.8)	2	(3.8)	1	(2.1)	1	(1.9)	1	(2.0)	1	(1.9)	5	(8.8)
Presyncope	Not Related	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（失神寸前の状態）	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.7-16　治験薬との関連性別の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）（続き）

System Organ Class Preferred Term [1]	Relationship	IV bolus Placebo (N=53) n (%)		Moxifloxacin 400 mg PO (N=52) n (%)		IV bolus Remimazolam 10 mg (N=48) n (%)		IV bolus Remimazolam 20 mg (N=52) n (%)		IV bolus Midazolam 2.5 mg (N=49) n (%)		IV bolus Midazolam 7.5 mg (N=53) n (%)		Overall (N=57) n (%)	
Psychiatric disorders（精神障害）		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.8)
Restlessness	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
（落ち着きのなさ）	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）		1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.5)
Cough	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（咳嗽）	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoxia	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
（低酸素症）	Related	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織）		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
Miliaria	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（汗疹）	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders（血管障害）		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)
Haematoma	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（血腫）	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypotension	Not Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（低血圧）	Related	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Notes:
- Treatment emergent adverse event is any event not present prior to exposure to study drug or any event already present that worsens in either intensity or frequency following exposure to study drug.
- 'n' is the number of subjects with at least 1 treatment emergent adverse event in a given category.
- Subjects will be counted under the category of their highest relationship within that reported term.
- Related includes the following relationships: Related, Certain, Probable/Likely, Possible and Conditional/Unclassified.
- Not Related includes the following relationships: Not Related, Unlikely and Unassessable/Unclassified.

[1] MedDRA Version: 18.0

〔改変：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 14.3.1.2〕

重症度別の TEAE の要約を表 2.7.6.7-17 に示す。

発現した TEAE の重症度は、1 名を除き、全て軽度であった。ミダゾラム 2.5 mg 投与群での 1 名に発現した中等度の TEAE（尿路感染）は「治験薬との関連性なし」と判断された。

表 2.7.6.7-17　重症度別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 Preferred Term [1]	Severity	IV bolus Placebo (N=53) n (%)		Moxifloxacin 400 mg PO (N=52) n (%)		IV bolus Remimazolam 10 mg (N=48) n (%)		IV bolus Remimazolam 20 mg (N=52) n (%)		IV bolus Midazolam 2.5 mg (N=49) n (%)		IV bolus Midazolam 7.5 mg (N=53) n (%)		Overall (N=57) n (%)	
Total Number of TEAEs		15		20		10		18		18		17		98	
Total Subjects with at Least one TEAE		12	(22.6)	13	(25.0)	8	(16.7)	16	(30.8)	13	(26.5)	13	(24.5)	41	(71.9)
	Mild	12	(22.6)	13	(25.0)	8	(16.7)	16	(30.8)	12	(24.5)	13	(24.5)	40	(70.2)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
Lymph node pain（リンパ節痛）	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）		2	(3.8)	5	(9.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.1)	0	(0.0)	7	(12.3)
Abdominal pain	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（腹痛）	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（便秘）	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（下痢）	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	Mild	2	(3.8)	5	(9.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(12.3)
（悪心）	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.8)
Fatigue	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.8)
（疲労）	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.7-17　重症度別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）（**続き**）

System Organ Class Preferred Term [1]	Severity	IV bolus Placebo (N=53) n (%)		Moxifloxacin 400 mg PO (N=52) n (%)		IV bolus Remimazolam 10 mg (N=48) n (%)		IV bolus Remimazolam 20 mg (N=52) n (%)		IV bolus Midazolam 2.5 mg (N=49) n (%)		IV bolus Midazolam 7.5 mg (N=53) n (%)		Overall (N=57) n (%)	
Infections and infestations （感染症および寄生虫症）		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	2	(4.1)	0	(0.0)	3	(5.3)
Gastroenteritis viral	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（ウイルス性胃腸炎）	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract infection	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
（尿路感染）	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（外陰部腟カンジダ症）	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications （傷害、中毒および処置合併症）		0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.5)
Arthropod sting	Mild	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（節足動物刺傷）	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laceration	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（裂傷）	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle strain	Mild	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)
（肉離れ）	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations（臨床検査）		5	(9.4)	5	(9.6)	6	(12.5)	10	(19.2)	4	(8.2)	9	(17.0)	30	(52.6)
Blood pressure diastolic decreased	Mild	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(2.1)	3	(5.8)	0	(0.0)	1	(1.9)	6	(10.5)
（拡張期血圧低下）	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood pressure diastolic increased	Mild	2	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.1)	4	(7.7)	1	(2.0)	5	(9.4)	12	(21.1)
（拡張期血圧上昇）	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.7-17　重症度別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）（**続き**）

System Organ Class Preferred Term [1]	Severity	IV bolus Placebo (N=53) n (%)	Moxifloxacin 400 mg PO (N=52) n (%)	IV bolus Remimazolam 10 mg (N=48) n (%)	IV bolus Remimazolam 20 mg (N=52) n (%)	IV bolus Midazolam 2.5 mg (N=49) n (%)	IV bolus Midazolam 7.5 mg (N=53) n (%)	Overall (N=57) n (%)
Blood pressure systolic increased	Mild	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.1)	2 (3.8)	2 (4.1)	1 (1.9)	8 (14.0)
（収縮期血圧上昇）	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Heart rate decreased	Mild	2 (3.8)	3 (5.8)	3 (6.3)	3 (5.8)	2 (4.1)	3 (5.7)	14 (24.6)
（心拍数減少）	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders（神経系障害）		5 (9.4)	7 (13.5)	2 (4.2)	3 (5.8)	5 (10.2)	4 (7.5)	16 (28.1)
Dizziness	Mild	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (5.3)
（浮動性めまい）	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysaesthesia	Mild	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.5)
（異常感覚）	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	Mild	4 (7.5)	5 (9.6)	2 (4.2)	3 (5.8)	4 (8.2)	4 (7.5)	14 (24.6)
（頭痛）	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Presyncope	Mild	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
（失神寸前の状態）	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders（精神障害）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
Restlessness	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.8)
（落ち着きのなさ）	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-17　重症度別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）（**続き**）

System Organ Class Preferred Term [1]	Severity	IV bolus Placebo (N=53) n (%)	Moxifloxacin 400 mg PO (N=52) n (%)	IV bolus Remimazolam 10 mg (N=48) n (%)	IV bolus Remimazolam 20 mg (N=52) n (%)	IV bolus Midazolam 2.5 mg (N=49) n (%)	IV bolus Midazolam 7.5 mg (N=53) n (%)	Overall (N=57) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器、胸郭および縦隔障害）		1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
Cough	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
（咳嗽）	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoxia	Mild	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
（低酸素症）	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders （皮膚および皮下組織）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Miliaria	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
（汗疹）	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders（血管障害）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
Haematoma	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
（血腫）	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypotension	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
（低血圧）	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Notes:
- Treatment emergent adverse event is any event not present prior to exposure to study drug or any event already present that worsens in either intensity or frequency following exposure to study drug.
- 'n' is the number of subjects with at least 1 treatment emergent adverse event in a given category.
- Subjects will be counted under the category of their highest severity within that reported term.
[1] MedDRA Version: 18.0
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 14.3.1.3〕

2) 治療下で発現した特に注目すべき有害事象

治療下で発現した AESI の要約を表 2.7.6.7-18 に示す。

事前に規定した AESI は、呼吸抑制、動脈性低血圧、徐脈、激越又は譫妄、乱用の可能性、腎機能障害、及び出血障害であった。

AESI は、CNS7056 10 mg 投与群で 5 名（10%）、CNS7056 20 mg 投与群で 8 名（15%）、ミダゾラム 2.5 mg 投与群で 3 名（6%）、ミダゾラム 7.5 mg 投与群で 4 名（8%）、モキシフロキサシン 400 mg 投与群で 6 名（12%）、プラセボ投与群で 4 名（8%）に発現した。発現した事象は、拡張期血圧低下、心拍数減少、浮動性めまい、失神寸前の状態、低酸素症、血腫、及び低血圧であった。発現割合が最も高かった AESI は、心拍数減少（全体で 14 名、25%）であり、全ての投与群で同程度の発現割合（4～6%）であった。次いで発現割合が高かった AESI は拡張期血圧低下（全体で 6 名、11%）で、CNS7056 20 mg 投与群で発現割合が最も高く（3 名、6%）、プラセボ投与群、CNS7056 10 mg 投与群、ミダゾラム 7.5 mg 投与群では各 1 名（各 2%）で、モキシフロキサシン 400 mg 投与群及びミダゾラム 2.5 mg 投与群では発現しなかった。全体で 14 名に発現した心拍数減少のうち、11 名（19%）に発現した事象は治験薬との関連性は否定できないと判断されたが、拡張期血圧低下は 6 名（11%）全てが「治験薬との関連性なし」と判断された。

浮動性めまいは、全体で 3 名（5%）、失神寸前の状態、低酸素症、血腫、及び低血圧は各 1 名（各 2%）に発現した。

モキシフロキサシン 400 mg 投与群で 2 名（4%）に発現した浮動性めまい及びプラセボ投与群の 1 名（2%）で発現した低酸素症を除き、全ての AESI は、治験薬との関連性が否定された。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.7-18　治療下で発現した特に注目すべき有害事象の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term [1]	IV bolus Placebo (N=53) n (%)	Moxifloxacin 400 mg PO (N=52) n (%)	IV bolus Remimazolam 10 mg (N=48) n (%)	IV bolus Remimazolam 20 mg (N=52) n (%)	IV bolus Midazolam 2.5 mg (N=49) n (%)	IV bolus Midazolam 7.5 mg (N=53) n (%)	Overall (N=57) n (%)
Total Number of TEAEs	5	6	5	8	3	4	31
Total Subjects with at Least one TEAE	4 (7.5)	6 (11.5)	5 (10.4)	8 (15.4)	3 (6.1)	4 (7.5)	23 (40.4)
Investigations（臨床検査）	3 (5.7)	3 (5.8)	4 (8.3)	6 (11.5)	2 (4.1)	4 (7.5)	19 (33.3)
Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下）	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.1)	3 (5.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	6 (10.5)
Heart rate decreased（心拍数減少）	2 (3.8)	3 (5.8)	3 (6.3)	3 (5.8)	2 (4.1)	3 (5.7)	14 (24.6)
Nervous system disorders（神経系障害）	0 (0.0)	3 (5.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (7.0)
Dizziness（浮動性めまい）	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (5.3)
Presyncope（失神寸前の状態）	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Hypoxia（低酸素症）	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Vascular disorders（血管障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.5)
Haematoma（血腫）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
Hypotension（低血圧）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)

Abbreviations: IV= intravenous; N = number of subjects in sample; n = number of subjects in subsample; PO = per oral; TEAE = treatment-emergent adverse event
[1] MedDRA Version: 18.0
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 15〕

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) 臨床検査値

臨床検査値においては、臨床的に意義のある変動はみられなかった。

(4) バイタルサイン

1) 血圧・脈拍数

投与後の平均拡張期血圧の推移を図 2.7.6.7-5 に、投与後の平均収縮期血圧の推移を図 2.7.6.7-6 に示す。

ベースライン値からの平均変化量において、拡張期血圧及び収縮期血圧のいずれも、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

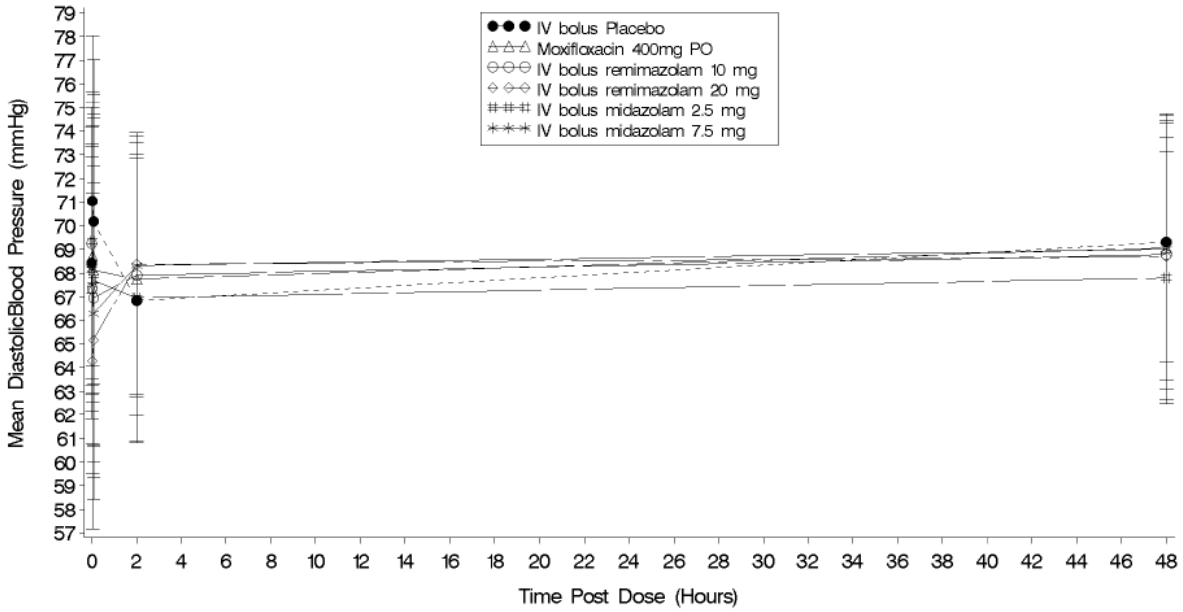


図 2.7.6.7-5 投与後の平均拡張期血圧の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Figure 14.3.5.3.1.2〕

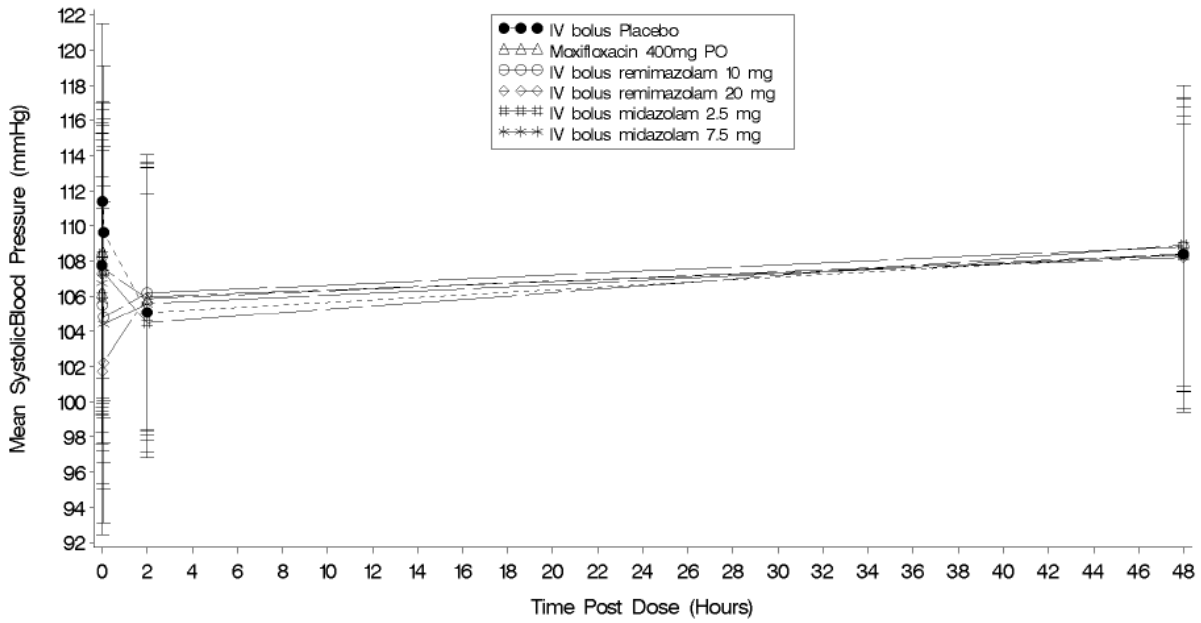


図 2.7.6.7-6　投与後の平均収縮期血圧の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Figure 14.3.5.3.1.1〕

投与後の平均脈拍数を図 2.7.6.7-7 に示す。

CNS7056 及びミダゾラムの投与群で、脈拍数が 9～18 bpm 増加し、ミダゾラム投与群と比較し、CNS7056 投与群でより大きな変化が認められた。

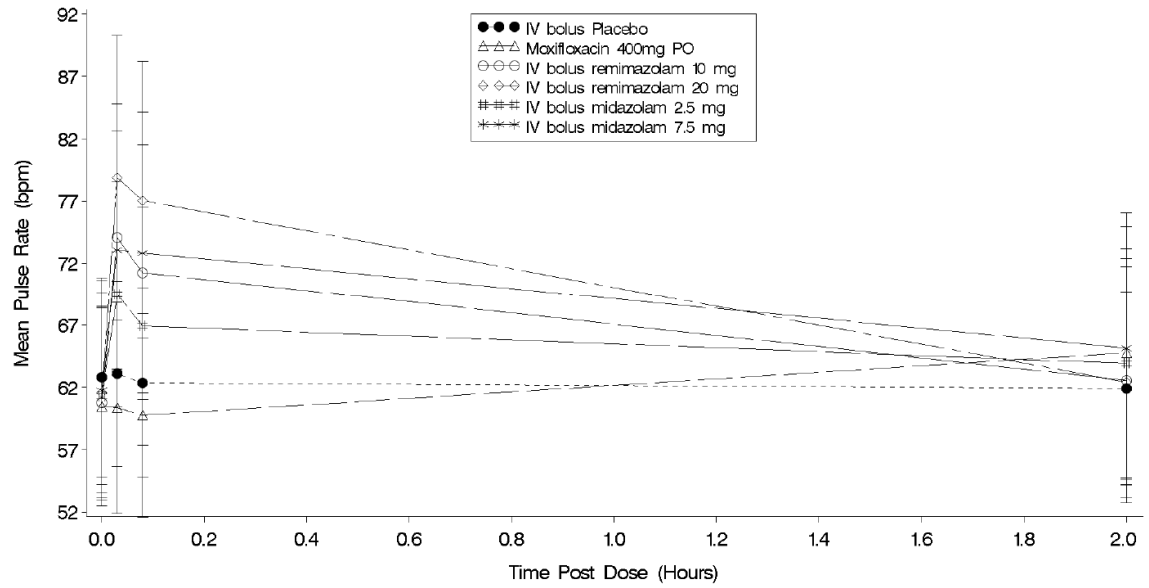


図 2.7.6.7-7　投与後の平均脈拍数の推移（0～2 時間）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Figure 14.3.5.2.1b〕

2)　呼吸数、体温

投与後の平均呼吸数の推移を図 2.7.6.7-8 に示す。

呼吸数の変化による TEAE は発現せず、呼吸数の平均変化量においても、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

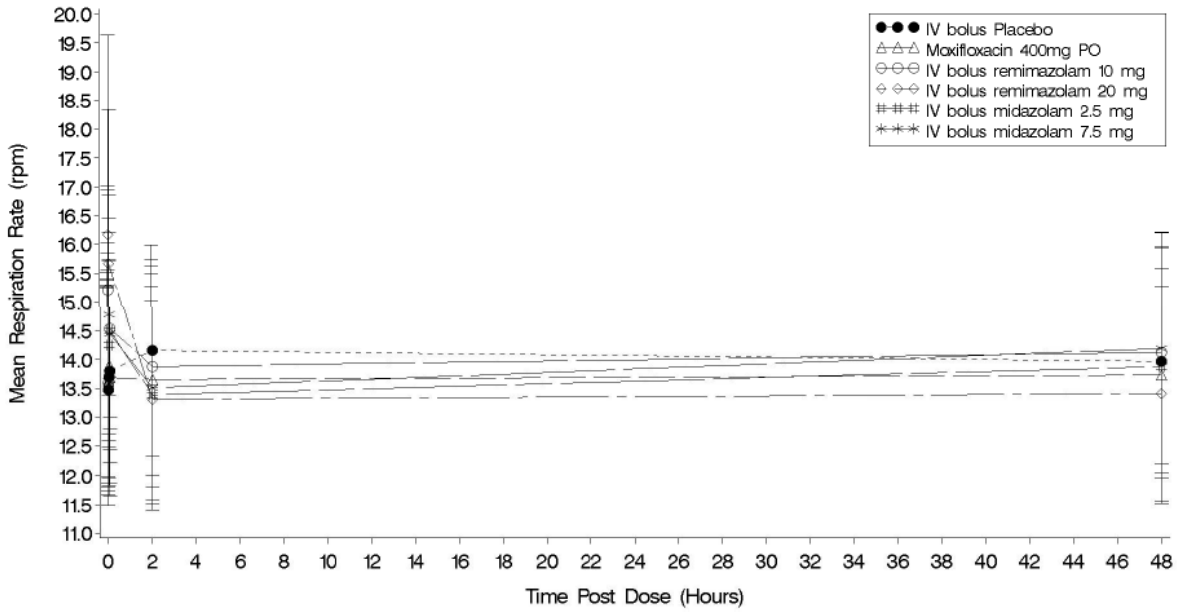


図 2.7.6.7-8　投与後の平均呼吸数の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1)］Figure 14.3.5.4.1〕

投与後の体温の要約を表 2.7.6.7-19 に示す。

表 2.7.6.7-19　投与後の体温の要約（安全性解析対象集団）

			IV bolus Placebo (N=53)		Moxifloxacin 400 mg PO (N=52)	
	Time Point	Statistic	Result	Change from Baseline	Result	Change from Baseline
Temperature (C)	Baseline	N	53		52	
		Mean	36.72		36.73	
		SD	0.199		0.192	
		Median	36.70		36.70	
		Min, Max	36.3, 37.3		36.3, 37.1	
	2 hr Postdose	N	53	53	52	52
		Mean	36.69	-0.03	36.70	-0.03
		SD	0.152	0.221	0.197	0.223
		Median	36.70	0.00	36.70	-0.10
		Min, Max	36.3, 37.0	-0.5, 0.4	36.2, 37.0	-0.5, 0.6
	Day 2 Postdose	N	53	53	52	52
		Mean	36.78	0.06	36.75	0.02
		SD	0.192	0.224	0.245	0.232
		Median	36.80	0.10	36.70	0.00
		Min, Max	36.4, 37.3	-0.4, 0.6	36.3, 37.4	-0.5, 0.7

表 2.7.6.7-19　投与後の体温の要約（安全性解析対象集団）（続き）

			10 mg Remimazolam (N=48)		20 mg Remimazolam (N=52)	
	Time Point	Statistic	Result	Change from Baseline	Result	Change from Baseline
Temperature (C)	Baseline	N	49		52	
		Mean	36.71		36.71	
		SD	0.193		0.199	
		Median	36.70		36.70	
		Min, Max	36.3, 37.1		36.2, 37.2	
	2 hr Postdose	N	48	48	52	52
		Mean	36.68	-0.03	36.66	-0.04
		SD	0.193	0.246	0.217	0.240
		Median	36.70	0.00	36.65	-0.10
		Min, Max	36.3, 37.2	-0.5, 0.5	36.3, 37.2	-0.5, 0.6
	Day 2 Postdose	N	48	48	51	51
		Mean	36.77	0.06	36.76	0.06
		SD	0.193	0.245	0.178	0.222
		Median	36.80	0.10	36.80	0.10
		Min, Max	36.3, 37.2	-0.5, 0.6	36.3, 37.1	-0.4, 0.6

表 2.7.6.7-19　投与後の体温の要約（安全性解析対象集団）（続き）

			2.5 mg Midazolam (N=49)		7.5 mg Midazolam (N=53)	
	Time Point	Statistic	Result	Change from Baseline	Result	Change from Baseline
Temperature (C)	Baseline	N	49		54	
		Mean	36.74		36.72	
		SD	0.171		0.206	
		Median	36.70		36.70	
		Min, Max	36.3, 37.2		36.2, 37.2	
	2 hr Postdose	N	49	49	53	53
		Mean	36.69	-0.05	36.60	-0.13
		SD	0.187	0.226	0.193	0.247
		Median	36.70	-0.10	36.60	-0.10
		Min, Max	36.4, 37.2	-0.6, 0.5	36.3, 37.3	-0.8, 0.5
	Day 2 Postdose	N	49	49	53	53
		Mean	36.77	0.03	36.74	0.02
		SD	0.185	0.244	0.183	0.253
		Median	36.80	0.00	36.80	0.00
		Min, Max	36.3, 37.1	-0.5, 0.6	36.2, 37.1	-0.6, 0.6

Baseline is defined as the last non-missing measurement taken prior to the first dose of study drug or placebo in each period.
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 14.3.5.1〕

(5) $EtCO_2$、SpO_2

投与後の平均（±標準偏差）$EtCO_2$ の推移を図 2.7.6.7-9 に示す。

$EtCO_2$ におけるベースライン値からの平均変化量は、CNS7056 10 mg 投与群で-1.7～-0.9 mmHg、CNS7056 20 mg 投与群で-3.9～1.8 mmHg、ミダゾラム 2.5 mg 投与群で-1.1～1.5 mmHg 及びミダゾラム 7.5 mg 投与群で-0.6～1.2 mmHg、モキシフロキサシン 400 mg 投与群で-1.5～0.6 mmHg、プラセボ投与群で-1.8～0.0 mmHg であった。最大変化量は CNS7056 20 mg 投与群における投与 2 分後の-3.9 mmHg であった。

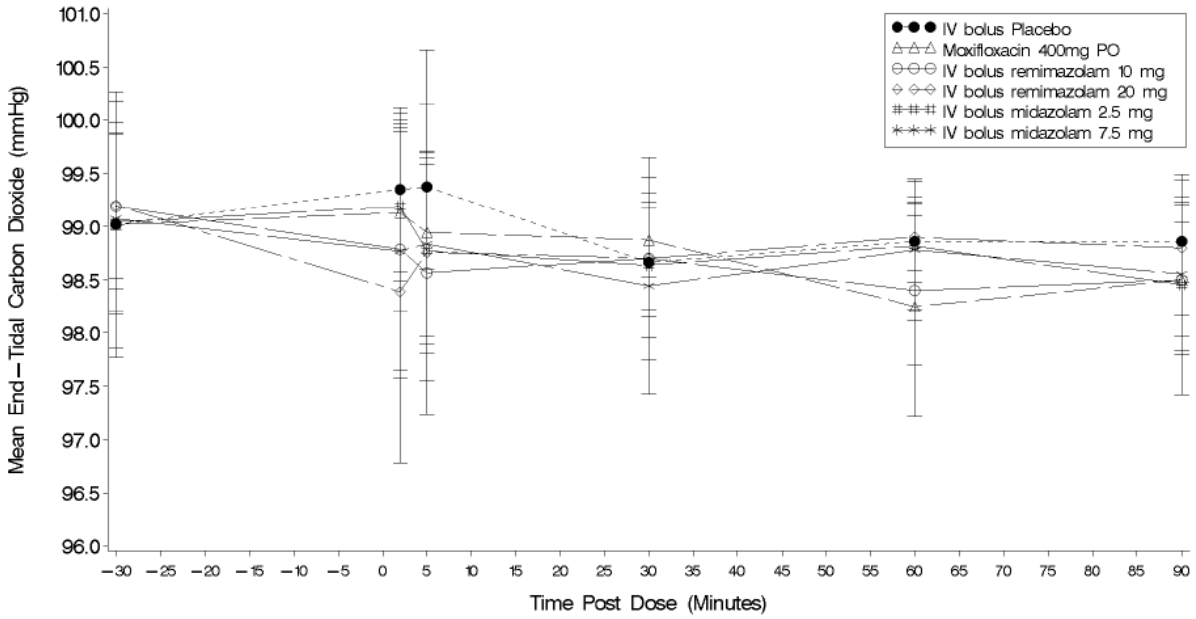


図 2.7.6.7-9　投与後の平均（±標準偏差）$EtCO_2$ の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Figure 14.3.6.2.1〕

投与後の平均（±標準偏差）SpO_2 の推移を図 2.7.6.7-10 に示す。

SpO_2 は全ての投与群で一定で推移した。

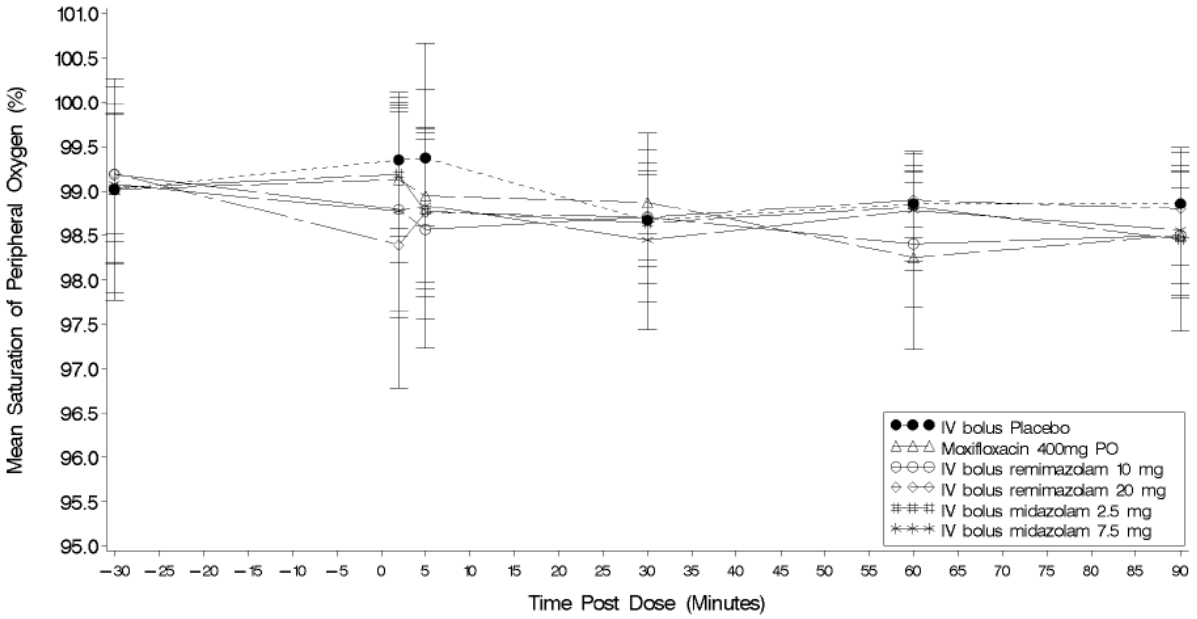


図 2.7.6.7-10　投与後の平均（±標準偏差）SpO_2 の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Figure 14.3.6.3.1〕

(6)　心電図

心電図に関連した有害事象を表 2.7.6.7-20 に示す。

心電図に関連した有害事象が全体で 3 名（5%）に発現し、全てが心拍数減少の TEAE であった。投与群別では、プラセボ投与群で 2 名、ミダゾラム 7.5 mg 投与群で 1 名に発現した。

表 2.7.6.7-20　心電図に関連した有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term [1]	IV bolus Placebo (N=53) n (%)		Moxifloxacin 400 mg PO (N=52) n (%)		IV bolus Remimazolam 10 mg (N=48) n (%)		IV bolus Remimazolam 20 mg (N=52) n (%)		IV bolus Midazolam 2.5 mg (N=49) n (%)		IV bolus Midazolam 7.5 mg (N=53) n (%)		Overall (N=57) n (%)	
Total Subjects with at Least one ECG AE	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	3	(5.3)
Investigations（臨床検査）	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	3	(5.3)
Heart rate decreased（心拍数減少）	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	3	(5.3)

[1] MedDRA Version: 18.0
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-005 試験（5.3.4.1-1）］Table 14.3.1.9〕

(7) その他

臨床的に意義のある身体所見が 3 名に認められ、血腫、リンパ節痛、汗疹、及び裂傷が有害事象として報告されたが、いずれも治験薬との関連性は否定され、無処置にて消失した。

気道確保及び救済処置薬を必要とした被験者はいなかった。

2.7.6.7.9 結論

(1) 心電図の結論

- 本治験は、有効な感度を示す測定法を用い、良好に実施された。また、プラセボ投与群では QTc（背景）のバラツキが良好にコントロールされていたことが示された。
- CNS7056 及びミダゾラムの投与直後に、心拍数の急速かつ一過性の増加が認められたが、PR 及び QRS 間隔又は心電図波形への影響はなかった。
- CNS7056 及びミダゾラム投与後最初の 2 分の心室再分極への影響は、QT−RR ヒステリシスのため、明らかではなかった。
- 投与後 2 分を超えると、CNS7056 の QTc に及ぼす臨床的に意義のある影響はみられなかった。
- CNS7056 の投与後最初の 2 分における QTc に及ぼす影響は、鎮静及び麻酔導入に広く使用されているミダゾラムと同様であった。

(2) 薬物動態の結論

- CNS7056 の全身曝露（C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$）は 10 mg から 20 mg への増量に伴い、おおむね用量依存的に増加した。
- 代謝物 CNS7054 は投与後、直ちに産生され、大部分の被験者で 2 回目の測定時点までに測定可能レベルとなり、t_{max} 中央値は 0.74 h であった。
- 代謝物 CNS7054 の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は、親化合物より約 10〜13 倍大きく、CNS7056 の投与量の 10 mg から 20 mg への増量に伴い、用量依存的に増加した。
- 代謝物 CNS7054 の $t_{1/2}$ は約 2.3 h で、親化合物の $t_{1/2}$ より 4〜5 倍長かった。

(3) 有効性の結論

- 治療用量及び治療用量を超える用量の比較において、CNS7056 の鎮静作用はミダゾラムよりも高く、治療用量を超える用量と比較して治療用量では、CNS7056 の有効性がやや高くなることが示された。

(4) 安全性の結論

- CNS7056 10 mg 及び 20 mg 投与での忍容性は良好で、発現した TEAE の重症度は、1 名を除き全て軽度であった。また、多くの TEAE は血圧及び脈拍数の変化に関連し、これらの有害事象プロファイルはミダゾラムと同様であった。
- 心電図解析結果において、CNS7056 及びミダゾラムは QTcF 又は QTcB への意義のある影響を示さなかったが、陽性対照のモキシフロキサシン 400 mg は投与 2 時間後に QTcF 又は QTcB を約 11 msec まで増加させた。
- 脈拍数は、ミダゾラムより CNS7056 で大きな変化が認められ、CNS7056 及びミダゾラムは 9〜18 bpm の間で脈拍数を増加させた。

<レミマゾラムベシル酸塩>

- 心電図に関連する有害事象の多くは、プラセボ投与群で認められた（心電図に関連する有害事象を有する被験者 3 名 9 件中 2 名 7 件がプラセボ投与群）。
- 投与後 $EtCO_2$ 値は概して一定で、投与後の最大変化量は、CNS7056 20 mg 投与群の投与 2 分後におけるベースライン値から-3.9 mmHg の変化であった。

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）

2.7.6.8.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.8-2（スクリーニング及び適格性評価期）及び表 2.7.6.8-3（投与期及び Follow-up）に示す。

表 2.7.6.8-1 試験方法の概略

治験実施計画書番号	CNS7056-014
治験の標題	嗜好性中枢神経抑制薬使用者を対象に、レミマゾラム（静脈内投与）の乱用可能性をミダゾラム及びプラセボと比較して評価する無作為化二重盲検クロスオーバー試験
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ 嗜好性中枢神経抑制薬を使用している健康成人を対象に、単回静脈内投与時のレミマゾラムの乱用可能性をミダゾラム及びプラセボと比較して評価する。 副次目的： ・ 嗜好性中枢神経抑制薬を使用している健康成人を対象にレミマゾラム静脈内投与時の安全性及び忍容性を評価する。 ・ 嗜好性中枢神経抑制薬を使用している健康成人を対象にレミマゾラム静脈内投与時の薬物動態（PK）を評価する。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、クロスオーバー、比較
治験方法	【適格性（薬物弁別・忍容性）評価期】 適格性評価期では、依存性薬物弁別及び忍容性を評価する。 無作為化、二重盲検、クロスオーバー法により 2 種類（投与 X：ミダゾラム 2.5 mg 及び投与 Y：マッチングプラセボ）の薬剤を 1 分間かけて静脈内投与し、依存性薬物（陽性対照：ミダゾラム）とプラセボの弁別を確認した（Day 1 及び Day 2）。薬物弁別基準に合致した被験者は、Day 3 に、忍容性を評価するためミダゾラム 5 mg（投与 Z）を非盲検下にて 1 分間かけて静脈内投与した。 【投与期】 適格性評価期で適格であった被験者を、two 5 x 5 Williams 法に基づき、以下の 10 通りの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。Day 5、7、9、11、及び 13 に 5 種類（投与 A: レミマゾラム 5 mg、投与 B: レミマゾラム 10 mg、投与 C: ミダゾラム 2.5 mg、投与 D：ミダゾラム 5 mg、投与 E：プラセボ）いずれかの薬剤を被験者に投与した。薬剤は一晩絶食後に 1 分間かけて静脈内投与した。それぞれの薬剤の投与は約 48 時間の間隔を空けた。連続的な薬力学的（PD）評価を投与後 8 時間まで実施した。 投与順序 / 薬剤 1 2 3 4 5 1 A B E C D 2 B C A D E 3 C D B E A 4 D E C A B 5 E A D B C 6 D C E B A 7 E D A C B 8 A E B D C 9 B A C E D 10 C B D A E 投与 A: レミマゾラム（静脈内投与 5 mg）、投与 B: レミマゾラム（静脈内投与 10 mg）、投与 C：ミダゾラム（静脈内投与 2.5 mg）、投与 D：ミダゾラム（静脈内投与 5 mg）、投与 E：プラセボ（静脈内投与）
対象	【対象】 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 【選択基準】

	1. 試験開始前に文書にて同意する者 2. 年齢：18 歳以上 55 歳以下 性別：不問 3. BMI：19.0 kg/m^2 以上 33.0 kg/m^2 以下（スクリーニング時の体重が 50.0 kg 以上） 4. 臨床的に意義のある病歴、身体所見、12 誘導心電図検査、バイタルサイン、及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血清学的検査を含む）所見がなく、治験担当医師が健康と判断した者 5. 以下に定義する嗜好性中枢神経抑制薬使用者 ・ 中枢神経抑制薬（例：ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール系薬剤、オピオイド系薬剤、ゾルピデム、ゾピクロン、プロポフォール/ホスプロポフォール、γ-ヒドロキシ酪酸）を非治療的に（向精神作用の目的で）10 回以上使用 ・ スクリーニング前 8 週間以内に、非治療的に中枢神経抑制薬を 1 回以上使用 ・ スクリーニング前 12 ヵ月以内に、非治療的にベンゾジアゼピン系薬剤を 1 回以上使用 6. 適格性評価期（薬物弁別及び忍容性）の適格性基準を満たした者 7. 女性被験者は、妊娠の可能性がない者〔閉経後、最終月経から 1 年を超え、卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 mIU/mL を超える、又は外科的若しくは先天的不妊〕、妊娠の可能性がある場合、高度に効果的な避妊方法〔一貫して正しく使用した場合、失敗する確率が低い（年間 1%未満）〕を用い、その使用を継続する意思がある者。この方法としては、インプラント、注射剤、混合型経口避妊薬、一部の子宮内避妊具、性的禁欲、又はパートナーの精管切除などがあり、スクリーニング 1 ヵ月以上前（経口避妊薬及び経皮的避妊薬については 3 ヵ月以上前）から治験薬最終投与後少なくとも 14 日まで実施することとした。 8. 全ての試験の評価が完了するのに十分な英語での会話、読み取り、及び理解ができる者 9. 本治験の要件及び制限を遵守する意思がある者 【除外基準】 1. スクリーニング前12ヵ月以内に精神障害の診断と統計マニュアル(DSM-IV-TR)で薬物又はアルコール（ニコチンを除く）依存と診断された者、又はこれまでに依存並びに嗜癖のある者（ニコチン及びカフェインを除く） 2. 物質使用障害（禁煙を除く）の治療歴がある者 3. スクリーニング時において臨床的に意義のある心、精神、内分泌、血液、肝、免疫、代謝、泌尿器、肺、神経、皮膚、腎又はその他主要な疾患の既往歴又は現病歴を有し、被験者の安全性又は試験結果の妥当性に影響を及ぼすと治験担当医師が判断した者、慢性腎不全及びうっ血性心不全を有する者を含む 4. 閉塞性無呼吸、上気道閉塞、慢性閉塞性肺疾患、急性若しくは重度の気管支喘息、高炭酸ガス血症、又は他の重度の心肺疾患を有する者を含む治験担当医師が呼吸抑制のリスクがあると判断した者 5. B 型肝炎、C 型肝炎又はヒト免疫不全ウイルス陽性の者 6. 過去 5 年間に計画又は方法の有無にかかわらず自殺の意図があった者、生涯これまでに自殺行為があった者、又はコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）に基づく積極的な自殺の意図がある者 7. 原因不明の重大な意識消失を最近起こした者、又は意識消失を伴う重大な頭部外傷の病歴を有する者 8. 急性狭隅角緑内障の既往を有する者 9. 適格性評価期及び投与期中、強力なチトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬又は呼吸抑制薬を含む処方薬又は一般用医薬品（ホルモン避妊薬、ホルモン補充療法、アセトアミノフェンを除く）、自然健康食品（ハーブ療法）、による併用治療が必要、又は治験薬投与開始前 7 日又は半減期の 5 倍（いずれか長い方）までにこれらを安全に中止することができない者 10. 現在、他の治験薬又は治験機器を使用している者、又は適格性評価期の治験薬初回投与前 30 日以内（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）に、他の治験薬又は治験機器の使用歴がある者 11. 妊婦、授乳婦又は治験薬の最終投与から 14 日以内に妊娠を計画している女性 12. ベンゾジアゼピン系薬剤又はフルマゼニルに対する副作用（発疹を含む）を有する者、又はミダゾラム、フルマゼニル若しくはそれらの製剤成分に対するアレルギーの既往歴を有する者 13. 静脈内投与が不適切若しくは困難な者、又はカテーテル挿入を希望しない若し

	くは実施不可能な者 14. 本治験に直接関係する治験依頼者の従業員、医療機関の職員、又は生物学的若しくは法的縁者にかかわらず、配偶者、両親、子供、兄弟姉妹と定義される直近の家族 15. 何らかの理由（いずれの場合も、治験担当医師は理由を明記しなければならない）により、治験担当医師に治験実施計画書に合致しない、又は不適切と判断された者 【適格性評価基準】 ［薬物弁別基準］ 1. Drug Liking 視覚的評価スケール（VAS）におけるミダゾラム 2.5 mg（静脈内投与）の E_{max} がプラセボの E_{max} より 15 ポイント以上高く、投与後 60 分以内のミダゾラムに対する E_{max} スコアが 65 ポイント以上であること。また、治験担当医師又は治験担当医師により指名された者によってミダゾラム及びプラセボにおおむね許容できると判断された者 2. Drug Liking VAS に基づく許容可能なプラセボ反応（40 ポイント以上、60 ポイント以下） 3. 投与後 60 分以内に全ての PD 評価が完了でき、ミダゾラム 2.5 mg の静脈内投与に忍容であると治験担当医師に判断された者 4. 本治験が問題なく完了できる一般行動を有すると治験実施機関の治験スタッフに判断された者 ［忍容性評価基準］ 投与後 60 分以内に PD 評価を完了する能力（意識を維持又は覚醒しうる状態）を有し、60 秒間を超えて持続する 90%を下回る SpO_2 が認められず、他の安全性パラメータ（テレメトリー、有害事象、バイタルサインなど）に基づき、ミダゾラム 5 mg の静脈内投与に忍容であると治験担当医師が判断した者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：治験完了例として 30 名 【設定根拠】 ミダゾラムに関する bipolar Drug Liking VAS のデータは利用できず、他の短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤であるトリアゾラムを用いて行われた公表試験データでも bipolar Drug Liking VAS は使用されていないため、検出力の算出はアルプラゾラムのデータを用いて推定した。 両側有意水準を 0.05 として、クロスオーバー試験の検出力算出法を用いて算出した結果、被験者数 30 名で、推定標準偏差（被験者間標準偏差）を 14.5 とした場合、Drug Liking VAS の E_{max} の 15 ポイントの差の検出力は 80%以上であった。Drug Liking VAS 15 ポイントの差は臨床的に意義のある差異であると考えられた。アルプラゾラムのデータから、ミダゾラムとプラセボとの対比は本治験の妥当性を保証するのに十分な検出力を有していた。両側有意水準 0.05 で治験完了例数が 30 名のとき、効果の大きさ（$d=|\mu 1-\mu 2|/s$）を少なくとも 1.2 と仮定した場合、Drug Liking VAS が有意差を検出する検出力は 90%を超える。 解析時： ［適格性評価期］適格性評価対象集団：83 名 ［投与期］治験完了集団：39 名、PK 解析対象集団：36 名、 安全性解析対象集団：40 名
治験薬	被験薬：1 バイアル中にレミマゾラムとして 20 mg 含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：20003） 対照薬：ミダゾラム 1 mg/mL 注射剤（ロット番号：025329）、プラセボ 0.9%生理食塩液（ロット番号：46-219-DK）
併用薬剤	【酸素】 忍容性評価時（適格性評価期 Day 3）及び投与期において、治験薬投与前から少なくとも投与後 2 時間、酸素投与を行った。酸素は鼻カニューレを通じて 1 L 又は 2 L 投与し、必要に応じて漸増することとした。必要な場合、酸素は薬物弁別評価時（適格性評価期 Day 1 及び Day 2）も投与可とした。 【救済処置薬】 1. フルマゼニル：治験担当医師の判断で、フルマゼニル（0.1 mg/mL）の静脈内投与を可とした。

	【併用禁止薬】 ＜適格性評価期の治験薬初回投与 7 日前以降（又は半減期の 5 倍、いずれか長い方）から治験期間を通じ禁止される薬剤＞ 1. CYP3A4 阻害薬及び呼吸抑制薬を含む処方薬並びに健康食品（例、ハーブ療法） 2. 一般用医薬品（OTC） ＜適格性評価期の治験薬初回投与 30 日前以降（又は半減期の 5 倍、いずれか長い方）から治験期間を通じ禁止される薬剤＞ 1. 他の治験薬
評価項目/評価基準	【PD】 ＜主要評価項目＞ 1. Drug Liking VAS を用いた E_{max} ＜副次評価項目＞ 1. Drug Liking VAS を用いた E_{min} 及び治験薬投与後 8 時間までの時間平均効果曲線下面積（TA_AUE） 2. Overall Drug Liking VAS を用いた E_{max} 3. Take Drug Again VAS を用いた E_{max}/E_{min} 4. Good Effects VAS を用いた E_{max} 及び TA_AUE 5. Bad Effects VAS を用いた E_{max} 及び TA_AUE 6. Alertness/Drowsiness VAS を用いた E_{min} 及び TA_AUE 7. Agitation/Relaxation VAS を用いた E_{min} 及び TA_AUE 8. Any Effects VAS を用いた E_{max} 及び TA_AUE 9. Paired Associates Learning（PAL）total error score を用いた E_{max} 及び TA_AUE 【PK】 1. 血漿中レミマゾラム濃度（代謝物含む）の T_{max}、C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、及び $t_{1/2}$ 【安全性】 1. 有害事象の発現割合、治験薬との関連性、及び重症度 2. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） 3. バイタルサイン（心拍数、拡張期及び収縮期血圧、呼吸数、SpO_2、体温） 4. 12 誘導心電図検査 5. 身体所見 6. C-SSRS 7. 気道確保及び酸素投与 8. 救済処置薬及び併用薬
統計的手法	【PD の解析】 ＜解析対象集団＞ PD 評価項目の解析対象集団は、投与期において 5 種類全治験薬の投与が完了した被験者で構成される治験完了集団とした。 ＜解析方法＞ 評価項目ごとに各時点の値について要約統計量を算出した。クロスオーバー試験の混合効果モデルを用いて、投与間の評価項目を比較した。 レミマゾラムの乱用の可能性を評価するために以下の比較を行った。 ・ ミダゾラムの各投与量（2.5 mg 及び 5 mg）とプラセボ（治験の妥当性確認のため） ・ レミマゾラム 5 mg とミダゾラム 2.5 mg ・ レミマゾラム 10 mg とミダゾラム 5 mg ・ レミマゾラムの各投与量（5 mg 及び 10 mg）とプラセボ 主要評価項目（Drug Liking VAS による E_{max}）において、ミダゾラム（2.5 mg 又は 5 mg）がプラセボと比較し、有意に異なる場合、本治験は妥当と判断することとした。 【PK の解析】 ＜解析対象集団＞ PK 評価項目の解析対象集団は、少なくとも 1 回以上、レミマゾラムが投与され、かつ有効な C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}inf}$ の算出に十分な濃度及び時間データが得られた被験者を PK 解析対象集団とした。 ＜解析方法＞ 血漿中レミマゾラム濃度（代謝物含む）を測定し、PK パラメータの要約統計量を算出した。PK パラメータはノンコンパートメント解析法を用いて算出した。

	【安全性の解析】 ＜解析対象集団＞ 安全性評価項目における解析対象集団は、適格性評価期にいずれかの治験薬を投与された被験者を適格性評価対象集団、投与期にいずれかの治験薬を投与された被験者を安全性解析対象集団とした。 ＜解析方法＞ 有害事象は MedDRA（Ver.18.0）を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に発現時の治験薬ごとに被験者数及び発現割合を集計した。また、治療下で発現した有害事象（TEAE）及び特に注目すべき有害事象（AESI）については重症度別、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。臨床検査は検査項目及び測定時期ごとに要約し、異常値を特定した。投与期のバイタルサインは治験薬別にベースラインからの最小、最大、及び平均の変化量を算出した。12 誘導心電図パラメータは治験薬及び測定時期ごとに要約統計量、頻度（発現例数及び割合）を算出した。
治験実施施設	米国（1 施設）
治験期間	20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の Follow-up 終了日）
公表論文	該当なし

表 2.7.6.8-2　試験スケジュール（スクリーニング及び適格性評価期）

Visit	1	2														
Phase	Screening	Qualification Phase														
Day	−28 to −2	−1	1, 2, 3													
Assesment			Assessment time points (minutes)													
Informed Consent	X															
Demographics (age [birthdate], sex, race, ethnicity)	X															
DSM-IV-TR	X															
Inclusion/Exclusion	X															
Study Restrictions Review	X	X														
Medical History	X															
Medication and Recreational Drug Use History	X															
Physical Examination	X[a]	X[b]														
Serum Pregnancy (all females)	X	X														
Clinical Laboratory Tests (hematology, chemistry, urinalysis)	X															
HIV, Hepatitis B/C	X															
Urine Drug Screen	X	X														
Breath Alcohol	X	X														
Oral Temperature	X		predose*													
Continuous Pulse Oximetry/Telemetry[c]			predose	-	-	-	15	-	-	-	-	-	-	>		
Supplemental Oxygen[d]			predose	-	-	-	-	-	-	-	-	>				
12-Lead ECG	X	X														
Concomitant Medications[e]		X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vital Signs (blood pressure, pulse rate, respiratory rate, oxygen saturation)	X	X	predose						30		60	120	180	240	360	480
Adverse Event Monitoring[g]	X	X	predose				15[f]		30		60	120	180	240	360	480
C-SSRS (Baseline/Screening)	X															
C-SSRS (Since Last Visit)		X														
Pharmacodynamic Training/Practice[h]		X														
Drug Liking VAS				2	5	10[i]	15	20	30	45	60	120	180	240	360	480
Good Effects, Bad Effects, Any Effects VAS				2		10[i]	15	20	30	45	60	120	180	240	360	480
Alertness/Drowsiness, Agitation/Relaxation VAS			predose	2		10[i]	15	20	30	45	60	120	180	240	360	480
Overall Drug Liking, Take Drug Again VAS														240		480
Paired Associates Learning Test[j]			predose		5				30		60				240	480

表 2.7.6.8-2　試験スケジュール（スクリーニング及び適格性評価期）（続き）

Visit	1	2															
Phase	Screening	Qualification Phase															
Day	–28 to –2	–1	1, 2, 3														
Assesment			Assessment time points (minutes)														
Check-in		X															
Randomization			predose[k]														
Administration of Study Drug			0[l]														

AE = adverse event; BMI = body mass index; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; DSM-IV-TR = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision; ECG = electrocardiogram; HIV = human immunodeficiency virus; IV = intravenous; PAL = Paired Associates Learning test; VAS = visual analogue scale

*within 10 minutes prior to dosing

a. Height, weight, and BMI was recorded at Screening.
b. Symptom-directed physical examination performed at the investigator's discretion.
c. From predose until at least 4 hours postdose. Note that heart rate and oxygen saturation was recorded from the monitoring device at 15 minutes postdose.
d. From predose until at least 2 hours postdose during the Tolerability Assessment (Day 3) only. Supplemental oxygen was available as needed during the Drug Discrimination Test (Day 1 and 2).
e. Concomitant medications were recorded throughout; however, specific questioning was performed at admission and Follow-Up.
f. Heart rate, respiratory rate, and oxygen saturation only.
g. Spontaneous AE reporting was continuous throughout the study; however, at specified time points, AE questioning was performed using a non-leading question.
h. Complete training and practice sessions was provided for all subjects at check-in to the Qualification Phase.
i. Note the 10-minute assessments (VAS) was initiated immediately upon completion of the 5-minute PAL testing cycle, estimated to occur at approximately 10 minutes postdose.
j. Performed on Day 3 only (Tolerability Assessment).
k. Day 1 only.
l. Days 1 and 2 for placebo and IV midazolam 2.5 mg (double-blind, randomized), and Day 3 for IV midazolam 5 mg (open label, fixed); each administration was separated by ~24 hours. Time zero was the start of the 1-minute injection.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2)］Table 2〕

表 2.7.6.8-3　試験スケジュール（投与期及び Follow-up）

Visit	2 (continued)														3	
Phase	Treatment Phase (Treatment Periods 1 through 5)														Follow-Up/ET	
Day	5, 7, 9, 11, and 13														14	15-17
Assesment	Assessment time points (minutes)															
Physical Examination																X
Serum Pregnancy (all females)																X
Clinical Laboratory (hematology, chemistry, urinalysis)																X
Breath Alcohol																X
Oral Temperature	predose*															X
Continuous Pulse Oximetry/Telemetry[a]	predose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>				
Supplemental Oxygen[b]	predose	-	-	-	-	-	-	-	-	>						
12-Lead ECG																X
Concomitant Medications[c]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Vital Signs (blood pressure, pulse rate, respiratory rate, oxygen saturation)	predose*	2[d]	5[d]	10[d]	15[d]	>	30		60	120	180	240	360	480	X[e]	X
Adverse Event Monitoring[f]	predose				15		30		60	120	180	240	360	480	X[e]	X
C-SSRS (Since Last Visit)															X[e]	X
Pharmacokinetic Sampling	predose		5		15		30		60	120		240		480		
Pharmacodynamic Practice	predose[g]															
Drug Liking VAS		2	5	10[h]	15	20	30	45	60	120	180	240	360	480		
Good Effects, Bad Effects, Any Effects VAS		2		10[h]	15	20	30	45	60	120	180	240	360	480		
Alertness/Drowsiness, Agitation/Relaxation VAS	predose	2		10[h]	15	20	30	45	60	120	180	240	360	480		
Overall Drug Liking, Take Drug Again VAS												240		480		
Paired Associates Learning Test	predose		5				30		60			240		480		
Randomization	predose[i]															
Administration of Study Drug	0[j]															
Discharge															X[k]	

AE = adverse event; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; PAL = Paired Associates Learning test; VAS = visual analogue scale

*within 10 minutes prior to dosing

a. From predose until at least 4 hours postdose. Note that heart rate and oxygen saturation was recorded from the monitoring device at 15 minutes postdose.

b. From predose until at least 2 hours postdose.

c. Concomitant medications were recorded throughout; however, specific questioning was performed at admission and Follow-Up.
d. Heart rate, respiratory rate, and oxygen saturation only were recorded at 2, 5, 10, 15, and every 5 minutes postdose until the subject is assessed as fully alert and clinically stable according to the clinical judgment of the investigator. At the other postdose time points (30, 60, 120, 180, 240, 360, and 480 minutes postdose), and even if the patient is not assessed as fully alert and clinically stable, a full set of vital signs (blood pressure, heart rate, respiratory rate, oxygen saturation) will be recorded.
e. At approximately 24 hours following last study drug administration.
f. Spontaneous AE reporting was continuous throughout the study; however, at specified time points, AE questioning was performed using a non-leading question.
g. Practice sessions for the PAL test was performed before each treatment administration, prior to the baseline (predose) assessments.
h. Note the 10-minute assessments (VAS) was initiated immediately upon completion of the 5-minute PAL testing cycle, estimated to occur at approximately 10 minutes postdose.
i. Day 5 only.
j. Days 5, 7, 9, 11, and 13; each administration was separated by approximately 48 hours. Time zero was the start of the 1-minute injection.
k. Subjects were discharged at ~24 hours following the last study drug administration, once assessments were completed.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2)］Table 3〕

2.7.6.8.2 被験者の内訳及び解析対象

175 名の被験者がスクリーニングされ、このうち 83 名（適格性評価対象集団）が無作為化され、適格性評価期に 1 回以上治験薬が投与された。適格性評価対象集団の 83 名のうち 40 名（安全性解析対象集団）が投与期に移行し、1 回以上治験薬が投与された。安全性解析対象集団の 40 名のうち 39 名（治験完了集団）が予定した全治験薬の投与を完了した。他の 1 名は、被験者による治験実施計画書不遵守のため、治験責任医師の判断により投与期の投与 A（レミマゾラム 5 mg）のみを実施して中止した。無作為化され、少なくとも 1 回以上レミマゾラムが投与された 40 名全ての被験者において、有効な C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}inf}$ の算出に十分な濃度及び時間データが得られたが、4 名の被験者の PK サンプルにおいて、レミマゾラムの安定期間を超えて解析を行ったため、PK 解析対象集団を 36 名とした。

2.7.6.8.3 人口統計学及びベースライン特性

人口統計学の特性を表 2.7.6.8-4 に示す。

安全性解析対象集団について、被験者の 75.0%（30/40 名）が男性であった。人種は白人が 95.0%（38/40 名）、民族は非ラテン又はヒスパニック系が 87.5%（35/40 名）と多かった。年齢（範囲）は 20～41 歳であり、BMI（範囲）は 19.9～32.7 kg/m^2 であった。治験完了集団の人口統計学及びベースライン特性は、安全性解析対象集団と類似していた。

安全性解析対象集団の嗜好性薬物の使用歴について、Lortab（ヒドロコドン/アセトアミノフェン配合錠）の使用は 17 名で、使用回数（平均値）は 0.2 回/週、Percocet（オキシコドン/アセトアミノフェン配合錠）の使用は 16 名で、使用回数（平均値）は 0.3 回/週、Valium（ジアゼパム）の使用は 15 名で、使用回数（平均値）は 0.4 回/週であった。

安全性解析対象集団のうち、39 名に飲酒歴があり、飲酒回数（平均値）は 4.9 回/週であり、過量に飲酒した回数（平均値）は 0.6 回/週であった。40 名のうち 33 名が喫煙者であり、1 日の喫煙本数（平均値）は 4.9 本であった。

表 2.7.6.8-4　人口統計学の特性（安全性解析対象集団及び治験完了集団）

	Category or Statistic	Safety Population (N=40)	Completer Population (N=39)
Gender at Birth - n (%)	Male	30 (75.0)	29 (74.4)
	Female	10 (25.0)	10 (25.6)
Race - n (%)	White	38 (95.0)	37 (94.9)
	Black	2 (5.0)	2 (5.1)
Ethnicity - n (%)	Hispanic or Latino	5 (12.5)	5 (12.8)
	Not Hispanic or Latino	35 (87.5)	34 (87.2)
Age (yr)	n	40	39
	Mean	27.1	27.1
	SD	5.14	5.19
	Median	26.0	26.0
	Min, Max	20, 41	20, 41
Weight (kg)	n	40	39
	Mean	74.11	74.22
	SD	12.922	13.074
	Median	70.00	70.00
	Min, Max	55.5, 104.3	55.5, 104.3
Height (cm)	n	40	39
	Mean	174.13	173.82
	SD	7.605	7.454
	Median	173.75	173.50
	Min, Max	160.0, 191.0	160.0, 191.0
BMI (kg/m²)	n	40	39
	Mean	24.40	24.51
	SD	3.582	3.562
	Median	23.05	23.10
	Min, Max	19.9, 32.7	19.9, 32.7

BMI = body mass index; Max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation; yr = year
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2)］Table 7〕

2.7.6.8.4　薬力学的作用

(1)　治験の妥当性

主要評価項目である Drug Liking VAS の E_{max}（最小二乗平均値）は、ミダゾラム 2.5 mg 及び 5 mg いずれもプラセボと比較し、有意に高く、本治験の妥当性が示された。

プラセボとの Drug Liking VAS の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は、ミダゾラム 2.5 mg で 25.53（21.29～29.76)、ミダゾラム 5 mg で 28.32（24.08～32.55）であった。TA_AUE においてもミダゾラムの両投与量でプラセボと比較し有意に高かった。プラセボとの TA_AUE の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は、ミダゾラム 2.5 mg で 48.47（28.22～68.73)、ミダゾラム 5 mg で 55.20（34.94～75.45）であった。E_{min} はミダゾラムいずれの投与量もプラセボと比較し、有意差はなかった。

(2)　レミマゾラム（静脈内投与）乱用の相対的可能性

レミマゾラム、ミダゾラム、及びプラセボの Drug Liking 解析結果を表 2.7.6.8-5 に示す。

E_{max}、E_{min}、及び TA_AUE の最小二乗平均値は、レミマゾラム両投与量共に相当するミダゾラムの投与量と比較して小さかったが、主要評価項目である Drug Liking VAS の E_{max} の最小二乗平均値は、レミマゾラムいずれの投与量においても有意差はなかった。

表 2.7.6.8-5 レミマゾラム（静脈内投与）、ミダゾラム（静脈内投与）、及びプラセボの Drug Liking 解析（治験完了集団）(n=39)

	Treatment[1]			LS Mean		LS Mean Difference (Test - Ref)	
Comparison	Test	Ref	PD Parameter	Test	Ref	Estimate	95% CI
Relative Abuse Potential	A	C	E_{max}	77.85	78.81	-0.95	(-5.19, 3.28)
			E_{min}	44.07	46.41	-2.35	(-7.95, 3.26)
			TA_AUE	23.58	42.98	-19.39	(-39.65, 0.86)
	B	D	E_{max}	79.97	81.59	-1.63	(-5.86, 2.61)
			E_{min}	42.54	44.87	-2.32	(-7.93, 3.28)
			TA_AUE	29.70	49.70	-20.00	(-40.25, 0.26)
Absolute Abuse Potential	A	E	E_{max}	77.85	53.28	24.57	(20.34, 28.81)
			E_{min}	44.07	46.19	-2.13	(-7.73, 3.48)
			TA_AUE	23.58	-5.50	29.08	(8.82, 49.34)
	B	E	E_{max}	79.97	53.28	26.69	(22.46, 30.92)
			E_{min}	42.54	46.19	-3.65	(-9.25, 1.96)
			TA_AUE	29.70	-5.50	35.20	(14.94, 55.46)

[1]A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo
CI = confidence interval; E_{max} = maximum effect; E_{min} = minimum effect; IV = intravenous; LS = least squares; PD = pharmacodynamic; TA_AUE = time-averaged area under the effect curve
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 11〕

レミマゾラム、ミダゾラム、及びプラセボの Overall Drug Liking 解析結果を表 2.7.6.8-6 に示す。

Overall Drug Liking VAS の E_{max} の最小二乗平均値は、ミダゾラムとレミマゾラムで有意差はなかった。E_{min} の最小二乗平均値は、ミダゾラム 2.5 mg と比較してレミマゾラム 5 mg で有意に小さく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-6.63（-12.68～-0.58）であった。ミダゾラム 5 mg とレミマゾラム 10 mg とに有意差はなかった。

表 2.7.6.8-6 レミマゾラム（静脈内投与）、ミダゾラム（静脈内投与）、及びプラセボの Overall Drug Liking 解析（治験完了集団）(n=39)

	Treatment[1]			LS Mean		LS Mean Difference (Test - Ref)	
Comparison	Test	Ref	PD Parameter	Test	Ref	Estimate	95% CI
Relative Abuse Potential	A	C	E_{max}	62.04	67.51	-5.48	(-11.03, 0.08)
			E_{min}	57.48	64.11	-6.63	(-12.68, -0.58)
	B	D	E_{max}	67.50	69.42	-1.92	(-7.48, 3.64)
			E_{min}	58.74	62.47	-3.72	(-9.77, 2.32)
Absolute Abuse Potential	A	E	E_{max}	62.04	53.07	8.97	(3.41, 14.53)
			E_{min}	57.48	52.13	5.36	(-0.69, 11.40)
	B	E	E_{max}	67.50	53.07	14.43	(8.87, 19.99)
			E_{min}	58.74	52.13	6.62	(0.57, 12.67)

[1]A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo
CI = confidence interval; E_{max} = maximum effect; E_{min} = minimum effect; IV = intravenous; LS = least squares; PD = pharmacodynamic
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 12〕

レミマゾラム、ミダゾラム、及びプラセボの Take Drug Again 解析結果を表 2.7.6.8-7 に示す。

<レミマゾラムベシル酸塩>

Take Drug Again VAS の E_{max} の最小二乗平均値は、ミダゾラム 2.5 mg と比較してレミマゾラム 5 mg で有意に小さく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-19.35（-30.30～-8.41）であった。E_{max} の最小二乗平均値は、ミダゾラム 5 mg と比較してレミマゾラム 10 mg の方が小さかったが、有意差はなかった。

表 2.7.6.8-7　レミマゾラム（静脈内投与）、ミダゾラム（静脈内投与）、及びプラセボの Take Drug Again 解析（治験完了集団）(n=39)

	Treatment[1]			LS Mean		LS Mean Difference (Test - Ref)	
Comparison	Test	Ref	PD Parameter	Test	Ref	Estimate	95% CI
Relative Abuse Potential	A	C	E_{max}	37.64	56.99	-19.35	(-30.30, -8.41)
	B	D	E_{max}	49.91	58.92	-9.01	(-19.95, 1.94)
Absolute Abuse Potential	A	E	E_{max}	37.64	17.83	19.81	(8.87, 30.76)
	B	E	E_{max}	49.91	17.83	32.09	(21.14, 43.03)

[1]A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo

CI= confidence interval; E_{max} = maximum effect; IV= intravenous; LS= least squares; PD=pharmacodynamic

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 13〕

レミマゾラム、ミダゾラム、及びプラセボの Good Effects 解析結果を表 2.7.6.8-8 に示す。

Good Effects VAS の E_{max} の最小二乗平均値は、ミダゾラム 2.5 mg とレミマゾラム 5 mg で有意差はなかったが、TA_AUE の最小二乗平均値は、ミダゾラム 2.5 mg と比較してレミマゾラム 5 mg で有意に小さく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-45.24（-69.26～-21.23）であった。E_{max} の最小二乗平均値は、ミダゾラム 5 mg と比較し、レミマゾラム 10 mg で有意差はなかったが、TA_AUE の最小二乗平均値はレミマゾラム 10 mg で有意に小さく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-41.41（-65.43～-17.40）であった。

表 2.7.6.8-8　レミマゾラム（静脈内投与）、ミダゾラム（静脈内投与）、及びプラセボの Good Effects 解析（治験完了集団）(n=39)

	Treatment[1]			LS Mean		LS Mean Difference (Test - Ref)	
Comparison	Test	Ref	PD Parameter	Test	Ref	Estimate	95% CI
Relative Abuse Potential	A	C	E_{max}	64.70	65.93	-1.23	(-9.03, 6.58)
			TA_AUE	54.67	99.91	-45.24	(-69.26, -21.23)
	B	D	E_{max}	71.15	73.02	-1.88	(-9.68, 5.93)
			TA_AUE	70.97	112.38	-41.41	(-65.43, -17.40)
Absolute Abuse Potential	A	E	E_{max}	64.70	7.32	57.39	(49.58, 65.20)
			TA_AUE	54.67	6.08	48.59	(24.57, 72.60)
	B	E	E_{max}	71.15	7.32	63.83	(56.02, 71.64)
			TA_AUE	70.97	6.08	64.89	(40.88, 88.90)

[1]A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo

CI = confidence interval; E_{max} = maximum effect; IV = intravenous; LS = least squares; PD = pharmacodynamic; TA_AUE = time-averaged area under the effect curve

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 14〕

レミマゾラム、ミダゾラム、及びプラセボの Bad Effects 解析結果を表 2.7.6.8-9 に示す。

Bad Effects VA の E_{max} 及び TA_AUE の最小二乗平均値は、レミマゾラムとミダゾラムいずれの

投与量も有意差はなかった。

表 2.7.6.8-9　レミマゾラム（静脈内投与）、ミダゾラム（静脈内投与）、及びプラセボの Bad Effects 解析（治験完了集団）(n=39)

	Treatment[1]			LS Mean		LS Mean Difference (Test - Ref)	
Comparison	Test	Ref	PD Parameter	Test	Ref	Estimate	95% CI
Relative Abuse Potential	A	C	E_{max}	14.75	12.84	1.91	(-8.06, 11.87)
			TA_AUE	5.85	10.84	-4.99	(-12.83, 2.85)
	B	D	E_{max}	30.54	27.93	2.60	(-7.36, 12.57)
			TA_AUE	12.87	20.37	-7.51	(-15.35, 0.33)
Absolute Abuse Potential	A	E	E_{max}	14.75	0.18	14.56	(4.60, 24.53)
			TA_AUE	5.85	-0.10	5.96	(-1.89, 13.80)
	B	E	E_{max}	30.54	0.18	30.35	(20.39, 40.32)
			TA_AUE	12.87	-0.10	12.97	(5.13, 20.81)

[1]A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo
CI = confidence interval; E_{max} = maximum effect; IV = intravenous; LS = least squares; PD = pharmacodynamic; TA_AUE = time-averaged area under the effect curve
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 15〕

レミマゾラム、ミダゾラム、及びプラセボの Agitation/Relaxation 解析結果を表 2.7.6.8-10 に示す。

Agitation/Relaxation VAS の E_{min} の最小二乗平均値は、レミマゾラムとミダゾラムいずれの投与量も有意差はなかった。TA_AUE の最小二乗平均値は、ミダゾラム 2.5 mg とレミマゾラム 5 mg で有意差はなかったが、ミダゾラム 5 mg と比較し、レミマゾラム 10 mg で有意に大きく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は 42.39（14.77～70.00）であった。

表 2.7.6.8-10　レミマゾラム（静脈内投与）、ミダゾラム（静脈内投与）、及びプラセボの Agitation/Relaxation 解析（治験完了集団）(n=39)

	Treatment[1]			LS Mean		LS Mean Difference (Test - Ref)	
Comparison	Test	Ref	PD Parameter	Test	Ref	Estimate	95% CI
Relative Abuse Potential	A	C	E_{min}	18.55	16.64	1.91	(-2.29, 6.12)
			TA_AUE	-22.48	-34.18	11.70	(-15.92, 39.32)
	B	D	E_{min}	14.93	12.48	2.45	(-1.76, 6.65)
			TA_AUE	-22.09	-64.47	42.39	(14.77, 70.00)
Absolute Abuse Potential	A	E	E_{min}	18.55	40.95	-22.40	(-26.60, -18.19)
			TA_AUE	-22.48	7.03	-29.51	(-57.13, -1.90)
	B	E	E_{min}	14.93	40.95	-26.02	(-30.22, -21.81)
			TA_AUE	-22.09	7.03	-29.12	(-56.74, -1.50)

[1]A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo
CI = confidence interval; E_{min} = minimum effect; IV = intravenous; LS = least squares; PD = pharmacodynamic; TA_AUE = time-averaged area under the effect curve
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 16〕

レミマゾラム、ミダゾラム、及びプラセボの Alertness/Drowsiness 解析結果を表 2.7.6.8-11 に示す。

<レミマゾラムベシル酸塩>

Alertness/Drowsiness VAS の E_{min} 及び TA_AUE の最小二乗平均値は、ミダゾラム 2.5 mg と比較し、レミマゾラム 5 mg は有意に大きく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）はそれぞれ 6.23（1.14～11.32）及び 49.17（4.32～94.01）であった。レミマゾラム 10 mg とミダゾラム 5 mg では、E_{min} 及び TA_AUE の最小二乗平均値はいずれも有意差はなかった。

表 2.7.6.8-11 レミマゾラム（静脈内投与）、ミダゾラム（静脈内投与）、及びプラセボの Alertness/Drowsiness 解析（治験完了集団）(n=39)

	Treatment[1]			LS Mean		LS Mean Difference (Test - Ref)	
Comparison	Test	Ref	PD Parameter	Test	Ref	Estimate	95% CI
Relative Abuse Potential	A	C	E_{min}	24.27	18.03	6.23	(1.14, 11.32)
			TA_AUE	-14.48	-63.65	49.17	(4.32, 94.01)
	B	D	E_{min}	16.34	15.35	0.99	(-4.10, 6.08)
			TA_AUE	-30.78	-68.28	37.50	(-7.34, 82.35)
Absolute Abuse Potential	A	E	E_{min}	24.27	48.90	-24.63	(-29.73, -19.54)
			TA_AUE	-14.48	17.88	-32.36	(-77.21, 12.48)
	B	E	E_{min}	16.34	48.90	-32.56	(-37.65, -27.47)
			TA_AUE	-30.78	17.88	-48.66	(-93.51, -3.82)

[1]A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo

CI = confidence interval; E_{min} = minimum effect; IV = intravenous; LS = least squares; PD = pharmacodynamic; TA_AUE = time-averaged area under the effect curve

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 17〕

レミマゾラム、ミダゾラム、及びプラセボの Any Effects 解析結果を表 2.7.6.8-12 に示す。

Any Effects VAS の E_{max} の最小二乗平均値は、レミマゾラムとミダゾラムいずれの投与量も有意差はなかった。TA_AUE の最小二乗平均値は、ミダゾラム 2.5 mg と比較してレミマゾラム 5 mg で有意に小さく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-45.40（-67.31～-23.49）であった。また、TA_AUE の最小二乗平均値は、ミダゾラム 5 mg と比較し、レミマゾラム 10 mg でも有意に小さく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-47.05（-68.96～-25.14）であった。

表 2.7.6.8-12 レミマゾラム（静脈内投与）、ミダゾラム（静脈内投与）、及びプラセボの Any Effects 解析（治験完了集団）(n=39)

	Treatment[1]			LS Mean		LS Mean Difference (Test - Ref)	
Comparison	Test	Ref	PD Parameter	Test	Ref	Estimate	95% CI
Relative Abuse Potential	A	C	E_{max}	67.22	67.44	-0.22	(-7.75, 7.31)
			TA_AUE	49.93	95.33	-45.40	(-67.31, -23.49)
	B	D	E_{max}	73.34	76.14	-2.80	(-10.34, 4.73)
			TA_AUE	72.34	119.39	-47.05	(-68.96, -25.14)
Absolute Abuse Potential	A	E	E_{max}	67.22	6.90	60.32	(52.78, 67.85)
			TA_AUE	49.93	5.38	44.55	(22.64, 66.46)
	B	E	E_{max}	73.34	6.90	66.44	(58.90, 73.97)
			TA_AUE	72.34	5.38	66.96	(45.05, 88.87)

[1]A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo

CI = confidence interval; E_{max} = maximum effect; IV = intravenous; LS = least squares; PD = pharmacodynamic; TA_AUE = time-averaged area under the effect curve

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 18〕

レミマゾラム、ミダゾラム、及びプラセボの PAL total error score 解析結果を表 2.7.6.8-13 に示す。

PAL total error score の E_{max} の最小二乗平均値はミダゾラム 2.5 mg と比較し、レミマゾラム 5 mg で有意に小さく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-9.63（-15.93～-3.33）であった。E_{max} の最小二乗平均値は、ミダゾラム 5 mg と比較してレミマゾラム 10 mg で有意に小さく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-19.37（-25.66～-13.07）であった。TA_AUE の最小二乗平均値は、ミダゾラム 2.5 mg と比較し、レミマゾラム 5 mg で有意に小さく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-55.99（-92.72～-19.25）であった。また、TA_AUE の最小二乗平均値は、ミダゾラム 5 mg と比較し、レミマゾラム 10 mg の最小二乗平均値は小さかったが、有意差はなかった。

表 2.7.6.8-13　レミマゾラム（静脈内投与）、ミダゾラム（静脈内投与）、及びプラセボの PAL total error score 解析（治験完了集団）(n=39)

	Treatment[1]			LS Mean		LS Mean Difference (Test - Ref)	
Comparison	Test	Ref	PD Parameter	Test	Ref	Estimate	95% CI
Relative Abuse Potential	A	C	E_{max}	26.79	36.42	-9.63	(-15.93, -3.33)
			TA_AUE	-7.26	48.73	-55.99	(-92.72, -19.25)
	B	D	E_{max}	35.83	55.19	-19.37	(-25.66, -13.07)
			TA_AUE	20.46	51.17	-30.72	(-67.45, 6.02)
Absolute Abuse Potential	A	E	E_{max}	26.79	16.56	10.22	(3.93, 16.52)
			TA_AUE	-7.26	12.61	-19.87	(-56.60, 16.86)
	B	E	E_{max}	35.83	16.56	19.26	(12.97, 25.56)
			TA_AUE	20.46	12.61	7.85	(-28.89, 44.58)

[1]A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo

CI= confidence interval; E_{max} = maximum effect; IV = intravenous; LS = least squares; PD = pharmacodynamic; TA_AUE = time-averaged area under the effect curve;

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 19〕

(3)　レミマゾラム（静脈内投与）乱用の絶対的可能性

Drug Liking VAS の E_{max} の最小二乗平均値は、プラセボと比較し、いずれの投与量のレミマゾラムも有意に大きく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は、プラセボと比較し、レミマゾラム 5 mg で 24.57（20.34～28.81）、レミマゾラム 10 mg で 26.69（22.46～30.92）であった。TA_AUE の最小二乗平均値においても、プラセボと比較し、レミマゾラムの両投与量で有意に大きかったが〔レミマゾラム 5 mg で 29.08（8.82～49.34）、レミマゾラム 10 mg で 35.20（14.94～55.46）〕、E_{min} の最小二乗平均値の差はプラセボと比較し、レミマゾラムの両投与量で有意差はなかった（表 2.7.6.8-5）。

Overall Drug Liking VAS の E_{max} の最小二乗平均値は、プラセボと比較し、いずれの投与量のレミマゾラムも有意に大きく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）はレミマゾラム 5 mg で 8.97（3.41～14.53）、レミマゾラム 10 mg で 14.43（8.87～19.99）であった。E_{min} の最小二乗平均値はプラセボとレミマゾラム 5 mg で有意差はなかったが、プラセボと比較し、レミマゾラム 10 mg で有意に大きく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は 6.62（0.57～12.67）であった（表 2.7.6.8-6）。

Take Drug Again VAS の E_{max} の最小二乗平均値は、プラセボと比較し、いずれの投与量のレミマゾラムも有意に大きく、レミマゾラム 5 mg で 19.81（8.87～30.76）、レミマゾラム 10 mg で 32.09（21.14～43.03）であった（表 2.7.6.8-7）。

Good Effects VAS の E_{max} の最小二乗平均値は、プラセボと比較し、いずれの投与量のレミマゾラムも有意に大きく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）はレミマゾラム 5 mg で 57.39（49.58～65.20）、レミマゾラム 10 mg で 63.83（56.02～71.64）であった。TA_AUE の最小二乗平均値においてもプラセボと比較し、いずれの投与量のレミマゾラムも有意に大きく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）はレミマゾラム 5 mg で 48.59（24.57～72.60）、レミマゾラム 10 mg で 64.89（40.88～88.90）であった（表 2.7.6.8-8）。

Bad Effects VAS の E_{max} の最小二乗平均値は、プラセボと比較し、レミマゾラム 5 mg で有意に大きく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は 14.56（4.60～24.53）であったが、TA_AUE の最小二乗平均値に有意差はなかった。レミマゾラム 10 mg では、プラセボと比較して E_{max} 及び TA_AUE の最小二乗平均値が有意に大きく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）はそれぞれ 30.35（20.39～40.32）及び 12.97（5.13～20.81）であった（表 2.7.6.8-9）。

Agitation/Relaxation VAS の E_{min} の最小二乗平均値は、プラセボと比較し、いずれの投与量のレミマゾラムも有意に小さく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は、レミマゾラム 5 mg で-22.40（-26.60～-18.19）、レミマゾラム 10 mg で-26.02（-30.22～-21.81）であった。また、TA_AUE の最小二乗平均値は、プラセボと比較し、いずれの投与量のレミマゾラムも有意に低く、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は、レミマゾラム 5 mg で-29.51（-57.13～-1.90）、レミマゾラム 10 mg で-29.12（-56.74～-1.50）であった。（表 2.7.6.8-10）。

Alertness/Drowsiness VAS の E_{min} の最小二乗平均値は、プラセボと比較し、レミマゾラム 5 mg で有意に小さく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は-24.63（-29.73～-19.54）であったが、TA_AUE の最小二乗平均値に有意差はなかった。レミマゾラム 10 mg は、プラセボと比較し、E_{min} 及び TA_AUE の最小二乗平均値はいずれも有意に小さく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）はそれぞれ-32.56（-37.65～-27.47）及び-48.66（-93.51～-3.82）であった（表 2.7.6.8-11）。

Any Effects VAS の E_{max} の最小二乗平均値は、プラセボと比較し、いずれの投与量のレミマゾラムも有意に大きく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は、レミマゾラム 5 mg で 60.32（52.78～67.85）、レミマゾラム 10 mg で 66.44（58.90～73.97）であった。TA_AUE の最小二乗平均値においても、プラセボと比較し、いずれの投与量のレミマゾラムも有意に大きく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は、レミマゾラム 5 mg で 44.55（22.64～66.46）、レミマゾラム 10 mg で 66.96（45.05～88.87）であった（表 2.7.6.8-12）。

PAL total error score の E_{max} の最小二乗平均値は、プラセボと比較し、いずれの投与量のレミマゾラムも有意に大きく、最小二乗平均値の差（95%信頼区間）はレミマゾラム 5 mg で 10.22（3.93～16.52）、レミマゾラム 10 mg で 19.26（12.97～25.56）であった。TA_AUE の最小二乗平均値は、プラセボと比較し、いずれの投与量のレミマゾラムも有意差はなかった（表 2.7.6.8-13）。

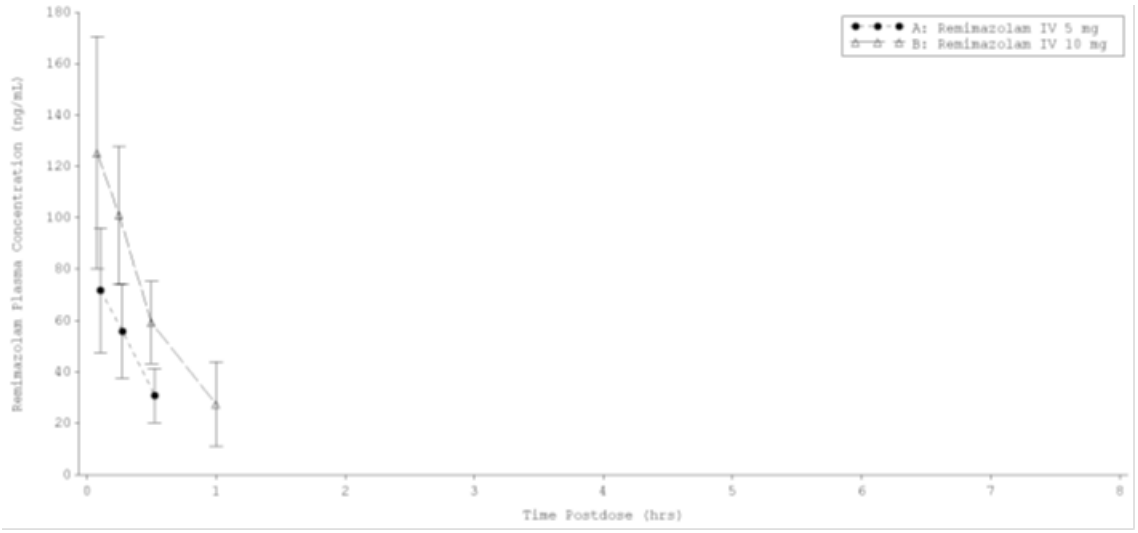
2.7.6.8.5 薬物動態

(1) 血漿中のレミマゾラム及び代謝物 CNS7054 濃度の推移

1) レミマゾラム

血漿中レミマゾラム濃度の推移を図 2.7.6.8-1 に示す。

レミマゾラム 5 mg 及びレミマゾラム 10 mg において、C_{max} に到達するまでの時間（中央値）は、それぞれ静脈内投与後最初の採血時間である 0.22 時間後（13 分後）及び 0.28 時間後（17 分後）であった。血漿中レミマゾラム濃度は単相性で急速に低下し、定量不能となるまでの時間（中央値）は、レミマゾラム 5 mg で約 0.5 時間後、レミマゾラム 10 mg で約 1 時間後であった。



hrs= hours (nominal sampling times; actual sampling times were considerably later [see Section 10.2]);
IV= intravenous; PK=pharmacokinetic SD= standard deviation

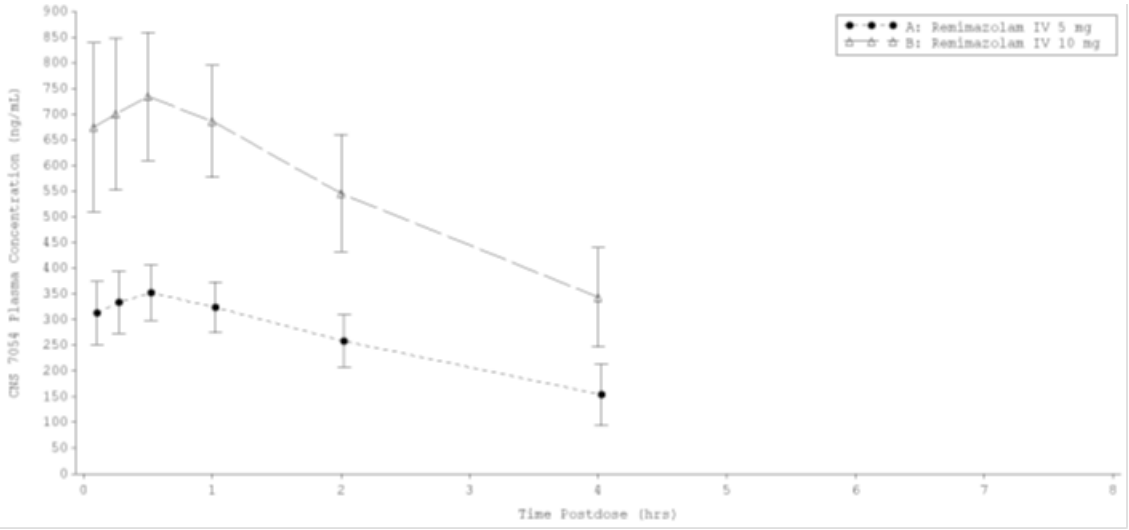
図 2.7.6.8-1　血漿中レミマゾラム濃度（平均値±標準偏差）の推移＜Linear Scale＞（PK 解析対象集団）（n=36）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Figure 3〕

2)　代謝物 CNS7054

血漿中 CNS7054 濃度の推移を図 2.7.6.8-2 に示す。

レミマゾラム 5 mg 及びレミマゾラム 10 mg において、C_{max} に到達するまでの時間（中央値）は、いずれもレミマゾラムの静脈内投与後 0.62 時間（37 分後）であった。血漿中 CNS7054 濃度は、ピークに達した後、定量不能になるまで単相性に低下した。定量不能となるまでの時間（中央値）は、いずれも 4 時間であった。本治験で評価した全ての時点で、血漿中 CNS7054 濃度は血漿中レミマゾラム濃度よりも高かった。



hrs= hours (nominal sampling times; actual sampling times were considerably later [see Section 10.2]);
IV= intravenous; PK=pharmacokinetic; SD= standard deviation

図 2.7.6.8-2　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）（n=36）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Figure 5〕

(2)　レミマゾラム及び代謝物 CNS7054 の薬物動態パラメータ

1)　レミマゾラム

レミマゾラムの PK パラメータを表 2.7.6.8-14 に示す。

レミマゾラム 5 mg の C_{max}（平均値）は 72.71 ng/mL、t_{max}（中央値）は 0.22 h、C_0（平均値）は 144.64 ng/mL、$AUC_{0\text{-}last}$（平均値）は 44.28 ng· h/mL であった。なお、レミマゾラム 5 mg の投与量では血漿中レミマゾラム濃度が低く、適切な消失相のデータが得られなかったため、$AUC_{0\text{-}inf}$ は測定できなかった。

レミマゾラム 10 mg の C_{max}（平均値）は、レミマゾラム 5 mg の値と比較し 1.74 倍（126.87 ng/mL）に上昇し、t_{max}（中央値）は 0.28 h、C_0（平均値）は 2.40 倍（347.22 ng/mL）、$AUC_{0\text{-}last}$（平均値）は 2.46 倍（108.93 ng· h/mL）に増加した。

$AUC_{0\text{-}inf}$ 及びその他の消失相のパラメータ（$t_{1/2}$、CL、及び V_z）は、レミマゾラム 5 mg では 35 名中 9 名、レミマゾラム 10 mg では 35 名中 24 名で適切に算出できた〔他の被験者では $AUC_{0\text{-}inf}$ 算出の際、外挿割合（$AUC_{0\text{-}last}$）が 20%を超えたため算出せず〕。

測定可能な被験者での $AUC_{0\text{-}inf}$（平均値）は、レミマゾラム 5 mg で 83.15 ng· h/mL、レミマゾラム 10 mg で 138.51 ng· hmL であった。

血漿中未変化体の消失は極めて速やかであり、$t_{1/2}$（平均値）はレミマゾラム 5 mg が 0.398 h、レミマゾラム 10 mg が 0.432 h、CL（平均値）はレミマゾラム 5 mg が 66.9 L/h、レミマゾラム 10 mg が 83.0 L/h であった。V_z（平均値）は、レミマゾラム 5 mg が 34.4 L、レミマゾラム 10 mg が 49.2 L であった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.8-14　レミマゾラムの PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Treatment[1]	
		A	B
t_{max} (h)	n	35	35
	Median	0.220	0.280
	Min, max	0.17, 0.38	0.12, 0.57
C_0 (ng/mL)	n	35	35
	Mean	144.64	347.22
	SD	94.523	553.408
C_{max} (ng/mL)	n	35	35
	Mean	72. 71	126.87
	SD	24.681	45.691
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng· h/mL)	n	35	35
	Mean	44.28	108.93
	SD	19.604	58.615
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng· h/mL)	n	9	24
	Mean	83.15	138.51
	SD	26.793	70.791
$t_{1/2}$ (h)	n	9	24
	Mean	0.398	0.432
	SD	0.1608	0.1573
CL (L/h)	n	9	24
	Mean	66.9	83.0
	SD	24.20	26.78
V_z (L)	n	9	24
	Mean	34.4	49.2
	SD	7.04	17.99

h= hour; max= maximum; min=minimum; n=number of subjects; SD= standard deviation
[1]A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 20〕

2)　代謝物 CNS7054

CNS7054 の PK パラメータを表 2.7.6.8-15 に示す。

レミマゾラム 5 mg での静脈内投与後、CNS7054 は速やかに産出され、t_{max}（中央値）は 0.62 h であった。CNS7054 への全身曝露量は未変化体よりもはるかに大きかった。C_{max}（平均値）は 358.54 ng/mL であり、PK 採血のタイミングが遅かったため、未変化体よりも約 5 倍大きかった。$AUC_{0\text{-}last}$（平均値）は 1082.48 ng·h/mL であり、未変化体よりも約 24.4 倍大きかった。$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $t_{1/2}$ が適切に測定できた被験者は、レミマゾラム 5 mg で 35 名中 2 名のみであった。他の被験者では $AUC_{0\text{-}inf}$ 算出の際、外挿割合（$AUC_{0\text{-}last}$）が 20%を超えたため、適切な消失相のデータが

得ることができなかった。

レミマゾラム 10 mg での C_{max}（平均値）はレミマゾラム 5 mg の値と比較し 2.1 倍（750.97 ng/mL）であり、未変化体の値と比較して約 5.9 倍大きかった。$AUC_{0\text{-last}}$（平均値）はレミマゾラム 5 mg の値と比較し約 2.5 倍（2674.53 ng·h/mL）であり、未変化体の値と比較し約 24.6 倍大きかった。レミマゾラム 10 mg の 36 名中 13 名で $AUC_{0\text{-inf}}$ 及び $t_{1/2}$ が適切に測定できた〔他の被験者では $AUC_{0\text{-inf}}$ 算出の際、外挿割合（$AUC_{0\text{-last}}$）が 20%を超えたため算出せず〕。測定可能な被験者の $AUC_{0\text{-inf}}$（平均値）は 3905.9 ng·h/mL、$t_{1/2}$（平均値）は約 2.7 h であり、これは未変化体よりも約 6.3 倍長かった。

表 2.7.6.8-15　CNS7054 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Treatment[1]	
		A	B
t_{max} (h)	n	35	35
	Median	0.620	0.620
	Min, max	0.20, 1.15	0.28, 1.17
C_{max} (ng/mL)	n	35	35
	Mean	358.54	750.97
	SD	55.296	132.416
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng· h/mL)	n	35	35
	Mean	1082.48	2674.53
	SD	373.590	866.417
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng· h/mL)	n	2	13
	Mean	2636.21	3905.90
	SD	47.702	758.045
$t_{1/2}$ (h)	n	2	13
	Mean	3.370	2.725
	SD	0.0424	0.3453

h = hour; max= maximum; min=minimum; n=number of subjects; SD= standard deviation
[1] A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 21〕

2.7.6.8.6　安全性

(1)　治験薬の曝露

適格性評価期において、ミダゾラム 2.5 mg 及びプラセボいずれも投与された被験者は 82 名であった。Day 1 にミダゾラム 2.5 mg が投与された被験者は 40 名、プラセボが投与された被験者は 42 名であり、Day 2 にミダゾラム 2.5 mg が投与された被験者は 43 名、プラセボが投与された被験者は 39 名であった。これら 82 名のうちミダゾラム 5 mg が投与された被験者は 44 名であった。このうち 40 名が投与期に移行し、うち 1 名はレミマゾラム 5 mg のみを投与して中止し、39 名の被験者が 5 種類全治験薬の投与が完了した。

(2)　有害事象

1)　有害事象

a)　適格性評価期

適格性評価期に最も多く認められた TEAE は、収縮期及び拡張期血圧の変化（上昇/低下）、又

は心拍数の低下と関連しており、拡張期血圧低下（18 名、22%）、拡張期血圧上昇（35 名、42%）、収縮期血圧低下（7 名、8%）、収縮期血圧上昇（11 名、13%）、心拍数減少（14 名、17%）であった。これらの発現割合は、拡張期血圧低下を除き、ミダゾラムの両投与量又はプラセボいずれにおいてもおおむね同様か、プラセボでより高かった。拡張期血圧低下の発現例数は、ミダゾラム 2.5 mg で 3 名（4%）、ミダゾラム 5 mg で 11 名（25%）、プラセボで 7 名（9%）であった。

次に多く認められた TEAE は傾眠であり、ミダゾラム 5 mg（10 名、23%）で発現割合が最も高く、次いでミダゾラム 2.5 mg（10 名、12%）、プラセボ（3 名、4%）の順であった。

b) 投与期

投与期に認められた TEAE を表 2.7.6.8-16 に示す。

投与期の TEAE 発現割合は、プラセボと比較し、各実薬の方が高く、実薬では 69～90%であったのに対し、プラセボでは 59%であった。

発現割合は、レミマゾラム 10 mg（35 名、90%）、ミダゾラム 5 mg（31 名、80%）で高く、レミマゾラム 5 mg 及びミダゾラム 2.5 mg での発現割合はそれぞれ 73%（29 名）及び 69%（27 名）と同程度であった。

発現割合が高かった（投与期全体で 20%以上の被験者に発現）TEAE の SOC は、臨床検査及び神経系障害であった。臨床検査の TEAE には、血圧又は心拍数の変化（上昇/低下）が含まれた。臨床検査の TEAE を発現した被験者数は 39 名（98%）であり、このうち多く認められた PT 別の TEAE は、拡張期血圧低下（19 名、48%）、拡張期血圧上昇（25 名、63%）、及び収縮期血圧上昇（12 名、30%）であった。これらの発現割合は実薬とプラセボとの間でおおむね同程度であったが、拡張期血圧低下はプラセボより実薬がやや高く、拡張期血圧低下が認められた被験者数はレミマゾラム 5 mg で 5 名（13%）、レミマゾラム 10 mg で 7 名（18%）、ミダゾラム 2.5 mg で 10 名（26%）、ミダゾラム 5 mg で 7 名（18%）、及びプラセボで 4 名（10%）であった。

神経系障害のうち、発現割合が最も高い PT 別の TEAE は、傾眠（21 名、53%）であり、レミマゾラムとミダゾラムの発現割合は同程度であった。傾眠はプラセボで 1 名（3%）、レミマゾラム 10 mg で 10 名（26%）、ミダゾラム 5 mg で 9 名（23%）、レミマゾラム 5 mg で 6 名（15%）、ミダゾラム 2.5 mg で 4 名（10%）に認められた。次に発現割合が高かった意識レベルの低下は、16 名（40%）に認められ、レミマゾラム 10 mg で最も発現割合が高く（15 名、39%）、レミマゾラム 5 mg 及びミダゾラム 5 mg でそれぞれ 1 名（3%）及び 3 名（8%）に認められた。ミダゾラム 2.5 mg とプラセボでは意識レベルの低下は認められなかった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.8-16　投与期に認められた治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Treatment[1] A (N=40) n (%)	 B (N=39) n (%)	 C (N=39) n (%)	 D (N=39) n (%)	 E (N=39) n (%)	 Overall (N=40) n (%)
Total Subjects with at Least One TEAE	29 (72.5)	35 (89.7)	27 (69.2)	31 (79.5)	23 (59.0)	39 (97.5)
Cardiac disorders（心臓障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.0)
Bradycardia（徐脈）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.5)
Eye disorders（眼障害）	5 (12.5)	5 (12.8)	3 (7.7)	9 (23.1)	0 (0.0)	11 (27.5)
Diplopia（複視）	4 (10.0)	4 (10.3)	3 (7.7)	5 (12.8)	0 (0.0)	6 (15.0)
Ocular discomfort（眼部不快感）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
Ocular hyperaemia（眼充血）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
Vision blurred（霧視）	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	4 (10.0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
Nausea（悪心）	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (2.5)	1 (2.6)	2 (5.1)	3 (7.7)	0 (0.0)	6 (15.0)
Fatigue（疲労）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
Feeling abnormal（異常感）	1 (2.5)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)
Feeling drunk（酩酊感）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
Feeling of relaxation（ゆったり感）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
Vessel puncture site pain（血管穿刺部位疼痛）	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
Investigations（臨床検査）	20 (50.0)	19 (48.7)	22 (56.4)	18 (46.2)	23 (59.0)	39 (97.5)
Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下）	5 (12.5)	7 (17.9)	10 (25.6)	7 (17.9)	4 (10.3)	19 (47.5)
Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）	9 (22.5)	9 (23.1)	6 (15.4)	7 (17.9)	8 (20.5)	25 (62.5)
Blood pressure increased（血圧上昇）	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.0)

[1] A: Remimazolam IV 5 mg,　B: Remimazolam IV 10 mg,　C: Midazolam IV 2.5 mg,　D: Midazolam IV 5 mg,　E: Placebo
TEAE= treatment-emergent adverse event
MedDRA Version: 18.0

表 2.7.6.8-16　投与期に認められた治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment[1]					
System Organ Class Preferred Term	A (N=40) n (%)	B (N=39) n (%)	C (N=39) n (%)	D (N=39) n (%)	E (N=39) n (%)	Overall (N=40) n (%)
Blood pressure systolic decreased（収縮期血圧低下）	2 (5.0)	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)	6 (15.0)
Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）	2 (5.0)	1 (2.6)	5 (12.8)	1 (2.6)	5 (12.8)	12 (30.0)
Heart rate decreased（心拍数減少）	3 (7.5)	5 (12.8)	7 (17.9)	3 (7.7)	6 (15.4)	18 (45.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
Limb discomfort（四肢不快感）	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
Nervous system disorders（神経系障害）	7 (17.5)	24 (61.5)	5 (12.8)	12 (30.8)	2 (5.1)	30 (75.0)
Amnesia（健忘）	1 (2.5)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.0)
Depressed level of consciousness（意識レベルの低下）	1 (2.5)	15 (38.5)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	16 (40.0)
Dysarthria（構語障害）	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (5.0)
Headache（頭痛）	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	3 (7.5)
Slow speech（言語緩慢）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
Somnolence（傾眠）	6 (15.0)	10 (25.6)	4 (10.3)	9 (23.1)	1 (2.6)	21 (52.5)
Psychiatric disorders（精神障害）	2 (5.0)	0 (0.0)	4 (10.3)	2 (5.1)	1 (2.6)	8 (20.0)
Agitation（激越）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.5)
Anxiety（不安）	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)
Euphoric mood（多幸気分）	1 (2.5)	0 (0.0)	3 (7.7)	1 (2.6)	0 (0.0)	4 (10.0)
Irritability（易刺激性）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	3 (7.5)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	7 (17.5)
Hiccups（しゃっくり）	3 (7.5)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	7 (17.5)
Vascular disorders（血管障害）	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.5)
Hypotension（低血圧）	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.5)

[1] A: Remimazolam IV 5 mg,　B: Remimazolam IV 10 mg,　C: Midazolam IV 2.5 mg,　D: Midazolam IV 5 mg,　E: Placebo
TEAE= treatment-emergent adverse event
MedDRA Version: 18.0
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 22〕

投与期に認められた重症度別の TEAE を表 2.7.6.8-17 に示す。

投与期の TEAE の重症度は、全て軽度又は中等度であった。中等度の TEAE は全てレミマゾラム 10 mg 又はミダゾラム 5 mg で認められ、発現割合は、ミダゾラム 5 mg（3 名、8%）と比較してレミマゾラム 10 mg（9 名、23%）で高かった。中等度の TEAE は、意識レベルの低下〔レミマゾラム 10 mg で 6 名（15%）、ミダゾラム 5 mg で 2 名（5%）〕及び傾眠〔レミマゾラム 10 mg で 3 名（8%）、ミダゾラム 5 mg で 1 名（3%）〕であった。

表 2.7.6.8-17　投与期に認められた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[1] Preferred Term[1]	Relationship	Treatment[2] A (N=40) n (%)	 B (N=39) n (%)	 C (N=39) n (%)	 D (N=39) n (%)	 E (N=39) n (%)	 Overall (N=40) n (%)
Total Subjects with at Least One TEAE		29 (72.5)	35 (89.7)	27 (69.2)	31 (79.5)	23 (59.0)	39 (97.5)
	Mild	29 (72.5)	26 (66.7)	27 (69.2)	28 (71.8)	23 (59.0)	29 (72.5)
	Moderate	0 (0.0)	9 (23.1)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	10 (25.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiac disorders（心臓障害）		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.0)
	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bradycardia（徐脈）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.5)
	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[1] Medical Dictionary for Regulatory Activities version 18.0
[2] A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo IV

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.8-17　投与期に認められた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）（続き）

System Organ Class[1] Preferred Term[1]	Relationship	Treatment[2] A (N=40) n (%)	 B (N=39) n (%)	 C (N=39) n (%)	 D (N=39) n (%)	 E (N=39) n (%)	 Overall (N=40) n (%)
Eye disorders（眼障害）		5 (12.5)	5 (12.8)	3 (7.7)	9 (23.1)	0 (0.0)	11 (27.5)
	Mild	5 (12.5)	5 (12.8)	3 (7.7)	9 (23.1)	0 (0.0)	11 (27.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diplopia（複視）		4 (10.0)	4 (10.3)	3 (7.7)	5 (12.8)	0 (0.0)	6 (15.0)
	Mild	4 (10.0)	4 (10.3)	3 (7.7)	5 (12.8)	0 (0.0)	6 (15.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ocular discomfort（眼部不快感）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ocular hyperaemia（眼充血）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[1] Medical Dictionary for Regulatory Activities version 18.0
[2] A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo IV

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.8-17　投与期に認められた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）（続き）

System Organ Class[1] Preferred Term[1]	Relationship	Treatment[2] A (N=40) n (%)	 B (N=39) n (%)	 C (N=39) n (%)	 D (N=39) n (%)	 E (N=39) n (%)	 Overall (N=40) n (%)
Vision blurred（霧視）		1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	4 (10.0)
	Mild	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	4 (10.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）		1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Mild	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea（悪心）		1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Mild	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）		1 (2.5)	1 (2.6)	2 (5.1)	3 (7.7)	0 (0.0)	6 (15.0)
	Mild	1 (2.5)	1 (2.6)	2 (5.1)	3 (7.7)	0 (0.0)	6 (15.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[1] Medical Dictionary for Regulatory Activities version 18.0
[2] A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo IV

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.8-17　投与期に認められた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）（続き）

System Organ Class[1] / Preferred Term[1]	Relationship	Treatment[2] A (N=40) n (%)	B (N=39) n (%)	C (N=39) n (%)	D (N=39) n (%)	E (N=39) n (%)	Overall (N=40) n (%)
Fatigue（疲労）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Feeling abnormal（異常感）		1 (2.5)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)
	Mild	1 (2.5)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Feeling drunk（酩酊感）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Feeling of relaxation（ゆったり感）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[1] Medical Dictionary for Regulatory Activities version 18.0
[2] A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo IV

表 2.7.6.8-17　投与期に認められた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）（続き）

System Organ Class[1] Preferred Term[1]	Relationship	Treatment[2] A (N=40) n (%)	 B (N=39) n (%)	 C (N=39) n (%)	 D (N=39) n (%)	 E (N=39) n (%)	 Overall (N=40) n (%)
Vessel puncture site pain（血管穿刺部位疼痛）		0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations（臨床検査）		20 (50.0)	19 (48.7)	22 (56.4)	18 (46.2)	23 (59.0)	39 (97.5)
	Mild	20 (50.0)	19 (48.7)	22 (56.4)	18 (46.2)	23 (59.0)	39 (97.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下）		5 (12.5)	7 (17.9)	10 (25.6)	7 (17.9)	4 (10.3)	19 (47.5)
	Mild	5 (12.5)	7 (17.9)	10 (25.6)	7 (17.9)	4 (10.3)	19 (47.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）		9 (22.5)	9 (23.1)	6 (15.4)	7 (17.9)	8 (20.5)	25 (62.5)
	Mild	9 (22.5)	9 (23.1)	6 (15.4)	7 (17.9)	8 (20.5)	25 (62.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[1] Medical Dictionary for Regulatory Activities version 18.0
[2] A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo IV

表 2.7.6.8-17　投与期に認められた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）（続き）

System Organ Class[1] / Preferred Term[1]	Relationship	Treatment[2] A (N=40) n (%)	B (N=39) n (%)	C (N=39) n (%)	D (N=39) n (%)	E (N=39) n (%)	Overall (N=40) n (%)
Blood pressure increased（血圧上昇）		0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.0)
	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood pressure systolic decreased（収縮期血圧低下）		2 (5.0)	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)	6 (15.0)
	Mild	2 (5.0)	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)	6 (15.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）		2 (5.0)	1 (2.6)	5 (12.8)	1 (2.6)	5 (12.8)	12 (30.0)
	Mild	2 (5.0)	1 (2.6)	5 (12.8)	1 (2.6)	5 (12.8)	12 (30.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Heart rate decreased（心拍数減少）		3 (7.5)	5 (12.8)	7 (17.9)	3 (7.7)	6 (15.4)	18 (45.0)
	Mild	3 (7.5)	5 (12.8)	7 (17.9)	3 (7.7)	6 (15.4)	18 (45.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[1] Medical Dictionary for Regulatory Activities version 18.0
[2] A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo IV

表 2.7.6.8-17　投与期に認められた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）（続き）

System Organ Class[1] Preferred Term[1]	Relationship	Treatment[2] A (N=40) n (%)	 B (N=39) n (%)	 C (N=39) n (%)	 D (N=39) n (%)	 E (N=39) n (%)	 Overall (N=40) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）		1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Mild	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Limb discomfort（四肢不快感）		1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Mild	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders（神経系障害）		7 (17.5)	24 (61.5)	5 (12.8)	12 (30.8)	2 (5.1)	30 (75.0)
	Mild	7 (17.5)	15 (38.5)	5 (12.8)	9 (23.1)	2 (5.1)	20 (50.0)
	Moderate	0 (0.0)	9 (23.1)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	10 (25.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Amnesia（健忘）		1 (2.5)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.0)
	Mild	1 (2.5)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[1] Medical Dictionary for Regulatory Activities version 18.0
[2] A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo IV

表 2.7.6.8-17　投与期に認められた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）（続き）

System Organ Class[1] / Preferred Term[1]	Relationship	Treatment[2] A (N=40) n (%)	B (N=39) n (%)	C (N=39) n (%)	D (N=39) n (%)	E (N=39) n (%)	Overall (N=40) n (%)
Depressed level of consciousness（意識レベルの低下）		1 (2.5)	15 (38.5)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	16 (40.0)
	Mild	1 (2.5)	9 (23.1)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	9 (22.5)
	Moderate	0 (0.0)	6 (15.4)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	7 (17.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysarthria（構語障害）		0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (5.0)
	Mild	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (5.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache（頭痛）		1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	3 (7.5)
	Mild	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	3 (7.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Slow speech（言語緩慢）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[1] Medical Dictionary for Regulatory Activities version 18.0
[2] A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo IV

表 2.7.6.8-17　投与期に認められた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）（続き）

		Treatment[2]					
		A	B	C	D	E	Overall
System Organ Class[1]		(N=40)	(N=39)	(N=39)	(N=39)	(N=39)	(N=40)
Preferred Term[1]	Relationship	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Somnolence（傾眠）		6 (15.0)	10 (25.6)	4 (10.3)	9 (23.1)	1 (2.6)	21 (52.5)
	Mild	6 (15.0)	7 (17.9)	4 (10.3)	8 (20.5)	1 (2.6)	18 (45.0)
	Moderate	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders（精神障害）		2 (5.0)	0 (0.0)	4 (10.3)	2 (5.1)	1 (2.6)	8 (20.0)
	Mild	2 (5.0)	0 (0.0)	4 (10.3)	2 (5.1)	1 (2.6)	8 (20.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Agitation（激越）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.5)
	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anxiety（不安）		1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)
	Mild	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[1] Medical Dictionary for Regulatory Activities version 18.0
[2] A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo IV

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.8-17　投与期に認められた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）（続き）

System Organ Class[1] Preferred Term[1]	Relationship	Treatment[2] A (N=40) n (%)	 B (N=39) n (%)	 C (N=39) n (%)	 D (N=39) n (%)	 E (N=39) n (%)	 Overall (N=40) n (%)
Euphoric mood（多幸気分）		1 (2.5)	0 (0.0)	3 (7.7)	1 (2.6)	0 (0.0)	4 (10.0)
	Mild	1 (2.5)	0 (0.0)	3 (7.7)	1 (2.6)	0 (0.0)	4 (10.0)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Irritability（易刺激性）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）		3 (7.5)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	7 (17.5)
	Mild	3 (7.5)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	7 (17.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hiccups（しゃっくり）		3 (7.5)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	7 (17.5)
	Mild	3 (7.5)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	7 (17.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[1] Medical Dictionary for Regulatory Activities version 18.0
[2] A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo IV

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.8-17　投与期に認められた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）（続き）

System Organ Class[1] Preferred Term[1]	Relationship	Treatment[2] A (N=40) n (%)	 B (N=39) n (%)	 C (N=39) n (%)	 D (N=39) n (%)	 E (N=39) n (%)	 Overall (N=40) n (%)
Vascular disorders（血管障害）		0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.5)
	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypotension（低血圧）		0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.5)
	Mild	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (7.5)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[1] Medical Dictionary for Regulatory Activities version 18.0
[2] A: Remimazolam IV 5 mg, B: Remimazolam IV 10 mg, C: Midazolam IV 2.5 mg, D: Midazolam IV 5 mg, E: Placebo IV
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 14.3.1.5〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

投与期全体で 10%以上の被験者に認められた治験薬との関連性が否定できない TEAE を表 2.7.6.8-18 に示す。

大部分の被験者が、明らかに治験薬との関連性ありと判定された TEAE を 1 件以上発現し（33 名、83%）、いずれもレミマゾラム又はミダゾラムであり、プラセボでは認められなかった。明らかに治験薬との関連ありと判定された TEAE が発現した被験者数は、ミダゾラムと比較してレミマゾラムに多く、レミマゾラム 5 mg 及びレミマゾラム 10 mg は、それぞれ 15 名（38%）及び 25 名（64%）であり、ミダゾラム 2.5 mg 及びミダゾラム 5 mg はそれぞれ 8 名（21%）及び 18 名（46%）であった。ミダゾラムと比較してレミマゾラムで多く認められた、明らかに治験薬と関連ありと判定された SOC 別の TEAE は、神経系障害であり、発現した被験者数はレミマゾラム 5 mg 及びレミマゾラム 10 mg でそれぞれ 6 名（15%）及び 23 名（59%）、ミダゾラム 2.5 mg 及びミダゾラム 5 mg ではそれぞれ 8 名（21%）及び 18 名（46%）であった。

治験薬との関連性が否定できない TEAE は、レミマゾラムのみでみられた健忘を除き、いずれもミダゾラムとレミマゾラムの一方又は両投与量で認められた。健忘は、レミマゾラム 5 mg で 1 名（2.5%）、レミマゾラム 10 mg で 3 名（8%）であり、いずれも明らかに治験薬との関連性ありと判定された。

いずれかの投与量のレミマゾラム及びミダゾラムの両方に治験薬と関連があると判定された TEAE は、複視及び霧視（SOC 別、眼障害）、拡張期血圧低下、拡張期血圧上昇、収縮期血圧低下、収縮期血圧上昇、及び心拍数減少（SOC 別、臨床検査）、意識レベルの低下及び傾眠（SOC 別、神経系障害）、並びにしゃっくり（SOC 別、呼吸器、胸郭および縦隔障害）であった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.8-18　投与期全体で 10%以上の被験者に認められた治験薬との関連性を否定できない[a]治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

		Treatment[1]					
System Organ Class Preferred Term	Relationship	A (N=40) n (%)	B (N=39) n (%)	C (N=39) n (%)	D (N=39) n (%)	E (N=39) n (%)	Overall (N=40) n (%)
Total Subjects with at Least One TEAE		29 (72.5)	35 (89.7)	27 (69.2)	31 (79.5)	23 (59.0)	39 (97.5)
	Possible	1 (2.5)	6 (15.4)	7 (17.9)	4 (10.3)	6 (15.4)	1 (2.5)
	Probable/Likely	11 (27.5)	3 (7.7)	9 (23.1)	6 (15.4)	12 (30.8)	4 (10.0)
	Certain	15 (37.5)	25 (64.1)	8 (20.5)	18 (46.2)	0 (0.0)	33 (82.5)
Eye disorders（眼障害）							
Diplopia（複視）		4 (10.0)	4 (10.3)	3 (7.7)	5 (12.8)	0 (0.0)	6 (15.0)
	Possible	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Probable/Likely	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Certain	4 (10.0)	4 (10.3)	1 (2.6)	5 (12.8)	0 (0.0)	6 (15.0)
Vision blurred（霧視）		1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	4 (10.0)
	Possible	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Probable/Likely	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Certain	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	4 (10.0)
Investigations（臨床検査）							
Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下）		5 (12.5)	7 (17.9)	10 (25.6)	7 (17.9)	4 (10.3)	19 (47.5)
	Possible	1 (2.5)	5 (12.8)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.1)	5 (12.5)
	Probable/Likely	3 (7.5)	1 (2.6)	4 (10.3)	6 (15.4)	0 (0.0)	10 (25.0)
	Certain	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）		9 (22.5)	9 (23.1)	6 (15.4)	7 (17.9)	8 (20.5)	25 (62.5)
	Possible	2 (5.0)	2 (5.1)	1 (2.6)	4 (10.3)	2 (5.1)	7 (17.5)
	Probable/Likely	6 (15.0)	3 (7.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	3 (7.7)	13 (32.5)
	Certain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a]Including possibly, probably/likely, and certainly related adverse events
[1] A: Remimazolam IV 5 mg,　B: Remimazolam IV 10 mg,　C: Midazolam IV 2.5 mg,　D: Midazolam IV 5 mg,　E: Placebo
TEAE= treatment-emergent adverse event
MedDRA Version: 18.0

表 2.7.6.8-18　投与期全体で 10%以上の被験者に認められた治験薬との関連性を否定できない[a] 治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

（続き）

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Treatment[1] A (N=40) n (%)	 B (N=39) n (%)	 C (N=39) n (%)	 D (N=39) n (%)	 E (N=39) n (%)	 Overall (N=40) n (%)
Blood pressure systolic decreased（収縮期血圧低下）		2 (5.0)	1 (2.6)	2 (5.1)	1 (2.6)	1 (2.6)	6 (15.0)
	Possible	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	2 (5.0)
	Probable/Likely	1 (2.5)	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.5)
	Certain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）		2 (5.0)	1 (2.6)	5 (12.8)	1 (2.6)	5 (12.8)	12 (30.0)
	Possible	0 (0.0)	1 (2.6)	3 (7.7)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.5)
	Probable/Likely	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	3 (7.7)	6 (15.0)
	Certain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Heart rate decreased（心拍数減少）		3 (7.5)	5 (12.8)	7 (17.9)	3 (7.7)	6 (15.4)	18 (45.0)
	Possible	2 (5.0)	3 (7.7)	4 (10.3)	1 (2.6)	1 (2.6)	9 (22.5)
	Probable/Likely	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (10.3)	5 (12.5)
	Certain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders（神経系障害）							
Amnesia（健忘）		1 (2.5)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.0)
	Possible	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Probable/Likely	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Certain	1 (2.5)	3 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (10.0)
Depressed level of consciousness（意識レベルの低下）		1 (2.5)	15 (38.5)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	16 (40.0)
	Possible	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Probable/Likely	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Certain	1 (2.5)	15 (38.5)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	16 (40.0)

[a]Including possibly, probably/likely, and certainly related adverse events

[1] A: Remimazolam IV 5 mg,　B: Remimazolam IV 10 mg,　C: Midazolam IV 2.5 mg,　D: Midazolam IV 5 mg,　E: Placebo

TEAE= treatment-emergent adverse event

MedDRA Version: 18.0

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.8-18　投与期全体で 10%以上の被験者に認められた治験薬との関連性を否定できない[a]治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

（続き）

System Organ Class Preferred Term	Relationship	Treatment[1] A (N=40) n (%)	 B (N=39) n (%)	 C (N=39) n (%)	 D (N=39) n (%)	 E (N=39) n (%)	 Overall (N=40) n (%)
Somnolence（傾眠）		6 (15.0)	10 (25.6)	4 (10.3)	9 (23.1)	1 (2.6)	21 (52.5)
	Possible	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Probable/Likely	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Certain	6 (15.0)	9 (23.1)	4 (10.3)	9 (23.1)	0 (0.0)	20(50.0)
Psychiatric disorders（精神障害）		1 (2.5)	0 (0.0)	3 (7.7)	2 (5.1)	1 (2.6)	6 (15.0)
Euphoric mood（多幸気分）		1 (2.5)	0 (0.0)	3 (7.7)	1 (2.6)	0 (0.0)	4 (10.0)
	Possible	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Probable/Likely	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Certain	1 (2.5)	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.6)	0 (0.0)	4 (10.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）							
Hiccups（しゃっくり）		3 (7.5)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	7 (17.5)
	Possible	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Probable/Likely	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Certain	3 (7.5)	2 (5.1)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	6 (15.0)

[a]Including possibly, probably/likely, and certainly related adverse events
[1] A: Remimazolam IV 5 mg,　B: Remimazolam IV 10 mg,　C: Midazolam IV 2.5 mg,　D: Midazolam IV 5 mg,　E: Placebo
TEAE= treatment-emergent adverse event
MedDRA Version: 18.0
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Table 24〕

2) 特に注目すべき有害事象（AESI）

呼吸抑制、動脈低血圧、徐脈、激越/譫妄、乱用の可能性、腎機能障害、及び出血性障害を AESI として定義した。

a) 適格性評価期

適格性評価期に発現した AESI は、ミダゾラム 2.5 mg、プラセボ、及びミダゾラム 5 mg の投与後に、それぞれ 25 名（31%）、23 名（28%）、及び 25 名（57%）に認められた。ミダゾラム 2.5 mg とプラセボとの間で、AESI の発現割合に大きな差はなかったが、ミダゾラム 5 mg では他の投与に比べ発現割合が高かった。

発現割合が高かった（適格性評価期全体で 20%以上の被験者に発現）AESI の SOC は、臨床検査（適格性評価期全体で 31 名、37%）であり、このうち拡張期血圧低下（18 名、22%）が最も多く認められた。次に発現割合が高かった AESI の SOC は、神経系障害（適格性評価期全体で 23 名、28%）であり、このうち傾眠（21 名、25%）が最も多く認められた。

b) 投与期

投与期に発現した、AESI の発現割合は、実薬がプラセボより高かった。譫妄、腎機能障害、及び出血障害は認められなかった。実薬では AESI の発現割合はレミマゾラム 5 mg が最も低く（15 名、38%）、レミマゾラム 10 mg、ミダゾラム 2.5 mg、及びミダゾラム 5 mg で同程度であり、発現例数はそれぞれ 21 名（54%）、20 名（51%）、及び 22 名（56%）であった。プラセボでは 11 名（28%）であった。

最もよく認められた AESI の SOC は臨床検査であり、発現例数は、レミマゾラム 5 mg で 9 名（23%）、レミマゾラム 10 mg で 13 名（33%）、ミダゾラム 2.5 mg で 17 名（44%）、ミダゾラム 5 mg で 10 名（26%）、及びプラセボで 10 名（26%）と、発現割合は、ミダゾラム 2.5 mg が他の実薬又はプラセボよりやや高かった。PT 別では、拡張期血圧低下（投与期全体で 19 名、48%）、心拍数減少（投与期全体で 18 名、45%）、収縮期血圧低下（投与期全体で 6 名、15%）であった。

次に発現割合が高かった AESI の SOC は、神経系障害であり、傾眠（投与期全体で 21 名、53%）及び健忘（投与期全体で 4 名、10%）が認められた。傾眠の発現割合は、高い順にレミマゾラム 10 mg（10 名、26%）、ミダゾラム 5 mg（9 名、23%）、レミマゾラム 5 mg（6 名、15%）、ミダゾラム 2.5 mg（4 名、10%）であった。健忘はレミマゾラムを投与した被験者のみに認められた〔レミマゾラム 5 mg で 1 名（3%）及びレミマゾラム 10 mg で 3 名（8%）〕。

精神障害（SOC）で最も認められた TEAE は多幸気分であり、ミダゾラム 2.5 mg で 3 名（8%）、レミマゾラム 5 mg 及びミダゾラム 5 mg で各 1 名（3%）、レミマゾラム 10 mg 及びプラセボでは認められなかった。

治験薬との関連性が否定できない AESI において、投与期全体で発現割合が 10%以上の事象は、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、心拍数減少、健忘、傾眠、及び多幸気分であった。最も多く認められた治験薬との関連性ありと判定された AESI は拡張期血圧低下であり、発現割合はミダゾラム又はレミマゾラムが投与された被験者で同程度であり、発現割合はプラセボと比較して実薬で明らかに高かった。治験薬との関連性がミダゾラムにはなく、レミマゾラムで認められる AESI は、健忘及び低血圧であった（低血圧の発現はプラセボでも認められた）。治験薬との関連性がレミマゾラムにはなく、ミダゾラムで認められる AESI は、酩酊感、ゆったり感、激越、及び易刺激性であった。

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) 臨床検査

個々の被験者で臨床検査値のベースラインからの変動が認められたが、変動に一定の傾向はなかった。また、多くの被験者で臨床検査値の異常値が認められたが、臨床的に意義のある異常はみられなかった。

(4) バイタルサイン

投与期の脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数、及び SpO_2 の推移をそれぞれ図 2.7.6.8-3、図 2.7.6.8-4、図 2.7.6.8-5、図 2.7.6.8-6、及び図 2.7.6.8-7 に示す。

適格性評価期及び投与期いずれも臨床的に意義のあるバイタルサインの所見は、TEAE として報告した。

投与期において、レミマゾラム及びミダゾラムの両投与量で、ベースラインからの平均脈拍数の変化量に一過性の増加が投与後約 15 分間認められた。この増加は、ミダゾラム（2.5 mg 及び 5 mg でそれぞれ 12.5 bpm 及び 14.8 bpm、投与後 2 分）と比較して、レミマゾラム（5 mg 及び 10 mg でそれぞれ 17.2 bpm 及び 19.9 bpm、投与後 2 分）で高かった。一方、プラセボの投与後 2 分のベースラインからの平均脈拍数の変化量は 3.3 bpm であった。実薬の平均脈拍数の変化は、投与後 30 分までにプラセボと同程度となった。

投与期において血圧に関する TEAE が認められたが、投与後 30 分～24 時間において、収縮期血圧又は拡張期血圧の平均値のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

投与期において、呼吸数又は SpO_2 に関する TEAE は認められなかった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

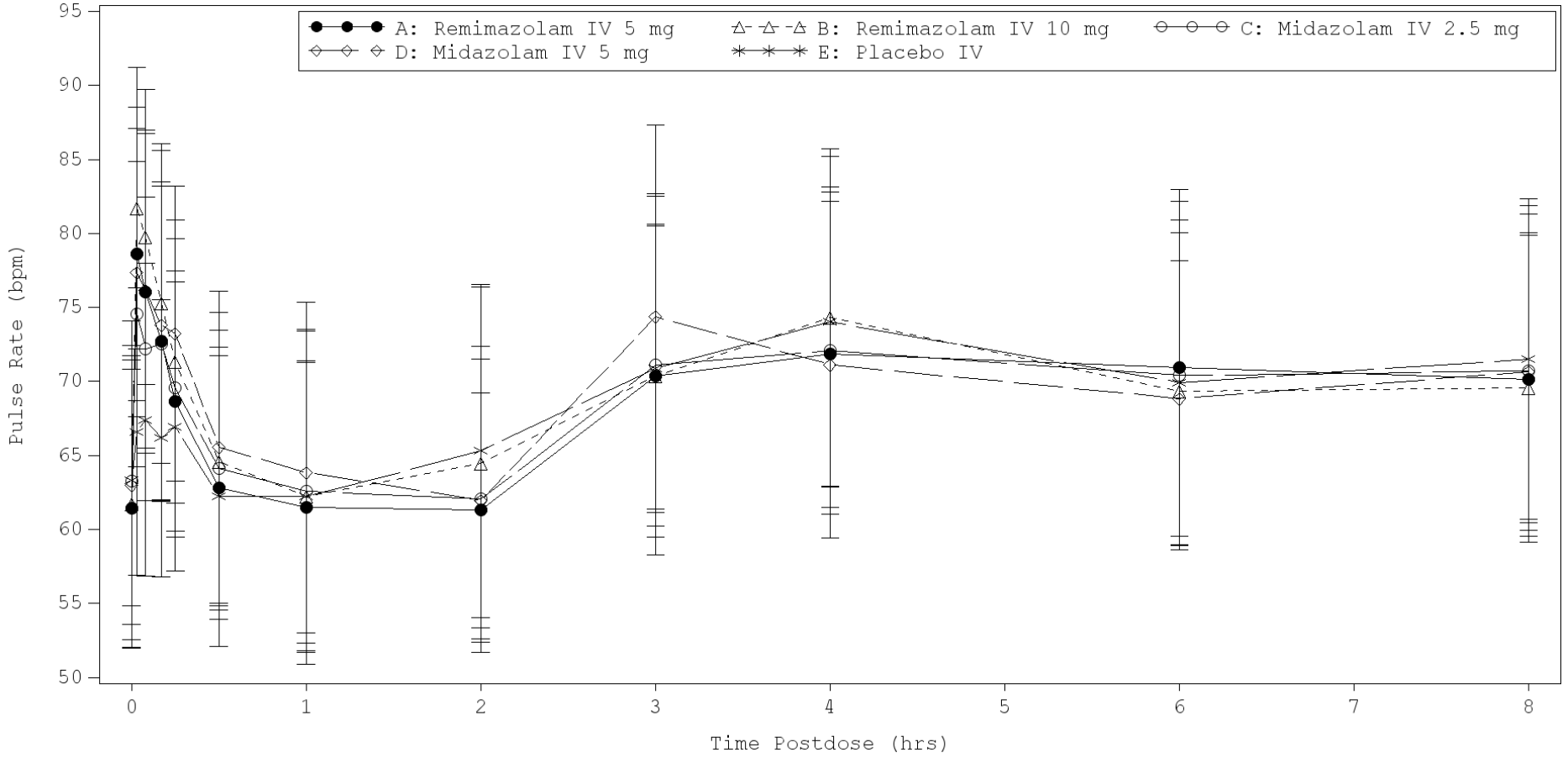


図 2.7.6.8-3　脈拍数の推移（平均値±標準偏差）（投与期、n=40）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Figure 14.3.7.1〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

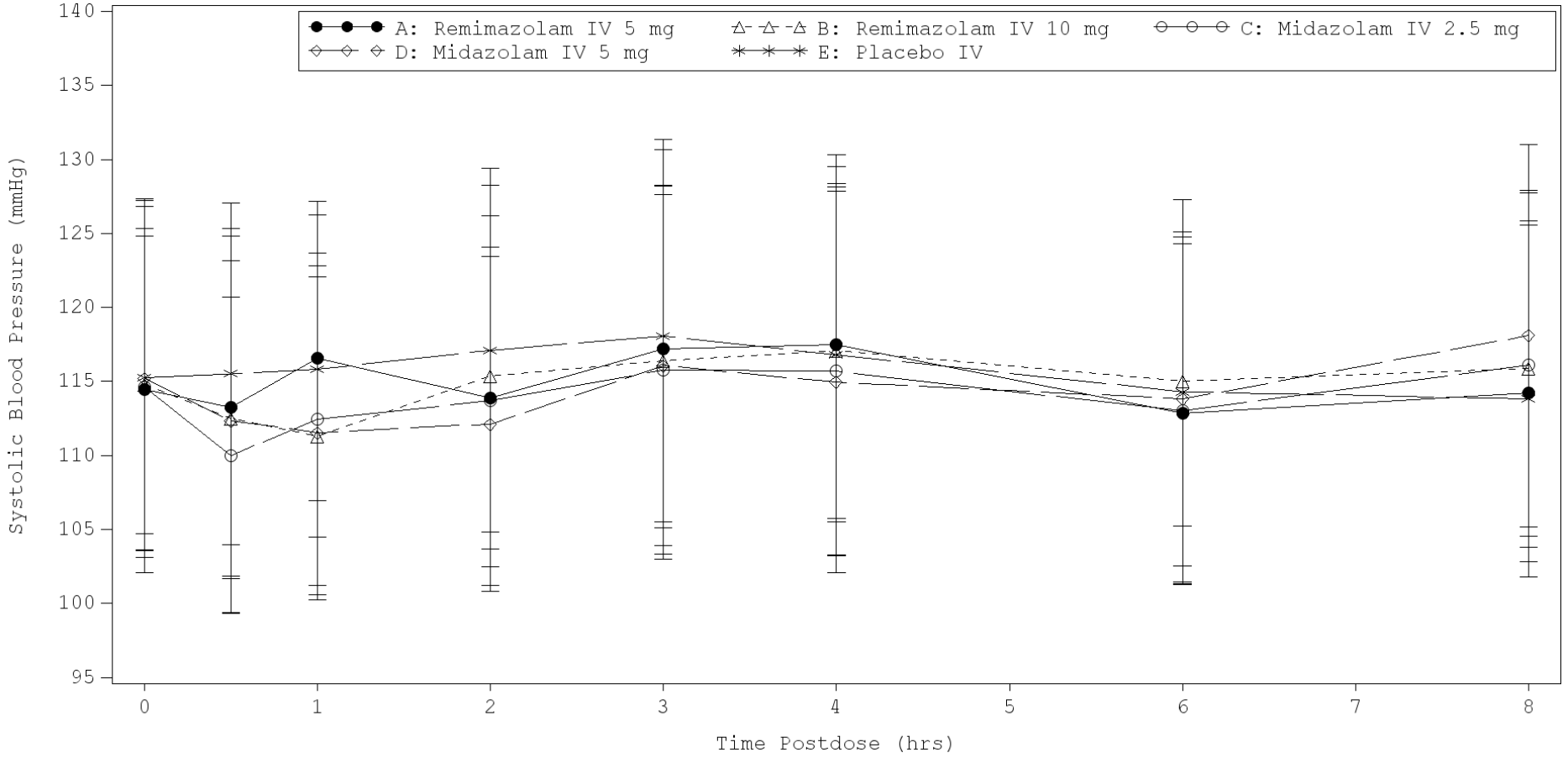


図 2.7.6.8-4　収縮期血圧の推移（平均値±標準偏差）（投与期、n=40）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2）］Figure 14.3.7.3〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

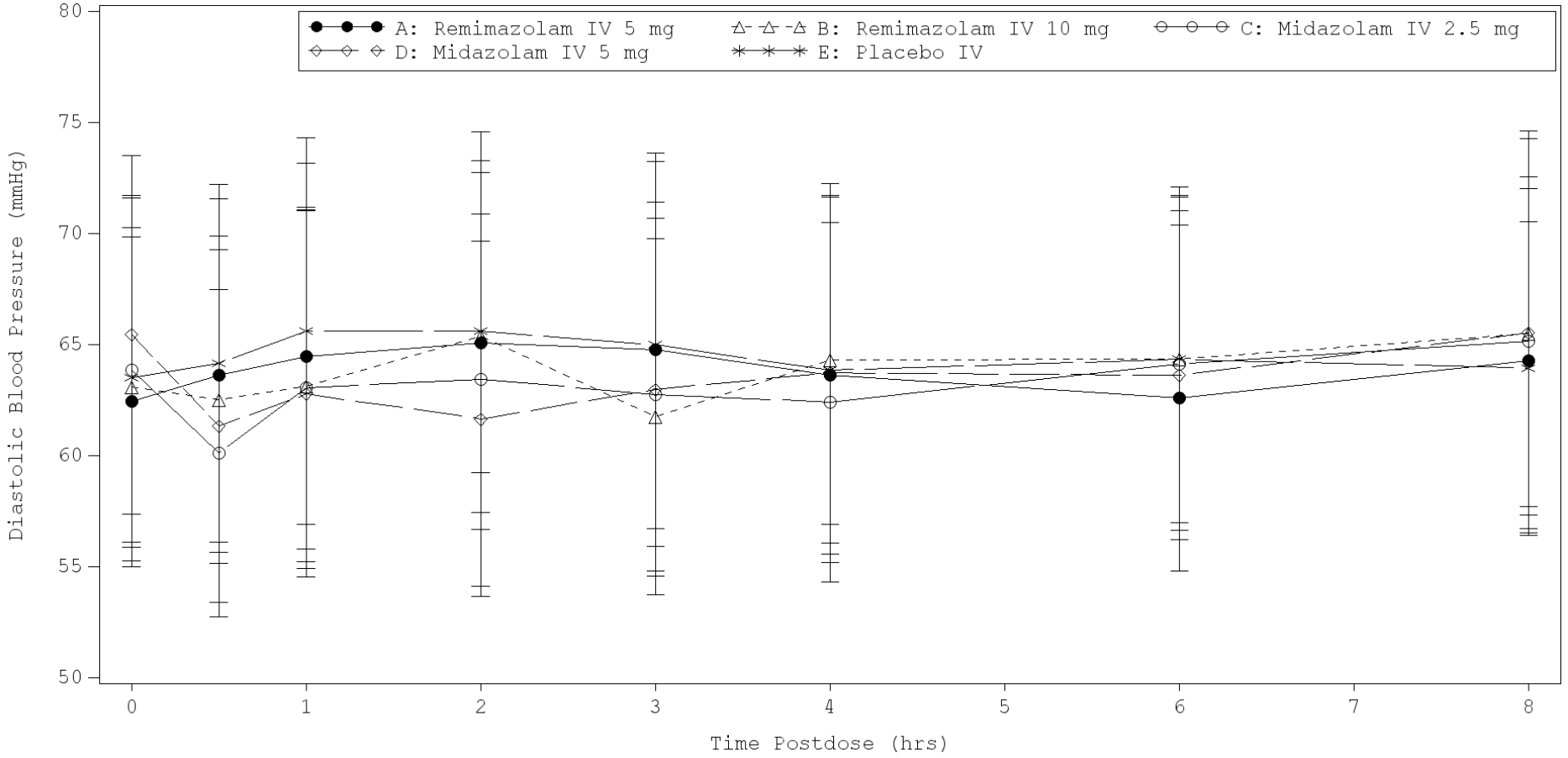


図 2.7.6.8-5　拡張期血圧の推移（平均値±標準偏差）（投与期、n=40）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2)］Figure 14.3.7.5〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

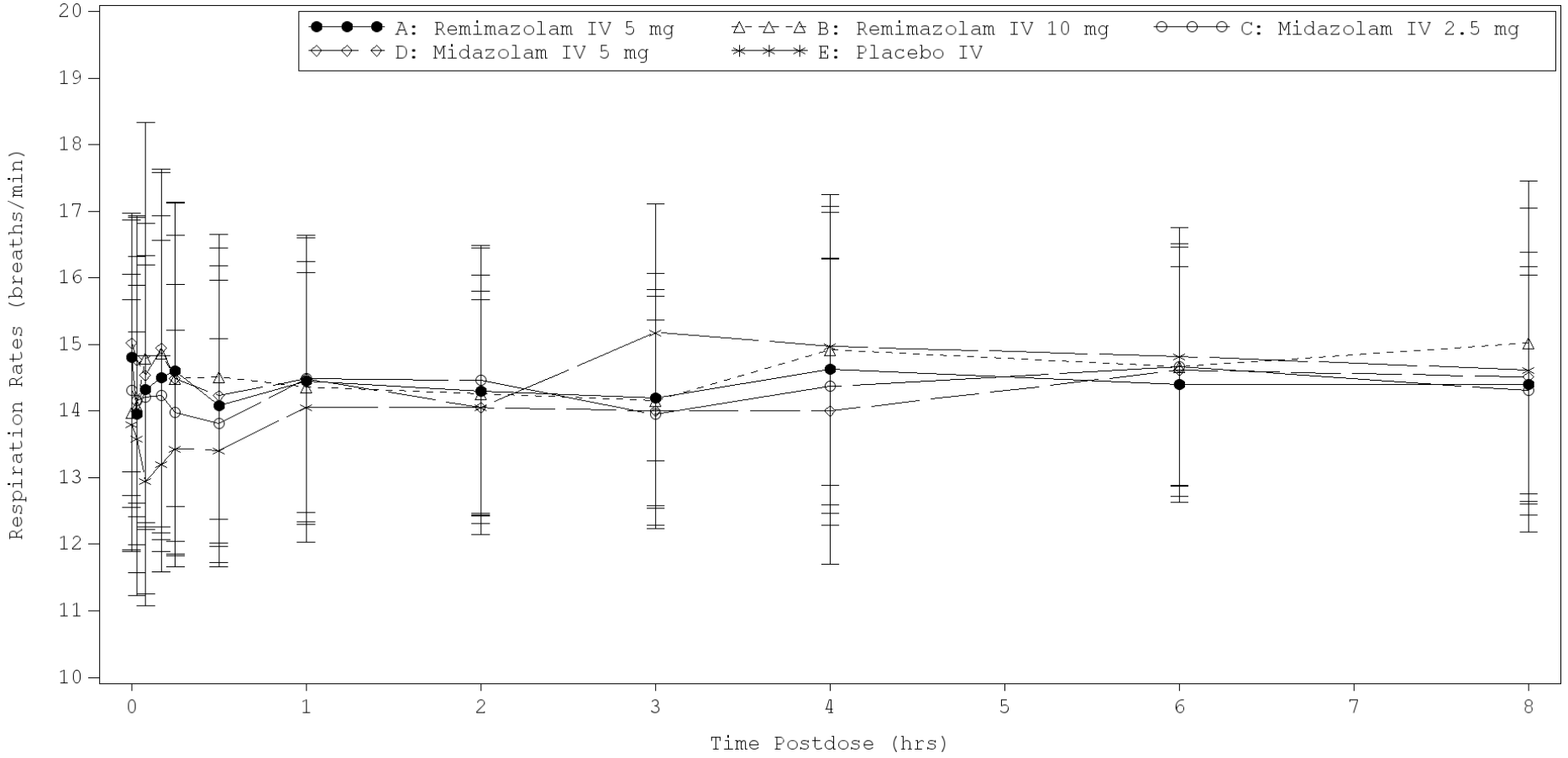


図 2.7.6.8-6　呼吸数の推移（平均値±標準偏差）（投与期、n=40）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2)］Figure 14.3.7.7〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

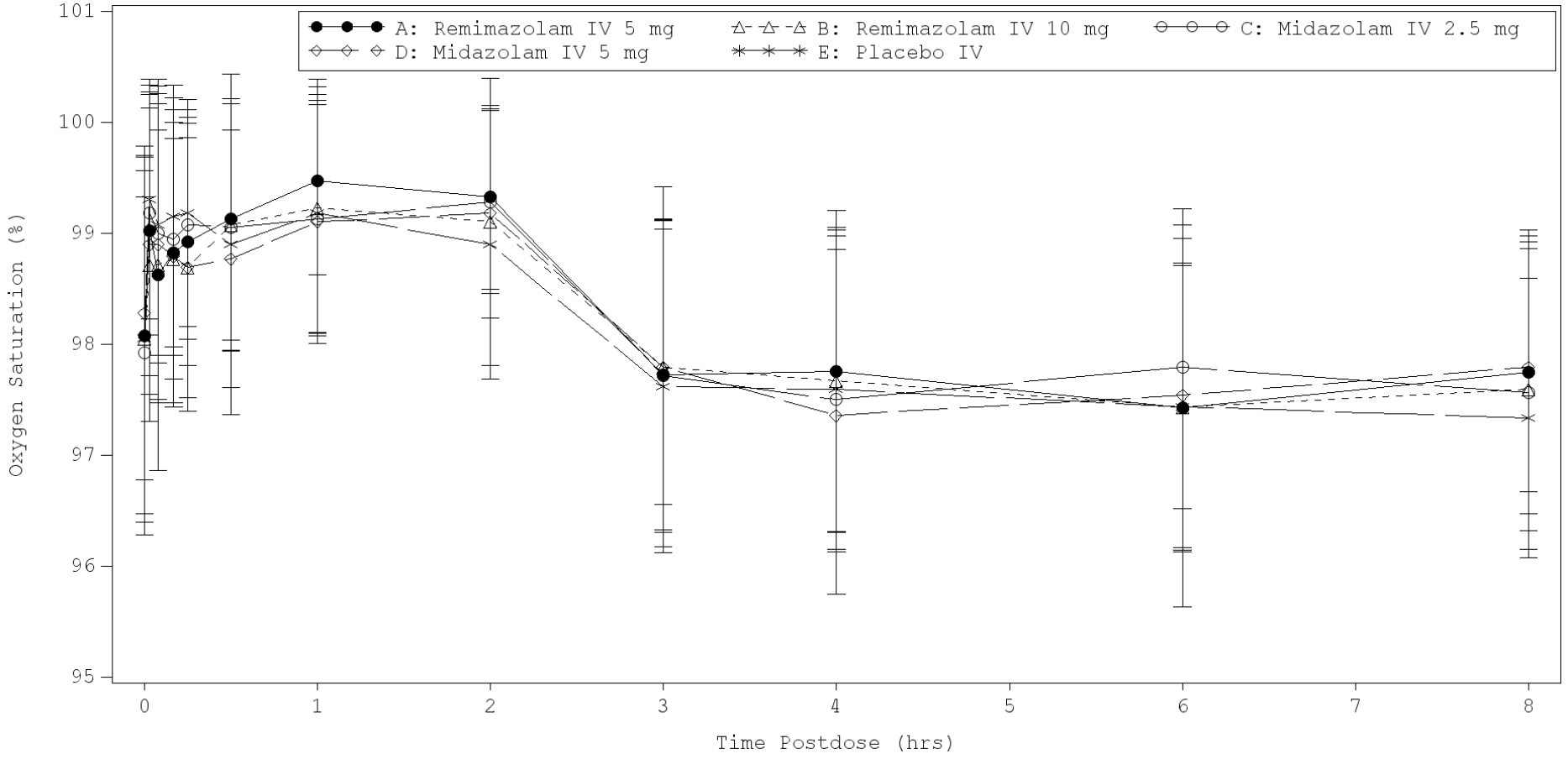


図 2.7.6.8-7　SpO_2 の推移（平均値±標準偏差）（投与期、n=40）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-014 試験（5.3.4.1-2)］Figure 14.3.7.9〕

(5) 心電図検査

12 誘導心電図のパラメータで異常と判定された被験者がみられたが、臨床的に意義のある異常ではなかった。

(6) 身体所見

臨床的に意義のある身体所見は認められなかった。

(7) コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

C-SSRS の質問票により、自殺の意図又は行動を示す被験者はなかった。

(8) 他の安全性パラメータ

気道確保又は救済処置薬（フルマゼニル）の投与が必要な被験者はみられず、治験実施計画書で規定した以上の酸素投与が必要な被験者は認められなかった。

2.7.6.8.7 結論

(1) 薬力学作用の結論

主要評価項目である Drug Liking VAS の E_{max} の最小二乗平均値は、プラセボと比較していずれの投与量のレミマゾラムも有意に大きかったが、ミダゾラムとレミマゾラムにおいてはいずれの投与量も有意差はなかったことから、乱用の可能性はレミマゾラムではプラセボと比較して高いものの、ミダゾラムと同程度であることが示唆された。

Take Drug Again VAS の E_{max} は、ミダゾラム 2.5 mg と比較して、レミマゾラム 5 mg で有意に小さいものの、ミダゾラム 5 mg とレミマゾラム 10 mg では有意差はなかった。他の副次評価項目においても、レミマゾラムとミダゾラム間でほとんどが有意差はなかった。これらの結果は、ミダゾラムが低用量で効果を示し、減少又は消失が緩やかである可能性を示しており、作用持続時間との関連性が示唆された。レミマゾラムと比較し、ミダゾラムの TA_AUE は全般的に大きく、作用が長時間維持することが示された。また、血漿中レミマゾラム濃度の急速な低下とも一致していた。この両薬剤間の違いは、高用量で小さくなることが示唆された。

(2) 薬物動態の結論

血漿中レミマゾラム濃度は、静脈内投与後急速に低下し、約 0.5 時間（レミマゾラム 5 mg）から 1 時間（レミマゾラム 10 mg）後に定量不能となった。不活性代謝物である CNS7054 は投与直後から産生され、投与後 0.62 時間に C_{max} に達した。C_{max} に達した後、CNS7054 は未変化体よりも緩やかに血漿中から消失した。CNS7054 の $t_{1/2}$ は約 2.7 h であり、未変化体より約 6 倍長かった。血漿中 CNS7054 濃度は未変化体よりも明らかに高く、C_{max} は約 5～6 倍、$AUC_{0\text{-last}}$ は 37 倍であった。レミマゾラムの投与量 5 mg から 10 mg への増加に伴い、未変化体及び CNS7054 両方の C_{max} が投与量にほぼ比例し、上昇した。しかし、投与後の最初の検体採取が遅かったため、治験実施計画書で規定した時期に検体採取した場合よりも測定された C_{max} 及び AUC は小さい可能性がある。

(3) 安全性の結論

レミマゾラム 5 mg 及び 10 mg の単回静脈内投与は、嗜好性中枢神経抑制薬を使用している健

康成人において良好な忍容性を示し、これまでに実施した臨床試験におけるレミマゾラムの安全性プロファイルと一致した。死亡及び重篤な有害事象は認められず、大部分の TEAE の重症度は軽度であった。

多く認められた TEAE（投与期全体で 20%以上の被験者に発現）は、拡張期血圧の変化（上昇又は低下）、収縮期血圧上昇、心拍数低下、傾眠、意識レベルの低下であった。多く認められた治験薬との関連性が否定できない AESI（投与期全体で 10%以上の被験者に発現）は、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、心拍数減少、健忘、傾眠、及び多幸気分であった。発現した TEAE の割合及び種類は、レミマゾラムとミダゾラムでおおむね同様であったが、意識レベルの低下は、レミマゾラム 10 mg で 39%であり、他の実薬又はプラセボの発現割合（0～8%）に比べて高かった。また、健忘はレミマゾラムを投与した被験者で認められたが（4 名、10%）、ミダゾラムを投与した被験者では認められなかった。

バイタルサインの変化は一過性で、関連する TEAE の重症度はいずれも軽度であった。ミダゾラム及びレミマゾラムいずれにおいても、治験期間中、気道は適切に確保され、気道確保を要する被験者はみられなかった。

(4) 全般的結論

レミマゾラムの相対的又は絶対的な乱用の可能性は、プラセボより高く、ミダゾラムと同程度であることが示唆された。血漿中レミマゾラム濃度は、静脈内投与後約 0.5 時間（レミマゾラム 5 mg）から 1 時間（レミマゾラム 10 mg）には定量不能となり、速やかに低下した。レミマゾラム 5 mg 及び 10 mg の単回静脈内投与は、これまでに実施した臨床試験におけるレミマゾラムの安全性プロファイルと一致し、嗜好性中枢神経抑制薬を使用している健康成人において良好な忍容性を示した。

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）

2.7.6.9.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1、試験スケジュールを表 2.7.6.9-2〔投与群 1（CNS7056－対照群）〕、及び表 2.7.6.9-3〔投与群 2（対照－CNS7056 群）〕に示す。

表 2.7.6.9-1 試験方法の概略

治験実施計画書番号	CNS7056-017
治験の標題	健康成人男性におけるレミマゾラムの鎮静作用に対する薬物動態（PK）/薬力学的（PD）モデリング及びレミマゾラムの QTc 間隔への影響を評価する、無作為化、非盲検、2 群、単一施設、クロスオーバー、前向き、第 I 相試験
開発フェーズ	第 I 相
目的	【主要目的】 脳波（EEG）データを用い、レミマゾラム（CNS7056）の PK 及び PD をモデリングする。 【副次目的】 ・CNS7056 の PK を示す最も適した PK モデルを決定する。 ・CNS7056 の PK 特性を評価する。 ・CNS7056 による鎮静の PD 特性を評価する。 ・QTc 及び他の心電図パラメータに対する CNS7056 の影響を評価する。 ・CNS7056 の安全性及び忍容性を評価する。 【その他】 CNS7056 による鎮静を特徴づける最も適した EEG パラメータを特定する。
治験デザイン	無作為化、非盲検、2 群、単一施設、クロスオーバー、前向き
治験方法	【治療群】 本クロスオーバー試験では、被験者を以下に示す 2 つの投与群のいずれかに無作為に割付けた。 ・投与群 1（CNS7056－対照群）：Visit 2 に CNS7056、Visit 3 に生理食塩液を投与 ・投与群 2（対照－CNS7056 群）：Visit 2 に生理食塩液、Visit 3 に CNS7056 を投与 無作為化は被験者の適格性を確認した時点で実施し、本治験終了時に同数の被験者が両投与群に割付けられていることとした。 【スケジュール】 各被験者の治験期間は 4～23 日間とし、来院回数は 4 回とした。 【用法・用量】 全被験者に、治験期間中に 1 回、CNS7056 を最初の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間は 3 mg/min、更に 15 分間は 1 mg/min の注入速度で、合計 35 分かけて総量 85 mg を静脈内投与した。 5 例目の被験者への治験薬投与後、中間解析として、様々な PK 及び PD パラメータを評価し、継続可能な投与方法であるか、主要評価項目の評価が適切に実施可能であるかを判定した。
対象	【対象】 健康な成人男性 【選択基準】 1. 年齢：18 歳以上 40 歳以下 2. 体重：60 kg 以上 100 kg 以下 3. BMI：20 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下 4. 治験期間中、治験実施手順を理解し全ての手順を遵守する意思がある者 5. 文書による同意が得られている者 【除外基準】 1. 治験実施施設、開発業務受託機関、治験依頼者の従業員又はその直接の親族

	2. ベンゾジアゼピン系薬剤、フルマゼニル、治験薬中の全ての添加物又は局所麻酔薬に過敏症の既往を有する者 3. ベンゾジアゼピン系薬剤又はフルマゼニルが禁忌である者 4. 治験担当医師により、臨床的意義のある心血管系、血液、胃腸、肝、腎、内分泌系、肺、神経、精神、アレルギー、又は皮膚の機能障害を有すると判断された者 5. CNS7056 の PK に影響を及ぼす可能性のある肝臓又は腎臓疾患の既往歴、又は手術歴を有する者 6. QT 延長の可能性が増加する心血管疾患（状態）、トルサード・ド・ポアンツの危険因子（心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群又はブルガダ症候群の家族歴など）又は心臓伝導障害の既往歴を有する者 7. 安静時の心拍数が 50 bpm 未満又は 90 bpm 以上、安静時の収縮期血圧が 90 mmHg 未満又は 140 mmHg 以上、又は安静時の拡張期血圧が 50 mmHg 未満又は 90 mmHg 以上のいずれかである者 8. QTcF が 450 ms 以上、QRS 間隔が 110 ms 以上、PR が 200 ms を超える、2 度又は 3 度の房室ブロック、又は治験担当医師が臨床的に重要と判断した洞調律以外のあらゆる調律を含む 12 誘導心電図の異常を有する者 9. QTc 延長又は 50 歳未満での原因不明の突然死の家族歴を有する者 10. 神経遮断薬、抗うつ薬、催眠薬、抗不安薬、抗てんかん薬など、中枢神経系に著しい影響を及ぼす薬剤を Visit 1 の来院前 3 ヵ月以内に服用した者 11. Visit 1 の来院前 1 週間以内に薬剤を服用した者 12. Visit 1 の来院前 2 年以内に違法薬物又はアルコール乱用の既往歴を有する者 13. Visit 1 の来院前 6 ヵ月以内に喫煙又は電子タバコを使用した者 14. 尿中薬物スクリーニング検査結果が陽性の者 15. Visit 1 の来院前 2 ヵ月以内に治験薬又は医療機器の臨床試験に参加した者 16. Visit 1 の来院前 1 ヵ月以内に 300 mL 以上の献血を行った者 17. ASA 分類：II 以上の者 18. 以前に本治験に参加した者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：20 名 【設定根拠】 ・PK/PD モデリング PK/PD モデリングのため、シミュレーションにより被験者数を推定した。検出力は、真の値からのパラメータ推定の相対パーセント逸脱が範囲内（-25%、25%）である確率として定義した。各パラメータについて少なくとも 0.8 の検出力が得られるように被験者数を算出した。 PK について、本治験での用法・用量及び採血時期に基づき、各 PK パラメータについて 30%の対数正規分布の個体間変動と 15%の比例残差個体内誤差であった過去の試験（Wiltshire 2012）の結果から導かれた 3-コンパートメントモデル（パラメータ：CL_1、CL_2、CL_3、V_1、V_2、V_3）を想定し、10、15、及び 20 名の被験者集団の血液濃度データをシミュレーションした。 Narcotrend®（NCT）指標に関する入手可能な未公表の PD データはほとんどなかったため、PK の 3-コンパートメントモデル及び本治験での用法・用量を用い、効果部位コンパートメント（パラメータ：NCT 指標の E_0、E_{min}、EC_{50}、EC_{90}、γ、ke_0、t_{Peak}）をもつシグモイド E_{max} モデル（Hill 式）を想定し、10、15、及び 20 名の被験者集団について、NCT データを 0 から 120 分後まで 1 分間隔でシミュレートした。 また、BIS 指標（Wiltshire 2012）に関する CNS7056 の PD に基づき、E_0、E_{min}、EC_{50}、γ、及び ke_0 について、それぞれ、10%、25%、50%、80%、及び 50%の対数正規分布の個体間変動、及び分散値 25 をもつ追加の残差個体内誤差を想定した。 PK/PD モデリングにおいて、母集団解析ではシミュレーションデータにより解析し、得られたパラメータ推定値をシミュレーションに用いた真のパラメータ値と比較した。この手順を 100 回繰り返し、各パラメータの母集団解析の検出力を、真の値からのパラメータ推定値の相対パーセント逸脱が［-25%、25%］の範囲を示す実行割合として定義した。 ・QTc 間隔への影響評価 安定した心電図データを収集するため、先行する心電図試験（CNS7056-005 試験）で設定した前提条件、血漿中 CNS7056 濃度と QTcI に対する対照補正後のベースラインからの変化（個体補正法を用いて補正した QT 間隔）との関連性を評価し、被験者数

	を算出した。 本治験の心電図部分は、濃度－QTc 効果モデルに基づき、CNS7056 投与群と対照群（すなわち対照補正）との同じ測定時刻のベースライン値との比較で、QTcF のベースラインからの変化量の差の両側 90%信頼区間の上限が 10 ms を超える、という帰無仮説を棄却するための非劣性試験であった。 「The International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development（IQ）-Cardiac Safety Research Consortium（CSRC）前向き試験の結果から、早期臨床試験で QT を評価する QT 評価試験の補足改訂」試験（Darpo ら、2015）と同様のコホートサイズを用いたため、本治験の被験者数の設定は妥当であると考えられた。 解析時： 安全性解析対象集団：20 名 最大の解析対象集団（FAS）：20 名 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：19 名 PK 解析対象集団：20 名
治験薬	被験薬：1 バイアル中に CNS7056 として 50.0 mg 含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：50003-2） 対照薬：生理食塩液（静脈内投与）
併用薬剤	【併用禁止薬】 ＜治験薬投与前に禁止される薬剤＞ 1. 神経遮断薬、抗うつ薬、催眠薬、抗不安薬、抗てんかん薬など中枢神経系に著しい影響を及ぼす薬剤（Visit 1 の来院前 3 ヵ月以内） 2. 全ての薬剤（Visit 1 の来院前 1 週間以内） ＜治験薬投与開始以降、治験薬投与終了後 24 時間まで禁止される薬剤＞ 1. 全ての薬剤（過量投与治療又は救急処置を除く）
評価項目/評価基準	【PK/PD】 血漿中 CNS7056 濃度と NCT 値の個体別データに基づく動脈血血漿中 CNS7056 濃度、すなわち、効果部位における推定 CNS7056 濃度と NCT 値との関連性（濃度－効果）を記述した PK/PD モデル 【PK】 CNS7056 及び（必要に応じて）その代謝物 CNS7054 の以下の PK パラメータ ・ 排泄クリアランス：CL_1、コンパートメント間クリアランス：CL_2、CL_3 ・ 分布容積：V_1、V_2、V_3 ・ コンパートメント間移動速度定数：k_{12}、k_{21}、k_{13}、k_{31} ・ 半減期：$T_{1/2\alpha}$、$T_{1/2\beta}$、$T_{1/2\gamma}$ CNS7056 投与日には、橈骨動脈カテーテルから動脈検査用の血液検体を採取した。生理食塩液投与日には、前腕の静脈カニューレから 1 本の静脈血検体を採取した。 【PD】 ・ PD パラメータ（E_0、E_{min}、EC_{50}、EC_{90}、γ、k_{e0}、t_{Peak}） ・ NCT 指標 ・ EEG 検査 ・ 鎮静スコア（MOAA/S スコア） ・ 眼瞼反射及び角膜反射 ・ 見当識（人、時間、及び場所） NCT 値（EEG シグナル）は、CNS7056 投与開始の約 60 分前から投与開始の 125 分後（投与終了から 90 分後）まで、5 秒ごとに記録した。NicoletOne vEEG を用いて EEG シグナルも別に記録した。MOAA/S スコアを用いて鎮静レベルを評価した。 【安全性】 ・ 心電図（12 誘導、5 誘導）パラメータ ・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、及び凝固検査） ・ 心血管パラメータ ・ SpO_2 ・ 身体所見 ・ バイタルサイン ・ 有害事象
統計的手法	【薬物動態/薬力学的作用解析】 ＜薬物動態解析対象＞

	治験薬の投与を受け、有効な PK データを有する被験者を PK 解析対象集団とした。 ＜薬力学的作用解析対象＞ 治験薬の投与を受け、有効な評価データを有した被験者を FAS とし、FAS のうち治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者を PPS とした。全ての PD 解析は、主として FAS に基づき実施し、感度分析は PPS に基づき実施した。 ＜解析方法＞ -薬物動態及び薬力学的モデリング- 母集団 PK 及び母集団 PD（PPK/PPD）モデリングは、欧州医薬品庁（EMA）の PK ガイダンスに従い、非線形混合効果モデルを用いて解析した。 PPK では、動脈血漿中 CNS7056 濃度を mammillary マルチコンパートメントモデルに当てはめ、CL1、CL2、CL3 及び V1、V2、V3 を主要パラメータとした。 PPD では、シグモイド阻害モデル（Hill 式）を用い、効果コンパートメントにおける NCT と推定濃度間の濃度 - 効果の関係をモデル化した。妥当性にはブートストラップ法を用い、最低 200 回の反復を実施した。 【安全性の解析】 ＜解析対象＞ 治験薬を投与された被験者を安全性解析対象集団とした。 ＜解析方法＞ 各被験者について、QTc 間隔を算出した。CNS7056 投与群と対照群（すなわち対照補正）との同じ測定時刻のベースライン値との比較で、QTcF のベースラインからの変化量の差の両側 90%信頼区間上限が 10 ms 未満であるかを示した。副次解析として、対照群（すなわち対照補正）との QTc のベースラインからの変化量の時点ごとの解析を実施した。 有害事象、治療下で発現した有害事象（TEAE）、副作用、重篤な有害事象、治療下で発現した重篤な有害事象、重篤な副作用、予測できない重篤な副作用疑いは、MedDRA（Version 18.0）でコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の発現割合（全体、重症度別、治験薬との関連性別）を算出した。治験中止に至った TEAE、副作用、治療下で発現した重篤な有害事象、重篤な副作用、予測できない重篤な副作用疑いの発現割合を算出した。また、その一覧表を作成した。 臨床検査、バイタルサイン、及び心電図パラメータは、各値及びベースラインからの変化の要約統計量を算出した。 心電図間隔は、HR、PR、QRS、QT、QTc（3 種類の QTc：QTcI、QTcF、QTcB）間隔のそれぞれについて、中心傾向と外れ値の影響を記述した。 QT 間隔に対する HR の影響をコントロールするため、個々の補正 QT 期間を算出し、QTcI を主要評価項目とした。 副次評価項目は、QTcF を用いた。心電図の形態学的変化として、「心電図において、ベースライン時に異常なく、投与後に異常があった」変化を「新規」の事象と定義した。 本治験では、ベースライン時の心電図間隔の測定値を、投与前の 3 つの時期の心電図（-45、-30、-15 分、計 9 回）から収集した値の平均値として算出した。
治験実施施設	ドイツ（1 施設）
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
公表論文	該当なし

表 2.7.6.9-2　試験スケジュール（CNS7056－対照群）

Visit schedule	Visit 1[1]	Visit 2	Visit 3	End of Trial Visit 4
		IMP admin visit	Control visit	
Timing	Day -4±3	Day 1	Within 10 d after Visit 2	Within 5 d after Visit 3
Informed consent	X			
Demographic data	X			
Urine drug screening test	X	X[2]	X[2]	
Previous/concomitant medication	X	X[2]	X[2]	X
Medical history	X			
Other historical data	X[3]	X[2,4]	X[2,4]	
Height/body weight	X			
Cardiovascular parameters	X[5]	X[6]	X[7]	X[5]
Physical examination	X	X[2]	X[2]	X
Routine ECG	X[8]	X[9]	X[10]	X[8]
Routine laboratory assessments	X[11]			X[11]
ASA score	X	X[2]	X[2]	
Other discontinuation criteria		X[2,12]	X[2,12]	
Breathalyser test		X[2]	X[2]	
Continuous 12-lead ECG recording		X[13]	X[14]	
NCT values		X[15]		
10/20 system EEG values		X[16]		
S_aO_2		X[17]	X[18]	
Venous cannula in forearm		X[19]	X[20]	
Catherisation of radial artery		X		
IMP administration		X[21]		
Blood sampling for PK assessment		X[22]	X[23]	
MOAA/S scores		X[24]		
Eyelid and corneal reflexes		X[25]		
Orientation to person, time and location		X[26]		
AEs/SAEs	X	X	X	X

1. Visit 1 could be spread over several days within the timeframe of Day -7 to Day -1. However, informed consent was obtained before any screening measure was performed.
2. At start of Visit 2 and of Visit 3.
3. No illicit drug or alcohol abuse in the last two years; no use of tobacco or of e-cigarettes in the last six months; no participation in an investigational drug or medical device trial in the last two months; no blood donation ≥300 mL in the last month; no prior participation in this clinical trial.
4. Since Visit 1 (treatment group 1) or since Visit 2 (treatment group 2): no illicit drug or alcohol abuse; no use of tobacco or of e-cigarettes; no participation in an investigational drug or medical device trial; no blood donation ≥300 mL; no prior participation in this clinical trial.
5. After 5 min resting in supine position: SABP, DABP (Riva-Rocci); HR.
6. Continuous monitoring of SABP, DABP, mean arterial blood pressure (MABP) (*via* radial artery catheter) from approximately 30 min prior to investigation medicinal product (IMP) administration; in case PK blood sampling interferes with recording *via* the radial artery catheter, a blood pressure cuff on the lower leg was used. There was continuous monitoring of HR *via* 5-lead ECG from approximately 60 min prior to IMP administration. Values were recorded approximately every 3 min from prior to IMP administration until after drawing of last blood sample. Exact recording of time points as number of minutes and seconds after start of IMP administration.
7. Intermittent (approximately every 15 min) monitoring of SABP, DABP, MABP (Riva-Rocci, cuff on upper arm) from approximately 30 min prior to time point 0 min 0 s until approximately 390 min thereafter; continuous monitoring of HR *via* 5-lead ECG from approximately 60 min prior to time point 0 min 0 s until approximately 390 min thereafter. No recording of values unless a cardiovascular AE occurred. In such a case, the parameters were recorded every 3 min until discharge of the subject or until, in the opinion of the investigator, the AE was resolved, whichever occurred first.
8. 12-lead ECG recording after 5 min resting in supine position.
9. 5-lead ECG recording from approximately 60 min prior to IMP administration until after drawing of last blood sample.
10. 5-lead ECG recording from approximately 60 min prior to time point 0 min 0 s until approximately 390 min thereafter.
11. Haemoglobin, haematocrit, erythrocytes, leucocytes, thrombocytes; sodium, potassium, calcium, chloride, creatinine, urea; alkaline phosphatase, alanine transferase, aspartate transferase, γ-glutamyl transferase, bilirubin, total protein, albumin; Quick/international normalised ratio (INR), partial thromboplastin time (PTT).
12. At start of Visit 2 and of Visit 3: no intake of caffeine or alcohol in the last 24 h; no intake of solid food since midnight of Day 1; no intake of liquids since 06 h00 on Day 1.
13. Continuous 12-lead Holter ECG recording from approximately 60 min prior to IMP administration until after drawing of last blood sample.
14. Continuous 12-lead Holter ECG recording from approximately 60 min prior to time point 0 min 0 s until

approximately 390 min thereafter.

15. NCT value recording using NCT Compact M monitor every 5 s from approximately 60 min prior to IMP administration until 125 min after start of IMP administration (90 min after stop of IMP administration).
16. Continuous 10/20 system EEG recording using NicoletOne vEEG machine from approximately 60 min prior to IMP administration until 125 min after start of IMP administration (90 min after stop of IMP administration).
17. Continuous monitoring of S_aO_2 from approximately 60 min prior to IMP administration. Values will be recorded every 3 min from prior to IMP administration until after drawing of last blood sample. Exact recording of time points as number of minutes and seconds after start of IMP administration.
18. Continuous monitoring of S_aO_2 from approximately 60 min prior to time point 0 min 0 s until approximately 390 min thereafter. No recording of values unless a cardiovascular or respiratory AE occurred. In such a case, the parameters were recorded every 3 min until discharge of the subject or until, in the opinion of the investigator, the AE was resolved, whichever occurs first.
19. Insertion of venous cannula in the forearm and start of sterile saline solution 0.9% for infusion (generic commercial product) at a rate of 100-150 mL/h via a three-way lock approximately 30 min prior to start of IMP administration. The infusion could have been stopped 180 min after start of IMP administration at the earliest, but could have been continued at the discretion of the investigator until discharge of the subject.
20. Insertion of venous cannula in the forearm and start of sterile saline solution 0.9% for infusion (generic commercial product) at a rate of 100-150 mL/h via a three-way lock approximately 30 min prior to time point 0 min 0 s. The infusion could have been stopped 180 min after time point 0 min 0 s at the earliest, but could have been continued at the discretion of the investigator until discharge of the subject.
21. 5 mg/min (300 mg/h = 150 mL/h) for 5 min, then 3 mg/min (180 mg/h = 90 mL/h) for 15 min, then 1 mg/min (60 mg/h = 30 mL/h); total dose 85 mg (42.5 mL).
22. Arterial blood samples of 4 mL each drawn from the radial artery catheter prior to start of IMP administration and approximately at 1, 3, 5 (first reduction of rate of IMP administration), 7, 10, 15, 20 (end of IMP administration), 25, 30, 35, 36, 37, 39, 42, 45, 50, 55, 65, 80, 95, 125, 155, 185, 215, 275 and 395 min thereafter. Exact sampling time points recorded as number of minutes and seconds after start of IMP administration.
23. Collection of one venous blood sample of 4 mL (to control for absence of remimazolam and metabolite) prior to time point 0 min 0 s.
24. Recording prior to start of IMP administration and approximately every 2 min thereafter until three subsequent MOAA/S scores of 5 were recorded after stop of IMP administration.
25. Use of a cotton swap. Eyelid reflex: once a MOAA/S score of ≤3 was reached, approximately every 2 min until loss of reflex; corneal reflex: once a MOAA/S score of ≤2 was reached, approximately every 2 min until loss of reflex; after stop of IMP administration: approximately every 2 min until recovery of reflex. The time to loss of the eyelid and the corneal reflex, respectively, and the time to their respective recovery were recorded as number of minutes and seconds after start of IMP administration.
26. Once a MOAA/S score of 1 was regained after stop of IMP administration, approximately every 2 min asking for name (orientation to person), date of day (orientation to time) and location (orientation to location) until correct answers were obtained. The time to re-orientation to person, time and location, respectively, were recorded as number of minutes and seconds after start of IMP administration.

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Table 4〕

表 2.7.6.9-3　試験スケジュール（対照－CNS7056 群）

Visit schedule	Visit 1[1]	Visit 2	Visit 3	End of Trial Visit 4
		Control visit	IMP admin visit	
Timing	Day -4±3	Day 1	Within 10 d after Visit 2	Within 5 d after Visit 3
Informed consent	X			
Demographic data	X			
Urine drug screening test	X	X[2]	X[2]	
Previous/concomitant medication	X	X[2]	X[2]	X
Medical history	X			
Other historical data	X[3]	X[2,4]	X[2,4]	
Height/body weight	X			
Cardiovascular parameters	X[5]	X[7]	X[6]	X[5]
Physical examination	X	X[2]	X[2]	X
Routine ECG	X[8]	X[10]	X[9]	X[8]
Routine laboratory assessments	X[11]			X[11]
ASA score	X	X[2]	X[2]	
Other discontinuation criteria		X[2,12]	X[2,12]	
Breathalyser test		X[2]	X[2]	
Continuous 12-lead ECG recording		X[14]	X[13]	
NCT values			X[15]	
10/20 system EEG values			X[16]	
S_aO_2		X[18]	X[17]	
Venous cannula in forearm		X[20]	X[19]	
Catherisation of radial artery			X	
IMP administration			X[21]	
Blood sampling for PK assessment		X[23]	X[22]	
MOAA/S scores			X[24]	
Eyelid and corneal reflexes			X[25]	
Orientation to person, time and location			X[26]	
AEs/SAEs	X	X	X	X

1. Visit 1 could be spread over several days within the timeframe of Day -7 to Day -1. However, informed consent was obtained before any screening measure was performed.
2. At start of Visit 2 and of Visit 3.
3. No illicit drug or alcohol abuse in the last two years; no use of tobacco or of e-cigarettes in the last six months; no participation in an investigational drug or medical device trial in the last two months; no blood donation ≥300 mL in the last month; no prior participation in this clinical trial.
4. Since Visit 1 (treatment group 1) or since Visit 2 (treatment group 2): no illicit drug or alcohol abuse; no use of tobacco or of e-cigarettes; no participation in an investigational drug or medical device trial; no blood donation ≥300 mL; no prior participation in this clinical trial.
5. After 5 min resting in supine position: SABP, DABP (Riva-Rocci); HR.
6. Continuous monitoring of SABP, DABP, mean arterial blood pressure (MABP) (*via* radial artery catheter) from approximately 30 min prior to investigation medicinal product (IMP) administration; in case PK blood sampling interferes with recording *via* the radial artery catheter, a blood pressure cuff on the lower leg was used. There was continuous monitoring of HR *via* 5-lead ECG from approximately 60 min prior to IMP administration. Values were recorded approximately every 3 min from prior to IMP administration until after drawing of last blood sample. Exact recording of time points as number of minutes and seconds after start of IMP administration.
7. Intermittent (approximately every 15 min) monitoring of SABP, DABP, MABP (Riva-Rocci, cuff on upper arm) from approximately 30 min prior to time point 0 min 0 s until approximately 390 min thereafter; continuous monitoring of HR *via* 5-lead ECG from approximately 60 min prior to time point 0 min 0 s until approximately 390 min thereafter. No recording of values unless a cardiovascular AE occurred. In such a case, the parameters were recorded every 3 min until discharge of the subject or until, in the opinion of the investigator, the AE was resolved, whichever occurred first.
8. 12-lead ECG recording after 5 min resting in supine position.
9. 5-lead ECG recording from approximately 60 min prior to IMP administration until after drawing of last blood sample.
10. 5-lead ECG recording from approximately 60 min prior to time point 0 min 0 s until approximately 390 min thereafter.
11. Haemoglobin, haematocrit, erythrocytes, leucocytes, thrombocytes; sodium, potassium, calcium, chloride, creatinine, urea; alkaline phosphatase, alanine transferase, aspartate transferase, γ-glutamyl transferase, bilirubin, total protein, albumin; Quick/international normalised ratio (INR), partial thromboplastin time (PTT).
12. At start of Visit 2 and of Visit 3: no intake of caffeine or alcohol in the last 24 h; no intake of solid food since midnight of Day 1; no intake of liquids since 06 h00 on Day 1.
13. Continuous 12-lead Holter ECG recording from approximately 60 min prior to IMP administration until after drawing of last blood sample.
14. Continuous 12-lead Holter ECG recording from approximately 60 min prior to time point 0 min 0 s until

approximately 390 min thereafter.
15. NCT value recording using NCT Compact M monitor every 5 s from approximately 60 min prior to IMP administration until 125 min after start of IMP administration (90 min after stop of IMP administration).
16. Continuous 10/20 system EEG recording using NicoletOne vEEG machine from approximately 60 min prior to IMP administration until 125 min after start of IMP administration (90 min after stop of IMP administration).
17. Continuous monitoring of S_aO_2 from approximately 60 min prior to IMP administration. Values will be recorded every 3 min from prior to IMP administration until after drawing of last blood sample. Exact recording of time points as number of minutes and seconds after start of IMP administration.
18. Continuous monitoring of S_aO_2 from approximately 60 min prior to time point 0 min 0 s until approximately 390 min thereafter. No recording of values unless a cardiovascular or respiratory AE occurred. In such a case, the parameters were recorded every 3 min until discharge of the subject or until, in the opinion of the investigator, the AE was resolved, whichever occurs first.
19. Insertion of venous cannula in the forearm and start of sterile saline solution 0.9% for infusion (generic commercial product) at a rate of 100-150 mL/h via a three-way lock approximately 30 min prior to start of IMP administration. The infusion could have been stopped 180 min after start of IMP administration at the earliest, but could have been continued at the discretion of the investigator until discharge of the subject.
20. Insertion of venous cannula in the forearm and start of sterile saline solution 0.9% for infusion (generic commercial product) at a rate of 100-150 mL/h via a three-way lock approximately 30 min prior to time point 0 min 0 s. The infusion could have been stopped 180 min after time point 0 min 0 s at the earliest, but could have been continued at the discretion of the investigator until discharge of the subject.
21. 5 mg/min (300 mg/h = 150 mL/h) for 5 min, then 3 mg/min (180 mg/h = 90 mL/h) for 15 min, then 1 mg/min (60 mg/h = 30 mL/h); total dose 85 mg (42.5 mL).
22. Arterial blood samples of 4 mL each drawn from the radial artery catheter prior to start of IMP administration and approximately at 1, 3, 5 (first reduction of rate of IMP administration), 7, 10, 15, 20 (end of IMP administration), 25, 30, 35, 36, 37, 39, 42, 45, 50, 55, 65, 80, 95, 125, 155, 185, 215, 275 and 395 min thereafter. Exact sampling time points recorded as number of minutes and seconds after start of IMP administration.
23. Collection of one venous blood sample of 4 mL (to control for absence of remimazolam and metabolite) prior to time point 0 min 0 s.
24. Recording prior to start of IMP administration and approximately every 2 min thereafter until three subsequent MOAA/S scores of 5 were recorded after stop of IMP administration.
25. Use of a cotton swap. Eyelid reflex: once a MOAA/S score of ≤3 was reached, approximately every 2 min until loss of reflex; corneal reflex: once a MOAA/S score of ≤2 was reached, approximately every 2 min until loss of reflex; after stop of IMP administration: approximately every 2 min until recovery of reflex. The time to loss of the eyelid and the corneal reflex, respectively, and the time to their respective recovery were recorded as number of minutes and seconds after start of IMP administration.
26. Once a MOAA/S score of 1 was regained after stop of IMP administration, approximately every 2 min asking for name (orientation to person), date of day (orientation to time) and location (orientation to location) until correct answers were obtained. The time to re-orientation to person, time and location, respectively, were recorded as number of minutes and seconds after start of IMP administration.

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3)］Table 5〕

2.7.6.9.2 被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を図 2.7.6.9-1 に示す。

同意取得例 25 名の被験者がスクリーニングされ、スクリーニング時に臨床検査値異常が認められた 3 名を除外した 22 名が、最初に CNS7056 投与後、生理食塩液を投与する群〔投与群 1（CNS7056－対照群）：10 名〕又は生理食塩液投与後、CNS7056 を投与する群〔投与群 2（対照－CNS7056 群）：12 名〕のいずれかに無作為に割付された。

安全性解析対象は、治験薬が投与された 20 名（CNS7056－対照群：9 名、対照－CNS7056 群：11 名）とした。安全性解析対象集団から除外して治験薬投与を行わなかった 2 名は、CNS7056－対照群の 1 名が有害事象（血管迷走神経性失神を発現）により投与前に中止し、対照－CNS7056 群の 1 名が尿中薬物スクリーニング検査陽性により中止した。

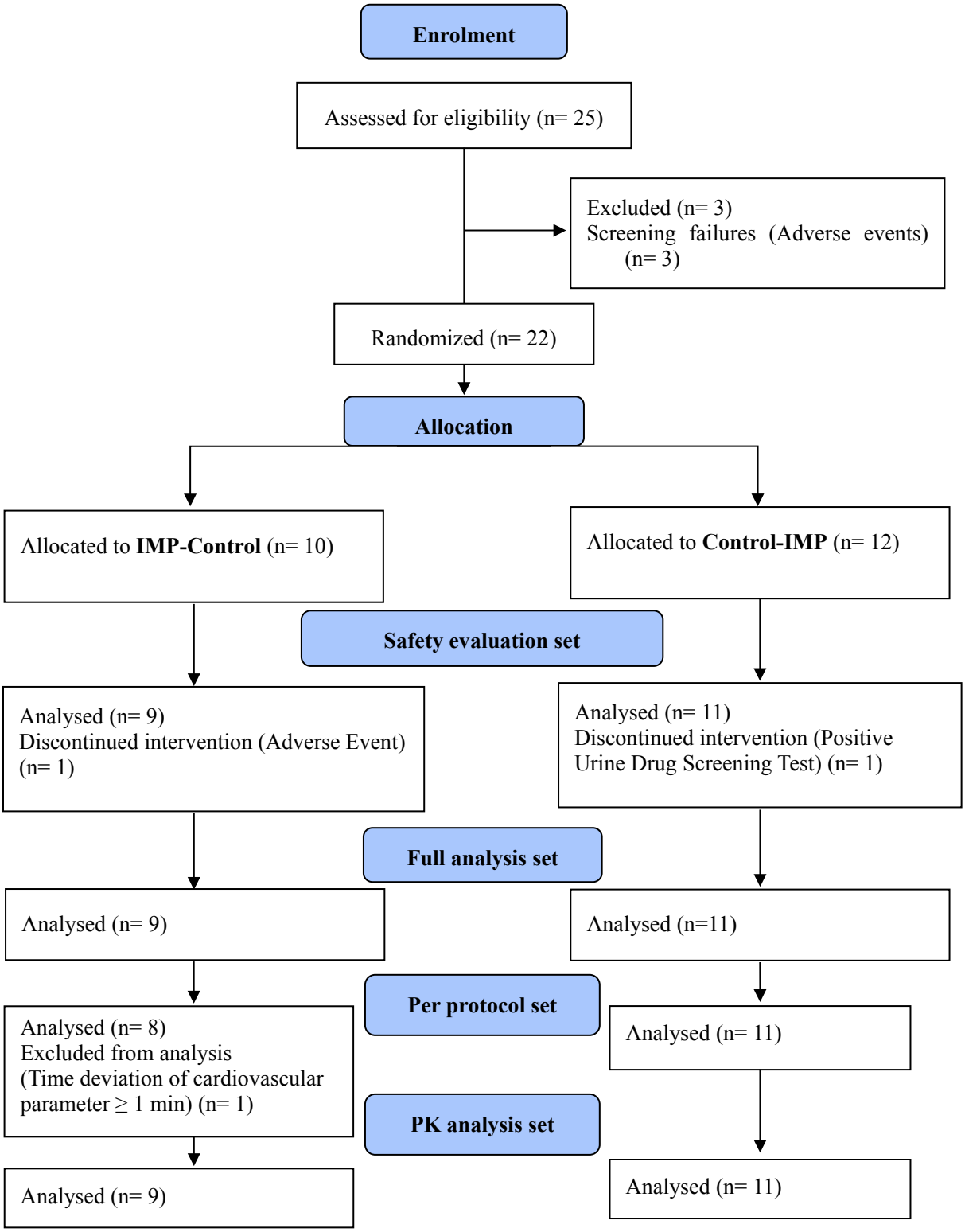


図 2.7.6.9-1 被験者の内訳

Abbreviations: IMP: investigational medicinal product

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 1〕

2.7.6.9.3 解析対象

治験薬の投与を受け、主要評価項目データがあった被験者計 20 名を FAS とし、有効性解析、PK 解析、及び PD 解析に用いた。FAS のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱（心血管パラメーターの計測時間逸脱）の 1 名を除外した 19 名を PPS とした。

PD 解析はいずれも主として FAS、感度分析は PPS に基づき実施した。

評価可能な PK 検体を有する合計 20 名の被験者を PK 解析対象集団とした。PK 解析対象集団は安全性解析対象集団と同じであった。

2.7.6.9.4 人口統計学及びベースライン特性

FAS における主な人口統計学及びベースライン特性を表 2.7.6.9-4 に示す。

被験者の年齢の中央値は、CNS7056−対照群で 24 歳、対照−CNS7056 群で 23 歳、全体で 23 歳であった。投与群間で身長及び体重の中央値にわずかな差がみられたが、BMI（kg/m²）の中央値は（CNS7056−対照群 1：23.5、対照−CNS7056 群：23.6、全体：23.6）、両投与群で同様であった。既往症、合併症、服薬歴、及び併用薬はなかった。

表 2.7.6.9-4 人口統計学的及びベースライン特性の要約（FAS）

Characteristic	Statistics	IMP-Control (N=9)	Control-IMP (N=11)	Total (N=20)
Age (years)	n (missing)	9 (0)	11 (0)	20 (0)
	Mean (SD)	25.67 (5.34)	24.55 (3.36)	25.05 (4.27)
	Median	24.00	23.00	23.00
	25Q - 75Q	23.00 - 27.00	23.00 - 27.00	23.00 - 27.00
	Min - Max	20.0 - 38.0	21.0 - 32.0	20.0 - 38.0
Weight (kg)	n (missing)	9 (0)	11 (0)	20 (0)
	Mean (SD)	74.58 (7.27)	79.39 (11.05)	77.23 (9.62)
	Median	73.50	76.20	75.00
	25Q - 75Q	72.00 - 75.50	72.00 - 92.00	72.00 - 82.00
	Min - Max	65.2 - 89.5	63.6 - 99.0	63.6 - 99.0
Height (cm)	n (missing)	9 (0)	11 (0)	20 (0)
	Mean (SD)	176.78 (5.78)	181.18 (8.60)	179.20 (7.62)
	Median	175.00	179.00	178.50
	25Q - 75Q	172.00 - 182.00	175.00 - 189.00	172.50 - 182.50
	Min - Max	169.0 - 185.0	171.0 - 197.0	169.0 - 197.0
BMI (kg/m²)	n (missing)	9 (0)	11 (0)	20 (0)
	Mean (SD)	23.79 (1.45)	24.07 (2.11)	23.95 (1.80)
	Median	23.50	23.60	23.60
	25Q - 75Q	22.60 - 24.50	23.20 - 25.50	22.90 - 25.10
	Min - Max	22.0 - 26.1	20.8 - 28.7	20.8 - 28.7

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Table 10〕

2.7.6.9.5 薬物動態

健康成人男性 20 名に CNS7056 を最初の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間は 3 mg/min、更に 15 分間は 1 mg/min の注入速度で、合計 35 分かけて総量 85 mg を 1 回静脈内投与したときの被験者ごとの血漿中 CNS7056 の濃度及びノンコンパートメント解析による血漿中 CNS7056 の PK パラメータを表 2.7.6.9-5 に示す。

表 2.7.6.9-5　ノンコンパートメント解析による血漿中 CNS7056 の PK パラメータ
（PK 解析対象集団）

ID	t_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng· min/mL)	AUC_{inf} (ng· min/mL)	CL (L/min)	Terminal half-life (min)
1	5.0	2204.0	77802.7	78047.8	1.09	59.6
2	20.0	1966.6	78028.5	78313.7	1.09	79.7
3	5.0	1902.3	71964.7	72312.8	1.18	68.9
5	5.0	1925.5	62824.6	63202.6	1.34	80.1
6	20.0	2329.6	94832.2	95305.0	0.89	63.8
7	20.0	2206.4	81876.1	82128.4	1.03	69.7
8	20.0	1971.3	74012.3	74325.5	1.14	70.5
10	20.0	1998.7	83108.5	83533.7	1.02	77.2
11	5.0	1663.8	65521.8	65902.1	1.29	71.6
13	5.0	2290.8	83251.5	83572.5	1.02	56.6
14	5.0	2440.7	70743.7	71034.7	1.20	60.6
15	5.0	2106.6	68197.4	68557.5	1.24	74.3
16	20.0	1816.1	65850.0	66090.1	1.29	81.6
17	18.0	1957.4	74947.1	76021.5	1.12	104.6
18	5.0	2022.6	75061.9	75318.1	1.13	69.1
20	3.0	2220.6	67036.5	67287.5	1.26	62.8
21	20.0	2195.8	77743.8	78274.4	1.09	46.9
22	5.0	2069.5	81399.6	81560.3	1.04	50.4
24	5.0	2103.6	72163.5	72581.6	1.17	79.8
25	20.0	2359.1	98190.9	98837.0	0.86	74.3
Mean	11.6	2087.6	76227.9	76610.3	1.12	70.1
SD	7.7	195.7	9220.8	9269.4	0.13	12.8
Minimum	3.0	1663.8	62824.6	63202.6	0.86	46.9
Median	5.0	2086.6	75004.5	75669.8	1.12	70.1
Maximum	20.0	2440.7	98190.9	98837.0	1.34	104.6

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

2.7.6.9.6　　有効性（薬力学的作用）

(1)　主要評価項目：薬物動態及び薬力学的モデリング

最終化 PK モデル及び典型的な推定パラメータから予測される context-sensitive decrement time（CSDT：持続静注中止後の血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）（体重：75 kg）を図 2.7.6.9-2 に示す。

CNS7056 の PK（20 名の被験者からの 519 検体）については、標準的な 3-コンパートメントモデルにより、測定された血漿中濃度を適切に表記することができた。

CNS7056 はクリアランスが高く（CL=1.15±0.12 L/min、平均値±標準偏差）、分布容積は小さく（V_1=4.99±1.35 L）、半減期は短かった（$t_{1/2el}$=69.5±10.0 min）。

CNS7056 が PK に及ぼす共変量について、年齢の影響は認められなかった。

体重に関して、分布の中心コンパートメントの比例スケーリングは本治験においてモデルを改善したが、その改善幅は小さかった。体重の影響は、CNS7056 の初回投与のみ重要であるが、維持投与ではクリアランスに依存し、体重との関連はなかった。

Context-sensitive half-time（CSHT：持続静注中止後の血中濃度が 50%に減少するのに必要な時間）の増加は比較的小さいことから、体重が回復に及ぼす影響も比較的小さいと考えられた。一般に、被験者数が少ないと、相対的に同質となるため、共変量の効果に関して明確な結論を導くには注意が必要であった。

代謝物 CNS7054 の PK（20 名の被験者からの 500 検体）は、代謝物産出を説明するため、通過コンパートメント（K_m、0.024±0.002 1/min）を有する標準 mammillary モデルの 2-コンパートメントによってモデル化できると考えられた。CNS7056 と比較し、CNS7054 はクリアランスが低く

（CL_M=0.078±0.012 L/min、平均値±標準偏差）、分布容積がさらに小さく（$V_{1\,M}$=0.55±0.17 L）、消失半減期が長い（$t_{1/2el}$=116±22 min）ことが示された。

また、初期濃度の過大な予測を避けるために必要なラグタイムが追加されたが、ラグタイムは小さかった（0.56±0.17 min）ため関連性も小さかった。年齢は CNS7054 の PK に影響を及ぼさなかったが、末梢分布容積及び体重による分布クリアランスの有意な増加が認められ、その結果、終末半減期も延長した。しかし、CNS7054 は CNS7056 よりも受容体親和性が 300 倍低い不活性代謝物であるため、これらの影響について臨床的に意義はないと考えられた。

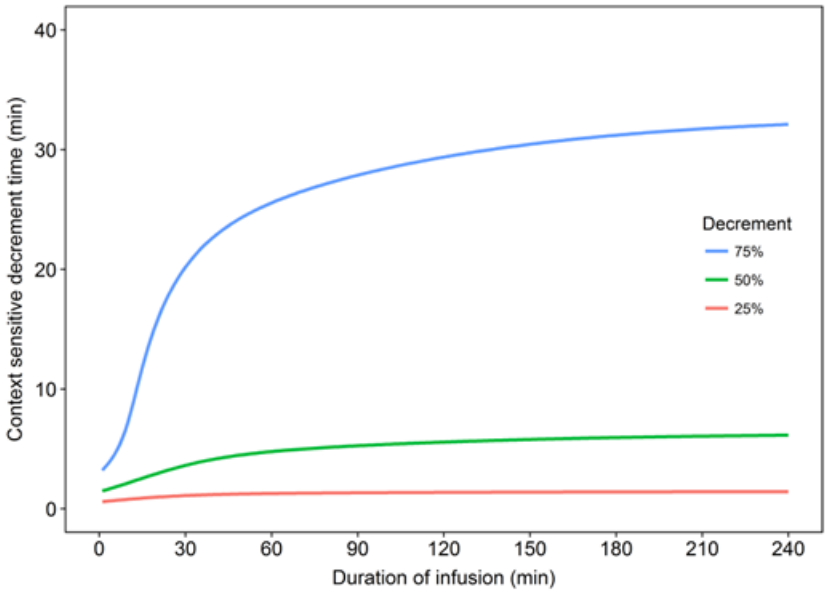


図 2.7.6.9-2　最終化 PK モデル及び典型的な推定パラメータから予測される context-sensitive decrement time（体重：75 kg）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 3〕

最終化 PD モデル及び典型的な推定パラメータから予測される特定 MOAA/S（Modified observer's assessment of alertness and sedation）スコアを達成する確率を図 2.7.6.9-3 に示す。

MOAA/S スコアの PD モデリングを、ロジスティック回帰モデル及びシグモイドモデル（Hill 式）を用いて累積確率を検討した。これら 2 つのモデルはいずれも類似したシグモイド濃度 - 効果曲線により特徴づけられるが、ロジスティック回帰モデルはより適合しなかった。

シグモイドモデルは、MOAA/S スコア≤1、2、3、4 の確率では極めて良好な予測を示したが、MOAA/S スコア 0 の確率は良好な予測を示さなかった。しかし、MOAA/S スコア 0 と 1 の識別は本治験の投与期間では困難であった。被験者が僧帽筋圧搾後に腕又は脚で若干の動作遅延を示したため、これが刺激に対する反応であるか又は何らかの不随意運動であるかは完全には明らかにならなかった。一般的に、PK モデルを用いた目標制御注入法（TCI）により、特定レベルの鎮静をもたらす目標濃度を、推定 EC_{95} 値にて定義できる。しかし、特に深いレベルの鎮静ほど個人間のバラツキが比較的大きいことを考慮に入れる必要があった。血漿と効果部位濃度の平衡化は相対的に速く、ピーク到達時間は約 3 分であった。

同様に、効果部位濃度の CSHT も短く（11 分未満）、CNS7056 は十分にコントロール可能な薬剤として特徴づけられた。共変量の影響に関しては、体重及び年齢の影響はなかった。

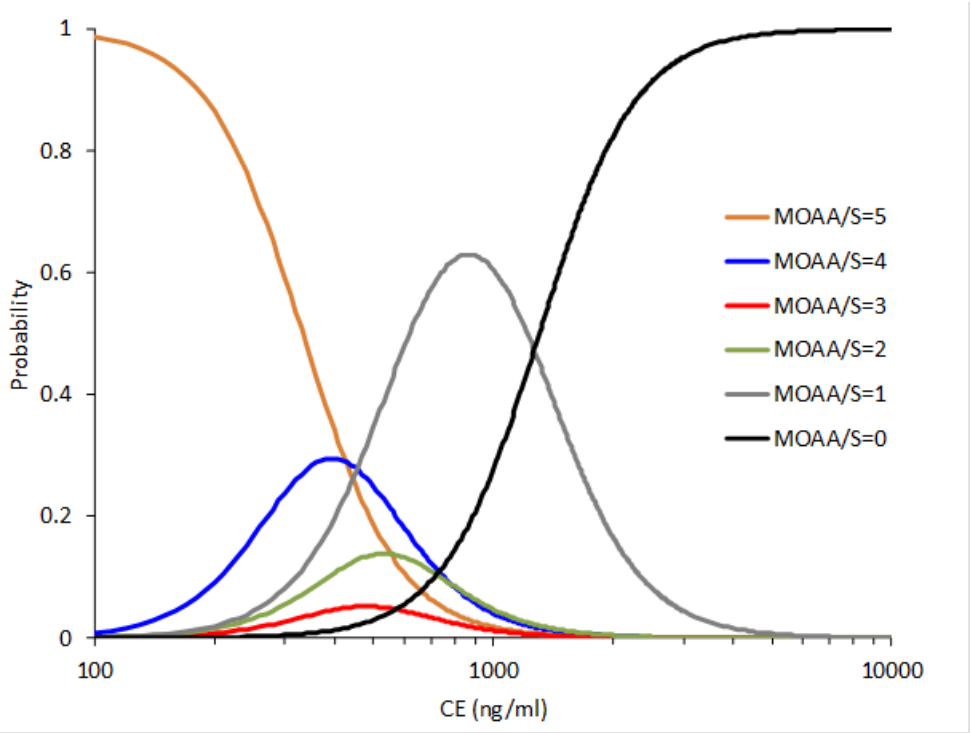


図 2.7.6.9-3　最終化 PD モデル及び典型的な推定パラメータから予測される特定の MOAA/S スコアを正確に達成する確率

Abbreviations: CE = effect site concentration
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 5〕

NCT 測定値を図 2.7.6.9-4 に示す。

NCT は 2 相（投与開始後最初の 20 分以内に約 70～80 の値を示して急速かつ比較的小さな減少からプラトーに達し、その後、投与中止約 5 分後に約 40～50 の最小値までゆっくりと減少）の特徴があったため、PD モデリングは複雑であった。NCT の特異性により、標準シグモイド E_{max} モデルは NCT の時間経過を適切に示すことができず、第 2 の効果部位濃度を持つ第 2 のシグモイド条件を追加し、モデルを拡張する必要があった。単一被験者の適合を行う場合、この拡張モデルはいくつかの制限（場合によっては、パラメータの固定）の下、推定することができ、単一被験者の適合性は許容可能であった。ただし、母集団解析は信頼性をもって実施できなかった。

個々のパラメータ推定値は（NCT の推移と同様に）、大きなバラツキを示した。

このため、単一被験者推定値のパラメータの中央値を母集団の典型的な値として用いる場合、モデルの精度に比較的大きな誤差を生じる特徴がみられた。これは、新規被験者の NCT の予測を目的とするには、平均的な集団モデルのみの現モデルでは限界があった。

観察された NCT の 2 相が薬物特定の機序を反映しているのか、それとも NCT の特定アルゴリズムによるものなのかは、本治験では結論を得られなかった。全般的に、MOAA/S スコアとの相関は比較的小さい（P_k=0.74）ため、CNS7056 の鎮静効果の尺度として NCT は適していないことを示唆した。

本治験では、NCT の他に適切な EEG 変数を同定するために、自発 EEG も記録した。

CNS7056 投与後の前頭野の EEG は、ベータ帯域における最初の一過性の活性増加を特徴とし、

続いてアルファ帯域における活性の増加及びデルタ帯域における活性の遅延した増加を特徴とし、これが NCT の 2 相を引き起こしたと推定された。

MOAA/S スコアに関する予測確率及びシグナル対ノイズ比に基づいて、適切な EEG 変数として、前頭電極から記録されたベータ比 EEG 変数を同定した。

この EEG 変数は、標準シグモイド E_{max} モデルを用いて良好にモデル化できる明確な単一濃度－効果関係を示した。ベータ比に関する血漿効果部位平衡定数 k_{e0} は、MOAA/S スコアの k_{e0} と類似（1 分あたりそれぞれ 0.33 及び 0.27）していたが、この EEG 変数に対する共変量効果は認められなかったため、相対的に同質の対象集団であることを考慮する必要があった。

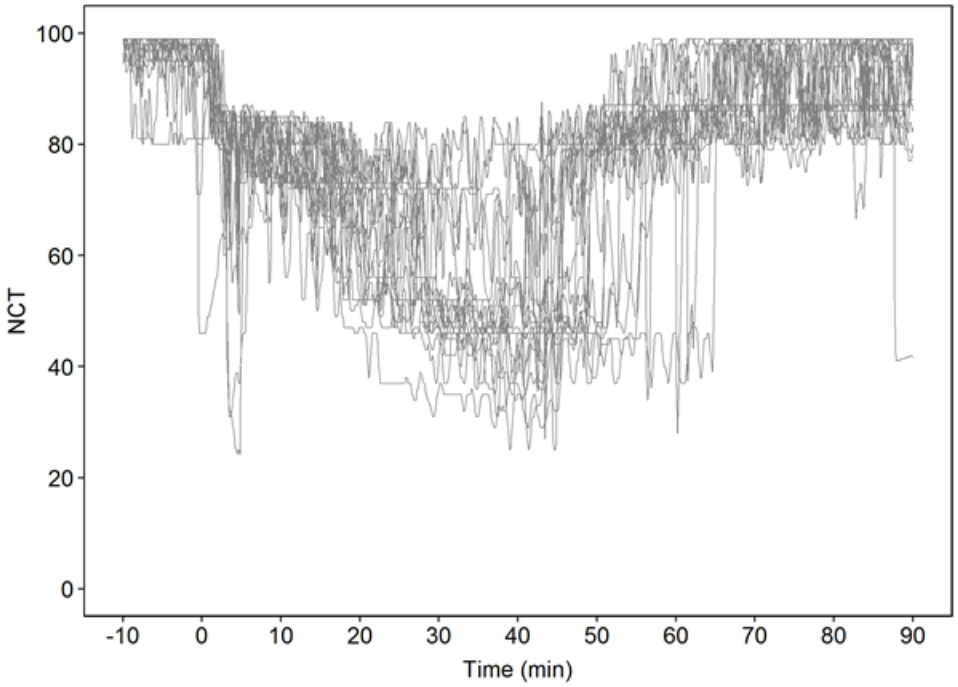


図 2.7.6.9-4　NCT 測定値

Note: Each grey line represents the data of one volunteer.
Abbreviations: NCT = narcotrend
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 6〕

(2)　副次評価項目

1)　MOAA/S スコア

MOAA/S スコア（中央値/四分位）の推移を図 2.7.6.9-5、投与時間ごとの MOAA/S スコアの分布を表 2.7.6.9-6 に示す。

両投与群の MOAA/S スコア（中央値）は、CNS7056 投与 4 分後までに 0.0（反応性完全消失）でなった。鎮静（MOAA/S スコアの中央値が 2 未満）期間（中央値）は、両群共に 44 分であった。CNS7056 投与 58 分後、MOAA/S スコア（中央値）は両群で 5（完全覚醒）であった。MOAA/S スコア（中央値）が全ての被験者で 5 になった時間は 68 分後であった。MOAA/S スコアの平均最小値及び最小値範囲は、全体で 0.15（0～1）で、MOAA/S スコアが最小値であった平均時間及び範囲は、全体で 6.40 分（4～28 分）であった。MOAA/S スコア<2 であった期間の最長の平均持続時間は全体で 30.60 分であった。

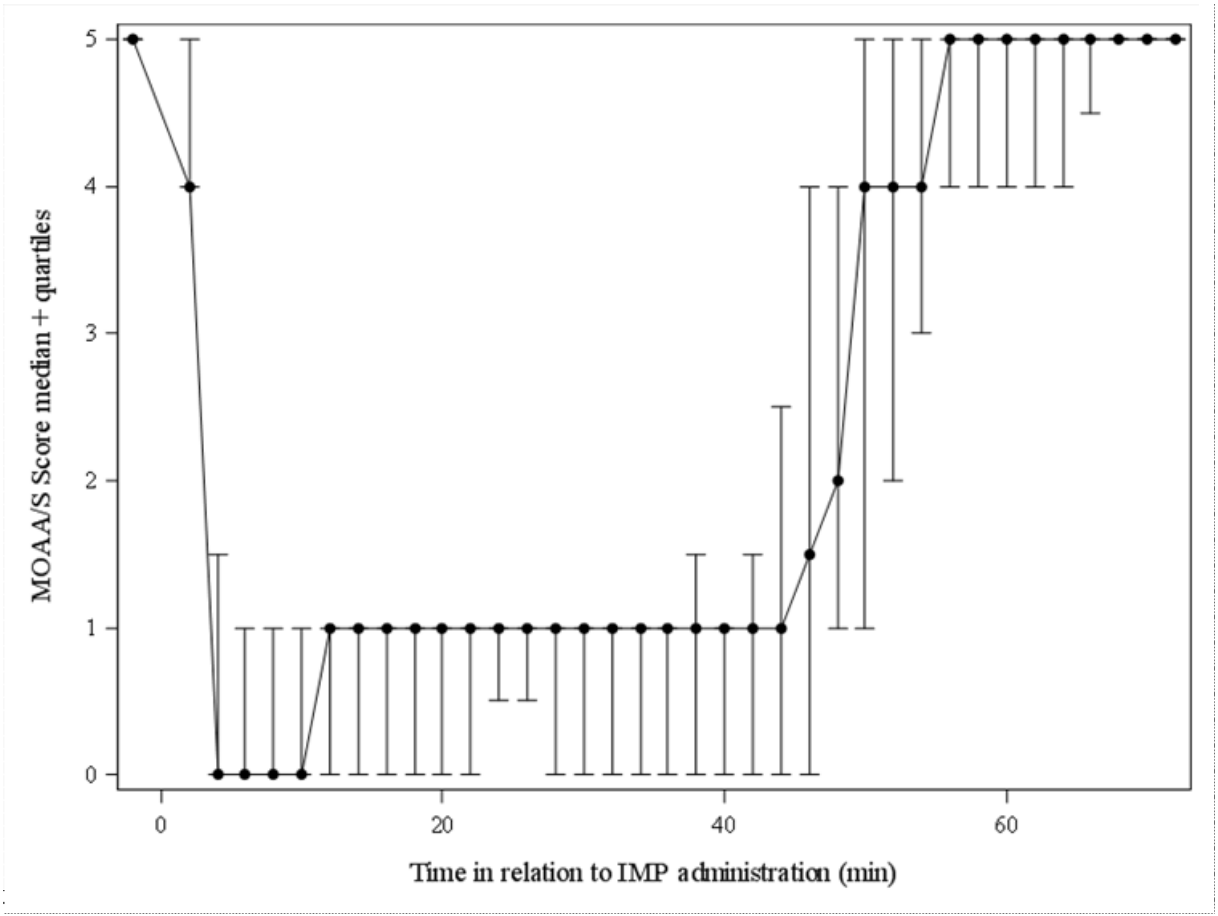


図 2.7.6.9-5　MOAA/S スコア（中央値/四分位）の推移（FAS）

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 8〕

表 2.7.6.9-6　投与時間ごとの MOAA/S スコアの分布（FAS）

Nominal Time (in Min) after IMP administration	IMP-Control (N=9) Mean (SE) Median (25Q - 75Q) Min - Max	Control-IMP (N=11) Mean (SE) Median (25Q - 75Q) Min - Max	Total (N=20) Mean (SE) Median (25Q - 75Q) Min - Max
2	4.44 (0.18) 4.00 (4.00 - 5.00) 4.0 - 5.0	4.27 (0.19) 4.00 (4.00 - 5.00) 3.0 - 5.0	4.35 (0.13) 4.00 (4.00 - 5.00) 3.0 - 5.0
4	0.67 (0.37) 0.00 (0.00 - 1.00) 0.0 - 3.0	1.00 (0.43) 0.00 (0.00 - 2.00) 0.0 - 4.0	0.85 (0.28) 0.00 (0.00 - 1.50) 0.0 - 4.0
6	0.56 (0.18) 1.00 (0.00 - 1.00) 0.0 - 1.0	0.45 (0.21) 0.00 (0.00 - 1.00) 0.0 - 2.0	0.50 (0.14) 0.00 (0.00 - 1.00) 0.0 - 2.0
12	0.89 (0.26) 1.00 (0.00 - 1.00) 0.0 - 2.0	0.45 (0.16) 0.00 (0.00 - 1.00) 0.0 - 1.0	0.65 (0.15) 1.00 (0.00 - 1.00) 0.0 - 2.0
14	0.88 (0.23) 1.00 (0.50 - 1.00) 0.0 - 2.0	0.45 (0.21) 0.00 (0.00 - 1.00) 0.0 - 2.0	0.63 (0.16) 1.00 (0.00 - 1.00) 0.0 - 2.0
36	0.89 (0.20) 1.00 (1.00 - 1.00) 0.0 - 2.0	0.55 (0.21) 0.00 (0.00 - 1.00) 0.0 - 2.0	0.70 (0.15) 1.00 (0.00 - 1.00) 0.0 - 2.0
46	2.22 (0.62) 2.00 (0.00 - 4.00) 0.0 - 4.0	1.64 (0.56) 1.00 (0.00 - 4.00) 0.0 - 5.0	1.90 (0.41) 1.50 (0.00 - 4.00) 0.0 - 5.0
48	3.11 (0.61) 3.00 (2.00 - 5.00) 0.0 - 5.0	1.90 (0.57) 1.00 (1.00 - 4.00) 0.0 - 5.0	2.47 (0.43) 2.00 (1.00 - 4.00) 0.0 - 5.0
50	3.78 (0.57) 4.00 (4.00 - 5.00) 0.0 - 5.0	2.90 (0.60) 4.00 (1.00 - 4.00) 0.0 - 5.0	3.32 (0.42) 4.00 (1.00 - 5.00) 0.0 - 5.0
56	4.00 (0.77) 5.00 (4.00 - 5.00) 1.0 - 5.0	4.13 (0.48) 4.50 (4.00 - 5.00) 1.0 - 5.0	4.08 (0.40) 5.00 (4.00 - 5.00) 1.0 - 5.0
58	3.67 (1.33) 5.00 (1.00 - 5.00) 1.0 - 5.0	4.57 (0.20) 5.00 (4.00 - 5.00) 4.0 - 5.0	4.30 (0.40) 5.00 (4.00 - 5.00) 1.0 - 5.0
60	3.67 (1.33) 5.00 (1.00 - 5.00) 1.0 - 5.0	4.50 (0.22) 4.50 (4.00 - 5.00) 4.0 - 5.0	4.22 (0.43) 5.00 (4.00 - 5.00) 1.0 - 5.0
68	5.00 ( ) 5.00 (5.00 - 5.00) 5.0 - 5.0	5.00 ( ) 5.00 (5.00 - 5.00) 5.0 - 5.0	5.00 (0.00) 5.00 (5.00 - 5.00) 5.0 - 5.0

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product. Time to loss of consciousness and reflexes was measured in the IMP part of the treatment sequence only.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Table 11〕

2)　眼瞼反射及び角膜反射

CNS7056 投与開始後の意識、眼瞼反射、及び角膜反射の消失までの時間を表 2.7.6.9-7 に示す。

20 名全て（100%）で意識及び眼瞼反射消失、11 名（55.0%）で角膜反射消失がみられた。眼瞼反射消失までの時間（中央値）は全体で 6 分、角膜反射消失までの時間（中央値）は全体で 12 分であった（FAS）。

表 2.7.6.9-7　CNS7056 投与開始後の意識、眼瞼反射、及び角膜反射の消失までの時間（FAS）

Characteristic	Statistics	IMP-Control (N=9)	Control-IMP (N=11)	Total (N=20)
Time to loss of consciousness	n (missing)	9 (0)	11 (0)	20 (0)
	Mean (SD)	4.44 (0.88)	4.73 (1.35)	4.60 (1.14)
	Median	4.00	4.00	4.00
	25Q - 75Q	4.00 - 4.00	4.00 - 6.00	4.00 - 5.00
	Min - Max	4.0 - 6.0	4.0 - 8.0	4.0 - 8.0
Time to loss of eyelid reflex	n (missing)	9 (0)	11 (0)	20 (0)
	Mean (SD)	7.04 (2.87)	7.07 (2.73)	7.06 (2.72)
	Median	6.30	6.33	6.32
	25Q - 75Q	4.37 - 8.47	6.27 - 8.35	5.33 - 8.41
	Min - Max	4.3 - 12.3	4.3 - 14.3	4.3 - 14.3
Time to loss of corneal reflex	n (missing)	6 (3)	5 (6)	11 (9)
	Mean (SD)	17.35 (7.83)	13.13 (8.77)	15.43 (8.14)
	Median	17.28	10.33	12.30
	25Q - 75Q	10.62 - 24.35	6.30 - 20.28	8.27 - 24.33
	Min - Max	8.3 - 26.3	4.4 - 24.3	4.4 - 26.3

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product. Time to loss of consciousness and reflexes was measured in the IMP part of the treatment sequence only
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Table 13〕

CNS7056 投与開始後の意識、眼瞼、及び角膜反射の回復までの時間を表 2.7.6.9-8 に示す。

意識回復までの時間（中央値）は、全体で 57 分であった。眼瞼反射回復までの時間（中央値）は全体で 47 分、角膜反射回復までの時間（中央値）は全体で 40 分であった。

表 2.7.6.9-8　CNS7056 投与開始後の意識、眼瞼反射、及び角膜反射の回復までの時間（FAS）

Characteristic	Statistics	IMP-Control (N=9)	Control-IMP (N=11)	Total (N=20)
Time to return to consciousness	n (missing)	9 (0)	11 (0)	20 (0)
	Mean (SD)	57.33 (6.56)	59.27 (7.06)	58.40 (6.73)
	Median	56.00	60.00	57.00
	25Q - 75Q	52.00 - 60.00	54.00 - 66.00	53.00 - 63.00
	Min - Max	52.0 - 72.0	46.0 - 70.0	46.0 - 72.0
Time to recovery of eyelid reflex	n (missing)	9 (0)	11 (0)	20 (0)
	Mean (SD)	48.84 (7.22)	48.02 (5.90)	48.39 (6.36)
	Median	46.33	48.40	47.43
	25Q - 75Q	44.47 - 50.40	44.60 - 52.30	44.48 - 51.40
	Min - Max	42.3 - 64.4	36.4 - 56.3	36.4 - 64.4
Time to recovery of corneal reflex	n (missing)	6 (3)	5 (6)	11 (9)
	Mean (SD)	36.68 (7.95)	33.96 (13.72)	35.44 (10.44)
	Median	39.33	40.47	40.28
	25Q - 75Q	30.28 - 40.50	22.32 - 44.40	24.35 - 44.40
	Min - Max	24.4 - 46.3	16.3 - 46.3	16.3 - 46.3

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product. Time to loss of consciousness and reflexes was measured in the IMP part of the treatment sequence only.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Table 14〕

3)　見当識

見当識が戻るまでの時間を表 2.7.6.9-9 に示す。

見当識が戻るまでの時間（中央値）は全体で 50 分（名前を言うまでの時間）、52 分（日付を言うまでの時間）、及び 51 分（場所を言うまでの時間）であった。

表 2.7.6.9-9　見当識が戻るまでの時間（FAS）

Characteristic	Statistics	IMP-Control (N=9)	Control-IMP (N=11)	Total (N=20)
Time to return to orientation to person	n (missing)	9 (0)	11 (0)	20 (0)
	Mean (SD)	50.42 (6.31)	50.22 (4.79)	50.31 (5.37)
	Median	48.67	50.40	49.76
	25Q - 75Q	46.50 - 50.47	45.50 - 54.45	46.00 - 53.39
	Min - Max	44.4 - 64.8	42.7 - 57.3	42.7 - 64.8
Time to return to orientation to time	n (missing)	9 (0)	11 (0)	20 (0)
	Mean (SD)	53.46 (7.04)	53.76 (5.58)	53.63 (6.10)
	Median	52.17	53.00	52.38
	25Q - 75Q	49.17 - 56.00	50.17 - 58.70	49.67 - 57.48
	Min - Max	46.0 - 69.0	44.8 - 62.7	44.8 - 69.0
Time to return to orientation to location	n (missing)	9 (0)	11 (0)	20 (0)
	Mean (SD)	51.16 (6.10)	50.84 (5.18)	50.99 (5.46)
	Median	50.63	50.57	50.60
	25Q - 75Q	46.50 - 50.83	45.83 - 56.37	46.48 - 55.20
	Min - Max	44.5 - 65.0	42.8 - 57.5	42.8 - 65.0

Abbreviations: IMP = investigational medicinal product. Time to return to orientation (min) = actual time of return to orientation - time of first IMP administration. Time to return to orientation to person, time and location was measured in the IMP part of the treatment sequence only.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Table 15〕

2.7.6.9.7　安全性

(1)　治験薬の曝露

治験薬への曝露時間は、安全性解析対象集団では両投与群共に 35 分であった。治験薬総量（中央値）は両投与群共に 85 mg であった。

体重あたりの累積総投与量（中央値）は、CNS7056－対照群で 1.16 mg/kg、対照－CNS7056 群で 1.12 mg/kg、全体で 1.13 mg/kg（範囲：0.9～1.3 mg/kg）で、投与群間で同様であった。

(2)　有害事象

1)　有害事象

TEAE の要約を表 2.7.6.9-10 に示す。

本治験では、TEAE が 20 名中 18 名（90.0%）に 41 件報告された。TEAE を発現した全ての被験者は回復し、有害事象は後遺症を伴うことなく消失した。

主な TEAE は、酸素飽和度低下 75.0%（15/20 名）、ジスキネジア 45.0%（9/20 名）、咳嗽が 20.0%（4/20 名）であった。全身麻酔に適した用量が投与されたため、酸素飽和度低下の発現割合が高かったと考えられた。なお、刺激を伴わない自発的反復運動やミオクローヌス（MedDRA-PT「ジスキネジア」）は、全身麻酔に曝露した患者のほとんどに認められ、ベンゾジアゼピン系薬剤の副作用として知られている。

表 2.7.6.9-10　治療下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total (N=20) n (%) - events
All TEAEs	18 (90.0%) - 41
Investigations（臨床検査）	15 (75.0%) - 20
Oxygen saturation decreased（酸素飽和度低下）	15 (75.0%) - 20
Nervous system disorders（神経系障害）	9 (45.0%) - 10
Dyskinesia（ジスキネジア）	9 (45.0%) - 9
Psychomotor hyperactivity（精神運動亢進）	1 (5.0%) - 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders （呼吸器、胸郭および縦隔障害）	6 (30.0%) - 8
Cough（咳嗽）	4 (20.0%) - 5
Apnoea（無呼吸）	1 (5.0%) - 1
Hiccups（しゃっくり）	1 (5.0%) - 1
Sneezing（くしゃみ）	1 (5.0%) - 1
Eye disorders（眼障害）	1 (5.0%) - 1
Vision blurred（霧視）	1 (5.0%) - 1
General disorders and administration site conditions （一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (5.0%) - 1
Catheter site haematoma（カテーテル留置部位血腫）	1 (5.0%) - 1
Vascular disorders（血管障害）	1 (5.0%) - 1
Flushing（潮紅）	1 (5.0%) - 1

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA ver. 18.0
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Table 19〕

治験薬との関連性別の TEAE の要約を表 2.7.6.9-11 に示す。

TEAE を発現した 18 名（90.0%）に、治験薬との関連性が否定できない TEAE が 39 件発現した。

酸素飽和度低下（15 名、75.0%）及び無呼吸（1 名、5.0%）は「治験薬との関連性：あり」、ジスキネジア（9 名、45.0%）は「治験薬との関連性：おそらく関連あり」、咳嗽（4 名、20.0%）、精神運動亢進、しゃっくり、くしゃみ、及び潮紅（各 1 名、各 5.0%）は「治験薬との関連性：関連あるかもしれない」と治験担当医師により判断された。

表 2.7.6.9-11　治験薬との関連性別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）

MedDRA Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term Strongest Relationship	Total (N=20) n (%)
All TEAEs	18 (90.0%)
Investigations（臨床検査）	15 (75.0%)
Oxygen saturation decreased（酸素飽和度低下）	15 (75.0%)
CERTAIN	15 (75.0%)
Nervous system disorders（神経系障害）	9 (45.0%)
Dyskinesia（ジスキネジア）	9 (45.0%)
PROBABLE/LIKELY	9 (45.0%)
Psychomotor hyperactivity（精神運動亢進）	1 (5.0%)
POSSIBLE	1 (5.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	6 (30.0%)
Cough（咳嗽）	4 (20.0%)
POSSIBLE	4 (20.0%)
Apnoea（無呼吸）	1 (5.0%)
CERTAIN	1 (5.0%)
Hiccups（しゃっくり）	1 (5.0%)
POSSIBLE	1 (5.0%)
Sneezing（くしゃみ）	1 (5.0%)
POSSIBLE	1 (5.0%)
Eye disorders（眼障害）	1 (5.0%)
Vision blurred（霧視）	1 (5.0%)
UNLIKELY	1 (5.0%)
General disorders and administration site conditions （一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (5.0%)
Catheter site haematoma（カテーテル留置部位血腫）	1 (5.0%)
UNLIKELY	1 (5.0%)
Vascular disorders（血管障害）	1 (5.0%)
Flushing（潮紅）	1 (5.0%)
POSSIBLE	1 (5.0%)

Subjects who reported the same AE more than once were counted only under the worst category reported
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA ver. 18.0
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Table 21〕

TEAE の重症度は、大部分（31/41 件、80.5%）が軽度であった。高度の TEAE はみられなかった。中等度の TEAE は、酸素飽和度低下（8 名、40.0%）及び無呼吸（1 名、5%）であった。

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。

1 名の被験者は無呼吸（1 件）の事象を発現した。約 1 分間、被験者による能動呼吸の休止が認められた。そのため、SpO_2 のさらなる低下を防ぐため、マスクによる換気を 2 回続けた。この処置後、酸素と顎先挙上により自発呼吸が適切に行われた。

(3) 臨床検査値

臨床検査値においては、臨床的に意義のある変動はみられなかった。

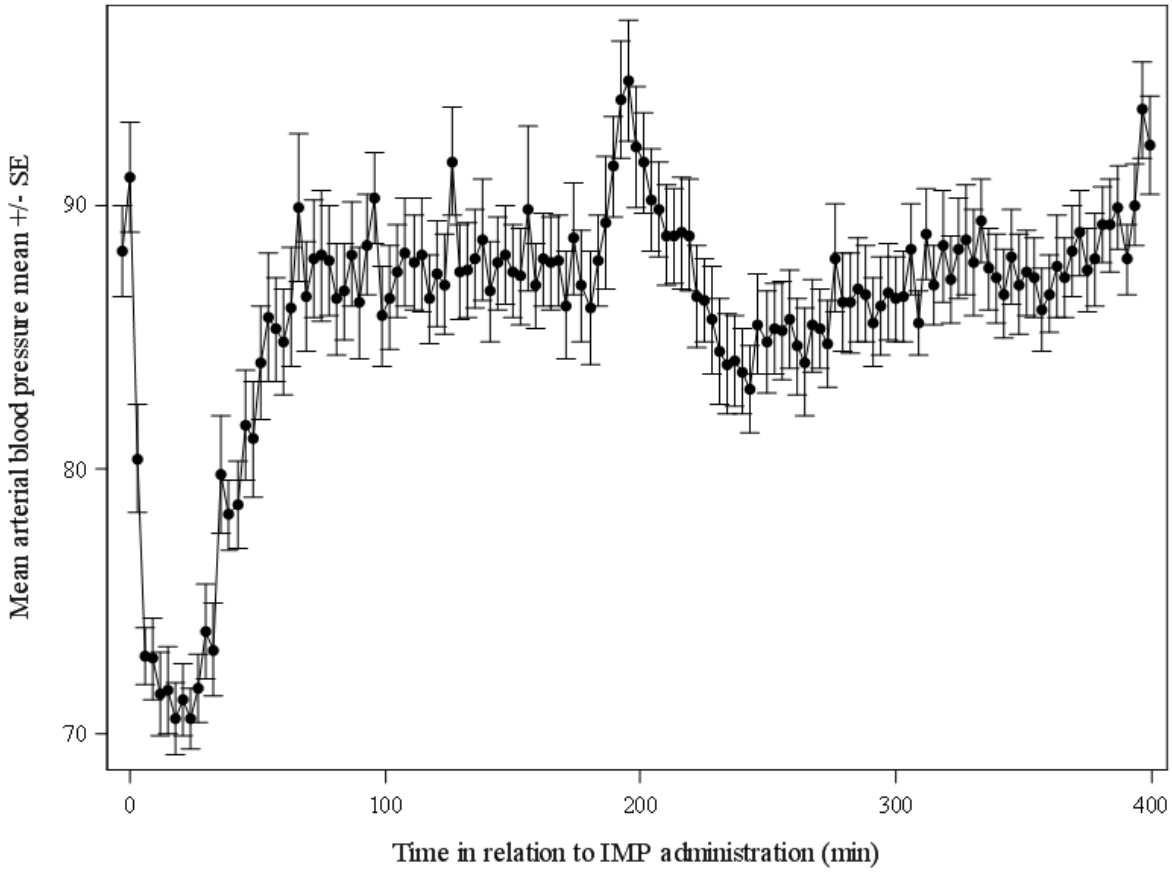
(4) 身体所見

全ての被験者の全 Visit において、ASA 分類は I（健常者）と分類された。

(5) バイタルサイン及び心血管パラメータ

心血管パラメータの推移を図 2.7.6.9-6〔平均動脈血圧（mmHg)〕、図 2.7.6.9-7〔平均収縮期動脈血圧（mmHg)〕、図 2.7.6.9-8〔平均拡張期動脈血圧（mmHg)〕に示す。

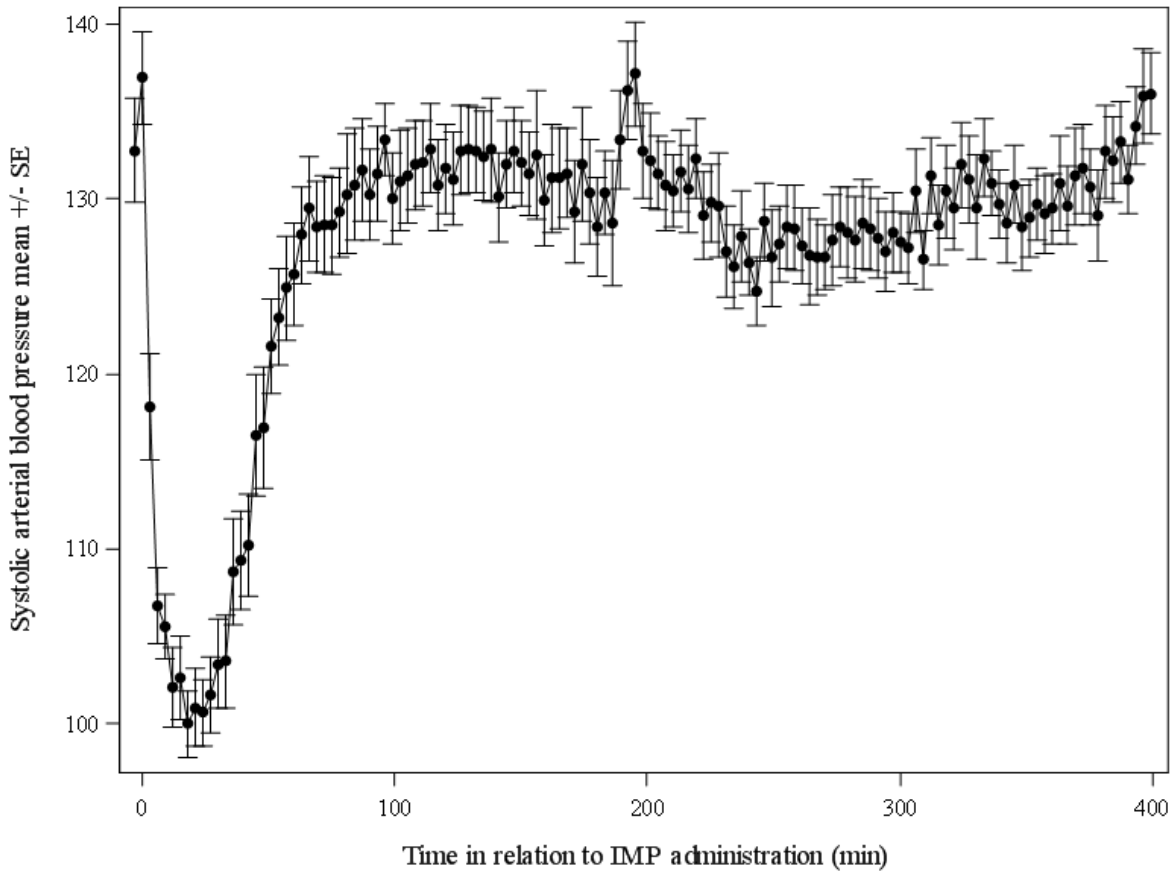
Visit 1 及び Visit 4 において、収縮期動脈血圧、拡張期動脈血圧、及び心拍数に臨床的に意義のある変動は認められなかった。動脈血圧、収縮期動脈血圧、及び拡張期動脈血圧の推移において、CNS7056 投与後の最初の 30 分間に一過性の低下、投与 200 分後に一過性の上昇がみられた。



Abbreviations: IMP = investigational medicinal product

図 2.7.6.9-6 心血管パラメータ〔平均動脈血圧（mmHg)〕の推移（安全性解析対象集団）

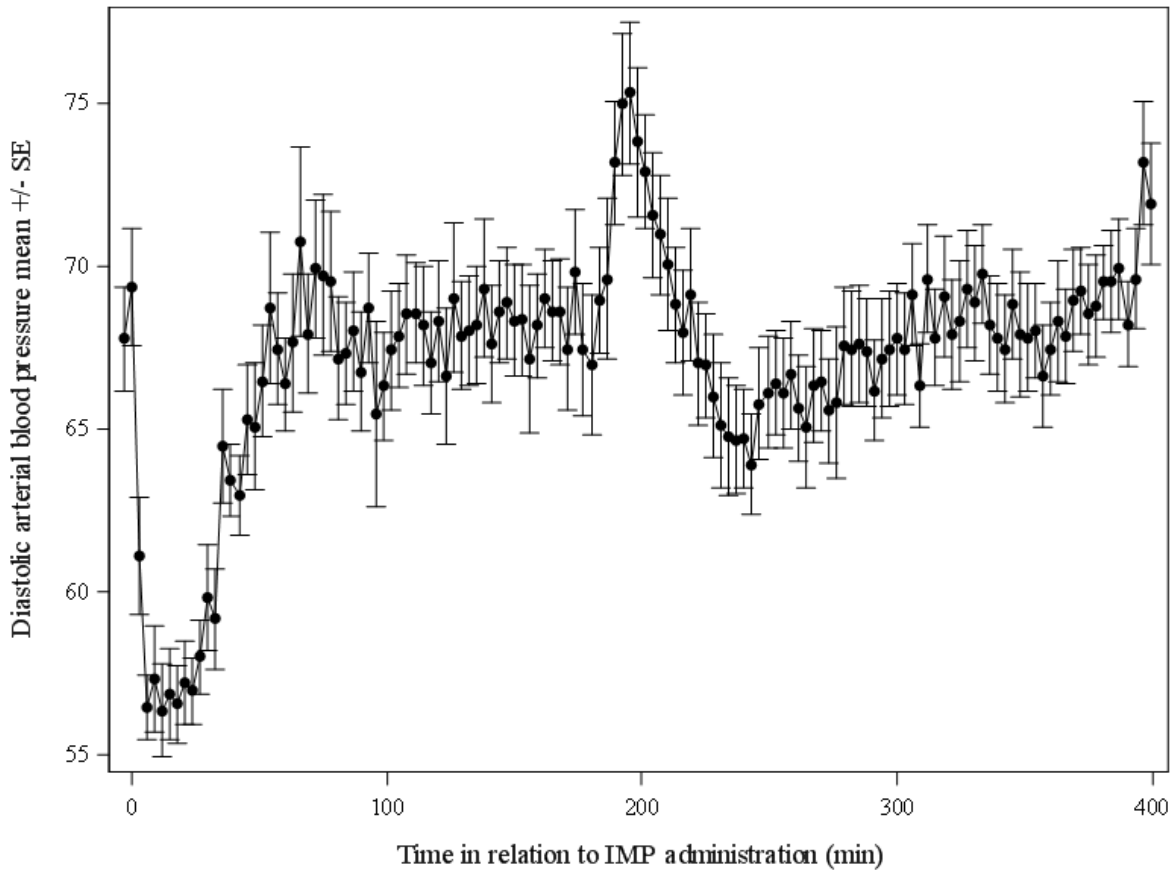
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3)］Figure 9〕



Abbreviations: IMP: = investigational medicinal product

図 2.7.6.9-7　心血管パラメータ〔平均収縮期血圧（mmHg）〕の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 10〕



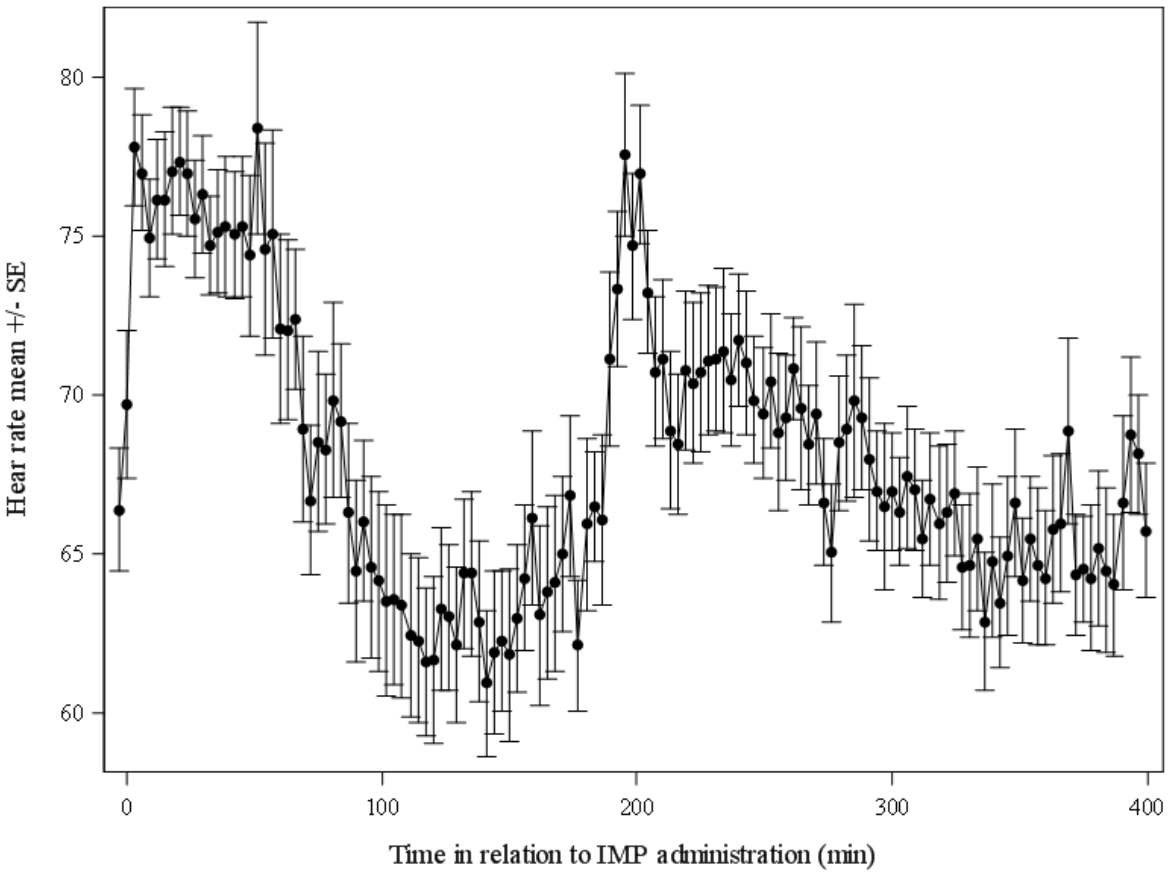
Abbreviations: IMP = investigational medicinal product

図 2.7.6.9-8　心血管パラメータ〔平均拡張期血圧（mmHg）〕の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 11〕

次に、心血管パラメータ〔心拍数（bpm）〕の推移を図 2.7.6.9-9 に示す。

心拍数は、CNS7056 投与後約 30 分時点で増加し、100～200 分時点で低下し、その後 200 分時点で再度増加した。



Abbreviations: IMP: investigational medicinal product

図 2.7.6.9-9　心血管パラメータ〔平均心拍数（bpm）〕の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 12〕

心血管パラメータ〔平均 SpO_2（%）〕の推移を図 2.7.6.9-10、SpO_2 値 93%未満及び 90%未満の発現割合と持続期間を表 2.7.6.9-12 示す。

SpO_2 は CNS7056 投与 1 分後に一過性の低下を示した。

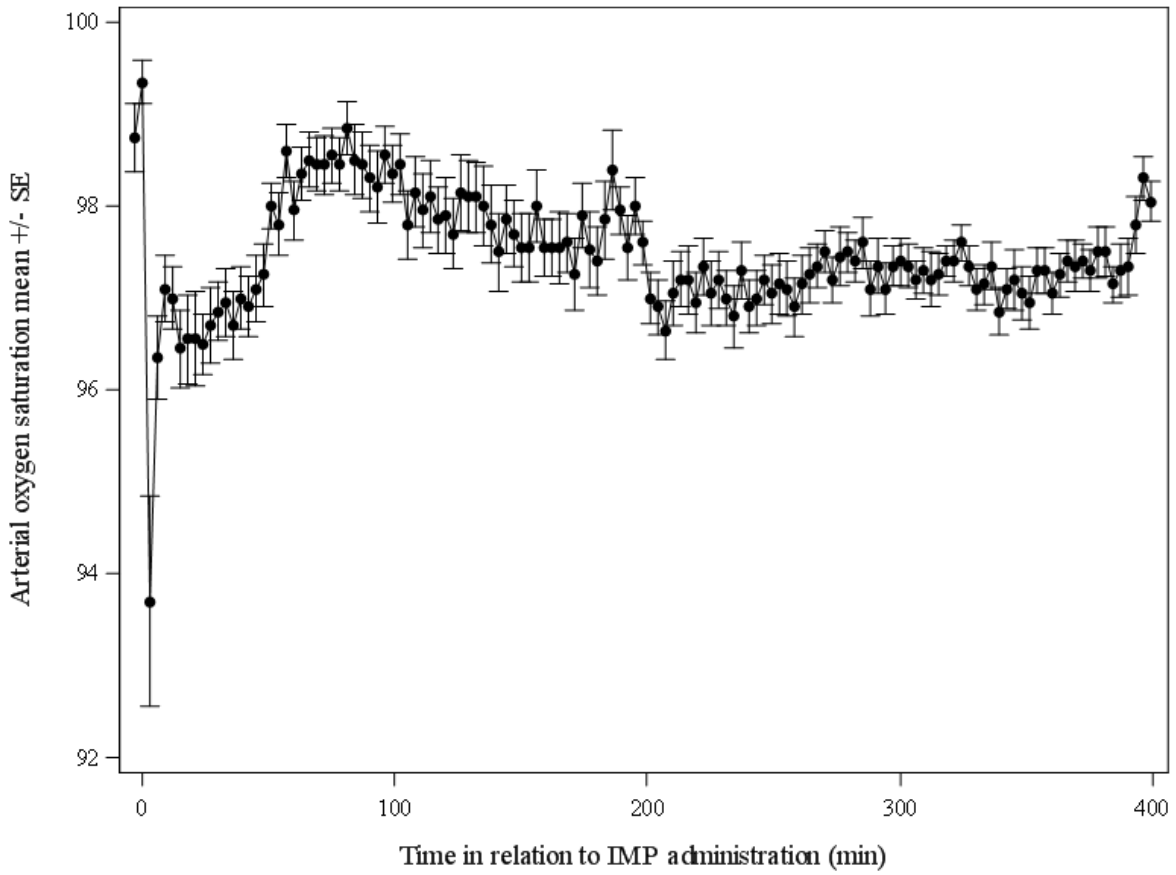
SpO_2 90%未満の事象が 8 名に 9 件発現し、持続期間（中央値）は 0.53 分であった。

SpO_2 93%未満の事象が被験者 15 名に 28 件発現し、持続時間（中央値）は 0.33 分であった。

鼻カニューレを介した酸素投与の事象は計 15 件で、持続時間（中央値）は 42 分であった。

下顎を用手的に挙上した事象は計 16 件で、持続時間（中央値）は 26 分であった。

バッグ/バルブ/マスク換気の事象は 2 件で、持続時間（中央値）は 0.08 分であった。



Abbreviations: IMP = investigational medicinal product

図 2.7.6.9-10　心血管パラメータ〔平均 SpO_2（%）〕の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 13〕

表 2.7.6.9-12　SpO_2 値 93%未満及び 90%未満の発現割合と持続期間（安全性解析対象集団）

	Characteristic	Statistics	Total (N=20)
S_aO_2 values <90%	Incidence	No. subjects with episode	8
		No. subjects without episode	12
		No. episodes	9
	Duration (min)	n (missing)*	8 (1)
		Mean (SD)	0.61 (0.24)
		Median	0.53
		25Q - 75Q	0.43 - 0.77
		Min - Max	0.4 - 1.1
S_aO_2 values <93%	Incidence	No. subjects with episode	15
		No. subjects without episode	5
		No. episodes	28
	Duration (min)	n (missing)*	27 (1)
		Mean (SD)	0.34 (0.25)
		Median	0.33
		25Q - 75Q	0.12 - 0.47
		Min - Max	0.1 - 1.1

Abbreviations: SaO_2 = Arterial oxygen saturation

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Table 29〕

(6) 通常心電図

通常心電図において、Visit 1 及び Visit 4 には臨床的に意義のある変化は認められなかった。Visit 1 及び Visit 4 の両測定日に徐脈性不整脈が認められた被験者は 1 名、Visit 1 又は Visit 4 いずれかの測定日に徐脈性不整脈が認められた被験者は各 1 名であった。Visit 1 及び Visit 4 の両測定日に洞性徐脈が認められた被験者は 1 名、Visit 4 に洞性徐脈が認められた被験者は 1 名であった。いずれも臨床的に意義はないと判断された。QTc 間隔の中央値は、全体で Visit 1（401 ms）から Visit 4（397 ms）で意義のある変化を示さなかった。QRS 波は Visit 1（96 ms）から Visit 4（94 ms）で安定していた。Visit 1 での心拍数の中央値は 61 bpm であり、Visit 4 では 70 bpm であった。Visit 1 及び Visit 4 の PR 間隔の中央値は 142 ms 及び 147 ms であった。全ての被験者において、Visit 1 及び Visit 4 に正常な洞調律が観察された。

(7) QTc 及び他の心電図パラメータに対する CNS7056 の影響の評価

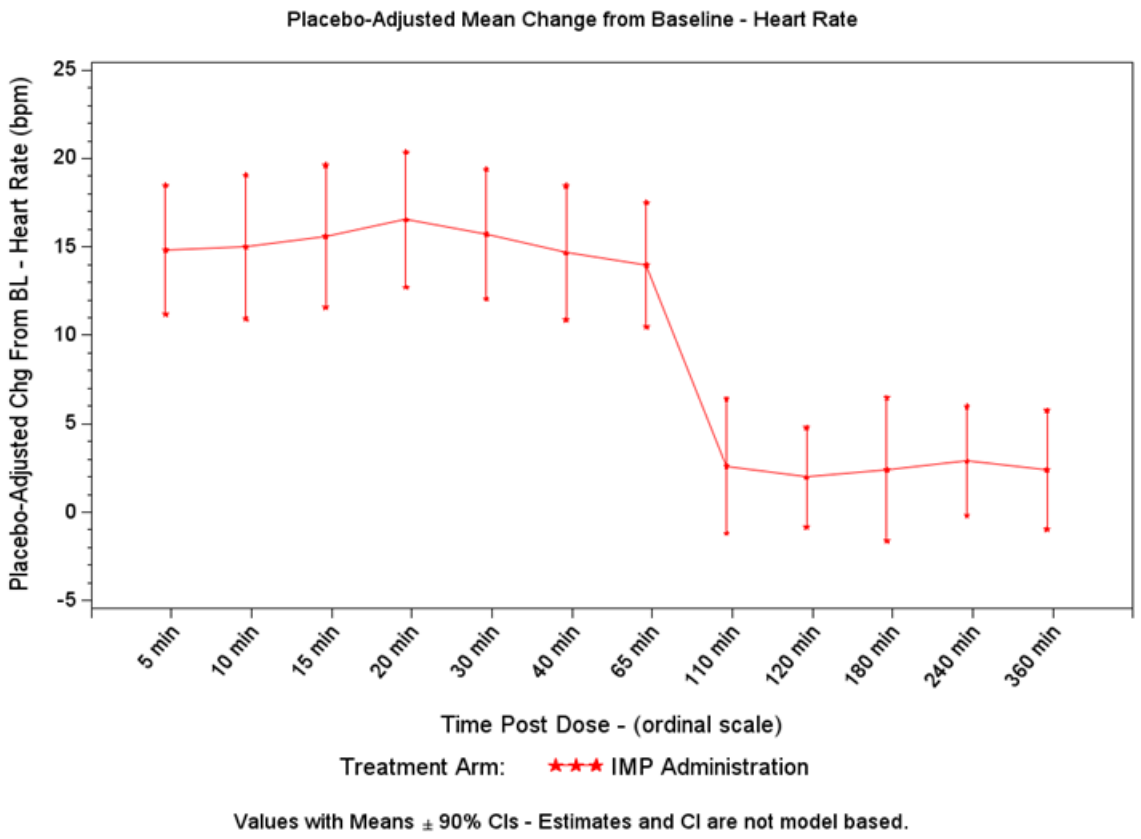
1) 心拍数

心拍数の推移図（ベースラインからプラゼボ補正した平均値）を図 2.7.6.9-11 に示す。

同じ測定時刻のベースライン値を用いた解析により、CNS7056 投与期間では、投与開始 5 分後から投与開始 65 分後（投与終了 30 分後）まで持続した約 15 bpm の心拍数（対照補正）の増加が示された。次の心電図測定時点までに、投与開始 110 分後（投与終了 75 分後）に、心拍数（対照補正）の平均変化量は約 3 bpm 低下した。

CNS7056 投与及び生理食塩液投与の両期間に、徐脈の外れ値基準を満たした被験者は 1 名、CNS7056 投与間に頻脈の外れ値基準を満たした被験者は 1 名であった。

これらの結果は予測したとおりで、5 mg/min の CNS7056 の投与が鎮静に加え、10～20 bpm の心拍数増加をもたらしたと考えられた。



Placebo = control phase measurement
Abbreviations: BL = baseline, IMP = investigational medicinal product

図 2.7.6.9-11　心拍数の推移（ベースラインからプラゼボ補正した平均値）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 14〕

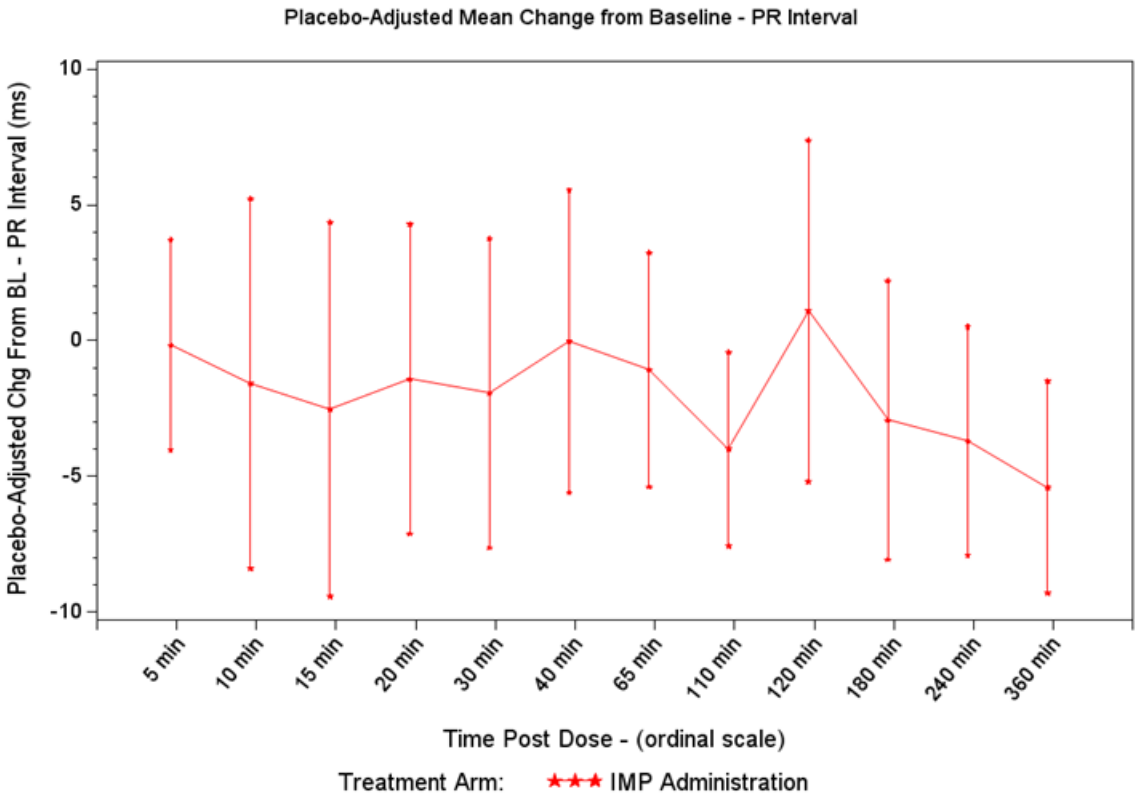
2)　PR 間隔及び QRS 間隔

PR 間隔及び QRS 間隔の推移図（ベースラインからプラゼボ補正した平均値）を図 2.7.6.9-12、及び図 2.7.6.9-13 に示す。

同じ測定時刻のベースライン値を用いた解析では、CNS7056 の PR 間隔に対する臨床的に意義のある変化は示されなかった。

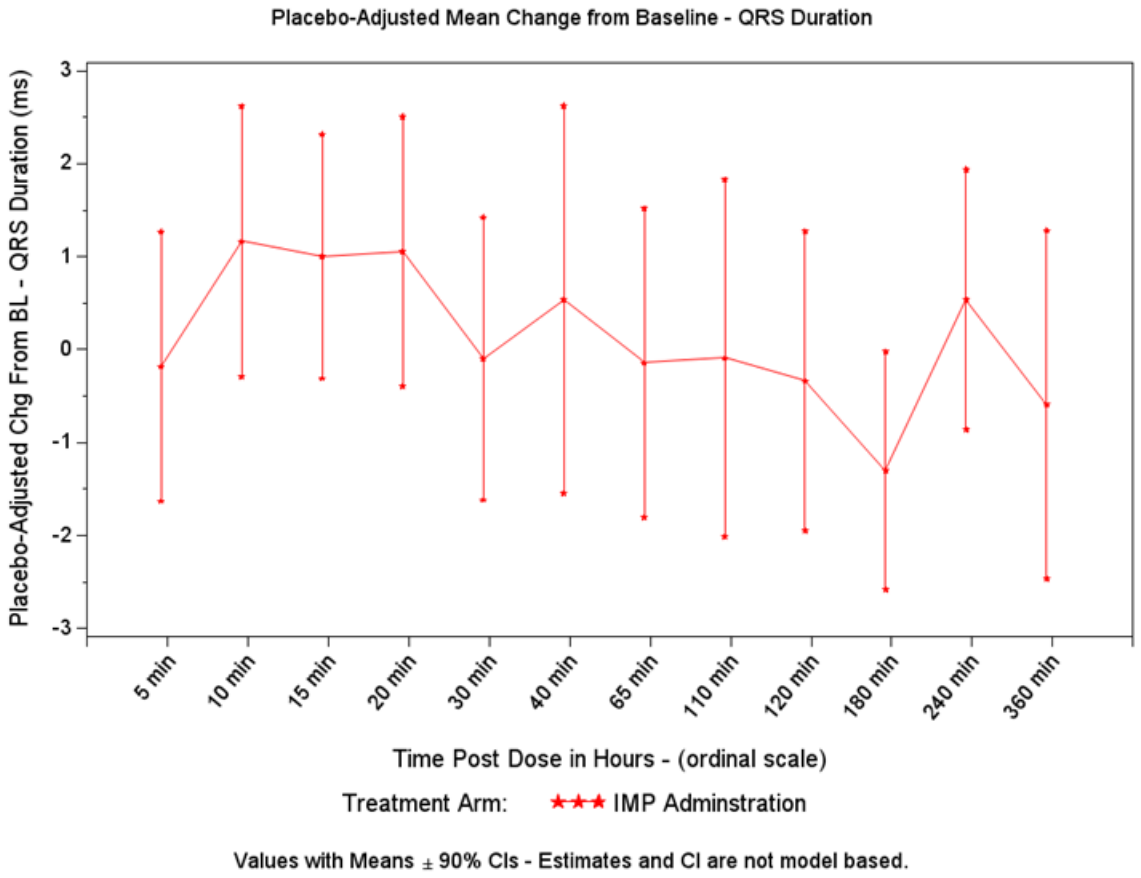
CNS7056 投与期間に PR 間隔の外れ値基準を満たした被験者は 1 名であった。CNS7056 投与期間中、この被験者のベースラインにおける PR 間隔は 168 ms であった。投与 65 分後（投与終了 30 分後）の PR 間隔（平均値）は 195 ms であった。しかし、この時点（1 分間隔で測定）の個々の 3 心電図の PR 間隔（平均値）は、それぞれ 165、168、及び 251 ms であった。同様に、投与 120 分後（投与終了 85 分後）の個々の 3 心電図の PR 間隔（平均値）は、264、262、及び 172 ms であった。PR 間隔の急激で大きな変化は、この被験者は二重の房室結節伝導路を有することを示唆した。このような被験者は、速伝導路から遅伝導路に「切り替え」の際、顕著な心拍数の変化を伴わず、非常に大きな PR 間隔の変化を有する可能性がある。CNS7056 の半減期は数分であるため、CNS7056 投与終了 30 分後の速伝導路及び 85 分後の遅伝導路における房室伝導の変化の所見は、CNS7056 の作用によるものではないと考えられた。

同じ測定時刻のベースライン値を用いた解析では、CNS7056 の QRS 間隔に対する臨床的に意義のある変化はなく、QRS の外れ値基準を満たした被験者はいなかった。



Placebo = control phase measurement
Abbreviations: BL = baseline, IMP = investigational medicinal product

図 2.7.6.9-12　PR 間隔の推移（ベースラインからプラゼボ補正した平均値）
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 15〕



Placebo = control phase measurement,
Abbreviations: BL = baseline, IMP = investigational medicinal product

図 2.7.6.9-13　QRS 間隔の推移（ベースラインからプラゼボ補正した平均値）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 16〕

3)　QTcI 間隔及び QTcF 間隔

心拍数は QT 期間に反比例するため、心室再分極に対する CNS7056 の作用を QTc 間隔に基づき評価した。QTc 解析の主要評価項目は QTcI、副次評価項目は QTcF とした。本治験のデータでは、QTcI は、QTcF と比較し、優れた QT 補正であった。特に、より短い RR 間隔（より高い心拍数）で、QTcF「過剰補正」QT は、心拍数が増加するにつれて QTcF が過度に増加した。個々の QT 補正法である QTcI は、心拍数に対するより多くの QT 補正を生じた。

a)　同じ測定時刻のベースライン値を用いた解析

対照補正後の QTc 間隔のベースラインからの推定値を表 2.7.6.9-13 に示す。

また、QTcl 間隔及び QTcF 間隔の推移図（ベースラインからプラゼボ補正した平均値）を、図 2.7.6.9-14 及び図 2.7.6.9-15 に示す。

QTcI の対照補正におけるベースラインからの最大変化量は、投与開始後 15 分で 3.7 ms（両側 90%信頼区間上限：8.5 ms）であった。いずれの CNS7056 測定時点においても、10 ms を超える上限値を示さず、心室再分極に対する CNS7056 の臨床的に意義のある変化の徴候を示さなかった。血漿中 CNS7056 平均濃度は、投与開始から 20 分後に 1.96 μg/mL でピークに達し、これに対応する QTcI に対するベースラインからの対照補正後の変化は 1.0 ms（両側 90%信頼区間上限：6.0 ms）であった。投与開始 30 分後の血漿中 CNS7056 濃度の平均値は 1.06 μg/mL であり、QTcI のベース

ラインからの対照補正後の変化は-0.8 ms（両側 90%信頼区間上限：4.5 ms）であった。

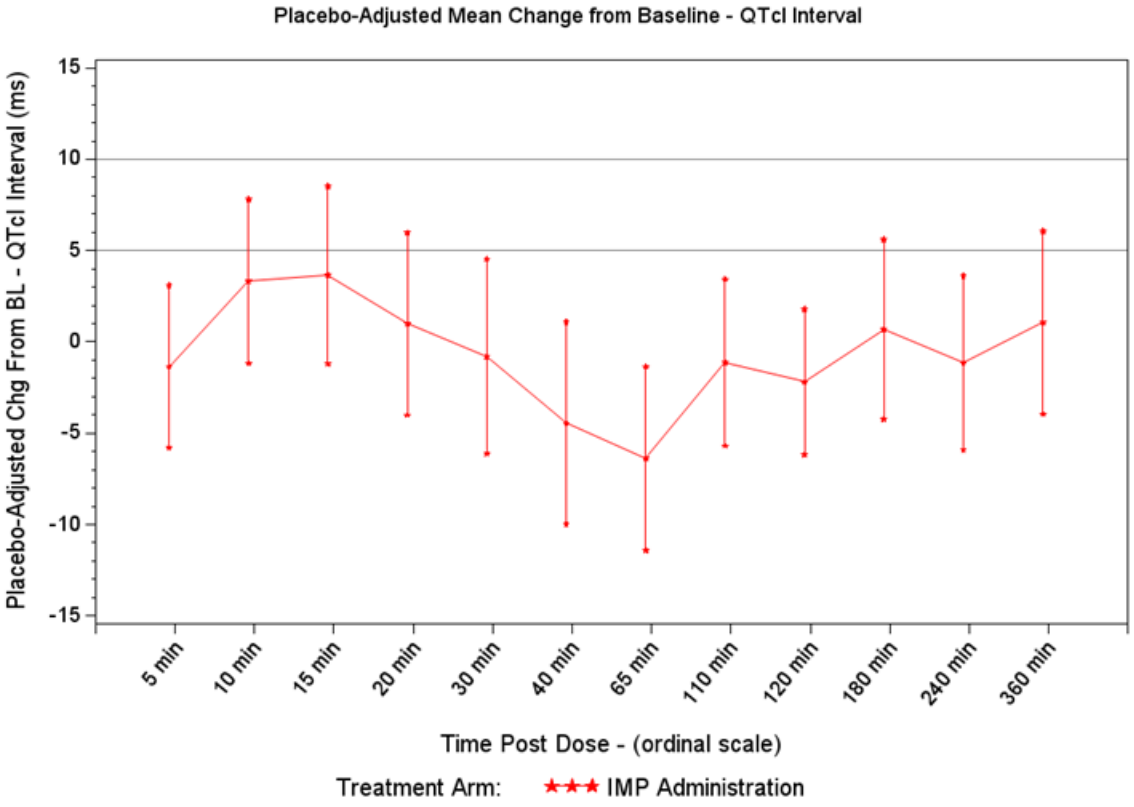
副次的評価項目として、QTcF を用いた同じ測定時刻のベースライン値を用いた解析も実施し、QTcF に対するベースラインからの最大の対照補正変化は、投与開始後 10 分及び 15 分で 12.3 ms（両側 90%信頼区間上限：15.7 及び 15.9 ms）であった。

投与開始から 30 分後、QTcF に対する対照補正におけるベースラインからの変化量は 7.7 ms（両側 90%信頼区間上限：12.2 ms）であった。心拍数に対する CNS7056 の大きな影響と心拍数の変化に対する QTcF による補正が不完全であることを考慮すると、QTcF の結果は HR 増加と交絡するため、信頼性が低いと考えられた。

表 2.7.6.9-13　対照補正後の QTc 間隔のベースラインからの推定変化量

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

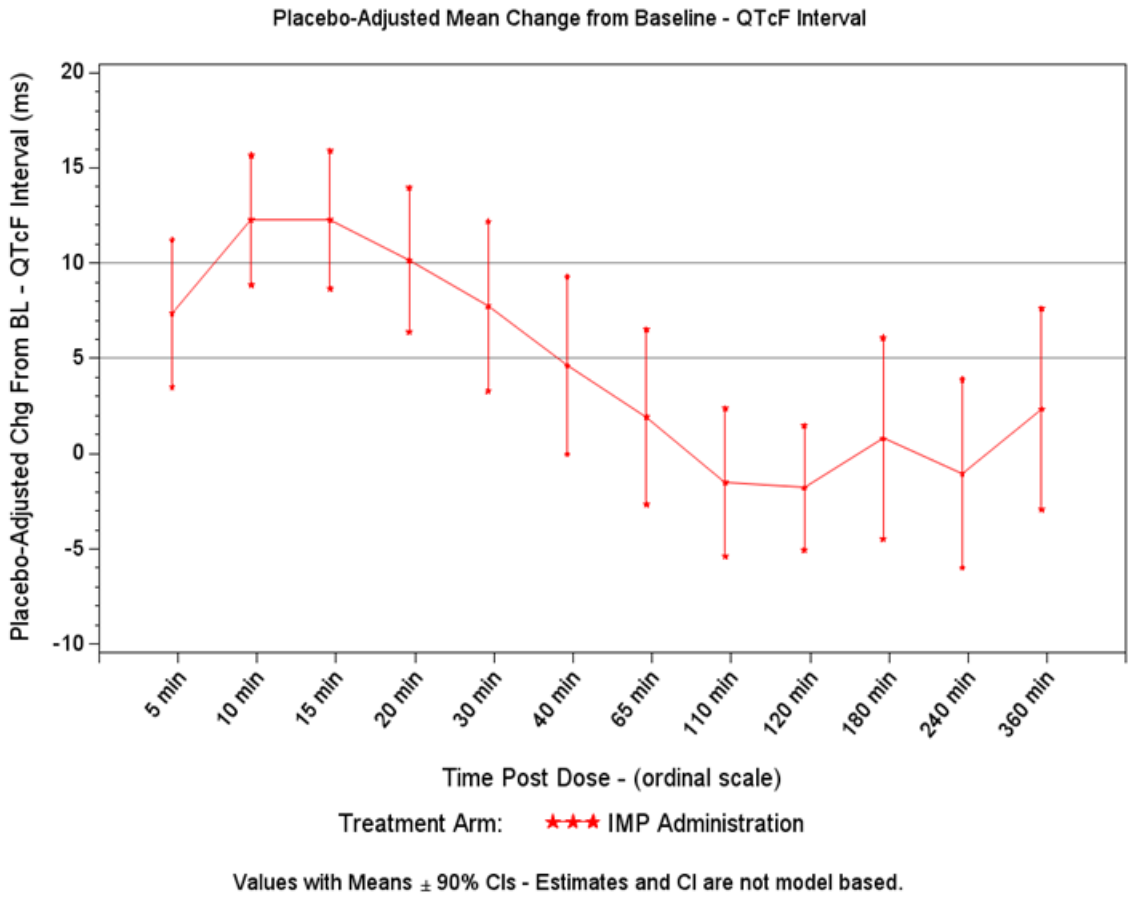
[1] The mean estimate and upper and lower confidence intervals are not model based estimates
[2] Lower/upper Bound = lower/upper 2-sided 90% (1-sided 95%) model-based confidence limit
[3] ECGs were extracted at listed times, but closest corresponding plasma samples were collected at 125, 155, 275, and 395 minutes.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Table 40〕



The 5 ms and 10 ms ΔΔQTcF bounds of regulatory interest are shown in gray.
Placebo = control phase measurement,
Abbreviations: BL = baseline, IMP = investigational medicinal product

図 2.7.6.9-14　QTcI 間隔の推移（ベースラインからプラゼボ補正した平均値）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 17〕



The 5 ms and 10 ms ΔΔQTcF bounds of regulatory interest are shown in gray.
Placebo = control phase measurement
Abbreviations: BL = baseline, IMP = investigational medicinal product

図 2.7.6.9-15　QTcF 間隔の推移（ベースラインからプラゼボ補正した平均値）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-017 試験（5.3.4.1-3）］Figure 18〕

b)　外れ値解析

外れ値解析は、少数の健康な被験者において、QT を延長する可能性がある薬剤に対して遺伝的に感受性のある個人を検出する能力がほとんどないため、探索的解析として実施した。しかし、特定の外れ値基準は、新たな異常 U 波、500 ms を超える新たな QTc の絶対期間及び 60 ms を超えるベースラインからの変化であった。QTcI 又は QTcF の外れ値基準を満たした被験者はいなかった。

非特異的な外れ値（QTcI 又は QTcF の場合）基準は、ベースラインからの 30～60 ms を超える変化であった。CNS7056 投与期間にこの基準を満たした被験者はなく、対照投与期間に QTcF 基準を満たした被験者は 1 名のみであったことから、治験担当医師により臨床的に意義はないと判断された。

c)　薬物動態-薬力学的解析

PK-PD モデルの結果、CNS7056 に対する QTcI の傾きは平坦からやや正（p 値 0.2164）であり、C_{max} における全体での対照及びベースラインによる予測補正値は 2.3 ms（90%両側信頼区間上限：3.9 ms）であった。これらのデータから、心室再分極に対する CNS7056 の臨床的に意義がある変化は示されなかった。また、CNS7054 の QTcI の傾きが平坦からわずかに負（p 値 0.0115）であ

り、C_{max} における全体での対照及びベースラインによる予測補正値は-3.2 ms（90%両側信頼区間上限：-1.0）であったことにより、これらのデータから、心室再分極に対する CNS7054 の臨床的に意義のある変化は示されなかった。

副次解析として、QTcF を用いて PK-PD モデルを繰り返した。CNS7056 に対する C_{max} における全体での対照及びベースラインによる予測補正値は 11.0 ms（90%両側信頼区間上限：12.5 ms）であった。

心拍数の大きな増加を考慮すると、QTcF の結果は QTcI を用いた結果よりもかなり信頼性が低いと考えられた。

ヒステリシスループを評価したところ、CNS7056 又は CNS7054 のΔΔQTcI と血漿中濃度との間に、意義のあるヒステリシスは認められなかった。

さらに、ΔQTcI と CNS7056 及び CNS7054 の血漿中濃度との関連性について、(モデルではない)生データを用いたデシルプロットを構築した。各々の症例において、デシルプロットはデシル値と平均回帰直線及び信頼区間の上限/下限の間の良好な一致を示した。

(8) 形態学的解析

本治験で新たに心電図の形態学的な有害事象を発現した被験者は 1 名のみであった。本被験者はベースライン時に前方誘導で平坦な T 波を有し、CNS7056 投与期間中に投与開始 240 分後（投与終了 210 分後）に前方 T 波逆転を発現した。これらの T 波の変化について、臨床的意義は明らかではなかった。

2.7.6.9.8 結論

(1) 有効性（薬力学的作用）の結論

Mammillary コンパートメントモデルを用い、CNS7056 とその代謝物 CNS7054 の PPK モデルの構築に成功した。構築された PK モデルにより、CNS7056 の投与法の開発及び TCI 投与を可能とすることが期待された。

長期持続投与後の CNS7056 の PK は、既に報告されている 1 分間の急速投与後の PK と類似していた。

年齢は PK に影響がなく、体重は分布容積にわずかな影響しか示さなかった。クリアランスは体重の影響を受けなかったため、維持用量は体重で調整する必要はなく、mg/kg 単位の投与は不要であると考えられた。

鎮静の臨床的尺度としての MOAA/S スコアに関する PPD モデルの構築を、シグモイド確率関数を用いて成功した。

MOAA/S スコアの PD モデルは、約 3 分のピーク到達時間で比較的早い鎮静開始、約 10 分の CSHT によって速い回復を示した。MOAA/S スコアにつき、PD に関する年齢及び体重の影響はみられなかった。

NCT は、2 相で特定の時間経過を示すため、モデル化することが困難であり、血漿効果平衡時間が異なる 2 つのシグモイド条件が必要であった。

NCT は MOAA/S スコアと相関が小さく、一致しない関係性を示したため、CNS7056 を単独投与した場合の鎮静効果のモニタリングには適していないと考えられ、鎮静の臨床的徴候も考慮する必要があった。

鎮静の臨床尺度として MOAA/S スコアを良好に予測する確率を有する適切な EEG 変数として、

EEG 変数ベータ比を同定した。ベータ比の PPD モデルは、標準 E_{max} モデルを用いて良好に開発できた。ベータ比において、PD に関する年齢及び体重の影響はみられなかった。

(2) 安全性の結論

本治験期間中、TEAE が 20 名中 18 名（90.0%）に 41 件報告された。

重篤な TEAE、死亡に至る TEAE、及び CNS7056 の投与を中止した TEAE はみられなかった。TEAE を発現した全ての被験者は回復し、TEAE は後遺症なく消失した。

主な TEAE は、酸素飽和度低下（15 名、75.0%）、ジスキネジア（9 名、45.0%）、及び咳嗽（4 名、20.0%）であった。

TEAE を発現した 18 名（90.0%）全例が 1 件以上の CNS7056 との関連性が否定できないと判断された TEAE を発現した。報告された計 41 件の TEAE のうち、39 件は CNS7056 との関連性が否定できないと判断された。酸素飽和度低下（15 名、75.0%）及び無呼吸（1 名、5.0%）は治験薬と「関連あり」、ジスキネジア（9 名、45.0%）は治験薬と「おそらく関連あり」、咳嗽（4 名、20.0%）、精神運動亢進、しゃっくり、くしゃみ、及び潮紅（各 1 名、各 5.0%）は治験薬と「関連あるかもしれない」と治験担当医師により判断された。

TEAE の重症度は、大部分（31/41 件、80.5%）が軽度であり、高度の TEAE はみられなかった。中等度の TEAE は、酸素飽和度低下（8 名、40.0%）及び無呼吸（1 名、5%）であった。

全身麻酔に適した用量が投与されたため、酸素飽和度低下の発現割合が高かったと考えられた。なお、刺激を伴わない自発的反復運動やミオクローヌス（MedDRA-PT「ジスキネジア」）は、全身麻酔に曝露した患者のほとんどに認められ、ベンゾジアゼピン系薬剤の副作用として知られている。

臨床検査項目（血液生化学検査、血液学的検査、及び凝固検査）では、臨床的に意義のある変化はみられなかった。バイタルサインにおいても、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

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

(3) 全般的結論

CNS7056 はクリアランスが高く、分布容積が小さく、半減期が短く、鎮静の発現及び回復も速いため、良好にコントロールができる薬剤であることが示された。

NCT のモデリングは濃度 - 効果が複雑なため、困難であり、NCT と MOAA/S スコア間は比較的小さな関連性を示した。EEG 変数ベータ比は、CNS7056 の鎮静作用をモニタリングするのに適したパラメータであると考えられた。

CNS7056 は QTc に直接的な影響を及ぼさないことが示され、CNS7056-005 試験での最初の投与 2 分以内に認められたわずかな QTc 増加は、心室再分極に対する急速な心拍数変動及び QT-RR ヒステリシスの影響であり、CNS7056 の直接的な作用ではないことが確認された。

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）

2.7.6.10.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.10-2 に示す。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概略

治験実施計画書番号	ONO-2745-05
治験の標題	ONO-2745 後期第 II 相/第 III 相試験 全身麻酔を施行する手術患者におけるプロポフォールを対照とした多施設共同、無作為化、並行群間、比較試験
開発フェーズ	後期第 II 相/第 III 相
目的	ONO-2745 の全身麻酔の導入及び維持に対する有効性及び安全性を、全身麻酔を施行する手術患者を対象に、プロポフォールを対照とした多施設共同、無作為化、並行群間、比較試験により検討する。 - 有効性の主要評価項目は「術中覚醒・記憶の有無」、「鎮静作用に対する救済処置の有無」、及び「体動の有無」の 3 指標から成る複合的評価指標である「全身麻酔薬としての機能」とし、プロポフォールに対する非劣性を検証する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、単盲検、並行群間比較
治験方法	被験者を以下の 3 群に 2 : 2 : 1 の割合で無作為に動的割付を実施した。動的割付には、下記を調整因子とする最小化法を用いた。 - 年齢（20 歳以上 65 歳未満、65 歳以上） - ASA 分類（I、II） - 手術中の局所麻酔（脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック）施行予定の有無 - 治験実施施設

薬剤	麻酔導入時	麻酔維持時
ONO-2745	6 mg/kg/h	1 mg/kg/h （適宜増減、上限 2 mg/kg/h）
ONO-2745	12 mg/kg/h	1 mg/kg/h （適宜増減、上限 2 mg/kg/h）
プロポフォール	2.0～2.5 mg/kg	4～10 mg/kg/h

本治験では ONO-2745 群とプロポフォール群については評価者盲検は行わず、被験者に対する単盲検の試験デザインで実施した。また、麻酔導入時の ONO-2745 群の 2 群（6 又は 12 mg/kg/h 群）については二重盲検の試験デザインで実施した。 【用法・用量】 ONO-2745 群に対しては、6 又は 12 mg/kg/h の投与速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与し、意識消失後、1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、手術終了まで被験者の全身状態を観察しながら適宜増減した（上限 2 mg/kg/h）。 プロポフォール群に対しては、0.2～0.25 mL/kg（プロポフォールとして 2.0～2.5 mg/kg）を緩徐に投与し、意識消失後、原則 0.4～1 mL/kg/h（プロポフォールとして 4～10 mg/kg/h）の投与速度で静脈内持続投与し、手術終了まで被験者の全身状態を観察しながら適宜増減した。 なお、麻酔導入時に ONO-2745 を 2.5 分間静脈内持続投与又はプロポフォールを 0.2～0.25 mL/kg 投与しても意識消失が認められない場合、他の鎮静剤で麻酔導入及び引き続き麻酔維持を行うこととした。 また、麻酔維持中に覚醒徴候（血圧・心拍数の変動、流涙、発汗など）が認められ、緊急対処が必要と判断される場合は、以下のとおりとした。 ・ ONO-2745 群：ONO-2745 の静脈内急速投与（最大 12 mg/kg/h の投与速度で最大 1 分間投与）を行うことができる。引き続き覚醒徴候が認められる場合、ONO-2745 の投与を中止し、他の鎮静剤に切り替える。 ・ プロポフォール群：プロポフォールの用量調節では対処できず、引き続き覚醒徴候が認められる場合、プロポフォールの投与を中止し、他の鎮静剤に切り替

	える。 治験期間を通して有効性及び安全性を検討した。
対象	【対象】 全身麻酔を施行する手術患者 【選択基準】 1. 年齢（同意取得時）：20 歳以上 2. 性別：不問 3. 体重：100 kg 以下 4. 気管挿管（経口又は経鼻）による人工呼吸管理を施行予定の者 5. 少なくとも手術前日から手術翌日までの 3 日間、入院予定の者 6. ASA 分類：I～II の者 7. 妊娠可能な女性の場合、同意取得日から治験薬投与前までの妊娠検査（血清又は尿）が陰性、かつ治験期間中（同意取得時から全ての規定の観察が終了するまで）避妊を行うことに同意した者 - 最終月経より 1 年以上経過している者あるいは外科的処置（外科的避妊、両卵巣摘出、子宮摘出など）を受けた者は妊娠不可能と判断する。 - なお、対象となる手術が子宮摘出術など、手術後に妊娠能力を失うことが明らかな場合に限り、問診による妊娠の有無の確認のみでもよいこととした。 【除外基準】 1. 治験薬投与 1 日目の手術室入室時から気管挿管完了までに局所麻酔（脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック）を施行予定の者〔ただし、硬膜外カテーテル挿入時のテスト目的での使用（3 mL 以下）は可能とした〕 2. 今回施行される手術が肝切除術、肝移植術の者 3. 開心術など、今回施行される手術で人工心肺装置を使用する者 4. コントロール不良な高血圧患者（例：降圧剤服用下で収縮期血圧 160 mmHg 以上） 5. 治験薬投与開始前 7 日から手術室入室前までの一般臨床検査において、総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上、AST（GOT）又は ALT（GPT）が施設正常値の 2.5 倍以上（あるいは 100 IU/L 以上）のいずれかに該当する者 6. 治験薬投与開始前 7 日から手術室入室前までの一般臨床検査において、血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上の者 7. 緊急手術の者 8. 予定手術時間が 1 時間未満の者 9. 手術後も継続して気管挿管下で呼吸管理が必要であり、速やかに抜管ができないと予想される者 10. ベンゾジアゼピン系薬剤に対し耐性がある者 11. ベンゾジアゼピン系薬剤、プロポフォール、レミフェンタニル塩酸塩、フェンタニルクエン酸塩、ロクロニウム臭化物、スガマデクスナトリウム、フルマゼニル、あるいはその他の麻酔剤に対し過敏症の既往のある者 12. 急性狭隅角緑内障の者 13. 重症筋無力症又は筋無力症候群の者 14. ショック又は昏睡状態の者 15. 急性アルコール中毒の者 16. 長期間ベンゾジアゼピン系薬剤を投与されているてんかん者 17. 生体の電気的インピーダンス測定センサを使用したレート応答型心臓ペースメーカーを装着している者 18. 脳の器質的な異常などにより、BIS 値が適切に測定できない可能性がある者 19. ベンゾジアゼピン系薬剤が投与されている場合、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与終了時から治験薬投与開始時までに、そのベンゾジアゼピン系薬剤の半減期（活性代謝物が存在する場合はその半減期）の 5 倍以上の期間が経過していない者 20. 手術中に大量（例：循環血液量の 15%以上）の出血が予想される者 21. 重篤なアレルギー既往のある者 22. 薬物依存、アルコール依存を合併している、あるいは既往のある者 23. 授乳中の者 24. 他の全ての治験薬の投与（臨床研究による投与や、新配合、新剤形も含む）終了後から治験薬投与開始までに 120 日を経過していない者

	なお、承認済みの対照薬や基礎治療薬はこれに含まない 25. 認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される者 26. 過去に ONO-2745 と同一成分（レミマゾラム）の薬剤の投与を受けた者 27. その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時： 計 325 名〔ONO-2745 群 260 名（1 群 130 名）、プロポフォール群 65 名〕 【設定根拠】 ONO-2745 各群及びプロポフォール群の有効率を 96%と仮定し、非劣性マージンを 10%、有意水準を片側 2.5%、検出力を 90%と設定して 12 mg/kg/h 及び 6 mg/kg/h のプロポフォールに対する有効性主要評価項目の差の 95%信頼区間の下限値が-10%以上となるように設定した。信頼区間の算出は Wilson の方法を用いた。 以上より必要となる被験者数は ONO-2745 各群：プロポフォール群を 2：1 とすると、ONO-2745 各群 118 名、プロポフォール群 59 名となる。ここに中止・脱落を約 10%含め、ONO-2745 各群 130 名、プロポフォール群 65 名を設定した。なお、一般的に高齢者では非高齢者と比較して鎮静作用が強く発現すること、あるいは、血圧低下や呼吸抑制などの副作用が発現しやすいことが知られているため、高齢者を含む患者集団において ONO-2745 の有効性及び安全性を評価する目的で、65 歳以上の被験者を ONO-2745 各群においてそれぞれ 36 名以上、プロポフォール群において 18 名以上、中止・脱落を約 10%含め、ONO-2745 各群 40 名以上、プロポフォール群 20 名以上を集積することとした。 解析時： 登録例数：391 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 158 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 156 名、プロポフォール群 77 名） 安全性解析対象集団数：375 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 150 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 150 名、及びプロポフォール群 75 名） 主たる解析対象集団〔最大の解析対象集団（FAS）〕数：375 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 150 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 150 名、及びプロポフォール群 75 名） 副次的な解析対象集団〔治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）〕数：342 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 138 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 134 名、及びプロポフォール群 70 名）
治験薬	被験薬：1 バイアル中に ONO-2745 として 50 mg 含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：X282P） 対照薬：1 バイアル中にプロポフォールとして 500 mg 含有する乳濁性注射液（ロット番号：82920）
併用薬剤	【併用可能薬】 各薬剤の投与量は下記のとおりとするが、被験者の年齢、全身状態に応じて適宜増減できるものとした。 ＜麻酔導入時＞ ・ レミフェンタニル塩酸塩：治験薬投与開始前から 0.25～0.5 μg/kg/min（静脈内持続投与） ・ ロクロニウム臭化物：意識消失後、気管挿管前に 0.6～0.9 mg/kg（静脈内投与） ＜麻酔維持時＞ ・ レミフェンタニル：0.25 μg/kg/min（最大 2.0 μg/kg/min）（静脈内持続投与）、浅麻酔時には 0.5～1.0 μg/kg を追加投与（静脈内投与） ・ ロクロニウム臭化物：0.1～0.2 mg/kg（静脈内投与）、又は 7 μg/kg/min（静脈内持続投与） ＜手術終了時＞ ・ スガマデクスナトリウム：手術終了時を目安に必要に応じて 2～4 mg/kg（静脈内投与） ・ フルマゼニル：ONO-2745 の投与終了後 30 分以上経過しても開眼が認められない場合は 0.2 mg、必要に応じて 0.1 mg ずつ追加投与（静脈内投与） 【併用禁止薬】 ＜治験薬投与前〔治験薬投与開始時から遡り、各ベンゾジアゼピン系薬剤の半減期（活性代謝物が存在する場合はその半減期）の 5 倍までの期間内）から治験薬投与 1 日目の有効性評価終了時まで禁止される薬剤＞ ・ ベンゾジアゼピン系薬剤 ＜治験薬投与前 24 時間から治験薬投与開始まで禁止される薬剤＞

	・　麻酔前投薬（アトロピン硫酸塩、ヒドロキシジン塩酸塩など） ＜治験薬投与前 24 時間から治験薬投与 1 日目の有効性評価終了時まで禁止される薬剤＞ ・　静脈麻酔剤（ただし、プロポフォール群におけるプロポフォールは除く） ・　吸入麻酔剤 ・　ベンゾジアゼピン系薬剤以外の抗不安薬 ・　睡眠薬〔手術当日（前夜）の午前 0 時までに限りゾルピデムの使用可〕 ・　抗精神病薬 ・　フルマゼニル（ONO-2745 の投与終了後 30 分以上経過しても開眼が認められない場合はフルマゼニル投与可） ＜治験薬投与 1 日目の手術室入室時から気管挿管完了まで禁止される薬剤＞ ・　局所麻酔（脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック） ・　レミフェンタニル塩酸塩以外の麻薬性鎮痛剤及び非麻薬性鎮痛剤 ＜治験薬投与前 120 日から全ての規定の観察終了時まで禁止される薬剤＞ ・　ONO-2745 及びプロポフォール以外の全ての治験薬（臨床研究による投与や、新配合、新剤形も含む。なお、承認済みの対照薬や基礎治療薬はこれに含まない） 【救済処置薬】 麻酔中の血圧又は心拍数の変動に対して、以下の場合には救済処置を行うことができることとした。原則、以下の基準に該当しない場合の予防的な処置は行わないこととした。ただし、以下の基準に該当しない場合でも、緊急対処が必要な場合はこの限りでないこととした。 ・　血圧低下（非観血的に測定した収縮期血圧が連続する 2 時点以上で 80 mmHg 未満に低下）：アドレナリン、ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩、エフェドリン塩酸塩、エチレフリン塩酸塩、フェニレフリン塩酸塩など ・　血圧上昇（非観血的に測定した収縮期血圧が連続する 2 時点以上で 150 mmHg 以上に上昇）：ニカルジピン塩酸塩、ニフェジピン、ヒドララジン塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、ニトロプルシドナトリウム水和物など ・　心拍数低下（心拍数が 50 回/分未満に低下）：アトロピン硫酸塩など ・　心拍数上昇（心拍数が 100 回/分以上に上昇）：ランジオロール塩酸塩、エスモロール塩酸塩など
評価項目/評価基準	【有効性】 ＜主要評価項目＞ 全身麻酔薬としての機能〔下記の 1～3 の 3 指標から成る複合指標〕。なお、主要評価項目の評価方法は、3 指標の全てが「無」に該当する被験者を有効、3 指標のうち 1 つでも「有」に該当する被験者を無効と評価した。 1.　術中覚醒・記憶の有無 2.　鎮静作用に対する救済処置の有無 3.　体動の有無 ＜副次評価項目＞ 1.　治験薬投与開始から意識消失までの時間 2.　術中覚醒・記憶の有無 3.　鎮静作用に対する救済処置の有無 4.　体動の有無 5.　各時点の BIS 値 6.　治験薬投与終了から開眼までの時間 7.　治験薬投与終了から抜管までの時間 8.　治験薬投与終了から生年月日を言えるまでの時間 9.　治験薬投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの時間 10.　麻酔深度の調節性（1．良好、2．ほぼ良好、3．不十分） 【安全性】 1.　有害事象 2.　副作用 3.　一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） 4.　理学的検査〔血圧・心拍数（臥位）、呼吸数、体温（深部温）、SpO_2〕 5.　心電図検査（安静時 12 誘導心電図、モニター心電図） 6.　収縮期血圧が 80 mmHg 以上 150 mmHg 未満を維持できた時点の総時点における割合

	7. 昇圧剤の使用回数 8. 治験薬投与部位の観察 9. 興奮状態の観察 【薬物動態】 血漿中 ONO-2745 及び血漿中 ONO-2745 代謝物（ONO-IN-252）濃度
統計的手法	【有効性の解析】 ＜解析対象集団＞ 有効性評価項目における主たる解析対象集団は FAS とし、副次的な解析対象集団を PPS とした。 ＜解析方法＞ 主要評価項目 各投与群に対し、主要評価項目の有効率を算出した。また、ONO-2745 各群のプロポフォール群に対する差及び差の両側 95%信頼区間を算出した。更に、① ONO-2745 12 mg/kg/h 群とプロポフォール群、② ONO-2745 6 mg/kg/h 群とプロポフォール群の順で信頼区間を算出し､信頼区間の下限値が-10%を上回る場合に非劣性を検証できたこととした。ただし、①の比較で非劣性が検証できない場合は、②の比較は行わないこととした。 副次評価項目 1. 2～4 の各項目に対し、投与群ごとに有効率を算出した。また、ONO-2745 各群のプロポフォール群に対する差及び 12 mg/kg/h 群の 6 mg/kg/h 群に対する差の両側 95%CI を算出し、χ^2 検定を行った。 2. 1、6、7、8、9 に対し、投与群ごとに要約統計量を算出した。また、ONO-2745 各群のプロポフォール群に対する差及び 12 mg/kg/h 群の 6 mg/kg/h 群に対する差の両側 95%信頼区間を算出し、t 検定を行った。また、6～9 の項目に対し、Kaplan-Meier 曲線を作成した。 3. 5 に対し、投与群及び時点ごとの要約統計量を算出した。 4. 4、10 に対し、投与群ごとに頻度分布を算出した。 【安全性の解析】 ＜解析対象集団＞ 安全性評価項目における解析対象集団は安全性解析対象集団とした。 ＜解析方法＞ 1. 有害事象、副作用、血圧低下の副作用の発現割合を投与群ごとに算出した。有害事象は最新の MedDRA/J（Ver.16.1）を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に投与群ごとに被験者数及び発現割合を集計した。 2. 有害事象（自覚症状、他覚所見、及び一般臨床検査）は、SOC 別、項目別などの集計を投与群ごとに行った。 3. 臨床検査値について、評価時期、投与群ごとに連続量の項目は要約統計量を算出し、順序尺度の項目は頻度分布を作成した。また、一般臨床検査の異常値の割合を集計した。 4. 理学的検査について、評価時期、投与群ごとに要約統計量を算出した。 5. 心電図について、評価時期、投与群ごとに正常及び異常の割合を算出した。また、心電図パラメータ（RR 間隔、QT 時間、QTc 時間など）は、評価時期、投与群ごとに要約統計量及び頻度分布を算出した。 6. 収縮期血圧が 80 mmHg 以上 150 mmHg 未満を維持できた時点の総時点における割合を投与群ごとに算出した。 7. 昇圧剤の投与回数を投与群ごとに算出した。 8. 血圧又は心拍数の変動に対する救済処置の回数を投与群ごとに算出した。 9. 治験薬投与部位の観察、興奮状態の観察を投与群ごとに集計した。
治験実施施設	日本（49 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（最後の被験者の完了日）
公表論文	該当なし

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.10-2　試験スケジュール

	観察期	治験薬投与 1 日目（手術開始日）									治験薬投与終了後 24 時間	治験薬投与中止時	治験中止時
		手術室入室時[15]	麻酔導入					麻酔維持中（気管挿管後～手術終了）	治験薬投与終了～抜管、回復期間	退室時			
	-28 日～		治験薬投与開始直前[16]	0 分	意識消失時	意識消失後 2 分	気管挿管直後						
文書同意取得	●												
患者背景[1]	●												
身長・体重[2]	●												
一般臨床検査（採血・採尿）	●[17]										●		○
妊娠検査[3]	●												
治験薬投与				←	—	—	—	→					
血圧[4]・心拍数	●	← *	*		*	*	*	*[20]	*[20] →		●	○	○
呼吸数		●	●				←[19]	→		●		○	○
体温[5]	●	●	●				←[19]	→		●	●	○	○
SpO_2		← *	*		*	*	*	*[20]	*[20] →			○	○
モニター心電図		←	—	—	—	—	—	—	→				
12 誘導心電図	●[18]										●		○
BIS 値		← *	*		*	*	*	*[20]	*[20] →			○	
意識消失時刻[6]					●								
開眼時刻[7]									← →				
生年月日を言えた時刻[8]									← →				
抜管時刻[9]									← →				
退室の基準を満たした時刻[10]									← →				
術中覚醒の有無					←	—	—	[21] →					
記憶の有無[11]										●	●		○
鎮静作用に対する救済処置の有無				←	—	—	—	[22] →					
体動の有無					←	—	—	[21] →					
麻酔深度の調節性				←	—	—	—	→					
治験薬投与部位の観察				←	—	—	—	—	—	→		○	○
興奮状態の観察				←	→								
有害事象				←	—	—	—	—	—	→		○	○
併用薬剤・併用療法[12]		←	—	—	—	—	—	—	—	→		○	○
手術の情報[13]		←	—	—	—	—	—	→					
薬物動態用採血[14]								←	—	→		○	

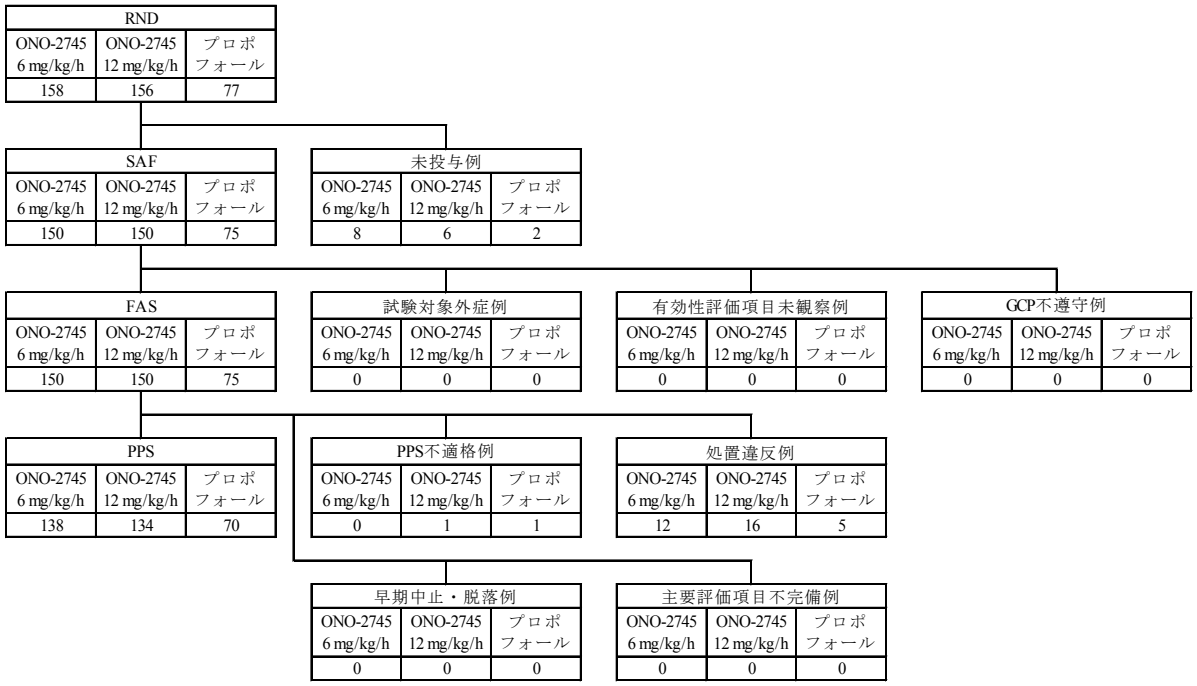
<レミマゾラムベシル酸塩>

●は必須項目を示す。○は可能な限り実施する項目を示す。
* 各測定ポイントでのデータを記録した。
1) 被験者識別コード、文書同意取得日、適格性、生年月日、ASA 分類、性別、飲酒・喫煙状況、既往歴（1 年以内）、及び合併症を記録した。
2) 身長は治験薬投与前まで、体重は治験薬投与前 7 日から治験薬投与前までの最新の測定値とした。
3) 妊娠可能な女性被験者のみ実施した。
4) 非観血的測定とした。
5) 気管挿管直後から治験薬投与終了までは深部温を測定した。
6) 治験薬投与開始時から被験者に数をカウントさせ、応答が消失した時点から肩を揺すったときの反応の有無を 5 秒ごとを目安に確認した。肩を揺すったときの反応が消失した時点を意識消失とした。
7) 治験薬投与終了から 30 秒ごとを目安に確認した。
8) 抜管後、30 秒ごとを目安に確認した。
9) 治験薬投与終了後、抜管の基準を全て満たすことを確認し、抜管を開始した。
10) 抜管後、退室の基準を全て満たすことを確認し、退室の可否を判断した。
11) Brice の質問表を用いて麻酔中の記憶の有無を評価した。
12) 治験薬投与開始前は、レミフェンタニル塩酸塩及びロクロニウム臭化物の投与状況のみ記録し、治験薬投与開始後から治験薬投与終了後 24 時間の全ての規定の観察が終了するまでは全ての併用薬剤及び併用療法の実施状況を記録した。
13) 手術対象の疾患名、術式名、手術部位、手術日、気管挿管時刻、及び手術時間を記録した。
14) 可能な限り実施した。気管挿管後 5 分、治験薬投与終了直前、治験薬投与終了又は中止後 5～15 分、治験薬投与終了又は中止後 15～60 分を目安に採血した。
15) 手術室入室後からレミフェンタニル塩酸塩投与開始前までに実施した。
16) レミフェンタニル塩酸塩投与開始直後から治験薬投与開始前までに実施した。
17) 治験薬投与開始前 7 日からレミフェンタニル塩酸塩投与開始前に実施した。
18) 治験薬投与開始前 28 日からレミフェンタニル塩酸塩投与開始前に実施した。
19) 気管挿管直後～治験薬投与終了まではモニタリングのみとした。
20) 麻酔維持中は 5 分ごと及び治験薬投与終了直前のデータを記録した。治験薬投与終了後から退室が可能と判断されるまでは 5 分ごとに記録した。
21) 手術終了まで評価した。
22) 治験薬投与終了まで評価した。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］9.1.6〕

2.7.6.10.2 被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を図 2.7.6.10-1 に示す。

本治験において組み入れられた被験者は 391 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 158 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 156 名、及びプロポフォール群 77 名）であった。安全性解析対象集団の採用被験者数は 375 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 150 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 150 名、及びプロポフォール群 75 名）、FAS の採用被験者数は 375 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 150 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 150 名、及びプロポフォール群 75 名）、及び PPS の採用被験者数は 342 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 138 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 134 名、及びプロポフォール群 70 名）であった。



各解析対象集団からの除外理由について，1被験者が複数の除外理由に該当する場合がある．

図 2.7.6.10-1 被験者の内訳

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］図 10-1-1〕

2.7.6.10.3 解析対象

本治験に組み入れられた被験者 391 名に対し、有効性の主たる解析対象集団である FAS は 375 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 150 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 150 名、及びプロポフォール群 75 名）、副次的な解析対象集団である PPS は 342 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 138 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 134 名、及びプロポフォール群 70 名）であった。

治験実施計画書及び統計解析計画書に従い、有効性評価項目における主たる解析対象集団は FAS とし、副次的に PPS での解析も行った。処置違反例に該当する被験者 33 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 12 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 16 名、及びプロポフォール群 5 名）を、治験実施計画書の規定に従い、PPS 不採用、FAS、及び安全性解析対象集団採用とした。

2.7.6.10.4 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 2.7.6.10-3 に示す。

表 2.7.6.10-3　人口統計学及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

項目	投与群	ONO-2745		プロポフォール
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
全被験者		150	150	75
性別	男性	80 (53.3)	76 (50.7)	42 (56.0)
	女性	70 (46.7)	74 (49.3)	33 (44.0)
年齢（歳）	<=49	41 (27.3)	55 (36.7)	25 (33.3)
	50 - 59	29 (19.3)	21 (14.0)	13 (17.3)
	60 - 69	42 (28.0)	39 (26.0)	15 (20.0)
	70 - 79	36 (24.0)	30 (20.0)	16 (21.3)
	>=80	2 (1.3)	5 (3.3)	6 (8.0)
	<=64	92 (61.3)	93 (62.0)	47 (62.7)
	>=65	58 (38.7)	57 (38.0)	28 (37.3)
	平均値 ± 標準偏差	57.7 ± 14.7	56.2 ± 16.0	56.3 ± 17.6
	中央値	61.0	59.0	59.0
	最小値 ～ 最大値	20 ～ 81	20 ～ 86	21 ～ 88
身長（cm）	<150.0	14 (9.3)	11 (7.3)	6 (8.0)
	150.0 -< 160.0	45 (30.0)	56 (37.3)	26 (34.7)
	160.0 -< 170.0	63 (42.0)	49 (32.7)	30 (40.0)
	>=170.0	28 (18.7)	34 (22.7)	13 (17.3)
	平均値 ± 標準偏差	161.15 ± 8.97	161.69 ± 8.89	161.34 ± 8.33
	中央値	162.00	160.60	161.00
	最小値 ～ 最大値	133.4 ～ 181.5	142.1 ～ 182.0	134.1 ～ 179.1
体重（kg）	<40.0	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (1.3)
	40.0 -< 50.0	14 (9.3)	28 (18.7)	8 (10.7)
	50.0 -< 60.0	58 (38.7)	41 (27.3)	33 (44.0)
	60.0 -< 70.0	49 (32.7)	47 (31.3)	17 (22.7)
	70.0 -< 80.0	23 (15.3)	24 (16.0)	13 (17.3)
	>=80.0	5 (3.3)	8 (5.3)	3 (4.0)
	平均値 ± 標準偏差	61.12 ± 10.03	60.50 ± 11.57	60.77 ± 10.83
	中央値	60.00	60.70	59.00
	最小値 ～ 最大値	36.3 ～ 98.0	35.5 ～ 94.2	37.7 ～ 96.7
BMI（kg/m^2）	<18.5	8 (5.3)	8 (5.3)	4 (5.3)
	18.5 -< 25.0	100 (66.7)	104 (69.3)	50 (66.7)
	25.0 -< 30.0	40 (26.7)	36 (24.0)	19 (25.3)
	30.0 -< 35.0	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (2.7)
	35.0 -< 40.0			
	>=40.0			
	平均値 ± 標準偏差	23.49 ± 2.99	23.00 ± 3.10	23.28 ± 3.36
	中央値	23.60	22.93	22.60
	最小値 ～ 最大値	14.4 ～ 31.6	16.0 ～ 33.5	17.6 ～ 33.1
ASA 分類	I	72 (48.0)	74 (49.3)	37 (49.3)
	II	78 (52.0)	76 (50.7)	38 (50.7)

（ ）内は割合（%）を示す。

表 2.7.6.10-3　人口統計学及びベースライン特性（安全性解析対象集団）（続き）

項目	投与群	ONO-2745				プロポフォール	
		6 mg/kg/h 群		12 mg/kg/h 群			
全被験者		150		150		75	
手術部位（重複含む）	頭部	1	(0.7)			1	(1.3)
	頚部	5	(3.3)	4	(2.7)	2	(2.7)
	胸部	12	(8.0)	14	(9.3)	5	(6.7)
	上腹部	7	(4.7)	5	(3.3)	3	(4.0)
	下腹部	33	(22.0)	40	(26.7)	13	(17.3)
	側腹部			1	(0.7)		
	背部	3	(2.0)	5	(3.3)	3	(4.0)
	四肢	27	(18.0)	30	(20.0)	18	(24.0)
	耳鼻	20	(13.3)	19	(12.7)	8	(10.7)
	泌尿器	15	(10.0)	11	(7.3)	10	(13.3)
	眼	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)
	口腔	7	(4.7)	7	(4.7)	5	(6.7)
	その他	18	(12.0)	13	(8.7)	7	(9.3)
手術時間（分）	<60	13	(8.7)	22	(14.7)	14	(18.7)
	60 -< 240	111	(74.0)	111	(74.0)	55	(73.3)
	240 -<480	25	(16.7)	17	(11.3)	6	(8.0)
	>=480	1	(0.7)				
	平均値 ± 標準偏差	155.5 ± 96.5		143.7 ± 79.4		123.4 ± 73.0	
	中央値	125.5		131.0		112.0	
	最小値 ～ 最大値	15 ～ 554		15 ～ 405		17 ～ 360	
飲酒歴	飲まない	81	(54.0)	75	(50.0)	33	(44.0)
	月に数回	21	(14.0)	23	(15.3)	14	(18.7)
	週に 3-4 回	6	(4.0)	15	(10.0)	10	(13.3)
	ほぼ毎日	42	(28.0)	37	(24.7)	18	(24.0)
喫煙歴	吸わない	76	(50.7)	80	(53.3)	38	(50.7)
	以前は吸っていた	51	(34.0)	45	(30.0)	25	(33.3)
	5 本/日未満	1	(0.7)	1	(0.7)		
	5 本/日以上 20 本/日未満	13	(8.7)	11	(7.3)	10	(13.3)
	20 本/日以上	9	(6.0)	13	(8.7)	2	(2.7)
既往歴	なし	119	(79.3)	111	(74.0)	59	(78.7)
	あり	31	(20.7)	39	(26.0)	16	(21.3)
合併症	なし	27	(18.0)	32	(21.3)	15	(20.0)
	あり	123	(82.0)	118	(78.7)	60	(80.0)

（ ）内は割合（%）を示す。

表 2.7.6.10-3　人口統計学及びベースライン特性（安全性解析対象集団）（続き）

項目	投与群	ONO-2745		プロポフォール
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
全被験者		150	150	75
合併症の内訳（重複含む）	血液およびリンパ系障害	8 (5.3)	13 (8.7)	7 (9.3)
	心臓障害	12 (8.0)	13 (8.7)	7 (9.3)
	先天性、家族性および遺伝性障害	4 (2.7)	3 (2.0)	1 (1.3)
	耳および迷路障害	5 (3.3)	3 (2.0)	2 (2.7)
	内分泌障害	7 (4.7)	2 (1.3)	3 (4.0)
	眼障害	13 (8.7)	13 (8.7)	6 (8.0)
	胃腸障害	24 (16.0)	31 (20.7)	13 (17.3)
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.3)
	肝胆道系障害	8 (5.3)	13 (8.7)	2 (2.7)
	免疫系障害	32 (21.3)	26 (17.3)	7 (9.3)
	感染症および寄生虫症	15 (10.0)	11 (7.3)	10 (13.3)
	傷害、中毒および処置合併症	4 (2.7)	4 (2.7)	
	臨床検査	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (1.3)
	代謝および栄養障害	47 (31.3)	33 (22.0)	21 (28.0)
	筋骨格系および結合組織障害	25 (16.7)	29 (19.3)	14 (18.7)
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	13 (8.7)	11 (7.3)	6 (8.0)
	神経系障害	12 (8.0)	11 (7.3)	8 (10.7)
	精神障害	13 (8.7)	11 (7.3)	7 (9.3)
	腎および尿路障害	7 (4.7)	16 (10.7)	7 (9.3)
	生殖系および乳房障害	10 (6.7)	7 (4.7)	7 (9.3)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (11.3)	16 (10.7)	16 (21.3)
	皮膚および皮下組織障害	7 (4.7)	12 (8.0)	4 (5.3)
	外科および内科処置	1 (0.7)	1 (0.7)	
	血管障害	52 (34.7)	44 (29.3)	25 (33.3)
BIS 値	<=80	6 (4.1)	9 (6.2)	4 (5.3)
	81 - 85	11 (7.5)	16 (11.0)	10 (13.3)
	86 - 90	12 (8.2)	13 (9.0)	10 (13.3)
	91 - 95	36 (24.5)	32 (22.1)	16 (21.3)
	96 - 100	82 (55.8)	75 (51.7)	35 (46.7)
	欠測	3	5	
	平均値 ± 標準偏差	93.5 ± 6.1	92.7 ± 7.4	92.3 ± 6.2
	中央値	97.0	96.0	94.0
	最小値 ～ 最大値	68 ～ 98	49 ～ 98	75 ～ 98
収縮期血圧（mmHg）	<=109	10 (6.8)	9 (6.0)	9 (12.0)
	110 - 129	44 (29.7)	52 (34.7)	29 (38.7)
	130 - 149	52 (35.1)	53 (35.3)	20 (26.7)
	>=150	42 (28.4)	36 (24.0)	17 (22.7)
	欠測	2		
	平均値 ± 標準偏差	138.6 ± 22.3	137.0 ± 20.9	134.4 ± 22.2
	中央値	136.0	134.0	129.0
	最小値 ～ 最大値	94 ～ 216	91 ～ 198	92 ～ 200
拡張期血圧（mmHg）	<=69	45 (30.4)	39 (26.0)	31 (41.3)
	70 - 79	38 (25.7)	49 (32.7)	17 (22.7)
	80 - 89	43 (29.1)	40 (26.7)	18 (24.0)
	>=90	22 (14.9)	22 (14.7)	9 (12.0)
	欠測	2		
	平均値 ± 標準偏差	76.5 ± 12.0	76.8 ± 11.4	74.6 ± 13.0
	中央値	78.0	76.0	73.0
	最小値 ～ 最大値	52 ～ 110	42 ～ 108	50 ～ 108

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.2-1〕

2.7.6.10.5 有効性

(1) 主要評価項目：全身麻酔薬としての機能

全身麻酔薬としての機能（有効率）を表 2.7.6.10-4 に示す。

術中覚醒・記憶の有無、鎮静作用に対する救済処置の有無、及び体動の有無が 3 指標全て「無」であり、全身麻酔薬としての機能が有効であった被験者割合（有効率）は、いずれの投与群においても 100%であり、ONO-2745 6 mg/kg/h 群 150 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 150 名、及びプロポフォール群 75 名における有効者数（%）は 150 名（100%）、150 名（100%）、及び 75 名（100%）であった。3 群の有効率がいずれも 100%であったことより、ONO-2745 12 mg/kg/h 群及び ONO-2745 6 mg/kg/h 群のプロポフォール群に対する非劣性が検証された。

表 2.7.6.10-4 全身麻酔薬としての機能（有効率）（FAS）

投与群	ONO-2745		プロポフォール
	6	12	
対象者数	150	150	75
有効者数	150 (100.0)	150 (100.0)	75 (100.0)
差及び差の 95%信頼区間 a)	12 vs プロポフォール		- [- , -]
	6 vs プロポフォール		- [- , -]
	12 vs 6		- [- , -]

（ ）内は割合（%）を示す。
a）Wilson の方法を用いた。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.4.1.1-1〕

1) 術中覚醒・記憶、鎮静作用に対する救済処置及び体動の有無

術中覚醒・記憶、鎮静作用に対する救済処置及び体動の有無を表 2.7.6.10-5 に示す。

術中覚醒・記憶の有無、鎮静作用に対する救済処置の有無及び体動の有無が「無」であった被験者割合は、いずれの投与群においても 100%であった。

表 2.7.6.10-5　術中覚醒・記憶、鎮静作用に対する救済処置及び体動の有無（FAS）

項目	投与群	ONO-2745		プロポフォール
		6	12	
術中覚醒･記憶の有無	対象者数	150	150	75
	無	150 (100.0)	150 (100.0)	75 (100.0)
	差及び差の95%信頼区間 a)	12 vs プロポフォール		- [- , -]
		6 vs プロポフォール		- [- , -]
		12 vs 6		- [- , -]
	χ^2 検定 b)	12 vs プロポフォール		-
		6 vs プロポフォール		-
		12 vs 6		-
鎮静作用に対する救済処置の有無	対象者数	150	150	75
	無	150 (100.0)	150 (100.0)	75 (100.0)
	差及び差の95%信頼区間 a)	12 vs プロポフォール		- [- , -]
		6 vs プロポフォール		- [- , -]
		12 vs 6		- [- , -]
	χ^2 検定 b)	12 vs プロポフォール		-
		6 vs プロポフォール		-
		12 vs 6		-
体動の有無	対象者数	150	150	75
	無	150 (100.0)	150 (100.0)	75 (100.0)
	差及び差の95%信頼区間 a)	12 vs プロポフォール		- [- , -]
		6 vs プロポフォール		- [- , -]
		12 vs 6		- [- , -]
	χ^2 検定 b)	12 vs プロポフォール		-
		6 vs プロポフォール		-
		12 vs 6		-

（　）内は割合（%）を示す。
a）Wilson の方法を用いた。
b）*：p<0.05、N.S.：p≥0.05
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.4.1.1.1-1〕

(2)　副次評価項目

1)　意識消失までの時間

治験薬投与開始から意識消失までの時間を表 2.7.6.10-6 に示す。

ONO-2745 6 mg/kg/h 群 150 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 150 名における意識消失までの時間（平均値）は、それぞれ 102.0 及び 88.7 秒であり、ONO-2745 6 mg/kg/h 群より ONO-2745 12 mg/kg/h 群の方が有意に短いことが示された（t 検定、p<0.0001）。

プロポフォール群 75 名における意識消失までの時間（平均値）は 78.7 秒であり、ONO-2745 6 mg/kg/h 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群より有意に短いことが示された（t 検定、それぞれ p<0.0001 及び p=0.0149）。

表 2.7.6.10-6　治験薬投与開始から意識消失までの時間（FAS）

項目	投与群	ONO-2745		プロポフォール
		6	12	
治験薬投与開始から意識消失までの時間（秒）	対象者数	150	150	75
	平均値 ± 標準偏差	102.0 ± 26.6	88.7 ± 22.7	78.7 ± 38.4
	中央値	100.5	87.5	80.0
	最小値 ～ 最大値	24 ～ 165	30 ～ 170	17 ～ 280
	差及び差の 95%信頼区間	12 vs プロポフォール		10.0 [2.0 , 18.1]
		6 vs プロポフォール		23.3 [14.7 , 31.9]
		12 vs 6		-13.3 [-18.9 , -7.7]
	t 検定 a)	12 vs プロポフォール		p=0.0149 *
		6 vs プロポフォール		p<0.0001 *
		12 vs 6		p<0.0001 *

a）*：p<0.05、N.S.：p≥0.05
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.4.1.2-1〕

2)　BIS

BIS の推移及び各時点の BIS 値を図 2.7.6.10-2 に示す。

治験薬投与開始後、意識消失に伴い BIS 値は低下した。全ての投与群において、治験薬投与終了後、意識消失から覚醒するのに伴い BIS 値（平均値）は一般的に浅い鎮静状態を示すとされる 80 程度まで上昇した。

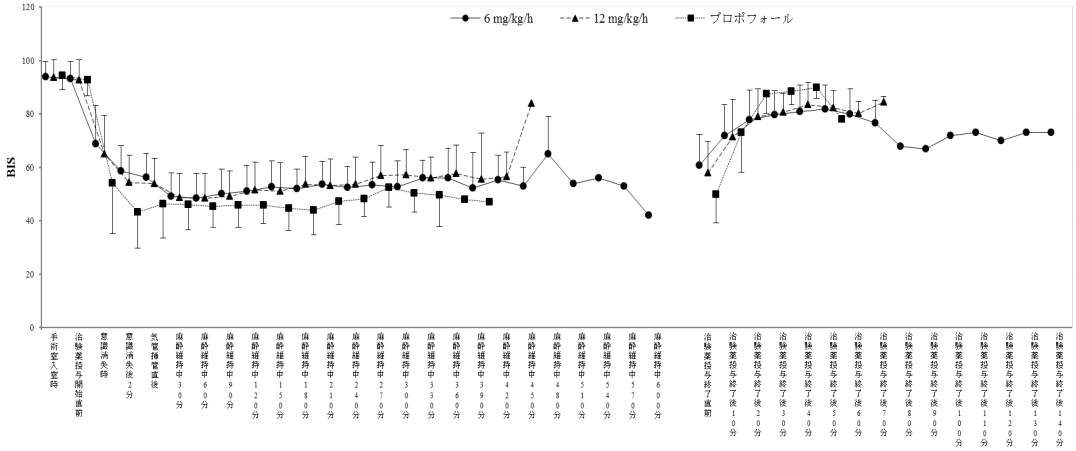


図 2.7.6.10-2　BIS の推移（平均値、標準偏差）（PPS）
〔改変：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］図 14.2-1〕

3)　治験薬投与終了から開眼、抜管、生年月日を言える、手術室退室可能までの時間

治験薬投与終了から開眼、抜管、生年月日を言える、及び手術室退室可能までの時間を表 2.7.6.10-7 に示す。

治験薬投与終了からの経過時間と開眼した患者割合、生年月日が言えた患者割合、抜管された患者割合、及び手術室退室が可能と判断された患者割合との関係を示す Kaplan-Meirer 曲線を、それぞれ図 2.7.6.10-3、図 2.7.6.10-4、図 2.7.6.10-5、及び図 2.7.6.10-6 に示す。

また、1 回目のフルマゼニル投与から開眼、抜管、生年月日を言える、及び手術室退室可能までの時間を表 2.7.6.10-8 に示す。

治験薬投与終了から開眼、抜管、生年月日を言える、及び手術室退室可能までの時間（平均値）は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群でそれぞれ 14.9、19.2、24.8、及び 28.7 分並びに ONO-2745 12 mg/kg/h 群でそれぞれ 14.5、19.2、24.1、及び 27.9 分であり、ONO-2745 6 mg/kg/h 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h

群において有意差はなかった（t 検定、それぞれ p=0.7294、p=0.9743、p=0.7290、及び p=0.6730）。

なお、ONO-2745 投与終了後 30 分以上経過しても開眼が認められなかった ONO-2745 6 mg/kg/h 群 14 名中 10 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 13 名中 7 名に対してフルマゼニルが投与された。そのうち、ONO-2745 6 mg/kg/h 群の 1 名において、開眼を認めるまでにフルマゼニルが 2 回投与されたが、その他の被験者は 1 回のみであった。1 回目のフルマゼニル投与から開眼までの時間（平均値）は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群でそれぞれ 1.8 分及び 0.9 分であった。プロポフォール群 75 名における開眼、抜管、生年月日を言える、及び手術室退室可能までの時間（平均値）は、それぞれ 10.3、13.1、15.6、及び 19.1 分であり、ONO-2745 6 mg/kg/h 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群より有意に短いことが示された（t 検定、それぞれ p=0.0007 及び p=0.0006、p=0.0004 及び p<0.0001、p<0.0001 及び p<0.0001、並びに p<0.0001 及び p<0.0001）。

表 2.7.6.10-7　治験薬投与終了から開眼、抜管、生年月日を言える、手術室退室可能までの時間（FAS）

項目	投与群	ONO-2745		プロポフォール
		6	12	
治験薬投与終了から開眼までの時間（分）	対象者数	150	150	75
	平均値 ± 標準偏差	14.9 ± 11.1	14.5 ± 9.8	10.3 ± 5.1
	中央値	12.0	12.0	10.0
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 87	0 ～ 50	0 ～ 24
	差及び差の 95%信頼区間	12 vs プロポフォール		4.2 [1.9 , 6.6]
		6 vs プロポフォール		4.7 [2.0 , 7.3]
		12 vs 6		-0.4 [-2.8 , 2.0]
	t 検定 a)	12 vs プロポフォール		p=0.0006 *
		6 vs プロポフォール		p=0.0007 *
		12 vs 6		p=0.7294 N.S.
治験薬投与終了から抜管までの時間（分）	対象者数	150	150	75
	平均値 ± 標準偏差	19.2 ± 14.1	19.2 ± 10.8	13.1 ± 6.5
	中央値	15.5	18.0	12.0
	最小値 ～ 最大値	3 ～ 104	2 ～ 58	3 ～ 42
	差及び差の 95%信頼区間	12 vs プロポフォール		6.1 [3.4 , 8.8]
		6 vs プロポフォール		6.1 [2.8 , 9.5]
		12 vs 6		0.0 [-2.9 , 2.8]
	t 検定 a)	12 vs プロポフォール		p<0.0001 *
		6 vs プロポフォール		p=0.0004 *
		12 vs 6		p=0.9743 N.S.
治験薬投与終了から生年月日を言えるまでの時間（分）	対象者数	149	149	75
	平均値 ± 標準偏差	24.8 ± 16.2	24.1 ± 14.8	15.6 ± 11.0
	中央値	21.0	21.0	14.0
	最小値 ～ 最大値	3 ～ 106	2 ～ 125	4 ～ 86
	差及び差の 95%信頼区間	12 vs プロポフォール		8.5 [4.7 , 12.3]
		6 vs プロポフォール		9.2 [5.1 , 13.3]
		12 vs 6		-0.6 [-4.2 , 2.9]
	t 検定 a)	12 vs プロポフォール		p<0.0001 *
		6 vs プロポフォール		p<0.0001 *
		12 vs 6		p=0.7290 N.S.
治験薬投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの時間（分）	対象者数	150	150	75
	平均値 ± 標準偏差	28.7 ± 18.1	27.9 ± 15.7	19.1 ± 13.1
	中央値	25.0	25.0	16.0
	最小値 ～ 最大値	4 ～ 144	5 ～ 125	5 ～ 87
	差及び差の 95%信頼区間	12 vs プロポフォール		8.8 [4.6 , 12.9]
		6 vs プロポフォール		9.6 [5.0 , 14.2]
		12 vs 6		-0.8 [-4.7 , 3.0]
	t 検定 a)	12 vs プロポフォール		p<0.0001 *
		6 vs プロポフォール		p<0.0001 *
		12 vs 6		p=0.6730 N.S.

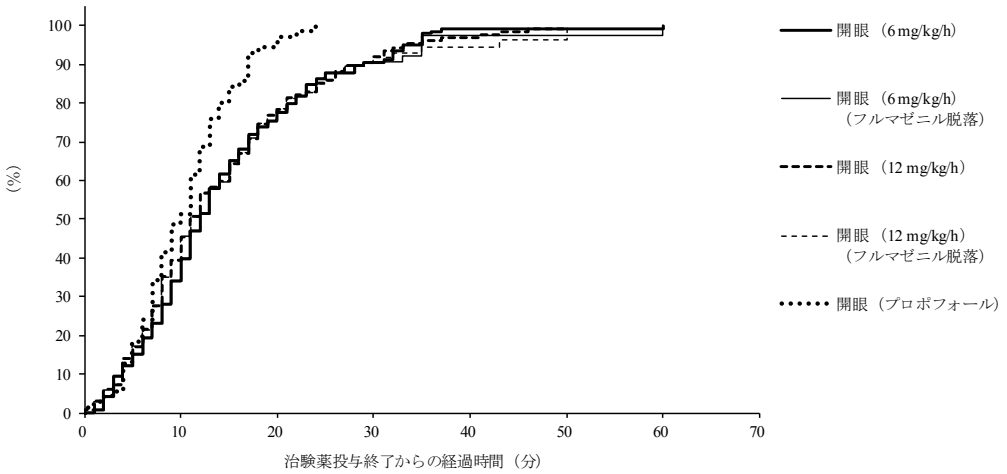
a）*：p<0.05、N.S.：p≥0.05

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.4.1.4-1〕

表 2.7.6.10-8　1 回目のフルマゼニル投与から開眼、抜管、生年月日を言える、手術室退室可能までの時間（FAS）

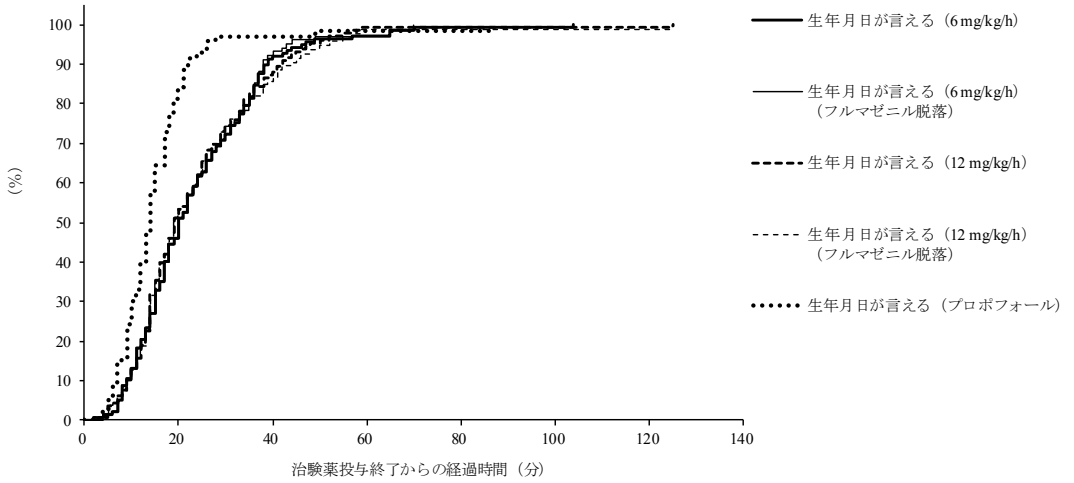
項目	投与群	ONO-2745	
		6	12
1 回目のフルマゼニル投与から開眼までの時間（分）	対象者数	10	7
	平均値 ± 標準偏差	1.8 ± 1.4	0.9 ± 0.7
	中央値	1.5	1.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 5	0 ～ 2
1 回目のフルマゼニル投与から抜管までの時間（分）	対象者数	10	7
	平均値 ± 標準偏差	10.0 ± 21.1	2.1 ± 0.7
	中央値	3.0	2.0
	最小値 ～ 最大値	2 ～ 70	1 ～ 3
1 回目のフルマゼニル投与から生年月日を言えるまでの時間（分）	対象者数	10	7
	平均値 ± 標準偏差	15.1 ± 21.0	3.3 ± 1.5
	中央値	7.0	3.0
	最小値 ～ 最大値	3 ～ 71	2 ～ 6
1 回目のフルマゼニル投与から手術室退室が可能と判断されるまでの時間（分）	対象者数	10	7
	平均値 ± 標準偏差	20.6 ± 33.1	5.1 ± 1.7
	中央値	8.0	5.0
	最小値 ～ 最大値	3 ～ 111	3 ～ 8

治験薬投与終了後開眼前にフルマゼニルが投与された被験者を対象とした。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.4.1.4-2〕



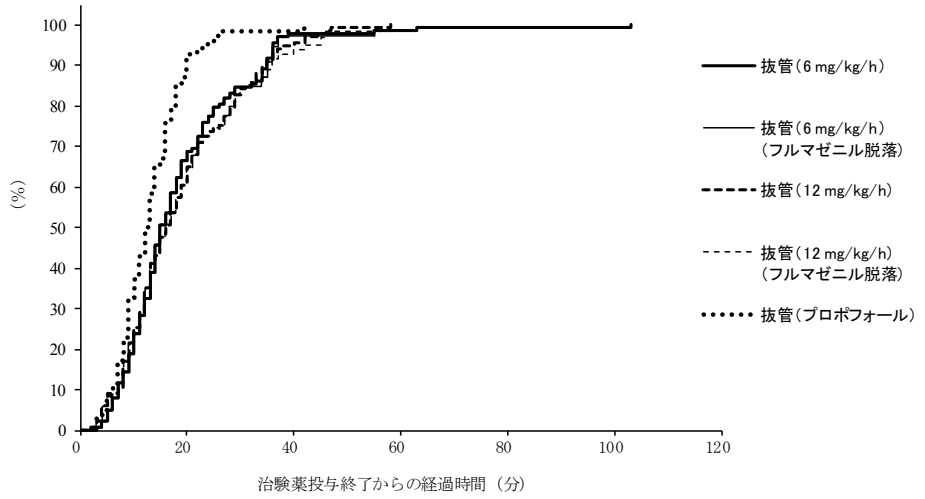
フルマゼニル脱落：フルマゼニルを使用した被験者は使用時点で脱落と取り扱った.

図 2.7.6.10-3　治験薬投与終了から開眼までの Kaplan-Meirer 曲線（PPS）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］図 11.4.1.4-1〕



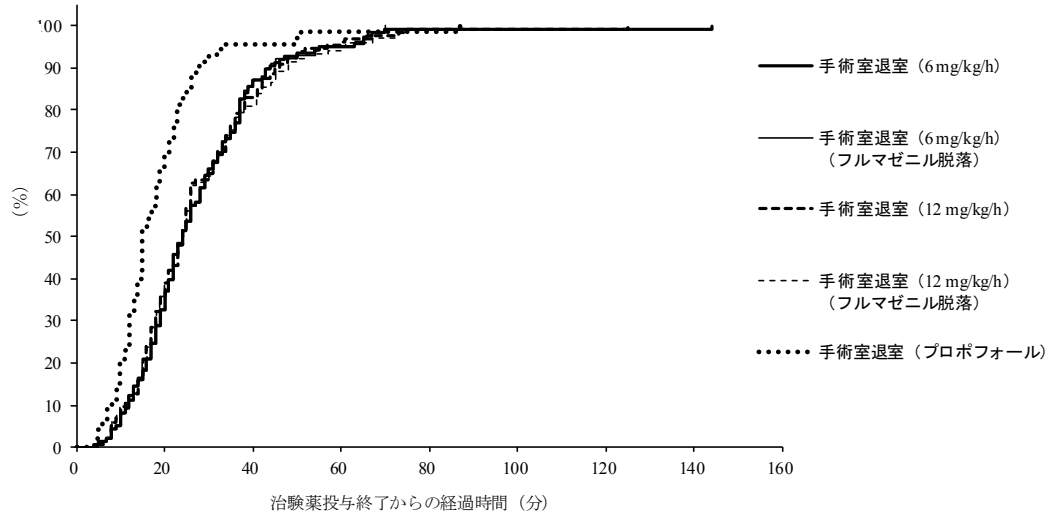
フルマゼニル脱落：フルマゼニルを使用した被験者は使用時点で脱落と取り扱った.

図 2.7.6.10-4　治験薬投与終了から生年月日が言えるまでの Kaplan-Meirer 曲線（PPS）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］図 11.4.1.4-2〕



フルマゼニル脱落：フルマゼニルを使用した被験者は使用時点で脱落と取り扱った.

図 2.7.6.10-5　治験薬投与終了から抜管までの Kaplan-Meirer 曲線（PPS）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］図 11.4.1.4-3〕



フルマゼニル脱落：フルマゼニルを使用した被験者は使用時点で脱落と取り扱った.

図 2.7.6.10-6　治験薬投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの Kaplan-Meirer 曲線（PPS）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］図 11.4.1.4-4〕

4)　麻酔深度の調節性

麻酔深度の調節性を表 2.7.6.10-9 に示す。

麻酔深度の調節性について、ONO-2745 6 mg/kg/h 群の 2 名（1.3%）及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群の 5 名（3.3%）を除き、全ての被験者において「良好」あるいは「ほぼ良好」の結果が得られた。

表 2.7.6.10-9　麻酔深度の調節性（FAS）

投与群	ONO-2745				プロポフォール	
	6		12			
対象者数	150		150		75	
良好	100	(66.7)	108	(72.0)	66	(88.0)
ほぼ良好	48	(32.0)	37	(24.7)	9	(12.0)
不十分	2	(1.3)	5	(3.3)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.4.1.5-1〕

(3)　部分集団の検討

治験薬投与開始から意識消失までの時間、治験薬投与終了から開眼、抜管、生年月日を言える、及び手術室退室が可能と判断されるまでの時間に対するサブグループ解析結果を表 2.7.6.10-10 ～表 2.7.6.10-14 に示す。

年齢（64 歳以下及び 65 歳以上）、BMI（25.0 kg/m^2 以下及び 25.0 kg/m^2 より大きい）、ASA 分類（I 及び II）、気管挿管完了後の局所麻酔施行（有無）、レミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量（0.5 μg/kg 未満、0.5 μg/kg 以上 1.0 μg/kg 未満、1.0 μg/kg 以上 1.5 μg/kg 未満、1.5 μg/kg 以上 2.0 μg/kg 未満、及び 2.0 μg/kg 以上）、レミフェンタニルの意識消失までの投与量（0.5 μg/kg

未満、0.5 μg/kg 以上 1.0 μg/kg 未満、1.0 μg/kg 以上 1.5 μg/kg 未満、1.5 μg/kg 以上 2.0 μg/kg 未満、及び 2.0 μg/kg 以上)、治験薬の投与時間（60 分未満、60 分以上 240 分未満、240 分以上 480 分未満、及び 480 分以上)、治験薬の投与量（3.0 mg/kg 未満、3.0 mg/kg 以上 5.0 mg/kg 未満、5.0 mg/kg 以上 10.0 mg/kg 未満、10.0 mg/kg 以上 15.0 mg/kg 未満、15.0 mg/kg 以上 20.0 mg/kg 未満、及び 20.0 mg/kg 以上)、年齢 × ASA 分類、年齢 × 気管挿管完了後の局所麻酔施行、ASA 分類×気管挿管完了後の局所麻酔施行、及び年齢 × ASA 分類 × 気管挿管完了後の局所麻酔施行を層別因子としてサブグループ解析を行った．各サブグループ間で臨床的に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.10-10　治験薬投与開始から意識消失までの時間に対するサブグループ解析（FAS）

分類		投与群	ONO-2745		プロポフォール
			6	12	
全被験者			150	150	75
年齢（歳）	<=64	対象者数	92	93	47
		平均値 ± 標準偏差	105.7 ± 23.6	90.9 ± 22.8	75.0 ± 33.4
		中央値	103.0	90.0	77.0
		最小値 ～ 最大値	60 ～ 165	30 ～ 150	17 ～ 158
	>=65	対象者数	58	57	28
		平均値 ± 標準偏差	96.1 ± 30.0	85.1 ± 22.3	85.0 ± 45.6
		中央値	95.5	85.0	80.0
		最小値 ～ 最大値	24 ～ 150	51 ～ 170	30 ～ 280
BMI（kg/m^2）	<=25.0	対象者数	108	112	54
		平均値 ± 標準偏差	103.3 ± 27.1	90.1 ± 22.7	79.9 ± 42.5
		中央値	101.0	89.5	80.0
		最小値 ～ 最大値	24 ～ 163	30 ～ 170	17 ～ 280
	>25.0	対象者数	42	38	21
		平均値 ± 標準偏差	98.5 ± 25.2	84.7 ± 22.7	75.7 ± 25.6
		中央値	100.0	85.5	80.0
		最小値 ～ 最大値	56 ～ 165	50 ～ 145	18 ～ 135
ASA 分類	I	対象者数	72	74	37
		平均値 ± 標準偏差	105.1 ± 25.6	91.4 ± 22.7	73.4 ± 28.5
		中央値	105.5	90.0	76.0
		最小値 ～ 最大値	26 ～ 165	50 ～ 150	20 ～ 135
	II	対象者数	78	76	38
		平均値 ± 標準偏差	99.1 ± 27.3	86.1 ± 22.5	83.9 ± 45.9
		中央値	100.0	87.0	80.0
		最小値 ～ 最大値	24 ～ 163	30 ～ 170	17 ～ 280
気管挿管完了後の局所麻酔 [a]施行	有	対象者数	42	44	20
		平均値 ± 標準偏差	100.5 ± 25.0	89.6 ± 20.7	72.4 ± 32.2
		中央値	95.0	89.5	66.0
		最小値 ～ 最大値	60 ～ 154	52 ～ 170	22 ～ 158
	無	対象者数	108	106	55
		平均値 ± 標準偏差	102.6 ± 27.3	88.3 ± 23.6	81.0 ± 40.5
		中央値	104.0	87.0	80.0
		最小値 ～ 最大値	24 ～ 165	30 ～ 150	17 ～ 280
レミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量 (μg/kg)	<0.5	対象者数	17	30	9
		平均値 ± 標準偏差	99.5 ± 29.8	90.5 ± 28.9	81.2 ± 32.7
		中央値	101.0	87.5	80.0
		最小値 ～ 最大値	24 ～ 145	30 ～ 150	18 ～ 132
	0.5 - <1.0	対象者数	85	72	39
		平均値 ± 標準偏差	106.5 ± 23.9	90.2 ± 22.5	77.9 ± 44.9
		中央値	107.0	90.0	77.0
		最小値 ～ 最大値	26 ～ 163	46 ～ 170	20 ～ 280
	1.0 - <1.5	対象者数	29	27	16
		平均値 ± 標準偏差	100.7 ± 30.3	86.7 ± 17.3	79.6 ± 30.3
		中央値	99.0	87.0	78.0
		最小値 ～ 最大値	60 ～ 165	57 ～ 130	34 ～ 158
	1.5 - <2.0	対象者数	12	13	7
		平均値 ± 標準偏差	89.8 ± 22.4	90.2 ± 20.2	85.7 ± 36.5
		中央値	81.0	87.0	89.0
		最小値 ～ 最大値	62 ～ 130	61 ～ 120	17 ～ 135
	>=2.0	対象者数	7	8	4
		平均値 ± 標準偏差	79.4 ± 28.0	73.3 ± 15.7	65.0 ± 18.4
		中央値	72.0	74.5	64.0
		最小値 ～ 最大値	60 ～ 140	52 ～ 90	47 ～ 85

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

表 2.7.6.10-10　治験薬投与開始から意識消失までの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類			投与群	ONO-2745		プロポフォール
				6	12	
レミフェンタニルの意識消失までの投与量 (μg/kg)	<0.5		対象者数	4	3	4
			平均値 ± 標準偏差	79.5 ± 21.3	55.7 ± 22.2	58.8 ± 31.3
			中央値	84.0	68.0	61.5
			最小値 ～ 最大値	50 ～ 100	30 ～ 69	18 ～ 94
	0.5 - <1.0		対象者数	23	38	21
			平均値 ± 標準偏差	95.8 ± 26.9	84.7 ± 20.0	65.5 ± 29.8
			中央値	100.0	86.5	60.0
			最小値 ～ 最大値	24 ～ 145	45 ～ 130	20 ～ 132
	1.0 - <1.5		対象者数	70	64	25
			平均値 ± 標準偏差	108.4 ± 23.9	90.2 ± 20.5	74.8 ± 24.4
			中央値	109.0	90.0	76.0
			最小値 ～ 最大値	35 ～ 163	46 ～ 150	34 ～ 120
	1.5 - <2.0		対象者数	29	21	16
			平均値 ± 標準偏差	98.6 ± 26.8	98.0 ± 31.0	103.9 ± 59.0
			中央値	99.0	90.0	88.0
			最小値 ～ 最大値	60 ～ 165	57 ～ 170	17 ～ 280
	>=2.0		対象者数	24	24	9
			平均値 ± 標準偏差	97.0 ± 30.7	87.0 ± 20.2	84.3 ± 27.4
			中央値	83.5	87.0	85.0
			最小値 ～ 最大値	60 ～ 154	52 ～ 122	47 ～ 135
年齢（歳）× ASA 分類	<=64	I	対象者数	61	58	30
			平均値 ± 標準偏差	105.9 ± 24.7	93.9 ± 23.0	73.0 ± 30.0
			中央値	106.0	90.5	72.0
			最小値 ～ 最大値	60 ～ 165	50 ～ 150	20 ～ 135
		II	対象者数	31	35	17
			平均値 ± 標準偏差	105.3 ± 21.9	86.0 ± 21.9	78.5 ± 39.3
			中央値	101.0	88.0	80.0
			最小値 ～ 最大値	67 ～ 163	30 ～ 130	17 ～ 158
	>=65	I	対象者数	11	16	7
			平均値 ± 標準偏差	100.8 ± 31.6	82.4 ± 19.9	75.0 ± 22.4
			中央値	105.0	80.5	76.0
			最小値 ～ 最大値	26 ～ 140	57 ～ 135	45 ～ 108
		II	対象者数	47	41	21
			平均値 ± 標準偏差	95.0 ± 29.8	86.1 ± 23.3	88.3 ± 51.1
			中央値	94.0	87.0	81.0
			最小値 ～ 最大値	24 ～ 150	51 ～ 170	30 ～ 280
年齢（歳）× 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	<=64	有	対象者数	28	30	13
			平均値 ± 標準偏差	99.1 ± 25.9	87.7 ± 17.7	76.2 ± 37.2
			中央値	95.0	89.5	68.0
			最小値 ～ 最大値	60 ～ 154	52 ～ 150	22 ～ 158
		無	対象者数	64	63	34
			平均値 ± 標準偏差	108.6 ± 22.2	92.5 ± 24.8	74.5 ± 32.4
			中央値	109.0	92.0	78.5
			最小値 ～ 最大値	67 ～ 165	30 ～ 150	17 ～ 143
	>=65	有	対象者数	14	14	7
			平均値 ± 標準偏差	103.2 ± 23.8	93.7 ± 26.2	65.4 ± 21.0
			中央値	96.5	89.5	60.0
			最小値 ～ 最大値	60 ～ 148	65 ～ 170	30 ～ 90
		無	対象者数	44	43	21
			平均値 ± 標準偏差	93.9 ± 31.6	82.3 ± 20.4	91.5 ± 50.0
			中央値	95.5	81.0	81.0
			最小値 ～ 最大値	24 ～ 150	51 ～ 135	37 ～ 280

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

表 2.7.6.10-10　治験薬投与開始から意識消失までの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類				投与群	ONO-2745		プロポフォール
					6	12	
ASA 分類 × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	I		有	対象者数	25	22	11
				平均値 ± 標準偏差	100.7 ± 28.0	86.9 ± 19.7	68.4 ± 30.3
				中央値	95.0	88.5	64.0
				最小値 ～ 最大値	60 ～ 154	52 ～ 150	22 ～ 135
			無	対象者数	47	52	26
				平均値 ± 標準偏差	107.4 ± 24.3	93.3 ± 23.8	75.5 ± 28.0
				中央値	110.0	91.0	78.0
				最小値 ～ 最大値	26 ～ 165	50 ～ 150	20 ～ 132
	II		有	対象者数	17	22	9
				平均値 ± 標準偏差	100.1 ± 20.6	92.3 ± 21.7	77.3 ± 35.6
				中央値	95.0	90.0	80.0
				最小値 ～ 最大値	60 ～ 148	65 ～ 170	30 ～ 158
			無	対象者数	61	54	29
				平均値 ± 標準偏差	98.8 ± 29.0	83.5 ± 22.5	85.9 ± 49.0
				中央値	100.0	86.0	81.0
				最小値 ～ 最大値	24 ～ 163	30 ～ 130	17 ～ 280
年齢（歳） × ASA 分類 × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	<=64	I	有	対象者数	22	19	11
				平均値 ± 標準偏差	98.1 ± 28.1	87.1 ± 20.9	68.4 ± 30.3
				中央値	90.0	89.0	64.0
				最小値 ～ 最大値	60 ～ 154	52 ～ 150	22 ～ 135
			無	対象者数	39	39	19
				平均値 ± 標準偏差	110.3 ± 21.7	97.3 ± 23.5	75.6 ± 30.3
				中央値	110.0	96.0	85.0
				最小値 ～ 最大値	70 ～ 165	50 ～ 150	20 ～ 132
		II	有	対象者数	6	11	2
				平均値 ± 標準偏差	102.8 ± 17.3	88.8 ± 10.8	119.0 ± 55.2
				中央値	97.5	90.0	119.0
				最小値 ～ 最大値	85 ～ 135	69 ～ 107	80 ～ 158
			無	対象者数	25	24	15
				平均値 ± 標準偏差	105.9 ± 23.1	84.7 ± 25.5	73.1 ± 35.9
				中央値	103.0	87.5	77.0
				最小値 ～ 最大値	67 ～ 163	30 ～ 130	17 ～ 143
	>=65	I	有	対象者数	3	3	0
				平均値 ± 標準偏差	120.0 ± 22.9	86.0 ± 12.1	- ± -
				中央値	125.0	88.0	-
				最小値 ～ 最大値	95 ～ 140	73 ～ 97	- ～ -
			無	対象者数	8	13	7
				平均値 ± 標準偏差	93.6 ± 32.6	81.6 ± 21.6	75.0 ± 22.4
				中央値	100.5	80.0	76.0
				最小値 ～ 最大値	26 ～ 129	57 ～ 135	45 ～ 108
		II	有	対象者数	11	11	7
				平均値 ± 標準偏差	98.6 ± 22.9	95.8 ± 29.0	65.4 ± 21.0
				中央値	94.0	91.0	60.0
				最小値 ～ 最大値	60 ～ 148	65 ～ 170	30 ～ 90
			無	対象者数	36	30	14
				平均値 ± 標準偏差	93.9 ± 31.8	82.6 ± 20.2	99.7 ± 58.3
				中央値	94.5	84.0	89.5
				最小値 ～ 最大値	24 ～ 150	51 ～ 121	37 ～ 280

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.4.2.8-1〕

表 2.7.6.10-11　治験薬投与終了から開眼までの時間に対するサブグループ解析（FAS）

分類		投与群	ONO-2745		プロポフォール
			6	12	
全被験者			150	150	75
年齢（歳）	<=64	対象者数	92	93	47
		平均値 ± 標準偏差	13.1 ± 8.3	14.2 ± 9.2	9.7 ± 4.6
		中央値	12.0	12.0	9.0
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 37	0 ～ 46	2 ～ 22
	>=65	対象者数	58	57	28
		平均値 ± 標準偏差	17.8 ± 14.1	15.1 ± 10.9	11.3 ± 5.8
		中央値	15.0	11.0	11.5
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 87	1 ～ 50	0 ～ 24
BMI（kg/m^2）	<=25.0	対象者数	108	112	54
		平均値 ± 標準偏差	15.6 ± 10.8	14.3 ± 10.0	10.3 ± 4.8
		中央値	13.0	12.0	11.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 87	0 ～ 50	1 ～ 22
	>25.0	対象者数	42	38	21
		平均値 ± 標準偏差	13.1 ± 11.9	15.1 ± 9.4	10.2 ± 5.8
		中央値	11.0	11.5	10.0
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 60	1 ～ 33	0 ～ 24
ASA 分類	I	対象者数	72	74	37
		平均値 ± 標準偏差	12.7 ± 8.1	14.0 ± 9.6	10.4 ± 4.9
		中央値	11.5	12.0	9.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 37	0 ～ 46	2 ～ 24
	II	対象者数	78	76	38
		平均値 ± 標準偏差	17.0 ± 13.1	15.0 ± 10.1	10.1 ± 5.4
		中央値	13.0	11.0	11.0
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 87	1 ～ 50	0 ～ 22
気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	有	対象者数	42	44	20
		平均値 ± 標準偏差	13.7 ± 11.1	12.6 ± 9.6	7.0 ± 3.8
		中央値	11.0	10.0	6.5
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 60	0 ～ 46	1 ～ 16
	無	対象者数	108	106	55
		平均値 ± 標準偏差	15.4 ± 11.2	15.3 ± 9.9	11.5 ± 5.0
		中央値	12.5	13.0	11.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 87	1 ～ 50	0 ～ 24
治験薬の投与時間（分）	<60	対象者数	3	4	4
		平均値 ± 標準偏差	11.0 ± 8.2	19.8 ± 4.9	8.8 ± 7.4
		中央値	9.0	19.0	9.0
		最小値 ～ 最大値	4 ～ 20	15 ～ 26	0 ～ 17
	60 - <240	対象者数	105	104	61
		平均値 ± 標準偏差	15.3 ± 9.8	15.1 ± 10.4	10.4 ± 4.8
		中央値	13.0	12.0	10.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 60	1 ～ 50	1 ～ 24
	240 - <480	対象者数	40	42	10
		平均値 ± 標準偏差	14.7 ± 14.4	12.5 ± 8.5	10.2 ± 6.4
		中央値	11.0	10.0	7.5
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 87	0 ～ 43	3 ～ 20
	>=480	対象者数	2	0	0
		平均値 ± 標準偏差	4.5 ± 2.1	- ± -	- ± -
		中央値	4.5	-	-
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 6	- ～ -	- ～ -

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

表 2.7.6.10-11　治験薬投与終了から開眼までの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類			投与群	ONO-2745		プロポフォール
				6	12	
全被験者				150	150	75
治験薬の投与量 (mg/kg)	<3.0		対象者数	79	70	0
			平均値 ± 標準偏差	15.0 ± 9.9	14.7 ± 10.0	- ± -
			中央値	12.0	12.0	-
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 60	1 ～ 50	- ～ -
	3.0 - <5.0		対象者数	44	57	1
			平均値 ± 標準偏差	13.9 ± 8.9	13.6 ± 8.8	6.0 ± -
			中央値	12.5	12.0	6.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 37	0 ～ 41	6 ～ 6
	5.0 - <10.0		対象者数	25	21	12
			平均値 ± 標準偏差	16.3 ± 17.0	16.0 ± 12.4	11.0 ± 4.7
			中央値	12.0	12.0	12.0
			最小値 ～ 最大値	1 ～ 87	4 ～ 46	0 ～ 17
	10.0 - <15.0		対象者数	2	2	25
			平均値 ± 標準偏差	17.0 ± 15.6	17.5 ± 0.7	10.7 ± 5.3
			中央値	17.0	17.5	10.0
			最小値 ～ 最大値	6 ～ 28	17 ～ 18	4 ～ 24
	15.0 - <20.0		対象者数	0	0	19
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -	10.4 ± 4.8
			中央値	-	-	11.0
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -	1 ～ 17
	>=20.0		対象者数	0	0	18
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -	9.3 ± 5.6
			中央値	-	-	8.0
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -	2 ～ 20
年齢（歳） × ASA 分類	<=64	I	対象者数	61	58	30
			平均値 ± 標準偏差	12.5 ± 8.2	13.6 ± 9.6	9.4 ± 4.0
			中央値	11.0	12.0	9.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 37	0 ～ 46	2 ～ 20
		II	対象者数	31	35	17
			平均値 ± 標準偏差	14.3 ± 8.6	15.1 ± 8.5	10.1 ± 5.5
			中央値	12.0	15.0	10.0
			最小値 ～ 最大値	1 ～ 35	1 ～ 37	3 ～ 22
	>=65	I	対象者数	11	16	7
			平均値 ± 標準偏差	13.7 ± 7.4	15.4 ± 9.8	14.6 ± 6.2
			中央値	13.0	13.0	13.0
			最小値 ～ 最大値	6 ～ 32	2 ～ 32	8 ～ 24
		II	対象者数	47	41	21
			平均値 ± 標準偏差	18.8 ± 15.1	15.0 ± 11.4	10.2 ± 5.4
			中央値	16.0	10.0	11.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 87	1 ～ 50	0 ～ 17

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

表 2.7.6.10-11　治験薬投与終了から開眼までの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類			投与群	ONO-2745		プロポフォール
				6	12	
全被験者				150	150	75
年齢（歳） × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	<=64	有	対象者数	28	30	13
			平均値 ± 標準偏差	12.3 ± 9.3	14.3 ± 10.9	7.8 ± 4.0
			中央値	11.0	12.0	8.0
			最小値 ～ 最大値	1 ～ 37	0 ～ 46	2 ～ 16
		無	対象者数	64	63	34
			平均値 ± 標準偏差	13.4 ± 7.9	14.1 ± 8.4	10.4 ± 4.6
			中央値	12.0	12.0	10.5
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 35	1 ～ 37	3 ～ 22
	>=65	有	対象者数	14	14	7
			平均値 ± 標準偏差	16.6 ± 13.9	9.0 ± 4.7	5.4 ± 3.1
			中央値	12.5	7.5	5.0
			最小値 ～ 最大値	6 ～ 60	4 ～ 21	1 ～ 11
		無	対象者数	44	43	21
			平均値 ± 標準偏差	18.3 ± 14.3	17.1 ± 11.6	13.2 ± 5.1
			中央値	15.5	14.0	13.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 87	1 ～ 50	0 ～ 24
ASA 分類 × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	I	有	対象者数	25	22	11
			平均値 ± 標準偏差	12.4 ± 8.5	14.7 ± 12.0	8.5 ± 4.1
			中央値	11.0	12.0	8.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 37	0 ～ 46	2 ～ 16
		無	対象者数	47	52	26
			平均値 ± 標準偏差	12.9 ± 7.9	13.7 ± 8.5	11.2 ± 5.0
			中央値	12.0	12.0	10.5
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 35	1 ～ 35	5 ～ 24
	II	有	対象者数	17	22	9
			平均値 ± 標準偏差	15.8 ± 14.2	10.5 ± 6.1	5.2 ± 2.7
			中央値	11.0	8.5	5.0
			最小値 ～ 最大値	1 ～ 60	4 ～ 29	1 ～ 11
		無	対象者数	61	54	29
			平均値 ± 標準偏差	17.3 ± 12.8	16.8 ± 10.9	11.7 ± 5.1
			中央値	14.0	15.0	12.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 87	1 ～ 50	0 ～ 22

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

表 2.7.6.10-11　治験薬投与終了から開眼までの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類				投与群	ONO-2745		プロポフォール
					6	12	
全被験者					150	150	75
年齢（歳） × ASA 分類 × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	<=64	I	有	対象者数	22	19	11
				平均値 ± 標準偏差	12.3 ± 8.8	14.9 ± 12.7	8.5 ± 4.1
				中央値	11.0	12.0	8.0
				最小値 ～ 最大値	2 ～ 37	0 ～ 46	2 ～ 16
			無	対象者数	39	39	19
				平均値 ± 標準偏差	12.6 ± 8.0	13.0 ± 7.8	10.0 ± 4.0
				中央値	12.0	12.0	9.0
				最小値 ～ 最大値	2 ～ 35	1 ～ 35	5 ～ 20
		II	有	対象者数	6	11	2
				平均値 ± 標準偏差	12.3 ± 11.9	13.3 ± 7.2	4.5 ± 0.7
				中央値	9.5	10.0	4.5
				最小値 ～ 最大値	1 ～ 35	5 ～ 29	4 ～ 5
			無	対象者数	25	24	15
				平均値 ± 標準偏差	14.7 ± 7.9	15.9 ± 9.1	10.8 ± 5.5
				中央値	12.0	15.5	11.0
				最小値 ～ 最大値	3 ～ 33	1 ～ 37	3 ～ 22
	>=65	I	有	対象者数	3	3	0
				平均値 ± 標準偏差	12.7 ± 6.1	13.3 ± 7.5	- ± -
				中央値	14.0	13.0	-
				最小値 ～ 最大値	6 ～ 18	6 ～ 21	- ～ -
			無	対象者数	8	13	7
				平均値 ± 標準偏差	14.1 ± 8.2	15.9 ± 10.4	14.6 ± 6.2
				中央値	11.5	13.0	13.0
				最小値 ～ 最大値	6 ～ 32	2 ～ 32	8 ～ 24
		II	有	対象者数	11	11	7
				平均値 ± 標準偏差	17.6 ± 15.5	7.8 ± 3.3	5.4 ± 3.1
				中央値	11.0	7.0	5.0
				最小値 ～ 最大値	7 ～ 60	4 ～ 15	1 ～ 11
			無	対象者数	36	30	14
				平均値 ± 標準偏差	19.2 ± 15.2	17.6 ± 12.2	12.6 ± 4.7
				中央値	17.5	14.5	13.0
				最小値 ～ 最大値	2 ～ 87	1 ～ 50	0 ～ 17

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.4.2.8-2〕

表 2.7.6.10-12　治験薬投与終了から抜管までの時間に対するサブグループ解析（FAS）

分類		投与群	ONO-2745		プロポフォール
			6	12	
全被験者			150	150	75
年齢（歳）	<=64	対象者数	92	93	47
		平均値 ± 標準偏差	17.6 ± 12.7	18.4 ± 9.7	11.9 ± 5.1
		中央値	14.0	18.0	12.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 103	2 ～ 47	3 ～ 25
	>=65	対象者数	58	57	28
		平均値 ± 標準偏差	21.9 ± 15.8	20.5 ± 12.3	15.0 ± 8.1
		中央値	18.0	18.0	14.5
		最小値 ～ 最大値	5 ～ 104	4 ～ 58	3 ～ 42
BMI（kg/m^2）	<=25.0	対象者数	108	112	54
		平均値 ± 標準偏差	19.7 ± 12.5	18.9 ± 11.0	13.3 ± 6.8
		中央値	17.0	17.5	12.0
		最小値 ～ 最大値	5 ～ 104	2 ～ 58	3 ～ 42
	>25.0	対象者数	42	38	21
		平均値 ± 標準偏差	18.0 ± 17.7	20.1 ± 10.2	12.5 ± 5.7
		中央値	13.0	19.5	13.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 103	4 ～ 40	3 ～ 26
ASA 分類	I	対象者数	72	74	37
		平均値 ± 標準偏差	17.3 ± 13.2	19.3 ± 10.8	13.0 ± 6.9
		中央値	14.5	18.0	12.0
		最小値 ～ 最大値	4 ～ 103	2 ～ 47	6 ～ 42
	II	対象者数	78	76	38
		平均値 ± 標準偏差	21.0 ± 14.7	19.1 ± 10.8	13.2 ± 6.3
		中央値	17.0	17.0	14.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 104	4 ～ 58	3 ～ 29
気管挿管完了後の局所麻酔 [a]施行	有	対象者数	42	44	20
		平均値 ± 標準偏差	16.8 ± 11.1	18.5 ± 10.8	10.1 ± 4.6
		中央値	14.5	15.5	9.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 63	2 ～ 47	3 ～ 20
	無	対象者数	108	106	55
		平均値 ± 標準偏差	20.2 ± 15.0	19.5 ± 10.8	14.2 ± 6.8
		中央値	16.5	18.0	13.0
		最小値 ～ 最大値	5 ～ 104	3 ～ 58	3 ～ 42
治験薬の投与時間（分）	<60	対象者数	3	4	4
		平均値 ± 標準偏差	20.0 ± 15.0	25.5 ± 4.8	10.0 ± 6.2
		中央値	20.0	25.0	10.0
		最小値 ～ 最大値	5 ～ 35	21 ～ 31	3 ～ 17
	60 - <240	対象者数	105	104	61
		平均値 ± 標準偏差	18.7 ± 10.7	19.1 ± 10.9	13.0 ± 5.5
		中央値	15.0	17.0	12.0
		最小値 ～ 最大値	4 ～ 63	3 ～ 58	3 ～ 29
	240 - <480	対象者数	40	42	10
		平均値 ± 標準偏差	21.0 ± 20.9	18.8 ± 10.8	14.9 ± 11.2
		中央値	17.5	17.5	12.5
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 104	2 ～ 46	4 ～ 42
	>=480	対象者数	2	0	0
		平均値 ± 標準偏差	13.5 ± 0.7	- ± -	- ± -
		中央値	13.5	-	-
		最小値 ～ 最大値	13 ～ 14	- ～ -	- ～ -

表 2.7.6.10-12　治験薬投与終了から抜管までの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類			投与群	ONO-2745		プロポフォール
				6	12	
全被験者				150	150	75
治験薬の投与量 (mg/kg)	<3.0		対象者数	79	70	0
			平均値 ± 標準偏差	18.4 ± 10.9	18.8 ± 10.5	- ± -
			中央値	15.0	17.5	-
			最小値 ～ 最大値	5 ～ 63	4 ～ 58	- ～ -
	3.0 - <5.0		対象者数	44	57	1
			平均値 ± 標準偏差	17.7 ± 9.8	18.5 ± 10.4	7.0 ± -
			中央値	15.0	17.0	7.0
			最小値 ～ 最大値	4 ～ 39	2 ～ 42	7 ～ 7
	5.0 - <10.0		対象者数	25	21	12
			平均値 ± 標準偏差	24.3 ± 25.2	22.5 ± 13.0	13.1 ± 4.7
			中央値	19.0	20.0	13.5
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 104	8 ～ 47	3 ～ 20
	10.0 - <15.0		対象者数	2	2	25
			平均値 ± 標準偏差	21.5 ± 10.6	19.5 ± 0.7	12.9 ± 5.2
			中央値	21.5	19.5	12.0
			最小値 ～ 最大値	14 ～ 29	19 ～ 20	5 ～ 26
	15.0 - <20.0		対象者数	0	0	19
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -	13.9 ± 6.7
			中央値	-	-	14.0
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -	3 ～ 29
	>=20.0		対象者数	0	0	18
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -	12.8 ± 9.1
			中央値	-	-	10.5
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -	3 ～ 42
年齢（歳） × ASA 分類	<=64	I	対象者数	61	58	30
			平均値 ± 標準偏差	17.3 ± 14.1	18.4 ± 10.7	11.6 ± 4.3
			中央値	14.0	17.0	11.0
			最小値 ～ 最大値	4 ～ 103	2 ～ 47	6 ～ 25
		II	対象者数	31	35	17
			平均値 ± 標準偏差	18.1 ± 9.5	18.3 ± 7.8	12.6 ± 6.5
			中央値	15.0	18.0	13.0
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 37	5 ～ 38	3 ～ 24
	>=65	I	対象者数	11	16	7
			平均値 ± 標準偏差	17.6 ± 6.4	22.4 ± 10.9	19.1 ± 11.7
			中央値	17.0	23.0	15.0
			最小値 ～ 最大値	11 ～ 34	4 ～ 42	9 ～ 42
		II	対象者数	47	41	21
			平均値 ± 標準偏差	22.9 ± 17.2	19.8 ± 12.9	13.7 ± 6.2
			中央値	18.0	15.0	14.0
			最小値 ～ 最大値	5 ～ 104	4 ～ 58	3 ～ 29

表 2.7.6.10-12　治験薬投与終了から抜管までの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類			投与群	ONO-2745		プロポフォール
				6	12	
全被験者				150	150	75
年齢（歳） × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	<=64	有	対象者数	28	30	13
			平均値 ± 標準偏差	15.2 ± 9.3	19.2 ± 10.7	9.9 ± 3.6
			中央値	14.0	17.0	9.0
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 39	2 ～ 47	4 ～ 18
		無	対象者数	64	63	34
			平均値 ± 標準偏差	18.6 ± 13.8	18.0 ± 9.3	12.7 ± 5.5
			中央値	14.5	18.0	13.0
			最小値 ～ 最大値	5 ～ 103	3 ～ 38	3 ～ 25
	>=65	有	対象者数	14	14	7
			平均値 ± 標準偏差	19.9 ± 13.8	17.1 ± 11.4	10.3 ± 6.4
			中央値	16.0	11.5	9.0
			最小値 ～ 最大値	9 ～ 63	5 ～ 42	3 ～ 20
		無	対象者数	44	43	21
			平均値 ± 標準偏差	22.5 ± 16.5	21.7 ± 12.5	16.6 ± 8.1
			中央値	18.5	19.0	15.0
			最小値 ～ 最大値	5 ～ 104	4 ～ 58	3 ～ 42
ASA 分類 × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	I	有	対象者数	25	22	11
			平均値 ± 標準偏差	15.5 ± 8.4	22.0 ± 12.9	10.4 ± 3.4
			中央値	15.0	21.0	9.0
			最小値 ～ 最大値	4 ～ 39	2 ～ 47	6 ～ 18
		無	対象者数	47	52	26
			平均値 ± 標準偏差	18.3 ± 15.1	18.1 ± 9.7	14.1 ± 7.7
			中央値	14.0	17.5	12.5
			最小値 ～ 最大値	5 ～ 103	3 ～ 37	6 ～ 42
	II	有	対象者数	17	22	9
			平均値 ± 標準偏差	18.6 ± 14.2	15.0 ± 6.9	9.7 ± 5.9
			中央値	14.0	13.0	9.0
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 63	5 ～ 32	3 ～ 20
		無	対象者数	61	54	29
			平均値 ± 標準偏差	21.6 ± 14.9	20.8 ± 11.7	14.3 ± 6.1
			中央値	18.0	18.5	14.0
			最小値 ～ 最大値	5 ～ 104	4 ～ 58	3 ～ 29

表 2.7.6.10-12　治験薬投与終了から抜管までの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類				投与群	ONO-2745		プロポフォール
					6	12	
全被験者					150	150	75
年齢（歳） × ASA 分類 × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	<=64	I	有	対象者数	22	19	11
				平均値 ± 標準偏差	15.3 ± 8.9	20.3 ± 12.8	10.4 ± 3.4
				中央値	15.0	19.0	9.0
				最小値 ～ 最大値	4 ～ 39	2 ～ 47	6 ～ 18
			無	対象者数	39	39	19
				平均値 ± 標準偏差	18.4 ± 16.3	17.5 ± 9.6	12.3 ± 4.7
				中央値	14.0	17.0	12.0
				最小値 ～ 最大値	5 ～ 103	3 ～ 37	6 ～ 25
		II	有	対象者数	6	11	2
				平均値 ± 標準偏差	15.0 ± 11.6	17.3 ± 5.6	7.5 ± 4.9
				中央値	13.5	16.0	7.5
				最小値 ～ 最大値	3 ～ 37	9 ～ 29	4 ～ 11
			無	対象者数	25	24	15
				平均値 ± 標準偏差	18.9 ± 9.0	18.7 ± 8.8	13.3 ± 6.5
				中央値	16.0	18.5	14.0
				最小値 ～ 最大値	6 ～ 36	5 ～ 38	3 ～ 24
	>=65	I	有	対象者数	3	3	0
				平均値 ± 標準偏差	17.0 ± 2.6	33.3 ± 7.5	- ± -
				中央値	18.0	29.0	-
				最小値 ～ 最大値	14 ～ 19	29 ～ 42	- ～ -
			無	対象者数	8	13	7
				平均値 ± 標準偏差	17.9 ± 7.5	19.9 ± 10.2	19.1 ± 11.7
				中央値	17.0	20.0	15.0
				最小値 ～ 最大値	11 ～ 34	4 ～ 35	9 ～ 42
		II	有	対象者数	11	11	7
				平均値 ± 標準偏差	20.6 ± 15.6	12.6 ± 7.6	10.3 ± 6.4
				中央値	15.0	10.0	9.0
				最小値 ～ 最大値	9 ～ 63	5 ～ 32	3 ～ 20
			無	対象者数	36	30	14
				平均値 ± 標準偏差	23.6 ± 17.8	22.4 ± 13.5	15.4 ± 5.7
				中央値	19.5	18.5	15.5
				最小値 ～ 最大値	5 ～ 104	4 ～ 58	3 ～ 29

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.4.2.8-3〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.10-13　治験薬投与終了から生年月日を言えるまでの時間に対するサブグループ解析（FAS）

分類		投与群	ONO-2745		プロポフォール
			6	12	
全被験者			149	149	75
年齢（歳）	<=64	対象者数	91	92	47
		平均値 ± 標準偏差	22.8 ± 15.1	22.6 ± 10.8	14.7 ± 11.8
		中央値	20.0	21.0	13.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 104	2 ～ 50	4 ～ 86
	>=65	対象者数	58	57	28
		平均値 ± 標準偏差	27.8 ± 17.5	26.6 ± 19.6	17.1 ± 9.5
		中央値	24.0	22.0	15.0
		最小値 ～ 最大値	6 ～ 106	5 ～ 125	4 ～ 49
BMI（kg/m^2）	<=25.0	対象者数	108	111	54
		平均値 ± 標準偏差	25.1 ± 15.2	22.8 ± 12.2	16.0 ± 12.4
		中央値	21.5	20.0	14.0
		最小値 ～ 最大値	8 ～ 106	2 ～ 59	4 ～ 86
	>25.0	対象者数	41	38	21
		平均値 ± 標準偏差	23.7 ± 18.8	28.1 ± 20.3	14.5 ± 6.3
		中央値	21.0	25.5	14.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 104	6 ～ 125	4 ～ 28
ASA 分類	I	対象者数	71	74	37
		平均値 ± 標準偏差	21.0 ± 13.7	22.8 ± 11.3	16.4 ± 13.9
		中央値	18.0	22.0	14.0
		最小値 ～ 最大値	4 ～ 104	2 ～ 50	7 ～ 86
	II	対象者数	78	75	38
		平均値 ± 標準偏差	28.2 ± 17.6	25.5 ± 17.6	14.8 ± 7.3
		中央値	24.0	20.0	15.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 106	5 ～ 125	4 ～ 37
気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	有	対象者数	41	43	20
		平均値 ± 標準偏差	21.8 ± 13.1	21.9 ± 11.3	11.6 ± 5.4
		中央値	20.0	20.0	10.5
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 65	2 ～ 47	4 ～ 24
	無	対象者数	108	106	55
		平均値 ± 標準偏差	25.9 ± 17.2	25.0 ± 16.0	17.1 ± 12.2
		中央値	21.0	22.0	15.0
		最小値 ～ 最大値	6 ～ 106	5 ～ 125	4 ～ 86
治験薬の投与時間（分）	<60	対象者数	3	4	4
		平均値 ± 標準偏差	25.3 ± 17.0	32.8 ± 5.8	10.8 ± 6.4
		中央値	26.0	33.5	10.5
		最小値 ～ 最大値	8 ～ 42	25 ～ 39	4 ～ 18
	60 - <240	対象者数	105	104	61
		平均値 ± 標準偏差	24.5 ± 13.5	23.6 ± 12.5	14.8 ± 6.2
		中央値	21.0	19.0	14.0
		最小値 ～ 最大値	4 ～ 74	5 ～ 59	4 ～ 37
	240 - <480	対象者数	39	41	10
		平均値 ± 標準偏差	25.6 ± 22.5	24.7 ± 19.9	22.7 ± 25.6
		中央値	20.0	22.0	13.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 106	2 ～ 125	5 ～ 86
	>=480	対象者数	2	0	0
		平均値 ± 標準偏差	22.0 ± 9.9	- ± -	- ± -
		中央値	22.0	-	-
		最小値 ～ 最大値	15 ～ 29	- ～ -	- ～ -

表 2.7.6.10-13　治験薬投与終了から生年月日を言えるまでの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類			投与群	ONO-2745		プロポフォール
				6	12	
全被験者				149	149	75
治験薬の投与量 (mg/kg)	<3.0		対象者数	79	70	0
			平均値 ± 標準偏差	23.1 ± 13.1	24.0 ± 12.7	- ± -
			中央値	20.0	21.0	-
			最小値 ～ 最大値	6 ～ 70	5 ～ 59	- ～ -
	3.0 - <5.0		対象者数	44	57	1
			平均値 ± 標準偏差	25.8 ± 15.0	23.8 ± 17.7	7.0 ± -
			中央値	23.5	20.0	7.0
			最小値 ～ 最大値	4 ～ 74	2 ～ 125	7 ～ 7
	5.0 - <10.0		対象者数	24	20	12
			平均値 ± 標準偏差	28.4 ± 25.6	25.8 ± 14.0	14.5 ± 5.2
			中央値	24.0	23.5	14.5
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 106	8 ～ 55	4 ～ 22
	10.0 - <15.0		対象者数	2	2	25
			平均値 ± 標準偏差	24.0 ± 12.7	21.0 ± 0.0	14.8 ± 5.6
			中央値	24.0	21.0	14.0
			最小値 ～ 最大値	15 ～ 33	21 ～ 21	5 ～ 28
	15.0 - <20.0		対象者数	0	0	19
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -	16.0 ± 7.8
			中央値	-	-	17.0
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -	4 ～ 37
	>=20.0		対象者数	0	0	18
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -	17.4 ± 19.8
			中央値	-	-	12.0
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -	4 ～ 86
年齢（歳） × ASA 分類	<=64	I	対象者数	60	58	30
			平均値 ± 標準偏差	20.5 ± 14.5	22.1 ± 11.2	15.1 ± 14.0
			中央値	17.0	20.0	12.5
			最小値 ～ 最大値	4 ～ 104	2 ～ 50	7 ～ 86
		II	対象者数	31	34	17
			平均値 ± 標準偏差	27.2 ± 15.7	23.4 ± 10.1	13.9 ± 7.0
			中央値	22.0	22.5	14.0
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 74	6 ～ 43	4 ～ 26
	>=65	I	対象者数	11	16	7
			平均値 ± 標準偏差	23.4 ± 8.0	25.3 ± 11.7	22.0 ± 13.2
			中央値	25.0	27.5	15.0
			最小値 ～ 最大値	14 ～ 36	5 ～ 44	11 ～ 49
		II	対象者数	47	41	21
			平均値 ± 標準偏差	28.9 ± 18.9	27.2 ± 22.0	15.5 ± 7.6
			中央値	24.0	19.0	15.0
			最小値 ～ 最大値	6 ～ 106	5 ～ 125	4 ～ 37

表 2.7.6.10-13　治験薬投与終了から生年月日を言えるまでの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類			投与群	ONO-2745		プロポフォール
				6	12	
全被験者				149	149	75
年齢（歳） × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	<=64	有	対象者数	27	29	13
			平均値 ± 標準偏差	19.4 ± 12.2	23.1 ± 10.8	11.5 ± 4.5
			中央値	18.0	21.0	12.0
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 49	2 ～ 47	5 ～ 21
		無	対象者数	64	63	34
			平均値 ± 標準偏差	24.2 ± 16.1	22.3 ± 10.8	15.9 ± 13.5
			中央値	20.0	20.0	14.0
			最小値 ～ 最大値	7 ～ 104	5 ～ 50	4 ～ 86
	>=65	有	対象者数	14	14	7
			平均値 ± 標準偏差	26.2 ± 13.9	19.4 ± 12.5	11.7 ± 7.2
			中央値	24.5	13.5	9.0
			最小値 ～ 最大値	10 ～ 65	5 ～ 44	4 ～ 24
		無	対象者数	44	43	21
			平均値 ± 標準偏差	28.4 ± 18.6	29.0 ± 20.9	19.0 ± 9.6
			中央値	24.0	25.0	17.0
			最小値 ～ 最大値	6 ～ 106	5 ～ 125	4 ～ 49
ASA 分類 × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	I	有	対象者数	24	22	11
			平均値 ± 標準偏差	19.0 ± 10.4	25.5 ± 12.1	11.5 ± 4.0
			中央値	19.0	24.5	12.0
			最小値 ～ 最大値	4 ～ 47	2 ～ 47	7 ～ 21
		無	対象者数	47	52	26
			平均値 ± 標準偏差	22.0 ± 15.1	21.6 ± 10.8	18.5 ± 16.0
			中央値	17.0	19.5	14.0
			最小値 ～ 最大値	8 ～ 104	5 ～ 50	7 ～ 86
	II	有	対象者数	17	21	9
			平均値 ± 標準偏差	25.6 ± 15.6	18.0 ± 9.2	11.7 ± 7.0
			中央値	24.0	16.0	9.0
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 65	5 ～ 38	4 ～ 24
		無	対象者数	61	54	29
			平均値 ± 標準偏差	28.9 ± 18.2	28.4 ± 19.2	15.8 ± 7.2
			中央値	24.0	25.0	15.0
			最小値 ～ 最大値	6 ～ 106	6 ～ 125	4 ～ 37

表 2.7.6.10-13　治験薬投与終了から生年月日を言えるまでの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類				投与群	ONO-2745		プロポフォール
					6	12	
全被験者					149	149	75
年齢（歳） × ASA 分類 × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	<=64	I	有	対象者数	21	19	11
				平均値 ± 標準偏差	18.1 ± 10.3	24.0 ± 12.1	11.5 ± 4.0
				中央値	18.0	23.0	12.0
				最小値 ～ 最大値	4 ～ 47	2 ～ 47	7 ～ 21
			無	対象者数	39	39	19
				平均値 ± 標準偏差	21.8 ± 16.2	21.2 ± 10.7	17.2 ± 17.1
				中央値	17.0	19.0	14.0
				最小値 ～ 最大値	8 ～ 104	5 ～ 50	7 ～ 86
		II	有	対象者数	6	10	2
				平均値 ± 標準偏差	24.2 ± 17.8	21.4 ± 7.9	11.5 ± 9.2
				中央値	21.0	20.0	11.5
				最小値 ～ 最大値	3 ～ 49	11 ～ 38	5 ～ 18
			無	対象者数	25	24	15
				平均値 ± 標準偏差	27.9 ± 15.4	24.2 ± 10.9	14.2 ± 7.0
				中央値	22.0	25.0	14.0
				最小値 ～ 最大値	7 ～ 74	6 ～ 43	4 ～ 26
	>=65	I	有	対象者数	3	3	0
				平均値 ± 標準偏差	25.7 ± 10.0	35.3 ± 7.6	- ± -
				中央値	25.0	32.0	-
				最小値 ～ 最大値	16 ～ 36	30 ～ 44	- ～ -
			無	対象者数	8	13	7
				平均値 ± 標準偏差	22.5 ± 7.8	22.9 ± 11.4	22.0 ± 13.2
				中央値	22.0	25.0	15.0
				最小値 ～ 最大値	14 ～ 34	5 ～ 38	11 ～ 49
		II	有	対象者数	11	11	7
				平均値 ± 標準偏差	26.4 ± 15.2	15.0 ± 9.6	11.7 ± 7.2
				中央値	24.0	12.0	9.0
				最小値 ～ 最大値	10 ～ 65	5 ～ 38	4 ～ 24
			無	対象者数	36	30	14
				平均値 ± 標準偏差	29.7 ± 20.0	31.7 ± 23.6	17.4 ± 7.3
				中央値	24.0	24.5	17.0
				最小値 ～ 最大値	6 ～ 106	9 ～ 125	4 ～ 37

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1)］表 11.4.2.8-4〕

表 2.7.6.10-14　治験薬投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの時間に対するサブグループ解析（FAS）

分類		投与群	ONO-2745		プロポフォール
			6	12	
全被験者			150	150	75
年齢（歳）	<=64	対象者数	92	93	47
		平均値 ± 標準偏差	27.2 ± 18.5	26.7 ± 10.9	17.1 ± 12.2
		中央値	24.0	25.0	15.0
		最小値 ～ 最大値	4 ～ 144	5 ～ 57	5 ～ 87
	>=65	対象者数	58	57	28
		平均値 ± 標準偏差	31.2 ± 17.3	29.9 ± 21.4	22.5 ± 14.1
		中央値	26.0	25.0	20.0
		最小値 ～ 最大値	9 ～ 106	6 ～ 125	5 ～ 66
BMI（kg/m^2）	<=25.0	対象者数	108	112	54
		平均値 ± 標準偏差	29.0 ± 15.9	27.0 ± 14.1	19.1 ± 13.3
		中央値	26.0	24.0	15.5
		最小値 ～ 最大値	8 ～ 106	5 ～ 74	5 ～ 87
	>25.0	対象者数	42	38	21
		平均値 ± 標準偏差	28.0 ± 22.9	30.6 ± 19.9	19.1 ± 12.9
		中央値	23.0	28.0	17.0
		最小値 ～ 最大値	4 ～ 144	8 ～ 125	5 ～ 66
ASA 分類	I	対象者数	72	74	37
		平均値 ± 標準偏差	25.7 ± 17.9	26.3 ± 11.5	19.3 ± 14.2
		中央値	22.5	25.0	15.0
		最小値 ～ 最大値	5 ～ 144	5 ～ 60	8 ～ 87
	II	対象者数	78	76	38
		平均値 ± 標準偏差	31.5 ± 17.9	29.5 ± 18.9	19.0 ± 12.3
		中央値	27.0	24.5	16.5
		最小値 ～ 最大値	4 ～ 106	8 ～ 125	5 ～ 66
気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	有	対象者数	42	44	20
		平均値 ± 標準偏差	25.1 ± 13.7	25.7 ± 11.2	13.4 ± 5.6
		中央値	24.5	24.0	12.5
		最小値 ～ 最大値	4 ～ 67	8 ～ 50	5 ～ 24
	無	対象者数	108	106	55
		平均値 ± 標準偏差	30.1 ± 19.4	28.8 ± 17.3	21.3 ± 14.5
		中央値	25.5	25.0	18.0
		最小値 ～ 最大値	8 ～ 144	5 ～ 125	5 ～ 87
治験薬の投与時間（分）	<60	対象者数	3	4	4
		平均値 ± 標準偏差	32.3 ± 20.3	33.3 ± 6.2	11.0 ± 6.1
		中央値	26.0	34.0	10.5
		最小値 ～ 最大値	16 ～ 55	25 ～ 40	5 ～ 18
	60 - <240	対象者数	105	104	61
		平均値 ± 標準偏差	28.3 ± 14.2	26.9 ± 13.5	18.1 ± 8.3
		中央値	25.0	24.0	17.0
		最小値 ～ 最大値	5 ～ 81	5 ～ 73	5 ～ 50
	240 - <480	対象者数	40	42	10
		平均値 ± 標準偏差	30.0 ± 26.2	29.9 ± 20.7	29.0 ± 28.4
		中央値	24.0	26.0	15.0
		最小値 ～ 最大値	4 ～ 144	8 ～ 125	5 ～ 87
	>=480	対象者数	2	0	0
		平均値 ± 標準偏差	23.0 ± 8.5	- ± -	- ± -
		中央値	23.0	-	-
		最小値 ～ 最大値	17 ～ 29	- ～ -	- ～ -

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

表 2.7.6.10-14　治験薬投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類			投与群	ONO-2745		プロポフォール
				6	12	
全被験者				150	150	75
治験薬の投与量 (mg/kg)	<3.0		対象者数	79	70	0
			平均値 ± 標準偏差	27.2 ± 13.8	27.0 ± 13.9	- ± -
			中央値	23.0	24.5	-
			最小値 ～ 最大値	8 ～ 70	5 ～ 73	- ～ -
	3.0 - <5.0		対象者数	44	57	1
			平均値 ± 標準偏差	29.5 ± 16.2	27.6 ± 18.3	7.0 ± -
			中央値	26.5	23.0	7.0
			最小値 ～ 最大値	5 ～ 81	8 ～ 125	7 ～ 7
	5.0 - <10.0		対象者数	25	21	12
			平均値 ± 標準偏差	32.5 ± 30.2	31.9 ± 14.9	22.2 ± 12.2
			中央値	25.0	28.0	20.5
			最小値 ～ 最大値	4 ～ 144	10 ～ 74	5 ～ 50
	10.0 - <15.0		対象者数	2	2	25
			平均値 ± 標準偏差	25.0 ± 11.3	26.0 ± 0.0	17.2 ± 6.0
			中央値	25.0	26.0	17.0
			最小値 ～ 最大値	17 ～ 33	26 ～ 26	7 ～ 30
	15.0 - <20.0		対象者数	0	0	19
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -	20.1 ± 13.6
			中央値	-	-	18.0
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -	5 ～ 66
	>=20.0		対象者数	0	0	18
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -	19.5 ± 19.6
			中央値	-	-	13.0
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -	5 ～ 87
年齢（歳） × ASA 分類	<=64	I	対象者数	61	58	30
			平均値 ± 標準偏差	25.1 ± 18.8	25.8 ± 10.8	17.8 ± 14.2
			中央値	22.0	25.0	14.5
			最小値 ～ 最大値	5 ～ 144	5 ～ 50	8 ～ 87
		II	対象者数	31	35	17
			平均値 ± 標準偏差	31.2 ± 17.5	28.2 ± 11.2	16.0 ± 7.8
			中央値	28.0	26.0	15.0
			最小値 ～ 最大値	4 ～ 81	8 ～ 57	5 ～ 32
	>=65	I	対象者数	11	16	7
			平均値 ± 標準偏差	29.4 ± 12.4	27.9 ± 14.1	25.7 ± 12.8
			中央値	26.0	29.0	23.0
			最小値 ～ 最大値	18 ～ 63	6 ～ 60	12 ～ 51
		II	対象者数	47	41	21
			平均値 ± 標準偏差	31.7 ± 18.3	30.6 ± 23.7	21.5 ± 14.7
			中央値	26.0	24.0	18.0
			最小値 ～ 最大値	9 ～ 106	8 ～ 125	5 ～ 66

表 2.7.6.10-14　治験薬投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類			投与群	ONO-2745		プロポフォール
				6	12	
全被験者				150	150	75
年齢（歳） × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	<=64	有	対象者数	28	30	13
			平均値 ± 標準偏差	22.6 ± 11.4	27.6 ± 10.3	13.1 ± 4.8
			中央値	21.5	25.5	12.0
			最小値 ～ 最大値	4 ～ 50	8 ～ 50	5 ～ 22
		無	対象者数	64	63	34
			平均値 ± 標準偏差	29.1 ± 20.6	26.2 ± 11.3	18.7 ± 13.8
			中央値	24.5	25.0	15.0
			最小値 ～ 最大値	8 ～ 144	5 ～ 57	7 ～ 87
	>=65	有	対象者数	14	14	7
			平均値 ± 標準偏差	30.0 ± 16.9	21.5 ± 12.2	13.9 ± 7.2
			中央値	26.0	16.0	15.0
			最小値 ～ 最大値	11 ～ 67	8 ～ 45	5 ～ 24
		無	対象者数	44	43	21
			平均値 ± 標準偏差	31.6 ± 17.6	32.6 ± 23.1	25.4 ± 14.8
			中央値	26.0	25.0	23.0
			最小値 ～ 最大値	9 ～ 106	6 ～ 125	5 ～ 66
ASA 分類 × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	I	有	対象者数	25	22	11
			平均値 ± 標準偏差	23.6 ± 12.4	29.2 ± 11.0	13.4 ± 4.2
			中央値	24.0	26.0	12.0
			最小値 ～ 最大値	5 ～ 63	8 ～ 50	8 ～ 22
		無	対象者数	47	52	26
			平均値 ± 標準偏差	26.9 ± 20.3	25.0 ± 11.6	21.8 ± 16.1
			中央値	22.0	24.5	18.0
			最小値 ～ 最大値	8 ～ 144	5 ～ 60	9 ～ 87
	II	有	対象者数	17	22	9
			平均値 ± 標準偏差	27.2 ± 15.7	22.2 ± 10.5	13.3 ± 7.1
			中央値	25.0	20.0	15.0
			最小値 ～ 最大値	4 ～ 67	8 ～ 45	5 ～ 24
		無	対象者数	61	54	29
			平均値 ± 標準偏差	32.7 ± 18.4	32.5 ± 20.8	20.8 ± 13.1
			中央値	29.0	26.0	18.0
			最小値 ～ 最大値	9 ～ 106	8 ～ 125	5 ～ 66

表 2.7.6.10-14　治験薬投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの時間に対するサブグループ解析（FAS）（続き）

分類				投与群	ONO-2745		プロポフォール
					6	12	
全被験者					150	150	75
年齢（歳） × ASA 分類 × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	<=64	I	有	対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ～ 最大値	22 21.6 ± 9.8 21.5 5 ～ 47	19 28.0 ± 11.1 26.0 8 ～ 50	11 13.4 ± 4.2 12.0 8 ～ 22
			無	対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ～ 最大値	39 27.0 ± 22.2 22.0 8 ～ 144	39 24.7 ± 10.6 24.0 5 ～ 50	19 20.3 ± 17.3 15.0 9 ～ 87
		II	有	対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ～ 最大値	6 26.2 ± 16.8 23.0 4 ～ 50	11 27.0 ± 9.3 23.0 18 ～ 45	2 11.5 ± 9.2 11.5 5 ～ 18
			無	対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ～ 最大値	25 32.4 ± 17.8 29.0 10 ～ 81	24 28.7 ± 12.1 28.5 8 ～ 57	15 16.6 ± 7.7 15.0 7 ～ 32
	>=65	I	有	対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ～ 最大値	3 38.3 ± 21.4 27.0 25 ～ 63	3 36.7 ± 7.4 34.0 31 ～ 45	0 - ± - - - ～ -
			無	対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ～ 最大値	8 26.0 ± 6.4 24.5 18 ～ 36	13 25.9 ± 14.6 25.0 6 ～ 60	7 25.7 ± 12.8 23.0 12 ～ 51
		II	有	対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ～ 最大値	11 27.7 ± 15.9 25.0 11 ～ 67	11 17.4 ± 9.7 15.0 8 ～ 39	7 13.9 ± 7.2 15.0 5 ～ 24
			無	対象者数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 ～ 最大値	36 32.9 ± 19.0 29.5 9 ～ 106	30 35.5 ± 25.6 25.0 9 ～ 125	14 25.3 ± 16.2 22.5 5 ～ 66

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.4.2.8-5〕

2.7.6.10.6　薬物動態

気管挿管後 5 分、治験薬投与終了直前、治験薬投与終了又は中止後 5～15 分、治験薬投与終了又は中止後 15～60 分を目安に採血し、血漿中 ONO-2745 及び代謝物 ONO-IN-252 濃度を測定した。

2.7.6.10.7　安全性

(1)　治験薬の曝露

治験薬の投与時間及び投与量を表 2.7.6.10-15 に示す。

ONO-2745 6 mg/kg/h 群 150 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 150 名における治験薬投与時間及び治験薬投与量（平均値）は、それぞれ 202.2、190.0 分並びに 3.47、3.47 mg/kg であった。

表 2.7.6.10-15　治験薬の投与時間及び投与量（安全性解析対象集団）

項目	投与群	ONO-2745		プロポフォール
		6	12	
投与時間（分）	<60	3 (2.0)	4 (2.7)	4 (5.3)
	60 - <240	105 (70.0)	104 (69.3)	61 (81.3)
	240 - <480	40 (26.7)	42 (28.0)	10 (13.3)
	>=480	2 (1.3)		
	対象者数	150	150	75
	平均値 ± 標準偏差	202.2 ± 103.3	190.0 ± 87.8	164.9 ± 80.2
	中央値	174.0	175.0	145.4
	最小値 ～ 最大値	32 ～ 636	41 ～ 468	39 ～ 412
投与量（mg/kg）	<1.0	5 (3.3)	6 (4.0)	
	1.0 - <3.0	74 (49.3)	64 (42.7)	
	3.0 - <5.0	44 (29.3)	57 (38.0)	1 (1.3)
	5.0 - <10.0	25 (16.7)	21 (14.0)	12 (16.0)
	10.0 - <15.0	2 (1.3)	2 (1.3)	25 (33.3)
	15.0 - <20.0			19 (25.3)
	20.0 - <25.0			8 (10.7)
	>=25.0			10 (13.3)
	対象者数	150	150	75
	平均値 ± 標準偏差	3.47 ± 2.00	3.47 ± 2.05	16.33 ± 7.41
	中央値	2.80	3.10	14.98
	最小値 ～ 最大値	0.6 ～ 10.8	0.7 ～ 13.9	5.0 ～ 35.5

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.3-1〕

また、治験薬の意識消失までの投与量を表 2.7.6.10-16 に示す。

治験薬の意識消失までの投与量の平均値（5～95%点）は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群、ONO-2745 12 mg/kg/h においてそれぞれ 0.17（0.10～0.24）、0.29（0.18～0.43）mg/kg であった。

表 2.7.6.10-16　治験薬の意識消失までの投与量（安全性解析対象集団）

項目	投与群	ONO-2745		プロポフォール
		6	12	
意識消失までの投与量（mg/kg）	<0.1	5 (3.3)		
	0.1 - <0.2	107 (71.3)	12 (8.0)	
	0.2 - <0.3	38 (25.3)	69 (46.0)	
	0.3 - <0.4		52 (34.7)	1 (1.3)
	0.4 - <0.5		14 (9.3)	1 (1.3)
	0.5 - <1.0		3 (2.0)	2 (2.7)
	1.0 - <1.5			7 (9.3)
	1.5 - <2.0			14 (18.7)
	>=2.0			50 (66.7)
	対象者数	150	150	75
	平均値 ± 標準偏差	0.17 ± 0.04	0.29 ± 0.08	1.83 ± 0.40
	中央値	0.17	0.29	2.00
	5%点 ～ 95%点	0.10 ～ 0.24	0.18 ～ 0.43	0.78 ～ 2.10
	最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 0.3	0.1 ～ 0.6	0.3 ～ 2.4

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.3-2〕

次に、治験薬の麻酔維持中の至適投与速度を表 2.7.6.10-17 及び図 2.7.6.10-7 に示す。

治験薬の麻酔維持中の至適投与速度の平均値（5%～95%点）は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群、ONO-2745 12 mg/kg/h 群においてそれぞれ 0.97（0.40～1.58）、0.99（0.40～2.00）mg/kg/h であった。

表 2.7.6.10-17　治験薬の麻酔維持中の至適投与速度（安全性解析対象集団）

項目	投与群	ONO-2745				プロポフォール	
		6		12			
至適投与速度	<=0.2			1	(0.7)		
(mg/kg/h)	>0.2 - 0.4	8	(5.3)	8	(5.3)		
	>0.4 - 0.6	16	(10.7)	13	(8.7)		
	>0.6 - 0.8	22	(14.7)	17	(11.3)		
	>0.8 - 1.0	78	(52.0)	87	(58.0)		
	>1.0 - 1.2	2	(1.3)	3	(2.0)		
	>1.2 - 1.4	3	(2.0)	3	(2.0)		
	>1.4 - 1.6	14	(9.3)	3	(2.0)		
	>1.6 - 1.8	2	(1.3)	5	(3.3)		
	>1.8 - 2.0	5	(3.3)	10	(6.7)		
	>2.0 - 4.0					19	(25.3)
	>4.0 - 6.0					39	(52.0)
	>6.0 - 8.0					16	(21.3)
	>8.0					1	(1.3)
	対象者数	150		150		75	
	平均値 ± 標準偏差	0.97 ± 0.35		0.99 ± 0.39		5.21 ± 1.29	
	中央値	1.00		1.00		5.00	
	5%点 ～ 95%点	0.40 ～ 1.58		0.40 ～ 2.00		3.89 ～ 7.19	
	最小値 ～ 最大値	0.3 ～ 2.0		0.2 ～ 2.0		2.5 ～ 9.8	

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1)］表 11.3-3〕

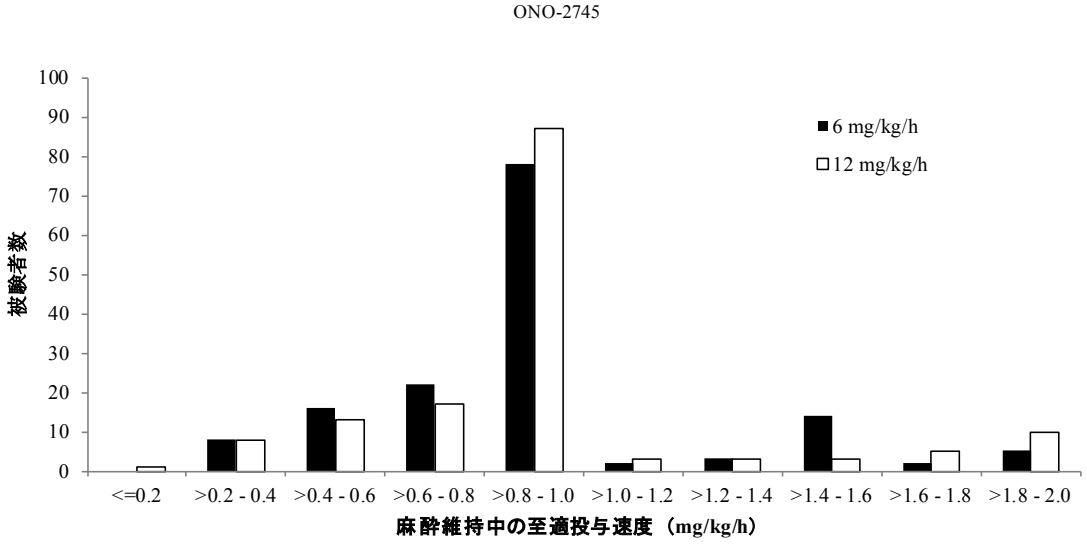


図 2.7.6.10-7　治験薬の麻酔維持中の至適投与速度（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1)］図 14.1-2〕

(2)　有害事象

1)　有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.10-18、時期別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.14-19 に示す。

全期間の有害事象発現割合は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群、ONO-2745 12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール群でそれぞれ 84.7%（127/150 名）、80.7%（121/150 名）、及び 84.0%（63/75 名）であった。

有害事象発現割合に各投与群で有意差（χ^2 検定、ONO-2745 6 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群：

p=0.5415、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群：p=0.8965、ONO-2745 6 mg/kg/h 群 vs ONO-2745 12 mg/kg/h 群：p=0.3601）はなかったが、血圧低下の有害事象発現割合は、プロポフォール群と比較してONO-2745投与群（6及び12 mg/kg/h群）の方が有意（χ^2検定、ONO-2745 6 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群：p=0.0003、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群：p=0.0004）に低かった。

全期間の副作用発現割合は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群、ONO-2745 12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール群でそれぞれ 39.3%（59/150 名）、42.7%（64/150 名）、及び 61.3%（46/75 名）であった。

また、副作用発現割合及び血圧低下の副作用発現割合は、プロポフォール群と比較してONO-2745 投与群（6 及び 12 mg/kg/h 群）の方が有意（χ^2 検定、副作用発現割合：ONO-2745 6 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群；p=0.0018、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群；p=0.0083、血圧低下の副作用発現割合：ONO-2745 6 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群；p<0.0001、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群；p=0.0002）に低かったが、ONO-2745 6 mg/kg/h 群と ONO-2745 12 mg/kg/h 群に有意差（χ^2 検定、副作用発現割合：p=0.5572、血圧低下の副作用発現割合：p=0.3417）はなかった。

気管挿管完了までの有害事象発現割合について、プロポフォール群と比較して ONO-2745 投与群（6 及び 12 mg/kg/h 群）の方が有意（χ^2 検定、ONO-2745 6 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群；p<0.0001、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群；p<0.0001）に低く、ONO-2745 6 mg/kg/h 群と ONO-2745 12 mg/kg/h 群に有意差（χ^2 検定、p=0.5578）はなかった。

気管挿管完了までの血圧低下の有害事象発現割合も、プロポフォール群と比較して ONO-2745 投与群（6 及び 12 mg/kg/h 群）の方が有意（χ^2 検定、ONO-2745 6 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群；p=0.0004、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群；p<0.0001）に低く、ONO-2745 6 mg/kg/h 群と ONO-2745 12 mg/kg/h 群に有意差（χ^2 検定、p=0.6434）はなかった。

また、気管挿管完了までの副作用発現割合及び気管挿管完了までの血圧低下の副作用発現割合は、プロポフォール群と比較して ONO-2745 投与群（6 及び 12 mg/kg/h 群）の方が有意（χ^2 検定、気管挿管完了までの副作用発現割合：ONO-2745 6 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群；p<0.0001、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群；p<0.0001、気管挿管完了までの血圧低下の副作用発現割合：ONO-2745 6 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群；p=0.0015、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 vs プロポフォール群；p=0.0007）に低く、ONO-2745 6 mg/kg/h 群と ONO-2745 12 mg/kgh 群に有意差（χ^2 検定、気管挿管完了までの副作用発現割合：p=1.0000、気管挿管完了までの血圧低下の副作用発現割合：p=0.7911）はなかった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.10-18　有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

期間	全期間						気管挿管完了まで						気管挿管完了以降					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12				6		12			
対象者数	150		150		75		150		150		75		150		150		75	
有害事象発現者数	127	(84.7)	121	(80.7)	63	(84.0)	16	(10.7)	13	(8.7)	28	(37.3)	127	(84.7)	118	(78.7)	56	(74.7)
重篤な有害事象発現者数	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用発現者数	59	(39.3)	64	(42.7)	46	(61.3)	10	(6.7)	10	(6.7)	24	(32.0)	55	(36.7)	58	(38.7)	37	(49.3)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡者数	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 12.2.1-1〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.10-19　時期別の有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

期間	全期間			気管挿管完了まで			気管挿管完了以降		
投与群	ONO-2745		プロポフォール	ONO-2745		プロポフォール	ONO-2745		プロポフォール
	6	12		6	12		6	12	
対象者数	150	150	75	150	150	75	150	150	75
有害事象発現者数	127 (84.7)	121 (80.7)	63 (84.0)	16 (10.7)	13 (8.7)	28 (37.3)	127 (84.7)	118 (78.7)	56 (74.7)
差及び差の95%信頼区間 a)	12 vs プロポフォール		-3.3 [-13.0 , 8.0]	12 vs プロポフォール		-28.7 [-40.5 , -17.1]	12 vs プロポフォール		4.0 [-7.1 , 16.3]
	6 vs プロポフォール		0.7 [-8.7 , 11.7]	6 vs プロポフォール		-26.7 [-38.7 , -15.0]	6 vs プロポフォール		10.0 [-0.8 , 21.9]
	12 vs 6		-4.0 [-12.6 , 4.6]	12 vs 6		-2.0 [-8.9 , 4.9]	12 vs 6		-6.0 [-14.7 , 2.8]
χ^2 検定 b)	12 vs プロポフォール		p=0.5415 N.S.	12 vs プロポフォール		p<0.0001 *	12 vs プロポフォール		p=0.4993 N.S.
	6 vs プロポフォール		p=0.8965 N.S.	6 vs プロポフォール		p<0.0001 *	6 vs プロポフォール		p=0.0696 N.S.
	12 vs 6		p=0.3601 N.S.	12 vs 6		p=0.5578 N.S.	12 vs 6		p=0.1793 N.S.
副作用発現者数	59 (39.3)	64 (42.7)	46 (61.3)	10 (6.7)	10 (6.7)	24 (32.0)	55 (36.7)	58 (38.7)	37 (49.3)
差及び差の95%信頼区間 a)	12 vs プロポフォール		-18.7 [-31.4 , -4.8]	12 vs プロポフォール		-25.3 [-36.9 , -14.6]	12 vs プロポフォール		-10.7 [-24.0 , 2.9]
	6 vs プロポフォール		-22.0 [-34.6 , -8.1]	6 vs プロポフォール		-25.3 [-36.9 , -14.6]	6 vs プロポフォール		-12.7 [-25.9 , 0.9]
	12 vs 6		3.3 [-7.7 , 14.3]	12 vs 6		0.0 [-6.0 , 6.0]	12 vs 6		2.0 [-8.9 , 12.8]
χ^2 検定 b)	12 vs プロポフォール		p=0.0083 *	12 vs プロポフォール		p<0.0001 *	12 vs プロポフォール		p=0.1267 N.S.
	6 vs プロポフォール		p=0.0018 *	6 vs プロポフォール		p<0.0001 *	6 vs プロポフォール		p=0.0685 N.S.
	12 vs 6		p=0.5572 N.S.	12 vs 6		p=1.0000 N.S.	12 vs 6		p=0.7208 N.S.
血圧低下の有害事象発現者数	53 (35.3)	52 (34.7)	45 (60.0)	9 (6.0)	11 (7.3)	18 (24.0)	47 (31.3)	45 (30.0)	32 (42.7)
差及び差の95%信頼区間 a)	12 vs プロポフォール		-25.3 [-37.9 , -11.5]	12 vs プロポフォール		-16.7 [-27.9 , -6.9]	12 vs プロポフォール		-12.7 [-25.8 , 0.4]
	6 vs プロポフォール		-24.7 [-37.3 , -10.9]	6 vs プロポフォール		-18.0 [-29.1 , -8.4]	6 vs プロポフォール		-11.3 [-24.5 , 1.8]
	12 vs 6		-0.7 [-11.3 , 10.0]	12 vs 6		1.3 [-4.6 , 7.4]	12 vs 6		-1.3 [-11.7 , 9.0]
χ^2 検定 b)	12 vs プロポフォール		p=0.0003 *	12 vs プロポフォール		p=0.0004 *	12 vs プロポフォール		p=0.0591 N.S.
	6 vs プロポフォール		p=0.0004 *	6 vs プロポフォール		p<0.0001 *	6 vs プロポフォール		p=0.0932 N.S.
	12 vs 6		p=0.9037 N.S.	12 vs 6		p=0.6434 N.S.	12 vs 6		p=0.8023 N.S.
血圧低下の副作用発現者数	32 (21.3)	39 (26.0)	38 (50.7)	7 (4.7)	8 (5.3)	14 (18.7)	27 (18.0)	32 (21.3)	29 (38.7)
差及び差の95%信頼区間 a)	12 vs プロポフォール		-24.7 [-37.4 , -11.3]	12 vs プロポフォール		-13.3 [-23.9 , -4.7]	12 vs プロポフォール		-17.3 [-30.0 , -4.8]
	6 vs プロポフォール		-29.3 [-41.8 , -16.1]	6 vs プロポフォール		-14.0 [-24.5 , -5.4]	6 vs プロポフォール		-20.7 [-33.2 , -8.3]
	12 vs 6		4.7 [-5.0 , 14.2]	12 vs 6		0.7 [-4.7 , 6.1]	12 vs 6		3.3 [-5.7 , 12.3]
χ^2 検定 b)	12 vs プロポフォール		p=0.0002 *	12 vs プロポフォール		p=0.0015 *	12 vs プロポフォール		p=0.0058 *
	6 vs プロポフォール		p<0.0001 *	6 vs プロポフォール		p=0.0007 *	6 vs プロポフォール		p=0.0007 *
	12 vs 6		p=0.3417 N.S.	12 vs 6		p=0.7911 N.S.	12 vs 6		p=0.4677 N.S.

（ ）内は割合（%）を示す。

a）Wilson の方法を用いた。

b）*：p<0.05、N.S.：p≥0.05

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 12.2.1-1〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.10-20、重症度別有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.10-21 に示す。

有害事象の重症度は、高度 3 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 2 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 0 名、及びプロポフォール群 1 名）、中等度 83 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 36 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 29 名、及びプロポフォール群 18 名）、及び軽度 225 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 89 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 92 名、及びプロポフォール群 44 名）であった。各投与群において発現割合が 10%以上の有害事象は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群では血圧低下、悪心、嘔吐、発熱、創合併症、及び尿中血陽性、ONO-2745 12 mg/kg/h 群では血圧低下、悪心、嘔吐、創合併症、及び尿中血陽性、プロポフォール群では血圧低下、悪心、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、嘔吐、創合併症、及び注射部位疼痛であった。

副作用の重症度は、高度 2 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 1 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 0 名、及びプロポフォール群 1 名）、中等度 32 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 14 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 9 名、及びプロポフォール群 9 名）、及び軽度 135 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 44 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 55 名、及びプロポフォール群 36 名）であった。

各投与群において発現割合が 10%以上の副作用は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群では血圧低下、ONO-2745 12 mg/kg/h 群では血圧低下、プロポフォール群では血圧低下及び注射部位疼痛であった。

表 2.7.6.10-20　有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
全体	127	(84.7)	121	(80.7)	63	(84.0)	59	(39.3)	64	(42.7)	46	(61.3)
血液およびリンパ系障害	2	(1.3)										
貧血	1	(0.7)										
播種性血管内凝固	1	(0.7)										
心臓障害	5	(3.3)	9	(6.0)	1	(1.3)	3	(2.0)	6	(4.0)		
第二度房室ブロック			1	(0.7)					1	(0.7)		
徐脈	2	(1.3)	4	(2.7)	1	(1.3)			3	(2.0)		
洞性徐脈	1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)		
頻脈	1	(0.7)	2	(1.3)			1	(0.7)				
心室性期外収縮	1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)		
耳および迷路障害	1	(0.7)										
回転性めまい	1	(0.7)										
胃腸障害	49	(32.7)	38	(25.3)	16	(21.3)	19	(12.7)	14	(9.3)	5	(6.7)
腹部膨満	2	(1.3)										
上腹部痛	2	(1.3)					1	(0.7)				
アフタ性口内炎	1	(0.7)										
口内乾燥					1	(1.3)						
嚥下障害			1	(0.7)								
便失禁			1	(0.7)								
悪心	28	(18.7)	25	(16.7)	11	(14.7)	11	(7.3)	10	(6.7)	4	(5.3)
口腔内痛	1	(0.7)										
耳下腺腫大	1	(0.7)										
流涎過多	2	(1.3)	1	(0.7)			2	(1.3)	1	(0.7)		
歯の脱落	1	(0.7)										
嘔吐	19	(12.7)	26	(17.3)	8	(10.7)	7	(4.7)	11	(7.3)	3	(4.0)
舌根沈下	1	(0.7)					1	(0.7)				

表 2.7.6.10-20　有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
一般・全身障害および投与部位の状態	21	(14.0)	24	(16.0)	27	(36.0)	2	(1.3)	4	(2.7)	17	(22.7)
カテーテル留置部位関連反応	2	(1.3)										
悪寒	6	(4.0)	13	(8.7)	5	(6.7)	1	(0.7)	4	(2.7)	1	(1.3)
異常感					1	(1.3)						
冷感	1	(0.7)										
低体温	1	(0.7)										
注射部位紅斑					1	(1.3)					1	(1.3)
注射部位血腫			1	(0.7)								
注射部位疼痛					14	(18.7)					14	(18.7)
注射部位静脈炎	1	(0.7)					1	(0.7)				
倦怠感			1	(0.7)								
疼痛	1	(0.7)	2	(1.3)	1	(1.3)						
発熱	17	(11.3)	12	(8.0)	7	(9.3)	1	(0.7)			1	(1.3)
腫脹	1	(0.7)										
傷害、中毒および処置合併症	34	(22.7)	28	(18.7)	13	(17.3)	2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)
麻酔からの覚醒遅延	2	(1.3)					2	(1.3)				
歯牙損傷	1	(0.7)										
術後貧血					1	(1.3)						
術後発熱	1	(0.7)										
処置後出血	4	(2.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
創傷出血	1	(0.7)										
熱傷	1	(0.7)										
創合併症	23	(15.3)	20	(13.3)	10	(13.3)						
処置後合併症					1	(1.3)					1	(1.3)
処置による高血圧	1	(0.7)	1	(0.7)								
処置による疼痛			2	(1.3)								
処置による悪心			1	(0.7)					1	(0.7)		
処置による嘔吐			1	(0.7)					1	(0.7)		
腸間膜牽引症候群			1	(0.7)								
処置による出血	1	(0.7)	1	(0.7)								

表 2.7.6.10-20　有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
臨床検査	104	(69.3)	95	(63.3)	55	(73.3)	38	(25.3)	40	(26.7)	40	(53.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)										
アルブミン・グロブリン比減少			1	(0.7)								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)			2	(2.7)					1	(1.3)
抱合ビリルビン増加	3	(2.0)					2	(1.3)				
血中アルブミン減少	12	(8.0)	9	(6.0)	6	(8.0)						
血中ビリルビン増加	9	(6.0)	6	(4.0)	2	(2.7)	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)
血中非抱合ビリルビン増加	2	(1.3)	2	(1.3)								
血中カルシウム減少			1	(0.7)								
血中コレステロール減少	3	(2.0)										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13	(8.7)	13	(8.7)	9	(12.0)	1	(0.7)				
血中クレアチニン増加	1	(0.7)										
血中ブドウ糖減少					2	(2.7)						
血中ブドウ糖増加	3	(2.0)	1	(0.7)								
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)						
血中カリウム減少					1	(1.3)						
血圧低下	51	(34.0)	49	(32.7)	44	(58.7)	30	(20.0)	36	(24.0)	37	(49.3)
血圧上昇	14	(9.3)	13	(8.7)	3	(4.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)
血中ナトリウム減少	1	(0.7)										
血中トリグリセリド減少	1	(0.7)										
血中トリグリセリド増加					1	(1.3)					1	(1.3)
体温上昇					1	(1.3)						
C－反応性蛋白増加	3	(2.0)	3	(2.0)	1	(1.3)						
心電図 ST 部分上昇			1	(0.7)								
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)					1	(0.7)				
尿中ブドウ糖陽性	5	(3.3)	2	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.7)				
ヘマトクリット減少	9	(6.0)	8	(5.3)	3	(4.0)						
尿中血陽性	23	(15.3)	24	(16.0)	4	(5.3)						
ヘモグロビン減少	12	(8.0)	8	(5.3)	3	(4.0)						
心拍数減少	6	(4.0)	6	(4.0)	5	(6.7)	2	(1.3)	3	(2.0)	3	(4.0)
心拍数増加	4	(2.7)	1	(0.7)								

表 2.7.6.10-20　有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
リンパ球数減少	1	(0.7)					1	(0.7)				
酸素飽和度低下	2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)						
尿 pH 上昇	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)						
血小板数減少	2	(1.3)	1	(0.7)								
総蛋白減少	10	(6.7)	11	(7.3)	6	(8.0)						
赤血球数減少	10	(6.7)	8	(5.3)	3	(4.0)						
呼吸数減少	1	(0.7)										
白血球数増加	10	(6.7)	10	(6.7)	4	(5.3)						
尿中白血球	1	(0.7)			1	(1.3)						
尿比重増加			1	(0.7)								
好酸球百分率減少	1	(0.7)										
好中球百分率増加	9	(6.0)	5	(3.3)	3	(4.0)						
単球百分率増加	1	(0.7)			1	(1.3)						
リンパ球百分率減少	7	(4.7)	7	(4.7)	3	(4.0)						
尿中蛋白陽性	9	(6.0)	7	(4.7)	3	(4.0)					1	(1.3)
尿中ケトン体陽性	5	(3.3)	3	(2.0)	5	(6.7)					3	(4.0)
血中アルカリホスファターゼ減少	2	(1.3)										
尿量減少	3	(2.0)										
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1	(0.7)										

表 2.7.6.10-20　有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
代謝および栄養障害					1	(1.3)						
食欲減退					1	(1.3)						
筋骨格系および結合組織障害	6	(4.0)	5	(3.3)	2	(2.7)						
背部痛	5	(3.3)	1	(0.7)	1	(1.3)						
筋力低下			1	(0.7)								
筋骨格痛	1	(0.7)	3	(2.0)								
筋肉痛	1	(0.7)										
頚部痛					1	(1.3)						
神経系障害	8	(5.3)	13	(8.7)	4	(5.3)	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)
浮動性めまい			1	(0.7)	1	(1.3)					1	(1.3)
体位性めまい	2	(1.3)	3	(2.0)								
ジスキネジー			1	(0.7)					1	(0.7)		
頭痛	3	(2.0)	5	(3.3)	2	(2.7)	1	(0.7)	2	(1.3)		
感覚鈍麻	2	(1.3)	2	(1.3)								
感覚障害			1	(0.7)	1	(1.3)						
傾眠	1	(0.7)					1	(0.7)				
第 7 脳神経麻痺	1	(0.7)	1	(0.7)								
精神障害	8	(5.3)	7	(4.7)	2	(2.7)	4	(2.7)	1	(0.7)		
譫妄	4	(2.7)	1	(0.7)	1	(1.3)	4	(2.7)	1	(0.7)		
不快気分			1	(0.7)								
不眠症	4	(2.7)	4	(2.7)	1	(1.3)						
落ち着きのなさ			1	(0.7)								
ストレス					1	(1.3)						
腎および尿路障害	2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.7)				
排尿困難	1	(0.7)					1	(0.7)				
血尿	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
尿路痛			1	(0.7)								

表 2.7.6.10-20　有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(4.0)	6	(4.0)	4	(5.3)	1	(0.7)				
呼吸困難	1	(0.7)										
鼻出血	1	(0.7)	2	(1.3)	1	(1.3)						
しゃっくり					1	(1.3)						
減呼吸	1	(0.7)					1	(0.7)				
低酸素症	1	(0.7)										
鼻閉			1	(0.7)								
鼻漏					1	(1.3)						
鼻痛	1	(0.7)	1	(0.7)								
痰貯留			1	(0.7)								
口腔咽頭不快感			1	(0.7)								
口腔咽頭痛	2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)						
皮膚および皮下組織障害	7	(4.7)	5	(3.3)	2	(2.7)	4	(2.7)	3	(2.0)		
冷汗					1	(1.3)						
褥瘡性潰瘍			1	(0.7)								
紅斑	5	(3.3)	3	(2.0)			4	(2.7)	2	(1.3)		
皮下出血					1	(1.3)						
そう痒症	1	(0.7)										
乾癬			1	(0.7)					1	(0.7)		
発疹	1	(0.7)					1	(0.7)				
顔面腫脹	1	(0.7)	1	(0.7)								
血管障害	5	(3.3)	7	(4.7)	1	(1.3)	2	(1.3)	4	(2.7)	1	(1.3)
高血圧	1	(0.7)	1	(0.7)					1	(0.7)		
低血圧	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)
起立性低血圧			1	(0.7)								
出血	1	(0.7)	2	(1.3)								
高血圧緊急症	1	(0.7)										

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1 J を用いて読み替えた.

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1)］表 12.2.3.2-1〕

表 2.7.6.10-21　重症度別有害事象・副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
全体	127	(84.7)	121	(80.7)	63	(84.0)	59	(39.3)	64	(42.7)	46	(61.3)
軽度	89	(59.3)	92	(61.3)	44	(58.7)	44	(29.3)	55	(36.7)	36	(48.0)
中等度	36	(24.0)	29	(19.3)	18	(24.0)	14	(9.3)	9	(6.0)	9	(12.0)
高度	2	(1.3)			1	(1.3)	1	(0.7)			1	(1.3)
血液およびリンパ系障害	2	(1.3)										
軽度	2	(1.3)										
貧血	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
播種性血管内凝固	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
心臓障害	5	(3.3)	9	(6.0)	1	(1.3)	3	(2.0)	6	(4.0)		
軽度	4	(2.7)	8	(5.3)	1	(1.3)	2	(1.3)	5	(3.3)		
中等度	1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)		
第二度房室ブロック			1	(0.7)					1	(0.7)		
中等度			1	(0.7)					1	(0.7)		
徐脈	2	(1.3)	4	(2.7)	1	(1.3)			3	(2.0)		
軽度	2	(1.3)	4	(2.7)	1	(1.3)			3	(2.0)		
洞性徐脈	1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)		
軽度			1	(0.7)					1	(0.7)		
中等度	1	(0.7)					1	(0.7)				
頻脈	1	(0.7)	2	(1.3)			1	(0.7)				
軽度	1	(0.7)	2	(1.3)			1	(0.7)				
心室性期外収縮	1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)		
軽度	1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)		
耳および迷路障害	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
回転性めまい	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										

表 2.7.6.10-21　重症度別有害事象・副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
胃腸障害	49	(32.7)	38	(25.3)	16	(21.3)	19	(12.7)	14	(9.3)	5	(6.7)
軽度	40	(26.7)	31	(20.7)	12	(16.0)	16	(10.7)	12	(8.0)	5	(6.7)
中等度	9	(6.0)	7	(4.7)	4	(5.3)	3	(2.0)	2	(1.3)		
腹部膨満	2	(1.3)										
軽度	1	(0.7)										
中等度	1	(0.7)										
上腹部痛	2	(1.3)					1	(0.7)				
軽度	2	(1.3)					1	(0.7)				
アフタ性口内炎	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
口内乾燥					1	(1.3)						
軽度					1	(1.3)						
嚥下障害			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
便失禁			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
悪心	28	(18.7)	25	(16.7)	11	(14.7)	11	(7.3)	10	(6.7)	4	(5.3)
軽度	21	(14.0)	19	(12.7)	8	(10.7)	9	(6.0)	8	(5.3)	4	(5.3)
中等度	7	(4.7)	6	(4.0)	3	(4.0)	2	(1.3)	2	(1.3)		
口腔内痛	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
耳下腺腫大	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
流涎過多	2	(1.3)	1	(0.7)			2	(1.3)	1	(0.7)		
軽度	1	(0.7)	1	(0.7)			1	(0.7)	1	(0.7)		
中等度	1	(0.7)					1	(0.7)				
歯の脱落	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										

表 2.7.6.10-21　重症度別有害事象・副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
嘔吐	19	(12.7)	26	(17.3)	8	(10.7)	7	(4.7)	11	(7.3)	3	(4.0)
軽度	17	(11.3)	21	(14.0)	6	(8.0)	7	(4.7)	10	(6.7)	3	(4.0)
中等度	2	(1.3)	5	(3.3)	2	(2.7)			1	(0.7)		
舌根沈下	1	(0.7)					1	(0.7)				
軽度	1	(0.7)					1	(0.7)				
一般・全身障害および投与部位の状態	21	(14.0)	24	(16.0)	27	(36.0)	2	(1.3)	4	(2.7)	17	(22.7)
軽度	17	(11.3)	24	(16.0)	26	(34.7)	1	(0.7)	4	(2.7)	16	(21.3)
中等度	4	(2.7)			1	(1.3)	1	(0.7)			1	(1.3)
カテーテル留置部位関連反応	2	(1.3)										
軽度	2	(1.3)										
悪寒	6	(4.0)	13	(8.7)	5	(6.7)	1	(0.7)	4	(2.7)	1	(1.3)
軽度	5	(3.3)	13	(8.7)	5	(6.7)			4	(2.7)	1	(1.3)
中等度	1	(0.7)					1	(0.7)				
異常感					1	(1.3)						
軽度					1	(1.3)						
冷感	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
低体温	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
注射部位紅斑					1	(1.3)					1	(1.3)
軽度					1	(1.3)					1	(1.3)
注射部位血腫			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
注射部位疼痛					14	(18.7)					14	(18.7)
軽度					13	(17.3)					13	(17.3)
中等度					1	(1.3)					1	(1.3)
注射部位静脈炎	1	(0.7)					1	(0.7)				
軽度	1	(0.7)					1	(0.7)				
倦怠感			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								

表 2.7.6.10-21　重症度別有害事象・副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
疼痛	1	(0.7)	2	(1.3)	1	(1.3)						
軽度	1	(0.7)	2	(1.3)	1	(1.3)						
発熱	17	(11.3)	12	(8.0)	7	(9.3)	1	(0.7)			1	(1.3)
軽度	14	(9.3)	12	(8.0)	7	(9.3)	1	(0.7)			1	(1.3)
中等度	3	(2.0)										
腫脹	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
傷害、中毒および処置合併症	34	(22.7)	28	(18.7)	13	(17.3)	2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)
軽度	23	(15.3)	19	(12.7)	7	(9.3)			2	(1.3)		
中等度	10	(6.7)	9	(6.0)	6	(8.0)	1	(0.7)			1	(1.3)
高度	1	(0.7)					1	(0.7)				
麻酔からの覚醒遅延	2	(1.3)					2	(1.3)				
中等度	1	(0.7)					1	(0.7)				
高度	1	(0.7)					1	(0.7)				
歯牙損傷	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
術後貧血					1	(1.3)						
軽度					1	(1.3)						
術後発熱	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
処置後出血	4	(2.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
軽度	1	(0.7)										
中等度	3	(2.0)	1	(0.7)	1	(1.3)						
創傷出血	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
熱傷	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
創合併症	23	(15.3)	20	(13.3)	10	(13.3)						
軽度	18	(12.0)	14	(9.3)	6	(8.0)						
中等度	5	(3.3)	6	(4.0)	4	(5.3)						

表 2.7.6.10-21　重症度別有害事象・副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
処置後合併症					1	(1.3)					1	(1.3)
中等度					1	(1.3)					1	(1.3)
処置による高血圧	1	(0.7)	1	(0.7)								
軽度	1	(0.7)										
中等度			1	(0.7)								
処置による疼痛			2	(1.3)								
軽度			2	(1.3)								
処置による悪心			1	(0.7)					1	(0.7)		
軽度			1	(0.7)					1	(0.7)		
処置による嘔吐			1	(0.7)					1	(0.7)		
軽度			1	(0.7)					1	(0.7)		
腸間膜牽引症候群			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
処置による出血	1	(0.7)	1	(0.7)								
中等度	1	(0.7)	1	(0.7)								
臨床検査	104	(69.3)	95	(63.3)	55	(73.3)	38	(25.3)	40	(26.7)	40	(53.3)
軽度	81	(54.0)	81	(54.0)	42	(56.0)	31	(20.7)	34	(22.7)	30	(40.0)
中等度	22	(14.7)	14	(9.3)	12	(16.0)	7	(4.7)	6	(4.0)	9	(12.0)
高度	1	(0.7)			1	(1.3)					1	(1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
アルブミン・グロブリン比減少			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.3)			2	(2.7)					1	(1.3)
軽度	1	(0.7)			2	(2.7)					1	(1.3)
中等度	1	(0.7)										
抱合ビリルビン増加	3	(2.0)					2	(1.3)				
軽度	2	(1.3)					2	(1.3)				
中等度	1	(0.7)										

表 2.7.6.10-21　重症度別有害事象・副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
血中アルブミン減少	12	(8.0)	9	(6.0)	6	(8.0)						
軽度	12	(8.0)	8	(5.3)	6	(8.0)						
中等度			1	(0.7)								
血中ビリルビン増加	9	(6.0)	6	(4.0)	2	(2.7)	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)
軽度	8	(5.3)	6	(4.0)	2	(2.7)	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)
中等度	1	(0.7)										
血中非抱合ビリルビン増加	2	(1.3)	2	(1.3)								
軽度	2	(1.3)	2	(1.3)								
血中カルシウム減少			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
血中コレステロール減少	3	(2.0)										
軽度	3	(2.0)										
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13	(8.7)	13	(8.7)	9	(12.0)	1	(0.7)				
軽度	11	(7.3)	12	(8.0)	9	(12.0)						
中等度	2	(1.3)	1	(0.7)			1	(0.7)				
血中クレアチニン増加	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
血中ブドウ糖減少					2	(2.7)						
軽度					2	(2.7)						
血中ブドウ糖増加	3	(2.0)	1	(0.7)								
軽度	3	(2.0)	1	(0.7)								
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)						
軽度	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)						
血中カリウム減少					1	(1.3)						
軽度					1	(1.3)						
血圧低下	51	(34.0)	49	(32.7)	44	(58.7)	30	(20.0)	36	(24.0)	37	(49.3)
軽度	43	(28.7)	43	(28.7)	34	(45.3)	25	(16.7)	32	(21.3)	28	(37.3)
中等度	8	(5.3)	6	(4.0)	9	(12.0)	5	(3.3)	4	(2.7)	8	(10.7)
高度					1	(1.3)					1	(1.3)

表 2.7.6.10-21　重症度別有害事象・副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
血圧上昇	14	(9.3)	13	(8.7)	3	(4.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)
軽度	8	(5.3)	12	(8.0)	3	(4.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)
中等度	6	(4.0)	1	(0.7)								
血中ナトリウム減少	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
血中トリグリセリド減少	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
血中トリグリセリド増加					1	(1.3)					1	(1.3)
軽度					1	(1.3)					1	(1.3)
体温上昇					1	(1.3)						
軽度					1	(1.3)						
C－反応性蛋白増加	3	(2.0)	3	(2.0)	1	(1.3)						
軽度	2	(1.3)	2	(1.3)								
中等度	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
心電図 ST 部分上昇			1	(0.7)								
中等度			1	(0.7)								
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)					1	(0.7)				
軽度	1	(0.7)					1	(0.7)				
尿中ブドウ糖陽性	5	(3.3)	2	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.7)				
軽度	5	(3.3)	2	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.7)				
ヘマトクリット減少	9	(6.0)	8	(5.3)	3	(4.0)						
軽度	7	(4.7)	7	(4.7)	2	(2.7)						
中等度	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
高度	1	(0.7)										
尿中血陽性	23	(15.3)	24	(16.0)	4	(5.3)						
軽度	23	(15.3)	23	(15.3)	3	(4.0)						
中等度			1	(0.7)	1	(1.3)						

表 2.7.6.10-21　重症度別有害事象・副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
ヘモグロビン減少	12	(8.0)	8	(5.3)	3	(4.0)						
軽度	10	(6.7)	7	(4.7)	2	(2.7)						
中等度	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
高度	1	(0.7)										
心拍数減少	6	(4.0)	6	(4.0)	5	(6.7)	2	(1.3)	3	(2.0)	3	(4.0)
軽度	5	(3.3)	3	(2.0)	4	(5.3)	2	(1.3)	1	(0.7)	2	(2.7)
中等度	1	(0.7)	3	(2.0)	1	(1.3)			2	(1.3)	1	(1.3)
心拍数増加	4	(2.7)	1	(0.7)								
軽度	2	(1.3)	1	(0.7)								
中等度	2	(1.3)										
リンパ球数減少	1	(0.7)					1	(0.7)				
中等度	1	(0.7)					1	(0.7)				
酸素飽和度低下	2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)						
軽度	1	(0.7)	2	(1.3)	1	(1.3)						
中等度	1	(0.7)										
尿 pH 上昇	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)						
軽度	2	(1.3)	1	(0.7)	1	(1.3)						
血小板数減少	2	(1.3)	1	(0.7)								
軽度	2	(1.3)	1	(0.7)								
総蛋白減少	10	(6.7)	11	(7.3)	6	(8.0)						
軽度	10	(6.7)	10	(6.7)	6	(8.0)						
中等度			1	(0.7)								
赤血球数減少	10	(6.7)	8	(5.3)	3	(4.0)						
軽度	8	(5.3)	7	(4.7)	2	(2.7)						
中等度	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
高度	1	(0.7)										
呼吸数減少	1	(0.7)										
中等度	1	(0.7)										
白血球数増加	10	(6.7)	10	(6.7)	4	(5.3)						
軽度	10	(6.7)	10	(6.7)	4	(5.3)						

表 2.7.6.10-21　重症度別有害事象・副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
尿中白血球	1	(0.7)			1	(1.3)						
軽度	1	(0.7)			1	(1.3)						
尿比重増加			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
好酸球百分率減少	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
好中球百分率増加	9	(6.0)	5	(3.3)	3	(4.0)						
軽度	9	(6.0)	5	(3.3)	3	(4.0)						
単球百分率増加	1	(0.7)			1	(1.3)						
軽度	1	(0.7)			1	(1.3)						
リンパ球百分率減少	7	(4.7)	7	(4.7)	3	(4.0)						
軽度	7	(4.7)	7	(4.7)	3	(4.0)						
尿中蛋白陽性	9	(6.0)	7	(4.7)	3	(4.0)					1	(1.3)
軽度	9	(6.0)	6	(4.0)	3	(4.0)					1	(1.3)
中等度			1	(0.7)								
尿中ケトン体陽性	5	(3.3)	3	(2.0)	5	(6.7)					3	(4.0)
軽度	5	(3.3)	3	(2.0)	5	(6.7)					3	(4.0)
血中アルカリホスファターゼ減少	2	(1.3)										
軽度	2	(1.3)										
尿量減少	3	(2.0)										
軽度	3	(2.0)										
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
代謝および栄養障害					1	(1.3)						
軽度					1	(1.3)						
食欲減退					1	(1.3)						
軽度					1	(1.3)						
筋骨格系および結合組織障害	6	(4.0)	5	(3.3)	2	(2.7)						
軽度	5	(3.3)	5	(3.3)	2	(2.7)						
中等度	1	(0.7)										

表 2.7.6.10-21　重症度別有害事象・副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
背部痛	5	(3.3)	1	(0.7)	1	(1.3)						
軽度	4	(2.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
中等度	1	(0.7)										
筋力低下			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
筋骨格痛	1	(0.7)	3	(2.0)								
軽度	1	(0.7)	3	(2.0)								
筋肉痛	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
頚部痛					1	(1.3)						
軽度					1	(1.3)						
神経系障害	8	(5.3)	13	(8.7)	4	(5.3)	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)
軽度	7	(4.7)	11	(7.3)	4	(5.3)	1	(0.7)	3	(2.0)	1	(1.3)
中等度	1	(0.7)	2	(1.3)			1	(0.7)				
浮動性めまい			1	(0.7)	1	(1.3)					1	(1.3)
軽度			1	(0.7)	1	(1.3)					1	(1.3)
体位性めまい	2	(1.3)	3	(2.0)								
軽度	2	(1.3)	3	(2.0)								
ジスキネジー			1	(0.7)					1	(0.7)		
軽度			1	(0.7)					1	(0.7)		
頭痛	3	(2.0)	5	(3.3)	2	(2.7)	1	(0.7)	2	(1.3)		
軽度	3	(2.0)	4	(2.7)	2	(2.7)	1	(0.7)	2	(1.3)		
中等度			1	(0.7)								
感覚鈍麻	2	(1.3)	2	(1.3)								
軽度	2	(1.3)	1	(0.7)								
中等度			1	(0.7)								
感覚障害			1	(0.7)	1	(1.3)						
軽度			1	(0.7)	1	(1.3)						
傾眠	1	(0.7)					1	(0.7)				
中等度	1	(0.7)					1	(0.7)				

表 2.7.6.10-21　重症度別有害事象・副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
第 7 脳神経麻痺	1	(0.7)	1	(0.7)								
軽度	1	(0.7)	1	(0.7)								
精神障害	8	(5.3)	7	(4.7)	2	(2.7)	4	(2.7)	1	(0.7)		
軽度	6	(4.0)	4	(2.7)	2	(2.7)	2	(1.3)				
中等度	2	(1.3)	3	(2.0)			2	(1.3)	1	(0.7)		
譫妄	4	(2.7)	1	(0.7)	1	(1.3)	4	(2.7)	1	(0.7)		
軽度	2	(1.3)			1	(1.3)	2	(1.3)				
中等度	2	(1.3)	1	(0.7)			2	(1.3)	1	(0.7)		
不快気分			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
不眠症	4	(2.7)	4	(2.7)	1	(1.3)						
軽度	4	(2.7)	3	(2.0)	1	(1.3)						
中等度			1	(0.7)								
落ち着きのなさ			1	(0.7)								
中等度			1	(0.7)								
ストレス					1	(1.3)						
軽度					1	(1.3)						
腎および尿路障害	2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.7)				
軽度	2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.7)				
排尿困難	1	(0.7)					1	(0.7)				
軽度	1	(0.7)					1	(0.7)				
血尿	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
軽度	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(1.3)						
尿路痛			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(4.0)	6	(4.0)	4	(5.3)	1	(0.7)				
軽度	5	(3.3)	6	(4.0)	4	(5.3)						
中等度	1	(0.7)					1	(0.7)				
呼吸困難	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										

表 2.7.6.10-21　重症度別有害事象・副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
鼻出血	1	(0.7)	2	(1.3)	1	(1.3)						
軽度	1	(0.7)	2	(1.3)	1	(1.3)						
しゃっくり					1	(1.3)						
軽度					1	(1.3)						
減呼吸	1	(0.7)					1	(0.7)				
中等度	1	(0.7)					1	(0.7)				
低酸素症	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
鼻閉			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
鼻漏					1	(1.3)						
軽度					1	(1.3)						
鼻痛	1	(0.7)	1	(0.7)								
軽度	1	(0.7)	1	(0.7)								
痰貯留			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
口腔咽頭不快感			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
口腔咽頭痛	2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)						
軽度	2	(1.3)	2	(1.3)	1	(1.3)						
皮膚および皮下組織障害	7	(4.7)	5	(3.3)	2	(2.7)	4	(2.7)	3	(2.0)		
軽度	7	(4.7)	5	(3.3)	2	(2.7)	4	(2.7)	3	(2.0)		
冷汗					1	(1.3)						
軽度					1	(1.3)						
褥瘡性潰瘍			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
紅斑	5	(3.3)	3	(2.0)			4	(2.7)	2	(1.3)		
軽度	5	(3.3)	3	(2.0)			4	(2.7)	2	(1.3)		
皮下出血					1	(1.3)						
軽度					1	(1.3)						

表 2.7.6.10-21　重症度別有害事象・副作用の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
そう痒症	1	(0.7)										
軽度	1	(0.7)										
乾癬			1	(0.7)					1	(0.7)		
軽度			1	(0.7)					1	(0.7)		
発疹	1	(0.7)					1	(0.7)				
軽度	1	(0.7)					1	(0.7)				
顔面腫脹	1	(0.7)	1	(0.7)								
軽度	1	(0.7)	1	(0.7)								
血管障害	5	(3.3)	7	(4.7)	1	(1.3)	2	(1.3)	4	(2.7)	1	(1.3)
軽度	4	(2.7)	5	(3.3)	1	(1.3)	2	(1.3)	4	(2.7)	1	(1.3)
中等度	1	(0.7)	2	(1.3)								
高血圧	1	(0.7)	1	(0.7)					1	(0.7)		
軽度	1	(0.7)	1	(0.7)					1	(0.7)		
低血圧	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)
軽度	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)	2	(1.3)	3	(2.0)	1	(1.3)
起立性低血圧			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
出血	1	(0.7)	2	(1.3)								
軽度	1	(0.7)										
中等度			2	(1.3)								
高血圧緊急症	1	(0.7)										
中等度	1	(0.7)										

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1 J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1)］表 12.2.3.3-1〕

また、処置の必要な血圧低下の有害事象の回数を表 2.7.6.10-22 に示す。

血圧低下の有害事象に対する処置が「あり」の被験者は、全期間において ONO-2745 6 mg/kg/h 群で 35.3%（53/150 名）、ONO-2745 12 mg/kg/h 群で 33.3%（50/150 名）、及びプロポフォール群で 60.0%（45/75 名）であった。気管挿管完了までの期間における血圧低下の有害事象に対する処置が「あり」の被験者は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群で 6.0%（9/150 名）、ONO-2745 12 mg/kg/h 群で 7.3%（11/150 名）、及びプロポフォール群で 24.0%（18/75 名）であった。各投与群における血圧低下の有害事象に対する処置が「あり」の被験者の割合は、全期間、気管挿管完了までの期間共に、プロポフォール群と比較して ONO-2745 投与群（6 及び 12 mg/kg/h 群）の方が低く、ONO-2745 6 mg/kg/h 群と ONO-2745 12 mg/kg/h 群に大きな差はなかった。

表 2.7.6.10-22　処置の必要な血圧低下の有害事象の回数（安全性解析対象集団）

項目	期間	全期間			気管挿管完了まで			気管挿管完了以降		
	投与群	ONO-2745		プロポフォール	ONO-2745		プロポフォール	ONO-2745		プロポフォール
		6	12		6	12		6	12	
対象者数		150	150	75	150	150	75	150	150	75
処置	なし	97 (64.7)	100 (66.7)	30 (40.0)	141 (94.0)	139 (92.7)	57 (76.0)	103 (68.7)	107 (71.3)	43 (57.3)
	あり	53 (35.3)	50 (33.3)	45 (60.0)	9 (6.0)	11 (7.3)	18 (24.0)	47 (31.3)	43 (28.7)	32 (42.7)
回数	1	34 (22.7)	36 (24.0)	23 (30.7)	9 (6.0)	11 (7.3)	18 (24.0)	31 (20.7)	30 (20.0)	12 (16.0)
	2	12 (8.0)	7 (4.7)	11 (14.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (6.0)	8 (5.3)	10 (13.3)
	3	6 (4.0)	6 (4.0)	5 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.0)	5 (3.3)	5 (6.7)
	4	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (4.0)
	>=5	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)

（ ）内は割合（%）を示す。
血圧低下に対する救済処置：有害事象の「血圧低下」、「低血圧」に対する処置
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1)］表 12.2.3.2-2〕

有害事象及び副作用発現割合について、背景因子（年齢、BMI、ASA 分類など）で層別した結果を表 2.7.6.10-23 に示す。

有害事象発現割合及び副作用発現割合について、年齢 65 歳以及び ASA 分類 II において他の分類より高い傾向が認められた。年齢、ASA 分類、及び気管挿管完了後の局所麻酔施行以外の背景因子に応じた特徴的な傾向は認められなかった。

表 2.7.6.10-23　有害事象、副作用の発現割合に対するサブグループ解析（安全性解析対象集団）

治験薬との関連性		有害事象							副作用						
投与群		ONO-2745					プロポフォール		ONO-2745					プロポフォール	
		6			12				6			12			
項目	分類	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現者数	対象者数	発現率(%)
年齢（歳）	<=64	74	92	(80.4)	69	93	(74.2)	36	47	(76.6)	33	92	(35.9)	29	93	(31.2)	23	47	(48.9)
	>=65	53	58	(91.4)	52	57	(91.2)	27	28	(96.4)	26	58	(44.8)	35	57	(61.4)	23	28	(82.1)
BMI（kg/m^2）	<=25.0	92	108	(85.2)	88	112	(78.6)	45	54	(83.3)	46	108	(42.6)	45	112	(40.2)	36	54	(66.7)
	>25.0	35	42	(83.3)	33	38	(86.8)	18	21	(85.7)	13	42	(31.0)	19	38	(50.0)	10	21	(47.6)
ASA分類	I	58	72	(80.6)	59	74	(79.7)	29	37	(78.4)	24	72	(33.3)	28	74	(37.8)	21	37	(56.8)
	II	69	78	(88.5)	62	76	(81.6)	34	38	(89.5)	35	78	(44.9)	36	76	(47.4)	25	38	(65.8)
気管挿管完了後の局所麻酔[a] 施行	有	37	42	(88.1)	39	44	(88.6)	19	20	(95.0)	15	42	(35.7)	20	44	(45.5)	12	20	(60.0)
	無	90	108	(83.3)	82	106	(77.4)	44	55	(80.0)	44	108	(40.7)	44	106	(41.5)	34	55	(61.8)
レミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量（μg/kg）	<0.5	12	17	(70.6)	27	30	(90.0)	8	9	(88.9)	8	17	(47.1)	12	30	(40.0)	5	9	(55.6)
	0.5 - <1.0	74	85	(87.1)	58	72	(80.6)	31	39	(79.5)	38	85	(44.7)	36	72	(50.0)	25	39	(64.1)
	1.0 - <1.5	26	29	(89.7)	18	27	(66.7)	14	16	(87.5)	7	29	(24.1)	7	27	(25.9)	11	16	(68.8)
	1.5 - <2.0	10	12	(83.3)	10	13	(76.9)	6	7	(85.7)	5	12	(41.7)	6	13	(46.2)	4	7	(57.1)
	>=2.0	5	7	(71.4)	8	8	(100.0)	4	4	(100.0)	1	7	(14.3)	3	8	(37.5)	1	4	(25.0)
レミフェンタニルの意識消失までの投与量（μg/kg）	<0.5	3	4	(75.0)	2	3	(66.7)	3	4	(75.0)	3	4	(75.0)	2	3	(66.7)	2	4	(50.0)
	0.5 - <1.0	19	23	(82.6)	34	38	(89.5)	19	21	(90.5)	12	23	(52.2)	20	38	(52.6)	15	21	(71.4)
	1.0 - <1.5	61	70	(87.1)	49	64	(76.6)	19	25	(76.0)	31	70	(44.3)	25	64	(39.1)	15	25	(60.0)
	1.5 - <2.0	26	29	(89.7)	15	21	(71.4)	14	16	(87.5)	7	29	(24.1)	8	21	(38.1)	11	16	(68.8)
	>=2.0	18	24	(75.0)	21	24	(87.5)	8	9	(88.9)	6	24	(25.0)	9	24	(37.5)	3	9	(33.3)
治験薬の投与時間（分）	<60	3	3	(100.0)	1	4	(25.0)	3	4	(75.0)	1	3	(33.3)	0	4	(0.0)	2	4	(50.0)
	60 - <240	86	105	(81.9)	82	104	(78.8)	50	61	(82.0)	37	105	(35.2)	45	104	(43.3)	37	61	(60.7)
	240 - <480	37	40	(92.5)	38	42	(90.5)	10	10	(100.0)	21	40	(52.5)	19	42	(45.2)	7	10	(70.0)
	>=480	1	2	(50.0)							0	2	(0.0)						
治験薬の投与量（mg/kg）	<3.0	67	79	(84.8)	51	70	(72.9)				27	79	(34.2)	24	70	(34.3)			
	3.0 - <5.0	37	44	(84.1)	50	57	(87.7)	1	1	(100.0)	22	44	(50.0)	31	57	(54.4)	1	1	(100.0)
	5.0 - <10.0	22	25	(88.0)	18	21	(85.7)	9	12	(75.0)	10	25	(40.0)	9	21	(42.9)	7	12	(58.3)
	10.0 - <15.0	1	2	(50.0)	2	2	(100.0)	19	25	(76.0)	0	2	(0.0)	0	2	(0.0)	15	25	(60.0)
	15.0 - <20.0							16	19	(84.2)							12	19	(63.2)
	>=20.0							18	18	(100.0)							11	18	(61.1)
高血圧の合併症	有	42	50	(84.0)	36	44	(81.8)	20	22	(90.9)	21	50	(42.0)	25	44	(56.8)	14	22	(63.6)
	無	85	100	(85.0)	85	106	(80.2)	43	53	(81.1)	38	100	(38.0)	39	106	(36.8)	32	53	(60.4)

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

表 2.7.6.10-23　有害事象、副作用の発現割合に対するサブグループ解析（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性				有害事象									副作用								
投与群				ONO-2745						プロポフォール			ONO-2745						プロポフォール		
				6			12						6			12					
項目	分類			発現者数	対象者数	発現率(%)	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現者数	対象者数	発現率(%)	発現者数	対象者数	発現率(%)
年齢（歳）	<=64		I	47	/ 61	(77.0)	45	/ 58	(77.6)	22	/ 30	(73.3)	20	/ 61	(32.8)	18	/ 58	(31.0)	14	/ 30	(46.7)
×			II	27	/ 31	(87.1)	24	/ 35	(68.6)	14	/ 17	(82.4)	13	/ 31	(41.9)	11	/ 35	(31.4)	9	/ 17	(52.9)
ASA 分類	>=65		I	11	/ 11	(100.0)	14	/ 16	(87.5)	7	/ 7	(100.0)	4	/ 11	(36.4)	10	/ 16	(62.5)	7	/ 7	(100.0)
			II	42	/ 47	(89.4)	38	/ 41	(92.7)	20	/ 21	(95.2)	22	/ 47	(46.8)	25	/ 41	(61.0)	16	/ 21	(76.2)
年齢（歳）	<=64		有	24	/ 28	(85.7)	26	/ 30	(86.7)	12	/ 13	(92.3)	9	/ 28	(32.1)	9	/ 30	(30.0)	7	/ 13	(53.8)
×			無	50	/ 64	(78.1)	43	/ 63	(68.3)	24	/ 34	(70.6)	24	/ 64	(37.5)	20	/ 63	(31.7)	16	/ 34	(47.1)
気管挿管完了後	>=65		有	13	/ 14	(92.9)	13	/ 14	(92.9)	7	/ 7	(100.0)	6	/ 14	(42.9)	11	/ 14	(78.6)	5	/ 7	(71.4)
の局所麻酔 a)施行			無	40	/ 44	(90.9)	39	/ 43	(90.7)	20	/ 21	(95.2)	20	/ 44	(45.5)	24	/ 43	(55.8)	18	/ 21	(85.7)
ASA 分類	I		有	21	/ 25	(84.0)	20	/ 22	(90.9)	10	/ 11	(90.9)	8	/ 25	(32.0)	8	/ 22	(36.4)	6	/ 11	(54.5)
×			無	37	/ 47	(78.7)	39	/ 52	(75.0)	19	/ 26	(73.1)	16	/ 47	(34.0)	20	/ 52	(38.5)	15	/ 26	(57.7)
気管挿管完了後	II		有	16	/ 17	(94.1)	19	/ 22	(86.4)	9	/ 9	(100.0)	7	/ 17	(41.2)	12	/ 22	(54.5)	6	/ 9	(66.7)
の局所麻酔 a)施行			無	53	/ 61	(86.9)	43	/ 54	(79.6)	25	/ 29	(86.2)	28	/ 61	(45.9)	24	/ 54	(44.4)	19	/ 29	(65.5)
年齢（歳）	<=64	I	有	18	/ 22	(81.8)	17	/ 19	(89.5)	10	/ 11	(90.9)	7	/ 22	(31.8)	5	/ 19	(26.3)	6	/ 11	(54.5)
×			無	29	/ 39	(74.4)	28	/ 39	(71.8)	12	/ 19	(63.2)	13	/ 39	(33.3)	13	/ 39	(33.3)	8	/ 19	(42.1)
ASA 分類		II	有	6	/ 6	(100.0)	9	/ 11	(81.8)	2	/ 2	(100.0)	2	/ 6	(33.3)	4	/ 11	(36.4)	1	/ 2	(50.0)
×			無	21	/ 25	(84.0)	15	/ 24	(62.5)	12	/ 15	(80.0)	11	/ 25	(44.0)	7	/ 24	(29.2)	8	/ 15	(53.3)
気管挿管完了後	>=65	I	有	3	/ 3	(100.0)	3	/ 3	(100.0)				1	/ 3	(33.3)	3	/ 3	(100.0)			
の局所麻酔 a)施行			無	8	/ 8	(100.0)	11	/ 13	(84.6)	7	/ 7	(100.0)	3	/ 8	(37.5)	7	/ 13	(53.8)	7	/ 7	(100.0)
		II	有	10	/ 11	(90.9)	10	/ 11	(90.9)	7	/ 7	(100.0)	5	/ 11	(45.5)	8	/ 11	(72.7)	5	/ 7	(71.4)
			無	32	/ 36	(88.9)	28	/ 30	(93.3)	13	/ 14	(92.9)	17	/ 36	(47.2)	17	/ 30	(56.7)	11	/ 14	(78.6)

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 12.2.3.5-1〕

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

その他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.10.9 項に示す。

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

重篤な有害事象は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群で 2 名（1.3%）に処置後出血が認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定され、処置により回復した。

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・心拍数

収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数の推移を図 2.7.6.10-8 及び図 2.7.6.10-9 に示す。

治験薬投与期間中の収縮期血圧及び拡張期血圧は、プロポフォール群と比較し、ONO-2745 6 mg/kg/h 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群において高値で推移した。ONO-2745 6 mg/kg/h 群と ONO-2745 12 mg/kg/h 群に大きな差はなかった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

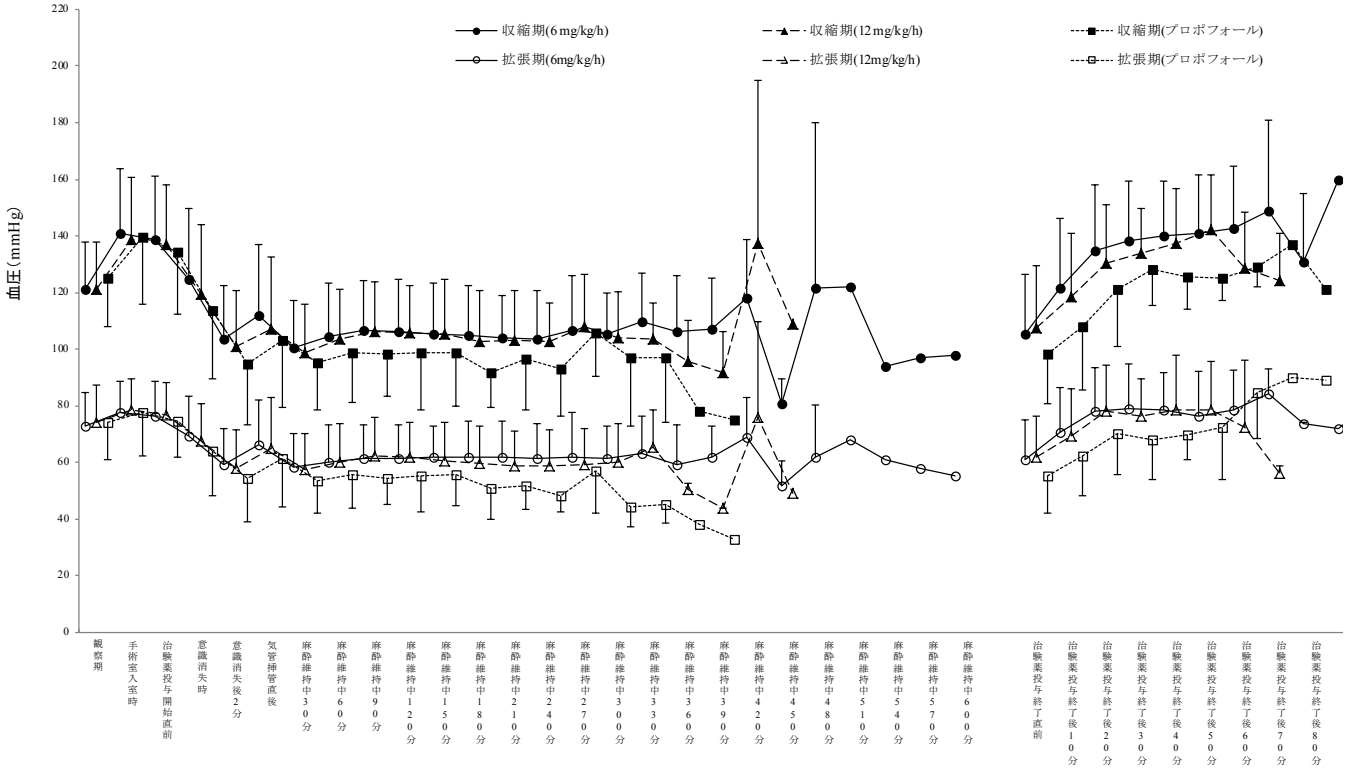


図 2.7.6.10-8　血圧の推移（平均値、標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1)］図 12.5.1.1-1〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

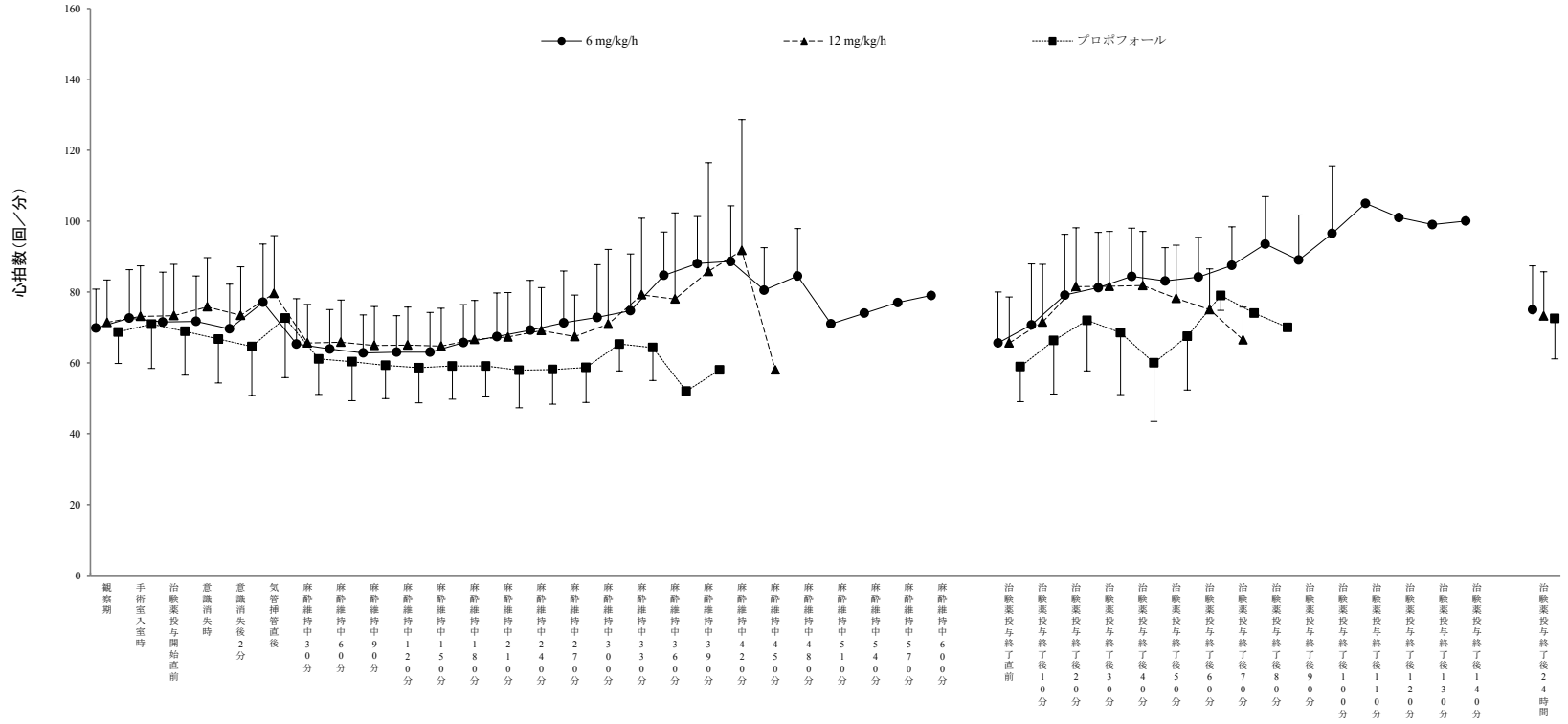


図 2.7.6.10-9　心拍数の推移（平均値、標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］図 12.5.1.1-2〕

収縮期血圧が 80 mmHg 以上 150 mmHg 未満を維持できた時点の総時点に対する割合を表 2.7.6.10-24 に示す。

収縮期血圧が 80 mmHg 以上 150 mmHg 未満を維持できた時点の総時点に対する割合が 90%以上であった被験者は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群で 109 名（72.7%）、ONO-2745 12 mg/kg/h 群で 106 名（70.7%）、及びプロポフォール群で 38 名（50.7%）であり、プロポフォール群と比較して ONO-2745 投与群（6 及び 12 mg/kg/h 群）の方が高く、ONO-2745 6 mg/kg/h 群と ONO-2745 12 mg/kg/h 群に大きな差はなかった。

表 2.7.6.10-24 収縮期血圧が 80 mmHg 以上 150 mmHg 未満を維持できた時点の総時点に対する割合（安全性解析対象集団）

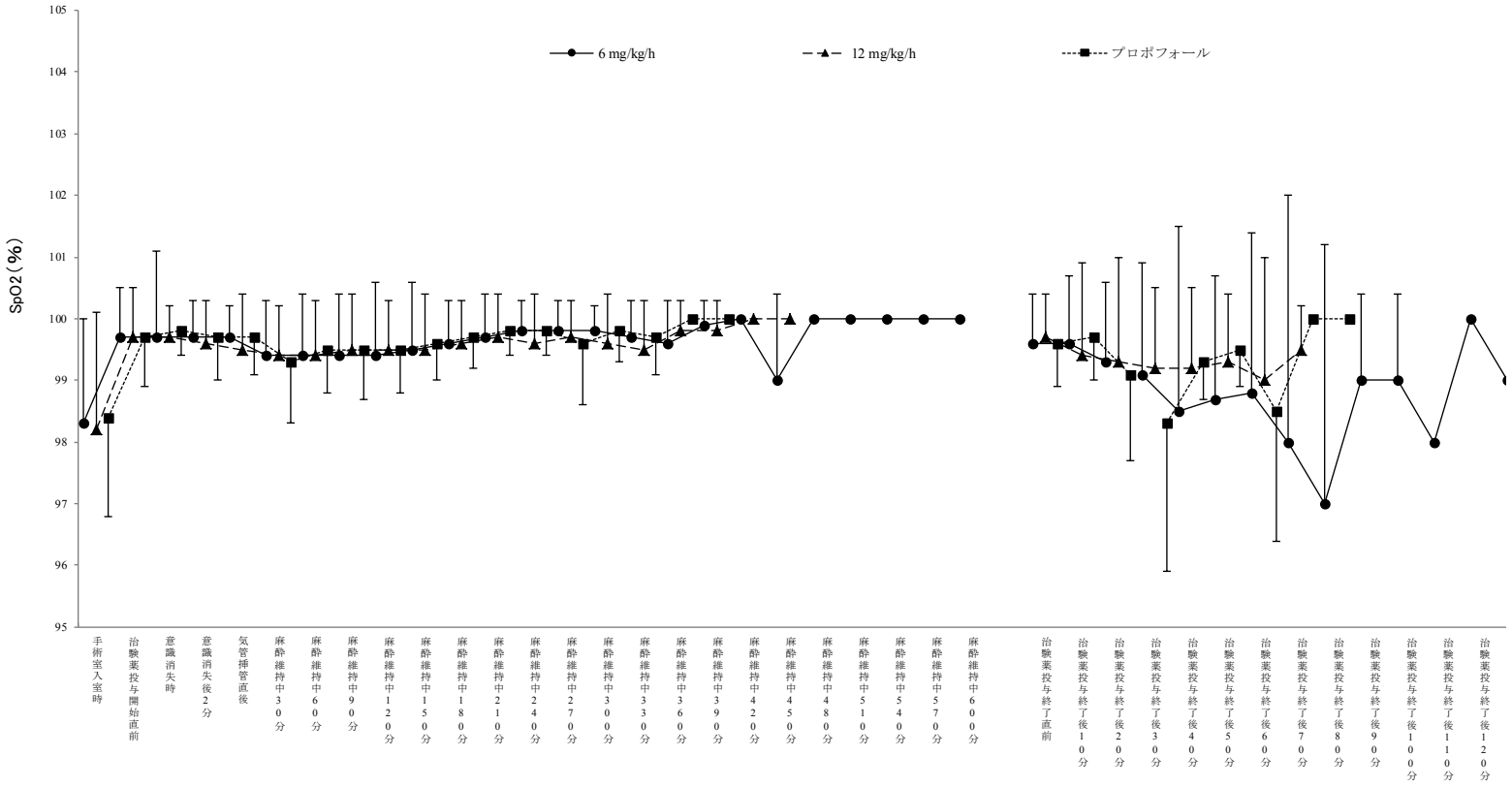
投与群	ONO-2745				プロポフォール	
	6		12			
対象者数	150		150		75	
100.0%	42	(28.0)	47	(31.3)	15	(20.0)
95.0% -< 100.0%	44	(29.3)	31	(20.7)	13	(17.3)
90.0% -< 95.0%	23	(15.3)	28	(18.7)	10	(13.3)
85.0% -< 90.0%	17	(11.3)	16	(10.7)	9	(12.0)
80.0% -< 85.0%	5	(3.3)	15	(10.0)	8	(10.7)
75.0% -< 80.0%	9	(6.0)	4	(2.7)	9	(12.0)
70.0% -< 75.0%	4	(2.7)	2	(1.3)	4	(5.3)
< 70.0%	6	(4.0)	7	(4.7)	7	(9.3)

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 12.5.1.1-1〕

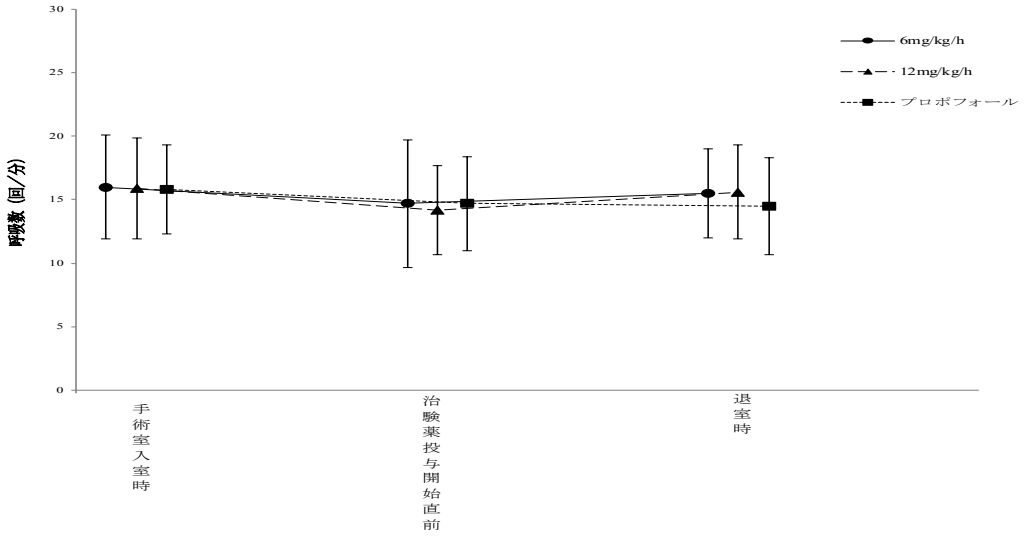
(4) SpO_2、呼吸数、体温

SpO_2 の推移を図 2.7.6.10-10、呼吸数の推移を図 2.7.6.10-11、体温の推移を図 2.7.6.10-12 に示す。

<レミマゾラムベシル酸塩>



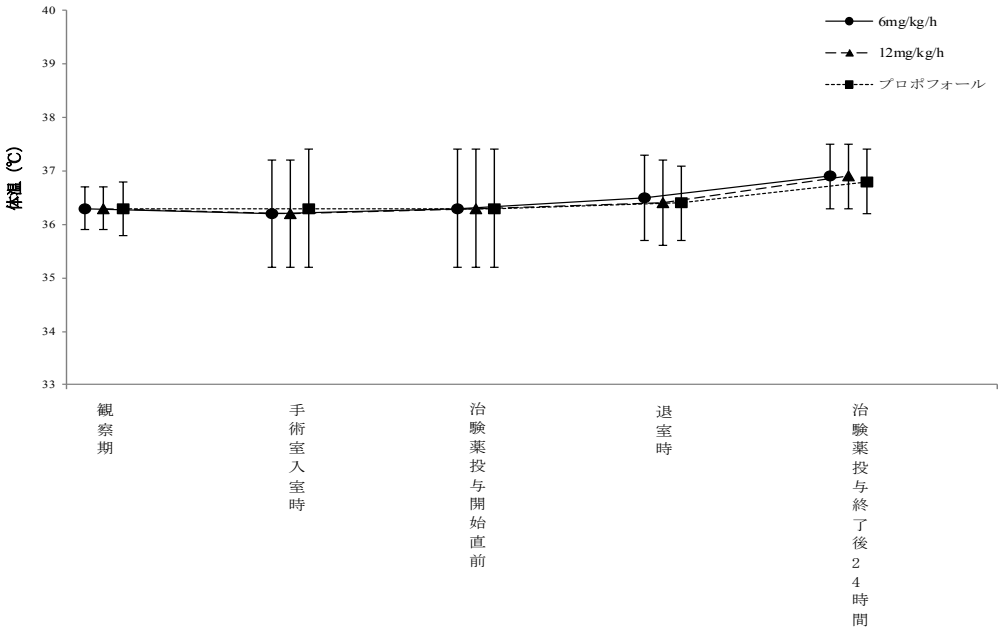
| | | |



対象被験者数	148	147	149	6 mg/kg/h
	146	145	150	12 mg/kg/h
	74	74	75	プロポフォール

図 2.7.6.10-11　呼吸数の推移（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［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］図 14.3-4〕



対象被験者数	149	143	142	150	150	6 mg/kg/h
	147	145	143	150	149	12 mg/kg/h
	75	71	71	75	75	プロポフォール

図 2.7.6.10-12　体温の推移（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［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］図 14.3-5〕

(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。

(6) 心電図

治験期間を通じて、臨床的に意義のあるモニター心電図の異常を認める被験者はいなかった。

また、12 誘導心電図の異常に関する有害事象は、第二度房室ブロック（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 0 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 1 名、及びプロポフォール群 0 名）、徐脈（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 2 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 4 名、及びプロポフォール群 1 名）、洞性徐脈（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 1 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 1 名、及びプロポフォール群 0 名）、頻脈（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 1 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 2 名、及びプロポフォール群 0 名）、心室性期外収縮（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 1 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 1 名、及びプロポフォール群 0 名）、及び心電図 ST 部分上昇（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 0 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 1 名、及びプロポフォール群 0 名）が認められたが、高度の事象はなかった。

(7) 昇圧剤の使用回数

全期間に対する解析及び気管挿管完了までとそれ以降に分割した昇圧剤の使用の有無及び回数を表 2.7.6.10-25 に示す。

全期間をとおして、昇圧剤使用「あり」の被験者の割合は、プロポフォール群（64.0%）と比較して ONO-2745 群（6 及び 12 mg/kg/h 群）（40.0%、42.7%）の方が低かった。また、ONO-2745 6 mg/kg/h 群と ONO-2745 12 mg/kg/h 群に大きな差はなかった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.10-25　昇圧剤の使用の有無及び回数（安全性解析対象集団）

項目	期間	全期間						気管挿管完了まで						気管挿管完了以降					
	投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
		6		12				6		12				6		12			
対象者数		150		150		75		150		150		75		150		150		75	
昇圧剤	なし	90	(60.0)	86	(57.3)	27	(36.0)	147	(98.0)	145	(96.7)	69	(92.0)	92	(61.3)	88	(58.7)	28	(37.3)
	あり	60	(40.0)	64	(42.7)	48	(64.0)	3	(2.0)	5	(3.3)	6	(8.0)	58	(38.7)	62	(41.3)	47	(62.7)
回数	1	32	(21.3)	33	(22.0)	19	(25.3)	3	(2.0)	4	(2.7)	4	(5.3)	31	(20.7)	31	(20.7)	18	(24.0)
	2	14	(9.3)	16	(10.7)	6	(8.0)			1	(0.7)	2	(2.7)	13	(8.7)	16	(10.7)	7	(9.3)
	3	5	(3.3)	6	(4.0)	4	(5.3)							5	(3.3)	7	(4.7)	6	(8.0)
	4	3	(2.0)	4	(2.7)	13	(17.3)							3	(2.0)	4	(2.7)	11	(14.7)
	>=5	6	(4.0)	5	(3.3)	6	(8.0)							6	(4.0)	4	(2.7)	5	(6.7)

（　）内は割合（%）を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 14.3-30〕

(8) 治験薬投与部位の観察

事象区分で治験薬投与部位に該当すると判断された有害事象及び副作用発現割合を表2.7.6.10-26 示す。

治験薬投与部位に関する有害事象の発現割合は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群、ONO-2745 12 mg/kg/h 群共に 0.7%（1/150 名）、プロポフォール群で 20.0%（15/75 名）であった。有害事象の内訳は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群では軽度の注射部位静脈炎が 1 名に 1 件（0.7%）、ONO-2745 12 mg/kg/h 群では軽度の注射部位血腫が 1 名に 1 件（0.7%）、プロポフォール群では、注射部位疼痛が 14 名に軽度 13 件、中等度 1 件の計 14 件（18.7%）、軽度の注射部位紅斑が 1 名に 1 件（1.3%）にみられた。プロポフォール群で 14 名（18.7%）に認められた注射部位疼痛は、ONO-2745 投与群（6 及び 12 mg/kg/時間群）では認められなかった。

これら治験薬投与部位に関する有害事象は、ONO-2745 12 mg/kg/h 群での注射部位血腫 1 件を除き、全て治験薬との関連性を否定できないと判断された。

表 2.7.6.10-26　治験薬投与部位に該当すると判断された有害事象及び副作用発現割合（投与部位反応）（安全性解析対象集団）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
全体	1	(0.7)	1	(0.7)	15	(20.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	15	(20.0)
軽度	1	(0.7)	1	(0.7)	14	(18.7)	1	(0.7)			14	(18.7)
中等度					1	(1.3)					1	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.7)	1	(0.7)	15	(20.0)	1	(0.7)			15	(20.0)
軽度	1	(0.7)	1	(0.7)	14	(18.7)	1	(0.7)			14	(18.7)
中等度					1	(1.3)					1	(1.3)
注射部位紅斑					1	(1.3)					1	(1.3)
軽度					1	(1.3)					1	(1.3)
注射部位血腫			1	(0.7)								
軽度			1	(0.7)								
注射部位疼痛					14	(18.7)					14	(18.7)
軽度					13	(17.3)					13	(17.3)
中等度					1	(1.3)					1	(1.3)
注射部位静脈炎	1	(0.7)					1	(0.7)				
軽度	1	(0.7)					1	(0.7)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 14.3-24〕

(9) 興奮状態の観察

治験薬投与開始後から意識消失するまでに、Ramsay スコアを用いて被験者の興奮状態を評価し、スコア 1（不安そうである、イライラしている、落ち着きがない）に該当する状態を興奮状態とした。興奮状態と判断された有害事象及び副作用発現割合を表 2.7.6.10-27 に示す。

治験薬投与開始後から意識消失するまでに興奮状態を認めた被験者はいなかった。

表 2.7.6.10-27 興奮状態と判断された有害事象及び副作用発現割合（安全性解析対象集団）

治験薬との関連性	有害事象						副作用					
投与群	ONO-2745				プロポフォール		ONO-2745				プロポフォール	
	6		12				6		12			
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	150		150		75		150		150		75	
全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1 J を用いて読み替えた。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1)］表 14.3-25〕

2.7.6.10.8 結論

(1) 有効性の結論

ONO-2745 が投与された全ての被験者において鎮静作用に対する救済処置なく手術を完了することができ、手術中の覚醒徴候や麻酔中の記憶もなく、体動もないことが確認され、全身麻酔薬としての機能について、ONO-2745 のプロポフォールに対する非劣性が示された。

ONO-2745 の麻酔導入速度については、ONO-2745 6 又は 12 mg/kg/h の静脈内持続投与によって安全かつ有効に麻酔導入できることが示された。一方、意識消失までの時間の中央値（最小値～最大値）は ONO-2745 6 mg/kg/h 群、12 mg/kg/h 群それぞれ 100.5（24～165）秒、87.5（30～170）秒であり、12 mg/kg/h 群の方が有意に短いことが示されて（t 検定、$p<0.0001$）、ONO-2745 の麻酔導入速度としては 12 mg/kg/h（0.2 mg/kg/分）の方がより適切であると考えられた。

(2) 安全性の結論

全身麻酔を施行する手術患者において、ONO-2745 は 6 又は 12 mg/kg/h の静脈内持続投与で安全に麻酔導入することができ、ONO-2745 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、2 mg/kg/h までの投与速度範囲で投与した際の、本剤の安全性が示された。また、ONO-2745 6 mg/kg/h 群と 12 mg/kg/h 群の安全性（有害事象発現割合、副作用発現割合）に有意差（χ^2 検定、$p=0.3601$、$p=0.5572$）はないことが示された。

特に血圧低下の有害事象発現割合はプロポフォール群と比較して ONO-2745 投与群（6 及び 12 mg/kg/h 群）の方が有意に低かった（χ^2 検定、それぞれ $p=0.0003$、$p=0.0004$）。血圧低下の有害事象に対する昇圧剤投与などの処置が「あり」の被験者の割合は、プロポフォール群と比較して ONO-2745 群（6 及び 12 mg/kg/h 群）の方が低く、ONO-2745 6 mg/kg/h 群と ONO-2745 12 mg/kg/h 群に大きな差はなかった。また、注射部位疼痛の有害事象についてはプロポフォール群の 14 名（18.7%）に対して ONO-2745 投与群（6 及び 12 mg/kg/h 群）では認められなかったことから、本剤の高い安全性が示唆された。

(3) 全般的結論

全身麻酔を施行する手術患者において、ONO-2745 は 6 又は 12 mg/kg/h（0.1 又は 0.2 mg/kg/min）の静脈内持続投与で安全かつ有効に麻酔導入でき、0.10～0.43 mg/kg の投与量で意識消失を認め、0.40～2.00 mg/kg/h の投与速度範囲で BIS 値や一般状態を確認しながら適宜用量を調節することで、ONO-2745 が投与された全ての被験者において安全かつ有効に麻酔維持できることが示された。

2.7.6.10.9 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

(1) その他の重篤な有害事象の叙述

1) 被験者番号 [redacted]（ONO-2745 6 mg/kg/h 群）：処置後出血

（女性、6[redacted] 歳、手術対象疾患：S 状結腸癌、術式：腹腔鏡下結腸切除術+D3 リンパ節廓清術、合併症：なし、既往歴：胃潰瘍、重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤：ソルデム 3A、重症度：中等度）

当該被験者は S 状結腸癌に対する外科処置として、腹腔鏡下結腸切除術+D3 リンパ節廓清術が施行された。治験薬投与時間は 5 時間 48 分であった。手術当日治験薬投与を終了し、手術台からベッドへ移動後、多量の下血が認められ、処置後出血と診断された。肛門鏡で観察したところ吻合部からの出血が疑われた。開腹術へ変更される可能性があったため筋弛緩薬を投与し、再度気管挿管を実施した（プロポフォール投与）。その後大腸内視鏡を実施し、出血部位を中心にクリッピングで止血しトロンビンを散布し手術終了した。抜管後にベッドへ移動し、アドナ及びトランサミン点滴を追加した。翌日に肛門鏡で直腸内を観察したところ active な出血は認められなかった。同日、アドナ及びトランサミン点滴を中止した。術後経過は良好なため NG チューブ及びバルンを抜去し、離床を許可した。手術 2 日後には下血及び出血は認められず離床を促進し、手術 3 日後には直腸触診にて下血が認められたが明らかな出血はなく、硬膜外麻酔を抜去した。入院期間の延長に該当するため、治験責任医師により重篤な有害事象と判断された。処置後出血の発現は手術手技による吻合部出血であることから、治験薬との関連性は否定された。本事象は治験薬投与開始から 3 日後に回復した。

2) 被験者番号 [redacted]（ONO-2745 6 mg/kg/h 群）：処置後出血

（男性、6[redacted] 歳、手術対象疾患：前立腺がん、術式：ロボット支援根治的前立腺摘出術、合併症：高血圧、椎間板ヘルニア、花粉症、既往歴：甲状腺腫瘍、重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤：ヘスパンダー、イノバン、ソリタ-T3 号、ドロレプタン、フェンタニル、パントール、重症度：中等度）

当該被験者は前立腺がんに対する外科処置として、ロボット支援根治的前立腺摘出術が施行された。治験薬投与時間は 7 時間 3 分であった。手術終了し治験薬投与を終了後、外科系集中治療室に入室した後、貧血傾向が認められ、ヘスパンダー及びイノバンを投与開始した。その後ドレーン刺入部脇より出血が認められ、処置後出血と診断された。翌日も血圧安定せず、上半身発汗が認められたためイノバンを増量しヘスパンダー負荷を実施し、その後輸血を開始した。腹部及び骨盤部の CT 検査により、前立腺手術後・腹腔内出血（血腫）：下腸間膜動脈からの持続的な出血が疑われた。ヘモグロビンが減少し、プロトロンビン時間（INR）が上昇したため、輸血を実施した。その後の CT 検査により下腸間膜管動脈の S 状結腸動脈枝領域にて血液漏出像が確認されたため動脈塞栓術を施行し、塞栓術後の造影検査では血液漏出像が認められなかった。更に輸

血を実施し、その後白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、プロトロンビン時間が回復したことを確認し、手術 2 日後に外科系集中治療室から退室した。入院期間の延長に該当するため、治験責任医師により重篤な有害事象と判断された。処置後出血の発現は術中操作による血管剥離部位出血であることから、治験薬との関連性は否定された。本事象は治験薬投与開始から 1 日後に回復した。