

審議結果報告書

平成 28 年 8 月 17 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アルチバ静注用2 mg、同静注用5 mg
[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 27 年 9 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 8 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 7 月 11 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 2 mg、同静注用 5 mg
[一 般 名] レミフェンタニル塩酸塩
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 9 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にレミフェンタニル塩酸塩 2.2 mg 又は 5.5 mg（レミフェンタニルとして 2 mg 又は 5 mg）を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児の全身麻酔の維持における鎮痛に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛

小児：全身麻酔の維持における鎮痛

（下線部今回追加）

[用法及び用量]

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 0.5 µg/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、1.0 µg/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 1.0 µg/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 0.25 µg/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2.0 µg/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0.5～1.0 µg/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。

1歳以上の小児では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。

麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして0.25 µg/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1.3 µg/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1.0 µg/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。

(下線部今回追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 5 月 17 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] アルチバ静注用 2 mg、同静注用 5 mg
[一般名] レミフェンタニル塩酸塩
[申請者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 9 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にレミフェンタニル塩酸塩 2.2 mg 又は 5.5 mg (レミフェンタニルとして 2 mg 又は 5 mg) を含有する用時溶解注射剤

- [申請時の効能又は効果] 成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛
小児：全身麻酔の維持における鎮痛

(下線部今回追加)

- [申請時の用法及び用量] 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 0.5 µg/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、1.0 µg/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 1.0 µg/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 0.25 µg/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 2.0 µg/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 0.5～1.0 µg/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。
小児では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。
麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして 0.25 µg/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 1.3 µg/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 1.0 µg/kg を 2～5 分間隔で 30 秒

以上かけて追加単回静脈内投与することができる。

(下線部今回追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	6
8. 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.....	19
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	19

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ASA	American Society of Anesthesiologists	米国麻酔科学会
AUC	Area under the curve	濃度－時間曲線下面積
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
SpO ₂	Oxygen saturation of peripheral artery	末梢動脈血酸素飽和度
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
Vd	Volume of distribution	分布容積
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤		アルチバ静注用 2 mg、同静注用 5 mg
本薬		レミフェンタニル塩酸塩

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、英国 Glaxo 社（現 GlaxoSmithKline 社）によって合成された選択的 μ オピオイド受容体作動薬である。本薬を含有する静脈内注射剤である本剤は、本邦では、2006 年 10 月に成人を対象に「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」の効能・効果で承認されている。

海外では、2016 年 3 月現在、本剤は欧州、米国等 83 の国又は地域で承認されており、小児の全身麻酔の維持における鎮痛に係る効能・効果では欧州、米国等 20 以上の国又は地域で承認されている。なお、本邦では、フェンタニルクエン酸塩注射剤が成人及び小児の全身麻酔における鎮痛剤として承認されている。

本邦での申請効能・効果に係る開発については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて本剤の「全身麻酔の維持における鎮痛(小児)」の適応は医療上の必要性が高いとされ、2012 年 4 月に申請者に対して開発要請が行われた（平成 24 年 4 月 6 日付け医政研発 0406 第 1 号及び薬食審査発 0406 第 1 号）。当該要請を受け申請者は、2013 年 11 月より臨床試験を開始し、小児の「全身麻酔の維持における鎮痛」に関する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は小児を対象とした新効能及び新用量に係るものであるが、レミフェンタニルは血液中の非特異的エステラーゼによって速やかに加水分解されること、全血中レミフェンタニルの $t_{1/2}$ は年齢群によって異ならず（Anesth Analg 2001; 93: 1393-401）、蓄積性が認められないことから、幼若動物を用いた本薬の非臨床薬物動態試験を実施する必要はないと判断され、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は小児を対象とした新効能及び新用量に係るものであるが、以下の理由から幼若動物を用いた本薬の毒性試験を実施する必要はないと判断され、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

- 欧州、米国等海外の複数の国又は地域において、1999 年以降、本剤の小児に対する使用が承認されていることに加え、本邦においても本剤の小児に対する使用が報告されており（臨床麻酔 2009; 33: 682-4、日小児麻酔会誌 2008; 14: 81-5 等）、十分な使用経験があると考えられること
- 本邦で実施された本剤の成人を対象とした「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」に関する使用成績調査（実施期間: 2007 年 7 月～2009 年 3 月、以下、「成人を対象とした使用成績調査」）で収集された 3342 例のうち、15 歳未満の 57 例において本剤の安全性に大きな

問題は認められていないこと

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

全血中レミフェンタニル濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（定量下限: 0.05 ng/mL）又はガスクロマトグラフィー/質量分析法（定量下限: 0.1 ng/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、オピオイド鎮痛剤の投与を必要とする全身麻酔下での手術を受ける日本人小児患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: ULTIVAANS3001 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、全身麻酔下での手術、処置又は検査を受ける外国人小児患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (CTD 参考 5.3.3.2.1: USA-219P 試験、CTD 参考 5.3.3.2.2: USAA3122 試験) の成績が提出された。なお、本剤の投与量はレミフェンタニルとしての投与量で示されており、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 日本人における成績

オピオイド鎮痛剤の投与を必要とする全身麻酔下での手術を受ける日本人小児患者（薬物動態評価例数 36 例: 1 歳以上 6 歳以下及び 7 歳以上 15 歳以下各 18 例）を対象に、開始投与速度及び最大投与速度をそれぞれ 0.25 及び 1.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ と設定して本剤の持続静脈内投与を行い、投与開始 15 分後から投与終了までの 1 時点で動脈血採血を行った（少なくとも 10 分間以上投与速度が一定で維持されている時点とされた）。採血時点の投与速度別の全血中レミフェンタニルの薬物動態の結果は表 1 のとおりであり、0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 未満及び 0.26 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 超の被験者数が少ないため評価には限界があるものの、投与速度と体重あたりの CL の明らかな関連性は認められなかった (CTD 5.3.5.2.2: ULTIVAANS3001 試験)。

表 1 日本人小児への本剤持続静脈内投与時の投与速度別の全血中レミフェンタニルの薬物動態 (ULTIVAANS3001 試験)

投与速度 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)	評価例数	濃度 (ng/mL)	CL (mL/min/kg)
0.24 未満 ^{a)}	1	5.01	47.86
0.24 以上 0.26 以下	33	4.81 ± 1.71	70.76 ± 76.48
0.26 超 ^{b)}	2	6.65, 15.70	47.70, 72.65

個別値又は平均値 ± 標準偏差

a) 0.2398 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、b) 0.4831 及び 0.7489 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$

6.2.1.2 外国人における成績

全身麻酔下での手術又は処置を受ける外国人小児患者（薬物動態評価例数 13 例: 2 歳以上 6 歳以下 8 例、7 歳以上 12 歳以下 5 例）を対象に、本剤 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与し、全血中レミフェンタニルの薬物動態を検討した。2 歳以上 6 歳以下の患者では 7 歳以上 12 歳以下の患者と比較して体重あたりの CL 及び Vd が大きい傾向が認められたが、 $t_{1/2}$ は同程度であった (CTD 参考 5.3.3.2.1: USA-219P 試験)。

全身麻酔下での手術又は検査を受ける外国人小児患者（薬物動態評価例数 34 例: 生後 2 カ月以

下 8 例、2 カ月超 2 歳未満 6 例、2 歳以上 6 歳以下 7 例、7 歳以上 12 歳以下 6 例、13 歳以上 15 歳以下 4 例、16 歳以上 18 歳以下 3 例) を対象に、本剤 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、年齢 (月齢) 別の全血中レミフェンタニルの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった (CTD 参考 5.3.3.2.2: USAA3122 試験)。

表 2 外国人小児への本剤単回静脈内投与時の年齢 (月齢) 別の全血中レミフェンタニルの薬物動態パラメータ (USAA3122 試験)

年齢 (月齢)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (min)	AUC _{0-∞} (ng·min/mL)	CL (mL/min/kg)	Vd (mL/kg)
生後 2 カ月以下	8	24.22 ± 10.26	5.39 ± 1.83	62.57 ± 22.96	90.50 ± 36.83	457.72 ± 144.76
生後 2 カ月超 2 歳未満	6	25.35 ± 3.66	3.38 ± 1.19	58.11 ± 16.74	92.12 ± 25.81	307.89 ± 89.21
2 歳以上 6 歳以下	7	34.76 ± 8.16	3.58 ± 1.79	75.55 ± 28.05	76.06 ± 22.39	240.11 ± 130.47
7 歳以上 12 歳以下	6	42.48 ± 13.70	5.27 ± 1.37	94.24 ± 34.28	59.66 ± 22.45	248.88 ± 91.39
13 歳以上 15 歳以下	4	34.97 ± 10.17	3.71 ± 1.05	98.34 ± 40.97	57.18 ± 21.11	223.21 ± 30.62
16 歳以上 18 歳以下	3	42.68 ± 12.94	5.73 ± 0.71	107.74 ± 5.09	46.47 ± 2.14	242.46 ± 109.24

平均値 ± 標準偏差

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態に対する年齢の影響について

機構は、本剤の薬物動態に対する年齢の影響について、本剤の薬物動態学的特徴を踏まえ説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、レミフェンタニル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加水分解されること、血液中のレミフェンタニルの加水分解は主に赤血球で行われること並びにレミフェンタニルのタンパク結合は血液中における加水分解速度を低下させる要因であることを説明した。次に申請者は、これらの点について以下のように検討し、特に新生児、乳児等の低年齢の小児では成人と比較してレミフェンタニルの体重あたりの CL 及び Vd が大きくなる可能性があると考えられたことを説明した。

- 新生児は生理的に多血であり、出生時のヘマトクリット値は 60%以上であるが、その後減少し、生後 1 カ月には成人と同程度の 40~45%となる (新生児学入門 第 2 版. 医学書院; 1994, p300)。レミフェンタニルと同様に主に赤血球由来のエステラーゼで加水分解されるアスピリンは、全血中の t_{1/2} とヘマトクリット値が負の相関を示すことから (Clinical Pharmacokinetics 1985; 10: 392-403)、新生児におけるヘマトクリット値の高値はレミフェンタニルの CL を高くする要因となり得る。
- レミフェンタニルの血漿タンパク結合率 (71~72%) を考慮すると (初回承認申請時添付資料へ-7)、新生児及び乳児において血漿タンパク量が成人と比較して少ないことは (N Engl J Med 2003; 349: 1157-67)、非結合型濃度の上昇をもたらすことから、レミフェンタニルの CL を高くする要因となり得る。
- 日本人成人患者を対象とした臨床試験における体重あたりの Vd が 300~400 mL/kg 程度であったことを踏まえると (初回承認申請時添付資料ト-2: 084-02 試験)、レミフェンタニルは主に細胞外液に分布すると考えられる。ヒトの体重に対する体液の割合は新生児の 80%程度から徐々に減少し、1 歳の時点で成人と同様の 60%程度となり (新生児学入門 第 2 版. 医学書院; 1994. p183、Exercise Physiology Fourth Edition. Williams & Wilkins; 1996. p53-9)、また細胞外液の割合は同様に 40%程度から徐々に減少し 1 歳の時点で 20%程度となる (新生児学入門 第 2 版. 医学書院; 1994. p183)。すなわち、体重あたりの体液量及び細胞外液の

割合の違いが、新生児、乳児等の低年齢の小児においてレミフェンタニルの Vd を大きくする要因となり得る。

その上で申請者は、ULTIVAANS3001 試験における全血中レミフェンタニルの体重あたりの CL は 1 歳以上 6 歳以下の被験者及び 7 歳以上 15 歳以下の被験者でそれぞれ 91.05 ± 99.79 及び 48.03 ± 11.44 mL/min/kg (中央値: 57.51 及び 46.11 mL/min/kg) であり、個々の被験者の分布も踏まえると年齢と体重あたりの CL の明確な関係までは示されていないと考えるものの、1 歳以上 6 歳以下の患者で 7 歳以上 15 歳以下の患者と比較してやや高い傾向が認められたことを説明した。また申請者は、USAA3122 試験では、体重あたりの CL は年齢の上昇に伴い低くなる傾向が認められたこと、体重あたりの Vd は特に生後 2 カ月以下の被験者で大きい傾向が認められたが、それより高い年齢層では明らかな変動は認められなかったこと、 $t_{1/2}$ と年齢との関連性は認められなかったこと (表 2) を説明した。

以上より申請者は、本剤静脈内投与時の全血中レミフェンタニルの体重あたりの CL は低年齢ほど高い傾向があること、特に生後早期の小児では体重あたりの Vd が大きいことも要因となり、曝露量がより低くなる可能性があると考えられることを説明した。一方で申請者は、 $t_{1/2}$ への年齢の影響は認められないことから、本剤静脈内投与において、小児と成人で同様の調節方法により投与可能と考えることを説明した。

機構は、レミフェンタニルの薬物動態学的特徴、及び臨床試験において全血中レミフェンタニルの $t_{1/2}$ への年齢の影響が認められていないことを踏まえると、基本的には小児においても成人と同様の用法・用量により本剤を投与することは可能と考える。しかしながら機構は、全血中レミフェンタニルの体重あたりの CL への年齢の影響が認められていることから、小児における用法・用量及び特に低年齢の患者での用量調節の必要性については、臨床試験における安全性を踏まえて判断する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、オピオイド鎮痛剤の投与を必要とする全身麻酔下での手術を受ける日本人小児患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: ULTIVAANS3001 試験) の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、海外第Ⅲ相試験 3 試験 (CTD 参考 5.3.5.1.2: USAA3105 試験、CTD 参考 5.3.5.1.3: USAB3107 試験、CTD 参考 5.3.5.1.4: USAA2019 試験)¹⁾及び海外第Ⅳ相試験 (CTD 参考 5.3.5.1.5: USAA3119 試験)²⁾の成績が提出され、安全性の参考資料として、海外第Ⅰ相試験 2 試験 (CTD 参考 5.3.3.2.1: USA-219P 試験、CTD 参考 5.3.3.2.2: USAA3122 試験) の成績が提出された。なお、本剤の投与量はレミフェンタニルとしての投与量で示されている。

1) USAA3105 試験: 全身麻酔下での手術を受ける 2~12 歳の小児患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較 (本剤+ハロタン群、本剤+セボフルラン群、フェンタニル+ハロタン群、フェンタニル+セボフルラン群) 試験。扁桃切除術を受ける患者が対象とされた。

USAB3107 試験: 全身麻酔下での手術を受ける 1~12 歳の小児患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験 (本剤群、プビパカイン群)。腹腔内、泌尿器又は整形外科の手術を受ける患者が対象とされた。

USAA2019 試験: 全身麻酔下での手術を受ける 2~12 歳の小児患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験 (本剤群、alfentanil 群、イソフルラン群、プロポフォール群)。斜視手術を受ける患者が対象とされた。

2) 全身麻酔下での手術を受ける生後 8 週以内の新生児及び乳児患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験 (本剤群、ハロタン群)。幽門狭窄の手術を受ける患者が対象とされた。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: ULTIVAANS3001 試験<2013年11月~2014年11月>)

オピオイド鎮痛剤の投与を必要とする全身麻酔下での手術を受ける ASA 分類³⁾がクラス I 又は II の 1 歳以上 15 歳以下の小児患者⁴⁾ (目標症例数 80 例: 1 歳以上 6 歳以下及び 7 歳以上 15 歳以下各 25 例以上) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については、6.2.1.1 参照)。

用法・用量は、気管挿管終了後⁵⁾、本剤の持続静脈内投与を 0.25 µg/kg/分の投与速度で開始し、皮膚切開を開始する時点までに 15 分以上持続静脈内投与を継続すると設定された⁶⁾。皮膚切開後は、全身麻酔剤の投与終了時まで本剤の持続静脈内投与を継続すると設定され、投与速度の 25 ~100%の範囲での加速及び 25~50%の範囲での減速が可能と設定されたが、投与速度は 1.3 µg/kg/分を超えないことと設定された。また、浅麻酔時には、本剤 1.0 µg/kg を 30 秒以上かけて 2~5 分間隔で追加単回静脈内投与することが可能と設定された。

治験薬の投与を受けた 80 例 (1 歳以上 6 歳以下及び 7 歳以上 15 歳以下各 40 例) 全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は認められなかった。

安全性解析対象集団における本剤の投与時間及び総投与量 (平均値±標準偏差 (最小値, 最大値)) はそれぞれ 168±136 (34, 579) 分及び 57.73±67.09 (8.76, 312.26) µg/kg であった。本剤の追加単回静脈内投与を受けた被験者は 2 例認められ、当該 2 例の追加単回静脈内投与による投与量の合計はそれぞれ 2.0 及び 10.0 µg/kg であった。

主要評価項目である FAS における皮膚切開の刺激に反応した被験者⁷⁾の割合とその 95%信頼区間は、11.3 [5.3, 20.3] % (9/80 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む、以下同様) ⁸⁾は 81.3% (65/80 例) で認められた。死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は 30.0% (24/80 例) で認められた。主な事象

3) ASA による術前状態分類。クラスの定義は以下のとおり。

- クラス I: 一般に良好。合併症なし。
- クラス II: 軽度の全身疾患を有する。
- クラス III: 高度の全身疾患を有する。
- クラス IV: 生命を脅かす全身疾患を有する。
- クラス V: 瀕死であり手術なしでは助かる可能性は少ない。
- クラス VI: 脳死状態。

4) 手術時間 (皮膚切開から縫合終了までの時間) が 30 分以上と見込まれる頭頸部、胸部 (心臓を除く)、腹腔内、眼、耳鼻咽喉、泌尿器、整形又は形成外科の手術を受ける患者が対象とされた。

5) 医師の判断により気管挿管時に全身麻酔剤による鎮静及びリドカインによる鎮痛では不十分と考えられた場合 (実際に不十分であることの確認は必須とはされなかった) には、気管挿管前から本剤を投与することができると設定された。92.5% (74/80 例) の被験者で気管挿管前から本剤の投与が行われた。なお、本剤以外のオピオイド鎮痛剤及びケタミン塩酸塩の使用は、全身麻酔開始予定時刻の 12 時間前以降及び全身麻酔終了予定時刻の 15 分前までは禁止された。

6) 皮膚切開までに臨床的に問題のある血圧低下や心拍数低下等が観察され、必要と判断された場合には 0.25 µg/kg/分からの減速が可能とされたが、可能であれば皮膚切開の数分前には 0.25 µg/kg/分に戻すこととされた。

7) 皮膚切開後の 5 分間に、以下の基準に従って外科刺激に対する反応 (ストレス反応) が評価され、1 つ以上の反応が観察された場合に「反応あり」と判定された。

血行動態反応	心拍数増加: ベースライン値 ^{a)} と比較して 20%以上の増加が 1 分以上持続 収縮期血圧上昇: ベースライン値 ^{a)} と比較して 20%以上の上昇が 1 分以上持続
身体反応	体動、嚔下、開眼 ^{b)} 又はしかめ面
自律神経性反応	発汗、流涙又は散瞳 ^{b)}

a) 気管挿管後に血行動態が安定し、かつ皮膚切開開始予定時刻の 1~5 分前に測定された値

b) 眼帯をしている場合には、本評価は行わないこととされた。

8) MedDRA/J ver. 17.1

は心拍数減少（21/80 例、26.3%）、収縮期血圧低下（3/80 例、3.8%）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に重要な変動⁹⁾として心拍数増加（23/80 例、28.8%）、心拍数減少（22/80 例、27.5%）、収縮期血圧上昇（23/80 例、28.8%）、収縮期血圧低下（8/80 例、10.0%）が認められた。心電図検査について、臨床上問題となる所見は認められなかった。呼吸パラメータ（呼吸数、SpO₂、呼気終末二酸化炭素分圧）について、抜管から約3分後に SpO₂ が 78%まで低下し、酸素飽和度低下と判断された被験者が1例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より申請者は、全身麻酔下での手術を受ける1歳以上15歳以下の小児患者に対する本剤の有効性及び安全性に大きな問題は認められないと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 小児における有効性評価について

機構は、国内第Ⅲ相試験（ULTIVAANS3001 試験）の試験デザイン及び対象年齢の設定の経緯を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦で本剤の小児患者に対する開発を計画するにあたり、既に海外では類薬を対照とした第Ⅲ相試験（USAA3105 試験、USAB3107 試験、USAA2019 試験）により小児患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていたこと、小児患者に対する用法・用量は国内外で大きく異ならないと考えたこと（7.R.4 参照）から、海外第Ⅲ相試験成績との比較考察により日本人小児患者における有効性及び安全性を確認できると考えたことを説明した。その上で申請者は、一般に小児を対象とした臨床試験では患者の組入れに一定の困難を伴うと考えられること、上述のように海外試験成績が得られている状況では日本人小児患者の本剤投与例を可能な限り多く集積することが重要と考えたことから、国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施することが適切と考えたことを説明した。また申請者は、USAA3119 試験は出生直後から生後2カ月までの患者を対象として実施されたが、それ以外の海外第Ⅲ相試験（USAA3105 試験、USAB3107 試験、USAA2019 試験）の対象年齢の下限は1歳又は2歳と設定されており、1歳未満の患者における本剤の有効性及び安全性に関するデータは極めて限られていたため、1歳未満の患者に対しても同様に本剤を安全に投与できるか判断することは困難であったことから、ULTIVAANS3001 試験は1歳以上の患者を対象として計画したことを説明した。

機構は、ULTIVAANS3001 試験における主要評価項目の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ULTIVAANS3001 試験は気管挿管後に治験薬の投与を開始すると設定したことを説明した上で、手術中の皮膚又は組織切開による疼痛は血行動態の著しい変動及び身体的又は自律神経性反応をもたらす得る有害な外科的刺激であることから、血行動態反応、身体反応及び自律

9) 臨床的に重要な変動の判定基準は以下のとおり。

心拍数	増加	ベースライン値 ^{a)} と比較して20%以上の増加が1分間以上持続
	減少	ベースライン値 ^{a)} と比較して20%以上の減少が1分間以上持続、又は80回/分未満（1歳以上7歳以下）若しくは60回/分未満（8歳以上15歳以下）が1分間以上持続
収縮期血圧	上昇	ベースライン値 ^{a)} と比較して20%以上の上昇が1分間以上持続
	低下	ベースライン値 ^{a)} と比較して20%以上の低下が1分間以上持続

a) 気管挿管後に血行動態が安定し、かつ皮膚切開開始予定時刻の1～5分前に測定された値

神経性反応の有無に基づく「皮膚切開の刺激に対する反応」が本剤の鎮痛効果を評価する重要な指標であると考え主要評価項目に設定したことを説明した。なお申請者は、血行動態反応の基準は、外国人小児患者を対象とした USAA3105 試験及び USAB3107 試験で設定された基準を参考に、臨床的な意義を考慮して設定したことを説明した。

その上で申請者は、ULTIVAANS3001 試験と同様に皮膚切開の刺激に対する反応が評価された小児又は成人患者対象の国内外臨床試験（USAB3107 試験、GG084-JPN-03 試験（初回承認申請時添付資料ト-3）、GG084-JPN-04 試験（同ト-4）、GG084-JPN-05 試験（同ト-5）¹⁰⁾における皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合は表 3 のとおりであり、試験間で本剤及び併用麻酔剤の用法・用量並びに皮膚切開による刺激に対する反応の定義¹¹⁾等が異なるため厳密な比較は困難であるものの、ULTIVAANS3001 試験と他の試験との間に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 3 小児又は成人対象の国内外臨床試験における皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合（有効性解析対象集団）

			投与群	評価例数	反応した例数	反応した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]
小児	国内	ULTIVAANS3001 試験	本剤群	80	9	11.3 [5.3, 20.3]
	海外	USAB3107 試験	本剤群	185	27	15 [10, 21]
			ブピバカイン群	86	19	22 [14, 32]
成人	国内	GG084-JPN-03 試験	本剤低用量群	84	17	20.2 [12.3, 30.4]
			本剤高用量群	83	12	14.5 [7.7, 23.9]
		GG084-JPN-04 試験	本剤群	80	1	1.3 [0.0, 6.8]
		GG084-JPN-05 試験	本剤群	15	3	20.0 [4.3, 48.1]

以上より申請者は、1 歳以上の日本人小児患者においても、成人及び外国人小児患者と同様に、全身麻酔の維持における鎮痛について有効性が期待できると考えることを説明した。

機構は、本剤は既に成人患者及び外国人小児患者を対象とした比較試験により全身麻酔の維持における鎮痛について有効性が評価され、既に海外では小児に対する一定の臨床使用実績が蓄積されていることを踏まえると、ULTIVAANS3001 試験の計画時点で日本人小児患者においても一定の有効性が得られる可能性が高いと推察し、ULTIVAANS3001 試験を非盲検非対照試験として実施したことは理解できると考える。その上で機構は、ULTIVAANS3001 試験と小児患者を対象とした海外臨床試験成績及び成人患者を対象とした国内臨床試験成績との比較検討結果に基づき、全身麻酔下での手術を受ける 1 歳以上の日本人小児患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

10) GG084-JPN-03 試験: プロポフォルを使用した全身麻酔下での手術を受ける成人患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較（本剤高用量群及び低用量群）試験。胸部（心血管系を除く）、腹腔内、関節又は背部の手術を受ける患者が対象とされた。

GG084-JPN-04 試験: セボフルランを使用した全身麻酔下での手術を受ける成人患者を対象とした非盲検非対照試験。胸部、腹腔内、関節又は背部の手術を受ける患者が対象とされた。

GG084-JPN-05 試験: プロポフォルを使用した全身麻酔下での手術を受ける ASA 分類Ⅲの成人患者を対象とした非盲検非対照試験。当該試験では、手術部位に関する選択・除外基準は設定されず、胸部、腹腔内、関節、背部、頸部の手術を受ける患者が組み入れられた。

11) USAB3107 試験では、ULTIVAANS3001 試験と同様の基準で評価された。成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（GG084-JPN-03 試験、GG084-JPN-04 試験、GG084-JPN-05 試験）では、皮膚切開後の 5 分間に以下の基準に従って外科刺激に対する反応（ストレス反応）が評価され、1 つ以上の反応が観察された場合に「反応あり」と判定された。

血行動態反応	心拍数: 90 回/分超が 1 分以上持続 収縮期血圧: ベースライン値 ^{a)} と比較して 15 mmHg 超の上昇が 1 分以上持続
身体反応	体動、咳嗽、顔をしかめる又は開眼
自律神経性反応	流涙又は発汗

a) 手術前日、手術当日及び本剤投与直前に測定し、最も低値となった 2 つの値の平均値

7.R.1.2 本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ULTIVAANS3001 試験における皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合とその 95% 信頼区間は、1 歳以上 6 歳以下及び 7 歳以上 15 歳以下でそれぞれ 12.5 [4.2, 26.8] % (5/40 例) 及び 10.0 [2.8, 23.7] % (4/40 例) であり、両年齢層で同様であったことを説明した。次に申請者は、年齢以外の主な背景因子別の部分集団解析結果を提示した上で (表 4)、以下のように説明した。

- 併用麻酔剤について、プロポフォールが併用された集団は少数ではあるが、セボフルランが併用された集団と比較して皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合が高い傾向が認められた。日本人成人患者を対象とした臨床試験における皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合は、セボフルランが併用された集団 (GG084-JPN-04 試験) で 1.3% (1/80 例)、プロポフォールが併用された集団 (GG084-JPN-03 試験の本剤低用量群及び高用量群の併合) で 17.4% (29/167 例) であった。一方、本剤の成人を対象とした使用成績調査では成人の併用麻酔剤別の皮膚切開時の有効率¹²⁾ (89.53~92.09%) に大きな違いはなかった。以上より、本剤の投与開始時期、併用麻酔剤の用量等が異なるために厳密な比較は困難であるものの、1 歳以上の小児患者において成人患者と傾向が大きく異なる可能性は示唆されておらず、併用麻酔剤が本剤の有効性に与える影響が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。
- 手術部位について、腹腔内又は背部であった集団では他の集団と比較して皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合が高い傾向が認められたが、各部分集団の評価例数が少数であるため詳細な検討は困難であった。また、日本人成人患者を対象とした臨床試験 (GG084-JPN-03 試験、GG084-JPN-04 試験、GG084-JPN-05 試験) では、試験間及び同一試験内の用量群間で手術部位の違いによる一貫した傾向は認められておらず、被験者数が少なかった GG084-JPN-05 試験の頭頸部 (2/3 例で反応ありと判定) を除けば皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合は 0~29.4% の範囲にあり、ULTIVAANS3001 試験の結果はその範囲内に含まれていた。本剤は、既に承認されている成人及び外国人小児での使用において、適用できない手術等の制限はなく、様々な手術において適切な鎮痛が得られるよう手術の侵襲の程度や患者の全身状態に応じて投与速度を調節して用いられていることから、小児患者においても手術部位が本剤の有効性に及ぼす影響が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

12) ①血行動態反応 (心拍数及び血圧)、②身体反応 (体動、咳嗽、顔をしかめる、開眼)、③自律神経性反応 (流涙、発汗) に基づき皮膚切開時の反応が評価され、いずれの反応も認められなかった場合に「有効例」、1 つ以上の反応が観察された場合に「無効例」と判定された。有効率 = [有効例数/評価例数] × 100 と定義された。

表 4 主な背景因子別の皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合 (ULTIVAANS3001 試験、FAS)

背景因子		評価例数	反応した例数	反応した被験者の割合 (%) [95%信頼区間]
性別	男性	42	4	9.5 [2.7, 22.6]
	女性	38	5	13.2 [4.4, 28.1]
併用麻酔剤	セボフルラン	60	5	8.3 [2.8, 18.4]
	プロポフォール	18	3	16.7 [3.6, 41.4]
	セボフルラン及びプロポフォール	2	1	50.0 [1.3, 98.7]
手術部位	頭頸部	24	1	4.2 [0.1, 21.1]
	胸部	4	0	0 [0.0, 60.2]
	腹腔内	15	4	26.7 [7.8, 55.1]
	手足及び関節	15	0	0 [0.0, 21.8]
	背部	9	2	22.2 [2.8, 60.0]
	泌尿器	13	2	15.4 [1.9, 45.4]

機構は、提示された臨床試験成績及び使用成績調査結果に基づけば、併用麻酔剤及び手術部位の差異が本剤の有効性に対して臨床上問題となるような影響を及ぼす可能性は低いと考える。ただし機構は、臨床試験において検討した背景因子及び被験者数は限られていることを踏まえ、背景因子が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 年齢による安全性への影響について

機構は、薬物動態に関する検討において、小児患者では年齢の低下に伴い Vd 及び CL が大きくなる傾向が認められたことを踏まえ (6.R.1 参照)、本剤の安全性が年齢層によって異な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、ULTIVAANS3001 試験及び成人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (GG084-JPN-03 試験、GG084-JPN-04 試験) における主な有害事象の発現状況を提示し (表 5)、成人及び小児の年齢層別の安全性について、以下のように説明した。

- 小児患者では 1 歳以上 6 歳以下と 7 歳以上 15 歳以下で有害事象の発現割合及び発現した事象の種類に大きな違いは認められなかった。
- 小児患者と成人患者では、一部の有害事象の発現割合が異なる傾向が認められたが、差異が認められた事象については以下のように考える。
 - 心拍数減少、心拍数増加、収縮期血圧上昇の発現状況の差異は、以下(1)及び(2)に示すように、有害事象の報告及び集計の方法が試験により異なっていたことが影響していると考ええる。
 - (1) ULTIVAANS3001 試験では、心拍数及び収縮期血圧の変動を臨床的に重要と判断し有害事象として報告するための基準⁹⁾が設定されていたが、成人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では同様の基準は設定されていなかった。
 - (2) 成人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、心拍数の減少、心拍数の増加、収縮期血圧の上昇はそれぞれ徐脈、頻脈及び血圧上昇として集計された。
 - 眼瞼浮腫、顔面腫脹が小児患者で多く認められたことについて、顔面腫脹が認められた 7 例はいずれも眼瞼浮腫が認められた 8 例に含まれており、すべて同一の施設で三角頭蓋に対する手術を受けた被験者であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定さ

れており、手術手技に起因すると考えられる。

- ▶ ヘモグロビン減少等の臨床検査に関する事象は成人患者でのみ認められたが、ULTIVAANS3001 試験では臨床検査を必須としていなかったことが影響していると考えられる。なお、体温上昇については、類似の事象と考えられる発熱は小児患者でも 21.3% (17/80 例) で報告された。
- ▶ 悪寒等の自覚症状に関する事象については、小児は自覚症状を言葉で報告することが比較的難しいことが影響していると考えられる。

表 5 主な有害事象の発現状況 (国内第Ⅲ相試験、安全性解析対象集団)

	小児 (ULTIVAANS3001 試験)			成人 ^{a)}
	全体	1 歳以上 6 歳以下	7 歳以上 15 歳以下	
評価例数	80	40	40	247
すべての有害事象	65 (81.3)	30 (75.0)	35 (87.5)	242 (98.0)
重篤な有害事象	0	0	0	9 (3.6)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
高度の有害事象	0	0	0	8 (3.2)
創合併症	41 (51.3)	13 (32.5)	28 (70.0)	124 (50.2)
心拍数減少	32 (40.0)	13 (32.5)	19 (47.5)	3 (1.2)
心拍数増加	28 (35.0)	11 (27.5)	17 (42.5)	1 (0.4)
発熱	17 (21.3)	9 (22.5)	8 (20.0)	94 (38.1)
収縮期血圧上昇	15 (18.8)	5 (12.5)	10 (25.0)	0
嘔吐	13 (16.3)	6 (15.0)	7 (17.5)	55 (22.3)
悪心	12 (15.0)	4 (10.0)	8 (20.0)	81 (32.8)
血圧上昇	9 (11.3)	6 (15.0)	3 (7.5)	113 (45.7)
眼瞼浮腫	8 (10.0)	7 (17.5)	1 (2.5)	0
顔面腫脹	7 (8.8)	6 (15.0)	1 (2.5)	0
激越	5 (6.3)	4 (10.0)	1 (2.5)	0
乏尿	5 (6.3)	5 (12.5)	0	3 (1.2)
血圧低下	4 (5.0)	2 (5.0)	2 (5.0)	119 (48.2)
収縮期血圧低下	4 (5.0)	1 (2.5)	3 (7.5)	0
口腔咽頭痛	2 (2.5)	0	2 (5.0)	15 (6.1)
悪寒	1 (1.3)	1 (2.5)	0	94 (38.1)
感覚鈍麻	1 (1.3)	0	1 (2.5)	38 (15.4)
紅斑	1 (1.3)	0	1 (2.5)	23 (9.3)
徐脈	0	0	0	55 (22.3)
疼痛	0	0	0	38 (15.4)
背部痛	0	0	0	27 (10.9)
末梢冷感	0	0	0	26 (10.5)
ヘモグロビン減少	0	0	0	24 (9.7)
ヘマトクリット減少	0	0	0	22 (8.9)
赤血球数減少	0	0	0	22 (8.9)
総蛋白減少	0	0	0	19 (7.7)
頻脈	0	0	0	19 (7.7)
頭痛	0	0	0	16 (6.5)
冷感	0	0	0	14 (5.7)
体温上昇	0	0	0	13 (5.3)
白血球数増加	0	0	0	13 (5.3)

MedDRA/J ver. 17.1

発現例数 (発現割合 (%))

a) GG084-JPN-03 試験及び GG084-JPN-04 試験の併合データ

また申請者は、本剤の成人を対象とした使用成績調査に登録された患者 3332 例 (安全性解析対象例数として) に、調査実施時点では承認の範囲外ではあるものの小児患者 (使用成績調査における定義は 15 歳未満) が 57 例含まれていたことを説明した。申請者は、小児患者で認められた有害事象 (低血圧、悪寒、出血、気管支痙攣各 1 例) に成人患者と比較して特段の傾向の違いは認められず、このうち気管支痙攣は重篤と報告されたが、本剤の投与中止により回復したことを説明した。さらに申請者は、自発報告等を含む国内外の製造販売後安全性情報 (集計期間: 国内

2006年10月20日～2015年12月15日、海外1996年5月17日～2015年12月21日、以下同様)における呼吸抑制等の事象の発現について、以下のように説明した。

- 国内製造販売後安全性情報において、小児では成人と比較して呼吸抑制、換気困難に関する事象の発現割合が高い傾向が認められたが、呼吸抑制が認められた小児の症例の中には麻酔導入時の使用、自発呼吸下での投与等の小児に対し推奨されない方法で本剤が投与された症例が含まれていた。また、小児で換気困難が認められた症例の中には気道過敏症が亢進する要因となる喘息の既往を有する症例が含まれていた。
- 海外製造販売後安全性情報の集積結果では、小児において呼吸抑制等の発現が高くなる傾向は認められていない。

以上を踏まえ申請者は、成人と比較し、小児において呼吸抑制等の発現が高くなる傾向は明らかではないが、これらの有害事象については添付文書において適切に注意喚起する予定であることを説明した。

7.R.2.2 ASA 分類クラスⅢ及びⅣの患者における安全性について

機構は、小児患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験はASA分類³⁾クラスⅠ又はⅡの患者のみを対象として実施されていることから、ASA分類クラスⅢ及びⅣの小児患者における本剤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、海外第Ⅰ相試験 (USA-219P 試験、USAA3122 試験) の被験者にはASA分類クラスⅢ以上の被験者が含まれており (USA-219P 試験: クラスⅢ 7/23 例、USAA3122 試験: クラスⅢ 14/42 例、クラスⅣ 1/42 例)、いずれも症例数が少なく比較は困難であるが、ASA分類クラスⅠ及びⅡの被験者との間で発現した有害事象及びその頻度、重症度等に特段の傾向の違いは認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤の成人を対象とした全身麻酔の導入及び維持における鎮痛に関する使用成績調査に登録された15歳未満の患者57例のうち、ASA分類クラスが明らかであったのは51例であり、そのうちクラスⅣはおらず、クラスⅢの2例で有害事象は認められなかったこと、国内自発報告でASA分類クラスⅢ又はⅣの15歳以上の患者における有害事象として報告されているのはクラスⅢの1例2件¹³⁾のみであること、海外製造販売後安全性情報において、小児に関する報告でASA分類クラスの情報を伴っていたものはなかったことを説明した。以上より申請者は、ASA分類クラスⅢ及びⅣの小児患者における安全性に関する情報は限られているものの、成人患者ではASA分類クラスⅢ及びⅣの患者を慎重投与に設定しており、これまでに当該患者における安全性が臨床上大きな問題とはなっていないことから、小児患者についても同様の注意喚起の下で本剤を安全に使用することは可能と考えることを説明した。

機構は、1歳以上の小児における本剤の安全性について、提示されたデータから成人と比較して特異的な有害事象の発現は認められていないこと、また薬物動態に関する検討において、小児患者では年齢の低下に伴い体重あたりのCL及びVdが大きくなる傾向が認められたが(6.R.1参照)、1歳以上6歳以下と7歳以上15歳以下で安全性が異なる傾向は認められなかったことから、1歳以上の小児において臨床上特に大きな問題が生じる可能性は低いと考える。したがって、現時点

13) 非挿管自発呼吸下における小児の喉頭微細手術の管理について検討された文献 (麻酔 2015; 64: 524-9) から、承認の範囲外の投与として集計された、製品使用の問題、不適切な年齢の患者への薬剤投与 各1件

で添付文書において小児患者に特有の注意喚起を行う必要はないと考える。なお機構は、国内臨床試験で検討された症例数は限られていること、国内外第Ⅲ相試験の対象は ASA 分類クラス I 及びⅡの小児患者に限られており、特に ASA 分類クラスⅣの小児における安全性については製造販売後安全性情報を含めても情報がほとんどないことから、ASA 分類クラス等の背景因子が及ぼす影響についての検討も含め、1 歳以上の小児患者における本剤の安全性について製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

機構は、本剤は成人では「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」の効能・効果で承認されている一方、小児においては「全身麻酔の維持における鎮痛」の効能・効果のみについて開発することとした経緯、及び小児の効能・効果をそのように設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (USAA3105 試験、USAB3107 試験、USAA2019 試験) では、小児で覚醒時に複数の静脈ラインを確保することは困難と判断したため、全身麻酔導入後に、本剤専用の静脈ラインを確保して本剤の投与を開始すると規定し、全身麻酔の導入時の本剤の有効性及び安全性は検討していないこと、したがって、海外における小児を対象とした効能・効果は「全身麻酔の維持における鎮痛」に限定されたことを説明した。次に申請者は、本邦で小児を対象とした本剤の開発を行うにあたり、小児の「全身麻酔の導入」に係る有効性及び安全性に関する情報は海外においても得られていなかったこと、小児では覚醒時に静脈ラインを確保することが困難であるため医療現場では吸入麻酔剤単独又は吸入麻酔剤と亜酸化窒素との併用による緩徐導入が多く行われていることを踏まえ (臨床小児麻酔ハンドブック 改訂第 3 版. 診断と治療社; 2013. p36-41、小児麻酔ポケットマニュアル. 羊土社; 2012. p42-8 等)、ULTIVAANS3001 試験においては「全身麻酔の維持」における鎮痛に関する本剤の有効性及び安全性のみを検討する計画としたことを説明した。その上で申請者は、ULTIVAANS3001 試験で気管挿管前から本剤が投与された患者は 74/80 例存在したが、試験実施上やむを得ない場合の対応であり⁵⁾、麻酔導入時の有効性評価も行われていないことを踏まえると、当該試験成績に基づき「全身麻酔の導入」における鎮痛に係る有効性及び安全性を説明することは困難と考えることを説明した。以上より申請者は、小児における効能・効果は「全身麻酔の維持における鎮痛」とすることが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、現時点で本邦において小児の全身麻酔の維持における鎮痛の効能・効果が承認されている薬剤はフェンタニルクエン酸塩注射剤のみであることを説明した。その上で、本薬は鎮痛作用の発現及び消失が速やかな超短時間作用型のオピオイドを開発する目的で合成された薬剤であり、非特異的エステラーゼにより速やかに代謝されるため全身麻酔の維持時の調節性に優れること、本剤は国内外の教科書、ガイドライン等で小児の全身麻酔下での手術において有用であるとされていることを説明した (小児麻酔マニュアル 改訂第 6 版. 克誠堂出版; 2012. p54-5、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. 公益社団法人日本麻酔科学会; 2015. p449-50 等)。その上で申請者は、日本人小児患者を対象に実施した臨床試験において全身麻酔の維持における鎮痛について有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は本邦の医療現場に提供する意義があることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、提出された臨床試験成績に基づけば、本剤の小児における効能・効果は「全身麻酔の維持における鎮痛」と設定することが適切と考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。また、現時点で本邦において当該効能・効果で小児に投与可能な薬剤はフェンタニルクエン酸注射剤のみであることから、本剤は全身麻酔の維持における鎮痛を目的とする小児に投与可能な薬剤として、新たな選択肢を提供するものとする。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 持続投与速度について

機構は、ULTIVAANS3001 試験における持続投与速度の設定根拠について説明した上で、申請時用法・用量における持続投与速度の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、成人の用法・用量に国内外で大きな差異はなく、日本人小児においても外国人小児と同様の用法・用量で本剤を使用可能と考えたこと、海外の最大投与速度は外国人小児患者を対象とした USAA3105 試験及び USAB3107 試験¹⁴⁾で認められた最大値 (1.27 µg/kg/分) を満たすよう設定されており、この範囲で小児患者において十分な鎮痛効果が得られると考えたことから、ULTIVAANS3001 試験では、海外の用法・用量に準じて開始投与速度及び最大投与速度をそれぞれ 0.25 及び 1.3 µg/kg/分と設定したことを説明した。さらに申請者は、ULTIVAANS3001 試験における投与速度の調節のうち加速について、米国の小児における用法・用量では 2～5 分間隔で 25～50%の範囲と設定されているものの、全血中レミフェンタニルの $t_{1/2}$ に年齢の影響が認められないことから、国内外の成人における用法・用量と同様に 2～5 分間隔で 25～100%の範囲で可能と設定したこと、また、減速については国内外の成人及び米国の小児における用法・用量¹⁵⁾と同様に 2～5 分間隔で 25～50%の範囲で可能と設定したことを説明した。

その上で申請者は、ULTIVAANS3001 試験の安全性解析対象集団における結果について、以下のよう説明した。

- 開始投与速度に関連して、投与終了まで一度も投与速度が変更されなかった被験者は 42.5% (34/80 例) であった。また、皮膚切開の時点よりも前に減速された被験者はいなかったこと、皮膚切開時の投与速度は、血圧/心拍数増加の予防又は麻酔不十分により 0.40 又は 0.51 µg/kg/分に加速されていた 2 例 (いずれも皮膚切開の刺激による反応なし) 以外は開始投与速度と同じであったことから、開始投与速度を 0.25 µg/kg/分と設定することに大きな問題はないものとする。
- 被験者ごとの最大投与速度の分布は表 6 のとおりであり、多くの被験者が 0.24 µg/kg/分以上 0.49 µg/kg/分未満に分布し、最大値は 1.21 µg/kg/分であった。最大投与速度の分布の傾向は、開始投与速度を 0.25 µg/kg/分と設定して実施された海外第Ⅲ相試験 (USAA3105 試験、USAB3107 試験: 0.24 µg/kg/分以上 0.49 µg/kg/分未満の被験者の割合は 91.3～92.4%) と大きく異ならなかった。
- ULTIVAANS3001 試験における最大投与速度別の有害事象の発現割合は、0.74 µg/kg 分未満及び 0.74 µg/kg/分以上でそれぞれ 79.5% (58/73 例) 及び 100% (7/7 例) であり、発現した

14) USAA2019 試験では ULTIVAANS3001 試験で気管挿管後の併用が禁止されていた亜酸化窒素のみで麻酔維持が行われ、本邦で想定される使用実態とは乖離があるため、用法・用量の検討対象から除外された。

15) 欧州の小児における用法・用量では加速及び減速に関する規定がない。

事象やその重症度にて特段の傾向の差異は認められなかった。また、上述の海外第Ⅲ相試験（USAA3105 試験、USAB3107 試験）においても、0.74 µg/kg/分以上での投与を受けた被験者は少数であったが（USAA3105 試験: 4/119 例、USAB3107 試験: 3/185 例）、当該被験者で安全性上の特段の懸念は示唆されていない。さらに、ULTIVAANS3001 試験よりも高い用法・用量¹⁶⁾を設定して実施された USAA2019 試験では、62 例全例の最大投与速度が 0.74 µg/kg/分以上であり、そのうち 0.99 µg/kg/分以上が 54 例、1.30 µg/kg/分以上が 6 例であったが、安全性について最大投与速度に関連する特段の傾向は示唆されていない。

表 6 気管挿管から本剤投与終了までにおける本剤の最大投与速度（ULTIVAANS3001 試験、安全性解析対象集団）

評価例数	80
0.24 µg/kg/分未満	1 (1.3) ^{a)}
0.24 µg/kg/分以上 0.49 µg/kg/分未満	60 (75.0)
0.49 µg/kg/分以上 0.74 µg/kg/分未満	12 (15.0)
0.74 µg/kg/分以上 0.99 µg/kg/分未満	4 (5.0)
0.99 µg/kg/分以上 1.30 µg/kg/分未満	3 (3.8)

例数（割合（％））

a) 開始から終了まで 0.10 µg/kg/分で投与された被験者。治験実施計画書からの重要な逸脱と判断されている。

- 加速は 36 例で行われ、加速後 5 分以内に発現した有害事象は心拍数増加 3 例、血圧上昇 2 例、心拍数減少 1 例であった。また、許容された範囲の上限に近い 90%以上の加速が 8 例の被験者に対し行われた。当該被験者では血圧上昇、心拍数減少 各 1 例が認められ、心拍数減少 1 例のみ治験薬との因果関係が否定されていないものの、加速後 5 分以内に発現した有害事象はすべて軽度であった。
- 減速は 28 例で行われ¹⁷⁾、減速後 5 分以内に発現した有害事象はいずれも軽度の血圧低下、心拍数減少、循環血液量低下各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。また、開始投与速度よりも投与速度が減速された被験者は 13.8%（11/80 例）であり、麻酔終了以外の減速理由は血圧低下予防 3 例、心拍数減少予防 2 例、深麻酔及び有害事象（軽度の心拍数増加で、治験薬との因果関係は否定されている）各 1 例であった。なお、減速前後の鎮痛効果に関する評価は行っていないものの、副次評価項目の「本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価」は減速された全被験者で有効と判定されており、適切な鎮痛効果は得られていたと考える。

以上より申請者は、開始投与速度及び投与速度の調節について、ULTIVAANS3001 試験成績に基づき、0.25 µg/kg/分で投与を開始し、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と設定することが適切と考えることを説明した。また申請者は、ULTIVAANS3001 試験では設定された最大投与速度（1.3 µg/kg/分）まで加速された被験者は認められなかったものの、侵襲性の高い術式等では本剤の高用量での投与が必要となる状況も想定されること、ULTIVAANS3001 試験と類似の投与方法により外国人小児患者を対象として実施された USAA3105 試験及び USAB3107 試験において本剤 1.27 µg/kg/分までの範囲で安全性が確認されており、海外での承認用量は最大 1.3 µg/kg/分とされていることを踏まえ、日本人小児患者に対する最大投与速度を 1.3 µg/kg/分と設定することは適切と考えることを説明した。

16) 1 µg/kg の単回静脈内投与後、1 µg/kg/分で持続静脈内投与し、必要に応じて 0.5 µg/kg/分ずつ増減する。必要に応じ、1 µg/kg の追加単回静脈内投与を行う。

17) 全身麻酔終了予定時刻の 15 分前以降は本剤以外の鎮痛剤、局所麻酔剤等の使用が許容されていたため、全身麻酔終了予定時刻の 15 分前（それより前に本剤以外の鎮痛剤、局所麻酔剤等が使用された場合はその時点）以降の減速は除かれている。

機構は、国内外臨床試験成績を踏まえると、提示された開始投与速度及び投与速度の調節方法に大きな問題はないと考える。また、投与速度の上限について、1歳以上の日本人小児患者を対象とした ULTIVAANS3001 試験では 1.21 µg/kg/分までの投与経験しか得られていないものの、海外臨床試験成績、及び本剤の薬物動態学的特徴から日本人小児と外国人小児で本剤の薬物動態は大きく異ならないと考えられることを考慮すると、1歳以上の日本人小児患者において 1.3 µg/kg/分まで加速したときに安全性上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。さらに、年齢層別の有効性及び安全性に大きな違いが認められていないことも踏まえると（7.R.1.2 及び 7.R.2.1 参照）、1歳以上の小児患者のうち特に低年齢において用量調節を考慮する特段の必要性は示されておらず、1歳以上の小児患者における用法・用量の投与速度の上限を 1.3 µg/kg/分と設定することは可能と考える。

7.R.4.2 追加単回静脈内投与について

機構は、小児における本剤持続投与中の追加単回静脈内投与に関する用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ULTIVAANS3001 試験においては、海外の小児における用法・用量及び国内の成人における追加単回静脈内投与の間隔を考慮して、浅麻酔時には本剤 1.0 µg/kg を 2～5 分間隔で 30 秒以上かけて追加単回静脈内投与できると設定したことを説明した。その上で申請者は、実際に追加単回静脈内投与が行われた被験者は 2 例のみであり、詳細は以下のとおりであったことを説明した。

- 手術部位はいずれも背部で、手術時間はいずれも 300 分を超えていた。
- 1 例（13 歳、女児）では血圧上昇に対して予防的に計 10 回、別の 1 例（15 歳、男児）では収縮期血圧上昇及び心拍数増加に対して計 2 回、それぞれ追加単回静脈内投与が行われ、追加単回静脈内投与が行われた時点の持続投与の速度はそれぞれ 0.94～1.21 及び 0.57～0.91 µg/kg/分であった。
- 静脈内への単回投与時の薬物動態（USA-219P 試験、USAA3122 試験等）及び薬理学的考察（Anesth Analg 1993; 77: 1031-40、Br J Anaesth 2012; 108: 1028-34 等）から追加単回静脈内投与に関連した臨床的徴候が出現すると考えられる投与後 20 分以内に有害事象は認められなかった。

次に申請者は、小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において追加単回静脈内投与が実施された症例数は、USAA3105 試験で 42/119 例、USAB3107 試験で 40/185 例、USAA2019 試験で 15/68 例（いずれも本剤群）で、追加単回静脈内投与に起因すると考えられる有害事象¹⁸⁾は USAA3105 試験で 4 例（処置による出血 2 例、息こらえ及び注射部位漏出各 1 例）、USAA2019 試験で 4 例（徐脈 2 例、激越及び頻脈各 1 例）に認められたが、いずれの事象も回復したことを説明した。

また申請者は、国内外のガイドライン等において、本剤の単回投与による徐脈等のリスクについて注意喚起されており、単回投与を行う際はアトロピン等を併用することを推奨する記載（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. 公益社団法人日本麻酔科学会; 2015. p.449-50）がみられるが、その根拠とされている文献（Br J Anaesth 2005; 94: 74-9）は持続投与開始前の単回投与に関する報告であり、持続投与中の追加単回静脈内投与の安全性等に関する情報は

18) 追加単回静脈内投与の実施後 20 分以内に発現した有害事象

得られなかったことを説明した。その上で申請者は、小児患者でも手術中に侵襲性が高い手技や大きな体内循環変動を伴う手技が実施されることがあり、このような場合に鎮痛効果を確保するために追加単回静脈内投与を行う必要があると考えることを説明した。

以上より申請者は、ULTIVAANS3001 試験で本剤の追加単回静脈内投与が行われた被験者は少数であったが、小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において一定の症例数で追加単回静脈内投与が実施されており、当該症例で追加単回静脈内投与に起因する安全性上の特段の懸念は示唆されていないこと、及び手術中の鎮痛確保における必要性の観点から、日本人小児患者に対しても成人患者及び外国人小児患者と同様に本剤の追加単回静脈内投与を可能とすることは適切と考えることを説明した。また申請者は、追加単回静脈内投与をする場合の投与量及び投与間隔は、ULTIVAANS3001 試験で有効性及び安全性が検討された 1.0 µg/kg 及び 2～5 分間隔とそれぞれ設定することが適切と考えることを説明した。なお申請者は、申請時には追加単回静脈内投与を 30 秒以上かけて行う旨を用法・用量に記載していたが、当該事項は成人については用法・用量に関連する使用上の注意において注意喚起しており、小児についても同様とすることが適切と考え、用法・用量を以下のとおり整備することを説明した。

[用法・用量] (本申請による追加部分のみ)

小児では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。

麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして 0.25 µg/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 1.3 µg/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 1.0 µg/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。

機構は、ULTIVAANS3001 試験で追加単回静脈内投与が行われた被験者は 2 例のみであったことから、当該試験成績のみに基づき日本人小児における本剤持続投与中の追加単回静脈内投与の安全性及び有効性について結論を得ることは困難と考える。しかしながら、追加単回静脈内投与が行われたときの持続投与の速度が比較的高かったことも踏まえ、投与速度の調節のみで鎮痛を確保することが困難な状況はあると考えられること、侵襲性が高い手技や大きな体内循環変動を伴う手技を実施する場合等の鎮痛効果を確保する必要性が高い場合も想定されることから、追加単回静脈内投与を可能とすることの臨床的意義はあると考える。その上で機構は、国内外臨床試験成績から安全性上の特段の懸念は示唆されておらず、本剤は麻酔技術に熟練した医師の監視下でのみ投与されることを考慮すると、慎重に投与されることを前提とすればリスクの管理は可能と考える。以上より機構は、浅麻酔時に本剤 1.0 µg/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旨を用法・用量に設定することは可能と考える。なお、国内臨床試験において追加単回静脈内投与が実施された症例は限られることから、製造販売後調査において追加単回静脈内投与を実施された場合の安全性について引き続き検討することが必要と考える。

以上より機構は、申請者が提示した用法・用量案に概ね問題はないと考えるが、最終的な用法・用量は、専門協議における議論を踏まえ判断したいと考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、提示された臨床試験成績、海外製造販売後安全性情報等を踏まえると、製造販売後調

査において、ASA 分類クラスⅢ及びⅣの患者における安全性の検討を含め、背景因子が安全性及び有効性に及ぼす影響、本剤持続投与中の追加単回静脈内投与が安全性に及ぼす影響について検討する必要があると考える。

申請者からは、製造販売後調査として、小児患者を対象に、予定症例数を 255 例とする特定使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の用法・用量に係る規定の不遵守）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児の全身麻酔の維持における鎮痛に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、小児の全身麻酔下での手術における鎮痛を目的に使用される薬剤として、新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお機構は、効能・効果及び用法・用量の適切性等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 7 月 11 日

申請品目

[販 売 名] アルチバ静注用 2 mg、同静注用 5 mg
[一 般 名] レミフェンタニル塩酸塩
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 9 月 29 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 効能・効果及び用法・用量について

効能・効果及び用法・用量に関する機構の考えは専門協議において支持された。その上で、今回申請された用法・用量の適切性は 1 歳以上の小児患者を対象とした臨床試験成績に基づき説明されていることから、対象が 1 歳以上であることを用法・用量に明記することが適切との意見が専門委員から示された。

機構は、本剤の用法・用量について、以下のとおり整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量] (本申請に係る追加部分のみ)

1 歳以上の小児では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。
麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 1.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することができる。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 7 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 8 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表7 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 筋硬直 換気困難 呼吸停止、呼吸抑制 血圧低下 徐脈、心停止 ショック、アナフィラキシー 全身痙攣 依存性 	なし	<ul style="list-style-type: none"> 重症度の高い小児患者における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性（小児） 		

表8 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（小児） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、小児患者を対象として、表9に示す特定使用成績調査（小児）を実施することを説明した。

表9 特定使用成績調査（小児）計画の骨子（案）

目的	本剤を全身麻酔の維持における鎮痛のために小児患者に投与したときの使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	連続調査方式
対象患者	全身麻酔下での手術を受ける小児患者
予定症例数	255例（うち、ASA分類クラスⅢ以上の患者10例以上を目標とする）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢、身長、体重、全身状態（ASA分類）、合併症、手術部位等） 本剤の投与状況（持続投与速度、追加単回静脈内投与、投与時間等） 併用薬 有害事象の発現状況 臨床検査 有効性

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能又は効果並びにその用法及び用量の再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛

小児：全身麻酔の維持における鎮痛

（下線部今回追加）

[用法及び用量]

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 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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、 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することができる。

1 歳以上の小児では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。

麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $1.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することができる。

(下線部今回追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上