

## 審査報告書

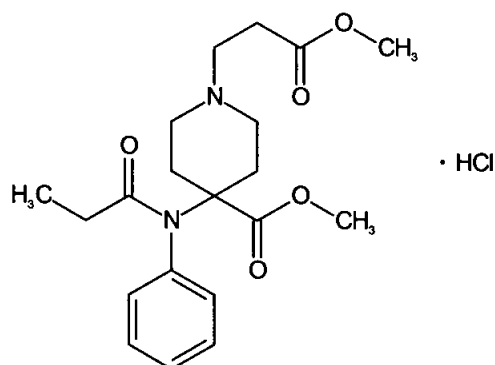
平成 18 年 7 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[ 販 売 名 ]	アルチバ静注用 2mg、同 5mg
[ 一 般 名 ]	レミフェンタニル塩酸塩
[ 申 請 者 名 ]	ヤンセン ファーマ株式会社
[ 申 請 年 月 日 ]	平成 14 年 12 月 20 日
[ 剤 型 ・ 含 量 ]	1 バイアル中にレミフェンタニル塩酸塩として 2.2mg 又は 5.5mg (レミフェンタニルとして 2mg 又は 5mg) を含有する持続静注用凍結乾燥製剤
[ 申 請 区 分 ]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[ 化 学 構 造 ]	



分子式 :  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$

分子量 : 412.91

化学名 :

( 日 本 名 ) 4-(メトキシカルボニル)-4-[(1-オキソプロピル)フェニルアミノ]ピペリジン-1-プロパン酸 メチルエステル 一塩酸塩

( 英 名 ) Methyl 4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]piperidine-1-propanoate monohydrochloride

[ 特 記 事 項 ]	迅速処理 (平成 17 年 12 月 26 日付薬食審発第 1226001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[ 審 査 担 当 部 ]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 18 年 7 月 4 日

[ 販 売 名 ]                    アルチバ静注用 2mg、同 5mg  
[ 一 般 名 ]                    レミフェンタニル塩酸塩  
[ 申 請 者 名 ]                ヤンセン ファーマ株式会社  
[ 申 請 年 月 日 ]            平成 14 年 12 月 20 日  
[ 審 査 結 果 ]

提出された資料から、全身麻酔の導入及び維持における鎮痛に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相比較試験の成績等から示されたと判断する。また、本剤は全身麻酔下で専門医が使用する薬剤であり、患者の病態を常に監視しながら適宜投与量等が調節される限り安全性上特に大きな問題はないと考える。しかしながら、手術部位、術式、ASA 分類、年齢層等が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、肥満患者での投与量の妥当性、2 µg/kg/分で持続静脈内投与した際の安全性等については、製造販売後調査において、さらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]                全身麻酔の導入及び維持における鎮痛  
[用法・用量]                成人では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。  
麻酔導入: 通常、レミフェンタニルとして 0.5µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、ダブルルーメンチューブの使用、挿管困難等、気管挿管時に強い刺激が予想される場合には、1.0µg/kg/分とすること。また、必要に応じて、持続静脈内投与開始前にレミフェンタニルとして1.0µg/kgを30～60秒かけて単回静脈内投与することができる。ただし、気管挿管を本剤の投与開始から10分以上経過した後に行う場合には単回静脈内投与の必要はない。  
麻酔維持: 通常、レミフェンタニルとして0.25µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、投与速度については、患者の全身状態を観察しながら、2～5分間隔で25～100%の範囲で加速又は25～50%の範囲で減速できるが、最大でも2.0µg/kg/分を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして0.5～1.0µg/kgを2～5分間隔で追加単回静脈内投与することができる。

## 審査報告 (1)

平成 18 年 6 月 1 日作成

### 1. 申請品目

[ 販 売 名 ]	アルティバ静注用 2mg、同 5mg
[ 一 般 名 ]	塩酸レミフェンタニル
[ 申 請 者 名 ]	ヤンセン ファーマ株式会社
[ 申 請 年 月 日 ]	平成 14 年 12 月 20 日
[ 剤 型 ・ 含 量 ]	1 バイアル中に塩酸レミフェンタニルとして 2.2mg 又は 5.5mg (レミフェンタニルとして 2mg 又は 5mg) を含有する持続静脈内投与用凍結乾燥製剤
[ 申 請 時 効 能 ・ 効 果 ]	全身麻酔の導入及び維持
[ 申 請 時 用 法 ・ 用 量 ]	本剤は麻酔維持のために必要な全身麻酔剤 (催眠剤) の使用量を減少させるので、過度な麻酔深度とならないよう併用する全身麻酔剤 (催眠剤) は低用量で投与すること。 導入: 通常、成人では他の全身麻酔剤等を併用し、患者の全身状態を観察しながら、本剤を 0.5~1.0 $\mu$ g/kg/分の投与速度で持続静脈内投与する。また、必要に応じて、持続静脈内投与開始時に本剤 1.0 $\mu$ g/kg を 30~60 秒かけて単回静脈内投与すること。なお、気管内挿管を本剤の投与開始から 8 分以上経過した後に行う場合には、単回静脈内投与の必要はない。 維持: 通常、成人では、他の全身麻酔剤等を併用し、気管内挿管後は麻酔法に応じて本剤を 0.25 $\mu$ g/kg/分に減速すること。本剤は作用発現が速やかであり、その持続時間が短いため、患者の全身状態を観察しながら、投与速度を 2~5 分間隔で、25~100%の加速または 25~50%の減速を行うことができる。また、浅麻酔の際には、本剤 0.5~1.0 $\mu$ g/kg を 2~5 分間隔で追加単回静脈内投与することができる。

### 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター (審査センター) において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構 (機構) が設立され、その審査が移行されたことから、本審査報告 (1) においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分である塩酸レミフェンタニルは、英国 Glaxo 社 (現 英国 GlaxoSmithKline 社) により合成された選択的  $\mu$ -オピオイド受容体アゴニストである。

本剤は、ドイツにおいて 1996 年 5 月に承認されて以来、2006 年 4 月現在、米国、英国をはじめとする欧州諸国 (EU) を含む 69 ヶ国で承認されている。

本邦においては、19■■年■■月より日本グラクソ株式会社 (現グラクソ・スミスクライン株式会社)

により第Ⅰ相試験が開始され、19■■年■■月にヤンセン協和株式会社（現ヤンセン ファーマ株式会社）が本剤の開発を引き継いでいる。今般申請者は、当該試験成績から本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、「全身麻酔の導入及び維持」を効能・効果として輸入承認申請を行った。しかしながら、審査の過程で審査センターはブリッジングコンセプトに基づき海外試験成績を本邦へ外挿して、本剤の有効性及び安全性を評価することは困難であること、本邦の医療現場で使用される併用薬との相互作用が十分に検討されていないことなどから、申請者に追加臨床試験の実施を求め、吸入麻酔薬であるセボフルランとの併用並びに ASA 分類Ⅲのハイリスク症例を対象とした追加臨床試験 2 試験が、2004 年 1 月から実施され、その結果が 2004 年 10 月 4 日に提出された。

機構は、追加臨床試験の結果も踏まえて本剤の審査を再開した。

## ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

原薬である塩酸レミフェンタニルは、4-アニリドピペリジン化合物の一種である。合成法としては、■■■■より採用されていた第 1 法と、製造に従事する作業員への健康被害を考慮し、■■■■及び■■■■を変更した第 2 法があり、実生産ロットは第 2 法により製造されている。いずれも■■■■を出発物質としており、それぞれの主要合成経路に差はないと申請者は説明している。第 2 法は■■工程からなり、工程■■～■■におけるそれぞれの中間体について管理値が設定されている。なお、第 1 法により得られた原薬は安全性試験及び臨床試験（海外）に用いられ、第 2 法により得られた原薬は安全性試験、構造確認、物理的・化学的性質、安定性試験、規格試験及び臨床試験（国内、海外）に用いられた。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル及び質量スペクトルにより確認されている。また、原薬の物理的・化学的性質として、性状、溶解性、水分、吸湿性、pH、分配係数、酸解離定数、結晶多形及び溶媒和物、旋光性、不純物プロファイル及び分解機構について検討されている。

原薬の規格及び試験方法としては、性状（外観及び溶解性）、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質、■■■■、残留溶媒）、水分、強熱残分、含量が設定されている。なお、重金属及びヒ素についても検討されたが、規格及び試験方法としては採用されていない。類縁物質のうち、GR90291X（■■■■による■■■■体）及び GR94219X（■■■■による■■■■）については安全性の確認が必要な不純物に該当すると考えられている。

#### (2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤及び pH 調節剤からなる用時溶解型の注射剤であり、2 mg 製剤及び 5 mg 製剤が申請されている。原薬が■■■■及び■■■■中で不安定なため、凍結乾燥注射剤として開発された。処方設計に際しては、製剤の安定性が考慮され、添加剤及び製造方法について検討された。本剤の製造工程は、■■■■、■■■■・■■■■、■■■■・■■■■、■■■■・■■■■からなり、各工程において管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、含量（液体クロマトグラフ法による定量法）、性状、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、pH、純度試験（類縁物質）、水分、含量均一性試験、無菌試験、エンドトキシン、不溶性異物及び不溶性微粒子が設定されている。なお、2 mg 製剤と 5 mg 製剤の安定性では相違が認められており（「ハ. 安定性に関する資料」の項参照）、類縁物質（GR90291X 及び合計）について両製剤で異なる規格値が設定された。

#### <審査の概略>

機構は、原薬の製造に用いられた 2 つの合成法における類縁物質等の相違について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、両者は [ ] と [ ] が異なるが本質的に同等の合成法であること、両者で異なる [ ] はいずれも [ ] であり、その残留量はいずれも問題ないと考えられる [ ] %未満であること、その他の不純物（類縁物質、 [ ]、 [ ]）には差がないことを説明し、両合成法に差はないと判断したと説明した。

機構は、安全性の確認を必要とする不純物に該当すると考えられた GR90291X 及び GR94219X に関して、安全性試験に用いられた原薬中の含量より規格限度値の方が高く設定されていることから、規格限度値のレベルにおける安全性が確認できない可能性について申請者に見解を求めた。

申請者は、GR90291X 及び GR94219X はいずれも本薬投与により体内で生成される代謝物であり、ヒトと代謝経路が同一であるイヌ及びラットでの試験において、尿中又は糞中からいずれも規格値を上回る量が検出されており、設定された規格限度値も含め安全性は確保されていると考えられることを説明した。

機構は、以上を了承した。

#### ハ. 安定性に関する資料

##### <提出された資料の概略>

##### (1) 原薬

原薬の安定性試験として、長期保存試験（30°C/60%RH、ポリエチレン袋/気密、60 ヶ月）、加速試験（40°C/75%RH、ポリエチレン袋/気密、6 ヶ月）、苛酷試験（温度<2°C、ポリエチレン袋/気密、60 ヶ月）、光<D65 ランプ（約 1,500 foot-candles）、石英製ふた付きシャーレ/密閉、23°C、1 ヶ月）が実施され、性状（外観）、純度試験（類縁物質）、水分及び定量法が試験項目とされた。その結果、長期保存試験、加速試験において、類縁物質（GR90291X 及び合計）のわずかな増加が認められたがいずれも規格を逸脱しておらず、また、他の項目及び苛酷試験では、いずれも試験開始時と比べて変化は認められなかった。以上の結果から、原薬は通常の貯蔵条件下で 3 年間以上安定であるとされ、原薬のリテスト期間は 3 年（室温）と設定された。

##### (2) 製剤

製剤の安定性試験として、バイアル瓶に充てんされた 2 mg 製剤及び 5 mg 製剤それぞれについて長期保存試験（25°C/60%RH、36 ヶ月）、加速試験（40°C/75%RH、6 ヶ月）、中間的試験（30°C/60%RH、24 ヶ月）、苛酷試験（温度<5°C(2°C)、24 ヶ月）、光<D65 ランプ（約 1,500 foot-candles）、23°C、1

ヶ月>)が実施され、性状、pH、純度試験(類縁物質)、水分、エンドトキシン、無菌試験及び定量法が試験項目と設定された。なお、中間的試験は、本剤が $\blacksquare$ 存在下、 $\blacksquare$ により $\blacksquare$ に $\blacksquare$ されるため実施された。その結果、長期保存試験、加速試験及び中間的試験において、主分解産物であるGR90291Xの経時的な増加と含量の低下が認められ、いずれも2mg製剤では5mg製剤より大きな変化が認められた。また、中間的試験では2mg製剤において24ヶ月保存でGR90291Xが規格値を $\blacksquare$ 認められた。その他の項目及び苛酷試験においては、経時的な変化は認められなかった。以上の結果から、2mg製剤の有効期間は2年(室温)、5mg製剤の有効期間は3年(室温)とそれぞれ設定された。

本剤の配合変化試験として、各種輸液(注射用水、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液/生理食塩液混合液)による希釈、希釈液の濃度及びシリンジ(ポリプロピレン製)中での安定性、希釈操作が行われる輸液バッグ(ポリ塩化ビニル製)との適合性について検討された。また、溶液状態の塩酸レミフェンタニルはpHが3より高くなるにしたがい不安定になり、加水分解を生じることから、塩基性輸液(乳酸リンゲル液及び5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液)の静注用ラインに本剤を混合した際の適合性について検討された。その結果、各種輸液を用いて希釈した溶液は、シリンジ中で24時間安定であり、また、輸液バッグ注入前及び排出時でpH、類縁物質、含量に変化は認められず、バッグ内面への吸着や分解の促進、不溶性微粒子の増加は認められなかった。また、塩基性の輸液との適合性試験ではpHの変動及び不溶性微粒子の増加が認められたが、顕著な含量の低下及び分解物の増加は認められなかったことから、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液の静注用ラインに本剤を混合することについて、適合性が確認されたと申請者は説明している。なお、誤って他の薬剤と混合した場合の本剤の品質への影響についてプロポフォール注射剤との混合による配合変化が検討され、その結果、いずれの実施条件においても輸液中の本薬濃度に変化は認められなかった。

#### <審査の概略>

機構は、2mg製剤の中間的試験において24ヶ月時に測定された3ロットのうち $\blacksquare$ ロットは規格を $\blacksquare$ し、 $\blacksquare$ ロットも規格の $\blacksquare$ に $\blacksquare$ 値を示していたため、30℃を超える条件下での2mg製剤の保存について注意喚起する必要がないか、申請者に見解を求めた。

申請者は、添付文書に30℃/60%RH保存条件で認められた品質の変化について記載するとともに、当該製剤を高温下で保存しないよう注意喚起することを説明した。

機構は、製剤の配合変化試験において、分解がなく安定な結果が得られた要因として、申請者が溶解した希釈液のpHが3.0~3.9の範囲であったことを挙げており、また、溶液中の本薬の安定性にはpHが大きく影響を及ぼすことから、本剤の溶解時及び希釈時に用いる輸液について、添付文書で明確な注意喚起を行う必要がないか、申請者に見解を求めた。

申請者は、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、溶解法及び希釈法を規定しており、「適用上の注意」の項でも、規定された溶解液及び希釈液のみを用いるよう記載し注意喚起すると説明した。

機構は以上を了承し、設定された注射液の調製方法、貯法及び有効期間は妥当であると判断した。

## ニ. 毒性に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、ラット及びイヌでの静脈内投与試験が実施された。

ラットでは、概略の致死量は雄 7.5 mg/kg、雌 10 mg/kg、LD<sub>50</sub> 値は雄 11 mg/kg、雌 12 mg/kg と判断されており、主な毒性所見は、呼吸困難、呼吸抑制、運動低下及び鎮静、一過性の摂餌量減少が認められた (添付資料ニ-1)。

イヌ単回静脈内投与試験は、概略の致死量は 160 mg/kg、LD<sub>50</sub> 値は 113 mg/kg と判断されている。主な毒性所見は、呼吸促進、無呼吸、異常発声、疼痛反応の抑制、後肢筋強直、チアノーゼ、振戦、痙攣などが認められた。また、血液生化学的検査で ALP 増加が、病理組織学的検査で脳の小出血巣が認められた (添付資料ニ-2)。

#### (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラットとイヌで2週間の静脈内持続投与試験、ラットでの2又は4週間及びイヌでの4週間 (1回/日) 静脈内投与試験が実施された。

ラット2週間静脈内持続投与試験 (0、0.1、1及び5 µg/kg/分) では、5 µg/kg/分群の雄1匹が呼吸抑制により死亡した。また、1 µg/kg/分群の雄1匹及び5 µg/kg/分群の雄1匹が瀕死状態となったため切迫殺され、剖検所見として、全身感染症、心臓血栓、肺炎及び膀胱結石が認められた。一般症状としては、0.1 µg/kg/分群の雌で運動亢進、1 µg/kg/分群の雄で摂餌量の一時的な減少、1 µg/kg/分群以上の雌雄で血中グルコース量の増加、5 µg/kg/分群の雌雄で呼吸抑制、眼脂、運動低下、摂餌量の減少、雄で血中コレステロール、カリウム値の増加、ナトリウム値の減少、雌で運動亢進、反復性の前肢自咬、血中総タンパク量の増加が認められた。また、5 µg/kg/分群のみで行われた回復性試験では雄の一時的な体重増加、血中グルコース、雌で血中カリウム、総タンパク量の減少が認められた。病理組織学的検査において、脾臓の腺房細胞内チモーゲン顆粒の減少が1 µg/kg/分群以上の雌雄 (1 µg/kg/分群は雄のみ) で認められたが、回復が認められた。0.1 µg/kg/分群の雌で認められた運動亢進については、用量依存性が認められなかったことから、無毒性量は0.1 µg/kg/分と判断されている (添付資料ニ-3)。

イヌ2週間静脈内持続投与試験 (0、0.01、0.05及び0.25 µg/kg/分) では、0.05 µg/kg/分以上の雄で血中総タンパクの減少、0.05 µg/kg/分群の雌で運動失調、0.25 µg/kg/分群の雌雄であえぎ呼吸、運動失調、運動低下など薬理作用に関連すると考えられる所見、糞便の変化 (無排便、排便量減少、軟便、粘液便)、便色調 (黄色便、赤色便)、尿色調 (濃縮による黄色尿)、嘔吐の頻度の増加、摂餌量及び体重の一時的な減少が認められた。病理組織学的検査で脳の小出血が0.05 µg/kg/分群の雌で認められ、無毒性量は0.01 µg/kg/分と判断されている (添付資料ニ-4)。

ラット2週間静脈内投与試験は (0、0.12、2、3 (雌のみ) 及び4 mg/kg/日) で行われ、0.12 mg/kg/日群の雌1匹、3 mg/kg/日群の雌3匹、4 mg/kg/日群の雌3匹が呼吸抑制により死亡した。全ての投薬群で呼吸抑制、運動失調など薬理作用に関連すると考えられる所見、2及び4 mg/kg/日群の雄で摂餌量の増加、4 mg/kg/日群の雌で血中総タンパクの減少が認められた。また、脾臓重量の減少が全ての投薬群で認められたが用量依存性、病理組織学的検査で関連する所見が認められなかったことから

毒性学的意義はないと判断されている。病理組織学的検査では、胸腺出血、腸間膜リンパ節の形質細胞過形成、注射部位のうっ血、炎症、出血、不全角化が認められた。全ての投薬群で痙攣などの所見が認められたことから、無毒性量は0.12 mg/kg/日未満と判断されている（添付資料ニ-5）。

ラット4週間静脈内投与試験（0、0.05、0.25、1及び2.5 mg/kg/日）では、1 mg/kg/日群の雄1匹及び2.5 mg/kg/日群の雌1匹が呼吸抑制で、2.5 mg/kg/日群の雄1匹がケージ洗浄中の事故で死亡した。全ての投薬群で呼吸抑制などの薬理作用に関連すると思われる所見が認められた。0.25 mg/kg/日群以上の雌雄で摂餌量と体重増加量の亢進及び肝臓重量の増加（雌のみ）、1 mg/kg/日群の雄と2.5 mg/kg/日群の雌雄で一過性の尿量の増加、2.5 mg/kg/日群の雌雄で尿比重の減少、雄で精巣上体重量の減少、雌でBUNの減少が認められている。病理組織学的検査において0.25 mg/kg/日群以上で精巣上体管の上皮細胞壊死が認められた。全ての投薬群で呼吸抑制などの所見が認められたことから、無毒性量は0.05 mg/kg/日未満と判断されている（添付資料ニ-6）。

イヌ4週間静脈内投与試験（0、0.01、0.03及び0.05 mg/kg/日）では、0.05 mg/kg/日群の雌1匹が痙攣をおこし瀕死となったことから切迫殺された。全ての投薬群で呼吸抑制、運動失調などの薬理作用に関連すると思われる所見が認められたが、ほとんどの症状は投与後3時間で回復した。また、胸腺重量の減少も全ての投薬群で認められ、ほぼ全ての投薬群で摂餌量と体重の減少が認められた。0.01 mg/kg/日群の雌、0.03 mg/kg/日群の雌雄、0.05 mg/kg/日群の雄で心拍数の減少が認められた。病理組織学的検査で脳内小出血巣が0.03 mg/kg/日群の雌雄、0.05 mg/kg/日群の雄で認められた。無毒性量は0.01 mg/kg/日未満と判断されている（添付資料ニ-7）。

### （3）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、雄ラットにおける授胎能及び一般生殖能に関する試験、雌ラットにおける受胎能、生殖能及び授乳期における試験、ラット及びウサギにおける器官形成期投与試験、ラットにおける周産期及び授乳期投与試験が行われた。

雄ラットにおける授胎能及び一般生殖能に関する試験（0、0.5、1.6及び5 mg/kg/日（試験25日～84日は0、0.5、0.75及び1 mg/kg/日）、静脈内投与）では、低用量群の7匹、中用量群の12匹、高用量群の14匹が呼吸抑制により死亡、低用量群の1匹が呼吸抑制による瀕死となったことから切迫殺された。全ての投薬群で呼吸抑制などの薬理作用に関連すると考えられる所見が認められ、摂餌量増加と体重増加亢進、精巣上体重量、精巣重量の減少、病理組織学的検査で精巣上体管の精子数減少、精細管変性、授胎率の減少が認められた。F1胎児に本薬に関連すると考えられる所見は認められず、無毒性量は親動物雄の一般毒性、生殖能とも0.5 mg/kg/日未満、F1胎児は1 mg/kg/日と判断されている（添付資料ニ-8）。

雌ラットにおける受胎能、生殖能及び授乳期における生殖試験（0、0.5、0.75及び1 mg/kg/日、静脈内投与）では、0.75 mg/kg/日群の2匹、1 mg/kg/日群の4匹が呼吸抑制により死亡し、1 mg/kg/日群の1匹が事故死した。母動物の全ての投薬群で呼吸抑制などの薬理作用に関連すると思われる所見が認められ、摂餌量の増加と体重増加量の亢進、平均交配日数の延長が認められた。帝王切開群の母動物、F1胎児では本薬に関連すると思われる所見は認められず、自然分娩群の母動物（0.5 mg/kg/日群）で授乳期間中の体重増加量の減少が認められた。F1出生児では0.75 mg/kg/日群以上の雌で体重増加量、摂餌量の減少が認められたが、F2胎児で本薬に関連すると思われる所見は認められなかった。



無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能とも 0.5 mg/kg/日未満、F1 胎児 1 mg/kg/日、F1 出生児 0.5 mg/kg/日、F2 胎児 1 mg/kg/日と判断されている（添付資料ニ-9）。

ラットにおける器官形成期投与試験（0、0.5、1.6 及び 5 mg/kg/日、静脈内投与）では、0.5 mg/kg/日群の 2 匹、5 mg/kg/日群の 1 匹が呼吸抑制により死亡した。母動物の全ての投薬群で運動低下などの薬理作用に関連すると考えられる所見、摂餌量の減少が認められ、5 mg/kg/日群で体重増加量の亢進が認められた。F1 胎児の 5 mg/kg/日群で平均胎児体重の減少が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性 0.5 mg/kg/日未満、生殖能 5 mg/kg/日、F1 胎児 1.6 mg/kg/日と判断されている（添付資料ニ-10）。

ウサギにおける器官形成期投与試験（0、0.01、0.03 及び 0.05 mg/kg/日、静脈内投与）では、対照群の 2 匹、0.01 mg/kg/日群の 1 匹、0.05 mg/kg/日群の 2 匹が死亡し、対照群の死亡は投与過誤による空気塞栓のためと考えられ、投薬群の死亡は呼吸抑制によるものと考えられた。母動物の全ての投薬群で呼吸抑制、運動低下などの薬理作用に関連すると考えられる所見、摂餌量及び体重増加量の減少が認められた。F1 胎児の 0.03 mg/kg/日群以上で骨格変異割合の用量依存的な増加が認められた。骨格変異（過剰肋骨）について、対照群で 12 %、低用量群で 16 %、中用量群で 24 %、高用量群で 30 %であったのに対し、試験実施施設での背景データは 13.3～53.8 %であることから、本試験で認められた骨格変異（過剰肋骨）の用量相関的な増加は、偶発的所見と判断され、無毒性量は母動物の一般毒性 0.01 mg/kg/日未満、生殖能 0.05 mg/kg/日、F1 胎児 0.05 mg/kg/日と判断されている（添付資料ニ-11）。

ラットにおける周産期及び授乳期投与試験（0、0.5、1.6 及び 5 mg/kg/日、静脈内投与）では、0.5 mg/kg/日群の 2 匹、1.6 mg/kg/日群の 2 匹、5 mg/kg/日群の 3 匹が呼吸抑制により死亡した。母動物の全ての投薬群で呼吸抑制などの薬理作用に関連すると考えられる所見、5 mg/kg/日群で体重増加量の一過性の減少が認められた。F1 出生児の 5 mg/kg/日群で摂餌量と体重増加量の減少が認められたが、F1 出生児の生殖能、F2 胎児では本薬に関連すると思われる所見は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性 0.5 mg/kg/day 未満、生殖能 5 mg/kg/日、F1 出生児の身体発育 1.6 mg/kg/日、生殖能 5 mg/kg/日と判断されている（添付資料ニ-12）。

#### （４）遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験（添付資料ニ-13、14）、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株を用いた染色体異常試験（添付資料ニ-15）、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験（添付資料ニ-16）、マウスリンフォーマ TK 試験（添付資料ニ-17）、小核試験（添付資料ニ-18、19）が行われ、マウスリンフォーマ TK 試験の代謝活性化系存在下で陽性と判断されたが、それ以外の試験では陰性と判断されている。

#### （５）依存性試験

依存性試験として、サルを用いた急性中枢神経効果試験、モルヒネ身体依存サルにおける退薬症候抑制試験、連続自己投与試験、ラットを用いた急性中枢神経効果試験、身体依存形成試験が行われた（添付資料ニ-20）。

サル急性中枢神経効果試験では、静脈内投与で 8 µg/kg 以上、皮下投与で 45 µg/kg 以上の用量で、投与直後から運動低下、動作緩慢、運動失調、横臥あるいは脱力様姿勢などの中枢抑制症状が観察さ

れ、60 µg/kg を静脈内投与で流涎及び呼吸停止、60 µg/kg を皮下投与で流涎、閉眼及び蒼白が認められた。

モルヒネ身体依存サルにおける退薬症候抑制試験では、45 及び 60 µg/kg の本薬単回皮下投与により、投与後 15～30 分をピークとしてモルヒネ退薬症候をそれぞれ中等度及び顕著に抑制したことから、モルヒネ交差身体依存能を有すると考えられている。

サル連続自己投与試験は、ペントバルビタールナトリウムまたはペンタゾシンなどの薬物を静脈内自己投与した経験を有するサル及び薬物自己投与経験のないサルを使用したところ、それぞれのサルで本薬を溶媒より高い頻度で摂取し、本薬投与後に溶媒投与したところ、あくび、不和闘争、過敏表情、筋強直及び摂食低下などの退薬症候が認められた。

ラット急性神経効果試験は、8 µg/kg 以上で後肢または尾の筋強直、運動低下が、15 µg/kg 以上で反応性の低下及び横臥などの中枢抑制作用が認められ、60 µg/kg で全身性の筋強直及び呼吸停止が認められた。

ラット身体依存形成試験は、8 µg/kg または 15 µg/kg を 10 分毎に 3 日間、計 432 回反復投与した群と、7 日間、計 1008 回反復投与した群の退薬症候を観察したところ、432 回投与群の退薬症候は非常に軽度であったが、1008 回投与の 15 µg/kg 群は最終投与後 1～4 日の体重減少が認められたことから、身体依存が形成されたと考えられている。

#### (6) 抗原性試験

抗原性試験はモルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー試験及び同種受動的皮膚アナフィラキシー試験が実施され、抗原性は認められなかった。また、モルモットを用い皮膚感作性を Buehler 法により検討したところ、皮膚感作性は認められなかった (添付資料ニ-21 及び 22)。

#### (7) その他の毒性試験

血管刺激性に関して、静脈内投与及び動脈内投与をウサギの耳介を用いて検討された。

静脈内投与試験では、申請製剤と組成が異なる旧製剤 (マンニトール含有) を用いて実施され、血管内及び血管周囲投与のいずれにおいても刺激性を示したものの、旧製剤が申請製剤には含まれないマンニトールを含むこと及び pH3 と酸性であることに主に起因し、本薬に起因すると考えられる反応の程度は軽度と判断されている (添付資料ニ-23)。

動脈内投与試験は、申請製剤 (マンニトール非含有) を用いて実施され、投薬した耳介の投与部位全てと、対照群の耳介でも 6 部位中 4 部位に発赤が認められ、若干の出血が投薬群、対照群で観察され、これらの変化は動脈内投与時におこる生理学的変化と考えられることから、本剤の動脈内投与により刺激性が生じる可能性は低いと判断されている。

副生成物の毒性に関しては、主分解生成物及び主代謝物である GR90291 については、単独投与による毒性試験は実施されていないが、ラット及びイヌを用いた本薬静脈内投与による反復投与試験で、代謝物の血中濃度が測定され、本薬と比較して高濃度で推移していることから、代謝物の毒性を含めて毒性評価が実施されたと考えられている。また、不純物 A\*については、単回、反復、生殖、遺伝毒性試験で確認されている含有量の範囲に規格値が設定 (原薬、製剤とも ■■■%以下) されていることから、毒性試験の結果から安全性が担保されていると考えられている。さらに、GR94219X につい

ては、ラットにおいて代謝物としても暴露されることから、総代謝量を薬物動態試験での結果（雄ラット: 1.59 %、雌ラット: 1.83 %）よりも低い1 %とすると、2週間静脈内持続投与試験での推定暴露量は、1 $\mu$ g/kg/分群で14.4  $\mu$ g/kg/日（1 $\mu$ g/kg/分 $\times$ 60分 $\times$ 24時間 $\times$ 1 %）となり、この量はヒトに本薬を投与した場合のGR94219Xの推定暴露量（原薬で $\blacksquare$   $\mu$ g/kg/日、製剤で $\blacksquare$   $\mu$ g/kg/日<sup>†</sup>）よりも十分に大きな値であり、安全性は担保されていると考えられている。

合成法の変更に伴う毒性プロファイルの差異を検討するため、イヌ漸増投与法による静脈内投与による合成法第1法による原薬と合成法第2法による原薬を用いた試験が実施され、合成法第2法の1.0 mg/kg/日投与群の雌雄それぞれ1匹が、重篤な痙攣発現のため、切迫殺された。全ての投薬群に本薬の薬理作用に起因する一般状態の所見が認められ、痙攣が合成法第1法及び合成法第2法による原薬を用いた試験の1.0、10 mg/kg/日投与後、合成法第2法による原薬を用いた試験の0.1 mg/kg/日投与後、1.0 mg/kg/日投与後に認められた。また、血液学的検査及び血液生化学的検査において、合成法第1法による原薬では0.1 mg/kg/日投与後及び1.0 mg/kg/日投与後にALT増加が、合成法第2法による原薬では、1.0 mg/kg/日投与後に赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、ALT増加が認められた。剖検により合成法第1法による原薬を用いた群で肺の赤褐色斑又は右肺中葉に多数の赤色領域が認められた。病理組織学的検査で合成法第1法及び合成法第2法による原薬を用いた両群で脳に小出血が認められ、第1法による原薬を用いた群で肺の化膿性炎症が認められた。最大耐量は両合成法とも0.1 mg/kg/日未満と判断されている。本試験結果から、合成法の違いによる原薬の毒性プロファイルに差異はないと判断され、合成法第1法により製造された製剤を用いて実施された毒性試験に関し、合成法第2法により製造された製剤を用いた毒性試験を再実施する必要性はないと判断されている。

#### <審査の概略>

機構は、イヌを用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験において、脳における小出血が認められているが、本薬との関連性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬を機械的人工呼吸下でないイヌに投与したときに認められた脳出血巣は、低酸素症によって引き起こされる脳出血巣の特徴を有していたこと、実験動物に高用量のオピオイドを投与すると、中枢神経系の呼吸中枢が直接抑制される結果、低酸素状態となり虚血が生じ、急性出血の特徴を有する脳出血が生じたと考えられること、機械的人工呼吸を施したイヌにおいては、国内臨床試験で用いた最高用量（2  $\mu$ g/kg/分）の10倍量である20  $\mu$ g/kg/分を静脈内持続投与した場合にも、脳出血病変は認められないと考えられたこと（参考資料ニ-11）を説明し、通常、本剤を適用する場合、患者は適切な呼吸管理を受けていることから、本剤の投与により低酸素状態が発生する危険性は低いと考えられることを説明した。

機構は、マウスリンフォーマTK試験において陽性と判断されたことについて、その理由を考察し、ヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、代謝活性化系の存在下において代謝物が生成され、それが試験結果に影響を及ぼした可能性も推察されたが、マウス及びラットにおける肝臓中代謝物組成比は、その他の組織中代謝物組成比並びに尿及び糞中代謝物組成比と同様であり、90 %以上が主代謝物であるGR90291、5 %未満が

<sup>†</sup>: 国内臨床試験の本薬の最高用量が838.0  $\mu$ g/kgであったことから、臨床投与時の推定最高用量を1000  $\mu$ g/kgと仮定し、規格上限値（原薬: $\blacksquare$  %、製剤: $\blacksquare$  %）までGR94219Xが含有していたと仮定して算定

GR94219 であり、その他の代謝物は微量であるため特に同定は行わなかったこと、本試験では 203  $\mu\text{g/mL}$  まで遺伝毒性が認められていないことから、主代謝物である GR90291 の代謝率を 80 %、GR94219 の代謝率を 1 %と考えると、GR90291 は約 160  $\mu\text{g/mL}$ 、GR94219 は約 2  $\mu\text{g/mL}$  までは安全域と考えられることを説明した。その上で申請者は、患者を対象とした臨床試験において、本剤を 30  $\mu\text{g/kg/分}$  の用量で 1 分間かけて静脈内投与したとき動脈血液中の GR90291 濃度の  $C_{\text{max}}$  は 41.5  $\text{ng/mL}$  であり、1.0  $\mu\text{g/mL/分}$  までの用量を持続静脈内投与したときの動脈血液中 GR90291 濃度は 100  $\text{ng/mL}$  以下であったこと、腎機能障害患者では、腎機能正常患者と比較して  $C_{\text{max}}$  が 3~3.5 倍に増大するため、約 350  $\text{ng/mL}$  まで上昇する可能性があるが、その場合でも、マウスリンフォーマ TK 試験における微小コロニー発現における推定最大安全濃度の約 1/450 であり、十分な安全域があると推察されること、GR94219 は臨床試験において測定していないが、GR94219 の GR90291 に対する組成比を 1 %と考えると、約 3.5  $\text{ng/mL}$  と算出され、本試験における微小コロニー発現における推定最大安全濃度の約 1/570 であり、同様に十分な安全域があると推察されること、さらに、本剤は全身麻酔の導入及び維持における鎮痛を目的として使用される薬剤であり、繰り返し長期間使用され続ける薬剤ではないことから、ヒトにおけるリスクは少ないと考えられることなどを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬の毒性に関して特に問題はないと判断した。

#### ホ. 薬理に関する資料

##### <提出された資料の概略>

薬理試験に使用した本薬（レミフェンタニル）の投与量及び処理濃度は、特記しない限りフリー体（遊離塩基）の用量及び濃度として記載されている。

#### (1) 効力を裏付ける薬理試験

##### 1) 抗侵害効果（鎮痛作用）

ラット尾輻射熱法により本薬の鎮痛作用について  $\mu$ -オピオイド受容体作動薬であるフェンタニルと比較検討された。

本薬（3.0~3000  $\mu\text{g/kg}$ ）単回静脈内投与時の最大潜時発現用量（30  $\mu\text{g/kg}$ ）における作用持続時間は 10 分（最大潜時持続時間: 2 分）であり、フェンタニル（1.9~19  $\mu\text{g/kg}$ ）〔最大潜時発現用量（5.7  $\mu\text{g/kg}$ ）における作用持続時間は 45 分（最大潜時持続時間: 2 分）〕と比較して作用の消失が速やかであった。

本薬を繰り返し静脈内投与（30  $\mu\text{g/kg/回}$ 、10 回、30 分毎）すると、各回において全例で最大潜時が認められ、繰り返し投与による最大潜時持続時間及び作用持続時間への影響は認められなかったが、フェンタニル（5.7  $\mu\text{g/kg/回}$ 、45 分毎）では 5 回目投与以降に作用持続時間の延長、6 回目投与以降に最大潜時持続時間の延長が認められた。

本薬 30  $\mu\text{g/kg}$  の瞬時静脈内投与直後から 2  $\mu\text{g/kg/分}$  で持続投与（60 分間）すると、持続投与中は最大潜時を示し、投与終了後の最大潜時持続時間は 2 分未満、投与終了後の作用持続時間は 5 分であった。フェンタニル（19  $\mu\text{g/kg}$ ）は、瞬時投与直後から 0.8  $\mu\text{g/kg/分}$  を 60 分間持続静脈内投与すると、持続投与中は最大潜時を示し、投与終了後の最大潜時持続時間は 15 分、投与終了後の作用持続時間は 80 分以上であった（添付資料ホ-1）。

イヌ足蹠圧刺激法において、本薬（0.28~109  $\mu\text{g/kg}$ 、単回静脈内投与）により用量依存的な反応潜

時の延長が認められ、109  $\mu\text{g}/\text{kg}$  で最大潜時（最大潜時持続時間: 10 分）を示した。本薬は sufentanil（最大潜時を示す用量: 0.93  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）と比較して作用の消失が速やかであった（添付資料ホ-2）。

## 2) 鎮静作用

イヌに本薬（塩酸塩として）0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を5 分間持続静脈内投与すると、血中薬物濃度に相関した脳波デルタ活動の上昇が認められ、 $\text{EC}_{50}$  値は 0.97 ng/mL であった。また、本薬の投与終了後に脳波デルタ活動の上昇は消失した（添付資料ホ-3）。

エンフルラン麻酔イヌに本薬（0.055~5.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）を漸増法にて 30 分間持続静脈内投与すると、エンフルランの最小肺胞内濃度（MAC）低減率（平均値  $\pm$  標準偏差）は  $63 \pm 10.4\%$ 、MAC 低減作用の  $\text{ED}_{50}$  値は 0.715  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、 $\text{EC}_{50}$  値（血中薬物濃度）は 9.2 ng/mL であった（参考資料ホ-3）。

## 3) 作用機序

ラット前脳或いはモルモット小脳膜分画標本における、 $\mu$ -、 $\delta$ -及び  $\kappa$ -オピオイド受容体に対する本薬の  $\text{IC}_{50}$  値は、それぞれ 2.6 nmol/L、66 nmol/L 及び 6.1  $\mu\text{mol}/\text{L}$  であり、Opioid Receptor Like-1 (ORL-1) 受容体（ヒト由来）に対する親和性は 1.47  $\mu\text{mol}/\text{L}$  であった。本薬は、その他の受容体及びイオンチャンネルに対する結合親和性は殆ど認められなかった（添付資料ホ-4、5）。

モルモット摘出回腸における経壁電気刺激誘発収縮作用に対する、本薬（0.3~10000 nmol/L）の濃度依存的な収縮抑制作用（ $\text{EC}_{50}$  値: 2.4 nmol/L）は、 $\mu$ -オピオイド受容体拮抗薬（ナロキソン: 10~1000 nmol/L）により拮抗された（参考資料ホ-4）。一方、同試験系において  $\kappa$ -オピオイド受容体拮抗薬（nor-binaltorphimine: 10~1000 nmol/L）による影響は認められず、マウス摘出輸精管における電気刺激誘発収縮作用に対する本薬の収縮抑制作用（ $\text{EC}_{50}$  値: 11.5 nmol/L）に対して、 $\delta$ -オピオイド受容体拮抗薬（ICI-174,864: 10~1000 nmol/L）による影響も認められなかった（添付資料ホ-6）。

## 4) GR90291（主代謝物）の薬理試験

ラットの尾輻射熱法において、本薬の主代謝物である GR90291（0.76~6.9 mg/kg）を単回静脈内投与すると、2.3 mg/kg 以上において鎮痛作用の最大潜時が認められた（最大潜時の持続時間: 10~25 分）（参考資料ホ-5）。GR90291（持続静脈内投与）はイヌ脳波デルタ活動の上昇作用（ $\text{EC}_{50}$  値: 4515 ng/mL）を示したが、その作用は本薬の約 1/4600 であった（添付資料ホ-3）。受容体結合実験より、 $\mu$ -及び  $\delta$ -オピオイド受容体に対する GR90291 の  $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 1.4  $\mu\text{mol}/\text{L}$  及び 12  $\mu\text{mol}/\text{L}$  であり、 $\mu$ -オピオイド受容体に対する親和性は本薬の約 1/540 であった。また、GR90291 は  $\kappa$ -オピオイド受容体を含むその他の受容体及びイオンチャンネルに対する結合親和性はほとんど認められなかった（添付資料ホ-4）。モルモット摘出回腸における GR90291 の電気刺激誘発収縮に対する抑制作用（ $\text{EC}_{50}$  値: 1.9  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）は本薬の約 1/800 であった（参考資料ホ-5）。

## 5) 薬力学的薬物相互作用

本薬とチオペンタール又はミダゾラムを併用すると、本薬の単独投与時に比べて  $\text{LD}_{50}$  値が低下した（添付資料ホ-7~10）。また、本薬と同様にエステラーゼにより代謝される筋弛緩剤であるサクシニルコリンの神経・筋遮断作用に対して、本薬は殆ど影響を与えなかった（添付資料ホ-11）。

以上の成績より、本薬は選択的  $\mu$ -オピオイド受容体作動薬であり、ラット及びイヌにおいて鎮痛作用、イヌにおいて鎮静作用を示し、他の選択的  $\mu$ -オピオイド受容体作動薬と比較して鎮痛作用の消失が速やかであることが示唆された。

## (2) 一般薬理試験

マウスの一般症状観察試験において、本薬 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で挙尾、異常歩行、300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で鎮痛作用、散瞳、1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で自発運動量の減少、体姿勢異常、呼吸抑制、耳介反射及び角膜反射の消失、四肢筋緊張亢進、及び探索行動抑制、3000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  で皮膚の蒼白、警戒性抑制、触反応抑制、受動性抑制、トンボ返り反射消失及び握力低下が認められた。3000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の散瞳のみ投与 10 分後に回復し、その他の症状は投与 5 分後までに全て消失した (添付資料ホ-12)。

本薬の中樞神経系に及ぼす影響について、マウスにおいて痙攣抑制傾向 (3000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  で電撃誘発痙攣の抑制傾向)、協調運動抑制作用 (1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  で回転棒滞在率の低下)、筋弛緩作用 (1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で懸垂成功率の低下) を示した。ラット及びイヌの脳波について、本薬は血中薬物濃度と相関した鎮静期に観察されるデルタ波の上昇を引き起こし、ラットのデルタ活動上昇に対する  $\text{EC}_{50}$  値は 9.4  $\text{ng}/\text{mL}$  であった (添付資料ホ-12~14)。

呼吸及び循環器系に及ぼす影響について、本薬 30 分間持続投与による麻醉イヌの循環器系試験において、0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  以上で平均血圧の低下、心拍数の減少、心電図 PR 間隔の延長を示し、4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  で QT 間隔を延長させたが、QTc には影響を与えなかった (添付資料ホ-12)。また、ラットにおいて 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  で 1 回換気量の低下及び 1 分間当たりの換気量の低下傾向が認められた。本薬はモルモット摘出乳頭筋の細胞活動電位 (添付資料ホ-12) 及びモルモット摘出心房の拍動数 (添付資料ホ-15) には影響を与えなかった。

本薬は、電気刺激によるラット摘出肛門尾骨筋収縮作用を抑制したが、この抑制作用はナロキソンにより拮抗されなかった (添付資料ホ-15)。また、本薬 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上でマウスの消化管運動を抑制した (添付資料ホ-12)。

本薬は、水・電解質代謝への作用 (ラット) (参考資料ホ-6)、自律神経系への作用 (ウサギ摘出血管又はモルモット摘出回腸) (添付資料ホ-16 及び 17)、ヒスタミン放出作用 (ラット及びヒト末梢血単核白血球) (添付資料ホ-18)、及び溶血作用 (ヒト血液) (添付資料ホ-19) を示さなかった。

本薬の主代謝物である GR90291 の 10 分間持続静脈内投与による麻醉イヌの循環器系試験において、109  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  で本薬 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  と同程度の血圧低下及び心拍数の減少を示した (参考資料ホ-5)。

以上のように、本薬の一般薬理試験において認められた変化は  $\mu$ -オピオイド受容体作動薬において認められる所見であることが示された。

## <審査の概略>

### (1) 鎮痛作用とその他の薬理作用の関係について

機構は、一般薬理試験等で認められた所見が臨床において発現する可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非臨床試験において、イヌにおける心血管機能抑制作用は鎮痛作用発現用量の 1.4 倍、ラットにおける呼吸抑制及び死亡は鎮痛作用発現用量のそれぞれ 3 及び 2700 倍、マウスにおける腸管輸送能抑制作用、呼吸抑制及び筋緊張亢進等のその他の一般症状変化は、鎮痛作用発現用量のそれぞれ 1、3 及び 3 倍で認められ、国内臨床試験においてもこれらの作用に起因した副作用が認められていること、しかしながら、臨床において本剤の心血管系機能の抑制作用については、全身麻酔中は麻酔科医の厳重な監視下で実施されるため対処可能であること、呼吸抑制については、全身麻酔中には人工呼吸下での呼吸管理が義務づけられているため本薬の臨床使用時には問題とならないことに加え、投与終了後においても他のオピオイドで報告されている遅発性の呼吸抑制は認められていないこと、筋骨格硬直については筋弛緩剤が併用されることを説明し、また、これらの作用については添付文書の重大な副作用で注意喚起しており、いずれの作用も  $\mu$ -オピオイド受容体作動薬に一般的に認められ、予測可能な所見であり、臨床において対処可能と考えたと説明した。

機構は、術中及び術後の被験者の管理について適切に実施する必要があると考えるが、以上について了承した。

## (2) 耐性及び依存形成について

機構は、本薬による耐性及び依存性の形成が臨床上問題になることがないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬の繰り返し投与により耐性が形成する可能性については、最大潜時発現用量 (30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) の本薬を 10 回繰り返し静脈内投与した結果、各投与回とも投与直後に全例で最大潜時が認められ、作用の減弱が認められなかったことから、本薬の繰り返し投与により耐性が発現する可能性は低いと考えられること、本薬は非臨床試験より精神及び身体依存性等が認められており、オピオイド依存性患者を対象とした海外臨床試験 (参考資料ト-4: USA-217) でフェンタニルと同様に薬物依存性を有することが確認されているが、本薬は手術時における全身麻酔の導入及び維持における鎮痛に使用され、短期間の間に反復投与される薬剤ではないため、本効能・効果の範囲で使用する場合には薬物依存性が発現する可能性は低いと考えられると説明した。

機構は、本薬は薬理作用として耐性及び依存性形成能を有し、本邦において麻薬に指定され、U.S. Drug Enforcement Administration (米国麻薬取締局) においても Schedule II の薬物に分類されているが、臨床における使用状況を踏まえると、本薬を適正に使用する限り耐性及び依存性形成が臨床上問題になる可能性は低いと考え、以上について了承した。

## (3) 薬力学的相互作用について

機構は、本薬と併用される可能性のある薬物との薬力学的相互作用について考察し、臨床使用時における安全性上の注意点等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、 $\mu$ -オピオイド受容体部分作動薬は、全身麻酔時に本剤と併用することはないこと、クマリン系抗凝血薬 (ワルファリン) は手術の 2~5 日前に使用を中止するため周術期には使用されないこと、抗コリン作用を有する薬剤については塩酸モルヒネ注射液の添付文書で麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがあることが記載されているが、本剤はフェンタニルと同様にマウス腸管運動抑制作用がモルヒネより弱いことから注意喚起の必要はないことに加え、周術期にお