2.7.6.11 全身麻酔を施行する心臓手術を対象とした海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.1-2）

2.7.6.11.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.11-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.11-2（Part 1：スクリーニング、Follow-up I、及び Follow-up II）、表 2.7.6.11-3（Part 2：全身麻酔導入及び維持時）、及び表 2.7.6.11-4〔Part 3：回復期及び集中治療室（ICU）での鎮静期〕に示す。

表 2.7.6.11-1 試験方法の概略

<table>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>CNS7056-010</td></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>心臓手術成人患者での全身麻酔におけるレミマゾラムの有効性、安全性及び薬物動態（PK）を検討する無作為化、単盲検、第 II 相試験〔麻酔後回復室（PACU）、集中治療室（ICU）での Follow-up 鎮静を含む〕</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 II 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>・ 全身麻酔導入時のレミマゾラム（2 用量）及びプロポフォールの有効性及び安全性の比較
・ 全身麻酔維持時のレミマゾラムとプロポフォール・セボフルラン併用の有効性及び安全性の比較
・ 日本人被験者での PK データとブリッジングするための PK データ収集
・ 全身麻酔患者での第 III 相試験デザイン設定サポート</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>無作為化、単盲検、実薬対照、並行群間比較</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>被験者を以下の投与群に 1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。予定の術後搬送先（PACU 又は ICU）を層別因子とし、置換ブロック法を用いて無作為化した。

<table>
<tr><th>投与群</th><th>薬剤</th><th>麻酔導入</th><th>麻酔維持</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Group 1
（N=30）</td><td>プロポフォール注 1</td><td>2.0～2.5 mg/kg
（1 分間）</td><td>3～12 mg/kg/h 注 2</td></tr>
<tr><td>セボフルラン</td><td>-</td><td>0.8～2.5 MAC</td></tr>
<tr><td>Group 2
（N=30）</td><td>レミマゾラム注 1</td><td>6 mg/kg/h 注 3</td><td>1～3 mg/kg/h</td></tr>
<tr><td>Group 3
（N=30）</td><td>レミマゾラム注 1</td><td>12 mg/kg/h 注 3</td><td>1～3 mg/kg/h</td></tr>
</table>
注 1：麻酔導入・維持時の投与速度は被験者の状態に応じて減速できることとした。
注 2：術後の体外循環中、その後は手術終了時まで
注 3：最大 2.5 分

被験者は、外科処置終了後、術前の規定に従い、PACU 又は ICU に搬送した。
PACU では、全身麻酔からの回復及び人工呼吸器からの離脱は、被験者の体温及び外科的処置に起因する合併症に応じ、速やかに実施した。被験者が、抜管、開眼、及び状態が完全に安定した後、速やかに中間治療ユニット（IMC）に搬送した。
ICU での手順は、ICU への移送理由及び ICU 搬送中の被験者の状態の変化に基づくものとした。
継続的な人工呼吸器が必要な場合、治験レジメンを継続可とした。ただし、レミマゾラムによる鎮静は手術後 24 時間に限定した。その後、更なるレミマゾラムによる鎮静を継続する場合、事前に治験依頼者メディカルモニターに報告することとした。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>【対象】
待機的心臓大手術患者

【選択基準】
1. 待機的心臓大手術を予定している者（冠動脈バイパス術、弁置換術、大動脈術などの 2 時間以上の全身麻酔維持と体外循環が必要となる手術）
2. 気管挿管（経口又は経鼻）による人工呼吸器の管理を施行予定の者
3. 年齢：18 歳以上
4. 体重：55～150 kg
5. BMI：18～35 kg/m^2</td></tr>
</table>

	6. 全ての治験手順を理解した上で、治験への参加に自らの意思で同意することが可能な者 7. 妊娠可能な女性の場合、妊娠検査が陰性の者 【除外基準】 1. 胸部～腹部の大動脈置換術又は大量出血（循環血液量の 15%以上）を伴うと推定される他の処置が必要な者 2. 34°C 以下の低体温での手術の既往がある又は計画されている者 3. 大動脈解離（タイプ A）修復や肺動脈からの血栓除去のため循環停止の既往歴がある又は計画されている者 4. 全身麻酔と共に硬膜外麻酔又は脊椎麻酔が計画されている者 5. 治験担当医師又はメディカルモニターより管理不能な肝、中枢神経、呼吸器、又は代謝不全の徴候又は他の臨床上問題のある所見がスクリーニング時にみられた者 6. コントロール不能な高血圧（例：血圧降下剤使用下で 160 mmHg 以上の収縮期血圧）を有する者 7. 重度又は末期腎不全（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）の者 8. 臨床上コントロール不能な凝固異常又は適切な治療を未実施での凝固異常を有する者 9. 治験薬投与前 7 日間の間に総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上、又は AST 又は ALT が基準値上限の 2.5 倍以上の者 10. 心又は肺移植を計画している者 11. 感染性心疾患の者（例：心内膜炎、心筋炎） 12. 敗血症の者 13. 緊急手術を実施した者、ショック状態又は昏睡状態の者 14. 左室駆出率が 20%未満の者 15. 急性右心不全の者 16. ホスホジエステラーゼ 3 阻害薬を術前に使用した者 17. 蘇生歴のある者 18. ベンゾジアゼピン系薬剤に対する既知の耐性又はベンゾジアゼピン系薬剤投与後の奇異反応の既往を有する者 19. 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、臭化ロクロニウム、フルマゼニル、又は他の麻酔薬に対する過敏症の既往を有する者 20. ベンゾジアゼピン系薬剤を半減期の 5 倍以内又は活性代謝物の半減期の 5 倍以内に使用した者（地域での標準的な前投薬の単回投与は除く） 21. てんかんを有する者 22. 重症筋無力症又は筋無力症候群の者 23. 重度のアレルギーの既往を有する者 24. アルコール・薬物依存又はアルコール・薬物乱用の既往を有する者 25. 手術前 48 時間以内に急性アルコール中毒又はエタノールを摂取した者 26. 急性狭隅角緑内障の者 27. 妊娠可能な女性においては、許容される避妊方法がない、又は避妊手術を受けていない者 28. 妊婦又は授乳中の女性 29. 治験開始前 30 日以内又は半減期の 7 倍以内（いずれか長い方）に他の治験薬の投与を受けた者又は治験期間中に治験薬の投与が計画されている者 30. 過去にレミマゾラムを投与された者 31. 治験担当医師と十分なコミュニケーションがとれない者 32. 治験担当医師が治験からは除外すべきと判断した者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：90 名（各投与群：30 名） 【設定根拠】統計学的な目標症例数の推定は実施せず 解析時：90 名〔Intention-to-treat（ITT）解析対象集団：90 名、治験実施計画書に適合した解析対集団（PPS）：82 名〕
治験薬	被験薬：1 バイアル中にレミマゾラムベシル酸塩として 26.25 mg 含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：CNS2502A） 対照薬： プロポフォール：10 mg/mL の市販製剤（ロット番号：10GD2503、16GE0097、16GE266） セボフルラン（市販品）（ロット番号：A13E14A36）
併用薬剤	【併用可能薬】

	＜麻酔導入時＞ ・ フェンタニル：0.2 mg（単回静脈内投与）（地域の標準手順に従う） ・ ロクロニウム臭化物：臨床的な標準手順（例：0.6～1 mg/kg 単回投与）に従う。フェンタニル、レミマゾラム、又はプロポフォールの投与後及び意識消失後に投与 ＜麻酔維持時＞ ・ レミフェンタニル：0.2～1 μg/kg/min（開始用量は 0.2 μg/kg/min）（静脈内持続投与） ・ ロクロニウム臭化物：治験担当医師の判断によりボーラス投与 ・ フルマゼニル：拮抗薬として必要に応じて承認された用法に従って投与。必要であれば、治験担当医師はフルマゼニル（0.1 mg/mL）を静脈投与用として調製することとした。投与量とタイミングは治験担当医師により判断された。 【併用禁止薬】 治験期間中の以下の薬剤は使用禁止とした。 ・ ホスホジエステラーゼ 3 阻害剤の術前使用 ・ レミマゾラム以外のベンゾジアゼピン系薬剤 ・ 抗不安薬、催眠薬、又は抗精神薬 ・ 治験期間中（同意日～退院日）の他の治験薬 【救済処置薬】 救済処置薬は、3 mg/kg/h のレミマゾラムの持続投与及び 6 mg/kg/h までの最大 1 分間のレミマゾラムのボーラス投与を行っても適切なレベルの鎮静を維持できなかった場合にのみ以下の薬剤を 1 又は複数使用できることとした。 ・ レミマゾラムに割付された被験者におけるプロポフォール ・ レミマゾラムに割付された被験者における吸入麻酔薬（例：セボフルラン） ・ プロポフォール及びセボフルランに割付された被験者における体外循環開始後のみに使用される吸入麻酔薬（例：セボフルラン） ・ ミダゾラム ・ 全身麻酔に使用される他の鎮静薬
評価項目/評価基準	【有効性】 ＜主要評価項目＞ ・ 全身麻酔が成功した被験者割合〔治験薬投与開始～術後（最後の皮膚縫合完了）までに、鎮静作用に対する救済処置薬を使用しなかった被験者割合〕 ＜副次評価項目＞ ・ 意識消失までの時間 ・ 気管挿管完了までの時間/気管挿管を完了した被験者割合 ・ Narcotrend Index が 60 以下である時間 ・ 抜管までの時間 ・ PACU/ICU 退室までの時間 ・ IMC の滞在時間 ・ 通常病棟に到着するまでの時間 ・ 手術日から退院日までの期間 ・ 術中の覚醒・記憶の有無 ・ 体動の有無 ・ 鎮静作用に対する救済処置薬使用の有無 【安全性】 ＜全身麻酔中～回復期＞ ・ 血圧、心拍数 ・ 血液ガス分析 ・ 徐脈 ・ 低心拍出量症候群（体外循環期を除く） ・ Narcotrend による脳波異常 ・ 昇圧剤の使用 ・ 人工呼吸器の装着時間（気管挿管完了から抜管完了までの時間） ＜全身麻酔時のみ＞ ・ 左室駆出率 ・ 心拍出量

	・ 循環動態の安定性 ・ PiCCO カテーテル測定によるパラメータ ・ 心電図の変化（特に QTc 延長） ＜全身麻酔からの回復期のみ＞ ・ 気道確保 ・ 全身麻酔後の有害事象 ・ 特に注目すべき有害事象（AESI） ＜回復後＞ ・ 術前計画（PACU 又は ICU 搬送）と術後の回復場所との相違 ・ ICU 再入室 ・ 再手術 ＜スクリーニングから退院まで＞ ・ トロポニン増加、心筋梗塞 ・ 身体所見 ・ 有害事象 ・ 一般臨床検査 ・ 心電図検査 ・ 認知機能〔ミニメンタルステート検査（MMSE）〕 ・ 生活の質（QOL）（EQ-5D-5 L 質問票） 【その他の評価項目】 ・ レミマゾラムと代謝物 CNS7054 の動脈血中濃度 ・ 手術の開始と終了時間 ・ 大動脈の遮断と遮断解除の時間 ・ 体外循環の開始と終了時間 ・ Narcotrend index ・ 薬力学的変数
統計的手法	＜解析対象集団＞ 安全性解析対象集団 : 無作為割り付けされ投与量に関わらず治験薬を投与された被験者 ITT：無作為割り付けされ 1 分以上治験薬を投与された被験者 PPS：ITT のうち、正確で十分な有効性評価を妨げる重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者 ＜解析方法＞ 安全性解析は安全性解析対象集団、有効性解析は ITT 及び PPS に基づき実施した。 本治験は探索的な試験であり帰無仮説の検定は実施しなかった。投与群間の差の信頼区間を算出し、探索的に有効性を検討した。 鎮静の妥当性を検討するため、投与群間の差異について Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて検討した。評価項目により要約統計量、またカテゴリカルデータの場合は度数と割合を算出した。麻酔関連の各事象までの時間〔意識消失までの時間、挿管までの時間、抜管までの時間、PACU/ICU を退室し IMC 又は通常病棟に到着するまでの時間、退院日までの期間、抜管から Richmond Agitation-Sedation Scale（RASS）スコアが -1 以上になるまでの時間〕について、Kaplan-Meier プロットを作成した。有効性評価項目の欠損値については補完せず、期間集計において欠測値（分又は秒）は「0」で補完した。有害事象は MedDRA（Ver.16.0）を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に投与群ごとに被験者数及び発現割合を集計した。中間解析は実施しなかった。
治験実施施設	ドイツ（1 施設）
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の観察完了日）
公表論文	該当なし

表 2.7.6.11-2　試験スケジュール（Part 1：スクリーニング、Follow-up I、及び Follow-up II）

Phase	Screening Between Day - 21 and Day -1	Cardiac Surgery under General Anesthesia, Day 1	Follow-up I From discharge from PACU/ICU until end of first complete day on the normal ward	Follow-up II From end of Follow-up I until discharge from hospital
Informed Consent	X			
Demography incl. height and weight	X			
Medical History	X			
Prior Medication	X			
Details on Planned Cardiac Surgery	X			
Physical Examination	X			X
Concomitant Medication	X		X	X
Check of Inclusion/ Exclusion Criteria	X			
Standard Laboratory Tests, Troponin	X		X	X
Pregnancy Test, if applicable	X[1]			
Blood Pressure, Heart Rate	X[2]		X[3]	X[2]
12-lead ECG	X		X	X
Mini Mental State Examination	X[4]		X[5]	X[5]
EQ-5D-5 L	X[4]		X[5]	X[5]
Randomization	X[6]			
Brice Questionnaire			X[5]	X[5]
Adverse Events			X	X
Arrival at IMC			X	
Departure from IMC			X	
Re-admission to ICU			X	X
Outcome (Home, Other Hospital)				X

1. To be performed on Day -1
2. At least 2 measurements on 2 different days
3. At least once daily
4. To be performed a few days prior to the surgery, not on Day -1
5. To be completed during Follow-up phase 1 while patient was on the normal ward and within 24 hours prior to discharge from hospital
6. Randomization was to be done on Day -1

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 3〕

表 2.7.6.11-3　試験スケジュール（Part 2：全身麻酔導入及び維持時）

Phase	In the Induction Room Day 1	In the Operation Theater Day 1
Time of arrival at site	X	X
Concomitant medication[1,2]	X	X
Study medication[2]	X	X
Loss of consciousness[3]	X	
Intubation[4]	X	
6-lead ECG[5]	X	
PiCCO parameters incl. blood pressure, heart rate and oxygen saturation[6]	X	X
Respiration rate[7]	X	X
Narcotrend index[6]	X	X
Body temperature[8]	X	X
Monitor ECG	X	X
Signs of awakening[9]	X	X
Body motion[9]	X	X
Urine output/volume received from ultrafiltration[10]	X	X
Blood gas analysis every 30-60 min	X	X
Adverse events incl. AESI	X	X
Pharmacokinetics[11]	X	X
Lactate every 30-60 min		X
Start of first skin incision[13]		X
Aortic cross clamp[12]		X
Extracorporeal circulation[12]		X
Completion of last skin suture[13]		X
Left ventricular ejection fraction[14]	X	X

1. Within the documentation of the concomitant medication, additional sedative medication and vasopressors were to be explicitly identified as such
2. Exact time of start (ss/mm/hh, 24 hour clock), time of stop (mm/hh, 24 hour clock), exact dose, all changes in dose including time when dose was changed, for boluses: provide reason
3. Exact time of LoC (ss/mm/hh, 24 hour clock)
4. Intubation completed: ss/mm/hh (24 hour clock)
5. Prior to induction and at C_{max} for remimazolam which was expected 1 minute after stop of the induction dose of remimazolam
6. Automated recording by PiCCO system and Narcotrend system, respectively
7. Only changes were recorded
8. Record every 15 minutes
9. Once at the end of the induction. During maintenance as needed, at least every 90 minutes
10. Total urine output plus volume received from ultrafiltration during induction and maintenance until and including recovery
11. Sample 1 before start of study medication.
    Sample 2 within 3 min after LoC. Sample 3 at >15 minutes after start of maintenance dose, but before switch to the extracorporeal circulation. Sample 4 at >15 minutes after switch to the extracorporeal circulation
12. Time of start, time of stop (mm/hh, 24 hour clock)
13. Time (mm/hh, 24 hour clock)
14. Measured via the PiCCO system or optionally via transesophageal echocardiography

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 4〕

表 2.7.6.11-4　試験スケジュール（Part 3：回復期及び ICU での鎮静期）

Phase	Recovery From end of surgery until discharge from PACU/ICU	Optional: on ICU either after extubation or ventilated for more than 24 hours
Time of departure from operation theater[1]	X	
Time of arrival at PACU or ICU[1]	X	
Comparison of transfer with stratification	X	
Comparison of performed cardiac surgery with planned procedure	X	
Concomitant medication[2,3]	X	X
Study medication[3]	X	X
Blood pressure, heart rate	X[4]	X[5]
Respiration rate	X[6]	X[5]
Oxygen saturation	X[4]	X[5]
Blood gas analysis	X[5]	X[5]
Narcotrend index[11]	X	
Body temperature	X[7]	X[5]
Monitor ECG	X	X
Urine output	X[8]	X[5]
Lactate	X	
PiCCO[11]	X	
Extubation[1]	X	
Richmond Agitation & Sedation Scale[9]	X	X[5]
Pharmacokinetics[10]	X	X
Physical examination	X	
Adverse events incl. AESI and AEs post general anesthesia	X	X
Date and time of departure from PACU or ICU	X	

1. mm/hh, 24 hour clock
2. Within the documentation of the concomitant medication, rescue sedative medication and vasopressors were to be explicitly identified as such
3. All changes in dose including time when dose was changed, time of stop (mm/hh, 24 hour clock), start dates as applicable
4. Automated recording by the PiCCO system
5. At least 3 times daily
6. During ventilation only changes were recorded.
   After extubation respiratory depression (<8 breaths/minute) was documented from ECG monitor data, for 2 hours
7. Recorded every 15 minutes
8. Total urine output (plus volume received from ultrafiltration during induction/maintenance) until and including recovery
9. After extubation every 10 minutes until RASS was -1 or higher
10. One sample within 3 minutes after end of study medication, another sample between minute 3 and minute 30 after the end of the study medication, and the last sample between 1 and 2 hours after the end of the study medication
11. The PiCCO and the Narcotrend system were to be disconnected after extubation after 24 hours after the end of the surgery, whichever was earlier

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Table 5〕

2.7.6.11.2　被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を図 2.7.6.11-1 に示す。

125 名の被験者がスクリーニングされ、このうち 115 名の被験者が無作為化され、90 名（レミマゾラム 6 mg/kg/h 群：34 名、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群：28 名、プロポフォール・セボフルラン群：28 名）の被験者が治験実施計画書に従って治験薬を投与された。90 名のうち、6 名が Follow-up 期間を完了できなかったが、他の医療機関（転院）及び退院後の自宅での転帰は全ての被験者で報告された。

なお、PACU 又は ICU での全身麻酔からの回復後の術前計画は、重度の術後経過が想定される

被験者と重度ではない術後経過が想定される被験者間の差異より推定した。ただし、一部の被験者では術前計画とは異なる回復場所（PACU 又は ICU）が選択された（図 2.7.6.11-2）。

<レミマゾラムベシル酸塩>

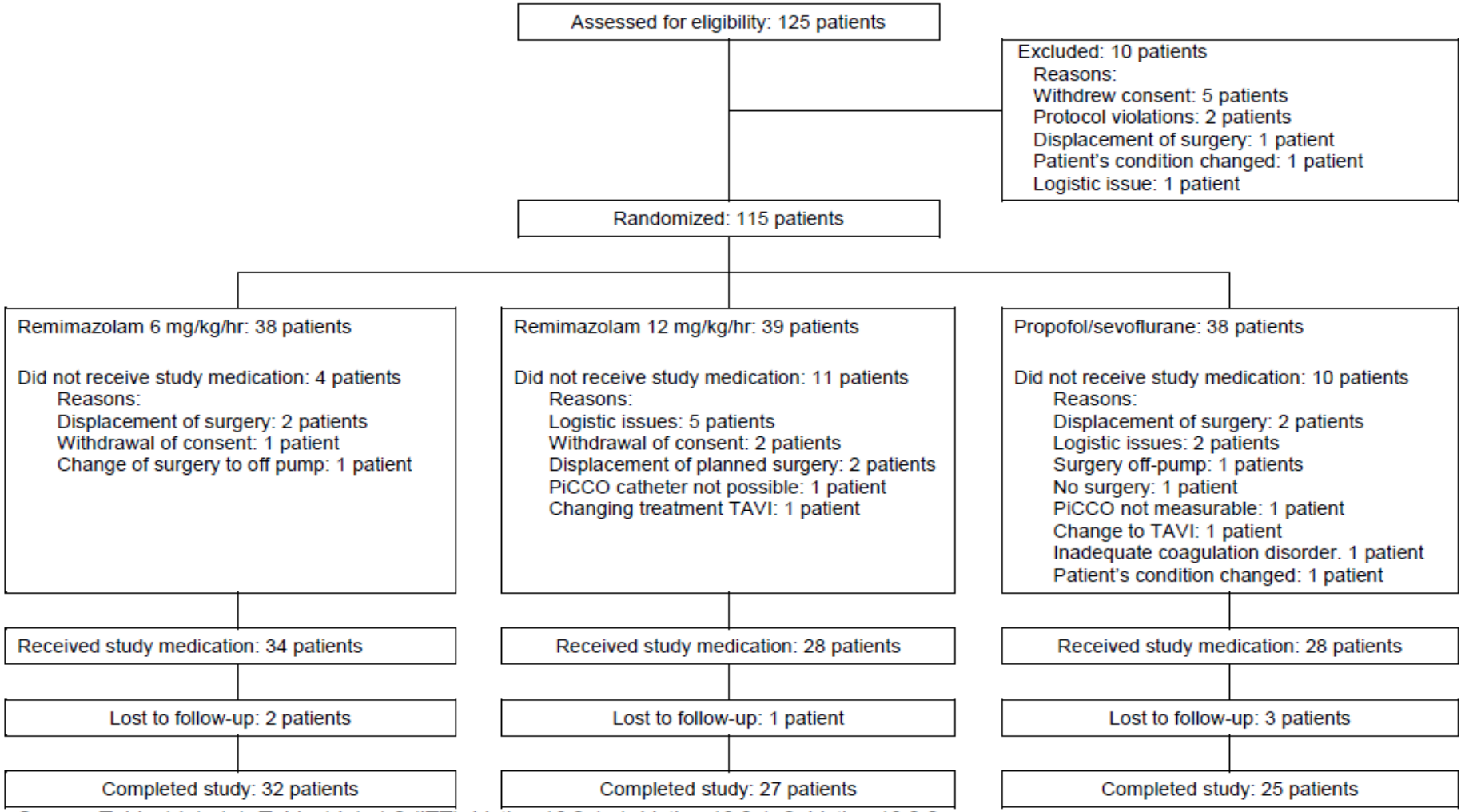
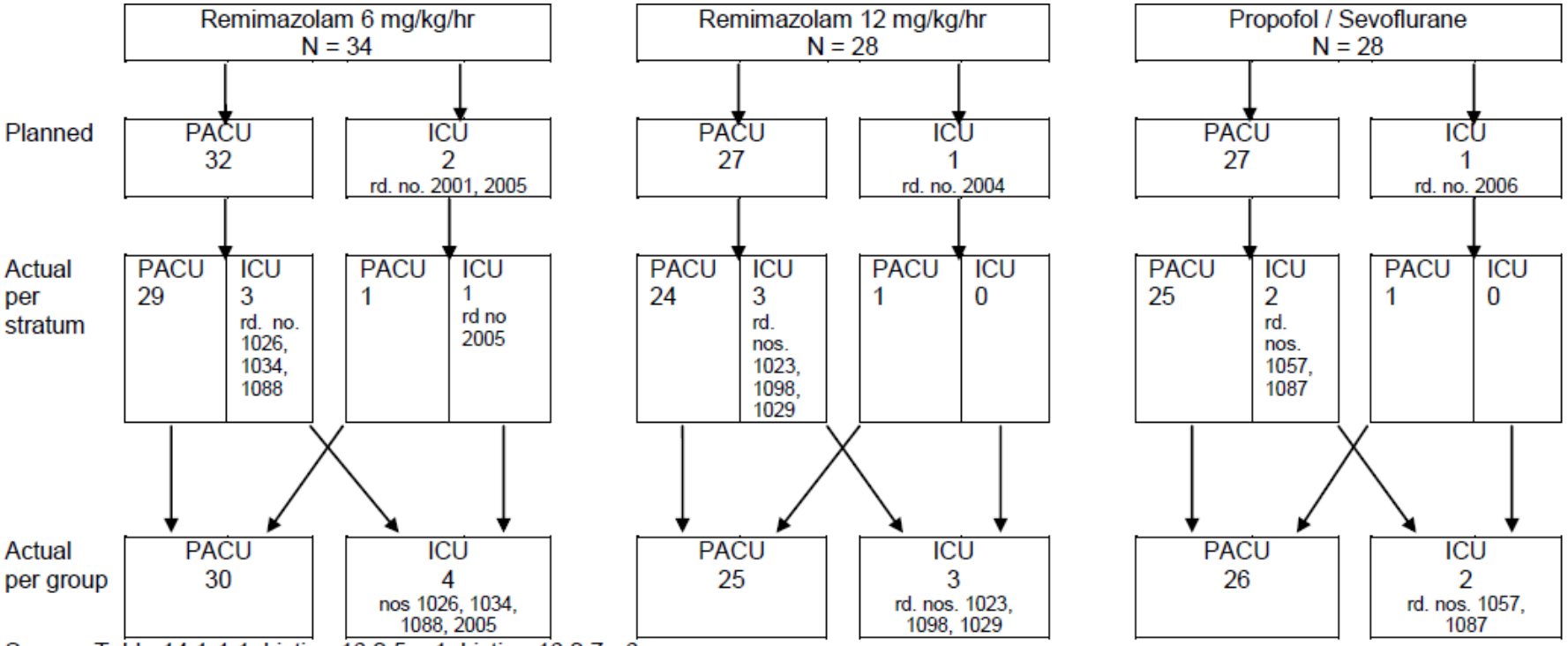


図 2.7.6.11-1　被験者の内訳

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Figure 1〕



Source: Table 14.1-1.1, Listing 16.2.5 – 1, Listing 16.2.7 - 6
Abbreviations: PACU = post-anesthesia care unit; ICU = intensive care unit; rd. no. = random number; rd. nos. = random numbers; ITT = intent-to-treat

For more information on the reasons why patients were referred to the ICU when the initial planning was to have them recover on the PACU: see Section 12.5.15

図 2.7.6.11-2　PACU と ICU への階層と実際の層別
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Figure 2〕

2.7.6.11.3 解析対象

安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団は 90 名（レミマゾラム 6 mg/kg/h 群：34 名、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群：28 名、プロポフォール・セボフルラン群：28 名）、PPS は 82 名（レミマゾラム 6 mg/kg/h 群：31 名、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群：24 名、プロポフォール・セボフルラン群：27 名）であった。併用禁止薬を使用した被験者、レミフェンタニルの麻酔維持時の用量（規定用量の 80～120%の範囲外）又はレミマゾラムの麻酔導入時の用量（規定用量の 80~120%の範囲外）を逸脱した被験者、除外基準に抵触した被験者、レミマゾラム群で併用薬としてプロポフォールを使用した被験者などの重大な治験実施計画書からの逸脱例 8 名は PPS から除外した。

2.7.6.11.4 人口統計学及びベースライン特性

ITT における主な人口統計学及びベースライン特性を表 2.7.6.11-5（性別、人種、飲酒/喫煙の嗜好）、表 2.7.6.11-6（年齢、身長、体重、BMI）、及び表 2.7.6.11-7（計画された手技）に示す。

全被験者の多くは男性（67/90 名、74.4%）で全例白人であった。年齢（平均値±標準偏差）は 62.1±11.41 歳、BMI（平均値±標準偏差）は 27.28±3.269 kg/m^2 であった。

性別の分布に各投与群にわずかな差異がみられた（男性比率: レミマゾラム 6 mg/kg/h 群: 64.7%、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群：82.1%、プロポフォール・セボフルラン群：78.6%）。

全体として、人口統計学及びベースライン特性は投与群間で偏りはなく、これには血清クレアチニン及び BUN 値によって示される腎機能も含まれる。

ただし、計画された手技について、単又は複数のバイパス術、若しくは弁置換術（単又は複数のバルブ）の割合は、レミマゾラム併合群〔40.3%（25/62 名）〕と比較し、プロポフォール・セボフルラン群〔75.0%（21/28 名）〕では高く、その他の手技又は複合手技の割合は、プロポフォール・セボフルラン群〔25.0%（7/28 名）〕と比較し、レミマゾラム併合群〔59.7%（37/62 名）〕で有意（Fisher exact test、p=0.0043）に高かった。

表 2.7.6.11-5 人口統計学及びベースライン特性（性別、人種、飲酒/喫煙の嗜好）（ITT）

	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sex								
Male	22	64.7	23	82.1	45	72.6	22	78.6
Female	12	35.3	5	17.9	17	27.4	6	21.4
Race								
Caucasian	34	100.0	28	100.0	62	100.0	28	100.0
Drinking habits								
Never	2	5.9	3	10.7	5	8.1	4	14.3
Moderate	32	94.1	23	82.1	55	88.7	23	82.1
Severe	0	0.0	1	3.6	1	1.6	1	3.6
Former	0	0.0	1	3.6	1	1.6	0	0.0
Smoking								
Never	18	52.9	14	50.0	32	51.6	10	35.7
Current	4	11.8	1	3.6	5	8.1	4	14.3
Former	12	35.3	13	46.4	25	40.3	14	50.0

Abbreviations: ITT=Intent-to-treat
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 8〕

表 2.7.6.11-6　人口統計学及びベースライン特性（年齢、身長、体重、BMI）（ITT）

	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34 mean ± SD	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28 mean ± SD	Remimazolam Pooled N = 62 mean ± SD	Propofol / Sevoflurane N = 28 mean ± SD
Age (years)	60.0 ± 11.57	63.9 ± 11.67	61.8 ± 11.68	62.9 ± 10.96
Height (m)	1.723 ± 0.0951	1.726 ± 0.0976	1.724 ± 0.0955	1.756 ± 0.0994
Weight (kg)	78.18 ± 12.164	82.39 ± 12.151	80.08 ± 12.242	86.98 ± 14.209
BMI (kg/m^2)	26.26 ± 2.868	27.63 ± 3.228	26.88 ± 3.088	28.18 ± 3.529

Abbreviations: SD = standard deviation; BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 9〕

表 2.7.6.11-7　人口統計学及びベースライン特性（計画された手技）（ITT）

	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bypass(es) only	2	5.9	3	10.7	5	8.1	7	7.8
Valve replacement(s) only	9	26.5	11	39.3	20	32.3	19	67.9
Other procedures or combined procedures	23	67.6	14	50.0	37	59.7*	7	25.0*

Abbreviations: ITT = intent-to-treat
*p=0.0043
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 11〕

2.7.6.11.5　有効性

(1)　主要評価項目

全身麻酔が成功した被験者割合を表 2.7.6.11-8（ITT）及び表 2.7.6.11-9（PPS）に示す。

ITT では、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群及びプロポフォール･セボフルラン群での各 1 名を除き、全身麻酔は成功した。すなわち、治験薬投与開始～外科手術終了（最後の皮膚縫合完了）の間に救済処置薬は使用しなかった。

また、全身麻酔が成功した被験者割合に、以下の各投与群間に ITT 及び PPS いずれも 95%信頼区間に差異はなかった。

- レミマゾラム 6 mg/kg/h 群とプロポフォール・セボフルラン群
- レミマゾラム 12 mg/kg/h 群とプロポフォール・セボフルラン群
- レミマゾラム併合群とプロポフォール・セボフルラン群
- レミマゾラム 6 mg/kg/h 群とレミマゾラム 12 mg/kg/h 群

表 2.7.6.11-8　全身麻酔が成功した被験者割合（ITT）

	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yes	34	100.0	27	96.4	61	98.4	27	96.4
No	0	0.0	1	3.6	1	1.6	1	3.6

Abbreviations: ITT = intent-to-treat
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 15〕

表 2.7.6.11-9　全身麻酔が成功した被験者割合（PPS）

	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 31		Remimazolam 12 mg/kg/h N = 24		Remimazolam Pooled N = 55		Propofol / Sevoflurane N = 27	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yes	31	100.0	23	95.8	54	98.2	26	96.3
No	0	0.0	1	4.2	1	1.8	1	3.7

Abbreviations: PP = per protocol
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 16〕

(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の Kaplan-Meier 解析結果を表 2.7.6.11-10 に示す。

レミマゾラム 12 mg/kg/h 群とプロポフォール・セボフルラン群での意識消失までの時間（中央値）は同様で、両投与群共にレミマゾラム 6 mg/kg/h 群よりわずかに短かった。

表 2.7.6.11-10　意識消失までの時間（ITT）

Kaplan-Meier analysis, seconds	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28	Remimazolam Pooled N = 62	Propofol / Sevoflurane N = 28
Median	75.0	60.5	67.5	56.0
95% CI	63.0 – 82.0	54.0 – 73.0	60.0 – 78.0	51.0 – 65.0
Q1, Q3	60.0, 89.0	48.0, 81.0	55.0, 84.0	49.5, 71.0

Abbreviations: CI = confidence interval; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; ITT = intent-to-treat
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 17〕

2)　気管挿管完了までの時間

治験薬投与開始から気管挿管完了までの時間の Kaplan-Meier 解析結果を表 2.7.6.11-11 に示す。

挿管完了までの時間（中央値）に投与群間に意義のある違いはなかった。また、全 90 名は挿管が成功した。

表 2.7.6.11-11　気管挿管完了までの時間（ITT）

Kaplan-Meier analysis, seconds	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28	Remimazolam Pooled N = 62	Propofol / Sevoflurane N = 28
Median	293.0	284.5	286.5	286.5
95% CI	260.0 – 328.0	253.0 – 323.0	266.0 – 317.0	265.0 – 301.0
Q1, Q3	247.0, 349.0	251.0, 381.0	249.0, 353.0	259.0, 314.5

Abbreviations: CI = confidence interval; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; ITT = intent-to-treat
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 18〕

3)　Narcotrend Index が 60 以下である時間

Narcotrend Index が 60 以下である時間（平均値及び中央値）は、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群とレミマゾラム 12 mg/kg/h 群では同様で、両投与群共にプロポフォール・セボフルラン群と比較し、わずかに長かった。

全身麻酔維持時間に対して Narcotrend Index が 60 以下であった時間の割合の要約統計量を表 2.7.6.11-12 に示す。

全身麻酔維持時間に対して Narcotrend Index が 60 以下であった時間の割合（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群では 95.77±3.39%、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群では 93.27±7.28%、

プロポフォール・セボフルラン群では 96.91±2.61%であった。

表 2.7.6.11-12　全身麻酔維持時間に対して Narcotrend Index が 60 以下であった時間の割合（ITT）

Descriptive statistics, percent	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28	Remimazolam Pooled N = 62	Propofol / Sevoflurane N = 28
Mean (SD)	95.77 (3.390)	93.27 (7.278)	94.64 (5.588)	96.91 (2.613)
Median	96.72	94.86	96.23	97.02
Min, Max	86.0, 99.8	69.5, 99.9	69.5, 99.9	88.3, 99.9
n	34	28	62	28

Abbreviations: SD = standard deviation; ITT = intent-to-treat
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 19〕

4)　麻酔維持時間

Narcotrend Index 及び治験薬の投与開始・終了までのデータから算出した麻酔維持時間の要約統計量を表 2.7.6.11-13 に示す。

レミマゾラム 6 mg/kg/h 群とレミマゾラム 12 mg/kg/h 群の麻酔維持時間（平均値及び中央値）は同様で、両投与群共にプロポフォール・セボフルラン群と比較し、わずかに長かった。

表 2.7.6.11-13　麻酔維持時間（ITT）

Descriptive statistics, minutes	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28	Remimazolam Pooled N = 62	Propofol / Sevoflurane N = 28
Mean (SD)	199.1 (52.52)	209.4 (54.10)	203.8 (53.04)	185.3 (44.86)
Median	193.4	205.9	195.7	176.9
Min, Max	120.57, 373.57	127.83, 364.95	120.57, 373.57	122.42, 282.57
n	34	28	62	28

Abbreviations: SD = standard deviation; ITT = intent-to-treat
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 20〕

5)　術中の覚醒・記憶

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

術中の記憶は、Follow-up I 及び Follow-up II において Brice 質問票を用いて確認した。

Follow-up I 及び Follow-up II いずれにおいても術中の記憶（睡眠中の夢又は他の体験）は、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群ではみられなかったが、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群では 1 名、プロポフォール・セボフルラン群では 2 名に報告された。

6)　体動

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

7)　鎮静作用に対する救済処置薬の使用

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

に使用された。

8) 鎮静の適切性

Narcotrend index に基づき、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群では 30 名（88.2%）、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群では 27 名（96.4%）、プロポフォール・セボフルラン群では 22 名（78.6%）が鎮静深度は常に適切であると治験担当医師に評価された。

また、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群では 4 名（11.8%）、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群では 1 名（3.6%）、プロポフォール・セボフルラン群では 6 名（21.4%）の鎮静が、深くなりすぎる傾向がみられた。鎮静作用が十分ではない又は浅いと評価された被験者はいなかった。

9) 抜管までの時間

PACU/ICU 到着時又は最初に正常体温（36°C 以上）になった時点（いずれか遅い方）から抜管までの時間の Kaplan-Meier 解析結果を表 2.7.6.11-14 に示す。

抜管までの時間（中央値）は、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群で一番長く、以下、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群、プロポフォール・セボフルラン群の順であった。

ただし、レミマゾラムの使用には学習効果がみられ、治験の後半では PACU 搬送前にレミマゾラムの用量は 0.1 mg/kg/h まで減量された被験者が 14 名いた。これら被験者における抜管までの時間〔中央値（95%信頼区間）〕は、109.0 分（87.0～148.0 分）であり、PACU に搬送されたプロポフォール・セボフルラン群 95.5 分（75.0～135.0 分）と同様であった。

表 2.7.6.11-14 抜管までの時間（ITT）

Kaplan-Meier analysis, minutes	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28	Remimazolam Pooled N = 62	Propofol / Sevoflurane N = 28
Median	136.5	165.0	145.5	97.0
95% CI	98.0 – 163.0	111.0 – 195.0	111.0 – 170.0	83.0 – 140.0
Q1, Q3	90.0, 198.0	109.0, 219.5	98.0, 218.0	71.0, 161.5

Abbreviations: CI = confidence interval; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; ITT = intent-to-treat
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 21〕

10) RASS スコアが-1 以上になるまでの時間

抜管から RASS スコアが-1 以上になるまでの時間の Kaplan-Meier 解析結果を表 2.7.6.11-15 に示す。

RASS スコアが-1 以上になるまでの時間（中央値）は、投与群間で差異はなかった。

表 2.7.6.11-15 RASS スコアが-1 以上になるまでの時間（ITT）

Kaplan-Meier analysis, minutes	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28	Remimazolam Pooled N = 62	Propofol / Sevoflurane N = 28
Median	10.0	10.0	10.0	10.0
95% CI	5.0 – 10.0	5.0 – 10.0	5.0 – 10.0	(-)
Q1, Q3	5.0, 10.0	5.0, 10.0	5.0, 10.0	10.0, 10.0
n	33	27	60	28

Abbreviations: CI = confidence interval; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; ITT = intent-to-treat
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 22〕

11) 麻酔後回復室/集中治療室退室までの時間

心臓手術終了後は PACU 又は ICU に搬送され、継続的な人工呼吸器が必要な場合は、治験薬を継続投与し、鎮静を継続させた。心臓手術終了から PACU/ICU 退室し、IMC 又は通常病棟に到着するまでの時間の Kaplan-Meier 解析結果を表 2.7.6.11-16 に示す。

心臓手術終了から PACU/ICU 退室までの時間（中央値）は、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群とレミマゾラム 12 mg/kg/h 群は同様で、両投与群共にプロポフォール・セボフルラン群と比較し、長かった。

表 2.7.6.11-16　PACU/ICU 退室までの時間（ITT）

Kaplan-Meier analysis, minutes	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28	Remimazolam Pooled N = 62	Propofol / Sevoflurane N = 28
Median	363.0	368.0	363.0	319.5
95% CI	308.0 – 427.0	335.0 – 411.0	335.0 – 408.0	290.0 – 366.0
Q1, Q3	294.0, 470.0	317.0, 445.5	306.0, 451.0	279.0, 455.5

Abbreviations: CI = confidence interval; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; ITT = intent-to-treat
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 23〕

12) 中間治療ユニットの滞在時間

IMC 到着から退室までの滞在時間の要約統計量を表 2.7.6.11-17 に示す。

IMC の滞在時間（中央値）は、投与群間で差異はなかった。

表 2.7.6.11-17　中間治療ユニットの滞在時間（ITT）

Descriptive statistics, hours, all patients	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28	Remimazolam Pooled N = 62	Propofol / Sevoflurane N = 28
Mean (SD)	37.6 (35.24)	48.5 (62.98)	42.7 (49.93)	48.9 (47.61)
Median	22.167	19.050	21.100	22.200
Min, Max	10.72, 162.75	10.60, 257.10	10.60, 257.10	13.50, 168.95
N	31	27	58	25
Admission to PACU				
Mean (SD)	34.2 (32.28)	39.6 (55.22)	36.7 (43.98)	50.0 (48.30)
Median	21.275	18.175	19.850	22.200
Min, Max	10.72, 162.75	10.60, 257.10	10.60, 257.10	13.50, 168.95
N	28	24	52	24
Admission to ICU				
Mean (SD)	69.7 (53.47)	119.9 (88.78)	94.8 (71.09)	22.083 (-)
Median	53.283	89.667	71.475	22.083
Min, Max	26.33, 129.43	50.25, 219.90	26.33, 219.90	22.08, 22.08
N	3	3	6	1

Abbreviations: IMC = Intermediate Care Unit; SD = standard deviation; ITT = intent-to-treat
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 24〕

13) 通常病棟に到着するまでの時間

手術終了から IMC を退室して通常病棟に到着するまでの時間の Kaplan-Meier 解析結果を表 2.7.6.11-18 に示す。

通常病棟に到着するまでの時間（中央値）に投与群間で意義のある差異はなかった。

表 2.7.6.11-18　通常病棟に到着するまでの時間（ITT）

Kaplan-Meier analysis, minutes	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28	Remimazolam Pooled N = 62	Propofol / Sevoflurane N = 28
Median	1606.0	1573.0	1600.0	1622.0
95% CI	1447.0 – 2517.0	1350.0 – 2545.0	1478.0 – 2068.0	1523.0 – 2986.0
Q1, Q3	1405.0, 4054.0	1274.0, 4616.0	1390.0, 4054.0	1482.0, 3269.0
n	31	27	58	25

Abbreviations: CI = confidence interval; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; ITT = intent-to-treat
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 25〕

14) 手術日から退院日までの期間

手術日から退院日までの期間の Kaplan-Meier 解析結果を表 2.7.6.11-19 に示す。

手術日から退院日までの期間（中央値）に投与群間で意義のある差異はなかった。

表 2.7.6.11-19　手術日から退院日までの期間（ITT）

Kaplan-Meier analysis, days	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28	Remimazolam Pooled N = 62	Propofol / Sevoflurane N = 28
Median	8.0	10.0	9.0	9.5
95% CI	8.0 – 11.0	8.0 – 11.0	8.0 – 11.0	8.0 – 11.0
Q1, Q3	7.0, 13.0	8.0, 13.0	7.0, 13.0	7.5, 11.0

Abbreviations: CI = confidence interval; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; ITT = intent-to-treat
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 26〕

2.7.6.11.6　薬物動態

レミマゾラムの PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$t_{1/2}$、）を表 2.7.6.11-20、代謝物 CNS7054 の PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}）を表 2.7.6.11-21 に示す。

最高血漿中レミマゾラム濃度（C_{max}）（平均値）は、レミマゾラムを 12 mg/kg/h 投与した被験者では 6 mg/kg/h を投与した被験者より約 1.6 倍高かったが、AUC_{0-t} は両投与群で同等であった。レミマゾラムの t_{max} は全般に濃度－時間プロファイルの早い時期にあり、レミマゾラムの $t_{1/2}$（平均値）は 1 h と短かかった。

代謝物 CNS7054 の C_{max} は投与群間で類似しており、レミマゾラムの C_{max} より顕著に遅かった。CNS7054 の AUC_{0-t}（平均値）は、投与群間で類似しており、レミマゾラムの約 9 倍で測定期間中は推移したことより、代謝物の血漿中曝露はレミマゾラムより高いことが示唆された。

表 2.7.6.11-20　レミマゾラムの PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$t_{1/2}$、）（ITT）

Parameter	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28	Remimazolam Pooled N = 62
C_{max} (ng/mL)			
Mean (SD)	3094.4 (2236.62)	4905.7 (2518.76)	3932.7 (2526.21)
Median	2590.0	4830.0	3000.0
Min, Max	1260, 12300	2030, 12600	1260, 12600
Q1, Q3	2070.0, 3200.0	2790.0, 6345.0	2310.0, 5000.0
t_{max} (h)			
Mean (SD)	0.620 (1.0942)	0.198 (0.3502)	0.420 (0.8620)
Median	0.065	0.050	0.060
Min, Max	0.02, 4.71	0.01, 1.57	0.01, 4.71
Q1, Q3	0.050, 0.590	0.030, 0.130	0.040, 0.390
AUC_{0-t} (ng·h/mL)			
Mean (SD)	6594.1 (3841.65)	6881.4 (2306.06)	6723.9 (3218.48)
Median	5515.0	6460.0	6015.0
Min, Max	2560, 23700	3650, 12700	2560, 23700
Q1, Q3	4390.0, 7980.0	5435.0, 7860.0	4470.0, 7980.0
$t_{1/2}$ (h)			
Mean (SD)	1.1289 (0.56393)	0.8436 (0.32365)	1.0001 (0.48563)
Median	0.8910	0.8755	0.8850
Min, Max	0.586, 2.860	0.366, 1.700	0.366, 2.860
Q1, Q3	0.7830, 1.2000	0.6540, 0.9550	0.6810, 1.1700
n	17	14	31

〔改変：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Table 14-1-13.1.1.1、-13.2.1.1、-13.3.1.1、-13.4.1〕

表 2.7.6.11-21　CNS7054 の PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}）（ITT）

Parameter[注)]	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28	Remimazolam Pooled N = 62
C_{max} (ng/mL)			
Mean (SD)	17596.1 (7927.60)	18357.9 (8012.41)	17925.3 (7910.22)
Median	16250.0	16950.0	16300.0
Min, Max	5880, 39100	7790, 33300	5880, 39100
Q1, Q3	11500.0, 21300.0	11900.0, 24350.0	11500.0, 22400.0
t_{max} (h)			
Mean (SD)	5.212 (1.3559)	5.417 (1.5749)	5.305 (1.4501)
Median	4.910	4.895	4.910
Min, Max	2.84, 9.20	3.61, 11.40	2.84, 11.40
Q1, Q3	4.510, 5.630	4.485, 6.060	4.510, 5.800
AUC_{0-t} (ng·h/mL)			
Mean (SD)	57961.8 (25129.64)	65689.3 (29519.74)	61451.6 (27246.47)
Median	52050.0	55350.0	53100.0
Min, Max	15700, 124000	31700, 151000	15700, 151000
Q1, Q3	39000.0, 69500.0	43450.0, 86550.0	43200.0, 79800.0

注：$t_{1/2}$=算出せず
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Table 14-1-13.1.2.1、-13.2.2.1、-13.3.2.1〕

2.7.6.11.7　安全性

(1)　治験薬の曝露

麻酔導入期、麻酔維持期、回復期、及び全期間における治験薬の曝露を表 2.7.6.11-22 に示す。プロポフォール・セボフルラン群ではプロポフォールとセボフルランの曝露を別々に算出した。

麻酔導入期の治験薬投与時間(中央値)はレミマゾラム及びプロポフォールで同様であったが、治験薬投与時間（平均値）は、プロポフォールと比較し、レミマゾラムがわずかに長かった。

麻酔維持期の治験薬投与時間（中央値及び平均値）は、レミマゾラム及びプロポフォール並び

にセボフルランで同様であった。

回復期の治験薬投与時間（中央値及び平均値）は、プロポフォールと比較し、レミマゾラムでは長かった。この違いは中央値に比べ、平均値で顕著であった。

レミマゾラム投与群では、麻酔導入期の曝露は、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群でわずかに低く、麻酔維持期の曝露には、両投与群で大きな違いはなかった。治験後期段階では、14 名の被験者が PACU 到着前に、レミマゾラムの用量を 0.1 mg/kg/h に減量した。これら被験者における回復期のレミマゾラムの投与量が最も低かった。このサブグループでは、総投与量も約 21%少なかった。

表 2.7.6.11-22　治験薬の曝露（ITT）

	Remimazolam 6 mg/kg/h	Remimazolam 12 mg/kg/h	Remimazolam dosage of 0.1 mg/kg/h at PACU	Remimazolam pooled	Propofol	Sevoflurane
Induction Phase						
Exposure in sec						
Mean ± SD	109.3 ± 33.91	112.0 ± 34.87	122.5 ± 18.60	110.5 ± 34.09	138.1 ± 125.36	n.a.
Median	115.5	118.5	124.0	117.5	96.0	
Minimum – Maximum	30 - 154	32 - 166	88 - 145	30 - 145	4 - 433	
n	34	28	14	62	27	
Exposure in mg						
Mean ± SD	14.918 ± 7.6721	29.73 ± 10.45	22.788 ± 9.9478	21.606 ± 11.64	172.5 ± 43.00	n.a.
Median	14.900	32.09	17.670	17.18	185.0	
Minimum – Maximum	3.87 - 49.00	8.27 - 50.04	8.70 - 39.84	3.87 - 50.04	80 - 250	
n	34	28	14	62	28	
Maintenance Phase						
Exposure in min						
Mean ± SD	212.6 ± 50.65	221.5 ± 53.17	218.3 ± 43.56	216.6 ± 51.57	162.3 ± 35.04	46.4 ± 17.23
Median	208.0	212.0	222.5	209.5	154.0	46.0
Minimum – Maximum	132 - 377	154 - 378	132 - 311	132 - 378	119 - 256	20 - 2
n	34	28	14	62	28	27
Recovery Phase						
Exposure in min						n.a.
Mean ± SD	88.4 ± 61.66	89.0 ± 92.47	68.6 ± 28.14	88.7 ± 76.58	74.8 ± 39.49	
Median	70.0	66.0	62.0	68.0	61.5	
Minimum – Maximum	26 - 284	30 - 527	30 - 113	26 - 527	28 - 192	
n	32	27	14	59	18	
Total Exposure						
Exposure in min						
Mean ± SD	297.9 ± 81.39	311.3 ± 93.26	287.9 ± 56.57	304.0 ± 86.48	276.1 ± 64.71	n.a.
Median	283.5	280.0	276.5	282.0	267.0	
Minimum – Maximum	170 - 549	216 - 684	170 - 374	170 - 684	190 - 488	
n	34	28	14	62	28	
Exposure in mg						
Mean ± SD	517.7 ± 235.76	559.74 ± 203.48	443.1 ± 180.57	536.69 ± 221.00	1303.72 ± 556.6	n.a.
Median	459.420	546.515	362.625	491.97	1159.31	
Minimum – Maximum	213.99 -1031.40	275.04 - 997.85	278.51 - 853.70	213.99 -1031.40	270.2 - 3389.5	
n	34	28	14	62	28	

Abbreviations: SD = standard deviation; n = number of observations

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 27〕

(2) 有害事象

1) 有害事象

治療下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な TEAE、全身麻酔後の有害事象、及び特に注目すべき有害事象（AESI）の要約を表 2.7.6.11-23 に示す。

表 2.7.6.11-23 治療下で発現した有害事象、治療下で発現した重篤な有害事象、全身麻酔後の有害事象、及び特に注目すべき有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Patients with at least 1 …[4]	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TEAE[1]	34	100	28	100	62	100	28	100
TEAE by maximum intensity[1,5]								
Mild	24	70.6	16	57.1	40	64.5	18	64.3
Moderate	34	100	28	100	62	100	28	100
Severe	11	32.4	10	35.7	21	33.9	7	25.0
Life-threatening	1	2.9	1	3.6	2	3.2	2	7.1
TEAE by relationship to study medication[1,5]								
Related	18	52.9	15	53.6	33	53.2	16	57.1
Not related	34	100	28	100	62	100	28	100
TEAE leading to discontinuation of study medication[1]	0	0	1	3.6	1	1.6	0	0
Serious TEAE[1]	9	26.5	8	28.6	17	27.4	7	25.0
Serious TEAE assessed as related to the study medication	1	2.9	0	0	1	1.6	1	3.6
Serious TEAE leading to temporary interruption or permanent discontinuation of study medication[1]	0	0	1	3.6	1	1.6	0	0
AE post general anesthesia[2]	24	70.6	11	39.3	35	56.5	17	60.7
AE of special interest[3]	5	14.7	7	25.0	12	19.4	6	21.4

1. TEAEs are defined as AEs reported during treatment (at or after the start time of treatment administration) that are not present at baseline, or that represent an exacerbation of an event that is present at baseline. Any AE with an unknown start date and time is considered treatment-emergent if the event does not discontinue prior to study medication administration.
2. AEs post general anesthesia as defined in the Clinical Study Protocol, Section 13.2.24.2.
3. AEs of special interest as defined in the Clinical Study Protocol, Section 13.2.24.3.
4. Multiple events per patient possible.
5. Patients reporting multiple TEAEs within the same SOC/preferred term were included at the highest intensity and strongest relationship.

Abbreviations: AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAF = safety
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 28〕

次に、重症度別の TEAE 一覧を表 2.7.6.11-24 に、治験薬との関連性別 TEAE 一覧を表 2.7.6.11-25 に示す。

全ての被験者に TEAE が認められた。

レミマゾラム併合群とプロポフォール・セボフルラン群との有害事象発現割合に顕著な差（10%以上）がみられた事象は、咳嗽〔レミマゾラム併合群：19 名（30.6%）、プロポフォール・セボフルラン群 3 名（10.7%）、以下同順〕、激越〔31 名（50.0%）、7 名（25.0%）〕、処置による悪心〔31 名（50.0%）、10 名（35.7%）〕、心房細動〔13 名（21.0%）、9 名（32.1%）〕、体液貯留〔20 名（32.3%）、4 名（14.3%）〕、血腫〔9 名（14.5%）、0 名（0.0%）〕、貧血〔0 名（0.0%）、4 名（14.3%）〕、背部痛〔10 名（16.1%）、1 名（3.6%）〕であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

また、治験薬との関連性が否定できない TEAE（副作用）は、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群では 18 名（52.9%）、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群では 15 名（53.6%）、プロポフォール・セボフルラン群では 16 名（57.1%）にみられた。

レミマゾラム併合群とプロポフォール・セボフルラン群でみられた主な副作用は、激越〔レミマゾラム併合群：19 名（30.6%）、プロポフォール・セボフルラン群 5 名（17.9%）、以下同順〕、薬効延長〔12 名（19.4%）、6 名（21.4%）〕、処置による悪心〔9 名（14.5%）、3 名（10.7%）〕であった。

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
Patients with at least one	Total	34	(100%)	28	(100%)	62	(100%)	28	(100%)	90	(100%)
treatment-emergent adverse event	Mild	24	(70.6%)	16	(57.1%)	40	(64.5%)	18	(64.3%)	58	(64.4%)
	Moderate	34	(100%)	28	(100%)	62	(100%)	28	(100%)	90	(100%)
	Severe	11	(32.4%)	10	(35.7%)	21	(33.9%)	7	(25.0%)	28	(31.1%)
	Life-threatening	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	2	(7.1%)	4	(4.4%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS （呼吸器、胸郭および縦隔障害）	Total	30	(88.2%)	27	(96.4%)	57	(91.9%)	26	(92.9%)	83	(92.2%)
	Mild	13	(38.2%)	6	(21.4%)	19	(30.6%)	9	(32.1%)	28	(31.1%)
	Moderate	28	(82.4%)	24	(85.7%)	52	(83.9%)	20	(71.4%)	72	(80.0%)
	Severe	4	(11.8%)	3	(10.7%)	7	(11.3%)	2	(7.1%)	9	(10.0%)
	Life-threatening	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	2	(7.1%)	4	(4.4%)
PLEURAL EFFUSION（胸水）	Total	28	(82.4%)	27	(96.4%)	55	(88.7%)	23	(82.1%)	78	(86.7%)
	Mild	10	(29.4%)	3	(10.7%)	13	(21.0%)	8	(28.6%)	21	(23.3%)
	Moderate	15	(44.1%)	22	(78.6%)	37	(59.7%)	15	(53.6%)	52	(57.8%)
	Severe	3	(8.8%)	2	(7.1%)	5	(8.1%)		0	5	(5.6%)
COUGH（咳嗽）	Total	13	(38.2%)	6	(21.4%)	19	(30.6%)	3	(10.7%)	22	(24.4%)
	Mild		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Moderate	13	(38.2%)	6	(21.4%)	19	(30.6%)	2	(7.1%)	21	(23.3%)
RESPIRATORY FAILURE （呼吸不全）	Total	5	(14.7%)	7	(25.0%)	12	(19.4%)	4	(14.3%)	16	(17.8%)
	Moderate	4	(11.8%)	6	(21.4%)	10	(16.1%)	3	(10.7%)	13	(14.4%)
	Severe	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
BRONCHOSPASM（気管支痙攣）	Total	5	(14.7%)	4	(14.3%)	9	(14.5%)	4	(14.3%)	13	(14.4%)
	Moderate	5	(14.7%)	3	(10.7%)	8	(12.9%)	4	(14.3%)	12	(13.3%)
	Severe		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
PNEUMOTHORAX（気胸）	Total	4	(11.8%)	3	(10.7%)	7	(11.3%)	2	(7.1%)	9	(10.0%)
	Mild	2	(5.9%)	2	(7.1%)	4	(6.5%)	1	(3.6%)	5	(5.6%)
	Moderate	2	(5.9%)	1	(3.6%)	3	(4.8%)	1	(3.6%)	4	(4.4%)
RESPIRATORY DEPRESSION（呼吸抑制）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)	3	(10.7%)	4	(4.4%)
	Mild		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Moderate		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Life-threatening		0		0		0	2	(7.1%)	2	(2.2%)
ATELECTASIS（無気肺）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
	Mild	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Moderate		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
DYSPNOEA（呼吸困難）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
	Moderate	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
HAEMOTHORAX（血胸）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
	Life-threatening	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
OROPHARYNGEAL PAIN（口腔咽頭痛）	Total	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
	Moderate	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
ACUTE RESPIRATORY FAILURE（急性呼吸不全）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Moderate	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
BRONCHIAL OBSTRUCTION（気管支閉塞）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Severe	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
EMPHYSEMA（肺気腫）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Mild	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
EPISTAXIS（鼻出血）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Moderate	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
OROPHARYNGEAL DISCOMFORT（口腔咽頭不快感）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
STRIDOR（上気道性喘鳴）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
PSYCHIATRIC DISORDERS（精神障害）	Total	28	(82.4%)	21	(75.0%)	49	(79.0%)	20	(71.4%)	69	(76.7%)
	Mild	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
	Moderate	28	(82.4%)	21	(75.0%)	49	(79.0%)	17	(60.7%)	66	(73.3%)
	Severe	0		0		0		3	(10.7%)	3	(3.3%)
AGITATION（激越）	Total	18	(52.9%)	13	(46.4%)	31	(50.0%)	7	(25.0%)	38	(42.2%)
	Moderate	18	(52.9%)	13	(46.4%)	31	(50.0%)	7	(25.0%)	38	(42.2%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
SLEEP DISORDER（睡眠障害）	Total	14	(41.2%)	11	(39.3%)	25	(40.3%)	12	(42.9%)	37	(41.1%)
	Moderate	14	(41.2%)	11	(39.3%)	25	(40.3%)	12	(42.9%)	37	(41.1%)
DELIRIUM（譫妄）	Total	4	(11.8%)	6	(21.4%)	10	(16.1%)	4	(14.3%)	14	(15.6%)
	Moderate	4	(11.8%)	6	(21.4%)	10	(16.1%)	2	(7.1%)	12	(13.3%)
	Severe		0		0		0	2	(7.1%)	2	(2.2%)
ANXIETY（不安）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
ANXIETY DISORDER（不安障害）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Mild	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
APATHY（無感情）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Moderate		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
CONFUSIONAL STATE（錯乱状態）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Mild		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
DEPRESSED MOOD（抑うつ気分）	Total		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Moderate		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
HALLUCINATION（幻覚）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
HYPERVIGILANCE（過覚醒）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
TRANSIENT PSYCHOSIS（一過性精神病）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Severe	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS（傷害、中毒および処置合併症）	Total	26	(76.5%)	23	(82.1%)	49	(79.0%)	19	(67.9%)	68	(75.6%)
	Mild	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
	Moderate	25	(73.5%)	23	(82.1%)	48	(77.4%)	17	(60.7%)	65	(72.2%)
	Severe	2	(5.9%)	2	(7.1%)	4	(6.5%)	3	(10.7%)	7	(7.8%)
ANAEMIA POSTOPERATIVE（術後貧血）	Total	18	(52.9%)	14	(50.0%)	32	(51.6%)	12	(42.9%)	44	(48.9%)
	Mild	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
	Moderate	17	(50.0%)	14	(50.0%)	31	(50.0%)	11	(39.3%)	42	(46.7%)
PROCEDURAL NAUSEA（処置による悪心）	Total	18	(52.9%)	13	(46.4%)	31	(50.0%)	10	(35.7%)	41	(45.6%)
	Moderate	18	(52.9%)	13	(46.4%)	31	(50.0%)	10	(35.7%)	41	(45.6%)
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE（処置後出血）	Total	1	(2.9%)	2	(7.1%)	3	(4.8%)	1	(3.6%)	4	(4.4%)
	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Severe	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
WOUND COMPLICATION（創合併症）	Total	2	(5.9%)	1	(3.6%)	3	(4.8%)	1	(3.6%)	4	(4.4%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Severe	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)	Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
AGITATION POSTOPERATIVE（術後激越）	Total	0	0	0	2 (7.1%)	2 (2.2%)
	Moderate	0	0	0	2 (7.1%)	2 (2.2%)
POSTOPERATIVE THORACIC PROCEDURE COMPLICATION（術後胸部処置合併症）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
AIRWAY COMPLICATION OF ANAESTHESIA（麻酔による気道合併症）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CARDIAC VALVE RUPTURE（心臓弁破裂）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Severe	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
FALL（転倒）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
POST PROCEDURAL HAEMATOMA（処置後血腫）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PROCEDURAL PAIN（処置による疼痛）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
RIB FRACTURE（肋骨骨折）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
SCROTAL HAEMATOMA（陰嚢血腫）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
VASCULAR PSEUDOANEURYSM（血管偽動脈瘤）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Severe	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
VASOPLEGIA SYNDROME（血管麻痺症候群）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
CARDIAC DISORDERS（心臓障害）	Total	19	(55.9%)	11	(39.3%)	30	(48.4%)	14	(50.0%)	44	(48.9%)
	Mild	4	(11.8%)	1	(3.6%)	5	(8.1%)	3	(10.7%)	8	(8.9%)
	Moderate	17	(50.0%)	8	(28.6%)	25	(40.3%)	11	(39.3%)	36	(40.0%)
	Severe	1	(2.9%)	4	(14.3%)	5	(8.1%)	3	(10.7%)	8	(8.9%)
	Life-threatening	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
ATRIAL FIBRILLATION（心房細動）	Total	9	(26.5%)	4	(14.3%)	13	(21.0%)	9	(32.1%)	22	(24.4%)
	Mild	0		0		0		2	(7.1%)	2	(2.2%)
	Moderate	9	(26.5%)	4	(14.3%)	13	(21.0%)	7	(25.0%)	20	(22.2%)
BRADYCARDIA（徐脈）	Total	5	(14.7%)	3	(10.7%)	8	(12.9%)	4	(14.3%)	12	(13.3%)
	Mild	2	(5.9%)	0		2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Moderate	3	(8.8%)	3	(10.7%)	6	(9.7%)	4	(14.3%)	10	(11.1%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
PERICARDIAL EFFUSION（心嚢液貯留）	Total	3	(8.8%)	2	(7.1%)	5	(8.1%)	1	(3.6%)	6	(6.7%)
	Mild	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
	Severe	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK COMPLETE（完全房室ブロック）	Total		0	3	(10.7%)	3	(4.8%)	2	(7.1%)	5	(5.6%)
	Moderate		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Severe		0	3	(10.7%)	3	(4.8%)	1	(3.6%)	4	(4.4%)
ATRIAL FLUTTER（心房粗動）	Total	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
PERICARDIAL HAEMORRHAGE（心嚢内出血）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
	Mild	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Severe		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK FIRST DEGREE（第一度房室ブロック）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Moderate		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
CARDIAC FAILURE（心不全）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Moderate		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
CARDIAC FAILURE ACUTE（急性心不全）	Total		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Severe		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)	Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
CORONARY ARTERY OCCLUSION（冠動脈閉塞）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
RIGHT VENTRICULAR FAILURE（右室不全）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Life-threatening	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
SINOATRIAL BLOCK（洞房ブロック）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
SINUS BRADYCARDIA（洞性徐脈）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA（上室性頻脈）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
TACHYARRHYTHMIA（頻脈性不整脈）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
TACHYCARDIA（頻脈）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
VENTRICULAR FIBRILLATION（心室細動）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（一般・全身障害および投与部位の状態）	Total	14	(41.2%)	14	(50.0%)	28	(45.2%)	15	(53.6%)	43	(47.8%)
	Mild	3	(8.8%)	3	(10.7%)	6	(9.7%)	2	(7.1%)	8	(8.9%)
	Moderate	13	(38.2%)	14	(50.0%)	27	(43.5%)	13	(46.4%)	40	(44.4%)
DRUG EFFECT PROLONGED（薬効延長）	Total	5	(14.7%)	7	(25.0%)	12	(19.4%)	6	(21.4%)	18	(20.0%)
	Mild	2	(5.9%)	3	(10.7%)	5	(8.1%)	1	(3.6%)	6	(6.7%)
	Moderate	3	(8.8%)	4	(14.3%)	7	(11.3%)	5	(17.9%)	12	(13.3%)
CHILLS（悪寒）	Total	5	(14.7%)	4	(14.3%)	9	(14.5%)	3	(10.7%)	12	(13.3%)
	Mild	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	4	(11.8%)	4	(14.3%)	8	(12.9%)	3	(10.7%)	11	(12.2%)
OEDEMA（浮腫）	Total	4	(11.8%)	3	(10.7%)	7	(11.3%)	5	(17.9%)	12	(13.3%)
	Moderate	4	(11.8%)	3	(10.7%)	7	(11.3%)	5	(17.9%)	12	(13.3%)
PAIN（疼痛）	Total	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
PYREXIA（発熱）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Mild	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
IMPAIRED HEALING（治癒不良）	Total	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Moderate	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)	Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
OEDEMA PERIPHERAL（末梢性浮腫）	Total	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
	Moderate	0	2 (7.1%)	2 (3.2%)	0	2 (2.2%)
CATHETER SITE PAIN（カテーテル留置部位疼痛）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
LOCAL SWELLING（局所腫脹）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME（全身性炎症反応症候群）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS（血液およびリンパ系障害）	Total	14 (41.2%)	15 (53.6%)	29 (46.8%)	12 (42.9%)	41 (45.6%)
	Mild	4 (11.8%)	2 (7.1%)	6 (9.7%)	3 (10.7%)	9 (10.0%)
	Moderate	10 (29.4%)	13 (46.4%)	23 (37.1%)	10 (35.7%)	33 (36.7%)
HAEMORRHAGIC ANAEMIA（出血性貧血）	Total	5 (14.7%)	8 (28.6%)	13 (21.0%)	4 (14.3%)	17 (18.9%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	4 (11.8%)	8 (28.6%)	12 (19.4%)	4 (14.3%)	16 (17.8%)
THROMBOCYTOPENIA（血小板減少症）	Total	4 (11.8%)	6 (21.4%)	10 (16.1%)	5 (17.9%)	15 (16.7%)
	Mild	2 (5.9%)	2 (7.1%)	4 (6.5%)	2 (7.1%)	6 (6.7%)
	Moderate	2 (5.9%)	4 (14.3%)	6 (9.7%)	3 (10.7%)	9 (10.0%)
COAGULOPATHY（凝血異常）	Total	3 (8.8%)	4 (14.3%)	7 (11.3%)	2 (7.1%)	9 (10.0%)
	Moderate	3 (8.8%)	4 (14.3%)	7 (11.3%)	2 (7.1%)	9 (10.0%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
LEUKOCYTOSIS（白血球増加症）	Total	3	(8.8%)	0		3	(4.8%)	2	(7.1%)	5	(5.6%)
	Mild	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
	Moderate	2	(5.9%)	0		2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
ANAEMIA（貧血）	Total		0	0			0	4	(14.3%)	4	(4.4%)
	Moderate		0	0			0	4	(14.3%)	4	(4.4%)
COAGULATION FACTOR DEFICIENCY（凝固因子欠乏症）	Total		0	0			0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Moderate		0	0			0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS（代謝および栄養障害）	Total	16	(47.1%)	13	(46.4%)	29	(46.8%)	11	(39.3%)	40	(44.4%)
	Mild	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	2	(7.1%)	3	(3.3%)
	Moderate	16	(47.1%)	12	(42.9%)	28	(45.2%)	9	(32.1%)	37	(41.1%)
	Severe		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
FLUID RETENTION（体液貯留）	Total	12	(35.3%)	8	(28.6%)	20	(32.3%)	4	(14.3%)	24	(26.7%)
	Moderate	12	(35.3%)	8	(28.6%)	20	(32.3%)	4	(14.3%)	24	(26.7%)
HYPERGLYCAEMIA（高血糖）	Total	2	(5.9%)	5	(17.9%)	7	(11.3%)	5	(17.9%)	12	(13.3%)
	Mild		0	0			0	2	(7.1%)	2	(2.2%)
	Moderate	2	(5.9%)	5	(17.9%)	7	(11.3%)	3	(10.7%)	10	(11.1%)
HYPOVITAMINOSIS（ビタミン欠乏症）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
METABOLIC ACIDOSIS	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
（代謝性アシドーシス）	Moderate	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
DEHYDRATION（脱水）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Mild	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
（高コレステロール血症）	Moderate	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
HYPERKALAEMIA	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
（高カリウム血症）	Severe	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
HYPOKALAEMIA（低カリウム血症）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
PROTEIN DEFICIENCY	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
（蛋白欠乏症）	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
SELENIUM DEFICIENCY	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
（セレニウム欠乏）	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
VITAMIN K DEFICIENCY	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
（ビタミン K 欠乏）	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
VASCULAR DISORDERS（血管障害）	Total	16	(47.1%)	13	(46.4%)	29	(46.8%)	9	(32.1%)	38	(42.2%)
	Mild	1	(2.9%)	2	(7.1%)	3	(4.8%)	1	(3.6%)	4	(4.4%)
	Moderate	15	(44.1%)	12	(42.9%)	27	(43.5%)	8	(28.6%)	35	(38.9%)
HYPERTENSION（高血圧）	Total	7	(20.6%)	9	(32.1%)	16	(25.8%)	8	(28.6%)	24	(26.7%)
	Moderate	7	(20.6%)	9	(32.1%)	16	(25.8%)	8	(28.6%)	24	(26.7%)
HAEMATOMA（血腫）	Total	5	(14.7%)	4	(14.3%)	9	(14.5%)		0	9	(10.0%)
	Mild		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Moderate	5	(14.7%)	3	(10.7%)	8	(12.9%)		0	8	(8.9%)
HYPOTENSION（低血圧）	Total	4	(11.8%)	1	(3.6%)	5	(8.1%)	1	(3.6%)	6	(6.7%)
	Mild	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	3	(8.8%)		0	3	(4.8%)		0	3	(3.3%)
HYPERTENSIVE CRISIS（高血圧クリーゼ）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
	Moderate	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	Total	12	(35.3%)	8	(28.6%)	20	(32.3%)	7	(25.0%)	27	(30.0%)
	Mild	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	11	(32.4%)	8	(28.6%)	19	(30.6%)	6	(21.4%)	25	(27.8%)
	Severe	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
NAUSEA（悪心）	Total	6	(17.6%)	4	(14.3%)	10	(16.1%)	3	(10.7%)	13	(14.4%)
	Moderate	6	(17.6%)	4	(14.3%)	10	(16.1%)	3	(10.7%)	13	(14.4%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
FLATULENCE（鼓腸）	Total	2	(5.9%)	1	(3.6%)	3	(4.8%)	2	(7.1%)	5	(5.6%)
	Mild	2	(5.9%)	0		2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	2	(7.1%)	3	(3.3%)
ABDOMINAL PAIN（腹痛）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
CONSTIPATION（便秘）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
VOMITING（嘔吐）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Mild	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
TONGUE COATED（舌苔）	Total	2	(5.9%)	0		2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Moderate	2	(5.9%)	0		2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
ABDOMINAL DISCOMFORT（腹部不快感）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
ABDOMINAL DISTENSION（腹部膨満）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
COELIAC ARTERY STENOSIS（腹腔動脈狭窄）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
COLITIS ISCHAEMIC（虚血性大腸炎）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Severe	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
DIARRHOEA（下痢）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
DYSPEPSIA（消化不良）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
FAECALOMA（糞塊）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
ORAL MUCOSAL BLISTERING（口腔粘膜水疱形成）	Total		0	0			0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Moderate		0	0			0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
PERITONEAL ADHESIONS（腹膜癒着）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Severe		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	Total	9	(26.5%)	7	(25.0%)	16	(25.8%)	7	(25.0%)	23	(25.6%)
	Mild	3	(8.8%)	2	(7.1%)	5	(8.1%)	4	(14.3%)	9	(10.0%)
	Moderate	2	(5.9%)	3	(10.7%)	5	(8.1%)	2	(7.1%)	7	(7.8%)
	Severe	5	(14.7%)	2	(7.1%)	7	(11.3%)	1	(3.6%)	8	(8.9%)
ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED（心電図 QT 延長）	Total	3	(8.8%)	3	(10.7%)	6	(9.7%)	4	(14.3%)	10	(11.1%)
	Mild	2	(5.9%)	2	(7.1%)	4	(6.5%)	4	(14.3%)	8	(8.9%)
	Severe	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED（抱合ビリルビン増加）	Total	3	(8.8%)	2	(7.1%)	5	(8.1%)	0		5	(5.6%)
	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Severe	3	(8.8%)	1	(3.6%)	4	(6.5%)	0		4	(4.4%)
URINE OUTPUT DECREASED（尿量減少）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED（活性化部分トロンボプラスチン時間延長）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Moderate	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Severe	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED（血中ビリルビン増加）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Severe	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
BLOOD URINE PRESENT（尿中血陽性）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Mild	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
TRANSAMINASES INCREASED（トランスアミナーゼ上昇）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS（筋骨格系および結合組織障害）	Total	6	(17.6%)	7	(25.0%)	13	(21.0%)	2	(7.1%)	15	(16.7%)
	Mild	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Moderate	6	(17.6%)	6	(21.4%)	12	(19.4%)	2	(7.1%)	14	(15.6%)
BACK PAIN（背部痛）	Total	4	(11.8%)	6	(21.4%)	10	(16.1%)	1	(3.6%)	11	(12.2%)
	Moderate	4	(11.8%)	6	(21.4%)	10	(16.1%)	1	(3.6%)	11	(12.2%)
NECK PAIN（頚部痛）	Total	3	(8.8%)	0		3	(4.8%)	0		3	(3.3%)
	Moderate	3	(8.8%)	0		3	(4.8%)	0		3	(3.3%)
MUSCULOSKELETAL PAIN（筋骨格痛）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Moderate	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
ARTHRALGIA（関節痛）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
FLANK PAIN（側腹部痛）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Mild	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
MUSCLE HAEMORRHAGE（筋肉内出血）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Moderate	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
MUSCULAR WEAKNESS（筋力低下）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Mild	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	Total	4	(11.8%)	6	(21.4%)	10	(16.1%)	4	(14.3%)	14	(15.6%)
	Mild	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	2	(5.9%)	5	(17.9%)	7	(11.3%)	2	(7.1%)	9	(10.0%)
	Severe	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	2	(7.1%)	3	(3.3%)
URINARY TRACT INFECTION（尿路感染）	Total	1	(2.9%)	3	(10.7%)	4	(6.5%)	1	(3.6%)	5	(5.6%)
	Mild	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Moderate	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
INFECTION（感染）	Total	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
CANDIDA INFECTION（カンジダ感染）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Mild	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION FUNGAL（真菌性下気道感染）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Moderate	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
LUNG INFECTION（肺感染）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
PNEUMONIA BACTERIAL（細菌性肺炎）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Severe	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
POSTOPERATIVE WOUND INFECTION（術後創感染）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
WOUND INFECTION BACTERIAL（細菌性創感染）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Severe	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
WOUND INFECTION FUNGAL（真菌性創感染）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
WOUND INFECTION STAPHYLOCOCCAL（ブドウ球菌性創感染）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Severe	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	Total	5	(14.7%)	5	(17.9%)	10	(16.1%)	4	(14.3%)	14	(15.6%)
	Mild	2	(5.9%)	2	(7.1%)	4	(6.5%)	1	(3.6%)	5	(5.6%)
	Moderate	2	(5.9%)	3	(10.7%)	5	(8.1%)	3	(10.7%)	8	(8.9%)
	Severe	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
CONVULSION（痙攣）	Total	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
DIZZINESS（浮動性めまい）	Total	1	(2.9%)	2	(7.1%)	3	(4.8%)	0		3	(3.3%)
	Mild	1	(2.9%)	2	(7.1%)	3	(4.8%)	0		3	(3.3%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)	Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
DISTURBANCE IN ATTENTION（注意力障害）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
AMNESIA（健忘）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
CEREBROVASCULAR ACCIDENT（脳血管発作）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Severe	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
HEMIPARESIS（不全片麻痺）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Moderate	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
LACUNAR INFARCTION（ラクナ梗塞）	Total	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
	Mild	0	0	0	1 (3.6%)	1 (1.1%)
ORTHOSTATIC INTOLERANCE（起立不耐性）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PARKINSON'S DISEASE（パーキンソン病）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
PERIPHERAL NERVE PARESIS（末梢神経不全麻痺）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	Total	6	(17.6%)	1	(3.6%)	7	(11.3%)	3	(10.7%)	10	(11.1%)
	Mild	2	(5.9%)	0		2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Moderate	4	(11.8%)	1	(3.6%)	5	(8.1%)	2	(7.1%)	7	(7.8%)
SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA（皮下気腫）	Total	2	(5.9%)	0		2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Mild	2	(5.9%)	0		2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
ERYTHEMA（紅斑）	Total	2	(5.9%)	0		2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Moderate	2	(5.9%)	0		2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
SKIN LESION（皮膚病変）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
DECUBITUS ULCER（褥瘡性潰瘍）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
RASH（発疹）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Moderate	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
RASH GENERALISED（全身性皮疹）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
SKIN MACERATION（皮膚軟化）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)	Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)	All patients on Remimazolam (N=62)	Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)
RENAL AND URINARY DISORDERS（腎および尿路障害）	Total	3 (8.8%)	1 (3.6%)	4 (6.5%)	0	4 (4.4%)
	Mild	2 (5.9%)	1 (3.6%)	3 (4.8%)	0	3 (3.3%)
	Life-threatening	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
HAEMATURIA（血尿）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
POLYURIA（多尿）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
RENAL FAILURE ACUTE（急性腎不全）	Total	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Life-threatening	1 (2.9%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
URINARY INCONTINENCE（尿失禁）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Mild	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
ENDOCRINE DISORDERS（内分泌障害）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
HYPOTHYROIDISM（甲状腺機能低下症）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	1 (3.6%)	2 (2.2%)
HYPERTHYROIDISM（甲状腺機能亢進症）	Total	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)
	Moderate	0	1 (3.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.1%)

表 2.7.6.11-24　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）

All patients	Intensity	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)	All patients (N=90)	
HEPATOBILIARY DISORDERS（肝胆道系障害）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0	2	(2.2%)
	Severe	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0	2	(2.2%)
HEPATIC CONGESTION（肝臓うっ血）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
	Severe	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
HYPERBILIRUBINAEMIA（高ビリルビン血症）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
	Severe	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS（耳および迷路障害）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
	Mild	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
VERTIGO（回転性めまい）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
	Mild	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
EYE DISORDERS（眼障害）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
EYELID OEDEMA（眼瞼浮腫）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
	Moderate	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS（免疫系障害）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
	Mild	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
DRUG HYPERSENSITIVITY（薬物過敏症）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)
	Mild	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0	1	(1.1%)

(MedDRA version: 16.0)
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Table14.3-3.1〕

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
Patients with at least one	Total	34	(100%)	28	(100%)	62	(100%)	28	(100%)	90	(100%)
treatment-emergent adverse event	Related	18	(52.9%)	15	(53.6%)	33	(53.2%)	16	(57.1%)	49	(54.4%)
	Not related	34	(100%)	28	(100%)	62	(100%)	28	(100%)	90	(100%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS （呼吸器、胸郭および縦隔障害）	Total	30	(88.2%)	27	(96.4%)	57	(91.9%)	26	(92.9%)	83	(92.2%)
	Related		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	30	(88.2%)	27	(96.4%)	57	(91.9%)	26	(92.9%)	83	(92.2%)
PLEURAL EFFUSION（胸水）	Total	28	(82.4%)	27	(96.4%)	55	(88.7%)	23	(82.1%)	78	(86.7%)
	Not related	28	(82.4%)	27	(96.4%)	55	(88.7%)	23	(82.1%)	78	(86.7%)
COUGH（咳嗽）	Total	13	(38.2%)	6	(21.4%)	19	(30.6%)	3	(10.7%)	22	(24.4%)
	Not related	13	(38.2%)	6	(21.4%)	19	(30.6%)	3	(10.7%)	22	(24.4%)
RESPIRATORY FAILURE （呼吸不全）	Total	5	(14.7%)	7	(25.0%)	12	(19.4%)	4	(14.3%)	16	(17.8%)
	Not related	5	(14.7%)	7	(25.0%)	12	(19.4%)	4	(14.3%)	16	(17.8%)
BRONCHOSPASM （気管支痙攣）	Total	5	(14.7%)	4	(14.3%)	9	(14.5%)	4	(14.3%)	13	(14.4%)
	Not related	5	(14.7%)	4	(14.3%)	9	(14.5%)	4	(14.3%)	13	(14.4%)
PNEUMOTHORAX（気胸）	Total	4	(11.8%)	3	(10.7%)	7	(11.3%)	2	(7.1%)	9	(10.0%)
	Not related	4	(11.8%)	3	(10.7%)	7	(11.3%)	2	(7.1%)	9	(10.0%)
RESPIRATORY DEPRESSION （呼吸抑制）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)	3	(10.7%)	4	(4.4%)
	Related		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)	2	(7.1%)	3	(3.3%)

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
ATELECTASIS（無気肺）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
DYSPNOEA（呼吸困難）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
HAEMOTHORAX（血胸）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
OROPHARYNGEAL PAIN（口腔咽頭痛）	Total	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Not related	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
ACUTE RESPIRATORY FAILURE（急性呼吸不全）	Total		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
BRONCHIAL OBSTRUCTION（気管支閉塞）	Total		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
EMPHYSEMA（肺気腫）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
EPISTAXIS（鼻出血）	Total		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
OROPHARYNGEAL DISCOMFORT（口腔咽頭不快感）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.11-25 治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
STRIDOR（上気道性喘鳴）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
PSYCHIATRIC DISORDERS（精神障害）	Total	28	(82.4%)	21	(75.0%)	49	(79.0%)	20	(71.4%)	69	(76.7%)
	Related	14	(41.2%)	8	(28.6%)	22	(35.5%)	6	(21.4%)	28	(31.1%)
	Not related	19	(55.9%)	17	(60.7%)	36	(58.1%)	16	(57.1%)	52	(57.8%)
AGITATION（激越）	Total	18	(52.9%)	13	(46.4%)	31	(50.0%)	7	(25.0%)	38	(42.2%)
	Related	11	(32.4%)	8	(28.6%)	19	(30.6%)	5	(17.9%)	24	(26.7%)
	Not related	7	(20.6%)	5	(17.9%)	12	(19.4%)	2	(7.1%)	14	(15.6%)
SLEEP DISORDER（睡眠障害）	Total	14	(41.2%)	11	(39.3%)	25	(40.3%)	12	(42.9%)	37	(41.1%)
	Not related	14	(41.2%)	11	(39.3%)	25	(40.3%)	12	(42.9%)	37	(41.1%)
DELIRIUM（譫妄）	Total	4	(11.8%)	6	(21.4%)	10	(16.1%)	4	(14.3%)	14	(15.6%)
	Related	3	(8.8%)		0	3	(4.8%)		0	3	(3.3%)
	Not related	1	(2.9%)	6	(21.4%)	7	(11.3%)	4	(14.3%)	11	(12.2%)
ANXIETY（不安）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
ANXIETY DISORDER（不安障害）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
APATHY（無感情）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
CONFUSIONAL STATE（錯乱状態）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
DEPRESSED MOOD（抑うつ気分）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
HALLUCINATION（幻覚）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
HYPERVIGILANCE（過覚醒）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
TRANSIENT PSYCHOSIS（一過性精神病）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS（傷害、中毒および処置合併症）	Total	26	(76.5%)	23	(82.1%)	49	(79.0%)	19	(67.9%)	68	(75.6%)
	Related	6	(17.6%)	3	(10.7%)	9	(14.5%)	5	(17.9%)	14	(15.6%)
	Not related	26	(76.5%)	21	(75.0%)	47	(75.8%)	18	(64.3%)	65	(72.2%)
ANAEMIA POSTOPERATIVE（術後貧血）	Total	18	(52.9%)	14	(50.0%)	32	(51.6%)	12	(42.9%)	44	(48.9%)
	Not related	18	(52.9%)	14	(50.0%)	32	(51.6%)	12	(42.9%)	44	(48.9%)
PROCEDURAL NAUSEA（処置による悪心）	Total	18	(52.9%)	13	(46.4%)	31	(50.0%)	10	(35.7%)	41	(45.6%)
	Related	6	(17.6%)	3	(10.7%)	9	(14.5%)	3	(10.7%)	12	(13.3%)
	Not related	12	(35.3%)	10	(35.7%)	22	(35.5%)	7	(25.0%)	29	(32.2%)

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE（処置後出血）	Total	1	(2.9%)	2	(7.1%)	3	(4.8%)	1	(3.6%)	4	(4.4%)
	Not related	1	(2.9%)	2	(7.1%)	3	(4.8%)	1	(3.6%)	4	(4.4%)
WOUND COMPLICATION（創合併症）	Total	2	(5.9%)	1	(3.6%)	3	(4.8%)	1	(3.6%)	4	(4.4%)
	Not related	2	(5.9%)	1	(3.6%)	3	(4.8%)	1	(3.6%)	4	(4.4%)
AGITATION POSTOPERATIVE（術後激越）	Total		0		0		0	2	(7.1%)	2	(2.2%)
	Related		0		0		0	2	(7.1%)	2	(2.2%)
POSTOPERATIVE THORACIC PROCEDURE COMPLICATION（術後胸部処置合併症）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
	Not related		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
AIRWAY COMPLICATION OF ANAESTHESIA（麻酔による気道合併症）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
CARDIAC VALVE RUPTURE（心臓弁破裂）	Total		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
FALL（転倒）	Total		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
POST PROCEDURAL HAEMATOMA（処置後血腫）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
PROCEDURAL PAIN（処置による疼痛）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
RIB FRACTURE（肋骨骨折）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
SCROTAL HAEMATOMA（陰嚢血腫）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
VASCULAR PSEUDOANEURYSM（血管偽動脈瘤）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
VASOPLEGIA SYNDROME（血管麻痺症候群）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
CARDIAC DISORDERS（心臓障害）	Total	19	(55.9%)	11	(39.3%)	30	(48.4%)	14	(50.0%)	44	(48.9%)
	Not related	19	(55.9%)	11	(39.3%)	30	(48.4%)	14	(50.0%)	44	(48.9%)
ATRIAL FIBRILLATION（心房細動）	Total	9	(26.5%)	4	(14.3%)	13	(21.0%)	9	(32.1%)	22	(24.4%)
	Not related	9	(26.5%)	4	(14.3%)	13	(21.0%)	9	(32.1%)	22	(24.4%)
BRADYCARDIA（徐脈）	Total	5	(14.7%)	3	(10.7%)	8	(12.9%)	4	(14.3%)	12	(13.3%)
	Not related	5	(14.7%)	3	(10.7%)	8	(12.9%)	4	(14.3%)	12	(13.3%)
PERICARDIAL EFFUSION（心嚢液貯留）	Total	3	(8.8%)	2	(7.1%)	5	(8.1%)	1	(3.6%)	6	(6.7%)
	Not related	3	(8.8%)	2	(7.1%)	5	(8.1%)	1	(3.6%)	6	(6.7%)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK COMPLETE（完全房室ブロック）	Total		0	3	(10.7%)	3	(4.8%)	2	(7.1%)	5	(5.6%)
	Not related		0	3	(10.7%)	3	(4.8%)	2	(7.1%)	5	(5.6%)

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
ATRIAL FLUTTER（心房粗動）	Total	2	(5.9%)	0		2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Not related	2	(5.9%)	0		2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
PERICARDIAL HAEMORRHAGE（心嚢内出血）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK FIRST DEGREE（第一度房室ブロック）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
CARDIAC FAILURE（心不全）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
CARDIAC FAILURE ACUTE（急性心不全）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
CORONARY ARTERY OCCLUSION（冠動脈閉塞）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
RIGHT VENTRICULAR FAILURE（右室不全）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
SINOATRIAL BLOCK（洞房ブロック）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
SINUS BRADYCARDIA（洞性徐脈）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA（上室性頻脈）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
TACHYARRHYTHMIA（頻脈性不整脈）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
TACHYCARDIA（頻脈）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
VENTRICULAR FIBRILLATION（心室細動）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（一般・全身障害および投与部位の状態）	Total	14	(41.2%)	14	(50.0%)	28	(45.2%)	15	(53.6%)	43	(47.8%)
	Related	7	(20.6%)	8	(28.6%)	15	(24.2%)	9	(32.1%)	24	(26.7%)
	Not related	9	(26.5%)	11	(39.3%)	20	(32.3%)	7	(25.0%)	27	(30.0%)
DRUG EFFECT PROLONGED（薬効延長）	Total	5	(14.7%)	7	(25.0%)	12	(19.4%)	6	(21.4%)	18	(20.0%)
	Related	5	(14.7%)	7	(25.0%)	12	(19.4%)	6	(21.4%)	18	(20.0%)
CHILLS（悪寒）	Total	5	(14.7%)	4	(14.3%)	9	(14.5%)	3	(10.7%)	12	(13.3%)
	Related	3	(8.8%)	2	(7.1%)	5	(8.1%)	3	(10.7%)	8	(8.9%)
	Not related	2	(5.9%)	2	(7.1%)	4	(6.5%)	0		4	(4.4%)
OEDEMA（浮腫）	Total	4	(11.8%)	3	(10.7%)	7	(11.3%)	5	(17.9%)	12	(13.3%)
	Not related	4	(11.8%)	3	(10.7%)	7	(11.3%)	5	(17.9%)	12	(13.3%)

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
PAIN（疼痛）	Total	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Not related	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
PYREXIA（発熱）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
IMPAIRED HEALING（治癒不良）	Total	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Not related	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
OEDEMA PERIPHERAL（末梢性浮腫）	Total	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Not related	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
CATHETER SITE PAIN（カテーテル留置部位疼痛）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
LOCAL SWELLING（局所腫脹）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME（全身性炎症反応症候群）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS（血液およびリンパ系障害）	Total	14	(41.2%)	15	(53.6%)	29	(46.8%)	12	(42.9%)	41	(45.6%)
	Not related	14	(41.2%)	15	(53.6%)	29	(46.8%)	12	(42.9%)	41	(45.6%)
HAEMORRHAGIC ANAEMIA（出血性貧血）	Total	5	(14.7%)	8	(28.6%)	13	(21.0%)	4	(14.3%)	17	(18.9%)
	Not related	5	(14.7%)	8	(28.6%)	13	(21.0%)	4	(14.3%)	17	(18.9%)

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
THROMBOCYTOPENIA（血小板減少症）	Total	4	(11.8%)	6	(21.4%)	10	(16.1%)	5	(17.9%)	15	(16.7%)
	Not related	4	(11.8%)	6	(21.4%)	10	(16.1%)	5	(17.9%)	15	(16.7%)
COAGULOPATHY（凝血異常）	Total	3	(8.8%)	4	(14.3%)	7	(11.3%)	2	(7.1%)	9	(10.0%)
	Not related	3	(8.8%)	4	(14.3%)	7	(11.3%)	2	(7.1%)	9	(10.0%)
LEUKOCYTOSIS（白血球増加症）	Total	3	(8.8%)		0	3	(4.8%)	2	(7.1%)	5	(5.6%)
	Not related	3	(8.8%)		0	3	(4.8%)	2	(7.1%)	5	(5.6%)
ANAEMIA（貧血）	Total		0		0		0	4	(14.3%)	4	(4.4%)
	Not related		0		0		0	4	(14.3%)	4	(4.4%)
COAGULATION FACTOR DEFICIENCY（凝固因子欠乏症）	Total		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS（代謝および栄養障害）	Total	16	(47.1%)	13	(46.4%)	29	(46.8%)	11	(39.3%)	40	(44.4%)
	Not related	16	(47.1%)	13	(46.4%)	29	(46.8%)	11	(39.3%)	40	(44.4%)
FLUID RETENTION（体液貯留）	Total	12	(35.3%)	8	(28.6%)	20	(32.3%)	4	(14.3%)	24	(26.7%)
	Not related	12	(35.3%)	8	(28.6%)	20	(32.3%)	4	(14.3%)	24	(26.7%)
HYPERGLYCAEMIA（高血糖）	Total	2	(5.9%)	5	(17.9%)	7	(11.3%)	5	(17.9%)	12	(13.3%)
	Not related	2	(5.9%)	5	(17.9%)	7	(11.3%)	5	(17.9%)	12	(13.3%)
HYPOVITAMINOSIS（ビタミン欠乏症）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
METABOLIC ACIDOSIS（代謝性アシドーシス）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
DEHYDRATION（脱水）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
HYPERCHOLESTEROLAEMIA（高コレステロール血症）	Total		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
HYPERKALAEMIA（高カリウム血症）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
HYPOKALAEMIA（低カリウム血症）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
PROTEIN DEFICIENCY（蛋白欠乏症）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
SELENIUM DEFICIENCY（セレニウム欠乏）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
VITAMIN K DEFICIENCY（ビタミンK欠乏）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
VASCULAR DISORDERS（血管障害）	Total	16	(47.1%)	13	(46.4%)	29	(46.8%)	9	(32.1%)	38	(42.2%)
	Not related	16	(47.1%)	13	(46.4%)	29	(46.8%)	9	(32.1%)	38	(42.2%)

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
HYPERTENSION（高血圧）	Total	7	(20.6%)	9	(32.1%)	16	(25.8%)	8	(28.6%)	24	(26.7%)
	Not related	7	(20.6%)	9	(32.1%)	16	(25.8%)	8	(28.6%)	24	(26.7%)
HAEMATOMA（血腫）	Total	5	(14.7%)	4	(14.3%)	9	(14.5%)		0	9	(10.0%)
	Not related	5	(14.7%)	4	(14.3%)	9	(14.5%)		0	9	(10.0%)
HYPOTENSION（低血圧）	Total	4	(11.8%)	1	(3.6%)	5	(8.1%)	1	(3.6%)	6	(6.7%)
	Not related	4	(11.8%)	1	(3.6%)	5	(8.1%)	1	(3.6%)	6	(6.7%)
HYPERTENSIVE CRISIS（高血圧クリーゼ）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	Total	12	(35.3%)	8	(28.6%)	20	(32.3%)	7	(25.0%)	27	(30.0%)
	Related	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)	2	(7.1%)	4	(4.4%)
	Not related	10	(29.4%)	8	(28.6%)	18	(29.0%)	6	(21.4%)	24	(26.7%)
NAUSEA（悪心）	Total	6	(17.6%)	4	(14.3%)	10	(16.1%)	3	(10.7%)	13	(14.4%)
	Related	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)	2	(7.1%)	4	(4.4%)
	Not related	4	(11.8%)	4	(14.3%)	8	(12.9%)	1	(3.6%)	9	(10.0%)
FLATULENCE（鼓腸）	Total	2	(5.9%)	1	(3.6%)	3	(4.8%)	2	(7.1%)	5	(5.6%)
	Not related	2	(5.9%)	1	(3.6%)	3	(4.8%)	2	(7.1%)	5	(5.6%)
ABDOMINAL PAIN（腹痛）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)

表 2.7.6.11-25 治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
CONSTIPATION（便秘）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
VOMITING（嘔吐）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
TONGUE COATED（舌苔）	Total	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
	Not related	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
ABDOMINAL DISCOMFORT（腹部不快感）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
ABDOMINAL DISTENSION（腹部膨満）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
COELIAC ARTERY STENOSIS（腹腔動脈狭窄）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
COLITIS ISCHAEMIC（虚血性大腸炎）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
DIARRHOEA（下痢）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
DYSPEPSIA（消化不良）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
FAECALOMA（糞塊）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
ORAL MUCOSAL BLISTERING（口腔粘膜水疱形成）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
PERITONEAL ADHESIONS（腹膜癒着）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	Total	9	(26.5%)	7	(25.0%)	16	(25.8%)	7	(25.0%)	23	(25.6%)
	Not related	9	(26.5%)	7	(25.0%)	16	(25.8%)	7	(25.0%)	23	(25.6%)
ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED（心電図QT延長）	Total	3	(8.8%)	3	(10.7%)	6	(9.7%)	4	(14.3%)	10	(11.1%)
	Not related	3	(8.8%)	3	(10.7%)	6	(9.7%)	4	(14.3%)	10	(11.1%)
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED（抱合ビリルビン増加）	Total	3	(8.8%)	2	(7.1%)	5	(8.1%)	0		5	(5.6%)
	Not related	3	(8.8%)	2	(7.1%)	5	(8.1%)	0		5	(5.6%)
URINE OUTPUT DECREASED（尿量減少）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME PROLONGED（活性化部分トロンボプラスチン時間延長）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.11-25 治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED（血中ビリルビン増加）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
BLOOD URINE PRESENT（尿中血陽性）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
TRANSAMINASES INCREASED（トランスアミナーゼ上昇）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS（筋骨格系および結合組織障害）	Total	6	(17.6%)	7	(25.0%)	13	(21.0%)	2	(7.1%)	15	(16.7%)
	Not related	6	(17.6%)	7	(25.0%)	13	(21.0%)	2	(7.1%)	15	(16.7%)
BACK PAIN（背部痛）	Total	4	(11.8%)	6	(21.4%)	10	(16.1%)	1	(3.6%)	11	(12.2%)
	Not related	4	(11.8%)	6	(21.4%)	10	(16.1%)	1	(3.6%)	11	(12.2%)
NECK PAIN（頚部痛）	Total	3	(8.8%)	0		3	(4.8%)	0		3	(3.3%)
	Not related	3	(8.8%)	0		3	(4.8%)	0		3	(3.3%)
MUSCULOSKELETAL PAIN（筋骨格痛）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
ARTHRALGIA（関節痛）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
FLANK PAIN（側腹部痛）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
MUSCLE HAEMORRHAGE（筋肉内出血）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
MUSCULAR WEAKNESS（筋力低下）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	Total	4	(11.8%)	6	(21.4%)	10	(16.1%)	4	(14.3%)	14	(15.6%)
	Not related	4	(11.8%)	6	(21.4%)	10	(16.1%)	4	(14.3%)	14	(15.6%)
URINARY TRACT INFECTION（尿路感染）	Total	1	(2.9%)	3	(10.7%)	4	(6.5%)	1	(3.6%)	5	(5.6%)
	Not related	1	(2.9%)	3	(10.7%)	4	(6.5%)	1	(3.6%)	5	(5.6%)
INFECTION（感染）	Total	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Not related	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
CANDIDA INFECTION（カンジダ感染）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION FUNGAL（真菌性下気道感染）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
LUNG INFECTION（肺感染）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
PNEUMONIA BACTERIAL（細菌性肺炎）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
POSTOPERATIVE WOUND INFECTION（術後創感染）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
WOUND INFECTION BACTERIAL（細菌性創感染）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
WOUND INFECTION FUNGAL（真菌性創感染）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
WOUND INFECTION TAPHYLOCOCCAL（ブドウ球菌性創感染）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	Total	5	(14.7%)	5	(17.9%)	10	(16.1%)	4	(14.3%)	14	(15.6%)
	Not related	5	(14.7%)	5	(17.9%)	10	(16.1%)	4	(14.3%)	14	(15.6%)
CONVULSION（痙攣）	Total	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Not related	0		2	(7.1%)	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
DIZZINESS（浮動性めまい）	Total	1	(2.9%)	2	(7.1%)	3	(4.8%)	0		3	(3.3%)
	Not related	1	(2.9%)	2	(7.1%)	3	(4.8%)	0		3	(3.3%)
DISTURBANCE IN ATTENTION（注意力障害）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
AMNESIA（健忘）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
CEREBROVASCULAR ACCIDENT（脳血管発作）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
HEMIPARESIS（不全片麻痺）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
LACUNAR INFARCTION（ラクナ梗塞）	Total	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related	0		0		0		1	(3.6%)	1	(1.1%)
ORTHOSTATIC INTOLERANCE（起立不耐性）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
PARKINSON'S DISEASE（パーキンソン病）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
PERIPHERAL NERVE PARESIS（末梢神経不全麻痺）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.11-25 治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients Relationship	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	Total	6	(17.6%)	1	(3.6%)	7	(11.3%)	3	(10.7%)	10	(11.1%)
	Not related	6	(17.6%)	1	(3.6%)	7	(11.3%)	3	(10.7%)	10	(11.1%)
SUBCUTANEOUS EMPHYSEMA（皮下気腫）	Total	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
	Not related	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)	1	(3.6%)	3	(3.3%)
ERYTHEMA（紅斑）	Total	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
	Not related	2	(5.9%)		0	2	(3.2%)		0	2	(2.2%)
SKIN LESION（皮膚病変）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
	Not related		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
DECUBITUS ULCER（褥瘡性潰瘍）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
RASH（発疹）	Total		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
	Not related		0		0		0	1	(3.6%)	1	(1.1%)
RASH GENERALISED（全身性皮疹）	Total		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related		0	1	(3.6%)	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
SKIN MACERATION（皮膚軟化）	Total	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)		0	1	(1.6%)		0	1	(1.1%)
RENAL AND URINARY DISORDERS（腎および尿路障害）	Total	3	(8.8%)	1	(3.6%)	4	(6.5%)		0	4	(4.4%)
	Not related	3	(8.8%)	1	(3.6%)	4	(6.5%)		0	4	(4.4%)

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patientsRelationship	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
HAEMATURIA（血尿）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
POLYURIA（多尿）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
RENAL FAILURE ACUTE（急性腎不全）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
URINARY INCONTINENCE（尿失禁）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
ENDOCRINE DISORDERS（内分泌障害）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
HYPOTHYROIDISM（甲状腺機能低下症）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	1	(3.6%)	2	(2.2%)
HYPERTHYROIDISM（甲状腺機能亢進症）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
HEPATOBILIARY DISORDERS（肝胆道系障害）	Total	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
	Not related	1	(2.9%)	1	(3.6%)	2	(3.2%)	0		2	(2.2%)
HEPATIC CONGESTION（肝臓うっ血）	Total	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	0		1	(3.6%)	1	(1.6%)	0		1	(1.1%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.11-25　治験薬との関連性別治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

All patients	Relationship	Remimazolam 6 mg/kg/h (N=34)		Remimazolam 12 mg/kg/h (N=28)		All patients on Remimazolam (N=62)		Propofol/ Sevoflurane (N=28)		All patients (N=90)	
HYPERBILIRUBINAEMIA（高ビリルビン血症）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS（耳および迷路障害）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
VERTIGO（回転性めまい）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
EYE DISORDERS（眼障害）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
EYELID OEDEMA（眼瞼浮腫）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS（免疫系障害）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
DRUG HYPERSENSITIVITY（薬物過敏症）	Total	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)
	Not related	1	(2.9%)	0		1	(1.6%)	0		1	(1.1%)

(MedDRA version: 16.0)

〔改変：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Table14.3-3.2〕

2) 特に注目すべき有害事象

AESI を表 2.7.6.11-26 に示す。

AESI として規定した麻酔導入期の低血圧・高血圧、回復期の呼吸抑制・鎮静延長について、回復期での鎮静延長は全投与群、回復期での呼吸抑制はプロポフォール・セボフルラン群で 1 名（3.6%）にみられた。

回復期の鎮静延長の発現割合は、レミマゾラム併合群〔19.4%（12/62 名）〕とプロポフォール・セボフルラン群〔21.4%（6/28 名）〕で同様であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE がレミマゾラム 12 mg/kg/h 群の 1 名（有害事象：血胸、重篤性：重篤、治験薬との関連性：なし、転帰：回復）にみられた。

表 2.7.6.11-26 特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

Patients with at least 1 …[1]	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	N	%
AE of special interest	5	14.7	7	25.0	12	19.4	6	21.4
Hypotension during induction	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hypertension during induction	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Respiratory depression during recovery	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Prolonged sedation during recovery	5	14.7	7	25.0	12	19.4	6	21.4

[1] Multiple events per patient possible.

[2] AEs of special interest as defined in the Clinical Study Protocol, Section 13.2.24.3.
Abbreviations: AE = adverse event; SAF = safety
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Table 31〕

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

その他の重篤な TEAE 一覧を表 2.7.6.11-27 に示す。

重篤な TEAE は 24 名（26.7%）でみられた〔レミマゾラム 6 mg/kg/h 群：9 名（26.5%)、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群：8 名（28.6%)、プロポフォール・セボフルラン群：7 名（25.0%)〕。

重篤な TEAE の概要は、一般手術、冠動脈バイパス、弁置換術、及び大動脈弓手術を含む心臓手術を受ける患者において予想される事象と一致した。

このうち、2 つの重篤な TEAE（レミマゾラム 6 mg/kg/h 群：譫妄、プロポフォール・セボフルラン群：一過性精神病）は、治験薬との関連性が否定できないと判断された。

これら重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.11.9 項に示す。

表 2.7.6.11-27　治療下で発現した重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）

Patients with at least 1 serious TEAE of...[1] SOC Preferred term	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cardiac disorders（心臓障害）	3	8.8	4	14.3	7	11.3	4	14.3
Atrioventricular block complete（完全房室ブロック）	0	0.0	3	10.7	3	4.8	1	3.6
Bradycardia（徐脈）	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Cardiac failure acute（急性心不全）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Coronary artery occlusion（冠動脈閉塞）	0	0.0	1	3.6	1	1.6	0	0.0
Pericardial effusion（心嚢液貯留）	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Pericardial hemorrhage（心嚢内出血）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Right ventricular failure（右室不全）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Sinoatrial block（洞房ブロック）	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	3	8.8	2	7.1	5	8.1	3	10.7
Respiratory failure（呼吸不全）	1	2.9	1	3.6	2	3.2	1	3.6
Hemothorax（血胸）	1	2.9	1	3.6	2	3.2	0	0.0
Pleural effusion（胸水）	2	5.9	0	0.0	2	3.2	0	0.0
Respiratory depression（呼吸抑制）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.1
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	2	5.9	1	3.6	3	4.8	1	3.6
Postoperative wound infection（術後創感染）	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Wound infection bacterial（細菌性創感染）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Wound infection fungal（真菌性創感染）	0	0.0	1	3.6	1	1.6	0	0.0
Wound infection staphylococcal（ブドウ球菌性創感染）	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Injury, poisoning, and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	0	0.0	2	7.1	2	3.2	2	7.1
Post procedural hemorrhage（処置後出血）	0	0.0	1	3.6	1	1.6	1	3.6
Cardiac valve rupture（心臓弁破裂）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Postoperative thoracic procedure complication（術後胸部処置合併症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Vascular pseudoaneurysm（血管偽動脈瘤）	0	0.0	1	3.6	1	1.6	0	0.0
Psychiatric disorders（精神障害）	1	2.9	0	0.0	1	1.6	3	10.7
Delirium（譫妄）	1	2.9	0	0.0	1	1.6	2	7.1
Transient psychosis（一過性精神病）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1	2.9	1	3.6	2	3.2	0	0.0
Colitis ischemic（虚血性大腸炎）	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Peritoneal adhesions（腹膜癒着）	0	0.0	1	3.6	1	1.6	0	0.0

表 2.7.6.11-27　治療下で発現した重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（続き）

Patients with at least 1 serious TEAE of...[1] SOC Preferred term	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Leukocytosis（白血球増加症）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.6
Nervous system disorders（神経系障害）	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Cerebrovascular accident（脳血管発作）	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Renal failure acute（急性腎不全）	1	2.9	0	0.0	1	1.6	0	0.0

[1]Multiple events per patient possible.
Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event; SAF = safety; SOC = system organ class
(MedDRA version: 16.0)
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Table 29〕

c)　他の重要な有害事象

全身麻酔後の有害事象を表 2.7.6.11-28 に示す。

レミマゾラム併合群及びプロポフォール・セボフルラン群では、全身麻酔後に一般的にみられる悪心の発現割合は同様であったが、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群における悪心の発現割合はレミマゾラム 12 mg/kg/h 群よりも高かった。

また、全身麻酔後の呼吸機能障害の発現割合は、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群とプロポフォール・セボフルラン群では同様で、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群よりも高かった。全身麻酔後の眠気、震え、及び神経機能障害の発現割合は、投与群間で同様であった。

表 2.7.6.11-28　全身麻酔後の有害事象（安全性解析対象集団）

Patients with at least 1 …[1]	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	N	%
AE post general anesthesia[2]	24	70.6	11	39.3	35	56.5	17	60.7
Sleepiness	0	0.0	1	3.6	1	1.6	0	0.0
Nausea	17	50.0	7	25.0	24	38.7	10	35.7
Shivering	5	14.7	4	14.3	9	14.5	3	10.7
Disturbances of the neurologic functions	2	5.9	1	3.6	3	4.8	3	10.7
Disturbances of the respiratory functions	7	20.6	2	7.1	9	14.5	6	21.4

[1] Multiple events per patient possible.
[2] AEs post general anesthesia as defined in the Clinical Study Protocol, Section 13.2.24.2.
Abbreviations: AE = adverse event; SAF = safety
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Table 30〕

(3)　臨床検査

スクリーニングから Follow-up I までの各臨床検査値（平均値）の推移は、外科手術及び関連プロセス（失血、組織破壊など）の影響を反映したが、レミマゾラム群又はプロポフォール・セボ

フルラン群と明確に関連する一貫した傾向はなかった。

(4) バイタルサイン

バイタルサインの推移（平均値及び中央値）を表 2.7.6.11-29 に示す。

収縮期血圧（平均値）は、3 つの投与群いずれにおいてもスクリーニングから Follow-up I にかけて低下した。この低下は、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群で最も大きく、次いでプロポフォール・セボフルラン群、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群の順であった。Follow-up II では、全ての投与群で収縮期血圧（平均値）の低下傾向は軽減されたが、スクリーニング時のレベルには復しなかった。

拡張期血圧（平均値）は、3 つの投与群いずれにおいてもスクリーニングから Follow-up I にかけて低下した。この低下は、プロポフォール・セボフルラン群で最も大きく、次いでレミマゾラム 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群の順であった。Follow-up II では、全ての投与群で拡張期血圧（平均値）の低下傾向は軽減され、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群及びプロポフォール・セボフルラン群ではスクリーニング時のレベルに復した。

心拍数（平均値）は、3 つの投与群いずれにおいてもスクリーニングから Follow-up I にかけて増加した。この増加は、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群で最も大きく、次いでプロポフォール・セボフルラン群、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群の順であった。Follow-up II では、心拍数（平均値）が、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群でさらに増加したが、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群及びプロポフォール・セボフルラン群では更なる変化はなかった。

体温（平均値）は、3 つの投与群いずれにおいても、Day 1 から回復期にかけてわずかに上昇した。

呼吸数（平均値）は、3 つの投与群いずれにおいても、麻酔導入から手術、手術から回復期にかけて意義のある変化はなかった。

表 2.7.6.11-29　バイタルサインの推移（安全性解析対象集団）

		Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34 Mean (SD) median n	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28 Mean (SD) median n	Remimazolam Pooled N = 62 Mean (SD) median n	Propofol / Sevoflurane N = 28 Mean (SD) median n
Systolic blood pressure [mmHg]	Screening	141.42 (14.219) 140.00 34	135.92 (14.588) 136.25 28	138.93 (14.533) 138.50 62	141.24 (16.392) 142.50 28
	Follow-up I	123.76 (12.933) 122.50 34	124.46 (14.391) 122.42 28	124.08 (13.501) 122.50 62	127.00 (12.983) 129.83 28
	Follow-up II	130.55 (19.488) 126.75 32	127.69 (16.848) 123.50 27	129.24 (18.229) 126.00 59	129.79 (18.836) 125.00 25
Diastolic blood pressure [mmHg]	Screening	78.78 (10.693) 79.00 34	77.41 (6.295) 77.50 28	78.16 (8.937) 78.00 62	81.60 (8.717) 80.75 28
	Follow-up I	71.42 (10.715) 73.00 33	71.87 (9.269) 70.50 28	71.63 (9.997) 72.29 61	72.14 (9.359) 74.00 27
	Follow-up II	79.96 (11.487) 78.25 32	74.88 (9.642) 74.50 27	77.64 (10.897) 75.00 59	79.94 (9.265) 80.00 25
Heart rate [bpm]	Screening	72.82 (11.438) 74.00 34	71.07 (10.679) 69.50 28	72.03 (11.047) 71.00 62	73.86 (10.910) 72.00 28
	Follow-up I	78.54 (10.872) 79.06 34	79.07 (10.038) 77.13 28	78.78 (10.422) 78.58 62	80.62 (8.163) 81.13 28
	Follow-up II	83.03 (13.081) 78.25 32	78.28 (10.764) 78.00 27	80.86 (12.210) 78.00 59	79.88 (12.801) 77.00 25
Body temperature [°C]	Day 1	35.75 (0.365) 35.79 34	35.75 (0.303) 35.79 28	35.75 (0.336) 35.79 62	35.71 (0.355) 35.80 28
	Recovery period	36.53 (0.404) 36.43 34	36.53 (0.486) 36.59 27	36.53 (0.438) 36.51 61	36.42 (0.408) 36.37 28
Respiration rate* [breaths/min]	Induction room	13.54 (1.721) 13.25 30	13.03 (1.450) 12.50 26	13.30 (1.608) 13.00 56	13.57 (1.626) 14.00 28
	Operation theater	14.20 (1.894) 14.25 14	13.76 (2.677) 13.00 17	13.96 (2.329) 14.00 31	13.76 (1.469) 13.50 15
	Recovery period	14.28 (2.390) 14.00 33	13.26 (1.994) 13.00 27	13.82 (2.261) 13.42 60	13.82 (1.900) 13.25 25

*spontaneous and artificial respiration, abbreviations: SAF = safety; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 32〕

(5)　身体所見

治験中に新たな異常所見が数名にみられたが、投与群間に差異はなかった。

(6) 心電図

心電図の推移において、スクリーニング時正常から臨床的に意義のある異常（Abnormal CS）及び臨床的に意義のない異常（Abnormal NCS）を示した被験者割合を表 2.7.6.11-30 に示す。

麻酔導入前は正常であったが、C_{max} 時に、Abnormal CS 及び Abnormal NCS を示した被験者割合は、いずれもプロポフォール・セボフルラン群よりレミマゾラム併合群で高かった。また、麻酔導入前は正常であったが、Follow-up I 及び Follow-up II には、Abnormal NCS を示した被験者割合は、プロポフォール・セボフルラン群よりレミマゾラム 6 mg/kg/h 群及びレミマゾラム 12 mg/kg/h 群で低かった。

表 2.7.6.11-30 心電図の推移においてスクリーニング時正常から臨床的に意義のある異常及び臨床的に意義のない異常を示した被験者割合

＜導入前は心電図正常であった被験者のみ＞（安全性解析対象集団）

		Remimazolam 6 mg/kg/h N = 15*		Remimazolam 12 mg/kg/h N = 20*		Remimazolam Pooled N = 35*		Propofol / Sevoflurane N = 17*	
	Change to…	n	%	n	%	n	%	n	%
At C_{max}	abnormal NCS	3	20.0	4	20.0	7	20.0	2	11.8
	abnormal CS	1	6.7	3	15.0	4	11.4	1	5.9
At Follow-up I	abnormal NCS	3	20.0	3	15.0	6	17.1	7	41.2
	abnormal CS	1	6.7	2	10.0	3	8.6	3	17.6
At Follow-up II	abnormal NCS	3	20.0	5	25.0	8	22.9	5	29.4
	abnormal CS	1	6.7	0	0.0	1	2.9	1	5.9

*Number of patients with ECG assessed as normal before induction in the SAF
Abbreviations: NCS = not clinically significant; CS = clinically significant; SAF = safety
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 34〕

PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔（各平均値）に麻酔導入前から C_{max} までにいずれの投与群においても意義のある変化はなかった。

ベースラインから C_{max} までに QTcB、QTcF の延長（>450、480 又は 500 msec）がみられた被験者並びに QTcB、QTcF の推移（>30 又は 60 msec）を表 2.7.6.11-31 に示す。

全般的に QTc 延長は、プロポフォール・セボフルラン群よりレミマゾラム群においてより顕著にみられた。

ただし、レミマゾラム群とプロポフォール・セボフルラン群における心電図パラメータへの直接的な影響は特定できなかった。

表 2.7.6.11-31　ベースラインから C_{max} までに QTcB、QTcF の延長がみられた被験者並びに QTcB、QTcF の推移（安全性解析対象集団）

Patients with at least 1 …[1]	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34		Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28		Remimazolam Pooled N = 62		Propofol / Sevoflurane N = 28	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Prolongation of								
QTcB >450 msec	7	20.6	6	21.4	13	21.0	3	10.7
QTcB >480 msec	4	11.8	2	7.1	6	9.7	0	0.0
QTcB >500 msec	1	2.9	1	3.6	2	3.2	0	0.0
QTcF >450 msec	4	11.8	3	10.7	7	11.3	0	0.0
QTcF >480 msec	2	5.9	1	3.6	3	4.8	0	0.0
QTcF >500 msec	0	0.0	1	3.6	1	1.6	0	0.0
Change from baseline								
QTcB increase >30 msec	6	17.6	9	32.1	15	24.2	4	14.3
QTcB increase >60 msec	4	11.8	4	14.3	8	12.9	2	7.1
QTcF increase >30 msec	6	17.6	9	32.1	15	24.2	3	10.7
QTcF increase >60 msec	2	5.9	4	14.3	6	9.7	2	7.1

Abbreviations: SAF = safety; P, Q, R, S, T = denomination of peaks and waves in ECG; cB = corrected according to Bazett formula; cF = corrected according to Fridericia formula
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Table 36〕

(7)　血液ガス分析

pH、SAO_2（各平均値）は、3 つの投与群共に麻酔導入から回復期までに意義のある変動はなかった。

pCO_2（平均値）は、麻酔導入から回復期までに、レミマゾラム併合群ではわずかな増加、プロポフォール・セボフルラン群では顕著な増加を示した。

pO_2（平均値）は、麻酔導入から回復期までに、3 つの投与群共に明らかに低下し、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群で最も大きく低下した。$ScvO_2$（平均値）は、麻酔導入から回復期までに、3 つの投与群共に低下し、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群で最も大きく低下した。

HCO_3（平均値）は、麻酔導入から回復期までに、レミマゾラム併合群ではわずかな増加、プロポフォール・セボフルラン群では顕著な増加を示した。

乳酸（平均値）は、麻酔導入から回復期までに、3 つの投与群共に増加し、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群と比較し、プロポフォール・セボフルラン群及びレミマゾラム 6 mg/kg/h 群ではその増加幅は小さかった。

(8)　低心拍出量症候群

10.0%の被験者が全身麻酔中に低心拍出量症候群を発現し、8.9%の被験者が抜管までの回復期に低心拍出量症候群を発現した。

全身麻酔中の低心拍出量症候群の発現割合は、レミマゾラム併合群（8.1%）と比較し、プロポフォール・セボフルラン群（14.3%）で高く、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群（7.1%）と比較し、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群（8.8%）ではわずかに高かった。

抜管までの回復期の低心拍出量症候群の発現割合は、レミマゾラム併合群（6.5%）と比較し、プロポフォール・セボフルラン群（14.3%）で高く、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群（5.9%）とレミマゾラム 12 mg/kg/h 群（7.1%）では同様であった。

(9) 尿排泄量及び限外ろ過用量

Day 1 及び回復期の尿排泄量及び限外ろ過用量（各平均値）に各投与群間に意義のある差異はなかった。

(10) Narcotrend による脳波異常

緩徐に導入された被験者の割合は、プロポフォール・セボフルラン群（0.0%）と比較し、レミマゾラム併合群（11.3%）で高かったが、その他の Narcotrend による脳波異常の発現割合はいずれの投与群でも低く、投与群間の差異を結論付けられなかった。

(11) 昇圧剤の使用

治験薬投与開始時から PiCCO 測定終了時までに使用した昇圧剤の投与量を表 2.7.6.11-32 に、昇圧剤の使用時間を表 2.7.6.11-33 に示す。

手術中、ノルエピネフリンはほぼ全ての被験者に投与され、血圧が維持された。血圧は投与群間でわずかな違いしか示さなかったが、投与されたノルエピネフリンの投与量〔平均（標準偏差）〕は、レミマゾラム併合群では 23.68（20.31）ng/kg/min（中央値：19.92 ng/kg/min）であり、プロポフォール・セボフルラン群では 43.17（38.78）ng/kg/min（中央値：31.45 ng/kg/min）であった。

治験薬投与開始時から PiCCO 測定終了時までに使用したノルエピネフリンの総投与量（中央値）とその使用期間（中央値）は、プロポフォール・セボフルラン群でそれぞれ 12.181 μg/kg 及び 267 分、レミマゾラム併合群でそれぞれ 6.841 μg/kg 及び 198 分であり、プロポフォール・セボフルラン群での総投与量が多く、使用時間も長かった。

表 2.7.6.11-32 治験薬投与開始時から PiCCO 測定終了時までに使用した昇圧剤の投与量
（安全性解析対象集団）

		Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34 Mean (SD) median n	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28 Mean (SD) median n	Remimazolam Pooled N = 62 Mean (SD) median n	Propofol / Sevoflurane N = 28 Mean (SD) median n
Epinephrine	[μg/kg]	1.91 (3.132) 0.250 5	10.06 (21.561) 0.183 6	6.36 (15.953) 0.208 11	0.21 (0.107) 0.176 7
	[ng/kg/min]	4.52 (7.279) 0.461 5	10.86 (19.596) 0.418 6	7.98 (14.972) 0.461 11	0.53 (0.183) 0.553 7
Nor- epinephrine	[μg/kg]	8.49 (8.20) 5.574 32	12.52 (15.07) 7.913 28	10.37 (11.97) 6.841 60	15.62 (12.65) 12.181 28
	[ng/kg/min]	22.73 (21.95) 14.404 32	24.76 (18.59) 22.634 28	23.68 (20.31) 19.920 60	43.17 (38.78) 31.453 28
Dobutamine	[μg/kg]	396.44 (237.73) 379.01 8	1569.2 (2703.3) 644.10 7	943.7 (1878.0) 452.24 15	378.4 (292.8) 297.36 8
	[ng/kg/min]	992.57 (565.17) 858.47 8	1815.7 (1550.1) 1519.18 7	1376.7 (1170.6) 1246.24 15	783.8 (495.5) 614.23 8

Abbreviations: SAF = safety; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 40〕

表 2.7.6.11-33　昇圧剤の使用時間（安全性解析対象集団）

	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34 Mean (SD) median n	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28 Mean (SD) median n	Remimazolam Pooled N = 62 Mean (SD) median n	Propofol / Sevoflurane N = 28 Mean (SD) median n
Epinephrine [min]	1683.3 (4338.9) 2.0 7	204.4 (477.0) 2.0 8	894.5 (2960.6) 2.0 15	255.8 (603.6) 2.0 9
Norepinephrine [min]	1934.6 (7649.8) 167.0 33	438.7 (616.7) 206.0 28	1248.0 (5652.2) 198.0 61	1319.5 (2768.4) 267.0 28
Dobutamine [min]	1189.0 (1863.2) 212.0 8	1561.8 (2195.6) 234.0 8	1375.4 (1976.6) 229.5 16	815.6 (845.1) 476.0 9
Milrinone [min]	1741.0 (-) 1741.0 1	2.0 (-) 2.0 1	871.5 (1229.7) 871.5 2	1425.5 (444.8) 1425.5 4

Abbreviations: SAF = safety; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Table 41〕

(12) 手技の時間

人工呼吸、大動脈遮断、体外循環、及び外科手術の時間を表 2.7.6.11-34 に示す。

人工呼吸の時間（平均値）は、プロポフォール・セボフルラン群と比較し、レミマゾラム併合群で長く、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群では、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群より長かった。

大動脈遮断、体外循環、及び外科手術の時間（平均値）は、レミマゾラム併合群とプロポフォール・セボフルラン群とに意義のある差異はなかったが、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群では、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群よりわずかに長かった。

表 2.7.6.11-34　手技の時間（安全性解析対象集団）

Duration [min] of …	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34 Mean (SD) median n	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28 Mean (SD) median n	Remimazolam Pooled N = 62 Mean (SD) median n	Propofol / Sevoflurane N = 28 Mean (SD) median n
mechanical ventilation	395.2 (124.94) 380.4 34	420.8 (120.20) 407.6 28	406.8 (122.50) 389.6 62	368.8 (188.26) 335.3 28
aortic cross clamping	65.3 (21.90) 62.0 33	72.5 (20.72) 71.0 28	68.6 (21.50) 68.0 61	70.8 (21.00) 65.5 28
extracorporeal circulation	90.4 (29.49) 88.0 33	101.6 (24.83) 104.5 28	95.5 (27.81) 93.0 61	93.8 (28.54) 87.0 28
surgical procedure	162.4 (37.68) 165.0 34	181.0 (51.72) 172.5 28	170.8 (45.16) 167.5 62	167.4 (41.88) 154.5 28

Abbreviations: SAF = safety; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Table 42〕

(13) 左室駆出率

左室駆出率（平均値）に 3 つの投与群において意義のある差異はなかった。

(14) 循環動態の安定性

安定した循環動態〔「麻酔導入時にベースラインから 30%を超える平均動脈圧の低下」、「麻酔導入時に 1 分以上の 50 bpm 未満の心拍数」、又は「昇圧治療が必要（0.1 μg/kg/min を超えるノルアドレナリンが 3 時間を超えて必要、エピネフリン又はノルエピネフリンなら 0.05 μg/kg/min 相当）」の心不全の基準に該当しない〕を示した被験者の割合は、プロポフォール・セボフルラン群（14.3%）と比較し、レミマゾラム併合群（27.4%）で高かった（レミマゾラム 6 mg/kg/h 群：35.3%、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群：17.9%）。

(15) PiCCO カテーテル測定によるパラメータ

1) 体外循環前の収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数

PiCCO カテーテルを用いて測定した体外循環前の収縮期及び拡張期血圧、並びに心拍数（平均値）の推移を図 2.7.6.11-3 及び図 2.7.6.11-4 に示す。

収縮期及び拡張期血圧（平均値）は、いずれの投与群においてもベースラインから治験薬投与後 24 秒まで意義のある変化はなかった。

その後、レミマゾラム 6 mg/kg//h 群及びレミマゾラム 12 mg/kg/h 群では気管挿管完了後 10 分、プロポフォール･セボフルラン群では気管挿管完了後 20 分まで、収縮期及び拡張期血圧（平均値）は低下した。収縮期血圧の低下は、拡張期血圧よりも顕著であった。この低下は、全ての投与群でわずかな変動であり、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群及びプロポフォール・セボフルラン群においてのみ、挿管完了時に断続的な上昇がみられた。

気管挿管完了後 10～20 分と挿管完了後 60 分の間、収縮期及び拡張期血圧（平均値）は、平坦に上昇を示した後、平坦に低下した。この上昇は、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群では挿管完了後 30 分、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群及びプロポフォール・セボフルラン群では挿管完了後 40 分でピークに達した。

レミマゾラム 6 mg/kg/h 群で挿管完了時点の収縮期及び拡張期血圧の上昇を示さなかったことを除き、体外循環前の収縮期及び拡張期血圧の推移は、投与群間で意義のある差異はなかった。

心拍数（平均値）は、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群ではベースラインから意識消失後 2 分まで、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群ではベースラインから意識消失後 1 分まで、プロポフォール・セボフルラン群ではベースラインから意識消失まで、意義のある変化はなかった。

安定期後、全ての投与群において心拍数（平均値）にはバラツキがみられ、変動を伴う極めて平坦な低下を示した。この低下は、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群及びプロポフォール・セボフルラン群では、挿管完了後 30 分でトラフに達し、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群では、挿管完了後 60 分で最低値に達した。

全般的に、体外循環前の心拍数（平均値）の推移は、投与群間で意義のある差異はなかった。

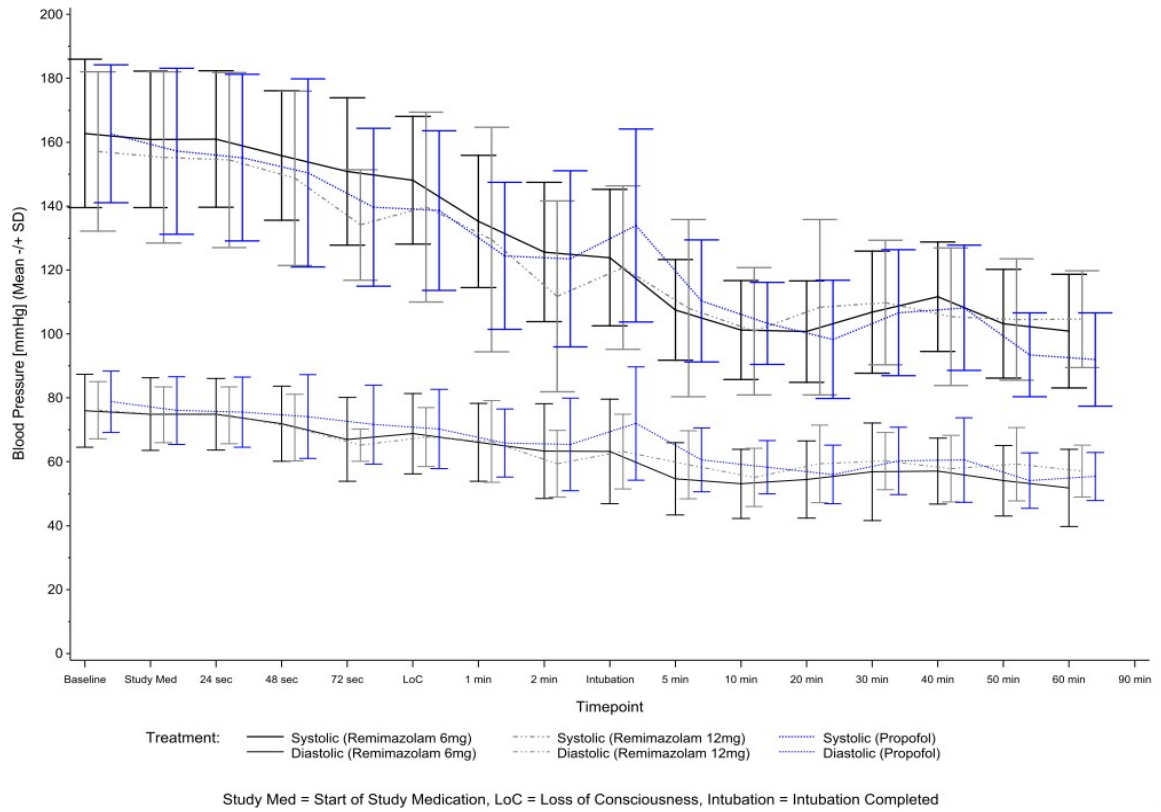


図 2.7.6.11-3　体外循環前の血圧（平均値）の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Figure 5〕

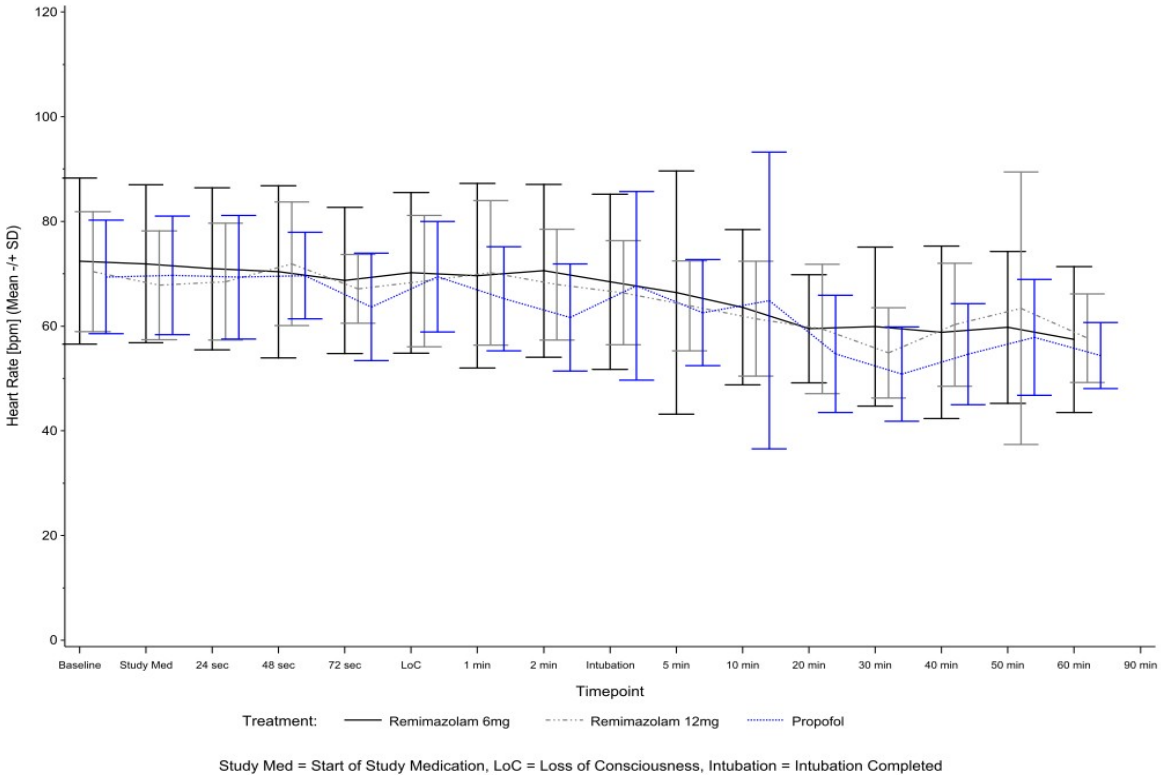


図 2.7.6.11-4　体外循環前の心拍数（平均値）の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Figure 6〕

2)　体外循環中の動脈圧

PiCCO カテーテルを用いて測定した体外循環中の動脈圧（平均値）の推移を図 2.7.6.11-5 に示す。

動脈圧（平均値）は、体外循環開始から体外循環開始後 80 分まで極めて平坦な上昇を示した。

動脈圧（平均値）の平坦な上昇中には、わずかな変動も散見され、平均動脈圧の最も顕著な差異が体外循環開始後 50 分で観察され、その時点の平均動脈圧（標準偏差）は、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群では 65.6（9.72）mmHg、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群では 73.2（16.90）mmHg、プロポフォール・セボフルラン群では 60.5（14.17）mmHg であった。その後、動脈圧は再び収束した。

変動によって生じた差異以外では、体外循環中の動脈圧（平均値）の推移に、投与群間で意義のある差異はなかった。

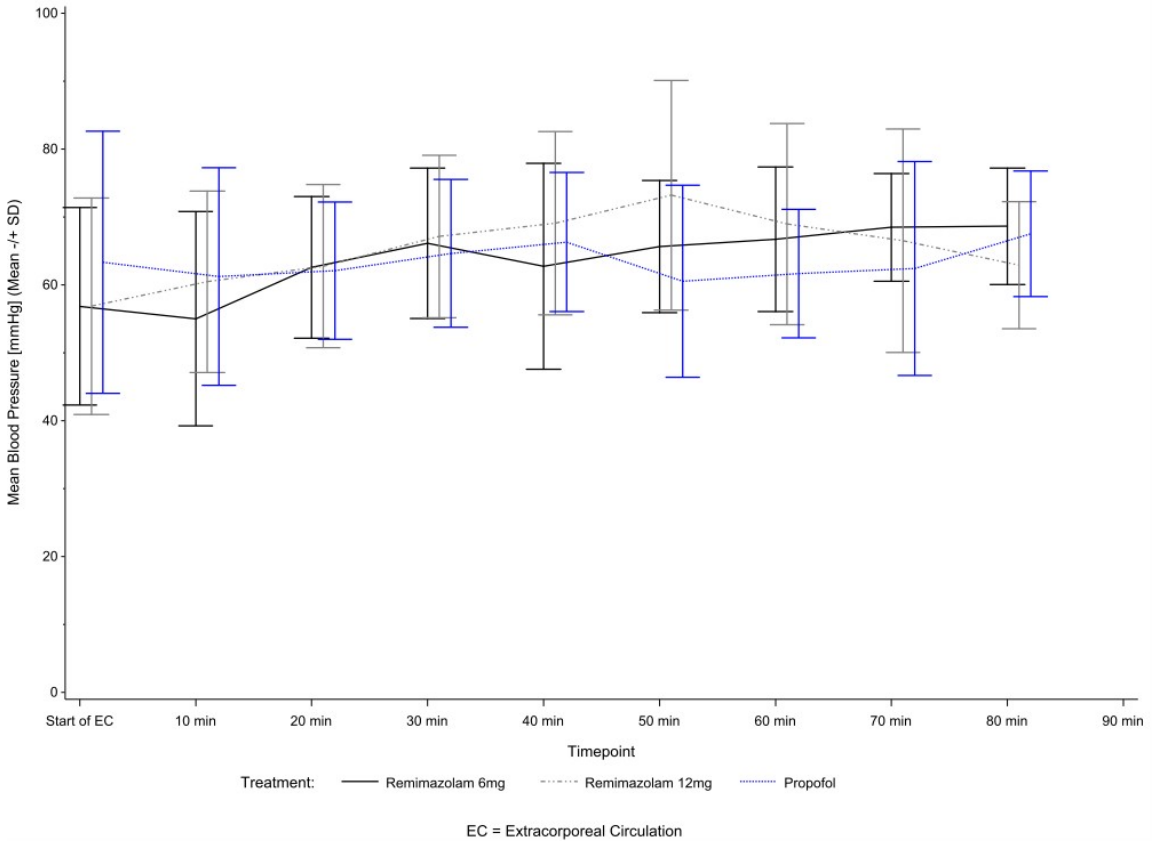


図 2.7.6.11-5　体外循環中の動脈圧（平均値）の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Figure 7〕

3)　体外循環後の収縮期及び拡張期血圧、並びに心拍数

PiCCO カテーテルを用いて測定した体外循環後の収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数（平均値）の推移を図 2.7.6.11-6、図 2.7.6.11-7 に示す。

収縮期及び拡張期血圧（平均値）は、全ての投与群で体外循環後 10 分から 60 分まで、極めて平坦な上昇を示した。

収縮期血圧（平均値）の平坦な上昇中には、わずかな変動も散見され、最も顕著な変動は、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群における体外循環後 10～20 分での上昇及び体外循環後 20～30 分での低

下、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群における体外循環後 10～20 分での低下及び体外循環後 20～30 分での上昇であった。

これらの変動以外には、体外循環後の収縮期及び拡張期血圧の推移は、投与群間で意義のある差異はなかった。

心拍数（平均値）は、いずれの投与群においても体外循環後 10～60 分で意義のある変動はなかった。また、心拍数（平均値）の推移に、投与群間で意義のある差異はなかった。

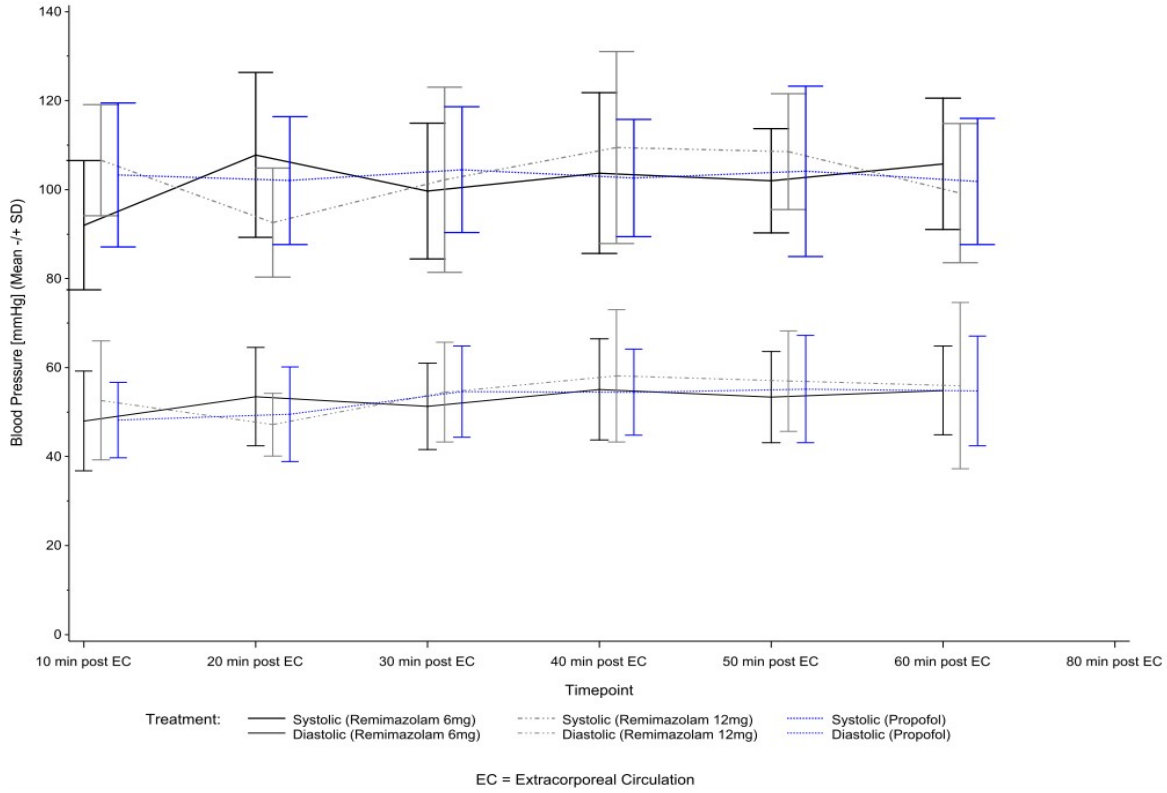


図 2.7.6.11-6　体外循環後の血圧（平均値）の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Figure 8〕

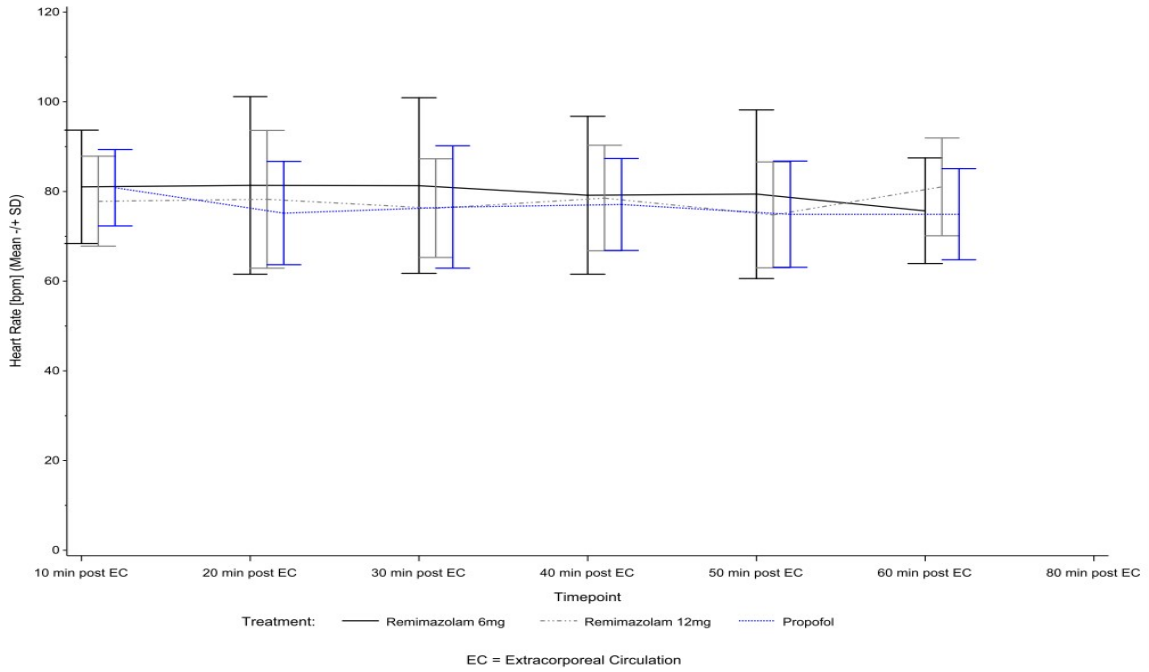


図 2.7.6.11-7　体外循環後の心拍数（平均値）の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Figure 9〕

4)　手術後の収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数

PiCCO カテーテルを用いて測定した手術後の収縮期及び拡張期血圧、並びに心拍数（平均値）の推移を図 2.7.6.11-8 及び図 2.7.6.11-9 に示す。

収縮期及び拡張期血圧（平均値）は、いずれの投与群においても、手術終了から手術終了後 15 分まで意義のある変化はなかった。

手術終了後 15 分から、3 つの投与群いずれも、収縮期及び拡張期血圧（平均値）は平坦で連続的な上昇を示した。

収縮期及び拡張期血圧（平均値）の上昇は、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群及びプロポフォール・セボフルラン群では手術終了後 105 分、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群では手術終了後 120 分に安定した。

観察期間終了期には、収縮期及び拡張期血圧は、3 つの投与群間でわずかに違いが散見され、この違いは、プロポフォール・セボフルラン群での手術終了後 150 分から 210 分までの収縮期及び拡張期血圧の上昇に起因するもので、レミマゾラム群では同様の変化はなかった。

手術終了後 150 分からの変動を除き、手術終了後の収縮期及び拡張期血圧の推移は、投与群間で意義のある差異はなかった。

心拍数（平均値）は、いずれの投与群においても手術終了から手術終了後 210 分まで意義のある変動はなかった。また、心拍数（平均値）の推移に、投与群間で意義のある差異はなかった。

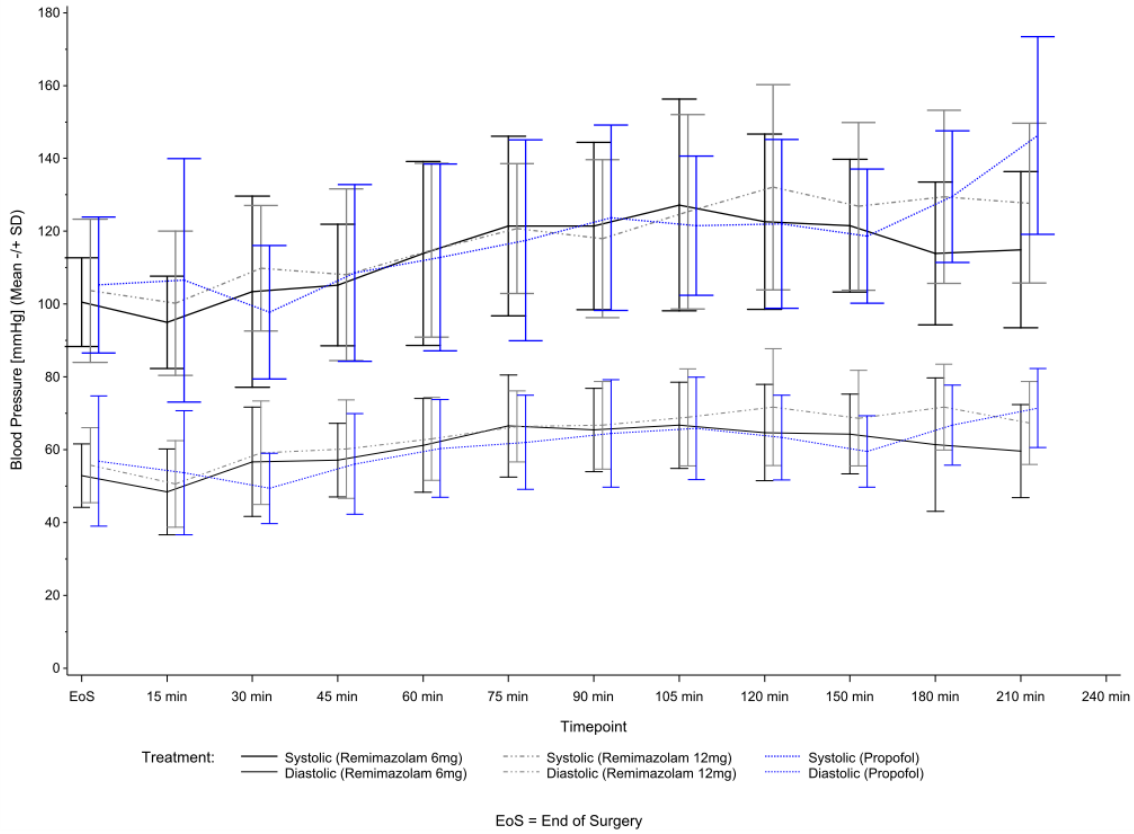


図 2.7.6.11-8　手術後の血圧（平均値）の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Figure 10〕

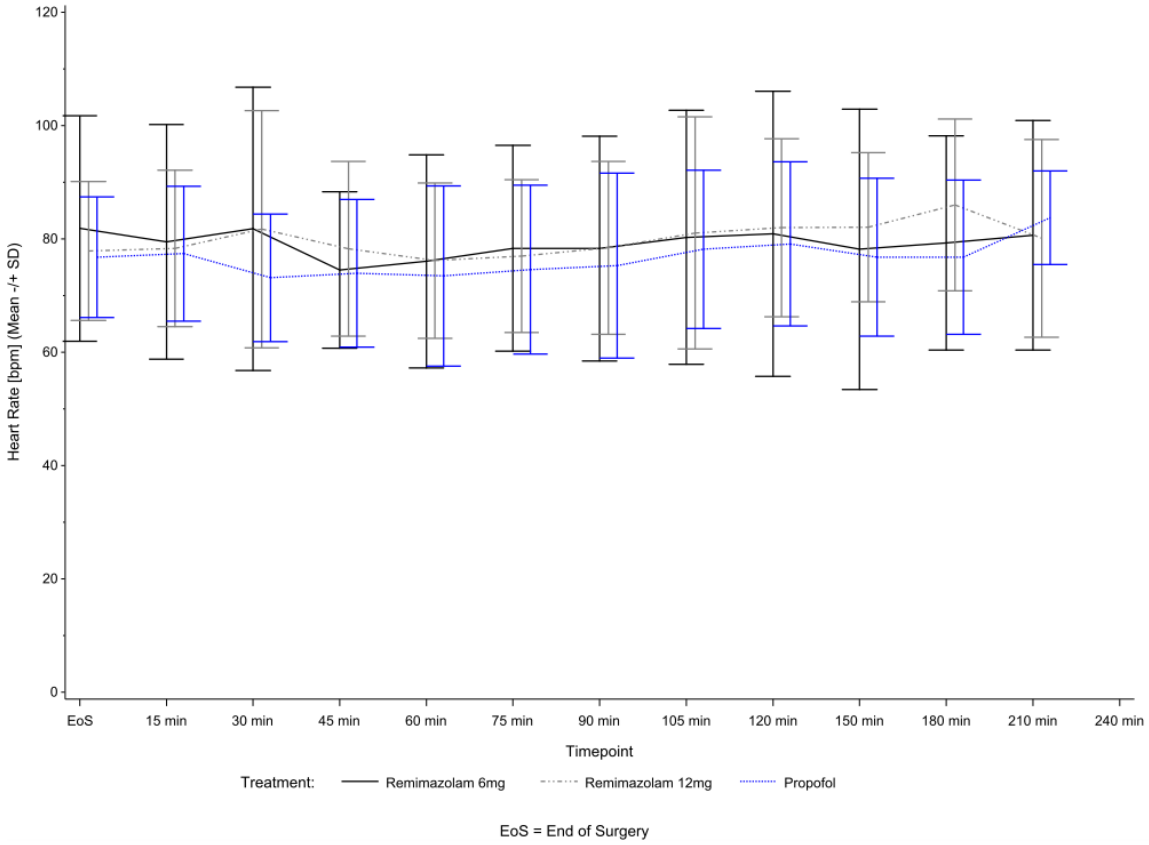


図 2.7.6.11-9　手術後の心拍数（平均値）の推移（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Figure 11〕

(16) 低酸素症

低酸素症は、1 分を超えて $SpO_2$90%未満の状態と定義した。

1 回以上低酸素症を示した被験者の割合は、レミマゾラム併合群（61.3%）ではプロポフォール・セボフルラン群（42.9%）より高く、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群（67.9%）ではレミマゾラム 6 mg/kg/h 群（55.9%）よりわずかに高かった。

低酸素症状態であった平均時間（標準偏差）の割合は、レミマゾラム併合群〔1.45%（1.506%)〕と比較し、プロポフォール・セボフルラン群〔1.98%（2.487%)〕で高く、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群〔1.18%（1.085%)〕と比較し、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群〔1.74%（1.840%)〕で高かった。

(17) 気道確保

レミマゾラム 12 mg/kg/h 群及びプロポフォール・セボフルラン群の各 2 名が、抜管後の気道確保を 1 回以上行った。

(18) 術前計画（麻酔後回復室又は集中治療室搬送）と術後の回復場所との相違

レミマゾラム 6 mg/kg/h 群及びレミマゾラム 12 mg/kg/h 群の各 3 名、及びプロポフォール・セボフルラン群の 2 名の被験者が、PACU への搬送が計画されていたが、術後に ICU に搬送された。また、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール・セボフルラン群の各 1 名の被験者が、ICU への搬送が計画されていたが、術後に PACU に搬送された。

(19) 集中治療室への再入室

レミマゾラム 12 mg/kg/h 群では 1 名、プロポフォール･セボフルラン群では 2 名の被験者が ICU 又は PACU 退室後 24 時間以内に ICU に再入室された。

(20) 再手術

レミマゾラム 6 mg/kg/h 群では 1 名、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群では 2 名の被験者が本手術最後の皮膚縫合完了 8 時間以内に再手術が施行された。

(21) トロポニン増加、心筋梗塞

トロポニン増加及び心筋梗塞の有害事象としての報告はなかった。

(22) 認知機能〔ミニメンタルステート検査（MMSE)〕

スクリーニング、Follow-up I、及び Follow-up II における MMSE 合計スコアを表 2.7.6.11-35 に示す。

いずれの投与群においても、スクリーニングから Follow-up I にかけて、MMSE 合計スコア（平均値）は低下した。

プロポフォール・セボフルラン群と比較し、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群及びレミマゾラム 12 mg/kg/h 群いずれもその低下の程度は大きかった。Follow-up II における MMSE 合計スコア（平均値）は、いずれの投与群でもスクリーニング時の値に復した。

表 2.7.6.11-35 MMSE 合計スコア（安全性解析対象集団）

Total MMSE score at …	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34 Mean (SD) median n	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28 Mean (SD) median n	Remimazolam Pooled N = 62 Mean (SD) median n	Propofol / Sevoflurane N = 28 Mean (SD) median n
Screening	29.5 (0.90) 30.0 34	29.1 (1.78) 30.0 28	29.3 (1.37) 30.0 62	28.8 (1.95) 29.0 28
Follow-up I	28.0 (1.57) 28.0 32	27.7 (2.72) 28.0 27	27.8 (2.16) 28.0 59	28.5 (1.87) 29.0 24
Follow-up II	29.4 (1.05) 30.0 31	29.0 (1.83) 30.0 26	29.2 (1.46) 30.0 57	28.8 (1.72) 30.0 25

Abbreviations: SAF = safety; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2)］Table 43〕

(23) 生活の質（QOL）（EQ-5D-5 L 質問票）

スクリーニング、Follow-up I、及び Follow-up II における視覚アナログ健康状態スコアを表 2.7.6.11-36 に示す。

いずれの投与群においても、視覚アナログ健康状態スコア（平均値）は、スクリーニングから Follow-up I にかけて低下した。低下の程度は、レミマゾラム併合群とプロポフォール・セボフルラン群では同様であり、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群では、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群と比較し、低下の程度が大きかった。

Follow-up II では、全ての投与群において視覚アナログ健康状態スコア（平均値）の低下傾向は減少し、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群ではほぼスクリーニング時の値に復した。

表 2.7.6.11-36　視覚アナログ健康状態スコア（安全性解析対象集団）

Visual analog health scale score at …	Remimazolam 6 mg/kg/h N = 34 Mean (SD) median n	Remimazolam 12 mg/kg/h N = 28 Mean (SD) median n	Remimazolam Pooled N = 62 Mean (SD) median n	Propofol / Sevoflurane N = 28 Mean (SD) median n
Screening	74.8 (15.33) 76.5 34	65.6 (21.77) 70.0 27	70.7 (18.87) 70.0 61	68.4 (15.87) 72.5 28
Follow-up I	37.6 (17.49) 30.0 32	40.7 (15.91) 40.0 27	39.1 (16.72) 30.0 59	38.7 (18.35) 40.0 23
Follow-up II	66.3 (16.12) 70.0 31	64.1 (16.55) 65.0 25	65.3 (16.20) 70.0 56	63.2 (18.25) 65.0 24

Abbreviations: SAF = safety; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）］Table 44〕

2.7.6.11.8　結論

(1)　有効性の結論

全身麻酔が成功した〔治験薬投与開始から術後（最後の皮膚縫合完了）までに鎮静作用に対する救済処置薬を使用しなかった〕被験者の割合に、下記のいずれの投与群間においても差異はなかった。

- レミマゾラムを投与された被験者とプロポフォール・セボフルランを投与された被験者
- 麻酔導入時にレミマゾラム 6 mg/kg/h を投与された被験者と麻酔導入時にレミマゾラム 12 mg/kg/h を投与された被験者
- 麻酔導入時にレミマゾラム 6 mg/kg/h 及びレミマゾラム 12 mg/kg/h を投与された被験者とプロポフォール・セボフルランを投与された被験者

Narcotrend index に基づき、鎮静深度が常に適切であると治験担当医師に判断されたのは、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群では 30 名（88.2%）、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群では 27 名（96.4%）、プロポフォール・セボフルラン群では 22 名（78.6%）であった。鎮静作用が十分ではない又は浅いと評価された被験者はいなかった。

(2)　安全性の結論

当該治験中に死亡例はなかった。また、治験薬の投与中止に至った TEAE がレミマゾラム 12 mg/kg/h 群の 1 名（有害事象：血胸、重篤性：重篤、治験薬との関連性：なし、転帰：回復）にみられた。

TEAE、重篤な TEAE、TEAE の重症度・治験薬との関連性、全身麻酔後の AE、及び AESI の解析結果は、プロポフォール・セボフルラン群との比較において、レミマゾラム群における安全性上の問題は示唆されなかった。

2 つの重篤な TEAE（レミマゾラム 6 mg/kg/h 群：譫妄、プロポフォール・セボフルラン群：一過性精神病）が、治験薬との関連性が否定できないと判断された。

ノルエピネフリンはほぼ全ての被験者に投与され、術中に血圧が維持された。血圧は投与群間

でわずかな違いしか示さなかったが、治験薬投与開始時から PiCCO 測定終了時までに使用したノルエピネフリンの 1 分間当たりの投与量及び総投与量はプロポフォール・セボフルラン群よりレミマゾラム併合群の方が少なかった。治験薬の曝露時間（中央値）は、プロポフォール・セボフルラン群（267 分）と比較し、レミマゾラム群（レミマゾラム 6 mg/kg/h 群 : 284 分、レミマゾラム 12 mg/kg/h 群 : 280 分）で長かったが、ノルエピネフリンの総投与量と使用時間（中央値）は、プロポフォール・セボフルラン群でそれぞれ 12.181 μg/kg 及び 267 分、レミマゾラム併合群でそれぞれ 6.841 μg/kg 及び 198 分であり、プロポフォール・セボフルラン群の方が総投与量が多く、使用時間も長かった。

循環動態の安定性の評価では、麻酔導入中に血圧が低下した被験者割合は、レミマゾラム 6 mg/kg/h 群（58.8%）ではレミマゾラム 12 mg/kg/h 群（78.6%）より低かった。一方、レミマゾラムの麻酔導入中及び維持中の総投与量に顕著な差異はなく、両投与量共に安全性上の問題はなかった。

(3) 全般的結論

レミマゾラムは、全身麻酔を施行する心臓手術成人患者において、プロポフォール・セボフルランと同等の麻酔薬としての有効性を示した。また、昇圧剤投与の必要性は低く、安定した循環動態を示した。

2.7.6.11.9　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

(1) 治験薬との関連性が否定できない重篤な TEAE の叙述を以下に示す。

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 6 mg/kg/h 群
年齢：7[redacted] 歳	手術：大動脈弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：大動脈弁狭窄、直腸癌、人工肛門、静脈瘤、虫垂切除、扁桃摘出、手骨折 合併症：上室性頻脈、2 型糖尿病、動脈性高血圧、心不全（NYHA 分類 III）、静脈瘤、高脂血症

事象名（PT）：Delirium（譫妄）

重篤性：入院又は入院期間延長	転帰：回復	治験薬との関連性：関連あり

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のために 7 時 55 分～12 時 4 分までレミマゾラムを投与された。術後、患者は十分な自発呼吸を伴い、抜管後、救急ケアユニットに搬送された。

投与2日目* ：術後の精神症候群が発現し、Pipamperon solution（抗精神薬）投与により消失した。

投与7日目* ：リハビリ前に、心臓術後診断及び術後譫妄性精神症候群のため、別の医療機関に転院した。

投与12日目* ：超音波検査において、非常に小さな胸水（右側の角度）がみられた。精神症候群は Dipiperon（抗精神薬）により治療され、　投与11日目*から投与量は減量された。ヘパリンシリンジポンプによる抗凝固療法を Falithrom（抗凝固薬）に切替え、継続中であった（大動脈弁置換術後 3 ヵ月）。

投与14日目* ：当該事象は回復し、患者は退院した。

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群
年齢：6[redacted] 歳	手術：心臓手術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：大腿骨骨折 合併症：大動脈弁狭窄症、上行大動脈瘤、高血圧、高脂血症、右ソ径真菌症、副腎腺腫

事象名（PT）：Transient psychosis （一過性精神病）

重篤性：入院又は入院期間延長	転帰：未回復	治験薬との関連性：関連あり

経緯：

投与1日目* ：手術中、プロポフォールを 11 時 53 分～18 時 15 分まで、セボフルランは 12 時 08 分～13 時 11 分まで投与された。同 21 時 45 分、一過性の精神病性症候群（CTCAE グレード 3）が発現した。患者の治療は特定されなかった。

(MedDRA version: 16.0)

(2) 治験薬との関連性が否定された重篤な有害事象の叙述を以下に示す。

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 6 mg/kg/h 群
年齢：7[redacted] 歳	手術：大動脈弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴： 大動脈弁狭窄、冠動脈疾患、上行大動脈瘤、心房細動、高血圧、高脂血症、前立腺癌、心不全（NYHA 分類 II）、老眼

事象名（PT）：Haemothorax（血胸）

重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与前日* ：入院

投与1日目* ：全身麻酔のためのレミマゾラムを投与された（手術時間：8 時 35 分～11 時 47 分、レミマゾラム投与時間：7 時 46 分～13 時 3 分）。

投与1日目* ：14 時 00 分、患者は大動脈縫合に起因する術後出血を発現し、16 時 15 分、開胸術を開始した（開胸術 2 回施行）。

投与2日目* ：患者は回復した。

*情報提供時に置換

<レミマゾラムベシル酸塩>

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 6 mg/kg/h 群
年齢：7[redacted]歳	手術：大動脈弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted]kg）	既往歴： 大動脈弁狭窄、冠動脈疾患、上行大動脈瘤、心房細動、高血圧、高脂血症、前立腺癌、心不全（NYHA 分類 II）、老眼

事象名（PT）：Cerebrovascular accident（脳血管発作）

重篤性：永続的又は顕著な障害・機能不全	転帰：後遺症を伴う回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与前日* ：入院

投与1日目* ：全身麻酔のためのレミマゾラムを投与された（手術時間：8 時 35 分～11 時 47 分、レミマゾラム投与時間：7 時 46 分～13 時 3 分）。

投与3日目* ：患者はレミマゾラム投与後、多発性脳卒中症候群（CTC グレード、高度）を発現した。

投与3～4日目*まで Ergenyl（valproate sodium）静脈内投与（0.96～1.44 g/日）投与3日目*より Keppra（levetiracetam）経口投与（500 mg× 2/日）を継続し　投与27～28日目* まで Amantadi-Serag を静脈内投与（用量不明）した。

投与3日目* ：CT 検査では、不明瞭な小脳梗塞の疑いが明らかになり、右後肢領域でのラクナ梗塞の徴候を示した。脳内出血はみられず、血管性脳症であった。

CT スキャンより、血栓及び副腎のネクローシスや更なる血流欠損はみられず、腹腔動脈の開始部分の高度の狭窄、両側の軽度の胸水、両側下葉の部分的無気肺、腹水及び胃管ループを認めた。

投与53日目* ：患者は回復（後遺症を伴う）した。

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 6 mg/kg/h 群
年齢：7[redacted] 歳	手術：大動脈弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴： 大動脈弁狭窄、冠動脈疾患、上行大動脈瘤、心房細動、高血圧、高脂血症、前立腺癌、心不全（NYHA 分類 II）、老眼

事象名（PT）：Renal failure acute（急性腎不全）

重篤性：医学的に重要な事象	転帰：未回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与前日* ：入院

投与1日目* ：全身麻酔のためのレミマゾラムを投与された（手術時間：8 時 35 分～11 時 47 分、レミマゾラム投与時間：7 時 46 分～13 時 3 分）。

投与2日目* ：患者は急性腎不全を発現し、治療として継続的な静脈内血液透析（CVVH）を受けた。

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 6 mg/kg/h 群
年齢：7[redacted]歳	手術：大動脈弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴： 大動脈弁狭窄、冠動脈疾患、上行大動脈瘤、心房細動、高血圧、高脂血症、前立腺癌、心不全（NYHA 分類 II）、老眼

事象名（PT）：Respiratory failure（呼吸不全）

重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与前日* ：入院

投与1日目* ：全身麻酔のためのレミマゾラムを投与された（手術時間：8 時 35 分～11 時 47 分、レミマゾラム投与開始時間：7 時 46 分～13 時 3 分）。

投与5日目* ：患者は呼吸不全（CTCAE グレード 3、高度）を発現した。患者は気管支鏡検査、再挿管、及び気管切開術を受けた。

投与43日目* ：当該事象は回復した。

*情報提供時に置換

<レミマゾラムベシル酸塩>

被験者番号：[redacted]		投与群：レミマゾラム 6 mg/kg/h 群
年齢：7[redacted] 歳		手術：大動脈弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）		既往歴： 大動脈弁狭窄、冠動脈疾患、上行大動脈瘤、心房細動、高血圧、高脂血症、前立腺癌、心不全（NYHA 分類 II）、老眼
事象名（PT）：Colitis ischaemic（虚血性大腸炎）		
重篤性：医学的に重要な事象	転帰：後遺症を伴う回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与前日* ：入院

投与1日目* ：全身麻酔のためのレミマゾラムを投与された（手術時間：8 時 35 分～11 時 47 分、レミマゾラム投与時間：7 時 46 分～13 時 3 分）。

投与8日目* ：患者は虚血性大腸炎（CTCAE グレード 3、高度）を発現した。患者は、胃大腸内視鏡検査、右半結腸切除術、及び回腸瘻造設術を受けた。当該事象は後遺症を伴い回復した（日時不明）。

被験者番号：[redacted]		投与群：レミマゾラム 6 mg/kg/h 群
年齢：7[redacted] 歳		手術：大動脈弁留置術
性別：女性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）		既往歴：乳癌、子宮摘出 合併症：大動脈弁狭窄、大動脈弁閉鎖不全症、心不全（NYHA 分類 III）、高血圧、肺高血圧症、完全右脚ブロック、A 型肝炎、膀胱脱、骨粗鬆症、睡眠障害、心中隔肥大
事象名（PT）：Postoperative wound infection（術後創感染）		
重篤性：入院又は入院期間延長	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与4日前* ：入院

投与1日目* ：全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：14 時 2 分～15 時 48 分、レミマゾラム投与時間：13 時 23 分～16 時 40 分）。

投与12日目* ：術後、患者は胸骨創感染症（CTCAE グレード 2）を発現したが、原因菌の同定はなされなかった。

投与16日目* ：患者は Octenisept bandages による治療を受けた。

投与17日目* ：当該事象は回復した。

投与18日目* ：退院

被験者番号：[redacted]		投与群：レミマゾラム 6 mg/kg/h 群
年齢：4[redacted] 歳		手術：心臓弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）		既往歴：静脈瘤 合併症：狭心症、大動脈弁狭窄、大動脈弁逆流症、心不全（NYHA 分類 III）、睡眠時無呼吸症候群、高脂血症、高血圧、うつ病、不安、パニック発作
事象名（PT）：Wound infection staphylococcal（ブドウ球菌性創感染）		
重篤性：入院又は入院期間延長	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：13 時 21 分～16 時 6 分、レミマゾラム投与時間：11 時 53 分～18 時 15 分）。

投与8日目* ：術後、患者は表皮ブドウ球菌による胸骨創傷感染症を発現した。

投与19日目* ：感染症の悪化。

20[redacted] 年日付不明：患者は Sobelin（flunarizine）、陰圧閉鎖療法（VAC）、及び創傷面切除術を受けた。

投与33日目* ：当該事象は回復し、患者は退院した。

*情報提供時に置換

<レミマゾラムベシル酸塩>

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 6 mg/kg/h 群
年齢：5[redacted] 歳	手術：心臓弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：虫垂切除、トキソプラズマ症、扁桃摘出 合併症：安定狭心症、大動脈弁狭窄、上行大動脈瘤、心不全、高血圧、高脂血症、喘息、胸やけ、花粉症、アレルギー、心室肥大

事象名（PT）：Pleural effusion（胸水）

重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：8 時 00 分～11 時 47 分、レミマゾラム投与時間：7 時 48 分～12 時 10 分）。

投与4日目* ：胸水（CTC グレード 3、高度）を発現した。

投与5日目* ：胸腔ドレーンにより胸水を排液（700 mL）された。

投与8日目* ：当該事象は回復した。

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 6 mg/kg/h 群
年齢：7[redacted] 歳	手術：大動脈弁置換術
性別：女性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：椎間板脱出、子宮摘出、盲腸良性腫瘍切除 合併症：大動脈弁狭窄、大動脈弁逆流症、僧帽弁逆流、心不全（NYHA 分類 III）、高血圧、詳細不明の骨軟化疾患、肝嚢胞 NOS、腎嚢胞、下肢浮腫、下肢痛、高脂血症

事象名（PT）：Sinoatrial block（洞房ブロック）

重篤性：医学的に重要な事象	転帰：未回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：13 時 13 分～16 時 30 分、レミマゾラム投与時間：12 時 7 分～18 時 3 分）。術後、同日中に不整脈及び洞房ブロック（グレード III）を発現した。

投与4日目* ： 患者にはペースメーカー埋込みによる治療が行われた。

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 6 mg/kg/h 群
年齢：5[redacted] 歳	手術：大動脈弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：心血管障害、鼠径ヘルニア 合併症：大動脈弁狭窄、大動脈拡張、三枝疾患、心不全（NYHA 分類 II）、慢性腎疾患、ペニシリンアレルギー、薬物過敏症、造影剤アレルギー、高血圧、2 型糖尿病、三尖弁逆流、高脂血症、蕁麻疹

事象名（PT）：Pleural effusion（胸水）

重篤性：入院又は入院期間延長	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：12 時 42 分～15 時 50 分、レミマゾラム投与時間：12 時 6 分～16 時 59 分）。

投与4日目* ：患者は胸水を発現した。治療として胸膜穿刺を受けた。

投与21日目* ：当該事象は回復した。

投与22日目* ：退院

*情報提供時に置換

<レミマゾラムベシル酸塩>

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 6 mg/kg/h 群
年齢：4[redacted] 歳	手術：心臓弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：肺炎 合併症：大動脈弁狭窄、上行大動脈瘤、高脂血症、肝嚢胞、栓友病

事象名（PT）：Pericardial effusion（心嚢液貯留）

重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（レミマゾラム投与時間：7 時 46 分～13 時 13 分）。

投与9日目* ：患者は心膜液貯留（CTC グレード 3、高度）を発現した。

20[redacted] 年日付不明：患者は縦隔ドレナージの挿入を伴う下心膜切開を受けた。

投与17日目* ：当該事象は回復した。

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 6 mg/kg/h 群
年齢：6[redacted] 歳	手術：弁置換術
性別：女性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：ライム・ボレリア症、扁桃摘出、生殖器系障害 NOS、子宮出血、子宮摘出 合併症：大動脈弁狭窄、大動脈弁逆流症、心不全（NYHA 分類 II）、高血圧、薬剤アレルギー、筋肉痛、真菌感染、白内障、睡眠障害

事象名（PT）：Bradycardia（徐脈）

重篤性：入院又は入院期間延長	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：12 時 4 分～16 時 0 分、レミマゾラム投与時間：11 時 17 分～15 時 10 分）。

投与12日目* ：患者は徐脈（CTCAE グレード 1、軽度）を発現したが、当該事象に対する治療は実施しなかった。

投与16日目* ：当該事象は回復した。

投与18日目* ：退院

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 12 mg/kg/h 群
年齢：5[redacted] 歳	手術：心臓手術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：- 合併症：僧帽弁逆流、心不全（NYHA 分類 II）、卵円孔開存、高血圧、大動脈硬化症、高血糖

事象名（PT）：Post procedural haemorrhage（処置後出血）

重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：9 時 25 分～12 時 15 分、レミマゾラム投与時間：8 時 37 分～11 時 37 分）。レミマゾラム投与終了後、右胸膜に大量出血（CTC グレード 高度）が発現した。

出血は心房切開部の左縫合部位から発生しており、同 18 時 18 分に再開胸手術が行われた。右胸膜及び心膜から新鮮血付着を除去され、出血源は閉じられた。

同日：当該事象は回復した。

*情報提供時に置換

<レミマゾラムベシル酸塩>

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 12 mg/kg/h 群	
年齢：7[redacted] 歳	手術：弁置換術	
性別：女性 （身長[redacted] cm、体重[redacted]kg）	既往歴：不安定狭心症、一枝疾患、冠動脈瘤、三尖弁逆流、大動脈弁狭窄、二段脈、低カリウム血症、心房粗動、左心不全、高血圧、肺気腫症、高血糖、不安障害、高脂血症 合併症：肺高血圧症	
事象名（PT）：Atrioventricular block complete（完全房室ブロック）		
重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与4日前* ：入院

投与1日目* ：全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：8 時 50 分～10 時 58 分、レミマゾラム投与時間：8 時 21 分～19 時 44 分）。大動脈冠状動脈バイパス術、大動脈弁移植、Morrow 手術が行われた。

投与4日目* ：術後入院期間中に、間欠性房室ブロック（グレード III）を発現した。

20[redacted] 年日付不明：間欠性房室ブロック及び徐脈に対してペースメーカー植込みの再手術が行われた。

投与6日目* ：当該事象は回復した。

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 12 mg/kg/h 群	
年齢：7[redacted] 歳	手術：心臓手術	
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：非 ST 部分上昇型心筋梗塞、経尿道的前立腺摘除、精巣捻転 合併症：大動脈弁狭窄、大動脈弁逆流症、三枝疾患、高血圧、心不全（NYHA 分類 III）、高脂血症、右脚ブロック、高尿酸血症、慢性腎不全、花粉アレルギー、頚椎症候群、末梢性浮腫、嚥下障害、分娩前の下肢静脈瘤、頚動脈狭窄、耐糖能障害、血管性脳症	
事象名（PT）： Atrioventricular block complete（完全房室ブロック）		
重篤性：入院又は入院期間延長/医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：入院。全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：12 時 20 分～16 時 0 分、レミマゾラム投与時間：11 時 31 分～17 時 15 分）。

投与5日目* ：患者は房室ブロック（グレード III）及び徐脈を発現した。

投与12日目* ：12 時 5 分、ペースメーカー植込み手術が行われ、当該事象は回復した。

投与30日目* ：退院

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 12 mg/kg/h 群	
年齢：7[redacted]歳	手術：心臓手術	
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：腸管ポリープ 合併症：大動脈弁狭窄、大動脈弁逆流症、一枝疾患、心不全（NYHA 分類 III）、高血圧、高脂血症、糖尿病、気管支炎、睡眠障害	
事象名（PT）：Wound infection fungal（真菌性創感染）		
重篤性：入院又は入院期間延長	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：8 時 40 分～10 時 58 分、レミマゾラム投与時間：8 時 10 分～12 時 32 分）。

投与9日目* ：患者はカンジタ・アルビカンスによる胸骨創傷感染（CTCAE グレード 2）を発現した。

投与18日目* ：関連する臨床検査所見はなかった。患者は Betaisodona 軟膏による治療を受け、同日、当該事象は回復した。

投与19日目* ：退院

*情報提供時に置換

<レミマゾラムベシル酸塩>

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 12 mg/kg/h 群	
年齢：6[redacted]歳	手術：心臓弁置換術	
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted]kg）	既往歴：頚動脈血栓症、前立腺摘除、人工股関節置換、肋骨骨折、高尿酸血症、前立腺癌 合併症： 2 型糖尿病、変形性股関節症、大動脈弁狭窄、動脈硬化性心疾患、動脈性高血圧、脂肪肝、心不全（NYHA 分類 II）、高脂血症、乾癬	
事象名（PT）：Respiratory failure（呼吸不全）		
重篤性：life threatening/入院又は入院期間延長/医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目*　：入院。全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：8 時 20 分～11 時 24 分、レミマゾラム投与時間：8 時 2 分～12 時 22 分）。

投与3日目*　：患者は呼吸不全を発現した。

投与24日目*　：人工呼吸器離脱となったため、別の医療機関に転院した。患者は非薬物療法を受けた。

投与27日目*　：当該事象は回復した。

投与43日目*　：退院

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 12 mg/kg/h 群	
年齢：6[redacted]歳	手術：心臓弁置換術	
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：頚動脈血栓症、前立腺摘除、人工股関節置換、肋骨骨折、高尿酸血症、前立腺癌 合併症： 2 型糖尿病、変形性股関節症、大動脈弁狭窄、動脈硬化性心疾患、動脈性高血圧、脂肪肝、心不全（NYHA 分類 II）、高脂血症、乾癬	
事象名（PT）：Atrioventricular block complete（完全房室ブロック）		
重篤性：入院又は入院期間延長/医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目*　：全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（レミマゾラム投与時間：8 時 2 分～12 時 22 分）。

投与12日目*　：患者はペースメーカー（植込み済）のワイヤーの未接続よる房室ブロック（グレード III）を発現した。一時的ペースメーカーが頸静脈経由で植え込まれた。

投与15日目*　：デュアルチャンバペースメーカーが植え込まれ、同日当該事象は回復した。

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 12 mg/kg/h 群	
年齢：6[redacted] 歳	手術：心臓弁置換術	
性別：男性 （身長[redacted]cm、体重[redacted] kg）	既往歴：頚動脈血栓症、前立腺摘除、人工股関節置換、肋骨骨折、高尿酸血症、前立腺癌 合併症： 2 型糖尿病、変形性股関節症、大動脈弁狭窄、動脈硬化性心疾患、動脈性高血圧、脂肪肝、心不全（NYHA 分類 II）、高脂血症、乾癬	
事象名（PT）：Peritoneal adhesions（腹膜癒着）		
重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目*　：全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：8 時 43 分～11 時 15 分、レミマゾラム投与時間：8 時 2 分～12 時 22 分）。

投与2日目*　：患者は腹膜癒着を発現し、開腹による治療が行われた。同日当該事象は回復した。

*情報提供時に置換

<レミマゾラムベシル酸塩>

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 12 mg/kg/h 群	
年齢：4[redacted] 歳	手術：弁置換術	
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：精巣機能障害、動脈瘤、大動脈弁狭窄、大動脈弁逆流症、高血圧、胸やけ	
事象名（PT）：Haemothorax（血胸）		
重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：9 時 15 分～13 時 00 分、レミマゾラム投与時間：8 時 39 分～14 時 52 分）。

同 14 時 30 分、患者は血胸を発現し、レミマゾラムの投与が中止された。術後血胸のため、15 時 50 分に再度開胸され、鎮静のためプロポフォール及びセボフルランの投与を受けた。同日、当該事象は回復した。

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 12 mg/kg/h 群	
年齢：6[redacted] 歳	手術：大動脈冠状動脈バイパス術	
性別：男性 （身長[redacted]cm、体重[redacted] kg）	既往歴：- 合併症：-	
事象名（PT）：Coronary artery occlusion（冠動脈閉塞）		
重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：2 つの大動脈冠状動脈バイパス術（左内胸動脈–左冠動脈前下行枝及び橈骨動脈–後側壁枝）が行われ、全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：12 時 40 分～15 時 50 分、レミマゾラム投与時間：11 時 50 分～16 時 19 分）。術後、患者の心筋酵素値（CK、CKMB）が上昇した。

投与2日目* ：冠動脈造影が行われ、ステント内右冠動脈（RCA）狭窄を伴う三枝疾患（CTC グレード 4、高度）がみられたが、バイパス機能は良好であった（左内胸動脈-左冠動脈前下行枝及び橈骨動脈-後側壁枝）。ステントの血栓症は、（特に近位部 RCA 及び segment 3）ステントの不完全拡張が原因であった。追加のステントを挿入せず、複数回の経皮的冠動脈形成術（PTCA）を実施した。血栓は残ったが、手術は成功した（TIMI-3-flow）。動脈穿刺部位の閉鎖はアンジオシールで行った。

同日、当該事象は回復した。

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム 12 mg/kg/h 群	
年齢：7[redacted] 歳	手術：弁置換術	
性別：女性 （身長[redacted]cm、体重[redacted] kg）	既往歴：- 合併症：大動脈弁狭窄、狭心症、心不全（NYHA 分類 II）、高血圧、肥満、高脂血症、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、足関節固定術	
事象名（PT）：Vascular pseudoaneurysm（血管偽動脈瘤）		
重篤性：医学的に重要な事象	転帰：未回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：入院。全身麻酔のためレミマゾラムを投与された（手術時間：11 時 1 分～13 時 45 分）。

投与7日目* ：患者は左大腿部に偽動脈瘤を発現し（CTCAE グレード 2）、ステントの留置が行われた。

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群	
年齢：6[redacted] 歳	手術：心臓手術	
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：大腿骨骨折 合併症：大動脈弁狭窄症、上行大動脈瘤、二尖大動脈弁、高血圧、高脂血症、右ソ径真菌症、副腎腺腫	
事象名（PT）：Cardiac failure acute（急性心不全）		
重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：手術中、プロポフォールを 11 時 53 分～18 時 15 分まで、セボフルランは 12 時 08 分～13 時 11 分まで投与された。

投与3日目* ：急性心不全（CTC グレード 3、高度）を発現した。患者は不特定の治療を受けた。

投与5日目* ：当該事象は回復した。

*情報提供時に置換

<レミマゾラムベシル酸塩>

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群	
年齢：7[redacted] 歳	手術：僧帽弁修復術、卵円孔開存	
性別：女性 （身長[redacted]cm、体重[redacted] kg）	既往歴：- 合併症：僧帽弁閉鎖不全、心不全、高脂血症、動脈性高血圧、肺高血圧症、アテローム性動脈硬化症、多枝冠動脈疾患、大動脈瘤、末梢動脈閉塞性疾患、頚動脈狭窄、静脈不全、心室性期外収縮、起立性頻脈症候群	
事象名（PT）：Respiratory depression（呼吸抑制）		
重篤性：入院又は入院期間延長/医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与2日前*　：僧帽弁不全（グレードIII）及び卵円孔開存の治療目的で入院

投与1日目*　：全身麻酔のためプロポフォール及びセボフルランを投与された（手術時間：8 時 25 分～12 時 25 分、プロポフォール投与時間：8 時 21 分～13 時 23 分、セボフルラン投与時間：8 時 37 分～9 時 45 分）。

投与2日目*　：患者は血腫除去のため、開胸手術を受けた。同日、呼吸抑制（CTC グレード：life threatening）を発現した。十分な人工呼吸器離脱を目的とし、気管切開術が行われた。CPAP を用いて換気され、カニューラを通して酸素が投与された。

投与41日目*：カニューラが取り外された。

投与42日目*：当該事象は回復した。

投与55日目*　：退院

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群	
年齢：7[redacted] 歳	手術：僧帽弁修復術、卵円孔開存	
性別：女性 （身長[redacted] cm、体重[redacted]kg）	既往歴：扁桃摘出、肝炎、冠動脈バイパス、冠動脈ステント留置 合併症：僧帽弁閉鎖不全、心不全（NYHA 分類 III、三枝疾患、糖尿病、高血圧、高脂血症、肺高血圧症、末梢動脈閉塞性疾患、アテローム性動脈硬化症、大動脈瘤、変形性股関節症、変形性膝関節症、腰椎症候群、動脈狭窄、静脈不全、胃食道逆流性疾患、心室性期外収縮、大腸腺腫性ポリープ、浮動性めまい、結核、過剰発汗、起立性頻脈症候群	
事象名（PT）：Wound infection bacterial（細菌性創感染）		
重篤性：入院又は入院期間延長	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目*　：全身麻酔のためプロポフォール及びセボフルランを投与された（手術時間：8 時 25 分～12 時 25 分、プロポフォール投与時間：8 時 21 分～13 時 23 分、セボフルラン投与時間：8 時 37 分～9 時 45 分）。

投与29日目*　：Enterobacter cloacae（エンテロバクター・クロアカエ）感染により右鼡径部に細菌性創感染が発現し、患者は手術創デブリードマン術を受けた。

投与41日目*：当該事象は回復した。

投与55日目*　：退院

*情報提供時に置換

<レミマゾラムベシル酸塩>

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群
年齢：7[redacted]歳	手術：僧帽弁修復術、卵円孔開存
性別：女性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：扁桃摘出、肝炎、冠動脈バイパス移植、冠動脈ステント除去 合併症：僧帽弁閉鎖不全、心不全（NYHA 分類 III）、三枝疾患、糖尿病、高脂血症、高血圧、肺高血圧症、末梢動脈閉塞性疾患、アテローム性動脈硬化症、大動脈瘤、変形性股関節症、変形性膝関節症、腰椎症候群、動脈狭窄、静脈不全、胃食道逆流性疾患、心室性期外収縮、大腸腺腫性ポリープ、浮動性めまい、結核、過剰発汗、起立性頻脈症候群

事象名（PT）：Post procedural haemorrhage （処置後出血）

重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためプロポフォール及びセボフルランを投与された（手術時間：8 時 25 分～12 時 25 分、プロポフォール投与時間：8 時 21 分～13 時 23 分、セボフルラン投与時間：8 時 37 分～9 時 45 分）。同日、患者は術後出血（CTCAE グレード 3）を発現した。

投与2日目* ：当該事象が重篤化し、14 時 14 分から再手術が行われた。同日、当該事象は回復した。

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群
年齢：7[redacted]歳	手術：僧帽弁修復術、卵円孔開存
性別：女性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：僧帽弁置換、扁桃摘出、肝炎、大動脈冠動脈バイパス、ステント留置 合併症：僧帽弁閉鎖不全、心不全、三枝疾患、糖尿病、高脂血症、高血圧、肺高血圧症、末梢動脈閉塞性疾患、アテローム性動脈硬化症、大動脈瘤、変形性股関節症、変形性膝関節症、腰椎症候群、動脈狭窄、静脈不全、胃食道逆流性疾患、心室性期外収縮、大腸腺腫性ポリープ、浮動性めまい、過剰発汗、起立性頻脈症候群

事象名（PT）：Cardiac valve rupture（心臓弁破裂）

重篤性：入院又は入院期間延長/医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与2日前* ：入院

投与1日目* ：全身麻酔のためプロポフォール及びセボフルランを投与された（手術時間：8 時 25 分～12 時 25 分、プロポフォール投与時間：8 時 21 分～13 時 23 分、セボフルラン投与時間：8 時 37 分～9 時 45 分）。

投与16日目* ：患者に植え込んだ僧帽人工弁輪が破損したことを示す最初の徴候がみられた。

投与20日目* ：当該事象が重篤化したため、8 時 39 分、患者は僧帽弁の再手術を受けた。同日、当該事象は回復した。

*情報提供時に置換

<レミマゾラムベシル酸塩>

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群
年齢：7[redacted]歳	手術：僧帽弁修復術、卵円孔開存
性別：女性 （身長[redacted]cm、体重[redacted]kg）	既往歴：結核、ステント留置 合併症：僧帽弁閉鎖不全、心不全、三枝疾患、糖尿病、高脂血症、高血圧、肺高血圧症、末梢動脈閉塞性疾患、アテローム性動脈硬化症、大動脈瘤、変形性股関節症、変形性膝関節症、腰椎変性、動脈狭窄、静脈不全、胃食道逆流性疾患、心室性期外収縮、大腸腺腫性ポリープ、浮動性めまい、過剰発汗、起立性頻脈症候群

事象名（PT）：Right ventricular failure（右室不全）

重篤性：life threatening	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためプロポフォール及びセボフルランを投与された（手術時間：8 時 25 分～12 時 25 分、プロポフォール投与時間：8 時 21 分～13 時 23 分、セボフルラン投与時間：8 時 37 分～9 時 45 分）。

投与20日目* ：11 時 30 分、人工心肺装置を止めた後、急性右心不全（CTC グレード 4、life threatening）を発現した。患者は Corotrop の投与を受けた。

投与21日目* ：当該事象は回復した。

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群
年齢：6[redacted]歳	手術：心臓弁置換術
性別：女性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：胆嚢切除、虫垂切除 合併症：狭心症、大動脈弁狭窄、冠動脈狭窄、心不全（NYHA 分類 III）、術後甲状腺機能低下症、高脂血症、両眼の緑内障、自己免疫性肝炎、椎間板変性症、高血圧、胸椎の疼痛

事象名（PT）：Leukcocytosis（白血球増加症）

重篤性：入院又は入院期間延長	転帰：未回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためプロポフォール及びセボフルランを投与された（手術時間 9 時 5 分～12 時 15 分、プロポフォール投与時間：8 時 36 分～13 時 17 分、セボフルラン投与時間：8 時 49 分～9 時 14 分）。

投与8日目* ：患者は原因不明の白血球増加症（CTC グレード 2、中等度）を発現し、投与13日目*まで悪化し続けた 投与8～13日目* まで、Ciprobay（ciprofloxacin）500 mg を 1 日 2 回、投与された。

投与15日目* ：退院したが、当該事象は継続していた。

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群
年齢：4[redacted]歳	手術：弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted]kg）	既往歴：膵仮性嚢胞手術、横隔膜ヘルニア、失神、肺炎 合併症：大動脈弁狭窄、大動脈弁逆流症、心不全（NYHA 分類 III）、狭心症、冠血管硬化症、高血圧、高脂血症、大動脈拡張、三尖弁逆流、慢性膵炎、術後の悪心・嘔吐の予防、静脈瘤、貧血、慢性疼痛、睡眠障害、膵外分泌機能不全

事象名（PT）：Atrioventricular block complete（完全房室ブロック）

重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためプロポフォール及びセボフルランを投与された（手術時間：8 時 20 分～10 時 55 分、プロポフォール投与時間：7 時 47 分～12 時 7 分、セボフルラン投与時間：8 時 9 分～8 時 37 分）。

投与2日目* ：患者は間欠性房室ブロック（グレード III）及び徐脈（CTCAE グレード 3）を発現した。

投与6日目* ：ペースメーカー、除細動器並びにイベントレコーダーが植え込まれた。同日、当該事象は回復した。

*情報提供時に置換

<レミマゾラムベシル酸塩>

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群
年齢：7[redacted]歳	手術：大動脈弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：梗塞、塞栓除去 合併症：大動脈弁狭窄、冠血管硬化症、高血圧、高脂血症、股関節痛、血管性脳症、難聴、不安症

事象名（PT）：Delirium（譫妄）

重篤性：入院又は入院期間延長	転帰：未回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目*　：全身麻酔のためプロポフォールを投与された（手術時間：8 時 26 分～10 時 25 分、プロポフォール投与：7 時 55 分～11 時 11 分）。

投与3日目*　：患者は術後譫妄を発現し、薬物治療（詳細不明）を受けた。

投与16日目*　：患者は人工呼吸器離脱となったが、術後譫妄のため、別の医療機関へ転院した。

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群
年齢：7[redacted]歳	手術：大動脈弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：脳梗塞、大腿動脈血栓内膜剥離術 合併症：大動脈弁狭窄、冠動脈硬化症、高血圧、高脂血症、股関節痛、血管性脳症、難聴、不安症

事象名（PT）：Respiratory depression（呼吸抑制）

重篤性：入院又は入院期間延長/医学的に重要な事象	転帰：未回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目*　：全身麻酔のためプロポフォールを投与された（手術時間：8 時 26 分～10 時 25 分、プロポフォール投与：7 時 55 分～11 時 11 分）。

投与5日目*　：患者は呼吸抑制（CTC グレード 4、高度）を発現し、再挿管された。

投与7日目*　：ガス交換量が減少したため、患者は気管切開された。

投与16日目*　：退院

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群
年齢：6[redacted]歳	手術：心臓手術
性別：女性 （身長[redacted] cm、体重[redacted]kg）	既往歴：甲状腺腫切除、胆嚢切除、虫垂切除、子宮摘出、感冒、眼部手術、静脈瘤手術、血栓症 合併症：大動脈弁狭窄、高脂血症、緑内障、心不全（NYHA 分類 III）、左室肥大、甲状腺機能低下症、高血圧、静脈瘤

事象名（PT）：Pericardial haemorrhage（心嚢内出血）

重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目*　：全身麻酔のためプロポフォール及びセボフルランを投与された。

投与2日目*　：患者は出血性心嚢液を発現した。

20[redacted]年日付不明：再開胸し、大動脈内バルーンパンピング（IABP）が留置された。縦隔から 1000 mL、左胸膜から 500 mL の血液及び凝固した血液が除去され、生理食塩液で洗浄後、縫合された。

投与2日目*　：当該事象は回復した。

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群
年齢：7[redacted]歳	手術：大動脈弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：失神 合併症：大動脈弁疾患、三枝疾患、心筋梗塞、高脂血症、高血圧、鼻骨折、狭心症、心不全（NYHA 分類 III）

事象名（PT）：Respiratory failure（呼吸不全）

重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目*　：全身麻酔のためプロポフォール及びセボフルランを投与された（プロポフォール投与時間：8 時 23 分～12 時 54 分、セボフルラン投与時間：8 時 41 分～9 時 33 分）。同日、患者は呼吸不全を発現した。再挿管が行われた。

投与2日目*　：当該事象は回復した。

*情報提供時に置換

<レミマゾラムベシル酸塩>

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群
年齢：7[redacted]歳	手術：バイパス及び弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted] kg）	既往歴：心筋梗塞、鼻骨折、胆嚢切除、失神、狭心症、腎結石症、尿管ステント挿入 合併症：三枝疾患、大動脈弁疾患、2 型糖尿病、高脂血症、高血圧
事象名（PT）：Postoperative thoracic procedure complication（術後胸部処置合併症）	
重篤性：医学的に重要な事象	転帰：回復 / 治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためプロポフォール及びセボフルランを投与された（手術時間：9 時 4 分～12 時 10 分、プロポフォール投与時間：8 時 23 分～12 時 54 分、セボフルラン投与時間：8 時 41 分～9 時 33 分）。

投与5日目* ：患者は不安定胸骨を発現し、ワイヤーによる再胸骨閉鎖を行うこととなった。

投与6日目* ：再胸骨閉鎖が行われ、侵襲された皮膚及び皮下組織を除去し、手術創洗浄（デブリードマン）が行われた。5 日間の Tazo（tazobactam）による薬物療法及びチェストバンドによる固定が開始された。同日、当該事象は回復した。

被験者番号：[redacted]	投与群：プロポフォール・セボフルラン群
年齢：7[redacted]歳	手術：バイパス及び弁置換術
性別：男性 （身長[redacted] cm、体重[redacted]kg）	既往歴：胆嚢切除、腎結石、失神 合併症：三枝疾患、大動脈弁疾患、心筋梗塞、2 型糖尿病、高脂血症、高血圧、骨折、狭心症、心不全（NYHA 分類 II）
事象名（PT）：Delirium（譫妄）	
重篤性：入院又は入院期間延長	転帰：回復 / 治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：全身麻酔のためプロポフォール及びセボフルランを投与された（手術時間：9 時 4 分～12 時 10 分、プロポフォール投与時間：8 時 23 分～12 時 54 分、セボフルラン投与時間：8 時 41 分～9 時 33 分）。同日、患者は術後譫妄（CTCAE グレード 3、高度）を発現し、別の医療機関へ転院した。

日付不明：患者は Dipiperon saft（pipamperone）、Haldol（haloperidol）及び Tavor（lorazepam）による薬物療法を受けた。

投与19日目* ：当該事象は回復した。

(MedDRA version: 16.0)

*情報提供時に置換

2.7.6.12　全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象とした海外第 III 相試験（CNS7056-011 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.1-3）

2.7.6.12.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.12-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.12-2（Part I：Screening 及び Follow-up 期）、表 2.7.6.12-3（Part II：全身麻酔の導入及び維持）、及び表 2.7.6.12-4（Part 3：回復期及び集中治療室での鎮静期）に示す。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概略

治験実施計画書番号	CNS7056-011
治験の標題	心臓手術成人患者での全身麻酔におけるレミマゾラムの有効性及び安全性を検討する無作為化、単盲検、プロポフォール対照、第 III 相試験〔麻酔後回復室（PACU）・集中治療室（ICU）での Follow-up 鎮静を含む〕
開発フェーズ	第 III 相
目的	・ 鎮静作用に対する救済処置薬の使用なしで麻酔維持時間の 85%以上で Narcotrend index 60 以下であることを指標とした全身麻酔維持成功について、レミマゾラムのプロポフォールに対する非劣性の検証 ・ 全身麻酔導入及び維持時の体重及び時間あたりのノルエピネフリン投与量を指標とした循環動態の安定性について、レミマゾラムのプロポフォールに対する優越性の検証 ・ 鎮静作用に対する救済処置薬の必要性、意識消失までの時間、気管挿管までの時間、Narcotrend を用いた麻酔深度、術中覚醒・記憶の有無、体動の有無、覚醒までの時間、抜管までの時間、ICU 又は PACU 退室までの時間、退院までの期間、オピオイド投与量、及び神経筋遮断薬投与量について、プロポフォールとの比較におけるレミマゾラムの有効性の評価 ・ 有害事象、心血管系及び呼吸器系パラメータ、昇圧剤及び強心剤の使用、身体所見、臨床検査、心電図検査、認知機能、術後譫妄について、プロポフォールとの比較におけるレミマゾラムの安全性の評価 ・ 生活の質（QOL）、薬物動態（PK）、本治験設定下での薬剤経済学に潜在的に関連するデータ収集
治験デザイン	無作為化、単盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較
治験方法	被験者を以下のレミマゾラム投与群とプロポフォール投与群に 4：1 の割合で無作為に割り付けた。 投与群 / 薬剤 / 麻酔導入 / 麻酔維持 Group 1 / プロポフォール[注 1] / 1.0～2.5 mg/kg [注 2]（1 分間） / 3～9 mg/kg/h [注 2] Group 2 / レミマゾラム[注 1] / 6 mg/kg/h（意識消失まで、最長 4 分） / 1 mg/kg/h （ 3 mg/kg/h まで漸増可。意識消失維持のため適宜減量は可） 注 1：麻酔導入・維持時の投与速度は被験者の状態に応じて減速できることとした。 注 2：目標制御注入法（TCI）を使用する場合、投与量は被験者の状態に合わせて TCI の機能を用いて調整した。麻酔維持での目標濃度の推奨範囲は 2～10 μg/mL とした。 手術後 8 時間以内の抜管予定の有無（Fast-track）を層別因子とし無作為化した。 全ての被験者に、麻酔導入時にフェンタニル、スフェンタニル、又はレミフェンタニル、麻酔維持時にレミフェンタニルを投与した。意識消失後、気管挿管を容易にするため神経筋遮断薬を投与した。麻酔維持中の神経筋遮断薬は、必要時のみ投与した。 治験薬による適切なレベルの鎮静がみられなかった場合、麻酔科医の指示の下、標準的な鎮静薬を救済処置薬として使用した。 被験者は、各実施医療機関で利用可能な場合は、外科処置終了後に PACU 又は ICU に搬送した。 ICU 又は PACU では、全身麻酔からの回復及び人工呼吸器からの離脱は、各実施医療

	機関の基準に基づき管理した。抜管及び覚醒後、被験者を中間治療ユニット（IMC）（各実施医療機関で利用可能な場合）又は一般病棟に速やかに搬送した。 ICU での手順は、ICU への移送理由及び ICU 搬送中の被験者の状態の変化に基づくものとした。継続的な人工呼吸器が必要な場合、治験レジメンを継続可とした。ただし、レミマゾラムによる鎮静は投与開始から 24 時間以内とし、24 時間以降も継続する場合、事前に治験依頼者メディカル・モニターに報告することとした。 被験者の退院時までデータ収集を継続した。
対象	【対象】 待機的心臓大手術患者 【選択基準】 1. 待機的心臓大手術を予定している者（冠動脈バイパス術、弁置換術、及びそれに伴う処置、人工心肺使用低侵襲手術などの 2 時間を超える全身麻酔維持と体外循環が必要となる手術） 2. 気管挿管（経口又は経鼻）による人工呼吸器の管理を施行予定の者 3. 年齢：18 歳以上 4. BMI：18～40 kg/m^2 5. 全ての治験手順を理解した上で、治験への参加に自らの意思で同意することが可能な者 6. 妊娠の可能性のある女性の場合、妊娠検査（血液又は尿）が陰性、かつ以下の方法を含む効果の高い避妊法を使用できる者 - 排卵抑制と関連するホルモン避妊薬（エストロゲン及びプロゲストゲンを含む）の経口、膣内、経皮のいずれかの投与経路での投与 - 排卵抑制に関連したプロゲストゲンのみのホルモン避妊薬の経口、注射、植込みのいずれかの投与経路での投与 - 子宮内避妊具 - 子宮内黄体ホルモン放出システム - 両側卵管閉塞 - 禁欲 初潮から閉経後まで、永久避妊をしていない限り妊娠可能とみなした。永久避妊は子宮摘出術、両側卵管摘出術、及び両側卵巣摘出術を含めた。 【除外基準】 1. 心臓の再手術を実施した者 2. 治験薬又は治験機器の使用を伴う手術を実施した者 3. 重度の三尖弁閉鎖不全（グレード III）の者 4. 32°C 以下の低体温での手術が計画されている者 5. 大動脈解離（タイプ A）修復や肺動脈からの血栓除去のため循環停止が計画されている者 6. 全身麻酔と共に硬膜外麻酔又は脊椎麻酔が計画されている者 7. 治験担当医師又はメディカルモニターよりが管理不能な肝、中枢神経、呼吸器、又は代謝不全の徴候又は他の臨床上問題のある所見がスクリーニング時にみられた者 8. コントロール不能な高血圧（例：血圧降下剤使用下でスクリーニング時の収縮期血圧 160 mmHg 以上） 9. 重度又は末期腎不全［クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満又は eGFR）30 mL/min/1.73 m^2 未満］の者（いずれか 1 つのパラメータの測定のみで可）。 10. 臨床上コントロール不能な凝固異常又は適切な治療を未実施での凝固異常を有する者 11. 心又は肺移植を計画している者 12. 感染性心疾患の者（例：心内膜炎、心筋炎） 13. 敗血症の者 14. 緊急手術を実施した者、ショック又は昏睡状態の者 15. 左室駆出率が 20%未満の者 16. 急性右心不全の者 17. ホスホジエステラーゼ 3 阻害薬を術前に使用した者 18. 蘇生歴のある者 19. ベンゾジアゼピン系薬剤に対する既知の耐性又はベンゾジアゼピン系薬剤投与後の奇異反応の既往を有する者 20. 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、神経筋遮断薬、

	フルマゼニル、又は他の麻酔薬に対する過敏症の既往を有する者 21. ベンゾジアゼピン系薬剤を半減期の 5 倍以内又は活性代謝物の半減期の 5 倍以内に使用した者（地域での標準的な前投薬の単回投与は除く） 22. てんかんを有する者 23. 重症筋無力症又は筋無力症候群の者 24. 重度のアレルギー（蕁麻疹、血管性浮腫、アナフィラキシー）の既往を有する者 25. 薬物依存を有する者又は薬物乱用の既往を有する者 26. アルコール依存を有する者又は過去 5 年以内のアルコール乱用の既往を有する者 27. 手術前 48 時間以内に急性アルコール中毒又はエタノールを摂取した者 28. 急性狭角緑内障の者 29. 妊娠可能な女性においては、許容される避妊方法がない者（定義は選択基準の 6 を参照） 30. 妊婦又は授乳中の女性 31. 治験開始前 30 日以内又は半減期の 7 倍以内（いずれか長い方）に他の治験薬の投与を受けた者又は治験期間中に治験薬の投与が計画されている者 32. 過去にレミマゾラムを投与された者 33. 治験担当医師と十分なコミュニケーションがとれない者 34. 治験担当医師がその他の理由により治験から除外すべきと判断した者
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：530 名（レミマゾラム群：424 名、プロポフォール群：106 名） 【設定根拠】統計学的な目標症例数の設定は実施せず 解析時：23 名（レミマゾラム群：18 名、プロポフォール群：5 名）
治験薬	被験薬：1 バイアル中にレミマゾラムとして 51.0 mg 含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：50002） 対照薬： プロポフォール：10 mg/mL の市販製剤（ロット番号：16HK0044、16IE1180）
併用薬剤	【併用可能薬】 手術中の標準的な併用薬（例：フェンタニル、スフェンタニル、レミフェンタニル、神経筋遮断薬）は、各地域での各薬剤の添付文書の規定に従い投与した。
評価項目/評価基準	【有効性】 ＜主要評価項目＞ ・ 全身麻酔が成功した被験者割合［麻酔維持時間の 85%以上で Narcotrend Index 60 以下で、鎮静作用に対する救済処置薬の使用しなかった被験者割合］ ＜副次評価項目＞ ・ 鎮静作用に対する救済処置薬の使用の有無 ・ 意識消失までの時間 ・ 気管挿管完了までの時間 ・ Narcotrend Index の推移 ・ 術中の覚醒・記憶の有無 ・ 体動の有無 ・ 覚醒までの時間 ・ 抜管までの時間 ・ ICU/PACU 退室までの時間 ・ 退院するまでの期間 ・ オピオイド投与量 ・ 神経筋遮断薬投与量 【安全性】 ・ 循環動態の安定性（麻酔導入開始時間から最後の皮膚縫合の完了までに実際に投与された体重及び時間あたりのノルエピネフリン投与量） ・ 有害事象 - 薬物乱用に関連することが知られている薬剤でみられる作用に関連した有害事象（AESI） - 腎機能及び血液凝固に関連する有害事象（AESI） - その他の有害事象 ・ 心血管系及び呼吸器系パラメータ - 血圧、心拍数 - 麻酔導入時の平均動脈圧のベースライン（麻酔導入時）から 30%超の低下

	- 麻酔導入時の心拍数 50 bpm 未満が 1 分以上継続 - 低心拍出量症候群 - 心拍出量指数と駆出率 - PiCCO®カテーテルで測定したその他のパラメータ - 昇圧剤及び強心剤の使用 - ミルリノンとエピネフリン又はノルエピネフリンの併用 - 血液ガス分析 - 代用血漿剤 ・ 臨床検査（血液）：血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査 ・ 臨床検査（尿）：一般検査項目、粘度 ・ 心筋梗塞 ・ 再挿管 ・ 身体所見 ・ 心電図検査 ・ 認知機能 ・ 術後譫妄 ・ 生活の質（QOL） ・ 薬物動態（PK） ・ 薬剤経済学のモデリングを構築するためのデータ収集
統計的手法	対照薬をプロポフォールのみとすることが治験担当医師に受け入れられなかったこと、並びに規制上及び治験手続上の手順の煩雑さによる各治験実施施設への負担が大きかったことから、本治験は早期に中止した。計画された症例数の 10%未満の登録時点で被験者募集を中止した（登録例数：28、計画例数：530）。治験の早期中止と併せて、治験実施計画書で規定された解析方法（主要評価項目及び主要副次評価項目の確認的検定含む）は、簡略化された統計解析計画に変更した。 ＜解析対象集団＞ Modified intent-to-treat set（mITT）は、無作為化され、治験薬を投与された全ての被験者とした。被験者は、実際の治療にかかわらず、無作為化に応じた投与群に割り当てた。 安全性解析対象集団は、無作為化され、用量にかかわらず治験薬を投与された全ての被験者とした。被験者は、無作為化にかかわらず、実際の治療法に応じた投与群に割り当てた。 安全性解析は、安全性解析対象集団に基づき実施した。有効性解析は、mITT に基づき実施した。Per-protocol population の特定は行わなかった。 解析範囲は限定的で、全て探索的であった。パラメータの種類に合わせ要約統計量を算出した。 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）別に投与群ごとに被験者数及び発現割合を集計した。
治験実施施設	フランス（1 施設）、ドイツ（5 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

表 2.7.6.12-2　試験スケジュール（Part I：Screening 及び Follow-up 期）

Phase	Screening Between Day -21 and Day -1	Cardiac Surgery under General Anesthesia, Day 1	Follow-up Phase From discharge from PACU / ICU until discharge from hospital
Informed Consent	**X**		
Demography, Height, Weight	**X**		
Medical History, ASA Classification	**X**		
Planned Cardiac Surgery	**X**		
Physical Examination	**X**		**X[1]**
Prior / Concomitant Medication	**X**		**X[2]**
Inclusion / Exclusion Criteria	**X**		
Clinical Laboratory[3]	**X**		**X**
Pregnancy Test, if applicable	**X**		
Blood Pressure, Heart Rate	**X**		**X[4]**
12-lead ECG	**X**		**X**
Mini Mental State Examination	**X[5]**		**X[6]**
Quality of Life: EQ-5D-5L	**X[5]**		**X[6]**
Randomization[7]	**X or on Day 1**		
Brice Questionnaire			**X[6]**
Adverse Events			**X**
Arrival at IMC[8]			**X**
Departure from IMC[8]			**X**
Arrival at Normal Ward[8]			**X**
Nu-DESC			**X[9]**
Outcome (Home, Other Hospital)			**X**
Sites in Germany only: ICU 'Aufwandspunkte'[10]			**X**

1. Once before discharge from hospital
2. After an interval of 24 hours after the end of the surgery, multiple dosing schedules over time for the same drug could be documented as 'as needed'
3. See Laboratory Schedule in the study protocol
4. Once daily
5. Preferably not on Day -1
6. Once within the first 24 hours on the normal ward and once within 24 hours prior to discharge from hospital
7. To be performed on Day -1 OR on Day 1 prior to the start of the general anesthesia
8. Date and time (hh:mm, 24-hour clock)
9. Once daily up to Day 7
10. Similar pharmaco-economic information from other countries as available

Abbreviations: ASA = American Society of Anesthesiology; ECG = electrocardiogram; EQ-5D-5L = EuroQol Quality of Life questionnaire type 5D-5L; ICU = Intensive Care Unit; IMC = Intermediate Care Unit; Nu-DESC = Nursing Delirium Screening Scale

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）］Table 2〕

表 2.7.6.12-3　試験スケジュール（Part II：全身麻酔の導入及び維持）

Phase	**In the Surgery Preparation Room** Day 1	**In the Operation Theater** Day 1
Arrival at Unit[1]	**X**	**X**
Departure from Unit[1]	**X**	**X**
Concomitant Medication[2]	**X**	**X**
Study Medication[3]	**X**	**X**
Loss of Consciousness[4]	**X**	
Intubation	**X**	
PiCCO Parameters[5]	**X**	**X**
Narcotrend Index[5]	**X**	**X**
Signs of Awakening[6]	**X**	**X**
Body Motion	**X**	**X**
Adverse Events	**X**	**X**
Start of First Skin Incision[7]		**X**
Sternotomy[7]		**X**
Aortic Cross Clamp: Start, Stop[7]		**X**
Extracorporeal Circulation, Start, Stop[7]		**X**
Completion of Last Skin Suture[7]		**X**
Clinical Laboratory[8]		**X**

1. Date and time (hh:mm, 24-hour clock)
2. Within the documentation of the concomitant medication, additional sedative medication and vasopressors/inotropes were to be explicitly identified as such. All individual changes in the dosage were to be documented.
3. Exact time of first start (hh:mm:ss, 24-hour clock), time of stop (hh:mm, 24-hour clock), exact dose, all changes in dose including time when dose was changed, for boluses: provide reason.
4. Exact time: hh:mm:ss, 24-hour clock
5. Automated recording by PiCCO® system and Narcotrend® system, respectively
6. Once at the end of the induction. During maintenance as needed, at least every 90 minutes
7. Time (hh:mm, 24-hour clock)
8. See Laboratory Schedule in the study protocol

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）］Table 3〕

表 2.7.6.12-4　試験スケジュール（Part 3：回復期及び集中治療室での鎮静期）

Phase	**Recovery** From end of surgery until discharge from PACU / ICU	**On the ICU, Optional** Only for patients who remain on the ICU for more than 4 hours after extubation or who are on mechanical ventilation over > 24 hours after the start of the study medication
Arrival at PACU / ICU[1]	**X**	
Actually Performed Cardiac Surgery	**X**	
Concomitant Medication[2]	**X**	**X**
Study Medication[3]	**X**	**X**
Blood Pressure, Heart Rate		**X[4]**
Narcotrend Index[5]	**X**	
PiCCO Parameters[5]	**X**	
Body Temperature		**X[4]**
Urine Output	**X[6]**	**X**
Laboratory[7]	**X**	**X**
Train of Four[8]	**X**	
RASS	**X[9]**	**X[4]**
Extubation	**X**	
Adverse Events	**X**	**X**
CAM-ICU[10]	**X**	**X**
Departure from PACU / ICU[1]	**X**	

1. Date and time (hh:mm, 24-hour clock)
2. Within the documentation of the concomitant medication, rescue sedative medication and vasopressors were to be explicitly identified as such
3. All changes in dose including time when dose was changed, time of stop (hh:mm, 24-hour clock)
4. Once daily. Only on the first 3 days during the ICU sedation
5. To be disconnected after extubation or after 24 hours after end of the surgery, whichever was earlier.
6. Total urine output (plus volume received from ultrafiltration during induction/maintenance) until and including recovery
7. See Laboratory Schedule in the study protocol
8. Exclusion of residual neuromuscular blockage. To be recorded once immediately prior to stop of study medication
9. After stop of study medication every 15 minutes until RASS was 0 or higher during 2 consecutive measurings
10. Once daily. Preferably between 4pm and 8pm and at least 3 hours after extubation

Abbreviations: CAM-ICU = Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit; ICU = Intensive Care Unit; PACU = Post-anesthesia Care Unit; RASS = Richmond Agitation-Sedation Scale
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）］Table 4〕

2.7.6.12.2　治験の早期中止

本治験における対照薬は、規制当局から要請された対照薬をプロポフォールのみとすることが治験担当医師に受け入れられなかったこと、並びに規制上及び治験手続上の手順の煩雑さによる各治験実施施設への負担が大きかったことから、本治験は早期に中止し、計画された症例数の 10%未満の登録時点で被験者募集を中止した（登録例数：28、計画例数：530）。

2.7.6.12.3　被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を図 2.7.6.12-1 に示す。

28 名の被験者がスクリーニングされ、25 名が無作為化された。全ての被験者が Fast-track に層別された。治験実施計画書からの逸脱及び手術日程の変更により 25 名中 2 名は治験薬が投与されなかった。治験薬を投与された 23 名のうち、レミマゾラム群は 18 名、プロポフォール群は 5 名であった。全 23 名が治験実施計画書に従い治験薬投与を完了した。

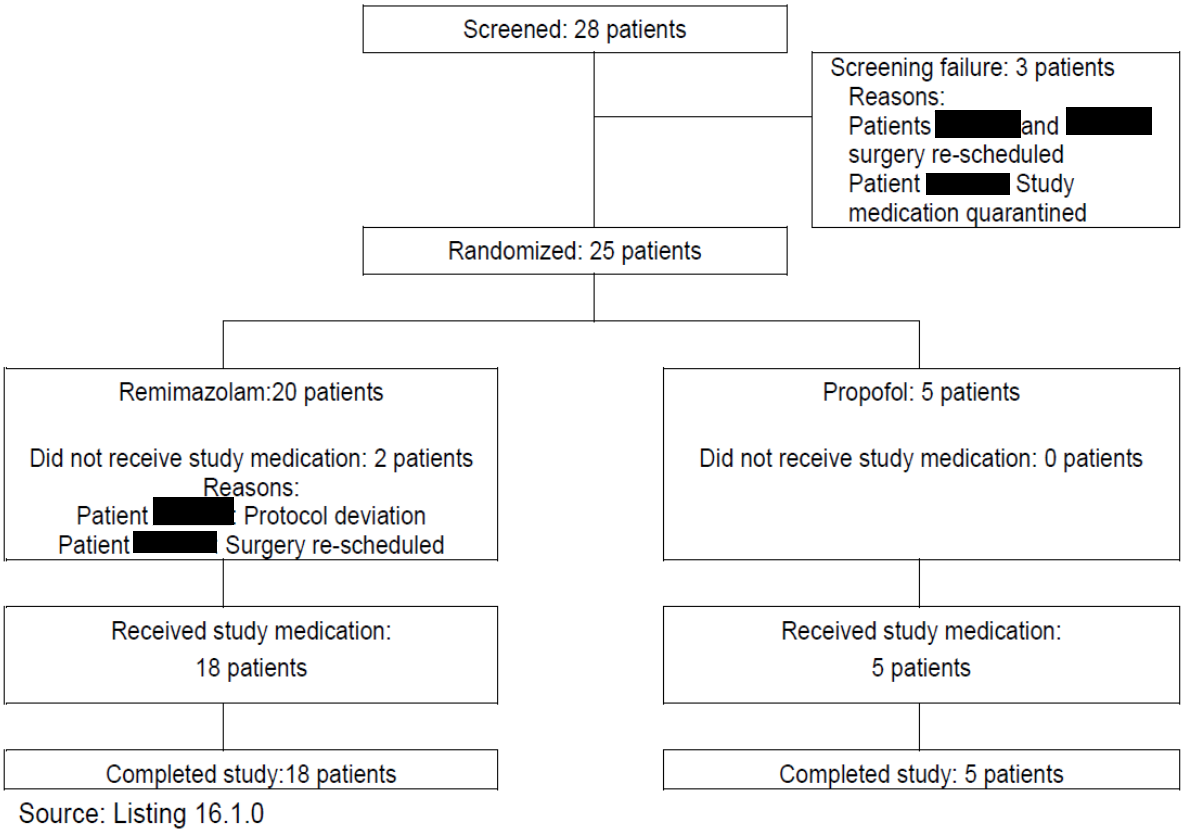


図 2.7.6.12-1　被験者の内訳

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）］Figure 1〕

2.7.6.12.4　解析対象

mITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団はいずれも各 23 名（レミマゾラム群：18 名、プロポフォール群：5 名）であった。

2.7.6.12.5　人口統計学及びベースライン特性

mITT における主な人口統計学及びベースライン特性を表 2.7.6.12-5（年齢）及び表 2.7.6.12-6（ASA 分類）に示す。

被験者 23 名は全例が男性であった。平均年齢（標準偏差）はレミマゾラム群で 63.9（12.47）歳、プロポフォール群で 70.2（6.57）歳であった。

表 2.7.6.12-5　人口統計学及びベースライン特性（年齢）（mITT）

	Remimazolam N = 18	Propofol N = 5
Mean (SD)	63.9 (12.47)	70.2 (6.57)
Median (minimum – maximum)	66.0 (40 – 79)	69.0 (65 - 81)
1st quartile, 3rd quartile	55.0, 74.0	65.0, 71.0

Abbreviations: N = number of randomized patients in treatment group; mITT = modified intent-to-treat set; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）］Table 5〕

表 2.7.6.12-6　人口統計学及びベースライン特性（ASA 分類）（mITT）

	Remimazolam N = 18		Propofol N = 5	
ASA Physical Status Classification	n	%	n	%
ASA classification provided	13	72.2	2	40.0
ASA I – A normal healthy patient	0	0.0	0	0.0
ASA II – A patient with mild systemic disease	1	5.6	0	0.0
ASA III – A patient with severe systemic disease	11	61.1	2	40.0
ASA IV – A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life	1	5.6	0	0.0
ASA V – A moribund patient who is not expected to survive without the operation	0	0.0	0	0.0
ASA VI – A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes	0	0.0	0	0.0

Abbreviations: ASA = American Society of Anesthesiologists; mITT = modified Intent-to-treat set; N = number of randomized patients in treatment group; n = number of patients in category
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）］Table 6〕

2.7.6.12.6　有効性

症例数が限定されたため、妥当な有効性の解析は実施できず、結果の記述的な記載のみとした。

(1) 主要評価項目

全身麻酔が成功した被験者割合を表 2.7.6.12-7 に示す。

全身麻酔が成功した被験者割合は、レミマゾラム群とプロポフォール群で同程度であった。

表 2.7.6.12-7　全身麻酔成功例の被験者割合（mITT）

Successful sedation was defined as: Narcotrend index ≤60 during ≥85% of the maintenance time AND No use of rescue sedative medication	Remimazolam N = 18		Propofol N = 5	
	n	%	n	%
Patients with sedation successful	14	77.8	4	80.0
Patients with sedation not successful	4	22.2	1	20.0
Thereof:				
Narcotrend index ≤60 during <85% of maintenance time	2	11.1	1	20.0
Use of rescue sedative medication	1	5.6	0	0.0
Narcotrend index ≤60 during <85% of maintenance time **AND** use of rescue sedative medication	1	5.6	0	0.0

Abbreviation: mITT = modified Intent-to-treat set; N = number of randomized patients in treatment group; n = number of patients in category
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）］Table 7〕

(2) 副次評価項目

各事象までに要した時間（中央値及び 95%信頼区間）を表 2.7.6.12-8 に示す。

意識消失までの時間（中央値）及び気管挿管完了までの時間（中央値）はプロポフォール群と比較し、レミマゾラム群で長かった。抜管までの時間（中央値）は、特記すべき違いはなかった。ただし、プロポフォール群での 95%信頼区間は広く、投与群間での例数不均衡により、中央値に

基づく分析は困難であった。

退院までの期間（中央値）は、プロポフォール群と比較し、レミマゾラム群で 1 日短かった。症例数が限定されていたものの、プロポフォール群の個々の被験者での退院日は、レミマゾラム群の被験者よりも数日遅かった。

体重あたりのオピオイド平均投与量は両投与群で同程度であった。

麻酔維持期間中、Narcotrend index が 60 以下であった期間の割合（平均値）及び Narcotrend index の理想範囲（60～40）の維持期間（平均値）は、両投与群で同程度であった。

表 2.7.6.12-8　各事象までに要した時間（mITT）

	Remimazolam N = 18	Propofol N = 5
Time to….(Kaplan-Meier analysis)	Median (95% CI)	Median (95% CI)
Loss of consciousness (seconds)	135.0 (89.0 – 161.0)	79.0 (42.0 – 419.0)
Intubation completed (seconds)	385.5 (328.0 – 470.0)	322.0 (277.0 – 590.0)
Extubation (minutes)	37.5 (15.0 – 61.0)	37.0 (2.0 – 200.0)
Discharge from hospital (days)	8.0 (8.0 – 9.0)	9.0 (7.0 – 13.0)
Amounts of opioids administered (μg/kg)	Mean (SD), n	Mean (SD), n
Fentanyl	2.52 (0.276), 9	2.66 (0.088), 3
Sufentanil	1.41 (0.761), 6	0.39 ( ), 1
Remifentanil (non-TCI patients)	86.89 (26.680), 15	92.89 (29.127), 4
Range of Narcotrend index during time of maintenance (MT) of general anesthesia, all patients of mITT, regardless whether primary efficacy endpoint was met or not	Mean (SD), n	Mean (SD), n
Narcotrend index ≤ 60 (% of MT)	87.16 (21.836), 18	90.24 (3.858), 5
Narcotrend index ≤60 and ≥ 40 (% of MT)	13.32 (15.759), 18	17.54 (19.940), 5

Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat set; MT = time of maintenance; N = number of randomized patients in treatment group; n = number of patients in category; SD = standard deviation; TCI = target-controlled infusion

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）］Table 8〕

2.7.6.12.7　安全性

(1) 治験薬の曝露

治験薬の曝露期間の中央値（標準偏差）は、レミマゾラム群が 385.0（126.97）分、プロポフォール群が 381.5（98.07）分、総曝露量の中央値（標準偏差）は、レミマゾラム群が 670.3（340.87）mg、プロポフォール群が 1918.4（786.20）mg であった。

(2) 有害事象

1) 有害事象

治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現状況を表 2.7.6.12-9、TEAE の発現割合を表 2.7.6.12-10、治験薬との関連性別の TEAE 発現割合を表 2.7.6.12-11 に示す。

TEAE の発現割合は、レミマゾラム群で 94.4%（17/18 名）、プロポフォール群で 80.0%（4/5 名）であった。高度の TEAE がレミマゾラム群で 22.2%（4/18 名）に認められた。その他のレミマゾラム群及びプロポフォール群で認められた TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。

レミマゾラム群で PT 別の発現割合が高い TEAE は、胸水［レミマゾラム群：55.6%（10/18 名）、プロポフォール群：40.0%（2/5 名）、以下同順］、次いで睡眠障害［44.4%（8/18 名）、20.0%（1/5 名）］、心房細動［38.9%（7/18 名）、40.0%（2/5 名）］であった。

治験薬との関連性が否定できない TEAE（副作用）の発現割合は、レミマゾラム群で 22.2%（4/18 名）、プロポフォール群で 0.0%（0/5 名）であった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

有害事象又は Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit（CAM-ICU）、又は Nursing Delirium Screening Scale（Nu-DESC）の検査結果として認められた術後譫妄は、レミマゾラム群で 33.3%（6/18 名）に認められた（プロポフォール群では発現なし）。

表 2.7.6.12-9　治療下で発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Remimazolam N = 18		Propofol N =5	
Patients with	n	%	n	%
At least one TEAE	17	94.4	4	80.0
TEAE by maximum severity[1,2]				
Mild	1	5.6	0	0.0
Moderate	12	66.7	4	80.0
Severe	4	22.2	0	0.0
TEAE by relationship to study medication[1,2]				
Related	4	22.2	0	0.0
Not related	13	72.2	4	80.0
TEAE leading to discontinuation of study medication[1]	0	0.0	0	0.0
SAEs[1]	3	16.7	0	0.0
SAEs assessed as related to the study medication	1	5.6	0	0.0

[1]Multiple events per patient possible.
[2]Patients reporting multiple TEAEs within the same SOC/preferred term were included at the highest intensity and strongest relationship.
Abbreviations: N = number of randomized patients in treatment group; n = number of patients in category; SAE = serious adverse event; SAF = safety set; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment-emergent adverse event
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）］Table 10〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.12-10 治療下で発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	Remimazolam (N=18)		Propofol (N=5)		All patients (N=23)	
System Organ Class Preferred Term	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events
At least one treatment-emergent adverse event	17 (94.4%)	108	4 (80.0%)	23	21 (91.3%)	131
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	7(38.9%)	8	0	0	7(30.4%)	8
Anaemia（貧血）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Haemorrhagic anaemia（出血性貧血）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
Leukocytosis（白血球増加症）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
Cardiac disorders（心臓障害）	10(55.6%)	13	2(40.0%)	2	12(52.2%)	15
Atrial fibrillation（心房細動）	7(38.9%)	7	2(40.0%)	2	9(39.1%)	9
Atrial flutter（心房粗動）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Atrial thrombosis（心房血栓症）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Bradycardia（徐脈）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Cardiac failure chronic（慢性心不全）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Pericardial effusion（心嚢液貯留）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Endocrine disorders（内分泌障害）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Hypothyroidism（甲状腺機能低下症）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Eye disorders（眼障害）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Visual impairment（視力障害）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	8(44.4%)	12	0	0	8(34.8%)	12
Constipation（便秘）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
Nausea（悪心）	6(33.3%)	6	0	0	6(26.1%)	6
Vomiting（嘔吐）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.12-10 治療下で発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Remimazolam (N=18)		Propofol (N=5)		All patients (N=23)	
System Organ Class Preferred Term	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events
At least one treatment-emergent adverse event	17 (94.4%)	108	4 (80.0%)	23	21 (91.3%)	131
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	9(50.0%)	12	3(60.0%)	4	12(52.2%)	16
Chest pain（胸痛）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Chills（悪寒）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
Hangover（宿酔）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Impaired healing（治癒不良）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Injection site haemorrhage（注射部位出血）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Oedema（浮腫）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
Pain（疼痛）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Pyrexia（発熱）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Pneumonia（肺炎）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	2(11.1%)	6	2(40.0%)	5	4(17.4%)	11
Anaemia postoperative（術後貧血）	1(5.6%)	1	1(20.0%)	1	2(8.7%)	2
Anaesthetic complication neurological（麻酔による神経系合併症）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Delayed recovery from anaesthesia（麻酔からの覚醒遅延）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Postoperative renal failure（術後腎不全）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Procedural nausea（処置による悪心）	1(5.6%)	1	2(40.0%)	2	3(13.0%)	3
Procedural vomiting（処置による嘔吐）	1(5.6%)	1	2(40.0%)	2	3(13.0%)	3

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.12-10 治療下で発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Remimazolam (N=18)		Propofol (N=5)		All patients (N=23)	
System Organ Class Preferred Term	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events
At least one treatment-emergent adverse event	17 (94.4%)	108	4 (80.0%)	23	21 (91.3%)	131
Investigations（臨床検査）	2(11.1%)	5	1(20.0%)	1	3(13.0%)	6
Blood phosphorus decreased（血中リン減少）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Body temperature increased（体温上昇）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Enterococcus test positive（エンテロコッカス検査陽性）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Inflammatory marker increased（炎症マーカー上昇）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Oxygen saturation decreased（酸素飽和度低下）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Urine output decreased（尿量減少）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	5(27.8%)	6	1(20.0%)	1	6(26.1%)	7
Fluid retention（体液貯留）	2(11.1%)	2	1(20.0%)	1	3(13.0%)	3
Hyperkalaemia（高カリウム血症）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Hypocalcaemia（低カルシウム血症）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Hypokalaemia（低カリウム血症）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Back pain（背部痛）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Nervous system disorders（神経系障害）	2(11.1%)	3	0	0	2(8.7%)	3
Disturbance in attention（注意力障害）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Dizziness（浮動性めまい）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Headache（頭痛）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.12-10 治療下で発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Remimazolam (N=18)		Propofol (N=5)		All patients (N=23)	
System Organ Class Preferred Term	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events
At least one treatment-emergent adverse event	17 (94.4%)	108	4 (80.0%)	23	21 (91.3%)	131
Psychiatric disorders（精神障害）	11(61.1%)	14	1(20.0%)	1	12(52.2%)	15
Agitation（激越）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Delirium（譫妄）	3(16.7%)	3	0	0	3(13.0%)	3
Hallucination（幻覚）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Sleep disorder（睡眠障害）	8(44.4%)	8	1(20.0%)	1	9(39.1%)	9
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	4(22.2%)	4	2(40.0%)	3	6(26.1%)	7
Haematuria（血尿）	1(5.6%)	1	1(20.0%)	1	2(8.7%)	2
Incontinence（失禁）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Oliguria（乏尿）	1(5.6%)	1	1(20.0%)	1	2(8.7%)	2
Renal failure（腎不全）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Urinary incontinence（尿失禁）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	15(83.3%)	16	2(40.0%)	2	17(73.9%)	18
Pleural effusion（胸水）	10(55.6%)	10	2(40.0%)	2	12(52.2%)	12
Pneumothorax（気胸）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Pulmonary congestion（肺うっ血）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Respiratory disorder（呼吸障害）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Respiratory failure（呼吸不全）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.12-10 治療下で発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	Remimazolam (N=18)		Propofol (N=5)		All patients (N=23)	
System Organ Class Preferred Term	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events	No. of patients	No. of events
At least one treatment-emergent adverse event	17 (94.4%)	108	4 (80.0%)	23	21 (91.3%)	131
Vascular disorders（血管障害）	5(27.8%)	6	3(60.0%)	3	8(34.8%)	9
Circulatory collapse（循環虚脱）	1(5.6%)	1	0	0	1(4.3%)	1
Haemorrhage（出血）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2
Hypertension（高血圧）	1(5.6%)	1	2(40.0%)	2	3(13.0%)	3
Hypertensive crisis（高血圧クリーゼ）	0	0	1(20.0%)	1	1(4.3%)	1
Hypotension（低血圧）	2(11.1%)	2	0	0	2(8.7%)	2

(MedDRA version 18.0)
Remarks: - Treatment-emergent AEs are defined as AEs reported during treatment (at or after the start time of treatment administration) that are not present at baseline, or that represent an exacerbation of a condition that is present at baseline. Any AE with an unknown start date and time will be considered treatment-emergent if the event does not discontinue prior to study medication administration
- Percentage based on patient population (N)
- Multiple events per patient possible
- Events were coded according to MedDRA 18.0. Preferred Terms by System Organ Class are displayed.
Program: O:¥remote¥sas_icr_bio_eu¥project¥3190¥paion¥0012¥icr_bio¥dev¥programs¥tables¥T_ae_socpt.sas; 09JAN2017 19:50
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）］Table 14.3.1.2〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.12-11　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	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Patients with at least one treatment-emergent AE	Total	17 (94.4%)	4 (80.0%)	21 (91.3%)
	Related	4 (22.2%)	0	4 (17.4%)
	Not Related	13 (72.2%)	4 (80.0%)	17 (73.9%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	Total	7 (38.9%)	0	7 (30.4%)
	Related	0	0	0
	Not Related	7 (38.9%)	0	7 (30.4%)
Anaemia（貧血）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Haemorrhagic anaemia（出血性貧血）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
Leukocytosis（白血球増加症）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
Cardiac disorders（心臓障害）	Total	10 (55.6%)	2 (40.0%)	12 (52.2%)
	Related	0	0	0
	Not Related	10 (55.6%)	2 (40.0%)	12 (52.2%)
Atrial fibrillation（心房細動）	Total	7 (38.9%)	2 (40.0%)	9 (39.1%)
	Related	0	0	0
	Not Related	7 (38.9%)	2 (40.0%)	9 (39.1%)
Atrial flutter（心房粗動）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Atrial thrombosis（心房血栓症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Bradycardia（徐脈）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Cardiac failure chronic（慢性心不全）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.12-11　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	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Pericardial effusion（心嚢液貯留）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Endocrine disorders（内分泌障害）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Hypothyroidism（甲状腺機能低下症）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Eye disorders（眼障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Visual impairment（視力障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Gastrointestinal　disorders（胃腸障害）	Total	8 (44.4%)	0	8 (34.8%)
	Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Not Related	7 (38.9%)	0	7 (30.4%)
Constipation（便秘）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
Nausea（悪心）	Total	6 (33.3%)	0	6 (26.1%)
	Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Not Related	5 (27.8%)	0	5 (21.7%)
Vomiting（嘔吐）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	Total	9 (50.0%)	3 (60.0%)	12 (52.2%)
	Related	0	0	0
	Not Related	9 (50.0%)	3 (60.0%)	12 (52.2%)
Chest pain（胸痛）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)

表 2.7.6.12-11　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	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Chills（悪寒）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
Hangover（宿酔）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Impaired healing（治癒不良）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Injection site haemorrhage（注射部位出血）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Oedema（浮腫）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
Pain（疼痛）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Pyrexia（発熱）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Pneumonia（肺炎）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	Total	2 (11.1%)	2 (40.0%)	4 (17.4%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	2 (40.0%)	4 (17.4%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.12-11　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	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Anaemia postoperative（術後貧血）	Total	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
Anaesthetic complication neurological（麻酔による神経系合併症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Delayed recovery from anaesthesia（麻酔からの覚醒遅延）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Postoperative renal failure（術後腎不全）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Procedural nausea（処置による悪心）	Total	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
Procedural vomiting（処置による嘔吐）	Total	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
Investigations（臨床検査）	Total	2 (11.1%)	1 (20.0%)	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	1 (20.0%)	3 (13.0%)
Blood phosphorus decreased（血中リン減少）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Body temperature increased（体温上昇）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Enterococcus test positive（エンテロコッカス検査陽性）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Inflammatory marker increased（炎症マーカー上昇）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

表 2.7.6.12-11　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	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Oxygen saturation decreased（酸素飽和度低下）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Urine output decreased（尿量減少）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	Total	5 (27.8%)	1 (20.0%)	6 (26.1%)
	Related	0	0	0
	Not Related	5 (27.8%)	1 (20.0%)	6 (26.1%)
Fluid retention（体液貯留）	Total	2 (11.1%)	1 (20.0%)	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	1 (20.0%)	3 (13.0%)
Hyperkalaemia（高カリウム血症）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Hypocalcaemia（低カルシウム血症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Hypokalaemia（低カリウム血症）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Back pain（背部痛）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Nervous system disorders（神経系障害）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Disturbance in attention（注意力障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.12-11　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	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Dizziness（浮動性めまい）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Headache（頭痛）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Psychiatric disorders（精神障害）	Total	11 (61.1%)	1 (20.0%)	12 (52.2%)
	Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Not Related	8 (44.4%)	1 (20.0%)	9 (39.1%)
Agitation（激越）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Delirium（譫妄）	Total	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Related	3 (16.7%)	0	3 (13.0%)
	Not Related	0	0	0
Hallucination（幻覚）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Sleep disorder（睡眠障害）	Total	8 (44.4%)	1 (20.0%)	9 (39.1%)
	Related	0	0	0
	Not Related	8 (44.4%)	1 (20.0%)	9 (39.1%)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	Total	4 (22.2%)	2 (40.0%)	6 (26.1%)
	Related	0	0	0
	Not Related	4 (22.2%)	2 (40.0%)	6 (26.1%)
Haematuria（血尿）	Total	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
Incontinence（失禁）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Oliguria（乏尿）	Total	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	1 (20.0%)	2 (8.7%)

表 2.7.6.12-11　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	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Renal failure（腎不全）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Urinary incontinence（尿失禁）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	Total	15 (83.3%)	2 (40.0%)	17 (73.9%)
	Related	0	0	0
	Not Related	15 (83.3%)	2 (40.0%)	17 (73.9%)
Pleural effusion（胸水）	Total	10 (55.6%)	2 (40.0%)	12 (52.2%)
	Related	0	0	0
	Not Related	10 (55.6%)	2 (40.0%)	12 (52.2%)
Pneumothorax（気胸）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Pulmonary congestion（肺うっ血）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
Respiratory disorder（呼吸障害）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Respiratory failure（呼吸不全）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Vascular disorders（血管障害）	Total	5 (27.8%)	3 (60.0%)	8 (34.8%)
	Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Not Related	4 (22.2%)	3 (60.0%)	7 (30.4%)
Circulatory collapse（循環虚脱）	Total	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
Haemorrhage（出血）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	0	0	0
	Not Related	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.12-11　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	Relationship	Remimazolam (N=18)	Propofol (N=5)	All patients (N=23)
Hypertension（高血圧）	Total	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
	Related	0	0	0
	Not Related	1 (5.6%)	2 (40.0%)	3 (13.0%)
Hypertensive crisis（高血圧クリーゼ）	Total	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
	Related	0	0	0
	Not Related	0	1 (20.0%)	1 (4.3%)
Hypotension（低血圧）	Total	2 (11.1%)	0	2 (8.7%)
	Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)
	Not Related	1 (5.6%)	0	1 (4.3%)

(MedDRA version 18.0)
Remarks: - Treatment-emergent AEs are defined as AEs reported during treatment (at or after the start time of treatment administration) that are not present at baseline, or that represent an exacerbation of a condition that is present at baseline. Any AE with an unknown start date and time will be considered treatment-emergent if the event does not discontinue prior to study medication administration
- Percentage based on patient population (N)
- Multiple events per patient possible
- Events were coded according to MedDRA 18.0. Preferred Terms by System Organ Class are displayed.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-011 試験（5.3.5.1-3）］Table 14.3.1.3〕

2) 特に注目すべき有害事象

AESI として規定した薬物乱用に関連することが知られている薬剤でみられる作用に関連した TEAE の発現割合は、レミマゾラム群 38.9%（7/18 名）、プロポフォール群で 0.0%（0/5 名）であった。

腎機能不全、腎不全、及び出血性疾患を示す TEAE の発現割合は、レミマゾラム群 44.4%（8/18 名）、プロポフォール群 40.0%（2/5 名）であった。いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。

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

重篤な TEAE は、プロポフォール群 5 名では発現せず、レミマゾラム群では 18 名中 3 名（16.7%）に認められた。このうち、1 名に発現した譫妄（78 歳、16 日以内に回復、入院期間延長による重篤）は、治験薬と関連性が否定できないと判断され、医学的に重要とされた。

これら重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.12.9 項に示す。

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

麻酔導入時の平均動脈圧のベースラインから 30%超の低下は、レミマゾラム群では 18 名中 1 名（5.6%）に認められた（プロポフォール群発現なし）。麻酔導入時の心拍数が 50 bpm 未満となった被験者はいずれの投与群でもみられなかった。

(4) 臨床検査

腎機能に関連する臨床検査結果と発現した TEAE を併合した分析では、投与群間に顕著な違いはなかった。尿粘度の分析では、gelatin polysuccinate を含有する薬剤との同時投与により、レミマゾラムの総投与量が 1000 mg を超えた後、2 名で 1 mPa*s 超の粘度増加を示した。

(5) 昇圧剤の使用

手術終了時までに治験薬と併用されたノルエピネフリンの総投与量の平均（標準偏差）は、レミマゾラム群で 628.8（477.49）ng/kg/分、プロポフォール群で 1453.6（1160.37）ng/kg/分であり、プロポフォール群と比較し、レミマゾラム群におけるノルエピネフリンの投与量は少なかった。

(6) 心電図検査

QTcB 及び QTcF を含む心電図の解析では、投与群間に明らかな差異はなかった。

(7) 術後譫妄

スクリーニング時、術後、退院前のミニメンタルステート検査（MMSE）スコアを分析した結

果、投与群間の認知機能に差異はなかった。

2.7.6.12.8　結論

本治験は、目標被験者数 530 名に対し、レミマゾラムを 18 名、プロポフォールを 5 名にそれぞれ投与した時点で早期に中止した。早期中止理由は、規制当局の要請に基づき対照薬をプロポフォールのみとしたことが治験担当医師に受け入れられなかったこと及び規制上・治験手続上の手順の煩雑さによる各治験実施施設への負担が大きかったことであった。少数の被験者から得られた結果に基づき、有効性に関する結論を導くことは困難であり、プロポフォールとの比較によるレミマゾラムの一般的な安全性に関する非常に限られた結論が得られたのみであった。

(1) 有効性の結論

本治験に組み入れられた 23 名から得られたデータは、レミマゾラムの有効性が、全身麻酔が成功した被験者割合、抜管までの時間、退院までの期間、麻酔維持期間中の Narcotrend index が 60 以下であった時間の割合、Narcotrend index の理想範囲（60～40）の維持期間において、プロポフォールと同程度であることを示した。意識消失及び気管挿管完了までの時間については、本治験で得られた限定された範囲のデータではあるが、プロポフォール群と比較し、レミマゾラム群で長い可能性が示唆された。

(2) 安全性の結論

ほとんどの TEAE の発現割合は投与群間で同程度であったが、限られた被験者数での結果であり、臨床的意義は明らかではなかった。

手術終了時までに治験薬と併用された体重あたりのノルエピネフリンの総投与量の平均（標準偏差）は、レミマゾラム群で 628.8（477.49）ng/kg/分、プロポフォール群で 1453.6（1160.37）ng/kg/分であり、レミマゾラム群での良好な循環動態の安定性が示された。

心電図及び認知機能については、投与群間での差異はなかった。

2.7.6.12.9　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

(1) 治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象の叙述を以下に示す。

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム群
年齢：7[redacted]歳	手術：冠動脈バイパス術（3 回を予定）
性別：男性（白人） ASA 分類：III	既往歴：虫垂切除（19[redacted] 年）、憩室及び開腹術（19[redacted] 年）、冠動脈疾患及び高血圧（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～継続中）、肛門直腸静脈瘤（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、慢性心不全、難聴、加齢黄斑変性、食物アレルギー、季節性アレルギー、高脂血症、2 型糖尿病、頚動脈狭窄、記憶障害（全て継続中） 酒量：中等度

事象名（PT）：Delirium（譫妄）

重篤性：入院又は入院期間延長/医学的に重要な事象	転帰：回復	治験薬との関連性：関連あり

経緯：

投与1日目* ：7 時 32 分～12 時 44 分までレミマゾラムの投与を受けた。レミマゾラムの総投与量は 327 mg であった。

投与2日目* ：被験者は譫妄を発現した。治験依頼者による関連性の評価は、おそらく関連なしであった。高齢者、動脈硬化性心疾患及び糖尿病の合併症といった異なる交絡因子があったことに加え、バイパス術は心臓手術後に頻繁に起こり得る循環系の障害及び認知機能障害などの一般的なストレス要因を引き起こす。当該事象の治療のためハロペリドール、ロラゼパム、及びピパンペロンを投与した。

投与17日目* ：当該事象は消失した。当該被験者より報告された非重篤な有害事象は、胸水、血尿、及び出血性貧血であった。

(MedDRA version 18.0)

(2) 治験薬との関連性が否定された重篤な有害事象の叙述を以下に示す。

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム群
年齢：7[redacted] 歳	手術：大動脈弁及び上行大動脈の置換術
性別：男性（白人）	既往歴：膝関節形成（20[redacted] 年～継続中）、慢性心不全（20[redacted] 年～継続中）、冠動脈硬化症（20[redacted] 年～継続中）、大動脈弁閉鎖不全症（20[redacted] 年～継続中）、大動脈瘤（20[redacted] 年[redacted] 月～継続中）、心不全（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）、肺腫瘤（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、左脚ブロック、うっ血性心筋症、高尿酸血症、高血圧（全て継続中） 酒量：中等度

事象名（PT）：Postoperative renal failure, Anaemia postoperative, Pleural effusion, Pneumothorax（術後腎不全、術後貧血、胸水、気胸）

重篤性：life threatening/入院又は入院期間延長/医学的に重要な事象	転帰：回復/不明	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：7 時 41 分～14 時 13 分までレミマゾラムを投与された。レミマゾラムの総投与量は 292 mg であった。17 時 30 分、被験者は術後腎不全（高度）を発現した。当該事象は、生命を脅かす、入院の長期化、及び医学的に重要とされた。当該事象の治療のためフロセミド及びトラセミドを投与し、透析も実施した。当該事象は　投与8日目* に消失し、転帰は回復とされた。

投与2日目* ：15 時 00 分、被験者は術後貧血（高度）を発現した。当該事象は、医学的に重要とされた。当該事象の治療のため、濃縮赤血球、凝固因子、新鮮凍結血漿を投与した。当該事象の転帰は不明とされた。

投与2日目* ：12 時 42 分、被験者は胸水（高度）を発現した。当該事象は、医学的に重要とされた。当該事象の治療のため、左側胸腔チューブを挿入した。当該事象は、　投与31日目* に消失し、転帰は回復とされた。

投与2日目* ：19 時 20 分、被験者は気胸（高度）を発現した。当該事象は、生命を脅かす、入院の長期化、及び医学的に重要とされた。当該事象の治療のため、右側胸腔チューブを挿入し、硫酸テルブタリンを投与した。当該事象は　投与6日目* に消失し、転帰は回復とされた。

治験薬との関連性の評価は、全ての事象が関連なしと判断された。

当該被験者より報告された非重篤な有害事象は、白血球増加症、激越、低血圧、麻酔による神経系合併症、心房細動、心房粗動、麻酔からの覚醒遅延、悪心、便秘、血中リン減少、及びエンテロコッカス検査陽性であった。

*情報提供時に置換

<レミマゾラムベシル酸塩>

被験者番号：[redacted]	投与群：レミマゾラム群	
年齢：5[redacted] 歳	手術：冠動脈バイパス術（2 回を予定）	
性別：男性（白人） ASA 分類：III	既往歴：心筋梗塞（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）、拡張機能障害、虚血性心筋症、駆出率減少（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日～継続中）、瞳孔不同、タバコ乱用、慢性腎臓病、肺高血圧症、高血圧（いずれも継続中） 酒量：中等度	
事象名（PT）：Impaired healing（治癒不良）		
重篤性：入院又は入院期間延長	転帰：回復	治験薬との関連性：関連なし

経緯：

投与1日目* ：被験者は 7 時 51 分～14 時 59 分までレミマゾラムの投与を受けた。レミマゾラムの総投与量は 527.5 mg であった。

投与7日目* ：被験者は治癒不良（中等度）を発現した。当該事象治療のため胸骨切開修復、セフロキシム、クリンダマイシン、ドキシサイクリンを投与した。

投与26日目* ：当該事象は消失した。当該被験者より報告された非重篤な有害事象は、心房細動、高血圧、幻覚、睡眠障害、貧血、発熱、徐脈、浮腫、出血、及び高カリウム血症であった。

(MedDRA version 18.0)

*情報提供時に置換

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

2.7.6.13.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.13-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.13-2 に示す。

表 2.7.6.13-1 試験方法の概略

<table>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>ONO-2745-03</td></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>ONO-2745 前期第 II 相試験
全身麻酔を施行する手術患者を対象とした非盲検探索的試験</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>前期第 II 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行する手術患者を対象に、ONO-2745 の麻酔導入及び麻酔維持における有効性、安全性及び薬物動態を探索的に検討する。</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>非盲検、非対照、探索的、用量検討</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>本治験は日本人の非高齢者（20 歳以上 65 歳未満）55 名及び高齢者（65 歳以上）30 名を対象とした非盲検、用量検討試験であり、Part A（Step A1～A4）、Part B、Part C（Step C1～C3）、及び Part D から成るデザインとした。
治験期間を通して有効性及び安全性を検討すると共に、薬物動態（PK）を探索的に検討した。

【用法・用量】
＜Part A（Step A1～A4）＞
<table>
<tr><td>Step</td><td>A1</td><td>A2</td><td>A3</td><td>A4</td></tr>
<tr><td>麻酔導入速度</td><td>6 mg/kg/h</td><td>12 mg/kg/h</td><td>21 mg/kg/h</td><td>30 mg/kg/h</td></tr>
<tr><td>最大投与時間</td><td>5 分</td><td>2 分 30 秒</td><td>1 分 25 秒</td><td>1 分</td></tr>
</table>
非高齢者 25 名を対象に、表に示す各 Step の麻酔導入速度で意識消失（肩を揺すったときの反応が消失した時点）が認められるまで、あるいは各 Step の最大投与時間まで静脈内持続投与した。意識消失後に投与速度を 1 mg/kg/h に変更し、気管挿管完了まで静脈内持続投与を行った（患者の状態に応じて投与速度を適宜増減、上限 2.5 mg/kg/h）。気管挿管完了後、麻酔維持はセボフルランを用いた。
＜Part B＞
非高齢者 30 名を対象に、12 mg/kg/h の麻酔導入速度で意識消失が認められるまで、あるいは最大投与時間まで静脈内持続投与した。意識消失後に投与速度を 1 mg/kg/h に変更して麻酔維持を開始し、患者の状態に応じて投与速度を適宜増減した（上限 2.5 mg/kg/h）。
＜Part C（Step C1～C3）＞
<table>
<tr><td>Step</td><td>C1</td><td>C2</td><td>C3</td></tr>
<tr><td>麻酔導入速度</td><td>4 mg/kg/h</td><td>8 mg/kg/h</td><td>12 mg/kg/h</td></tr>
<tr><td>最大投与時間</td><td>1 分 30 秒</td><td>3 分 45 秒</td><td>2 分 30 秒</td></tr>
</table>
高齢者 20 名を対象に、表に示す各 Step の麻酔導入速度で意識消失が認められるまで、あるいは各 Step の最大投与時間まで静脈内持続投与した。意識消失後に投与速度を 1 mg/kg/h に変更し、気管挿管完了まで静脈内持続投与を行った（患者の状態に応じて投与速度を適宜増減、上限 2.5 mg/kg/h）。気管挿管完了後、麻酔維持はセボフルランを用いた。
＜Part D＞
高齢者 10 名を対象に、4 mg/kg/h の麻酔導入速度で意識消失が認められるまで、あるいは最大投与時間まで静脈内持続投与した。意識消失後に投与速度を 1 mg/kg/h に変更して麻酔維持を開始し、患者の状態に応じて投与速度を適宜増減した（上限 2.5 mg/kg/h）。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>【対象】
Part A 及び Part B：麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行予定の手術患者（非高齢者）
Part C 及び Part D：麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行予定の手術患者（高齢者）

【選択基準】
1. 年齢（同意取得時）：20 歳以上 65 歳未満（Part A 及び Part B）
65 歳以上（Part C 及び Part D）</td></tr>
</table>

2. 性別：不問
3. 麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行予定の手術患者
4. 少なくとも手術前日から手術翌日までの 3 日間、入院を予定する者
5. ASA 分類：I～II
6. 妊娠可能な女性の場合、妊娠検査（血清又は尿）が陰性、かつ治験期間中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した。

【除外基準】
1. 治験薬投与期間中に脊髄くも膜下麻酔あるいは硬膜外麻酔を必要とする者
2. 重篤な呼吸器系、循環器系、中枢神経系、消化器系、肝臓、腎臓、造血機能、及び内分泌機能などの疾患を有する者で、治験責任医師又は治験分担医師が安全性上、本治験の対象として不適当と判断した者
3. 緊急手術の者
4. 大侵襲手術（心臓血管手術、開頭手術、食道切除術、肝切除術、移植など）を施行予定の者
5. 予定手術時間が 1 時間未満あるいは 8 時間以上の者（Part B 及び Part D のみ）
6. ベンゾジアゼピン系薬剤又はフルマゼニルに対し過敏症の既往のある者
7. 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、セボフルラン、又は他の麻酔薬の成分に対し過敏症の既往のある者
8. 急性狭隅角緑内障の者
9. 重症筋無力症又は筋無力症候群の者
10. ショック又は昏睡状態の者
11. 急性アルコール中毒の者
12. 過去にハロゲン化麻酔剤を使用して、黄疸又は原因不明の発熱がみられた者（Part A 及び Part C のみ）
13. 頭部外傷、脳腫瘍などによる昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい者
14. 痙攣発作の既往歴のある者
15. 気管支喘息を合併している者
16. 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
17. 脳に器質的な異常のある者
18. 以下の薬剤を治験薬投与前 24 時間以内に使用した者
    - 超短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤（トリアゾラム、フルタゾラムなど）
19. 以下の薬剤を治験薬投与前 48 時間以内に使用した者
    - 短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム、ブロチゾラム、ロルメタゼパム、リルマザホン塩酸塩水和物、エチゾラム、トフィソパム、クロチアゼパムなど）
20. 以下の薬剤を治験薬投与前 7 日間以内に使用した者
    - 中長時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤（ニトラゼパム、エスタゾラム、クアゼパム、ハロキサゾラム、フルラゼパム塩酸塩、アルプラゾラム、ロラゼパム、ブロマゼパム、フルジアゼパム、ジアゼパム、クロナゼパム、ロフラゼプ酸エチル、フルトプラゼパム、クロバザム、フルニトラゼパム、ニメタゼパムなど）
21. 治験薬投与前に禁止される薬剤を使用した者
22. 短顎、小顎、出歯など又は関節リウマチ、頸椎・頸髄損傷などにより経口による気管挿管が困難と予測される者
23. 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
24. 重篤なアレルギー既往のある者
25. 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
26. 血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上の者
27. 薬物依存、アルコール依存を合併している、あるいは既往歴のある者
28. 授乳中の者
29. 他の全ての治験薬（臨床研究を含む）の投与終了後 120 日を経過していない者
30. 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
31. 過去に本治験薬と同一成分の薬剤の投与を受けた者

	32. 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：60～90 名〔Part A：10～25 名（各 Step 5～10 名）、Part B：30 名、Part C：10～25 名（各 Step 5～10 名）、Part D：10 名〕 【設定根拠】 ＜Part A 及び Part C＞ 本治験の必要被験者数は、探索的に同一投与速度で最大 10 名とし、麻酔導入に対する評価を行うこととした。 ＜Part B＞ 本治験の必要被験者数は、本剤により麻酔維持が 90%の確率で成功すると仮定したとき、95.8%の確率で麻酔維持が失敗する被験者が 1 名以上検出される 30 名とした。 ＜Part D＞ 本治験の必要被験者数は、探索的に 10 名とし、麻酔維持に対する評価を行うこととした。 解析時：登録例数：85 名（Part A：25 名、Part B：30 名、Part C：20 名、Part D：10 名） 安全性解析対象集団採用例数：85 名 主たる解析対象集団〔治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）〕採用例数：75 名 副次的な解析対象集団〔最大の解析対象集団（FAS）〕採用例数：85 名
治験薬	被験薬：1 バイアル中に ONO-2745 として 60 mg 含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：X121P）
併用薬剤	【併用可能薬】 ＜麻酔導入時＞ ・ 酸素：6 L/min（吸入） ・ レミフェンタニル塩酸塩 ONO-2745 の投与開始 5 分前から気管挿管完了まで 0.25 μg/kg/min（静脈内持続投与） ・ ロクロニウム臭化物 意識消失が認められた後、0.6 mg/kg（上限 0.9 mg/kg）（静脈内投与） ＜麻酔維持時（気管挿管完了後）＞ Part A 及び Part C ・ セボフルラン：治験実施医療機関の通常手順 Part B 及び Part D ・ 酸素：30%以上で維持（吸入） ・ レミフェンタニル塩酸塩 0.25～2.0 μg/kg/min（静脈内持続投与）、浅麻酔時には 0.5～1.0 μg/kg を 2～5 分間隔で追加単回投与（静脈内投与） ・ ロクロニウム臭化物 必要に応じて 0.1～0.2 mg/kg（静脈内投与）又は 7 μg/kg/min（静脈内持続投与） ・ リドカイン 必要に応じて、動脈穿刺部位への皮下投与、皮膚切開時の浸潤麻酔、カテーテル挿入時の表面麻酔・浸潤麻酔、及び硬膜外カテーテル挿入時のテスト目的（2 mL 以下に限定）のみ使用可能（局所投与） ・ フェンタニルクエン酸塩 手術終了 10 分前以降を目安に必要に応じて（静脈内投与） ・ 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） 【併用禁止薬】 ＜治験薬投与前日から治験薬投与期間中に禁止される薬剤＞ ・ 全ての麻酔前投薬（ミダゾラム、ジアゼパム、アトロピン硫酸塩、塩酸ヒドロキシジンなど） ・ 治験薬投与前及び治験薬投与期間中に使用する薬剤に規定した以外の静脈麻酔剤、吸入麻酔剤、鎮痛剤、筋弛緩剤、局所麻酔剤、及び筋弛緩回復剤 ・ 全ての抗不安薬及び睡眠薬 ＜観察期間中及び治験薬投与終了後から最終観察又は治験中止時まで禁止される薬剤＞

	・ Part A、Part B、Part C、及び Part D：ONO-2745 以外の治験薬 ・ Part B 及び Part D：鎮静作用を有する麻酔剤（プロポフォール、ミダゾラム、チオペンタールナトリウム、ケタミン塩酸塩、セボフルラン、イソフルランなど） 【救済処置薬】 1. フルマゼニル 緊急的に ONO-2745 による鎮静の解除を図る必要があると判断された場合に、静脈内投与することができることとした。 2. ONO-2745 の静脈内急速投与（Part B 及び Part D） 麻酔維持中に覚醒徴候（体動、血圧・脈拍数の変動、流涙、発汗など）が認められ、緊急対処が必要と判断される場合には、麻酔導入時に投与した投与速度で最大 1 分間の静脈内急速投与を行うことができることとした。 3. 有害事象に対する処置 麻酔中の血圧又は心拍数の変動に対して、以下の基準を目安に有害事象に対する処置を行うことができることとした。 ・ 血圧低下（収縮期血圧が連続する 2 観測点以上で 70 mmHg 未満に低下）：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など ・ 血圧上昇（収縮期血圧が連続する 2 観測点以上で 180 mmHg 以上に上昇）：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 40 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 120 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 4. レミフェンタニル 麻酔導入時に鎮痛作用が不十分な場合は、レミフェンタニル塩酸塩の投与速度を最大 1.0 μg/kg/分まで増量できることとした。
評価項目/評価基準	【有効性】 主要評価項目は設定しなかった。 1. 治験薬投与により意識消失が認められ、気管挿管を完了した患者割合 2. 治験薬投与開始から意識消失までの時間 3. 各時点の BIS 値 4. 麻酔維持中に鎮静作用に対する救済処置なしで手術を終了することができた患者割合（Part B 及び Part D のみ） 5. 治験薬投与終了から覚醒（開眼、生年月日を言える）までの時間（Part B 及び Part D のみ） 6. 治験薬投与終了から抜管までの時間（Part B 及び Part D のみ） 7. 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（Part B 及び Part D のみ） 8. 意識消失後、手術終了までの覚醒徴候（Part B 及び Part D のみ） 9. 麻酔中の記憶の有無（Part B 及び Part D のみ） 10. 麻酔深度の調節性（Part B 及び Part D のみ） 【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・脈拍数（臥位）、呼吸数、体温（深部温）、SpO_2、及び $EtCO_2$（Part B 及び Part D のみ）〕 5. 心電図検査（安静時 12 誘導心電図及びモニター心電図） 6. 治験薬投与部位の観察 7. 興奮状態の観察 【薬物動態】 ＜Part B 及び Part D＞ 血漿中 ONO-2745 及び ONO-IN-252 濃度（静脈から採血）
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 PPS とし、副次的な解析対象集団を FAS とした。

	＜解析方法＞ 1～3 は、Part A の至適と考えられる投与速度と Part B を併合した解析を実施した。また同様に Part C の至適と考えられる投与速度と Part D を併合した解析も実施した。 ・ 1、4、8、9 は、各評価項目に対する割合及び 95%信頼区間を算出した。 ・ 2、5～7 は要約統計量を算出した。 ・ 3 は時点ごとに要約統計量を算出した。 ・ 10 は分布を算出した。 ・ 5～7 は治験薬投与終了から各イベントが発現するまでの Kaplan-Meier 曲線を描いた。なお、フルマゼニルが投与された被験者は、投与時点で脱落と扱う解析も実施した。 【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。ただし、安全性情報の報告は治療期用治験薬が投与された全ての被験者について行った。 ＜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算出した。有害事象は最新の MedDRA/J（Ver.14.0J）を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に被験者数及び発現割合を集計した。 2. 有害事象の分類（自覚症状、他覚所見、及び一般臨床検査）は、治験薬との関連性別、重症度別、SOC、PT 別などの集計を行った。 3. 一般臨床検査について、時点ごとに連続量の項目は実測値及びベースラインからの変化量の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、臨床検査の異常値の割合について算出した。 4. 理学的検査〔血圧・脈拍数（臥位）、呼吸数、体温（深部温）、SpO_2、及び $EtCO_2$（Part B 及び Part D のみ）〕について、時点ごとに実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。 5. 心電図検査（安静時 12 誘導心電図、モニター心電図）について、異常変動の割合を算出した。また、心電図パラメータは、要約統計量及び頻度分布を算出した。 6. 治験薬投与部位の観察及び興奮状態の観察について、治験薬との関連性別、重症度別などの集計を行った。 7. 鎮静作用に対する救済処置の有無及び内容を集計した。また、血圧低下に対する救済処置の有無と回数について集計を行った。
治験実施施設	日本（1 施設）
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）～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

表 2.7.6.13-2　試験スケジュール

＜Part A 及び Part C＞

		観察期	1 日目（投与前）				1 日目（投与開始後）							2 日目（投与開始後 24 時間）	治験薬投与中止時	治験中止時 [8]
					麻酔導入						麻酔維持	抜管、回復期間	退室時			
		-28 日～	入室前	入室後	-5 分	投与開始直前	0 分	意識消失	意識消失後	気管挿管	手術開始～手術終了					
入室前	文書同意取得	○														
	患者背景	○														
	身長・体重 [1]	○														
薬剤など	治験薬投与						←	—	—	→						
	酸素投与			←	—	—	—	—	—	→						
	レミフェンタニル塩酸塩投与				←	—	—	—	—	→						
	ロクロニウム臭化物投与							↔								
	TOF ウォッチ								○[5]							
	セボフルラン吸入										←	—	→			
	併用薬剤などの実施状況の記録						←	—	—	—	—	—	—	→	○	○
	救済処置の実施状況の記録						←	—	—	→					○	○
安全性評価	有害事象						←	—	—	—	—	—	—	→	○	○
	治験薬投与部位の観察						←	—	—	—	—	—	—	→	○	○
	興奮状態の観察						←	→								
	臨床検査（採血・採尿）		○[4]										○			○
	血圧・脈拍数（臥位）			*	—	*		*	*[6]	*[7] →				○	○	○
	呼吸数			*	—	*		*	*[6]	*[7] →					○	○
	体温（深部温）			○						○[7]					○	○
	モニター心電図			←	—	—	—	—	—	→						
	12 誘導心電図		○										○			○
	SpO_2			*	—	*		*	*[6]	*[7] →					○	○
有効性評価	カウントストップ [2]						←	→								
	肩を揺すったときの反応 [3]						←	→								
	BIS 値			*	—	*		*	*[6]	*[7] →					○	

* 各測定ポイントでのデータを記録した。

1）体重は治験薬投与 7 日前から治験薬投与前までの期間に測定した。　2）応答がなくなるまで実施した。　3）カウントストップ（応答なし）を確認後、5 秒ごとを目安に反応がなくなるまで実施した。　4）治験薬投与開始前 7 日から治験薬投与 1 日目（レミフェンタニル塩酸塩投与開始前）までに実施した。　5）ロクロニウム臭化物投与 2 分後に、TOF 比 0 を確認し気管挿管を行った。　6）意識消失後 2 分のデータを記録した。　7）気管挿管直後のデータを記録した。　8）可能な場合は実施した。

表 2.7.6.13-2　試験スケジュール（続き）

＜Part B 及び Part D＞

		観察期	1 日目（投与前）		1 日目（投与開始後）									2 日目（投与開始後 24 時間）	治験薬投与中止時	治験中止時[18]
			入室前	入室後	麻酔導入						麻酔維持	治験薬投与終了～抜管、回復期間	退室時[17]			
		-28 日～			-5 分	投与開始直前	0 分	意識消失	意識消失後	気管挿管	手術開始～手術終了					
入室前	文書同意取得	○														
	患者背景	○														
	身長・体重[1]	○														
薬剤など	治験薬投与						←	—	—	—	—[10]→					
	酸素投与			←	—	—	—	—	—	—	—→					
	レミフェンタニル塩酸塩投与				←	—	—	—	—	—	—[10]→					
	ロクロニウム臭化物投与							↔		↔						
	TOF ウォッチ							○[7]								
	フェンタニルクエン酸塩投与										↔[11]					
	スガマデクスナトリウム投与										↔[12]					
	併用薬剤などの実施状況の記録						←	—	—	—	—	—	—	→	○	○
	救済処置の実施状況の記録						←	—	—	—	—→				○	○
安全性評価	有害事象						←	—	—	—	—	—	—	→	○	○
	治験薬投与部位の観察						←	—	—	—	—	—	—	→	○	○
	興奮状態の観察						←	→								
	臨床検査（採血・採尿）		○[6]									○				○
	血圧・脈拍数（臥位）			←*		*		*	*[8]	*[9]	*[13]	*[15]	→	○	○	○
	呼吸数			←*		*		*	*[8]	*[9]	*[13]	*[15]	→		○	○
	$EtCO_2$									*[9]	*[13]	*[15]			○	○
	体温（深部温）			○						*[9]	*[13]	*[15]			○	○
	モニター心電図			←	—	—	—	—	—	—	—	—	→			
	12 誘導心電図		○									○				○
	SpO_2			←*		*		*	*[8]	*[9]	*[13]	*[15]	→		○	○
有効性評価	カウントストップ[2]						←	→								
	肩を揺すったときの反応[3]						←	→								
	BIS 値			←*		*		*	*[8]	*[9]	*[13]	*[15]	→		○	
	開眼時間[4]											↔				
	生年月日を言えた時間[5]											○				
	抜管時間・退室時間											↔				
	覚醒の有無								←	—	—→					
	記憶の有無												○	○		○

表 2.7.6.13-2　試験スケジュール（続き）

		観察期	1 日目（投与前）				1 日目（投与開始後）							2 日目（投与開始後 24 時間）	治験薬投与中止時	治験中止時[18]
		-28 日～	入室前	入室後	麻酔導入						麻酔維持	治験薬投与終了～抜管、回復期間	退室時[17]			
					-5 分	投与開始直前	0 分	意識消失	意識消失後	気管挿管	手術開始～手術終了					
PK	薬物動態用採血										＊[14]	○[16]			○[16]	

＊ 各測定ポイントでのデータを記録した。　1）体重は治験薬投与 7 日前から治験薬投与前までの期間に測定した。　2）応答がなくなるまで実施した。　3）カウントストップ（応答なし）を確認後、5 秒ごとを目安に反応がなくなるまで実施した。　4）治験薬投与終了後から 30 秒ごとを目安に確認した。　5）開眼後から 30 秒ごとを目安に確認した。　6）治験薬投与開始前 7 日から治験薬投与 1 日目（レミフェンタニル塩酸塩投与開始前）までに実施した。　7）ロクロニウム臭化物投与 2 分後に、TOF 比 0 を確認し気管挿管を行った。　8）意識消失後 2 分のデータを記録した。　9）気管挿管直後のデータを記録した。　10）手術終了後、TOF 比が 0.9 以上であることを確認し投与を終了した。　11）手術終了 10 分前を目安に投与した。　12）手術終了時を目安に投与した。　13）気管挿管後から 5 分ごと、及び治験薬投与終了直前のデータを記録した。　14）気管挿管後 5 分（目安）、治験薬の投与速度変更後 5 分以内、及び投与終了直前に実施した。　15）治験薬投与終了後から退室が可能と判断されるまで 5 分ごとのデータを記録した。ただし、$EtCO_2$ 及び体温については、抜管前まで測定し記録した。　16）治験薬投与終了（又は中止）後 5～60 分を目安に実施した。　17）退室が可能と判断されたときとした。　18）可能な場合は実施した。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］9.1.6.1〕

2.7.6.13.2　　被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を図 2.7.6.13-1 に示す。

本治験において組み入れられた被験者は 85 名（Part A 25 名、Part B 30 名、Part C 20 名、及び Part D 10 名）であり、治験薬未投与例はなかった。Part A 及び Part C における全ての被験者の観察が終了後、治験責任医師及び医学専門家との協議により、安全性及び有効性の観点から至適と考えられる麻酔導入速度として、Part B では 12 mg/kg/h、Part D では 4 mg/kg/h を選択した。

<レミマゾラムベシル酸塩>

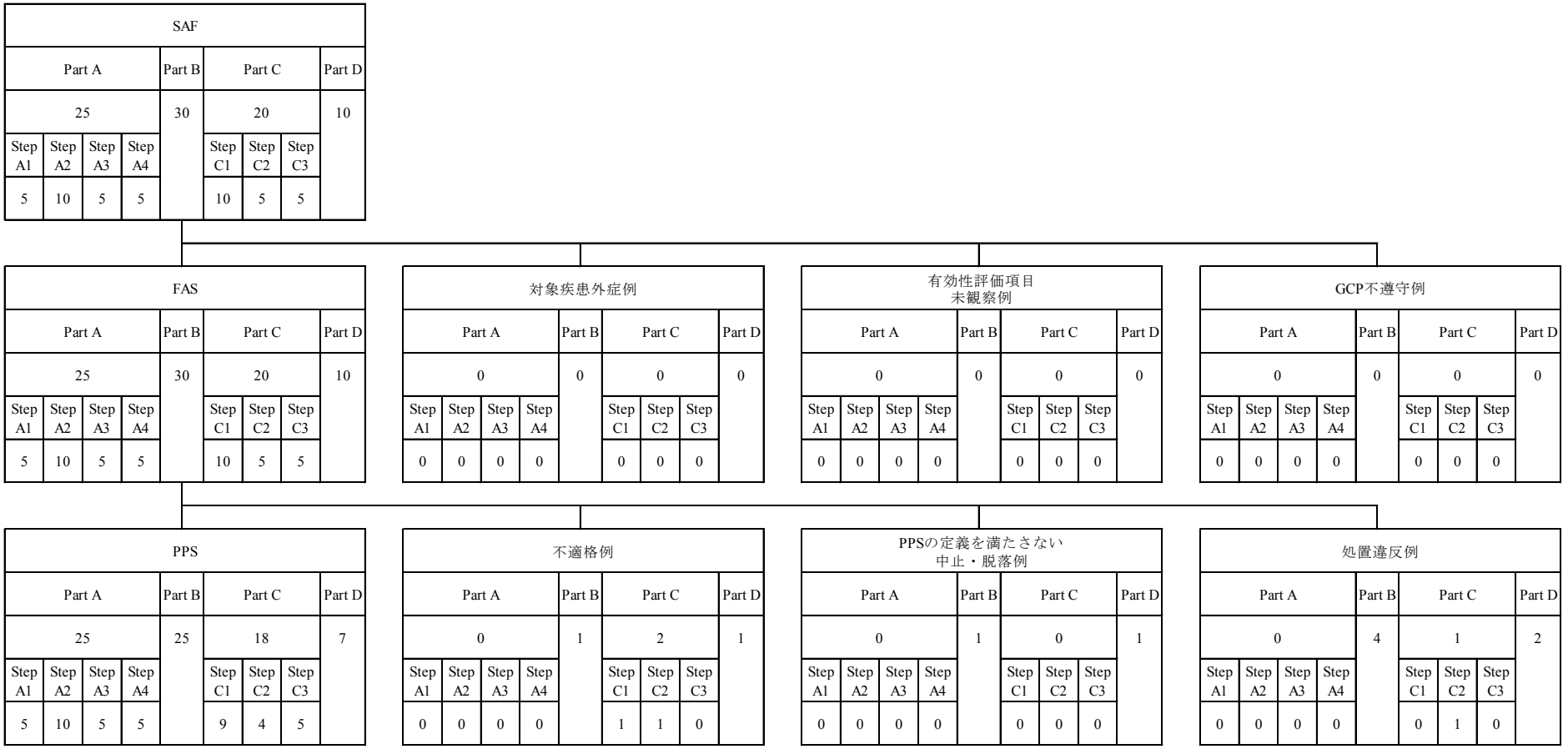


図 2.7.6.13-1　被験者の内訳

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 10.1-1〕

2.7.6.13.3　　解析対象

本治験に組み入れられた被験者 85 名に対し､有効性評価項目における主たる解析対象集団である PPS は 75 名（Part A 25 名、Part B 25 名、Part C 18 名、及び Part D 7 名）であり、副次的な解析対象集団である FAS は 85 名（Part A 25 名、Part B 30 名、Part C 20 名、及び Part D 10 名）であった。除外基準に抵触した被験者、投与中止・脱落した被験者、処置違反した被験者などの重大な治験実施計画書からの逸脱例 10 名は PPS から除外した。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された被験者の集団とし、計 85 名であった。

2.7.6.13.4　　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 2.7.6.13-3 及び表 2.7.6.13-4 に示す。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.13-3　人口統計学及びベースライン特性（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）

項目	分類	A				B	A+B
		6	12	21	30	12	12
対象者数		5	10	5	5	30	40
年齢(歳)	<=29		1 (10.0)			2 (6.7)	3 (7.5)
	30 - 39		3 (30.0)	1 (20.0)		9 (30.0)	12 (30.0)
	40 - 49	3 (60.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	7 (23.3)	8 (20.0)
	50 - 59			1 (20.0)	1 (20.0)	8 (26.7)	8 (20.0)
	60 - 64	2 (40.0)	5 (50.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	4 (13.3)	9 (22.5)
	平均値 ± 標準偏差	53.2 ± 9.5	49.3 ± 14.5	51.4 ± 14.0	50.4 ± 10.1	45.8 ± 11.4	46.7 ± 12.2
	中央値	48.0	53.0	56.0	49.0	43.0	44.5
	最小値 ～ 最大値	44 ～ 64	28 ～ 64	30 ～ 63	40 ～ 64	21 ～ 62	21 ～ 64
身長(cm)	<150		1 (10.0)		1 (20.0)	4 (13.3)	5 (12.5)
	150 -< 160	1 (20.0)	6 (60.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	16 (53.3)	22 (55.0)
	160 -< 170	4 (80.0)	2 (20.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	8 (26.7)	10 (25.0)
	>=170		1 (10.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (6.7)	3 (7.5)
	平均値 ± 標準偏差	161.70 ± 1.69	156.91 ± 6.73	163.40 ± 5.22	161.74 ± 13.11	157.33 ± 7.69	157.23 ± 7.38
	中央値	162.00	155.70	160.80	166.00	156.50	156.35
	最小値 ～ 最大値	159.0 ～ 163.6	148.0 ～ 171.0	159.0 ～ 170.9	144.5 ～ 175.0	137.8 ～ 175.8	137.8 ～ 175.8
体重(kg)	<40		1 (10.0)			1 (3.3)	2 (5.0)
	40 -< 50		2 (20.0)		1 (20.0)	7 (23.3)	9 (22.5)
	50 -< 60	2 (40.0)	4 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	14 (46.7)	18 (45.0)
	60 -< 70	3 (60.0)	2 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	6 (20.0)	8 (20.0)
	70 -< 80		1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)		1 (2.5)
	>=80			1 (20.0)		2 (6.7)	2 (5.0)
	平均値 ± 標準偏差	59.44 ± 3.40	56.33 ± 10.30	71.46 ± 22.67	61.48 ± 13.20	55.88 ± 10.58	55.99 ± 10.38
	中央値	60.00	54.75	60.10	63.60	53.55	53.55
	最小値 ～ 最大値	54.3 ～ 62.7	39.3 ～ 72.6	56.1 ～ 110.7	41.4 ～ 76.0	39.5 ～ 87.2	39.3 ～ 87.2
性別	男性	2 (40.0)	1 (10.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	5 (16.7)	6 (15.0)
	女性	3 (60.0)	9 (90.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	25 (83.3)	34 (85.0)
BMI(kg/m^2)	<18.5		1 (10.0)			1 (3.3)	2 (5.0)
	18.5 -< 25.0	5 (100.0)	7 (70.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	23 (76.7)	30 (75.0)
	25.0 -< 30.0		1 (10.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	4 (13.3)	5 (12.5)
	30.0 -< 35.0		1 (10.0)			1 (3.3)	2 (5.0)
	35.0 -< 40.0					1 (3.3)	1 (2.5)
	>=40.0			1 (20.0)			
	平均値 ± 標準偏差	22.75 ± 1.52	22.88 ± 4.04	27.02 ± 9.65	23.28 ± 2.77	22.64 ± 4.37	22.70 ± 4.24
	中央値	23.58	22.31	23.27	24.86	21.15	21.49
	最小値 ～ 最大値	20.3 ～ 23.9	17.0 ～ 30.6	19.2 ～ 43.8	19.8 ～ 25.8	18.1 ～ 35.3	17.0 ～ 35.3

（ ）内は%を示す。

表 2.7.6.13-3　人口統計学及びベースライン特性（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

項目	分類	A				B	A+B
		6	12	21	30	12	12
ASA 分類	I	3 (60.0)	5 (50.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	18 (60.0)	23 (57.5)
	II	2 (40.0)	5 (50.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	12 (40.0)	17 (42.5)
手術部位	頭頚部		1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (6.7)	3 (7.5)
	左前額		1 (10.0)				1 (2.5)
	下顎		1 (10.0)				1 (2.5)
	胸部			1 (20.0)	1 (20.0)	4 (13.3)	4 (10.0)
	腹部	2 (40.0)	4 (40.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	21 (70.0)	25 (62.5)
	子宮	1 (20.0)					
	四肢		1 (10.0)			3 (10.0)	4 (10.0)
	躯幹・右上肢			1 (20.0)			
	股			1 (20.0)			
	泌尿器	1 (20.0)					
	膀胱		1 (10.0)				1 (2.5)
	右股関節		1 (10.0)				1 (2.5)
	右下肢	1 (20.0)					
手術時間(分)	<60	2 (40.0)	3 (30.0)			3 (10.0)	6 (15.0)
	60 -< 240	3 (60.0)	6 (60.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	24 (80.0)	30 (75.0)
	240 - 480		1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (10.0)	4 (10.0)
	>480						
	平均値 ± 標準偏差	97.8 ± 71.7	111.5 ± 76.8	183.2 ± 69.5	147.6 ± 94.5	129.8 ± 70.1	125.2 ± 71.3
	中央値	68.0	73.5	146.0	102.0	112.0	106.5
	最小値 ～ 最大値	35 ～ 212	38 ～ 242	141 ～ 303	70 ～ 280	23 ～ 263	23 ～ 263
飲酒歴	飲まない	3 (60.0)	7 (70.0)	2 (40.0)	4 (80.0)	22 (73.3)	29 (72.5)
	月に数回	2 (40.0)	2 (20.0)	1 (20.0)		4 (13.3)	6 (15.0)
	週に 3～4 回						
	ほぼ毎日		1 (10.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	4 (13.3)	5 (12.5)
喫煙歴	吸わない	3 (60.0)	7 (70.0)	3 (60.0)		21 (70.0)	28 (70.0)
	以前は吸っていた	1 (20.0)	2 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	4 (13.3)	6 (15.0)
	5 本/日未満						
	5 本/日以上 20 本/日未満			1 (20.0)	2 (40.0)	5 (16.7)	5 (12.5)
	20 本/日以上	1 (20.0)	1 (10.0)		1 (20.0)		1 (2.5)
既往歴	無	3 (60.0)	7 (70.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	28 (93.3)	35 (87.5)
	有	2 (40.0)	3 (30.0)		2 (40.0)	2 (6.7)	5 (12.5)

表 2.7.6.13-3　人口統計学及びベースライン特性（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

項目	分類	A								B		A+B	
		6		12		21		30		12		12	
合併症	無							1	(20.0)	6	(20.0)	6	(15.0)
	有	5	(100.0)	10	(100.0)	5	(100.0)	4	(80.0)	24	(80.0)	34	(85.0)
合併症の有の内訳（重複含む）	血液およびリンパ系障害	2	(40.0)	1	(10.0)					3	(10.0)	4	(10.0)
	心臓障害			1	(10.0)			2	(40.0)	2	(6.7)	3	(7.5)
	内分泌障害			1	(10.0)							1	(2.5)
	眼障害			3	(30.0)					2	(6.7)	5	(12.5)
	胃腸障害			1	(10.0)					4	(13.3)	5	(12.5)
	一般・全身障害および投与部位の状態			1	(10.0)					1	(3.3)	2	(5.0)
	肝胆道系障害			1	(10.0)					1	(3.3)	2	(5.0)
	免疫系障害	3	(60.0)	4	(40.0)	3	(60.0)	1	(20.0)	12	(40.0)	16	(40.0)
	感染症および寄生虫症	1	(20.0)										
	傷害、中毒および処置合併症									1	(3.3)	1	(2.5)
	臨床検査			1	(10.0)							1	(2.5)
	代謝および栄養障害			2	(20.0)	3	(60.0)			4	(13.3)	6	(15.0)
	筋骨格系および結合組織障害	1	(20.0)	3	(30.0)	3	(60.0)	1	(20.0)	4	(13.3)	7	(17.5)
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(20.0)	1	(10.0)					1	(3.3)	2	(5.0)
	神経系障害			1	(10.0)					2	(6.7)	3	(7.5)
	腎および尿路障害					1	(20.0)			2	(6.7)	2	(5.0)
	生殖系および乳房障害	1	(20.0)	1	(10.0)	1	(20.0)			2	(6.7)	3	(7.5)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害					1	(20.0)			2	(6.7)	2	(5.0)
	皮膚および皮下組織障害					1	(20.0)			1	(3.3)	1	(2.5)
	血管障害			3	(30.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	3	(10.0)	6	(15.0)

表 2.7.6.13-3　人口統計学及びベースライン特性（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

項目	分類	A				B	A+B
		6	12	21	30	12	12
治験薬投与前 BIS 値	<=85				1 (20.0)	1 (3.3)	1 (2.6)
	86 - 90		1 (11.1)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (3.3)	2 (5.1)
	91 - 95	3 (60.0)	5 (55.6)	1 (20.0)		10 (33.3)	15 (38.5)
	96 - 100	2 (40.0)	3 (33.3)	2 (40.0)	2 (40.0)	18 (60.0)	21 (53.8)
	欠測		1				1
	平均値 ± 標準偏差	94.8 ± 2.3	94.6 ± 2.9	93.2 ± 4.3	91.4 ± 6.5	94.9 ± 4.2	94.8 ± 3.9
	中央値	94.0	95.0	93.0	90.0	97.0	96.0
	最小値 ～ 最大値	92 ～ 98	90 ～ 98	88 ～ 98	83 ～ 98	78 ～ 98	78 ～ 98
治験薬投与前 収縮期血圧(mmHg)	<=109	1 (20.0)	1 (10.0)			8 (26.7)	9 (22.5)
	110 - 129		4 (40.0)	1 (20.0)	5 (100.0)	9 (30.0)	13 (32.5)
	130 - 149	3 (60.0)	3 (30.0)	1 (20.0)		7 (23.3)	10 (25.0)
	>=150	1 (20.0)	2 (20.0)	3 (60.0)		6 (20.0)	8 (20.0)
	平均値 ± 標準偏差	141.0 ± 20.6	128.7 ± 19.3	150.0 ± 19.6	119.0 ± 6.2	130.2 ± 27.1	129.8 ± 25.2
	中央値	142.0	129.0	159.0	121.0	125.5	125.5
	最小値 ～ 最大値	109 ～ 166	101 ～ 155	126 ～ 172	110 ～ 126	96 ～ 195	96 ～ 195
治験薬投与前 拡張期血圧(mmHg)	<=69	2 (40.0)	4 (40.0)		2 (40.0)	11 (36.7)	15 (37.5)
	70 - 79		3 (30.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	13 (43.3)	16 (40.0)
	80 - 89	2 (40.0)	1 (10.0)	2 (40.0)		5 (16.7)	6 (15.0)
	>=90	1 (20.0)	2 (20.0)	1 (20.0)		1 (3.3)	3 (7.5)
	平均値 ± 標準偏差	78.8 ± 11.6	72.9 ± 14.2	80.6 ± 6.7	70.0 ± 8.9	70.8 ± 12.4	71.4 ± 12.7
	中央値	83.0	74.5	80.0	73.0	70.0	71.0
	最小値 ～ 最大値	65 ～ 90	53 ～ 94	73 ～ 90	60 ～ 79	50 ～ 101	50 ～ 101

（ ）内は%を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.2-1〕

表 2.7.6.13-4　人口統計学及びベースライン特性（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）

項目	分類	C			D	C+D
		4	8	12	4	4
対象者数		10	5	5	10	20
年齢(歳)	65 - 74	6 (60.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	5 (50.0)	11 (55.0)
	75 - 84	4 (40.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	4 (40.0)	8 (40.0)
	>=85				1 (10.0)	1 (5.0)
	平均値 ± 標準偏差	72.9 ± 5.4	75.0 ± 4.2	74.2 ± 5.9	75.1 ± 7.4	74.0 ± 6.4
	中央値	72.0	76.0	76.0	75.0	74.0
	最小値 ～ 最大値	67 ～ 82	69 ～ 80	67 ～ 80	66 ～ 87	66 ～ 87
身長(cm)	<150	2 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)	5 (25.0)
	150 -< 160	3 (30.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	4 (40.0)	7 (35.0)
	160 -< 170	4 (40.0)		1 (20.0)	2 (20.0)	6 (30.0)
	>=170	1 (10.0)			1 (10.0)	2 (10.0)
	平均値 ± 標準偏差	157.89 ± 8.00	153.54 ± 6.33	152.84 ± 10.61	153.42 ± 10.98	155.66 ± 9.63
	中央値	157.80	154.70	150.90	154.10	155.30
	最小値 ～ 最大値	146.6 ～ 170.0	142.8 ～ 159.0	138.3 ～ 167.0	138.5 ～ 174.0	138.5 ～ 174.0
体重(kg)	<40	1 (10.0)				1 (5.0)
	40 -< 50	2 (20.0)	1 (20.0)		2 (20.0)	4 (20.0)
	50 -< 60	3 (30.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	5 (50.0)	8 (40.0)
	60 -< 70	3 (30.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	6 (30.0)
	70 -< 80	1 (10.0)				1 (5.0)
	>=80					
	平均値 ± 標準偏差	57.20 ± 11.77	58.34 ± 6.93	57.92 ± 5.43	56.83 ± 8.52	57.01 ± 10.01
	中央値	57.60	58.20	57.30	57.45	57.45
	最小値 ～ 最大値	37.8 ～ 78.4	47.8 ～ 67.1	51.8 ～ 65.0	40.5 ～ 68.5	37.8 ～ 78.4
性別	男性	6 (60.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	6 (60.0)	12 (60.0)
	女性	4 (40.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	4 (40.0)	8 (40.0)
BMI(kg/m^2)	<18.5	1 (10.0)				1 (5.0)
	18.5 -< 25.0	6 (60.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	8 (80.0)	14 (70.0)
	25.0 -< 30.0	3 (30.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (20.0)	5 (25.0)
	30.0 -< 35.0					
	35.0 -< 40.0					
	>=40.0					
	平均値 ± 標準偏差	22.78 ± 3.35	24.66 ± 1.14	25.05 ± 4.02	24.10 ± 2.48	23.44 ± 2.95
	中央値	22.53	24.44	22.75	23.49	23.22
	最小値 ～ 最大値	16.3 ～ 28.3	23.4 ～ 26.5	21.6 ～ 30.0	21.1 ～ 29.8	16.3 ～ 29.8

表 2.7.6.13-4　人口統計学及びベースライン特性（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

項目	分類	C			D	C+D
		4	8	12	4	4
ASA 分類	I	1 (10.0)		1 (20.0)	1 (10.0)	2 (10.0)
	II	9 (90.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	9 (90.0)	18 (90.0)
手術部位	頭頚部	2 (20.0)		1 (20.0)	1 (10.0)	3 (15.0)
	胸部	2 (20.0)	1 (20.0)			2 (10.0)
	腹部	4 (40.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	5 (50.0)	9 (45.0)
	四肢	2 (20.0)		1 (20.0)	4 (40.0)	6 (30.0)
手術時間(分)	<60	1 (10.0)		1 (20.0)	1 (10.0)	2 (10.0)
	60 -< 240	4 (40.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	7 (70.0)	11 (55.0)
	240 - 480	5 (50.0)			1 (10.0)	6 (30.0)
	>480		1 (20.0)		1 (10.0)	1 (5.0)
	平均値 ± 標準偏差	187.5 ± 94.6	238.0 ± 292.0	111.2 ± 49.3	199.3 ± 178.4	193.4 ± 139.1
	中央値	198.5	104.0	121.0	147.0	155.0
	最小値 ～ 最大値	19 ～ 295	64 ～ 755	51 ～ 181	41 ～ 684	19 ～ 684
飲酒歴	飲まない	7 (70.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	5 (50.0)	12 (60.0)
	月に数回	1 (10.0)				1 (5.0)
	週に 3～4 回		1 (20.0)		3 (30.0)	3 (15.0)
	ほぼ毎日	2 (20.0)		2 (40.0)	2 (20.0)	4 (20.0)
喫煙歴	吸わない	5 (50.0)	3 (60.0)	4 (80.0)	8 (80.0)	13 (65.0)
	以前は吸っていた	3 (30.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (20.0)	5 (25.0)
	5 本/日未満					
	5 本/日以上 20 本/日未満					
	20 本/日以上	2 (20.0)				2 (10.0)
既往歴	無	6 (60.0)		2 (40.0)	4 (40.0)	10 (50.0)
	有	4 (40.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	6 (60.0)	10 (50.0)

表 2.7.6.13-4　人口統計学及びベースライン特性（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

項目	分類	C						D		C+D	
		4		8		12		4		4	
合併症	無	1	(10.0)					1	(10.0)	2	(10.0)
	有	9	(90.0)	5	(100.0)	5	(100.0)	9	(90.0)	18	(90.0)
合併症の有の内訳（重複含む）	心臓障害	3	(30.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	3	(30.0)	6	(30.0)
	耳および迷路障害	1	(10.0)							1	(5.0)
	眼障害	1	(10.0)	1	(20.0)			3	(30.0)	4	(20.0)
	胃腸障害	2	(20.0)	3	(60.0)	1	(20.0)	2	(20.0)	4	(20.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態			1	(20.0)						
	肝胆道系障害			1	(20.0)			1	(10.0)	1	(5.0)
	免疫系障害	2	(20.0)	1	(20.0)	1	(20.0)	4	(40.0)	6	(30.0)
	感染症および寄生虫症	1	(10.0)					1	(10.0)	2	(10.0)
	代謝および栄養障害	5	(50.0)	3	(60.0)	3	(60.0)	5	(50.0)	10	(50.0)
	筋骨格系および結合組織障害	3	(30.0)	2	(40.0)	1	(20.0)	3	(30.0)	6	(30.0)
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					2	(40.0)				
	神経系障害			2	(40.0)			2	(20.0)	2	(10.0)
	精神障害							1	(10.0)	1	(5.0)
	腎および尿路障害			2	(40.0)			2	(20.0)	2	(10.0)
	生殖系および乳房障害			1	(20.0)	1	(20.0)				
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(20.0)	1	(20.0)			1	(10.0)	3	(15.0)
	皮膚および皮下組織障害	1	(10.0)	1	(20.0)			1	(10.0)	2	(10.0)
	血管障害	5	(50.0)	5	(100.0)	3	(60.0)	9	(90.0)	14	(70.0)

表 2.7.6.13-4　人口統計学及びベースライン特性（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

項目	分類	C			D	C+D
		4	8	12	4	4
治験薬投与前 BIS 値	<=85	1 (10.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	2 (10.0)
	86 - 90				1 (10.0)	1 (5.0)
	91 - 95	3 (30.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	4 (40.0)	7 (35.0)
	96 - 100	6 (60.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	4 (40.0)	10 (50.0)
	平均値 ± 標準偏差	94.0 ± 4.1	85.4 ± 10.1	92.8 ± 5.8	93.5 ± 4.4	93.8 ± 4.2
	中央値	96.0	84.0	94.0	94.5	95.5
	最小値 ～ 最大値	85 ～ 98	71 ～ 98	83 ～ 97	85 ～ 98	85 ～ 98
治験薬投与前 収縮期血圧(mmHg)	<=109					
	110 - 129		1 (20.0)			
	130 - 149	3 (30.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	4 (40.0)	7 (35.0)
	>=150	7 (70.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	6 (60.0)	13 (65.0)
	平均値 ± 標準偏差	154.5 ± 15.4	151.6 ± 23.9	150.6 ± 20.8	154.7 ± 13.1	154.6 ± 13.9
	中央値	158.5	158.0	146.0	152.5	156.0
	最小値 ～ 最大値	133 ～ 180	113 ～ 173	131 ～ 185	141 ～ 178	133 ～ 180
治験薬投与前 拡張期血圧(mmHg)	<=69	2 (20.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	4 (40.0)	6 (30.0)
	70 - 79	2 (20.0)		3 (60.0)	6 (60.0)	8 (40.0)
	80 - 89	3 (30.0)	3 (60.0)			3 (15.0)
	>=90	3 (30.0)		1 (20.0)		3 (15.0)
	平均値 ± 標準偏差	81.7 ± 13.6	76.0 ± 10.2	77.0 ± 10.1	71.6 ± 7.5	76.7 ± 11.9
	中央値	82.5	81.0	75.0	73.5	77.0
	最小値 ～ 最大値	61 ～ 102	64 ～ 86	67 ～ 94	60 ～ 79	60 ～ 102

（ ）内は%を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.2-2〕

2.7.6.13.5 有効性

(1) 治験薬投与により意識消失が認められ、気管挿管を完了した患者割合

治験薬投与により意識消失（肩を揺すったときの反応が消失した時点）が認められ、気管挿管を完了した患者割合を表 2.7.6.13-5 及び表 2.7.6.13-6 に示す。

治験薬が投与された全ての被験者で意識消失が認められ、気管挿管が完了した。

表 2.7.6.13-5 意識消失が認められ、気管挿管を完了した患者割合
（Part A 及び Part B：非高齢者）（PPS）

Part	A				B	A+B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	12
対象者数	5	10	5	5	25	35
完了	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	25 (100.0)	35 (100.0)
両側 95%信頼区間	[47.8 , 100.0]	[69.2 , 100.0]	[47.8 , 100.0]	[47.8 , 100.0]	[86.3 , 100.0]	[90.0 , 100.0]

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.4.1.1-1〕

表 2.7.6.13-6 意識消失が認められ、気管挿管を完了した患者割合
（Part C 及び Part D：高齢者）（PPS）

Part	C			D	C+D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4
対象者数	9	4	5	7	16
完了	9 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)	16 (100.0)
両側 95%信頼区間	[66.4 , 100.0]	[39.8 , 100.0]	[47.8 , 100.0]	[59.0 , 100.0]	[79.4 , 100.0]

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.4.1.1-2〕

(2) 治験薬投与開始から意識消失までの時間

治験薬投与開始から意識消失（肩を揺すったときの反応が消失した時点）までの時間を表 2.7.6.13-7 及び表 2.7.6.13-8 に示す。

非高齢者（Part A）に ONO-2745 を 6、12、21、及び 30 mg/kg/h の麻酔導入速度で投与したときの意識消失までの時間（平均値）は、それぞれ 108.0、70.3、65.8、及び 65.4 秒であり、麻酔導入速度が速くなるにつれ意識消失までの時間が短くなることが示されたが、12 mg/kg/h 以上の麻酔導入速度では意識消失までの時間は同程度であった。一方、高齢者（Part C）に ONO-2745 を 4、8、及び 12 mg/kg/h の麻酔導入速度で投与したときの意識消失までの時間（平均値）は、それぞれ 115.2、72.5、及び 57.6 秒であり、麻酔導入速度が速くなるにつれ意識消失までの時間が短くなることが示された。

表 2.7.6.13-7 治験薬投与開始から意識消失までの時間（Part A 及び Part B：非高齢者）（PPS）

項目	Part	A				B	A+B
	投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	12
意識消失までの時間(秒)	対象者数	5	10	5	5	25	35
	<=60		2 (20.0)		2 (40.0)	5 (20.0)	7 (20.0)
	<=90		10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	21 (84.0)	31 (88.6)
	<=120	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	25 (100.0)	35 (100.0)
	<=150	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	25 (100.0)	35 (100.0)
	<=180	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	25 (100.0)	35 (100.0)
	平均値 ± 標準偏差	108.0 ± 7.8	70.3 ± 11.1	65.8 ± 5.1	65.4 ± 11.3	72.8 ± 16.4	72.1 ± 15.0
	中央値	109.0	72.0	66.0	63.0	69.0	69.0
	最小値 ～ 最大値	97 ～ 117	53 ～ 84	61 ～ 73	54 ～ 83	48 ～ 120	48 ～ 120
	両側 95%信頼区間	[101.2 , 114.8]	[63.4 , 77.2]	[61.4 , 70.2]	[55.5 , 75.3]	[66.3 , 79.2]	[67.1 , 77.0]

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.4.1.2-1〕

表 2.7.6.13-8　治験薬投与開始から意識消失までの時間（Part C 及び Part D：高齢者）（PPS）

項目	Part	C			D	C+D
	投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4
意識消失までの時間 (秒)	対象者数	9	4	5	7	16
	<=60		1 (25.0)	2 (40.0)		
	<=90	2 (22.2)	4 (100.0)	5 (100.0)	2 (28.6)	4 (25.0)
	<=120	5 (55.6)	4 (100.0)	5 (100.0)	6 (85.7)	11 (68.8)
	<=150	8 (88.9)	4 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)	15 (93.8)
	<=180	9 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)	16 (100.0)
	平均値 ± 標準偏差	115.2 ± 30.9	72.5 ± 14.2	57.6 ± 11.1	100.3 ± 20.2	108.7 ± 27.0
	中央値	120.0	72.5	61.0	100.0	108.5
	最小値 ～ 最大値	67 ～ 165	58 ～ 87	43 ～ 68	70 ～ 135	67 ～ 165
	両側 95%信頼区間	[95.1 , 135.4]	[58.6 , 86.4]	[47.8 , 67.4]	[85.3 , 115.2]	[95.5 , 121.9]

（ ）内は%を示す。

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

(3) 各時点の BIS 値

各 Part の BIS の推移を図 2.7.6.13-2、図 2.7.6.13-3、図 2.7.6.13-4、及び図 2.7.6.13-5 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。Part B（非高齢者）及び Part D（高齢者）における麻酔維持中の BIS 値（平均値）は、それぞれ 51.2～77.0 及び 44.8～71.0 の間で推移した。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。

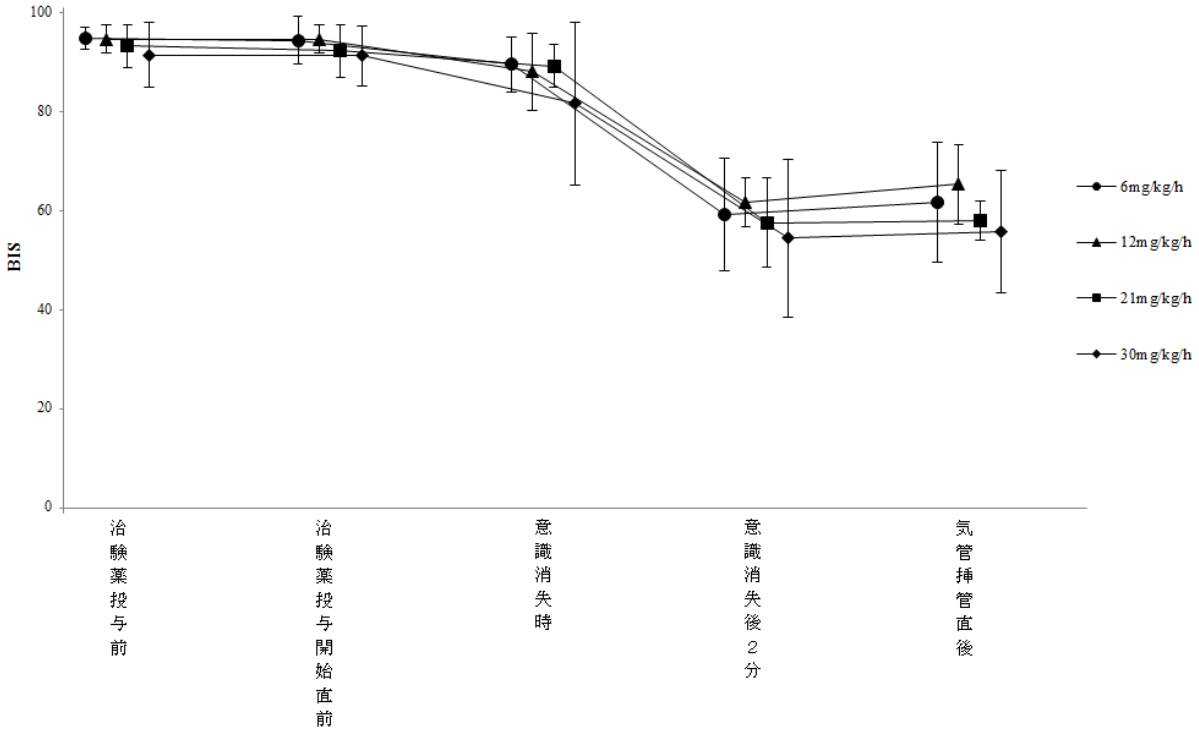


図 2.7.6.13-2 Part A（非高齢者）の BIS の推移（平均値±標準偏差）（PPS）

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

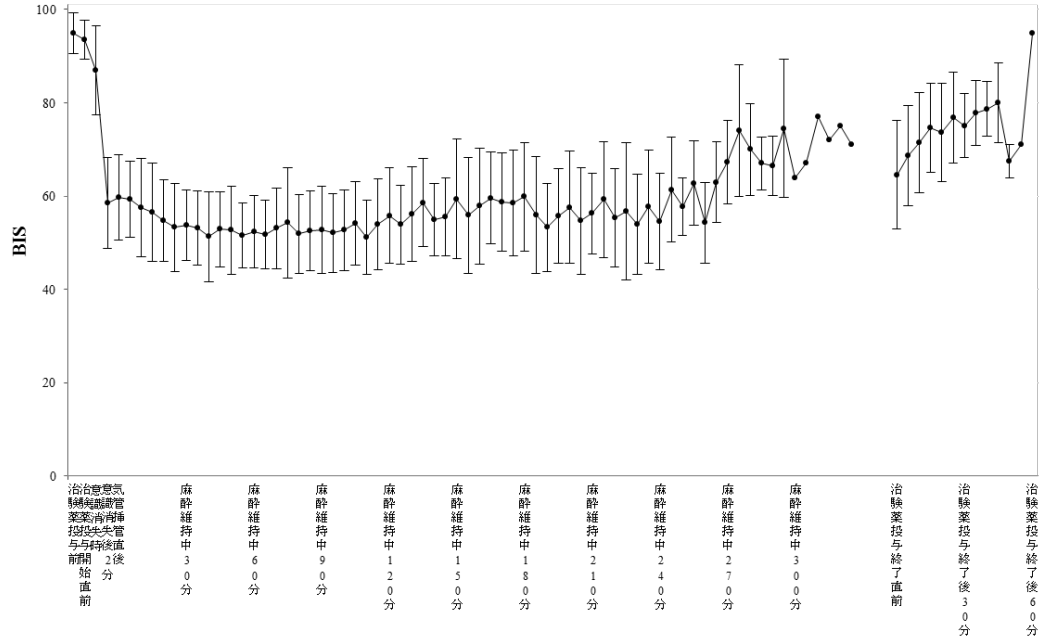


図 2.7.6.13-3　Part B（非高齢者）の BIS の推移（平均値±標準偏差）（PPS）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 11.4.1.3-2〕

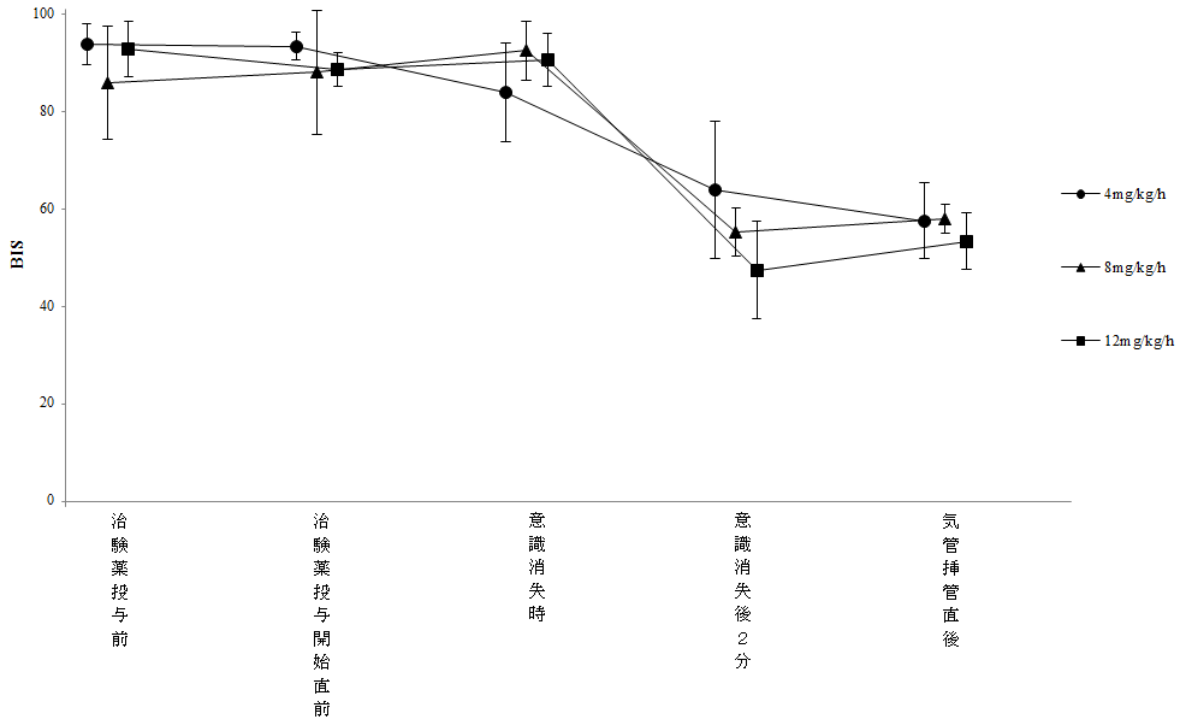


図 2.7.6.13-4　Part C（高齢者）の BIS の推移（平均値±標準偏差）（PPS）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 11.4.1.3-3〕

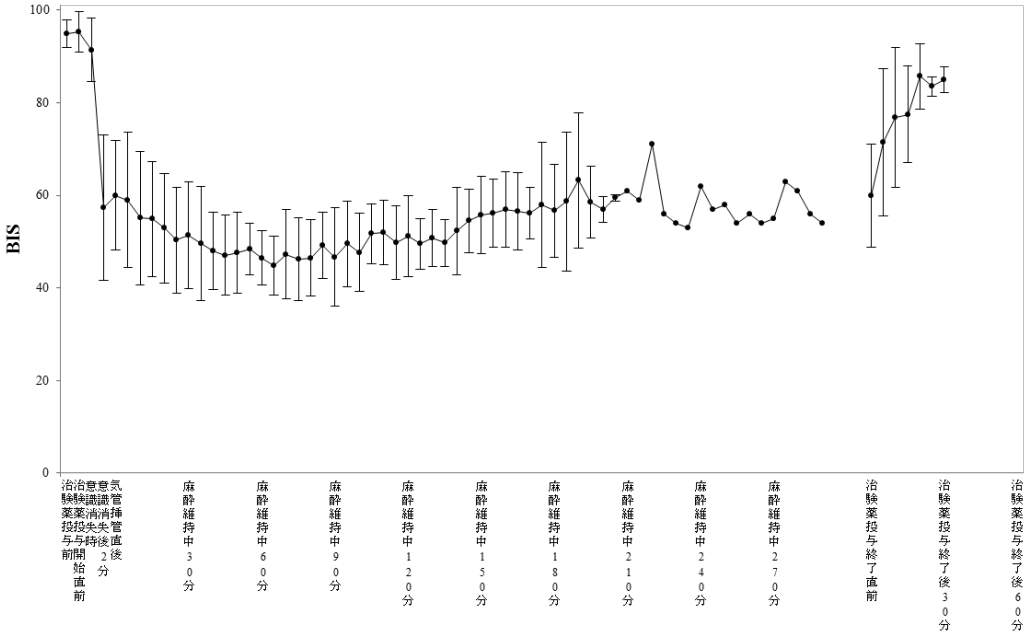


図 2.7.6.13-5　Part D（高齢者）の BIS の推移（平均値±標準偏差）（PPS）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 11.4.1.3-4〕

(4) 麻酔維持中に鎮静作用に対する救済処置なしで手術を終了することができた患者割合（Part B 及び Part D のみ）

麻酔維持中に鎮静作用に対する救済処置なしで手術を終了することができた患者割合を表 2.7.6.13-9 及び表 2.7.6.13-10 に示す。Part B 25 名及び Part D 7 名における麻酔維持中に鎮静作用に対する救済処置なしで手術を終了することができた患者割合は、いずれも 100%であった。

表 2.7.6.13-9　麻酔維持中に鎮静作用に対する救済処置なしで手術を終了することができた患者割合（Part B：非高齢者）（PPS）

Part	B
投与速度(mg/kg/h)	12
対象者数	25
救済処置あり	0　(0.0)
救済処置なく手術終了	25　(100.0)
救済処置なく手術終了の両側 95%信頼区間	[86.3 , 100.0]

（　）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.4.1.4-1〕

表 2.7.6.13-10　麻酔維持中に鎮静作用に対する救済処置なしで手術を終了することができた患者割合（Part D：高齢者）（PPS）

Part	D
投与速度(mg/kg/h)	4
対象者数	7
救済処置あり	0　(0.0)
救済処置なく手術終了	7　(100.0)
救済処置なく手術終了の両側 95%信頼区間	[59.0 , 100.0]

（　）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1)］表 11.4.1.4-2〕

(5)　治験薬投与終了から覚醒までの時間（Part B 及び Part D のみ）

全ての被験者における治験薬投与終了から覚醒（開眼、生年月日を言える）までの時間を表 2.7.6.13-11 及び表 2.7.6.13-12 に示す。

Part B 24 名及び Part D 7 名における開眼までの時間（平均値）は、それぞれ 13.91 及び 10.91 分、生年月日返答までの時間（平均値）は、それぞれ 21.45 及び 18.48 分であった。

表 2.7.6.13-11　治験薬投与終了から覚醒までの時間（Part B：非高齢者）（PPS）

項目	Part	B
	投与速度(mg/kg/h)	12
開眼までの時間 (分)	対象者数	24
	平均値 ± 標準偏差	13.91 ± 12.19
	中央値	10.59
	最小値 ～ 最大値	0.6 ～ 55.8
	両側 95%信頼区間	[9.03 , 18.78]
生年月日が言えるまでの時間 (分)	対象者数	24
	平均値 ± 標準偏差	21.45 ± 11.84
	中央値	18.38
	最小値 ～ 最大値	7.4 ～ 60.8
	両側 95%信頼区間	[16.71 , 26.19]

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1)］表 11.4.1.5-1〕

表 2.7.6.13-12　治験薬投与終了から覚醒までの時間（Part D：高齢者）（PPS）

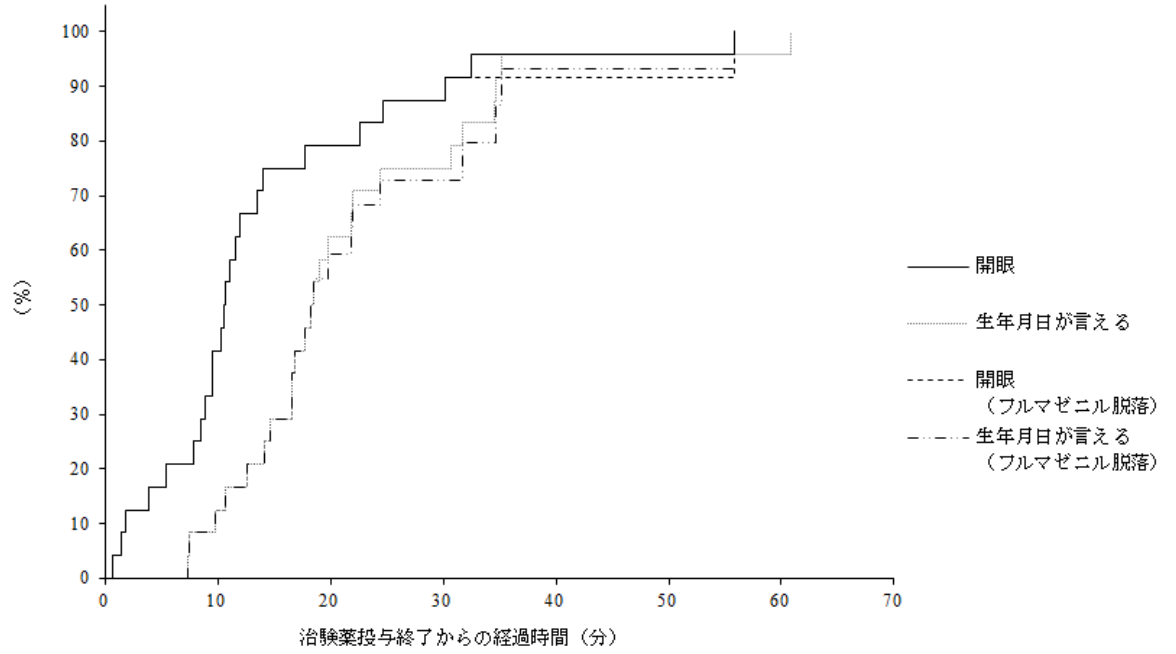
項目	Part	D
	投与速度(mg/kg/h)	4
開眼までの時間 (分)	対象者数	7
	平均値 ± 標準偏差	10.91 ± 4.63
	中央値	10.72
	最小値 ～ 最大値	4.0 ～ 18.2
	両側 95%信頼区間	[7.48 , 14.34]
生年月日が言えるまでの時間 (分)	対象者数	7
	平均値 ± 標準偏差	18.48 ± 10.17
	中央値	16.62
	最小値 ～ 最大値	6.0 ～ 32.0
	両側 95%信頼区間	[10.94 , 26.01]

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1)］表 11.4.1.5-2〕

全ての被験者又はフルマゼニル投与例を除く被験者について、治験薬投与終了からの経過時間と覚醒を示した患者割合との関係を示す Kaplan-Meire 曲線を図 2.7.6.13-6 及び図 2.7.6.13-7 に示す。

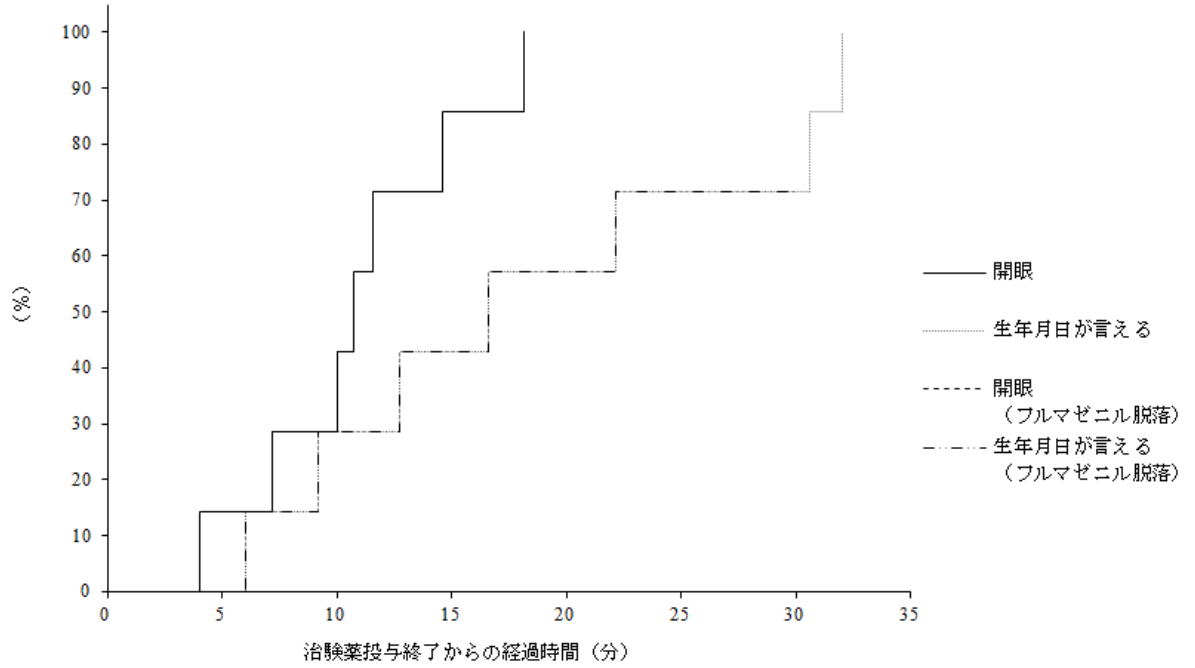
<レミマゾラムベシル酸塩>

治験薬投与終了から 30 分以上経過しても開眼が認められなかった Part B の被験者 2 名に対して覚醒を促す目的でフルマゼニルが投与された。また、抜管後から生年月日返答までの間に Part B の別の被験者 2 名及び Part D の被験者 1 名に対して覚醒を促す目的、あるいはより意識を清明にする目的で、Part D の被験者 1 名に対して有害事象（傾眠）に対する処置を目的としてフルマゼニルが投与された。フルマゼニルが投与された全ての被験者において、覚醒後の再鎮静は報告されなかった。



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 2.7.6.13-6　治験薬投与終了から覚醒までの Kaplan-Meire 曲線（Part B：非高齢者）（PPS）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 11.4.1.5-1〕



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 2.7.6.13-7　治験薬投与終了から覚醒までの Kaplan-Meire 曲線（Part D：高齢者）（PPS）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 11.4.1.5-2〕

(6)　治験薬投与終了から抜管までの時間（Part B 及び Part D のみ）

全ての被験者における治験薬投与終了から抜管までの時間を表 2.7.6.13-13 及び表 2.7.6.13-14 に示す。

Part B 24 名及び Part D 7 名における抜管までの時間（平均値）は、それぞれ 16.41 及び 13.62 分であった。なお、開眼から抜管までの間にフルマゼニルを投与された被験者はいなかった。

表 2.7.6.13-13　治験薬投与終了から抜管までの時間（Part B：非高齢者）（PPS）

項目	Part	B
	投与速度(mg/kg/h)	12
抜管までの時間 (分)	対象者数	24
	平均値 ± 標準偏差	16.41 ± 12.17
	中央値	13.71
	最小値 ～ 最大値	2.6 ～ 56.8
	両側 95%信頼区間	[11.54 , 21.28]

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.4.1.6-1〕

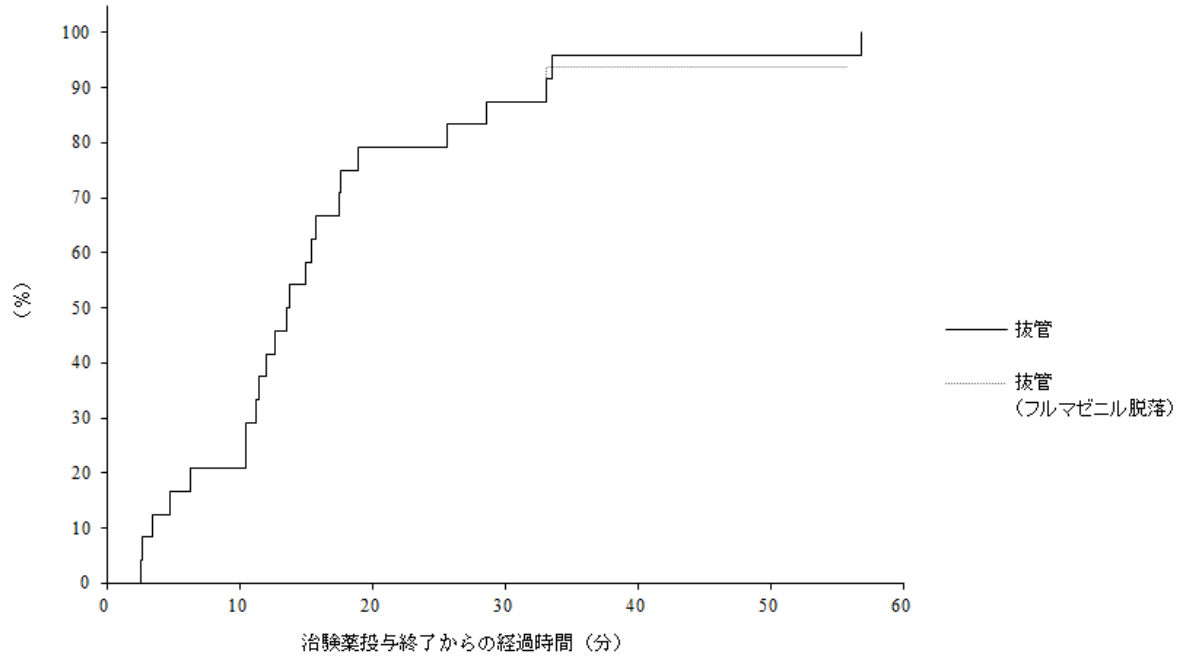
表 2.7.6.13-14　治験薬投与終了から抜管までの時間（Part D：高齢者）（PPS）

項目	Part	D
	投与速度(mg/kg/h)	4
抜管までの時間 (分)	対象者数	7
	平均値 ± 標準偏差	13.62 ± 6.12
	中央値	12.60
	最小値 ～ 最大値	5.0 ～ 22.0
	両側 95%信頼区間	[9.09 , 18.15]

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.4.1.6-2〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

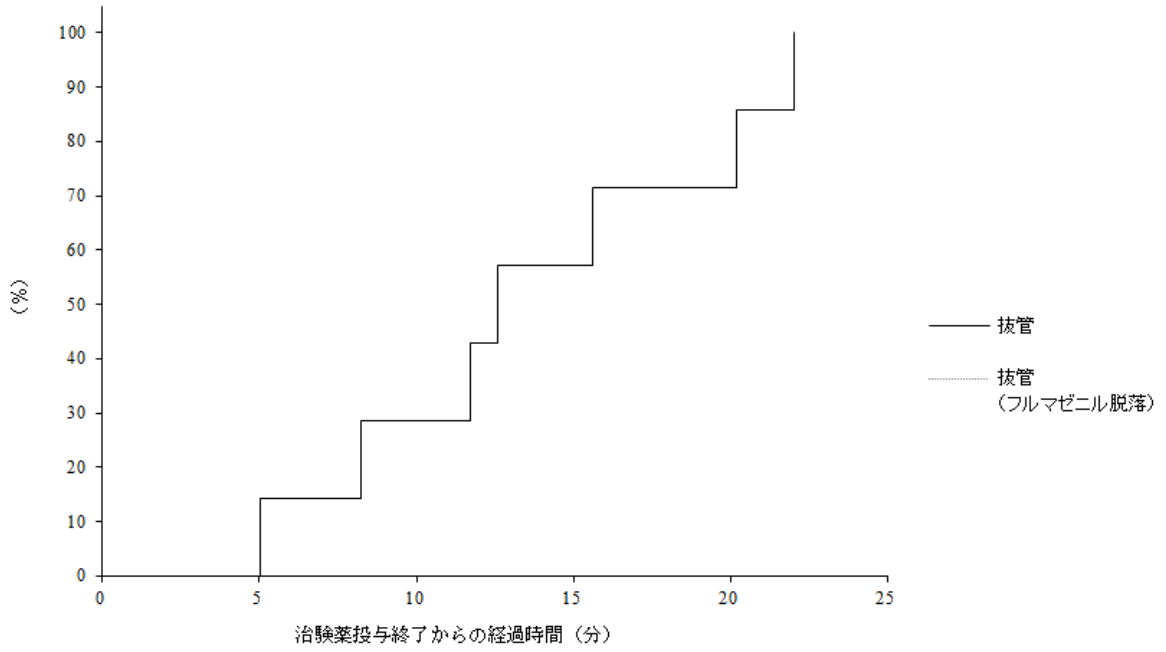
全ての被験者又はフルマゼニル投与例を除く被験者について、治験薬投与終了からの経過時間と抜管するまでの時間との関係を示す Kaplan-Meire 曲線を図 2.7.6.13-8 及び図 2.7.6.13-9 に示す。



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 2.7.6.13-8　治験薬投与終了から抜管までの Kaplan-Meire 曲線（Part B：非高齢者）（PPS）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 11.4.1.6-1〕



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 2.7.6.13-9　治験薬投与終了から抜管までの Kaplan-Meire 曲線（Part D：高齢者）（PPS）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 11.4.1.6-2〕

(7)　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（Part B 及び Part D のみ）

全ての被験者における治験薬投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの時間を表 2.7.6.13-15 及び表 2.7.6.13-16 に示す。

Part B 24 名及び Part D 7 名における手術室退室が可能と判断されるまでの時間（平均値）は、それぞれ 25.53 及び 19.05 分であった。

表 2.7.6.13-15　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
（Part B：非高齢者）（PPS）

項目	Part	B
	投与速度(mg/kg/h)	12
手術室退室が可能と判断されるまでの時間(分)	対象者数	24
	平均値 ± 標準偏差	25.53 ± 12.78
	中央値	21.39
	最小値 ～ 最大値	10.4 ～ 61.8
	両側 95%信頼区間	[20.42 , 30.64]

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.4.1.7-1〕

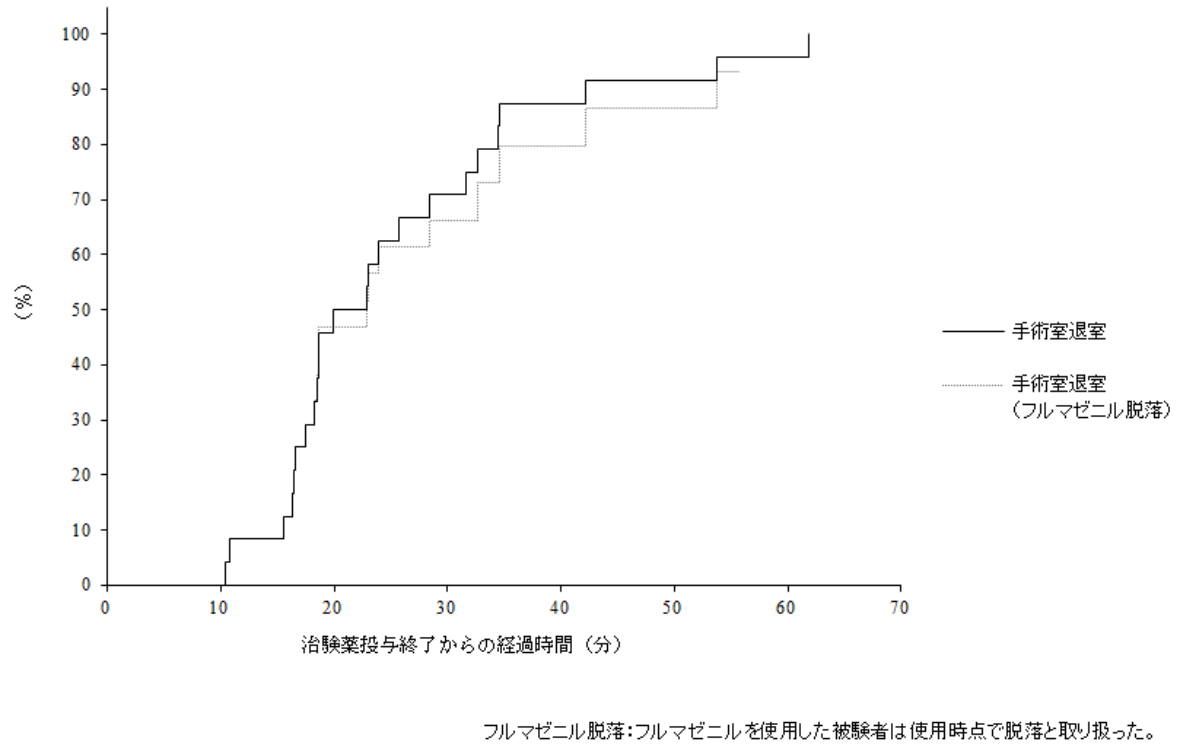
表 2.7.6.13-16　治験薬投与終了から手術室退室が可能と判断されるまでの時間（Part D：高齢者）（PPS）

項目	Part	D
	投与速度(mg/kg/h)	4
手術室退室が可能と判断されるまでの時間(分)	対象者数	7
	平均値 ± 標準偏差	19.05 ± 9.69
	中央値	17.62
	最小値 ～ 最大値	7.0 ～ 32.0
	両側 95%信頼区間	[11.87 , 26.23]

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.4.1.7-2〕

全ての被験者又はフルマゼニル投与例を除く被験者について、治験薬投与終了からの経過時間と手術室退室が可能と判断されるまでの時間との関係を示す Kaplan-Meire 曲線を図 2.7.6.13-10 及び図 2.7.6.13-11 に示す。

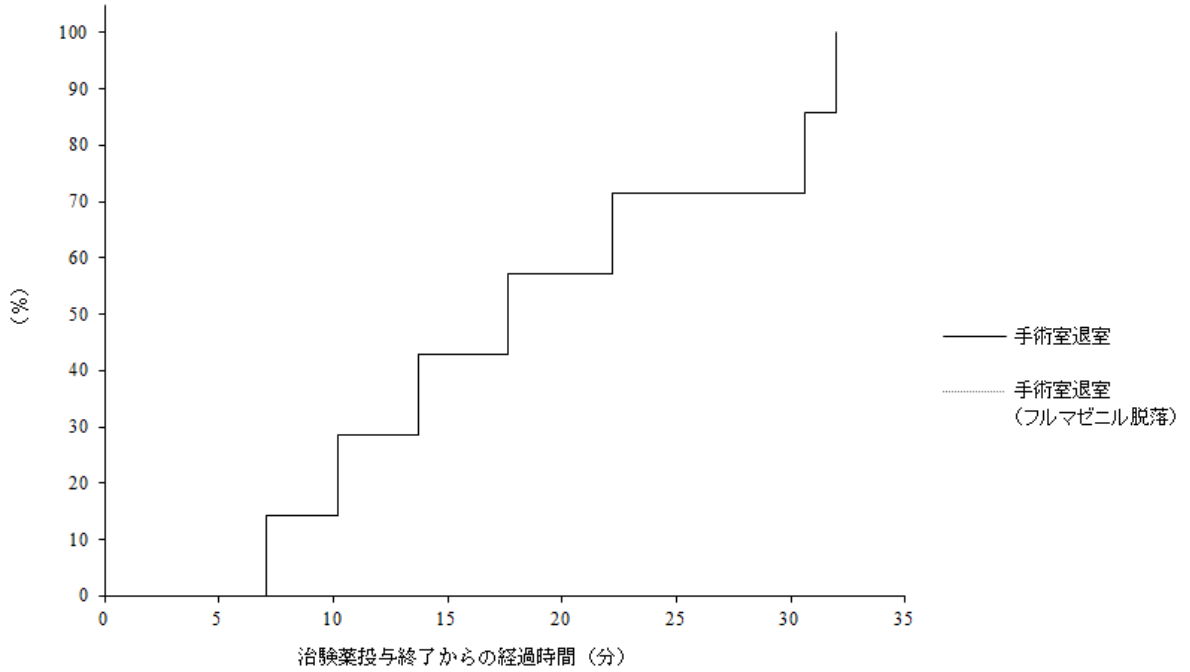
生年月日返答を確認してから手術室退室が可能と判断されるまでの間に Part B の被験者 3 名に対して覚醒を促す目的、あるいはより意識を清明にする目的でフルマゼニルが投与された。また、手術室退室が可能と判断された後に Part B の被験者 4 名及び Part D の被験者 1 名に対して覚醒を促す目的でフルマゼニルが投与された。フルマゼニルが投与された全ての被験者において、覚醒後の再鎮静は報告されなかった。



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 2.7.6.13-10　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-Meire 曲線（Part B：非高齢者）（PPS）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 11.4.1.7-1〕



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 2.7.6.13-11　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-Meire 曲線（Part D：高齢者）（PPS）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 11.4.1.7-2〕

(8)　意識消失後、手術終了までの覚醒徴候（Part B 及び Part D）

意識消失後、手術終了までの覚醒徴候（体動、血圧・脈拍数の変動、流涙、発汗など）を表 2.7.6.13-17 及び表 2.7.6.13-18 に示す。

Part B 25 名及び Part D 7 名における覚醒徴候がなかった割合はいずれも 100%であった。

表 2.7.6.13-17　意識消失後、手術終了までの覚醒徴候（Part B：非高齢者）（PPS）

Part	B
投与速度(mg/kg/h)	12
対象者数	25
覚醒徴候あり	0　(0.0)
覚醒徴候なし	25　(100.0)
両側 95%信頼区間	[86.3 , 100.0]

（　）内は%を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.4.1.8-1〕

表 2.7.6.13-18　意識消失後、手術終了までの覚醒徴候（Part D：高齢者）（PPS）

Part	D
投与速度(mg/kg/h)	4
対象者数	7
覚醒徴候あり	0　(0.0)
覚醒徴候なし	7　(100.0)
両側 95%信頼区間	[59.0 , 100.0]

（　）内は%を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.4.1.8-2〕

(9) 麻酔中の記憶の有無（Part B 及び Part D）

麻酔中の記憶の有無を表 2.7.6.13-19 及び表 2.7.6.13-20 に示す。

Part B 25 名における治験薬投与 1 日目退室時及び治験薬投与 2 日目又は治験中止時に麻酔中の記憶が無かった割合はいずれも 100%であった。

Part D 7 名における治験薬投与 1 日目退室時及び治験薬投与 2 日目又は治験中止時に麻酔中の記憶が無かった割合はいずれも 100%であった。

表 2.7.6.13-19 麻酔中の記憶の有無（Part B：非高齢者）（PPS）

時期	Part	B
	投与速度(mg/kg/h)	12
治験薬投与 1 日目 退室時	対象者数	25
	麻酔中の記憶あり	0 (0.0)
	麻酔中の記憶なし	25 (100.0)
	両側 95%信頼区間	[86.3 , 100.0]
治験薬投与 2 日目 又は治験中止時	対象者数	25
	麻酔中の記憶あり	0 (0.0)
	麻酔中の記憶なし	25 (100.0)
	両側 95%信頼区間	[86.3 , 100.0]

（ ）内は%を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1)］表 11.4.1.9-1〕

表 2.7.6.13-20 麻酔中の記憶の有無（Part D：高齢者）（PPS）

時期	Part	D
	投与速度(mg/kg/h)	4
治験薬投与 1 日目 退室時	対象者数	7
	麻酔中の記憶あり	0 (0.0)
	麻酔中の記憶なし	7 (100.0)
	両側 95%信頼区間	[59.0 , 100.0]
治験薬投与 2 日目 又は治験中止時	対象者数	7
	麻酔中の記憶あり	0 (0.0)
	麻酔中の記憶なし	7 (100.0)
	両側 95%信頼区間	[59.0 , 100.0]

（ ）内は%を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1)］表 11.4.1.9-2〕

(10) 麻酔深度の調節性（Part B 及び Part D）

麻酔深度の調節性を表 2.7.6.13-21 及び表 2.7.6.13-22 に示す。

Part B 25 名における麻酔深度の調節性は、良好が 21 名（84.0%）、ほぼ良好が 4 名（16.0%）、不十分が 0 名（0.0%）であった。

Part D 7 名においては、それぞれ 4 名（57.1%）、3 名（42.9%）、0 名（0.0%）であった。

表 2.7.6.13-21　麻酔深度の調節性（Part B：非高齢者）（PPS）

Part	B
投与速度(mg/kg/h)	12
対象者数	25
良好	21 (84.0)
ほぼ良好	4 (16.0)
不十分	0 (0.0)

（ ）内は%を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1)］表 11.4.1.10-1〕

表 2.7.6.13-22　麻酔深度の調節性（Part D：高齢者）（PPS）

Part	D
投与速度(mg/kg/h)	4
対象者数	7
良好	4 (57.1)
ほぼ良好	3 (42.9)
不十分	0 (0.0)

（ ）内は%を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1)］表 11.4.1.10-2〕

2.7.6.13.6　薬物動態

気管挿管後 5 分、麻酔維持中に治験薬の投与速度を変更した場合は変更後 5 分以内[*1]、治験薬投与終了直前、治験薬投与終了、又は中止後 5～60 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。被験者個々の血漿中 ONO-2745 及び ONO-IN-252 濃度の結果は、治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1)］付録 16.2.5.2 に示す。

[*1] 直近の採血から 30 分以内である場合は新たに採血する必要はないこととした。

2.7.6.13.7　安全性

(1) 治験薬の曝露

Part A 及び Part B の治験薬の投与時間及び投与量を表 2.7.6.13-23 に示す。

Part A の Step A1（麻酔導入速度：6 mg/kg/h）5 名、A2（同：12 mg/kg/h）10 名、A3（同：21 mg/kg/h）5 名、及び A4（同：30 mg/kg/h）5 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 326.6、285.2、297.8、及び 322.6 秒、17.51、21.51、42.66、及び 39.07 mg であった。Part B（同：12 mg/kg/h）の 30 名における治験薬投与時間及び治験薬投与量（平均値）は、274.0 秒及び 21.45 mg であった。

表 2.7.6.13-23　治験薬の投与時間及び投与量（Part A 及び Part B：非高齢者）
（安全性解析対象集団）

時期	項目	分類	A				B
			6 mg/kg/h	12 mg/kg/h	21 mg/kg/h	30 mg/kg/h	12 mg/kg/h
麻酔導入期	投与時間(秒)	<=240		1 (10.0)			7 (23.3)
		241 - 300	3 (60.0)	6 (60.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	19 (63.3)
		301 - 360	1 (20.0)	3 (30.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	2 (6.7)
		361 - 420					2 (6.7)
		>=421	1 (20.0)			1 (20.0)	
		対象者数	5	10	5	5	30
		平均値 ± 標準偏差	326.6 ± 68.2	285.2 ± 31.9	297.8 ± 19.8	322.6 ± 94.0	274.0 ± 43.5
		中央値	297.0	282.5	310.0	274.0	267.5
		最小値 ～ 最大値	274 ～ 443	235 ～ 330	272 ～ 314	244 ～ 474	190 ～ 398
	投与量(mg)	<20.0	4 (80.0)	5 (50.0)			13 (43.3)
		20.0 -< 40.0	1 (20.0)	5 (50.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	17 (56.7)
		40.0 -< 60.0			1 (20.0)	2 (40.0)	
		>=60.0			1 (20.0)		
		対象者数	5	10	5	5	30
		平均値 ± 標準偏差	17.51 ± 3.28	21.51 ± 5.46	42.66 ± 13.79	39.07 ± 13.47	21.45 ± 4.69
		中央値	17.19	21.76	36.38	36.22	21.17
		最小値 ～ 最大値	14.0 ～ 22.8	14.3 ～ 31.0	30.9 ～ 65.8	22.8 ～ 56.0	12.3 ～ 34.0
麻酔維持期	投与時間(分)	<60.0	－	－	－	－	2 (6.7)
		60.0 -< 180.0	－	－	－	－	16 (53.3)
		180.0 -< 300.0	－	－	－	－	10 (33.3)
		>=300.0	－	－	－	－	2 (6.7)
		対象者数	－	－	－	－	30
		平均値 ± 標準偏差	－	－	－	－	167.00 ± 81.27
		中央値	－	－	－	－	145.18
		最小値 ～ 最大値	－	－	－	－	4.7 ～ 329.7
	投与量(mg)	<100.0	－	－	－	－	10 (33.3)
		100.0 -< 200.0	－	－	－	－	11 (36.7)
		200.0 -< 300.0	－	－	－	－	6 (20.0)
		>=300.0	－	－	－	－	3 (10.0)
		対象者数	－	－	－	－	30
		平均値 ± 標準偏差	－	－	－	－	164.23 ± 104.43
		中央値	－	－	－	－	134.68
		最小値 ～ 最大値	－	－	－	－	3.9 ～ 464.7

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 10.1-3〕

Part C 及び Part D の治験薬の投与時間及び投与量を表 2.7.6.13-24 に示す。

Part C の Step C1（同：4 mg/kg/h）10 名、C2（同：8 mg/kg/h）5 名、及び C3（同：12 mg/kg/h）5 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 376.8、267.6、及び 298.6 秒、9.53、15.06、及び 20.88 mg、Part D（同：4 mg/kg/h）の 10 名における治験薬投与時間及び治験薬投与量（平均値）は、275.4 秒及び 9.94 mg であった。

表 2.7.6.13-24　治験薬の投与時間及び投与量（Part C 及び Part D：高齢者）
（安全性解析対象集団）

時期	項目	分類	C			D
			4 mg/kg/h	8 mg/kg/h	12 mg/kg/h	4 mg/kg/h
麻酔導入期	投与時間(秒)	<=240		1 (20.0)		4 (40.0)
		241 - 300	1 (10.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	4 (40.0)
		301 - 360	4 (40.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (10.0)
		361 - 420	2 (20.0)			1 (10.0)
		>=421	3 (30.0)			
		対象者数	10	5	5	10
		平均値 ± 標準偏差	376.8 ± 70.5	267.6 ± 30.0	298.6 ± 33.3	275.4 ± 51.0
		中央値	356.0	272.0	294.0	268.5
		最小値 ～ 最大値	272 ～ 480	230 ～ 305	270 ～ 352	225 ～ 381
	投与量(mg)	<20.0	10 (100.0)	5 (100.0)	2 (40.0)	10 (100.0)
		20.0 -< 40.0			3 (60.0)	
		40.0 -< 60.0				
		>=60.0				
		対象者数	10	5	5	10
		平均値 ± 標準偏差	9.53 ± 2.39	15.06 ± 1.13	20.88 ± 3.45	9.94 ± 2.26
		中央値	9.12	14.86	20.36	9.41
		最小値 ～ 最大値	6.4 ～ 13.1	13.5 ～ 16.5	16.9 ～ 24.6	7.2 ～ 13.6
麻酔維持期	投与時間(分)	<60.0	—	—	—	1 (10.0)
		60.0 -< 180.0	—	—	—	4 (40.0)
		180.0 -< 300.0	—	—	—	4 (40.0)
		>=300.0	—	—	—	1 (10.0)
		対象者数	—	—	—	10
		平均値 ± 標準偏差	—	—	—	229.58 ± 151.28
		中央値	—	—	—	184.23
		最小値 ～ 最大値	—	—	—	57.0 ～ 621.7
	投与量(mg)	<100.0	—	—	—	4 (40.0)
		100.0 -< 200.0	—	—	—	5 (50.0)
		200.0 -< 300.0	—	—	—	
		>=300.0	—	—	—	1 (10.0)
		対象者数	—	—	—	10
		平均値 ± 標準偏差	—	—	—	163.32 ± 152.31
		中央値	—	—	—	136.56
		最小値 ～ 最大値	—	—	—	54.2 ～ 579.6

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 10.1-4〕

Part B 及び Part D における、麻酔維持中の治験薬の至適投与速度を表 2.7.6.13-25 及び表 2.7.6.13-26 に示す。

麻酔維持中の治験薬の至適投与速度（平均値）は、Part B（同：12 mg/kg/h）及び Part D（同：4 mg/kg/h）においてそれぞれ 1.02 及び 0.72 mg/kg/h であった。

表 2.7.6.13-25　麻酔維持中の治験薬の至適投与速度（Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）

項目	分類	B
		12 mg/kg/h
至適投与速度 (mg/kg/h)	0.8	2 (6.9)
	1.0	26 (89.7)
	2.0	1 (3.4)
	欠測	1
	対象者数	29
	平均値 ± 標準偏差	1.02 ± 0.20
	中央値	1.00
	最小値 ～ 最大値	0.8 ～ 2.0

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.3-1〕

表 2.7.6.13-26　麻酔維持中の治験薬の至適投与速度（Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）

項目	分類	D
		4 mg/kg/h
至適投与速度 (mg/kg/h)	0.4	2 (20.0)
	0.5	2 (20.0)
	0.8	3 (30.0)
	1.0	3 (30.0)
	対象者数	10
	平均値 ± 標準偏差	0.72 ± 0.25
	中央値	0.80
	最小値 ～ 最大値	0.4 ～ 1.0

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 11.3-2〕

(2) 有害事象

1) 有害事象

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.13-27 及び表 2.7.6.13-28、有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.13-29 及び表 2.7.6.13-30 に示す。

有害事象の発現割合は、Part A、Part B、Part C、及び Part D でそれぞれ 100%（25/25 名）、100%（30/30 名）、95%（19/20 名）、及び 100%（10/10 名）であった。副作用の発現割合は、Part A、Part B、Part C、及び Part D でそれぞれ 8%（2/25 名）、10%（3/30 名）、15%（3/20 名）、及び 30%（3/10 名）であった。

表 2.7.6.13-27　有害事象及び副作用の発現割合（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）

Part	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12
対象者数	5	10	5	5	30
有害事象	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	30 (100.0)
副作用	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)
血圧低下の副作用	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 12.2.1-1〕

表 2.7.6.13-28　有害事象及び副作用の発現割合（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）

Part	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4
対象者数	10	5	5	10
有害事象	9 (90.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)
副作用	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)
血圧低下の副作用	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 12.2.1-2〕

表 2.7.6.13-29　有害事象及び副作用の発現状況（Part A 及び Part B：非高齢者）
（安全性解析対象集団）

Part	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12
対象者数	5	10	5	5	30
有害事象発現者数	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	30 (100.0)
重篤な有害事象発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現者数	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)
重篤な副作用発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 12.2.1-3〕

表 2.7.6.13-30　有害事象及び副作用の発現状況（Part C 及び Part D：高齢者）
（安全性解析対象集団）

Part	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4
対象者数	10	5	5	10
有害事象発現者数	9 (90.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)
重篤な有害事象発現者数	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
副作用発現者数	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)
重篤な副作用発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 12.2.1-4〕

Part A 及び Part B における有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.13-31 に示す。

各 Part（Step）において発現割合が 50%以上の有害事象は、Part A では Step A1（麻酔導入速度：6 mg/kg/h）は発現割合が 50%以上の有害事象はなく、Step A2（同：12 mg/kg/h）で尿中ケトン体陽性が 50%（5/10 名）、Step A3（同：21 mg/kg/h）で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 80%（4/5 名）、血圧低下が 60%（3/5 名）、Step A4（同：30 mg/kg/h）で創合併症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及び白血球数増加がいずれも 60%（3/5 名）に認められた。Part B では創合併症、血中アルブミン減少、及び総蛋白減少がいずれも 56.7%（17/30 名）に認められた。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.13-31　有害事象及び副作用の発現割合（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない					治験薬との関連性が否定できない				
Part	A				B	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	6	12	21	30	12
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
対象者数	5	10	5	5	30	5	10	5	5	30
全体	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	30 (100.0)		2 (20.0)			3 (10.0)
心臓障害		1 (10.0)		1 (20.0)	1 (3.3)					
第一度房室ブロック				1 (20.0)						
右脚ブロック		1 (10.0)								
頻脈					1 (3.3)					
胃腸障害	1 (20.0)	2 (20.0)			7 (23.3)					
悪心		2 (20.0)			7 (23.3)					
嘔吐	1 (20.0)	1 (10.0)			2 (6.7)					
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	11 (36.7)					
悪寒			1 (20.0)		3 (10.0)					
熱感					1 (3.3)					
疼痛			1 (20.0)		3 (10.0)					
発熱		2 (20.0)		2 (40.0)	5 (16.7)					
腫脹					1 (3.3)					
硬結					1 (3.3)					
傷害、中毒および処置合併症	3 (60.0)	3 (30.0)	1 (20.0)	4 (80.0)	19 (63.3)					
麻酔による神経系合併症				1 (20.0)						
術中出血					1 (3.3)					
麻酔による気道合併症					1 (3.3)					
創合併症	2 (40.0)	3 (30.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	17 (56.7)					
麻酔合併症					1 (3.3)					
処置による悪心	1 (20.0)			1 (20.0)	2 (6.7)					
処置による嘔吐					1 (3.3)					

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.13-31　有害事象及び副作用の発現割合（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない					治験薬との関連性が否定できない				
Part	A				B	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	6	12	21	30	12
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
対象者数	5	10	5	5	30	5	10	5	5	30
臨床検査	4 (80.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	30 (100.0)		1 (10.0)			3 (10.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			1 (20.0)							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (20.0)	1 (20.0)						
血中アルブミン減少	1 (20.0)	4 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	17 (56.7)					
血中ビリルビン増加	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (20.0)		3 (10.0)					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (20.0)	2 (20.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	4 (13.3)					
血中クレアチニン増加				1 (20.0)						
血中ブドウ糖減少					1 (3.3)					
血中乳酸脱水素酵素増加			1 (20.0)	1 (20.0)	2 (6.7)					
血圧低下		3 (30.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	3 (10.0)		1 (10.0)			3 (10.0)
血圧上昇					4 (13.3)					
尿中ブドウ糖陽性		1 (10.0)	1 (20.0)							
ヘマトクリット減少		1 (10.0)			7 (23.3)					
尿中血陽性	1 (20.0)	2 (20.0)		2 (40.0)	10 (33.3)					
ヘモグロビン減少		1 (10.0)			7 (23.3)					
心拍数減少					1 (3.3)					
リンパ球数減少			2 (40.0)	2 (40.0)	5 (16.7)					
単球数減少					1 (3.3)					
好中球数増加	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (10.0)					
血小板数減少					2 (6.7)					
総蛋白減少		4 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	17 (56.7)					
赤血球数減少	1 (20.0)	1 (10.0)			7 (23.3)					
白血球数減少					2 (6.7)					
白血球数増加		1 (10.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	9 (30.0)					
好酸球百分率減少					1 (3.3)					
好中球百分率増加					1 (3.3)					
単球百分率減少					1 (3.3)					
リンパ球百分率減少					2 (6.7)					
尿中蛋白陽性				1 (20.0)	5 (16.7)					
尿中ケトン体陽性	1 (20.0)	5 (50.0)			10 (33.3)					
好中球百分率異常	1 (20.0)									

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.13-31　有害事象及び副作用の発現割合（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない					治験薬との関連性が否定できない				
Part	A				B	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	6	12	21	30	12
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
対象者数	5	10	5	5	30	5	10	5	5	30
尿量減少					1 (3.3)					
リンパ球百分率異常	1 (20.0)									
代謝および栄養障害					1 (3.3)					
食欲減退					1 (3.3)					
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0)	1 (10.0)								
背部痛	2 (40.0)	1 (10.0)								
神経系障害		3 (30.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (3.3)					
頭痛		2 (20.0)		1 (20.0)						
感覚鈍麻		2 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (3.3)					
精神障害					1 (3.3)					
不眠症					1 (3.3)					
腎および尿路障害				1 (20.0)	3 (10.0)					
排尿困難					1 (3.3)					
血尿					1 (3.3)					
尿道痛				1 (20.0)	1 (3.3)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害					1 (3.3)					
喀痰増加					1 (3.3)					
皮膚および皮下組織障害		1 (10.0)		1 (20.0)	1 (3.3)		1 (10.0)			1 (3.3)
紅斑		1 (10.0)			1 (3.3)		1 (10.0)			1 (3.3)
皮下気腫				1 (20.0)						
血管障害					1 (3.3)					
血腫					1 (3.3)					

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 12.2.3.2-1〕

Part C 及び Part D における有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.13-32 に示す。

発現割合が 50%以上の有害事象は、Part C では Step C1（同 : 4 mg/kg/h）で血中アルブミン減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及び総蛋白減少がいずれも 50%（5/10 名）、Step C2（同 : 8 mg/kg/h）で総蛋白減少が 80%（4/5 名）、血圧低下及び尿中血陽性がいずれも 60%（3/5 名）、Step C3（同 : 12 mg/kg/h）で白血球数増加が 60%（3/5 名）に認められた。Part D では総蛋白減少が 80%（8/10 名）、血中アルブミン減少が 70%（7/10 名）に認められた。

発現割合が 20%以上の副作用として、Part C では Step C2（同 : 8 mg/kg/h）で血圧低下が 20%（1/5 名）、Step C3（同 : 12 mg/kg/h）で血圧低下が 20%（1/5 名）、Part D では血圧低下が 20%（2/10 名）に認められた。

表 2.7.6.13-32　有害事象及び副作用の発現割合（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない				治験薬との関連性が否定できない			
Part	C			D	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4	8	12	4
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)
対象者数	10	5	5	10	10	5	5	10
全体	9 (90.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)
血液およびリンパ系障害		1 (20.0)						
播種性血管内凝固		1 (20.0)						
心臓障害	1 (10.0)	1 (20.0)		1 (10.0)				
徐脈	1 (10.0)							
上室性頻脈		1 (20.0)						
頻脈				1 (10.0)				
胃腸障害	1 (10.0)	2 (40.0)		2 (20.0)				
腹部膨満		1 (20.0)						
悪心	1 (10.0)	1 (20.0)		1 (10.0)				
嘔吐		1 (20.0)		2 (20.0)				
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	5 (50.0)				
悪寒		1 (20.0)		2 (20.0)				
異常感			1 (20.0)					
全身性浮腫		1 (20.0)						
疼痛			1 (20.0)					
発熱	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)				
口渇				1 (10.0)				
傷害、中毒および処置合併症	3 (30.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	5 (50.0)				
術中出血	1 (10.0)							
麻酔による気道合併症		1 (20.0)		1 (10.0)				
創傷出血	1 (10.0)			1 (10.0)				
創合併症	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)				
処置による高血圧				1 (10.0)				
処置による悪心	1 (10.0)		1 (20.0)					

表 2.7.6.13-32　有害事象及び副作用の発現割合（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない				治験薬との関連性が否定できない			
Part	C			D	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4	8	12	4
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)
対象者数	10	5	5	10	10	5	5	10
臨床検査	8 (80.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	9 (90.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
アルブミン・グロブリン比増加		1 (20.0)						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	1 (20.0)		1 (10.0)				
抱合ビリルビン増加		1 (20.0)						
血中アルブミン減少	5 (50.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	7 (70.0)				
血中ビリルビン増加	1 (10.0)	2 (40.0)		1 (10.0)				
血中コレステロール減少	1 (10.0)	1 (20.0)						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (50.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)				
血中クレアチニン増加	1 (10.0)							
血中ブドウ糖増加	1 (10.0)	1 (20.0)						
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (10.0)							
血中カリウム増加	1 (10.0)							
血圧低下	2 (20.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
血圧上昇	2 (20.0)	2 (40.0)		1 (10.0)				
血中尿素増加				1 (10.0)				
好酸球数減少				1 (10.0)				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加				1 (10.0)				
尿中ブドウ糖陽性				1 (10.0)				
ヘマトクリット減少	1 (10.0)	2 (40.0)		3 (30.0)				
尿中血陽性	3 (30.0)	3 (60.0)	2 (40.0)					
ヘモグロビン減少	1 (10.0)	2 (40.0)		3 (30.0)				
心拍数増加				1 (10.0)				
リンパ球数減少	1 (10.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (30.0)				
好中球数増加			1 (20.0)	3 (30.0)				
血小板数減少	2 (20.0)	2 (40.0)		2 (20.0)				
総蛋白減少	5 (50.0)	4 (80.0)	2 (40.0)	8 (80.0)				
赤血球数減少	1 (10.0)	2 (40.0)		3 (30.0)				
白血球数増加	2 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	1 (10.0)				
好酸球百分率減少			1 (20.0)					
リンパ球百分率減少			2 (40.0)	1 (10.0)				

表 2.7.6.13-32　有害事象及び副作用の発現割合（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない				治験薬との関連性が否定できない			
Part	C			D	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4	8	12	4
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)
対象者数	10	5	5	10	10	5	5	10
尿中蛋白陽性		2 (40.0)	1 (20.0)	1 (10.0)				
尿中ケトン体陽性	2 (20.0)		1 (20.0)	1 (10.0)				
血中アルカリホスファターゼ減少		1 (20.0)						
尿量減少		1 (20.0)						
血中クレアチンホスホキナーゼ減少				1 (10.0)				
代謝および栄養障害		2 (40.0)						
アシドーシス		1 (20.0)						
低アルブミン血症		1 (20.0)						
神経系障害				1 (10.0)				1 (10.0)
傾眠				1 (10.0)				1 (10.0)
精神障害	1 (10.0)							
落ち着きのなさ	1 (10.0)							
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)		1 (20.0)					
喉頭浮腫			1 (20.0)					
口腔咽頭痛	1 (10.0)							
皮膚および皮下組織障害		1 (20.0)		2 (20.0)				
紅斑		1 (20.0)		1 (10.0)				
皮膚潰瘍				1 (10.0)				
血管障害		1 (20.0)						
末梢冷感		1 (20.0)						
出血		1 (20.0)						

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 12.2.3.2-2〕

有害事象及び副作用の重症度別発現割合を表 2.7.6.13-33 及び表 2.7.6.13-34 に示す。

重症度別の有害事象発現割合について、高度の有害事象が 1 名に 3 件（播種性血管内凝固、血小板数減少、及び出血）に認められた。中等度の有害事象が 14 名に 25 件（麻酔による神経系合併症、術中出血、創合併症、血中アルブミン減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血圧低下、血圧上昇、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、総蛋白減少、赤血球数減少、白血球数増加、落ち着きのなさ、及び血腫）に認められた。一方、副作用について、高度の副作用は認められず、中等度の副作用が 1 名に 1 件（血圧低下）に認められた。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.13-33　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない					治験薬との関連性が否定できない				
Part	A				B	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	6	12	21	30	12
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
対象者数	5	10	5	5	30	5	10	5	5	30
全体	5 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	30 (100.0)		2 (20.0)			3 (10.0)
軽度	5 (100.0)	8 (80.0)	2 (40.0)	4 (80.0)	27 (90.0)		2 (20.0)			2 (6.7)
中等度		2 (20.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	3 (10.0)					1 (3.3)
心臓障害		1 (10.0)		1 (20.0)	1 (3.3)					
軽度		1 (10.0)		1 (20.0)	1 (3.3)					
第一度房室ブロック				1 (20.0)						
軽度				1 (20.0)						
右脚ブロック		1 (10.0)								
軽度		1 (10.0)								
頻脈					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
胃腸障害	1 (20.0)	2 (20.0)			7 (23.3)					
軽度	1 (20.0)	2 (20.0)			7 (23.3)					
悪心		2 (20.0)			7 (23.3)					
軽度		2 (20.0)			7 (23.3)					
嘔吐	1 (20.0)	1 (10.0)			2 (6.7)					
軽度	1 (20.0)	1 (10.0)			2 (6.7)					
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	11 (36.7)					
軽度		2 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	11 (36.7)					
悪寒			1 (20.0)		3 (10.0)					
軽度			1 (20.0)		3 (10.0)					
熱感					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
疼痛			1 (20.0)		3 (10.0)					
軽度			1 (20.0)		3 (10.0)					
発熱		2 (20.0)		2 (40.0)	5 (16.7)					
軽度		2 (20.0)		2 (40.0)	5 (16.7)					
腫脹					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
硬結					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					

表 2.7.6.13-33　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない					治験薬との関連性が否定できない				
Part	A				B	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	6	12	21	30	12
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
対象者数	5	10	5	5	30	5	10	5	5	30
傷害、中毒および処置合併症	3 (60.0)	3 (30.0)	1 (20.0)	4 (80.0)	19 (63.3)					
軽度	3 (60.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	17 (56.7)					
中等度		2 (20.0)		1 (20.0)	2 (6.7)					
麻酔による神経系合併症				1 (20.0)						
中等度				1 (20.0)						
術中出血					1 (3.3)					
中等度					1 (3.3)					
麻酔による気道合併症					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
創合併症	2 (40.0)	3 (30.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	17 (56.7)					
軽度	2 (40.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	16 (53.3)					
中等度		2 (20.0)			1 (3.3)					
麻酔合併症					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
処置による悪心	1 (20.0)			1 (20.0)	2 (6.7)					
軽度	1 (20.0)			1 (20.0)	2 (6.7)					
処置による嘔吐					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.13-33　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない					治験薬との関連性が否定できない				
Part	A				B	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	6	12	21	30	12
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
対象者数	5	10	5	5	30	5	10	5	5	30
臨床検査	4 (80.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	30 (100.0)		1 (10.0)			3 (10.0)
軽度	4 (80.0)	9 (90.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	28 (93.3)		1 (10.0)			2 (6.7)
中等度		1 (10.0)	3 (60.0)		2 (6.7)					1 (3.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			1 (20.0)							
軽度			1 (20.0)							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (20.0)	1 (20.0)						
軽度			1 (20.0)	1 (20.0)						
血中アルブミン減少	1 (20.0)	4 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	17 (56.7)					
軽度	1 (20.0)	4 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	17 (56.7)					
血中ビリルビン増加	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (20.0)		3 (10.0)					
軽度	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (20.0)		3 (10.0)					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (20.0)	2 (20.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	4 (13.3)					
軽度	1 (20.0)	2 (20.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	4 (13.3)					
中等度			2 (40.0)							
血中クレアチニン増加				1 (20.0)						
軽度				1 (20.0)						
血中ブドウ糖減少					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
血中乳酸脱水素酵素増加			1 (20.0)	1 (20.0)	2 (6.7)					
軽度			1 (20.0)	1 (20.0)	2 (6.7)					
血圧低下		3 (30.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	3 (10.0)		1 (10.0)			3 (10.0)
軽度		3 (30.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (6.7)		1 (10.0)			2 (6.7)
中等度			1 (20.0)		1 (3.3)					1 (3.3)
血圧上昇					4 (13.3)					
軽度					4 (13.3)					
尿中ブドウ糖陽性		1 (10.0)	1 (20.0)							
軽度		1 (10.0)	1 (20.0)							
ヘマトクリット減少		1 (10.0)			7 (23.3)					
軽度		1 (10.0)			7 (23.3)					
尿中血陽性	1 (20.0)	2 (20.0)		2 (40.0)	10 (33.3)					
軽度	1 (20.0)	2 (20.0)		2 (40.0)	10 (33.3)					

表 2.7.6.13-33　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない					治験薬との関連性が否定できない				
Part	A				B	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	6	12	21	30	12
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
対象者数	5	10	5	5	30	5	10	5	5	30
ヘモグロビン減少		1 (10.0)			7 (23.3)					
軽度		1 (10.0)			6 (20.0)					
中等度					1 (3.3)					
心拍数減少					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
リンパ球数減少			2 (40.0)	2 (40.0)	5 (16.7)					
軽度			2 (40.0)	2 (40.0)	5 (16.7)					
単球数減少					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
好中球数増加	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (10.0)					
軽度	1 (20.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (10.0)					
血小板数減少					2 (6.7)					
軽度					2 (6.7)					
総蛋白減少		4 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	17 (56.7)					
軽度		4 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	17 (56.7)					
赤血球数減少	1 (20.0)	1 (10.0)			7 (23.3)					
軽度	1 (20.0)	1 (10.0)			6 (20.0)					
中等度					1 (3.3)					
白血球数減少					2 (6.7)					
軽度					2 (6.7)					
白血球数増加		1 (10.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	9 (30.0)					
軽度			1 (20.0)	3 (60.0)	9 (30.0)					
中等度		1 (10.0)								
好酸球百分率減少					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
好中球百分率増加					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
単球百分率減少					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
リンパ球百分率減少					2 (6.7)					
軽度					2 (6.7)					

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.13-33　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない					治験薬との関連性が否定できない				
Part	A				B	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	6	12	21	30	12
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
対象者数	5	10	5	5	30	5	10	5	5	30
尿中蛋白陽性				1 (20.0)	5 (16.7)					
軽度				1 (20.0)	5 (16.7)					
尿中ケトン体陽性	1 (20.0)	5 (50.0)			10 (33.3)					
軽度	1 (20.0)	5 (50.0)			10 (33.3)					
好中球百分率異常	1 (20.0)									
軽度	1 (20.0)									
尿量減少					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
リンパ球百分率異常	1 (20.0)									
軽度	1 (20.0)									

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.13-33　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない					治験薬との関連性が否定できない				
Part	A				B	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	6	12	21	30	12
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
対象者数	5	10	5	5	30	5	10	5	5	30
代謝および栄養障害					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
食欲減退					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0)	1 (10.0)								
軽度	2 (40.0)	1 (10.0)								
背部痛	2 (40.0)	1 (10.0)								
軽度	2 (40.0)	1 (10.0)								
神経系障害		3 (30.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (3.3)					
軽度		3 (30.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (3.3)					
頭痛		2 (20.0)		1 (20.0)						
軽度		2 (20.0)		1 (20.0)						
感覚鈍麻		2 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (3.3)					
軽度		2 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (3.3)					
精神障害					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
不眠症					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
腎および尿路障害				1 (20.0)	3 (10.0)					
軽度				1 (20.0)	3 (10.0)					
排尿困難					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
血尿					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
尿道痛				1 (20.0)	1 (3.3)					
軽度				1 (20.0)	1 (3.3)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					
喀痰増加					1 (3.3)					
軽度					1 (3.3)					

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.13-33　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない					治験薬との関連性が否定できない				
Part	A				B	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	6	12	21	30	12
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)	発現者数 (%)
対象者数	5	10	5	5	30	5	10	5	5	30
皮膚および皮下組織障害		1 (10.0)		1 (20.0)	1 (3.3)		1 (10.0)			1 (3.3)
軽度		1 (10.0)		1 (20.0)	1 (3.3)		1 (10.0)			1 (3.3)
紅斑		1 (10.0)			1 (3.3)		1 (10.0)			1 (3.3)
軽度		1 (10.0)			1 (3.3)		1 (10.0)			1 (3.3)
皮下気腫				1 (20.0)						
軽度				1 (20.0)						
血管障害					1 (3.3)					
中等度					1 (3.3)					
血腫					1 (3.3)					
中等度					1 (3.3)					

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 14.3-9〕

表 2.7.6.13-34　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない				治験薬との関連性が否定できない			
Part	C			D	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4	8	12	4
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)
対象者数	10	5	5	10	10	5	5	10
全体	9 (90.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)
軽度	6 (60.0)	3 (60.0)	5 (100.0)	9 (90.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)
中等度	3 (30.0)	1 (20.0)		1 (10.0)				
高度		1 (20.0)						
血液およびリンパ系障害		1 (20.0)						
高度		1 (20.0)						
播種性血管内凝固		1 (20.0)						
高度		1 (20.0)						
心臓障害	1 (10.0)	1 (20.0)		1 (10.0)				
軽度	1 (10.0)	1 (20.0)		1 (10.0)				
徐脈	1 (10.0)							
軽度	1 (10.0)							
上室性頻脈		1 (20.0)						
軽度		1 (20.0)						
頻脈				1 (10.0)				
軽度				1 (10.0)				
胃腸障害	1 (10.0)	2 (40.0)		2 (20.0)				
軽度	1 (10.0)	2 (40.0)		2 (20.0)				
腹部膨満		1 (20.0)						
軽度		1 (20.0)						
悪心	1 (10.0)	1 (20.0)		1 (10.0)				
軽度	1 (10.0)	1 (20.0)		1 (10.0)				
嘔吐		1 (20.0)		2 (20.0)				
軽度		1 (20.0)		2 (20.0)				

表 2.7.6.13-34　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない				治験薬との関連性が否定できない			
Part	C			D	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4	8	12	4
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)
対象者数	10	5	5	10	10	5	5	10
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	5 (50.0)				
軽度	1 (10.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	5 (50.0)				
悪寒		1 (20.0)		2 (20.0)				
軽度		1 (20.0)		2 (20.0)				
異常感			1 (20.0)					
軽度			1 (20.0)					
全身性浮腫		1 (20.0)						
軽度		1 (20.0)						
疼痛			1 (20.0)					
軽度			1 (20.0)					
発熱	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)				
軽度	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)				
口渇				1 (10.0)				
軽度				1 (10.0)				
傷害、中毒および処置合併症	3 (30.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	5 (50.0)				
軽度	3 (30.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	5 (50.0)				
術中出血	1 (10.0)							
軽度	1 (10.0)							
麻酔による気道合併症		1 (20.0)		1 (10.0)				
軽度		1 (20.0)		1 (10.0)				
創傷出血	1 (10.0)			1 (10.0)				
軽度	1 (10.0)			1 (10.0)				
創合併症	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)				
軽度	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)				
処置による高血圧				1 (10.0)				
軽度				1 (10.0)				
処置による悪心	1 (10.0)		1 (20.0)					
軽度	1 (10.0)		1 (20.0)					

表 2.7.6.13-34　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない				治験薬との関連性が否定できない			
Part	C			D	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4	8	12	4
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)
対象者数	10	5	5	10	10	5	5	10
臨床検査	8 (80.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	9 (90.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
軽度	5 (50.0)	3 (60.0)	5 (100.0)	8 (80.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
中等度	3 (30.0)	1 (20.0)		1 (10.0)				
高度		1 (20.0)						
アルブミン・グロブリン比増加		1 (20.0)						
軽度		1 (20.0)						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	1 (20.0)		1 (10.0)				
軽度	1 (10.0)	1 (20.0)		1 (10.0)				
抱合ビリルビン増加		1 (20.0)						
軽度		1 (20.0)						
血中アルブミン減少	5 (50.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	7 (70.0)				
軽度	5 (50.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	7 (70.0)				
中等度		1 (20.0)						
血中ビリルビン増加	1 (10.0)	2 (40.0)		1 (10.0)				
軽度	1 (10.0)	2 (40.0)		1 (10.0)				
血中コレステロール減少	1 (10.0)	1 (20.0)						
軽度	1 (10.0)	1 (20.0)						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (50.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)				
軽度	4 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)				
中等度	1 (10.0)							
血中クレアチニン増加	1 (10.0)							
軽度	1 (10.0)							
血中ブドウ糖増加	1 (10.0)	1 (20.0)						
軽度		1 (20.0)						
中等度	1 (10.0)							
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (10.0)							
軽度	1 (10.0)							
血中カリウム増加	1 (10.0)							
軽度	1 (10.0)							

表 2.7.6.13-34　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない				治験薬との関連性が否定できない			
Part	C			D	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4	8	12	4
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)
対象者数	10	5	5	10	10	5	5	10
血圧低下	2 (20.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
軽度	1 (10.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
中等度	1 (10.0)	1 (20.0)						
血圧上昇	2 (20.0)	2 (40.0)		1 (10.0)				
軽度	2 (20.0)	2 (40.0)						
中等度				1 (10.0)				
血中尿素増加				1 (10.0)				
軽度				1 (10.0)				
好酸球数減少				1 (10.0)				
軽度				1 (10.0)				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加				1 (10.0)				
軽度				1 (10.0)				
尿中ブドウ糖陽性				1 (10.0)				
軽度				1 (10.0)				
ヘマトクリット減少	1 (10.0)	2 (40.0)		3 (30.0)				
軽度	1 (10.0)	1 (20.0)		3 (30.0)				
中等度		1 (20.0)						
尿中血陽性	3 (30.0)	3 (60.0)	2 (40.0)					
軽度	3 (30.0)	3 (60.0)	2 (40.0)					
ヘモグロビン減少	1 (10.0)	2 (40.0)		3 (30.0)				
軽度	1 (10.0)	1 (20.0)		3 (30.0)				
中等度		1 (20.0)						
心拍数増加				1 (10.0)				
軽度				1 (10.0)				
リンパ球数減少	1 (10.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (30.0)				
軽度	1 (10.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (30.0)				
好中球数増加			1 (20.0)	3 (30.0)				
軽度			1 (20.0)	3 (30.0)				
血小板数減少	2 (20.0)	2 (40.0)		2 (20.0)				
軽度	2 (20.0)	1 (20.0)		2 (20.0)				
高度		1 (20.0)						

表 2.7.6.13-34　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない				治験薬との関連性が否定できない			
Part	C			D	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4	8	12	4
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)	発現者数 発現率(%)
対象者数	10	5	5	10	10	5	5	10
総蛋白減少	5 (50.0)	4 (80.0)	2 (40.0)	8 (80.0)				
軽度	5 (50.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	8 (80.0)				
中等度		1 (20.0)						
赤血球数減少	1 (10.0)	2 (40.0)		3 (30.0)				
軽度	1 (10.0)	1 (20.0)		3 (30.0)				
中等度		1 (20.0)						
白血球数増加	2 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	1 (10.0)				
軽度	2 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	1 (10.0)				
好酸球百分率減少			1 (20.0)					
軽度			1 (20.0)					
リンパ球百分率減少			2 (40.0)	1 (10.0)				
軽度			2 (40.0)	1 (10.0)				
尿中蛋白陽性		2 (40.0)	1 (20.0)	1 (10.0)				
軽度		2 (40.0)	1 (20.0)	1 (10.0)				
尿中ケトン体陽性	2 (20.0)		1 (20.0)	1 (10.0)				
軽度	2 (20.0)		1 (20.0)	1 (10.0)				
血中アルカリホスファターゼ減少		1 (20.0)						
軽度		1 (20.0)						
尿量減少		1 (20.0)						
軽度		1 (20.0)						
血中クレアチンホスホキナーゼ減少				1 (10.0)				
軽度				1 (10.0)				

表 2.7.6.13-34　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない				治験薬との関連性が否定できない			
Part	C			D	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4	8	12	4
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)
対象者数	10	5	5	10	10	5	5	10
代謝および栄養障害		2 (40.0)						
軽度		2 (40.0)						
アシドーシス		1 (20.0)						
軽度		1 (20.0)						
低アルブミン血症		1 (20.0)						
軽度		1 (20.0)						
神経系障害				1 (10.0)				1 (10.0)
軽度				1 (10.0)				1 (10.0)
傾眠				1 (10.0)				1 (10.0)
軽度				1 (10.0)				1 (10.0)
精神障害	1 (10.0)							
中等度	1 (10.0)							
落ち着きのなさ	1 (10.0)							
中等度	1 (10.0)							
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)		1 (20.0)					
軽度	1 (10.0)		1 (20.0)					
喉頭浮腫			1 (20.0)					
軽度			1 (20.0)					
口腔咽頭痛	1 (10.0)							
軽度	1 (10.0)							
皮膚および皮下組織障害		1 (20.0)		2 (20.0)				
軽度		1 (20.0)		2 (20.0)				
紅斑		1 (20.0)		1 (10.0)				
軽度		1 (20.0)		1 (10.0)				
皮膚潰瘍				1 (10.0)				
軽度				1 (10.0)				

表 2.7.6.13-34　有害事象及び副作用の重症度別発現割合（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）（続き）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない				治験薬との関連性が否定できない			
Part	C			D	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4	8	12	4
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)
対象者数	10	5	5	10	10	5	5	10
血管障害		1 (20.0)						
高度		1 (20.0)						
末梢冷感		1 (20.0)						
軽度		1 (20.0)						
出血		1 (20.0)						
高度		1 (20.0)						

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 14.3-10〕

2)　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 2.7.6.13.9 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

重篤な有害事象を表 2.7.6.13-35 に示す。

重篤な有害事象は Part C の Step C2（麻酔導入速度：8 mg/kg/h）において 1 名に 2 件（出血及び播種性血管内凝固）認められたが、手術に起因する事象と考えられ、いずれの事象も治験薬との関連性は否定され、薬剤処置により軽快した。なお、Part A、Part B、及び Part D において重篤な有害事象は認められなかった。

その他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.13.9 項に示す。

表 2.7.6.13-35　重篤な有害事象（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない				治験薬との関連性が否定できない			
Part	C			D	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4	8	12	4
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)
対象者数	10	5	5	10	10	5	5	10
全体		1 (20.0)						
血液およびリンパ系障害		1 (20.0)						
播種性血管内凝固		1 (20.0)						
血管障害		1 (20.0)						
出血		1 (20.0)						

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1)］表 12.3.1.2-1〕

c) 他の重要な有害事象

投与中止の原因となった有害事象を表 2.7.6.13-36 に示す。

有害事象による投与中止例は Part D において 1 名に 1 件（血圧上昇）認められたが、鎮痛コントロール不良による影響と考えられ、治験薬との治験薬との関連性は否定され、薬剤処置により消失した。なお、Part A、Part B、及び Part C 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。

表 2.7.6.13-36　投与中止の原因となった有害事象（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない				治験薬との関連性が否定できない			
Part	C			D	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4	8	12	4
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)	発現者数　発現率(%)
対象者数	10	5	5	10	10	5	5	10
全体				1 (10.0)				
臨床検査				1 (10.0)				
血圧上昇				1 (10.0)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1)］表 12.2.3.5-1〕

(3) バイタルサイン

1) 血圧・脈拍数

各 Part の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移を図 2.7.6.13-12、図 2.7.6.13-13、図 2.7.6.13-14、及び図 2.7.6.13-15 に示す。

血圧低下の有害事象発現割合について、Part A では Step A1（麻酔導入速度：6 mg/kg/h）では認められず、Step A2（同：12 mg/kg/h）で 30%（3/10 名）、Step A3（同：21 mg/kg/h）で 60%（3/5 名）、Step A4（同：30 mg/kgh）で 20%（1/5 名）であった。Part B では 10%（3/30 名）であった。Part C では Step C1（同：4 mg/kg/h）で 20%（2/10 名）、Step C2（同：8 mg/kg/h）で 60%（3/5 名）、Step C3（同：12 mg/kg/h）で 40%（2/5 名）であった。Part D では 30%（3/10 名）であった。中等度の血圧低下の有害事象が 4 名（Part A の Step A3、Part B、Part C の Step C1、及び Step C2 に各 1 名）に認められたが、薬剤処置によりいずれも消失した。その他の事象はいずれも軽度であった。

血圧低下の副作用発現割合について、Part A では Step A2（同：12 mg/kg/h）で 10%（1/10 名）であった。Part B では 10%（3/30 名）であった。Part C では Step C1（同：4 mg/kg/h）で 10%（1/10 名）、Step C2（同：8 mg/kg/h）で 20%（1/5 名）、Step C3（同：12 mg/kg/h）で 20%（1/5 名）であった。Part D では 20%（2/10 名）であった。中等度の血圧低下の副作用が 1 名（Part B）に認められたが、薬剤処置により消失した。その他の事象はいずれも軽度であった。

血圧上昇の有害事象発現割合について、Part A ではいずれの Step においても認められなかった。Part B では 13.3%（4/30 名）であった。Part C では Step C1（同：4 mg/kg/h）で 20%（2/10 名）、Step C2（同：8 mg/kg/h）で 40%（2/5 名）、Step C3（同：12 mg/kg/h）では認められなかった。Part D では 10%（1/10 名）であった。中等度の血圧上昇の有害事象が 1 名（Part D）に認められたが、治験担当医師は鎮痛コントロール不良による影響であると判断し、治験薬との関連性は否定された。その他の事象はいずれも軽度であった。また、血圧上昇の副作用は認められなかった。

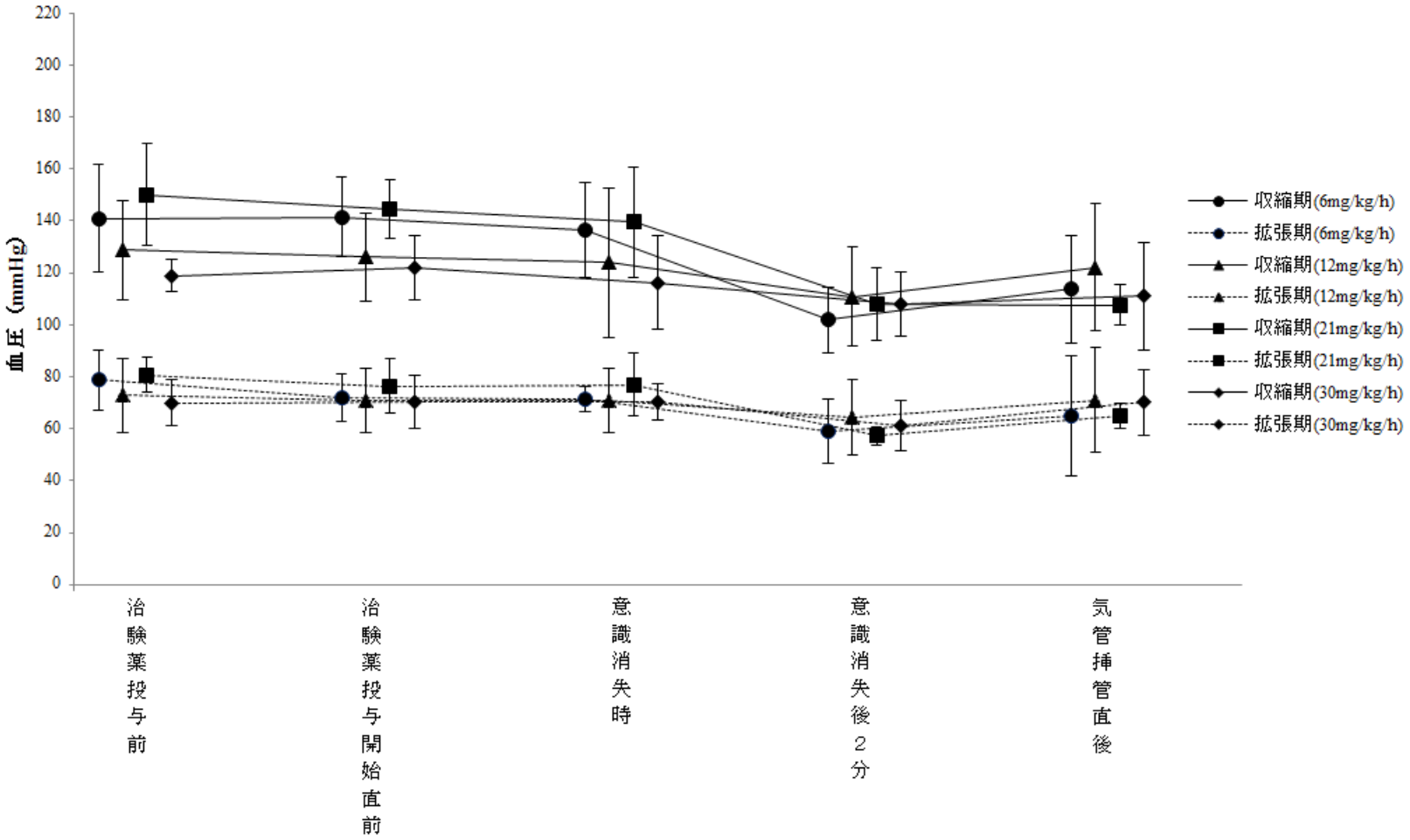


図 2.7.6.13-12　Part A（非高齢者）の血圧の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 12.5.1.1-1〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

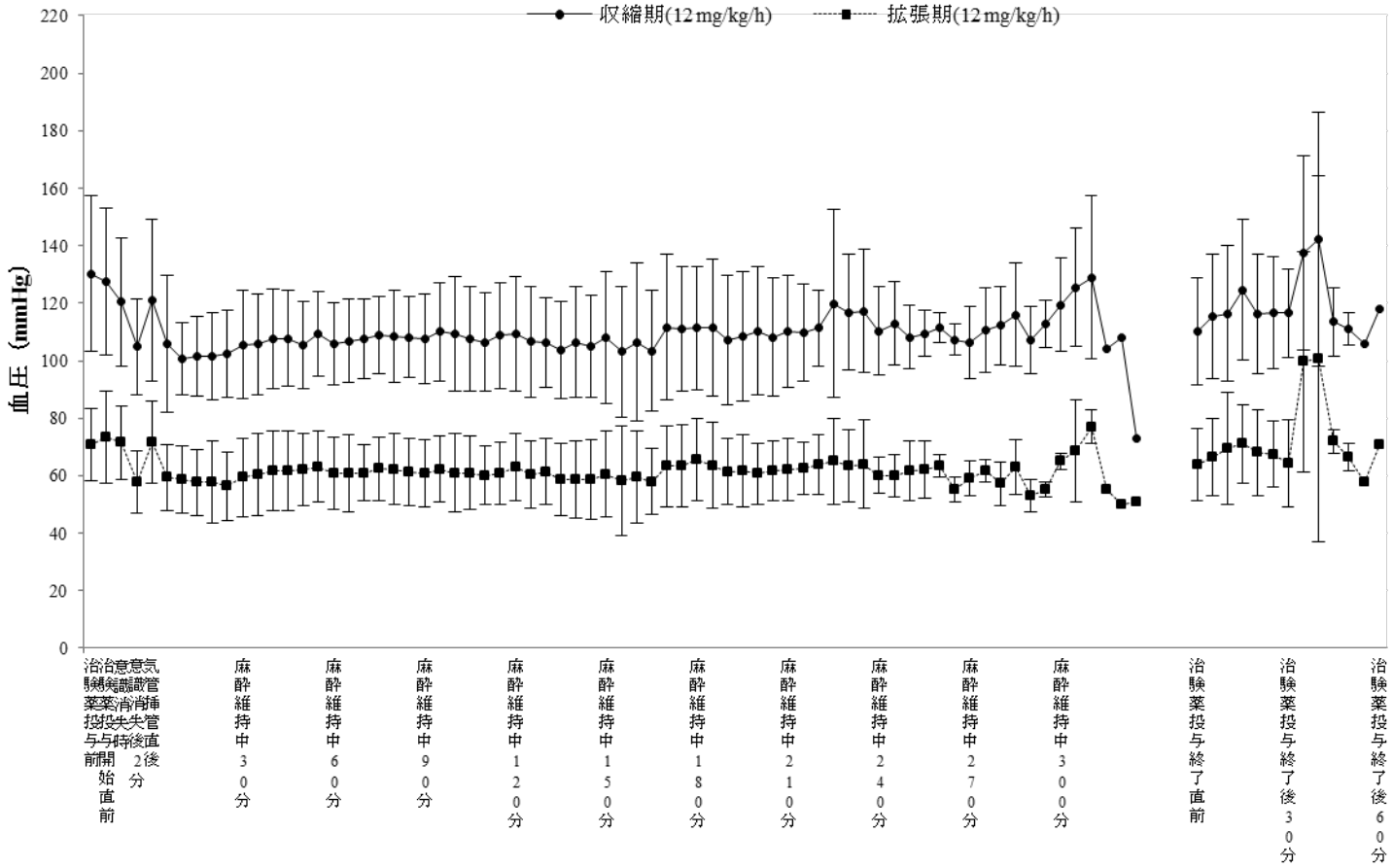


図 2.7.6.13-13　Part B（非高齢者）の血圧の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 12.5.1.1-2〕

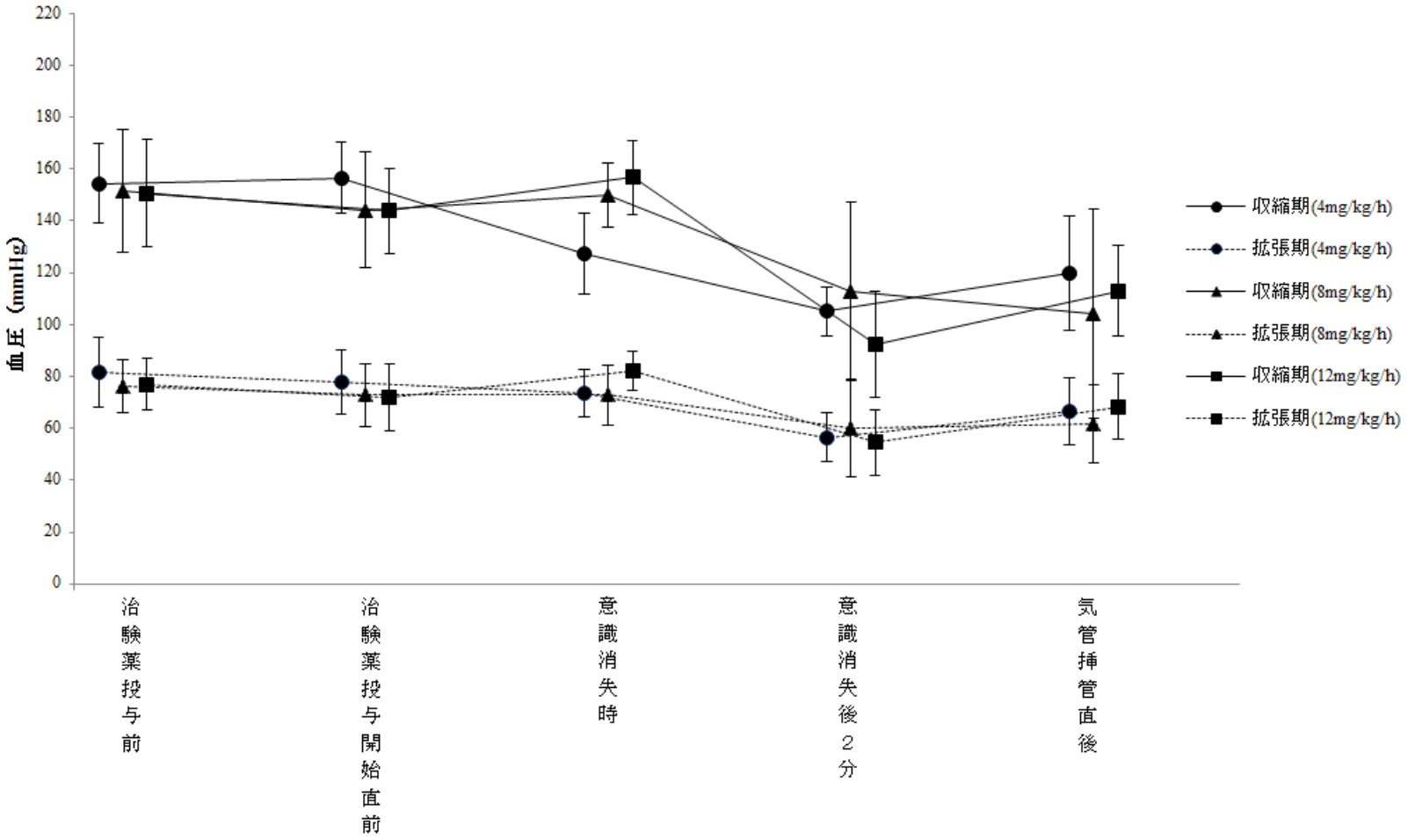


図 2.7.6.13-14　Part C（高齢者）の血圧の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 12.5.1.1-3〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

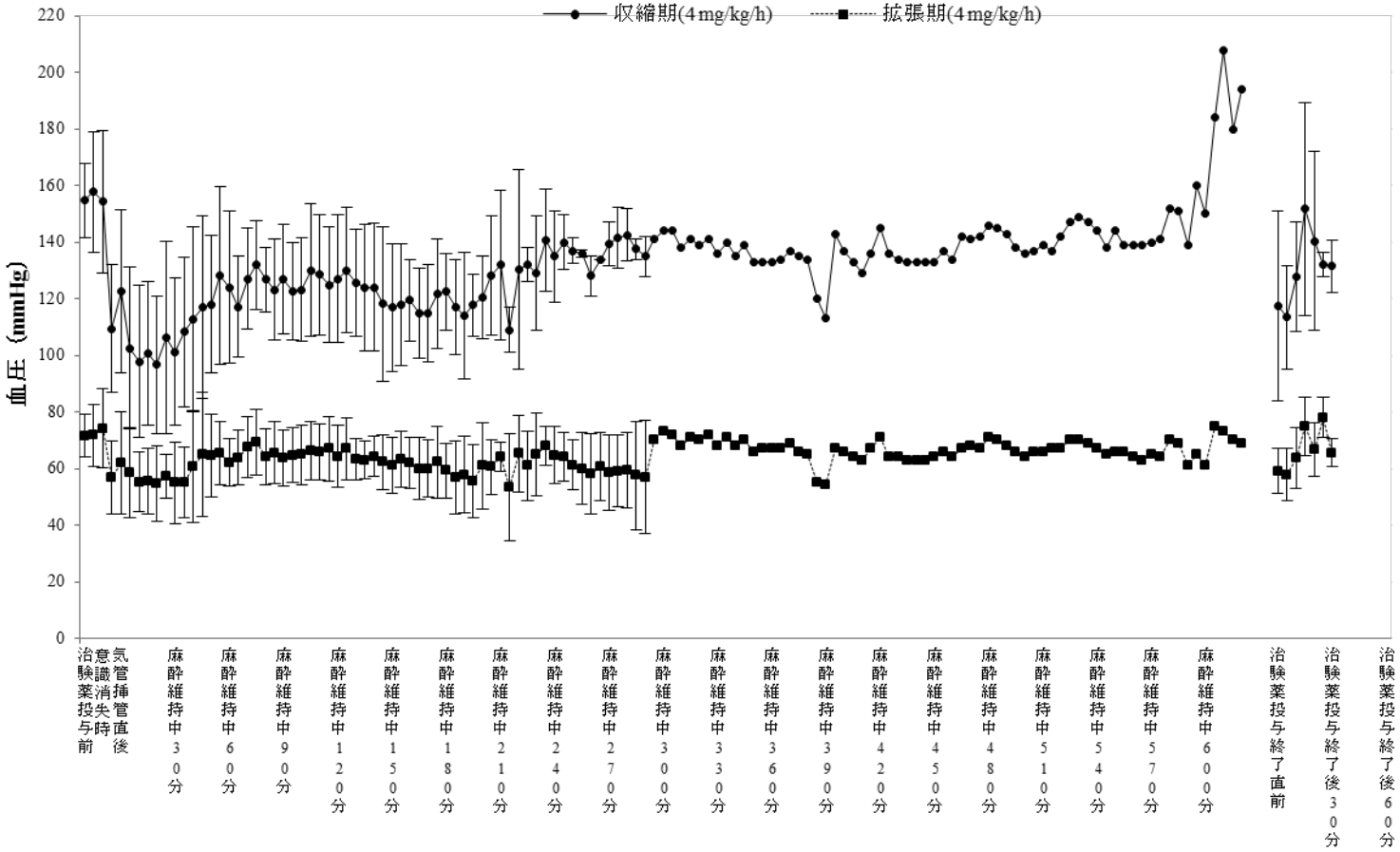


図 2.7.6.13-15　Part D（高齢者）の血圧の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 12.5.1.1-4〕

各 Part の脈拍数の推移を図 2.7.6.13-16、図 2.7.6.13-17、図 2.7.6.13-18、及び図 2.7.6.13-19 に示す。

脈拍数に関する有害事象について、心拍数減少の有害事象発現割合は Part B で 3.3%（1/30 名）であり、Part A、Part C、及び Part D では認められなかった。心拍数増加の有害事象発現割合は Part D で 10%（1/10 名）であり、Part A、Part B、及び Part C では認められなかった。脈拍数に関する有害事象はいずれも軽度であった。また、脈拍数に関する副作用は認められなかった。

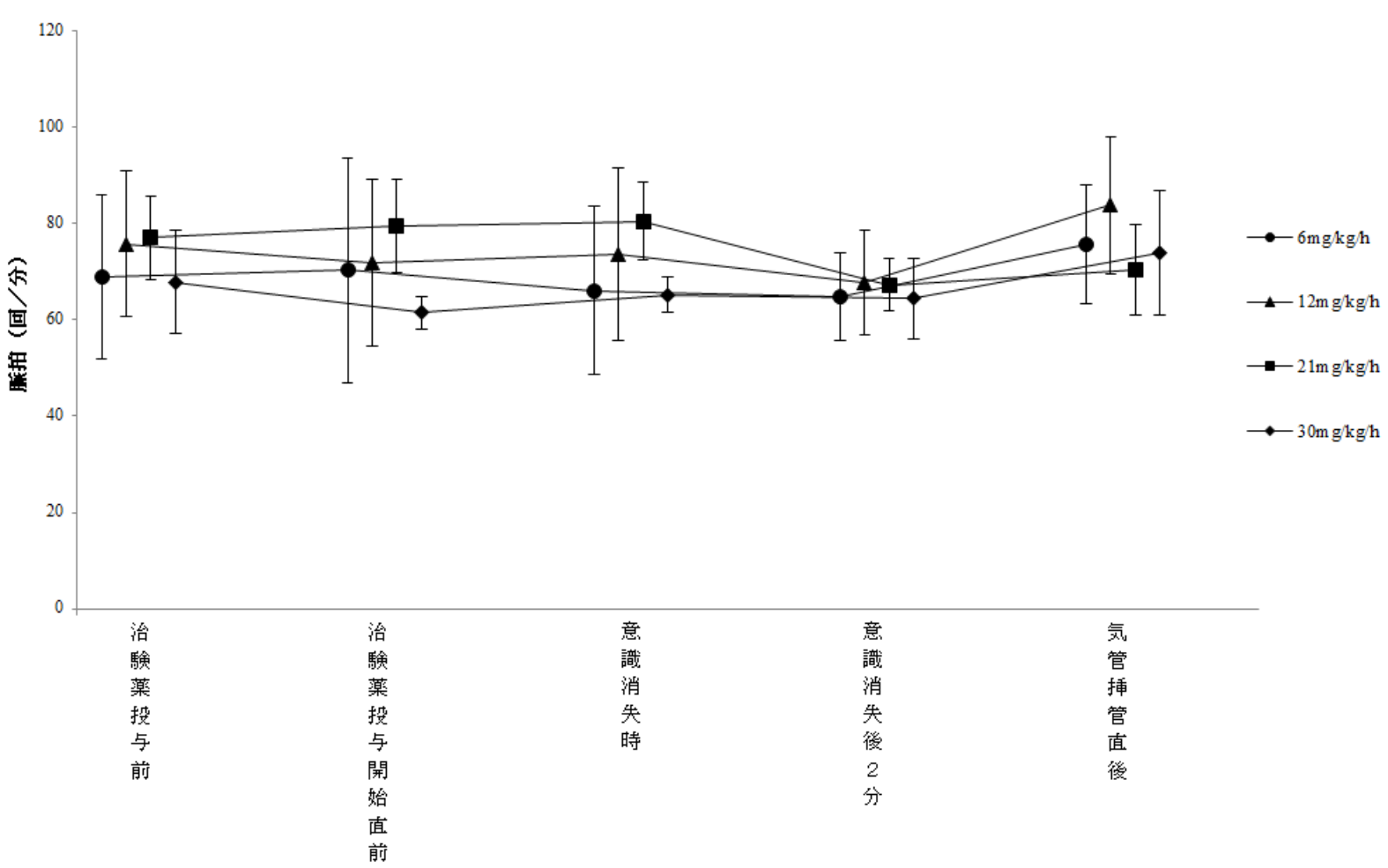


図 2.7.6.13-16　Part A（非高齢者）の脈拍の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 12.5.1.1-5〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

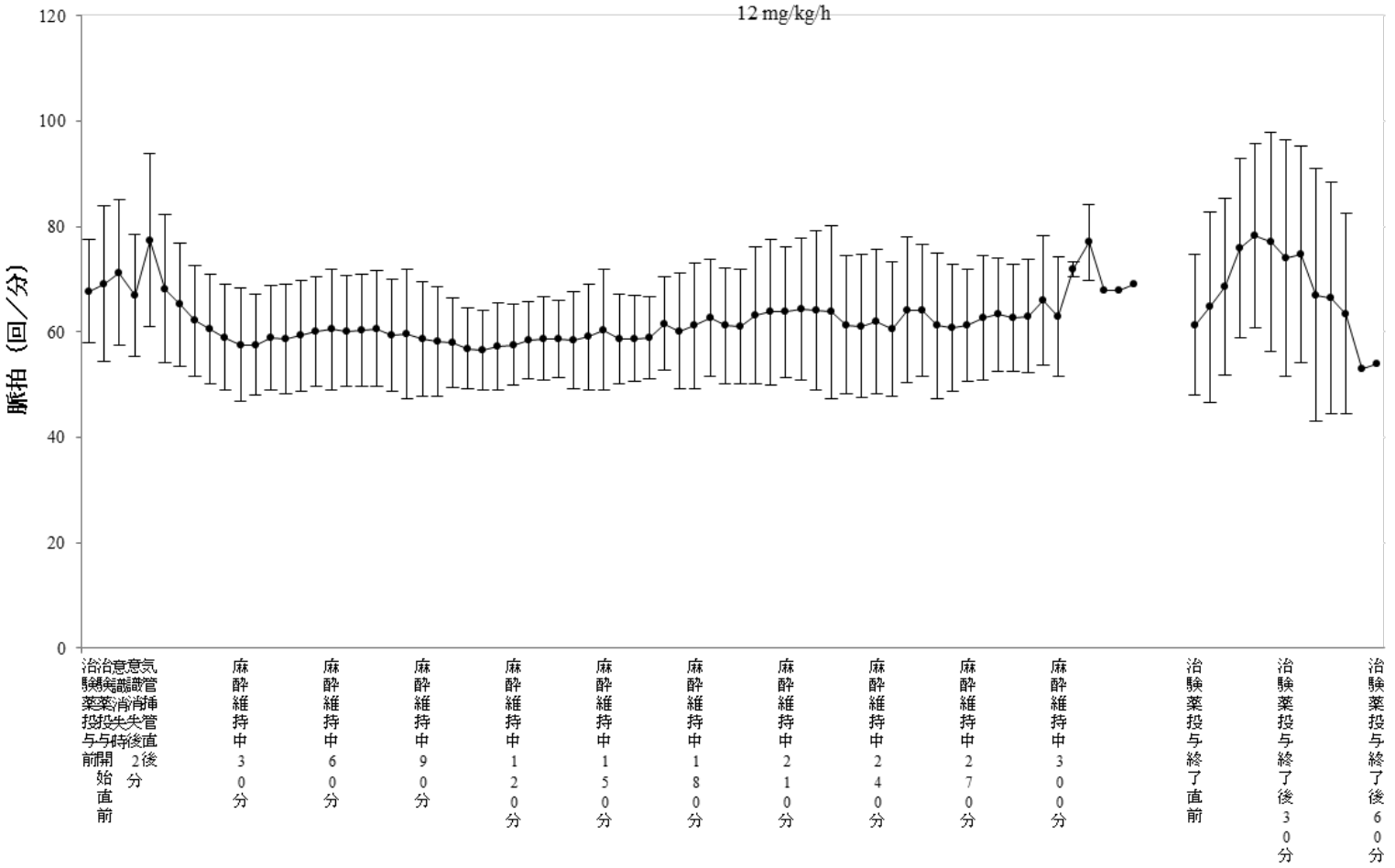


図 2.7.6.13-17　Part B（非高齢者）の脈拍の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 12.5.1.1-6〕

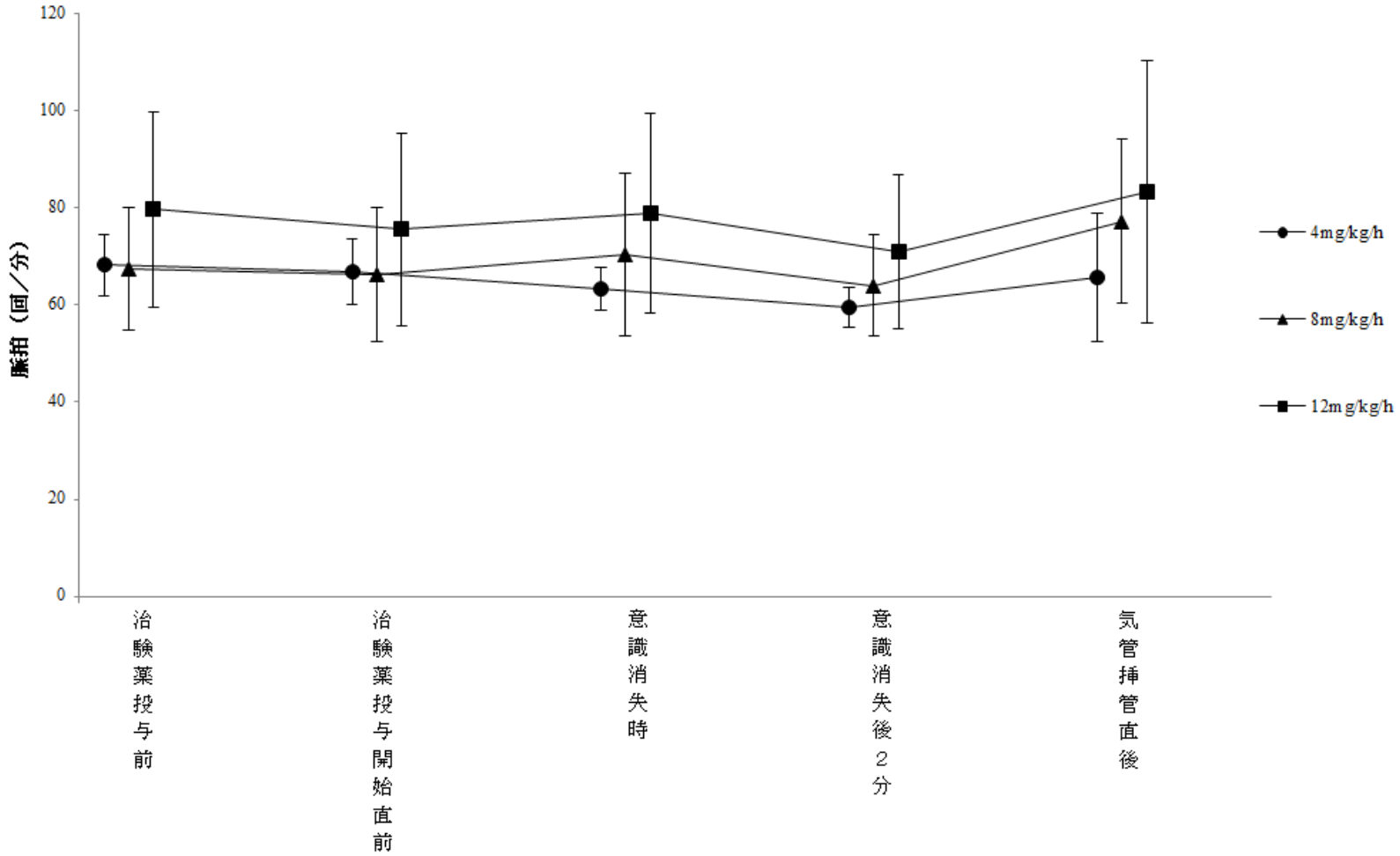


図 2.7.6.13-18　Part C（高齢者）の脈拍の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 12.5.1.1-7〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

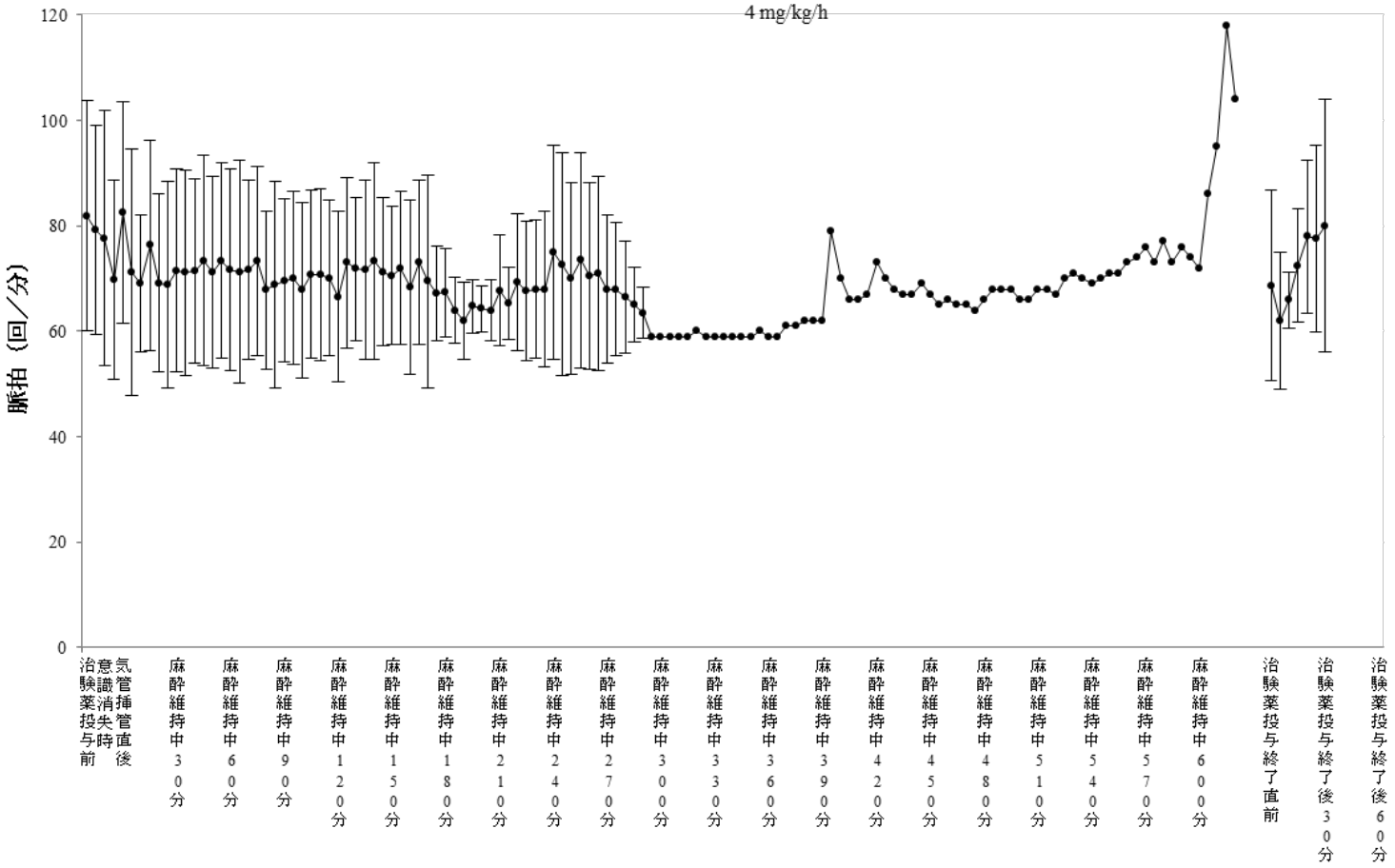


図 2.7.6.13-19　Part D（高齢者）の脈拍の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 12.5.1.1-8〕

収縮期血圧が 80 mmHg 未満を示さなかった被験者の割合及び各被験者の測定時点数に対して 80 mmHg 未満とならなかった時点の割合をそれぞれ表 2.7.6.13-37、表 2.7.6.13-38、及び表 2.7.6.13-39、表 2.7.6.13-40 に示す。

表 2.7.6.13-37　収縮期血圧が 80 mmHg 未満を示さなかった被験者の割合（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）

Part	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12
対象者数	5	10	5	5	30
80 mmHg 未満とならなかった被験者	5 (100.0)	8 (80.0)	2 (40.0)	4 (80.0)	20 (66.7)
80 mmHg 未満とならず、血圧低下に対する処置を実施しなかった被験者	3 (60.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	19 (63.3)

（ ）内は%を示す。
血圧低下に対する処置：血圧低下に対する目的で、使用理由が「有害事象」若しくは「予防的投与」とされた併用薬・併用療法
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 12.5.1.1-1〕

表 2.7.6.13-38　収縮期血圧が 80 mmHg 未満を示さなかった被験者の割合（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）

Part	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4
対象者数	10	5	5	10
80 mmHg 未満とならなかった被験者	8 (80.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	5 (50.0)
80 mmHg 未満とならず、血圧低下に対する処置を実施しなかった被験者	3 (30.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (30.0)

（ ）内は%を示す。
血圧低下に対する処置：血圧低下に対する目的で、使用理由が「有害事象」若しくは「予防的投与」とされた併用薬・併用療法
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 12.5.1.1-2〕

表 2.7.6.13-39　収縮期血圧の各被験者の測定時点数に対して 80 mmHg 未満とならなかった時点の割合（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）

Part	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12
対象者数	5	10	5	5	30
100.0%	5 (100.0)	8 (80.0)	2 (40.0)	4 (80.0)	20 (66.7)
95.0% -< 100.0%					7 (23.3)
90.0% -< 95.0%					2 (6.7)
85.0% -< 90.0%		1 (10.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	
80.0% -< 85.0%		1 (10.0)	1 (20.0)		
75.0% -< 80.0%					
70.0% -< 75.0%					
< 70.0%					1 (3.3)

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 12.5.1.1-3〕

表 2.7.6.13-40　収縮期血圧の各被験者の測定時点数に対して 80 mmHg 未満とならなかった時点の割合（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）

Part	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4
対象者数	10	5	5	10
100.0%	8 (80.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	5 (50.0)
95.0% -< 100.0%				3 (30.0)
90.0% -< 95.0%		1 (20.0)		2 (20.0)
85.0% -< 90.0%				
80.0% -< 85.0%		1 (20.0)	1 (20.0)	
75.0% -< 80.0%	2 (20.0)		1 (20.0)	
70.0% -< 75.0%				
< 70.0%		1 (20.0)		

（ ）内は%を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 12.5.1.1-4〕

血圧低下に対する救済処置の有無とその回数をそれぞれ表 2.7.6.13-41 及び表 2.7.6.13-42 に示す。

血圧低下に対する救済処置には、血圧低下の有害事象に対する処置として新規に投与された薬剤だけでなく、血圧コントロールのために有害事象発現前から持続投与されていた薬剤の投与速度変更及び薬剤の投与中止も含まれている。また、血圧低下の有害事象が同一の被験者で複数件発現している場合は、それぞれの血圧低下に対する救済処置数を合計して記載した。

表 2.7.6.13-41　血圧低下に対する救済処置の有無と回数（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）

項目	Part	A				B
	投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12
対象者数		5	10	5	5	30
救済処置	なし	5 (100.0)	7 (70.0)	2 (40.0)	4 (80.0)	27 (90.0)
	あり	0 (0.0)	3 (30.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	3 (10.0)
回数	1		1 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (6.7)
	2		1 (10.0)	1 (20.0)		
	3		1 (10.0)			1 (3.3)
	5			1 (20.0)		

（ ）内は%を示す。
血圧低下に対する救済処置：有害事象の「血圧低下」に対する処置
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 12.5.1.1-5〕

表 2.7.6.13-42　血圧低下に対する救済処置の有無と回数（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）

項目	Part	C			D
	投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4
対象者数		10	5	5	10
救済処置	なし	8 (80.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	8 (80.0)
	あり	2 (20.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	2 (20.0)
回数	1		1 (20.0)	1 (20.0)	2 (20.0)
	2	1 (10.0)		1 (20.0)	
	4		1 (20.0)		
	7	1 (10.0)			
	9		1 (20.0)		

（ ）内は%を示す。
血圧低下に対する救済処置：有害事象の「血圧低下」に対する処置
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 12.5.1.1-6〕

2)　呼吸数、$EtCO_2$、体温、SpO_2

各 Part の呼吸数の推移を図 2.7.6.13-20、図 2.7.6.13-21、図 2.7.6.13-22、及び図 2.7.6.13-23 に、Part B 及び Part D の $EtCO_2$ の推移を図 2.7.6.13-24 及び図 2.7.6.13-25 に、各 Part の SpO_2 の推移を図 2.7.6.13-26、図 2.7.6.13-27、図 2.7.6.13-28、及び図 2.7.6.13-29 に示す。

呼吸数、$EtCO_2$、及び SpO_2 の変動に関する有害事象は認められなかった。

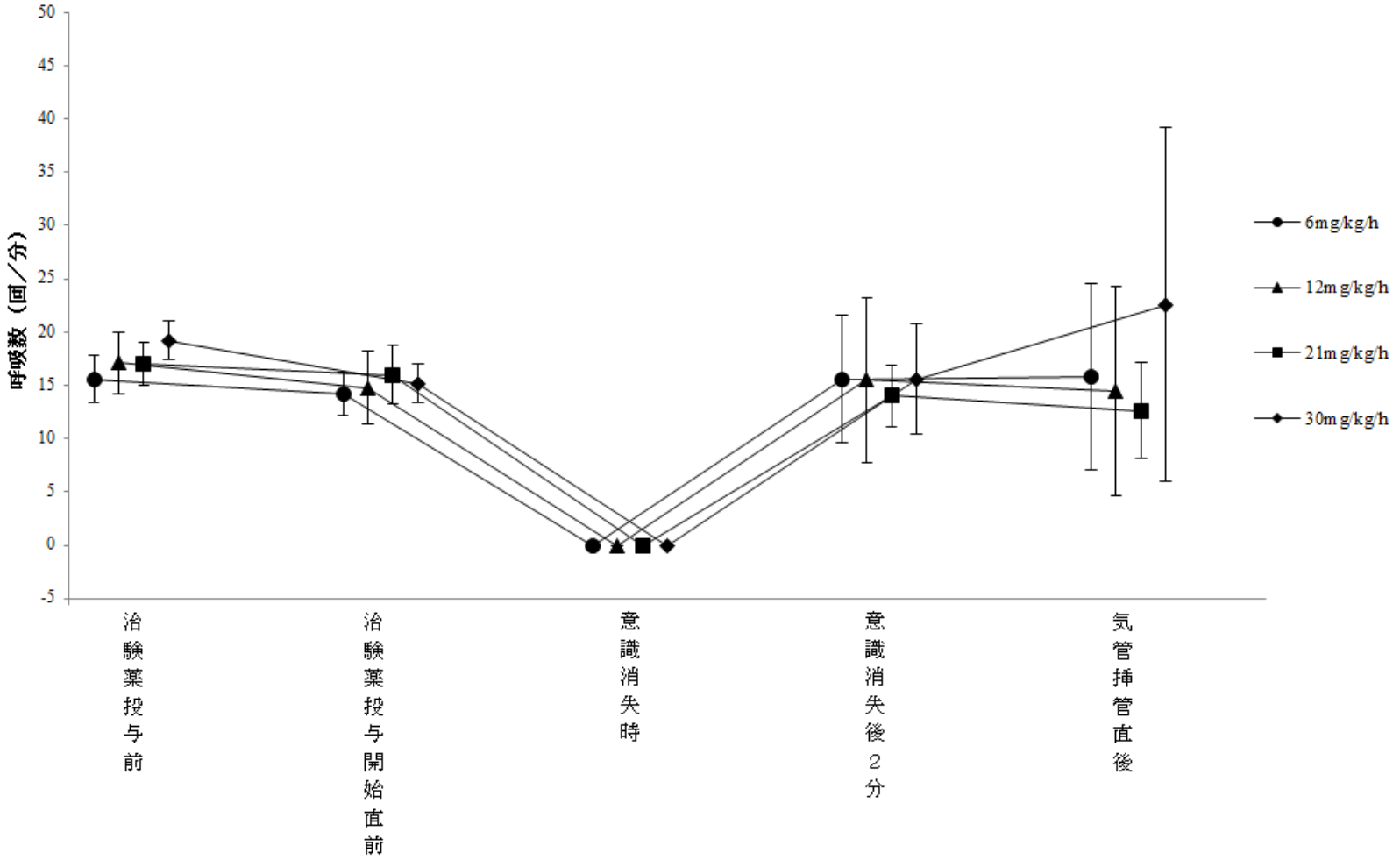


図 2.7.6.13-20　Part A（非高齢者）の呼吸数の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-9〕

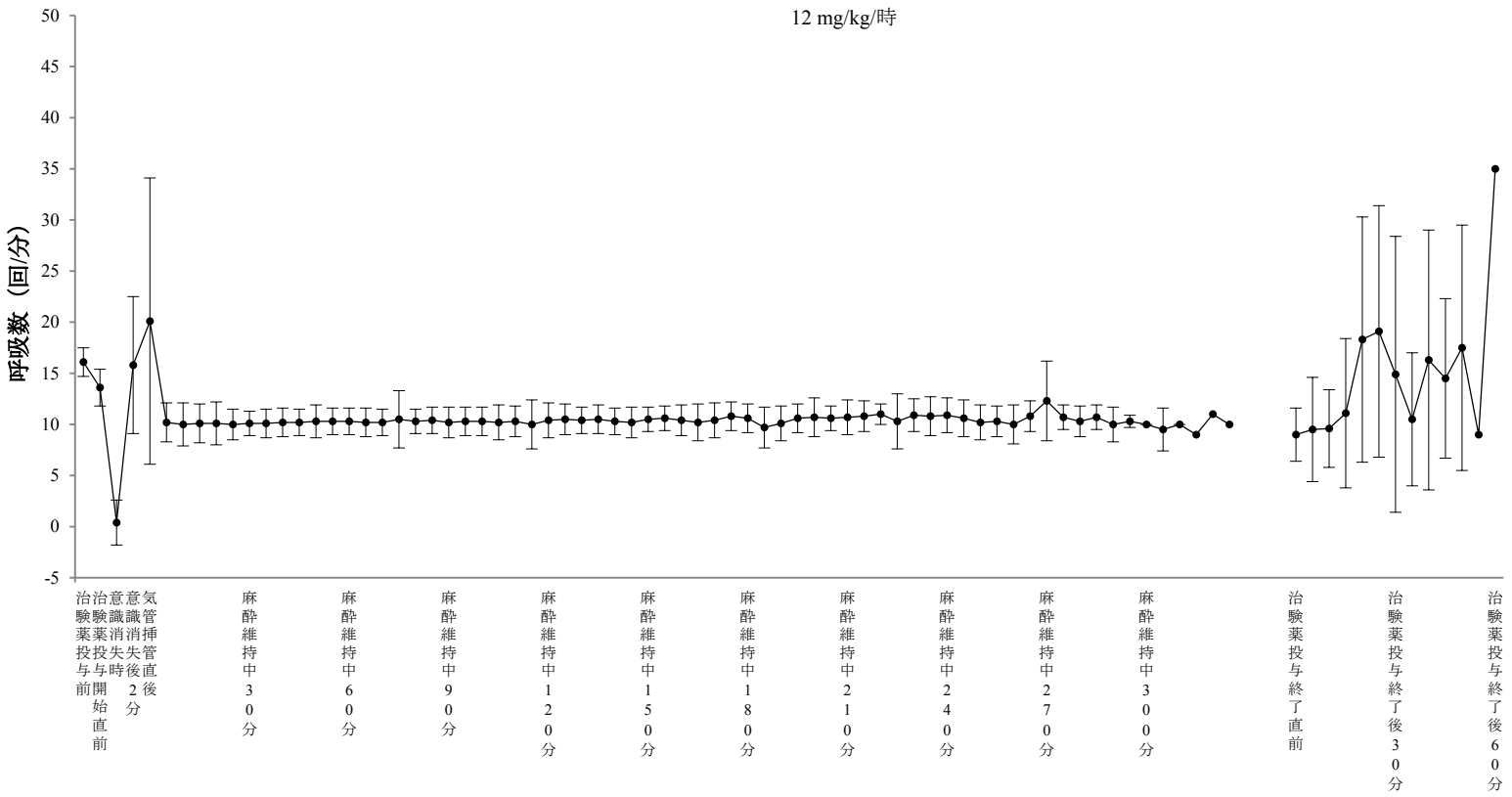


図 2.7.6.13-21　Part B（非高齢者）の呼吸数の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-10〕

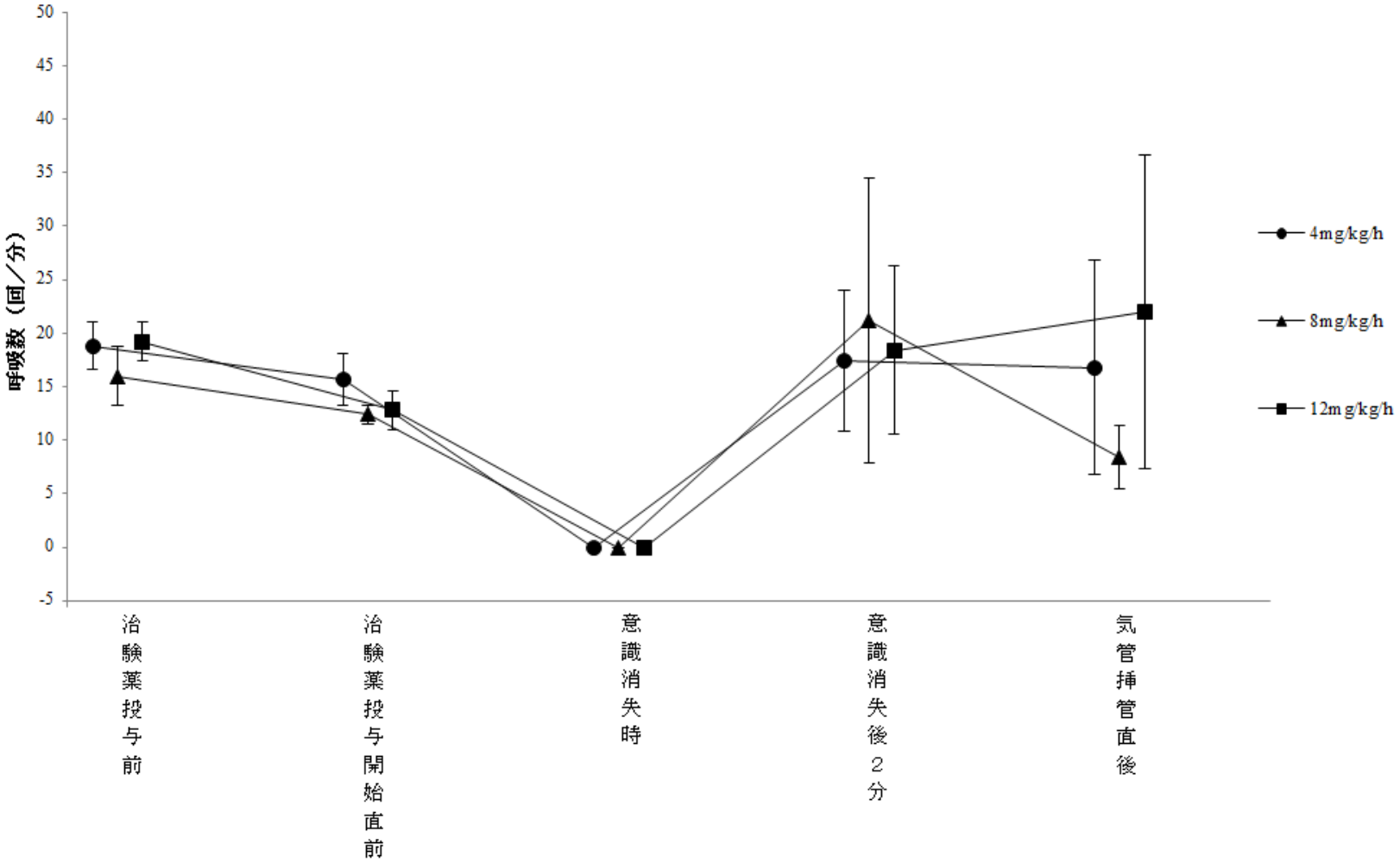


図 2.7.6.13-22　Part C（高齢者）の呼吸数の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-11〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

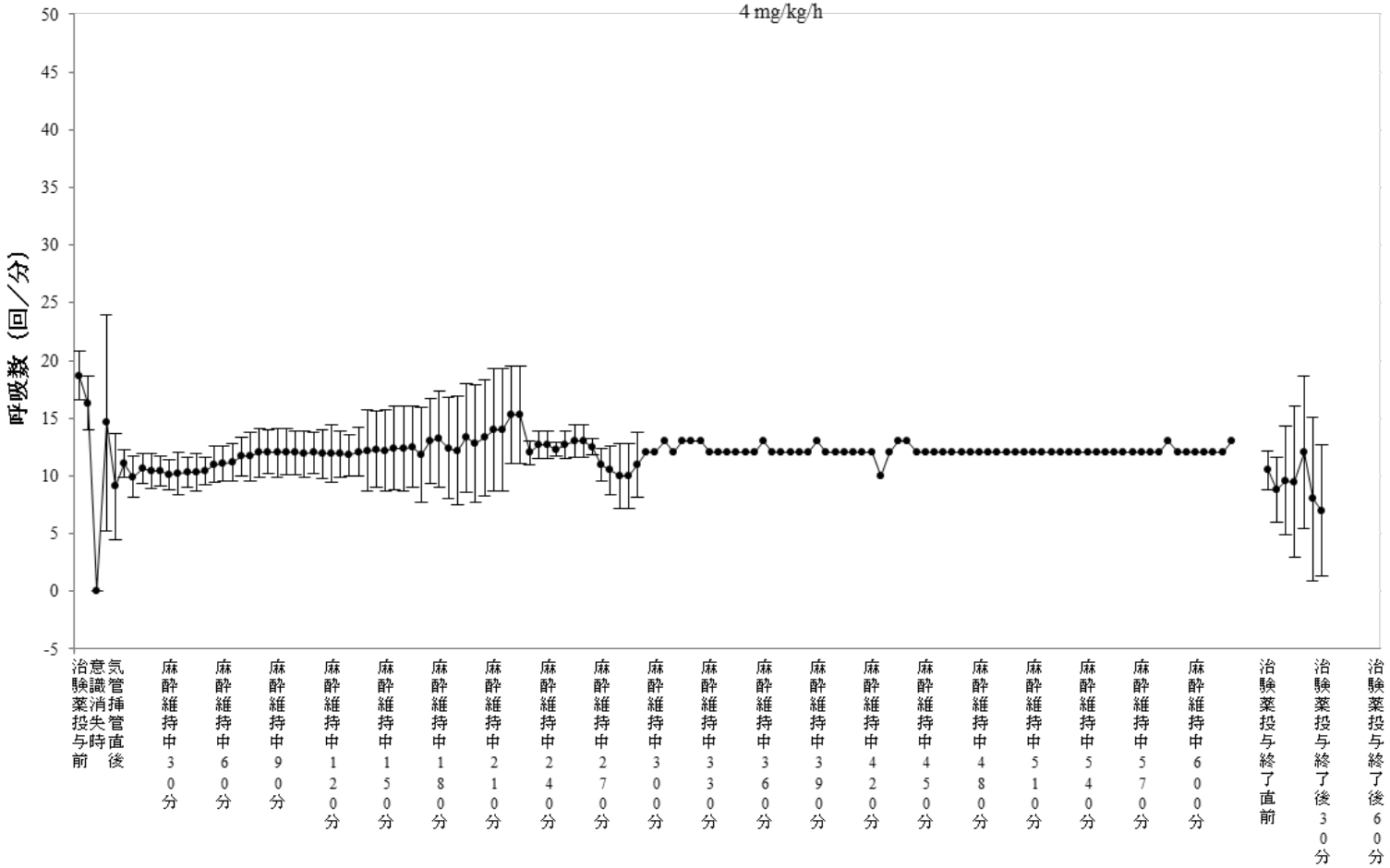


図 2.7.6.13-23　Part D（高齢者）の呼吸数の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-12〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

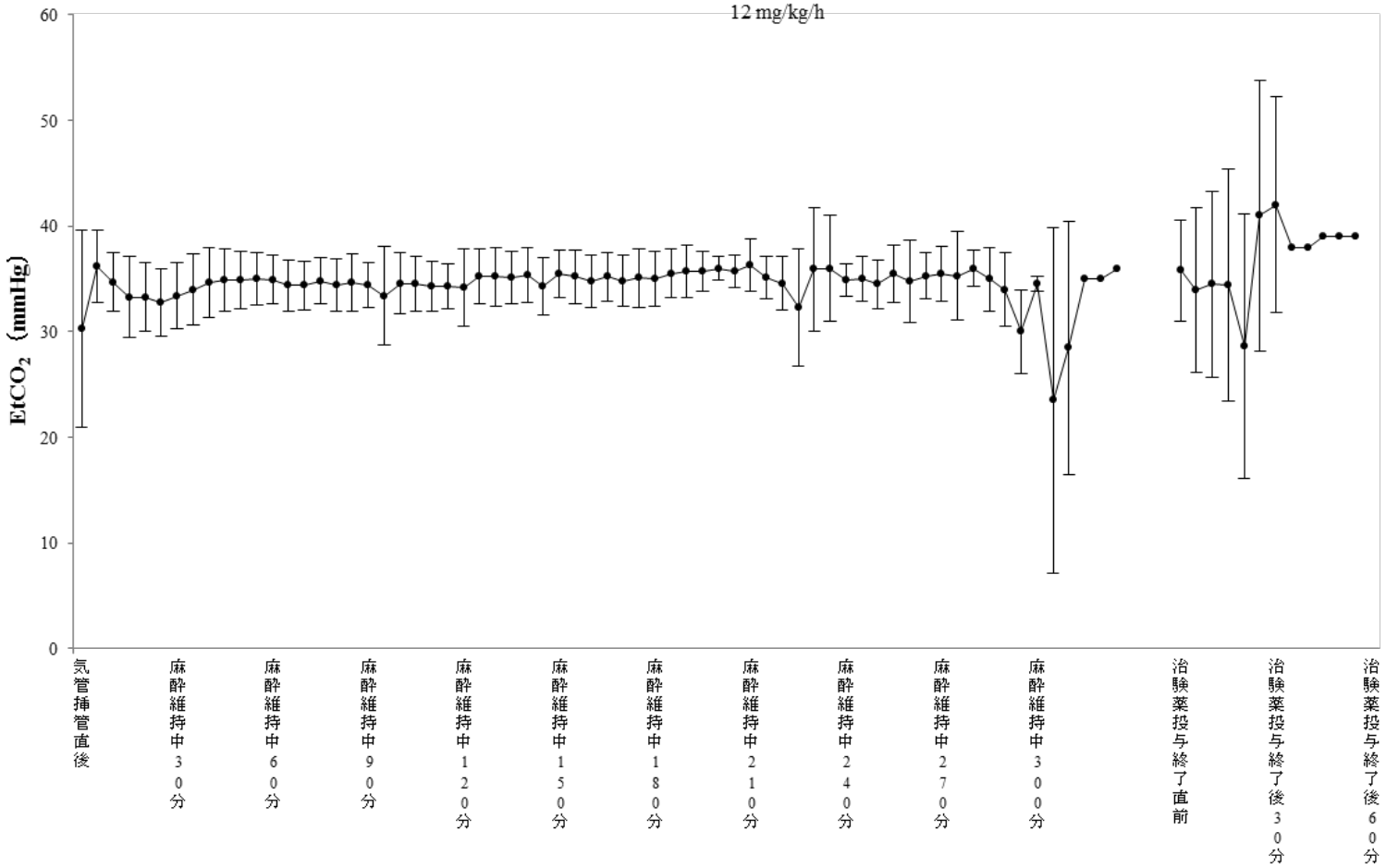


図 2.7.6.13-24　Part B（非高齢者）の $EtCO_2$ の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-13〕

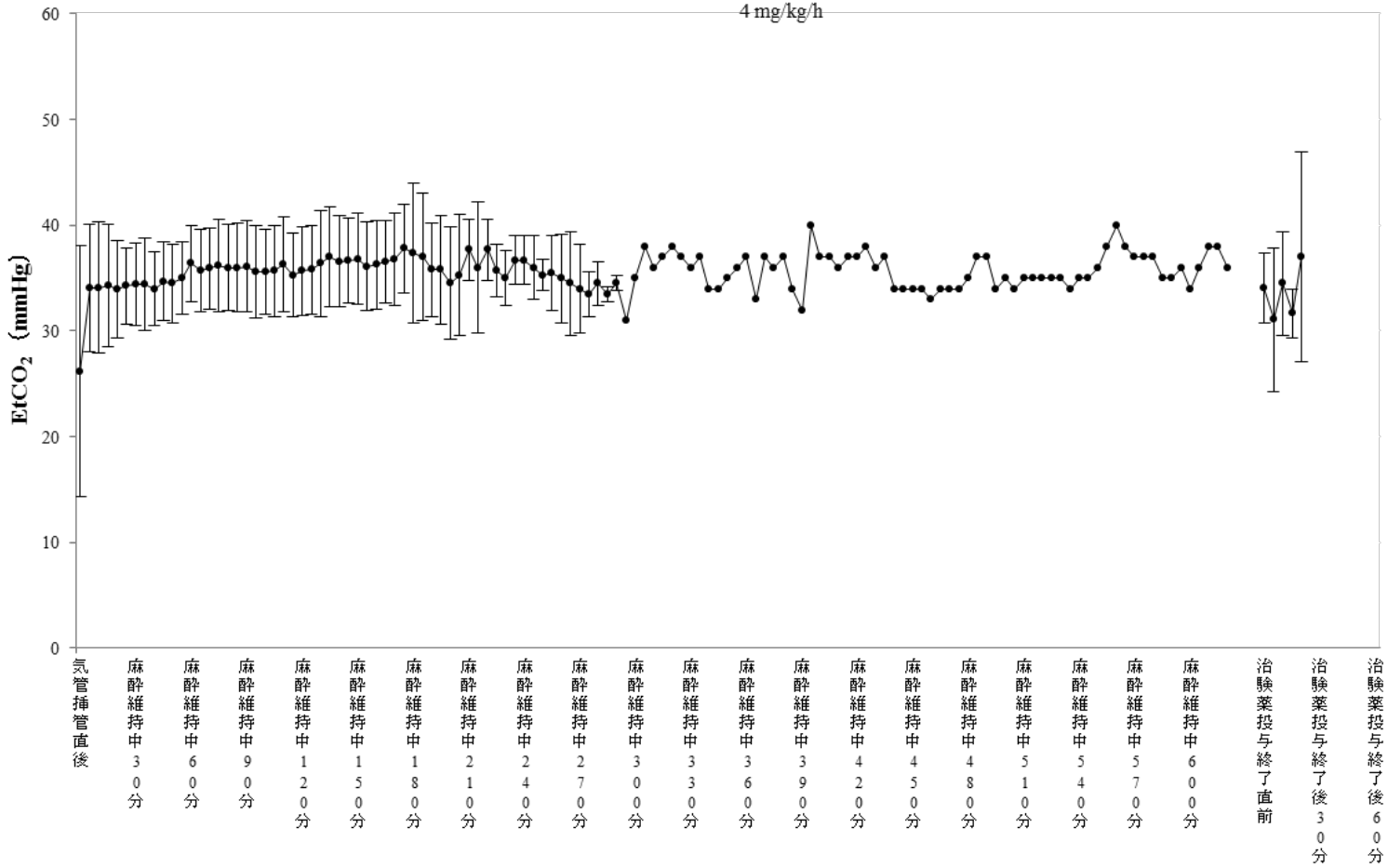


図 2.7.6.13-25　Part D（高齢者）の $EtCO_2$ の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-14〕

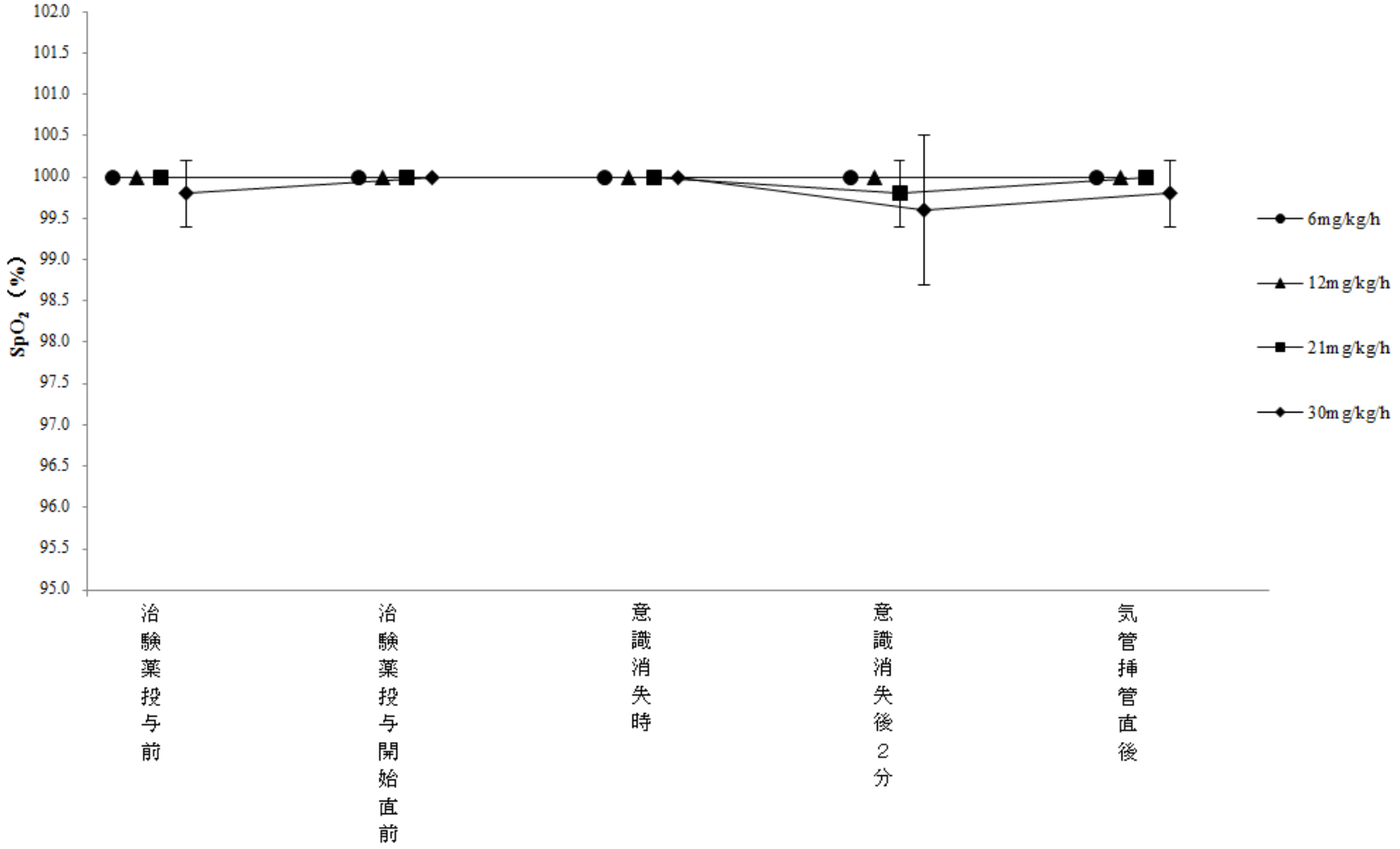


図 2.7.6.13-26　Part A（非高齢者）の SpO_2 の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-19〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

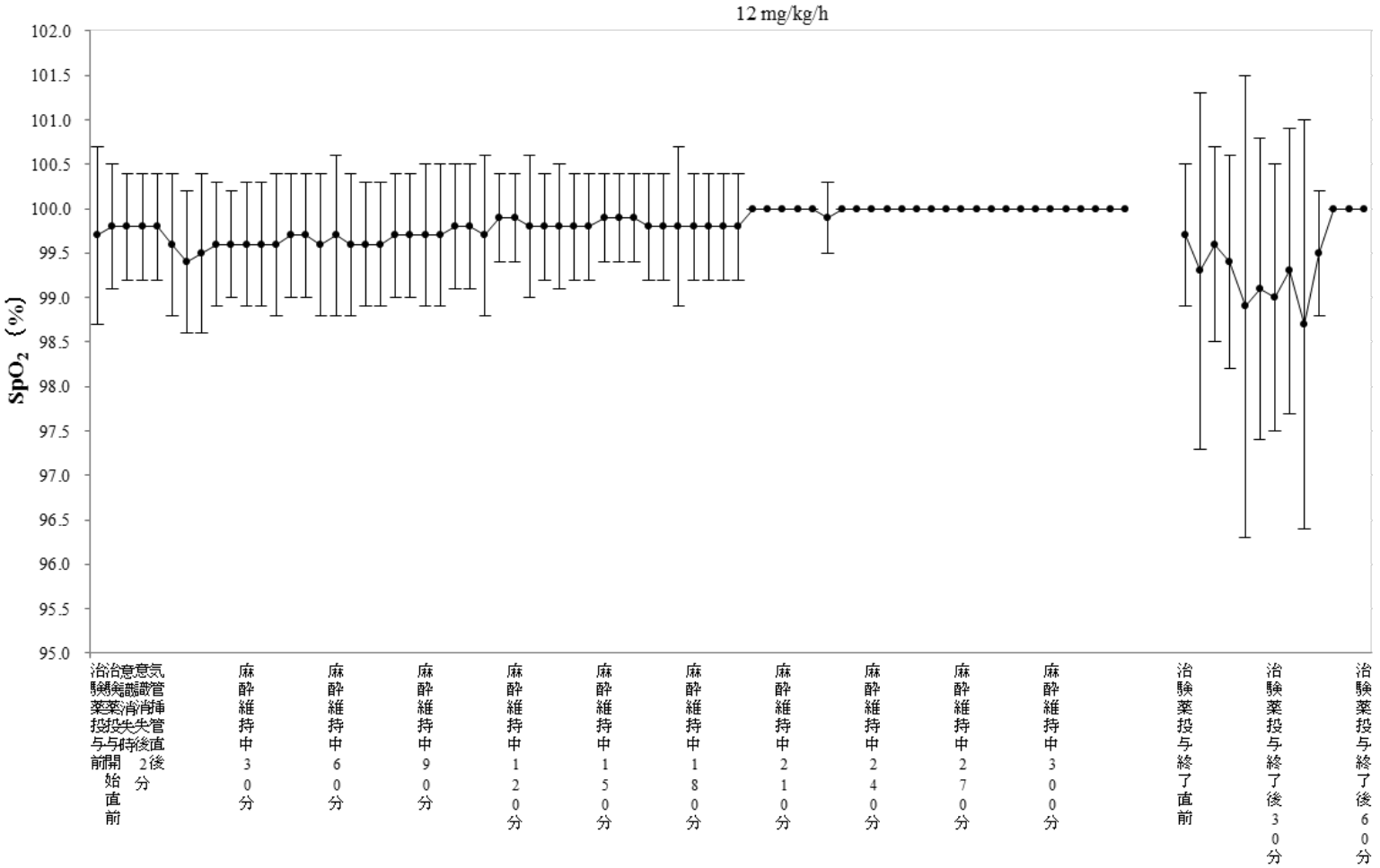


図 2.7.6.13-27　Part B（非高齢者）の SpO_2 の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-20〕

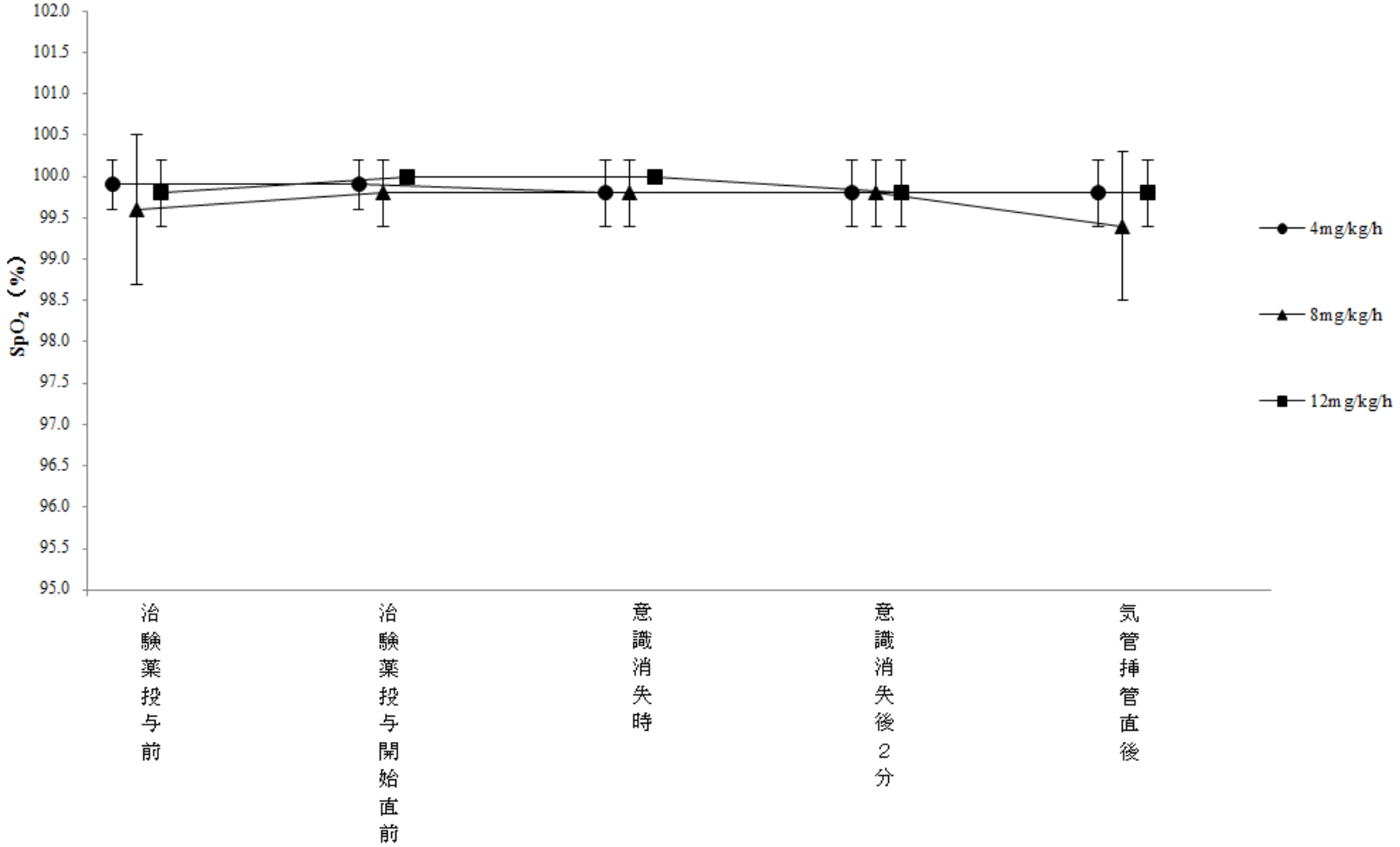


図 2.7.6.13-28　Part C（高齢者）の SpO_2 の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-21〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

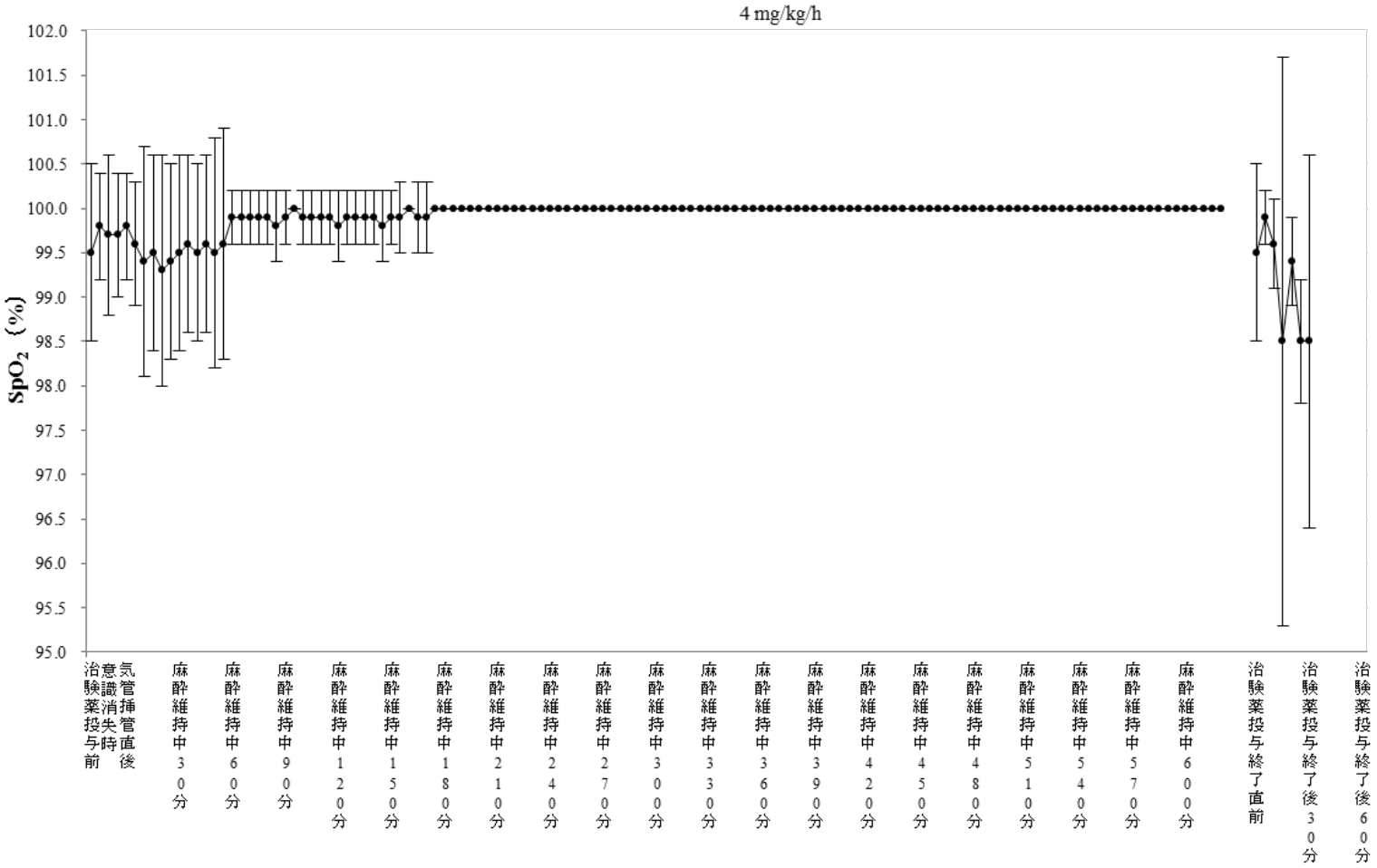


図 2.7.6.13-29　Part D（高齢者）の SpO_2 の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-22〕

各 Part の体温の推移を図 2.7.6.13-30、図 2.7.6.13-31、図 2.7.6.13-32、及び図 2.7.6.13-33 に示す。

体温の変動に関して、発熱の有害事象の発現割合は、Part A では Step A2（麻酔導入速度：12 mg/kg/h）で 20%（2/10 名）、Step A4（同：30 mg/kg/h）で 40%（2/5 名）であり、Step A1 及び Step A3 では認められなかった。Part B では 16.7%（5/30 名）であった。Part C では Step C1（同：4 mg/kg/h）で 10%（1/10 名）、Step C2（同：8 mg/kg/h）で 20%（1/5 名）、Step C3（同：12 mg/kg/h）で 20%（1/5 名）であった。Part D では 20%（2/10 名）であった。いずれも軽度であり、発熱の副作用は認められなかった。



図 2.7.6.13-30　Part A（非高齢者）の体温の推移（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-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-15〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

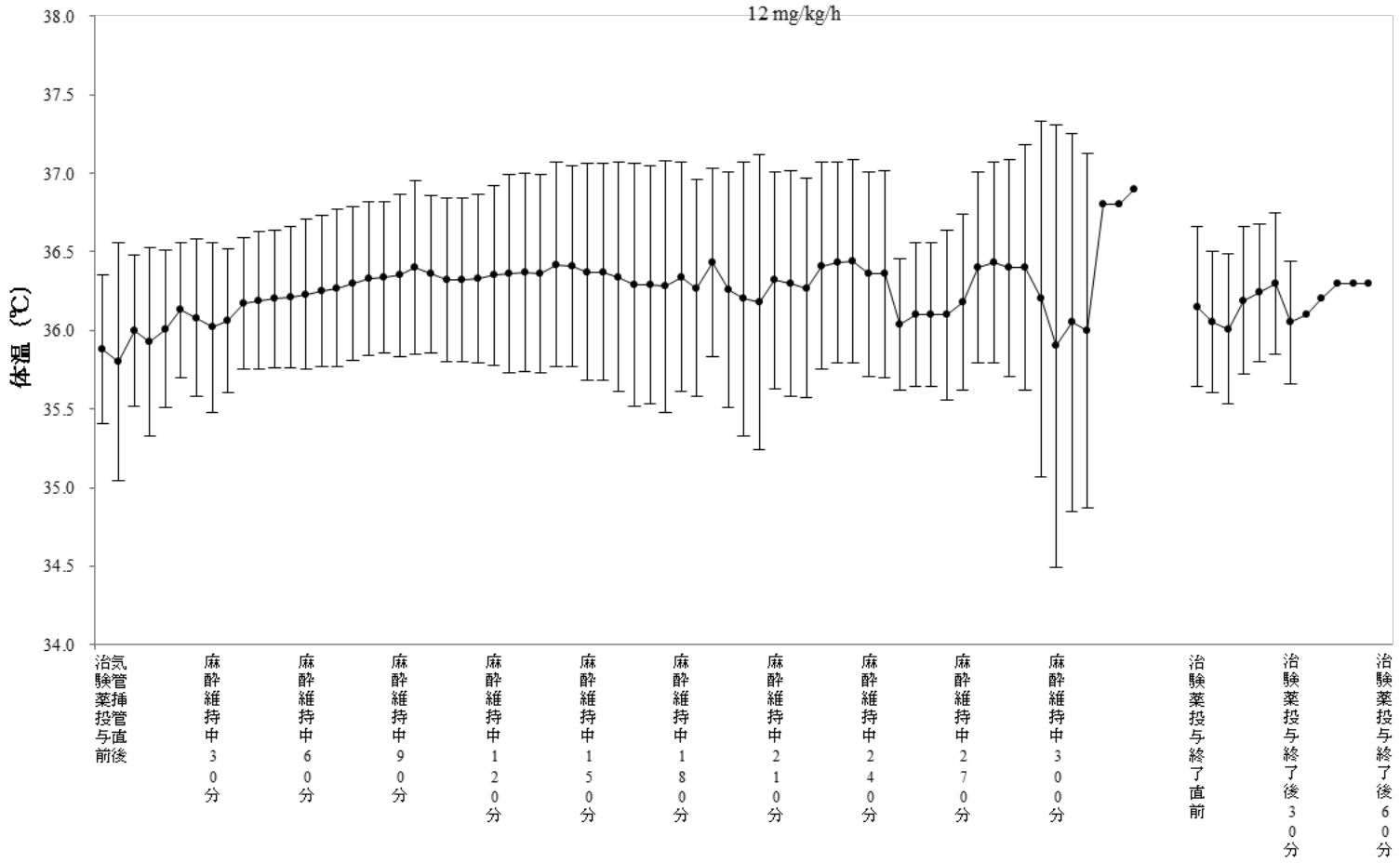


図 2.7.6.13-31　Part B（非高齢者）の体温の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-16〕

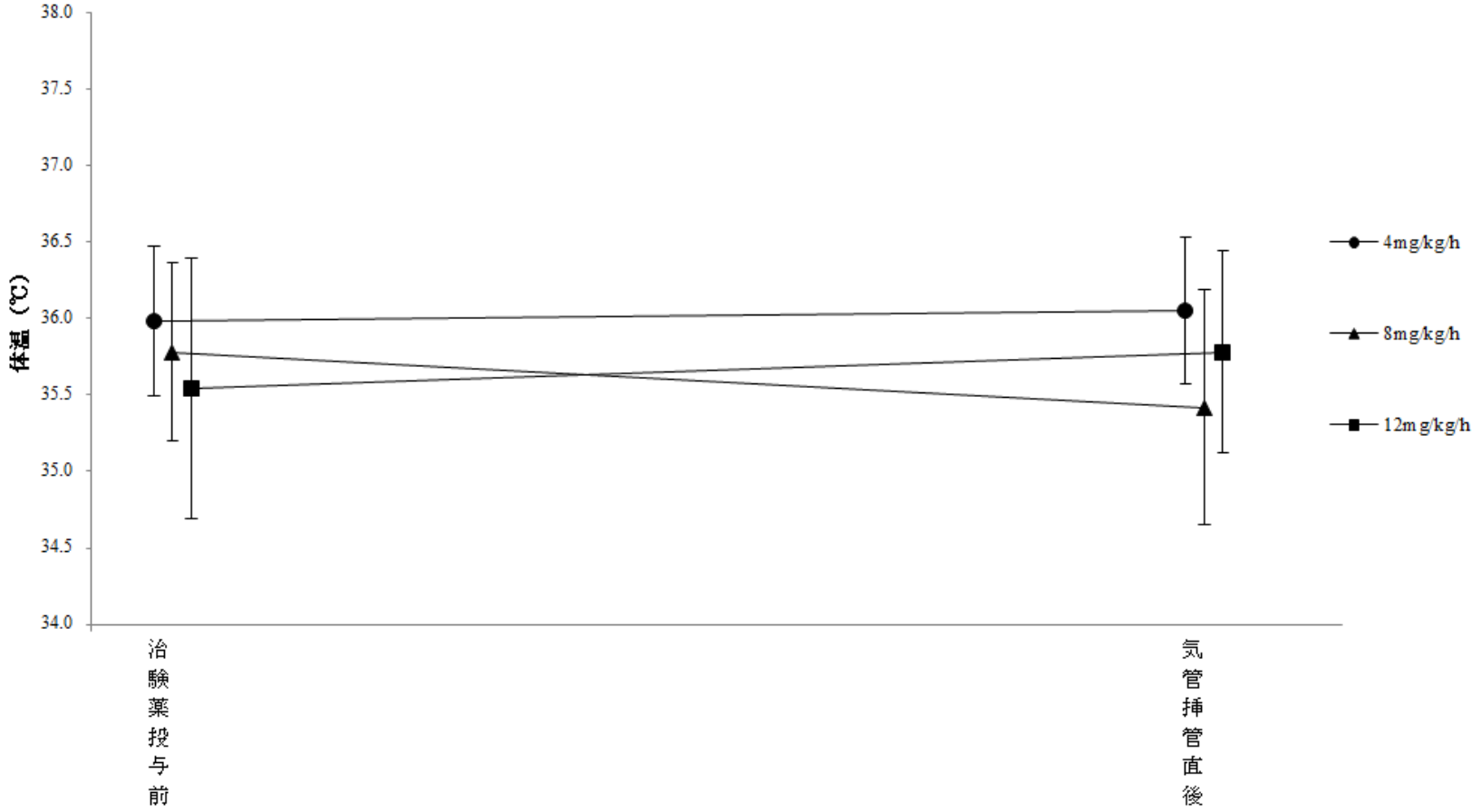


図 2.7.6.13-32　Part C（高齢者）の体温の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-17〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

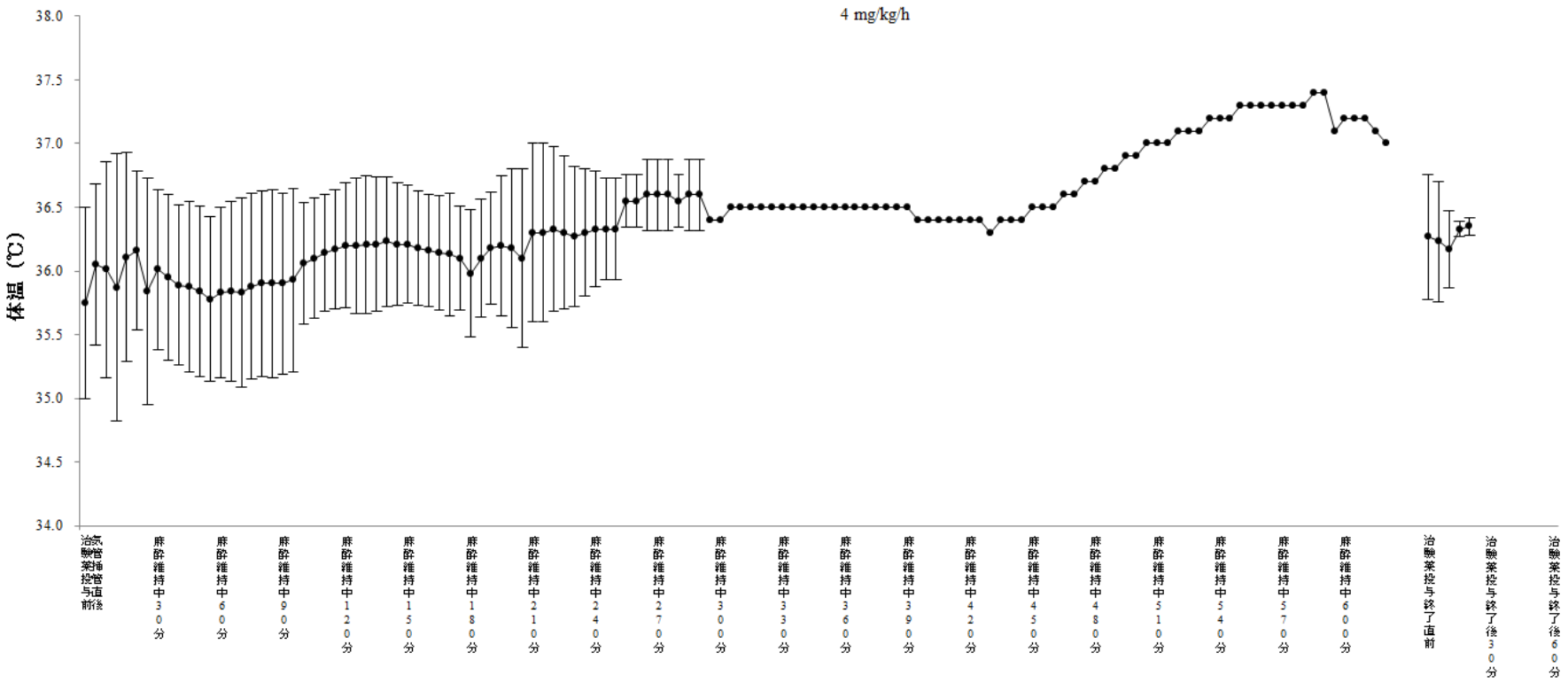


図 2.7.6.13-33　Part D（高齢者）の体温の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］図 14.3-18〕

(4) 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。

(5) 心電図検査

治験期間を通じて、モニター心電図の異常を認める被験者はいなかった。

12 誘導心電図の異常に関する有害事象は Part A の Step A2（麻酔導入速度：12 mg/kg/h）で右脚ブロックが 1 名、A4（同：30 mg/kg/h）で第一度房室ブロックが 1 名に認められたが、いずれも軽度であった。また、いずれの事象も全身麻酔直後には多くみられる症候であり、治験薬との関連性は否定された。

(6) 治験薬投与部位の観察

有害事象及び副作用の SOC、PT 別発現割合（治験薬投与部位）を表 2.7.6.13-43 及び表 2.7.6.13-44 に示す。

治験薬投与部位の有害事象としては、Part B において 1 名に腫脹及び硬結が 1 件ずつ（3.3%）、1 名に紅斑が 1 件（3.3%）認められたが、重症度はいずれも軽度であった。このうち、副作用は紅斑のみであった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.13-43　有害事象及び副作用の SOC、PT 別発現割合（治験薬投与部位）（Part A 及び Part B：非高齢者）（安全性解析対象集団）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない					治験薬との関連性が否定できない				
Part	A				B	A				B
投与速度(mg/kg/h)	6	12	21	30	12	6	12	21	30	12
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
対象者数	5	10	5	5	30	5	10	5	5	30
全体					2 (6.7)					1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態					1 (3.3)					
腫脹					1 (3.3)					
硬結					1 (3.3)					
皮膚および皮下組織障害					1 (3.3)					1 (3.3)
紅斑					1 (3.3)					1 (3.3)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 14.0J を用いて読み替えた。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 14.3-45〕

表 2.7.6.13-44　有害事象及び副作用の SOC、PT 別発現割合（治験薬投与部位）（Part C 及び Part D：高齢者）（安全性解析対象集団）

治験薬との関連性	治験薬との関連性を問わない				治験薬との関連性が否定できない			
Part	C			D	C			D
投与速度(mg/kg/h)	4	8	12	4	4	8	12	4
有害事象項目 (MedDRAによるSOC･PT分類)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)	発現者数 発現率 (%)
対象者数	10	5	5	10	10	5	5	10

該当症例なし

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-03 試験（5.3.5.2-1）］表 14.3-46〕

(7) 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。Part A、Part B、Part C、及び Part D いずれにおいても、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。

2.7.6.13.8 結論

(1) 有効性の結論

麻酔導入において、ONO-2745 が投与された全ての被験者で意識消失が認められ、気管挿管を完了した。非高齢者に ONO-2745 を 6、12、21、及び 30 mg/kg/h の麻酔導入速度で投与したときの意識消失までの時間（平均値）は、それぞれ 108.0、70.3、65.8、及び 65.4 秒であり、麻酔導入速度が速くなるにつれ意識消失までの時間が短くなることが示されたが、12 mg/kg/h 以上の麻酔導入速度では意識消失までの時間は同程度であった。一方、高齢者に ONO-2745 を 4、8、及び 12 mg/kg/h の麻酔導入速度で投与したときの意識消失までの時間（平均値）は、それぞれ 115.2、72.5、及び 57.6 秒であり、麻酔導入速度が速くなるにつれ意識消失までの時間が短くなることが示された。

麻酔維持においては、ONO-2745 を非高齢者、高齢者のいずれも 1 mg/kg/h で投与開始して、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で鎮静作用に対する救済処置なく手術を完了した。手術中の覚醒徴候はなく、麻酔中の記憶もないことが確認された。麻酔維持中の BIS 値（平均値）は、非高齢者及び高齢者において、それぞれ 51.2～77.0 及び 44.8～71.0 の間で推移した。

治験薬投与終了から開眼、抜管、生年月日返答、及び手術室退室可能と判断されるまでの時間（平均値）は、非高齢者でそれぞれ 13.9、16.4、21.5、及び 25.5 分、高齢者でそれぞれ 10.9、13.6、18.5、及び 19.1 分であった。なお、治験薬投与終了後 30 分以上経過しても開眼を認めなかった被験者（2 名）に対してフルマゼニルの投与が行われたが、いずれもフルマゼニルの投与後速やかに覚醒し、その後の再鎮静は報告されなかった。麻酔深度の調節性について、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、ONO-2745 の静脈内持続投与による麻酔維持で良好に麻酔深度調節を行うことができることが示された。

以上の結果から、麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行する手術患者において、ONO-2745 は非高齢者においては 6～30 mg/kg/h、高齢者においては 4～12 mg/kg/h の静脈内持続投与で麻酔導入でき、非高齢者及び高齢者共に 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始して適宜用量調節し、非高齢者においては 0.8～2.0 mg/kg/h、高齢者では 0.4～1.0 mg/kg/h の投与速度で麻酔維持可能であることが示され、ONO-2745 の全身麻酔薬としての有効性が示された。

(2) 安全性の結論

治験期間中の死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 名に 2 件（出血及び播種性血管内凝固）認められたが、手術に起因する事象と考えられ、いずれの事象も治験薬との関連性は否定され、薬剤処置により軽快した。投与中止の原因となった有害事象は 1 名に 1 件（血圧上昇）認められたが、鎮痛コントロール不良による影響と考えられ、治験薬との関連性は否定され、薬剤処置により消失した。有害事象の発現割合は 98.8%（84/85 名）であり、各 Part（Step）において発現割合が 50%以上の有害事象は、尿中ケトン体陽性、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、

血圧低下、白血球数増加、創合併症、血中アルブミン減少、総蛋白減少、及び尿中血陽性であった。高度の有害事象は 1 名に 3 件（播種性血管内凝固、血小板数減少、及び出血）、中等度の有害事象は 14 名に 25 件（麻酔による神経系合併症、術中出血、創合併症、血中アルブミン減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血圧低下、血圧上昇、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、総蛋白減少、赤血球数減少、白血球数増加、落ち着きのなさ、及び血腫）に認められた。また、副作用の発現割合は 12.9%（11/85 名）であり、高度の副作用は認められず、中等度の副作用は 1 名に 1 件（血圧低下）に認められたが、薬剤処置により消失した。また、本治験における有害事象の発現割合、副作用の発現割合、及びその内容に関して年齢や麻酔導入速度に応じた特徴的な傾向は認められなかった。

一般的に鎮静剤の投与により、薬力学的作用に伴う血圧低下などの循環器系の副作用、呼吸抑制などの呼吸器系の副作用が生じることが知られている。本治験でも血圧低下の副作用が Part A で 1 名（Step A2）、Part B で 3 名、Part C で 3 名（Step C1、C2、及び C3 で各 1 名）、Part D で 2 名に認められたが、いずれも無処置又は薬剤処置により消失しており、血圧低下の発現割合及び重症度に関して年齢や投与速度に応じた特徴的な傾向は認められなかった。また、本治験において呼吸器系の副作用は認められなかった。

以上のことから、麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行する手術患者において、ONO-2745 は非高齢者においては 6～30 mg/kg/h、高齢者においては 4～12 mg/kg/h の静脈内持続投与で安全に麻酔導入でき、非高齢者及び高齢者共に 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始して適宜用量調節することで安全に麻酔維持できることが示された。

(3) 全般的結論

麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行する手術患者において ONO-2745 は非高齢者では 6～30 mg/kg/h、高齢者では 4～12 mg/kg/h の静脈内持続投与で有効かつ安全に麻酔導入が可能であることが示された。本治験における有害事象及び副作用の発現割合、発現事象及び重症度に関しては、年齢や麻酔導入速度に応じた特徴的な傾向は認められなかった。また、年齢によらず 12 mg/kg/h の範囲まで麻酔導入速度が速くなるにつれ意識消失までの時間が短くなることが示され、12 mg/kg/h で静脈内持続投与したときの意識消失までの時間（平均値）は、高齢者（57.6 秒）の方が非高齢者（72.1 秒）より短いことが示された。以上から、麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行する手術患者における ONO-2745 の麻酔導入速度として、12 mg/kg/h が適切であると考えられる。また、年齢によらず 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、BIS 値や一般状態などを確認しながら適宜用量調節し、非高齢者では 0.8～2.0 mg/kg/h、高齢者では 0.4～1.0 mg/kg/h の投与速度範囲で有効かつ安全に麻酔維持可能であることが示され、全身麻酔の導入及び維持における ONO-2745 の有用性が示された。

2.7.6.13.9 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

1) 被験者番号 [redacted] ：出血及び播種性血管内凝固

（女性、7[redacted] 歳、手術対象疾患：胸腹部解離性大動脈瘤、術式：大動脈-上腸間膜動脈バイパス術［腸骨動脈から両側腎動脈、腹腔動脈、上腸間膜への 4 分枝バイパス術］、合併症：高血圧、心肥大、既往歴：下行大動脈置換術、重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤：アルチバ、セボフルラン、ハンプ注射用、注射用プロスタンディン、シグマート注、イノバン注、ノルアドレナ

リン注）

当該被験者は胸腹部解離性大動脈瘤に対する外科処置として、大動脈-上腸間膜動脈バイパス術が施行された。手術中に出血（出血量：12869 mL）を来し、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、及び総蛋白が減少した。出血に対する処置として、輸血（回収式自己血輸血、赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿、アルブミナー、濃厚血小板、総輸血量：14500 mL）が行われた。また、出血に随伴して、手術中に播種性血管内凝固症候群が発症し、ノイアートによる処置が行われた。これらの事象発現により、本治験後に予定していた手術（大動脈ステントグラフト内挿術）を延期することとなり、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。出血の発現は治験薬の投与から時間が経過していること、また出血は手術により発現し、播種性血管内凝固症候群は出血に随伴する事象であることから、いずれの事象も治験薬との関連性は否定され、治験薬投与開始から 17 日目に軽快した。

2)　被験者番号[redacted]：血圧上昇

（男性、6[redacted] 歳、手術対象疾患：奇形腫、術式：後腹膜悪性腫瘍手術、合併症：高血圧、糖尿病、季節性アレルギー、腎嚢胞、腎結石症、既往歴：高尿酸血症、有害事象発現時に使用していた薬剤：ONO-2745、アルチバ、エスラックス）

当該被験者は奇形腫に対する外科処置として、後腹膜悪性腫瘍手術が施行された。治験薬投与前の血圧は 157/77 mmHg であったが、手術中（治験薬投与開始から 10 時間 11 分 21 秒後）に中等度の血圧上昇（181/76 mmHg）が発現した。降圧剤（ペルジピン）の投与が行われたが血圧が安定しなかったため、治験薬投与を中止した。血圧上昇は治験薬投与中止後 58 分で消失した。治験担当医師は鎮痛コントロール不良による影響であると判断し、治験薬との関連性は否定された。

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

2.7.6.14.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.14-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.14-2 に示す。

表 2.7.6.14-1 試験方法の概略

治験実施計画書番号	ONO-2745-06
治験の標題	ONO-2745 一般臨床試験 全身麻酔を施行する手術患者（ASA 分類 III 以上）における多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間、比較試験
開発フェーズ	一般臨床試験
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（ASA 分類 III 以上）を対象に、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間、比較試験により検討する。 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、麻酔導入期の ONO-2745 の 2 群間における有効性及び安全性を比較検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、並行群間比較
治験方法	被験者を以下の麻酔群に 1 : 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（III、IV 以上） - 手術中の局所麻酔（脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック）施行予定の有無 - 治験実施施設 薬剤 / 麻酔導入時 / 麻酔維持時 ONO-2745 / 6 mg/kg/h / 1 mg/kg/h（上限 2 mg/kg/h） ONO-2745 / 12 mg/kg/h / 1 mg/kg/h（上限 2 mg/kg/h） 本治験では、麻酔導入期は ONO-2745 群の 2 群（6 又は 12 mg/kg/h 群）を二重盲検としたが、調製方法の違いにより 2 群の識別が可能となるため、麻酔導入に用いる溶解液は非盲検調剤者が調製した。 【用法・用量】 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た。意識消失後、麻酔維持用の溶解液に切り替えて 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）。 全身麻酔の導入及び維持時の有効性及び安全性を検討した。また、麻酔導入期の ONO-2745 の 2 群間における有効性及び安全性を比較検討した。
対象	【対象】 全身麻酔を施行する手術患者（ASA 分類 III 以上） 【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 分類が III 以上の者 7. 妊娠可能な女性の場合は、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した。 - 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. 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 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、血清クレアチニンが 4.0 mg/dL 以上の者 6. 緊急手術の者 7. 予定手術時間が 1 時間未満の者 8. 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 9. ベンゾジアゼピン系薬剤に対し耐性がある者 10. 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 11. 急性狭隅角緑内障の者 12. 重症筋無力症又は筋無力症候群の者 13. ショック又は昏睡状態の者 14. 急性アルコール中毒の者 15. 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患者 16. 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 17. 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 18. 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 19. 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 20. 重篤なアレルギー既往のある者 21. 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 22. 授乳中の者 23. 他の治験薬の投与（臨床研究、、新配合薬、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こととした 24. 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 25. 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 26. 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 50 名（1 群 25 名） 【設定根拠】 ONO-2745 の有効性及び安全性を十分に検討できる被験者数として、各群 22 名（中止、脱落を考慮して 25 名）を設定した。なお、麻酔剤における特有の有害事象である血圧低下の発現割合を 10～20%と仮定すると、各群 22 名の被験者数があれば 90%以上の確率で血圧低下の発現を検出することは可能であり、用量選択の際に発現事象の重症度や経過などの詳細を検討することができる。また、前期第 II 相試験の結果から、意識消失までの時間（秒）（平均値±標準偏差、以下同様）は非高齢者の 6 mg/kg/h で 108.0±7.8、12 mg/kg/h で 70.7±14.7、高齢者の 8 mg/kg/h で 76.2±14.8、12 mg/kg/h で 57.6±11.1 であった。各群 22 名の被験者数があればいずれの年齢層のデータを用いても両群の差を検出できる確率は 98%以上（t 検定）であり、十分な差の検出が可能

	となる。ここに中止・脱落を約 10%含め、1 群 25 名を設定した。 *前期第 II 相試験では高齢者の 6 mg/kg/h の投与経験がないため、8 mg/kg/h の値を用いた。 解析時：登録者数 67 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 33 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 34 名） 主たる解析対象集団 最大の解析対象集団（FAS）:62 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 31 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 31 名） 副次的な解析対象集団 治験実施計画書に適合した集団（PPS）:55 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 27 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 28 名） 安全性解析対象集団：62 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 31 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 31 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：X281P）
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：治験薬投与開始前から 0.25～0.5 μg/kg/分（静脈内持続投与） ・ 臭化ロクロニウム：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：開始用量 0.25 μg/kg/分（最大 2.0 μg/kg/分）（静脈内持続投与） ・ 臭化ロクロニウム：0.1～0.2 mg/kg、又は 7 μg/kg/分（静脈内投与） ＜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 を静脈内投与することができることとした。必要に応じて 0.1 mg ずつ追加投与可（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まで禁止される薬剤＞ ・ 静脈麻酔剤及び吸入麻酔剤 ・ ベンゾジアゼピン系薬剤以外の抗不安薬、睡眠薬、及び抗精神病薬（手術当日（前夜）の午前 0 時までに限りゾルピデムは使用可） ・ 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が終了するまで禁止される薬剤＞ ・ ONO-2745 以外の全ての治験薬（臨床研究による投与や、新配合薬、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。）
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 【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、副次的に PPS での解析も行った。 ＜解析方法＞ <u>主要評価項目</u> 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 12 mg/kg/h 群の ONO-2745 6 mg/kg/h 群に対する差の両側 95%信頼区間を算出した。 <u>副次評価項目</u> 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、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、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、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。 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. 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。ただし、安全性情報の報告は、治験薬が投与された全ての被験者について行った。 ＜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。 2. 有害事象（自覚症状、他覚所見、及び一般臨床検査）は、MedDRA/J（Ver. 16.1）を用い、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）別に投与群ごとに集計した。 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（6 施設）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の観察終了日）
公表論文	該当なし

表 2.7.6.14-2　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
			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～	手術室入室時[15]	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]								←→				○	

●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する．

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）及び合併症を記録する．
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する．
3）　妊娠可能な女性被験者のみ実施する．
4）　非観血的測定とする．
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する．
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する．肩を揺すった時の反応が消失した時点を意識消失とする．
7）　治験薬投与終了から 30 秒ごとを目安に確認する．
8）　抜管後，30 秒ごとを目安に確認する．
9）　治験薬投与終了後，抜管の基準をすべて満たすことを確認し，抜管を開始する．
10）抜管後，退室の基準をすべて満たすことを確認し，退室の可否を判断する．
11）Brice の質問表を用いて麻酔中の記憶の有無を評価する．
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 時間のすべての規定の観察が終了するまではすべての併用薬剤及び併用療法の実施状況を記録する．
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する．
14）可能な限り実施する．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 分を目安に採血する．
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する．
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する．
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する．
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する．
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する．
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する．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 分ごとに記録する．
21）手術終了まで評価する．
22）治験薬投与終了まで評価する．

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］9.1.6〕

2.7.6.14.2　被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を図 2.7.6.14-1 に示す。

本治験において組み入れられた被験者は 67 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 33 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 34 名）であった。安全性解析対象集団の採用例数は 62 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 31 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 31 名）、FAS の採用例数は 62 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 31 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 31 名）、及び PPS の採用例数は 55 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 27 名、ONO-2745 12 mg/kg/h 群 28 名）であった。

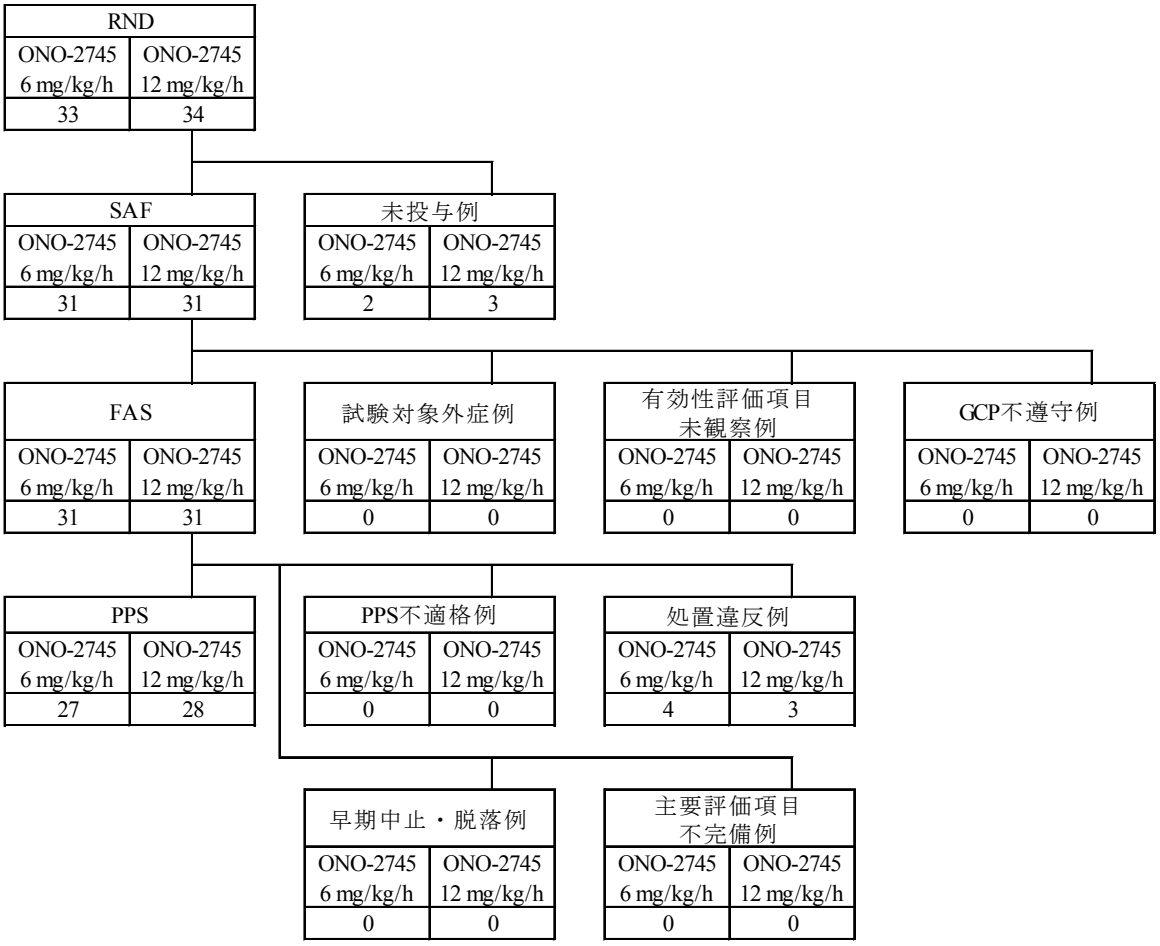


図 2.7.6.14-1　被験者の内訳

RND = 無作為化対象集団、SAF = 安全性解析対象集団、FAS = 最大の解析対象集団、PPS =治験実施計画書に適合した解析対象集団

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］図 10.1-1〕

2.7.6.14.3　解析対象

本治験に組入れられた被験者 67 名に対し、有効性の主たる解析対象集団である FAS は 62 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 31 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 31 名）、副次的な解析対象集団である PPS は 55 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 27 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 28 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は 7 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 4 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 3 名）で、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。

2.7.6.14.4 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 2.7.6.14-3 に示す。

表 2.7.6.14-3 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	
		6	12
全被験者		31	31
性別	男性	23 (74.2)	26 (83.9)
	女性	8 (25.8)	5 (16.1)
年齢（歳）	<=49		1 (3.2)
	50 - 59	1 (3.2)	4 (12.9)
	60 - 69	11 (35.5)	5 (16.1)
	70 - 79	16 (51.6)	15 (48.4)
	>=80	3 (9.7)	6 (19.4)
	<=64	5 (16.1)	6 (19.4)
	>=65	26 (83.9)	25 (80.6)
	平均値 ± 標準偏差	71.2 ± 6.7	72.6 ± 10.2
	中央値	71.0	74.0
	最小値 ～ 最大値	56 ～ 83	48 ～ 93
身長（cm）	<150.0	4 (12.9)	4 (12.9)
	150.0 -< 160.0	8 (25.8)	7 (22.6)
	160.0 -< 170.0	13 (41.9)	15 (48.4)
	>=170.0	6 (19.4)	5 (16.1)
	平均値 ± 標準偏差	161.71 ± 10.74	160.78 ± 9.60
	中央値	161.00	162.30
	最小値 ～ 最大値	132.5 ～ 180.0	133.3 ～ 177.3
体重（kg）	<40.0	1 (3.2)	3 (9.7)
	40.0 -< 50.0	4 (12.9)	4 (12.9)
	50.0 -< 60.0	9 (29.0)	12 (38.7)
	60.0 -< 70.0	10 (32.3)	4 (12.9)
	70.0 -< 80.0	5 (16.1)	6 (19.4)
	>=80.0	2 (6.5)	2 (6.5)
	平均値 ± 標準偏差	60.71 ± 12.81	59.18 ± 13.84
	中央値	61.40	57.90
	最小値 ～ 最大値	33.6 ～ 91.0	33.7 ～ 92.1
BMI（kg/m^2）	<18.5	3 (9.7)	4 (12.9)
	18.5 -< 25.0	19 (61.3)	21 (67.7)
	25.0 -< 30.0	9 (29.0)	6 (19.4)
	30.0 -< 35.0		
	35.0 -< 40.0		
	>=40.0		
	平均値 ± 標準偏差	22.99 ± 3.00	22.66 ± 3.76
	中央値	23.46	22.40
	最小値 ～ 最大値	16.9 ～ 29.4	15.6 ～ 29.5
ASA 分類	III	31 (100.0)	31 (100.0)
	IV		
	V		

表 2.7.6.14-3　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	
		6	12
全被験者		31	31
手術部位（重複含む）	頭部		1 (3.2)
	頚部	1 (3.2)	
	胸部	2 (6.5)	4 (12.9)
	上腹部	8 (25.8)	6 (19.4)
	下腹部	15 (48.4)	14 (45.2)
	側腹部		
	背部		
	四肢	4 (12.9)	3 (9.7)
	耳鼻	2 (6.5)	2 (6.5)
	泌尿器	4 (12.9)	
	眼	1 (3.2)	3 (9.7)
	口腔	2 (6.5)	
	その他		
手術時間（分）	<60	4 (12.9)	3 (9.7)
	60 -< 240	17 (54.8)	19 (61.3)
	240 -<480	10 (32.3)	9 (29.0)
	>=480		
	平均値 ± 標準偏差	191.1 ± 97.0	187.3 ± 109.5
	中央値	202.0	183.0
	最小値 ～ 最大値	31 ～ 359	30 ～ 441
飲酒歴	飲まない	22 (71.0)	16 (51.6)
	月に数回	3 (9.7)	3 (9.7)
	週に 3-4 回	1 (3.2)	1 (3.2)
	ほぼ毎日	5 (16.1)	11 (35.5)
喫煙歴	吸わない	9 (29.0)	6 (19.4)
	以前は吸っていた	18 (58.1)	22 (71.0)
	5 本/日未満		
	5 本/日以上 20 本/日未満	2 (6.5)	1 (3.2)
	20 本/日以上	2 (6.5)	2 (6.5)
既往歴	なし	14 (45.2)	14 (45.2)
	あり	17 (54.8)	17 (54.8)
合併症	なし		
	あり	31 (100.0)	31 (100.0)
合併症の内訳（重複含む）	血液およびリンパ系障害	8 (25.8)	4 (12.9)
	心臓障害	21 (67.7)	16 (51.6)
	先天性、家族性および遺伝性障害	2 (6.5)	2 (6.5)
	耳および迷路障害	1 (3.2)	1 (3.2)
	内分泌障害		2 (6.5)
	眼障害	8 (25.8)	6 (19.4)
	胃腸障害	5 (16.1)	13 (41.9)
	肝胆道系障害	1 (3.2)	2 (6.5)
	免疫系障害	2 (6.5)	4 (12.9)
	感染症および寄生虫症	5 (16.1)	2 (6.5)
	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.2)	
	臨床検査	2 (6.5)	
	代謝および栄養障害	24 (77.4)	21 (67.7)
	筋骨格系および結合組織障害	6 (19.4)	6 (19.4)
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (9.7)	3 (9.7)
	神経系障害	3 (9.7)	2 (6.5)
	精神障害	4 (12.9)	1 (3.2)

表 2.7.6.14-3　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	
		6	12
全被験者		31	31
合併症の内訳（重複含む）	腎および尿路障害	8 (25.8)	8 (25.8)
	生殖系および乳房障害	8 (25.8)	5 (16.1)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (32.3)	12 (38.7)
	皮膚および皮下組織障害	1 (3.2)	2 (6.5)
	外科および内科処置		1 (3.2)
	血管障害	24 (77.4)	21 (67.7)
BIS 値	<=80	2 (6.5)	2 (6.5)
	81 - 85		1 (3.2)
	86 - 90	4 (12.9)	5 (16.1)
	91 - 95	9 (29.0)	7 (22.6)
	96 - 100	16 (51.6)	16 (51.6)
	平均値 ± 標準偏差	93.6 ± 5.5	93.4 ± 5.5
	中央値	96.0	96.0
	最小値 ～ 最大値	75 ～ 98	78 ～ 98
収縮期血圧（mmHg）	<=109	2 (6.5)	4 (12.9)
	110 - 129	10 (32.3)	7 (22.6)
	130 - 149	10 (32.3)	7 (22.6)
	>=150	9 (29.0)	13 (41.9)
	平均値 ± 標準偏差	139.1 ± 26.1	140.5 ± 26.2
	中央値	137.0	143.0
	最小値 ～ 最大値	98 ～ 211	91 ～ 210
拡張期血圧（mmHg）	<=69	10 (32.3)	14 (45.2)
	70 - 79	15 (48.4)	8 (25.8)
	80 - 89	5 (16.1)	4 (12.9)
	>=90	1 (3.2)	5 (16.1)
	平均値 ± 標準偏差	71.4 ± 9.4	73.5 ± 13.3
	中央値	72.0	74.0
	最小値 ～ 最大値	52 ～ 90	47 ～ 100

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］表 11.2-1〕

2.7.6.14.5　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 2.7.6.14-4 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いずれも「無」であった被験者の割合は、いずれの投与群においても 100%であり、ONO-2745 6 mg/kg/h 群 31 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 31 名における有効者数（%）は 31 名（100%）及び 31 名（100%）であった。

表 2.7.6.14-4　全身麻酔薬としての機能（有効率）（FAS）

投与群	ONO-2745	
	6	12
対象者数	31	31
有効者数	31 (100.0)	31 (100.0)
差及び差の 95%信頼区間 a)	- [- , -]	

（ ）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-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］表 11.4.1.1-1〕

(2) 副次評価項目

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 2.7.6.14-5 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」であった被験者の割合は、いずれの投与群においても 100%であった。

表 2.7.6.14-5 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	
		6	12
術中覚醒・記憶の有無	対象者数	31	31
	無	31 (100.0)	31 (100.0)
	差及び差の 95%信頼区間 b)	- [- , -]	
	χ^2 検定 a)	-	
鎮静作用に対する救済処置の有無	対象者数	31	31
	無	31 (100.0)	31 (100.0)
	差及び差の 95%信頼区間 b)	- [- , -]	
	χ^2 検定 a)	-	
体動の有無	対象者数	31	31
	無	31 (100.0)	31 (100.0)
	差及び差の 95%信頼区間 b)	- [- , -]	
	χ^2 検定 a)	-	

（ ）内は割合（%）を示す。
a）*：p<0.05、N.S.：p≧0.05、b）Wilson の方法を用いた。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］表 11.4.1.1.1-1〕

2) 治験薬投与開始から意識消失までの時間

治験薬投与開始から意識消失（肩を揺すった時の反応が消失した時点）までの時間を表 2.7.6.14-6 に示す。

ONO-2745 6 mg/kg/h 群 31 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 31 名における治験薬投与開始から意識消失までの時間（平均値）は、それぞれ 97.2 及び 81.7 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=0.0139）。

表 2.7.6.14-6 治験薬投与開始から意識消失までの時間（FAS）

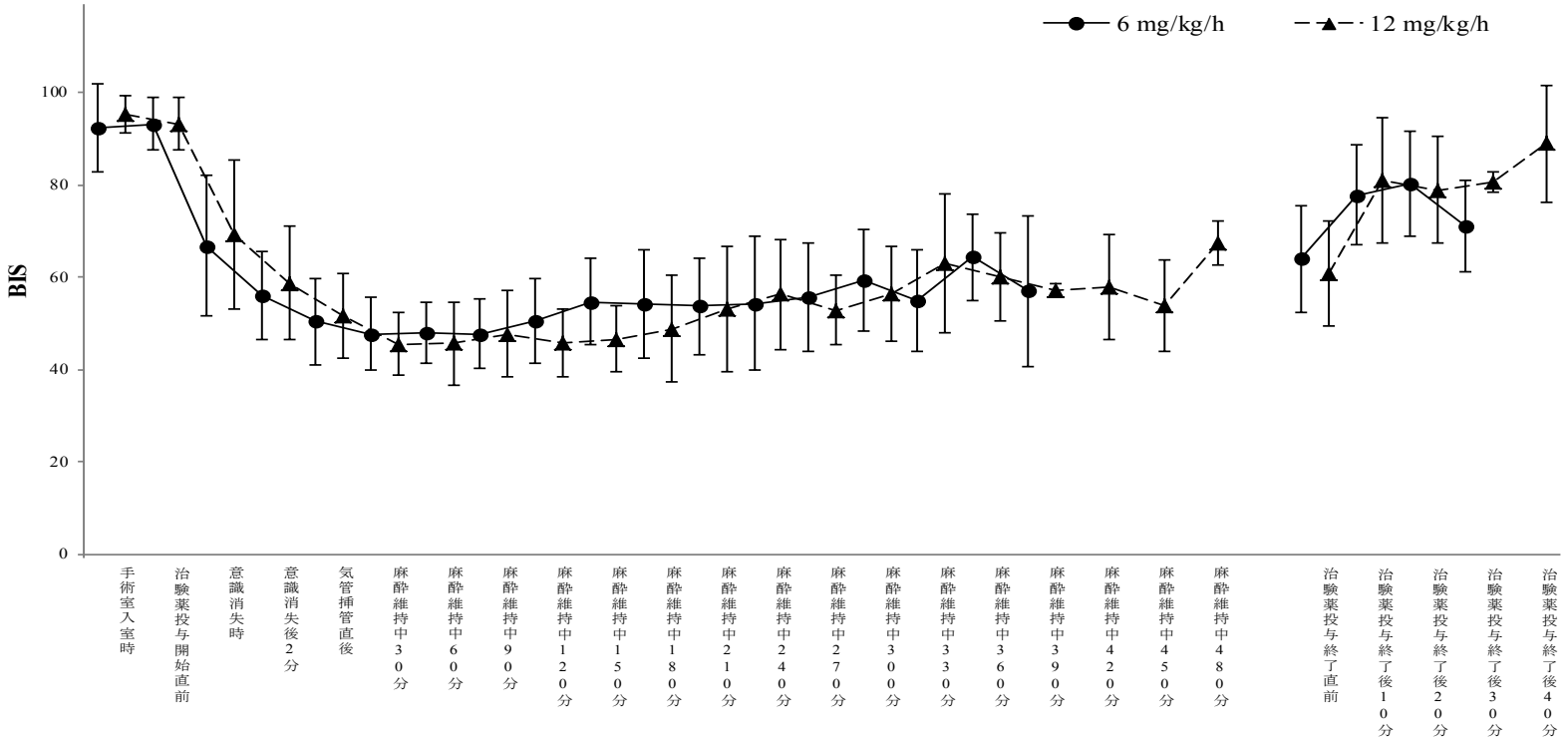
項目	投与群	ONO-2745	
		6	12
治験薬投与開始から意識消失までの時間（秒）	対象者数	31	31
	平均値 ± 標準偏差	97.2 ± 23.0	81.7 ± 24.9
	中央値	97.0	79.0
	最小値 ～ 最大値	58 ～ 150	10 ～ 130
	差及び差の 95%信頼区間	-15.5 [-27.7 , -3.3]	
	t 検定 a)	p=0.0139 *	

a）*：p<0.05、N.S.：p≧0.05
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］表 11.4.1.2-1〕

3) 各時点の BIS 値

BIS の推移及び各時点の BIS 値を図 2.7.6.14-2 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。



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

図 2.7.6.14-2　BIS の推移（平均値±標準偏差）（PPS）

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

4) 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、手術室退室可能までの時間を表 2.7.6.14-7 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、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-Meier 曲線を、それぞれ図 2.7.6.14-3、図 2.7.6.14-4、図 2.7.6.14-5、及び図 2.7.6.14-6 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の平均値は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群でそれぞれ 9.6、12.8、15.2、及び 18.0 分並びに ONO-2745 12 mg/kg/h 群でそれぞれ 8.6、11.6、17.7、及び 21.6 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=0.6307、p=0.5975、p=0.3617、及び p=0.1808）。

表 2.7.6.14-7 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	
		6	12
治験薬投与終了から開眼までの時間（分）	対象者数	31	31
	平均値 ± 標準偏差	9.6 ± 7.8	8.6 ± 8.5
	中央値	8.0	6.0
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 32	0 ～ 28
	差及び差の 95%信頼区間	-1.0 [-5.1 , 3.1]	
	t 検定 a)	p=0.6307 N.S.	
治験薬投与終了から抜管までの時間（分）	対象者数	31	31
	平均値 ± 標準偏差	12.8 ± 8.0	11.6 ± 9.2
	中央値	12.0	10.0
	最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	1 ～ 33
	差及び差の 95%信頼区間	-1.2 [-5.5 , 3.2]	
	t 検定 a)	p=0.5975 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	30	30
	平均値 ± 標準偏差	15.2 ± 8.6	17.7 ± 12.2
	中央値	14.5	13.5
	最小値 ～ 最大値	2 ～ 34	4 ～ 46
	差及び差の 95%信頼区間	2.5 [-2.9 , 7.9]	
	t 検定 a)	p=0.3617 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	31	31
	平均値 ± 標準偏差	18.0 ± 8.7	21.6 ± 11.9
	中央値	17.0	20.0
	最小値 ～ 最大値	3 ～ 35	7 ～ 47
	差及び差の 95%信頼区間	3.6 [-1.7 , 8.9]	
	t 検定 a)	p=0.1808 N.S.	

a）*：$p<0.05$、N.S.：$p \geqq 0.05$

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］表 11.4.1.4-1〕

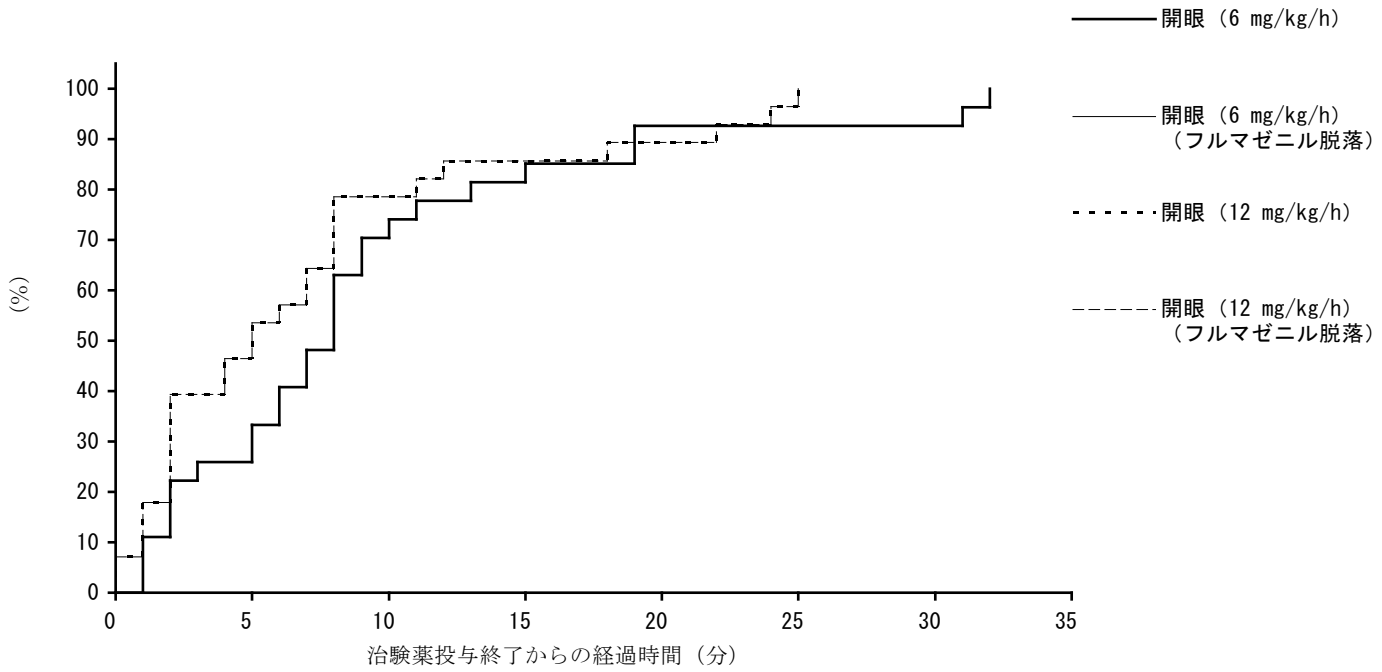
また、1 回目のフルマゼニル投与から開眼、抜管、生年月日を言える、手術室退室可能までの時間を表 2.7.6.14-8 に示す。

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 2 名中 2 名に対して、フルマゼニルが投与された。この ONO-2745 6 mg/kg/h 群 2 名においてフルマゼニル投与から開眼までの時間の平均値は 1.0 分、抜管までの時間の平均値は 2.0 分、生年月日を言えるまでの時間の平均値は 3.0 分並びに手術室退室可能までの時間の平均値は 3.5 分であり、再鎮静は報告されなかった。

表 2.7.6.14-8　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	2	0
	平均値 ± 標準偏差	1.0 ± 0.0	- ± -
	中央値	1.0	-
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 1	- ～ -
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	2	0
	平均値 ± 標準偏差	2.0 ± 0.0	- ± -
	中央値	2.0	-
	最小値 ～ 最大値	2 ～ 2	- ～ -
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	2	0
	平均値 ± 標準偏差	3.0 ± 0.0	- ± -
	中央値	3.0	-
	最小値 ～ 最大値	3 ～ 3	- ～ -
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	2	0
	平均値 ± 標準偏差	3.5 ± 0.7	- ± -
	中央値	3.5	-
	最小値 ～ 最大値	3 ～ 4	- ～ -

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-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］表 11.4.1.4-2〕

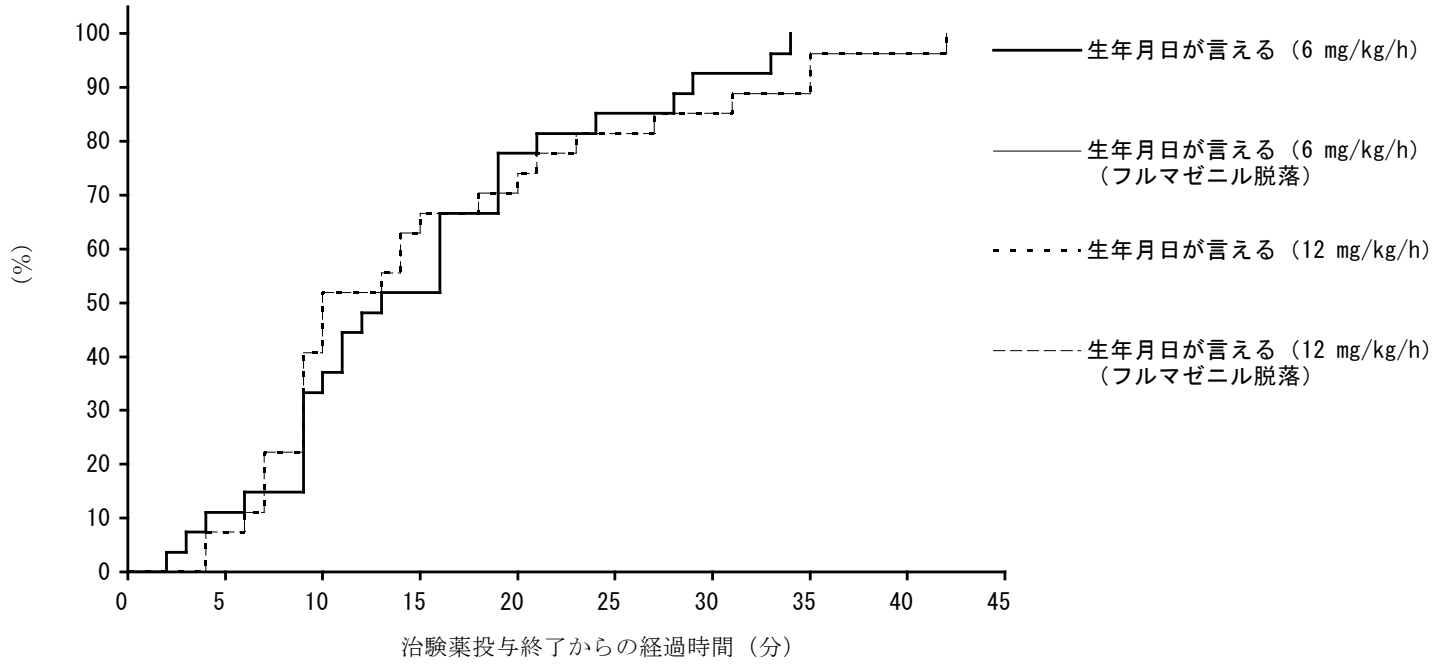


フルマゼニル脱落：フルマゼニルを使用した被験者は使用時点で脱落と取り扱った.

at risk	27	20	8	5	2	2	2	0	開眼（6 mg/kg/h）
	27	20	8	5	2	2	1	0	開眼（6 mg/kg/h） （フルマゼニル脱落）
	28	15	6	4	3	1	0	0	開眼（12 mg/kg/h）
	28	15	6	4	3	1	0	0	開眼（12 mg/kg/h） （フルマゼニル脱落）

図 2.7.6.14-3　治験薬投与終了から開眼までの Kaplan-Meier 曲線（PPS）

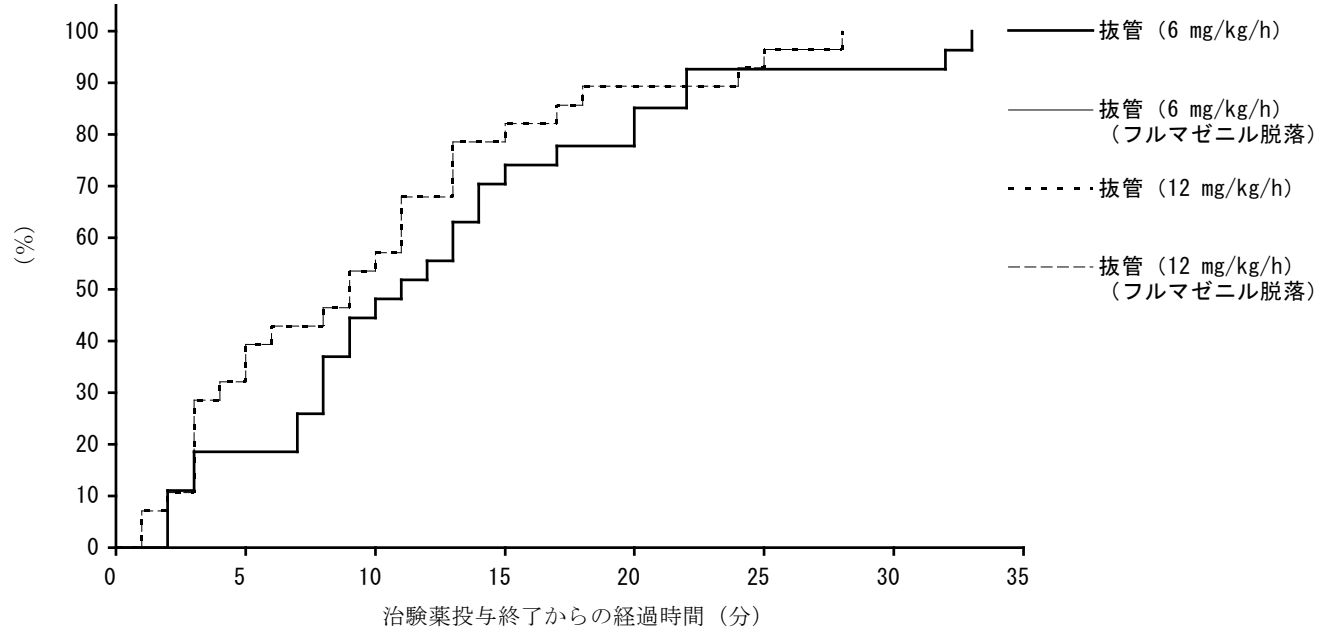
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］図 11.4.1.4-1〕



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.

at risk	27	24	18	13	6	4	2	0	0	0	生年月日が言える（6 mg/kg/h）
	27	24	18	13	6	4	1	0	0	0	生年月日が言える（6 mg/kg/h） （フルマゼニル脱落）
	27	25	16	10	8	5	4	3	1	0	生年月日が言える（12 mg/kg/h）
	27	25	16	10	8	5	4	3	1	0	生年月日が言える（12 mg/kg/h） （フルマゼニル脱落）

図 2.7.6.14-4　治験薬投与終了から生年月日が言えるまでの Kaplan-Meier 曲線（PPS）
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］図 11.4.1.4-2〕

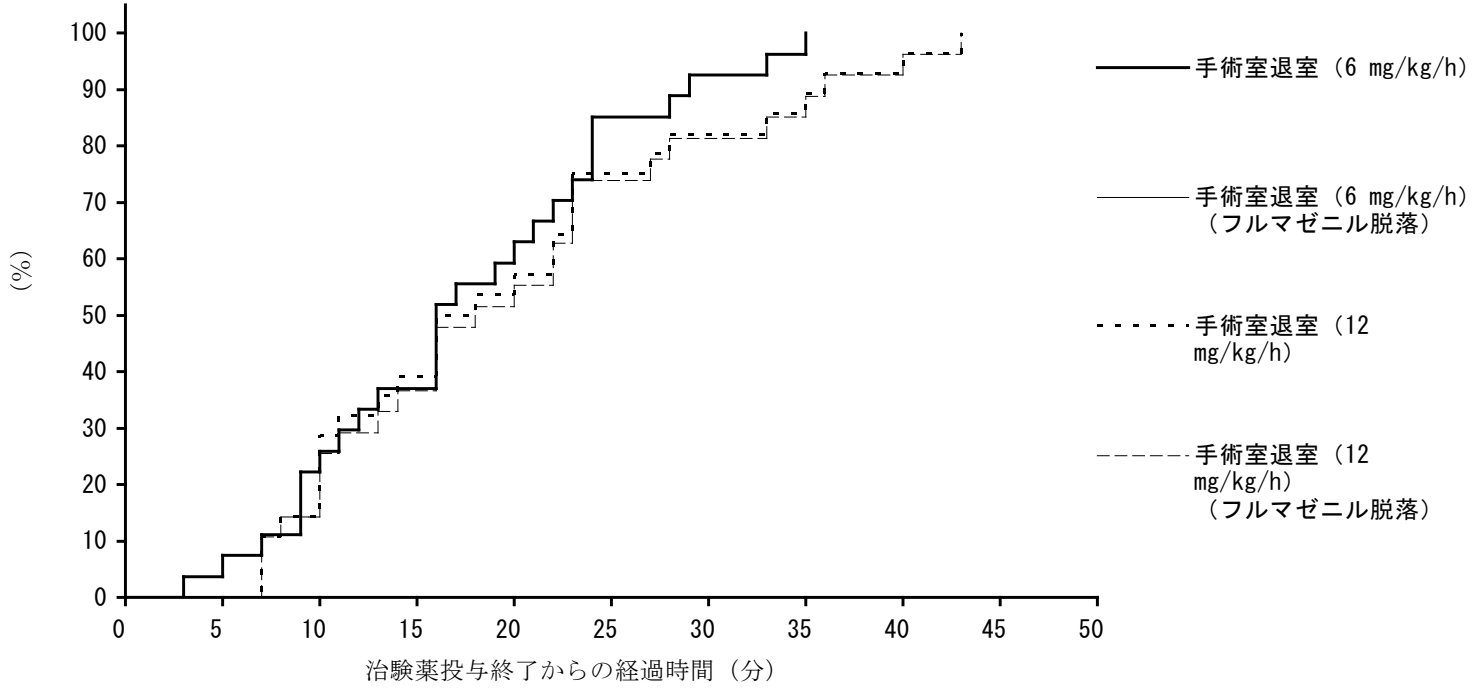


フルマゼニル脱落：フルマゼニルを使用した被験者は使用時点で脱落と取り扱った.

at risk	27	22	15	8	6	2	2	0	抜管（6 mg/kg/h）
	27	22	15	8	6	2	1	0	抜管（6 mg/kg/h） （フルマゼニル脱落）
	28	19	13	6	3	2	0	0	抜管（12 mg/kg/h）
	28	19	13	6	3	2	0	0	抜管（12 mg/kg/h） （フルマゼニル脱落）

図 2.7.6.14-5　治験薬投与終了から抜管までの Kaplan-Meier 曲線（PPS）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］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.

at risk	27	26	21	17	11	4	2	1	0	0	0	手術室退室（6 mg/kg/h）
	27	26	21	17	11	4	1	0	0	0	0	手術室退室（6 mg/kg/h）（フルマゼニル脱落）
	28	28	24	17	13	7	5	4	2	0	0	手術室退室（12 mg/kg/h）
	28	28	23	17	13	7	5	4	2	0	0	手術室退室（12 mg/kg/h）（フルマゼニル脱落）

図 2.7.6.14-6　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-Meier 曲線（PPS）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］図 11.4.1.4-4〕

5) 麻酔深度の調節性

麻酔深度の調節性を表 2.7.6.14-9 に示す。

ONO-2745 6 mg/kg/h 群 31 名における麻酔深度の調節性は、良好が 22 名（71.0%）、ほぼ良好が 9 名（29.0%）、及び不十分が 0 名（0.0%）であった。ONO-2745 12 mg/kg/h 群 31 名においては、それぞれ 29 名（93.5%）、2 名（6.5%）、及び 0 名（0.0%）であった。各投与群における麻酔深度の調節性は同程度であった。

表 2.7.6.14-9 麻酔深度の調節性（FAS）

投与群	ONO-2745	
	6	12
対象者数	31	31
良好	22 (71.0)	29 (93.5)
ほぼ良好	9 (29.0)	2 (6.5)
不十分	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］表 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までの時間、治験薬投与終了から抜管までの時間、治験薬投与終了から生年月日を言えるまでの時間、及び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結果を表 2.7.6.14-10 から表 2.7.6.14-14 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（III、IV、及び V)、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、及び 10.0 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。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.14-10　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	
			6	12
全被験者			31	31
年齢（歳）	<=64	対象者数	5	6
		平均値 ± 標準偏差	119.8 ± 19.0	83.0 ± 29.4
		中央値	115.0	74.0
		最小値 ～ 最大値	100 ～ 150	50 ～ 125
	>=65	対象者数	26	25
		平均値 ± 標準偏差	92.8 ± 21.4	81.4 ± 24.4
		中央値	94.5	79.0
		最小値 ～ 最大値	58 ～ 145	10 ～ 130
BMI（kg/m^2）	<=25.0	対象者数	22	25
		平均値 ± 標準偏差	94.5 ± 23.2	79.4 ± 25.4
		中央値	96.0	77.0
		最小値 ～ 最大値	58 ～ 145	10 ～ 130
	>25.0	対象者数	9	6
		平均値 ± 標準偏差	103.9 ± 22.4	91.5 ± 22.0
		中央値	106.0	82.5
		最小値 ～ 最大値	74 ～ 150	68 ～ 125
ASA 分類	III	対象者数	31	31
		平均値 ± 標準偏差	97.2 ± 23.0	81.7 ± 24.9
		中央値	97.0	79.0
		最小値 ～ 最大値	58 ～ 150	10 ～ 130
	IV	対象者数	0	0
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
		中央値	-	-
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	V	対象者数	0	0
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
		中央値	-	-
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

表 2.7.6.14-10　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	
			6	12
気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	有	対象者数	11	13
		平均値 ± 標準偏差	98.9 ± 22.0	78.8 ± 11.2
		中央値	100.0	77.0
		最小値 ～ 最大値	64 ～ 145	65 ～ 105
	無	対象者数	20	18
		平均値 ± 標準偏差	96.3 ± 24.1	83.8 ± 31.6
		中央値	95.0	85.0
		最小値 ～ 最大値	58 ～ 150	10 ～ 130
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	13	12
		平均値 ± 標準偏差	94.1 ± 16.5	81.5 ± 21.9
		中央値	97.0	80.0
		最小値 ～ 最大値	74 ～ 124	50 ～ 130
	0.5 - <1.0	対象者数	9	11
		平均値 ± 標準偏差	112.9 ± 25.9	86.1 ± 24.3
		中央値	112.0	80.0
		最小値 ～ 最大値	70 ～ 150	50 ～ 125
	1.0 - <1.5	対象者数	5	3
		平均値 ± 標準偏差	96.2 ± 22.4	69.0 ± 52.2
		中央値	102.0	88.0
		最小値 ～ 最大値	58 ～ 114	10 ～ 109
	1.5 - <2.0	対象者数	2	3
		平均値 ± 標準偏差	67.0 ± 2.8	84.7 ± 24.4
		中央値	67.0	77.0
		最小値 ～ 最大値	65 ～ 69	65 ～ 112
	>=2.0	対象者数	2	2
		平均値 ± 標準偏差	79.5 ± 21.9	74.0 ± 4.2
		中央値	79.5	74.0
		最小値 ～ 最大値	64 ～ 95	71 ～ 77
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	1	1
		平均値 ± 標準偏差	78.0 ± -	50.0 ± -
		中央値	78.0	50.0
		最小値 ～ 最大値	78 ～ 78	50 ～ 50
	0.5 - <1.0	対象者数	12	14
		平均値 ± 標準偏差	95.4 ± 16.4	79.2 ± 12.9
		中央値	98.5	77.5
		最小値 ～ 最大値	74 ～ 124	60 ～ 105
	1.0 - <1.5	対象者数	10	8
		平均値 ± 標準偏差	107.0 ± 30.0	83.4 ± 42.2
		中央値	107.0	81.0
		最小値 ～ 最大値	58 ～ 150	10 ～ 130
	1.5 - <2.0	対象者数	4	4
		平均値 ± 標準偏差	106.8 ± 7.3	95.8 ± 15.9
		中央値	108.0	98.5
		最小値 ～ 最大値	97 ～ 114	77 ～ 109
	>=2.0	対象者数	4	4
		平均値 ± 標準偏差	73.3 ± 14.7	81.3 ± 21.1
		中央値	67.0	74.0
		最小値 ～ 最大値	64 ～ 95	65 ～ 112

表 2.7.6.14-10　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	
				6	12
年齢（歳） × ASA 分類	<=64	III	対象者数	5	6
			平均値 ± 標準偏差	119.8 ± 19.0	83.0 ± 29.4
			中央値	115.0	74.0
			最小値 ～ 最大値	100 ～ 150	50 ～ 125
		IV	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	>=65	III	対象者数	26	25
			平均値 ± 標準偏差	92.8 ± 21.4	81.4 ± 24.4
			中央値	94.5	79.0
			最小値 ～ 最大値	58 ～ 145	10 ～ 130
		IV	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

表 2.7.6.14-10　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	
				6	12
年齢（歳） × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	<=64	有	対象者数	2	0
			平均値 ± 標準偏差	105.0 ± 7.1	- ± -
			中央値	105.0	-
			最小値 ～ 最大値	100 ～ 110	- ～ -
		無	対象者数	3	6
			平均値 ± 標準偏差	129.7 ± 18.2	83.0 ± 29.4
			中央値	124.0	74.0
			最小値 ～ 最大値	115 ～ 150	50 ～ 125
	>=65	有	対象者数	9	13
			平均値 ± 標準偏差	97.6 ± 24.2	78.8 ± 11.2
			中央値	97.0	77.0
			最小値 ～ 最大値	64 ～ 145	65 ～ 105
		無	対象者数	17	12
			平均値 ± 標準偏差	90.4 ± 20.0	84.3 ± 33.9
			中央値	85.0	87.0
			最小値 ～ 最大値	58 ～ 131	10 ～ 130
ASA 分類 × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	III	有	対象者数	11	13
			平均値 ± 標準偏差	98.9 ± 22.0	78.8 ± 11.2
			中央値	100.0	77.0
			最小値 ～ 最大値	64 ～ 145	65 ～ 105
		無	対象者数	20	18
			平均値 ± 標準偏差	96.3 ± 24.1	83.8 ± 31.6
			中央値	95.0	85.0
			最小値 ～ 最大値	58 ～ 150	10 ～ 130
	IV	有	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		無	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	V	有	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		無	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

表 2.7.6.14-10　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	
					6	12
年齢（歳） × ASA 分類 × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	<=64	III	有	対象者数	2	0
				平均値 ± 標準偏差	105.0 ± 7.1	- ± -
				中央値	105.0	-
				最小値 ～ 最大値	100 ～ 110	- ～ -
			無	対象者数	3	6
				平均値 ± 標準偏差	129.7 ± 18.2	83.0 ± 29.4
				中央値	124.0	74.0
				最小値 ～ 最大値	115 ～ 150	50 ～ 125
		IV	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	>=65	III	有	対象者数	9	13
				平均値 ± 標準偏差	97.6 ± 24.2	78.8 ± 11.2
				中央値	97.0	77.0
				最小値 ～ 最大値	64 ～ 145	65 ～ 105
			無	対象者数	17	12
				平均値 ± 標準偏差	90.4 ± 20.0	84.3 ± 33.9
				中央値	85.0	87.0
				最小値 ～ 最大値	58 ～ 131	10 ～ 130
		IV	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

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-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］表 11.4.2.8-1〕

表 2.7.6.14-11　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	
			6	12
全被験者			31	31
年齢（歳）	<=64	対象者数	5	6
		平均値 ± 標準偏差	8.6 ± 6.9	10.0 ± 10.8
		中央値	8.0	5.0
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 17	1 ～ 25
	>=65	対象者数	26	25
		平均値 ± 標準偏差	9.8 ± 8.1	8.3 ± 8.1
		中央値	8.0	6.0
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 32	0 ～ 28
BMI（kg/m^2）	<=25.0	対象者数	22	25
		平均値 ± 標準偏差	9.6 ± 8.5	8.5 ± 8.6
		中央値	8.0	5.0
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 32	0 ～ 28
	>25.0	対象者数	9	6
		平均値 ± 標準偏差	9.8 ± 6.0	9.2 ± 8.7
		中央値	7.0	8.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 19	1 ～ 25
ASA 分類	III	対象者数	31	31
		平均値 ± 標準偏差	9.6 ± 7.8	8.6 ± 8.5
		中央値	8.0	6.0
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 32	0 ～ 28
	IV	対象者数	0	0
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
		中央値	-	-
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	V	対象者数	0	0
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
		中央値	-	-
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
気管挿管完了後の局所麻酔 [a)]施行	有	対象者数	11	13
		平均値 ± 標準偏差	6.6 ± 4.6	5.3 ± 5.8
		中央値	8.0	4.0
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 15	0 ～ 22
	無	対象者数	20	18
		平均値 ± 標準偏差	11.3 ± 8.7	11.1 ± 9.5
		中央値	8.0	8.0
		最小値 ～ 最大値	1 ～ 32	1 ～ 28

表 2.7.6.14-11　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	
				6	12
治験薬の投与時間（分）	<60		対象者数	1	1
			平均値 ± 標準偏差	13.0 ± -	11.0 ± -
			中央値	13.0	11.0
			最小値 ～ 最大値	13 ～ 13	11 ～ 11
	60 - <240		対象者数	13	15
			平均値 ± 標準偏差	10.1 ± 8.1	10.7 ± 10.2
			中央値	7.0	5.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 32	1 ～ 28
	240 - <480		対象者数	17	13
			平均値 ± 標準偏差	9.1 ± 8.0	6.3 ± 6.8
			中央値	9.0	4.0
			最小値 ～ 最大値	1 ～ 31	0 ～ 22
	>=480		対象者数	0	2
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	7.5 ± 0.7
			中央値	-	7.5
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	7 ～ 8
治験薬の投与量（mg/kg）	<3.0		対象者数	21	20
			平均値 ± 標準偏差	8.5 ± 7.1	7.4 ± 7.9
			中央値	7.0	5.0
			最小値 ～ 最大値	1 ～ 32	0 ～ 28
	3.0 - <5.0		対象者数	8	10
			平均値 ± 標準偏差	11.3 ± 9.9	11.3 ± 9.8
			中央値	12.0	7.5
			最小値 ～ 最大値	1 ～ 31	1 ～ 25
	5.0 - <10.0		対象者数	2	1
			平均値 ± 標準偏差	15.0 ± 5.7	7.0 ± -
			中央値	15.0	7.0
			最小値 ～ 最大値	11 ～ 19	7 ～ 7
	>=10.0		対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
年齢（歳） × ASA 分類	<=64	III	対象者数	5	6
			平均値 ± 標準偏差	8.6 ± 6.9	10.0 ± 10.8
			中央値	8.0	5.0
			最小値 ～ 最大値	1 ～ 17	1 ～ 25
		IV	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	>=65	III	対象者数	26	25
			平均値 ± 標準偏差	9.8 ± 8.1	8.3 ± 8.1
			中央値	8.0	6.0
			最小値 ～ 最大値	1 ～ 32	0 ～ 28
		IV	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

表 2.7.6.14-11　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	
				6	12
年齢（歳） × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	<=64	有	対象者数	2	0
			平均値 ± 標準偏差	5.5 ± 3.5	- ± -
			中央値	5.5	-
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 8	- ～ -
		無	対象者数	3	6
			平均値 ± 標準偏差	10.7 ± 8.5	10.0 ± 10.8
			中央値	14.0	5.0
			最小値 ～ 最大値	1 ～ 17	1 ～ 25
	>=65	有	対象者数	9	13
			平均値 ± 標準偏差	6.9 ± 4.9	5.3 ± 5.8
			中央値	8.0	4.0
			最小値 ～ 最大値	1 ～ 15	0 ～ 22
		無	対象者数	17	12
			平均値 ± 標準偏差	11.4 ± 9.0	11.6 ± 9.2
			中央値	8.0	9.5
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 32	1 ～ 28
ASA 分類 × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	III	有	対象者数	11	13
			平均値 ± 標準偏差	6.6 ± 4.6	5.3 ± 5.8
			中央値	8.0	4.0
			最小値 ～ 最大値	1 ～ 15	0 ～ 22
		無	対象者数	20	18
			平均値 ± 標準偏差	11.3 ± 8.7	11.1 ± 9.5
			中央値	8.0	8.0
			最小値 ～ 最大値	1 ～ 32	1 ～ 28
	IV	有	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		無	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	V	有	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		無	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

表 2.7.6.14-11　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	
					6	12
年齢（歳） × ASA 分類 × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	<=64	III	有	対象者数	2	0
				平均値 ± 標準偏差	5.5 ± 3.5	- ± -
				中央値	5.5	-
				最小値 ～ 最大値	3 ～ 8	- ～ -
			無	対象者数	3	6
				平均値 ± 標準偏差	10.7 ± 8.5	10.0 ± 10.8
				中央値	14.0	5.0
				最小値 ～ 最大値	1 ～ 17	1 ～ 25
		IV	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	>=65	III	有	対象者数	9	13
				平均値 ± 標準偏差	6.9 ± 4.9	5.3 ± 5.8
				中央値	8.0	4.0
				最小値 ～ 最大値	1 ～ 15	0 ～ 22
			無	対象者数	17	12
				平均値 ± 標準偏差	11.4 ± 9.0	11.6 ± 9.2
				中央値	8.0	9.5
				最小値 ～ 最大値	2 ～ 32	1 ～ 28
		IV	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

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-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］表 11.4.2.8-2〕

表 2.7.6.14-12　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	
			6	12
全被験者			31	31
年齢（歳）	<=64	対象者数	5	6
		平均値 ± 標準偏差	14.4 ± 8.4	12.0 ± 11.7
		中央値	18.0	8.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 22	1 ～ 28
	>=65	対象者数	26	25
		平均値 ± 標準偏差	12.5 ± 8.1	11.6 ± 8.8
		中央値	11.5	10.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	1 ～ 33
BMI（kg/m^2）	<=25.0	対象者数	22	25
		平均値 ± 標準偏差	13.1 ± 8.5	11.7 ± 9.3
		中央値	12.5	9.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	1 ～ 33
	>25.0	対象者数	9	6
		平均値 ± 標準偏差	12.1 ± 7.1	11.5 ± 9.6
		中央値	8.0	12.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 22	1 ～ 28
ASA 分類	III	対象者数	31	31
		平均値 ± 標準偏差	12.8 ± 8.0	11.6 ± 9.2
		中央値	12.0	10.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	1 ～ 33
	IV	対象者数	0	0
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
		中央値	-	-
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	V	対象者数	0	0
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
		中央値	-	-
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
気管挿管完了後の局所麻酔 [a]施行	有	対象者数	11	13
		平均値 ± 標準偏差	9.6 ± 6.5	8.8 ± 8.6
		中央値	9.0	5.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 20	1 ～ 33
	無	対象者数	20	18
		平均値 ± 標準偏差	14.6 ± 8.4	13.7 ± 9.2
		中央値	12.5	13.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	1 ～ 29
治験薬の投与時間（分）	<60	対象者数	1	1
		平均値 ± 標準偏差	14.0 ± -	13.0 ± -
		中央値	14.0	13.0
		最小値 ～ 最大値	14 ～ 14	13 ～ 13
	60 - <240	対象者数	13	15
		平均値 ± 標準偏差	11.7 ± 8.0	13.3 ± 10.0
		中央値	8.0	9.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	2 ～ 29
	240 - <480	対象者数	17	13
		平均値 ± 標準偏差	13.6 ± 8.4	9.3 ± 9.1
		中央値	14.0	5.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 32	1 ～ 33
	>=480	対象者数	0	2
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	14.0 ± 4.2
		中央値	-	14.0
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	11 ～ 17

表 2.7.6.14-12　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	
				6	12
治験薬の投与量（mg/kg）	<3.0		対象者数	21	20
			平均値 ± 標準偏差	12.2 ± 7.3	10.1 ± 7.9
			中央値	10.0	9.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	1 ～ 29
	3.0 - <5.0		対象者数	8	10
			平均値 ± 標準偏差	13.0 ± 10.4	14.2 ± 11.5
			中央値	14.0	13.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 32	1 ～ 33
	5.0 - <10.0		対象者数	2	1
			平均値 ± 標準偏差	18.0 ± 5.7	17.0 ± -
			中央値	18.0	17.0
			最小値 ～ 最大値	14 ～ 22	17 ～ 17
	>=10.0		対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
年齢（歳）× ASA 分類	<=64	III	対象者数	5	6
			平均値 ± 標準偏差	14.4 ± 8.4	12.0 ± 11.7
			中央値	18.0	8.0
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 22	1 ～ 28
		IV	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	>=65	III	対象者数	26	25
			平均値 ± 標準偏差	12.5 ± 8.1	11.6 ± 8.8
			中央値	11.5	10.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	1 ～ 33
		IV	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

表 2.7.6.14-12　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	
				6	12
年齢（歳） × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	<=64	有	対象者数	2	0
			平均値 ± 標準偏差	5.5 ± 3.5	- ± -
			中央値	5.5	-
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 8	- ～ -
		無	対象者数	3	6
			平均値 ± 標準偏差	20.3 ± 2.1	12.0 ± 11.7
			中央値	21.0	8.0
			最小値 ～ 最大値	18 ～ 22	1 ～ 28
	>=65	有	対象者数	9	13
			平均値 ± 標準偏差	10.6 ± 6.8	8.8 ± 8.6
			中央値	13.0	5.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 20	1 ～ 33
		無	対象者数	17	12
			平均値 ± 標準偏差	13.5 ± 8.7	14.6 ± 8.2
			中央値	11.0	13.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	3 ～ 29
ASA 分類 × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	III	有	対象者数	11	13
			平均値 ± 標準偏差	9.6 ± 6.5	8.8 ± 8.6
			中央値	9.0	5.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 20	1 ～ 33
		無	対象者数	20	18
			平均値 ± 標準偏差	14.6 ± 8.4	13.7 ± 9.2
			中央値	12.5	13.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	1 ～ 29
	IV	有	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		無	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	V	有	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		無	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

表 2.7.6.14-12　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	
					6	12
年齢（歳） × ASA 分類 × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	<=64	III	有	対象者数	2	0
				平均値 ± 標準偏差	5.5 ± 3.5	- ± -
				中央値	5.5	-
				最小値 ～ 最大値	3 ～ 8	- ～ -
			無	対象者数	3	6
				平均値 ± 標準偏差	20.3 ± 2.1	12.0 ± 11.7
				中央値	21.0	8.0
				最小値 ～ 最大値	18 ～ 22	1 ～ 28
		IV	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	>=65	III	有	対象者数	9	13
				平均値 ± 標準偏差	10.6 ± 6.8	8.8 ± 8.6
				中央値	13.0	5.0
				最小値 ～ 最大値	2 ～ 20	1 ～ 33
			無	対象者数	17	12
				平均値 ± 標準偏差	13.5 ± 8.7	14.6 ± 8.2
				中央値	11.0	13.0
				最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	3 ～ 29
		IV	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

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-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］表 11.4.2.8-3〕

表 2.7.6.14-13　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	
			6	12
全被験者			30	30
年齢（歳）	<=64	対象者数	5	6
		平均値 ± 標準偏差	16.2 ± 8.8	18.3 ± 16.0
		中央値	20.0	11.0
		最小値 ～ 最大値	4 ～ 24	4 ～ 42
	>=65	対象者数	25	24
		平均値 ± 標準偏差	15.0 ± 8.7	17.6 ± 11.4
		中央値	13.0	14.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 34	4 ～ 46
BMI（kg/m^2）	<=25.0	対象者数	21	24
		平均値 ± 標準偏差	15.2 ± 8.9	18.0 ± 12.2
		中央値	13.0	12.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 34	4 ～ 46
	>25.0	対象者数	9	6
		平均値 ± 標準偏差	15.3 ± 8.4	16.8 ± 13.3
		中央値	16.0	14.0
		最小値 ～ 最大値	4 ～ 29	4 ～ 42
ASA 分類	III	対象者数	30	30
		平均値 ± 標準偏差	15.2 ± 8.6	17.7 ± 12.2
		中央値	14.5	13.5
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 34	4 ～ 46
	IV	対象者数	0	0
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
		中央値	-	-
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	V	対象者数	0	0
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
		中央値	-	-
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
気管挿管完了後の局所麻酔 [a]施行	有	対象者数	11	13
		平均値 ± 標準偏差	12.8 ± 7.7	13.8 ± 10.2
		中央値	12.0	9.0
		最小値 ～ 最大値	2 ～ 28	4 ～ 35
	無	対象者数	19	17
		平均値 ± 標準偏差	16.6 ± 9.0	20.7 ± 13.0
		中央値	16.0	18.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 34	4 ～ 46

表 2.7.6.14-13　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	
				6	12
治験薬の投与時間（分）	<60		対象者数	1	1
			平均値 ± 標準偏差	16.0 ± -	18.0 ± -
			中央値	16.0	18.0
			最小値 ～ 最大値	16 ～ 16	18 ～ 18
	60 - <240		対象者数	13	15
			平均値 ± 標準偏差	13.8 ± 8.2	19.7 ± 13.9
			中央値	10.0	10.0
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 34	7 ～ 46
	240 - <480		対象者数	16	12
			平均値 ± 標準偏差	16.4 ± 9.3	14.2 ± 9.8
			中央値	16.0	11.5
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	4 ～ 34
	>=480		対象者数	0	2
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	24.5 ± 14.8
			中央値	-	24.5
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	14 ～ 35
治験薬の投与量（mg/kg）	<3.0		対象者数	21	19
			平均値 ± 標準偏差	14.4 ± 8.0	15.6 ± 11.1
			中央値	12.0	10.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 34	4 ～ 46
	3.0 - <5.0		対象者数	7	10
			平均値 ± 標準偏差	15.7 ± 10.3	20.1 ± 13.5
			中央値	16.0	21.5
			最小値 ～ 最大値	4 ～ 33	4 ～ 42
	5.0 - <10.0		対象者数	2	1
			平均値 ± 標準偏差	22.5 ± 9.2	35.0 ± -
			中央値	22.5	35.0
			最小値 ～ 最大値	16 ～ 29	35 ～ 35
	>=10.0		対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
年齢（歳） × ASA 分類	<=64	III	対象者数	5	6
			平均値 ± 標準偏差	16.2 ± 8.8	18.3 ± 16.0
			中央値	20.0	11.0
			最小値 ～ 最大値	4 ～ 24	4 ～ 42
		IV	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	>=65	III	対象者数	25	24
			平均値 ± 標準偏差	15.0 ± 8.7	17.6 ± 11.4
			中央値	13.0	14.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 34	4 ～ 46
		IV	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

表 2.7.6.14-13　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	
				6	12
年齢（歳） × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	<=64	有	対象者数	2	0
			平均値 ± 標準偏差	5.5 ± 3.5	- ± -
			中央値	5.5	-
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 8	- ～ -
		無	対象者数	3	6
			平均値 ± 標準偏差	20.3 ± 2.1	12.0 ± 11.7
			中央値	21.0	8.0
			最小値 ～ 最大値	18 ～ 22	1 ～ 28
	>=65	有	対象者数	9	13
			平均値 ± 標準偏差	10.6 ± 6.8	8.8 ± 8.6
			中央値	13.0	5.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 20	1 ～ 33
		無	対象者数	17	12
			平均値 ± 標準偏差	13.5 ± 8.7	14.6 ± 8.2
			中央値	11.0	13.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	3 ～ 29
ASA 分類 × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	III	有	対象者数	11	13
			平均値 ± 標準偏差	9.6 ± 6.5	8.8 ± 8.6
			中央値	9.0	5.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 20	1 ～ 33
		無	対象者数	20	18
			平均値 ± 標準偏差	14.6 ± 8.4	13.7 ± 9.2
			中央値	12.5	13.0
			最小値 ～ 最大値	2 ～ 33	1 ～ 29
	IV	有	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		無	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	V	有	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		無	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

表 2.7.6.14-13　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	
					6	12
年齢（歳） × ASA 分類 × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	<=64	III	有	対象者数	2	0
				平均値 ± 標準偏差	7.0 ± 4.2	- ± -
				中央値	7.0	-
				最小値 ～ 最大値	4 ～ 10	- ～ -
			無	対象者数	3	6
				平均値 ± 標準偏差	22.3 ± 2.1	18.3 ± 16.0
				中央値	23.0	11.0
				最小値 ～ 最大値	20 ～ 24	4 ～ 42
		IV	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	>=65	III	有	対象者数	9	13
				平均値 ± 標準偏差	14.1 ± 7.8	13.8 ± 10.2
				中央値	16.0	9.0
				最小値 ～ 最大値	2 ～ 28	4 ～ 35
			無	対象者数	16	11
				平均値 ± 標準偏差	15.6 ± 9.4	22.0 ± 11.7
				中央値	12.0	20.0
				最小値 ～ 最大値	3 ～ 34	9 ～ 46
		IV	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

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-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］表 11.4.2.8-4〕

表 2.7.6.14-14　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	
			6	12
全被験者			31	31
年齢（歳）	<=64	対象者数	5	6
		平均値 ± 標準偏差	17.8 ± 7.8	22.7 ± 15.1
		中央値	21.0	21.5
		最小値 ～ 最大値	5 ～ 24	7 ～ 43
	>=65	対象者数	26	25
		平均値 ± 標準偏差	18.0 ± 9.0	21.3 ± 11.3
		中央値	16.5	20.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 35	7 ～ 47
BMI（kg/m^2）	<=25.0	対象者数	22	25
		平均値 ± 標準偏差	18.2 ± 9.1	21.7 ± 12.0
		中央値	16.5	22.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 35	7 ～ 47
	>25.0	対象者数	9	6
		平均値 ± 標準偏差	17.4 ± 8.2	21.2 ± 12.4
		中央値	19.0	17.0
		最小値 ～ 最大値	5 ～ 29	7 ～ 43
ASA 分類	III	対象者数	31	31
		平均値 ± 標準偏差	18.0 ± 8.7	21.6 ± 11.9
		中央値	17.0	20.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 35	7 ～ 47
	IV	対象者数	0	0
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
		中央値	-	-
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	V	対象者数	0	0
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
		中央値	-	-
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
気管挿管完了後の局所麻酔 [a]施行	有	対象者数	11	13
		平均値 ± 標準偏差	16.1 ± 7.6	18.3 ± 9.4
		中央値	16.0	16.0
		最小値 ～ 最大値	5 ～ 28	7 ～ 35
	無	対象者数	20	18
		平均値 ± 標準偏差	19.1 ± 9.2	23.9 ± 13.2
		中央値	18.0	21.5
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 35	7 ～ 47
治験薬の投与時間（分）	<60	対象者数	1	1
		平均値 ± 標準偏差	16.0 ± -	18.0 ± -
		中央値	16.0	18.0
		最小値 ～ 最大値	16 ～ 16	18 ～ 18
	60 - <240	対象者数	13	15
		平均値 ± 標準偏差	16.0 ± 8.5	23.4 ± 13.0
		中央値	16.0	22.0
		最小値 ～ 最大値	3 ～ 35	10 ～ 47
	240 - <480	対象者数	17	13
		平均値 ± 標準偏差	19.6 ± 9.0	19.3 ± 11.2
		中央値	21.0	20.0
		最小値 ～ 最大値	5 ～ 35	7 ～ 40
	>=480	対象者数	0	2
		平均値 ± 標準偏差	- ± -	24.5 ± 14.8
		中央値	-	24.5
		最小値 ～ 最大値	- ～ -	14 ～ 35

表 2.7.6.14-14　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	
				6	12
治験薬の投与量（mg/kg）	<3.0		対象者数	21	20
			平均値 ± 標準偏差	17.0 ± 7.9	21.2 ± 11.3
			中央値	16.0	17.0
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 35	10 ～ 47
	3.0 - <5.0		対象者数	8	10
			平均値 ± 標準偏差	18.9 ± 11.2	21.1 ± 13.5
			中央値	18.5	21.5
			最小値 ～ 最大値	5 ～ 35	7 ～ 43
	5.0 - <10.0		対象者数	2	1
			平均値 ± 標準偏差	24.5 ± 6.4	35.0 ± -
			中央値	24.5	35.0
			最小値 ～ 最大値	20 ～ 29	35 ～ 35
	>=10.0		対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
年齢（歳）× ASA 分類	<=64	III	対象者数	5	6
			平均値 ± 標準偏差	17.8 ± 7.8	22.7 ± 15.1
			中央値	21.0	21.5
			最小値 ～ 最大値	5 ～ 24	7 ～ 43
		IV	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	>=65	III	対象者数	26	25
			平均値 ± 標準偏差	18.0 ± 9.0	21.3 ± 11.3
			中央値	16.5	20.0
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 35	7 ～ 47
		IV	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		V	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

表 2.7.6.14-14　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	
				6	12
年齢（歳） × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	<=64	有	対象者数	2	0
			平均値 ± 標準偏差	10.5 ± 7.8	- ± -
			中央値	10.5	-
			最小値 ～ 最大値	5 ～ 16	- ～ -
		無	対象者数	3	6
			平均値 ± 標準偏差	22.7 ± 1.5	22.7 ± 15.1
			中央値	23.0	21.5
			最小値 ～ 最大値	21 ～ 24	7 ～ 43
	>=65	有	対象者数	9	13
			平均値 ± 標準偏差	17.3 ± 7.5	18.3 ± 9.4
			中央値	20.0	16.0
			最小値 ～ 最大値	7 ～ 28	7 ～ 35
		無	対象者数	17	12
			平均値 ± 標準偏差	18.4 ± 9.9	24.6 ± 12.7
			中央値	16.0	21.5
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 35	10 ～ 47
ASA 分類 × 気管挿管完了後の局所麻酔 a)施行	III	有	対象者数	11	13
			平均値 ± 標準偏差	16.1 ± 7.6	18.3 ± 9.4
			中央値	16.0	16.0
			最小値 ～ 最大値	5 ～ 28	7 ～ 35
		無	対象者数	20	18
			平均値 ± 標準偏差	19.1 ± 9.2	23.9 ± 13.2
			中央値	18.0	21.5
			最小値 ～ 最大値	3 ～ 35	7 ～ 47
	IV	有	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		無	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	V	有	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		無	対象者数	0	0
			平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
			中央値	-	-
			最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

表 2.7.6.14-14　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	
					6	12
年齢（歳） × ASA 分類 × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	<=64	Ⅲ	有	対象者数	2	0
				平均値 ± 標準偏差	10.5 ± 7.8	- ± -
				中央値	10.5	-
				最小値 ～ 最大値	5 ～ 16	- ～ -
			無	対象者数	3	6
				平均値 ± 標準偏差	22.7 ± 1.5	22.7 ± 15.1
				中央値	23.0	21.5
				最小値 ～ 最大値	21 ～ 24	7 ～ 43
		Ⅳ	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		Ⅴ	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
	>=65	Ⅲ	有	対象者数	9	13
				平均値 ± 標準偏差	17.3 ± 7.5	18.3 ± 9.4
				中央値	20.0	16.0
				最小値 ～ 最大値	7 ～ 28	7 ～ 35
			無	対象者数	17	12
				平均値 ± 標準偏差	18.4 ± 9.9	24.6 ± 12.7
				中央値	16.0	21.5
				最小値 ～ 最大値	3 ～ 35	10 ～ 47
		Ⅳ	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
		Ⅴ	有	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -
			無	対象者数	0	0
				平均値 ± 標準偏差	- ± -	- ± -
				中央値	-	-
				最小値 ～ 最大値	- ～ -	- ～ -

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-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］表 11.4.2.8-5〕

2.7.6.14.6　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（治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］付録 16.2.5.2 参照)。

2.7.6.14.7 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 2.7.6.14-15 に示す。また、治験薬の意識消失までの投与量を表 2.7.6.14-16、治験薬の麻酔維持中の至適投与速度を表 2.7.6.14-17 及び図 2.7.6.14-7 に示す。

ONO-2745 6 mg/kg/h 群 31 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 31 名における治験薬投与時間及び治験薬投与量の平均値は、それぞれ 238.4 及び 238.9 分並びに 2.47 及び 2.53 mg/kg であった。

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 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群においてそれぞれ 0.16（0.11～0.24）及び 0.27（0.17～0.42） mg/kg であった。

治験薬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 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群においてそれぞれ 0.56（0.13～1.00）及び 0.57（0.10～1.00） mg/kg/h であった。

表 2.7.6.14-15 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	
		6	12
投与時間（分）	<60	1 (3.2)	1 (3.2)
	60 - <240	13 (41.9)	15 (48.4)
	240 - <480	17 (54.8)	13 (41.9)
	>=480		2 (6.5)
	対象者数	31	31
	平均値 ± 標準偏差	238.4 ± 104.2	238.9 ± 118.1
	中央値	247.1	237.7
	最小値 ～ 最大値	56 ～ 407	55 ～ 497
投与量（mg/kg）	<1.0	3 (9.7)	3 (9.7)
	1.0 - <3.0	18 (58.1)	17 (54.8)
	3.0 - <5.0	8 (25.8)	10 (32.3)
	5.0 - <10.0	2 (6.5)	1 (3.2)
	>=10.0		
	対象者数	31	31
	平均値 ± 標準偏差	2.47 ± 1.43	2.53 ± 1.30
	中央値	1.89	2.15
	最小値 ～ 最大値	0.6 ～ 5.6	0.6 ～ 5.3

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］表 11.3-1〕

表 2.7.6.14-16 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	
		6	12
意識消失までの投与量（mg/kg）	<0.1	1 (3.2)	1 (3.2)
	0.1 - <0.2	26 (83.9)	2 (6.5)
	0.2 - <0.3	4 (12.9)	19 (61.3)
	0.3 - <0.4		6 (19.4)
	0.4 - <0.5		3 (9.7)
	>=0.5		
	対象者数	31	31
	平均値 ± 標準偏差	0.16 ± 0.04	0.27 ± 0.08
	中央値	0.16	0.26
	5%点 ～ 95%点	0.11 ～ 0.24	0.17 ～ 0.42
	最小値 ～ 最大値	0.1 ～ 0.3	0.0 ～ 0.4

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］表 11.3-2〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.14-17　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	
		6	12
至適投与速度 （mg/kg/h）	<=0.2	4　(12.9)	4　(12.9)
	>0.2 - 0.4	6　(19.4)	6　(19.4)
	>0.4 - 0.6	10　(32.3)	9　(29.0)
	>0.6 - 0.8	5　(16.1)	5　(16.1)
	>0.8 - 1.0	6　(19.4)	7　(22.6)
	>1.0 - 1.2		
	>1.2 - 1.4		
	>1.4 - 1.6		
	>1.6 - 1.8		
	>1.8 - 2.0		
	対象者数	31	31
	平均値 ± 標準偏差	0.56 ± 0.27	0.57 ± 0.30
	中央値	0.52	0.56
	5%点 ～ 95%点	0.13 ～ 1.00	0.10 ～ 1.00
	最小値 ～ 最大値	0.1 ～ 1.0	0.1 ～ 1.0

（ ）内は割合（%）を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］表 11.3-3〕

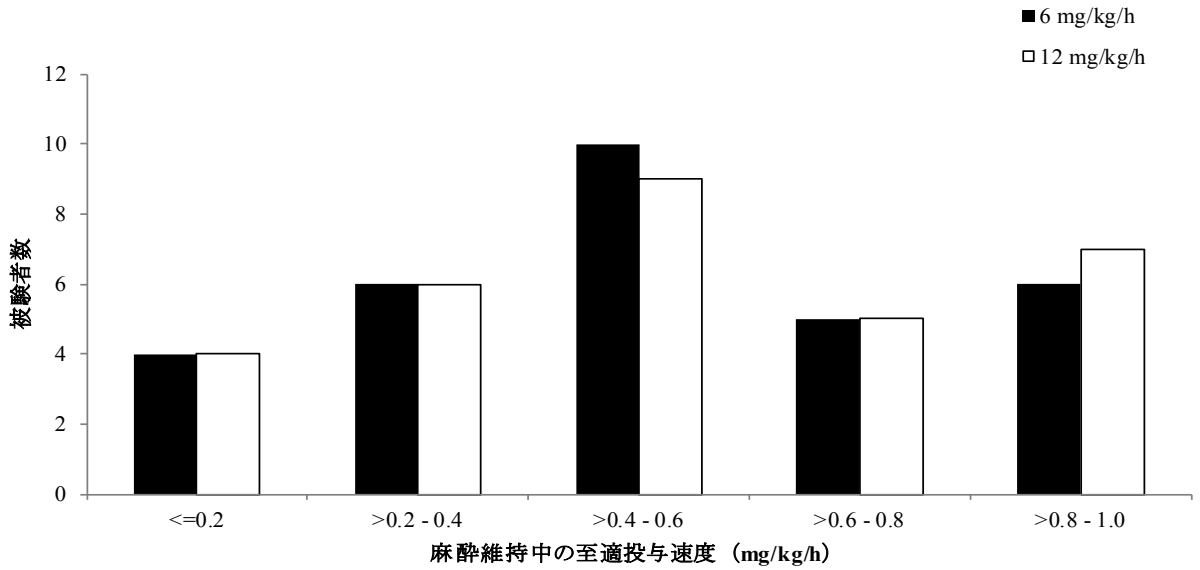


図 2.7.6.14-7　治験薬の麻酔維持中の至適投与速度（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］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 2.7.6.14-18、有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.14-19、有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現割合を表 2.7.6.14-20、有害事象の重症度別発現割合を表 2.7.6.14-21 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 群共に 90.3%（28/31 名）であった。

有害事象の重症度は、高度 0 名、中等度 15 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 10 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 5 名）、及び軽度 41 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 18 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 23 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 群では悪心、嘔吐、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルブミン減少、血

圧低下、血圧上昇、尿中血陽性、総蛋白減少、リンパ球百分率減少、及び尿中蛋白陽性、ONO-2745 12 mg/kg/h 群では悪心、嘔吐、発熱、創合併症、血中アルブミン減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血圧低下、尿中血陽性、総蛋白減少、リンパ球百分率減少、及び尿中蛋白陽性であった。血圧低下の有害事象発現割合は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群でそれぞれ 54.8%（17/31 名）及び 67.7%（21/31 名）であった。

全期間の副作用発現割合は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群でそれぞれ 45.2%（14/31 名）及び 54.8%（17/31 名）であった。

副作用の重症度は、高度 0 名、中等度 2 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 0 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 2 名）、軽度 29 名（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 14 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 15 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、ONO-2745 12 mg/kg/h 群共に悪心、嘔吐、及び血圧低下であった。血圧低下の副作用発現割合は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群でそれぞれ 25.8%（8/31 名）及び 41.9%（13/31 名）であった。

全期間の有害事象発現割合、副作用発現割合、血圧低下の有害事象発現割合、及び血圧低下の副作用発現割合において、ONO-2745 6 mg/kg/h 群と ONO-2745 12 mg/kg/h 群に有意差はなかった（χ^2 検定、それぞれ p=1.0000、p=0.4461、p=0.2970、及び p=0.1797）。

気管挿管完了までの有害事象発現割合は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群、ONO-2745 12 mg/kg/h 群共に 22.6%（7/31 名）であり、気管挿管完了までの副作用発現割合は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群でそれぞれ 9.7%（3/31 名）及び 19.4%（6/31 名）であった。気管挿管完了までの有害事象発現割合、副作用発現割合、血圧低下の有害事象発現割合、及び血圧低下の副作用発現割合において、ONO-2745 6 mg/kg/h 群と ONO-2745 12 mg/kg/h 群に有意差はなかった（χ^2 検定、それぞれ p=1.0000、p=0.2794、p=1.0000、及び p=0.2794）。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.14-18　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		ONO-2745		ONO-2745	
	6	12	6	12	6	12
対象者数	31	31	31	31	31	31
有害事象発現者数	28(90.3)	28(90.3)	7(22.6)	7(22.6)	26(83.9)	25(80.6)
重篤な有害事象発現者数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
有害事象による投与中止者数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副作用発現者数	14(45.2)	17(54.8)	3(9.7)	6(19.4)	12(38.7)	13(41.9)
重篤な副作用発現者数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副作用による投与中止者数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
死亡者数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

（ ）内は割合（%）を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］表 12.2.3.1-2〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.14-19 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		ONO-2745		ONO-2745	
	6	12	6	12	6	12
対象者数	31	31	31	31	31	31
有害事象発現者数	28(90.3)	28(90.3)	7(22.6)	7(22.6)	26(83.9)	25(80.6)
差及び 差の 95%信頼区間 b)	0.0 [-16.5 , 16.5]		0.0 [-20.5 , 20.5]		-3.2 [-22.4 , 16.2]	
χ^2 検定 a)	p=1.0000 N.S.		p=1.0000 N.S.		p=0.7396 N.S.	
副作用発現者数	14(45.2)	17(54.8)	3(9.7)	6(19.4)	12(38.7)	13(41.9)
差及び 差の 95%信頼区間 b)	9.7 [-14.5 , 32.3]		9.7 [-8.6 , 27.7]		3.2 [-20.1 , 26.1]	
χ^2 検定 a)	p=0.4461 N.S.		p=0.2794 N.S.		p=0.7957 N.S.	
血圧低下の 有害事象発現者数	17(54.8)	21(67.7)	7(22.6)	7(22.6)	13(41.9)	15(48.4)
差及び 差の 95%信頼区間 b)	12.9 [-10.9 , 34.8]		0.0 [-20.5 , 20.5]		6.5 [-17.4 , 29.3]	
χ^2 検定 a)	p=0.2970 N.S.		p=1.0000 N.S.		p=0.6098 N.S.	
血圧低下の 副作用発現者数	8(25.8)	13(41.9)	3(9.7)	6(19.4)	6(19.4)	8(25.8)
差及び 差の 95%信頼区間 b)	16.1 [-7.2 , 37.2]		9.7 [-8.6 , 27.7]		6.5 [-14.4 , 26.6]	
χ^2 検定 a)	p=0.1797 N.S.		p=0.2794 N.S.		p=0.5435 N.S.	

（ ）内は割合（%）を示す。

a）*：p<0.05、N.S.：p≧0.05

b）Wilson の方法を用いた。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］表 12.2.3.1-1〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.14-20　有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現割合（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				ONO-2745			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)
対象者数	31		31		31		31	
全体	28	(90.3)	28	(90.3)	14	(45.2)	17	(54.8)
心臓障害	3	(9.7)	4	(12.9)	1	(3.2)	3	(9.7)
不整脈	1	(3.2)						
心房細動			1	(3.2)			1	(3.2)
徐脈	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
上室性頻脈			2	(6.5)			1	(3.2)
頻脈	1	(3.2)						
胃腸障害	10	(32.3)	8	(25.8)	8	(25.8)	5	(16.1)
上腹部痛			1	(3.2)				
悪心	10	(32.3)	5	(16.1)	8	(25.8)	4	(12.9)
嘔吐	7	(22.6)	5	(16.1)	7	(22.6)	4	(12.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(12.9)	8	(25.8)			1	(3.2)
悪寒			1	(3.2)				
低体温			1	(3.2)			1	(3.2)
倦怠感			1	(3.2)				
発熱	4	(12.9)	5	(16.1)				
傷害、中毒および処置合併症	6	(19.4)	7	(22.6)				
創合併症	2	(6.5)	4	(12.9)				
処置による疼痛	3	(9.7)	3	(9.7)				
処置による出血	2	(6.5)						
臨床検査	27	(87.1)	26	(83.9)	9	(29.0)	13	(41.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(6.5)	1	(3.2)	1	(3.2)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(12.9)	1	(3.2)	1	(3.2)		
血中アルブミン減少	4	(12.9)	8	(25.8)				
血中ビリルビン増加	1	(3.2)						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(9.7)	6	(19.4)				
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(3.2)						
血圧低下	17	(54.8)	21	(67.7)	8	(25.8)	13	(41.9)
血圧上昇	5	(16.1)	1	(3.2)				
血中尿素増加			1	(3.2)				
体温上昇			1	(3.2)				
心電図ＳＴ部分下降			1	(3.2)				

表 2.7.6.14-20　有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現割合（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				ONO-2745			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	31		31		31		31	
全体	28	(90.3)	28	(90.3)	14	(45.2)	17	(54.8)
ｙ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(3.2)			1	(3.2)		
尿中ブドウ糖陽性	1	(3.2)						
ヘマトクリット減少			3	(9.7)				
尿中血陽性	5	(16.1)	4	(12.9)				
ヘモグロビン減少			2	(6.5)				
心拍数増加	1	(3.2)	1	(3.2)				
酸素飽和度低下	3	(9.7)						
血小板数減少			1	(3.2)				
総蛋白減少	4	(12.9)	6	(19.4)				
赤血球数減少			2	(6.5)				
白血球数増加	1	(3.2)	1	(3.2)				
好中球百分率増加	1	(3.2)						
単球百分率減少			1	(3.2)				
リンパ球百分率減少	5	(16.1)	4	(12.9)				
尿中蛋白陽性	4	(12.9)	5	(16.1)				
心電図ＰＱ間隔延長	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
尿中ケトン体陽性	1	(3.2)	1	(3.2)				
尿量減少	1	(3.2)						
筋骨格系および結合組織障害	3	(9.7)	2	(6.5)				
背部痛			1	(3.2)				
筋力低下	1	(3.2)						
筋骨格痛	1	(3.2)	1	(3.2)				
四肢痛	1	(3.2)						
神経系障害			3	(9.7)			1	(3.2)
頭痛			2	(6.5)			1	(3.2)
感覚鈍麻			1	(3.2)				
精神障害	1	(3.2)	4	(12.9)	1	(3.2)	3	(9.7)
譫妄			2	(6.5)			2	(6.5)
不眠症	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
落ち着きのなさ			1	(3.2)				
腎および尿路障害			1	(3.2)				
血尿			1	(3.2)				

表 2.7.6.14-20　有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別発現割合（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				ONO-2745			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	31		31		31		31	
全体	28	(90.3)	28	(90.3)	14	(45.2)	17	(54.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			3	(9.7)			1	(3.2)
無呼吸			1	(3.2)				
喘息			1	(3.2)			1	(3.2)
無気肺			1	(3.2)				
湿性咳嗽			1	(3.2)				
皮膚および皮下組織障害			2	(6.5)				
紅斑			1	(3.2)				
皮下出血			1	(3.2)				
血管障害			1	(3.2)				
出血			1	(3.2)				

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

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］表 12.2.3.2-1〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.14-21　有害事象の重症度別発現割合（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				ONO-2745			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	31		31		31		31	
全体	28	(90.3)	28	(90.3)	14	(45.2)	17	(54.8)
軽度	18	(58.1)	23	(74.2)	14	(45.2)	15	(48.4)
中等度	10	(32.3)	5	(16.1)			2	(6.5)
心臓障害	3	(9.7)	4	(12.9)	1	(3.2)	3	(9.7)
軽度	3	(9.7)	2	(6.5)	1	(3.2)	1	(3.2)
中等度			2	(6.5)			2	(6.5)
不整脈	1	(3.2)						
軽度	1	(3.2)						
心房細動			1	(3.2)			1	(3.2)
中等度			1	(3.2)			1	(3.2)
徐脈	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
軽度	1	(3.2)			1	(3.2)		
中等度			1	(3.2)			1	(3.2)
上室性頻脈			2	(6.5)			1	(3.2)
軽度			2	(6.5)			1	(3.2)
頻脈	1	(3.2)						
軽度	1	(3.2)						
胃腸障害	10	(32.3)	8	(25.8)	8	(25.8)	5	(16.1)
軽度	10	(32.3)	8	(25.8)	8	(25.8)	5	(16.1)
上腹部痛			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
悪心	10	(32.3)	5	(16.1)	8	(25.8)	4	(12.9)
軽度	10	(32.3)	5	(16.1)	8	(25.8)	4	(12.9)
嘔吐	7	(22.6)	5	(16.1)	7	(22.6)	4	(12.9)
軽度	7	(22.6)	5	(16.1)	7	(22.6)	4	(12.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(12.9)	8	(25.8)			1	(3.2)
軽度	4	(12.9)	7	(22.6)			1	(3.2)
中等度			1	(3.2)				

表 2.7.6.14-21　有害事象の重症度別発現割合（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				ONO-2745			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)
対象者数	31		31		31		31	
悪寒			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
低体温			1	(3.2)			1	(3.2)
軽度			1	(3.2)			1	(3.2)
倦怠感			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
発熱	4	(12.9)	5	(16.1)				
軽度	4	(12.9)	4	(12.9)				
中等度			1	(3.2)				
傷害、中毒および処置合併症	6	(19.4)	7	(22.6)				
軽度	4	(12.9)	7	(22.6)				
中等度	2	(6.5)						
創合併症	2	(6.5)	4	(12.9)				
軽度	2	(6.5)	4	(12.9)				
処置による疼痛	3	(9.7)	3	(9.7)				
軽度	2	(6.5)	3	(9.7)				
中等度	1	(3.2)						
処置による出血	2	(6.5)						
軽度	1	(3.2)						
中等度	1	(3.2)						
臨床検査	27	(87.1)	26	(83.9)	9	(29.0)	13	(41.9)
軽度	19	(61.3)	23	(74.2)	9	(29.0)	13	(41.9)
中等度	8	(25.8)	3	(9.7)				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(6.5)	1	(3.2)	1	(3.2)		
軽度	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)		
中等度	1	(3.2)						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(12.9)	1	(3.2)	1	(3.2)		
軽度	3	(9.7)	1	(3.2)	1	(3.2)		
中等度	1	(3.2)						
血中アルブミン減少	4	(12.9)	8	(25.8)				
軽度	4	(12.9)	8	(25.8)				

表 2.7.6.14-21　有害事象の重症度別発現割合（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				ONO-2745			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)
対象者数	31		31		31		31	
血中ビリルビン増加	1	(3.2)						
軽度	1	(3.2)						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(9.7)	6	(19.4)				
軽度	3	(9.7)	6	(19.4)				
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(3.2)						
軽度	1	(3.2)						
血圧低下	17	(54.8)	21	(67.7)	8	(25.8)	13	(41.9)
軽度	13	(41.9)	18	(58.1)	8	(25.8)	13	(41.9)
中等度	4	(12.9)	3	(9.7)				
血圧上昇	5	(16.1)	1	(3.2)				
軽度	3	(9.7)						
中等度	2	(6.5)	1	(3.2)				
血中尿素増加			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
体温上昇			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
心電図ＳＴ部分下降			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(3.2)			1	(3.2)		
軽度	1	(3.2)			1	(3.2)		
尿中ブドウ糖陽性	1	(3.2)						
軽度	1	(3.2)						
ヘマトクリット減少			3	(9.7)				
軽度			3	(9.7)				
尿中血陽性	5	(16.1)	4	(12.9)				
軽度	5	(16.1)	4	(12.9)				
ヘモグロビン減少			2	(6.5)				
軽度			2	(6.5)				
心拍数増加	1	(3.2)	1	(3.2)				
中等度	1	(3.2)	1	(3.2)				

表 2.7.6.14-21　有害事象の重症度別発現割合（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				ONO-2745			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)
対象者数	31		31		31		31	
酸素飽和度低下	3	(9.7)						
軽度	1	(3.2)						
中等度	2	(6.5)						
血小板数減少			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
総蛋白減少	4	(12.9)	6	(19.4)				
軽度	4	(12.9)	6	(19.4)				
赤血球数減少			2	(6.5)				
軽度			2	(6.5)				
白血球数増加	1	(3.2)	1	(3.2)				
軽度	1	(3.2)	1	(3.2)				
好中球百分率増加	1	(3.2)						
軽度	1	(3.2)						
単球百分率減少			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
リンパ球百分率減少	5	(16.1)	4	(12.9)				
軽度	5	(16.1)	4	(12.9)				
尿中蛋白陽性	4	(12.9)	5	(16.1)				
軽度	4	(12.9)	5	(16.1)				
心電図ＰＱ間隔延長	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
軽度	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
尿中ケトン体陽性	1	(3.2)	1	(3.2)				
軽度	1	(3.2)	1	(3.2)				
尿量減少	1	(3.2)						
軽度	1	(3.2)						
筋骨格系および結合組織障害	3	(9.7)	2	(6.5)				
軽度	3	(9.7)	2	(6.5)				
背部痛			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
筋力低下	1	(3.2)						
軽度	1	(3.2)						

表 2.7.6.14-21　有害事象の重症度別発現割合（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				ONO-2745			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)
対象者数	31		31		31		31	
筋骨格痛	1	(3.2)	1	(3.2)				
軽度	1	(3.2)	1	(3.2)				
四肢痛	1	(3.2)						
軽度	1	(3.2)						
神経系障害			3	(9.7)			1	(3.2)
軽度			3	(9.7)			1	(3.2)
頭痛			2	(6.5)			1	(3.2)
軽度			2	(6.5)			1	(3.2)
感覚鈍麻			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
精神障害	1	(3.2)	4	(12.9)	1	(3.2)	3	(9.7)
軽度	1	(3.2)	4	(12.9)	1	(3.2)	3	(9.7)
譫妄			2	(6.5)			2	(6.5)
軽度			2	(6.5)			2	(6.5)
不眠症	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
軽度	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)	1	(3.2)
落ち着きのなさ			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
腎および尿路障害			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
血尿			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害			3	(9.7)			1	(3.2)
軽度			2	(6.5)			1	(3.2)
中等度			1	(3.2)				
無呼吸			1	(3.2)				
中等度			1	(3.2)				
喘息			1	(3.2)			1	(3.2)
軽度			1	(3.2)			1	(3.2)
無気肺			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
湿性咳嗽			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.14-21　有害事象の重症度別発現割合（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				ONO-2745			
	6		12		6		12	
有害事象項目 (MedDRA による SOC･PT 分類)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)	発現者数	発現率(%)
対象者数	31		31		31		31	
皮膚および皮下組織障害			2	(6.5)				
軽度			2	(6.5)				
紅斑			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
皮下出血			1	(3.2)				
軽度			1	(3.2)				
血管障害			1	(3.2)				
中等度			1	(3.2)				
出血			1	(3.2)				
中等度			1	(3.2)				

医師から報告された有害事象名は、MedDRA ver 16.1J を用いて読み替えた。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］表 12.2.3.3-1〕

処置の必要な血圧低下の有害事象の回数を表 2.7.6.14-22 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 54.8%（17/31 名）及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群で 67.7%（21/31 名）であった。気管挿管完了までの期間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、ONO-2745 12 mg/kg/h 群共に 22.6%（7/31 名）であった。各投与群における血圧低下の有害事象に対する処置が「あり」の被験者の割合は、ONO-2745 12 mg/kg/h 群において高い傾向がみられた。

表 2.7.6.14-22 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		ONO-2745		ONO-2745	
		6	12	6	12	6	12
対象者数		31	31	31	31	31	31
処置	なし	14 (45.2)	10 (32.3)	24 (77.4)	24 (77.4)	18 (58.1)	16 (51.6)
	あり	17 (54.8)	21 (67.7)	7 (22.6)	7 (22.6)	13 (41.9)	15 (48.4)
回数	1	11 (35.5)	17 (54.8)	7 (22.6)	7 (22.6)	8 (25.8)	12 (38.7)
	2	3 (9.7)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)	1 (3.2)
	3	2 (6.5)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
	4	1 (3.2)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.2)

（ ）内は割合（%）を示す。
血圧低下に対する救済処置：有害事象の「血圧低下」、「低血圧」に対する処置
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］表 12.2.3.2-2〕

次に、有害事象発現割合及び副作用発現割合について、背景因子（年齢、BMI、ASA 分類、気管挿管完了後の局所麻酔施行の有無、治験薬投与開始までのレミフェンタニルの投与量、意識消失までのレミフェンタニルの投与量、治験薬の投与時間、治験薬の投与量、及び高血圧の合併症の有無）で層別した結果（サブグループ解析）を表 2.7.6.14-23 に示す。

有害事象発現割合及び副作用発現割合について、背景因子（年齢、BMI、ASA 分類、気管挿管完了後の局所麻酔施行の有無、治験薬投与開始までのレミフェンタニルの投与量、意識消失までのレミフェンタニルの投与量、治験薬の投与時間、治験薬の投与量、及び高血圧の合併症の有無）に応じた特徴的な傾向は認められなかった。

表 2.7.6.14-23　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						ONO-2745					
		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(%)
年齢（歳）	<=64	5	/ 5	(100.0)	6	/ 6	(100.0)	2	/ 5	(40.0)	2	/ 6	(33.3)
	>=65	23	/ 26	(88.5)	22	/ 25	(88.0)	12	/ 26	(46.2)	15	/ 25	(60.0)
BMI（kg/m^2）	<=25.0	20	/ 22	(90.9)	22	/ 25	(88.0)	10	/ 22	(45.5)	15	/ 25	(60.0)
	>25.0	8	/ 9	(88.9)	6	/ 6	(100.0)	4	/ 9	(44.4)	2	/ 6	(33.3)
ASA 分類	III IV V	28	/ 31	(90.3)	28	/ 31	(90.3)	14	/ 31	(45.2)	17	/ 31	(54.8)
気管挿管完了後の局所麻酔[a)]施行	有	11	/ 11	(100.0)	11	/ 13	(84.6)	4	/ 11	(36.4)	6	/ 13	(46.2)
	無	17	/ 20	(85.0)	17	/ 18	(94.4)	10	/ 20	(50.0)	11	/ 18	(61.1)
レミフェンタニルの治験薬投与開始までの投与量（μg/kg）	<0.5	11	/ 13	(84.6)	11	/ 12	(91.7)	7	/ 13	(53.8)	7	/ 12	(58.3)
	0.5 - <1.0	9	/ 9	(100.0)	10	/ 11	(90.9)	6	/ 9	(66.7)	8	/ 11	(72.7)
	1.0 - <1.5	4	/ 5	(80.0)	3	/ 3	(100.0)	1	/ 5	(20.0)	2	/ 3	(66.7)
	1.5 - <2.0	2	/ 2	(100.0)	3	/ 3	(100.0)	0	/ 2	(0.0)	0	/ 3	(0.0)
	>=2.0	2	/ 2	(100.0)	1	/ 2	(50.0)	0	/ 2	(0.0)	0	/ 2	(0.0)
レミフェンタニルの意識消失までの投与量（μg/kg）	<0.5	1	/ 1	(100.0)	1	/ 1	(100.0)	1	/ 1	(100.0)	1	/ 1	(100.0)
	0.5 - <1.0	10	/ 12	(83.3)	13	/ 14	(92.9)	6	/ 12	(50.0)	7	/ 14	(50.0)
	1.0 - <1.5	9	/ 10	(90.0)	7	/ 8	(87.5)	5	/ 10	(50.0)	6	/ 8	(75.0)
	1.5 - <2.0	4	/ 4	(100.0)	4	/ 4	(100.0)	2	/ 4	(50.0)	3	/ 4	(75.0)
	>=2.0	4	/ 4	(100.0)	3	/ 4	(75.0)	0	/ 4	(0.0)	0	/ 4	(0.0)
治験薬の投与時間（分）	<60	0	/ 1	(0.0)	1	/ 1	(100.0)	0	/ 1	(0.0)	0	/ 1	(0.0)
	60 - <240	11	/ 13	(84.6)	12	/ 15	(80.0)	5	/ 13	(38.5)	8	/ 15	(53.3)
	240 - <480	17	/ 17	(100.0)	13	/ 13	(100.0)	9	/ 17	(52.9)	9	/ 13	(69.2)
	>=480				2	/ 2	(100.0)				0	/ 2	(0.0)
治験薬の投与量（mg/kg）	<3.0	18	/ 21	(85.7)	17	/ 20	(85.0)	8	/ 21	(38.1)	11	/ 20	(55.0)
	3.0 - <5.0	8	/ 8	(100.0)	10	/ 10	(100.0)	5	/ 8	(62.5)	6	/ 10	(60.0)
	5.0 - <10.0	2	/ 2	(100.0)	1	/ 1	(100.0)	1	/ 2	(50.0)	0	/ 1	(0.0)
	>=10.0												
高血圧の合併症	有	21	/ 23	(91.3)	18	/ 21	(85.7)	10	/ 23	(43.5)	13	/ 21	(61.9)
	無	7	/ 8	(87.5)	10	/ 10	(100.0)	4	/ 8	(50.0)	4	/ 10	(40.0)

a）脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔あるいは末梢神経ブロック

表 2.7.6.14-23　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						ONO-2745					
				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(%)
年齢（歳） × ASA 分類	<=64		III	5	/ 5	(100.0)	6	/ 6	(100.0)	2	/ 5	(40.0)	2	/ 6	(33.3)
			IV												
			V												
	>=65		III	23	/ 26	(88.5)	22	/ 25	(88.0)	12	/ 26	(46.2)	15	/ 25	(60.0)
			IV												
			V												
年齢（歳） × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	<=64		有	2	/ 2	(100.0)				1	/ 2	(50.0)			
			無	3	/ 3	(100.0)	6	/ 6	(100.0)	1	/ 3	(33.3)	2	/ 6	(33.3)
	>=65		有	9	/ 9	(100.0)	11	/ 13	(84.6)	3	/ 9	(33.3)	6	/ 13	(46.2)
			無	14	/ 17	(82.4)	11	/ 12	(91.7)	9	/ 17	(52.9)	9	/ 12	(75.0)
ASA 分類 × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	Ⅲ		有	11	/ 11	(100.0)	11	/ 13	(84.6)	4	/ 11	(36.4)	6	/ 13	(46.2)
			無	17	/ 20	(85.0)	17	/ 18	(94.4)	10	/ 20	(50.0)	11	/ 18	(61.1)
	Ⅳ		有												
			無												
	V		有												
			無												
年齢（歳） × ASA 分類 × 気管挿管完了後の 局所麻酔 a)施行	<=64	III	有	2	/ 2	(100.0)				1	/ 2	(50.0)			
			無	3	/ 3	(100.0)	6	/ 6	(100.0)	1	/ 3	(33.3)	2	/ 6	(33.3)
		IV	有												
			無												
		V	有												
			無												
	>=65	III	有	9	/ 9	(100.0)	11	/ 13	(84.6)	3	/ 9	(33.3)	6	/ 13	(46.2)
			無	14	/ 17	(82.4)	11	/ 12	(91.7)	9	/ 17	(52.9)	9	/ 12	(75.0)
		IV	有												
			無												
		V	有												
			無												

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-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］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

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の発現は認められなかった。

c) 他の重要な有害事象

本治験において、有害事象による投与中止例は認められなかった。

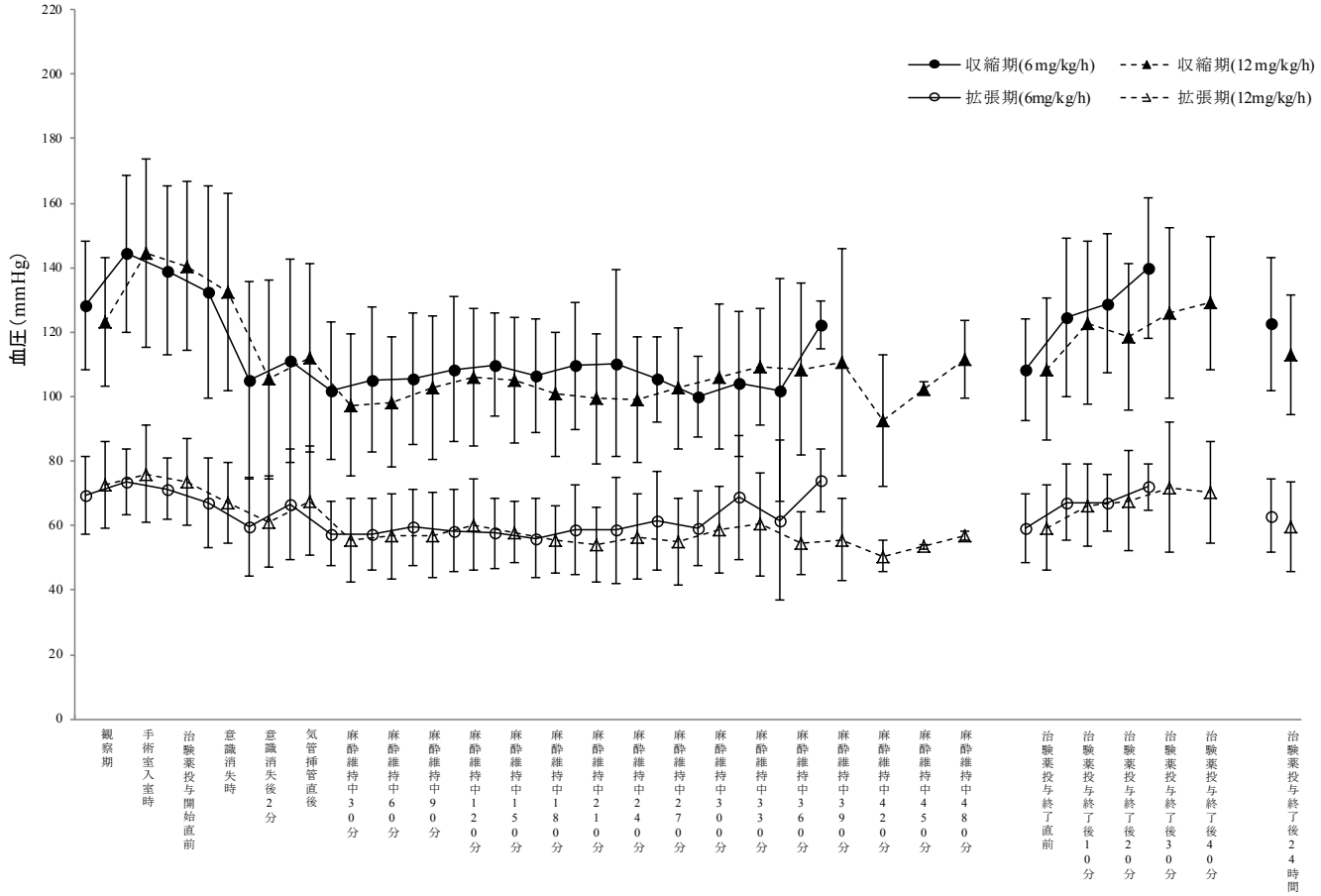
(3) バイタルサイン

1) 血圧、心拍数

収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数の推移を図 2.7.6.14-8 及び図 2.7.6.14-9 に示す。

収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数について、ONO-2745 6 mg/kg/h 群と ONO-2745 12 mg/kg/h 群は同様の推移を示した。

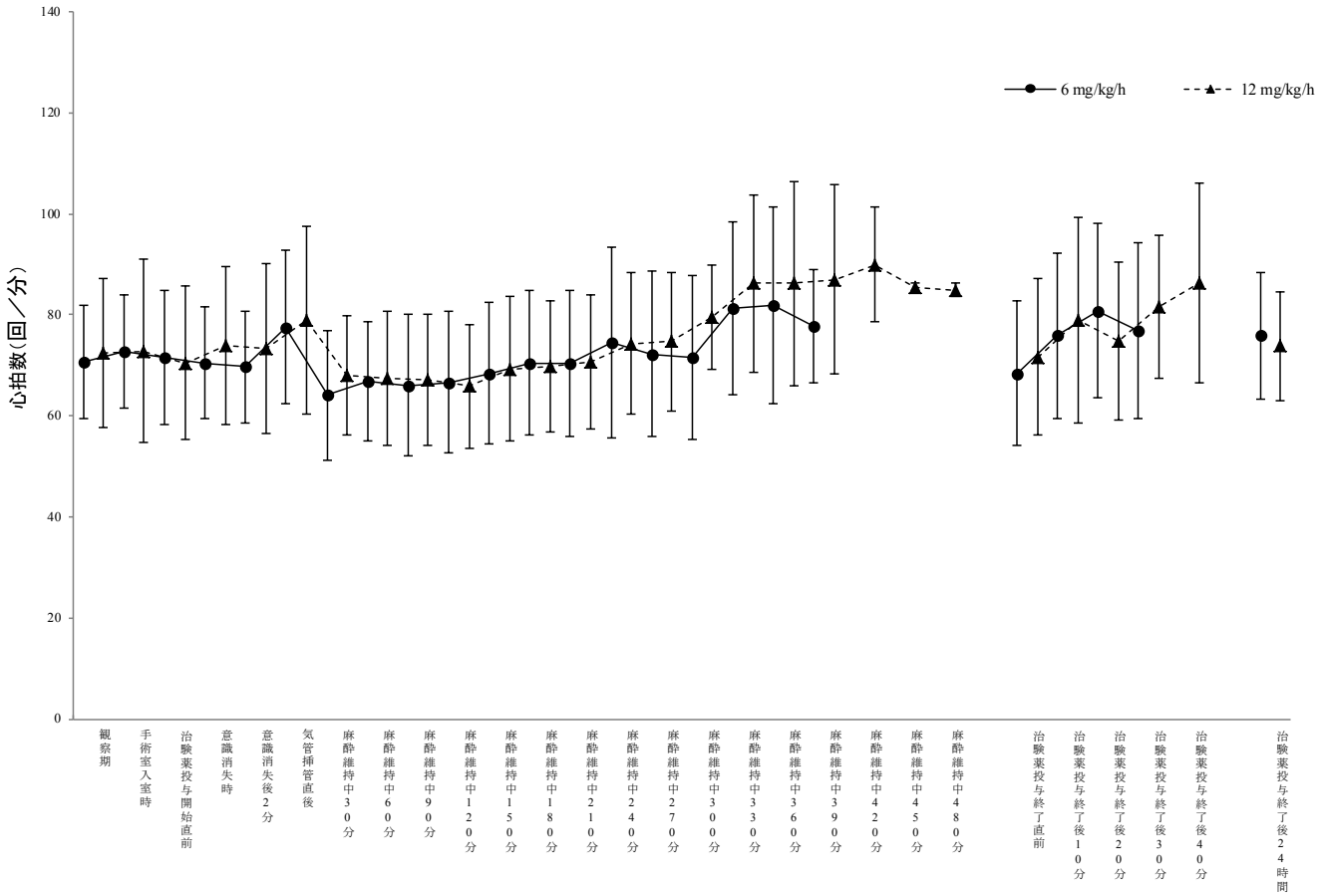
<レミマゾラムベシル酸塩>



対象被験者数	31	31	31	30	31	31	30	27	24	24	22	20	17	14	8	7	3	3	3	0	0	0		31	27	13	3	0		31	6 mg/kg/h
	31	31	31	31	31	31	31	29	26	24	23	19	19	14	12	7	5	4	3	2	2	2		31	31	16	8	4		31	12 mg/kg/h

図 2.7.6.14-8　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-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］図 12.5.1.1-1〕



対象被験者数	31	31	31	30	31	31	31	30	26	26	24	21	19	15	10	9	5	5	3	0	0	0		31	27	13	3	0		31	6 mg/kg/h
	31	31	31	31	31	31	31	29	26	24	23	19	19	14	12	7	5	4	3	2	2	2		31	31	16	8	4		31	12 mg/kg/h

図 2.7.6.14-9　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-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］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 2.7.6.14-24 に示す。

ONO-2745 6 mg/kg/h 群（93.5%、29/31 名）及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群（87.1%、27/31 名）において、ほとんどの被験者において収縮期血圧が 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は 70%以上であった。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 18 名（58.1%）及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群で 16 名（51.6%）であり、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。

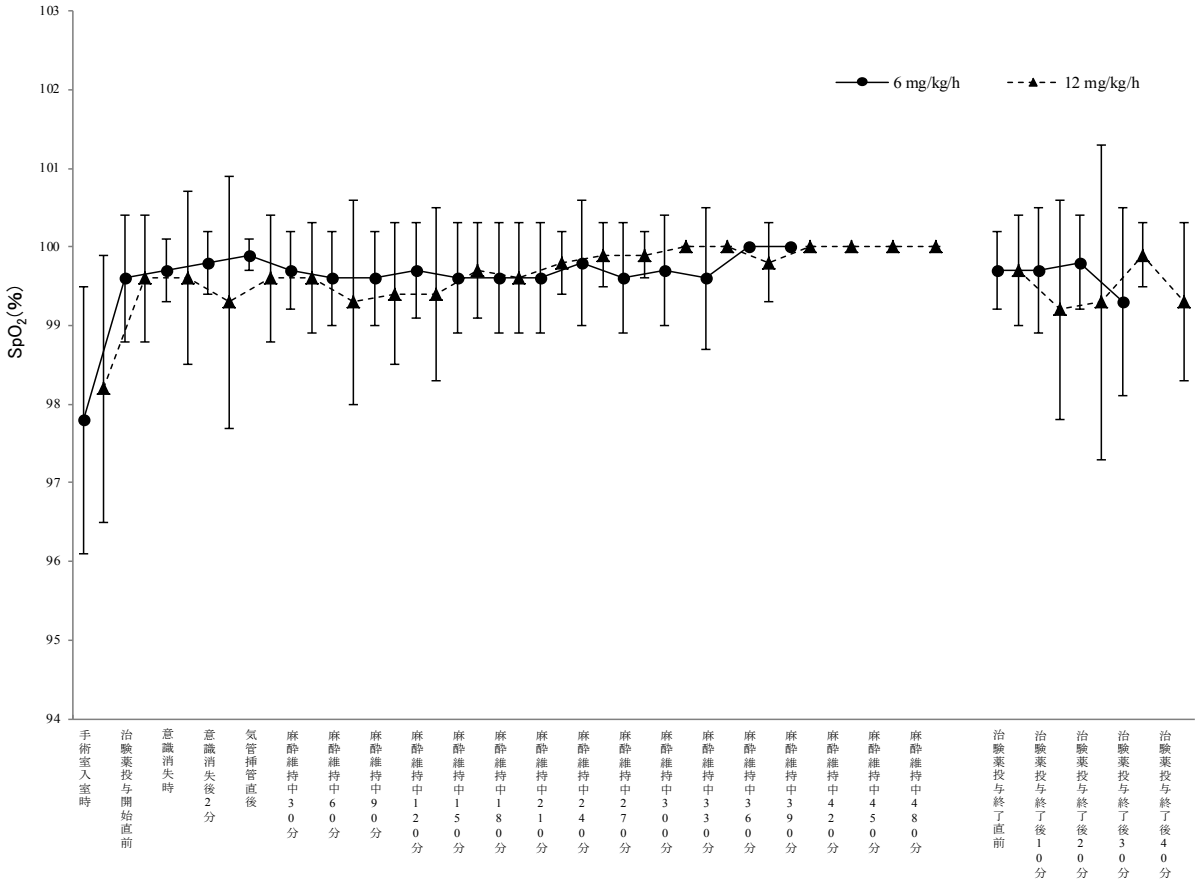
表 2.7.6.14-24　収縮期血圧が 80 mmHg 以上 150 mmHg 未満を維持できた時点の総時点に対する割合（安全性解析対象集団）

投与群	ONO-2745	
	6	12
対象者数	31	31
100.0%	5 (16.1)	3 (9.7)
95.0% -< 100.0%	9 (29.0)	7 (22.6)
90.0% -< 95.0%	4 (12.9)	6 (19.4)
85.0% -< 90.0%	4 (12.9)	6 (19.4)
80.0% -< 85.0%	5 (16.1)	1 (3.2)
75.0% -< 80.0%	1 (3.2)	4 (12.9)
70.0% -< 75.0%	1 (3.2)	
< 70.0%	2 (6.5)	4 (12.9)

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］表 12.5.1.1-1〕

2)　SpO_2、呼吸数、体温

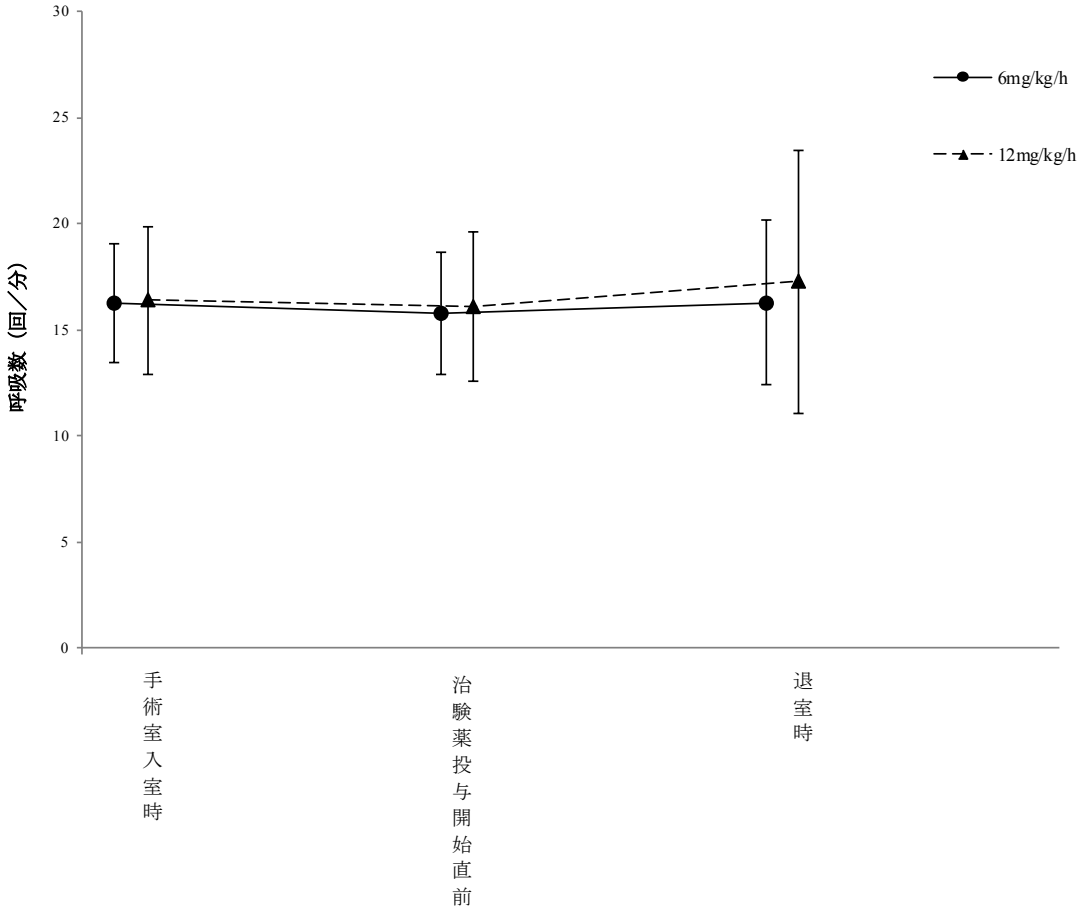
SpO_2 の推移を図 2.7.6.14-10、呼吸数の推移を図 2.7.6.14-11、体温の推移を図 2.7.6.14-12 に示す。



対象被験者数	31	31	30	31	31	31	30	26	26	24	21	19	15	10	9	5	5	3	0	0	0		31	27	13	3	0	6 mg/kg/h
	31	31	31	31	31	31	29	26	24	23	19	19	14	12	7	5	4	3	2	2	2		31	31	16	8	4	12 mg/kg/h

図 2.7.6.14-10　SpO_2 の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

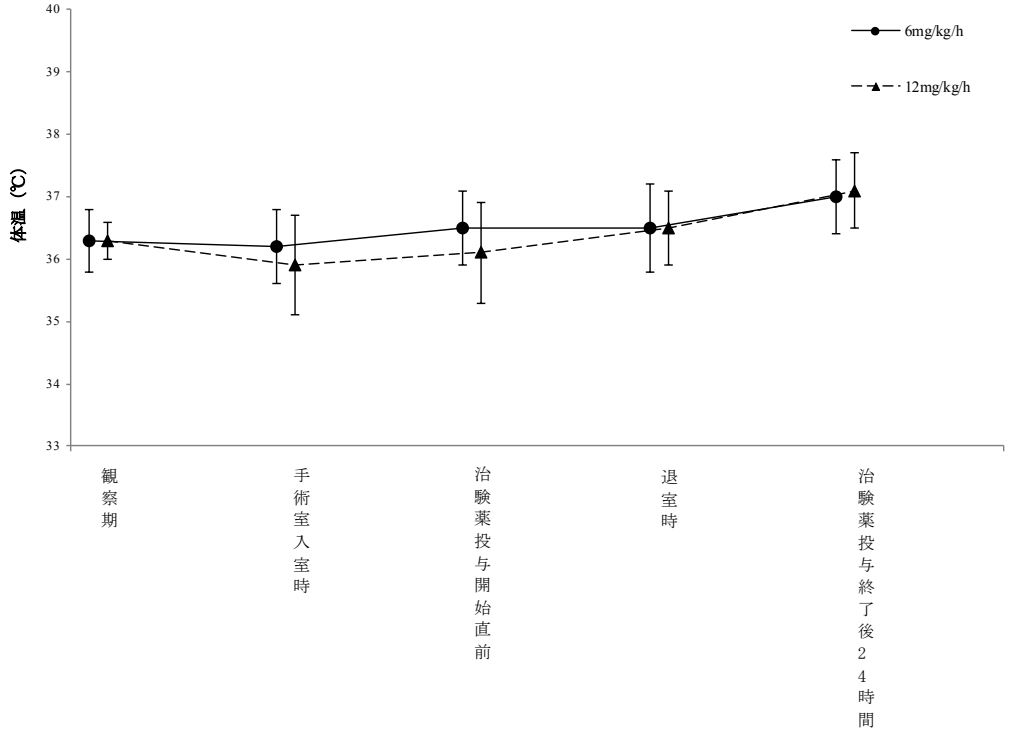
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］図 14.3-3〕



対象被験者数	31	31	31	6 mg/kg/h
	31	31	30	12 mg/kg/h

図 2.7.6.14-11　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-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］図 14.3-4〕



対象被験者数	30	31	31	31	30	6 mg/kg/h
	31	31	30	30	31	12 mg/kg/h

図 2.7.6.14-12 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-2745-06 試験（5.3.5.2-2）］図 14.3-5〕

(4) 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。

(5) 心電図検査

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不整脈（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 1 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 0 名）、心房細動（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 0 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 1 名）、徐脈（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 1 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 1 名）、上室性頻脈（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 0 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 2 名）、頻脈（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 1 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 0 名）、心電図 ST 部分下降（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 0 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 1 名）、心電図 PQ 間隔延長（ONO-2745 6 mg/kg/h 群 1 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 1 名）が認められたが、心房細動及び徐脈のそれぞれ 1 名のみが中等度で他は全て軽度であった。

(6) 昇圧剤の使用回数

昇圧剤の使用の有無と回数を表 2.7.6.14-25 に示す。

表 2.7.6.14-25　昇圧剤の使用の有無と回数（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		ONO-2745		ONO-2745	
		6	12	6	12	6	12
対象者数		31	31	31	31	31	31
昇圧剤	なし	9 (29.0)	6 (19.4)	28 (90.3)	29 (93.5)	9 (29.0)	6 (19.4)
	あり	22 (71.0)	25 (80.6)	3 (9.7)	2 (6.5)	22 (71.0)	25 (80.6)
回数	1	4 (12.9)	3 (9.7)	3 (9.7)	1 (3.2)	4 (12.9)	3 (9.7)
	2	3 (9.7)	3 (9.7)	0 (0.0)	1 (3.2)	5 (16.1)	3 (9.7)
	3	8 (25.8)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (19.4)	2 (6.5)
	4	1 (3.2)	3 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	3 (9.7)
	>=5	6 (19.4)	14 (45.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (19.4)	14 (45.2)

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］表 14.3-30〕

(7) 治験薬投与部位の観察

投与部位反応の有害事象の発現割合を表 2.7.6.14-26 に示す。

いずれの投与群においても、投与部位反応の有害事象を認める被験者はいなかった。

表 2.7.6.14-26　有害事象の SOC、PT 別発現割合（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				ONO-2745			
	6		12		6		12	
有害事象項目（MedDRA による SOC･PT 分類）	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)	発現者数	発現率 (%)
対象者数	31		31		31		31	
全体	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 16.1J を用いて読み替えた。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］表 14.3-24〕

(8) 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。いずれの投与群においても、興奮状態の有害事象を認めた被験者はいなかった。

2.7.6.14.8 結論

(1) 有効性の結論

全身麻酔を施行する手術患者（ASA 分類 III 以上）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 の有効性が示された。

麻酔導入において、ONO-2745 の静脈内持続投与によって全ての被験者で意識消失を認め、適切に麻酔導入できることが示された。ONO-2745 6 mg/kg/h 群 31 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 31 名における治験薬投与開始から意識消失までの時間の平均値は、それぞれ 97.2 及び 81.7 秒であり、ONO-2745 6 mg/kg/h 群より ONO-2745 12 mg/kg/h 群の方が意識消失までの時間が有意に短いことが示された（t 検定、p=0.0139）。ONO-2745 6 mg/kg/h 群 31 名及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群 31 名における治験薬の意識消失までの投与量の平均値（5%点～95%）は、それぞれ 0.16（0.11～0.24）及び 0.27（0.17～0.42）mg/kg であった。

麻酔維持において、ONO-2745 を持続投与し、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麻酔維持可能であることが示された。治験薬の麻酔維持中の至適投与速度の平均値（5%点～95%点）は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群においてそれぞれ 0.56（0.13～1.00）及び 0.57（0.10～1.00）mg/kg/h であった。ONO-2745 6 mg/kg/h 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群における麻酔維持中の BIS 値の平均値は、それぞれ 46.0～68.0 及び 44.7～67.5 の間で推移した。

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は、ONO-2745 6 mg/kg/h 群及び ONO-2745 12 mg/kg/h 群において有意差（t 検定、それぞれ p=0.6307、p=0.5975、p=0.3617、及び p=0.1808）はなかった。

(2) 安全性の結論

全身麻酔を施行する手術患者（ASA 分類 III 以上）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。

本治験における有害事象発現割合、副作用発現割合に関しては、年齢や局所麻酔薬併用の有無などの背景因子に応じた特徴的な傾向は認められず、ONO-2745 6 mg/kg/h 群と ONO-2745 12 mg/kg/h 群に有意差はなかった（χ^2 検定、それぞれ p=1.0000、p=0.4461）。

以上から、全身麻酔を施行する手術患者（ASA 分類 III 以上）においては、ONO-2745 の麻酔導入速度として 6 又は 12 mg/kg/h の静脈内持続投与で安全かつ有効に投与できると考えられた。

(3) 全般的結論

全身麻酔を施行する手術患者（ASA 分類 III 以上）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かつ有効に麻酔導入でき、2 mg/kg/h までの投与速度範囲で 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。

2.7.6.15 集中治療において人工呼吸中に鎮静が必要な手術後の患者を対象とした国内第 II 相試験（ONO-2745-04 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.4-1）

2.7.6.15.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.15-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.15-2 に示す。

表 2.7.6.15-1 試験方法の概略

治験実施計画書番号	ONO-2745-04
治験の標題	ONO-2745 第 II 相試験 集中治療において人工呼吸中に鎮静が必要な手術後の患者における ONO-2745 3 群の多施設共同、単盲検、無作為化、並行群間、比較試験
開発フェーズ	第 II 相
目的	主要目的： ONO-2745 3 用量の集中治療における人工呼吸中の鎮静に対する有効性及び安全性の比較 副次目的： ONO-2745 3 用量の至適投与開始速度についての検討 ONO-2745 の薬物動態（PK）及び ONO-2745 の持続投与による耐性の発現状況の確認
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 0.1 mg/kg/h 群（L 群）、0.25 mg/kg/h 群（M 群）又は 0.5 mg/kg/h 群（H 群）のいずれかに動的割付を行った。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（65 歳未満、65 歳以上） - 治験実施施設 【用法・用量】 手術終了以降、手術室から集中治療室（ICU）へ入室するまでの間は ONO-2745 以外の鎮静剤（原則プロポフォール）を持続投与した。ICU 入室後にこの鎮静剤の投与を終了して経過を観察し、Richmond Agitation-Sedation Scale（RASS）が-1～-2（被験者の状態によりやむを得ない場合は-3～-4 も可とした）となった時点で ONO-2745 を 0.1 mg/kg/h（L 群）、0.25 mg/kg/h（M 群）又は 0.5 mg/kg/h（H 群）のいずれかの投与開始速度で静脈内持続投与した。 投与開始後 10 分以降（緊急的な処置の場合は 10 分未満も可とした）、至適鎮静レベル（RASS：-1～-4）が得られるよう、被験者の状態に応じて ONO-2745 の投与速度を適宜増減した（上限 2.0 mg/kg/h）。ONO-2745 の投与期間は、人工呼吸管理が必要なくなるまで又は 7 日間のいずれか短い期間とした。 治験期間を通して有効性及び安全性を検討した。また、ONO-2745 3 用量の至適投与開始速度について検討した。更に、ONO-2745 の PK 及び ONO-2745 の持続投与による耐性の発現状況について確認することとした。
対象	【対象】 集中治療における人工呼吸中の鎮静が必要な手術後の患者 【選択基準】 1. 年齢（同意取得時）：20 歳以上 2. 性別：不問 3. 手術後、ICU に収容され、挿管下で呼吸管理を少なくとも 6 時間（ICU 入室時を起点とする）必要とし、鎮静が必要となる者 4. 手術前の ASA 分類が I～III の者 5. 妊娠可能な女性患者の場合は、同意取得日から手術室入室前までの妊娠検査（血清又は尿）が陰性、かつ治験期間中（同意取得時から最終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する。

	【除外基準】 1. ICU 入室後、筋弛緩剤が必要となる者 2. 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） 3. 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 4. 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 5. 緊急手術の者 6. ICU 入室後 24 時間以内に死亡する可能性がある重症の者 7. 再手術の可能性がある者 8. 今回施行される手術が肝切除術、肝移植術の者 9. ベンゾジアゼピン系薬剤に対し耐性がある者 10. ベンゾジアゼピン系薬剤に対し過敏症の既往のある者 11. フルマゼニルに対し過敏症の既往のある者 12. 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 13. 急性狭隅角緑内障の者 14. 重症筋無力症又は筋無力症候群の者 15. ショック又は昏睡状態の者 16. 急性アルコール中毒の者 17. 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 18. 重篤なアレルギー既往のある者 19. 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 20. 授乳中の者 21. 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 日間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。 22. 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 23. 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 24. 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 90 名（ONO-2745 群（L、M、H 群）：各 30 名） 【設定根拠】 治験薬投与期間の 70%以上の時間割合で至適鎮静レベル（RASS : -1～-4）を維持した被験者割合が 90%と仮定したとき、95.8%の確率で達成できない被験者が 1 名以上検出される被験者数として 30 名を設定した。 解析時：登録者数：57 名（L 群 20 名、M 群 20 名、及び H 群 17 名） 安全性解析対象集団：49 名（L 群 16 名、M 群 17 名、及び H 群 16 名） 主たる解析対象集団〔治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS)〕：36 名（L 群 9 名、M 群 15 名、及び H 群 12 名） 副次的な解析対象集団〔最大の解析対象集団（FAS)〕：49 名（L 群 16 名、M 群 17 名、及び H 群 16 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 : X271P、X272P、X273P、及び X274P） 対照薬：なし
併用薬剤	【併用可能薬】 手術終了以降、手術室から ICU へ入室するまでの間は鎮静剤として原則プロポフォールを静脈内持続投与した。 【併用禁止薬】 ＜治験薬投与前に禁止される薬剤＞ 1. 全てのベンゾジアゼピン系薬剤 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。 2. ONO-2745 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） 本治験薬投与前 120 日間以内。 なお、承認済みの対照薬や基礎治療薬はこれに含まない。

	＜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. 全てのベンゾジアゼピン系薬剤 ただし、治験薬投与終了後に不眠などの処置としてベンゾジアゼピン系薬剤の投与が避けられない場合には、治験薬投与終了後の RASS の評価が終了以降、ベンゾジアゼピン系薬剤を投与することができることとした。 2. ONO-2745 以外の鎮静剤 ただし、ONO-2745 の効果が不十分で必要な鎮静が得られないと判断された場合には、ONO-2745 以外の鎮静剤を投与することができることとした（原則プロポフォール又はデクスメデトミジンを用いること）。また、ONO-2745 の最大投与期間（7 日間）を超えて人工呼吸管理が必要な場合及び治験薬投与終了後に譫妄などの処置として鎮静剤の投与が避けられない場合には、治験薬投与終了後の RASS の評価が終了以降、ONO-2745 以外の鎮静剤を投与することができることとした（原則プロポフォール又はデクスメデトミジンを用いること）。 3. 筋弛緩剤 4. 鎮痛剤 治験薬投与開始から治験薬投与終了後の RASS の評価が終了するまで。 ただし、鎮静レベルに著しい影響を与えない範囲内での投与を許容した。 5. フルマゼニル ただし、ONO-2745 の投与終了後 60 分以上経過しても覚醒（RASS：0）が認められない場合及び緊急的に ONO-2745 による鎮静の解除の必要があると判断された場合、救済治療薬としてフルマゼニルを静脈内投与することができることとした。 6. ONO-2745 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）
評価項目/評価基準	【有効性】 ＜主要評価項目＞ RASS：-1～-4 を至適鎮静レベルと定義し、その達成率 ＜副次評価項目＞ 1. ONO-2745 以外の鎮静剤の追加投与を必要としなかった被験者の割合 2. 治験薬投与速度の変更回数 3. 治験薬投与終了から覚醒までの時間 4. 治験薬投与終了から抜管までの時間 5. 治験薬投与終了から退室までの時間 6. 鎮静レベルの調節性 【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 【薬物動態】 血漿中 ONO-2745 及び血漿中 ONO-2745 代謝物（ONO-IN-252）濃度 （ONO-2745 の耐性については、24 時間以上の持続投与を行うことにより、時間経過に伴い投与速度を上げずとも血中濃度が上昇する傾向があるため、耐性に対する評価が適切に行えないと判断し、耐性についての解析を行わないこととした。）
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 PPS とした。また、副次的に FAS での解析も行った。 ＜解析方法＞ <u>主要評価項目</u> 1. 投与群及び時点ごとに RASS の頻度分布を示した。 2. 治験薬投与開始後 10、30、及び 60 分の RASS：-1～-4 の割合に対し、群間の比較を χ^2 検定、用量反応パターンの検討を Cochran-Armitage 傾向検定で行った。 3. 被験者ごとの RASS：-1～-4 を維持した時間割合及び時点割合を算出し、頻度分布

	及び要約統計量を算出した。また、治験薬投与開始後 2 時間までの RASS：-1～-4 の時間割合に対し、要約統計量を算出し、群間の比較を *t* 検定、用量反応パターンの検討を対比の *t* 検定で行った。 4. 治験薬投与期間の 70%以上の時間割合及び時点割合で RASS : -1～-4 を維持した被験者割合を算出した。 副次評価項目 1. 1.に対し、投与群ごとに算出した。 2. 2.に対し、投与群ごとに頻度分布及び要約統計量などを算出した。 3. 3.～5.の各項目に対し、投与群ごとに要約統計量を算出した。また、治験薬投与時間 24 時間未満と治験薬投与時間 24 時間以上に分類した解析も実施した。 4. 6.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。ただし、安全性情報の報告は、治験薬が投与された全ての被験者について行った。 ＜解析方法＞ 有害事象は、MedDRA/J Version 16.1 を基に、下層語及び PT への読替えと SOC を行った。 1. 有害事象、副作用の発現割合を投与群、発現時期別（治験薬投与開始 2 時間以下、治験薬投与期間中、治験薬投与時間 24 時間以上、治験薬投与終了後）ごとに算出した。 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、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処置の回数を投与群ごとに算出した。 9. 動脈血液ガス所見について、評価時期、投与群ごとに頻度分布及び要約統計量を算出した。 10. 治験薬投与部位の観察を投与群ごとに集計した。
治験実施施設	日本（21 施設）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の観察終了日）
公表論文	該当なし

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.15-2　治験スケジュール

	観察期		治験薬投与開始後												
			集中治療室											治験薬投与中止時	治験中止時
	-28日～（手術室入室前）	手術時（手術室入室～集中治療室入室）	集中治療室入室時	他の鎮静剤投与終了直前	治験薬投与開始直前	治験薬投与中		治験薬投与終了後							
						治験薬投与開始後	治験薬投与終了直前	30分	1時間	2時間	2時間～24時間（24時間より前に集中治療室を退室する場合には集中治療室退室時）	24時間			
文書同意取得	●														
患者背景 [1)]	←	―	―	―	→										
妊娠検査 [2)]	●														
手術の情報 [3)]		←	―												
被験者登録	●仮登録		●本登録 [4)]												
治験薬投与						←	―	→							
併用薬剤・併用療法 [5)]		←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→	○	○
有害事象						←	―	―	―	―	―	―	→	○	○
一般臨床検査（採血・採尿）	● [6)]			●							● [8)]			○	
動脈血液ガス所見				●		○ [9)]					● [8)]			○	
理学的検査 [10)]	● [6), 11)]			●	●	[12)] →	●	●	●	●	[13)] →			○	
モニター心電図 [14)]			←	―	―	―	→								
12誘導心電図	●			● [7)]							● [8)]			○	
治験薬投与部位の観察						←	―	―	―	―	―	―	→	○	○
RASS				●	●	[12)] →	●	[15)] →						○	○
抜管時刻											●				
集中治療室からの退室日時											●				
鎮静レベルの調節性						←	―	→							
薬物動態用採血						[16)] →		→							

●は必須項目を示した。○は可能な限り実施した。

1）　身長は治験薬投与前までの最新の測定値とし、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。

2）　妊娠可能な女性被験者のみ実施した。

3）　手術対象の疾患名、手術部位、術式名、手術日、手術時間（手術開始時刻及び手術終了時刻）を記録した。

4）　ICU 入室時（治験薬投与前）に被験者の適格性を再確認し、治験薬の投与開始後速やかに（遅くとも手術開始日の翌日の正午まで）本登録を行った。

5）　手術室入室～手術終了までは鎮静剤、鎮痛剤、向精神薬、及びこれらの薬剤の救済治療薬を記録した。また、手術終了時から治験薬投与終了後 24 時間までに使用された全ての薬剤及び療法（人工呼吸管理の実施状況については ICU 入室時から治験薬投与終了後 24 時間まで）について記録した。

6） 治験薬投与開始前 7 日から手術室入室前までの期間に測定した。
7） 手術終了～治験薬投与開始前までに測定した。
8） 治験薬投与終了後 24 時間以内に測定した。
9） 適宜測定した。
10） 血圧・心拍数、呼吸数、体温、SpO_2 の観察を行った。
11） 手術室入室前の呼吸数、SpO_2 の観察は行わなかった。
12） 治験薬投与開始時から 10 分、30 分、1 時間、2 時間、2 時間以降は 2 時間ごと、治験薬投与速度を変更する場合には、治験薬投与速度変更直前及び治験薬投与速度の変更を行った時点から改めて 10 分、30 分、1 時間、2 時間、2 時間以降は 2 時間ごと及び血漿中薬物濃度測定用の採血時に評価を行った。
13） 治験薬投与終了後 2 時間から治験薬投与終了後 24 時間（治験薬投与終了後 24 時間より前に ICU を退室する場合には ICU 退室時）まで 2 時間ごとに評価を行った。
14） ICU 入室後～治験薬投与終了時まで連続測定を行った。
15） 治験薬投与終了以降から RASS：0 となるまでの期間は 10 分ごとに評価を行った。治験薬投与終了後については、血漿中薬物濃度測定用の採血時の評価は不要とした。
16） （1） 治験薬投与 1 日目（治験薬投与開始後 4 時間以降を目安とした。なお、治験薬の投与開始が夜間となり、治験薬投与開始後 4 時間以降が午前 0 時を過ぎた場合であっても本時点として採血を実施することを可とした。）：投与速度を変更した場合変更後 5 分以内（1 回/日）、鎮静レベルが 2 時間以上変化しなくなった時点（1 回/日）にも採血を実施した。
（2） 治験薬投与 2 日目以降：鎮静レベルが 2 時間以上変化しなくなった時点（1 回/日）、治験薬投与終了（又は中止）直前（5 分前を目安とする）、治験薬投与終了（又は中止）後 2～5 分（1 回）、治験薬投与終了（又は中止）後 6～15 分（1 回）、治験薬投与終了（又は中止）後 16～30 分（1 回）、治験薬投与終了後（又は中止）31～60 分（1 回）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］Section 9.1.6〕

2.7.6.15.2　治験の早期中止

本治験実施中に、一部回収済みの血漿中 ONO-2745 及び代謝物 ONO-IN-252 濃度測定用検体の薬物濃度測定を行ったところ、治験薬を 24 時間以上投与した被験者（以下、長時間投与例）7 名（L 群：1 名、M 群：4 名、H 群：2 名）において、投与開始後 24 時間以降の血漿中 ONO-2745 濃度が徐々に上昇する傾向が認められ、いずれも第 I 相試験より得られた血漿中 ONO-2745 のクリアランスから想定される血漿中 ONO-2745 濃度を上回った。それらの値の中には、本治験実施時までに実施された静脈内持続投与による非臨床毒性試験で経験のある最大の血漿中 ONO-2745 濃度を上回るものが認められた。これらの長時間投与例について、重大な副作用が発現したとの情報はなかったものの、被験者の安全性を考慮し、本剤の PK の詳細な評価が終了するまで治験を一時中断することとした（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。その後、長時間投与例に認められた血漿中 ONO-2745 濃度の上昇について原因分析を行ったものの特定に至っておらず、医学専門家及び治験調整医師と協議の上、試験デザインの再検討が必要であると判断し、治験を中止した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

2.7.6.15.3　被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を図 2.7.6.15-1 に示す。

本治験は途中中止したため、組み入れられた被験者は、計画時の被験者数 90 名〔ONO-2745 群（L、M、H 群）：各 30 名〕に対し 57 名（L 群 20 名、M 群 20 名、及び H 群 17 名）であった。このうち、治験薬未投与例は 8 名（L 群 4 名、M 群 3 名、及び H 群 1 名）であり、うち 4 名（L 群 2 名、M 群 2 名、及び H 群 0 名）は選択基準を満たさないことが判明した被験者であった。また、投与中止/脱落は 4 名（L 群 2 名、M 群 1 名、及び H 群 1 名）であり、処置違反例に該当する被験者は 9 名（L 群 5 名、M 群 1 名、及び H 群 3 名）であった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

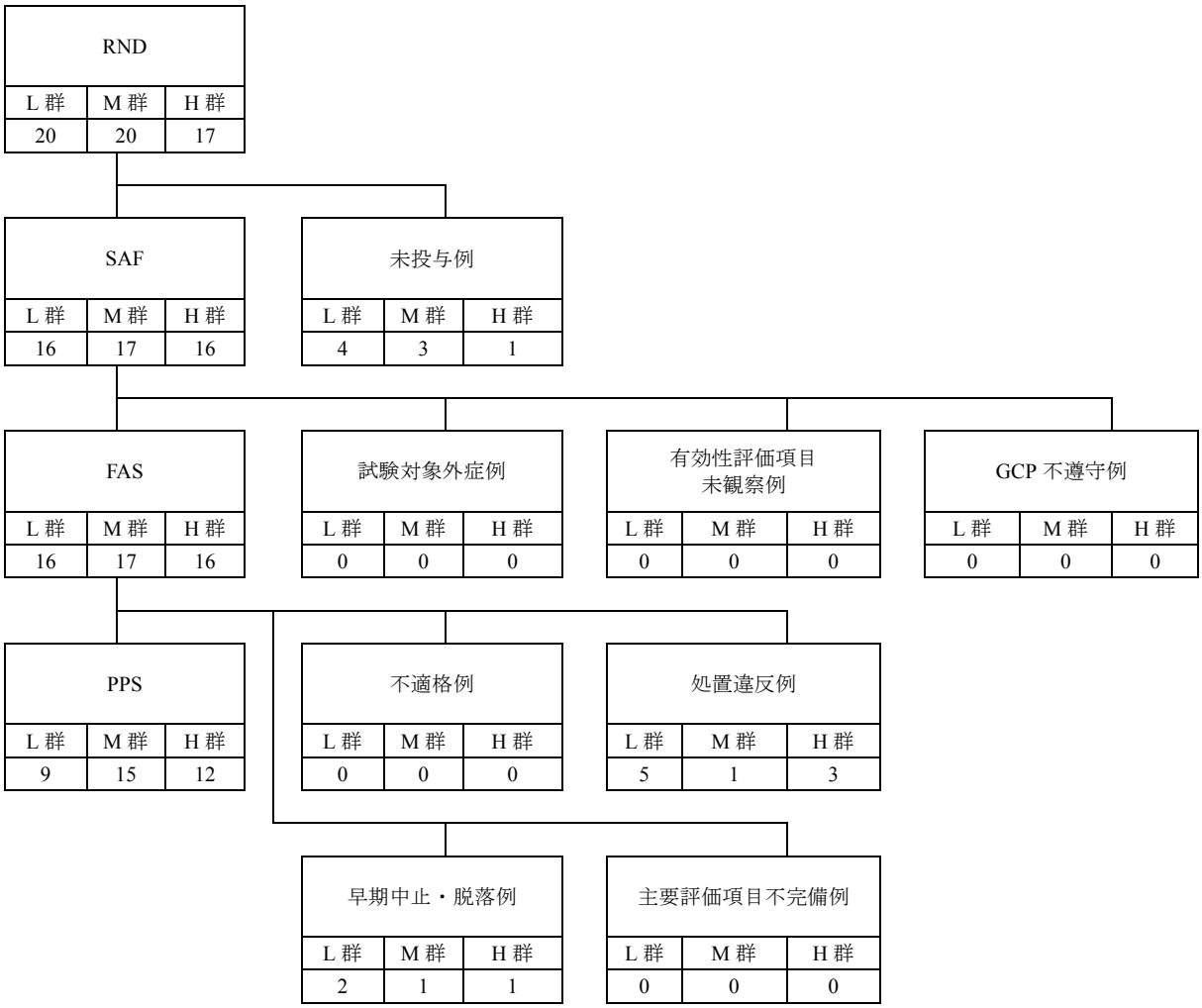


図 2.7.6.15-1 被験者の内訳

RND = 無作為化対象集団、SAF = 安全性解析対象集団、FAS = 最大の解析対象集団、PPS =治験実施計画書に適合した解析対象集団

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1)］図 10.1-1〕

2.7.6.15.4 解析対象

有効性の主たる解析対象集団である PPS は 36 名（L 群 9 名、M 群 15 名、及び H 群 12 名)、副次的な解析対象集団である FAS は 49 名（L 群 16 名、M 群 17 名、及び H 群 16 名）であった。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された被験者の集団であり、49 名（L 群 16 名、M 群 17 名、及び H 群 16 名）であった。

2.7.6.15.5 人口統計学及びベースライン特性

治験薬を投与された被験者の人口統計学及びベースライン特性を表 2.7.6.15-3 に示す。

また、治験薬の投与時間が 24 時間未満と 24 時間以上（長時間投与例）の被験者の背景因子の一様性を表 2.7.6.15-4 (投与時間 24 時間未満) 及び表 2.7.6.15-5 (投与時間 24 時間以上) に示す。

本治験に組み入れられ、治験薬が投与された被験者 49 名の性別（男性：女性）はそれぞれ L 群 9 名：7 名、M 群 10 名：7 名、及び H 群 14 名：2 名であり、年齢（平均値±標準偏差）はそれぞれ L 群 67.5±9.1 歳、M 群 62.4±14.4 歳、及び H 群 64.6±14.0 歳であった。被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性について、投与群間で偏りはなかった。

<レミマゾラムベシル酸塩>

治験薬の投与時間が 24 時間未満と 24 時間以上の被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性についても、投与時間、投与群間で明らかな偏りはなかった。

表 2.7.6.15-3　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	L	M	H
対象者数		16	17	16
年齢（歳）	<=49		3 (17.6)	1 (6.3)
	50 - 59	3 (18.8)	1 (5.9)	3 (18.8)
	60 - 69	4 (25.0)	7 (41.2)	7 (43.8)
	70 - 79	8 (50.0)	6 (35.3)	4 (25.0)
	>=80	1 (6.3)		1 (6.3)
	<=64	5 (31.3)	7 (41.2)	7 (43.8)
	>=65	11 (68.8)	10 (58.8)	9 (56.3)
	平均値 ± 標準偏差	67.5 ± 9.1	62.4 ± 14.4	64.6 ± 14.0
	中央値	71.0	67.0	67.0
	最小値 ～ 最大値	50 ～ 83	20 ～ 79	20 ～ 81
身長（cm）	<150.0	2 (12.5)	2 (11.8)	2 (12.5)
	150.0 - <160.0	6 (37.5)	4 (23.5)	
	160.0 - <170.0	5 (31.3)	7 (41.2)	9 (56.3)
	>=170.0	3 (18.8)	4 (23.5)	5 (31.3)
	平均値 ± 標準偏差	159.15 ± 8.60	161.85 ± 9.17	165.54 ± 7.77
	中央値	158.75	161.00	165.50
	最小値 ～ 最大値	146.7 ～ 174.3	145.0 ～ 175.9	149.1 ～ 175.1
体重（kg）	<=40.0			1 (6.3)
	40.0 - <50.0	4 (25.0)	2 (11.8)	3 (18.8)
	50.0 - <60.0	7 (43.8)	6 (35.3)	6 (37.5)
	60.0 - <70.0	3 (18.8)	5 (29.4)	4 (25.0)
	70.0 - <80.0		2 (11.8)	2 (12.5)
	>=80.0	2 (12.5)	2 (11.8)	
	平均値 ± 標準偏差	59.09 ± 16.16	62.80 ± 11.43	57.75 ± 9.63
	中央値	55.00	60.80	58.70
	最小値 ～ 最大値	40.9 ～ 100.6	47.5 ～ 86.0	38.0 ～ 74.4
性別	男性	9 (56.3)	10 (58.8)	14 (87.5)
	女性	7 (43.8)	7 (41.2)	2 (12.5)
BMI（kg/m^2）	<18.5	1 (6.3)	1 (5.9)	3 (18.8)
	18.5 - <25.0	10 (62.5)	8 (47.1)	12 (75.0)
	25.0 - <30.0	4 (25.0)	7 (41.2)	1 (6.3)
	30.0 - <35.0	1 (6.3)		
	35.0 - <40.0		1 (5.9)	
	>=40.0			
	平均値 ± 標準偏差	23.14 ± 4.83	24.05 ± 4.44	21.01 ± 2.98
	中央値	21.43	24.00	20.37
	最小値 ～ 最大値	16.0 ～ 34.8	15.4 ～ 37.1	16.9 ～ 27.6
ASA 分類	I	2 (12.5)	3 (17.6)	4 (25.0)
	II	11 (68.8)	12 (70.6)	12 (75.0)
	III	3 (18.8)	2 (11.8)	
SOFA スコア 呼吸器	0	6 (37.5)	7 (41.2)	6 (37.5)
	1	5 (31.3)	2 (11.8)	4 (25.0)
	2	3 (18.8)	3 (17.6)	2 (12.5)
	3	2 (12.5)	5 (29.4)	4 (25.0)
	4			
	平均値 ± 標準偏差	1.1 ± 1.1	1.4 ± 1.3	1.3 ± 1.2
	中央値	1.0	1.0	1.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 3	0 ～ 3	0 ～ 3

（ ）内は割合（%）を示す。

表 2.7.6.15-3　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	L	M	H
SOFA スコア 凝固系	0	3 (18.8)	8 (47.1)	10 (62.5)
	1	11 (68.8)	4 (23.5)	3 (18.8)
	2	2 (12.5)	3 (17.6)	3 (18.8)
	3		2 (11.8)	
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.9 ± 0.6	0.9 ± 1.1	0.6 ± 0.8
	中央値	1.0	1.0	0.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 2	0 ～ 3	0 ～ 2
SOFA スコア 肝	0	15 (93.8)	10 (58.8)	14 (87.5)
	1	1 (6.3)	6 (35.3)	1 (6.3)
	2		1 (5.9)	1 (6.3)
	3			
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.1 ± 0.3	0.5 ± 0.6	0.2 ± 0.5
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 1	0 ～ 2	0 ～ 2
SOFA スコア 心血管系	0	10 (62.5)	9 (52.9)	12 (75.0)
	1	4 (25.0)	4 (23.5)	3 (18.8)
	2	1 (6.3)	1 (5.9)	1 (6.3)
	3	1 (6.3)	3 (17.6)	
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.6 ± 0.9	0.9 ± 1.2	0.3 ± 0.6
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 3	0 ～ 3	0 ～ 2
SOFA スコア 中枢神経系	0	16 (100.0)	17 (100.0)	16 (100.0)
	1			
	2			
	3			
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 0	0 ～ 0	0 ～ 0
SOFA スコア 腎機能	0	14 (87.5)	15 (88.2)	16 (100.0)
	1	2 (12.5)	2 (11.8)	
	2			
	3			
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 1	0 ～ 1	0 ～ 0
SOFA スコア (合計スコア)	0 - 1	4 (25.0)	4 (23.5)	5 (31.3)
	2 - 3	8 (50.0)	3 (17.6)	9 (56.3)
	4 - 5	3 (18.8)	6 (35.3)	1 (6.3)
	>=6	1 (6.3)	4 (23.5)	1 (6.3)
	平均値 ± 標準偏差	2.8 ± 1.8	3.8 ± 2.9	2.3 ± 1.6
	中央値	3.0	4.0	2.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 6	0 ～ 10	0 ～ 6

（ ）内は割合（%）を示す。

表 2.7.6.15-3　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	L		M		H	
手術部位	頭部			1	(5.9)		
（重複を含む）	頚部	5	(31.3)	5	(29.4)	7	(43.8)
	胸部	13	(81.3)	13	(76.5)	12	(75.0)
	上腹部	6	(37.5)	6	(35.3)	6	(37.5)
	下腹部	1	(6.3)			1	(6.3)
	側腹部						
	背部						
	四肢	1	(6.3)			1	(6.3)
	耳鼻						
	泌尿器						
	眼						
	口腔	1	(6.3)	1	(5.9)	2	(12.5)
	腹部	2	(12.5)	4	(23.5)	3	(18.8)
	その他	1	(6.3)				
手術時間（分）	<60						
	60 - <240	3	(18.8)	2	(11.8)	2	(12.5)
	240 - <480	5	(31.3)	5	(29.4)	6	(37.5)
	>=480	8	(50.0)	10	(58.8)	8	(50.0)
	平均値 ± 標準偏差	433.1 ± 165.2		530.9 ± 208.1		503.1 ± 218.4	
	中央値	479.5		531.0		487.0	
	最小値 ～ 最大値	219 ～ 710		113 ～ 838		140 ～ 898	
飲酒歴	飲まない	8	(50.0)	9	(52.9)	6	(37.5)
	月に数回	2	(12.5)	2	(11.8)		
	週に 3-4 回			1	(5.9)		
	ほぼ毎日	6	(37.5)	5	(29.4)	10	(62.5)
喫煙歴	吸わない	8	(50.0)	8	(47.1)	4	(25.0)
	以前は吸っていた	7	(43.8)	8	(47.1)	10	(62.5)
	5 本/日未満	1	(6.3)				
	5 本/日以上 20 本/日未満			1	(5.9)		
	20 本/日以上					2	(12.5)
既往歴	なし	12	(75.0)	14	(82.4)	11	(68.8)
	あり	4	(25.0)	3	(17.6)	5	(31.3)
合併症	なし					1	(6.3)
	あり	16	(100.0)	17	(100.0)	15	(93.8)

（ ）内は割合（%）を示す。

表 2.7.6.15-3　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	L	M	H
合併症の内訳	血液およびリンパ系障害	1 (6.3)	3 (17.6)	6 (37.5)
（重複を含む）	心臓障害	3 (18.8)	3 (17.6)	2 (12.5)
	耳および迷路障害	3 (18.8)		4 (25.0)
	内分泌障害	1 (6.3)		
	眼障害		1 (5.9)	2 (12.5)
	胃腸障害	7 (43.8)	5 (29.4)	9 (56.3)
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)		2 (12.5)
	肝胆道系障害	1 (6.3)		1 (6.3)
	免疫系障害	2 (12.5)	4 (23.5)	3 (18.8)
	感染症および寄生虫症	1 (6.3)	2 (11.8)	4 (25.0)
	傷害、中毒および処置合併症	2 (12.5)		2 (12.5)
	臨床検査		2 (11.8)	1 (6.3)
	代謝および栄養障害	13 (81.3)	10 (58.8)	9 (56.3)
	筋骨格系および結合組織障害	5 (31.3)	3 (17.6)	2 (12.5)
	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）	3 (18.8)	1 (5.9)	1 (6.3)
	神経系障害	1 (6.3)	2 (11.8)	2 (12.5)
	精神障害	5 (31.3)	3 (17.6)	2 (12.5)
	腎および尿路障害	5 (31.3)	4 (23.5)	2 (12.5)
	生殖系および乳房障害	1 (6.3)		3 (18.8)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (18.8)	2 (11.8)	5 (31.3)
	皮膚および皮下組織障害		1 (5.9)	
	外科および内科処置			1 (6.3)
	血管障害	12 (75.0)	9 (52.9)	10 (62.5)
RASS	>=0			
（治験薬投与開始直前）	-1	5 (33.3)	8 (50.0)	6 (40.0)
	-2	7 (46.7)	6 (37.5)	5 (33.3)
	-3	1 (6.7)	1 (6.3)	2 (13.3)
	-4	1 (6.7)	1 (6.3)	2 (13.3)
	-5	1 (6.7)		
	欠測	1	1	1
収縮期血圧	<=109	1 (6.3)	2 (11.8)	4 (25.0)
（mmHg）	110 - 129	8 (50.0)	5 (29.4)	7 (43.8)
（手術室入室前）	130 - 149	5 (31.3)	9 (52.9)	4 (25.0)
	>=150	2 (12.5)	1 (5.9)	1 (6.3)
	平均値 ± 標準偏差	129.4 ± 17.5	128.6 ± 15.8	122.1 ± 15.1
	中央値	124.0	131.0	121.0
	最小値 ～ 最大値	105 ～ 165	98 ～ 150	99 ～ 150
拡張期血圧	<=69	3 (18.8)	7 (41.2)	7 (43.8)
（mmHg）	70 - 79	3 (18.8)	4 (23.5)	5 (31.3)
（手術室入室前）	80 - 89	8 (50.0)	5 (29.4)	3 (18.8)
	>=90	2 (12.5)	1 (5.9)	1 (6.3)
	平均値 ± 標準偏差	77.4 ± 11.8	71.4 ± 12.1	73.3 ± 10.0
	中央値	81.0	73.0	72.5
	最小値 ～ 最大値	52 ～ 93	50 ～ 95	60 ～ 98

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］表 11.2-1〕

表 2.7.6.15-4　背景因子の一様性（投与時間 24 時間未満）（安全性解析対象集団）

項目	投与群	L	M	H
対象者数		15	13	14
年齢（歳）	<=49		2 (15.4)	1 (7.1)
	50 - 59	3 (20.0)	1 (7.7)	2 (14.3)
	60 - 69	4 (26.7)	5 (38.5)	7 (50.0)
	70 - 79	7 (46.7)	5 (38.5)	3 (21.4)
	>=80	1 (6.7)		1 (7.1)
	<=64	5 (33.3)	6 (46.2)	6 (42.9)
	>=65	10 (66.7)	7 (53.8)	8 (57.1)
	平均値 ± 標準偏差	67.3 ± 9.4	62.4 ± 15.5	64.2 ± 14.4
	中央値	71.0	66.0	67.0
	最小値 ～ 最大値	50 ～ 83	20 ～ 79	20 ～ 81
身長（cm）	<150.0	2 (13.3)	2 (15.4)	2 (14.3)
	150.0 - <160.0	5 (33.3)	3 (23.1)	
	160.0 - <170.0	5 (33.3)	4 (30.8)	7 (50.0)
	>=170.0	3 (20.0)	4 (30.8)	5 (35.7)
	平均値 ± 標準偏差	159.26 ± 8.89	162.10 ± 10.03	165.55 ± 8.29
	中央値	160.00	161.00	165.50
	最小値 ～ 最大値	146.7 ～ 174.3	145.0 ～ 175.9	149.1 ～ 175.1
体重（kg）	<=40.0			1 (7.1)
	40.0 - <50.0	4 (26.7)	2 (15.4)	2 (14.3)
	50.0 - <60.0	6 (40.0)	5 (38.5)	5 (35.7)
	60.0 - <70.0	3 (20.0)	4 (30.8)	4 (28.6)
	70.0 - <80.0		1 (7.7)	2 (14.3)
	>=80.0	2 (13.3)	1 (7.7)	
	平均値 ± 標準偏差	59.53 ± 16.62	60.77 ± 9.97	58.48 ± 10.00
	中央値	57.00	56.20	59.45
	最小値 ～ 最大値	40.9 ～ 100.6	47.5 ～ 81.6	38.0 ～ 74.4
性別	男性	9 (60.0)	6 (46.2)	12 (85.7)
	女性	6 (40.0)	7 (53.8)	2 (14.3)
BMI（kg/m^2）	<18.5	1 (6.7)	1 (7.7)	2 (14.3)
	18.5 - <25.0	9 (60.0)	6 (46.2)	11 (78.6)
	25.0 - <30.0	4 (26.7)	6 (46.2)	1 (7.1)
	30.0 - <35.0	1 (6.7)		
	35.0 - <40.0			
	>=40.0			
	平均値 ± 標準偏差	23.28 ± 4.97	23.15 ± 3.05	21.28 ± 3.09
	中央値	21.70	22.43	20.55
	最小値 ～ 最大値	16.0 ～ 34.8	15.4 ～ 26.5	16.9 ～ 27.6
ASA 分類	I	2 (13.3)	2 (15.4)	4 (28.6)
	II	10 (66.7)	10 (76.9)	10 (71.4)
	III	3 (20.0)	1 (7.7)	
SOFA スコア	0	6 (40.0)	6 (46.2)	5 (35.7)
呼吸器	1	5 (33.3)	2 (15.4)	3 (21.4)
	2	3 (20.0)	2 (15.4)	2 (14.3)
	3	1 (6.7)	3 (23.1)	4 (28.6)
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.9 ± 1.0	1.2 ± 1.3	1.4 ± 1.3
	中央値	1.0	1.0	1.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 3	0 ～ 3	0 ～ 3

（ ）内は割合（%）を示す。

表 2.7.6.15-4　背景因子の一様性（投与時間 24 時間未満）（安全性解析対象集団）（続き）

項目	投与群	L	M	H
SOFA スコア 凝固系	0	3 (20.0)	8 (61.5)	9 (64.3)
	1	11 (73.3)	2 (15.4)	2 (14.3)
	2	1 (6.7)	1 (7.7)	3 (21.4)
	3		2 (15.4)	
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.9 ± 0.5	0.8 ± 1.2	0.6 ± 0.9
	中央値	1.0	0.0	0.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 2	0 ～ 3	0 ～ 2
SOFA スコア 肝	0	14 (93.3)	9 (69.2)	12 (85.7)
	1	1 (6.7)	4 (30.8)	1 (7.1)
	2			1 (7.1)
	3			
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.6
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 1	0 ～ 1	0 ～ 2
SOFA スコア 心血管系	0	9 (60.0)	8 (61.5)	11 (78.6)
	1	4 (26.7)	4 (30.8)	2 (14.3)
	2	1 (6.7)		1 (7.1)
	3	1 (6.7)	1 (7.7)	
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.6 ± 0.9	0.5 ± 0.9	0.3 ± 0.6
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 3	0 ～ 3	0 ～ 2
SOFA スコア 中枢神経系	0	15 (100.0)	13 (100.0)	14 (100.0)
	1			
	2			
	3			
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 0	0 ～ 0	0 ～ 0
SOFA スコア 腎機能	0	13 (86.7)	12 (92.3)	14 (100.0)
	1	2 (13.3)	1 (7.7)	
	2			
	3			
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.1 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 1	0 ～ 1	0 ～ 0
SOFA スコア （合計スコア）	0 - 1	4 (26.7)	4 (30.8)	4 (28.6)
	2 - 3	8 (53.3)	3 (23.1)	8 (57.1)
	4 - 5	2 (13.3)	4 (30.8)	1 (7.1)
	>=6	1 (6.7)	2 (15.4)	1 (7.1)
	平均値 ± 標準偏差	2.6 ± 1.8	2.8 ± 2.1	2.4 ± 1.6
	中央値	3.0	2.0	2.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 6	0 ～ 6	0 ～ 6

（ ）内は割合（%）を示す。

表 2.7.6.15-4　背景因子の一様性（投与時間 24 時間未満）（安全性解析対象集団）（続き）

項目	投与群	L	M	H
手術部位（重複を含む）	頭部		1 (7.7)	
	頚部	5 (33.3)	4 (30.8)	5 (35.7)
	胸部	13 (86.7)	10 (76.9)	11 (78.6)
	上腹部	6 (40.0)	5 (38.5)	6 (42.9)
	下腹部			1 (7.1)
	側腹部			
	背部			
	四肢			
	耳鼻			
	泌尿器			
	眼			
	口腔		1 (7.7)	1 (7.1)
	腹部	2 (13.3)	2 (15.4)	2 (14.3)
	その他	1 (6.7)		
手術時間（分）	<60			
	60 - <240	3 (20.0)	2 (15.4)	2 (14.3)
	240 - <480	5 (33.3)	5 (38.5)	6 (42.9)
	>=480	7 (46.7)	6 (46.2)	6 (42.9)
	平均値 ± 標準偏差	421.3 ± 163.8	480.8 ± 205.3	451.8 ± 179.4
	中央値	473.0	475.0	456.0
	最小値 ～ 最大値	219 ～ 710	113 ～ 816	140 ～ 776
飲酒歴	飲まない	7 (46.7)	6 (46.2)	6 (42.9)
	月に数回	2 (13.3)	2 (15.4)	
	週に 3-4 回		1 (7.7)	
	ほぼ毎日	6 (40.0)	4 (30.8)	8 (57.1)
喫煙歴	吸わない	7 (46.7)	7 (53.8)	4 (28.6)
	以前は吸っていた	7 (46.7)	5 (38.5)	8 (57.1)
	5 本/日未満	1 (6.7)		
	5 本/日以上 20 本/日未満		1 (7.7)	
	20 本/日以上			2 (14.3)
既往歴	なし	11 (73.3)	10 (76.9)	9 (64.3)
	あり	4 (26.7)	3 (23.1)	5 (35.7)
合併症	なし			1 (7.1)
	あり	15 (100.0)	13 (100.0)	13 (92.9)

（ ）内は割合（%）を示す。

表 2.7.6.15-4　背景因子の一様性（投与時間 24 時間未満）（安全性解析対象集団）（続き）

項目	投与群	L	M	H
合併症の内訳（重複を含む）	血液およびリンパ系障害	1 (6.7)	3 (23.1)	5 (35.7)
	心臓障害	3 (20.0)	2 (15.4)	2 (14.3)
	耳および迷路障害	3 (20.0)		4 (28.6)
	内分泌障害	1 (6.7)		
	眼障害		1 (7.7)	2 (14.3)
	胃腸障害	5 (33.3)	4 (30.8)	7 (50.0)
	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)		2 (14.3)
	肝胆道系障害	1 (6.7)		1 (7.1)
	免疫系障害	2 (13.3)	3 (23.1)	3 (21.4)
	感染症および寄生虫症	3 (20.0)		6 (42.9)
	傷害、中毒および処置合併症	2 (13.3)		1 (7.1)
	臨床検査	1 (6.7)	2 (15.4)	1 (7.1)
	代謝および栄養障害	12 (80.0)	7 (53.8)	7 (50.0)
	筋骨格系および結合組織障害	4 (26.7)	3 (23.1)	2 (14.3)
	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）	2 (13.3)	1 (7.7)	
	神経系障害	1 (6.7)	2 (15.4)	2 (14.3)
	精神障害	5 (33.3)	3 (23.1)	2 (14.3)
	腎および尿路障害	5 (33.3)	2 (15.4)	2 (14.3)
	生殖系および乳房障害	1 (6.7)		2 (14.3)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (26.7)	2 (15.4)	3 (21.4)
	皮膚および皮下組織障害		1 (7.7)	
	外科および内科処置			1 (7.1)
	血管障害	11 (73.3)	6 (46.2)	8 (57.1)
RASS（治験薬投与開始直前）	>=0			
	-1	5 (35.7)	6 (46.2)	5 (35.7)
	-2	7 (50.0)	5 (38.5)	5 (35.7)
	-3	1 (7.1)	1 (7.7)	2 (14.3)
	-4		1 (7.7)	2 (14.3)
	-5	1 (7.1)		
	欠測	1		
収縮期血圧（mmHg）（手術室入室前）	<=109	1 (6.7)	2 (15.4)	3 (21.4)
	110 - 129	7 (46.7)	3 (23.1)	7 (50.0)
	130 - 149	5 (33.3)	7 (53.8)	3 (21.4)
	>=150	2 (13.3)	1 (7.7)	1 (7.1)
	平均値 ± 標準偏差	130.1 ± 18.0	129.1 ± 18.1	121.4 ± 14.5
	中央値	126.0	135.0	121.0
	最小値 ～ 最大値	105 ～ 165	98 ～ 150	99 ～ 150
拡張期血圧（mmHg）（手術室入室前）	<=69	3 (20.0)	5 (38.5)	7 (50.0)
	70 - 79	3 (20.0)	3 (23.1)	3 (21.4)
	80 - 89	7 (46.7)	4 (30.8)	3 (21.4)
	>=90	2 (13.3)	1 (7.7)	1 (7.1)
	平均値 ± 標準偏差	77.0 ± 12.2	71.5 ± 13.5	72.9 ± 10.7
	中央値	81.0	74.0	69.5
	最小値 ～ 最大値	52 ～ 93	50 ～ 95	60 ～ 98

（ ）内は割合（%）を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］表 11.2-2〕

表 2.7.6.15-5　背景因子の一様性（投与時間 24 時間以上）（安全性解析対象集団）

項目	投与群	L	M	H
対象者数		1	4	2
年齢（歳）	<=49		1 (25.0)	
	50 - 59			1 (50.0)
	60 - 69		2 (50.0)	
	70 - 79	1 (100.0)	1 (25.0)	1 (50.0)
	>=80			
	<=64		1 (25.0)	1 (50.0)
	>=65	1 (100.0)	3 (75.0)	1 (50.0)
	平均値 ± 標準偏差	71.0	62.5 ± 12.4	67.0 ± 15.6
	中央値	71.0	68.0	67.0
	最小値 ～ 最大値	71 ～ 71	44 ～ 70	56 ～ 78
身長（cm）	<150.0			
	150.0 - <160.0	1 (100.0)	1 (25.0)	
	160.0 - <170.0		3 (75.0)	2 (100.0)
	>=170.0			
	平均値 ± 標準偏差	157.50	161.05 ± 6.72	165.50 ± 3.54
	中央値	157.50	161.65	165.50
	最小値 ～ 最大値	157.5 ～ 157.5	152.3 ～ 168.6	163.0 ～ 168.0
体重（kg）	<=40.0			
	40.0 - <50.0			1 (50.0)
	50.0 - <60.0	1 (100.0)	1 (25.0)	1 (50.0)
	60.0 - <70.0		1 (25.0)	
	70.0 - <80.0		1 (25.0)	
	>=80.0		1 (25.0)	
	平均値 ± 標準偏差	52.50	69.40 ± 14.92	52.60 ± 5.66
	中央値	52.50	69.85	52.60
	最小値 ～ 最大値	52.5 ～ 52.5	51.9 ～ 86.0	48.6 ～ 56.6
性別	男性		4 (100.0)	2 (100.0)
	女性	1 (100.0)		
BMI（kg/m^2）	<18.5			1 (50.0)
	18.5 - <25.0	1 (100.0)	2 (50.0)	1 (50.0)
	25.0 - <30.0		1 (25.0)	
	30.0 - <35.0			
	35.0 - <40.0		1 (25.0)	
	>=40.0			
	平均値 ± 標準偏差	21.16	27.00 ± 7.28	19.17 ± 1.25
	中央値	21.16	25.44	19.17
	最小値 ～ 最大値	21.2 ～ 21.2	20.0 ～ 37.1	18.3 ～ 20.1
ASA 分類	I		1 (25.0)	
	II	1 (100.0)	2 (50.0)	2 (100.0)
	III		1 (25.0)	
SOFA スコア 呼吸器	0		1 (25.0)	1 (50.0)
	1			1 (50.0)
	2		1 (25.0)	
	3	1 (100.0)	2 (50.0)	
	4			
	平均値 ± 標準偏差	3.0	2.0 ± 1.4	0.5 ± 0.7
	中央値	3.0	2.5	0.5
	最小値 ～ 最大値	3 ～ 3	0 ～ 3	0 ～ 1

（ ）内は割合（%）を示す。

表 2.7.6.15-5　背景因子の一様性（投与時間 24 時間以上）（安全性解析対象集団）（続き）

項目	投与群	L	M	H
SOFA スコア 凝固系	0			1 (50.0)
	1		2 (50.0)	1 (50.0)
	2	1 (100.0)	2 (50.0)	
	3			
	4			
	平均値 ± 標準偏差	2.0	1.5 ± 0.6	0.5 ± 0.7
	中央値	2.0	1.5	0.5
	最小値 ～ 最大値	2 ～ 2	1 ～ 2	0 ～ 1
SOFA スコア 肝	0	1 (100.0)	1 (25.0)	2 (100.0)
	1		2 (50.0)	
	2		1 (25.0)	
	3			
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.0	1.0 ± 0.8	0.0 ± 0.0
	中央値	0.0	1.0	0.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 0	0 ～ 2	0 ～ 0
SOFA スコア 心血管系	0	1 (100.0)	1 (25.0)	1 (50.0)
	1			1 (50.0)
	2		1 (25.0)	
	3		2 (50.0)	
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.0	2.0 ± 1.4	0.5 ± 0.7
	中央値	0.0	2.5	0.5
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 0	0 ～ 3	0 ～ 1
SOFA スコア 中枢神経系	0	1 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)
	1			
	2			
	3			
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 0	0 ～ 0	0 ～ 0
SOFA スコア 腎機能	0	1 (100.0)	3 (75.0)	2 (100.0)
	1		1 (25.0)	
	2			
	3			
	4			
	平均値 ± 標準偏差	0.0	0.3 ± 0.5	0.0 ± 0.0
	中央値	0.0	0.0	0.0
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 0	0 ～ 1	0 ～ 0
SOFA スコア （合計スコア）	0 - 1			1 (50.0)
	2 - 3			1 (50.0)
	4 - 5	1 (100.0)	2 (50.0)	
	>=6		2 (50.0)	
	平均値 ± 標準偏差	5.0	6.8 ± 3.2	1.5 ± 2.1
	中央値	5.0	6.5	1.5
	最小値 ～ 最大値	5 ～ 5	4 ～ 10	0 ～ 3

（ ）内は割合（%）を示す。

表 2.7.6.15-5　背景因子の一様性（投与時間 24 時間以上）（安全性解析対象集団）（続き）

項目	投与群	L	M	H
手術部位（重複を含む）	頭部			
	頚部		1 (25.0)	2 (100.0)
	胸部		3 (75.0)	1 (50.0)
	上腹部		1 (25.0)	
	下腹部	1 (100.0)		
	側腹部			
	背部			
	四肢	1 (100.0)		1 (50.0)
	耳鼻			
	泌尿器			
	眼			
	口腔	1 (100.0)		1 (50.0)
	腹部		2 (50.0)	1 (50.0)
	その他			
手術時間（分）	<60			
	60 - <240			
	240 - <480			
	>=480	1 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)
	平均値 ± 標準偏差	611.0	693.5 ± 127.0	862.0 ± 50.9
	中央値	611.0	702.5	862.0
	最小値 ～ 最大値	611 ～ 611	531 ～ 838	826 ～ 898
飲酒歴	飲まない	1 (100.0)	3 (75.0)	
	月に数回			
	週に 3-4 回			
	ほぼ毎日		1 (25.0)	2 (100.0)
喫煙歴	吸わない	1 (100.0)	1 (25.0)	
	以前は吸っていた		3 (75.0)	2 (100.0)
	5 本/日未満			
	5 本/日以上 20 本/日未満			
	20 本/日以上			
既往歴	なし	1 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)
	あり			
合併症	なし			
	あり	1 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)
合併症の内訳（重複を含む）	血液およびリンパ系障害		1 (25.0)	1 (50.0)
	心臓障害		1 (25.0)	
	胃腸障害	1 (100.0)		1 (50.0)
	感染症および寄生虫症		2 (50.0)	
	傷害、中毒および処置合併症			1 (50.0)
	代謝および栄養障害	1 (100.0)	3 (75.0)	2 (100.0)
	筋骨格系および結合組織障害	1 (100.0)		
	腎および尿路障害		2 (50.0)	
	生殖系および乳房障害			1 (50.0)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害			2 (100.0)
	血管障害	1 (100.0)	3 (75.0)	2 (100.0)
RASS（治験薬投与開始直前）	>=0			
	-1		2 (66.7)	1 (100.0)
	-2		1 (33.3)	
	-3			
	-4	1 (100.0)		
	-5			
	欠測		1	1

（ ）内は割合（%）を示す。

表 2.7.6.15-5　背景因子の一様性（投与時間 24 時間以上）（安全性解析対象集団）（続き）

項目	投与群	L	M	H
収縮期血圧	<=109			1 (50.0)
（mmHg）	110 - 129	1 (100.0)	2 (50.0)	
（手術室入室前）	130 - 149		2 (50.0)	1 (50.0)
	>=150			
	平均値 ± 標準偏差	120.0	127.0 ± 5.0	127.0 ± 25.5
	中央値	120.0	128.5	127.0
	最小値 ～ 最大値	120 ～ 120	120 ～ 131	109 ～ 145
拡張期血圧	<=69		2 (50.0)	
（mmHg）	70 - 79		1 (25.0)	2 (100.0)
（手術室入室前）	80 - 89	1 (100.0)	1 (25.0)	
	>=90			
	平均値 ± 標準偏差	83.0	71.0 ± 7.1	75.5 ± 0.7
	中央値	83.0	70.0	75.5
	最小値 ～ 最大値	83 ～ 83	64 ～ 80	75 ～ 76

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］表 11.2-3〕

2.7.6.15.6　有効性

(1) 主要評価項目

有効性の主要評価項目である RASS について、治験薬投与開始後 10、30 分、及び 1 時間における RASS 値の頻度分布及び群間比較を表 2.7.6.15-6、鎮静作用に対する救済処置なく治験薬投与期間の 70%以上の時間割合及び時点割合で RASS：-1～-4 を維持した被験者割合を表 2.7.6.15-7 に示す。

治験薬投与開始後 10 分において、至適鎮静レベル（RASS：-1～-4）の被験者は L 群、M 群、及び H 群で、それぞれ 7 名（77.8%）、14 名（93.3%）、及び 7 名（58.3%）であった。L 群では RASS が 0 以上の被験者が 2 名（22.2%）に認められ、M 群及び H 群では RASS が-5 と過鎮静になった被験者がそれぞれ 1 名（6.7%）及び 5 名（41.7%）に認められた。至適鎮静レベル（RASS：-1～-4）の被験者割合に対する群間の比較を χ^2 検定で行ったところ、治験薬投与開始後 10 分において、M 群（93.3%）の方が H 群（58.3%）より有意に高かった（χ^2 検定、p=0.0297）が、その他の群間に有意差はなかった。更に、至適鎮静レベル（RASS：-1～-4）の被験者割合に対する用量反応パターンの検討を Cochran-Armitage 傾向検定で行ったところ、治験薬投与開始後 10 分において、(1 1 -2) の用量反応パターンで有意差が認められた（Cochran-Armitage 傾向検定、p=0.0236）。

治験薬投与開始後 10 分において、(1 1 -2) の用量反応パターンで有意差が認められ、H 群では RASS が-5 と過鎮静になった被験者が 41.7%認められたことから、投与開始速度として H 群は過量と考えられた。また、治験薬の至適投与速度の平均値（最小値～最大値）は L 群、M 群、及び H 群で、それぞれ 0.24（0.1～0.8）mg/kg/h、0.30（0.1～0.5）mg/kg/h、及び 0.39（0.1～2.0）mg/kg/h であり、治験薬投与開始後 10 分以降は治験薬の投与速度を適宜増減可能としたことを踏まえると、麻酔維持中の投与速度は、0.1～2.0 mg/kg/h の範囲であり、主に 0.24～0.39 mg/kg/h になると考えられた。

鎮静作用に対する救済処置なく治験薬投与期間の 70%以上の割合で RASS：-1～-4 を維持した被験者について、L 群、M 群、及び H 群における時間割合は、それぞれ 9 名（100.0%）、14 名（93.3%）、及び 12 名（100.0%）、時点割合は、それぞれ 9 名（100.0%）、14 名（93.3%）、及び 9 名（75.0%）であった。

表 2.7.6.15-6　治験薬投与開始後 10、30 分、及び 1 時間における RASS 値の頻度分布及び群間比較（PPS）

時点	RASS	L	M	H
治験薬投与開始後 10 分	>=0	2 (22.2)		
	-1～-4	7 (77.8)	14 (93.3)	7 (58.3)
	-5		1 (6.7)	5 (41.7)
	合計	9	15	12
	χ^2 検定 a)	L vs M	p=0.2646	N.S.
		L vs H	p=0.3496	N.S.
		M vs H	p=0.0297	*
	Cochran-Armitage 傾向検定 b)	(-1 0 1)	p=0.8910	N.S.
		(-1 -1 2)	p=0.9764	N.S.
		(-2 1 1)	p=0.5000	N.S.
		(-1 2 -1)	p=0.0289	N.S.
		(1 1 -2)	p=0.0236	*
		(2 -1 -1)	p=0.5000	N.S.
		(1 0 -1)	p=0.1090	N.S.
治験薬投与開始後 30 分	>=0			
	-1～-4	8 (88.9)	10 (66.7)	4 (33.3)
	-5	1 (11.1)	5 (33.3)	8 (66.7)
	合計	9	15	12
	χ^2 検定 a)	L vs M	p=0.2235	N.S.
		L vs H	p=0.0109	*
		M vs H	p=0.0850	N.S.
	Cochran-Armitage 傾向検定 b)	(-1 0 1)	p=0.9957	N.S.
		(-1 -1 2)	p=0.9922	N.S.
		(-2 1 1)	p=0.9758	N.S.
		(-1 2 -1)	p=0.2817	N.S.
		(1 1 -2)	p=0.0078	*
		(2 -1 -1)	p=0.0242	*
		(1 0 -1)	p=0.0043	*
治験薬投与開始後 1 時間	>=0		1 (6.7)	
	-1～-4	9 (100.0)	9 (60.0)	9 (81.8)
	-5		5 (33.3)	2 (18.2)
	合計	9	15	11
	χ^2 検定 a)	L vs M	p=0.0285	*
		L vs H	p=0.1775	N.S.
		M vs H	p=0.2337	N.S.
	Cochran-Armitage 傾向検定 b)	(-1 0 1)	p=0.7950	N.S.
		(-1 -1 2)	p=0.3278	N.S.
		(-2 1 1)	p=0.9709	N.S.
		(-1 2 -1)	p=0.9818	N.S.
		(1 1 -2)	p=0.6722	N.S.
		(2 -1 -1)	p=0.0291	N.S.
		(1 0 -1)	p=0.2050	N.S.

（ ）内は割合（%）を示す。
a）RASS：-1～-4 に対する検定、*： p<0.05、 N.S. ： p>=0.05
b）RASS：-1～-4 に対する検定、*： p<0.025、N.S. ： p>=0.025
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］表 11.4.1.1-1〕

表 2.7.6.15-7　鎮静作用に対する救済処置なく治験薬投与期間の 70%以上の時間割合及び時点割合で RASS：-1～-4 を維持した被験者割合（PPS）

項目	L	M	H	全群
対象者数	9	15	12	36
時間割合	9 (100.0)	14 (93.3)	12 (100.0)	35 (97.2)
時点割合	9 (100.0)	14 (93.3)	9 (75.0)	32 (88.9)

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］表 11.4.1.1-2〕

(2) 副次評価項目

鎮静剤の追加投与を必要としなかった被験者割合は L 群、M 群、及び H 群で、それぞれ 9 名（100.0%）、14 名（93.3%）、及び 12 名（100.0%）であった。

治験薬投与速度の変更回数は表 2.7.6.15-8 に示すとおりであった。

表 2.7.6.15-8　治験薬投与速度の変更回数（PPS）

項目	投与群	L	M	H
治験薬投与速度の変更回数	0	2 (22.2)	2 (13.3)	1 (8.3)
	1 - 2	4 (44.4)	5 (33.3)	8 (66.7)
	3 - 4	1 (11.1)	4 (26.7)	2 (16.7)
	5 - 6	2 (22.2)	3 (20.0)	1 (8.3)
	>=7		1 (6.7)	
	対象者数	9	15	12
	平均値 ± 標準偏差	2.0 ± 2.1	3.1 ± 2.4	2.0 ± 1.7
	中央値	1.0	3.0	1.5
	最小値 ～ 最大値	0 ～ 5	0 ～ 9	0 ～ 6

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1)］表 14.2-12〕

治験薬投与終了から覚醒（RASS：0)、抜管、退室までの時間の平均値（最小値～最大値）は、L 群、M 群、H 群、及び全群において 71.3（5～510）分、45.7（5～270）分、26.9（3～53）分、及び 45.9（3～510）分、72.9（5～505）分、1012.9（10～13150）分、35.1（10～100）分、及び 452.0（5～13150）分並びに 42.29（23.5～71.8）時間、62.83（24.0～195.8）時間、36.15（5.0～99.7）時間、及び 48.80（5.0～195.8）時間であった。治験薬投与終了から覚醒、抜管、退室までの時間の中央値は、L 群、M 群、H 群、及び全群において 17.0 分、20.0 分、30.0 分、及び 20.0 分、10.0 分、24.0 分、21.0 分、及び 22.0 分並びに 38.40 時間、49.50 時間、26.88 時間、及び 38.20 時間であった。

投与時間 24 時間未満の L 群、M 群、H 群、及び全群における治験薬投与終了から覚醒までの時間の平均値（最小値～最大値）は 16.5（5～40）分、19.7（5～60）分、26.9（3～53）分、及び 21.5（3～60）分であり、投与時間 24 時間未満の場合、全例が 60 分以内に覚醒することが示された。投与時間 24 時間未満の L 群、M 群、H 群、及び全群における治験薬投与終了から抜管、退室までの時間の平均値（最小値～最大値）は 18.9（5～60）分、143.5（10～1525）分、35.1（10～100）分、及び 73.8（5～1525）分並びに 38.61（23.5～53.0）時間、55.59（24.7～121.1）時間、36.15（5.0～99.7）時間、及び 44.40（5.0～121.1）時間であった。

長時間投与例（治験薬投与時間 24 時間以上）では解析対象が 3 名のみであったが、治験薬投与終了から覚醒までの時間の平均値（最小値～最大値）は 313.3（160～510）分であり、投与時間 24 時間未満の被験者より長かった。治験薬投与終了から抜管、退室までの時間の平均値（最小値～最大値）は 4611.3（179～13150）分、97.19（24.0～195.8）時間であり、同様に投与時間 24 時間未満の被験者より長かった。

治験薬投与終了から覚醒までの時間と治験薬投与終了時 RASS の関係を確認したところ、RASS が小さいほど覚醒までの時間が長くなる傾向が認められた（Spearman の順位相関係数 −0.3853）。

鎮静レベルの調節性について L 群 9 名においては、良好が 6 名（66.7%）、ほぼ良好が 2 名（22.2%）、及び不十分が 1 名（11.1%）であった。M 群 15 名においては、それぞれ 9 名（60.0%）、6 名（40.0%）、及び 0 名であった。H 群 12 名においては、それぞれ 10 名（83.3%）、2 名（16.7%）、及び 0 名であった。

2.7.6.15.7　薬物動態

治験薬投与 1 日目においては、治験薬投与開始後 4 時間以降を目安とし、投与速度を変更した

場合変更後 5 分以内（1 回/日）、鎮静レベルが 2 時間以上変化しなくなった時点（1 回/日）に採血した。治験薬投与 2 日目以降においては、鎮静レベルが 2 時間以上変化しなくなった時点（1 回/日）、治験薬投与終了又は中止直前（5 分前を目安とした）、及び治験薬投与終了又は中止後 2～5 分、6～15 分、16～30 分、及び 31～60 分に各 1 回、採血を行い、血漿中 ONO-2745 及び代謝物 ONO-IN-252 濃度を測定した。

長時間投与例 7 名（L 群：1 名、M 群：4 名、H 群：2 名）において、投与開始後 24 時間以降の血漿中 ONO-2745 濃度が徐々に上昇する傾向が認められ、いずれも第 I 相試験より得られた血漿中 ONO-2745 のクリアランスから想定される血漿中 ONO-2745 濃度を上回った。それらの値の中には、本治験実施時までに実施された静脈内持続投与による非臨床毒性試験で経験のある最大の血漿中 ONO-2745 濃度を上回るものが認められた。

被験者個々の血漿中 ONO-2745 及び代謝物 ONO-IN-252 濃度の結果は、治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1)］付録 16.2.5 に示す。

2.7.6.15.8 安全性

(1) 治験薬の曝露

治験薬の投与時間及び総投与量を表 2.7.6.15-9 に示す。

L 群、M 群、及び H 群における治験薬の投与時間及び総投与量の平均値（最小値～最大値）は、それぞれ 17.35（4.6～88.0）時間、26.03（10.1～109.8）時間、及び 20.53（0.2～82.2）時間並びに 4.66（0.3～23.5）mg/kg、7.56（1.6～32.6）mg/kg、及び 14.28（0.1～155.3）mg/kg であった。長時間投与例は 7 名であり、治験薬投与時間が 24 時間未満の被験者は 42 名であった。

表 2.7.6.15-9 治験薬の投与時間及び総投与量（安全性解析対象集団）

項目	投与群	L	M	H
投与時間（時間）	<=12.0	6 (37.5)	2 (11.8)	6 (37.5)
	>12.0 - 24.0	9 (56.3)	11 (64.7)	8 (50.0)
	>24.0 - 48.0		2 (11.8)	
	>48.0	1 (6.3)	2 (11.8)	2 (12.5)
	対象者数	16	17	16
	平均値 ± 標準偏差	17.35 ± 19.16	26.03 ± 27.34	20.53 ± 24.25
	中央値	14.37	15.33	14.44
	最小値 ～ 最大値	4.6 ～ 88.0	10.1 ～ 109.8	0.2 ～ 82.2
総投与量（mg/kg）	<2.0	4 (25.0)	1 (5.9)	4 (25.0)
	2.0 - <4.0	8 (50.0)	4 (23.5)	4 (25.0)
	4.0 - <6.0	1 (6.3)	8 (47.1)	4 (25.0)
	>=6.0	3 (18.8)	4 (23.5)	4 (25.0)
	対象者数	16	17	16
	平均値 ± 標準偏差	4.66 ± 5.77	7.56 ± 7.68	14.28 ± 38.01
	中央値	3.01	4.73	3.82
	最小値 ～ 最大値	0.3 ～ 23.5	1.6 ～ 32.6	0.1 ～ 155.3

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1)］表 11.3-1〕

治験薬の至適投与速度を表 2.7.6.15-10 に、最高投与速度及び最低投与速度を表 2.7.6.15-11 に示す。

L 群、M 群、及び H 群における治験薬の至適投与速度の平均値（最小値～最大値）は、それぞれ 0.24（0.1～0.8）mg/kg/h、0.30（0.1～0.5）mg/kg/h、及び 0.39（0.1～2.0）mg/kg/h であった。

L 群、M 群、及び H 群における治験薬の最高投与速度及び最低投与速度の平均値（最小値～最

大値）は、それぞれ 0.36（0.1～1.1）mg/kg/h、0.44（0.3～1.0）mg/kg/h、及び 0.59（0.5～2.0）mg/kg/h 並びに 0.09（0.1～0.1）mg/kg/h、0.20（0.0～0.3）mg/kg/h、及び 0.27（0.1～0.5）mg/kg/h であった。

表 2.7.6.15-10　治験薬の至適投与速度（安全性解析対象集団）

項目	投与群	L	M	H
至適投与速度 a)（mg/kg/h）	<=0.10	4 (25.0)		2 (13.3)
	>0.10 - 0.25	7 (43.8)	8 (47.1)	5 (33.3)
	>0.25 - 0.50	4 (25.0)	9 (52.9)	7 (46.7)
	>0.50	1 (6.3)		1 (6.7)
	対象者数	16	17	15
	平均値 ± 標準偏差	0.24 ± 0.17	0.30 ± 0.11	0.39 ± 0.45
	中央値	0.22	0.31	0.30
	最小値 ～ 最大値	0.1 ～ 0.8	0.1 ～ 0.5	0.1 ～ 2.0

（ ）内は割合（%）を示す。
a）各被験者で、RASS：-1～-4 を満たした上で、2 時間以上投与されている投与速度の重みつき平均値
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］表 11.3-2〕

表 2.7.6.15-11　治験薬の最高投与速度及び最低投与速度（安全性解析対象集団）

項目	投与群	L	M	H
最高投与速度（mg/kg/h）	<=0.10	4 (25.0)		
	>0.10 - 0.25	3 (18.8)	7 (41.2)	
	>0.25 - 0.50	7 (43.8)	7 (41.2)	15 (93.8)
	>0.50	2 (12.5)	3 (17.6)	1 (6.3)
	対象者数	16	17	16
	平均値 ± 標準偏差	0.36 ± 0.27	0.44 ± 0.21	0.59 ± 0.38
	中央値	0.31	0.45	0.50
	最小値 ～ 最大値	0.1 ～ 1.1	0.3 ～ 1.0	0.5 ～ 2.0
最低投与速度（mg/kg/h）	<=0.10	16 (100.0)	3 (17.6)	3 (18.8)
	>0.10 - 0.25		14 (82.4)	5 (31.3)
	>0.25 - 0.50			8 (50.0)
	>0.50			
	対象者数	16	17	16
	平均値 ± 標準偏差	0.09 ± 0.02	0.20 ± 0.07	0.27 ± 0.12
	中央値	0.10	0.25	0.28
	最小値 ～ 最大値	0.1 ～ 0.1	0.0 ～ 0.3	0.1 ～ 0.5

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］表 11.3-3〕

(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 2.7.6.15-12 に示す。

安全性解析対象集団採用被験者数は 49 名（L 群 16 名、M 群 17 名、及び H 群 16 名）であった。

有害事象の発現割合は、L 群、M 群、及び H 群でそれぞれ 81.3%（13/16 名）、100.0%（17/17 名）、及び 100.0%（16/16 名）であった。副作用の発現割合は、L 群、M 群、及び H 群でそれぞれ 31.3%（5/16 名）、29.4%（5/17 名）、及び 43.8%（7/16 名）であった。有害事象及び副作用の発現割合について、ONO-2745 の投与開始速度に応じた特徴的な傾向は認められなかった。

表 2.7.6.15-12　有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

投与群	L	M	H
対象者数	16	17	16
有害事象発現者数	13 (81.3)	17 (100.0)	16 (100.0)
重篤な有害事象発現者数		1 (5.9)	
有害事象による投与中止者数		1 (5.9)	1 (6.3)
副作用発現者数	5 (31.3)	5 (29.4)	7 (43.8)
重篤な副作用発現者数			
副作用による投与中止者数			1 (6.3)
死亡者数			

（ ）内は割合（%）を示す。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1)］表 12.2.3.1-1〕

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.15-13 に示す。

各投与群において発現割合が 10%以上の有害事象は、L 群では悪心、嘔吐、創合併症、血中クレアチニン増加、血圧低下、体温上昇、C－反応性蛋白増加、尿量減少、譫妄、及び不眠症、M 群では心房細動、悪心、嘔吐、発熱、麻酔からの覚醒遅延、血中クレアチニン増加、血圧低下、血圧上昇、血中尿素増加、白血球数増加、及び譫妄、H 群では心房細動、悪心、嘔吐、発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血圧低下、譫妄、不眠症、及び痰貯留であった。各投与群において発現割合が 10%以上の副作用は、L 群では悪心、M 群では嘔吐及び麻酔からの覚醒遅延、H 群では認められなかった。

麻酔からの覚醒遅延の有害事象が M 群の 2 名、H 群の 1 名に認められ、いずれも長時間投与例であった（治験薬投与時間 24 時間以降の事象）。いずれも無処置あるいは救済治療薬（フルマゼニル）の投与により回復し、治験薬との関連性は否定されなかった。

重症度別の有害事象において、高度の有害事象が M 群の 1 名に認められた。認められた事象は心不全及び急性腎不全であり、いずれも重篤な有害事象と判断された。中等度の有害事象が 16 名（L 群 5 名、M 群 5 名、及び H 群 6 名）に認められた。軽度の有害事象が 29 名（L 群 8 名、M 群 11 名、及び H 群 10 名）に認められた。一方、副作用について、高度の副作用は認められなかった。中等度の副作用が 10 名（L 群 2 名、M 群 4 名、及び H 群 4 名）に認められた。軽度の副作用が 7 名（L 群 3 名、M 群 1 名、及び H 群 3 名）に認められた。有害事象及び副作用の重症度について、ONO-2745 の投与開始速度に応じた特徴的な傾向は認められなかった。

表 2.7.6.15-13　有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

関連性	有害事象						副作用					
投与群	L		M		H		L		M		H	
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	16		17		16		16		17		16	
全体	13	(81.3)	17	(100.0)	16	(100.0)	5	(31.3)	5	(29.4)	7	(43.8)
心臓障害	3	(18.8)	5	(29.4)	2	(12.5)	1	(6.3)			1	(6.3)
上室性不整脈			1	(5.9)								
心房細動	1	(6.3)	2	(11.8)	2	(12.5)	1	(6.3)			1	(6.3)
徐脈	1	(6.3)										
心不全			1	(5.9)								
心拡大			1	(5.9)								
心室性不整脈			1	(5.9)								
心室性頻脈	1	(6.3)										
耳および迷路障害					1	(6.3)						
回転性めまい					1	(6.3)						
胃腸障害	6	(37.5)	3	(17.6)	4	(25.0)	2	(12.5)	2	(11.8)		
悪心	5	(31.3)	2	(11.8)	3	(18.8)	2	(12.5)	1	(5.9)		
嘔吐	2	(12.5)	3	(17.6)	2	(12.5)	1	(6.3)	2	(11.8)		
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(18.8)	6	(35.3)	3	(18.8)						
注射部位疼痛			1	(5.9)	1	(6.3)						
浮腫	1	(6.3)										
発熱	1	(6.3)	5	(29.4)	2	(12.5)						
医療機器ペーシング問題	1	(6.3)										
傷害、中毒および処置合併症	4	(25.0)	3	(17.6)	3	(18.8)			2	(11.8)	1	(6.3)
麻酔からの覚醒遅延			2	(11.8)	1	(6.3)			2	(11.8)	1	(6.3)
創合併症	4	(25.0)	1	(5.9)	1	(6.3)						
処置による疼痛					1	(6.3)						

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

表 2.7.6.15-13　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）

関連性	有害事象						副作用					
投与群	L		M		H		L		M		H	
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 (%)
臨床検査	9	(56.3)	10	(58.8)	11	(68.8)	2	(12.5)			2	(12.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.3)					1	(6.3)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(6.3)			3	(18.8)						
血中クレアチニン増加	2	(12.5)	2	(11.8)			1	(6.3)				
血中カリウム減少			1	(5.9)	1	(6.3)						
血圧低下	5	(31.3)	6	(35.3)	4	(25.0)	1	(6.3)			1	(6.3)
血圧上昇	1	(6.3)	2	(11.8)	1	(6.3)						
血中尿素増加			2	(11.8)	1	(6.3)						
体温上昇	2	(12.5)	1	(5.9)	1	(6.3)						
C－反応性蛋白増加	2	(12.5)	1	(5.9)								
尿中血陽性			1	(5.9)	1	(6.3)						
ヘモグロビン減少			1	(5.9)	1	(6.3)						
酸素飽和度低下					1	(6.3)					1	(6.3)
血小板数減少					1	(6.3)						
尿蛋白	1	(6.3)										
赤血球数減少			1	(5.9)	1	(6.3)						
体重増加	1	(6.3)										
白血球数増加			2	(11.8)								
好中球百分率増加			1	(5.9)								
尿量減少	2	(12.5)										
代謝および栄養障害			1	(5.9)	2	(12.5)						
脱水			1	(5.9)	1	(6.3)						
低アルブミン血症					1	(6.3)						
神経系障害			1	(5.9)	2	(12.5)			1	(5.9)	2	(12.5)
アカシジア					1	(6.3)					1	(6.3)
痙攣			1	(5.9)					1	(5.9)		
頭痛					1	(6.3)					1	(6.3)
精神障害	6	(37.5)	5	(29.4)	4	(25.0)	2	(12.5)	1	(5.9)	1	(6.3)
激越			1	(5.9)								
譫妄	3	(18.8)	3	(17.6)	2	(12.5)	1	(6.3)	1	(5.9)	1	(6.3)
幻覚			1	(5.9)								
不眠症	3	(18.8)			3	(18.8)	1	(6.3)				

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

表 2.7.6.15-13　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）

関連性	有害事象						副作用					
投与群	L		M		H		L		M		H	
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 (%)
腎および尿路障害			2	(11.8)					1	(5.9)		
乏尿			1	(5.9)					1	(5.9)		
急性腎不全			1	(5.9)								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(6.3)	2	(11.8)	5	(31.3)	1	(6.3)			1	(6.3)
無気肺					1	(6.3)						
胸水			1	(5.9)	1	(6.3)						
呼吸抑制	1	(6.3)			1	(6.3)	1	(6.3)			1	(6.3)
痰貯留					2	(12.5)						
口腔咽頭痛			1	(5.9)	1	(6.3)						
皮膚および皮下組織障害	1	(6.3)	2	(11.8)	1	(6.3)						
紅斑			1	(5.9)								
皮下気腫			1	(5.9)	1	(6.3)						
蕁麻疹	1	(6.3)										
血管障害	1	(6.3)	1	(5.9)					1	(5.9)		
低血圧			1	(5.9)					1	(5.9)		
静脈炎	1	(6.3)										

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J ver 16.1 を用いて読み替えた。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1)］表 12.2.3.2-1〕

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

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

重篤な有害事象を表 2.7.6.15-14 に示す。

重篤な有害事象は M 群の被験者 1 名（5.9%）に心不全及び急性腎不全が認められ、いずれも重症度は高度であった。これらの事象はいずれも手術開始からの総投与液量が負荷となったことが原因と考えられ、治験薬との関連性は否定された。心不全は治験薬投与中止後に回復し、急性腎不全は持続的血液ろ過透析の処置後に回復した。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.15-14　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

関連性	有害事象						副作用					
投与群	L		M		H		L		M		H	
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	16		17		16		16		17		16	
全体	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害			1	(5.9)								
心不全			1	(5.9)								
腎および尿路障害			1	(5.9)								
急性腎不全			1	(5.9)								

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

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1)］表 12.3.1.2-1〕

c) 他の重要な有害事象

投与中止の原因となった有害事象の一覧を表 2.7.6.15-15 に示す。

投与中止の原因となった有害事象は M 群の 1 名に心不全（重篤な有害事象）が、H 群の 1 名に血圧低下が認められた。それぞれ重症度は高度及び中等度であった。血圧低下は治験薬投与の中止並びに処置薬の投与により回復し、治験薬との関連性は否定できないと判断された。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.15-15　投与中止の原因となった有害事象（安全性解析対象集団）

関連性	有害事象						副作用					
投与群	L		M		H		L		M		H	
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	16		17		16		16		17		16	
全体	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
心臓障害			1	(5.9)								
心不全			1	(5.9)								
臨床検査					1	(6.3)					1	(6.3)
血圧低下					1	(6.3)					1	(6.3)

医師から報告された有害事象名は、MedDRA/J ver 16.1 を用いて読み替えた。
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］表 12.3.1.3.1-1〕

(3) バイタルサイン

1) 血圧及び心拍数

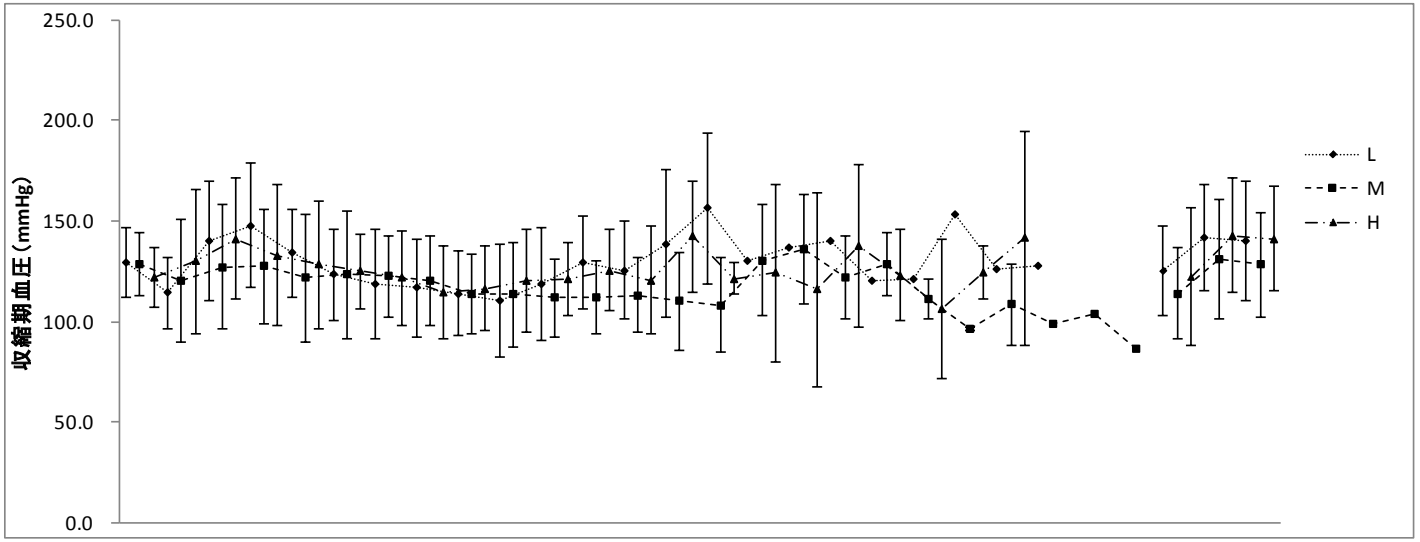
収縮期血圧、拡張期血圧、及び心拍数の推移を図 2.7.6.15-2、図 2.7.6.15-3、及び図 2.7.6.15-4 に示す。

収縮期血圧及び拡張期血圧は、いずれの投与群においても治験薬投与開始直前と比較して治験薬投与期間中に低下傾向にあり、治験薬投与終了後に回復を認めた。

心拍数は、いずれの投与群においても治験薬投与開始直前と比較して大きな変動を認めなかった。

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 L 群で 9 名（56.3%）、M 群で 11 名（64.7%）、及び H 群で 9 名（56.3%）であった。

<レミマゾラムベシル酸塩>



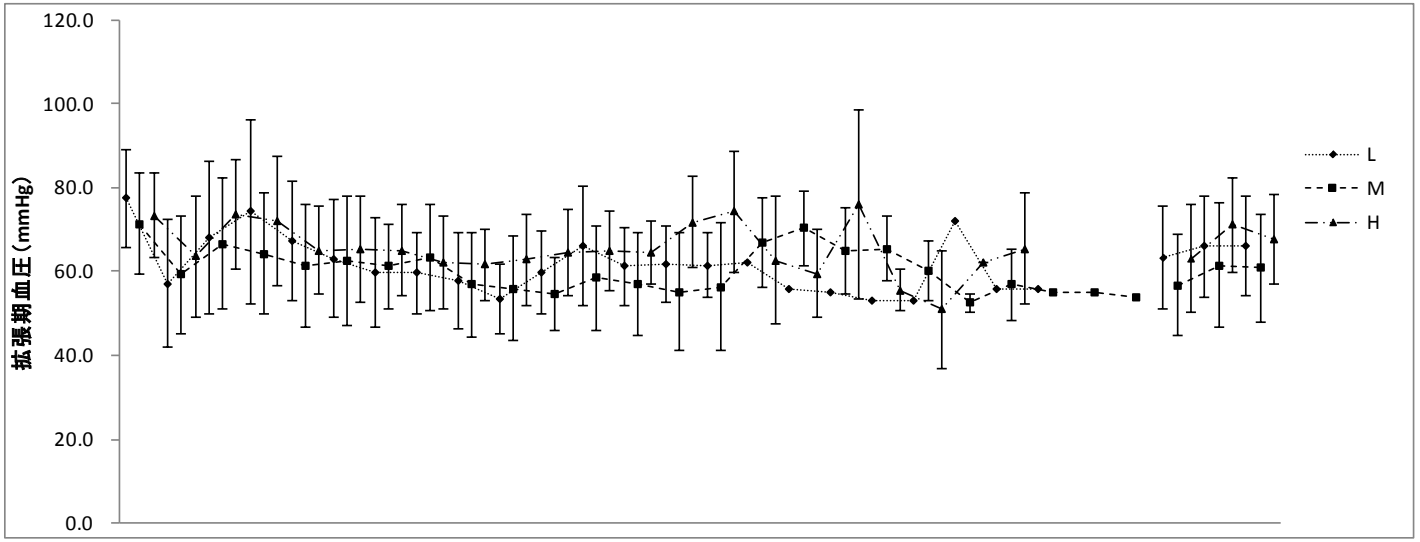
対象者数	L	16	15	15	16	16	16	16	16	15	14	14	12	9	5	2	1	1	1	1	1	1	1			15	15	15
	M	17	16	16	17	17	15	17	17	15	17	16	14	11	9	7	4	4	4	2	2	2	2	1	1	1	14	15	16
	H	16	14	14	16	15	15	15	14	14	12	12	11	10	6	4	3	2	2	2	2	2	2				14	16	16

※データを一定間隔でピックアップして描画した.

図 2.7.6.15-2　収縮期血圧の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］図 12.5.1.1-1〕

<レミマゾラムベシル酸塩>



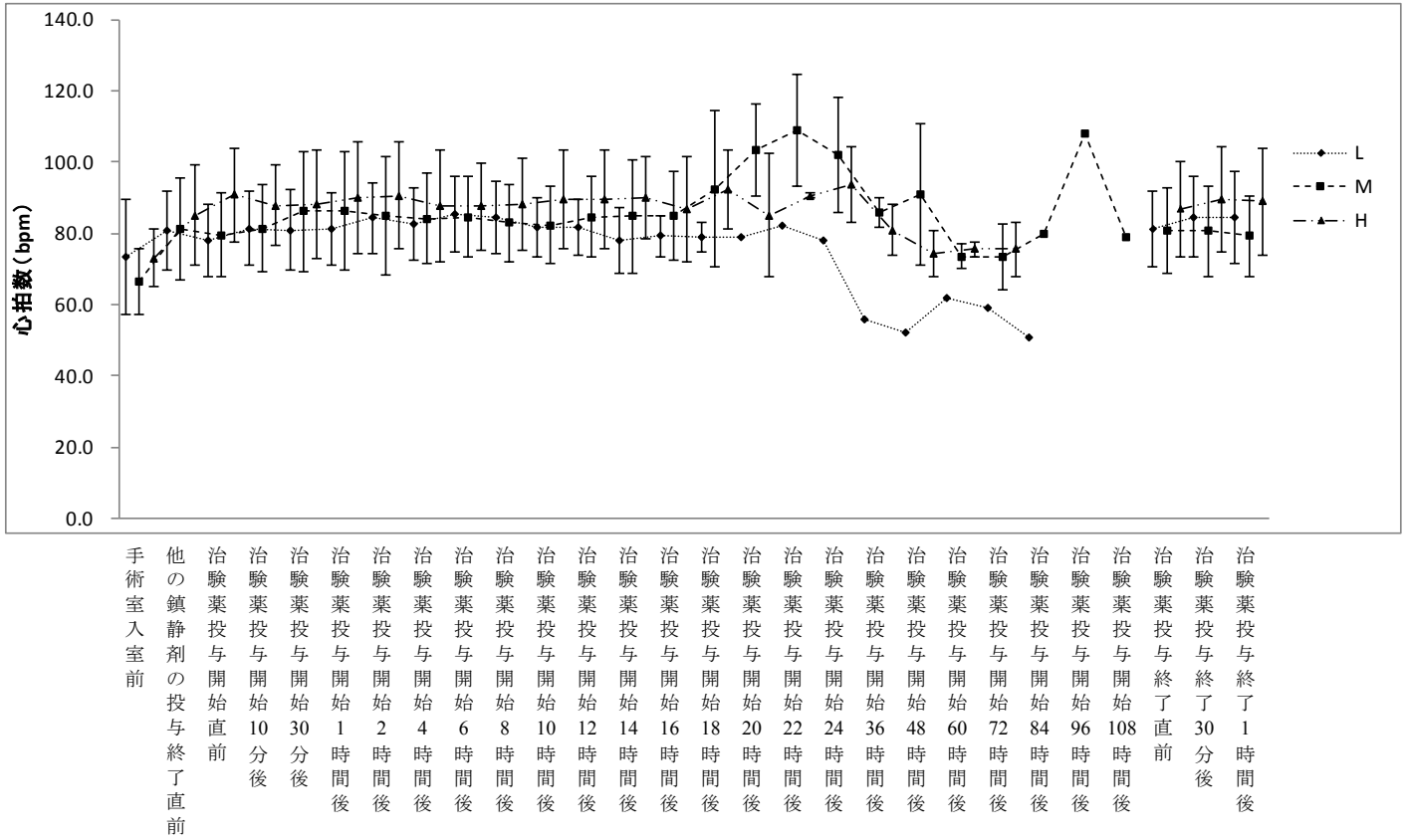
対象者数	L	16	15	15	16	16	16	16	16	15	14	14	12	9	5	2	1	1	1	1	1	1	1			15	15	15
	M	17	16	16	17	17	15	17	17	15	17	16	14	11	9	7	4	4	4	2	2	2	2	1	1	1	14	15	16
	H	16	14	14	16	15	15	15	14	14	12	12	11	10	6	4	3	2	2	2	2	2	2				14	16	16

※データを一定間隔でピックアップして描画した.

図 2.7.6.15-3　拡張期血圧の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］図 12.5.1.1-2〕

<レミマゾラムベシル酸塩>



対象者数	L	16	15	15	16	16	16	16	16	15	14	14	12	9	5	2	1	1	1	1	1	1	1			15	15	15
	M	17	16	16	17	17	17	17	17	15	17	16	15	11	10	7	4	4	4	2	2	2	2	1	1	1	16	16	15
	H	16	14	15	16	15	15	15	14	14	13	13	11	10	6	4	3	2	2	2	2	2	2				16	16	16

※データを一定間隔でピックアップして描画した.

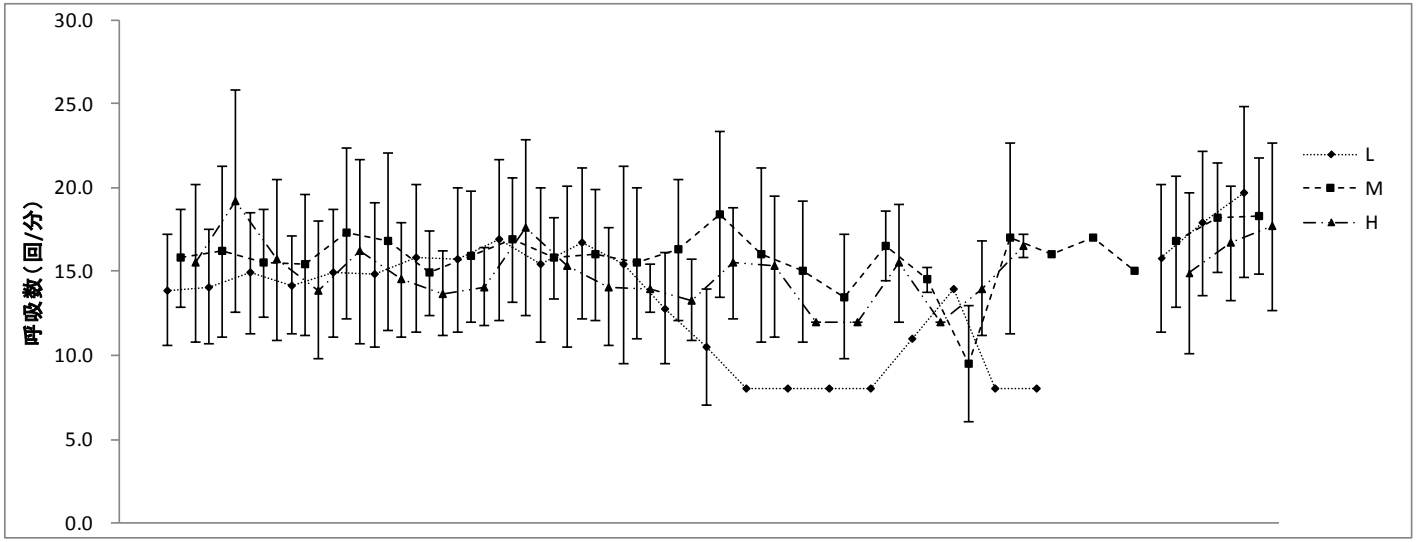
図 2.7.6.15-4　心拍数の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］図 12.5.1.1-3〕

2)　呼吸数、体温、SpO_2

呼吸数、体温、及び SpO_2 の推移図を図 2.7.6.15-5、図 2.7.6.15-6、及び図 2.7.6.15-7 に示す。

<レミマゾラムベシル酸塩>



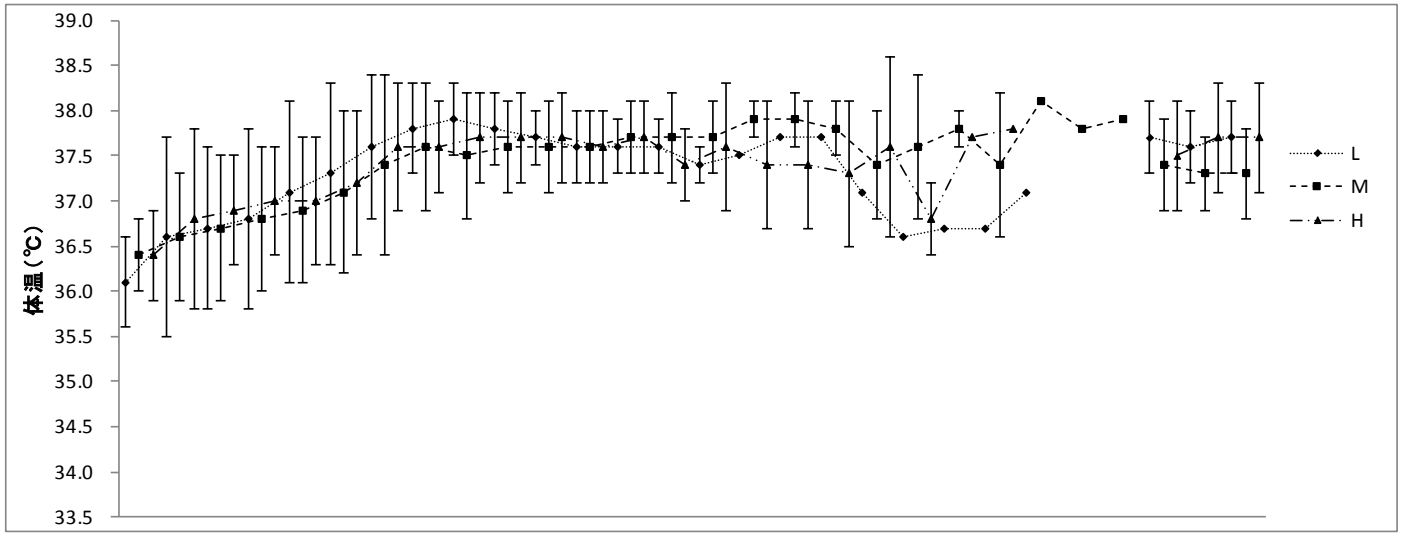
対象者数	L		15	15	16	16	16	16	16	15	14	14	12	9	5	2	1	1	1	1	1	1	1			15	15	14
	M		16	16	17	17	16	16	17	15	17	15	15	11	10	7	4	4	4	2	2	2	2	1	1	1	16	15	15
	H		14	13	12	15	15	15	13	14	12	12	10	10	6	4	3	2	2	2	2	2	2				15	15	15

※データを一定間隔でピックアップして描画した.

図 2.7.6.15-5　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-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］図 14.3-4〕

<レミマゾラムベシル酸塩>



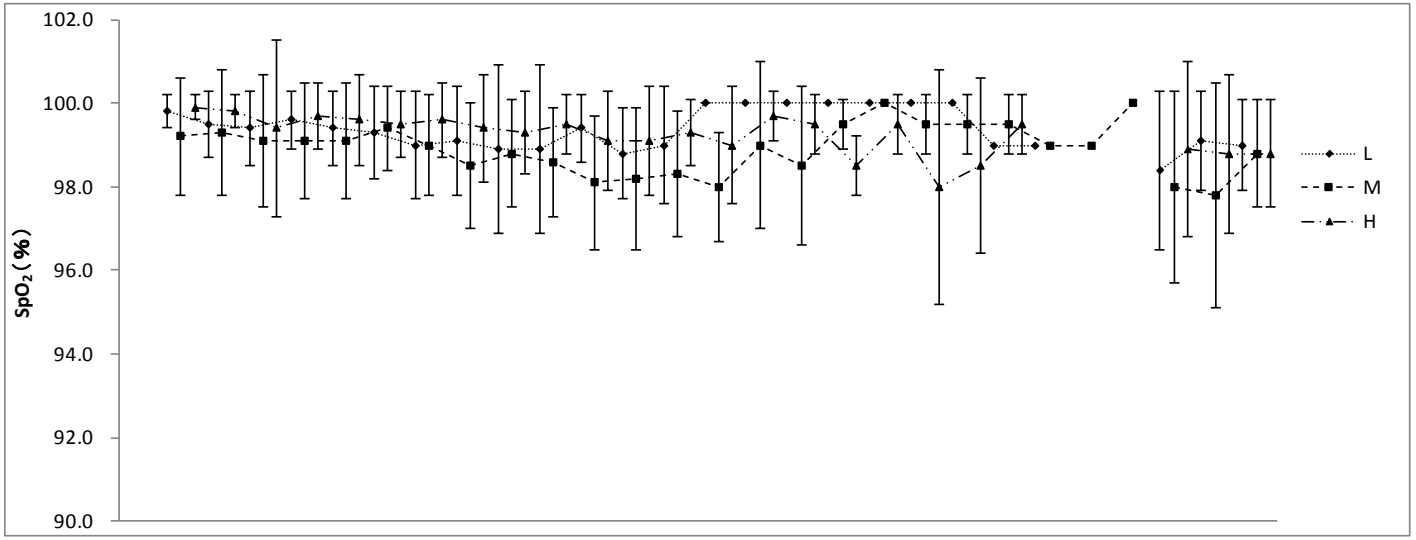
対象者数	L	16	15	15	16	16	16	16	16	15	14	14	12	9	5	2	1	1	1	1	1	1	1			15	15	15
	M	17	15	15	16	17	16	17	16	15	16	17	15	11	10	7	4	4	4	2	2	2	2	1	1	17	16	16
	H	16	14	15	16	15	15	14	13	14	13	13	11	10	6	4	3	2	2	2	2	1	1			15	15	15

※データを一定間隔でピックアップして描画した.

図 2.7.6.15-6　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-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］図 14.3-5〕

<レミマゾラムベシル酸塩>



対象者数	L		15	15	16	16	16	16	16	15	14	14	12	9	5	2	1	1	1	1	1	1	1			14	15	15
	M		16	16	17	17	17	17	17	15	17	16	14	11	10	7	4	4	4	2	2	2	2	1	1	1	15	16	16
	H		14	13	15	14	15	15	14	14	13	13	11	10	6	4	3	2	2	2	2	2	2				16	16	16

※データを一定間隔でピックアップして描画した.

図 2.7.6.15-7　SpO_2の推移（平均値±標準偏差）（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］図 14.3-6〕

(4) 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。

(5) 心電図検査

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た被験者はいなかった。

12 誘導心電図の異常に関する有害事象は、上室性不整脈（M 群 1 名）、心房細動（L 群 1 名、M 群 2 名、及び H 群 2 名）、徐脈（L 群 1 名）、心不全（M 群 1 名）、心拡大（M 群 1 名）、心室性不整脈（M 群 1 名）、及び心室性頻脈（L 群 1 名）が認められた。このうち心不全（M 群 1 名）のみが高度で、他は全て中等度又は軽度であった。心不全は死亡のおそれ及び障害のおそれに該当するため、治験責任医師により重篤な有害事象と判断された。当該被験者は低心機能及び腎機能低下を合併しており、手術中から IN/OUT バランスの調節が困難であったことから、心不全の発現は手術開始からの総投与液量が負荷となったことが原因と考えられ、治験薬との関連性は否定された。ミオコール、ラシックス、及びコアテックで処置され、治験薬投与開始 6 日後（治験薬投与終了 5 日後）に事象は回復していた。

(6) 昇圧剤の使用回数

昇圧剤の使用の有無と使用回数を表 2.7.6.15-16 に示す。

表 2.7.6.15-16 昇圧剤の使用の有無と使用回数（安全性解析対象集団）

項目	投与群	L		M		H	
対象者数		16		17		16	
昇圧剤	なし	10	(62.5)	10	(58.8)	12	(75.0)
	あり	6	(37.5)	7	(41.2)	4	(25.0)
回数	1	6	(37.5)	6	(35.3)	2	(12.5)
	2			1	(5.9)		
	3					1	(6.3)
	4						
	>=5					1	(6.3)

（ ）内は割合（%）を示す。

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-04 試験（5.3.5.4-1）］表 14.3.-31〕

(7) 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はいずれの群でも発現しなかった。

2.7.6.15.9 結論

(1) 有効性の結論

集中治療における人工呼吸中の鎮静が必要な手術後の患者において、ONO-2745 を 0.1、0.25 又は 0.5 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、至適鎮静レベル（RASS: -1～-4）が得られるよう、被験者の状態に応じて投与速度を上限 2.0 mg/kg/h の投与速度範囲で適宜増減することで、いずれの投与群においても有効に鎮静できることが示された。また、有効性の観点から治験薬投与開始後 10 分において、（1 1 -2）の用量反応パターンで有意差が認められ（Cochran-Armitage 傾向検定、p=0.0236）、H 群では RASS が-5 と過鎮静になった被験者が 41.7%認められたこと及び 0.24～0.39 mg/kg/h の投与速度で維持されている被験者が多かったことを踏まえると、治験中止前の限られたデータに基づいた評価ではあるが、M 群（0.25 mg/kg/h）が適切な投与開始速度であるこ

とを支持する結果が得られたと考えられた。

(2) 安全性の結論

集中治療における人工呼吸中の鎮静が必要な手術後の患者において、ONO-2745 を 0.1、0.25 又は 0.5 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、至適鎮静レベル（RASS -1～-4）が得られるよう、被験者の状態に応じて投与速度を上限 2.0 mg/kg/h の投与速度範囲で適宜増減することで、いずれの投与群においても安全に鎮静できることが示された。また、ONO-2745 を 0.1、0.25、及び 0.5 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、上限 2.0 mg/kg/h の投与速度範囲で人工呼吸管理が必要なくなるまで投与した際の、本剤の忍容性が示された。長時間投与例では血漿中 ONO-2745 濃度の上昇に起因すると考えられる覚醒遅延の副作用が報告されたが、いずれの投与開始速度でも安全性に大きな差はなく、本剤の忍容性が示された。

(3) 全般的結論

治験中止により目標被験者数には至らなかったが、得られたデータを基に各評価を実施した。集中治療における人工呼吸中の鎮静が必要な手術後の患者において、ONO-2745 を 0.1、0.25 又は 0.5 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、至適鎮静レベル（RASS：-1～-4）が得られるよう、被験者の状態に応じて投与速度を上限 2.0 mg/kg/h の投与速度範囲で適宜増減することで、いずれの投与群においても有効かつ安全に鎮静できることが示された。

2.7.6.16 上部消化管内視鏡診断施行患者を対象とした海外第 IIa 相試験（CNS7056-003 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.4-2）

2.7.6.16.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.16-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.16-2 に示す。

表 2.7.6.16-1 試験方法の概略

<table>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>CNS7056-003</td></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>上部消化管内視鏡診断施行患者における CNS7056 の安全性及び薬力学的作用を評価する無作為化、二重盲検比較、用量設定、第 IIa 相試験</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 IIa 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>CNS7056（3 用量）を単回（1 分間）静脈内投与したときの安全性及び有効性をミダゾラムとの比較において評価する。</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>無作為化、二重盲検、並行群間比較、実薬対照、多施設共同、用量設定</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>内視鏡検査実施日の朝（Day 1）、被験者を以下の投与群に 1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。

【用法・用量】
<table>
<tr><th>薬剤</th><th>用量</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>CNS7056</td><td>0.10 mg/kg</td><td rowspan="4">単回（1 分間）静脈内投与（シリンジポンプ使用）</td></tr>
<tr><td>CNS7056</td><td>0.15 mg/kg</td></tr>
<tr><td>CNS7056</td><td>0.20 mg/kg</td></tr>
<tr><td>ミダゾラム</td><td>0.075 mg/kg</td></tr>
</table>
内視鏡検査は、鎮静スコア（MOAA/S スコア）が 3 以下に到達した時点で開始することとした（ただし、治験薬投与開始 90 秒以降）。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>【対象】
上部消化管内視鏡診断施行の患者

【選択基準】
1. 上部消化管内視鏡診断を施行予定の者
年齢：18 歳以上 65 歳以下
性別：不問
2. ASA 分類：I 又は II
3. 体重：60 kg 以上 120 kg 以下
4. BMI：18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満
5. スクリーニング時に 12 誘導心電図における臨床的に意義のある異常がない者
6. スクリーニング時にヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）妊娠検査が陰性で、Day 1 の内視鏡検査前に尿中 HCG 妊娠検査が陰性の女性
7. スクリーニング時及び Day 1 の内視鏡検査前に尿中の薬物乱用反応が陰性の者
8. スクリーニング時の血清エタノール検査が陰性で、Day 1 の内視鏡検査前に唾液中エタノール検査が陰性である者
9. 治験実施に先立ち、治験審査委員会が承認した同意説明文書に自発的に署名し、日付を記入できる者
10. 内視鏡検査後、治験要件を遵守し、Follow-up（Day 4±1 日）の来院ができる者

【除外基準】
1. 上部消化管出血が疑われ、出血素因を有する者（治験担当医師の判断）
2. ベンゾジアゼピン系薬剤、フルマゼニル、麻酔薬に対し過敏症の既往がある又はこれらの薬剤が禁忌となるような医学的状態である者
3. 治験担当医師又はメディカルモニターにより、腎機能障害、肝機能障害、中枢神経系機能障害、呼吸機能障害、心血管機能障害又は代謝機能障害があると判断された者
4. チトクローム P450 サブタイプ 3A4（CYP3A4）を阻害する薬剤を服用していた者、治験開始前 14 日以内又は薬剤の 7 半減期以内のいずれか長い方に同薬剤を服用した者</td></tr>
</table>

	5. 治験開始前 30 日以内又は 7 半減期以内（いずれか長い方）に他の治験薬を服用していた又は治験期間中に他の治験薬を受ける予定であった者 6. あらゆる適応（例：不眠症、不安、痙縮）に対するベンゾジアゼピンを長期に使用していた者 7. スクリーニング時の 2 年以内に、アルコール症、薬物乱用又は誤使用の既往があるか、その疑いがある場合、又は耐性又は身体依存のエビデンスが認められた場合 8. スクリーニング時に臨床的に意義のある所見があり、治験担当医師により、治験から除外すべきと判断された者 9. B 型肝炎表面抗原（HBs 抗原）、C 型肝炎抗体（HCV 抗体）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性の臨床検査結果の既往がある者 10. 治験担当医師と英語で十分にコミュニケーションがとれない者 11. 授乳中の女性 12. 気道管理が困難と判断された者 例： ・ 肥満（体重 120 kg を超える又は BMI が 30 kg/m^2 以上） ・ 甲状オトガイ間距離（「短頸」）4 cm 以下 ・ Mallampati スコア 3 又は 4
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：100 名（各投与群：25 名） 【設定根拠】 被験者数は、以前に行われた試験の結果に基づいており、統計学的な目標症例数の設定は実施しなかった。 解析時：登録例数 100 名（各投与群 25 名） 安全性解析対象集団：採用例数 100 名（各投与群 25 名） 主たる解析対象集団〔Intent-to-treat（ITT）〕：採用例数 100 名（各投与群 25 名） 副次解析対象集団〔Modified Intention-to-treat（mITT）〕：採用例数 49 名（ミダゾラム 0.075 mg/kg 群 8 名、CNS7056 0.10 mg/kg 群 14 名、CNS7056 0.15 mg/kg 群 16 名、及び CNS7056 0.20 mg/kg 群 11 名）
治験薬	被験薬：1 バイアル（20 mL）中に CNS7056 23 mg を含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：P02308） 対照薬：ミダゾラム：5 mg/mL の市販製剤（ロット番号：69-140-DK-01）
併用薬剤	【併用禁止薬】 ＜治験開始前から治験中に禁止される薬剤＞ 1. CNS7056 以外の全ての治験薬 （スクリーニング前 30 日以内又は半減期の 7 倍以内のいずれか長い方） 2. CYP3A4 を阻害する又は CYP3A4 によって代謝される薬剤 （治験開始前 14 日以内又は薬剤の半減期の 7 倍以内のいずれか長い方） 3. 全ての適応（例：不眠症、不安、痙縮）に対するベンゾジアゼピンの慢性的な使用 【救済処置薬】 ・ ミダゾラム 治験薬を投与する医師の裁量で鎮静作用に対する救済処置としてミダゾラムを 1～2 mg 投与可能とした。 【拮抗薬】 ・ フルマゼニル 治験担当医師の裁量で拮抗薬としてフルマゼニルを投与できることとした。
評価項目/評価基準	【有効性】 ＜主要評価項目＞ 内視鏡検査の成功（以下から構成する複合評価項目） ・ MOAA/S スコア≤4（連続 3 回の測定） ・ 内視鏡検査の完了 ・ 鎮静作用に対する救済処置薬不要 ・ 用手換気又は人工呼吸器不要 ＜副次評価項目＞ 1. 覚醒までの時間（内視鏡検査施行の被験者において、治験薬投与後に MOAA/S スコアが最初に 3 回連続で 5 になるまでの時間） 2. 退室可能までの時間（Aldrete スコアが最初に 3 回連続で 9 以上になるまでの時

	間） 3. 鎮静作用に対する救済処置薬不要 4. 用手換気又は人工呼吸器不要 5. 各時点の MOAA/S スコア 6. 各時点の VAS を用いて評価した眠気の程度 7. ホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R™）スコア 8. Day 1（5 問）及び Follow-up/中止時来院（3 問）での修正 Brice 質問票 【安全性】 1. 治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合 2. 身体所見 3. バイタルサイン（体温、心拍数［仰臥位］、収縮期及び拡張期血圧、呼吸数） 4. 心電図検査 5. SpO_2 6. 臨床検査 7. VAS を用いて評価した注射時疼痛の程度 ＜特に注目すべき有害事象（AESI）＞ ・ SpO_2 90%未満 ・ 心拍数 40 回/分（bpm）未満の徐脈又は 1 分以上持続するベースラインから 20%を超える心拍数低下 ・ 低血圧（測定直後の繰り返し確認による収縮期血圧 80 mmHg 以下と定義）又は医学的処置を要する血圧の低下 ・ 呼吸抑制 ・ 気道確保 ・ 長期鎮静
統計的手法	【有効性の解析】 ＜解析対象集団＞ ITT：無作為化されて治験薬の投与及び内視鏡検査の処置を受け、有効性評価が 1 回以上行われた全ての被験者とした。 mITT：ITT のうち救済処置薬の投与を受けた被験者を除外した被験者とした。 ＜解析方法＞ 有効性主要評価項目（内視鏡検査の成功）は、ITT 及び mITT において、全体及び投与群ごとに記述的（例数、割合）に要約した。 有効性の副次解析は、ITT 及び mITT に基づき行った。 有効性の副次評価項目は、「1. 覚醒までの時間」及び「2. 退室可能までの時間」について、全体及び投与群別に記述的に要約した。また、25 パーセンタイル、中央値及び 75 パーセンタイルの観点で要約し、Kaplan-Meier 法を用いてグラフ化した。覚醒の基準を満たさない被験者及び退室基準を満たさない被験者は、最終評価時点で打ち切りとした。投与後の MOAA/S スコアが入手できない場合、1 の解析から除外、検査後の Aldrete スコアが入手できない場合は、2 の解析から除外とし、いずれも打ち切りとはしなかった。「5. 各時点の MOAA/S スコア」、「6. 各時点の VAS を用いて評価した眠気の程度」、及び「7. HVLT-R™スコア」について、評価時点ごとに全体及び投与群別に記述的に要約し、グラフ化した。1、2、5、6、7 の全体及び対比較するため、投与を主効果とした分散分析を用いて実施した。「3. 鎮静作用に対する救済処置薬不要」、「4. 用手換気又は人工呼吸器不要」、「8. Brice 質問票」について、全体及び投与群別の被験者数と割合を要約した。1、2、5、6、及び 7 について、内視鏡検査成功の可否及び鎮静作用に対する救済処置薬の必要性の有無によるサブグループ解析を実施した。 欠測値は、5 及び 6 の ad hoc 解析のみに、Last-observation-carried-forward（LOCF）を用い補完した。 【安全性の解析】 ＜解析対象集団＞ 無作為化され治験薬の投与を受けた全ての被験者を安全性解析対象集団とした。 ＜解析方法＞ 安全性解析対象集団における人口統計学的特性及びベースライン特性並びに薬剤投与（前投与、併用薬、救済鎮静薬）に関する要約統計量を、全体及び投与群ごとに示した。全ての有害事象、TEAE、及び重篤な有害事象は MedDRA（Ver.11.0）を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に投与群ごとに被験者数及び発現割合を集計した。TEAE の重症度及び関連性について要約した。投与中止に至った有害事象、

<レミマゾラムベシル酸塩>

	重篤な有害事象、及び AESI について、発現割合（頻度、パーセンテージ）を要約した。 体温、心拍数［仰臥位］、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数について、実測値の要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、最大値、25 パーセンタイル、中央値及び 75 パーセンタイル）及びベースラインからの変化量を群別に算出した。 心電図所見は、RR 間隔、PR 間隔、QRS 波、QT 間隔、Bazett 式を用いて心拍数を補正した QT 間隔（QTcB）のほか、Fridericia 式を用いて心拍数を補正した QT 間隔（QTcF）及び RR 間隔に基づく公式を用いて心拍数を算出した。 SpO_2 の割合について、Day 1 の各時点での要約統計量を群別に示した。 臨床検査値については、実測値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を、来院及び時点別に投与群ごとに示した。
治験実施施設	米国（7 施設）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公表論文	Borkett KM, Riff DS, Schwartz HI, Winkle PJ, Pambianco DJ, Lees JP, et al. A Phase IIa, randomized, double-blind study of remimazolam (CNS 7056) versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. Anesth Analg. 2015. 120(4): 771-80.

表 2.7.6.16-2　試験スケジュール

	Visit 1 Screening (Days -14 to -1)	Visit 2 Day of Endoscopy (Day 1)					Visit 3 Follow-up (Day 4 ± 1 day) or ET
		Within 2 h before endoscopy procedure	Within 30 min before endoscopy procedure	Within 15 min before Time 0[a]	Time 0[a]	Postdose until discharge	
Written informed consent	X						
Assign a screening number	X						
Inclusion/exclusion criteria	X	X					
Demographics	X						
Medical history	X	X[b]					
Physical examination	X	X					X
Vital signs[c]	X	X		X		X	X
Height, weight, and body mass index (BMI)	X						
Clinical laboratory tests (hematology, serum chemistry, urinalysis)	X	X				X	X
Prothrombin time	X						
Pregnancy test for female patients of childbearing potential[d]	X	X					
Drugs of abuse screen and ethanol test[e]	X	X					
Electrocardiogram (ECG)[f]	X	X				X	
Randomization		X					
Continuous pulse oximetry[g]				X		X	
Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S)[h]				X		X	
Aldrete score[i]						X	
Drowsiness (Visual Analogue Scale [VAS])[j]				X		X	
Hopkins Verbal Learning Test-Revised™ (HVLT-R™) [k]			X			X	
Dosing with study drug[l]					X		
Endoscopy						X	
Pain (VAS)[m]						X	
Brice Questionnaire[n]						X	X
Concomitant medications		X				X	X
Adverse events (AEs)[o]	X	X				X	X

Abbreviations: ET = early termination; h = hours; min = minutes; for the unabbreviated text of the footnotes,

a. Time 0 (dosing) was defined as the start of the 1-minute injection with study drug.
b. Medical history since Screening was updated on Day 1 before the endoscopy procedure.
c. Vital signs time points: temperature: Screening, on Day 1 within 2 h before the endoscopy procedure, and at the Follow-up Visit (or ET Visit); supine heart rate, blood pressure (systolic, diastolic), respiration rate: Time points used for temperature; 15 min before Time 0; every 2 min for the first 10 min after Time 0; every 5 min for subsequent 20 min; every 10 min up to and including 60 min after Time 0.
d. Results for serum pregnancy test at Screening and urine pregnancy test on Day 1 had to be negative for the patient to continue in the study.
e. Serum test for ethanol at Screening, and ethanol saliva test on Day 1. Urine test for drugs of abuse screen at Screening and on Day 1.
f. ECG time points: Screening and on Day 1 within 2 h before the endoscopy procedure (triplicate), immediately after the end of the endoscopy procedure, and at 60 min after Time 0.
g. Continuous pulse oximetry time points: within 15 min before Time 0 and then at 2, 5, 8, 10, 20, 30, 40 and 60 min after dosing or at any time if an AE or desaturation was noted during this period.
h. MOAA/S time points: within 15 min before Time 0; at 1, 1.5, 2, 2.5, and 3 min after Time 0; then every 2 min up to and including 15 min after Time 0; and then every 5 min until reaching fully alert (3 consecutive MOAA/S scores of 5).
i. Aldrete time points: immediately after the end of the endoscopy procedure; then every 5 min up to and including 120 min after Time 0 or until 3 consecutive Aldrete scores of ≥ 9, whichever occurred first.

j. Drowsiness time points: within 15 min before Time 0 and on conscious patients at 5, 10, 15, 25, 35, 45, 60, 90, and 120 min after Time 0 or until reaching fully alert, whichever occurred first.
k. HVLT-R™ time points: within 30 min before Time 0 and 5 min after reaching fully alert.
l. Study drug was administered as a single 1-minute intravenous (IV) injection using a syringe driver.
m. Pain on injection time points: 1 and 15 min after Time 0. If the patient was still sedated at 15 min, then the test was re-administered every 5 min until the patient was able to complete the scale.
n. Brice Questionnaire time points: Day 1 (5 questions) after reaching fully alert criteria and at the Follow-up/Early Termination Visit (3 questions).
o. AEs were monitored and recorded from the time of signing of the informed consent form (ICF) until the Follow-up Visit (or ET Visit); TEAEs were followed up to a maximum of 30 days after Time 0.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Table 9.1〕

2.7.6.16.2 被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を表 2.7.6.16-3 に示す。

100 名の被験者（CNS7056 0.10 mg/kg 群、CNS7056 0.15 mg/kg 群、CNS7056 0.20 mg/kg 群、及びミダゾラム 0.075 mg/kg 群：各 25 名）が無作為化された。選択基準を満たさなかった被験者 2 名は、治験薬投与前に治験を中止し、他の被験者 2 名に変更となった。無作為化され、治験薬を投与された 100 名のうち、3 名が治験を中止した。

表 2.7.6.16-3 被験者の内訳（無作為化された集団）

	Midazolam 0.075 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N = 25)	Overall (N = 100)
Number of patients (%)					
Randomized	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	100 (100)
Completed	25 (100)	23 (92.0)	24 (96.0)	25 (100)	97 (97)
Discontinued	0	2 (8.0)	1 (4.0)	0	3 (3.0)
Reason for discontinuation - n (%)					
Required prohibited medication	0	0	0	0	0
Inclusion/exclusion criteria violation	0	0	0	0	0
AE or SAE	0	0	0	0	0
Pregnant or noncompliant with contraception requirements	0	0	0	0	0
Noncompliant with protocol	0	0	0	0	0
Patient withdrew consent	0	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)
Investigator’s decision to withdraw patient	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	2 (2.0)
Patient’s drug code was unblinded	0	0	0	0	0
Was blind broken for patient? – n (%)					
Yes	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)
No	24 (96.0)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	99 (99.0)

Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event
Note: Percentages were calculated based on the total number of randomized patients.
Note: Patients [redacted] and [redacted], who were randomized into the study in error and were discontinued from the study before dosing, are not included in this table.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Table 10.1〕

2.7.6.16.3 解析対象

解析対象集団を表 2.7.6.16-4 に示す。

安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団は 100 名（CNS7056 0.10 mg/kg 群、CNS7056 0.15 mg/kg 群、CNS7056 0.20 mg/kg 群、及びミダゾラム 0.075 mg/kg 群：各 25 名）であった。CNS7056 群及びミダゾラム群で、5 名の被験者が鎮静薬としてプロポフォールを使用し、治験実施計画書からの逸脱となったが、これらを含む治験薬の投与を受けた被験者でのいずれの逸脱も本治験結果に影響しないと考えられ、解析対象集団に含めた。

計 51 名の被験者が鎮静作用に対する救済処置薬の投与を受けたため、mITT からは除外した。

表 2.7.6.16-4　解析対象集団

	Midazolam 0.075 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N = 25)	Overall (N = 100)
Randomized – n (%)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	100 (100)
Safety population[a] – n (%)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	100 (100)
ITT population[b] – n (%)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	100 (100)
mITT population[c] – n (%)	8 (32.0)	14 (56.0)	16 (64.0)	11 (44.0)	49 (49.0)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; mITT = modified intent-to-treat
Note: Percentages are calculated based on the total number of randomized patients.
Note: Patients [redacted] and [redacted], who were randomized into the study in error and were discontinued from the study before dosing, are not included in this table.
a. Safety population included all randomized patients who received any amount of study drug
b. Intent-to-treat population included all randomized patients who received a dose of study drug, underwent the endoscopy procedure, and had at least 1 efficacy assessment.
c. Modified intent-to-treat population included all patients in the ITT population that did not receive any rescue sedative medication.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Table 11.1〕

2.7.6.16.4　人口統計学及びベースライン特性

主な人口統計学及びベースライン特性を表 2.7.6.16-5 に示す。

全被験者の年齢（平均値±標準偏差）は 41.1±13.86 歳であり、被験者の男女割合は、男性 46.0%（46/100 名）、女性 54.0%（54/100 名）と均等であり、人種は白人が大多数（95.0%、95/100 名）を占め、民族はヒスパニック又はラテン系（46.0%、46/100 名）及び非ヒスパニック又はラテン系（54.0%、54/100 名）であった。全被験者の BMI（平均値）は 25.93 kg/m^2 であった。CNS7056 0.20 mg/kg 群の男性の割合（36.0%）が女性の割合（64.0%）より低かった点を除き、その他の人口統計学及びベースライン特性は投与群間で類似していた。CNS7056 0.20 mg/kg 群の男女割合の差は、本治験の評価項目の解析に影響しないと考えられた。

表 2.7.6.16-5　人口統計学及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

	Midazolam 0.075 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N = 25)	Overall (N = 100)
Age (years)					
n	25	25	25	25	100
Mean (SD)	44.6 (13.64)	37.7 (13.33)	38.8 (14.08)	43.2 (13.95)	41.1 (13.86)
Median	46.0	37.0	37.0	47.0	41.0
Minimum, maximum	18, 65	18, 62	18, 59	18, 61	18, 65
Sex – n (%)					
Male	13 (52.0)	12 (48.0)	12 (48.0)	9 (36.0)	46 (46.0)
Female	12 (48.0)	13 (52.0)	13 (52.0)	16 (64.0)	54 (54.0)
Race – n (%)					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0	0
Black or African American	4 (16.0)	1 (4.0)	0	0	5 (5.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White or Caucasian	21 (84.0)	24 (96.0)	25 (100)	25 (100)	95 (95.0)
Other	0	0	0	0	0
Ethnicity – n (%)					
Hispanic or Latino	11 (44.0)	12 (48.0)	11 (44.0)	12 (48.0)	46 (46.0)
Not Hispanic or Latino	14 (56.0)	13 (52.0)	14 (56.0)	13 (52.0)	54 (54.0)
Height (cm)					
n	25	25	25	25	100
Mean (SD)	171.55 (9.650)	169.33 (9.603)	168.42 (10.283)	168.97 (7.432)	169.57 (9.241)
Median	171.45	170.18	167.64	167.64	168.91
Minimum, maximum	154.9, 188.0	153.5, 190.5	152.4, 191.8	155.5, 188.0	152.4, 191.8
Weight (kg)					
n	25	25	25	25	100
Mean (SD)	75.45 (10.099)	73.22 (10.583)	75.17 (10.869)	75.13 (11.027)	74.74 (10.526)
Median	76.66	71.00	73.00	75.00	73.16
Minimum, maximum	60.4, 100.0	60.1, 105.7	60.2, 103.9	58.1, 101.2	58.1, 105.7
Body mass index (kg/m^2)					
n	25	25	25	25	100
Mean (SD)	25.59 (2.262)	25.47 (2.091)	26.43 (2.158)	26.24 (2.725)	25.93 (2.324)
Median	25.70	24.99	26.65	27.15	25.84
Minimum, maximum	21.7, 29.1	22.6, 29.6	22.8, 29.4	20.0, 29.4	20.0, 29.6

Abbreviations: SD = standard deviation

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Table 11.2〕

2.7.6.16.5　有効性

本治験における症例数は、統計的根拠に基づく症例数の設計を行っていないため、以下に述べる有効性に関する結論は、有意差検定ではなく、要約統計量の差に基づくものである。

(1)　主要評価項目

各投与群における内視鏡検査の成功（主要評価項目）の被験者割合を表 2.7.6.16-6 に示す。

内視鏡検査の成功割合は、CNS7056 0.10 mg/kg 群では 32.0%（8/25 名）、CNS7056 0.15 mg/kg 群では 56.0%（14/25 名）、CNS7056 0.20 mg/kg 群では 64.0%（16/25 名）であり、CNS7056 の投与量増加に伴って上昇した。標準的な鎮静薬であるミダゾラム 0.075 mg/kg 群の成功割合は 44.0%

（11/25 名）で、CNS7056 の 2 高用量（CNS7056 0.15 mg/kg 及び 0.20 mg/kg）群の方が成功割合は高かった。

ITT において、3 回連続で 4 以下の鎮静スコア（MOAA/S スコア）であった被験者は、CNS7056 群では各 25 名中 24 名であり、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群では 25 名中 25 名であった。

ITT において、鎮静作用に対する救済処置薬を必要とした被験者割合は、CNS7056 0.10 mg/kg 群では 68.0%（17/25 名）、CNS7056 0.15 mg/kg 群では 44.0%（11/25 名）、CNS7056 0.20 mg/kg 群では 36.0%（9/25 名）であり、CNS7056 の投与量増加に伴って低下した。ミダゾラム 0.075 mg/kg 群では 56.0%（14/25 名）の被験者が鎮静作用に対する救済処置薬を必要とし、被験者の半数以上で適切な鎮静を得るには不十分であることが示された。

ITT において、用手換気又は人工呼吸器を必要とした被験者はいなかった。

表 2.7.6.16-6　内視鏡検査の成功：主要評価項目（ITT）

	Midazolam 0.075 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N = 25)
Did patient achieve success of endoscopy? – n (%)				
Yes	11 (44.0)	8 (32.0)	14 (56.0)	16 (64.0)
No	14 (56.0)	17 (68.0)	11 (44.0)	9 (36.0)
MOAA/S ≤ 4 on 3 consecutive measurements - n (%)				
Yes	25 (100)	24 (96.0)	24 (96.0)	24 (96.0)
No	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)
Completion of endoscopy procedure - n (%)				
Yes	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)
No	0	0	0	0
No requirement for rescue sedative - n (%)				
Yes	11 (44.0)	8 (32.0)	14 (56.0)	16 (64.0)
No	14 (56.0)	17 (68.0)	11 (44.0)	9 (36.0)
No manual or mechanical ventilation – n (%)				
Yes	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)
No	0	0	0	0

Abbreviations: MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2)］Table 11.3〕

(2)　副次評価項目

1)　覚醒までの時間

各投与群における覚醒（内視鏡検査終了時又は終了後に MOAA/S スコアが最初に 3 回連続で 5 になる時点）までの時間を表 2.7.6.16-7 に示す。

ITT において、覚醒までの平均時間（±SD）は、CNS7056 0.10 mg/kg 群で 11.0（±10.04）分、CNS7056 0.15 mg/kg 群で 13.4（±6.51）分、CNS7056 0.20 mg/kg 群で 12.1（±5.26）分、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群で 17.2（±16.71）分であった。CNS7056 群では覚醒までの時間のバラツキがミダゾラム 0.075 mg/kg 群と比較して少なかった。

表 2.7.6.16-7　覚醒までの時間：副次評価項目（ITT）

Variable	Midazolam 0.075 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N = 25)
Time to fully alert (minutes)				
n	25	23	24	23
Mean (standard deviation)	17.2 (16.71)	11.0 (10.04)	13.4 (6.51)	12.1 (5.26)
Median	9.0	7.0	11.0	11.0
Minimum, maximum	1, 55	1, 45	5, 30	5, 25

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2)］Table 11.4〕

2)　退室可能までの時間

退室可能（Aldrete スコアが最初に 3 回連続 9 以上になる時点）までの時間を表 2.7.6.16-8 に示す。

退室可能までの平均時間（標準偏差）は、CNS7056 0.10 mg/kg 群で 14.0（9.96）分、CNS7056 0.15 mg/kg 群で 12.8（5.96）分、CNS7056 0.20 mg/kg 群では 11.8（4.96）分、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群で 17.2（12.81）分であった。

表 2.7.6.16-8　退室可能までの時間：副次評価項目（ITT）

Variable	Midazolam 0.075 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N = 25)
Time to ready for discharge (minutes)				
n	24	20	22	22
Mean (standard deviation)	17.2 (12.81)	14.0 (9.96)	12.8 (5.96)	11.8 (4.96)
Median	15.0	12.5	12.5	10.5
Minimum, maximum	4, 50	4, 40	4, 25	4, 25

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2)］Table 11.5〕

3)　鎮静作用に対する救済処置薬が不要であった被験者

ITT において、鎮静作用に対する救済処置薬が不要であった被験者割合は、CNS7056 0.10 mg/kg 群では 32.0%（8/25 名）、CNS7056 0.15 mg/kg では 56.0%（14/25 名）CNS7056 0.20 mg/kg 群では 64.0%（16/25 名）、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群では 44.0%（11/25 名）であった。

4)　用手換気又は人工呼吸器が不要であった被験者

主要評価項目でも示したとおり、用手換気又は人工呼吸器を必要とした被験者はおらず、用手換気又は人工呼吸器が不要であった被験者の割合は全ての投与群において 100%（25/25 名）であった。

5) 各時点の MOAA/S スコア

特定の時点における MOAA/S スコアを表 2.7.6.16-9 に示す。

各時点における MOAA/S スコアは、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群（MOAA/S スコアの最小中央値：投与 5 分後の 3.0）と比較し、CNS7056 投与による鎮静はより速く（投与 1.5～2.5 分後）、2 高用量群ではより深かった（MOAA/S スコアの中央値：2.0）。ミタゾラム 0.075 mg/kg 群よりも CNS7056 群の方が 15～24 分早く MOAA/S スコアの中央値が 5（覚醒）に達した。

表 2.7.6.16-9　特定の時点の MOAA/S スコア：副次評価項目（ITT）

Time point	Midazolam 0.075 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N = 25)
Pre-dose 15 minutes				
n	25	25	25	25
Mean (standard deviation)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0
Minimum, maximum	5, 5	5, 5	5, 5	5, 5
Post-dose 1 minute				
n	24	24	24	25
Mean (standard deviation)	4.4 (0.65)	4.1 (1.06)	3.8 (1.09)	3.8 (1.20)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
Minimum, maximum	3, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Post-dose 1.5 minutes				
n	24	24	24	24
Mean (standard deviation)	4.0 (0.81)	3.6 (1.10)	2.6 (1.28)	2.3 (1.26)
Median	4.0	3.5	3.0	2.0
Minimum, maximum	2, 5	1, 5	0, 4	0, 5
Post-dose 2.5 minutes				
n	25	24	24	23
Mean (standard deviation)	3.6 (0.96)	3.2 (1.14)	2.3 (1.27)	2.3 (1.21)
Median	4.0	3.0	2.0	2.0
Minimum, maximum	2, 5	1, 5	0, 4	0, 4
Post-dose 5 minutes				
n	25	24	24	23
Mean (standard deviation)	3.2 (1.26)	3.2 (1.37)	3.0 (1.33)	2.7 (1.29)
Median	3.0	4.0	3.0	3.0
Minimum, maximum	1, 5	1, 5	0, 5	1, 5
Post-dose 11 minutes				
n	21	21	23	22
Mean (standard deviation)	3.2 (1.45)	3.4 (1.77)	3.9 (1.47)	4.0 (1.50)
Median	3.0	4.0	5.0	5.0
Minimum, maximum	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5
Post-dose 15 minutes				
n	16	14	18	15
Mean (standard deviation)	3.2 (1.38)	3.8 (1.37)	4.4 (0.92)	4.5 (0.99)
Median	4.0	4.0	5.0	5.0
Minimum, maximum	1, 5	1, 5	2, 5	2, 5
Post-dose 25 minutes				
n	14	11	8	5
Mean (standard deviation)	3.8 (1.48)	4.4 (1.43)	4.9 (0.35)	5.0 (0.00)
Median	4.0	5.0	5.0	5.0
Minimum, maximum	1, 5	1, 5	4, 5	5, 5
Post-dose 55 minutes				
n	3	2	0	0
Mean (standard deviation)	5.0 (0.00)	5.0 (0.00)		
Median	5.0	5.0		
Minimum, maximum	5, 5	5, 5		

Abbreviations: MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2)］Table 11.8〕

6) 各時点の VAS を用いて評価した眠気の程度

特定の時点における VAS を用いて評価した眠気の程度を表 2.7.6.16-10 に示す。

眠気の程度の平均スコア（VAS）は、投与後の大半の時点で、CNS7056 群よりミダゾラム 0.075 mg/kg 群の方が高かった。

表 2.7.6.16-10 特定の時点の VAS を用いて評価した眠気の程度：副次評価項目（ITT）

Time point	Midazolam 0.075 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N = 25)
Pre-dose 15 minutes				
n	25	25	24	25
Mean (standard deviation)	8.1 (11.54)	11.6 (16.25)	8.3 (16.26)	5.6 (10.14)
Median	3.0	4.0	3.0	3.0
Minimum, maximum	0, 43	0, 55	0, 69	0, 49
Post-dose 5 minutes				
n	5	6	6	0
Mean (standard deviation)	35.0 (32.26)	45.3 (19.56)	27.0 (22.44)	
Median	25.0	48.0	31.0	
Minimum, maximum	9, 90	16, 65	0, 58	
Post-dose 10 minutes				
n	12	10	12	12
Mean (standard deviation)	44.2 (24.09)	33.6 (26.10)	19.8 (17.71)	29.3 (22.92)
Median	42.0	34.5	14.5	21.5
Minimum, maximum	7, 94	3, 82	2, 54	5, 80
Post-dose 15 minutes				
n	6	11	11	15
Mean (standard deviation)	52.0 (24.68)	42.8 (17.46)	40.7 (27.17)	23.1 (19.19)
Median	46.0	43.0	43.0	15.0
Minimum, maximum	24, 94	3, 62	3, 72	0, 52
Post-dose 25 minutes				
n	5	9	8	4
Mean (standard deviation)	43.6 (26.47)	45.2 (19.31)	36.6 (22.24)	58.5 (13.33)
Median	36.0	45.0	30.0	58.5
Minimum, maximum	16, 84	11, 78	15, 78	46, 71
Post-dose 35 minutes				
n	6	1	1	2
Mean (standard deviation)	41.8 (27.67)	25.0	28.0	52.5 (51.62)
Median	36.0	25.0	28.0	52.5
Minimum, maximum	12, 94	25, 25	28, 28	16, 89
Post-dose 60 minutes				
n	2	0	0	0
Mean (standard deviation)	43.0 (25.46)			
Median	43.0			
Minimum, maximum	25, 61			

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Table 11.9〕

7) ホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R™）スコア

HVLT-R™スコア平均実測値の投与前後の変化を図 2.7.6.16-1 に示す。

CNS7056 群では、Total Recall Score（12 単語を記憶し、即時想起 3 回の正しい回答数の合計）、Delayed Recall Score［遅延想起（3 回目の即時想起から 20～25 分後）の正しい回答数］、Percentage Retention［記憶保持割合（遅延想起の正しい回答数を 2 回目又は 3 回目の即時想起の正しい回答数どちらか多い方で除したもの）］、Recognition Discrimination Index［認識識別指数（類似単語から記憶した単語を区別して認識する能力）］の投与後のスコアがミダゾラム 0.075 mg/kg 群より高く、ミダゾラム 0.075 mg/kg を投与した被験者よりも CNS7056 を投与した被験者の方が、正常な認知及び記憶機能の回復が速い傾向を示した。

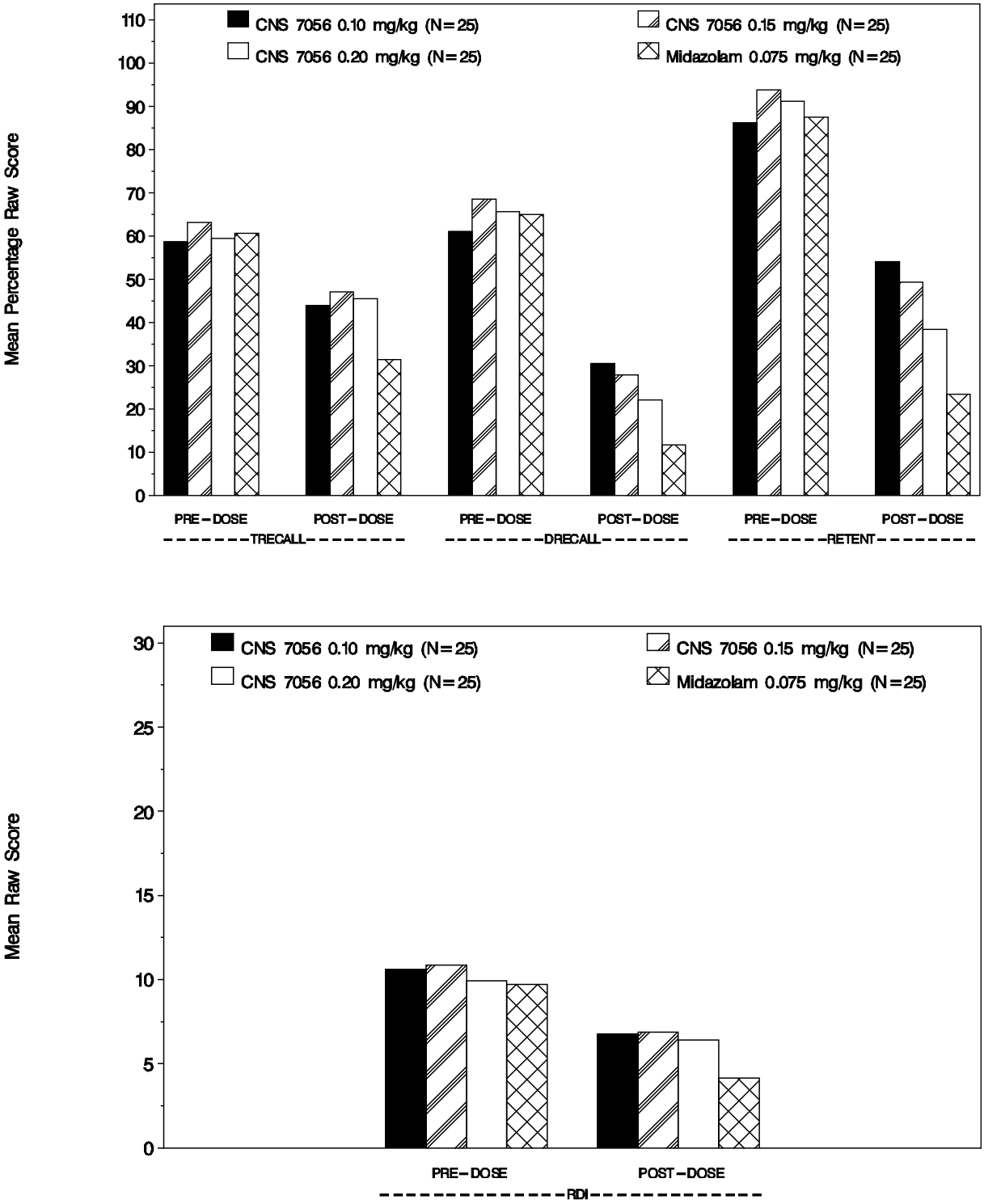


図 2.7.6.16-1　HVLT-R™スコア平均実測値の投与前後の変化：副次評価項目（ITT）

Note: TRECALL = Percentage Total Recall (raw score), DRECALL = Percentage Delayed Recall (raw score), RETENT = Percentage Retention (raw score), RDI = Recognition Discrimination Index (raw score).
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Figure 11.1〕

8) 修正 Brice 質問票

修正 Brice 質問票の結果を表 2.7.6.16-11 に示す。

CNS7056 又はミダゾラムを投与した被験者の約 80%は内視鏡検査中の記憶はなかった。各群の鎮静の満足度（平均値）は 9.6～9.7（0～10 の尺度で 10=完全に満足）であった。検査翌日に不快な影響があったと回答した被験者の割合は、CNS7056 0.10 mg/kg 群では 8.0%（2/25 名）、CNS7056 0.15 mg/kg 群では 12.0%（3/25 名）、CNS7056 0.20 mg/kg 群では 8.0%（2/25 名）、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群では 24.0%（6/25 名）であった。

表 2.7.6.16-11 修正 Brice 質問票の結果：副次評価項目（ITT）

Time point Brice Questionnaire item	Midazolam 0.075 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N = 25)
Day 1 Post-Procedure				
Can patient remember anything between 2 periods?[a] – n (%)				
Yes	5 (20.0)	4 (16.0)	3 (12.0)	3 (12.0)
No	20 (80.0)	19 (76.0)	21 (84.0)	20 (80.0)
Can patient remember dreaming during procedure? – n (%)				
Yes	2 (8.0)	0	0	1 (4.0)
No	23 (92.0)	23 (92.0)	24 (96.0)	22 (88.0)
Items dreamed[b] – n (%)				
Sound or conversations	0	0	0	0
Paralysis	0	0	0	0
Touch or movement	0	0	0	0
Visual perceptions	2 (8.0)	0	0	1 (4.0)
Pain	0	0	0	0
Day 4 (Study Completion/Early Termination)				
How much of the procedure was remembered?[c]				
n	25	23	25	25
Mean (standard deviation)	1.0 (2.40)	1.0 (2.47)	0.2 (0.72)	0.1 (0.44)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Minimum, maximum	0, 9	0, 9	0, 3	0, 2
How satisfied was patient with sedation?[d]				
n	25	23	25	25
Mean (standard deviation)	9.6 (1.16)	9.7 (1.06)	9.7 (1.06)	9.6 (0.87)
Median	10.0	10.0	10.0	10.0
Minimum, maximum	5, 10	5, 10	5, 10	7, 10
Did patient experience any untoward effects the day after the procedure? – n (%)				
Yes	6 (24.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	2 (8.0)
No	19 (76.0)	21 (84.0)	22 (88.0)	23 (92.0)

a. The patient was asked 2 questions: What was the last thing you remembered before the procedure? What was the next thing you remembered0? This question related to the period between.
b. Items patient remembered dreaming during the procedure. These items are not mutually exclusive.
c. Using a scale from 0 to 10, where 0 = None of it, and 10 = All of it, after given something to make patient sleepy.
d. Using a scale from 0 to 10, where 0 = Completely dissatisfied, and 10 = Completely satisfied.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Table 11.11〕

2.7.6.16.6　　安全性

(1)　治験薬の曝露

無作為化された被験者は、75 名が CNS7056（CNS7056 0.10 mg/kg、CNS7056 0.15 mg/kg、CNS7056 0.20 mg/kg：各 25 名）、25 名がミダゾラム 0.075 mg/kg の投与を受けた。

(2)　有害事象

1)　有害事象

治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現状況を表 2.7.6.16-12 に示す。

全体として、安全性解析対象集団 100 名中 45 名（45.0%）に 1 件以上の TEAE が発現した。

治験期間中に認められた TEAE は、本対象集団及び本薬効から予想できるものであり、気道の開存性、バイタルサイン又は心電図への影響はなかった。1 件を除く全ての TEAE の重症度は、軽度又は中等度であり、全ての投与群で同様であった。高度の事象は疲労が 1 名の被験者のみで、CNS7056 0.15 mg/kg 投与 59 分後、複数の救済処置薬（ミダゾラム、メペリジン塩酸塩、プロポフォール）投与後に発現した。

表 2.7.6.16-12　治療下で発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Midazolam 0.075 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N = 25)	Overall (N = 100)
Patients with any TEAE[a] – n (%)	13 (52.0)	10 (40.0)	12 (48.0)	10 (40.0)	45 (45.0)
Patients with any TEAE by severity[b] – n (%)					
Mild	12 (48.0)	7 (28.0)	9 (36.0)	6 (24.0)	34 (34.0)
Moderate	1 (4.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	4 (16.0)	10 (10.0)
Severe	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)
Life-threatening or disabling	0	0	0	0	0
Patients with any TEAE by relationship[b] – n (%)					
Related	3 (12.0)	6 (24.0)	5 (20.0)	4 (16.0)	18 (18.0)
Not related	10 (40.0)	4 (16.0)	7 (28.0)	6 (24.0)	27 (27.0)
Patients with a serious TEAE – n (%)	0	0	0	0	0
Patients with a TEAE leading to discontinuation of study drug – n (%)	0	0	0	0	0
Number of unique TEAEs	11	9	18	8	35

Abbreviation: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Treatment-emergent adverse events were defined as events starting on or after the start of study drug. The AEs were coded using MedDRA Version 11.0.

b. Patients reporting multiple AEs within the same system organ class/preferred term were included at the highest severity and strongest relationship.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Table 12.1〕

TEAE の発現割合を表 2.7.6.16-13 に示す。

PT 別にていずれかの投与群で 3 名以上で発現した TEAE は酸素飽和度低下で、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群 5 名、CNS7056 0.10 mg/kg 群 4 名、CNS7056 0.15 mg/kg で 5 名及び CNS7056 0.20 mg/kg 群で 6 名であった。

表 2.7.6.16-13　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）

MedDRA System Organ Class [1] Preferred Term	Midazolam 0.075 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.10 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.15 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.20 mg/kg (N=25)		Total (N=100)	
Number of Patients with any Treatment-Emergent Adverse Event	13	(52.0%)	10	(40.0%)	12	(48.0%)	10	(40.0%)	45	(45.0%)
EYE DISORDERS（眼障害）	0		1	(4.0%)	0		0		1	(1.0%)
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE（結膜出血）	0		1	(4.0%)	0		0		1	(1.0%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	2	(8.0%)	2	(8.0%)	0		4	(16.0%)	8	(8.0%)
ABDOMINAL PAIN（腹痛）	0		0		0		2	(8.0%)	2	(2.0%)
ABDOMINAL PAIN UPPER（上腹部痛）	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
DIARRHOEA（下痢）	1	(4.0%)	0		0		1	(4.0%)	2	(2.0%)
FLATULENCE（鼓腸）	0		0		0		1	(4.0%)	1	(1.0%)
NAUSEA（悪心）	0		1	(4.0%)	0		0		1	(1.0%)
OESOPHAGITIS（食道炎）	0		0		0		1	(4.0%)	1	(1.0%)
STOMACH DISCOMFORT（胃不快感）	0		1	(4.0%)	0		0		1	(1.0%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（全身障害および投与局所様態）	0		1	(4.0%)	2	(8.0%)	1	(4.0%)	4	(4.0%)
FATIGUE（疲労）	0		0		2	(8.0%)	0		2	(2.0%)
INFUSION SITE EXTRAVASATION（注入部位血管外漏出）	0		1	(4.0%)	0		1	(4.0%)	2	(2.0%)

表 2.7.6.16-13　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）

MedDRA System Organ Class [1] Preferred Term	Midazolam 0.075 mg/kg (N=25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N=25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N=25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N=25)	Total (N=100)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	1 (4.0%)	0	3 (12.0%)	0	4 (4.0%)
GASTROENTERITIS（胃腸炎）	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
NASOPHARYNGITIS（鼻咽頭炎）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION（上気道感染）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
VIRAL INFECTION（ウイルス感染）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS（傷害、中毒および処置合併症）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
MOUTH INJURY（口腔内損傷）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	5 (20.0%)	4 (16.0%)	6 (24.0%)	6 (24.0%)	21 (21.0%)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED（血中乳酸脱水素酵素増加）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED（リンパ球数減少）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
OXYGEN SATURATION DECREASED（酸素飽和度低下）	5 (20.0%)	4 (16.0%)	5 (20.0%)	6 (24.0%)	20 (20.0%)
PLATELET COUNT DECREASED（血小板数減少）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED（白血球数減少）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	5 (20.0%)	4 (16.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	13 (13.0%)
DIZZINESS（浮動性めまい）	2 (8.0%)	0	0	0	2 (2.0%)
HEADACHE（頭痛）	2 (8.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	8 (8.0%)
SOMNOLENCE（傾眠）	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0	0	2 (2.0%)
TREMOR（振戦）	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)

表 2.7.6.16-13　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）

MedDRA System Organ Class [1] Preferred Term	Midazolam 0.075 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.10 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.15 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.20 mg/kg (N=25)		Total (N=100)	
RENAL AND URINARY DISORDERS（腎および尿路障害）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
HAEMATURIA（血尿）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	4	(16.0%)	1	(4.0%)	3	(12.0%)	1	(4.0%)	9	(9.0%)
COUGH（咳嗽）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
HICCUPS（しゃっくり）	0		0		0		1	(4.0%)	1	(1.0%)
OBSTRUCTIVE AIRWAYS DISORDER（閉塞性気道障害）	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
PHARYNGOLARYNGEAL PAIN（咽喉頭疼痛）	2	(8.0%)	1	(4.0%)	1	(4.0%)	0		4	(4.0%)
RESPIRATORY DEPRESSION（呼吸抑制）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
SINUS CONGESTION（副鼻腔うっ血）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
THROAT IRRITATION（咽喉刺激感）	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
VASCULAR DISORDERS（血管障害）	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
HYPOTENSION（低血圧）	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)

Note: Treatment-emergent adverse events are events starting on or after the start of study drug. Patients reporting multiple adverse events within the same System Organ Class/Preferred Term are included once for that adverse event.
[1] Coded using MedDRA Version 11.0.
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Table 14.3.1.1〕

治験薬との関連性別の TEAE を表 2.7.6.16-14 に示す。

大部分の TEAE は、治験薬投与との関連性が否定された。いずれかの投与群で 3 名以上で発現した治験薬との関連性が否定できない TEAE は、酸素飽和度低下で、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群で 2 名、CNS7056 0.10 mg/kg 群で 3 名、CNS7056 0.15 mg/kg 群で 3 名、CNS7056 0.20 mg/kg 群で 4 名に発現した。

表 2.7.6.16-14　治験薬との関連性別の治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class [1] Preferred Term Relationship	Midazolam 0.075 mg/kg (N=25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N=25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N=25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N=25)	Total (N=100)
Number of Patients with any Treatment-Emergent Adverse Event	13 (52.0%)	10 (40.0%)	12 (48.0%)	10 (40.0%)	45 (45.0%)
RELATED	3 (12.0%)	6 (24.0%)	5 (20.0%)	4 (16.0%)	18 (18.0%)
UNRELATED	10 (40.0%)	4 (16.0%)	7 (28.0%)	6 (24.0%)	27 (27.0%)
EYE DISORDERS（眼障害）	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
RELATED	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
UNRELATED	0	0	0	0	0
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE（結膜出血）	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
RELATED	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
UNRELATED	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0	4 (16.0%)	8 (8.0%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	2 (8.0%)	2 (8.0%)	0	4 (16.0%)	8 (8.0%)
ABDOMINAL PAIN（腹痛）	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.0%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.0%)
ABDOMINAL PAIN UPPER（上腹部痛）	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.0%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	1 (4.0%)	0	0	0	1 (1.0%)

表 2.7.6.16-14　治験薬との関連性別の治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class [1] Preferred Term Relationship	Midazolam 0.075 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.10 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.15 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.20 mg/kg (N=25)		Total (N=100)	
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）(CONT.)										
DIARRHOEA（下痢）	1	(4.0%)	0		0		1	(4.0%)	2	(2.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	1	(4.0%)	0		0		1	(4.0%)	2	(2.0%)
FLATULENCE（鼓腸）	0		0		0		1	(4.0%)	1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		0		0		1	(4.0%)	1	(1.0%)
NAUSEA（悪心）	0		1	(4.0%)	0		0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		1	(4.0%)	0		0		1	(1.0%)
OESOPHAGITIS（食道炎）	0		0		0		1	(4.0%)	1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		0		0		1	(4.0%)	1	(1.0%)
STOMACH DISCOMFORT（胃不快感）	0		1	(4.0%)	0		0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		1	(4.0%)	0		0		1	(1.0%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（全身障害および投与局所様態）	0		1	(4.0%)	2	(8.0%)	1	(4.0%)	4	(4.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		1	(4.0%)	2	(8.0%)	1	(4.0%)	4	(4.0%)

表 2.7.6.16-14　治験薬との関連性別の治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class [1] Preferred Term Relationship	Midazolam 0.075 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.10 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.15 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.20 mg/kg (N=25)		Total (N=100)	
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（全身障害および投与局所様態）(CONT.)										
FATIGUE（疲労）	0		0		2	(8.0%)	0		2	(2.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		0		2	(8.0%)	0		2	(2.0%)
INFUSION SITE EXTRAVASATION（注入部位血管外漏出）	0		1	(4.0%)	0		1	(4.0%)	2	(2.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		1	(4.0%)	0		1	(4.0%)	2	(2.0%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）	1	(4.0%)	0		3	(12.0%)	0		4	(4.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	1	(4.0%)	0		3	(12.0%)	0		4	(4.0%)
GASTROENTERITIS（胃腸炎）	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
NASOPHARYNGITIS（鼻咽頭炎）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION（上気道感染）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)

表 2.7.6.16-14　治験薬との関連性別の治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class [1] Preferred Term Relationship	Midazolam 0.075 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.10 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.15 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.20 mg/kg (N=25)		Total (N=100)	
INFECTIONS AND INFESTATIONS（感染症および寄生虫症）(CONT.)										
VIRAL INFECTION（ウイルス感染）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS（傷害、中毒および処置合併症）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0	0	0		0	
UNRELATED	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
MOUTH INJURY（口腔内損傷）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	5	(20.0%)	4	(16.0%)	6	(24.0%)	6	(24.0%)	21	(21.0%)
RELATED	2	(8.0%)	3	(12.0%)	3	(12.0%)	4	(16.0%)	12	(12.0%)
UNRELATED	3	(12.0%)	1	(4.0%)	3	(12.0%)	2	(8.0%)	9	(9.0%)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)

表 2.7.6.16-14　治験薬との関連性別の治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class [1] Preferred Term Relationship	Midazolam 0.075 mg/kg (N=25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N=25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N=25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N=25)	Total (N=100)
INVESTIGATIONS（臨床検査）(CONT.)					
BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED（血中乳酸脱水素酵素増加）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED（リンパ球数減少）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
OXYGEN SATURATION DECREASED（酸素飽和度低下）	5 (20.0%)	4 (16.0%)	5 (20.0%)	6 (24.0%)	20 (20.0%)
RELATED	2 (8.0%)	3 (12.0%)	3 (12.0%)	4 (16.0%)	12 (12.0%)
UNRELATED	3 (12.0%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	8 (8.0%)
PLATELET COUNT DECREASED（血小板数減少）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED（白血球数減少）	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.0%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	5 (20.0%)	4 (16.0%)	2 (8.0%)	2 (8.0%)	13 (13.0%)
RELATED	1 (4.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	0	4 (4.0%)
UNRELATED	4 (16.0%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	9 (9.0%)

表 2.7.6.16-14　治験薬との関連性別の治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class [1] Preferred Term Relationship	Midazolam 0.075 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.10 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.15 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.20 mg/kg (N=25)		Total (N=100)	
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）(CONT.)										
DIZZINESS（浮動性めまい）	2	(8.0%)	0		0		0		2	(2.0%)
RELATED	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
UNRELATED	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
HEADACHE（頭痛）	2	(8.0%)	2	(8.0%)	2	(8.0%)	2	(8.0%)	8	(8.0%)
RELATED	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
UNRELATED	2	(8.0%)	2	(8.0%)	1	(4.0%)	2	(8.0%)	7	(7.0%)
SOMNOLENCE（傾眠）	1	(4.0%)	1	(4.0%)	0		0		2	(2.0%)
RELATED	0		1	(4.0%)	0		0		1	(1.0%)
UNRELATED	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
TREMOR（振戦）	0		1	(4.0%)	0		0		1	(1.0%)
RELATED	0		1	(4.0%)	0		0		1	(1.0%)
UNRELATED	0		0		0		0		0	
RENAL AND URINARY DISORDERS（腎および尿路障害）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
HAEMATURIA（血尿）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)

表 2.7.6.16-14　治験薬との関連性別の治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class [1] Preferred Term Relationship	Midazolam 0.075 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.10 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.15 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.20 mg/kg (N=25)		Total (N=100)	
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	4	(16.0%)	1	(4.0%)	3	(12.0%)	1	(4.0%)	9	(9.0%)
RELATED	0		0		1	(4.0%)	1	(4.0%)	2	(2.0%)
UNRELATED	4	(16.0%)	1	(4.0%)	2	(8.0%)	0		7	(7.0%)
COUGH（咳嗽）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
HICCUPS（しゃっくり）	0		0		0		1	(4.0%)	1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		1	(4.0%)	1	(1.0%)
UNRELATED	0		0		0		0		0	
OBSTRUCTIVE AIRWAYS DISORDER（閉塞性気道障害）	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
PHARYNGOLARYNGEAL PAIN（咽喉頭疼痛）	2	(8.0%)	1	(4.0%)	1	(4.0%)	0		4	(4.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	2	(8.0%)	1	(4.0%)	1	(4.0%)	0		4	(4.0%)
RESPIRATORY DEPRESSION（呼吸抑制）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
UNRELATED	0		0		0		0		0	

表 2.7.6.16-14　治験薬との関連性別の治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class [1] Preferred Term Relationship	Midazolam 0.075 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.10 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.15 mg/kg (N=25)		CNS 7056 0.20 mg/kg (N=25)		Total (N=100)	
RESPIRATORY, THORACIC SINUS CONGESTION AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）(CONT.)										
SINUS CONGESTION（副鼻腔うっ血）	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	0		0		1	(4.0%)	0		1	(1.0%)
THROAT IRRITATION（咽喉刺激感）	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
RELATED	0		0		0		0		0	
UNRELATED	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
VASCULAR DISORDERS（血管障害）	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
RELATED	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
UNRELATED	0		0		0		0		0	
HYPOTENSION（低血圧）	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
RELATED	1	(4.0%)	0		0		0		1	(1.0%)
UNRELATED	0		0		0		0		0	

Note: Treatment-emergent adverse events are events starting on or after the start of study drug. Patients reporting multiple adverse events within the same System Organ Class/Preferred Term are included once for that adverse event, at the strongest relationship. For adverse events where relationship is missing, relationship will be assumed as related.
[1] Coded using MedDRA Version 11.0.
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Table 14.3.1.2〕

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 を表 2.7.6.16-15 に示す。

計 100 名中 21 名（21.0%）の被験者が治療下での AESI を発現した。呼吸抑制は CNS7056 0.15 mg/kg 群で 1 名、呼吸抑制/気道閉塞はミダゾラム 0.075 mg/kg 群で 1 名、低血圧（収縮期血圧 80 mmHg 以下）はミダゾラム 0.075 mg/kg で 1 名、SpO_2 90%未満は 20 名に発現した。SpO_2 90%未満を発現した被験者数の内訳は、CNS7056 0.10 mg/kg 群 4 名、CNS7056 0.15 mg/kg 群 5 名、CNS7056 0.20 mg/kg 群 6 名、及びミダゾラム 0.075 mg/kg 群 5 名であった。

Ad hoc 解析の結果、気道確保（顎先挙上、下顎挙上、及び酸素投与）を必要とした被験者は 13 名であった。その内訳は、呼吸抑制/閉塞が 1 名（ミダゾラム 0.075 mg/kg 群）及び SpO_2 90%未満が 13 名［ミダゾラム 0.075 mg/kg 群で 2 名（うち 1/2 名は呼吸抑制/閉塞も発現）、CNS7056 0.10 mg/kg 群で 4 名、CNS7056 0.15 mg/kg 群で 3 名、CNS7056 0.20 mg/kg 群で 4 名］であった。

表 2.7.6.16-15 治療下で発現した特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

Adverse event of special interest System organ class Preferred term	Midazolam 0.075 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N = 25)	Overall (N = 100)
Patients with any TEAE of special interest[a] – n (%)	5 (20.0)	4 (16.0)	6 (24.0)	6 (24.0)	21 (21.0)
Hypotension (SBP ≤ 80 mm Hg)					
Vascular disorders（血管障害）– n (%)	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)
Hypotension（低血圧）	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)
Oxygen saturation < 90%					
Investigations（臨床検査）– n (%)	5 (20.0)	4 (16.0)	5 (20.0)	6 (24.0)	20 (20.0)
Oxygen saturation decreased（酸素飽和度低下）	5 (20.0)	4 (16.0)	5 (20.0)	6 (24.0)	20 (20.0)
Respiratory depression					
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）– n (%)	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)
Respiratory depression（呼吸抑制）	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)
Respiratory depression/obstruction					
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders （呼吸器、胸郭および縦隔障害）– n (%)	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)
Obstructive airways disorder（閉塞性気道障害）	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SBP = systolic blood pressure; TEAE = treatment-emergent adverse event

a. Treatment-emergent adverse events were defined as events starting on or after the start of study drug. The AEs were coded using MedDRA Version 11.0. Patients reporting multiple AEs within the same system organ class/preferred term were included once for that AE.

b. The AESIs are defined in Section 9.5.1.2.1.

〔改変：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Table 12.2〕

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) 身体所見

身体所見については、臨床的に意義のある異常所見が CNS7056 群の 3 名に認められ、治療下で発現した有害事象（TEAE）として報告された。CNS7056 0.10 mg/kg 群で中等度の結膜出血が発現し、治験薬との関連性が疑われた。CNS7056 0.15 mg/kg 群で 1 名に軽度の口腔内損傷及び軽度の副鼻腔うっ血が、1 名に中等度の上気道感染が発現したが、いずれも治験薬との関連性は否定された。

(4) バイタルサイン

1) 体温

体温の推移を図 2.7.6.16-2 に示す。

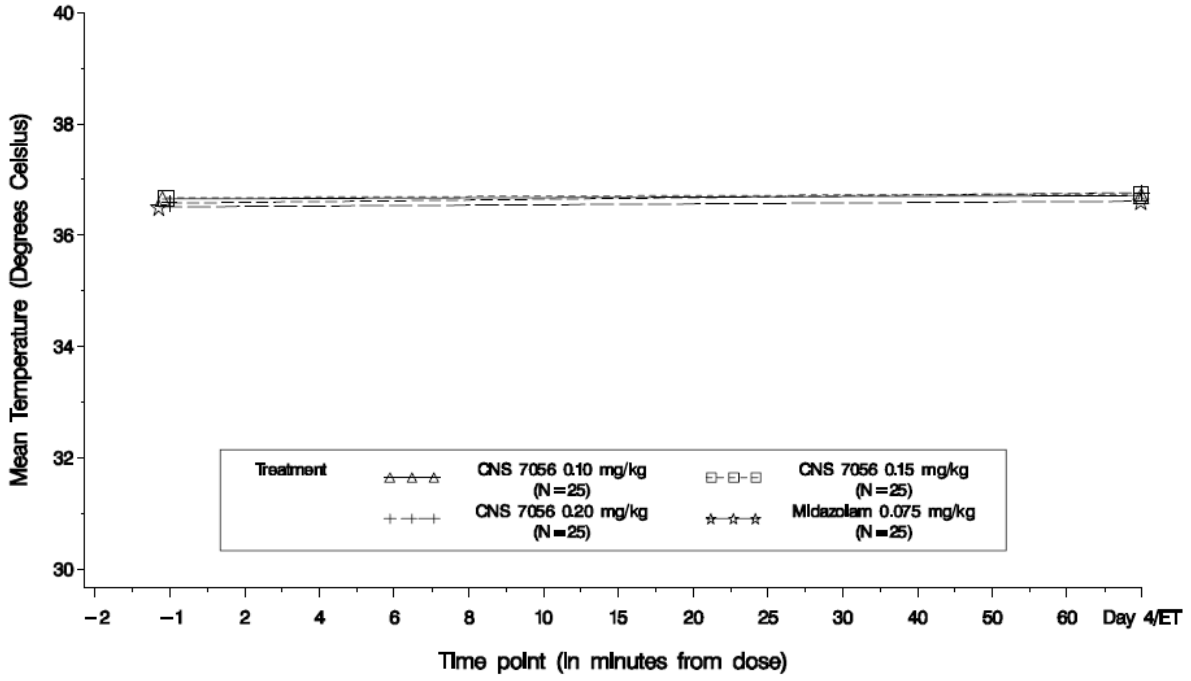


図 2.7.6.16-2 体温の推移（平均値）（安全性解析対象集団）

Note: 120 Minutes Pre-Dose (Baseline) included as -1, Day 4 Study Completion or Early Termination

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Figure 14.3.6.1〕

2)　心拍数［仰臥位］

心拍数の推移を図 2.7.6.16-3 に示す。

心拍数は、全ての投与群で同等の推移を示し、投与 2～25 分後は全ての投与群でベースラインより高値を示し、その後低下した。

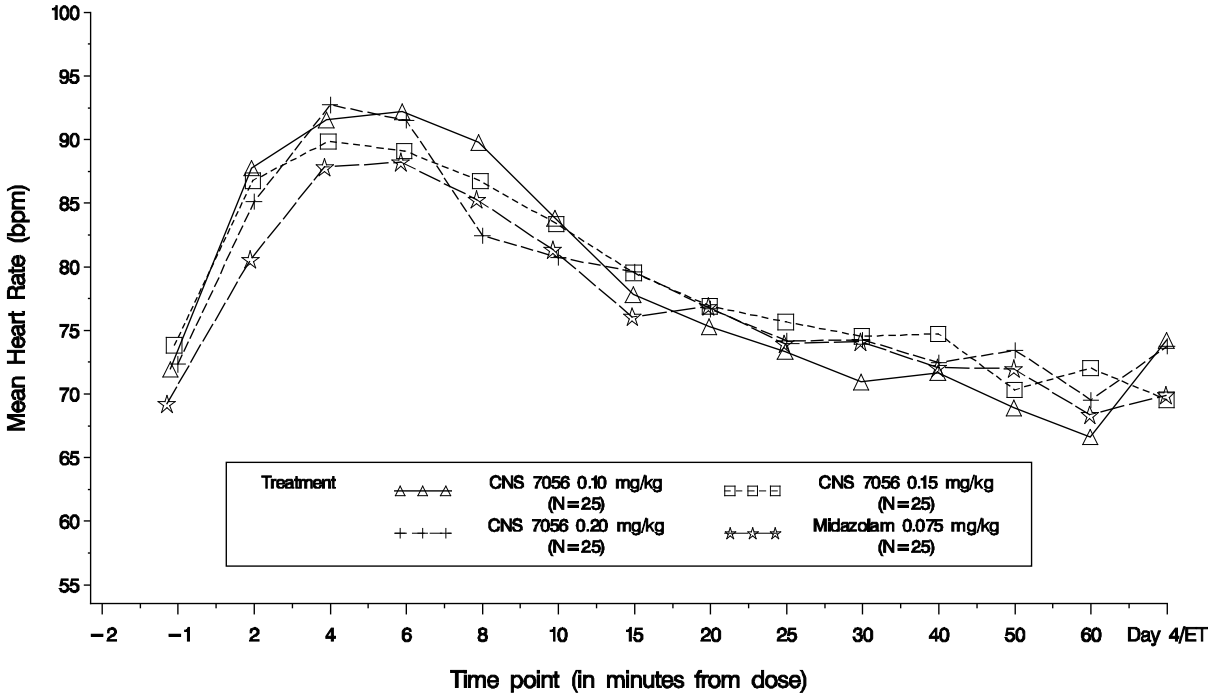


図 2.7.6.16-3　心拍数の推移（平均値）（安全性解析対象集団）

Note: Baseline (15 minutes pre-dose) indicated as −1; Day 4 SC or ET = Day 4 Study Completion or Early Termination
Abbreviation: bpm = beats per minute
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Figure 12.3〕

3)　収縮期及び拡張期血圧

収縮期血圧の推移を図 2.7.6.16-4 及び拡張期血圧の推移を図 2.7.6.16-5 に示す。

収縮期血圧及び拡張期血圧は、CNS7056 0.15 mg/kg 群を除く全ての投与群において投与 2～10 分後はベースラインより高値を示したが、CNS7056 0.15 mg/kg 群では収縮期血圧については投与 2～10 分後、拡張期血圧については投与 4～10 分後はベースラインより低値を示した。その他の全ての時点において、収縮期血圧及び拡張期血圧は、ベースラインより低値を示した。

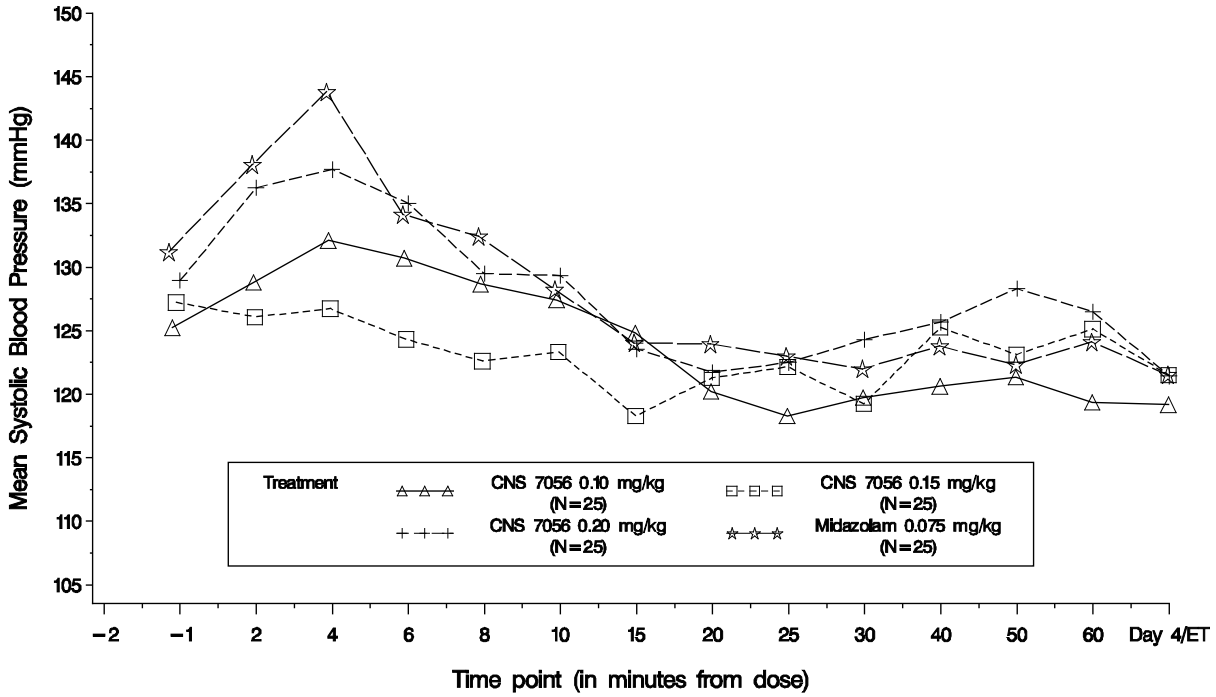


図 2.7.6.16-4　収縮期血圧の推移（平均値）（安全性解析対象集団）

Note: Baseline (15 minutes pre-dose) indicated as −1; Day 4 SC or ET = Day 4 Study Completion or Early Termination

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Figure 12.1〕

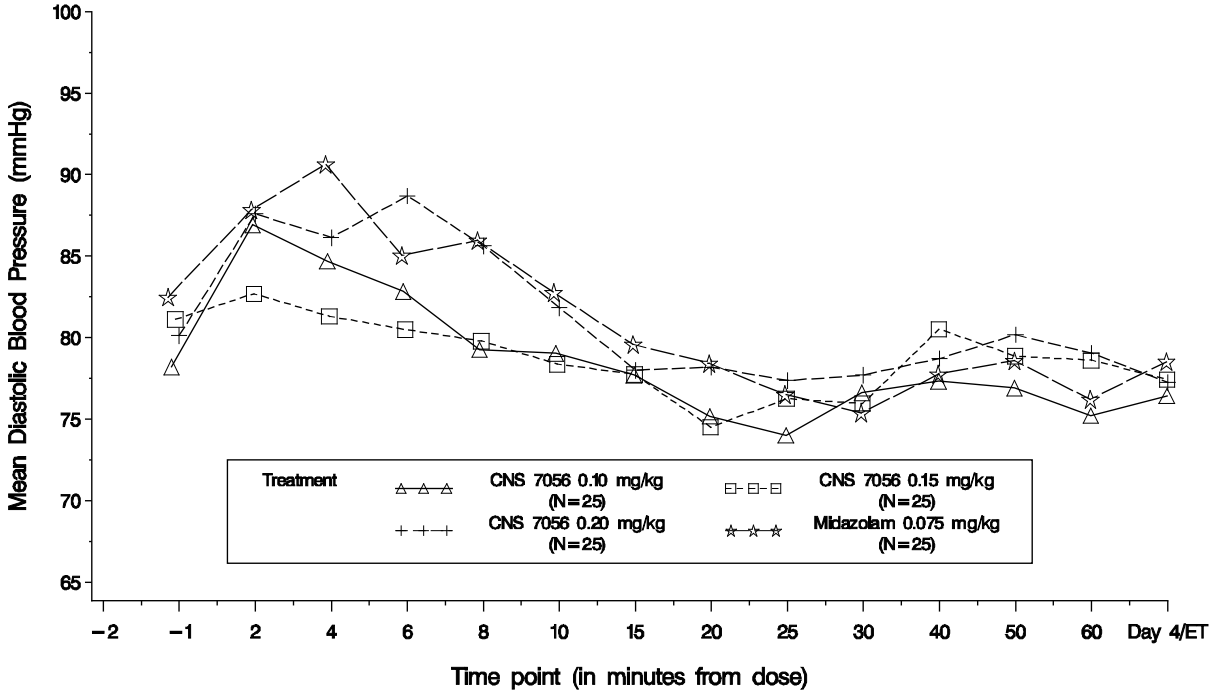


図 2.7.6.16-5　拡張期血圧の推移（平均値）（安全性解析対象集団）

Note: Baseline (15 minutes pre-dose) indicated as −1; Day 4 SC or ET = Day 4 Study Completion or Early Termination

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Figure 12.2〕

4) 呼吸数

呼吸数の推移を図 2.7.6.16-6 に示す。

投与 4～15 分後の呼吸数は、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群の方が CNS7056 群よりも低かった。呼吸数のベースラインからの変化については、治験薬投与に関連した傾向はみられなかった。

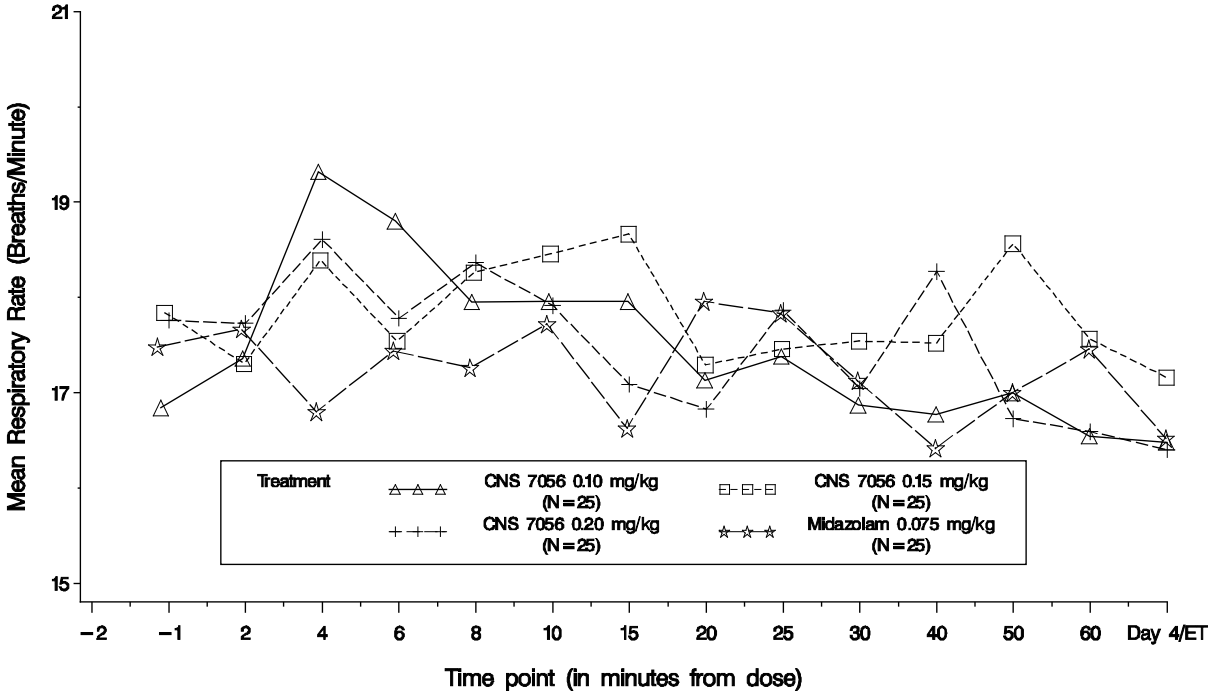


図 2.7.6.16-6 呼吸数の推移（平均値）（安全性解析対象集団）

Note: Baseline (15 minutes pre-dose) indicated as −1; Day 4 SC or ET = Day 4 Study Completion or Early Termination

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Figure 12.4〕

(5) 心電図検査

QTc 間隔の評価を表 2.7.6.16-16 に示す。

心電図について、QTc 間隔のベースラインからの変化量は、投与後 60 分よりも内視鏡検査直後の方が大きかった。

QTcB 間隔及び QTcF 間隔の延長（例：450 ms 超、480 ms 超又は 500 ms 超）が内視鏡検査後に認められたが、臨床的に意義のある延長ではなかった。

表 2.7.6.16-16　QTc 間隔の評価（安全性解析対象集団）

	Midazolam 0.075 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.10 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.15 mg/kg (N = 25)	CNS 7056 0.20 mg/kg (N = 25)
QTc_b (ms)				
Baseline (pre-dose)[a], n	22	23	23	22
Mean (SD)	408.5 (19.59)	407.4 (29.17)	411.8 (18.75)	415.5 (17.60)
Immediately post-procedure, n	25	22	24	23
Mean (SD)	418.2 (22.70)	408.5 (20.52)	427.3 (28.12)	425.8 (27.12)
CFB to immediately post-procedure, n	22	20	22	22
Mean (SD)	7.2 (21.00)	4.5 (21.29)	17.0 (21.34)	8.9 (20.05)
60 minutes post-dose, n	24	23	23	22
Mean (SD)	415.9 (17.92)	408.0 (26.60)	415.0 (20.41)	414.9 (24.13)
CFB to 60 minutes post-dose, n	22	22	22	21
Mean (SD)	6.8 (11.36)	1.5 (14.85)	4.3 (15.08)	0.0 (12.97)
QTc_b prolongation[b]				
Immediately post-procedure, n	25	22	24	23
QTc_b > 450 ms, n	2	0	5	2
QTc_b > 480 ms, n	0	0	0	1
QTc_b > 500 ms, n	0	0	0	0
60 minutes post-dose, n	24	23	23	22
QTc_b > 450 ms, n	0	1	1	1
QTc_b > 480 ms, n	0	0	0	0
QTc_b > 500 ms, n	0	0	0	0
QTc_f				
Baseline (pre-dose)[a], n	22	23	23	22
Mean (SD)	406.03 (18.618)	404.41 (26.416)	408.91 (19.982)	411.81 (18.524)
Immediately post-procedure, n	25	22	24	23
Mean (SD)	410.50 (19.791)	402.64 (21.516)	419.00 (29.042)	420.36 (26.888)
CFB to immediately post-procedure, n	22	20	22	22
Mean (SD)	1.91 (16.836)	-0.01 (23.843)	11.31 (25.327)	8.02 (22.244)
60 minutes post-dose, n	24	23	23	22
Mean (SD)	410.43 (16.834)	408.33 (29.421)	413.18 (24.416)	411.11 (25.115)
CFB to 60 minutes post-dose, n	22	22	22	21
Mean (SD)	3.24 (9.440)	4.89 (21.704)	5.38 (17.187)	0.24 (13.848)
QTc_f prolongation[b]				
Immediately post-procedure, n	25	22	24	23
QTc_f > 450 ms, n	0	0	1	1
QTc_f > 480 ms, n	0	0	0	1
QTc_f > 500 ms, n	0	0	1	0
60 minutes post-dose, n	24	23	23	22
QTc_f > 450 ms, n	0	1	0	2
QTc_f > 480 ms, n	0	1	0	0
QTc_f > 500 ms, n	0	0	0	0

Abbreviations: CFB = change from baseline; ECG = electrocardiogram; ms = milliseconds; QTc_b = QT interval corrected for heart rate using Bazett's Formula; QTc_f = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's Formula; SD = standard deviation

a. Pre-dose ECG was taken in triplicate. Baseline was defined as the ECG assessments taken just prior to dose.

b. For each prolongation, a patient is counted once in the longest prolongation category.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2）］Table 12.3〕

(6) SpO_2

SpO_2 の推移を図 2.7.6.16-7 に示す。

SpO_2 については、治験薬投与に関連した傾向はみられなかった。SpO_2 が投与 8 分後に全ての投与群で最小となり、その後徐々に増加し、CNS7056 0.15 mg/kg 群で投与 30 分後、CNS7056 0.20 mg/kg 群で投与 60 分後にベースラインレベルに復したが、CNS7056 0.10 mg/kg 群及びミダゾラム 0.075 mg/kg 群では 60 分後でもベースラインより低かった。

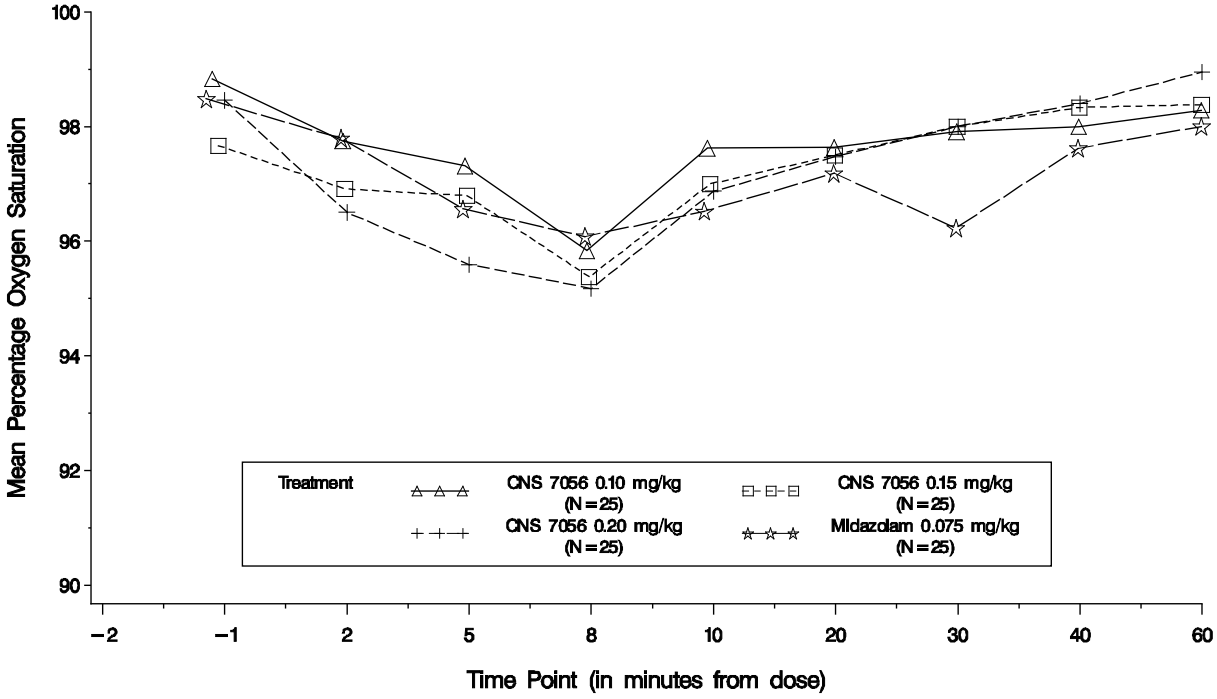


図 2.7.6.16-7 SpO_2 の推移（平均値）（安全性解析対象集団）

Note: Baseline (15 minutes pre-dose) indicated as −1

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-003 試験（5.3.5.4-2)］Figure 12.5〕

(7) 臨床検査値

臨床検査値におけるベースラインからの変化量は、いずれの投与群においても小さく、同様であった。ベースラインの値が高値、低値、正常範囲にかかわらず、ほとんどの被験者は Day 1 における投与後又は Follow-up 来院（又は早期中止来院）での臨床検査値に変化はなかった。

CNS7056 0.15 mg/kg 群の 1 名の被験者に、臨床検査値異常として白血球数、リンパ球数、血小板数のベースラインからの低下、ALT（投与後 21 U/L、Follow-up 来院 97 U/L、以下同様)、AST（25 U/L、94 U/L)、LDH（198 U/L、283 U/L）のベースラインからの上昇が Follow-up 来院の当日に認められ、有害事象と判断された。いずれも軽度であり、治験薬との関連性は否定された。同時に、軽度のウイルス感染及び軽度の血尿が認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。

(8) VAS を用いて評価した注射時疼痛

注射時疼痛の評価については、半数以上（65/100 名）の被験者が投与 15 分後における VAS による評価（0 mm＝なし、100 mm＝最も悪い）を実施した。平均スコアは、CNS7056 群が 14.0～17.6 mm、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群が 12.4 mm であった。

2.7.6.16.7 結論

(1) 有効性の結論

本治験では、CNS7056 の 2 高用量（0.15 mg/kg 及び 0.20 mg/kg）で、それぞれ 56.0%（14/25 名）及び 64.0%（16/25 名）の内視鏡検査の成功割合を示し、標準的な鎮静薬であるミダゾラム 0.075 mg/kg の成功割合 44.0%（11/25 名）よりも高かった。

CNS7056 はより早い鎮静（1.5～2.5 分、ミダゾラム 0.075 mg/kg 投与後では 5 分）をもたらし、覚醒までの平均時間（標準偏差）が短かった［11.0（10.04）～13.4（6.51）分、ミダゾラム 0.075 mg/kg 投与後 17.2（16.71）分］。

覚醒までの時間は用量に依存しなかったが、0.075 mg/kg のミダゾラムを投与した被験者よりも CNS7056 を投与した被験者の方がバラツキは少なかった。

鎮静作用に対する救済処置薬を要した被験者は、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群（14/25 名）よりも CNS7056 の 2 高用量群（11/25 名及び 9/25 名）の方が少なかった。CNS7056 群において、内視鏡検査の成功割合と鎮静作用に対する救済処置薬を不要とした被験者割合では用量反応性が認められた。

HVLT-R™テストの結果、CNS7056 群はミダゾラム群と比較して認知及び記憶機能の回復が速い傾向を示した。

全ての投与群で約 80%の被験者が内視鏡検査中の記憶はなく、CNS7056 群及びミダゾラム 0.075 mg/kg 群のいずれも被験者の満足度は高かった。

(2) 安全性の結論

全体として、安全性解析対象集団 100 名中 45 名（45.0%）に 1 件以上の TEAE が発現した。

1 名の被験者を除く全ての TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった。

大部分の TEAE は、治験薬投与との関連性が否定された。治験薬との関連性が否定できない 3 名以上で発現した TEAE は、特に注目すべき有害事象である SpO_2 90%未満で、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群で 2 名、CNS7056 0.10 mg/kg 群で 3 名、CNS7056 0.15 mg/kg 群で 3 名、CNS7056 0.20 mg/kg 群で 4 名に発現した。

収縮期血圧及び拡張期血圧は、CNS7056 0.15 mg/kg 群を除く全ての投与群において投与 2～10 分後はベースラインより高値を示したが、CNS7056 0.15 mg/kg 群では収縮期血圧については投与 2～10 分後、拡張期血圧については投与 4～10 分後はベースラインより低値を示した。その他の全ての時点において、収縮期血圧及び拡張期血圧は、全ての投与群でベースラインより低値を示した。

心拍数は、全ての投与群で同等の推移を示し、投与 2～25 分後は全ての投与群でベースラインより高値を示し、その後低下した。

投与 4～15 分後の呼吸数は、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群の方が CNS7056 群よりも低かった。呼吸数のベースラインからの変化量の平均値については、治験薬投与に関連した傾向はみられなかった。

身体所見については、臨床的に意義のある異常所見が CNS7056 群の 3 名に認められ、TEAE として報告された。CNS7056 0.10 mg/kg 群で中等度の結膜出血が発現し、治験薬との関連性が疑われた。CNS7056 0.15 mg/kg 群で 1 名に軽度の口腔内損傷及び軽度の副鼻腔うっ血が、1 名に中等度の上気道感染が発現したが、いずれも治験薬との関連性は否定された。

SpO_2については、治験薬投与に関連した傾向はみられなかった。

VAS を用いた注射時疼痛の評価については、CNS7056 群が 14.0～17.6 mm、ミダゾラム 0.075 mg/kg 群が 12.4 mm であった。

本治験において、死亡、他の重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った TEAE は発現しなかった。

(3) 全般的結論

上部消化管内視鏡診断施行の患者において、CNS7056 は鎮静薬として 0.10 mg/kg、0.15 mg/kg、及び 0.20 mg/kg の 3 用量で、ミダゾラム 0.075 mg/kg と同等の安全性プロファイルが認められ、CNS7056 の 2 高用量（0.15 mg/kg 及び 0.20 mg/kg）では、ミダゾラムより高い内視鏡検査の成功割合、早い鎮静と覚醒を示し、ミダゾラムより有効性が高いことが示唆された。

2.7.6.17　大腸内視鏡検査を施行する患者を対象とした海外第 IIb 相試験（CNS7056-004 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.4-3）

2.7.6.17.1　試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.17-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.17-2（全体）、**表 2.7.6.17-3（治験薬投与日：Day1）**、及び**表 2.7.6.17-4（完全覚醒後及びその他の評価）**に示す。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略

<table>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>CNS7056-004</td></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>大腸内視鏡検査を施行する患者における CNS7056 の反復投与の安全性及び有効性をミダゾラムと比較検討する第 IIb 相試験</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第 IIb 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的：
・　大腸内視鏡検査を施行する患者における様々な用量の CNS7056 とフェンタニルを併用した際の適切な鎮静レベルの維持の可能性をミダゾラムとフェンタニル併用と比較して評価する

副次目的：
1.　フェンタニル投与後の CNS7056 反復投与時の安全性の評価
2.　完全覚醒までの時間〔鎮静スコア（MOAA/S スコア）が治験薬最終投与から最初に 3 回連続で 5 となるまでの時間〕
3.　ピーク鎮静までの時間（MOAA/S スコアが治験薬初回投与から最初に最も低値を示すまでの時間）
4.　以下の時点から退室可能となるまでの時間（Aldrete スコアが最初に 3 回連続で 9 以上となるまでの時間）
- 治験薬最終投与の開始時点
- 大腸内視鏡検査終了時点
5.　治験薬の投与開始前及び完全覚醒後のホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R™）スコア
6.　大腸内視鏡検査中の記憶（完全覚醒時に修正 Brice 質問票を用いて評価）
7.　固定投与量反復投与時の母集団薬物動態（PPK）によりサブグループにおける CNS7056 の薬物動態（PK）をミダゾラムと比較して評価</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、用量反応、並行群間</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>被験者を以下の 4 群に 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。
<table>
<tr><th rowspan="2">治験薬</th><th rowspan="2">初回投与量</th><th rowspan="2">追加投与量</th><th colspan="2">追加投与の最大回数</th></tr>
<tr><th>検査前の鎮静</th><th>合計 注 1</th></tr>
<tr><td>CNS7056</td><td>8.0 mg</td><td>3.0 mg</td><td>2</td><td>6</td></tr>
<tr><td>CNS7056</td><td>7.0 mg</td><td>2.0 mg</td><td>2</td><td>6</td></tr>
<tr><td>CNS7056</td><td>5.0 mg</td><td>3.0 mg</td><td>2</td><td>6</td></tr>
<tr><td>ミダゾラム</td><td>2.5 mg</td><td>1.0 mg</td><td>2</td><td>6</td></tr>
</table>
注 1：検査前の鎮静及び検査中の鎮静維持を目的とした追加投与

有効性評価は、MOAA/S スコア、Aldrete スコア、HVLT-R™スコア、修正 Brice 質問票及び鎮静作用に対する救済処置薬の必要性とした。
安全性評価は、AE、身体所見、バイタルサイン〔心拍数（仰臥位）、収縮期及び拡張期血圧、呼吸数〕、心電図、12 誘導心電図連続モニタリング、SpO_2、呼気中二酸化炭素濃度（可能な場合）、特に注目すべき有害事象（AESI）を回避するための予防処置、被験者のモニタリング担当者の職種［麻酔医、麻酔看護師、又は二次心肺蘇生法（ACLS）の訓練を受けた者］、臨床検査、及び注射時の疼痛とした。
薬物動態（PK）は、4 施設を対象に、PPK 解析手法により評価した。

【用法・用量】
割り付けた投与群の治験薬（CNS7056 又はミダゾラム）の初回投与量を 1 分間かけ</td></tr>
</table>

	て単回静脈内投与した。大腸内視鏡検査の開始にあたり、十分な鎮静（MOAA/S スコア 3 以下）が得られず、MOAA/S スコア 4 以上の場合、治験薬の追加投与（CNS7056 初回投与量 8.0 mg 群及び 5.0 mg 群に対しては CNS7056 3.0 mg、CNS7056 初回投与量 7.0 mg 群に対しては CNS7056 2.0 mg、ミダゾラム群に対してはミダゾラム 1.0 mg）を 15 秒間のボーラス投与で、2 分間以上の間隔で最大 2 回投与した。 検査中は、十分な鎮静（毎分測定で 3 回連続 MOAA/S スコア 4 以下）を維持するために、治験薬の追加投与を、2 分間以上の間隔で最大計 6 回まで投与した。
対象	【対象】 大腸内視鏡検査を受ける患者 【選択基準】 1. 標準的な大腸内視鏡検査を受ける予定の者 年齢：18～70 歳 性別：不問 2. ASA 分類：I～III 3. 体重：55～130 kg 4. BMI：18～33 kg/m^2 5. 妊娠可能な女性とそのパートナーは、治験期間中及び治験薬最終投与から 1 ヵ月後まで、子宮内避妊具、避妊用ペッサリー、又はコンドームなどの適切な避妊の使用する意思がなくてはならない。妊娠可能とは「閉経後少なくとも 2 年経過又は外科的に不妊であった場合を除く、全ての女性」と定義した。 6. 本治験の手順を実施する前に、治験審査委員会が承認した同意文書に自由意思で署名及び日付を記入できる者 7. 治験の手順を遵守し、大腸内視鏡検査 4 日後（±3 日）の Follow-up Visit に来院できる者 【除外基準】 1. 予測される大腸内視鏡検査の時間が 30 分を超える者 2. 狭窄や活動性炎症性腸疾患のような、大腸内視鏡検査のリスクを増大させる下部消化管の病変が疑われる又は診断された者 3. 睡眠時無呼吸の既往がある ASA 分類 III の者 4. 肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）で ASA 分類 III の者 5. スクリーニング時にコントロール不良の腎機能障害、肝機能障害、中枢神経系機能障害、呼吸機能障害、心血管機能障害、代謝機能障害、又はその他の臨床的に意義のある所見が認められ、治験責任医師又はメディカルモニターの見解により本治験から除外した者 6. スクリーニング時に記録された 12 誘導心電図において、臨床的に意義のある異常が認められた者 7. スクリーニング又はベースライン時の血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）妊娠検査が陽性の女性 8. 授乳中の女性 9. ベースライン時の薬物乱用検査が陽性の者 10. ベースライン時の血清エタノール検査が陽性の者 11. 薬物又はエタノールの乱用歴がある者 12. 治験開始前 30 日以内又は半減期の 7 倍の期間内（いずれか長い方）に他の治験薬を投与された者若しくは治験期間中にこれらを使用する予定のある者 13. ベンゾジアゼピン系薬剤、フルマゼニル、オピオイド系薬剤、ナロキソンに対して過敏症の既往のある者又はこれらの薬剤が禁忌となる症状を有する者 14. 治験担当医師と意思疎通できない者 15. 気道管理が困難であると判断された者、 - 甲状切痕～オトガイ間距離が 4 cm 以下（ショートネック）、又は - Mallampati スコア 4 など
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：160 名（各投与群：40 名） 【設定根拠】 これまでの試験結果に基づいて被験者数を決定し、大腸内視鏡検査中の鎮静に対する CNS7056 投与量の検討に十分なデータと推定した。統計的な目標被験者数の算出を実施しなかったため、検出力が定まらず、本治験の結果からは推定による統計的結論を導くことができなかった。

	解析時：無作為化被験者数：162 名（CNS7056 8.0/3.0 mg 群：40 名、7.0/2.0 mg 群：40 名、5.0/3.0 mg 群：41 名、ミダゾラム群：41 名） 安全性解析対象集団：161 名 Intent-to-treat（ITT）：160 名 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：119 名 NLME®によるモデル化及び母集団薬物動態解析対象集団：42 名
治験薬	被験薬：1 バイアル中にレミマゾラムとして 23 mg 含有する凍結乾燥注射剤（ロット番号：A01P310） 対照薬：ミダゾラム 5 mg/mL 注射剤（ロット番号：81-422-DK）
併用薬剤	【併用可能薬】 ＜大腸内視鏡検査前＞ 1. 生理食塩液：500～1000 mL を検査前から投与開始（静脈内点滴投与） 2. フェンタニル：生理食塩液 500 mL 以上の補液後、治験薬投与直前に 100 μg（静脈内投与） 3. 酸素：検査直前から完全覚醒まで 2～4 L/分（吸入） ＜大腸内視鏡検査中＞ 1. フェンタニル：追加の鎮痛薬が必要となった場合、25 μg を 5 分間以上の間隔で（総量 200 μg まで）使用可能とした（静脈内投与） 2. フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬）及びナロキソン（オピオイド拮抗薬）：過鎮静が認められた場合に治験担当医師の判断で使用可能とした。 【併用禁止薬】 ＜治験参加前又は治験期間中に禁止される薬剤＞ 1. スクリーニング前 30 日以内又は半減期の 7 倍（いずれか長い方）の治験薬使用 2. あらゆる適応症（例えば、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 3. あらゆる適応症に対するオピオイド系薬剤の慢性使用 【救済処置薬】 1. 他のベンゾジアゼピン系薬剤（例：ミダゾラム）、プロポフォール、他の鎮静薬：治験薬の反復投与で十分な鎮静（MOAA/S スコア 4 以下）が維持できない場合に鎮静作用に対する救済処置として投与
評価項目/評価基準	【有効性】 ＜主要評価項目＞ 1. 以下の基準による、大腸内視鏡検査における鎮静の成功（以下から構成される複合指標） - MOAA/S スコア 4 以下（連続 3 回の測定） - 大腸内視鏡検査の完了 - 鎮静作用に対する救済処置薬不要 - 用手換気又は人工呼吸器不要 ＜副次評価項目＞ 1. 時点ごとの MOAA/S スコア 2. 時点ごとの Aldrete スコア 3. 完全覚醒までの時間（MOAA/S スコアが治験薬最終投与から最初に 3 回連続で 5 となるまでの時間） 4. ピーク鎮静までの時間（MOAA/S スコアが治験薬初回投与から最初に最も低値を示すまでの時間） 5. 以下の時点から退室可能となるまでの時間（Aldrete スコアが最初に 3 回連続で 9 以上となるまでの時間） - 治験薬最終投与の開始時点 - 大腸内視鏡検査終了時点 6. 鎮静作用に対する救済処置薬の使用 7. 大腸内視鏡検査中の記憶（完全覚醒時に修正 Brice 質問票を用いて評価） 8. 時点ごとの修正 Brice 質問票 9. HVLT-R™スコア 【安全性】 1. 治療下で発現した有害事象（TEAE）及び AESI の発現割合

	2. 身体所見 3. バイタルサイン（心拍数［仰臥位］、収縮期及び拡張期血圧、呼吸数） 4. 心電図、12 誘導心電図連続モニタリング 5. SpO_2 6. 呼気中二酸化炭素濃度（可能な場合） 7. AESI を回避するための予防処置 8. 被験者のモニタリング担当者の職種（麻酔医、麻酔看護師、又は ACLS の訓練を受けた者） 9. 臨床検査 10. VRS を用いて評価した治験薬の注射時疼痛の程度 【薬物動態】 血漿中ミダゾラム、血漿中 CNS7056 及び血漿中 CNS7056 代謝物（CNS7054）濃度（静脈から採血）
統計的手法	【有効性の解析】 ＜解析対象集団＞ ・ ITT：無作為に割り付けられ、治験薬が投与され、大腸内視鏡検査を開始し、少なくとも 1 回の有効性評価をした全被験者とした。腸管前処置不良のために大腸内視鏡検査が行えなかった患者、又は大腸内視鏡検査が長時間（30 分超）続いたために鎮静作用に対する救済処置薬を必要とした被験者は ITT から除外した。大腸内視鏡検査が長時間（30 分超）続いたために鎮静作用に対する救済処置薬を必要とした被験者については別の患者を代わりに登録した。 ・ PPS：ITT のうち、鎮静作用に対する救済処置薬を受けておらず、有効性評価に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱（例、腸管前処置不良、治験薬と関連ない、又は治験薬投与前に発現した有害事象）がない被験者とした。重大な治験実施計画書からの逸脱は、開鍵前に確定した。 ＜解析方法＞ 主要評価項目 大腸内視鏡検査における鎮静の成功とし、全体と投与群ごとの各カテゴリーで要約し、頻度や割合を含めた。全投与群及び各 CNS7056 群とミダゾラム群の 2 群間において、Fisher の正確確率検定を用いて p 値を算出した。 副次評価項目 ・ 1 は、投与群及び各時点に、各評価について、頻度及び割合の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出した。全投与群及び各 CNS7056 群とミダゾラム群の 2 群間において、非層別化 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）平均スコア検定を用いて p 値を算出した。要約グラフ（中央値）及び投与群ごとにおける各時点の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を作成した。 ・ 2～5、8 は、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出した。8 については、平均値のグラフを作成した。ANOVA モデルを用いて、主要効果について全ての投与群の比較及び各 CNS7056 群とミダゾラム群の対比較を記述的に実施した。2 及び 8 については、各時点での解析を実施した。全被験者が治験中に定義された完全覚醒及び退室可能に達すると想定した。治験薬投与後のデータが得られなかった、あるいは治験中止前に完全覚醒又は退室可能とならなかった場合、そのデータは解析対象から除外した。 ・ 6、7（二値変数/カテゴリカル変数）は、各投与群と二値変数の各カテゴリーで、頻度及び割合の要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出した。全投与群及び各 CNS7056 群とミダゾラム群の 2 群間において、二値変数は χ^2 検定（又は Fisher の正確確率検定）を用いて P 値を算出し、他の全てのカテゴリカル変数は CMH 平均スコア検定を用いて P 値を算出した。 ・ MOAA/S スコアの欠損の補完は、Last-observation-carried-forward（LOCF）を用いた。治験薬投与前の数値が最終評価である被験者は、その数値を最終評価として補完した。 【安全性の解析】 ＜解析対象集団＞ 安全性解析対象集団は、無作為に割り付けられ、治験薬が投与された全被験者とした。 ＜解析方法＞ 安全性解析対象集団の全体及び投与群ごとに、被験者背景、ベースライン特性、及び

	併用薬（前処置、併用、鎮静作用に対する救済）について、要約統計量を算出した。 安全性の結果は、投与群ごとに連続値の要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、最大値、25 パーセンタイル、中央値、75 パーセンタイル）を求め、カテゴリーや定性値については頻度や割合を集計した。原則として、算出割合の分母は、特に明記しない限り、各投与群の被験者の総数とした。 有害事象は MedDRA（Ver.12.0）を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に投与群ごとに被験者数及び発現割合を集計した。また、重症度別、治験薬との関連性別に被験者数及び発現割合を集計した。 【薬物動態の解析】 ＜解析対象集団＞ 薬物動態解析対象集団は、無作為に割り付けられ、治験薬の投与を受け、少なくとも 1 回の薬物動態解析用検体を採取した全被験者とした。 ＜解析方法＞ Nonlinear mixed-effect（NLME®）ソフトウェアを用いた母集団薬物動態解析手法により、特定の被験者から採取した薬物動態用検体を分析した。
治験実施施設	米国（9 施設）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公表論文	Pambianco DJ, Borkett KM, Riff DS, Winkle PJ, Schwartz HI, Melson TI, et al. A phase IIb study comparing the safety and efficacy of remimazolam and midazolam in patients undergoing colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2016 May;83(5):984-92.

表 2.7.6.17-2　試験スケジュール（全体）

	Day -14 to Day -1 Screening	Day 0 Preparation	Day 1 Treatment Day	Day 4 ± 3 Follow-up
Informed consent	X	Bowel preparation as local standard	See 表 2.7.6.17-3	
Eligibility criteria/medical and medication history/demographics	X			
Physical examination[a]	X			X
Clinical laboratory samples[b]	X			X
Serum human chorionic gonadotropin (HCG) (females)	X			
Drugs of abuse screen	X			
Blood ethanol screen	X			
Hemodynamics[c]	X			X
Height and body mass index (BMI)	X			
Weight	X			
Supine respiratory rate				
Body temperature				
Supine 12-lead electrocardiogram (ECG)[d]	X			X
Bowel preparation				
Fast[e]				
Fentanyl administration				
Administration of study medication				
2-lead ECG telemetry				
Pulse oximetry monitoring/recording				
Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S) scale score monitoring/recording				
Aldrete Score monitoring/recording				
Verbal pain numeric scale				
Hopkins Verbal Learning Test-Revised™ (HVLT-R)				
Brice questionnaire				X
Airway management				
Assessment of adverse events and concomitant	X			X

Note: Dosing day procedures described in 表 2.7.6.17-3.

a. Screening physical examination included rectal examination, Mallampati assessment, and American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS) score.
b. Biochemistry, hematology, urinalysis
c. Supine heart rate and systolic and diastolic blood pressure.
d. Single ECG at all time points except at 1 hour pre-dose (see Dosing Day and 65-minute Assessments in 表 2.7.6.17-3)
e. Fast to begin from midnight of the day before dosing (no food or water).

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 9.1〕

表 2.7.6.17-3　試験スケジュール（治験薬投与日：Day1）

Dosing Day (Day 1)																					
Procedures	Pre-dose					Dosing of study medication	Post-dose														
	within 3 hr	within 30 min	within 15 min	within 10 min	1 min pre-dose		1 min	1.5 min	2 min	2.5 min	3 min	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	40 min	60 min	65 min	90 min
Medical and medication histories	x																				
Adverse events	x																				
Concomitant medication	x																				
Physical examination	x (B)																				
Weight (without shoes)	x (B)																				
Body temperature	x (B)																				
Clinical laboratory tests (biochemistry, hematology, urinalysis)	x (B)																				
Respiratory rate (monitoring)	x (B)	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Respiratory rate (in electronic case report form [eCRF])	x (B)								x			x	x	x	x	x	x		x		
12-lead electrocardiogram (ECG)	x (B)[a]						when clinically relevant (single ECG)													x[a]	
2-lead telemetry			xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	until fully alert				
Cardiac rhythm, presence of arrhythmias				x		x						x	x	x	x	x	x	every 5 minutes until fully alert			
Urine pregnancy test	x																				
Urine drug-of abuse test	x																				
Ethanol saliva test	x																				
Randomization	x																				
Hopkins Verbal Learning Test-Revised™ (HVLT-R)[b]	Learning	(within 45 min)																			
Hemodynamic parameters (heart rate, systolic and diastolic blood pressure)		x		x	x				x			x	x	x	x		x		x		x
																		every 5 minutes until fully alert			
Normal saline		xx	xx	xx	xx	xx ≥ 500 mL administered	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	until end of procedure				

表 2.7.6.17-3　試験スケジュール（治験薬投与日：Day1）（続き）

Dosing Day (Day 1)																					
Procedures	Pre-dose					Dosing of study medication	Post-dose														
	within 3 hr	within 30 min	within 15 min	within 10 min	1 min pre-dose		1 min	1.5 min	2 min	2.5 min	3 min	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	40 min	60 min	65 min	90 min
Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S)[b]			x (B)				x	x	x	x	every minute until fully alert								x		x
Aldrete score[b]			x (B)														at end of procedure	every 5 minutes until ready for discharge			
SpO_2 (pulse oximetry)			x (B)	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx		xx		xx	xx	xx	xx		
SpO_2 (documentation in eCRF)			x (B)						x			x		x		x	x	x	x		x
Exhaled carbon dioxide monitoring			x (B)	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx		
Exhaled carbon dioxide concentration (in eCRF)			x (B)						x			x	x		x		x	x	x		x
																		every 5 minutes until fully alert			
Airway management assessment, including qualification of responsible person			x																		
Supplemental O_2 (document rate/changes in eCRF)				xx	xx	xx	xx	xx	xx	x	xx	xx		xx		xx	xx	until fully alert			
Fentanyl (100 μg)						x															
Pharmacokinetic sampling (if applicable)				x (B)							x			every 5 minutes within 30 minutes, but no sooner than 1 to 2 minutes after a dose							
Pain on injection	Learning					x or as soon as possible															

Note: Colonoscopy started at sufficient sedation (MOAA/S ≤4), duration as necessary, on discretion of the investigator. Study medication: Loading (initial) dose start defined Time 0, supplemental doses as per protocol.

(B)　Baseline values
x　single action
xx　continuous action
a　Triplicate supine ECG recorded 5 minutes apart.
b　See 表 2.7.6.17-4

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 9.2〕

表 2.7.6.17-4　試験スケジュール（完全覚醒後及びその他の評価）

Procedures	after fully alert							
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (MOAA/S)					x	x	x	x
Aldrete	x	x	x	x	x	x	x	x
Hopkins Verbal Learning Test-Revised™(HVLT-R)	x							
Brice		x (within 10 min)						

Procedures	After procedure
Electrocardiogram (ECG) (single)	5 min after end of procedure
Adverse events	after procedure
Concomitant medication	after procedure
Documentation of airway management	after procedure

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 9.3〕

2.7.6.17.2 被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を表 2.7.6.17-5 に示す。

162 名の被験者が 4 投与群のうち 1 群に無作為化（CNS7056 8.0/3.0 mg 群：40 名、CNS7056 7.0/2.0 mg 群：40 名、CNS7056 5.0/3.0 mg 群：41 名、ミダゾラム群：41 名）し、うち 1 名は麻酔医の立ち会いでの治験薬投与ができず治験手順は進行しなかったため、本被験者については別の患者を代わりに登録することとし、無作為化被験者数のみに含め、安全性解析対象集団及び ITT からは除外した。残りの無作為化した 161 名のうち、160 名が治験終了し、1 名（ミダゾラム群）は腸管前処置不良により治験中止した。

表 2.7.6.17-5 被験者の内訳

	CNS 7056 8.0/3.0 mg	CNS 7056 7.0/2.0 mg	CNS 7056 5.0/3.0 mg	Midazolam 2.5/1.0 mg	Total
Number (%) of patients					
Randomized[1]	40	40	41	41	162
Completed	40 (100)	40 (100)	40 (97.6)	40 (97.6)	160 (98.8)
Discontinued	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.6)
Reason for discontinuation - n (%)					
AE or SAE	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0
Loss to follow-up	0	0	0	0	0
Patient's own request (withdrawal of consent)	0	0	0	0	0
Other[2]	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.6)

Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event
Note: Percentages were calculated based on the total number of randomized patients.
1. Patient [redacted] was randomized but did not proceed in the study because an anesthesiologist was not available to attend the procedure and administer the study drug. This patient was replaced and is only included in the number of patients randomized as there was no data for inclusion in the safety or ITT populations.
2. Patient [redacted] was randomized into the study, but was discontinued due to poor bowel preparation.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 10.1〕

2.7.6.17.3 解析対象

無作為化した 162 名中、安全性解析対象集団は 161 名（99.4%）、ITT は 160 名（98.8%）、PPS は 119 名（73.5%）であった。PPS は、ITT のうち、鎮静作用に対する救済処置薬を使用しなかった被験者及び重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者とし、12 名の鎮静作用に対する救済処置薬を使用した被験者、4 名の鎮静作用に対する救済処置薬を使用し、かつ重大な治験実施計画書からの逸脱がある被験者、25 名の鎮静作用に対する救済処置薬を使用してないが重大な治験実施計画書からの逸脱がある被験者を除外した。

NLME®によるモデル化及び母集団薬物動態解析は 42 名を対象とした。

2.7.6.17.4 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 2.7.6.17-6 に示す。

被験者の平均年齢は全ての投与群において約 55 歳であり、全被験者の 44.7%（72/161 名）が男性であった。大部分が白人〔85.7%（138/161 名）〕であり、また非ヒスパニック系又は非ラテン系民族であった〔77.6%（125/161 名）〕。BMI（平均値±標準偏差）は 27.03±3.533 kg/m^2 であった。各投与群の人口統計学及びベースライン特性は、全集団とほぼ同様であり、投与群間に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.6.17-6　人口統計学及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N - 41)	Overall (N = 161)
Age (years)					
n	40	40	40	41	161
Mean (SD)	54.5 (11.22)	54.5 (8.07)	54.0 (10.30)	55.5 (5.86)	54.6 (9.02)
Median	57.0	54.0	54.5	55.0	55.0
Min, max	18, 69	26, 70	21, 69	46, 68	18, 70
Sex – n (%)					
Male	18 (45.0%)	15 (37.5%)	18 (45.0%)	21 (51.2%)	72 (44.7%)
Female	22 (55.0%)	25 (62.5%)	22 (55.0%)	20 (48.8%)	89 (55.3%)
Race – n (%)					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	4 (10.0%)	2 (5.0%)	1 (2.5%)	3 (7.3%)	10 (6.2%)
Black or African American	3 (7.5%)	2 (5.0%)	3 (7.5%)	4 (9.8%)	12 (7.5%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
White or Caucasian	34 (85.0%)	37 (92.5%)	34 (85.0%)	33 (80.5%)	138 (85.7%)
Other	0	0	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)
Ethnicity – n (%)					
Hispanic or Latino	11 (27.5%)	9 (22.5%)	10 (25.0%)	6 (14.6%)	36 (22.4%)
Not Hispanic or Latino	29 (72.5%)	31 (77.5%)	30 (75.0%)	35 (85.4%)	125 (77.6%)
Height (cm)					
n	40	40	40	41	161
Mean (SD)	169.15 (11.0)	168.18 (8.3)	169.01 (11.3)	169.87 (10.1)	169.06 (10.2)
Median	167.64	169.15	168.17	170.20	168.80
Min, max	149.1, 190.0	152.0, 186.7	153.7, 195.6	149.9, 186.5	149.1, 195.6
Weight (kg)					
n	40	40	40	41	161
Mean (SD)	79.68 (13.4)	76.23 (11.6)	76.79 (14.5)	76.95 (13.6)	77.41 (13.3)
Median	79.72	77.61	75.84	76.66	77.11
Min, max	59.0, 113.1	52.6, 100.9	55.8, 114.3	53.5, 115.9	52.6, 115.9
Body mass index (kg/m^2)					
n	40	40	40	41	161
Mean (SD)	27.79 (3.451)	27.02 (4.042)	26.73 (3.063)	26.58 (3.515)	27.03 (3.533)
Median	27.68	28.02	26.27	26.14	26.75
Min, max	21.5, 33.0	18.6, 34.0	20.0, 32.1	20.2, 33.9	18.6, 34.0
Body temperature (C°)					
n	40	40	40	41	161
Mean (SD)	36.56 (0.365)	36.43 (0.350)	36.47 (0.354)	36.53 (0.407)	36.50 (0.370)
Median	36.56	36.44	36.53	36.60	36.56
Min, max	35.8, 37.2	35.6, 37.1	35.6, 37.0	35.4, 37.4	35.4, 37.4
Systolic blood pressure (mmHg)					
n	40	39	39	39	157
Mean (SD)	130.5 (15.51)	128.1 (18.26)	131.5 (19.80)	131.4 (16.12)	130.4 (17.38)
Median	131.0	132.0	127.0	132.0	131.0
Min, max	101, 166	83, 160	90, 175	98, 185	83, 185

表 2.7.6.17-6　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）

	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N - 41)	Overall (N = 161)
Diastolic blood pressure (mmHg)					
n	40	39	39	39	157
Mean (SD)	75.9 (8.99)	75.1 (10.14)	74.3 (12.91)	77.3 (10.73)	75.6 (10.73)
Median	74.5	74.0	74.0	78.0	76.0
Min, max	58, 96	54, 93	50, 109	52, 103	50, 109
Respiratory rate (breaths/minutes)					
n	40	40	40	41	161
Mean (SD)	15.7 (2.72)	15.8 (2.24)	16.1 (2.09)	15.9 (1.91)	15.9 (2.24)
Median	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
Min, max	10, 22	10, 20	11, 21	10, 20	10, 22
Heart rate (bpm)					
n	40	38	37	37	152
Mean (SD)	72.2 (12.50)	77.0 (15.65)	73.4 (19.87)	71.2 (11.28)	73.4 (15.15)
Median	75.0	75.5	71.0	71.0	73.0
Min, max	49, 94	56, 146	49, 150	51, 98	49, 150
Mallampati score					
I	20 (50.0%)	18 (45.0%)	17 (42.5%)	21 (51.2%)	76 (47.2%)
II	14 (35.0%)	16 (40.0%)	14 (35.0%)	10 (24.4%)	54 (33.5%)
III	6 (15.0%)	6 (15.0%)	9 (22.5%)	10 (24.4%)	31 (19.3%)
ASA PS score					
I	17 (42.5%)	20 (50.0%)	15 (37.5%)	19 (46.3%)	71 (44.1%)
II	22 (55.0%)	19 (47.5%)	23 (57.5%)	22 (53.7%)	86 (53.4%)
III	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (5.0%)	0	4 (2.5%)

Abbreviations: SD = standard deviation; bpm = beats per minute;
ASA PS = American Society of Anesthesiologists Physical Status;
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 11.2〕

2.7.6.17.5　有効性

(1)　主要評価項目

大腸内視鏡検査における鎮静の成功率を表 2.7.6.17-7 に示す。

ITT における成功率は、CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群でそれぞれ 92.5%、95.0%、97.5%であったのに対し、ミダゾラム群では 75.0%であった。

全ての被験者において鎮静は成功（MOAA/S スコアが 3 回連続で 4 以下）し、CNS7056 5.0/3.0 mg 群の 1 名を除く全ての被験者において大腸内視鏡検査を完了した。鎮静作用に対する救済処置薬を必要とした被験者数は CNS7056 群の方が少なく〔8.0/3.0 mg、7.0/2.0 mg、5.0/3.0 mg 群はそれぞれ 3/40 名（7.5%）、2/40 名（5.0%）、1/40 名（2.5%）〕、ミダゾラム群は 10/40 名（25.0%）であった。用手換気又は人工呼吸器を必要とした被験者はいなかった。

表 2.7.6.17-7　大腸内視鏡検査における鎮静の成功率（ITT）

	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N = 40)
Did patient achieve success of colonoscopy? – n (%)				
Yes	37 (92.5%)	38 (95.0%)	39 (97.5%)	30 (75.0%)
No	3 (7.5%)	2 (5.0%)	1 (2.5%)	10 (25.0%)
MOAA/S ≤ 4 on 3 consecutive measurements - n (%)				
Yes	40 (100%)	40 (100%)	40 (100%)	40 (100%)
No	0	0	0	0
Completion of colonoscopy procedure - n (%)				
Yes	40 (100%)	40 (100%)	39 (97.5%)	40 (100%)
No	0	0	1 (2.5%)	0
Requirement for rescue sedative - n (%)				
Yes	3 (7.5%)	2 (5.0%)	1 (2.5%)	10 (25.0%)
No	37 (92.5%)	38 (95.0%)	39 (97.5%)	30 (75.0%)
Manual or mechanical ventilation required – n (%)				
Yes	0	0	0	0
No	40 (100%)	40 (100%)	40 (100%)	40 (100%)

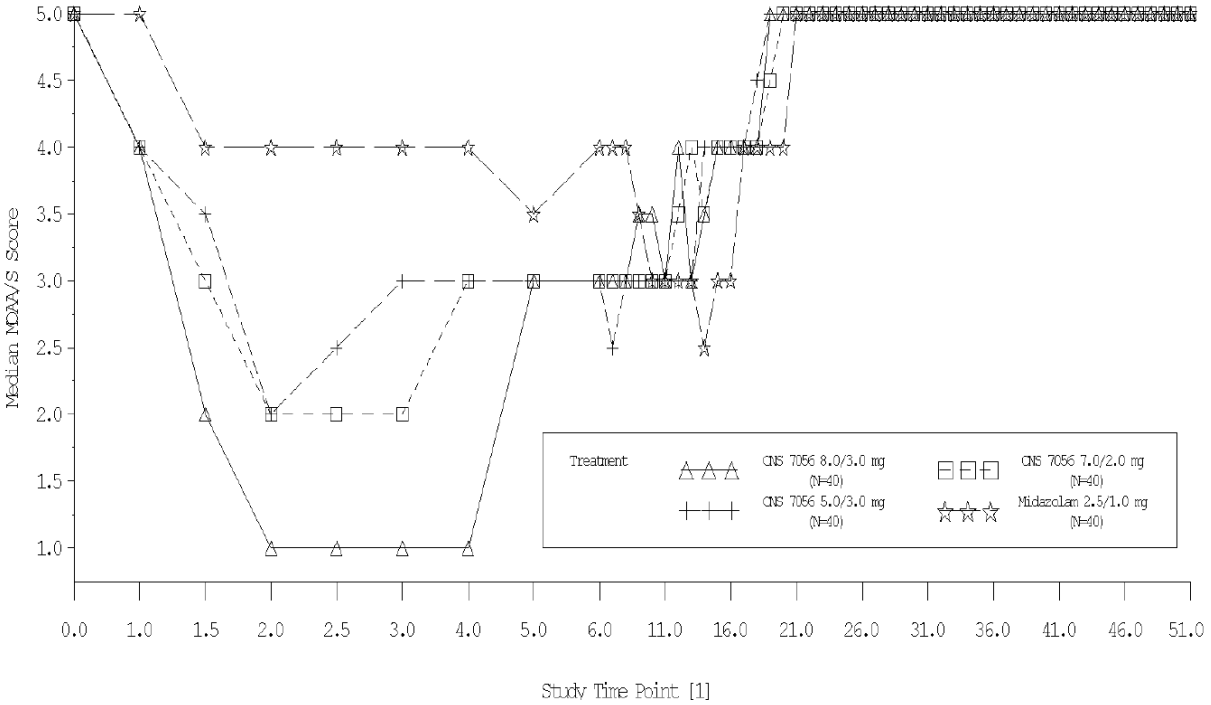
Abbreviations: MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 11.4〕

(2)　副次評価項目

1)　MOAA/S スコア

時点ごとの MOAA/S スコアの中央値を図 2.7.6.17-1 に示す。

ITT では、CNS7056 群はミダゾラム群と比較して速く（1.5～2.0 分）、より深い鎮静を示した。CNS7056 群においては、約 2 分後に最も深い鎮静がみられ、高用量群では MOAA/S スコア 1、中用量群及び低用量群では MOAA/S スコア 2 であった。ミダゾラム群においては、最大深度の MOAA/S スコア 2.5 は約 15 分後まで到達せず、鎮静の発現は遅く、鎮静の深度は浅かった。



Note: 0 = pre-dose within 15 minutes of dosing, 1-51 refers to n minutes post-dose, where n = (1 to 51).
Abbreviations: MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation

図 2.7.6.17-1　時点ごとの MOAA/S スコアの中央値（ITT）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Figure 2〕

2)　完全覚醒までの時間

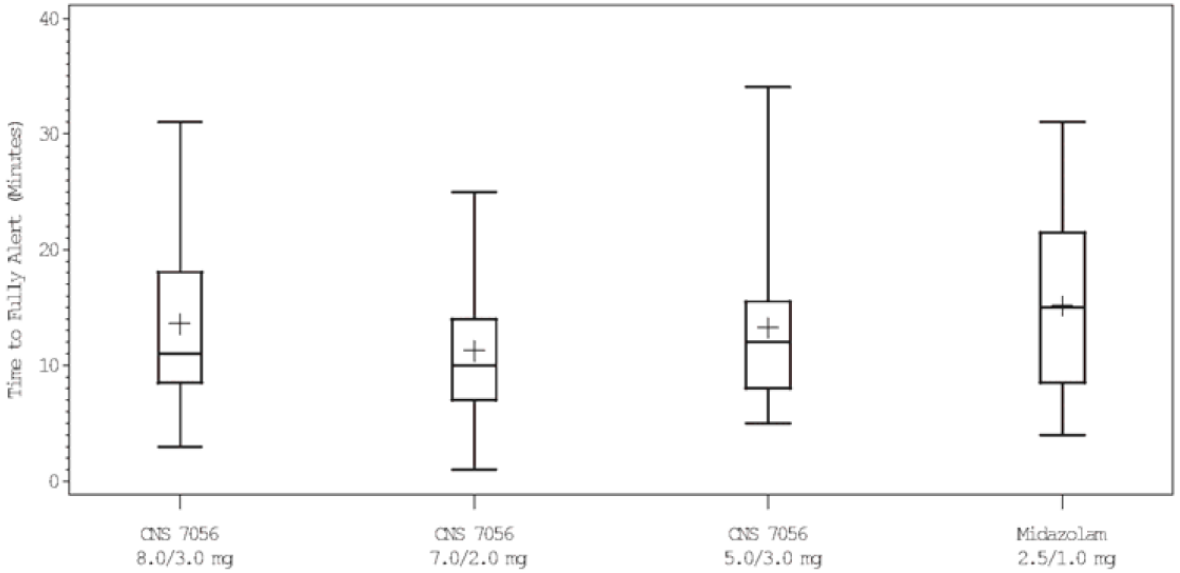
完全覚醒までの時間（MOAA/S スコアが治験薬最終投与後から最初に 3 回連続で 5 となるまでの時間）を表 2.7.6.17-8 及び図 2.7.6.17-2 に示す。

ITT では、完全覚醒までの平均時間は、CNS7056 8.0/3.0 mg 群、CNS7056 7.0/2.0 mg 群、CNS7056 5.0/3.0 mg 群でそれぞれ 13.6 分、11.3 分、13.3 分であったのに対し、ミダゾラム群では 15.2 分であった。

表 2.7.6.17-8　完全覚醒までの時間（ITT）

	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N = 40)
Time to fully alert (minutes)				
N	40	40	40	40
Mean (standard deviation)	13.6 (7.48)	11.3 (5.69)	13.3 (7.21)	15.2 (7.43)
Median	11.0	10.0	12.0	15.0
Minimum, maximum	3, 31	1, 25	5, 34	4, 31

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 11.5〕



Note: The bottom of the box is determined by the 25th percentile, the top of the box is determined by the 75th percentile and the whiskers show the range of the data. The median is a horizontal line across the box. The mean is indicated by a plus sign.

図 2.7.6.17-2 完全覚醒までの時間：ボックスプロット（ITT）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Figure 3〕

3) ピーク鎮静までの時間

ITT において、ピーク鎮静のまでの平均時間（MOAA/S スコアが治験薬初回投与から最初に最も低値を示すまでの時間）は、CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群でそれぞれ 2.7 分、4.0 分、4.4 分であり、ミダゾラム群の 6.4 分に比べて短かった。また、ピーク鎮静までの時間が最も短いのは、CNS7056 の高用量群であった。

4) 退室可能となるまでの時間

治験薬最終投与から退室可能となるまでの時間（Aldrete スコアが最初に 3 回連続で 9 以上となるまでの時間）を表 2.7.6.17-9 及び図 2.7.6.17-3 に、大腸内視鏡検査終了から退室可能となるまでの時間を表 2.7.6.17-10 に示す。

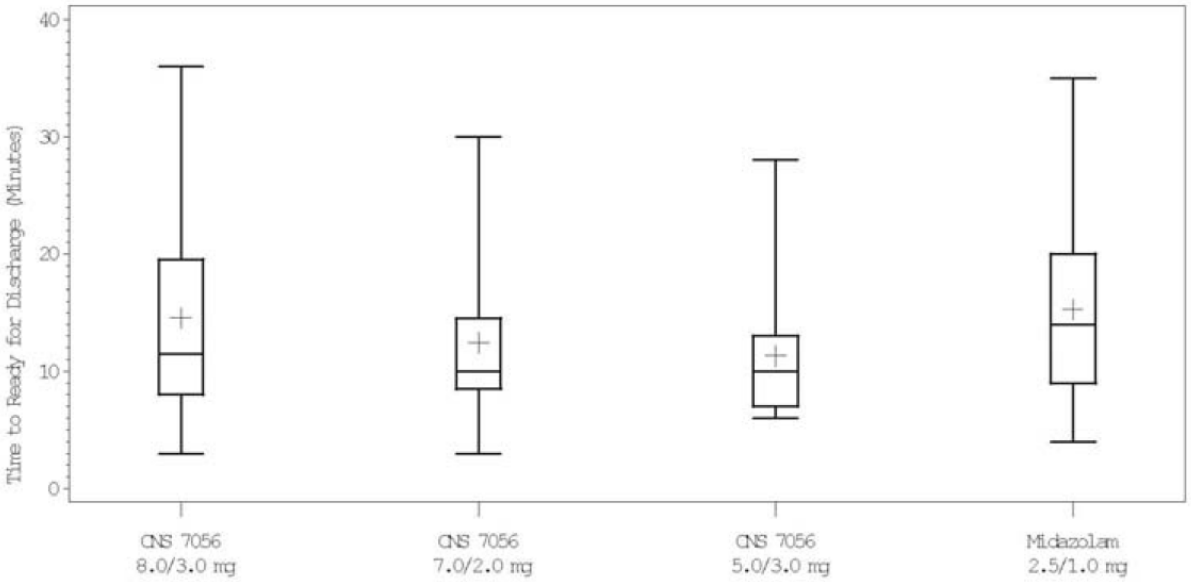
治験薬最終投与から退室可能となるまでの平均時間は、ITT では、CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群でそれぞれ 14.6 分、12.4 分、11.3 分であり、ミダゾラム群の 15.3 分に比べて短かった。また、治験薬最終投与から退室可能となるまでの時間が最も短いのは、CNS7056 の低用量群であった。

大腸内視鏡検査終了から退室可能となるまでの平均時間は、ITT では、CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群でそれぞれ 5.0 分、4.6 分、3.8 分に対し、ミダゾラム群は 5.5 分であり、CNS7056 の低用量群で最も短かった。

表 2.7.6.17-9　治験薬最終投与から退室可能となるまでの時間（ITT）

	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N = 40)
Time to ready for discharge (minutes)				
N	40	40	39	39
Mean (standard deviation)	14.6 (8.52)	12.4 (6.72)	11.3 (4.86)	15.3 (8.13)
Median	11.5	10.0	10.0	14.0
Minimum, maximum	3, 36	3, 30	6, 28	4, 35

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 11.6〕



Note: The bottom of the box is determined by the 25th percentile, the top of the box is determined by the 75th percentile and the whiskers show the range of the data. The median is a horizontal line across the box.　The mean is indicated by a plus sign.

図 2.7.6.17-3　治験薬最終投与の開始から退室可能となるまでの時間 : ボックスプロット（ITT）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Figure 4〕

表 2.7.6.17-10　大腸内視鏡検査終了から退室可能となるまでの時間（ITT）

	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N = 40)
Time to ready for discharge (minutes)				
N	40	40	39	39
Mean (standard deviation)	5.0 (6.29)	4.6 (4.58)	3.8 (4.16)	5.5 (6.59)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0
Minimum, maximum	0, 26	0, 20	0, 16	0, 28

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 11.7〕

5)　鎮静作用に対する救済処置薬の使用

鎮静作用に対する救済処置薬の概要を表 2.7.6.17-11 に示す。

鎮静作用に対する救済処置薬を使用したのは 16 名（9.9%）であり、ミダゾラムのみ使用が 2 名（1.2%）、プロポフォールのみ使用が 14 名（8.7%）であった。1 剤超の鎮静作用に対する救済処置薬を使用した症例はいなかった。鎮静作用に対する救済処置薬投与例 16 名のうち、投与群別における被験者数は、CNS7056 群（CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群でそれぞ

れ 3 名、2 名、1 名）に比較して、ミダゾラム群（10 名）で多かった。

検査開始前に、鎮静作用に対する救済処置薬を使用した被験者数は、CNS7056 群では 1 名のみであったのに対し、ミダゾラム群では 8 名であった。

表 2.7.6.17-11　鎮静作用に対する救済処置薬の概要（安全性解析対象集団）

ATC Class Preferred Term	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40) n (%)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40) n (%)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40) n (%)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N = 41) n (%)	Total (N = 161) n (%)
Any rescue sedative medication	3 (7.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	10 (24.4)	16 (9.9)
Any one received Midazolam only	2 (5.0)	0	0	0	2 (1.2)
Any one received Propofol only	1 (2.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	10 (24.4)	14 (8.7)
Any one who received more than one rescue sedative medication	0	0	0	0	0
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	2 (5.0)	0	0	0	2 (1.2)
MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE	2 (5.0)	0	0	0	2 (1.2)
OTHER GENERAL ANESTHETICS	1 (2.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	10 (24.4)	14 (8.7)
PROPOFOL	1 (2.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	10 (24.4)	14 (8.7)

Note: At each level of summarization (ATC class or WHO-DD preferred term) patients reporting more than one medication are only counted once.
The denominator for the percentages is the number of patients in the safety population.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3)］Table 14.1.7〕

6)　大腸内視鏡検査中の記憶

Day1 における完全覚醒後 10 分以内及び Follow-up Visit/早期中止来院日における修正 Brice 質問票を用いた大腸内視鏡検査中の記憶の評価を表 2.7.6.17-12 に示す。

ITT では、完全覚醒後 10 分以内において、大半の被験者が大腸内視鏡検査中の記憶がないと回答した（CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群、ミダゾラム群でそれぞれ 92.5%、70.0%、90.0%、87.5%)。CNS7056 8.0/3.0 mg 群 1 名及び CNS7056 7.0/2.0 mg 群 3 名において、大腸内視鏡検査中の夢を訴え、その夢は音、会話、触覚や体動、視覚、及び痛みから成っていた。

Follow-up Visit 及び早期中止来院日においては、被験者は大腸内視鏡検査中の記憶がほとんどなく、CNS7056 7.0/2.0 mg 群の被験者が最も記憶していた。全ての投与群の被験者が鎮静に満足と回答し、0～10 のスケール（10=完全に満足）の平均満足度は、CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群、ミダゾラム群でそれぞれ 9.7、9.6、9.8、9.5 であった。大腸内視鏡検査の翌日に不快な影響があったと回答した被験者数は投与群間で同程度であった（5～6 名)。

表 2.7.6.17-12　修正 Brice 質問票スコア（ITT）

Time point Brice Questionnaire item	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N = 40)
Day 1 within 10 minutes after patient became fully alert				
Can patient remember anything between the two periods?[a] – n (%)				
Yes	3 (7.5%)	12 (30.0%)	4 (10.0%)	5 (12.5%)
No	37 (92.5%)	28 (70.0%)	36 (90.0%)	35 (87.5%)
Can patient remember dreaming during procedure? – n (%)				
Yes	1 (2.5%)	3 (7.5%)	0	0
No	39 (97.5%)	37 (92.5%)	40 (100%)	40 (100%)
Items dreamed[b] – n (%)				
Sound or conversations	0	2 (5.0%)	0	0
Paralysis	0	0	0	0
Touch or movement	0	1 (2.5%)	0	0
Visual perceptions	0	1 (2.5%)	0	0
Pain	0	1 (2.5%)	0	0
Day 4 (Follow-Up/Early Termination)				
How much of the procedure was remembered?[c]				
N	40	40	39	40
Mean (standard deviation)	0.6 (1.65)	1.1 (2.19)	0.9 (2.09)	0.6 (1.55)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Minimum, maximum	0, 8	0, 10	0, 8	0, 8
How satisfied was patient with sedation?[d]				
Mean (standard deviation)	9.7 (0.91)	9.6 (0.70)	9.8 (0.97)	9.5 (2.00)
Median	10.0	10.0	10.0	10.0
Minimum, maximum	5, 10	8, 10	4, 10	0, 10
Did patient experience any untoward effects the day after the procedure? – n (%)				
Yes	5 (12.5%)	6 (15.0%)	6 (15.0%)	5 (12.5%)
No	35 (87.5%)	34 (85.0%)	34 (85.0%)	35 (87.5%)

a. The patient was asked 2 questions: What was the last thing you remembered before the procedure? What was the next thing you remembered? This question related to the period between.
b. Items patient remembered dreaming during the procedure. These items are not mutually exclusive.
c. Using a scale from 0 to 10, where 0 = None of it, and 10 = All of it.
d. Using a scale from 0 to 10, where 0 = Completely dissatisfied, and 10 = Completely satisfied.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 11.8〕

7)　ホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R™）スコア

HVLT-R™スコアを表 2.7.6.17-13 に示す。

Total Recall Score（12 単語を記憶し、即時想起 3 回の正しい回答数の合計）、Delayed Recall Score［遅延想起（3 回目の即時想起から 20～25 分後）の正しい回答数］、Percentage Retention［記憶保持割合（遅延想起の正しい回答数を 2 回目又は 3 回目の即時想起の正しい回答数どちらか多い方で除したもの）］、Recognition Discrimination Index［認識識別指数（類似単語から記憶した単語を区別して認識する能力）］の結果は投与群間で異なったが、全般的に、認知機能の回復はミダゾラム群よりも CNS7056 群の方が良好であることが示された。全ての項目において、投与後の値は投与前の値よりも低かった。投与前の値は全ての投与群間で同等であり、項目のベースライン値は同等であることが示された。

HVLT-R™スコアからは、ITT では、CNS7056 群において、正常な認知機能及び記憶機能への回復がミダゾラム群と比較して速いことが示された。

表 2.7.6.17-13　HVLT-R™スコア（ITT）

	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N = 40)
Total Recall (maximum possible score = 36)				
Pre-dose, n	38	39	38	39
Mean (standard deviation)	19.8 (4.62)	20.7 (5.27)	21.4 (5.35)	22.3 (5.49)
Minimum, maximum	5, 28	11, 30	12, 32	11, 33
Post-dose, n	38	39	39	39
Mean (standard deviation)	15.8 (3.82)	16.9 (5.30)	16.2 (4.73)	13.6 (4.10)
Minimum, maximum	9, 26	8, 33	9, 27	3, 21
Change from pre-dose to post-dose, n	38	39	38	39
Mean (standard deviation)	-4.0 (4.72)	-3.8 (4.84)	-5.2 (5.47)	-8.7 (5.87)
Minimum, maximum	-12, 6	-13, 8	-16, 4	-20, 2
Delayed Recall (maximum possible score = 12)				
Pre-dose, n	37	38	38	38
Mean (standard deviation)	5.8 (3.29)	6.2 (3.45)	7.2 (3.25)	7.3 (3.01)
Minimum, maximum	0, 11	0, 12	0, 12	0, 12
Post-dose, n	38	38	39	38
Mean (standard deviation)	2.4 (2.85)	2.8 (3.13)	3.3 (3.38)	1.7 (2.40)
Minimum, maximum	0, 11	0, 10	0, 11	0, 10
Change from pre-dose to post-dose, n	37	37	38	37
Mean (standard deviation)	-3.5 (3.37)	-3.6 (4.09)	-4.0 (3.15)	-5.5 (3.74)
Minimum, maximum	-11, 2	-12, 3	-11, 2	-12, 3
Percentage Retention				
Pre-dose, n	37	38	38	38
Mean (standard deviation)	67.8 (35.80)	70.6 (32.51)	80.4 (31.55)	79.6 (28.47)
Minimum, maximum	0, 150	0, 129	0, 133	0, 122
Post-dose, n	38	38	39	38
Mean (standard deviation)	38.6 (46.94)	37.5 (41.68)	50.2 (51.49)	29.3 (38.34)
Minimum, maximum	0, 180	0, 133	0, 233	0, 111
Change from pre-dose to post-dose, n	37	37	38	37
Mean (standard deviation)	-30.9 (40.00)	-34.3 (53.87)	-33.0 (45.17)	-50.7 (44.23)
Minimum, maximum	-110, 68	-120, 83	-133, 133	-111, 64
Recognition Discrimination Index (maximum possible score = 12)				
Pre-dose, n	37	37	38	37
Mean (standard deviation)	10.0 (2.14)	9.7 (3.28)	10.8 (1.41)	10.2 (3.04)
Minimum, maximum	2, 12	0, 12	7, 12	0, 12
Post-dose, n	38	36	39	37
Mean (standard deviation)	5.4 (3.67)	6.4 (3.38)	6.8 (3.51)	4.9 (3.54)
Minimum, maximum	-1, 12	0, 11	-1, 11	-2, 11
Change from pre-dose to post-dose	37	36	38	37
Mean (standard deviation)	-4.6 (3.68)	-3.3 (3.25)	-4.1 (3.66)	-5.4 (3.68)
Minimum, maximum	-12, 2	-10, 7	-13, 1	-13, 0

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 11.9〕

2.7.6.17.6　薬物動態

CNS7056 用量及び血漿中濃度のデータは、Phoenix NLME®の母集団薬物動態解析プログラムを用いて、乗算残差誤差を伴う 2 コンパートメントモデルにモデル化した。中央コンパートメントの容積及びクリアランスの母集団推定値は、それぞれ 30.7 L 及び 77.9 L/h であった。年齢、性別、体重、身長、BMI を標準段階的に共変量として検索した結果、それらはモデルに影響しないこと

が示された。このモデルは、200 回反復のデータセットのリサンプリングしたブートストラップ法を用いて検証した。

ミダゾラム用量及び血漿中濃度のデータは、血漿中 CNS7056 濃度と同様の方法でモデル化した。中央コンパートメントの容積及びクリアランスの母集団推定値は、それぞれ 27.5 L 及び 37.0 L/h であった。年齢、性別、体重、身長、BMI を段階的に共変量として検索した結果、それらはモデルに影響しないことが示された。

代謝物 CNS7054 については、消失速度を推定するのに十分な薬物動態サンプルが得られず、大部分の血漿中濃度が CNS7054 の C_{max} を超えて広がっていないため、モデル化されなかった。C_{max} を超えるサンプルがなければ、消失速度を推定することは不可能であり、利用可能なデータからは母集団推定が十分に描けないため、これ以上の母集団のモデリングは実施しなかった。

2.7.6.17.7　安全性

(1) 治験薬の曝露

治験薬及びフェンタニルの累積総投与量を表 2.7.6.17-14 に示す。

治験薬の累積総投与量は、CNS7056 投与群間で大きな差はなかった（CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群でそれぞれ 12.3 mg、11.7 mg、11.0 mg）。またフェンタニルの累積投与量も、CNS7056 投与群間で大きな差はなかった（CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群でそれぞれ 124.4 μg、128.1 μg、121.9 μg）。

表 2.7.6.17-14　治験薬及びフェンタニルの累積総投与量（安全性解析対象集団）

	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N = 41)
Total Dose of Study Drug (mg)				
N	40	40	40	41
Mean (standard deviation)	12.3 (4.55)	11.7 (3.94)	11.0 (4.94)	4.9 (1.76)
Median	11.0	11.0	11.0	4.5
Minimum, maximum	8, 26	7, 19	5, 23	3, 9
Total Cumulative Dose of Fentanyl (μg)				
N	40	40	40	41
Mean (standard deviation)	124.4 (41.40)	128.1 (28.41)	121.9 (24.14)	118.9 (26.09)
Median	100.0	125.0	125.0	100.0
Minimum, maximum	100, 325	100, 200	100, 200	100, 200

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 11.3 及び 12.1〕

大腸内視鏡検査開始までの追加投与回数（平均値）は、ミダゾラム群（0.93 回）と比較して、CNS7056 群（CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群でそれぞれ 0.10 回、0.30 回、0.18 回）の方が少なかった。鎮静導入を含む検査全体を通じて必要とされる追加投与回数（平均値）は、ミダゾラム群（2.48 回）と比較して、CNS7056 群（CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群でそれぞれ 1.43 回、2.35 回、1.98 回）の方が少なかった。

治験薬初回投与から大腸内視鏡検査開始までの平均時間は、ミダゾラム群（4.80 分）と比較して、CNS7056 群（CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群でそれぞれ 2.23 分、3.03 分、2.65 分）の方が短かった。鎮静作用に対する救済処置薬を必要とした被験者のサブグループにおいては、CNS7056 8.0/3.0 mg 群、CNS7056 7.0/2.0 mg 群、CNS7056 5.0/3.0 mg 群、及びミダゾラム

群でそれぞれ 5.7 分、4.0 分、4.0、及び 8.9 分であり、鎮静作用に対する救済処置薬を必要としない被験者のサブグループにおいては、CNS7056 8.0/3.0 mg 群、CNS7056 7.0/2.0 mg 群、CNS7056 5.0/3.0 mg 群、及びミダゾラム群でそれぞれ 1.9 分、3.0 分、2.6 分、及び 3.5 分であった。

(2) 有害事象

1) 有害事象

治療下で発現した有害事象の概要を表 2.7.6.17-15 に、治療下で発現した有害事象及び副作用の発現割合の詳細を表 2.7.6.17-16 に示す。

安全性解析対象集団の 161 名中、治療下で発現した有害事象（TEAE）は 48 名（29.8%）に少なくとも 1 件発現し、発現割合は全ての投与群間で同程度であった（CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群、ミダゾラム群でそれぞれ 14 名、10 名、14 名、10 名）。

SOC 別の TEAE について、いずれかの投与群で 3 名以上に発現した分類は、胃腸障害［CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群、ミダゾラム群でそれぞれ（以下、同様）4、5、7、3 名］、神経系障害（1、4、4、3 名）、血管障害（3、1、2、4 名）、及び心臓障害（3、1、0、0 名）であった。残りの SOC においては、TEAE は各投与群で 2 例以下であった。

PT 別の TEAE について、いずれかの投与群で 3 名以上に発現した有害事象は、徐脈［CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群、ミダゾラム群でそれぞれ（以下、同様）3、1、0、0 名］、腹痛（1、2、3、0 名）、悪心（3、2、2、1 名）、嘔吐（1、2、3、2 名）、頭痛（1、3、3、2 名）、高血圧（3、0、1、4 名）であった。

治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された TEAE を発現した被験者は、161 名中 18 名（11.2%）であった。

表 2.7.6.17-15　治療下で発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N = 41)	Overall (N = 161)
Patients with any TEAE[a] - n (%)	14 (35.0%)	10 (25.0%)	14 (35.0%)	10 (24.4%)	48 (29.8%)
Patients with any TEAE by severity[b] - n (%)					
Mild	5 (12.5%)	7 (17.5%)	6 (15.0%)	4 (9.8%)	22 (13.7%)
Moderate	4 (10.0%)	2 (5.0%)	6 (15.0%)	0	12 (7.5%)
Severe	5 (12.5%)	1 (2.5%)	2 (5.0%)	6 (14.6%)	14 (8.7%)
Potentially life-threatening	0	0	0	0	0
Patients with any TEAE by relationship[b] - n (%)					
Related	3 (7.5%)	4 (10.0%)	5 (12.5%)	6 (14.6%)	18 (11.2%)
Not related	11 (27.5%)	6 (15.0%)	9 (22.5%)	4 (9.8%)	30 (18.6%)
Patients with a serious TEAE - n (%)	0	0	0	0	0
Patients with a TEAE leading to discontinuation of study drug - n (%)	0	0	0	0	0

Abbreviation: TEAE = treatment-emergent adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities;

a. Treatment-emergent adverse events were defined as events starting on or after the start of study drug. The TEAEs were coded using MedDRA Version 12.0.

b. Patients reporting multiple TEAEs within the same system organ class/preferred term were included at the highest severity and strongest relationship. Definition of severity was based on Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 12.3〕

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
Number of Patients with any Treatment-Emergent Adverse Event	14 (35.0%)	10 (25.0%)	14 (35.0%)	10 (24.4%)	48 (29.8%)
RELATED	3 (7.5%)	4 (10.0%)	5 (12.5%)	6 (14.6%)	18 (11.2%)
UNRELATED	11 (27.5%)	6 (15.0%)	9 (22.5%)	4 (9.8%)	30 (18.6%)
CARDIAC DISORDERS（心臓障害）	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	0	4 (2.5%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	0	4 (2.5%)
BRADYCARDIA（徐脈）	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	0	4 (2.5%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	0	4 (2.5%)

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
GASTROINTESTINAL DISORDERS（胃腸障害）	4 (10.0%)	5 (12.5%)	7 (17.5%)	3 (7.3%)	19 (11.8%)
RELATED	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (5.0%)	2 (4.9%)	6 (3.7%)
UNRELATED	3 (7.5%)	4 (10.0%)	5 (12.5%)	1 (2.4%)	13 (8.1%)
ABDOMINAL PAIN（腹痛）	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (7.5%)	0	6 (3.7%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (7.5%)	0	6 (3.7%)
DIARRHOEA（下痢）	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	2 (1.2%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	2 (1.2%)

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
DRY MOUTH（口内乾燥）	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
GASTROINTESTINAL PAIN（消化器痛）	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
NAUSEA（悪心）	3 (7.5%)	2 (5.0%)	2 (5.0%)	1 (2.4%)	8 (5.0%)
RELATED	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)	4 (2.5%)
UNRELATED	2 (5.0%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	4 (2.5%)

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
VOMITING（嘔吐）	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (7.5%)	2 (4.9%)	8 (5.0%)
RELATED	1 (2.5%)	0	2 (5.0%)	1 (2.4%)	4 (2.5%)
UNRELATED	0	2 (5.0%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)	4 (2.5%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS（全身障害および投与局所様態）	0	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)
RELATED	0	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)
UNRELATED	0	0	0	0	0
FATIGUE（疲労）	0	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)
RELATED	0	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)
UNRELATED	0	0	0	0	0

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
SUPRAPUBIC PAIN（恥骨上痛）	0	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS （感染症および寄生虫症）	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
URINARY TRACT INFECTION（尿路感染）	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)	3 (1.9%)

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS （傷害、中毒および処置合併症）	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)
CONTUSION（挫傷）	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)
INVESTIGATIONS（臨床検査）	2 (5.0%)	2 (5.0%)	1 (2.5%)	2 (4.9%)	7 (4.3%)
RELATED	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	2 (4.9%)	6 (3.7%)
UNRELATED	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
BLOOD KETONE BODY INCREASED（血中ケトン体増加）	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
BLOOD PRESSURE DECREASED（血圧低下）	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)
RELATED	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)
UNRELATED	0	0	0	0	0
BLOOD URINE PRESENT（尿中血陽性）	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED （心電図ＱＴ延長）	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
UNRELATED	0	0	0	0	0
HEART RATE DECREASED（心拍数減少）	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)
RELATED	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)
UNRELATED	0	0	0	0	0
OXYGEN SATURATION DECREASED （酸素飽和度低下）	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	1 (2.4%)	3 (1.9%)
RELATED	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	1 (2.4%)	3 (1.9%)
UNRELATED	0	0	0	0	0

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
RED BLOOD CELL COUNT INCREASED （赤血球数増加）	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
RESPIRATORY RATE DECREASED （呼吸数減少）	1 (2.5%)	2 (5.0%)	0	0	3 (1.9%)
RELATED	1 (2.5%)	2 (5.0%)	0	0	3 (1.9%)
UNRELATED	0	0	0	0	0
URINARY SEDIMENT PRESENT （尿沈渣陽性）	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED（白血球数増加）	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS（代謝および栄養障害）	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
HYPERCALCAEMIA（高カルシウム血症）	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS（筋骨格系および結合組織障害）	1 (2.5%)	0	2 (5.0%)	1 (2.4%)	4 (2.5%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	1 (2.5%)	0	2 (5.0%)	1 (2.4%)	4 (2.5%)
BACK PAIN（背部痛）	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
MUSCLE SPASMS（筋痙縮）	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
MUSCULOSKELETAL PAIN（筋骨格痛）	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
NECK PAIN（頚部痛）	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS（神経系障害）	1 (2.5%)	4 (10.0%)	4 (10.0%)	3 (7.3%)	12 (7.5%)
RELATED	0	2 (5.0%)	2 (5.0%)	3 (7.3%)	7 (4.3%)
UNRELATED	1 (2.5%)	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	5 (3.1%)

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
ALTERED STATE OF CONSCIOUSNESS（意識変容状態）	0	1 (2.5%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
RELATED	0	1 (2.5%)	0	1 (2.4%)	2 (1.2%)
UNRELATED	0	0	0	0	0
DIZZINESS（浮動性めまい）	0	1 (2.5%)	2 (5.0%)	0	3 (1.9%)
RELATED	0	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)
UNRELATED	0	0	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)
HEADACHE（頭痛）	1 (2.5%)	3 (7.5%)	3 (7.5%)	2 (4.9%)	9 (5.6%)
RELATED	0	1 (2.5%)	2 (5.0%)	2 (4.9%)	5 (3.1%)
UNRELATED	1 (2.5%)	2 (5.0%)	1 (2.5%)	0	4 (2.5%)

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
PSYCHIATRIC DISORDERS（精神障害）	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
ANXIETY（不安）	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	0	0	1 (2.4%)	1 (0.6%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0	0	1 (2.5%)	1 (2.4%)	2 (1.2%)
RELATED	0	0	1 (2.5%)	1 (2.4%)	2 (1.2%)
UNRELATED	0	0	0	0	0

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
HICCUPS（しゃっくり）	0	0	1 (2.5%)	1 (2.4%)	2 (1.2%)
RELATED	0	0	1 (2.5%)	1 (2.4%)	2 (1.2%)
UNRELATED	0	0	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS（皮膚および皮下組織障害）	0	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)
BLISTER（水疱）	0	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	0	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)

表 2.7.6.17-16　治療下で発現した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）

System organ class [1] Preferred term Relationship	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N=40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N=40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N=40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N=41)	Total (N=161)
VASCULAR DISORDERS（血管障害）	3 (7.5%)	1 (2.5%)	2 (5.0%)	4 (9.8%)	10 (6.2%)
RELATED	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	2 (1.2%)
UNRELATED	3 (7.5%)	0	1 (2.5%)	4 (9.8%)	8 (5.0%)
HYPERTENSION（高血圧）	3 (7.5%)	0	1 (2.5%)	4 (9.8%)	8 (5.0%)
RELATED	0	0	0	0	0
UNRELATED	3 (7.5%)	0	1 (2.5%)	4 (9.8%)	8 (5.0%)
HYPOTENSION（低血圧）	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	2 (1.2%)
RELATED	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	2 (1.2%)
UNRELATED	0	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are events starting on or after the start of study drug that are not present at Baseline or that represent exacerbations of events that are present at Baseline. Patients reporting multiple adverse events within the same System Organ Class/Preferred Term are included once for that adverse event, at the strongest relationship. For adverse events where relationship is missing, relationship will be assumed as related.
[1] Coded using MedDRA Version 12.0.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3)］Table 14.3.1.3〕

2) 特に注目すべき有害事象

AESI の発現割合を表 2.7.6.17-17 に示す。

AESI は 161 名中 18 名（11.2%）に発現し、CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群、ミダゾラム群でそれぞれ 7 名、4 名、3 名、4 名であった。

徐脈又は心拍数減少（心拍数 45 bpm 未満又はベースラインから 20%超減少）は、全般的に少数（5/161 名）であったが、CNS7056 の高用量群及び中用量群で発生し、CNS7056 8.0/3.0 mg 群の 2 名が高度であった。

低血圧（収縮期血圧 80 mmHg 以下、拡張期血圧 40 mmHg 以下、又は血圧低下に対する医学的処置）は、全般的に少数（3/161 名）であり、投与群間に明らかな差は認められなかった。低血圧は高度と報告され、CNS7056 8.0/3.0 mg 群 1 名及び CNS7056 7.0/2.0 mg 群 1 名は治験薬との関連性が否定されなかった。

高血圧（収縮期血圧 160 mmHg 以上、拡張期血圧 100 mmHg 以上、又は血圧上昇に対する医学的処置）は 161 名中 7 名に発現し、投与群間に明らかな差は認められなかった。

SpO_2 が少なくとも 1 分間で 90%未満は、全般的に非常に少なく、CNS7056 8.0/3.0 mg 群 1 名、CNS7056 7.0/2.0 mg 群 1 名、及びミダゾラム群 1 名であった。

呼吸数が 1 分間に 8 回未満は、全般的に非常に少なく、CNS7056 8.0/3.0 mg 群 1 名及び CNS7056 7.0/2.0 mg 群 2 名であった。

Grade 3 又は 4 の高カルシウム血症は、CNS7056 5.0/3.0 mg 群 1 名のみに発現した。

鎮静延長の AESI は発現しなかった。

表 2.7.6.17-17　特に注目すべき有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

Adverse event of special interest System organ class Preferred term	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N = 41)	Overall (N = 161)
Number of patients with any treatment-emergent AESI – n (%)	7 (17.5%)	4 (10.0%)	3 (7.5%)	4 (9.8%)	18 (11.2%)
Oxygen saturation < 90% for at least 1 minute - n (%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Investigations（臨床検査）					
Oxygen saturation decreased（酸素飽和度低下）	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	1 (2.4%)	3 (1.9%)
Bradycardia < 45 bpm, or a drop in HR > 20% from baseline – n (%)	4 (10.0%)	1 (2.5%)	0	0	5 (3.1%)
Cardiac Disorders（心臓障害）					
Bradycardia（徐脈）	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	0	4 (2.5%)
Investigations（臨床検査）					
Heart rate decreased（心拍数減少）	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)
SBP ≤ 80 mm Hg or DBP ≤ 40 mm Hg or a fall in BP requiring medical intervention – n (%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	3 (1.9%)
Investigations（臨床検査）					
Blood pressure decreased（血圧低下）	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)
Vascular disorders（血管障害）					
Hypotension（低血圧）	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	2 (1.2%)
SBP ≥ 160 mmHg or DBP ≥ 100 mmHg or an increase in BP requiring medical intervention – n (%)	2 (5.0%)	0	1 (2.5%)	4 (9.8%)	7 (4.3%)
Vascular disorders（血管障害）					
Hypertension（高血圧）	2 (5.0%)	0	1 (2.5%)	4 (9.8%)	7 (4.3%)
Respiration < 8 bpm	1 (2.5%)	2 (5.0%)	0	0	3 (1.9%)
Investigations（臨床検査）					
Respiratory rate decreased（呼吸数減少）	1 (2.5%)	2 (5.0%)	0	0	3 (1.9%)
Prolonged sedation (use of reversal agent) – n (%)	0	0	0	0	0
Toxicity Grade 3 or 4 – n (%)	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）					
Hypercalcaemia（高カルシウム血症）	0	0	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; BPM = beats per minute; HR = heart rate; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; BP = blood pressure
MedDRA Version 12.0.
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 12.4〕

治療に関連すると判断された AESI と重症度の概要を表 2.7.6.17-18 に示す。

AESI が発現した 18 名中 7 名（4.3%）が治験担当医師により治療との関連があるとされた。CNS7056 8.0/3.0 mg 群で発現した心拍数減少及び血圧低下、CNS7056 8.0/3.0 mg 群で発現した酸素飽和度低下及び呼吸数減少、CNS 7056 7.0/2.0 mg 群で発現した酸素飽和度低下及び呼吸数減少は、それぞれ同一被験者で発現した事象であった。いずれも呼吸イベントの直前にフェンタニルを投与しており、治験担当医師の判断によりフェンタニルとの関連性が認められた。フェンタニル投与との関連性がある低血圧が 2 件（CNS7056 8.0/3.0 mg 群及び CNS7056 7.0/2.0 mg 群）認められたことから、フェンタニルがこれらの事象の要因であった可能性が示唆された。CNS7056

5.0/3.0 mg 群で発現した収縮期血圧 80 mmHg の低血圧は、低血圧の AESI 定義（収縮期血圧 80 mmHg 以下）に達した。

表 2.7.6.17-18　治療に関連すると判断された特に注目すべき有害事象と重症度の概要（安全性解析対象集団）

Preferred Term	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N = 41)
Heart rate decreased（心拍数減少）	1 (2.5%) moderate	0	0	0
Hypotension（低血圧）or Blood pressure decreased（血圧低下）	1 (2.5%) severe	1 (2.5%) severe	1 (2.5%) moderate	0
Oxygen saturation decreased（酸素飽和度低下）	1 (2.5%) moderate	1 (2.5%) moderate	0	1 (2.4%) mild
Respiratory rate decreased（呼吸数減少）	1 (2.5%) moderate	2 (5.0%) mild and moderate	0	0

MedDRA Version 12.0.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 12.5〕

気道に関連する AESI の概要を表 2.7.6.17-19 に示す。

気道確保の件数は、全般的に非常に少なく、気道に関連する AESI の発現割合は、ミダゾラム群 1 名、CNS7056 群で 3 名であり、投与群間で明らかな差は認められなかった。CNS7056 群の 3 名はいずれも呼吸イベントの直前にフェンタニルを投与しており、3 名中 2 名は治験担当医師により、フェンタニルとの関連性ありと判断された。ミダゾラム群で発現した低酸素症は、治験担当医師により、ミダゾラム及び救済処置薬であるプロポフォールとの関連性ありと判断された。ミダゾラム群 3 名に麻酔医により AESI の予防処置が実施された。

表 2.7.6.17-19　気道に関連する特に注目すべき有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Study Drug	Airway Related AESI (n)	Airway Intervention (n)
CNS 7056 8.0/3.0 mg	Hypoxia + respiratory depression (n=1)	Chin lift + stimulation + repositioning (n=1)
CNS 7056 7.0/2.0 mg	Hypoxia + respiratory depression (n=1)	Chin lift + jaw thrust + stimulation + repositioning (n=1)
	Respiratory depression (n=1)	Chin lift + jaw thrust (n=1)
CNS 7056 5.0/3.0 mg	none	N/A
Midazolam 2.5/1.0 mg	Hypoxia (n=1)	Oral airway placement (n=1), jaw thrust (n=1), chin lift (n=1)

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 12.6〕

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

他の重篤な TEAE は認められなかった。

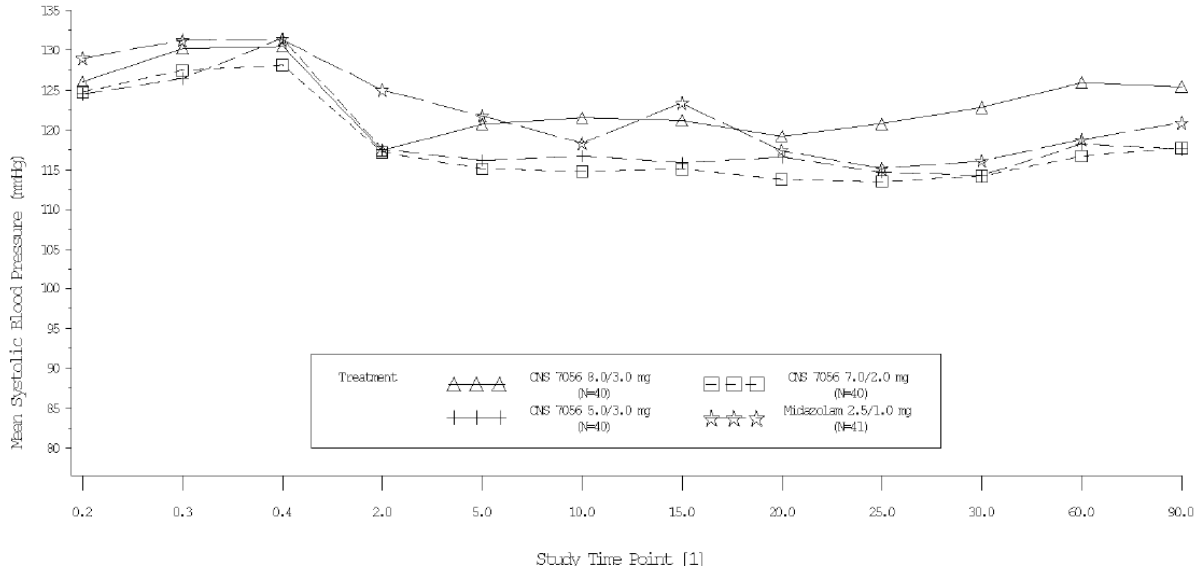
c) 他の重要な有害事象

本治験において、有害事象による投与中止例は認められなかった。

(3) バイタルサイン

来院ごとの収縮期及び拡張期血圧（平均値）をそれぞれ図 2.7.6.17-4 及び図 2.7.6.17-5 に示す。

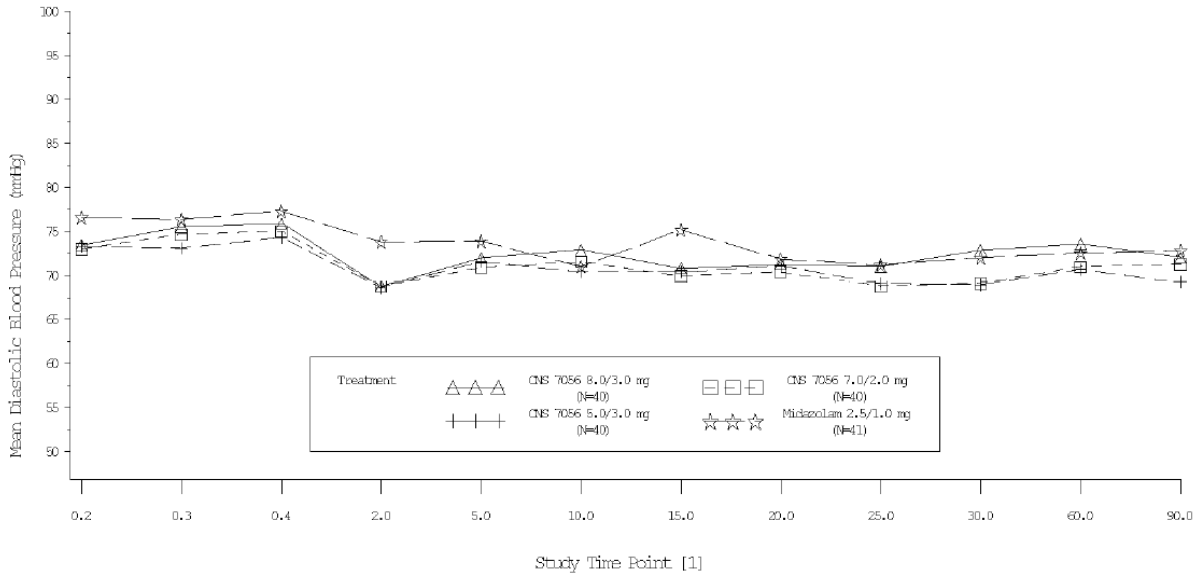
治験薬投与前の収縮期及び拡張期血圧（平均値）は全ての投与群で同等であり、ベースラインからの平均変化量は約 2 分後から同程度に低下した。収縮期及び拡張期血圧の低下は、ミダゾラム群に比べて CNS7056 群で早くみられた。ミダゾラム群における拡張期血圧の低下は、CNS7056 群の低下と同程度であり、CNS7056 群よりもわずかに遅れて現れた。



Note: 0 = Screening, 0.1 = pre-dose within 3 hours of dosing, 0.2 = pre-dose within 30 minutes of dosing, 0.3 = pre-dose within 10 minutes of dosing, 0.4 = pre-dose within 1 minute of dosing with fentanyl, 2-90 refers to n minutes post-dose with study drug, where n = (2 to 90), 100 = Day 4

図 2.7.6.17-4 来院ごとの平均収縮期血圧（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Figure 6〕



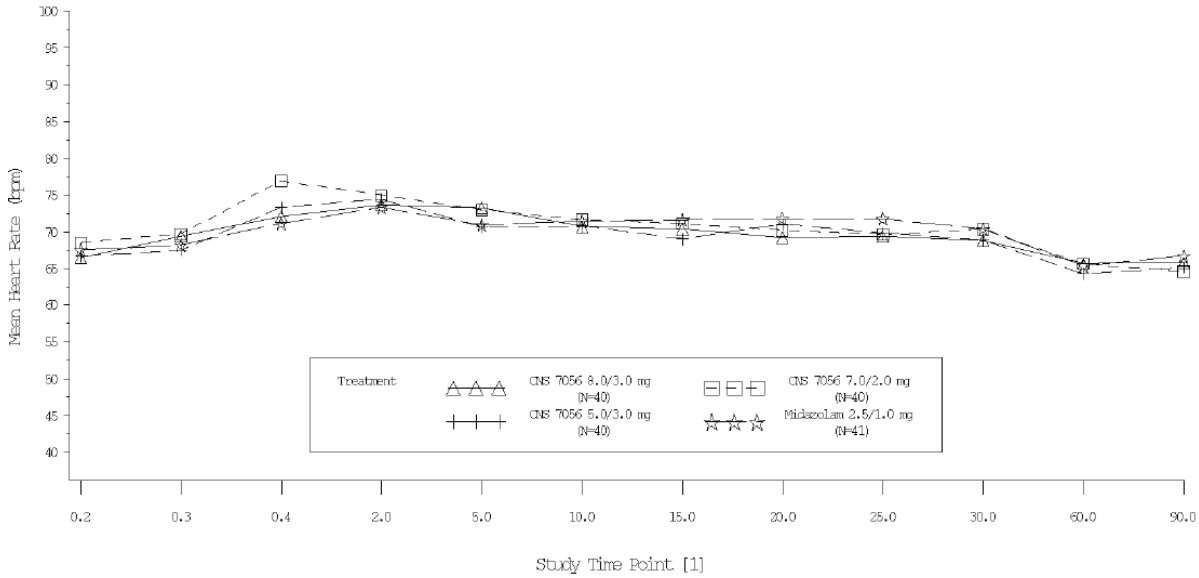
Note: 0 = Screening, 0.1 = pre-dose within 3 hours of dosing, 0.2 = pre-dose within 30 minutes of dosing, 0.3 = pre-dose within 10 minutes of dosing, 0.4 = pre-dose within 1 minute of dosing with fentanyl, 2-90 refers to n minutes post-dose with study drug, where n = (2 to 90), 100 = Day 4

図 2.7.6.17-5　来院ごとの平均拡張期血圧（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Figure 7〕

来院ごとの心拍数（平均値）を図 2.7.6.17-6 に示す。

治験薬投与前の心拍数（平均値）は全ての投与群で同等であり、また治験期間を通じて心拍数の平均変化量は投与群間で明確な相違はみられなかった。



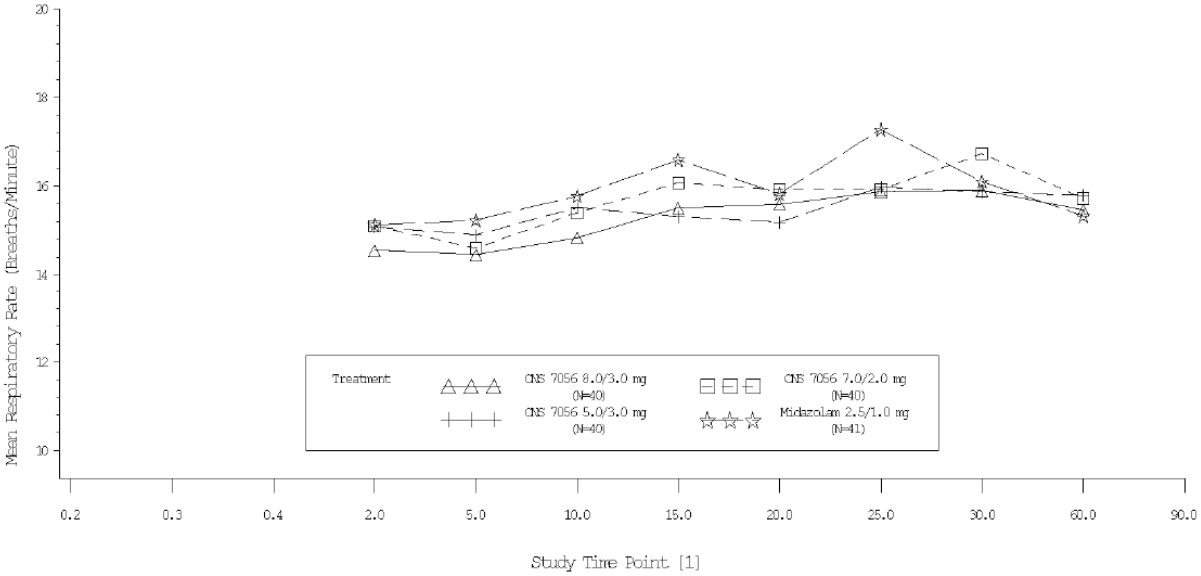
Note: 0 = Screening, 0.1 = pre-dose within 3 hours of dosing, 0.2 = pre-dose within 30 minutes of dosing, 0.3 = pre-dose within 10 minutes of dosing, 0.4 = pre-dose within 1 minute of dosing with fentanyl, 2-90 refers to n minutes post-dose with study drug, where n = (2 to 90), 100 = Day 4

図 2.7.6.17-6　来院ごとの平均心拍数（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Figure 8〕

来院ごとの呼吸数（平均値）を図 2.7.6.17-7 に示す。

治験薬投与前の呼吸数（平均値）は全ての投与群で同等であり、呼吸数の平均変化量は 2～10 分後に減少がみられ、その減少は小さく投与群間に関連するパターンはみられなかった。



Note: 0 = Screening, 0.1 = pre-dose within 3 hours of dosing, 0.2 = pre-dose within 30 minutes of dosing, 0.3 = pre-dose within 10 minutes of dosing, 0.4 = pre-dose within 1 minute of dosing with fentanyl, 2-90 refers to n minutes post-dose with study drug, where n = (2 to 90), 100 = Day 4

図 2.7.6.17-7　来院ごとの平均呼吸数（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Figure 9〕

(4)　身体所見

身体所見は、スクリーニング時、Day1 の投与前、Day4（Follow-up）に実施し、治療に関連した所見はみられなかった。

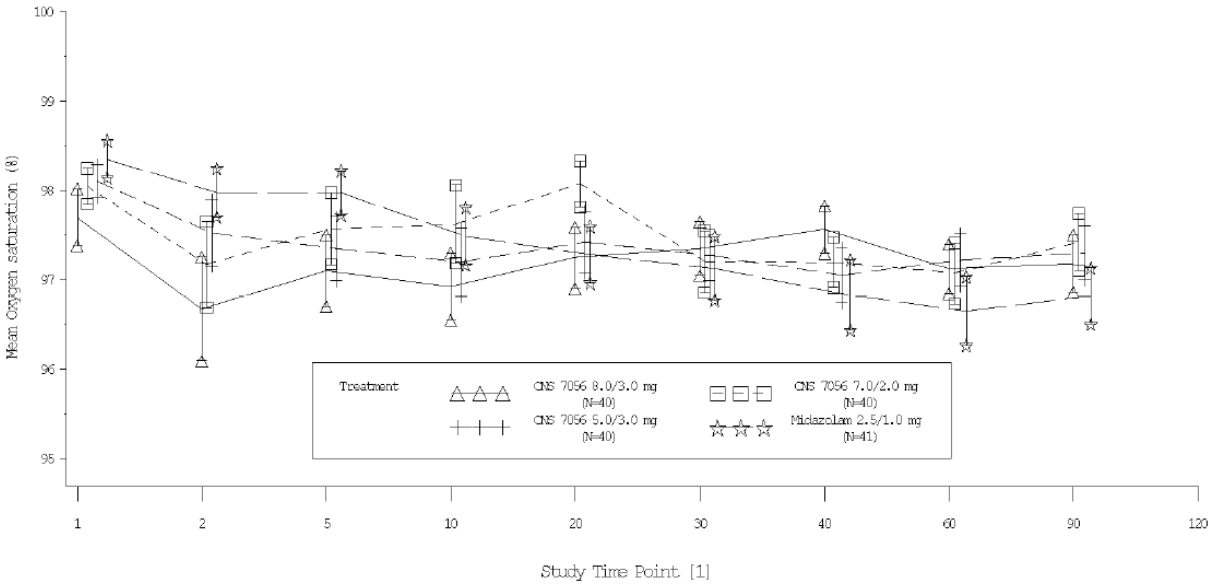
(5)　心電図検査

CNS7056 群のいずれにおいても臨床的に意義のある心電図所見は認められず、QTc 間隔のベースラインからの変化はミダゾラム群でより顕著であった。ミダゾラム群において、検査終了 5 分後に QT 延長の心電図異常所見が 1 件認められ、臨床的に意義があると考えられた。

(6)　SpO_2

時点ごとの SpO_2（平均値）を図 2.7.6.17-8 に示す。

SpO_2（平均値）は、CNS7056 8.0/3.0 mg 群及び 7.0/2.0 mg 群では治験薬投与 2 分後にそれぞれ最小値 96.7%及び 97.2%、CNS7056 5.0/3.0 mg 群では治験薬投与 10 分後に最小値 97.5%、ミダゾラム群では治験薬投与 60 分後に最小値 96.7%に達した。SpO_2 の平均プロファイルにおいて、投与群間に臨床的に意義のある差は認められなかった。



Note: 1 = pre-dose within 15 minutes of dosing, 2-90 refers to n minutes post-dose with study drug, where n = (2 to 90).

図 2.7.6.17-8　時点ごとの平均 SpO_2（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Figure 10〕

Nonin 解析データ（CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群、ミダゾラム群でそれぞれ 33 名、32 名、29 名、32 名）を表 2.7.6.17-20 に示す。

低酸素症（SpO_2 90%未満）が記録された被験者数は、30 秒超では、CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群、ミダゾラム群でそれぞれ 32 名、26 名、8 名、39 名であり、1 分超では、CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群、ミダゾラム群でそれぞれ 15 名、12 名、3 名、21 名であった。ミダゾラム群、CNS7056 の高用量群及び中用量群の間では差はみられなかったが、CNS7056 の低用量群では低酸素症の発現割合は低かった。

表 2.7.6.17-20　Nonin 解析データの概要：SpO_2 の解析（安全性解析対象集団）

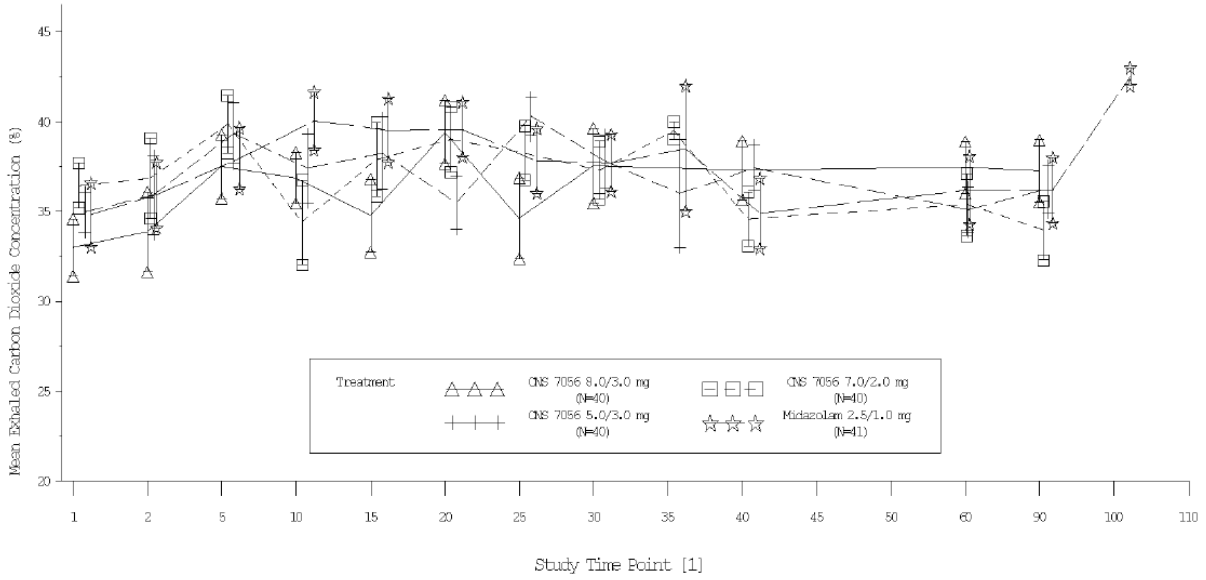
	CNS 7056 8.0/3.0 mg (N = 40)	CNS 7056 7.0/2.0 mg (N = 40)	CNS 7056 5.0/3.0 mg (N = 40)	Midazolam 2.5/1.0 mg (N = 41)
Number of patients with evaluable NONIN records	33 (82.5%)	32 (80.0%)	29 (72.5%)	32 (78.0%)
Number of hypoxia > 30 seconds	32	26	8	39
Number of hypoxia > 1 minute	15	12	3	21

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Table 12.8〕

(7)　呼気中二酸化炭素濃度

時点ごとの呼気中二酸化炭素濃度（平均値）を図 2.7.6.17-9 に示す。

呼気中二酸化炭素濃度の継続的なモニタリングが行われた 4 施設の計 85 名において、治験薬投与前の呼気中二酸化炭素濃度（平均値）は、投与群間で同等であった。呼気中二酸化炭素濃度の経時的な上昇又は低下には、治療に関連した変化はみられなかった。また、呼気中二酸化炭素濃度と SpO_2 との間に明らかな関連性はみられなかった。



Note: For multiple records at a specific time point, the last record was used for the analysis. 1 = pre-dose within 15 minutes of dosing, 2-90 refers to n minutes post-dose with study drug, where n = (2 to 90), 100 = unspecified.

図 2.7.6.17-9　時点ごとの平均呼気中二酸化炭素濃度（安全性解析対象集団）

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-004 試験（5.3.5.4-3）］Figure 11〕

(8) 治験薬の注射時疼痛

投与群別の VRS を用いた治験薬の注射時疼痛の程度の平均疼痛スコアは、CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群、ミダゾラム群でそれぞれ 0.1、0.3、0.5、0.2 であり、注射に対する疼痛の強さは全般的に小さく、全ての投与群で同程度であった。

(9) 臨床検査値

スクリーニングから Follow-up までの各臨床検査値の変化量（平均値）は、いずれの投与群でも小さく、臨床的に意義のある変化は認めなかった。

2.7.6.17.8　結論

(1) 有効性の結論

本治験では、CNS7056 8.0/3.0 mg 群、7.0/2.0 mg 群、5.0/3.0 mg 群の大腸内視鏡検査における鎮静の成功率はそれぞれ 92.5%、95.0%、97.5%であり、ミダゾラム群の 75.0%より高かった。

検査開始にあたり十分な鎮静レベルに達成するため、CNS7056 投与例では 82.5%超の被験者が追加投与不要であったのに対し、ミダゾラム投与例では 80.4%の被験者が少なくとも 1 回の追加投与を必要とし、34.1%のミダゾラム投与例で 2 回以上の追加投与を必要とした。さらに、全ての検査手順を通じて、追加投与の平均回数は、ミダゾラム群（2.48 回）と比較して CNS7056 群（1.43～2.35 回）の方が少なかった。大腸内視鏡検査開始までの平均時間は、CNS7056 群（2.23～3.03 分）の方がミダゾラム群（4.80 分）よりも短かった。

投与群間の鎮静プロファイルの全般的な比較では、鎮静の発現は CNS7056 群の方が早く、本治験の用法・用量においては、CNS7056 はミダゾラムと比較してより早いかつ深い鎮静がみられた。全般的に、CNS7056 の高用量群は、他の投与群と比較して、より深い鎮静がみられ、また同程度

の良好な忍容性を示した。退室可能となるまでの時間は、全ての投与群で鎮静からの回復時間が短いことを示した。

CNS7056 群において、正常な認知機能及び記憶機能への回復がミダゾラム群と比較して速く、化合物間で類似した健忘特性を示した。

(2) 薬物動態の結論

本治験で得られた PK データはこれまでの PK データと矛盾しない結果であり、CNS7056 の全身クリアランスの母集団平均値は 78 L/h に対し、これまでに得られているデータでは 61～78 L/h であった。共変量解析では、体重又は BMI と全身クリアランスとの間に有意な関係は認められず、これまでの治験結果と一致していた。したがって、固定した投与量と比べて、身体の大きさに応じた投与量が全身曝露量の変動を小さくする根拠は認められなかった。

(3) 安全性の結論

本治験中は、死亡、他の重篤な TEAE、治験薬投与中止に至った AESI 又は TEAE は発現しなかった。治験中に認められた TEAE の種類及び件数は、オピオイド系薬剤の併用でのベンゾジアゼピン系薬剤による鎮静において予測される範囲であった。TEAE の重症度は投与群間で同程度であり、治験薬の投与量との相関は認められなかった。CNS7056 及びミダゾラムの両剤は、オピオイド系薬剤との併用において忍容性が良好であることが示された。

(4) 全般的結論

大腸内視鏡検査施行の患者において、CNS7056 は主要評価項目によって定義された高い有効性及び良好な安全性プロファイルを示した。

2.7.6.18 大腸内視鏡検査/治療施行患者を対象とした海外第 III 相試験（CNS7056-006 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.4-4）

2.7.6.18.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.18-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.18-2（全期間）、表 2.7.6.18-3（Day 1）、表 2.7.6.18-4（完全覚醒後）、及び表 2.7.6.18-5（その他の評価）に示す。

表 2.7.6.18-1 試験方法の概略

治験実施計画書番号	CNS7056-006
治験の標題	大腸内視鏡検査/治療施行患者における CNS7056（レミマゾラム）の有効性及び安全性をプラセボ及びミダゾラムを対照として評価する第 III 相試験
開発フェーズ	第 III 相
目的	主要目的： 1. 大腸内視鏡検査/治療施行患者においてフェンタニルと併用したときのレミマゾラムの適切な鎮静レベルの導入及び維持について鎮静の成功率を指標として、プラセボに対する優越性を確認すると共に、非盲検下でフェンタニルと併用したミダゾラムと比較することを目的とした。 副次目的： 1. 治験薬初回投与から大腸内視鏡検査/治療開始までの時間 2. 治験薬初回投与からピーク鎮静までの時間〔初回投与から最初に追加投与を行うまでの間で、最初に最も低い鎮静スコア（MOAA/S スコア）を示すまでの時間〕 3. 大腸内視鏡検査/治療終了及び、治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から退室可能（自力歩行できる）となるまでの時間 4. 完全覚醒までの時間（大腸内視鏡検査/治療終了及び、治験薬又は救済処置薬の最終投与から完全覚醒までの時間（MOAA/S スコアが最初に連続 3 回で 5 となるまでの時間） 5. 時点ごとの MOAA/S スコア 6. 大腸内視鏡検査/治療中の記憶（完全覚醒時及び Day 4 に修正 Brice 質問票を用いて評価） 7. 治験薬の投与開始前及び完全覚醒後のホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R™）スコア 8. 標準用量のフェンタニル投与後にレミマゾラムを反復投与（初回投与及び追加投与）したときの安全性（SpO_2、人工呼吸器の使用の有無を含む） 9. 退室準備度スコア（初回投与後 30、60、及び 90 分に評価） 10. 眠気の視覚的評価スケール（VAS）（再鎮静の徴候を評価） 11. 大腸内視鏡検査/治療中のフルマゼニルの使用 12. 被験者による「平常に戻るまで」の評価 13. 治験薬適用部位の注射時疼痛の発現状況 14. サブグループ（65 歳未満 50 名以上、65～74 歳 15 名）における母集団薬物動態（PPK）の検討
治験デザイン	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、実薬対照、並行群間比較
治験方法	被験者を、30：6：10 の比で 3 群（レミマゾラム群、プラセボ群、ミダゾラム群）に無作為に割り付けた。 治験薬投与開始前 24 時間以内に実施施設の標準的な方法により、腸管前処置を行った。0.9%NaCl 水溶液を、体液状態に問題のない範囲で最大 1,000 mL まで静脈内点滴投与した。治験薬投与直前にフェンタニル 50～75 μg（高齢者又は衰弱した者の場合は、適宜減量）を 1～2 分で静脈内投与した。 ・ レミマゾラム又はプラセボ群（二重盲検）では、初回投与として、二重盲検下でレミマゾラム 5.0 mg 又はプラセボを 1 分間かけて単回静脈内投与した。適切な鎮静レベル（MOAA/S スコア 3 以下）が得られた後、大腸内視鏡検査/治療を実施した。 追加投与は、2 分以上間隔をあけ、また、鎮静効果評価後、レミマゾラム 2.5 mg 又は同用量のプラセボを投与可とした。レミマゾラム又はプラセボの総投与回数の上限は設けないが、投与回数は 15 分間のタイムウィンドウに最大 5 回まで

	とした。15 分間のタイムウィンドウでレミマゾラム又はプラセボを 5 回投与しても、適切な鎮静レベル（MOAA/S スコア 4 以下）が維持できなかった場合、「不成功」と判定することとした。 ・ ミダゾラム群（非盲検）では、初回投与として、ミダゾラム（60 歳未満の健康成人の場合 1.75 mg、60 歳以上の成人又は衰弱した若しくは慢性疾患を有する被験者の場合 1.0 mg）を 2 分間かけて単回静脈内投与した。適切な鎮静レベル（MOAA/S スコア 3 以下）が得られた後、大腸内視鏡検査/治療を実施した。 追加投与は 2 分以上間隔をあけ、また、鎮静効果評価後に、ミダゾラムを 2 分間以上かけて静脈内投与できることとした。追加投与量は、60 歳未満の健康成人の場合 1.0 mg、60 歳以上の成人又は衰弱した若しくは慢性疾患を有する被験者の場合 0.5 mg とした。ミダゾラムの総投与回数の上限は設けないが、投与回数は 12 分間のタイムウィンドウに最大 3 回までとした。12 分間のタイムウィンドウでミダゾラムを 3 回投与しても、適切な鎮静レベル（MOAA/S スコア 4 以下）が維持できなかった場合、「不成功」と判定することとした。 レミマゾラム/プラセボ又はミダゾラムの追加投与を行っても十分な鎮静が得られず「不成功」と判定された場合、鎮静作用に対する救済処置薬（ミダゾラム）を投与可とした。 また、フェンタニル初回投与後、適切な鎮痛が得られない場合、フェンタニルは、5～10 分ごとに 25 μg（大腸内視鏡検査/治療期間を通じて最大 200 μg まで）の追加投与を可とした。 治験期間は最大 28 日とした［スクリーニング期間：初回投与前 21 日以内、大腸内視鏡検査/治療施行日：Day 1、Follow-up visit：Day 4（+3/-1 日）］。
対象	【対象】 大腸内視鏡検査/治療を受ける患者 【選択基準】 1. 診断的又は治療的大腸内視鏡を受ける予定の者。なお、治療的大腸内視鏡には止血、切除、減圧術、異物摘出などを含む。 年齢：18 歳以上 性別：不問 2. ASA 分類：I～III 3. BMI：40 kg/m^2 以下 4. 妊娠可能な女性の場合、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する者 5. 本人から自由意思による同意が得られる者 6. 本治験で規定された手順を遵守する意思があり、大腸内視鏡検査/治療終了後の Follow-up visit（Day 4、+3/-1 日）に来院できる者 【除外基準】 1. ベンゾジアゼピン系薬剤、フルマゼニル、オピオイド系薬剤、ナロキソンに対して過敏症の既往のある者又はこれらの薬剤が禁忌となる症状を有する者 2. ベンゾジアゼピン系薬剤を長期間使用している者（不眠症、不安、痙縮などのため） 3. オピオイド系薬剤を長期間使用している者 4. スクリーニング又はベースライン時の血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）妊娠検査が陽性の女性 5. 授乳中の女性 6. ベースライン時の薬物乱用検査又は血清エタノール検査が陽性の者 7. 過去 2 年以内に薬物又はエタノールの乱用歴がある者 8. スクリーニング前 30 日以内又は半減期の 7 倍の期間内（いずれか長い方）に他の治験薬を投与された者若しくは治験期間中にこれらを使用する予定のある者 9. 過去にレミマゾラムの治験に参加したことのある者 10. 治験担当医師と英語で意思疎通できない者又は治験担当医師により不適当と判断された者（いずれの場合も理由があること）
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：計 460 名（レミマゾラム群 300 名、ミダゾラム群 100 名、プラセボ群 60 名） 【設定根拠】 プラセボ群の成功率を 30%、レミマゾラム群の成功率を 90%と仮定し、α エラーを片

	側 0.025、検出力を 90%としたとき、必要な症例数は各群 15 名となる。 しかし、安全性データベースの適切な症例数を得るため、レミマゾラム群に 300 名を組み入れることとした。プラセボ群の症例数は、群の大きさが過度に不均衡にならないよう考慮し、60 名とした。 プラセボ群及びレミマゾラム群の成功率を変えた場合の検出力を以下に示した（α エラーは 0.025 で固定）。 ミダゾラム群の解析は、検証を目的とした解析ではなく、感度分析を目的としていることから、ミダゾラム群の症例数は 100 名とした。 プラセボ / レミマゾラム: 20% / 25% / 30% 60%: 100% / 99.96% / 99.33% 70%: 100% / 100% / 100% 80%: 100% / 100% / 100% 90%: 100% / 100% / 100% 解析時： ・ 無作為化された例数：461 名（レミマゾラム群 298 名、プラセボ群 60 名、ミダゾラム群 103 名） ・ 完了例数：456 名（レミマゾラム群 296 名、プラセボ群 59 名、ミダゾラム群 101 名） ・ 安全性解析対象集団：458 名（レミマゾラム群 296 名、プラセボ群 60 名、ミダゾラム群 102 名） ・ 安全性解析対象集団（Nellcor）：329 名（レミマゾラム群 216 名、プラセボ群 42 名、ミダゾラム群 71 名） ・ Intent-to-treat（ITT）集団：461 名（レミマゾラム群 298 名、プラセボ群 60 名、ミダゾラム群 103 名） ・ Modified intent-to-treat（mITT）集団：458 名（レミマゾラム群 296 名、プラセボ群 60 名、ミダゾラム群 102 名） ・ 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：349 名（レミマゾラム群 228 名、プラセボ群 44 名、ミダゾラム群 77 名） ・ PPK 解析対象集団：85 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：40-505-DK、42-419-DK、47-446-DK、50-045-DK） 対照薬：プラセボ 0.9%NaCL 水溶液、ミダゾラム 1 mg/mL 注射剤
併用薬剤	【併用可能薬】 1. 生理食塩水塩液：治験薬投与開始前 30 分以内に投与開始し、大腸内視鏡終了まで最大 1,000 mL 投与（静脈内点滴投与） 2. 酸素：治験薬投与開始前 15 分以内に 4 L/min で投与開始し、被験者が完全覚醒するまで投与（吸入投与） 3. フェンタニル：初回投与として、治験薬投与開始直前にフェンタニル 50 μg 又は 75 μg（高齢者又は衰弱した者の場合、適宜減量）を 1～2 分で静脈内投与。適切な鎮痛が得られない場合、5～10 分ごとに 25 μg（大腸内視鏡検査/治療期を通じて最大 200 μg まで）の追加投与を可とした。 【併用禁止薬】 1. 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（いずれか長い方）の期間内 2. ベンゾジアゼピン系薬剤、オピオイド系薬剤又はプロポフォール：スクリーニング前 30 日以内又は治験期間中は、いずれの適応に対しても併用禁止 3. ジフェンヒドラミン及びその他の抗ヒスタミン薬：治験薬投与開始 1 週間以上前から、投与スケジュールに従い一定の用量を投与している場合を除き、必要な場合に限らず、併用禁止 4. 5-HT_3 拮抗薬：悪心及び嘔吐の予防又は処置の場合は、投与可 【救済処置薬】 1. ミダゾラム：治験薬で適切な鎮静の導入又は維持ができない場合、に治験担当医師の判断で鎮静作用に対する救済処置として投与可。各実施施設の標準的方法に従って投与することとした。

	2. フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬）：必要に応じて、各実施施設の標準的方法に従って直ちに投与可 3. ナロキソン（オピオイド拮抗薬）：フルマゼニルに対して期待どおりの効果がみられず、治験担当医師が必要と判断した場合、投与可。各実施施設の標準的方法に従って直ちに投与
評価項目/評価基準	【有効性】 ＜主要評価項目＞ 1. 大腸内視鏡検査/治療における鎮静の成功（以下から構成される複合指標） - 大腸内視鏡検査/治療の完了 - 鎮静作用に対する救済処置薬不要 - 治験薬の投与回数が、盲検群（レミマゾラム群又はプラセボ群）では 15 分間当たり 5 回を超えない、非盲検群（ミダゾラム群）では 12 分間当たり 3 回を超えない ＜副次評価項目＞ 1. 退室可能となるまでの時間、完全覚醒までの時間、MOAA/S スコアの推移、大腸内視鏡検査/治療開始までの時間、ピーク鎮静までの時間など 2. 認知機能及び大腸内視鏡検査/治療中の記憶（HVLT-R™及び修正 Brice 質問票による評価） 【安全性】 1. 身体所見 2. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査） 3. バイタルサイン（体温、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数） 4. SpO_2 5. 12 誘導心電図、3 誘導心電図 6. 有害事象 7. 治験薬の注射時疼痛（VAS による評価） 8. 併用薬 9. 呼吸器又は心血管系に関連する有害事象（低酸素症、徐脈、低血圧、高血圧、呼吸抑制、鎮静延長など） 10. 薬物乱用に関連するとされている有害事象（多幸症に関連する事象、注意力障害、認知障害、気分障害、及び精神運動障害を示す自覚症状、解離性又は精神病性の事象など） 11. 医学的処置（気道確保、輸液又は薬剤の追加投与、臨床的に意義のある心電図の変動による処置の必要性） 【薬物動態】 サブグループ（65 歳未満 50 名以上、65～74 歳 15 名）における PPK の検討
統計的手法	【有効性の解析】 ＜解析対象集団＞ ・ ITT：無作為に割り付けされた全ての被験者を対象とし、割付どおりに取り扱うこととした。 ・ mITT：ITT のうち、1 回以上治験薬の全用量を投与された被験者とした。 ・ PPS：ITT のうち、割り付けられた治験薬を治験実施計画書で規定されたスケジュールどおり投与され、治験実施計画書からの重大な逸脱（例：併用禁止薬の使用など）が認められなかった被験者とした。 ＜解析方法＞ 主要評価項目 ・ レミマゾラム群とプラセボ群の群間で、鎮静の成功率について仮説検定を行った。主要評価の解析では、フェンタニルの総投与量（100 μg 未満、100～150 μg、150 μg 超）により層別化し、Cochran Mantel Haenszel（CMH）検定を用いてレミマゾラム群とプラセボ群の成功率を比較した。 副次評価項目 ・ レミマゾラム群とプラセボ群の副次評価指標については要約統計量のみ算出した。 ・ レミマゾラム群とミダゾラム群の比較においても要約統計量と差の 95%信頼区間の算出のみを行った。 ・ フェンタニルの影響を評価するため、追加解析を行った。

	【安全性の解析】 ＜解析対象集団＞ ・ 安全性解析対象集団：無作為に割り付けされ、1 回以上、投与量にかかわらず治験薬を投与された被験者とした。 ・ 安全性解析対象集団（Nellcor）：副次的安全性解析対象集団として、安全性解析対象集団のうち、使用可能な（治験薬投与開始から Nellcor の測定までに 2 分以上の遅延がなく、かつ、各々の Nellcor パラメータについて、少なくとも 90%以上、解析に有効な Nellcor データを有する）Nellcor データが得られた被験者とした。 ＜解析方法＞ ・ 安全性の評価項目については、全体及び群別で集計し、要約統計量を算出した。有害事象は MedDRA（Ver.18.0）を用いて集計した。 ・ 呼吸器又は心血管系に関連する有害事象及びそれらに対してとられた予防的/治療的処置については、χ^2検定により投与群間比較した。 【薬物動態の解析】 ＜解析対象集団＞ 定量可能な PK 用採血が得られた被験者とした。 ＜解析方法＞ 非線形混合効果モデルを用いて薬物動態パラメータを算出した。 薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 共変量（年齢、ASA 分類）の及ぼす影響について評価した。
治験実施施設	米国（13 施設）
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の検査日）
公表論文	Rex DK, Bhandari R, Desta T, DeMicco MP, Schaeffer C, Etzkorn K et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2018 Sep;88(3):427-437.

表 2.7.6.18-2　試験スケジュール（全期間）

	Day -21 to Day -1	Day 0	Day 1	Day 4 (+3/-1 days)
	Screening	**Preparation**	**Treatment Day**	**Follow-up**
Informed Consent	X	Bowel preparation as local standard	See next schedule（表 2.7.6.18-3）	
Eligibility criteria/medical and medication history/demographics	X			
Physical examination[a]	X			X
ASA-PS Score assessment	X			
Clinical Laboratory Samples[b]	X			X
Serum human chorionic gonadotrophin (females)[c]	X			
Urinary Drugs of Abuse screen	X			
Blood ethanol screen	X			
Hemodynamics[d]	X			X
Height and BMI	X			
Weight	X			
Supine respiratory rate				X
Body temperature	X			X
12-lead ECG	X			
Bowel preparation				
Fast [e]				
Fentanyl administration				
Administration of study medication				
3-lead ECG telemetry				
Pulse oximetry monitoring/recording				
Respiratory rate recordings				
MOAA/S scale score monitoring/recording				
Pain VAS				
HTLV-R				
Brice questionnaire				X
Airway management				
Assessment of adverse events	X			X
Assessment of concomitant medication	X			X

Abbreviations: ASA-PS = American Society of Anesthesiologists – physical status; BMI = body mass index; ECG = electrocardiogram; HTLV-R = Hopkins Verbal Learning Test – Revised; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation; VAS = visual analog scale

Note: Dosing day procedures are described in 表 2.7.6.18-3.

a Screening physical examination included rectal examination, and American Society of Anesthesiologists – physical status score.

b Hematology, serum chemistry.

c For women of non-child-bearing potential a serum test for follicle stimulating hormone was performed.

d Supine heart rate and systolic and diastolic blood pressure.

e Fast to begin from midnight of the day before dosing (no food).

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 4〕

表 2.7.6.18-3　試験スケジュール（Day 1）

Dosing Day (Day 1)																		
Procedures	Pre-dose				Dosing of study medication[a]	Post-dose												
	within 3 hr	within 30 min.	within 15 min.	1min. pre-dose		1 min.	1.5 min.	2 min.	2.5 min.	3 min.	5 min.	10 min.	Every 5 minutes until fully alert					
Review inclusion & exclusion criteria	x																	
Medical & medication histories	x																	
Adverse events	x																	
Concomitant medication	x																	
Physical examination	x (B)																	
Weight	x (B)																	
Body temperature	x (B)	x									x (post procedure)			x (at fully alert)				x(at discharge)
Clinical laboratory tests	x (B)																	x(at discharge)
3 lead ECG			xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
3 lead ECG documentation in eCRF[e]			x	x				x			x	x	x	x	x	x	x	x
12-lead ECG	x (B)					x					x		x[f]		x[f]		x[f]	
Urine pregnancy test	x																	
Urine drug-of abuse test	x																	
Ethanol saliva test	x																	
Randomization	x																	
HVLT-R™	Learning	(within 45 min)																
Hemodynamic parameters (HR, BP)[g,h]	x	x	x (B)	x				x			x	x	x	x	x	x	x	x
Normal saline		xx	xx	xx	xx up to 1,000 mL administered, if fluid status allowed	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	until end of colonoscopy procedure				

表 2.7.6.18-3　試験スケジュール（Day 1）（続き）

Dosing Day (Day 1)																			
Procedures	Pre-dose				Dosing of study medication[a]	Post-dose													
	within 3 hr	within 30 min.	within 15 min.	1min. pre-dose		1 min.	1.5 min.	2 min.	2.5 min.	3 min.	5 min.	10 min.	Every 5 minutes until fully alert						
MOAA/S[b]			x (B)			x	x	x	x	every minute until fully alert, then every 5 min until ready for discharge, then every 10 min until actual discharge									
Respiratory rate[h]			x (B)	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
RR (document in eCRF)			x (B)	x				x			x	x	x	x	x	x	x	x	x
SpO_2[c] (pulse oximetry)			x (B)	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
SpO_2[g,h] (documentation in eCRF)			x (B)	x				x			x	x	x	x	x	x	x	x	x
Airway management assessment			x																
Supplemental oxygen (nasal prongs)			xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Fentanyl					x	Supplemental doses q 5-10 min until adequate analgesia or 200 μg maximum dose													
Pain on injection	Learning				x or as soon as possible														
Drowsiness VAS[d]				x				x			x	x	15		25	35	45	60	

Abbreviations: ASA-PS = American Society of Anesthesiologists – physical status; BMI = body mass index; BP = blood pressure; ECG = electrocardiogram; eCRF = electronic case report form; HR = heart rate; HTLV-R = Hopkins Verbal Learning Test – Revised; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation; SpO_2 = peripheral capillary oxygen saturation ; VAS = visual analog scale

Key: (B) = Baseline values; x = Single action; xx = Continuous action.

a Study medication: Loading dose of randomized study drug start defines t=0, supplemental doses as per protocol.

b Colonoscopy started at sufficient sedation (MOAA/S ≤3), duration as necessary (MOAA/S ≤4), at the discretion of the investigator.

c 90 minute value only if patient was still sedated.

d If possible by patient.

e Documented by running a strip.

f After first dose, 5 minutes after dosing and every 10 minutes until the end of the procedure if possible, and also 5 minutes after the end of the procedure.

g In addition to the times specified above, blood pressure, heart rate and peripheral capillary oxygen saturation were recorded immediately prior to, and 2 minutes after each additional dose of fentanyl

h Vital signs (heart rate, systolic and diastolic blood pressure, respiratory rate and peripheral capillary oxygen saturation) were recorded when an adverse event with a respiratory or cardiovascular focus was observed.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 5〕

表 2.7.6.18-4　試験スケジュール（完全覚醒後）

Procedures	After fully alert							
	5 min.	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.	60 min.	90 min.
MOAA/S	After fully alert every 5 minutes until ready for discharge, then every 10 minutes until actual discharge							
HVLT-R™	x							
Brice		x (within 10 min.)						
Time ready to discharge[a]	after procedure							

Abbreviations: HTLV-R = Hopkins Verbal Learning Test – Revised; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation
a Ability to walk unassisted. No attempt to prematurely awake patient. Walking 16 feet (5 meters) on a straight line with turn back, documented by a blinded observer, or, if unable to walk, return to baseline state of mobility.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 6〕

表 2.7.6.18-5　試験スケジュール（その他の評価）

Procedures	After procedure
Electrocardiogram (single)	5 minutes after end of procedure
Adverse events	after procedure
Concomitant medication	after procedure
Documentation of airway management	after procedure
Readiness for discharge score	30, 60 and 90 minutes after start of initial dose
“Time back to normal” assessment	Day 2

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 7〕

2.7.6.18.2　被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を表 2.7.6.18-6 に示す。

本治験では 461 名（レミマゾラム群 298 名、プラセボ群 60 名、ミダゾラム群 103 名）を無作為に割り付けた。そのうち、458 名（99.3%）が治験薬及びフェンタニルを投与され、3 名が投与前に治験を中止した。中止理由は「Nellcor 機器のエラー」、「食道胃十二指腸内視鏡検査の追加実施」、「治験実施計画書からの逸脱（除外基準 1.の抵触）」であった。

治験薬又はフェンタニルを投与された 458 名のうち 456 名（99.6%）が治験薬投与期間及び Follow-up を完了した。中止例は 2 名（プラセボ群及びミダゾラム群各 1 名）であり、中止理由はいずれも「同意の撤回」であった。

表 2.7.6.18-6　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

Number of Patients	Remimazolam N=296 n (%)	Placebo N=60 n (%)	Midazolam N=102 n (%)	TOTAL N=458 n (%)
Informed Consent Given	296 (100.0%)	60 (100.0%)	102 (100.0%)	458 (100.0%)
Randomized	296 (100.0%)	60 (100.0%)	102 (100.0%)	458 (100.0%)
Treated (Fentanyl or IMP)	296 (100.0%)	60 (100.0%)	102 (100.0%)	458 (100.0%)
Completed Study Treatment Period	296 (100.0%)	59 (98.3%)	101 (99.0%)	456 (99.6%)
Completed Follow-up Visit	296 (100.0%)	59 (98.3%)	101 (99.0%)	456 (99.6%)
Early Termination (Withdrawals)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
Reasons for Withdrawals:				
Withdrawal by Patient	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)

IMP = investigational medicinal product; N = number of patients; n = number of observations
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 10〕

2.7.6.18.3　解析対象

本治験に組み入れられた全 461 名（レミマゾラム群 298 名、プラセボ群 60 名、ミダゾラム群 103 名）を ITT とし、割付どおり解析を実施した。

そのうち、1 回以上治験薬の全用量を投与された 458 名（レミマゾラム群 296 名、プラセボ群 60 名、ミダゾラム群 102 名）を mITT とした。

ITT のうち、治験薬を治験実施計画書で規定されたスケジュールどおり投与され、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった 349 名（レミマゾラム群 228 名、プラセボ群 44 名、ミダゾラム群 77 名）を PPS とした。

安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回以上、投与量にかかわらず治験薬を投与された 458 名（レミマゾラム群 296 名、プラセボ群 60 名、ミダゾラム群 102 名）とした。

Nellcor で得られたバイタルサインを解析するため、副次安全性解析対象集団として、安全性解析対象集団（Nellcor）を定義した。安全性解析対象集団 458 名のうち、使用可能な Nellcor パラメータが得られた 329 名（レミマゾラム群 216 名、プラセボ群 42 名、ミダゾラム群 71 名）を安全性解析対象集団（Nellcor）とした。Nellcor パラメータの記録は治験実施計画書の改訂（第 3 版）で規定したため、安全性解析対象集団（Nellcor）は、安全性解析対象集団に比べて少数例となった。

使用可能な Nellcor データが得られず安全性解析対象集団（Nellcor）不採用となった 3 名は、使用可能な Nellcor データが得られたにもかかわらず、データファイルの命名法に誤りがあったため正しく抽出されず、使用可能なデータ不足となったものであった。本エラーは盲検下データレビュー会議で解析対象集団の採否を決定した後に判明したが、開鍵後に再解析するよりもこれ

らの被験者を除外する方が解析に与える影響は低いと考えられた。

測定可能な PK 用採血が得られた 85 名を PPK 解析対象集団とした。

2.7.6.18.4 人口統計学及びベースライン特性

主な人口統計学及びベースライン特性を表 2.7.6.18-7 に、ベースライン時の ASA 分類を表 2.7.6.18-8 に示す。

年齢（平均値±標準偏差）は 54.9±10.05 歳で、投与群間で臨床的に意味のある偏りはみられなかった。被験者の大多数は 65 歳未満であった（395 名、86.2%）。性別は男性（218 名、47.6%）より女性（240 名、52.4%）の割合が多く、特にプラセボ群でその割合が大きかった〔女性 35 名（58.3%）、男性 25 名（41.7%）〕。人種は白人（339 名、74.0%）及び黒人（80 名、17.5%）が大半を占めており、人種又は民族の割合について、投与群間で偏りはみられなかった。

身長及び体重の平均値は、投与群間で同程度であった。BMI（平均値±標準偏差）は全体で 29.0±4.81 kg/m^2 であり、投与群間で臨床的に意味のある偏りはみられなかった。

ASA 分類の内訳は、大半が I（143 名、31.2%）又は II（285 名、62.2%）であった。III は 30 名（6.6%）であった。選択基準に規定したとおり、IV 以上の被験者はいなかった。I の割合は、レミマゾラム群（95 名、32.1%）及びミダゾラム群（37 名、36.3%）と比較し、プラセボ群（11 名、18.3%）で低かった。

表 2.7.6.18-7　人口統計学及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

		Remimazolam N=296 n (%)	Placebo N=60 n (%)	Midazolam N=102 n (%)	TOTAL N=458 n (%)
Age [years]	N	296	60	102	458
	Mean	54.4	56.0	55.6	54.9
	SD	10.12	9.51	10.15	10.05
	Minimum	19	24	20	19
	Median	55.0	56.0	57.0	55.5
	Maximum	80	92	74	92
Age Group [years]	<65	254 (85.8%)	53 (88.3%)	88 (86.3%)	395 (86.2%)
	≥65	42 (14.2%)	7 (11.7%)	14 (13.7%)	63 (13.8%)
Gender	Male	147 (49.7%)	25 (41.7%)	46 (45.1%)	218 (47.6%)
	Female	149 (50.3%)	35 (58.3%)	56 (54.9%)	240 (52.4%)
Race	American Indian or Alaska Native	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Asian	18 (6.1%)	3 (5.0%)	10 (9.8%)	31 (6.8%)
	Black or African American	52 (17.6%)	14 (23.3%)	14 (13.7%)	80 (17.5%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	White	220 (74.3%)	43 (71.7%)	76 (74.5%)	339 (74.0%)
	Other	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	4 (0.9%)
	Multiple	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	46 (15.5%)	10 (16.7%)	17 (16.7%)	73 (15.9%)
	Not Hispanic or Latino	250 (84.5%)	50 (83.3%)	85 (83.3%)	385 (84.1%)
Height [cm]	N	296	60	102	458
	Mean	170.1	167.8	169.5	169.6
	SD	10.36	10.24	11.15	10.53
	Minimum	144	147	143	143
	Median	170.0	166.0	170.0	170.0
	Maximum	193	193	200	200
Weight [kg]	N	296	60	102	458
	Mean	83.2	84.6	81.9	83.1
	SD	17.39	19.90	16.24	17.47
	Minimum	40	49	52	40
	Median	83.7	80.8	81.8	82.1
	Maximum	128	144	126	144
BMI [kg/m^2]	N	296	60	102	458
	Mean	28.9	30.0	28.8	29.0
	SD	4.72	5.31	4.75	4.81
	Minimum	17	19	17	17
	Median	29.1	29.0	28.2	28.7
	Maximum	40	40	39	40

BMI = body mass index; N = number of patients; n = number of observations; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 13〕

表 2.7.6.18-8　ベースライン時の ASA 分類（安全性解析対象集団）

ASA-PS		Remimazolam N=296 n (%)	Placebo N=60 n (%)	Midazolam N=102 n (%)	TOTAL N=458 n (%)
I	Healthy Person	95 (32.1%)	11 (18.3%)	37 (36.3%)	143 (31.2%)
II	Mild Systemic Disease	179 (60.5%)	45 (75.0%)	61 (59.8%)	285 (62.2%)
III	Severe Systemic Disease	22 (7.4%)	4 (6.7%)	4 (3.9%)	30 (6.6%)

ASA = American Society of Anesthesiologists performance status; N = number of patients; n = number of observations
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 14〕

2.7.6.18.5 有効性

(1) 主要評価項目

主要評価項目は大腸内視鏡検査/治療における鎮静の成功〔下から 3 つの指標から構成される複合指標：(1) 大腸内視鏡検査/治療の完了、(2) 鎮静作用に対する救済処置薬不要、(3) 治験薬の投与回数が、盲検群（レミマゾラム群又はプラセボ群）では 15 分間当たり 5 回を超えない、非盲検群（ミダゾラム群）では 12 分間当たり 3 回を超えない〕とした。

ITT における成功率を表 2.7.6.18-9 に示す。

成功率は、レミマゾラム群 91.3%（272 名）、プラセボ群 1.7%（1 名）であった。プラセボ群とレミマゾラム群の成功率の差（95%信頼区間、以下同様）は、0.8961（0.8505～0.9416）であり、投与群間に有意差が認められた（CMH 検定、p<0.0001）。

ミダゾラム群の成功率は 25.2%（26 名）でありミダゾラム群とレミマゾラム群の成功率の差は、0.6603（0.5705～0.7501）であった。なお、レミマゾラム群とミダゾラム群の群間の検定は行っていない。

不成功の理由（複数理由あり）の内訳は、レミマゾラム群の不成功例 26 名のうち、規定タイムウィンドウ内の追加投与の超過が 18 名、鎮静作用に対する救済処置薬の使用が 10 名、大腸内視鏡検査/治療未完了が 7 名であった。一方、プラセボ群では、不成功例 59 名のうち、鎮静作用に対する救済処置薬の使用が 57 名と最も多く、規定タイムウィンドウ内の追加投与の超過が 44 名、大腸内視鏡検査/治療未完了が 1 名であった。ミダゾラム群では、不成功例 77 名のうち、鎮静作用に対する救済処置薬の使用が 66 名、規定タイムウィンドウ内の追加投与の超過が 56 名、大腸内視鏡検査/治療未完了が 2 名であった。

表 2.7.6.18-9 大腸内視鏡検査/治療における鎮静の成功率（ITT）

Number of Patients	Remimazolam N=298 n (%)	Placebo N=60 n (%)	Midazolam N=103 n (%)	Total N=461 n (%)
Success	272 (91.3%)	1 (1.7%)	26 (25.2%)	299 (64.9%)
Failure[a]	26 (8.7%)	59 (98.3%)	77 (74.8%)	162 (35.1%)
Reasons for failure:				
Rescue sedative medication taken	10 (3.4%)	57 (95.0%)	66 (64.1%)	133 (28.9%)
Too many doses within the predefined time window	18 (6.0%)	44 (73.3%)	56 (54.4%)	118 (25.6%)
Procedure not completed	7 (2.3%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	10 (2.2%)

Comparison	Difference in Rates	95% Confidence Interval		*P*-Value
		Lower	Upper	
Remimazolam vs Placebo	0.8961	0.8505	0.9416	<0.0001
Remimazolam vs Midazolam	0.6603	0.5705	0.7501	

N = number of patients; n = number of observations
a More than 1 reason for treatment failure could be reported per patient.
Note: Wald asymptotic confidence limits are presented. *P*-value calculated from a Cochran-Mantel-Haenszel test accounting for fentanyl strata.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 15〕

感度分析として、レミマゾラム群とプラセボ群の成功率について、フェンタニルの総投与量によるサブグループ解析を行った。フェンタニル 150 μg 超の被験者数は非常に少数例であったため、100 μg 未満及び 100～150 μg で層別化した。

ITT におけるフェンタニル 100 μg 未満では、レミマゾラム群とプラセボ群の成功率の差（95%

信頼区間、以下同様）は 0.9392（0.9007～0.9777）、フェンタニル 100～150 μg では 0.8877（0.8232～0.9522）であり、いずれのサブグループでも投与群間に有意差が認められ（CMH 検定、p<0.0001）、主解析と同様の結果であった。

(2) 副次評価項目

1) 大腸内視鏡検査/治療開始までの時間

治験薬初回投与から大腸内視鏡検査/治療開始までの時間を表 2.7.6.18-10 に示す。

ITT において、大腸内視鏡検査/治療開始までの時間（中央値）は、レミマゾラム群で 4.0 分であり、プラセボ群及びミダゾラム群と比較して短かった〔プラセボ群：19.5 分（95%信頼区間：18.0～21.0 分）、ミダゾラム群 19.0 分（17.0～20.0 分）〕。プラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比（95%信頼区間）は 6.133（4.416～8.517）であり、有意差が認められた（log-rank 検定、p<0.0001）。

表 2.7.6.18-10 治験薬初回投与から大腸内視鏡検査/治療開始までの時間（分）（ITT）

		Remimazolam N=298	Placebo N=60	Midazolam N=103
Number of Patients in Analysis		296	60	102
Median		4.0	19.5	19.0
	95% CI: Lower limit	-	18.0	17.0
	95% CI: Upper limit	-	21.0	20.0
25th Percentile		3.0	17.0	12.0
	95% CI: Lower limit	-	17.0	9.0
	95% CI: Upper limit	-	18.0	15.0
75th Percentile		6.0	23.0	21.0
	95% CI: Lower limit	5.0	21.0	20.0
	95% CI: Upper limit	6.0	25.0	22.0

Comparison	Hazard Ratio	95% CI		*P*-Value
		Lower	Upper	
Remimazolam vs Placebo	6.133	4.416	8.517	<0.0001
Remimazolam vs Midazolam	4.771	3.676	6.192	

N = number of patients; CI = confidence interval; HR = hazard ratio
Note: Statistics taken from Kaplan-Meier analysis. Patients who did not reach the endpoint are excluded from the analysis. Wald confidence limits from Cox's proportional hazard model are presented. *P*-value calculated from log-rank test.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 17〕

2) ピーク鎮静までの時間

治験薬初回投与からピーク鎮静までの時間（MOAA/S スコアが、最初に追加投与を行うまでの間で、最初に最も低値を示すまでの時間）を表 2.7.6.18-11 に示す。

ITT において、ピーク鎮静までの時間（中央値）は、レミマゾラム群で 3.0 分であった。プラセボ群では全例、ミダゾラム群では大多数が打ち切りとなったため、ピーク鎮静までの時間（中央値）が算出できなかった。プラセボ群では全例が初回の追加投与までに MOAA/S スコア 3 以下に到達せず、ミダゾラム群では初回の追加投与までに MOAA/S スコア 3 以下に到達したのは 103 名中 6 名のみであった。ピーク鎮静までの時間に対するプラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比（95%信頼区間）について有意差が認められたが（log-rank 検定、p<0.0001）、プラセ

ボ群の全例が打ち切りとなったことから、このハザード比は意味をなさないものと考えられた。

表 2.7.6.18-11　治験薬初回投与からピーク鎮静までの時間（分）（ITT）

		Remimazolam N=298	Placebo N=60	Midazolam N=103
Number of Patients in Analysis		296	60	102
Median		3.0	-	-
	95% CI: Lower limit	-	-	-
	95% CI: Upper limit	-	-	-
25th Percentile		2.0	-	-
	95% CI: Lower limit	-	-	6.0
	95% CI: Upper limit	-	-	-
75th Percentile		5.0	-	-
	95% CI: Lower limit	4.0	-	-
	95% CI: Upper limit	-	-	-

Comparison	Hazard Ratio	95% CI		*P*-Value
		Lower	Upper	
Remimazolam vs Placebo	13958980	0.000	-	<0.0001
Remimazolam vs Midazolam	21.139	9.315	47.969	

N = number of patients; CI = confidence interval; HR = hazard ratio
Note: Statistics taken from Kaplan-Meier analysis. Patients who did not reach the endpoint are censored at last MOAA/S. Wald confidence limits from Cox's proportional hazard model are presented. *P*-value calculated from log-rank test.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 18〕

3)　退室可能となるまでの時間

大腸内視鏡検査/治療終了、及び治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から退室可能（自力歩行できる）となるまでの時間を、それぞれ表 2.7.6.18-12 及び表 2.7.6.18-13 に示す。

ITT において、大腸内視鏡検査/治療終了から退室可能となるまでの時間の中央値（95%信頼区間）は、レミマゾラム群で 44.0 分（42.0～46.0 分）、プラセボ群で 49.0 分（44.0～54.0 分）、ミダゾラム群で 48.0 分（41.0～51.0 分）であった。プラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比（95%信頼区間）は 2.006（1.478～2.721）であり、有意差が認められた（log-rank 検定、p<0.0001）。

ITT において、治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から退室可能となるまでの時間の中央値（95%信頼区間）は、レミマゾラム群で 51.0 分（49.0～54.0 分）、プラセボ群で 60.5 分（55.0～67.0 分）、ミダゾラム群で 57.0 分（53.0～61.0 分）であった。プラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比（95%信頼区間）は 2.416（1.781～3.278）であり、有意差が認められた（log-rank 検定、p<0.0001）。

表 2.7.6.18-12　大腸内視鏡検査/治療終了から退室可能となるまでの時間（分）（ITT）

		Remimazolam N=298	Placebo N=60	Midazolam N=103
Number of Patients in Analysis		296	60	102
Median		44.0	49.0	48.0
	95% CI: Lower limit	42.0	44.0	41.0
	95% CI: Upper limit	46.0	54.0	51.0
25th Percentile		32.0	38.5	37.0
	95% CI: Lower limit	29.0	33.0	33.0
	95% CI: Upper limit	35.0	44.0	40.0
75th Percentile		52.5	61.0	57.0
	95% CI: Lower limit	51.0	54.0	54.0
	95% CI: Upper limit	54.0	75.0	63.0

Comparison	Hazard Ratio	95% CI		*P*-Value
		Lower	Upper	
Remimazolam vs Placebo	2.006	1.478	2.721	<0.0001
Remimazolam vs Midazolam	1.493	1.184	1.883	

N = number of patients; CI = confidence interval; HR = hazard ratio
Note: Statistics taken from Kaplan-Meier analysis. Patients who did not reach the endpoint are censored at last MOAA/S. Wald confidence limits from Cox's proportional hazard model are presented. *P*-value calculated from log-rank test.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 19〕

表 2.7.6.18-13　治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から退室可能となるまでの時間（分）（ITT）

		Remimazolam N=298	Placebo N=60	Midazolam N=103
Number of Patients in Analysis		296	60	102
Median		51.0	60.5	57.0
	95% CI: Lower limit	49.0	55.0	53.0
	95% CI: Upper limit	54.0	67.0	61.0
25th Percentile		39.5	50.0	48.0
	95% CI: Lower limit	35.0	46.0	44.0
	95% CI: Upper limit	42.0	55.0	50.0
75th Percentile		60.0	71.0	66.0
	95% CI: Lower limit	58.0	67.0	63.0
	95% CI: Upper limit	61.0	89.0	71.0

Comparison	Hazard Ratio	95% CI		*P*-Value
		Lower	Upper	
Remimazolam vs Placebo	2.416	1.781	3.278	<0.0001
Remimazolam vs Midazolam	1.712	1.355	2.164	

N = number of patients; CI = confidence interval; HR = hazard ratio
Note: Wald confidence limits from Cox's proportional hazard model are presented. *P*-value calculated from log-rank test.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 20〕

4)　完全覚醒までの時間

大腸内視鏡検査/治療終了、及び治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から完全覚醒までの時間（MOAA/S スコアが最初に 3 回連続で 5 となるまでの時間）を、それぞれ表 2.7.6.18-14 及び表 2.7.6.18-15 に示す。

ITT において、大腸内視鏡検査/治療終了から完全覚醒までの時間の中央値（95%信頼区間）は、レミマゾラム群で 6.0 分（5.0～7.0 分）、プラセボ群で 15.0 分（13.0～21.0 分）、ミダゾラム群で 13.0 分（11.0～16.0 分）であった。プラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比（95%信頼区間）は 3.420（2.486～4.705）であり、有意差が認められた（log-rank 検定、p<0.0001）。

ITT において、治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から完全覚醒までの時間の中央値（95%信頼区間）は、レミマゾラム群で 14.0 分（13.0～14.0 分）、プラセボ群で 28.0 分（24.0～32.0 分）、ミダゾラム群で 24.0 分（22.0～26.0 分）であった。プラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比（95%信頼区間）は 4.702（3.371～6.560）であり、有意差が認められた（log-rank 検定、p<0.0001）。

表 2.7.6.18-14　大腸内視鏡検査/治療終了から完全覚醒までの時間（分）（ITT）

		Remimazolam N=298	Placebo N=60	Midazolam N=103
Number of Patients in Analysis		293	59	101
Median		6.0	15.0	13.0
	95% CI: Lower limit	5.0	13.0	11.0
	95% CI: Upper limit	7.0	21.0	16.0
25th Percentile		3.0	10.0	9.0
	95% CI: Lower limit	3.0	7.0	5.0
	95% CI: Upper limit	4.0	13.0	10.0
75th Percentile		10.0	29.0	21.0
	95% CI: Lower limit	9.0	21.0	18.0
	95% CI: Upper limit	11.0	41.0	26.0

Comparison	Hazard Ratio	95% CI		*P*-Value
		Lower	Upper	
Remimazolam vs Placebo	3.420	2.486	4.705	<0.0001
Remimazolam vs Midazolam	2.532	1.979	3.240	

N = number of patients; CI = confidence interval; HR = hazard ratio
Note: Statistics taken from Kaplan-Meier analysis. Patients who did not reach the endpoint are censored at last MOAAS. Wald confidence limits from Cox's proportional hazard model are presented. *P*-value is calculated from log-rank test.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 21〕

表 2.7.6.18-15　治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から完全覚醒までの時間（分）（ITT）

		Remimazolam N=298	Placebo N=60	Midazolam N=103
Number of Patients in Analysis		296	60	102
Median		14.0	28.0	24.0
	95% CI: Lower limit	13.0	24.0	22.0
	95% CI: Upper limit	14.0	32.0	26.0
25th Percentile		11.0	21.0	18.0
	95% CI: Lower limit	10.0	17.0	16.0
	95% CI: Upper limit	11.0	24.0	20.0
75th Percentile		17.0	41.0	32.0
	95% CI: Lower limit	16.0	33.0	28.0
	95% CI: Upper limit	18.0	50.0	35.0

Comparison	Hazard Ratio	95% CI		*P*-Value
		Lower	Upper	
Remimazolam vs Placebo	4.702	3.371	6.560	<0.0001
Remimazolam vs Midazolam	3.304	2.568	4.251	

N = number of patients; CI = confidence interval; HR = hazard ratio
Note: Statistics taken from Kaplan-Meier analysis. Patients who did not reach the endpoint are censored at last MOAAS. Wald confidence limits from Cox's proportional hazard model are presented. *P*-value calculated from log-rank test.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 22〕

5)　MOAA/S スコア

時点ごとの MOAA/S スコア（0～5 で評価）を表 2.7.6.18-16 示す。

治験薬の投与前 15 分では、全例が MOAA/S スコアが 5 であった。投与後 1 分にレミマゾラム群では 24.3%（72/296 名）が MOAA/S スコア 3 以下となり、大腸内視鏡検査/治療開始に十分な鎮静が得られた。一方、プラセボ群及びミダゾラム群では、投与後 1 分に MOAA/S スコア 3 以下となった被験者は認められなかった。

表 2.7.6.18-16　時点ごとの MOAA/S スコア（ITT）

Timepoint	MOAA/S Score	Remimazolam N=298 n (%)	Placebo N=60 n (%)	Midazolam N=103 n (%)	Total N=461 n (%)
15 min pre-dose	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	5	297 (100.0%)	60 (100.0%)	102 (100.0%)	459 (100.0%)
	Total	297 (100.0%)	60 (100.0%)	102 (100.0%)	459 (100.0%)
1 min post-dose	0	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.3%)
	1	5 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.1%)
	2	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (1.5%)
	3	54 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	54 (11.8%)
	4	83 (28.0%)	5 (8.3%)	14 (13.7%)	102 (22.3%)
	5	141 (47.6%)	55 (91.7%)	88 (86.3%)	284 (62.0%)
	Total	296 (100.0%)	60 (100.0%)	102 (100.0%)	458 (100.0%)
4 min post-dose	0	12 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (2.7%)
	1	6 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.4%)
	2	27 (9.5%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	28 (6.4%)
	3	103 (36.4%)	0 (0.0%)	3 (3.1%)	106 (24.1%)
	4	122 (43.1%)	12 (20.7%)	33 (33.7%)	167 (38.0%)
	5	13 (4.6%)	46 (79.3%)	61 (62.2%)	120 (27.3%)
	Total	283 (100.0%)	58 (100.0%)	98 (100.0%)	439 (100.0%)
10 min post-dose	0	19 (6.4%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	21 (4.6%)
	1	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.3%)
	2	22 (7.4%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	24 (5.2%)
	3	124 (41.9%)	1 (1.7%)	13 (12.7%)	138 (30.1%)
	4	105 (35.5%)	9 (15.0%)	45 (44.1%)	159 (34.7%)
	5	20 (6.8%)	50 (83.3%)	40 (39.2%)	110 (24.0%)
	Total	296 (100.0%)	60 (100.0%)	102 (100.0%)	458 (100.0%)
19 min post dose	0	3 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	4 (1.0%)
	1	3 (1.2%)	2 (3.3%)	1 (1.0%)	6 (1.5%)
	2	6 (2.4%)	4 (6.7%)	3 (3.1%)	13 (3.2%)
	3	43 (17.5%)	27 (45.0%)	47 (48.0%)	117 (29.0%)
	4	117 (47.6%)	16 (26.7%)	35 (35.7%)	168 (41.6%)
	5	74 (30.1%)	11 (18.3%)	11 (11.2%)	96 (23.8%)
	Total	246 (100.0%)	60 (100.0%)	98 (100.0%)	404 (100.0%)
Last score in	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
5 min window:	1	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
26-30 min	2	3 (1.1%)	4 (6.7%)	4 (4.0%)	11 (2.5%)
	3	4 (1.4%)	28 (46.7%)	36 (35.6%)	68 (15.4%)
	4	34 (12.1%)	24 (40.0%)	40 (39.6%)	98 (22.2%)
	5	240 (85.4%)	3 (5.0%)	20 (19.8%)	263 (59.5%)
	Total	281 (100.0%)	60 (100.0%)	101 (100.0%)	442 (100.0%)

MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation; N = number of patients; n = number of observations
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 23〕

また、目標とする MOAA/S スコア（2、3、4）に到達した被験者割合について、治療及び年齢を主効果とした ANOVA モデルを用いてレミマゾラム群とプラセボ群を比較し、割合の差の 95%信頼区間を算出した。同様にレミマゾラム群とミダゾラム群でも比較した。これらの結果を表 2.7.6.18-17 に示す。

目標とする MOAA/S スコア（2、3、4）に到達した被験者割合（平均値）は、いずれの投与群でも同様であり、88.17%（レミマゾラム群）～92.58%（ミダゾラム群）であった。割合の差について、レミマゾラム群とプラセボ群で有意差はなかった（ANOVA、p=0.2010）。

表 2.7.6.18-17　目標とする MOAA/S スコア（2、3、4）に到達した被験者の割合（年齢別）（ITT）

Sample Characteristics or Category	Remimazolam N=298 n (%)	Placebo N=60 n (%)	Midazolam N=103 n (%)	Total N=461
Age < 65				
N	254	53	87	394
Mean	88.49	92.87	92.59	89.99
Std. Deviation	19.524	17.104	18.477	19.049
Minimum	10.0	28.6	4.3	4.3
Lower Quartile	83.33	100.00	95.00	85.71
Median	100.00	100.00	100.00	100.00
Upper Quartile	100.00	100.00	100.00	100.00
Maximum	100.0	100.0	100.0	100.0
Age ≥ 65				
N	42	7	14	63
Mean	86.21	83.23	92.53	87.28
Std. Deviation	18.463	26.750	11.390	18.186
Minimum	31.3	33.3	60.0	31.3
Lower Quartile	71.43	58.33	86.36	75.00
Median	100.00	100.00	100.00	100.00
Upper Quartile	100.00	100.00	100.00	100.00
Maximum	100.0	100.0	100.0	100.0
Total				
N	296	60	101	457
Mean	88.17	91.74	92.58	89.61
Std. Deviation	19.363	18.448	17.620	18.936
Minimum	10.0	28.6	4.3	4.3
Lower Quartile	81.65	97.37	93.55	85.71
Median	100.0	100.0	100.0	100.0
Upper Quartile	100.0	100.0	100.0	100.0
Maximum	100.0	100.0	100.0	100.0

Age Group	Comparison	Mean Difference Between Treatments	95% CI Lower	95% CI Upper	*P*-Value
Age < 65	Remimazolam vs Placebo	-4.37	-10.06	1.31	
	Remimazolam vs Midazolam	-4.09	-8.80	0.61	
Age ≥ 65	Remimazolam vs Placebo	2.99	-13.21	19.18	
	Remimazolam vs Midazolam	-6.32	-16.86	4.22	
Total	Remimazolam vs Placebo	-3.49	-8.83	1.86	0.2010
	Remimazolam vs Midazolam	-4.40	-8.70	-0.11	

CI = Confidence Interval; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation; N = number of patients; n = number of observations.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 25〕

6)　大腸内視鏡検査/治療中の記憶

完全覚醒後 10 分以内及び Follow-up visit 時（Day 4、+3～-1 日）における、修正 Brice 質問票を用いた、大腸内視鏡検査/治療中の記憶の評価を表 2.7.6.18-18 及び表 2.7.6.18-19 に示す。

大腸内視鏡検査/治療実施当日の完全覚醒後において、「大腸内視鏡検査/治療開始前の最後の記憶から終了後の最初の記憶までの期間に、何か記憶がある」と回答した被験者割合は、ITT において、レミマゾラム群で 29.2%、プラセボ群で 28.3%、ミダゾラム群で 31.1%と、いずれの投与群で

も同様であった。「大腸内視鏡検査/治療中に見た夢を覚えている」被験者はほとんどいなかった。

Follow-up visit 時では、「大腸内視鏡検査/治療中についてどのくらい記憶しているか（「全くない」を 0、「全て覚えている」を 10 として評価）」を被験者に質問したところ、ITT における平均スコアは、レミマゾラム群で 1.9、プラセボ群で 1.7、ミダゾラム群で 1.6 と、いずれの投与群でも同様であった。プラセボ群とレミマゾラム群のスコアの差の平均値（95%信頼区間）は 0.20（-0.61～1.00）であり、有意差はなかった（ANOVA、p=0.6271）。

鎮静に関する被験者の満足度（「全く不満足」を 0、「全く満足」を 10 として評価）の平均スコアは、レミマゾラム群で 9.6、プラセボ群で 9.4、ミダゾラム群で 9.5 であり、いずれの投与群でも同様であった。プラセボ群とレミマゾラム群のスコアの差の平均値（95%信頼区間）は 0.19（-0.16～0.55）であり、有意差はなかった（ANOVA、p=0.2872）。

表 2.7.6.18-18　大腸内視鏡検査/治療当日及び Follow-up visit 時の修正 Brice 質問票スコア（ITT）

Parameter	Sample Characteristics or Category	Remimazolam N=298	Placebo N=60	Midazolam N=103	Total N=461
Treatment Day					
Remember anything in between these 2 Periods	Missing	3 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	5 (1.1%)
	Yes	87 (29.2%)	17 (28.3%)	32 (31.1%)	136 (29.5%)
	No	208 (69.8%)	43 (71.7%)	69 (67.0%)	320 (69.4%)
	Total	298 (100.0%)	60 (100.0%)	103 (100.0%)	461 (100.0%)
Remember dreaming?	Missing	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	4 (0.9%)
	Yes	21 (7.0%)	3 (5.0%)	12 (11.7%)	36 (7.8%)
	No	275 (92.3%)	57 (95.0%)	89 (86.4%)	421 (91.3%)
	Total	298 (100.0%)	60 (100.0%)	103 (100.0%)	461 (100.0%)
Follow-up					
How much of the procedure do you remember?	N	296	59	101	456
	Mean	1.9	1.7	1.6	1.8
	Std. Deviation	2.85	2.92	2.94	2.88
	Minimum	0	0	0	0
	Lower Quartile	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Upper Quartile	3.0	2.0	2.0	2.0
	Maximum	10	10	10	10
How satisfied were you with the sedation?	N	296	59	101	456
	Mean	9.6	9.4	9.5	9.6
	Std. Deviation	1.17	1.73	1.53	1.34
	Minimum	0	0	0	0
	Lower Quartile	10.0	10.0	10.0	10.0
	Median	10.0	10.0	10.0	10.0
	Upper Quartile	10.0	10.0	10.0	10.0
	Maximum	10	10	10	10
Untoward effects the day after the procedure	Missing	2 (0.7%)	1 (1.7%)	2 (1.9%)	5 (1.1%)
	Yes	18 (6.0%)	7 (11.7%)	8 (7.8%)	33 (7.2%)
	No	278 (93.3%)	52 (86.7%)	93 (90.3%)	423 (91.8%)
	Total	298 (100.0%)	60 (100.0%)	103 (100.0%)	461 (100.0%)

N = number of patients; n = number of observations

Note: How much remembered: 0=None, 10=All of it. How satisfied: 0=Completely dissatisfied, 10=Completely satisfied.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 26〕

表 2.7.6.18-19　Follow-up visit 時の修正 Brice 質問票スコアの解析（ITT）

Parameter	Comparison	Mean Difference Between Treatments	95% CI		*P*-Value
			Lower	Upper	
How much of the procedure do you remember?	Remimazolam vs Placebo	0.20	-0.61	1.00	0.6271
	Remimazolam vs Midazolam	0.24	-0.41	0.89	
How satisfied were you with the sedation?	Remimazolam vs Placebo	0.19	-0.16	0.55	0.2872
	Remimazolam vs Midazolam	0.09	-0.20	0.38	

CI = Confidence Interval
Note: Statistics (mean difference and CI based on Least Square Means and *P*-value) are from analysis of variance (ANOVA) with treatment and age group as main effects.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 27〕

7)　ホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R™）スコア

治験薬投与前及び完全覚醒後にホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R™）スコアを評価した。各評価時点における HVLT-R™スコア〔Total Recall（12 単語を記憶し、即時想起 3 回の正しい回答数の合計）〕、Delayed Recall〔遅延想起（3 回目の即時想起から 20～25 分後）の正しい回答数〕、Retention〔記憶保持割合（遅延想起の正しい回答数を 2 回目又は 3 回目の即時想起の正しい回答割合）〕、及び Recognition Discrimination Index〔認識識別指数（類似単語から記憶した単語を区別して認識する能力）〕を表 2.7.6.18-20 に示す。

被験者の認知機能について、ITT において、完全覚醒後 5 分では Total Recall、Recognition Discrimination Index についてプラセボ群と比較してレミマゾラム群でスコアが有意に良好であった（ANOVA、それぞれ p<0.0001、p=0.0025）。Delayed Recall 及び Retention では有意差はなかった（ANOVA、それぞれ p=0.0816、p=0.2273）。

表 2.7.6.18-20　治験薬投与前及び完全覚醒後の HVLT-R™スコア（ITT）

Parameter/ Timepoint	Comparison	Mean Difference Between Treatments	95% CI		*P*-Value
			Lower	Upper	
Total Recall					
Within 45 minutes	Remimazolam vs Placebo	2.15	-0.95	5.26	0.1737
pre-dose	Remimazolam vs Midazolam	0.59	-1.94	3.13	
5 minutes after	Remimazolam vs Placebo	4.69	2.52	6.86	<0.0001
fully alert	Remimazolam vs Midazolam	3.94	2.22	5.66	
Delayed Recall					
Within 45 minutes	Remimazolam vs Placebo	0.80	-2.87	4.46	0.6691
pre-dose	Remimazolam vs Midazolam	0.41	-2.52	3.34	
5 minutes after	Remimazolam vs Placebo	3.74	-0.47	7.96	0.0816
fully alert	Remimazolam vs Midazolam	2.97	-0.16	6.09	
Retention					
Within 45 minutes	Remimazolam vs Placebo	-0.76	-5.20	3.69	0.7377
pre-dose	Remimazolam vs Midazolam	1.21	-2.22	4.65	
5 minutes after	Remimazolam vs Placebo	4.48	-2.82	11.79	0.2273
fully alert	Remimazolam vs Midazolam	4.58	-1.04	10.19	
RDI					
Within 45 minutes	Remimazolam vs Placebo	-0.59	-3.92	2.74	0.7294
pre-dose	Remimazolam vs Midazolam	2.92	0.25	5.58	
5 minutes after	Remimazolam vs Placebo	6.35	2.25	10.46	0.0025
fully alert	Remimazolam vs Midazolam	7.43	4.53	10.33	

CI = Confidence Interval; RDI = Recognition Discrimination Index
Note: Statistics (mean difference and CI based on Least Square Means and *P*-value) are from analysis of variance (ANOVA) with treatment and age group as main effects.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 28〕

8)　退室準備度スコア

退室準備度を初回投与後 30、60、及び 90 分に、被験者が評価した（VAS を用いて、「退室は時期尚早」を 0、「直ちに退室可能」を 100 として評価）。

時点ごとの退室準備度スコアの比較を表 2.7.6.18-21 に示す。

ITT において、初回投与後 30 分の退室準備度スコア（平均値）は、レミマゾラム群で 71.2、プラセボ群で 10.3、ミダゾラム群で 24.6 であり、投与後 60 分では、それぞれ 90.1、59.5、79.2 と、いずれの群でもスコアの上昇が認められた。

退室準備度スコアについて投与群間比較した結果、投与後 30 及び 60 分でプラセボ群と比較してレミマゾラム群で有意差が認められた（ANOVA、いずれも p<0.0001）。投与後 90 分ではプラセボ群とレミマゾラム群で有意差はなかった（ANOVA、p=0.4307）。

表 2.7.6.18-21　時点ごとの退室準備度スコアの比較（ITT）

Timepoint	Comparison	Mean Difference Between Treatments	95% CI		*P*-Value
			Lower	Upper	
30 mins	Remimazolam vs Placebo	60.89	51.00	70.78	<0.0001
	Remimazolam vs Midazolam	46.65	38.48	54.83	
60 mins	Remimazolam vs Placebo	30.78	22.92	38.63	<0.0001
	Remimazolam vs Midazolam	10.88	4.66	17.10	
90 mins	Remimazolam vs Placebo	6.15	-9.31	21.61	0.4307
	Remimazolam vs Midazolam	-7.20	-19.38	4.99	

CI = Confidence Interval
Note: Statistics (mean difference and CI based on Least Square Means and *P*-value) are from analysis of variance (ANOVA) with treatment and age group as main effects.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 30〕

9)　眠気の視覚的評価スケール

各評価時点で、被験者が眠気の VAS（「全くない」を 0、「考えられる最悪の眠気」を 100 として評価）を用いて評価した。時点ごとの眠気の VAS の比較を表 2.7.6.18-22 に示す。

ITT において、眠気のスコアのピークはレミマゾラム群では投与後 2 分に認められ、投与後 2 分の眠気のスコア（平均値）は、レミマゾラム群で 86.9、プラセボ群で 24.1、ミダゾラム群で 29.6 であった。プラセボ群では眠気のスコアのピークは投与後 25 分に認められ（スコア：82.2）、ミダゾラム群でも同様に投与後 25 分に認められた（スコア：78.5）。

プラセボ群とレミマゾラム群の眠気のスコアの差の平均値について、投与後 15 分までのいずれの評価時点でも有意差が認められ（ANOVA、$p<0.0001$ 又は $p=0.0001$）、レミマゾラム群の眠気のスコアが高かった。投与後 25 分以降は、いずれの評価時点でも有意差が認められ（ANOVA、$p<0.0001$）、プラセボ群の眠気のスコアが高かった。

表 2.7.6.18-22　時点ごとの眠気の VAS の比較（ITT）

Timepoint	Comparison	Mean Difference Between Treatments	95% CI		*P*-Value
			Lower	Upper	
Pre-dose	Remimazolam vs Placebo	-2.55	-6.70	1.60	0.2275
	Remimazolam vs Midazolam	-3.14	-6.87	0.58	
2 minutes post-dose	Remimazolam vs Placebo	62.62	54.46	70.78	<0.0001
	Remimazolam vs Midazolam	57.32	50.34	64.30	
5 minutes post-dose	Remimazolam vs Placebo	60.59	52.43	68.76	<0.0001
	Remimazolam vs Midazolam	44.33	36.83	51.83	
10 minutes post-dose	Remimazolam vs Placebo	61.19	52.67	69.71	<0.0001
	Remimazolam vs Midazolam	35.14	27.74	42.55	
15 minutes post-dose	Remimazolam vs Placebo	21.46	10.53	32.39	0.0001
	Remimazolam vs Midazolam	12.05	3.24	20.85	
25 minutes post-dose	Remimazolam vs Placebo	-46.84	-56.02	-37.65	<0.0001
	Remimazolam vs Midazolam	-43.14	-50.86	-35.43	
35 minutes post-dose	Remimazolam vs Placebo	-60.92	-68.13	-53.71	<0.0001
	Remimazolam vs Midazolam	-42.35	-48.79	-35.92	
45 minutes post-dose	Remimazolam vs Placebo	-52.45	-58.73	-46.17	<0.0001
	Remimazolam vs Midazolam	-34.29	-39.83	-28.75	
60 minutes post-dose	Remimazolam vs Placebo	-38.18	-43.65	-32.71	<0.0001
	Remimazolam vs Midazolam	-21.87	-26.36	-17.37	

CI = Confidence Interval
Note: Statistics (mean difference and CI based on Least Square Means and *P*-value) are from analysis of variance (ANOVA) with treatment and age group as main effects.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 32〕

10) 大腸内視鏡検査/治療中のフルマゼニルの使用

フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬）の使用は、プラセボ群で 1 名（1.7%）に認められた。当該被験者では、鎮静を拮抗させる医療上の必要のためではなく、大腸内視鏡検査/治療期間を短縮するためにフルマゼニルが投与された。レミマゾラム群及びミダゾラム群では、フルマゼニルの投与を要した被験者はいなかった。

11) 平常に戻るまでの時間

Day 2 に、「いつ平常に戻ったと感じたか」を被験者に質問した。治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から平常に戻るまでの時間を表 2.7.6.18-23 に示す。

平常に戻るまでの時間（中央値）は、レミマゾラム群で 3.2 時間、プラセボ群で 5.8 時間、ミダゾラム群で 6.1 時間であった。

プラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比（95%信頼区間）は 1.751（1.312～2.337）であり、有意差が認められた（log-rank 検定、p=0.0001）。

表 2.7.6.18-23 治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬最終投与から平常に戻るまでの時間（ITT）

		Remimazolam N=298	Placebo N=60	Midazolam N=103
Number of Patients in Analysis		294	59	101
Median		3.2	5.8	6.1
	95% CI: Lower Limit	3.0	4.0	5.0
	95% CI: Upper Limit	3.5	7.4	7.2
25th Percentile		1.9	2.6	3.4
	95% CI: Lower Limit	1.7	2.2	2.3
	95% CI: Upper Limit	2.1	4.0	4.1
75th Percentile		5.2	12.8	14.4
	95% CI: Lower Limit	4.7	8.9	8.2
	95% CI: Upper Limit	5.7	19.2	18.1

Comparison	Hazard Ratio	95% CI		*P*-Value
		Lower	Upper	
Remimazolam vs Placebo	1.751	1.312	2.337	0.0001
Remimazolam vs Midazolam	1.775	1.407	2.239	

N = number of patients; CI = confidence interval; HR = hazard ratio
Note: Statistics taken from Kaplan-Meier analysis. Patients who did not reach the endpoint are censored at last MOAA/S. Wald confidence limits from Cox's proportional hazard model are presented. *P*-value is calculated from log-rank test.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 34〕

2.7.6.18.6 薬物動態

本治験では PPK 解析を行った。得られた母集団最終モデルのパラメータを表 2.7.6.18-24 に、副次パラメータを表 2.7.6.18-25 に示す。

定量可能な PK サンプルが得られた 85 名 364 時点のデータをモデルに含めた。85 名には、65～74 歳の被験者が 14 名、80 歳の被験者が 1 名含まれていた。なお、レミマゾラム濃度が定量限界未満の 4 名は解析に含めなかった。

レミマゾラムのデータは、相加モデル及び相乗モデルを用いた 1、2、及び 3 - コンパートメン

トモデルにより検討した。初期条件は CNS7056-004 試験の PPK 解析の条件を用いた。基本モデルとして、相乗モデルによる 2 - コンパートメントモデルが選択された。ブートストラップ分析の結果より、基本モデルの頑健性が示された。用量が固定されていないことから、副次パラメータについては、$t_{1/2}$ の推定のみに限定した。

更に、共変量（性別、体重、年齢、血清クレアチニン、及び ASA 分類）の及ぼす影響を検討した。その結果、中心コンパートメントの V 又は Cl に対して影響を及ぼす共変量は特定されなかった。

表 2.7.6.18-24　母集団最終モデルのパラメータ（PPK 集団）

Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI
2M364 ELS						
tvV	30741.4	mL	3710.795	12.07	23443.55	38039.25
tvV2	29592.7	mL	2868.397	9.69	23951.55	35233.85
tvCl	84057.8	mL/hr	3894.612	4.63	76398.44	91717.16
tvCl2	162984	mL/hr	15154.87	9.30	133179.6	192788.4
stdev0	0.313841		0.020245	6.45	0.274026	0.353656

Parameter indicates the model parameter being estimated. tvV and tvV2 are the typical values for volume of the 2 compartments. tvCl and tvCl2 are the typical values for clearance of the 2 compartments. stdev0 is a measure of the overall model error, which is reported as the intrasubject variability. Estimate is the model's estimate for the parameter. Units are the unit of measure applicable to the estimate. Stderr is the standard error estimate. CV% is the coefficient of variation of the Estimate expressed as a percentage. 2.5% CI and 97.5% CI are the 2.5% confident interval limits.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 35〕

表 2.7.6.18-25　母集団最終モデルの副次パラメータ（PPK 集団）

Secondary	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI
K_e	2.73	1/hr	0.31	11.2	2.13	3.34
K_{e_hl}	0.253	hr	0.028	11.2	0.198	0.309

Secondary indicates the secondary parameter being estimated. K_e is the elimination rate constant. K_{e_hl} is the terminal half-life for elimination. Estimate is the model's estimate for the parameter. Units are the unit of measure applicable to the estimate. Stderr is the standard error estimate. CV% is the coefficient of variation of the estimate expressed as a percentage. 2.5% CI and 97.5% CI are the 2.5% confident interval limits.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 36〕

2.7.6.18.7　安全性

(1)　治験薬の曝露

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.18-26 に示す。

治験薬の追加投与回数は、ミダゾラム群及びプラセボ群と比較し、レミマゾラム群で少なかった。治験薬の追加投与を必要としなかった被験者がレミマゾラム群で 27 名（9.1%）であったのに対し、ミダゾラム群では 1 名（1.0%）であった。追加投与 3 回未満が、ミダゾラム群では 102 名中 22 名、21.6%であったのに対し、レミマゾラム群では半数以上（198/296 名、66.9%）であった。ミダゾラム群では大半の被験者（67/102 名、65.7%）が 3 回の追加投与を行った。治験薬の平均総投与量は、レミマゾラム群では 10.53 mg、ミダゾラム群では 3.90 mg であった。

フェンタニルの追加投与回数も、ミダゾラム群及びプラセボ群と比較し、レミマゾラム群で少なかった。レミマゾラム群では、フェンタニルの追加投与を必要としなかった被験者が 118 名（39.9%）、追加投与 1 回が 141 名（47.6%）であった。ミダゾラム群では、フェンタニルの追加投与を必要としなかった被験者が 22 名（21.6%）、追加投与 2 回以上の被験者がレミマゾラム群よりも多かった。レミマゾラム群及びミダゾラム群と比較し、プラセボ群ではフェンタンルの追

加投与を必要としなかった被験者が少なかったが（6 名、10.0%）、追加投与 4 回又は 5 回であった被験者はより多かった（それぞれ 10.0%及び 6.7%）。フェンタニルの平均総投与量は、レミマゾラム群で 88.85 μg、ミダゾラム群で 106.86 μg、プラセボ群では 121.25 μg であった。

鎮静作用に対する救済処置薬の投与回数について、投与群間で顕著な差異がみられた。レミマゾラム群では、大多数（286 名、96.6%）の被験者が鎮静作用に対する救済処置薬を必要としなかった。一方、ミダゾラム群で鎮静作用に対する救済処置薬を必要としなかった被験者は 36 名（35.3%）であり、大部分が 1～3 回の投与を受けた。プラセボ群では、3 名（5.0%）を除く全ての被験者が鎮静作用に対する救済処置薬を投与された。

表 2.7.6.18-26　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Sample Characteristics or Category	Remimazolam N=296	Placebo N=60	Midazolam N=102	Total N=458
Number of Doses of IMP	1	27 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	28 (6.1%)
	2	95 (32.1%)	0 (0.0%)	4 (3.9%)	99 (21.6%)
	3	76 (25.7%)	0 (0.0%)	17 (16.7%)	93 (20.3%)
	4	30 (10.1%)	0 (0.0%)	67 (65.7%)	97 (21.2%)
	5	30 (10.1%)	1 (1.7%)	7 (6.9%)	38 (8.3%)
	6	30 (10.1%)	57 (95.0%)	4 (3.9%)	91 (19.9%)
	7	7 (2.4%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	8 (1.7%)
	8	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
	10	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
Number of Top-up Doses of IMP	0	27 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	28 (6.1%)
	1	95 (32.1%)	0 (0.0%)	4 (3.9%)	99 (21.6%)
	2	76 (25.7%)	0 (0.0%)	17 (16.7%)	93 (20.3%)
	3	30 (10.1%)	0 (0.0%)	67 (65.7%)	97 (21.2%)
	4	30 (10.1%)	1 (1.7%)	7 (6.9%)	38 (8.3%)
	5	30 (10.1%)	57 (95.0%)	4 (3.9%)	91 (19.9%)
	6	7 (2.4%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	8 (1.7%)
	7	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
	9	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
Number of Doses of Fentanyl	1	118 (39.9%)	6 (10.0%)	22 (21.6%)	146 (31.9%)
	2	141 (47.6%)	22 (36.7%)	39 (38.2%)	202 (44.1%)
	3	31 (10.5%)	16 (26.7%)	27 (26.5%)	74 (16.2%)
	4	4 (1.4%)	6 (10.0%)	12 (11.8%)	22 (4.8%)
	5	2 (0.7%)	6 (10.0%)	2 (2.0%)	10 (2.2%)
	6	0 (0.0%)	4 (6.7%)	0 (0.0%)	4 (0.9%)
Number of Top-up Doses of Fentanyl	0	118 (39.9%)	6 (10.0%)	22 (21.6%)	146 (31.9%)
	1	141 (47.6%)	22 (36.7%)	39 (38.2%)	202 (44.1%)
	2	31 (10.5%)	16 (26.7%)	27 (26.5%)	74 (16.2%)
	3	4 (1.4%)	6 (10.0%)	12 (11.8%)	22 (4.8%)
	4	2 (0.7%)	6 (10.0%)	2 (2.0%)	10 (2.2%)
	5	0 (0.0%)	4 (6.7%)	0 (0.0%)	4 (0.9%)
Number of Doses of Rescue Sedative Medication	0	286 (96.6%)	3 (5.0%)	36 (35.3%)	325 (71.0%)
	1	4 (1.4%)	9 (15.0%)	17 (16.7%)	30 (6.6%)
	2	1 (0.3%)	10 (16.7%)	23 (22.5%)	34 (7.4%)
	3	1 (0.3%)	13 (21.7%)	15 (14.7%)	29 (6.3%)
	4	1 (0.3%)	12 (20.0%)	5 (4.9%)	18 (3.9%)
	5	3 (1.0%)	8 (13.3%)	5 (4.9%)	16 (3.5%)
	6	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
	7	0 (0.0%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)
	8	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Number of Doses of IMP and Rescue Sedative Medication	1	27 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	27 (5.9%)
	2	95 (32.1%)	0 (0.0%)	5 (4.9%)	100 (21.8%)
	3	76 (25.7%)	0 (0.0%)	15 (14.7%)	91 (19.9%)
	4	30 (10.1%)	0 (0.0%)	9 (8.8%)	39 (8.5%)
	5	30 (10.1%)	0 (0.0%)	20 (19.6%)	50 (10.9%)
	6	20 (6.8%)	2 (3.3%)	23 (22.5%)	45 (9.8%)
	7	11 (3.7%)	10 (16.7%)	16 (15.7%)	37 (8.1%)
	8	2 (0.7%)	9 (15.0%)	7 (6.9%)	18 (3.9%)
	9	1 (0.3%)	13 (21.7%)	4 (3.9%)	18 (3.9%)
	10	1 (0.3%)	13 (21.7%)	2 (2.0%)	16 (3.5%)
	11	3 (1.0%)	7 (11.7%)	1 (1.0%)	11 (2.4%)
	12	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	13	0 (0.0%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)
	14	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Total Dose of IMP (mg)	N	296	60	102	458
	Mean	10.53	0.00	3.90	7.67
	Std. Deviation	3.984	0.000	1.403	5.182
	Minimum	5.0	0.0	1.0	0.0
	Lower Quartile	7.50	0.00	2.50	3.75
	Median	10.00	0.00	3.75	7.50
	Upper Quartile	12.50	0.00	4.75	10.00
	Maximum	22.5	0.0	10.8	22.5

表 2.7.6.18-26　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（続き）

Parameter	Sample Characteristics or Category	Remimazolam N=296	Placebo N=60	Midazolam N=102	Total N=458
Total Dose of Midazolam (mg) All Doses	N	296	60	102	458
	Mean	0.31	6.84	7.10	2.68
	Std. Deviation	2.085	4.241	4.218	4.397
	Minimum	0.0	0.0	2.0	0.0
	Lower Quartile	0.00	4.00	4.50	0.00
	Median	0.00	6.00	5.75	0.00
	Upper Quartile	0.00	9.00	8.50	4.75
	Maximum	25.0	25.0	24.8	25.0
Total Dose of Midazolam Rescue Sedative Medication (mg)	N	296	60	102	458
	Mean	0.31	6.84	3.19	1.81
	Std. Deviation	2.085	4.241	4.034	3.733
	Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
	Lower Quartile	0.00	4.00	0.00	0.00
	Median	0.00	6.00	2.00	0.00
	Upper Quartile	0.00	9.00	4.00	2.00
	Maximum	25.0	25.0	20.0	25.0
Total Dose of Fentanyl (μg) All Doses	N	296	60	102	458
	Mean	88.85	121.25	106.86	97.11
	Std. Deviation	21.741	34.391	32.654	28.902
	Minimum	50.0	75.0	50.0	50.0
	Lower Quartile	75.00	100.00	75.00	75.00
	Median	88.00	125.00	100.00	100.00
	Upper Quartile	100.00	150.00	125.00	100
	Maximum	200.0	200.0	175.0	200.0

N = number of patients; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IMP = investigational medicinal product
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 37〕

(2)　有害事象

1)　有害事象

治療下で発現した有害事象（TEAE）及び治験薬との関連が否定できない TEAE の発現割合を表 2.7.6.18-27 及び表 2.7.6.18-28 に示す。

TEAE は、全体で 358 名（78.2%）に認められ、投与群別ではレミマゾラム群で 218 名（73.6%）473 件、プラセボ群で 47 名（78.3%）144 件、ミダゾラム群で 93 名（91.2%）228 件であり、レミマゾラム群及びプラセボ群と比較してミダゾラム群で発現割合が高かった。

SOC 別で最も多く認められた TEAE は、血管障害〔レミマゾラム群 184 名（62.2%）、プラセボ群 41 名（68.3%）、ミダゾラム群 83 名（81.4%）、以下同順〕であり、次いで心臓障害〔53 名（17.9%）、14 名（23.3%）、26 名（25.5%）〕、呼吸器、胸郭および縦隔障害〔11 名（3.7%）、4 名（6.7%）、6 名（5.9%）〕であった。

血管障害のうち、多く認められた TEAE（PT 別）は、低血圧〔全体 203 名（44.3%）、レミマゾラム群 115 名（38.9%）、プラセボ群 25 名（41.7%）、ミダゾラム群 63 名（61.8%）、以下同順〕、高血圧〔94 名（20.5%）、59 名（19.9%）、17 名（28.3%）、18 名（17.6%）〕、徐脈〔56 名（12.2%）、33 名（11.1%）、7 名（11.7%）、16 名（15.7%）〕であった。呼吸器又は心血管系に関連する有害事象については、「2.7.6.18.7(2)2)呼吸器又は心血管系に関連する有害事象、薬物乱用に関連するとされている有害事象」に記載する。

呼吸器又は心血管系に関連する有害事象以外で全体で多く認められた TEAE は、悪心〔11 名（2.4%）、5 名（1.7%）、4 名（6.7%）、2 名（2.0%）〕、頭痛〔8 名（1.7%）、5 名（1.7%）、0 名（0.0%）、3 名（2.9%）〕、嘔吐〔5 名（1.1%）、3 名（1.0%）、2 名（3.3%）、0 名（0.0%）〕、浮動性めまい〔3

名（0.7%）、3 名（1.0%）、0 名（0.0%）、0 名（0.0%）〕であり、呼吸器又は心血管系に関連する有害事象以外では、全体で 2 名超に発現した他の TEAE はなかった。

重症度別では、大半が軽度であった。高度がレミマゾラム群 1 名（0.3%、腹痛）及びプラセボ群 1 名（1.7%、背部痛）で認められた。中等度は、レミマゾラム群 6 名（2.0%）、ミダゾラム群 1 名（1.0%）で認められ、その内訳は、低血圧 3 名〔レミマゾラム群 2 名（0.7%）、ミダゾラム群 1 名（1.0%）〕、頻脈、腹部不快感、頭痛、呼吸数減少、拡張期血圧上昇、収縮期血圧上昇が各 1 名（いずれもレミマゾラム群、0.3%）であった。

治験薬との関連性が否定されない TEAE は全体で 227 名（49.6%）に認められ、投与群別ではレミマゾラム群 125 名（42.2%）プラセボ群 35 名（58.3%）、ミダゾラム群 67 名（65.7%）と、治験薬との関連性が否定されない TEAE の発現割合はミダゾラム群で最も高く、プラセボ群がわずかに低く、レミマゾラム群で最も低かった。SOC 別では、血管障害〔184 名（40.2%）〕及び心臓障害〔58 名（12.7%）〕が大部分を占めており、いずれもプラセボ群又はミダゾラム群と比較し、レミマゾラム群で低かった。

表 2.7.6.18-27　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）

SOC (System Organ Class)	Preferred Term	Remimazolam (N=296)		Placebo (N=60)		Midazolam (N=102)		Total (N=458)	
Any Treatment Emergent Adverse Events		218	(73.6%)	47	(78.3%)	93	(91.2%)	358	(78.2%)
Vascular disorders（血管障害）		184	(62.2%)	41	(68.3%)	83	(81.4%)	308	(67.2%)
	Hypotension（低血圧）	115	(38.9%)	25	(41.7%)	63	(61.8%)	203	(44.3%)
	Hypertension（高血圧）	59	(19.9%)	17	(28.3%)	18	(17.6%)	94	(20.5%)
	Diastolic hypertension（拡張期高血圧）	29	(9.8%)	6	(10.0%)	9	(8.8%)	44	(9.6%)
	Diastolic hypotension（拡張期低血圧）	23	(7.8%)	4	(6.7%)	9	(8.8%)	36	(7.9%)
	Systolic hypertension（収縮期高血圧）	16	(5.4%)	5	(8.3%)	6	(5.9%)	27	(5.9%)
Cardiac disorders（心臓障害）		53	(17.9%)	14	(23.3%)	26	(25.5%)	93	(20.3%)
	Bradycardia（徐脈）	33	(11.1%)	7	(11.7%)	16	(15.7%)	56	(12.2%)
	Tachycardia（頻脈）	23	(7.8%)	7	(11.7%)	13	(12.7%)	43	(9.4%)
	Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	0	(0.0%)	1	(1.7%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）		11	(3.7%)	4	(6.7%)	6	(5.9%)	21	(4.6%)
	Bradypnoea（徐呼吸）	4	(1.4%)	2	(3.3%)	3	(2.9%)	9	(2.0%)
	Hypoxia（低酸素症）	3	(1.0%)	2	(3.3%)	1	(1.0%)	6	(1.3%)
	Respiratory depression（呼吸抑制）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	1	(1.0%)	2	(0.4%)
	Hiccups（しゃっくり）	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(1.0%)	1	(0.2%)
	Nasal congestion（鼻閉）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Sinus congestion（副鼻腔うっ血）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Tachypnoea（頻呼吸）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）		9	(3.0%)	5	(8.3%)	3	(2.9%)	17	(3.7%)
	Nausea（悪心）	5	(1.7%)	4	(6.7%)	2	(2.0%)	11	(2.4%)
	Vomiting（嘔吐）	3	(1.0%)	2	(3.3%)	0	(0.0%)	5	(1.1%)
	Abdominal pain（腹痛）	2	(0.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(0.4%)
	Diarrhoea（下痢）	0	(0.0%)	1	(1.7%)	1	(1.0%)	2	(0.4%)
	Abdominal discomfort（腹部不快感）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Abdominal distension（腹部膨満）	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(1.0%)	1	(0.2%)
	Constipation（便秘）	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(1.0%)	1	(0.2%)
	Haematochezia（血便排泄）	0	(0.0%)	1	(1.7%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Nervous system disorders（神経系障害）		11	(3.7%)	0	(0.0%)	3	(2.9%)	14	(3.1%)
	Headache（頭痛）	5	(1.7%)	0	(0.0%)	3	(2.9%)	8	(1.7%)
	Dizziness（浮動性めまい）	3	(1.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(0.7%)
	Presyncope（失神寸前の状態）	2	(0.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(0.4%)
	Migraine（片頭痛）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)

表 2.7.6.18-27　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）

SOC (System Organ Class)	Preferred Term	Remimazolam (N=296)	Placebo (N=60)	Midazolam (N=102)	Total (N=458)
Investigations（臨床検査）		8 (2.7%)	1 (1.7%)	4 (3.9%)	13 (2.8%)
	Respiratory rate decreased（呼吸数減少）	3 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	5 (1.1%)
	Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	4 (0.9%)
	Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	Blood pressure systolic decreased（収縮期血圧低下）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
	Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	Haematocrit decreased（ヘマトクリット減少）	1 (0.3%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	Haemoglobin decreased（ヘモグロビン減少）	1 (0.3%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	Blood lactate dehydrogenase increased（血中乳酸脱水素酵素増加）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Electrocardiogram T wave abnormal（心電図異常T波）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	Heart rate decreased（心拍数減少）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Platelet count decreased（血小板数減少）	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）		2 (0.7%)	1 (1.7%)	1 (1.0%)	4 (0.9%)
	Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	Oral herpes（口腔ヘルペス）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Rhinitis（鼻炎）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Upper respiratory tract infection（上気道感染）	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）		2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	3 (0.7%)
	Fatigue（疲労）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Infusion site bruising（注入部位内出血）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	Oedema peripheral（末梢性浮腫）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

表 2.7.6.18-27　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）

SOC (System Organ Class)	Preferred Term	Remimazolam (N=296)	Placebo (N=60)	Midazolam (N=102)	Total (N=458)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）		2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	3 (0.7%)
	Diabetes mellitus（糖尿病）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	Hyperglycaemia（高血糖）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Hyperkalaemia（高カリウム血症）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）		0 (0.0%)	1 (1.7%)	2 (2.0%)	3 (0.7%)
	Back pain（背部痛）	0 (0.0%)	1 (1.7%)	2 (2.0%)	3 (0.7%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）		0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
	Contusion（挫傷）	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
Eye disorders（眼障害）		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	Ocular hypertension（高眼圧症）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Psychiatric disorders（精神障害）		1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Anxiety（不安）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Bruxism（歯ぎしり）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	Pruritus（そう痒症）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)

N = number of patients; n = number of observations; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: The denominator for the percentages is the number of patients in each treatment. At each level of summarization, a patient is counted only once.
MedDRA version 18.0 has been used for the reporting of adverse events.
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 14.3.1.2〕

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.7.6.18-28　治験薬との関連が否定できない治療下で発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Remimazolam N=296 n (%)	Placebo N=60 n (%)	Midazolam N=102 n (%)	Total N=458 n (%)
Any Related TEAEs	125 (42.2%)	35 (58.3%)	67 (65.7%)	227 (49.6%)
Vascular disorders（血管障害）	96 (32.4%)	30 (50.0%)	57 (55.9%)	184 (40.2%)
Hypotension（低血圧）	64 (21.6%)	18 (30.0%)	47 (46.1%)	129 (28.2%)
Hypertension（高血圧）	23 (7.8%)	12 (20.0%)	10 (9.8%)	45 (9.8%)
Diastolic hypertension（拡張期高血圧）	14 (4.7%)	5 (8.3%)	5 (4.9%)	24 (5.2%)
Diastolic hypotension（拡張期低血圧）	13 (4.4%)	2 (3.3%)	7 (6.9%)	22 (4.8%)
Systolic hypertension（収縮期高血圧）	7 (2.4%)	3 (5.0%)	2 (2.0%)	12 (2.6%)
Cardiac disorders（心臓障害）	28 (9.5%)	10 (16.7%)	20 (19.6%)	58 (12.7%)
Bradycardia（徐脈）	15 (5.1%)	5 (8.3%)	12 (11.8%)	32 (7.0%)
Tachycardia（頻脈）	15 (5.1%)	5 (8.3%)	11 (10.8%)	31 (6.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	9 (3.0%)	3 (5.0%)	6 (5.9%)	18 (3.9%)
Bradypnoea（徐呼吸）	4 (1.4%)	2 (3.3%)	3 (2.9%)	9 (2.0%)
Hypoxia（低酸素症）	3 (1.0%)	1 (1.7%)	1 (1.0%)	5 (1.1%)
Respiratory depression（呼吸抑制）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
Hiccups（しゃっくり）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Tachypnoea（頻呼吸）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	4 (1.4%)	4 (6.7%)	1 (1.0%)	9 (2.0%)
Nausea（悪心）	3 (1.0%)	3 (5.0%)	0 (0.0%)	6 (1.3%)
Vomiting（嘔吐）	3 (1.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	5 (1.1%)
Abdominal distension（腹部膨満）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Constipation（便秘）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Diarrhoea（下痢）	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Haematochezia（血便排泄）	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Investigations（臨床検査）	3 (1.0%)	1 (1.7%)	2 (2.0%)	6 (1.3%)
Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Electrocardiogram T wave abnormal（心電図異常 T 波）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Haematocrit decreased（ヘマトクリット減少）	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Haemoglobin decreased（ヘモグロビン減少）	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Platelet count decreased（血小板数減少）	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Respiratory rate decreased（呼吸数減少）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

表 2.7.6.18-28　治験薬との関連が否定できない治療下で発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Remimazolam N=296 n (%)	Placebo N=60 n (%)	Midazolam N=102 n (%)	Total N=458 n (%)
Nervous system disorders（神経系障害）	4 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	6 (1.3%)
Headache（頭痛）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	4 (0.9%)
Dizziness（浮動性めまい）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Migraine（片頭痛）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Fatigue（疲労）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Oedema peripheral（末梢性浮腫）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Contusion（挫傷）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
Pruritus（そう痒症）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)

N = number of patients; n = number of observations; TEAE = treatment-emergent adverse events
Note: The denominator for the percentages is the number of patients in each treatment. At each level of summarization, a patient is counted only once.
MedDRA version 18.0 has been used for the reporting of adverse events.
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 40〕

2) 呼吸器又は心血管系に関連する有害事象、薬物乱用に関連するとされている有害事象

呼吸器又は心血管系に関連する有害事象については、MedDRA の標準検索式（SMQ）を用いて解析した。呼吸器又は心血管系に関連する及び薬物乱用に関連するとされている TEAE を表 2.7.6.18-29 に示す。

低血圧（SMQ）の TEAE は、レミマゾラム群で 44.3%、プラセボ群で 46.7%、ミダゾラム群で 66.7%であり、ミダゾラム群で発現割合が高かった。レミマゾラム群の 2 名及びミダゾラム群の 1 名で中等度の低血圧が認められたが、その他の事象は全て軽度であった。

高血圧（SMQ）の TEAE は、レミマゾラム群で 32.1%、プラセボ群で 40.0%、ミダゾラム群で 29.4%であり、発現割合はレミマゾラム群とミダゾラム群で同様であり、プラセボ群で高かった。高血圧の事象はいずれも軽度であった。

徐脈（SMQ）の TEAE は、レミマゾラム群で 11.5%、プラセボ群で 11.7%、ミダゾラム群で 15.7%であり、発現割合はレミマゾラム群とプラセボ群で同様であり、ミダゾラム群でやや高かった。徐脈の事象はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.18-29 呼吸器又は心血管系に関連する及び薬物乱用に関連するとされている治療下で発現した有害事象（SMQ、PT 別）（安全性解析対象集団）

Standardized MedDRA Query Preferred Term	Remimazolam N=296 n (%)	Placebo N=60 n (%)	Midazolam N=102 n (%)	Total N=458 n (%)
Any TEAEs	211 (71.3%)	47 (78.3%)	90 (88.2%)	348 (76.0%)
Hypotension	131 (44.3%)	28 (46.7%)	68 (66.7%)	227 (49.6%)
Hypotension（低血圧）	115 (38.9%)	25 (41.7%)	63 (61.8%)	203 (44.3%)
Diastolic hypotension（拡張期低血圧）	23 (7.8%)	4 (6.7%)	9 (8.8%)	36 (7.9%)
Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Blood pressure systolic decreased（収縮期血圧低下）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
Presyncope（失神寸前の状態）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Hypertension	95 (32.1%)	24 (40.0%)	30 (29.4%)	149 (32.5%)
Hypertension（高血圧）	59 (19.9%)	17 (28.3%)	18 (17.6%)	94 (20.5%)
Diastolic hypertension（拡張期高血圧）	29 (9.8%)	6 (10.0%)	9 (8.8%)	44 (9.6%)
Systolic hypertension（収縮期高血圧）	16 (5.4%)	5 (8.3%)	6 (5.9%)	27 (5.9%)
Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	4 (0.9%)
Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Bradycardia	34 (11.5%)	7 (11.7%)	16 (15.7%)	57 (12.4%)
Bradycardia（徐脈）	33 (11.1%)	7 (11.7%)	16 (15.7%)	56 (12.2%)
Heart rate decreased（心拍数減少）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Prolonged sedation	28 (9.5%)	7 (11.7%)	13 (12.7%)	48 (10.5%)
Tachycardia（頻脈）	23 (7.8%)	7 (11.7%)	13 (12.7%)	43 (9.4%)
Dizziness（浮動性めまい）	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)
Presyncope（失神寸前の状態）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Low oxygen saturation/Respiratory depression	11 (3.7%)	4 (6.7%)	7 (6.9%)	22 (4.8%)
Bradypnoea（徐呼吸）	4 (1.4%)	2 (3.3%)	3 (2.9%)	9 (2.0%)
Hypoxia（低酸素症）	3 (1.0%)	2 (3.3%)	1 (1.0%)	6 (1.3%)
Respiratory rate decreased（呼吸数減少）	3 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	5 (1.1%)
Respiratory depression（呼吸抑制）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of observations; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: The denominator for the percentages is the number of patients in each treatment. At each level of summarization, a patient is counted only once.
MedDRA version 18.0 has been used for the reporting of adverse events.
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 41〕

呼吸器又は心血管系に関連する及び薬物乱用に関連するとされている TEAE のうち、治験薬と

の関連性が否定できないと判断された事象の発現について投与群間比較した結果を表2.7.6.18-30に示す。

呼吸器又は心血管系に関連したTEAEのうち、治験薬との関連性が否定できないと判断された事象の発現割合に、レミマゾラム群とプラセボ群で有意差はなかった（χ^2検定、p=0.1508）。

また､薬物乱用に関連するとされている事象のうち認められたのは､浮動性めまいのみであり、レミマゾラム群で3名（1.0%）に発現した。いずれも治験薬の最終投与後数時間に認められており、そのうち1名は投与後8時間に認められ、治験薬との関連性が否定されなかった。レミマゾラム群とプラセボ群で有意差はなかった（Fisherの正確確率検定、p=1.000）。

表 2.7.6.18-30　呼吸器又は心血管系に関連する及び薬物乱用に関連するとされている治療下で発現した有害事象のうち、治験薬との関連性が否定できないと判断された事象の発現割合の投与群間比較（安全性解析対象集団）

Parameter	Comparison	*P*-Value
Respiratory or Cardiovascular Focus[a]	Remimazolam vs Placebo	0.1508
Related to Effects Seen with Medications Known to be Associated with Abuse Potential[b]	Remimazolam vs Placebo	1.000

a Comparison of number of patients with any AE, using a Chi-squared test
b Comparison of number of patients with any AE, using a Fishers Exact Test
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-006 試験（5.3.5.4-4）］Table 42〕

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

レミマゾラム群の1名で認められた胃腺癌は、医学的に重要と考えられ、高度とされたが、治験薬投与前に発現が認められた事象であったことから、TEAE と判定されず、治験薬との関連性も否定された。本治験においてその他重篤なTEAEは認められなかった。

c)　他の重要な有害事象

本治験において、有害事象による投与中止例は認められなかった。

(3)　バイタルサイン

1)　血圧、心拍数

いずれの投与群でも、収縮期血圧（平均値）のベースラインからの低下が認められた。レミマゾラム群とミダゾラム群では、収縮期血圧は治験薬の初回投与後10分で約10 mmHgの低下がみられた。プラセボ群では、約25～30分後に同程度の低下が認められた。拡張期血圧についても同様の変化がみられたが、低下は顕著ではなかった。

臨床的に意義のある心拍数の変化はみられなかった。心拍数の異常値（ベースライン時の心拍数より20%以上減少）の発現割合はいずれの投与群でも、約12%と同程度であった。

2) SpO_2、呼吸数、体温

ベースライン時（投与前 15 分以内）の SpO_2（平均値）は、全体で 98.5%であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。治験期間を通じて、SpO_2（平均値）に大きな変動は認められなかった。SpO_2 の基準値範囲外（90%未満）は、レミマゾラム群で 3 名（1.0%）、プラセボ群 2 名（3.3%）、ミダゾラム群で 1 名（1.0%）に認められた。

治験薬初回投与時から完全覚醒までの間の SpO_2 時間曲線下面積（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム群で 2012.2±852.77、プラセボ群で 5055.5±1787.60、ミダゾラム群で 4009.0±1289.09 と、レミマゾラム群はプラセボ群及びミダゾラム群より小さかった。

ベースライン時（投与前 15 分以内）の呼吸数（平均値）は、全体で 14.8 回/分であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。投与後 2 分では、呼吸数（平均値）は減少し、ベースラインからの変化量は、レミマゾラム群で 1.1 回/分、プラセボ群で 1.3 回/分、ミダゾラム群で 1.6 回/分であった。投与後 5 分までに、レミマゾラム群では呼吸数がベースライン値まで復したが、プラセボ群及びミダゾラム群では投与後約 20 分でも呼吸数が約 1 回/分減少したままであった。

治験期間を通じて、体温（平均値）について、変動は認められなかった。

(4) バイタルサイン（連続モニタリング）

Nellcor によるバイタルサインの連続的なモニタリングによる解析では、心拍数、呼吸数、及び SpO_2 の最低値の平均は 3 群間で同程度であったが、いずれもレミマゾラム群で減少が小さかった。各最低値の平均は、レミマゾラム群、プラセボ群、及びミダゾラム群で、心拍数はそれぞれ 61.5、59.3、及び 57.5 bpm、呼吸数はそれぞれ 10.3、8.9、及び 9.2 回/分、SpO_2 はそれぞれ 93.5、88.5、及び 93.1%であった。

基準値範囲外の事象発現割合について、レミマゾラム群及びプラセボ群の心拍数減少/徐脈（15.0%及び 25.0%）、呼吸抑制（13.8%及び 36.8%）、低酸素症（22.7%及び 38.1%）はいずれも、プラセボ群よりレミマゾラム群が低かった。ミダゾラム群では、それぞれ 28.2、21.6、及び 18.3%であった。心拍数減少の基準値範囲外の平均持続時間は、レミマゾラム群（32.1 秒）がプラセボ群（19.4 秒）より長かった。呼吸抑制と低酸素症の基準値範囲外の平均持続時間に投与群間に差はなかった。

心拍数減少及び呼吸抑制の有害事象発現割合は、プラセボ群（15.0%及び 31.6%）よりもレミマゾラム群（9.8%及び 13.8%）で低く、これら事象の持続時間は、プラセボ群よりもレミマゾラム群の方で持続していたが、ミダゾラム群の呼吸抑制の持続期間はレミマゾラム群と同程度であった。連続モニタリングから徐脈は認められず、低酸素症の発現割合（全体で 1.8%）に投与群間差は認められなかったが、低酸素症事象の平均持続時間はプラセボ群の方が長かった（プラセボ群 95.0 秒及びレミマゾラム群の 79.4 秒）。

(5) 臨床検査値

血液学的及び血液生化学検査の項目について、いずれの投与群でも、退室前のカルシウム低値がみられた被験者が増加した。そのうち、レミマゾラム群の 1 名ではパニック値（低値）が認められたが、Follow-up visit 時にはベースライン値まで復していた。これらのカルシウム低値については、治験薬の影響よりも腸管前処置の結果であると考えられた。カルシウムほど顕著ではないが、退室前で Cl の上昇がみられた被験者も増加したが、前処置として投与した NaCl の影響によ

るものと考えられた。

血液学的検査の項目について、いずれの投与群でも、退室前のヘモグロビン及び血小板数のわずかな低下が認められた。低下の程度はレミマゾラム群で最も小さかった。

レミマゾラム群では、臨床検査値異常値として、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、血中乳酸脱水素酵素増加、高血糖、及び高カリウム血症が認められた。

(6) 心電図検査

ベースライン時では、全体の 59.4%に臨床的に意義のない異常所見（abnormal NCS）が認められ、発現割合は投与群間で同様であった。いずれの投与群でも、初回投与後より abnormal NCS の発現割合は増加し、プラセボ群（78.2%）で最も増加した。abnormal NCS の発現割合は、いずれの投与群でも大腸内視鏡検査/治療中を通して上昇した。大腸内視鏡検査/治療終了後 5 分でも上昇を維持しており、レミマゾラム群 72.1%、プラセボ群 66.7%、ミダゾラム群 69.3%であった。

臨床的に意義のある異常所見（abnormal CS）は、レミマゾラム群及びミダゾラム群で各 1 名に認められた。レミマゾラム群の 1 名（0.3%）は、初回投与後 5 分に認められた。また、ミダゾラム群の 1 名（1.0%）は、初回投与後直ちに認められ、「偶発的な心室性期外収縮及び前壁梗塞が疑われる右心房肥大を伴う洞性頻脈)」と報告された。

(7) 治験薬の注射時疼痛、医学的処置、併用薬

注射時疼痛を、VAS（0 mm=なし、100 mm=最も悪い）を用いて評価した。注射時疼痛の平均スコアは、レミマゾラム群 4.9、プラセボ群 5.7、ミダゾラム群 5.8 であり、レミマゾラム群とプラセボ群の投与群間で有意差はなかった（ANOVA、p=0.5902)。

呼吸器又は心血管系に関連した有害事象の予防又は治療のために行われた処置（気道確保、輸液又は薬剤の追加投与、臨床的に意義のある心電図の変動による処置の必要性を含む）については、レミマゾラム群の 1 名に医学的処置（下顎挙上）が施行された。

鎮静作用に対する救済処置薬を使用した被験者は、プラセボ群（57 名、95.0%）及びミダゾラム群（66 名、64.7%）よりレミマゾラム群（10 名、3.4%）の方が少なかった。使用された鎮静作用に対する救済処置薬はミダゾラム及び塩酸ミダゾラム（Versed）であった。

2.7.6.18.8 結論

(1) 有効性の結論

本治験において、大腸内視鏡検査/治療施行時の鎮静のため、レミマゾラムを投与したときの鎮静の成功率は、プラセボ投与時と比較して高かった（CMH 検定、p<0.0001)。フェンタニルの総投与量（100 μg 未満及び 100～150 μg）により層別化した感度分析の結果から、頑健性が確認された。

副次評価項目の結果より、プラセボ群と比較しレミマゾラム群では鎮静の開始及び鎮静からの回復が速やかであることが示された。

(2) 安全性の結論

レミマゾラムの投与時に、重篤な TEAE 及び TEAE による中止例は認められず、安全かつ良好な忍容性が認められた。呼吸器又は心血管系に関連する TEAE の発現割合について、レミマゾラ

ム群とプラセボ群で有意差はなかった（χ^2 検定、p=0.1508）。低血圧（SMQ)の発現割合はレミマゾラム群で 44.3%、プラセボ群で 46.7%と両群で同様であり、ミダゾラム群（66.7%）と比較して低かった。バイタルサインを連続的にモニタリングした結果、プラセボ群及びミダゾラム群と比較し、レミマゾラム群で呼吸抑制及び心拍数減少の発現割合は低く、本治験の対象集団におけるレミマゾラムの優れた忍容性が確認された。

(3) 全般的結論

大腸内視鏡検査/治療施行の患者において、レミマゾラムはプラセボより鎮静の成功率は高く、優れた忍容性を示した。

2.7.6.19 気管支鏡検査/治療施行患者を対象とした海外第 III 相試験（CNS 7056-008 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.4-5）

2.7.6.19.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.19-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.19-2（全期間）、表 2.7.6.19-3（Day 1）、及び表 2.7.6.19-4（完全覚醒後）に示す。

表 2.7.6.19-1 試験方法の概略

治験実施計画書番号	CNS 7056-008
治験の標題	気管支鏡検査/治療施行患者における CNS7056（レミマゾラム）の有効性及び安全性をプラセボ及びミダゾラムと比較する第 III 相試験
開発フェーズ	第 III 相
目的	主要目的 気管支鏡検査/治療施行患者においてフェンタニルと併用したときのレミマゾラムの適切な鎮静レベルの導入及び維持について、鎮静の成功率を指標として、プラセボに対する優越性を確認すると共に、非盲検下でフェンタニルと併用したミダゾラムと比較することを目的とした。 副次目的 1. 治験薬初回投与から気管支鏡検査/治療開始までの時間 2. 治験薬初回投与からピーク鎮静までの時間〔最初に追加投与を行うまでの間で、最初に鎮静スコア（MOAA/S スコア）の最低値が 4 未満となるまでの時間〕 3. 気管支鏡検査/治療終了（以下、気管支鏡抜管）及び治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から退室可能（自力歩行できる）となるまでの時間 4. 完全覚醒までの時間（MOAA/S スコアが、気管支鏡抜管及び最終投与から、最初に連続 3 回で 5 となるまでの時間） 5. 時点ごとの MOAA/S スコア 6. 気管支鏡検査/治療中の記憶（完全覚醒時及び Day 4 に修正 Brice 質問票を用いて評価） 7. 被験者の認知機能の変化〔治験薬投与前及び完全覚醒後にホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R™）を用いて実施施設の評価者が評価〕 8. レミマゾラムの反復投与（初回投与及び追加投与）時の安全性（標準用量のフェンタニル投与後の人工呼吸器の必要性や SpO_2 を含む） 9. 退室準備度スコア（初回投与後 30、60、及び 90 分に評価） 10. 眠気の視覚的評価スケール（VAS）（再鎮静の徴候を評価） 11. 気管支鏡検査/治療中のフルマゼニルの使用 12. 被験者による「平常に戻るまで」の評価 13. 治験薬適用部位の注射時疼痛の発現状況 14. 特定の実施施設での 75 歳以上の高齢者における母集団薬物動態（PPK）の検討
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較
治験方法	被験者を年齢で層別化（レミマゾラム群に 65 歳以上を 100 名以上、75 歳以上を 30 名以上）し、30：6：6 の比で無作為に 3 群（レミマゾラム群、プラセボ群、ミダゾラム群）に割り付けた。レミマゾラム群及びプラセボ群は二重盲検とし、妥当性を確認するために設定したミダゾラム群は非盲検とした。盲検性を保つため、治験薬の調製は各施設において非盲検下で薬剤師が行い、盲検下で治験担当者に提供した。 【前治療】 0.9% NaCl 水溶液を、体液状態に問題のない範囲で最大 1,000 mL まで静脈内点滴投与した。 フェンタニル 75 μg を治験薬の投与直前に投与した（治験実施計画書の改訂版 5.0 にてフェンタニル 25～50 μg に変更。高齢者又は衰弱した者の場合は、適宜減量）。 【導入期】 初回投与として、レミマゾラム群又はプラセボ群（二重盲検）では 1 分間かけて、又はミダゾラム群（非盲検）では 2 分間かけて、次表に示す用量を静脈内単回投与した。追加投与は、3 群共に、初回投与後 2 分以上間隔をあけ、また、鎮静効果を評価した後、適切な鎮静レベルが得られるまで投与可能とした。 気管支鏡挿管に適切な鎮静レベル（MOAA/S スコア 3 以下）が得られた後、前治療と

して鼻咽喉に 2%リドカインスプレーを噴霧後、軟性気管支鏡を挿管し、各実施施設の標準的方法に従って気管支鏡検査/治療を実施した。
【維持期】
レミマゾラム群又はプラセボ群では、鎮静レベル（MOAA/S スコア 4 以下）を維持するため、必要に応じて、2 分以上の間隔をあけて、下表の投与量で約 15 秒間静脈内投与した。レミマゾラム又はプラセボの総投与量について上限は設けないが、投与回数は 15 分間のタイムウィンドウに最大 5 回までとした。
ミダゾラム群では、鎮静レベル（MOAA/S スコア 4 以下）を維持するため、必要に応じて、2 分以上の間隔をあけて、下表の投与量で約 2 分間静脈内投与した。ミダゾラムの総投与量について上限は設けないが、投与回数は 12 分間のタイムウィンドウに最大 3 回までとした。

初回投与時及び追加投与時の治験薬の投与量

治験薬	初回投与量	追加投与量	維持量	N
レミマゾラム	5.0 mg	2.5 mg	2.5 mg[c]	300
プラセボ	-	-	-[c]	60
ミダゾラム	1.75 mg[a]	1.0 mg[a]	1.0 mg[a,d]	60
	1.0 mg[b]	0.5 mg[b]	0.5 mg[b,d]	

a 健康成人
b 60 歳以上の成人又は衰弱した若しくは慢性疾患を有する被験者
c 15 分間のタイムウィンドウに最大 5 回まで
d 12 分間のタイムウィンドウに最大 3 回まで

気管支鏡検査/治療開始時及び維持期に、15 分間のタイムウィンドウ内でレミマゾラム又はプラセボを 5 回投与、又は 12 分間のタイムウィンドウ内でミダゾラムを 3 回投与しても十分な鎮静が得られなかった場合、「不成功」と判定することとした。十分な鎮静が得られず「不成功」と判定された場合、気管支鏡検査/治療を開始又は完了できるように、実施施設の方法に従って救済処置薬（ミダゾラム）を投与することとした。
フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬）、ナロキソン（オピオイド拮抗薬）は、必要に応じて直ちに静脈内投与可とした。
治験期間は最大 28 日間とした〔スクリーニング期間：気管支鏡検査/治療前 21 日以内、Follow-up phone call：Day 4（+3/-1 日）〕。

対象

【対象】
気管支鏡検査/治療を受ける患者

【選択基準】
1. 気管支鏡検査室で軟性気管支鏡検査/治療を受ける予定の者。なお、気管支鏡治療とは、気管支洗浄、気管支生検、気管支擦過、異物摘出を含む
   年齢：18 歳以上
   性別：不問
2. ASA-PS 分類：I～III
3. BMI：45 kg/m^2 以下
4. 室内気吸入又は酸素吸入（2 L/分以下）下で、末梢血 SpO_2 が 90%以上の者
5. 女性の場合、尿妊娠検査の結果が陰性の者。妊娠の可能性がある女性の場合、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する者
6. 本人から自由意思による同意が得られる者
7. 本治験で規定された手順を遵守する意思があり、気管支鏡検査/治療終了後の Follow-up phone call（Day 4、+3/-1 日）に対応できる者

【除外基準】
1. ベンゾジアゼピン系薬剤、フルマゼニル、オピオイド系薬剤、ナロキソンに対し過敏症の既往のある患者又はこれらの薬剤が禁忌となる症状を有する者
2. 気管支鏡検査室外（例：集中治療室）で気管支鏡検査/治療を施行する者
3. 人工呼吸器を使用している者
4. 気管狭窄の者
5. 気管支鏡によるレーザ治療又は硬性気管支鏡検査を受ける予定の者
6. 不眠症、不安、痙直などのため、一定でない用量のベンゾジアゼピン及びオピオイドを使用している者。一定でない用量とは、本治験薬投与開始前 30 日以内

<table>
<tr><td></td><td>に、それ以前の用量より 50%以上変更した場合とした。
7. 女性の場合、スクリーニング検査時又はベースライン時に妊娠検査の結果で陽性となった者及び授乳中の者
8. ベースライン時に薬物乱用スクリーニング検査で陽性（併用薬から説明できる場合を除く）、又はエタノール検査で陽性となった者
9. 過去 2 年間において薬物又はエタノール乱用の既往歴のある者
10. 本治験の開始前 30 日以内又は半減期の 7 倍（いずれか長い方）の期間内に、他の治験薬若しくは治験医療機器を使用した者又は本治験期間中にこれらを使用する予定のある者
11. 過去にレマミゾラムの治験に参加したことのある者
12. 治験担当医師と英語で意思疎通できない者又は治験担当医師により不適当と判断された者（いずれの場合も理由があること）</td></tr>
<tr><td>被験者数（計画時及び解析時）</td><td>計画時：計 420 名（レミマゾラム群 300 名、プラセボ群 60 名、ミダゾラム群 60 名）
【設定根拠】
プラセボ群の成功率を 30%、レミマゾラム群の成功率を 90%と仮定し、α エラーを片側 0.025、検出力を 90%としたとき、必要な症例数は各群 15 名となる。
しかし、安全性データベースの適切な症例数を得るため、レマミゾラム群に 300 名を組み入れることとした。プラセボ群の症例数は、群の大きさが過度に不均衡にならないよう、かつ必要以上の被験者をプラセボに割り付けることがないよう考慮し、60 名とした。
プラセボ群及びレミマゾラム群の成功率を変えた場合の検出力を以下に示した（α エラーは 0.025 で固定）。
<table><tr><td>プラセボ
レミマゾラム</td><td>20%</td><td>25%</td><td>30%</td></tr><tr><td>60%</td><td>100%</td><td>99.96%</td><td>99.33%</td></tr><tr><td>70%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr><tr><td>80%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr><tr><td>90%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr></table>ミダゾラム群の解析は、検証を目的とした解析ではなく、感度分析を目的としていることから、ミダゾラム群の症例数は 60 名とした。

解析時：
<table><tr><td></td><td>レミマゾラム群</td><td>プラセボ群</td><td>ミダゾラム群</td><td>合計</td></tr><tr><td>無作為化例数</td><td>310</td><td>63</td><td>73</td><td>446</td></tr><tr><td>完了例数</td><td>303</td><td>59</td><td>69</td><td>431</td></tr><tr><td>安全性解析対象集団</td><td>303</td><td>59</td><td>69</td><td>431</td></tr><tr><td>安全性解析対象集団（Nellcor）</td><td>274</td><td>53</td><td>59</td><td>386</td></tr><tr><td>安全性解析対象集団（Nellcor、RR）</td><td>84</td><td>26</td><td>20</td><td>130</td></tr><tr><td>安全性解析対象集団（Nellcor、HR）</td><td>269</td><td>53</td><td>59</td><td>381</td></tr><tr><td>安全性解析対象集団（Nellcor、O_2）</td><td>274</td><td>53</td><td>59</td><td>386</td></tr><tr><td>Intent-to-treat（ITT）集団</td><td>310</td><td>63</td><td>73</td><td>446</td></tr><tr><td>Modified intent-to-treat（mITT）集団</td><td>303</td><td>60</td><td>68</td><td>431</td></tr><tr><td>治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）集団</td><td>154</td><td>35</td><td>33</td><td>222</td></tr><tr><td>薬物動態解析対象集団</td><td>4</td><td>1</td><td>-</td><td>5</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>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：20001）
対照薬：プラセボ 0.9%NaCL 水溶液、ミダゾラム 1 mg/mL 注射剤</td></tr>
<tr><td>併用薬剤</td><td>【併用可能薬】
1. 生理食塩液：治験薬投与前に投与開始し、気管支鏡終了まで最大 1,000 mL まで投与（静脈内点滴投与）
2. フェンタニル：初回投与として治験薬初回投与直前に 75 μg（治験実施計画書の</td></tr>
</table>

	改訂により 25～50 μg に変更）（高齢者又は衰弱した者の場合、適宜減量）を 1~2 分間で静脈内投与。適切な鎮静が得られない場合、5～10 分ごとに 25 μg（気管支鏡検査/治療期を通じて、最大 200 μg まで）の追加投与を可とした。 3. 酸素：治験薬投与直前に 4 L/min で投与開始し、被験者が完全覚醒（初めて連続 3 回 MOAA/S スコアが 5 となる）するまで投与（吸入投与） 4. リドカイン（局所麻酔薬）：気管支鏡開始前に鼻孔（経鼻的に気管支鏡を挿入する場合）、鼻咽喉、中咽頭に 3 mL の 2%リドカインスプレーを噴霧した。更に、経鼻的に気管支鏡を挿入する場合、気管支鏡の挿入を容易にするために、2%リドカインゲルを鼻腔に塗布することを可とした。 【併用禁止薬】 1. 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（いずれか長い方）の期間内 2. 不眠症、不安、痙直などに対する、一定でない用量のベンゾジアゼピン系薬剤又はオピオイド 一定でない用量とは、治験薬投与開始前 30 日以内に、それ以前の用量より 50%以上変更した場合とした。 3. プロポフォール 治験開始前の半減期の 5 倍の期間内 4. ジフェンヒドラミン及びその他の抗ヒスタミン薬 治験薬投与開始 1 週間以上前から、投与スケジュールに従い一定の用量を投与している場合を除き、必要な場合に限らず、併用禁止とした。 5. 5-HT_3 拮抗薬 悪心及び嘔吐の予防又は処置の場合は、投与可とした。 【救済処置薬】 1. ミダゾラム 治験薬で適切な鎮静の導入又は維持ができない場合、鎮静作用に対する救済処置薬としてミダゾラムのみ投与可。各実施施設の標準的方法に従って投与することとした。その他の鎮静薬の使用は不可とした。 2. フェンタニル 治験担当医師の判断により、鎮痛を目的として投与可とした。 3. フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬） 必要に応じて、各実施施設の標準的方法に従って直ちに投与可 4. ナロキソン（オピオイド拮抗薬） フルマゼニルに対して期待どおりの効果がみられず、治験担当医師が必要と判断した場合、投与可。各実施施設の標準的方法に従って直ちに投与
評価項目/評価基準	【有効性】 ＜主要評価項目＞ 1. 気管支鏡検査/治療における鎮静の成功（以下から構成される複合指標） ・ 気管支鏡検査/治療の完了 ・ 鎮静作用に対する救済処置薬不要 ・ 治験薬の投与回数が、盲検群（レミマゾラム群又はプラセボ群）では 15 分間当たり 5 回を超えない、非盲検群（ミダゾラム群）では 12 分間当たり 3 回を超えない ＜副次評価項目＞ 1. 治験薬初回投与から気管支鏡検査/治療開始までの時間 2. 治験薬初回投与からピーク鎮静までの時間〔MOAA/S スコアが最初に追加投与を行うまでの間で、最初に最低値（4 未満）となるまでの時間〕 3. 気管支鏡抜管から退室可能（自力で歩行できる）となるまでの時間 4. 治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から退室可能となるまでの時間 5. 気管支鏡抜管から完全覚醒までの時間（MOAA/S スコアが最初に連続 3 回で 5 となるまでの時間） 6. 治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から完全覚醒までの時間（MOAA/S スコアが最初に連続 3 回で 5 となるまでの時間） 7. 時点ごとの MOAA/S スコア 8. 気管支鏡検査/治療中の記憶（完全覚醒時及び Day 4 に修正 Brice 質問票を用い

	て評価） 9. 被験者の認知機能の変化〔治験薬の投与開始前及び完全覚醒後にホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R™）を用いて評価〕 10. 退室準備度スコア（初回投与後 30、60、及び 90 分に評価） 11. 眠気の VAS（再鎮静の徴候を評価） 12. 気管支鏡検査/治療中のフルマゼニルの使用 13. 被験者による「平常に戻るまで」の評価 14. 治験薬適用部位の注射時疼痛の発現状況 【安全性】 1. 身体所見 2. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査） 3. バイタルサイン（体温、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数） 4. SpO_2 5. 12 誘導心電図、3 誘導心電図 6. 有害事象 7. 治験薬の注射時疼痛（VAS による評価） 8. 併用薬 9. 呼吸器又は心血管系に関連する有害事象（低酸素症、徐脈、低血圧、高血圧、呼吸抑制、鎮静延長など） 10. 薬物乱用に関連するとされている有害事象（多幸症に関連する事象、注意力障害、認知障害、気分障害、及び精神運動障害を示す自覚症状、解離性又は精神病性の事象など） 11. 処置〔気道確保、輸液又は薬剤（救済処置薬を含む）の追加投与、臨床的に意義のある心電図の変動による処置の必要性〕 【薬物動態】 ・ 75 歳以上の高齢者における PPK 解析
統計的手法	【有効性の解析】 ＜解析対象集団＞ ITT を有効性の主な解析対象集団とした。 ・ ITT：無作為に割り付けられた全ての被験者を対象とし、割付どおりに取り扱うこととした。 ・ mITT：ITT のうち、少なくとも 1 回割り付けられた治験薬の全用量を投与された被験者を対象とし、割付どおりに取り扱うこととした。 ・ PPS：ITT のうち、割り付けられた治験薬を治験実施計画書で規定されたスケジュールどおり投与され、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者とした。 ＜解析方法＞ 主要評価項目 ・ 気管支鏡検査/治療における鎮静の成功例数及び成功率を、群別に算出した。 ・ レミマゾラム群とプラセボ群の群間で、鎮静の成功率について仮説検定を行った。フェンタニルの総投与量（100 μg 未満、100～150 μg、150 μg 超）により層別化し、Cochran Mantel Haenszel（CMH）検定を用いてレミマゾラム群とプラセボ群の成功率を比較した。 ・ レミマゾラム群とミダゾラム群の成功率の 95%信頼区間を算出し、比較した。有意検定は実施しないものとした。 副次評価項目 ・ 副次評価指標については、3 群間で比較した。 ・ 副次評価指標の 1～6 については、探索的に、プラセボ群とレミマゾラム群間のみで対比較で有意検定を行った。 ・ 副次評価指標の 1～6、13 については、log-rank 検定を実施し、群ごとの Kaplan Meier グラフを作成した。イベント発生時間の要約統計量を算出した。 ・ 時点ごとの MOAA/S スコア、HVLT-R™スコア、退室準備度スコア、眠気の VAS、気管支鏡検査/治療中の記憶について集計し、推移図を作成した。 【薬物動態の解析】 ＜解析対象集団＞ 特定の実施施設で薬物動態（PK）用採血が得られたサブグループ（75 歳以上の被験

	者）とした。 ＜解析方法＞ 特定の実施施設で 75 歳以上の被験者（15 名以上）より採血し、サブグループにおける PPK 解析を行った。 これまでの試験で得られた 75 歳未満のグループで得られた PPK 解析結果と比較した。 【安全性の解析】 ＜解析対象集団＞ ・ 安全性解析対象集団：無作為に割り付けされ、少なくとも 1 回以上、投与量にかかわらず治験薬を投与された被験者とした。 ・ 副次安全性解析対象集団：呼吸数、心拍数、SpO_2 の各パラメータについて、観察期間中（治験薬初回投与～完全覚醒）に、少なくとも 90%以上、使用可能な Nellcor データが得られた被験者とした。 ・ 安全性解析対象集団（Nellcor、RR）：安全性解析対象集団のうち、呼吸数（RR）に関して使用可能な Nellcor データが得られた被験者とした。 ・ 安全性解析対象集団（Nellcor、HR）：安全性解析対象集団のうち、心拍数（HR）に関して使用可能な Nellcor データが得られた被験者とした。 ・ 安全性解析対象集団（Nellcor、O2）：安全性解析対象集団のうち、SpO2 に関して使用可能な Nellcor データが得られた被験者とした。 ・ 安全性解析対象集団（Nellcor、全般）：安全性解析対象集団のうち、上記 3 つの評価項目に関して使用可能な Nellcor データが得られた被験者とした。 ＜解析方法＞ Nellcor データを用いた解析を除き、全て安全性解析対象集団を対象として解析した。有害事象は MedDRA（Ver.18.0）を用い、発現割合を集計した。また、臨床検査値、理学的検査値、心電図、及び SpO_2 について集計した。安全性については、統計的推論は行わなかった。
治験実施施設	米国（16 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検査日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の検査日）
公表論文	・ Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, Ostroff R, Chen A, Akulian J et al. Safety and Efficacy of Remimazolam Compared to Placebo and Midazolam for Moderate Sedation during Bronchoscopy. Chest. 2018 Oct 4. pii: S0012-3692(18)32498-X.

表 2.7.6.19-2　試験スケジュール（全期間）

	Day -21 to Day 1	Day 1	Day 4 Phone Call[e] (+3/-1 days)
	Screening	Treatment Day	Follow-up
Informed consent	X	See next schedule	
Eligibility criteria/medical and medication history/demographics	X		
Physical examination[a]	X		
Clinical laboratory samples[b]	X		
Urine HCG (females)	X		
Drugs of abuse screen	X		
Blood ethanol screen	X		
Hemodynamics[c]	X		
Height and BMI	X		
Weight	X		
Supine RR			
Body temperature	X		
Supine 12-lead ECG	X		
Fast[d]			
Fentanyl administration			
Administration of trial medication			
3-lead ECG telemetry			
Pulse oximetry monitoring/recording	X		
Respiratory rate recordings	X		
MOAA/S scale score monitoring/recording			
Pain VAS			
HTLV-R			
Brice questionnaire			X
Airway management			
Assessment of adverse events and concomitant medication	X		X

Abbreviations: BMI = body mass index; ECG = electrocardiogram; HCG = human chorionic gonadotropin; HTLV-R = Hopkins Verbal Learning Test　Revised™; VAS = visual analogue scale
Note: Dosing day procedures described in the table on the next page.
a　Screening physical examination will include ASA PS score
b　Biochemistry, hematology
c　Supine heart rate and systolic and diastolic blood pressure
d　Fast to begin from midnight of the day before dosing (no food or water)
e　In case there has been any indication for the onset of a new adverse event since discharge, patients should come back to the site immediately (preferably the same day) to perform further assessments (eg, clinically laboratory tests, 12 lead electrocardiogram, left to the discretion of the investigator)
〔改変：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 3〕

表 2.7.6.19-3　試験スケジュール（Day 1）

Procedures	Predose				Dosing of trial medication[b]	Postdose												
	Within 5 hr	Within 30 min	Within 15 min	Within 1 min		1 min	1.5 min	2 min	2.5 min	3 min	5 min	10 min	Every 5 minutes until fully alert					
Medical and medication histories	X																	
Adverse events	X																	
Concomitant medication	X																	
Physical examination	x (B)																	
Weight	x (B)																	
Body temperature	x (B)	x											x (5 min post procedure)	x (at fully alert)				x (at actual discharge)
Clinical laboratory tests	x (B)																	x (at least 3 hrs after the procedure)
12-lead ECG[g]	x (B)					x					x		x[g]		x[g]		x[g]	x (at actual discharge)
3-lead ECG			xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
3-lead ECG documentation in CRF[f]			x	x				x			x	x	x	x	x	x	x	x
Urine pregnancy test	X																	
Urine drug of abuse test	X																	
Ethanol saliva test	X																	
Randomization	X																	
HVLT-R™ [c]	Learning	(within 45 min)																
Hemodynamic parameters (HR, BP) [h,i]	x	x	X (B)	X				x			x	x	x	x	x	x	x	x
0.9% NaCl infusion (up to 1,000 mL, if fluid status allows)		xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx until end of procedure						
MOAA/S[a,c]			x (B)			x	x	x	x	x	Every minute until fully alert, then every 5 min until ready for discharge, then every 10 min until actual discharge								

表 2.7.6.19-3　試験スケジュール（Day 1）（続き）

Procedures	Predose				Dosing of trial medication[b]	Postdose												
	Within 5 hr	Within 30 min	Within 15 min	Within 1 min		1 min	1.5 min	2 min	2.5 min	3 min	5 min	10 min	Every 5 minutes until fully alert					
Respiratory rate[i]			x (B)	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
RR documentation in eCRF			x (B)	x				x			x	x	x	x	x	x	x	x
SpO_2 (pulse oximetry)			x (B)	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
SpO_2 documentation in eCRF[h,i]			x (B)					x			x	x	x	x	x	x	x	x
Airway management assessment			x															
Supplemental O_2			xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Fentanyl (25-50 µg)					x	Supplemental doses of 25 µg every 5-10 min until adequate analgesia or 200 µg maximum dose												
Pain on injection	Learning				x (or as soon as possible)													
Drowsiness VAS[d]				x				x			x	x	15		25	35	45	60
Readiness for discharge score[e]													30		60			90

Abbreviations: BP = blood pressure; ECG = electrocardiogram; eCRF = electronic case report form; hr = hour; HR = heart rate; min = minute; HVLT-R™ = Hopkins Verbal Learning Test Revised™; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation; NaCl = sodium chloride; SpO_2 = peripheral blood oxygen saturation (measured by pulse oximetry); VAS = visual analogue scale

a Bronchoscopy started at sufficient sedation (MOAA/S ≤3), duration as necessary (MOAA/S ≤4), at the discretion of the investigator

b Trial medication: Loading dose of randomized trial medication start defined t0, supplemental doses as per protocol

c See also 表 2.7.6.19-4.

d If patient was capable, was not awaken on purpose

e 30, 60, and 90 minutes postdose t = 0

f Running a strip to document presence or absence of arrhythmias

g After first dose, 5 minutes after dosing and every 10 minutes until the end of the procedure if possible, and also five minutes after the end of the procedure and at discharge

h In addition to times specified above, blood pressure, heart rate, and peripheral blood oxygen saturation (measured by pulse oximetry) was recorded immediately prior to and two minutes after each additional dose of fentanyl

i Vital signs (heart rate, systolic and diastolic blood pressure, respiratory rate, and peripheral blood oxygen saturation) was recorded when an AE with a respiratory or cardiovascular focus had been observed

(B) Baseline values, x single action, xx continuous action

〔改変：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5)］Table 3〕

表 2.7.6.19-4　試験スケジュール（完全覚醒後）

	After Fully Alert							
Procedures	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	90 min
MOAA/S	After fully alert, every 5 minutes until ready for discharge, then every 10 min until actual discharge							
HVLT-R™	x							
Brice		x (within 10 minutes)						
Time ready for dischargea	After end of procedure							

Abbreviations: HVLT-R™ = Hopkins Verbal Learning Test – Revised™; min = minute; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation

a Ability to walk unassisted; no attempt to prematurely awake the patient was made. Walking 16 feet (5 meters) on a straight line with turn back, documented by a blinded observer, or, if unable to walk, back to baseline state of mobility.

〔改変：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 3〕

2.7.6.19.2　被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を表 2.7.6.19-5 に示す。

本治験では、446 名より同意を取得し、全 446 名を無作為に割り付けた（レミマゾラム群 310 名、プラセボ群 63 名、ミダゾラム群 73 名）。446 名のうち、431 名（レミマゾラム群 303 名、プラセボ群 59 名、ミダゾラム群 69 名）が安全性解析対象集団となった。

安全性解析対象集団の 431 名（100.0%）全例が治験薬の投与を受け、治療期間を完了し、425 名（98.6%）〔レミマゾラム群 298 名（98.3%）、プラセボ群 59 名（100.0%）、ミダゾラム群 68 名（98.6%）〕が Follow-up Visit を完了した。中止例は 6 名〔レミマゾラム群 5 名（1.7%）、ミダゾラム群 1 名（1.4%）〕であり、中止理由は、いずれも「Follow-up 不能」であった。

表 2.7.6.19-5　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Remimazolam N = 303 n (%)	Placebo N = 59 n (%)	Midazolam N = 69 n (%)	Total N = 431 n (%)
Informed consent given	303 (100.0)	59 (100.0)	69 (100.0)	431 (100.0)
Randomized	303 (100.0)	59 (100.0)	69 (100.0)	431 (100.0)
Treated (fentanyl or IMP)	303 (100.0)	59 (100.0)	69 (100.0)	431 (100.0)
Completed trial treatment period	303 (100.0)	59 (100.0)	69 (100.0)	431 (100.0)
Completed follow-up visit	298 (98.3)	59 (100.0)	68 (98.6)	425 (98.6)
ET (withdrawals):	5 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	6 (1.4)
Reason for ET:				
Lost to follow up	5 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	6 (1.4)

Abbreviations: ET = early termination; IMP = investigational medicinal product; N = number of patients; n = number of observations
Note: percentages were based on the number of patients randomized.
〔引用：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 7〕

2.7.6.19.3　解析対象

無作為化された 446 名全例（レミマゾラム群 310 名、プラセボ群 63 名、ミダゾラム群 73 名）を ITT とした。

そのうち、少なくとも 1 回以上治験薬の全用量を投与された 431 名〔レミマゾラム群 303 名、プラセボ群 60 名、ミダゾラム群 68 名〕を mITT とした。

mITT のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかった 222 名〔レミマゾラム群 154 名、プラセボ群 35 名、ミダゾラム群 33 名〕を PPS とした。

少なくとも 1 回以上､投与量にかかわらず治験薬を投与された 431 名〔レミマゾラム群 303 名、プラセボ群 59 名、ミダゾラム群 69 名〕を安全性解析対象集団とした。

少なくとも 1 項目以上、使用可能な Nellcor パラメータが得られた 386 名（レミマゾラム群 274 名、プラセボ群 53 名、ミダゾラム群 59 名）を安全性解析対象集団（Nellcor）とした。

PK 測定用の採血は、特定の治験実施施設のみで 75 歳以上の被験者を対象に実施した。PK 測定用の検体を得られた 75 歳以上の被験者 4 名を PK 解析対象集団とした。

2.7.6.19.4　人口統計学及びベースライン特性

主な人口統計学及びベースライン特性を表 2.7.6.19-6 に、ベースライン時の ASA-PS 分類を表 2.7.6.19-7 に示す。

安全性解析対象集団において、年齢は 22～95 歳、性別は男性 198 名（45.9%）及び女性 233 名（54.1%）、人種は白人が大半の 358 名（83.1%）を占めていた。投与群間で明らかな違いはなか

った。

ASA-PS 分類ごとの内訳は、ASA-PS II が最も多く、254 名（58.9%）であった。ASA-PS III の割合は、レミマゾラム群で 108 名（35.6%）、プラセボ群で 28 名（47.5%）、ミダゾラム群で 26 名（37.7%）と、プラセボ群でその割合がわずかに高かった。

表 2.7.6.19-6　人口統計学及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Sample Characteristics or Category	Remimazolam N=303 n (%)	Placebo N=59 n (%)	Midazolam N=69 n (%)	Total N=431 n (%)
Age [years]	N	303	59	69	431
	Mean	62.7	60.8	61.5	62.3
	SD	12.09	12.08	14.03	12.41
	Minimum	22	30	26	22
	Median	64.0	63.0	64.0	64.0
	Maximum	95	78	85	95
Age group [years]	<65	154 (50.8)	32 (54.2)	36 (52.2)	222 (51.5)
	≥65	149 (49.2)	27 (45.8)	33 (47.8)	209 (48.5)
Gender	Male	139 (45.9)	24 (40.7)	35 (50.7)	198 (45.9)
	Female	164 (54.1)	35 (59.3)	34 (49.3)	233 (54.1)
Ethnicity	Hispanic or Latino	8 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.9)
	Not Hispanic or Latino	295 (97.4)	59 (100.0)	69 (100.0)	423 (98.1)
Race	American Indian or Alaska Native	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Asian	3 (1.0)	1 (1.7)	1 (1.4)	5 (1.2)
	Black or African American	33 (10.9)	10 (16.9)	19 (27.5)	62 (14.4)
	White	263 (86.8)	46 (78.0)	49 (71.0)	358 (83.1)
	Other	3 (1.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	5 (1.2)
Height [cm]	N	303	59	69	431
	Mean	168.6	167.1	170.0	168.6
	SD	9.50	10.00	9.87	9.64
	Minimum	142	147	151	142
	Median	169.0	165.0	169.0	168.0
	Maximum	189	188	191	191
Weight [kg]	N	303	59	69	431
	Mean	80.9	77.7	83.0	80.8
	SD	20.21	21.17	22.10	20.66
	Minimum	41	32	43	32
	Median	81.6	77.2	84.4	81.6
	Maximum	155	127	183	183
BMI [kg/m^2]	N	303	59	69	431
	Mean	28.4	27.9	28.0	28.3
	SD	6.39	7.09	5.79	6.39
	Minimum	16	14	16	14
	Median	28.3	26.2	27.9	28.1
	Maximum	45	44	41	45

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of patients; n = number of observations; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 10〕

表 2.7.6.19-7　ベースライン時の ASA PS 分類（安全性解析対象集団）

ASA-PS Status	Remimazolam N=303 n (%)	Placebo N=59 n (%)	Midazolam N=69 n (%)	Total N=431 n (%)
I　Healthy person	10 (3.3)	2 (3.4)	3 (4.3)	15 (3.5)
II　Mild systemic disease	185 (61.1)	29 (49.2)	40 (58.0)	254 (58.9)
III　Severe systemic disease	108 (35.6)	28 (47.5)	26 (37.7)	162 (37.6)

Abbreviations: ASA PS = American Society of Anesthesiologists; Physical Status; N = number of patients; n = number of observations
〔引用：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 11〕

2.7.6.19.5　有効性

(1) 主要評価項目

気管支鏡検査/治療における鎮静の成功率を表 2.7.6.19-8 に、成功率を群間比較した結果（検定は、レミマゾラム群とプラセボ群間のみで実施）を表 2.7.6.19-9 に示す。

ITT における鎮静の成功率はプラセボ群（4.8%、3 名）及びミダゾラム群（32.9%、24 名）と比較し、レミマゾラム群で高かった（80.6%、250 名）。

不成功の理由（複数理由あり）の内訳は、鎮静作用に対する救済処置薬の使用は、レミマゾラム群 15.8%（49 名）、プラセボ群 90.5%（57 名）、ミダゾラム群 53.4%（39 名）、規定タイムウィンドウ内の追加投与の超過は、レミマゾラム群が 4.5%（14 名）、プラセボ群が 15.9%（10 名）、ミダゾラム群が 13.7%（10 名）、気管支鏡検査/治療未完了は、レミマゾラム群が 2.9%（9 名）、プラセボ群が 4.8%（3 名）、ミダゾラム群が 6.8%（5 名）であった。

プラセボ群とレミマゾラム群の鎮静の成功率の差（95%信頼区間、以下同じ）は 0.7588（0.6903～0.8274）であり、有意差が認められた（CMH 検定、p <0.0001）。ミダゾラム群とレミマゾラム群の成功率の差は 0.4777（0.3613～0.5941）であった。

表 2.7.6.19-8　気管支鏡検査/治療における鎮静の成功率（ITT）

Patient Outcome	Remimazolam N=310 n (%)	Placebo N=63 n (%)	Midazolam N=73 n (%)	Total N=446 n (%)
Success	250 (80.6)	3 (4.8)	24 (32.9)	277 (62.1)
Failure	60 (19.4)	60 (95.2)	49 (67.1)	169 (37.9)
Reasons for failure:				
Rescue sedative medication taken	49 (15.8)	57 (90.5)	39 (53.4)	145 (32.5)
Too many doses within the predefined time window	14 (4.5)	10 (15.9)	10 (13.7)	34 (7.6)
Procedure not completed	9 (2.9)	3 (4.8)	5 (6.8)	17 (3.8)

Abbreviations: N = number of patients; n = number of observations
〔引用：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 12〕

表 2.7.6.19-9　鎮静の成功率の群間比較（ITT）

Comparison		95% Confidence Interval		
	Differences in Rates	Lower limit	Upper limit	P-Value
Remimazolam versus placebo	0.7588	0.6903	0.8274	<0.0001
Remimazolam versus midazolam	0.4777	0.3613	0.5941	

Note: Wald asymptotic confidence limits are presented. The P-value was calculated from a Cochran-Mantel-Haenszel test accounting for fentanyl strata.
〔引用：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 13〕

オピオイド系薬剤（フェンタニルを含む）及びベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静に及ぼす影響を評価するため、感度分析及びサブグループ解析を行った（詳細は Module 5　治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］11.4.1 項参照）。

性別、年齢別、ASA-PS 分類別、救済処置薬の有無別、オピオイド系薬剤の慢性使用の有無別、フェンタニルの投与量別でも、主解析と同様の結果が得られた。ベンゾジアゼピン系薬剤の慢性使用あり集団は、慢性使用なし集団と比較し、鎮静の成功率が低かった（ベンゾジアゼピン系薬剤慢性使用あり：63.3%、慢性使用なし：83.9%）。

(2) 副次評価項目

1) 気管支鏡検査/治療開始までの時間

治験薬初回投与から気管支鏡検査/治療開始までの時間の中央値（95%信頼区間）は、レミマゾラム群で 4.1 分（4.0～4.8 分）であり、プラセボ群及びミダゾラム群と比較して短かった〔プラセボ群：17.0 分（16.0～17.5 分）、ミダゾラム群：15.5 分（13.8～16.7 分）〕。

気管支鏡検査/治療開始までの時間に対するプラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比（95%信頼区間）は 2.936（2.202～3.914）であり、有意差が認められた（log-rank 検定、p <0.0001）。ミダゾラム群と比較したレミマゾラム群のハザード比は 2.869（2.183～3.772）であった。

2) ピーク鎮静までの時間

治験薬初回投与からピーク鎮静までの時間〔MOAA/S スコアが最初に追加投与を行うまでの間で、最初に最低値（4 未満）になるまでの時間〕の中央値（95%信頼区間）は、レミマゾラム群で 3.5 分（3.5～4.0 分）であり、ミダゾラム群と比較して短かった〔ミダゾラム群：7.0 分（7.0 分～-）〕。最初の追加投与又は救済処置薬投与前に、レミマゾラム群では 180 名（58.1%）、ミダゾラム群では 7 名（9.6%）がピーク鎮静（MOAA/S スコア 3 以下）に到達したのに対し、プラセボ群でピーク鎮静に到達したのは 1 名（1.6%）のみであったため、プラセボ群についてはデータが得られなかった。

ピーク鎮静までの時間に対するプラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比（95%信頼区間）は 46.717（6.545～333.474）であり、有意差が認められた（log-rank 検定、p <0.0001）。ミダゾラム群と比較したレミマゾラム群のハザード比は 9.021（4.189～19.426）であった。

3) 退室可能となるまでの時間

a) 気管支鏡抜管から退室可能となるまでの時間

気管支鏡検査/治療終了（以下、気管支鏡抜管）から退室可能（自力歩行できる）となるまでの時間の中央値（95%信頼区間）は、レミマゾラム群で 60.0 分（57.0～63.0 分）であり、プラセボ群と比較して短く、ミダゾラム群と比較してわずかに短かった〔プラセボ群 : 81.0 分（70.0～100.0 分）、ミダゾラム群：66.0 分（62.0～72.0 分）〕。

気管支鏡抜管から退室可能となるまでの時間に対するプラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比（95%信頼区間）は 1.658（1.246～2.206）であり、有意差が認められた（log-rank 検定、p=0.0004）。ミダゾラム群と比較したレミマゾラム群のハザード比は 1.442（1.101～1.890）であった。

b) 最終投与から退室可能となるまでの時間

治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から退室可能（自力歩行できる）となるまでの時間の中央値（95%信頼区間）は、レミマゾラム群で 64.8 分（62.0～68.5 分）であり、プラセボ群と比較して短く、ミダゾラム群と比較してわずかに短かった〔プラセボ群：93.0 分（75.0～107.0 分）、ミダゾラム群：70.0 分（67.0～87.0 分）〕。

最終投与から退室可能となるまでの時間に対するプラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比は 1.697（1.277～2.257）であり、有意差が認められた（log-rank 検定、p=0.0002）。ミダゾラム群と比較したレミマゾラム群のハザード比は 1.495（1.140～1.959）であった。

4) 完全覚醒までの時間

a) 気管支鏡抜管から完全覚醒までの時間

気管支鏡抜管から完全覚醒までの時間（MOAA/S スコアが最初に連続 3 回で 5 となるまでの時間）の中央値（95%信頼区間）は、レミマゾラム群で 6.0 分（5.2～7.1 分）であり、プラセボ群及びミダゾラム群と比較して短かった〔プラセボ群：13.6 分（8.1～24.0 分）、ミダゾラム群：12.0 分（5.0～15.0 分）〕。

気管支鏡抜管から完全覚醒までの時間に対するプラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比は 1.725（1.296～2.297）であり、有意差が認められた（log-rank 検定、p=0.0001）。ミダゾラム群と比較したレミマゾラム群のハザード比は 1.127（0.863～1.471）であった。

b) 最終投与から完全覚醒までの時間

治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から完全覚醒までの時間（MOAA/S スコアが最初に連続 3 回で 5 となるまでの時間）の中央値（95%信頼区間）は、レミマゾラム群で 11.6 分（10.0～12.8 分）であり、プラセボ群及びミダゾラム群と比較して短かった〔プラセボ群：20.0 分（15.3～31.0 分）、ミダゾラム群：18.0 分（15.0～20.1 分）〕。

最終投与から完全覚醒までの時間に対するプラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比（95%信頼区間）は 1.732（1.298～2.311）であり、有意差が認められた（log-rank 検定、p=0.0001）。ミダゾラム群と比較したレミマゾラム群のハザード比は 1.230（0.942～1.605）であった。

5) MOAA/S スコア

時点ごとの MOAA/S スコアを表 2.7.6.19-10 に示す。

治験薬の投与前 15 分では、430 名全例（100.0%）の MOAA/S スコアが 5 であった。投与後 2.5 分では、レミマゾラム群では 301 名中 152 名（50.5%）が MOAA/S スコア 3 以下であり、気管支鏡検査/治療開始可能となったが、プラセボ群では 59 名中 0 名（0.0%）、ミダゾラム群では 68 名中 3 名（4.4%）の MOAA/S スコアが 3 以下であった。投与後 15 分では、レミマゾラム群で 245 名中 112 名（45.7%）、プラセボ群で 60 名中 20 名（33.3%）、ミダゾラム群で 64 名中 22 名（34.4%）の MOAA/S スコアが 3 以下であった。

MOAA/S スコアをレミマゾラム群とプラセボ群で比較した結果、投与後 15 分及び 16 分を除く全ての時点で、レミマゾラム群とプラセボ群の MOAA/S スコアの差の平均値について、有意差が認められた。投与後 15 分及び 16 分は、プラセボ群で救済処置薬の効果がみられはじめたことによるものと考えられた。

表 2.7.6.19-10　時点ごとの MOAA/S スコア（ITT）

Time Point (postdose)	Comparison of Remimazolam versus	Mean Difference Between Treatments	95% Confidence Interval		P-Value
			Lower Limit	Upper Limit	
1 minute	Placebo	-0.39	-0.61	-0.16	0.0007
	Midazolam	-0.43	-0.64	-0.22	
1.5 minutes	Placebo	-0.83	-1.10	-0.56	<0.0001
	Midazolam	-0.84	-1.10	-0.59	
2 minutes	Placebo	-1.17	-1.46	-0.89	<0.0001
	Midazolam	-1.03	-1.30	-0.76	
2.5 minutes	Placebo	-1.30	-1.58	-1.02	<0.0001
	Midazolam	-1.11	-1.38	-0.84	
3 minutes	Placebo	-1.22	-1.48	-0.96	<0.0001
	Midazolam	-0.98	-1.23	-0.73	
5 minutes	Placebo	-1.46	-1.71	-1.22	<0.0001
	Midazolam	-1.21	-1.44	-0.97	
6 minutes	Placebo	-1.43	-1.69	-1.17	<0.0001
	Midazolam	-1.04	-1.29	-0.79	
7 minutes	Placebo	-1.32	-1.58	-1.07	<0.0001
	Midazolam	-0.87	-1.12	-0.62	
8 minutes	Placebo	-1.29	-1.56	-1.02	<0.0001
	Midazolam	-0.82	-1.08	-0.56	
9 minutes	Placebo	-1.38	-1.66	-1.10	<0.0001
	Midazolam	-0.83	-1.10	-0.57	
10 minutes	Placebo	-1.36	-1.63	-1.09	<0.0001
	Midazolam	-0.75	-1.02	-0.49	
11 minutes	Placebo	-1.29	-1.57	-1.01	<0.0001
	Midazolam	-0.54	-0.81	-0.27	
12 minutes	Placebo	-1.14	-1.42	-0.86	<0.0001
	Midazolam	-0.44	-0.71	-0.17	
13 minutes	Placebo	-0.92	-1.19	-0.64	<0.0001
	Midazolam	-0.23	-0.49	0.03	
14 minutes	Placebo	-0.61	-0.89	-0.33	<0.0001
	Midazolam	-0.17	-0.43	0.10	
15 minutes	Placebo	-0.26	-0.55	0.04	0.0842
	Midazolam	-0.14	-0.42	0.14	
16 minutes	Placebo	0.15	-0.14	0.45	0.3133
	Midazolam	-0.03	-0.31	0.25	
17 minutes	Placebo	0.31	0.01	0.60	0.0398
	Midazolam	-0.02	-0.29	0.26	
18 minutes	Placebo	0.34	0.06	0.62	0.0177
	Midazolam	0.03	-0.24	0.31	
19 minutes	Placebo	0.44	0.16	0.72	0.0019
	Midazolam	0.16	-0.13	0.44	
20 minutes	Placebo	0.49	0.20	0.78	0.0009
	Midazolam	0.30	-0.01	0.60	
Last score in 5-minute window [21-25]	Placebo	0.86	0.57	1.15	<0.0001
	Midazolam	0.54	0.26	0.82	
Last score in 5-minute window [26-30]	Placebo	0.88	0.61	1.16	<0.0001
	Midazolam	0.54	0.28	0.79	
Last score in 5-minute window [31-35]	Placebo	0.74	0.48	1.00	<0.0001
	Midazolam	0.55	0.30	0.80	
Last score in 5-minute window [36-40]	Placebo	0.65	0.38	0.92	<0.0001
	Midazolam	0.37	0.12	0.62	
Last score in 5-minute window [41-45]	Placebo	0.62	0.39	0.85	<0.0001
	Midazolam	0.29	0.09	0.49	
Last score in 5-minute window [46-50]	Placebo	0.65	0.44	0.87	<0.0001
	Midazolam	0.23	0.05	0.40	
Last score in 5-minute window [51-55]	Placebo	0.55	0.35	0.75	<0.0001
	Midazolam	0.19	0.02	0.36	

表 2.7.6.19-10　時点ごとの MOAA/S スコア（ITT）（続き）

Time Point (postdose)	Comparison of Remimazolam versus	Mean Difference Between Treatments	95% Confidence Interval		P-Value
			Lower Limit	Upper Limit	
Last score in 5-minute window [56-60]	Placebo	0.42	0.24	0.60	<0.0001
	Midazolam	0.24	0.08	0.39	
Last score in 5-minute window [61-65]	Placebo	0.29	0.14	0.44	0.0002
	Midazolam	0.17	0.03	0.31	
Last score in 5-minute window [66-70]	Placebo	0.23	0.10	0.37	0.0007
	Midazolam	0.14	0.01	0.28	
Last score in 5-minute window [71-75]	Placebo	0.19	0.05	0.32	0.0076
	Midazolam	0.00	-0.11	0.10	
Last score in 5-minute window [76-80]	Placebo	0.17	0.04	0.30	0.0115
	Midazolam	-0.02	-0.11	0.08	
Last score in 5-minute window [81-85]	Placebo	0.18	0.04	0.31	0.0105
	Midazolam	0.01	-0.09	0.11	
Last score in 5-minute window [86-90]	Placebo	0.13	0.00	0.26	0.0434
	Midazolam	0.00	-0.10	0.10	

Abbreviations: N = number of patients; n = number of observations
Note: Statistics (mean difference and CI based on least square means and P value) were from ANOVA with treatment and age group as main effects.
〔引用：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 14〕

6)　気管支鏡検査/治療中の記憶

完全覚醒時及び Follow-up Visit（Day 4）に、修正 Brice 質問票を用いて被験者の気管支鏡検査/治療中の記憶を評価した。

Follow-up 時の気管支鏡検査/治療中の記憶について群間比較した結果を表 2.7.6.19-11 に示す。

検査/治療中についてどのくらい記憶しているか（「全くない」を 0、「全て覚えている」を 10 として評価）を被験者に質問したところ、プラセボ群とレミマゾラム群の差の平均値（95%信頼区間）は-0.03（-0.56～0.50）であり、群間に有意差はなかった（p=0.9019）。ミダゾラム群とレミマゾラム群の差の平均値は-0.23（-0.74～0.28）であった。

鎮静に関する被験者の満足度（「全く不満足」を 0、「全く満足」を 10 として評価）では、プラセボ群とレミマゾラム群の差の平均値（95%信頼区間）は 0.19（-0.32～0.70）であり、群間に有意差はなかった（p=0.4586）。ミダゾラム群とレミマゾラム群との差の平均値は-0.16（-0.60～0.29）であった。

表 2.7.6.19-11　Follow-up 時の修正 Brice 質問票スコアの解析（ITT）

Parameter	Comparison of Remimazolam versus	Mean Difference Between Treatments	95% Confidence Interval		P-Value
			Lower Limit	Upper Limit	
How much of the procedure remembered	Placebo	-0.03	-0.56	0.50	0.9019
	Midazolam	-0.23	-0.74	0.28	
How satisfied with the sedation	Placebo	0.19	-0.32	0.70	0.4586
	Midazolam	-0.16	-0.60	0.29	

Note: Statistics (mean difference and CI based on Least Square Means and P-value) are from ANOVA with treatment and age group as main effects.
〔引用：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 15〕

7)　ホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R™）スコア

治験薬投与前及び完全覚醒後にホプキンス言語学習テスト改訂版（HVLT-R™）スコアを評価した。各評価時点における HVLT-R™スコア〔Total Recall（12 単語を記憶し、即時想起 3 回の正しい

回答数の合計)〕、Delayed Recall〔遅延想起(3 回目の即時想起から 20～25 分後)の正しい回答数〕、Retention〔記憶保持割合（遅延想起の正しい回答数を 2 回目又は 3 回目の即時想起の正しい回答割合)〕、及び Recognition Discrimination Index〔認識識別指数（類似単語から記憶した単語を区別して認識する能力)〕を表 2.7.6.19-12 に示す。

ITT における被験者の認知機能について、ベースライン時の Delayed Recall 及び Retention、完全覚醒後 5 分の Recognition Discrimination Index 及び Total Recall の t スコアについて、プラセボ群と比較してレミマゾラム群で有意差が認められた（ANOVA、それぞれ p=0.0230、p=0.0054、p=0.0257、p=0.0011)。

表 2.7.6.19-12　治験薬投与前及び完全覚醒後の HVLT-R™スコア（ITT）

Parameter	Time Point	Comparison of Remimazolam versus	Mean Difference Between Treatments	95% Confidence Interval		P-Value
				Lower Limit	Upper Limit	
Delayed recall - t-score	Within 45 minutes predose	Placebo	4.10	0.57	7.64	0.0230
		Midazolam	0.38	-3.24	3.99	
	5 minutes after fully alert	Placebo	2.75	-1.23	6.72	0.1741
		Midazolam	2.50	-1.07	6.08	
Recognition discrimination index - t-score	Within 45 minutes predose	Placebo	0.13	-3.45	3.70	0.9450
		Midazolam	-0.13	-3.70	3.44	
	5 minutes after fully alert	Placebo	4.51	0.55	8.47	0.0257
		Midazolam	3.57	-0.25	7.40	
Retention (%) - t-score	Within 45 minutes predose	Placebo	6.29	1.87	10.70	0.0054
		Midazolam	2.54	-2.01	7.09	
	5 minutes after fully alert	Placebo	-1.29	-13.82	11.23	0.8383
		Midazolam	5.64	-4.64	15.91	
Total Recall - t-score	Within 45 minutes predose	Placebo	2.00	-0.84	4.84	0.1674
		Midazolam	-1.50	-4.36	1.36	
	5 minutes after fully alert	Placebo	3.27	1.32	5.22	0.0011
		Midazolam	2.96	1.09	4.82	

Note: Statistics (mean difference and CI based on Least Square Means and P value) are from ANOVA with treatment and age group as main effects.
〔引用：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5)］Table 16〕

8)　退室準備度スコア

時点ごとの退室準備度スコアを表 2.7.6.19-13 に示す。

退室準備度スコアについて群間比較した結果、投与後 30 分、60 分、90 分でプラセボ群と比較し、レミマゾラム群で有意差が認められた（ANOVA、いずれも p<0.0001)。

表 2.7.6.19-13　時点ごとの退室準備度スコア（ITT）

Time Point	Comparison Remimazolam versus	Mean Difference Between Treatments	95% Confidence Interval		P-Value
			Lower Limit	Upper Limit	
30 minutes	Placebo	31.66	21.09	42.22	<0.0001
	Midazolam	22.61	12.14	33.08	
60 minutes	Placebo	28.56	18.80	38.32	<0.0001
	Midazolam	14.72	5.63	23.82	
90 minutes	Placebo	22.28	12.72	31.85	<0.0001
	Midazolam	2.99	-5.52	11.51	

Note: Statistics (mean difference and CI based on Least Square Means and P value) are from ANOVA with treatment and age group as main effects.
〔引用：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5)］Table 17〕

9) 眠気の VAS

眠気の VAS（「全くない」を 0、「考えられる最悪の眠気」を 100 として評価）を用いた被験者の評価は、再鎮静の徴候を評価するために実施した。時点ごとの眠気の VAS を表 2.7.6.19-14 に示す。

投与後 2、5、10、25、35、45、及び 60 分の VAS について、プラセボ群と比較してレミマゾラム群で有意差が認められ（ANOVA、p<0.0001）、投与後 15 分の時点では有意差はなかった（ANOVA、p=0.4993）。

表 2.7.6.19-14 時点ごとの眠気の VAS（ITT）

Time Point	Comparison Remimazolam versus	Mean Difference Between Treatments	95% Confidence Interval		P-Value
			Lower Limit	Upper Limit	
Predose	Placebo	-2.26	-9.02	4.50	0.5111
	Midazolam	2.02	-4.26	8.31	
2 minutes postdose	Placebo	42.03	31.28	52.77	<0.0001
	Midazolam	43.45	33.05	53.85	
5 minutes postdose	Placebo	48.46	39.30	57.62	<0.0001
	Midazolam	38.70	29.63	47.77	
10 minutes postdose	Placebo	41.34	31.12	51.56	<0.0001
	Midazolam	21.65	11.98	31.33	
15 minutes postdose	Placebo	3.76	-7.17	14.69	0.4993
	Midazolam	0.59	-9.76	10.94	
25 minutes postdose	Placebo	-27.82	-38.70	-16.95	<0.0001
	Midazolam	-18.53	-29.33	-7.74	
35 minutes postdose	Placebo	-28.06	-38.67	-17.45	<0.0001
	Midazolam	-23.40	-33.80	-13.00	
45 minutes postdose	Placebo	-32.32	-42.14	-22.50	<0.0001
	Midazolam	-17.43	-26.92	-7.95	
60 minutes postdose	Placebo	-29.72	-38.43	-21.02	<0.0001
	Midazolam	-21.58	-30.03	-13.13	

Note: Statistics (mean difference and CI based on least square means and P value) were from ANOVA with treatment and age group as main effects.
〔引用：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 18〕

10) 気管支鏡検査/治療中のフルマゼニルの使用

無作為化された 446 名において、フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬）の投与を要した被験者はいなかった。

11) 平常に戻るまでの時間

治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与後、被験者がいつ平常に戻ったと感じたかを被験者に質問した。最終投与後、平常に戻るまでの時間の中央値（95%信頼区間）は、レミマゾラム群 6.7 時間（5.7～8.5 時間）、プラセボ群 15.6 時間（7.7～20.3 時間）、ミダゾラム群 7.4 時間（5.2～16.8 時間）であり、レミマゾラム群はミダゾラム群と比較してわずかに短く、また、プラセボ群と比較して短かった。

最終投与後、平常に戻るまでの時間に対するプラセボ群と比較したレミマゾラム群のハザード比（95%信頼区間）は 1.277（0.940～1.734）であり、有意差はなかった（p=0.1165）。ミダゾラム群と比較したレミマゾラム群のハザード比は 0.916（0.690～1.216）であった。

2.7.6.19.6　　薬物動態

PPK 解析用のレミマゾラム濃度データは、レミマゾラム群の 4 名 11 ポイントしか得られなかったことから、計画していた PPK 解析は実施できなかった。

2.7.6.19.7　　安全性

(1)　治験薬の曝露

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.19-15 に示す。

治験薬の総投与量（mL）（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム群 4.59±2.024 mL、プラセボ群 6.14±0.571 mL、ミダゾラム群 3.17±1.484 mL であり、レミマゾラム群及びミダゾラム群で同様であり、プラセボ群で多かった。

治験薬の総投与量（mg）（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム群 11.47±5.061 mg、ミダゾラム群 3.17±1.484 mg であった。

治験薬の追加投与回数は、プラセボ群及びミダゾラム群と比較してレミマゾラム群で少なかった。治験薬の追加投与を必要としなかった被験者がレミマゾラム群で 45 名（14.9%）であったのに対し、プラセボ群及びミダゾラム群では全例が治験薬の追加投与を必要とした。治験薬の追加投与 1 回が、レミマゾラム群で 64 名（21.1%）、プラセボ群で 0 名（0.0%）、ミダゾラム群で 7 名（10.1%）、追加投与 2 回が、レミマゾラム群で 52 名（17.2%）、プラセボ群で 2 名（3.4%）、ミダゾラム群で 33 名（47.8%）であった。

フェンタニルの追加投与回数は、プラセボ群及びミダゾラム群と比較してレミマゾラム群で少なかった。レミマゾラム群では、フェンタニルの追加投与を必要としなかった被験者が 135 名（44.6%）であり、追加投与 1 回が 83 名（27.4%）であった。プラセボ群では、フェンタニルの追加投与を必要としなかった被験者が 23 名（39.0%）、追加投与 1 回が 6 名（10.2%）、ミダゾラム群では、フェンタニルの追加投与を必要としなかった被験者が 24 名（34.8%）、追加投与 1 回が 5 名（7.2%）であった。フェンタニルの総投与量（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム群 81.85±54.253 μg、プラセボ群 119.92±79.299 μg、ミダゾラム群 107.03±60.642 μg であった。

被験者ごとの鎮静作用に対する救済処置薬の投与回数について、群間で顕著な差がみられた。

鎮静作用に対する救済処置薬の投与を必要としなかった被験者は、レミマゾラム群で 254 名（83.8%）と大半であったのに対し、ミダゾラム群では 30 名（43.5%）であった。プラセボ群では、2 名（3.4%）を除く全ての被験者が鎮静作用に対する救済処置薬を投与された。

表 2.7.6.19-15　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Sample Characteristic	Remimazolam N=303	Placebo N=59	Midazolam N=69	Total N=431
Number of trial medication doses	1	45 (14.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	45 (10.4%)
	2	64 (21.1%)	0 (0.0%)	7 (10.1%)	71 (16.5%)
	3	52 (17.2%)	2 (3.4%)	33 (47.8%)	87 (20.2%)
	4	42 (13.9%)	0 (0.0%)	13 (18.8%)	55 (12.8%)
	5	57 (18.8%)	45 (76.3%)	6 (8.7%)	108 (25.1%)
	6	24 (7.9%)	12 (20.3%)	5 (7.2%)	41 (9.5%)
	7	6 (2.0%)	0 (0.0%)	3 (4.3%)	9 (2.1%)
	8	7 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	8 (1.9%)
	9	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	10	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	11	4 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	5 (1.2%)
Number of top-up doses of trial medication	0	45 (14.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	45 (10.4%)
	1	64 (21.1%)	0 (0.0%)	7 (10.1%)	71 (16.5%)
	2	52 (17.2%)	2 (3.4%)	33 (47.8%)	87 (20.2%)
	3	42 (13.9%)	0 (0.0%)	13 (18.8%)	55 (12.8%)
	4	57 (18.8%)	45 (76.3%)	6 (8.7%)	108 (25.1%)
	5	24 (7.9%)	12 (20.3%)	5 (7.2%)	41 (9.5%)
	6	6 (2.0%)	0 (0.0%)	3 (4.3%)	9 (2.1%)
	7	7 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	8 (1.9%)
	8	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	9	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	10	4 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	5 (1.2%)
Number of doses of fentanyl	1	135 (44.6%)	23 (39.0%)	24 (34.8%)	182 (42.2%)
	2	83 (27.4%)	6 (10.2%)	5 (7.2%)	94 (21.8%)
	3	40 (13.2%)	8 (13.6%)	18 (26.1%)	66 (15.3%)
	4	18 (5.9%)	6 (10.2%)	5 (7.2%)	29 (6.7%)
	5	9 (3.0%)	6 (10.2%)	9 (13.0%)	24 (5.6%)
	6	9 (3.0%)	4 (6.8%)	5 (7.2%)	18 (4.2%)
	7	5 (1.7%)	4 (6.8%)	3 (4.3%)	12 (2.8%)
	8	3 (1.0%)	2 (3.4%)	0 (0.0%)	5 (1.2%)
	10	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Number of top-up doses of fentanyl	0	135 (44.6%)	23 (39.0%)	24 (34.8%)	182 (42.2%)
	1	83 (27.4%)	6 (10.2%)	5 (7.2%)	94 (21.8%)
	2	40 (13.2%)	8 (13.6%)	18 (26.1%)	66 (15.3%)
	3	18 (5.9%)	6 (10.2%)	5 (7.2%)	29 (6.7%)
	4	9 (3.0%)	6 (10.2%)	9 (13.0%)	24 (5.6%)
	5	9 (3.0%)	4 (6.8%)	5 (7.2%)	18 (4.2%)
	6	5 (1.7%)	4 (6.8%)	3 (4.3%)	12 (2.8%)
	7	3 (1.0%)	2 (3.4%)	0 (0.0%)	5 (1.2%)
	9	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Number of doses of rescue sedative medication	0	254 (83.8%)	2 (3.4%)	30 (43.5%)	286 (66.4%)
	1	4 (1.3%)	7 (11.9%)	8 (11.6%)	19 (4.4%)
	2	13 (4.3%)	15 (25.4%)	12 (17.4%)	40 (9.3%)
	3	8 (2.6%)	13 (22.0%)	10 (14.5%)	31 (7.2%)
	4	8 (2.6%)	8 (13.6%)	5 (7.2%)	21 (4.9%)
	5	6 (2.0%)	7 (11.9%)	2 (2.9%)	15 (3.5%)
	6	4 (1.3%)	1 (1.7%)	1 (1.4%)	6 (1.4%)
	7	2 (0.7%)	3 (5.1%)	0 (0.0%)	5 (1.2%)
	8	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	2 (0.5%)
	10	2 (0.7%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)
	11	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	13	1 (0.3%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)

表 2.7.6.19-15　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）（続き）

Parameter	Sample Characteristic	Remimazolam N=303	Placebo N=59	Midazolam N=69	Total N=431
Number of doses of trial medication or rescue medication	1	45 (14.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	45 (10.4%)
	2	64 (21.1%)	0 (0.0%)	7 (10.1%)	71 (16.5%)
	3	49 (16.2%)	0 (0.0%)	7 (10.1%)	56 (13.0%)
	4	40 (13.2%)	0 (0.0%)	10 (14.5%)	50 (11.6%)
	5	27 (8.9%)	2 (3.4%)	15 (21.7%)	44 (10.2%)
	6	17 (5.6%)	9 (15.3%)	10 (14.5%)	36 (8.4%)
	7	15 (5.0%)	12 (20.3%)	10 (14.5%)	37 (8.6%)
	8	16 (5.3%)	12 (20.3%)	5 (7.2%)	33 (7.7%)
	9	10 (3.3%)	6 (10.2%)	2 (2.9%)	18 (4.2%)
	10	4 (1.3%)	10 (16.9%)	1 (1.4%)	15 (3.5%)
	11	7 (2.3%)	2 (3.4%)	1 (1.4%)	10 (2.3%)
	12	4 (1.3%)	2 (3.4%)	1 (1.4%)	7 (1.6%)
	13	2 (0.7%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)
	16	2 (0.7%)	2 (3.4%)	0 (0.0%)	4 (0.9%)
	18	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	19	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Total dose of trial medication [mL]	Mean	4.59	6.14	3.17	4.57
	SD	2.024	0.571	1.484	1.980
	Minimum	2.0	4.0	1.5	1.5
	Median	4.00	6.00	2.50	4.00
	Maximum	12.0	7.0	7.8	12.0
Total dose of trial medication [mg]	Mean	11.47	0.00	3.17	8.57
	SD	5.061	0.000	1.484	6.246
	Minimum	5.0	0.0	1.5	0.0
	Median	10.00	0.00	2.50	7.50
	Maximum	30.0	0.0	7.8	30.0
Total dose of midazolam [mg] (rescue)	Mean	1.27	5.87	2.59	2.11
	SD	3.539	3.703	2.991	3.814
	Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.00	5.00	2.00	0.00
	Maximum	20.0	17.0	11.0	20.0
Total dose of midazolam [mg] (all doses)	Mean	1.27	5.87	5.76	2.62
	SD	3.539	3.703	3.088	4.060
	Minimum	0.0	0.0	1.5	0.0
	Median	0.00	5.00	5.00	0.00
	Maximum	20.0	17.0	13.8	20.0
Total dose of fentanyl [μg] (all doses)	Mean	81.85	119.92	107.03	91.09
	SD	54.253	79.299	60.642	60.926
	Minimum	25.0	25.0	25.0	25.0
	Median	75.00	100.00	100.00	75.00
	Maximum	450.0	400.0	275.0	450.0

Abbreviation: N = number of patients; SD = standard deviation
〔引用：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 21〕

(2)　有害事象

1)　有害事象

治療下で発現した有害事象（TEAE）の要約を表 2.7.6.19-16 に示す。

TEAE は、全体で 383 名（88.9%）1318 件に認められ、投与群別ではレミマゾラム群で 268 名（88.4%）911 件、プラセボ群で 52 名（88.1%）182 件、ミダゾラム群で 63 名（91.3%）255 件であり、TEAE 発現割合は各投与群で同様であった。

表 2.7.6.19-16　治療下で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Number of Patients with	Remimazolam N=303 n (%)	Placebo N=59 n (%)	Midazolam N=69 n (%)	Total N=431 n (%)
All AEs	273 (90.1)	52 (88.1)	64 (92.8)	389 (90.3)
TEAEs	268 (88.4)	52 (88.1)	63 (91.3)	383 (88.9)
Serious TEAEs	17 (5.6)	4 (6.8)	0 (0.0)	21 (4.9)
TEAEs leading to withdrawal	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Related TEAEs	105 (34.7)	15 (25.4)	22 (31.9)	142 (32.9)

Abbreviations: AE = adverse events; N = number of patients; n = number of observations; TEAE = treatment emergent adverse event
〔引用：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 22〕

TEAE を表 2.7.6.19-17 に、治験薬との関連性が否定できない TEAE を表 2.7.6.19-18 に示す。

SOC 別で、最も多く認められた TEAE は、血管障害〔レミマゾラム群：235 名（77.6%）、プラセボ群：47 名（79.7%）、ミダゾラム群：56 名（81.2%）、以下同順〕、呼吸器、胸郭および縦隔障害〔95 名（31.4%）、20 名（33.9%）、20 名（29.0%）〕、臨床検査〔57 名（18.8%）、8 名（13.6%）、13 名（18.8%）〕であった。PT 別では、低血圧〔99 名（32.7%）、28 名（47.5%）、23 名（33.3%）〕、高血圧〔85 名（28.1%）、9 名（15.3%）、19 名（27.5%）〕、拡張期高血圧〔77 名（25.4%）、15 名（25.4%）、16 名（23.2%）〕であった。

低血圧の発現割合は、レミマゾラム群及びミダゾラム群と比較してプラセボ群で高かったが、高血圧の発現割合は、プラセボ群と比較してレミマゾラム群及びミダゾラム群で高かった。拡張期低血圧の発現割合は、レミマゾラム群及びミダゾラム群と比較してプラセボ群で高く〔レミマゾラム群：41 名（13.5%）、プラセボ群：17 名（28.8%）、ミダゾラム群 16 名（23.2%）〕、頻呼吸もレミマゾラム群及びミダゾラム群と比較してプラセボ群で高かった〔7 名（2.3%）、6 名（10.2%）、4 名（5.8%）〕。

心臓血管又は呼吸器に関連した TEAE 以外で最も多く認められた TEAE は、全体で、悪心 16 名（3.7%）、発熱 13 名（3.0%）、及び頭痛 11 名（2.6%）であり、発現割合は各投与群で同様であった。

TEAE の重症度別では、軽度がレミマゾラム群 223 名（73.6%）、プラセボ群 43 名（72.9%）、ミダゾラム群 57 名（82.6%）と大半であり、中等度がレミマゾラム群 35 名（11.6%）、プラセボ群 8 名（13.6%）、ミダゾラム群 6 名（8.7%）、高度がレミマゾラム群 10 名（3.3%）、プラセボ群 1 名（1.7%）に認められ、ミダゾラム群では高度の TEAE はみられなかった。

高度の TEAE の内訳は、SOC 別では、呼吸器、胸郭および縦隔障害〔レミマゾラム群：8 名（2.6%）、プラセボ群：1 名（1.7%）〕、心臓障害〔レミマゾラム群：1 名（0.3%）〕、感染症および寄生虫症〔レミマゾラム群：1 名（0.3%）〕、精神障害〔レミマゾラム群：1 名（0.3%）〕であった。PT 別では、低酸素症〔レミマゾラム群：2 名（0.7%）、プラセボ群：1 名（1.7%）〕、口腔咽頭痛〔レミマゾラム群：1 名（0.3%）〕、気胸〔レミマゾラム群：1 名（0.3%）〕、慢性閉塞性肺疾患〔レミマゾラム群：1 名（0.3%）〕、気管支痙攣〔レミマゾラム群：2 名（0.7%）、プラセボ群：1 名（1.7%）〕、急性呼吸不全〔レミマゾラム群：1 名（0.3%）〕、誤嚥〔レミマゾラム群：1 名（0.3%）〕、徐脈〔レミマゾラム群：1 名（0.3%）〕、大葉性肺炎〔レミマゾラム群：1 名（0.3%）〕、錯乱状態〔レミマゾラム群：1 名（0.3%）〕であった。

治験薬との関連性が否定できない TEAE は、全体で 142 名（32.9%）に認められ、レミマゾラム群 105 名（34.7%）、プラセボ群で 15 名（25.4%）、ミダゾラム群で 22 名（31.9%）であり、プ

ラセボ群と比較して、レミマゾラム群及びミダゾラム群でわずかに高かった。

SOC 別では、多く認められた治験薬との関連性が否定できない TEAE は、血管障害〔レミマゾラム群 : 80 名（26.4%）、プラセボ群 : 11 名（18.6%）、ミダゾラム群 : 16 名（23.2%）、以下同順〕、呼吸器、胸郭および縦隔障害〔35 名（11.6%）、5 名（8.5%）、11 名（15.9%）〕、臨床検査〔32 名（10.6%）、2 名（3.4%）、5 名（7.2%）〕であった。PT 別では、最も多く認められた治験薬との関連性が否定できない TEAE は、低血圧〔51 名（16.8%）、9 名（15.3%）、10 名（14.5%）〕、高血圧〔49 名（16.2%）、6 名（10.2%）、11 名（15.9%）〕、低酸素症〔30 名（9.9%）、4 名（6.8%）、8 名（11.6%）〕であった。

表 2.7.6.19-17　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）

SOC (System Organ Class)	Preferred Term	Remimazolam (N=303)		Placebo (N=59)		Midazolam (N=69)		Total (N=431)	
Any Treatment Emergent Adverse Events		268	(88.4%)	52	(88.1%)	63	(91.3%)	383	(88.9%)
Vascular disorders（血管障害）		235	(77.6%)	47	(79.7%)	56	(81.2%)	338	(78.4%)
	Hypotension（低血圧）	99	(32.7%)	28	(47.5%)	23	(33.3%)	150	(34.8%)
	Hypertension（高血圧）	85	(28.1%)	9	(15.3%)	19	(27.5%)	113	(26.2%)
	Diastolic hypertension（拡張期高血圧）	77	(25.4%)	15	(25.4%)	16	(23.2%)	108	(25.1%)
	Systolic hypertension（収縮期高血圧）	67	(22.1%)	13	(22.0%)	17	(24.6%)	97	(22.5%)
	Diastolic hypotension（拡張期低血圧）	41	(13.5%)	17	(28.8%)	16	(23.2%)	74	(17.2%)
	Aortic arteriosclerosis（大動脈硬化症）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Haemorrhage（出血）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Venous stenosis（静脈狭窄）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）		95	(31.4%)	20	(33.9%)	20	(29.0%)	135	(31.3%)
	Hypoxia（低酸素症）	66	(21.8%)	12	(20.3%)	13	(18.8%)	91	(21.1%)
	Tachypnoea（頻呼吸）	7	(2.3%)	6	(10.2%)	4	(5.8%)	17	(3.9%)
	Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	7	(2.3%)	2	(3.4%)	1	(1.4%)	10	(2.3%)
	Cough（咳嗽）	3	(1.0%)	2	(3.4%)	1	(1.4%)	6	(1.4%)
	Haemoptysis（喀血）	3	(1.0%)	1	(1.7%)	1	(1.4%)	5	(1.2%)
	Pneumothorax（気胸）	4	(1.3%)	1	(1.7%)	0	(0.0%)	5	(1.2%)
	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	3	(1.0%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	4	(0.9%)
	Dyspnoea（呼吸困難）	4	(1.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	4	(0.9%)
	Bronchospasm（気管支痙攣）	2	(0.7%)	1	(1.7%)	0	(0.0%)	3	(0.7%)
	Epistaxis（鼻出血）	2	(0.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(0.5%)
	Pleural effusion（胸水）	2	(0.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(0.5%)
	Wheezing（喘鳴）	0	(0.0%)	2	(3.4%)	0	(0.0%)	2	(0.5%)
	Acute respiratory failure（急性呼吸不全）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Aspiration（誤嚥）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Bronchial secretion retention（気管支分泌物貯留）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Bronchiectasis（気管支拡張症）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Bronchomalacia（気管支軟化症）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Hypopnoea（減呼吸）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Larynx irritation（喉頭刺激感）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Nasal congestion（鼻閉）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Nasal discomfort（鼻部不快感）	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	1	(0.2%)

表 2.7.6.19-17　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）

SOC (System Organ Class)	Preferred Term	Remimazolam (N=303)	Placebo (N=59)	Midazolam (N=69)	Total (N=431)
	Nasal mucosal disorder（鼻粘膜障害）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Organising pneumonia（器質化肺炎）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Paranasal sinus discomfort（副鼻腔不快感）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (0.2%)
	Paranasal sinus hypersecretion（副鼻腔分泌過多）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Pneumomediastinum（気縦隔症）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Productive cough（湿性咳嗽）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Respiratory depression（呼吸抑制）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (0.2%)
	Respiratory distress（呼吸窮迫）	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Respiratory failure（呼吸不全）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Rhinorrhoea（鼻漏）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (0.2%)
	Throat irritation（咽喉刺激感）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Tracheomalacia（気管軟化症）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Investigations（臨床検査）		57 (18.8%)	8 (13.6%)	13 (18.8%)	78 (18.1%)
	Respiratory rate increased（呼吸数増加）	43 (14.2%)	6 (10.2%)	10 (14.5%)	59 (13.7%)
	Respiratory rate decreased（呼吸数減少）	7 (2.3%)	2 (3.4%)	3 (4.3%)	12 (2.8%)
	Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）	3 (1.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	4 (0.9%)
	Blood pressure increased（血圧上昇）	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)
	Heart rate increased（心拍数増加）	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)
	Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
	Blood bicarbonate decreased（血中重炭酸塩減少）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Blood pressure decreased（血圧低下）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Blood pressure systolic decreased（収縮期血圧低下）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Breath sounds abnormal（呼吸音異常）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Electrocardiogram QT prolonged（心電図 QT 延長）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

表 2.7.6.19-17　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）

SOC (System Organ Class)	Preferred Term	Remimazolam (N=303)		Placebo (N=59)		Midazolam (N=69)		Total (N=431)	
	Heart rate decreased（心拍数減少）	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	1	(0.2%)
	Oxygen saturation decreased（酸素飽和度低下）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Cardiac disorders（心臓障害）		21	(6.9%)	4	(6.8%)	6	(8.7%)	31	(7.2%)
	Bradycardia（徐脈）	11	(3.6%)	4	(6.8%)	4	(5.8%)	19	(4.4%)
	Sinus tachycardia（洞性頻脈）	5	(1.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	5	(1.2%)
	Tachycardia（頻脈）	4	(1.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	4	(0.9%)
	Atrial tachycardia（心房頻脈）	2	(0.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(0.5%)
	Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(2.9%)	2	(0.5%)
	Arteriosclerosis coronary artery（冠動脈硬化症）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Atrial fibrillation（心房細動）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Atrioventricular block first degree（第一度房室ブロック）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Sinus bradycardia（洞性徐脈）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Supraventricular extrasystoles	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）		21	(6.9%)	3	(5.1%)	5	(7.2%)	29	(6.7%)
	Nausea（悪心）	12	(4.0%)	2	(3.4%)	2	(2.9%)	16	(3.7%)
	Vomiting（嘔吐）	6	(2.0%)	1	(1.7%)	2	(2.9%)	9	(2.1%)
	Abdominal pain upper（上腹部痛）	1	(0.3%)	1	(1.7%)	1	(1.4%)	3	(0.7%)
	Diarrhoea（下痢）	2	(0.7%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	3	(0.7%)
	Abdominal discomfort（腹部不快感）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Abdominal tenderness（腹部圧痛）	0	(0.0%)	1	(1.7%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Constipation（便秘）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Flatulence（放屁）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Hiatus hernia（裂孔ヘルニア）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Palatal disorder（口蓋障害）	0	(0.0%)	1	(1.7%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）		17	(5.6%)	4	(6.8%)	3	(4.3%)	24	(5.6%)
	Pyrexia（発熱）	11	(3.6%)	1	(1.7%)	1	(1.4%)	13	(3.0%)
	Chills（悪寒）	3	(1.0%)	1	(1.7%)	1	(1.4%)	5	(1.2%)
	Fatigue（疲労）	2	(0.7%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	3	(0.7%)
	Influenza like illness（インフルエンザ様疾患）	1	(0.3%)	1	(1.7%)	0	(0.0%)	2	(0.5%)
	Pain（疼痛）	2	(0.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(0.5%)

表 2.7.6.19-17　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）

SOC (System Organ Class)	Preferred Term	Remimazolam (N=303)		Placebo (N=59)		Midazolam (N=69)		Total (N=431)	
	Chest pain（胸痛）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Drug effect prolonged（薬効延長）	0	(0.0%)	1	(1.7%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Feeling cold（冷感）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Injection site scab（注射部位痂皮）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Oedema（浮腫）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Nervous system disorders（神経系障害）		12	(4.0%)	3	(5.1%)	6	(8.7%)	21	(4.9%)
	Headache（頭痛）	8	(2.6%)	0	(0.0%)	3	(4.3%)	11	(2.6%)
	Lethargy（嗜眠）	0	(0.0%)	1	(1.7%)	2	(2.9%)	3	(0.7%)
	Somnolence（傾眠）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	2	(2.9%)	3	(0.7%)
	Dizziness（浮動性めまい）	2	(0.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(0.5%)
	Migraine（片頭痛）	1	(0.3%)	1	(1.7%)	0	(0.0%)	2	(0.5%)
	Sinus headache（副鼻腔炎に伴う頭痛）	0	(0.0%)	1	(1.7%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Tremor（振戦）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）		4	(1.3%)	1	(1.7%)	3	(4.3%)	8	(1.9%)
	Lung infection（肺感染）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	2	(0.5%)
	Lung infection pseudomonal（シュードモナス菌性肺感染）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	2	(0.5%)
	Staphylococcal infection（ブドウ球菌感染）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	2	(0.5%)
	Candida infection（カンジダ感染）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Lobar pneumonia（大葉性肺炎）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Oral candidiasis（口腔カンジダ症）	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	1	(0.2%)
	Pneumonia（肺炎）	0	(0.0%)	1	(1.7%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Tracheobronchitis（気管気管支炎）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）		6	(2.0%)	0	(0.0%)	2	(2.9%)	8	(1.9%)
	Musculoskeletal chest pain（筋骨格系胸痛）	2	(0.7%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	3	(0.7%)
	Myalgia（筋肉痛）	2	(0.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(0.5%)
	Back pain（背部痛）	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	1	(0.2%)
	Intervertebral disc degeneration（椎間板変性症）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Musculoskeletal pain（筋骨格痛）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)

表 2.7.6.19-17　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）

SOC (System Organ Class)	Preferred Term	Remimazolam (N=303)	Placebo (N=59)	Midazolam (N=69)	Total (N=431)
	Neck pain（頚部痛）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）		4 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (0.9%)
	Hyperglycaemia（高血糖）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
	Decreased appetite（食欲減退）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Hypomagnesaemia（低マグネシウム血症）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Psychiatric disorders（精神障害）		3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	4 (0.9%)
	Insomnia（不眠症）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	2 (0.5%)
	Confusional state（錯乱状態）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Disorientation（失見当識）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）		3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)
	Anaemia（貧血）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Leukocytosis（白血球増加症）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Lymph node pain（リンパ節痛）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）		3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)
	Procedural nausea（処置による悪心）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
	Periorbital haemorrhage（眼窩周囲出血）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）		2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
	Dry skin（皮膚乾燥）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Pruritus（そう痒症）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Eye disorders（眼障害）		1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Eye haemorrhage（眼出血）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Periorbital oedema（眼窩周囲浮腫）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Immune system disorders（免疫系障害）		1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Anaphylactic reaction（アナフィラキシー反応）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）		1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Polyuria（多尿）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

Note: The denominator for the percentages is the number of patients in each treatment. At each level, a patient is counted only once. MedDRA version 18.0 has been used for the reporting of adverse events.

〔改変：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5)］Table 14.3.1.2〕

表 2.7.6.19-18　治験薬との関連性が否定できない治療下で発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

SOC (System Organ Class)	Preferred Term	Remimazolam (N=303)		Placebo (N=59)		Midazolam (N=69)		Total	(N=431)
Any Treatment Emergent Adverse Events		105	(34.7%)	15	(25.4%)	22	(31.9%)	142	(32.9%)
Vascular disorders（血管障害）		80	(26.4%)	11	(18.6%)	16	(23.2%)	107	(24.8%)
	Hypotension（低血圧）	51	(16.8%)	9	(15.3%)	10	(14.5%)	70	(16.2%)
	Hypertension（高血圧）	49	(16.2%)	6	(10.2%)	11	(15.9%)	66	(15.3%)
	Diastolic hypotension（拡張期低血圧）	6	(2.0%)	1	(1.7%)	1	(1.4%)	8	(1.9%)
	Systolic hypertension（収縮期高血圧）	5	(1.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	5	(1.2%)
	Diastolic hypertension（拡張期高血圧）	3	(1.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）		35	(11.6%)	5	(8.5%)	11	(15.9%)	51	(11.8%)
	Hypoxia（低酸素症）	30	(9.9%)	4	(6.8%)	8	(11.6%)	42	(9.7%)
	Tachypnoea（頻呼吸）	2	(0.7%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	3	(0.7%)
	Bronchial secretion retention（気管支分泌物貯留）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Bronchomalacia（気管支軟化症）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	1	(0.2%)
	Cough（咳嗽）	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	1	(0.2%)
	Dyspnoea（呼吸困難）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Nasal mucosal disorder（鼻粘膜障害）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	1	(0.2%)
	Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Respiratory distress（呼吸窮迫）	0	(0.0%)	1	(1.7%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Tracheomalacia（気管軟化症）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
Investigations（臨床検査）		32	(10.6%)	2	(3.4%)	5	(7.2%)	39	(9.0%)
	Respiratory rate increased（呼吸数増加）	21	(6.9%)	2	(3.4%)	5	(7.2%)	28	(6.5%)
	Respiratory rate decreased（呼吸数減少）	4	(1.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	4	(0.9%)
	Blood bicarbonate decreased（血中重炭酸塩減少）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Blood pressure decreased（血圧低下）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Blood pressure increased（血圧上昇）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Electrocardiogram QT prolonged（心電図 QT 延長）	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
	Heart rate decreased（心拍数減少）	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(1.4%)	1	(0.2%)

表 2.7.6.19-18　治験薬との関連性が否定できない治療下で発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（**続き**）

SOC (System Organ Class)	Preferred Term	Remimazolam (N=303)	Placebo (N=59)	Midazolam (N=69)	Total (N=431)
	Heart rate increased（心拍数増加）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Oxygen saturation decreased（酸素飽和度低下）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Cardiac disorders（心臓障害）		8 (2.6%)	1 (1.7%)	2 (2.9%)	11 (2.6%)
	Sinus tachycardia（洞性頻脈）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
	Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	2 (0.5%)
	Sinus bradycardia（洞性徐脈）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Supraventricular extrasystoles（上室性期外収縮）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Tachycardia（頻脈）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）		6 (2.0%)	1 (1.7%)	2 (2.9%)	9 (2.1%)
	Nausea（悪心）	5 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	6 (1.4%)
	Abdominal pain upper（上腹部痛）	1 (0.3%)	1 (1.7%)	1 (1.4%)	3 (0.7%)
	Vomiting（嘔吐）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	3 (0.7%)
Nervous system disorders（神経系障害）		2 (0.7%)	2 (3.4%)	5 (7.2%)	9 (2.1%)
	Headache（頭痛）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	4 (0.9%)
	Lethargy（嗜眠）	0 (0.0%)	1 (1.7%)	2 (2.9%)	3 (0.7%)
	Sinus headache（副鼻腔炎に伴う頭痛）	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Somnolence（傾眠）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (0.2%)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）		2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	4 (0.9%)
	Chills（悪寒）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (0.2%)
	Fatigue（疲労）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (0.2%)
	Feeling cold（冷感）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Pyrexia（発熱）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）		1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	3 (0.7%)
	Lung infection（肺感染）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	2 (0.5%)
	Staphylococcal infection（ブドウ球菌感染）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	2 (0.5%)
	Lung infection pseudomonal（シュードモナス菌性肺感染）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (0.2%)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）		2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
	Procedural nausea（処置による悪心）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)

表 2.7.6.19-18　治験薬との関連性が否定できない治療下で発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（**続き**）

SOC (System Organ Class)	Preferred Term	Remimazolam (N=303)	Placebo (N=59)	Midazolam (N=69)	Total (N=431)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）		2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
	Hyperglycaemia（高血糖）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Hypomagnesaemia（低マグネシウム血症）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）		2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
	Musculoskeletal chest pain（筋骨格系胸痛）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Myalgia（筋肉痛）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）					
	Anaemia（貧血）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Psychiatric disorders（精神障害）		1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Disorientation（失見当識）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）		1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Pruritus（そう痒症）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

Note: Related AEs are those considered Certain, Related, Probable/Likely, Possible, Unassessable/Unclassifiable and Conditional/Unclassified. The denominator for the percentages is the number of patients in each treatment. At each level, a patient is counted only once.
MedDRA version 18.0 has been used for the reporting of adverse events.
Patient [redacted] AE is 'POSSIBLE ASPIRATION PNEUMONIA' was investigated after DB lock; PI indicated that patient did not experience a case of aspiration.
〔改変：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5)］Table 14.3.1.5〕

2) 呼吸器又は心血管系に関連する有害事象、薬物乱用に関連するとされている治療下で発現した有害事象

呼吸器又は心血管系に関連する TEAE については、MedDRA の標準検索式（SMQ）を用いて解析した。呼吸器又は心血管系に関連する及び薬物乱用に関連するとされている TEAE を表 2.7.6.19-19 に示す。

高血圧（SMQ）の TEAE はレミマゾラム群で 60.7%、プラセボ群で 52.5%、ミダゾラム群で 59.4%であり、レミマゾラム群及びミダゾラム群と比較してプラセボ群で発現割合が低かった。

低血圧（SMQ）の TEAE はレミマゾラム群で 41.6%、プラセボ群で 62.7%、ミダゾラム群で 49.3%であり、プラセボ群で発現割合が高かった。

低酸素/呼吸抑制（SMQ）の TEAE はレミマゾラム群で 25.4%、プラセボ群で 23.7%、ミダゾラム群で 23.2%であり、発現割合はいずれの投与群でも同様であった。

薬物乱用に関連するとされている TEAE は、傾眠がレミマゾラム群 1 名（0.3%）及びミダゾラム群 2 名（2.9%）、浮動性めまいがレミマゾラム群 2 名（0.7%）、錯乱状態及び失見当識がレミマゾラム群で各 1 名（0.3%）に認められた。

表 2.7.6.19-19　呼吸器又は心血管系に関連する及び薬物乱用に関連するとされている治療下で発現した有害事象（SMQ 及び PT 別）（安全性解析対象集団）

SMQ	Preferred Term	Remimazolam (N=303)	Placebo (N=59)	Midazolam (N=69)	Total (N=431)
Any Treatment Emergent Adverse Events		257 (84.8%)	49 (83.1%)	60 (87.0%)	366 (84.9%)
Hypertension		184 (60.7%)	31 (52.5%)	41 (59.4%)	256 (59.4%)
	Hypertension（高血圧）	85 (28.1%)	9 (15.3%)	19 (27.5%)	113 (26.2%)
	Diastolic hypertension（拡張期高血圧）	77 (25.4%)	15 (25.4%)	16 (23.2%)	108 (25.1%)
	Systolic hypertension（収縮期高血圧）	67 (22.1%)	13 (22.0%)	17 (24.6%)	97 (22.5%)
	Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）	3 (1.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	4 (0.9%)
	Blood pressure increased（血圧上昇）	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.7%)
	Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Hypotension		126 (41.6%)	37 (62.7%)	34 (49.3%)	197 (45.7%)
	Hypotension（低血圧）	99 (32.7%)	28 (47.5%)	23 (33.3%)	150 (34.8%)
	Diastolic hypotension（拡張期低血圧）	41 (13.5%)	17 (28.8%)	16 (23.2%)	74 (17.2%)
	Blood pressure decreased（血圧低下）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Blood pressure diastolic decreased（拡張期血圧低下）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Blood pressure systolic decreased（収縮期血圧低下）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Low Oxygen Saturation/Respiratory Depression		77 (25.4%)	14 (23.7%)	16 (23.2%)	107 (24.8%)
	Hypoxia（低酸素症）	66 (21.8%)	12 (20.3%)	13 (18.8%)	91 (21.1%)
	Respiratory rate decreased（呼吸数減少）	7 (2.3%)	2 (3.4%)	3 (4.3%)	12 (2.8%)
	Dyspnoea（呼吸困難）	4 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (0.9%)
	Acute respiratory failure（急性呼吸不全）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Breath sounds abnormal（呼吸音異常）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Hypopnoea（減呼吸）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Oxygen saturation decreased（酸素飽和度低下）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Respiratory depression（呼吸抑制）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (0.2%)
	Respiratory distress（呼吸窮迫）	0 (0.0%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Respiratory failure（呼吸不全）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Prolongued Sedation		19 (6.3%)	1 (1.7%)	3 (4.3%)	23 (5.3%)
	Pyrexia（発熱）	11 (3.6%)	1 (1.7%)	1 (1.4%)	13 (3.0%)
	Tachycardia（頻脈）	4 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (0.9%)
	Somnolence（傾眠）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	3 (0.7%)
	Dizziness（浮動性めまい）	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
	Confusional state（錯乱状態）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Disorientation（失見当識）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

表 2.7.6.19-19　呼吸器又は心血管系に関連する及び薬物乱用に関連するとされている治療下で発現した有害事象（SMQ 及び PT 別）（安全性解析対象集団）（**続き**）

SMQ	Preferred Term	Remimazolam (N=303)	Placebo (N=59)	Midazolam (N=69)	Total (N=431)
Bradycardia		13 (4.3%)	4 (6.8%)	5 (7.2%)	22 (5.1%)
	Bradycardia（徐脈）	11 (3.6%)	4 (6.8%)	4 (5.8%)	19 (4.4%)
	Atrioventricular block first degree（第一度房室ブロック）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Electrocardiogram QT prolonged（心電図 QT 延長）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	Heart rate decreased（心拍数減少）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (0.2%)
	Sinus bradycardia（洞性徐脈）	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

Note: The denominator for the percentages is the number of patients in each treatment. At each level, a patient is counted only once. MedDRA version 18.0 has been used for the reporting of adverse events.
〔改変：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 14.3.1.6.1.2〕

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

重篤及び投与中止に至った TAEA を表 2.7.6.19-20 に示す。

重篤な TEAE は、全体で 21 名（4.9%）26 件に認められ、レミマゾラム群で 17 名（5.6%）21 件、プラセボ群で 4 名（6.8%）5 件に認められた。

SOC 別では、呼吸器、胸郭および縦隔障害が最も多く、その内訳は、気胸〔レミマゾラム群：4 名（1.3%）、プラセボ群：1 名（1.7%）〕、気管支痙攣〔レミマゾラム群：2 名（0.7%）、プラセボ群：1 名（1.7%）〕、及び低酸素症〔レミマゾラム群：2 名（0.7%）、プラセボ群：1 名（1.7%）〕であった。その他は、全体で 2 名以上にみられた事象はなかった。

治験薬との関連性が否定できない TEAE のうち、予測できない重篤な副作用（SUSAR）として、低酸素症及び徐脈がレミマゾラム群 1 名で認められた。データモニタリング委員会で検討した結果、当該被験者ではフェンタニルの 2 回目投与時に治験実施計画書で規定された投与量の 2 倍を投与されており、また、当該被験者の合併症並びにβ遮断薬を含む併用薬を考慮すると、フェンタニルの 2 回目投与と治験薬の併用から予測できる事象であると判断された。

表 2.7.6.19-20　重篤及び投与中止に至った治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

Patient Number	Treatment	TEAE Preferred Term	Serious	Severity	Leading to Discontinuation	Outcome	Relatedness
[redacted]	Remimazolam	Bronchospasm（気管支痙攣）	Yes	Severe	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Placebo	Bronchospasm（気管支痙攣）	Yes	Severe	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	[redacted]	Hypoxia（低酸素症）	Yes	Severe	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Acute respiratory failure（急性呼吸不全）	Yes	Severe	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	[redacted]	Aspiration（誤嚥）	Yes	Severe	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）	Yes	Severe	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Pneumothorax（気胸）	Yes	Severe	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Atrial fibrillation（心房細動）	Yes	Moderate	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Hypertension（高血圧）	No	Mild	Yes	Resolved	Possible
[redacted]	[redacted]	Hypoxia（低酸素症）	Yes	Severe	Yes	Resolved	Certain
[redacted]	[redacted]	Bradycardia（徐脈）	Yes	Severe	Yes	Resolved	Certain
[redacted]	[redacted]	Hypotension（低血圧）	No	Mild	Yes	Resolved	Possible
[redacted]	[redacted]	Hypertension（高血圧）	No	Mild	Yes	Resolved	Possible
[redacted]	[redacted]	Hypotension（低血圧）	No	Mild	Yes	Resolved	Possible
[redacted]	[redacted]	Respiratory rate increased（呼吸数増加）	No	Mild	Yes	Resolved	Possible
[redacted]	[redacted]	Hypotension（低血圧）	No	Mild	Yes	Resolved	Possible
[redacted]	[redacted]	Hypertension（高血圧）	No	Mild	Yes	Resolved	Possible
[redacted]	Remimazolam	Pneumo mediastinum（気縦隔症）	Yes	Moderate	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Atrial tachycardia（心房頻脈）	Yes	Moderate	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Placebo	Pneumothorax（気胸）	Yes	Moderate	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Hypoxia（低酸素症）	Yes	Severe	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	[redacted]	Pleural effusion（胸水）	Yes	Moderate	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	[redacted]	Respiratory failure（呼吸不全）	Yes	Moderate	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Dyspnoea（呼吸困難）	Yes	Moderate	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Placebo	Pyrexia（発熱）	Yes	Mild	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Pneumothorax（気胸）	Yes	Mild	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Pneumothorax（気胸）	Yes	Mild	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Pneumothorax（気胸）	Yes	Mild	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Placebo	Haemoptysis（喀血）	Yes	Mild	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Organising pneumonia（器質化肺炎）	Yes	Mild	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Lobar pneumonia（大葉性肺炎）	Yes	Severe	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Confusional state（錯乱状態）	Yes	Severe	No	Resolved	Unlikely
[redacted]	Remimazolam	Bronchospasm（気管支痙攣）	Yes	Severe	No	Resolved	Unlikely

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA version 18.0
〔改変：治験総括報告書［CNS 7056-008 試験（5.3.5.4-5）］Table 24〕

c) 他の重要な有害事象

投与中止に至った TEAE は、レミマゾラム群で 1 名（0.3%）9 件に認められた。当該被験者は、いずれも軽度の高血圧 3 件、低血圧 3 件、及び呼吸数増加、並びに高度かつ重篤な低酸素症及び徐脈の TEAE の発現が認められ、治験担当医師は治験薬との関連性が否定できないと判断した。また、当該被験者では、気管支鏡検査/治療終了後に軽度の悪心も認められ、治験薬との関連性が否定できないと判断された。

(3) バイタルサイン

1) 血圧、心拍数

ベースライン時（投与前 3 時間以内）の心拍数（平均値±標準偏差）は、全体で 76.3±13.25 bpm であり、群間で同様であった。投与前 1 分では、平均心拍数はいずれの投与群でもベースライン時より約 2 bpm が増加した。ベースラインからの心拍数の変化量（平均値±標準偏差）は、投与後 2 分では、レミマゾラム群で 5.3±8.57 bpm 増加したのに対し、プラセボ群で 1.2±8.68 bpm 及びミダゾラム群で 2.7±10.24 bpm の増加であり、投与後 10 分では、レミマゾラム群で 10.6±12.92 bpm 増加したのに対し、プラセボ群で 1.9±9.01 bpm 及びミダゾラム群で 5.7±14.28 bpm の増加であった。その後、完全覚醒まで 5 分ごとに測定した結果、いずれの投与群でも同様に平均心拍数が減少した。

Follow-up 時の平均心拍数は、レミマゾラム群で 77.5 bpm、プラセボ群で 75.0 bpm と同様であり、ミダゾラム群で 82.9 bpm とわずかに高かった。

心拍数の基準値範囲外（ベースライン時の心拍数より 20%以上減少）の発現割合は、レミマゾラム群で 12 名（4.0%）、プラセボ群で 4 名（6.8%）、ミダゾラム群で 5 名（7.2%）であった。心拍数 40 bpm 未満となった被験者はいなかった。

ベースライン時（投与前 3 時間以内）の収縮期血圧（平均値±標準偏差）は、全体で 135.1±21.24 mmHg であり、群間で同様であった。ベースラインからの収縮期血圧の変化量（平均値±標準偏差）は、投与後 2 分では、レミマゾラム群で 1.9±15.68 mmHg であり、プラセボ群 5.0±12.06 mmHg 及びミダゾラム群 6.2±13.02 mmHg と比較してレミマゾラム群でわずかに小さく、投与後 5 分では、レミマゾラム群-0.1±19.80 mmHg、プラセボ群 2.9±12.00 mmHg、ミダゾラム群 0.6±13.07 mmHg と、投与群間で同様であった。投与後 20 分までほぼ同様の値を維持し、その後は、データが得られた被験者数も少なくなったが、血圧が更に低下した。

収縮期血圧の基準値範囲外（ベースライン時の収縮期血圧より 20%以上低下）の発現割合は、レミマゾラム群で 76 名（25.1%）、プラセボ群で 23 名（39.0%）、ミダゾラム群で 18 名（26.1%）と、プラセボ群で高かった。基準値範囲外（ベースライン時の収縮期血圧より 20%以上上昇）の発現割合は、レミマゾラム群で 99 名（32.7%）、プラセボ群 17 名（28.8%）、ミダゾラム群 25 名（36.2%）と、各群で同様であった。収縮期血圧 80 mmHg 以下はレミマゾラム群 6 名（2.0%）、プラセボ群 2 名（3.4%）、ミダゾラム群 2 名（2.9%）に、収縮期血圧 180 mmHg 以上はレミマゾラム群 71 名（23.4%）、プラセボ群 14 名（23.7%）、ミダゾラム群 19 名（27.5%）に認められた。

ベースライン時の拡張期血圧は（平均値±標準偏差）は、全体で 77.1±11.76 mmHg であり、群間で大きな違いはみられなかった。ベースラインからの拡張期血圧の変化量は、投与後 40 分に最も大きな変動がプラセボ群でみられ、レミマゾラム群で-2.5±13.84 mmHg、プラセボ群で 8.9±11.81 mmHg、ミダゾラム群で 3.4±13.07 mmHg であった。

拡張期血圧の基準値範囲外（ベースライン時の拡張期血圧より 20%以上上昇）の発現割合は、レミマゾラム群 140 名（46.2%）、プラセボ群 24 名（40.7%）、ミダゾラム群 28 名（40.6%）と、群間で同程度であった。また、基準値範囲外（ベースライン時の拡張期血圧より 20%以上低下）の発現割合は、レミマゾラム群で 90 名（29.7%）、プラセボ群で 28 名（47.5%）、ミダゾラム群で 24 名（34.8%）と、プラセボ群で高かった。拡張期血圧 40 mmHg 以下は全体で 7 名（1.6%）であり、拡張期血圧 100 mmHg 以上はレミマゾラム群 96 名（31.7%）、プラセボ群 14 名（23.7%）、ミダゾラム群 19 名（27.5%）に認められた。

ベースライン時（投与前 3 時間以内）の動脈圧（平均値±標準偏差）は、全体で 96.4±13.04 mmHg であり、群間で大きな違いはみられなかった。投与前 1 分で、いずれの投与群でも動脈圧の約 6 mmHg の上昇が認められた。投与後 5 分に、全体での動脈圧（平均値）はベースライン値まで復し、その後、いずれの投与群でも、更なる低下が認められた。

2) SpO_2、呼吸数、体温、体重

ベースライン時（投与前 15 分以内）の呼吸数（平均値±標準偏差）は、全体で 17.0±4.36 回/分であり、群間で大きな違いはみられなかった。投与後 2 分では、呼吸数は減少し、ベースラインからの変化量は、レミマゾラム群で 1.0±4.41 回/分、プラセボ群で 1.6±4.16 回/分、ミダゾラム群で 1.2±4.72 回/分であった。投与後 5 分までに、レミマゾラム群及びミダゾラム群では呼吸数がベースライン値まで復したが、プラセボ群では投与後 15 分でも呼吸数が約 3 回/分減少したままであった。呼吸数の基準値範囲外（8 回/分未満）は、レミマゾラム群で 2.0%、プラセボ群で 3.4%、ミダゾラム群で 5.8%であり、レミマゾラム群及びプラセボ群で発現割合は低かった。

ベースライン時（投与前 15 分以内）の SpO_2（平均値±標準偏差）は、全体で 97.7±2.32%であり、群間で大きな違いはみられなかった。治験期間を通じて、SpO_2（平均値）に大きな変動は認められなかった。SpO_2 の基準値範囲外（90%未満）は、レミマゾラム群で 62 名（20.5%）、プラセボ群 12 名（20.3%）、ミダゾラム群で 13 名（18.8%）に認められた。

治験薬初回投与時から完全覚醒までの間の SpO_2 低下の AUC（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム群で 3.9±13.66%、プラセボ群で 4.2±15.98%、ミダゾラム群で 2.3±9.32%と、レミマゾラム群及びプラセボ群で同様であり、ミダゾラム群で低かった。

治験薬初回投与時から投与後 20 分までの間の SpO_2 低下の AUC（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム群で 3.2±12.20%、プラセボ群で 0.5±2.65%、ミダゾラム群で 0.5±2.92%と、プラセボ群及びミダゾラム群と比較してレミマゾラム群で高かった。

治験期間を通じて、体温及び体重の平均値について、変動はなかった。

3) バイタルサイン（連続モニタリング）

Nellcor によるバイタルサインの連続モニタリングによる解析では、心拍数の最低値（平均値±標準偏差、以下同様）は、レミマゾラム群で 71.8±12.98 bpm、プラセボ群で 67.2±10.84 bpm、ミダゾラム群で 68.6±12.39 bpm であった。同様に、呼吸数の最低値は、レミマゾラム群で 11.5±3.13 回/分、プラセボ群で 10.4±3.00 回/分、ミダゾラム群で 10.5±2.86 回/分であり、SpO_2 の最低値は、レミマゾラム群で 87.0±7.89%、プラセボ群で 86.3±9.14%、ミダゾラム群で 88.8±6.77%であった。心拍数、呼吸数、SpO_2 の最低値は、3 群間で同様であった。

基準値範囲外の事象発現割合を解析したところ、心拍数増加の発現割合は 3 群間で同様であった（レミマゾラム群 83.6%、プラセボ群 84.9%、ミダゾラム群 86.4%）。心拍数増加の持続期間は、レミマゾラム群 68.9±246.20 秒及びミダゾラム群 64.3±70.6 秒であり、プラセボ群（84.9±285.12 秒）より短かった。

心拍数減少の発現割合はレミマゾラム群で 7.8%、プラセボ群で 13.2%、ミダゾラム群で 16.9%であり、プラセボ群及びミダゾラム群よりレミマゾラム群でわずかに低かった。心拍数減少の持続期間は、レミマゾラム群 17.8±38.45 秒及びプラセボ群 14.2±24.0 秒であり、ミダゾラム群（24.0±43.04 秒）より短かった。

呼吸数増加の発現割合はレミマゾラム群で 13.1%、プラセボ群で 30.8%、ミダゾラム群で 20.0%であり、プラセボ群及びミダゾラム群よりレミマゾラム群で低かった。呼吸数増加の持続期間は 3 群間で同様であった（レミマゾラム群 108.5±117.16 秒、プラセボ群 112.5±117.56 秒、ミダゾラム群 105.3±122.53 秒）。

呼吸抑制の発現割合はレミマゾラム群で 8.3%、プラセボ群で 15.4%、ミダゾラム群で 10.0%であり、プラセボ群及びミダゾラム群よりレミマゾラム群で低かった。呼吸抑制の持続期間は、レミマゾラム群で 66.4±60.58 秒であり、プラセボ群（85.1±20.27 秒）及びミダゾラム群（126.4±115.08 秒）より短かった。

低酸素症の発現割合はレミマゾラム群で 57.7%、プラセボ群で 56.6%、ミダゾラム群で 42.4%であり、レミマゾラム群及びプラセボ群はミダゾラム群と比較し、高かった。低酸素症の持続期間は 3 群間で同様であった（レミマゾラム群 27.3±50.06 秒、プラセボ群 26.9±72.02 秒、ミダゾラム群 25.5 ±41.10 秒）。

(4) 臨床検査値

臨床検査値（平均値）について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。

血液学的検査の基準値範囲外について、時点ごとに全体で 5 名以上に認められた項目は、退室前の白血球数のみであった〔パニック値（低値）：レミマゾラム群 3 名（1.1%）、プラセボ群 1 名（1.9%）、ミダゾラム群 0 名（0.0%）、パニック値（高値）：レミマゾラム群 1 名（0.4%）、プラセボ群 0 名（0.0%）、ミダゾラム群 2 名（3.3%）〕。Follow-up 時では、白血球数の異常値はいずれの被験者にも認められなかった。

TEAE とされた臨床検査値の異常変動は、レミマゾラム群のみで認められ、高血糖 2 名（0.7%）、低マグネシウム血症 1 名（0.3%）、貧血 1 名（0.3%）、血中重炭酸塩減少 1 名（0.3%）、白血球増加症 1 名（0.3%）であった。

(5) 心電図検査

12 誘導心電図について、臨床的に意義のある心電図異常は、レミマゾラム群のみで認められ、その内訳は、投与前 3 時間以内で 2 名（0.7%）、初回投与直後で 2 名（0.7%）、投与後 5 分で 3 名（1.7%）、気管支鏡検査/治療開始後 10 分で 4 名（3.2%）、開始後 20 分で 1 名（1.9%）、気管支鏡検査/治療終了後 5 分で 3 名（1.0%）に認められた。プラセボ群及びミダゾラム群では、臨床的に意義のある心電図異常は認められなかった。

3 誘導心電図については、臨床的に意義のある心電図異常は、投与前 1 分にプラセボ群 1 名（1.7%）、投与後 2 分にレミマゾラム群 1 名（0.3%）、投与後 5 分にレミマゾラム群 1 名（0.3%）、投与後 10 分にレミマゾラム群 2 名（0.7%）、投与後 15 分にレミマゾラム群 1 名（0.4%）、投与後 20 分にミダゾラム群 1 名（1.9%）に認められた。

(6) 治験薬の注射時疼痛、医学的処置、併用薬

注射時疼痛を、VAS（0 mm=なし、10 mm=最も重い）を用いて評価した。注射時疼痛のスコア（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム群で 3.4±7.58、プラセボ群で 5.4±11.29、ミダゾラム群で 3.4±7.25 であり、プラセボ群でわずかに高かった。レミマゾラム群とプラセボ群のスコアの差の平均値（95%信頼区間）は-2.00（-4.63～0.64）であり、有意差はなかった（p=0.1370）。レミマゾラム群とミダゾラム群のスコアの差の平均値（95%信頼区間）は 0.04（-2.14～2.23）であった。

治験担当医師は心臓血管又は呼吸器に関連した有害事象の予防又は治療のために行われた処置を報告する必要があった。これらには気道確保、輸液又は薬剤の追加投与、臨床的に意義のある心電図の変動による処置の必要性が含まれた。医学的処置はレミマゾラム群で 75 名（24.8%）、プラセボ群 12 名（20.3%）、ミダゾラム群 12 名（17.4%）に認められ、発現割合は群間で同様であった。そのうち、用手換気による処置を要したのがレミマゾラム群で 6 名、プラセボ群で 3 名であった。人工呼吸器を要した被験者はいなかった。

併用薬を使用した被験者は、レミマゾラム群で 300 名（99.0%）、プラセボ群で 58 名（98.3%）、ミダゾラム群で 67 名（97.1%）であり、使用した割合は投与群間で同様であった。

2.7.6.19.8 結論

(1) 有効性の結論

気管支鏡検査/治療時の鎮静におけるレミマゾラムの成功率は良好であり、プラセボに対する優越性が認められた（CMH 検定、p<0.0001）。

副次評価項目の結果より、プラセボ群と比較し、レミマゾラム群では速やかな鎮静の導入及び回復がみられた。一方、ミダゾラム群では、ピーク鎮静までの時間、気管支鏡検査/治療開始までの時間、完全覚醒までの時間、及び退室可能となるまでの時間が長かった。

本治験において、CNS7056-006 試験及び CNS7056-015 試験と同様の結果が得られたことから、レミマゾラムの特徴である速やかな鎮静の導入及び回復が確認された。

(2) 安全性の結論

安全性及び忍容性について、レミマゾラムは大きな問題はないと考えられた。認められた有害事象も、気管支鏡検査/治療施行患者において予測される事象であった。

心血管に関する有害事象の発現状況も、ベンゾジアゼピン系薬剤の公表文献及びミダゾラムの

添付文書と同様であった。

(3) 全般的結論

以上より、レミマゾラムは、二次心肺蘇生の訓練を受けたスタッフの補助の下で、呼吸器科医が気管支鏡検査/治療を行う際の患者の鎮静に有用であり、忍容性も良好であることが示唆された。

2.7.6.20 大腸内視鏡検査/治療を施行する ASA 分類 III 又は IV の患者を対象とした海外第 III 相試験（CNS7056-015 試験、参考資料）（資料番号 5.3.5.4-6）

2.7.6.20.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.20-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.20-2（全体）、表 2.7.6.20-3（治験薬投与日：Day 1）、及び表 2.7.6.20-4（完全覚醒後及びその他の評価）に示す。

表 2.7.6.20-1 試験方法の概略

治験実施計画書番号	CNS7056-015
治験の標題	大腸内視鏡検査/治療を施行する ASA 分類 III 又は IV の患者におけるレミマゾラム（CNS7056）の安全性及び有効性をプラセボ及びミダゾラムと比較検討する第 III 相試験
開発フェーズ	第 III 相
目的	主要目的： ・ フェンタニルの標準用量投与下における、レミマゾラムの反復投与（初回投与及び追加投与）とプラセボ及びミダゾラムとの安全性の比較 副次目的： 1. 大腸内視鏡検査/治療における鎮静の成功（以下から構成される複合指標） - 大腸内視鏡検査/治療の完了 - 鎮静作用に対する救済処置薬不要 - 治験薬の投与回数が、レミマゾラム群又はプラセボ群では 15 分間当たり 5 回を超えない、ミダゾラム群では 12 分間当たり 3 回を超えない 2. 治験薬初回投与から大腸内視鏡検査/治療開始までの時間 3. 治験薬初回投与からピーク鎮静までの時間〔鎮静スコア（MOAA/S）が最初に治験薬又はフェンタニルの追加投与を行うまでの間で、最初に最も低値を示すまでの時間〕 4. 完全覚醒までの時間（MOAA/S スコアが大腸内視鏡検査/治療終了、及び治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与から、最初に連続 3 回で 5 となるまでの時間） 5. 時点ごとの MOAA/S スコア 6. 大腸内視鏡検査/治療中の記憶（完全覚醒時及び Follow-up Visit に修正 Brice 質問票を用いて評価） 7. 眠気の視覚的評価スケール（VAS）（再鎮静の徴候を評価するため） 8. 大腸内視鏡検査/治療中のフルマゼニルの使用 9. 治験薬適用部位の注射時疼痛の発現状況 10. レミマゾラム群における母集団薬物動態（PPK）の検討 11. 鎮静薬に対する治験担当医師の満足度 12. 治験薬/ミダゾラムとフェンタニルの併用における換気駆動 13. 被験者に投与した治験薬投与量
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較
治験方法	被験者を以下の 3 群に 2 : 1 : 2 の割合で無作為に割り付けた。レミマゾラム群及びプラセボ群は盲検下、ミダゾラム群は非盲検下で投与した。レミマゾラム群における ASA 分類 III と IV 間でほぼ等しい分布を有することを目的に、無作為化は年齢群及び ASA 分類によって層別化した。 治験薬 / 初回投与量 / 追加投与量 / 被験者数 レミマゾラム / 2.5～5.0 mg 注 1 / 1.25～2.5 mg 注 1 / 30 プラセボ / - / - / 15 ミダゾラム / 1.0 mg / 0.5 mg / 30 注 1：用量範囲（治験担当医師の判断により被験者の状態に応じて適用量から開始） 【用法・用量】 ＜盲検下の治験薬（レミマゾラム群又はプラセボ群）＞ ・ 鎮静の開始

	治験担当医師の判断により被験者の状態に応じた、初回投与量 1～2 mL のレミマゾラム（2.5～5.0 mg）又は同用量のプラセボを 1 分かけて静脈内投与した。十分な鎮静（MOAA/S スコア 3 以下）が得られたときに大腸内視鏡検査/治療を開始した。検査/治療開始にあたり初回投与では不十分な鎮静（MOAA/S スコア 4 又は 5）であった場合、追加投与として 0.5～1 mL のレミマゾラム（1.25～2.5 mg）又は同用量のプラセボを 2 分以上の間隔を空けて約 15 秒で静脈内投与した。15 分以内に初回投与及び 4 回の追加投与で、検査/治療開始のための鎮静が不十分であった場合は、「不成功」と判定し、検査/治療開始のために治験担当医師の判断で鎮静作用に対する救済処置薬としてミダゾラムを投与した。 ・ 鎮静の維持 大腸内視鏡検査/治療を開始した後は、十分な鎮静レベル（MOAA/S スコア 4 以下）を維持するために、治験担当医師の判断により被験者の状態に応じてさらに投与した。MOAA/S スコア 4 以上の場合、追加投与量 0.5～1 mL のレミマゾラム（1.25～2.5 mg）又は同用量のプラセボを 2 分以上の間隔を空けて約 15 秒で静脈内投与した。総投与回数の上限は設けないが、投与回数は 15 分間のタイムウィンドウに最大 5 回までとした。15 分以内で 5 回投与をしたにもかかわらず、十分な鎮静維持（MOAA/S スコア 4 以下）ができない場合は、「不成功」と判定し、大腸内視鏡検査/治療の完了又は大腸内視鏡抜管のために、治験担当医師の判断で鎮静作用に対する救済処置薬としてミダゾラムを投与した。 ＜非盲検下の治験薬（ミダゾラム群）＞ ・ 鎮静の開始 初回投与量ミダゾラム 1 mL（1.0 mg）を 2 分かけて静脈内投与した。十分な鎮静（MOAA/S スコア 3 以下）が得られたときに大腸内視鏡検査/治療を開始した。検査/治療開始にあたり初回投与では不十分な鎮静（MOAA/S スコア 4 又は 5）であった場合、最後の投与から 2 分以上経過かつ MOAA/S スコア評価後に、追加投与としてミダゾラム 0.5 mL（0.5 mg）を 2 分かけて静脈内投与した。12 分以内に 3 回の投与で、検査/治療開始のための鎮静が不十分であった場合は、「不成功」と判定し、検査/治療開始のために治験担当医師の判断で鎮静作用に対する救済処置薬としてミダゾラムを投与した。 ・ 鎮静の維持 大腸内視鏡検査/治療を開始した後は、十分な鎮静レベル（MOAA/S スコア 4 以下）を維持するために、さらに投与した。MOAA/S スコア 4 以上の場合、追加投与としてミダゾラム 0.5 mL（0.5 mg）を 2 分以上の間隔を空けて 2 分かけて静脈内投与した。総投与回数の上限は設けないが、投与回数は 12 分間のタイムウィンドウに最大 3 回までとした。12 分以内で 3 回投与をしたにもかかわらず、十分な鎮静維持（MOAA/S スコア 4 以下）ができない場合は、「不成功」と判定し、大腸内視鏡検査/治療の完了又は大腸内視鏡抜管のために、治験担当医師の判断で鎮静作用に対する救済処置薬としてミダゾラムを投与した。
対象	【対象】 大腸内視鏡検査/治療を受ける患者 【選択基準】 1. 診断的又は治療的大腸内視鏡を受ける予定の者。なお、治療的大腸内視鏡には止血、切除、減圧術、異物摘出などを含む。 年齢：18 歳以上 性別：不問 2. ASA 分類：III 又は IV 3. 全ての女性については、尿又は血清妊娠検査で陰性である者。さらに、妊娠可能な女性の場合、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する者 4. 本治験で規定された手順を実施する前に、治験審査委員会が承認した同意文書に自由意思で署名及び日付を記入できる者 5. 本治験で規定された手順を遵守する意思があり、大腸内視鏡検査/治療後に、Follow-up Visit の Day 1（±1 日）及び Follow-up 電話（Day 4±3 日目）の実施が可能な者 【除外基準】 1. ベンゾジアゼピン系薬剤、フルマゼニル、オピオイド系薬剤、ナロキソンに対して過敏症の既往のある者又はこれらの薬剤が禁忌となる症状を有する者

	2. スクリーニング又はベースライン時に、妊娠検査が陽性であった女性及び授乳中の女性 3. ベースライン時に、アルコール又は薬物乱用による急性中毒が明らかな者 4. スクリーニング前の 30 日以内又は半減期の 7 倍の期間内（いずれか長い方）に他の治験薬を投与された者若しくは治験期間中にこれらを使用する予定のある者 5. 過去にレミマゾラムの治験に参加したことのある者 6. 治験担当医師と意思疎通できない者又は治験担当医師により不適当と判断された者（いずれの場合も理由があること）
被験者数（計画時及び解析時）	計画時：計 75 名（レミマゾラム群：30 名、ミダゾラム群：30 名、プラセボ群：15 名） 【設定根拠】 Clinical Outcomes Research Initiative（CORI）データベースのレトロスペクティブ解析によると、ASA 分類 III 又は IV の患者は、内視鏡検査を受けた全患者の約 10%を占める。主要試験である CNS7056-006 試験（レミマゾラム群：300 名）で設定した患者内訳に従い、本治験は米国の大腸内視鏡検査集団における ASA 分類 III 又は IV の患者割合と一致するように、レミマゾラム群の目標症例数を設定した（30 名）。目標の無作為化例数は 75 名とし、レミマゾラム群は 30 名（CNS7056-006 試験において、レミマゾラムへの割付例数の 10%に相当）、プラセボ群は 15 名、非盲検のミダゾラム群は 30 名に設定した。 解析時： 無作為化例数：79 名（レミマゾラム群：32 名、ミダゾラム群：31 名、プラセボ群：16 名） Intent-to-treat（ITT）：79 名 Modified Intention-to-treat（mITT）：77 名 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：56 名 安全性解析対象集団：77 名 安全性解析対象集団（Nellcor）（使用可能なパラメータが 1 つ以上ある）：73 名
治験薬	被験薬：1 バイアル中にレミマゾラム（CNS7056）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：プラセボ 0.9%NaCl 溶液、ミダゾラム 1 mg/mL 注射剤
併用薬剤	【併用可能薬】 ＜大腸内視鏡検査/治療前＞ 1. 0.9%NaCl 溶液：治験薬投与開始の 30 分前以内から検査/治療終了まで最大 1000 mL（静脈内持続投与）〔体液状態が許容されず禁忌（例えば、腎不全）の場合を除く〕 2. フェンタニル：治験薬投与直前に 50～75 μg（高齢者又は衰弱した者の場合は、適宜減量）（静脈内投与） 3. 酸素：治験薬投与開始の 15 分前以内から完全覚醒まで最大 4 L/分（持続投与） 【併用禁止薬】 ＜治験薬投与前に禁止される薬剤＞ 1. スクリーニング前 30 日又は半減期の 7 倍（いずれか長い方）以内の、治験薬使用 【救済処置薬】 1. 鎮静作用に対する救済処置薬：ミダゾラムのみ（静脈内持続投与） - 鎮静開始時：15 分以内で 5 回のレミマゾラム投与又はプラセボ投与、若しくは 12 分以内で 3 回のミダゾラム投与で、検査/治療開始のための十分な鎮静（MOAA/S スコア 3 以下）が得られない場合 - 鎮静維持時：15 分以内で 5 回のレミマゾラム投与又はプラセボ投与、若しくは 12 分以内で 3 回のミダゾラム投与をしたにもかかわらず、十分な鎮静維持（MOAA/S スコア 4 以下）が得られない場合 2. その他の救済処置薬 - フェンタニル：疼痛管理のみに対し、5～10 分ごとに 25 μg（最大 200 μg）（静脈内投与） - ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬（フルマゼニル）（静脈内投与）

	- オピオイド拮抗薬（ナロキソン）（静脈内投与） - 5-HT_3 拮抗薬：悪心及び嘔吐の予防又は有害事象の治療
評価項目/評価基準	【有効性】 ＜主要評価項目＞ 1. 大腸内視鏡検査/治療における鎮静の成功（以下から構成される複合指標） - 大腸内視鏡検査/治療の完了 - 鎮静作用に対する救済処置薬不要 - 治験薬の投与回数が、レミマゾラム群又はプラセボ群では 15 分間当たり 5 回を超えない、ミダゾラム群では 12 分間当たり 3 回を超えない ＜副次評価項目＞ 1. フェンタニルの使用量（連続変数及びカテゴリ） 2. 治験薬初回投与から大腸内視鏡検査/治療開始までの時間 3. 治験薬初回投与からピーク鎮静までの時間 4. 以下から完全覚醒までの時間（MOAA/S スコアが最初に連続 3 回で 5 となるまでの時間） - 大腸内視鏡検査/治療終了後から - 治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与後から 5. 時点ごとの MOAA/S スコア（カテゴリカル変数として） 6. 大腸内視鏡検査/治療中の記憶（完全覚醒時及び Follow-up Visit に修正 Brice 質問票を用いて評価）（連続変数として算出） 7. 眠気の VAS（連続変数として算出） 8. 大腸内視鏡検査/治療中のフルマゼニルの使用（Yes 又は No） 9. 鎮静薬に対する治験担当医師の満足度〔Numeric Rating Scale（NRS）を用いて評価〕（連続変数として算出） 【安全性】 1. 有害事象（呼吸器及び心血管系に関連する有害事象、薬物乱用に関連するとされている有害事象を含む） 2. 併用薬 3. 臨床検査値 4. バイタルサイン〔心拍数（仰臥位）、収縮期及び拡張期血圧、算出平均動脈圧、呼吸数、体温〕 5. SpO_2 6. pCO_2 7. 12 誘導及び 3 誘導心電図所見 8. 身体所見 9. VRS を用いて評価した治験薬の注射時疼痛の程度 10. 気道確保（顎先挙上、下顎挙上、体位変更の必要性、用手換気、又は人工呼吸器） 11. 臨床的に意義のある心電図変動による追加の補液又は治療薬の投与、又はその他の治療 12. 気管内挿管の必要又はカテコールアミン系薬剤の使用による中止 13. フルマゼニルの投与 【薬物動態】 血漿中レミマゾラム濃度（静脈から採血）
統計的手法	【有効性の解析】 ＜解析対象集団＞ ・ ITT：無作為に割り付けされた全ての被験者を対象とし、割り付けどおりに取り扱うこととした。 ・ mITT：ITT のうち、少なくとも 1 回以上治験薬の全用量を投与された被験者とした。 ・ PPS：ITT のうち、割り付けられた治験薬を治験実施計画書で規定されたスケジュールどおり投与され、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者とした。 ＜解析方法＞ 主要評価項目 ・ 各投与群の全体的な成功について、被験者の例数と割合を含めて要約統計量を

算出した。推測統計的検定は行わなかった。有効性の主要評価解析は、ITT 及び mITT とし、ITT の結果を確認するために mITT を設定した。鎮静に対するフェンタニルの効果を検討するため、フェンタニル使用例のサブグループ（100 μg 未満、100～150 μg、150 超～200 μg）における検査/治療成功について集計した。また、ASA 分類（ASA 分類 III 及び IV）のサブグループにおける成功率について集計した。

副次評価項目

・ 投与群別の要約統計量を算出した。連続変数（フェンタニルの使用量、修正 Brice 質問票、眠気の VAS、及び治験担当医師の満足度）について、主効果としての治療による分散分析モデルを用いて、各時点における対比較を実施した。対比較は、ミダゾラム群とレミマゾラム群間、プラセボ群とレミマゾラム群間で実施し、差の 95%信頼区間を算出した。これらの信頼区間は探索的な意味でのみ解釈され、正式な仮説の検証は行わなかった。
全てのイベント発現までの時間変数（検査/治療開始までの時間、ピーク鎮静までの時間、及び完全覚醒までの時間）について、各投与群で Kaplan-Meier グラフを作成した。イベントが発現しなかった場合、イベント発現までの時間変数は打ち切りとした。イベント発現までの時間の中央値及び追加の四分位値（25% 及び 75%）を算出した。

【安全性の解析】

＜解析対象集団＞

・ 安全性解析対象集団：無作為に割り付けた治験薬の投与を受けた全ての被験者とし、治験薬の投与量は問わないこととした。
・ 副次安全性解析対象集団
  - 安全性解析対象集団（Nellcor、RR）：安全性解析対象集団のうち、呼吸数（RR）に関して使用可能な Nellcor データが得られた被験者とした。
  - 安全性解析対象集団（Nellcor、HR）：安全性解析対象集団のうち、心拍数（HR）に関して使用可能な Nellcor データが得られた被験者とした。
  - 安全性解析対象集団（Nellcor、O_2）：安全性解析対象集団のうち、SpO_2 に関して使用可能な Nellcor データが得られた被験者とした。
  - 安全性解析対象集団（Nellcor、全般）：安全性解析対象集団のうち、上記 3 つの評価項目に関して使用可能な Nellcor データが得られた被験者とした。
    注意：以下の場合は Nellcor データを「適用」とした
    - 治験薬投与開始から Nellcor 測定開始までに 2 分以上の遅延がみられなかった。
    - 観察期間の少なくとも 90%は、全てのパラメータについて解析に有効な Nellcor データを有する。許容範囲内の値（SpO_2 60～100%、脈拍数 20～200 bpm、呼吸数 4～40 回/分と定義）は、解析に有効とした。許容範囲外の値は「Nellcor 測定の欠測」として扱った。

＜解析方法＞

全ての安全性の解析は、安全性解析対象集団（Nellcor）を用いた Nellcor データの解析を除いて、安全性解析対象集団に対して実施した。
全ての安全性評価項目について要約統計量を算出した。VAS 疼痛スコアの解析では投与群間の平均値の差（及び 95%信頼区間）を示した。その他の安全性評価項目では統計的推定は行わなかった。
治療下で発現した有害事象（TEAE）は、フェンタニル又は治験薬の初回投与開始時（いずれか早い方）以降に報告された AE とし、ベースライン時には認められなかった又はベースライン時に認められていた有害事象の増悪と定義した。開始日時が不明である有害事象は、治験薬投与前から有害事象が継続した場合に、治療下で発現したものとみなした。
TEAE は MedDRA（Ver.18.0）を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に投与群ごとに発現数及び発現割合を集計した。治療前の有害事象は一覧表を作成したが、解析は行わなかった。
呼吸器又は心血管系に関連する有害事象について、SOC 及び PT 別、MedDRA の標準検索式（SMQ）及び PT 別に、発現数及び発現割合を集計した。
高血圧又は低血圧の有害事象を、年齢、ASA 分類、合併症〔うっ血性心不全、動脈性高血圧、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患、既存の精神障害（例、認知症）、及び胃腸障害〕、及び併用薬（オピオイド系薬剤、降圧薬、及び鎮静作用を有する全ての薬

	物分類）ごとに分析した。MOAA/S スコア最低値（0～1、2～4、5 の分類）及びフェンタニルの使用量によるサブグループ解析を、低血圧、高血圧、徐脈、低酸素/呼吸抑制、及び呼吸性アシドーシスに関連する PT に対し実施した。
治験実施施設	米国（6 施設）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の Follow-up Visit）
公表論文	該当なし

表 2.7.6.20-2　試験スケジュール（全体）

	Day -21 to Day -1	Day 0	Day 1	Day 1 (≥6h post-procedure) (+1 day)	Day 4 (+3 days)
	Screening	Preparation	Treatment Day	Follow-up	Follow-up (phone call)
Informed Consent	X	Bowel preparation as local standard	See next schedule 表 2.7.6.20-3)		
Eligibility criteria/medical and medication history/demographics	X				
Physical examination[a]	X				
ASA Score assessment	X				
Clinical laboratory samples[b]	X			X	
Urine HCG (females)	X				
Oral saliva ethanol screen	X				
Haemodynamics[c]	X			X	
Height	X				
Weight	X				
Supine respiratory rate				X	
Body temperature	X			X	
12-lead ECG	X				
Bowel preparation					
Fast[d]					
Fentanyl administration					
Administration of trial medication					
3-lead ECG telemetry					
Pulse oximetry monitoring/recording					
pCO_2 (capnography) monitoring/recording					
Respiratory rate monitoring/recording					
MOAA/S scale score monitoring/recording					
Pain VAS					
Investigator's satisfaction questionnaire					
Brice questionnaire				X	
Airway management					
Assessment of adverse events	X			X	X
Assessment of concomitant medication	X			X	

ASA = American Society of Anesthesiologists; HCG = human chorionic gonadotropin; ECG = electrocardiogram; pCO_2 = partial pressure of carbon dioxide; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation; VAS = visual analogue scale

a. Screening physical examination included rectal examination, and ASA score.
b. Haematology, serum chemistry.
c. Supine heart rate and systolic and diastolic blood pressure.
d. Fasting was to begin from midnight of the day before dosing (no food).

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 4〕

表 2.7.6.20-3　試験スケジュール（治験薬投与日：Day 1）

Dosing Day (Day 1)																		
Procedures	Pre-dose				Dosing of trial medication[a]	Post-dose												
	within 3 hr	within 30 min	within 15 min	1min pre-dose		1 min	1.5 min	2 min	2.5 min	3 min	5 min	10 min	Every 5 minutes until fully alert					
Review inclusion & exclusion criteria	x																	
Medical & medication histories	x																	
Adverse Events	x																	
Concomitant medication	x																	
Physical examination	x (B)																	
Weight	x (B)																	
Body temperature	x (B)	x									x (post procedure)			x (at fully alert)				x (at discharge)
Clinical laboratory tests	x (B)																	x (at discharge)
3-lead ECG			xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
3-lead ECG documentation in CRF[d]			x	x				x			x	x	x	x	x	x	x	x
12-lead ECG[h]	x (B)					x					x	Every 10 minutes until end of procedure [e]						
Urine pregnancy test	x																	
Ethanol saliva test	x																	
Randomisation	x																	
Haemodynamic parameters (HR[i], BP)[f, g]	x	x	x (B)	x				x			x	x	x	x	x	x	x	x
Normal saline		xx	xx	xx	xx up to 1000 mL administered, if fluid status allowed	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	until end of colonoscopy procedure				
MOAA/S[b]			x (B)			x	x	x	x	x	every minute until fully alert, then every 5 min until discharge							
Respiratory rate[g]			x (B)	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
RR (document in CRF)			x (B)	x				x			x	x	x	x	x	x	x	x
SpO_2 (pulse oximetry)			x (B)	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
SpO_2 [f, g] (documentation in CRF)			x (B)	x				x			x	x	x	x	x	x	x	x

表 2.7.6.20-3　試験スケジュール（治験薬投与日：Day 1）（続き）

Dosing Day (Day 1)																		
Procedures	Pre-dose				Dosing of trial medication[a]	Post-dose												
	within 3 hr	within 30 min	within 15 min	1min pre-dose		1 min	1.5 min	2 min	2.5 min	3 min	5 min	10 min	Every 5 minutes until fully alert					
pCO_2 (capnography)			x (B)	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
pCO_2 (documentation in CRF)			x (B)	x				x			x	x	x	x	x	x	x	x
Airway management assessment			x															
Supplemental oxygen optional (nasal prongs)			xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Fentanyl					x	Supplemental doses q 5-10 min until adequate analgesia or 200 µg maximum dose												
Pain on injection	Learning				x or as soon as possible.													
Drowsiness VAS[c]				x				x			x	x	15		25	35	45	60
Investigator's satisfaction questionnaire																		x (at discharge)

B = baseline values; BP = blood pressure; CRF = case report form; ECG = electrocardiogram; HR = heart rate; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation scale; pCO_2 = partial pressure of carbon dioxide; RR = respiratory rate; SpO_2 = peripheral blood oxygen saturation; VAS = visual analogue scale; x = Single action; Xx = Continuous action

a. Trial medication: Loading dose of randomised trial drug start defined t=0, supplemental doses as per protocol.
b. Colonoscopy started at sufficient sedation (MOAA/S ≤3), duration as necessary (MOAA/S ≤4), at the discretion of the investigator.
c. If possible by patient.
d. Documented by running a strip.
e. After first dose, 5 minutes after dosing and every 10 minutes until the end of the procedure if possible, and also 5 minutes after the end of the procedure.
f. In addition to the times specified above, blood pressure, heart rate and SpO_2 were recorded immediately prior to, and 2 minutes after each additional dose of fentanyl.
g. Vital signs (heart rate, systolic and diastolic blood pressure, respiratory rate and peripheral capillary oxygen saturation) were recorded when an AE with a respiratory or cardiovascular focus had been observed. Additionally, a set of vital signs was recorded and documented in the CRF at the onset time of AEs, if feasible or available.
h. 12-lead ECG also in the case of a clinical event, eg, arrhythmias, where repeated ECG recordings were warranted. Heart rate was also monitored and recorded continuously by using an electronic device.

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 5〕

表 2.7.6.20-4　試験スケジュール（完全覚醒後及びその他の評価）

Procedures	After fully alert							
	5 min.	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.	60 min.	90 min.
MOAA/S	After fully alert every 5 minutes until discharge							
Brice		x (within 10 min.)						

Abbreviations: MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation

Procedures	After procedure
12-lead ECG (single)	5 min after end of procedure
Adverse events	after procedure
Concomitant medication	after procedure
Documentation of airway management	after procedure

Abbreviations: ECG = electrocardiogram
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 6、7〕

2.7.6.20.2　被験者の内訳

本治験における被験者の内訳を表 2.7.6.20-5 に示す。

治験実施計画書に従い、75 名の被験者をレミマゾラム群、ミダゾラム群、又はプラセボ群のいずれかに 2：2：1 の比率で無作為化した。無作為化後に脱落した被験者は、別の被験者を補充しないこととした。しかし、4 名の被験者が追加で登録されたため、登録症例数は 79 名であった。

交代となった 4 名の被験者は以下のとおりであった。

- 無作為に割り付けたが、適格性基準違反（レミマゾラム群：被験者番号[redacted]）及び治療前の重篤な有害事象（ミダゾラム群：被験者番号[redacted]）により治験中止した 2 名について、ITT に含めたが、その他の解析対象集団からは除外した。
- 治験関連の手順を全て完遂したが、IWRS によって誤って非盲検化された 2 名（レミマゾラム群：被験者番号[redacted]、プラセボ群：被験者番号[redacted]）について、安全性解析対象集団、ITT、及び mITT に含めたが、PPS からは除外した。

よって、79 名の被験者が 3 投与群のうち 1 群に無作為化され、安全性解析対象集団は、治験薬未投与の 2 例を除外した 77 名であった（レミマゾラム群：31 名、ミダゾラム群：30 名、プラセボ群：16 名）。安全性解析対象集団の全 77 名が治験薬又はフェンタニルが投与され、全例が治験薬投与期間及び Follow-up visit を完了した。

表 2.7.6.20-5　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

Number of Patients	Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	TOTAL N=77 n (%)
Informed Consent Given	31 (100)	16 (100)	30 (100)	77 (100)
Randomised	31 (100)	16 (100)	30 (100)	77 (100)
Treated (fentanyl or IMP)	31 (100)	16 (100)	30 (100)	77 (100)
Completed Trial Treatment Period	31 (100)	16 (100)	30 (100)	77 (100)
Completed Follow-Up Visit	31 (100)	16 (100)	30 (100)	77 (100)
Early Termination	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

IMP = investigational medicinal product; N = number of patients; n = number of observations
Note: percentages are based on the number of patients randomised.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 9〕

2.7.6.20.3　解析対象

本治験における解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.20-6 に示す。

本治験に登録した 79 名の被験者は全て ITT に含めた。mITT は、ITT のうち少なくとも 1 回以上治験薬の全用量を投与された被験者とし、77 名（97.5%）であった。PPS は、ITT のうち割り付けられた治験薬を治験実施計画書で規定されたスケジュールどおり投与され、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者とした。治験実施計画書からの重大な逸脱は 56 名（70.9%）で、各投与群の割合では、レミマゾラム群（56.3%）はプラセボ群（75.0%）又はミダゾラム群（83.9%）より低かった。

安全性解析対象集団は、割り付けた治験薬をいずれかの用量で投与した全ての被験者とし、77 名（97.5%）であった。Nellcor で得られたバイタルサインを解析するため、副次安全性解析対象集団を設定した。安全性解析対象集団（Nellcor）は、安全性解析対象集団のうち 3 つの変数結果（HR、RR、又は O_2）のいずれかについて使用可能な Nellcor データが得られた被験者で構成した。安全性解析対象集団（Nellcor、HR）、安全性解析対象集団（Nellcor、RR）、及び安全性解析

対象集団（Nellcor、O_2）は、各パラメータについて使用可能な Nellcor データが得られた安全性解析対象集団の被験者で構成した。安全性解析対象集団（Nellcor）は全体で 73 名（92.4%）であり、レミマゾラム群（30 名、93.8%）及びミダゾラム群（30 名、96.8%）の方がプラセボ群（13 名、81.3%）よりも多かった。

表 2.7.6.20-6　解析対象集団（ITT）

	Remimazolam N=32 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=31 n (%)	TOTAL N=79 n (%)
Randomised Patients	32 (100)	16 (100)	31 (100)	79 (100)
Safety Population[a]	31 (96.9)	16 (100)	30 (96.8)	77 (97.5)
Safety Nellcor Population – At least one Parameter usable[b]	30 (93.8)	13 (81.3)	30 (96.8)	73 (92.4)
Safety Nellcor Population – Usable Heart Rate [b1]	29 (90.6)	13 (81.3)	29 (93.5)	71 (89.9)
Safety Nellcor Population – Usable Respiratory Rate[b2]	19 (59.4)	7 (43.8)	18 (58.1)	44 (55.7)
Safety Nellcor Population – Usable Oxygen Saturation[b3]	29 (90.6)	13 (81.3)	30 (96.8)	72 (91.1)
Intent-to-treat Analysis Set[c]	32 (100)	16 (100)	31 (100)	79 (100)
Modified Intent-to-treat Analysis Set[d]	31 (96.9)	16 (100)	30 (96.8)	77 (97.5)
Per-Protocol Analysis Set[e]	18 (56.3)	12 (75.0)	26 (83.9)	56 (70.9)

N = number of patients; n = number of observations
Note: Percentages are based on the total number of patients who were randomised.
[a] The Safety population consisted of all randomised patients who received any amount of trial drug and were analysed as treated.
[b] Safety Nellcor Population consisted of all patients in the Safety population who had usable Nellcor data in at least one parameter.
[b1] Consisted of all patients in the Safety population who had usable heart rate data (Nellcor)
[b2] Consisted of all patients in the Safety population who had usable respiratory rate data (Nellcor)
[b3] Consisted of all patients in the Safety population who had usable oxygen saturation data (Nellcor)
[c] The Intent-to-treat analysis set (ITT) included all patients who were randomised, analysed as randomised.
[d] The Modified Intent-to-treat analysis set (mITT) included all patients in the ITT analysis set who received at least 1 complete dose of trial medication.
[e] The Per-Protocol analysis set (PP) includes all patients from the ITT analysis set who did not have any major protocol deviations.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 11〕

2.7.6.20.4　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 2.7.6.20-7 に示す。

被験者の平均年齢は 62.5 歳であり、投与群間で同程度であった。65 歳未満（46 名、59.7%）の方が 65 歳以上（31 例、40.3%）より多く、投与群間の不均衡はみられなかった。性別は、男性（55.8%）の方が女性（44.2%）よりも多かったが、プラセボ群（男性：75.0%、女性：25.0%）では他の投与群よりも不均衡が大きく、ミダゾラム群（男性：46.7%、女性：53.3%）では男性よりも女性の方が多かった。全体として、大部分が白人（57 名、74.0%）又は黒人/アフリカ系米国人（19 名、24.7%）であり、黒人/アフリカ系米国人の割合はミダゾラム群（33.3%）の方がレミマゾラム群（19.4%）又はプラセボ群（18.8%）よりも高かった。

平均身長は投与群間で同程度であった。平均体重も投与群間で同程度であり、正常と考えられる体重より重く、平均体重はレミマゾラム群で 91.0 kg、プラセボ群で 94.0 kg、ミダゾラム群で 87.9 kg であった。平均 BMI は全体で 30.8 kg/m^2 であり、投与群間で差異はなかった。

表 2.7.6.20-7　主な人口統計学及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Sample Characteristics or Category	Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	TOTAL N=77 n (%)
Age (years)	N	31	16	30	77
	Mean	63.1	63.0	61.5	62.5
	Std. Deviation	8.65	8.37	10.60	9.32
	Minimum	47	49	42	42
	Lower quartile	57.0	55.5	53.0	56.0
	Median	64.0	63.0	62.5	63.0
	Upper quartile	69.0	68.0	69.0	69.0
	Maximum	84	79	81	84
Age group	Age <65 years	18 (58.1)	9 (56.3)	19 (63.3)	46 (59.7)
	Age ≥65 years	13 (41.9)	7 (43.8)	11 (36.7)	31 (40.3)
Gender	Male	17 (54.8)	12 (75.0)	14 (46.7)	43 (55.8)
	Female	14 (45.2)	4 (25.0)	16 (53.3)	34 (44.2)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not Hispanic or Latino	31 (100)	16 (100)	30 (100)	77 (100)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.3)
	Black or African American	6 (19.4)	3 (18.8)	10 (33.3)	19 (24.7)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	White	25 (80.6)	13 (81.3)	19 (63.3)	57 (74.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Height (cm)	N	31	16	30	77
	Mean	171.1	171.8	168.4	170.2
	Std. Deviation	10.07	7.72	10.32	9.72
	Minimum	147	158	152	147
	Lower quartile	163.0	166.0	162.0	163.0
	Median	172.0	172.0	168.0	170.0
	Upper quartile	180.0	178.0	172.0	180.0
	Maximum	185	183	195	195
Weight (kg)	N	31	16	30	77
	Mean	91.0	94.0	87.9	90.4
	Std. Deviation	28.14	26.11	23.91	25.90
	Minimum	58	59	57	57
	Lower quartile	72.2	81.4	70.5	72.0
	Median	82.0	88.4	80.1	84.0
	Upper quartile	112.7	100.1	98.0	99.5
	Maximum	170	167	155	170
BMI (kg/m^2)	N	31	16	30	77
	Mean	30.9	30.8	30.8	30.8
	Std. Deviation	8.28	5.53	6.75	7.11
	Minimum	22	23	23	22
	Lower quartile	24.1	27.4	25.4	25.4
	Median	28.6	28.9	30.3	28.9
	Upper quartile	35.7	35.1	33.8	33.9
	Maximum	55	40	53	55

BMI = body mass index; N = number of patients; n = number of observations; Std. = standard
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 12〕

安全性解析対象集団における ASA-PS 分類を表 2.7.6.20-8 に示す。

本治験に登録した被験者はいずれも ASA 分類は III 又は IV であり、ASA 分類 III は 40 名（51.9%）、ASA 分類 IV は 37 名（48.1%）とほぼ同一であった。レミマゾラム群及びミダゾラム群においては、ASA 分類両スコアにそれぞれよく分布しており、プラセボ群は ASA 分類 III（56.3%）の方が ASA 分類 IV（43.8%）より多かった。

表 2.7.6.20-8　ASA-PS 分類（安全性解析対象集団）

ASA Status	Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	TOTAL N=77 n (%)
I Healthy person	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
II Mild systemic disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
III Severe systemic disease	16 (51.6)	9 (56.3)	15 (50.0)	40 (51.9)
IV Severe systemic disease that is constant threat to life	15 (48.4)	7 (43.8)	15 (50.0)	37 (48.1)
V A moribund person who is not expected to survive without the operation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VI Declared brain-dead person whose organs are being removed for donor purposes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ASA-PS = American Society of Anesthesiologists – Physical Status; N = number of patients; n = number of observations
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 13〕

2.7.6.20.5　有効性

(1)　主要評価項目

大腸内視鏡検査/治療における鎮静の成功率を表 2.7.6.20-9 に示す。

ITT における成功率は、レミマゾラム群では大部分（27 名、84.4%）が成功基準を満たしたのに対し、プラセボ群ではなし（0 名、0.0%）、ミダゾラム群ではわずか（4 名、12.9%）であった。成功基準に従って大腸内視鏡検査/治療を完了できなかったレミマゾラム群 5 名（15.6%）における不成功の理由は、鎮静作用に対する救済処置薬の使用（3 名、9.4%）、規定タイムウィンドウ内の追加投与の超過（3 名、9.4%）、大腸内視鏡検査/治療未完了（1 名、3.1%）であった。

全投与群で最も多く報告された不成功の理由は、鎮静作用に対する救済処置薬の使用及び規定タイムウィンドウ内の追加投与の超過であり、全体でそれぞれ 43 名（54.4%）であった。プラセボ群では全ての被験者（16 名、100.0%）が鎮静作用に対する救済処置薬を使用した。ミダゾラム群の不成功例 27 名（87.1%）においては、鎮静作用に対する救済処置薬の使用が 24 名（77.4%）、さらに、規定タイムウィンドウ内の追加投与の超過が 26 名（83.9%）であり、不成功の理由は複数あった。

表 2.7.6.20-9　大腸内視鏡検査/治療における鎮静の成功率（ITT）

Number of Patients	Remimazolam N=32 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=31 n (%)	TOTAL N=79 n (%)
Success	27 (84.4)	0 (0.0)	4 (12.9)	31 (39.2)
Failure	5 (15.6)	16 (100.0)	27 (87.1)	48 (60.8)
Reasons for failure:				
Rescue sedative medication taken	3 (9.4)	16 (100.0)	24 (77.4)	43 (54.4)
Too many doses within the pre-defined time window	3 (9.4)	14 (87.5)	26 (83.9)	43 (54.4)
Procedure not completed	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (2.5)

N = number of patients; n = number of observations
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 14〕

フェンタニル使用例のサブグループ解析では、フェンタニル 100 μg 未満のサブグループとフェンタニル 100～150 μg のサブグループの比較は、2 つのサブグループの被検者数にバラツキがあったため、解釈が困難であった。大部分の被験者（68/79 名）は、フェンタニル 100 μg 未満の投

与であり、その内訳は、レミマゾラム群 29/32 名、プラセボ群 12/16 名、ミダゾラム群 27/31 名であった。このサブグループの、大腸内視鏡検査/治療における鎮静の成功率は、レミマゾラム群 86.2%、プラセボ群 0.0%、ミダゾラム群 14.8%であり、主解析とほぼ同程度であった。フェンタニル 100～150 μg のサブグループ 8 名においては、レミマゾラム群 2 例が成功、プラセボ群の 4 名及びミダゾラム群 2 名が不成功であった。

ASA 分類（III 及び IV）のサブグループ解析では、ASA 分類 III は 42 名、ASA 分類 IV は 37 名であった。レミマゾラム群の成功例 27 名は、ASA 分類 III サブグループ（13 名）と ASA 分類 IV サブグループ（14 名）に均一に分布した。ミダゾラム群の成功例 4 名については、ASA 分類 IV は 3 名、ASA 分類 III は 1 名であった。プラセボ群は全て、不成功であった。

(2) 副次評価項目

1) フェンタニルの使用量

フェンタニルの使用量（連続変数及びカテゴリ）を表 2.7.6.20-10 に示す。

ITT では、フェンタニルの平均総使用量は、レミマゾラム群で 59.7 μg であり、プラセボ群 67.2 μg 及びミダゾラム群 66.7 μg よりも少なかった。

大部分の被験者がフェンタニル投与量 100 μg 未満（68 名、86.1%）であり、その被験者割合は、レミマゾラム群（29 名、90.6%）及びミダゾラム群（27 名、87.1%）の方がプラセボ群（12 名、75.0%）よりも高かった。

フェンタニル使用量における投与群間の平均差は、レミマゾラム群とプラセボ群間に-7.51 μg（95%信頼区間 : -22.15～7.13）、レミマゾラム群とミダゾラム群間に-6.99 μg（95%信頼区間 : -19.17～5.19）であった。

表 2.7.6.20-10 フェンタニルの使用量（ITT）

Sample Characteristics or Category	Remimazolam N=32	Placebo N=16	Midazolam N=31	TOTAL N=79
Total Dose of Fentanyl (μg)				
N	31	16	30	77
Mean	59.7	67.2	66.7	64.0
Std. Deviation	15.38	21.83	31.03	23.82
Minimum	50	50	50	50
Median	50.0	50.0	50.0	50.0
Maximum	100	100	200	200
95% CI: Lower bound	54.04	55.55	55.08	58.55
95% CI: Upper bound	65.32	78.82	78.25	69.37
Fentanyl strata				
Missing	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (2.5)
<100 μg	29 (90.6)	12 (75.0)	27 (87.1)	68 (86.1)
100 – 150 μg	2 (6.3)	4 (25.0)	2 (6.5)	8 (10.1)
>150 – 200 μg	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.3)
>200 μg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CI = confidence interval; N = number of patients; n = number of observations
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 15〕

2) 大腸内視鏡検査/治療開始までの時間

治験薬初回投与から大腸内視鏡検査/治療開始までの時間を表 2.7.6.20-11 に示す。

ITT において、検査/治療開始までの時間（中央値）は、レミマゾラム群（5.0 分、95%信頼区間：

4.0～5.0）の方が、プラセボ群（18.3 分、95%信頼区間：17.0～20.0）又はミダゾラム群（19.0 分、95%信頼区間未確定）よりも短かった。

表 2.7.6.20-11　治験薬初回投与から大腸内視鏡検査/治療開始までの時間（分）（ITT）

Sample Characteristic	Remimazolam N=32	Placebo N=16	Midazolam N=31	TOTAL N=79
N	31	16	30	77
Mean	8.0	20.0	18.6	14.6
Std. Deviation	7.76	4.54	4.88	8.21
Minimum	2	16	5	2
Lower Quartile	4.0	17.5	19.0	5.0
Median	5.0	18.3	19.0	18.0
Upper Quartile	8.0	21.0	19.0	19.0
Maximum	39	35	31	39
N	31	16	30	-
Median[a]	5.0	18.3	19.0	-
95% CI: Lower limit	4.0	17.0	-	-
95% CI: Upper limit	5.0	20.0	-	-
25th Percentile[a]	4.0	17.5	19.0	-
95% CI: Lower limit	4.0	15.5	13.0	-
95% CI: Upper limit	5.0	18.0	19.0	-
75th Percentile[a]	8.0	21.0	19.0	-
95% CI: Lower limit	5.0	18.0	19.0	-
95% CI: Upper limit	17.0	25.0	20.0	-

CI = confidence interval; N = number of patients; n = number of observations; Std. = standard
[a] Statistics taken from Kaplan-Meier analysis. Patients who did not reach the endpoint are excluded from this analysis.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 16〕

3)　ピーク鎮静までの時間

治験薬初回投与からピーク鎮静までの時間（MOAA/S スコアが治験薬又はフェンタニルの追加投与を行うまでの間で、最初に最も低値を示すまでの時間）を表 2.7.6.20-12 に示す。

治験薬又はフェンタニルの初回追加投与前に MOAA/S スコア 3 に到達しなかった被験者は、MOAA/S の最終評価時点又は初回追加投与時のいずれか早い時点で打ち切りとした。

ITT において、ピーク鎮静までの時間（中央値）は、レミマゾラム群は 3.0 分（95%信頼区間：3.0～3.6）であった。プラセボ群及びミダゾラム群では、被験者の半数以上は打ち切りとなり、ピーク鎮静までの時間（中央値）は確定できなかった。

表 2.7.6.20-12　治験薬初回投与からピーク鎮静までの時間（分）（ITT）

	Remimazolam N=32	Placebo N=16	Midazolam N=31
Number of patients in analysis	31	16	30
Median[a]	3.0	-	-
95% CI: Lower limit	3.0	-	-
95% CI: Upper limit	3.6	-	-
25th Percentile[a]	2.5	-	-
95% CI: Lower limit	2.5	-	-
95% CI: Upper limit	3.0	-	-
75th Percentile[a]	-	-	-
95% CI: Lower limit	3.3	-	-
95% CI: Upper limit	-	-	-

CI = confidence interval; N = number of patients; n = number of observations
[a] Statistics taken from Kaplan-Meier analysis. Patients who did not reach the endpoint were censored at last observation.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 17〕

4)　完全覚醒までの時間

大腸内視鏡検査/治療終了後から完全覚醒までの時間（MOAA/S スコアが最初に連続 3 回で 5 となるまでの時間）を表 2.7.6.20-13 に示す。

早期中止又は治験終了時に未覚醒の被験者は、最終評価時点を打ち切りとした。

ITT において、大腸内視鏡検査/治療終了後から完全覚醒までの時間（中央値）は、レミマゾラム群で 3.0 分（95%信頼区間：2.0～4.0）、プラセボ群で 5.3 分（95%信頼区間：4.0～12.0）、ミダゾラム群で 7.0 分（95%信頼区間：4.0～12.0）であった。

表 2.7.6.20-13　大腸内視鏡検査/治療終了後から完全覚醒までの時間（分）（ITT）

	Remimazolam N=32	Placebo N=16	Midazolam N=31
Number of patients in the analysis	31	16	30
Median[a]	3.0	5.3	7.0
95% CI: Lower limit	2.0	4.0	4.0
95% CI: Upper limit	4.0	12.0	12.0
25th Percentile[a]	2.0	4.0	3.0
95% CI: Lower limit	1.1	2.0	2.0
95% CI: Upper limit	2.2	5.1	4.1
75th Percentile[a]	4.1	16.0	17.0
95% CI: Lower limit	3.0	5.3	10.0
95% CI: Upper limit	5.0	18.0	21.0

CI = confidence interval; N = number of patients; n = number of observations
[a] Statistics taken from Kaplan-Meier analysis. Patients who did not reach the endpoint are censored at last observation.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 18〕

治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与後から完全覚醒までの時間を表 2.7.6.20-14 に示す。

治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与後から完全覚醒までの時間（中央値）は、レミマゾラム群（11.0 分、95%信頼区間：8.8～12.0）の方がプラセボ群（18.0 分、95%信頼区間：14.0～25.0）及びミダゾラム群（18.8 分、95%信頼区間：15.0～26.0）よりも短かった。

表 2.7.6.20-14　治験薬又は鎮静作用に対する救済処置薬の最終投与後から完全覚醒までの時間（分）（ITT）

	Remimazolam N=32	Placebo N=16	Midazolam N=31
Number of patients in the analysis	31	16	30
Median[a]	11.0	18.0	18.8
95% CI: Lower limit	8.8	14.0	15.0
95% CI: Upper limit	12.0	25.0	26.0
25th Percentile[a]	8.6	14.0	13.1
95% CI: Lower limit	6.8	10.0	10.0
95% CI: Upper limit	10.2	16.1	15.0
75th Percentile[a]	14.0	26.5	27.0
95% CI: Lower limit	11.1	18.0	21.0
95% CI: Upper limit	16.0	32.1	34.1

CI = confidence interval; N = number of patients; n = number of observations
[a] Statistics taken from Kaplan-Meier analysis. Patients who did not reach the endpoint are censored at last observation.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 19〕

5)　MOAA/S スコア

時点ごとの MOAA/S スコア（0～5 で評価）を表 2.7.6.20-15 に示す。

ITT において、治験薬投与開始の 15 分前は、全ての被験者は覚醒しており MOAA/S スコア 5 であった。治験薬投与 1.5 分後は、レミマゾラム群の 9 名（29.0%）が MOAA/S スコア 3 以下であり、大腸内視鏡検査/治療を開始するのに十分な鎮静であった。これに対して、プラセボ群又はミダゾラム群では MOAA/S スコア 3 以下を達成した被験者はいなかったが、ミダゾラム群 1 名（3.3%）が MOAA/S スコア 4 となった。

大腸内視鏡検査/治療までの平均時間は、レミマゾラム群で治験薬投与開始後 8 分であり（表 2.7.6.20-11 参照）、この時点で、レミマゾラム群では 32 名中 21 名が MOAA/S スコア 3 以下であったのに対し、プラセボ群では 16 名中 1 名、ミダゾラム群では 31 名中 2 名であった。

大腸内視鏡検査/治療までの平均時間は、ミダゾラム群で治験薬投与開始後 18.6 分であり、プラセボ群（20 分）と同程度であった（表 2.7.6.20-11 参照）。治験薬投与開始 19 分後は、MOAA/S スコア 3 以下の被験者はレミマゾラム群で 32 名中 3 名であり、この時点までに、レミマゾラム群の多くの被験者は既に大腸内視鏡検査/治療を完了しており、レミマゾラム投与を中止し、MOAA/S スコア 5 の被験者数は 10 分前後から着実に増加し始めた。プラセボ群及びミダゾラム群では、治験薬投与開始 19 分後の MOAA/S スコア 3 以下となった被験者数は、それぞれ 16 名中 12 名及び 31 名中 21 名であった。

26～30 分後までに、レミマゾラム群の大部分が MOAA/S スコア 5 に回復したのに対し（16 名中 14 名、87.5%）、プラセボ群では 16 名中 5 名（31.3%）、ミダゾラム群では 27 名中 9 名（33.3%）が MOAA/S スコア 5 であった。ミダゾラム群ではこのレベルの覚醒は 46～50 分後まで認められず、この時点で MOAA/S スコア 5 であったのはミダゾラム群で 18 名中 16 名（88.9%）、プラセボ群で 11 名中 9 名（81.8%）であった。

治験期間中、MOAA/S スコア 0～1 がミダゾラム群 1 名でみられ、治験薬投与後 26～55 分で MOAA/S スコア 0 であった。MOAA/S スコア 2 はレミマゾラム群 2 名及びプラセボ群 2 名においてみられたが、ミダゾラム群では 7 名にみられた。

表 2.7.6.20-15　時点ごとの MOAA/S スコア（ITT）

Time point	MOAA/S Score	Remimazolam N=32 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=31 n (%)	Total N=79 n (%)
15 min pre-dose	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	31 (100.0)	16 (100.0)	30 (100.0)	77 (100.0)
	Total	31 (100.0)	16 (100.0)	30 (100.0)	77 (100.0)
1.5 min post-dose	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	9 (29.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (11.7)
	4	9 (29.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	10 (13.0)
	5	13 (41.9)	16 (100.0)	29 (96.7)	58 (75.3)
	Total	31 (100.0)	16 (100.0)	30 (100.0)	77 (100.0)
8 min post-dose	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (2.6)
	3	20 (64.5)	1 (6.3)	1 (3.3)	22 (28.6)
	4	7 (22.6)	0 (0.0)	4 (13.3)	11 (14.3)
	5	3 (9.7)	15 (93.8)	24 (80.0)	42 (54.5)
	Total	31 (100.0)	16 (100.0)	30 (100.0)	77 (100.0)
19 min post-dose	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.4)
	3	3 (23.1)	12 (75.0)	19 (63.3)	34 (57.6)
	4	4 (30.8)	1 (6.3)	8 (26.7)	13 (22.0)
	5	6 (46.2)	3 (18.8)	1 (3.3)	10 (16.9)
	Total	13 (100.0)	16 (100.0)	30 (100.0)	59 (100.0)
Last score in 5-min window: 26-30 min	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (1.7)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
	3	2 (12.5)	4 (25.0)	8 (29.6)	14 (23.7)
	4	0 (0.0)	6 (37.5)	9 (33.3)	15 (25.4)
	5	14 (87.5)	5 (31.3)	9 (33.3)	28 (47.5)
	Total	16 (100.0)	16 (100.0)	27 (100.0)	59 (100.0)

N = number of patients; n = number of observations
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 20〕

6)　大腸内視鏡検査/治療中の記憶

完全覚醒基準合致後 10 分以内及び Follow-up Visit［Day 4（+3/-1 日）］における修正 Brice 質問票を用いた大腸内視鏡検査/治療中の記憶の評価を表 2.7.6.20-16 及び表 2.7.6.20-17 に示す。

大腸内視鏡検査/治療当日の完全覚醒後において、大腸内視鏡検査/治療開始前の最後の記憶から終了後の最初の記憶までの期間に、何か記憶しているかを被験者に質問した。ITT において、検査/治療を記憶している被験者割合は、レミマゾラム群（6 名、18.8%）とプラセボ群（3 名、18.8%）で同程度であったが、ミダゾラム群（3 名、9.7%）は低かった。さらに、検査/治療中に見た夢を覚えていた被験者は、レミマゾラム群では 2 名（6.3%）であったのに対し、プラセボ群では認められず、ミダゾラム群では 5 名（16.1%）であった。

Follow-up Visit 時において、検査/治療中についてどのくらい記憶していたか（「全くない」を 0、「全て覚えている」10 として評価）を被験者に質問した。ITT において、平均スコアは、レミマ

ゾラム群（2.2）とプラセボ群（1.8）で同程度であり、ミダゾラム群（1.1）は低く、レミマゾラム群とプラセボ群の平均差は 0.41（95%信頼区間：-1.35～2.18）であった。鎮静に関する被験者の満足度（平均）は、プラセボ群で 9.3 からミダゾラム群で 9.9 までと、投与群間で同程度であり、レミマゾラム群とプラセボ群の平均差は 0.33（95%信頼区間：-0.29～0.95）であった。

大部分の被験者〔全体で 74 名（93.7%）〕では検査/治療翌日に好ましくない事象は認められず、腸内ガス（レミマゾラム群）、疲労感及び傾眠（プラセボ群）、疲労感（ミダゾラム群）の好ましくない事象が各投与群で 1 名にみられた。

表 2.7.6.20-16　大腸内視鏡検査/治療当日及び Follow-up 時の修正 Brice 質問票スコア（ITT）

Parameter	Sample Characteristics	Remimazolam N=32	Placebo N=16	Midazolam N=31	Total N=79
TREATMENT DAY					
Remember anything	Missing	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (2.5)
	Yes	6 (18.8)	3 (18.8)	3 (9.7)	12 (15.2)
	No	25 (78.1)	13 (81.3)	27 (87.1)	65 (82.3)
	Total	32 (100.0)	16 (100.0)	31 (100.0)	79 (100.0)
Remember dreaming	Missing	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (2.5)
	Yes	2 (6.3)	0 (0.0)	5 (16.1)	7 (8.9)
	No	29 (90.6)	16 (100.0)	25 (80.6)	70 (88.6)
	Total	32 (100.0)	16 (100.0)	31 (100.0)	79 (100.0)
FOLLOWING DAY					
How much of the procedure remembered	N	31	16	30	77
	Mean	2.2	1.8	1.1	1.7
	Std. Deviation	3.16	3.54	2.06	2.88
	Minimum	0	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Maximum	10	10	8	10
	95% CI: Lower bound	1.07	-0.08	0.33	1.05
	95% CI: Upper bound	3.38	3.70	1.87	2.35
How satisfied with the sedation	N	31	16	30	77
	Mean	9.6	9.3	9.9	9.7
	Std. Deviation	1.08	1.54	0.43	1.02
	Minimum	5	5	8	5
	Median	10.0	10.0	10.0	10.0
	Maximum	10	10	10	10
	95% CI: Lower bound	9.25	8.49	9.70	9.43
	95% CI: Upper bound	10.04	10.13	10.03	9.89
Untoward effects the day after the procedure	Missing	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (2.5)
	Yes	1 (3.1)	1 (6.3)	1 (3.2)	3 (3.8)
	No	30 (93.8)	15 (93.8)	29 (93.5)	74 (93.7)
	Total	32 (100.0)	16 (100.0)	31 (100.0)	79 (100.0)

CI = confidence interval; N = number of patients; n = number of observations; Std. = standard
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 21〕

表 2.7.6.20-17　Follow-up 時の修正 Brice 質問票スコアの解析（ITT）

Time Point	Comparison	Mean difference between treatments	95% Confidence Interval Lower Limit	Upper Limit
How much of the procedure remembered	Remimazolam vs Placebo	0.41	-1.35	2.18
	Remimazolam vs Midazolam	1.13	-0.34	2.59
How satisfied with the sedation	Remimazolam vs Placebo	0.33	-0.29	0.95
	Remimazolam vs Midazolam	-0.22	-0.74	0.30

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 22〕

7)　眠気の VAS

時点ごとの眠気の VAS の比較を表 2.7.6.20-18 に示す。

治験薬投与前及び投与後 1 時間までの各評価時点において、被験者が眠気の VAS（「全くない」を 0、「考えられる最悪の眠気」を 100 として評価）を用いて評価した。VAS による評価を完遂できなかった被験者は 100 とみなした。

ITT において、治験薬投与前の眠気の平均スコアは、プラセボ群の 10.6 からレミマゾラム群の 13.1 までと、投与群間で同程度であった。眠気の平均スコアの差は治験薬投与 2 分後でみられ、

レミマゾラム群が 78.1 であったのに対し、プラセボ群は 13.1、ミダゾラム群は 25.9 であった。

レミマゾラム群では、治験薬投与 10 分後に眠気スコアのピーク（84.9）を認めたのに対し、同時点でプラセボ群は 19.5、ミダゾラム群は 54.5 であった。レミマゾラム群の眠気スコアは、次の評価時点である治験薬投与 15 分後に低下し始めた（平均スコア 62.5）。プラセボ群では治験薬投与 25 分後に眠気スコアのピーク（89.1）を認めた。ミダゾラム群では治験薬投与 25 分後に眠気スコアのピーク（93.4）を認め、レミマゾラム群のピークスコアよりも高かった。

レミマゾラム群とプラセボ群の眠気スコアの平均差は、治験薬投与後 15 分まで正数であったが、治験薬投与 25 分後以降、各時点におけるレミマゾラム群とプラセボ群の平均差は負数となり、この期間におけるプラセボ群の眠気の程度がより大きいことが示された。

表 2.7.6.20-18　時点ごとの眠気の VAS の比較（ITT）

Time Point	Sample Characteristics or Category	Remimazolam N=32	Placebo N=16	Midazolam N=31	Total N=79
Pre-dose	N	31	16	30	77
	Mean	13.1	10.6	12.0	12.1
	Std. Deviation	15.14	14.08	9.80	12.93
	Minimum	0	0	0	0
	Median	9.0	4.5	8.5	8.0
	Maximum	62	48	36	62
	95% CI: Lower bound	7.51	3.06	8.37	9.21
	95% CI: Upper bound	18.62	18.07	15.69	15.08
2 minutes post-dose	N	31	16	29	76
	Mean	78.1	13.1	25.9	44.5
	Std. Deviation	36.81	13.75	14.45	38.30
	Minimum	2	0	0	0
	Median	100.0	8.0	25.0	29.0
	Maximum	100	51	56	100
	95% CI: Lower bound	64.56	5.80	20.43	35.75
	95% CI: Upper bound	91.57	20.45	31.43	53.25
5 minutes post-dose	N	31	16	29	76
	Mean	84.6	16.6	40.7	53.5
	Std. Deviation	33.03	14.36	24.52	38.16
	Minimum	2	0	0	0
	Median	100.0	13.5	37.0	40.0
	Maximum	100	50	100	100
	95% CI: Lower bound	72.50	8.91	31.40	44.82
	95% CI: Upper bound	96.73	24.22	50.05	62.26
10 minutes post-dose	N	31	16	28	75
	Mean	84.9	19.5	54.5	59.6
	Std. Deviation	31.53	17.27	26.69	36.72
	Minimum	1	0	13	0
	Median	100.0	14.0	53.5	58.0
	Maximum	100	49	100	100
	95% CI: Lower bound	73.31	10.30	44.12	51.12
	95% CI: Upper bound	96.44	28.70	64.81	68.02
15 minutes post-dose	N	28	16	29	73
	Mean	62.5	42.3	69.1	60.7
	Std. Deviation	35.29	37.95	23.11	32.85
	Minimum	0	0	28	0
	Median	62.5	34.5	69.0	61.0
	Maximum	100	100	100	100
	95% CI: Lower bound	48.78	22.09	60.28	53.01
	95% CI: Upper bound	76.15	62.53	77.86	68.34

表 2.7.6.20-18　時点ごとの眠気の VAS の比較（ITT）（続き）

Time Point	Sample Characteristics or Category	Remimazolam N=32	Placebo N=16	Midazolam N=31	Total N=79
25 minutes post-dose	N	15	16	29	60
	Mean	33.8	89.1	93.4	77.4
	Std. Deviation	36.55	26.99	16.93	35.84
	Minimum	0	0	41	0
	Median	21.0	100.0	100.0	100.0
	Maximum	100	100	100	100
	95% CI: Lower bound	13.56	74.68	87.01	68.11
	95% CI: Upper bound	54.04	103.44	99.89	86.63
35 minutes post-dose	N	13	12	22	47
	Mean	22.0	70.7	76.1	59.7
	Std. Deviation	30.24	34.02	35.10	40.49
	Minimum	0	0	2	0
	Median	10.0	82.5	100.0	65.0
	Maximum	100	100	100	100
	95% CI: Lower bound	3.73	49.05	60.53	47.86
	95% CI: Upper bound	40.27	92.29	91.65	71.63
45 minutes post-dose	N	6	9	14	29
	Mean	43.2	46.9	62.1	53.4
	Std. Deviation	47.13	41.78	37.60	40.32
	Minimum	0	0	6	0
	Median	29.5	30.0	62.0	41.0
	Maximum	100	100	100	100
	95% CI: Lower bound	-6.29	14.78	40.36	38.11
	95% CI: Upper bound	92.62	79.00	83.78	68.78
60 minutes post-dose	N	5	5	6	16
	Mean	19.6	36.8	34.2	30.4
	Std. Deviation	26.55	45.93	36.49	35.39
	Minimum	0	0	3	0
	Median	2.0	13.0	24.0	14.0
	Maximum	56	100	100	100
	95% CI: Lower bound	-13.36	-20.23	-4.13	11.58
	95% CI: Upper bound	52.56	93.83	72.46	49.30

CI = confidence interval; N = number of patients; Std. = standard
Note: 0 = None; 100 = Worst imaginable
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 23〕

8)　大腸内視鏡検査/治療中のフルマゼニルの使用

ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬のフルマゼニルは、いずれの投与群においても使用されなかった。

9)　鎮静薬に対する治験担当医師の満足度

退室時に、NRS を用いて治験担当医師に質問した鎮静薬に対する満足度（0 は満足を示さず、10 は満足を示す）を表 2.7.6.20-19 に示す。

満足度の平均スコアは、レミマゾラム群は 9.1、ミダゾラム群は 9.4 であり、プラセボ群は 7.5 と低かった。レミマゾラム群及びミダゾラム群では、大部分の治験担当医師がスコア 10 の満足度を評価し（それぞれ 84.4%及び 90.3%）、プラセボ群は 75.0%であった。

投与群間の比較では、レミマゾラム群とプラセボ群の平均差は 1.63（95%信頼区間：-0.17～3.43）であった。

表 2.7.6.20-19　退室時における鎮静薬に対する治験担当医師の満足度（ITT）

Sample Characteristics or Category	Remimazolam N=32	Placebo N=16	Midazolam N=31	Total N=79
N	31	16	30	77
Mean	9.1	7.5	9.4	8.9
Std. Deviation	2.47	4.47	2.28	2.98
Minimum	0	0	1	0
Median	10.0	10.0	10.0	10.0
Maximum	10	10	10	10
95% CI: Lower bound	8.22	5.12	8.55	8.22
95% CI: Upper bound	10.04	9.88	10.25	9.57
Missing	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (2.5)
0 (No satisfaction)	1 (3.1)	4 (25.0)	0 (0.0)	5 (6.3)
1	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	2 (2.5)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
7	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
8	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
9	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
10 (Full satisfaction)	27 (84.4)	12 (75.0)	28 (90.3)	67 (84.8)
Total	32 (100.0)	16 (100.0)	31 (100.0)	79 (100.0)

CI = confidence interval; N = number of patients; Std. = standard
Note: 0 = No satisfaction; 10 = Full satisfaction
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6)］Table 24〕

2.7.6.20.6　薬物動態

母集団薬物動態モデルのパラメータを表 2.7.6.20-20 に、副次パラメータを表 2.7.6.20-21 に示す。

被験者 31 名から血漿中 CNS7056 濃度 124 点が得られた。これらの被験者は、年齢 47～84 歳、体重 57.9～170.2 kg、女性 14 名、男性 17 名、ASA 分類 III 16 名、ASA 分類 IV 15 名であった。使用可能な PK データを全て PK 解析に使用したところ、1 名の被験者の CNS7056 薬物濃度がモデルを歪める結果になったため、このサンプルは除外した。このため、最終的なモデルには CNS7056 薬物濃度 123 点を使用した。

全データセット、限定データセットを用いてそれぞれ 4 モデルずつ、計 8 モデルを検討した。予測に反し、赤池情報量基準（AIC）はベースモデルの選択の決定因子ではなかった。限定データセットに選択されたモデルは、通常は AIC 最小モデルが主要候補であるものの、実際には AIC が最大となった。検討の結果、収束しないモデル、負の typical clearance value（tvCl）のモデル、tvCl の分散が非常に大きいモデルがあったことから、これらの問題を回避するモデルを選択した。収束の質、主要パラメータの推定、及び分散に基づいて、乗法誤差モデルによる 1 コンパートメントモデル（1M123 QRPEM）を選択した。このベースモデルの主要パラメータの推定値及び要約統計量を表 2.7.6.20-20 に示す。PK パラメータの副次推定値は、用量が固定されていないため $t_{1/2}$ の推定値に限定し、$t_{1/2}$ を 12.13 min と仮定した副次パラメータの推定値を表 2.7.6.20-21 に示す。ブートストラップ分析は、このベースモデルが頑健であり、ベースモデルデータセットからの被験者の選択又は除外に依存しないことを示した。

表 2.7.6.20-20　母集団薬物動態モデルのパラメータ

Analyte	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI
CNS 7056	Model 1M123 QRPEM						
	tvV	21160.6	mL	3322.048	15.70	14582.03	27739.17
	tvCl	72546.5	mL/hr	5116.542	7.05	62414.34	82678.66
	stedv0	0.459498		0.052492	11.42	0.35555	0.563446

CNS7056-015 Model 1M123 QRPEM
Parameter indicates the model parameter being estimated. tvV is the typical value for volume of distribution. tvCl is the typical value for clearance. stdev0 is a measure of the overall model error, which is reported as the intrasubject variability. Estimate is the model's estimate for the parameter. Units are the unit of measure applicable to the estimate. Stderr is the standard error estimate. CV% is the coefficient of variation of the Estimate expressed as a percentage. 2.5% CI and 97.5% CI are the 2.5% confident interval limits.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6)］Table 25〕

表 2.7.6.20-21　母集団薬物動態モデルの副次パラメータ

Analyte	Parameter	Estimate	Units	Stderr	CV%	2.5% CI	97.5% CI
CNS 7056	Model 1M123 QRPEM						
	K_e	3.42838	1/hr	0.622773	18.17	2.195118	4.661642
	K_{e_hl}	0.202179	hr	0.036726	18.17	0.129451	0.274907

CNS7056-015 Model 1M123 QRPEM
Secondary indicates the secondary parameter being estimated. K_e is the elimination rate constant. K_{e_hl} is the terminal half-life for elimination. Estimate is the model's estimate for the parameter. Units are the unit of measure applicable to the estimate. Stderr is the standard error estimate. CV% is the coefficient of variation of the estimate expressed as a percentage. 2.5% CI and 97.5% CI are the 2.5% confident interval limits.
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6)］Table 26〕

モデルに共変量のいずれかを含めることによって、構築したモデルの分散を有意に減少させることができるかどうかを決定するために検定した。共変量は、性別、体重、年齢、血清クレアチニン、及び ASA 分類を含めた。本検定では、セントラルコンパートメントからの V 又は Cl のいずれかのモデルに含まれる基準を満たした共変量は同定されなかった。

2.7.6.20.7　安全性

(1)　治験薬の曝露

治験薬の曝露を表 2.7.6.20-22 に示す。

レミマゾラム群における治験薬の追加投与回数は、他の投与群より少なかった。レミマゾラム群 6 名（19.4%）は追加投与を不要としたが、プラセボ群及びミダゾラム群の被験者はいずれも 1 回以上の追加投与を必要とした。全体として、追加投与 3 回未満であったのは、レミマゾラム群は半数以上（22/31 名）であったのに対し、プラセボ群では 0/16 名、ミダゾラム群では 3/30 名であり、ミダゾラム群においては大部分の被験者（25/30 名、83.3%）は 3 回の追加投与を必要とし、2 名は 4 回以上を必要とした（それぞれ、5 回及び 10 回）。治験薬投与量の分析においては、治験薬の平均総投与量は、レミマゾラム群は 9.03 mg であったのに対し、ミダゾラム群では 2.56 mg であった。

フェンタニルの追加投与を必要とする被験者数においても、レミマゾラム群の方がミダゾラム群及びプラセボ群よりも少なかった。追加投与が不要であったのは、レミマゾラム群は 25 名（80.6%）であったのに対し、プラセボ群では 10 名（62.5%）、ミダゾラム群では 22 名（73.3%）であった。フェンタニルの追加投与 1 回を必要とする被験者数は、レミマゾラム群 4 名（12.9%）、プラセボ群 3 名（18.8%）、ミダゾラム群 5 名（16.7%）、と同程度であったが、フェンタニルの追

加投与 2 回以上を必要とした被験者割合は、プラセボ群（3 名、18.8%）がレミマゾラム群（2 名、6.5%）又はミダゾラム群（3 名、10.0%）より高かった。フェンタニルの平均総投与量は、レミマゾラム群は 59.68 μg、ミダゾラム群は 67.19 μg、プラセボ群は 66.67 μg であった。

鎮静作用に対する救済処置薬の投与回数は、投与群間で著しく異なっていた。レミマゾラム群では、大部分の被験者（28 名、90.3%）は鎮静作用に対する救済処置薬が不要であった。これに対してミダゾラム群においては、鎮静作用に対する救済処置薬が不要なのは 6 名（20.0%）であり、鎮静作用に対する救済処置薬を 1 回投与したのは 21 名（70.0%）、4 回以上の鎮静作用に対する救済処置薬を必要とした被験者はなかった。プラセボ群においては、全ての被験者が鎮静作用に対する救済処置薬を必要とし、大部分（16 名中 14 名）が 1～3 回の投与を必要とした。

表 2.7.6.20-22　治験薬の曝露（安全性解析対象集団）

Parameter		Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	Total N=77 n (%)
Number of Doses of IMP	1	6 (19.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.8)
	2	11 (35.5)	0 (0.0)	2 (6.7)	13 (16.9)
	3	5 (16.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	6 (7.8)
	4	4 (12.9)	0 (0.0)	25 (83.3)	29 (37.7)
	5	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	6	4 (12.9)	15 (93.8)	1 (3.3)	20 (26.0)
	8	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
	11	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.3)
Number of Top Up Doses of IMP	0	6 (19.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.8)
	1	11 (35.5)	0 (0.0)	2 (6.7)	13 (16.9)
	2	5 (16.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	6 (7.8)
	3	4 (12.9)	0 (0.0)	25 (83.3)	29 (37.7)
	4	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	5	4 (12.9)	15 (93.8)	1 (3.3)	20 (26.0)
	7	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
	10	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.3)
Number of Doses of Fentanyl	1	25 (80.6)	10 (62.5)	22 (73.3)	57 (74.0)
	2	4 (12.9)	3 (18.8)	5 (16.7)	12 (15.6)
	3	2 (6.5)	3 (18.8)	2 (6.7)	7 (9.1)
	8	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.3)
Number of Top Up Doses of Fentanyl	0	25 (80.6)	10 (62.5)	22 (73.3)	57 (74.0)
	1	4 (12.9)	3 (18.8)	5 (16.7)	12 (15.6)
	2	2 (6.5)	3 (18.8)	2 (6.7)	7 (9.1)
	7	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.3)
Number of Doses of Sedative Rescue Medication	0	28 (90.3)	0 (0.0)	6 (20.0)	34 (44.2)
	1	0 (0.0)	7 (43.8)	21 (70.0)	28 (36.4)
	2	0 (0.0)	5 (31.3)	2 (6.7)	7 (9.1)
	3	1 (3.2)	2 (12.5)	1 (3.3)	4 (5.2)
	4	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
	5	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	8	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	11	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

表 2.7.6.20-22　治験薬の曝露（安全性解析対象集団）（続き）

Parameter		Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	Total N=77 n (%)
Number of Doses of IMP or Rescue Medication	1	6 (19.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.8)
	2	11 (35.5)	0 (0.0)	2 (6.7)	13 (16.9)
	3	5 (16.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	6 (7.8)
	4	4 (12.9)	0 (0.0)	1 (3.3)	5 (6.5)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (70.0)	21 (27.3)
	6	1 (3.2)	0 (0.0)	3 (10.0)	4 (5.2)
	7	0 (0.0)	7 (43.8)	1 (3.3)	8 (10.4)
	8	1 (3.2)	5 (31.3)	0 (0.0)	6 (7.8)
	9	1 (3.2)	2 (12.5)	0 (0.0)	3 (3.9)
	10	1 (3.2)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
	11	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.3)
	14	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	17	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Total Amount of IMP Given (mL)	N	31	16	30	77
	Mean	3.61	6.47	2.56	3.79
	Std. Deviation	1.482	0.991	0.680	1.833
	Minimum	2.0	3.5	1.5	1.5
	Lower Quartile	3.00	6.00	2.50	2.50
	Median	3.00	7.00	2.50	3.00
	Upper Quartile	4.50	7.00	2.50	5.00
	Maximum	7.0	7.0	5.7	7.0
Total Amount of IMP Given (mg)	N	31	16	30	77
	Mean	9.03	0.00	2.56	4.63
	Std. Deviation	3.704	0.000	0.680	4.439
	Minimum	5.0	0.0	1.5	0.0
	Lower Quartile	7.50	0.00	2.50	2.50
	Median	7.50	0.00	2.50	2.50
	Upper Quartile	11.25	0.00	2.50	7.50
	Maximum	17.5	0.0	5.7	17.5
Total Amount of Midazolam Rescue Medication Given (mg)	N	31	16	30	77
	Mean	2.48	7.22	4.75	4.35
	Std. Deviation	10.178	2.503	3.557	7.083
	Minimum	0.0	2.0	0.0	0.0
	Lower Quartile	0.00	5.00	2.50	0.00
	Median	0.00	7.50	5.00	4.50
	Upper Quartile	0.00	10.00	5.00	7.00
	Maximum	55.0	10.0	17.5	55.0

表 2.7.6.20-22　治験薬の曝露（安全性解析対象集団）（続き）

Parameter		Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	Total N=77 n (%)
Total Dose of Midazolam – All Doses (mg)	N	31	16	30	77
	Mean	2.48	7.22	7.31	5.35
	Std. Deviation	10.178	2.503	3.543	7.247
	Minimum	0.0	2.0	1.5	0.0
	Lower Quartile	0.00	5.00	5.70	0.00
	Median	0.00	7.50	7.50	5.00
	Upper Quartile	0.00	10.00	7.50	7.50
	Maximum	55.0	10.0	20.0	55.0
Total Amount of Fentanyl Given - All doses (μg)	N	31	16	30	77
	Mean	59.68	67.19	66.67	63.96
	Std. Deviation	15.380	21.830	31.026	23.819
	Minimum	50.0	50.0	50.0	50.0
	Lower Quartile	50.00	50.00	50.00	50.00
	Median	50.00	50.00	50.00	50.00
	Upper Quartile	75.00	87.50	75.00	75.00
	Maximum	100.0	100.0	200.0	200.0

IMP = investigational medicinal product; N = number of patients; n = number of observations; Std. = standard
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 27〕

(2)　有害事象

1)　有害事象

投与群別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.20-23 に示す。

安全性解析対象集団の 77 名中、1 件以上の有害事象が発現したのは 69 名（89.6%）であった。TEAE は 67 名（87.0%）で、合計 143 件発現した。

TEAE の発現例数は、レミマゾラム群（28 名、90.3%）とミダゾラム群（26 名、86.7%）で同程度であり、プラセボ群（13 名、81.3%）は少なかった。ミダゾラム群 1 名（3.3%）に重篤な TEAE（中等度の貧血）が発現し、他の重篤な TEAE は認められなかったが、ミダゾラム群 1 名が治験薬投与前の重篤な有害事象により脱落した。ミダゾラム群 1 名（3.3%）において、TEAE（軽度の呼吸性アシドーシス）の発現により治験中止に至った。

表 2.7.6.20-23　投与群別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

Number of Patients	Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	Total N=77 n (%)
All Adverse Events	28 (90.3%)	13 (81.3%)	28 (93.3%)	69 (89.6%)
TEAEs	28 (90.3%)	13 (81.3%)	26 (86.7%)	67 (87.0%)
Serious TEAEs	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	1 (1.3%)
TEAEs Leading to Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
TEAEs Leading to Withdrawal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	1 (1.3%)
Related TEAEs	3 (9.7%)	2 (12.5%)	2 (6.7%)	7 (9.1%)

N = number of patients; n = number of observations; TEAE = treatment emergent adverse event
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 28〕

治療下で発現した有害事象の発現割合を表 2.7.6.20-24 に示す。

TEAE の発現件数は、レミマゾラム群（58 件）とミダゾラム群（55 件）で同程度であり、プラセボ群（30 件）では少なかった。ただし、プラセボ群の被験者数は、レミマゾラム群及びミダゾ

ラム群の被験者数の約半分であった。

表 2.7.6.20-24　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）

	Remimazolam N=58	Placebo N=30	Midazolam N=55	Total N=143
TEAEs	58 (100.0%)	30 (100.0%)	55 (100.0%)	143 (100.0%)
Serious TEAEs	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.7%)
TEAEs Leading to Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
TEAEs Leading to Drug Withdrawal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.7%)
Related TEAEs	4 (6.9%)	3 (10.0%)	3 (5.5%)	10 (7.0%)

Note: The frequencies and percentages are given on a per event basis. (N=Total number of Events).
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 14.3.1.1.2〕

治療下で発現した有害事象の発現割合を表 2.7.6.20-25 に示す。

SOC 別で最も発現割合が高い TEAE は、全体で血管障害（63 名、81.8%）であり、投与群間で同程度であった。このうち、PT 別で発現割合が高かったのは低血圧と高血圧であった。低血圧は全体で 46 名（59.7%）であり、プラセボ群（11 名、68.8%）の方がレミマゾラム群（18 名、58.1%）又はミダゾラム群（17 名、56.7%）よりも発現割合が高かった。他には、拡張期高血圧、拡張期低血圧、収縮期高血圧がみられた。

血管障害以外では、呼吸性アシドーシス（pCO_2 45 mmHg 超と定義）が最も発現割合が高く（16 名、20.8%）、発現割合は投与群間で異なり、プラセボ群 2 名（12.5%）、レミマゾラム群 6 名（19.4%）、ミダゾラム群 8 名（26.7%）であった。

心臓障害は全体で 7 名（9.1%）に認められ、レミマゾラム群の発現割合（1 名、3.2%）は、プラセボ群（2 名、12.5%）又はミダゾラム群（4 名、13.3%）よりも低かった。その内訳の PT 別では、徐脈（6 名、7.8%）及び頻脈（2 名、2.6%）であった。

表 2.7.6.20-25　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	Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	Total N=77 n (%)
Any Treatment-Emergent Adverse Events	28 (90.3)	13 (81.3)	26 (86.7)	67 (87.0)
Vascular disorders（血管障害）	26 (83.9)	13 (81.3)	24 (80.0)	63 (81.8)
Hypotension（低血圧）	18 (58.1)	11 (68.8)	17 (56.7)	46 (59.7)
Hypertension（高血圧）	13 (41.9)	6 (37.5)	13 (43.3)	32 (41.6)
Diastolic hypertension（拡張期高血圧）	3 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
Diastolic hypotension（拡張期低血圧）	1 (3.2)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
Systolic hypertension（収縮期高血圧）	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	6 (19.4)	2 (12.5)	8 (26.7)	16 (20.8)
Respiratory acidosis（呼吸性アシドーシス）	6 (19.4)	2 (12.5)	8 (26.7)	16 (20.8)
Cardiac disorders（心臓障害）	1 (3.2)	2 (12.5)	4 (13.3)	7 (9.1)
Bradycardia（徐脈）	1 (3.2)	1 (6.3)	4 (13.3)	6 (7.8)
Tachycardia（頻脈）	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Investigations（臨床検査）	2 (6.5)	1 (6.3)	2 (6.7)	5 (6.5)
Respiratory rate decreased（呼吸数減少）	1 (3.2)	1 (6.3)	2 (6.7)	4 (5.2)
Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Blood pressure increased（血圧上昇）	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.3)
Anaemia（貧血）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.3)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of observations; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: The denominator for the percentages is the number of patients in each treatment group. At each level of summarisation, a patient is counted only once.
MedDRA version 18.0 was used for the reporting of adverse events.
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 29〕

治験薬との関連性が否定できない TEAE を表 2.7.6.20-26 に示す。

治験薬との関連性が否定できない TEAE は計 10 件であり、レミマゾラム群 3 名（9.7%）に 4 件、プラセボ群 2 名（12.5%）に 3 件、ミダゾラム群 2 名（6.7%）に 3 件であった。その内訳は、低血圧 4 名、呼吸性アシドーシス 3 名、拡張期高血圧 1 名であった。これらの結果から、大部分の血管障害は治験薬に関連したものではないと考えられた。

血管障害における治験薬との関連性は「関連なし/おそらく関連なし」が最も多く、58 名（75.3%）であった。同様に、呼吸性アシドーシス 16 名のうち、治験薬との関連性は「関連なし/おそらく関連なし」が最も多かった（13 名）。心臓障害（徐脈及び頻脈）においては、治験薬との関連性はいずれも「関連なし/おそらく関連なし」であった。

表 2.7.6.20-26　治験薬との関連性が否定できない治療下で発現した有害事象
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	Total N=77 n (%)
Any related TEAEs	3 (9.7)	2 (12.5)	2 (6.7)	7 (9.1)
Vascular disorders（血管障害）	2 (6.5)	2 (12.5)	1 (3.3)	5 (6.5)
Hypotension（低血圧）	1 (3.2)	2 (12.5)	1 (3.3)	4 (5.2)
Diastolic hypertension（拡張期高血圧）	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (3.9)
Respiratory acidosis（呼吸性アシドーシス）	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (3.9)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of observations; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: The denominator for the percentages is the number of patients in each treatment group. At each level of summarisation, a patient is counted only once.
MedDRA version 18.0 was used for the reporting of adverse events.
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 30〕

2)　呼吸器及び心血管系に関連する有害事象、薬物乱用に関連するとされている有害事象

MedDRA の標準検索式（SMQ）を用いた、呼吸器又は心血管系に関連する治療下で発現した有害事象を表 2.7.6.20-27 に示す。

呼吸器又は心血管系に関連する TEAE のうち、全体で発現割合が最も高かった事象は、低血圧（SMQ）48 名（62.3%）であり、プラセボ群 12 名（75.0%）、レミマゾラム群 19 名（61.3%）、ミダゾラム群 17 名（56.7%）と、プラセボ群が最も高かった。

高血圧（SMQ）の発現割合は、全体で 35 名（45.5%）であり、レミマゾラム群 16 名（51.6%）、プラセボ群 6 名（37.5%）、ミダゾラム群 13 名（43.3%）と、レミマゾラム群が最も高かった。

低 SpO_2/呼吸抑制（SMQ）の発現割合は、全体で 20 名（26.0%）であり、ミダゾラム群（10 名、33.3%）は、レミマゾラム群（7 名、22.6%）又はプラセボ群（3 名、18.8%）よりも高かった。本 SMQ に該当する TEAE の大部分は呼吸性アシドーシス（pCO_2 45 mmHg 超と定義）であり、全体で 16 名（20.8%）だった。

徐脈（SMQ）の発現割合は高くなかったが、ミダゾラム群（4 名、13.3%）は、レミマゾラム群（1 名、3.2%）又はプラセボ群（1 名、6.3%）よりも高かった。

鎮静の延長（SMQ）を発現したのは、全体で 2 名（2.6%）であり、いずれもプラセボ群で発現した頻脈であった。

呼吸器又は心血管系に関連する TEAE のうち、治験薬との関連性が否定できない TEAE は少なく、低血圧 4 名（5.2%）、呼吸性アシドーシス 3 名（3.9%）、拡張期高血圧 1 名（1.3%）であった。

呼吸器又は心血管系に関連する TEAE の発現時期については、検査/治療当日（61 名、79.2%）の方が検査/治療翌日（23 名、29.9%）よりも高かった。検査/治療翌日において発現割合が最も高い TEAE は、高血圧（SMQ）（16 名、20.8%）であり、検査/治療当日（18 名、23.4%）よりもわずかに低かった。対照的に、低血圧（SMQ）は、検査/治療翌日（6 名、7.8%）の方が、検査/治療当日（46 名、59.7%）よりも少なかった。低 SpO_2/呼吸抑制（SMQ）は、検査/治療翌日には発現しなかった。

呼吸器又は心血管系以外に関連する TEAE については、頻繁には発現せず、貧血 1 名（重篤な有害事象）及び上気道感染症 1 名に限定された。

薬物乱用との関連が知られている薬剤に関連した TEAE（多幸症に関連する事象、注意力障害、認知障害、気分障害、及び精神運動障害を示す自覚症状、解離性又は精神病性の事象など）は認められなかった。

表 2.7.6.20-27　呼吸器又は心血管系に関連する治療下で発現した有害事象（SMQ、PT 別）（安全性解析対象集団）

Standardised MedDRA Query Preferred Term	Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	Total N=77 n (%)
Any Treatment Emergent Adverse Events	28 (90.3)	13 (81.3)	26 (86.7)	67 (87.0)
Hypotension	19 (61.3)	12 (75.0)	17 (56.7)	48 (62.3)
Hypotension（低血圧）	18 (58.1)	11 (68.8)	17 (56.7)	46 (59.7)
Diastolic hypotension（拡張期低血圧）	1 (3.2)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
Hypertension	16 (51.6)	6 (37.5)	13 (43.3)	35 (45.5)
Hypertension（高血圧）	13 (41.9)	6 (37.5)	13 (43.3)	32 (41.6)
Diastolic hypertension（拡張期高血圧）	3 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
Systolic hypertension（収縮期高血圧）	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
Blood pressure diastolic increased（拡張期血圧上昇）	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Blood pressure increased（血圧上昇）	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Blood pressure systolic increased（収縮期血圧上昇）	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
Low oxygen saturation/ Respiratory depression	7 (22.6)	3 (18.8)	10 (33.3)	20 (26.0)
Respiratory acidosis（呼吸性アシドーシス）	6 (19.4)	2 (12.5)	8 (26.7)	16 (20.8)
Respiratory rate decreased（呼吸数減少）	1 (3.2)	1 (6.3)	2 (6.7)	4 (5.2)
Bradycardia	1 (3.2)	1 (6.3)	4 (13.3)	6 (7.8)
Bradycardia（徐脈）	1 (3.2)	1 (6.3)	4 (13.3)	6 (7.8)
Prolonged sedation	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.6)
Tachycardia（頻脈）	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (2.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of observations; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: The denominator for the percentages is the number of patients in each treatment group. At each level of summarisation, a patient is counted only once.
MedDRA version 18.0 was used for the reporting of adverse events.
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 31〕

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

治験期間中に発現した他の重篤な有害事象が 2 名に 2 件認められた。

被験者番号[redacted]：ミダゾラム群において、重篤な TEAE の貧血（中等度）を発現し、入院を要した。本事象は治験薬との関連性は「おそらく関連なし」と判断された。

被験者番号[redacted]：ミダゾラム群に割り付けられ、重篤な有害事象の狭心症（高度）を発現し、入院を要した。しかし、この有害事象は治療前に発現したため、治療下で発現した重篤な有害事象ではなかった。

c) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象とは、治験薬の減量又は中止に至った事象、SOC「臨床検査」の事象、併用薬を必要とした事象とした。

治験薬投与中止に至った有害事象は 1 名で認め、ミダゾラム群において大腸内視鏡検査/治療の間に非重篤な呼吸性アシドーシス（軽度）を発現し、被験者の安全性確保のために、ミダゾラム投与を中止した。

その他の重要な有害事象を以下に示す。

- レミマゾラム群において、重要な有害事象が 3 名（6 件）にみられた。その内訳は、SOC「臨床検査」が 5 件であり、1 名において呼吸数低下 1 件、1 名において血圧上昇 1 件、収縮期血圧上昇 1 件、及び拡張期血圧上昇 2 件であった。他には、1 名において上気道感染 1 件を認め、被験者が治験に組み入れられた時点でも持続しており、併用薬を使用した。6 件全てにおいて、治験薬との関連性は「関連なし」と判断された。
- プラセボ群において、重要な有害事象が 2 名（3 件）にみられた。3 件とも SOC「臨床検査」であり、1 名において呼吸数低下 2 件が発現し、いずれも治験薬との関連性は「おそらく関連なし」と判断され、1 名において低血圧 1 件が発現し、治験薬との関連性はあるかもしれないと判断された。また、低血圧に対し併用薬を使用した。
- ミダゾラム群において、重要な有害事象が 5 名（5 件）にみられ、重篤な有害事象の貧血（中等度）を発現した被験者、治験薬投与中止に至った非重篤な呼吸性アシドーシス（軽度）を発現した被験者が含まれた。SOC「臨床検査」では、3 名に各 1 件の有害事象が発現し、呼吸数減少 2 名 2 件、低血圧 1 名 1 件を認めた。

(3) バイタルサイン

バイタルサインにおける基準値範囲外の発現割合を表 2.7.6.20-28 に示す。

ベースライン（治験薬投与前 3 時間以内）の心拍数（平均値）は 72.8 bpm であり、投与群間で差は認められなかった。治験薬投与 1 分前の心拍数の平均変化量は、レミマゾラム群及びプラセボ群でベースラインより約 2 bpm 高かったが、ミダゾラム群では変化がなかった。治験薬投与 2 分後の心拍数（平均値）は、レミマゾラム群ではベースラインに対し 5.6 bpm とわずかに増加したが、プラセボ群及びミダゾラム群では治験薬投与 1 分前の値と同程度にとどまった。治験薬投

与 15 分後の心拍数（平均値）は、レミマゾラム群ではベースラインよりも 2.5 bpm 高く、治験薬投与 1 分前の値と同程度であり、プラセボ群ではベースラインよりも 5.4 bpm 高く、ミダゾラム群ではベースラインよりも 1.5 bpm 低かった。それ以降の 5 分ごとの測定では、レミマゾラム群の心拍数（平均値）はほとんど変化がなかったが、被験者の多くが完全覚醒し、測定した被験者数が少なくなるにつれて、いくらかの変化がみられ、他の 2 投与群の結果も同様であった。基準値範囲外（20%以上減少）が全体で 5 名（6.5%）認め、その内訳はレミマゾラム群 1 名（3.2%）、プラセボ群 1 名（6.3%）、ミダゾラム群 3 名（10.0%）であり、心拍数 40 bpm 未満はみられなかった。

ベースライン（治験薬投与前 3 時間以内）の収縮期血圧（平均値）は 135.2 mmHg であり、投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。治験薬投与 1 分前では、各投与群の収縮期血圧（平均値）はベースラインと比較して変化がなかった。レミマゾラム群の収縮期血圧（平均値）は、治験薬投与 2 分後で 9.1 mmHg、5 分後で 17.5 mmHg、10 分後で 17.3 mmHg 低下した。それ以降の 5 分ごとの測定においては、2 回目の測定でベースラインよりも約 10 mmHg 低い比較的一定した収縮期血圧（平均値）がみられたが、3 回目（投与後 25 分）の測定までに、ベースラインからの平均変化量は-2.8 mmHg に低下した。プラセボ群では、治験薬投与 20 分後に同様の収縮期血圧（平均値）の低下が発現した。ミダゾラム群では、収縮期血圧（平均値）の低下がレミマゾラム群よりも顕著であり、治験薬投与 30 分後では 24.7 mmHg、35 分後では 32.6 mmHg の低下を示した（17/30 名）。基準値範囲外（20%以上低下）の発現割合は、レミマゾラム群（17 名、54.8%）の方が、プラセボ群（7 名、43.8%）又はミダゾラム群（14 名、46.7%）より高かった。20%以上上昇の発現割合は、プラセボ群（4 名、25.0%）の方が、レミマゾラム群（5 名、16.1%）又はミダゾラム群（1 名、3.3%）よりも高かった。
ベースライン（治験薬投与前 3 時間以内）の拡張期血圧（平均値）は 76.0 mmHg であり、投与群間に差は認められなかった。拡張期血圧（平均値）の変化は収縮期血圧よりも顕著でなかった。レミマゾラム群における、拡張期血圧（平均値）の最大変化（10%以上で観察された時点）は、治験薬投与 5 分後の 5.5 mmHg 減少であった。基準値範囲外（20%以上低下）の発現割合は、レミマゾラム群（41.9%）の方が、プラセボ群（50.0%）又はミダゾラム群（50.0%）よりも低かった。20%以上上昇の発現割合は、レミマゾラム群（51.6%）の方が、プラセボ群（37.5%）又はミダゾラム群（33.3%）よりも高かった。

ベースライン（治験薬投与前 15 分以内）の呼吸数（平均値）は 14.6 回/分であり、投与群間に差は認められなかった。治験薬投与 2 分後の呼吸数（平均値）は、レミマゾラム群で 0.7 回/分、ミダゾラム群で 0.6 回/分減少したが、プラセボ群では 1.0 回/分のわずかな増加が認められた。治験薬投与 5 分後までに、レミマゾラム群 0.7 回/分、プラセボ群 0.9 回/分、ミダゾラム群 0.3 回/分のベースラインからのわずかな増加が認められた。それ以降の測定では、増加傾向は認められなかった。基準値範囲外（20%以上低下）の発現割合は、ミダゾラム群（60.0%）に比べてレミマゾラム群（45.2%）及びプラセボ群（37.5%）で低かった。

ベースライン（治験薬投与前 15 分以内）の SpO_2（平均値）は 98.6%であり、投与群間に差は認められなかった。SpO_2（平均値）は観察期間中ほとんど変化しなかった。基準値範囲外（90%

未満）は、レミマゾラム群 1 名（3.2%）、ミダゾラム群 1 名（3.3%）であった。

ベースライン時の pCO_2 は 35.8 であり、投与群間に差は認められなかった。治験薬投与 2 分後には、各投与群で pCO_2 はわずかに増加した。治験薬投与 5 分後にはさらに増加し、ベースラインからの変化量は、レミマゾラム群 3.9、プラセボ群 1.7、ミダゾラム群 4.2 であった。レミマゾラム群では、治験薬投与 10 分後から pCO_2 が低下し始めたが、プラセボ群及びミダゾラム群ではさらに増加し、投与 20 分後のベースラインからの変化は、プラセボ群 3.9、ミダゾラム群 6.1（最大増加）であった。プラセボ群の最大増加は、治験薬投与 30 分後の 5.1 であった。

表 2.7.6.20-28　バイタルサインにおける基準値範囲外の発現割合（安全性解析対象集団）

	Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	Total N=77 n (%)
Heart Rate (bpm) Percent Change ≥20 (Drop)	1 (3.2)	1 (6.3)	3 (10.0)	5 (6.5)
Heart Rate (bpm) <40	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Systolic Blood Pressure (mmHg) Percent Change ≥20 (Fall)	17 (54.8)	7 (43.8)	14 (46.7)	38 (49.4)
Systolic Blood Pressure (mmHg) Increase Percent Change ≥20 (Increase)	5 (16.1)	4 (25.0)	1 (3.3)	10 (13.0)
Systolic Blood Pressure (mmHg) ≤80	0 (0.0)	1 (6.3)	4 (13.3)	5 (6.5)
Systolic Blood Pressure (mmHg) ≥180	5 (16.1)	1 (6.3)	2 (6.7)	8 (10.4)
Diastolic Pressure (mmHg) Percent Change ≥20 (Fall)	13 (41.9)	8 (50.0)	15 (50.0)	36 (46.8)
Diastolic Blood Pressure (mmHg) Increase Percent Change ≥20 (Increase)	16 (51.6)	6 (37.5)	10 (33.3)	32 (41.6)
Diastolic Blood Pressure (mmHg) ≤40	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (10.0)	6 (7.8)
Diastolic Blood Pressure (mmHg) ≥100	4 (12.9)	2 (12.5)	3 (10.0)	9 (11.7)
Respiratory Rate (breaths/min) <8	1 (3.2)	1 (6.3)	2 (6.7)	4 (5.2)
Oxygen Saturation (%) <90	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (2.6)

N = number of patients; n = number of observations
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 33〕

SpO_2 の曲線下面積を表 2.7.6.20-29 に示す。

治験薬初回投与 1 分前から完全覚醒までの SpO_2 曲線下面積（平均値）は、レミマゾラム群で 1700.4 であり、プラセボ群（3468.7）及びミダゾラム群（3420.1）よりも著しく低かった。これは、プラセボ群及びミダゾラム群に比べて、レミマゾラム群は完全覚醒までの時間がより短いことを反映していると考えられた。治験薬初回投与から 20 分までの SpO_2 曲線下面積は、全体で平均 1960.5 であり、投与群間で顕著な差はなかった。

表 2.7.6.20-29　SpO_2 の曲線下面積（安全性解析対象集団）

Parameter	Sample Characteristic or Category	Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	Total N=77 n (%)
AUC of SpO_2 Between 1 minute Before First Dose of IMP and Fully Alert (%×min)	N	31	15	30	76
	Mean	1700.4	3468.7	3420.1	2728.3
	Std. Deviation	1076.72	936.20	1192.19	1383.73
	Minimum	918	2390	1427	918
	Lower quartile	985.3	2496.0	2500.0	1492.3
	Median	1478.5	3399.0	3175.0	2498.0
	Upper quartile	1932.3	4425.0	4180.0	3886.3
	Maximum	5400	4950	7277	7277
AUC of SpO_2 Between First Dose of IMP and 20 minutes (%×min)	N	31	16	30	77
	Mean	1952.8	1970.9	1963.0	1960.5
	Std. Deviation	45.58	29.26	61.68	49.91
	Minimum	1838	1913	1695	1695
	Lower quartile	1930.2	1944.3	1942.3	1938.3
	Median	1960.7	1976.8	1991.0	1980.0
	Upper quartile	1992.5	1998.0	2000.0	1997.5
	Maximum	2000	2000	2000	2000

AUC = area under the curve; IMP = investigational medicinal product; N = number of patients; n = number of observations; SpO_2 = blood oxygen saturation; Std. = standard
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 34〕

経皮的 pCO_2 の曲線下面積を表 2.7.6.20-30 に示す。

治験薬初回投与から完全覚醒までの pCO_2 曲線下面積（平均値）は、レミマゾラム群で 601.5 であったのに対し、プラセボ群では 1363.3、ミダゾラム群では 1430.5 であり、この差はレミマゾラム群では完全覚醒までの時間がより短いことを反映していると考えられた。治験薬初回投与から 20 分までの pCO_2 曲線下面積は、全体で平均 785.9 であり、投与群間でほとんど差がなかった。

表 2.7.6.20-30　経皮的 pCO_2 の曲線下面積（安全性解析対象集団）

Parameter	Sample Characteristic or Category	Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	Total N=77 n (%)
AUC of CO_2 (mmHg) Between First Dose of IMP and Fully Alert (%×min)	N	31	14	29	74
	Mean	601.5	1363.3	1430.5	1070.5
	Std. Deviation	351.40	381.51	584.52	607.49
	Minimum	122	828	72	72
	Lower quartile	385.2	1006.2	990.2	585.5
	Median	571.0	1447.9	1422.3	946.2
	Upper quartile	724.0	1666.7	1752.7	1557.3
	Maximum	1977	1919	2996	2996
AUC of CO_2 (mmHg) Between First Dose of IMP and 20 min (%×min)	N	31	14	29	74
	Mean	778.6	758.3	807.1	785.9
	Std. Deviation	177.27	103.77	183.48	167.61
	Minimum	122	559	20	20
	Lower quartile	748.3	697.0	754.7	742.7
	Median	793.3	747.6	808.0	796.1
	Upper quartile	866.5	853.3	874.8	869.8
	Maximum	1050	887	1104	1104

AUC = area under the curve; IMP = investigational medicinal product; N = number of patients; n = number of observations; CO_2 = carbon dioxide; Std. = standard
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 35〕

(4) バイタルサイン（連続モニタリング）

電子デバイス（Nellcor、Covidien）を用いて、心拍数、呼吸数、及び SpO_2 を連続的にモニタリングした。

各パラメータにおける、治験薬投与後の最低値についての要約統計量を表 2.7.6.20-31 に示す。

最低心拍数（平均値）は、レミマゾラム群（62.8 bpm）の方が、プラセボ群（66.4 bpm）又はミダゾラム群（65.3 bpm）より低かった。最低呼吸数（平均値）は投与群間で同程度であり、レミマゾラム群 12.1 回/分、プラセボ群 12.0 回/分、ミダゾラム群 12.3 回/分であった。最低 SpO_2（平均値）は、レミマゾラム群 93.2%、プラセボ群 90.2%、ミダゾラム群 92.5%であった。

表 2.7.6.20-31 バイタルサインの連続モニタリングにおける最低値
〔安全性解析対象集団（Nellcor）〕

Parameter	Sample Characteristic	Remimazolam	Placebo	Midazolam	Total
Heart Rate (bpm)	N	29	13	29	71
	Mean	62.8	66.4	65.3	64.5
	Std. Deviation	12.84	8.29	13.27	12.26
	Minimum	36	56	45	36
	Lower quartile	54.0	60.0	55.0	56.0
	Median	64.0	67.0	66.0	64.0
	Upper quartile	70.0	72.0	72.0	71.0
	Maximum	100	83	94	100
Respiratory Rate (breaths per minute)	N	19	7	18	44
	Mean	12.1	12.0	12.3	12.2
	Std. Deviation	3.02	1.83	3.40	2.97
	Minimum	7	10	7	7
	Lower quartile	10.0	11.0	10.0	10.0
	Median	12.0	11.0	12.0	12.0
	Upper quartile	14.0	14.0	15.0	14.0
	Maximum	17	15	19	19
Oxygen Saturation (%)	N	29	13	30	72
	Mean	93.2	90.2	92.5	92.4
	Std. Deviation	5.49	9.97	7.28	7.17
	Minimum	78	59	71	59
	Lower quartile	93.0	91.0	89.0	90.0
	Median	95.0	93.0	94.0	94.0
	Upper quartile	97.0	95.0	98.0	97.0
	Maximum	99	97	100	100

N = number of patients; n = number of observations; Std. = standard
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 36〕

観察期間に発現した基準値範囲外の事象〔低酸素症（SpO_2 90%未満）、徐脈（心拍数 40 bpm 未満）、心拍数減少（ベースラインから 20%超低下）、及び呼吸抑制（呼吸数 8 回/分未満）〕の発現割合を表 2.7.6.20-32 に示す。また、これら事象ごとの基準値範囲外の持続時間を表 2.7.6.20-33 に示す。

Nellcor データによる心拍数減少の発現割合は全体で 14.1%であり、ミダゾラム群（24.1%）の方が、レミマゾラム群（6.9%）又はプラセボ群（7.7%）よりも高かった。これらの事象の平均持続時間は、レミマゾラム群（25.6 秒）とミダゾラム群（30.0 秒）で同程度であった。プラセボ群は 142.0 秒であったが、これは 1 件の事象であった。レミマゾラム群 1 名（3.4%）で徐脈を発現した。

Nellcor データによる呼吸抑制の発現割合は、レミマゾラム群（10.5%）とミダゾラム群（11.1%）は同程度で、両群においてそれぞれ 2 名（2 件）で発現したが、これらの事象の平均持続時間は、ミダゾラム群（20.5 秒）よりもレミマゾラム群（59.0 秒）の方が長かった。プラセボ群からは、呼吸抑制は検出されなかった。

Nellcor データによる低酸素症の発現割合は、レミマゾラム群（20.7%）とプラセボ群（23.1%）は同程度であったが、ミダゾラム群（33.3%）は高かった。発現件数においても、ミダゾラム群（35 件）の方が、レミマゾラム群（23 件）又はプラセボ群（8 件）よりも多かった。これらの事象の平均持続時間は、これらの低酸素事象の平均期間は、ミダゾラム群（80.0 秒）の方がレミマゾラム群（15.7 秒）又はプラセボ群（25.3 秒）よりも長かった。

表 2.7.6.20-32　バイタルサインの連続モニタリングにおける基準値範囲外の発現割合
〔安全性解析対象集団（Nellcor）〕

Parameter	Remimazolam	Placebo	Midazolam	Total
Bradycardia and Heart Rate Decreased				
Population N	29	13	29	71
Any TEAEs	2 (6.9%)	1 (7.7%)	7 (24.1%)	10 (14.1%)
Heart rate decreased	2 (6.9%)	1 (7.7%)	7 (24.1%)	10 (14.1%)
Bradycardia	1 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Respiratory Depression				
Population N	19	7	18	44
Any TEAEs	2 (10.5%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)	4 (9.1%)
Respiratory depression	2 (10.5%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)	4 (9.1%)
Hypoxia				
Population N	29	13	30	72
Any TEAEs	6 (20.7%)	3 (23.1%)	10 (33.3%)	19 (26.4%)
Hypoxia	6 (20.7%)	3 (23.1%)	10 (33.3%)	19 (26.4%)

N = number of patients; n = number of observations; TEAE = treatment-emergent adverse event
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 37〕

表 2.7.6.20-33　事象ごとの基準値範囲外の持続時間〔安全性解析対象集団（Nellcor）〕

Parameter	Sample Characteristic or Category	Remimazolam	Placebo	Midazolam	Total
Heart Rate Decreased (sec)	Population N	29	13	29	71
	N subjects	2	1	7	10
	N episodes	8	1	117	126
	Mean	25.6	142.0	30.0	30.6
	Std. Deviation	16.13	142	93.14	90.37
	Minimum	4	142.0	1	1
	Lower quartile	15.5	142.0	2.0	2.0
	Median	24.5	142.0	7.0	8.0
	Upper quartile	31.5	142	19.0	21.0
	Maximum	58	1	609	609
Respiratory Depression (sec)	Population N	19	7	18	44
	N subjects	2	0	2	4
	N episodes	2	0	2	4
	Mean	59.0	-	20.5	39.8
	Std. Deviation	59.40	-	21.92	42.78
	Minimum	17	-	5	5
	Lower quartile	17.0	-	5.0	11.0
	Median	59.0	-	20.5	26.5
	Upper quartile	101.0	-	36.0	68.5
	Maximum	101	-	36	101
Hypoxia (sec)	Population N	29	13	30	72
	N subjects	6	3	10	19
	N episodes	23	8	35	66
	Mean	15.7	25.3	80.0	50.9
	Std. Deviation	22.03	20.62	207.31	153.84
	Minimum	1	4	2	1
	Lower quartile	6.0	7.5	6.0	6.0
	Median	10.0	21.0	14.0	12.0
	Upper quartile	15.0	40.5	47.0	31.0
	Maximum	109	60	1157	1157

N = number of patients; n = number of observations; Std. = standard
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6）］Table 38〕

(5)　身体所見

治験薬投与当日の身体所見では、臨床的に意義のある異常所見が 2 名に認められ、レミマゾラム群 1 名において外来診察時に臨床的に意義のある所見（乾癬）、プラセボ群 1 名において腹部に臨床的に意義のある異常所見（右側圧痛）がみられた

Follow-up Day 2 の身体所見では、臨床的に意義のある異常所見が 1 名に認められ、プラセボ群 1 名において消化管に臨床的に意義のある所見（肛門周囲の小結節）がみられた。

(6)　心電図検査

各時点の 12 誘導心電図における異常所見の発現割合を表 2.7.6.20-34 に示す。

いずれの投与群においても、治験薬投与後には臨床的に意義のある心電図所見は認められなかった。

臨床的に意義がない異常所見は、ベースライン時（治験薬投与前 3 時間以内）に大部分の被験者でみられ、発現割合は全体で 86.8%であり、投与群間で同程度であった。治験薬投与直後においては、異常所見の発現割合はほとんど変化がなく（全体で 89.3%）、残りの観察期間中に顕著な変化は認められなかった。大腸内視鏡検査/治療終了 5 分後においては、異常所見の発現割合は全体で 86.1%であり、ベースライン時と変わらなかった。

異常所見には、洞性徐脈、不完全右脚ブロック、非特異的 T 波異常、左軸偏位、及び ST 上昇があった。さらに、各投与群の 4 例にペースメーカーが装着されていた。

表 2.7.6.20-34　各時点の 12 誘導心電図（安全性解析対象集団）

Parameter	Sample Characteristic or Category	Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	Total N=77 n (%)
Within 3 h pre-dose	Normal	4 (13.3)	3 (18.8)	2 (6.7)	9 (11.8)
	Abnormal NCS	26 (86.7)	13 (81.3)	27 (90.0)	66 (86.8)
	Abnormal CS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not done	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.3)
	Total	30 (100.0)	16 (100.0)	30 (100.0)	76 (100.0)
Immediately after first dose	Normal	6 (19.4)	0 (0.0)	2 (6.7)	8 (10.7)
	Abnormal NCS	25 (80.6)	14 (100.0)	28 (93.3)	67 (89.3)
	Abnormal CS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	31 (100.0)	14 (100.0)	30 (100.0)	75 (100.0)
5 minutes after first dose	Normal	3 (10.7)	0 (0.0)	2 (7.4)	5 (7.1)
	Abnormal NCS	25 (89.3)	15 (100.0)	25 (92.6)	65 (92.9)
	Abnormal CS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	28 (100.0)	15 (100.0)	27 (100.0)	70 (100.0)
15 minutes after first dose	Normal	3 (10.7)	0 (0.0)	3 (10.3)	6 (8.0)
	Abnormal NCS	27 (90.0)	16 (100.0)	26 (89.7)	69 (92.0)
	Abnormal CS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	30 (100.0)	16 (100.0)	29 (100.0)	75 (100.0)
5 minutes post end of procedure	Normal	6 (20.0)	1 (8.3)	3 (10.0)	10 (13.9)
	Abnormal NCS	24 (80.0)	11 (91.7)	27 (90.0)	62 (86.1)
	Abnormal CS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not done	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	30 (100.0)	12 (100.0)	30 (100.0)	72 (100.0)

CS = clinically significant; N = number of patients; n = number of observations; NCS = not clinically significant
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6)］Table 39〕

(7)　治験薬の注射時疼痛

各投与群における治験薬の注射時疼痛の要約統計量を表 2.7.6.20-35 に示す。

注射時疼痛は VAS を用いて治験薬投与直後（又は治験薬投与後できるだけ速やかに）に評価した（0 mm＝なし、100 mm＝最も悪い)。

注射時疼痛スコア（平均値）は、全体で 3.7 と低く、レミマゾラム群 4.6、ミダゾラム群 4.3、プラセボ群 0.8 と、プラセボ群でやや低かった。

レミマゾラム群とプラセボ群の平均値の差は 3.82（95%信頼区間：-0.04～7.68）であった。

表 2.7.6.20-35　治験薬の注射時疼痛（安全性解析対象集団）

Sample Characteristic or Category	Remimazolam N=31 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Midazolam N=30 n (%)	Total N=77 n (%)
N	30	16	30	76
Mean	4.6	0.8	4.3	3.7
Std. Deviation	6.17	0.91	7.76	6.36
Minimum	0	0	0	0
Lower quartile	1.0	0.0	1.0	1.0
Median	2.0	1.0	1.0	1.0
Upper quartile	5.0	1.0	2.0	3.0
Maximum	25	3	27	27

N = number of patients; n = number of observations; Std. = standard
Note: VAS score: 0 = None; 100 = maximal pain
〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6)］Table 40〕

(8)　予防処置及び治療

気道確保（顎先挙上、下顎挙上、体位変更の必要性、用手換気、又は人工呼吸器)、補液又は薬剤の投与、又は臨床的に意義のある心電図変動に対する治療を含む、呼吸器及び心血管系に関連する有害事象に対し実施された予防処置又は治療を調査したところ、プラセボ群 1 名において、麻酔医により薬剤投与が実施された。

(9)　併用薬

多く使用された併用薬は、便秘薬（53 名、68.8%)、抗血栓薬（52 名、67.5%)、脂質治療薬（49 名、63.6%)、レニン-アンジオテンシン系作用薬（46 名、59.7%)、利尿薬（39 名、50.6%)、β 遮断薬（36 名、46.8%)、酸関連疾患治療薬（35 名、45.5%)、糖尿病治療薬（28 名、36.4%)、サプリメント（24 名、31.2%）であった。β 遮断薬の使用率は、プラセボ群（11 名、68.8%）の方が、レミマゾラム群（14 名、45.2%）又はミダゾラム群（11 名、36.7%）よりも高く、心臓治療薬の使用率についても同様に、プラセボ群 8 名（50.0%）の方が、レミマゾラム群 7 名（22.6%）又はミダゾラム群 6 名（20.0%）より高かった。

鎮静作用に対する救済処置薬はミダゾラムのみ使用され、レミマゾラム群 3 名（9.7%)、プラセボ群全例（100.0%)、ミダゾラム群 24 名（80.0%）であった。

拮抗薬としてナロキソンを使用した被験者はなかった。

(10) 臨床検査値

ALP は、いずれの投与群においても臨床的に意義のある変化は示さなかった。肝トランスアミナーゼの変化が認められたが､臨床的に意義があるとは考えられず､全ての投与群で退室前に ALT がわずかに低下したが、Day 2 までにベースラインに戻った。レミマゾラム群及びミダゾラム群で退室前に AST が低下したが、プラセボ群では低下しなかった。ビリルビンは、全ての投与群で Day 2 に低下した。蛋白とアルブミンは、全ての投与群で退室前にわずかに低下したが、Day 2 までにベースラインに戻った。クレアチンキナーゼは、レミマゾラム群では退室前に低下したが、プラセボ群及びミダゾラム群では顕著な変化はなかった。電解質（重炭酸塩、カルシウム、クロール、マグネシウム、ナトリウム、リン、及びカリウム）の平均値に顕著な変化はなかった。

赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球、血小板、好酸球、リンパ球、及び好中球の平均値にわずかな低下が退室前に一貫して認められたが、臨床的に意義があるとは考えられず、

Day 2 までにベースライン値に回復した。

ミダゾラム投与群 1 名において発現した TEAE（貧血）1 件を表 2.7.6.20-36 に示す。

本症例は、スクリーニング時のヘモグロビンが 75 g/L（基準範囲 130～175 g/L）と低く、鉄欠乏性貧血の既往歴があった。治験薬投与前 3 時間以内のヘモグロビンは 77 g/L でほとんど変化がなかった。しかし退室前において、ヘモグロビンは 67 g/L に低下した。治験担当医師は、治療に関連する可能性は低い TEAE（中等度の貧血）と判断し、入院を必要としたため重篤となった。

表 2.7.6.20-36　治療下で発現した有害事象とされた臨床検査値（安全性解析対象集団）

Patient / Group	Adverse Event	Severity / Related	Assessment	Start / Stop date	Value	Normal Range
[redacted] / Midazolam	Anaemia	Moderate / Unlikely	Prior to discharge	Day 1/Day 4*	67 g/L	130-175 g/L

〔引用：治験総括報告書［CNS7056-015 試験（5.3.5.4-6)］Table 32〕

2.7.6.20.8　結論

(1)　有効性の結論

全身状態の悪い（ASA 分類 III 又は IV）患者における、予定された大腸内視鏡検査/治療中の鎮静に対するレミマゾラムの使用は、プラセボの使用よりも高い大腸内視鏡検査/治療における鎮静の成功率を示した。また、ミダゾラム（既存の米国添付文書に従った投与量）よりも成功率が高かった（ミダゾラム群において非盲検下で投与したことは留意すべきである)。

副次評価項目では、プラセボ及びミダゾラムよりもレミマゾラムによる鎮静の発現が早く、回復が早いことが示された。鎮静又は大腸内視鏡検査/治療中の記憶に関する被験者の満足度、又は治験薬の注射時疼痛については、投与群間で臨床的に意義のある差異はなかった。

(2)　安全性の結論

レミマゾラム群においては、重篤な TEAE 及び TEAE による治験中止は認められず、レミマゾラムの安全性及び良好な忍容性が示された。

呼吸器又は心血管系に関連する TEAE の発現割合について、投与群間で臨床的に意義のある差異は認められなかったが、これは正式には解析されなかった。

低血圧（SMQ）の発現割合は、レミマゾラム群では 61.3%であり、ミダゾラム群 56.7%と同程度であり、プラセボ群 75.0%よりもわずかに低かった。

Nellcor によるバイタルサインの連続モニタリングにおいては、心拍数減少及び呼吸抑制の基準値範囲外の発現割合は低かった。低酸素症の発現割合は、レミマゾラム群とプラセボ群で類似しており、ミダゾラム群よりわずかに低かった。

安全性の結果より、レミマゾラムは、内視鏡処置時の鎮静に対する現在の標準方法であるミダゾラムと同様の安全性特性のエビデンスを示した。

(3)　全般的結論

以上より、診断的又は治療的大腸内視鏡を受ける全身状態が悪い（ASA 分類 III 又は IV）患者において、レミマゾラムは内視鏡処置時の鎮静に関する良好な有効性と良好な忍容性を示した。

*情報提供時に置換