目次

略号一覧 2
2.5 臨床に関する概括評価 3
2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 薬理学的分類 3
2.5.1.2 集中治療における鎮痛 3
2.5.1.3 集中治療における鎮痛に現在使用されている主な治療法 3
2.5.1.4 開発の科学的根拠 4
2.5.1.5 臨床開発計画及び規制当局によるガイダンス・助言 5
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 7
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 7
2.5.4 有効性の概括評価 9
2.5.5 安全性の概括評価 14
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 19
2.5.6.1 治療の背景 19
2.5.6.2 ベネフィット 19
2.5.6.3 リスク 20
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 21
2.5.6.5 補遺 21
2.5.7 参考文献 21

略号一覧

略号	英文	和文
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area Under the Concentration-Time Curve from Time Zero to Infinity	0 時点から無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	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	－
CL	Total Body Clearance	全身クリアランス
C_{max}	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
CV	Coefficient of Variation	変動係数
$ETCO_2$	End Tidal CO_2	呼気終末二酸化炭素分圧
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology / J	ICH 国際医薬用語集日本語版
NRS	Numerical Rating Scale	－
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性消炎鎮痛薬
$PaCO_2$	Partial Pressure of Arterial Carbon Dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PaO_2	Partial Pressure of Arterial Oxygen	動脈血酸素分圧
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale	－
SaO_2	Arterial Oxygen Saturation	動脈血酸素飽和度
SpO_2	Percutaneous Oxygen Saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
$t_{1/2}$	Elimination Half Life	消失半減期
$t_{1/2\alpha}$	Elimination Half Life during α Phase	α 相における消失半減期
$t_{1/2\beta}$	Elimination Half Life during β Phase	β 相における消失半減期
V_{ss}	Distribution Volume at Steady State	定常状態における分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

レミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」及び同 5mg「第一三共」（以下、本剤）の有効成分であるレミフェンタニル塩酸塩（以下、レミフェンタニル）は、選択的 μ-オピオイド受容体アゴニストであり、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。レミフェンタニルは、脊髄後根、大縫線核、中脳水道周囲灰白質及び視床等に局在する μ-オピオイド受容体に選択的に作用することで、強力な鎮痛作用を示す。

レミフェンタニルは、国内では 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・効果で初回承認を取得、その後 2016 年 8 月に小児に対する「全身麻酔の維持における鎮痛」の効能・効果で承認が取得されている。丸石製薬株式会社は、2016 年 2 月に本剤の製造販売承認を取得し、レミフェンタニルの国内唯一の後発医薬品として臨床現場に供給、現在同効能・効果において臨床使用されている。

なお、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。

2.5.1.2 集中治療における鎮痛

集中治療を受ける患者は、傷病・手術に起因するものを始めとし、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を生じる[1,2]。疼痛は、頻脈、心筋酸素消費量の増加、血液凝固促進、免疫抑制、持続性の異化などのストレス反応を引き起こし、心筋虚血、静脈血栓症等の合併症を誘発することが知られ、また、疼痛により胸壁・横隔膜の動きが制限されることで肺合併症の危険性も増大する[2]。さらに、疼痛を放置することによる弊害として、集中治療室（ICU）滞在時間の延長、長期の生活の質の低下等に影響することも報告されており[1]、前述の合併症の予防及び軽減のためのみならず、長期予後改善のためにも ICU における疼痛管理は重要である。

ICU での患者管理においては、疼痛対策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など、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[3]、近年では鎮痛優先の鎮静が推奨されており、ICU における鎮痛薬は非常に重要な役割を担っている。

2.5.1.3 集中治療における鎮痛に現在使用されている主な治療法

ICU で使用する鎮痛薬について、国内のガイドラインでは、オピオイド鎮痛薬（静脈内投与薬）が第一選択薬として推奨されている[3]。オピオイド鎮痛薬以外の鎮痛薬として、NSAIDs やアセトアミノフェン、オピオイド拮抗薬等があるが、これらの非オピオイド鎮痛薬はオピオイドの使用量減少又は副作用軽減を目的として使用されるにとどまり、ICU での疼痛対策はオピオイド鎮痛薬の使用が基本とされる。

現在本邦では「集中治療における鎮痛」の効能・効果で承認を取得しているオピオイド鎮痛薬はなく、「激しい疼痛（術後疼痛・癌性疼痛など）に対する鎮痛」の効能・効果のもと、主にフェンタニルクエン酸塩注射液（以下、フェンタニル）が使用されている。その他、「激しい疼痛時における鎮痛」等、ICU での使用を許容する効能・効果を有するオピオイド鎮痛薬として、モルヒネ塩酸塩注射液（以下、モルヒネ）及びペチジン塩酸塩注射液（以下、ペチジン）が承認されているが、このうちペチジンは代謝物に神経毒性があるため ICU での使用は推奨されていない[3)]。また、モルヒネは、代謝物に鎮痛作用があり作用遷延のリスクがあること、肝／腎不全で蓄積が認められること、血管拡張作用及びヒスタミン遊離作用を有し循環動態への影響が懸念されること等により、ICU における使用頻度は非常に低い。海外では、後述するようにレミフェンタニルが ICU における鎮痛に対する効能・効果で承認されている他、レミフェンタニル同様短時間作用性オピオイド鎮痛薬である Sufentanil 等が使用可能であり、患者の状態に応じて最適な鎮痛・鎮静管理法を選択できる環境が整っている。他方、本邦では ICU で使用可能なオピオイド鎮痛薬が限定されており、ICU における疼痛対策としてオピオイド鎮痛薬が第一選択薬であるにも関わらず、限られた薬剤よりフェンタニルが使用されているのが現状である[4)]。

2.5.1.4 開発の科学的根拠

ICU における鎮痛・鎮静管理方法について、近年の国内外ガイドラインでは、まずは鎮痛薬を優先的に使用して十分な疼痛対策を行ったうえで鎮静薬は補助的に使用する管理方法が推奨されている[3,5)]。このような鎮痛・鎮静管理を行うことにより、鎮静薬使用量の減量だけでなく、人工呼吸期間並びに ICU 滞在期間短縮等の予後改善への貢献についても報告されており、その重要性が指摘されている[6,7)]。

上述したとおり、現在、国内の ICU での鎮痛には主にフェンタニルが使用されている。フェンタニルは、強力な鎮痛作用を有し、モルヒネに比して作用発現は速く持続時間は短いという特徴を有する一方、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（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）が持続投与時間に依存して延長するという特徴を併せ持つことから、持続静脈内投与時の用量調節が困難であり、蓄積性の面から、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がある[2)]。また、フェンタニルは主に肝臓で代謝されることから、肝不全患者では用量調節が必要とされる。ICU 入室患者は、傷病や手術に起因する疼痛に加え、患者管理に伴う多様な疼痛源を有し、個々の疼痛強度に応じた鎮痛薬の投与量調節が必要とされるが、上述のような特徴を有するフェンタニルは調節性に優れた薬剤ではなく、鎮痛薬の使用を優先する ICU での鎮痛・鎮静管理に最適な薬剤とは言い難い。そのため、長時間に渡って鎮痛管理が必要とされる ICU において、持続静脈内投与による適切な鎮痛維持が可能で、より調節性に優れたオピオイド性鎮痛薬の開発が望まれている[8)]。

レミフェンタニルは、以下の特徴を有する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[9)]。

① 選択的 μ-オピオイド受容体アゴニストで、強力な鎮痛作用を示す
② 血液中から作用部位である脳内への移行が速やかで、作用発現が速い
③ 血液中及び組織内の非特異的エステラーゼによって速やかに代謝され、作用消失が速い
④ 血液中の消失半減期が 3～10 分と極めて短い[3)]
⑤ CSHT は持続投与時間に関係なく一定で約 3 分と短く、長時間の持続投与後でも組織への蓄積が少なく、覚醒が速い[10)]
⑥ 代謝は肝機能及び腎機能に依存しないため、肝機能／腎機能低下患者においても用量調節が不要である

フェンタニル同様強力な鎮痛作用を示すとともに、速やかな作用発現及び作用消失を示すレミフェンタニルは、調節性に優れており、ICU における鎮痛薬として有用であると考えられる。レミフェンタニルは、海外においては「機械的人工換気が施行されている ICU 患者における鎮痛及び鎮静」（英国）、「術後回復室又は ICU で麻酔医の直接の監督下での術直後までの鎮痛薬としての継続使用」（米国）の適応でも承認を取得し、既に ICU 患者に対して臨床使用されており、ICU での鎮痛・鎮静管理に貢献しうる薬剤として、海外のガイドラインでは第一選択薬の一つとして推奨されている[5)]。また、レミフェンタニルの CSHT は持続投与時間によらず約 3 分と短く蓄積性がないため、覚醒遅延や遅発性の呼吸抑制への懸念が少なく、全身麻酔に比較して長時間投与が予想される ICU においてより簡便で安全に使用可能である。さらに、レミフェンタニルの代謝は肝機能及び腎機能に依存しないため、薬物クリアランスの低下により作用の遷延や増強に注意が必要とされる重症患者、肝機能及び腎機能低下患者に対しても安全な使用が可能と考えられる。

以上のとおり、ICU で推奨される患者管理、レミフェンタニルの薬理学的及び薬物動態学的特性並びに海外における承認状況を鑑み、ICU における鎮痛薬として本剤の有用性が期待されることから、開発をするに至った。

2.5.1.5 臨床開発計画及び規制当局によるガイダンス・助言

国内における ICU 入室患者を対象とした本剤の開発について、医薬品第 II 相試験終了後相談（実施日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、受付番号：[redacted]）及び医薬品対面助言事後相談（実施日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、受付番号：[redacted]）を実施した。

医薬品第 II 相試験終了後相談（実施日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、受付番号：[redacted]）

本相談では、[redacted]及び[redacted]について相談を行った。本相談において医薬品医療機器総合機構（以下、機構）から得た主な助言を以下に示す。

＜[redacted]に関する助言＞

・ [redacted]に異論はない。

・ [redacted]とすることは受入れ可能。
・ [redacted]あらためて議論が必要。
・ [redacted]について大きな問題はない。一方で、[redacted]について検討すること。
・ [redacted]とすることは受入れ可能である。また、[redacted]とすることに特に異論はない。
・ [redacted]については上記点を踏まえて再検討した上で議論が必要。

＜[redacted]に関する助言＞

・ [redacted]ことは受入れ可能。

医薬品対面助言事後相談（実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）

医薬品第 II 相試験終了後相談での機構からの助言を踏まえ、[redacted]を再検討し、事後相談を行った。本相談において機構から得られた主な助言を以下に示す。

・ [redacted]とすることは許容可能である。
・ [redacted]を設定することに特に異論はない。
・ [redacted]とすることは許容可能である。

これらの助言を踏まえ、国内第 III 相試験の MR13A11A-1 試験を計画し、実施した。

臨床データパッケージの概略を以下に示した。

＜評価資料：国内第III相臨床試験＞

試験番号	相	デザイン	対象	用法用量	症例数	評価項目
MR13A11A-1	第 III 相	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照	集中治療下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成人患者	投与開始速度： 0.025 μg/kg/分 投与速度調節範囲： 最大 0.5 μg/kg/分	182	有効性 安全性 薬物動態

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に関する試験は実施していない。薬物濃度分析法の概要は 2.7.1 項参照。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

集中治療における人工呼吸中の鎮痛に対する本剤の薬物動態は、MR13A11A-1 試験（添付資料 5.3.5.1-1 参照）に基づき評価した。

1）試験デザイン概要

MR13A11A-1 試験では、集中治療下において、挿管下又は気管切開下で呼吸管理を 6 時間以上 10 日間以下必要とし、かつ鎮痛を必要とする 20 歳以上の患者を対象に、レミフェンタニルとして 0.025 μg/kg/分の投与速度で持続静脈内投与を開始し、目標鎮痛レベルを維持するように最大 0.5 μg/kg/分までの範囲で投与速度を調節した。投与終了時は、10 分以上の間隔で最大 25 %ずつ漸減することとし、漸減開始時点又は漸減の過程で 0.025 μg/kg/分以下の投与速度であった場合には、以降は漸減することなく投与終了することも可能とした。投与期間は 6 時間以上 10 日間以下とした。薬物動態評価は BMI 25 未満の被験者を対象とし、投与開始後 1 時間、漸減開始直前（0.025 μg/kg/分で投与されており、漸減させずに投与終了する場合には投与終了 5 分前）、投与終了時、投与終了後 1、2、3、5、7、10、20 及び 60 分に動脈血を採血し、動脈血中（全血中）レミフェンタニル濃度を測定した。

2）薬物動態

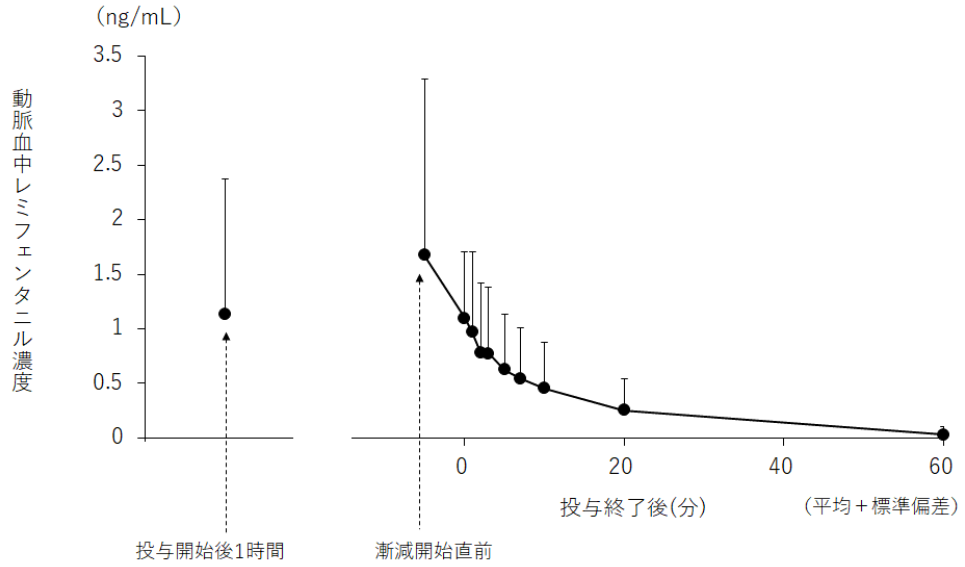
薬物動態パラメータ算出に十分な動脈血中濃度が得られた 24 例を対象に評価を行った。

動脈血中レミフェンタニル濃度の推移を図 2.5.3- 1 に、ノンコンパートメントモデル及び 2 コンパートメントモデルによる薬物動態パラメータの要約を表 2.5.3- 1 及び表 2.5.3- 2 に示した。

集中治療において鎮痛管理を必要とする患者に本剤を持続静脈内投与したときの動脈血中レミフェンタニル濃度は、投与終了後 60 分には 24 例中 20 例で定量下限値未満（＜0.05 ng/mL）であり、動脈血中濃度の平均値±標準偏差は、投与終了時で 1.098±0.6059 ng/mL、投与終了後 60 分で 0.02875±0.07245 ng/mL であり、速やかな低下がみられた。

薬物動態パラメータである $t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は、ノンコンパートメントモデル解析では 16.97±19.81 分、2 コンパートメントモデル解析では $t_{1/2\alpha}$ は 93.17±428.1 分、$t_{1/2\beta}$ は 174700±607800 分であった。2 コンパートメントモデルにより得られた $t_{1/2}$ が著しく大きいが、$t_{1/2\alpha}$ の変動係数（CV）は 4.594、$t_{1/2\beta}$ の CV は 3.480 であり、被験者ごとのばらつきが大きかったことが

影響していると考えられる。なお、$t_{1/2}$ の中央値は、ノンコンパートメントモデル解析では 9.895 分、2 コンパートメントモデル解析では $t_{1/2\alpha}$ は 0.7285 分、$t_{1/2\beta}$ は 14.05 分であった。



source：MR13A11A-1 試験 CSR　図 15.4.1（改変）

図 2.5.3- 1　動脈血中レミフェンタニル濃度の推移

表 2.5.3- 1　薬物動態パラメータの要約（ノンコンパートメントモデル）

	$t_{1/2}$ (min)	AUC_{0-t} (min*ng/mL)	AUC_{0-inf} (min*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (mL/kg)
被験者数	24	24	24	24	24	22
平均値	16.97	1718	1726	1.803	41.65	9600
標準偏差	19.81	2938	2937	1.594	19.70	16870
最小値	4.20	85.6	87.0	0.539	19.3	292
中央値	9.895	400.5	409.0	1.150	34.35	2125
最大値	93.7	11800	11800	6.08	106	72500
幾何平均値	11.95	664.9	680.8	1.384	38.26	2960
変動係数	1.167	1.710	1.702	0.884	0.473	1.758

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.4.2-1

表 2.5.3-2　薬物動態パラメータの要約（2 コンパートメントモデル）

	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (min*ng/mL)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (mL/kg)
被験者数	24	24	24	24	24
平均値	93.17	174700	1984	32.05	1915000
標準偏差	428.1	607800	3079	10.38	6880000
最小値	0.000678	4.90	206	8.12	105
中央値	0.7285	14.05	502.5	30.45	403.0
最大値	2100	2570000	11800	55.3	30800000
幾何平均値	0.2062	61.68	864.0	30.14	1659
変動係数	4.594	3.480	1.552	0.324	3.593

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.4.2-2

2.5.4 有効性の概括評価

集中治療における人工呼吸中の鎮痛に対する本剤の有効性は、MR13A11A-1 試験（添付資料 5.3.5.1-1 参照）に基づき評価した。

1）有効性評価に用いた臨床試験の概略

（1）治験デザイン概要

MR13A11A-1 試験は、集中治療下において、挿管下又は気管切開下で呼吸管理を 6 時間以上 10 日間以下必要とし、かつ鎮痛を必要とする 20 歳以上の患者を対象に、本剤を持続静脈内投与した時の有効性についてフェンタニルを対照に非劣性の検証を行うとともに、安全性についても比較することを目的に第 III 相二重盲検比較試験として実施した。また、本剤の薬物動態についても検討した。

対象患者は、本剤の副作用として呼吸停止・呼吸抑制があることから、呼吸管理下にある患者に限定した。また、有効性、安全性及び薬物動態を評価するために一定期間以上の治験薬投与期間が必要であること、海外臨床試験における投与経験に基づき、呼吸管理及び鎮痛が必要とされる期間として 6 時間以上 10 日間以下と設定した。投与終了後 24 時間の後観察期間を設けた。

対照薬の選択について、本邦において「集中治療における鎮痛」の効能・効果を有するオピオイド鎮痛薬はなく、「激しい疼痛時における鎮痛」等の効能・効果を有する薬剤としてフェンタニル及びモルヒネがある。ICU においては作用発現がより速やかで作用持続時間がより短いフェンタニルが汎用されていることから、対照薬としてフェンタニルを選択し、1：1 の比で本剤群又はフェンタニル群に無作為に割付けた。

対照薬として選択したフェンタニルは、アンプルに充填された注射液剤である。一方、本剤はバイアルに充填された凍結乾燥製剤であり、外観上識別可能であることから、非盲検治験薬調製者が識別不能なシリンジに治験薬を調製することにより、治験薬調製・管理にかかわる本治験関係者以外の者への盲検性を維持した。

ICU 入室後、被験者の鎮静レベルが「浅い鎮静（RASS=-2～0）」の状態で、投与開始前検査（鎮痛・鎮静評価、バイタルサイン等）を実施し、本剤群はプラセボ（生理食塩液）、フェンタニル群は原則として 1～2 μg/kg のフェンタニルを緩徐に静脈内投与した後、治験薬の投与を 1 mL/時［本剤群：0.025 μg/kg/分、フェンタニル群：0.1 μg/kg/時］の投与速度で開始した。治験薬の投与開始後は、目標鎮痛レベル（BPS≦5 又は NRS≦3）を維持するように、治験薬の投与速度を調節した。最高投与速度は 20 mL/時［本剤群：0.5 μg/kg/分、フェンタニル群：2 μg/kg/時］とした。最高投与速度に達しても適切な鎮痛レベルが得られない場合にはレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を投与した。また、維持期における刺激／痛みに対して、治験薬の投与速度を短期間（20～30 分を目安）に連続して 4 回増加させても望む鎮痛レベルに達しない場合は、投与速度の更なる増加の必要性について慎重に判断した後レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与を検討した。必要に応じて鎮静薬を併用可能とした。目標鎮静レベルは RASS≦0 としたが、可能な限り浅い鎮静（RASS=-2～0）を行った。鎮痛レベル・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。

（2）有効性評価項目

主要有効性評価項目は、「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」とし、評価期間は、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（本剤群 : 0.025 μg/kg/分、フェンタニル群 : 0.1 μg/kg/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］までとした。

副次有効性評価項目は、以下の項目とした。

- レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与回数、投与量
- 治験薬投与中の鎮静薬の投与量
- BPS≦5 又は NRS≦3、RASS≦0、RASS=-2～0 を維持した時間の割合
- 治験薬投与終了から人工呼吸器離脱までの時間
- 人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始から人工呼吸器離脱までの時間
- 治験薬の投与速度（平均、最小、最大）、総投与量及び投与期間

（3）主要な有効性評価項目の解析方法

主要有効性評価項目である「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」とその 95 %信頼区間を投与群ごとに算出し、Δ 上乗せ法（非劣性マージン Δ=15%）により、フェンタニル群との非劣性の検証を行った。また、本剤群の 95 %信頼区間下限を閾値（70 %）と比較した。

非劣性限界値の設定根拠

本剤は、既に「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」の効能・効果で承認を取得しており、ICU 患者よりも侵襲度が大きい手術患者において鎮痛効果を示すことが確認されている。近年では、早期から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には、強い痛みの発現リスクが増大することが予想され、有効割合（レスキュー鎮痛薬の使用頻度）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を 85 %と設定した。

また、プラセボ群の有効割合を、過去に弊社で実施した ICU で使用する鎮静薬の臨床試験（鎮痛薬の併用は原則禁止され、レスキュー鎮痛薬としての投与のみ許容）成績を参考にしたところ、デクスメデトミジン使用時で 20.6～87.3 %、プロポフォール使用時で 37.2～61.5 %、ミダゾラム使用時で 18.4 %であった。これらは鎮静薬の臨床試験成績であり、[redacted]及び[redacted]のバラつきを考慮し、プラセボ群（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 %と仮定した。

有効割合の閾値を、「期待できる効果の最小値」がプラセボを上回ることとするための指標として、プラセボと対照薬の有効割合の中間点と設定すると、プラセボの有効割合 50 %と対照薬の有効割合 85 %の中間点は 67.5 %となる。更に、臨床的な意義があると考えられる有効性の観点から、オピオイド鎮痛薬の持続投与単独で鎮痛効果を維持できる被験者の割合として 70 %までを有効性ありとした。以上から、統計的推論より 67.5 %－対照薬有効割合 85 %＝－17.5 %までが有効性あり、臨床判断より 70 %－対照薬有効割合 85 %＝－15 %までが有効性ありとなることから、本治験の非劣性マージンを 15 %と設定した。

2）有効性の結果

（1）試験対象集団

集中治療下において呼吸管理が 6 時間以上 10 日間以下必要とされ、かつ鎮痛を必要とする患者 196 例が本剤群又はフェンタニル群に無作為化され（本剤群 98 例、フェンタニル群 98 例）、182 例（本剤群 92 例、フェンタニル群 90 例）に治験薬が投与された（FAS）。

試験対象集団に投与群間で特記すべき違いはみられず、本剤群の年齢は 68.5±10.9 歳（平均値±標準偏差）、性別は男性が 75.0 %（69/92 例）、女性が 25.0 %（23/92 例）、術後 ICU 症例の割合は 89.1 %（82/92 例）、術後 ICU 症例における手術時間は 9.52±3.43 時間（平均値±標準偏差）であった（表 2.7.3.3.1- 2 参照）。

本剤の想定される市販後患者集団は、集中治療下における人工呼吸管理中に鎮痛を必要とする患者（成人）である。MR13A11A-1 試験では、術後 ICU 症例においては ASA 分類が I～III の患者に限定し、24 時間以内に死亡する可能性があると思われる患者は除外したが、有効性評価の観点からは MR13A11A-1 試験で対象とした被験者集団と市販後患者集団は大きく異ならないと考える。一方、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が必要となる患者及び妊娠中・授乳中の患者は除外したことから、本剤と上記の鎮痛法の併用時及び妊娠中・授乳中の患者における有効性及び安全性は得られていない。

（2）主要有効性評価項目

主要有効性評価項目である「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」とその 95 %信頼区間は、本剤群 100.0 %（96.1～100.0 %）、フェンタニル群 97.8 %（92.2～99.7 %）であり、いずれの投与群でも 95 %信頼区間の下限は閾値である 70 %を上回った。

本剤群とフェンタニル群との割合の差（95 %信頼区間）は 2.2 %（-0.8～5.3）であり、非劣性検定で、本剤群の割合がフェンタニル群よりも 15 %を超えて劣るという帰無仮説は棄却された（p<0.0001）。これにより、本剤群のフェンタニル群に対する非劣性が示された（表 2.7.3.2-1 参照）。

（3）副次有効性評価項目

レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）の投与回数（平均値±標準偏差、以下同様）は、本剤群で 0.00±0.00 回、フェンタニル群で 0.03±0.23 回であった。総投与量は、本剤群で 0.00±0.00 μg/kg、フェンタニル群で 0.02±0.12 μg/kg であった。なお、レスキュー鎮痛薬を使用した被験者はフェンタニル群の 2 例のみで本剤群ではいなかった。

治験薬投与中に鎮静薬を投与した被験者の割合は、本剤群で 84.8 %（78/92 例）、フェンタニル群で 86.7 %（78/90 例）であった。鎮静薬プロポフォールの総投与量は、本剤群で 435.66±744.62 mg、フェンタニル群で 693.22±1613.79 mg であった。鎮静薬デクスメデトミジンの総投与量は、本剤群で 158.51±186.92 μg、フェンタニル群で 236.47±494.56 μg であった。

BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合は、本剤群で 99.16±2.60 %、フェンタニル群で 98.50±3.44 %であった。

RASS≦0 を維持した時間の割合は、本剤群で 99.54±1.53 %、フェンタニル群で 99.07±3.69 %であった。また、RASS=−2～0 を維持した時間の割合は、本剤群で 89.66±24.24 %、フェンタニル群で 83.86±28.92 %であった。

治験薬投与終了から人工呼吸器離脱までの時間は、本剤群で 1.68±4.31 時間、フェンタニル群で 1.17±2.68 時間であった。

人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減開始から人工呼吸器離脱までの時間は、本剤群で 1.89±4.29 時間、フェンタニル群で 1.45±2.78 時間であった。

上記の副次有効性評価項目において、本剤群とフェンタニル群に統計学的に有意な差はなかった。

本剤群における本剤の平均、最小、及び最大の投与速度は、それぞれ 0.046±0.036 μg/kg/分、0.024±0.002 μg/kg/分、及び 0.056±0.054 μg/kg/分であり、総投与量は 39.94±66.30 μg/kg であった。フェンタニル群におけるフェンタニルの平均、最小、及び最大の投与速度は、それぞれ 0.215±0.191 μg/kg/時、0.100±0.001 μg/kg/時、及び 0.321±0.644 μg/kg/時であり、総投与量は 4.93±9.96 μg/kg であった。また、治験薬の投与期間は、本剤群及びフェンタニル群でそれぞれ 12.37±14.58 時間及び 12.59±16.26 時間であった。

3）有効性と用法・用量の関係

MR13A11A-1 試験では、本剤の投与は 0.025 μg/kg/分の投与速度で持続静脈内投与を開始し、目標鎮痛レベル（BPS≦5 又は NRS≦3）に到達及び維持するように、5 分以上の間隔で最大 0.025 μg/kg/分ずつ加速又は減速した。投与速度の上限は 0.5 μg/kg/分とした。

刺激／痛みを伴う処置施行時の投与速度の増加は、5 分程度の間隔（ただし 5 分未満の間隔は不可）で、0.1 μg/kg/分までは最大 0.025 μg/kg/分ずつ、0.1 μg/kg/分を超えている場合には、目安として 25～50 %の範囲で加速した。処置終了後の減速は、5 分以上の間隔で、0.1 μg/kg/分を超えている場合には投与されている速度の最大 25 %の範囲で、0.1 μg/kg/分以下の場合には最大 0.025 μg/kg/分ずつ減速した。

投与終了時は漸減を行い、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した。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/分以下の投与速度に達した場合、それ以降の漸減は不要とした（被験者の状態に応じ、さらに漸減したうえで投与終了することも可能とした）。

MR13A11A-1 試験における本剤の平均、最小、及び最大の投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.046±0.036 μg/kg/分（範囲：0.02～0.24 μg/kg/分）、0.024±0.002 μg/kg/分（範囲：0.01～0.03 μg/kg/分）、及び 0.056±0.054 μg/kg/分（範囲：0.03～0.34 μg/kg/分）であった。また、本剤群において、投与速度の加速又は減速は治験実施計画書の規定内で実施され、投与速度が 0.5 μg/kg/分を超えた症例はなかった。

本剤群のレスキュー鎮痛薬（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は 100.0 %（92/92 例）であり、BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合も 99.16±2.60 %であったことから、本剤のみで目標とする鎮痛レベルを維持可能であった。

以上より、集中治療における人工呼吸中の鎮痛に対する用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

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。

4）異なる部分集団における有効性

主要有効性評価項目及び副次有効性評価項目について、FAS を対象に年齢（65 歳未満／65 歳以上）、性（男性／女性）、内科 ICU 症例／術後 ICU 症例、及び併用鎮静薬（プロポフォール及びデクスメデトミジン）別に層別解析を実施した。併用鎮静薬としてプロポフォールを投与された被験者では、BPS≦5 又は NRS≦3 を維持した時間の割合（平均値±標準偏差）

は、本剤群で 99.02±2.57％、フェンタニル群で 97.58±4.38％であり、本剤群の方が高かったが、その差は臨床的に意味のあるものではなかった。その他の評価項目においては、いずれの部分集団においても全体での結果と同様の傾向であった。

5）観察された効果の大きさの臨床的意義

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は、本剤群で 100.0％（92/92 例）、その 95％信頼区間は 96.1％～100.0％、フェンタニル群では 97.8％（88/90 例）、その 95％信頼区間は 92.2％～99.7％であり、いずれの投与群においても 95％信頼区間の下限は、臨床的な意義があると考えられる有効性の観点（オピオイド鎮痛薬の持続投与単独で鎮痛効果を維持できる被験者の割合）から設定された 70％を上回ったことから、臨床的に有効であると考えられた。

6）有効性のまとめ

集中治療下において呼吸管理を必要とする患者を対象とした MR13A11A-1 試験において、本剤の有効性（鎮痛効果）が示された。

主要有効性評価項目である「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」は本剤群 100.0％、フェンタニル群 97.8％であり、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、副次有効性評価項目においても、本剤群とフェンタニル群に統計学的に有意な差はなかった。

以上より、現在 ICU において汎用されているフェンタニルに対する非劣性が示されたことから、本剤は集中治療において人工呼吸管理下にある患者における鎮痛薬として有効であることが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

集中治療における人工呼吸中の鎮痛に対する本剤の安全性は、MR13A11A-1 試験（添付資料 5.3.5.1-1 参照）に基づき評価した。

1）特徴的な有害事象

本剤は、レミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」及び同 5mg「第一三共」として既に上市されており、本剤の国内添付文書では重大な副作用として、筋硬直、換気困難、呼吸停止／呼吸抑制、低血圧／血圧低下、徐脈、不全収縮／心停止、ショック、アナフィラキシー及び全身痙攣（いずれも頻度不明）が挙げられている。

したがって、MR13A11A-1 試験では、特に循環器系及び呼吸器系の有害事象を収集するための項目及び測定ポイントを設定した。

2）安全性データの収集及び集計・解析方法

治験薬投与開始後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（治験薬との因果関係の有無に関わらず、治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない出来事（バイタルサイン、心電図、臨床検査値の異常変動、自他覚症状を含む））を収集した。

循環器系及び呼吸器系の有害事象を収集するため、バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数）及び SpO_2、$ETCO_2$ は投与終了後 24 時間（18～72 時間）までの規定の時点及び治験薬投与速度変更前後、レスキュー鎮痛薬投与前後、鎮静薬投与速度変更前後に測定した。血液ガス（PaO_2、$PaCO_2$、SaO_2、HCO_3^-、pH）は投与前、治験薬投与中は 1 日 1 回、人工呼吸器離脱～離脱 1 時間後までの間に 1 回、投与終了後 24 時間（18～72 時間）又は ICU 退室時のいずれか早い時点に測定した。また、心電図モニタリングは投与開始前から投与終了後 1 時間まで連続モニターを実施した。

収集した有害事象は、重篤性（非重篤・重篤）、程度（軽度・中等度・高度）、治験薬との因果関係（あり／不明・なし）について評価し、治験薬との因果関係が「あり/不明」と評価された事象を副作用とした。有害事象の読み替え用語集は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver. 23.1 を用いた。

3）全般的な曝露状況

（1）安全性解析対象の被験者数

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された全被験者を対象（ただし、重大な GCP 違反の被験者は除く）とし、本剤群 92 例、フェンタニル群 90 例であった。

（2）全般的な曝露状況

本剤群における本剤の平均、最小、及び最大の投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.046±0.036 μg/kg/分（範囲：0.02～0.24 μg/kg/分）、0.024±0.002 μg/kg/分（範囲：0.01～0.03 μg/kg/分）、及び 0.056±0.054 μg/kg/分（範囲：0.03～0.34 μg/kg/分）であり、総投与量は 39.94±66.30 μg/kg（範囲：8.5～335.0 μg/kg）であった。フェンタニル群におけるフェンタニルの平均、最小、及び最大の投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.215±0.191 μg/kg/時、0.100±0.001 μg/kg/時、及び 0.321±0.644 μg/kg/時であり、総投与量は 4.93±9.96 μg/kg であった（表 2.7.4.1.2- 1 参照）。

治験薬の投与期間（平均値±標準偏差）は、本剤群及びフェンタニル群でそれぞれ 12.37±14.58 時間及び 12.59±16.26 時間であった（表 2.7.4.1.2- 2 参照）。

4）安全性の結果

（1）安全性の結果概要

安全性の結果概要を表 2.5.5- 1 に示した。

有害事象は、本剤群 37.0 %（34/92 例）、フェンタニル群 37.8 %（34/90 例）にみられた。副作用は、本剤群 13.0 %（12/92 例）、フェンタニル群 16.7 %（15/90 例）にみられた。

重篤な有害事象は本剤群 2.2 %（2/92 例）、フェンタニル群 2.2 %（2/90 例）にみられた。

死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、重篤な副作用はみられなかった。

表 2.5.5- 1　有害事象及び副作用の要約

解析対象集団：SS

	本剤群		フェンタニル群		
解析対象被験者数	92		90		
	例数 (割合)	95%信頼区間 *1	例数 (割合)	95%信頼区間 *1	p 値 *2
有害事象	34 (37.0%)	[27.1,47.7]	34 (37.8%)	[27.8,48.6]	p=1.0000
重篤な有害事象	2 (　2.2%)	[0.3,7.6]	2 (　2.2%)	[0.3,7.8]	p=1.0000
投与中止に至った有害事象	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-
死亡に至った有害事象	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-
副作用	12 (13.0%)	[6.9,21.7]	15 (16.7%)	[9.6,26.0]	p=0.5364
重篤な副作用	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-
投与中止に至った副作用	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-
死亡に至った副作用	0	[0.0,3.9]	0	[0.0,4.0]	p=-

*1 正確な両側 95%信頼区間

*2 Fisher の正確検定

source：MR13A11A-1 試験 CSR　表 15.3.1.1

（2）比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で複数の被験者に認められた有害事象（本剤群、フェンタニル群の発現割合、以下同順）は、低血圧（7.6% 、7.8 %）、悪心（3.3 %、6.7 %）、譫妄（3.3 %、4.4 %）、心房細動（3.3 %、1.1 %）、低カリウム血症（3.3 %、1.1 %）、高血圧（3.3 %、0.0 %）、不眠症（2.2 %、3.3 %）、徐脈（2.2 %、1.1 %）、疼痛（2.2 %、1.1 %）、肝機能異常（2.2 %、0.0 %）、徐呼吸（2.2 %、0.0 %）、発疹（2.2 %、0.0 %）、落ち着きのなさ（1.1 %、3.3 %）、貧血（0.0 %、2.2 %）、及び処置後低血圧（0.0 %、2.2 %）であった。投与群間で発現割合に明らかな差がみられた事象はなかった（表 2.7.4.2.1.1- 1 参照）。

いずれかの投与群で複数の被験者に認められた副作用は、低血圧（3.3 %、3.3 %）、徐呼吸（2.2 %、0.0 %）、悪心（1.1 %、3.3 %）、及び処置後低血圧（0.0 %、2.2 %）であり、投与群間で発現割合に明らかな差がみられた事象はなかった（表 2.7.4.2.1.1- 2 参照）。

（3）死亡・重篤な有害事象・その他の重要な有害事象

本治験において、死亡例はなかった。

重篤な有害事象は、本剤群及びフェンタニル群でそれぞれ 2.2 %（2/92 例、2/90 例）に認められた。本剤群で認められた重篤な有害事象は、移植片合併症及び声帯麻痺［各 1.1 %（1/92 例）］であった。フェンタニル群で認められた重篤な有害事象は心房細動及び血栓症［各 1.1 %（1/90 例）］であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

治験薬の減量に至った有害事象は本剤群に 3 例みられ、低血圧、呼吸抑制、鎮静合併症が各 1 例であった。このうち、低血圧は本剤との関連性は否定された。

また、本剤の国内添付文書における「重大な副作用」として挙げられている事象及び関連する事象のうち、MR13A11A-1 試験でみられた有害事象は、本剤群では低血圧（7 例）、徐脈及び徐呼吸（各 2 例）、呼吸抑制（1 例）であった。また、フェンタニル群では、低血圧（7 例）、徐脈、無呼吸、呼吸困難及び呼吸不全（各 1 例）がみられた。

（4）器官別又は症候群別有害事象の解析

器官分類別の有害事象は、多い順に本剤群では、血管障害が 10.9 %（10/92 例）、精神障害及び胃腸障害がそれぞれ 7.6 %（7/92 例）であった。フェンタニル群では精神障害が 12.2 %（11/90 例）、血管障害が 7.8 %（7/90 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害及び胃腸障害がそれぞれ 6.7 %（6/90 例）であった。

（5）臨床検査及びその他の安全性評価項目

臨床検査は投与前及び投与終了後 24 時間（18～72 時間）に、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を実施した。いずれの臨床検査値も、投与終了後 24 時間で投与前からの明らかな変動はなく、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、心拍数、呼吸数）及び SpO_2、$ETCO_2$ は、投与終了後 24 時間（18～72 時間）までの規定の時間に測定した。いずれのバイタルサイン、SpO_2 及び $ETCO_2$ の値も、投与終了後 24 時間までに投与前からの明らかな変動はなく、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

血液ガス（PaO_2、$PaCO_2$、SaO_2、HCO_3^-、pH）は、投与終了後 24 時間（18～72 時間）の観察時点又は ICU 退室時のいずれか早い時点までの規定の時点において測定した。いずれの血液ガス検査値も、投与終了後 24 時間で投与前からの明らかな変動はなく、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

心電図連続モニターは投与開始前から投与終了後 1 時間まで実施した。また、治験薬投与開始後に心電図で認められた臨床上問題となる変化は有害事象とした。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、本剤群の徐脈 1 例及びフェンタニル群の心室性不整脈 1 例であった。

（6）特別な患者集団及び状況下での安全性における有害事象

① 部分集団

年齢別（65 歳未満、65 歳以上）、性別、内科 ICU 症例／術後 ICU 症例別、併用鎮静薬別（プロポフォール、デクスメデトミジン）の有害事象及び副作用発現割合に特徴的な傾向はみられなかった。

② 過量投与

MR13A11A-1 試験では、本剤の投与速度上限は 0.5 μg/kg/分と規定しており、実際に投与された最大投与速度は 0.34 μg/kg/分であったことから、過量投与に関する情報は得られていない。

③ 離脱症状/反跳現象

治験薬投与終了後に発現し、治験担当医が退薬現象であると考えた有害事象として、過換気が本剤群及びフェンタニル群に各 1 例みられた。いずれも非重篤、中等度であり、処置なく回復した。また、英国添付文書において注意喚起が行われている「突然の中止時、特に 3 日を超える長期投与後の頻脈、高血圧、激越」「投与後の耐性及び痛覚過敏」については、MR13A11A-1 試験では投与終了時の漸減及び漸減開始以降に他の鎮痛薬の併用を行っており、これらの有害事象はみられなかった。

④ 依存性

MR13A11A-1 試験では、依存性に関する検討は行っていない。

5）世界における市販後使用経験

レミフェンタニルは、1996 年にドイツで最初に承認後、現在は世界 80 ヵ国以上で承認され、臨床使用されている。英国における効能・効果は、全身麻酔の導入及び/又は維持における鎮痛、18 歳以上の機械的人工換気が施行されている集中治療患者における鎮痛及び鎮静である。また、米国における効能・効果は、全身麻酔導入・維持時の鎮痛、成人患者の術後回復室又は ICU で麻酔医の直接の監督下での術直後までの鎮痛薬としての継続使用、成人患者における監視下麻酔ケアの鎮痛である。

本剤の先発医薬品であるアルチバ®静注用は、本邦においては再審査（効能・効果：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛（成人））が終了しており、機構は安全性、特別な背景を有する患者、副作用及び感染症、相互作用、措置報告及び研究報告について現時点（平成 28 年 7 月）で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断し、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断されている。

6）安全性成績のまとめ

MR13A11A-1 試験では、集中治療における人工呼吸中の鎮痛に対する本剤の安全性を評価した。有害事象の発現割合は、本剤群で 37.0 %、フェンタニル群で 37.8 %、副作用の発現割合は本剤群で 13.0 %、フェンタニル群で 16.7 %であり、いずれも投与群間で明らかな差はみられなかった。

いずれかの投与群で複数の被験者に認められた有害事象は、低血圧、悪心、譫妄、心房細動、低カリウム血症、高血圧、不眠症、徐脈、疼痛、肝機能異常、徐呼吸、発疹、落ち着きのなさ、

貧血、及び処置後低血圧であった。投与群間で発現割合に明らかな差がみられた事象はなかった。いずれかの投与群で複数の被験者に認められた副作用は、低血圧、徐呼吸、悪心、及び処置後低血圧であり、投与群間で発現割合に明らかな差がみられた事象はなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群及びフェンタニル群ともに 2.2 %であり、本剤群では移植片合併症及び声帯麻痺が各 1 例、フェンタニル群では心房細動及び血栓症が各 1 例に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復又は軽快であった。

いずれの投与群でも死亡に至った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。

臨床検査、バイタルサイン、SpO_2、$ETCO_2$及び血液ガスについては、いずれの投与群でも治験薬投与後 24 時間までに明らかな変化はなく、投与群間の明らかな違いも認められなかった。心電図に関連する有害事象で治験薬との因果関係が否定されなかったのは、本剤群の徐脈 1 例及びフェンタニル群の心室性不整脈 1 例であった。

以上より、本剤群に認められた有害事象及び副作用の発現傾向にフェンタニル群と異なる特徴はみられず、安全性に問題は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

集中治療における鎮痛の特性については 2.5.1.2 項に示した。

2.5.6.1.2 現行の治療

集中治療における鎮痛に対する現行の主な治療法については 2.5.1.3 項に示した。

2.5.6.2 ベネフィット

1）鎮痛効果

MR13A11A-1 試験で、評価期間[1]における、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 %信頼区間）は、本剤群 100.0 %（96.1～100.0 %）、フェンタニル群 97.8 %（92.2～99.7 %）であり、いずれの投与群でも 95 %信頼区間の下限は閾値である 70 %を上回った。本剤群とフェンタニル群との割合の差（95 %信頼区間）は 2.2 %（-0.8～5.3）であり、非劣性検定で、本剤群の割合がフェンタニル群よりも 15 %を超えて劣るという帰無仮説は棄却され（$p<0.0001$）、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、目標鎮痛レベル（BPS≦5 又は NRS≦3）を維持した時間の割合は、本剤群で 99.16±2.60 %、フェンタニル群で 98.50±3.44 %であり、本剤群とフェンタニル群で統計学的に有意

[1] 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［本剤群：0.025 μg/kg/分、フェンタニル群：0.1 μg/kg/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

な差はみられず、本剤群ではレスキュー鎮痛薬を使用することなく、本剤のみで治験薬投与期間中を通じて目標とする鎮痛レベルの維持が可能であった。

なお、本試験における有効割合（レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合）は、症例数設定時に仮定した期待有効割合（85 %）を上回るものであったが、本試験では被験者の疼痛レベルに応じて治験薬の投与速度を調節する投与方法を用いており、適切に投与速度調節が行われた結果、いずれの投与群においても有効割合は高く、特に本剤群においてはレスキュー鎮痛薬を必要とした症例はみられず、本剤のみで目標鎮痛レベルが維持され、高い鎮痛効果が示された。

2）薬物動態学的特性

MR13A11A-1 試験で、本剤を持続静脈内投与したときの動脈血中レミフェンタニル濃度は、投与終了後 60 分には 24 例中 20 例で定量下限値未満（＜0.05ng/mL）であり、動脈血中濃度の平均値±標準偏差は、投与終了時で 1.098±0.6059 ng/mL、投与終了後 60 分で 0.02875±0.07245 ng/mL であり、速やかな低下がみられた。また、ノンコンパートメントモデル解析による $t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は、16.97±19.81 分であった。

レミフェンタニルは血液中及び組織中の非特異的エステラーゼにより速やかに代謝されることが知られており、既承認効能・効果である全身麻酔における薬物動態について、レミフェンタニルを日本人の全身麻酔施行患者に持続静脈内投与したときの薬物動態パラメータの平均値は、$t_{1/2\alpha}$ は 1.30～2.30 分、$t_{1/2\beta}$ は 12.62～16.48 分、全身クリアランス（CL）は 44.8～55.4 mL/min/kg と報告されている [11]。本治験におけるノンコンパートメントモデルによる $t_{1/2}$ 及び CL（平均値）は、それぞれ 16.97 分及び 41.65 mL/min/kg であり、全身麻酔施行患者の $t_{1/2\beta}$ 及び CL と比較して大きな違いはみられなかった。ICU での使用においても全身麻酔同様、投与終了後血液中からの速やかな消失が示唆され、蓄積や作用の遷延による投与終了後の覚醒遅延や遅発性の副作用発現の懸念は低く、ICU での安全な患者管理に資する鎮痛薬として有用であることが期待される。

2.5.6.3 リスク

MR13A11A-1 試験における有害事象の発現割合は、本剤群で 37.0 %、フェンタニル群で 37.8 %、副作用の発現割合は本剤群で 13.0 %、フェンタニル群で 16.7 %であり、いずれも投与群間で明らかな差はみられなかった。

いずれかの投与群で複数の被験者に認められた副作用（本剤群、フェンタニル群の発現割合、以下同順）は、低血圧（3.3 %、3.3 %）、徐呼吸（2.2 %、0.0 %）、悪心（1.1 %、3.3 %）、及び処置後低血圧（0.0 %、2.2 %）であり、投与群間で発現割合に明らかな差がみられた事象はなかった。また、本剤群で複数被験者に認められた副作用である低血圧及び徐呼吸は手術後の合併症や μ-オピオイド受容体アゴニストとしての薬理作用から予測可能な事象であり、本剤の国内添付文書においても、「重大な副作用」として、同一副作用又は関連する副作用名で注意喚起されている。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群及びフェンタニル群ともに 2.2 %であり、本剤群では移植片合併症及び声帯麻痺が各 1 例、フェンタニル群では心房細動及び血栓症が各 1 例に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、いずれの投与群でも死亡に至った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。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ICU で使用する鎮痛薬について、国内のガイドラインではオピオイド鎮痛薬が第一選択薬として推奨されており、海外では、本邦の ICU でも使用可能なフェンタニル及びモルヒネに加え、レミフェンタニルをはじめとした超短時間作用性オピオイド鎮痛薬が臨床使用されている。一方、本邦では ICU で使用可能なオピオイド鎮痛薬が限定されており、限られた薬剤よりフェンタニルが使用されている現状がある。

フェンタニルは、強力な鎮痛作用を有し、現在本邦の ICU で使用する鎮痛薬として汎用されているが、MR13A11A-1 試験の結果より、集中治療において呼吸管理を必要とする患者の鎮痛に対して、本剤はフェンタニルに劣らない有効性が確認された。また、本剤の有効成分であるレミフェンタニルは投与終了により血液中から速やかに消失することが示された。さらに、安全性についても対照薬のフェンタニルと異なる特徴は認められず、本剤群で認められた副作用は本剤の安全性プロファイルから予測されるものであり、忍容性は良好で、本剤のベネフィットはリスクを上回ると考えた。

以上より、本剤は、集中治療下で呼吸管理を施行されている患者に対して有効かつ安全で、持続静脈内投与が可能なオピオイド鎮痛薬として、新たな選択肢になり得ると考える。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

1) 讃井將満. 現代 ICU 鎮静には鎮痛が欠かせない：analgesia based sedation とは. 日臨麻会誌. 2011;31(3):422-31.［資料 5.4-1］
2) 行岡秀和. ICU におけるオピオイド. 日臨麻会誌. 2006;26(7):654-63. ［資料 5.4-2］
3) 日本集中治療医学会 J-PAD ガイドライン作成委員会. 日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン. 日集中医誌. 2014;21:539-79.［資料 5.4-3］
4) 日本集中治療医学会 J-PAD ガイドライン検討委員会. 集中治療領域における痛み・不穏・せん妄管理の現状調査. 日集中医誌. 2017;24:199-207. ［資料 5.4-4］
5) Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and

Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2018;46(9):e825-73. ［資料 5.4-5］

6) Futier E, Chanques G, Constantin SC, Vernis L, Barres A, Guerin R, et al. Influence of opioid choice on mechanical ventilation duration and ICU length of stay. Minerva Anestesiol. 2012;78:46-53. ［資料 5.4-6］

7) Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, Schoen A, van Zanten ARH, Foudraine NA, et al. Remifentanil-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. Intensive Care Med. 2009;35:291-8. ［資料 5.4-7］

8) Wilhelm W, Kreuer S. The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanil. Critical Care. 2008;12(Suppl 3):S5. ［資料 5.4-8］

9) 槇田浩史. レミフェンタニルの麻酔科領域における位置づけ. 麻酔. 2007;56(11):1268-73. ［資料 5.4-9］

10) Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. Anesthesiology. 1993;79:881-92. ［資料 5.4-10］

11) 槇田浩史, 真下節. 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）の単回静脈内投与（STEP1）及び持続静脈内投与（STEP2）における薬物動態、有効性と安全性の探索的検討-前期第 II 相臨床試験-. 麻酔と蘇生. 2005;41(4):105-15. ［資料 5.4-11］