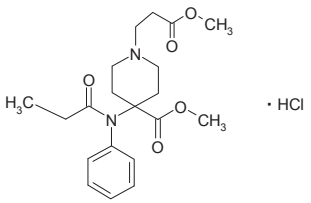
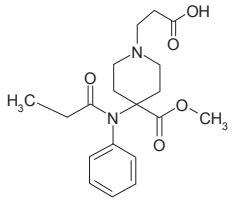
目次

2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 3
2.5.1.2 開発の科学的根拠 3
2.5.1.3 臨床開発経緯 4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 8
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.3.1 背景及び概観 10
2.5.3.2 薬物動態 11
2.5.3.3 内因性要因の検討 12
2.5.3.4 外因性要因 14
2.5.3.5 臨床薬理に関する結論 15
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 試験対象集団 17
2.5.4.2 試験デザイン 18
2.5.4.3 統計学的手法 21
2.5.4.4 有効性の結果の比較 23
2.5.4.5 有効性と用法・用量の関係 29
2.5.4.6 特別な集団における有効性 30
2.5.4.7 観察された効果の大きさの臨床的意義 30
2.5.4.8 有効性のまとめ 30
2.5.5 安全性の概括評価 33
2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 34
2.5.5.2 安全性データの収集及び集計・解析方法 36
2.5.5.3 有害事象 36
2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象の解析 39
2.5.5.5 臨床検査及びその他の安全性評価項目 41
2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下での安全性 42
2.5.5.7 世界における市販後使用経験 43
2.5.5.8 安全性のまとめ 43
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 45
2.5.6.1 背景 45
2.5.6.2 ベネフィット 45
2.5.6.3 リスク 45
2.5.6.4 結論 46
2.5.7 参考文献 48

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
レミフェンタニル塩酸塩	Methyl 4-(methoxycarbonyl)-4- [(1-oxopropyl)phenylamino] piperidine-1-propanoate monohydrochloride		主薬
GR90291	1-(2-Carboxy-ethyl)-4-(phenyl-propionyl-amino)-piperidine-4-carboxylic acid methyl ester		分解物

略号又は略称	名称及び内容
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
ASA	American Society of Anesthesiologists（米国麻酔科学会）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	total clearance（全身クリアランス）
CV%	coefficient of variation（変動係数）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
ITT	intent-to-treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
$P_{ET}CO_2$	end-tidal partial pressure of CO_2（呼気終末炭酸ガス分圧）
PSUR	Periodic Safety Update Report（定期的安全性最新報告）
SD	standard deviation（標準偏差）
SOC	system organ class（器官別大分類）
S_PO_2	oxygen saturation of peripheral artery（末梢動脈血酸素飽和度）
$t_{1/2\lambda}$	terminal elimination half-life（最終消失相半減期）
V_C	volume of distribution of the central compartment（中枢コンパートメントの分布容積）
Vd_{SS}	distribution volume of steady state（定常状態における分布容積）

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1　臨床薬理学的分類

レミフェンタニル塩酸塩（以下，本剤）は，英国グラクソ・スミスクライン社により合成された超短時間作用性のオピオイド鎮痛薬（麻薬性鎮痛薬）である。

本剤は，既存のオピオイド鎮痛薬の問題点（鎮痛作用の調節性，蓄積性，肝臓での代謝等）を解決することを目的として開発され，選択的 μ-オピオイド受容体アゴニストとしての薬理学的作用を維持すると同時に，血液中及び組織内に存在する非特異的エステラーゼによる代謝を受けやすくするために，ピペリジン環に種々のアルキルエステル置換基を結合させた化合物の検討により見出された。

レミフェンタニル及びその塩類については，国際条約の「麻薬に関する単一条約」で取扱いが規定され，1999 年 9 月，国内においても厚生省（現，厚生労働省）より麻薬に指定されている。

2.5.1.1.2　申請効能・効果

追加申請効能・効果は「小児：全身麻酔の維持における鎮痛」である。

なお，国内においては，当初，グラクソ・スミスクライン社により臨床試験が開始され，その後，ヤンセンファーマ株式会社が開発を引き継ぎ，2006 年 10 月に成人に対する『全身麻酔の導入及び維持における鎮痛』の効能・効果で承認を取得している。

2.5.1.2　開発の科学的根拠

麻酔には，①入眠させ手術中の記憶をなくす（鎮静・催眠），②手術に伴う痛みをとる（鎮痛），③手術の妨げとなる体動を防ぐ（不動・筋弛緩），④手術を受ける患者をストレス反応から守り，生体の恒常性を保つ（ストレス反応の抑制），という 4 つの要素がある[1)]。鎮静のために，吸入麻酔薬としてはセボフルラン，静脈麻酔薬としてはプロポフォールが，鎮痛にはフェンタニル，本剤などのオピオイド鎮痛薬や，硬膜外麻酔や神経ブロックなどが，不動にはロクロニウム，ベクロニウムなどの筋弛緩薬が用いられる[1)]。

海外における麻酔及び麻酔関連領域全般を網羅した代表的な教科書として世界の麻酔科医に使用されている「Miller’s Anesthesia」，並びに小児麻酔領域での長年の経験に基づいた包括的なポケットガイドとして世界的に利用されているトロント小児病院の「小児麻酔マニュアル」がある。いずれの教科書も日本語版[2)，3)]が発行されており，国内においても麻酔科医の教科書として広く活用されている。両日本語版において，フェンタニル，本剤のいずれも，小児の麻酔に使用する薬剤として紹介されている。国内のガイドラインとしては，日本麻酔科学会による「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン」[4)]があり，フェンタニル，本剤のいずれも，小児麻酔薬の項に掲載されている。

国内で小児の全身麻酔における鎮痛薬として承認されているオピオイド鎮痛薬はフェンタニルクエン酸塩のみであり，本剤は適応外使用されているのが現状である。本剤は既に欧米において

小児期における全身麻酔の維持における鎮痛の効能・効果が承認されており，国内においても本効能・効果を取得し，臨床の場に供する必要があると判断している。

2.5.1.3　臨床開発経緯

2.5.1.3.1　海外での臨床開発

海外では，小児の適応取得を目的に，2 つの第 I 相試験［USA-219P 試験（U219P 試験），USAA3122 試験（U3122 試験）］及び 3 つの第 III 相試験［USAA2019 試験（U2019 試験），USAA3105 試験（U3105 試験），USAB3107 試験（U3107 試験）］がグラクソ・スミスクライン社により実施された。これらの試験成績に基づき，小児の適応が米国では 1999 年 10 月に，欧州では 2000 年 7 月に追加承認された。

その後，米国では，グラクソ・スミスクライン社により実施された USAA3119 試験（U3119 試験）の成績により，生後～2 カ月までの新生児の適応が 2004 年 3 月に追加承認された。一方，欧州では，Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006 に基づき，U3119 試験等の成績が提出されたが，小児の承認時の効能・効果及び用法・用量の変更には至らなかった [5)]。

(1)　第 I 相試験

U219P 試験及び U3122 試験は，レミフェンタニル 5 μg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態及び安全性を検討するための第 I 相試験である。U219P 試験では全身麻酔を必要とする待機的手術又は診断手技が予定されている 2～12 歳の小児患者を，U3122 試験では待機的手術又は動脈ラインを必要とする診断手技が予定されている 0～18 歳の小児患者を対象とした。U219P 試験及び U3122 試験において，年齢の低下に伴う分布容積及びクリアランスの増加が認められたが，消失半減期は年齢により変化せず，成人と同程度であった。このことから，本剤を持続静脈内投与したとき，小児と成人で同様の麻酔の調節性及び麻酔からの回復性を示す可能性が示唆された。

(2)　第 III 相試験

U3105 試験は，アデノイド切除術を伴う又は伴わない扁桃切除術の施行が予定されている 2～12 歳の小児患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬（フェンタニル）対照試験である。U3105 試験の目的は，ハロタン又はセボフルランによるバランス麻酔の一部として投与された本剤の麻酔覚醒状況（抜管までの時間で評価），回復プロファイル及び安全性をフェンタニルと比較すること，アデノイド切除術を伴う又は伴わない扁桃切除術を施行する小児患者における外科的ストレス（開口器の装着及び扁桃切除）に対する反応を比較することであった。

U3107 試験は，腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術が予定されている 1～12 歳の小児患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間，実薬（ブピバカイン）対照試験である。U3107 試験の目的は，腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術（手術時間 45 分超）が予定されている小児患者におけるイソフルラン/亜酸化窒素の併用下で投与された本剤の安全性，有効性及び回復プロファイルをブピバカインの硬膜外投与と比較することであった。

U2019 試験は，全身麻酔下で斜視手術が予定されている 2～12 歳の小児患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間，実薬（Alfentanil，イソフルラン及びプロポフォール）対照試験である。U2019 試験の目的は，小児患者を対象とした亜酸化窒素によるバランス麻酔の一部として投与された本剤の安全性及び有効性を Alfentanil，イソフルラン及びプロポフォールと比較すること，並びに本剤により麻酔からの早期回復（抜管までの時間で評価）が得られるかを Alfentanil，イソフルラン及びプロポフォールと比較することであった。

U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験における本剤の用法・用量を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1 U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験における本剤の用法・用量

U3105 試験	0.25 μg/kg/分で持続静脈内投与し，必要に応じて 50%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。
U3107 試験	1 μg/kg の単回静脈内投与後，0.25 μg/kg/分で持続静脈内投与し，必要に応じて 50%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。
U2019 試験	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。

U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験において，本剤をベースとした麻酔は，刺激に対する反応の軽減と血行動態の安定性において，従来の麻酔と同様に有効であることが認められた。成人と同じ用量で投与を開始し，患者ごとに用量調節する方法が有効であること，並びに抜管までの時間及び回復に関する有効性パラメータにおいても従来の麻酔と顕著な差がないことも確認された。また，安全性の結果は μ-オピオイド受容体アゴニストの薬理作用から予測可能であり，新たな安全性上の懸念事項は認められなかった。

2.5.1.3.2　国内での臨床開発

海外の主要国（米国，英国，ドイツ，フランス，オーストラリア等）では，小児患者における「全身麻酔の維持における鎮痛」が承認されていること，並びに前述の国内のガイドライン[4)]に記載されており，国内の使用実態として小児への使用経験が文献等で多数報告されていることを踏まえ，「第 2 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」で日本麻酔科学会から小児への適応拡大に関する開発要望が厚生労働省に提出された[6)]。その要望を受け，「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討され，2012 年 4 月に厚生労働省より本剤の「全身麻酔の維持における鎮痛（小児）」に対する開発要請を受けた[7)]。2012 年 7 月 30 日の第 12 回検討会議で，本剤の小児への適応拡大に関する検討が行われた[8)]。[redacted]検討会議では「再審査期間中であることを踏まえると，本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知とは言えないと考える」との見解が出されたことから，小児を対象とした臨床試験を実施することとした。

第 III 相試験の ULTIVAANS3001 試験（3001 試験）は，全身麻酔下の 1～15 歳の小児患者を対象とした，多施設共同，非盲検，非対照試験である。3001 試験の主要目的は，全身麻酔の維持における本剤の有効性及び安全性について評価することであった。目標被験者数は 80 例で，年齢グループ別（1～6 歳，7～15 歳）にグループ化し，各グループ 25 例以上を集積することとした。

2.5.1.3.3　規制当局によるガイダンス及び助言

国内における小児を対象とした本剤の開発については，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（受付番号[redacted]）を実施した。[redacted]について相談した。医薬品医療機器総合機構から得られた主な助言を以下に示す。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

これらの助言を踏まえ，第 III 相試験の 3001 試験を計画し，実施した。

2.5.1.3.4　臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは，評価資料 1 試験及び参考資料 6 試験で構成した（表 2.5.1-2）。国内第 III 相試験の 3001 試験を評価資料とし，海外第 III 相試験 3 試験，海外第 I 相試験 2 試験及び海外第 IV 相試験 1 試験を参考資料とした。

表 2.5.1-2 臨床データパッケージ

国内/海外	試験番号	開発の相	試験デザイン	試験対象集団	資料区分
国内	ULTIVAANS3001	第 III 相	多施設共同，非盲検，非対照	年齢：1～15 歳 ASA 分類：I 又は II 予定の手術：頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形又は形成外科手術	評価資料
海外	USAA3105	第 III 相	多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照（フェンタニル）	年齢：2～12 歳 ASA 分類：I 又は II 予定の手術：アデノイド切除術を伴う又は伴わない扁桃切除術	参考資料
海外	USAB3107	第 III 相	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照（ブピバカイン）	年齢：1～12 歳 ASA 分類：I 又は II 予定の手術：腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術	参考資料
海外	USAA2019	第 III 相	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照（Alfentanil，イソフルラン，プロポフォール）	年齢：2～12 歳 ASA 分類：I 又は II 予定の手術：全身麻酔下での斜視手術	参考資料
海外	USAA3119	第 IV 相	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照（ハロタン）	年齢：8 週以下（満期出産） ASA 分類：I 又は II 予定の手術：幽門狭窄症の手術	参考資料
海外	USA-219P	第 I 相	多施設共同，非盲検，非対照，単回投与	年齢：2～12 歳 ASA 分類：I～III 予定の手術：全身麻酔を必要とする待機的手術又は診断手技	参考資料
海外	USAA3122	第 I 相	多施設共同，非盲検，非対照，単回投与	年齢：0～18 歳 ASA 分類：I～III 予定の手術：待機的手術又は動脈ラインを必要とする診断手技	参考資料

参考文献

1） 香川哲郎. II. 小児麻酔の手技　6. 麻酔の維持と麻酔からの覚醒. In: 香川哲郎, 鈴木毅, editors. 臨床小児麻酔ハンドブック 改訂第 3 版. 東京都: 株式会社 診断と治療社; 2013. p. 77-83.

2） Miller RD, et al. Miller's Anesthesia sixth edition ミラー麻酔科学. 武田純三 監修. 東京都: 株式会社 メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2007.

3） Lerman J, et al. 小児麻酔マニュアル 改訂第 6 版. 宮坂勝之, 山下正夫共訳. 東京都: 克誠堂出版株式会社; 2012.

4） 公益社団法人日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第 3 版. 2015.

5） Remifentanil (Ultiva), Rapporteur’s Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended (http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Remifentanil_2010_12_45_PdAR.pdf)

6） 第 2 回　医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で提出された要望について（http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/tp0326-1.html）

7） 【第 II 回開発要望】医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて開発企業の募集又は開発要請を行った医薬品のリスト（http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html）

8） 平成 24 年 7 月 30 日に開催された第 12 回　医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議資料（http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002ghwn-att/2r9852000002gih9.pdf）

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

レミフェンタニル塩酸塩の静注用製剤である「アルチバ®静注用」は，本邦で成人における「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」の適応で 2006 年 10 月に承認されている。現在市販されている製剤は以下のとおりである。

今回，「小児：全身麻酔の維持における鎮痛」の効能・効果を一部変更承認申請するにあたり，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

剤型	成分含量 （レミフェンタニルとして）
用時溶解して用いる注射剤 （凍結乾燥製剤）	レミフェンタニル塩酸塩 2.2 mg （レミフェンタニルとして 2 mg）
	レミフェンタニル塩酸塩 5.5 mg （レミフェンタニルとして 5 mg）

参考文献

該当なし。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　背景及び概観

レミフェンタニル塩酸塩の静注用製剤であるアルチバ®静注用（以下，本剤） について，「小児：全身麻酔の維持における鎮痛」の効能・効果を一部変更承認申請するにあたり，表 2.5.3-1 に示す臨床試験にて小児患者における本剤の薬物動態を検討した。

国内第 III 相試験 (ULTIVAANS3001 試験) 及び過去に実施した海外第 I 相試験 2 試験 (USA-219P 試験及び USAA3122 試験) のうち，海外 2 試験の成績については，成人における「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」を効能・効果とした初回承認申請時に提出し既に評価済みである［「アルチバ®静注用 2 mg， 5 mg」承認申請書添付資料概要（以下，初回承認申請書添付資料概要）へ-3　参照］。これら海外 2 試験の成績についても再掲した。

なお，本剤の有効成分であるレミフェンタニル塩酸塩を用いた in vitro 試験の成績，本剤を健康成人，成人患者及び特殊集団 (肝機能障害被験者，腎機能障害被験者及び肥満患者) に投与したときの薬物動態の成績並びに薬物動態学的相互作用試験の成績については，初回承認申請時に提出した初回承認申請書添付資料概要に基づき評価済みである。

表 2.5.3-1 薬物動態を検討した臨床試験一覧

国内 /海外	開発の相 試験番号	試験目的・標題	試験対象集団，試験デザイン，投与量	資料区分 資料番号
国内	第 III 相 ULTIVAANS3001	小児患者 (1～15 歳) を対象とした全身麻酔の維持におけるレミフェンタニルの有効性及び安全性の評価 （探索的目的：採血可能な小児患者から得られた血中レミフェンタニル濃度と投与速度及び年齢の関係の検討）	頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形又は形成外科手術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，1~15 歳の男児又は女児 多施設共同，非盲検，非対照試験 持続静脈内投与*（開始投与速度：レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分） * : 必要時にレミフェンタニル 1 μg/kg 追加単回静脈内投与	評価 5.3.5.2.2
海外	第 I 相 USA-219P	全身麻酔を必要とする手術又は処置を行う小児患者における本剤の薬物動態及び安全性の検討	全身麻酔を必要とする手術又は処置を予定されている ASA 分類 I から III と判断された，2~12 歳の男児又は女児 多施設共同，非盲検， 非対照，単回投与 レミフェンタニルとして 5 μg/kg の 単回静脈内投与	参考 5.3.3.2.1
	第 I 相 USAA3122	待機的手術又は診断手技を施行する麻酔下の小児患者における本剤の薬物動態及び安全性の検討	待機的手術又は動脈ラインを必要とする診断手技の施行を予定している ASA 分類 I から III と判断された，0~18 歳の男児又は女児 多施設共同，非盲検， 非対照，単回投与 レミフェンタニルとして 5 μg/kg の 単回静脈内投与	参考 5.3.3.2.2

2.5.3.2　薬物動態

外国人小児患者を対象とした 2 つの海外第 I 相試験 (USA-219P 試験及び USAA3122 試験) では，それぞれ 2~12 歳及び 0~18 歳の小児患者に本剤 (レミフェンタニルとして 5 μg/kg) を単回静脈内投与したときの動脈全血中レミフェンタニル及び主代謝物 GR90291[1]の薬物動態を検討した。日本人小児患者を対象とした国内第 III 相試験 (ULTIVAANS3001 試験) では，1~15 歳の小児患者に持続静脈内投与を開始した後 (開始投与速度：レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分)，定常状態と考えられる期間 (投与開始 15 分以降，投与速度変更時は変更後 10 分以降) に，動脈血採血が可能な被験者から 1 時点採血し，全血中レミフェンタニル濃度を測定した。GR90291 については，薬理活性が非常に弱いこと (初回承認申請時添付資料概要ホ-1　参照)，また GR90291 の薬物動態と年齢の間に明確な関係が認められなかったこと (USA-219P 試験及び USAA3122 試験) から，当該国内第 III 相試験では測定していない。なお，当該国内臨床試験では今般新たに開発した全血中のレミフェンタニル濃度測定法を用いており，他の測定法とのクロスバリデーション試験は実施していないことから 【2.7.1.1.1　参照】，当該試験で得られた日本人小児患者の血中レミフェンタニル濃度値と過去の臨床試験から得られた薬物動態の成績との定量的な比較は出来ない。

2.5.3.2.1　血中薬物濃度

国内第 III 相試験 (ULTIVAANS3001 試験)では 36 例の各小児患者から 1 時点の血中レミフェンタニル濃度が得られ，そのうちほとんど (33 例) が投与速度約 0.25 μg/kg/分 (0.24-0.26 μg/kg/分)時の濃度値であった。濃度値から算出された全身クリアランス [CL，投与速度/濃度，中央値 (範囲)] は 51.179 (27.71-436.75) mL/min/kg であった。なお，投与速度が約 0.25 μg/kg/分の 2 例 (1~6 歳) で他の被験者よりも低い濃度値が得られ，算出された CL 値は高値となった (図 2.5.3-1)。当該 2 例について，検体処理及び分析過程での問題，並びに他の被験者と明らかに異なる被験者背景は報告されておらず，低濃度を示した原因は特定されなかった【ULTIVAANS3001 試験　総括報告書　資料番号 5.3.5.2.2　参照】。

国内第 III 相試験で得られた 1 時点の血中濃度値から評価できる薬物動態特性は限定的であるため，レミフェンタニルの小児患者における薬物動態特性は外国人小児における海外第 I 相試験 2 試験 (USA-219P 試験及び USAA3122 試験) の成績を用いて記述する。

外国人小児患者に本剤 (レミフェンタニルとして 5 μg/kg) を 1 分間かけて単回静脈内投与したとき，いずれの試験においても投与終了時点で血中レミフェンタニル濃度は最高値を示し，その後 2 相性の消失を示した。成人患者においても，血中レミフェンタニル濃度は 2 又は 3 相性の消失を示すことが確認されている（初回承認申請時添付資料概要へ-3　参照）。小児を対象とした海外第 I 相試験 2 試験で得られたレミフェンタニルの主な薬物動態パラメータを表 2.5.3-2 に示す。各年齢グループの CL の中央値は約 30 ～90 mL/min/kg と高い値であり，また Vd_{ss} は約 200 ～500 mL/kg であったことから，成人と同様に小児においても，レミフェンタニルが血管外にも分

[1] GR90291はヒトにおける主代謝物 [尿中排泄率　約80～89 % (% of dose)] であり，非常に弱い薬理活性を有すること [鎮痛作用(指標：EEGのデルタ活動)：未変化体の約1/4600] が初回承認申請時に評価されている(初回承認申請時添付資料概要ホ-1及びへ-3　参照)

布し，投与後速やかに生体内で非特異的エステラーゼなどにより高率に代謝を受けることが示唆された。検討した年齢範囲 (0~18 歳) において，半減期 ($t_{1/2\lambda}$) に明らかな変動は認められなかった。

表 2.5.3-2 外国人小児患者にレミフェンタニル 5 μg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与したときの血中レミフェンタニルの主な薬物動態パラメータ
[中央値 (範囲)]

Protocol Number	Evaluable Patients Age : n	Non compartment Pharmacokinetic Parameters		
		$t_{1/2\lambda}$ (min)	Vd_{SS} (L/kg)	CL (mL/min/kg)
USA-219P (Total n=13)	2y≤, ≤6y: 8	5.52 (3.88-97.0)	0.213 (0.167-3.044)	52.4 (18.9-76.1)
	7y≤, ≤12y: 5	7.40 (4.43-58.8)	0.214 (0.126-1.193)	36.4 (20.6-51.5)
USAA3122 (Total n=34)	0m≤, ≤2m: 8	5.48 (3.31-8.37)	0.495 (0.191-0.610)	84.4 (47.5-170)
	2m<, <2y: 6	3.14 (2.28-5.68)	0.330 (0.180-0.405)	88.2 (59.8-123)
	2y≤, ≤6y: 7	3.35 (0.71-6.37)	0.198 (0.110-0.456)	80.1 (37.1-101)
	7y≤, ≤12y: 6	5.46 (2.95-7.17)	0.220 (0.150-0.388)	55.4 (35.6-92.0)
	13y≤, ≤15y: 4	3.85 (2.38-4.78)	0.231 (0.180-0.250)	57.1 (32.2-82.3)
	16y≤, ≤18y: 3	5.91 (4.95-6.34)	0.205 (0.157-0.365)	47.7 (44.0-47.7)
	r^2 (p value)	0.0131 (p=0.5200)	0.2204 (p=0.0051)	0.3047 (p=0.0007)

m = months, y = years

以上より，小児患者において確認された本剤投与時の基本的な薬物動態特性に，初回承認申請時に評価済みの成人における薬物動態特性と大きく異なる傾向は認められなかった。

2.5.3.3 内因性要因の検討

2.5.3.3.1 年齢

国内第 III 相試験 (ULTIVAANS3001 試験) で得られた日本人小児患者のレミフェンタニルの CL [中央値 (範囲)]を，年齢グループ (1~6 歳グループ及び 7~15 歳グループ) ごとに集計し (表 2.5.3-2) 比較したところ，1~6 歳グループで 57.506 (39.39-436.75) mL/min/kg，7~15 歳グループで 46.110 (27.71-69.45) mL/min/kg と，1~6 歳グループの中央値がやや高値であった。レミフェンタニルの CL 値は 1~6 歳グループで高値に分布する傾向は認められたものの，分布の値域は 7~15 歳グルー

プと大部分が重なっており，検討した年齢範囲 (1~15 歳) の CL と年齢の散布図 (図 2.5.3-1) からは，視覚的に明確な関係は認められなかった。

表 2.5.3-3 日本人小児患者（1~15 歳）に本剤を持続静脈内投与したときの各年齢グループにおけるレミフェンタニルの CL（mL/min/kg）

	1 ~ 6 years	7 ~ 15 years	Total
Analysis set: Pharmacokinetics analysis set	18	18	36
N	18	18	36
Mean (SD)	91.050 (99.7937)	48.026 (11.4439)	69.538 (73.3263)
CV%	109.6	23.8	105.4
Median	57.506	46.110	51.179
Range	(39.39; 436.75)	(27.71; 69.45)	(27.71; 436.75)

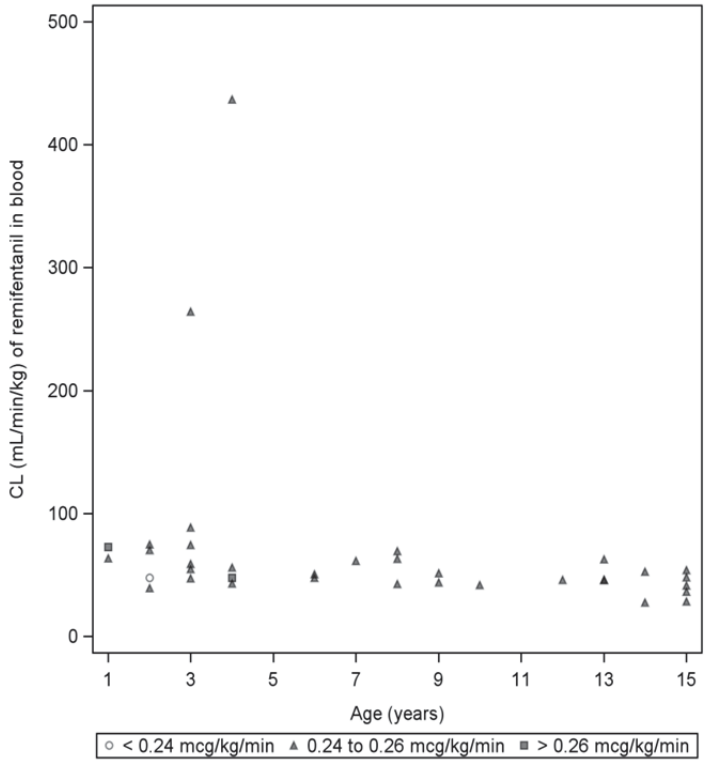


図 2.5.3-1 日本人小児患者（1~15 歳）に本剤を持続静脈内投与したときのレミフェンタニルの CL と年齢との関係

海外第 I 相試験 2 試験 (USA-219P 試験及び USAA3122 試験) で得られた外国人小児患者に本剤を単回静脈内投与したときのレミフェンタニルの薬物動態パラメータ (表 2.5.3-2) と年齢との関係について検討した。

USA-219P 試験において， レミフェンタニルの CL は，2~6 歳グループの中央値が 7~12 歳グループに比べて高値を示したが，年齢グループ間の対比較の結果，統計学的に有意な差は認められなかった（t 検定，p>0.05）。また， $t_{1/2\lambda}$ 及び Vd_{ss} についても年齢グループ間で統計学的に有意な差は認められなかった（t 検定，p>0.05）。

USAA3122 試験において，得られたレミフェンタニルの薬物動態パラメータと年齢 (0~18 歳) との直線回帰分析を行った結果，CL 及び Vd_{ss} と年齢との間に統計学的に有意な負の相関（それぞれ，p=0.0007 及び p=0.0051）が認められ，いずれも 0~2 カ月の年齢グループでは 16~18 歳のほ

ぼ 2 倍の値を示した。CL は年齢の増加とともにほぼ直線的に減少したのに対し，Vd_{ss} は 0~2 カ月の年齢グループが 2 カ月以上の年齢層に比べて特に高値 (0.495 L/kg) を示したが，2 カ月以上の年齢層では年齢グループ間に大きな差異はなかった ({2 カ月<，<2 歳}: 0.330，{2 歳≤，≤6 歳}: 0.198，{7 歳≤，≤12 歳}: 0.220，{13 歳≤，≤15 歳}: 0.231，{16 歳≤，≤18 歳}: 0.205，L/kg，中央値) 。なお，USAA3122 試験では，CL 並びに Vd_{ss} と年齢との間の関係は，USA-219P 試験における年齢グループ間の対比較と異なり，統計学的に有意であった。これは USAA3122 試験で検討した年齢範囲が， 0~2 カ月の低年齢層から 18 歳までを対象とし広範であったこと (USA-219P 試験：2~12 歳，USAA3122 試験：0~18 歳)，また例数が多かったこと (USA-219P 試験：n=13，USAA3122 試験：n=34) に起因すると考えられた。

以上より，海外第 I 相試験 2 試験の成績から，検討した年齢範囲 (0~18 歳) において，CL は年齢が低下するとともに高値を示す傾向があること，Vd_{ss} は 0~2 カ月の年齢層 が他の年齢層 (2 カ月~18 歳) と比較して高値を示すが，2 カ月以上の年齢層では年齢の変化に伴う明確な変動が認められないことが示された。国内第 III 相試験では，CL と年齢の散布図で両者間に視覚的に明確な関係は認められなかったものの，海外試験と同様に，日本人小児患者(1~15 歳) の CL は低年齢グループ (1~6 歳) における中央値が高年齢グループ (7~15 歳) に比べてやや高値を示した。半減期については，海外第 I 相試験 2 試験いずれにおいても，検討した年齢範囲 (0~18 歳) で年齢との明らかな関係は認められなかった。各年齢グループの最終消失相の半減期の中央値は約 3～9 分であり，成人での effective biological half life 3～10 分【M1.6 Ultiva の GLOBAL DATASHEET　参照】とほぼ同程度であった。

2.5.3.3.2　　性別

USA-219P 試験において外国人小児患者に本剤 (レミフェンタニルとして 5 μg/kg/分) を単回静脈内投与したときに得られた体重で規格化していない薬物動態パラメータ (CL，V_c 及び Vd_{ss}) と患者背景 (年齢，体重及び性別) との回帰分析の結果， 性別による影響は認められなかった。

2.5.3.4　　外因性要因

初回承認申請時添付資料概要に示している通り，本剤とバランス麻酔として併用される可能性のある薬剤との薬物動態学的相互作用試験は，成人を対象として実施され，小児を対象とした試験は実施されなかった（初回承認申請時添付資料概要へ-3　参照）。しかしながら，上述の外国人小児患者における第 I 相試験の成績から，小児においても非特異的エステラーゼによる代謝及び非酵素的なレミフェンタニルの加水分解など，レミフェンタニルの体内消失系は成人と同様に機能していると考えられることから，成人において確認された薬物相互作用試験の成績は，小児にも適用可能と考えられる。また，本剤と併用する可能性のある薬剤 (ハロタン，セボフルラン，イソフルラン，亜酸化窒素) 併用時における本剤の有効性及び安全性の評価を目的とした臨床試

験が実施されており (2.7.4 参照)，臨床使用上問題となるようなこれらの薬剤との相互作用は報告されなかった。

2.5.3.5　臨床薬理に関する結論

日本人小児患者を対象とした国内第 III 相試験 (ULTIVAANS3001 試験)，外国人小児患者を対象とした第 I 相試験 (USA-219P 試験及び USAA3122 試験) から，以下の知見が得られた。

- レミフェンタニルの CL は年齢の低下とともに高値を示す傾向があり，外国人小児患者では 0~2 カ月の年齢グループ は 16~18 歳と比較して約 2 倍の値を示した。また，日本人小児患者（1~15 歳）では，CL と年齢の間に視覚的に明確な関係は認められなかったものの，低年齢層（1~6 歳）の CL の中央値は高年齢層（7~15 歳）に比べてやや高値を示した。
- 外国人小児患者ではレミフェンタニルの Vd_{ss} は 2 カ月~18 歳の 年齢範囲では年齢の変化に伴う明確な変動は認められないが， 0~2 カ月の年齢グループでは他の年齢層 (2 カ月~18 歳) と比較して特に高く，約 2 倍の値を示した。
- 外国人小児患者ではレミフェンタニルの消失半減期は年齢により変化せず成人と同程度であった。
- 外国人の小児と成人で消失半減期が同程度であったことから，小児にレミフェンタニルを静脈内持続投与したとき，血中レミフェンタニル濃度が定常状態に達するまでの時間及び投与終了後の血中レミフェンタニル濃度の消失速度は，成人と同様であると推察され，このことは，レミフェンタニルを持続静脈内投与したとき，小児と成人で同様の麻酔の調節性及び麻酔からの回復を示す可能性を示唆している。

参考文献

該当なし。

2.5.4　有効性の概括評価

レミフェンタニル塩酸塩（以下，本剤）の有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.5.4-1 に示す。

1～15 歳の小児患者を対象とした全身麻酔の維持における本剤の有効性は，国内第 III 相試験の ULTIVAANS3001 試験（3001 試験）の成績により評価した。国内試験における有効性成績を補完するため，海外第 III 相試験 3 試験［USAA3105 試験（U3105 試験），USAB3107 試験（ U3107 試験）及び USAA2019 試験（U2019 試験）］の成績を参考資料として使用した。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

開発の相 試験番号 （資料の区分）	試験デザイン	試験対象集団	本剤の 用法・用量	有効性解析対象集団の 被験者数
国内第 III 相試験 ULTIVAANS3001 （評価資料）	多施設共同，非盲検，非対照	年齢：1～15 歳 ASA 分類：I 又は II 予定の手術：頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形又は形成外科手術	開始時の用法・用量：0.25 μg/kg/分持続静脈内投与 用量調節： 25～50%の範囲での減速又は 25～100%の範囲での加速（最大 1.3 μg/kg/分） 追加単回静脈内投与量：1.0 μg/kg	80 例
海外第 III 相試験 USAA3105 （参考資料）	多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照（フェンタニル）	年齢：2～12 歳 ASA 分類：I 又は II 予定の手術：アデノイド切除術を伴う又は伴わない扁桃切除術	開始時の用法・用量：0.25 μg/kg/分持続静脈内投与 用量調節： 50%の増減 追加単回静脈内投与量：1 μg/kg	本剤/ハロタン群 51 例 本剤/セボフルラン群 52 例 フェンタニル/ハロタン群 53 例 フェンタニル/セボフルラン群 50 例
海外第 III 相試験 USAB3107 （参考資料）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照（ブピバカイン）	年齢：1～12 歳 ASA 分類：I 又は II 予定の手術：腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術	開始時の用法・用量：1 μg/kg 静脈内投与後， 0.25 μg/kg/分で持続静脈内投与 用量調節： 50%の増減 追加単回静脈内投与量：1 μg/kg	本剤群 185 例 ブピバカイン群 86 例
海外第 III 相試験 USAA2019 （参考資料）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照（Alfentanil，イソフルラン，プロポフォール）	年齢：2～12 歳 ASA 分類：I 又は II 予定の手術：全身麻酔下での斜視手術	開始時の用法・用量：1 μg/kg 静脈内投与後，1 μg/kg/分で持続静脈内投与 用量調節：0.5 μg/kg/分の増減 追加単回静脈内投与量：1 μg/kg	本剤群 62 例 Alfentanil 群 19 例 イソフルラン群 22 例 プロポフォール群 20 例

2.5.4.1　試験対象集団

評価資料の 3001 試験では，頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形又は形成外科手術が予定され，ASA 分類 I 又は II と判断された，1～15 歳の男児又は女児を対象とした。参考資料の海外第 III 相試験の対象はいずれも，ASA 分類 I 又は II と判断された男児又は女児で，年齢は U3105 試験及び U2019 試験では 2～12 歳，U3107 試験では 1～12 歳とした。予定された手術は，U3105 試験ではアデノイド切除術を伴う又は伴わない扁桃切除術，U3107 試験では腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術，U2019 試験では全身麻酔下での斜視手術とした。

想定される本剤の市販後患者集団は，オピオイド鎮痛薬による鎮痛を必要とする全身麻酔下での手術が予定される小児である。3001 試験では，小児外科手術として一般的な術式の被験者を選択した。本剤の国内添付文書[1)]において ASA 分類 III 又は IV の患者は慎重投与と規定されていることから，3001 試験では ASA 分類 III 以上と判断された被験者は対象外とした。ASA 分類は限定したものの，被験者の麻酔や手術負荷という観点からは，3001 試験で対象とした被験者集団

は，市販後患者集団と大きく異ならないと考える。また，妊娠している女性被験者も対象外としたため，これらの小児患者に対する本剤の有効性及び安全性のデータは得られていない。

2.5.4.2　試験デザイン

2.5.4.2.1　試験デザインの概要

(1) 国内第 III 相試験

3001 試験は，全身麻酔下の 1～15 歳の小児患者を対象とした，多施設共同，非盲検，非対照試験である。

本試験の主要目的は，全身麻酔の維持における本剤の有効性及び安全性について評価することであった。

本試験は，スクリーニング期，試験期，回復期及びフォローアップ期で構成される。目標被験者数は 80 例で，年齢グループ別（1～6 歳，7～15 歳）にグループ化し，各グループ 25 例以上を集積することとした。

なお，本試験の実施に際しては，[redacted]相談を実施し，医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえて治験実施計画書を作成した。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

本試験は，アデノイド切除術を伴う又は伴わない扁桃切除術の施行が予定されている 2～12 歳の小児患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，実薬対照試験である。実薬対照にはフェンタニルを用いた。

本試験の目的は，ハロタン又はセボフルランによるバランス麻酔の一部として投与された本剤の麻酔覚醒状況（抜管までの時間で評価），回復プロファイル及び安全性をフェンタニルと比較すること，アデノイド切除術を伴う又は伴わない扁桃切除術を施行する小児患者における外科的ストレス（開口器の装着及び扁桃切除）に対する反応を比較することとした。

本試験は，スクリーニング期，術前期，麻酔導入/挿管期，麻酔維持期，回復期及びフォローアップ期で構成される。目標被験者数は，200 例（各投与群で 50 例）とした。ランダム化された被験者の組入れ前に，治験責任医師及びスタッフが本試験の手順に慣れ，本剤の投与に習熟するために 16 例のパイロット被験者［本剤/ハロタン（remi/hal）群及び本剤/セボフルラン（remi/sev）群に各 8 例］を非盲検下で組み入れた。本試験では各投与群［remi/hal 群，remi/sev 群，フェンタニル/ハロタン（fent/hal）群及びフェンタニル/セボフルラン（fent/sev）群］に 1:1:1:1 の割合でランダムに割り付けた。

2) U3107 試験

本試験は，腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術が予定されている 1～12 歳の小児患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間，実薬対照試験である。実薬対照には硬膜外投与によるブピバカインを設定した。

本試験の目的は，腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術（手術時間 45 分超）が予定されている小児患者におけるイソフルラン/亜酸化窒素の併用下で投与された本剤の安全性，有効性及び回復プロファイルをブピバカインの硬膜外投与と比較することとした。

本試験は，スクリーニング期，術前期，麻酔導入/挿管期，麻酔維持期，回復期及びフォローアップ期で構成される。目標被験者数は，300 例（本剤群 200 例，ブピバカイン群 100 例）とした。被験者を年齢グループ別（1～6 歳，7～12 歳）にグループ化し，各グループにおいて本剤群又はブピバカイン群に 2:1 の割合でランダムに割り付けた。

3) U2019 試験

本試験は，全身麻酔下で斜視手術が予定されている 2～12 歳の小児患者を対象とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間，実薬対照試験である。実薬対照には Alfentanil，イソフルラン及びプロポフォールを用いた。

本試験の目的は，小児患者を対象とした亜酸化窒素によるバランス麻酔の一部として投与された本剤の安全性及び有効性を Alfentanil，イソフルラン及びプロポフォールと比較すること，並びに本剤により麻酔からの早期回復（抜管までの時間で評価）が得られるかを Alfentanil，イソフルラン及びプロポフォールと比較することとした。

本試験は，スクリーニング期，術前期，麻酔導入/挿管期，麻酔維持期，回復期及びフォローアップ期で構成される。目標被験者数は，120 例とした。治験責任医師及びスタッフが本試験の手順に習熟するために 6 例のパイロット被験者（全 3 施設で各 2 例）を組み入れた。施設 1 では本剤群又は Alfentanil 群に，施設 2 では本剤群又はイソフルラン群に，施設 3 では本剤群又はプロポフォール群に，それぞれ被験者を 1:1 の割合でランダムに割り付けた。

2.5.4.2.2　用法・用量

(1) 国内第 III 相試験

挿管終了後，吸入麻酔薬又は静脈麻酔薬による麻酔維持を行いながら，レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与を開始し，皮膚切開開始まで少なくとも 15 分以上維持することとした。なお，全身麻酔薬による鎮静及びリドカインによる鎮痛では挿管時の鎮痛効果が不十分と考えられる場合には，挿管前から本剤を投与することも可能としたが，その場合もレミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与を行い，挿管終了後もそのまま維持することとした。挿管終了後から皮膚切開までの 15 分間以上の本剤投与中に，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，0.25 μg/kg/分からの減速が必要と判断された場合には減速することを可とするが，可能であれば皮膚切開の数分前には 0.25 μg/kg/分に戻すこととした。

皮膚切開後は，2～5 分間隔で，25～100%の範囲で投与速度を加速又は 25～50%の範囲で減速できるが，最大でも 1.3 μg/kg/分を超えないこととした。

また，浅麻酔時には，レミフェンタニルとして 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できることとした。

本剤の投与は，全身麻酔薬の投与終了時に終了することとした。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

a) 本剤群

併用麻酔薬による麻酔維持を行いながら，レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与し，必要に応じて 50%ずつ増減することとした。また，レミフェンタニルとして 1 μg/kg を追加単回静脈内投与することも可能とした。本剤の投与は，併用麻酔薬の投与終了時に終了した。remi/hal 群ではハロタン及び亜酸化窒素/酸素（2：1），remi/sev 群ではセボフルラン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用麻酔薬として用いた。

b) フェンタニル群

併用麻酔薬による麻酔維持を行いながら，フェンタニル 2 μg/kg を初回単回静脈内投与し，必要に応じて，フェンタニル 1 μg/kg（最大 6 μg/kg）を追加単回静脈内投与した。fent/hal 群ではハロタン及び亜酸化窒素/酸素（2：1），fent/sev 群ではセボフルラン及び亜酸化窒素/酸素（2：1）を併用麻酔薬として用いた。

2) U3107 試験

a) 本剤群

0.7%イソフルラン/66%亜酸化窒素による麻酔維持を行いながら，レミフェンタニルとして 1 μg/kg の単回静脈内投与後，レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与した。必要に応じて 50%ずつ増減することとした。また，レミフェンタニルとして 1 μg/kg を追加単回静脈内投与することも可能とした。本剤の投与は，イソフルラン/亜酸化窒素の投与終了時に終了した。

b) ブピバカイン群

0.7%イソフルラン/66%亜酸化窒素による麻酔維持を行いながら，0.25%ブピバカインを硬膜外投与した。必要に応じて，イソフルラン濃度の 0.3%上昇及びブピバカインの追加投与を可能とした。

3) U2019 試験

a) 本剤群

70%亜酸化窒素併用下で，レミフェンタニルとして 1 μg/kg の単回静脈内投与後，レミフェンタニルとして 1 μg/kg/分を持続静脈内投与した。必要に応じて 0.5 μg/kg/分ずつ増減することとした。また，レミフェンタニルとして 1 μg/kg を追加単回静脈内投与することも可能とした。

b) Alfentanil 群

70%亜酸化窒素併用下で Alfentanil 100 μg/kg を単回静脈内投与，2.5 μg/kg/分を 15 分間（両眼を手術する場合は 2 番目の眼の手術開始まで）持続静脈内投与し，その後に 2.0 μg/kg/分に減速することとした。

c) イソフルラン群

70%亜酸化窒素併用下でイソフルラン 1%を投与し，15 分後［両眼を手術する場合は 2 番目の眼の手術（眼筋切断）開始時］に 0.75%に減量することとした。両眼を手術する場合は，さらに手術完了時に 0.5%に減量することとした。

d) プロポフォール群

70%亜酸化窒素併用下でプロポフォール 200 μg/kg/分を 15 分間（両眼を手術する場合は 2 番目の眼の手術開始まで）持続静脈内投与し，その後に 100 μg/kg/分に減速することとした。

2.5.4.3　統計学的手法

2.5.4.3.1　解析対象集団

有効性の主要な解析対象集団は，3001 試験では最大の解析対象集団（FAS），海外第 III 相試験ではいずれの試験でも intent-to-treat（ITT）とした。

2.5.4.3.2　主要評価項目及び解析方法

(1) 国内第 III 相試験

3001 試験の主要評価項目は，皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合（麻酔不十分の割合）とした。外科的刺激に対する反応（ストレス反応）は，表 2.5.4-2 に示す基準に従って，治験責任医師又は治験分担医師が皮膚切開後の 5 分間に評価を行い，いずれか 1 つでも反応が観察された場合に「反応あり」と判定した。なお，心拍数は 1，2，3，4 及び 5 分後，収縮期血圧は少なくとも 1，3 及び 5 分後に測定することとしたが，いずれかの測定ポイントでベースライン値と比較して 20%以上の増加又は上昇を認めた場合には，1 分後に測定し，1 分間の持続の有無を確認した。なお，ベースライン値は，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とした。

表 2.5.4-2 外科的刺激に対する反応（ストレス反応）の基準（3001 試験）

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

*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。
**眼帯をしている場合には，本評価は行わないこととした。

主要解析では，皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合について，頻度，割合及びその両側95%信頼区間（CI）を用いて要約した。両側 95%CI は二項分布を用いて算出した。副次解析では，皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合について，各年齢の被験者グループ（1～6 歳，7～15 歳）における両側 95%CI を用いて算出した。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

主要評価項目は抜管までの時間とし，麻酔薬（治験薬，ハロタン/セボフルラン又は亜酸化窒素）の投与終了から抜管までの時間と定義した。なお，抜管は以下のすべてが確認できた場合に行うこととした。

- 喉頭反射及び咽頭反射の回復
- 自発呼吸の再開
- 筋弛緩状態からの四連反応及びテタヌス反応による十分な回復

抜管までの時間は，実施医療機関を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより解析した。

2) U3107 試験

主要評価項目は皮膚切開の刺激による反応とした。皮膚切開から 5 分間の浅麻酔時の反応を，麻酔医が評価した。浅麻酔時の反応は，高血圧（収縮期血圧がベースライン値と比較して 20%以上上昇し 1 分間以上持続），頻脈（心拍数がベースライン値と比較して 20%以上増加し 1 分間以上持続），身体反応（体動，嚥下，開眼又はしかめ面）及び自律神経性反応（発汗又は流涙）のいずれか 1 つでも反応が観察された場合に「反応あり」と判定した。なお，ベースライン値は治験薬投与前に測定された値とした。

皮膚切開から 5 分間に浅麻酔時の反応が発現した被験者の割合について，治療及び年齢（連続値）で調整したロジスティック回帰モデルによる投与群間の比較及びオッズ比の算出を行った。収縮期血圧及び心拍数の皮膚切開前値，皮膚切開 5 分以内の最大値及びその変化量は，ベースライン値及び年齢で調整した共分散分析（ANCOVA）により投与群間を比較した。

3) U2019 試験

主要評価項目は抜管までの時間とし，麻酔薬又は亜酸化窒素の投与終了から抜管までの時間と定義した。なお，抜管は以下のすべてが確認できた場合に行うこととした。

- 喉頭反射の回復
- 自発呼吸の再開
- 筋弛緩状態からの四連反応による十分な回復

抜管までの時間は各投与群でプールし，実施医療機関を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより本剤群とその他の投与群（Alfentanil 群，イソフルラン群又はプロポフォール群）のペアワイズ比較を行った。

2.5.4.3.3　副次評価項目

各試験の主な副次評価項目を表 2.5.4-3 に示す。各評価項目の詳細及び解析方法については【2.7.3.1.2 項及び 2.7.3.1.3 項】に記載した。

表 2.5.4-3 主な副次評価項目の一覧

	国内第 III 相試験	海外第 III 相試験		
	3001 試験	U3105 試験	U3107 試験	U2019 試験
開口器装着時の反応		○		
扁桃切除時の反応		○		
外科的刺激に対する反応				○
術中刺激に対する反応				○
血行動態（血圧及び心拍数）	○	○	○	○
呼吸安定性	○	○	○	○
本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価	○			
浅麻酔及び深麻酔時の反応に対処するために使用した薬剤	○	○	○	
麻酔からの回復				
自発呼吸回復までの時間	○			
Steward Postanesthetic Recovery Score	○	○	○	
回復室退室までの時間	○	○	○	○
気道咳反射回復までの時間		○	○	○
意図的動作の回復までの時間		○	○	○
呼びかけに対する開眼までの時間				○

2.5.4.4　有効性の結果の比較

(1) 国内第 III 相試験

1) 主要評価項目

皮膚切開の刺激による反応が発現した被験者の割合は 11.3%（9/80 例，95%CI：5.3～20.3%）であった。報告された反応の内訳は，収縮期血圧上昇 10.0%（8/80 例）及び心拍数増加 2.5%（2/80 例）であった。身体反応及び自律神経性反応は報告されなかった。

年齢グループ別の皮膚切開の刺激による反応が発現した被験者の割合は，1～6 歳で 12.5%（5/40 例），7～15 歳で 10.0%（4/40 例）であった。報告された反応の内訳は，1～6 歳及び 7～15 歳ともに，収縮期血圧上昇 10.0%（4/40 例）及び心拍数増加 2.5%（1/40 例）であった。

2) 副次評価項目

a) 血行動態及び呼吸安定性

① 血行動態

心拍数の平均値±SD は，皮膚切開前（92.6±24.52 回/分）から抜管前まで，大きな変動は認められなかった（皮膚切開 5 分後以内の最大値：96.7 ± 26.97 回/分，抜管前：103.9 ± 27.33 回/分）。

収縮期血圧の平均値 ± SD は，皮膚切開前（93.0± 13.50 mmHg）から抜管前まで，大きな変動は認められなかった（皮膚切開 5 分後以内の最大値：100.7 ± 17.43 mmHg，抜管前：110.2 ± 20.00 mmHg）。

拡張期血圧の平均値 ± SD は，皮膚切開前（45.5± 10.31 mmHg）から抜管前まで，大きな変動は認められなかった（皮膚切開 5 分後以内の最大値；53.9 ± 14.27 mmHg，抜管前：60.1 ± 13.08 mmHg）。

年齢グループ別で心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧に顕著な差は認められなかった【表 2.7.3.6 付録-1 参照】。

② 呼吸安定性

呼吸数の平均値 ± SD は，挿管前（22.6 ± 6.03 回/分）と比較して抜管前に低下していたが（16.4 ± 6.18 回/分），回復室退室後は回復した（回復室退室 120 分後：23.4 ± 5.61 回/分）。

SpO_2 の平均値は全期間を通して 98%以上を維持していた。

$P_{ET}CO_2$ の平均値 ± SD は，挿管 5 分後（39.5 ± 6.11 mmHg）から抜管前まで大きな変動は認められなかった（皮膚切開 5 分後以内の最大値：35.3 ± 4.22 mmHg，抜管前：44.4 ± 9.47 mmHg）。

年齢グループ別で呼吸数，SpO_2 及び $P_{ET}CO_2$ に顕著な差は認められなかった【表 2.7.3.6 付録-1 参照】。

b) 本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価

本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価は，全例（100%）で有効と判定された。

c) 浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対処するために使用した薬剤

浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対する処置薬が投与された被験者の割合は 58.8%（47/80 例）であった。使用された処置薬はセボフルラン 46.3%（37/80 例），プロポフォール 13.8%（11/80 例），エフェドリン塩酸塩 8.8%（7/80 例）及びフェニレフリン塩酸塩 2.5%（2/80 例）であった。

d) 麻酔からの回復

全身麻酔終了から自発呼吸回復までの時間の平均値±SD は 15.7± 7.44 分であった。Steward Postanesthetic Recovery Score が 2 回連続して 6 になるまでの時間の平均値±SD は 25.6±8.71 分であり，全身麻酔終了から回復室退室までの時間の平均値±SD は 33.8±14.56 分であった。

年齢グループ別で麻酔からの回復状況に顕著な差は認められなかった【表 2.7.3.2-7 参照】。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

a) 主要評価項目

抜管までの時間の中央値（範囲）は，remi/hal 群 9.0 分（2～19 分）及び remi/sev 群 9.0 分（2～19 分），fent/hal 群 10.0 分（3～25 分）及び fent/sev 群で 10.0 分（3～26 分）であった。

抜管までの時間は，これらの 4 投与群間で統計学的な有意差が認められた（p=0.013，Cox 比例ハザードモデル）。抜管までの時間（中央値）のペアワイズ比較では，フェンタニル群（10.0

分）に比べ，本剤群（9.0 分）で統計学的に有意に短かった（p=0.003）。また，fent/hal 群（10.0 分）に比べ，remi/hal 群（9.0 分）で統計学的に有意に短かった（p=0.001）。

b) 副次評価項目

① 開口器装着時の反応

開口器装着により浅麻酔時の反応が発現した被験者の割合は，remi/hal 群 20%（10/51 例），remi/sev 群 23%（12/52 例），fent/hal 群 19%（10/53 例）及び fent/sev 群 20%（10/50 例）であった。オピオイド鎮痛薬別では，本剤群 22%（22/103 例）及びフェンタニル群 20%（20/103 例）であった。

反応は，主に血行動態反応（高血圧又は頻脈）であった。開口器装着により高血圧が発現した被験者の割合は本剤群 10%（10/103 例）及びフェンタニル群 14%（14/103 例）であり，頻脈が発現した被験者の割合は本剤群 14%（14/103 例）及びフェンタニル群 9%（9/103 例）であった。また，開口器装着による身体反応が本剤群の 1 例でみられたが，開口器装着による自律神経性反応はいずれの投与群でも認められなかった。

② 扁桃切除時の反応

扁桃切除により浅麻酔時の反応が発現した被験者の割合は，remi/hal 群 31%（16/51 例），remi/sev 群 38%（20/52 例），fent/hal 群 42%（22/53 例）及び fent/sev 群 52%（26/50 例）であった。全般的に扁桃切除により浅麻酔時の反応が発現した被験者の割合はハロタン群に比べセボフルラン群で高く，本剤群に比べフェンタニル群で高かった。浅麻酔時の反応は，主に血行動態反応（高血圧又は頻脈）であった。

③ 浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対処するために使用した薬剤

浅麻酔時の反応に対して処置薬が投与された被験者の割合は，本剤群［remi/hal 群（33%，17/51 例）及び remi/sev 群（38%，20/52 例）］に比べフェンタニル群［fent/hal 群（42%，22/53 例）及び fent/sev 群（54%，27/50 例）］で高かった。浅麻酔時の反応は，主に高血圧及び頻脈であった。高血圧に対して処置薬が投与された被験者の割合は，本剤群（26%，27/103 例）と比較してフェンタニル群（45%，46/103 例）で高かった。一方，頻脈に対して処置薬が投与された被験者の割合は，フェンタニル群（9%，9/103 例）に比べ本剤群（15%，15/103 例）で高かった。

深麻酔時の反応（低血圧及び徐脈）に対して処置薬が投与された被験者の割合は，本剤群 3%（3/103 例），フェンタニル群<1%（1/103 例）と低かった。

④ 麻酔からの回復

気道咳反射回復までの時間（中央値）は，remi/hal 群 8.0 分，remi/sev 群 7.0 分，fent/hal 群 9.0 分及び fent/sev 群 9.0 分であった。気道咳反射回復までの時間の範囲は，本剤群 1～18 分及びフェンタニル群 0～20 分であった。

意図的動作の回復までの時間（中央値）は，remi/hal 群 8.0 分，remi/sev 群 8.0 分，fent/hal 群 10.0 分及び fent/sev 群 9.5 分であった。意図的動作の回復までの時間の範囲は，本剤群 1～19 分及びフェンタニル群 2～35 分であった。

麻酔薬の投与終了から，Steward Postanesthetic Recovery Score が 2 回連続で 6 になった場合の 1 回目までの時間（中央値）は，remi/hal 群 16.0 分，remi/sev 群 18.0 分，fent/hal 群 17.0 分及び fent/sev 群 13.5 分であった。

回復室 Phase 1 退室基準を満たすまでの時間（中央値）は，remi/hal 群 21.0 分，remi/sev 群 22.0 分，fent/hal 群 22.0 分及び fent/sev 群 18.5 分であった。回復室 Phase 1 退室までの実際の時間（中央値）は，remi/hal 群 67.0 分，remi/sev 群 65.0 分，fent/hal 群 53.0 分及び fent/sev 群 50.0 分であった。回復室 Phase 2 退室基準を満たすまでの時間（中央値）は，remi/hal 群 0.78 時間，remi/sev 群 0.74 時間，fent/hal 群 0.70 時間及び fent/sev 群 0.69 時間であった。回復室 Phase 2 退室までの実際の時間（中央値）は，remi/hal 群 4.28 時間，remi/sev 群 4.35 時間，fent/hal 群 3.38 時間及び fent/sev 群 4.16 時間であった。

⑤ 血行動態

血行動態の顕著な変動（定義は【表 2.7.3.2-14】参照）が認められた被験者の割合は，remi/hal 群 78%（40/51 例），remi/sev 群 71%（37/52 例），fent/hal 群 85%（45/53 例）及び fent/sev 群 82%（41/50 例）であった。収縮期血圧がベースライン値と比較して 20%以上上昇した被験者の割合は，remi/hal 群（43%，22/51 例）及び remi/sev 群（33%，17/52 例）に比べ，fent/hal 群（55%，29/53 例）及び fent/sev 群（66%，33/50 例）で高かった。一方，心拍数がベースライン値と比較して 20%以上増加した被験者の割合は， remi/hal 群（33%，17/51 例），remi/sev 群（35%，18/52 例）及び fent/hal 群（32%，17/53 例）に比べ，fent/sev 群（18%，9/50 例）で低かった。

⑥ 呼吸安定性

回復期における呼吸数及び SpO_2 値は，投与群間で同程度であった。数例の被験者では SpO_2 値が 90%未満となったが，1 分後又は 5 分後に 90%以上となった。フェンタニル群の 2 例では麻酔薬の投与終了後に呼吸抑制がみられ，本剤群の 3 例及びフェンタニル群の 6 例では低酸素症がみられた。大部分の被験者では，SpO_2 値は回復期を通じて適切な範囲に維持された。

2) U3107 試験

a) 主要評価項目

皮膚切開により浅麻酔時の反応が発現した被験者の割合は，本剤群 15%（27/185 例），ブピバカイン群 22%（19/86 例）であり，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.116，ロジスティック回帰モデル）。オッズ比（本剤群/ブピバカイン群）は 0.59 であり，その 95%CI は 0.31～1.14 であった。

本剤群及びブピバカイン群ともに，最も多く報告された浅麻酔時の反応は高血圧（それぞれ 10%及び 16%）及び頻脈（それぞれ 6%及び 14%）であった。身体反応及び自律神経性反応の発現率は，いずれの投与群でも 2%以下であった。

皮膚切開後の収縮期血圧の最大値（平均値）はいずれの投与群でも 101 mmHg であり，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.793，ANCOVA）。一方，収縮期血圧の平均変化量（皮膚切開前値から皮膚切開の 5 分以内の最大値）は，本剤群 11 mmHg，ブピバカイン群 7 mmHg であり，投与群間で統計学的な有意差が認められた（p=0.009，ANCOVA）。ブピバカイン群との群間差の推定値（95%CI）は 3.88（0.99～6.76）であったが，これは統計学的な有意差が認められた皮膚切開前値（本剤群 90 mmHg，ブピバカイン群 94 mmHg）を反映しているものと考えられた。

皮膚切開後の心拍数の最大値（平均値）は，本剤群 99 回/分，ブピバカイン群 108 回/分であり，ブピバカイン群と比較して本剤群で統計学的に有意に低かった（p<0.001，ANCOVA）。ブピバカイン群との群間差の推定値（95%CI）は-7.90（-12.21～-3.59）であった。一方，心拍数の平均変化量（皮膚切開前値から皮膚切開の 5 分以内の最大値）はいずれの投与群でも 9 回/分であり，投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（p=0.588，ANCOVA）。

b) 副次評価項目

① 浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対処するために使用した薬剤

浅麻酔時又は深麻酔時の反応に対して処置薬が投与された被験者の割合は，本剤群 42%（78/185 例）及びブピバカイン群 41%（35/86 例）であった。浅麻酔時の反応に対して処置薬が投与された被験者の割合は，本剤群 25%（46/185 例）及びブピバカイン群 33%（28/86 例）であった。処置薬が投与された浅麻酔時の反応は，主に高血圧又は頻脈であった。浅麻酔時の反応に対する処置薬は，主に本剤又はブピバカインの追加投与であった。

深麻酔時の反応に対して処置薬が投与された被験者の割合は，ブピバカイン群（12%，10/86 例）に比べ本剤群（31%，57/185 例）で高かった。処置薬が投与された深麻酔時の反応は，低血圧及び徐脈であった。低血圧に対する処置は，主に輸液の増量又は本剤の減速であった。徐脈に対する処置薬は，主に抗コリン薬であった。

② 麻酔からの回復

気道咳反射回復までの時間（中央値）は本剤群 11 分，ブピバカイン群 5 分，意図的動作の回復までの時間（中央値）は本剤群 15 分，ブピバカイン群 8 分であった。また， Steward Postanesthetic Recovery Score が 2 回連続で 6 になったまでの時間（中央値）は本剤群 39 分，ブピバカイン群 32 分であり，回復室退室基準を満たすまでの時間（中央値）は本剤群 64 分，ブピバカイン群 52 分であり，回復室退室までの実際の時間（中央値）は本剤群 92 分，ブピバカイン群 84 分であった。いずれもブピバカイン群に比べ，本剤群で長かった。

③ 血行動態

血行動態の顕著な変動（定義は【表 2.7.3.2-22】参照）が認められた被験者の割合は，本剤群 72%（134/185 例），ブピバカイン群 66%（55/86 例）であった。収縮期血圧がベースライン値と比較して 20%以上上昇した被験者の割合は，本剤群 26%（48/185 例），ブピバカイン群 29%

（24/86 例）であった。また，心拍数がベースライン値と比較して 20%以上増加した被験者の割合は，本剤群 18%（33/185 例），ブピバカイン群 25%（21/86 例）であった。

④ 呼吸安定性

皮膚縫合終了から抜管までの期間中における呼吸数の平均値は，ブピバカイン群と比較して本剤群で一貫して低かった。SpO_2 の平均値は投与群間で同程度であった。

3) U2019 試験

a) 主要評価項目

抜管までの時間の中央値は，本剤群，Alfentanil 群及びイソフルラン群でいずれも 10.0 分で，プロポフォール群では 11.5 分であった。

b) 副次評価項目

① 外科的刺激に対する反応

外科的刺激に対する反応がみられた被験者の割合は，本剤群 11%（7/62 例），Alfentanil 群 21%（4/19 例），イソフルラン群 14%（3/22 例）及びプロポフォール群 20%（4/20 例）であり，これらの反応はすべて高血圧であった。

② 術中刺激に対する反応

浅麻酔時の反応が認められなかった被験者の割合は，本剤群 77%（48/62 例），Alfentanil 群 63%（12/19 例），イソフルラン群 73%（16/22 例）及びプロポフォール群 70%（14/20 例）であった。最も多く報告された浅麻酔時の反応は，いずれの投与群においても高血圧であった。

術中高血圧がみられた被験者の割合は，本剤群 19%（12/62 例），Alfentanil 群 37%（7/19 例），イソフルラン群 27%（6/22 例）及びプロポフォール群 20%（4/20 例）であった。

本剤群の 3 例（5%）及びプロポフォール群の 2 例（10%）の被験者で，麻酔維持期間中に身体反応がみられた。本剤群の 3 例のうち，1 例では同時に高血圧もみられた。Alfentanil 群及びイソフルラン群では，身体反応は報告されなかった。

いずれの投与群においても，自律神経性反応は報告されなかった。

本剤群の 2 例（3%）で低血圧がみられたが，その他の投与群では深麻酔時の反応は報告されなかった。

③ 麻酔からの回復

呼びかけに対する開眼までの時間（中央値）は，本剤群 10.0 分，Alfentanil 群 8.0 分，イソフルラン群 14.5 分及びプロポフォール群 20.0 分であった。

気道咳反射回復までの時間（中央値）は，本剤群 10.0 分，Alfentanil 群 6.0 分，イソフルラン群 4.0 分及びプロポフォール群 10.0 分であった。

意図的動作の回復までの時間（中央値）は，本剤群 10.0 分，Alfentanil 群 6.0 分，イソフルラン群 9.0 分及びプロポフォール群 11.5 分であった。

回復室 Phase 1 退室基準を満たすまでの時間（中央値）は，本剤群 30.0 分，Alfentanil 群 40.0 分，イソフルラン群 29.5 分及びプロポフォール群 25.5 分であった。また，回復室 Phase 1 退室までの実際の時間（中央値）は，本剤群 58.5 分，Alfentanil 群 63.0 分，イソフルラン群 62.5 分及びプロポフォール群 59.5 分であった。回復室 Phase 2 退室基準を満たすまでの時間（中央値）は，本剤群 139.0 分，Alfentanil 群 140.0 分，イソフルラン群 141.0 分及びプロポフォール群 123.0 分であった。また，回復室 Phase 2 退室までの実際の時間（中央値）は，本剤群 174.0 分，Alfentanil 群 167.0 分，イソフルラン群 164.5 分及びプロポフォール群 153.5 分であった。

④ 血行動態

術中における収縮期血圧の平均値は，本剤群と Alfentanil 群で差はみられなかった。術中における拡張期血圧の平均値は，本剤群と Alfentanil 群で差はみられなかった。本剤群の術中における心拍数の平均値は，イソフルラン群及びプロポフォール群と比較して低く，Alfentanil 群と比較して高かった。

⑤ 呼吸安定性

SpO_2 の平均値は，いずれの投与群においても，術中で 97%以上，術後でも 97%以上を維持した。維持期（維持麻酔の開始から終了まで）における $P_{ET}CO_2$ の加重平均値は，投与群間で同程度であった。回復期（麻酔維持の終了から回復室からの退室まで）に評価された呼吸数の加重平均値は，本剤群 21.8 回/分，Alfentanil 群 20.4 回/分，イソフルラン群 20.2 回/分及びプロポフォール群 22.2 回/分であった。

2.5.4.5　有効性と用法・用量の関係

1～15 歳の小児患者を対象とした全身麻酔の維持における本剤の有効性は， 3001 試験の成績により評価した。

3001 試験では，挿管終了後，吸入麻酔薬又は静脈麻酔薬による麻酔維持を行いながら，レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与を開始し，皮膚切開開始まで少なくとも 15 分以上維持することとした。皮膚切開後は，2～5 分間隔で，25～100%の範囲で投与速度を加速又は 25～50%の範囲で減速できるが，最大でも 1.3 μg/kg/分を超えないこととした。浅麻酔時には，レミフェンタニルとして 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できることとした。

その結果，レミフェンタニルの投与開始速度の平均値（範囲）は 0.248 μg/kg/分（0.10～0.26 μg/kg/分）であった。レミフェンタニルの投与速度が加速又は減速された被験者のほとんどは規定範囲内の変更であったが，1 例（1～6 歳）では加速した投与速度が 100%を超え，8 例（1～6 歳 3 例及び 7～15 歳 5 例）は減速した投与速度が 50%を超えていた。規定範囲を超えたこれらはいずれも，治験実施施設で持続注入用シリンジポンプの流速（mL/時）として換算したときの計算上の誤差と，電子症例報告書に記録された流速から投与速度（μg/kg/分）に換算する際に

生じた計算上の誤差によるものであった。最大投与速度が 1.3 μg/kg/分を超えた被験者はいなかった。本剤の追加単回静脈内投与を受けた被験者数は 2 例（2.5%，2/80 例）であり，いずれの被験者も単回静脈内投与の 1 回の投与量は 1.0 μg/kg であった。

主要評価項目である皮膚切開の刺激による反応が発現した被験者の割合は 11.3%（9/80 例，95%CI：5.3～20.3%）であった。また，本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価は，全例（100%）で有効と判定された。

以上のとおり，小児患者の全身麻酔の維持における鎮痛のために本剤を使用する場合，レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与を開始し，患者の全身状態を観察しながら，25～50%の範囲で減速又は 25～100%の範囲で加速（最大 1.3 μg/kg/分を超えない）し，必要に応じてレミフェンタニルとして 1.0 μg/kg を追加単回静脈内投与することが有効であると考える。

2.5.4.6　特別な集団における有効性

3001 試験の主要評価項目である皮膚切開の刺激による反応率について，性別，併用麻酔薬別及び手術部位別の部分集団解析を行った。性別で顕著な違いは認められず，併用麻酔薬別及び手術部位別では対象被験者数が少なく，明らかな傾向は認められなかった【2.7.3.3.3 項参照】。

2.5.4.7　観察された効果の大きさの臨床的意義

3001 試験の皮膚切開の刺激による反応が発現した被験者の割合は 11.3%（9/80 例，95%CI：5.3～20.3%）であり，U3107 試験の本剤群における皮膚切開の刺激による反応が発現した被験者の割合（15%，27/185 例）と同様であった。

3001 試験において，併用麻酔薬別に皮膚切開の刺激による反応が発現した被験者の割合を検討したところ，セボフルラン 8.3%（5/60 例），プロポフォール 16.7%（3/18 例）及びその他（両剤併用）50%（1/2 例）であった。3001 試験の結果を既に承認されている成人患者を対象とした国内第 III 相試験と比較した。本剤の開始時期，併用麻酔薬の用量等の条件が各試験で異なるため，精度の高い検討は困難であるものの，プロポフォール併用試験の JPN-03 試験[2)] 及びセボフルラン併用試験の JPN-04 試験[3)] における皮膚切開の刺激による反応が発現した被験者の割合は，セボフルラン併用では JPN-04 試験［1.3%（1/80 例）］に比べて，3001 試験［8.3%（5/60 例）］で若干高い傾向が認められた一方，プロポフォール併用では両試験で類似した傾向が認められた［JPN-03 試験 17.4%（29/167 例），3001 試験 16.7%（3/18 例）］。

2.5.4.8　有効性のまとめ

国内第 III 相試験の 3001 試験では，全身麻酔下の 1～15 歳の小児患者を対象として，本剤の有効性を評価した。皮膚切開の刺激による反応が発現した被験者の割合は 11.3%（9/80 例，95%CI：5.3～20.3%）であり，年齢グループ別で大きな違いは認められなかった。本結果は，小児を対象とした海外第 III 相試験の U 3107 試験及び成人を対象とした国内第 III 相試験の JPN-03 試験及び JPN-04 試験と大きく異ならなかった。抜管前までの血行動態（心拍数，収縮期血圧及

び拡張期血圧）に顕著な変動は認められなかった。また，麻酔からの速やかな回復も認められ，本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価は，全例で有効と判定された。

以上のとおり，本剤は小児を対象とした全身麻酔の維持において有効であることが確認された。

参考文献

1）　アルチバ®静注用 2 mg　アルチバ®静注用 5 mg　添付文書（第 4 版，2011 年 11 月改訂）

2）　槇田浩史, ほか. 超短時間作用性オピオイド鎮痛薬；GG084(塩酸レミフェンタニル)と静脈麻酔薬プロポフォールの併用による国内第Ⅲ相臨床試験 －並行群間・二重盲検・用量比較試験－. 麻酔と蘇生. 2005;41(4):117-26.

3）　山蔭道明, ほか. 超短時間作用性オピオイド鎮痛薬；GG084(塩酸レミフェンタニル)と吸入麻酔薬セボフルランの併用による国内第Ⅲ相一般臨床試験. 麻酔と蘇生. 2005;41(4):127-35.

2.5.5　安全性の概括評価

レミフェンタニル塩酸塩（以下，本剤）の安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.5.5-1 に示す。

1～15 歳の小児患者を対象とした全身麻酔の維持における本剤の安全性は，主として国内第 III 相試験の ULTIVAANS3001 試験（3001 試験）の成績により評価した。海外第 III 相試験 3 試験［USAA3105 試験（U3105 試験），USAB3107 試験（U3107 試験）及び USAA2019 試験（U2019 試験）］，海外第 IV 相試験 1 試験［USAA3119 試験（U3119 試験）］及び海外第 I 相試験 2 試験［USA-219P 試験（U219P 試験）及び USAA3122 試験（U3122 試験）］を参考資料とした。本項では，国内第 III 相試験の 3001 試験，並びに海外第 III 相試験の U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験を中心に記載する。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

開発の相 試験番号 （資料の区分）	試験デザイン	試験対象集団	本剤の 用法・用量	安全性解析対象集団の 被験者数
国内第 III 相試験 ULTIVAANS3001 （評価資料）	多施設共同，非盲検，非対照	年齢：1～15 歳 ASA 分類：I 又は II 予定の手術：頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形又は形成外科手術	開始時の用法・用量：0.25 μg/kg/分持続静脈内投与 用量調節：25～50%の範囲での減速又は 25～100%の範囲での加速（最大 1.3 μg/kg/分） 追加単回静脈内投与量：1 μg/kg	80 例
海外第 III 相試験 USAA3105 （参考資料）	多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照（フェンタニル）	年齢：2～12 歳 ASA 分類：I 又は II 予定の手術：アデノイド切除術を伴う又は伴わない扁桃切除術	開始時の用法・用量：0.25 μg/kg/分持続静脈内投与 用量調節：50%の増減 追加単回静脈内投与量：1 μg/kg	本剤/ハロタン群 59 例 本剤/セボフルラン群 60 例 フェンタニル/ハロタン群 53 例 フェンタニル/セボフルラン群 50 例
海外第 III 相試験 USAB3107 （参考資料）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照（ブピバカイン）	年齢：1～12 歳 ASA 分類：I 又は II 予定の手術：腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術	開始時の用法・用量：1 μg/kg 静脈内投与後，0.25 μg/kg/分持続静脈内投与 用量調節：50%の増減 追加単回静脈内投与量：1 μg/kg	本剤群 185 例 ブピバカイン群 86 例
海外第 III 相試験 USAA2019 （参考資料）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照（Alfentanil，イソフルラン，プロポフォール）	年齢：2～12 歳 ASA 分類：I 又は II 予定の手術：全身麻酔下での斜視手術	開始時の用法・用量：1 μg/kg 静脈内投与後，1 μg/kg/分持続静脈内投与 用量調節：0.5 μg/kg/分の増減 追加単回静脈内投与量：1 μg/kg	本剤群 68 例 Alfentanil 群 19 例 イソフルラン群 22 例 プロポフォール群 20 例
海外第 IV 相試験 USAA3119 （参考資料）	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照（ハロタン）	年齢：8 週以下（満期出産） ASA 分類：I 又は II 予定の手術：幽門狭窄症の手術	開始時の用法・用量：0.4 μg/kg/分持続静脈内投与 追加単回静脈内投与量：1 μg/kg	本剤群：38 例 ハロタン群：22 例
海外第 I 相試験 USA-219P （参考資料）	多施設共同，非盲検，非対照	年齢：2～12 歳 ASA 分類：I～III 予定の手術：全身麻酔を必要とする待機的手術又は診断手技	5 μg/kg 単回静脈内投与	23 例
海外第 I 相試験 USAA3122 （参考資料）	多施設共同，非盲検，非対照	年齢：0～18 歳 ASA 分類：I～III 予定の手術：待機的手術又は動脈ラインを必要とする診断手技	5 μg/kg 単回静脈内投与	42 例

2.5.5.1　試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.1.1　試験対象集団の特徴

(1) 国内第 III 相試験

評価資料の 3001 試験では，頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形又は形成外科手術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，1～15 歳の男児又は女児を対象とした。

安全性解析対象集団 80 例のうち，男児の割合は 52.5%（42/80 例）で，年齢の平均値は 7.1 歳，体重の平均値は 26.032 kg であった。ASA 分類 I 及び II と判断された被験者の割合はそれぞれ 78.8%（63/80 例）及び 21.3%（17/80 例）であった。また，手術時間の中央値は 73.5 分であった。

年齢グループ別では，年齢の平均値は，1～6 歳で 3.1 歳，7～15 歳で 11.0 歳であり，体重の平均値は 1～6 歳で 14.768 kg，7～15 歳で 37.296 kg であった。男児の割合は 1～6 歳で高く［1～6 歳 62.5%（25/40 例），7～15 歳 42.5%（17/40 例）］，ASA 分類 I と判断された被験者の割合［1～6 歳 75.0%（30/40 例），7～15 歳 82.5%（33/40 例）］及び手術時間の中央値（1～6 歳 69.5 分，7～15 歳 77.5 分）には大きな違いは認められなかった。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

アデノイド切除術を伴う又は伴わない扁桃切除術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，2～12 歳の男児又は女児を対象とした。

男児の割合は本剤/ハロタン（remi/hal）群 53%（31/59 例），本剤/セボフルラン（remi/sev）群 55%（33/60 例），フェンタニル/ハロタン（fent/hal）群 47%（25/53 例）及びフェンタニル/セボフルラン（fent/sev）群 48%（24/50 例）であった。年齢の平均値は remi/hal 群 5.8 歳，remi/sev 群 5.6 歳，fent/hal 群 5.1 歳及び fent/sev 群 5.7 歳，体重の平均値は remi/hal 群 22.9 kg，remi/sev 群 22.3 kg，fent/hal 群 21.6 kg 及び fent/sev 群 23.3 kg であった。ASA 分類 I と判断された被験者の割合は remi/hal 群 75%（44/59 例），remi/sev 群 77%（46/60 例），fent/hal 群 83%（44/53 例）及び fent/sev 群 76%（38/50 例）であった。性別，年齢，体重及び ASA 分類に，投与群間で大きな違いは認められなかった。

2) U3107 試験

腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された，1～12 歳の男児又は女児を対象とした。

男児の割合は本剤群 56%（103/185 例），ブピバカイン群 66%（57/86 例）であった。年齢の平均値は本剤群 5.3 歳，ブピバカイン群 5.4 歳，体重の平均値は本剤群 21.3 kg，ブピバカイン群 21.1 kg であった。ASA 分類 I と判断された被験者の割合は本剤群 72%（133/185 例），ブピバカイン群 76%（65/86 例）であった。ブピバカイン群で男児の割合が高かったが，年齢，体重及び ASA 分類に投与群間で大きな違いは認められなかった。

3) U2109 試験

全身麻酔下での斜視手術が予定されている，ASA 分類 I 又は II と判断された 2～12 歳の男児又は女児を対象とした。

男児の割合は本剤群 54%（37/68 例），Alfentanil 群 42%（8/19 例），イソフルラン群 50%（11/22 例）及びプロポフォール群 50%（10/20 例）であった。年齢の平均値は本剤群 5.8 歳，Alfentanil 群 6.1 歳，イソフルラン群 5.5 歳及びプロポフォール群 5.5 歳，体重の平均値は本剤群 22.7 kg，Alfentanil 群 21.7 kg，イソフルラン群 23.8 kg 及びプロポフォール群 22.3 kg であった。ASA 分類 I と判断された被験者の割合は本剤群 87%（59/68 例），Alfentanil 群 84%（16/19 例），イソフルラン群 77%（17/22 例）及びプロポフォール群 95%（19/20 例）であった。性別，体重及び ASA 分類に，投与群間で大きな違いは認められなかった。

2.5.5.1.2 曝露の程度

(1) 国内第 III 相試験

レミフェンタニルの投与開始速度の平均値は 0.248 μg/kg/分（範囲：0.10～0.26 μg/kg/分）であった。本剤の投与期間の平均値は 168.0 分（範囲：34～579 分）であった。年齢グループ別では，レミフェンタニルの投与開始速度の平均値には差は認められなかった（1～6 歳 0.246 μg/kg/分，7～15 歳 0.249 μg/kg/分）。レミフェンタニルの投与期間の平均値は，1～6 歳に比較して 7～15 歳で長かった（1～6 歳 126.6 分，7～15 歳 209.4 分）。

レミフェンタニルの投与速度が加速又は減速された被験者のうち，1 例（1～6 歳）では投与速度の加速が 100%を超え，8 例（1～6 歳 3 例及び 7～15 歳 5 例）では投与速度の減速が 50%を超えていた。規定範囲を超えたこれら 9 例はいずれも，治験実施施設で持続注入用シリンジポンプの流速（mL/時）として換算したときの計算上の誤差と，電子症例報告書に記録された流速から投与速度（μg/kg/分）に換算する際に生じた計算上の誤差によるものであった。また，最大投与速度が 1.3 μg/kg/分を超えた被験者もいなかった。本剤の追加単回静脈内投与を受けた被験者数は 2 例（2.5%，2/80 例）であり，いずれの被験者も単回静脈内投与の 1 回の投与量は 1.0 μg/kg であった。

(2) 海外第 III 相試験

海外第 III 相試験におけるレミフェンタニルの投与速度を表 2.5.5-2 に示す。

レミフェンタニルの投与速度の平均値は，U3105 試験 0.08～0.32 μg/kg/分，U3107 試験 0.24～0.28 μg/kg/分及び U2019 試験 0.59～1.14 μg/kg/分であった。

表 2.5.5-2 レミフェンタニルの投与速度（μg/kg/分）（海外第 III 相試験）

Protocol		n	mean	range
USAA2019				
	initial infusion rate	68	1.00	0.98 – 1.01
	minimum during surgery	68	0.59	0.36 – 1.01
	maximum during surgery	68	1.14	0.98 – 3.00
	infusion rate prior to scheduled decrease	59	1.08	0.98 – 2.50
	final infusion rate	67	0.64	0.36 – 3.00
USAA3105				
	initial infusion rate	119	0.25	0.24 – 0.25
	minimum during surgery	119	0.08	0.05 – 0.25
	maximum during surgery	119	0.32	0.24 – 1.27
	infusion rate prior to scheduled decrease	103	0.30	0.24 – 1.27
	final infusion rate	118	0.09	0.05 – 1.23
USAB3107				
	initial infusion rate	185	0.25	0.16 – 0.28
	minimum during surgery	185	0.24	0.06 – 0.28
	maximum during surgery	185	0.28	0.16 – 0.87
	infusion rate prior to scheduled decrease	NA	NA	NA
	final infusion rate	184	0.25	0.06 – 0.75

Note: Subjects who were withdrawn prior to per-protocol discontinuation of last anesthetic are not included in the summary of final infusion rates.

2.5.5.2　安全性データの収集及び集計・解析方法

いずれの試験も，有害事象は，治験中に新たに発現した事象，又はベースラインの病態と比較して重症度や頻度が悪化（増加）した事象，若しくは診断上の異常所見と定義した。いずれの試験も治験薬投与開始時からフォローアップ時までに認められた有害事象を集計した。いずれの試験も，有害事象の重症度は軽度（mild），中等度（moderate）及び高度（severe）の 3 段階で，有害事象と治験薬の因果関係は関連なし（not related），多分なし（doubtful），可能性小（possible），可能性大（probable）及びほぼ確実（very likely/ almost certain）の 5 段階で評価した。

3001 試験では，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA） Ver. 17.1 を用いて有害事象名をコーディングし，MedDRA/J Ver. 17.1 で読み替えた。海外第 III 相試験（U3105 試験，U3107 試験及び U2019 試験）では，有害事象名を，本申請のために MedDRA Ver. 17.1 を用いて再コーディングし，MedDRA/J Ver. 17.1 で読み替えた。

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　すべての有害事象

(1) 国内第 III 相試験

有害事象の発現割合は 81.3%（65/80 例）であった。発現割合が最も高い有害事象（SOC）は，臨床検査（66.3%）であり，次いで傷害，中毒および処置合併症（53.8%）であった。発現割合が高い有害事象（発現割合 10%以上）は，創合併症（51.3%），心拍数減少（40.0%），心拍数増加（35.0%），発熱（21.3%），収縮期血圧上昇（18.8%），嘔吐（16.3%），悪心（15.0%），血圧上昇（11.3%）及び眼瞼浮腫（10.0%）であった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，高度と判定された有害事象はなかった。

年齢グループ別の有害事象発現割合は，1～6 歳 75.0%（30/40 例），7～15 歳 87.5%（35/40 例）であった。発現割合が高い有害事象（いずれかの年齢グループで発現割合 20%以上）は，創合併症（32.5%，70.0%），心拍数減少（32.5%，47.5%），心拍数増加（27.5%，42.5%），収縮

期血圧上昇（12.5%，25.0%），発熱（22.5%，20.0%）及び悪心（10.0%，20.0%）であり，年齢グループ別で大きな違いは認められなかった。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

有害事象の発現割合は，remi/hal 群 32.2%（19/59 例），remi/sev 群 43.3%（26/60 例），fent/hal 群 39.6%（21/53 例）及び fent/sev 群 38.0%（19/50 例）であり，各投与群の発現割合に大きな違いは認められなかった。発現割合が高い有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）は，嘔吐（22.0%，16.7%，20.8%及び 12.0%）及び悪心（13.6%，8.3%，15.1%及び 10.0%）であった。有害事象の重症度は，いずれの投与群でも主に軽度又は中等度であった。

2) U3107 試験

有害事象の発現割合は，本剤群 45.4%（84/185 例），ブピバカイン群 41.9%（36/86 例）であり，各投与群の発現割合に大きな違いは認められなかった。発現割合が高い有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）は，嘔吐（26.5%，24.4%）及び悪心（13.5%，7.0%）であった。有害事象の重症度は，いずれの投与群でも主に軽度又は中等度であった。

3) U2019 試験

有害事象の発現割合は，本剤群 91.2%（62/68 例），Alfentanil 群 94.7%（18/19 例），イソフルラン群 77.3%（17/22 例）及びプロポフォール群 75.0%（15/20 例）であり，イソフルラン群及びプロポフォール群に比べ，本剤群及び Alfentanil 群で高かった。発現割合が高い有害事象（いずれかの投与群で発現割合 20%以上）は，激越（38.2%，5.3%，36.4%及び 15.0%），嘔吐（27.9%，26.3%，27.3%及び 15.0%），悪心（26.5%，36.8%，22.7%及び 30.0%），傾眠（23.5%，26.3%，18.2%及び 5.0%），泣き（22.1%，15.8%，40.9%及び 0%），閉塞性気道障害（0%，21.1%，4.5%及び 0%），麻酔からの覚醒遅延（0%，21.1%，0%及び 5.0%）及び酸素飽和度低下（0%，21.1%，4.5%及び 0%）であった。有害事象の重症度は，いずれの投与群でも主に軽度又は中等度であった。

以上のとおり，3001 試験で認められた有害事象の多くは，手術中や術後に認められる合併症やμ-オピオイド受容体アゴニストの薬理作用から予測できる事象であった。海外第 III 相試験との比較については，3001 試験と海外第 III 相試験に有害事象発現状況に若干の違いが認められた。この違いについて，3001 試験と海外第 III 相試験で，本剤以外の諸条件が異なるため，精度の高い検討は困難である。しかしながら，有害事象の定義の違い【2.7.4.1.1.2 (2) 2)参照】，対象疾患や術式，併用麻酔薬の種類の違いによる影響は決して小さいものではない。それらの点を考慮すると，この違いへの本剤の関与は，極めて限定的と考える。有害事象の重症度は，いずれの試験でも主に軽度又は中等度であった。また，3001 試験で発現割合が高い有害事象は，成人患者を対象とした国内第 III 相試験（JPN-03 試験及び JPN-04 試験）で認められた有害事象と大きな違いは

認められなかった【CTD 1.13「アルチバ静注用 2mg，アルチバ静注用 5mg」承認申請書添付資料概要 ト-3 及びト-4】。

2.5.5.3.2　重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.5.5.3.2.1　死亡

国内及び海外試験のいずれにおいても死亡例は認められなかった。

2.5.5.3.2.2　重篤な有害事象

(1) 国内第 III 相試験

重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

重篤な有害事象の発現割合は，remi/hal 群 1.7%（1/59 例），remi/sev 群 3.3%（2/60 例），fent/hal 群 7.5%（4/53 例）及び fent/sev 群 0%（0/50 例）であり，2 例以上に認められた重篤な有害事象は，fent/hal 群で 2 例に認められた過小食のみであった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，fent/hal 群で 1 例に認められた低酸素症のみで，転帰は回復（resolved）であった。

2) U3107 試験

重篤な有害事象の発現割合は，本剤群 2.2%（4/185 例），ブピバカイン群 2.3%（2/86 例）であり，いずれの投与群でも 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，本剤群で各 1 例に認められた徐脈及び低血圧であり，転帰はいずれも回復（resolved）であった。

3) U2019 試験

いずれの投与群においても重篤な有害事象は認められなかった。

以上のとおり，3001 試験では重篤な有害事象は認められなかった。海外第 III 相試験で認められた本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，本剤の国内添付文書[1)]に記載されている。

2.5.5.3.2.3　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として，治験薬の投与中止に至った有害事象について以下に示す。

(1) 国内第 III 相試験

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。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は，remi/sev 群で 1 例に認められた注射部位漏出のみであり，転帰は回復（resolved）であった。

2) U3107 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤群及びブピバカイン群で各 1 例に認められた。本剤群の 1 例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は気管支痙攣及び低酸素症各 1 件であり，いずれも重篤な有害事象と判定された。いずれも転帰は回復（resolved）であった。ブピバカイン群の 1 例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は気管支痙攣であり，重篤な有害事象と判定された。転帰は回復（resolved）であった。

3) U2019 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤群で 1 例に認められた。本被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は高血圧及び頻脈であり，いずれも転帰は回復（resolved）であった。

以上のとおり，3001 試験では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。海外第 III 相試験で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も低く，いずれも回復したことから，小児患者における本剤の忍容性に問題はないと考える。

2.5.5.4　器官別又は症候群別有害事象の解析

本剤の投与でみられる重大な副作用として，筋硬直，換気困難，呼吸停止，呼吸抑制，血圧低下，徐脈，不全収縮，心停止，ショック，アナフィラキシー様症状，及び全身痙攣が挙げられる。本項では，注目すべき有害事象として，「筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難」，「呼吸停止，呼吸抑制」，「血圧低下」，「徐脈，心停止」，「アナフィラキシーショック」，「全身痙攣」，「心抑制薬との相互作用」，「薬物乱用及び薬物依存」，「自発呼吸している患者への静脈投与，急速静注」及び「薬剤感受性が高い患者への投与」について検討した。

(1) 国内第 III 相試験

注目すべき有害事象の発現割合は，11.3%（9/80 例）であった。「血圧低下」が 8 例に認められ，その内訳は，血圧低下 4 例及び収縮期血圧低下 4 例であった。重症度はいずれも軽度（mild）であり，転帰はいずれも回復（resolved）であった。血圧低下及び収縮期血圧低下の各 1 例で治験薬の減量が行われた。「全身痙攣」が 1 例に認められ，その内訳は痙攣であった。重症

度は軽度（mild）であり，転帰は回復（resolved）であり，治験薬との因果関係は関連なし（not related）と判定された。その他の分類に該当する，注目すべき有害事象は認められなかった。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

注目すべき有害事象の発現割合は，remi/hal 群 0%（0/59 例），remi/sev 群 10.0%（6/60 例），fent/hal 群 7.5%（4/53 例）及び fent/sev 群 6.0%（3/50 例）であった。「徐脈，心停止」が remi/sev 群の 3 例，fent/hal 群の 1 例及び fent/sev 群の 1 例，「呼吸停止，呼吸抑制」が remi/sev 群の 2 例及び fent/hal 群の 3 例，「筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難」が remi/sev 群の 1 例及び fent/sev 群の 2 例に認められた。転帰はいずれも回復（resolved）であった。その他の分類に該当する，注目すべき有害事象は認められなかった。

2) U3107 試験

注目すべき有害事象の発現割合は，本剤群 2.7%（5/185 例），ブピバカイン群 0%（0/86 例）であった。「徐脈，心停止」が本剤群の 2 例，「筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難」が本剤群の 2 例，「血圧低下」が本剤群の 1 例に認められた。転帰はいずれも回復（resolved）であった。その他の分類に該当する，注目すべき有害事象は認められなかった。

3) U2019 試験

注目すべき有害事象の発現割合は，本剤群 14.7%（10/68 例），Alfentanil 群 5.3%（1/19 例），イソフルラン群 9.1%（2/22 例）及びプロポフォール群 0%（0/20 例）であった。「徐脈，心停止」が本剤群の 8 例及びイソフルラン群の 1 例，「呼吸停止，呼吸抑制」が本剤群の 3 例及び Alfentanil 群の 1 例，「筋固縮・喉頭痙攣に伴う換気困難」が本剤群及びイソフルラン群の各 1 例に認められた。転帰はいずれも回復（resolved）であった。その他の分類に該当する，注目すべき有害事象は認められなかった。

以上のとおり，3001 試験で認められた注目すべき有害事象のうち，「血圧低下」は比較的高い割合で認められたものの，いずれも重篤でなく，軽度（mild）であり，治験薬の投与の中止を要さず，転帰は回復（resolved）であった。また，海外第 III 相試験で認められた注目すべき有害事象の多くは軽度又は中等度であり，いずれも転帰は回復（resolved）であったことから，本剤の国内添付文書[1)]の記載とおりの観察及び処置により，小児患者に対しても安全に使用することが可能であると考える。

2.5.5.5　臨床検査及びその他の安全性評価項目

2.5.5.5.1　臨床検査

(1) 国内第 III 相試験

血液学的検査及び血液生化学検査の各検査値において，特筆すべき傾向は認められなかった【2.7.4.3 参照】。

(2) 海外第 III 相試験

U3105 試験及び U3107 試験では，臨床検査値の評価は実施しなかった。U2019 試験では，臨床検査値と関連が疑われる有害事象は認められなかったため，術後の臨床検査は実施しなかった。

2.5.5.5.2　バイタルサイン

(1) 国内第 III 相試験

心拍数の平均値は，皮膚切開前（92.6 回/分）から抜管前（103.9 回/分）まで大きな変動は認められなかった。収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値も，皮膚切開前（収縮期血圧 93.0 mmHg，拡張期血圧 45.5 mmHg）から抜管前（収縮期血圧 110.2 mmHg，拡張期血圧 60.1 mmHg）まで大きな変動は認められなかった。心拍数及び血圧に対する年齢グループ別の検討でも大きな変動は認められなかった。心拍数が基準値上限（定義は【表 2.7.4.1-5】参照）を上回った被験者の割合は 28.8%（23/80 例），基準値下限を下回った被験者の割合は 27.5%（22/80 例）であった。収縮期血圧が基準値上限を上回った被験者の割合は 28.8%（23/80 例），基準値下限を下回った被験者の割合は 10.0%（8/80 例）であった。

(2) 海外第 III 相試験

1) U3105 試験

維持期に収縮期血圧が基準値上限を上回った被験者の割合は，フェンタニル投与群（fent/hal 群 57%及び fent/sev 群 66%）に比べ，本剤投与群（remi/hal 群 49%及び remi/sev 群 40%）で低かった。維持期に収縮期血圧が基準値下限を下回った被験者の割合に，投与群間で一定の傾向は認められなかった（remi/sev 群 15%，remi/hal 群 8%，fent/hal 群 13%及び fent/sev 群 10%，【表 2.7.4.7-付録-54】）。

2) U3107 試験

維持期及び回復期に収縮期血圧が基準値下限を下回った被験者の割合が，ブピバカイン群（維持期 26%，回復期 12%）に比べ，本剤群（維持期 45%，回復期 23%）で高かった。維持期に心拍数が基準値下限を下回った被験者の割合も，ブピバカイン群に比べ，本剤群で高かった。

3) U2019 試験

収縮期血圧及び心拍数で異常値が認められた測定項目及び被験者の割合に，投与群間で一定の傾向は認められなかった。

2.5.5.5.3　呼吸パラメータ

3001 試験の呼吸数，SpO_2 及び $P_{ET}CO_2$ の測定値の経時推移において，特筆すべき変動は認められなかった。

2.5.5.6　特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.6.1　部分集団における安全性

3001 試験における性別の有害事象の発現割合は，男児 85.7%（36/42 例），女児 76.3%（29/38 例）であり，性別で大きな違いは認められなかった。海外第 III 相試験においても，有害事象の発現割合は性別で大きな違いは認められなかった【2.7.4.5.1.1 参照】。

3001 試験における年齢グループ別の有害事象の発現割合は，1～6 歳 75.0%（30/40 例），7～15 歳 87.5%（35/40 例）であり，年齢グループ別で大きな違いは認められなかった。海外第 III 相試験では，1～6 歳に比べ，7～12 歳の方が発現割合は高かった【2.7.4.5.1.2 参照】。上述のとおり，国内第 III 相試験と海外第 III 相試験の年齢グループ別での有害事象の発現割合に，一定の傾向は認められなかった。

2.5.5.6.2　妊娠及び授乳時の使用

今回，国内外で小児患者を対象とした臨床試験を実施したが，妊娠及び授乳中の女性は除外しており，新たな知見は得られていない。したがって，本剤の国内添付文書 [1)] に記載されているとおり，妊産婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること，また，授乳婦への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせる必要があると考える。

2.5.5.6.3　過量投与

3001 試験で規定した最大投与速度（1.3 μg/kg/分）を超える過量投与は認められなかった。過量投与は小児患者においても生じる可能性が否定できないため，本剤の国内添付文書 [1)] に記載されているとおり，小児患者に対しても同様の注意喚起が必要であると考える。本剤の過量投与時の徴候，症状として，筋硬直，呼吸抑制，血圧低下，徐脈等があらわれることがあるため，過量投与時には，必要に応じて適切な処置等を行う必要があると考える。

2.5.5.7　世界における市販後使用経験

2.5.5.7.1　定期的安全性最新報告（PSUR）

本剤の国際誕生日は，ドイツで承認された 1996 年 5 月 17 日である。米国，英国等の 40 カ国以上で承認されている。

2015 年 7 月 31 日に発行された PSUR（集積期間：2014 年 6 月 1 日～2015 年 5 月 31 日）に基づき，本剤の安全性データを評価した結果，安全性に関する新たな知見は認められず，本剤のベネフィットーリスクのバランスは引き続き良好である。

2.5.5.7.2　国内使用成績調査

本邦においては，2006 年 10 月に成人に対する『全身麻酔の導入及び維持における鎮痛』の効能・効果で承認を取得した。

2007 年 7 月から 2009 年 3 月まで実施された使用成績調査において，安全性解析対象例 3332 例のうち，副作用は 869 例に認められ，副作用発現症例率は 26.08%であった。本調査の副作用発現症例率は，承認時までの国内臨床試験における副作用発現症例率 66.87%（224/335 例）に比べ，低かった。副作用の種類別では，発現症例率が高い順に低血圧 11.94%（398/3332 例），血圧低下 8.79%（293/3332 例），徐脈 5.40%（180/3332 例）であった。なお，使用成績調査では，低血圧の発現が多く報告されており，一過性の血圧低下と区別して注意喚起する必要があると考え，区別して集計した。

本調査の中で小児（15 歳未満）への使用例として 57 例が収集された。副作用は 3 例に認められ，副作用発現症例率は 5.26%であった。小児に認められた副作用の内訳は，低血圧，気管支痙攣及び悪寒各 1 例であった。気管支痙攣は報告医師により重篤と報告されたが，本剤の投与を中止後，回復している。小児及び小児以外で，副作用の種類に特別な傾向は認められなかった。

2.5.5.8　安全性のまとめ

3001 試験では，全身麻酔下の 1～15 歳の小児被験者を対象として，本剤の安全性を評価した。3001 試験での有害事象の発現割合は 81.3%（65/80 例）であり，年齢グループ別で大きな違いは認められなかった。3001 試験で認められた主な有害事象は，創合併症，心拍数減少，心拍数増加，発熱，収縮期血圧上昇，嘔吐，悪心，血圧上昇及び眼瞼浮腫であった。これらの有害事象の多くは，手術中や術後に認められる合併症や μ-オピオイド受容体アゴニストの薬理作用から予測できる事象であり，海外第 III 相試験で認められた有害事象と大きな違いは認められなかった。有害事象の重症度は，いずれの試験でも主に軽度又は中等度であった。また，3001 試験で認められた主な有害事象は，成人患者を対象とした国内第 III 相試験で認められた有害事象とも大きな違いは認められなかった。3001 試験において，死亡例，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。

以上のことから，全身麻酔下の 1～15 歳の日本人小児被験者を対象として，3001 試験の用法・用量で本剤を投与したときの安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であった。

参考文献

1）　アルチバ®静注用 2 mg　アルチバ®静注用 5 mg　添付文書（第 4 版，2011 年 11 月改訂）

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　背景

レミフェンタニル塩酸塩（以下，本剤）は，米国，英国，ドイツ，フランス，オーストラリア等の海外の主要国で，小児における「全身麻酔の維持における鎮痛」が承認されているが，国内においては，小児の全身麻酔における鎮痛薬として承認されているオピオイド鎮痛薬はフェンタニルクエン酸塩のみであり，本剤は適応外使用されているのが現状である。この現状を踏まえ，日本麻酔科学会から小児への適応拡大に関する開発要望が厚生労働省に提出された。その要望を受け，「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討され，2012 年 4 月に厚生労働省より本剤の「全身麻酔の維持における鎮痛（小児）」に対する開発要請を受けたことから，全身麻酔下の 1～15 歳の日本人小児患者を対象とした，多施設共同，非盲検，非対照試験である第 III 相試験の ULTIVAANS3001 試験（3001 試験）を実施することとした。

2.5.6.2　ベネフィット

3001 試験の主要評価項目である皮膚切開の刺激による反応が発現した被験者の割合は 11.3%（9/80 例）であり，年齢グループ別で大きな違いは認められなかった。本結果は，小児を対象とした海外第 III 相試験の USAB3107 試験（U3107 試験）及び成人を対象とした国内第 III 相試験の JPN-03 試験及び JPN-04 試験と大きく異ならなかった。抜管前までの血行動態（心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧）に顕著な変動は認められなかった。また，麻酔からの速やかな回復も認められ，本剤による手術中の鎮痛効果に対する総合評価は，全例で有効と判定された。

以上のとおり，本剤は全身麻酔下の 1～15 歳の日本人小児患者を対象とした全身麻酔の維持における鎮痛に対して有効であることが確認された。

2.5.6.3　リスク

3001 試験での有害事象の発現割合は 81.3%（65/80 例）であり，年齢グループ別で大きな違いは認められなかった。3001 試験で認められた主な有害事象は，創合併症，心拍数減少，心拍数増加，発熱，収縮期血圧上昇，嘔吐，悪心，血圧上昇及び眼瞼浮腫であった。これらの有害事象の多くは，手術中や術後に認められる合併症や μ-オピオイド受容体アゴニストの薬理作用から予測できる事象であり，海外第 III 相試験で認められた有害事象と大きな違いは認められなかった。有害事象の重症度は，いずれの試験でも主に軽度又は中等度であった。また，3001 試験で認められた主な有害事象は，成人患者を対象とした国内第 III 相試験で認められた有害事象とも大きな違いは認められなかった。3001 試験において，死亡例，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。

以上のとおり，全身麻酔下の 1～15 歳の日本人小児患者を対象として，3001 試験の用法・用量で本剤を投与したときの安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であることが確認された。

2.5.6.4 結論

小児を対象とした全身麻酔の維持において，鎮痛に対する本剤のベネフィットとリスクのバランスは良好であると考える。

3001 試験の有効性の結果から，本剤の小児の全身麻酔の維持における良好な鎮痛効果が確認された。また，安全性の結果も，本剤の安全性プロファイルから予測されるものであり，忍容性が良好であることが確認された。

以上より，本剤は，国内においても，小児に対する全身麻酔の維持における鎮痛薬として新たな選択肢になり得ると考える。

参考文献

該当なし

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：「参考文献」の項

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：「参考文献」の項

2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項

2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項