

審査報告書

平成 19 年 7 月 13 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]	フェンタニル注射液 0.1 mg 「三共」 同 0.25 mg 「三共」
[一 般 名]	フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名]	第一三共プロファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 9 月 28 日
[剤型・含量]	1 アンプル 2 mL 又は 5mL 中に、フェンタニルクエン酸塩として 0.157 mg 又は 0.3925 mg (フェンタニルとして 0.1 mg 又は 0.25 mg) を含有する。
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	迅速処理(平成 18 年 12 月 22 日付薬食審査発第 1222001 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 19 年 7 月 13 日

[販 売 名] フェンタニル注射液 0.1 mg 「三共」 同 0.25 mg 「三共」
[一 般 名] フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名] 第一三共プロファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 9 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の全身麻酔、全身麻酔における鎮痛における小児の用法・用量に関して、本剤の有効性及び安全性は示されたと判断する。ただし、新生児におけるバランス麻酔及び大量フェンタニル麻酔における本剤の使用状況、有効性及び安全性については、製造販売後調査において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、以下の効能・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] 1. 全身麻酔、全身麻酔における鎮痛
 2. 局所麻酔における鎮痛の補助
 3. 激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛

[用法・用量] 1. 全身麻酔、全身麻酔における鎮痛
通常成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。
 [バランス麻酔に用いる場合]
 麻酔導入時：フェンタニル注射液として 0.03～0.16 mL/kg（フェンタニルとして 1.5～8 µg/kg）を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。
 麻酔維持：ブドウ糖液などに希釈して、下記（1）又は（2）により投与する。
 （1）間欠投与：フェンタニル注射液として 0.5～1 mL（フェンタニルとして 25～50 µg）ずつ静注する。
 （2）持続投与：フェンタニル注射液として 0.01～0.1 mL/kg/h（フェンタニルとして 0.5～5 µg/kg/h）の速さで点滴静注する。
 [大量フェンタニル麻酔に用いる場合]
 麻酔導入時：フェンタニル注射液として 0.4～3 mL/kg（フェンタニルとして 20～150 µg/kg）を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。
 麻酔維持：必要に応じて、ブドウ糖液などに希釈して、フェンタニル

注射液として 0.4～0.8 mL/kg/h (フェンタニルとして 20～40 $\mu\text{g/kg/h}$)
の速さで点滴静注する。

通常小児には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。

〔 バランス麻酔又は大量フェンタニル麻酔に用いる場合 〕

麻酔導入時：フェンタニル注射液として 0.02～0.1 mL/kg (フェンタニルとして 1～5 $\mu\text{g/kg}$) を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。大量フェンタニル麻酔に用いる場合は、通常、フェンタニル注射液として 2 mL/kg (フェンタニルとして 100 $\mu\text{g/kg}$) まで投与できる。

麻酔維持：フェンタニル注射液として 0.02～0.1 mL/kg (フェンタニルとして 1～5 $\mu\text{g/kg}$) ずつ間欠的に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

2. 局所麻酔における鎮痛の補助

通常成人には、フェンタニル注射液として 0.02～0.06 mL/kg (フェンタニルとして 1～3 $\mu\text{g/kg}$) を静注する。なお、患者の年齢、全身状態、疼痛の程度に応じて適宜増減する。

3. 激しい疼痛 (術後疼痛、癌性疼痛など) に対する鎮痛

通常成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、症状に応じて適宜増減する。

〔 静脈内投与の場合 〕

術後疼痛に用いる場合は、フェンタニル注射液として 0.02～0.04 mL/kg (フェンタニルとして 1～2 $\mu\text{g/kg}$) を緩徐に静注後、フェンタニル注射液として 0.02～0.04 mL/kg/h (フェンタニルとして 1～2 $\mu\text{g/kg/h}$) の速さで点滴静注する。

癌性疼痛に対して点滴静注する場合は、フェンタニル注射液として 1 日 2～6 mL (フェンタニルとして 0.1～0.3 mg) から開始し、患者の症状に応じて適宜増量する。

〔 硬膜外投与の場合 〕

単回投与法：フェンタニル注射液として 1 回 0.5～2 mL (フェンタニルとして 1 回 25～100 μg) を硬膜外腔に注入する。

持続注入法：フェンタニル注射液として 0.5～2 mL/h (フェンタニルとして 25～100 $\mu\text{g/h}$) の速さで硬膜外腔に持続注入する。

〔 くも膜下投与の場合 〕

単回投与法：フェンタニル注射液として 1 回 0.1～0.5 mL (フェンタニルとして 1 回 10～50 μg) をくも膜下腔に注入する。

ルとして 1 回 5 ~ 25 μg) をくも膜下腔に注入する。
(下線部今回変更)

審査報告(1)

平成 19 年 6 月 13 日作成

・申請品目

[販 売 名]	フェンタニル注射液 0.1mg 「三共」、同 0.25mg 「三共」
[一 般 名]	フェンタニルクエン酸塩
[申 請 者 名]	第一三共プロファーマ株式会社 (申請時: 三共株式会社)
[申請年月日]	平成 18 年 9 月 28 日
[剤型・含量]	1 アンプル 2 mL 又は 5mL 中に、フェンタニルクエン酸塩として 0.157 mg 又は 0.3925 mg (フェンタニルとして 0.1 mg 又は 0.25 mg) を含有する。
[申請時効能・効果]	1. 全身麻酔、全身麻酔における鎮痛 2. 局所麻酔における鎮痛の補助 3. 激しい疼痛 (術後疼痛、癌性疼痛など) に対する鎮痛
[申請時用法・用量]	1. 全身麻酔、全身麻酔における鎮痛 <u>通常成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢・症状に応じて適宜増減する。</u> 〔バランス麻酔に用いる場合〕 麻酔導入時: フェンタニル注射液として 0.03 ~ 0.16 mL/kg (フェンタニルとして 1.5 ~ 8 µg/kg) を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。 麻酔維持: ブドウ糖液などに希釈して、下記 (1) 又は (2) により投与する。 (1) 間欠投与: フェンタニル注射液として 0.5 ~ 1 mL (フェンタニルとして 25 ~ 50 µg) ずつ静注する。 (2) 持続投与: フェンタニル注射液として 0.01 ~ 0.1 mL/kg/h (フェンタニルとして 0.5 ~ 5 µg/kg/h) の速さで点滴静注する。 〔大量フェンタニル麻酔に用いる場合〕 麻酔導入時: フェンタニル注射液として 0.4 ~ 3 mL/kg (フェンタニルとして 20 ~ 150 µg/kg) を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。 麻酔維持: 必要に応じて、ブドウ糖液などに希釈して、フェンタニル注射液として 0.4 ~ 0.8 mL/kg/h (フェンタニルとして 20 ~ 40 µg/kg/h) の速さで点滴静注する。 <u>通常小児には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢・症状に応じて適宜増減する。</u> 〔バランス麻酔又は大量フェンタニル麻酔に用いる場合〕 <u>麻酔導入時: フェンタニル注射液として 0.02 ~ 0.1 mL/kg (フェンタニルとして 0.1 ~ 0.5 µg/kg) を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。</u>

ルとして 1～5 $\mu\text{g/kg}$) を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。大量フェンタニル麻酔に用いる場合は、通常、フェンタニル注射液として総量 2 mL/kg (フェンタニルとして総量 100 $\mu\text{g/kg}$) まで投与できる。

麻酔維持：フェンタニル注射液として 0.02～0.1 mL/kg (フェンタニルとして 1～5 $\mu\text{g/kg}$) ずつ間欠的に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

2. 局所麻酔における鎮痛の補助

通常成人には、フェンタニル注射液として 0.02～0.06 mL/kg (フェンタニルとして 1～3 $\mu\text{g/kg}$) を静注する。なお、患者の年齢・症状に応じて適宜増減する。

3. 激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛

通常成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢・症状に応じて適宜増減する。

〔静脈内投与の場合〕

術後疼痛に用いる場合は、フェンタニル注射液として 0.02～0.04 mL/kg (フェンタニルとして 1～2 $\mu\text{g/kg}$) を緩徐に静注後、フェンタニル注射液として 0.02～0.04 mL/kg/h (フェンタニルとして 1～2 $\mu\text{g/kg/h}$) の速さで点滴静注する。

癌性疼痛に対して点滴静注する場合は、フェンタニル注射液として 1 日 2～6 mL (フェンタニルとして 0.1～0.3 mg) から開始し、患者の症状に応じて適宜増量する。

〔硬膜外投与の場合〕

単回投与法：フェンタニル注射液として 1 回 0.5～2 mL (フェンタニルとして 1 回 25～100 μg) を硬膜外腔に注入する。

持続注入法：フェンタニル注射液として 0.5～2 mL/h (フェンタニルとして 25～100 $\mu\text{g/h}$) の速さで硬膜外腔に持続注入する。

〔くも膜下投与の場合〕

単回投与法：フェンタニル注射液として 1 回 0.1～0.5 mL (フェンタニルとして 1 回 5～25 μg) をくも膜下腔に注入する。

(下線部今回変更)

・提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1．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

フェンタニルクエン酸塩は、1962 年 Janssen 社（ベルギー）で開発されたピペリジン系の合成麻薬で、代表的な μ 受容体作動性の鎮痛薬として注射剤、貼付剤などが広く使用されており、海外では、2005 年 4 月 30 日現在、米国、英国、ドイツ、フランスなど世界約 90 ヶ国で承認されている。

本邦においては、1971 年 5 月に神経遮断薬ドロペリドールとの併用によるニューロレプト麻酔法の効能・効果で承認され、2004 年 2 月に現在の効能・効果である「全身麻酔、全身麻酔における鎮痛」、「局所麻酔における鎮痛の補助」及び「激しい疼痛に対する鎮痛」に関する効能・効果及び用法・用量への一部変更が承認されている。

小児に対する使用については、本剤の最初の承認時（1971 年）に添付文書の「使用上の注意」の項で乳幼児への使用は差し控える旨記載されていたが、その後、添付文書の様式変更などの変遷とともに、小児における具体的なデータがなかったことも背景として、安全性が確立していないことから 2 歳以下の乳児・小児への投与が禁忌として設定された。しかしながら、本剤は新生児を含む小児領域で鎮痛・鎮静、麻酔補助に用いる医薬品として国内外の教科書やガイドラインに広く記載されており、使用実態に合わせた変更が強く望まれており、自ら治験を実施する者による治験（医師主導治験）が実施された。

今般、申請者は、医師主導治験の結果も踏まえて既存の情報を整理し、全身麻酔、全身麻酔における鎮痛について小児における有効性及び安全性が確認されたと考え、一部変更承認申請を行った。

本申請は、新用量に係るものであり、「品質に関する資料」資料は提出されていない。また、「非臨床に関する資料」については、新たな試験成績に基づく資料は提出されておらず、公表論文による考察が行われている。

なお、平成 19 年 4 月 1 日以降の本剤の製造販売承認については、三共株式会社から第一三共プロファーマ株式会社へ承継されており、これに伴い本申請の申請者についても第一三共プロファーマへ変更となった。

2．非臨床に関する資料

（ ）薬理試験成績の概要

本申請に際して新たな薬理試験は実施されておらず、本薬の幼若動物に対する麻酔作用、鎮痛作用（抗侵害作用）、鎮痛作用に対する耐性又は身体依存性形成作用、中枢神経系、呼吸器系及び循環器系に及ぼす影響に関する公表文献が提出された。

< 提出された資料の概略 >

（1）効力を裏付ける試験

1）麻酔作用

幼若ラット（生後 1～3 日）に対する本薬（0.16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）及びドロペリドール（8.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）の併用腹腔内投与は、メトキシフルランの吸入投与、ケタミン（100 mg/kg ）又はペントバルビタール（30、35 及び 40 mg/kg ）の腹腔内投与と比較して十分な麻酔効果は得られなかったが、麻酔からの回復

遅延及び死亡率の増加は認められなかった (4.2.1-1: Danneman PJ and Mandrell TD, *Lab Anim Sci*, 47: 386-395, 1997)。

幼若ラット (生後 7 日) の頭蓋内外科手術 (頭蓋骨を切除、運動皮質の一部を吸引切除後、頭蓋骨を縫合) で本薬 (約 300 µg/kg) 及びフルアニゾン (約 10 mg/kg) を併用投与 (頸背部皮下投与) したとき、投与後 5 ~ 10 分で麻酔効果が発現し、10 ~ 15 分の手術時間中もその効果は維持された。また、ナルブフィン (1 mg/kg) の腹腔内投与による覚醒後は、1 時間以上にわたり筋硬直が観察されたが、それ以降に問題となる所見は認められなかった (4.2.1-2: Clowry GJ and Flecknell PA, *Lab Anim*, 34: 260-264, 2000)。

未成熟ブタに本薬 (7.5 µg/kg/h) 及びミダゾラム (0.5 mg/kg/h) を点滴静注し、さらにイソフルラン 0.5 % (麻酔状態に応じて 0.5 ~ 2 % に調整) を添加した 50 % 酸素 (空気中) による吸入投与を併用して麻酔を行った場合には、肺及び肝臓は、麻酔開始 2 及び 3 時間後で、麻酔開始 1 時間後と比較して有意に血流量が低下したが、その他の臓器における局所血流量に及ぼす影響は認められず、血圧、心拍数、血中の生理学的パラメータにも有意な変化は認められなかった (4.2.1-3: Husby P et al, *Lab Anim*, 32: 316-323, 1998)。

幼若ブタ (生後 5 ~ 10 日) に対して、超低体温循環停止下における冠状動脈バイパス術施行時に、本薬主体 (本薬 25 µg/kg/h 及びドロペリドール 0.25 mg/kg/h を点滴静脈内投与) 又はデスフルラン主体 (デスフルラン 6 % 吸入及び本薬 25 µg/kg 単回静脈内投与) による麻酔効果を比較すると、本薬主体の麻酔ではデスフルラン主体の麻酔よりも術前の心拍数、術中の冷却終了時点の動脈血酸素分圧 (PaO₂) 及びグルコース濃度で有意に高値を示したが、その他のパラメータに有意な差は認められなかった。また、超低体温循環停止により生ずる中枢神経障害は、デスフルラン主体の麻酔の方が本薬主体の麻酔よりも少なかった (4.2.1-4: Kurth CD et al, *Anesthesiology*, 95: 959-964, 2001)。

以上から申請者は、本薬は幼若動物において単独投与又は他の麻酔薬との併用投与により必要十分な麻酔作用を発現すると考えられることを説明した。

2) 鎮痛作用

ラット (生後 3 日) に本薬を単回腹腔内投与した後の鎮痛作用 (ホルマリン法、Tail Flick 法、熱板法) を ED₅₀ により比較すると、幼若ラットでの作用は成熟ラットよりも約 2 ~ 5 倍強く、他のオピオイドアゴニストでも同様の傾向が認められた (4.2.1-5: McLaughlin CR and Dewey WL, *Pharmacol Biochem Behav*, 49: 1017-1023, 1994)。

ラット (生後 3、6、9、14、17 及び 21 日) に本薬を単回皮下投与した後の鎮痛作用を ED₅₀ により比較すると、本薬及びモルヒネとも生後 9 及び 14 日で最も強い鎮痛作用が認められたが、本薬の作用はモルヒネよりも約 100 倍強力であった (4.2.1-6: Thornton SR et al, *Dev Brain Res*, 105: 269-276, 1998)。

以上から申請者は、本薬は幼若動物において成熟動物よりも強い鎮痛作用を発現し、鎮痛作用の強さは生後日数により異なる可能性が考えられることを説明した。

3) 耐性及び身体依存形成作用

ラット（生後 14 日）に本薬（60 µg/kg/h）を 72 時間持続皮下投与した後に、本薬皮下投与時の鎮痛及び鎮静作用の ED₅₀ を求めると、対照群（無処置群及び生理食塩液を持続投与した群）に比して約 2～3 倍高値を示し、耐性による作用の減弱が示唆された。また、本薬持続投与後に、ジヒドロエトルフィン（オピオイド系化合物）を単回皮下投与した場合には、本薬の場合と同様に鎮静作用の耐性が示唆されたが、ベンゾジアゼピン系化合物であるミダゾラムによる鎮静作用に影響は認められなかった（4.2.1-7: Choe CH and Smith FL, *Pediatr Res*, 47: 727-735, 2000）。

ラット（生後 6 日）に本薬（100 µg/kg/h）を 72 時間持続皮下投与した後、本薬を単回皮下投与すると鎮痛耐性が認められ、また、同様に本薬持続投与後にナロキソン（5 mg/kg）を皮下投与した場合には、モルヒネの場合と同様に身体依存の形成が認められた（4.2.1-8: Thornton SR and Smith FL, *J Pharmacol Exp Ther*, 281: 514-521, 1997）。

ラット（生後 14 日）に本薬（50 µg/kg/h）を 72 時間持続皮下投与した後、本薬を皮下投与した場合には鎮痛耐性が認められ、本薬を同様に持続投与した後ナロキソン（5 mg/kg）を皮下投与した場合には身体依存の形成が認められた。一方、本薬を同様に持続投与した後生後 42 日目に本薬を皮下投与した場合には、鎮痛作用の減弱は認められなかったが、生後 55 及び 90 日目にモルヒネを皮下投与した場合には鎮痛作用の減弱が認められた。なお、本薬による強化効果及び身体依存性は成長後においても認められたが、成長に伴う増強は認められなかった（4.2.1-9: Thornton SR and Smith FL, *Eur J Pharmacol*, 363: 113-119, 1998、4.2.1-10: Thornton SR et al, *Pharmacol Biochem Behav*, 65: 563-570, 2000）。

以上から申請者は、本薬は幼若動物において耐性及び身体依存性を生じる可能性があることを説明した。

(2) 安全性薬理試験

体温に及ぼす影響について、ラット（生後 2～3、6～8 及び 11～13 日）に本薬（0.06 mg/kg）を単回皮下投与すると、体温の低下が認められ、この作用はオピオイド μ -1 アンタゴニストのナロキソナジン（10 mg/kg、皮下投与）の前投与により抑制された（4.2.1-11: Colman AS and Miller JH, *Exp Biol Med (Maywood)*, 227: 377-381, 2002）。

呼吸に及ぼす影響について、ラット（生後 2～3、6～8、11～13 及び 17～21 日）に本薬（0.06 mg/kg）を単回皮下投与すると呼吸抑制作用が認められ、この作用はナロキソナジンの前投与により抑制された（4.2.1-12: Colman AS and Miller JH, *Respir Physiol*, 127: 157-172, 2001）。また、ラット（生後 7 及び 14 日、並びに成熟）に本薬（生後 7 及び 14 日：20、40、80 及び 120 µg/kg、成熟：20、40、80、120、160 及び 200 µg/kg）を皮下投与すると、分時換気量における ED₅₀ は、生後 7 日 < 生後 14 日 < 成熟ラットの順であり、成長に伴って本薬に対する感受性が低下した（4.2.1-13: Laferrière A et al, *Dev Brain Res*, 156: 210-217, 2005）。

hERG 試験において本薬の IC₅₀ は 1.8 µM であったが、臨床使用における本薬の最高血中濃度（30 nM）（Ahonen J et al, *Br J Anaesth*, 85: 533-540, 2000）を考慮すると 60 倍の差が認められ、血漿タン

パク結合率 (5.3.2-4: Wilson AS et al, *Anesth Analg*, 84: 315-318, 1997) で補正すると約 200 倍の差であった (4.2.1-14: Katchman AN et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 303: 688-694, 2002)。

以上から申請者は、本薬の中枢神経系及び呼吸器系に及ぼす影響は薬理作用に基づくものであるが、呼吸器系に及ぼす影響については成熟動物よりも幼若動物で強いと考えられること、循環器系では本薬が臨床において心臓に直接影響を及ぼす可能性は低いと考えられることを説明した。

() 薬物動態試験成績の概要

< 提出された資料の概要 >

本申請に際して、新たな非臨床薬物動態試験は実施されておらず、参考資料として、幼若動物の脳移行性に関する公表文献が提出された。

(1) 幼若動物における脳移行性

マウス (胎齢 15、18 日、生後 0、5、10 日及び 6 週) 及びラット (生後 4、7、14、21 日及び 3 ヶ月) にそれぞれ horseradish peroxidase 及び Evans blue を腹腔内投与したとき、生後日数が少ないほど脳に高い移行性を示した (4.2.2-1: Stewart PA and Hayakawa EM, *Dev Brain Res*, 32: 271-281, 1987、4.2.2-2: Utsumi H et al, *Am J Physiol Cell Physiol*, 279: C361-C368, 2000)。

イヌ (生後 1、4 及び 10 日) の脳胚芽細胞層の毛細血管内皮細胞における細胞周囲に対するタイトジャンクション長の比率は、生後日数の増加に伴い高い値を示した (4.2.2-3: Ment LR et al, *Dev Brain Res*, 84: 142-149, 1995)。

ハムスター (生後 2 及び 30 日) の脳内にムンプス・ウイルスを接種し血液脳関門の透過性を検討したところ、生後 30 日と比べ生後 2 日で病変の程度が強く、抗ムンプス・ウイルス抗体染色範囲も広範囲であった (4.2.2-4: Uno M et al, *Acta Neuropathol*, 94: 207-215, 1997)。

ウシ脳毛細血管内皮細胞を用いた輸送実験において、本薬は P-糖タンパク質の基質である薬剤 (ロードミン 123) の細胞外排出を抑制し、P-糖タンパク質の活性低下により本薬の細胞内取込みが有意に増加した (4.2.2-5: Henthorn TK et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 289: 1084-1089, 1999)。

P-糖タンパク質ノックアウトマウスに本薬 (50 µg/kg) を皮下投与し、熱板法により最大可能効力を求めたところ、野生型マウスより強力な鎮痛作用が認められ、本薬は P-糖タンパク質の基質になることが示唆された (4.2.2-6: Thompson SJ et al, *Anesthesiology*, 92: 1392-1399, 2000)。

マウス (胎齢 16 日、生後 0、7 及び 21 日、並びに成熟) の脳毛細血管における P-糖タンパク質の発現量は、成長に伴って増加した (4.2.2-7: Tsai CE et al, *Biol Neonate*, 81: 58-64, 2002)。

以上から申請者は、本薬の脳内移行性は幼若動物で成熟動物より高くなる可能性が考えられたと説明した。

() 毒性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本申請に際して、新たな毒性試験は実施されておらず、参考資料として、幼若ラット及びイヌ

に対する単回及び反復投与時の公表文献が提出された。

(1) 単回投与毒性試験

ラット(生後3日、及び成熟)に本薬(生後3日:3、10、30、100及び300 µg/kg、成熟:10、30、60、100、200及び600 µg/kg)を単回腹腔内投与したとき、100 µg/kg 群までは死亡例は認められなかったが、300 µg/kg 群では全例が死亡した。死亡原因としては、フェンタニルの心臓・血管系への抑制作用に対する感受性の増大が示唆されている(4.2.3-1: McLaughlin CR and Dewey WL, *Pharmacol Biochem Behav*, 49: 1017-1023, 1994)。

イヌ(生後1~34日)に気管挿管を施し、本薬(2.0 µg/kg/分)を5分間持続静脈内注入したが、死亡例は認められなかった(4.2.3-2: Luks AM et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 284: 136-141, 1998)。

(2) 反復投与毒性試験

ラット(生後6日)に本薬(100 µg/kg/h)を3日間持続皮下投与したが、死亡例は認められなかった(4.2.3-3: Thornton SR and Smith FL, *J Pharmacol Exp Ther*, 281: 514-521, 1997)。

以上から申請者は、幼若動物では成熟動物よりも本薬の致死量が低く、過度の薬理作用により成熟動物よりも強い毒性を示す可能性があることを説明した。

<非臨床試験成績に関する審査の概略>

・小児における本薬の有効性及び安全性について

機構は、幼若動物では本薬の作用がより強く認められていることから、非臨床試験の成績を踏まえて、小児に対する本薬の有効性及び安全性について成人と比較して考察するよう申請者に求めた。

申請者は、幼若及び成熟ラットを用いた本薬の鎮痛作用及び呼吸抑制作用について、Tail Flick法及び熱板法において成熟ラットと比べ幼若ラットで鎮痛作用が強く、呼吸抑制作用が低用量から発現しており、その理由として、幼若動物では血液脳関門自体が未熟であり、血液脳関門におけるP-糖タンパク質の発現量が少ないこと等から脳への本薬の移行性が高いと考えられること、成熟ラットと比較して幼若ラットでは脊髄後根神経節におけるµ受容体発現細胞の割合が高く(Beland B and Fitzgerald M, *Pain*, 90: 143-150, 2001) 脊髄におけるµ受容体の分布が広い(Rahman W et al, *Dev Brain Res*, 108: 239-254, 1998)との報告もあることを説明し、幼若ラットでは作用部位における本薬の濃度が高く、µ受容体が多く存在するため感受性が増加した可能性があることを説明した。

なお申請者は、臨床においては小児でも成人と同様に有効用量で呼吸抑制作用を発現する可能性が否定できないことから、新生児及び乳児に自発呼吸下で投与する場合は低用量から開始するよう添付文書に記載し、呼吸管理に関する注意喚起を行っていることを説明した。

機構は、本薬の作用は小児でより強く発現する可能性があり、十分な注意喚起が必要であるが、詳細については臨床試験成績も踏まえて判断する必要があると考える(「3. 臨床に関する資料」の項参照)

3. 臨床に関する資料

() 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 >

本申請に際して、新たな臨床薬物動態試験は実施されておらず、医師主導治験（5.3.5-1）で測定された血漿中濃度データが提出されている。また、参考資料として、ヒト肝ミクロソームにおける代謝並びに新生児及び小児での薬物動態に関する公表文献が提出された。なお、医師主導治験（5.3.5-1）で、血漿中フェンタニル濃度は液体クロマトグラフ/タンデム質量分析（LC/MS/MS）により測定され、定量下限は 0.1 ng/mL であった。

(1) ヒト肝ミクロソームを用いた代謝の検討

ヒト肝ミクロソームを用いた検討から、主な代謝物はピペリジン環の酸化的 *N*-脱アルキル化により生じるノルフェンタニルであり、その他の代謝物として、*N*-フェニルプロピオンアミド、デスプロピオニルフェンタニル、ヒドロキシフェンタニル及びヒドロキシノルフェンタニルが認められた。フェンタニルからノルフェンタニルへの酸化的代謝は主に CYP3A4 によると考えられている(5.3.2-1: Feirman DE and Lasker JM, *Drug Metab Dispos*, 24: 932-939, 1996、5.3.2-2: Labroo RB et al, *Drug Metab Dispos*, 25: 1072-1080, 1997)。また、種々の年齢のヒト肝臓から調製したミクロソームにおける CYP3A4 活性は、胎児では成人の 10 %以下、生後 1 歳未満では 30 ~ 40 %であった (5.3.2-3: Lacroix D et al, *Eur J Biochem*, 247: 625-634, 1997)。

(2) 新生児及び小児における静脈内投与後の薬物動態

1) 全身クリアランス

出生直後の新生児における静脈内投与後の全身クリアランスは在胎週数、体重の増加及び出生後日数の増加とともに増加する傾向が認められた(5.3.3-1: Saarenmaa E et al, *J Pediatr*, 136: 767-770, 2000、5.3.3-4: Santeiro ML et al, *J Perinatol*, 17: 135-139, 1997)。また、生後 3 時間 ~ 10 ヶ月までの小児の全身クリアランスは試験間で異なるものの、その平均は 11.5 ~ 30.6 mL/min/kg の範囲内であり、年齢に伴い増加する傾向が認められた(5.3.3-1: Saarenmaa E et al, *J Pediatr*, 136: 767-770, 2000、5.3.3-2: Koehntop DE et al, *Anesth Analg*, 65: 227-232, 1986、5.3.3-3: Gauntlett IS et al, *Anesthesiology*, 69, 683-687, 1988、5.3.3-4: Santeiro ML et al, *J Perinatol*, 17: 135-139, 1997、5.3.3-5: Singleton MA et al, *Anesthesiology*, 61(Suppl3A): A440, 1984)。なお、全身クリアランス（平均値〔最大値 ~ 最小値〕 mL/min/kg）を年齢別に検討した報告では、生後 6 ヶ月未満で 8.00〔3.45 ~ 14.75〕、6 ヶ月 ~ 6 歳で 18.85〔5.18 ~ 34.10〕、6 歳以上で 8.17〔4.35 ~ 12.98〕であり、6 ヶ月 ~ 6 歳では 6 ヶ月未満及び 6 歳以上よりも高値であった(5.3.3-6: Katz R and Kelly HW, *Crit Care Med*, 21, 995-1000, 1993)。小児と成人の薬物動態を比較したとき、体重あたりの投与量で補正した血漿中濃度は、成人 > 小児 > 乳児の順に高く、全身クリアランス（平均値 ± 標準偏差）は乳児で 30.6 ± 5.3 mL/min/kg、成人で 17.9 ± 2.8 mL/min/kg と乳児で高値を示した (5.3.3-5: Singleton MA et al, *Anesthesiology*, 61(Suppl3A): A440, 1984、5.3.3-9: Singleton MA et al, *Can J Anaesth*, 34: 152-155, 1987)。フェンタニルの全身クリアランスは、出生後から速やかに増加し、一過性に成人を超えるものの、小児期で

は年齢とともに緩やかに低下し、その後は成人に近づいていくものと予測されている（5.3.3-10: Edginton AN et al, *Clin Pharmacokinet*, 45: 683-704, 2006）。

2) 分布

幼児では、血漿中アルブミン及び α_1 -酸性糖タンパク質濃度が成人より低いこと（5.3.3-11: Kearns GL et al, *N Engl J Med*, 349: 1157-1167, 2003） 新生児におけるフェンタニルの血漿タンパク結合率は、早期産児で 77 %、満期産児で 70 %であり（5.3.3-12: Wilson AS et al, *Anesth Analg*, 84, 315-318, 1997） 成人の 84 %（5.3.3-10: Edginton AN et al, *Clin Pharmacokinet*, 45: 683-704, 2006）と比較して低いことが報告されており、小児ではフェンタニルの血漿中非結合型濃度が成人よりも 2 倍程度高くなると推察されている。また、妊娠後期から分娩期胎児の脳内 P-糖タンパク質の分布は成人と類似しているものの、発現レベルは成人よりも低いとの報告（5.3.3-11: Kearns GL et al, *N Engl J Med*, 349: 1157-1167, 2003）があることから、フェンタニルの脳移行性は成人よりも小児で高くなると推察されている。一般的に、乳児及び幼児では、成人と比べ細胞外液の占める割合が広く、皮下脂肪貯蔵量が多いことから（5.3.3-11: Kearns GL et al, *N Engl J Med*, 349: 1157-1167, 2003） 体重あたりの組織分布が成人よりも大きくなる可能性がある。また、小児では、体重及び体内組成の変動が成人よりも大きいことから、フェンタニルの体内分布が年齢により変動することが推察されている。

3) 代謝

成人におけるフェンタニルの消失経路は約 90 %が CYP3A4 による代謝、約 10 %が腎排泄によるものであること、CYP3A4 活性は出生後、年齢とともに増加し、生後 6 ヶ月～1 年では一過性に成人を超えることが報告されている（5.3.3-10: Edginton AN et al, *Clin Pharmacokinet*, 45: 683-704, 2006） ことから、生後数ヶ月間は CYP3A4 の発現量が低いことを考慮する必要がある。

4) 排泄

一般的に、糸球体ろ過速度は生後 2 週までに急速に増加し、生後 8～12 ヶ月後には成人レベルに達し、尿細管分泌は生後 12 ヶ月までに成人レベルに達すると報告されている（5.3.3-10: Edginton AN et al, *Clin Pharmacokinet*, 45: 683-704, 2006）。

（3）医師主導治験における血漿中濃度データ（5.3.5-1: 試験番号 IISPedAne001）

新生児及び 6 歳以下の小児 103 例（N 群: 7 例、I 群: 48 例、C 群: 48 例）¹⁾ に初回投与量として本薬 2～15 $\mu\text{g/kg}$ （必要に応じて投与される麻酔導入時の投与量 1～5 $\mu\text{g/kg}$ を含む）を投与し、血漿中濃度が、測定可能であった 30 例（I 群 11 例及び C 群 19 例）で検討された。初回投与量（最小値～最大値）は I 群 2.00～4.63 $\mu\text{g/kg}$ 及び C 群 1.88～4.89 $\mu\text{g/kg}$ であった。初回投与後の血漿中フェンタニル濃度（最小値～最大値）は I 群（10 例）で 0.2～0.7 ng/mL 及び C 群（18 例）で 0.2～0.9 ng/mL と両群の間で違いは認められなかった。採血時間は 23/30 例で初回投与後 1 時間 $\pm$ 5

¹⁾ N 群: 受胎後週数 45 週未満、I 群: 受胎後週数 45 週以上 3 歳未満、C 群: 3 歳以上 7 歳未満

分に採血された。I 群及び C 群の各 1 例で追加投与（それぞれ初回投与後 36 分に 1.14 $\mu\text{g/kg}$ 及び 40 分に 0.98 $\mu\text{g/kg}$ ）後に採血されており、血漿中フェンタニル濃度（追加投与後から採血までの時間）はそれぞれ 0.3 ng/mL（30 分）及び 0.5 ng/mL（28 分）であった。

< 審査の概略 >

（１）新生児及び乳児における薬物動態と安全性について

機構は、医師主導治験（5.3.5-1）に基づいて、小児のうち、特に、血液脳関門や代謝及び排泄能が十分に発達していないと考えられる新生児（低出生体重児を含む）や乳児の薬物動態及び安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、医師主導治験では新生児の血漿中濃度は得られなかったが、1 歳未満の乳児 2 例（0 歳 ■ヶ月 ■日及び 0 歳 ■ヶ月 ■日）のデータが得られ、本症例の血漿中フェンタニル濃度はいずれも 0.5 ng/mL（初回投与量はそれぞれ 2.6 及び 3.4 $\mu\text{g/kg}$ ）であり、投与量と血漿中フェンタニル濃度の関係から他の年齢層の小児に比べて高い傾向は認められなかったこと、血漿中フェンタニル濃度が得られた乳児 2 例のうち 1 例で便秘、喘鳴、呼吸抑制及び無呼吸（いずれも軽度）が認められたが、他の 1 例で有害事象は認められなかったこと、一方、本治験で血漿中フェンタニル濃度が測定された全 30 症例のうち、有害事象発現の有無で血漿中フェンタニル濃度に差異はなかったこと（有害事象発現例 15 例、非発現例 15 例での血漿中濃度はいずれの場合も 0.2～0.9 ng/mL の範囲）から、有害事象発現と血漿中フェンタニル濃度との間に関連性は認められなかったことを説明した。その上で、申請者は添付文書の「小児等への投与」の項で、低出生体重児、新生児及び乳児に対して自発呼吸下で投与する場合は低用量から開始する旨を記載し呼吸抑制に関して注意喚起していること、本剤は臨床現場において呼吸抑制の程度を観察しながら麻酔科医の管理下で慎重に投与される薬剤であることから、本剤の臨床使用において特に問題はなく安全に使用することが可能と考えていることを説明した。

機構は、医師主導治験では限られた症例数ではあるものの、本薬の血漿中濃度が測定され、特に小児で高い血漿中濃度は認められていないが、公表文献の結果を踏まえると、低出生体重児を含む新生児や乳児においては、本薬の血漿中濃度及び脳内移行性が高くなる可能性があると考えられ、本薬を小児、特に低出生体重児、新生児、乳児等に使用する場合には十分な低用量から開始して慎重に投与すべきであり、患者の状態を観察しながら適切に用量等を調節すべきであると考え（なお、本薬の低出生体重児、新生児、乳児等に対する投与については、添付文書の「慎重投与」、「小児等への投与」の項で既に注意喚起されている）。

（ ）有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本申請では、有効性及び安全性に関する評価資料として医師主導治験（5.3.5-1）の成績が、参考資料として国内外の公表文献、ガイドライン、成書等が提出された。

（１）医師主導治験（5.3.5-1: 試験番号 IISPedAne001 < 2005 年 2 月～2005 年 12 月 >）

日本人の新生児（低出生体重児を含む）から 6 歳以下（7 歳未満）の小児を対象（目標症例数 N

群 24 例、I 群 48 例、C 群 48 例)²⁾に、本剤を全身麻酔時の鎮痛薬として使用した際の至適投与量、有効性、安全性、薬物動態等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、気管挿管後に初回投与量として本剤 0.04～0.3 mL/kg (フェンタニルとして 2～15 µg/kg)を投与³⁾し、医師の判断により本剤 0.02～0.2 mL/kg/回(フェンタニルとして 1～10 µg/kg/回)を追加投与可能と設定された(薬物動態に関しては、「()臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」を参照)。

総投与症例数 103 例(N 群 7 例、I 群 48 例、C 群 48 例)全例が安全性解析対象であり、有効性評価の基準値となる初回外科侵襲前の血圧・脈拍数が測定されていない 1 例(I 群)を除いた 102 例が FAS (Full Analysis Set) 解析対象集団であり、併用禁止薬等の使用、麻酔導入及び麻酔維持方法の逸脱等が認められた 18 例(N 群 2 例、I 群 7 例、C 群 9 例)を除く 84 例(N 群 5 例、I 群 40 例、C 群 39 例)が PPS (Per Protocol Set) 解析対象集団であった。投与中止例は 2 例(併用禁止薬の使用 1 例(I 群)、治験責任医師等の判断(併用禁止薬エピネフリンの投与が必要) 1 例(C 群))であった。

主要評価項目である気管挿管後の本剤初回投与から最初の外科及び処置侵襲開始後 20 分以内の最大変動を示す収縮期血圧、脈拍数(心拍数)を指標とした医師の総合判定における有効率は 91.7%(77/84 例)、年齢群別では、N 群 100.0%(5/5 例)、I 群 95.0%(38/40 例)、C 群 87.2%(34/39 例)であり、全ての年齢群で高い有効率が認められた。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は 51.5%(53/103 例)に認められ、年齢群別では、N 群 57.1%(4/7 例)、I 群 54.2%(26/48 例)及び C 群 47.9%(23/48 例)であった。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は 19.4%(20/103 例)に認められ、年齢群別では、N 群 28.6%(2/7 例)、I 群 10.4%(5/48 例)、C 群 27.1%(13/48 例)であり、主な事象は下表の通りであった。

有害事象名	全体 n=103 例	N 群 n=7 例	I 群 n=48 例	C 群 n=48 例
嘔吐	6 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (12.5%)
そう痒症	5 (4.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (10.4%)
呼吸抑制	3 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	2 (4.2%)
悪心	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)
酸素飽和度低下	2 (1.9%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

収縮期血圧及び心拍数の評価では、いずれの時期でも Grade0~2 であり、心電図異常は認められなかった。

1 例(N 群: ■■■B)で、抜管直後に自発呼吸がなくチアノーゼが認められた。抜管直後の合目的な反射は全症例で認められた。また、抜管困難が 3 例(N 群: ■■■A、■■■B、■■■C)で認められたが、いずれも低出生体重児であり、本剤及び併用薬の影響ではなく、呼吸中枢の未熟性が原因と判断されている。なお、安全性の総合評価では、全症例(103 例)で「安全性に問題なし」と判定されている。

²⁾ N 群: 受胎後週数 45 週未満、I 群: 受胎後週数 45 週以上 3 歳未満、C 群: 3 歳以上 7 歳未満

³⁾ 場合により、気管挿管前の麻酔導入時に本剤 0.02～0.1 mL/kg (フェンタニルとして 1～5 µg/kg)の投与が可能であったが、この場合には気管挿管前の投与量についても初回投与量に合算して算定

以上から自ら治験を実施した者は、本剤は、初回投与として 0.04～0.3 mL/kg（フェンタニルとして 2～15 µg/kg）、追加投与として 0.02～0.2 mL/kg（フェンタニルとして 1～10 µg/kg）の用量で、小児及び新生児領域の麻薬性鎮痛薬として有用であり、安全性に関しても、年齢群間での有害事象発現率及びその重症度に大きな違いはないと考えられる旨を説明した。

（２）臨床試験報告（参考資料）

有効性

バランス麻酔に関する文献 6 報（5.3.5-2～5.3.5-7）は、米国麻酔学会（ASA）の患者状態による分類 ～ ⁴⁾ の患者を対象にした手術時間 1 時間以内又は日帰り手術等の報告が主であり、使用されているフェンタニルの投与量は、1 回あたり 1～4 µg/kg と比較的少量であり、ガイドライン等で推奨されている投与量であった。

大量フェンタニル麻酔に関する文献 10 報（5.3.5-8～5.3.5-17）は、先天性心疾患患者を対象とした心臓手術の報告が主であり、新生児（低出生体重児を含む）及び乳児が多く含まれ、有用とされる人工心肺開始までの総投与量は 15～100 µg/kg と幅が認められた。

安全性

バランス麻酔において、有害事象として悪心、嘔吐、無呼吸、呼吸抑制等が報告され、最も多く認められた事象は悪心、嘔吐であった。Kokinsky らの報告（5.3.5-6）では、無呼吸が 7/14 例とやや高い頻度で認められたが、麻酔導入時にチオペンタールを使用したことも影響していると考えられている。

大量フェンタニル麻酔において、有害事象として血圧低下 5 例が認められた。Newland MC らの報告（5.3.5-11）では、1 例が血圧低下のため本剤投与量が 50 µg/kg（臨床試験計画では 100 µg/kg まで増量する予定であった）となり、Duncan HP らの報告（5.3.5-13）では、100、150 µg/kg 投与群各 2 例ずつに血圧低下に対する処置が必要であった。

重篤な有害事象は Davis PJ らの報告（5.3.5-3）で食欲不振 4 例及び低酸素症 1 例が報告されているが、低酸素症の 1 例を除き本剤との因果関係は否定されている。死亡例は Duncan HP らの報告（5.3.5-13）で 150 µg/kg 投与群 1 例（Glen shunt 手術後 24 時間での突然死：気管挿管前 2 µg/kg、人工心肺開始まで 150 µg/kg 投与）及び 25 µg/kg 投与群 1 例（ダウン症候群、完全型房室中隔欠損症に対する術後 6 週後に死亡：気管挿管前 2 µg/kg、人工心肺開始まで 25 µg/kg 投与）が報告されているが、本剤との因果関係については記載されていない。

【提出された資料】

・ バランス麻酔

5.3.5-2: Pittet JF et al, *Anesthesiology*, 71: 210-213, 1989

5.3.5-3: Davis PJ et al, *Anesth Analg*, 90: 863-871, 2000

5.3.5-4: Katoh T et al, *Br J Anaesth*, 84: 63-66, 2000（日本人報告例）

5.3.5-5: Mukherjee K et al, *Anaesthesia*, 56: 1193-1197, 2001

⁴⁾ : 全身性疾患がない健常患者、 : 機能制限がない軽度の全身性疾患

- 5.3.5-6 : Kokinsky E et al, *Paediatr Anaesth*, 13: 334-338, 2003
5.3.5-7 : Aouad MT et al, *Acta Anaesthesiol Scand*, 49: 300-304, 2005

・大量フェンタニル麻酔

- 5.3.5-8 : Hickey PR et al, *Anesth Analg*, 64: 483-486, 1985
5.3.5-9 : Crean P et al, *Can Anaesth Soc J*, 33: 36-40, 1986
5.3.5-10 : Anand KJS. et al, *Lancet*, 1: 62-66, 1987
5.3.5-11 : Newland MC et al, *J Cardiothorac Anesth*, 3: 407-410, 1989
5.3.5-12 : Mikawa K et al, *Acta Anaesthesiol Scand*, 36: 469-473, 1992. (日本人報告例)
5.3.5-13 : Duncan HP et al, *Br J Anaesth*, 84: 556-564, 2000
5.3.5-14 : Shew SB et al, *J Pediatr Surg*, 35: 1277-1281, 2000
5.3.5-15 : Gruber EM et al, *Anesth Analg*, 92: 882-890, 2001
5.3.5-16 : Friesen RH et al, *Paediatr Anaesth*, 13: 122-125, 2003
5.3.5-17 : Bell G et al, *Paediatr Anaesth*, 14: 856-860, 2004

(3) 教科書及びガイドラインにおける記載

本剤を小児の麻酔補助として用いる場合には、年齢で若干異なるものの、約 1～5 µg/kg/回の用量で投与すること、大量フェンタニル麻酔として用いる場合には、約 10～100 µg/kg の用量で投与すること等が記載されており、国内の麻酔ガイドライン(5.4.1-9)では、乳児～小児の一般的使用量として、初回量は自発呼吸下で 3～5 µg/kg、補助呼吸下で 5～15 µg/kg、追加量は自発呼吸下で 1 µg/kg、補助呼吸下で 1～3 µg/kg と記載されており、今回提示されている用法・用量との間で、特に大きな差異は認められていない。

【提出された資料】

- 5.4.1-9 : 与五沢利夫他, 医薬品等適正使用推進施行事業, *麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン改訂第2版*, 社団法人日本麻酔科学会, 2004
5.4.2-6 : Steward DJ and Lerman J 著, 宮坂勝之, 山下正夫 共訳・訳者付記, *小児麻酔マニュアル改訂第5版*, 克誠堂出版株式会社, 50-51, 495-496, 2005
5.4.2-7 : 尾原秀史 監修, 香川哲郎, 鈴木毅 編集, *臨床小児麻酔ハンドブック*, 診断と治療社, 53-60, 2003
5.4.2-8 : 堀本洋 編集, *実践小児麻酔*, 真興交易株式会社, 45-47, 2003
5.4.2-9 : 福岡市立こども病院・感染症センター編集, 森本文子 編集責任, *よくわかるこどもの麻酔*, 株式会社永井書店, 89-107, 2005
5.4.2-10 : 三川宏 編集, *小児麻酔の新しい流れ*, 克誠堂出版株式会社, 115-146, 1996
5.4.2-11 : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors, 衛藤義勝 監修, *ネルソン小児科学原著第17版*, エルゼビア・ジャパン株式会社, 2487, 2005
5.4.2-12 : Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, *Pediatric Dosage Handbook 12th edition*, Ohio: Lexi-Comp, 538-542, 2005

- 5.4.2-13 : Motoyama EK, Davis PJ, editors, *SMITH's Anesthesia for Infants and Children 7th edition*, Pennsylvania: Mosby, 1200, 2006
- 5.4.2-14 : Gregory GA, *Pediatric Anesthesia 4th edition*, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 900, 2002
- 5.4.2-15 : Bissonnette B, Dalens JB, editors, *Pediatric anesthesia: principles and practice*, New York/Tronto: McGraw-Hill, 259-277, 2002
- 5.4.2-16 : Anand KJS and the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 155: 173-180, 2001

(4) 臨床使用経験

1) 石川班 処方実績調査 (5.3.6-1、調査期間: 2003 年 11 月 1 日 ~ 2003 年 11 月 30 日)

全国の国立病院、公立こども病院及び大学病院 23 施設の 16 歳以下の患者を対象とし、インターネットを利用して処方実績が調査された。その結果、本剤使用例は 490 例 (17 歳以上の 4 例を含む)うち 2 歳未満の使用例は 200 例であり、本剤の 1 日総投与量は、新生児(27 例)1.16 ~ 197.78 $\mu\text{g/kg}$ 、0 歳 1 ヶ月以上 3 歳未満 0.31 ~ 423.08 $\mu\text{g/kg}$ 、3 歳以上 15 歳未満 0.09 ~ 461.54 $\mu\text{g/kg}$ であり、いずれの年齢群でも 1 日総投与量には大きな幅が認められた。全体では約半数の症例で 5 $\mu\text{g/kg}$ 以下が投与されていたが、50 $\mu\text{g/kg}$ を超える症例も約 1 割認められた。また、心疾患患者では 10 ~ 250 $\mu\text{g/kg}$ 程度まで幅広い投与量で使用されており、高度な侵襲を伴う心疾患の手術等では比較的高用量が必要になるものと推察されている。

安全性については、本剤投与例 3/490 例で有害事象が認められた。内訳は、0 歳の女児 1 例では、1 日投与量 14.7 $\mu\text{g/kg}$ で、ミダゾラムとの併用による手術時の全身麻酔導入・維持の際に呼吸抑制及び遷延性無呼吸が認められたが、体重あたりの投与量が多くそのため無呼吸が生じたものと考えられている。また、0 歳の男児 1 例では、1 日投与量 125 $\mu\text{g/kg}$ で、長期呼吸管理の鎮静時に覚醒不良が認められ、残る 1 例として 10 歳女児 1 例では、1 日投与量 6.4 $\mu\text{g/kg}$ で嘔吐が認められたが、いずれも因果関係は否定されていない。本調査において、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 市販後特別調査 (5.3.6-2)

日常診療におけるフェンタニル注射液の使用状況の確認及び 2004 年 2 月の一部変更承認取得後の使用状況の変化を検討する目的で 2 回の特別調査が実施されている。15 歳未満の小児は第 1 回調査 (調査期間: 2004 年 7 月 1 日 ~ 2004 年 12 月 31 日) で 71/1295 例 (バランス麻酔 68 例、大量フェンタニル麻酔 3 例) 第 2 回調査 (調査期間: 2005 年 7 月 1 日 ~ 2005 年 11 月 30 日) で 68/1271 例 (バランス麻酔 65 例、大量フェンタニル麻酔 3 例) の計 139 例であり、そのうち 2 歳以下の小児は 36 例 (麻酔別: バランス麻酔 32 例、大量フェンタニル麻酔 4 例、年齢別: 0 歳児 14 例、1 歳児 12 例、2 歳児 10 例) であった。15 歳未満の小児における本剤投与量は、バランス麻酔 (133 例) では、麻酔導入時 0.5 ~ 15.2 $\mu\text{g/kg}$ 、麻酔維持の総投与量 0.5 ~ 22 $\mu\text{g/kg}$ 、大量フェンタニル麻酔 (6 例) では麻酔導入時 2.2 ~ 20.8 $\mu\text{g/kg}$ 、麻酔維持の総投与量 13 ~ 36.7 $\mu\text{g/kg}$ であった。

安全性については、15 歳未満の小児 9/139 例 (バランス麻酔 8 例、術後疼痛 1 例) で有害事象が認められたが、死亡例はなかった。重篤な有害事象は 5 歳女児 1 例に心嚢液貯留が認められた

が利尿剤投与により回復しており、術後合併症によるものと考えられ本剤との因果関係は否定されている。因果関係が否定できなかった有害事象は 3 例（7 歳男児：血圧低下・悪心・嘔吐、11 歳女児：嘔吐、11 歳女児：悪心）であり、血圧低下及び嘔吐の認められた 2 例では本剤の投与が中止された。7 歳男児は処置なく回復し、11 歳女児はメトクロプラミドが投与され回復している。

3) 国内文献

臨床使用経験として、投与経路が静脈内の成績 25 報が参考資料として提出された。

これらの報告において、大量フェンタニル麻酔での投与量は、総量で 100 µg/kg 以下の場合がほとんどであり、バランス麻酔時の麻酔導入における投与量は 2～3 µg/kg、麻酔維持における投与量は、1 回の投与量で 1～5 µg/kg、総量で 10～15 µg/kg の範囲内が多かった。いずれの文献でも有効性に関して、フェンタニル注射液投与例で良好な麻酔効果が得られたと報告されている。

【提出された資料】

・バランス麻酔

- 5.3.6-3: 岡憲史ら, *麻酔*, 33: 550-557, 1984
- 5.3.6-4: 山田佳子ら, *臨床麻酔*, 9: 23-28, 1985
- 5.3.6-5: 今井真ら, *循環制御*, 8: 235-243, 1987
- 5.3.6-6: 津田真ら, *臨床麻酔*, 13: 105-107, 1989
- 5.3.6-7: 窪田武ら, *麻酔*, 40: 1843-1851, 1991
- 5.3.6-8: 秦恒彦ら, *日本臨床麻酔学会誌*, 12: 613-616, 1992
- 5.3.6-9: 坂本尚典ら, *臨床麻酔*, 18: 926-928, 1994
- 5.3.6-10: 金子武彦ら, *循環制御*, 15: 421-429, 1994
- 5.3.6-11: 小金井博昭ら, *麻酔*, 44: 553-559, 1995
- 5.3.6-12: 森本文子ら, *麻酔*, 44: 1377-1380, 1995
- 5.3.6-13: 坂井哲博ら, *麻酔*, 47: 277-280, 1998
- 5.3.6-14: 清水健次ら, *日本臨床麻酔学会誌*, 19: 534-541, 1999
- 5.3.6-15: 平林剛ら, *臨床麻酔*, 24: 1123-1128, 2000
- 5.3.6-16: 望月利昭ら, *東京都衛生局平成 12 年度臨床研究報告書*, 479-480, 2000
- 5.3.6-17: 丸山美由紀ら, *麻酔*, 53: 629-633, 2004

・大量フェンタニル麻酔

- 5.3.6-18: 巖康秀ら, *臨床麻酔*, 10: 1593-1596, 1986
- 5.3.6-19: 木内恵子ら, *循環制御*, 15: 195-198, 1994
- 5.3.6-20: 大畑淳ら, *循環制御*, 15: 178-182, 1994
- 5.3.6-21: 津田恵子, *循環制御*, 15: 183-187, 1994
- 5.3.6-22: 竹内護ら, *臨床麻酔*, 21: 1221-1226, 1997
- 5.3.6-23: 竹内護ら, *麻酔*, 48: 251-255, 1999
- 5.3.6-24: 長谷敦子ら, *医療*, 53: 601-605, 1999
- 5.3.6-25: 秦恒彦ら, *小児外科*, 31: 1231-1235, 1999

5.3.6.26: 新井田周宏ら, *循環制御*, 22: 26-28, 2001

5.3.6.27: 松本睦子ら, *日本低体温研究会会誌*, 5: 19-28, 1985

また、フェンタニル注射液の投与量が記載されている症例報告 149 報をもとに、申請者が体重換算値での本剤の投与量を集計した結果も参考資料として提出され (5.3.6-32) 申請者は、フェンタニル注射液を麻酔導入時に用いた際の投与量 (体重換算値) について報告のあった 110 件のうち、7 割で 1~5 $\mu\text{g/kg}$ が使用されていたこと、総投与量⁵⁾ (麻酔導入及び維持量: 体重換算値) については 128 件で報告されており、主にバランス麻酔の報告であったが、その 7 割で総投与量は 20 $\mu\text{g/kg}$ 以下であったこと、大量フェンタニル麻酔については総量に関する情報は少なかったが、最高用量 235 $\mu\text{g/kg}$ まで幅広く使用されており、総投与量が 20 $\mu\text{g/kg}$ を超えた報告例のうち約 8 割が 2 歳以下の小児であったこと等を説明した。

< 審査の概略 >

(1) 用法・用量について

1) 設定根拠

機構は、医師主導治験 (5.3.5-1) における用法・用量の設定根拠及びその妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は 1970 年代から使用されている古い薬剤であり、海外添付文書の小児用量の設定に用いられた根拠資料はほとんどないが、現在の国内臨床現場におけるフェンタニルの使用方法については国内麻酔ガイドライン (麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン改訂第 2 版, 社団法人日本麻酔科学会, 2004、5.4.1-9) へ反映されており、海外 (主に英国) の添付文書及び国際的ガイドラインに記載された用法及び用量と大きな差異はないと考えられたため、医師主導治験 (5.3.5-1) における用法・用量については、海外で承認された用法・用量 (フェンタニル (SUBLIMAZE[®]) 米国添付文書 (TAYLOR PHARMACEUTICALS) 及びフェンタニル (Sublimaze[™]) 英国添付文書 (JANSSEN-CILAG LTD)) 及び国内麻酔ガイドライン (5.4.1-9) に基づき、治験参加施設における通常の麻酔方法を考慮して設定されたことを説明した。

2) フェンタニル麻酔導入時の 100 $\mu\text{g/kg}$ の妥当性について

機構は、医師主導治験における麻酔導入時には、最高で 1.10 $\mu\text{g/kg}$ までしか使用されていないことから、100 $\mu\text{g/kg}$ 投与時の安全性をふまえて、麻酔導入時の最大用量として 100 $\mu\text{g/kg}$ と設定することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、バランス麻酔では気管挿管前の本剤投与量を、大量フェンタニル麻酔では開心術における人工心肺開始までの本剤投与量を「麻酔導入時の用量」と設定したこと、その用法・用量は、海外の添付文書、海外の文献報告及び国内の使用実態に関する資料を参考として設定したこと、医師主導治験における投与量「1.10 $\mu\text{g/kg}$ 」はバランス麻酔の麻酔導入時に投与された用量であっ

⁵⁾ 術後疼痛の使用量を除く、導入及び維持量の合計。なお、報告内容から、維持麻酔に用いられた投与量が 1 回投与量であるのか、総投与量であるのかの特定は困難であり、集計されていない

たことを述べた。

その上で申請者は、大量フェンタニル麻酔に関する海外文献のうち 7/10 報(5.3.5-8、9、11、13、15～17)が開心術についての報告であり、有用とされる人工心肺開始までの投与量は 15～100 µg/kg であったこと、国際的な教科書及びガイドラインである Pediatric Dosage Handbook 12th edition (5.4.2-12)では 50～100 µg/kg、ネルソン小児科学原著 第 17 版(5.4.2-11)では 2～50 µg/kg、Pediatric Anesthesia 4th edition (5.4.2-14)では 75～150 µg/kg 等と記載されていること、国内における使用実態では、国立成育医療センターにおいて人工心肺開始までに 100 µg/kg が投与された症例(2002 年 4 月～2007 年 1 月)は 455 例であったこと、国内の使用実態を示す報告のうち「頻度」に関する情報が得られた 8/25 報(5.3.6-8、19～25)における人工心肺開始までの投与量は 1 報告(5.3.6-20)を除き 15～100 µg/kg であり、100 µg/kg を超える用量が有用だとする報告はほとんど認められなかったことから、小児の人工心肺開始までに必要な最大用量として 100 µg/kg と設定したことを説明した。

また申請者は、安全性に関して、石川班 処方実績調査(5.3.6-1)で 125 µg/kg を投与した 1 例で覚醒不良が認められたが、数日にわたる長期呼吸管理のための鎮静を目的とされたものであったこと、大量フェンタニル麻酔に関する海外文献において認められた死亡例 2 例(5.3.5-13)は、いずれも心臓手術後の死亡例であり、原疾患の重症度、合併症の影響を考慮すると、本剤の安全性に影響を与えるものではないと考えられたこと、血圧低下が認められた 2 報(5.3.5-11 及び 5.3.5-13)については、治験実施計画書に従い計画的に 100 µg/kg 以上を投与する臨床試験において認められた事象であり、患児の症状、状態に応じて投与量が適宜増減される臨床現場においては、適正な使用がなされるものと考えられる旨を説明した。

機構は、上記 1) 及び 2) について、本剤の石川班 処方実績調査(5.3.6-1)をはじめとして、国内外の成書、公表文献、ガイドライン等の記載から、本剤の用法・用量についてはある程度コンセンサスが得られていると考えられ、また報告された有害事象例に関しても、申請用法・用量を否定するものではないことから、以上について了承した。

(2) 有効性評価項目の妥当性について

機構は、医師主導治験(5.3.5-1)における無効例が、1 施設のみで認められていたことから、有効性評価が施設間で異なった理由を説明し、有効性評価項目の妥当性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、静脈麻酔に関する麻酔深度のモニターとして統一的な評価指標はなく、手術による侵襲により生じる血圧や脈拍数の変動、安定した自発呼吸がある場合には呼吸の変化及び筋弛緩薬非使用時は開眼や渋面などの体動が指標となり、筋弛緩薬使用時は体動が消失するため、血圧、脈拍数の他、流涙、発汗、瞳孔径などが指標^{6) 7)} となり、これらの臨床的兆候から総合的に判断されていること、Yaster の報告(Yaster M, *Anesthesiology*, 66: 433-435, 1987、5.4.3-1)に基づき治験

⁶⁾ 花岡一雄 編集、*バランス麻酔の実際*、株式会社診断と治療社、128、1998

⁷⁾ 小川節郎、新宮興、武田純三、西野卓 編集、*麻酔科学スタンダード I 臨床総論*、克誠堂出版株式会社、133-134、2003

実施計画書に有効性判定の指標として定めた「収縮期血圧、脈拍数の変動率 20 %」に関し、臨床現場における麻酔評価との乖離の有無についての予備検討が大阪府立母子総合医療センターにて実施された結果、評価に用いる指標の選択（血圧、脈拍数） 変化を測る単位（変動率） 数値に基づく評価の位置付けのいずれにおいても臨床的に妥当であると考えられたこと、1 施設のみプロポフォールと筋弛緩薬を用いたため、体動等の生体反応が消失し、副次的評価項目である収縮期血圧及び脈拍数の変動率をより重視した判定となり、この 1 施設では無効例が認められたと考えられることを説明した。

機構は、医師主導治験（5.3.5-1）における初回投与時の無効例 3 例に対し、本剤の追加投与が行なわれなかった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、3 例とも鎮痛効果のガイドラインに従って「無効」と判断されたが、1 例は臨床的に一定の鎮痛効果が得られており、血圧及び脈拍数の推移から特に本剤の追加投与は必要ないと判断されたこと、他の 2 例は、患者の状況及び手術の進行状況を勘案し、特に強い痛み刺激が想定されず、本剤の追加投与による抜管後の呼吸抑制のリスクを考慮し、吸入麻酔薬を追加投与後、静脈麻酔薬による麻酔維持が選択されたことを説明した。

機構は、麻酔時の鎮痛効果は収縮期血圧又は脈拍数（心拍数）の変動率より一律に評価できるものではなく、実際の臨床現場では体動や血圧・脈拍数（心拍数）の変動などの生体反応も加味して判断されていると考えられることから、個々の症例の経過を確認し、申請者の説明を了承した。

（3）本剤の小児における安全性について

1）小児に特有の有害事象（耐薬性及び依存性を含む）が発現する可能性について

機構は、本剤に対する耐薬性及び依存性を含む有害事象に関して、小児特有の事象が発現する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、市販後調査終了後、2006 年 4 月 30 日までに三共株式会社が入手した耐薬性及び依存性に関する副作用のうち、15 歳未満で薬物離脱症候群 3 件及び中毒 1 件が報告されたが、いずれも術後又は人工呼吸管理時の鎮静目的に本剤の高用量（1 件は使用量不明）を長期（3～53 日間）に投与し、3 件はミダゾラム併用例であったこと、PSUR（調査期間：1998 年 5 月～2005 年 4 月）における 15 歳未満の報告例は 2 件（30 ヶ月：150μg 静脈内投与；薬物乱用者・呼吸困難・縮腫、新生児：1 日投与量不明・経静脈＜経胎盤＞；薬物乱用・新生児呼吸抑制・不整脈・呼吸性アルカローシス）であったこと、大量のフェンタニルを長期間投与することにより乳幼児にも依存性や耐性が生じることが知られているが、小児において頻度が上昇する傾向は認められていない旨を説明した。

機構は、国内外の市販後安全性情報で、15 歳未満で筋骨格硬直が多く認められていることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、市販後調査終了後、2006 年 4 月 30 日までに三共株式会社が入手した副作用において、筋骨格硬直は 7 件であり、うち 3 件（3 例）が 15 歳未満の小児で発現しているが、術後の鎮痛・鎮静目的又は硬膜外投与での報告も含まれており、小児における特定の傾向は認められていないこと、PSUR（調査期間：1998 年 5 月～2005 年 4 月）では、15 歳未満で筋緊張亢進 14 件、徐脈 11 件、呼吸困難 11 件であり、そのうち 1 歳未満で筋緊張亢進 12 件、徐脈 11 件、呼吸困難 9

件と多く認められているが、これらは全て新生児を対象とした研究からの報告（Fahnenstich et al, *Crit Care Med*, 28: 836-839, 2000、Muller P et al, *Am J perinatol*, 17: 23-26, 2000 等）であり、成人と比較して小児において特に発現頻度が高いことを示すものではないと考えており、国内外でも同様の傾向であると考えていることを説明した。

2) メトヘモグロビン血症について

機構は、医師主導治験（5.3.5-1）の N 群で酸素飽和度低下が認められた症例と、米国添付文書で注意喚起されている「メトヘモグロビン血症」との関連について、申請者に説明を求めた。

申請者は、受胎後週数 44 週未満の低出生体重児では、フェンタニルの投与に関わらず全身麻酔後は無呼吸発作の頻度が高いこと（堀本洋 編集, *実践小児麻酔*, 真興交易株式会社, 258, 2003）、医師主導治験（5.3.5-1）における N 群 3 例に関しても、酸素飽和度低下及び徐脈等は特別な処置を施すことなく回復しており、メトヘモグロビン血症を示唆する臨床所見は認められず、メトヘモグロビン血症を懸念する医師のコメントがなかったこと等から、メトヘモグロビン血症との関連性は低いと考えられることを説明した。また、文献調査により抽出された早産低出生体重児における急性メトヘモグロビン血症の 2 報 3 例（Bedrick AD et al, *Am J Dis Child*, 138: 889-890, 1984、Bhatt DN et al, *Anesthesiology*, 62: 210-211, 1985）はいずれも可逆性で、1 例は重度のアシドーシスが要因として考えられ、2 例はベンゾカイン誘導体又は局所麻酔薬（ベンゾカイン又はリドカイン）との関連性が示唆されているが、現時点ではフェンタニルとメトヘモグロビン血症との関連性を裏付ける情報は乏しいと考えられることを述べ、本剤投与によりメトヘモグロビン血症が発現する可能性は極めて低いと考える旨を説明した。

機構は上記 1) 及び 2) について、本剤による呼吸抑制の発現については十分注意すべきであるが、特に小児特有の事象は認められておらず、本剤は気道確保、呼吸管理等の蘇生設備が完備された施設で、全身麻酔下で本剤の使用法を熟知した医師の管理下で使用されることが前提であることなどを踏まえると、本剤を全身麻酔、全身麻酔における鎮痛に対して使用した際に、本剤投与時の安全性が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

(4) がん性疼痛に対する用量の変更について

機構は、今回の申請で「激しい疼痛に対する鎮痛」における成人の用法・用量のうち、がん性疼痛に関する用法・用量についても変更されていることから、この変更内容の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、「激しい疼痛に対する鎮痛」に対する現在の用法・用量は、2004 年 2 月の一部変更承認申請が承認された際に定められたものであるが、当該申請は平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号及び医薬審第 104 号（「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」厚生省健康政策局研究開発振興課長通知及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき行っており、新たな臨床試験は実施されておらず、公表文献、ガイドライン等を根拠としていたこと、その後、国内麻酔ガイドラインが 2004 年 5 月に改訂され（*麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン改訂第 2 版*, 社団法人日本麻酔科学会, 2004、5.4.1-9）改訂内容については添付文書の「用法・用量に関連する使用上の

注意」の項で記載し注意喚起していたことを説明した。その上で申請者は、今回小児に関する用法・用量を追加するにあたり、がん性疼痛に関する本剤の用法・用量に関しても情報を収集し検討したところ、現在の国内麻酔ガイドライン（5.4.1-9）に記載されている開始用量については、国内外の文献等と比較しても妥当であり、より安全性に配慮した設定となっていることから、専門医の意見も聴取した上で用法・用量の中で記載した方が適正使用の観点からは好ましいと判断し記載を整備したことを説明した。なお申請者は、現行のガイドラインには、維持量やモルヒネからの切替時の効力比についても記載されているが、維持量については各患者ごとに設定すべきであり、標準的な用量を示す必要性は低いこと、効力比については報告によって大きな幅が存在すると考えられることから、当該情報については、引き続き参考情報として「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で記載することが適切と判断したことを説明した。

機構は、現行の国内ガイドライン（5.4.1-9）における記載内容、開始用量について、国内外の成書、文献等に基づき申請者が検討した内容を確認し、がん性疼痛に対する成人での開始用量を追記して記載を整備することに特に問題はないと判断した。

・機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5-1: IISPedAne001）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の実施医療機関において、監査担当者より自ら治験を実施する者及び実施医療機関の長に監査報告書が提出されておらず、禁止されている前投薬の投与が実施された症例、併用禁止薬が使用された症例が認められたが、特に重大な問題は認められず、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

・総合評価

提出された資料から、小児患者の全身麻酔、全身麻酔における鎮痛に対して本剤を使用した際の有効性及び安全性は示されているものと判断する。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の用法・用量の追加等に関する一部変更承認申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告(2)

平成 19 年 7 月 12 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）製造販売後調査について

機構は、「新生児を対象としたバランス麻酔」及び「大量フェンタニル麻酔」における本剤の使用状況に関し、製造販売後に統一的な方法で十分な情報を収集することが望ましいとの専門委員からの意見も参考とし、製造販売後に当該患者における本剤の有効性及び安全性について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、「新生児におけるバランス麻酔」及び「大量フェンタニル麻酔」で本剤が使用された際の有効性及び安全性を把握するため、レトロスペクティブな方法により調査し、年齢層、対象手術、投与量、併用薬剤等との関連を検討すると説明した。

機構は、以上について了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の全身麻酔、全身麻酔における鎮痛に対する小児用法・用量の追加を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

1. 全身麻酔、全身麻酔における鎮痛
2. 局所麻酔における鎮痛の補助
3. 激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛

[用法・用量]

1. 全身麻酔、全身麻酔における鎮痛

通常成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。

〔バランス麻酔に用いる場合〕

麻酔導入時：フェンタニル注射液として 0.03～0.16 mL/kg（フェンタニルとして 1.5～8 µg/kg）を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

麻酔維持：ブドウ糖液などに希釈して、下記（1）又は（2）により投与する。

（1）間欠投与：フェンタニル注射液として 0.5～1 mL（フェンタニルとして 25～50 µg）ずつ静注する。

（2）持続投与：フェンタニル注射液として 0.01～0.1 mL/kg/h（フェン

タニルとして 0.5～5 $\mu\text{g/kg/h}$) の速さで点滴静注する。

〔大量フェンタニル麻酔に用いる場合〕

麻酔導入時：フェンタニル注射液として 0.4～3 mL/kg (フェンタニルとして 20～150 $\mu\text{g/kg}$) を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

麻酔維持：必要に応じて、ブドウ糖液などに希釈して、フェンタニル注射液として 0.4～0.8 mL/kg/h (フェンタニルとして 20～40 $\mu\text{g/kg/h}$) の速さで点滴静注する。

通常小児には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。

〔バランス麻酔又は大量フェンタニル麻酔に用いる場合〕

麻酔導入時：フェンタニル注射液として 0.02～0.1 mL/kg (フェンタニルとして 1～5 $\mu\text{g/kg}$) を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。大量フェンタニル麻酔に用いる場合は、通常、フェンタニル注射液として 2 mL/kg (フェンタニルとして 100 $\mu\text{g/kg}$) まで投与できる。

麻酔維持：フェンタニル注射液として 0.02～0.1 mL/kg (フェンタニルとして 1～5 $\mu\text{g/kg}$) ずつ間欠的に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

2. 局所麻酔における鎮痛の補助

通常成人には、フェンタニル注射液として 0.02～0.06 mL/kg (フェンタニルとして 1～3 $\mu\text{g/kg}$) を静注する。なお、患者の年齢、全身状態、疼痛の程度に応じて適宜増減する。

3. 激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛

通常成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、症状に応じて適宜増減する。

〔静脈内投与の場合〕

術後疼痛に用いる場合は、フェンタニル注射液として 0.02～0.04 mL/kg (フェンタニルとして 1～2 $\mu\text{g/kg}$) を緩徐に静注後、フェンタニル注射液として 0.02～0.04 mL/kg/h (フェンタニルとして 1～2 $\mu\text{g/kg/h}$) の速さで点滴静注する。

癌性疼痛に対して点滴静注する場合は、フェンタニル注射液として 1 日 2～6 mL (フェンタニルとして 0.1～0.3 mg) から開始し、患者の症状に応じて適宜増量する。

〔硬膜外投与の場合〕

単回投与法：フェンタニル注射液として1回0.5～2 mL（フェンタニルとして1回25～100 μg）を硬膜外腔に注入する。

持続注入法：フェンタニル注射液として0.5～2 mL/h（フェンタニルとして25～100 μg/h）の速さで硬膜外腔に持続注入する。

〔くも膜下投与の場合〕

単回投与法：フェンタニル注射液として1回0.1～0.5 mL（フェンタニルとして1回5～25 μg）をくも膜下腔に注入する。

（下線部今回変更）