

いて硫酸アトロピンは徐脈に対する救済や心拍数の低下の予防等に広く使用されており、国内臨床試験においても本剤と併用されているが特に安全性上問題となる所見は認められていないことを説明した。なお、中枢神経抑制作用を有する薬剤及び心抑制作用を有する薬剤に関しては添付文書の併用注意の項で注意喚起していることを併せて説明した。

機構は、本剤投与前及び投与後に μ -オピオイド受容体部分作動薬を使用していた場合の薬理的及び臨床的な安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、薬理的に、本薬は選択的 μ -オピオイド受容体作動薬であるため、本薬投与前及び投与後に μ -オピオイド受容体部分作動薬を使用すると本薬の効果が減弱する可能性や退薬症候が生じる可能性が考えられること、国内外の臨床試験においては、本剤投与前に部分作動薬を含む μ -オピオイド受容体作動薬は使用禁止としていたこと、本剤と μ -オピオイド受容体部分作動薬を併用した公表論文等は報告されていないこと、本薬は十分な効果が得られるまで増量して使用されることなどから、臨床使用上大きな問題になることはないと考えられる旨を説明した。また申請者は、本剤使用後に μ -オピオイド受容体部分作動薬を使用した場合には、本剤は血中からの消失が速いこと、国内臨床試験において本剤使用後にブプレノルフィンあるいはペンタゾシンを使用した症例においても退薬症候等は特に認められなかったことから、临床上問題はないと考えることを併せて説明した。

機構は、薬理的な観点から、本薬は他の μ -オピオイド受容体作動薬と同様に μ -オピオイド受容体部分作動薬と相互作用を示す可能性は十分にあり注意が必要と考えられるが、本薬の血中からの消失及び作用の消失が速やかである点、臨床では患者ごとに用量が調節される点などを考慮すると、臨床対応は可能であり大きな問題となる可能性は低いと考え、以上について了承した。

(4) ORL-1 受容体に対する作用について

機構は、申請者がラット摘出肛門尾骨筋標本において、本薬による電気刺激誘発収縮の抑制作用はナロキソンにより拮抗されなかったことから μ -オピオイド受容体を介した作用ではないと推察していることについて、想定される機序を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、作用機序については検討していないが、当該薬理作用に対して ORL-1 受容体作動薬のノシセプチンが収縮抑制作用を示すこと (Ho M et al, *Br J Pharmacol*, 131, 349-355: 2000)、本薬は ORL-1 受容体標識リガンド (ノシセプチン) の結合阻害作用 (IC_{50} 値: $1.47 \mu\text{mol/L}$) を示したこと (添付資料ホ-5) から、ORL-1 受容体を介している可能性が考えられると説明した。

機構は、本薬が ORL-1 受容体を介して発現すると考えられる作用と、臨床試験で認められた副作用との関連性について申請者に考察を求めた。

申請者は、ラットにおいて、本薬の鎮痛作用発現用量 ($3 \mu\text{g/kg}$) における血液中濃度は 0.27 nmol/L であり、*in vitro* におけるラット摘出肛門尾骨筋標本の収縮作用に対して本薬は $0.1 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ ($100 \sim 10,000 \text{ nmol/L}$) で濃度依存的な抑制を示したことから、鎮痛作用発現用量において ORL-1 受容体を介した作用が発現することは考え難いこと、また、臨床試験で認められた個々の日本人患者における C_{max} のうち最大値は 22 ng/mL ($0.058 \mu\text{mol/L}$) ($n=1$: 本剤 $1.0 \mu\text{g/kg/分}$ を 3 時間持続静脈内投与した時) であり、ノシセプチンのヒト ORL-1 受容体に対する結合阻害作用の IC_{50} が $1.47 \mu\text{mol/L}$ であることから、ORL-1 受容体を介した作用が臨床使用時に発現することは考え難いと説明した。

機構は、日本人患者に本剤 $1.0 \mu\text{g/kg/分}$ を 3 時間持続静脈内投与した時の C_{max} については 1 例のデ

ータであるが、本剤の薬物動態学的プロファイルについても考え合わせると、臨床において適切な用法・用量で使用された場合には ORL-1 受容体を介した作用が発現する可能性は低いとの申請者の説明は理解できるものの、ラット摘出肛門尾骨筋標本における本薬の電気刺激誘発収縮抑制作用の発現機序については明確になっておらず、今後も検討が必要と考える。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

(i) 非臨床薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄並びに胎盤・胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験成績が提出された。³H 標識体（本薬）を用いた試験における放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて、³H-レミフェンタニル及びその代謝物は放射化学検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー（radio-HPLC）を用いて、バリデートされた方法で測定された。非標識体（本薬）を用いた試験における血液中未変化体及び代謝物の測定には全血を使用し、ガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリー（GC/MS）（定量下限：未変化体；0.1～2 ng/mL、代謝物；0.5～20 ng/mL）又は紫外吸光光度計検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー（HPLC-UV）（定量下限：未変化体；1～2 ng/mL、代謝物；100 ng/mL）を用いて、バリデートされた方法で測定された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雄性ラットに本薬を 2～50 µg/kg/分又は主代謝物 GR90291 を 0.16～4.0 mg/kg/分で漸減的に持続静脈内投与した時、未変化体に対する GR90291 の血液中濃度-時間曲線下面積（AUC）比が 20.5 であったことから、未変化体が速やかに GR90291 に代謝されることが示された。また、未変化体に比べ GR90291 の全身クリアランス（CL）は低値であった（添付資料ホ-13）。

雄性イヌに合成法第 1 法（従来 of 合成法）及び合成法第 2 法（現在の合成法）にて製造した本薬 50 µg/kg（レミフェンタニルとして 46 µg/kg）を 1 分間かけて単回静脈内投与した時、未変化体の最高血液中濃度（C_{max}）及び AUC の比の 90%信頼区間はそれぞれ [77%, 117%] 及び [83%, 112%] であり、GR90291 の C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間は [84%, 97%] 及び [84%, 102%] であった。未変化体の C_{max} の比の 90%信頼区間が 80～125%の範囲を外れていたが、合成法第 1 法に対する合成法第 2 法の未変化体の C_{max} の幾何平均値比は 95%であること、未変化体の AUC 及び GR90291 の C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間が 80～125%の範囲内であったことから、二つの合成経路により製造された本薬は薬物動態学的にほぼ同等であると考えられている（添付資料へ-1）。また、本薬 40 µg/kg/分（レミフェンタニルとして 36 µg/kg/分）を 25 分間持続静脈内投与した時、定常状態における血液中未変化体濃度（C_{ss}）は 893±99 ng/mL で、投与終了後は 2 相性の速やかな消失を示し、α 及び β 相における消失半減期（t_{1/2}）はそれぞれ 2.83±0.59 分及び 33.8±17.4 分であった。本薬 0.4 µg/kg/分（レミフェンタニルとして 0.36 µg/kg/分）を 25 分間持続静脈内投与した時の C_{ss} は 7.7±1.4 ng/mL であり、0.4～40 µg/kg/分の用量範囲においてほぼ用量に比例した血液中濃度推移を示した（添付資料へ-2）。

(2) 分布

1) 臓器・組織内濃度

雄性マウスに³H 標識体 (本薬) 8 mg/kg (レミフェンタニルとして 7.3 mg/kg) を単回静脈内投与した時、投与 0.5 時間後では腎臓、肝臓及び血液で高濃度を示し、脳及び脂肪では低濃度を示した。投与 4 時間後では、いずれの組織においても低濃度 (1.04 nmol レミフェンタニル当量/g 以下) を示した (添付資料へ-3)。

雌雄ラットに³H 標識体 (本薬) 8 mg/kg (レミフェンタニルとして 7.3 mg/kg) を単回静脈内投与した時、全ての組織において投与 0.5 時間後に最高放射能濃度を示し、腎臓及び肝臓で血液中より高値を示した。各組織の放射能は投与後急速に消失し、雄性ラットにおける投与 8 時間後の放射能濃度は 1.9 nmol レミフェンタニル当量/g 以下であった。また、明確な性差は認められなかった (添付資料へ-4)。

2) 胎盤・胎児移行性 (添付資料へ-5)

妊娠 7 及び 16 日目のラットに³H 標識体 (本薬) 1 mg/kg (レミフェンタニルとして 0.91 mg/kg) を単回静脈内投与し、投与 0.5 時間後の組織内放射能濃度を測定した時、妊娠 7 及び 16 日目の母動物における各組織内放射能濃度に大きな違いはなかった。また、胎児における放射能濃度は母動物血液と同程度又は低値であった。母動物組織及び胎児に認められた放射能はほぼ全て GR90291 であり、未変化体は母動物の肝臓及び腎臓に放射能の 1% 程度認められたのみであった。

妊娠 7 及び 17 日目のウサギに³H 標識体 (本薬) 1 mg/kg (レミフェンタニルとして 0.91 mg/kg) を単回静脈内投与し、投与 0.5 時間後の組織内放射能濃度を測定した時、妊娠 7 及び 17 日目の母動物における各組織内放射能濃度に大きな違いはなかったが、胎児における放射能濃度は妊娠 7 日目では母動物血液と同程度であるのに対し、妊娠 17 日目では母動物血液の 17% であった。母動物組織における放射能の 94% 以上は GR90291 で、胎盤及び胎児においてはほぼ全てが GR90291 であった。

3) 血漿・血清タンパクとの結合

限外ろ過法により測定した本薬のイヌにおける血漿タンパク結合率 (*in vitro*) は、1~10000 ng/mL (塩酸塩濃度) の濃度範囲において、23.4~40.4% であり、高濃度になるに従い結合率は低下した。また、GR90291 の血漿タンパク結合率は低値で、正確に算出できなかった (添付資料へ-6)。なお、レミフェンタニルは血液中で速やかに代謝され、血球への分配に関する検討は困難であるために試験成績はないが、*in vitro* で検討した加水分解速度結果等より、レミフェンタニルは赤血球内又は表面に存在する非特異的エステラーゼにより速やかに代謝され、未変化体は赤血球中にほとんど存在しないと推察された。

4) 脊髄への移行性

脳波計を備えた雄性ラットに本薬 (最大投与速度: レミフェンタニルとして 50 µg/kg/分) 及び GR90291 (最大投与速度: 4 mg/kg/分) を漸減にて持続静脈内投与した時、脳脊髄液中に未変化体及び GR90291 が認められたが、血液中濃度に対する脳脊髄液中濃度の比は未変化体で 25±5%、GR90291 で 0.30±0.11% であり、脳脊髄液中への移行は未変化体に比べ GR90291 では制限されることが示唆

された（参考資料へ-1）。

（3）代謝

1）尿・糞中代謝物及び臓器・組織内代謝物

雄性マウス及び雌雄ラットに³H標識体（本薬）8 mg/kg（レミフェンタニルとして7.3 mg/kg）を、雄性イヌに³H標識体（本薬）10 mg/kg（レミフェンタニルとして9.1 mg/kg）を単回静脈内投与した時、尿糞中に排泄された放射能の大部分がレミフェンタニルの加水分解物であるGR90291であり、未変化体及びN-脱アルキル代謝物GR94219の排泄はわずかであった。また、マウス及びラットで検討された投与0.5時間後における組織中放射能については、90%以上がGR90291であり、GR94219及び未変化体はわずかに検出されるかもしくは検出されなかった。以上、尿糞中並びに組織内代謝物分析の結果から、図のようにマウス、ラット、イヌにおけるレミフェンタニルの代謝経路が推定されている（添付資料へ-3、4及び14）。

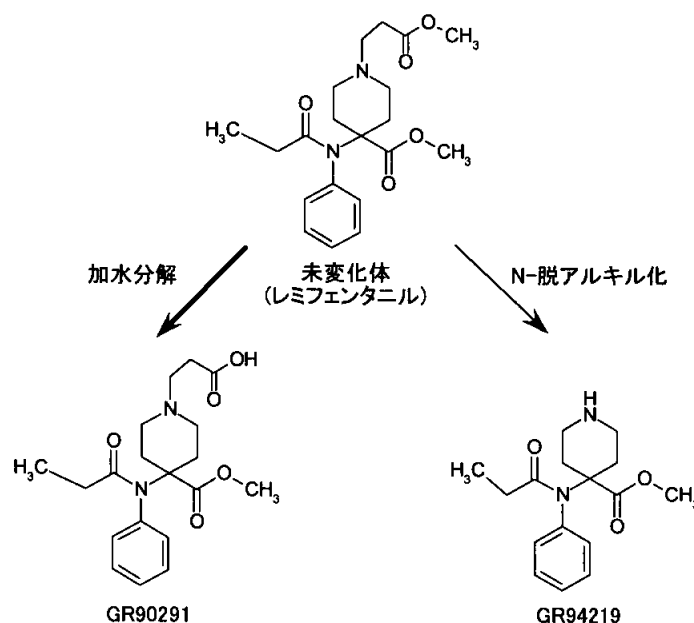


図 レミフェンタニルの推定代謝経路

2）血液による代謝

イヌ及びラットの血液に本薬を20 µg/mL（塩酸塩濃度）になるように添加し、37°Cでインキュベーションして加水分解速度を検討した時、イヌ及びラット血液中半減期はそれぞれ56.7分及び0.51分[‡]で、レミフェンタニルが血液で加水分解されることが明らかとなった。（添付資料へ-8）。

（4）排泄

1）尿及び糞中への排泄

①マウス

雄性マウスに³H標識体（本薬）8 mg/kg（レミフェンタニルとして7.3 mg/kg）を単回静脈内投与した時、投与後24時間以内に投与量の78.4%が尿中に、18.8%が糞中に排泄され、投与後72時間

[‡]: ラット血液における加水分解は顕著で直接測定できなかつたため、等張生理食塩液で希釈後に外挿により加水分解速度を推定

までの尿及び糞中放射能の総回収率は 101.4 %であった。投与後 24 時間までの尿中及び糞中には未変化体を含めそれぞれ 8 種類の代謝物及び 4 種類の代謝物が認められたが、尿中放射能の 89 %及び糞中放射能の 92 %以上が GR90291 であり、その他、GR94219 も検出された（添付資料へ-3）。

②ラット

雌雄ラットに ^3H 標識体（本薬）8 mg/kg（レミフェンタニルとして 7.3 mg/kg）を単回静脈内投与した時、投与された放射能の大部分は雌雄ともに投与後 24 時間以内に排泄され、投与 24 時間後までの尿中放射能排泄率は雄性及び雌性ラットでそれぞれ 67.9 %及び 66.5 %、糞中排泄率はそれぞれ 19.2 %及び 20.0 %で、投与 72 時間後までに投与量のそれぞれ 93.6 %及び 89.4 %が尿及び糞中に排泄された。尿中及び糞中には投与 72 時間後までに、雄で GR90291 が投与量の 70.2 %及び 17.36 %、GR94219 が 1.18 %及び 0.41 %、他に未同定代謝物及び未変化体が微量排泄され、雌については GR90291 が投与量の 64.8 %及び 21.3 %、GR94219 が 0.68 %及び 1.15 %、他に未変化体が微量及び 0.27 %排泄された。なお、排泄パターンに性差は認められなかった（添付資料へ-4）。

③イヌ

雄性イヌに ^3H 標識体（本薬）10 mg/kg（レミフェンタニルとして 9.1 mg/kg）を単回静脈内投与した時、検討した 2 匹のイヌにおいて、投与 96 時間後までに尿及び糞中にそれぞれ投与量の 65 %及び 75 %の放射能が回収され、その大部分は投与後 24 時間以内に尿中に排泄された。各イヌにおいて、尿中には投与 72 時間後までに、GR90291 がそれぞれ投与量の 55.3 %及び 64.7 %、GR94219 がそれぞれ 0.2 %及び 0.8 %、他に未同定代謝物がそれぞれ 1.8 %及び 4.2 %排泄されたが、未変化体は検出されなかった。糞中 (n=1) には投与 96 時間後までに、GR90291 が投与量の 2.0 %排泄され、GR94219、未変化体及び未同定代謝物 2 種の排泄率はそれぞれ投与量の 1 %以下であった（添付資料へ-14）。

2) 胆汁中排泄

胆汁中排泄に関する検討は行われていないが、マウス、ラット及びイヌを用いた排泄試験において、本薬を単回静脈内投与後に糞中への放射能排泄が認められていることから、レミフェンタニル関連化合物の胆汁中排泄の可能性が示唆されている。

3) 乳汁移行

授乳 13 日目のラットに ^3H 標識体（本薬）5 mg/kg（レミフェンタニルとして 4.6 mg/kg）を 1 分間かけて単回静脈内投与した時、投与 5 分後には放射能の乳汁移行が認められ（血液／乳汁濃度比は 15.6）、血液中放射能濃度は速やかに減少したが、乳汁中濃度は投与 30 分以降、最終採取時 120 分までほぼ一定値（約 2.4 μg レミフェンタニル当量/mL）であった（添付資料へ-15）。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

日本人健康成人及び手術患者を対象とした薬物動態試験の成績が提出された。外国人健康成人及び手術患者を対象とした薬物動態試験、薬物相互作用試験成績及び海外で実施された特別な集団における薬物動態試験成績も提出された。ヒト生体試料中未変化体及び代謝物濃度は HPLC-UV 又は GC/MS を用いて、 ^3H 標識化合物（本薬）を用いた試験では液体シンチレーションカウンターを用い

て測定された。臨床試験における血液中未変化体の定量は GC/MS（定量下限: 0.1 ng/mL）、尿中未変化体の定量は液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）（定量下限: 1.0 ng/mL）を用いて、血液中 GR90291 の定量は GC/MS（定量下限: 0.5~1.0 ng/mL）又はガスクロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー（GC/MS/MS）（定量下限: 0.5 ng/mL）、尿中 GR90291 の定量は GC/MS（定量下限: 1.0 ng/mL）又は LC/MS/MS（定量下限: 5.0 ng/mL）を用いて、バリデートされた方法で実施された。なお、本薬は速やかに加水分解されるが、アセトニトリル+ジクロロメタン又は 50%クエン酸溶液を採血後速やかに添加して加水分解を阻害した条件下で試料の保管、送付等が行われ、未変化体等の濃度が測定されていることから、今回提示された測定値については一定の基準を満たしていると考えられている。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差を示している。

（1）ヒト生体試料を用いた試験

1) 血漿・血清タンパクとの結合

³H 標識体（本薬）を用いて、1~10000 ng/mL（塩酸塩濃度）の濃度範囲で限外ろ過法により測定されたヒト血漿タンパク結合率は 66.6%~92.2%であり、高濃度になるに従い結合率は低値となった（添付資料へ-6）。また、³H 標識体（本薬）を用いて、臨床濃度域である 2~50 ng/mL（遊離塩基濃度）の濃度範囲における 6 例の健康成人の血漿、ヒト血清アルブミン溶液（40 mg/mL）及び α_1 -酸性糖タンパク溶液（0.8 mg/mL）のタンパク結合率を限外ろ過法により測定した結果、それぞれ 71%~72%、14%~16%及び 38%~47%であり、主結合タンパクは α_1 -酸性糖タンパクであった（添付資料へ-7）。

2) 血液による代謝

ヒト血液に本薬を 20 μ g/mL（塩酸塩濃度）になるように添加してインキュベーション温度 37°C 条件下において反応させた時の $t_{1/2}$ は 65.4 分であり、レミフェンタニルが血液中で加水分解されることが明らかとなった（添付資料へ-8）。また、ヒト血液及び 0.1 mol/L リン酸緩衝液（pH 7.4）における本薬（40 μ g/mL、塩酸塩濃度）の $t_{1/2}$ （37°C 条件下）はそれぞれ 36.7 分及び 98.0 分であり、レミフェンタニルが酵素的及び化学的（非酵素的）に加水分解されることが明らかとなった（添付資料へ-9）。

ヒト血液を用いて各種条件によるレミフェンタニルの加水分解速度を検討した試験[§]において、保存温度 4°C、保存日数 2、7 及び 29 日におけるレミフェンタニルの加水分解速度を測定した時、保存日数の増加に伴いヒト血液中における加水分解速度は減少したが、ヒト血漿中では一定であった。年齢範囲 22~55 歳の男女ヒト血液及びヒト血漿によるレミフェンタニルの加水分解速度を検討した時、血液及び血漿における $t_{1/2}$ はそれぞれ平均 1.11 時間及び 3.51 時間で、加水分解速度に性別又は年齢による影響は認められなかった。レミフェンタニル基質濃度を遊離塩基濃度で 50 μ g/mL 及び 50 ng/mL に設定して測定した加水分解速度は、基質濃度にかかわらず一定であった。ヒト血液に水酸化ナトリウム又は塩酸を加えることによって pH 5.50~pH 11.0 まで pH 値を変化させてレミフェンタニル（遊離塩基濃度: 200 ng/mL）の加水分解速度を検討した時、pH の低下により加水分解速度は劇的に延長した（pH 5.5 で 37.36 時間）が、pH 7.1~9.5 の範囲での加水分解速度は 1.70~1.05 時間で比較的一

[§]: 特に注釈が無い限り、レミフェンタニルの最終濃度は遊離塩基濃度で 50 ng/mL、インキュベーション温度 37°C の条件下で実施

定であった。インキュベーション温度を 25~45℃まで変化させた時、温度の低下に伴って加水分解速度が延長する傾向が認められた。GR90291 共存の影響を検討した時、レミフェンタニルの 111 倍量の GR90291 存在下においても加水分解速度に影響はなかった。また、56℃で 1 時間の熱処理を加えた血液における加水分解速度は血漿中と同程度であった。リン酸緩衝液に 0~50 mg/mL になるようにヒト血清アルブミン (HSA) を添加してレミフェンタニルの加水分解速度を検討した時、HSA 濃度が上昇するに従って濃度依存的に加水分解速度は延長し、生理学的濃度 (50 mg/mL) では血漿中と同程度であった。ヒト血液、ヒト血漿並びに洗浄赤血球 (洗浄後、等張生理食塩液中に懸濁した赤血球) を用いてレミフェンタニルの加水分解速度を検討した時、洗浄赤血球は血液と同程度の酵素活性を保持しており、血液中でエステラーゼ活性を示す主成分は赤血球であると考えられている (添付資料へ-10)。

3) 代謝酵素

レミフェンタニル遊離塩基濃度を 50 ng/mL (添付資料へ-10) 又は 5 µg/mL (添付資料へ-12) に設定し、血漿を対照にしてレミフェンタニルの代謝 (加水分解) に関与する酵素を検討した結果、検討した酵素 (偽性コリンエステラーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、ウマ由来のブチリルコリンエステラーゼ、炭酸脱水酵素 I 及び II、トリプシン、αキモトリプシン、カルボキシルエステラーゼ、プロテイナーゼ K 及び A、プロテアーゼ) 中、関与が示唆された酵素はカルボキシルエステラーゼのみであった。また、先天的に偽性コリンエステラーゼを欠損した患者と偽性コリンエステラーゼ非欠損患者の血液におけるレミフェンタニル (遊離塩基濃度: 500 ng/mL) の代謝速度を検討した結果、両群における代謝速度は同程度で、レミフェンタニルの代謝に偽性コリンエステラーゼは関与しないことが示された (添付資料へ-13)。

(2) 健康成人における検討

1) 単回静脈内投与

<日本人における成績>

日本人健康成人男性 (18 例) を対象に、本剤 (レミフェンタニルとして 0.125、0.25、0.5 及び 1.0 µg/kg) を 1 分間かけて単回静脈内投与した時、1.0 µg/kg 用量群 (n=6) の静脈血液中未変化体濃度は投与終了 1.7±0.8 分後に C_{max} (1.91±1.44 ng/mL) に達した後、投与終了 30 分後には定量下限未満 (<0.1 ng/mL) となり、 $t_{1/2}$ は 5.73±1.13 分であった。また、代謝物 GR90291 は投与終了 18.0±6.7 分後に C_{max} (1.50±0.20 ng/mL) に達した後、投与終了 3 時間後には定量下限未満 (<0.5 ng/mL) となり、 $t_{1/2}$ は 66.91±14.38 分であった。投与 24 時間後までに投与量の約 1 %が未変化体として、約 80 %が GR90291 として尿中に排泄された。また、0.125、0.25 及び 0.5 µg/kg 用量群の、投与終了時の静脈血液中未変化体濃度はそれぞれ、0.22±0.23、0.43±0.44 及び 0.67±0.88 ng/mL であった (添付資料ト-1: 084-01)。

<外国人における成績>

外国人健康成人男性 (30 例) を対象に、本剤 (レミフェンタニルとして 0.0625、0.125、0.25、0.5、1.0、1.5 及び 2.0 µg/kg) を 1 分間かけて単回静脈内投与した時、0.0625~0.5 µg/kg 用量群における動

脈血液中未変化体濃度はほとんど定量下限未満 (<0.1 ng/mL) であったが、1.0~2.0 µg/kg 用量群における動脈血液中未変化体濃度の C_{max} 及び投与後 5 時間までの AUC は 1.0~2.0 µg/kg の用量範囲において用量に比例した増加を示した。投与後 24 時間以内に、投与量の約 89 % が GR90291 として尿中に排泄された (参考資料へ-2)。

2) 持続静脈内投与

<外国人における成績>

外国人健康成人男性 (18 例) を対象に、本剤 (レミフェンタニルとして 0.025、0.05、0.075、0.1 及び 0.2 µg/kg/分) を 4 時間持続静脈内投与した時、動脈血液中未変化体濃度は用量にかかわらず投与開始後 15 分以内に定常状態に達し、投与終了後は速やかな消失を示した。AUC は 0.025~0.1 µg/kg/分の用量範囲において (0.2 µg/kg/分用量群では投与速度を変更したため AUC を算出せず)、ほぼ用量に比例した増加を示し、 $t_{1/2}$ 、CL 及び中枢コンパートメントにおける分布容積 (V_c) は用量にかかわらずほぼ一定であった (参考資料へ-3)。

外国人健康成人男女 (男性: 20 例、女性: 10 例) を対象に、本剤 (男性: 1~8 µg/kg/分、女性: 3 µg/kg/分) を持続静脈内投与した時、体重による補正を行った場合においては、性別と CL 及び分布容積の間に有意な関連性は認められなかった。また、同試験において健康成人女性 10 例を対象に本剤 (レミフェンタニルとして 3.0 µg/kg/分) を 10 分間 (1 例においては 8 分間) 持続静脈内投与した時、持続静脈内投与中は動脈内未変化体濃度が静脈内よりも高値であったが、投与終了後は静脈血と動脈血中で同程度の未変化体濃度を示した (参考資料へ-4)。

(3) 患者における検討

1) 単回静脈内投与

<日本人における成績>

笑気、セボフルランによる全身麻酔下での手術施行患者 (36 例) を対象に、本剤 (レミフェンタニルとして 0.25、0.5、1.0 及び 2.0 µg/kg) を 1 分間かけて単回静脈内投与した時、動脈血液中未変化体濃度は全ての用量群において、投与終了時に C_{max} に達した後速やかに低下し、投与終了 30 分後には定量下限未満 (< 0.1 ng/mL) であった。 C_{max} 及び AUC は用量に比例した増加を示し、2 相性の消失半減期を示す各消失相における $t_{1/2}$ は用量にかかわらずほぼ一定であった ($t_{1/2\alpha}$: 0.64~1.31 分、 $t_{1/2\beta}$: 6.72~11.46 分)。主代謝物 GR90291 は、0.25 µg/kg 用量群では定量下限未満 (<0.5 ng/mL) であったが、他の用量群では C_{max} 及び AUC は用量に比例した増加を示し、 $t_{1/2}$ は用量にかかわらずほぼ一定であった。また、投与量にかかわらず、投与 2 時間後までに投与量の約 30 % が GR90291 として、投与量の 1 % 未満が未変化体として尿中に排泄された (添付資料ト-2: 084-02)。

<外国人における成績>

外国人入院患者 25 例 (男性: 12 例、女性: 13 例) を対象に、本剤 (レミフェンタニルとして 2.0、5.0、15 及び 30 µg/kg) を 1 分間かけて単回静脈内投与した時、動脈血液中未変化体濃度は 2 又は 3 相性の消失を示し、各消失半減期は平均で $t_{1/2\alpha}$: 0.47~0.64 分、 $t_{1/2\beta}$: 2.10~4.12 分、 $t_{1/2\gamma}$: 9.64~32.22 分であった。CL 及び分布容積は体重、年齢及び性別に関係なく、ほぼ一定であった。また、GR90291

の C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加し、投与約 30 分後に最高血液中濃度到達時間 (t_{max}) に達し、 $t_{1/2}$ は 88.1~137.4 分であった。各用量における未変化体に対する GR90291 の AUC 比は用量にかかわらず 11~16 とほぼ一定であった (参考資料へ-5)。

2) 持続静脈内投与

<日本人における成績>

笑気、セボフルランによる全身麻酔下での手術施行患者 37 例を対象に、本剤 (レミフェンタニルとして 0.125、0.25、0.5 及び 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) を持続静脈内投与した時、動脈血液中未変化体濃度は用量に関わらず投与開始 20 分程度でほぼ定常状態に達し、投与終了 60 分後には定量下限未満 ($< 0.1 \text{ ng/mL}$) であった。 C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加し、 $t_{1/2}$ は用量にかかわらずほぼ一定であった。また、GR90291 は、未変化体と同様に、用量に関わらず同様の推移を示した (添付資料ト-2: 084-02)。

表 患者に本剤を持続静脈内投与した時の動脈血液中未変化体の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	AUC ($\text{ng} \cdot \text{min}/\text{mL}$)	CL ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	Vss (mL/kg)
0.125 (n = 11) ¹⁾	3.08±0.94	1.30±0.77	12.62± 8.37	690.5±335.7	44.8±15.5	303±133
0.25 (n = 12)	5.53±2.02	1.89±1.00	16.48±12.65	1235.4±703.7	55.4±35.1	406±296
0.5 (n = 12)	11.23±2.99	1.59±0.86	15.01±11.04	1975.8±699.8	48.3±16.2	316±165
1.0 (n = 1)	22.03	2.30	13.81	4978	45.4	296

※ 2-コンパートメントモデル解析により算出

1) 1 例の検体測定時に問題が生じたため、n = 11

表 患者に本剤を持続静脈内投与した時の動脈血液中 GR90291 の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与量 (Dose) ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)	$t_{1/2}$ (min)	AUC/Dose ($\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$)
0.125 (n = 10) ¹⁾	60.0±11.8	166.6±23.9
0.25 (n = 12)	83.6±55.7	208.4±88.2
0.5 (n = 12)	69.0±19.2	181.7±47.1
1.0 (n = 1)	104.9	127.0

※ ノンコンパートメントモデル解析により算出

1) 2 例の検体測定時に問題が生じたため、n = 10

(4) 特別な集団における検討 (海外臨床試験)

1) 腎機能障害者 (添付資料ト-10: USA-210)

腎機能正常被験者 8 例 (平均 CLcr : $87.5 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) 及び腎機能障害 (定義: $\text{CLcr} \leq 30 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) 被験者 15 例 (平均 CLcr : $9.01 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) を対象として、腎機能障害者に本剤を低用量 (レミフェンタニルとして $0.0125 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を 1 時間持続静脈内投与後、 $0.025 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を 3 時間持続静脈内投与: 男女各 3 例) 又は高用量 (レミフェンタニルとして $0.025 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を 1 時間持続静脈内投与後、 $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を 3 時間持続静脈内投与: 男性 6 例、女性 3 例) 投与し、腎機能正常者 (男性 5 例、女性 3 例) には高用量のみを投与した時、未変化体の動脈血中動態は腎機能低下による影響が認められなかったが、GR90291 に関しては、腎機能障害者の C_{max} 、AUC 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ腎機能正常者の 3~3.5 倍、22~34 倍及び 15~20 倍であった。

表 腎機能障害者及び腎機能正常者に本剤を持続静脈内投与したときの動脈血液中の未変化体及び GR90291 の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

薬物動態パラメータ	腎機能障害者		腎機能正常者	
	低用量群 (n = 6)	高用量群 (n = 9)	高用量群 (n = 8)	
未変化体 ¹⁾				
CL ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	36.68±12.62 [0.909] ⁴⁾	35.97±5.69 [0.517] ⁵⁾	34.19±7.96	
Vc (mL/kg)	298.1±111.4 [0.116] ⁴⁾	230.1±26.1 [0.088] ⁵⁾	197.0±52.0	

$t_{1/2}$ (min)	6.27±3.87	[0.225] ⁴⁾	4.51±0.69	[0.249] ⁵⁾	4.06±0.78
GR90291 ²⁾					
C_{max} (ng/mL) ³⁾	15.22±5.49	[0.331] ⁴⁾	12.71±2.83	<0.001 ³⁾	4.21±0.61
AUC (ng·min/mL) ³⁾	24791±12517	[0.169] ⁴⁾	35150±13800	<0.001 ³⁾	993.5±253.9
$t_{1/2}$ (min)	1369±532.8	[0.171] ⁴⁾	2077±782.8	<0.001 ³⁾	89.3±16.9

- 1) 1-コンパートメントモデル解析により算出
- 2) ノンコンパートメントモデル解析により算出
- 3) 高用量群は低用量群の投与量当りに補正して表記
- 4) 腎機能障害者の低用量群と高用量群間の有意差 (分散分析 p 値)
- 5) 腎機能障害者と腎機能正常者間の有意差 (分散分析 p 値)

また、同試験にて、本剤投与翌日に血液透析を受けている腎機能障害被験者において、透析開始 30 分後 (n = 14) ならびに透析終了直前 (n = 12) に血液透析器側の動脈血及び静脈血を採取した結果、血液透析 (約 3~5 時間) による GR90291 の除去率は約 25~35 %であった。

2) 肝機能障害者 (添付資料ト-11: USA-211 及び 12: USA-P24)

肝機能正常被験者 10 例 (男性 8 例、女性 2 例) 及び血清アルブミン濃度、プロトロンビン時間、病歴及び肝生検にて評価した肝機能障害被験者 10 例 (男性 8 例、女性 2 例) を対象として、本剤を低用量 (レミフェンタニルとして 0.0125 µg/kg/分を 1 時間持続静脈内投与後、0.025 µg/kg/分を 3 時間持続静脈内投与) 又は高用量 (レミフェンタニルとして 0.025 µg/kg/分を 1 時間持続静脈内投与後、0.05 µg/kg/分を 3 時間持続静脈内投与) 投与した時、未変化体及び GR90291 の動脈血中動態は類似しており、肝機能低下による影響は認められなかった。

また、重症肝不全のため肝移植手術を施行する入院患者 6 例 (男女各 3 例) を対象に、本剤 (レミフェンタニルとして 10 µg/kg) を切離期及び無肝期に各 1 分間単回静脈内投与した時、切離期における未変化体の CL は無肝期より有意に高値であったが、その理由として出血や血液希釈による血液中未変化体濃度の低下によるものと考えられた。一方、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ には有意な差は認められなかった。また、同試験にて肺動脈 (静脈血) の血液中未変化体濃度を検討した結果、動脈血と静脈血の未変化体濃度に差は認められず、レミフェンタニルの代謝における肺の関与はほとんどないものと考えられている。

3) 高齢者 (添付資料ト-9: USA-216)

40~65 歳の中老年者 (26 例) 及び 66 歳以上の高齢者 (24 例) の男女被験者に本剤 (レミフェンタニルとして 3.0 µg/kg/分) を 20 分間以内で持続静脈内投与した時、未変化体については、2-コンパートメントモデルにより算出した V_c が男性被験者と比較して女性被験者で約 40 %低値であったことを除き、CL、定常状態における分布容積 (V_{ss}) 及び $t_{1/2}$ は中老年者と高齢者及び男女間で差は認められなかった。一方、GR90291 については、高齢者の C_{max} 、AUC 及び $t_{1/2}$ は中老年者と比較して有意に増加又は延長し、女性被験者の C_{max} 、AUC 及び $t_{1/2}$ は男性被験者と比較して有意に増加又は短縮した。GR90291 は腎臓を介して排泄されることから、中老年者と高齢者との間で認められた GR90291 の薬物動態パラメータの違いは被験者の腎機能の差によるものと考えられている。

4) 肥満患者 (添付資料ト-13: USA-227)

肥満手術患者 12 例 (定義: 実体重が標準体重**を 80 %以上超過、男性: 4 例、女性: 8 例) 及び非肥

** : 標準体重換算式: 男性の標準体重 (kg) = 50 + (身長(cm)-150) / 2.5

満手術患者 12 例（男性: 4 例、女性: 8 例）を対象として、本剤（レミフェンタニルとして 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$: 肥満患者 3 例のみ、7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$: その他の患者）を 1 分間かけて単回静脈内投与した時、各患者の実体重当たりで換算した未変化体の CL、Vc 及び Vss は非肥満患者と比較して肥満患者では低値を示し、有意な差が認められた。また、用量で換算した GR90291 の C_{max} 及び AUC は非肥満患者に比べて肥満患者で高値を示したが AUC 比、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ には両群間で違いは認められなかった。以上の結果から、肥満患者では非肥満患者と比較して、実体重あたりの分布容積は小さく、本剤を実体重に基づき投与した場合、過量投与になったことが考えられること、本試験において肥満患者では低血圧及び徐脈が非肥満患者よりも多く発現していること、各薬物動態パラメータが各患者の実体重に比べ標準体重と良い相関を示したことから、肥満患者の用量設定は実体重よりも標準体重に基づいて行うことが適切と考えられている。

（5）薬物相互作用（海外臨床試験）

定常状態での血液中プロポフォール濃度を 1、2 及び 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とし、本剤を併用して挿管時及び皮膚切開時の反応を評価した臨床試験において、本剤の投与速度並びに未変化体濃度より算出した各患者におけるレミフェンタニルの CL はプロポフォールの濃度にかかわらず一定であり、プロポフォール併用による影響はないと考えられている（添付資料ト-6: USA-226）。

定常状態における動脈血液中未変化体濃度が 0.0（プラセボ）、0.5、1、1.5、2、4、8、16 又は 32 ng/mL となるように、注入装置を用いて本剤を投与し、吸入全身麻酔薬イソフルランの終末呼気濃度の MAC（50%の患者が体動を示さない濃度）の減少率を検討した時、レミフェンタニルの CL とイソフルラン濃度の直線回帰分析の結果に有意な関係はなく、イソフルランがレミフェンタニルの CL に影響を及ぼさないことが示された（参考資料ト-1）

チオペンタール（投与量: 71~265 mg）を投与している患者に、麻酔導入薬として本剤（投与量: 2~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を単回静脈内投与した時の CL は、他の海外臨床試験で得られている CL と同程度であり、チオペンタールとの相互作用は生じないものと考えられている（参考資料ト-2）。

<審査の概略>

（1）特別な集団における薬物動態及び安全性について

機構は、妊娠ラット及びウサギを用いた試験において、本薬又は代謝物の胎盤・胎児移行性が認められているが、本剤を妊婦、産婦、授乳婦等へ投与した場合の、胎児もしくは新生児における薬物動態と本剤の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外で帝王切開術を受ける母体 43 例を対象とした臨床試験（参考資料へ-9: USAA2018）が実施され、リドカインによる硬膜外麻酔鎮痛下で、本剤 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続静脈内投与（ $n=24$ ）、フェンタニル 100 μg の硬膜外投与（ $n=9$ ）又はプラセボ静脈内投与（ $n=10$ ）したところ、未変化体及び GR90291 の臍帯静脈血液中濃度に対する母体の動脈血液中濃度の比の平均値はそれぞれ 1.89 ± 0.94 及び 2.14 ± 0.86 であり、胎児においては母体の約 50%にあたる未変化体及び GR90291 に曝露されることが考えられたこと、未変化体及び GR90291 の臍帯静脈血液中濃度に対する臍帯動脈血液中濃度の比の平均値は 0.28 ± 0.07 及び 1.18 ± 0.82 であり、胎児においてレミフェンタニルは代謝（加水分解）を

受けるものの、GR90291 の蓄積はほとんどないことが示唆されていることを説明した。また、当該試験において、新生児では本剤投与群 13/24 例 (54%)、フェンタニル群 2/9 例 (22%)、プラセボ群 4/10 例 (40%) に有害事象が認められ、高頻度の有害事象は肝機能異常 [本剤投与群 6/24 例 (25%)、フェンタニル群 0/9 例 (0%)、プラセボ群 1/10 例 (10%)]、低血糖 [本剤投与群 3/24 例 (13%)、フェンタニル群 1/9 例 (11%)、プラセボ群 0/10 例 (0%)] 及び発疹 [本剤投与群 4/24 例 (17%)、フェンタニル群 0/9 例 (0%)、プラセボ群 0/10 例 (0%)] であったが、いずれの投与群においても試験薬剤との関連性が疑われる有害事象は認められず、本剤の新生児に対する安全性はフェンタニルと同様であると考えられ、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する注意喚起は、同種同効薬クエン酸フェンタニルと同じレベルに設定していることを併せて説明した。

機構は、腎機能障害を有する患者及び高齢者においては、主代謝物 GR90291 の動態が大きく異なっているが、用量調節及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は血液中及び組織内の非特異的エステラーゼによって速やかに代謝されるために急速に消失し、主に代謝物の GR90291 として存在していると考えられるが、GR90291 の薬理活性が、 μ -オピオイド受容体に対する親和性においては未変化体の約 1/540、鎮痛作用においては未変化体の約 1/270、鎮静作用 (EEG のデルタ活動の上昇) においては未変化体の約 1/4600、循環器系に対する作用は未変化体の約 1/270 と低値であったこと、GR90291 を単独で投与した毒性試験は実施されていないものの、ラット及びイヌに対するレミフェンタニル反復静脈内投与試験において、GR90291 の血液中濃度はレミフェンタニルに比べて非常に高い濃度域で推移しており、当該試験では μ -オピオイド受容体アゴニスト作用に由来する所見のみが認められたことから、GR90291 が μ -オピオイド受容体とは異なる作用点を持っている可能性は低いと考えられること、また、患者を対象とした国内臨床試験 (添付資料ト-5: GG084-JPN-05) で、腎機能が低下した透析患者 6 例に対し本剤を投与したが、腎機能低下に関連して排泄が遅延する GR90291 に起因すると考えられる副作用は認められなかったことから、代謝物 GR90291 の薬理活性は未変化体と比較してはるかに低く、GR90291 の毒性は臨床問題とはならないと考えられ、本剤の臨床適用においては、主代謝物 GR90291 の排泄遅延を考慮しても、腎障害を有する患者及び高齢者において用量調節の必要性はないと判断したことを説明した。また、申請者は、レミフェンタニルの代謝物としては GR90291 の他に N-脱アルキル体である GR94219 が同定されているが、ヒトにおいては GR94219 の血液中濃度及び尿中排泄量は測定されておらず、血液中及び排泄糞尿中に GR94219 が認められたラットを用いた 2 週間静脈内持続投与試験においては、主にレミフェンタニルの μ -オピオイド受容体アゴニスト作用に起因する所見が認められたのみであることから、腎機能の低下により GR90291 と同様に GR94219 (N-脱アルキル体) の排泄遅延が生じる可能性は否定できないものの、GR94219 は生成量が少ないと考えられることに加えて毒性等が問題になる可能性は低いと考えられることを併せて説明した (なお、腎機能障害患者で、本剤の主代謝物についてのクリアランスが低下する旨は、添付文書で既に記載されている)。

機構は、提出された資料から、現時点で特に問題はないと考えるが、妊婦、腎機能低下患者等へ投与した際の本剤の安全性については、製造販売後調査の中でさらに検討が必要と考える。

(2) 薬物相互作用について

機構は、国内で本剤と併用される可能性がある薬剤について整理し、静脈麻酔と吸入麻酔における

作用機序の違いを踏まえた上で相互作用の可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は全身麻酔を実施する際に投与され、バランス麻酔においては鎮痛の役割を担う薬剤であるため、主に鎮静の役割を担う全身麻酔薬や鎮静薬、筋弛緩薬との併用が考えられるが、静脈麻酔薬であるプロポフォールについては、海外臨床試験（添付資料ト-6）で併用による影響がないことが確認されていること、吸入麻酔剤のセボフルランについては、ほとんど代謝を受けず大部分が速やかに呼気中に排泄されることから代謝過程で相互作用が生じる可能性は低いことが示唆されていること、実際に本剤と全身麻酔薬、その他の鎮静剤との併用経験についてはイソフルランを除き国内臨床試験（添付資料ト-2: 084-02、添付資料ト-3: GG084-JPN-03、添付資料ト-4: GG084-JPN-04、添付資料ト-5: GG084-JPN-05）で得られており（プロポフォールとの併用 262 例、セボフルランとの併用 153 例、ミダゾラムとの併用 299 例など）、薬物動態における相互作用は確認されていないものの、いずれの全身麻酔薬についても本剤との併用によりそれぞれの薬剤の必要量を減少させることが認められているが、臨床的に問題となるものではなかったこと、中枢神経抑制作用を有する薬剤（全身麻酔薬、ベンゾジアゼピン系薬剤等）との併用で本剤の作用が増強される可能性については、添付文書の「相互作用」の項で注意喚起していることを説明した。

機構は、以上について特に問題はないと考えるが、製造販売後調査の中で、併用薬の影響について検討する必要があると考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

第Ⅰ相試験として国内 1 試験、第Ⅱ相試験として国内 1 試験、海外 1 試験、第Ⅲ相試験として国内 3 試験、海外 1 試験が評価資料（有効性）として提出されている。

<提出された資料の概略>

（1）国内第Ⅰ相臨床試験

1) 単回投与試験（添付資料ト-1: 試験番号 084-01<1995 年 7 月～1995 年 8 月>）

健康成人男性 22 例（目標症例数：STEP1～3 は各本剤群 4 例、プラセボ群 1 例、STEP4 は本剤群 6 例、プラセボ群 1 例）を対象に本剤の単回静脈内投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照単盲検比較試験が実施された（薬物動態については、へ項参照）。

用法・用量は、ブドウ糖注射液を 30 mL/時で静脈内に持続投与し、三方活栓の側管から本剤（10 mL）をインフュージョンポンプにより、本剤（0.125、0.25、0.5、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）又はプラセボを 1 分間かけて静脈内投与した後、20 分間はブドウ糖注射液を継続投与すると設定された。

本剤群 18 例及びプラセボ群 4 例の計 22 例全例が安全性及び薬物動態解析対象であった。

安全性に関して自覚症状は、本剤群で 100 %（18/18 例）、プラセボ群で 75 %（3/4 例）に認められ、主な事象は温感、脱力感、多幸感、傾眠、眠気、疲労、筋緊張感、めまい及び異和感等で本薬の薬理作用に起因すると考えられたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。また、オピオイドによる顕著な薬物依存性を示唆する所見は認められなかった。理学的検査では、プラセボを含むすべての投与群において投与前と比較して、体温の低下、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、 SpO_2 、呼吸数、散瞳径で統計学的に有意な変動が認められたが、臨床上問題となる異常変動と判断された事象はなかった。

臨床検査値異常は、本剤投与群で 38.9 % (7/18 例) 及びプラセボ群で 25 % (1/4 例) に認められたが、本剤と因果関係があると判定された事象はなく、臨床的に問題となる変動ではないと判定されている。

以上から申請者は、本剤単回静脈内投与の結果、オピオイドの薬理作用によるものと考えられた有害事象が散見されたが、臨床上特記すべき事象は認めず、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ までの忍容性及び安全性に特に問題はないと判断したことを説明した。

(2) 国内第Ⅱ相試験

1) 前期第Ⅱ相臨床試験 (添付資料ト-2: 試験番号 084-02<1996 年 7 月~1997 年 7 月>)

笑気、セボフルランによる全身麻酔下で手術を施行する患者 (目標症例数 STEP1: 50 例以上、STEP2: 50 例以上) を対象として、非盲検試験が実施された。STEP1 は本剤単回静脈内投与時の薬物動態、循環機能、安全性及び気管挿管時の身体反応を観察し、本剤の用量との関係を探索的に検討することを目的とし、STEP2 は本剤持続静脈内投与時の薬物動態、循環機能、安全性及び気管挿管時並びに皮膚切開時の身体反応を観察することによる本剤各用量群におけるセボフルランの使用量を比較検討し、本剤の用量との関係を検討することを目的として実施された。

用法・用量は、STEP1 は麻酔前投薬としてジアゼパム 10 mg を麻酔導入 1.5 時間前に経口投与し、チオペンタールナトリウム又はチアミラールナトリウムを 4 mg/kg 投与後、臭化ベクロニウム 10 mg を投与する。投与 1 分後、本剤 (0.25、0.5、1.0 及び 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群) を正確に 1 分間で静脈内に投与し、本剤投与終了後 1 分以内に気管挿管を完了した後、笑気 66 %、酸素 33 % 及びセボフルランで吸入麻酔を開始し、通常の方法で手術を施行すると設定された。なお、非投与群は臭化ベクロニウムを投与してから 3 分後に気管挿管を完了すると設定された。

STEP2 は麻酔前投薬としてジアゼパム 10 mg を麻酔導入 1.5 時間前に経口投与し、ミダゾラム 5 mg を投与後、チオペンタールナトリウム又はチアミラールナトリウムを 2 mg/kg 投与し、臭化ベクロニウムを 10 mg 投与した後、本剤 (0.125、0.25、0.5 及び 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 群) の静脈内への投与を開始する。本剤投与開始から 10 分後に気管挿管し、気管挿管に至るまでに覚醒の徴候が認められる場合には、必要に応じチオペンタールナトリウム又はチアミラールナトリウムを適宜追加投与し (非投与群は、意識消失後 10 分経過してから気管挿管)、笑気 66 %、酸素 33 % 及びセボフルラン (終末呼気濃度が 1 % になるように調節) で吸入麻酔を開始した。皮膚切開 5 分後よりセボフルラン濃度を調節し、適切な麻酔深度を維持し、皮膚の縫合終了と同時に本剤、笑気、セボフルランの投与を停止し、速やかにリバース処置 (ネオスチグミン及びアトロピン投与) を行うと設定された。

STEP1 では、総投与症例数 48 例が安全性解析対象であり、気管挿管が本剤投与終了 16 分後であった 1 例及び本剤と筋弛緩薬が同時に投与された 1 例 (血圧、心拍数については採用) の計 2 例を除外した 46 例が麻酔薬としての機能評価解析対象症例であった。また、STEP2 では、総投与症例数 49 例が安全性解析対象であり、ミダゾラム非投与 1 例、皮膚切開時のセボフルラン終末呼気濃度が 1.4 % であった 1 例及び腹腔鏡手術が施行された 1 例の計 3 例 (ミダゾラム非投与を除く 2 例については、気管挿管時の血圧、心拍数及び身体反応については採用) を除外した 46 例が麻酔薬としての機能評価解析対象であった。

STEP1 では、気管挿管後 10 分以内の収縮期血圧上昇、心拍数上昇に対する抑制効果は、それぞれ、

収縮期血圧の平均変化量（非投与群 56.9 mmHg、0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 53.6 mmHg、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 36.3 mmHg、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 44.6 mmHg、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 10.9 mmHg）、心拍数の平均変化量（非投与群 18.3 回/分、0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 22.5 回/分、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 19.6 回/分、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 11.6 回/分、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群 2.8 回/分）に用量依存性が認められ（それぞれ $p=0.002$ 、 $p=0.014$: 回帰分析）、気管挿管時の身体反応（発汗、涙、体動）において、涙については用量依存性が認められたが（ $p=0.011$: CMH 検定^{††}）、体動については用量依存性は認められず、発汗はすべての症例で観察されなかった。

STEP2 では、気管挿管後 10 分以内の収縮期血圧上昇、心拍数上昇に対する抑制効果は、それぞれ、収縮期血圧の平均変化量（非投与群 56.1 mmHg、0.125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ 43.0 mmHg、0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ 4.5 mmHg、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ 5.0 mmHg、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ -8.0 mmHg）、心拍数の平均変化量（非投与群 21.8 回/分、0.125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ 15.8 回/分、0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ -1.8 回/分、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ -0.2 回/分、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ -14.5 回/分）に用量依存性が認められ（それぞれ $p=0.0001$ 、 $p=0.0001$: 回帰分析）、気管挿管時の身体反応（発汗、涙、体動）については、涙及び体動については用量依存性は認められず、発汗はすべての症例で観察されなかった。また、皮膚切開後 10 分以内の収縮期血圧上昇、心拍数上昇に対する抑制効果においてもそれぞれ、収縮期血圧の平均変化量（非投与群 21.9 mmHg、0.125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ 5.5 mmHg、0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ -0.3 mmHg、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ -2.3 mmHg、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ 7.0 mmHg）、心拍数の平均変化量（非投与群 11.7 回/分、0.125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ -1.5 回/分、0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ -5.1 回/分、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ -8.9 回/分、1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ -0.5 回/分）と用量依存性が認められ（それぞれ $p=0.0036$ 、 $p=0.0014$: 回帰分析）、皮膚切開時の身体反応（発汗、涙、体動）は、全症例において観察されなかった。セボフルランの使用量は本剤の投与量増加に従い削減され、0.125、0.25 及び 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ における使用量削減率は、対照群と比較してそれぞれ 24.8 %、53.7 % 及び 59.4 % であった（1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ については 1 例のため算出されていない）。

STEP1 での安全性に関して、有害事象は本剤投与群で 97.2 %（35/36 例: 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群での 1 例を除く全例）、非投与群で 83.3 %（10/12 例）に認められ、死亡及び重篤な有害事象として、本剤 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で腹膜炎及び急性壊死性膵炎による死亡が 1 例で認められたが、担当医師により本剤との因果関係は否定されている。STEP1 で因果関係が否定できなかった有害事象は 19.4 %（7/36 例）に認められ、主な事象は徐脈、低血圧、潮紅等であり、発現率に用量依存性は認められなかった（ $p=0.358$: CMH 検定）。臨床検査値異常として、白血球数増加 27/36 例（75 %）、総蛋白減少 25/35 例（71.4 %）、血中アルブミン減少 22/35 例（62.9 %）等が認められたが、特に臨床的に問題となる事象はなかった。

STEP2 の安全性に関して、有害事象は本剤投与群で 97.3 %（36/37 例: 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ での 1 例を除く全例）、非投与群で 100 %（12/12 例）に認められ、死亡及び重篤な有害事象として、本剤 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分群}$ の最初の 1 症例目で、徐脈（36 回/分）が発現したが、徐脈は処置により回復し、試験を中止することなく本剤は手術終了時まで投与されており、治験担当医師により、本剤の薬理作用による副交感神経を介した徐脈であると考えられ、関連ありと判断されている。STEP2 で因果関係が否定できなかった有害事象は 89.2 %（33/37 例）に認められ、主な事象は、低血圧、徐脈、嘔気、結節性調律、潮紅等であり、発現率に用量依存性は認められなかった（ $p=0.897$: CMH 検定）。臨床検査値異常として、総蛋白減少 29/37 例（78.4 %）、血中アルブミン減少 24/35 例（68.6 %）、白血球数増加 20/37 例（54.1 %）等が認められたが、特に臨床的に問題となる事象はなかったと考えられている。

^{††}: 自由度 1 の Cochran-Armitage 検定と同じ（以下同様）