

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 公益社団法人 日本麻酔科学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 4 要望中)</p>	
<p>要望する 医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>レミフェンタニル塩酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>アルチバ静注用 2mg/5mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ヤンセンファーマ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>公益社団法人 日本小児麻酔科学会 (選定理由) 小児麻酔を専門領域とする学会のため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>全身麻酔の維持における鎮痛 (小児)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>小児 (1 歳以上) では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。 麻酔維持において、通常、小児にはレミフェンタニルとして 0.1-0.5 <math>\mu</math>g/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 <math>\mu</math>g/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<math>\mu</math>g/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。なお、本剤は麻酔維持から投与を開始すること。小児など (15 歳未満) において、本剤の麻酔導入での使用の安全性は確立されていない。</p>

	備 考 (該当する場合は チェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>全身麻酔下で手術を実施する患者は、重篤度は様々だが、生命に重大な影響のある悪性疾患や虚血性心疾患、日常生活に著しい影響を及ぼす骨折、関節置換などもある。</p> <p>以上より、適応疾病の重篤性は、判断基準の「ア 生命に重大な影響がある疾患」および「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」の両方に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>1) 国内での小児患者の手術実施症例数について 本邦での小児 (0 歳以上 15 歳未満) における手術実施件数は、年間 19.7 万人 (平成 20 年 9 月手術患者延数 1.64 万人 x 12 カ月 : 平成 20 年厚生労働省医療施設調査) と推計されている。</p> <p>2) 国内で現在承認されている全身麻酔時に使用する麻薬性鎮痛薬 (注射剤) について 小児における全身麻酔時に使用可能な麻薬性鎮痛薬として、①フェンタニル注射液 0.1mg/0.25mg 「第一三共」②フェンタニル注射液 0.1mg/0.25mg/0.5mg 「ヤンセン」の 2 種類が承認されている。各種塩酸モルヒネ製剤については、小児におけるの効能・効果、用法・用量が明確に承認されていない。</p> <p>3) 現在小児における全身麻酔時に使用する麻薬性鎮痛薬 (注射剤) の問題点について 現在国内で承認されているクエン酸フェンタニル製剤 (2 種類) に関しては、全身麻酔時の鎮痛の調節性が十分でないことや蓄</p>	

積性による副作用（遅発性呼吸抑制など）から秒単位で変化する手術侵襲に対して必要十分量の鎮痛用量を投与することが困難である。そのため、調節性に富み、蓄積性のないため必要な鎮痛用量を投与可能な麻薬性鎮痛薬が利用可能となることが強く期待される。

4) 要望医薬品レミフェンタニル塩酸塩について

要望医薬品レミフェンタニル塩酸塩は、2007年に本邦において成人における「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」の効能・効果で承認された全身麻酔用の麻薬性鎮痛薬であり、クエン酸フェンタニルと同様の $\mu$ 受容体作動薬である。

薬剤特性として、強力な鎮痛作用を持ちながら、超短時間作用性のため用量調節性に優れており、長時間の持続静脈内投与においても蓄積性がないこと、血液および組織の非特異的エステラーゼによって速やかに代謝されるため、臓器障害（肝・腎機能障害）患者でも投与可能なことなどが特徴である。

海外では、本剤は、英国、独国、仏国、豪州において「1～12歳までの小児における全身麻酔時の鎮痛」、米国において「生後～2カ月までの新生児および1～12歳までの小児における全身麻酔時の鎮痛」の効能・効果で承認されている。

海外で実施された主な臨床試験は、フェンタニルと比較した無作為化二重盲検試験（Anesthesia and Analgesia 2000 ; 90(4) : 863-871）<sup>(14)</sup> およびプロスペクティブ無作為化対照試験（Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2005 ; 19(1) : 60-6）<sup>(18)</sup>、アルフェンタニル、イソフルラン、プロポフォールと比較した無作為化多施設試験（Anesthesia and Analgesia 1997 ; 84(5) : 982-989）<sup>(15)</sup>、セボフルラン、レミフェンタニル+セボフルランの麻酔法を比較した無作為化二重盲検試験（British Journal of Anaesthesia 2010 ; 104(6) : 756-60）<sup>(17)</sup>、心臓手術において早期抜管の有無を比較したプロスペクティブ無作為化観察研究（Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2009 ; 23(3) : 348-57）<sup>(19)</sup>、薬物動態を評価した試験（Anesthesia and Analgesia 2001 ; 93(6) : 1393-1401）<sup>(16)</sup> の6試験が報告されている。

臨床試験の主な結果は、対象群と比較して有効性（術中および術後の血行動態、覚醒プロファイルなど）、安全性（悪心、嘔吐の発現率など）は同等であり忍容性が高いこと、薬物動態学的に、年齢が低下（小児→乳児→新生児）するに従い、分布容積、クリアランスが大きくなるが、消失半減期はほぼ同じであり、

	成人と同様に非常に迅速に消失することが報告されている。 上記の臨床試験結果より、要望医薬品レミフェンタニル塩酸塩の「全身麻酔の維持における鎮痛（小児）」の有効性・安全性は示されており、国内での利用が可能となることが強く望まれる。
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	販売名（企業名） <b>Ultiva® for Injection (BIONICHE TEORANTA 社)</b> 効能・効果    鎮痛薬として、入院患者及び外来患者の手術時の全身麻酔の維持に使用（1～12歳までの小児および生後～2カ月までの新生児） 用法・用量 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1～12歳までの小児患者における麻酔維持においては、初回の投与速度を 0.25 μg/kg/分として持続静脈内投与を行い、0.05~1.3 μg/kg/分の用量範囲で調節を行う。</li> <li>▪ 生後～2カ月までの新生児患者における麻酔維持においては、初回の投与速度を 0.4 μg/kg/分として持続静脈内投与を行い、0.4~1 μg/kg/分の用量範囲で調節を行う。</li> <li>▪ <b>ULTIVA</b> は作用発現が早く、また作用時間が短期であるため、希望する μ-オピオイド作用を達成するためには麻酔中の投与速度を 2～5 分間隔で 50%まで増加させるか又は 25～50 %減量する。浅麻酔又は強度手術侵襲刺激への対応として、1 μg/kg を 2～5 分間隔で追加静脈内投与する。投与速度が 1 μg/kg/分以上となった場合、麻酔の深度を増加するために、併用している麻酔薬の増量を考慮する。</li> </ul>
	備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 生後まもなくから 12 歳までの小児入院患者及び外来患者を対象として、全身麻酔の維持の鎮痛として <b>ULTIVA</b> の有効性及び安全性が検討された。亜酸化窒素を併用した時の成人の用量と同様に、生後まもなくか</li> </ul>

			<p>ら2カ月の小児患者におけるULTIVAの初回投与速度は0.4 μg/kg/分であった。新生児におけるクリアランスは多様であり、平均して若年健康成人の2倍高かった。したがって、新生児において0.4 μg/kg/分の投与速度は妥当である一方、十分な麻酔を行うにあたって投与速度の増加や追加の単回投与が必要である。個々の患者において注意深く用量の調節をすべきである。ULTIVAを小児患者に術後鎮痛薬として、又は監視下麻酔ケアで使用した試験は行われていない。</p>
英国	販売名（企業名）	Ultiva for Injection（GlaxoSmithKline社）	
	効能・効果	十分な監視下で全身麻酔の導入及び維持またはそのいずれかに使用する鎮痛	
	用法・用量	1～12歳までの小児患者における麻酔維持においては、初回の投与速度を0.25 μg/kg/分として持続静脈内投与を行い、0.05～0.9(1.3) μg/kg/分の用量範囲で調節を行う。なお、必要に応じて1 μg/kgの単回静脈内投与を行うことができる。	
	備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>・麻酔導入は、1～12歳の小児患者に対するレミフェンタニルの投与に関して十分なデータがないため、推奨できない。</li> <li>・Ultivaを単回静脈内投与する場合は30秒以上かけて行うこと。単回静脈内投与が同時に行われていない場合は、少なくともUltivaの投与開始から5分後までの間は手術を開始しないこと。小児患者の監視を行い、また、投与量は外科的手技にふさわしい麻酔深度まで増減すること。</li> <li>・Ultivaの作用は極めて急速に消失するため、投与中止後5～10分以内に鎮痛効果は消失する。術後疼痛が予想される外科手術を受ける患者には、Ultiva投与中止前に鎮痛剤を投与すること。長期作用型鎮痛剤を使用する場合には、治療効果が得られるまで十分な時間を設けること。個々の患者が受ける手術及び予測される術後管理の程度</li> </ul>	

			<p>に合った薬剤選択, 用量及び投与時期を予め設定し, 患者ごとに調節する必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>新生児・乳児 (1歳未満) におけるレミフェンタニルの薬物動態プロファイルは, 体重差について補正後, 成人での結果と同等であった。しかしながら, この年齢層における推奨用量については十分なデータがない。</li> </ul>
独国	販売名 (企業名)	Ultiva® (GlaxoSmithKline 社)	
	効能・効果	全身麻酔の導入及び維持またはそのいずれかにおける鎮痛	
	用法・用量	1~12歳までの小児患者における麻酔維持においては, 初回の投与速度を 0.25 μg/kg/分として持続静脈内投与を行い, 0.05~0.9(1.3) μg/kg/分の用量範囲で調節を行う。なお, 必要に応じて 1 μg/kg の単回静脈内投与を行うことができる。	
	備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>1~12歳の小児患者に対する, 麻酔導入における Ultiva の使用は, 検討されていない。</li> <li>1~12歳の小児患者に対する, TCIによる Ultiva の使用は, 検討されていないため推奨されない。</li> <li>Ultiva を単回静脈内投与する場合は 30秒以上かけて行うこと。単回静脈内投与が同時に行われていない場合は, 少なくとも Ultiva の投与開始から 5分後までの間は手術を開始しないこと。</li> <li>患者の監視を行い, また, 投与量は外科的手技にふさわしい麻酔深度まで増減すること。</li> </ul>	
仏国	販売名 (企業名)	Ultiva® (GlaxoSmithKline 社)	
	効能・効果	全身麻酔時の鎮痛	
	用法・用量	1~12歳までの小児患者における麻酔維持においては, 初回の投与速度を 0.25 μg/kg/分として持続静脈内投与を行い, 0.05~0.9(1.3) μg/kg/分の用量範囲で調節を行う。なお, 必要に応じて 1 μg/kg の単回静脈内投与を行うことができる。	
	備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>新生児・乳児 (1歳未満) における Ultiva</li> </ul>	

			<p>推奨用量については十分なデータがない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・データがないため、新生児・乳児（1歳未満）における TCI による Ultiva の使用は推奨されない。</li> </ul>
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	Ultiva® for Injection（GlaxoSmithKline 社）
		効能・効果	全身麻酔の導入及び維持またはそのいずれかにおける鎮痛（1～12歳までの心臓手術の小児患者を除く）
		用法・用量	1～12歳までの小児患者における麻酔維持においては、初回の投与速度を 0.25 μg/kg/分として持続静脈内投与を行い、0.05~0.9(1.3) μg/kg/分の用量範囲で調節を行う。なお、必要に応じて 1 μg/kg の単回静脈内投与を行うことができる。
		備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1～12歳の小児患者に対する麻酔導入におけるデータがなく、Ultiva 推奨用量はない。</li> <li>・新生児・乳児（1歳未満）に対する全身麻酔における十分なデータがなく、Ultiva 推奨用量はない。</li> <li>・Ultiva を単回静脈内投与する場合は 30 秒以上かけて行うこと。単回静脈内投与が同時に行われていない場合は、少なくとも Ultiva の投与開始から 5 分後までの間は手術を開始しないこと。</li> <li>・小児患者の監視を行い、また、投与量は外科的手技にふさわしい鎮痛深度まで増減すること。</li> </ul>
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国		ガイドライン名	
	効能・効果 （または効能・効果に関連のあ		

該当国の標準的使用内容を記載する。		る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		

		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMed を用いた検索

("remifentanil"[Supplementary Concept] OR "remifentanil"[All Fields])  
AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("infant"[MeSH Terms]  
OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

Result 275

("remifentanil"[Supplementary Concept] OR "remifentanil"[All Fields])  
AND "Pharmacokinetics"[Mesh] AND ("infant"[MeSH Terms] OR  
"child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])

Result 8

("remifentanil"[Supplementary Concept] OR "remifentanil"[All Fields])  
AND (Review[ptyp] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH  
Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

Result 35

## 2) EMBASE を用いた検索

remifentanil/exp AND pediatric AND [randomized controlled trial]/lim

Result 66

remifentanil/exp AND pediatric AND [pharmacology and pharmacy]/lim

Result 457

remifentanil/exp AND pediatric AND [review]/lim

Result 143

### <海外における臨床試験等>

欧米での本剤の適応症取得の際に使用した臨床試験を選定した。

- 1) A randomized, double-blinded study of remifentanil versus fentanyl for tonsillectomy and adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients. (Anesthesia and Analgesia 2000 ; 90(4) : 863-71) <sup>(14)</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10735790>

小児外来手術におけるレミフェンタニルの麻酔維持および回復プロファイルを、臨床的に同等のフェンタニル麻酔と二重盲検法により比較した。麻酔導入はハロタンまたはセボフルランと笑気・酸素によって行った。患児をブラインドされたシリンジによるレミフェンタニルまたはフェンタニル+笑気・酸素麻酔に無作為化し（コンピュータによる）、ハロタン/レミフェンタニル、ハロタン/フェンタニル、セボフルラン/レミフェンタニル、セボフルラン/フェンタニルの4方法に割り付けた。レミフェンタニル群にはプラセボボラス投与後、レミフェンタニル持続注入（0.25 μg/kg/分）を行

った。フェンタニル群にはフェンタニルボーラス ( $2 \mu\text{g/kg}$ ) 投与後、プラセボ持続注入を行った。麻酔中止から抜管までの時間、麻酔回復室 (PACU) 退室、自宅退院、疼痛スコアを、ブラインドされた看護師が評価した。収縮期血圧、心拍数を所定の時間に測定し、有害事象を記録した。レミフェンタニル群は抜管時間がより速く、疼痛-不快スコアがより高かった。PACU 退室や退院の時期は同様であった。有害事象は群間で有意差がなかった。血行動態変数は統計学的に有意差があったが、臨床的に有意ではなかった。手術中、レミフェンタニル持続注入はフェンタニルボーラスと効果が同じであった。レミフェンタニルの方が抜管を早期に行えたが、これは早期の PACU 退室や退院につながらなかった。また、レミフェンタニルは術後疼痛スコアが高かった。術後回復室で見られた術後疼痛の高頻度の発生は、レミフェンタニルを小児の麻酔薬として最適に使用するには、術後疼痛コントロールのためのより優れた術中予防鎮痛法が必要なことを示唆している。

意義：本研究は、短時間作用型オピオイドのレミフェンタニルを小児に使用した時の有効性と安全性を検討するために計画された。術後回復室で見られた術後疼痛の高頻度の発生は、レミフェンタニルを小児の麻酔薬として最適に使用するには、術後疼痛コントロールのために術中からの予防鎮痛法が必要なことを示唆している。

- 2) A randomized multicenter study of remifentanyl compared with alfentanil, isoflurane, or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing elective strabismus surgery. (*Anesthesia and Analgesia* 1997 ; 84(5) : 982-9) <sup>(15)</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9141919>

レミフェンタニルは、血漿中、組織中の非特異的エステラーゼにより代謝される新規の超短時間作用型オピオイドである。本施設研究は、斜視修復術を施行する前処置後患児を麻酔維持に対して亜酸化窒素と酸素と平行して4治療薬剤(レミフェンタニル、アルフェンタニル、イソフルラン、プロポフォール)のうちの1剤を投与する群に無作為に割り付け、血行動態応答と回復プロフィールについて調べるために行った。麻酔導入は亜酸化窒素、酸素、ハロセンかまたは亜酸化窒素、酸素、プロポフォールにより行った。その後、レミフェンタニル  $1.0 \mu\text{g/kg}$  を 30~60 秒で注入後、 $1.0 \mu\text{g/kg/分}$  の一定速度で注入、アルフェンタニル  $100 \mu\text{g/kg}$  のボーラス注入後、 $2.5 \mu\text{g/kg/分}$  の一定速度で注入、プロポフォール  $2.5 \text{mg/kg}$  のボーラス注入後、 $200 \mu\text{g/kg/分}$  の一定速度で注入またはイソフルラン最小肺胞麻酔濃度 1.0 で投与のいずれかにより麻酔を維持した。麻酔剤の注入と吸入ガスの投与は予め定めたプロトコルにより臨床的に調節した。手術終了から患者に気管抜管が行われるまでおよび意図的移動を示すまでの経過時間の他、PACU (術後麻酔管理室) 退室、退院までの時間もまた記録した。

心拍数および収縮・拡張期血圧は固定間隔で測定した。さらに悪心、搔痒、激越、術後低酸素血症の他、心血管系副作用(徐脈、低血圧、高血圧症)についても記録した。各治療群間で患者背景に有意差はなかった。各群間で早期回復に対する変動因子(抜管、意図的移動までの時間)、PACU退室、退院までの時間に差はなかった。各群間で副作用に有意差がみられた。レミフェンタニル投与患者では、アルフェンタニル、プロポフォール投与患者に比べてPACU内での客観的疼痛-不快スコアがより高かった。レミフェンタニルで麻酔した患者と比べて、アルフェンタニルで麻酔した患者では、ナロキソンの使用頻度がより多く、術後低酸素血症の発生率がより高かった。術後低酸素血症の発生率はレミフェンタニル、プロポフォール、イソフルラン群で同様であった。4群間で悪心の発生率に有意差はなく、4群は同様な血行動態プロフィールを示した。以上より、レミフェンタニルは麻酔に対して有効な薬剤であると思われた。その血行動態、回復プロフィールは他の比較薬剤と同様であると思われた。これまでの薬物動態研究に基づいて、レミフェンタニル  $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  の使用は成人で認められた50%有効投与量の2倍であると思われたが、本研究では、レミフェンタニルの相対的な過剰投与は忍容性が良好であり、回復の遅延はみられなかった。

3) Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. (Anesthesia and Analgesia 2001 ; 93(6) : 1393-401) <sup>(16)</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11726413>

背景：レミフェンタニルは非特異的エステラーゼによって急速に代謝される超短時間作用型オピオイドである。本研究においては、0-18歳の小児におけるレミフェンタニル単回ボラス投与後の薬物動態および血行動態を明らかにした。待機的外科的手技を受ける小児42例にレミフェンタニル  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  を1分間かけて注入した。患者を年齢別に若年乳児 ( $\leq 2$ カ月)、高年乳児 ( $>2$ カ月から $<2$ 歳)、若年小児 (2歳から $<7$ 歳)、高年小児 (7歳から $<13$ 歳)、青年 (13歳から $<16$ 歳)、若年成人 (16歳から $<18$ 歳)に分けた。動脈血を採取し、質量分析法によりレミフェンタニルの薬物動態を明らかにした。また注入後、血行動態に対する効果を測定した。分散分析と線形回帰により統計解析を行い、 $P \leq 0.05$  を有意とした。

結果：34例においてレミフェンタニルの完全な薬物動態データが得られた。分布容積は $<2$ カ月の乳児が最大で(平均  $452 \text{ mL}/\text{kg}$ )、より高年の患児では平均  $223-308 \text{ mL}/\text{kg}$  に低下した。クリアランスは $<2$ カ月の乳児 ( $90 \text{ mL}/\text{kg}/\text{分}$ )、2カ月から2歳の乳児 ( $92 \text{ mL}/\text{kg}/\text{分}$ ) が、より高年の患児(平均  $46-76 \text{ mL}/\text{kg}/\text{分}$ ) よりも迅速であった。半減期は平均  $3.4-5.7$ 分と全群同様であった。7例(17%)がレミフェンタニルボラスと関連した低血圧を起こした。レミフェンタニルの消失は成人と同様、非常に迅速であった。新生児・乳児で見られた急速なクリアランスと、半減期の年齢関連の変化

の欠如は、他のオピオイドの薬物動態と対照をなす。レミフェンタニル単回ボラス投与  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  は麻酔小児において血圧低下を起こす可能性がある。

その他の臨床試験を記載する。

- 4) Incidence of postoperative nausea and vomiting after paediatric strabismus surgery with sevoflurane or remifentanil-sevoflurane. (British Journal of Anaesthesia 2010 ; 104(6) : 756-60) <sup>(17)</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418533>

セボフルラン、レミフェンタニル+セボフルランによる2種の麻酔法の評価を無作為化二重盲検試験で比較した。斜視の手術を受ける6-11歳小児を、39例ずつセボフルラン(S)群(男児18例、女児21例、年齢中央値8歳)とレミフェンタニル+セボフルラン(R)群(男児22例、女児17例、年齢中央値7歳)に無作為に割り付けた。麻酔はプロポフォール+リドカインで導入し、50%N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>と共に、S群では2-3%セボフルラン、R群では1%セボフルラン+レミフェンタニル( $1-0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )の持続注入で維持。麻酔導入前、気管挿管後、皮膚切開後、手術終了時における動脈圧、心拍数を記録した。術後ケア室、術日ケア室、24時間までの自宅における術後悪心/嘔吐(PONV)発現率を比較した。手術中、動脈圧、心拍数は安定していた。気管挿管後、皮膚切開後では、S群に比しR群で動脈圧、心拍数が有意に低かったが、すべて正常範囲内であった。PONVおよび術後嘔吐は、S群17.9%、12.8%、R群17.9%、10.2%と、両群で同等であった。以上、小児斜視手術後の術後悪心、嘔吐の発現率はセボフルラン麻酔で比較的低く、レミフェンタニルを併用しても発現率は増加しなかった。

- 5) Remifentanil use in children undergoing congenital heart surgery for left-to-right shunt lesions. (Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2005 ; 19(1) : 60-6) <sup>(18)</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15747271>

目的：左右短絡と肺高血圧の小児の血行動態と呼吸変数に対するレミフェンタニルとフェンタニルの効果を比較した。デザイン：プロスペクティブ無作為化対照試験。環境：大学病院。参加者：左右心内短絡のために小児心臓手術を受ける生後3カ月から6歳の小児。介入：患児をこれら2つのオピオイドの術中投与に割り付けた。第1群(対照、n=15)には、フェンタニル  $20 \mu\text{g}/\text{kg}$  静注ボラス投与後、 $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 持続注入を行った。第2群(n=18)には、レミフェンタニル  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$  静注ボラス投与後、 $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 持続注入を行った。測定項目および主要結果：バイパス術後30-40分と術後最初の2時間の平均動脈圧はレミフェンタニル群の方が高かった( $p<0.05$ )。心拍数、肺動脈圧、気道圧は全時点とも群間で差がなかった。末梢酸素飽和度はレミフェンタニル群の方が、バイパス前30分および45

分時にはより低く、集中治療室入室後 1-4 時間はより高かった ( $p<0.05$ )。プロタミン投与後、血行動態の悪化なしの一時的末梢酸素不飽和がレミフェンタニル群の 10 児、フェンタニル群の 3 児に認められた ( $p=0.029$ )。結論：左右短絡の外科的修復を受ける小児において、フェンタニルとレミフェンタニルは術中および術後 24 時間の血行動態、呼吸変数に臨床的に重要な差がない。

- 6) A randomized trial of outcomes of anesthetic management directed to very early extubation after cardiac surgery in children. (Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2009 ; 23(3) : 348-57) <sup>(19)</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167910>

目的：心臓手術の小児において、早期抜管に向けた術中管理が術後の持続的人工呼吸の代替法として提案されている。この方法の安全性と有効性を無作為化プロスペクティブ研究で評価した。デザイン：プロスペクティブ無作為化観察研究。設定：単一の大学関連病院。参加者：心臓手術を必要とする連続 100 例の小児(生後 1 カ月～15 歳、体重 3.0～51kg)。生後 1 カ月未満で術前に人工呼吸を必要とした児は不適格とみなした。介入：患児を無作為に、手術室での麻酔管理と抜管群(早期群[EG])または選択的な持続的人工呼吸群(対照群[CG])に割り付けた。測定および主な結果：アウトカムとして小児集中治療室(PICU)在室期間および入院期間、術後の合併症および死亡を評価し、群間の差を解析した。3 歳未満の児を別個に解析した。CG の抜管までの時間は  $25.0 \pm 26.9$  時間であった。死亡率、出血再診査の必要性、再挿管の必要性、胸部 X 線異常の出現率、心臓および敗血症性合併症は群間で差がなかった。PICU 在室期間および術後の入院期間は EG が CG よりも有意に短かった( $3.3 \pm 1.9$  日対  $5.8 \pm 4.1$  日、 $p<0.001$ 、 $7.4 \pm 2.9$  日対  $11.2 \pm 6.8$  日、 $p=0.009$ )。結論：心臓手術の小児において人工呼吸の早期終了を伴う麻酔管理は安全とみられ、入院期間および PICU 在室期間を短縮する。ただし本試験は規模が小さいため、周術期死亡率の差は検出されず、この問題への明確な答は大規模多施設共同試験でのみ得られると思われる。本研究はそのような試験に向けたパイロット研究とみることができる。

<日本における臨床試験等>

- 1) なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) 泉薫 他：<誌上抄読会>小児麻酔とレミフェンタニル. 臨床麻酔 2010 ; 34(11) : 1753-8 <sup>(6)</sup>

本邦でレミフェンタニルが使用できるようになってから、もうすぐ 4 年が経

過しようとしています。レミフェンタニルは、その鎮痛作用の強さ、作用持続時間の短さから、優れた調節性や呼吸抑制のない速やかな覚醒が期待され、小児麻酔でも大変有用な薬物だと考えられます。しかし、循環器系の副作用や耐性出現などの懸念もあり、使用を躊躇する場面もあるのではないのでしょうか。アルチバの添付文書には“低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）”と記載されていますが、海外では小児麻酔領域での使用経験もある程度重ねられ、レミフェンタニルに関する理解も深まってきているようです。

- 2) Sammartino M. et al. : Remifentanil in children. Paediatric anaesthesia 2010 ; 20(3) : 246-55 <sup>(7)</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102527>

レミフェンタニルは麻酔科医に信頼され、麻酔の施行方法を変更する実質的な機会を提供した。小児への使用には、大規模な無作為化臨床試験の不足、薬効が高いことによる有害事象のおそれなどの問題が多数あるにも関わらず、理想的なオピオイドと考えられている。数年に及ぶ本オピオイドの臨床経験により、その使用が促進された。全身麻酔では亜酸化窒素と揮発性麻酔薬、全静脈麻酔(TIVA)ではプロポフォールと併用されている。手術室内外での鎮静、また苦痛を伴う短時間の処置や人工呼吸との同調を目的とした集中治療に非常に有用と思われる。しかし、作用の迅速な出現と消失を引き起こすその特有の薬物動態特性は年少小児や未熟児でさえも変わらず、さらなる薬物動態研究で実際に確認する必要がある。さらに、実際の耐性や痛覚過敏のリスクを小児集団で評価すべきである。本レビューでは、《小児麻酔科医のオピオイド》として提案されているこの多目的薬剤の最新の側面について検討する。

- 3) Marsh D.F. et al. : Remifentanil in paediatric anaesthetic practice. Anaesthesia 2009 ; 64(3) : 301-8 <sup>(8)</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19302645>

レミフェンタニルは、1996年に初めて臨床導入された合成オピオイドである。その特有の薬物動態プロフィールにより、小児麻酔における評判が徐々に高まっている。本剤は非常に強力で、迅速なクリアランスを示すオピオイドであるため、蓄積に関わる問題が生じない。これらの特徴が高い予測可能性をもたらし、未熟児から高齢者に及ぶ麻酔に関する様々な課題に対する魅力的な選択肢となっている。新生児や乳児の方が年長小児よりクリアランスが高く、その結果としてレミフェンタニルには本グループに対してさらなるベネフィットがある。レミフェンタニルは、小児麻酔で唯一常に予測可能なオピオイドであると言える。

- 4) Jablonka D.H. et al. : Opioids in pediatric anesthesia. Anesthesiology clinics of North America 2005 ; 23(4) : 621-34 <sup>(9)</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Opioids%20in%20pediatric%>

[20anesthesia%20621](#)

21 世紀になった現在もなお、オピオイドは成人と小児の疼痛コントロールにおいて重要で必須な方法である。疾患や治療についての分子メカニズムでの医学知識の進展から、特に小児の神経学的アウトカムに関して、臨床医はオピオイドの新しい独自の問題に直面している。成長未熟による薬新代謝と排泄の変化によらない新規オピオイド薬が開発され、より予測可能な麻酔コントロールができるようになってきており、重症患児に対して有害な副作用の可能性を最小限にしつつ手術中におけるオピオイドの有益性が提供される。

- 5) Diaz L.K. et al. : New developments in pediatric cardiac anesthesia. *Anesthesiology clinics of North America* 2005 ; 23(4) : 655-76 <sup>(10)</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=New%20developments%20in%20pediatric%20cardiac%20anesthesia%20655>

小児に対する心臓麻酔の施行は増加し続けており、現在、麻酔科医は日常的に体重 2kg 未満から 100kg 以上までの患者に対するケアを行なっている。新たな臨床・臨床調査における研究から小児の心筋に及ぼす麻酔薬の影響についての理解は高まっており、生存率統計の改善から最も小さく、最も重症な患児であっても心臓病患児における QOL と神経学的アウトカムへの評価へと重点はシフトしてきている。小児に対する拍動型軸流ポンプ使用の最近の導入とともに、迅速な蘇生や移植施行までの架け橋的な長期適用の両方において幼児や小児に対する循環補助装置の使用もまた進化し続けている。

- 6) Davis P.J. et al. : The use of ultra-short-acting opioids in paediatric anaesthesia : the role of remifentanil. *Clinical Pharmacokinetics* 2005 ; 44(8) : 787-96 <sup>(11)</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=The%20use%20of%20ultra-short-acting%20opioids%20in%20paediatric%20anaesthesia%20787>

レミフェンタニルは 1990 年代前半に開発され、1996 年に臨床に供された合成オピオイドである。メチルエステルで、非特異的組織および血漿エステラーゼによって代謝される。そのため排泄は急速で、終末消失半減期は 10～35 分と報告されている。蓄積しないため、context-sensitive half-time に変化はない；従って注入時間にかかわらず薬物動態に変化はみられない。幼児と新生児では年長層に比べクリアランス値が高いという事実に加え、器官に依存しないレミフェンタニルの排泄は他のオピオイドと異なる薬物動態学的プロフィールを示す。さらにその独特な代謝は臨床使用における予測性をもたらす。他のオピオイド  $\mu$  受容体作動薬と同様にレミフェンタニルには用量依存性の鎮痛作用があり、呼吸抑制といった副作用も用量に関連していると考えられる。嘔気および嘔吐の発生率は他のオピオイドと同等である。代謝が急速で注入時間に関係なく一定であることから、小児医療従事者にとってレミフェンタニルは魅力的な鎮痛薬/麻酔薬の選択肢となっている。

- 7) Scott L.J. et al. : Remifentanil : a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs* 2005 ; 65(13) : 1793-823<sup>(12)</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Remifentanil%3A%20a%20review%20of%20its%20use%20during%20the%20induction%20and%20maintenance%20of%20general%20anaesthesia>

フェンタニル誘導体のレミフェンタニルは非特異的エステラーゼ代謝の超短時間作用型選択的 $\mu$ オピオイド受容体作動薬で、オピオイド鎮痛薬の典型的薬力学的プロファイルを持つ。特にレミフェンタニルのエステラーゼによる代謝はこのクラスの薬剤独特の良好な薬物動態学的プロファイルをもたらす。全身麻酔におけるレミフェンタニルの補助的な静注は、入院や外来で様々な手術を受ける成人や小児患者に有効で、通常優れた忍容性を示すオピオイド鎮痛薬である。レミフェンタニルは静注あるいは揮発性麻酔剤と併用しても有効で、これらレジメンは、血行動態、自律神経系、術中の身体的反応および術後回復に関するパラメーターの点からはフェンタニルあるいはアルフェンタニルを含むレジメンと同等以上の効果を示す。レミフェンタニルは急速に作用が減弱し、**context-sensitive half-time** が注入時間に関係なく短い。そのため急速で、調節可能で、様々な効果持続時間に対応する鎮痛作用と迅速で予測可能な回復が求められるバランス全身麻酔や全静脈麻酔(TIVA)中に使用する有用なオピオイド鎮痛薬の選択肢となっている。

- 8) Lynn A.M. et al. : Remifentanil : the paediatric anaesthetist's opiate? *Paediatric anaesthesia* 1996 ; 6(6) : 433-5<sup>(13)</sup>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Remifentanil%3A%20the%20paediatric%20anaesthetist's%20opiate%3F>

小児や幼児に使用する理想的麻酔薬に関する調査研究ではその目標が依然として明確に定まっていない。その理想的化合物の特性には手術のストレスや疼痛治療に対するホルモン反応および異化反応を鈍化させる強力な鎮痛作用と血行力学的変数（心拍数、血圧）に対する最小限の影響のみを伴う即効作用発現が挙げられる。理想的薬剤とは、換気、胃腸運動性、膀胱機能に対する有害作用を最小限に抑え、痒みを誘発しないものであり、代謝については腎臓または肝臓の障害あるいは未発達に影響されず、あらゆる代謝副産物は不活性であるべきである。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) なし

<日本における教科書等>

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) なし

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態

(上記(1)以外)について

1) 臨床使用実態：竹内護 他：小児の心臓麻酔. 麻酔 2010 ; 59(増刊) : S102-7  
(32)

<早期抜管を目標としたレミフェンタニル併用の心臓麻酔>

われわれは 2007 年 9 月から 09 年 12 月までの 2 年 4 カ月間に、当院で施行された先天性心疾患手術症例 70 症例において、早期抜管の施行を目標としたレミフェンタニル併用の全身麻酔と術後管理を行い、有用性を検討した。

症例の男女比は 35 対 35 で、年齢中央値は 5 歳 (4 カ月 - 67 歳)、平均身長は 111cm (52-171cm)、平均体重は 23.3kg (4.1-64kg) であった。疾患、手術別では、ASD closure が 33 症例、VSD closure が 16 症例、両方向性グレン手術 (HLHS2 症例を含む) が 10 症例、フォンタン手術 1 症例、その他 10 症例であった。麻酔方法は、GOS による緩徐導入後に静脈ラインを確保し、ベクロニウム 0.1-0.15mg/kg とフェンタニル 10 μg/kg を投与し気管挿管を行った。CVP 確保後に、中心静脈からレミフェンタニル 0.1-0.2 μg/kg/分で投与を開始し、維持はレミフェンタニル 0.1-0.3 μg/kg/分と適宜フェンタニルの静注とセボフルランの吸入を併用した。

結果は、平均手術時間は 224 分 (114-609 分)、平均麻酔時間は 323 分 (206-732 分)、平均術後挿管時間は 1.9 時間 (0-12 時間) であった。覚醒遅延で術後 12 時間人工呼吸を受けた 2 歳 VSD 患児と手術が深夜に及んだ成人 3 症例の計 4 症例を除き、すべての症例が術後 4 時間以内に抜管された。うち手術室抜管は 30 症例であった。また、再挿管は 1 歳の VSD 患児 1 症例のみで、潜在性の気管狭窄によるものであった。

われわれの早期抜管の適応を表 3 に示したが、単に抜管までの時間を競うのではなく、早期抜管は患者に対する治療成績の質的向上の総決算の一つである。早期抜管を行うために術中麻酔においてはフェンタニルの使用量に制限があることは事実である。今回の研究で行ったレミフェンタニル併用の全身麻酔は、術中の呼吸・循環動態が安定しており、ほとんどの症例において術後の早期抜管が可能であった。また、レミフェンタニルを併用しない麻酔に比べて、良好で確実な覚醒状態が得られる傾向にあった。一

方、レミフェンタニル単独の全身麻酔は、レミフェンタニルが用量依存性に血圧と脈拍数を減少させること、小児では複数の静脈ラインの確保が容易ではないこと、導入には多くの心臓手術でも吸入麻酔薬を使用することなどから、小児心臓麻酔においては実際的ではないと考える。以上より、レミフェンタニル 0.1–0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  併用の全身麻酔は呼吸・循環動態が安定しており、先天性心疾患手術における早期抜管症例の麻酔管理にきわめて有用であった。

- 2) 臨床使用実態：山田真樹 他：小児の腹腔鏡下虫垂切除術 200 例の麻酔経験. 臨床麻酔 2009 ; 33(4) : 682-4 <sup>(33)</sup>

小児の腹腔鏡下虫垂切除術 200 例の麻酔を経験した。基本的に緊急手術であり、全症例フルストマックとして迅速導入で気管挿管を施行した。吸入麻酔薬とレミフェンタニルで維持し、ポート部局所浸潤麻酔を併用することによって安定した麻酔が施行可能となった。侵襲の少ない腹腔鏡下手術でも、術後痛を呈する症例も少なくはなく、胸部硬膜外麻酔が優れた鎮痛作用を示した。

- 3) 臨床使用実態：脇坂マリコ 他：小児におけるレミフェンタニルの使用経験. 日本小児麻酔学会誌 2008 ; 14(1) : 81-5 <sup>(34)</sup>

レミフェンタニルは、調節性のよい超短時間作用性オピオイドとして注目されているが、本邦では小児における使用報告は少ない。我々は、小児に対してレミフェンタニルを用いた麻酔を行ったので、その使用経験を報告する。1歳以上、ASA-PS1 または 2 の 43 例を対象とした。酸素、亜酸化窒素、セボフルランで緩徐導入し、気管挿管の後、レミフェンタニルを 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で開始した。麻酔維持にはセボフルラン 1% を併用し、手術進行に応じて適宜レミフェンタニル投与速度を増減した。レミフェンタニルの平均投与速度は  $0.32 \pm 0.10$  (0.17~0.7)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で、年齢、術式により有意差は認めなかった。副作用は 14 例 (32.6%) でみられ、術前値の 80% 以下の徐脈が 8 例 (18.6%) と最も多く、ついで嘔吐が 4 例 (93%)、シバリングが 3 例 (69%) であった。術前値の 20% 以上の血圧低下を認めた症例はなかった。徐脈は国内第Ⅲ相一般臨床試験において成人で報告された頻度と有意差はなかったが、嘔吐、シバリングの発現率は有意に低かった。今回の投与方法では、小児においてもレミフェンタニルを安全に使用することができた。

その他の臨床使用実態として、様々な疾患における症例報告を記載した。

- 4) 小柳直之 他：開口障害、頸椎癒合を合併した第一・第二鰓弓症候群患者の顎関節授動術時の全身麻酔経験. 日本歯科麻酔学会雑誌 2011 ; 39(2) : 220-1 <sup>(35)</sup>

- 5) 岡村静 他：CATCH22 症候群患者に対するレミフェンタニルを用いた麻酔経験. 日本歯科麻酔学会雑誌 2011 ; 39(2) : 206-7 <sup>(36)</sup>

- 6) 宮地圭祐 他：周術期の鎮痛に上頬骨法による両側上顎神経ブロックを施行した口蓋形成術の1例. 日本歯科麻酔学会雑誌 2011 ; 39(2) : 196-7<sup>(37)</sup>
- 7) 山口恭子 他：全静脈麻酔で術中 wake up test を行った小児側彎症手術の1症例. 麻酔 2010 ; 59(12) : 1522-5<sup>(38)</sup>
- 8) Okutani R. et al. : Total Intravenous Anesthesia for a Child with Congenital Long QT Interval Syndrome. 循環制御 2010 ; 31(1) : 59-63<sup>(39)</sup>
- 9) 小出昌秋 他：小児における心室中隔欠損症に対する無論血開心術と対外循環法—聖隷浜松病院—. Clinical Engineering 2010 ; 21(8) : 850-9<sup>(40)</sup>
- 10) 藤井崇 他：フォンタン循環患者に対する腹腔鏡手術の麻酔経験. 麻酔 2010 ; 59(8) : 1025-7<sup>(41)</sup>
- 11) 林加奈子 他：先天性ミオパチーが疑われる難治性てんかん患者の集中歯科治療に対する全身麻酔経験. 日本歯科麻酔学会雑誌 2010 ; 38(2) : 203-4<sup>(42)</sup>
- 12) 大下修弘 他：Angelman 症候群の麻酔経験. 麻酔 2010 ; 59(4) : 484-6<sup>(43)</sup>
- 13) 柴山愛子 他：レノックス・ガストー症候群小児の全身麻酔経験. 麻酔 2010 ; 59(2) : 246-8<sup>(44)</sup>
- 14) Ogawa S. et al. : Anesthetic management using total intravenous anesthesia with remifentanyl in a child with osteogenesis imperfecta. J Anesth 2009 ; 23(1) : 123-5<sup>(45)</sup>
- 15) 井口洋美 他：全身麻酔導入直後に発症した気管支けいれんの1例. 小児内科 2009 ; 41(12) : 1811-4<sup>(46)</sup>
- 16) 田中秀明 他：レミフェンタニルで管理した Lennox-Gastaut 症候群患者に対する日帰り歯科全身麻酔経験. 日本歯科麻酔学会雑誌 2009 ; 37(5) : 590-1<sup>(47)</sup>
- 17) 村田寛明 他：小児の特発性側彎手術に対して運動誘発電位モニター下全静脈麻酔を行った1症例. 日本小児麻酔学会誌 2009 ; 15(1) : 136-8<sup>(48)</sup>
- 18) 大園綾花 他：ミトコンドリア脳筋症患者に対する TIVA 経験. 臨床麻酔 2009 ; 33(7) : 1199-200<sup>(49)</sup>
- 19) 自見宣郎 他：フォンタン手術後の小児に対する側彎症手術の麻酔経験. 臨床麻酔 2009 ; 33(7) : 1196-8<sup>(50)</sup>
- 20) 小野寺美子 他：プロポフォール、レミフェンタニル、デクスメドトミジンを用いて行った Noonan 症候群の麻酔経験. 臨床麻酔 2009 ; 33(7) : 1145-9<sup>(51)</sup>
- 21) 船田安希 他：全前脳胞症の両側唇顎口蓋裂小児患者にレミフェンタニルを用いて全身麻酔管理を行った1例. 日本歯科麻酔学会雑誌 2009 ; 37(3) : 291-2<sup>(52)</sup>
- 22) 田中智大 他：小児もやもや病の麻酔管理においてレミフェンタニルを

- 用いた 1 症例. 松仁会医学誌 2009 ; 48(1) : 45-9 <sup>(53)</sup>
- 2 3) 川合宏仁 他 : Lennox-Gastaut 症候群を合併した患者の日帰り全身麻酔経験. 臨床麻酔 2009 ; 33(6) : 1054-6 <sup>(54)</sup>
- 2 4) 宮崎信一郎 他 : Fontan 術後患者の巨大脳動脈瘤手術の麻酔経験. 麻酔 2009 ; 58(6) : 753-6 <sup>(55)</sup>
- 2 5) 舘野健 他 : Coffin-Siris 症候群患者の歯科治療時の全身麻酔経験. 日本歯科麻酔学会雑誌 2009 ; 37(2) : 195-6 <sup>(56)</sup>
- 2 6) 安部真教 他 : リゾトミー (機能的脊髄後根切断術) における麻酔法の変遷とレミフェンタニルの麻酔経験. 日本小児麻酔学会誌 2008 ; 14(1) : 93-8 <sup>(57)</sup>
- 2 7) 池田直樹 他 : 複雑心奇形に対する姑息手術後の小児患者にレミフェンタニルを用いた全身麻酔下歯科治療を行った 2 症例. 臨床麻酔 2008 ; 32(7) : 1195-8 <sup>(58)</sup>
- 2 8) 山口恭子 他 : Rothmund-Thomson Syndrome (ロスモンド・トムソン症候群) 患児の麻酔経験. 臨床麻酔 2008 ; 32(2) : 201-4 <sup>(59)</sup>
- 2 9) 矢田部智昭 他 : レミフェンタニルを用いた開頭小児脳幹部腫瘍生検術の麻酔経験. 臨床麻酔 2007 ; 31(9) : 1501-2 <sup>(60)</sup>
- 3 0) 伊藤祥子 他 : 第 3 章 症例検討 10. 小児患者の麻酔管理. 今日から実践できるレミフェンタニル麻酔 2007 : 103-8 <sup>(61)</sup>

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

以下の理由から、要望効能・効果は「全身麻酔の維持における鎮痛 (小児)」とした。

- ▶ 欧米など 6 カ国で承認されている効能・効果が「全身麻酔の維持における鎮痛」となっていること。
- ▶ 本剤の使用環境となる手術室は国内外で差がなく、本邦の医療現場でも麻酔科医によって十分な監視下において管理が行われていること。
- ▶ 本剤が既に承認されている効能・効果が「全身麻酔の導入および維持における鎮痛」となっていること。

<要望用法・用量について>

要望者は本邦でも欧米などと同様の用法・用量で本剤が使用できることを要望する。

現時点では、米国、英国、仏国、独国、豪国における承認用法・用量「1~12 歳までの小児患者における麻酔維持においては、初回の投与速度を 0.25 $\mu$ g/kg/分として持続静脈内投与を行い、0.05~0.9(1.3) $\mu$ g/kg/分の用量範囲で調節を行う。なお、必要に応じて 1 $\mu$ g/kg の単回静脈内投与を行うことができる。」など

の承認用法・用量を参考に、「小児（1歳以上）では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。麻酔維持において、通常、小児にはレミフェンタニルとして 0.1-0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  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。なお、本剤は麻酔維持から投与を開始すること。小児など（15歳未満）において、本剤の麻酔導入での使用の安全性は確立されていない。」の用法・用量を要望する。

#### <臨床的位置づけについて>

要望医薬品レミフェンタニル塩酸塩は、全身麻酔用の麻薬性鎮痛薬であり、フェンタニルと同様に  $\mu$  受容体作動薬であるが、薬物動態学的に超短時間作用性の薬剤のため用量調節性に優れ、長時間の持続静脈内投与においても蓄積性がないことが特徴であり、現在使用されているフェンタニルと異なっている。なお、本剤が要望効能・効果である小児患者（1歳以上）で使用可能となった場合、従来のオピオイド（モルヒネ、フェンタニル）を使用した全身麻酔管理と比較し、下記の有用性が考えられる。

- ① 必要十分な鎮痛を図ることが容易となり、循環動態（心拍数、血圧）が安定する。<sup>(14,15,17,18,20,24,25,26,29,33)</sup>
- ② 鎮痛の調節性に優れるため、手術侵襲による循環動態（心拍数、血圧）の変動に速やかな対応が容易となる。<sup>(21,34)</sup>
- ③ 鎮静薬の必要量が減少し、麻酔からの覚醒が速やかかつ予測し易いため、早期抜管を目指した麻酔管理が容易となる。<sup>(14,15,19,20,22,23,27,28,29,32)</sup>
- ④ 臓器障害(腎・肝機能障害)の場合にも使用が可能。<sup>(30,31)</sup>

本邦における本剤の位置づけについては、成人における全身麻酔と同様に、患者生体へのストレスフリーを目指した鎮痛重視の麻酔管理（手術侵襲を抑制し、循環動態が安定した麻酔管理）を行うための一つの選択肢になると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本邦では、2007年以降、本剤は成人における全身麻酔時の鎮痛薬として汎用されており、安全性・有効性についての知見は集積されている。また、本剤を本要望適応症で使用する使用者および使用する環境は、既に成人で使用経験のある麻酔科医が手術室で使用する事となる。また、本剤は既に日常臨床では小児患者の全身麻酔時にも使用されている。その様な状況から、さらなる臨床試験は不要と考える。

## 5. 備考

<その他>

## 6. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 豪州添付文書
- 6) 泉薫 他 : <誌上抄読会>小児麻酔とレミフェンタニル. 臨床麻酔 2010 ; 34(11) : 1753-8
- 7) Sammartino M. et al. : Remifentanil in children. Paediatric anaesthesia 2010 ; 20(3) : 246-55
- 8) Marsh D.F. et al. : Remifentanil in paediatric anaesthetic practice. Anaesthesia 2009 ; 64(3) : 301-8
- 9) Jablonka D.H. et al. : Opioids in pediatric anesthesia. Anesthesiology clinics of North America 2005 ; 23(4) : 621-34
- 1 0) Diaz L.K. et al. : New developments in pediatric cardiac anesthesia. Anesthesiology clinics of North America 2005 ; 23(4) : 655-76
- 1 1) Davis P.J. et al. : The use of ultra-short-acting opioids in paediatric anaesthesia : the role of remifentanil. Clinical Pharmacokinetics 2005 ; 44(8) : 787-96
- 1 2) Scott L.J. et al. : Remifentanil : a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. Drugs 2005 ; 65(13) : 1793-823
- 1 3) Lynn A.M. et al. : Remifentanil : the paediatric anaesthetist's opiate? Paediatric anaesthesia 1996 ; 6(6) : 433-5
- 1 4) Davis P.J. et al. : A randomized, double-blinded study of remifentanil versus fentanyl for tonsillectomy and adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients. Anesthesia and Analgesia 2000 ; 90(4) : 863-71
- 1 5) Davis P.J. et al. : A randomized multicenter study of remifentanil compared with alfentanil, isoflurane, or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing elective strabismus surgery. Anesthesia and Analgesia 1997 ; 84(5) : 982-9
- 1 6) Ross A.K. et al. : Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. Anesthesia and Analgesia 2001 ; 93(6) : 1393-401

- 1 7) Oh A.Y. et al. : Incidence of postoperative nausea and vomiting after paediatric strabismus surgery with sevoflurane or remifentanil-sevoflurane. *British Journal of Anaesthesia* 2010 ; 104(6) : 756-60
- 1 8) Akpek E.A. et al. : Remifentanil use in children undergoing congenital heart surgery for left-to-right shunt lesions. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2005 ; 19(1) : 60-6
- 1 9) Preisman S. et al. : A randomized trial of outcomes of anesthetic management directed to very early extubation after cardiac surgery in children. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2009 ; 23(3) : 348-57
- 2 0) Parish M. et al. : Comparison of recovery after anesthesia with remifentanil infusion versus halothane in children undergoing strabismus surgery. *Neurosciences* 2007 ; 12(2) : 120-3
- 2 1) Munoz H.R. et al. : Remifentanil requirements during propofol administration to block the somatic response to skin incision in children and adults. *Anesth Analg* 2007 ; 104(1) : 77-80
- 2 2) Castanelli D.J. et al. : Remifentanil decreases sevoflurane requirements in children. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2005 ; 52(10) : 1064-70
- 2 3) Pietrini D. et al. : Sevoflurane-remifentanil vs isoflurane-remifentanil for the surgical correction of craniosynostosis in infants. *Paediatric anaesthesia* 2005 ; 15(8) : 653-62
- 2 4) Weale N.K. et al. : Effect of remifentanil infusion rate on stress response to the pre-bypass phase of paediatric cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2004 ; 92(2) : 187-94
- 2 5) Degoute C.S et al. : Remifentanil induces consistent and sustained controlled hypotension in children during middle ear surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2003 ; 50(3) : 270-6
- 2 6) Friesen R.H. et al. : A comparison of remifentanil and fentanyl for fast track paediatric cardiac anaesthesia. *Paediatric anaesthesia* 2003 ; 13(2) : 122-5
- 2 7) Ganidagli S. et al. : Remifentanil vs alfentanil in the total intravenous anaesthesia for paediatric abdominal surgery. *Paediatric anaesthesia* 2003 ; 13(8) : 695-700
- 2 8) Pinsker M.C. et al. : Quality of emergence from anesthesia and incidence of vomiting with remifentanil in a pediatric population. *Anesthesia and Analgesia* 1999 ; 89(1) : 71-4
- 2 9) Grundmann U. et al. : Total intravenous anaesthesia with propofol

- and remifentanil in paediatric patients: a comparison with a desflurane-nitrous oxide inhalation anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998 ; 42(7) : 845-50
- 3 0) Hoke J.F. et al. : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997 ; 87(3) : 533-41
- 3 1) Dershwitz M et al. : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease . *Anesthesiology* 1996 ; 84(4) : 812-20
- 3 2) 竹内護 他 : 小児の心臓麻酔. *麻酔* 2010 ; 59(増刊) : S102-7
- 3 3) 山田真樹 他 : 小児の腹腔鏡下虫垂切除術 200 例の麻酔経験. *臨床麻酔* 2009 ; 33(4) : 682-4
- 3 4) 脇坂マリコ 他 : 小児におけるレミフェンタニルの使用経験. *日本小児麻酔学会誌* 2008 ; 14(1) : 81-5
- 3 5) 小柳直之 他 : 開口障害、頸椎癒合を合併した第一・第二鰓弓症候群患者の顎関節授動術時の全身麻酔経験. *日本歯科麻酔学会雑誌* 2011 ; 39(2) : 220-1
- 3 6) 岡村静 他 : CATCH22 症候群患者に対するレミフェンタニルを用いた麻酔経験. *日本歯科麻酔学会雑誌* 2011 ; 39(2) : 206-7
- 3 7) 宮地圭祐 他 : 周術期の鎮痛に上頬骨法による両側上顎神経ブロックを施行した口蓋形成術の 1 例. *日本歯科麻酔学会雑誌* 2011 ; 39(2) : 196-7
- 3 8) 山口恭子 他 : 全静脈麻酔で術中 wake up test を行った小児側彎症手術の 1 症例. *麻酔* 2010 ; 59(12) : 1522-5
- 3 9) Okutani R. et al. : Total Intravenous Anesthesia for a Child with Congenital Long QT Interval Syndrome. *循環制御* 2010 ; 31(1) : 59-63
- 4 0) 小出昌秋 他 : 小児における心室中隔欠損症に対する無論血開心術と対外循環法—聖隷浜松病院—. *Clinical Engineering* 2010 ; 21(8) : 850-9
- 4 1) 藤井崇 他 : フォンタン循環患者に対する腹腔鏡手術の麻酔経験. *麻酔* 2010 ; 59(8) : 1025-7
- 4 2) 林加奈子 他 : 先天性ミオパチーが疑われる難治性てんかん患者の集中歯科治療に対する全身麻酔経験. *日本歯科麻酔学会雑誌* 2010 ; 38(2) : 203-4
- 4 3) 大下修弘 他 : Angelman 症候群の麻酔経験. *麻酔* 2010 ; 59(4) : 484-6
- 4 4) 柴山愛子 他 : レノックス・ガストー症候群小児の全身麻酔経験. *麻酔* 2010 ; 59(2) : 246-8
- 4 5) Ogawa S. et al. : Anesthetic management using total intravenous anesthesia with remifentanil in a child with osteogenesis imperfecta. *J Anesth* 2009 ; 23(1) : 123-5
- 4 6) 井口洋美 他 : 全身麻酔導入直後に発症した気管支けいれんの 1 例. *小児内科* 2009 ; 41(12) : 1811-4

- 47) 田中秀明 他：レミフェンタニルで管理した Lennox-Gastaut 症候群患者に対する日帰り歯科全身麻酔経験. 日本歯科麻酔学会雑誌 2009 ; 37(5) : 590-1
- 48) 村田寛明 他：小児の特発性側彎手術に対して運動誘発電位モニター下全静脈麻酔を行った 1 症例. 日本小児麻酔学会誌 2009 ; 15(1) : 136-8
- 49) 大園綾花 他：ミトコンドリア脳筋症患者に対する TIVA 経験. 臨床麻酔 2009 ; 33(7) : 1199-200
- 50) 自見宣郎 他：フォンタン手術後の小児に対する側彎症手術の麻酔経験. 臨床麻酔 2009 ; 33(7) : 1196-8
- 51) 小野寺美子 他：プロポフォール、レミフェンタニル、デクスメトミジンを用いて行った Noonan 症候群の麻酔経験. 臨床麻酔 2009 ; 33(7) : 1145-9
- 52) 船田安希 他：全前脳胞症の両側唇顎口蓋裂小児患者にレミフェンタニルを用いて全身麻酔管理を行った 1 例. 日本歯科麻酔学会雑誌 2009 ; 37(3) : 291-2
- 53) 田中智大 他：小児もやもや病の麻酔管理においてレミフェンタニルを用いた 1 症例. 松仁会医学誌 2009 ; 48(1) : 45-9
- 54) 川合宏仁 他：Lennox-Gastaut 症候群を合併した患者の日帰り全身麻酔経験. 臨床麻酔 2009 ; 33(6) : 1054-6
- 55) 宮崎信一郎 他：Fontan 術後患者の巨大脳動脈瘤手術の麻酔経験. 麻酔 2009 ; 58(6) : 753-6
- 56) 舘野健 他：Coffin-Siris 症候群患者の歯科治療時の全身麻酔経験. 日本歯科麻酔学会雑誌 2009 ; 37(2) : 195-6
- 57) 安部真教 他：リゾトミー（機能的脊髄後根切断術）における麻酔法の変遷とレミフェンタニルの麻酔経験. 日本小児麻酔学会誌 2008 ; 14(1) : 93-8
- 58) 池田直樹 他：複雑心奇形に対する姑息手術後の小児患者にレミフェンタニルを用いた全身麻酔下歯科治療を行った 2 症例. 臨床麻酔 2008 ; 32(7) : 1195-8
- 59) 山口恭子 他：Rothmund-Thomson Syndrome（ロスモンド・トムソン症候群）患児の麻酔経験. 臨床麻酔 2008 ; 32(2) : 201-4
- 60) 矢田部智昭 他：レミフェンタニルを用いた開頭小児脳幹部腫瘍生検術の麻酔経験. 臨床麻酔 2007 ; 31(9) : 1501-2
- 61) 伊藤祥子 他：第 3 章 症例検討 10. 小児患者の麻酔管理. 今日から実践できるレミフェンタニル麻酔 2007 : 103-8