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

申請製剤は、1 mL にミダゾラムを 2 mg 含有するシロップ剤である。本剤の処方を表 2.7.1.1.1-1 に示した。

国内臨床試験（MR19A13A-1 試験及び MR19A13A-2 試験）で使用した製剤を表 2.7.1.1.1-2 に示した。国内臨床試験では、内容量が[redacted]mL の製剤を使用したが、有効成分濃度、その他含有する添加剤及び組成は申請製剤と同一である。

なお、本申請にあたり生物薬剤学試験は実施していない。

表 2.7.1.1.1-1　ドルミカムシロップ 2 mg/mL の処方（申請製剤）

成分	配合目的	配合量（／10mL）
ミダゾラム	有効成分	0.020g
D-ソルビトール液	[redacted]	[redacted]g
濃グリセリン	[redacted]	[redacted]g
リン酸二水素ナトリウム水和物	[redacted]	[redacted]g
安息香酸ナトリウム	[redacted]	[redacted]g
エデト酸ナトリウム水和物	[redacted]	[redacted]g
スクラロース	[redacted]	[redacted]g
塩酸	pH 調節剤	適量
水酸化ナトリウム	pH 調節剤	適量
香料	香料	微量
精製水	溶剤	適量
計		[redacted]g（10mL）

表 2.7.1.1.1-2　臨床試験で使用した製剤

試験番号	包装形態（内容量）	有効成分濃度	ロット番号
MR19A13A-1	[redacted] mL 褐色瓶（[redacted] mL）	2 mg/mL	[redacted]
MR19A13A-2	[redacted] mL 褐色瓶（[redacted] mL）	2 mg/mL	[redacted]

2.7.1.1.2 分析方法の概要

ヒト血漿中ミダゾラム濃度及び 1-ヒドロキシミダゾラム濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC/MS/MS）により測定した（添付資料 5.3.1.4-1 参照）。分析法バリデーションの概要を表 2.7.1.1.2-1 に示した。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。

表 2.7.1.1.2-1　血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム濃度測定法の概要

項目		内容
測定物質		ミダゾラム 1-ヒドロキシミダゾラム
分析方法		LC/MS/MS
検量線範囲		0.05～100 ng/mL
真度 [a]	ミダゾラム	分析単位内：[redacted]% 分析単位間：[redacted]%
	1-ヒドロキシミダゾラム	分析単位内：[redacted]% 分析単位間：[redacted]%
精度 [a]	ミダゾラム	分析単位内：[redacted]% 分析単位間：[redacted]%
	1-ヒドロキシミダゾラム	分析単位内：[redacted]% 分析単位間：[redacted]%
回収率 [b]	ミダゾラム	[redacted]%
	1-ヒドロキシミダゾラム	[redacted]%
長期保存安定性	ミダゾラム	-20°C：[redacted]日間、-80°C：[redacted]日間
	1-ヒドロキシミダゾラム	-20°C：[redacted]日間、-80°C：[redacted]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
b 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 15
2.7.2.4 特別な試験 18
2.7.2.5 付録 18

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	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$ Ratio	Ratio of Area Under The Concentration-Time Curve from Time Zero to Infinity	$AUC_{0\text{-}inf}$ の比
$AUC_{0\text{-}t}$	Area Under the Concentration-Time Curve from Time Zero to Time t	t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CL	Systemic Clearance	全身クリアランス
CL_{tot}	Apparent Total Body Clearance	見かけの全身クリアランス
CL/F	Apparent Clearance after Oral Absorption	経口投与後の見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
k_{el}	Elimination Rate Constant	消失速度定数
$MRT_{0\text{-}inf}$	Mean Residence Time from Time Zero to Infinity	無限大時間までの平均滞留時間
$MRT_{0\text{-}t}$	Mean Residence Time from Time Zero to Time t	t 時間までの平均滞留時間
PKS	Pharmacokinetic Analysis Set	薬物動態解析対象集団
$t_{1/2}$	Elimination Half-Life	消失半減期
T_{max}	Time to Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vd_{ss}	Apparent Volume of Distribution during Terminal Phase	終末相における見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

ドルミカムシロップ 2 mg/mL（以下、本剤）の小児患者における薬物動態は、本邦において実施した第 II 相臨床試験（MR19A13A-1、5.3.3.2-1）に基づき評価した。また、海外第 II 相臨床試験（NR15323、5.3.3.2-2）を参考資料とした。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	試験デザイン	対象	投与量・投与方法
MR19A13A-1 5.3.3.2-1 評価資料	薬物動態及び安全性を検討した国内第 II 相試験	非盲検	6 ヵ月以上 16 歳未満の全身麻酔施行下での予定手術患者	0.5 mg/kg 単回経口投与 （最大用量 20 mg）
NR15323 5.3.3.2-2 参考資料	薬物動態（バイオアベイラビリティ含む）安全性及び薬力学的効果を検討した海外第 II 相試験	Arm I 無作為化 観察者盲検 並行群間比較 Arm II 非盲検 2 way クロスオーバー Arm III 非盲検	6 ヵ月以上 16 歳未満の鎮静を必要とする day-stay 又は小手術の小児患者 （Arm II では 2 回手術を受ける者）	Arm I 0.25、0.5、1.0 mg/kg 単回経口投与 （最大用量 40 mg） Arm II 0.5 mg/kg 単回経口投与及び 0.15 mg/kg 単回静脈内投与 Arm III 0.15 mg/kg 単回静脈内投与

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 国内第 II 相臨床試験（MR19A13A-1）

・・・・・・・・・評価資料 5.3.3.2-1

1）試験デザイン

MR19A13A-1 試験は、6 ヵ月以上 16 歳未満の全身麻酔施行下での予定手術患者を対象に、本剤 0.5 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討した国内第 II 相試験である。薬物動態は、ミダゾラム及び主代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムについて検討を行った。

治験薬投与終了後 20 分、40 分、60 分、1.5 時間、2 時間、4 時間、6 時間及び 8 時間に静脈血を採血し、血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム濃度を測定した。PKS は 14 例であった。なお、PKS に採用された 14 例のうち、以下の採否基準に該当した被験者（ミダゾラム：3 例、1-ヒドロキシミダゾラム：1 例）については、影響の及ぶパラメータ（$t_{1/2}$、k_{el}、$AUC_{0\text{-inf}}$、$MRT_{0\text{-inf}}$、Vd_{ss}、CL_{tot}、$AUC_{0\text{-inf Ratio}}$）は集計より除外した [1]。

【採否基準】

Non-compartment 解析において $t_{1/2}$ の推定に使用した時間の範囲が、$t_{1/2}$ の 1.5 倍より短い場合（t_{span} が 1.5 以下）

t_{span} = (time of last data point – time first data point)/$t_{1/2}$ estimate

= time of terminal phase/$t_{1/2}$

[1] Noe DA. Criteria for reporting noncompartmental estimates of half-life and area under the curve extrapolated to infinity. Pharm Stat. 2020; 19(2): 101-12.

2）試験結果

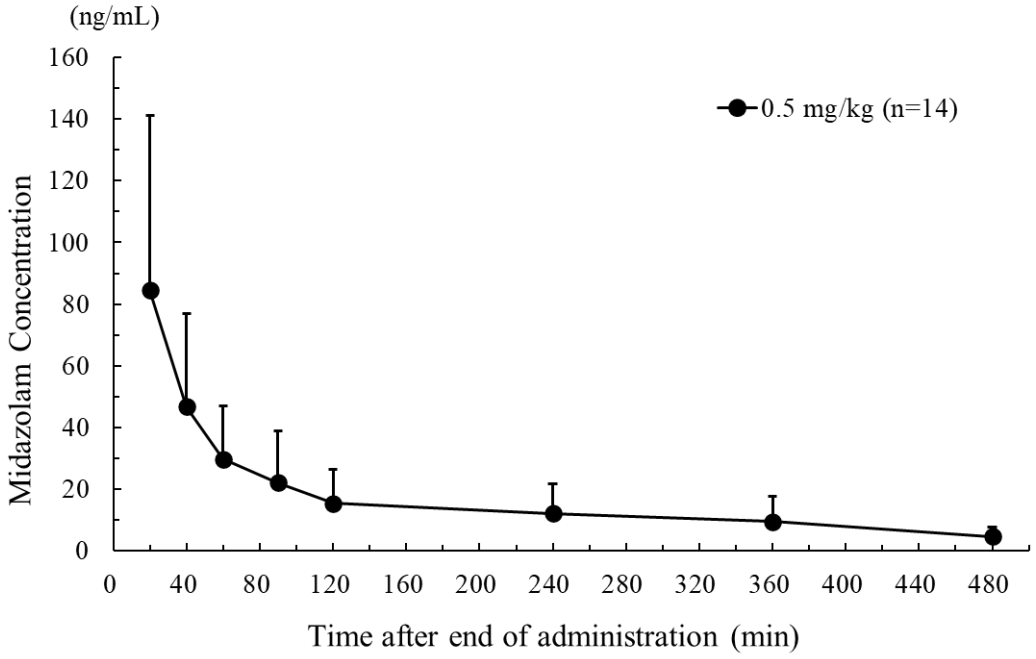
（1）薬物濃度推移

PKS 全症例での治験薬単回経口投与後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中薬物濃度推移（平均値 ＋ 標準偏差）を図 2.7.2.2- 1 及び図 2.7.2.2- 2 に、年齢群別の治験薬単回経口投与後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中薬物濃度の推移（平均値 ＋ 標準偏差）を図 2.7.2.2- 3 及び図 2.7.2.2- 4 に示した。

単回経口投与後の平均血漿中ミダゾラム濃度及び平均血漿中 1-ヒドロキシミダゾラム濃度は、いずれも投与後 20 分で最大となり、その後投与後 8 時間まで減少を続けた。

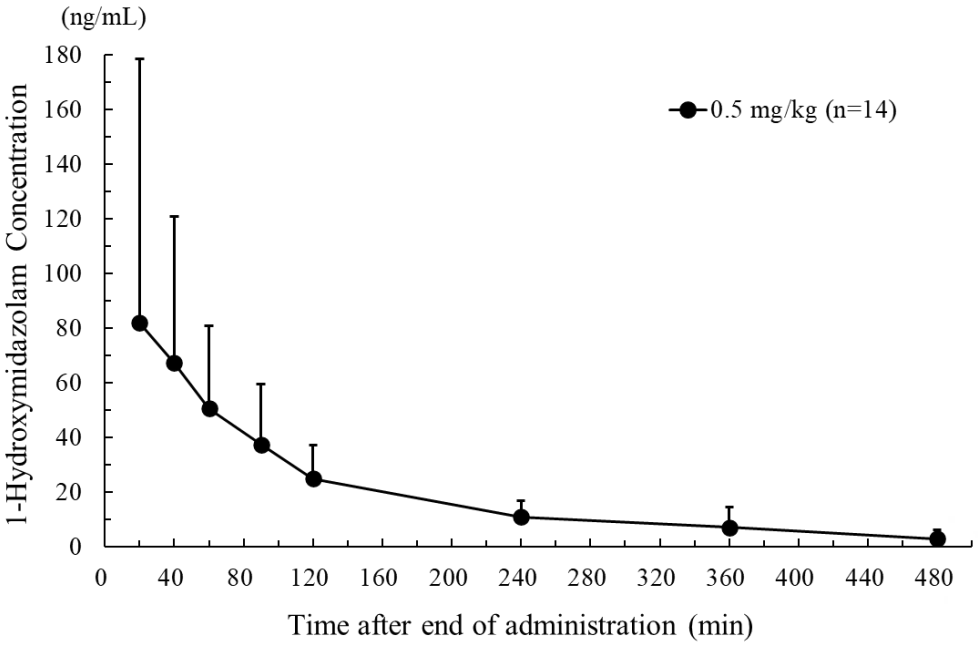
年齢群別では、平均血漿中ミダゾラム濃度は 3 年齢群併合の結果と同様に投与後 20 分で最大となり、その後、各年齢群の一部の採血時点で前の時点の血漿中濃度を上回る値となったものの、概ね投与後 8 時間まで減少を続けた。また、平均血漿中 1-ヒドロキシミダゾラム濃度は、投与後 20～60 分で最大となり、それ以降は一部の採血時点で前の時点の血漿中濃度を上回る値となる年齢群があったものの、概ね投与後 8 時間まで減少を続けた。各年齢群の症例数の少なさから明確に結論付けることは困難であるものの、治験薬投与後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度の推移に年齢群による大きな違いはみられなかった。

図 2.7.2.2- 1　ミダゾラムの血漿中濃度（PKS）（平均値+標準偏差）



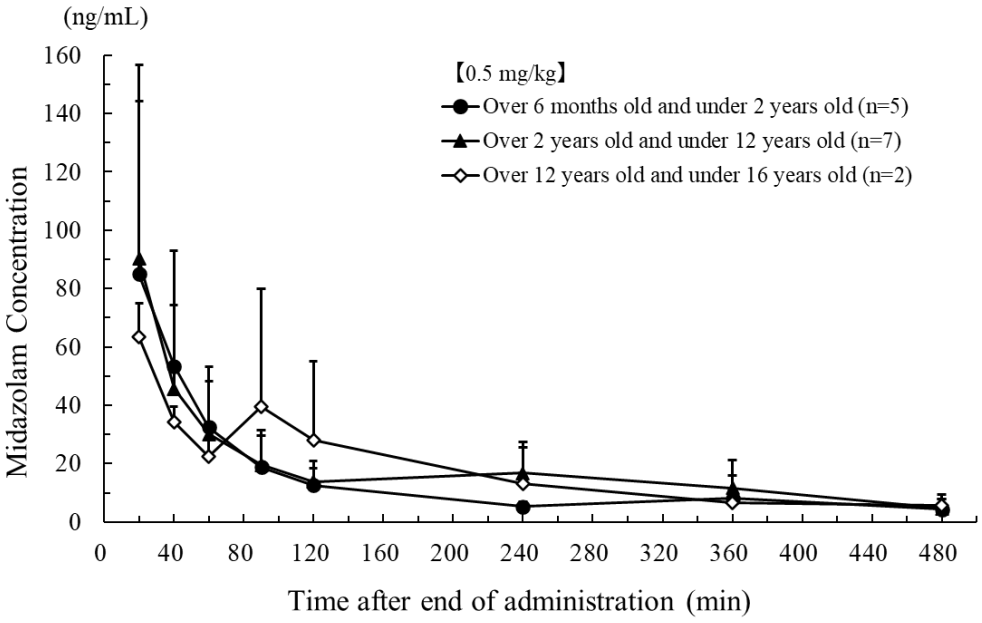
(Source：5.3.3.2-1、Table 14.2.1.1)

図 2.7.2.2- 2　1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度（PKS）（平均値+標準偏差）



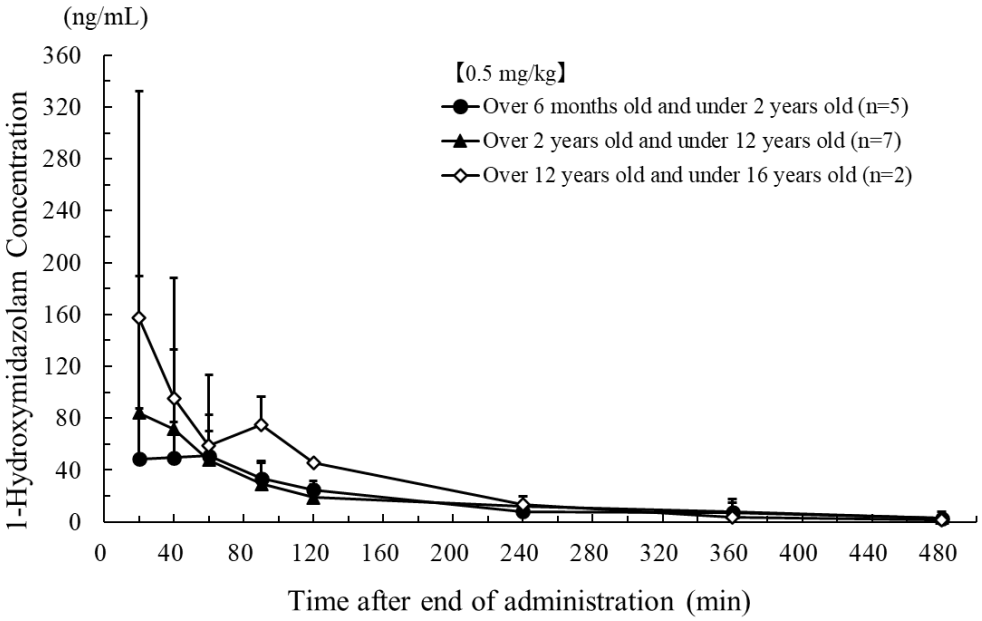
(Source：5.3.3.2-1、Table 14.2.1.1)

図 2.7.2.2- 3　年齢群別でのミダゾラムの血漿中濃度（PKS）（平均値＋標準偏差）



(Source：5.3.3.2-1、Table 14.2.1.2)

図 2.7.2.2- 4　年齢群別での 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度（PKS）
（平均値＋標準偏差）



(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.2.1.2)

（2）薬物動態パラメータ

PKS 全症例での治験薬単回経口投与後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの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、年齢群別の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2- 3 及び表 2.7.2.2- 4 に示した。

ミダゾラムの T_{max}（中央値（範囲）、以下同様）は 0.3250（0.300～1.50）h、C_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）は 85.44±56.17 ng/mL、$t_{1/2}$ は 2.131±0.835 h、$AUC_{0\text{-}8h}$ は 133.5±63.5 ng· h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 150.0±70.5 ng· h/mL、Vd_{ss} は 12.863±8.219 L/kg、CL_{tot} は 4.082±1.883 L/h/kg であった。

また、1-ヒドロキシミダゾラムの T_{max} は 0.6415（0.300～3.95）h、C_{max} は 98.47±88.03 ng/mL、$t_{1/2}$ は 1.411±0.683 h、$AUC_{0\text{-}8h}$ は 157.9±75.5 ng· h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 172.5±78.5 ng· h/mL であった。

6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 16 歳未満の各年齢群におけるミダゾラムの主な薬物動態パラメータについては、T_{max}（中央値（範囲）、以下同様）はそれぞれ 0.3170（0.300-0.367）、0.3170（0.300-0.333）及び 0.9165（0.333-1.50） h、C_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 84.94±59.14、90.27±66.29 及び 69.80±2.40 ng/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 2.555±1.141、1.618±0.361 及び 2.565±0.375 h、$AUC_{0\text{-}8h}$ はそれぞれ 114.4±52.6、144.5±70.3 及び 142.6±94.0 ng· h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 122.6±54.4、166.9±79.5 及び 162.5±104.0 ng· h/mL であり、CL_{tot} がそれぞれ 4.543±1.418、3.800±2.342、3.865±2.482 L/h/kg であった。

また、1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータについては、T_{max} はそれぞれ 0.6330（0.300-0.983）、0.6500（0.300-3.95）及び 0.9165（0.333-1.50）h、C_{max} はそれぞれ 68.54±25.64、

94.97±100.14 及び 185.55±134.99 ng/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 1.776±0.959、1.119±0.270 及び 1.225±0.035 h、$AUC_{0\text{-}8h}$ はそれぞれ 135.0±44.3、151.0±81.5 及び 239.0±101.8 ng· h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 144.0±52.6、173.2±90.3 及び 242.0±101.8 ng· h/mL であった。各年齢群の症例数の少なさから明確に結論付けることは困難であるものの、治験薬単回経口投与後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの主な薬物動態パラメータに年齢群による大きな違いはみられなかった。

表 2.7.2.2- 1　国内臨床試験におけるミタゾラムの薬物動態パラメータ（PKS）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	k_{el} (h^{-1})	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	MRT_{0-8h} (h)	MRT_{0-inf} (h)	Vd_{SS} (L/kg)	CL_{tot} (L/h/kg)
n	14	14	11	11	14	11	14	11	11	11
平均値	85.44	0.4084	2.131	0.3643	133.5	150.0	2.512	3.075	12.863	4.082
(標準偏差)	(56.17)	(0.3148)	(0.835)	(0.1197)	(63.5)	(70.5)	(0.763)	(1.171)	(8.219)	(1.883)
CV (%)	65.74	77.0845	39.198	32.8638	47.6	47.0	30.358	38.075	63.895	46.141
幾何平均値	71.38	-	2.007	0.3454	119.7	135.4	2.407	2.898	10.696	3.690
幾何 CV (%)	68.60	-	36.358	36.3278	52.1	50.7	31.229	36.746	70.940	50.696
中央値	70.20	0.3250	2.040	0.3400	125.0	128.0	2.430	2.830	11.500	3.920
最小値, 最大値	23.1, 217	0.300, 1.50	1.21, 4.21	0.165, 0.573	60.9, 260	64.4, 279	1.39, 4.06	1.55, 5.96	4.88, 29.7	1.79, 7.76

(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.1.2)

表 2.7.2.2- 2　国内臨床試験における 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ（PKS）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	k_{el} (h^{-1})	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	MRT_{0-8h} (h)	MRT_{0-inf} (h)	AUC_{0-inf} Ratio
n	14	14	12	12	14	12	14	12	12
平均値	98.47	0.8274	1.411	0.5655	157.9	172.5	2.274	2.227	1.2786
(標準偏差)	(88.03)	(0.9592)	(0.683)	(0.1791)	(75.5)	(78.5)	(0.981)	(0.916)	(0.8395)
CV (%)	89.40	115.9295	48.437	31.6690	47.8	45.5	43.145	41.146	65.6591
幾何平均値	70.18	-	1.301	0.5324	141.8	155.4	2.109	2.088	1.1037
幾何 CV (%)	105.22	-	40.682	40.6821	51.8	52.8	40.859	37.385	57.4780
中央値	74.55	0.6415	1.195	0.5790	136.5	150.5	1.990	2.025	0.9625
最小値, 最大値	19.0, 293	0.300, 3.95	0.851, 3.17	0.218, 0.814	58.3, 311	58.9, 314	1.11, 4.58	1.16, 4.49	0.503, 3.53

(Source: 5.3.3.2-1、Table14.2.1.2)

表 2.7.2.2- 3　国内臨床試験におけるミダゾラムの年齢群別薬物動態パラメータ（PKS）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	k_{el} (h^{-1})	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	MRT_{0-8h} (h)	MRT_{0-inf} (h)	Vd_{SS} (L/kg)	CL_{tot} (L/h/kg)
<全年齢群>										
n	14	14	11	11	14	11	14	11	11	11
<6 ヵ月以上 2 歳未満>										
n	5	5	4	4	5	4	5	4	4	4
平均値	84.94	0.3268	2.555	0.3068	114.4	122.6	2.318	3.255	17.448	4.543
(標準偏差)	(59.14)	(0.0304)	(1.141)	(0.1097)	(52.6)	(54.4)	(0.886)	(1.948)	(9.828)	(1.418)
CV (%)	69.62	9.2899	44.649	35.7632	46.0	44.4	38.218	59.850	56.329	31.217
幾何平均値	72.11	-	2.392	0.2899	106.3	115.4	2.186	2.862	14.945	4.329
幾何 CV (%)	68.60	-	42.347	42.2666	43.2	39.7	39.813	63.312	78.744	39.718
中央値	69.50	0.3170	2.200	0.3155	88.2	97.2	1.900	2.755	17.200	5.150
最小値, 最大値	32.8, 187	0.300, 0.367	1.61, 4.21	0.165, 0.431	75.7, 200	92.2, 204	1.39, 3.40	1.55, 5.96	5.69, 29.7	2.45, 5.42
<2 歳以上 12 歳未満>										
n	7	7	5	5	7	5	7	5	5	5
平均値	90.27	0.3214	1.618	0.4468	144.5	166.9	2.706	2.738	8.334	3.800
(標準偏差)	(66.29)	(0.0124)	(0.361)	(0.1021)	(70.3)	(79.5)	(0.779)	(0.530)	(3.946)	(2.342)
CV (%)	73.43	3.8518	22.299	22.8495	48.6	47.6	28.778	19.360	47.349	61.632
幾何平均値	71.32	-	1.585	0.4376	128.4	149.8	2.615	2.698	7.638	3.338
幾何 CV (%)	88.47	-	23.129	23.0430	59.4	59.3	28.640	19.108	48.723	59.329
中央値	84.50	0.3170	1.650	0.4200	164.0	170.0	2.610	2.790	6.170	2.940
最小値, 最大値	23.1, 217	0.300, 0.333	1.21, 2.04	0.340, 0.573	60.9, 260	64.4, 279	1.84, 4.06	2.16, 3.54	4.88, 13.6	1.79, 7.76
<12 歳以上 16 歳未満>										
n	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
平均値	69.80	0.9165	2.565	0.2730	142.6	162.5	2.320	3.555	15.015	3.865
(標準偏差)	(2.40)	(0.8252)	(0.375)	(0.0396)	(94.0)	(104.0)	(0.509)	(0.191)	(11.292)	(2.482)
CV (%)	3.44	90.0375	14.611	14.5048	65.9	64.0	21.945	5.370	75.208	64.216
幾何平均値	69.78	-	2.551	0.2716	126.1	144.8	2.292	3.552	12.716	3.444
幾何 CV (%)	3.45	-	14.742	14.6334	81.6	78.1	22.397	5.377	100.933	78.475
中央値	69.80	0.9165	2.565	0.2730	142.6	162.5	2.320	3.555	15.015	3.865
最小値, 最大値	68.1, 71.5	0.333, 1.50	2.30, 2.83	0.245, 0.301	76.1, 209	88.9, 236	1.96, 2.68	3.42, 3.69	7.03, 23.0	2.11, 5.62

(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.2.2.2)

表 2.7.2.2- 4　国内臨床試験における 1-ヒドロキシミダゾラムの年齢群別薬物動態パラメータ（PKS）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	k_{el} (h^{-1})	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	MRT_{0-8h} (h)	MRT_{0-inf} (h)	AUC_{0-inf} Ratio
<全年齢群>									
n	14	14	12	12	14	12	14	12	12
<6 ヵ月以上 2 歳未満>									
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
平均値	68.54	0.5800	1.776	0.4860	135.0	144.0	2.208	2.726	1.0772
(標準偏差)	(25.64)	(0.2830)	(0.959)	(0.2307)	(44.3)	(52.6)	(0.697)	(1.231)	(0.3237)
CV (%)	37.41	48.7931	54.003	47.4602	32.8	36.5	31.588	45.145	30.0506
幾何平均値	63.33	-	1.584	0.4376	128.4	136.2	2.122	2.521	1.0395
幾何 CV (%)	51.67	-	57.032	57.0871	38.2	39.3	32.344	45.803	30.3632
中央値	68.50	0.6330	1.430	0.4860	135.0	140.0	2.060	2.100	1.0100
最小値, 最大値	27.6, 95.0	0.300, 0.983	0.943, 3.17	0.218, 0.735	72.0, 189	79.2, 221	1.55, 3.11	1.59, 4.49	0.774, 1.52
<2 歳以上 12 歳未満>									
n	7	7	5	5	7	5	7	5	5
平均値	94.97	0.9787	1.119	0.6446	151.0	173.2	2.463	1.864	1.1412
(標準偏差)	(100.14)	(1.3215)	(0.270)	(0.1386)	(81.5)	(90.3)	(1.259)	(0.411)	(0.6435)
CV (%)	105.44	135.0242	24.089	21.5075	54.0	52.1	51.110	22.056	56.3887
幾何平均値	59.77	-	1.095	0.6318	133.0	151.3	2.220	1.820	1.0112
幾何 CV (%)	140.21	-	23.086	23.1774	59.7	68.4	51.591	26.264	59.0929
中央値	63.90	0.6500	1.020	0.6770	136.0	140.0	1.920	2.000	0.9150
最小値, 最大値	19.0, 293	0.300, 3.95	0.851, 1.55	0.446, 0.814	58.3, 276	58.9, 277	1.11, 4.58	1.16, 2.22	0.503, 2.17
<12 歳以上 16 歳未満>									
n	2	2	2	2	2	2	2	2	2
平均値	185.55	0.9165	1.225	0.5665	239.0	242.0	1.780	1.885	2.1255
(標準偏差)	(134.99)	(0.8252)	(0.035)	(0.0148)	(101.8)	(101.8)	(0.552)	(0.601)	(1.9863)
CV (%)	72.75	90.0375	2.886	2.6212	42.6	42.1	30.986	31.885	93.4492
幾何平均値	159.12	-	1.225	0.5664	227.9	231.0	1.737	1.836	1.5953
幾何 CV (%)	95.37	-	2.887	2.6220	46.2	45.5	32.294	33.316	159.0854
中央値	185.55	0.9165	1.225	0.5665	239.0	242.0	1.780	1.885	2.1255
最小値, 最大値	90.1, 281	0.333, 1.50	1.20, 1.25	0.556, 0.577	167, 311	170, 314	1.39, 2.17	1.46, 2.31	0.721, 3.53

(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.2.2.2)

2.7.2.2.2 海外薬物動態試験（NR15323）

・・・・・・・・・参考資料 5.3.3.2-2

1）試験デザイン

NR15323 試験は、6 ヵ月以上 16 歳未満の鎮静を必要とする day-stay 又は小手術を受ける小児患者（Arm II では 2 回手術を受ける患者）を対象に実施し、ミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラム（1-ヒドロキシミダゾラム）の薬物動態について検討した。

Arm I はミダゾラムの単回経口投与（0.25、0.5、1.0 mg/kg、最大用量 40 mg）を行った。ミダゾラム投与後 10 時間までの間に 12 回の採血を行った。PKS は 67 例であった。

Arm II は 2-way クロスオーバー試験とし、0.15 mg/kg の静脈内投与及び 0.5 mg/kg の経口投与を行い、投与間の washout 期間は最短で 24 時間であった。ミダゾラム投与後 10 時間までの間に 12 回の採血を行った。PKS は 6 例であった。

Arm III はミダゾラム 0.15 mg/kg の静脈内投与を行った。ミダゾラム投与後 10 時間までの間に 12 回の採血を行った。PKS は 14 例であった。

2）試験結果

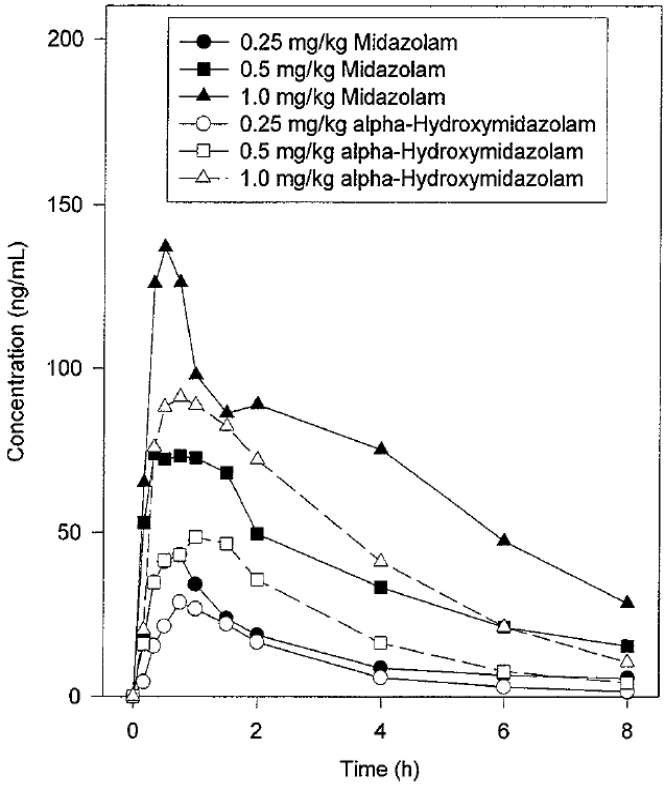
（1）薬物動態

Arm I において各用量でのミダゾラム経口投与後の薬物動態を評価し、投与群別のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度推移（平均値）を図 2.7.2.2- 5 に示した。また、Arm I における年齢群及び投与群別のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータの一覧をそれぞれ表 2.7.2.2- 5 及び表 2.7.2.2- 6 に示した。

ミダゾラムの薬物動態パラメータは、最も被験者数が多い年齢群 II（2 歳以上 12 歳未満）において C_{max}（平均値±標準偏差）は 0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 63.0±30.0、125.6±75.8 及び 201.0±101.2 ng/mL であり、投与量で標準化した C_{max} に投与群間で有意な差はみられなかった（p=0.24、ANOVA）。一方で、投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}inf}$ は有意ではないものの投与量の増加に伴い上昇する傾向がみられた（p=0.8649、ANOVA）。見かけのクリアランス値は各投与群で類似した値であった。T_{max} は 1.0 mg/kg 群で 4.10 時間であった 1 例を除いて、投与量に関わらず 0.17～2.02 時間の範囲であった。

年齢群 II における 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態プロファイルはミダゾラムと類似していた。$AUC_{0\text{-}inf}$ のミダゾラムとの比（平均値±標準偏差）は、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 0.75±0.33、0.67±0.28 及び 0.71±0.32 であった。

図 2.7.2.2- 5　ミダゾラム経口投与時のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度推移（平均値）



(Source: 5.3.3.2-2、Figure 3)

表 2.7.2.2- 5　海外臨床試験におけるミダゾラムの薬物動態パラメータ

年齢群	投与群 (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	Dose-Normalized $C_{max}\times10^{-3}$ (μg/L)/ (Total dose, μg)	β (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	Dose-Normalized $AUC_{0\text{-}inf}\times10^{-3}$ (μg・h/L)/ (Total dose, μg)	V_{darea}/F (L/kg)	CL/F (L/h/kg)	$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)
I	0.25 n=1	0.17	28.0	13.3	0.12	5.82	67.6	32.2	30.7	3.7	6.1
	0.5 n=1	0.35	66.0	14.0	0.31	2.22	152.0	32.3	10.2	3.2	2.8
	1.0 n=1	0.17	61.2	12.2	0.23	2.97	224.4	44.9	19.1	4.5	4.5
II	0.25 n=18	0.72±0.44 (0.30-2.02)	63.0±30.0 (16.0-126.0)	12.6±7.3 (2.9-25.8)	0.27±0.13 (0.10-0.59)	3.16±1.50 (1.17-6.74)	138.0±89.5 (45.0-423.1)	24.5±1.1 (8.0-58.8)	9.6±4.3 (4.0-17.7)	2.4±1.3 (0.6-5.5)	3.4±1.4 (1.3-8.0)
	0.5 n=18	0.95±0.53 (0.18-2.00)	125.6±75.8 (49.0-359.2)	12.5±11.5 (2.5-52.8)	0.30±0.12 (0.14-0.59)	2.71±1.09 (1.18-4.82)	306.1±195.8 (79.0-809.8)	25.8±14.2 (8.0-57.1)	8.1±5.7 (2.13-27.6)	2.2±1.3 (0.6-6.3)	3.4±1.2 (1.8-7.3)
	1.0 n=18	0.88±0.99 (0.17-4.10)	201.0±101.2 (28.0-472.0)	8.5±4.9 (1.60-18.27)	0.33±0.11 (0.14-0.56)	2.37±0.96 (1.24-5.05)	742.7±642.1 (134.8-2733.4)	27.2±19.1 (7.7-94.3)	7.0±5.9 (1.6-27.4)	2.3±1.7 (0.4-7.4)	4.2±1.4 (2.4-7.5)
III	0.25 n=4	2.09±1.35 (0.92-4.00)	29.1±8.2 (23.4-41.0)	2.3±1.0 (1.6-3.7)	0.13±0.07 (0.06-0.19) n=3*2	6.83±3.84 (3.58-11.08) n=3*2	154.7±84.6 (97.4-251.9) n=3*2	11.8±4.8 (7.85-17.07) n=3*2	15.8±2.5 (13.3-18.3) n=3*2	1.9±0.8 (1.0-2.6) n=3*2	8.0±6.4 (4.1-15.4) n=3*2
	0.5 n=4*1	2.65±1.58 (1.00-4.08)	117.9±8.2 (45.0-216.0)	3.3±2.3 (1.4-6.3)	0.22±0.13 (0.09-0.33) n=3*2	4.35±3.31 (2.09-8.14) n=3*2	820.8±567.7 (358.46-1454.34) n=3*2	22.5±17.5 (9.0-42.2) n=3*2	5.7±4.7 (1.4-10.6) n=3*2	1.0±0.7 (0.34-1.70) n=3*2	6.8±1.9 (5.2-8.9) n=3*2
	1.0 n=2*1	0.55±0.28 (0.35-0.75)	190.5±47.4 (157.0-224.0)	5.0±0.9 (4.3-5.6)	0.28±0.02 (0.26-0.29)	2.51±0.18 (2.38-2.64)	565.80±15.7 (554.7-576.9)	14.8±1.4 (13.9-15.8)	5.7±1.2 (4.9-6.6)	1.6±0.2 (1.4-1.7)	3.8±0.7 (3.3-4.2)

年齢群：I=6 ヵ月以上 2 歳未満、II=2 歳以上 12 歳未満、III=12 歳以上 16 歳未満
平均値±標準偏差（範囲）
*1：　実際の投与量に基づいた投与群（0-0.37 mg/kg：0.25 mg/kg 群、0.38-0.74 mg/kg：.5 mg/kg 群、0.75-1.25 mg/kg：1 mg/kg 群）に再分類しての解析
*2：　血漿中薬物濃度の経時データにおいて見かけ上の終末相の対数線形での低下がみられず、薬物動態パラメータの推定ができなかった症例を除外した
(Source: 5.3.3.2-2、Table 15)

表 2.7.2.2- 6　海外臨床試験における 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ

年齢群	投与群 (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	Dose-Normalized $C_{max}\times10^{-3}$ (μg/L)/ (Total dose, μg)	β (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	Dose-Normalized $AUC_{0\text{-}inf}\times10^{-3}$ (μg・h/L)/ (Total dose, μg)	$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ Ratio*1
I	0.25 n=1	0.72	12.30	5.86	0.66	1.05	26.66	12.70	2.61	0.38
	0.5 n=1	1.02	45.40	9.66	0.43	1.60	103.14	21.94	2.75	0.65
	1.0 n=1	0.17	32.20	6.44	0.29	2.37	101.31	20.26	3.65	0.43
II	0.25 n=18	0.92±0.43 (0.30-2.00)	40.48±19.42 (13.00-82.80)	8.80±6.08 (1.16-22.87)	0.37±0.15 (0.14-0.83)	2.16±0.90 (0.83-5.00)	87.69±31.71 (27.41-152.50)	17.79±9.70 (5.69-42.13)	2.69±1.02 (1.48-5.22)	0.75±0.33 (0.19-1.35)
	0.5 n=18	1.15±0.53 (0.33-2.00)	75.62±44.24 (10.60-199.00)	7.33±5.19 (0.40-19.59)	0.36±0.13 (0.19-0.59)	2.14±0.74 (1.17-3.65)	179.39±80.95 (54.60-390.84)	16.59±9.03 (2.79-29.87)	2.91±0.98 (1.83-6.35)	0.67±0.28 (0.09-1.14)
	1.0 n=18	1.26±1.18 (0.32-4.12)	139.71±59.78 (35.36-241.50)	6.17±3.48 (0.90-14.07)	0.43±0.13 (0.19-0.70)	1.81±0.67 (0.99-3.66)	423.44±229.60 (151.05-1147.13)	17.06±7.69 (3.78-39.56)	3.27±1.02 (1.91-5.62)	0.71±0.32 (0.23-1.37)
III	0.25 n=4	2.38±1.10 (1.55-4.00)	19.50±6.96 (13.18-28.90)	1.55±0.79 (0.89-2.63)	0.20±0.08 (0.10-0.28)	3.98±1.93 (2.44-6.81)	74.78±16.49 (62.83-98.64)	5.67±1.11 (4.39-6.62)	5.17±3.08 (2.77-9.65)	0.49±0.21 (0.25-0.62) n=3*3
	0.5 n=4*2	2.78±1.41 (1.53-4.08)	71.00±78.01 (20.80-186.67)	1.89±1.88 (0.70-4.67)	0.29±0.09 (0.17-0.39)	2.60±1.02 (1.77-4.07)	264.75±125.75 (148.21-435.35)	7.50±2.96 (3.71-10.88)	5.30±1.94 (3.28-7.89)	0.41±0.23 (0.18-0.64) n=3*3
	1.0 n=2*2	0.55±0.28 (0.35-0.75)	190.20±13.29 (180.80-199.60)	4.97±0.03 (4.95-4.99)	0.40±0.08 (0.34-0.46)	1.75±0.37 (1.50-2.01)	370.95±50.79 (335.03-406.86)	9.68±0.70 (9.18-10.17)	3.00±0.53 (2.62-3.38)	0.63±0.10 (0.55-0.70)

年齢群：I=6 ヵ月以上 2 歳未満、II=2 歳以上 12 歳未満、III=12 歳以上 16 歳未満
平均値±標準偏差（範囲）
*1： 1-ヒドロキシミダゾラムのミダゾラムに対する $AUC_{0\text{-}inf}$ の比
*2： 実際の投与量に基づいた投与群（0-0.37 mg/kg：0.25 mg/kg 群、0.38-0.74 mg/kg：0.5 mg/kg 群、0.75-1.25 mg/kg： 1 mg/kg 群）に再分類しての解析
*3： ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ が算出できた症例で算出した
(Source: 5.3.3.2-2、Table 19)

（2）絶対的バイオアベイラビリティ

クロスオーバー試験を完了した Arm II の 6 例により算出した絶対的バイオアベイラビリティを表 2.7.2.2- 7 に示した。ミダゾラム経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）は 0.36±0.24 であり、0.09～0.71 の範囲であった。

表 2.7.2.2- 7　絶対的バイオアベイラビリティ

被験者 ID	年齢（歳）	バイオアベイラビリティ
[redacted]	[redacted]	0.09
		0.71
		0.24
		0.54
		0.14
		0.43
平均値±標準偏差		0.36±0.24
変動係数 (%)		68

(Source: 5.3.3.2-2、Table 28)

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 臨床薬物動態

2.7.2.3.1.1 血漿中薬物動態

日本人の全身麻酔施行下での予定手術小児患者を対象に、本剤 0.5 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与したときの平均血漿中ミダゾラム濃度は、投与後 20 分で最大となり、その後投与後 8 時間まで減少を続けた。また、ミダゾラムの T_{max}（中央値（範囲）、以下同様）は 0.3250（0.300～1.50）h、C_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）は 85.44±56.17 ng/mL、$t_{1/2}$ は 2.131±0.835 h、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 150.0±70.5 ng· h/mL、CL_{tot} は 4.082±1.883 L/h/kg であった。

ミダゾラムは、消化管及び肝臓のいずれでも初回通過効果を受け、主として CYP3A4 により、1-ヒドロキシミダゾラム、1,4-ヒドロキシミダゾラム及び 4-ヒドロキシミダゾラムに代謝され、さらにこれらの代謝物はグルクロン酸抱合される。主な代謝物は 1-ヒドロキシミダゾラムであり、薬理活性を有する [2,3]。本剤 0.5 mg/kg（最大用量 20 mg）単回経口投与後の平均血漿中 1-ヒドロキシミダゾラム濃度は、ミダゾラムと同様、投与後 20 分で最大となり、その後投与後 8 時間まで減少を続けた。また、1-ヒドロキシミダゾラムの T_{max} は 0.6415（0.300～3.95）h、C_{max} は 98.47±88.03 ng/mL、$t_{1/2}$ は 1.411±0.683 h、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 172.5±78.5 ng· h/mL であった。

本剤の単回経口投与により、速やかなミダゾラムの吸収がみられ、また、$t_{1/2}$（2.131 h）は、健康成人における静脈内投与時の $t_{1/2\beta}$（1.82～2.68 h）[4] と比較しても同様で、速やかな作用消

[2] Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, Tanner MS, Tucker GT. Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Br J Anaesth; 89 (3): 428-37, 2002.

[3] Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, Breimer DD, Cohen AF, Danhof M. Pharmacokinetic- pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite α- hydroxymidazolam in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther; 51(6): 715-28, 1992.

[4] 花岡一雄，田上恵，稲田豊，山村秀夫. Midazolam の臨床薬理学的検討―第 1 相試験―. 臨床薬理; 14(4): 573-91, 1983.

失が示唆されたことより、本剤の薬物動態学的特性は、麻酔前投薬として適したものであると考えられる。

2.7.2.3.1.2 内因性要因の影響

1) 年齢

各年齢群の症例数が少なく明確に結論付けることは困難であるものの、日本人小児患者における本剤単回経口投与時の薬物動態について、6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 16 歳未満の各年齢群のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータに、年齢区分による大きな違いはみられなかった（表 2.7.2.3.1.2- 1 及び表 2.7.2.3.1.2- 2）。

表 2.7.2.3.1.2- 1　日本人小児患者における年齢区分別のミダゾラムの主な薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	Vd_{SS} (L/kg)	CL_{tot} (L/h/kg)
<6 ヵ月以上 2 歳未満>						
n	5	5	4	4	4	4
平均値	84.94	0.3170	2.555	122.6	17.448	4.543
±標準偏差*	± 59.14	(0.300, 0.367)	± 1.141	± 54.4	± 9.828	± 1.418
<2 歳以上 12 歳未満>						
n	7	7	5	5	5	5
平均値	90.27	0.3170	1.618	166.9	8.334	3.800
±標準偏差*	± 66.29	(0.300, 0.333)	± 0.361	± 79.5	± 3.946	± 2.342
<12 歳以上 16 歳未満>						
n	2	2	2	2	2	2
平均値	69.80	0.9165	2.565	162.5	15.015	3.865
±標準偏差*	± 2.40	(0.333, 1.50)	± 0.375	± 104.0	± 11.292	± 2.482

* Tmax: 中央値（範囲）
(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.2.2.2)

表 2.7.2.3.1.2- 2　日本人小児患者における年齢区分別の 1-ヒドロキシミダゾラムの主な薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ Ratio
<6 ヵ月以上 2 歳未満>					
n	5	5	5	5	5
平均値	68.54	0.6330	1.776	144.0	1.0772
±標準偏差*	± 25.64	(0.300, 0.983)	± 0.959	± 52.6	± 0.3237
<2 歳以上 12 歳未満>					
n	7	7	5	5	5
平均値	94.97	0.6500	1.119	173.2	1.1412
±標準偏差*	± 100.14	(0.300, 3.95)	± 0.270	± 90.3	± 0.6435
<12 歳以上 16 歳未満>					
n	2	2	2	2	2
平均値	185.55	0.9165	1.225	242.0	2.1255
±標準偏差*	± 134.99	(0.333, 1.50)	± 0.035	± 101.8	± 1.9863

* Tmax: 中央値（範囲）
(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.2.2.2)

2) 人種

日本人及び外国人小児患者にミダゾラムシロップ 0.5 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータについて、T_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）は、6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 16 歳未満の各年齢群（以下同順）のそれぞれで、日本人では 0.3268 ± 0.0304 h、0.3214 ± 0.0124 h 及び 0.9165 ± 0.8252 h、外国人では 0.35 h、0.95 ± 0.53 h 及び 2.65 ± 1.58 h、$t_{1/2}$ は、日本人で 2.555 ± 1.141 h、1.618 ± 0.361 h 及び 2.565 ± 0.375 h、外国人で 2.22 h、2.71 ± 1.09 h 及び 4.35 ± 3.31 h、CL は、日本人で 4.543 ± 1.418 L/h/kg、3.800 ± 2.342 L/h/kg 及び 3.865 ± 2.482 L/h/kg、外国人で 3.2 L/h/kg、2.2 ± 1.3 L/h/kg 及び 1.0 ± 0.7 L/h/kg であった。国内及び海外臨床試験双方における各年齢群の症例数が少なく明確に結論付けることは困難であるものの、日本人と外国人におけるミダゾラムの薬物動態特性に大きな違いはみられなかった（表 2.7.2.3.1.2- 3）。

表 2.7.2.3.1.2- 3　日本人及び外国人小児患者におけるミダゾラムの主な薬物動態パラメータ

	日本人				外国人			
	C_{max} (ng/mL) *	T_{max} (h) *	$t_{1/2}$ (h) *	CL_{tot} (L/h/kg) *	C_{max} (ng/mL) *	T_{max} (h) *	$t_{1/2}$ (h) *	CL/F (L/h/kg) *
6 ヵ月以上 2 歳未満	84.94 ± 59.14 (n = 5)	0.3268 ±0.0304 (n = 5)	2.555 ± 1.141 (n = 4)	4.543 ± 1.418 (n = 4)	66.0 (n = 1)	0.35 (n = 1)	2.22 (n = 1)	3.2 (n = 1)
2 歳以上 12 歳未満	90.27 ± 66.29 (n = 7)	0.3214 ±0.0124 (n = 7)	1.618 ± 0.361 (n = 5)	3.800 ± 2.342 (n = 5)	125.6 ± 75.8 (n = 18)	0.95 ± 0.53 (n = 18)	2.71 ± 1.09 (n = 18)	2.2 ± 1.3 (n = 18)
12 歳以上 16 歳未満	69.80 ± 2.40 (n = 2)	0.9165 ±0.8252 (n = 2)	2.565 ± 0.375 (n = 2)	3.865 ± 2.482 (n = 2)	117.9 ± 8.2 (n = 4)	2.65 ± 1.58 (n = 4)	4.35 ± 3.31 (n = 3)	1.0 ± 0.7 (n = 3)

*平均値±標準偏差又は平均値
(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.2.2.2, 5.3.3.2-2、Table 15)

2.7.2.3.2 薬物相互作用、食事の影響

1) 薬物相互作用

本剤の薬物動態に及ぼす他の薬剤の影響を直接評価する臨床試験は実施していない。また、MR19A13A-1 試験では、ミダゾラムの主な代謝酵素である CYP3A4 で代謝される薬剤及び CYP3A4 を阻害/誘導する薬剤は併用禁止薬として規定したが、CYP3A4 で代謝される薬剤の 1 つであるフェンタニルについては、手術において必要不可欠であるため併用を可能とした。MR19A13A-1 試験では、全症例に対してフェンタニルが使用されたため、フェンタニル併用有無別の本剤の薬物動態について検討することは困難であった。しかしながら、MR19A13A-1 試験で得られた薬物動態パラメータは、フェンタニルを含むオピオイド鎮痛薬は併用禁止薬として規定したうえで実施された海外薬物動態試験（NR15323）と比較して大きな違いはみられなかったこと（2.7.2.3.1.2）、通常、フェンタニルは麻酔導入時以降に投与されること

を踏まえると、ミダゾラムを麻酔前投薬として単回経口投与する場合においては、フェンタニル併用によるミダゾラムの薬物動態への影響は限定的と推察される。

2) 食事の影響

ミダゾラムの薬物動態に及ぼす食事の影響について、健康成人において、食事から 1 時間後にミダゾラムを経口投与することにより、空腹時と比較して T_{max} の遅延及び C_{max} の減少がみられたと報告されている[5]。しかしながら、本剤の予定する効能効果は「麻酔前投薬」であり、一般に手術は一定時間の絶飲食が行われたうえで施行され、食事の影響を受ける可能性は低いと考えられたため、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響に関する臨床試験は実施していない。

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

[5] Bornemann LD, Crews T, Chen SS, Twardak S, Patel IH. Influence of food on midazolam absorption. J Clin Pharmacol. 1986 ;26(1):55-9.

目次

略号一覧 2
2.7.3 臨床的有効性の概要 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 19
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 20
2.7.3.6 付録 21

略号一覧

略号	英文	和文
AICD	Automatic implantable cardioverter-defibrillator	自動埋め込み型除細動器
ASA	American Society of Anesthesiologists	米国麻酔科学会
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence Interval	信頼区間
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ITT	Intent to Treat	治療企図集団

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

ドルミカムシロップ 2 mg/mL（以下、本剤）の有効性を評価した試験の一覧を表 2.7.3.1- 1 に示した。

小児の麻酔前投薬における本剤の有効性は、国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2、5.3.5.1-1）に基づき評価した。また、海外第 II/III 相臨床試験（NR15345、5.3.5.1-2）を参考資料とした。

表 2.7.3.1- 1　臨床的有効性試験の要約

	試験 デザイン	対象	投与量 投与方法	有効性解析対象集団の被験者数
国内第 II/III 相臨床試験 MR19A13A-2 5.3.5.1-1 評価資料	無作為化 非盲検 並行群間比較	6 ヵ月以上 16 歳未満のマスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者	0.25、0.5、1.0 mg/kg 単回経口投与 （最大用量 20 mg）	0.25 mg/kg：22 例 0.5 mg/kg：24 例 1.0 mg/kg：26 例
海外第 II/III 相臨床試験 NR15345 5.3.5.1-2 参考資料	無作為化 二重盲検 並行群間比較	6 ヵ月以上 16 歳未満のマスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者	0.25、0.5、1.0 mg/kg 単回経口投与 （最大用量 20 mg）	0.25 mg/kg：132 例 0.5 mg/kg：132 例 1.0 mg/kg：133 例

2.7.3.1.1 国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）

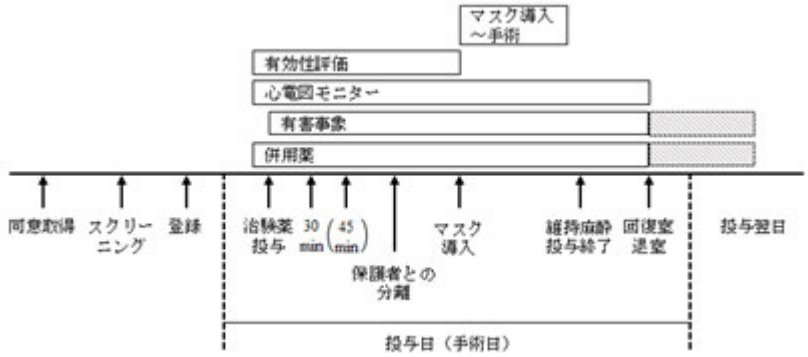
・・・・・・・・・評価資料 5.3.5.1-1

MR19A13A-2 試験は、多施設共同、無作為化、単回投与、非盲検試験として実施した。

6 ヵ月以上 16 歳未満のマスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者を対象に、年齢区分（6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 16 歳未満）を層別因子とした動的割付法を用いて、3 つの投与群（0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群又は 1.0 mg/kg 群）の比率が 1:1:1 になるように無作為に割り付けた。

本剤の投与量は 0.25 mg/kg、0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）とし、術前の麻酔前投薬として適切なタイミングで単回経口投与した。本剤投与終了後 30 分以上経過後、マスク導入を行い、手術を施行した。手術終了後は、各実施医療機関で規定される退室基準を満たした場合、回復室から退室可能とした。

なお、小児患者への麻酔前投薬においてプラセボを投与した場合、不安等のために啼泣し麻酔導入及び手術開始に支障を来すこと、並びに啼泣している小児患者に麻酔導入を行った場合に気道トラブルの発生、循環動態への影響、及び嘔吐を誘発し誤嚥の原因となる等の問題が想定されることから、対照としてのプラセボ群は設定しなかった。



有効性の評価指標として、鎮静度スコア（表 2.7.3.1.1- 1）、不安度スコア（表 2.7.3.1.1- 2）、協力度スコア（表 2.7.3.1.1- 3）を用いて、規定された時点に評価した。

表 2.7.3.1.1- 1　鎮静度スコア

基準	説明	スコア
警戒している/活動的な	興奮/激越、動いている、身体又は口頭で不安/心配を訴える（大声又は高音で泣く）	1
動揺している/用心深い	泣いている、親や保護者から離れない	2
落ち着いた	穏やかな、ボーっとした、指示や穏やかな刺激に容易に反応する	3
うとうとした	容易に覚醒する、軽い揺さぶりや刺激に反応する	4
眠っている	覚醒しない、揺さぶりや刺激に反応しない	5

表 2.7.3.1.1- 2　不安度スコア

基準	説明	スコア
不十分	怖がっている、闘争的な、泣き叫んでいる、拘束されている	1
普通	心配そうな、中等度の不安	2
よい	少し心配そうな、見知らぬ人でも簡単に落ち着く、闘争的ではない	3
非常によい	恐怖心や不安な様子を示さない	4
該当なし	患者は寝ている	―

表 2.7.3.1.1- 3　協力度スコア

基準	説明	スコア
不十分	介入を強く拒否する	1
普通	介入するためにかなりの努力が必要	2
よい	嫌々介入を受け入れる	3
非常によい	容易に介入を受け入れる	4
該当なし	患者は寝ている	―

主要有効性評価項目は、「治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合」とした。

副次有効性評価項目は、以下の項目とした。

- 治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合
- 保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合
- マスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者の割合
- 各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合
- 各観察時点における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合
- 鎮静度スコアが 3 以上に到達するまでの時間
- 不安度スコアが 3 以上に到達するまでの時間

主要有効性評価項目の解析方法は、3 投与群を併合した全被験者における「治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者」の割合及び割合の両側 95%CI（Clopper-Pearson の正確信頼区間）を算出した。このとき、両側 95%CI の下限値が有効割合の閾値として設定した 65%に対して上回ることを確認した。また、投与群ごと及び年齢区分ごとの「治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者」の割合及び割合の両側 95%CI を算出した。

目標被験者数は、計 72 例とし、投与群・年齢区分ごとの被験者数は表 2.7.3.1.1- 4 に示した。

表 2.7.3.1.1- 4　目標被験者数

年齢区分	0.25 mg/kg 群	0.5 mg/kg 群	1.0 mg/kg 群
6 ヵ月以上 2 歳未満	6 例	6 例	6 例
2 歳以上 6 歳未満	12 例	12 例	12 例
6 歳以上 16 歳未満	6 例	6 例	6 例
計	24 例	24 例	24 例

2.7.3.1.2 海外第 II/III 相臨床試験（NR15345）

・・・・・・・・・参考資料 5.3.5.1-2

NR15345 試験は、多施設共同、無作為化、単回投与、二重盲検、並行群間比較試験として実施し、6 ヵ月以上 16 歳未満のマスク導入による全身麻酔による手術が予定されている患者を対象とした。実薬群のみの設定とし、全身麻酔用マスク導入の 15～45 分前に 0.25 mg/kg、0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与した。

主要有効性評価項目は、投与後 30 分以内の最も高いスコアに基づいた評価において、満足な鎮静（表 2.7.3.1.1- 1 に示す鎮静度スコアで 3 以上）が得られた被験者の割合とした。副次有効性評価項目として、年齢群別及び評価時期別の鎮静度評価、投与前鎮静度評価別の満足な鎮静が得られるまでの時間、投与後 30 分以内の最も高いスコアに基づいた評価において満足な不安軽減（表 2.7.3.1.1- 2 に示す不安度スコアで 3 以上）が得られた被験者の割合、保護

者との分離の容易さ（保護者との分離時の不安度が満足（表 2.7.3.1.1- 2 に示す不安度スコアで 3 以上）であった被験者の割合）、亜酸化窒素によるマスク導入時及びハロタン投与時の協力度が満足（表 2.7.3.1.1- 3 に示す協力度スコアで 3 以上）であった被験者の割合及び麻酔からの回復時間の評価を行った。

年齢区分は 6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 16 歳未満の 3 区分を設定し、目標被験者数は、369 例（1 群あたり 123 例）とした。

なお、NR15345 試験で使用した治験薬は、本剤とは処方が異なるミダゾラムシロップ剤である。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）

・・・・・・・・・評価資料 5.3.5.1-1

有効性の解析対象集団である FAS は 72 例（0.25 mg/kg 群：22 例、0.5 mg/kg 群：24 例、1.0 mg/kg 群：26 例）であった。

1）被験者背景

性別は男性が 42 例（58.3%）、女性 30 例（41.7%）であり、同意取得時の年齢は 0.7～13.9 歳（平均値±標準偏差：4.54±2.93 歳）であった。手術対象疾患で多かったものは先天性、家族性および遺伝性障害が 28 例（38.9%）、胃腸障害が 23 例（31.9%）、眼障害が 7 例（9.7%）であった。手術部位は、腹部が 29 例（40.3%）、眼が 11 例（15.3%）、胸部が 9 例（12.5%）の順で多く、手術の種類別では形成外科手術が 21 例（29.2%）、内視鏡手術が 12 例（16.7%）、レーザー治療及び斜視手術が 6 例（8.3%）の順で多かった。なお、1.0 mg/kg 群の 6/26 例（23.1%）では、体重に基づく投与量が最大用量である 20 mg を超過するため、体重に基づく投与量の全量が投与されなかった。

2）主要有効性評価項目

主要有効性評価項目である治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合を表 2.7.3.2.1- 1 に示した。治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合及び割合の両側 95%CI は、3 投与群を併合した全被験者で 97.2%（70/72 例）（95%CI：90.3 - 99.7）であり、両側 95%CI の下限値（90.3%）は治験実施計画書において有効割合の閾値として設定した 65%を上回った。投与群ごとでは、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群でそれぞれ 95.5%（21/22 例）（95%CI：77.2 - 99.9）、100%（24/24 例）（95%CI：85.8 - 100.0）、96.2%（25/26 例）（95%CI：80.4 - 99.9）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。年齢群ごとでは、6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 16 歳未満でそれぞれ 94.4%（17/18 例）（95%CI：72.7 - 99.9）、100%（36/36 例）（95%CI：90.3 - 100.0）、94.4%（17/18 例）（95%CI：72.7 - 99.9）であり、年齢群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.2.1- 1　治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合（FAS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=72) n (%)
治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者				
全年齢	21 (95.5)	24 (100)	25 (96.2)	70 (97.2)
[95% CI]*	[77.2 - 99.9]	[85.8 - 100.0]	[80.4 - 99.9]	[90.3 - 99.7]
6 ヵ月以上 2 歳未満	4 / 5 (80.0)	6 / 6 (100)	7 / 7 (100)	17 / 18 (94.4)
[95% CI] *	[28.4 - 99.5]	[54.1 - 100.0]	[59.0 - 100.0]	[72.7 - 99.9]
2 歳以上 6 歳未満	11 / 11 (100)	12 / 12 (100)	13 / 13 (100)	36 / 36 (100)
[95% CI] *	[71.5 - 100.0]	[73.5 - 100.0]	[75.3 - 100.0]	[90.3 - 100.0]
6 歳以上 16 歳未満	6 / 6 (100)	6 / 6 (100)	5 / 6 (83.3)	17 / 18 (94.4)
[95% CI] *	[54.1 - 100.0]	[54.1 - 100.0]	[35.9 - 99.6]	[72.7 - 99.9]

* CI=信頼区間 Clopper-Pearson により推定
(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.1, 14.2.1.2.1)

ベースラインの鎮静度スコアによって層別化した場合、治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合は、ベースラインの鎮静度スコアが「2 以下」であった被験者では 92.3%（24/26 例）、ベースラインの鎮静度スコアが「3 以上」であった被験者では 100%（46/46 例）であり、ベースラインのスコアにかかわらず同様の結果であった（表 2.7.3.2.1- 2）。

表 2.7.3.2.1- 2　ベースラインのスコア別の治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合（FAS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=72) n (%)
治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者				
ベースラインの鎮静度スコアが 2 以下	4 / 5 (80.0)	8 / 8 (100)	12 / 13 (92.3)	24 / 26 (92.3)
[95% CI] *	[28.4 - 99.5]	[63.1 - 100.0]	[64.0 - 99.8]	[74.9 - 99.1]
ベースラインの鎮静度スコアが 3 以上	17 / 17 (100)	16 / 16 (100)	13 / 13 (100)	46 / 46 (100)
[95% CI] *	[80.5 - 100.0]	[79.4 - 100.0]	[75.3 - 100.0]	[92.3 - 100.0]

* CI=信頼区間 Clopper-Pearson により推定
(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.1)

3）副次有効性評価項目

（1）治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合

治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合は、全被験者で 97.2%（70/72 例）と高く、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群の各投与群でそれぞれ 95.5%（21/22 例）、100%（24/24 例）、96.2%（25/26 例）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。また、年齢群ごとでは、6 ヵ月以上 2 歳未満で 94.4%（17/18 例）、2 歳以上 6 歳未満で 97.2%（35/36 例）、6 歳以上 16 歳未満で 100%（18/18 例）であり、年齢群による大きな違いはみられなかった。ベースラインの不安度スコアによって層別化した場合、治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合は、ベースラインの不安度スコアが「2 以下」であった被験者では 94.1%（32/34 例）、ベースラインの不安度スコアが「3 以上」であった被験者では 100%（38/38 例）であり、ベースラインのスコアにかかわらず同様の結果であった。

（2）保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合

保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、全被験者で 83.3%（60/72 例）、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群の各投与群でそれぞれ 86.4%（19/22 例）、87.5%（21/24 例）、76.9%（20/26 例）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。また、年齢群ごとでは、6 ヵ月以上 2 歳未満で 83.3%（15/18 例）、2 歳以上 6 歳未満で 80.6%（29/36 例）、6 歳以上 16 歳未満で 88.9%（16/18 例）であり、年齢群による大きな違いはみられなかったが、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群ではやや低い割合（60.0%（3/5 例））となった。ベースラインの不安度スコアによって層別化した場合、保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、ベースラインの不安度スコアが「2 以下」であった被験者では 88.2%（30/34 例）、ベースラインの不安度スコアが「3 以上」であった被験者では 78.9%（30/38 例）であり、ベースラインのスコアにかかわらず同様の結果であった。

（3）マスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者の割合

マスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、全被験者で 76.4%（55/72 例）、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群の各投与群でそれぞれ 77.3%（17/22 例）、79.2%（19/24 例）、73.1%（19/26 例）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。また、年齢群ごとでは、6 ヵ月以上 2 歳未満で 61.1%（11/18 例）、2 歳以上 6 歳未満で 75.0%（27/36 例）、6 歳以上 16 歳未満で 94.4%（17/18 例）であった。6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群では、マスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者はおらず（0/5 例）、全体では、年齢群が高いほどマスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者の割合は高かった。

（4）各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合

各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、全被験者で治験薬投与終了後 10～20 分の早期より高く（それぞれ 84.7%（61/72 例）、93.1%（67/72 例））、保護者との分離時及び麻酔導入直前まで高い割合（それぞれ 95.8%（69/72 例）、86.1%（62/72 例））が維持された。投与群及び年齢群による大きな違いはみられなかったが、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群では治験薬投与終了後 30 分及び麻酔導入直前で、同年齢群の他の投与群と比較して低い割合（それぞれ 60.0%（3/5 例）及び 40.0%（2/5 例））となる傾向がみられた。

（5）各観察時点における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合

各観察時点における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、全被験者で治験薬投与終了後 10～20 分の早期より高く（それぞれ 75.0%（54/72 例）、83.3%（60/72 例））、保護者との分離時及び麻酔導入直前まで高い割合（それぞれ 83.3%（60/72 例）、79.2%（57/72 例））が維持された。投与群及び年齢群による大きな違いはみられなかったが、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群では治験薬投与終了後 30 分、保護者との分離時及び麻酔導入直前で、同年齢群の他の投与群と比較して低い割合（それぞれ 60.0%（3/5 例）、60.0%（3/5 例）及び 20.0%（1/5 例））となる傾向がみられた。

（6）鎮静度又は不安度の各スコアが 3 以上に到達するまでの時間

治験薬投与前の鎮静度又は不安度の各スコアが 2 以下であった被験者が初めてスコア 3 以上に到達した時間は、全被験者で治験薬投与終了後 10 分であった被験者が最も多く（鎮静度：50.0%（13/26 例）、不安度：38.2%（13/34 例））、治験薬投与終了後 30 分までに鎮静度は 92.3%（24/26 例）、不安度は 94.1%（32/34 例）の被験者でスコアが初めて 3 以上に到達した。投与群及び年齢群ごとでは、各群の被験者数は少ないものの、いずれの投与群及び年齢群でもほとんどの被験者は治験薬投与終了後 0～20 分の早期に鎮静度及び不安度スコアが初めて 3 以上に到達し、投与群及び年齢群による大きな違いはみられなかった。

2.7.3.2.2 海外第 II/III 相臨床試験（NR15345）

・・・・・・・・・参考資料 5.3.5.1-2

NR15345 試験は、405 例が組み入れられ、397 例（0.25 mg/kg 群：132 例、0.5 mg/kg 群：132 例、1.0 mg/kg 群：133 例）に治験薬が投与された。治験薬投与を受けた全症例が ITT 集団とされた。

1）被験者背景

性別は、男性 264 例（66%）、女性 133 例（34%）、年齢は 0.5～15.3 歳（平均値±標準偏差：4.6±3.74 歳）であった。

2）主要有効性評価項目

主要有効性評価項目である、鎮静度評価の結果を表 2.7.3.2.2- 1 に示した。投与後 30 分以内の最も高いスコアに基づいた評価において、鎮静度スコア 3 以上の満足な鎮静が得られた被験者の割合は 0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群でそれぞれ 93%（123/132 例）、98%（129/132 例）、100%（133/133 例）であり、0.25 mg/kg 群と 1.0 mg/kg 群の間に有意差がみられた（p<0.01、Cochran-Mantel Haenszel 検定）が、0.5 mg/kg 群と 1.0 mg/kg 群の間には有意差はなかった（p=0.08）。

年齢群別では、6 ヵ月以上 2 歳未満では全体で 97%（142/147 例）、0.25 mg/kg 群で 94%（45/48 例）、0.5 mg/kg 群で 96%（47/49 例）、1.0 mg/kg 群で 100%（50/50 例）であり、2 歳以上 6 歳未満では全体で 96%（118/123 例）、0.25 mg/kg 群で 88%（38/43 例）、0.5 mg/kg 群で 100%（38/38 例）、1.0 mg/kg 群で 100%（42/42 例）であり、6 歳以上 16 歳未満では全体で 98%（125/127 例）、0.25 mg/kg 群で 98%（40/41 例）、0.5 mg/kg 群で 98%（44/45 例）、1.0 mg/kg 群で 100%（41/41 例）であった。

表 2.7.3.2.2- 1　投与後 30 分以内に鎮静度スコア 3 以上の鎮静が得られた被験者の割合（ITT）

投与群	0.25 mg/kg (N=132)	0.5 mg/kg (N=132)	1.0 mg/kg (N=133)	Total (N=397)
全年齢*	123 (93)	129 (98)	133 (100)	385 (97)
6 ヵ月以上 2 歳未満**	45 / 48 (94)	47 / 49 (96)	50 / 50 (100)	142 / 147 (97)
2 歳以上 6 歳未満**	38 / 43 (88)	38 / 38 (100)	42 / 42 (100)	118 / 123 (96)
6 歳以上 16 歳未満**	40 / 41 (98)	44 / 45 (98)	41 / 41 (100)	125 / 127 (98)

*: n (%), **: n/N (%)
(Source: 5.3.5.1-2 Table11, 13)

3）副次有効性評価項目

評価時期別での鎮静度について、評価を行った大部分（84～88%）の被験者では、投与後 10 分以内に鎮静スコア 3 以上の満足な鎮静が得られた。満足な鎮静が得られた被験者の割合は、投与後 10～20 分に増加し（89～97%）、投与後 45 分まで手術を開始せず評価を行った被験者においては、投与後 45 分まで高い割合が継続した。

投与前の鎮静度が不満足（鎮静スコア 2 以下）であった症例で、10 分以内に満足な鎮静が得られたのは 73%（151/206 例）であり、10～20 分は 18%（38/206 例）、20～30 分は 3%（7/206 例）であった。年齢群で層別化したときの投与量と満足な鎮静が得られるまでの時間に有意な関連がみられた（p=0.05、Cochran-Mantel Haenszel 検定）。

不安度スコアを用いて、投与後 30 分以内の最も高いスコアで評価を行った結果、いずれの投与群においても満足（不安度スコア 3 以上）であった被験者の割合は 95%以上であった。年齢別・投与群別の集計では、2 歳以上 6 歳未満の 0.25 mg/kg 群（88%）を除き、満足であった被験者の割合は 96%以上であった。

マスク導入前に保護者の付き添いが可能であった場合に、保護者との分離を試みた時点での分離の容易さを不安度スコアにより評価した結果、満足（不安度スコア 3 以上）であった被験者の割合は 87～89%であった。

亜酸化窒素によるマスク導入時及びハロタン投与時の協力度を協力度スコアにより評価した結果、満足（協力度スコア 3 以上）であった被験者の割合はそれぞれ 83～91%及び 80～91%であった。

麻酔からの回復時間（吸入麻酔薬投与中止から Steward Postanesthetic Recovery Score が 6 に達するまでの時間）の平均値は 30.3～35.7 分、中央値はいずれの投与群においても 30 分であり、投与群間で差はなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

1）選択基準及び除外基準

MR19A13A-2 試験及び NR15345 試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3.1- 1 に示した。いずれの試験も「6 ヵ月以上 16 歳未満のマスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者」を対象に実施した。また、MR19A13A-2 試験では、被験者の安全性を確保するためミダゾラム注射剤の禁忌とされている患者等を除外基準として設定した。

本剤の想定される市販後患者集団は、全身麻酔による手術を受ける小児患者である。MR19A13A-2 試験では、「マスク導入時における協力度」を副次評価項目として設定したため、マスクからの吸入麻酔による麻酔導入を行う患者に限定した。また、米国麻酔科学会（ASA）分類は I～III（表 2.7.3.6- 1）の患者に限定したが、有効性評価の観点からは MR19A13A-2 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られた。

表 2.7.3.3.1- 1　主な選択基準及び除外基準

	国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）	海外第 II/III 相臨床試験（NR15345）
対象	マスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者	－
選択基準	・同意取得時の年齢が 6 ヵ月以上 16 歳未満の日本人患者（二親等以内の親族がすべて日本人、性別不問） ・ASA 分類 I～III の患者	・ASA 分類 I～III ・6 ヵ月以上 16 歳未満（性別不問） ・マスク導入による全身麻酔による手術が予定されている
除外基準	・ミダゾラム又はベンゾジアゼピン系薬剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する又は疑われる患者 ・高度の薬物過敏症の既往歴を有する患者	・ミダゾラム又はベンゾジアゼピン系薬剤に対する過敏症を有する又は疑いがある ・オピオイドに対する過敏症を有する又は疑いがある ・サクランボ又はサクランボ製品に対する過敏症を有する又は疑いがある
	・コントロール不良の痙攣性疾患を含むその他の中枢神経系疾患、投与 1 日目の前 1 週間以内の痙攣、頭蓋内圧上昇の既往歴または可能性のある患者、鎮静薬に対する正常な反応を悪化させる可能性のある既知の精神疾患を有する患者。なお過去に熱性痙攣を 1 回発現した者は除外しない。	・反復性の発作又は発作性疾患の既往を有する
	・急性閉塞隅角緑内障の患者 ・重症筋無力症のある患者 ・HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する薬剤、インジナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する薬剤）、エファビレンツ、コビシスタットを含有する薬剤を使用している患者 ・ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者 ・中等度から重度の脳性麻痺を有する患者 ・扁桃肥大など上気道狭窄や、困難気道など、気道に問題のある患者 ・呼吸機能に障害のある患者（肺疾患、側弯症等）	・吸収に影響する可能性がある胃腸障害を有する ・投与前 7 日以内に、マクロライド（例：クラリスロマイシン、エリスロマイシン）を使用した

2）人口統計学的背景

MR19A13A-2 試験及び NR15345 試験の人口統計学的背景を表 2.7.3.3.1- 2 に示した。いずれの試験においても性別は男性の割合がやや高く、平均年齢は 4 歳代であった。年齢区分ごとの被験者数は、試験計画に沿った組入れが行われた。身長及び体重の平均値は NR15345 試験の方がやや大きい傾向がみられた。

表 2.7.3.3.1- 2　人口統計学的背景

	国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）				海外第 II/III 相臨床試験（NR15345）			
	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=24)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=72)	0.25 mg/kg (N=132)	0.5 mg/kg (N=132)	1.0 mg/kg (N=133)	Total (N=397)
性別 (n(%) or n)								
男性	11 (50.0)	14 (58.3)	17 (65.4)	42 (58.3)	82	94	88	264
女性	11 (50.0)	10 (41.7)	9 (34.6)	30 (41.7)	50	38	45	133
年齢 (歳)								
平均値 (標準偏差)	4.90 (3.13)	4.45 (2.66)	4.31 (3.08)	4.54 (2.93)	4.5(3.59)	4.7(3.76)	4.6(3.90)	4.6(3.74)
中央値	4.95	4.25	3.90	4.20	-	-	-	-
最小, 最大	0.8, 11.6	0.8, 10.9	0.7, 13.9	0.7, 13.9	0.5, 15.3	0.5, 14.8	0.5, 15.0	0.5, 15.3
年齢群 (n(%) or n)								
6 ヵ月以上 2 歳未満	5 (22.7)	6 (25.0)	7 (26.9)	18 (25.0)	48	49	50	147
2 歳以上 6 歳未満	11 (50.0)	12 (50.0)	13 (50.0)	36 (50.0)	43	38	42	123
6 歳以上 16 歳未満	6 (27.3)	6 (25.0)	6 (23.1)	18 (25.0)	41	45	41	127
身長 (cm)								
平均値 (標準偏差)	102.8 (23.1)	101.3 (18.4)	99.9 (21.3)	101.3 (20.7)	105.3 (26.49)	106.6 (27.61)	104.1 (29.32)	105.4 (27.74)
中央値	104.5	102.5	99.0	101.0	-	-	-	-
最小, 最大	65, 151	73, 139	69, 157	65, 157	61.0, 161.0 (n=106)	60.0, 182.0 (n=112)	33.0, 175.0 (n=102)	33.0, 182.0 (n=320)
体重 (kg)								
平均値 (標準偏差)	17.37 (7.53)	17.15 (6.53)	17.83 (9.44)	17.46 (7.88)	19.4 (11.68)	20.2 (13.00)	20.0 (13.73)	19.9 (12.80)
中央値	16.30	16.50	14.90	16.40	-	-	-	-
最小, 最大	7.0, 36.4	8.6, 34.4	7.7, 49.1	7.0, 49.1	6.4, 71.1	6.8, 74.0	7.0, 76.8	6.4, 76.8

(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.1.4.1.1, 5.3.5.1-2 Table3, 4)

3）中止例

MR19A13A-2 試験及び NR15345 試験のいずれにおいても、治験薬を投与されたすべての被験者が治験を完了し、治験薬投与例における中止例はなかった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

MR19A13A-2 試験及び NR15345 試験の有効性評価の結果を表 2.7.3.3.2- 1 及び表 2.7.3.3.2- 2 に示した。3 投与群を併合した全被験者における治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合は、MR19A13A-2 試験及び NR15345 試験でそれぞれ 97.2%及び 97%、治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合はそれぞれ 97.2%及び 97%、保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合はそれぞれ 83.3%及び 88%、マスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者の割合はそれぞれ 76.4%及び 86%であり、試験間で大きな差はみられなかった。また、各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合についても、投与後 10 分では MR19A13A-2 試験及び NR15345 試験でそれぞれ 84.7%及び 86%、投与後 20 分では 93.1%及び 94%、投与後 30 分では 95.8%及び 94%であり、試験間で大きな差はみられなかった。投与群別及び年齢区分別でも、いずれの評価項目においても試験間で大きな差はみられなかった。

表 2.7.3.3.2- 1　有効性評価の比較（1）

	国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）				海外第 II/III 相臨床試験（NR15345）			
	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=24)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=72)	0.25 mg/kg (N=132)	0.5 mg/kg (N=132)	1.0 mg/kg (N=133)	Total (N=397)
治験薬投与後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合								
全年齢*	21 (95.5)	24 (100)	25 (96.2)	70 (97.2)	123 (93)	129 (98)	133 (100)	385 (97)
6 ヵ月以上 2 歳未満**	4 / 5 (80.0)	6 / 6 (100)	7 / 7 (100)	17 / 18(94.4)	45 / 48 (94)	47 / 49 (96)	50 / 50 (100)	142 / 147 (97)
2 歳以上 6 歳未満**	11 / 11 (100)	12 / 12 (100)	13 / 13 (100)	36 / 36 (100)	38 / 43 (88)	38 / 38 (100)	42 / 42 (100)	118 / 123 (96)
6 歳以上 16 歳未満**	6 / 6 (100)	6 / 6 (100)	5 / 6 (83.3)	17 / 18 (94.4)	40 / 41 (98)	44 / 45 (98)	41 / 41 (100)	125 / 127 (98)
治験薬投与後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合								
全年齢*	21 (95.5)	24 (100)	25 (96.2)	70 (97.2)	126 (95)	129 (98)	132 (99)	387 (97)
6 ヵ月以上 2 歳未満**	4 / 5 (80.0)	6 / 6 (100)	7 / 7 (100)	17 / 18 (94.4)	48/48(100)	47/49(96)	50/50(100)	145/147(99)
2 歳以上 6 歳未満**	11 / 11 (100)	12 / 12 (100)	12 / 13 (92.3)	35 / 36 (97.2)	38/43(88)	37/38(97)	41/42(98)	116/123(94)
6 歳以上 16 歳未満**	6 / 6 (100)	6 / 6 (100)	6 / 6 (100)	18 / 18 (100)	40/41(98)	45/45(100)	41/41(100)	126/127(99)
保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合								
全年齢*	19 (86.4)	21 (87.5)	20 (76.9)	60 (83.3)	115 (87)	116 (88)	119 (89)	350 (88)
6 ヵ月以上 2 歳未満**	3 / 5 (60.0)	5 / 6 (83.3)	7 / 7 (100)	15 / 18 (83.3)	-	-	-	-
2 歳以上 6 歳未満**	10 / 11 (90.9)	10 / 12 (83.3)	9 / 13 (69.2)	29 / 36 (80.6)	-	-	-	-
6 歳以上 16 歳未満**	6 / 6 (100)	6 / 6 (100)	4 / 6 (66.7)	16 / 18 (88.9)	-	-	-	-
マスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者の割合								
全年齢*	17 (77.3)	19 (79.2)	19 (73.1)	55 (76.4)	110 (83)	112 (85)	121 (91)	343 (86)
6 ヵ月以上 2 歳未満**	0 / 5	5 / 6 (83.3)	6 / 7 (85.7)	11 / 18 (61.1)	-	-	-	-
2 歳以上 6 歳未満**	11 / 11 (100)	8 / 12 (66.7)	8 / 13 (61.5)	27 / 36 (75.0)	-	-	-	-
6 歳以上 16 歳未満**	6 / 6 (100)	6 / 6 (100)	5 / 6 (83.3)	17 / 18 (94.4)	-	-	-	-

*: n (%), **: n/N (%)
(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1.1, 14.2.1.2.1, 14.2.2.1.1, 14.2.2.2.1, 14.2.2.3.1, 14.2.2.4.1, 14.2.2.5.1, 14.2.2.6.1,　5.3.5.1-2 Table 11, 13, 17, 18, 21, 23)

表 2.7.3.3.2- 2　有効性評価の比較（2）

	国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）				海外第 II/III 相臨床試験（NR15345）			
	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=24)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=72)	0.25 mg/kg (N=132)	0.5 mg/kg (N=132)	1.0 mg/kg (N=133)	Total (N=397)
各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合								
投与前	17 / 22 (77.3)	16 / 24 (66.7)	13 / 26 (50.0)	46 / 72 (63.9)	63/132 (48)	65/132 (49)	63/133 (47)	191/397 (48)
0 分	17 / 22 (77.3)	14 / 24 (58.3)	11 / 26 (42.3)	42 / 72 (58.3)	-	-	-	-
10 分	20 / 22 (90.9)	21 / 24 (87.5)	20 / 26 (76.9)	61 / 72 (84.7)	109/130 (84) [2]	111/131 (85) [1]	117/133 (88) [0]	337/394 (86) [3]
20 分	20 / 22 (90.9)	23 / 24 (95.8)	24 / 26 (92.3)	67 / 72 (93.1)	111/125 (89) [7]	122/127 (96) [5]	126/130 (97) [3]	359/382 (94) [15]
30 分	20 / 22 (90.9)	24 / 24 (100)	25 / 26 (96.2)	69 / 72 (95.8)	85/94 (90) [38]	87/95 (92) [37]	98/99 (99) [34]	270/288 (94) [109]
45 分	9 / 9 (100)	6 / 8 (75.0)	5 / 5 (100)	20 / 22 (90.9)	14/14 (100) [118]	14/15 (93) [117]	9/11 (82) [122]	37/40 (93) [357]
保護者との分離時	21 / 22 (95.5)	23 / 24 (95.8)	25 / 26 (96.2)	69 / 72 (95.8)	-	-	-	-
麻酔導入直前	17 / 22 (77.3)	22 / 24 (91.7)	23 / 26 (88.5)	62 / 72 (86.1)	-	-	-	-

n/N (%)
[ ] : この時点で手術を受けている患者、または手術を受けていないがこの時点で評価を受けなかった患者
(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.2.7.1,　5.3.5.1-2 Table 15)

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

MR19A13A-2 試験及び NR15345 試験の有効性評価項目（治験薬投与後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合、治験薬投与後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合、保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合）について、ベースラインの鎮静度／不安度スコア別（2 以下／3 以上）に解析を行った（表 2.7.3.3.3- 1）。MR19A13A-2 試験における治験薬投与後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合は、ベースラインのスコアが 2 以下及び 3 以上の集団でそれぞれ 92.3%及び 100%、治験薬投与後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合はそれぞれ 94.1%及び 100%、保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合はそれぞれ 88.2%及び 78.9%であり、ベースラインのスコアに関わらず良好な鎮静及び抗不安作用がみられた。また、投与群別及び NR15345 試験でも同様の結果が得られ、試験間でも大きな差はなかった。

表 2.7.3.3.3- 1　ベースラインのスコア別の部分集団解析

	国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）				海外第 II/III 相臨床試験（NR15345）			
	0.25 mg/kg (N=22) n/N (%)	0.5 mg/kg (N=24) n/N (%)	1.0 mg/kg (N=26) n/N (%)	Total (N=72) n/N (%)	0.25 mg/kg (N=132) n/N	0.5 mg/kg (N=132) n/N	1.0 mg/kg (N=133) n/N	Total (N=397) n/N
治験薬投与後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合								
ベースラインのスコアが 2 以下	4/ 5 (80.0)	8/ 8 (100)	12/13 (92.3)	24/26 (92.3)	62/69 (89.9)	64/67 (95.5)	70/70 (100)	196/206 (95.1)
ベースラインのスコアが 3 以上	17/17 (100)	16/16 (100)	13/13 (100)	46/46 (100)	61/63 (96.8)	65/65 (100)	63/63 (100)	189/191 (99.0)
治験薬投与後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合								
ベースラインのスコアが 2 以下	8/ 9 (88.9)	9/ 9 (100)	15/16 (93.8)	32/34 (94.1)	48/52 (92.3)	48/50 (96.0)	51/51 (100)	147/153 (96.1)
ベースラインのスコアが 3 以上	13/13 (100)	15/15 (100)	10/10 (100)	38/38 (100)	78/80 (97.5)	80/81 (98.8)	80/80 (100)	238/241 (98.8)
ベースラインのスコア評価不能	-	-	-	-	0	1/1 (100)	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)
保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合								
ベースラインのスコアが 2 以下	8/ 9 (88.9)	8/ 9 (88.9)	14/16 (87.5)	30/34 (88.2)	44/52 (84.6)	41/50 (82.0)	43/51 (84.3)	128/153 (83.7)
ベースラインのスコアが 3 以上	11/13 (84.6)	13/15 (86.7)	6/10 (60.0)	30/38 (78.9)	71/80 (88.8)	74/81 (91.4)	75/80 (93.8)	220/241 (91.3)
ベースラインのスコア評価不能	-	-	-	-	0	1/1 (100)	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)

(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.1, 14.2.3.3.1, 14.2.3.5.1,　5.3.5.1-2 Table 11, 17, 21 より改変)

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

MR19A13A-2 試験では本剤 0.25 mg/kg、0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を術前の麻酔前投薬として適切なタイミングで単回経口投与した。主要有効性評価項目である「治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合」は、3 投与群を併合した全被験者で 97.2%（70/72 例）、投与群ごとでは 95.5～100%、年齢区分・投与群別では 80.0～100%であり、投与量及び年齢区分にかかわらず、高い割合を示した。また、投与前の鎮静度スコアが有効性に影響することもなかった。

各観察時点における鎮静度スコア及び不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、治験薬投与終了後 10～20 分の早期より高くなり、保護者との分離時及び麻酔導入直前まで高い割合が維持され、投与群及び年齢群による大きな違いはみられなかったことから、本剤を麻酔開始前に投与することで、麻酔開始時において鎮静効果・抗不安効果が得られると考えられた。なお、本治験では、20 mg を最大用量として規定し、1.0 mg/kg 群の 6/26 例（23.1%）で、体重に基づく投与量の全量が投与されなかったが、1.0 mg/kg 群における治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコア及び不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合は、いずれも 96.2%（25/26 例）であり、高い有効性が示された。

一方、副次有効性評価項目における年齢区分・投与群別の解析では、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群において「保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合」及び「マスク導入時における協力者スコアが 3 以上であった被験者の割合」について他の年齢区分・投与群と比較して低い傾向がみられた。また、「各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合」の治験薬投与終了後 30 分及び麻酔導入直前、並びに「各観察時点における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合」の治験薬投与終了後 30 分、保護者との分離時及び麻酔導入直前において他の年齢区分・投与量と比較してやや低い傾向がみられた。

一般に、ミダゾラムに対する反応は個人差があることが知られており、また、日本麻酔科学会作成の「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン X. 小児麻酔薬」では、小児の年齢や特性に応じ投与量を調節することが推奨されている[1]ことから、本剤の用量の選択にあたっては、患者の年齢や状態を考慮する必要があると考えられた。

安全性では、MR19A13A-1 試験（国内薬物動態試験、投与量 0.5 mg/kg（最大用量 20 mg））及び MR19A13A-2 試験統合で、有害事象は 10.3%（9/87 例、0.25 mg/kg 群：0%、0.5 mg/kg 群：20.5%（8/39 例）、1.0 mg/kg 群：3.8%（1/26 例））に認められた。副作用は 2.3%（2/87 例）に認められ、0.5 mg/kg 群で高カリウム血症及び麻酔からの覚醒遅延がそれぞれ 1 例認められた。いずれの副作用も無処置で回復し、死亡、その他重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった。したがって、MR19A13A-2 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。

[1] 公益社団法人日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第 3 版第 4 訂. p442-4.

以上より、0.25～1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を申請用量とし、患者の年齢や状態を考慮した用量の選択については、添付文書 7 項の「用法及び用量に関連する注意」として、注意喚起を行うこととした。

用法及び用量（案） 通常、小児にはミダゾラムとして 1 回 0.25～1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を麻酔開始前に経口投与する。

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　ASA 分類 ：米国麻酔科学会（ASA）の術前全身状態の分類[2]

分類	定義	成人の代表例 （この例に限定されるものではない）	小児の代表例 （この例に限定されるものではない）
I	健常患者	健康、非喫煙者、非飲酒者又はわずかな摂取	健康（急性又は慢性疾患なし）、年齢に対して正常な BMI パーセンタイル
II	軽度の全身性疾患を有する患者	実質的な機能制限を伴わない軽度の疾患 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	無症候性の先天性心疾患、コントロール良好な不整脈/喘息/てんかん、インスリン非依存性糖尿病、年齢に対して異常な BMI パーセンタイル、軽度/中等度の閉塞性睡眠時無呼吸、寛解状態の悪性腫瘍、軽度の制限のある自閉症
III	重度の全身性疾患を有する患者	実質的な機能制限を伴う、一つ又は複数の中等度～重度の疾患 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、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）	未治療だが症状が安定している先天性心疾患、コントロール不良な喘息/てんかん、インスリン依存性糖尿病、病的肥満、低栄養、重度の閉塞性睡眠時無呼吸、悪性腫瘍、腎不全、筋ジストロフィー、嚢胞性線維症、臓器移植の既往、脳/脊髄の奇形、症候性の水頭症、受胎後週数＜60 週の未熟児、重度の制限のある自閉症、代謝性疾患、困難気道、長期経静脈栄養、生後 6 週未満の正期産児
IV	生命を常に脅かす重度の全身性疾患を有する患者	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、ショック、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	症候性の先天性心疾患、うっ血性心不全、未熟児後遺症、急性低酸素性虚血性脳症、ショック、敗血症、播種性血管内凝固、AICD 植え込み患者、人工呼吸器依存、内分泌疾患、重症外傷、重度の呼吸窮迫、進行した悪性腫瘍
V	手術以外に生存の可能性がない瀕死の患者	腹部/胸部大動脈瘤破裂、重篤な外傷、頭蓋内圧亢進を伴う頭蓋内出血、著しい器質的心疾患や多臓器不全に伴う腸管虚血	重篤な外傷、頭蓋内圧亢進を伴う頭蓋内出血、ECMO を必要としている患者、呼吸不全又は停止、悪性高血圧、非代償性うっ血性心不全、肝性脳症、腸管虚血又は多臓器不全
VI	脳死状態の臓器移植ドナー		

緊急手術の場合は「E」を付加する。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。
※：産科に関する代表例の記載は省略

[2] ASA House of Delegates. ASA physical status classification system 2020. ASA Physical Status Classification System | American Society of Anesthesiologists (ASA) (asahq.org)

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 10
2.7.4.3 臨床検査値の評価 17
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 17
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 18
2.7.4.6 市販後データ 23
2.7.4.7 付録 24

略号一覧

略号	英文	和文
ASA	American Society of Anesthesiologists	米国麻酔科学会
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
SpO_2	Percutaneous Oxygen Saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events	試験治療下における有害事象

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

ドルミカムシロップ 2 mg/mL（以下、本剤）の安全性を評価した試験の一覧を表 2.7.4.1.1- 1 に示した。

小児の麻酔前投薬における本剤の安全性は、国内薬物動態試験（MR19A13A-1、5.3.3.2-1）及び国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2、5.3.5.1-1）に基づき評価した。また、海外薬物動態試験（NR15323、5.3.3.2-2）及び海外第 II/III 相臨床試験（NR15345、5.3.5.1-2）の試験成績は参考資料とし、2.7.6.2 項及び 2.7.6.4 項に示した。

表 2.7.4.1.1- 1　臨床的安全性試験の要約

	試験 デザイン	対象	投与量 投与方法	安全性解析対象集団の被験者数
国内薬物動態試験 MR19A13A-1 5.3.3.2-1 評価資料	非盲検	6 ヵ月以上 16 歳未満の全身麻酔施行下での予定手術患者	0.5 mg/kg 単回経口投与 （最大用量 20 mg）	15 例
国内第 II/III 相臨床試験 MR19A13A-2 5.3.5.1-1 評価資料	無作為化 非盲検 並行群間比較	6 ヵ月以上 16 歳未満のマスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者	0.25、0.5、1.0 mg/kg 単回経口投与 （最大用量 20 mg）	0.25 mg/kg：22 例 0.5 mg/kg：24 例 1.0 mg/kg：26 例
海外薬物動態試験 NR15323 5.3.3.2-2 参考資料	Arm I 無作為化 観察者盲検 並行群間比較 Arm II 非盲検 2way クロスオーバー Arm III 非盲検	6 ヵ月以上 16 歳未満の鎮静を必要とする day-stay 又は小手術の小児患者 （Arm II では 2 回手術を受ける者）	Arm I 0.25、0.5、1.0 mg/kg 単回経口投与 （最大用量 40 mg） Arm II 0.5 mg/kg 単回経口投与及び 0.15 mg/kg 単回静脈内投与 Arm III 0.15 mg/kg 単回静脈内投与	Arm I：85 例 Arm II：10 例 Arm III：16 例
海外第 II/III 相臨床試験 NR15345 5.3.5.1-2 参考資料	無作為化 二重盲検 並行群間比較	6 ヵ月以上 16 歳未満のマスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者	0.25、0.5、1.0 mg/kg 単回経口投与 （最大用量 20 mg）	0.25 mg/kg：132 例 0.5 mg/kg：132 例 1.0 mg/kg：133 例

2）安全性の評価方法

MR19A13A-1 試験及び MR19A13A-2 試験の安全性は以下のように評価した。

（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、SpO_2 及び呼吸数、心電図、臨床検査値の異常変動、自他覚症状を含む）。

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

MR19A13A-1 試験では、「治験薬投与開始後から治験薬投与終了後 8 時間の薬物濃度測定用採血終了、回復室退室時の測定もしくは投与後臨床検査の測定のいずれか遅い方までに発現した有害事象」、MR19A13A-2 試験では「治験薬投与開始後から回復室退室時の測定もしくは投与後臨床検査の測定のいずれか遅い方までに発現した有害事象」を試験治療下における有害事象（TEAE）として収集した。

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には、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.26.0 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、臨床状態に支障を来すもの
高度	被験者の臨床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

投与前及び投与後の規定の時点に、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した。

投与後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、呼吸数

投与前及び投与後の規定の時点にバイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、脈拍数）、SpO_2及び呼吸数を測定した。

投与後の測定値において、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。

（4）心電図モニター及び心電図記録

MR19A13A-1 試験では投与開始前から投与終了後 8 時間の薬物濃度測定用採血終了時又は回復室退室時のいずれか遅い方まで、MR19A13A-2 試験では投与開始前から回復室退室時まで、心電図連続モニターを実施した。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。

また、投与前及び投与後の規定の時点に心電図を記録した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

MR19A13A-1 試験及び MR19A13A-2 試験の治験薬の投与量を表 2.7.4.1.2- 1 及び表 2.7.4.1.2- 2 に示した。また、MR19A13A-1 試験及び MR19A13A-2 試験統合（以下、国内試験統合）の治験薬の投与量を表 2.7.4.1.2- 3 に示した。

MR19A13A-1 試験では、0.479±0.087 mg/kg（平均値±標準偏差、以下同様）が投与された。

MR19A13A-2 試験では、0.25 mg/kg 群は 0.250±0.003 mg/kg、0.5 mg/kg 群は 0.485±0.078 mg/kg、1.0 mg/kg 群は 0.901±0.221 mg/kg が投与された。体重に基づく治験薬の予定投与量が最大用量である 20 mg を超過するため、体重に基づく投与量の全量が投与されなかったのは、1.0 mg/kg 群の 6/26 例（23.1%）であった。

国内試験統合では、0.25 mg/kg 及び 1.0 mg/kg 群の投与量は MR19A13A-2 試験と同様であり、0.5 mg/kg 群では 0.483±0.080 mg/kg が投与された。

表 2.7.4.1.2- 1　治験薬の投与量（MR19A13A-1 試験）

投与群	0.5 mg/kg (N=15)
治験薬投与量 [mL]	
n	15
平均値 (標準偏差)	4.19 (2.46)
中央値	3.20
最小, 最大	1.0, 9.3
治験薬投与量 [mg]	
n	15
平均値 (標準偏差)	8.37 (4.92)
中央値	6.40
最小, 最大	2.0, 18.6
治験薬投与量 [mg/kg]	
n	15
平均値 (標準偏差)	0.479 (0.087)
中央値	0.500
最小, 最大	0.167, 0.512

(Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.1)

表 2.7.4.1.2- 2　治験薬の投与量（MR19A13A-2 試験）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=72) n (%)
治験薬投与量 [mL]				
n	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	2.176 (0.954)	4.163 (1.770)	7.427 (2.481)	4.734 (2.871)
中央値	2.000	4.100	7.450	4.100
最小, 最大	0.88, 4.60	1.00, 8.60	1.00, 10.00	0.88, 10.00
治験薬投与量 [mg]				
n	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	4.352 (1.907)	8.325 (3.541)	14.854 (4.962)	9.469 (5.743)
中央値	4.000	8.200	14.900	8.200
最小, 最大	1.76, 9.20	2.00, 17.20	2.00, 20.00	1.76, 20.00
治験薬投与量 [mg/kg]				
n	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	0.250 (0.003)	0.485 (0.078)	0.901 (0.221)	0.563 (0.306)
中央値	0.251	0.500	1.000	0.500
最小, 最大	0.244, 0.254	0.120, 0.512	0.148, 1.013	0.120, 1.013
計算値が 20 mg を超えた被験者	0	0	6 (23.1)	6 (8.3)

(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.1)

表 2.7.4.1.2- 3　治験薬の投与量（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=39)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=87)
治験薬投与量 [mL]				
n	22	39	26	87
平均値 (標準偏差)	2.176 (0.954)	4.172 (2.031)	7.427 (2.481)	4.640 (2.799)
中央値	2.000	4.000	7.450	4.000
最小, 最大	0.88, 4.60	1.00, 9.30	1.00, 10.00	0.88, 10.00
治験薬投与量 [mg]				
n	22	39	26	87
平均値 (標準偏差)	4.352 (1.907)	8.344 (4.062)	14.854 (4.962)	9.280 (5.598)
中央値	4.000	8.000	14.900	8.000
最小, 最大	1.76, 9.20	2.00, 18.60	2.00, 20.00	1.76, 20.00
治験薬投与量 [mg/kg]				
n	22	39	26	87
平均値 (標準偏差)	0.250 (0.003)	0.483 (0.080)	0.901 (0.221)	0.549 (0.282)
中央値	0.251	0.500	1.000	0.500
最小, 最大	0.244, 0.254	0.120, 0.512	0.148, 1.013	0.120, 1.013

(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.1)

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

MR19A13A-1 試験及び MR19A13A-2 試験における人口統計学的特性及びその他の特性は表 2.7.6.1.2.2-1 及び表 2.7.6.3.2.2-1 に示した。また、国内試験統合の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3- 1 に示した。

国内試験統合における性別は、男性 52 例（59.8%）、女性 35 例（40.2%）、年齢は 0.7～13.9 歳（平均値±標準偏差：4.57±3.13 歳）であった。手術対象疾患で多かったものは、先天性、家族性および遺伝性障害が 37 例（42.5%）、胃腸障害が 24 例（27.6%）、眼障害が 7 例（8.0%）であった。手術部位は腹部が 32 例（36.8%）、眼が 11 例（12.6%）、胸部及び四肢がそれぞれ 9 例（10.3%）の順で多く、手術の種類別では形成外科手術が 21 例（24.1%）、内視鏡手術が 12 例（13.8%）、レーザー治療及び斜視手術がそれぞれ 6 例（6.9%）の順で多かった。

いずれの試験においても、6 ヵ月以上 16 歳未満で ASA 分類（表 2.7.3.6-1）I～III の全身麻酔施行下での予定手術患者を対象とした。MR19A13A-2 試験では有効性評価の観点から麻酔導入方法はマスクによる導入に限定した。また、MR19A13A-1 試験では、最大用量の 20 mg を超えない用量とするため体重は 40 kg 以下とし、薬物動態評価への影響を考慮した除外基準（プロポフォールの使用が予想される者、人工心肺の使用を予定している者、輸血を必要とすることが想定される者、セントジョーンズワートの服用を中止できない者など）を設定した。MR19A13A-1 試験と MR19A13A-2 試験で選択基準・除外基準に異なる点はあるものの、本剤の安全性評価に大きな影響はないと考えられた。

表 2.7.4.1.3- 1　人口統計学的特性及びその他の特性（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=39) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=87) n (%)
性別				
男性	11 (50.0)	24 (61.5)	17 (65.4)	52 (59.8)
女性	11 (50.0)	15 (38.5)	9 (34.6)	35 (40.2)
年齢 (歳)				
n	22	39	26	87
平均値 (標準偏差)	4.90 (3.13)	4.56 (3.23)	4.31 (3.08)	4.57 (3.13)
中央値	4.95	4.20	3.90	4.20
最小, 最大	0.8, 11.6	0.8, 12.3	0.7, 13.9	0.7, 13.9
年齢区分				
6 ヵ月以上 2 歳未満	5 (22.7)	11 (28.2)	7 (26.9)	23 (26.4)
2 歳以上 6 歳未満	11 (50.0)	18 (46.2)	13 (50.0)	42 (48.3)
6 歳以上 16 歳未満	6 (27.3)	10 (25.6)	6 (23.1)	22 (25.3)
身長 (cm)				
n	22	39	26	87
平均値 (標準偏差)	102.8 (23.1)	100.4 (21.1)	99.9 (21.3)	100.9 (21.5)
中央値	104.5	101.0	99.0	101.0
最小, 最大	65, 151	72, 148	69, 157	65, 157

表 2.7.4.1.3- 1　人口統計学的特性及びその他の特性（国内試験統合）（続き）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=39) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=87) n (%)
体重 (kg)				
n	22	39	26	87
平均値 (標準偏差)	17.37 (7.53)	17.19 (7.62)	17.83 (9.44)	17.43 (8.09)
中央値	16.30	16.10	14.90	16.00
最小, 最大	7.0, 36.4	8.0, 37.3	7.7, 49.1	7.0, 49.1
<原疾患>				
手術対象疾患				
先天性、家族性および遺伝性障害	8 (36.4)	16 (41.0)	13 (50.0)	37 (42.5)
眼障害	4 (18.2)	1 (2.6)	2 (7.7)	7 (8.0)
胃腸障害	6 (27.3)	11 (28.2)	7 (26.9)	24 (27.6)
肝胆道系障害	0	1 (2.6)	1 (3.8)	2 (2.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.5)	1 (2.6)	0	2 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.6)	0	1 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (9.1)	2 (5.1)	1 (3.8)	5 (5.7)
神経系障害	0	3 (7.7)	0	3 (3.4)
腎および尿路障害	0	2 (5.1)	0	2 (2.3)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (3.8)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.5)	1 (2.6)	1 (3.8)	3 (3.4)
手術部位				
腹部	5 (22.7)	18 (46.2)	9 (34.6)	32 (36.8)
胸部	1 (4.5)	2 (5.1)	6 (23.1)	9 (10.3)
耳	0	1 (2.6)	0	1 (1.1)
眼	5 (22.7)	2 (5.1)	4 (15.4)	11 (12.6)
顔面	0	3 (7.7)	0	3 (3.4)
頭部	4 (18.2)	0	4 (15.4)	8 (9.2)
四肢	3 (13.6)	4 (10.3)	2 (7.7)	9 (10.3)
頸部	1 (4.5)	0	0	1 (1.1)
口腔	3 (13.6)	2 (5.1)	1 (3.8)	6 (6.9)
尿路	0	7 (17.9)	0	7 (8.0)

表 2.7.4.1.3- 1　人口統計学的特性及びその他の特性（国内試験統合）（続き）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=39) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=87) n (%)
手術の種類				
心臓カテーテル法	1 (4.5)	0	3 (11.5)	4 (4.6)
白内障手術	1 (4.5)	0	0	1 (1.1)
耳手術	0	1 (2.6)	0	1 (1.1)
内視鏡手術	1 (4.5)	5 (12.8)	6 (23.1)	12 (13.8)
内視鏡下脳室開窓術	0	1 (2.6)	0	1 (1.1)
瘭切除	2 (9.1)	0	0	2 (2.3)
ヘルニア根治術	2 (9.1)	3 (7.7)	0	5 (5.7)
レーザー治療	3 (13.6)	0	3 (11.5)	6 (6.9)
肝生検	0	2 (5.1)	1 (3.8)	3 (3.4)
経皮動脈管閉鎖術	0	1 (2.6)	1 (3.8)	2 (2.3)
形成外科手術	5 (22.7)	8 (20.5)	8 (30.8)	21 (24.1)
直腸脱手術	0	1 (2.6)	0	1 (1.1)
異物除去	0	1 (2.6)	0	1 (1.1)
鼻形成術	0	1 (2.6)	0	1 (1.1)
脊髄手術	0	2 (5.1)	0	2 (2.3)
胸鎖乳突筋切開術	0	0	1 (3.8)	1 (1.1)
斜視手術	3 (13.6)	1 (2.6)	2 (7.7)	6 (6.9)
抜歯	2 (9.1)	1 (2.6)	1 (3.8)	4 (4.6)
腫瘍切除	2 (9.1)	3 (7.7)	0	5 (5.7)
臍形成術	0	1 (2.6)	0	1 (1.1)
尿管手術	0	2 (5.1)	0	2 (2.3)
尿道手術	0	5 (12.8)	0	5 (5.7)

(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.1.1)

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

MR19A13A-1 試験、MR19A13A-2 試験及び国内試験統合の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1- 1、表 2.7.4.2.1- 2 及び表 2.7.4.2.1- 3 に示した。

MR19A13A-1 試験では、有害事象は 20.0%（3/15 例）に認められ、副作用は認められなかった。

MR19A13A-2 試験では、有害事象は 0.5 mg/kg 群の 20.8%（5/24 例）及び 1.0 mg/kg 群の 3.8%（1/26 例）に認められ、副作用は 0.5 mg/kg 群の 8.3%（2/24 例）に認められた。

国内試験統合では、有害事象は 0.5 mg/kg 群の 20.5%（8/39 例）及び 1.0 mg/kg 群の 3.8%（1/26 例）に認められ、副作用は 0.5 mg/kg 群の 5.1%（2/39 例）に認められた。

死亡、その他重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象及び高度な有害事象はいずれの試験においても認められなかった。

表 2.7.4.2.1- 1　有害事象及び副作用の要約（MR19A13A-1 試験）

投与群	0.5 mg/kg (N=15)	
	n (%)	Event
有害事象	3 (20.0)	6
死亡に至った事象	0	0
その他重篤な事象	0	0
投与中止に至った事象	0	0
高度な事象	0	0
副作用	0	0
死亡に至った事象	0	0
その他重篤な事象	0	0
投与中止に至った事象	0	0
高度な事象	0	0

(Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.2.1)

表 2.7.4.2.1- 2　有害事象及び副作用の要約（MR19A13A-2 試験）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=72)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
有害事象	0	0	5 (20.8)	5	1 (3.8)	1	6 (8.3)	6
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (2.8)	2
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0

(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1)

表 2.7.4.2.1- 3　有害事象及び副作用の要約（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=39)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=87)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
有害事象	0	0	8 (20.5)	11	1 (3.8)	1	9 (10.3)	12
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	2 (5.1)	2	0	0	2 (2.3)	2
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0

(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.2.1)

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

MR19A13A-1 試験、MR19A13A-2 試験及び国内試験統合の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2.1.1- 1、表 2.7.4.2.1.1- 2 及び表 2.7.4.2.1.1- 3 に示した。

有害事象は、MR19A13A-1 試験では貧血、喉頭痙攣、発疹、発熱、血中ブドウ糖増加及び好中球百分率増加がそれぞれ 1 例（6.7%）に 1 件認められた。

MR19A13A-2 試験では 0.5 mg/kg 群で高カリウム血症、低血糖、咳嗽、酸素飽和度低下及び麻酔からの覚醒遅延がそれぞれ 1 例（4.2%）に 1 件、1.0 mg/kg 群で酸素飽和度低下が 1 例（3.8%）に 1 件認められた。

国内試験統合では 0.5 mg/kg 群で貧血、高カリウム血症、低血糖、咳嗽、喉頭痙攣、発疹、発熱、血中ブドウ糖増加、酸素飽和度低下、好中球百分率増加及び麻酔からの覚醒遅延がそれぞれ 1 例（2.6%）に 1 件、1.0 mg/kg 群で酸素飽和度低下が 1 例（3.8%）に 1 件認められた。

表 2.7.4.2.1.1- 1　有害事象の発現頻度（MR19A13A-1 試験）

投与群	0.5 mg/kg (N=15)	
	n (%)	Event
全体	3 (20.0)	6
血液およびリンパ系障害	1 (6.7)	1
貧血	1 (6.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	1
喉頭痙攣	1 (6.7)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7)	1
発疹	1 (6.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	1
発熱	1 (6.7)	1
臨床検査	1 (6.7)	2
血中ブドウ糖増加	1 (6.7)	1
好中球百分率増加	1 (6.7)	1

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.2.2.1.1.J)

表 2.7.4.2.1.1- 2　有害事象の発現頻度（MR19A13A-2 試験）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=72)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
全体	0	0	5 (20.8)	5	1 (3.8)	1	6 (8.3)	6
代謝および栄養障害	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (2.8)	2
高カリウム血症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
低血糖	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
咳嗽	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
臨床検査	0	0	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (2.8)	2
酸素飽和度低下	0	0	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (2.8)	2
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2.2.1.1.J)

表 2.7.4.2.1.1- 3　有害事象の発現頻度（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=39)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=87)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
全体	0	0	8 (20.5)	11	1 (3.8)	1	9 (10.3)	12
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
貧血	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
代謝および栄養障害	0	0	2 (5.1)	2	0	0	2 (2.3)	2
高カリウム血症	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
低血糖	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (5.1)	2	0	0	2 (2.3)	2
咳嗽	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
喉頭痙攣	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
発疹	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
発熱	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
臨床検査	0	0	2 (5.1)	3	1 (3.8)	1	3 (3.4)	4
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
酸素飽和度低下	0	0	1 (2.6)	1	1 (3.8)	1	2 (2.3)	2
好中球百分率増加	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.2.2.1.J)

MR19A13A-2 試験及び国内試験統合の副作用の発現頻度を表 2.7.4.2.1.1- 4 及び表 2.7.4.2.1.1- 5 に示した。MR19A13A-1 試験では副作用は認められなかった。

副作用は、MR19A13A-2 試験では 0.5 mg/kg 群で高カリウム血症及び麻酔からの覚醒遅延がそれぞれ 1 例（4.2%）に 1 件認められた。

国内試験統合では、0.5 mg/kg 群で高カリウム血症及び麻酔からの覚醒遅延がそれぞれ 1 例（2.6%）に 1 件認められた。

表 2.7.4.2.1.1- 4　副作用の発現頻度（MR19A13A-2 試験）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=72)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
全体	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (2.8)	2
代謝および栄養障害	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
高カリウム血症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2.2.1.2.J)

表 2.7.4.2.1.1- 5　副作用の発現頻度（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=39)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=87)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
全体	0	0	2 (5.1)	2	0	0	2 (2.3)	2
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
高カリウム血症	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.2.2.2.J)

MR19A13A-1 試験の程度別の有害事象を表 2.7.4.7- 1 に、MR19A13A-2 試験の程度別の有害事象及び副作用を、表 2.7.4.7- 2 及び表 2.7.4.7- 3 に、国内試験統合の程度別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.7- 4 及び表 2.7.4.7- 5 に示した。

国内試験統合における程度別の有害事象は、0.5 mg/kg 群の 2 例（喉頭痙攣及び麻酔からの覚醒遅延）が中等度であり、その他の事象はすべて軽度であった。程度別の副作用は、0.5 mg/kg 群の 1 例（麻酔からの覚醒遅延）が中等度であり、1 例（高カリウム血症）が軽度であった。いずれの副作用も無処置で回復した。

2.7.4.2.1.2 死亡

国内試験（MR19A13A-1 試験及び MR19A13A-2 試験）、海外試験（NR15323 試験及び NR15345 試験）のいずれの試験においても死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

国内試験において、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

NR15323 試験では、重篤な有害事象（手術部位からの術後出血）が 1 例（[redacted] 歳男児、20 mg を経口投与）に認められ、高度・治験薬との関連はないと判断された。

NR15345 試験では重篤な有害事象は 2 例に認められ、0.25 mg/kg 群の 1 例に認められた呼吸抑制及び閉塞性気道障害は治験薬との関連性はあるかもしれないと判断された（表 2.7.4.2.1.3- 1）。

表 2.7.4.2.1.3- 1　重篤な有害事象（NR15345 試験）

No.	事象名	投与群	年齢 体重	性別 人種	程度	治験薬との 関連性	発現日* (日)	持続期間 (日)
1	低酸素症	0.5 mg/kg	[redacted] 歳	男	高度	なし	1	1
	閉塞性気道 障害		[redacted].6 kg	白人	高度	なし	1	1
2	呼吸抑制	0.25 mg/kg	[redacted] 歳	女	高度	関連あるか もしれない	1	1
			[redacted].0 kg	黒人				
	閉塞性気道 障害				高度	関連あるか もしれない	1	1

* 投与開始日からの発現日
(Source: 5.3.5.1-2 Table36)

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

国内試験、海外試験のいずれの試験においても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。

海外試験では NR15323 試験で 0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群の各 1 例に高度な有害事象が認められた。また、NR15345 試験では、0.25 mg/kg 群の 1 例に呼吸抑制・閉塞性気道障害、0.5 mg/kg 群の 2 例に低酸素症・閉塞性気道障害及び疼痛、1.0 mg/kg 群の 4 例に嘔吐、悪心、激越、疼痛の高度な有害事象が認められた。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内試験統合の 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。

国内試験統合における器官分類別の有害事象は、多い順に臨床検査が 3.4%（3/87 例）、代謝および栄養障害及び呼吸器、胸郭および縦隔障害がそれぞれ 2.3%（2/87 例）であり、特徴的な傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5- 1　器官分類別有害事象（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=39)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=87)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
全体	0	0	8 (20.5)	11	1 (3.8)	1	9 (10.3)	12
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
代謝および栄養障害	0	0	2 (5.1)	2	0	0	2 (2.3)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (5.1)	2	0	0	2 (2.3)	2
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
臨床検査	0	0	2 (5.1)	3	1 (3.8)	1	3 (3.4)	4
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.2.2.1.J)

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 2.7.6.2.4 項（NR15323 試験）及び 2.7.6.4.4 項（NR15345 試験）に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

MR19A13A-1 試験及び MR19A13A-2 試験の各測定時期の臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）の記述統計量及び治験薬投与前後のシフトテーブルを表 2.7.4.7- 6～表 2.7.4.7- 13 に示した。一部の検査項目において投与前後で変動が認められたが、投与群間での違いはみられなかった。

臨床検査に関連した有害事象は、MR19A13A-1 試験では 1 例に認められた貧血、血中ブドウ糖増加及び好中球百分率増加（各 1 件）であり、程度はいずれも軽度で、無処置でいずれも回復した。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

MR19A13A-2 試験では 0.5 mg/kg 群の 2 例に認められた高カリウム血症及び低血糖（各 1 例）であり、程度はいずれも軽度で、高カリウム血症は無処置で、低血糖は薬剤による処置でいずれも回復した。治験薬との因果関係は高カリウム血症では「あり/不明」、低血糖では「なし」と判定された。

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・脈拍数）、SpO_2 及び呼吸数

MR19A13A-1 試験及び MR19A13A-2 試験のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、SpO_2 及び呼吸数の各測定時期の記述統計量は総括報告書（5.3.3.2-1 Table14.3.4.1 及び 5.3.5.1-1 Table14.3.4.1）に示した。バイタルサイン、SpO_2 及び呼吸数に関連した有害事象は、MR19A13A-1 試験では認められなかった。MR19A13A-2 試験では、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg

群の各 1 例に酸素飽和度低下の有害事象が各 1 件認められた。程度はいずれも軽度で、0.5 mg/kg 群の 1 例は無処置で、1.0 mg/kg 群の 1 例は薬剤による処置で回復した。治験薬との因果関係はいずれも「なし」と判定された。

2）心電図

MR19A13A-1 試験及び MR19A13A-2 試験の心電図の異常の有無は総括報告書（5.3.3.2-1 Table14.3.5 及び 5.3.5.1-1 Table14.3.5）に示した。いずれの試験においても、治験薬投与後に新たに心電図異常が発現した被験者は認められなかった。

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

国内試験統合における性別及び年齢別の有害事象の要約を表 2.7.4.7- 14 及び表 2.7.4.7- 17 に、有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7- 15 及び表 2.7.4.7- 18 に、副作用の発現頻度を表 2.7.4.7- 16 及び表 2.7.4.7- 19 に示した。

性別の有害事象発現頻度は、男性 11.5%（6/52 例）、女性 8.6%（3/35 例）であり、副作用発現頻度は男性 3.8%（2/52 例）、女性 0%であった。有害事象及び副作用の発現状況について、性別による特徴的な傾向は認められなかった。

年齢別の有害事象発現頻度は、6 ヵ月以上 2 歳未満 13.0%（3/23 例）、2 歳以上 6 歳未満 11.9%（5/42 例）、6 歳以上 16 歳未満 4.5%（1/22 例）であり、副作用発現頻度は 6 ヵ月以上 2 歳未満 0%、2 歳以上 6 歳未満 2.4%（1/42 例）、6 歳以上 16 歳未満 4.5%（1/22 例）であった。有害事象及び副作用の発現状況について、年齢による特徴的な傾向は認められなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

国内試験統合における手術部位別の有害事象の要約を表 2.7.4.7- 20 に、有害事象の発現頻度を表 2.7.4.7- 21 に、副作用の発現頻度を表 2.7.4.7- 22 に示した。

手術部位別の有害事象の発現頻度は、腹部 12.5%（4/32 例）、胸部 11.1%（1/9 例）、眼 9.1%（1/11 例）、四肢 11.1%（1/9 例）、口腔 16.7%（1/6 例）、尿路 14.3%（1/7 例）であり、耳、顔面、頭部及び頸部は 0%であった。副作用の発現頻度は、腹部 3.1%（1/32 例）、胸部 11.1%（1/9 例）であり、その他の部位は 0%であった。有害事象及び副作用の発現状況について、手術部位による特徴的な傾向は認められなかった。

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、本剤と同一有効成分であるドルミカム®注射液の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 及び表 2.7.4.5.3- 2 に示した。小児における麻酔前投薬としての使用時においても、併用禁忌及び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　ドルミカム®注射液の添付文書における薬物相互作用に関する記載（1）

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する薬剤 （ノービア、カレトラ） ネルフィナビル （ビラセプト） アタザナビル （レイアタッツ） ホスアンプレナビル （レクシヴァ） ダルナビルを含有する薬剤 （プリジスタ、プレジコビックス） エファビレンツ （ストックリン） コビシスタットを含有する薬剤 （スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。
ニルマトレルビル・リトナビル （パキロビッドパック）	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。

表 2.7.4.5.3- 2　ドルミカム®注射液の添付文書における薬物相互作用に関する記載（2）

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
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 麻薬性鎮痛剤等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）	鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある。	相加的に中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）を増強する可能性がある。
CYP3A4 を阻害する薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシン ホスネツピタント塩化物塩酸塩 カロテグラストメチル等	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
抗悪性腫瘍剤 ビノレルビン酒石酸塩 パクリタキセル等	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	本剤がチトクローム P450 を阻害し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇することが考えられている。
プロポフォール	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下することがある。	相互に作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用）を増強させる。また、CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
CYP3A4 を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン エンザルタミド ダブラフェニブ ミトタン アメナメビル ロルラチニブ等	本剤の作用を減弱させることがある。	CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進される。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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、本剤と同一有効成分であるドルミカム®注射液の添付文書における妊婦、授乳婦への投与に関する記載を表 2.7.4.5.4- 1 に示した。小児における麻酔前投薬として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　ドルミカム®注射液の添付文書における妊婦、授乳婦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 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。妊娠中の投与に関し、次のような報告がある。 （1） 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。 （2） 妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。 （3） 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。 9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が認められている。

2.7.4.5.5 過量投与

MR19A13A-1 試験及び MR19A13A-2 試験では、治験実施計画書で規定された最大用量である 20 mg を超える過量投与はなかった。

NR15323 試験の Arm I では、ミダゾラムシロップ 0.25 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg が投与された。治験実施計画書で規定された最大用量は 40 mg であり、0.5 mg/kg 群で体重 40 kg 超の被験者及び 1.0 mg/kg 群で体重 20 kg 超の被験者においては、国内試験における最大用量（20 mg）を超える用量が投与された。副作用の発現割合は 0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群においてそれぞれ 17.9%（5/28 例）、29.2%（7/24 例）及び 36.4%（12/33 例）であり（表 2.7.6.2.2.5-3）、最大用量が 40mg である NR15323 試験においては用量に依存して副作用発現割合が増加する傾向が認められたが、重篤な副作用は報告されていない。

NR15345 試験では、1.0 mg/kg 群の 4 例に治験実施計画書で規定された最大用量である 20 mg を超える用量が投与された。投与量は、2 歳以上 6 歳未満の 1 例が 21.4 mg、6 歳以上 16 歳未満の 3 例が 30.0 mg、42.0 mg、43.2 mg であった（5.3.5.1-2 5.1 項）。このうち有害事象が認められたのは 1 例であり、30.0 mg が投与された [redacted] 歳女児（体重 30 kg）に鎮静合併症（軽度、治験薬とおそらく関連あり）が認められた（2.7.6.4.2.4.1）。

なお、本剤と同一有効成分であるドルミカム®注射液の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。小児における麻酔前投薬としての使用時においても、過量投与時の症状や処置は同様であるため、注射液と同様の注意喚起が必要と考えられる。

表 2.7.4.5.5- 1　ドルミカム®注射液の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 過量投与により、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等が起こる可能性がある。 13.2 処置 本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）の投与を考慮すること。なお、フルマゼニルの作用持続時間は本剤よりも短く、鎮静等の本剤の作用が再度あらわれるおそれがある。また、投与された薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静作用が変化、遅延するおそれがある。

2.7.4.5.6 薬物乱用

依存性に関する検討は行っていない。

なお、本剤と同一有効成分であるドルミカム®注射液の添付文書では、ミダゾラムの依存性について重大な副作用として注意喚起されているが（表 2.7.4.5.6- 1）、本剤は使用法として連用及び投与量の急激な減少ないし中止は想定されない。

表 2.7.4.5.6- 1　ドルミカム®注射液の添付文書における依存性に関する記載

11.1 重大な副作用 11.1.1 依存性（頻度不明） 連用により、薬物依存を生じることがある。投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する情報は得られていない。

なお、本剤と同一有効成分であるドルミカム®注射液の添付文書において、重大な副作用である依存性の項において、離脱症状があらわれる可能性について記載されている（表 2.7.4.5.6-1）。

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

国内試験（MR19A13A-1 試験及び MR19A13A-2 試験）、海外試験（NR15323 試験及び NR15345 試験）のいずれにおいても、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。

なお、本剤と同一有効成分であるドルミカム®注射液の添付文書において、重要な基本的注意として自動車運転及び機械操作に対する注意喚起が既に行われており、小児における麻酔前投薬としての使用時においても、注射液と同様の注意喚起が必要と考えられる。

表 2.7.4.5.8- 1　ドルミカム®注射液の添付文書における自動車運転及び機械操作に関する記載

8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1.3 手術・処置後は全身状態に注意し、基本的運動・平衡機能の回復等に基づき帰宅可能と判断できるまで患者を管理下に置くこと。また、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事しないよう、患者に注意すること。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は市販されていない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7- 1　程度別の有害事象（MR19A13A-1 試験）

投与群	0.5 mg/kg (N=15)	
	n (%)	Event
全体	3 (20.0)	6
軽度	2 (13.3)	5
中等度	1 (6.7)	1
高度	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (6.7)	1
軽度	1 (6.7)	1
中等度	0	0
高度	0	0
貧血	1 (6.7)	1
軽度	1 (6.7)	1
中等度	0	0
高度	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	1
軽度	0	0
中等度	1 (6.7)	1
高度	0	0
喉頭痙攣	1 (6.7)	1
軽度	0	0
中等度	1 (6.7)	1
高度	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7)	1
軽度	1 (6.7)	1
中等度	0	0
高度	0	0
発疹	1 (6.7)	1
軽度	1 (6.7)	1
中等度	0	0
高度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	1
軽度	1 (6.7)	1
中等度	0	0
高度	0	0
発熱	1 (6.7)	1
軽度	1 (6.7)	1
中等度	0	0
高度	0	0

表 2.7.4.7- 1　程度別の有害事象（MR19A13A-1 試験）（続き）

投与群	0.5 mg/kg (N=15)	
	n (%)	Event
臨床検査	1 (6.7)	2
軽度	1 (6.7)	2
中等度	0	0
高度	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (6.7)	1
軽度	1 (6.7)	1
中等度	0	0
高度	0	0
好中球百分率増加	1 (6.7)	1
軽度	1 (6.7)	1
中等度	0	0
高度	0	0

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.2.3.1.1.J)

表 2.7.4.7- 2　程度別の有害事象（MR19A13A-2 試験）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=72)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
全体	0	0	5 (20.8)	5	1 (3.8)	1	6 (8.3)	6
軽度	0	0	4 (16.7)	4	1 (3.8)	1	5 (6.9)	5
中等度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (2.8)	2
軽度	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (2.8)	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
軽度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
軽度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 2　程度別の有害事象（MR19A13A-2 試験）（続き）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=72)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
軽度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
軽度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (2.8)	2
軽度	0	0	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (2.8)	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (2.8)	2
軽度	0	0	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (2.8)	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2.3.1.1.J)

表 2.7.4.7- 3　程度別の副作用（MR19A13A-2 試験）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=72)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
全体	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (2.8)	2
軽度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
中等度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
軽度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
軽度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2.3.1.2.J)

表 2.7.4.7- 4　程度別の有害事象（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=39)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=87)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
全体	0	0	8 (20.5)	11	1 (3.8)	1	9 (10.3)	12
軽度	0	0	6 (15.4)	9	1 (3.8)	1	7 (8.0)	10
中等度	0	0	2 (5.1)	2	0	0	2 (2.3)	2
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 4　程度別の有害事象（国内試験統合）（続き）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=39)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=87)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
代謝および栄養障害	0	0	2 (5.1)	2	0	0	2 (2.3)	2
軽度	0	0	2 (5.1)	2	0	0	2 (2.3)	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (5.1)	2	0	0	2 (2.3)	2
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭痙攣	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 4　程度別の有害事象（国内試験統合）（続き）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=39)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=87)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
発熱	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	2 (5.1)	3	1 (3.8)	1	3 (3.4)	4
軽度	0	0	2 (5.1)	3	1 (3.8)	1	3 (3.4)	4
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	1 (2.6)	1	1 (3.8)	1	2 (2.3)	2
軽度	0	0	1 (2.6)	1	1 (3.8)	1	2 (2.3)	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球百分率増加	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.2.3.1.J)

表 2.7.4.7- 5　程度別の副作用（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=39)		1.0 mg/kg (N=26)		Total (N=87)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
全体	0	0	2 (5.1)	2	0	0	2 (2.3)	2
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.1)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.2.3.2.J)

表 2.7.4.7- 6　臨床検査値（血液学的検査）の記述統計量（MR19A13A-1 試験）

	治験薬投与前	治験薬投与後
投与群	0.5 mg/kg (N=15)	0.5 mg/kg (N=15)
赤血球数 [10^6/uL]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	4.725 (0.460)	4.036 (0.350)
中央値	4.700	4.140
最小, 最大	4.27, 6.02	3.27, 4.44
白血球数 [/uL]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	8576.0 (2049.8)	11102.1 (3824.2)
中央値	8300.0	10380.0
最小, 最大	4220, 11700	7200, 22400

表 2.7.4.7- 6　臨床検査値（血液学的検査）の記述統計量（MR19A13A-1 試験）（続き）

	治験薬投与前	治験薬投与後
投与群	0.5 mg/kg (N=15)	0.5 mg/kg (N=15)
ヘマトクリット値 [%]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	38.13 (2.58)	32.67 (2.79)
中央値	38.20	33.75
最小, 最大	34.7, 44.5	28.6, 37.5
ヘモグロビン [g/dL]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	12.55 (1.02)	10.85 (1.06)
中央値	12.50	11.05
最小, 最大	11.2, 14.8	9.1, 12.2
血小板数 [10^4/uL]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	30.61 (8.01)	27.81 (10.08)
中央値	31.00	25.80
最小, 最大	18.9, 45.8	14.5, 45.2
好中球/白血球分画 [%]		
n	14	14
平均値 (標準偏差)	37.13 (13.38)	61.35 (11.78)
中央値	38.30	59.85
最小, 最大	13.8, 58.4	43.4, 86.1
好酸球/白血球分画 [%]		
n	14	14
平均値 (標準偏差)	2.54 (1.82)	0.69 (0.73)
中央値	1.70	0.45
最小, 最大	0.5, 7.0	0.1, 2.4
好塩基球/白血球分画 [%]		
n	14	14
平均値 (標準偏差)	0.46 (0.24)	0.34 (0.26)
中央値	0.45	0.30
最小, 最大	0.1, 0.9	0.1, 1.1
リンパ球/白血球分画 [%]		
n	14	14
平均値 (標準偏差)	54.01 (12.17)	31.66 (11.07)
中央値	52.70	33.15
最小, 最大	32.8, 71.9	9.1, 49.6
単球/白血球分画 [%]		
n	14	14
平均値 (標準偏差)	5.66 (1.59)	5.81 (1.60)
中央値	5.55	5.70
最小, 最大	3.0, 8.8	3.6, 9.0

(Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.3.1.1)

表 2.7.4.7- 7　臨床検査値（血液生化学的検査）の記述統計量（MR19A13A-1 試験）

	治験薬投与前	治験薬投与後
投与群	0.5 mg/kg (N=15)	0.5 mg/kg (N=15)
グルコース [mg/dL]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	96.8 (15.3)	119.9 (40.5)
中央値	92.0	115.5
最小, 最大	77, 134	88, 242
総蛋白 [g/dL]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	7.03 (0.50)	5.94 (0.74)
中央値	7.10	5.80
最小, 最大	6.4, 8.2	4.8, 7.1
アルブミン [g/dL]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	4.47 (0.39)	3.79 (0.29)
中央値	4.50	3.70
最小, 最大	3.7, 5.0	3.4, 4.4
クレアチニン [mg/dL]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	0.294 (0.081)	0.323 (0.104)
中央値	0.280	0.305
最小, 最大	0.18, 0.48	0.21, 0.63
血中尿素窒素 [mg/dL]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	11.81 (4.23)	9.91 (2.32)
中央値	10.90	9.65
最小, 最大	5.1, 21.1	7.3, 15.0
総ビリルビン [mg/dL]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	0.443 (0.145)	0.536 (0.158)
中央値	0.490	0.500
最小, 最大	0.25, 0.80	0.29, 0.80
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [U/L]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	34.4 (11.4)	30.3 (6.1)
中央値	31.0	31.0
最小, 最大	18, 55	18, 40

表 2.7.4.7- 7　臨床検査値（血液生化学的検査）の記述統計量（MR19A13A-1 試験）（続き）

	治験薬投与前	治験薬投与後
投与群	0.5 mg/kg (N=15)	0.5 mg/kg (N=15)
アラニンアミノトランスフェラーゼ [U/L]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	17.9 (9.8)	14.8 (7.4)
中央値	14.0	13.5
最小, 最大	8, 46	4, 36
ガンマグルタミルトランスペプチターゼ [U/L]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	10.1 (2.7)	8.6 (1.9)
中央値	10.0	8.5
最小, 最大	5, 15	5, 12
アルカリフォスファターゼ [U/L]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	292.8 (153.8)	220.6 (72.2)
中央値	267.0	218.0
最小, 最大	117, 748	107, 361
乳酸脱水素酵素 [U/L]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	267.4 (58.3)	225.6 (48.6)
中央値	276.0	215.5
最小, 最大	175, 381	147, 337
ナトリウム [mEq/L]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	138.5 (1.6)	138.6 (1.6)
中央値	138.0	138.0
最小, 最大	135, 141	137, 142
カリウム [mEq/L]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	4.29 (0.38)	3.94 (0.38)
中央値	4.40	3.80
最小, 最大	3.4, 4.8	3.5, 5.0
カルシウム [mg/dL]		
n	15	14
平均値 (標準偏差)	9.82 (0.39)	9.29 (0.31)
中央値	9.90	9.30
最小, 最大	9.1, 10.4	8.7, 9.7

(Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.3.2.1)

表 2.7.4.7- 8　臨床検査値（血液学的検査）のシフトテーブル（MR19A13A-1 試験）

投与群		0.5 mg/kg (N=15) n (%)	
<治験薬投与前>	Low	Normal	High
<治験薬投与後>			
赤血球数 [10^6/uL]			
n	14	14	14
Low	0	7 (50.0)	0
Normal	0	7 (50.0)	0
High	0	0	0
白血球数 [/uL]			
n	14	14	14
Low	0	0	0
Normal	0	9 (64.3)	0
High	0	3 (21.4)	2 (14.3)
ヘマトクリット値 [%]			
n	14	14	14
Low	2 (14.3)	8 (57.1)	0
Normal	0	4 (28.6)	0
High	0	0	0
ヘモグロビン [g/dL]			
n	14	14	14
Low	4 (28.6)	5 (35.7)	0
Normal	0	5 (35.7)	0
High	0	0	0
血小板数 [10^4/uL]			
n	14	14	14
Low	0	1 (7.1)	0
Normal	0	13 (92.9)	0
High	0	0	0
好中球/白血球分画 [%]			
n	13	13	13
Low	0	0	0
Normal	3 (23.1)	3 (23.1)	0
High	0	7 (53.8)	0
好酸球/白血球分画 [%]			
n	13	13	13
Low	0	0	0
Normal	0	11 (84.6)	2 (15.4)
High	0	0	0
好塩基球/白血球分画 [%]			
n	13	13	13
Low	0	0	0
Normal	0	13 (100)	0
High	0	0	0

表 2.7.4.7- 8　臨床検査値（血液学的検査）のシフトテーブル（MR19A13A-1 試験）（続き）

投与群		0.5 mg/kg (N=15) n (%)	
<治験薬投与前>	Low	Normal	High
リンパ球/白血球分画 [%]			
n	13	13	13
Low	0	1 (7.7)	0
Normal	0	3 (23.1)	9 (69.2)
High	0	0	0
単球/白血球分画 [%]			
n	13	13	13
Low	0	0	0
Normal	0	8 (61.5)	1 (7.7)
High	0	0	4 (30.8)

(Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.3.1.3)

表 2.7.4.7- 9　臨床検査値（血液生化学的検査）のシフトテーブル（MR19A13A-1 試験）

投与群		0.5 mg/kg (N=15) n (%)	
<治験薬投与前>	Low	Normal	High
<治験薬投与後>			
グルコース [mg/dL]			
n	14	14	14
Low	0	0	0
Normal	0	4 (28.6)	2 (14.3)
High	0	7 (50.0)	1 (7.1)
総蛋白 [g/dL]			
n	14	14	14
Low	2 (14.3)	6 (42.9)	0
Normal	0	5 (35.7)	1 (7.1)
High	0	0	0
アルブミン [g/dL]			
n	14	14	14
Low	3 (21.4)	3 (21.4)	0
Normal	0	5 (35.7)	3 (21.4)
High	0	0	0
クレアチニン [mg/dL]			
n	14	14	14
Low	3 (21.4)	0	0
Normal	1 (7.1)	9 (64.3)	0
High	0	1 (7.1)	0

表 2.7.4.7- 9　臨床検査値（血液生化学的検査）のシフトテーブル（MR19A13A-1 試験）

（続き）

投与群		0.5 mg/kg (N=15) n (%)	
<治験薬投与前>	Low	Normal	High
血中尿素窒素 [mg/dL]			
n	14	14	14
Low	0	0	0
Normal	1 (7.1)	13 (92.9)	0
High	0	0	0
総ビリルビン [mg/dL]			
n	14	14	14
Low	0	0	0
Normal	0	14 (100)	0
High	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [U/L]			
n	14	14	14
Low	1 (7.1)	0	0
Normal	1 (7.1)	7 (50.0)	2 (14.3)
High	0	1 (7.1)	2 (14.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ [U/L]			
n	14	14	14
Low	1 (7.1)	1 (7.1)	0
Normal	0	11 (78.6)	1 (7.1)
High	0	0	0
ガンマグルタミルトランスペプチターゼ [U/L]			
n	14	14	14
Low	3 (21.4)	1 (7.1)	0
Normal	1 (7.1)	9 (64.3)	0
High	0	0	0
アルカリフォスファターゼ [U/L]			
n	14	14	14
Low	2 (14.3)	0	0
Normal	1 (7.1)	7 (50.0)	1 (7.1)
High	0	0	3 (21.4)
乳酸脱水素酵素 [U/L]			
n	14	14	14
Low	0	2 (14.3)	0
Normal	0	9 (64.3)	1 (7.1)
High	0	0	2 (14.3)

表 2.7.4.7- 9　臨床検査値（血液生化学的検査）のシフトテーブル（MR19A13A-1 試験）

（続き）

投与群		0.5 mg/kg (N=15) n (%)	
<治験薬投与前>	Low	Normal	High
ナトリウム [mEq/L]			
n	14	14	14
Low	0	4 (28.6)	0
Normal	1 (7.1)	9 (64.3)	0
High	0	0	0
カリウム [mEq/L]			
n	14	14	14
Low	0	1 (7.1)	0
Normal	1 (7.1)	11 (78.6)	0
High	0	1 (7.1)	0
カルシウム [mg/dL]			
n	14	14	14
Low	0	0	0
Normal	0	12 (85.7)	2 (14.3)
High	0	0	0

(Source: 5.3.3.2-1 Table 14.3.3.2.3)

表 2.7.4.7- 10　臨床検査値（血液学的検査）の記述統計量（MR19A13A-2 試験）

	治験薬投与前				治験薬投与後			
投与群	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=24)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=72)	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=24)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=72)
赤血球数 [10^6/uL]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	4.660 (0.266)	4.748 (0.294)	4.725 (0.337)	4.713 (0.300)	3.963 (0.321)	4.074 (0.346)	4.039 (0.458)	4.028 (0.381)
中央値	4.600	4.750	4.690	4.685	3.935	3.995	4.005	3.980
最小, 最大	4.21, 5.33	4.25, 5.65	4.10, 5.48	4.10, 5.65	3.40, 4.69	3.59, 4.87	3.21, 5.16	3.21, 5.16
白血球数 [/uL]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	7700.9 (2462.4)	8468.3 (2291.0)	8335.4 (2329.2)	8185.8 (2347.8)	5862.7 (1791.7)	6287.9 (2072.8)	6449.2 (2230.8)	6216.3 (2038.1)
中央値	7335.0	8105.0	7535.0	7785.0	5800.0	5905.0	5825.0	5855.0
最小, 最大	3670, 14920	4810, 14130	5490, 12920	3670, 14920	3220, 10800	2800, 10940	3100, 11200	2800, 11200
ヘマトクリット値 [%]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	38.32 (1.93)	38.10 (1.95)	37.77 (2.62)	38.05 (2.19)	32.53 (2.81)	32.48 (2.19)	32.40 (3.15)	32.47 (2.72)
中央値	38.25	37.95	37.90	37.95	32.20	32.70	31.50	32.20
最小, 最大	35.2, 42.0	35.4, 44.1	32.3, 42.8	32.3, 44.1	27.9, 39.1	28.5, 36.8	27.8, 38.6	27.8, 39.1
ヘモグロビン [g/dL]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	12.77 (0.60)	12.60 (0.58)	12.66 (0.99)	12.68 (0.75)	10.90 (1.00)	10.85 (0.78)	10.87 (1.13)	10.87 (0.97)
中央値	12.60	12.50	12.90	12.60	10.85	10.80	11.00	10.85
最小, 最大	12.0, 14.4	11.6, 14.1	10.3, 14.5	10.3, 14.5	9.2, 12.8	9.3, 12.3	8.9, 13.2	8.9, 13.2
血小板数 [10^4/uL]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	33.61 (7.13)	33.77 (9.67)	33.63 (8.25)	33.67 (8.32)	27.67 (4.68)	28.20 (6.59)	28.11 (7.24)	28.01 (6.25)
中央値	34.60	32.00	31.05	32.60	27.55	26.15	27.15	27.10
最小, 最大	19.6, 49.0	23.2, 71.8	19.4, 56.9	19.4, 71.8	20.2, 40.3	20.5, 48.3	17.4, 44.5	17.4, 48.3

表 2.7.4.7- 10　臨床検査値（血液学的検査）の記述統計量（MR19A13A-2 試験）（続き）

	治験薬投与前				治験薬投与後			
投与群	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=24)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=72)	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=24)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=72)
好中球/白血球分画 [%]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	42.74 (11.24)	40.46 (15.13)	42.08 (16.59)	41.74 (14.47)	47.75 (9.92)	49.38 (15.49)	48.46 (17.91)	48.55 (14.84)
中央値	42.70	43.45	44.50	43.85	48.00	48.75	49.00	48.00
最小, 最大	23.3, 69.3	13.5, 64.0	14.3, 70.2	13.5, 70.2	31.0, 66.4	25.6, 83.1	17.0, 87.1	17.0, 87.1
好酸球/白血球分画 [%]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	2.53 (2.21)	3.57 (3.09)	2.89 (3.08)	3.01 (2.84)	1.76 (0.95)	2.93 (2.66)	2.81 (3.63)	2.53 (2.74)
中央値	1.95	2.30	2.15	2.10	1.55	1.75	1.95	1.75
最小, 最大	0.3, 8.4	0.3, 12.2	0.3, 15.8	0.3, 15.8	0.5, 4.2	0.0, 10.0	0.0, 17.4	0.0, 17.4
好塩基球/白血球分画 [%]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	0.50 (0.33)	0.41 (0.20)	0.41 (0.23)	0.44 (0.26)	0.60 (0.44)	0.40 (0.38)	0.45 (0.25)	0.48 (0.36)
中央値	0.50	0.40	0.30	0.40	0.50	0.30	0.45	0.40
最小, 最大	0.0, 1.1	0.1, 0.9	0.0, 1.1	0.0, 1.1	0.0, 2.0	0.1, 2.0	0.0, 0.9	0.0, 2.0
リンパ球/白血球分画 [%]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	48.46 (10.59)	49.96 (16.45)	49.17 (15.75)	49.22 (14.44)	44.39 (9.48)	43.08 (15.68)	42.90 (17.04)	43.41 (14.45)
中央値	45.30	43.30	46.50	45.90	43.90	41.20	40.80	42.85
最小, 最大	24.9, 64.6	25.9, 80.3	23.8, 77.2	23.8, 80.3	23.7, 63.0	14.4, 67.2	10.6, 73.0	10.6, 73.0
単球/白血球分画 [%]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	5.73 (1.80)	5.60 (1.94)	5.45 (1.51)	5.58 (1.73)	5.50 (1.68)	4.21 (1.40)	5.40 (1.85)	5.03 (1.74)
中央値	5.10	5.15	5.60	5.30	5.30	4.10	5.40	5.10
最小, 最大	3.0, 10.0	3.6, 12.4	2.1, 8.3	2.1, 12.4	3.0, 9.0	2.3, 7.3	1.8, 10.6	1.8, 10.6

(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.3.1.1)

表 2.7.4.7- 11　臨床検査値（血液生化学的検査）の記述統計量（MR19A13A-2 試験）

	治験薬投与前				治験薬投与後			
投与群	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=24)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=72)	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=24)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=72)
グルコース [mg/dL]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	94.9 (12.5)	95.7 (21.4)	94.7 (10.0)	95.1 (15.2)	89.8 (12.7)	89.6 (16.8)	88.2 (15.8)	89.1 (15.1)
中央値	95.0	92.5	94.5	94.0	88.0	89.0	90.5	89.0
最小, 最大	70, 135	65, 183	75, 126	65, 183	69, 112	47, 117	64, 118	47, 118
総蛋白 [g/dL]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	6.877 (0.427)	7.015 (0.478)	6.883 (0.417)	6.925 (0.440)	5.735 (0.476)	5.801 (0.532)	5.728 (0.414)	5.754 (0.469)
中央値	6.900	7.050	6.890	6.900	5.650	5.900	5.700	5.700
最小, 最大	5.80, 7.80	6.20, 7.80	6.30, 8.20	5.80, 8.20	5.00, 6.60	4.70, 6.70	4.70, 6.60	4.70, 6.70
アルブミン [g/dL]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	4.485 (0.279)	4.488 (0.282)	4.389 (0.245)	4.451 (0.269)	3.729 (0.275)	3.713 (0.202)	3.688 (0.279)	3.709 (0.252)
中央値	4.500	4.395	4.400	4.435	3.750	3.700	3.765	3.700
最小, 最大	3.97, 5.00	4.20, 5.20	3.90, 4.90	3.90, 5.20	3.10, 4.30	3.20, 4.00	2.90, 4.10	2.90, 4.30
クレアチニン [mg/dL]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	0.333 (0.091)	0.313 (0.071)	0.302 (0.100)	0.315 (0.088)	0.333 (0.099)	0.326 (0.093)	0.307 (0.125)	0.321 (0.107)
中央値	0.340	0.315	0.275	0.310	0.320	0.300	0.280	0.300
最小, 最大	0.18, 0.52	0.15, 0.48	0.18, 0.65	0.15, 0.65	0.19, 0.52	0.18, 0.56	0.15, 0.81	0.15, 0.81
血中尿素窒素 [mg/dL]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	11.84 (3.73)	12.28 (2.98)	12.25 (3.40)	12.13 (3.33)	11.55 (2.89)	11.52 (4.01)	11.13 (2.87)	11.39 (3.26)
中央値	11.35	13.15	12.00	11.95	11.00	10.85	11.20	11.00
最小, 最大	5.6, 22.5	7.5, 16.6	5.0, 17.8	5.0, 22.5	7.1, 19.0	4.4, 23.0	5.0, 16.0	4.4, 23.0

表 2.7.4.7- 11　臨床検査値（血液生化学的検査）の記述統計量（MR19A13A-2 試験）（続き）

	治験薬投与前				治験薬投与後			
投与群	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=24)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=72)	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=24)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=72)
総ビリルビン [mg/dL]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	0.530 (0.314)	0.454 (0.163)	0.462 (0.160)	0.480 (0.219)	0.557 (0.313)	0.475 (0.209)	0.495 (0.235)	0.507 (0.253)
中央値	0.500	0.400	0.405	0.400	0.500	0.415	0.400	0.465
最小, 最大	0.13, 1.30	0.20, 0.80	0.20, 0.90	0.13, 1.30	0.15, 1.40	0.14, 1.00	0.26, 1.20	0.14, 1.40
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [U/L]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	34.7 (15.8)	34.8 (9.3)	33.2 (10.2)	34.2 (11.8)	26.3 (6.9)	28.0 (5.9)	28.8 (8.1)	27.8 (7.0)
中央値	30.5	32.0	30.5	31.0	25.0	27.0	26.0	26.0
最小, 最大	19, 92	21, 59	16, 58	16, 92	16, 44	18, 40	20, 52	16, 52
アラニンアミノトランスフェラーゼ [U/L]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	16.7 (11.2)	18.4 (7.4)	16.5 (8.1)	17.2 (8.9)	11.9 (3.6)	14.8 (5.6)	13.6 (5.9)	13.5 (5.2)
中央値	15.0	15.5	14.5	15.0	11.0	13.0	12.0	12.0
最小, 最大	9, 64	10, 36	7, 42	7, 64	7, 19	8, 29	7, 34	7, 34
ガンマグルタミルトランスペプチターゼ [U/L]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	11.5 (2.0)	12.0 (4.2)	11.3 (3.8)	11.6 (3.5)	9.1 (2.4)	9.7 (4.1)	9.9 (3.8)	9.6 (3.5)
中央値	11.0	11.5	11.0	11.0	8.5	9.0	9.0	9.0
最小, 最大	8, 16	8, 29	8, 28	8, 29	6, 15	7, 27	6, 25	6, 27

表 2.7.4.7- 11　臨床検査値（血液生化学的検査）の記述統計量（MR19A13A-2 試験）（続き）

	治験薬投与前				治験薬投与後			
投与群	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=24)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=72)	0.25 mg/kg (N=22)	0.5 mg/kg (N=24)	1.0 mg/kg (N=26)	Total (N=72)
アルカリフォスファターゼ [U/L]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	253.5 (69.5)	292.5 (67.2)	275.0 (62.0)	274.3 (67.0)	213.4 (50.0)	247.4 (64.5)	238.0 (56.2)	233.6 (58.3)
中央値	242.0	299.5	270.0	256.5	202.0	253.5	243.0	231.0
最小, 最大	175, 486	176, 410	188, 407	175, 486	143, 375	123, 363	155, 360	123, 375
乳酸脱水素酵素 [U/L]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	266.4 (61.5)	274.6 (48.1)	269.8 (60.5)	270.4 (56.3)	213.6 (40.0)	217.6 (33.5)	228.3 (44.3)	220.3 (39.6)
中央値	252.5	266.0	255.0	258.5	204.0	224.0	216.5	219.5
最小, 最大	181, 432	180, 357	192, 415	180, 432	148, 302	147, 287	156, 359	147, 359
ナトリウム [mEq/L]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	139.0 (1.2)	139.0 (2.0)	139.3 (1.1)	139.1 (1.4)	138.8 (1.3)	138.5 (2.1)	138.8 (2.2)	138.7 (1.9)
中央値	139.0	139.0	139.0	139.0	139.0	138.0	139.0	139.0
最小, 最大	137, 141	133, 143	137, 141	133, 143	136, 140	134, 142	133, 143	133, 143
カリウム [mEq/L]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	4.27 (0.32)	4.25 (0.42)	4.35 (0.39)	4.29 (0.38)	4.05 (0.29)	4.20 (0.57)	4.08 (0.40)	4.11 (0.44)
中央値	4.20	4.20	4.25	4.20	4.00	4.00	4.05	4.00
最小, 最大	3.6, 4.8	3.6, 5.3	3.5, 5.4	3.5, 5.4	3.6, 4.8	3.6, 6.3	3.2, 5.1	3.2, 6.3
カルシウム [mg/dL]								
n	22	24	26	72	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	9.90 (0.33)	9.85 (0.43)	9.93 (0.42)	9.89 (0.39)	9.14 (0.29)	9.16 (0.13)	9.18 (0.34)	9.16 (0.27)
中央値	9.85	9.80	9.80	9.80	9.20	9.10	9.15	9.15
最小, 最大	9.4, 10.7	9.2, 10.9	9.3, 10.9	9.2, 10.9	8.4, 9.6	9.0, 9.4	8.3, 9.7	8.3, 9.7

(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.3.2.1)

表 2.7.4.7- 12　臨床検査値（血液学的検査）のシフトテーブル（MR19A13A-2 試験）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)			0.5 mg/kg (N=24) n (%)			1.0 mg/kg (N=26) n (%)		
<治験薬投与前>	Low	Normal	High	Low	Normal	High	Low	Normal	High
<治験薬投与後>									
赤血球数 [10^6/uL]									
Low	0	12 (54.5)	0	0	12 (50.0)	0	0	15 (57.7)	0
Normal	0	10 (45.5)	0	0	11 (45.8)	1 (4.2)	0	10 (38.5)	1 (3.8)
High	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数 [/uL]									
Low	1 (4.5)	2 (9.1)	0	0	2 (8.3)	0	0	3 (11.5)	1 (3.8)
Normal	0	17 (77.3)	2 (9.1)	0	21 (87.5)	1 (4.2)	0	18 (69.2)	2 (7.7)
High	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)
ヘマトクリット値 [%]									
Low	1 (4.5)	13 (59.1)	0	0	17 (70.8)	1 (4.2)	4 (15.4)	15 (57.7)	0
Normal	0	8 (36.4)	0	0	6 (25.0)	0	0	7 (26.9)	0
High	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン [g/dL]									
Low	1 (4.5)	13 (59.1)	0	3 (12.5)	15 (62.5)	0	5 (19.2)	14 (53.8)	0
Normal	0	8 (36.4)	0	0	6 (25.0)	0	0	6 (23.1)	1 (3.8)
High	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数 [10^4/uL]									
Low	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	2 (7.7)	0
Normal	0	20 (90.9)	2 (9.1)	0	21 (87.5)	3 (12.5)	0	18 (69.2)	3 (11.5)
High	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.7)

表 2.7.4.7- 12　臨床検査値（血液学的検査）のシフトテーブル（MR19A13A-2 試験）（続き）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)			0.5 mg/kg (N=24) n (%)			1.0 mg/kg (N=26) n (%)		
<治験薬投与前>	Low	Normal	High	Low	Normal	High	Low	Normal	High
好中球/白血球分画 [%]									
Low	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (3.8)	0	0
Normal	2 (9.1)	8 (36.4)	3 (13.6)	0	15 (62.5)	2 (8.3)	2 (7.7)	11 (42.3)	3 (11.5)
High	0	5 (22.7)	4 (18.2)	0	3 (12.5)	3 (12.5)	0	5 (19.2)	4 (15.4)
好酸球/白血球分画 [%]									
Low	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
Normal	0	17 (77.3)	3 (13.6)	0	13 (54.2)	2 (8.3)	1 (3.8)	20 (76.9)	1 (3.8)
High	0	0	2 (9.1)	0	2 (8.3)	6 (25.0)	0	0	4 (15.4)
好塩基球/白血球分画 [%]									
Low	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal	0	22 (100)	0	0	24 (100)	0	0	26 (100)	0
High	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球/白血球分画 [%]									
Low	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0
Normal	1 (4.5)	9 (40.9)	6 (27.3)	0	8 (33.3)	6 (25.0)	1 (3.8)	10 (38.5)	7 (26.9)
High	0	2 (9.1)	4 (18.2)	0	4 (16.7)	6 (25.0)	0	2 (7.7)	5 (19.2)
単球/白血球分画 [%]									
Low	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (7.7)	0
Normal	1 (4.5)	10 (45.5)	3 (13.6)	0	12 (50.0)	5 (20.8)	0	14 (53.8)	0
High	0	2 (9.1)	6 (27.3)	0	2 (8.3)	4 (16.7)	0	1 (3.8)	9 (34.6)

(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.3.1.3.1)

表 2.7.4.7- 13　臨床検査値（血液生化学的検査）のシフトテーブル（MR19A13A-2 試験）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)			0.5 mg/kg (N=24) n (%)			1.0 mg/kg (N=26) n (%)		
<治験薬投与前>	Low	Normal	High	Low	Normal	High	Low	Normal	High
<治験薬投与後>									
グルコース [mg/dL]									
Low	0	2 (9.1)	0	0	2 (8.3)	0	0	3 (11.5)	1 (3.8)
Normal	1 (4.5)	16 (72.7)	2 (9.1)	1 (4.2)	15 (62.5)	3 (12.5)	0	18 (69.2)	1 (3.8)
High	0	1 (4.5)	0	0	3 (12.5)	0	0	3 (11.5)	0
総蛋白 [g/dL]									
Low	1 (4.5)	15 (68.2)	0	1 (4.2)	14 (58.3)	0	3 (11.5)	17 (65.4)	0
Normal	0	6 (27.3)	0	0	8 (33.3)	1 (4.2)	0	5 (19.2)	1 (3.8)
High	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アルブミン [g/dL]									
Low	0	8 (36.4)	0	0	9 (37.5)	1 (4.2)	2 (7.7)	15 (57.7)	0
Normal	0	12 (54.5)	2 (9.1)	0	11 (45.8)	3 (12.5)	0	8 (30.8)	1 (3.8)
High	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クレアチニン [mg/dL]									
Low	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0	1 (4.2)	0	4 (15.4)	2 (7.7)	0
Normal	0	18 (81.8)	0	0	20 (83.3)	0	0	19 (73.1)	0
High	0	1 (4.5)	0	0	3 (12.5)	0	0	1 (3.8)	0
血中尿素窒素 [mg/dL]									
Low	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	2 (7.7)	0
Normal	0	21 (95.5)	1 (4.5)	0	22 (91.7)	0	0	24 (92.3)	0
High	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
総ビリルビン [mg/dL]									
Low	3 (13.6)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0
Normal	2 (9.1)	13 (59.1)	1 (4.5)	0	21 (87.5)	0	2 (7.7)	20 (76.9)	0
High	0	1 (4.5)	2 (9.1)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	2 (7.7)	0

表 2.7.4.7- 13　臨床検査値（血液生化学的検査）のシフトテーブル（MR19A13A-2 試験）（続き）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)			0.5 mg/kg (N=24) n (%)			1.0 mg/kg (N=26) n (%)		
<治験薬投与前>	Low	Normal	High	Low	Normal	High	Low	Normal	High
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [U/L]									
Low	1 (4.5)	4 (18.2)	0	0	3 (12.5)	0	2 (7.7)	2 (7.7)	0
Normal	0	12 (54.5)	3 (13.6)	0	21 (87.5)	0	0	18 (69.2)	2 (7.7)
High	0	0	2 (9.1)	0	0	0	0	0	2 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ [U/L]									
Low	0	3 (13.6)	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
Normal	0	18 (81.8)	1 (4.5)	0	23 (95.8)	1 (4.2)	0	23 (88.5)	1 (3.8)
High	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
ガンマグルタミルトランスペプチターゼ [U/L]									
Low	2 (9.1)	2 (9.1)	0	5 (20.8)	0	0	5 (19.2)	1 (3.8)	0
Normal	0	18 (81.8)	0	0	18 (75.0)	0	0	19 (73.1)	0
High	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (3.8)
アルカリフォスファターゼ (IFCC) [U/L]									
Low	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0	2 (8.3)	0	3 (11.5)	0	0
Normal	0	17 (77.3)	0	0	22 (91.7)	0	0	19 (73.1)	0
High	0	0	2 (9.1)	0	0	0	0	0	4 (15.4)

表 2.7.4.7- 13　臨床検査値（血液生化学的検査）のシフトテーブル（MR19A13A-2 試験）（続き）

投与群		0.25 mg/kg (N=22) n (%)			0.5 mg/kg (N=24) n (%)			1.0 mg/kg (N=26) n (%)	
<治験薬投与前>	Low	Normal	High	Low	Normal	High	Low	Normal	High
乳酸脱水素酵素 (IFCC) [U/L]									
Low	0	4 (18.2)	0	0	3 (12.5)	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)
Normal	0	14 (63.6)	3 (13.6)	0	17 (70.8)	0	0	17 (65.4)	3 (11.5)
High	0	0	1 (4.5)	0	0	4 (16.7)	0	1 (3.8)	3 (11.5)
ナトリウム [mEq/L]									
Low	0	1 (4.5)	0	0	3 (12.5)	0	0	2 (7.7)	0
Normal	0	21 (95.5)	0	1 (4.2)	20 (83.3)	0	0	24 (92.3)	0
High	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カリウム [mEq/L]									
Low	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.7)	0
Normal	0	22 (100)	0	0	21 (87.5)	2 (8.3)	0	19 (73.1)	3 (11.5)
High	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	2 (7.7)	0
カルシウム [mg/dL]									
Low	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	5 (19.2)	0
Normal	0	20 (90.9)	1 (4.5)	0	21 (87.5)	2 (8.3)	0	18 (69.2)	3 (11.5)
High	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.3.2.3.1)

表 2.7.4.7- 14　性別の有害事象の要約（国内試験統合）

	男性								女性							
投与群	0.25 mg/kg (N=11)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=17)		Total (N=52)		0.25 mg/kg (N=11)		0.5 mg/kg (N=15)		1.0 mg/kg (N=9)		Total (N=35)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
有害事象	0	0	6 (25.0)	6	0	0	6 (11.5)	6	0	0	2 (13.3)	5	1 (11.1)	1	3 (8.6)	6
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (3.8)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.3.1.1)

表 2.7.4.7- 15　性別の有害事象の発現頻度（国内試験統合）

	男性								女性							
投与群	0.25 mg/kg (N=11)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=17)		Total (N=52)		0.25 mg/kg (N=11)		0.5 mg/kg (N=15)		1.0 mg/kg (N=9)		Total (N=35)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
全体	0	0	6 (25.0)	6	0	0	6 (11.5)	6	0	0	2 (13.3)	5	1 (11.1)	1	3 (8.6)	6
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
代謝および栄養障害	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (3.8)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
喉頭痙攣	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 15　性別の有害事象の発現頻度（国内試験統合）（続き）

	男性								女性							
投与群	0.25 mg/kg (N=11)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=17)		Total (N=52)		0.25 mg/kg (N=11)		0.5 mg/kg (N=15)		1.0 mg/kg (N=9)		Total (N=35)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
臨床検査	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	1 (6.7)	2	1 (11.1)	1	2 (5.7)	3
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
酸素飽和度低下	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	0	0	1 (11.1)	1	1 (2.9)	1
好中球百分率増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.3.2.1.1.J)

表 2.7.4.7- 16　性別の副作用の発現頻度（国内試験統合）

	男性								女性							
投与群	0.25 mg/kg (N=11)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=17)		Total (N=52)		0.25 mg/kg (N=11)		0.5 mg/kg (N=15)		1.0 mg/kg (N=9)		Total (N=35)	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
全体	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (3.8)	2	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.3.2.2.1.J)

表 2.7.4.7- 17　年齢別の有害事象の要約（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg		0.5 mg/kg		1.0 mg/kg		Total	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
<6 ヵ月以上 2 歳未満>	(N=5)		(N=11)		(N=7)		(N=23)	
有害事象	0	0	2 (18.2)	5	1 (14.3)	1	3 (13.0)	6
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
<2 歳以上 6 歳未満>	(N=11)		(N=18)		(N=13)		(N=42)	
有害事象	0	0	5 (27.8)	5	0	0	5 (11.9)	5
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (2.4)	1
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
<6 歳以上 16 歳未満>	(N=6)		(N=10)		(N=6)		(N=22)	
有害事象	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.5)	1
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.5)	1
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0

(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.3.1.2)

表 2.7.4.7- 18　年齢別の有害事象の発現頻度（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg		0.5 mg/kg		1.0 mg/kg		Total	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
<6 ヵ月以上 2 歳未満>	(N=5)		(N=11)		(N=7)		(N=23)	
全体	0	0	2 (18.2)	5	1 (14.3)	1	3 (13.0)	6
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (4.3)	1
貧血	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (4.3)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (4.3)	1
発疹	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (4.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (4.3)	1
発熱	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (4.3)	1
臨床検査	0	0	1 (9.1)	2	1 (14.3)	1	2 (8.7)	3
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (4.3)	1
酸素飽和度低下	0	0	0	0	1 (14.3)	1	1 (4.3)	1
好中球百分率増加	0	0	1 (9.1)	1	0	0	1 (4.3)	1
<2 歳以上 6 歳未満>	(N=11)		(N=18)		(N=13)		(N=42)	
全体	0	0	5 (27.8)	5	0	0	5 (11.9)	5
代謝および栄養障害	0	0	2 (11.1)	2	0	0	2 (4.8)	2
高カリウム血症	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (2.4)	1
低血糖	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (2.4)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (11.1)	2	0	0	2 (4.8)	2
咳嗽	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (2.4)	1
喉頭痙攣	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (2.4)	1
臨床検査	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (2.4)	1
酸素飽和度低下	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (2.4)	1
<6 歳以上 16 歳未満>	(N=6)		(N=10)		(N=6)		(N=22)	
全体	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.5)	1
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.5)	1

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.3.2.1.2.J)

表 2.7.4.7- 19　年齢別の副作用の発現頻度（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg		0.5 mg/kg		1.0 mg/kg		Total	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
<6 ヵ月以上 2 歳未満>	(N=5)		(N=11)		(N=7)		(N=23)	
全体	0	0	0	0	0	0	0	0
<2 歳以上 6 歳未満>	(N=11)		(N=18)		(N=13)		(N=42)	
全体	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (2.4)	1
代謝および栄養障害	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (2.4)	1
高カリウム血症	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (2.4)	1
<6 歳以上 16 歳未満>	(N=6)		(N=10)		(N=6)		(N=22)	
全体	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.5)	1
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.5)	1

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.3.2.2.2.J)

表 2.7.4.7- 20　手術部位別の有害事象の要約（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg		0.5 mg/kg		1.0 mg/kg		Total	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
<腹部>	(N=5)		(N=18)		(N=9)		(N=32)	
有害事象	0	0	4 (22.2)	7	0	0	4 (12.5)	7
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
<胸部>	(N=1)		(N=2)		(N=6)		(N=9)	
有害事象	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (11.1)	1
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (11.1)	1
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
<耳>	(N=0)		(N=1)		(N=0)		(N=1)	
有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 20　手術部位別の有害事象の要約（国内試験統合）（続き）

投与群	0.25 mg/kg		0.5 mg/kg		1.0 mg/kg		Total	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
<眼>	(N=5)		(N=2)		(N=4)		(N=11)	
有害事象	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (9.1)	1
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
<顔面>	(N=0)		(N=3)		(N=0)		(N=3)	
有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
<頭部>	(N=4)		(N=0)		(N=4)		(N=8)	
有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 20　手術部位別の有害事象の要約（国内試験統合）（続き）

投与群	0.25 mg/kg		0.5 mg/kg		1.0 mg/kg		Total	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
<四肢>	(N=3)		(N=4)		(N=2)		(N=9)	
有害事象	0	0	0	0	1 (50.0)	1	1 (11.1)	1
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
<頸部>	(N=1)		(N=0)		(N=0)		(N=1)	
有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
<口腔>	(N=3)		(N=2)		(N=1)		(N=6)	
有害事象	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (16.7)	1
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7- 20　手術部位別の有害事象の要約（国内試験統合）（続き）

投与群	0.25 mg/kg		0.5 mg/kg		1.0 mg/kg		Total	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
<尿路>	(N=0)		(N=7)		(N=0)		(N=7)	
有害事象	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (14.3)	1
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他重篤な事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度な事象	0	0	0	0	0	0	0	0

(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.3.1.3)

表 2.7.4.7- 21　手術部位別の有害事象の発現頻度（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg		0.5 mg/kg		1.0 mg/kg		Total	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
<腹部>	(N=5)		(N=18)		(N=9)		(N=32)	
全体	0	0	4 (22.2)	7	0	0	4 (12.5)	7
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
貧血	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
代謝および栄養障害	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
高カリウム血症	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (11.1)	2	0	0	2 (6.3)	2
咳嗽	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
喉頭痙攣	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
発熱	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
臨床検査	0	0	1 (5.6)	2	0	0	1 (3.1)	2
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
好中球百分率増加	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
<胸部>	(N=1)		(N=2)		(N=6)		(N=9)	
全体	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (11.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (11.1)	1
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (11.1)	1

表 2.7.4.7- 21　手術部位別の有害事象の発現頻度（国内試験統合）（続き）

投与群	0.25 mg/kg		0.5 mg/kg		1.0 mg/kg		Total	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
<耳>	(N=0)		(N=1)		(N=0)		(N=1)	
全体	0	0	0	0	0	0	0	0
<眼>	(N=5)		(N=2)		(N=4)		(N=11)	
全体	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (9.1)	1
代謝および栄養障害	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (9.1)	1
低血糖	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (9.1)	1
<顔面>	(N=0)		(N=3)		(N=0)		(N=3)	
全体	0	0	0	0	0	0	0	0
<頭部>	(N=4)		(N=0)		(N=4)		(N=8)	
全体	0	0	0	0	0	0	0	0
<四肢>	(N=3)		(N=4)		(N=2)		(N=9)	
全体	0	0	0	0	1 (50.0)	1	1 (11.1)	1
臨床検査	0	0	0	0	1 (50.0)	1	1 (11.1)	1
酸素飽和度低下	0	0	0	0	1 (50.0)	1	1 (11.1)	1
<頸部>	(N=1)		(N=0)		(N=0)		(N=1)	
全体	0	0	0	0	0	0	0	0
<口腔>	(N=3)		(N=2)		(N=1)		(N=6)	
全体	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (16.7)	1
臨床検査	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (16.7)	1
酸素飽和度低下	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (16.7)	1
<尿路>	(N=0)		(N=7)		(N=0)		(N=7)	
全体	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (14.3)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (14.3)	1
発疹	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (14.3)	1

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.3.2.1.3.J)

表 2.7.4.7- 22　手術部位別の副作用の発現頻度（国内試験統合）

投与群	0.25 mg/kg		0.5 mg/kg		1.0 mg/kg		Total	
	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event	n (%)	Event
<腹部>	(N=5)		(N=18)		(N=9)		(N=32)	
全体	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
代謝および栄養障害	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
高カリウム血症	0	0	1 (5.6)	1	0	0	1 (3.1)	1
<胸部>	(N=1)		(N=2)		(N=6)		(N=9)	
全体	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (11.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (11.1)	1
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (50.0)	1	0	0	1 (11.1)	1
<耳>	(N=0)		(N=1)		(N=0)		(N=1)	
全体	0	0	0	0	0	0	0	0
<眼>	(N=5)		(N=2)		(N=4)		(N=11)	
全体	0	0	0	0	0	0	0	0
<顔面>	(N=0)		(N=3)		(N=0)		(N=3)	
全体	0	0	0	0	0	0	0	0
<頭部>	(N=4)		(N=0)		(N=4)		(N=8)	
全体	0	0	0	0	0	0	0	0
<四肢>	(N=3)		(N=4)		(N=2)		(N=9)	
全体	0	0	0	0	0	0	0	0
<頸部>	(N=1)		(N=0)		(N=0)		(N=1)	
全体	0	0	0	0	0	0	0	0
<口腔>	(N=3)		(N=2)		(N=1)		(N=6)	
全体	0	0	0	0	0	0	0	0
<尿路>	(N=0)		(N=7)		(N=0)		(N=7)	
全体	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 26.0
(Source: 5.3.5.3-1 Table 14.2.3.2.2.3.J)

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. Noe DA. Criteria for reporting noncompartmental estimates of half-life and area under the curve extrapolated to infinity. Pharm Stat. 2020; 19(2): 101-12.［資料 5.4-19］
2. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, Tanner MS, Tucker GT. Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Br J Anaesth. 2002; 89 (3): 428-37.［資料 5.4-20］
3. Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, Breimer DD, Cohen AF, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite α-hydroxymidazolam in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 1992; 51(6): 715-28.［資料 5.4-21］
4. 花岡一雄, 田上恵, 稲田豊, 山村秀夫. Midazolam の臨床薬理学的検討―第 1 相試験―. 臨床薬理. 1983; 14(4): 573-91.［資料 5.4-22］
5. Bornemann LD, Crews T, Chen SS, Twardak S, Patel IH. Influence of food on midazolam absorption. J Clin Pharmacol. 1986; 26(1):55-9.［資料 5.4-23］

3）2.7.3「臨床的有効性の概要」の引用文献

1. 公益社団法人日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第 3 版第 4 訂. p442-4.［資料 5.4-2］
2. ASA House of Delegates. ASA physical status classification system 2020. ASA Physical Status Classification System | American Society of Anesthesiologists (ASA) (asahq.org)［資料 5.4-24］

4）2.7.4「臨床的安全性の概要」の引用文献

該当なし

5）2.7.6「個々の試験のまとめ」の引用文献

1. Noe DA. Criteria for reporting noncompartmental estimates of half-life and area under the curve extrapolated to infinity. Pharm Stat. 2020; 19(2): 101-12.［資料 5.4-19］

目次

略号一覧 2
2.7.6.1 国内薬物動態試験（MR19A13A-1） 3
2.7.6.2 海外薬物動態試験（NR15323） 20
2.7.6.3 国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2） 44
2.7.6.4 海外第 II/III 相臨床試験（NR15345） 72

略号一覧

ANOVA	分散分析（Analysis of Variance）
ASA	米国麻酔科学会（American Society of Anesthesiologists）
$AUC_{0\text{-inf}}$ / AUC_{inf}	無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（Area Under The Concentration-Time Curve from zero to infinity）
$AUC_{0\text{-inf Ratio}}$	$AUC_{0\text{-inf}}$の比（Ratio of Area Under The Concentration-Time Curve from zero to infinity）
$AUC_{0\text{-t}}$	t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（Area Under The Concentration-Time Curve from time zero to t）
AUC_{last}	最終定量可能時点までの血漿中濃度時間曲線下面積（Area Under The Concentration-Time Curve from time zero to the time of last measurable concentration）
β	終末相消失速度定数（Terminal Elimination Rate Constant）
CI	信頼区間（Confidence Interval）
C_{max}	最高血漿中濃度（Maximum Plasma Concentration）
CL	全身クリアランス（Systemic Clearance）
CL/F	経口投与後の見かけのクリアランス（Apparent Clearance after Oral Absorption）
CL_{tot}	見かけの全身クリアランス（Apparent Total Body Clearance）
CRF	症例報告書（Case Report Form）
CV	変動係数（Coefficient of Variation）
FAS	最大の解析対象集団（Full Analysis Set）
HIV	ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）
ITT	Intent to Treat
k_{el}	消失速度定数（Elimination Rate Constant）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology）
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MRT	平均滞留時間（Mean Residence Time）
$MRT_{0\text{- inf}}$	無限時間までの平均滞留時間（Mean Residence Time from zero to infinity）
$MRT_{0\text{-t}}$	t 時間までの平均滞留時間（Mean Residence Time from time zero to t）
NO	亜酸化窒素（Nitrous Oxide）
PACU	麻酔後ケアユニット（Postanesthesia Care Unit）
PD	薬力学（Pharmacodynamics）
PK	薬物動態（Pharmacokinetics）
PKS	薬物動態解析対象集団（Pharmacokinetic Analysis Set）
PPS	治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set）
PT	基本語（Preferred Term）
SOC	器官別大分類（System Organ Class）
SpO_2	経皮的動脈血酸素飽和度（Percutaneous Oxygen Saturation）
SS	安全性解析対象集団（Safety Set）
$t_{1/2}$	消失半減期（Elimination Half-Life）
TEAE	試験治療下における有害事象（Treatment Emergent Adverse Events）
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間（Time to Maximum Plasma Concentration）
Vd	分布容積（Volume of Distribution）
Vd_{area}/F	見かけの分布容積（Apparent Volume of Distribution）
Vd_{ss}	終末相における見かけの分布容積（Apparent Volume of Distribution during Terminal Phase）

2.7.6.1 国内薬物動態試験（MR19A13A-1）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.3.2-1 参照

2.7.6.1.1 試験方法

治験の標題： 小児患者を対象とした MR19A13A の薬物動態及び安全性を検討する第 II 相試験	
治験実施医療機関： 7 施設（日本）	
治験期間： 試験開始日：2023 年 1 月 [redacted] 日 試験完了日：2023 年 7 月 [redacted] 日	開発のフェーズ： 臨床薬理試験 （第 II 相）
目的： 主目的 小児患者を対象として、MR19A13A 0.5 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与したときの薬物動態を評価した。 副次目的 小児患者を対象として、MR19A13A 0.5 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与したときの安全性を検討した。	
治験方法： 本治験は多施設共同、単回投与、非盲検で実施した。 全身麻酔施行下での予定手術患者を対象に、MR19A13A 0.5 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与したときの薬物動態を評価し、また、安全性を検討した。 治験薬投与後 20 分から 8 時間まで、規定時点において採血を実施し、ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの評価を行った。また、治験薬投与開始後から最終観察時点までに発現した有害事象の収集、治験薬投与前後での臨床検査、バイタルサイン、SpO_2 及び呼吸数の測定及び心電図の記録を実施し安全性の評価を行った。	
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時 計 12 例 解析時 薬物動態解析対象集団（PKS）：計 14 例 安全性解析対象集団（SS）：計 15 例	
対象及び組入れ基準： 対象 全身麻酔施行下での予定手術患者 選択基準	

1) 同意取得時の年齢が 6 ヵ月以上 16 歳未満の日本人患者（二親等以内の親族がすべて日本人、性別不問）
2) 本治験の参加に先立ち、十分な説明の後、法的保護者の文書による同意が得られた患者。なお、7 歳以上の患者の場合、可能な限り患者本人よりアセントも取得することが望ましい。
3) 体重 40 kg 以下
4) 米国麻酔学会（ASA）分類 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) ミダゾラム又はベンゾジアゼピン系薬剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する又は疑われる患者
2) 急性閉塞隅角緑内障の患者
3) 重症筋無力症のある患者
4) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する薬剤、インジナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する薬剤）、エファビレンツ、コビシスタットを含有する薬剤を使用している患者
5) セントジョーンズワートを服用しており、治験薬投与開始前 1 週間から治験薬投与終了後 8 時間までの期間、同サプリメントの服用が中止できない患者
6) ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者
7) 高度な肝疾患、腎疾患、心血管障害、消化器系障害及び血液障害を有する患者（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）にてグレード 2 以上の症状を目安とする）
8) 人工心肺を使用している又は手術中に人工心肺の使用を予定している患者
9) 手術中及び手術後（治験薬投与終了後 8 時間後まで）に輸血を必要とすることが予想される患者
10) 手術及び/又は術後管理（治験薬投与終了後 8 時間後まで）に使用する麻酔薬/鎮静薬としてプロポフォール及び/又はミダゾラムの使用が予想される患者
11) 扁桃肥大など上気道狭窄や、困難気道など、気道に問題のある患者
12) 呼吸機能に障害のある患者（肺疾患、側弯症等）
13) 薬物乱用の合併又は既往歴を有する患者
14) アルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者
15) 高度の薬物過敏症の既往歴を有する患者
16) 同意取得前 30 日以内に他の治験（医療機器又は再生医療等製品の治験を含む）に参加し、治験薬の投与又は治験機器等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がある患者
17) 同意取得前 30 日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）

18) 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
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、用量及び投与方法、製造番号：
被験薬名（コード名）：MR19A13A
一般名：ミダゾラム（JAN）
剤形：シロップ剤
含量：瓶 1 本[redacted] mL 中にミダゾラムを[redacted] mg（2.0 mg/mL）含有
製造番号：[redacted]
投与方法：0.5 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与した。可能な限り 1 回の嚥下で投与することとし、投与に要する最大時間は 1～2 分とした。
被験者本人による服用及び保護者による投与も可能としたが、投与状況の確認は治験責任医師又は治験分担医師が行った。

投与期間：
単回投与

評価基準：
薬物動態評価項目
1) ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度
2) ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ
安全性評価項目
1) 有害事象及び副作用
2) 臨床検査
3) バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）
4) SpO_2、呼吸数
5) 心電図

統計手法：
薬物動態の解析
解析対象集団は薬物動態解析対象集団（PKS）とした。測定された薬物濃度及び算出された薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{last}、AUC_{inf}、Vd、CL、MRT）については、記述統計量を用いて要約した。また、フェンタニル併用有無別でも要約することとした。
安全性の解析
解析対象集団は安全性解析対象集団（SS）とした。有害事象は試験治療下における有害事象（TEAE）とし、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）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、発現頻度を集計した。重篤な有害事象は詳細を記述するとした。臨床検査の各時点の検査値は、連続変数については記述統計量を用いて要約した。また、投与前後値のシフトテーブルを作成した。バイタルサインは、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要約した。SpO_2 及

び呼吸数は、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要約した。心電図の異常の有無について、該当例数及びその割合を算出した。

表 2.7.6.1.1- 1　治験スケジュール表

	投与前 28 日～	投与前日	投与日														投与翌日
	スクリーニング a)	前日	投与前 10 分～投与直前	投与終了後												後観察期	
				投与	(分)						(時間)					回復室退室時 *2	翌日
					0*1	10	20	30	40	60	1.5	2	4	6	8		
同意取得 b)	●																
適格性確認	●		●														
被験者背景	●																
体重		●c)															
身体所見	●																
妊娠検査 d)	●e)																
治験薬投与				●													
心電図モニターf)			←													→	
バイタルサイン g)			●		●	●	●	●	(●)							●h)	
SpO_2、呼吸数 g)			●		●	●	●	●	(●)							●h)	
心電図記録		●e)														●h)	
血漿中薬物濃度 (採血) i)							●		●	●	●	●	●	●	●		
臨床検査	●e)															●j)	
Modified Aldrete スコア																●k)	
有害事象 l)				←													→
フェンタニル使用状況 m)				←											→		
併用薬 l)		←															→

*1 投与終了後 0 分：治験薬投与終了時とする。
*2 回復室退室時：退室可能と判断された時点とする。
a) スクリーニングは投与前 28 日から投与当日の投与前までに行う。
b) スクリーニング実施前に、被験者の法的保護者より文書による同意を得る。なお、7 歳以上の患者の場合、可能な限り患者本人よりアセントも取得することが望ましい。
c) 投与量算出の体重：投与 3 日前から投与当日までの直近の測定を採用する。
d) 妊娠が可能な女性被験者のみ、尿検査あるいは血液検査を実施する。
e) 妊娠検査、投与前の臨床検査及び心電図記録は同意取得前（投与前 28 日以内）の一般診療時のデータも使用可とする。
f) 心電図モニターは、投与前から投与終了後 8 時間の薬物濃度測定用採血終了時又は回復室退室時のいずれか遅い方まで実施する。
g) バイタルサイン、SpO_2、呼吸数：測定の許容範囲は±2 分とする。投与終了後 30 分の測定までは必須とし、投与終了後 40 分の測定は導入麻酔の投与が開始されていない場合に測定することとする。
h) 後観察期のバイタルサイン、SpO_2、呼吸数及び心電図記録は投与終了後 8 時間の薬物濃度測定用採血終了後又は回復室退室時のいずれか遅い方に行う。
i) 血漿中薬物濃度：採血は静脈より行い、採血の許容範囲は投与終了後 40 分までは±2 分とし、1～4 時間は±5 分、6～8 時間は±15 分とする。
j) 投与後の臨床検査は投与終了後 8 時間の薬物濃度測定用採血終了後又は回復室退室時のいずれか遅い方、もしくは投与翌日に採血を行う。

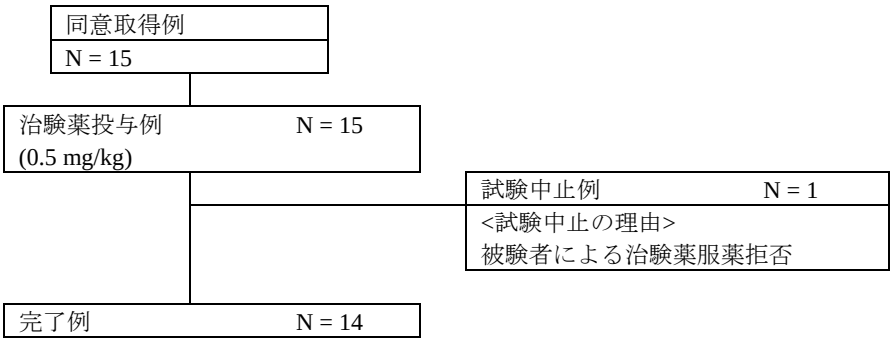
k) 回復室退室可否の判断は Modified Aldrete スコアを用いることとし、各実施医療機関で規定される退室基準を満たした被験者は回復室から退室可能とする。
l) 有害事象、併用薬：収集期間は投与終了後 8 時間の薬物濃度測定用採血終了、回復室退室時の測定もしくは投与後臨床検査の測定のいずれか遅い方までとする。
m) 麻酔導入以降のフェンタニルの併用は可能とし、麻酔導入～投与終了後 8 時間の薬物濃度測定用採血の期間に使用したフェンタニルの投与状況を記録する。
(Source: 5.3.3.2-1、表 9.5-1)

2.7.6.1.2 試験結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1.2.1- 1 に示した。本治験では 15 例の患者より同意を取得し、全 15 例に対して治験薬を投与した。このうち 1 例が服薬を拒否したことにより治験を中止したため、14 例が治験を完了した。

図 2.7.6.1.2.1- 1　被験者の内訳



(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.1.1，Table 14.1.3)

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.1.2.1- 1 に示した。PKS は 14 例を採用し、PKS 不採用症例は治験薬規定用量の全量が投与されず中止例となった症例の 1 例であった。SS は治験薬が投与された全 15 例を採用した。なお、PKS に採用された被験者のうち、以下の採否基準に該当する被験者の薬物動態パラメータについては算出するが、集計からは除外することとした。

【採否基準】

Non-compartment 解析において $t_{1/2}$ の推定に使用した時間の範囲が、$t_{1/2}$ の 1.5 倍より短い場合（t_{span} が 1.5 以下）には影響の及ぶパラメータ（$t_{1/2}$、k_{el}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$MRT_{0\text{-}inf}$、Vd_{ss}、CL_{tot}、$AUC_{0\text{-}inf\ Ratio}$）は集計より除外する [1)]。

t_{span} = (time of last data point – time first data point)/$t_{1/2}$ estimate
= time of terminal phase/$t_{1/2}$

[1)] Noe DA. Criteria for reporting noncompartmental estimates of half-life and area under the curve extrapolated to infinity. Pharm Stat. 2020; 19(2): 101-12.

表 2.7.6.1.2.1- 1　解析対象集団の内訳

投与群	同意取得例	0.5 mg/kg (N=15) N (%)
同意取得例	15	
スクリーニング脱落例	0	
治験薬投与例		15 (100)
PKS		14 (93.3)
SS		15 (100)

(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.1.3)

2.7.6.1.2.2 被験者背景

PKS における被験者背景の要約を表 2.7.6.1.2.2- 1 に示した。性別は男性が 9 例（64.3%）、女性 5 例（35.7%）であり、同意取得時の年齢は 6 ヵ月以上 2 歳未満が 5 例（35.7%）、2 歳以上 12 歳未満が 7 例（50.0%）、12 歳以上 16 歳未満が 2 例（14.3%）であった。身長及び体重（平均値±標準偏差）はそれぞれ 100.0±26.2 cm 及び 17.64±9.59 kg であった。PKS の全被験者 14 例（100%）にフェンタニルが 1 回以上投与された。SS における被験者背景は PKS と大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.1.2.2- 1　被験者背景（PKS）

投与群	0.5 mg/kg (N=14) N (%)
性別	
男性	9 (64.3)
女性	5 (35.7)
年齢 (歳)	
n	14
平均値 (標準偏差)	4.86 (4.20)
中央値	3.35
最小値, 最大値	1.2, 12.3
年齢群	
6 ヵ月以上 2 歳未満	5 (35.7)
2 歳以上 12 歳未満	7 (50.0)
12 歳以上 16 歳未満	2 (14.3)
身長 (cm)	
n	14
平均値 (標準偏差)	100.0 (26.2)
中央値	94.5
最小値, 最大値	72, 148
体重 (kg)	
n	14
平均値 (標準偏差)	17.64 (9.59)
中央値	14.35
最小値, 最大値	8.0, 37.3

表 2.7.6.1.2.2- 1　被験者背景（PKS）（続き）

投与群	0.5 mg/kg (N=14) N (%)
<原疾患>	
手術対象疾患	
先天性、家族性および遺伝性障害	9 (64.3)
胃腸障害	1 (7.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (7.1)
神経系障害	1 (7.1)
腎および尿路障害	1 (7.1)
手術部位	
腹部	3 (21.4)
耳	1 (7.1)
顔面	2 (14.3)
四肢	1 (7.1)
尿路	7 (50.0)
手術の種類	
耳手術	1 (7.1)
異物除去	1 (7.1)
鼻形成術	1 (7.1)
脊髄手術	2 (14.3)
腫瘍切除	1 (7.1)
臍形成術	1 (7.1)
尿管手術	2 (14.3)
尿道手術	5 (35.7)
<身体所見>	
臨床的に重大な症状	
無し	12 (85.7)
有り	2 (14.3)
フェンタニル併用の有無	
無し	0
有り	14 (100)

(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.1.4.1.1)

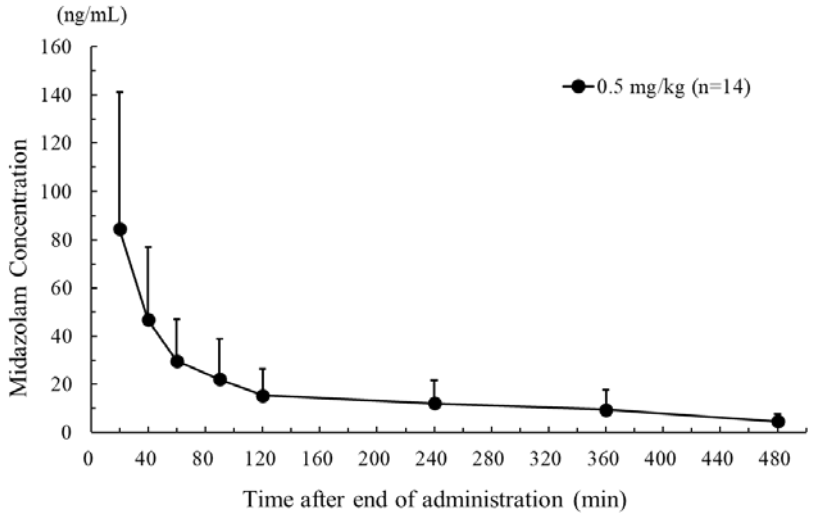
2.7.6.1.2.3 薬物動態

2.7.6.1.2.3.1 薬物濃度

PKS 全症例での治験薬単回経口投与後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）をそれぞれ図 2.7.6.1.2.3.1- 1 及び図 2.7.6.1.2.3.1- 2 に示した。治験薬単回経口投与後の平均血漿中ミダゾラム濃度及び平均血漿中 1-ヒドロキシミダゾラム濃度は、いずれも治験薬投与後 20 分で最大となり、その後投与後 8 時間まで減少を続けた。

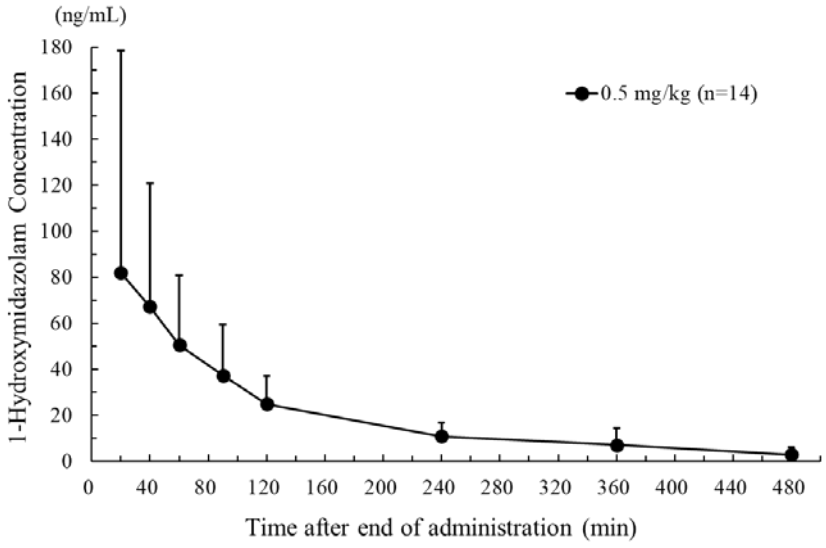
なお、本治験では、PKS の全 14 例に対してフェンタニルが投与されたため、フェンタニル併用有無別の本剤の血漿中薬物濃度推移について検討することはできなかった。

図 2.7.6.1.2.3.1- 1　ミダゾラムの血漿中濃度（PKS）（平均値＋標準偏差）



(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.1.1)

図 2.7.6.1.2.3.1- 2　1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度（PKS）（平均値＋標準偏差）

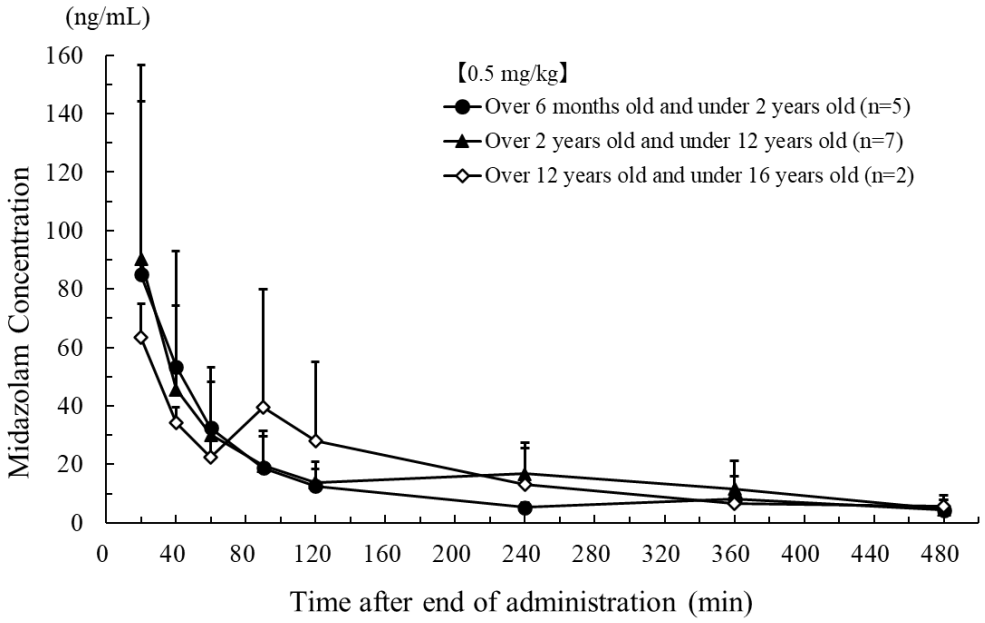


(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.1.1)

年齢群別の治験薬単回経口投与後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中薬物濃度の推移（平均値 + 標準偏差）をそれぞれ図 2.7.6.1.2.3.1- 3 及び図 2.7.6.1.2.3.1- 4 に示した。6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 16 歳未満の各年齢群で、治験薬単回経口投与後の平均血漿中ミダゾラム濃度は 3 年齢群併合の結果と同様に投与後 20 分で最大となり、その後、各年齢群の一部の採血時点で前の時点の血漿中濃度を上回る値となったものの、概ね投与後 8 時間まで減少を続けた。

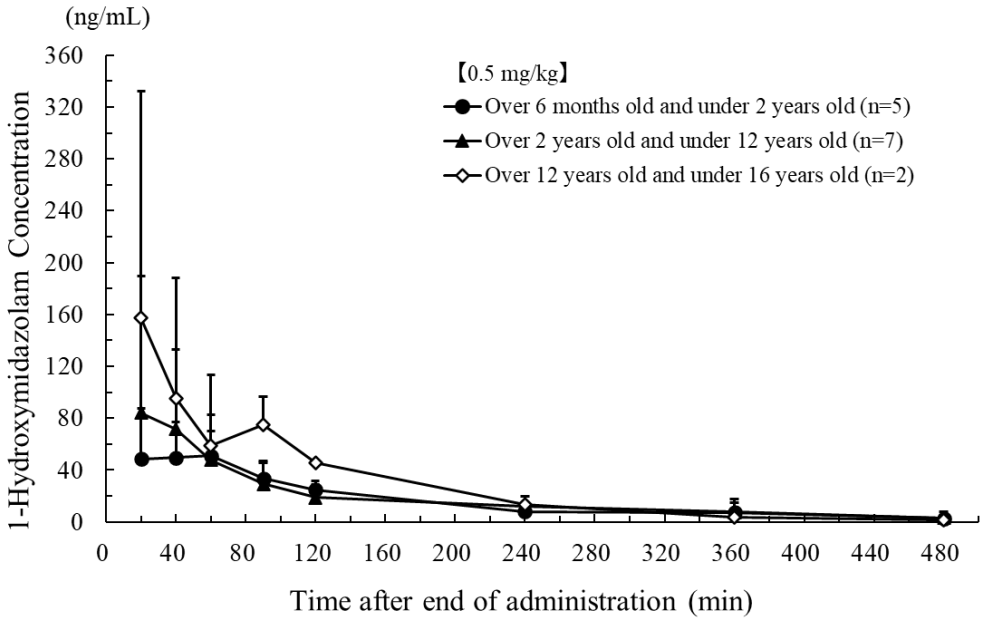
平均血漿中 1-ヒドロキシミダゾラム濃度は、6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 16 歳未満の各年齢群で、投与後 20～60 分で最大となり、それ以降は一部の採血時点で前の時点の血漿中濃度を上回る値となる年齢群があったものの、概ね投与後 8 時間まで減少を続けた。各年齢群の症例数の少なさから明確に結論付けることは困難であるものの、治験薬投与後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度の推移に年齢群による大きな違いはみられなかった。

図 2.7.6.1.2.3.1- 3　年齢群別でのミダゾラムの血漿中濃度（PKS）（平均値＋標準偏差）



(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.2.1.2)

図 2.7.6.1.2.3.1- 4　年齢群別での 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度（PKS）（平均値＋標準偏差）



(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.2.1.2)

2.7.6.1.2.3.2 薬物動態パラメータ

PKS 全症例での治験薬単回経口投与後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.1.2.3.2- 1 及び表 2.7.6.1.2.3.2- 2 に示した。ミダゾラムの T_{max}（中央値（範囲）、以下同様）は 0.3250（0.300～1.50）h、C_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）は 85.44±56.17 ng/mL、$t_{1/2}$ は 2.131±0.835 h、$AUC_{0\text{-}8h}$ は 133.5±63.5 ng· h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 150.0±70.5 ng· h/mL、Vd_{ss} は 12.863±8.219 L/kg、CL_{tot} は 4.082±1.883 L/h/kg であった。

1-ヒドロキシミダゾラムの T_{max} は 0.6415（0.300～3.95）h、C_{max} は 98.47±88.03 ng/mL、$t_{1/2}$ は 1.411±0.683 h、$AUC_{0\text{-}8h}$ は 157.9±75.5 ng· h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 172.5±78.5 ng· h/mL であった。

なお、本治験では、PKS の全 14 例に対してフェンタニルが投与されたため、フェンタニル併用有無別の本剤の薬物動態パラメータについて検討することはできなかった。

表 2.7.6.1.2.3.2- 1　ミダゾラムの薬物動態パラメータ（PKS）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	k_{el} (h^{-1})	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	MRT_{0-8h} (h)	MRT_{0-inf} (h)	Vd_{SS} (L/kg)	CL_{tot} (L/h/kg)
n	14	14	11	11	14	11	14	11	11	11
平均値	85.44	0.4084	2.131	0.3643	133.5	150.0	2.512	3.075	12.863	4.082
(標準偏差)	(56.17)	(0.3148)	(0.835)	(0.1197)	(63.5)	(70.5)	(0.763)	(1.171)	(8.219)	(1.883)
CV (%)	65.74	77.0845	39.198	32.8638	47.6	47.0	30.358	38.075	63.895	46.141
幾何平均値	71.38	-	2.007	0.3454	119.7	135.4	2.407	2.898	10.696	3.690
幾何 CV (%)	68.60	-	36.358	36.3278	52.1	50.7	31.229	36.746	70.940	50.696
中央値	70.20	0.3250	2.040	0.3400	125.0	128.0	2.430	2.830	11.500	3.920
最小値, 最大値	23.1, 217	0.300, 1.50	1.21, 4.21	0.165, 0.573	60.9, 260	64.4, 279	1.39, 4.06	1.55, 5.96	4.88, 29.7	1.79, 7.76

(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.1.2)

表 2.7.6.1.2.3.2- 2　1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ（PKS）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	k_{el} (h^{-1})	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	MRT_{0-8h} (h)	MRT_{0-inf} (h)	AUC_{0-inf} Ratio
n	14	14	12	12	14	12	14	12	12
平均値	98.47	0.8274	1.411	0.5655	157.9	172.5	2.274	2.227	1.2786
(標準偏差)	(88.03)	(0.9592)	(0.683)	(0.1791)	(75.5)	(78.5)	(0.981)	(0.916)	(0.8395)
CV (%)	89.40	115.9295	48.437	31.6690	47.8	45.5	43.145	41.146	65.6591
幾何平均値	70.18	-	1.301	0.5324	141.8	155.4	2.109	2.088	1.1037
幾何 CV (%)	105.22	-	40.682	40.6821	51.8	52.8	40.859	37.385	57.4780
中央値	74.55	0.6415	1.195	0.5790	136.5	150.5	1.990	2.025	0.9625
最小値, 最大値	19.0, 293	0.300, 3.95	0.851, 3.17	0.218, 0.814	58.3, 311	58.9, 314	1.11, 4.58	1.16, 4.49	0.503, 3.53

(Source: 5.3.3.2-1、Table14.2.1.2)

年齢群別の治験薬単回経口投与後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.1.2.3.2- 3 及び表 2.7.6.1.2.3.2- 4 に示した。6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 16 歳未満の各年齢群におけるミダゾラムの主な薬物動態パラメータについては、T_{max}（中央値（範囲）、以下同様）はそれぞれ 0.3170（0.300-0.367）、0.3170（0.300-0.333）及び 0.9165（0.333-1.50） h、C_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 84.94±59.14、90.27±66.29 及び 69.80±2.40 ng/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 2.555±1.141、1.618±0.361 及び 2.565±0.375 h、$AUC_{0\text{-}8h}$ はそれぞれ 114.4±52.6、144.5±70.3 及び 142.6±94.0 ng· h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 122.6±54.4、166.9±79.5 及び 162.5±104.0 ng · h/mL であり、CL_{tot} がそれぞれ 4.543±1.418 、 3.800±2.342 、 3.865±2.482 L/h/kg であった。

1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータについては、T_{max} はそれぞれ 0.6330（0.300-0.983）、0.6500（0.300-3.95）及び 0.9165（0.333-1.50） h、C_{max} はそれぞれ 68.54±25.64、94.97±100.14 及び 185.55±134.99 ng/mL、$t_{1/2}$ はそれぞれ 1.776±0.959、1.119±0.270 及び 1.225±0.035 h、$AUC_{0\text{-}8h}$ はそれぞれ 135.0±44.3、151.0±81.5 及び 239.0±101.8 ng· h/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 144.0±52.6、173.2±90.3 及び 242.0±101.8 ng· h/mL であった。各年齢群の症例数の少なさから明確に結論付けることは困難であるものの、治験薬単回経口投与後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの主な薬物動態パラメータに年齢群による大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.1.2.3.2- 3　ミダゾラムの年齢群別薬物動態パラメータ（PKS）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	k_{el} (h^{-1})	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	MRT_{0-8h} (h)	MRT_{0-inf} (h)	Vd_{ss} (L/kg)	CL_{tot} (L/h/kg)
<全年齢群>										
n	14	14	11	11	14	11	14	11	11	11
<6 ヵ月以上 2 歳未満>										
n	5	5	4	4	5	4	5	4	4	4
平均値	84.94	0.3268	2.555	0.3068	114.4	122.6	2.318	3.255	17.448	4.543
(標準偏差)	(59.14)	(0.0304)	(1.141)	(0.1097)	(52.6)	(54.4)	(0.886)	(1.948)	(9.828)	(1.418)
CV (%)	69.62	9.2899	44.649	35.7632	46.0	44.4	38.218	59.850	56.329	31.217
幾何平均値	72.11	-	2.392	0.2899	106.3	115.4	2.186	2.862	14.945	4.329
幾何 CV (%)	68.60	-	42.347	42.2666	43.2	39.7	39.813	63.312	78.744	39.718
中央値	69.50	0.3170	2.200	0.3155	88.2	97.2	1.900	2.755	17.200	5.150
最小値, 最大値	32.8, 187	0.300, 0.367	1.61, 4.21	0.165, 0.431	75.7, 200	92.2, 204	1.39, 3.40	1.55, 5.96	5.69, 29.7	2.45, 5.42
<2 歳以上 12 歳未満>										
n	7	7	5	5	7	5	7	5	5	5
平均値	90.27	0.3214	1.618	0.4468	144.5	166.9	2.706	2.738	8.334	3.800
(標準偏差)	(66.29)	(0.0124)	(0.361)	(0.1021)	(70.3)	(79.5)	(0.779)	(0.530)	(3.946)	(2.342)
CV (%)	73.43	3.8518	22.299	22.8495	48.6	47.6	28.778	19.360	47.349	61.632
幾何平均値	71.32	-	1.585	0.4376	128.4	149.8	2.615	2.698	7.638	3.338
幾何 CV (%)	88.47	-	23.129	23.0430	59.4	59.3	28.640	19.108	48.723	59.329
中央値	84.50	0.3170	1.650	0.4200	164.0	170.0	2.610	2.790	6.170	2.940
最小値, 最大値	23.1, 217	0.300, 0.333	1.21, 2.04	0.340, 0.573	60.9, 260	64.4, 279	1.84, 4.06	2.16, 3.54	4.88, 13.6	1.79, 7.76
<12 歳以上 16 歳未満>										
n	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
平均値	69.80	0.9165	2.565	0.2730	142.6	162.5	2.320	3.555	15.015	3.865
(標準偏差)	(2.40)	(0.8252)	(0.375)	(0.0396)	(94.0)	(104.0)	(0.509)	(0.191)	(11.292)	(2.482)
CV (%)	3.44	90.0375	14.611	14.5048	65.9	64.0	21.945	5.370	75.208	64.216
幾何平均値	69.78	-	2.551	0.2716	126.1	144.8	2.292	3.552	12.716	3.444
幾何 CV (%)	3.45	-	14.742	14.6334	81.6	78.1	22.397	5.377	100.933	78.475
中央値	69.80	0.9165	2.565	0.2730	142.6	162.5	2.320	3.555	15.015	3.865
最小値, 最大値	68.1, 71.5	0.333, 1.50	2.30, 2.83	0.245, 0.301	76.1, 209	88.9, 236	1.96, 2.68	3.42, 3.69	7.03, 23.0	2.11, 5.62

(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.2.2.2)

表 2.7.6.1.2.3.2- 4　1-ヒドロキシミダゾラムの年齢群別薬物動態パラメータ（PKS）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	k_{el} (h^{-1})	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	MRT_{0-8h} (h)	MRT_{0-inf} (h)	AUC_{0-inf} Ratio
<全年齢群>									
n	14	14	12	12	14	12	14	12	12
<6 ヵ月以上 2 歳未満>									
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
平均値	68.54	0.5800	1.776	0.4860	135.0	144.0	2.208	2.726	1.0772
(標準偏差)	(25.64)	(0.2830)	(0.959)	(0.2307)	(44.3)	(52.6)	(0.697)	(1.231)	(0.3237)
CV (%)	37.41	48.7931	54.003	47.4602	32.8	36.5	31.588	45.145	30.0506
幾何平均値	63.33	-	1.584	0.4376	128.4	136.2	2.122	2.521	1.0395
幾何 CV (%)	51.67	-	57.032	57.0871	38.2	39.3	32.344	45.803	30.3632
中央値	68.50	0.6330	1.430	0.4860	135.0	140.0	2.060	2.100	1.0100
最小値, 最大値	27.6, 95.0	0.300, 0.983	0.943, 3.17	0.218, 0.735	72.0, 189	79.2, 221	1.55, 3.11	1.59, 4.49	0.774, 1.52
<2 歳以上 12 歳未満>									
n	7	7	5	5	7	5	7	5	5
平均値	94.97	0.9787	1.119	0.6446	151.0	173.2	2.463	1.864	1.1412
(標準偏差)	(100.14)	(1.3215)	(0.270)	(0.1386)	(81.5)	(90.3)	(1.259)	(0.411)	(0.6435)
CV (%)	105.44	135.0242	24.089	21.5075	54.0	52.1	51.110	22.056	56.3887
幾何平均値	59.77	-	1.095	0.6318	133.0	151.3	2.220	1.820	1.0112
幾何 CV (%)	140.21	-	23.086	23.1774	59.7	68.4	51.591	26.264	59.0929
中央値	63.90	0.6500	1.020	0.6770	136.0	140.0	1.920	2.000	0.9150
最小値, 最大値	19.0, 293	0.300, 3.95	0.851, 1.55	0.446, 0.814	58.3, 276	58.9, 277	1.11, 4.58	1.16, 2.22	0.503, 2.17
<12 歳以上 16 歳未満>									
n	2	2	2	2	2	2	2	2	2
平均値	185.55	0.9165	1.225	0.5665	239.0	242.0	1.780	1.885	2.1255
(標準偏差)	(134.99)	(0.8252)	(0.035)	(0.0148)	(101.8)	(101.8)	(0.552)	(0.601)	(1.9863)
CV (%)	72.75	90.0375	2.886	2.6212	42.6	42.1	30.986	31.885	93.4492
幾何平均値	159.12	-	1.225	0.5664	227.9	231.0	1.737	1.836	1.5953
幾何 CV (%)	95.37	-	2.887	2.6220	46.2	45.5	32.294	33.316	159.0854
中央値	185.55	0.9165	1.225	0.5665	239.0	242.0	1.780	1.885	2.1255
最小値, 最大値	90.1, 281	0.333, 1.50	1.20, 1.25	0.556, 0.577	167, 311	170, 314	1.39, 2.17	1.46, 2.31	0.721, 3.53

(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.2.2.2.2)

2.7.6.1.2.4 安全性

2.7.6.1.2.4.1 有害事象

（1）有害事象の要約

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.1.2.4.1- 1 に示した。本治験で死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象は、SS 全症例の 20.0%（3/15 例）の被験者で計 6 件認められた。副作用の発現は認められなかった。

表 2.7.6.1.2.4.1- 1　有害事象及び副作用の要約（SS）

投与群	0.5 mg/kg (N=15)	
	例数 (割合)	件数
有害事象	3 (20.0)	6
死亡に至った有害事象	0	0
その他の重篤な有害事象	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0
高度の有害事象	0	0
副作用	0	0
死亡に至った有害事象	0	0
その他の重篤な有害事象	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0
高度の有害事象	0	0

(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.3.2.1)

（2）有害事象の発現頻度

SOC 及び PT ごとに分類した有害事象の発現頻度を表 2.7.6.1.2.4.1- 2 に示した。発現した有害事象は、貧血、喉頭痙攣、発疹、発熱、血中ブドウ糖増加及び好中球百分率増加がそれぞれ 1 例（6.7%）に 1 件であった。

表 2.7.6.1.2.4.1- 2　有害事象の発現頻度（SS）

投与群	0.5 mg/kg (N=15)	
	例数 (割合)	件数
全体	3 (20.0)	6
血液およびリンパ系障害	1 (6.7)	1
貧血	1 (6.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	1
喉頭痙攣	1 (6.7)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7)	1
発疹	1 (6.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	1
発熱	1 (6.7)	1
臨床検査	1 (6.7)	2
血中ブドウ糖増加	1 (6.7)	1
好中球百分率増加	1 (6.7)	1

MedDRA Version 26.0
(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.3.2.2.1.1.J)

（3）有害事象の分析

有害事象の程度ごとの発現頻度を表 2.7.6.1.2.4.1- 3 に示した。本治験では副作用及び高度な有害事象の発現は認められなかった。認められた有害事象の程度は喉頭痙攣が中等度であり、その他の有害事象はいずれも軽度であった。喉頭痙攣に対しバッグマスク換気の処置を、発熱に対し薬剤（ROPION）による処置を行い、その他の有害事象は無処置でいずれも回復した。

表 2.7.6.1.2.4.1- 3　程度別の有害事象の発現頻度（SS）

投与群	0.5 mg/kg (N=15)	
	例数 (割合)	件数
全体	3 (20.0)	6
軽度	2 (13.3)	5
中等度	1 (6.7)	1
高度	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (6.7)	1
貧血		
軽度	1 (6.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	1
喉頭痙攣		
中等度	1 (6.7)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7)	1
発疹		
軽度	1 (6.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	1
発熱		
軽度	1 (6.7)	1
臨床検査	1 (6.7)	2
血中ブドウ糖増加		
軽度	1 (6.7)	1
好中球百分率増加		
軽度	1 (6.7)	1

MedDRA Version 26.0
(Source: 5.3.3.2-1、Table 14.3.2.3.1.1.J)

2.7.6.1.2.4.2 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

（1）臨床検査

治験薬投与後に異常値を認めた検査値のうち、治験責任医師又は治験分担医師が異常変動「有」と判定したものを有害事象として取り扱った。異常変動「有」と判定された臨床検査は 1 例に認められた貧血、血中ブドウ糖増加及び好中球百分率増加（各 1 件）のみであり、程度はいずれも軽度で、無処置でいずれも回復した。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

3 例（20%）以上の被験者において治験薬投与後に基準値範囲内から基準値上限超に変動した臨床検査値は、白血球数、好中球百分率及び血中ブドウ糖値であり、3 例（20%）以上の被

験者において治験薬投与後に基準値範囲内から基準値下限未満に変動した臨床検査値は、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン、総蛋白、アルブミン及び Na であった。

（2）バイタルサイン、SpO_2 及び呼吸数

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、SpO_2 及び呼吸数に、投与前後で臨床的に意味のある変動は認められなかった。

（3）心電図

治験薬投与開始後に新たに心電図異常が発現した被験者は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

本治験では、全身麻酔施行下で予定手術を受ける小児患者を対象に MR19A13A を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を評価した。

小児患者を対象に MR19A13A 0.5 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与することで、速やかなミダゾラムの吸収がみられ、血漿中ミダゾラム濃度は投与後 20 分でほとんどの症例で C_{max} に到達し、その後投与後 8 時間まで減少を続けた。T_{max} は 0.3250（0.300～1.50） h、$t_{1/2}$ は 2.131±0.835 h、CL_{tot} は 4.082±1.883 L/h/kg であった。治験薬投与後の血漿中ミダゾラム濃度及び薬物動態パラメータに年齢による大きな違いはみられなかった。また、この用量での安全性及び忍容性についても良好であった。

2.7.6.2 海外薬物動態試験（NR15323）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.3.2-2 参照

2.7.6.2.1 試験方法

治験の標題： 小児患者における単回静脈内及び単回経口投与後のミダゾラム及び α-ヒドロキシミダゾラム（1-ヒドロキシミダゾラム）の薬物動態（試験 No. NR15323）	
治験実施医療機関： 8 施設（米国）	
治験期間： 試験開始日：19[redacted] 年[redacted] 月 試験完了日：19[redacted] 年[redacted] 月	開発のフェーズ： 第 II 相
目的： <u>主目的</u> Arm I ・小児患者におけるミダゾラムの単回経口投与（0.25、0.5、1.0 mg/kg、最大用量 40 mg）後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態を明らかにする。 ・ミダゾラムの単回経口投与（0.25、0.5、1.0 mg/kg）後のミダゾラムの薬物動態に対する用量の影響を検討する。 Arm II ・小児患者におけるミダゾラム単回静脈内投与（0.15 mg/kg）及び単回経口投与（0.5 mg/kg）後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態を明らかにする。 ・ミダゾラムシロップのバイオアベイラビリティを評価する。 Arm III ・小児患者におけるミダゾラム単回静脈内投与（0.15 mg/kg）後のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態を、小児への静脈内投与時の文献データと統合して検討し、two-stage non-compartmental 薬物動態解析によりミダゾラムシロップのバイオアベイラビリティを評価する。 <u>副次目的</u> ・ミダゾラム経口投与の薬力学的効果（鎮静及び不安軽減）を評価する（Arm I）。 ・小児患者における前投薬としてのミダゾラムシロップの安全性を評価する（Arm I、II、III）。 ・風味付けしたミダゾラムシロップの受容性を評価する（Arm I）。	
治験方法： <u>Arm I</u> 多施設共同、観察者盲検、並行群間試験として実施した。 入院、外来を問わず、鎮静を必要とする day-stay 又は小手術を受ける小児被験者を試験に組み入れた。被験者は 3 つの年齢群（6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 16 歳	

未満）に分けられ、3 つの投与群（経口ミダゾラム：0.25、0.5、1.0 mg/kg）のうち 1 つにランダムに割り付けられた。ミダゾラムの投与は遅くとも手術の 30 分前までに実施し、ミダゾラム経口投与後に被験者の経口ミダゾラムに対する受容性を評価した。ミダゾラム投与後 10 時間までの間に 12 回の血液サンプルを収集した。被験者の鎮静度は、満足な鎮静が得られるまで、又は投与後 30 分までの間、5 段階の鎮静度スコアを用いて記録した。何らかの理由でミダゾラムによって満足な鎮静が得られなかった場合は、麻酔専門医の判断によりレスキュー薬物投与を可能とした。保護者との分離時の被験者の状態は 4 段階の不安度スコアを用いて評価し、全身麻酔を受ける場合はマスク導入時の不安度についてもこのスコアを用いて評価した。開眼までの時間についても記録した。有害事象、バイタルサイン及び SpO_2 を含む安全性パラメータを試験期間中モニタリングした。

Arm II

多施設共同、非盲検、2-way クロスオーバー試験として実施した。

入院、外来を問わず、鎮静を必要とする day-stay 又は小手術を 2 回受ける小児被験者を試験に組み入れた。被験者は 3 つの年齢群（6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 16 歳未満）に分けられ、2 つの投与順（0.15 mg/kg の静脈内投与の後に 0.5 mg/kg の経口投与、又は 0.5 mg/kg の経口投与の後に 0.15 mg/kg 静脈内投与）のうち 1 つにランダムに割り付けられた。投与間の washout 期間は最短で 24 時間であった。ミダゾラム静脈内投与及び経口投与それぞれで、投与後 10 時間までの間に 12 回の血液サンプルを収集した。何らかの理由でミダゾラムによる満足な鎮静が得られなかった場合は、麻酔専門医の判断によりレスキュー薬物投与を可能とした。有害事象、バイタルサイン及び SpO_2 を含む安全性パラメータを試験期間中モニタリングした。鎮静度及び不安度の評価は実施しなかった。

Arm III

多施設共同、非盲検試験として実施した。

入院、外来を問わず、鎮静を必要とする day-stay 又は小手術を受ける小児被験者を試験に組み入れた。被験者は 3 つの年齢群（6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 16 歳未満）に分けられ、ミダゾラム 0.15 mg/kg の静脈内投与を受けた。ミダゾラム投与後 10 時間までの間に 12 回の血液サンプルを収集した。何らかの理由でミダゾラムによる満足な鎮静が得られなかった場合は、麻酔専門医の判断によりレスキュー薬物投与を可能とした。有害事象、バイタルサイン及び SpO_2 を含む安全性パラメータを試験期間中モニタリングした。鎮静度及び不安度の評価は実施しなかった。

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時

Arm I：各年齢群 18 例ずつ又は合計 54 例

Arm II：少なくとも 18 例

Arm III：少なくとも 12 例

解析時

組入れ例数：Arm I：85 例、Arm II：10 例、Arm III：16 例 PK 評価例数：Arm I：67 例、Arm II：6 例、Arm III：14 例 PD 評価例数：Arm I：85 例、Arm II：0 例、Arm III：0 例 安全性評価例数：Arm I：85 例、Arm II：10 例、Arm III：16 例
対象及び組入れ基準： 選択基準 1) ASA 分類 I～III 2) 身長に対する体重が 10～95 パーセンタイルの間である 3) 年齢が 6 ヵ月以上 16 歳未満（性別不問） 除外基準 1) 妊娠中又は授乳中 2) 投与前 8 時間以内に、鎮静評価を妨げる可能性のある薬剤を使用した 3) ミダゾラム投与後 30 分以内に不安軽減/鎮静のためにベンゾジアゼピンを必要とした。 4) ミダゾラム又はベンゾジアゼピンに対する過敏症を有する 5) サクランボ又はサクランボ製品に対する過敏症を有する 6) 活動性の上気道疾患、中枢神経系障害、胃・食道の運動障害又は逆流症を有する 7) ミダゾラムと相互作用する可能性のある薬剤を最近使用した、又は慢性的に使用している
治験薬、用量及び投与方法、ロット番号： 経口投与用 120 mL ボトルに 2.0 mg/mL のミダゾラムを含有する経口シロップ剤 1 回の嚥下で治験薬を内服し、可能であれば内服にかかる時間は最大で 5 分とした。続けて水 5～10 mL を飲ませた。 静脈内投与用 5 mL バイアルに 5.0 又は 1.0 mg/mL のミダゾラムを含有する注射剤 静脈ラインを用い、2～3 分かけボーラス投与又はインフュージョンポンプを使用して投与を行った。
投与期間： 単回投与
評価基準： 〔薬力学的評価（Arm I のみ）〕 鎮静度 鎮静レベルを投与前及び投与後 30 分まで 10 分間隔で評価した。

鎮静度スコア

基準	説明	スコア
警戒している/活動的な	動いている、興奮/激越、落ち着いていない、身体又は口頭で不安/心配を訴える	1
目覚めている/落ち着いた	うとうとしていない、通常のトーンでの呼びかけや指示に反応する	2
うとうとした	穏やかな、静かな、大きな声や繰り返しでの呼びかけや指示に容易に反応する、協力的	3
眠っている	大きな声や繰り返しでの呼びかけや指示には容易に反応しないが、軽い揺さぶりや刺激に反応する	4
眠っている	大きな声や繰り返しでの呼びかけや指示、又は軽い揺さぶりや刺激に反応しない	5

スコア 3, 4, 5 を「満足」、スコア 1, 2 を「不満足」とした。

不安度

不安度を投与前及び投与後（保護者との分離時及び亜酸化窒素のマスク導入時の 2 回）に評価した。

不安度スコア

基準	説明	スコア
不十分	怖がっている、闘争的な、泣き叫んでいる	1
普通	心配そうな、中等度の不安、闘争的ではない	2
よい	少し心配そうな、簡単に落ち着かせられる	3
非常によい	恐がっていない、協力的、落ち着いている	4

スコア 3, 4 を「満足」、スコア 1, 2 を「不満足」とした。

〔安全性〕

有害事象、臨床検査、バイタルサイン（心拍数、収縮期/拡張期血圧、呼吸数)、酸素飽和度

〔探索的評価（Arm I のみ)〕

経口製剤の受容性（味覚評価）について、「容易に/ためらうことなく服用した」「顔をしかめて服用した」「不満を言うが服用した」「完全に拒否した、吐き出した」の 4 段階で評価し、「完全に拒否した、吐き出した」以外を「満足」として評価した。

統計手法：

〔薬物動態〕

経口投与時の用量比例性

用量比例性は Arm I の被験者のみで評価した。ミダゾラム及び主要代謝物 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータは血漿中濃度-時間のデータからノンコンパートメント解析により算出した。ミダゾラムの投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} を目的変数として、各投与群を独立変数として one-way ANOVA モデルを用いて解析した。全体の帰無仮説が棄却されなかった場合、$AUC_{0\text{-}inf}$ と用量及び C_{max} と用量の比例性は結論付けられ、全体の帰無仮説が棄却された場合には、多重範囲検定である Student-Newman-Keuls 検定による組み合わせごとの差を検討した。

記述統計による要約はミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの両方について実施した。統

計解析（平均値、標準偏差、変動係数）は各薬物動態パラメータ（T_{max}、C_{max}、投与量で標準化した C_{max}、β、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}inf}$、Vd_{area}/F、CL/F、$MRT_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ Ratio）について年齢群・投与群ごとに実施した。平均値を各投与群、年齢群の比較に用いた。

すべての薬物動態パラメータの算出は、投与時間と CRF から得た実際の採血時間からなる経過時間を用いた。

静脈内投与後の薬物動態パラメータ

Arm III 及び Arm II の静脈内投与のみを受けた被験者を対象に静脈内投与後の薬物動態パラメータを推定した。ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータは血漿中濃度-時間のデータからノンコンパートメント解析により算出し、パラメータの推定は経口投与時のパラメータと同様に行った。

絶対的バイオアベイラビリティ

絶対的バイオアベイラビリティの推定においては、Arm I の全被験者、Arm II において静脈内投与のみを受けた被験者及び Arm III の全被験者並びに過去の報告データ、Arm II において経口及び静脈内ミダゾラム両方の投与を受け薬物動態評価可能な 6 例、の 3 つのデータセットを組み込んだ。また、絶対的バイオアベイラビリティと年齢のより完全な関係性を示すため、Arm I の被験者のミダゾラム経口投与データとミダゾラム静脈内投与を受けた被験者のデータを組み合わせて、2 段階のポピュレーション解析アプローチを実施した。

第一段階の解析として、対象となる全被験者においてノンコンパートメント解析を用いて静脈内投与後のクリアランス（CL）及び経口投与後の見かけのクリアランス（CL/F）の推定を実施した。次に静脈内投与時のクリアランスと経口投与時のクリアランスを同時に当てはめる非線形混合効果モデリングを用いて、ミダゾラムの集団でのバイオアベイラビリティ及びクリアランスを推定した。絶対的バイオアベイラビリティ及びその 95%信頼区間（CI）について算出した。2 段階解析によるバイオアベイラビリティの推定値は Arm II を終了した 6 例の被験者によるバイオアベイラビリティの推定値と比較した。

〔薬力学的パラメータ〕

鎮静度

各被験者の経口ミダゾラム投与後 30 分以内で最大の鎮静度スコアを基に、満足な鎮静（スコア 3～5）であるか、不満足（スコア 1～2）であるかを評価し、各投与群（0.25、0.5、1.0 mg/kg）において満足な鎮静が得られた被験者の割合を算出した。その他、有効性パラメータとして満足/不満足な鎮静が得られた被験者の割合の経時的変化、及び投与前に鎮静が不満足であった被験者が投与後 30 分以内に満足な鎮静となるまでの時間を算出した。満足/不満足な鎮静が得られた被験者の割合の経時的変化については、「投与前」、「投与後 0 分超 10 分以内」、「10 分超 20 分以内」、「20 分超 30 分以内」及び「30 分超」の間隔で時間を記録した。1 つの間隔内で 2 回以上評価を受けた場合は、最後の評価を解析に用いた。マスク導入前の鎮静評価のみを解析に使用し、投与後に少なくとも評価を 1 回実施した被験者を対象とした。既定の時間間隔内で 1 度も評価を実施しなかった場合は評価不能とした。解析に含まれるすべての被験者は、

各時間間隔において、満足、不満足又は評価不能のいずれかに分類した。満足な鎮静が得られた割合の正確な 95%CI は各時間間隔において Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

投与後 30 分以内での最大スコアの割合は、満足/不満足の区分又は元のスコアについて、年齢群別、投与群別及び年齢群内での投与群別で算出した。満足な鎮静が得られた割合の投与群間の差異については 95%CI の下限を算出した。95%CI の下限は二項分布の正規近似を用いて算出した。

不安度

被験者の保護者からの分離の容易さ及び亜酸化窒素によるマスク導入の容易さについて、満足な不安軽減（スコア 3～4）であるか、不満足（スコア 1～2）であるかを投与前、保護者からの分離時及びマスク導入時にそれぞれ投与群別に評価した。不安度については満足/不満足の区分及び実際のスコアのそれぞれについて評価した。

薬物動態との関係

ミダゾラムの血漿中濃度又は 1-ヒドロキシミダゾラムと合算の血漿中濃度と、最大の鎮静度スコア（最大のスコアが継続している場合は、最初の時点のものを選択）、保護者との分離時及びマスク導入時の不安度スコアとの関係を評価し、鎮静度スコア又は不安度スコアそれぞれに対応する血漿中濃度の平均値及び 95%CI を評価した。各鎮静度スコア間又は各不安度スコア間での血漿中濃度の有意差については有意水準 0.05 の one-way ANOVA により評価した。

〔探索的パラメータ〕

Arm I において、経口ミダゾラム製剤の受容性（満足/不満足）を評価した。満足又は不満足であった被験者の数及び割合をそれぞれ算出し、用量別、年齢群別で表示した。

〔安全性データ〕

治験薬の投与を一度でも受けた被験者は安全性評価に組み込むこととした。有害事象の重症度、重篤度、治験薬との関係性、発現日時、発現期間等の詳細を含む被験者リストを作成した。特定の有害事象を発現した被験者数及び有害事象が一つでも発現した症例数について、投与群、重症度、治験薬との因果関係別に集計した。1 例の患者において複数の重症度、又は複数の因果関係の判定で有害事象を経験した場合、最も高い重症度、又は最も強い因果関係で記録されたものを報告した。有害事象データは、記述統計を用いて要約した。バイタルサイン及び酸素飽和度は記述統計を用いた要約により評価し、被験者リストを作成した。

表 2.7.6.2.1- 1　評価スケジュール表（Arm I）

Day	血液サンプル採集時点（分）	鎮静評価時点[1]（分）	味覚評価	不安軽減評価	安全性評価
-7 ~ -1					身体測定、臨床検査、バイタルサイン
Day 1	0[2] 10 20 30 45 60（1 h） 90（1.5 h） 120（2 h） 240（4 h） 360（6 h） 480（8 h） 600（10 h）	0[2] 10 20 30	0[3]	0[2] 保護者からの分離時（該当する場合） マスク導入時（該当する場合）	妊娠検査[4] ＋ 循環及び呼吸モニタリング[5]

1 血液サンプル採集直前に実施
2 治験薬投与直前に実施
3 治験薬投与直後に実施
4 血液/尿の妊娠検査を月経のある女性被験者すべてで実施し、投与前までに陰性であることを確認した。
5 パルスオキシメトリーを投与前時から投与後 2 時間まで 10 分ごとに記録し、その後は実施施設の方針に従い最終の採血時点まで継続的にモニタリングを実施した。心拍数、血圧及び呼吸数を投与前から投与後 2 時間までは 10 分ごと、その後は実施施設の方針に従い最終の採血時点まで記録した。
(Source: 5.3.3.2-2、Table 1)

表 2.7.6.2.1- 2　評価スケジュール表（Arm II）

Day	経口投与サンプル採集時点（分）	Washout 期間	静脈内投与サンプル採集時点（分）	安全性評価
-7 ~ -1		最低 24 時間		身体測定、臨床検査、バイタルサイン
	0[1] 10 20 30 45 60（1 h） 90（1.5 h） 120（2 h） 240（4 h） 360（6 h） 480（8 h） 600（10 h）		0[1] 5 10 15 30 60（1 h） 90（1.5 h） 120（2 h） 240（4 h） 360（6 h） 480（8 h） 600（10 h）	妊娠検査[2] ＋ 循環及び呼吸モニタリング[3]

1 治験薬投与直前に実施
2 血液/尿の妊娠検査を月経のある女性被験者すべてで実施し、投与前までに陰性であることを確認した。
3 パルスオキシメトリーを投与前から投与後 2 時間まで 10 分ごとに記録し、その後は実施施設の方針に従い最終の採血時点まで継続的にモニタリングを実施した。心拍数、血圧及び呼吸数を投与前から投与後 2 時間までは 10 分ごと、その後は実施施設の方針に従い最終の採血時点まで記録した。
(Source: 5.3.3.2-2、Table 2)

表 2.7.6.2.1- 3　評価スケジュール表（Arm III）

Day	静脈内投与 サンプル採集時点（分）	安全性評価
-7 ~ -1		身体測定、臨床検査、バイタルサイン
	0[1] 5 10 15 30 60（1 h） 90（1.5 h） 120（2 h） 240（4 h） 360（6 h） 480（8 h） 600（10 h）	妊娠検査[2] ＋ 循環及び呼吸モニタリング[3]

1 治験薬投与直前に実施
2 血液/尿の妊娠検査を月経のある女性被験者すべてで実施し、投与前までに陰性であることを確認した。
3 パルスオキシメトリーを投与前から投与後 2 時間まで 10 分ごとに記録し、その後は実施施設の方針に従い最終の採血時点まで継続的にモニタリングを実施した。心拍数、血圧及び呼吸数を投与前から投与後 2 時間までは 10 分ごと、その後は実施施設の方針に従い最終の採血時点まで記録した。
(Source: 5.3.3.2-2、Table 3)

2.7.6.2.2 試験結果

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.1- 1 及び表 2.7.6.2.1- 2 に示した。合計 133 例（Arm I：104 例、Arm II：12 例、Arm III：17 例）の被験者が試験に組み入れられ、そのうち 22 例が治験薬の投与を受けず、ミダゾラム投与例は合計 111 例（Arm I：85 例、Arm II：10 例、Arm III：16 例）であった。ミダゾラム投与例全例が安全性解析集団に、Arm I の 85 例が薬力学的評価の対象集団に含まれた。

投与後、23 例の被験者が早期に試験を中止し、Arm II においては 1 例の被験者が初回の経口ミダゾラム投与を受けた後、静脈内投与の際に再度来院しなかった。計 24 例の被験者を薬物動態解析から除外し、薬物動態評価の対象集団は合計 87 例（Arm I：67 例、Arm II：6 例、Arm III：14 例）であった。

表 2.7.6.2.2.1- 1　被験者の内訳-安全性解析

組入れ合計 133										
Arm I 104			Arm II 12				Arm III 17			
投与 85		未投与 19	投与 10			未投与 2	投与 16		未投与 1	
完了 67	中止 18		完了 7	中止 1 (静脈内のみ)	中止 2 (経口のみ)		完了 14	中止 2		

(Source: 5.3.3.2-2、Figure 1 より改変)

表 2.7.6.2.2.1- 2　被験者の内訳-薬物動態解析

Arm I 投与例 85				Arm II 投与例 10						Arm III 投与例 16			
評価可能 67			評価不可能 18	評価可能 6			評価不可能 4			評価可能 14			評価不可能 2
年齢群				年齢群			静脈内のみ	経口のみ	静脈内及び経口	年齢群			
I	II	III		I	II	III				I	II	III	
3	54	10		3	3	0	1	2	1	2	10	2	

年齢群 I：6 ヵ月以上 2 歳未満、II：2 歳以上 12 歳未満、III：12 歳以上 16 歳未満
(Source: 5.3.3.2-2、Figure 2 より改変)

2.7.6.2.2.2 被験者背景

各 Arm における被験者の人口統計学的データの概要を表 2.7.6.2.2.2- 1、表 2.7.6.2.2.2- 2 及び表 2.7.6.2.2.2- 3 に示した。

表 2.7.6.2.2.2- 1　Arm I における人口統計学的データの概要（安全性解析集団）

		0.25 mg/kg n=28	0.5 mg/kg n=24	1.0 mg/kg n=33	合計 n=85
性別	男	20	12	19	51
	女	8	12	14	34
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	6.6±4.28	7.4±3.71	7.5±4.04	7.2±4.00
	最小-最大	0.9-15.7	0.9-14.6	0.4-14.6	0.4-15.7
身長 (cm)	平均値±標準偏差	119.1±27.69 (n=28)	119.2±29.82 (n=23)	120.4±29.45 (n=33)	119.6±28.63 (n=84)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	29.3±18.90	27.7±14.95	30.1±19.21	29.1±17.82
人種	黒人	8	4	10	22
	白人	17	16	12	45
	東洋人	0	0	1	1
	その他	3	4	10	17
ASA 分類	I	25	21	26	72
	II	3	3	6	12
	III	0	0	1	1
入院/外来の別	入院	6	6	10	22
	外来	22	18	23	63

(Source: 5.3.3.2-2、Table 4)

表 2.7.6.2.2.2- 2　Arm II における人口統計学的データの概要（安全性解析集団）

		0.15 mg/kg 静脈内 / 0.5 mg/kg 経口 n=5	0.5 mg/kg 経口 / 0.15 mg/kg 静脈内 n=5	合計 n=10
性別	男	2	3	5
	女	3	2	5
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	3.9±3.39	4.1±2.36	4.0±2.76
	最小-最大	0.6-8.8	0.5-6.4	0.5-8.8
身長 (cm)	平均値±標準偏差	93.2±24.16	96.6±23.04	94.9±22.33
体重 (kg)	平均値±標準偏差	16.6±10.44	15.5±6.20	16.0±8.11
人種	黒人	2	0	2
	白人	3	4	7
	その他	0	1	1
ASA 分類	I	0	1	1
	II	1	0	1
	III	4	4	8
入院/外来の別	入院	5	4	9
	外来	0	1	1

(Source: 5.3.3.2-2、Table 5)

表 2.7.6.2.2.2- 3　Arm III における人口統計学的データの概要（安全性解析集団）

		0.15 mg/kg 静脈内 n=16
性別	男	7
	女	9
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	6.0±4.29
	最小-最大	1.2-15.5
身長 (cm)	平均値±標準偏差	109.7±26.12 (n=14)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	23.3±16.26
人種	黒人	1
	白人	3
	その他	12
ASA 分類	I	13
	II	1
	III	2
入院/外来の別	入院	3
	外来	13

(Source: 5.3.3.2-2、Table 6)

2.7.6.2.2.3 薬物動態学的評価

2.7.6.2.2.3.1 ミダゾラム経口投与時の薬物動態

Arm I において各用量でのミダゾラム経口投与後の薬物動態を評価し、投与群別のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度推移（平均値）を図 2.7.6.2.2.3.1- **1** に、年齢群及び投与群別のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの各種薬物動態パラメータの一覧をそれぞれ表 2.7.6.2.2.3.1- 1 及び表 2.7.6.2.2.3.1- 2 に示した。実際の投与量に基づいて投与群を分類した場合、薬物動態解析対象集団 67 例のうち、年齢群 I（6 ヵ月以上 2 歳未満）は各投与群 1 例の合計 3 例、年齢群 II（2 歳以上 12 歳未満）は各投与群 18

例の合計 54 例、年齢群 III（12 歳以上 16 歳未満）は 0.25 mg/kg 群 4 例、0.5 mg/kg 群 4 例及び 1.0 mg/kg 群 2 例の合計 10 例であった。

＜ミダゾラム＞

年齢群 II において C_{max}（平均値±標準偏差）は 0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 63.0±30.0、125.6±75.8 及び 201.0±101.2 ng/mL であり、投与量で標準化した C_{max} に投与群間で有意な差はみられなかった（p=0.24、ANOVA）。一方で、投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}inf}$ は有意ではないものの投与量の増加に伴い上昇する傾向がみられた（p=0.8649、ANOVA）。見かけのクリアランス値は各投与群で類似した値であった。T_{max} は 1.0 mg/kg 群で 4.10 時間であった 1 例を除いて、投与量に関わらず 0.17～2.02 時間の範囲であった。年齢群 III において C_{max}（平均値±標準偏差）は 0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 29.1±8.2、117.9±8.2 及び 190.5±47.4 ng/mL であり、投与量で標準化した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に投与群間で有意な差はなく（C_{max}：p=0.24、$AUC_{0\text{-}inf}$：p=0.5482、ANOVA）、見かけのクリアランス値についても投与群間で異なる傾向はみられなかった。T_{max} は約 4 時間であった 3 例を除いて、0.92～2.00 時間の範囲であった。

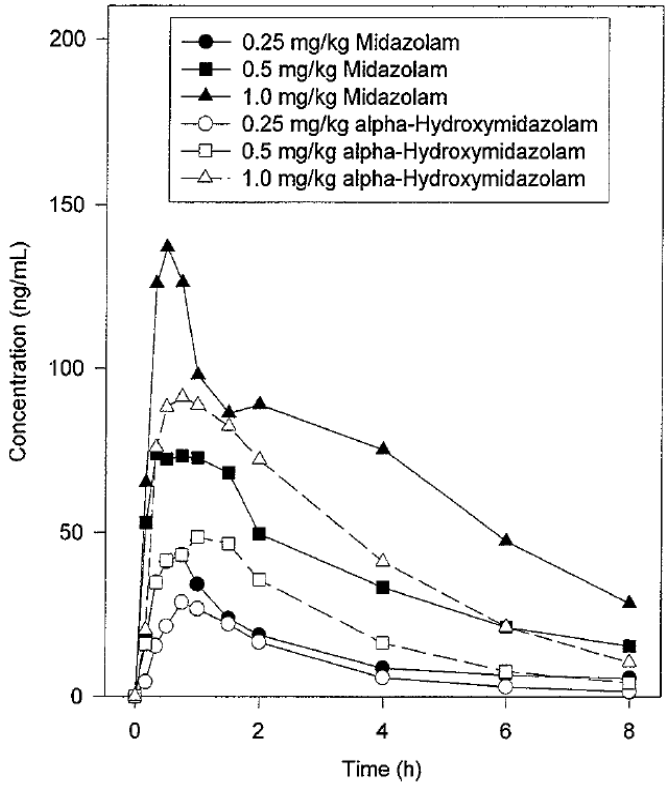
用量比例性の解析の結果、投与量で標準化した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に投与群間で有意な差はなかった（C_{max}：p=0.4833、$AUC_{0\text{-}inf}$：p=0.6957、ANOVA）。

＜1-ヒドロキシミダゾラム＞

年齢群 II における 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態プロファイルはミダゾラムと類似していた。C_{max} の平均値は投与量の増加に伴い上昇し、投与量で標準化した C_{max} は投与量の増加に伴い低下する傾向がみられた。1.0 mg/kg 群において T_{max} が約 4 時間であった 2 例を除いて、投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}inf}$ は投与群間で一定であり、T_{max} は 0.30～2.00 時間の範囲であった。$AUC_{0\text{-}inf}$ のミダゾラムとの比（平均値±標準偏差）は、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 0.75±0.33、0.67±0.28 及び 0.71±0.32 であった。年齢群 III においては投与量で標準化した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は投与量の増加に伴い上昇する傾向がみられた。$AUC_{0\text{-}inf}$ のミダゾラムとの比（平均値±標準偏差）は、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 0.49±0.21、0.41±0.23 及び 0.63±0.10 であった。

全体を通して、$AUC_{0\text{-}inf}$ のミダゾラムとの比は年齢群 I 及び III において年齢群 II と比較して低い値を示した。

図 2.7.6.2.2.3.1-1　ミダゾラム経口投与時のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度推移（平均値）



(Source: 5.3.3.2-2、Figure 3)

表 2.7.6.2.2.3.1- 1　ミダゾラム経口投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータ

年齢群	投与群 (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	Dose-Normalized $C_{max}\times10^{-3}$ (μg/L)/ (Total dose, μg)	β (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	Dose-Normalized $AUC_{0\text{-}inf}\times10^{-3}$ (μg・h/L)/ (Total dose, μg)	V_{darea}/F (L/kg)	CL/F (L/h/kg)	$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)
I	0.25 n=1	0.17	28.0	13.3	0.12	5.82	67.6	32.2	30.7	3.7	6.1
	0.5 n=1	0.35	66.0	14.0	0.31	2.22	152.0	32.3	10.2	3.2	2.8
	1.0 n=1	0.17	61.2	12.2	0.23	2.97	224.4	44.9	19.1	4.5	4.5
II	0.25 n=18	0.72±0.44 (0.30-2.02)	63.0±30.0 (16.0-126.0)	12.6±7.3 (2.9-25.8)	0.27±0.13 (0.10-0.59)	3.16±1.50 (1.17-6.74)	138.0±89.5 (45.0-423.1)	24.5±1.1 (8.0-58.8)	9.6±4.3 (4.0-17.7)	2.4±1.3 (0.6-5.5)	3.4±1.4 (1.3-8.0)
	0.5 n=18	0.95±0.53 (0.18-2.00)	125.6±75.8 (49.0-359.2)	12.5±11.5 (2.5-52.8)	0.30±0.12 (0.14-0.59)	2.71±1.09 (1.18-4.82)	306.1±195.8 (79.0-809.8)	25.8±14.2 (8.0-57.1)	8.1±5.7 (2.13-27.6)	2.2±1.3 (0.6-6.3)	3.4±1.2 (1.8-7.3)
	1.0 n=18	0.88±0.99 (0.17-4.10)	201.0±101.2 (28.0-472.0)	8.5±4.9 (1.60-18.27)	0.33±0.11 (0.14-0.56)	2.37±0.96 (1.24-5.05)	742.7±642.1 (134.8-2733.4)	27.2±19.1 (7.7-94.3)	7.0±5.9 (1.6-27.4)	2.3±1.7 (0.4-7.4)	4.2±1.4 (2.4-7.5)
III	0.25 n=4	2.09±1.35 (0.92-4.00)	29.1±8.2 (23.4-41.0)	2.3±1.0 (1.6-3.7)	0.13±0.07 (0.06-0.19) n=3*2	6.83±3.84 (3.58-11.08) n=3*2	154.7±84.6 (97.4-251.9) n=3*2	11.8±4.8 (7.85-17.07) n=3*2	15.8±2.5 (13.3-18.3) n=3*2	1.9±0.8 (1.0-2.6) n=3*2	8.0±6.4 (4.1-15.4) n=3*2
	0.5 n=4*1	2.65±1.58 (1.00-4.08)	117.9±8.2 (45.0-216.0)	3.3±2.3 (1.4-6.3)	0.22±0.13 (0.09-0.33) n=3*2	4.35±3.31 (2.09-8.14) n=3*2	820.8±567.7 (358.46-1454.34) n=3*2	22.5±17.5 (9.0-42.2) n=3*2	5.7±4.7 (1.4-10.6) n=3*2	1.0±0.7 (0.34-1.70) n=3*2	6.8±1.9 (5.2-8.9) n=3*2
	1.0 n=2*1	0.55±0.28 (0.35-0.75)	190.5±47.4 (157.0-224.0)	5.0±0.9 (4.3-5.6)	0.28±0.02 (0.26-0.29)	2.51±0.18 (2.38-2.64)	565.80±15.7 (554.7-576.9)	14.8±1.4 (13.9-15.8)	5.7±1.2 (4.9-6.6)	1.6±0.2 (1.4-1.7)	3.8±0.7 (3.3-4.2)

年齢群：I=6 ヵ月以上 2 歳未満、II=2 歳以上 12 歳未満、III=12 歳以上 16 歳未満
平均値±標準偏差（範囲）
*1： 実際の投与量に基づいた投与群（0-0.37 mg/kg：0.25 mg/kg 群、0.38-0.74 mg/kg: 0.5 mg/kg 群、0.75-1.25 mg/kg: 1 mg/kg 群）に再分類しての解析
*2： 血漿中薬物濃度の経時データにおいて見かけ上の終末相の対数線形での低下がみられず、薬物動態パラメータの推定ができなかった症例を除外した
(Source: 5.3.3.2-2、Table 15)

表 2.7.6.2.2.3.1- 2　ミダゾラム経口投与時の 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ

年齢群	投与群 (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	Dose-Normalized $C_{max}\times10^{-3}$ (μg/L)/ (Total dose, μg)	β (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	Dose-Normalized $AUC_{0\text{-}inf}\times10^{-3}$ (μg・h/L)/ (Total dose, μg)	$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ Ratio*1
I	0.25 n=1	0.72	12.30	5.86	0.66	1.05	26.66	12.70	2.61	0.38
	0.5 n=1	1.02	45.40	9.66	0.43	1.60	103.14	21.94	2.75	0.65
	1.0 n=1	0.17	32.20	6.44	0.29	2.37	101.31	20.26	3.65	0.43
II	0.25 n=18	0.92±0.43 (0.30-2.00)	40.48±19.42 (13.00-82.80)	8.80±6.08 (1.16-22.87)	0.37±0.15 (0.14-0.83)	2.16±0.90 (0.83-5.00)	87.69±31.71 (27.41-152.50)	17.79±9.70 (5.69-42.13)	2.69±1.02 (1.48-5.22)	0.75±0.33 (0.19-1.35)
	0.5 n=18	1.15±0.53 (0.33-2.00)	75.62±44.24 (10.60-199.00)	7.33±5.19 (0.40-19.59)	0.36±0.13 (0.19-0.59)	2.14±0.74 (1.17-3.65)	179.39±80.95 (54.60-390.84)	16.59±9.03 (2.79-29.87)	2.91±0.98 (1.83-6.35)	0.67±0.28 (0.09-1.14)
	1.0 n=18	1.26±1.18 (0.32-4.12)	139.71±59.78 (35.36-241.50)	6.17±3.48 (0.90-14.07)	0.43±0.13 (0.19-0.70)	1.81±0.67 (0.99-3.66)	423.44±229.60 (151.05-1147.13)	17.06±7.69 (3.78-39.56)	3.27±1.02 (1.91-5.62)	0.71±0.32 (0.23-1.37)
III	0.25 n=4	2.38±1.10 (1.55-4.00)	19.50±6.96 (13.18-28.90)	1.55±0.79 (0.89-2.63)	0.20±0.08 (0.10-0.28)	3.98±1.93 (2.44-6.81)	74.78±16.49 (62.83-98.64)	5.67±1.11 (4.39-6.62)	5.17±3.08 (2.77-9.65)	0.49±0.21 (0.25-0.62) n=3*3
	0.5 n=4*2	2.78±1.41 (1.53-4.08)	71.00±78.01 (20.80-186.67)	1.89±1.88 (0.70-4.67)	0.29±0.09 (0.17-0.39)	2.60±1.02 (1.77-4.07)	264.75±125.75 (148.21-435.35)	7.50±2.96 (3.71-10.88)	5.30±1.94 (3.28-7.89)	0.41±0.23 (0.18-0.64) n=3*3
	1.0 n=2*2	0.55±0.28 (0.35-0.75)	190.20±13.29 (180.80-199.60)	4.97±0.03 (4.95-4.99)	0.40±0.08 (0.34-0.46)	1.75±0.37 (1.50-2.01)	370.95±50.79 (335.03-406.86)	9.68±0.70 (9.18-10.17)	3.00±0.53 (2.62-3.38)	0.63±0.10 (0.55-0.70)

年齢群：I=6 ヵ月以上 2 歳未満、II=2 歳以上 12 歳未満、III=12 歳以上 16 歳未満
平均値±標準偏差（範囲）
*1： 1-ヒドロキシミダゾラムのミダゾラムに対する $AUC_{0\text{-}inf}$ の比
*2： 実際の投与量に基づいた投与群（0-0.37 mg/kg：0.25 mg/kg 群、0.38-0.74 mg/kg: 0.5 mg/kg 群、0.75-1.25 mg/kg: 1 mg/kg 群）に再分類しての解析
*3： ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ が算出可能であった症例で算出した
(Source: 5.3.3.2-2、Table 19)

2.7.6.2.2.3.2 ミダゾラム静脈内投与時の薬物動態

Arm II 及び Arm III においてミダゾラム 0.15 mg/kg 静脈内投与時の薬物動態を評価した。ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2.2.3.2- 1 及び表 2.7.6.2.2.3.2- 2 に示した。

ミダゾラムの薬物動態パラメータは、$AUC_{0\text{-}inf}$ は年齢群にかかわらず一定であった。クリアランスは年齢上昇に伴ってわずかに低下した一方で、Vd_{area} と Vd_{ss} は年齢とともに増加した。β は年齢上昇に伴って低下する傾向がみられた。

1-ヒドロキシミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ のミダゾラムとの比（平均値±標準偏差）は、年齢群 I、II 及び III においてそれぞれ 0.21±0.11、0.23±0.13 及び 0.39±0.14 であり、年齢群 I 及び II で類似していたのに対して、年齢群 III では被験者が 2 例だけであったものの、他の年齢群と比較して高い傾向がみられた。

表 2.7.6.2.2.3.2- 1　ミダゾラム静脈内投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータ

年齢群	β (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	Vd_{area} (L/kg)	CL (L/h/kg)	$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	Vd_{ss} (L/kg)
I	0.33±0.19	2.93±2.19	282.39±153.36	2.17±0.53	0.68±0.38	2.29±1.46	1.24±0.27
n=5	(0.10-0.60)	(1.15-6.69)	(119.89-512.42)	(1.37-2.82)	(0.29-1.25)	(1.22-4.84)	(0.83-1.53)
II	0.29±0.16	3.00±1.67	281.33±102.16	2.49±1.42	0.60±0.23	2.28±1.20	1.32±0.67
n=13*	(0.10-0.53)	(1.31-6.76)	(140.65-497.60)	(0.93-5.27)	(0.23-28.15)	(1.19-5.25)	(0.44-2.44)
III	0.15±0.00	4.48±0.01	293.96±122.12	3.61±1.51	0.56±0.23	3.67±0.22	2.02±0.73
n=2	0.15	(4.47-4.48)	(207.60-380.31)	(2.55-4.67)	(0.39-0.72)	(3.52-3.82)	(1.51-2.54)

年齢群：I=6 ヵ月以上 2 歳未満、II=2 歳以上 12 歳未満、III=12 歳以上 16 歳未満
平均値±標準偏差（範囲）
*年齢群 II の 1 例は検体取り扱いの誤りにより C_{max} が異常に高値を示したため除外した。
(Source: 5.3.3.2-2、Table 22)

表 2.7.6.2.2.3.2- 2　ミダゾラム静脈内投与時の 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ

年齢群	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	β (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ Ratio
I	0.28±0.15	32.48±25.76	0.33±0.22	3.18±2.41	48.10±10.79	3.43±2.82	0.21±0.11
n=5	(0.18-0.53)	(12.40-76.40)	(0.10-0.65)	(1.07-7.14)	(32.99-60.74)	(1.30-8.35)	(0.09-0.34)
II	0.45±0.48	32.33±18.51	0.34±0.12	2.29±0.90	68.23±29.62	2.50±0.71	0.23±0.13*
n=14	(0.18-2.03)	(9.40-73.10)	(0.19-0.54)	(1.28-3.70)	(8.58-132.15)	(1.45-3.44)	(0.01-0.50)
III	0.91±0.91	53.45±52.96	0.26±0.05	2.76±0.53	128.07±91.39	3.08±0.77	0.39±0.14
n=2	(0.27-1.55)	(16.00-90.90)	(0.22-0.29)	(2.38-3.13)	(63.44-192.69)	(2.54-3.62)	(0.30-0.50)

年齢群：I=6 ヵ月以上 2 歳未満、II=2 歳以上 12 歳未満、III=12 歳以上 16 歳未満
平均値±標準偏差（範囲）
*：検体取り扱いの誤りによりミダゾラムの C_{max} が異常に高値を示した 1 例を除外した場合は 0.25±0.12。
(Source: 5.3.3.2-2、Table 23)

2.7.6.2.2.3.3 絶対的バイオアベイラビリティ

クロスオーバー試験を完了した Arm II の 6 例により算出した絶対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.2.2.3.3- 1 に示した。ミダゾラム経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）は 0.36±0.24 であり、0.09～0.71 の範囲であった。

表 2.7.6.2.2.3.3- 1　絶対的バイオアベイラビリティ

被験者 ID	年齢（歳）	バイオアベイラビリティ
[redacted]	[redacted]	0.09
		0.71
		0.24
		0.54
		0.14
		0.43
平均値±標準偏差		0.36±0.24
変動係数 (%)		68

(Source: 5.3.3.2-2、Table 28)

また、経口投与症例として Arm I から 65 例を、静脈内投与症例として文献データ、Arm II 及び Arm III から合計 45 例を用いて、two-stage population 解析により推定した絶対的バイオアベイラビリティは、0.366 であった。

2.7.6.2.2.4 薬力学的評価

2.7.6.2.2.4.1 鎮静度評価

Arm I におけるミダゾラム投与後の鎮静度評価の投与群別の概要を表 2.7.6.2.2.4.1- 1、年齢群及び投与群別の概要を表 2.7.6.2.2.4.1- 2、評価時期及び投与群別の概要を表 2.7.6.2.2.4.1- 3 及び満足な鎮静が得られるまでの時間の分布を表 2.7.6.2.2.4.1- 4 に示した。ミダゾラム投与後に満足な鎮静（鎮静度スコア 3～5）が得られた被験者の割合は、全体で 81%（69/85 例）、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 64%（18/28 例）、83%（20/24 例）及び 94%（31/33 例）であった。投与前に鎮静が不満足であった 81 例のうち、投与後に満足な鎮静が得られたのは 65 例であり、13 例では投与後も不満足、3 例では投与後の評価ができなかった。

年齢別の評価では、投与後に満足な鎮静が得られた割合は 6 ヵ月以上 2 歳未満においては 0.25 mg/kg 群の 1 例を除く 75%（3/4 例）、2 歳以上 12 歳未満においては、全体で 79%（53/67 例）、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 67%（14/21 例）、80%（16/20 例）及び 88%（23/26 例）であり、12 歳以上 16 歳未満では 0.25 mg/kg の 2 例を除く 86%（12/14 例）であった。

評価時期別での満足な鎮静が得られた被験者の割合は、投与後 10～20 分以内では全体で 66%（47/71 例）、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 50%（12/24 例）、68%（13/19 例）、79%（22/28 例）であった。投与後 20～30 分以内では全体で 81%（60/74 例）、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 65%（17/26 例）、85%（17/20 例）、93%（26/28 例）に達した。評価時期別での満足な鎮静が得られた被験者の割合は、ミダゾラムの投与量に比例して増加する傾向がみられた。

投与前に鎮静が不満足であった症例で、ミダゾラム経口投与後 20 分以内に満足な鎮静が得られた被験者の割合は 59%（48/81 例）であった。

表 2.7.6.2.2.4.1- 1　鎮静度評価（Arm I、ITT）

	0.25 mg/kg n=28	0.5 mg/kg n=24	1.0 mg/kg n=33	全体 n=85
投与後：満足	18 (64)	20 (83)	31 (94)	69 (81)
投与前：不満足	16 (57)	20 (83)	29 (88)	65 (76)
投与前：満足	2 (7)	0	1 (3)	3 (4)
投与前：評価不能	0	0	1 (3)	1 (1)
投与後：不満足	10 (36)	3 (13)	0	13 (15)
投与前：不満足	10 (36)	3 (13)	0	13 (15)
投与前：満足	0	0	0	0
投与前：評価不能	0	0	0	0
投与後：評価不能	0	1 (4)	2 (6)	3 (4)
投与前：不満足	0	1 (4)	2 (6)	3 (4)
投与前：満足	0	0	0	0
投与前：評価不能	0	0	0	0

例数（%）
(Source: 5.3.3.2-2、Table 34)

表 2.7.6.2.2.4.1- 2　年齢群別の鎮静度評価（Arm I、ITT）

		投与後：満足			投与後：不満足		
		投与前		全体	投与前		全体
	例数	不満足	満足		不満足	満足	
6 ヵ月以上 2 歳未満	4	2	1	3 (75)	1	0	1 (25)
0.25 mg/kg	2	1	0	1 (50)	1	0	1 (50)
0.5 mg/kg	1	1	0	1 (100)	0	0	0
1.0 mg/kg	1	0	1	1 (100)	0	0	0
2 歳以上 12 歳未満*	67	51	2	53 (79)	10	0	10 (15)
0.25 mg/kg	21	12	2	14 (67)	7	0	7 (33)
0.5 mg/kg	20	16	0	16 (80)	3	0	3 (15)
1.0 mg/kg	26	23	0	23 (88)	0	0	0
12 歳以上 16 歳未満	14	12	0	12 (86)	2	0	2 (14)
0.25 mg/kg	5	3	0	3 (60)	2	0	2 (40)
0.5 mg/kg	3	3	0	3 (100)	0	0	0
1.0 mg/kg	6	6	0	6 (100)	0	0	0

例数、又は例数（%）
*：1 例は投与前が評価不能であったが投与後は満足であった。3 例は投与後が評価不能であった。
(Source: 5.3.3.2-2、Table 35)

表 2.7.6.2.2.4.1- 3　評価時期別の鎮静度評価（Arm I、ITT）

	時期（分）	n	評価可能		評価不能	95%信頼区間*
			満足	不満足		
0.25 mg/kg	投与前	28	2 (7)	26 (93)	0	(1, 26)
	>0～10	20	4 (20)	16 (80)	8	(5, 47)
	>10～20	24	12 (50)	12 (50)	4	(27, 73)
	>20～30	26	17 (65)	9 (35)	2	(42 ,85)
	>30	4	3 (75)	1 (25)	24	(15 ,100)
0.5 mg/kg	投与前	23	0	23 (100)	0	(0, 17)
	>0～10	18	7 (39)	11 (61)	5	(15, 67)
	>10～20	19	13 (68)	6 (32)	4	(40, 89)
	>20～30	20	17 (85)	3 (15)	3	(59, 98)
	>30	5	4 (80)	1 (20)	18	(24, 100)
1.0 mg/kg	投与前	30	1 (3)	29 (97)	1	(0, 19)
	>0～10	24	13 (54)	11 (46)	7	(30, 77)
	>10～20	28	22 (79)	6 (21)	3	(56, 93)
	>20～30	28	26 (93)	2 (7)	3	(74, 99)
	>30	7	7 (100)	0	24	(53, 100)
全体	投与前	81	3 (4)	78 (96)	1	(1, 12)
	>0～10	62	24 (39)	38 (61)	20	(25, 54)
	>10～20	71	47 (66)	24 (34)	11	(52, 78)
	>20～30	74	60 (81)	14 (19)	8	(69, 90)
	>30	16	14 (88)	2 (13)	66	(58, 99)

例数、又は例数（%）
*：Clopper-Pearson 法により算出した満足な鎮静が得られた被験者の割合の 95%CI
(Source: 5.3.3.2-2、Table 37)

表 2.7.6.2.2.4.1- 4　投与前の鎮静度が不満足であった症例におけるミダゾラム経口投与後に満足な鎮静が得られるまでの時間（Arm I、ITT）

	例数	時間			
		>0～10 分	>10～20 分	>20～30 分	不満足/評価不能
0.25 mg/kg	26	4 (15)	7 (27)	5 (19)	10 (38)
0.5 mg/kg	24	7 (29)	7 (29)	6 (25)	4 (17)
1.0 mg/kg	31	12 (39)	11 (35)	6 (19)	2 (6)
全体	81	23 (28)	25 (31)	17 (21)	16 (20)

例数、又は例数（%）
(Source: 5.3.3.2-2、Table 38)

2.7.6.2.2.4.2 不安度評価

Arm I における保護者との分離時及びマスク導入時の不安度評価の結果を表 2.7.6.2.2.4.2- 1 及び表 2.7.6.2.2.4.2- 2 に示した。保護者との分離時の評価では、満足な不安軽減が得られていた被験者の割合は、全体で 87%（60/69 例）、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 83%（20/24 例）、85%（17/20 例）及び 92%（23/25 例）であった。投与前に不満足であった被験者の 83%（29/35 例）は分離時に満足な不安軽減が得られており、投与前に満足な不安軽減であった被験者の 91%（30/33 例）は分離時も満足な不安軽減が維持された。

亜酸化窒素によるマスク導入時の評価では、満足な不安軽減が得られていた被験者の割合は、全体で 90%（44/49 例）、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群でそれぞれ 89%（17/19 例）、85%（11/13 例）及び 94%（16/17 例）であった。

表 2.7.6.2.2.4.2- 1　保護者との分離の容易さ（Arm I、ITT）

	0.25 mg/kg n=24	0.5 mg/kg n=20	1.0 mg/kg n=25	合計 n=69
分離時：満足	20 (83)	17 (85)	23 (92)	60 (87)
投与前：不満足	8 (33)	9 (45)	12 (48)	29 (42)
投与前：満足	12 (50)	8 (40)	10 (40)	30 (43)
投与前：評価不能	0	0	1 (4)	1 (1)
分離時：不満足	4 (17)	3 (15)	2 (8)	9 (13)
投与前：不満足	4 (17)	2 (10)	0	6 (9)
投与前：満足	0	1 (5)	2 (8)	3 (4)
投与前：評価不能	0	0	0	0
分離時：評価不能	0	0	0	0
投与前：不満足	0	0	0	0
投与前：満足	0	0	0	0
投与前：評価不能	0	0	0	0

例数（%）
(Source: 5.3.3.2-2、Table 39)

表 2.7.6.2.2.4.2- 2　亜酸化窒素によるマスク導入の容易さ（Arm I、ITT）

	0.25 mg/kg n=19	0.5 mg/kg n=13	1.0 mg/kg n=17	合計 n=49
導入時：満足	17 (89)	11 (85)	16 (94)	44 (90)
投与前：不満足	8 (42)	8 (62)	11 (64)	27 (55)
投与前：満足	9 (47)	3 (23)	5 (29)	17 (35)
投与前：評価不能	0	0	0	0
導入時：不満足	2 (11)	1 (8)	1 (6)	4 (8)
投与前：不満足	2 (11)	1 (8)	0	3 (6)
投与前：満足	0	0	1 (6)	1 (2)
投与前：評価不能	0	0	0	0
導入時：評価せず	0	1 (8)	0	1 (2)

例数（%）
(Source: 5.3.3.2-2、Table 40)

2.7.6.2.2.4.3 薬物動態と治療効果の関係

（1）鎮静

ミダゾラムの血漿中濃度及びミダゾラムと 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度の合算と鎮静度スコアの関連性を評価した結果、これらの血漿中濃度が高い被験者において、最大の鎮静度スコアが高くなる傾向がみられた。最大の鎮静度スコアが 4 であった被験者におけるミダゾラムの血漿中濃度及びミダゾラムと 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度合計の平均値は、スコアが 3 又は 2 であった被験者と比較して有意に高く（P=0.0001、one-way ANOVA）、また、スコアが 3 であった被験者と 2 であった被験者の間でも同様に有意な差が認められた。

（2）不安軽減

ミダゾラムの血漿中濃度及びミダゾラムと 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度の合算と保護者との分離時及びマスク導入時の不安度スコアとの間に特に傾向は認められなかった。

2.7.6.2.2.4.4 味覚評価

投与時の味覚評価の結果を表 2.7.6.2.2.4.4- 1 に示した。0.25 mg/kg 及び 0.5 mg/kg 群ではすべての症例が、1.0 mg/kg 群では 97%の症例が「満足」であった。

表 2.7.6.2.2.4.4- 1　味覚評価（Arm I、ITT）

投与群	受容性	6 ヵ月以上 2 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 16 歳未満	全体
0.25 mg/kg	評価例数	2	21	5	28
	満足	2 (100)	21 (100)	5 (100)	28 (100)
	不満足	0	0	0	0
0.5 mg/kg	評価例数	1	20	3	24
	満足	1 (100)	20 (100)	3 (100)	24 (100)
	不満足	0	0	0	0
1.0 mg/kg	評価例数	0	26	6	32
	満足	0	25 (96)	6 (100)	31 (97)
	不満足	0	1 (4)	0	1 (3)

例数、又は例数（%）
(Source: 5.3.3.2-2、Table 44 より改変)

2.7.6.2.2.5 安全性

各 Arm における有害事象の発現状況を表 2.7.6.2.2.5- 1 に示した。Arm ごとの有害事象発現割合及び件数は、Arm I の 36%（31/85 例）で 52 件（0.25 mg/kg 群：21%（6/28 例）、0.5 mg/kg 群：46%（11/24 例）、1.0 mg/kg 群：42%（14/33 例））、Arm II の 10%（1/10 例）で 3 件（0.5 mg/kg 経口投与群：11%（1/9 例）、0.15 mg/kg 静脈内投与群：0%）及び Arm III の 25%（4/16 例）で 7 件であり、投与経路別では、経口投与症例の 34%（32/94 例）で 55 件、静脈内投与症例の 17%（4/24 例）で 7 件であった。

表 2.7.6.2.2.5- 1　各 Arm における有害事象発現状況（安全性解析集団）

	静脈内投与	経口投与			全体
	0.15 mg/kg	0.25 mg/kg	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	
Arm I	-	28	24	33	85
有害事象発現件数	-	11	19	22	52
有害事象発現例数	-	6 (21)	11 (46)	14 (42)	31 (36)
Arm II	8	-	9	-	10
有害事象発現件数	0	-	3	-	3
有害事象発現例数	0	-	1 (11)	-	1 (10)
Arm III	16	-	-	-	16
有害事象発現件数	7	-	-	-	7
有害事象発現例数	4 (25)	-	-	-	4 (25)

例数、又は例数（%）
(Source: 5.3.3.2-2、Table 47～49 より改変)

1%以上の被験者で発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.2.2.5- 2 に示した。ミダゾラムを経口投与した被験者において最も高頻度で発現した有害事象は、嘔吐、悪心、しゃっくり、低酸素症（いずれも 5.3%（5/94 例））であった。

呼吸器系障害（低酸素症、咳嗽、低音性連続性ラ音、減呼吸）は Arm I の 8%（7/85 例）、Arm III の 13%（2/16 例）で発現し、Arm II では呼吸器系障害は発現しなかった。

軽度の激越が Arm I の 2 例（0.5 mg/kg 群）及び Arm III の 1 例で試験中に発現した。幻覚は Arm I の 3 例（0.5 mg/kg 群 1 例及び 1.0 mg/kg 群 2 例）で発現した。

重篤な有害事象として 1 例（5 歳男児、20 mg のミダゾラムシロップの経口投与）に高度の手術部位からの術後出血がみられ、一晩の入院が必要となったが、治験薬との関連はなしと判断された。

本試験において死亡例及び有害事象による試験中止例はなかった。

表 2.7.6.2.2.5- 2　1%以上に発現した有害事象発現例数（安全性解析集団）

	経口投与					静脈内投与		
		Arm I		Arm II	全体	Arm II	Arm III	全体
投与群（mg/kg）	0.25	0.5	1.0	0.5	n=94	0.15	0.15	n=24
	n=28	n=24	n=33	n=9		n=8	n=16	
眼障害								
複視	0	1	1	0	2 (2.1)	0	0	0
眼充血	1	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0
流涙増加	1	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0
胃腸障害								
嘔吐	1	2	1	1	5 (5.3)	0	0	0
悪心	2	1	1	1	5 (5.3)	0	0	0
流涎過多	1	2	1	0	4 (4.3)	0	0	0
レッチング	0	1	1	0	2 (2.1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
泣き	0	1	0	0	1 (1.1)	0	0	0
疼痛	0	1	0	0	1 (1.1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症								
転倒	0	0	1	0	1 (1.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害								
筋骨格硬直	0	1	0	0	1 (1.1)	0	0	0
神経系障害								
浮動性めまい	0	1	1	0	2 (2.1)	0	0	0
眼振	0	0	0	0	0	0	1	1 (4.2)
鎮静合併症	0	0	1	0	1 (1.1)	0	0	0
精神障害								
幻覚	0	1	2	0	3 (3.2)	0	0	0
激越	0	2	0	0	2 (2.1)	0	1	1 (4.2)
不安	0	0	0	1	1 (1.1)	0	0	0
悪夢	0	1	0	0	1 (1.1)	0	0	0
保続	0	1	0	0	1 (1.1)	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	1	1 (4.2)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	1	1 (4.2)
腎および尿路障害								
失禁	0	0	1	0	1 (1.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
しゃっくり	1	1	3	0	5 (5.3)	0	1	1 (4.2)
低酸素症	2	0	3	0	5 (5.3)	0	1	1 (4.2)
咳嗽	0	1	1	0	2 (2.1)	0	1	1 (4.2)
低音性連続性ラ音	1	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0
減呼吸	0	0	1	0	1 (1.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
多汗症	0	0	1	0	1 (1.1)	0	0	0
血管障害								
鼻出血	0	1	0	0	1 (1.1)	0	0	0
低血圧	1	0	1	0	2 (2.1)	0	0	0
出血	0	0	1	0	1 (1.1)	0	0	0

例数、又は例数（%）
(Source: 5.3.3.2-2、Table 50 より MedDRA/J Ver.27.0 を使用して再集計)

因果関係別の有害事象の発現例数を表 2.7.6.2.2.5- 3 に示した。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、Arm I の 28%（24/85 例）及び Arm III の 25%（4/16 例）で発現した。

表 2.7.6.2.2.5- 3　各 Arm における因果関係別の有害事象発現例数（安全性解析集団）

Arm	投与群	例数	有害事象発現例数	因果関係			
				関連なし	関連ないともいえない	関連あるかもしれない	おそらく関連あり
I	0.25 mg/kg 経口	28	6	1(4)	3 (11)	2 (7)	0
	0.5 mg/kg 経口	24	11	4 (17)	0	6 (25)	1 (4)
	1.0 mg/kg 経口	33	14	2 (6)	2 (6)	6 (18)	4 (12)
	全体	85	31	7 (8)	5 (6)	14 (16)	5 (6)
II	0.15 mg/kg 静脈内	8	0	0	0	0	0
	0.5 mg/kg 経口	9	1	1 (11)	0	0	0
	全体	10	1	1 (10)	0	0	0
III	0.15 mg/kg 静脈内	16	4	0	1 (6)	2 (13)	1 (6)

例数（%）
(Source: 5.3.3.2-2、Table 51)

程度別の有害事象発現例数を表 2.7.6.2.2.5- 4 に示した。Arm I では 25%（21/85 例）が軽度、9%（8/85 例）が中等度、及び 2%（2/85 例）が高度の有害事象を発現した。Arm II 及び Arm III ではほとんどの有害事象が軽度であり、Arm III の 1 例のみに中等度の有害事象が発現した。

表 2.7.6.2.2.5- 4　各 Arm における程度別の有害事象発現例数（安全性解析集団）

Arm	投与群	例数	有害事象発現例数	程度		
				軽度	中等度	高度
I	0.25 mg/kg 経口	28	6	5 (18)	1 (4)	0
	0.5 mg/kg 経口	24	11	9 (38)	1 (4)	1 (4)
	1.0 mg/kg 経口	33	14	7 (21)	6 (18)	1 (3)
	全体	85	31	21 (25)	8 (9)	2 (2)
II	0.15 mg/kg 静脈内	8	0	0	0	0
	0.5 mg/kg 経口	9	1	1 (11)	0	0
	全体	10	1	1 (10)	0	0
III	0.15 mg/kg 静脈内	16	4	3 (19)	1 (6)	0

例数（%）
(Source: 5.3.3.2-2、Table 52)

2.7.6.2.3 結論

ミダゾラムの経口投与時の薬物動態は 6 ヵ月以上 16 歳未満の年齢で、0.25～1.0 mg/kg の用量範囲において線形であった。小児被験者におけるミダゾラムシロップの絶対的バイオアベイラビリティは約 36%であった。小児被験者では、経口投与における 1-ヒドロキシミダゾラムのミダゾラムに対する $AUC_{0\text{-}inf}$ Ratio は静脈内投与と比較して高かった。ミダゾラム又はミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムを合わせた血漿中濃度が高いほど、被験者における最大の鎮静スコアも高くなった。

薬力学的評価により、6 ヵ月以上 16 歳未満の小児被験者においてミダゾラムシロップによる安全な鎮静が示された。ミダゾラムシロップを経口投与した 85 例の被験者のうち、81%（69/85 例）で満足な鎮静が得られ、87%（60/69 例）で保護者からの分離が容易であり、90%（44/49 例）でマスク導入時に落ち着いており協力的であった。投与前の鎮静が不満足であった 81 例のうち 59%（48/81 例）において、ミダゾラム投与後 20 分以内に満足な鎮静が得られ、投与後少なくとも 30 分は鎮静が維持された。

ミダゾラムシロップは小児被験者に受け入れられ、忍容性は良好であった。

最も頻繁に報告された有害事象は嘔吐、悪心、しゃっくり及び低酸素症であった。

2.7.6.2.4 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。

被験者番号 [redacted]、ネイティブアメリカン/ヒスパニックの [redacted] 歳男児（体重 2[redacted] kg、身長 11[redacted] cm）は、19[redacted] に右停留精巣と診断され、右精巣固定術を 19[redacted] に受けた。

治験薬（ミダゾラムシロップ 20 mg（1 mg/mL））は 19[redacted] 9:20 に単回経口投与された。手術中に使用された麻酔薬には亜酸化窒素 5 L/min、ハロタン 2.5%、セボフルラン 8%が含まれた。局所麻酔としてブピバカイン 8 mL が投与された。鎮痛のためアセトアミノフェン 325 mg（経口）、メペリジン 5 mg（静脈内）、コデインエリキシル 8 mL を含むアセトアミノフェン（経口）が投与された。悪心のためオンダンセトロン 2 mg の静脈内投与も行われた。

17:00 に、手術部位に発現した血腫と腫脹の検査のため患者は手術室に戻った。患者は一晩入院し、翌日退院した。

手術部位からの術後出血の有害事象は一晩の入院を要し、治験担当医師により高度で治験薬との関連性はないと判断された。

2.7.6.3 国内第 II/III 相臨床試験（MR19A13A-2）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.1-1 参照

2.7.6.3.1 試験方法

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：
小児患者を対象とした MR19A13A の有効性及び安全性を検討する第 II/III 相試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：
12 施設（日本）</td></tr>
<tr><td>治験期間：
試験開始日：2022 年 11 月 [redacted] 日
試験完了日：2023 年 4 月 [redacted] 日</td><td>開発のフェーズ：
検証的試験
（第 II/III 相）</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
<u>主目的</u>
小児患者を対象として、MR19A13A 0.25 mg/kg、0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与したときの鎮静効果を評価した。
<u>副次目的</u>
小児患者を対象として、MR19A13A 0.25 mg/kg、0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与したときの以下の有効性及び安全性を評価した。
・抗不安作用
・マスク導入に対する協力度
<u>探索的目的</u>
小児患者における MR19A13A の味の受容性を評価した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
本治験は多施設共同、無作為化、単回投与、非盲検で実施した。
マスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者を対象に、MR19A13A 0.25 mg/kg、0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与したときの鎮静効果、有効性及び安全性、味の受容性を評価した。すべての選択基準を満たし、除外基準に抵触しない症例に対して、年齢区分（6 ヵ月以上 2 歳未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 16 歳未満）を層別因子とした動的割付法を用いて、三つの投与群（0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群又は 1.0 mg/kg 群）の比率が 1:1:1 になるように無作為に割り付けた。
治験薬投与終了前後の規定時点における鎮静度スコア及び不安度スコア、並びにマスク導入時の協力度スコアの評価により、有効性の評価を行った。安全性の評価としては、治験薬投与開始後から最終観察時点までに発現した有害事象の収集、治験薬投与前後での臨床検査、バイタルサイン、SpO_2 及び呼吸数の測定及び心電図の記録を実施した。また、治験薬投与終了直後に治験薬の味の受容性の評価を行った。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画時及び解析時）：
<u>計画時</u></td></tr>
</table>

計 72 例

年齢区分	0.25 mg/kg 群	0.5 mg/kg 群	1.0 mg/kg 群
6 ヵ月以上 2 歳未満	6 例	6 例	6 例
2 歳以上 6 歳未満	12 例	12 例	12 例
6 歳以上 16 歳未満	6 例	6 例	6 例
計	24 例	24 例	24 例

解析時

計 72 例

年齢区分	0.25 mg/kg 群	0.5 mg/kg 群	1.0 mg/kg 群
6 ヵ月以上 2 歳未満	5 例	6 例	7 例
2 歳以上 6 歳未満	11 例	12 例	13 例
6 歳以上 16 歳未満	6 例	6 例	6 例
計	22 例	24 例	26 例

対象及び組入れ基準：

対象

マスク導入による全身麻酔施行下での予定手術患者

選択基準

1) 同意取得時の年齢が 6 ヵ月以上 16 歳未満の日本人患者（二親等以内の親族がすべて日本人、性別不問）
2) 本治験の参加に先立ち、十分な説明の後、法的保護者の文書による同意が得られた患者。なお、7 歳以上の患者の場合、可能な限り患者本人よりアセントも取得することが望ましい。
3) 米国麻酔学会（ASA）分類 I～III の患者
4) 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) ミダゾラム又はベンゾジアゼピン系薬剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴を有する又は疑われる患者
2) 急性閉塞隅角緑内障の患者
3) 重症筋無力症のある患者
4) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する薬剤、インジナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する薬剤）、エファビレンツ、コビシスタットを含有する薬剤を使用している患者
5) ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者
6) 中等度から重度の脳性麻痺を有する患者
7) コントロール不良の痙攣性疾患を含むその他の中枢神経系疾患、投与 1 日目の前 1 週間以内の痙攣、頭蓋内圧上昇の既往歴又は可能性のある患者、鎮静薬に対する正常な反応を悪化させる可能性のある既知の精神疾患を有する患者。なお過去に熱性痙攣を 1 回発現した者は除外しない。
8) 扁桃肥大など上気道狭窄や、困難気道など、気道に問題のある患者

9) 呼吸機能に障害のある患者（肺疾患、側弯症等）
10) 薬物乱用の合併又は既往歴を有する患者
11) アルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者
12) 高度の薬物過敏症の既往歴を有する患者
13) 治験薬投与開始前 8 時間以内に鎮静評価を妨げる可能性のある薬剤が使用された患者
14) 同意取得前 30 日以内に他の治験（医療機器又は再生医療等製品の治験を含む）に参加し、治験薬の投与又は治験機器等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がある患者
15) 同意取得前 30 日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) 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
17) 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、用量及び投与方法、製造番号：
被験薬名（コード名）：MR19A13A
一般名：ミダゾラム（JAN）
剤形：シロップ剤
含量：瓶 1 本[redacted] mL 中にミダゾラムを[redacted] mg（2.0 mg/mL）含有
製造番号：[redacted]
投与方法：術前の麻酔前投薬として適切なタイミングで、0.25 mg/kg、0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与した。可能な限り 1 回の嚥下で投与することとし、投与に要する最大時間は 1～2 分とした。
被験者本人による服用及び保護者による投与も可能としたが、投与状況の確認は治験責任医師又は治験分担医師が行った。

投与期間：
単回投与

評価基準：
<u>有効性評価項目</u>
［主要有効性評価項目］
治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合
［副次有効性評価項目］
1) 治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合
2) 保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合
3) マスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者の割合
4) 各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合
5) 各観察時点における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合
6) 鎮静度スコアが 3 以上に到達するまでの時間

7) 不安度スコアが 3 以上に到達するまでの時間

【鎮静度スコア】

基準	説明	スコア
警戒している/活動的な	興奮/激越、動いている、身体又は口頭で不安/心配を訴える（大声又は高音で泣く）	1
動揺している/用心深い	泣いている、親や保護者から離れない	2
落ち着いた	穏やかな、ボーっとした、指示や穏やかな刺激に容易に反応する	3
うとうとした	容易に覚醒する、軽い揺さぶりや刺激に反応する	4
眠っている	覚醒しない、揺さぶりや刺激に反応しない	5

【不安度スコア】

基準	説明	スコア
不十分	怖がっている、闘争的な、泣き叫んでいる、拘束されている	1
普通	心配そうな、中等度の不安	2
よい	少し心配そうな、見知らぬ人でも簡単に落ち着く、闘争的ではない	3
非常によい	恐怖心や不安な様子を示さない	4
該当なし	患者は寝ている	―

【協力度スコア】

基準	説明	スコア
不十分	介入を強く拒否する	1
普通	介入するためにかなりの努力が必要	2
よい	嫌々介入を受け入れる	3
非常によい	容易に介入を受け入れる	4
該当なし	患者は寝ている	―

<u>安全性評価項目</u>

1) 有害事象及び副作用

2) 臨床検査

3) バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）

4) SpO_2、呼吸数

5) 心電図

<u>探索的評価項目</u>

味の受容性評価が 2 以上であった被験者の割合

【味の受容性評価】

説明	スコア
完全に拒否する、吐き出す	1
不満を言うが服用する	2
顔をしかめて服用する	3
容易に/ためらうことなく服用する	4

統計手法：

有効性の解析

解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。補足的解析として治験実施計画書適合集団（PPS）を対象とした解析を行い、結果の頑健性を検討した。

1) 主要有効性評価項目

3 投与群を併合した全被験者における、「治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者」の割合及び割合の両側 95%信頼区間（CI）を算出した。このとき、両側 95%CI の下限値が有効割合の閾値として設定した 65%に対して上回ることを確認した。

また、投与群ごとの「治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者」の割合及び割合の両側 95%CI を算出した。投与群及び年齢群ごとについても集計した。

2) 副次有効性評価項目

各評価項目については投与群ごとに被験者の割合及び割合の両側 95%CI を算出した。また投与群及び年齢群ごとについても集計した。

安全性の解析

解析対象集団は安全性解析対象集団（SS）とした。

有害事象は試験治療下における有害事象（TEAE）とし、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）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、投与群ごとに発現頻度を集計した。副作用についても同様に行った。重篤な有害事象は詳細を記述するとした。

臨床検査の各時点の検査値は、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。

バイタルサインは、測定値及び投与前からの変化量について、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。

SpO_2 及び呼吸数は、測定値及び投与前からの変化量について、投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。

心電図の異常の有無について、投与群ごとに該当例数及びその割合を算出した。

探索的評価項目の解析

解析対象集団は FAS とした。

投与群ごとに味の受容性評価が 2 以上であった被験者の割合及び割合の両側 95%CI を算出した。

表 2.7.6.3.1- 1　治験スケジュール表

	投与前 28 日～	投与前 3 日～	投与日												投与翌日
				鎮静期							麻酔期				後観察期	
					投与終了後(分) *2											
	スクリーニング a)	登録 a)	投与前 10 分～投与直前	投与	0*1	10	20	30	45	保護者との分離時	導入直前	マスク導入時 *3	手術	維持麻酔薬投与終了	回復室退室時 *4	翌日
同意取得 b)	●															
適格性確認	●	●	(●)													
被験者背景	●															
体重		●c)														
身体所見	●															
妊娠検査 d)	●e)															
症例登録 (治験薬割付)		●														
治験薬投与				●												
鎮静度評価 f)			●		●	●	●	●	○	●	●					
不安度評価 f, g)			●		●	●	●	●	○	●	●					
協力度												●				
心電図モニター			←												→	
バイタルサイン			●		●	●	●	●	●						●	
SpO_2 呼吸数			●		●	●	●	●	●						●	
心電図記録		●e)													●	
味覚評価					●											
臨床検査	●e)														●h)	
Modified Aldrete スコア															●i)	
有害事象 j)				←												→
併用薬 k)			←													→

*1 投与終了後 0 分：治験薬投与終了時とする。
*2 各観察項目の許容範囲：±2 分
*3 マスク導入時：マスクを顔に当てた時点とする。
*4 回復室退室時：退室可能と判断された時点とする。
a) スクリーニングは投与前 28 日から被験者の登録までに、被験者の登録は投与前 3 日から投与当日の投与前までに行う。
b) スクリーニング実施前に、被験者の法的保護者より文書による同意を得る。なお、7 歳以上の患者の場合、可能な限り患者本人よりアセントも取得することが望ましい。
c) 投与量算出の体重：投与 3 日前から投与当日までの直近の測定を採用する。
d) 妊娠が可能な女性被験者のみ、尿検査あるいは血液検査を実施する。
e) 妊娠検査、投与前の臨床検査及び心電図記録は同意取得前（投与前 28 日以内）の一般診療時のデータも使用可とする。
f) 鎮静度評価・不安度評価：投与終了後 30 分の測定までは必須としマスク導入は行わない。投与終了後 45 分までにマスク導入が行われなかった場合は、投与終了後 45 分の測定も実施する。最終評価時点はマスク導入直前とする。
g) 不安度評価：患者が寝ている場合は評価不要とする。また、保護者との分離時における不安度評価は、保護者との分離の容易性を評価する。
h) 投与後の臨床検査は維持麻酔薬投与終了時、回復室退室時もしくは投与翌日に採血を行う。
i) 回復室退室可否の判断は Modified Aldrete スコアを用いることとし、各実施医療機関で規定される退室基準を満たした被験者は回復室から退室可能とする。

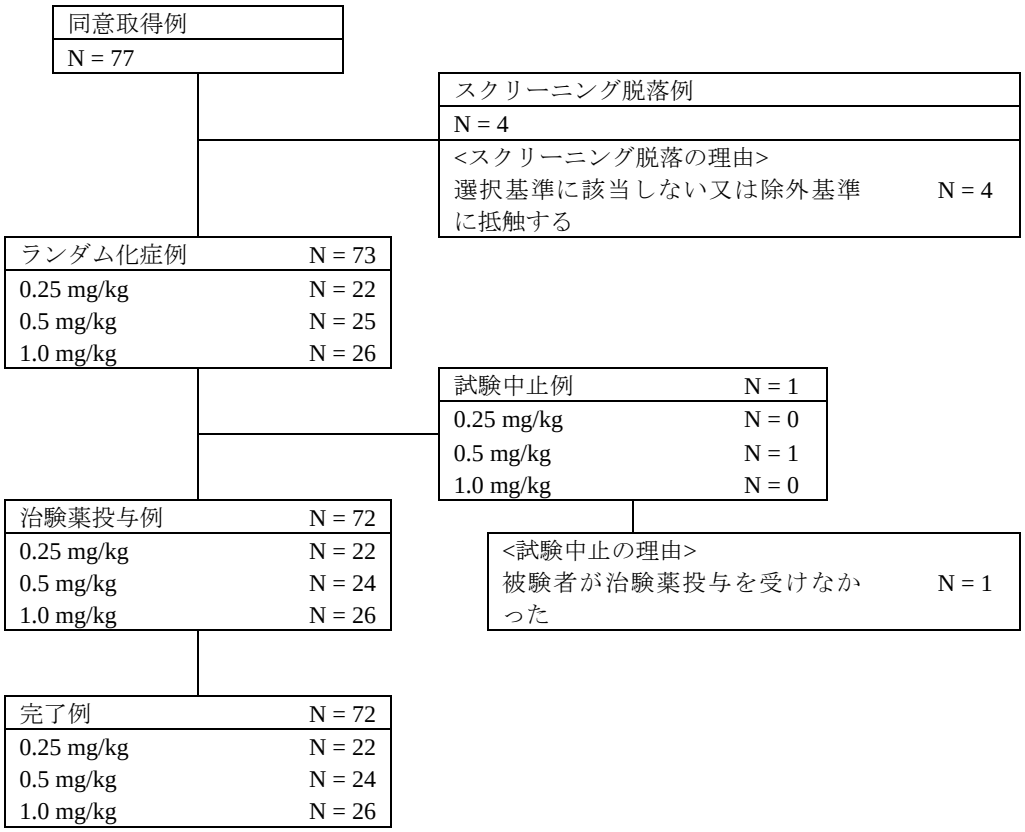
j) 有害事象：収集期間は回復室退室時もしくは投与後臨床検査の測定のいずれか遅い方までとする。
k) 併用薬：収集期間は治験薬投与前日から回復室退室時もしくは投与後臨床検査の測定のいずれか遅い方までとする。
(Source: 5.3.5.1-1、表 9.5-1)

2.7.6.3.2 試験結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3.2.1- 1 に示した。本治験では 77 例の患者より同意を取得した。このうち 72 例（0.25 mg/kg 群：22 例、0.5 mg/kg 群：24 例、1.0 mg/kg 群：26 例）に対して治験薬を投与し、治験薬を投与された被験者全員が治験を完了した。治験参加への同意を取得したが登録されなかった脱落例は 4 例（選択/除外基準不適格：4 例）、登録されたが治験薬を投与されなかった未投与例は 0.5 mg/kg 群の 1 例（服薬拒否）であった。

図 2.7.6.3.2.1- 1　被験者の内訳



(Source: 5.3.5.1-1、Table 14.1.1、Table 14.1.3)

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.3.2.1- 1 に示した。FAS 及び SS は、治験薬割付例から治験薬未投与例を除いた治験薬投与例の 72 例（0.25 mg/kg 群：22 例、0.5 mg/kg 群：24 例、1.0 mg/kg 群：26 例）であった。また、PPS は、60 例（0.25 mg/kg 群：19 例、0.5 mg/kg 群：21 例、1.0 mg/kg 群：20 例）であった。PPS 不採用症例は、測定した最新の体重が処方箋に

反映されておらず調製量を逸脱した症例が 1 例、治験薬が全量投与されなかった症例が 11 例であった。

表 2.7.6.3.2.1- 1　解析対象集団の内訳

投与群	同意取得例 (N=77)	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=25) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	合計 (N=73) n (%)
同意取得例	77				
スクリーニング脱落例	4				
<スクリーニング脱落の理由>					
選択基準に該当しない又は除外基準に抵触する	4				
ランダム化症例		22 (100)	25 (100)	26 (100)	73 (100)
治験薬投与例		22 (100)	24 (96.0)	26 (100)	72 (98.6)
FAS		22 (100)	24 (96.0)	26 (100)	72 (98.6)
PPS		19 (86.4)	21 (84.0)	20 (76.9)	60 (82.2)
SS		22 (100)	24 (96.0)	26 (100)	72 (98.6)

(Source: 5.3.5.1-1、Table14.1.3)

2.7.6.3.2.2 被験者背景

FAS における被験者背景の要約を表 2.7.6.3.2.2- 1 に示した。性別は男性が 42 例（58.3%）、女性 30 例（41.7%）であり（全投与群、以下同様）、同意取得時の年齢は 0.7～13.9 歳（平均値±標準偏差 : 4.54±2.93 歳）であった。手術対象疾患で多かったものは先天性、家族性および遺伝性障害が 28 例（38.9%）、胃腸障害が 23 例（31.9%）、眼障害が 7 例（9.7%）であった。手術部位は、腹部が 29 例（40.3%）、眼が 11 例（15.3%）、胸部が 9 例（12.5%）の順で多く、手術の種類別では形成外科手術が 21 例（29.2%）、内視鏡手術が 12 例（16.7%）、レーザー治療及び斜視手術が 6 例（8.3%）の順で多かった。これらの被験者背景に投与群間で大きな違いはみられなかった。また、PPS における被験者背景は FAS における被験者背景と同様であり、FAS と SS は同一集団であった。

表 2.7.6.3.2.2- 1　被験者背景（FAS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	合計 (N=72) n (%)
性別				
男性	11 (50.0)	14 (58.3)	17 (65.4)	42 (58.3)
女性	11 (50.0)	10 (41.7)	9 (34.6)	30 (41.7)
年齢 (歳)				
n	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	4.90 (3.13)	4.45 (2.66)	4.31 (3.08)	4.54 (2.93)
中央値	4.95	4.25	3.90	4.20
最小値, 最大値	0.8, 11.6	0.8, 10.9	0.7, 13.9	0.7, 13.9
年齢群				
6 ヵ月以上 2 歳未満	5 (22.7)	6 (25.0)	7 (26.9)	18 (25.0)
2 歳以上 6 歳未満	11 (50.0)	12 (50.0)	13 (50.0)	36 (50.0)
6 歳以上 16 歳未満	6 (27.3)	6 (25.0)	6 (23.1)	18 (25.0)
身長 (cm)				
n	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	102.8 (23.1)	101.3 (18.4)	99.9 (21.3)	101.3 (20.7)
中央値	104.5	102.5	99.0	101.0
最小値, 最大値	65, 151	73, 139	69, 157	65, 157
体重 (kg)				
n	22	24	26	72
平均値 (標準偏差)	17.37 (7.53)	17.15 (6.53)	17.83 (9.44)	17.46 (7.88)
中央値	16.30	16.50	14.90	16.40
最小値, 最大値	7.0, 36.4	8.6, 34.4	7.7, 49.1	7.0, 49.1
<原疾患>				
手術対象疾患				
先天性、家族性および遺伝性障害	8 (36.4)	7 (29.2)	13 (50.0)	28 (38.9)
眼障害	4 (18.2)	1 (4.2)	2 (7.7)	7 (9.7)
胃腸障害	6 (27.3)	10 (41.7)	7 (26.9)	23 (31.9)
肝胆道系障害	0	1 (4.2)	1 (3.8)	2 (2.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.5)	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (9.1)	1 (4.2)	1 (3.8)	4 (5.6)
神経系障害	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (3.8)	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.5)	1 (4.2)	1 (3.8)	3 (4.2)
手術部位				
腹部	5 (22.7)	15 (62.5)	9 (34.6)	29 (40.3)
胸部	1 (4.5)	2 (8.3)	6 (23.1)	9 (12.5)
眼	5 (22.7)	2 (8.3)	4 (15.4)	11 (15.3)
頭部	4 (18.2)	0	4 (15.4)	8 (11.1)
四肢	3 (13.6)	3 (12.5)	2 (7.7)	8 (11.1)
頸部	1 (4.5)	0	0	1 (1.4)
口腔	3 (13.6)	2 (8.3)	1 (3.8)	6 (8.3)

表 2.7.6.3.2.2- 1　被験者背景（FAS）（続き）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	合計 (N=72) n (%)
手術の種類				
心臓カテーテル法	1 (4.5)	0	3 (11.5)	4 (5.6)
白内障手術	1 (4.5)	0	0	1 (1.4)
内視鏡手術	1 (4.5)	5 (20.8)	6 (23.1)	12 (16.7)
瘻切除	2 (9.1)	0	0	2 (2.8)
ヘルニア根治術	2 (9.1)	3 (12.5)	0	5 (6.9)
レーザー治療	3 (13.6)	0	3 (11.5)	6 (8.3)
肝生検	0	2 (8.3)	1 (3.8)	3 (4.2)
経皮動脈管閉鎖術	0	1 (4.2)	1 (3.8)	2 (2.8)
形成外科手術	5 (22.7)	8 (33.3)	8 (30.8)	21 (29.2)
直腸脱手術	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)
胸鎖乳突筋切開術	0	0	1 (3.8)	1 (1.4)
斜視手術	3 (13.6)	1 (4.2)	2 (7.7)	6 (8.3)
抜歯	2 (9.1)	1 (4.2)	1 (3.8)	4 (5.6)
腫瘍切除	2 (9.1)	2 (8.3)	0	4 (5.6)
<身体所見>				
臨床的に重大な症状				
無し	18 (81.8)	23 (95.8)	21 (80.8)	62 (86.1)
有り	4 (18.2)	1 (4.2)	5 (19.2)	10 (13.9)

(Source: 5.3.5.1-1、Table14.1.4.1.1)

SS における投与群ごとの治験薬投与状況を表 2.7.6.3.2.2- 2 に示した。治験薬の予定投与量を全量服薬した被験者は 61/72 例（84.7%）（0.25 mg/kg 群 : 19/22 例（86.4%）、0.5 mg/kg 群 : 22/24 例（91.7%）、1.0 mg/kg 群 : 20/26 例（76.9%））、治験薬の投与を拒否した被験者は 2/72 例（2.8%）（0.25 mg/kg 群：0/22 例、0.5 mg/kg 群：1/24 例（4.2%）、1.0 mg/kg 群：1/26 例（3.8%））、治験薬の嚥下の失敗又は治験薬を吐き出した被験者は 9/72 例（12.5%）（0.25 mg/kg 群 : 3/22 例（13.6%）、0.5 mg/kg 群：1/24 例（4.2%）、1.0 mg/kg 群：5/26 例（19.2%））であった。

体重に基づく治験薬の予定投与量が最大用量である 20 mg を超過するため、体重に基づく投与量の全量が投与されなかったのは、1.0 mg/kg 群の 6/26 例（23.1%）であった。

表 2.7.6.3.2.2- 2　治験薬投与状況（SS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=72) n (%)
投与状況				
治験薬を全量服用した	19 (86.4)	22 (91.7)	20 (76.9)	61 (84.7)
治験薬の投与を拒否した	0	1 (4.2)	1 (3.8)	2 (2.8)
治験薬の嚥下の失敗又は治験薬を吐き出した	3 (13.6)	1 (4.2)	5 (19.2)	9 (12.5)
予定投与量が 20mg を超過した*	0	0	6 (23.1)	6 (8.3)

*体重に基づく投与量が最大用量である 20mg を超過するため、体重に基づく投与量の全量が投与されなかった被験者

(Source: 5.3.5.1-1、Table14.3.1)

2.7.6.3.2.3 有効性

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。

2.7.6.3.2.3.1 主要有効性評価項目

FAS における治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合を表 2.7.6.3.2.3.1- 1 に示した。FAS において、治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合及び割合の両側 95%CI（Clopper-Pearson の正確信頼区間）は、3 投与群を併合した全被験者で 97.2%（70/72 例）（95%CI：90.3 - 99.7）であり、両側 95%CI の下限値（90.3%）は治験実施計画書において有効割合の閾値として設定した 65%を上回った。投与群ごとでは、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群でそれぞれ 95.5%（21/22 例）（95%CI：77.2 - 99.9）、100%（24/24 例）（95%CI：85.8 - 100.0）、96.2%（25/26 例）（95%CI：80.4 - 99.9）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。年齢群ごとでは、6 ヵ月以上 2 歳未満の全被験者では 94.4%（17/18 例）（95%CI：72.7 – 99.9）、2 歳以上 6 歳未満の全被験者では 100%（36/36 例）（95%CI：90.3 - 100.0）、6 歳以上 16 歳未満の全被験者では 94.4%（17/18 例）（95%CI：72.7 – 99.9）であり、投与群及び年齢群間で大きな違いはみられなかった。

PPS における結果は FAS における結果と同様であった。

表 2.7.6.3.2.3.1- 1　治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合（FAS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=72) n (%)
治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコア 3 以上に到達した被験者				
全年齢群	21 (95.5)	24 (100)	25 (96.2)	70 (97.2)
[95% CI] *	[77.2 - 99.9]	[85.8 - 100.0]	[80.4 - 99.9]	[90.3 - 99.7]
6 ヵ月以上 2 歳未満	4 / 5 (80.0)	6 / 6 (100)	7 / 7 (100)	17 / 18 (94.4)
[95% CI] *	[28.4 - 99.5]	[54.1 - 100.0]	[59.0 - 100.0]	[72.7 - 99.9]
2 歳以上 6 歳未満	11 / 11 (100)	12 / 12 (100)	13 / 13 (100)	36 / 36 (100)
[95% CI] *	[71.5 - 100.0]	[73.5 - 100.0]	[75.3 - 100.0]	[90.3 - 100.0]
6 歳以上 16 歳未満	6 / 6 (100)	6 / 6 (100)	5 / 6 (83.3)	17 / 18 (94.4)
[95% CI] *	[54.1 - 100.0]	[54.1 - 100.0]	[35.9 - 99.6]	[72.7 - 99.9]

* CI=信頼区間 Clopper-Pearson により推定
(Source: 5.3.5.1-1、Table14.2.1.1.1、Table14.2.1.2.1)

2.7.6.3.2.3.2 副次有効性評価項目

（1）不安度スコア

FAS における治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合を表 2.7.6.3.2.3.2- 1 に示した。FAS において、治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合は、3 投与群を併合した全被験者で 97.2%（70/72 例）であった。投与群ごとでは、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群でそれぞれ 95.5%（21/22 例）、100%（24/24 例）、96.2%（25/26 例）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。年齢群ごとでは、6 ヵ月以上 2 歳未満の全被験者では 94.4%（17/18 例）、2 歳以上 6 歳未満の全被験者では 97.2%（35/36 例）、6 歳以上 16 歳未満の全被験者では 100%（18/18 例）であり、投与群及び年齢群間で大きな違いはみられなかった。

PPS における結果は FAS における結果と同様であった。

表 2.7.6.3.2.3.2- 1　治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合（FAS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=72) n (%)
治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコア 3 以上に到達した被験者				
全年齢群	21 (95.5)	24 (100)	25 (96.2)	70 (97.2)
[95% CI] *	[77.2 - 99.9]	[85.8 - 100.0]	[80.4 - 99.9]	[90.3 - 99.7]
6 ヵ月以上 2 歳未満	4 / 5 (80.0)	6 / 6 (100)	7 / 7 (100)	17 / 18 (94.4)
[95% CI] *	[28.4 - 99.5]	[54.1 - 100.0]	[59.0 - 100.0]	[72.7 - 99.9]
2 歳以上 6 歳未満	11 / 11 (100)	12 / 12 (100)	12 / 13 (92.3)	35 / 36 (97.2)
[95% CI] *	[71.5 - 100.0]	[73.5 - 100.0]	[64.0 - 99.8]	[85.5 - 99.9]
6 歳以上 16 歳未満	6 / 6 (100)	6 / 6 (100)	6 / 6 (100)	18 / 18 (100)
[95% CI] *	[54.1 - 100.0]	[54.1 - 100.0]	[54.1 - 100.0]	[81.5 - 100.0]

* CI=信頼区間 Clopper-Pearson により推定
(Source: 5.3.5.1-1、Table14.2.2.1.1、Table14.2.2.2.1)

FAS における保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合を表 2.7.6.3.2.3.2- 2 に示した。FAS において、保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、3 投与群を併合した全被験者で 83.3%（60/72 例）であった。投与群ごとでは、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群でそれぞれ 86.4%（19/22 例）、87.5%（21/24 例）、76.9%（20/26 例）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。年齢群ごとでは、6 ヵ月以上 2 歳未満の全被験者では 83.3%（15/18 例）（0.25 mg/kg 群：60.0%（3/5 例）、0.5 mg/kg 群：83.3%（5/6 例）、1.0 mg/kg 群：100%（7/7 例））、2 歳以上 6 歳未満の全被験者では 80.6%（29/36 例）（0.25 mg/kg 群 : 90.9%（10/11 例）、0.5 mg/kg 群 : 83.3%（10/12 例）、1.0 mg/kg 群 : 69.2%（9/13 例））、6 歳以上 16 歳未満の全被験者では 88.9%（16/18 例）（0.25 mg/kg 群：100%（6/6 例）、0.5 mg/kg 群：100%（6/6 例）、1.0 mg/kg 群：66.7%（4/6 例））であり、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群では保護者との分離時における不安度ス

コアが 3 以上であった被験者の割合はやや低かったが、その他の投与群及び年齢群間で大きな違いはみられなかった。

PPS における結果は FAS における結果と同様であった。

表 2.7.6.3.2.3.2- 2　保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合（FAS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=72) n (%)
保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者				
全年齢群	19 (86.4)	21 (87.5)	20 (76.9)	60 (83.3)
[95% CI] *	[65.1 - 97.1]	[67.6 - 97.3]	[56.4 - 91.0]	[72.7 - 91.1]
6 ヵ月以上 2 歳未満	3 / 5 (60.0)	5 / 6 (83.3)	7 / 7 (100)	15 / 18 (83.3)
[95% CI] *	[14.7 - 94.7]	[35.9 - 99.6]	[59.0 - 100.0]	[58.6 - 96.4]
2 歳以上 6 歳未満	10 / 11 (90.9)	10 / 12 (83.3)	9 / 13 (69.2)	29 / 36 (80.6)
[95% CI] *	[58.7 - 99.8]	[51.6 - 97.9]	[38.6 - 90.9]	[64.0 - 91.8]
6 歳以上 16 歳未満	6 / 6 (100)	6 / 6 (100)	4 / 6 (66.7)	16 / 18 (88.9)
[95% CI] *	[54.1 - 100.0]	[54.1 - 100.0]	[22.3 - 95.7]	[65.3 - 98.6]

* CI=信頼区間 Clopper-Pearson により推定
(Source: 5.3.5.1-1、Table14.2.2.3.1、Table14.2.2.4.1)

（2）協力度スコア

FAS におけるマスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者の割合を表 2.7.6.3.2.3.2- 3 に示した。FAS において、マスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、3 投与群を併合した全被験者で 76.4%（55/72 例）であった。投与群ごとでは、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群でそれぞれ 77.3%（17/22 例）、79.2%（19/24 例）、73.1%（19/26 例）であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。年齢群ごとでは、6 ヵ月以上 2 歳未満の全被験者では 61.1%（11/18 例）（0.25 mg/kg 群 : 0%（0/5 例）、0.5 mg/kg 群 : 83.3%（5/6 例）、1.0 mg/kg 群 : 85.7%（6/7 例））、2 歳以上 6 歳未満の全被験者では 75.0%（27/36 例）（0.25 mg/kg 群：100%（11/11 例）、0.5 mg/kg 群：66.7%（8/12 例）、1.0 mg/kg 群：61.5%（8/13 例））、6 歳以上 16 歳未満の全被験者では 94.4%（17/18 例）（0.25 mg/kg 群：100%（6/6 例）、0.5 mg/kg 群：100%（6/6 例）、1.0 mg/kg 群：83.3%（5/6 例））であった。6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群では、マスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者はおらず（0/5 例）、全体では、年齢群が高いほどマスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者の割合は高かった。

PPS における結果は FAS における結果と同様であった。

表 2.7.6.3.2.3.2- 3　マスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者の割合（FAS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=72) n (%)
マスク導入時における協力度スコアが 3 以上であった被験者				
全年齢群	17 (77.3)	19 (79.2)	19 (73.1)	55 (76.4)
[95% CI] *	[54.6 - 92.2]	[57.8 - 92.9]	[52.2 - 88.4]	[64.9 - 85.6]
6 ヵ月以上 2 歳未満	0 / 5	5 / 6 (83.3)	6 / 7 (85.7)	11 / 18 (61.1)
[95% CI] *	[0.0 - 52.2]	[35.9 - 99.6]	[42.1 - 99.6]	[35.7 - 82.7]
2 歳以上 6 歳未満	11 / 11 (100)	8 / 12 (66.7)	8 / 13 (61.5)	27 / 36 (75.0)
[95% CI] *	[71.5 - 100.0]	[34.9 - 90.1]	[31.6 - 86.1]	[57.8 - 87.9]
6 歳以上 16 歳未満	6 / 6 (100)	6 / 6 (100)	5 / 6 (83.3)	17 / 18 (94.4)
[95% CI] *	[54.1 - 100.0]	[54.1 - 100.0]	[35.9 - 99.6]	[72.7 - 99.9]

* CI=信頼区間 Clopper-Pearson により推定
(Source: 5.3.5.1-1、Table14.2.2.5.1、Table14.2.2.6.1)

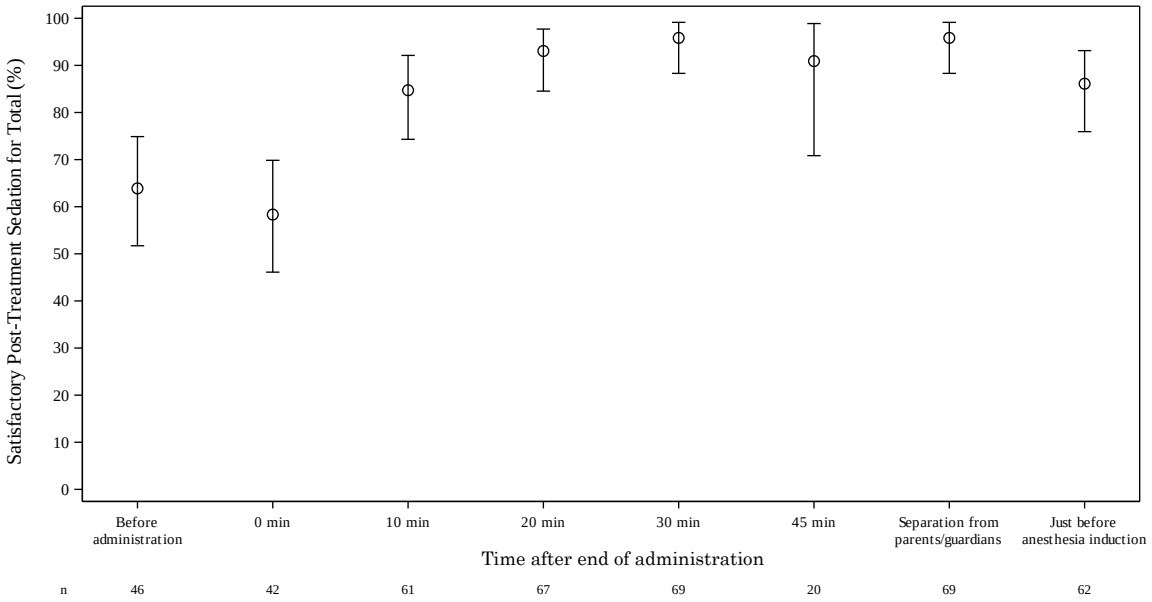
（3）各観察時点における鎮静度及び不安度スコア

FAS における各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合を図 2.7.6.3.2.3.2- 1 及び表 2.7.6.3.2.3.2- 4 に示した。FAS において、各観察時点（治験薬投与前、治験薬投与終了後 0 分、10 分、20 分、30 分、45 分、保護者との分離時、麻酔導入直前）における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、3 投与群を併合した全被験者で治験薬投与終了後 10～20 分の早期より高く（それぞれ 84.7%（61/72 例）、93.1%（67/72 例））、保護者との分離時及び麻酔導入直前まで高い割合（それぞれ 95.8%（69/72 例）、86.1%（62/72 例））が維持された。投与群及び年齢群ごとではこの傾向はほぼ同様であり、大きな違いはみられなかったが、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群では治験薬投与終了後 30 分及び麻酔導入直前で、同年齢群の他の投与群と比較して低い割合（それぞれ 60.0%（3/5 例）及び 40.0%（2/5 例））となる傾向がみられた。

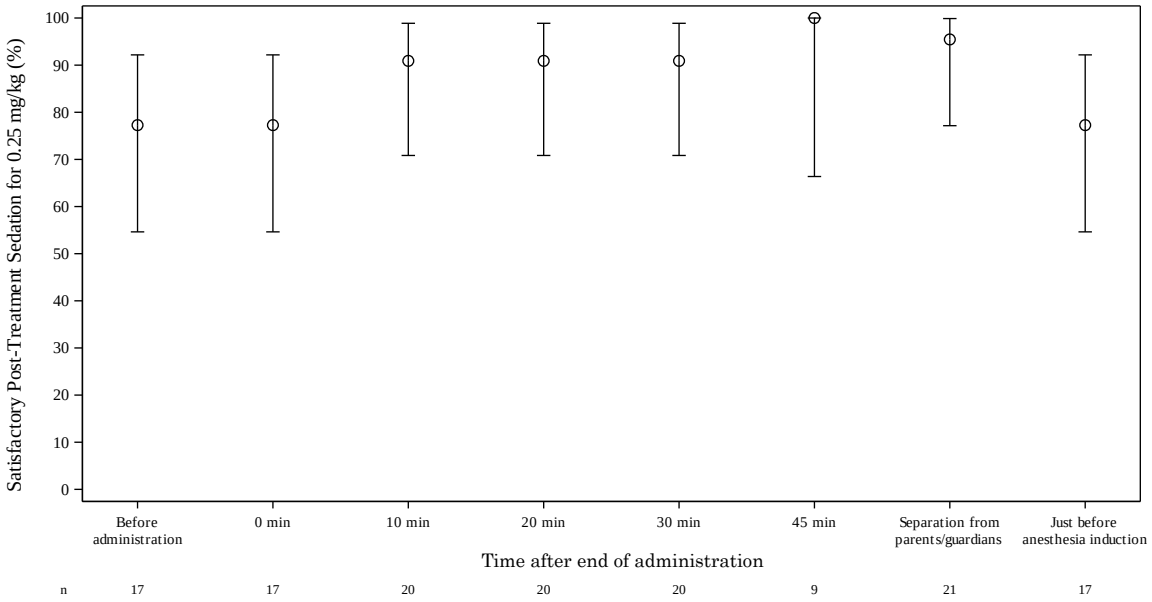
PPS における結果は FAS における結果と同様であった。

図 2.7.6.3.2.3.2- 1　各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合（FAS）

【3 投与群併合】



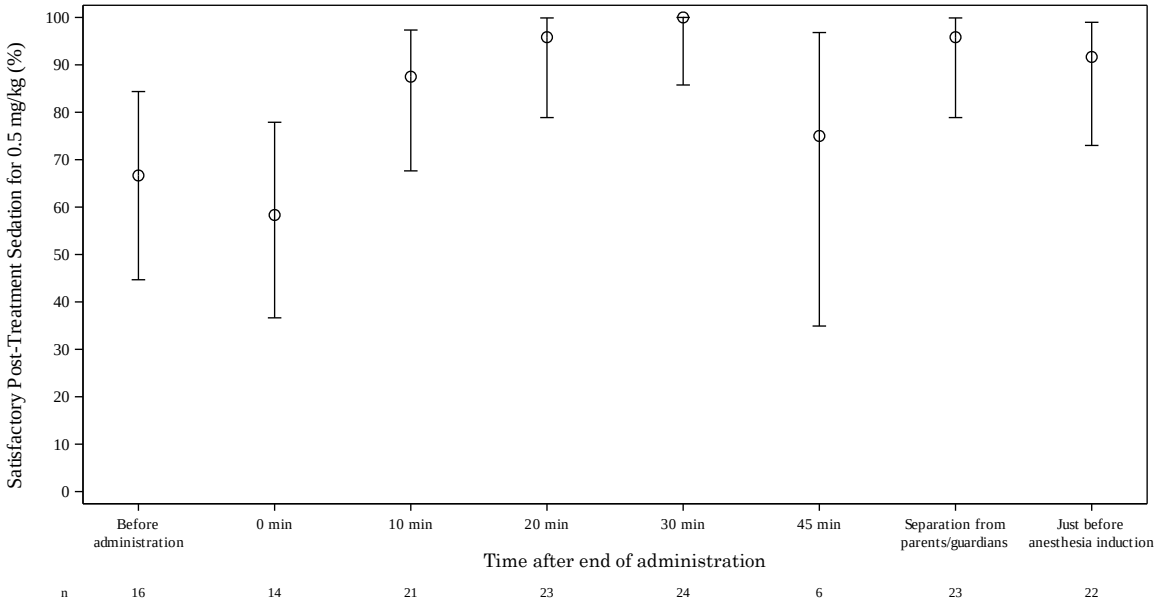
【0.25 mg/kg 群】



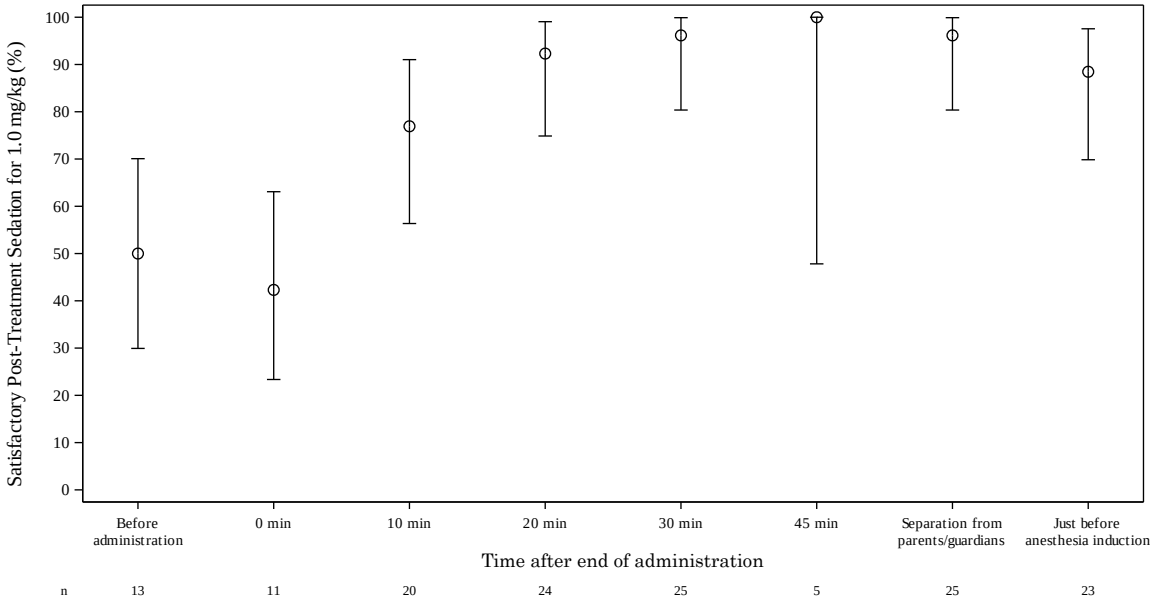
(割合±95%信頼区間)

図 2.7.6.3.2.3.2- 1　各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合（FAS）（続き）

【0.5 mg/kg 群】



【1.0 mg/kg 群】



(割合±95%信頼区間)

(Source: 5.3.5.1-1、Figure14.2.2.7)

表 2.7.6.3.2.3.2- 4　各観察時点における鎮静度スコアが 3 以上であった被験者の割合（FAS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n* (%) [95% CI]**	0.5 mg/kg (N=24) n* (%) [95% CI]**	1.0 mg/kg (N=26) n* (%) [95% CI]**	Total (N=72) n* (%) [95% CI]**
<全年齢群>				
治験薬投与前	17 / 22 (77.3) [54.6 - 92.2]	16 / 24 (66.7) [44.7 - 84.4]	13 / 26 (50.0) [29.9 - 70.1]	46 / 72 (63.9) [51.7 - 74.9]
0 分	17 / 22 (77.3) [54.6 - 92.2]	14 / 24 (58.3) [36.6 - 77.9]	11 / 26 (42.3) [23.4 - 63.1]	42 / 72 (58.3) [46.1 - 69.8]
10 分	20 / 22 (90.9) [70.8 - 98.9]	21 / 24 (87.5) [67.6 - 97.3]	20 / 26 (76.9) [56.4 - 91.0]	61 / 72 (84.7) [74.3 - 92.1]
20 分	20 / 22 (90.9) [70.8 - 98.9]	23 / 24 (95.8) [78.9 - 99.9]	24 / 26 (92.3) [74.9 - 99.1]	67 / 72 (93.1) [84.5 - 97.7]
30 分	20 / 22 (90.9) [70.8 - 98.9]	24 / 24 (100) [85.8 - 100.0]	25 / 26 (96.2) [80.4 - 99.9]	69 / 72 (95.8) [88.3 - 99.1]
45 分	9 / 9 (100) [66.4 - 100.0]	6 / 8 (75.0) [34.9 - 96.8]	5 / 5 (100) [47.8 - 100.0]	20 / 22 (90.9) [70.8 - 98.9]
保護者との分離時	21 / 22 (95.5) [77.2 - 99.9]	23 / 24 (95.8) [78.9 - 99.9]	25 / 26 (96.2) [80.4 - 99.9]	69 / 72 (95.8) [88.3 - 99.1]
麻酔導入直前	17 / 22 (77.3) [54.6 - 92.2]	22 / 24 (91.7) [73.0 - 99.0]	23 / 26 (88.5) [69.8 - 97.6]	62 / 72 (86.1) [75.9 - 93.1]
<6 ヵ月以上 2 歳未満>				
治験薬投与前	3 / 5 (60.0) [14.7 - 94.7]	3 / 6 (50.0) [11.8 - 88.2]	0 / 7 [0.0 - 41.0]	6 / 18 (33.3) [13.3 - 59.0]
0 分	4 / 5 (80.0) [28.4 - 99.5]	3 / 6 (50.0) [11.8 - 88.2]	0 / 7 [0.0 - 41.0]	7 / 18 (38.9) [17.3 - 64.3]
10 分	4 / 5 (80.0) [28.4 - 99.5]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	4 / 7 (57.1) [18.4 - 90.1]	14 / 18 (77.8) [52.4 - 93.6]
20 分	4 / 5 (80.0) [28.4 - 99.5]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	6 / 7 (85.7) [42.1 - 99.6]	16 / 18 (88.9) [65.3 - 98.6]
30 分	3 / 5 (60.0) [14.7 - 94.7]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	7 / 7 (100) [59.0 - 100.0]	16 / 18 (88.9) [65.3 - 98.6]
45 分	1 / 1 (100) [2.5 - 100.0]	1 / 2 (50.0) [1.3 - 98.7]	0 / 0	2 / 3 (66.7) [9.4 - 99.2]
保護者との分離時	4 / 5 (80.0) [28.4 - 99.5]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	7 / 7 (100) [59.0 - 100.0]	17 / 18 (94.4) [72.7 - 99.9]
麻酔導入直前	2 / 5 (40.0) [5.3 - 85.3]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	6 / 7 (85.7) [42.1 - 99.6]	13 / 18 (72.2) [46.5 - 90.3]
<2 歳以上 6 歳未満>				
治験薬投与前	9 / 11 (81.8) [48.2 - 97.7]	8 / 12 (66.7) [34.9 - 90.1]	9 / 13 (69.2) [38.6 - 90.9]	26 / 36 (72.2) [54.8 - 85.8]
0 分	8 / 11 (72.7) [39.0 - 94.0]	7 / 12 (58.3) [27.7 - 84.8]	6 / 13 (46.2) [19.2 - 74.9]	21 / 36 (58.3) [40.8 - 74.5]
10 分	10 / 11 (90.9) [58.7 - 99.8]	10 / 12 (83.3) [51.6 - 97.9]	11 / 13 (84.6) [54.6 - 98.1]	31 / 36 (86.1) [70.5 - 95.3]
20 分	10 / 11 (90.9) [58.7 - 99.8]	11 / 12 (91.7) [61.5 - 99.8]	13 / 13 (100) [75.3 - 100.0]	34 / 36 (94.4) [81.3 - 99.3]
30 分	11 / 11 (100) [71.5 - 100.0]	12 / 12 (100) [73.5 - 100.0]	13 / 13 (100) [75.3 - 100.0]	36 / 36 (100) [90.3 - 100.0]
45 分	7 / 7 (100) [59.0 - 100.0]	2 / 3 (66.7) [9.4 - 99.2]	4 / 4 (100) [39.8 - 100.0]	13 / 14 (92.9) [66.1 - 99.8]
保護者との分離時	11 / 11 (100) [71.5 - 100.0]	11 / 12 (91.7) [61.5 - 99.8]	12 / 13 (92.3) [64.0 - 99.8]	34 / 36 (94.4) [81.3 - 99.3]
麻酔導入直前	10 / 11 (90.9) [58.7 - 99.8]	11 / 12 (91.7) [61.5 - 99.8]	11 / 13 (84.6) [54.6 - 98.1]	32 / 36 (88.9) [73.9 - 96.9]
<6 歳以上 16 歳未満>				
治験薬投与前	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	4 / 6 (66.7) [22.3 - 95.7]	14 / 18 (77.8) [52.4 - 93.6]
0 分	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	4 / 6 (66.7) [22.3 - 95.7]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	14 / 18 (77.8) [52.4 - 93.6]
10 分	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	16 / 18 (88.9) [65.3 - 98.6]
20 分	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	17 / 18 (94.4) [72.7 - 99.9]
30 分	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	17 / 18 (94.4) [72.7 - 99.9]
45 分	1 / 1 (100) [2.5 - 100.0]	3 / 3 (100) [29.2 - 100.0]	1 / 1 (100) [2.5 - 100.0]	5 / 5 (100) [47.8 - 100.0]
保護者との分離時	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	18 / 18 (100) [81.5 - 100.0]
麻酔導入直前	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	17 / 18 (94.4) [72.7 - 99.9]

*各観察時点において鎮静度スコア 3 以上に到達した被験者
** CI=信頼区間 Clopper-Pearson により推定
(Source: 5.3.5.1-1、Table 14.2.2.7.1、14.2.2.8.1)

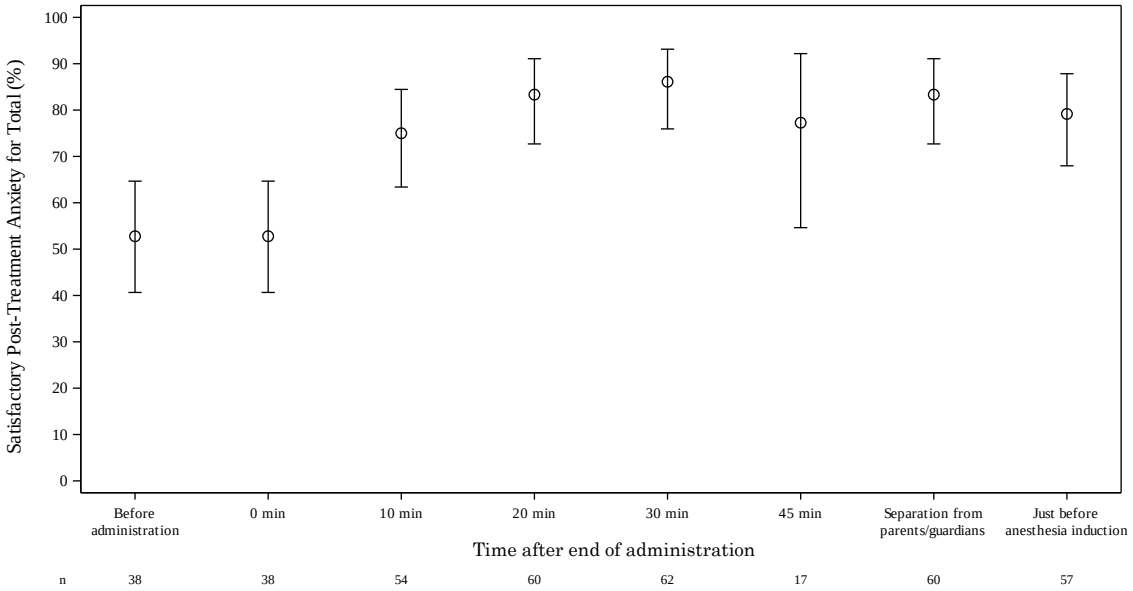
FAS における各観察時点における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合を図 2.7.6.3.2.3.2- 2 及び表 2.7.6.3.2.3.2- 5 に示した。FAS において、各観察時点（治験薬投与前、治験薬投与終了後 0 分、10 分、20 分、30 分、45 分、保護者との分離時、麻酔導入直前）における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、3 投与群を併合した全被験者で治験薬投与終了後 10～20 分の早期より高く（それぞれ 75.0%（54/72 例）、83.3%（60/72 例））、

保護者との分離時及び麻酔導入直前まで高い割合（それぞれ 83.3%（60/72 例）、79.2%（57/72 例））が維持された。投与群及び年齢群ごとではこの傾向はほぼ同様であり、大きな違いはみられなかったが、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.25 mg/kg 群では治験薬投与終了後 30 分、保護者との分離時及び麻酔導入直前で、同年齢群の他の投与群と比較して低い割合（それぞれ 60.0%（3/5 例）、60.0%（3/5 例）及び 20.0%（1/5 例））となる傾向がみられた。

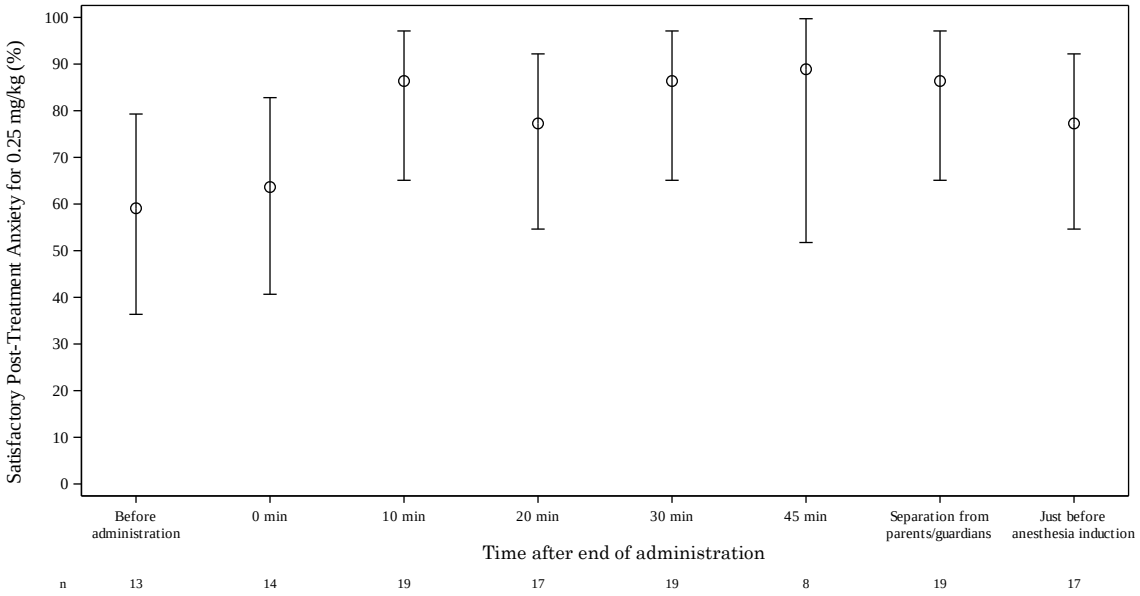
PPS における結果は FAS における結果と同様であった。

図 2.7.6.3.2.3.2- 2　各観察時点における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合（FAS）

【3 投与群併合】



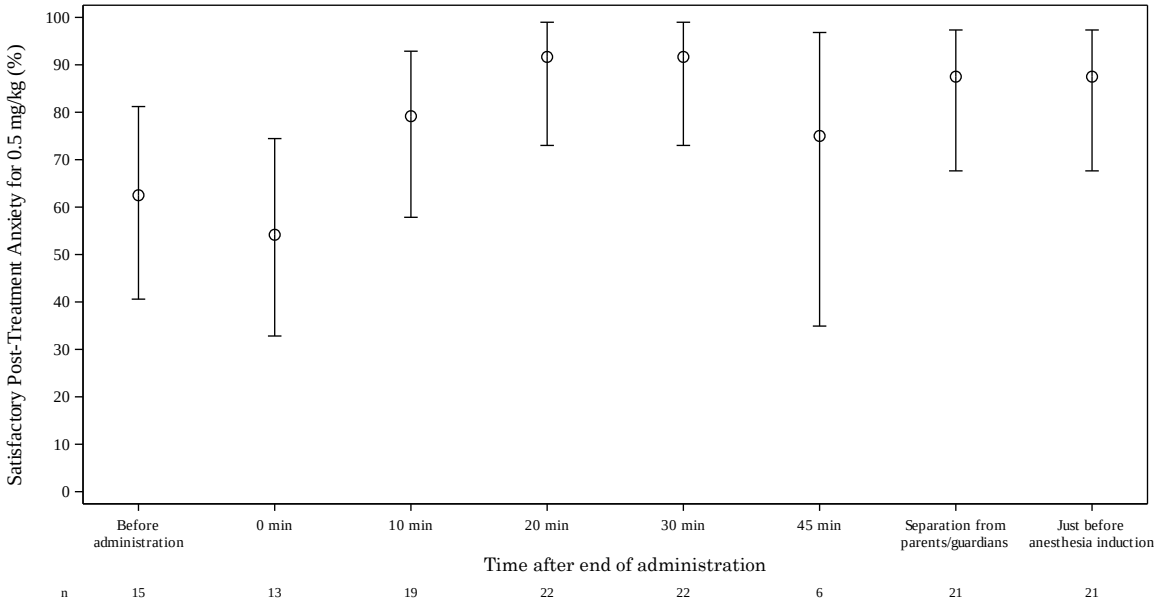
【0.25 mg/kg 群】



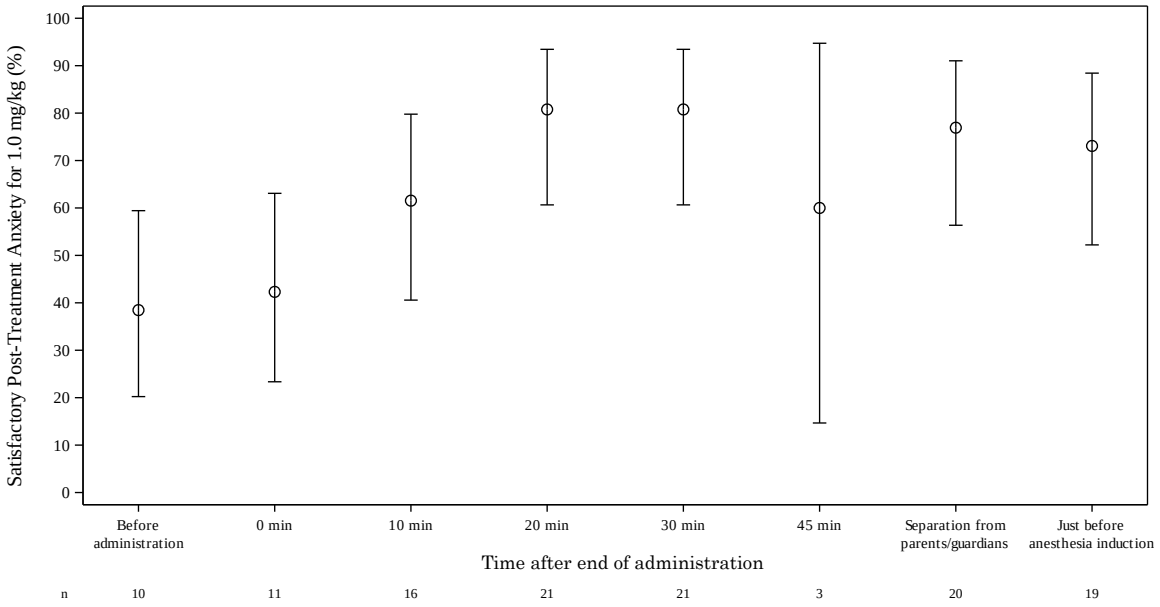
(割合±95%信頼区間)

図 2.7.6.3.2.3.2- 2　各観察時点における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合（FAS）（続き）

【0.5 mg/kg 群】



【1.0 mg/kg 群】



(割合±95%信頼区間)

(Source: 5.3.5.1-1、Figure14.2.2.9)

表 2.7.6.3.2.3.2- 5　各観察時点における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合（FAS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n* (%) [95% CI]**	0.5 mg/kg (N=24) n* (%) [95% CI]**	1.0 mg/kg (N=26) n* (%) [95% CI]**	Total (N=72) n* (%) [95% CI]**
<全年齢群>				
治験薬投与前	13 / 22 (59.1) [36.4 - 79.3]	15 / 24 (62.5) [40.6 - 81.2]	10 / 26 (38.5) [20.2 - 59.4]	38 / 72 (52.8) [40.7 - 64.7]
0 分	14 / 22 (63.6) [40.7 - 82.8]	13 / 24 (54.2) [32.8 - 74.4]	11 / 26 (42.3) [23.4 - 63.1]	38 / 72 (52.8) [40.7 - 64.7]
10 分	19 / 22 (86.4) [65.1 - 97.1]	19 / 24 (79.2) [57.8 - 92.9]	16 / 26 (61.5) [40.6 - 79.8]	54 / 72 (75.0) [63.4 - 84.5]
20 分	17 / 22 (77.3) [54.6 - 92.2]	22 / 24 (91.7) [73.0 - 99.0]	21 / 26 (80.8) [60.6 - 93.4]	60 / 72 (83.3) [72.7 - 91.1]
30 分	19 / 22 (86.4) [65.1 - 97.1]	22 / 24 (91.7) [73.0 - 99.0]	21 / 26 (80.8) [60.6 - 93.4]	62 / 72 (86.1) [75.9 - 93.1]
45 分	8 / 9 (88.9) [51.8 - 99.7]	6 / 8 (75.0) [34.9 - 96.8]	3 / 5 (60.0) [14.7 - 94.7]	17 / 22 (77.3) [54.6 - 92.2]
保護者との分離時	19 / 22 (86.4) [65.1 - 97.1]	21 / 24 (87.5) [67.6 - 97.3]	20 / 26 (76.9) [56.4 - 91.0]	60 / 72 (83.3) [72.7 - 91.1]
麻酔導入直前	17 / 22 (77.3) [54.6 - 92.2]	21 / 24 (87.5) [67.6 - 97.3]	19 / 26 (73.1) [52.2 - 88.4]	57 / 72 (79.2) [68.0 - 87.8]
<6 ヵ月以上 2 歳未満>				
治験薬投与前	1 / 5 (20.0) [0.5 - 71.6]	2 / 6 (33.3) [4.3 - 77.7]	0 / 7 [0.0 - 41.0]	3 / 18 (16.7) [3.6 - 41.4]
0 分	2 / 5 (40.0) [5.3 - 85.3]	2 / 6 (33.3) [4.3 - 77.7]	0 / 7 [0.0 - 41.0]	4 / 18 (22.2) [6.4 - 47.6]
10 分	4 / 5 (80.0) [28.4 - 99.5]	4 / 6 (66.7) [22.3 - 95.7]	2 / 7 (28.6) [3.7 - 71.0]	10 / 18 (55.6) [30.8 - 78.5]
20 分	3 / 5 (60.0) [14.7 - 94.7]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	5 / 7 (71.4) [29.0 - 96.3]	14 / 18 (77.8) [52.4 - 93.6]
30 分	3 / 5 (60.0) [14.7 - 94.7]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	6 / 7 (85.7) [42.1 - 99.6]	15 / 18 (83.3) [58.6 - 96.4]
45 分	1 / 1 (100) [2.5 - 100.0]	1 / 2 (50.0) [1.3 - 98.7]	0 / 0	2 / 3 (66.7) [9.4 - 99.2]
保護者との分離時	3 / 5 (60.0) [14.7 - 94.7]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	7 / 7 (100) [59.0 - 100.0]	15 / 18 (83.3) [58.6 - 96.4]
麻酔導入直前	1 / 5 (20.0) [0.5 - 71.6]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	6 / 7 (85.7) [42.1 - 99.6]	12 / 18 (66.7) [41.0 - 86.7]
<2 歳以上 6 歳未満>				
治験薬投与前	9 / 11 (81.8) [48.2 - 97.7]	8 / 12 (66.7) [34.9 - 90.1]	5 / 13 (38.5) [13.9 - 68.4]	22 / 36 (61.1) [43.5 - 76.9]
0 分	8 / 11 (72.7) [39.0 - 94.0]	7 / 12 (58.3) [27.7 - 84.8]	5 / 13 (38.5) [13.9 - 68.4]	20 / 36 (55.6) [38.1 - 72.1]
10 分	9 / 11 (81.8) [48.2 - 97.7]	10 / 12 (83.3) [51.6 - 97.9]	8 / 13 (61.5) [31.6 - 86.1]	27 / 36 (75.0) [57.8 - 87.9]
20 分	8 / 11 (72.7) [39.0 - 94.0]	10 / 12 (83.3) [51.6 - 97.9]	10 / 13 (76.9) [46.2 - 95.0]	28 / 36 (77.8) [60.8 - 89.9]
30 分	10 / 11 (90.9) [58.7 - 99.8]	10 / 12 (83.3) [51.6 - 97.9]	10 / 13 (76.9) [46.2 - 95.0]	30 / 36 (83.3) [67.2 - 93.6]
45 分	6 / 7 (85.7) [42.1 - 99.6]	2 / 3 (66.7) [9.4 - 99.2]	2 / 4 (50.0) [6.8 - 93.2]	10 / 14 (71.4) [41.9 - 91.6]
保護者との分離時	10 / 11 (90.9) [58.7 - 99.8]	10 / 12 (83.3) [51.6 - 97.9]	9 / 13 (69.2) [38.6 - 90.9]	29 / 36 (80.6) [64.0 - 91.8]
麻酔導入直前	10 / 11 (90.9) [58.7 - 99.8]	10 / 12 (83.3) [51.6 - 97.9]	8 / 13 (61.5) [31.6 - 86.1]	28 / 36 (77.8) [60.8 - 89.9]
<6 歳以上 16 歳未満>				
治験薬投与前	3 / 6 (50.0) [11.8 - 88.2]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	13 / 18 (72.2) [46.5 - 90.3]
0 分	4 / 6 (66.7) [22.3 - 95.7]	4 / 6 (66.7) [22.3 - 95.7]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	14 / 18 (77.8) [52.4 - 93.6]
10 分	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	17 / 18 (94.4) [72.7 - 99.9]
20 分	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	18 / 18 (100) [81.5 - 100.0]
30 分	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	17 / 18 (94.4) [72.7 - 99.9]
45 分	1 / 1 (100) [2.5 - 100.0]	3 / 3 (100) [29.2 - 100.0]	1 / 1 (100) [2.5 - 100.0]	5 / 5 (100) [47.8 - 100.0]
保護者との分離時	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	4 / 6 (66.7) [22.3 - 95.7]	16 / 18 (88.9) [65.3 - 98.6]
麻酔導入直前	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	6 / 6 (100) [54.1 - 100.0]	5 / 6 (83.3) [35.9 - 99.6]	17 / 18 (94.4) [72.7 - 99.9]

*各観察時点において不安度スコア 3 以上に到達した被験者
** CI=信頼区間 Clopper-Pearson により推定
(Source: 5.3.5.1-1、Table 14.2.2.9.1、Table 14.2.2.10.1)

（4）鎮静度又は不安度の各スコアが 3 以上に到達するまでの時間

FAS において、治験薬投与前の鎮静度又は不安度の各スコアが 2 以下であった被験者が初めてスコア 3 以上に到達した時間は、3 投与群を併合した全被験者で、治験薬投与終了後 10 分であった被験者が最も多く（鎮静度：50.0%（13/26 例）、不安度：38.2%（13/34 例））、治験薬投与終了後 30 分までに鎮静度は 92.3%（24/26 例）、不安度は 94.1%（32/34 例）の被験者でスコアが初めて 3 以上に到達した。投与群及び年齢群ごとでは、各群の被験者数は少ないものの、いずれの投与群及び年齢群でもほとんどの被験者は治験薬投与終了後 0～20 分の早期に鎮静度及び不安度スコアが初めて 3 以上に到達し、投与群及び年齢群による大きな違いはみられなかった。

PPS における結果は FAS における結果と同様であった。

2.7.6.3.2.3.3 ベースラインのスコア別解析

以下の項目に関して、ベースラインのスコアが「2 以下」及び「3 以上」の区分で部分集団解析を実施した（表 2.7.6.3.2.3.3- 1～表 2.7.6.3.2.3.3- 3）。

- 治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合
- 治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合
- 保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合

（1）治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合

FAS における治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合はベースラインのスコアが「2 以下」であった被験者では 92.3%（24/26 例）、ベースラインのスコアが「3 以上」であった被験者では 100%（46/46 例）であり、ベースラインのスコアに関わらず同様の結果であった。

表 2.7.6.3.2.3.3- 1　ベースラインのスコア別の治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者の割合（FAS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=72) n (%)
治験薬投与終了後 30 分以内に鎮静度スコアが 3 以上に達した被験者				
ベースラインの鎮静度スコアが 2 以下	4 / 5 (80.0)	8 / 8 (100)	12 / 13 (92.3)	24 / 26 (92.3)
[95% CI] *	[28.4 - 99.5]	[63.1 - 100.0]	[64.0 - 99.8]	[74.9 - 99.1]
ベースラインの鎮静度スコアが 3 以上	17 / 17 (100)	16 / 16 (100)	13 / 13 (100)	46 / 46 (100)
[95% CI] *	[80.5 - 100.0]	[79.4 - 100.0]	[75.3 - 100.0]	[92.3 - 100.0]

* CI=信頼区間 Clopper-Pearson により推定
(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.3.1.1)

（2）治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合

FAS における治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合はベースラインのスコアが「2 以下」であった被験者では 94.1%（32/34 例）、ベースラインのスコアが「3 以上」であった被験者では 100%（38/38 例）であり、ベースラインのスコアに関わらず同様の結果であった。

表 2.7.6.3.2.3.3- 2　ベースラインのスコア別の治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者の割合（FAS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=72) n (%)
治験薬投与終了後 30 分以内に不安度スコアが 3 以上に達した被験者				
ベースラインの不安度スコアが 2 以下	8 / 9 (88.9)	9 / 9 (100)	15 / 16 (93.8)	32 / 34 (94.1)
[95% CI] *	[51.8 - 99.7]	[66.4 - 100.0]	[69.8 - 99.8]	[80.3 - 99.3]
ベースラインの不安度スコアが 3 以上	13 / 13 (100)	15 / 15 (100)	10 / 10 (100)	38 / 38 (100)
[95% CI] *	[75.3 - 100.0]	[78.2 - 100.0]	[69.2 - 100.0]	[90.7 - 100.0]

* CI=信頼区間 Clopper-Pearson により推定
(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.3.3.1)

（3）保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合

FAS における保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合は、ベースラインのスコアが「2 以下」であった被験者では 88.2%（30/34 例）、ベースラインのスコアが「3 以上」であった被験者では 78.9%（30/38 例）であり、ベースラインのスコアに関わらず同様の結果であった。

表 2.7.6.3.2.3.3- 3　ベースラインのスコア別の保護者との分離時における不安度スコアが 3 以上であった被験者の割合（FAS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=72) n (%)
保護者との分離時に不安度スコアが 3 以上であった被験者				
ベースラインの不安度スコアが 2 以下	8 / 9 (88.9)	8 / 9 (88.9)	14 / 16 (87.5)	30 / 34 (88.2)
[95% CI] *	[51.8 - 99.7]	[51.8 - 99.7]	[61.7 - 98.4]	[72.5 - 96.7]
ベースラインの不安度スコアが 3 以上	11 / 13 (84.6)	13 / 15 (86.7)	6 / 10 (60.0)	30 / 38 (78.9)
[95% CI] *	[54.6 - 98.1]	[59.5 - 98.3]	[26.2 - 87.8]	[62.7 - 90.4]

* CI=信頼区間 Clopper-Pearson により推定
(Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2.3.5.1)

2.7.6.3.2.4 探索的評価

味の受容性評価スコアが 2 以上であった被験者の割合を表 2.7.6.3.2.4- 1 に示した。FAS において、味の受容性評価スコアが 2 以上であった被験者の割合は 3 投与群を併合した全被験者で 98.6%（71/72 例）、投与群ごとでは、0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群でそれぞれ 100%（22/22 例）、100%（24/24 例）、96.2%（25/26 例）であり、いずれの投与群でも味の受容性は良好であった。

表 2.7.6.3.2.4- 1　味の受容性評価スコアが 2 以上であった被験者の割合（FAS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22) n (%)	0.5 mg/kg (N=24) n (%)	1.0 mg/kg (N=26) n (%)	Total (N=72) n (%)
味の受容性スコアが 2 以上であった被験者	22 (100)	24 (100)	25 (96.2)	71 (98.6)
[95% CI] *	[84.6 - 100.0]	[85.8 - 100.0]	[80.4 - 99.9]	[92.5 - 100.0]

* CI=信頼区間 Clopper-Pearson により推定
(Source: 5.3.5.1-1、Table14.4.1)

2.7.6.3.2.5 安全性

2.7.6.3.2.5.1 有害事象

（1）有害事象の要約

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.3.2.5.1- 1 に示した。本治験で死亡に至った有害事象、その他重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象は、0.5 mg/kg 群の 20.8%（5/24 例）及び 1.0 mg/kg 群の 3.8%（1/26 例）に認められ、そのうち副作用は 0.5 mg/kg 群の 8.3%（2/24 例）に認められた。

表 2.7.6.3.2.5.1- 1　有害事象及び副作用の要約（SS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=26)		合計 (N=72)	
	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数	例数 (割合)	件数
有害事象	0	0	5 (20.8)	5	1 (3.8)	1	6 (8.3)	6
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (2.8)	2
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
高度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0

(Source: 5.3.5.1-1、Table14.3.2.1)

（2）有害事象の発現頻度

SOC 及び PT ごとに分類した有害事象の発現頻度を表 2.7.6.3.2.5.1- 2 に、副作用の発現頻度を表 2.7.6.3.2.5.1- 3 に示した。発現した有害事象は、0.5 mg/kg 群で、高カリウム血症、低血糖、咳嗽、酸素飽和度低下及び麻酔からの覚醒遅延がそれぞれ 1 例（4.2%）に 1 件、1.0 mg/kg 群で、酸素飽和度低下が 1 例（3.8%）に 1 件であった。発現した副作用は、0.5 mg/kg 群で高カリウム血症及び麻酔からの覚醒遅延がそれぞれ 1 例（4.2%）に 1 件であった。有害事象及び副作用の発現頻度に、投与群間で明らかに差がみられた事象はなかった。

表 2.7.6.3.2.5.1- 2　有害事象の発現頻度（SS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=26)		合計 (N=72)	
	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	0	0	5 (20.8)	5	1 (3.8)	1	6 (8.3)	6
代謝および栄養障害	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (2.8)	2
高カリウム血症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
低血糖	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
咳嗽	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
臨床検査	0	0	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (2.8)	2
酸素飽和度低下	0	0	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (2.8)	2
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1

MedDRA Version 26.0
(Source: 5.3.5.1-1、Table14.3.2.2.1.1.J)

表 2.7.6.3.2.5.1- 3　副作用の発現頻度（SS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=26)		合計 (N=72)	
	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	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (2.8)	2
代謝および栄養障害	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
高カリウム血症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
麻酔からの覚醒遅延	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1

MedDRA Version 26.0
(Source: 5.3.5.1-1、 Table14.3.2.2.1.2.J)

（3）有害事象の分析

有害事象の程度ごとの発現頻度を表 2.7.6.3.2.5.1- 4 に、副作用の程度ごとの発現頻度を表 2.7.6.3.2.5.1- 5 に示した。本治験では、高度な有害事象は認められなかった。認められた有害事象の程度は 0.5 mg/kg 群の 1 例に発現した麻酔からの覚醒遅延が中等度であり、その他の有害事象はいずれも軽度であった。0.5 mg/kg 群の 1 例に発現した低血糖に対し薬剤（Glucose Injection 5%）による処置を、1.0 mg/kg 群の 1 例に発現した酸素飽和度低下に対し薬剤（Propofol Intravenous Injection 1%）による処置を行い、その他の有害事象は無処置でいずれも回復した。認められた副作用の程度は 0.5 mg/kg 群の 1 例に発現した麻酔からの覚醒遅延が中等度であり、0.5 mg/kg 群の 1 例に発現した高カリウム血症は軽度であった。いずれの副作用も無処置で回復した。有害事象の発現頻度及び程度に投与量の増加に伴う差は認められなかった。

表 2.7.6.3.2.5.1- 4　程度別の有害事象の発現頻度（SS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=26)		合計 (N=72)	
	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	0	0	5 (20.8)	5	1 (3.8)	1	6 (8.3)	6
軽度	0	0	4 (16.7)	4	1 (3.8)	1	5 (6.9)	5
中等度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (2.8)	2
高カリウム血症								
軽度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
低血糖								
軽度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
咳嗽								
軽度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
臨床検査	0	0	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (2.8)	2
酸素飽和度低下								
軽度	0	0	1 (4.2)	1	1 (3.8)	1	2 (2.8)	2
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
麻酔からの覚醒遅延								
中等度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1

MedDRA Version 26.0
(Source: 5.3.5.1-1、 Table14.3.2.3.1.1.J)

表 2.7.6.3.2.5.1- 5　程度別の副作用の発現頻度（SS）

投与群	0.25 mg/kg (N=22)		0.5 mg/kg (N=24)		1.0 mg/kg (N=26)		合計 (N=72)	
	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	0	0	2 (8.3)	2	0	0	2 (2.8)	2
軽度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
中等度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
高カリウム血症								
軽度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1
麻酔からの覚醒遅延								
中等度	0	0	1 (4.2)	1	0	0	1 (1.4)	1

MedDRA Version 26.0
(Source: 5.3.5.1-1、 Table14.3.2.3.1.2.J)

2.7.6.3.2.5.2 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

（1）臨床検査

一部の臨床検査値について治験薬投与後に低下する傾向がみられたものの、臨床検査値の変動に投与群間での違いはみられなかった。

治験薬投与後に異常値を認めた検査値のうち、治験責任医師又は治験分担医師が異常変動「有」と判定したものを有害事象として取り扱った。治験薬投与後の臨床検査異常値のうち有害事象は、0.5 mg/kg 群の 2 例に認められた高カリウム血症及び低血糖（各 1 例）であり、程度はいずれも軽度で、高カリウム血症は無処置で、低血糖は薬剤（Glucose Injection 5%）による処置でいずれも回復した。治験薬との因果関係は高カリウム血症では「あり/不明」、低血糖では「なし」と判定された。その他の臨床検査異常値については、異常変動「有」と判定されたものはなかった。

（2）バイタルサイン、SpO_2 及び呼吸数

バイタルサイン、SpO_2 及び呼吸数に関連した有害事象として、0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群の各 1 例に酸素飽和度低下の有害事象が各 1 件認められた。程度はいずれも軽度で、0.5 mg/kg 群の 1 例は無処置で、1.0 mg/kg 群の 1 例は薬剤（Propofol Intravenous Injection 1%）による処置で回復した。治験薬との因果関係はいずれも「なし」と判定された。その他バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、SpO_2 及び呼吸数に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

（3）心電図

いずれの投与群でも治験薬投与開始後の心電図に異常のあった被験者はなかった。

2.7.6.3.3 結論

本治験では、6 ヵ月以上 16 歳未満のマスク導入による全身麻酔施行下で予定手術を受ける患者を対象に MR19A13A を単回経口投与したときの有効性及び安全性を評価した。

日本人小児に対する麻酔前投薬として 0.25 mg/kg、0.5 mg/kg 又は 1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）の用量で MR19A13A を単回経口投与することで、治験薬投与終了後 30 分以内に良好な鎮静及び抗不安作用が認められた。また、これらの用量での MR19A13A の安全性及び忍容性、並びに味の受容性も良好であり、MR19A13A は小児の麻酔前投薬として有用な薬剤であると期待される。

2.7.6.4 海外第 II/III 相臨床試験（NR15345）

・・・・・・・・・添付資料 5.3.5.1-2 参照

2.7.6.4.1 試験方法

治験の標題： 小児患者における 3 用量のミダゾラムシロップ単回経口投与時の有効性及び安全性（NR15345）	
治験実施医療機関： 9 施設（米国）	
治験期間： 試験開始日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 試験完了日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発のフェーズ： 第 II/III 相
目的： <u>主目的</u> ・麻酔導入前の小児患者に対してミダゾラムシロップ 0.25、0.5、1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与した時の鎮静効果を比較する。 <u>副次目的</u> ・満足な鎮静に到達するまでの時間の分布を用量間で比較する。 ・前投薬としての経口ミダゾラムシロップの抗不安作用を評価する。 ・3 用量のミダゾラムシロップ単回経口投与の安全性を評価する。 ・患者の協力度に対する経口ミダゾラムシロップの効果を評価する。 ・手術後の患者の回復のパラメータに対する経口ミダゾラムシロップの影響を評価する。 <u>探索的目的</u> ・風味付けした経口ミダゾラムシロップ治験用製剤の受容性を評価する。	
治験方法： 本治験は多施設共同、無作為化、単回投与二重盲検並行群間試験として実施した。 選択/除外基準に合致した小児被験者を試験に組み入れた。被験者は 3 つの年齢群の 1 つに層別化し、3 つの経口用量群の 1 つに無作為に割り付けた。ミダゾラムシロップは経口投与し、被験者の反応（味覚の受容性）を記録した。経口ミダゾラムシロップの投与は吸入麻酔薬による全身麻酔のマスク導入の 15～45 分前に行った。被験者の観察は 3 期に渡って実施した：鎮静期（ミダゾラム投与からマスク導入まで）、麻酔期（マスク導入から吸入麻酔薬投与終了まで）、回復期（吸入麻酔薬投与終了から Steward Postanesthetic Recovery Score が 6 になるまで）。 被験者の鎮静度及び不安度は経口ミダゾラムシロップ投与前から投与後 45 分まで 10 分間隔で評価を実施した。不安度は、可能な限り保護者から分離を試みた時点においても評価を実施した。適切な鎮静（スコア 3～5）が得られた時点で、被験者は亜酸化窒素（NO）及びハロタンの投与を実施した（投与後 15 分以降かつ 45 分より前）。被験者の麻酔への協力度について、NO によるマスク導入時及びハロタンの投与開始時に評価した。必要に応じて気管挿管、局所神経ブロック及び鎮痛薬の投与は可能とした。	

鎮静期及び麻酔期（ミダゾラム投与から吸入麻酔薬投与終了まで）において、バイタルサイン及びパルスオキシメーターのモニタリングを 10 分間隔で、投与後 2 時間又は吸入麻酔薬の投与終了のどちらか早い方まで実施した。回復期は吸入麻酔薬の投与終了から Steward Postanesthetic Recovery Score が 6 になるまでとし、回復期においても、バイタルサイン及びパルスオキシメーターを 10 分間隔で観察した。 被験者が経口ミダゾラムシロップ投与後 30 分以内に適切な鎮静を得られなかった場合は、鎮静度及び不安度の評価を中止し、麻酔医によるレスキュー薬投与を可能とした。被験者のバイタルサイン及びパルスオキシメーターの観察は、被験者の Steward Postanesthetic Recovery Score が 6 となるまで 10 分間隔で継続した。 有害事象は試験期間中継続的に記録し、臨床検査は臨床上指示のあった場合にのみ実施した。
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時 組入れ例数：369 例（0.25 mg/kg 群：123 例、0.5 mg/kg 群：123 例、1.0 mg/kg 群：123 例） 評価可能例数：少なくとも 306 例 （0.25 mg/kg 群：102 例、0.5 mg/kg 群：102 例、1.0 mg/kg 群：102 例） 解析時 組入れ例数：405 例 試験完了例数：397 例（0.25 mg/kg 群：132 例、0.5 mg/kg 群：132 例、1.0 mg/kg 群：133 例）
対象及び組入れ基準： 選択基準 1) ASA 分類 I～III 2) 6 ヵ月以上 16 歳未満（性別不問） 3) マスク導入による全身麻酔を必要とする手術が予定されている 除外基準 1) 妊娠中又は授乳中 2) ミダゾラム又はベンゾジアゼピン系薬剤に対する過敏症を有する又はその疑いがある 3) オピオイドに対する過敏症を有する又はその疑いがある 4) 反復性の発作又は発作性疾患の既往を有する 5) 吸収に影響する可能性がある胃腸障害を有する 6) サクランボ又はサクランボ製品に対する過敏症を有する又は疑いがある 7) 治験前 4 週間以内に、治験薬による治療を受けた、又は臨床試験に参加した 8) 治験薬投与前 8 時間以内に、鎮静評価を妨げる可能性のある物質（例：ベンゾジアゼピン）を使用した 9) 治験薬投与前 7 日以内に、マクロライド（例：クラリスロマイシン、エリスロマイシン）を使用した

10) 治験責任医師の判断により、本治験への参加が医学的に不適切な状態である

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

治験薬

ミダゾラムを 2.0 mg/mL 含有するチェリー風味シロップ（120 mL 黄褐色ガラスボトル入り）

投与方法

0.25、0.5、1.0 mg/kg（最大用量 20 mg）を単回経口投与する。

可能な限り 1 回の嚥下で治験薬を内服し、内服に要する最大時間は 1～2 分とした。

ロット番号

C187246/AP26184-016

投与期間：

単回投与

評価基準：

有効性

主要有効性評価項目：鎮静度

副次有効性評価項目：不安度、協力度、回復時間

鎮静度スコア

基準	説明	スコア
警戒している/活動的な	興奮/激越、動いている、身体又は口頭で不安/心配を訴える（大声又は高音で泣く）	1
動揺している/用心深い	泣いている、親や保護者から離れない	2
落ち着いた	穏やかな、ボーっとした、指示や穏やかな刺激に容易に反応する	3
うとうとした	容易に覚醒する、軽い揺さぶりや刺激に反応する	4
眠っている	覚醒しない、揺さぶりや刺激に反応しない	5

スコア 3, 4, 5 を「満足」、スコア 1, 2 を「不満足」とした。

不安度スコア

基準	説明	スコア
不十分	怖がっている、闘争的な、泣き叫んでいる、拘束されている	1
普通	心配そうな、中等度の不安	2
よい	少し心配そうな、見知らぬ人でも簡単に落ち着く、闘争的ではない	3
非常によい	恐怖心や不安な様子を示さない	4
該当なし	患者は寝ている	-

スコア 3, 4 を「満足」、スコア 1, 2 を「不満足」とした。

協力度スコア

基準	説明	スコア
不十分	介入を強く拒否する	1
普通	介入するためにかなりの努力が必要	2
よい	嫌々介入を受け入れる	3
非常によい	容易に介入を受け入れる	4
該当なし	患者は寝ている	-

スコア 3, 4 を「満足」、スコア 1, 2 を「不満足」とした。

回復スコア（Steward Postanesthetic Recovery Score）

基準	説明	スコア
意識	覚醒している	2
	刺激に反応する	1
	反応しない	0
気道	指示により咳をする、又は泣いている	2
	良好な気道を維持している	1
	気道の管理が必要である	0
体動	手足を意図的に動かす	2
	意図的ではないが手足を動かす	1
	動かない	0

安全性

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、酸素飽和度

探索的評価（味覚評価）

受容性について「容易に/ためらうことなく服用した」「顔をしかめて服用した」「不満を言うが服用した」「完全に拒否した、吐き出した」の 4 段階で評価した。

統計手法：

有効性

主要有効性評価項目である各投与群（0.25、0.5、1.0 mg/kg）における満足な鎮静が得られた割合は、ミダゾラムシロップの経口投与後 30 分以内における最高の鎮静度スコアを基に、各被験者の鎮静度を満足又は不満足に分類して評価した（スコア 1、2：不満足、スコア 3～5：満足）。投与群間での満足な鎮静が得られた割合の差の検定には閉手順を用い、初めに 0.25 mg/kg と 1.0 mg/kg 群での満足な鎮静が得られた割合の差を片側有意水準 0.05（α=0.05）で検定し、1.0 mg/kg 群において有意に満足な鎮静が得られた割合が高ければ、続いて 0.5 mg/kg と 1.0 mg/kg 群での割合の差を同様に検定した。95%信頼下限をそれぞれの差について算出した。各時点の投与群間での満足な鎮静が得られた割合の有意差の検定には年齢群及び投与前での鎮静度を共変量とした Cochran-Mantel-Haenszel の統計量も用いた。投与群間及び施設間での反応の異質性を PROC CATMOD を用いたロジスティック回帰モデルで確認した。

副次有効性評価項目として、満足な鎮静が得られるまでの時間分布（投与後 30 分以内）、満足な不安軽減が得られるまでの時間分布（投与後 30 分以内）、保護者からの分離の容易さを含む不安度の評価、協力度の評価及び吸入麻酔薬の投与終了から回復までの時間を評価した。協力度及び不安度は元のスコア及び分類のスコア（満足：スコア 3 又は 4、不満足：スコア 1 又は 2）を用いて解析した。満足な不安軽減が得られた割合、保護者からの分離の容易さ、及びマスク導入時とハロタン投与時の満足な協力度については、年齢群及び投与前の不安度で補正した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間で比較した。副次有効性パラメータの解析には閉手順は用いなかった。投与群ごとでの回復までの時間は Kaplan-Meier 法を用いて解析し 95%信頼区間（CI）を各中央値の時間に対して算出した。投与前で不満足であった被験者における適切な鎮静又は不安軽減が得られるまでの時間（投与後 30 分以内）は年齢群で補正した Cochran-

Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。投与後 30 分以内に適切な鎮静及び不安軽減が得られなかった被験者を不満足と分類した。

探索的評価（味覚評価）

「容易に/ためらうことなく服用した」、「顔をしかめて服用した」、又は「不満を言うが服用した」を満足、「完全に拒否した、吐き出した」を不満足とし、受容性が満足/不満足であった被験者の例数及び割合、並びに受容性の各段階の頻度を年齢群ごとに算出した。

安全性

経口ミダゾラムシロップの安全性プロファイルは有害事象発現率、バイタルサイン及び酸素飽和度により評価した。有害事象リスト（被験者ごとの有害事象、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止）及び発現率、重症度、治験薬との因果関係別の集計表を作成した。1 例の患者において複数の重症度、又は複数の因果関係の判定で有害事象を経験した場合、最も高い重症度、又は最も強い因果関係で記録されたものを報告した。有害事象データは、記述統計（被験者の例数及び割合）を用いて要約し、投与群ごとに比較した。

表 2.7.6.4.1- 1　治験スケジュール表

Day	-7～0	1									
	スクリーニング	鎮静期（分）						麻酔期			回復期
観察項目		0	10	20	30	40	45	マスク導入	ハロタン	手術	
選択/除外基準	X										
身体所見	X										
既往歴	X										
妊娠検査（尿）	X										
臨床検査（任意）	X										
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X[1]	X[1]	X[1]	X[2]
酸素飽和度		X	X	X	X	X	X	X[1]	X[1]	X[1]	X[2]
鎮静評価[3]		X	X	X	X	X	X				
不安度評価[4]		X	X	X	X	X	X				
治験薬投与		X									
味覚評価		X									
協力度評価								X	X		
鎮痛薬投与										X	
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1 2 時間又は吸入麻酔薬の投与中止まで 10 分間隔で測定した。
2 吸入麻酔薬の投与中止から被験者の Steward Post Anesthetic Recovery Score が 6 に達するまで 10 分間隔で測定した。
3 鎮静及び不安度は投与後 45 分まで 10 分間隔で評価し、最終評価はマスク導入直前とした。適切な鎮静が得られなかった場合、鎮静及び不安度の評価は 30 分で中止することとした。
4 不安度は、保護者からの分離を試みたときにも評価した。
(Source: 5.3.5.1-2、Table 2)

2.7.6.4.2 試験結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.2.1- 1 に示した。本試験には 405 例が組み入れられ、そのうち 397 例に治験薬が投与された。治験薬投与後の中止例はなかった。投与群ごとの症例数は、0.25 mg/kg 群で 132 例、0.5 mg/kg 群で 132 例、1.0 mg/kg 群で 133 例であった。治験薬投与を受けた全症例が安全性解析対象集団（SS）及び Intent to treat 集団（ITT）に組み入れられた。

表 2.7.6.4.2.1- 1　被験者の内訳

年齢 投与群	組入れ症例数	試験完了 症例数	中止症例数
全体の組入れ症例数	405		
投与を行わなかった症例数	8		
治験薬投与を受けた症例数	397	397	0
6 ヵ月以上 2 歳未満	147	147	0
0.25 mg/kg	48	48	0
0.5 mg/kg	49	49	0
1.0 mg/kg	50	50	0
2 歳以上 6 歳未満	123	123	0
0.25 mg/kg	43	43	0
0.5 mg/kg	38	38	0
1.0 mg/kg	42	42	0
6 歳以上 16 歳未満	127	127	0
0.25 mg/kg	41	41	0
0.5 mg/kg	45	45	0
1.0 mg/kg	41	41	0

(Source: 5.3.5.1-2、Table 3)

2.7.6.4.2.2 被験者背景

人口統計学的データの概要を表 2.7.6.4.2.2- 1 に示した。本試験では男女共に組入れを行ったが、男性の例数は女性の約 2 倍であり、男性 264 例（66%）、女性 133 例（34%）であった。男性の割合が高くなった理由として、組入れ対象となった一部の手術が男性特異的であったためと考えられる（例：包皮環状切除、精巣固定術、尿道下裂修復、睾丸瘤治療）。被験者の年齢は 0.5～15.3 歳（平均値±標準偏差：4.6±3.74 歳）であった。人口統計学的データに投与群間で差は無かった。

表 2.7.6.4.2.2- 1　人口統計学的データの概要（All Patients）

		0.25 mg/kg n=132	0.5 mg/kg n=132	1.0 mg/kg n=133	合計 n=397	p 値
性別	男	82	94	88	264	0.29[a]
	女	50	38	45	133	
年齢（歳）	平均値±標準偏差	4.5±3.59	4.7±3.76	4.6±3.90	4.6±3.74	0.92[b]
	最小-最大	0.5-15.3	0.5-14.8	0.5-15.0	0.5-15.3	
身長（cm）	平均値±標準偏差	105.3±26.49	106.6±27.61	104.1±29.32	105.4±27.74	0.82[b]
	最小，最大	61.0, 161.0	60.0, 182.0	33.0, 175.0	33.0, 182.0	
		(n=106)	(n=112)	(n=102)	(n=320)	
体重（kg）	平均値±標準偏差	19.4±11.68	20.2±13.00	20.0±13.73	19.9±12.80	0.89[b]
	最小，最大	6.4, 71.1	6.8, 74.0	7.0, 76.8	6.4, 76.8	
人種	黒人	34	30	29	93	0.73[c]
	白人	73	79	83	235	
	東洋人	0	0	1	1	
	その他	25	23	20	68	
手術時間（分）	平均値±標準偏差	62.2±56.76	53.5±43.94	56.8±51.86	57.5±51.12	0.38[b]
ASA 分類	I	99	105	99	303	0.42[c]
	II	31	26	29	86	
	III	2	1	5	8	
入院/外来の別	入院	4	4	5	13	0.93[c]
	外来	128	128	128	384	

a：カイ二乗検定　b：一元配置分散分析　c：Cochran-Mantel-Haenszel 検定 General Association 統計量
(Source: 5.3.5.1-2、Table 4)

2.7.6.4.2.3 有効性評価

2.7.6.4.2.3.1 鎮静度評価（主要有効性評価項目）

鎮静度評価の結果を表 2.7.6.4.2.3.1- 1 に示した。治験薬投与後 30 分以内の最も高いスコアに基づいた評価において、満足な鎮静が得られた被験者の割合は 0.25 mg/kg 群、0.5 mg/kg 群、1.0 mg/kg 群でそれぞれ 93%（123/132 例）、98%（129/132 例）、100%（133/133 例）であり、0.25 mg/kg 群と 1.0 mg/kg 群の間に有意な差がみられた（p<0.01、Cochran-Mantel Haenszel 検定）が、0.5 mg/kg 群と 1.0 mg/kg 群の間には有意な差はなかった（p=0.08）。投与前の満足度別の満足な鎮静が得られた被験者の割合は、投与前：不満足では 95%（196/206 例）、投与前：満足では 99%（189/191 例）であった。

表 2.7.6.4.2.3.1- 1　鎮静度評価（ITT）

	0.25 mg/kg n=132	0.5 mg/kg n=132	1.0 mg/kg n=133	合計 n=397
投与後：満足	123 (93)	129 (98)	133 (100)	385 (97)
投与前：不満足	62	64	70	196
投与前：満足	61	65	63	189
投与前：評価不能	0	0	0	0
投与後：不満足	9 (7)	3 (2)	0	12 (3)
投与前：不満足	7	3	0	10
投与前：満足	2	0	0	2
投与前：評価不能	0	0	0	0

例数、又は例数（%）
(Source: 5.3.5.1-2、Table 11)

年齢群別の鎮静度評価の結果を表 2.7.6.4.2.3.1- 2 に示した。治験薬投与後 30 分以内の最も高いスコアに基づいた評価において、投与後に満足な鎮静が得られた被験者の割合は、6 ヵ月以上 2 歳未満では全体で 97%（142/147 例）、0.25 mg/kg 群で 94%（45/48 例）、0.5 mg/kg 群で 96%（47/49 例）、1.0 mg/kg 群で 100%（50/50 例）であり、2 歳以上 6 歳未満では全体で 96%（118/123 例）、0.25 mg/kg 群で 88%（38/43 例）、0.5 mg/kg 群で 100%（38/38 例）、1.0 mg/kg 群で 100%（42/42 例）であり、6 歳以上 16 歳未満では全体で 98%（125/127 例）、0.25 mg/kg 群で 98%（40/41 例）、0.5 mg/kg 群で 98%（44/45 例）、1.0 mg/kg 群で 100%（41/41 例）であった。

表 2.7.6.4.2.3.1- 2　年齢群別の鎮静度評価（ITT）

年齢群及び投与群		投与後：満足			投与後：不満足		
		投与前		全体	投与前		全体
	例数	不満足	満足		不満足	満足	
6 ヵ月以上 2 歳未満	147	96	46	142 (97)	5	0	5 (3)
0.25mg/kg	48	31	14	45 (94)	3	0	3 (6)
0.5mg/kg	49	32	15	47 (96)	2	0	2 (4)
1.0mg/kg	50	33	17	50 (100)	0	0	0
2 歳以上 6 歳未満	123	57	61	118 (96)	3	2	5 (4)
0.25mg/kg	43	20	18	38 (88)	3	2	5 (12)
0.5mg/kg	38	18	20	38 (100)	0	0	0
1.0mg/kg	42	19	23	42 (100)	0	0	0
6 歳以上 16 歳未満	127	43	82	125 (98)	2	0	2 (2)
0.25mg/kg	41	11	29	40 (98)	1	0	1 (2)
0.5mg/kg	45	14	30	44 (98)	1	0	1 (2)
1.0mg/kg	41	18	23	41 (100)	0	0	0

例数、又は例数（%）
(Source: 5.3.5.1-2、Table 13)

2.7.6.4.2.3.2 鎮静度評価（副次有効性評価項目）

評価時期別の鎮静度評価の結果を表 2.7.6.4.2.3.2- 1 に示した。評価時期別の鎮静度については、評価を行った大部分（84～88%）の被験者では、投与後 10 分以内に満足な鎮静が得られた。満足な鎮静が得られた被験者の割合は、投与後 10～20 分に増加し（89～97%）、投与後 45 分まで手術を開始せず評価を行った被験者においては、投与後 45 分まで高い割合が継続した。

表 2.7.6.4.2.3.2- 1　評価時期別の鎮静度評価（ITT）

投与群	時期（分）	評価可能例数			評価不能例数*	95%CI**
		例数	満足	不満足		
0.25 mg/kg	投与前	132	63 (48)	69 (52)	0	(38, 58)
	>0～10	130	109 (84)	21 (16)	2	(75, 90)
	>10～20	125	111 (89)	14 (11)	7	(81, 94)
	>20～30	94	85 (90)	9 (10)	38	(81, 96)
	>30～40	40	35 (88)	5 (13)	92	(71, 96)
	>40～45	14	14 (100)	0	118	(73, 100)
	>45	4	3 (75)	1 (25)	128	(15, 100)
0.5 mg/kg	投与前	132	65 (49)	67 (51)	0	(39, 59)
	>0～10	131	111 (85)	20 (15)	1	(76, 91)
	>10～20	127	122 (96)	5 (4)	5	(90, 99)
	>20～30	95	87 (92)	8 (8)	37	(83, 97)
	>30～40	46	45 (98)	1 (2)	86	(87, 100)
	>40～45	15	14 (93)	1 (7)	117	(64, 100)
	>45	7	7 (100)	0	125	(53, 100)
1.0 mg/kg	投与前	133	63 (47)	70 (53)	0	(37, 57)
	>0～10	133	117 (88)	16 (12)	0	(80, 94)
	>10～20	130	126 (97)	4 (3)	3	(92, 99)
	>20～30	99	98 (99)	1 (1)	34	(94, 100)
	>30～40	52	49 (94)	3 (6)	81	(82,99)
	>40～45	11	9 (82)	2 (18)	122	(44, 98)
	>45	8	7 (88)	1 (13)	125	(42, 100)
全体	投与前	397	191 (48)	206 (52)	0	(42, 54)
	>0～10	394	337 (86)	57 (14)	3	(81, 89)
	>10～20	382	359 (94)	23 (6)	15	(91, 96)
	>20～30	288	270 (94)	18 (6)	109	(90, 97)
	>30～40	138	129 (93)	9 (7)	259	(87, 97)
	>40～45	40	37 (93)	3 (8)	357	(78, 99)
	>45	19	17 (89)	2 (11)	378	(64, 99)

例数、又は例数（%）
*：評価不能例数には、手術を開始した被験者、又は手術を開始していないが、該当時期に評価を受けなかった被験者を含む。
**：Clopper-Pearson 法により算出した満足な鎮静が得られた被験者の割合の 95%CI
(Source: 5.3.5.1-2、Table 15)

満足な鎮静が得られるまでの時間を表 2.7.6.4.2.3.2- 2 に示した。投与前の鎮静度が不満足であった症例で、満足な鎮静が得られるまでの時間は、10 分以内が 73%（151/206 例）であり、10～20 分は 18%（38/206 例）、20～30 分は 3%（7/206 例）であった。また、5%（10 例）は投与後 30 分においても不満足のままであった。年齢群で層別化したときの投与量と満足な鎮静が得られるまでの時間に有意な関連がみられた（p=0.05、Cochran-Mantel Haenszel 検定）。

表 2.7.6.4.2.3.2- 2　投与前の鎮静度が不満足であった症例における満足な鎮静が得られるまでの時間（ITT）

年齢群及び投与群	例数	時間				Cochran-Mantel Haenszel 検定*	p 値
		>0～10 分	>10～20 分	>20～30 分	不満足		
6 ヵ月以上 2 歳未満							
0.25mg/kg	34	27 (79)	3 (9)	1 (3)	3 (9)		
0.5mg/kg	34	24 (71)	8 (24)	0	2 (6)		
1.0mg/kg	33	28 (85)	5 (15)	0	0		
2 歳以上 6 歳未満							
0.25mg/kg	23	14 (61)	5 (22)	1 (4)	3 (13)		
0.5mg/kg	18	13 (72)	5 (28)	0	0		
1.0mg/kg	19	15 (79)	3 (16)	1 (5)	0		
6 歳以上 16 歳未満							
0.25mg/kg	12	8 (67)	1 (8)	2 (17)	1 (8)		
0.5mg/kg	15	10 (67)	3 (20)	1 (7)	1 (7)		
1.0mg/kg	18	12 (67)	5 (28)	1 (6)	0	5.835	0.05
全体**	206	151 (73)	38 (18)	7 (3)	10 (5)		

例数、又は例数（%）
*Row mean score 統計量
**四捨五入のため 100%にならない
(Source: 5.3.5.1-2、Table 16)

2.7.6.4.2.3.3 不安度評価

投与群別の不安度評価の結果を表 2.7.6.4.2.3.3- 1 に、年齢群及び投与群別の不安度評価の結果を表 2.7.6.4.2.3.3- 2 に示した。不安度スコアを用いて、投与後 30 分以内の最も高いスコアで評価を行った結果、満足な不安軽減が得られた被験者の割合は 0.25 mg/kg 群で 95%（126/132 例）、0.5 mg/kg 群で 98%（129/132 例）、1.0 mg/kg 群で 99%（132/133 例）であり、投与前の不安度及び年齢群で層別化したときの投与量と満足な不安軽減が得られた被験者の割合に有意な関連がみられた（p=0.04、Cochran-Mantel Haenszel 検定）。年齢別・投与群別の集計では、2 歳以上 6 歳未満の 0.25 mg/kg 群（88%）を除き、満足な不安軽減が得られた被験者の割合は 96%以上であった。

表 2.7.6.4.2.3.3- 1　不安度評価（ITT）

	0.25 mg/kg n=132	0.5 mg/kg n=132	1.0 mg/kg n=133	合計 n=397
満足	126 (95)	129 (98)	132 (99)	387 (97)
投与前：不満足	48	48	51	147
投与前：満足	78	80	80	238
投与前：評価不能	0	1	1	2
不満足	6 (5)	3 (2)	0	9 (2)
投与前：不満足	4	2	0	6
投与前：満足	2	1	0	3
投与前：評価不能	0	0	0	0
評価不能	0	0	1 (<1)	1 (<1)
投与前：不満足	0	0	0	0
投与前：満足	0	0	0	0
投与前：評価不能	0	0	1	1

例数、又は例数（%）
(Source: 5.3.5.1-2、Table 17)

表 2.7.6.4.2.3.3- 2　年齢群別の不安度評価（ITT）

年齢群及び投与群	例数	投与後：満足			投与後：不満足		
		投与前		全体	投与前		全体
		不満足	満足		不満足	満足	
6 ヵ月以上 2 歳未満	147	85	58	145 (99)	1	1	2 (1)
0.25 mg/kg	48	32	16	48 (100)	0	0	0
0.5 mg/kg	49	27	19	47 (96)	1	1	2 (4)
1.0 mg/kg	50	26	23	50 (100)	0	0	0
2 歳以上 6 歳未満	123	35	81	116 (94)	4	2	6 (5)
0.25 mg/kg	43	10	28	38 (88)	3	2	5 (12)
0.5 mg/kg	38	12	25	37 (97)	1	0	1 (3)
1.0 mg/kg	42	13	28	41 (98)	0	0	0
6 歳以上 16 歳未満	127	27	99	126 (99)	1	0	1 (<1)
0.25 mg/kg	41	6	34	40 (98)	1	0	1 (2)
0.5 mg/kg	45	9	36	45 (100)	0	0	0
1.0 mg/kg	41	12	29	41 (100)	0	0	0

例数、又は例数（%）
(Source: 5.3.5.1-2、Table 18)

2.7.6.4.2.3.4 保護者との分離の容易さ

保護者との分離の評価の結果を表 2.7.6.4.2.3.4- 1 に示した。マスク導入前の保護者の付き添いが可能であった場合に、分離を試みた時点での分離の容易さを不安度スコアにより評価した結果、満足であった被験者の割合は 87～89%であった。投与量と保護者との分離の容易さに有意な関連はみられなかった（p=0.12、Cochran-Mantel Haenszel 検定）。

表 2.7.6.4.2.3.4- 1　保護者との分離の容易さ（ITT）

	0.25 mg/kg n=132	0.5 mg/kg n=132	1.0 mg/kg n=133	合計 n=397
満足	115 (87)	116 (88)	119 (89)	350 (88)
投与前：不満足	44	41	43	128
投与前：満足	71	74	75	220
投与前：評価不能	0	1	1	2
不満足	12 (9)	12 (9)	10 (8)	34 (9)
投与前：不満足	8	8	7	23
投与前：満足	4	4	3	11
投与前：評価不能	0	0	0	0
評価不能	5 (4)	4 (3)	4 (3)	13 (3)
投与前：不満足	0	1	1	2
投与前：満足	5	3	2	10
投与前：評価不能	0	0	1	1

例数、又は例数（%）
(Source: 5.3.5.1-2、Table 21)

2.7.6.4.2.3.5 協力度評価

協力度評価の結果を表 2.7.6.4.2.3.5- 1 及び表 2.7.6.4.2.3.5- 2 に示した。亜酸化窒素によるマスク導入時及びハロタン投与時の協力度を評価した結果、協力度が満足であった被験者の割合はそれぞれ 83～91%及び 80～91%であった。投与量と亜酸化窒素によるマスク導入時の協力度に有意な関連はみられなかった（p=0.09、Cochran-Mantel Haenszel 検定）。一方、投与量とハロタン投与時の協力度には有意な関連がみられた（p=0.02、Cochran-Mantel Haenszel 検定）。

表 2.7.6.4.2.3.5- 1　亜酸化窒素によるマスク導入時の協力度（ITT）

	0.25 mg/kg n=132	0.5 mg/kg n=132	1.0 mg/kg n=133	合計 n=397
満足	110 (83)	112 (85)	121 (91)	343 (86)
投与前：不満足	39	38	47	124
投与前：満足	71	74	74	219
投与前：評価不能	0	0	0	0
不満足	22 (17)	20 (15)	11 (8)	53 (13)
投与前：不満足	13	12	4	29
投与前：満足	9	7	6	22
投与前：評価不能	0	1	1	2
評価不能	0	0	1 (<1)	1 (<1)
投与前：不満足	0	0	0	0
投与前：満足	0	0	0	0
投与前：評価不能	0	0	1	1

例数、又は例数（%）
(Source: 5.3.5.1-2、Table 23)

表 2.7.6.4.2.3.5- 2　ハロタン投与時の協力度（ITT）

	0.25 mg/kg n=132	0.5 mg/kg n=132	1.0 mg/kg n=133	合計 n=397
満足	106 (80)	106 (80)	121 (91)	333 (84)
投与前：不満足	41	40	48	129
投与前：満足	65	66	73	204
投与前：評価不能	0	0	0	0
不満足	20 (15)	22 (17)	9 (7)	51 (13)
投与前：不満足	10	10	2	22
投与前：満足	10	12	7	29
投与前：評価不能	0	0	0	0
評価不能	6 (5)	4 (3)	3 (2)	13 (3)
投与前：不満足	1	0	1	2
投与前：満足	5	3	0	8
投与前：評価不能	0	1	2	3

例数、又は例数（%）
(Source: 5.3.5.1-2、Table 25)

2.7.6.4.2.3.6 麻酔からの回復時間

回復時間の評価の結果を表 2.7.6.4.2.3.6- 1 に示した。麻酔からの回復時間（吸入麻酔薬投与終了から Steward Postanesthetic Recovery Score が 6 に達するまでの時間）の平均値は 30.3～35.7 分、中央値はいずれの投与群においても 30 分であり、投与群間で差はなかった。

表 2.7.6.4.2.3.6- 1　麻酔からの回復時間（ITT）

	0.25 mg/kg n=132	0.5 mg/kg n=132	1.0 mg/kg n=133	合計 n=397
平均値±標準偏差	30.3±17.3	33.0±18.6	35.7±20.3	33.0±18.9
中央値*	30.0	30.0	30.0	30.0
95%CI	20-30	26-35	30-35	
範囲	5-75	3-90	9-100	3-100

単位（分）
*：Kaplan-Meier 法による推定値
(Source: 5.3.5.1-2、Table 27)

2.7.6.4.2.4 安全性

2.7.6.4.2.4.1 有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.6.4.2.4.1- 1 に示した。全体で、82 例において 124 件の有害事象が発現し、発現頻度は 1.0 mg/kg 群が他の 2 群より高い傾向がみられた。

本治験では死亡例はなく、治験中の有害事象による中止例はなかった。

最も発現頻度が高かった有害事象は嘔吐（8%、31/397 例）であり、次に悪心（4%、14/397 例）の発現頻度が高かった。最大用量である 20 mg を超えた用量が投与された 4 例のうち 1 例（[redacted] 歳女児・投与量 30 mg）に鎮静合併症（読み替え前事象名：鎮静の遷延）（軽度・治験薬とおそらく関連あり）が発現した。

表 2.7.6.4.2.4.1- 1　有害事象発現状況（SS）

	0.25 mg/kg n=132	0.5 mg/kg n=132	1.0 mg/kg n=133	全体 n=397
有害事象発現件数	35	33	56	124
有害事象発現例数（%）	26 (20)	23 (17)	33 (25)	82 (21)
いずれかの投与群で 1%以上の被験者に発現した有害事象発現例数（%）				
心臓障害	3 (2)	3 (2)	1 (<1)	7 (2)
徐脈	1 (<1)	3 (2)	0	4 (1)
期外収縮	2 (2)	0	0	2 (<1)
胃腸障害	16 (12)	8 (6)	16 (12)	40 (10)
嘔吐	11 (8)	5 (4)	15 (11)	31 (8)
悪心	6 (5)	2 (2)	6 (5)	14 (4)
神経系障害	2 (2)	0	3 (2)	5 (1)
鎮静合併症	0	0	2 (2)	2 (<1)
精神障害	1 (<1)	3 (2)	4 (3)	8 (2)
激越	1 (<1)	2 (2)	3 (2)	6 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (5)	9 (7)	15 (11)	31 (8)
低酸素症	0	5 (4)	4 (3)	9 (2)
喉頭痙攣	0	1 (<1)	5 (4)	6 (2)
呼吸抑制	2 (2)	1 (<1)	2 (2)	5 (1)
低音性連続性ラ音	2 (2)	1 (<1)	2 (2)	5 (1)
閉塞性気道障害	2 (2)	2 (2)	0	4 (1)
上気道うっ血	2 (2)	0	2 (2)	4 (1)
皮膚および皮下組織障害	2 (2)	2 (2)	0	4 (1)
発疹	2 (2)	0	0	2 (<1)

例数（%）
(Source: 5.3.5.1-2、Table 30, 31 より MedDRA/J Ver.27.0 を使用して再集計)

発現時期別に、頻繁に発現した事象（嘔吐、悪心及び呼吸器系障害）を集計した結果を表 2.7.6.4.2.4.1- 2 に示した。治験薬投与～マスク導入の間に発現したのは、嘔吐で 3 例、呼吸器系障害で 1 例、悪心で 2 例であり、マスク導入以降の発現が多かった。

表 2.7.6.4.2.4.1- 2　発現時期別有害事象発現例数（SS）

有害事象*	投与群	例数	発現時期			
			投与～マスク導入	マスク導入～吸入麻酔薬投与終了	吸入麻酔薬投与終了～回復	回復後
嘔吐	0.25 mg/kg	132	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	8 (6.1)
	0.5 mg/kg	132	1 (0.8)	0	2 (1.5)	3 (2.3)
	1.0 mg/kg	133	1 (0.8)	0	2 (1.5)	12 (9.0)
	全体	397	3 (0.8)	1 (0.3)	5 (1.3)	23 (5.8)
悪心	0.25 mg/kg	132	0	0	0	6 (4.5)
	0.5 mg/kg	132	0	0	0	2 (1.5)
	1.0 mg/kg	133	2 (1.5)	0	0	5 (3.8)
	全体	397	2 (0.5)	0	0	13 (3.3)
呼吸器系障害**	0.25 mg/kg	132	0	2 (1.5)	3 (2.3)	0
	0.5 mg/kg	132	0	1 (0.8)	6 (4.5)	0
	1.0 mg/kg	133	1 (0.8)	5 (3.8)	5 (3.8)	1 (0.8)
	全体	397	1 (0.3)	8 (2.0)	14 (3.5)	1 (0.3)

例数（%）
*：複数の発現時期において有害事象が発現した被験者を含む。
**：低酸素症、喉頭痙攣、呼吸抑制、閉塞性気道障害、上気道うっ血。
MedDRA/J version27.0
(Source: 5.3.5.1-2、Table 32)

治験薬との因果関係別で集計した結果、治験薬とおそらく関連あり又は関連あるかもしれないと判断された事象の発現頻度は 1.0 mg/kg 群で 13%（17/133 例）と他の 2 群（いずれも 5%）と比較し高かった。治験薬とおそらく関連ありと判断された事象は嘔吐及び鎮静合併症（読み替え前事象名：鎮静の遷延）であり、いずれも軽度であった。

程度別では、高度の有害事象は 7 例に 9 件発現した。このうち、因果関係が否定されなかった事象は嘔吐、呼吸抑制、閉塞性気道障害及び激越であった。

重篤な有害事象は 2 例に 4 件発現した。このうち 1 例において発現した呼吸器系障害（低酸素症及び閉塞性気道障害）については治験薬との関連はないと判定されたが、他の 1 例において発現した呼吸抑制及び閉塞性気道障害については関連あるかもしれないと判定された。しかし、当該被験者のミダゾラム投与量は最小量（0.25 mg/kg）であり、当該事象はモルヒネ 1.5 mg 静注を含む他剤の投与後に発現した。

2.7.6.4.2.5 探索的評価：味覚評価

味覚評価の結果を表 2.7.6.4.2.5- 1 に示した。服用時の味覚受容性を満足（容易に/ためらうことなく服用する、顔をしかめて服用する、不満を言うが服用する）又は不満足（完全に拒否する、吐き出す）で評価した結果、満足であった被験者の割合は、6 ヵ月以上 2 歳未満の 0.5 mg/kg 群及び 1.0 mg/kg 群においては 86%であったが、それ以外の群では 97～100%であった。

表 2.7.6.4.2.5- 1　味覚評価（ITT）

投与群	受容性	6 ヵ月以上 2 歳未満	2 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 16 歳未満	全体
0.25 mg/kg	評価例数	48	43	41	132
	満足	47 (98)	42 (98)	41 (100)	130 (98)
	不満足	1 (2)	1 (2)	0	2 (2)
0.5 mg/kg	評価例数	49	38	45	132
	満足	42 (86)	37 (97)	44 (98)	123 (93)
	不満足	7 (14)	1 (3)	1 (2)	9 (7)
1.0 mg/kg	評価例数	50	42	41	133
	満足	43 (86)	42 (100)	40 (98)	125 (94)
	不満足	7 (14)	0	1 (2)	8 (6)

例数（%）
(Source: 5.3.5.1-2、Table 28)

2.7.6.4.3 結論

本試験において小児患者に対する全身麻酔導入の前投薬としてのミダゾラムシロップ経口製剤の安全性及び有効性が示された。ミダゾラムシロップを投与した被験者の 90%超において満足な鎮静及び不安軽減がみられ、保護者との分離が容易であった及びマスク導入時に協力的であった被験者の割合についても同様に高かった。投与前の鎮静度及び不安度が不満足であった被験者の 70%超において投与後 10 分以内に満足な鎮静又は不安軽減が得られ、投与後少なくとも 40 分の間満足な効果が維持された。

ミダゾラムの忍容性は良好であり、最も頻繁に報告された有害事象は嘔吐及び悪心であったが、麻酔導入前の鎮静期での発現率は 1%未満であった。呼吸抑制の発現はまれ（1%）であった。麻酔からの回復時間に投与群間での差はなく、予測できない有害事象の発現はなかった。

比較解析によって投与群と臨床応答の関係性が示され、1.0 mg/kg 群では 0.25 mg/kg 群と比較して、満足な鎮静及び不安軽減が得られた被験者の割合は有意に高かった（$p<0.05$）。0.5 mg/kg 群と 1.0 mg/kg 群の間には臨床応答に有意差はなかった。本試験結果から用量と反応の関係が示され、用量が高いほど満足な効果が得られた割合が高く、効果発現までの時間が短縮した。

2.7.6.4.4 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。

<u>低酸素症及び閉塞性気道障害</u>

被験者番号：[redacted]

[redacted] 歳の白人男児（体重 1[redacted].6 kg、身長 9[redacted] cm）は 19[redacted] に扁桃腺摘出術、アデノイド切除術及び両側鼓膜切開チューブ挿入術を受けた。手術時、患者は活動性扁桃炎、アデノイド炎、両耳の急性中耳炎及び慢性扁桃肥大に合併する睡眠時無呼吸を患っていた。患者にアレルギ

ーはなかった。術前のバイタルサインは、患者が泣いており戦闘的であったため、正確に測定することは困難とコメントされた。

治験薬（ミダゾラムシロップ）は 19[redacted] 7:14 に盲検下で単回経口投与された。患者は治験薬の全量を服用せず、半分を吐きだしたと推定された。患者は手術前日に小さじ 1 杯のアモキシル（アモキシシリン）を経口投与された。以下の麻酔薬が投与された ; 亜酸化窒素 70%を 58 分間（7:31～8:29）、ハロタン 0.25%を 3 分間（7:32～7:35）、イソフルラン 1.1%を 54 分間（7:35～8:29）。7:47、ミダゾラムシロップ投与 33 分後、患者は鎮痛のため硫酸モルヒネ 1.5 mg が静脈内投与された。患者は 55 分間挿管された（7:41～8:36）。麻酔は 8:29 に中止された。8:35、抜管直前、患者は喉頭痙攣予防のため塩酸ドキサプラム 60 mg が静脈内投与された。

8:49、PACU 入室直後、患者の気道は過剰な分泌物により閉塞し、酸素飽和度は 33%に低下した。気道吸引が実施され、フェイスマスクから酸素が投与された。8:52 に徐脈予防のためアトロピン 0.1 mg が静脈内投与され、8:53 に神経筋遮断のためサクシニルコリン 10 mg が静脈内投与された。患者はすぐに回復し、気道を維持することができた。8:59、患者の酸素飽和度は 100%となった。9:07、患者は泣いており、酸素飽和度は 95%であった。患者は予定より約 2 時間遅れて退院した。

いずれの有害事象（低酸素症及び閉塞性気道障害）も高度で、治験薬との関連はないと考えられた。

呼吸抑制及び閉塞性気道障害

被験者番号：[redacted]

[redacted] 歳の黒人女児（体重 1[redacted] kg、身長 11[redacted] cm）は 19[redacted] に臍ヘルニア修復、右鼠径ヘルニア修復、左鼠径部検査を受けた。

治験薬（ミダゾラムシロップ）は 19[redacted] 8:32 に盲検下で単回経口投与された。手術中に投与された麻酔薬は、亜酸化窒素 67%を 97 分間（9:03～10:40）、ハロタン 0～3%を 96 分間（9:04～10:40）であった。患者は 9:05 にブピバカイン 50 mg で局所ブロックを受け、その後、9:35、9:55、10:20 に鎮痛薬の硫酸モルヒネ 0.5 mg が静脈内投与された。9:05 に患者は徐脈予防のためアトロピン 0.26 mg の静脈内投与を、抗生物質による予防のためセファゾリン 500 mg の静脈内投与を受けた。手術中はラリンジアルマスクが使用された。麻酔は 10:40 に中止された。

11:00 に PACU に到着した直後、患者は上気道閉塞、呼吸抑制、傾眠を発現した。100%酸素がフェイスマスクにより投与され、次にマスクとバッグで換気された。パルスオキシメーターの測定値は 96～100%に増加した。麻薬拮抗のため 11:05 及び 11:10 にナロキソン 80 µg が静脈内投与された。また、ベンゾジアゼピン拮抗のためフルマゼニルが 11:10 に 200 µg、11:12 に 100 µg が静脈内投与された。発現直前（10:55）と直後（11:15）における酸素飽和度は正常（98%）であった。患者は継続的な監視下におかれた。15:25、悪心のためオンダンセトロン 2 mg が静脈内投与された。患者は麻酔が 10:40 に終了してから 6 時間後に退院した。

いずれの有害事象（呼吸抑制及び閉塞性気道障害）も高度であり、治験薬と関連あるかもしれないと考えられた。また、傾眠は中等度であり、治験薬と関連あるかもしれないと考えられた。