

## 審議結果報告書

令和4年8月10日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、同静注用5mg「第一三共」  
[一般名] レミフェンタニル塩酸塩  
[申請者名] 丸石製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年8月30日

### [審議結果]

令和4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

令和4年7月6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] レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、同静注用5mg「第一三共」  
[一般名] レミフェンタニル塩酸塩  
[申請者] 丸石製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年8月30日  
[剤形・含量] 1バイアル中にレミフェンタニル塩酸塩を2.2mg又は5.5mg（レミフェンタニルとして2mg又は5mg）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、（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、本品目の集中治療における人工呼吸中の鎮痛に係る有効性は示され、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

集中治療における人工呼吸中の鎮痛

（下線部追加）

#### [用法及び用量]

＜成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛＞

成人では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。

麻酔導入：通常、レミフェンタニルとして0.5µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、ダブルルーメンチューブの使用、挿管困難等、気管挿管時に強い刺激が予想される場合には、1.0µg/kg/分とすること。また、必要に応じて、持続静脈内投与開始前にレミフェンタニルとして1.0µg/kgを30～60秒

かけて単回静脈内投与することができる。ただし、気管挿管を本剤の投与開始から 10 分以上経過した後に行う場合には単回静脈内投与の必要はない。

麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  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 0.5～1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することができる。

#### <小児：全身麻酔の維持における鎮痛>

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。

#### <集中治療における人工呼吸中の鎮痛>

通常、成人には、レミフェンタニルとして 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  の速さ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、適切な鎮痛が得られるよう、投与速度を適宜調節する。投与速度の調節は 5 分以上の間隔で、0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  までは最大 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  ずつ加速又は減速させ、0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  を超える場合は 25～50% の範囲で加速又は最大 25% の範囲で減速させるが、投与速度の上限は 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  とする。投与終了時は、10 分以上の間隔で、最大 25% ずつ減速させ、0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  を目安として投与終了する。

(下線部追加)

#### [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)

令和4年5月19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] レミフェンタニル静注用 2 mg 「第一三共」、同静注用 5 mg 「第一三共」  
[一般名] レミフェンタニル塩酸塩  
[申請者] 丸石製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年8月30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・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  
集中治療における人工呼吸中の鎮痛

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] ＜成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛＞  
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：全身麻酔の維持における鎮痛＞

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。

<集中治療における人工呼吸中の鎮痛>

通常、成人には、レミフェンタニルとして 0.025 µg/kg/分の速さで持続静脈内投与を開始する。投与速度の調節は 5 分以上の間隔で行い、患者の全身状態を観察しながら、適切な鎮痛が得られるよう、0.1 µg/kg/分までは最大 0.025 µg/kg/分ずつ加速又は減速させ、0.1 µg/kg/分を超える場合は 25～50%の範囲で加速又は最大 25%の範囲で減速させる。最大投与速度は 0.5 µg/kg/分とする。投与終了時は、10 分以上の間隔で、最大 25%ずつ減速する。

(下線部追加)

[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 .....	3
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 .....	4
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 .....	21
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 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、 $\mu$ -オピオイド受容体に選択的に作用することで鎮痛作用を示すと考えられているオピオイド鎮痛薬である。本邦では、本薬を有効成分とする静脈内注射剤として、「アルチバ静注用 2 mg、同静注用 5 mg」が 2006 年 10 月に成人に対して「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」の効能・効果で、2016 年 8 月に小児に対して「全身麻酔の維持における鎮痛」の効能・効果で承認されている（製造販売業者：ヤンセンファーマ株式会社）。本剤は後発医薬品として、2016 年 2 月及び 2021 年 1 月にそれぞれ上記の効能・効果で、丸石製薬株式会社が承認を取得している。

集中治療における患者管理において、近年では、鎮痛薬を優先的に使用して十分な疼痛対策を行った上で、鎮静薬は補助的に使用する管理方法（鎮痛優先の鎮静）が推奨されており、集中治療で使用する鎮痛薬の第一選択として静注オピオイド鎮痛薬が推奨されている（日集中医誌 2014; 21: 539-79）。速やかな作用発現及び作用消失を示す本薬は、調節性に優れ、長時間の疼痛管理が必要な集中治療における有用な鎮痛薬になり得ると考えられたため、2019 年 12 月から、本邦において集中治療下の患者を対象とした本剤の臨床試験が開始された。今般申請者は、集中治療下の患者に対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。

海外において本薬は、独国で 1996 年 5 月に承認されて以来、2022 年 3 月現在、80 以上の国又は地域で使用されており、欧米等 5 カ国（米国、英国、独国、仏国及び豪州）において集中治療下の患者における鎮痛に係る効能・効果で承認されている。

なお、本邦では、集中治療における静注オピオイド鎮痛薬として、主にフェンタニルが使用されている（日集中医誌 2017; 24: 199-207）。

## 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「アルチバ静注用 2 mg、同静注用 5 mg」の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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は「アルチバ静注用 2 mg、同静注用 5 mg」の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。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 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。

ヒト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を用いて測定され、定量下限は 0.05 ng/mL であった。

## 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、集中治療下の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: MR13A11A-1 試験）の成績が提出された。なお、以下では本剤の投与量はレミフェンタニルとしての量で示す。

### 6.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: MR13A11A-1 試験）

20歳以上の集中治療下の患者（薬物動態評価例数 24 例<sup>1)</sup>）を対象に、本剤 0.025 µg/kg/分で持続静脈内投与を開始した後、目標鎮痛レベルを維持するよう 0.5 µg/kg/分を上限として投与速度を調節したときの動脈血中レミフェンタニルの薬物動態パラメータ<sup>2)</sup>は表 1 のとおりであった（用法・用量の詳細は 7.1 参照）。なお、既承認効能・効果である全身麻酔が施行される成人患者に対して本薬を 0.125～1.0 µg/kg/分で持続静脈内投与したときの動脈血中レミフェンタニルの消失相の  $t_{1/2}$  は 12.62～16.48 分、CL は 44.8～55.4 mL/分/kg であり（平成 18 年 7 月 4 日付け「アルチバ静注用 2 mg、同静注用 5 mg」審査報告書）、MR13A11A-1 試験で得られた薬物動態パラメータと比較して、大きな差異は認められていないと考える旨を申請者は説明している。

表 1 本剤投与時の動脈血中レミフェンタニルの薬物動態パラメータ

例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (分)	AUC <sub>0-4</sub> (分・ng/mL)	CL (mL/分/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
24	1.80 ± 1.59	16.97 ± 19.81	1718 ± 2938	41.65 ± 19.70	9600 ± 16870 <sup>a)</sup>

平均値 ± 標準偏差

a) 22 例

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤を集中治療下の患者に投与するにあたり薬物動態の観点から新たな問題は認められていないと判断した。

## 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、表 2 に示す 1 試験の成績が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象被験者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	MR13A11A-1 試験 5.3.5.1-1	Ⅲ	集中治療において 呼吸管理下で鎮痛 が必要な患者	182	本剤群：プラセボを緩徐に静脈内投与し、本剤 0.025 µg/kg/分で持続静脈内投与を開始後、0.5 µg/kg/分を上限に投与速度を適宜調節 フェンタニル群：フェンタニル 1～2 µg/kg を緩徐に静脈内投与し、フェンタニル 0.1 µg/kg/時で持続静脈内投与を開始後、2 µg/kg/時を上限に投与速度を適宜調節	有効性 安全性 薬物動態

### 7.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: MR13A11A-1 試験<20 年 月～20 年 月>）

集中治療において挿管下又は気管切開下で呼吸管理を 6 時間以上必要とし、かつ鎮痛を必要とする 20 歳以上の患者<sup>3)</sup>（目標症例数 180 例<sup>4)</sup>：各群 90 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討

1) BMI が 25 以上の被験者では標準体重（身長（m）<sup>2</sup>×22）に基づく投与量を用いること、及び高脂質試料の分析への影響が懸念されることから、薬物動態は BMI が 25 未満の被験者を対象に評価された。

2) 投与開始後 1 時間、漸減開始直前、投与終了時、並びに投与終了後 1、2、3、5、7、10、20 及び 60 分における動脈血中レミフェンタニル濃度が測定された。

3) 術後 ICU 症例では術前診断で米国麻酔科学会（ASA）分類がⅠ～Ⅲの患者とされた。また、目標症例数のうち約 15% は可能な限り内科 ICU 症例を組み入れることとされた。

4) 主要評価項目とされたレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合について、本剤群及び対照群の期待値を 85%、非劣性マージンを 15%、有意水準を片側 2.5%、検出力を 80% として、非劣性を検証するために必要な症例数

するため、フェンタニルを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態の試験成績については 6.2.1 参照）。

用法・用量<sup>5)</sup>について、ICU に入室し適格性が確認された被験者を本剤群及びフェンタニル群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた後、被験者の鎮静レベルが浅い鎮静 (RASS<sup>6)</sup>=-2~0) であることを確認し、二重盲検下<sup>7)</sup>で、原則として本剤群はプラセボ、フェンタニル群は 1~2 µg/kg のフェンタニルを緩徐に静脈内投与<sup>8)</sup>（ボラス投与）するとされた。その後、1 mL/時<sup>9)</sup>（本剤群 0.025 µg/kg/分、フェンタニル群 0.1 µg/kg/時）で治験薬の持続静脈内投与を開始し、被験者の状態を観察しながら、目標鎮痛レベル<sup>10)</sup>（BPS<sup>11)</sup> ≤ 5 又は NRS<sup>12)</sup> ≤ 3）を維持するよう、5 分以上の間隔で最大 1 mL/時ずつ加速又は減速<sup>13)</sup>するとされ、20 mL/時（本剤群 0.5 µg/kg/分、フェンタニル群 2 µg/kg/時）が上限とされた。刺激/痛みを伴う処置施行時に投与速度を加速させる場合は、5 分程度（ただし 5 分未満は不可）の間隔で、4 mL/時（本剤群 0.1 µg/kg/分、フェンタニル群 0.4 µg/kg/時）までは最大 1 mL/時ずつ、4 mL/時を超える場合は 25~50%の範囲を目安に加速するとされ、刺激/痛みを伴う処置終了後に投与速度を減速させる場合は、5 分以上の間隔で、4 mL/時を超える場合は最大 25%ずつ減速し、4 mL/時以下の場合は最大 1 mL/時ずつ減速するとされた。治験薬の投与速度が上限に達しても適切な鎮痛レベルが得られない場合はレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）<sup>14)</sup>を投与するとされ、また刺激/痛みを伴う処置施行時に治験薬の投与速度を短時間（20~30 分を目安）に連続して 4 回加速させても望む鎮痛レベルに達しない場合は、投与速度のさらなる増加の必要性を慎重に判断した後にレスキュー鎮痛薬の投与を検討するとされた。必要に応じて鎮静薬を併用可能とされ、目標鎮静レベルは RASS ≤ 0 とされたが、可能な限り浅い鎮静 (RASS=-2~0) を行うこととされ、鎮痛レベル及び鎮静レベルの両方が目標スコアを満たしていない場合は、先に鎮痛スコアを満たすように治験薬の投与速度を調節するとされた。治験薬の投与は、挿管下又は気管切開下で呼吸管理が行われている間のみとされた。治験薬の投与期間は 6 時間以上 10 日間以下とされ、人工呼吸器離脱に向けて、被験者の状態を観察しながら、投与速度を 10 分以上の間隔で

---

を算出すると 1 群 90 例となる。また、有効性の閾値 70%に対し、本剤群の期待値を 85%、有意水準を両側 5%、検出力を 80%として、本剤群の結果が閾値を上回ることを検証するための症例数は 65 例となる。

- 5) 治験薬の投与量の算出にはスクリーニング時の体重を用いるとされたが、BMI が 25 以上の被験者においては標準体重（身長 (m) <sup>2</sup> × 22) を用いて投与量を算出するとされた。
- 6) 治験担当医師等により被験者の鎮静レベルが以下の 10 段階で評価された。  
「+4: 好戦的な状態」、「+3: 非常に興奮した状態」、「+2: 興奮した状態」、「+1: 落ち着きがない状態」、「0: 意識清明で落ち着いている状態」、「-1: 傾眠状態」、「-2: 軽い鎮静状態」、「-3: 中等度鎮静状態」、「-4: 深い鎮静状態」、「-5: 昏睡状態」
- 7) 外観上識別可能な治験薬（本剤及びフェンタニル）を使用するため、非盲検治験薬調製者が識別不能なシリンジに調製することにより、治験薬調製・管理に関わる治験関係者以外の者（治験担当医師、治験協力者、被験者等）への盲検性が確保された。
- 8) 投与開始時のプラセボ（本剤群）又はフェンタニル（フェンタニル群）のボラス投与の要否及び投与量は、被験者の状態に応じて判断するとされた。
- 9) 治験薬の濃度はスクリーニング時の体重（BMI が 25 以上の場合は標準体重）に応じて、本剤では 1.5 µg/kg/mL、フェンタニルでは 0.1 µg/kg/mL となるよう調製された。
- 10) 鎮痛評価は原則として BPS を用いて評価されたが、被験者の意識が十分清明で BPS による評価が明らかに不適切と考えられる場合は NRS を用いて評価された。
- 11) 治験担当医師等により被験者の「表情」、「上肢の動き」及び「人工呼吸器との同調性」がそれぞれ以下の 4 段階（1~4）で評価され、合計スコア（3~12）を算出することで鎮痛レベルが評価された。  
「表情」；「1: 穏やかな」、「2: 一部硬い」、「3: 全く硬い」、「4: しかめ面」  
「上肢の動き」；「1: 全く動かない」、「2: 一部曲げている」、「3: 指を曲げて完全に曲げている」、「4: ずっと引っ込めている」  
「人工呼吸器との同調性」；「1: 同調している」、「2: 時に咳嗽、大部分は呼吸器に同調している」、「3: 呼吸器とファイティング」、「4: 呼吸器の調整がきかない」
- 12) 被験者自身により痛みを「0: 全く痛みなし」~「10: 考えられる最大の痛み」の 11 段階で評価することで鎮痛レベルが評価された。
- 13) 被験者における重大な危険性回避を目的とした急速な減速が必要な場合には、1 mL/時を超える減速幅で減速することも可とされた。また、深鎮静等により鎮痛評価を実施できない場合には、循環動態の変化等に応じた投与速度調節を実施することとされ、収縮期血圧が投与前値より >15 mmHg 上昇し 1 分以上持続する場合、心拍数 >90 bpm が 1 分以上持続する場合、体動や咳嗽等の身体反応がみられた場合、流涙や発汗等の自律神経反応がみられた場合は、投与速度の加速を考慮するとされた。
- 14) フェンタニルを 2 µg/kg 以下の投与速度でボラス投与するとされた。



最大 25% ずつ減速し、1 mL/時以下に達した場合、それ以降は漸減させることなく投与終了するが、被験者の状態に応じて、さらに漸減した上で投与終了することも可とされた。

無作為化された 196 例（本剤群 98 例、フェンタニル群 98 例、以下同順）のうち 14 例（6 例、8 例）を除く 182 例（92 例、90 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。試験中止例は 3 例（0 例、3 例）であり、中止理由は有害事象、同意撤回、治験担当医師の判断各 1 例であった。

安全性解析対象集団において、治験薬の投与速度、総投与量及び投与期間は表 3 のとおりであった。

表 3 治験薬の投与速度、総投与量及び投与期間（MR13A11A-1 試験、安全性解析対象集団）

評価例数		本剤群 92	フェンタニル群 90
投与速度 本剤群：μg/kg/分 フェンタニル群：μg/kg/時	平均	0.046 ± 0.036 [0.02, 0.24]	0.215 ± 0.191 [0.10, 1.17]
	最小	0.024 ± 0.002 [0.01, 0.03]	0.100 ± 0.001 [0.09, 0.10]
	最大	0.056 ± 0.054 [0.03, 0.34]	0.321 ± 0.644 [0.10, 6.00]
総投与量 (μg/kg)		39.94 ± 66.30 [8.5, 335.0]	4.93 ± 9.96 [0.6, 83.6]
投与期間 (時間)		12.37 ± 14.58 [6.0, 119.5]	12.59 ± 16.26 [3.6, 121.9]

平均値 ± 標準偏差 [範囲]

主要評価項目とされたレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合<sup>15)</sup>は表 4 のとおりであり、その群間差の 95%CI の下限値（-0.8%）が非劣性マージンとされた -15% を上回ったことから、本剤群のフェンタニル群に対する非劣性が示された。また、本剤群の成績の 95%CI の下限値は有効性の閾値とされた 70% を上回った。

表 4 レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合（%）（MR13A11A-1 試験、FAS）

評価例数	本剤群 92	フェンタニル群 90
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者数	92	88
レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合 [95%CI <sup>a)</sup> ]	100.0 [96.1, 100.0]	97.8 [92.2, 99.7]
群間差（本剤群-フェンタニル群） [95%CI <sup>b)</sup> ]	2.2 [-0.8, 5.3]	

a) 正確な両側 95%CI、b) 両側 95%CI (Wald 法)

有害事象<sup>16)</sup>は、本剤群 37.0%（34/92 例）、フェンタニル群 37.8%（34/90 例）で認められた。死亡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。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群 2.2%（2/92 例：声帯麻痺、移植片合併症各 1 例）、フェンタニル群 2.2%（2/90 例：心房細動、血栓症各 1 例）で認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象は、本剤群 13.0%（12/92 例）、フェンタニル群 16.7%（15/90 例）で認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、低血圧（本剤群 3 例、フェンタニル群 3 例、以下同順）、悪心（1 例、3 例）、徐呼吸（2 例、0 例）、処置後低血圧（0 例、2 例）であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数）、SpO<sub>2</sub> 及び呼気終末二酸化炭素分圧（ETCO<sub>2</sub>）に関連した有害事象は、低血圧（7 例、7 例）、高血圧（3 例、0 例）、徐脈（2 例、1 例）、徐呼吸（2 例、0 例）、

15) 治験薬投与開始から人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減を開始した時点（1 mL/時以下の投与速度で持続投与を実施していた場合は、投与終了時又は人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減を開始した時点のいずれか早い方）までの評価期間中にレスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合

16) 治験薬投与開始から治験薬投与終了後 24 時間又は中止時の調査及び検査が終了するまでに発現した有害事象が収集された。また、以下のいずれかの基準に該当する低血圧及び徐脈が有害事象として報告することとされた。

低血圧：①収縮期血圧 60 mmHg 未満又は拡張期血圧 40 mmHg 未満であり、これにより発現 1 時間以内に血管収縮薬投与を開始若しくは増量又は輸液を 500 mL 以上使用

②収縮期血圧が投与前値より 50%以上低下し、これにより発現 1 時間以内に血管収縮薬投与を開始若しくは増量又は輸液を 500 mL 以上使用

徐脈：①心拍数 40 bpm 未満であり、これにより陽性変時作用薬投与を開始若しくは増量又はペースメーカーを使用

②投与前値より 50%以上低下し、これにより陽性変時作用薬投与を開始若しくは増量又はペースメーカーを使用

呼吸抑制（1例、0例）、処置後低血圧（0例、2例）、無呼吸（0例、1例）であった。心電図検査について臨床上問題となった変化は、本剤群1例（心房細動）、フェンタニル群3例（上室性期外収縮・上室性頻脈性不整脈・期外収縮、心房細動、心室性不整脈各1例）であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

申請者は、集中治療下の患者を対象に実施された国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1試験）の試験デザインの設定根拠及び当該試験から得られた結果を踏まえ、本剤の有効性について以下のように説明している。

本剤は呼吸抑制作用を有することから、本剤の投与対象としては、挿管又は気管切開による呼吸管理が施行された患者とすることが適切と考えた。またICUの患者は、手術実施後にICUに入室する症例（術後ICU症例）及び内科疾患により手術を実施せずにICUに入室する症例（内科ICU症例）に大別されるが、いずれも本剤の投与対象になり得ると想定されたことから、MR13A11A-1試験では、術後ICU症例及び内科ICU症例のうち挿管又は気管切開による呼吸管理が施行された患者を対象とした。

ICUに入室し呼吸管理を受けるような重症患者を対象とする臨床試験を実施する場合、プラセボ群を設定することは倫理的に問題がある。また、本剤は既に全身麻酔下での使用に対して承認されており、薬理作用として鎮痛効果が得られることは明確であるため、プラセボを対照として本剤の有効性を検証する必要性は低いと考えたことから、MR13A11A-1試験において本剤の有効性を検討するにあたっては、集中治療における鎮痛薬として本邦で広く使用されており（日集中医誌 2017; 24: 199-207）、本剤と同様に持続投与が可能なオピオイド鎮痛薬であるフェンタニルに対する非劣性を検証することとした。なお、フェンタニルの用法・用量は、添付文書及び臨床使用実態に基づき、二重盲検試験としての実施可能性も考慮して設定した。

ICUの患者における疼痛評価について、本邦における診療ガイドラインでは患者が痛みを自己申告できる場合はNRS又はVisual Analogue Scale (VAS)を、自己申告できない場合はBPS又はCritical-Care Pain Observation Tool (CPOT)を使用することが推奨されており（日集中医誌 2014; 21: 539-79）、このうち本邦ではNRS及びBPSの使用割合が高いことが報告されている（日集中医誌 2017; 24: 199-207）。また同ガイドラインでは疼痛に対する介入基準を $BPS > 5$ 又は $NRS > 3$ とすることが推奨されていることから、MR13A11A-1試験における目標鎮痛レベルは $BPS \leq 5$ 又は $NRS \leq 3$ と設定した。なお、ICUに入室し呼吸管理を受けるような重症患者を対象とするMR13A11A-1試験では、投与開始時点で患者は痛みを自己申告できない状態と想定され、また可能な限り浅い鎮静下で管理することも踏まえ、疼痛評価は原則としてBPSを使用することとし、BPSによる評価が明らかに不適切であると考えられる時点においてはNRSを使用することとした。

本剤の有効性を検討する上で、ICUの患者においてオピオイド鎮痛薬である本剤の維持投与単独で鎮痛管理が可能であるかを評価することが重要であると考え、MR13A11A-1試験の主要評価項目としては「レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合」を設定した。その上で、治験薬の投与速度が上限に達しても適切な鎮痛レベルが得られない場合や刺激／痛みを伴う処置施行時に治験薬の投与速度を短時間に連続して4回加速させても望む鎮痛レベルに達しない場合は、レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与を考慮すると規定し、使用するレスキュー鎮痛薬としては、速やかな効果発現が得られるフェンタニルを選択した。

主要評価項目における本剤群及びフェンタニル群の期待有効割合を 85%<sup>17)</sup>、仮想的なプラセボ投与時 (ICU で鎮静薬のみで管理し鎮痛薬を投与しない場合) の有効割合を 50%<sup>18)</sup>、オピオイド鎮痛薬の持続投与単独での臨床的に意義のある有効割合 (有効性閾値) を 70%<sup>19)</sup>とそれぞれ設定するとき、統計的に推定した許容範囲 (期待有効割合と仮想的なプラセボ投与時の有効割合の差の 1/2 : 17.5%) 及び臨床的に意義のある有効割合 (70%) を担保するための非劣性マージンとして 15%を設定した。

以上の試験デザインにて実施した MR13A11A-1 試験において得られた以下の結果等を踏まえると、挿管又は気管切開による呼吸管理が施行された集中治療下の患者における鎮痛に係る本剤の有効性は示され、また ICU 入室前の手術の有無を含む患者背景にかかわらず本剤の有効性は期待できると考える。

- 主要評価項目としたレスキュー鎮痛薬 (オープンラベルのフェンタニル) を使用しなかった被験者の割合 [95%CI] は、本剤群 100 [96.1, 100.0] %、フェンタニル群 97.8 [92.2, 99.7] %であり、その群間差の 95%CI の下限値 (-0.8%) が非劣性マージンである -15%を上回ったことから (表 4)、本剤群のフェンタニル群に対する非劣性が示された。また、いずれの群の 95%CI の下限値も有効性閾値として設定した 70%を上回ったことが確認された。
- 副次評価項目とした目標鎮痛レベル (BPS ≤ 5 又は NRS ≤ 3) を維持した時間の割合 (平均値 ± 標準偏差) は、本剤群 99.16 ± 2.60%、フェンタニル群 98.50 ± 3.44%、その群間差 [95%CI] は 0.66 [-0.24, 1.55] %であり、両群間に大きな差異は認められなかった。なお、治験薬投与中の主な鎮静薬の総投与量 (平均値 ± 標準偏差) について、プロポフォールは本剤群 435.66 ± 744.62 mg、フェンタニル群 693.22 ± 1613.79 mg、デクスメドミジンは本剤群 158.51 ± 186.92 µg、フェンタニル群 236.47 ± 494.56 µg であった。
- 背景因子 (年齢、性別、術後 ICU/内科 ICU、併用鎮静薬) 別の部分集団解析について、主要評価項目としたレスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合において本剤群はいずれの部分集団でも 100%であった。また、副次評価項目である目標鎮痛レベル (BPS ≤ 5 又は NRS ≤ 3) を維持した時間の割合の結果は表 5 のとおりであり、いずれの部分集団でも群間に大きな差異は認められなかった。

表 5 背景因子別の目標鎮痛レベル (BPS ≤ 5 又は NRS ≤ 3) を維持した時間の割合 (%) (MR13A11A-1 試験、FAS)

背景因子	本剤群	フェンタニル群	群間差 [95%CI]
年齢	65 歳未満	99.32 ± 1.91 (32)	0.43 [-0.64, 1.49]
	65 歳以上	99.07 ± 2.92 (60)	0.82 [-0.46, 2.10]
性別	男性	98.98 ± 2.95 (69)	0.60 [-0.51, 1.71]
	女性	99.69 ± 0.81 (23)	0.69 [-0.39, 1.78]
術後 ICU/内科 ICU 別	術後 ICU 症例	99.11 ± 2.74 (82)	0.36 [-0.47, 1.20]
	内科 ICU 症例	99.57 ± 0.95 (10)	2.29 [-1.87, 6.44]
併用鎮静薬別	プロポフォール	99.02 ± 2.57 (50)	1.44 [0.01, 2.88]
	デクスメドミジン	99.35 ± 2.01 (64)	0.81 [-0.19, 1.80]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

機構は、術後 ICU 症例において、手術中を含めて治験薬投与前に使用した他の鎮痛薬が治験薬投与期間中の有効性評価に影響を及ぼした可能性について説明するよう申請者に求めた。

17) ICU の患者を対象とした海外臨床試験において本剤は 95%以上の有効割合が報告されているが、近年、早期からの積極的な離床や四肢及び体幹の運動を中心としたリハビリテーションの実施が推奨されており、このような介入が行われる場合の有効割合への影響を加味し、保守的に本剤群及びフェンタニル群の期待有効割合は 85%と設定された。

18) ICU の患者を対象とした鎮静薬の臨床試験 (鎮痛薬の併用は原則禁止しレスキュー鎮痛薬としての投与のみ許容した試験) における有効割合は、デクスメドミジン使用時に 20.6%~87.3%、プロポフォール使用時に 37.2%~61.5%、ミダゾラム使用時に 18.4%であったことを参考に、仮想的なプラセボ投与時 (ICU で鎮静薬のみで管理し鎮痛薬を投与しない場合) の有効割合は 50%と仮定された。

19) 集中治療下の鎮痛管理において、オピオイド鎮痛薬の持続投与に加え、患者への処置等の状況に応じてボーラス投与にて鎮痛管理を行うこともあるが、オピオイド鎮痛薬の持続投与単独で鎮痛を維持できる患者の割合が 70%であれば、実臨床での使用における十分な有用性を示すものであると考えるとの医学専門家の意見を踏まえて設定された。

申請者は、以下のように説明した。

MR13A11A-1 試験における術後 ICU 症例について、手術終了から ICU 入室までの期間は両群とも平均約 30 分であった一方、手術終了から治験薬投与開始までの期間は両群とも平均約 15 時間であった。当該試験では、治験薬投与開始前後において治験実施上の運用が煩雑であり治験薬投与開始に必要な体制及び人員が整うまでに時間を要したこと、倫理的観点から他の鎮痛薬（局所麻酔薬／鎮痛薬の硬膜外又は脊髄腔内投与及び神経ブロックを含む）の併用禁止期間は治験薬投与開始時以降と設定していたことから、ICU 入室後の一定期間は、治験薬以外の鎮痛薬により疼痛管理が行われていた。他の鎮痛薬投与終了から治験薬投与開始までの時間は両群とも約 1 時間であり、治験薬投与前に使用されていた鎮痛薬の効果の残存の程度を一概に明確化することは困難であるため、治験薬投与開始前に投与されていた鎮痛薬が当該試験における有効性評価に影響を及ぼした可能性は否定できない。しかしながら、術中使用を含め術後 ICU 症例における治験薬投与開始までに使用された鎮痛薬の種類及び投与例数に両群間で大きな差異は認められず、また他の鎮痛薬投与終了から治験薬投与開始までの期間（平均値）は、本剤群 0.81 時間、フェンタニル群 1.10 時間であり、両群間に大きな差異は認められなかった。また、当該試験では治験薬投与期間を 6 時間以上と設定していたことも踏まえると、本剤の有効性をフェンタニルとの比較成績に基づき評価することに問題はないと考える。なお、治験薬投与開始直前まで他の鎮痛薬が投与されていた場合には、本剤の投与速度は、他の鎮痛薬の効果が一定程度残存している状況下で調節された可能性も否定できないが、実臨床においても同様の疼痛管理（手術終了時から ICU 滞在期間にかけて継続して疼痛管理を行う）が実施されることから、当該試験に基づき投与速度及びその調節方法の適切性を含めた本剤の有用性を評価することは妥当であったと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の集中治療下の患者に対する有効性を検討する上で、MR13A11A-1 試験において、術後 ICU 症例及び内科 ICU 症例のうち挿管又は気管切開による呼吸管理が施行された患者を対象に、本邦で ICU における鎮痛薬として広く使用されているフェンタニルに対する非劣性を示す計画としたことに問題はなく、また当該試験における疼痛評価、主要評価項目及び非劣性マージンの設定についても受入れ可能である。

その上で、MR13A11A-1 試験における結果及び申請者の説明を踏まえ、以下のように考えることから、集中治療における人工呼吸中の患者に対する本剤の有効性は示されていると判断する。

- 主要評価項目とされたレスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合について、群間差の 95%CI の下限値が事前に設定された非劣性マージンを上回っており、副次評価項目とされた目標鎮痛レベル（BPS $\leq$ 5 又は NRS $\leq$ 3）を維持した時間の割合においても両群間に大きな差異はなく、主要評価項目の結果を支持している。
- 術後 ICU 症例において、治験薬投与前に投与された他の鎮痛薬が有効性評価に影響を及ぼした可能性は否定できないが、他の鎮痛薬投与終了から治験薬投与開始までの時間及び治験薬投与開始前に使用されていた鎮痛薬の種類に両群間で大きな差異はないことから、本剤群とフェンタニル群の群間比較には大きな影響を及ぼしていないと考えられる。また、術後 ICU 症例においては、実臨床でも一定の疼痛管理が行われている状態で ICU における本剤の使用が開始されると想定されることを踏まえると、当該状況で有効性評価を行ったことが臨床上問題になる可能性は低い。
- 主要評価項目及び副次評価項目の部分集団解析の結果から、検討された背景因子（年齢、性別、術後 ICU／内科 ICU、併用鎮静薬）が本剤の有効性に大きな影響を与えることは示唆されていない。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.2 安全性について

機構は、今般提出された集中治療下の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1 試験）成績及び以下の 7.R.2.1 項～7.R.2.3 項の検討結果から、本剤投与にあたっては、既承認効能である全身麻酔下での使用時と同様に、主に循環動態及び呼吸への影響について注意する必要があるものの、これらの影響を継続的に監視できる体制の下で、集中治療に習熟した医師が管理する等の適切な注意喚起等が行われることを前提とすれば、集中治療における人工呼吸中の患者に対する本剤の安全性は管理可能と考える。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、集中治療下の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1 試験）における有害事象の発現状況を踏まえ、本剤の集中治療下の患者に対する安全性プロファイルについて以下のように説明している。

術後 ICU 症例／内科 ICU 症例別も含め MR13A11A-1 試験における有害事象の発現状況は表 6 のとおりであり、フェンタニル群と比較し本剤群で発現割合が明らかに高い有害事象は認められず、術後 ICU 症例及び内科 ICU 症例別における本剤群の有害事象の発現割合に特徴的な傾向は認められなかった。また、治験薬との因果関係が否定されていない有害事象について、本剤群で複数例に認められた事象は低血圧（3 例）及び徐呼吸（2 例）であり、これらは手術後の合併症や本剤の薬理作用から予測可能な事象であった。なお、重篤な有害事象及び高度の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されている。

表 6 有害事象の発現状況（MR13A11A-1 試験、安全性解析対象集団）

	全体		術後 ICU 症例		内科 ICU 症例	
	本剤群	フェンタニル群	本剤群	フェンタニル群	本剤群	フェンタニル群
評価例数	92	90	82	75	10	15
すべての有害事象	34 (37.0)	34 (37.8)	31 (37.8)	31 (41.3)	3 (30.0)	3 (20.0)
重篤な有害事象	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	1 (6.7)
高度の有害事象	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.3)	0	1 (6.7)
治験薬との因果関係が否定されていない有害事象	12 (13.0)	15 (16.7)	10 (12.2)	14 (18.7)	2 (20.0)	1 (6.7)
主な有害事象（本剤群全体で 2 例以上に認められた事象）						
低血圧	7 (7.6)	7 (7.8)	6 (7.3)	6 (8.0)	1 (10.0)	1 (6.7)
悪心	3 (3.3)	6 (6.7)	3 (3.7)	6 (8.0)	0	0
譫妄	3 (3.3)	4 (4.4)	3 (3.7)	3 (4.0)	0	1 (6.7)
心房細動	3 (3.3)	1 (1.1)	3 (3.7)	0	0	1 (6.7)
低カリウム血症	3 (3.3)	1 (1.1)	3 (3.7)	1 (1.3)	0	0
高血圧	3 (3.3)	0	3 (3.7)	0	0	0
不眠症	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.4)	3 (4.0)	0	0
徐脈	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0
疼痛	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (1.3)	0	0
肝機能異常	2 (2.2)	0	2 (2.4)	0	0	0
徐呼吸	2 (2.2)	0	2 (2.4)	0	0	0
発疹	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	1 (10.0)	0

発現例数（発現割合（%））

術後 ICU 症例における手術部位別の有害事象の発現状況は表 7 のとおりであり、手術部位による明らかな傾向は認められず、フェンタニル群と比較しても大きな差異は認められなかった。なお、内科 ICU 症例は症例数が限られており、両群とも原疾患別の症例数は各 1～3 例であったため、原疾患別の有害事象の発現状況の傾向の差異を検討することは困難であった。

表7 術後 ICU 症例における手術部位別<sup>a)</sup>の有害事象の発現状況 (MR13A11A-1 試験、安全性解析対象集団)

手術部位 投与群	食道切除		頸部郭清		口腔/顎切除		咽頭/喉頭切除		その他	
	本剤群	F群	本剤群	F群	本剤群	F群	本剤群	F群	本剤群	F群
評価例数	28	27	28	25	31	23	15	17	15	16
すべての有害事象	13 (46.4)	12 (44.4)	8 (28.6)	10 (40.0)	10 (32.3)	9 (39.1)	3 (20.0)	7 (41.2)	7 (46.7)	4 (25.0)
主な有害事象 (術後 ICU 症例の本剤群全体で 2 例以上に認められた事象)										
低血圧	4 (14.3)	4 (14.8)	0	2 (8.0)	0	2 (8.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0
悪心	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.6)	1 (4.0)	2 (6.5)	3 (13.0)	0	0	0	2 (12.5)
譫妄	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (3.6)	1 (4.0)	1 (3.2)	1 (4.3)	0	1 (5.9)	0	0
心房細動	2 (7.1)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	1 (4.0)	2 (6.5)	0	0	1 (5.9)	1 (6.7)	0
高血圧	1 (3.6)	0	2 (7.1)	0	1 (3.2)	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0
不眠症	2 (7.1)	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.3)	0	1 (5.9)	0	1 (6.3)
徐脈	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (4.3)	1 (6.7)	0	0	0
疼痛	2 (7.1)	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.3)	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (6.7)	0
徐呼吸	1 (3.6)	0	2 (7.1)	0	1 (3.2)	0	1 (6.7)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))、F群: フェンタニル群

a) 重複例を含む

以上より、集中治療における人工呼吸中の患者を対象に、本剤を持続静脈内投与したときの安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であることが確認されたと考える。また、術後 ICU 症例及び内科 ICU 症例別並びに術後 ICU 症例における手術部位別でも有害事象の発現状況に特徴的な傾向は認められなかったと考える。

機構は、MR13A11A-1 試験における有害事象の発現状況を踏まえると、既承認効能である全身麻酔下での使用では知られていない、集中治療下の患者特有の安全性上の懸念は示唆されていないと考える。以下の 7.R.2.2 項～7.R.2.3 項において、本剤の全身麻酔下での使用から知られている循環動態及び呼吸への影響について引き続き検討する。

### 7.R.2.2 循環動態への影響について

機構は、集中治療下の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (MR13A11A-1 試験) における本剤投与による循環動態への影響、特に低血圧及び徐脈の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

MR13A11A-1 試験における低血圧及び徐脈に関する有害事象<sup>16)</sup> (本剤群及びフェンタニル群の発現割合、以下同順) は、低血圧が 7.6% (7/92 例) 及び 7.8% (7/90 例)、徐脈が 2.2% (2/92 例) 及び 1.1% (1/90 例) に認められ、いずれも重症度は軽度又は中等度とされ重篤と判断された事象は認められなかった。このうち本剤群で認められた事象のうち、低血圧 3 例及び徐脈 1 例については本剤との因果関係は否定されておらず、また本剤との因果関係にかかわらず本剤群で認められた低血圧及び徐脈はいずれも昇圧薬又は陽性変時作用薬の投与等により回復した。また、治験薬投与開始からの時期別の昇圧薬又は陽性変時作用薬の使用開始又は増量の処置を行った被験者の割合は表 8 のとおりであり、投与期間の延長に伴い治験薬投与例数が減少していることに留意する必要があるものの、投与期間の延長に伴いこれらの薬剤の使用開始又は増量の処置を行った被験者の割合が増加する傾向は認められず、本剤群とフェンタニル群で同被験者の割合に明らかな差異は認められなかった。

表 8 投与時期別の昇圧薬又は陽性変時作用薬の使用開始又は増量の処置を行った被験者の割合 (MR13A11A-1 試験、安全性解析対象集団)

		治験薬投与開始後経過時間				
		6 時間以内	6 時間超 12 時間以内	12 時間超 24 時間以内	24 時間超	投与終了後
昇圧薬	本剤群	13/92 (14.1)	6/64 (9.4)	2/27 (7.4)	0/9 (0)	6/92 (6.5)
	フェンタニル群	13/90 (14.4)	2/65 (3.1)	0/22 (0)	2/9 (22.2)	5/90 (5.6)
陽性変時作用薬	本剤群	6/92 (6.5)	3/64 (4.7)	0/27 (0)	0/9 (0)	4/92 (4.3)
	フェンタニル群	8/90 (8.9)	2/65 (3.1)	0/22 (0)	1/9 (11.1)	3/90 (3.3)

使用開始又は増量を行った例数/評価例数 (割合 (%))

以上より、MR13A11A-1 試験において本剤群で認められた低血圧及び徐脈については、いずれも軽度又は中等度であり、薬剤投与の処置等により適切に管理可能であった。したがって、添付文書において、全身麻酔下での使用時と同様に、低血圧、徐脈等について症状発現時の処置等を含め注意喚起するとともに、集中治療下での使用にあたっては、循環動態について継続的に監視できる体制の下で、集中治療に習熟した医師が患者の全身状態を継続して監視する旨をあわせて注意喚起することで、集中治療下の患者における本剤の循環動態への影響は適切に管理可能と考える。

機構は、MR13A11A-1 試験における低血圧及び徐脈の発現状況等を踏まえると、添付文書において、低血圧、徐脈等について症状発現時の処置等を含め注意喚起するとともに、集中治療下での使用にあたっては、循環動態について継続的に監視できる体制の下で、集中治療に習熟した医師が患者の全身状態を継続して監視する旨をあわせて注意喚起することで、これら事象は適切に管理可能と考えられることから、申請者の説明を了承した。

### 7.R.2.3 呼吸への影響について

機構は、集中治療下の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (MR13A11A-1 試験) における本剤投与による呼吸への影響、特に呼吸抑制に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤は呼吸抑制作用を有することから、MR13A11A-1 試験においては、呼吸抑制に対して事前の管理及び発現時の速やかな対応が可能である挿管又は気管切開による呼吸管理が施行された患者を対象とした上で、本剤の投与は人工呼吸中のみに限定していた。

MR13A11A-1 試験における呼吸抑制に関連する有害事象 (本剤群及びフェンタニル群の発現割合、以下同順) は、徐呼吸が 2.2% (2/92 例) 及び 0% (0/90 例)、呼吸抑制が 1.1% (1/92 例) 及び 0% (0/90 例)、無呼吸が 0% (0/92 例) 及び 1.1% (1/90 例)、呼吸困難が 0% (0/92 例) 及び 1.1% (1/90 例)、呼吸不全が 0% (0/92 例) 及び 1.1% (1/90 例) に認められ、いずれも重症度は軽度又は中等度とされ重篤と判断された事象は認められなかった。このうち本剤群で認められた徐呼吸 2 例及び呼吸抑制 1 例については、いずれも本剤との因果関係が否定されていない。当該 3 例はいずれも治験薬投与開始後 1 時間～1 時間 30 分の間に発現し、それぞれ人工呼吸器の設定変更、処置なし、治験薬の減量により治験薬投与中に回復した。

以上より、MR13A11A-1 試験において、挿管又は気管切開による呼吸管理を施行している患者に対して本剤を投与したときの呼吸抑制に関連する有害事象については、いずれも軽度又は中等度であり、処置等により適切に管理可能であった。したがって、添付文書において、全身麻酔下での使用時と同様に、呼吸抑制等について症状発現時の処置等を含め注意喚起するとともに、集中治療下での使用にあたっては、本剤投与中は挿管又は気管切開による気道確保を行った上で、呼吸状態について継続的に監視でき

る体制の下で、集中治療に習熟した医師が患者の全身状態を継続して監視する旨をあわせて注意喚起することで、集中治療下の患者における本剤の呼吸への影響は適切に管理可能と考える。

機構は、MR13A11A-1 試験における呼吸抑制に関連する事象の発現状況等を踏まえると、添付文書において、呼吸抑制等について症状発現時の処置等を含め注意喚起するとともに、集中治療下での使用にあたっては、本剤投与中は挿管又は気管切開による気道確保を行った上で、呼吸状態について継続的に監視できる体制の下で、集中治療に習熟した医師が患者の全身状態を継続して監視する旨をあわせて注意喚起することで、これら事象は適切に管理可能と考えられることから、申請者の説明を了承した。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

集中治療を受ける患者は、傷病や手術に起因する疼痛に加え、吸引、理学療法、ガーゼ交換、体位変換等の処置・看護、留置カテーテル、ドレーン、気管チューブ、人工呼吸等、多様な要因により疼痛が生じるため、集中治療における患者管理において疼痛管理は重要である。また、疼痛管理とともに鎮静管理も重要であるが、過度の鎮静が人工呼吸期間や ICU 入室期間を延長させる等、患者の長期アウトカムに悪影響を及ぼすことが報告されており、近年では、国内外の診療ガイドラインにおいて、鎮痛薬を優先的に使用して十分な疼痛対策を行った上で、鎮静薬は補助的に使用する管理方法（鎮痛優先の鎮静）が推奨されている（日集中医誌 2014; 21: 539-79、Crit Care Med 2018; 46: e825-73）。

国内外の診療ガイドラインでは、ICU で使用する鎮痛薬として静注オピオイド鎮痛薬が第一選択薬として推奨されており（日集中医誌 2014; 21: 539-79、Crit Care Med 2018; 46: e825-73）、本邦では主にフェンタニルが使用されているが（日集中医誌 2017; 24: 199-207）、フェンタニルは、強力な鎮痛作用を有する一方、持続投与時の臨床効果消失の目安として重要な指標である CSHT が持続投与時間に依存して延長するという特徴を有するため（Crit Care Med 2013; 41: 263-306）、持続静脈内投与時の調節性に課題があり、投与終了後の覚醒遅延や遅発性の呼吸抑制を引き起こす懸念もある（日臨麻会誌 2006; 26: 654-63）。

本剤は、フェンタニルと同様に強力な鎮痛作用を示すとともに、作用発現及び作用消失が速く、CSHT が持続投与時間に依存せず約 3 分という特徴を有するため（Crit Care Med 2013; 41: 263-306）、持続静脈内投与時の調節性に優れ、覚醒遅延や遅発性の呼吸抑制への懸念も少ないことが期待される。

集中治療下の患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1 試験）を実施するにあたり、本剤は呼吸抑制作用を有し、抜管後の自発呼吸下の患者に対する使用において高頻度の呼吸抑制及び呼吸停止が認められたとの報告（Anesth Analg 1996; 83: 1292-7、Anaesthesia 1997; 52:307-17）があること、集中治療における鎮痛に係る効能・効果を有している欧州においても本剤の使用は機械的人工換気施行患者に限定されていることを踏まえ、集中治療下の患者のうち挿管又は気管切開による人工呼吸を施行している患者を対象とした。MR13A11A-1 試験の結果において、当該患者に対する本剤の有効性はフェンタニルに対して非劣性であることが示されるとともに（7.R.1 参照）、安全性にも大きな問題は認められなかった（7.R.2 参照）。

以上から、本剤は、集中治療における人工呼吸中の患者に対する鎮痛薬として、新たな選択肢になり得ると考えることから、本剤の効能・効果は「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」と設定した。

なお、集中治療下での本剤の使用にあたっては、集中治療に習熟した医師により、循環動態及び呼吸について継続的な監視体制の下に患者管理を行うことが必要であり（7.R.2 参照）、本剤の推奨される使用環境について、添付文書において、すでに既承認効能において注意喚起されている①気道確保、呼吸



管理等の蘇生設備の完備された場所で、心電図による監視、血圧の測定等、心機能をモニターする旨に加え、今回新たな効能において使用する際の注意として、②集中治療に習熟した医師が患者の全身状態を注意深く継続して監視する旨、③移送を伴う場合は、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討の結果、並びに本剤の臨床的位置付けに関する申請者の説明を踏まえると、本剤を集中治療下の患者に対するオピオイド鎮痛薬の選択肢の一つとして位置付けることは可能である。また、本剤を自発呼吸下で使用した際に呼吸抑制や呼吸停止が認められたとの報告や欧州での承認状況を踏まえると、本剤の使用を集中治療下の患者のうち挿管又は気管切開による人工呼吸を施行している患者に限定することとし、本剤の効能・効果を「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」と設定することは適切である。

なお、集中治療下での使用における本剤の推奨される使用環境について、7.R.2 項における検討も踏まえると、申請者の説明に大きな問題はない。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.4 用法・用量について

### 7.R.4.1 投与開始速度について

申請者は、用法・用量における本剤の投与開始速度の適切性について、集中治療下の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1 試験）における投与開始速度の設定根拠も踏まえ、以下のように説明している。

米国の添付文書において、全身麻酔による手術直後の鎮痛薬として継続投与する場合の本薬の投与速度範囲として 0.025～0.2 µg/kg/分が推奨されている。また、国内外の ICU における使用報告において、鎮静薬併用下で本薬を 0.03～0.05 µg/kg/分で投与開始したときの鎮痛効果が報告されている一方、心拍数及び平均動脈圧の有意な低下が認められたことも報告されている（Pain Res Treat 2011; 2011: 650320、臨床麻酔 2011; 35: 1641-6 等）。これらを踏まえ、MR13A11A-1 試験における本剤の投与開始速度は 0.025 µg/kg/分と設定した上で、患者の状態に応じて適宜調節する投与方法とした。

MR13A11A-1 試験の結果を踏まえ、以下のように考えることから、用法・用量においても本剤の投与開始速度を 0.025 µg/kg/分とすることが適切と考える。

- 本剤群において、本剤投与期間中にレスキュー鎮痛薬を使用した被験者は認められず、また目標鎮痛レベル（BPS ≤ 5 又は NRS ≤ 3）を維持した時間の割合（平均値 ± 標準偏差）は 99.16 ± 2.60% であったことから、治験薬投与期間を通じて本剤のみで目標とする鎮痛レベルを維持可能であった（7.R.1 参照）。本剤の安全性に特段の問題は認められておらず（7.R.2 参照）、また本剤群で投与開始後 30 分以内に有害事象を発現した被験者は認められなかった。
- 本剤群の最小投与速度の中央値は 0.025 µg/kg/分であり、半数以上の被験者において投与開始速度である 0.025 µg/kg/分で鎮痛管理が可能であった。なお、92 例中 5 例で、投与開始速度（0.025 µg/kg/分）よりも低い投与速度が用いられたが、これら 5 例の投与速度の変更理由は、投与終了に伴う漸減が 2 例、十分な鎮痛による減量が 2 例、有害事象（低血圧）による減量が 1 例であり、有害事象による減量例が 1 例認められたが、原因となった有害事象は本剤との因果関係が否定されていることから、安全性の観点から投与開始速度が適切ではなかったことを示唆するものではない。

機構は、MR13A11A-1 試験の結果及び上記の申請者の説明を踏まえると、用法・用量においてMR13A11A-1 試験と同様に本剤の投与開始速度を 0.025 µg/kg/分とすることに特段の問題はないと考える。

#### 7.R.4.2 最大投与速度及び投与速度の調節方法について

申請者は、用法・用量における最大投与速度及び投与速度の調節方法（投与終了時の漸減方法を含む）について、集中治療下の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1 試験）における設定根拠も踏まえ、以下のように説明している。

MR13A11A-1 試験を計画するにあたり、本邦における複数の医学専門家（全身麻酔下での本薬の使用経験を有する麻酔科医及び本薬の特性を熟知している集中治療医）に意見聴取した結果、これまでの使用経験から、ICU での刺激／痛みを伴う処置及び検査のうち特に侵襲度の高いものには本剤の投与速度として最大で 0.4 µg/kg/分程度が必要になることが想定されるとの見解を得た。また、ICU の患者を対象に本薬を最大 72 時間投与した海外臨床試験における本薬の最大投与速度は 0.22～0.38 µg/kg/分であったと報告されている（Crit Care 2004; 8: R1-11、J Med Assoc Thai 2002; 85: S848-57）。MR13A11A-1 試験では、本邦における医学専門家の見解に加え、上述の海外臨床試験より長期間（最大 10 日間）の人工呼吸管理を必要とする患者を対象とするため、海外臨床試験の最大投与速度より高用量の投与が必要とされる可能性を考慮し、最大投与速度としては、本剤の既承認用法・用量も参考に、0.5 µg/kg/分と設定した。

MR13A11A-1 試験における本剤群の投与速度の調節方法（投与終了時の漸減方法を含む）については、英国の添付文書における投与速度の調節方法<sup>20)</sup>を参考に以下のように設定した。

- 投与開始後、5 分以上の間隔で最大 0.025 µg/kg/分ずつ加速又は減速する。
- 刺激／痛みを伴う処置施行時に投与速度を加速させる場合は、5 分程度（ただし 5 分未満は不可）の間隔で、0.1 µg/kg/分までは最大 0.025 µg/kg/分ずつ、0.1 µg/kg/分を超える場合は 25～50%の範囲を目安に加速し、刺激／痛みを伴う処置終了後に投与速度を減速させる場合は、5 分以上の間隔で、0.1 µg/kg/分を超える場合は最大 25%ずつ、0.1 µg/kg/分以下の場合は最大 0.025 µg/kg/分ずつ減速する。
- 投与終了時は、投与速度を 10 分以上の間隔で最大 25%ずつ減速し、治験薬の投与終了後に人工呼吸器から離脱する。なお、漸減開始時点において投与速度が 0.025 µg/kg/分以下である場合、又は漸減の過程で 0.025 µg/kg/分以下に達した場合、それ以降は漸減させることなく投与終了するが、さらに漸減した上で投与終了することも可とする。

MR13A11A-1 試験の結果を踏まえ、以下のように考えることから、用法・用量においても本剤の最大投与速度を 0.5 µg/kg/分とした上で、投与速度の調節方法（投与終了時の漸減方法を含む）も MR13A11A-1 試験と同様とすることが適切と考える。なお、申請用法・用量における投与終了時の方法を「（省略）投与終了時は、10 分以上の間隔で、最大 25%ずつ減速させ、0.025 µg/kg/分を目安として投与終了する。」（下線部追加）と変更し、投与終了の目安となる投与速度を記載する。

- 本剤群では治験薬投与期間を通じて本剤のみで目標鎮痛レベルを維持可能であった（7.R.1 参照）。
- 本剤群の最大投与速度の中央値は 0.025 µg/kg/分であり、個々の被験者の最大投与速度では、92 例のうち 0.025 µg/kg/分が 49 例、0.0375 µg/kg/分が 2 例、0.05 µg/kg/分が 15 例、0.05 µg/kg/分超 0.075 µg/kg/

20) 0.1～0.15 µg/kg/分の投与速度で開始し、少なくとも 5 分以上あけて、0.025 µg/kg/分ずつ漸増することが推奨されている。また、刺激を伴う処置の開始前に、0.1 µg/kg/分以上の投与速度を少なくとも 5 分間維持することが推奨され、さらに用量調節を行う場合は、2～5 分間隔で 25～50%ずつ増加してもよいとされている。投与終了にあたっては、抜管の 1 時間前までに段階的に 0.1 µg/kg/分まで漸減することが推奨され、抜管後、投与終了まで 10 分以上の間隔で 25%ずつ投与速度を減少させるべきであるとされている。

分以下が 11 例、0.075 µg/kg/分超 0.1 µg/kg/分以下が 8 例、0.1 µg/kg/分超 0.15 µg/kg/分以下が 3 例、0.15 µg/kg/分超 0.2 µg/kg/分以下が 1 例、0.2 µg/kg/分超が 3 例であった。

- 本剤群における最大投与速度区分別の有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、0.075 µg/kg/分以上の区分で有害事象の発現割合がやや高かったものの、本剤に特徴的な有害事象である低血圧、徐脈及び徐呼吸については、最大投与速度に応じた傾向は認められなかった。また、最大投与速度が 0.2 µg/kg/分以上であった 4 例（0.2、0.25、0.275、0.34 µg/kg/分各 1 例）において、治験薬との因果関係が否定されていない有害事象として、過鎮静（0.275 µg/kg/分）及び徐脈（0.25 µg/kg/分）各 1 例がいずれも最大投与速度での投与時に認められたが、それらを含むいずれの事象も治験薬の減量又は薬剤投与等の処置により回復し、その他特に問題となる有害事象の発現は認められなかった。

表 9 本剤群における最大投与速度区分別の有害事象の発現状況（MR13A11A-1 試験、安全性解析対象集団）

最大投与速度区分		0.075 µg/kg/分 <sup>a)</sup> 未満	0.075 µg/kg/分 <sup>a)</sup> 以上
評価例数		66	26
すべての有害事象		22 (33.3)	12 (46.2)
重症度	軽度	18 (27.3)	6 (23.1)
	中等度	3 (4.5)	6 (23.1)
	高度	1 (1.5)	0
主な有害事象（本剤群全体で合計 2 例以上に認められた事象）			
悪心		0	3 (11.5)
低カリウム血症		1 (1.5)	2 (7.7)
心房細動		1 (1.5)	2 (7.7)
高血圧		1 (1.5)	2 (7.7)
不眠症		0	2 (7.7)
譫妄		2 (3.0)	1 (3.8)
徐脈		1 (1.5)	1 (3.8)
徐呼吸		1 (1.5)	1 (3.8)
肝機能異常		1 (1.5)	1 (3.8)
発疹		1 (1.5)	1 (3.8)
低血圧		7 (10.6)	0
疼痛		2 (3.0)	0

発現例数（発現割合（%））

a) 最大投与速度の第三四分位

- 刺激／痛みを伴う処置施行時に加速が行われた本剤群の症例は 2 例であった。このうち 0.025 µg/kg/分を超える加速幅で加速が行われたのは 1 例のみであり、当該症例では気管支鏡検査の前に 0.025 µg/kg/分ずつの加速を 3 回行った時点で 0.1 µg/kg/分に達し、その後 3 回 50%ずつの加速が行われ、0.3375 µg/kg/分で検査が実施されたが、この期間に血圧及び心拍数に大きな変動は認められなかった。
- 投与終了時の方法について、本剤群 92 例のうち、投与終了に向けた漸減開始時点で既に 0.025 µg/kg/分以下の投与速度であり、漸減の過程を経ることなく投与終了に至った症例は 54 例であった。また、漸減を実施した 38 例のうち、投与終了まで継続的に最大 25% ずつ漸減を実施した症例（漸減回数：計 4 回以上）は 22 例（投与終了時の投与速度 > 0.025 µg/kg/分：3 例、投与終了時の投与速度 ≤ 0.025 µg/kg/分：19 例）、漸減開始時点では最大 25% ずつ漸減を実施したが、4 回の漸減過程は経ずに漸減の過程で 0.025 µg/kg/分以下の投与速度に達した時点で投与終了した症例は 16 例であった。これらの投与終了時の方法別の投与終了前後の血圧、心拍数及び SpO<sub>2</sub> の変動に大きな差異は認められなかった。
- 本剤投与終了後に発現し治験担当医師から離脱症状が疑われると報告された事象として、1 例で過換気が投与終了約 2 時間後に認められたが、特に処置を行うことなく回復しており、頻脈、高血圧、激越等の離脱症状が疑われるその他の事象は認められなかった。

機構は、MR13A11A-1 試験では、本剤の最大投与速度が 0.2 µg/kg/分以上であった被験者は 4 例であり、また投与速度の最大値は 0.34 µg/kg/分であったことから（表 3）、用法・用量における本剤の最大投与速度として 0.5 µg/kg/分を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、以下のように説明した。

MR13A11A-1 試験において、0.2 µg/kg/分以上の投与速度での投与時に施行された処置として、気管支鏡検査、関節可動域訓練、レントゲン撮影、口腔清掃、体位変換及び気管内吸引が実施されていた。これら以外に ICU で実施される疼痛強度の高い侵襲的な処置として、動脈カテーテル挿入、胸腔ドレーン抜去、創部ドレーン抜去等が挙げられ（日集中医誌 2014; 21: 539-79、Crit Care Med 2018; 46: e825-73）、また熱傷のような強い疼痛を引き起こす疾患を有する患者の管理には本剤の高用量の投与が必要になると考えられるため、実臨床においては当該試験における投与速度の最大値であった 0.34 µg/kg/分を超える投与速度での投与が必要になることが想定される。なお、先発医薬品の再審査報告書（平成 28 年 7 月 6 日付け「アルチバ静注用 2 mg、同静注用 5 mg」再審査報告書）における麻酔導入期（最大速度）の投与速度別の症例割合は、0.5 µg/kg/分以下が 89.6%（2496/2786 例）、0.5 µg/kg/分超が 9.8%（272/2786 例）であり、全身麻酔下の導入期では概ね 0.5 µg/kg/分までの投与速度で本剤が使用されていたことから、集中治療下での使用においても最大投与速度を 0.5 µg/kg/分とすることで、MR13A11A-1 試験では併用療法として報告されなかった侵襲度の高い処置にも適切に対処可能な疼痛管理が実現可能と考える。

MR13A11A-1 試験における投与速度の最大値であった 0.34 µg/kg/分を超える投与速度である 0.5 µg/kg/分で投与するときの安全性について、当該試験の本剤群における最大投与速度区分別の有害事象の発現状況（表 9）から、最大投与速度に応じた安全性上の特段の懸念は認められていない。また海外における使用報告（Ann Burns Fire Disasters 2006; 19: 136-9, Crit Care 2006; 10: R91 等）において、ICU の患者に対して本薬を 0.42～0.69 µg/kg/分の投与速度で投与したときの安全性について特に問題は認められていない。これらを踏まえると、用法・用量において、低速度から開始し、患者の状態に応じて適宜調節すると規定した上で、集中治療に習熟した医師が管理する等の適切な使用環境下で適正使用される前提であれば、大きな懸念はないと考える。

以上より、用法・用量における本剤の最大投与速度は 0.5 µg/kg/分と設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

MR13A11A-1 試験における投与速度の最大値は 0.34 µg/kg/分であり、最大投与速度と設定された 0.5 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、臨床現場において、本剤は集中治療を受ける多様な背景を有する患者に投与されることが想定され、特に侵襲性の高い処置施行時等においては、MR13A11A-1 試験で投与された投与速度の範囲を超える投与速度が必要となることも想定されることは理解可能である。その上で、以下の点を踏まえると、患者の状態を継続的に監視できる体制の下で、集中治療に習熟した医師により患者の状態を確認しながら投与速度が調節されることを前提とすれば、本剤の用法・用量における最大投与速度を 0.5 µg/kg/分とすることは許容可能である。

- MR13A11A-1 試験における最大投与速度区分別の有害事象の発現状況から、本剤の特徴的な有害事象である低血圧、徐脈及び徐呼吸については、最大投与速度に応じた明確な傾向は認められなかったこと。
- 海外における使用報告において、ICU の患者に対して本薬を 0.42～0.69 µg/kg/分の投与速度で投与したときの安全性について特に問題は認められていないこと。

- 全身麻酔下での使用ではあるものの、0.5 µg/kg/分を超える投与速度での本邦での使用経験があること。  
本剤の投与速度の調節方法について、MR13A11A-1 試験において 0.025 µg/kg/分を超える幅で加速された症例は 1 例のみであり、0.025 µg/kg/分超の加速幅における安全性は当該試験からは十分検討できない。一方、当該試験において 0.025 µg/kg/分までの幅で加速されたときの安全性に特段の問題は生じておらず、また全身麻酔下での本剤の使用においてはより大きな調節幅での加速方法も承認されていることも踏まえると、上述のように、患者の状態を継続的に監視できる体制の下で、集中治療に習熟した医師により患者の状態を確認しながら投与速度が調節されることを前提とすれば、用法・用量において、0.1 µg/kg/分を超える場合は、5 分以上の間隔をあけて 25～50% で加速すると規定し、0.025 µg/kg/分を超える加速幅で加速することは許容可能である。

本剤の投与終了時の漸減方法については、MR13A11A-1 試験で検討された投与速度及び投与期間の範囲内では、離脱症状等の大きな懸念は示唆されていないことから、用法・用量において MR13A11A-1 試験と同様の漸減方法を規定することは許容可能である。なお、本剤の投与期間の適切性については 7.R.4.3 項で引き続き検討する。

以上より、用法・用量において本剤の最大投与速度を 0.5 µg/kg/分とし、また投与速度の調節方法（終了時の漸減方法を含む）を MR13A11A-1 試験と同様とすることは許容可能である。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.3 投与期間について

機構は、本剤はオピオイド鎮痛薬であり長期使用による離脱症状や耐性及び痛覚過敏の懸念があること、集中治療下における使用では既承認効能である全身麻酔下での使用よりも長期間投与されることが想定されることを踏まえ、投与期間の上限を規定することも含め長期投与時の注意喚起を行う必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ICU の患者を対象に 72 時間を超えて本薬が投与された海外臨床試験において、10 日間投与後の本薬の作用消失時間は 15 分であり、長期間投与に伴う作用の遷延及び蓄積性を示唆する結果は認められなかったことから（Crit Care 2005; 9: R200-10）、集中治療下の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1 試験）における本剤の投与期間は 6 時間以上 10 日間以下と設定した。

その結果、MR13A11A-1 試験の本剤群における治験薬の投与期間の中央値 [範囲] は 6.29 [6.0, 119.5] 時間であり、個々の被験者の投与期間は、92 例のうち、12 時間以下が 65 例、12 時間超 24 時間以下が 18 例、24 時間超 48 時間以下が 7 例、48 時間超 72 時間以下が 1 例、72 時間超が 1 例であった。当該試験における 72 時間を超えた本剤の使用経験は少ないものの、以下の点を踏まえると、本剤の長期投与が離脱症状や耐性及び痛覚過敏等の懸念の増大に繋がる明確なエビデンスは得られていないことから、現時点では投与期間の上限を設定する必要性は低く、また本剤の長期投与による離脱症状や耐性及び痛覚過敏について積極的な注意喚起を行う必要性は低いと考える。なお、本剤の長期投与時の安全性については、国内外の情報が限られていることから、製造販売後調査を実施してさらなる検討を行う予定である（7.R.5 参照）

- MR13A11A-1 試験の本剤群における発現時期別の有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、本剤投与期間中の有害事象は投与初期に多く発現しており、投与期間の延長に伴い特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。なお、英国の添付文書では、3 日を超える長期の治療に対する安全性及び有効性のエビデンスは確立されていないとして、機械的人工換気施行中の集

中治療下の患者に対して3日を超える期間の本薬の使用は推奨されていないが、海外における集中治療下の患者に対する本薬の使用報告（Anaesth Crit Care Pain Med 2018; 37: 589-95、Crit Care 2009; 13: R60 等）において、最大28日間の投与が実施されたときの安全性について問題となる事項は認められていない。

表10 本剤群における発現時期別の有害事象の発現状況（MR13A11A-1試験、安全性解析対象集団）

	治験薬投与開始後経過時間					投与終了後
	6時間以内	6時間超 12時間以内	12時間超 24時間以内	24時間超 48時間以内	48時間超	
評価例数	92	64	27	9	2	92
すべての有害事象	12 (13.0)	8 (12.5)	2 (7.4)	0	1 (50.0)	23 (25.0)
主な有害事象（本剤群全体で2例以上に認められた事象）						
低血圧	4 (4.3)	2 (3.1)	0	0	0	2 (2.2)
悪心	0	0	0	0	0	3 (3.3)
譫妄	0	1 (1.6)	0	0	0	2 (2.2)
心房細動	0	1 (1.6)	0	0	0	2 (2.2)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	3 (3.3)
高血圧	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0	1 (50.0)	0
不眠症	0	0	0	0	0	2 (2.2)
徐脈	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)
疼痛	0	0	0	0	0	2 (2.2)
肝機能障害	0	0	0	0	0	2 (2.2)
徐呼吸	2 (2.2)	0	0	0	0	0
発疹	2 (2.2)	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

- ICUにおいて本薬を2～33日間持続投与した後に重度の離脱症状を発現した症例（3例）が報告されているが（Anesthesiology 2005; 102: 1281-2）、これらの症例では、急激な減速と急激な投与終了を行った結果、投与終了後に頻脈、高血圧、頻呼吸等の症状を呈している。MR13A11A-1試験では、維持投与中の減速時及び投与終了時に漸減する規定を設けた結果、本剤群において、離脱症状を疑うと治験担当医師から報告された事象として、治験薬投与終了後に過換気が1例（投与期間約6時間、投与速度0.025 µg/kg/分）に認められたが、頻脈、高血圧、激越等の離脱症状が疑われるその他の事象は認められず、用法・用量でも同様の漸減規定を設けるため（7.R.4.2参照）、適正使用される限り本剤投与後の離脱症状が臨床上問題となる可能性は低いと考える。
- 全身麻酔下での本薬の使用における耐性及び痛覚過敏に関する総説論文（Anaesthesia 2016; 71: 1347-62）において、耐性の発現が示唆又は推測された研究（5報）における本薬の投与速度（Target Controlled Infusionによる投与速度調節が実施された研究は除く、以下同様）及び投与時間は0.25～0.3 µg/kg/分及び54.8～296.8分と報告されている一方、耐性の発現が否定又は明確な結果が得られていないとされた研究（7報）における本薬の投与速度及び投与時間は0.1～0.3 µg/kg/分及び98～499.4分と報告されている。また、痛覚過敏の発現が示唆又は推測された研究（11報）における本薬の投与速度及び投与時間は0.2～0.4 µg/kg/分及び54.8～296.8分と報告されている一方、痛覚過敏の発現が否定又は明確な結果が得られていないとされた研究（4報）では0.2～0.3 µg/kg/分及び145～275分と報告されている。以上のように、本薬投与による耐性及び痛覚過敏の発現については一定の見解が得られておらず、本薬の投与速度及び投与時間との関連性についても明確な傾向は報告されていない。またMR13A11A-1試験の本剤群においても、投与期間の延長に伴い投与速度が増加する傾向は認められず、痛覚過敏を疑う有害事象も認められていない。

機構は、以下のように考える。

MR13A11A-1 試験において 24 時間を超えた本剤の使用経験は限られており、集中治療下での使用において、長期投与により離脱症状や耐性及び痛覚過敏が生じる可能性は否定できない。しかしながら、MR13A11A-1 試験並びに海外臨床試験及び公表論文から、本剤の長期投与が離脱症状や耐性及び痛覚過敏等の懸念の増大に繋がる明確なエビデンスは得られていない。また、維持投与中は患者の状態に応じて投与速度を調節すること、並びに減速時及び投与終了時には漸減することが用法・用量に記載されること、本剤投与終了後も他剤等により適切に疼痛管理を行うことが注意喚起されることを前提とすれば、本剤の長期投与による離脱症状や耐性及び痛覚過敏が臨床上大きな問題となる可能性は低い。したがって、現時点では、本剤を長期投与するにあたって、投与期間の上限を設定することも含めて積極的な注意喚起は行う必要性は低い。

ただし、国内外の臨床試験等において本薬を長期間投与したときの情報は十分とはいえないことから、離脱症状並びに耐性及び痛覚過敏の発現を含めた本剤の長期投与時の安全性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.4 鎮静薬との併用について

申請者は、本剤と鎮静薬の併用について以下のように説明している。

国内外の診療ガイドライン（日集中医誌 2014; 21: 539-79、Crit Care Med 2018; 46: e825-73）において、適切な鎮痛の下で鎮静薬の使用を最小限にする鎮痛優先の鎮静が推奨されていることから、集中治療下の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1 試験）においても、鎮静薬は必要に応じて併用可能とした上で、可能な限り浅い鎮静（RASS=-2~0）を行うとともに、鎮痛レベル及び鎮静レベルの両方が目標スコアを満たしていない場合は、先に目標鎮痛レベルを満たすように治験薬の投与速度を調節した後、目標鎮静レベルを満たすように鎮静薬の投与速度を調節すると規定した。その結果、本剤群 92 例のうち、鎮静薬が併用されなかった症例は 14 例存在し、本剤の使用により十分な鎮痛が得られることにより、患者の状態が安定し鎮静薬を併用する必要がない症例が存在することが示唆された。なお、MR13A11A-1 試験における本剤群の併用鎮静薬別のすべての有害事象の発現割合は、プロポフォール併用で 46.0%（23/50 例）、デクスメデトミジン併用で 34.4%（22/64 例）であり、個別の有害事象も含めて鎮静薬の種類別で特徴的な傾向は認められなかった。一方、本剤には軽度であるものの鎮静作用があり（麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版第 4 改訂. 公益財団法人日本麻酔科学会; 2018. p82-3）、本剤の投与により患者の鎮静状態に影響を与える可能性も考えられる。

以上から、添付文書において、鎮痛レベル及び鎮静レベルの両方が至適レベルを満たしていない場合は、先に至適鎮痛レベルを満たすように本剤の投与速度を調節した後、鎮静薬の併用の必要性の判断を含め、至適鎮静レベルを満たすように鎮静薬の投与速度を調節する旨を注意喚起するとともに、他の鎮静薬と併用する際には鎮静薬の過量投与に注意する旨をあわせて注意喚起することとする。

機構は、国内外の診療ガイドラインで推奨されている管理方法（鎮痛優先の鎮静）に基づき実施された MR13A11A-1 試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されていることから、当該管理方法を添付文書において注意喚起することは適切と考える。

## 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の長時間投与においては離脱症状等の懸念があるが（7.R.4.3 参照）、集中治療下の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1 試験）において長期間投与された使用経験が少なく、海外においても本剤の長期投与時の安全性についての研究報告が乏しいことから、長期投与時の安全性を検討することを目的に、本剤の製造販売後調査として、集中治療における人工呼吸中の鎮痛を目的として本剤が 24 時間を超えて投与された患者を対象とした使用成績調査（目標症例数 92 例）を実施する旨を説明している。

機構は、7.R.2 項及び 7.R.4.3 項の検討を踏まえると、製造販売後調査において本剤の長期投与時の安全性を検討することは適切であり、提案されている製造販売後調査の計画に大きな問題はないと考えるが、製造販売後の検討内容の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

## 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、本品目の集中治療における人工呼吸中の鎮痛に係る有効性は示され、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、集中治療における人工呼吸中に鎮痛を必要とする患者に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、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)

令和4年6月30日

### 申請品目

[販売名] レミフェンタニル静注用 2 mg 「第一三共」、同静注用 5 mg 「第一三共」  
[一般名] レミフェンタニル塩酸塩  
[申請者] 丸石製薬株式会社  
[申請年月日] 令和3年8月30日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 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 有効性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」に関する検討を踏まえ、挿管又は気管切開による呼吸管理が施行されている集中治療下の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(MR13A11A-1試験)において、本邦でICUにおける鎮痛薬として広く使用されているフェンタニルに対する本剤の非劣性が示されたこと等から、集中治療における人工呼吸中の患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.2 安全性について」に関する検討を踏まえ、本剤投与にあたっては、既承認効能である全身麻酔下での使用時と同様に、主に循環動態及び呼吸への影響について注意する必要があるものの、これらの影響を継続的に監視できる体制の下で、集中治療に習熟した医師が管理する等の適切な注意喚起等が行われることを前提とすれば、集中治療における人工呼吸中の患者に対する本剤の安全性は管理可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

#### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤を集中治療下の患者に対するオピオイド鎮痛薬の選択肢の一つとして位置付けることは可能であり、また本剤を自発呼吸下で使用した際に呼吸抑制や呼吸停止が認められたとの報告や欧州での承認状況を踏まえると、本剤の使用を集中治療下の患者のうち挿管又は気管切開による人工呼吸を施

行している患者に限定することとし、効能・効果を「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」と設定することは適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、集中治療下での使用における本剤の用法・用量について以下のように判断した。

- 投与開始速度を 0.025 µg/kg/分と規定することに特段の問題はない。
- 患者の状態を継続的に監視できる体制の下で、集中治療に習熟した医師により患者の状態を確認しながら投与速度が調節されることを前提とすれば、投与速度の上限を 0.5 µg/kg/分とすること、及び投与速度の調節方法として、5分以上の間隔で、0.1 µg/kg/分までは最大 0.025 µg/kg/分ずつ加速又は減速させ、0.1 µg/kg/分を超える場合は 25～50%の範囲で加速又は最大 25%の範囲で減速させると規定することは許容可能である。
- 投与終了時の漸減方法として、10分以上の間隔で、最大 25%ずつ減速させ、0.025 µg/kg/分を目安として投与終了すると規定することは許容可能である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

また、機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4.3 投与期間について」に関する検討を踏まえ、集中治療下での使用において、本剤の長期投与により離脱症状や耐性及び痛覚過敏が生じる可能性は否定できないものの、本剤の長期投与が離脱症状や耐性及び痛覚過敏等の懸念の増大に繋がる明確なエビデンスは得られておらず、減速時及び投与終了時には漸減することが用法・用量に規定されること等を踏まえると、投与期間の上限を設定することも含めて長期投与に関する積極的な注意喚起を行う必要性は低いと判断した。

この点について、専門協議では、専門委員から、以下の意見が示された。

- 超短時間作用型のオピオイド鎮痛薬である本剤は、投与中止後に、薬剤の効果が速やかに消失するとともに、高血圧、頻脈等の交感神経系の亢進状態が離脱症状として生じる可能性があり (Anesthesiology 2005; 102: 1281-2)、長期投与にあたっては十分な注意が必要である。減速時及び投与終了時には漸減することが用法・用量に規定される予定であるものの、長期投与に伴い、高血圧、頻脈等の離脱症状が生じ得ることを注意喚起した方がよいのではないかと。

以上を踏まえ、機構は、集中治療下での使用における本剤の用法・用量を以下のように整備するとともに、本剤の申請効能・効果においては、既承認効能・効果より長期間の投与が想定されることから、添付文書の重要な基本的注意において以下の注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

#### 【用法・用量】

通常、成人には、レミフェンタニルとして 0.025 µg/kg/分の速さ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、適切な鎮痛が得られるよう、投与速度を適宜調節する。投与速度の調節は 5

分以上の間隔で、0.1 µg/kg/分までは最大 0.025 µg/kg/分ずつ加速又は減速させ、0.1µg/kg/分を超える場合は 25～50%の範囲で加速又は最大 25%の範囲で減速させるが、投与速度の上限は 0.5 µg/kg/分とする。投与終了時は、10 分以上の間隔で、最大 25%ずつ減速させ、0.025 µg/kg/分を目安として投与終了する。

【重要な基本的注意】

長期投与後の急激な投与中止により、頻脈、高血圧等の離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には、用法及び用量を遵守し、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

1.5 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 11 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 11 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"> <li>筋硬直</li> <li>換気困難</li> <li>呼吸停止、呼吸抑制</li> <li>血圧低下</li> <li>徐脈、心停止</li> <li>ショック、アナフィラキシー</li> <li>全身痙攣</li> <li>依存性</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>長期投与時の安全性<sup>a)</sup></li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

a) 本申請にあたり、追加された安全性検討事項

表 12 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追加のリスク最小化活動の概要<sup>a)</sup>

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"> <li>特定使用成績調査</li> </ul>	該当なし

a) 本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載

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、表 13 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 13 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下において、「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」を目的とした本剤の長期投与時の安全性を把握する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」を目的として本剤が 24 時間を超えて投与された患者
観察期間	本剤投与開始から ICU を退室するまで
予定症例数	92 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景（性別、年齢、身長、体重、原疾患、既往歴、合併症、手術の有無（有の場合：手術名、米国麻酔科学会（ASA）分類等）、人工呼吸の状況等）</li> <li>本剤の投与状況（希釈濃度、投与開始及び終了日時、投与速度、投与速度変更理由等）</li> <li>併用薬（薬剤名、用量、投与開始及び終了日時等）</li> <li>有害事象の発現状況</li> </ul>

機構は、以上について了承した。

## 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、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・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・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

### [効能・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

集中治療における人工呼吸中の鎮痛

(下線部追加)

### [用法・用量]

#### <成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛>

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：全身麻酔の維持における鎮痛>

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。

#### <集中治療における人工呼吸中の鎮痛>

通常、成人には、レミフェンタニルとして 0.025 µg/kg/分の速さ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、適切な鎮痛が得られるよう、投与速度を適宜調節する。投与速度の調節は 5 分以上の間隔で、0.1 µg/kg/分までは最大 0.025 µg/kg/分ずつ加速又は減速させ、0.1 µg/kg/分を超える場合は 25～50%の範囲で加速又は最大 25%の範囲で減速させるが、投与速度の上限は 0.5 µg/kg/分と

する。投与終了時は、10分以上の間隔で、最大25%ずつ減速させ、0.025 µg/kg/分を目安として投与終了する。

(下線部追加)

[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

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC <sub>0-t</sub>	Area Under the Concentration-Time Curve from Time Zero to Time t	0時点から投与後t時間までの血中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
BPS	Behavioral Pain Scale	－
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Total Body Clearance	全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum Concentration	最高血中濃度
CSHT	Context-Sensitive Half-Time	持続投与終了後の血液中薬物濃度が 50% 低下するまでの時間
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
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
NRS	Numerical Rating Scale	－
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale	－
SpO <sub>2</sub>	Percutaneous Oxygen Saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
t <sub>1/2</sub>	Elimination Half Life	消失半減期
V <sub>ss</sub>	Distribution Volume at Steady State	定常状態における分布容積
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
フェンタニル	－	フェンタニルクエン酸塩注射液
本剤	－	レミフェンタニル静注用 2 mg 「第一三共」、同静注用 5 mg 「第一三共」
本薬	－	レミフェンタニル塩酸塩