

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	ヤンセンファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-282
	成分名 (一般名)	レミフェンタニル塩酸塩
	販売名	アルチバ静注用 2 mg/5 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	集中治療における人工呼吸中の鎮痛 (成人)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、成人ではレミフェンタニルとして 0.1～0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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、5分間以上の間隔で 0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 毎の加速および減速を行うことができる。ただし、最大用量として 0.74 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えないこと。なお、全身麻酔に引き続き集中治療を行う場合、集中治療室入室までレミフェンタニルとして 0.025～0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の速さで持続静脈内投与することができる。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 ( <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない ( <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし ) (特記事項等)	
企業としての開発	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	

の意思	(開発が困難とする場合、その特段の理由)
<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、分類し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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>集中治療室 (ICU) に入室する患者は、重篤な患者が多く、生命維持のために人工呼吸管理が必要となるなど生命に重大な影響のある疾患を有すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米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><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>1) 国内の集中治療室 (ICU) における管理症例数について 本邦における ICU 入室患者は、年間 264 万人 (平成 20 年 9 月 ICU 患者延数 : 22 万 336 人 × 12 カ月) である。(平成 20 年厚生労働省医療施設調査)</p> <p>2) 国内の ICU で使用する麻薬性鎮痛剤 (注射剤) について 本邦では、「集中治療における鎮痛」の適応症を有する麻薬性鎮痛剤はないが、「局所麻酔における鎮痛の補助」及び「激しい疼痛 (術後疼痛、癌性疼痛など) に対する鎮痛」の効能・効果を有する薬剤として、フェンタニル注射剤 (フェンタニル注射液 0.1mg / 0.25mg 「第一三共」、フェンタニル注射液 0.1mg / 0.25mg / 0.5mg 「ヤンセン」)、並びに、「激しい疼痛時における鎮痛・鎮静」の効能・効果を有するモルヒネ注射剤 (塩野義製薬、武田薬品工業等) が ICU で使用されている。</p> <p>3) ICU で使用される麻薬性鎮痛剤 (注射剤) の問題点 現在使用されているフェンタニル注射剤やモルヒネ注射剤は、集中治療時の鎮痛剤として使用した場合に、人工呼吸からの離</p>

脱（ウィーニング）に際しての鎮痛用量の調節が容易でないこと、また、蓄積性による副作用（呼吸抑制など）のため、必要な鎮痛（挿管チューブの刺激抑制など）を長時間維持することが困難である。そのため、鎮痛作用の調節性に富み、蓄積性がなく、長時間の鎮痛作用の維持が容易な麻薬性鎮痛剤が利用可能となることが強く要望されている。

#### 4) 要望医薬品レミフェンタニル塩酸塩について

- レミフェンタニル塩酸塩（以下、レミフェンタニル）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剤である。
- フェンタニルクエン酸塩と同様の $\mu$ 受容体作動薬である。
- 以下に挙げる薬剤特性を有する。
  - ・ 血液及び組織の非特異的エステラーゼ、及び化学的（非酵素的）加水分解によって速やかにかつ高率に代謝されるため、レミフェンタニルの薬物動態は臓器障害（肝・腎機能障害）による影響を受けにくい。
  - ・ 長時間の持続静脈内投与においても蓄積性がない
  - ・ 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いる
- 海外では以下の効能・効果で承認されている。
  - ・ 米国、英国、独国、仏国、豪州：「全身麻酔時の鎮痛」、「集中治療における鎮痛」、「全身麻酔後の集中治療室（ICU）又は術後ケアユニット（PACU）入室までの継続投与（鎮痛）」など
- 海外で実施された主な臨床試験は以下の通りであり、海外承認国の添付文書の用法・用量と同様にレミフェンタニル0.1~0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲で投与開始後、最大1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ まで適切な投与量に調節を行い、レミフェンタニルの有効性及び安全性を検討した。
  - ・ 従来の鎮静剤（プロポフォール、ミダゾラム等）ベースの鎮静と比較した無作為化非盲検多施設試験（要望-20）
  - ・ 無作為化非盲検多施設並行群間試験（要望-22）
  - ・ モルヒネと比較した無作為化二重盲検試験（要望-21）
  - ・ フェンタニルと比較した二重盲検無作為化多施設試験（要望-23）
  - ・ 安全性を評価した非盲検試験（要望-27）

上記臨床試験の有効性の結果では、人工呼吸時間・ICU滞在日

	<p>数の短縮、人工呼吸離脱プロセスの改善、鎮静剤の必要量の減少、神経学的評価（検査）までの所要時間の短縮などが認められた。また、安全性に関しては、従来の鎮静剤ベースの鎮静、モルヒネ、フェンタニルと有害事象及び血行動態プロファイルが同様であり忍容性が高いこと、本剤投与後のレミフェンタニルの体内動態が腎機能に影響されないことが確認されている。上記の臨床試験より、要望医薬品レミフェンタニルの「集中治療における人工呼吸中の鎮痛（成人）」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望まれている。</p> <p>また、本剤は投与中止による鎮痛作用の消失が速やかであるため、現行の適応症では、全身麻酔終了時には他の鎮痛方法（オピオイド、硬膜外鎮痛など）に変更する必要がある。そのため、手術室から ICU への移送時には鎮痛不足による体動や循環動態（血圧・心拍数）の変動に注意が必要である。全身麻酔終了後、ICU 入室までレミフェンタニルを継続使用することで、ICU 移送時の体動による疼痛の発現及び循環動態の変動リスクが軽減できると考えられる。以上より、ICU 入室予定患者の全身麻酔において、全身麻酔終了後から ICU まで本剤の継続投与が可能となることは有用と考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 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を下線）	
	米国 販売名 （企業名）	Ultiva <sup>®</sup> for Injection (MYLAN INSTITUTIONAL 社)
	効能・効果	1. 入院患者及び外来患者の手術時の全身麻酔の導入及び維持における鎮痛剤として使用 2. <u>術後回復室又は集中治療室（ICU）において、麻酔医の直接監視下で、成人患者の手術直後の鎮痛剤として継続使用</u> 3. 成人患者における、監視下麻酔ケアの鎮痛剤として使

		用																							
用法・ 用量	<p><b>全身麻酔時：</b> 表 1 に成人患者における推奨用量を示す。</p> <p><b>表 1:成人における投与指針-全身麻酔及び術後回復室、集中治療室の環境下で鎮痛剤として継続投与する場合*</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>時期</th> <th>持続静脈内投与 (µg/kg/分)</th> <th>持続静脈内投与用量範囲 (µg/kg/分)</th> <th>追加単回静脈内投与 (µg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>麻酔導入時 (気管挿管まで)</b></td> <td>0.5~1*</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>麻酔維持時 (併用麻酔剤)：</b> 亜酸化窒素(66%)</td> <td>0.4</td> <td>0.1~2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>イソフルラン (0.4~1.5 MAC)</td> <td>0.25</td> <td>0.05~2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>プロポフォール(100~200 µg/kg/分)</td> <td>0.25</td> <td>0.05~2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><b>術直後の鎮痛剤として：</b> <u>継続投与</u></td> <td><u>0.1</u></td> <td><u>0.025~0.2</u></td> <td><u>推奨しない</u></td> </tr> </tbody> </table>	時期	持続静脈内投与 (µg/kg/分)	持続静脈内投与用量範囲 (µg/kg/分)	追加単回静脈内投与 (µg/kg)	<b>麻酔導入時 (気管挿管まで)</b>	0.5~1*			<b>麻酔維持時 (併用麻酔剤)：</b> 亜酸化窒素(66%)	0.4	0.1~2	1	イソフルラン (0.4~1.5 MAC)	0.25	0.05~2	1	プロポフォール(100~200 µg/kg/分)	0.25	0.05~2	1	<b>術直後の鎮痛剤として：</b> <u>継続投与</u>	<u>0.1</u>	<u>0.025~0.2</u>	<u>推奨しない</u>
時期	持続静脈内投与 (µg/kg/分)	持続静脈内投与用量範囲 (µg/kg/分)	追加単回静脈内投与 (µg/kg)																						
<b>麻酔導入時 (気管挿管まで)</b>	0.5~1*																								
<b>麻酔維持時 (併用麻酔剤)：</b> 亜酸化窒素(66%)	0.4	0.1~2	1																						
イソフルラン (0.4~1.5 MAC)	0.25	0.05~2	1																						
プロポフォール(100~200 µg/kg/分)	0.25	0.05~2	1																						
<b>術直後の鎮痛剤として：</b> <u>継続投与</u>	<u>0.1</u>	<u>0.025~0.2</u>	<u>推奨しない</u>																						
	<p>*初回単回投与の 1 µg/kg は 30~60 秒かけて投与すること</p> <p><b>麻酔導入時：</b>麻酔導入を目的とする場合には、睡眠剤又は吸入麻酔剤とともに、投与速度を 0.5~1 µg/kg/分として Ultiva を投与する。気管挿管を Ultiva 持続静脈内投与開始から 8 分以内に行う場合には、初回用量を 1 µg/kg とし、30~60 秒かけて静脈内投与すること。</p> <p><b>麻酔維持時：</b>気管挿管後、Ultiva の投与速度を表 1 (成人) 及び表 (小児：省略) に掲載している投与指針にそって低下させる。Ultiva の作用発現が早く、また作用時間が短期であるため、期待する 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 分間隔で成人では 25~100%増加、小児では 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 &gt;1 µg/kg/分となった場合、麻酔の深度を増長するために、併用している麻酔剤の増量を考慮する。</p> <p><b>麻酔科医の直接監視下で、手術直後の期間に鎮痛剤として継続使用する場合：</b> Ultiva を手術直後の期間に持続静脈内投与を継続することができる。その場合、後に長時間作用型の鎮痛剤へ移行したほうが望ましいと考えられる患者を対象とする。術後疼痛を治療するために、<b>Ultiva を単回静脈内投与することは推奨されない。</b>手術直後に持続静脈内投与用鎮痛剤として使用する場合には、初回の投与速度を 0.1 µg/kg/分として持続静脈内投与</p>																								

		<p>すること。投与速度は5分間隔で、0.025 µg/kg/分の幅で調節し、鎮痛のレベルと呼吸数のバランスを取る。投与速度を0.2 µg/kg/分以上を超えると、呼吸抑制が発現する（呼吸数 &lt; 8 回/分）。</p>						
	備考							
英国	販売名 (企業名)	Ultiva for Injection (GlaxoSmithKline 社)						
	効能・効果	<p>Ultiva は、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剤である。</p> <p>Ultiva は、18 歳以上の機械的人工換気が施されている集中治療患者における、鎮痛及び鎮静に使用される。</p>						
	用法・用量	<p><b>集中治療における使用</b></p> <p>Ultiva は機械的な人工換気中の集中治療患者の鎮痛に使用することができる。必要に応じて鎮静剤を併用すべきである。</p> <p>成人において、Ultiva は、0.1 µg/kg/分 (6 µg/kg/時) ~0.15 µg/kg/分 (9 µg/kg/時) の投与速度で開始することが望ましい。投与速度は0.025 µg/kg/分 (1.5 µg/kg/時) ずつ増加させて、望ましい鎮痛及び鎮静レベルを得ること。投与量を調節する間隔は、5分以上取るようにすること。鎮痛及び鎮静のレベルは注意深く監視し、定期的に再評価をして、それに応じて Ultiva の投与速度を調節すべきである。投与速度が0.2 µg/kg/分 (12 µg/kg/時) に達しても、望む鎮静レベルが得られない場合は、適切な鎮静剤の投与を開始することが望ましい。望む鎮静レベルを得るまで、鎮静剤の用量を増減する。さらに鎮痛が必要な場合は、Ultiva の投与速度を0.025 µg/kg/分 (1.5 µg/kg/時) ずつ増加させてもよい。</p> <p>個々の患者で鎮痛及び鎮静を行う際の開始投与速度及び標準的な用量範囲の概要を次表に示す。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">持続静脈内投与速度 µg/kg/分 (µg/kg/時)</th> </tr> <tr> <th>開始速度</th> <th>用量範囲</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.1 (6) ~0.15 (9)</td> <td>0.006 (0.36) ~0.74 (44.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>表 集中治療環境における Ultiva の使用に関する投与指針 集中治療時に、Ultiva の単回静脈内投与は推奨されない。</p>	持続静脈内投与速度 µg/kg/分 (µg/kg/時)		開始速度	用量範囲	0.1 (6) ~0.15 (9)	0.006 (0.36) ~0.74 (44.4)
持続静脈内投与速度 µg/kg/分 (µg/kg/時)								
開始速度	用量範囲							
0.1 (6) ~0.15 (9)	0.006 (0.36) ~0.74 (44.4)							
	備考							
独	販売名	Ultiva <sup>®</sup> for Injection (GlaxoSmithKline 社)						

	国	(企業名)						
		効能・効果	<p>Ultiva は、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剤である。</p> <p><u>Ultiva は、18 歳以上の機械的人工換気が施されている集中治療患者における、鎮痛に使用される。</u></p>					
		用法・用量	<p><b>集中治療における使用</b></p> <p><u>Ultiva は機械的な人工換気中の集中治療患者の鎮痛に使用することができる。必要に応じて鎮静剤を併用すべきである。</u></p> <p><u>成人では、Ultiva は、0.1 µg/kg/分 (6 µg/kg/時) ~ 0.15 µg/kg/分 (9 µg/kg/時) の投与速度で開始することが望ましい。投与速度は 0.025 µg/kg/分 (1.5 µg/kg/時) ずつ増加させて、望ましい鎮痛レベルを得ること。投与量を調節する間隔は、5 分以上取るようにすること。患者を定期的に評価し、それに応じて Ultiva の投与速度を調節すべきである。投与速度が 0.2 µg/kg/分 (12 µg/kg/時) に達しても、鎮静が必要な場合は、適切な鎮静剤の投与を開始することが望ましい。望む鎮静レベルを得るまで、鎮静剤の用量を増減する。さらに鎮痛が必要な場合は、Ultiva の投与速度を 0.025 µg/kg/分 (1.5 µg/kg/時) ずつ増加させてもよい。個々の患者で鎮痛を行う際の開始投与速度及び標準的な用量範囲の概要を次表に示す。</u></p> <p><b>表 集中治療環境における Ultiva の使用に関する投与指針</b></p> <table border="1" data-bbox="630 1310 1353 1435"> <thead> <tr> <th colspan="2">持続静脈内投与速度 µg/kg/分 (µg/kg/時)</th> </tr> <tr> <th>開始速度</th> <th>用量範囲</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.1 (6) ~ 0.15 (9)</td> <td>0.006 (0.38) ~ 0.74 (44.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>集中治療時に Ultiva の単回静脈内投与は推奨されない。</u></p>	持続静脈内投与速度 µg/kg/分 (µg/kg/時)		開始速度	用量範囲	0.1 (6) ~ 0.15 (9)
	持続静脈内投与速度 µg/kg/分 (µg/kg/時)							
開始速度	用量範囲							
0.1 (6) ~ 0.15 (9)	0.006 (0.38) ~ 0.74 (44.6)							
備考	EU 相互認証国の SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) より引用							
仏国	販売名 (企業名)	Ultiva® for Injection (GlaxoSmithKline 社)						
	効能・効果	<p>Ultiva は、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剤である。</p> <p><u>Ultiva は、18 歳以上の機械的人工換気が施されている集中治療患者における、鎮痛に使用される。</u></p>						
	用法・用量	<p><b>集中治療における使用</b></p> <p><u>Ultiva は機械的な人工換気中の集中治療患者の鎮痛に使用することができる。必要に応じて鎮静剤を併用すべき</u></p>						

		<p>である。</p> <p>成人では、Ultiva は、0.1 µg/kg/分 (6 µg/kg/時) ~ 0.15 µg/kg/分 (9 µg/kg/時) の投与速度で開始することが望ましい。投与速度は 0.025 µg/kg/分 (1.5 µg/kg/時) ずつ増加させて、望ましい鎮痛レベルを得ること。投与量を調節する間隔は、5 分以上取るようにすること。患者を定期的に評価し、それに応じて Ultiva の投与速度を調節すべきである。投与速度が 0.2 µg/kg/分 (12 µg/kg/時) に達しても、鎮静が必要な場合は、適切な鎮静剤の投与を開始することが望ましい。望む鎮静レベルを得るまで、鎮静剤の用量を増減する。さらに鎮痛が必要な場合は、Ultiva の投与速度を 0.025 µg/kg/分 (1.5 µg/kg/時) ずつ増加させてもよい。個々の患者で鎮痛を行う際の開始投与速度及び標準的な用量範囲の概要を次表に示す。</p> <p><b>表 集中治療環境における Ultiva の使用に関する投与指針</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">持続静脈内投与速度 µg/kg/分 (µg/kg/時)</th> </tr> <tr> <th>開始速度</th> <th>用量範囲</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.1 (6) ~ 0.15 (9)</td> <td>0.006 (0.38) ~ 0.74 (44.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">集中治療時に Ultiva の単回静脈内投与は推奨されない。</p>	持続静脈内投与速度 µg/kg/分 (µg/kg/時)		開始速度	用量範囲	0.1 (6) ~ 0.15 (9)	0.006 (0.38) ~ 0.74 (44.6)
持続静脈内投与速度 µg/kg/分 (µg/kg/時)								
開始速度	用量範囲							
0.1 (6) ~ 0.15 (9)	0.006 (0.38) ~ 0.74 (44.6)							
	備考	EU 相互認証国の SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) より引用						
加 国	販売名 (企業名)	該当適応承認なし						
	効能・ 効果							
	用法・ 用量							
	備考							
豪 国	販売名 (企業名)	Ultiva <sup>®</sup> for Injection (GlaxoSmithKline 社)						
	効能・ 効果	<p>Ultiva は、以下に適応される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 成人における、手術時 (心臓手術を含む) の全身麻酔の導入及び維持またはそのいずれかに、補助オピオイドとして使用</li> <li>・ 1~12 歳の小児における、心臓手術以外の手術時の全身麻酔の導入及び維持またはそのいずれかに、補助オピオイドとして使用</li> </ul>						



		<ul style="list-style-type: none"> <li>成人において、心臓手術後に気管内挿管や呼吸管理が予想される場合：麻酔剤使用に経験を有する麻酔専門家の監視下において、長期作用型鎮痛剤に切替えるまでの、手術直後の鎮痛剤として継続使用</li> <li><u>機械的人工換気が施されている集中治療患者における鎮痛及び鎮静</u></li> </ul>						
	用法・ 用量	<p><b>集中治療における使用</b></p> <p><u>機械的な人工換気中の集中治療患者において鎮痛及び鎮静を行う際、Ultiva は最初に単剤で使用することができる。</u></p> <p><u>Ultiva は、0.1 µg/kg/分～0.15 µg/kg/分の投与速度で開始することが推奨される。望ましい鎮痛及び鎮静レベルを得るまで、投与速度は 0.025 µg/kg/分ずつ増加させること。投与量を調節する間隔は、5 分以上取るようにすること。鎮痛及び鎮静のレベルは注意深く監視し、定期的に再評価をして、それに応じて Ultiva の投与速度を調節すべきである。投与速度が 0.2 µg/kg/分に達しても、望む鎮静レベルが得られない場合は、適切な鎮静剤の投与を開始することが望ましい。望む鎮静レベルを得るまで、鎮静剤の用量を増減する。さらに鎮痛が必要な場合は、Ultiva の投与速度を 0.025 µg/kg/分ずつ増加させてもよい。</u></p> <p><u>個々の患者で鎮痛及び鎮静を行う際の開始投与速度及び標準的な用量範囲の概要を次表に示す。</u></p> <p><b>表 集中治療環境における Ultiva の使用に関する投与指針</b></p> <table border="1" data-bbox="632 1308 1353 1435"> <thead> <tr> <th colspan="2">持続静脈内投与速度 µg/kg/分</th> </tr> <tr> <th>開始速度</th> <th>維持用量範囲*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.1～0.15</td> <td>0.006～0.74</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>*適切な鎮痛及び鎮静を維持するために臨床試験で使用した用量範囲</u></p> <p><u>集中治療時に Ultiva の単回静脈内投与は推奨されない。</u></p>	持続静脈内投与速度 µg/kg/分		開始速度	維持用量範囲*	0.1～0.15	0.006～0.74
持続静脈内投与速度 µg/kg/分								
開始速度	維持用量範囲*							
0.1～0.15	0.006～0.74							
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、該当国の標準	<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	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1765 1382 1908"> <thead> <tr> <th colspan="2">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)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> </tr> </tbody> </table>	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		
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							

的使用内容を記載する。）		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	
	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

<要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について>

ICUで人工呼吸管理が必要な患者を対象とした海外臨床試験として、レミフェンタニルの有効性、安全性、薬物動態を検討した3試験(USA30206、USA30207、USA30212)の要約を以下に示した。なお、要望書の文献以外に社内資料からデータを追記した。いずれの臨床試験においても対照群に比較してレミフェンタニルの安全性に特に問題はなく、忍容性は良好であった。

有効性・安全性・薬物動態				
試験	対象・投与例数	用法用量	目的・主な有効性の結果	要望書文献番号
USA30206 無作為化二重盲検試験	対象：12時間以上72時間、ICUで人工呼吸管理が必要な内科的、外科的手術を受けた患者  196例 (レミフェンタニル群：115例、フェンタニル群：81例)	<u>レミフェンタニル群</u> 初回持続投与 0.15 µg/kg/分 その後、用量調節可能 最大 1.0 µg/kg/分  <u>フェンタニル群</u> 単回投与 1 µg/kg 後、1.5 µg/kg/時で持続投与 その後、用量調節可能 最大 10 µg/kg/時	目的：有効性・安全性・薬物動態  結果： 総投与時間に対し最適な鎮静時間 (Sedation-Agitation Scale スコアが4となった時間)の割合は、レミフェンタニル群 88.3% (解析対象例数：77例)、フェンタニル群 89.3% (解析対象例数：75例)であった。 抜管までの時間の中央値はレミフェンタニル群 1.1時間、フェンタニル群 1.3時間であった。	要望-23
USA30207 無作為化二重盲検試験	対象：12時間以上72時間、ICUで人工呼吸管理が必要な内科的、外科的手術を受けた患者  189例 (レミフェンタニル群：106例、モルヒネ群：83例)	<u>レミフェンタニル群</u> 初回持続投与 0.15 µg/kg/分 その後、用量調節可能 最大 1.0 µg/kg/分  <u>モルヒネ群</u> 単回投与 0.025 mg/kg 後、0.045 mg/kg/時で持続投与 その後、用量調節可能 最大 0.3 mg/kg/時	目的：有効性・安全性  結果： 総投与時間に対し最適な鎮静時間 (Sedation-Agitation Scale スコアが4となった時間)の割合は、レミフェンタニル群 82.7% (解析対象例数：74例)、モルヒネ群 84.3% (解析対象例数：78例)であった。 抜管までの時間の中央値は両群とも 1.2時間であった。	要望-21
薬物動態				
USA30212 非盲検試験	対象：24時間以上72時間、ICUで人工呼吸管理が必要な内科的、外科的手術を受けた患者  正常・軽度腎機能	<u>レミフェンタニル群</u> 初回持続投与 0.1 または 0.15 µg/kg/分 その後、用量調節可能 最大 1.0 µg/kg/分	目的：安全性・薬物動態・有効性  結果： 総投与時間に対し最適な鎮静時間 (Sedation-Agitation Scale スコアが2~4	要望-27

	低下を示す患者 (10例)と中等度・重度腎機能低下を示す患者 (30例)  40例		となった時間)の割合は、正常・軽度腎機能低下を示す患者群では82.4%、中等度・重度腎機能低下を示す患者群では89.9%であった。	
--	---	--	---	--

さらに、ICUで人工呼吸管理が必要な患者を対象に、レミフェンタニルの安全性、有効性を検討した試験(USA30217、USA30226)を以下に示した。

安全性・有効性				
試験	対象・投与例数	用法用量	目的・主な有効性の結果	要望書文献番号
USA30217 無作為化非盲検試験	1～5日間以上、ICUで人工呼吸管理が必要な急性脳損傷または脳神経手術後の患者  161例 (レミフェンタニル群：84例、フェンタニル群：37例、モルヒネ群：40例)	<u>レミフェンタニル群</u> 初回持続投与 0.15 µg/kg/分 その後、用量調節可能 最大 1.0 µg/kg/分  <u>フェンタニル群及びモルヒネ群</u> 経験的な量を投与	目的：安全性・有効性  結果： 神経学的評価(検査)までの幾何平均所要時間は、レミフェンタニル群 0.41時間とフェンタニル群 0.71時間、モルヒネ群 0.82時間に比べて有意に短かった。	要望-22
USA30226 無作為化非盲検試験	3～10日間、ICUで人工呼吸管理が必要な患者  105例 (レミフェンタニル群：57例、フェンタニル群：30例、モルヒネ群：7例、オピオイドなし：11例)	<u>レミフェンタニル群</u> 初回持続投与 0.1～0.15 µg/kg/分 その後、用量調節可能 最大 0.75 µg/kg/分  <u>フェンタニル群及びモルヒネ群</u> 経験的な量を投与	目的：安全性・有効性  結果： 10日間以内に抜管が可能であった被験者はレミフェンタニル群 29例(51%)、フェンタニル群、モルヒネ群及びオピオイドなしの群で 16例(33%)であった。 ICUから退室が可能になるまでの平均時間及び実際に退室するまでの平均時間はフェンタニル群、モルヒネ群及びオピオイドなしの群よりレミフェンタニル群の方が短かった。	要望-20

<ICUでレミフェンタニルを使用した無作為化比較試験の検索結果>

ICUでレミフェンタニルを使用した無作為化比較試験について、要望書に記載されていた検索方法と同様に公表論文を検索した結果、100報の無作為化比較試験が見出された。要望書に記載されていた検索結果より1報追加されていた。

[検索方法]

データベース：EMBASE

検索実施日：2011年12月8日

検索式：'remifentanil'/exp AND 'intensive care unit'/exp AND 'clinical trial'/exp

Results: 100

<ICUでレミフェンタニルを使用した薬物動態試験の検索結果>

薬物動態試験について、要望書に記載されていた検索方法と同様に公表論文を検索した結果、72報の公表論文が見出された。要望書に記載されていた検索結果より4報追加されていた。

[検索方法]

データベース：EMBASE

検索実施日：2011年12月8日

検索式：'remifentanil'/exp AND 'intensive care unit'/exp AND 'pharmacokinetics'/exp

Results: 72

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

Peer-reviewed journalの総説、メタ・アナリシスについて、要望書に記載されていた検索方法と同様に公表論文を検索した結果、99報の公表論文が見出された。要望書に記載されていた検索結果より7報追加されていた。

[検索方法]

データベース：EMBASE

検索実施日：2011年12月8日

検索式：'remifentanil'/exp AND 'intensive care unit'/exp AND 'review'/exp

Results: 99

また、以下は日本語で掲載された総説である。

1) これからの ICU 鎮静－hypnotic based sedation から analgesia based

sedation へー現代 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 : 422-31)

2) ICU・CCU における治療指針—病態にあった迅速・的確な診断のために : フェンタニル、レミフェンタニル. (ICU と CCU 2011 ; 35 : 503-506)

・ Society of Critical Care Medicine の推奨用量は 0.01~0.25 µg/kg/分持続投与、欧州での推奨用量は 0.1~0.15 µg/kg/分持続投与 (最大 0.2 µg/kg/分) との記載があった。

### (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) 集中治療全般を網羅した教科書として広く世界で使用されている「Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine」(第7版、2012年)の「Chapter 24 Management of Pain in the Critically Ill Patient」<sup>1)</sup>では、ICU 患者の急性痛に対する静脈投与の麻薬性鎮痛薬としてフェンタニル、モルヒネ等とともに本剤が紹介されている。同項の Guidelines for front-loading intravenous analgesia の表には、本剤の total front-load dose は 0.25~1.0 µg/kg、増量は 0.05~2.00 µg/kg/分と紹介されている。

2) 「Intensive Care Medicine Annual Update 2008」の「XXI Sedation or Analgo-sedation in the ICU: A Multimodality Approach」<sup>2)</sup>の項に、ICU 患者に安定した血行動態及び良好な鎮痛効果を提供する麻薬性鎮痛剤としてフェンタニル、モルヒネ等とともに本剤が紹介されている。

3) 「Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2009」の「XXIII Sedation and Pain Management in the ICU」<sup>3)</sup>の項に、ICU 患者に一般的に使用される鎮痛剤としてフェンタニル、モルヒネ等とともに本剤が紹介され、ボーラス投与での開始は不要で、増量は 0.05~0.2 µg/kg/分と記載されている。

<日本における教科書等>

1) 海外の教科書として紹介した「Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine」<sup>1)</sup>等が、本邦においても広く愛読、活用されている。

### (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) 豪州政府 National Health and Medical Research Council による「Acute Pain Management: Scientific Evidence Third Edition 2010」<sup>4)</sup>の Acute pain management in intensive care の項では、人工換気中の ICU 患者において本剤又は本剤とモルヒネの併用は、モルヒネ単剤よりも良い鎮痛効果を示すと記

載されており、エビデンスとなるデータ等も提示されている。

2) 米国集中治療医学会 (SCCM) による「Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult」(2002)<sup>5)</sup>では、鎮痛療法に用いる薬剤としてフェンタニル、モルヒネ等とともに本剤が紹介され、通常の用量範囲は 0.6~15 µg/kg/時と記載されている。

3) American Society for Pain Management Nursing (ASPMN) による「American Society for Pain Management Nursing Guidelines on Monitoring for Opioid-Induced Sedation and Respiratory Depression」(2011)<sup>6)</sup>では、本剤についてモルヒネ及びフェンタニル等と同じエビデンスレベルの薬剤 (Category C-2) として紹介されている。

4) Veterans Health Administration が公表している「VHA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Postoperative Pain」(2002 年)<sup>7)</sup>では手術後まもない時期の鎮痛に関して、本剤の初回用量は 0.1 µg/kg/分、その後の維持用量範囲として 0.025~0.2 µg/kg/分と紹介している。

5) 欧州集中治療医学会 (ESICM) が公表している Patient-Centred Acute Care Traiing (PACT) のための資料「Sedation and analgesia」(2010 年)<sup>8)</sup>では、麻薬性鎮痛剤としてモルヒネ及びフェンタニル等とともに本剤を紹介している。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本呼吸療法医学会が「人工呼吸中の鎮静のためのガイドライン」(2007 年)を公表しているが、本剤は本邦では 2007 年から販売されたため記載されていない。

#### (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

要望効能・効果を対象とした国内臨床試験は実施していない。

しかしながら、臨床使用実態としては、要望効能・効果を対象とした医師主導の試験並びに症例報告が複数公表されており、文献上で確認できたものだけでも、既に 650 例以上の患者にレミフェンタニルが適応外で使用されていた。以下に要望書に記載された文献にレミフェンタニルの使用患者数を追記するとともに、新たな文献も追加した。

- 370 例におけるレミフェンタニルの少量持続投与による術後鎮痛の有効性、安全性の検討 (要望-32)



- 術後人工呼吸管理患者 40 例（レミフェンタニルは 20 例に投与）におけるレミフェンタニルの有用性を検討した論文では、「比較検討した 20 例を含めて、これまでに 150 例以上でレミフェンタニルを手術中から引き続き人工呼吸中の鎮静に併用しているが大きな問題はない」と記載されている<sup>9)</sup>（要望-31）
- 集中治療における 2 例のレミフェンタニル使用経験に関する報告では、「2010 年 1 月より 2011 年 7 月現在までで当 ICU でのレミフェンタニル使用症例は総入室患者数 1,107 例中 119 例であるが、ほとんどは手術後の継続使用例である。（中略）これらの症例ではレミフェンタニルが原因と考えられる重篤な副作用は経験していない」と記載されている<sup>10)</sup>。
- 集中治療室での術後患者 8 例に対するレミフェンタニル使用経験（要望-37）
- 人工呼吸中の鎮静にレミフェンタニルを併用した 6 例の報告（要望書-34）
- 心臓血管外科手術後にレミフェンタニルを投与した 2 例の症例報告（要望-33）
- 集中治療室での鎮痛にレミフェンタニルを使用した 1 例の症例報告（要望-35）
- 熱傷患児にレミフェンタニルを持続投与した 1 例の症例報告（要望-36）

（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>

要望効能・効果である「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」は、以下の理由から妥当であると考ええる。

- 主要 5 カ国で承認されている効能・効果は、要望内容と同様の集中治療における鎮痛であり、人工呼吸管理下の患者を対象としている
- 主要 5 カ国で承認されている効能・効果は、要望内容と同様の集中治療における人工呼吸中の患者を対象とした臨床試験成績を基に承認されている
- レミフェンタニルは麻薬に指定されており、手術室と同様に専門医が常時監視・管理する集中治療室での使用に限定することは適切である
- レミフェンタニルの使用により、呼吸抑制及び呼吸停止の重篤な副作用が発現することがあるので、人工呼吸管理された患者に限定することは適切である
- 本邦で既に承認されている鎮静薬（プロポフォールなど）の効能・

効果が「集中治療における人工呼吸中の鎮静」である

<要望用法・用量について>

要望用法・用量は、集中治療における鎮痛の用法・用量（英国、仏国、独国、豪国）に、手術室での全身麻酔から集中治療における鎮痛に移行するための用法・用量（米国）を含めたものであり、以下の理由から要望用法・用量は妥当であると考えられる。

- 人工呼吸下の集中治療における鎮痛を要する患者は、各国同様に以下が想定されること
  - ① 集中治療室に直接入室し鎮痛を要する患者
  - ② 全身麻酔による手術後に引き続き集中治療を要する患者
- 上記①及び②の患者における用法・用量ともに、海外臨床試験成績に基づき既に承認されたものであり、多くの文献においても同様の用法・用量で使用されている
- 既承認の全身麻酔時の用法・用量は国内外で同一であり、要望効能・効果における用法・用量も国内外で異ならないと考えられる

<臨床的位置づけについて>

レミフェンタニルは、既存の麻薬性鎮痛剤の問題点（鎮痛作用の調節性、蓄積性等）を解決することを目的に合成され、以下の特徴を有する。

- 非特異的エステラーゼ、及び化学的（非酵素的）加水分解によって速やかにかつ高率に代謝されるため蓄積性がなく、レミフェンタニルの薬物動態が患者の臓器障害（肝・腎機能障害）による影響を受けにくい
- 他の麻薬性鎮痛剤と比較し、超短時間作用性の麻薬性鎮痛剤である
- 鎮痛作用の発現と消失が速やかである
- 侵襲刺激に応じて迅速かつ安定した鎮痛のコントロールが期待できる
- 投与時間は麻酔からの覚醒に影響を与えない

本邦では 2006 年 10 月に「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」の効能・効果で承認され汎用されている。海外では 1996 年にドイツで最初の承認を取得して以来、米国、英国をはじめとする 60 カ国以上で承認されており、全身麻酔時の鎮痛だけでなく、集中治療における鎮痛にも使用可能である。

本邦においてレミフェンタニルが集中治療室で使用可能となった場合には、以下のメリットが考えられ、人工呼吸下の集中治療における有用な麻薬性鎮痛剤の選択肢の一つとなると考える。

- 集中治療室で現在使用されている麻薬性鎮痛剤としては、フェンタニル注射剤とモルヒネ注射剤があるが、フェンタニルやモルヒネは代謝・排泄の面から肝・腎機能障害がある患者には注意を要する。一方、レミフェンタニルではこのような懸念が少ない。
- 集中治療室では、安定した鎮痛レベルの維持が重要であり、フェンタニル持続投与では蓄積性により呼吸抑制が遷延し、自発呼吸の回復の予測が困難であるが、レミフェンタニルでは蓄積性がなく用量調節が容易なため、長時間の安定した鎮痛レベルの維持と計画的な人工呼吸からの離脱（ウィーニング）を両立させることが容易である。
- 脳外科手術や心臓血管外科手術などで、手術後の合併症（脳梗塞、脳出血など）の有無を確認する場合、レミフェンタニルでは気管挿管チューブの刺激を抑制する程度の鎮痛を保ちながら患者を覚醒させることが可能であるため、術後合併症があった場合でも早期に対応することが可能である。
- 集中治療室に病棟または救命救急室から入室する重篤度の高い患者では、循環動態（血圧、心拍数等）の変動リスクが高いことが想定されるが、レミフェンタニルでは十分な鎮痛を図ることにより、人工呼吸のために行う気管挿管などの強い侵襲刺激に対しても循環動態を安定化させることが容易である。
- 手術室での全身麻酔に引き続き、集中治療における鎮痛が必要な患者の場合、現状の効能・効果では、手術室の退出時までにレミフェンタニルを中止し、フェンタニル等の類薬に鎮痛法を変更せざるを得ないが、レミフェンタニルによる手術～集中治療までのシームレスな疼痛管理が可能となることで、手術室退出から集中治療室入室まで安定した循環動態での移送が容易となる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

類薬のフェンタニル注射剤及びモルヒネ注射剤の効能・効果は、それぞれ「激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛」及び「激しい疼痛時における鎮痛・鎮静」であることから、その使用は手術室に限定されることなく、集中治療室での使用も可能である。一方、レミフェンタニルの既承認の効能・効果は、レミフェンタニルの使用が手術室の使用に限定されていることから、集中治療室でのレミフェンタニルの使用、並びに手術室退室から集中治療室入室までシームレスにレミフェンタニルが使用できるようにしたいとの要望であると企業は捉えている。

以下の理由から、要望効能・効果を対象とした臨床試験の新たな実施は不要と考える。

### 1) レミフェンタニルの有効性

要望内容は、レミフェンタニルを手術室だけでなく、集中治療室でも使用できるようにしたいとの要望であり、「新たな疾患の適応追加」を要望しているものではない。既承認及び要望された効能・効果は、ともにレミフェンタニルの強力な鎮痛効果と調節性を期待した「鎮痛」を目的としたものであり、レミフェンタニルの有効性（鎮痛効果と調節性）は既に確立している。海外の主要なガイドライン及び成書には、集中治療におけるレミフェンタニルの使用法に関する記載がなされており、本邦の専門医にも公知である。

また、全身麻酔においても集中治療においても、痛みの強さに応じて、患者個々に麻薬性鎮痛剤の投与量を専門医の監視/管理下で決定することから、日本人においても、海外と同様の用量範囲を設けることにより、海外臨床試験で得られた有効性と同等の有効性を示す適切な用量へ調節が可能であると考ええる。

また、レミフェンタニルは、海外においてモルヒネ及びフェンタニルに比べて、早期抜管による人工呼吸時間、ICU 滞在期間の短縮、鎮静剤の減量等が報告されており、患者の身体への負担を軽減すると考えられる。

### 2) レミフェンタニルの安全性

要望用法・用量におけるレミフェンタニルの投与量は既承認の通常用量（0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  [麻酔導入]、0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  [麻酔維持]) よりも、さらに低用量（0.1～0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）であり、集中治療室で専門医（麻酔科医、集中治療医）により監視・管理された患者が対象であることから、安全性上の新たな懸念は生じないと考ええる。また、レミフェンタニルの使用にあたって最も注意を要すべき事項は、呼吸抑制及び呼吸停止であるが、要望の対象患者は、集中治療室で人工呼吸管理された患者であることから、呼吸抑制等の重篤な副作用による死亡例発現の懸念はないと考ええる。

### 3) 集中治療室における麻薬製剤の取扱いに関する懸念

要望効能・効果では、類薬のフェンタニル及びモルヒネが取得している適応範囲（一般病棟でも使用可能である）よりもさらに限定された集中治療室での使用である。集中治療室は、手術室と同様に専門医（麻酔科医、集中治療医）により厳格に監視・管理されており、フェンタニル等の麻薬製剤の取扱いにも精通している。そのため、集中治療室におけるレミフェンタニルの麻薬製剤としての取扱いに要する注意は現在使用されている他の麻薬製剤を上回るものではなく、新たな懸念は生じないと考ええる。

以上、要望効能・効果におけるレミフェンタニルの有効性及び安全性は、既に海外臨床試験で確立し、その使用法は各種ガイドライン及び成書に記載されている。また、多くの日本人患者に使用されている臨床使用実態を考慮すると、

医学薬学上公知に該当すると判断でき、新たな臨床試験の実施は必要ないと考える。

## 5. 備考

<その他>

- 1) 公知申請を希望する

## 6. 参考文献一覧

- 1) Irwin RS, Rippe JM, Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine Seventh Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2012
- 2) Vincent JL, Intensive Care Medicine Annual Update, Springer, 2008
- 3) Vincent JL, Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer, 2009
- 4) Macintyre PE, Scott DA, Schug SA, Visser EJ, Walker SM, Acute Pain Management: Scientific Evidence Third Edition, National Health and Medical Research Council Australian Government, 2010
- 5) Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, et al, Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult, Crit Care Med 2002; 30 (1):119-41
- 6) Jarzyna D, Jungquist CR, Pasero C, Willens JS, Nisbet A, et al, American Society for Pain Management Nursing Guidelines on Monitoring for Opioid-Induced Sedation and Respiratory Depression, Pain Management Nursing 2011; 12 (3):118-145
- 7) The Management of postoperative pain working group, VHA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Postoperative Pain, 2002
- 8) Oddo M, Sedation and analgesia skills and techniques, European Society of Intensive Care Medicine, 2010
- 9) 福良治彦, 家島仁史, 高橋利文他, 全身麻酔の術後人工呼吸管理におけるレミフェンタニルの使用経験, 臨床麻酔, 35:1641-6, 2011
- 10) 御室総一郎, 青木善孝, 小幡由佳子他, 集中治療におけるレミフェンタニルの使用経験, 臨床麻酔, 36:35-9, 2012
- 11) 米国添付文書
- 12) 英国添付文書
- 13) EU 相互認証国の SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) (ドイツ及びフランス)
- 14) オーストラリア添付文書