目次

略号一覧 2
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4 付録 4

略号一覧

略号	英文	和文
LC/MS/MS	Liquid chromatography / tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
QC	Quality control	精度管理

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤情報

臨床データパッケージに含まれる試験は、レミフェンタニル塩酸塩製剤の市販製剤を使用して実施した。レミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」及び同 5mg「第一三共」（以下、本剤）の「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」の効能効果を一部変更承認申請するにあたり、生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.1.2 分析方法の概要

ヒト全血中レミフェンタニル濃度を定量的に評価するため、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC/MS/MS）による分析法を確立した（添付資料 5.3.1.4-1 参照）。分析法バリデーションは、「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドラインについて」（平成 25 年 7 月 11 日薬食審査発 0711 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に従い実施した。MR13A11A-1 試験で用いた全血中レミフェンタニル濃度測定法の概要を表 2.7.1.1.2- 1 に示した。

レミフェンタニルは血液中の非特異的エステラーゼ等により速やかに加水分解されることから、血液試料中での加水分解を防ぐため、加水分解阻害剤として 50 %クエン酸溶液を用いた。MR13A11A-1 試験の血液検体の採取においては、採血後速やかにあらかじめ 50 %クエン酸溶液を添加した容器に血液試料を採取し、分析時まで凍結保存した。

表 2.7.1.1.2- 1　全血中レミフェンタニル濃度測定法の概要

項目		内容
測定物質		レミフェンタニル
分析方法		LC/MS/MS
検量線範囲		0.05～50 ng/mL
真度 [a]		分析単位内：103.0～107.2 % 分析単位間：101.2～105.8 %
精度 [a]		分析単位内：0.7～5.2 % 分析単位間：3.9～6.7 %
回収率		レミフェンタニル：78.0～87.8 % 内標準物質：88.8 %
全血中安定性	50 %クエン酸溶液添加無	室温：10 分間、氷冷下：22 分間
	50 %クエン酸溶液添加有	室温：25 時間、氷冷下：25 時間
	長期保存安定性	-20°C：92 日間、-80°C：95 日間

a. 定量下限、低濃度、中濃度及び高濃度の精度管理（QC）試料の平均値に基づく統計値

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当試験なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当試験なし

2.7.1.4 付録

該当なし

目次

略号一覧 2
2.7.2 臨床薬理の概要 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.4 特別な試験 6
2.7.2.5 付録 6

略号一覧

略号	英文	和文
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area Under the Concentration-Time Curve from Time Zero to Infinity	0 時点から無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area Under the Concentration-Time Curve from Time Zero to Time t	0 時点から投与後 t 時間までの血中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
CL	Total Body Clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum Concentration	最高血中濃度
CV	Coefficient of Variation	変動係数
$t_{1/2}$	Elimination Half-Life	消失半減期
$t_{1/2\alpha}$	Elimination Half-Life during α Phase	α 相における消失半減期
$t_{1/2\beta}$	Elimination Half-Life during β Phase	β 相における消失半減期
V_{ss}	Distribution Volume at Steady State	定常状態における分布容積

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

レミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」及び同 5mg「第一三共」（以下、本剤）の集中治療下における薬物動態は、本邦において実施した第 III 相二重盲検比較試験（試験 No. MR13A11A-1、添付資料 5.3.5.1-1 参照）に基づき評価した。試験デザインの概要を表 2.7.2.1- 1 に示した。

表 2.7.2.1- 1　薬物動態を検討した臨床試験概要

試験番号	試験概要	デザイン	対象被験者	用法用量
MR13A11A-1	有効性、安全性及び薬物動態を検討した国内第 III 相試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照	集中治療下において挿管下又は気管切開下で呼吸管理を 6 時間以上必要とし、かつ鎮痛を必要とする成人患者	投与開始速度： 0.025 μg/kg/分 投与速度調節範囲： 最大 0.5 μg/kg/分

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

1）試験デザイン

MR13A11A-1 試験は、集中治療下での人工呼吸中の鎮痛において本剤を持続静脈内投与した時の有効性、安全性及び薬物動態を検討した国内第 III 相試験である。なお、MR13A11A-1 試験は、フェンタニルクエン酸塩注射液を対照群として実施したが、薬物動態の検討は本剤群でのみ行った。

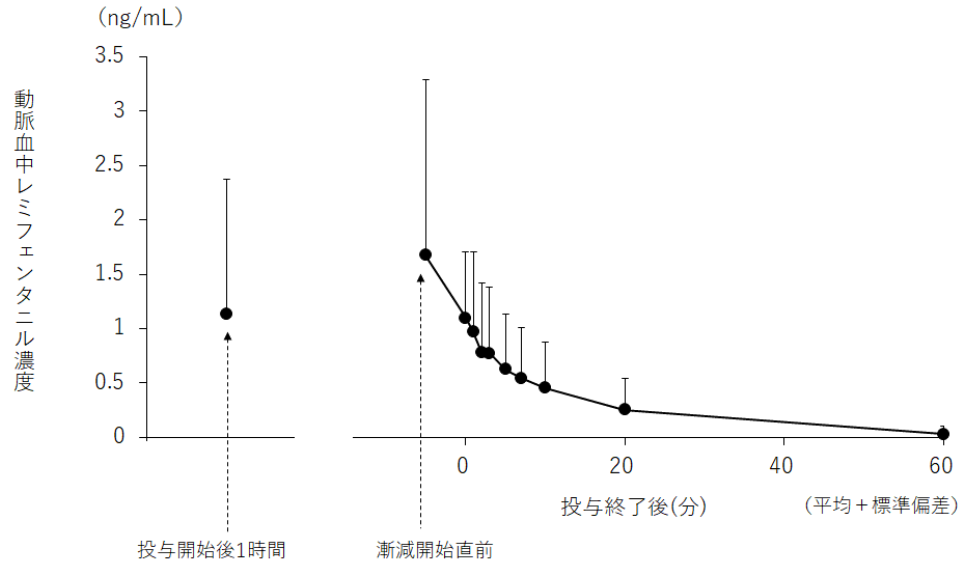
MR13A11A-1 試験では、集中治療下において、挿管下又は気管切開下で呼吸管理を 6 時間以上 10 日間以下必要とし、かつ鎮痛を必要とする 20 歳以上の患者を対象に、レミフェンタニルとして 0.025 μg/kg/分の投与速度で持続静脈内投与を開始し、目標鎮痛レベルを維持するように最大 0.5 μg/kg/分までの範囲で投与速度を調節した。投与終了時は、10 分以上の間隔で最大 25%ずつ漸減することとし、漸減開始時点又は漸減の過程で 0.025 μg/kg/分以下の投与速度であった場合には、以降は漸減することなく投与終了することも可能とした。投与期間は 6 時間以上 10 日間以下とした。なお、BMI≧25 の肥満患者においては標準体重（身長$(m)^2$×22）を用いて投与量を算出することを規定したため、薬物動態の評価は BMI 25 未満の被験者を対象とした。

2）薬物動態

投与開始後 1 時間、漸減開始直前（0.025 μg/kg/分で投与されており、漸減させずに投与終了する場合には投与終了 5 分前）、投与終了時、投与終了後 1、2、3、5、7、10、20 及び 60 分に動脈血を採血し、動脈血中（全血中）レミフェンタニル濃度を測定した。薬物動態パラメータ算出に十分な動脈血中濃度が得られた症例は 24 例であった。

動脈血中レミフェンタニル濃度の推移を図 2.7.2.2- 1 に、ノンコンパートメントモデル及び 2 コンパートメントモデルによる薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2- 1 及び表 2.7.2.2- 2 に示した。

動脈血中レミフェンタニル濃度（平均値±標準偏差）は、投与終了時で 1.098±0.6059 ng/mL、投与終了後 60 分で 0.02875±0.07245 ng/mL であり、動脈血中レミフェンタニル濃度は速やかに低下した。また、投与終了後 60 分では 24 例中 20 例で定量下限値未満（＜0.05ng/mL）であった。ノンコンパートメントモデルによる消失半減期（$t_{1/2}$）は 16.97±19.81 分（平均値±標準偏差、以下同様）、全身クリアランス（CL）は 41.65±19.70 mL/min/kg であった。2 コンパートメントモデルによる α 相の消失半減期（$t_{1/2\alpha}$）は 93.17±428.1 分、β 相の消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は 174700±607800 分、CL は 32.05±10.38 mL/min/kg であった。



Souce：MR13A11A-1 試験 CSR　図 15.4.1（改変）

図 2.7.2.2- 1　動脈血中レミフェンタニル濃度の推移

表 2.7.2.2- 1　薬物動態パラメータの要約（ノンコンパートメントモデル）

	$t_{1/2}$ (min)	AUC_{0-t} (min*ng/mL)	AUC_{0-inf} (min*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (mL/kg)
被験者数	24	24	24	24	24	22
平均値	16.97	1718	1726	1.803	41.65	9600
標準偏差	19.81	2938	2937	1.594	19.70	16870
最小値	4.20	85.6	87.0	0.539	19.3	292
中央値	9.895	400.5	409.0	1.150	34.35	2125
最大値	93.7	11800	11800	6.08	106	72500
幾何平均値	11.95	664.9	680.8	1.384	38.26	2960
変動係数	1.167	1.710	1.702	0.884	0.473	1.758

Source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.4.2-1

表 2.7.2.2- 2　薬物動態パラメータの要約（2 コンパートメントモデル）

	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (min*ng/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (mL/kg)
被験者数	24	24	24	24	24
平均値	93.17	174700	1984	32.05	1915000
標準偏差	428.1	607800	3079	10.38	6880000
最小値	0.000678	4.90	206	8.12	105
中央値	0.7285	14.05	502.5	30.45	403.0
最大値	2100	2570000	11800	55.3	30800000
幾何平均値	0.2062	61.68	864.0	30.14	1659
変動係数	4.594	3.480	1.552	0.324	3.593

Source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.4.2-2

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 集中治療患者における薬物動態

集中治療において鎮痛管理を必要とする患者に本剤を持続静脈内投与したときの動脈血中レミフェンタニル濃度は、投与終了後 60 分には 24 例中 20 例で定量下限値未満（＜0.05ng/mL）であり、動脈血中濃度（平均値±標準偏差）は、投与終了時で 1.098±0.6059 ng/mL、投与終了後 60 分で 0.02875±0.07245 ng/mL であり、速やかな低下がみられた。

薬物動態パラメータである $t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は、ノンコンパートメントモデル解析では 16.97±19.81 分、2 コンパートメントモデル解析では $t_{1/2\alpha}$ は 93.17±428.1 分、$t_{1/2\beta}$ は 174700±607800 分であった。2 コンパートメントモデルにより得られた $t_{1/2}$ が著しく大きいが、$t_{1/2\alpha}$ の変動係数（CV）は 4.594、$t_{1/2\beta}$ の CV は 3.480 であり、被験者ごとのばらつきが大きかったことが影響していると考えられる。2 コンパートメントモデルを用いた解析では、24 例中 11 例でオート解析による算出値が得られず、マニュアル解析（ノンコンパートメントモデルの結果を参考にしてフィッティングを開始するための初期値を手動で設定した解析）により各パラメータ値を算出した（添付資料 5.3.5.1-1 付録 17.1.13-3 参照）。また、マニュアル解析を実施した 11 例のうち 4 例は、他の症例と同様 0.025μg/kg/min 以上の投与速度で投与が行われていたにもかかわらず、投与後 1 時間の動脈血中濃度が定量下限値未満（<0.05ng/mL）であり、特にこれら 4 例では $t_{1/2\alpha}$ 及び/又は $t_{1/2\beta}$ の値が他の症例と比較して大きい傾向がみられた。レミフェンタニルは血液中の非特異的エステラーゼにより速やかに加水分解されることから、本治験の血液検体の採取においては、血液試料中での加水分解を防ぐため、加水分解阻害剤である 50%クエン酸溶液をあらかじめ添加した容器に採血後の血液試料を速やかに採取し、分析時まで凍結保存したうえで分析を実施した。各実施医療機関より採血時の検体処理手順に関する逸脱等は報告されておらず、原因の特定は困難であるが、血液中の非特異的エステラーゼにより速やかに代謝されるという薬物動態学的特性が動脈血中レミフェンタニル濃度の測定値に影響を及ぼし、結果として 2 コンパートメントモデル解析において適切にフィッティングできず、被験者ごとの薬物動態パラメータのばらつきが大きいものとなったと推察される。

なお、$t_{1/2}$ の中央値は、ノンコンパートメントモデル解析では 9.895 分、2 コンパートメントモデル解析では $t_{1/2\alpha}$ は 0.7285 分、$t_{1/2\beta}$ は 14.05 分であった。

既承認効能効果である全身麻酔における薬物動態の比較について、レミフェンタニル塩酸塩を日本人の全身麻酔施行患者に持続静脈内投与したときの薬物動態パラメータの平均値は、$t_{1/2\alpha}$ は 1.30～2.30 分、$t_{1/2\beta}$ は 12.62～16.48 分及び CL は 44.8～55.4 mL/min/kg と報告されている[1]。MR13A11A-1 試験におけるノンコンパートメントモデルによる $t_{1/2}$ 及び CL（平均値）は、それぞれ 16.97 分及び 41.65 mL/min/kg であり、全身麻酔施行患者の $t_{1/2\beta}$ 及び CL と比較して大きな違いはみられなかった。

2.7.2.4 特別な試験

該当試験なし

2.7.2.5 付録

該当なし

[1] 槇田浩史, 真下節. 超短時間作用性オピオイド鎮痛薬；GG084（塩酸レミフェンタニル）の単回静脈内投与（STEP1）及び持続静脈内投与（STEP2）における薬物動態、有効性と安全性の探索的検討-前期第 II 相臨床試験-. 麻酔と蘇生. 2005;41(4):105-15.

目次

略号一覧 2
用語の定義 3
2.7.3 臨床的有効性の概要 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 20
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 21
2.7.3.6 付録 22

略号一覧

略号	英文	和文
ASA	American Society of Anesthesiologists	米国麻酔医学会
BMI	Body Mass Index	体格指数
BPS	Behavioral Pain Scale	－
$ETCO_2$	End Tidal CO_2	呼気終末二酸化炭素分圧
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
NRS	Numerical Rating Scale	－
$PaCO_2$	Partial Pressure of Arterial Carbon Dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PaO_2	Partial Pressure of Arterial Oxygen	動脈血酸素分圧
PT	Preferred Term	基本語
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale	－
SaO_2	Arterial Oxygen Saturation	動脈血酸素飽和度
SpO_2	Percutaneous Oxygen Saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
SS	Safety Set	安全性の解析対象集団

用語の定義

ASA 分類[1]：米国麻酔医学会（ASA）の術前全身状態の分類

分類	定義	代表例
I	健常患者	健康、非喫煙者、非飲酒者またはわずかな摂取。
II	軽度の全身疾患を有する患者	実質的な機能制限を伴わない軽度の疾患のみ。例には、喫煙者や機会飲酒者、妊娠、肥満（30＜BMI＜40）、コントロール良好な糖尿病／高血圧、軽度の肺疾患などが含まれる。
III	重度の全身疾患を有する患者	実質的な機能制限を伴う、一つまたは複数の中等度～重度の疾患。例には、コントロール不良な糖尿病／高血圧、慢性閉塞性肺疾患、病的肥満（BMI≧40）、活動性肝炎、アルコール依存又は乱用、ペースメーカ植え込み患者、中等度の駆出率低下、定期的な透析を受ける末期腎不全、受胎後週数＜60 週の未熟児、心筋梗塞や脳血管発作、一過性脳虚血発作、冠動脈疾患／ステント留置の既往（＞3 ヵ月）などが含まれる。
IV	生命に対する脅威を常に伴う重度の全身疾患を有する患者	例には、最近（＜3 ヵ月）の心筋梗塞や脳血管発作、一過性脳虚血発作、冠動脈疾患／ステント留置、進行中の心虚血や重度弁機能不全、重度の駆出率低下、敗血症、播種性血管内凝固、定期的な透析を受けていない急性腎不全や末期腎不全などが含まれる。
V	手術以外に生存の可能性がない瀕死の患者	例には、腹部／胸部大動脈瘤破裂、重度外傷、圧排効果を伴う頭蓋内出血、著しい器質的心疾患や多臓器不全に伴う腸管虚血などが含まれる。
VI	ドナーとして臓器提供の対象となる脳死宣告患者	
「E」の付加は緊急手術を指す。緊急とは、治療の遅れが生命や身体の一部に著しい悪影響をもたらす状況が存在する場合と定義する。		

[1] 津崎 晃一. 術前評価の共通指標 ASA-PS を知る. LiSA 2018;25(4):434-7.

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

レミフェンタニル静注用 2 mg「第一三共」及び同 5 mg「第一三共」（以下、本剤）の集中治療における人工呼吸中の鎮痛に対しては、本邦において実施した第 III 相二重盲検比較試験（試験 No. MR13A11A-1、添付資料 5.3.5.1-1 参照）に基づき評価した。

MR13A11A-1 試験は、集中治療下において挿管下又は気管切開下で呼吸管理が 6 時間以上 10 日間以下必要とされ、かつ鎮痛を必要とする患者を対象に、本剤を持続静脈内投与した時の有効性についてフェンタニルクエン酸塩注射液（以下、フェンタニル）を対照に非劣性の検証を行うとともに、安全性についても比較することを目的に第 III 相二重盲検比較試験として実施した。また、本剤の薬物動態についても検討した。

1）試験デザイン

MR13A11A-1 試験は、フェンタニル対照、二重盲検並行群間比較、多施設共同試験として実施した。

2）対象患者の選択

本剤の副作用として呼吸停止・呼吸抑制があることから、呼吸管理下にある患者に限定した。また、有効性、安全性及び薬物動態を評価するために一定期間以上の治験薬投与期間が必要であること、海外臨床試験における投与経験に基づき、呼吸管理及び鎮痛が必要とされる期間として 6 時間以上 10 日間以下と設定した。年齢は 20 歳以上とし、術後 ICU 症例の ASA 分類は I～III とした。

3）対照薬の選択

本邦において「集中治療における鎮痛」の効能・効果を有するオピオイド鎮痛薬はなく、「激しい疼痛時における鎮痛」等の効能・効果を有する薬剤としてフェンタニル及びモルヒネ塩酸塩注射液がある。集中治療下においては作用発現がより速やかで作用持続時間がより短いフェンタニルが汎用されていることから、対照薬としてフェンタニルを選択した。

4）無作為化の手順

適格とされた被験者を、4 例を 1 ブロックとして 1：1 の比で本剤群又はフェンタニル群に無作為に割付けた。割付は封筒法により行った。

5）盲検化の手順及び盲検性の維持

対照薬として選択したフェンタニルは、アンプルに充填された注射液剤である。一方、本剤はバイアルに充填された凍結乾燥製剤であり、外観上識別可能であることから、非盲検治験薬調製者が識別不能なシリンジに治験薬を調製することにより、治験薬調製・管理にかかわる本治験関係者以外の者への盲検性を維持した。

6）治験期間

スクリーニングは投与前 7 日以内に実施した。治験薬の投与は、挿管下又は気管切開下で呼吸管理が行われている間に限定し、6 時間以上 10 日間以下とした。投与終了後 24 時間の後観察期間を設けた。

7）鎮痛評価方法

鎮痛評価は原則として Behavioral Pain Scale（BPS）[2]を用いて評価した（表 2.7.3.1- 1）。ただし、被験者の意識が十分清明で、BPS による評価が明らかに不適切と考えられる場合は、Numerical Rating Scale（NRS）を用いて評価した。NRS は、痛みを 0～10 の 11 段階で評価し、全く痛みがないのを 0、考えられる最大の痛みを 10 としたときの痛みの程度を被験者自身が評価した。

表 2.7.3.1- 1　Behavioral Pain Scale（BPS）

項目	説明	スコア
表情	穏やかな	1
	一部硬い（たとえば、まゆが下がっている）	2
	全く硬い（たとえば、まぶたを閉じている）	3
	しかめ面	4
上肢	全く動かない	1
	一部曲げている	2
	指を曲げて完全に曲げている	3
	ずっと引っ込めている	4
呼吸器との同調性	同調している	1
	時に咳嗽、大部分は呼吸器に同調している	2
	呼吸器とファイティング	3
	呼吸器の調整がきかない	4

8）鎮静評価方法

被験者の鎮静状態は、Richmond Agitation-Sedation Scale（RASS）[2] を用いて評価した（表 2.7.3.1-2）。

[2] 日本集中治療医学会 J-PAD ガイドライン作成委員会．日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン．日集中医誌 2014;21:539-79.

表 2.7.3.1- 2　Richmond Agitation-Sedation Scale（RASS）

スコア	用語	説明
+4	好戦的な	明らかに好戦的な、暴力的な、スタッフに対する差し迫った危険
+3	非常に興奮した	チューブ類又はカテーテル類を自己抜去；攻撃的な
+2	興奮した	頻繁な非意図的な運動、人工呼吸器ファイティング
+1	落ち着きのない	不安で絶えずそわそわしている、しかし動きは攻撃的でも活発でもない
+0	意識清明な 落ち着いている	
−1	傾眠状態	完全に清明ではないが、呼びかけに 10 秒以上の開眼及びアイ・コンタクトで応答する　呼びかけ刺激
−2	軽い鎮静状態	呼びかけに 10 秒未満のアイ・コンタクトで応答　呼びかけ刺激
−3	中等度鎮静	呼びかけに動きまたは開眼で応答するが、アイ・コンタクトなし　呼びかけ刺激
−4	深い鎮静状態	呼びかけに無反応、しかし、身体刺激で動きまたは開眼　身体刺激
−5	昏睡	呼びかけにも身体刺激にも無反応　身体刺激

9）投与量及び投与方法

ICU 入室後、被験者の鎮静レベルが「浅い鎮静（RASS=-2～0）」の状態で、投与開始前検査（鎮痛・鎮静評価、バイタルサイン等）を実施し、本剤群はプラセボ（生理食塩液）、フェンタニル群は原則として 1～2 μg/kg のフェンタニルを緩徐に静脈内投与した後、治験薬の持続静脈内投与を 1 mL/時［本剤群：0.025 μg/kg/分、フェンタニル群：0.1 μg/kg/時］の投与速度で開始した。治験薬の投与開始後は、目標鎮痛レベル（BPS≦5 又は NRS≦3）を維持するように、治験薬の投与速度を調節した（最高投与速度は 20 mL/時［本剤群：0.5 μg/kg/分、フェンタニル群：2 μg/kg/時］とした）。投与終了時は、10 分以上の間隔で最大 25%ずつ減速し、治験薬の投与終了後に人工呼吸器から離脱することとした。

必要に応じて鎮静薬を併用可能とした。目標鎮静レベルは RASS≦0 としたが、可能な限り浅い鎮静（RASS=-2～0）を行った。鎮痛レベル・鎮静レベルの両方が目標スコアを満たしていない場合は、先に目標鎮痛レベルを満たすように治験薬の投与速度を調節した。投与期間は 6 時間以上 10 日間以下とし、人工呼吸器離脱に先立ち治験薬の投与を終了した。

10）レスキュー鎮痛薬

最高投与速度に達しても適切な鎮痛レベルが得られない場合にはレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を投与した。また、維持期における刺激／痛みに対して、治験薬の投与速度を短期間（20～30 分を目安）に連続して 4 回増加させても望む鎮痛レベルに達しない場合は、投与速度の更なる増加の必要性について慎重に判断した後レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与を検討した。

レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）は、≦2 μg/kg の範囲のボーラス投与とし、持続静脈内投与は行わないこととした。

11）有効性評価項目

主要有効性評価項目は、「レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合」とし、評価期間は、治験薬投与開始から人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減を開始した時点（1 mL/時［本剤群：0.025 µg/kg/分、フェンタニル群：0.1 µg/kg/時］以下の投与速度で持続投与を実施していた場合は、投与終了時又は人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減を開始した時点のいずれか早い方）まで、とした。

副次有効性評価項目は、以下の項目とした。

- レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与回数、投与量
- 治験薬投与中の鎮静薬の投与量
- BPS≦5 又は NRS≦3、RASS≦0、RASS=-2～0 を維持した時間の割合
- 治験薬投与終了から人工呼吸器離脱までの時間
- 人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始から人工呼吸器離脱までの時間
- 治験薬の投与速度（平均、最小、最大）、総投与量及び投与期間

12）主要有効性評価項目の解析方法

主要有効性評価項目である「レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合」とその 95 %信頼区間を投与群ごとに算出し、Δ 上乗せ法（非劣性マージン Δ=15 %）により、フェンタニル群との非劣性の検証を行った。また、本剤群の 95 %信頼区間下限を閾値（70 %）と比較した。

13）目標被験者数

目標被験者数は、1 群あたり 90 例、合計で 180 例とし、可能な限り約 15 %の内科 ICU 症例を組み入れることとした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

第 III 相二重盲検比較試験（試験 No. MR13A11A-1、添付資料 5.3.5.1-1 参照）は、196 例（本剤群：98 例、フェンタニル群：98 例）が無作為化され、182 例（本剤群：92 例、フェンタニル群：90 例）に治験薬が投与された。有効性の解析対象集団は FAS とし、治験薬が投与され、一つ以上の治験薬投与後の有効性データが存在する全被験者（ただし、重要な不適格例及び重大な GCP 違反の被験者は除く）を対象とした。

1）主要有効性評価項目

主要有効性評価項目であるレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合を表 2.7.3.2- 1 に示した。

レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合は、本剤群で 100.0 %（92/92 例）、その 95 %信頼区間は 96.1 %～100.0 %、フェンタニル群では 97.8 %

（88/90 例）、その 95 %信頼区間は 92.2 %～99.7 %であり、いずれの投与群でも 95 %信頼区間の下限は閾値である 70 %を上回った。

本剤群とフェンタニル群との割合の差（95 %信頼区間）は 2.2 %（-0.8～5.3）であり、非劣性検定で、本剤群の割合がフェンタニル群よりも 15 %を超えて劣るという帰無仮説は棄却された（p<0.0001）。これにより、本剤群のフェンタニル群に対する非劣性が示された。

表 2.7.3.2- 1　レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合

解析対象集団：FAS

	本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数	92	90
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者数	92	88
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合 (%)	100.0	97.8
95%信頼区間 *1	[96.1,100.0]	[92.2,99.7]
割合の差	2.2	
割合の差の 95%信頼区間 *2	[-0.8,5.3]	
p 値 *3	p<0.0001	

*1 正確な両側 95%信頼区間【閾値：70%】
*2 両側 95%信頼区間(Wald 法)
*3 非劣性検定(Wald Test)
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.1.1-1

2）副次有効性評価項目

（1）レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与回数、投与量

レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与回数及び総投与量を表 2.7.3.2-2 に示した。

レスキュー鎮痛薬の投与回数（平均値±標準偏差、以下同様）は、本剤群で 0.00±0.00 回、フェンタニル群で 0.03±0.23 回で、総投与量は、本剤群で 0.00±0.00 μg/kg、フェンタニル群で 0.02±0.12 μg/kg であった。なお、レスキュー鎮痛薬を使用した被験者はフェンタニル群の 2 例のみで本剤群ではいなかった。

表 2.7.3.2- 2　レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与回数、総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
投与回数 (回)	被験者数	92	90
	平均値	0.00	0.03
	95%信頼区間 *1	[-,-]	[-0.02,0.08]
	標準偏差	0.00	0.23
	最小値	0	0
	中央値	0.0	0.0
	最大値	0	2
	p 値 *2	p=0.1516	
総投与量 (μg/kg)	被験者数	92	90
	平均値	0.00	0.02
	95%信頼区間 *1	[-,-]	[-0.01,0.04]
	標準偏差	0.00	0.12
	最小値	0.0	0.0
	中央値	0.00	0.00
	最大値	0.0	1.0
	平均値の差	-0.02	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.04,0.01]	
	p 値 *3	p=0.1853	

*1 両側 95%信頼区間
*2 Wilcoxon 順位和検定
*3 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.1-1

（2）治験薬投与中の鎮静薬の投与量

治験薬投与中の主な鎮静薬の総投与量を表 2.7.3.2- 3 に示した。

治験薬投与中に鎮静薬を投与した被験者の割合は、本剤群で 84.8％（78/92 例）、フェンタニル群で 86.7％(78/90 例) であった。鎮静薬プロポフォールの総投与量 (平均値±標準偏差、以下同様）は、本剤群で 435.66±744.62 mg、フェンタニル群で 693.22±1613.79 mg で、本剤群とフェンタニル群の平均値の差（95 %信頼区間）は−257.56 mg（−623.89～108.77）であった。鎮静薬デクスメデトミジンの総投与量は、本剤群で 158.51±186.92 μg、フェンタニル群で 236.47±494.56 μg で、本剤群とフェンタニル群の平均値の差（95%信頼区間）は−77.96 μg（−186.87～30.95）であった。

表 2.7.3.2- 3　治験薬投与中の鎮静薬の総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
鎮静薬投与の有無	無	14 (15.2%)	12 (13.3%)
	有	78 (84.8%)	78 (86.7%)
薬剤名(一般名)			
プロポフォール (mg)	被験者数	92	90
	平均値	435.66	693.22
	95%信頼区間 *1	[281.45,589.86]	[355.22,1031.22]
	標準偏差	744.62	1613.79
	最小値	0.0	0.0
	中央値	72.08	33.42
	最大値	3066.7	10661.9
	平均値の差	-257.56	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-623.89,108.77]	
	p 値 *2	p=0.1670	
デクスメデトミジン (μg)	被験者数	92	90
	平均値	158.51	236.47
	95%信頼区間 *1	[119.80,197.22]	[132.89,340.06]
	標準偏差	186.92	494.56
	最小値	0.0	0.0
	中央値	120.00	122.03
	最大値	755.0	3490.8
	平均値の差	-77.96	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-186.87,30.95]	
	p 値 *2	p=0.1595	

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.2-1

（3）BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合

BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合を表 2.7.3.2- 4 に示した。

BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合（平均値±標準偏差）は、本剤群で 99.16±2.60 %、フェンタニル群で 98.50±3.44 %で、本剤群とフェンタニル群の平均値の差（95 %信頼区間）は 0.66 %（−0.24～1.55）であった。

表 2.7.3.2- 4　BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合

解析対象集団：FAS

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
維持した時間の割合 (%)	被験者数	92	90
	平均値	99.16	98.50
	95%信頼区間 *1	[98.62,99.70]	[97.78,99.22]
	標準偏差	2.60	3.44
	最小値	83.1	77.3
	中央値	100.00	100.00
	最大値	100.0	100.0
	平均値の差	0.66	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.24,1.55]	
	p 値 *2	p=0.1486	

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.3-1

（4）RASS≦0、RASS= -2～0 を維持した時間の割合

RASS≦0 を維持した時間の割合を表 2.7.3.2- 5 に、RASS = −2～0 を維持した時間の割合を表 2.7.3.2- 6 に示した。

RASS≦0 を維持した時間の割合（平均値±標準偏差）は、本剤群で 99.54±1.53 %、フェンタニル群で 99.07±3.69 %であった。本剤群とフェンタニル群の平均値の差（95 %信頼区間）は 0.47 %（−0.36～1.29）であった。

RASS = −2～0 を維持した時間の割合（平均値±標準偏差）は、本剤群で 89.66±24.24 %、フェンタニル群で 83.86±28.92 %であり、本剤群とフェンタニル群の平均値の差（95 %信頼区間）は 5.80 %（−2.00～13.60）であった。

表 2.7.3.2- 5　RASS≦0 を維持した時間の割合

解析対象集団：FAS

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
維持した時間の割合 (%)	被験者数	92	90
	平均値	99.54	99.07
	95%信頼区間 *1	[99.22,99.85]	[98.30,99.84]
	標準偏差	1.53	3.69
	最小値	89.6	77.6
	中央値	100.00	100.00
	最大値	100.0	100.0
	平均値の差	0.47	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.36,1.29]	
	p 値 *2	p=0.2640	

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.4-1

表 2.7.3.2- 6　RASS=-2～0 を維持した時間の割合

解析対象集団：FAS

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
維持した時間の割合 (%)	被験者数	92	90
	平均値	89.66	83.86
	95%信頼区間 *1	[84.64,94.68]	[77.81,89.92]
	標準偏差	24.24	28.92
	最小値	0.6	0.0
	中央値	100.00	100.00
	最大値	100.0	100.0
	平均値の差	5.80	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-2.00,13.60]	
	p 値 *2	p=0.1439	

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.5-1

（5）治験薬投与終了から人工呼吸器離脱までの時間

治験薬投与終了から人工呼吸器離脱までの時間を表 2.7.3.2- 7 に示した。

治験薬投与終了から人工呼吸器離脱までの時間（平均値±標準偏差）は、本剤群で 1.68±4.31 時間、フェンタニル群で 1.17±2.68 時間であり、本剤群とフェンタニル群の平均値の差（95 %信頼区間）は 0.51 時間（−0.55～1.57）であった。

表 2.7.3.2- 7　治験薬投与終了から人工呼吸器離脱までの時間

解析対象集団：FAS

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
人工呼吸器離脱までの時間 (時間)	被験者数	92	88
	平均値	1.68	1.17
	95%信頼区間 *1	[0.79,2.57]	[0.61,1.74]
	標準偏差	4.31	2.68
	最小値	0.0	-0.6
	中央値	0.48	0.37
	最大値	22.8	17.5
	平均値の差	0.51	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.55,1.57]	
	p 値 *2	p=0.3481	

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.6-1

（6）人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始から人工呼吸器離脱までの時間

人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始から人工呼吸器離脱までの時間を表 2.7.3.2- 8 に示した。

人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始から人工呼吸器離脱までの時間（平均値±標準偏差）は、本剤群で 1.89±4.29 時間、フェンタニル群で 1.45±2.78 時間で、本剤群とフェンタニル群の平均値の差（95 %信頼区間）は 0.44 時間（−0.63～1.51）であった。

表 2.7.3.2- 8　人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始から人工呼吸器離脱までの時間

解析対象集団：FAS

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
人工呼吸器離脱までの時間 (時間)	被験者数	92	88
	平均値	1.89	1.45
	95%信頼区間 *1	[1.00,2.78]	[0.86,2.04]
	標準偏差	4.29	2.78
	最小値	0.0	-0.6
	中央値	0.64	0.68
	最大値	22.8	18.2
	平均値の差	0.44	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.63,1.51]	
	p 値 *2	p=0.4157	

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.7-1

（7）治験薬の投与速度（平均、最小、最大）、投与期間及び総投与量

治験薬の投与速度（平均、最小、最大）及び総投与量を表 2.7.3.2- 9 に、投与期間を表 2.7.3.2- 10 に示した。

本剤群における本剤の平均、最小、及び最大の投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.046±0.036 μg/kg/分、0.024±0.002 μg/kg/分、及び 0.056±0.054 μg/kg/分であり、総投与量は 39.94±66.30 μg/kg であった。フェンタニル群におけるフェンタニルの平均、最小、及び最大の投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.215±0.191 μg/kg/時、0.100±0.001 μg/kg/時、及び 0.321±0.644 μg/kg/時であり、総投与量は 4.93±9.96 μg/kg であった。

治験薬の投与期間（平均値±標準偏差）は、本剤群及びフェンタニル群でそれぞれ 12.37±14.58 時間及び 12.59±16.26 時間であり、その平均値の差（95 %信頼区間）は−0.22 時間（−4.74～4.29）であった。

表 2.7.3.2- 9　治験薬の投与速度（平均、最小、最大）及び総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
投与速度-平均	被験者数	92	90
本剤:μg/kg/分	平均値	0.046	0.215
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.039,0.054]	[0.175,0.255]
	標準偏差	0.036	0.191
	最小値	0.02	0.10
	中央値	0.025	0.115
	最大値	0.24	1.17
投与速度-最小	被験者数	92	90
本剤:μg/kg/分	平均値	0.024	0.100
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.024,0.025]	[0.100,0.100]
	標準偏差	0.002	0.001
	最小値	0.01	0.09
	中央値	0.025	0.100
	最大値	0.03	0.10
投与速度-最大	被験者数	92	90
本剤:μg/kg/分	平均値	0.056	0.321
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.044,0.067]	[0.186,0.456]
	標準偏差	0.054	0.644
	最小値	0.03	0.10
	中央値	0.025	0.200
	最大値	0.34	6.00
総投与量	被験者数	92	90
本剤:μg/kg	平均値	39.94	4.93
フェンタニル:μg/kg	95%信頼区間 *1	[26.21,53.67]	[2.84,7.01]
	標準偏差	66.30	9.96
	最小値	8.5	0.6
	中央値	16.24	2.71
	最大値	335.0	83.6

*1 両側 95%信頼区間

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.9-1

表 2.7.3.2- 10　治験薬の投与期間

解析対象集団：FAS

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
投与期間 (時間)	被験者数	92	90
	平均値	12.37	12.59
	95%信頼区間 *1	[9.35,15.39]	[9.19,16.00]
	標準偏差	14.58	16.26
	最小値	6.0	3.6
	中央値	6.29	6.67
	最大値	119.5	121.9
	平均値の差	-0.22	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-4.74,4.29]	
	p 値 *2	p=0.9227	

*1 両側 95%信頼区間

*2 t 検定

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.8-1

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

第 III 相二重盲検比較試験（試験 No. MR13A11A-1、添付資料 5.3.5.1-1 参照）の試験対象集団を示した。

1）選択基準及び除外基準

本試験は、「集中治療下において挿管下又は気管切開下で呼吸管理が少なくとも 6 時間必要とされ、かつ鎮痛を必要とする患者」を対象に実施した。

主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3.1- 1 に示した。

本剤の想定される市販後患者集団は、集中治療下における人工呼吸管理中に鎮痛を必要とする患者（成人）である。MR13A11A-1 試験では、術後 ICU 症例においては ASA 分類が I～III の患者に限定し、24 時間以内に死亡する可能性があると思われる患者は対象外としたが、有効性評価の観点からは MR13A11A-1 試験で対象とした被験者集団と市販後患者集団は大きく異ならないと考える。

一方、局所麻酔薬/鎮痛薬の硬膜外又は脊髄腔内投与及び神経ブロックが必要となる患者及び妊娠中・授乳中の患者は除外したことから、本剤と上記の鎮痛法の併用時及び妊娠中・授乳中の患者における有効性に関する情報は得られていない。

表 2.7.3.3.1-1　主な選択基準及び除外基準

選択基準	・年齢 20 歳以上の患者（同意取得時） ・集中治療下において、挿管下又は気管切開下で呼吸管理を 6 時間以上 10 日間以下必要とし、かつ鎮痛が必要と予想される患者 ・術後 ICU 症例：術前診断で、米国麻酔医学会（ASA）分類が I～III の患者 ・妊娠可能な女性の場合、妊娠中又は妊娠している可能性がなく、授乳中でないこと
除外基準	・中枢神経系に重篤な障害（意識障害）が認められる患者 ・治験責任医師又は治験分担医師が、鎮痛及び鎮静評価に影響を及ぼす神経疾患等の合併症を有すると判断した患者 ・オピオイド系鎮痛剤が禁忌である患者、又は治験期間中に投与される薬剤にアレルギー反応の発現が疑われる患者 ・フェンタニル系化合物又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・治験薬投与前 1 週間以内にナルメフェン塩酸塩水和物を投与された患者、又は治験薬投与中にナルメフェン塩酸塩水和物を投与予定の患者 ・治験薬投与中に局所麻酔薬/鎮痛薬の硬膜外又は脊髄腔内投与及び神経ブロックが必要となる患者 ・筋弛緩剤の併用が禁忌の患者 ・頭部外傷、脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい患者 ・痙攣発作の既往歴のある患者 ・喘息の患者 ・薬物乱用の合併又は既往歴を有する患者 ・アルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者 ・高度の薬物過敏症の既往歴を有する患者 ・24 時間以内に死亡する可能性があると思われる重度の症状と判断された患者 ・大出血が認められ、再手術を実施する可能性があると判断された患者

2）人口統計学的背景及びベースライン特性

人口統計学的背景及び主なベースライン特性を表 2.7.3.3.1-2 及び 2.7.3.6 項付録、表 2.7.3.6-1 に示した。

人口統計学的背景及び主なベースラインの特性に投与群間で特記すべき違いはみられなかった。本剤群の年齢は 68.5±10.9 歳、性別は男性が 75.0％（69/92 例）、女性が 25.0％（23/92 例）、身長は 163.53±7.97 cm、体重は 58.0±12.8 kg、術後 ICU 症例の割合は 89.1％（82/92 例）、術後 ICU 症例における手術時間は 9.52±3.43 時間であった。

表 2.7.3.3.1- 2　人口統計学的背景及び主なベースラインの特性

解析対象集団：FAS

		本剤群	フェンタニル群	全体	p 値
解析対象被験者数		92	90	182	
年齢 (歳)	被験者数	92	90	182	p=0.1472 *1
	平均値	68.5	65.9	67.2	
	標準偏差	10.9	13.2	12.1	
	65 歳未満	32 (34.8%)	35 (38.9%)	67 (36.8%)	p=0.6452 *2
	65 歳以上	60 (65.2%)	55 (61.1%)	115 (63.2%)	
性別	男性	69 (75.0%)	72 (80.0%)	141 (77.5%)	p=0.4796 *2
	女性	23 (25.0%)	18 (20.0%)	41 (22.5%)	
身長 (cm)	被験者数	92	90	182	p=0.4658 *1
	平均値	163.53	164.41	163.97	
	標準偏差	7.97	8.28	8.12	
体重 (kg)	被験者数	92	90	182	p=0.1391 *1
	平均値	58.0	60.8	59.4	
	標準偏差	12.8	12.6	12.8	
BMI (kg/m^2)	被験者数	92	90	182	p=0.1199 *1
	平均値	21.54	22.41	21.97	
	標準偏差	3.69	3.86	3.79	
内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例	内科 ICU 症例	10 (10.9%)	15 (16.7%)	25 (13.7%)	p=0.2872 *2
	術後 ICU 症例	82 (89.1%)	75 (83.3%)	157 (86.3%)	
ASA 分類（術後 ICU 症例のみ）	I	7 (　8.5%)	7 (　9.3%)	14 (　8.9%)	p=0.2152 *3
	II	62 (75.6%)	48 (64.0%)	110 (70.1%)	
	III	13 (15.9%)	20 (26.7%)	33 (21.0%)	
	IV	0	0	0	
	V	0	0	0	
	VI	0	0	0	
麻酔時間（術後 ICU 症例のみ）（時間）	被験者数	82	75	157	p=0.6792 *1
	平均値	10.95	10.73	10.85	
	標準偏差	3.64	3.19	3.42	
手術時間（術後 ICU 症例のみ）（時間）	被験者数	82	75	157	p=0.6214 *1
	平均値	9.52	9.26	9.40	
	標準偏差	3.43	3.12	3.28	

*1 t 検定
*2 Fisher の正確検定
*3 Wilcoxon 順位和検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.1.2.1-1

3）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3.3.1- 3 に、解析対象集団を図 2.7.3.3.1- 1 に示した。

MR13A11A-1 試験では 200 例の同意を取得し、196 例（本剤群 98 例、フェンタニル群 98 例）に治験薬を割り付けた。割付後治験薬投与前の脱落例は 14 例（本剤群 6 例、フェンタニル群 8 例）であり、182 例（本剤群 92 例、フェンタニル群 90 例）に治験薬が投与された。

治験完了例は 179 例（本剤群 92 例、フェンタニル群 87 例）であり、治験中止例はフェンタニル群の 3 例であった。中止時期は治験薬投与中の中止が 2 例（中止理由：被験者又は代諾者からの同意撤回又は治験中止の申し出が 1 例、事故抜管したが、自発呼吸が保たれており、再挿管は不要と判断された（治験責任医師又は治験分担医師が治験の中止を必要と判断）1 例）、

治験薬投与終了後の中止が 1 例（中止理由：有害事象［皮弁部吻合部血栓（PT：血栓症）、関連性なし］）であった。

FAS は治験薬が投与された全例の 182 例（本剤群 92 例、フェンタニル群 90 例）であった。

PPS 除外例は本剤群 4 例、フェンタニル群 12 例であり、PPS は 166 例（本剤群 88 例、フェンタニル群 78 例）であった。

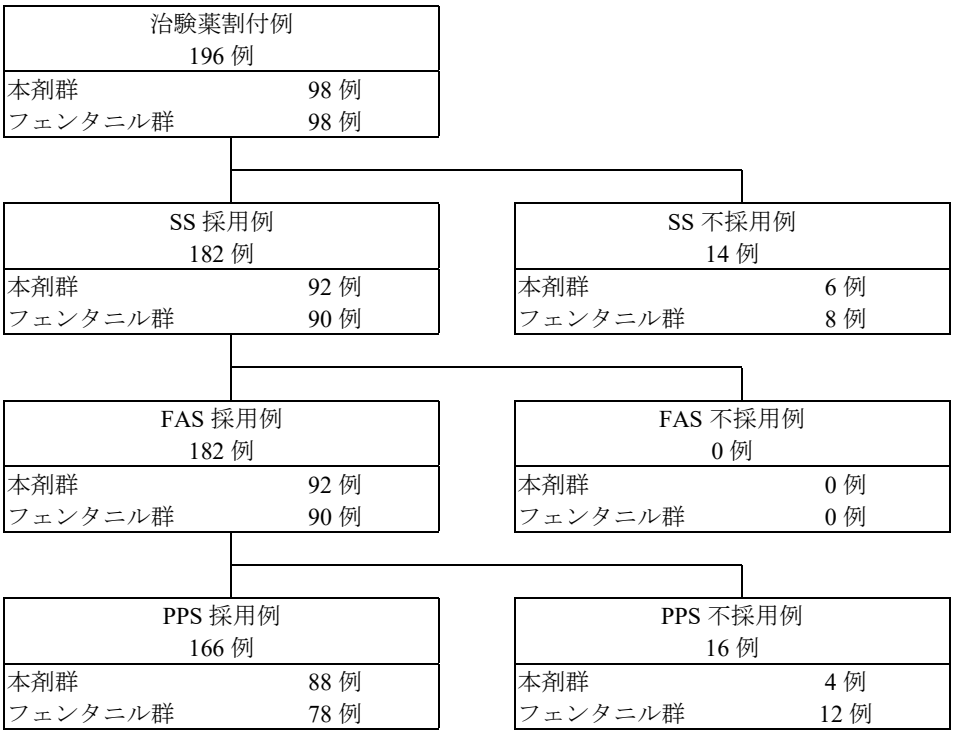
表 2.7.3.3.1- 3　被験者の内訳

解析対象集団：同意取得例

		本剤群	フェンタニル群	全体
同意取得例		-	-	200
治験薬割付前脱落例		-	-	4 (　2.0%)
治験薬割付例		98	98	196 (98.0%)
治験薬割付例		98	98	196
治験薬割付後脱落例		6 (　6.1%)	8 (　8.2%)	14 (　7.1%)
治験薬投与例		92 (93.9%)	90 (91.8%)	182 (92.9%)
治験薬投与例		92	90	182
治験完了例		92 (100.0%)	87 (96.7%)	179 (98.4%)
治験中止例		0	3 (　3.3%)	3 (　1.6%)
治験中止例		0	3	3
治験中止理由	有害事象	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	被験者又は代諾者からの同意撤回又は治験中止の申し出	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	その他 、治験責任医師又は治験分担医師が治験の中止を必要と判断した場合	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.1.1.1

解析対象集団：治験薬割付例



source：MR13A11A-1 試験 CSR　図 15.1.1.3

図 2.7.3.3.1- 1　解析対象集団

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

該当なし。

有効性の結果は、2.7.3.2 項に記載した。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

MR13A11A-1 試験の主要有効性評価項目及び副次有効性評価項目について、FAS を対象に年齢（65 歳未満／65 歳以上）、性（男性／女性）、内科 ICU 症例／術後 ICU 症例、及び併用鎮静薬（プロポフォール及びデクスメデトミジン）別に層別解析を実施した。レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合、レスキュー鎮痛薬の投与回数及び総投与量、治験薬投与中の鎮静薬の投与量、BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合、治験薬の投与速度、投与期間及び総投与量の各層別解析の結果を 2.7.3.6 項付録、表 2.7.3.6- 2～表 2.7.3.6- 24 に示した。その他の副次有効性評価項目の層別解析の結果は添付資料 5.3.5.1-1 表 15.2.3.5-1～15.2.3.8-4 参照。

併用鎮静薬としてプロポフォールを投与された被験者では、BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合（平均値±標準偏差）は、本剤群で 99.02±2.57 %、フェンタニル群で 97.58±4.38 %であり、本剤群の方が高かったが、その差は臨床的に意味のあるものではなかった。そ

の他の評価項目においては、いずれの部分集団においても全体での結果と同様の傾向であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量（案）は、「集中治療下において呼吸管理が少なくとも 6 時間必要とされ、かつ鎮痛を必要とする患者」を対象に実施した MR13A11A-1 試験に準じて設定した。

MR13A11A-1 試験では、本剤の投与は 0.025 μg/kg/分の投与速度で持続静脈内投与を開始し、目標鎮痛レベル（BPS≦5 又は NRS≦3）に到達及び維持するように、5 分以上の間隔で最大 0.025 μg/kg/分ずつ加速又は減速した。投与速度の上限は 0.5 μg/kg/分とした。刺激／痛みを伴う処置施行時の投与速度の増加は、5 分程度の間隔（ただし 5 分未満の間隔は不可）で、0.1 μg/kg/分までは最大 0.025 μg/kg/分ずつ、0.1 μg/kg/分を超えている場合には、目安として 25～50 %の範囲で加速した。処置終了後の減速は、5 分以上の間隔で、0.1 μg/kg/分を超えている場合には投与されている速度の最大 25 %の範囲で、0.1 μg/kg/分以下の場合には最大 0.025 μg/kg/分ずつ減速した。投与終了時は漸減を行い、10 分以上の間隔で最大 25 %ずつ減速し、治験薬の投与終了後に人工呼吸器から離脱した。漸減開始時点において投与速度が 0.025 μg/kg/分以下である場合、又は漸減の過程で 0.025 μg/kg/分以下の投与速度に達した場合、それ以降の漸減は不要とした（被験者の状態に応じ、さらに漸減したうえで投与終了することも可能とした）。

その結果、本剤群における本剤の平均、最小、及び最大の投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.046±0.036 μg/kg/分（範囲 : 0.02 – 0.24 μg/kg/分）、0.024±0.002 μg/kg/分（範囲 : 0.01 – 0.03 μg/kg/分）、及び 0.056±0.054 μg/kg/分（範囲 : 0.03 – 0.34 μg/kg/分）であった。本剤群において、投与速度の加速又は減速は治験実施計画書の規定内で実施され、投与速度が 0.5 μg/kg/分を超えた症例はなかった。

本剤群のレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合は 100.0 %（92/92 例）であり、フェンタニル群に対する非劣性が検証された。また、BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合も 99.16±2.60 %であったことから、治験薬投与期間を通じて本剤のみで目標とする鎮痛レベルを維持可能であった。その他の副次有効性評価項目においても、フェンタニル群と類似した結果であった。

本剤群の有害事象及び副作用の発現割合（37.0 %及び 13.0 %）は、フェンタニル群（37.8 %及び 16.7 %）と同程度であった。本剤群でみられた主な有害事象は、低血圧、低カリウム血症、譫妄、心房細動、高血圧、悪心であった。これらの有害事象の多くは、術後合併症や ICU 入室中の患者に発現することが想定される事象や本剤の薬理作用から予測できる事象であった。本剤群の重篤な有害事象として、声帯麻痺及び移植片合併症が各 1 例みられたが、治験薬との因果関係は否定された。また、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。有害事象の程度は、移植片合併症（重篤な有害事象）が高度として報告された以外は、すべて軽度又は中等度であった。したがって、MR13A11A-1 試験の用法・用量で本剤を投与したときの安全性に特段の問題は認められず、忍容性は良好であった。

以上より、集中治療における人工呼吸中の鎮痛に対する用法及び用量（案）を以下のとおり設定した。

用法及び用量（案） 通常、成人には、レミフェンタニルとして 0.025 μg/kg/分の速さで持続静脈内投与を開始し、患者の全身状態を観察しながら、適切な鎮痛が得られるよう、投与速度を適宜調節する。投与速度の調節は 5 分以上の間隔で、0.1 μg/kg/分までは最大 0.025 μg/kg/分ずつ加速又は減速させ、0.1 μg/kg/分を超える場合は 25～50 %の範囲で加速又は最大 25 %の範囲で減速させるが、投与速度の上限は 0.5 μg/kg/分とする。投与終了時は、10 分以上の間隔で、最大 25 %ずつ減速させ、0.025 μg/kg/分を目安として投与終了する。

なお、MR13A11A-1 試験では本剤の単回静脈内投与（ボーラス投与）の有効性及び安全性の検討は行っていない。そのため、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において、以下の注意喚起を行う予定である。

用法及び用量に関連する注意（案） 7.4. 単回静脈内投与は行わないこと

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

効果の持続及び耐薬性を検討する試験は実施していない。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6- 1　人口統計学的背景及びベースラインの特性

解析対象集団：FAS

		本剤群	フェンタニル群	全体	p 値
解析対象被験者数		92	90	182	
年齢 (歳)	被験者数	92	90	182	p=0.1472 *1
	平均値	68.5	65.9	67.2	
	標準偏差	10.9	13.2	12.1	
	最小値	38	26	26	
	中央値	70.5	69.0	70.0	
	最大値	87	85	87	
	65 歳未満	32 (34.8%)	35 (38.9%)	67 (36.8%)	p=0.6452 *2
	65 歳以上	60 (65.2%)	55 (61.1%)	115 (63.2%)	
性別	男性	69 (75.0%)	72 (80.0%)	141 (77.5%)	p=0.4796 *2
	女性	23 (25.0%)	18 (20.0%)	41 (22.5%)	
身長 (cm)	被験者数	92	90	182	p=0.4658 *1
	平均値	163.53	164.41	163.97	
	標準偏差	7.97	8.28	8.12	
	最小値	137.5	140.0	137.5	
	中央値	163.40	165.00	164.40	
	最大値	186.4	184.4	186.4	
体重 (kg)	被験者数	92	90	182	p=0.1391 *1
	平均値	58.0	60.8	59.4	
	標準偏差	12.8	12.6	12.8	
	最小値	31	36	31	
	中央値	57.0	59.0	58.0	
	最大値	99	99	99	
BMI (kg/m^2)	被験者数	92	90	182	p=0.1199 *1
	平均値	21.54	22.41	21.97	
	標準偏差	3.69	3.86	3.79	
	最小値	14.3	14.5	14.3	
	中央値	21.03	22.58	21.68	
	最大値	34.3	35.2	35.2	

表 2.7.3.6-1　人口統計学的背景及びベースラインの特性（続き）

解析対象集団：FAS

			本剤群	フェンタニル群	全体	p 値
内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例		内科 ICU 症例	10 (10.9%)	15 (16.7%)	25 (13.7%)	p=0.2872 *2
		術後 ICU 症例	82 (89.1%)	75 (83.3%)	157 (86.3%)	
ASA 分類（術後 ICU 症例のみ）		I	7 (8.5%)	7 (9.3%)	14 (8.9%)	p=0.2152 *3
		II	62 (75.6%)	48 (64.0%)	110 (70.1%)	
		III	13 (15.9%)	20 (26.7%)	33 (21.0%)	
		IV	0	0	0	
		V	0	0	0	
		VI	0	0	0	
麻酔時間（術後 ICU 症例のみ）（時間）		被験者数	82	75	157	p=0.6792 *1
		平均値	10.95	10.73	10.85	
		標準偏差	3.64	3.19	3.42	
		最小値	1.0	2.2	1.0	
		中央値	11.02	10.70	10.95	
		最大値	20.5	23.6	23.6	
手術時間（術後 ICU 症例のみ）（時間）		被験者数	82	75	157	p=0.6214 *1
		平均値	9.52	9.26	9.40	
		標準偏差	3.43	3.12	3.28	
		最小値	0.6	1.8	0.6	
		中央値	9.39	9.20	9.30	
		最大値	18.1	21.9	21.9	
スクリーニング評価						
バイタルサイン	収縮期血圧 (mmHg)	被験者数	92	90	182	p=0.6642 *1
		平均値	125.6	124.3	125.0	
		標準偏差	18.5	19.4	18.9	
		最小値	92	89	89	
		中央値	124.5	121.5	123.5	
		最大値	174	186	186	
	拡張期血圧 (mmHg)	被験者数	92	90	182	p=0.0926 *1
		平均値	72.6	69.2	70.9	
		標準偏差	13.0	14.4	13.8	
		最小値	41	40	40	
		中央値	71.5	68.0	70.0	
		最大値	114	115	115	

表 2.7.3.6-1　人口統計学的背景及びベースラインの特性（続き）

解析対象集団：FAS

			本剤群	フェンタニル群	全体	p 値
バイタルサイン	心拍数 (bpm)	被験者数	92	90	182	p=0.1342 *1
		平均値	76.3	73.5	75.0	
		標準偏差	13.0	12.2	12.7	
		最小値	51	53	51	
		中央値	75.0	71.0	73.0	
		最大値	109	113	113	
	呼吸数 (bpm)	被験者数	91	90	181	p=0.2600 *1
		平均値	16.7	16.2	16.5	
		標準偏差	3.8	3.2	3.5	
		最小値	8	9	8	
		中央値	16.0	16.0	16.0	
		最大値	32	25	32	
SpO_2、$ETCO_2$	SpO_2 (%)	被験者数	92	90	182	p=0.1751 *1
		平均値	98.1	97.7	97.9	
		標準偏差	1.5	1.7	1.6	
		最小値	92	91	91	
		中央値	98.0	98.0	98.0	
		最大値	100	100	100	
	$ETCO_2$ (mmHg)	被験者数	85	85	170	p=0.4005 *1
		平均値	35.70	36.44	36.07	
		標準偏差	6.23	5.07	5.67	
		最小値	16.0	22.0	16.0	
		中央値	36.00	36.00	36.00	
		最大値	52.0	50.0	52.0	
投与前評価						
バイタルサイン	収縮期血圧 (mmHg)	被験者数	92	90	182	p=0.6910 *1
		平均値	124.4	123.0	123.7	
		標準偏差	23.8	23.7	23.7	
		最小値	74	84	74	
		中央値	126.5	119.5	122.5	
		最大値	198	189	198	

表 2.7.3.6- 1　人口統計学的背景及びベースラインの特性（続き）

解析対象集団：FAS

			本剤群	フェンタニル群	全体	p 値
バイタルサイン	拡張期血圧 (mmHg)	被験者数	92	90	182	p=0.3962 *1
		平均値	60.3	58.6	59.5	
		標準偏差	13.7	12.8	13.2	
		最小値	37	30	30	
		中央値	59.0	57.5	58.0	
		最大値	114	99	114	
	心拍数 (bpm)	被験者数	92	90	182	p=0.9269 *1
		平均値	73.5	73.3	73.4	
		標準偏差	14.5	14.8	14.6	
		最小値	47	50	47	
		中央値	72.0	72.0	72.0	
		最大値	128	154	154	
	呼吸数 (bpm)	被験者数	92	90	182	p=0.7579 *1
		平均値	15.7	15.5	15.6	
		標準偏差	4.1	4.4	4.3	
		最小値	8	6	6	
		中央値	15.0	15.0	15.0	
		最大値	30	30	30	
SpO_2、$ETCO_2$	SpO_2 (%)	被験者数	92	90	182	p=0.6644 *1
		平均値	98.6	98.5	98.6	
		標準偏差	1.6	1.7	1.7	
		最小値	92	92	92	
		中央値	99.0	99.0	99.0	
		最大値	100	100	100	
	$ETCO_2$ (mmHg)	被験者数	92	90	182	p=0.9143 *1
		平均値	36.12	36.22	36.17	
		標準偏差	6.78	6.04	6.41	
		最小値	18.0	24.0	18.0	
		中央値	37.00	36.50	37.00	
		最大値	50.0	51.0	51.0	
鎮痛評価	評価実施の有無	無	0	0	0	-
		有	92 (100.0%)	90 (100.0%)	182 (100.0%)	

表 2.7.3.6-1　人口統計学的背景及びベースラインの特性（続き）

解析対象集団：FAS

			本剤群	フェンタニル群	全体	p 値
鎮痛評価	評価法	BPS	88 (95.7%)	89 (98.9%)	177 (97.3%)	-
		NRS	4 (　4.3%)	1 (　1.1%)	5 (　2.7%)	
	BPS-表情	1	72 (81.8%)	76 (85.4%)	148 (83.6%)	-
		2	11 (12.5%)	9 (10.1%)	20 (11.3%)	
		3	3 (　3.4%)	2 (　2.2%)	5 (　2.8%)	
		4	2 (　2.3%)	2 (　2.2%)	4 (　2.3%)	
	BPS-上肢	1	63 (71.6%)	71 (79.8%)	134 (75.7%)	-
		2	21 (23.9%)	17 (19.1%)	38 (21.5%)	
		3	4 (　4.5%)	1 (　1.1%)	5 (　2.8%)	
		4	0	0	0	
	BPS-呼吸器と同調性	1	83 (94.3%)	82 (92.1%)	165 (93.2%)	-
		2	5 (　5.7%)	5 (　5.6%)	10 (　5.6%)	
		3	0	2 (　2.2%)	2 (　1.1%)	
		4	0	0	0	
	BPS-合計	被験者数	88	89	177	p=0.4033 [*3]
		平均値	3.6	3.5	3.6	
		標準偏差	1.1	1.1	1.1	
		最小値	3	3	3	
		中央値	3.0	3.0	3.0	
		最大値	7	9	9	
	NRS	被験者数	4	1	5	p=0.2636 [*3]
		平均値	2.3	0.0	1.8	
		標準偏差	3.2	-	2.9	
		最小値	0	0	0	
		中央値	1.0	0.0	1.0	
		最大値	7	0	7	
鎮静評価	評価実施の有無	無	0	0	0	-
		有	92 (100.0%)	90 (100.0%)	182 (100.0%)	

表 2.7.3.6- 1　人口統計学的背景及びベースラインの特性（続き）

解析対象集団：FAS

			本剤群	フェンタニル群	全体	p 値
鎮静評価	RASS	+4	0	0	0	p=0.1576 *3
		+3	0	0	0	
		+2	0	0	0	
		+1	0	0	0	
		0	31 (33.7%)	24 (26.7%)	55 (30.2%)	
		-1	30 (32.6%)	27 (30.0%)	57 (31.3%)	
		-2	31 (33.7%)	38 (42.2%)	69 (37.9%)	
		-3	0	0	0	
		-4	0	0	0	
		-5	0	1 (1.1%)	1 (0.5%)	
血液ガス	PaO_2 (mmHg)	被験者数	92	90	182	p=0.8368 *1
		平均値	146.49	143.91	145.21	
		標準偏差	83.58	85.27	84.19	
		最小値	66.4	62.8	62.8	
		中央値	124.90	123.00	123.50	
		最大値	567.0	500.0	567.0	
	$PaCO_2$ (mmHg)	被験者数	92	90	182	p=0.8489 *1
		平均値	39.15	39.30	39.22	
		標準偏差	5.48	4.78	5.13	
		最小値	25.0	31.5	25.0	
		中央値	38.10	38.15	38.15	
		最大値	53.1	52.7	53.1	
	SaO_2 (%)	被験者数	92	90	182	p=0.4555 *1
		平均値	98.32	98.16	98.24	
		標準偏差	1.45	1.42	1.44	
		最小値	93.8	92.7	92.7	
		中央値	98.70	98.30	98.60	
		最大値	100.1	100.0	100.1	

表 2.7.3.6-1　人口統計学的背景及びベースラインの特性（続き）

解析対象集団：FAS

			本剤群	フェンタニル群	全体	p 値
血液ガス	HCO_3^- (mmol/L)	被験者数	92	90	182	p=0.3825 *1
		平均値	24.82	24.48	24.65	
		標準偏差	2.49	2.74	2.61	
		最小値	20.0	17.9	17.9	
		中央値	24.50	24.25	24.40	
		最大値	31.6	34.7	34.7	
	pH	被験者数	92	90	182	p=0.2977 *1
		平均値	7.4184	7.4104	7.4144	
		標準偏差	0.0519	0.0516	0.0518	
		最小値	7.251	7.223	7.223	
		中央値	7.4155	7.4135	7.4140	
		最大値	7.576	7.542	7.576	

*1 t 検定
*2 Fisher の正確検定
*3 Wilcoxon 順位和検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.1.2.1-1

表 2.7.3.6- 2　年齢別のレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合

解析対象集団：FAS

	本剤群		フェンタニル群	
	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
解析対象被験者数	32	60	35	55
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者数	32	60	34	54
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合 (%)	100.0	100.0	97.1	98.2
95%信頼区間 *1	[89.1,100.0]	[94.0,100.0]	[85.1,99.9]	[90.3,100.0]
割合の差	2.9	1.8		
割合の差の 95%信頼区間 *2	[-2.7,8.4]	[-1.7,5.3]		
p 値 *3	p<0.0001	p<0.0001		

*1 正確な両側 95%信頼区間
*2 両側 95%信頼区間(Wald 法)
*3 非劣性検定(Wald Test)
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.1-1

表 2.7.3.6- 3　性別のレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合

解析対象集団：FAS

	本剤群		フェンタニル群	
	男性	女性	男性	女性
解析対象被験者数	69	23	72	18
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者数	69	23	71	17
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合 (%)	100.0	100.0	98.6	94.4
95%信頼区間 *1	[94.8,100.0]	[85.2,100.0]	[92.5,100.0]	[72.7,99.9]
割合の差	1.4	5.6		
割合の差の 95%信頼区間 *2	[-1.3,4.1]	[-5.0,16.1]		
p 値 *3	p<0.0001	p<0.0001		

*1 正確な両側 95%信頼区間
*2 両側 95%信頼区間(Wald 法)
*3 非劣性検定(Wald Test)
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.1-2

表 2.7.3.6- 4　内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例別のレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合

解析対象集団：FAS

	本剤群		フェンタニル群	
	内科 ICU 症例	術後 ICU 症例	内科 ICU 症例	術後 ICU 症例
解析対象被験者数	10	82	15	75
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者数	10	82	14	74
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合 (%)	100.0	100.0	93.3	98.7
95%信頼区間 *1	[69.2,100.0]	[95.6,100.0]	[68.1,99.8]	[92.8,100.0]
割合の差	6.7	1.3		
割合の差の 95%信頼区間 *2	[-6.0,19.3]	[-1.3,3.9]		
p 値 *3	p=0.0004	p<0.0001		

*1 正確な両側 95%信頼区間
*2 両側 95%信頼区間(Wald 法)
*3 非劣性検定(Wald Test)
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.1-3

表 2.7.3.6- 5　併用鎮静薬別のレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合

解析対象集団：FAS

	本剤群		フェンタニル群	
	プロポフォール	デクスメデトミジン	プロポフォール	デクスメデトミジン
解析対象被験者数	50	64	47	69
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者数	50	64	45	67
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合 (%)	100.0	100.0	95.7	97.1
95%信頼区間 *1	[92.9,100.0]	[94.4,100.0]	[85.5,99.5]	[89.9,99.6]
割合の差	4.3	2.9		
割合の差の 95%信頼区間 *2	[-1.5,10.0]	[-1.1,6.9]		
p 値 *3	p<0.0001	p<0.0001		

*1 正確な両側 95%信頼区間
*2 両側 95%信頼区間(Wald 法)
*3 非劣性検定(Wald Test)
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.1-4

表 2.7.3.6- 6　年齢別のレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与回数、総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
解析対象被験者数		32	60	35	55
投与回数 (回)	被験者数	32	60	35	55
	平均値	0.00	0.00	0.06	0.02
	95%信頼区間 *1	[-,-]	[-,-]	[-0.06,0.17]	[-0.02,0.05]
	標準偏差	0.00	0.00	0.34	0.13
	最小値	0	0	0	0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0	0	2	1
	p 値 *2	p=0.3390	p=0.2963		
総投与量 (µg/kg)	被験者数	32	60	35	55
	平均値	0.00	0.00	0.03	0.01
	95%信頼区間 *1	[-,-]	[-,-]	[-0.03,0.09]	[-0.01,0.02]
	標準偏差	0.00	0.00	0.17	0.06
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
	最大値	0.0	0.0	1.0	0.4
	平均値の差	-0.03	-0.01		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.09,0.03]	[-0.02,0.01]		
	p 値 *3	p=0.3428	p=0.2983		

*1 両側 95%信頼区間
*2 Wilcoxon 順位和検定
*3 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.2-1

表 2.7.3.6- 7　性別のレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与回数、総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		男性	女性	男性	女性
解析対象被験者数		69	23	72	18
投与回数 (回)	被験者数	69	23	72	18
	平均値	0.00	0.00	0.01	0.11
	95%信頼区間 *1	[-,-]	[-,-]	[-0.01,0.04]	[-0.12,0.35]
	標準偏差	0.00	0.00	0.12	0.47
	最小値	0	0	0	0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0	0	1	2
	p 値 *2	p=0.3276	p=0.2583		
総投与量 (μg/kg)	被験者数	69	23	72	18
	平均値	0.00	0.00	0.01	0.06
	95%信頼区間 *1	[-,-]	[-,-]	[-0.01,0.02]	[-0.06,0.18]
	標準偏差	0.00	0.00	0.05	0.24
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
	最大値	0.0	0.0	0.4	1.0
	平均値の差	-0.01	-0.06		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.02,0.01]	[-0.16,0.04]		
	p 値 *3	p=0.3294	p=0.2635		

*1 両側 95%信頼区間
*2 Wilcoxon 順位和検定
*3 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.2-2

表 2.7.3.6- 8　内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例別のレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与回数、総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		内科 ICU 症例	術後 ICU 症例	内科 ICU 症例	術後 ICU 症例
解析対象被験者数		10	82	15	75
投与回数 (回)	被験者数	10	82	15	75
	平均値	0.00	0.00	0.07	0.03
	95%信頼区間 *1	[-,-]	[-,-]	[-0.08,0.21]	[-0.03,0.08]
	標準偏差	0.00	0.00	0.26	0.23
	最小値	0	0	0	0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0	0	1	2
	p 値 *2	p=0.4142	p=0.2957		
総投与量 (μg/kg)	被験者数	10	82	15	75
	平均値	0.00	0.00	0.03	0.01
	95%信頼区間 *1	[-,-]	[-,-]	[-0.03,0.09]	[-0.01,0.04]
	標準偏差	0.00	0.00	0.11	0.12
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
	最大値	0.0	0.0	0.4	1.0
	平均値の差	-0.03	-0.01		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.10,0.04]	[-0.04,0.01]		
	p 値 *3	p=0.4259	p=0.2972		

*1 両側 95%信頼区間
*2 Wilcoxon 順位和検定
*3 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.2-3

表 2.7.3.6- 9　併用鎮静薬別のレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与回数、総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		プロポフォール	デクスメデトミジン	プロポフォール	デクスメデトミジン
解析対象被験者数		50	64	47	69
投与回数 (回)	被験者数	50	64	47	69
	平均値	0.00	0.00	0.06	0.04
	95%信頼区間 *1	[-,-]	[-,-]	[-0.03,0.16]	[-0.02,0.11]
	標準偏差	0.00	0.00	0.32	0.27
	最小値	0	0	0	0
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0	0	2	2
	p 値 *2	p=0.1426	p=0.1716		
総投与量 (μg/kg)	被験者数	50	64	47	69
	平均値	0.00	0.00	0.03	0.02
	95%信頼区間 *1	[-,-]	[-,-]	[-0.02,0.08]	[-0.01,0.05]
	標準偏差	0.00	0.00	0.16	0.13
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
	最大値	0.0	0.0	1.0	1.0
	平均値の差	-0.03	-0.02		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.08,0.01]	[-0.05,0.01]		
	p 値 *3	p=0.1764	p=0.2071		

*1 両側 95%信頼区間
*2 Wilcoxon 順位和検定
*3 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.2-4

表 2.7.3.6- 10　年齢別の治験薬投与中の鎮静薬の総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
解析対象被験者数		32	60	35	55
鎮静薬投与の有無	無	1 (　3.1%)	13 (21.7%)	6 (17.1%)	6 (10.9%)
	有	31 (96.9%)	47 (78.3%)	29 (82.9%)	49 (89.1%)
薬剤名(一般名)					
プロポフォール (mg)	被験者数	32	60	35	55
	平均値	655.38	318.47	654.13	718.09
	95%信頼区間 *1	[288.06,1022.71]	[184.33,452.61]	[251.88,1056.38]	[217.62,1218.57]
	標準偏差	1018.82	519.28	1171.00	1851.30
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	200.00	35.00	0.00	76.50
	最大値	3066.7	2905.3	4610.0	10661.9
	平均値の差	1.25	-399.62		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-536.58,539.08]	[-892.86,93.62]		
	p 値 *2	p=0.9963	p=0.1113		
デクスメデトミジン (μg)	被験者数	32	60	35	55
	平均値	178.36	147.93	245.85	230.51
	95%信頼区間 *1	[127.72,229.00]	[94.24,201.62]	[115.75,375.95]	[79.34,381.68]
	標準偏差	140.45	207.83	378.74	559.20
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	148.46	102.47	144.00	113.87
	最大値	614.8	755.0	2036.9	3490.8
	平均値の差	-67.49	-82.58		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-209.43,74.45]	[-235.96,70.80]		
	p 値 *2	p=0.3458	p=0.2884		

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.3-1

表 2.7.3.6- 11　性別の治験薬投与中の鎮静薬の総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		男性	女性	男性	女性
解析対象被験者数		69	23	72	18
鎮静薬投与の有無	無	12 (17.4%)	2 (　8.7%)	8 (11.1%)	4 (22.2%)
	有	57 (82.6%)	21 (91.3%)	64 (88.9%)	14 (77.8%)
薬剤名(一般名)					
プロポフォール (mg)	被験者数	69	23	72	18
	平均値	439.80	423.22	820.72	183.21
	95%信頼区間 *1	[245.62,633.98]	[196.99,649.45]	[403.86,1237.58]	[-7.56,373.99]
	標準偏差	808.32	523.16	1773.95	383.63
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	60.00	233.33	167.50	0.00
	最大値	3066.7	1566.5	10661.9	1564.7
	平均値の差	-380.92	240.00		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-843.31,81.48]	[-57.57,537.58]		
	p 値 *2	p=0.1056	p=0.1109		
デクスメデトミジン (μg)	被験者数	69	23	72	18
	平均値	162.54	146.42	266.68	115.66
	95%信頼区間 *1	[118.17,206.92]	[61.19,231.65]	[138.08,395.27]	[64.73,166.60]
	標準偏差	184.72	197.10	547.23	102.43
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	120.00	112.00	126.33	121.20
	最大値	755.0	717.3	3490.8	345.7
	平均値の差	-104.13	30.75		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-241.33,33.06]	[-72.84,134.35]		
	p 値 *2	p=0.1357	p=0.5517		

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.3-2

表 2.7.3.6- 12　内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例別の治験薬投与中の鎮静薬の総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		内科 ICU 症例	術後 ICU 症例	内科 ICU 症例	術後 ICU 症例
解析対象被験者数		10	82	15	75
鎮静薬投与の有無	無	3 (30.0%)	11 (13.4%)	8 (53.3%)	4 (5.3%)
	有	7 (70.0%)	71 (86.6%)	7 (46.7%)	71 (94.7%)
薬剤名(一般名)					
プロポフォール (mg)	被験者数	10	82	15	75
	平均値	310.80	450.88	1190.43	593.78
	95%信頼区間 *1	[105.51,516.09]	[279.05,622.72]	[-111.16,2492.03]	[266.21,921.34]
	標準偏差	286.98	782.05	2350.38	1423.71
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	379.33	60.42	0.00	155.00
	最大値	658.0	3066.7	8158.5	10661.9
	平均値の差	-879.63	-142.89		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-2435.68,676.41]	[-501.00,215.21]		
	p 値 *2	p=0.2542	p=0.4318		
デクスメデトミジン (μg)	被験者数	10	82	15	75
	平均値	9.35	176.70	392.58	205.25
	95%信頼区間 *1	[-11.80,30.50]	[134.97,218.43]	[-108.50,893.66]	[121.24,289.27]
	標準偏差	29.57	189.93	904.83	365.17
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	中央値	0.00	123.17	0.00	125.15
	最大値	93.5	755.0	3490.8	2437.3
	平均値の差	-383.23	-28.55		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-979.62,213.16]	[-119.21,62.11]		
	p 値 *2	p=0.1968	p=0.5348		

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.3-3

表 2.7.3.6- 13　年齢別の BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
解析対象被験者数		32	60	35	55
維持した時間の割合 (%)	被験者数	32	60	35	55
	平均値	99.32	99.07	98.89	98.25
	95%信頼区間 *1	[98.63,100.01]	[98.32,99.83]	[98.07,99.72]	[97.18,99.33]
	標準偏差	1.91	2.92	2.41	3.96
	最小値	90.3	83.1	90.0	77.3
	中央値	100.00	100.00	100.00	100.00
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0
	平均値の差	0.43	0.82		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.64,1.49]	[-0.46,2.10]		
	p 値 *2	p=0.4269	p=0.2080		

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.4-1

表 2.7.3.6- 14　性別の BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		男性	女性	男性	女性
解析対象被験者数		69	23	72	18
維持した時間の割合 (%)	被験者数	69	23	72	18
	平均値	98.98	99.69	98.38	99.00
	95%信頼区間 *1	[98.27,99.69]	[99.34,100.05]	[97.52,99.24]	[97.80,100.20]
	標準偏差	2.95	0.81	3.65	2.41
	最小値	83.1	97.2	77.3	92.1
	中央値	100.00	100.00	100.00	100.00
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0
	平均値の差	0.60	0.69		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.51,1.71]	[-0.39,1.78]		
	p 値 *2	p=0.2858	p=0.2052		

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.4-2

表 2.7.3.6- 15　内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例別の BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		内科 ICU 症例	術後 ICU 症例	内科 ICU 症例	術後 ICU 症例
解析対象被験者数		10	82	15	75
維持した時間の割合 (%)	被験者数	10	82	15	75
	平均値	99.57	99.11	97.28	98.75
	95%信頼区間 *1	[98.89,100.24]	[98.51,99.71]	[93.81,100.74]	[98.16,99.33]
	標準偏差	0.95	2.74	6.26	2.54
	最小値	97.3	83.1	77.3	89.1
	中央値	100.00	100.00	100.00	100.00
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0
	平均値の差	2.29	0.36		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-1.87,6.44]	[-0.47,1.20]		
	p 値 *2	p=0.2663	p=0.3951		

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.4-3

表 2.7.3.6- 16　併用鎮静薬別の BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		プロポフォール	デクスメデトミジン	プロポフォール	デクスメデトミジン
解析対象被験者数		50	64	47	69
維持した時間の割合 (%)	被験者数	50	64	47	69
	平均値	99.02	99.35	97.58	98.54
	95%信頼区間 *1	[98.29,99.75]	[98.85,99.85]	[96.29,98.86]	[97.70,99.39]
	標準偏差	2.57	2.01	4.38	3.52
	最小値	85.6	85.6	77.3	77.3
	中央値	100.00	100.00	100.00	100.00
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0
	平均値の差	1.44	0.81		
	平均値の差の信頼区間 *1	[0.01,2.88]	[-0.19,1.80]		
	p 値 *2	p=0.0489	p=0.1113		

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.4-4

表 2.7.3.6- 17　年齢別の治験薬の投与期間

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
解析対象被験者数		32	60	35	55
投与期間 (時間)	被験者数	32	60	35	55
	平均値	9.65	13.82	11.50	13.29
	95%信頼区間 *1	[7.73,11.56]	[9.29,18.35]	[8.31,14.69]	[8.02,18.56]
	標準偏差	5.31	17.52	9.28	19.51
	最小値	6.0	6.0	4.2	3.6
	中央値	6.28	6.29	6.73	6.67
	最大値	22.4	119.5	44.0	121.9
	平均値の差	-1.85	0.53		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-5.58,1.89]	[-6.31,7.37]		
	p 値 *2	p=0.3274	p=0.8781		

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.9-1

表 2.7.3.6- 18　性別の治験薬の投与期間

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		男性	女性	男性	女性
解析対象被験者数		69	23	72	18
投与期間 (時間)	被験者数	69	23	72	18
	平均値	10.72	17.31	13.78	7.86
	95%信頼区間 *1	[8.84,12.60]	[6.23,28.39]	[9.57,17.98]	[5.66,10.07]
	標準偏差	7.83	25.62	17.88	4.43
	最小値	6.0	6.0	4.2	3.6
	中央値	6.23	6.33	7.00	6.00
	最大値	48.8	119.5	121.9	17.9
	平均値の差	-3.05	9.45		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-7.68,1.58]	[-2.94,21.84]		
	p 値 *2	p=0.1948	p=0.1311		

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.9-2

表 2.7.3.6- 19　内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例別の投与期間

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		内科 ICU 症例	術後 ICU 症例	内科 ICU 症例	術後 ICU 症例
解析対象被験者数		10	82	15	75
投与期間 (時間)	被験者数	10	82	15	75
	平均値	15.40	12.00	22.75	10.56
	95%信頼区間 *1	[7.03,23.76]	[8.72,15.28]	[11.16,34.33]	[7.23,13.90]
	標準偏差	11.69	14.92	20.92	14.50
	最小値	6.0	6.0	6.0	3.6
	中央値	12.42	6.24	18.42	6.50
	最大値	41.9	119.5	71.2	121.9
	平均値の差	-7.35	1.44		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-22.46,7.76]	[-3.21,6.08]		
	p 値 *2	p=0.3247	p=0.5414		

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.9-3

表 2.7.3.6- 20　併用鎮静薬別の治験薬の投与期間

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		プロポフォール	デクスメデトミジン	プロポフォール	デクスメデトミジン
解析対象被験者数		50	64	47	69
投与期間 (時間)	被験者数	50	64	47	69
	平均値	13.52	10.90	16.26	13.00
	95%信頼区間 *1	[10.32,16.73]	[8.46,13.34]	[9.99,22.54]	[8.62,17.38]
	標準偏差	11.29	9.77	21.37	18.23
	最小値	6.0	6.0	4.9	3.6
	中央値	6.58	6.18	7.75	6.50
	最大値	48.8	48.8	121.9	121.9
	平均値の差	-2.74	-2.10		
	平均値の差の信頼区間 *1	[-9.57,4.09]	[-7.18,2.97]		
	p 値 *2	p=0.4279	p=0.4140		

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.9-4

表 2.7.3.6- 21　年齢別の治験薬の投与速度（平均、最小、最大）及び総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
解析対象被験者数		32	60	35	55
投与速度-平均	被験者数	32	60	35	55
本剤:μg/kg/分	平均値	0.053	0.042	0.225	0.208
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.037,0.070]	[0.035,0.050]	[0.153,0.296]	[0.160,0.257]
	標準偏差	0.046	0.029	0.209	0.180
	最小値	0.03	0.02	0.10	0.10
	中央値	0.034	0.025	0.114	0.117
	最大値	0.24	0.15	0.98	1.17
投与速度-最小	被験者数	32	60	35	55
本剤:μg/kg/分	平均値	0.025	0.024	0.100	0.100
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.024,0.025]	[0.024,0.025]	[-,-]	[0.099,0.100]
	標準偏差	0.001	0.003	0.000	0.001
	最小値	0.02	0.01	0.10	0.09
	中央値	0.025	0.025	0.100	0.100
	最大値	0.03	0.03	0.10	0.10
投与速度-最大	被験者数	32	60	35	55
本剤:μg/kg/分	平均値	0.061	0.053	0.426	0.255
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.042,0.080]	[0.038,0.067]	[0.084,0.768]	[0.196,0.313]
	標準偏差	0.052	0.055	0.996	0.218
	最小値	0.03	0.03	0.10	0.10
	中央値	0.050	0.025	0.200	0.200
	最大値	0.25	0.34	6.00	1.20
総投与量	被験者数	32	60	35	55
本剤:μg/kg	平均値	37.75	41.11	4.83	4.99
フェンタニル:μg/kg	95%信頼区間 *1	[17.38,58.11]	[22.66,59.55]	[2.30,7.37]	[1.92,8.06]
	標準偏差	56.48	71.41	7.38	11.36
	最小値	9.0	8.5	0.7	0.6
	中央値	17.25	15.86	2.70	2.75
	最大値	297.9	335.0	42.9	83.6

*1 両側 95%信頼区間

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.10-1

表 2.7.3.6- 22　性別の治験薬の投与速度（平均、最小、最大）及び総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		男性	女性	男性	女性
解析対象被験者数		69	23	72	18
投与速度-平均	被験者数	69	23	72	18
本剤:μg/kg/分	平均値	0.046	0.047	0.231	0.150
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.037,0.055]	[0.033,0.061]	[0.183,0.279]	[0.098,0.202]
	標準偏差	0.037	0.033	0.204	0.104
	最小値	0.02	0.03	0.10	0.10
	中央値	0.025	0.025	0.129	0.100
	最大値	0.24	0.12	1.17	0.51
投与速度-最小	被験者数	69	23	72	18
本剤:μg/kg/分	平均値	0.025	0.024	0.100	0.100
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.024,0.025]	[0.023,0.026]	[0.100,0.100]	[-,-]
	標準偏差	0.002	0.003	0.001	0.000
	最小値	0.01	0.01	0.09	0.10
	中央値	0.025	0.025	0.100	0.100
	最大値	0.03	0.03	0.10	0.10
投与速度-最大	被験者数	69	23	72	18
本剤:μg/kg/分	平均値	0.057	0.052	0.357	0.178
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.043,0.071]	[0.036,0.068]	[0.189,0.524]	[0.106,0.249]
	標準偏差	0.059	0.037	0.713	0.144
	最小値	0.03	0.03	0.10	0.10
	中央値	0.025	0.025	0.200	0.100
	最大値	0.34	0.13	6.00	0.60
総投与量	被験者数	69	23	72	18
本剤:μg/kg	平均値	32.16	63.26	5.65	2.03
フェンタニル:μg/kg	95%信頼区間 *1	[21.31,43.02]	[17.68,108.84]	[3.06,8.24]	[1.54,2.53]
	標準偏差	45.20	105.40	11.02	1.00
	最小値	8.5	9.0	0.6	0.6
	中央値	16.50	10.45	3.00	1.70
	最大値	297.9	335.0	83.6	4.3

*1 両側 95%信頼区間

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.10-2

表 2.7.3.6- 23　内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例別の治験薬の投与速度（平均、最小、最大）及び総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		内科 ICU 症例	術後 ICU 症例	内科 ICU 症例	術後 ICU 症例
解析対象被験者数		10	82	15	75
投与速度-平均	被験者数	10	82	15	75
本剤:μg/kg/分	平均値	0.029	0.048	0.254	0.207
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.023,0.034]	[0.040,0.056]	[0.085,0.423]	[0.170,0.244]
	標準偏差	0.008	0.037	0.305	0.160
	最小値	0.03	0.02	0.10	0.10
	中央値	0.025	0.025	0.100	0.117
	最大値	0.05	0.24	1.17	0.98
投与速度-最小	被験者数	10	82	15	75
本剤:μg/kg/分	平均値	0.025	0.024	0.100	0.100
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[-,-]	[0.024,0.025]	[-,-]	[0.100,0.100]
	標準偏差	0.000	0.002	0.000	0.001
	最小値	0.03	0.01	0.10	0.09
	中央値	0.025	0.025	0.100	0.100
	最大値	0.03	0.03	0.10	0.10
投与速度-最大	被験者数	10	82	15	75
本剤:μg/kg/分	平均値	0.033	0.058	0.293	0.327
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.020,0.045]	[0.046,0.071]	[0.113,0.474]	[0.168,0.486]
	標準偏差	0.017	0.057	0.326	0.692
	最小値	0.03	0.03	0.10	0.10
	中央値	0.025	0.031	0.100	0.200
	最大値	0.08	0.34	1.20	6.00
総投与量	被験者数	10	82	15	75
本剤:μg/kg	平均値	25.46	41.70	10.27	3.86
フェンタニル:μg/kg	95%信頼区間 *1	[12.40,38.53]	[26.37,57.04]	[-1.57,22.11]	[2.69,5.03]
	標準偏差	18.27	69.80	21.38	5.08
	最小値	9.0	8.5	0.6	0.6
	中央値	22.49	15.86	2.15	2.75
	最大値	62.6	335.0	83.6	42.9

*1 両側 95%信頼区間

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.10-3

表 2.7.3.6- 24　併用鎮静薬別の治験薬の投与速度（平均、最小、最大）及び総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群		フェンタニル群	
		プロポフォール	デクスメデトミジン	プロポフォール	デクスメデトミジン
解析対象被験者数		50	64	47	69
投与速度-平均	被験者数	50	64	47	69
本剤:μg/kg/分	平均値	0.055	0.045	0.285	0.213
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.043,0.067]	[0.036,0.053]	[0.217,0.353]	[0.164,0.262]
	標準偏差	0.042	0.036	0.233	0.204
	最小値	0.02	0.02	0.10	0.10
	中央値	0.043	0.025	0.193	0.100
	最大値	0.24	0.24	1.17	1.17
投与速度-最小	被験者数	50	64	47	69
本剤:μg/kg/分	平均値	0.025	0.025	0.100	0.100
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.024,0.025]	[0.024,0.025]	[-,-]	[-,-]
	標準偏差	0.002	0.002	0.000	0.000
	最小値	0.01	0.01	0.10	0.10
	中央値	0.025	0.025	0.100	0.100
	最大値	0.03	0.03	0.10	0.10
投与速度-最大	被験者数	50	64	47	69
本剤:μg/kg/分	平均値	0.066	0.053	0.466	0.339
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.048,0.083]	[0.040,0.066]	[0.212,0.720]	[0.164,0.514]
	標準偏差	0.061	0.053	0.864	0.730
	最小値	0.03	0.03	0.10	0.10
	中央値	0.050	0.025	0.300	0.100
	最大値	0.34	0.34	6.00	6.00
総投与量	被験者数	50	64	47	69
本剤:μg/kg	平均値	53.25	38.22	7.38	5.40
フェンタニル:μg/kg	95%信頼区間 *1	[31.27,75.22]	[20.85,55.58]	[3.46,11.29]	[2.69,8.10]
	標準偏差	77.33	69.51	13.33	11.26
	最小値	9.0	9.0	0.6	0.6
	中央値	20.81	13.41	3.70	2.72
	最大値	335.0	335.0	83.6	83.6

*1 両側 95%信頼区間

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.3.10-4

目次

略号一覧 2
2.7.4 臨床的安全性の概要 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.2 有害事象 8
2.7.4.3 臨床検査値の評価 14
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 14
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 15
2.7.4.6 市販後データ 20
2.7.4.7 付録 26

略号一覧

略号	英文	和文
BMI	Body Mass Index	体格指数
BPS	Behavioral Pain Scale	－
CSI	Company Core Safety Information	企業中核安全性情報
$ETCO_2$	End Tidal CO_2	呼気終末二酸化炭素分圧
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology / J	ICH 国際医薬用語集日本語版
NRS	Numerical Rating Scale	－
$PaCO_2$	Partial Pressure of Arterial Carbon Dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PaO_2	Partial Pressure of Arterial Oxygen	動脈血酸素分圧
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	Preferred Term	基本語
SaO_2	Arterial Oxygen Saturation	動脈血酸素飽和度
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SpO_2	Percutaneous Oxygen Saturation	経皮的動脈血酸素飽和度

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1）安全性評価に用いた試験

レミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」及び同 5mg「第一三共」（以下、本剤）の集中治療における人工呼吸中の鎮痛における安全性は、本邦において実施した第 III 相二重盲検比較試験（試験 No. MR13A11A-1、添付資料 5.3.5.1-1 参照）に基づき評価した。

MR13A11A-1 試験では、本剤の投与は 0.025 μg/kg/分の投与速度で持続静脈内投与を開始し、目標鎮痛レベル（BPS≦5 又は NRS≦3）に到達及び維持するように、5 分以上の間隔で最大 0.025 μg/kg/分ずつ加速又は減速した。投与速度の上限は 0.5 μg/kg/分とした。なお、BMI≧25 の肥満患者においては標準体重［身長（m）^{2}×22］を用いて投与量を算出した。

刺激／痛みを伴う処置施行時の投与速度の増加は、5 分程度の間隔（ただし 5 分未満の間隔は不可）で、0.1 μg/kg/分までは最大 0.025 μg/kg/分ずつ、0.1 μg/kg/分を超えている場合には、目安として 25～50 %の範囲で加速した。処置終了後の減速は、5 分以上の間隔で、0.1 μg/kg/分を超えている場合には投与されている速度の最大 25 %の範囲で、0.1 μg/kg/分以下の場合には最大 0.025 μg/kg/分ずつ減速した。

投与終了時は漸減を行い、10 分以上の間隔で最大 25 %ずつ減速し、治験薬の投与終了後に人工呼吸器から離脱した。漸減開始時点において投与速度が 0.025 μg/kg/分以下である場合、又は漸減の過程で 0.025 μg/kg/分以下の投与速度に達した場合、それ以降の漸減は不要とした（被験者の状態に応じ、さらに漸減したうえで投与終了することも可能とした）。投与期間は 6 時間以上 10 日間以下とした。

2）安全性の評価方法

（1）有害事象

有害事象の定義

有害事象は、治験薬との因果関係の有無に関わらず、治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない出来事と定義した（バイタルサイン、心電図、臨床検査値の異常変動、自他覚症状を含む）。

なお、以下に該当する低血圧及び徐脈は有害事象とした。

- 低血圧：収縮期血圧 60 mmHg 未満又は拡張期血圧 40 mmHg 未満、又は収縮期血圧が投与前値より 50 %以上低下し、これにより発現 1 時間以内に血管収縮薬投与を開始又は増量、又は輸液を 500 mL 以上使用
- 徐脈：心拍数 40 bpm 未満又は投与前値より 50 %以上低下し、これにより陽性変時作用薬投与を開始又は増量、又はペースメーカーを使用

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、発現した有害事象のうち、以下の項目に該当するものと定義した。

・ 死に至るもの
・ 生命を脅かすもの
・ 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
・ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
・ 先天異常を来すもの
・ その他、上記に準じて医学的に重篤と判断されるもの

有害事象の収集

治験薬投与開始後から治験薬投与終了後 24 時間又は中止時の調査及び検査が終了するまでに発現した有害事象を収集した。

有害事象が報告されたすべての被験者について、治験責任医師又は治験分担医師は有害事象が回復、後遺症があるが回復、又は臨床上重要でない程度まで回復したことが医学的状態から説明されるか、又は追跡が不可能になるまで追跡調査を行った。

有害事象の評価

治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象の重篤性、程度、治験薬との因果関係についてそれぞれの定義に従い評価した。治験薬との因果関係が「あり/不明」と評価された事象を副作用とした。有害事象の読み替え用語集は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.23.1 を用いた。

・ 重篤性：非重篤/重篤
・ 程度：

軽度	一時的で、忍容性の良好なもの
中等度	被験者に不安や苦痛を与え、ICU における通常の状態に支障を来すもの
高度	ICU における通常の状態に重大な支障を来し、永続的な機能障害あるいは死亡に至る恐れのあるもの

・ 治験薬との因果関係：

あり/不明	以下のいずれかに該当するなど、治験薬との関連性がある、又は不明である場合； ・治験薬の薬理作用により発現したことが疑われるもの ・有害事象の発現・消失と治験薬投与との間に時間的な関連がある ・その他、以下の「なし」の基準に該当しないもの
なし	以下のいずれかに該当するなど、治験薬との関連性を否定できる場合； ・治験薬以外の要因によることが明らかである ・有害事象の発現・消失と治験薬投与との間に時間的な関連がない ・有害事象の発現は偶発的とみなされる（例：治験前に度々同一事象が観察され、治験中の有害事象もその範囲内にある） ・被験者の病歴・病態又は他の併用薬・処置治療、食事など、治験薬以外の要因が考えられる

（2）臨床検査

投与前及び投与終了後 24 時間（18～72 時間）に、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を実施した。

投与終了後 24 時間の検査においてみられた異常値について、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に意味のある変動と判断した場合には有害事象として報告し、追跡検査を行った。

（3）バイタルサイン、SpO_2、$ETCO_2$

投与前から投与終了後 24 時間（18～72 時間）までの規定の時点にバイタルサイン（収縮期/拡張期血圧、心拍数、呼吸数）、SpO_2、$ETCO_2$（測定可能な場合のみ）を測定した。また、治験薬投与速度変更前後、レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）投与前後、鎮静薬投与速度変更前後にも測定を行った。

（4）血液ガス

投与前、治験薬投与中は 1 日 1 回、人工呼吸器離脱～離脱 1 時間後までの間に 1 回、投与終了後 24 時間（18～72 時間）又は ICU 退室時のいずれか早い時点に、血液ガス（PaO_2、$PaCO_2$、SaO_2、HCO_3^-、pH）を測定した。

（5）心電図モニタリング

投与開始前から投与終了後 1 時間まで心電図連続モニターを実施した。治験薬投与開始後に心電図で認められた臨床上問題となる変化（不整脈等）をすべて記録し、有害事象として報告した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

1）安全性解析対象の被験者数

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全被験者を対象（ただし、重大な GCP 違反の被験者は除く）とし、本剤群 92 例、フェンタニル群 90 例であった。

2）曝露状況

治験薬の投与速度（平均、最小、最大）及び総投与量を表 2.7.4.1.2- 1 に、治験薬の投与期間を表 2.7.4.1.2- 2 に示した。

本剤群における本剤の平均、最小、及び最大の投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.046±0.036 μg/kg/分（範囲 : 0.02 - 0.24 μg/kg/分）、0.024±0.002 μg/kg/分（範囲 : 0.01 - 0.03 μg/kg/分）、及び 0.056±0.054 μg/kg/分（範囲 : 0.03 - 0.34 μg/kg/分）であり、総投与量は 39.94±66.30 μg/kg（範囲 : 8.5 - 335.0 μg/kg）であった。フェンタニル群におけるフェンタニルの平均、最小、及び最大の投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.215±0.191 μg/kg/時（範囲 : 0.10 - 1.17 μg/kg/時）、0.100±0.001 μg/kg/時（範囲 : 0.09 - 0.10 μg/kg/時）、及び 0.321±0.644 μg/kg/時（範囲 : 0.10 - 6.00 μg/kg/時）であり、総投与量は 4.93±9.96 μg/kg（範囲 : 0.6 - 83.6μg/kg）であった。

レスキュー鎮痛薬としてのフェンタニルの投与はフェンタニル群の 2 例（1 例は 0.51 μg/kg を 2 回投与、他の 1 例は 0.43 μg/kg を 1 回投与）のみで使用され、本剤群では使用されなかった。また、BMI≧25 の肥満患者において標準体重（身長（m）^{2}×22）に基づく規定投与量が投与されなかった症例が本剤群及びフェンタニル群に各 1 例（BMI 29.5 及び 30.8）みられた。

治験薬の投与期間（平均値±標準偏差）は、本剤群及びフェンタニル群でそれぞれ 12.37±14.58 時間（範囲 : 6.0 – 119.5 時間）及び 12.59±16.26 時間（範囲 : 3.6 – 121.9 時間）であった。

表 2.7.4.1.2- 1　治験薬の投与速度（平均、最小、最大）及び総投与量

解析対象集団：FAS

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
投与速度-平均	被験者数	92	90
本剤:μg/kg/分	平均値	0.046	0.215
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.039,0.054]	[0.175,0.255]
	標準偏差	0.036	0.191
	最小値	0.02	0.10
	中央値	0.025	0.115
	最大値	0.24	1.17
投与速度-最小	被験者数	92	90
本剤:μg/kg/分	平均値	0.024	0.100
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.024,0.025]	[0.100,0.100]
	標準偏差	0.002	0.001
	最小値	0.01	0.09
	中央値	0.025	0.100
	最大値	0.03	0.10
投与速度-最大	被験者数	92	90
本剤:μg/kg/分	平均値	0.056	0.321
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.044,0.067]	[0.186,0.456]
	標準偏差	0.054	0.644
	最小値	0.03	0.10
	中央値	0.025	0.200
	最大値	0.34	6.00
総投与量	被験者数	92	90
本剤:μg/kg	平均値	39.94	4.93
フェンタニル:μg/kg	95%信頼区間 *1	[26.21,53.67]	[2.84,7.01]
	標準偏差	66.30	9.96
	最小値	8.5	0.6
	中央値	16.24	2.71
	最大値	335.0	83.6

*1 両側 95%信頼区間

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.9-1

表 2.7.4.1.2- 2　治験薬の投与期間

解析対象集団：FAS

		本剤群	フェンタニル群
投与期間 (時間)	被験者数	92	90
	平均値	12.37	12.59
	95%信頼区間 *1	[9.35,15.39]	[9.19,16.00]
	標準偏差	14.58	16.26
	最小値	6.0	3.6
	中央値	6.29	6.67
	最大値	119.5	121.9
	平均値の差	-0.22	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-4.74,4.29]	
	p 値 *2	p=0.9227	

*1 両側 95%信頼区間

*2 t 検定

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.8-1

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団は FAS と同じであり、人口統計学的特性及びその他の特性は表 2.7.3.3.1- 2 及び表 2.7.3.6-1 参照。

MR13A11A-1 試験では、術後 ICU 症例においては ASA 分類（2.7.3 項：用語の定義 参照）が I～III の患者に限定し、ASA 分類 IV 以上の重症患者は対象外とした。また、局所麻酔薬/鎮痛薬の硬膜外又は脊髄腔内投与及び神経ブロックが必要となる患者、妊娠中・授乳中の患者についても対象外とした。

人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で大きな偏りはなかった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1- 1 に示した。

有害事象は、本剤群 37.0 %（34/92 例）、フェンタニル群 37.8 %（34/90 例）にみられた。副作用は、本剤群 13.0 %（12/92 例）、フェンタニル群 16.7 %（15/90 例）にみられた。重篤な有害事象は、本剤群 2.2 %（2/92 例）、フェンタニル群 2.2 %（2/90 例）にみられた。

投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象はいずれの投与群においてもみられなかった。

表 2.7.4.2.1- 1　有害事象及び副作用の要約

解析対象集団：SS

	本剤群		フェンタニル群		
解析対象被験者数	92		90		
	例数 (割合)	95%信頼区間 *1	例数 (割合)	95%信頼区間 *1	p 値 *2
有害事象	34 (37.0%)	[27.1,47.7]	34 (37.8%)	[27.8,48.6]	p=1.0000
重篤な有害事象	2 (2.2%)	[0.3,7.6]	2 (2.2%)	[0.3,7.8]	p=1.0000
投与中止に至った有害事象	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-
死亡に至った有害事象	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-
副作用	12 (13.0%)	[6.9,21.7]	15 (16.7%)	[9.6,26.0]	p=0.5364
重篤な副作用	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-
投与中止に至った副作用	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-
死亡に至った副作用	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-

*1 正確な両側 95%信頼区間
*2 Fisher の正確検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.1

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2.1.1- 1 に示した。

いずれかの投与群で複数の被験者に認められた有害事象（本剤群及びフェンタニル群の発現割合、以下同順）は、低血圧［7.6 %（7/92 例）、7.8 %（7/90 例）］、悪心［3.3 %（3/92 例）、6.7 %（6/90 例）］、譫妄［3.3 %（3/92 例）、4.4 %（4/90 例）］、心房細動［3.3 %（3/92 例）、1.1 %（1/90 例）］、低カリウム血症［3.3 %（3/92 例）、1.1 %（1/90 例）］、

高血圧［3.3％（3/92 例）、0.0％（0/90 例）］、不眠症［2.2％（2/92 例）、3.3％（3/90 例）］、徐脈［2.2％（2/92 例）、1.1％（1/90 例）］、疼痛［2.2％（2/92 例）、1.1％（1/90 例）］、肝機能異常［2.2％（2/92 例）、0.0％（0/90 例）］、徐呼吸［2.2％（2/92 例）、0.0％（0/90 例）］、発疹［2.2％（2/92 例）、0.0％（0/90 例）］、落ち着きのなさ［1.1％（1/92 例）、3.3％（3/90 例）］、貧血［0.0％（0/92 例）、2.2％（2/90 例）］及び処置後低血圧［0.0％（0/92 例）、2.2％（2/90 例）］であった。投与群間で発現割合に明らかな差がみられた事象はなかった。

表 2.7.4.2.1.1- 1　有害事象の発現頻度

解析対象集団：SS

	本剤群		フェンタニル群	
解析対象被験者数	92		90	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	34 (37.0%)	59	34 (37.8%)	54
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (2.2%)	2
貧血	0	0	2 (2.2%)	2
代謝および栄養障害	4 (4.3%)	5	1 (1.1%)	1
アルカローシス	1 (1.1%)	1	0	0
高カリウム血症	1 (1.1%)	1	0	0
低カリウム血症	3 (3.3%)	3	1 (1.1%)	1
精神障害	7 (7.6%)	7	11 (12.2%)	11
譫妄	3 (3.3%)	3	4 (4.4%)	4
幻覚	0	0	1 (1.1%)	1
不眠症	2 (2.2%)	2	3 (3.3%)	3
落ち着きのなさ	1 (1.1%)	1	3 (3.3%)	3
睡眠障害	1 (1.1%)	1	0	0
神経系障害	3 (3.3%)	3	3 (3.3%)	3
頭痛	1 (1.1%)	1	0	0
運動障害	0	0	1 (1.1%)	1
傾眠	1 (1.1%)	1	0	0
声帯麻痺	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
声帯不全麻痺	0	0	1 (1.1%)	1
心臓障害	5 (5.4%)	5	5 (5.6%)	7
心房細動	3 (3.3%)	3	1 (1.1%)	1
徐脈	2 (2.2%)	2	1 (1.1%)	1
心拡大	0	0	1 (1.1%)	1
期外収縮	0	0	1 (1.1%)	1
上室性期外収縮	0	0	1 (1.1%)	1
心室性不整脈	0	0	1 (1.1%)	1
上室性頻脈性不整脈	0	0	1 (1.1%)	1
血管障害	10 (10.9%)	12	7 (7.8%)	8
高血圧	3 (3.3%)	3	0	0
低血圧	7 (7.6%)	8	7 (7.8%)	7
血栓症	0	0	1 (1.1%)	1
内出血	1 (1.1%)	1	0	0

表 2.7.4.2.1.1- 1　有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群		フェンタニル群	
解析対象被験者数	92		90	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6.5%)	7	6 (6.7%)	6
無呼吸	0	0	1 (1.1%)	1
無気肺	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
徐呼吸	2 (2.2%)	2	0	0
呼吸困難	0	0	1 (1.1%)	1
過換気	1 (1.1%)	2	1 (1.1%)	1
低酸素症	0	0	1 (1.1%)	1
胸水	1 (1.1%)	1	0	0
呼吸抑制	1 (1.1%)	1	0	0
呼吸不全	0	0	1 (1.1%)	1
胃腸障害	7 (7.6%)	7	6 (6.7%)	8
腹痛	0	0	1 (1.1%)	1
上腹部痛	1 (1.1%)	1	0	0
便秘	1 (1.1%)	1	0	0
下痢	1 (1.1%)	1	0	0
悪心	3 (3.3%)	3	6 (6.7%)	6
嘔吐	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
肝胆道系障害	2 (2.2%)	2	0	0
肝機能異常	2 (2.2%)	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.2%)	2	1 (1.1%)	1
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (1.1%)	1
発疹	2 (2.2%)	2	0	0
腎および尿路障害	1 (1.1%)	1	0	0
腎機能障害	1 (1.1%)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.3%)	3	2 (2.2%)	2
疼痛	2 (2.2%)	2	1 (1.1%)	1
発熱	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
臨床検査	2 (2.2%)	2	0	0
便潜血	1 (1.1%)	1	0	0
一回換気量増加	1 (1.1%)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.3%)	3	5 (5.6%)	5
処置後出血	1 (1.1%)	1	0	0
創合併症	0	0	1 (1.1%)	1
移植片合併症	1 (1.1%)	1	0	0
皮膚裂傷	0	0	1 (1.1%)	1
処置による疼痛	0	0	1 (1.1%)	1
鎮静合併症	1 (1.1%)	1	0	0
処置後低血圧	0	0	2 (2.2%)	2

MedDRA/J Version 23.1
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.2

副作用の発現頻度を表 2.7.4.2.1.1- 2 に示した。

いずれかの投与群で複数の被験者に認められた副作用（本剤群及びフェンタニル群の発現割合、以下同順）は、低血圧［3.3 %（3/92 例）、3.3 %（3/90 例）］、徐呼吸［2.2 %（2/92 例）、0.0 %（0/90 例）］、悪心［1.1 %（1/92 例）、3.3 %（3/90 例）］及び処置後低血圧

［0.0％（0/92 例）、2.2％（2/90 例）］であり、投与群間で発現割合に明らかな差がみられた事象はなかった。

表 2.7.4.2.1.1- 2　副作用の発現頻度

解析対象集団：SS

	本剤群		フェンタニル群	
解析対象被験者数	92		90	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	12 (13.0%)	17	15 (16.7%)	16
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.1%)	1
低カリウム血症	0	0	1 (1.1%)	1
精神障害	2 (2.2%)	2	3 (3.3%)	3
譫妄	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
幻覚	0	0	1 (1.1%)	1
不眠症	0	0	1 (1.1%)	1
落ち着きのなさ	1 (1.1%)	1	0	0
神経系障害	1 (1.1%)	1	0	0
傾眠	1 (1.1%)	1	0	0
心臓障害	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
徐脈	1 (1.1%)	1	0	0
心室性不整脈	0	0	1 (1.1%)	1
血管障害	3 (3.3%)	3	3 (3.3%)	3
低血圧	3 (3.3%)	3	3 (3.3%)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.3%)	4	3 (3.3%)	3
無呼吸	0	0	1 (1.1%)	1
無気肺	0	0	1 (1.1%)	1
徐呼吸	2 (2.2%)	2	0	0
過換気	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
呼吸抑制	1 (1.1%)	1	0	0
胃腸障害	2 (2.2%)	2	3 (3.3%)	3
便秘	1 (1.1%)	1	0	0
悪心	1 (1.1%)	1	3 (3.3%)	3
肝胆道系障害	1 (1.1%)	1	0	0
肝機能異常	1 (1.1%)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1%)	1	0	0
発疹	1 (1.1%)	1	0	0
臨床検査	1 (1.1%)	1	0	0
一回換気量増加	1 (1.1%)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1%)	1	2 (2.2%)	2
鎮静合併症	1 (1.1%)	1	0	0
処置後低血圧	0	0	2 (2.2%)	2

MedDRA/J Version 23.1
治験薬との因果関係は、「あり/不明」、「なし」で評価され、「あり/不明」と判定された場合に、副作用として集計した。
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.3

程度別の有害事象及び副作用を 2.7.4.7 項付録、表 2.7.4.7- 1 及び表 2.7.4.7- 2 に示した。

程度別の有害事象では、本剤群では軽度が 26.1％（24/92 例）、中等度が 9.8％（9/92 例）、高度が 1.1％（1/92 例）であった。フェンタニル群では、軽度が 27.8％（25/90 例）、中等

度が 7.8 %（7/90 例）、高度が 2.2 %（2/90 例）であった。高度とされた事象は、本剤群では移植片合併症、フェンタニル群では心房細動及び血栓症であった。

程度別の副作用では、本剤群では軽度が 9.8 %（9/92 例）、中等度が 3.3 %（3/92 例）、フェンタニル群では、軽度が 14.4 %（13/90 例）、中等度が 2.2 %（2/90 例）であり、いずれの投与群においても高度の副作用はなかった。

2.7.4.2.1.2 死亡

治験期間中の死亡例はなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2.1.3- 1 に、重篤な有害事象一覧を 2.7.4.7 項付録、表 2.7.4.7- 3 に示した。

重篤な有害事象は、本剤群及びフェンタニル群でそれぞれ 2.2 %（2/92 例、2/90 例）に認められた。本剤群で認められた重篤な有害事象は、移植片合併症及び声帯麻痺［各 1.1 %（1/92 例）］であった。フェンタニル群で認められた重篤な有害事象は心房細動及び血栓症［各 1.1 %（1/90 例）］であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.3- 1　重篤な有害事象の発現頻度

解析対象集団：SS

	本剤群		フェンタニル群	
解析対象被験者数	92		90	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	2 (2.2%)	2	2 (2.2%)	2
神経系障害	1 (1.1%)	1	0	0
声帯麻痺	1 (1.1%)	1	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.1%)	1
心房細動	0	0	1 (1.1%)	1
血管障害	0	0	1 (1.1%)	1
血栓症	0	0	1 (1.1%)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1%)	1	0	0
移植片合併症	1 (1.1%)	1	0	0

MedDRA/J Version 23.1
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.4

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

治験薬の減量に至った有害事象の一覧を 2.7.4.7 項付録、表 2.7.4.7- 4 に示した。治験薬の減量に至った有害事象は本剤群に 3 例みられ、低血圧、呼吸抑制、鎮静合併症が各 1 例であった。低血圧は併用薬剤の調整に伴う血圧変動であるため本剤との関連性は否定された。

また、本剤の国内添付文書における「重大な副作用」及び関連する有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2.1.4- 1 に、一覧を 2.7.4.7 項付録、表 2.7.4.7- 5 に示した。

低血圧は本剤群、フェンタニル群とも 7 例にみられた。呼吸停止、呼吸抑制に関連する事象として、本剤群で徐呼吸が 2 例、呼吸抑制が 1 例、フェンタニル群では、無呼吸、呼吸困難、呼吸不全が各 1 例みられた。徐脈は本剤群に 2 例、フェンタニル群に 1 例みられた。なお、上記以外の国内添付文書における「重大な副作用」である筋硬直、換気困難、不全収縮、心停止、ショック、アナフィラキシー、全身痙攣の発現はなかった。

表 2.7.4.2.1.4- 1　「重大な副作用」及び関連する有害事象及び副作用の発現頻度

解析対象集団：SS

	有害事象				副作用			
	本剤群		フェンタニル群		本剤群		フェンタニル群	
解析対象被験者数	92		90		92		90	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
徐脈	2 (2.2%)	2	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1	0	0
低血圧	7 (7.6%)	8	7 (7.8%)	7	3 (3.3%)	3	3 (3.3%)	3
無呼吸	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	1 (1.1%)	1
徐呼吸	2 (2.2%)	2	0	0	2 (2.2%)	2	0	0
呼吸困難	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0
呼吸抑制	1 (1.1%)	1	0	0	1 (1.1%)	1	0	0
呼吸不全	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0

MedDRA/J Version 23.1
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.2、表 15.3.1.3

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

MedDRA/J の器官分類別有害事象を表 2.7.4.2.1.5- 1 に示した。

器官分類別の有害事象は、多い順に本剤群では、血管障害が 10.9％（10/92 例）、精神障害及び胃腸障害がそれぞれ 7.6％(7/92 例) であった。フェンタニル群では精神障害が 12.2％（11/90 例）、血管障害が 7.8 ％（7/90 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害及び胃腸障害がそれぞれ 6.7％（6/90 例）であった。

表 2.7.4.2.1.5- 1　器官分類別有害事象

解析対象集団：SS

	本剤群		フェンタニル群	
解析対象被験者数	92		90	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	34 (37.0%)	59	34 (37.8%)	54
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (2.2%)	2
代謝および栄養障害	4 (4.3%)	5	1 (1.1%)	1
精神障害	7 (7.6%)	7	11 (12.2%)	11
神経系障害	3 (3.3%)	3	3 (3.3%)	3
心臓障害	5 (5.4%)	5	5 (5.6%)	7
血管障害	10 (10.9%)	12	7 (7.8%)	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6.5%)	7	6 (6.7%)	6
胃腸障害	7 (7.6%)	7	6 (6.7%)	8
肝胆道系障害	2 (2.2%)	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.2%)	2	1 (1.1%)	1
腎および尿路障害	1 (1.1%)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.3%)	3	2 (2.2%)	2
臨床検査	2 (2.2%)	2	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.3%)	3	5 (5.6%)	5

MedDRA/J Version 23.1
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.2

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.1.4 項参照。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

投与群ごとの測定時期別の臨床検査値の要約を 2.7.4.7 項付録、表 2.7.4.7- 6 及び表 2.7.4.7- 7 に示した。また、投与群ごとの治験薬投与前後の臨床検査値のシフトテーブルを 2.7.4.7 項付録、表 2.7.4.7- 8 及び表 2.7.4.7- 9 に示した。

いずれの臨床検査値も、投与終了後 24 時間で投与前からの明らかな変動はなく、投与群間でも明らかな違いはみられなかった。

臨床検査に関連した有害事象（本剤群、フェンタニル群の発現割合、以下同順）は、低カリウム血症［3.3％（3/92 例）、1.1％（1/90 例）］、肝機能異常［2.2％（2/92 例）、0.0％（0/90 例）］、高カリウム血症及び腎機能障害［各 1.1％（1/92 例）、0.0％（0/90 例）］、並びに貧血［0.0％（0/92 例）、2.2％（2/90 例）］が認められた。本剤群で認められた事象においては、肝機能異常の 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されており、また、いずれも転帰は回復であった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1）バイタルサイン（血圧・心拍数・呼吸数）、SpO_2、$ETCO_2$

投与群ごとのバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数）、SpO_2、及び $ETCO_2$ の要約は総括報告書（添付資料 5.3.5.1-1 表 15.3.3 参照）に示した。

いずれのバイタルサイン、SpO_2、及び $ETCO_2$ の値も、投与終了後 24 時間までに投与前からの明らかな変動はなく、投与群間でも明らかな違いはみられなかった。また、治験薬投与速度

変更 5 分後及び 15 分後に大きな変動がみられた項目はなく、投与群間でも明らかな違いはみられなかった。

バイタルサイン、SpO_2 及び $ETCO_2$ に関連した有害事象（本剤群、フェンタニル群の発現割合、以下同順）は、低血圧［7.6％（7/92 例）、7.8％（7/90 例）］、高血圧［3.3％（3/92 例）、0.0％（0/90 例）］、徐脈［2.2％（2/92 例）、1.1％（1/90 例）］、徐呼吸［2.2％（2/92 例）、0.0％（0/90 例）］、呼吸抑制［1.1％（1/92 例）、0.0％（0/90 例）］、処置後低血圧［0.0％（0/92 例）、2.2％（2/90 例）］、無呼吸［0.0％（0/92 例）、1.1％（1/90 例）］であった。投与群間で発現割合に明らかな差がみられた事象はなかった。

2）血液ガス

投与群ごとの血液ガス（PaO_2、$PaCO_2$、SaO_2、HCO_3^-、pH）の要約は総括報告書（添付資料 5.3.5.1-1 表 15.3.4 参照）に示した。

いずれの血液ガス検査値も、投与終了後 24 時間で投与前からの明らかな変動はなく、投与群間でも明らかな違いはみられなかった。

血液ガスに関連した有害事象（本剤群、フェンタニル群の発現割合、以下同順）は、過換気［1.1％（1/92 例）、1.1％（1/90 例）］、アルカローシス［1.1％（1/92 例）、0.0％（0/90 例）］、及び呼吸不全［0.0％（0/92 例）、1.1％（1/90 例）］であった。いずれも非重篤で、転帰は回復であった。程度はアルカローシスが軽度であった以外は中等度であった。因果関係が否定されなかったのは、過換気の 2 例のみであった。血液ガスに関連した有害事象の発現割合に投与群間で明らかな差はみられなかった。

3）心電図モニタリング

治験薬投与後、心電図で臨床上問題となった変化は本剤群で 1 例、フェンタニル群で 3 例認められ、いずれも有害事象として報告された（添付資料 5.3.5.1-1 表 15.3.5 参照）。

心臓障害に関連する有害事象（本剤群、フェンタニル群の発現割合、以下同順）は、心房細動［3.3％（3/92 例）、1.1％（1/90 例）］、徐脈［2.2％（2/92 例）、1.1％（1/90 例）］、心拡大、期外収縮、上室性期外収縮、心室性不整脈、及び上室性頻脈性不整脈［各 0.0％（0/92 例）、1.1％（1/90 例）］であった。フェンタニル群の心房細動 1 例の程度が高度で重篤であった以外は、いずれも程度は軽度で非重篤であった。治験薬との因果関係が否定されなかったのは、本剤群の徐脈 1 例及びフェンタニル群の心室性不整脈 1 例であった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

年齢別及び性別の有害事象の要約を 2.7.4.7 項付録、表 2.7.4.7- 10 及び表 2.7.4.7- 13 に、有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7- 11 及び表 2.7.4.7- 14 に、副作用の発現頻度を表 2.7.4.7- 12 及び表 2.7.4.7- 15 に示した。

年齢別の有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群では 65 歳未満が 28.1 %及び 9.4 %（9/32 例及び 3/32 例）、65 歳以上が 41.7 %及び 15.0 %（25/60 例及び 9/60 例）、フェンタニル群では 65 歳未満が 40.0 %及び 22.9 %（14/35 例及び 8/35 例）、65 歳以上が 36.4 %及び 12.7 %（20/55 例及び 7/55 例）であった。本剤群では 65 歳以上で有害事象発現割合が高い傾向がみられたが、副作用発現割合では年齢に応じた特徴的な傾向はみられなかった。

性別の有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群では男性が 33.3 %及び 15.9 %（23/69 例及び 11/69 例）、女性が 47.8 %及び 4.3 %（11/23 例及び 1/23 例）、フェンタニル群では男性が 40.3 %及び 18.1 %（29/72 例及び 13/72 例）、女性が 27.8 %及び 11.1 %（5/18 例及び 2/18 例）であった。本剤群では女性、フェンタニル群では男性に有害事象発現割合が高い傾向がみられたが臨床的な意義は低いと考えられた。

2.7.4.5.2 外因性要因

内科 ICU 症例/術後 ICU 症例別及び併用鎮静薬別の有害事象の要約を 2.7.4.7 項付録、表 2.7.4.7- 16 及び表 2.7.4.7- 19 に、有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7- 17 及び表 2.7.4.7- 20 に、副作用の発現頻度を表 2.7.4.7- 18 及び表 2.7.4.7- 21 に示した。

内科 ICU 症例/術後 ICU 症例別の有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群の内科 ICU 症例では 30.0 %及び 20.0 %（3/10 例及び 2/10 例）、術後 ICU 症例では 37.8 %及び 12.2 %（31/82 例及び 10/82 例）、フェンタニル群の内科 ICU 症例では 20.0 %及び 6.7 %（3/15 例及び 1/15 例）、術後 ICU 症例では 41.3 %及び 18.7 %（31/75 例及び 14/75 例）であった。内科 ICU 症例及び術後 ICU 症例別で、本剤群の有害事象及び副作用発現割合に特徴的な傾向はみられなかった。

併用鎮静薬別の有害事象及び副作用の発現割合は、本剤群のプロポフォールでは 46.0 %及び 12.0 %（23/50 例及び 6/50 例）、デクスメデトミジンでは 34.4 %及び 7.8 %（22/64 例及び 5/64 例）、フェンタニル群のプロポフォールでは 42.6 %及び 14.9 %（20/47 例及び 7/47 例）、デクスメデトミジンでは 36.2 %及び 14.5 %（25/69 例及び 10/69 例）であった。いずれの投与群においても、有害事象及び副作用発現割合に鎮静薬の種類別で特徴的な傾向はみられなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用は検討していない。

なお、本剤の国内添付文書における薬物相互作用に関する記載を表 2.7.4.5.3- 1 に示した。集中治療下における人工呼吸中の使用時においても、併用注意として挙げられた薬剤と併用される可能性があることから、同様の注意喚起が必要と考えられる。

表 2.7.4.5.3- 1　国内添付文書における薬物相互作用に関する記載

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制作用を有する薬剤 全身麻酔剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等 アルコール オピオイド剤	麻酔・鎮静等の作用が増強することがあるので、併用する場合には、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。	相互に作用を増強させ過度な麻酔深度となるおそれがある。
心抑制作用を有する薬剤 β遮断剤、カルシウム拮抗剤等	徐脈、血圧低下等の作用が増強することがあるので、併用する場合には、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。	β遮断剤、カルシウム拮抗剤は共に徐脈、血圧低下作用を有するためこれらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

MR13A11A-1 試験では、妊娠中、授乳中の患者は対象外としたため、情報は得られていない。

なお、本剤の国内添付文書における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する記載を表 2.7.4.5.4- 1 に示した。集中治療下における人工呼吸中の使用時においても妊婦等への安全性は確立されていないため、同様の注意喚起が必要と考えられる。

表 2.7.4.5.4- 1　国内添付文書における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する記載

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.2 本剤は胎盤を通過するため、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制があらわれることがある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。

2.7.4.5.5 過量投与

MR13A11A-1 試験では、投与速度上限は 0.5 μg/kg/分と規定しており、実際に投与された最大投与速度は 0.34 μg/kg/分であったことから、設定された投与速度上限を超える過量投与に

関する情報は得られていない。また、MR13A11A-1 試験では、BMI≧25 の肥満の被験者においては、標準体重に基づく投与量を投与することとされていたが、被験者の実体重に基づく投与量が投与された被験者が 2 例みられた（各投与群 1 例）。本剤群の当該被験者においては、本剤との関連性が否定できない有害事象はみられなかった。

本剤の国内添付文書における過量投与に関連する記載を表 2.7.4.5.5- 1 に示した。本剤は用時溶解、希釈して使用する薬剤であることから、希釈方法の誤りや投与速度・投与量の誤りによる偶発的な過量投与のリスクが想定されることから、集中治療下における人工呼吸中の使用時にも同様の注意喚起が必要と考えられる。

表 2.7.4.5.5- 1　国内添付文書における過量投与に関連する記載

13. 過量投与
13.1 症状
筋硬直、呼吸抑制、血圧低下、徐脈等があらわれることがある。
13.2 処置
本剤の投与速度の減速又は投与中止を含め、必要に応じて適切な処置等を行うこと。
13.2.1 筋硬直に対しては、筋弛緩剤の投与を行うこと。［11.1.1 参照］
13.2.2 呼吸抑制に対しては、必要に応じて麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルファン酒石酸塩等）の投与を行うこと。［11.1.3 参照］
13.2.3 血圧低下に対しては、輸液、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。［11.1.4 参照］
13.2.4 徐脈に対しては、輸液、昇圧剤、アトロピン硫酸塩等の副交感神経遮断剤の使用等適切な処置を行うこと。［11.1.5 参照］
14. 適用上の注意
14.3 薬剤投与時の注意
14.3.2 静注用ラインは専用のラインを使用し、静脈穿刺部若しくはその近位に接続すること。なお、本剤を持続静脈内投与する際には、必ずシリンジポンプ等を用いて行うこと。
14.4 薬剤投与後の注意
14.4.1 本剤の投与終了後、本剤を投与したラインを洗浄する際には、本剤の残液が急速静注されるおそれがあるので、十分注意すること。本剤を投与する際に用いた静注用ラインで他の薬剤を投与しないこと。

2.7.4.5.6 薬物乱用

MR13A11A-1 試験では、依存性に関する検討は行っていない。

本剤の国内添付文書における薬物乱用に関する記載を表 2.7.4.5.6- 1 に示した。本剤の成人における既承認の効能・効果は、「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」である。集中治療下における人工呼吸中の使用においては、全身麻酔時の使用と比較して、投与期間が長期に及ぶ可能性があるため、同様の注意喚起が必要と考えられる。

表 2.7.4.5.6- 1　国内添付文書における薬物乱用に関する記載

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.6 薬物依存の既往歴のある患者 依存性を生じやすい。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

治験薬投与終了後に発現し、治験担当医が退薬現象であると考えた有害事象として、過換気が本剤群及びフェンタニル群に各 1 例みられた。いずれも非重篤、中等度であり、処置なく回復した。

レミフェンタニル塩酸塩の英国添付文書では、使用上の注意として「突然の中止時、特に 3 日を超える長期投与後において、頻脈、高血圧、激越などの Ultiva 中止後の症状がまれに報告されている。この場合、再投与及び投与の漸減が有用である。」と記載されている。MR13A11A-1 試験では、英国添付文書の投与方法に準じ、投与終了時は漸減（10 分以上の間隔で最大 25 %ずつ減速）を行った。MR13A11A-1 試験における本剤群の治験薬投与期間（平均値±標準偏差）は 12.37±14.58 時間、最大投与期間は 119.5 時間であり、投与終了後に頻脈、高血圧、激越などの離脱症状と考えられる有害事象は報告されていないが、集中治療下における使用では既承認効能・効果より長時間の投与が想定されること、超短時間作用型のオピオイド鎮痛薬である本剤は、長期投与後に離脱症状を生じる潜在的な懸念があり、急激な中止により離脱症状が生じる可能性は否定できないことから、本剤の投与中止時のリスクを低減する観点から、本剤の投与中止時には用法及び用量を遵守し、徐々に減量する旨の注意喚起を追記した（表 2.7.4.5.7- 1）。

表 2.7.4.5.7- 1　国内添付文書における離脱症状に関する記載

8. 重要な基本的注意 8.13 長期投与後の急激な投与中止により、頻脈、高血圧等の離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には、用法及び用量を遵守し、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

また、英国添付文書の集中治療における用法・用量で、投与終了前の代替鎮痛法の確立として「Ultiva の作用は極めて急速に消失するため、投与期間に関わらず、投与終了後 5～10 分以内にオピオイド活性は消失する。Ultiva の投与後は、耐性及び痛覚過敏の可能性を考慮すべきである。したがって、Ultiva の投与終了に先立ち、痛覚過敏及び関連する血行動態の変化を避けるために、代替の鎮痛薬及び鎮静薬を投与しなければならない。代替鎮痛薬及び鎮静薬の治療効果を確立するために、十分な時間を設けてこれらの薬剤を投与しなければならない。」と記載されている。MR13A11A-1 試験では、人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減を開始した時点以降、必要に応じて他の鎮痛薬の投与を開始したところ、痛覚過敏の有害事象はみら

れなかった。また、投与終了後に痛覚過敏を伴う血行動態の変化に関連する有害事象（頻脈、高血圧）についても、前述のとおり、みられなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

MR13A11A-1 試験では、集中治療下の人工呼吸中の被験者を対象に実施したため、自動車運転や機械操作に対する影響は評価していない。また、精神機能障害に関する特別な試験は実施していない。

本剤の国内添付文書における自動車運転及び機械操作に対する影響に関する記載を表 2.7.4.5.8- 1 に示した。集中治療下及び ICU 退室早期においては自動車運転や機械操作を行うことは想定されないため、現在の注意喚起で差し支えないと考える。

表 2.7.4.5.8- 1　国内添付文書における自動車運転及び機械操作に対する影響に関する記載

8. 重要な基本的注意 8.3 本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転や危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は、レミフェンタニル静注用 2 mg「第一三共」及び同 5 mg「第一三共」として 2016 年 2 月に成人に対する「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」の効能・効果で後発医薬品として承認を取得し、同年 12 月より販売を開始した。2021 年 1 月に小児における効能・効果として「全身麻酔の維持における鎮痛」が追加された。

1）推定使用患者数

本剤の推定使用患者数は、2016 年 12 月の販売開始より 2021 年 3 月までの販売量（mg）に基づいて算出した。患者一人あたりの使用量は、体重 60 kg の患者に、0.3 μg/kg/分で 3.5 時間投与したと仮定した。

以上の仮定に基づき算出した結果、推定使用患者数は約[redacted]であった。

2）PMDA に報告した重篤な有害事象

2016 年 2 月の承認取得より 2021 年 4 月までに市販後情報源より報告された重篤な有害事象（被疑薬：レミフェンタニル、外国症例含む）のうち、PMDA に報告した有害事象を表 2.7.4.6-1 に示した。

表 2.7.4.6- 1　PMDA に報告した重篤な有害事象（市販後情報）

SOC	PT	件数
感染症および寄生虫症	脊髄炎	1
血液およびリンパ系障害	溶血性貧血	1

免疫系障害	アナフィラキシーショック	11
	アナフィラキシー反応	6
	過敏症	3
	免疫抑制	1
内分泌障害	甲状腺中毒クリーゼ	1
代謝および栄養障害	高カリウム血症	2
	脱水	1
精神障害	失見当識	2
	錯乱状態	1
	譫妄	1
神経系障害	てんかん重積状態	1
	まだら模様症候群	1
	意識消失	1
	意識変容状態	1

表 2.7.4.6- 1　PMDA に報告した重篤な有害事象（市販後情報）（続き）

SOC	PT	件数
神経系障害	可逆性後白質脳症症候群	1
	眼振	1
	傾眠	1
	四肢不全麻痺	1
	失語症	1
	神経学的代償不全	1
	声帯麻痺	1
	舌下神経麻痺	1
	注意力障害	1
	脳損傷	1
	味覚消失	1
	無嗅覚	1
	痙攣発作	1
眼障害	黒内障	1
心臓障害	心停止	9
	徐脈	5
	頻脈	4
	ストレス心筋症	2
	コーニス症候群	1
	虚血性心筋症	1
	心房細動	1
	第二度房室ブロック	1
	洞性頻脈	1
	不整脈	1
	房室ブロック	1
血管障害	低血圧	4
	血行動態不安定	1
	循環虚脱	1
	静脈炎	1
	表在性血栓性静脈炎	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	3
	気管支痙攣	2
	呼吸抑制	2
	低換気	2
	低酸素症	2
	陰圧性肺水腫	1
	気管軟化症	1
	減呼吸	1
	呼吸障害	1
	呼吸不全	1
	喉頭閉塞	1
	徐呼吸	1
	肺胞出血	1
	閉塞性気道障害	1

表 2.7.4.6- 1　PMDA に報告した重篤な有害事象（市販後情報）（続き）

SOC	PT	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	無呼吸	1
	喀血	1
胃腸障害	壊死性膵炎	1
	急性膵炎	1
	嘔吐	1
	嚥下障害	1
肝胆道系障害	肝細胞損傷	4
	肝機能異常	1
皮膚および皮下組織障害	発疹	3
	中毒性表皮壊死融解症	1
	蕁麻疹	1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	3
	横紋筋融解症	1
	筋肉痛	1
生殖系および乳房障害	持続勃起症	1
一般・全身障害および投与部位の状態	状態悪化	2
	悪性高熱	1
	注入部位腫脹	1
	離脱症候群	1
臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2
	血圧上昇	2
	血圧低下	2
	体温上昇	2
	肝機能検査異常	1
	血小板数減少	1
	心電図ＳＴ部分下降	1
	心電図ＳＴ部分上昇	1
	心拍数増加	1
	二酸化炭素増加	1
傷害、中毒および処置合併症	術後譫妄	4
	麻酔からの覚醒遅延	2
	気管損傷	1
	脂肪塞栓症	1
	術後急性唾液腺炎	1
	処置による悪心	1
	処置による嘔吐	1
	神経筋ブロック遷延	1

3）措置報告、研究報告

2016 年 2 月の承認取得より 2021 年 4 月までに PMDA に報告した措置報告、研究報告はなかった。

4）本剤の先発医薬品であるアルチバ®静注用 2mg 及び同 5mg の再審査時の安全性情報 [1]

以下、アルチバ®静注用 2 mg 及び同 5 mg の再審査報告書（平成 28 年 7 月 6 日）より、安全性に関する情報を引用した。なお、本項における「本剤」はアルチバ®静注用 2 mg 及び同 5 mg を指す。

（1）使用成績調査

アルチバ®静注用 2 mg 及び同 5 mg の使用成績調査は、使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数を 3,000 例、観察期間は原則として 1 日とし、平成 19 年 7 月 1 日から平成 21 年 3 月 31 日までの期間に連続調査方式にて実施され、国内 249 施設から 3,351 例が収集された。

収集された 3,351 例から、調査票未固定 9 例、契約違反症例 3 例、登録違反症例 7 例の計 19 例を除外した 3,332 例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

観察期間中の副作用発現症例の割合（以下、「副作用発現率」）は、26.1％（869/3,332 例）であり、承認時までの試験における副作用発現率 66.9％（224/335 例）と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率は、血管障害 12.4％（414 例）、臨床検査 9.2％（308 例）、心臓障害 5.9％（196 例）、及び一般・全身障害および投与部位の状態 0.7％（23 例）であった。また、副作用の発現件数は 1,030 件で、主な副作用の内訳は低血圧 398 件、血圧低下 293 件、徐脈 180 件、悪寒 22 件、高血圧 17 件であり、承認時までに実施された試験と比較して発現した副作用の種類に大きな違いは認められなかった。このうち重篤な副作用は 14 例 17 件認められ、その内訳は、徐脈 5 件、低血圧 4 件、冠動脈攣縮、心筋梗塞、心筋虚血、心室性頻脈、循環虚脱、気管支痙攣、喉頭痙攣、血圧低下各 1 件であった。転帰が死亡であった副作用は 1 例に 1 件（循環虚脱）認められたが、本剤投与開始前より全身状態の悪い患者であり、本剤投与中止から約 2 時間後に循環虚脱が発現していることから、死亡については患者素因等の影響が疑われた症例であった。

（2）副作用について

再審査期間中に PMDA に報告された重篤な副作用は、297 例に 440 件（使用成績調査 14 例 17 件、自発報告及び文献・学会情報 283 例 423 件）認められた。主な副作用及びその発現件数は、心停止及び心肺停止計 36 件、徐脈 33 件、アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー様反応計 32 件、血圧低下 17 件、低換気 16 件、低血圧 15 件、並びに肺水腫及び急性肺水腫計 14 件であり、転帰が死亡であった副作用は 9 例に 15 件（心停止 3 件、循環虚脱 2 件、敗血症性ショック、自殺既遂、蘇生後脳症、心肺停止、ストレス心筋症、ショック、肺出血、呼吸不全、多臓器不全、血圧低下各 1 件）認められた。

[1] アルチバ®静注用 2mg/5mg 再審査報告書. 平成 28 年 7 月 6 日

再審査期間中に収集された未知の副作用は、330 例に 439 件（重篤 254 件、非重篤 185 件）認められ、主な副作用及びその発現件数は、アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショック並びにアナフィラキシー様反応計 18 件、肺水腫及び急性肺水腫計 15 件、意識変容状態及び意識消失及び意識レベルの低下並びに刺激無反応計 14 件、徐脈 11 件であった。

（3）相互作用について

再審査期間中に相互作用によると考えられる副作用報告は 7 例 7 件収集され、このうち本剤との相互作用が疑われたのは 6 件であった。相互作用の原因薬として特定できた併用薬は 6 件中 4 件であり、その内訳はプロポフォール、フェンタニル、デスフルラン、カルベジロール各 1 件であった。報告された副作用は、心停止、洞停止、心拍数不整、譫妄、意識変容状態、意識レベルの低下等であったが、いずれも本剤及び併用薬の中止や拮抗剤投与等により回復しており、重大な転帰に至った症例はなかった。

（4）重大な措置、海外からの情報について

アルチバ®静注用は、平成 27 年 1 月現在、「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」の効能・効果で、米国、英国等を含む 60 カ国以上で承認されている。再審査期間中に厚生労働省又は PMDA に報告された措置報告は 1 件であり、企業中核安全性情報（CSI）の「警告および使用上の注意」の項が改訂され、「治療の中止：突然のレミフェンタニルの投与中断後、特に長期投与時の中断後に、頻脈、高血圧、激越といった症状がまれに報告されている。そういった報告では、再投与や投与量の漸減を行うのが良い。」との記載が追加されたという内容であった。

（5）研究報告について

再審査期間中に PMDA に報告された研究報告は 3 件で、過量投与による死亡リスクに関する報告 2 件、副作用に関する報告 1 件であった。いずれも、示唆されているリスクが問題となる可能性は低いと考えられた。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1　程度別の有害事象の発現頻度

解析対象集団：SS

	本剤群						フェンタニル群					
解析対象被験者数	92						90					
程度	軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	24 (26.1%)	48	9 (9.8%)	10	1 (1.1%)	1	25 (27.8%)	43	7 (7.8%)	9	2 (2.2%)	2
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1	0	0
代謝および栄養障害	2 (2.2%)	3	2 (2.2%)	2	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0
アルカローシス	1 (1.1%)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.1%)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (1.1%)	1	2 (2.2%)	2	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0
精神障害	7 (7.6%)	7	0	0	0	0	10 (11.1%)	10	1 (1.1%)	1	0	0
譫妄	3 (3.3%)	3	0	0	0	0	4 (4.4%)	4	0	0	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0
不眠症	2 (2.2%)	2	0	0	0	0	2 (2.2%)	2	1 (1.1%)	1	0	0
落ち着きのなさ	1 (1.1%)	1	0	0	0	0	3 (3.3%)	3	0	0	0	0
睡眠障害	1 (1.1%)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (2.2%)	2	1 (1.1%)	1	0	0	3 (3.3%)	3	0	0	0	0
頭痛	1 (1.1%)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
運動障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0
傾眠	1 (1.1%)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
声帯麻痺	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0
声帯不全麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0
心臓障害	5 (5.4%)	5	0	0	0	0	4 (4.4%)	6	0	0	1 (1.1%)	1
心房細動	3 (3.3%)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1
徐脈	2 (2.2%)	2	0	0	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0
心拡大	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0
心室性不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0
上室性頻脈性不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.1%)	1	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 1　程度別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群							フェンタニル群						
解析対象被験者数	92							90						
程度	軽度			中等度		高度		軽度			中等度		高度	
	例数	(割合)	件数	例数	(割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数	(割合)	件数	例数	(割合)	件数	例数 (割合)	件数
血管障害	9	(9.8%)	11	1	(1.1%)	1	0	0	6	(6.7%)	6	0		1	1 (1.1%)	1
高血圧	3	(3.3%)	3	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0
低血圧	6	(6.5%)	7	1	(1.1%)	1	0	0	6	(6.7%)	6	1	(1.1%)	1	0	0
血栓症	0		0	0		0	0	0	0		0	0		0	1 (1.1%)	1
内出血	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(4.3%)	4	2	(2.2%)	3	0	0	2	(2.2%)	2	4	(4.4%)	4	0	0
無呼吸	0		0	0		0	0	0	1	(1.1%)	1	0		0	0	0
無気肺	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	0		0	1	(1.1%)	1	0	0
徐呼吸	1	(1.1%)	1	1	(1.1%)	1	0	0	0		0	0		0	0	0
呼吸困難	0		0	0		0	0	0	0		0	1	(1.1%)	1	0	0
過換気	0		0	1	(1.1%)	2	0	0	0		0	1	(1.1%)	1	0	0
低酸素症	0		0	0		0	0	0	1	(1.1%)	1	0		0	0	0
胸水	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0
呼吸抑制	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0
呼吸不全	0		0	0		0	0	0	0		0	1	(1.1%)	1	0	0
胃腸障害	6	(6.5%)	6	1	(1.1%)	1	0	0	5	(5.6%)	7	1	(1.1%)	1	0	0
腹痛	0		0	0		0	0	0	1	(1.1%)	1	0		0	0	0
上腹部痛	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0
便秘	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0
下痢	0		0	1	(1.1%)	1	0	0	0		0	0		0	0	0
悪心	3	(3.3%)	3	0		0	0	0	5	(5.6%)	5	1	(1.1%)	1	0	0
嘔吐	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	1	(1.1%)	1	0		0	0	0
肝胆道系障害	1	(1.1%)	1	1	(1.1%)	1	0	0	0		0	0		0	0	0
肝機能異常	1	(1.1%)	1	1	(1.1%)	1	0	0	0		0	0		0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2	(2.2%)	2	0		0	0	0	1	(1.1%)	1	0		0	0	0
褥瘡性潰瘍	0		0	0		0	0	0	1	(1.1%)	1	0		0	0	0
発疹	2	(2.2%)	2	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0

表 2.7.4.7- 1　程度別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群							フェンタニル群					
解析対象被験者数	92							90					
程度	軽度			中等度		高度		軽度			中等度		高度	
	例数	(割合)	件数	例数	(割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数	(割合)	件数	例数	(割合)	件数	例数 (割合)	件数
腎および尿路障害	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0
腎機能障害	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(2.2%)	2	1	(1.1%)	1	0	0	2	(2.2%)	2	0		0	0	0
疼痛	1	(1.1%)	1	1	(1.1%)	1	0	0	1	(1.1%)	1	0		0	0	0
発熱	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	1	(1.1%)	1	0		0	0	0
臨床検査	2	(2.2%)	2	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0
便潜血	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0
一回換気量増加	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2	(2.2%)	2	0		0	1	(1.1%)	1	4	(4.4%)	4	1	(1.1%)	1	0	0
処置後出血	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0
創合併症	0		0	0		0	0	0	1	(1.1%)	1	0		0	0	0
移植片合併症	0		0	0		0	1	(1.1%)	1	0		0		0	0	0
皮膚裂傷	0		0	0		0	0	0	1	(1.1%)	1	0		0	0	0
処置による疼痛	0		0	0		0	0	0	0		0	1	(1.1%)	1	0	0
鎮静合併症	1	(1.1%)	1	0		0	0	0	0		0	0		0	0	0
処置後低血圧	0		0	0		0	0	0	2	(2.2%)	2	0		0	0	0

MedDRA/J Version 23.1
同じ事象を複数回発現した被験者は、最も高い程度のカテゴリに含めて集計した。
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.10

表 2.7.4.7- 2　程度別の副作用の発現頻度

解析対象集団：SS

	本剤群						フェンタニル群					
解析対象被験者数	92						90					
程度	軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
	例数	(割合)	件数	例数	(割合)	件数	例数	(割合)	件数	例数	(割合)	件数	例数	(割合)	件数
全体	9	(9.8%)	14	3	(3.3%)	3	0		0	13	(14.4%)	14	2	(2.2%)	2	0		0
代謝および栄養障害	0		0	0		0	0		0	1	(1.1%)	1	0		0	0		0
低カリウム血症	0		0	0		0	0		0	1	(1.1%)	1	0		0	0		0
精神障害	2	(2.2%)	2	0		0	0		0	3	(3.3%)	3	0		0	0		0
譫妄	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	1	(1.1%)	1	0		0	0		0
幻覚	0		0	0		0	0		0	1	(1.1%)	1	0		0	0		0
不眠症	0		0	0		0	0		0	1	(1.1%)	1	0		0	0		0
落ち着きのなさ	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
神経系障害	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
傾眠	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
心臓障害	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	1	(1.1%)	1	0		0	0		0
徐脈	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
心室性不整脈	0		0	0		0	0		0	1	(1.1%)	1	0		0	0		0
血管障害	3	(3.3%)	3	0		0	0		0	3	(3.3%)	3	0		0	0		0
低血圧	3	(3.3%)	3	0		0	0		0	3	(3.3%)	3	0		0	0		0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.2%)	2	2	(2.2%)	2	0		0	1	(1.1%)	1	2	(2.2%)	2	0		0
無呼吸	0		0	0		0	0		0	1	(1.1%)	1	0		0	0		0
無気肺	0		0	0		0	0		0	0		0	1	(1.1%)	1	0		0
徐呼吸	1	(1.1%)	1	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	0		0	0		0
過換気	0		0	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	1	(1.1%)	1	0		0
呼吸抑制	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
胃腸障害	2	(2.2%)	2	0		0	0		0	3	(3.3%)	3	0		0	0		0
便秘	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
悪心	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	3	(3.3%)	3	0		0	0		0
肝胆道系障害	0		0	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	0		0	0		0
肝機能異常	0		0	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	0		0	0		0
皮膚および皮下組織障害	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
発疹	1	(1.1%)	1	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0

表 2.7.4.7- 2　程度別の副作用の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群						フェンタニル群					
解析対象被験者数	92						90					
程度	軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
臨床検査	1 (1.1%)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一回換気量増加	1 (1.1%)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1%)	1	0	0	0	0	2 (2.2%)	2	0	0	0	0
鎮静合併症	1 (1.1%)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後低血圧	0	0	0	0	0	0	2 (2.2%)	2	0	0	0	0

MedDRA/J Version 23.1
同じ事象を複数回発現した被験者は、最も高い程度のカテゴリに含めて集計した。
治験薬との因果関係は、「あり/不明」、「なし」で評価され、「あり/不明」と判定された場合に、副作用として集計した。
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.11

表 2.7.4.7- 3　重篤な有害事象一覧

被験者識別コード	投与群	有害事象名/器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	経過時間[*1]/持続時間[*2](時間)	重篤性	重篤の内容[*3]	程度	因果関係	因果関係の判定理由	転帰	治験薬投与量の変更	その他の処置
[redacted]	フェンタニル群	発作性頻拍性心房細動/心臓障害/心房細動	38.7/41.1	重篤	2	高度	なし	治験薬投与の翌日に発症した事象のため	回復	該当せず	ノルアドレナリン、オノアクトの投与、電気的除細動の施行
[redacted]	本剤群	両側声帯麻痺/神経系障害/声帯麻痺	22.5/	重篤	3	中等度	なし	手術の合併症として術前より説明されているものであるため。	軽快	該当せず	気管切開
[redacted]	本剤群	皮弁生着不全/傷害、中毒および処置合併症/移植片合併症	10.2/36.6	重篤	3	高度	なし	皮弁再建術の術後の経過として一定確率で生じる事象のため	回復	該当せず	前腕皮弁脱落、右胸三角皮弁再建術
[redacted]	フェンタニル群	皮弁部吻合部血栓/血管障害/血栓症	34.2/	重篤	3	高度	なし	手術によるもの	回復	該当せず	再手術

MedDRA/J Version 23.1
*1 経過時間 (時間) = (発現日時 - 治験薬投与開始日時) / 60
*2 持続時間 (時間) = (転帰確認日時 - 発現日時) / 60
*3 1:死に至るもの、2:生命を脅かすもの、3:治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの、4:永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、
5:先天異常を来すもの、6:その他、上記に準じて医学的に重篤と判断されるもの
source：MR13A11A-1 試験 CSR　一覧表 17.2.7.2

表 2.7.4.7- 4　治験薬の減量に至った有害事象

被験者識別コード	投与群	有害事象名/器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	経過時間[*1]/持続時間[*2](時間)	重篤性	程度	因果関係	因果関係の判定理由	転帰	治験薬投与量の変更	その他の処置
[redacted]	本剤群	低血圧/血管障害/低血圧	8.0/2.0	非重篤	中等度	なし	併用薬剤(オノアクト、アセリオ)の調整に伴う血圧変動	回復	減量	ノルアドレナリン投与
[redacted]	本剤群	呼吸抑制/呼吸器、胸郭および縦隔障害/呼吸抑制	1.4/0.1	非重篤	軽度	あり/不明	増量後のイベント	回復	減量	
[redacted]	本剤群	過鎮静/傷害、中毒および処置合併症/鎮静合併症	1.1/0.3	非重篤	軽度	あり/不明	治験薬以外要因となるものがない為	回復	減量	

MedDRA/J Version 23.1
*1 経過時間 (時間) = (発現日時 - 治験薬投与開始日時) / 60
*2 持続時間 (時間) = (転帰確認日時 - 発現日時) / 60
source：MR13A11A-1 試験 CSR　一覧表 17.2.7.1

表 2.7.4.7- 5 「重大な副作用」及び関連する有害事象

被験者識別コード	投与群	有害事象名/器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	経過時間[*1]/持続時間[*2](時間)	重篤性 程度	因果関係	因果関係の判定理由	転帰	治験薬投与量の変更	その他の処置
[redacted]	本剤群	低血圧/血管障害/低血圧	14.2/16.1	非重篤 軽度	なし	合併症 No.4 に伴う事象である為	回復	該当せず	ノルアドレナリン、ネオシネジン
		低血圧/血管障害/低血圧	4.0/0.1	非重篤 軽度	なし	合併症 No.4 に伴う事象であるため	回復	変更なし	
[redacted]	フェンタニル群	低血圧/血管障害/低血圧	4.1/0.5	非重篤 軽度	なし	プロポフォール静注後に発生しているため	回復	変更なし	ノルアドレナリン
[redacted]	本剤群	低血圧/血管障害/低血圧	3.7/10.0	非重篤 軽度	あり/不明	治験薬投与後に血圧低下したため	回復	変更なし	昇圧剤投与
[redacted]	フェンタニル群	低血圧/血管障害/低血圧	0.2/10.2	非重篤 軽度	あり/不明	開始後血圧低下あり	回復	変更なし	昇圧剤投与
[redacted]	フェンタニル群	低血圧/血管障害/低血圧	1.1/36.0	非重篤 軽度	あり/不明	治験薬開始後血圧低下のため	回復	変更なし	昇圧剤投与
[redacted]	本剤群	低血圧/血管障害/低血圧	5.0/6.2	非重篤 軽度	あり/不明	投与後に血圧低下したため	回復	変更なし	イノバン投与
[redacted]	本剤群	低血圧/血管障害/低血圧	8.0/2.0	非重篤 中等度	なし	併用薬剤(オノアクト、アセリオ)の調整に伴う血圧変動	回復	減量	ノルアドレナリン投与
[redacted]	本剤群	低血圧/血管障害/低血圧	11.9/0.9	非重篤 軽度	あり/不明	治験薬投与中に起きた事象であるため	回復	変更なし	ドパミン持続投与開始
[redacted]	フェンタニル群	低血圧/血管障害/低血圧	12.0/10.0	非重篤 軽度	なし	デクスメデトミジン増量による変化	回復	該当せず	

表 2.7.4.7- 5 「重大な副作用」及び関連する有害事象（続き）

被験者識別コード	投与群	有害事象名/器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	経過時間[*1]/持続時間[*2](時間)	重篤性 程度	因果関係	因果関係の判定理由	転帰	治験薬投与量の変更	その他の処置
[redacted]	本剤群	呼吸抑制/呼吸器、胸郭および縦隔障害/呼吸抑制	1.4/0.1	非重篤 軽度	あり/不明	増量後のイベント	回復	減量	
[redacted]	フェンタニル群	無呼吸/呼吸器、胸郭および縦隔障害/無呼吸	1.2/1.0	非重篤 軽度	あり/不明	有害事象の発現・消失と治験薬投与との間に時間的な関連がある	回復	変更なし	
[redacted]	本剤群	徐呼吸/呼吸器、胸郭および縦隔障害/徐呼吸	1.4/4.4	非重篤 中等度	あり/不明	オピオイドと呼吸抑制の関連性が報告されている	回復	変更なし	呼吸器の設定変更
[redacted]	本剤群	徐呼吸/呼吸器、胸郭および縦隔障害/徐呼吸	1.0/1.3	非重篤 軽度	あり/不明	治験薬の薬理作用より予測され、既知事象であるため	回復	変更なし	なし
[redacted]	フェンタニル群	呼吸困難感/呼吸器、胸郭および縦隔障害/呼吸困難	2.2/71.8	非重篤 中等度	なし	本人の訴えから人工呼吸器のチューブが原因と考える	回復	変更なし	プレセデックス静注液 200μg「マルイシ」
[redacted]	フェンタニル群	低血圧/血管障害/低血圧	0.5/50.7	非重篤 中等度	なし	手術によるもの	回復	変更なし	昇圧剤使用　アルブミナー使用
[redacted]	本剤群	徐脈/心臓障害/徐脈	22.1/0.0	非重篤 軽度	なし	プレセデックスによる副作用と考える。	回復	該当せず	アトロピン投与

表 2.7.4.7- 5 「重大な副作用」及び関連する有害事象（続き）

被験者識別コード	投与群	有害事象名/器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	経過時間[*1]/持続時間[*2](時間)	重篤性	程度	因果関係	因果関係の判定理由	転帰	治験薬投与量の変更	その他の処置
[redacted]	フェンタニル群	呼吸不全/呼吸器、胸郭および縦隔障害/呼吸不全	46.9/144.0	非重篤	中等度	なし	治験薬以外の要因に寄ることが明らかである。輸液バランスがプラスとなり肺うっ血が起こった	回復	該当せず	人工呼吸器再装着、体位ドレナージ
		低血圧/血管障害/低血圧	2.7/19.8	非重篤	軽度	あり/不明	治験薬の薬理作用により発現したと思われる	回復	変更なし	ノルアドレナリン投与
[redacted]	本剤群	低血圧/血管障害/低血圧	2.1/22.3	非重篤	軽度	なし	術後の Volume 不足	回復	変更なし	ノルアドレナリン投与
[redacted]	本剤群	低血圧/血管障害/低血圧	6.5/0.6	非重篤	軽度	なし	抜管後に開始した硬膜外麻酔によるもの	回復	該当せず	
[redacted]	フェンタニル群	低血圧/血管障害/低血圧	1.2/23.0	非重篤	軽度	なし	術後の volume 不足	回復	変更なし	ノルアドレナリン注を処置薬として使用。
[redacted]	フェンタニル群	徐脈/心臓障害/徐脈	35.0/8.6	非重篤	軽度	なし	入眠目的のプロポフォール増量によるもの	回復	変更なし	プレセデックス減量
[redacted]	本剤群	徐脈/心臓障害/徐脈	8.8/1.7	非重篤	軽度	あり/不明	投与中であり他に要因が考えにくいため	回復	変更なし	プレセデックス減量、ドブポン投与

MedDRA/J Version 23.1
*1 経過時間 (時間) = (発現日時 - 治験薬投与開始日時) / 60
*2 持続時間 (時間) = (転帰確認日時 - 発現日時) / 60
source：MR13A11A-1 試験 CSR　一覧表 17.2.7.1

表 2.7.4.7- 6　臨床検査値の要約（定量値）

解析対象集団：SS

			本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数			92	90
白血球数 (/μL)	投与前	被験者数	91	90
		平均値	10934.2	10208.4
		標準偏差	4381.4	4182.1
		最小値	2160	2730
		中央値	10400.0	9240.0
		最大値	23160	22010
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	10601.4	10752.8
		標準偏差	3887.5	4212.8
		最小値	3980	1450
		中央値	9885.0	10370.0
		最大値	22980	28350
赤血球数 ($\times 10^4$/μL)	投与前	被験者数	91	90
		平均値	334.6	337.4
		標準偏差	43.0	54.0
		最小値	251	222
		中央値	330.0	338.5
		最大値	445	488
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	324.7	336.7
		標準偏差	47.0	52.0
		最小値	230	207
		中央値	321.0	334.0
		最大値	454	480
ヘモグロビン (g/dL)	投与前	被験者数	91	90
		平均値	10.54	10.49
		標準偏差	1.28	1.50
		最小値	7.9	7.4
		中央値	10.60	10.50
		最大値	13.9	14.6
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	10.24	10.50
		標準偏差	1.40	1.56
		最小値	7.1	6.5
		中央値	10.10	10.40
		最大値	14.3	14.6
ヘマトクリット (%)	投与前	被験者数	91	90
		平均値	31.78	31.74
		標準偏差	3.93	4.57
		最小値	22.7	22.4
		中央値	31.80	31.75
		最大値	41.3	44.0
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	30.80	31.62
		標準偏差	4.22	4.69
		最小値	21.3	19.1
		中央値	30.40	31.60
		最大値	41.8	43.3

表 2.7.4.7- 6　臨床検査値の要約（定量値）（続き）

解析対象集団：SS

			本剤群	フェンタニル群
血小板数 ($\times 10^4/\mu L$)	投与前	被験者数	89	86
		平均値	18.89	17.77
		標準偏差	7.91	7.70
		最小値	3.2	5.4
		中央値	17.70	16.85
		最大値	48.9	49.1
	投与終了後 24 時間	被験者数	91	87
		平均値	18.88	18.66
		標準偏差	7.69	9.25
		最小値	4.9	3.5
		中央値	17.30	16.10
		最大値	48.1	55.3
好中球 (%)	投与前	被験者数	91	90
		平均値	84.33	82.90
		標準偏差	7.47	7.29
		最小値	49.0	60.0
		中央値	85.80	84.25
		最大値	95.0	97.0
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	83.99	83.15
		標準偏差	6.42	7.19
		最小値	59.0	45.0
		中央値	85.00	84.80
		最大値	95.0	94.3
好酸球 (%)	投与前	被験者数	91	90
		平均値	0.53	0.64
		標準偏差	1.27	1.11
		最小値	0.0	0.0
		中央値	0.10	0.10
		最大値	9.5	8.0
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	0.92	0.91
		標準偏差	1.55	1.28
		最小値	0.0	0.0
		中央値	0.30	0.40
		最大値	11.0	7.0
好塩基球 (%)	投与前	被験者数	91	90
		平均値	0.09	0.13
		標準偏差	0.15	0.34
		最小値	0.0	0.0
		中央値	0.00	0.10
		最大値	1.0	3.0
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	0.08	0.10
		標準偏差	0.11	0.17
		最小値	0.0	0.0
		中央値	0.10	0.00
		最大値	0.6	1.0

表 2.7.4.7- 6　臨床検査値の要約（定量値）（続き）

解析対象集団：SS

			本剤群	フェンタニル群
単球 (%)	投与前	被験者数	91	90
		平均値	5.49	6.03
		標準偏差	2.32	2.61
		最小値	1.0	1.0
		中央値	5.50	6.05
		最大値	11.0	17.0
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	5.78	6.03
		標準偏差	2.26	1.97
		最小値	1.0	2.0
		中央値	5.85	5.90
		最大値	12.0	11.0
リンパ球 (%)	投与前	被験者数	91	90
		平均値	9.25	10.23
		標準偏差	5.31	5.73
		最小値	2.0	2.0
		中央値	8.20	8.75
		最大値	26.6	29.0
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	9.15	9.68
		標準偏差	4.55	5.87
		最小値	2.0	2.7
		中央値	8.50	8.70
		最大値	23.5	46.0
AST (U/L)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	70.3	87.3
		標準偏差	201.1	184.7
		最小値	9	14
		中央値	32.5	38.0
		最大値	1622	1540
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	47.3	64.9
		標準偏差	84.2	111.3
		最小値	9	12
		中央値	32.0	32.0
		最大値	807	723
ALT (U/L)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	53.0	79.9
		標準偏差	172.1	189.7
		最小値	3	5
		中央値	18.0	25.0
		最大値	1355	1466
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	41.6	67.0
		標準偏差	108.3	144.4
		最小値	3	4
		中央値	20.0	23.0
		最大値	1028	1115

表 2.7.4.7- 6　臨床検査値の要約（定量値）（続き）

解析対象集団：SS

			本剤群	フェンタニル群
γ-GTP (U/L)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	34.8	47.5
		標準偏差	36.1	71.0
		最小値	5	5
		中央値	23.5	26.5
		最大値	241	511
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	45.3	56.7
		標準偏差	54.8	77.3
		最小値	7	7
		中央値	29.0	29.0
		最大値	337	406
ALP (U/L)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	155.4	172.3
		標準偏差	59.0	106.4
		最小値	74	46
		中央値	139.0	142.5
		最大値	345	882
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	171.9	192.1
		標準偏差	87.7	120.3
		最小値	68	49
		中央値	152.0	156.0
		最大値	636	754
総蛋白 (g/dL)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	4.83	4.80
		標準偏差	0.64	0.62
		最小値	3.0	3.6
		中央値	4.75	4.75
		最大値	6.6	6.6
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	4.93	5.03
		標準偏差	0.57	0.73
		最小値	3.3	3.8
		中央値	4.95	5.00
		最大値	6.3	6.8
アルブミン (g/dL)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	2.98	2.99
		標準偏差	0.51	0.47
		最小値	1.8	2.0
		中央値	3.05	3.00
		最大値	4.1	4.2
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	2.91	2.98
		標準偏差	0.43	0.52
		最小値	2.0	2.2
		中央値	2.90	2.90
		最大値	4.0	4.8

表 2.7.4.7- 6　臨床検査値の要約（定量値）（続き）

解析対象集団：SS

			本剤群	フェンタニル群
血糖 (mg/dL)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	150.4	141.1
		標準偏差	38.2	33.7
		最小値	81	86
		中央値	144.0	138.0
		最大値	277	287
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	145.8	143.0
		標準偏差	51.0	32.6
		最小値	72	82
		中央値	132.0	138.0
		最大値	470	259
BUN (mg/dL)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	18.88	17.71
		標準偏差	16.06	12.28
		最小値	2.9	5.0
		中央値	14.55	14.75
		最大値	108.5	82.7
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	19.67	18.63
		標準偏差	15.53	11.28
		最小値	5.1	5.7
		中央値	15.20	16.30
		最大値	99.8	68.6
クレアチニン (mg/dL)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	1.168	1.089
		標準偏差	1.521	1.194
		最小値	0.36	0.44
		中央値	0.755	0.810
		最大値	8.99	9.00
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	1.039	0.929
		標準偏差	1.411	0.912
		最小値	0.31	0.43
		中央値	0.655	0.690
		最大値	7.70	7.05
尿酸 (mg/dL)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	3.93	4.21
		標準偏差	1.76	1.84
		最小値	1.2	1.2
		中央値	3.75	4.10
		最大値	10.5	9.7
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	3.21	3.43
		標準偏差	1.58	1.73
		最小値	1.0	0.5
		中央値	3.00	3.30
		最大値	11.1	10.0

表 2.7.4.7- 6　臨床検査値の要約（定量値）（続き）

解析対象集団：SS

			本剤群	フェンタニル群
P (mg/dL)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	3.45	3.51
		標準偏差	0.92	0.94
		最小値	1.2	1.7
		中央値	3.40	3.40
		最大値	5.7	6.5
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	2.90	2.85
		標準偏差	0.85	0.85
		最小値	1.4	1.1
		中央値	2.80	2.80
		最大値	5.9	5.7
総ビリルビン (mg/dL)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	0.95	0.91
		標準偏差	0.83	0.80
		最小値	0.2	0.2
		中央値	0.70	0.60
		最大値	6.0	5.4
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	1.01	0.99
		標準偏差	1.36	0.91
		最小値	0.2	0.2
		中央値	0.60	0.70
		最大値	10.0	4.9
Na (mEq/L)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	138.9	138.8
		標準偏差	4.2	3.4
		最小値	127	131
		中央値	139.0	139.0
		最大値	155	150
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	138.1	137.5
		標準偏差	4.3	3.6
		最小値	126	129
		中央値	138.0	138.0
		最大値	154	146
K (mEq/L)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	4.09	4.13
		標準偏差	0.53	0.41
		最小値	2.8	3.2
		中央値	4.00	4.10
		最大値	6.2	5.8
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	3.79	3.88
		標準偏差	0.44	0.42
		最小値	2.8	3.2
		中央値	3.80	3.80
		最大値	4.9	5.6

表 2.7.4.7- 6　臨床検査値の要約（定量値）（続き）

解析対象集団：SS

			本剤群	フェンタニル群
Cl (mEq/L)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	104.9	105.1
		標準偏差	4.2	3.2
		最小値	93	97
		中央値	105.0	105.0
		最大値	125	113
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	103.3	103.1
		標準偏差	4.5	3.4
		最小値	89	94
		中央値	104.0	103.0
		最大値	123	112
Ca (mg/dL)	投与前	被験者数	92	90
		平均値	7.69	7.76
		標準偏差	0.62	0.60
		最小値	5.9	6.4
		中央値	7.70	7.70
		最大値	10.2	10.4
	投与終了後 24 時間	被験者数	92	87
		平均値	7.76	7.87
		標準偏差	0.53	0.58
		最小値	6.2	6.1
		中央値	7.80	7.90
		最大値	8.9	9.4
pH	投与前	被験者数	91	89
		平均値	6.28	6.03
		標準偏差	1.07	0.99
		最小値	5.0	5.0
		中央値	6.00	5.50
		最大値	8.5	9.0
	投与終了後 24 時間	被験者数	91	85
		平均値	6.49	6.49
		標準偏差	1.04	1.05
		最小値	5.0	5.0
		中央値	6.50	6.50
		最大値	8.5	9.0

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.2.1

表 2.7.4.7- 7　臨床検査値の要約（定性値）

解析対象集団：SS

			本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数			92	90
糖	投与前		91	89
		-	64 (70.3%)	71 (79.8%)
		±	12 (13.2%)	4 (4.5%)
		+	6 (6.6%)	6 (6.7%)
		2+	3 (3.3%)	6 (6.7%)
		3+	5 (5.5%)	1 (1.1%)
		4+	1 (1.1%)	1 (1.1%)
	投与終了後 24 時間		91	85
		-	61 (67.0%)	57 (67.1%)
		±	11 (12.1%)	10 (11.8%)
		+	6 (6.6%)	6 (7.1%)
		2+	7 (7.7%)	6 (7.1%)
		3+	5 (5.5%)	4 (4.7%)
		4+	1 (1.1%)	2 (2.4%)
蛋白	投与前		91	89
		-	63 (69.2%)	62 (69.7%)
		±	12 (13.2%)	14 (15.7%)
		+	10 (11.0%)	12 (13.5%)
		2+	6 (6.6%)	1 (1.1%)
		3+	0	0
		4+	0	0
	投与終了後 24 時間		91	85
		-	56 (61.5%)	41 (48.2%)
		±	21 (23.1%)	27 (31.8%)
		+	9 (9.9%)	13 (15.3%)
		2+	4 (4.4%)	3 (3.5%)
		3+	1 (1.1%)	1 (1.2%)
		4+	0	0
潜血	投与前		91	89
		-	49 (53.8%)	52 (58.4%)
		±	13 (14.3%)	6 (6.7%)
		+	14 (15.4%)	7 (7.9%)
		2+	8 (8.8%)	12 (13.5%)
		3+	7 (7.7%)	12 (13.5%)
	投与終了後 24 時間		91	85
		-	44 (48.4%)	34 (40.0%)
		±	16 (17.6%)	14 (16.5%)
		+	15 (16.5%)	11 (12.9%)
		2+	7 (7.7%)	12 (14.1%)
		3+	9 (9.9%)	14 (16.5%)

表 2.7.4.7- 7　臨床検査値の要約（定性値）（続き）

解析対象集団：SS

			本剤群	フェンタニル群
ウロビリノーゲン	投与前		91	89
		±	85 (93.4%)	84 (94.4%)
		+	4 (　4.4%)	4 (　4.5%)
		2+	2 (　2.2%)	1 (　1.1%)
		3+	0	0
	投与終了後 24 時間		91	85
		±	78 (85.7%)	78 (91.8%)
		+	8 (　8.8%)	4 (　4.7%)
		2+	3 (　3.3%)	2 (　2.4%)
		3+	2 (　2.2%)	1 (　1.2%)

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.2.3

表 2.7.4.7- 8　臨床検査値のシフトテーブル（定量値）

解析対象集団：SS

				投与終了後 24 時間		
		解析対象例数	投与前	低値	正常範囲内	高値
白血球数	本剤群	91		0	45	46
		1	低値	0	1 (100.0%)	0
		40	正常範囲内	0	33 (82.5%)	7 (17.5%)
		50	高値	0	11 (22.0%)	39 (78.0%)
	フェンタニル群	87		1	34	52
		2	低値	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0
		46	正常範囲内	0	27 (58.7%)	19 (41.3%)
		39	高値	0	6 (15.4%)	33 (84.6%)
赤血球数	本剤群	91		85	6	0
		86	低値	84 (97.7%)	2 (　2.3%)	0
		5	正常範囲内	1 (20.0%)	4 (80.0%)	0
		0	高値	0	0	0
	フェンタニル群	87		80	7	0
		81	低値	78 (96.3%)	3 (　3.7%)	0
		6	正常範囲内	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0
		0	高値	0	0	0
ヘモグロビン	本剤群	91		85	6	0
		82	低値	81 (98.8%)	1 (　1.2%)	0
		9	正常範囲内	4 (44.4%)	5 (55.6%)	0
		0	高値	0	0	0
	フェンタニル群	87		80	7	0
		82	低値	78 (95.1%)	4 (　4.9%)	0
		5	正常範囲内	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0
		0	高値	0	0	0
ヘマトクリット	本剤群	91		85	6	0
		84	低値	82 (97.6%)	2 (　2.4%)	0
		7	正常範囲内	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0
		0	高値	0	0	0
	フェンタニル群	87		81	6	0
		81	低値	78 (96.3%)	3 (　3.7%)	0
		6	正常範囲内	3 (50.0%)	3 (50.0%)	0
		0	高値	0	0	0

表 2.7.4.7- 8　臨床検査値のシフトテーブル（定量値）（続き）

解析対象集団：SS

				投与終了後 24 時間		
		解析対象例数	投与前	低値	正常範囲内	高値
血小板数	本剤群	88		21	64	3
		23	低値	15 (65.2%)	8 (34.8%)	0
		61	正常範囲内	6 (9.8%)	55 (90.2%)	0
		4	高値	0	1 (25.0%)	3 (75.0%)
	フェンタニル群	83		23	55	5
		30	低値	19 (63.3%)	10 (33.3%)	1 (3.3%)
		51	正常範囲内	4 (7.8%)	45 (88.2%)	2 (3.9%)
		2	高値	0	0	2 (100.0%)
好中球	本剤群	91		0	6	85
		0	低値	0	0	0
		9	正常範囲内	0	4 (44.4%)	5 (55.6%)
		82	高値	0	2 (2.4%)	80 (97.6%)
	フェンタニル群	87		0	7	80
		0	低値	0	0	0
		8	正常範囲内	0	2 (25.0%)	6 (75.0%)
		79	高値	0	5 (6.3%)	74 (93.7%)
好酸球	本剤群	91		0	90	1
		0	低値	0	0	0
		90	正常範囲内	0	90 (100.0%)	0
		1	高値	0	0	1 (100.0%)
	フェンタニル群	87		0	87	0
		0	低値	0	0	0
		86	正常範囲内	0	86 (100.0%)	0
		1	高値	0	1 (100.0%)	0
好塩基球	本剤群	91		0	91	0
		0	低値	0	0	0
		91	正常範囲内	0	91 (100.0%)	0
		0	高値	0	0	0
	フェンタニル群	87		0	87	0
		0	低値	0	0	0
		86	正常範囲内	0	86 (100.0%)	0
		1	高値	0	1 (100.0%)	0
単球	本剤群	91		0	81	10
		0	低値	0	0	0
		81	正常範囲内	0	75 (92.6%)	6 (7.4%)
		10	高値	0	6 (60.0%)	4 (40.0%)
	フェンタニル群	87		0	76	11
		0	低値	0	0	0
		71	正常範囲内	0	67 (94.4%)	4 (5.6%)
		16	高値	0	9 (56.3%)	7 (43.8%)
リンパ球	本剤群	91		86	5	0
		83	低値	81 (97.6%)	2 (2.4%)	0
		8	正常範囲内	5 (62.5%)	3 (37.5%)	0
		0	高値	0	0	0
	フェンタニル群	87		82	5	0
		77	低値	76 (98.7%)	1 (1.3%)	0
		10	正常範囲内	6 (60.0%)	4 (40.0%)	0
		0	高値	0	0	0

表 2.7.4.7- 8　臨床検査値のシフトテーブル（定量値）（続き）

解析対象集団：SS

				投与終了後 24 時間		
		解析対象例数	投与前	低値	正常範囲内	高値
AST	本剤群	92		1	63	28
		1	低値	1 (100.0%)	0	0
		58	正常範囲内	0	50 (86.2%)	8 (13.8%)
		33	高値	0	13 (39.4%)	20 (60.6%)
	フェンタニル群	87		0	56	31
		0	低値	0	0	0
		47	正常範囲内	0	40 (85.1%)	7 (14.9%)
		40	高値	0	16 (40.0%)	24 (60.0%)
ALT	本剤群	92		3	73	16
		1	低値	1 (100.0%)	0	0
		73	正常範囲内	2 (　2.7%)	66 (90.4%)	5 (　6.8%)
		18	高値	0	7 (38.9%)	11 (61.1%)
	フェンタニル群	87		2	64	21
		0	低値	0	0	0
		67	正常範囲内	2 (　3.0%)	61 (91.0%)	4 (　6.0%)
		20	高値	0	3 (15.0%)	17 (85.0%)
γ-GTP	本剤群	92		0	79	13
		0	低値	0	0	0
		82	正常範囲内	0	76 (92.7%)	6 (　7.3%)
		10	高値	0	3 (30.0%)	7 (70.0%)
	フェンタニル群	87		0	72	15
		0	低値	0	0	0
		75	正常範囲内	0	71 (94.7%)	4 (　5.3%)
		12	高値	0	1 (　8.3%)	11 (91.7%)
ALP	本剤群	92		11	77	4
		12	低値	7 (58.3%)	5 (41.7%)	0
		77	正常範囲内	4 (　5.2%)	70 (90.9%)	3 (　3.9%)
		3	高値	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)
	フェンタニル群	87		7	74	6
		11	低値	6 (54.5%)	4 (36.4%)	1 (　9.1%)
		71	正常範囲内	1 (　1.4%)	67 (94.4%)	3 (　4.2%)
		5	高値	0	3 (60.0%)	2 (40.0%)
総蛋白	本剤群	92		92	0	0
		91	低値	91 (100.0%)	0	0
		1	正常範囲内	1 (100.0%)	0	0
		0	高値	0	0	0
	フェンタニル群	87		84	3	0
		86	低値	83 (96.5%)	3 (　3.5%)	0
		1	正常範囲内	1 (100.0%)	0	0
		0	高値	0	0	0
アルブミン	本剤群	92		86	6	0
		83	低値	79 (95.2%)	4 (　4.8%)	0
		9	正常範囲内	7 (77.8%)	2 (22.2%)	0
		0	高値	0	0	0
	フェンタニル群	87		79	8	0
		82	低値	77 (93.9%)	5 (　6.1%)	0
		5	正常範囲内	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0
		0	高値	0	0	0

表 2.7.4.7- 8　臨床検査値のシフトテーブル（定量値）（続き）

解析対象集団：SS

				投与終了後 24 時間		
		解析対象例数	投与前	低値	正常範囲内	高値
血糖	本剤群	92		0	11	81
		0	低値	0	0	0
		10	正常範囲内	0	3 (30.0%)	7 (70.0%)
		82	高値	0	8 (9.8%)	74 (90.2%)
	フェンタニル群	87		0	10	77
		0	低値	0	0	0
		16	正常範囲内	0	3 (18.8%)	13 (81.3%)
		71	高値	0	7 (9.9%)	64 (90.1%)
BUN	本剤群	92		5	59	28
		7	低値	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0
		59	正常範囲内	1 (1.7%)	50 (84.7%)	8 (13.6%)
		26	高値	0	6 (23.1%)	20 (76.9%)
	フェンタニル群	87		5	53	29
		8	低値	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0
		58	正常範囲内	2 (3.4%)	45 (77.6%)	11 (19.0%)
		21	高値	0	3 (14.3%)	18 (85.7%)
クレアチニン	本剤群	92		27	52	13
		14	低値	13 (92.9%)	1 (7.1%)	0
		61	正常範囲内	13 (21.3%)	48 (78.7%)	0
		17	高値	1 (5.9%)	3 (17.6%)	13 (76.5%)
	フェンタニル群	87		25	48	14
		11	低値	10 (90.9%)	1 (9.1%)	0
		58	正常範囲内	15 (25.9%)	43 (74.1%)	0
		18	高値	0	4 (22.2%)	14 (77.8%)
尿酸	本剤群	92		64	26	2
		34	低値	32 (94.1%)	2 (5.9%)	0
		54	正常範囲内	32 (59.3%)	22 (40.7%)	0
		4	高値	0	2 (50.0%)	2 (50.0%)
	フェンタニル群	87		50	33	4
		29	低値	26 (89.7%)	3 (10.3%)	0
		50	正常範囲内	23 (46.0%)	27 (54.0%)	0
		8	高値	1 (12.5%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)
P	本剤群	92		29	58	5
		12	低値	5 (41.7%)	7 (58.3%)	0
		68	正常範囲内	23 (33.8%)	44 (64.7%)	1 (1.5%)
		12	高値	1 (8.3%)	7 (58.3%)	4 (33.3%)
	フェンタニル群	87		32	50	5
		14	低値	10 (71.4%)	4 (28.6%)	0
		63	正常範囲内	18 (28.6%)	44 (69.8%)	1 (1.6%)
		10	高値	4 (40.0%)	2 (20.0%)	4 (40.0%)
総ビリルビン	本剤群	92		5	72	15
		5	低値	3 (60.0%)	2 (40.0%)	0
		68	正常範囲内	2 (2.9%)	64 (94.1%)	2 (2.9%)
		19	高値	0	6 (31.6%)	13 (68.4%)
	フェンタニル群	87		3	65	19
		3	低値	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0
		65	正常範囲内	2 (3.1%)	55 (84.6%)	8 (12.3%)
		19	高値	0	8 (42.1%)	11 (57.9%)

表 2.7.4.7- 8　臨床検査値のシフトテーブル（定量値）（続き）

解析対象集団：SS

				投与終了後 24 時間		
		解析対象例数	投与前	低値	正常範囲内	高値
Na	本剤群	92		17	73	2
		12	低値	9 (75.0%)	3 (25.0%)	0
		78	正常範囲内	8 (10.3%)	70 (89.7%)	0
		2	高値	0	0	2 (100.0%)
	フェンタニル群	87		19	67	1
		9	低値	4 (44.4%)	5 (55.6%)	0
		76	正常範囲内	15 (19.7%)	60 (78.9%)	1 (1.3%)
		2	高値	0	2 (100.0%)	0
K	本剤群	92		21	71	0
		6	低値	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0
		81	正常範囲内	16 (19.8%)	65 (80.2%)	0
		5	高値	0	5 (100.0%)	0
	フェンタニル群	87		13	72	2
		3	低値	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0
		81	正常範囲内	11 (13.6%)	68 (84.0%)	2 (2.5%)
		3	高値	0	3 (100.0%)	0
Cl	本剤群	92		6	80	6
		2	低値	2 (100.0%)	0	0
		76	正常範囲内	3 (3.9%)	72 (94.7%)	1 (1.3%)
		14	高値	1 (7.1%)	8 (57.1%)	5 (35.7%)
	フェンタニル群	87		5	77	5
		1	低値	0	1 (100.0%)	0
		74	正常範囲内	4 (5.4%)	66 (89.2%)	4 (5.4%)
		12	高値	1 (8.3%)	10 (83.3%)	1 (8.3%)
Ca	本剤群	92		88	4	0
		86	低値	83 (96.5%)	3 (3.5%)	0
		6	正常範囲内	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0
		0	高値	0	0	0
	フェンタニル群	87		78	9	0
		81	低値	76 (93.8%)	5 (6.2%)	0
		5	正常範囲内	1 (20.0%)	4 (80.0%)	0
		1	高値	1 (100.0%)	0	0
pH	本剤群	91		0	80	11
		0	低値	0	0	0
		79	正常範囲内	0	69 (87.3%)	10 (12.7%)
		12	高値	0	11 (91.7%)	1 (8.3%)
	フェンタニル群	85		0	75	10
		0	低値	0	0	0
		80	正常範囲内	0	70 (87.5%)	10 (12.5%)
		5	高値	0	5 (100.0%)	0

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.2.2

表 2.7.4.7-9　臨床検査値のシフトテーブル（定性値）

解析対象集団：SS

				投与終了後 24 時間					
		解析対象例数	投与前	-	±	+	2+	3+	4+
糖	本剤群	91		61	11	6	7	5	1
		64	-	49 (76.6%)	9 (14.1%)	3 (4.7%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	0
		12	±	7 (58.3%)	0	2 (16.7%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	0
		6	+	3 (50.0%)	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0	0
		3	2+	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0
		5	3+	1 (20.0%)	0	0	1 (20.0%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)
		1	4+	0	0	0	0	1 (100.0%)	0
	フェンタニル群	85		57	10	6	6	4	2
		68	-	50 (73.5%)	7 (10.3%)	4 (5.9%)	3 (4.4%)	3 (4.4%)	1 (1.5%)
		4	±	2 (50.0%)	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	0	0
		6	+	3 (50.0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	0	0
		5	2+	2 (40.0%)	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)
		1	3+	0	0	0	1 (100.0%)	0	0
		1	4+	0	1 (100.0%)	0	0	0	0
蛋白	本剤群	91		56	21	9	4	1	0
		63	-	45 (71.4%)	13 (20.6%)	4 (6.3%)	1 (1.6%)	0	0
		12	±	7 (58.3%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	0	0	0
		10	+	3 (30.0%)	4 (40.0%)	3 (30.0%)	0	0	0
		6	2+	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	3 (50.0%)	1 (16.7%)	0
		0	3+	0	0	0	0	0	0
		0	4+	0	0	0	0	0	0
	フェンタニル群	85		41	27	13	3	1	0
		58	-	34 (58.6%)	15 (25.9%)	9 (15.5%)	0	0	0
		14	±	6 (42.9%)	6 (42.9%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0	0
		12	+	1 (8.3%)	5 (41.7%)	3 (25.0%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	0
		1	2+	0	1 (100.0%)	0	0	0	0
		0	3+	0	0	0	0	0	0
		0	4+	0	0	0	0	0	0
潜血	本剤群	91		44	16	15	7	9	-
		49	-	30 (61.2%)	6 (12.2%)	5 (10.2%)	2 (4.1%)	6 (12.2%)	-
		13	±	6 (46.2%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	0	-
		14	+	4 (28.6%)	2 (14.3%)	6 (42.9%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)	-
		8	2+	3 (37.5%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	0	-
		7	3+	1 (14.3%)	3 (42.9%)	0	1 (14.3%)	2 (28.6%)	-
	フェンタニル群	85		34	14	11	12	14	-
		50	-	27 (54.0%)	9 (18.0%)	6 (12.0%)	4 (8.0%)	4 (8.0%)	-
		5	±	1 (20.0%)	3 (60.0%)	0	0	1 (20.0%)	-
		7	+	3 (42.9%)	0	0	2 (28.6%)	2 (28.6%)	-
		11	2+	3 (27.3%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	-
		12	3+	0	1 (8.3%)	3 (25.0%)	4 (33.3%)	4 (33.3%)	-

表 2.7.4.7- 9　臨床検査値のシフトテーブル（定性値）（続き）

解析対象集団：SS

		解析対象例数	投与前	投与終了後 24 時間 -	±	+	2+	3+	4+
ウロビリノーゲン	本剤群	91		-	78	8	3	2	-
		85	±	-	76 (89.4%)	5 (5.9%)	3 (3.5%)	1 (1.2%)	-
		4	+	-	1 (25.0%)	3 (75.0%)	0	0	-
		2	2+	-	1 (50.0%)	0	0	1 (50.0%)	-
		0	3+	-	0	0	0	0	-
	フェンタニル群	85		-	78	4	2	1	-
		80	±	-	75 (93.8%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	1 (1.3%)	-
		4	+	-	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0	0	-
		1	2+	-	1 (100.0%)	0	0	0	-
		0	3+	-	0	0	0	0	-

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.2.4

表 2.7.4.7- 10　年齢別の有害事象の要約

解析対象集団：SS

	本剤群						フェンタニル群			
	65 歳未満			65 歳以上			65 歳未満		65 歳以上	
解析対象被験者数	32			60			35		55	
	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1	p 値 *2	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1	p 値 *2	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1
有害事象	9 (28.1%)	[13.7,46.7]	p=0.4402	25 (41.7%)	[29.1,55.1]	p=0.5729	14 (40.0%)	[23.9,57.9]	20 (36.4%)	[23.8,50.4]
重篤な有害事象	1 (3.1%)	[0.1,16.2]	p=1.0000	1 (1.7%)	[0.0,8.9]	p=1.0000	1 (2.9%)	[0.1,14.9]	1 (1.8%)	[0.0,9.7]
投与中止に至った有害事象	0	[0.0,10.9]	p=-	0	[0.0,6.0]	p=-	0	[0.0,10.0]	0	[0.0,6.5]
死亡に至った有害事象	0	[0.0,10.9]	p=-	0	[0.0,6.0]	p=-	0	[0.0,10.0]	0	[0.0,6.5]
副作用	3 (9.4%)	[2.0,25.0]	p=0.1914	9 (15.0%)	[7.1,26.6]	p=0.7920	8 (22.9%)	[10.4,40.1]	7 (12.7%)	[5.3,24.5]
重篤な副作用	0	[0.0,10.9]	p=-	0	[0.0,6.0]	p=-	0	[0.0,10.0]	0	[0.0,6.5]
投与中止に至った副作用	0	[0.0,10.9]	p=-	0	[0.0,6.0]	p=-	0	[0.0,10.0]	0	[0.0,6.5]
死亡に至った副作用	0	[0.0,10.9]	p=-	0	[0.0,6.0]	p=-	0	[0.0,10.0]	0	[0.0,6.5]

*1 正確な両側 95%信頼区間

*2 Fisher の正確検定

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.12-1

表 2.7.4.7- 11　年齢別の有害事象の発現頻度

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	65 歳未満		65 歳以上		65 歳未満		65 歳以上	
解析対象被験者数	32		60		35		55	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	9 (28.1%)	13	25 (41.7%)	46	14 (40.0%)	28	20 (36.4%)	26
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	1 (1.8%)	1
貧血	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	1 (1.8%)	1
代謝および栄養障害	2 (6.3%)	3	2 (3.3%)	2	1 (2.9%)	1	0	0
アルカローシス	1 (3.1%)	1	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (3.1%)	1	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (3.1%)	1	2 (3.3%)	2	1 (2.9%)	1	0	0

表 2.7.4.7- 11　年齢別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	65 歳未満		65 歳以上		65 歳未満		65 歳以上	
解析対象被験者数	32		60		35		55	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
精神障害	1 (3.1%)	1	6 (10.0%)	6	3 (8.6%)	3	8 (14.5%)	8
譫妄	0	0	3 (5.0%)	3	1 (2.9%)	1	3 (5.5%)	3
幻覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
不眠症	1 (3.1%)	1	1 (1.7%)	1	2 (5.7%)	2	1 (1.8%)	1
落ち着きのなさ	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	3 (5.5%)	3
睡眠障害	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
神経系障害	1 (3.1%)	1	2 (3.3%)	2	1 (2.9%)	1	2 (3.6%)	2
頭痛	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
運動障害	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
傾眠	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
声帯麻痺	1 (3.1%)	1	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
声帯不全麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
心臓障害	3 (9.4%)	3	2 (3.3%)	2	1 (2.9%)	1	4 (7.3%)	6
心房細動	1 (3.1%)	1	2 (3.3%)	2	0	0	1 (1.8%)	1
徐脈	2 (6.3%)	2	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
心拡大	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
心室性不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
上室性頻脈性不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
血管障害	2 (6.3%)	2	8 (13.3%)	10	4 (11.4%)	5	3 (5.5%)	3
高血圧	0	0	3 (5.0%)	3	0	0	0	0
低血圧	2 (6.3%)	2	5 (8.3%)	6	4 (11.4%)	4	3 (5.5%)	3
血栓症	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
内出血	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 11　年齢別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	65 歳未満		65 歳以上		65 歳未満		65 歳以上	
解析対象被験者数	32		60		35		55	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	6 (10.0%)	7	5 (14.3%)	5	1 (1.8%)	1
無呼吸	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
無気肺	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	1 (1.8%)	1
徐呼吸	0	0	2 (3.3%)	2	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
過換気	0	0	1 (1.7%)	2	1 (2.9%)	1	0	0
低酸素症	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
胸水	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
呼吸抑制	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
胃腸障害	2 (6.3%)	2	5 (8.3%)	5	5 (14.3%)	7	1 (1.8%)	1
腹痛	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
上腹部痛	1 (3.1%)	1	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
悪心	0	0	3 (5.0%)	3	5 (14.3%)	5	1 (1.8%)	1
嘔吐	1 (3.1%)	1	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
肝胆道系障害	0	0	2 (3.3%)	2	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	2 (3.3%)	2	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.1%)	1	1 (1.7%)	1	1 (2.9%)	1	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
発疹	1 (3.1%)	1	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	3 (5.0%)	3	1 (2.9%)	1	1 (1.8%)	1
疼痛	0	0	2 (3.3%)	2	1 (2.9%)	1	0	0
発熱	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	1 (1.8%)	1

表 2.7.4.7- 11　年齢別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	65 歳未満		65 歳以上		65 歳未満		65 歳以上	
解析対象被験者数	32		60		35		55	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
臨床検査	0	0	2 (3.3%)	2	0	0	0	0
便潜血	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
一回換気量増加	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	3 (5.0%)	3	2 (5.7%)	2	3 (5.5%)	3
処置後出血	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
創合併症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
移植片合併症	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
鎮静合併症	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
処置後低血圧	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	1 (1.8%)	1

MedDRA/J Version 23.1
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.13-1

表 2.7.4.7- 12　年齢別の副作用の発現頻度

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	65 歳未満		65 歳以上		65 歳未満		65 歳以上	
解析対象被験者数	32		60		35		55	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	3 (9.4%)	3	9 (15.0%)	14	8 (22.9%)	9	7 (12.7%)	7
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
精神障害	0	0	2 (3.3%)	2	1 (2.9%)	1	2 (3.6%)	2
譫妄	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	1 (1.8%)	1
幻覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
不眠症	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 12　年齢別の副作用の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	65 歳未満		65 歳以上		65 歳未満		65 歳以上	
解析対象被験者数	32		60		35		55	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
神経系障害	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
心臓障害	1 (3.1%)	1	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
徐脈	1 (3.1%)	1	0	0	0	0	0	0
心室性不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
血管障害	1 (3.1%)	1	2 (3.3%)	2	2 (5.7%)	2	1 (1.8%)	1
低血圧	1 (3.1%)	1	2 (3.3%)	2	2 (5.7%)	2	1 (1.8%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	4 (6.7%)	4	2 (5.7%)	2	1 (1.8%)	1
無呼吸	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	0	0
無気肺	0	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1
徐呼吸	0	0	2 (3.3%)	2	0	0	0	0
過換気	0	0	1 (1.7%)	1	1 (2.9%)	1	0	0
呼吸抑制	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	2 (3.3%)	2	2 (5.7%)	2	1 (1.8%)	1
便秘	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
悪心	0	0	1 (1.7%)	1	2 (5.7%)	2	1 (1.8%)	1
肝胆道系障害	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.1%)	1	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (3.1%)	1	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
一回換気量増加	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.7%)	1	1 (2.9%)	1	1 (1.8%)	1
鎮静合併症	0	0	1 (1.7%)	1	0	0	0	0
処置後低血圧	0	0	0	0	1 (2.9%)	1	1 (1.8%)	1

MedDRA/J Version 23.1
治験薬との因果関係は、「あり/不明」、「なし」で評価され、「あり/不明」と判定された場合に、副作用として集計した。
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.14-1

表 2.7.4.7- 13　性別の有害事象の要約

解析対象集団：SS

	本剤群						フェンタニル群			
	男性			女性			男性		女性	
解析対象被験者数	69			23			72		18	
	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1	p 値 *2	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1	p 値 *2	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1
有害事象	23 (33.3%)	[22.4,45.7]	p=0.4852	11 (47.8%)	[26.8,69.4]	p=0.2179	29 (40.3%)	[28.9,52.5]	5 (27.8%)	[9.7,53.5]
重篤な有害事象	2 (　2.9%)	[0.4,10.1]	p=1.0000	0	[0.0,14.8]	p=-	2 (　2.8%)	[0.3,9.7]	0	[0.0,18.5]
投与中止に至った有害事象	0	[0.0,5.2]	p=-	0	[0.0,14.8]	p=-	0	[0.0,5.0]	0	[0.0,18.5]
死亡に至った有害事象	0	[0.0,5.2]	p=-	0	[0.0,14.8]	p=-	0	[0.0,5.0]	0	[0.0,18.5]
副作用	11 (15.9%)	[8.2,26.7]	p=0.8243	1 (　4.3%)	[0.1,21.9]	p=0.5728	13 (18.1%)	[10.0,28.9]	2 (11.1%)	[1.4,34.7]
重篤な副作用	0	[0.0,5.2]	p=-	0	[0.0,14.8]	p=-	0	[0.0,5.0]	0	[0.0,18.5]
投与中止に至った副作用	0	[0.0,5.2]	p=-	0	[0.0,14.8]	p=-	0	[0.0,5.0]	0	[0.0,18.5]
死亡に至った副作用	0	[0.0,5.2]	p=-	0	[0.0,14.8]	p=-	0	[0.0,5.0]	0	[0.0,18.5]

*1 正確な両側 95%信頼区間

*2 Fisher の正確検定

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.12-2

表 2.7.4.7- 14　性別の有害事象の発現頻度

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	男性		女性		男性		女性	
解析対象被験者数	69		23		72		18	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	23 (33.3%)	39	11 (47.8%)	20	29 (40.3%)	49	5 (27.8%)	5
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	2 (　2.8%)	2	0	0
貧血	0	0	0	0	2 (　2.8%)	2	0	0
代謝および栄養障害	3 (　4.3%)	4	1 (　4.3%)	1	1 (　1.4%)	1	0	0
アルカローシス	1 (　1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (　1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (　2.9%)	2	1 (　4.3%)	1	1 (　1.4%)	1	0	0

表 2.7.4.7- 14　性別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	男性		女性		男性		女性	
解析対象被験者数	69		23		72		18	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
精神障害	5 (7.2%)	5	2 (8.7%)	2	10 (13.9%)	10	1 (5.6%)	1
譫妄	3 (4.3%)	3	0	0	3 (4.2%)	3	1 (5.6%)	1
幻覚	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
不眠症	1 (1.4%)	1	1 (4.3%)	1	3 (4.2%)	3	0	0
落ち着きのなさ	1 (1.4%)	1	0	0	3 (4.2%)	3	0	0
睡眠障害	0	0	1 (4.3%)	1	0	0	0	0
神経系障害	2 (2.9%)	2	1 (4.3%)	1	3 (4.2%)	3	0	0
頭痛	0	0	1 (4.3%)	1	0	0	0	0
運動障害	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
傾眠	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
声帯麻痺	1 (1.4%)	1	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
声帯不全麻痺	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
心臓障害	2 (2.9%)	2	3 (13.0%)	3	5 (6.9%)	7	0	0
心房細動	1 (1.4%)	1	2 (8.7%)	2	1 (1.4%)	1	0	0
徐脈	1 (1.4%)	1	1 (4.3%)	1	1 (1.4%)	1	0	0
心拡大	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
期外収縮	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
心室性不整脈	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
上室性頻脈性不整脈	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
血管障害	7 (10.1%)	8	3 (13.0%)	4	4 (5.6%)	5	3 (16.7%)	3
高血圧	2 (2.9%)	2	1 (4.3%)	1	0	0	0	0
低血圧	5 (7.2%)	6	2 (8.7%)	2	4 (5.6%)	4	3 (16.7%)	3
血栓症	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
内出血	0	0	1 (4.3%)	1	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 14　性別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	男性		女性		男性		女性	
解析対象被験者数	69		23		72		18	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.2%)	5	1 (4.3%)	2	6 (8.3%)	6	0	0
無呼吸	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
無気肺	1 (1.4%)	1	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
徐呼吸	2 (2.9%)	2	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
過換気	0	0	1 (4.3%)	2	1 (1.4%)	1	0	0
低酸素症	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
胸水	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸抑制	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
胃腸障害	3 (4.3%)	3	4 (17.4%)	4	5 (6.9%)	7	1 (5.6%)	1
腹痛	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
上腹部痛	0	0	1 (4.3%)	1	0	0	0	0
便秘	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (4.3%)	1	0	0	0	0
悪心	1 (1.4%)	1	2 (8.7%)	2	5 (6.9%)	5	1 (5.6%)	1
嘔吐	1 (1.4%)	1	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
肝胆道系障害	2 (2.9%)	2	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	2 (2.9%)	2	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.9%)	2	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
発疹	2 (2.9%)	2	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (4.3%)	1	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	1 (4.3%)	1	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.3%)	3	0	0	2 (2.8%)	2	0	0
疼痛	2 (2.9%)	2	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
発熱	1 (1.4%)	1	0	0	1 (1.4%)	1	0	0

表 2.7.4.7- 14　性別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	男性		女性		男性		女性	
解析対象被験者数	69		23		72		18	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
臨床検査	1 (1.4%)	1	1 (4.3%)	1	0	0	0	0
便潜血	0	0	1 (4.3%)	1	0	0	0	0
一回換気量増加	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.9%)	2	1 (4.3%)	1	5 (6.9%)	5	0	0
処置後出血	0	0	1 (4.3%)	1	0	0	0	0
創合併症	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
移植片合併症	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
鎮静合併症	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
処置後低血圧	0	0	0	0	2 (2.8%)	2	0	0

MedDRA/J Version 23.1
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.13-2

表 2.7.4.7- 15　性別の副作用の発現頻度

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	男性		女性		男性		女性	
解析対象被験者数	69		23		72		18	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	11 (15.9%)	16	1 (4.3%)	1	13 (18.1%)	14	2 (11.1%)	2
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
精神障害	2 (2.9%)	2	0	0	2 (2.8%)	2	1 (5.6%)	1
譫妄	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	1 (5.6%)	1
幻覚	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
不眠症	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
落ち着きのなさ	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 15　性別の副作用の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	男性		女性		男性		女性	
解析対象被験者数	69		23		72		18	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
神経系障害	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (1.4%)	1	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
徐脈	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
心室性不整脈	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
血管障害	3 (4.3%)	3	0	0	3 (4.2%)	3	0	0
低血圧	3 (4.3%)	3	0	0	3 (4.2%)	3	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.3%)	3	1 (4.3%)	1	3 (4.2%)	3	0	0
無呼吸	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
無気肺	0	0	0	0	1 (1.4%)	1	0	0
徐呼吸	2 (2.9%)	2	0	0	0	0	0	0
過換気	0	0	1 (4.3%)	1	1 (1.4%)	1	0	0
呼吸抑制	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (2.9%)	2	0	0	2 (2.8%)	2	1 (5.6%)	1
便秘	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (1.4%)	1	0	0	2 (2.8%)	2	1 (5.6%)	1
肝胆道系障害	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
一回換気量増加	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4%)	1	0	0	2 (2.8%)	2	0	0
鎮静合併症	1 (1.4%)	1	0	0	0	0	0	0
処置後低血圧	0	0	0	0	2 (2.8%)	2	0	0

MedDRA/J Version 23.1
治験薬との因果関係は、「あり/不明」、「なし」で評価され、「あり/不明」と判定された場合に、副作用として集計した。
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.14-2

表 2.7.4.7- 16　内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例別の有害事象の要約

解析対象集団：SS

	本剤群						フェンタニル群			
	内科 ICU 症例			術後 ICU 症例			内科 ICU 症例		術後 ICU 症例	
解析対象被験者数	10			82			15		75	
	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1	p 値 *2	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1	p 値 *2	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1
有害事象	3 (30.0%)	[6.7,65.2]	p=0.6532	31 (37.8%)	[27.3,49.2]	p=0.7441	3 (20.0%)	[4.3,48.1]	31 (41.3%)	[30.1,53.3]
重篤な有害事象	0	[0.0,30.8]	p=1.0000	2 (2.4%)	[0.3,8.5]	p=1.0000	1 (6.7%)	[0.2,31.9]	1 (1.3%)	[0.0,7.2]
投与中止に至った有害事象	0	[0.0,30.8]	p=-	0	[0.0,4.4]	p=-	0	[0.0,21.8]	0	[0.0,4.8]
死亡に至った有害事象	0	[0.0,30.8]	p=-	0	[0.0,4.4]	p=-	0	[0.0,21.8]	0	[0.0,4.8]
副作用	2 (20.0%)	[2.5,55.6]	p=0.5435	10 (12.2%)	[6.0,21.3]	p=0.2765	1 (6.7%)	[0.2,31.9]	14 (18.7%)	[10.6,29.3]
重篤な副作用	0	[0.0,30.8]	p=-	0	[0.0,4.4]	p=-	0	[0.0,21.8]	0	[0.0,4.8]
投与中止に至った副作用	0	[0.0,30.8]	p=-	0	[0.0,4.4]	p=-	0	[0.0,21.8]	0	[0.0,4.8]
死亡に至った副作用	0	[0.0,30.8]	p=-	0	[0.0,4.4]	p=-	0	[0.0,21.8]	0	[0.0,4.8]

*1 正確な両側 95%信頼区間

*2 Fisher の正確検定

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.12-3

表 2.7.4.7- 17　内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例別の有害事象の発現頻度

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	内科 ICU 症例		術後 ICU 症例		内科 ICU 症例		術後 ICU 症例	
解析対象被験者数	10		82		15		75	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	3 (30.0%)	4	31 (37.8%)	55	3 (20.0%)	4	31 (41.3%)	50
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	2 (2.7%)	2
貧血	0	0	0	0	0	0	2 (2.7%)	2
代謝および栄養障害	0	0	4 (4.9%)	5	0	0	1 (1.3%)	1
アルカローシス	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	3 (3.7%)	3	0	0	1 (1.3%)	1

表 2.7.4.7- 17　内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	内科 ICU 症例		術後 ICU 症例		内科 ICU 症例		術後 ICU 症例	
解析対象被験者数	10		82		15		75	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
精神障害	0	0	7 (8.5%)	7	1 (6.7%)	1	10 (13.3%)	10
譫妄	0	0	3 (3.7%)	3	1 (6.7%)	1	3 (4.0%)	3
幻覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
不眠症	0	0	2 (2.4%)	2	0	0	3 (4.0%)	3
落ち着きのなさ	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	3 (4.0%)	3
睡眠障害	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
神経系障害	0	0	3 (3.7%)	3	0	0	3 (4.0%)	3
頭痛	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
運動障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
傾眠	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
声帯麻痺	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	1 (1.3%)	1
声帯不全麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
心臓障害	0	0	5 (6.1%)	5	1 (6.7%)	1	4 (5.3%)	6
心房細動	0	0	3 (3.7%)	3	1 (6.7%)	1	0	0
徐脈	0	0	2 (2.4%)	2	0	0	1 (1.3%)	1
心拡大	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
心室性不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
上室性頻脈性不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
血管障害	1 (10.0%)	2	9 (11.0%)	10	1 (6.7%)	1	6 (8.0%)	7
高血圧	0	0	3 (3.7%)	3	0	0	0	0
低血圧	1 (10.0%)	2	6 (7.3%)	6	1 (6.7%)	1	6 (8.0%)	6
血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
内出血	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 17　内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	内科 ICU 症例		術後 ICU 症例		内科 ICU 症例		術後 ICU 症例	
解析対象被験者数	10		82		15		75	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0%)	1	5 (6.1%)	6	1 (6.7%)	1	5 (6.7%)	5
無呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
無気肺	0	0	1 (1.2%)	1	1 (6.7%)	1	0	0
徐呼吸	0	0	2 (2.4%)	2	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
過換気	0	0	1 (1.2%)	2	0	0	1 (1.3%)	1
低酸素症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
胸水	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
呼吸抑制	1 (10.0%)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
胃腸障害	0	0	7 (8.5%)	7	0	0	6 (8.0%)	8
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
上腹部痛	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
便秘	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
悪心	0	0	3 (3.7%)	3	0	0	6 (8.0%)	6
嘔吐	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	1 (1.3%)	1
肝胆道系障害	0	0	2 (2.4%)	2	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	2 (2.4%)	2	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0%)	1	1 (1.2%)	1	0	0	1 (1.3%)	1
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
発疹	1 (10.0%)	1	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	3 (3.7%)	3	0	0	2 (2.7%)	2
疼痛	0	0	2 (2.4%)	2	0	0	1 (1.3%)	1
発熱	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	1 (1.3%)	1

表 2.7.4.7- 17　内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	内科 ICU 症例		術後 ICU 症例		内科 ICU 症例		術後 ICU 症例	
解析対象被験者数	10		82		15		75	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
臨床検査	0	0	2 (2.4%)	2	0	0	0	0
便潜血	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
一回換気量増加	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	3 (3.7%)	3	0	0	5 (6.7%)	5
処置後出血	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
創合併症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
移植片合併症	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
鎮静合併症	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
処置後低血圧	0	0	0	0	0	0	2 (2.7%)	2

MedDRA/J Version 23.1
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.13-3

表 2.7.4.7- 18　内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例別の副作用の発現頻度

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	内科 ICU 症例		術後 ICU 症例		内科 ICU 症例		術後 ICU 症例	
解析対象被験者数	10		82		15		75	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	2 (20.0%)	2	10 (12.2%)	15	1 (6.7%)	1	14 (18.7%)	15
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
精神障害	0	0	2 (2.4%)	2	0	0	3 (4.0%)	3
譫妄	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	1 (1.3%)	1
幻覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
落ち着きのなさ	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 18　内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例別の副作用の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	内科 ICU 症例		術後 ICU 症例		内科 ICU 症例		術後 ICU 症例	
解析対象被験者数	10		82		15		75	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
神経系障害	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	1 (1.3%)	1
徐脈	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
心室性不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
血管障害	0	0	3 (3.7%)	3	0	0	3 (4.0%)	3
低血圧	0	0	3 (3.7%)	3	0	0	3 (4.0%)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0%)	1	3 (3.7%)	3	1 (6.7%)	1	2 (2.7%)	2
無呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (1.3%)	1
無気肺	0	0	0	0	1 (6.7%)	1	0	0
徐呼吸	0	0	2 (2.4%)	2	0	0	0	0
過換気	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	1 (1.3%)	1
呼吸抑制	1 (10.0%)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	2 (2.4%)	2	0	0	3 (4.0%)	3
便秘	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
悪心	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	3 (4.0%)	3
肝胆道系障害	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0%)	1	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (10.0%)	1	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
一回換気量増加	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	2 (2.7%)	2
鎮静合併症	0	0	1 (1.2%)	1	0	0	0	0
処置後低血圧	0	0	0	0	0	0	2 (2.7%)	2

MedDRA/J Version 23.1
治験薬との因果関係は、「あり/不明」、「なし」で評価され、「あり/不明」と判定された場合に、副作用として集計した。
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.14-3

表 2.7.4.7- 19　併用鎮静薬別の有害事象の要約

解析対象集団：SS

	本剤群						フェンタニル群			
	プロポフォール			デクスメデトミジン			プロポフォール		デクスメデトミジン	
解析対象被験者数	50			64			47		69	
	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1	p 値 *2	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1	p 値 *2	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1	例数 (割合)	95% 信頼区間 *1
有害事象	23 (46.0%)	[31.8,60.7]	p=0.8385	22 (34.4%)	[22.9,47.3]	p=0.8575	20 (42.6%)	[28.3,57.8]	25 (36.2%)	[25.0,48.7]
重篤な有害事象	0	[0.0,7.1]	p=0.4845	1 (1.6%)	[0.0,8.4]	p=1.0000	1 (2.1%)	[0.1,11.3]	1 (1.4%)	[0.0,7.8]
投与中止に至った有害事象	0	[0.0,7.1]	p=-	0	[0.0,5.6]	p=-	0	[0.0,7.5]	0	[0.0,5.2]
死亡に至った有害事象	0	[0.0,7.1]	p=-	0	[0.0,5.6]	p=-	0	[0.0,7.5]	0	[0.0,5.2]
副作用	6 (12.0%)	[4.5,24.3]	p=0.7699	5 (7.8%)	[2.6,17.3]	p=0.2784	7 (14.9%)	[6.2,28.3]	10 (14.5%)	[7.2,25.0]
重篤な副作用	0	[0.0,7.1]	p=-	0	[0.0,5.6]	p=-	0	[0.0,7.5]	0	[0.0,5.2]
投与中止に至った副作用	0	[0.0,7.1]	p=-	0	[0.0,5.6]	p=-	0	[0.0,7.5]	0	[0.0,5.2]
死亡に至った副作用	0	[0.0,7.1]	p=-	0	[0.0,5.6]	p=-	0	[0.0,7.5]	0	[0.0,5.2]

*1 正確な両側 95%信頼区間

*2 Fisher の正確検定

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.12-4

表 2.7.4.7- 20　併用鎮静薬別の有害事象の発現頻度

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	プロポフォール		デクスメデトミジン		プロポフォール		デクスメデトミジン	
解析対象被験者数	50		64		47		69	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	23 (46.0%)	39	22 (34.4%)	39	20 (42.6%)	37	25 (36.2%)	43
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	2 (2.9%)	2
貧血	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	2 (2.9%)	2
代謝および栄養障害	3 (6.0%)	4	4 (6.3%)	5	0	0	1 (1.4%)	1
アルカローシス	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (4.0%)	2	3 (4.7%)	3	0	0	1 (1.4%)	1

表 2.7.4.7- 20　併用鎮静薬別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	プロポフォール		デクスメデトミジン		プロポフォール		デクスメデトミジン	
解析対象被験者数	50		64		47		69	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
精神障害	7 (14.0%)	7	7 (10.9%)	7	8 (17.0%)	8	8 (11.6%)	8
譫妄	3 (6.0%)	3	3 (4.7%)	3	2 (4.3%)	2	4 (5.8%)	4
幻覚	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
不眠症	2 (4.0%)	2	2 (3.1%)	2	2 (4.3%)	2	3 (4.3%)	3
落ち着きのなさ	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	3 (6.4%)	3	0	0
睡眠障害	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
神経系障害	0	0	2 (3.1%)	2	1 (2.1%)	1	3 (4.3%)	3
頭痛	0	0	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
運動障害	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
声帯麻痺	0	0	1 (1.6%)	1	0	0	1 (1.4%)	1
声帯不全麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1
心臓障害	5 (10.0%)	5	5 (7.8%)	5	3 (6.4%)	5	4 (5.8%)	6
心房細動	3 (6.0%)	3	3 (4.7%)	3	0	0	0	0
徐脈	2 (4.0%)	2	2 (3.1%)	2	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
心拡大	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1
期外収縮	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
心室性不整脈	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
上室性頻脈性不整脈	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
血管障害	5 (10.0%)	5	6 (9.4%)	6	5 (10.6%)	6	6 (8.7%)	7
高血圧	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
低血圧	3 (6.0%)	3	4 (6.3%)	4	5 (10.6%)	5	6 (8.7%)	6
血栓症	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
内出血	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 20　併用鎮静薬別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	プロポフォール		デクスメデトミジン		プロポフォール		デクスメデトミジン	
解析対象被験者数	50		64		47		69	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.0%)	2	2 (3.1%)	2	4 (8.5%)	4	5 (7.2%)	5
無呼吸	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
無気肺	0	0	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1
過換気	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
低酸素症	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
胸水	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
呼吸抑制	1 (2.0%)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
胃腸障害	6 (12.0%)	6	5 (7.8%)	5	3 (6.4%)	5	3 (4.3%)	5
腹痛	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
上腹部痛	1 (2.0%)	1	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
悪心	3 (6.0%)	3	3 (4.7%)	3	3 (6.4%)	3	3 (4.3%)	3
嘔吐	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
肝胆道系障害	2 (4.0%)	2	2 (3.1%)	2	0	0	0	0
肝機能異常	2 (4.0%)	2	2 (3.1%)	2	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (4.0%)	2	1 (1.6%)	1	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
発疹	2 (4.0%)	2	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.0%)	1	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (2.0%)	1	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.0%)	3	3 (4.7%)	3	2 (4.3%)	2	1 (1.4%)	1
疼痛	2 (4.0%)	2	2 (3.1%)	2	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
発熱	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	1 (2.1%)	1	0	0
臨床検査	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
便潜血	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 20　併用鎮静薬別の有害事象の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	プロポフォール		デクスメデトミジン		プロポフォール		デクスメデトミジン	
解析対象被験者数	50		64		47		69	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.0%)	1	0	0	4 (8.5%)	4	4 (5.8%)	4
処置後出血	1 (2.0%)	1	0	0	0	0	0	0
創合併症	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
処置後低血圧	0	0	0	0	2 (4.3%)	2	1 (1.4%)	1

MedDRA/J Version 23.1
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.13-4

表 2.7.4.7- 21　併用鎮静薬別の副作用の発現頻度

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	プロポフォール		デクスメデトミジン		プロポフォール		デクスメデトミジン	
解析対象被験者数	50		64		47		69	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	6 (12.0%)	8	5 (7.8%)	7	7 (14.9%)	7	10 (14.5%)	11
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1
精神障害	2 (4.0%)	2	2 (3.1%)	2	1 (2.1%)	1	3 (4.3%)	3
譫妄	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	1 (1.4%)	1
幻覚	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1
落ち着きのなさ	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
心臓障害	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
徐脈	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
心室性不整脈	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
血管障害	1 (2.0%)	1	2 (3.1%)	2	1 (2.1%)	1	3 (4.3%)	3
低血圧	1 (2.0%)	1	2 (3.1%)	2	1 (2.1%)	1	3 (4.3%)	3

表 2.7.4.7- 21　併用鎮静薬別の副作用の発現頻度（続き）

解析対象集団：SS

	本剤群				フェンタニル群			
	プロポフォール		デクスメデトミジン		プロポフォール		デクスメデトミジン	
解析対象被験者数	50		64		47		69	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0%)	1	0	0	2 (4.3%)	2	2 (2.9%)	2
無呼吸	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
過換気	0	0	0	0	1 (2.1%)	1	1 (1.4%)	1
呼吸抑制	1 (2.0%)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
悪心	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
肝機能異常	1 (2.0%)	1	1 (1.6%)	1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0%)	1	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (2.0%)	1	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	2 (4.3%)	2	1 (1.4%)	1
処置後低血圧	0	0	0	0	2 (4.3%)	2	1 (1.4%)	1

MedDRA/J Version 23.1
治験薬との因果関係は、「あり/不明」、「なし」で評価され、「あり/不明」と判定された場合に、副作用として集計した。
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.14-4

2.7.5 参考文献

1）2.7.1 の引用文献

該当なし

2）2.7.2「臨床薬理の概要」の引用文献

1. 槇田浩史, 真下節. 超短時間作用性オピオイド鎮痛薬 ; GG084（塩酸レミフェンタニル）の単回静脈内投与（STEP1）及び持続静脈内投与（STEP2）における薬物動態、有効性と安全性の探索的検討-前期第 II 相臨床試験-. 麻酔と蘇生. 2005;41(4):105-15.［資料 5.4-11］

3）2.7.3「臨床的有効性の概要」の引用文献

1. 津崎 晃一. 術前評価の共通指標 ASA-PS を知る. LiSA 2018;25(4):434-7. ［資料 5.4-12］
2. 日本集中治療医学会 J-PAD ガイドライン作成委員会. 日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン. 日集中医誌 2014;21:539-79. ［資料 5.4-3］

4）2.7.4「臨床的安全性の概要」の引用文献

1. アルチバ®静注用 2mg/5mg 再審査報告書. 平成 28 年 7 月 6 日［資料 5.4-13］

5）2.7.6「個々の試験のまとめ」の引用文献

1. 日本集中治療医学会 J-PAD ガイドライン作成委員会. 日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン. 日集中医誌 2014;21:539-79. ［資料 5.4-3］

目次

略号一覧 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 集中治療下における MR13A11A の有効性、安全性及び薬物動態を検討する第 III 相二重盲検比較試験（試験 No. MR13A11A-1） 3

略号一覧

略号	英文	和文
ASA	American Society of Anesthesiologists	米国麻酔医学会
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area Under the Concentration-Time Curve from Time Zero to Infinity	0 時点から無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area Under the Concentration-Time Curve from Time Zero to Time t	0 時点から投与後 t 時間までの血中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
Bp	Blood Pressure	血圧
BPS	Behavioral Pain Scale	－
CL	Total Body Clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum Concentration	最高血中濃度
$ETCO_2$	End Tidal CO_2	呼気終末二酸化炭素分圧
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HR	Heart Rate	心拍数
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology / J	ICH 国際医薬用語集日本語版
NRS	Numerical Rating Scale	－
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性消炎鎮痛薬
PKS	Pharmacokinetic Analysis Set	薬物動態解析対象集団
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
PT	Preferred Term	基本語
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale	－
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SpO_2	Percutaneous Oxygen Saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
SS	Safety Set	安全性の解析対象集団
$t_{1/2}$	Elimination Half-Life	消失半減期
$t_{1/2\alpha}$	Elimination Half-Life during α Phase	α 相における消失半減期
$t_{1/2\beta}$	Elimination Half-Life during β Phase	β 相における消失半減期
V_{ss}	Distribution Volume at Steady State	定常状態における分布容積

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 集中治療下における MR13A11A の有効性、安全性及び薬物動態を検討する第 III 相二重盲検比較試験（試験 No. MR13A11A-1）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.1-1

2.7.6.1.1 試験方法

項目	内容
治験の標題	集中治療下における MR13A11A の有効性､安全性及び薬物動態を検討する第 III 相二重盲検比較試験
治験実施医療機関	国内 29 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最初の被験者の同意取得日から最終被験者の最終観察日まで）
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	フェンタニル対照、二重盲検並行群間、非劣性試験
目的	集中治療において呼吸管理を必要とする患者における MR13A11A（以下､本剤）持続静脈内投与の有効性について、フェンタニルクエン酸塩注射液を対照に非劣性の検証を行うとともに、安全性についても比較検討する。また、本剤の薬物動態を検討する。
治験方法	同意は、スクリーニング開始前に取得した。同意を取得した被験者について、適格性を確認し、登録及び割付けを行った。なお、術後に集中治療室（ICU）に入室することが術前より予定されていた被験者のスクリーニングは手術開始前に行った。 ICU 入室後、被験者の鎮静レベルが「浅い鎮静［Richmond Agitation-Sedation Scale（RASS）＝−2～0］」の状態で、治験薬投与を開始した。治験薬の投与は、目標鎮痛レベルを維持するように投与速度調節を行うこととし、被験者に十分な鎮痛が得られない場合はレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を投与することとした（「治験薬の用量及び投与方法」及び「レスキュー鎮痛薬」参照）。 治験薬の投与は、挿管下又は気管切開下で呼吸管理が行われている間のみとした。人工呼吸器からの離脱に向けて治験薬の投与速度を漸減させ、人工呼吸器離脱前に投与を終了し他の鎮痛薬による鎮痛に移行した。治験薬投与期間は 6 時間以上 10 日間以下とした。投与終了後 24 時間の後観察期間を設けた。

項目	内容
被験者数（計画時及び解析時）	計画時 目標被験者数として 1 群 90 例、合計 180 例（可能な限り、約 15%の内科 ICU 症例を組み入れることとした） 薬物動態評価の被験者数は、本剤投与例のうち、BMI 25 未満で治験薬投与終了後の採血が実施され、薬物動態パラメータの算出が可能な被験者数として 20 例程度 解析時 最大の解析対象集団（FAS）： 182 例（本剤群：92 例、フェンタニル群：90 例） 治験実施計画書適合集団（PPS）： 166 例（本剤群：88 例、フェンタニル群：78 例） 安全性の解析対象集団（SS）： 182 例（本剤群：92 例、フェンタニル群：90 例） 薬物動態解析対象集団（PKS）： 24 例（本剤群：24 例）
診断及び組入れ基準	選択基準： 1) 年齢 20 歳以上の患者（同意取得時） 2) 本治験の参加に患者本人又は代諾者（内科 ICU 症例及び手術の状況により予期せず術後の人工呼吸管理が必要となった患者のみ）から文書による同意が得られた患者 3) 集中治療下において、挿管下又は気管切開下で呼吸管理を 6 時間以上 10 日間以下必要とし、かつ鎮痛が必要と予想される患者 4) 術後 ICU 症例：術前診断で、米国麻酔医学会（ASA）分類が I～III の患者 5) 妊娠可能な女性の場合、妊娠中又は妊娠している可能性がなく、授乳中でないこと 除外基準： 1) 中枢神経系に重篤な障害（意識障害）が認められる患者 2) 治験責任医師又は治験分担医師が、鎮痛及び鎮静評価に影響を及ぼす神経疾患等の合併症を有すると判断した患者 3) オピオイド系鎮痛剤が禁忌である患者、又は治験期間中に投与される薬剤にアレルギー反応の発現が疑われる患者 4) フェンタニル系化合物又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

項目	内容
診断及び組入れ基準	5) 治験薬投与前 1 週間以内にナルメフェン塩酸塩水和物を投与された患者、又は治験薬投与中にナルメフェン塩酸塩水和物を投与予定の患者 6) 治験薬投与中に局所麻酔薬／鎮痛薬の硬膜外又は脊髄腔内投与及び神経ブロックが必要となる患者 7) 筋弛緩剤の併用が禁忌の患者 8) 頭部外傷、脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい患者 9) 痙攣発作の既往歴のある患者 10) 喘息の患者 11) 薬物乱用の合併又は既往歴を有する患者 12) アルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者 13) 高度の薬物過敏症の既往歴を有する患者 14) 同意取得前 4 ヵ月以内に他の治験（医療機器の治験を含む）に参加し、治験薬の投与又は治験機器の処置を受けた患者、又は本治験期間中に他の治験に参加予定である患者 15) 同意取得前 4 ヵ月以内に臨床研究に参加し、当該研究に関する薬剤の投与又は処置を受けた患者、又は本治験期間中に臨床研究に参加予定である患者（ただし後ろ向き観察研究は除く） 16) 24 時間以内に死亡する可能性があると思われる重度の症状と判断された患者 17) 治験実施計画書で規定されたすべての手順を実行することが不可能と判断された患者 18) 大出血が認められ、再手術を実施する可能性があると判断された患者 19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験対象として不適切と判断する患者
治験薬、ロット番号	被験薬名（コード名）：MR13A11A 一般名：レミフェンタニル塩酸塩 剤形：注射剤（凍結乾燥製剤） 含量：5.5mg（レミフェンタニルとして 5mg 含有）/5mL バイアル ロット番号：190011（使用期限：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
投与期間	6 時間以上 10 日間以下。投与開始後は原則として人工呼吸器離脱時まで継続して投与し、人工呼吸器離脱前に治験薬投与を終了した。
対照薬、ロット番号	対照薬名：フェンタニル注射液 0.25mg「[redacted]」 一般名：フェンタニルクエン酸塩 剤形：注射剤 含量：0.3925mg（フェンタニルとして 0.25mg）/5mL アンプル

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>対照薬、
ロット番号</td><td>ロット番号：190021（使用期限：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、190031（使用期限：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、190041（使用期限：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、未投与）</td></tr>
<tr><td>治験薬の用量及び投与方法</td><td>投与量の算出にはスクリーニング時の体重を用いることとしたが、BMI≧25 の肥満患者においては標準体重（身長(m)^2×22）を用いて投与量を算出した。

〔用量漸増期〕
ICU 入室後、被験者の鎮静レベルが「浅い鎮静（RASS＝−2～0）」の状態で、投与開始前検査（鎮痛・鎮静評価、バイタルサイン等）を実施した後、治験薬の投与を開始した。本剤群はプラセボ（生理食塩液）、フェンタニル群は原則として 1～2μg/kg のフェンタニルを緩徐に静脈内投与（ボーラス投与）した。なお、投与開始時のボーラス投与の要否並びに投与量は、患者の状態に応じて判断することとした。その後、治験薬を 1mL/時［本剤群：0.025μg/kg/分、フェンタニル群：0.1μg/kg/時］の速度で持続静脈内投与を開始し、被験者の疼痛レベル及び全身状態を観察しながら、5 分以上の間隔で最大 1mL/時［本剤群：0.025μg/kg/分、フェンタニル群：0.1μg/kg/時］ずつ投与速度を加速し、目標鎮痛レベルに達するように上限 20mL/時［本剤群：0.5μg/kg/分、フェンタニル群：2μg/kg/時］までの範囲で投与速度を調節した。なお、目標鎮痛レベルは BPS≦5 又は NRS≦3 とした。
〔維持期の投与速度調節〕
被験者の状態に応じ、目標鎮痛レベル（BPS≦5 又は NRS≦3）を維持するように上限 20mL/時［本剤群：0.5μg/kg/分、フェンタニル群：2μg/kg/時］までの範囲で投与速度を適宜増減した。投与速度を増減する場合、循環動態の変動に留意しながら、5 分以上の間隔で最大 1mL/時（本剤群：0.025μg/kg/分、フェンタニル群：0.1μg/kg/時）ずつ加速又は減速した。深鎮静時等、鎮痛評価が実施できない場合には循環動態の変化等に応じた投与速度調節を実施した。なお、以下の基準のいずれかに該当した場合には、投与速度の増加を考慮した。

投与速度調節を考慮する指標：
<table>
<tr><td>収縮期血圧</td><td>投与前の測定値より＞15mmHg 上昇し、1 分間以上持続する</td></tr>
<tr><td>心拍数</td><td>＞90bpm が 1 分間以上持続する</td></tr>
<tr><td>身体反応</td><td>体動、咳嗽、顔をしかめる、開眼を観察できる</td></tr>
<tr><td>自律神経反応</td><td>流涙、発汗を観察できる</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

項目	内容
治験薬の用量及び投与方法	〔維持期における刺激／痛みを伴う処置施行時の鎮痛の追加〕 刺激／痛みを伴う処置施行時に投与速度を増加する場合、5 分程度の間隔（ただし 5 分未満の間隔は不可）で 4mL/時［本剤群：0.1μg/kg/分、フェンタニル群：0.4μg/kg/時］までは最大 1mL/時［本剤群：0.025μg/kg/分、フェンタニル群：0.1μg/kg/時］ずつ加速することとした。4mL/時［本剤群：0.1μg/kg/分、フェンタニル群：0.4μg/kg/時］を超える投与速度の場合には、5 分程度の間隔（ただし 5 分未満の間隔は不可）で、目安として 25～50%の範囲で加速した。連続した投与速度の増加を行う場合、投与速度変更後 5 分時の状態（鎮痛・鎮静・安全性データ等）を確認し、更なる増加の必要性を判断することとした。なお、刺激／痛みを伴う処置施行時に追加の鎮痛が必要である場合には、あらかじめ投与速度を増加しても良いこととした。 刺激／痛みを伴う処置終了後、治験薬の投与速度を漸減させるとき、4mL/時（本剤群：0.1μg/kg/分、フェンタニル群：0.4μg/kg/時）を超える投与速度の場合には、5 分以上の間隔で投与されている速度の最大 25%の範囲で減速することとした。4mL/時（本剤群：0.1μg/kg/分、フェンタニル群：0.4μg/kg/時）以下の投与速度の場合には、5 分以上の間隔で最大 1mL/時（本剤群：0.025μg/kg/分、フェンタニル群：0.1μg/kg/時）ずつ減速することとした。 〔投与の中断〕 治験薬は原則として投与開始後は人工呼吸器離脱まで継続して投与することとしたが、循環動態の変動等により治験薬の投与を一時的に中断する必要があると判断した場合、治験薬の投与を一時的に中断することを可能とした。ただし、可能な限り中断期間中も評価項目の測定は継続して行った。投与を中断する場合、原則として〔投与終了期〕と同様の方法で投与速度を漸減することとしたが、被験者における重大な危険性の回避を目的とした急速な減速が必要な場合には、この限りではないとした。 投与を再開する場合は、当該被験者において目標鎮痛レベルが得られた投与速度よりも低い投与速度から投与を再開した。 〔投与終了期〕 人工呼吸器離脱に向けて、被験者の全身状態を観察しながら投与速度を漸減した。投与終了まで、10 分以上の間隔で最大 25%ずつ減速し、治験薬の投与終了後に人工呼吸器から離脱することとした。なお、漸減開始時点において投与速度が 1mL/時［本剤群：0.025μg/kg/分、フェンタニル群：0.1μg/kg/時］以下である場合、又は漸減の過程で 1mL/時［本剤群：0.025μg/kg/分、フェンタニル群：0.1μg/kg/時］以下の投与速度に達した場合、それ以降は漸減させることなく投与終了することとしたが、被験者の状態に応じ、さらに漸減したうえで投与終

項目	内容
治験薬の用量及び投与方法	了することも可能とした。 人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減を開始した時点（1mL/時［本剤群：0.025μg/kg/分、フェンタニル群：0.1μg/kg/時］以下の投与速度で持続投与を実施していた場合は、投与終了時又は人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減を開始した時点のいずれか早い方）以降、必要に応じて他の鎮痛薬の投与を開始した。人工呼吸器離脱に向けた漸減を開始し、さらに、人工呼吸器離脱後に向け他の鎮痛薬投与を開始した後に被験者の状態により人工呼吸器から離脱できなかった場合は、治験薬投与速度を再度増加させず、他の鎮痛薬による鎮痛に移行することとした。 なお、治験薬投与開始後 10 日までに抜管できなかった場合、10 日目に治験薬の投与を終了することとし、治験薬の投与速度漸減から投与終了までの過程は上記に従うこととした。
併用薬剤及び併用療法	〔レスキュー鎮痛薬〕 治験薬の投与速度が最大投与速度（20mL/時［本剤群：0.5μg/kg/分、フェンタニル群：2μg/kg/時］）に達しても適切な鎮痛レベルが得られない場合にレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を投与することとした。また、維持期における刺激／痛みに対して、治験薬の投与速度を短期間（20～30 分を目安）に連続して 4 回増加させても望む鎮痛レベルに達しない場合は、投与速度の更なる増加の必要性について慎重に判断した後、レスキュー鎮痛薬の投与を検討することとした。 レスキュー鎮痛薬の投与は≦2μg/kg の範囲でボーラス投与を行うこととし、持続静脈内投与は行わないこととした。 〔併用制限薬〕 薬効評価の観点から、持続的な深鎮静並びに筋弛緩薬の持続投与は、原則として禁止した。 なお、鎮静薬投与中の目標鎮静レベルは RASS≦0 としたが、可能な限り浅い鎮静（RASS=-2～0）を行うこととした。 〔併用禁止薬〕 治験薬投与開始時から治験薬投与終了後 1 時間に規定された観察が終了するまで、以下の薬剤の併用は禁止した。ただし、人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始後の疼痛管理のために他の鎮痛薬への移行を目的とした鎮痛薬投与は可能とした。 1) 治験薬以外のレミフェンタニル及びフェンタニル（ただし、レスキュー鎮痛薬としての使用を除く） 2) レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）以外の全身性の鎮痛薬

項目	内容
併用薬剤及び併用療法	（ただし、鎮痛目的以外の NSAIDs 及びアセトアミノフェンは投与可能とした。） 3) 他の治験薬 また、治験薬投与 1 週間前から治験薬投与期間中の以下の薬剤の併用は禁止した。 4) ナルメフェン塩酸塩水和物 〔併用禁止療法〕 治験薬投与開始時から人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始時まで、局所麻酔薬/鎮痛薬の硬膜外又は脊髄腔内投与及び神経ブロックは禁止した。
評価項目	有効性評価項目： 〔主要有効性評価項目〕 1) レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合 評価期間：治験薬投与開始から人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減を開始した時点（1mL/時［本剤群：0.025μg/kg/分、フェンタニル群：0.1μg/kg/時］以下の投与速度で持続投与を実施していた場合は、投与終了時又は人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減を開始した時点のいずれか早い方）まで 〔副次有効性評価項目〕 1) レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与回数、投与量 2) 治験薬投与中の鎮静薬の投与量 3) BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合 4) RASS≦0 を維持した時間の割合 5) RASS=−2～0 を維持した時間の割合 6) 治験薬投与終了から人工呼吸器離脱までの時間 7) 人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始（1mL/時［本剤群：0.025μg/kg/分、フェンタニル群：0.1μg/kg/時］以下の投与速度で持続投与を実施していた場合は、投与終了時又は人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減を開始した時点のいずれか早い方）から人工呼吸器離脱までの時間 8) 治験薬の投与速度（平均、最小、最大）、総投与量及び投与期間 安全性評価項目： 1) 有害事象 2) 臨床検査 3) バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数）並びに経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）及び呼気終末二酸化炭素分圧（$ETCO_2$）

項目	内容
評価項目	4) 血液ガス 5) 心電図モニタリング 薬物動態評価項目： 1) 動脈血中レミフェンタニル濃度
統計手法	有効性の解析： 解析対象集団は FAS とした。補足的解析として PPS を対象とした解析を行い、結果の頑健性を検討した。 〔主要有効性評価項目〕 レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合とその 95%信頼区間を投与群ごとに算出し、Δ上乗せ法（非劣性マージンΔ=15%）により、対照薬との非劣性の検証を行った。また、本剤群の 95%信頼区間下限を閾値（70%）と比較した。 〔副次有効性評価項目〕 副次評価項目について、連続変数については記述統計量を用いて要約し、分類変数は該当被験者数及びその割合を算出した。また、必要に応じて 95%信頼区間を算出した。 安全性の解析： 解析対象集団は SS とした。 1) 有害事象 有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）にてコーディングした。有害事象名は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに分類し、発現頻度を投与群ごとに集計した。重篤な有害事象は詳細を記述した。 2) 臨床検査 各時点の検査値は、連続変数については記述統計量を用いて投与群ごとに要約し、分類変数は該当被験者数及びその割合を投与群ごとに算出した。また投与前後値のシフトテーブルを投与群ごとに作成した。 3) バイタルサイン及び SpO_2、$ETCO_2$ 規定時刻の測定については、測定値及び投与前からの変化量について記述統計量を用いて投与群ごとに要約した。治験薬投与速度変更前後の測定については、変化量について記述統計量を用いて投与群ごとに要約した。 4) 血液ガス 規定時刻の測定については、測定値及び投与前からの変化量について記述統計

項目	内容
統計手法	量を用いて投与群ごとに要約した。 5) 心電図モニタリング 異常の有無について該当被験者数及びその割合を投与群ごとに算出した。 薬物動態の解析： 解析対象集団は PKS とした。 1) 薬物濃度 治験薬投与中の薬物濃度及び算出された薬物動態パラメータについては、記述統計量を用いて要約した。

鎮痛・鎮静評価方法

1）鎮痛評価

鎮痛評価は原則として BPS[1]を用いて評価した（表 2.7.6.1.1- 1）。ただし、被験者の意識が十分清明で、BPS による評価が明らかに不適切と考えられる場合は、NRS を用いて評価した。NRS は、痛みを 0～10 の 11 段階で評価し、全く痛みがないのを 0、考えられる最大の痛みを 10 としたときの痛みの程度を被験者自身が評価した。

表 2.7.6.1.1- 1　Behavioral Pain Scale（BPS）

項目	説明	スコア
表情	穏やかな	1
	一部硬い（たとえば、まゆが下がっている）	2
	全く硬い（たとえば、まぶたを閉じている）	3
	しかめ面	4
上肢	全く動かない	1
	一部曲げている	2
	指を曲げて完全に曲げている	3
	ずっと引っ込めている	4
呼吸器との同調性	同調している	1
	時に咳嗽、大部分は呼吸器に同調している	2
	呼吸器とファイティング	3
	呼吸器の調整がきかない	4

2）鎮静評価

被験者の鎮静状態は、RASS[1] を用いて評価した（表 2.7.6.1.1- 2）。

表 2.7.6.1.1- 2　Richmond Agitation-Sedation Scale（RASS）

スコア	用語	説明	
+4	好戦的な	明らかに好戦的な、暴力的な、スタッフに対する差し迫った危険	
+3	非常に興奮した	チューブ類又はカテーテル類を自己抜去；攻撃的な	
+2	興奮した	頻繁な非意図的な運動、人工呼吸器ファイティング	
+1	落ち着きのない	不安で絶えずそわそわしている、しかし動きは攻撃的でも活発でもない	
+0	意識清明な落ち着いている		
−1	傾眠状態	完全に清明ではないが、呼びかけに 10 秒以上の開眼及びアイ・コンタクトで応答する	呼びかけ刺激
−2	軽い鎮静状態	呼びかけに 10 秒未満のアイ・コンタクトで応答	呼びかけ刺激
−3	中等度鎮静	呼びかけに動きまたは開眼で応答するが、アイ・コンタクトなし	呼びかけ刺激
−4	深い鎮静状態	呼びかけに無反応、しかし、身体刺激で動きまたは開眼	身体刺激
−5	昏睡	呼びかけにも身体刺激にも無反応	身体刺激

[1] 日本集中治療医学会 J-PAD ガイドライン作成委員会．日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン．日集中医誌 2014;21:539-79.

2.7.6.1.2 試験結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2.1- 1 に示した。同意を取得した 200 例のうち、本剤群及びフェンタニル群各 98 例の計 196 例に治験薬を割り付けた。治験薬を割り付けた被験者のうち、本剤群 92 例、フェンタニル群 90 例の計 182 例に治験薬を投与した。

治験薬投与例 182 例のうち、被験者又は代諾者からの同意撤回又は治験中止の申し出のあった 1 例、有害事象［皮弁部吻合部血栓（PT：血栓症）］の 1 例、その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の中止を必要と判断（事故抜管したが、自発呼吸が保たれており、再挿管は不要と判断）の 1 例の計 3 例（いずれもフェンタニル群）が治験を中止し、残りの 179 例（本剤群 92 例、フェンタニル群 87 例）が治験を完了した。

表 2.7.6.1.2.1- 1　被験者の内訳（解析対象集団：同意取得例）

		本剤群	フェンタニル群	全体
同意取得例		-	-	200
治験薬割付前脱落例		-	-	4 (　2.0%)
治験薬割付例		98	98	196 (98.0%)
治験薬割付例		98	98	196
治験薬割付後脱落例		6 (　6.1%)	8 (　8.2%)	14 (　7.1%)
治験薬投与例		92 (93.9%)	90 (91.8%)	182 (92.9%)
治験薬投与例		92	90	182
治験完了例		92 (100.0%)	87 (96.7%)	179 (98.4%)
治験中止例		0	3 (　3.3%)	3 (　1.6%)
治験中止例		0	3	3
治験中止理由	有害事象	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	有効性の欠如 (効果不十分)	-	0	0
	被験者又は代諾者からの同意撤回又は治験中止の申し出	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	治験実施計画書からの重大な逸脱	-	0	0
	その他 、治験責任医師又は治験分担医師が治験の中止を必要と判断した場合	-	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	当該実施医療機関における治験の中止	-	0	0
	治験全体の中止	-	0	0

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.1.1.1

割り付けられた 196 例のうち、治験薬が未投与であった 14 例（本剤群：6 例、フェンタニル群：8 例）を除いた 182 例（本剤群：92 例、フェンタニル群：90 例）を SS 及び FAS 採用とした。FAS のうち、症例検討会にて有効性評価に影響があると判断された逸脱等が行われた 16 例（本剤群：4 例、フェンタニル群：12 例）を PPS から除外し、166 例を PPS 採用とした（本剤群：88 例、フェンタニル群：78 例）。

2.7.6.1.2.2 被験者背景

FAS における人口統計学的背景及びベースラインの特性を表 2.7.6.1.2.2- 1 に示した。

人口統計学的背景及びベースラインの特性に投与群間で特記すべき違いはみられなかった。

表 2.7.6.1.2.2- 1　人口統計学的背景及びベースラインの特性（解析対象集団：FAS）

		本剤群	フェンタニル群	全体	P 値
解析対象被験者数		92	90	182	
年齢 (歳)	被験者数	92	90	182	p=0.1472 *1
	平均値	68.5	65.9	67.2	
	標準偏差	10.9	13.2	12.1	
	最小値	38	26	26	
	中央値	70.5	69.0	70.0	
	最大値	87	85	87	
	65 歳未満	32 (34.8%)	35 (38.9%)	67 (36.8%)	p=0.6452 *2
	65 歳以上	60 (65.2%)	55 (61.1%)	115 (63.2%)	
性別	男性	69 (75.0%)	72 (80.0%)	141 (77.5%)	p=0.4796 *2
	女性	23 (25.0%)	18 (20.0%)	41 (22.5%)	
身長 (cm)	被験者数	92	90	182	p=0.4658 *1
	平均値	163.53	164.41	163.97	
	標準偏差	7.97	8.28	8.12	
	最小値	137.5	140.0	137.5	
	中央値	163.40	165.00	164.40	
	最大値	186.4	184.4	186.4	
体重 (kg)	被験者数	92	90	182	p=0.1391 *1
	平均値	58.0	60.8	59.4	
	標準偏差	12.8	12.6	12.8	
	最小値	31	36	31	
	中央値	57.0	59.0	58.0	
	最大値	99	99	99	
BMI (kg/m^2)	被験者数	92	90	182	p=0.1199 *1
	平均値	21.54	22.41	21.97	
	標準偏差	3.69	3.86	3.79	
	最小値	14.3	14.5	14.3	
	中央値	21.03	22.58	21.68	
	最大値	34.3	35.2	35.2	

表 2.7.6.1.2.2- 1　人口統計学的背景及びベースラインの特性（解析対象集団：FAS）（続き）

		本剤群	フェンタニル群	全体	P 値
内科 ICU 症例 / 術後 ICU 症例	内科 ICU 症例	10 (10.9%)	15 (16.7%)	25 (13.7%)	p=0.2872 *2
	術後 ICU 症例	82 (89.1%)	75 (83.3%)	157 (86.3%)	
ASA 分類（術後 ICU 症例のみ）	I	7 (8.5%)	7 (9.3%)	14 (8.9%)	p=0.2152 *3
	II	62 (75.6%)	48 (64.0%)	110 (70.1%)	
	III	13 (15.9%)	20 (26.7%)	33 (21.0%)	
	IV	0	0	0	
	V	0	0	0	
	VI	0	0	0	
麻酔時間（時間）（術後 ICU 症例のみ）	被験者数	82	75	157	p=0.6792 *1
	平均値	10.95	10.73	10.85	
	標準偏差	3.64	3.19	3.42	
	最小値	1.0	2.2	1.0	
	中央値	11.02	10.70	10.95	
	最大値	20.5	23.6	23.6	
手術時間（時間）（術後 ICU 症例のみ）	被験者数	82	75	157	p=0.6214 *1
	平均値	9.52	9.26	9.40	
	標準偏差	3.43	3.12	3.28	
	最小値	0.6	1.8	0.6	
	中央値	9.39	9.20	9.30	
	最大値	18.1	21.9	21.9	

*1 t 検定
*2 Fisher の正確検定
*3 Wilcoxon 順位和検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.1.2.1-1

2.7.6.1.2.3 有効性

主要有効性評価項目：

主要有効性評価項目である、レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合を表 2.7.6.1.2.3- 1 に示した。

レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合は、本剤群で 100.0 %（92/92 例）、その 95 %信頼区間は 96.1 %～100.0 %、フェンタニル群では 97.8 %（88/90 例）、その 95 %信頼区間は 92.2 %～99.7 %であり、いずれの投与群でも 95 %信頼区間の下限は閾値である 70 %を上回った。

本剤群とフェンタニル群との割合の差（95 %信頼区間）は 2.2 %（−0.8～5.3）であり、非劣性検定で、本剤群の割合がフェンタニル群よりも 15 %を超えて劣るという帰無仮説は棄却された（p<0.0001）。これにより、本剤群のフェンタニル群に対する非劣性が示された。

表 2.7.6.1.2.3- 1　レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合（解析対象集団：FAS）

	本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数	92	90
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者数	92	88
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合 (%)	100.0	97.8
95%信頼区間 *1	[96.1,100.0]	[92.2,99.7]
割合の差	2.2	
割合の差の 95%信頼区間 *2	[-0.8,5.3]	
p 値 *3	p<0.0001	

*1 正確な両側 95%信頼区間【閾値：70%】
*2 両側 95%信頼区間(Wald 法)
*3 非劣性検定(Wald Test)【非劣性マージン：15%】
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.1.1-1

副次有効性評価項目：

1）レスキュー鎮痛薬の投与回数、投与量

レスキュー鎮痛薬の投与回数及び総投与量を表 2.7.6.1.2.3- 2 に示した。

レスキュー鎮痛薬の投与回数（平均値±標準偏差、以下同様）は、本剤群で 0.00±0.00 回、フェンタニル群で 0.03±0.23 回で、総投与量は、本剤群で 0.00±0.00μg/kg、フェンタニル群で 0.02±0.12μg/kg であった。なお、レスキュー鎮痛薬を使用した被験者はフェンタニル群の 2 例のみで本剤群ではいなかった。

表 2.7.6.1.2.3- 2　レスキュー鎮痛薬の投与回数、総投与量（解析対象集団：FAS）

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
投与回数 (回)	被験者数	92	90
	平均値	0.00	0.03
	95%信頼区間 *1	[-,-]	[-0.02,0.08]
	標準偏差	0.00	0.23
	最小値	0	0
	中央値	0.0	0.0
	最大値	0	2
	p 値 *2	p=0.1516	
総投与量 (μg/kg)	被験者数	92	90
	平均値	0.00	0.02
	95%信頼区間 *1	[-,-]	[-0.01,0.04]
	標準偏差	0.00	0.12
	最小値	0.0	0.0
	中央値	0.00	0.00
	最大値	0.0	1.0
	平均値の差	-0.02	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.04,0.01]	
	p 値 *3	p=0.1853	

*1 両側 95%信頼区間
*2 Wilcoxon 順位和検定
*3 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.1-1

2）治験薬投与中の鎮静薬の投与量

治験薬投与中の主な鎮静薬の総投与量を表 2.7.6.1.2.3- 3 に示した。

治験薬投与中に鎮静薬を投与した被験者の割合は、本剤群で 84.8％（78/92 例）、フェンタニル群で 86.7％（78/90 例）であった。鎮静薬プロポフォールの総投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は、本剤群で 435.66±744.62mg、フェンタニル群で 693.22±1613.79mg で、本剤群とフェンタニル群の平均値の差（95％信頼区間）は−257.56mg（−623.89～108.77）であった。鎮静薬デクスメデトミジンの総投与量は、本剤群で 158.51±186.92μg、フェンタニル群で 236.47±494.56μg で、本剤群とフェンタニル群の平均値の差（95 %信頼区間）は−77.96μg（−186.87～30.95）であった。

表 2.7.6.1.2.3- 3　治験薬投与中の鎮静薬の総投与量（解析対象集団：FAS）

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
鎮静薬投与の有無	無	14 (15.2%)	12 (13.3%)
	有	78 (84.8%)	78 (86.7%)
薬剤名(一般名)			
プロポフォール (mg)	被験者数	92	90
	平均値	435.66	693.22
	95%信頼区間 *1	[281.45,589.86]	[355.22,1031.22]
	標準偏差	744.62	1613.79
	最小値	0.0	0.0
	中央値	72.08	33.42
	最大値	3066.7	10661.9
	平均値の差	-257.56	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-623.89,108.77]	
	p 値 *2	p=0.1670	
デクスメデトミジン (μg)	被験者数	92	90
	平均値	158.51	236.47
	95%信頼区間 *1	[119.80,197.22]	[132.89,340.06]
	標準偏差	186.92	494.56
	最小値	0.0	0.0
	中央値	120.00	122.03
	最大値	755.0	3490.8
	平均値の差	-77.96	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-186.87,30.95]	
	p 値 *2	p=0.1595	

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.2-1

3）BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合

BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合を表 2.7.6.1.2.3- 4 に示した。

BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合（平均値±標準偏差）は、本剤群で 99.16±2.60 %、フェンタニル群で 98.50±3.44 %で、本剤群とフェンタニル群の平均値の差（両側 95 %信頼区間）は 0.66 %（−0.24～1.55）であった。

表 2.7.6.1.2.3- 4　BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合（解析対象集団：FAS）

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
維持した時間の割合 (%)	被験者数	92	90
	平均値	99.16	98.50
	95%信頼区間 *1	[98.62,99.70]	[97.78,99.22]
	標準偏差	2.60	3.44
	最小値	83.1	77.3
	中央値	100.00	100.00
	最大値	100.0	100.0
	平均値の差	0.66	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.24,1.55]	
	p 値 *2	p=0.1486	

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.3-1

4）RASS≦0 を維持した時間の割合

RASS≦0 を維持した時間の割合を表 2.7.6.1.2.3- 5 に示した。

RASS≦0 を維持した時間の割合（平均値±標準偏差）は、本剤群で 99.54±1.53 %、フェンタニル群で 99.07±3.69 %であった。本剤群とフェンタニル群の平均値の差（95 %信頼区間）は 0.47 %（−0.36～1.29）であった。

表 2.7.6.1.2.3- 5　RASS≦0 を維持した時間の割合（解析対象集団：FAS）

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
維持した時間の割合 (%)	被験者数	92	90
	平均値	99.54	99.07
	95%信頼区間 *1	[99.22,99.85]	[98.30,99.84]
	標準偏差	1.53	3.69
	最小値	89.6	77.6
	中央値	100.00	100.00
	最大値	100.0	100.0
	平均値の差	0.47	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.36,1.29]	
	p 値 *2	p=0.2640	

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.4-1

5）RASS = −2～0 を維持した時間の割合

RASS = −2～0 を維持した時間の割合を表 2.7.6.1.2.3- 6 に示した。

RASS = −2～0 を維持した時間の割合（平均値±標準偏差）は、本剤群で 89.66±24.24 %、フェンタニル群で 83.86±28.92 %であり、本剤群とフェンタニル群の平均値の差（95 %信頼区間）は 5.80 %（−2.00～13.60）であった。

表 2.7.6.1.2.3- 6　RASS=-2~0 を維持した時間の割合（解析対象集団：FAS）

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
維持した時間の割合 (%)	被験者数	92	90
	平均値	89.66	83.86
	95%信頼区間 *1	[84.64,94.68]	[77.81,89.92]
	標準偏差	24.24	28.92
	最小値	0.6	0.0
	中央値	100.00	100.00
	最大値	100.0	100.0
	平均値の差	5.80	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-2.00,13.60]	
	p 値 *2	p=0.1439	

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.5-1

6）治験薬投与終了から人工呼吸器離脱までの時間

治験薬投与終了から人工呼吸器離脱までの時間を表 2.7.6.1.2.3- 7 に示した。

治験薬投与終了から人工呼吸器離脱までの時間（平均値±標準偏差）は、本剤群で 1.68±4.31 時間、フェンタニル群で 1.17±2.68 時間であり、本剤群とフェンタニル群の平均値の差（95 %信頼区間）は 0.51 時間（−0.55～1.57）であった。

表 2.7.6.1.2.3- 7　治験薬投与終了から人工呼吸器離脱までの時間（解析対象集団：FAS）

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
人工呼吸器離脱までの時間 (時間)	被験者数	92	88
	平均値	1.68	1.17
	95%信頼区間 *1	[0.79,2.57]	[0.61,1.74]
	標準偏差	4.31	2.68
	最小値	0.0	-0.6
	中央値	0.48	0.37
	最大値	22.8	17.5
	平均値の差	0.51	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.55,1.57]	
	p 値 *2	p=0.3481	

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.6-1

7）人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始から人工呼吸器離脱までの時間

人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始から人工呼吸器離脱までの時間を表 2.7.6.1.2.3- 8 に示した。

人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始から人工呼吸器離脱までの時間（平均値±標準偏差）は、本剤群で 1.89±4.29 時間、フェンタニル群で 1.45±2.78 時間で、本剤群とフェンタニル群の平均値の差（95 %信頼区間）は 0.44 時間（−0.63～1.51）であった。

表 2.7.6.1.2.3- 8　人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始から人工呼吸器離脱までの時間（解析対象集団：FAS）

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
人工呼吸器離脱までの時間 (時間)	被験者数	92	88
	平均値	1.89	1.45
	95%信頼区間 *1	[1.00,2.78]	[0.86,2.04]
	標準偏差	4.29	2.78
	最小値	0.0	-0.6
	中央値	0.64	0.68
	最大値	22.8	18.2
	平均値の差	0.44	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-0.63,1.51]	
	p 値 *2	p=0.4157	

*1 両側 95%信頼区間
*2 t 検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.7-1

8）治験薬の投与速度（平均、最小、最大）、総投与量及び投与期間

治験薬の投与速度（平均、最小、最大）及び総投与量を表 2.7.6.1.2.3- 9 に示した。また、投与期間を表 2.7.6.1.2.3- 10 に示した。

本剤群における本剤の平均、最小、及び最大の投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.046±0.036μg/kg/分（範囲：0.02～0.24μg/kg/分）、0.024±0.002μg/kg/分（範囲：0.01～0.03μg/kg/分）、及び 0.056±0.054μg/kg/分（範囲：0.03～0.34μg/kg/分）であり、総投与量は 39.94±66.30μg/kg（範囲：8.5～335.0μg/kg）であった。

フェンタニル群におけるフェンタニルの平均、最小、及び最大の投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.215±0.191μg/kg/時（範囲：0.10～1.17μg/kg/時）、0.100±0.001μg/kg/時（範囲：0.09～0.10μg/kg/時）、及び 0.321±0.644μg/kg/時（範囲：0.10～6.00μg/kg/時）であり、総投与量は 4.93±9.96μg/kg（範囲：0.6～83.6μg/kg）であった。

治験薬の投与期間は本剤群で 12.37±14.58 時間（範囲：6.0～119.5 時間）、フェンタニル群で 12.59±16.26 時間（範囲：3.6～121.9 時間）であり、その平均値の差（95 %信頼区間）は−0.22 時間（−4.74～4.29）であった。

表 2.7.6.1.2.3- 9　治験薬の投与速度（平均、最小、最大）及び総投与量

（解析対象集団：FAS）

		本剤群	フェンタニル群
解析対象被験者数		92	90
投与速度-平均	被験者数	92	90
本剤:μg/kg/分	平均値	0.046	0.215
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.039,0.054]	[0.175,0.255]
	標準偏差	0.036	0.191
	最小値	0.02	0.10
	中央値	0.025	0.115
	最大値	0.24	1.17
投与速度-最小	被験者数	92	90
本剤:μg/kg/分	平均値	0.024	0.100
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.024,0.025]	[0.100,0.100]
	標準偏差	0.002	0.001
	最小値	0.01	0.09
	中央値	0.025	0.100
	最大値	0.03	0.10
投与速度-最大	被験者数	92	90
本剤:μg/kg/分	平均値	0.056	0.321
フェンタニル:μg/kg/時	95%信頼区間 *1	[0.044,0.067]	[0.186,0.456]
	標準偏差	0.054	0.644
	最小値	0.03	0.10
	中央値	0.025	0.200
	最大値	0.34	6.00
総投与量	被験者数	92	90
本剤:μg/kg	平均値	39.94	4.93
フェンタニル:μg/kg	95%信頼区間 *1	[26.21,53.67]	[2.84,7.01]
	標準偏差	66.30	9.96
	最小値	8.5	0.6
	中央値	16.24	2.71
	最大値	335.0	83.6

*1 両側 95%信頼区間

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.9-1

表 2.7.6.1.2.3- 10　治験薬の投与期間（解析対象集団：FAS）

		本剤群	フェンタニル群
投与期間 (時間)	被験者数	92	90
	平均値	12.37	12.59
	95%信頼区間 *1	[9.35,15.39]	[9.19,16.00]
	標準偏差	14.58	16.26
	最小値	6.0	3.6
	中央値	6.29	6.67
	最大値	119.5	121.9
	平均値の差	-0.22	
	平均値の差の信頼区間 *1	[-4.74,4.29]	
	p 値 *2	p=0.9227	

*1 両側 95%信頼区間

*2 t 検定

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.2.2.8-1

2.7.6.1.2.4 安全性

1）有害事象及び副作用の要約

投与群ごとの有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.1.2.4- 1 に示した。

有害事象の発現割合は、本剤群で 37.0 %（34/92 例）、フェンタニル群で 37.8 %（34/90 例）であった。副作用の発現割合は本剤群で 13.0 %（12/92 例）、フェンタニル群で 16.7 %（15/90 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群及びフェンタニル群ともに 2.2 %（それぞれ、2/92 例及び 2/90 例）であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.2.4- 1　有害事象及び副作用の要約（解析対象集団：SS）

	本剤群		フェンタニル群		
解析対象被験者数	92		90		
	例数 (割合)	95%信頼区間 *1	例数 (割合)	95%信頼区間 *1	p 値 *2
有害事象	34 (37.0%)	[27.1,47.7]	34 (37.8%)	[27.8,48.6]	p=1.0000
重篤な有害事象	2 (2.2%)	[0.3,7.6]	2 (2.2%)	[0.3,7.8]	p=1.0000
投与中止に至った有害事象	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-
死亡に至った有害事象	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-
副作用	12 (13.0%)	[6.9,21.7]	15 (16.7%)	[9.6,26.0]	p=0.5364
重篤な副作用	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-
投与中止に至った副作用	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-
死亡に至った副作用	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-

*1 正確な両側 95%信頼区間
*2 Fisher の正確検定
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.1

2）有害事象及び副作用の発現頻度

投与群ごとの SOC 及び PT 別の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.1.2.4- 2 に、副作用の発現頻度を表 2.7.6.1.2.4- 3 に示した。

いずれかの投与群で複数の被験者に認められた有害事象（本剤群及びフェンタニル群の発現割合、以下同順）は、低血圧［7.6%（7/92 例）、7.8%（7/90 例）］、悪心［3.3%（3/92 例）、6.7%（6/90 例）］、譫妄［3.3%（3/92 例）、4.4%（4/90 例）］、心房細動［3.3%（3/92 例）、1.1%（1/90 例）］、低カリウム血症［3.3%（3/92 例）、1.1%（1/90 例）］、高血圧［3.3%（3/92 例）、0.0%（0/90 例）］、不眠症［2.2%（2/92 例）、3.3%（3/90 例）］、徐脈［2.2%（2/92 例）、1.1%（1/90 例）］、疼痛［2.2%（2/92 例）、1.1%（1/90 例）］、肝機能異常［2.2%（2/92 例）、0.0%（0/90 例）］、徐呼吸［2.2%（2/92 例）、0.0%（0/90 例）］、発疹［2.2%（2/92 例）、0.0%（0/90 例）］、落ち着きのなさ［1.1%（1/92 例）、3.3%（3/90 例）］、貧血［0.0%（0/92 例）、2.2%（2/90 例）］、及び処置後低血圧［0.0%（0/92 例）、2.2%（2/90 例）］であった。投与群間で発現割合に明らかな差がみられた事象はなかった。

いずれかの群で複数の被験者に認められた副作用（本剤群及びフェンタニル群の発現割合、以下同順）は、低血圧［3.3%（3/92 例）、3.3%（3/90 例）］、徐呼吸［2.2%（2/92 例）、0.0%（0/90 例）］、悪心［1.1%（1/92 例）、3.3%（3/90 例）］、及び処置後低血圧［0.0%（0/92 例）、2.2%（2/90 例）］であり、投与群間で発現割合に明らかな差がみられた事象はなかった。

本剤群及びフェンタニル群で、高度の有害事象の発現割合は、それぞれ 1.1 %（1/92 例）及び 2.2 %（2/90 例）、中等度の有害事象の発現割合はそれぞれ 9.8 %（9/92 例）及び 7.8 %（7/90 例）、軽度の有害事象の発現割合はそれぞれ 26.1 %（24/92 例）及び 27.8 %（25/90 例）であり、投与群間で明らかな差はみられなかった。本剤群で認められた高度な有害事象（発現割合、以下同様）は、移植片合併症［1.1 %（1/92 例）］で、フェンタニル群で認められた高度な有害事象は、心房細動及び血栓症［各 1.1 %（1/90 例）］であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.1.2.4- 2　有害事象の発現頻度（解析対象集団：SS）

	本剤群		フェンタニル群	
解析対象被験者数	92		90	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	34 (37.0%)	59	34 (37.8%)	54
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (2.2%)	2
貧血	0	0	2 (2.2%)	2
代謝および栄養障害	4 (4.3%)	5	1 (1.1%)	1
アルカローシス	1 (1.1%)	1	0	0
高カリウム血症	1 (1.1%)	1	0	0
低カリウム血症	3 (3.3%)	3	1 (1.1%)	1
精神障害	7 (7.6%)	7	11 (12.2%)	11
譫妄	3 (3.3%)	3	4 (4.4%)	4
幻覚	0	0	1 (1.1%)	1
不眠症	2 (2.2%)	2	3 (3.3%)	3
落ち着きのなさ	1 (1.1%)	1	3 (3.3%)	3
睡眠障害	1 (1.1%)	1	0	0
神経系障害	3 (3.3%)	3	3 (3.3%)	3
頭痛	1 (1.1%)	1	0	0
運動障害	0	0	1 (1.1%)	1
傾眠	1 (1.1%)	1	0	0
声帯麻痺	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
声帯不全麻痺	0	0	1 (1.1%)	1
心臓障害	5 (5.4%)	5	5 (5.6%)	7
心房細動	3 (3.3%)	3	1 (1.1%)	1
徐脈	2 (2.2%)	2	1 (1.1%)	1
心拡大	0	0	1 (1.1%)	1
期外収縮	0	0	1 (1.1%)	1
上室性期外収縮	0	0	1 (1.1%)	1
心室性不整脈	0	0	1 (1.1%)	1
上室性頻脈性不整脈	0	0	1 (1.1%)	1

表 2.7.6.1.2.4- 2　有害事象の発現頻度（解析対象集団：SS）（続き）

	本剤群		フェンタニル群	
解析対象被験者数	92		90	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
血管障害	10 (10.9%)	12	7 (7.8%)	8
高血圧	3 (3.3%)	3	0	0
低血圧	7 (7.6%)	8	7 (7.8%)	7
血栓症	0	0	1 (1.1%)	1
内出血	1 (1.1%)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6.5%)	7	6 (6.7%)	6
無呼吸	0	0	1 (1.1%)	1
無気肺	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
徐呼吸	2 (2.2%)	2	0	0
呼吸困難	0	0	1 (1.1%)	1
過換気	1 (1.1%)	2	1 (1.1%)	1
低酸素症	0	0	1 (1.1%)	1
胸水	1 (1.1%)	1	0	0
呼吸抑制	1 (1.1%)	1	0	0
呼吸不全	0	0	1 (1.1%)	1
胃腸障害	7 (7.6%)	7	6 (6.7%)	8
腹痛	0	0	1 (1.1%)	1
上腹部痛	1 (1.1%)	1	0	0
便秘	1 (1.1%)	1	0	0
下痢	1 (1.1%)	1	0	0
悪心	3 (3.3%)	3	6 (6.7%)	6
嘔吐	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
肝胆道系障害	2 (2.2%)	2	0	0
肝機能異常	2 (2.2%)	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.2%)	2	1 (1.1%)	1
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (1.1%)	1
発疹	2 (2.2%)	2	0	0
腎および尿路障害	1 (1.1%)	1	0	0
腎機能障害	1 (1.1%)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.3%)	3	2 (2.2%)	2
疼痛	2 (2.2%)	2	1 (1.1%)	1
発熱	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
臨床検査	2 (2.2%)	2	0	0
便潜血	1 (1.1%)	1	0	0
一回換気量増加	1 (1.1%)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.3%)	3	5 (5.6%)	5
処置後出血	1 (1.1%)	1	0	0
創合併症	0	0	1 (1.1%)	1
移植片合併症	1 (1.1%)	1	0	0
皮膚裂傷	0	0	1 (1.1%)	1
処置による疼痛	0	0	1 (1.1%)	1
鎮静合併症	1 (1.1%)	1	0	0
処置後低血圧	0	0	2 (2.2%)	2

MedDRA/J Version 23.1
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.2

表 2.7.6.1.2.4- 3　副作用の発現頻度（解析対象集団：SS）

	本剤群		フェンタニル群	
解析対象被験者数	92		90	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	12 (13.0%)	17	15 (16.7%)	16
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.1%)	1
低カリウム血症	0	0	1 (1.1%)	1
精神障害	2 (2.2%)	2	3 (3.3%)	3
譫妄	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
幻覚	0	0	1 (1.1%)	1
不眠症	0	0	1 (1.1%)	1
落ち着きのなさ	1 (1.1%)	1	0	0
神経系障害	1 (1.1%)	1	0	0
傾眠	1 (1.1%)	1	0	0
心臓障害	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
徐脈	1 (1.1%)	1	0	0
心室性不整脈	0	0	1 (1.1%)	1
血管障害	3 (3.3%)	3	3 (3.3%)	3
低血圧	3 (3.3%)	3	3 (3.3%)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.3%)	4	3 (3.3%)	3
無呼吸	0	0	1 (1.1%)	1
無気肺	0	0	1 (1.1%)	1
徐呼吸	2 (2.2%)	2	0	0
過換気	1 (1.1%)	1	1 (1.1%)	1
呼吸抑制	1 (1.1%)	1	0	0
胃腸障害	2 (2.2%)	2	3 (3.3%)	3
便秘	1 (1.1%)	1	0	0
悪心	1 (1.1%)	1	3 (3.3%)	3
肝胆道系障害	1 (1.1%)	1	0	0
肝機能異常	1 (1.1%)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1%)	1	0	0
発疹	1 (1.1%)	1	0	0
臨床検査	1 (1.1%)	1	0	0
一回換気量増加	1 (1.1%)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1%)	1	2 (2.2%)	2
鎮静合併症	1 (1.1%)	1	0	0
処置後低血圧	0	0	2 (2.2%)	2

MedDRA/J Version 23.1
治験薬との因果関係は、「あり／不明」、「なし」で評価され、「あり／不明」と判定された場合に、副作用として集計した。
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.3

3）重篤な有害事象

投与群ごとの SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.1.2.4- 4 に示した。

重篤な有害事象は、本剤群及びフェンタニル群でそれぞれ 2.2 %（2/92 例、2/90 例）に認められた。

本剤群で認められた重篤な有害事象は、移植片合併症及び声帯麻痺［各 1.1 %（1/92 例）］であった。フェンタニル群で認められた重篤な有害事象は心房細動及び血栓症［各 1.1 %（1/90 例）］であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された（「2.7.6.1.4 重篤な有害事象の叙述」を参照）。

また、本治験では死亡あるいは治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用は発現しなかった。

表 2.7.6.1.2.4- 4　重篤な有害事象の発現頻度（解析対象集団：SS）

	本剤群		フェンタニル群	
解析対象被験者数	92		90	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
全体	2 (2.2%)	2	2 (2.2%)	2
神経系障害	1 (1.1%)	1	0	0
声帯麻痺	1 (1.1%)	1	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.1%)	1
心房細動	0	0	1 (1.1%)	1
血管障害	0	0	1 (1.1%)	1
血栓症	0	0	1 (1.1%)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1%)	1	0	0
移植片合併症	1 (1.1%)	1	0	0

MedDRA/J Version 23.1
source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.4

4）臨床検査、バイタルサイン及び安全性に関連するその他の観察項目

臨床検査、バイタルサイン、SpO_2、$ETCO_2$ 及び血液ガスについては、いずれの投与群でも治験薬投与後 24 時間までに明らかな変化はなく、投与群間の明らかな違いも認められなかった。

心電図で臨床上問題となった変化は本剤群で心房細動が 1 例、フェンタニル群で心房細動、心室性不整脈、及び上室性期外収縮が各 1 例であった。本剤群にみられた心房細動は非重篤、程度は軽度で、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

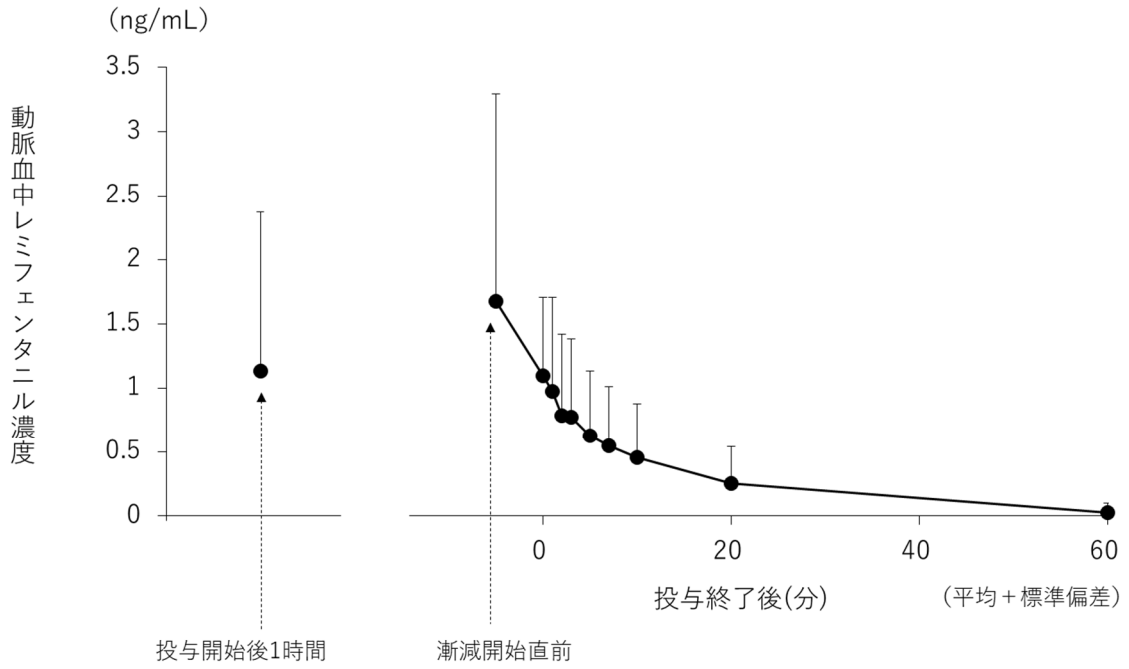
2.7.6.1.2.5 薬物動態

1）薬物濃度

治験薬投与後に薬物動態用の採血が行われ、主要なパラメータ算出に十分な動脈血中濃度が得られた本剤群の 24 例を PKS として、本剤の有効成分であるレミフェンタニルの動脈血中における薬物動態の評価を行った。

動脈血中レミフェンタニル濃度の推移を図 2.7.6.1.2.5- 1 に示した。

動脈血中レミフェンタニル濃度（平均値±標準偏差）は、治験薬の漸減開始直前の 1.676±1.618ng/mL から治験薬投与終了に向けての漸減により、投与終了時には 1.098±0.6059ng/mL まで低下した。投与終了後 60 分には 0.02875±0.07245ng/mL となり、動脈血中レミフェンタニル濃度は速やかに低下した。



source：MR13A11A-1 試験 CSR　図 15.4.1（改変）

図 2.7.6.1.2.5- 1　薬物濃度の推移（動脈血中レミフェンタニル濃度）（解析対象集団：PKS）

2）薬物動態パラメータ

ノンコンパートメントモデルに基づいた薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1.2.5- 1 に、2 コンパートメントモデルに基づいた薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1.2.5- 2 に示した。

ノンコンパートメントモデルに基づき算出した薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）は、$t_{1/2}$が 16.97±19.81min、AUC_{0-t}が 1718±2938min*ng/mL、AUC_{0-inf}が 1726±2937min*ng/mL、C_{max}が 1.803±1.594ng/mL、CL が 41.65±19.70mL/min/kg、V_{ss}が 9600±16870mL/kg であった。

2 コンパートメントモデルに基づき算出した薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）は、$t_{1/2\alpha}$が 93.17±428.1min、$t_{1/2\beta}$が 174700±607800min、AUC_{0-inf}が 1984±3079min*ng/mL、CL が 32.05±10.38mL/min/kg、V_{ss}が 1915000±6880000mL/kg であった。

ノンコンパートメントモデルに比べて、2 コンパートメントモデル解析による薬物動態パラメータは、被験者ごとのばらつきが大きかった。

表 2.7.6.1.2.5- 1　薬物動態パラメータ（ノンコンパートメントモデル）の要約
（解析対象集団：PKS）

	$t_{1/2}$ (min)	AUC_{0-t} (min*ng/mL)	AUC_{0-inf} (min*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (mL/kg)
被験者数	24	24	24	24	24	22
平均値	16.97	1718	1726	1.803	41.65	9600
標準偏差	19.81	2938	2937	1.594	19.70	16870
最小値	4.20	85.6	87.0	0.539	19.3	292
中央値	9.895	400.5	409.0	1.150	34.35	2125
最大値	93.7	11800	11800	6.08	106	72500
幾何平均値	11.95	664.9	680.8	1.384	38.26	2960
変動係数	1.167	1.710	1.702	0.884	0.473	1.758

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.4.2-1

表 2.7.6.1.2.5- 2　薬物動態パラメータ（2 コンパートメントモデル）の要約
（解析対象集団：PKS）

	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	AUC_{0-inf} (min*ng/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (mL/kg)
被験者数	24	24	24	24	24
平均値	93.17	174700	1984	32.05	1915000
標準偏差	428.1	607800	3079	10.38	6880000
最小値	0.000678	4.90	206	8.12	105
中央値	0.7285	14.05	502.5	30.45	403.0
最大値	2100	2570000	11800	55.3	30800000
幾何平均値	0.2062	61.68	864.0	30.14	1659
変動係数	4.594	3.480	1.552	0.324	3.593

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.4.2-2

2.7.6.1.3 結論

本治験の主要評価項目であるレスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合（95 %信頼区間）は、本剤群では 100.0 %（96.1～100.0）、フェンタニル群では 97.8 %（92.2～99.7）で、95 %信頼区間の下限はいずれの投与群においても閾値である 70 %を上回った。本剤群とフェンタニル群との割合の差（95 %信頼区間）は 2.2 %（−0.8～5.3）であり、本剤群のフェンタニル群に対する非劣性が示された。副次有効性評価項目のレスキュー鎮痛薬の投与回数及び総投与量、治験薬投与中の鎮静薬の投与量、BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合、RASS≦0 を維持した時間の割合、RASS = −2～0 を維持した時間の割合、治験薬投与終了から人工呼吸器離脱までの時間、人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始から人工呼吸器離脱までの時間のいずれにおいても、本剤群でフェンタニル群と同程度の効果が示された。安全性では、有害事象及び副作用発現率並びに発現した有害事象及び副作用の内容について本剤群とフェンタニル群で明らかな差はみられなかった。

以上のことから、本剤の持続静脈内投与の有効性はフェンタニルに劣らないことが示され、安全性についてもフェンタニルと異なる特徴が認められなかったことから、本剤の集中治療における鎮痛管理に対する臨床上の有用性が示唆された。

2.7.6.1.4 重篤な有害事象の叙述

本治験で認められた重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

［被験者識別コード：[redacted]］

性別	男性	年齢	8[redacted]歳
合併症・既往歴（PT）		緊張性膀胱，パーキンソン病，食道癌，脳梗塞，甲状腺機能低下症，肺炎，敗血症，前立腺癌，尿路感染，低カリウム血症，心不全，高コレステロール血症，貧血，便秘，四肢固定，大腿骨骨折，認知症	
投与群		フェンタニル群	
重篤な有害事象名（PT／報告語）		心房細動／発作性頻拍性心房細動	
発現日時（治験薬投与開始から発現までの経過時間）		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 22 時 57 分（38.7 時間）	
転帰確認日時（持続期間）		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 16 時 00 分（41.1 時間）	
転帰		回復	
程度	高度	重篤と判断した理由	生命を脅かすもの
因果関係	なし	治験薬投与量の変更	該当せず
重篤な有害事象発現までに投与した薬剤		シロスタゾール (内)，ロチゴチン (外)，レボドパ・カルビドパ水和物 (内)，ノルアドレナリン (注)，フェンタニルクエン酸塩 (注)，フロセミド (注)，ラメルテオン (内)	
他の有害事象（PT）		無気肺	
日付	時刻	内容	
*治験薬投与 4 日前		意識消失にて救急搬送され、挿管・人工呼吸器管理下で加療	
*治験薬投与前日		本治験の代諾者同意を取得	
*治験薬投与日	08:15	治験薬投与開始（1mL/h）	
	14:54	同日抜管予定のため、治験薬投与終了 抜管し酸素カヌラ 3L で SpO_2 は 98%程度 口腔内・鼻腔内の喀痰多く、SpO_2 の低下あるが、吸引にて改善	
*治験薬投与翌日		SpO_2 が 70%台まで低下あり、リザーバーマスクへ変更し、12L で SpO_2 が 90%台で安定	
	22:57	HR 140bpm 台（頻拍性心房細動）、Bp 60mmHg 台	
	23:06	ノルアドレナリン 2mL/h で開始するが、Bp 上がらず 6mL/h へ流量変更	
	23:35	50J で DC 施行。HR 140bpm 台、Bp 60mmHg 台	
	23:36	100J で DC 施行 HR 140bpm 台持続 Bp 70mmHg 台	
	23:39	150J で DC 施行後、HR 80bpm 台（洞調律）へ落ち着く。Bp100mmHg 台まで上昇	
	23:48	再び HR 140bpm 台、Bp 70mmHg 台へ低下あり。オノアクト 2mL/h で開始	
		その後も HR 150～160bpm 台持続し、オノアクトの流量調節し、10mL/h。 Bp は徐々に上昇がみられており、ノルアドレナリン 2mL/h まで減量	

*新薬承認情報提供時に置き換え

*治験薬投与翌々日	0:32	HR 140bpm 台持続のため、200J で DC 施行後、洞調律へ復帰
	1:09	ノルアドレナリン OFF
	1:14	オノアクト OFF
	15:30	再び HR 140bpm 台（頻拍性心房細動）、Bp 80～90mmHg 台へ低下あり
	15:31	50J で DC 施行
	15:32	100J で DC 施行
	15:34	150J で DC 施行
		オノアクトを 3mL/h で開始した。その後、HR 60bpm 台（洞調律）まで落ち着いた
	16:14	12 誘導心電図施行し、波形は洞調律であり、本事象を回復とした
	22:00	オノアクト OFF
医師コメント		不整脈により血圧低下が著しく、生命を脅かすと考えられたため「重篤」と判断した。 治験薬の投与は事象発生の前日に終了しているため、治験薬との因果関係は「なし」と判断した。

［被験者識別コード：[redacted]］

性別	男性	年齢	6[redacted]歳
合併症・既往歴（PT）		下咽頭癌，胆石症，貧血，食道癌，喉頭浮腫	
投与群		本剤群	
重篤な有害事象名 （PT／報告語）		声帯麻痺／両側声帯麻痺	
発現日時 （治験薬投与開始から発現までの経過時間）		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 12 時 36 分（22.5 時間）	
転帰確認日時（持続期間）		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	
転帰		軽快	
程度	中等度	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
因果関係	なし	治験薬投与量の変更	該当せず
重篤な有害事象発現までに投与した薬剤		アセトアミノフェン (注)，ドロペリドール (注)，ニカルジピン塩酸塩 (注)，フェンタニルクエン酸塩 (注)，塩酸レボブピバカイン (注)，モルヒネ塩酸塩水和物 (注)，人血清アルブミン (注)	
他の有害事象（PT）		低血圧，傾眠	
日付	時刻	内容	
*治験薬投与開始前々日		本治験、同意取得	
*治験薬投与開始前日		頸部食道癌及び胆嚢結石に対して頸部食道切除＋両側頸部リンパ節郭清＋遊離空腸再建＋胆嚢摘出術施行	
*治験薬投与開始日		朝に抜管予定であったが、喉頭浮腫強く抜管できず、経口挿管による呼吸管理継続となる。	
	14:05	治験薬投与開始	
*治験薬投与終了日	7:33	治験薬投与終了	
	10:55	喉頭浮腫改善傾向にあり抜管するが、抜管後のファイバー検査で両側声帯麻痺を認めた。 その後呼吸苦の増悪、冷汗、血圧及び脈拍の上昇がみられ、主科担当医により声門を観察すると右はかすかに動くがスリット状であった。	
	12:36	気道確保目的に再度挿管を実施。	
*治験薬投与終了翌日		再挿管後の呼吸状態及び循環動態は安定して経過した。	
*治験薬投与終了 5 日後		喉頭浮腫及び両側声帯麻痺残存しており、声門運動性の低下があるため気管開窓術を実施した。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

*治験薬投与終了 6 日後		気管開窓後、呼吸状態及び循環動態は安定して経過し、呼吸器離脱となった。
*治験薬投与終了18 日後		内視鏡にて気切チューブをアスパーエースからスピーチカニューレに変更し、簡単な会話は可能となった。内視鏡では喉頭の浮腫及び両側声帯麻痺は残存しており、可動はほぼみられず、声門が閉鎖している状態であった。
*治験薬投与終了25 日後		嚥下訓練などは外来で実施していくこととなり、スピーチカニューレのまま退院となる。
医師コメント		手術合併症として術前より患者本人へ説明されており、当該有害事象は手術の影響によるものであるため、治験薬との因果関係はないと判断する。 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日追記）両側声帯麻痺は残存しているが、退院できるまでに回復しているため軽快と判断する。

［被験者識別コード：[redacted]］

性別	男性	年齢	[redacted]歳
合併症・既往歴（PT）		舌の悪性新生物，病期不明，急性膵炎，高血圧，不眠症	
投与群		本剤群	
重篤な有害事象名 （PT／報告語）		移植片合併症／皮弁生着不全	
発現日時 （治験薬投与開始から発現までの経過時間）		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20 時 14 分（10.2 時間）	
転帰確認日時（持続期間）		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 8 時 51 分（36.6 時間）	
転帰		回復	
程度	高度	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
因果関係	なし	治験薬投与量の変更	該当せず
重篤な有害事象発現までに投与した薬剤		アムロジピンベシル酸塩 (内)，ベタキソロール塩酸塩 (内)，乳酸リンゲル液 (注)，ニカルジピン塩酸塩 (注)，バルサルタン (内)，酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）（2-2） (注)，アルプロスタジル　アルファデクス (注)，硫酸マグネシウム水和物 (注)	
他の有害事象（PT）		一回換気量増加，徐呼吸	
日付	時刻	内容	
*治験薬投与 30 日前		舌下面癌と診断	
*治験薬投与 3 日前		舌下面癌の加療のため治験実施医療機関に入院。本治験参加の同意取得。	
*治験薬投与前日		舌下面癌に対し、舌部分切除、右頸部郭清術、左上頸部郭清術、前腕皮弁再建術を施行。	
*治験薬投与日	10:00	治験薬投与開始	
	16:00	治験薬投与終了	
	20:14	皮弁色暗紫色を認め、皮弁生着不全と判断した。	
*治験薬投与翌日		皮弁生着不全に対し、前腕皮弁脱落、右胸三角皮弁再建術を施行。 入院期間の延長を要するため、重篤な有害事象として治験依頼者に電話報告。	
*治験薬投与翌々日		皮弁色調良好であることを確認し、回復と判断した。	
医師コメント		皮弁再建術の術後の経過として一定確率で生じる事象であり、治験薬との関連はなしと判断した。入院期間の延長を要する事象のため、重篤な有害事象として報告する。	

*新薬承認情報提供時に置き換え

［被験者識別コード：[redacted]］

性別	男性	年齢	5[redacted] 歳
合併症・既往歴（PT）		アルコール性肝硬変，舌の悪性新生物、病期不明，食道静脈瘤，びらん性胃炎，貧血	
投与群		フェンタニル群	
重篤な有害事象名（PT／報告語）		血栓症／皮弁部吻合部血栓	
発現日時（治験薬投与開始から発現までの経過時間）		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 22 時 15 分（34.2 時間）	
転帰確認日時（持続期間）		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	
転帰		回復	
程度	高度	重篤と判断した理由	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
因果関係	なし	治験薬投与量の変更	該当せず
重篤な有害事象発現までに投与した薬剤		赤血球濃厚液 (注), 人血清アルブミン (注), アルプロスタジル　アルファデクス (注), ドパミン塩酸塩 (注), 維持液（３） (注), ダルテパリンナトリウム (注), ヒドロモルフォン塩酸塩 (内), フェンタニルクエン酸塩 (注), フェンタニルクエン酸塩 (外)	
他の有害事象（PT）		低血圧，疼痛	
日付	時刻	内容	
*治験薬投与前日		舌癌に対し、舌悪性腫瘍手術（亜全摘）―再建あり／頚部郭清術（片側）、気管切開術施行。	
*治験薬投与日	12:03	手術終了後、治験薬投与開始。	
	18:47	治験薬投与終了とともに人工呼吸離脱。	
*治験薬投与翌日	22:15	再手術が必要と判断されたため、治験中止とした。 皮弁部吻合部に血栓を疑い再手術施行。多量の血腫を認めたため、血腫を除去。 大腿回旋静脈下行肢－上甲状腺静脈の吻合部に血栓閉塞を認めたため、吻合部を切離し再吻合を行った。	
*治験薬投与翌々日	2:36	静脈の再灌流は得られなかったが、皮弁の色調が改善、またプリックテストにて返血を認めたため、このまま経過観察する方針とし、手術終了。	
*治験薬投与 10 日後		皮弁壊死のため、有茎大胸筋皮弁術施行	
*治験薬投与 28 日後		術後の経過良好で、新たな血栓・閉塞は認めず、本事象について回復と判断する。	
医師コメント		血栓の形成は治験薬概要書にも掲載されておらず、術後の合併症と考えられる。因果関係はなしと判断する。	

*新薬承認情報提供時に置き換え