

(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-283
	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。)	全身麻酔の維持における鎮痛 (小児)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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 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。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。
	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)
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)	

<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段</u>の理由)</p>
<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 checked="" 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>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><input checked="" 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×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剤 (注射剤) について 小児の全身麻酔時に使用可能な麻薬性鎮痛剤として、以下に挙げる 2 種類が承認されている。</p> <p>① フェンタニル注射液 0.1 mg/0.25 mg 「第一三共」</p> <p>② フェンタニル注射液 0.1 mg/0.25 mg/0.5 mg 「ヤンセン」</p> <p>広く使用されている各種モルヒネ塩酸塩製剤については、小児における効能・効果、用法・用量は承認されていない。</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剤 (注射剤)</p>

の問題点について

現在国内で承認されているフェンタニル注射剤に関しては、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、蓄積性がなく鎮痛に必要な用量を投与可能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

- 要望医薬品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している。
  - ・ 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
- 本剤の小児への使用に関して、海外では以下の効能・効果で承認されている。
  - ・ 英国、独国、仏国、豪州：「1～12歳までの小児における全身麻酔時の鎮痛」
  - ・ 米国：「生後～2カ月までの新生児及び1～12歳までの小児における全身麻酔時の鎮痛」
- 海外で実施された小児を対象とした主な臨床試験は以下の通りである。
  - ・ フェンタニルと比較した無作為化二重盲検試験（要望-14）
  - ・ プロスペクティブ無作為化対照試験（要望-18）
  - ・ 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（要望-15）
  - ・ 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（要望-17）
  - ・ 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

	<p>タイプ無作為化試験（要望-19）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>薬物動態を評価した試験（要望-16）</li> </ul> <p>臨床試験の主な結果は、対照群と比較して有効性（術中及び術後の血行動態、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、成人と同様に迅速に消失するという報告もある。</p> <p>上記の臨床試験結果より、要望医薬品レミフェンタニルの小児における「全身麻酔の維持における鎮痛」の有効性・安全性は既に示されており、国内での利用が可能となることが強く望まれる。</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

<p>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。)</p>	<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										
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>										
		<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>									
	米国	販売名 (企業名)	Ultiva® for Injection (MYLAN INSTITUTIONAL 社)								
	効能・効果	<p>1. <u>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</u></p> <p>2. 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</p> <p>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</p>									
	用法・用量	<p><u>全身麻酔時：表1に小児患者における推奨用量を示す。</u></p> <p><b>表1:小児患者における投与指針－麻酔維持</b></p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:30%;"></th> <th style="width:15%; text-align:center;"><u>持続静脈内投与</u> (<u>µg/kg/分</u>)</th> <th style="width:15%; text-align:center;"><u>持続静脈内投与</u> <u>用量範囲</u> (<u>µg/kg/分</u>)</th> <th style="width:15%; text-align:center;"><u>追加単回投与量</u> (<u>µg/kg</u>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align:center;"><u>時期</u></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			<u>持続静脈内投与</u> ( <u>µg/kg/分</u> )	<u>持続静脈内投与</u> <u>用量範囲</u> ( <u>µg/kg/分</u> )	<u>追加単回投与量</u> ( <u>µg/kg</u> )	<u>時期</u>			
	<u>持続静脈内投与</u> ( <u>µg/kg/分</u> )	<u>持続静脈内投与</u> <u>用量範囲</u> ( <u>µg/kg/分</u> )	<u>追加単回投与量</u> ( <u>µg/kg</u> )								
<u>時期</u>											

		<p><u>1～12 歳までの小児患者における麻酔維持</u></p> <table border="1"> <tr> <td><u>ハロタン</u> <u>(0.3～1.5MAC)</u></td> <td><u>0.25</u></td> <td><u>0.05 ～ 1.3</u></td> <td><u>1*</u></td> </tr> <tr> <td><u>セボフルラン</u> <u>(0.3～1.5MAC)</u></td> <td><u>0.25</u></td> <td><u>0.05 ～ 1.3</u></td> <td><u>1*</u></td> </tr> <tr> <td><u>イソフルラン</u> <u>(0.4～1.5MAC)</u></td> <td><u>0.25</u></td> <td><u>0.05 ～ 1.3</u></td> <td><u>1*</u></td> </tr> </table> <p><u>生後～2 カ月までの新生児患者における麻酔維持</u></p> <table border="1"> <tr> <td><u>亜酸化窒素 (70%)</u></td> <td><u>0.4</u></td> <td><u>0.4 - 1.0</u></td> <td><u>1***</u></td> </tr> </table> <p>**</p> <p>*初回単回投与の 1 µg/kg は 30～60 秒かけて投与すること  **成人の亜酸化窒素併用時の用量をもとに、<u>幽門筋切開術を施行する生後まもなくから 2 カ月までの満期出生新生児を対象として評価した Ultiva の初回維持用量は 0.4 µg/kg/分であった。新生児におけるクリアランスは変動が大きく、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な場合もあるが、一方、適切な麻酔を維持するためには投与速度の増加や、追加の単回投与が必要な場合もある。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 による、徐脈が発現する可能性があるが、アトロピンの使用により低くなる場合がある。</u>  *** アトロピンによる前処置を受けた ASA I 又は II で、体重が少なくとも 2500 g の幽門筋切開術を施行する満期出産の患児において 1 µg/kg の単回投与を評価した。新生児で、特に、強力な吸入麻酔剤や neuraxial anesthesia (脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔、仙骨硬膜外麻酔) の補助麻酔を受けている場合、重大な合併症を有する場合、大量の体液移行がある場合や、アトロピンによる前処置を受けていない場合は、低血圧や徐脈を避けるため、単回投与量の減量が必要ながある。</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 の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（成人：省略）及び表 1（小児）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>	<u>ハロタン</u> <u>(0.3～1.5MAC)</u>	<u>0.25</u>	<u>0.05 ～ 1.3</u>	<u>1*</u>	<u>セボフルラン</u> <u>(0.3～1.5MAC)</u>	<u>0.25</u>	<u>0.05 ～ 1.3</u>	<u>1*</u>	<u>イソフルラン</u> <u>(0.4～1.5MAC)</u>	<u>0.25</u>	<u>0.05 ～ 1.3</u>	<u>1*</u>	<u>亜酸化窒素 (70%)</u>	<u>0.4</u>	<u>0.4 - 1.0</u>	<u>1***</u>
<u>ハロタン</u> <u>(0.3～1.5MAC)</u>	<u>0.25</u>	<u>0.05 ～ 1.3</u>	<u>1*</u>															
<u>セボフルラン</u> <u>(0.3～1.5MAC)</u>	<u>0.25</u>	<u>0.05 ～ 1.3</u>	<u>1*</u>															
<u>イソフルラン</u> <u>(0.4～1.5MAC)</u>	<u>0.25</u>	<u>0.05 ～ 1.3</u>	<u>1*</u>															
<u>亜酸化窒素 (70%)</u>	<u>0.4</u>	<u>0.4 - 1.0</u>	<u>1***</u>															
	備考																	
英国	販売名 (企業名)	Ultiva for Injection (GlaxoSmithKline 社)																
	効能・	Ultiva は、十分な監視下で全身麻酔の導入及び維持また																

	効果	はそのいずれかに使用する鎮痛剤である。 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。																		
	用法・用量	<p><b>小児患者 (1~12 歳)</b> 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。亜酸化窒素(70%)と Ultiva の単回静脈内投与に関し、標準的な維持点滴速度は 0.4~3 µg/kg/min で投与すべきである。また、厳密に検討されていないが、成人のデータからは 0.4 µg/kg/min が適切な開始速度であることが示唆される。小児患者の監視を行い、また、投与量は外科的手技に適切な麻酔深度まで増減すること。</p> <p><b>麻酔導入</b> 1~12 歳の小児患者に対する麻酔導入を目的とした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。</p> <p><b>麻酔維持</b> Ultiva による麻酔維持には以下の用量が推奨されている。</p> <p><b>小児患者 (1~12 歳) における麻酔維持に関する投与指針</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">併用麻酔剤*</th> <th rowspan="2">単回静脈内投与量 (µg/kg)</th> <th colspan="2">持続静脈内投与速度 (µg/kg/分)</th> </tr> <tr> <th>開始時の投与速度</th> <th>投与速度範囲</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ハロタン (開始用量 0.3MAC)</td> <td>1</td> <td>0.25</td> <td>0.05~1.3</td> </tr> <tr> <td>セボフルラン (開始用量 0.3MAC)</td> <td>1</td> <td>0.25</td> <td>0.05~0.9</td> </tr> <tr> <td>イソフルラン (開始用量 0.5MAC)</td> <td>1</td> <td>0.25</td> <td>0.06~0.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>*亜酸化窒素：酸素を 2 : 1 の比で併用する場合</p>	併用麻酔剤*	単回静脈内投与量 (µg/kg)	持続静脈内投与速度 (µg/kg/分)		開始時の投与速度	投与速度範囲	ハロタン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05~1.3	セボフルラン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05~0.9	イソフルラン (開始用量 0.5MAC)	1	0.25	0.06~0.9
併用麻酔剤*	単回静脈内投与量 (µg/kg)	持続静脈内投与速度 (µg/kg/分)																		
		開始時の投与速度	投与速度範囲																	
ハロタン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05~1.3																	
セボフルラン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05~0.9																	
イソフルラン (開始用量 0.5MAC)	1	0.25	0.06~0.9																	
	備考																			
独 国	販売名 (企業名)	Ultiva <sup>®</sup> for Injection (GlaxoSmithKline 社)																		
	効能・効果	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。 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。																		

		<p><b>用法・用量</b></p> <p><b>全身麻酔</b> <b>小児患者（1～12歳）</b></p> <p>Ultivaと他の静脈内投与麻酔剤の併用による全身麻酔の導入の詳細は検討されていないため、推奨されない。</p> <p>Ultivaによる麻酔維持には以下の用量が推奨されている。</p> <p><b>小児患者（1～12歳）における投与指針</b></p> <table border="1" data-bbox="635 497 1350 891"> <thead> <tr> <th rowspan="2">併用麻酔剤*</th> <th rowspan="2">単回静脈内投与量 (µg/kg)</th> <th colspan="2">持続静脈内投与速度 (µg/kg/分)</th> </tr> <tr> <th>開始時の投与速度</th> <th>投与速度範囲</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ハロタン (開始用量 0.3MAC)</td> <td>1</td> <td>0.25</td> <td>0.05～1.3</td> </tr> <tr> <td>セボフルラン (開始用量 0.3MAC)</td> <td>1</td> <td>0.25</td> <td>0.05～0.9</td> </tr> <tr> <td>イソフルラン (開始用量 0.5MAC)</td> <td>1</td> <td>0.25</td> <td>0.06～0.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>*亜酸化窒素：酸素を2：1の比で併用する場合</p> <p>Ultivaを単回静脈内投与する場合は<b>30秒以上かけて行うこと</b>。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。亜酸化窒素(70%)とUltivaの単回静脈内投与に関し、標準的な維持点滴速度は0.4～3 µg/kg/minで投与すべきである。また、厳密に検討されていないが、成人のデータからは0.4 µg/kg/minが適切な開始速度であることが示唆される。</p> <p>小児患者の監視を行い、また、投与量は外科的手技に適切な麻酔深度まで増減すること。</p>	併用麻酔剤*	単回静脈内投与量 (µg/kg)	持続静脈内投与速度 (µg/kg/分)		開始時の投与速度	投与速度範囲	ハロタン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～1.3	セボフルラン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～0.9	イソフルラン (開始用量 0.5MAC)	1	0.25	0.06～0.9
併用麻酔剤*	単回静脈内投与量 (µg/kg)	持続静脈内投与速度 (µg/kg/分)																		
		開始時の投与速度	投与速度範囲																	
ハロタン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～1.3																	
セボフルラン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～0.9																	
イソフルラン (開始用量 0.5MAC)	1	0.25	0.06～0.9																	
	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>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。</p>																		
	用法・用量	<p><b>全身麻酔</b> <b>小児患者（1～12歳）</b></p> <p>Ultivaと他の静脈内投与麻酔剤の併用による全身麻酔の導入の詳細は検討されていないため、推奨されない。</p> <p>Ultivaによる麻酔維持には以下の用量が推奨されてい</p>																		

る。

**小児患者（1～12歳）における投与指針**

併用麻酔剤*	単回静脈内投与量 (µg/kg)	持続静脈内投与速度 (µg/kg/分)	
		開始時の投与速度	投与速度範囲
ハロタン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～1.3
セボフルラン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～0.9
イソフルラン (開始用量 0.5MAC)	1	0.25	0.06～0.9

\*亜酸化窒素：酸素を2：1の比で併用する場合

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。亜酸化窒素(70%)とUltivaの単回静脈内投与に関し、標準的な維持点滴速度は0.4～3 µg/kg/minで投与すべきである。また、厳密に検討されていないが、成人のデータからは0.4 µg/kg/minが適切な開始速度であることが示唆される。

小児患者の監視を行い、また、投与量は外科的手技に適切な麻酔深度まで増減すること。

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又はそのいずれかに、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</li> </ul>

		<p><u>身麻酔の導入及び維持又はそのいずれかに、補助オピオイドとして使用</u></p> <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、長時間作用型鎮痛剤に切替えるまでの期間の、手術直後の鎮痛剤としての継続使用</li> <li>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</li> </ul>																		
	<p>用法・用量</p>	<p><u>小児患者（1～12歳）</u> <u>麻酔の導入</u> 推奨用量に関する十分なデータはない。 <u>麻酔維持</u> <u>小児患者（1～12歳）における麻酔維持に関する投与指針</u></p> <table border="1" data-bbox="624 891 1362 1317"> <thead> <tr> <th rowspan="2">併用麻酔剤*</th> <th rowspan="2">単回静脈内投与量 (必要時) (<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>)</th> <th colspan="2">持続静脈内投与速度 (<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>)</th> </tr> <tr> <th>開始時の投与速度</th> <th>投与速度範囲</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ハロタン (開始用量 0.3MAC)</td> <td>1</td> <td>0.25</td> <td>0.05～1.3</td> </tr> <tr> <td>セボフルラン (開始用量 0.3MAC)</td> <td>1</td> <td>0.25</td> <td>0.05～0.9</td> </tr> <tr> <td>イソフルラン (開始用量 0.5MAC)</td> <td>1</td> <td>0.25</td> <td>0.06～0.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>*亜酸化窒素：酸素を 2：1 の比で併用する場合</p> <p><u>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適切な麻酔深度まで増減すること。</u></p>	併用麻酔剤*	単回静脈内投与量 (必要時) ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	持続静脈内投与速度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )		開始時の投与速度	投与速度範囲	ハロタン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～1.3	セボフルラン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～0.9	イソフルラン (開始用量 0.5MAC)	1	0.25	0.06～0.9
併用麻酔剤*	単回静脈内投与量 (必要時) ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	持続静脈内投与速度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )																		
		開始時の投与速度	投与速度範囲																	
ハロタン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～1.3																	
セボフルラン (開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～0.9																	
イソフルラン (開始用量 0.5MAC)	1	0.25	0.06～0.9																	
<p>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</p>	<p>備考</p>	<p><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> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1832 1382 2024"> <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> <tr> <td></td> <td>効能・効果</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		効能・効果												
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																			

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		(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	
		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	
		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>

小児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5試験（USAA3105、USAB3107、USAA2019、USAA3122、USA-219P）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
USAA3105 無作為化二重盲検試験	対象：アデノイド切除術を伴う、又は伴わない扁桃切除術を予定する年齢2～12歳の患儿  パイロット試験：16例（すべてレミフェンタニル群） 本試験：206例（レミフェンタニル群：103例、フェンタニル群：103例）	<u>レミフェンタニル群</u> プラセボの初回静脈内投与+0.25 µg/kg/分の持続静脈内投与  <u>フェンタニル群</u> 2 µg/kg 初回単回投与+プラセボの持続静脈内投与	目的：有効性・安全性  結果： レミフェンタニル群の抜管までの時間の中央値は9分であり、フェンタニル群（中央値10分）に比べ有意に短かった（p=0.003）。  術中及び術後の血行動態はレミフェンタニル群及びフェンタニル群で有意差は認められなかった。	要望-14
USAB3107 無作為化非盲検試験	対象：腹腔内、泌尿器又は整形外科の大手術を受ける1～12歳の患儿  271例 （レミフェンタニル群：185例、ブピバカイン群：86例）	<u>レミフェンタニル群</u> 1 µg/kg で導入後、0.25 µg/kg/分の持続静脈内投与  <u>ブピバカイン群</u> ブピバカイン0.25%を硬膜外投与	目的：有効性・安全性  結果： 皮膚切開時の反応率はレミフェンタニル群で15%、フェンタニル群で22%であり、有意差は認められなかった（p=0.116）。	—
USAA2019 無作為化非盲検試験	対象：全身麻酔下で斜視手術を予定する2～12歳の患儿  パイロット試験：6例（すべてレミフェンタニル群） 本試験：123例（レミフェンタニル群62例、alfentanil群19例、イソフルラン群22例、プロポフォール群20例）	<u>レミフェンタニル群</u> 1 µg/kg 単回投与+1 µg/kg/分の持続静脈内投与  <u>Alfentanil 群</u> 100 µg/kg 単回投与+2.5 µg/kg/分の持続静脈内投与（15分後2.0 µg/kg/分に減速）  イソフルラン	目的：有効性・安全性  結果： 抜管までの時間の中央値は、レミフェンタニル群、alfentanil群及びイソフルラン群では10分であり、プロポフォール群では11.5分であった。	要望-15

		群 1%、15分後に 0.75%に減量  プロポフォー ル群 200 µg/kg/分の 持続静脈内投 与後、15分後に 100 µg/kg/分に 減速		
薬物動態				
USAA3122 非盲検試験	全身麻酔が必要 な手術もしくは 診断検査を行う 患児（0～18歳）  42例	1分間かけてレ ミフェンタニ ル5 µg/kgを投 与	目的：薬物動態  有効性は検討して いない。	要望-16
USA-219P 非盲検試験	全身麻酔を必要 とする手術もし くは診断検査を 行う患児  23例（2～6歳： 13例、7～12歳： 10例）	1分間かけてレ ミフェンタニ ル5 µg/kgを投 与	目的：薬物動態  有効性は検討して いない。	—

<小児に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>  
小児に対し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、68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2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 pediatric AND [randomized controlled trial]/lim

Result 68

<小児に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、477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20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 pediatric AND [pharmacology and pharmacy]/lim

Result 477

## (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、148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5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 pediatric AND [review]/lim

Result 148

## (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) 麻酔及び麻酔関連領域全般を網羅した教科書として世界の麻酔科医に使用されている「Miller's Anesthesia」の最新版 Seventh Edition (2010年)の「Section VI 小児麻酔 Chapter 82 小児麻酔」<sup>1)</sup>2570～2頁に、本剤の特徴、試験成績及び用法・用量等について詳細に記載されている。同書では小児に対する本剤の一般的な用法・用量として、初回のボラス投与量は 0.1～0.25 µg/kg で、0.25 µg/kg/分を持続投与すると紹介されている。

2) 小児麻酔領域での長年の経験に基づいた包括的なポケットガイドとして世界的に利用されているトロント小児病院の「小児麻酔マニュアル」の改訂第5版(2005年)<sup>2)</sup>に、小児で広く使用される麻酔関連薬剤として本剤が紹介されている。

3) Fuhrman 及び Zimmerman らによる「Pediatric Critical Care」の Fourth Edition (2011年)<sup>3)</sup>の「Section VII Environmental, Hazards, Trauma, Pharmacology, and Anesthesia Chapter 119 Airway Management, 120 Organ System Considerations that Affect Anesthetic Management, 123 Sedation and Analgesia」に本剤が紹介されている。

<日本における教科書等>

1) 海外の教科書として記載した「Miller's Anesthesia」の第6版(原著2005年、日本語版2007年)<sup>4)</sup>及び「小児麻酔マニュアル」の改訂第5版<sup>2)</sup>はいずれも日本語版が発行されており、本邦においても、麻酔科医の教科書として広く活用されている。「Miller's Anesthesia」の第6版の「Section IV 麻酔管理各論 第60章 小児麻酔」<sup>4)</sup>1846～7頁に本剤が紹介されている。

2) 本邦の麻酔科専門医が執筆し、広く愛読、活用されている「麻酔への知的アプローチ」の第7版<sup>5)</sup>(2009年)の「第26章 小児麻酔」には、麻酔導入及び麻酔維持に用いられる静脈麻酔剤としてレミフェンタニルが紹介されている。

#### (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) なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 社団法人日本麻酔科学会が公表している「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版」(2009年12月25日)<sup>6)</sup>の「II 鎮痛薬・拮抗薬」の項で、本剤は「術中鎮痛薬の主流となりつつある」と紹介され、78～79頁に本剤の詳細が記載されている。同項に記載されている鎮痛剤のうち、小児に対する使用について、本邦で小児適応を取得しているフェンタニルクエン酸塩に加えて、本剤及びモルヒネ塩酸塩水和物についても、「X 小児麻酔薬」の項を参照して使用する旨の記載がなされている。この「X 小児麻酔薬」の項は2010年公表予定と同ガイドラインに記載されているが、同学会に確認したところ、2012年3月頃の公表を目指して作業を進めているとのことであった。

#### (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が、レミフェンタニルの製造販売後調査では、0～19歳の患者130例にレミフェンタニルが投与されていた。

また、臨床使用実態として、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多数公表されており、文献上で確認できたものだけでも、既に300例以上の小児患者にレミフェンタニルが使用されていた。

さらにレミフェンタニルの使用患者数について、医療データベースから得られた2010年の年間推計使用患者数は、14歳以下で約5万例、19歳以下で約7万例であった。

1) 製造販売後調査における小児への使用経験

2007年7月1日から2009年3月31日までアルチバ静注用2mg、5mgの安全性及び有効性調査を目的とした使用成績調査を実施した。本調査では、登録3353例、調査票回収3351例、調査票固定3342例であった。安全性解析対象症例は、調査票固定症例のうち登録違反1例を除いた3341例であった。安全性解析対象症例3341例のうち、10歳以上20歳未満の症例は113例、10歳未満（最少8カ月）の症例は17例であり、20歳未満の症例の総数は130例であった。

10歳以上20歳未満の症例113例のうち、副作用を発現した症例は12例（10.62%）であり、10歳未満の症例17例のうち、副作用を発現した症例は1例（5.88%）であった。20歳未満の症例における副作用発現率は、20歳以上の症例と比較して高くなる傾向はみられなかった。

#### 製造販売後調査における年齢別の副作用等発現状況（n=3341）

検討要因		調査症例数	副作用等症例数	副作用等発現率（%）
安全性解析対象症例		3341	869	26.01
年齢 平均±SD： 56.27±18.13歳 最少：8カ月 最高：97歳	<10歳	17	1	5.88
	10歳≤ <20歳	113	12	10.62
	20歳≤ <30歳	224	26	11.61
	30歳≤ <40歳	295	42	14.24
	40歳≤ <50歳	385	81	21.04
	50歳≤ <60歳	653	182	27.87
	60歳≤ <70歳	750	215	28.67
	70歳≤ <80歳	687	227	33.04
	80歳≤ <90歳	207	79	38.16
	90歳≤	10	4	40.00

## 2) 論文等におけるレミフェンタニルの臨床使用実態

要望書に記載された論文について、レミフェンタニルの使用患者数を追記した。

- 小児の腹腔鏡下虫垂切除術 200例の麻酔経験（要望-33）
- 小児を含む先天性心疾患手術症例 70例（年齢中央値5歳）におけるレミフェンタニルの有用性の検討では、レミフェンタニルの用量は0.1～0.3 µg/kg/分であった（要望-32）。
- 小児 43例におけるレミフェンタニルの使用経験では、レミフェンタニルの平均投与速度は0.32 µg/kg/分であり、その範囲は0.17～0.70 µg/kg/分であった（要望-34）。
- 小児における心室中隔欠損症 16例に対する無輸血開心術と対外循環法（要望-40）
- リゾトミー（機能的脊髄後根切断術）4例におけるレミフェンタニルの麻酔経験（要望-57）
- 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（要望-58）
- 開口障害、頸椎癒合を合併した第一・第二鰓弓症候群患者 1例の顎

関節授動術時の全身麻酔経験（要望-35）

- CATCH22 症候群患者 1例 に対するレミフェンタニルを用いた麻酔経験（要望-36）
- 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（要望-37）
- 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（要望-38）
- Total Intravenous Anesthesia for a Child with Congenital Long QT Interval Syndrome 1例（要望-39）
- フォンタン循環患者 1例 に対する腹腔鏡手術の麻酔経験（要望-41）
- 先天性ミオパチーが疑われる難治性てんかん患者 1例 の集中歯科治療に対する全身麻酔経験（要望-42）
- Angelman 症候群 1例 の麻酔経験（要望-43）
- レノックス・ガストー症候群小児 1例 の全身麻酔経験（要望-44）
- Anesthetic management using total intravenous anesthesia with remifentanil in a child with osteogenesis imperfecta 1例（要望-45）
- 全身麻酔導入直後に発症した気管支けいれんの 1例（要望-46）
- レミフェンタニルで管理した Lennox-Gastaut 症候群患者 1例 に対する日帰り歯科全身麻酔経験（要望-47）
- 小児の特発性側彎症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（要望-48）
- ミトコンドリア脳筋症患者 1例 に対する TIVA 経験（要望-49）
- フォンタン手術後の小児 1例 に対する側彎症手術の麻酔経験（要望-50）
- プロポフォール、レミフェンタニル、デクスメデトミジンをを用いて行った Noonan 症候群 1例 の麻酔経験（要望-51）
- 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（要望-52）
- 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（要望-53）
- Lennox-Gastaut 症候群を合併した患者 1例 の日帰り全身麻酔経験（要望-54）
- Fontan 術後患者 1例 の巨大脳動脈瘤手術の麻酔経験（要望-55）
- Coffin-Siris 症候群患者 1例 の歯科治療時の全身麻酔経験（要望-56）
- Rothmund-Thomson Syndrome（ロスモンド・トムソン症候群）患者 1例 の麻酔経験（要望-59）
- レミフェンタニルを用いた開頭小児脳幹部腫瘍生検術 1例 の麻酔経験（要望-60）

● 小児患者 1例の麻酔管理（要望-61）

3) 医療データベースを利用したレミフェンタニルの臨床使用実態調査

レミフェンタニルを使用した小児患者数及び割合について、以下の医療データベースの二次データを利用して調査した。調査結果は以下の通りである。

[データソース①]

データベース：日本医療データセンター（Japan Medical Data Center、以下JMDC）のレセプトデータベース

調査対象期間：2006年7月から2011年6月

[データソース②]

データベース：メディカル・データ・ビジョン（Medical Data Vision、以下MDV）社の病院データベース

調査対象期間：2008年4月から2011年9月

[調査結果]

レミフェンタニルを使用した症例（成人を含む）のうち、約3%が14歳以下、約6%が19歳以下であった（MDV）。また、レミフェンタニルを使用した年間推計患者数は14歳以下で約5万例、19歳以下で約7万例であった（JMDC）。なお、全身麻酔を施行した患者のうち、14歳以下では約2割の患者で、19歳以下では約3割の患者でレミフェンタニルが使用されていた（MDV）。

(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・効果である小児における「全身麻酔の維持における鎮痛」は、以下の理由から妥当であると考える。

- 主要5カ国で承認されている小児における効能・効果は、要望内容と同様の全身麻酔の維持における鎮痛であること
- 本邦における既承認の効能・効果は「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」であるが、海外では小児における全身麻酔の導入には承認されておらず、小児の効能・効果を「全身麻酔の維持における鎮痛」に限定することは適切である

<要望用法・用量について>

要望用法・用量では、開始用量が海外で承認されている用量とは異なることから、以下に示す有効性及び安全性が確立された用法・用量に変更することが適切であると考える。

[要望用法・用量の修正案]

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。

要望用法・用量を上記のように変更した場合、以下の理由から本用法・用量は妥当であると考える。

- 本用法・用量は、海外臨床試験成績に基づき承認されたものであり、多くの文献でも同様の用法・用量で使用されている
- 既承認の成人の全身麻酔時の用法・用量は国内外で同一であり、小児における用法・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）の影響を受けにくい
- 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、小児における全身麻酔の維持における鎮痛にも使用可能である。また、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主要国において使用可能である。本邦においてレミフェンタニルが小児の全身麻酔の維持における鎮痛に使用可能となった場合には、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) を行うための新たな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

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

- 本邦においてレミフェンタニルは、2007 年から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、その安全性及び有効性は既に確立している
- 本邦の製造販売後調査において、日本人小児 130 例 (0～19 歳) のデータが集積されており、日本人小児におけるレミフェンタニルの安全性に問題となる知見は得られていない
- 小児を対象とした複数の海外臨床試験が既に実施されており、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確認されている
- 全身麻酔における麻薬性鎮痛剤の使用法は、痛みの強さに応じて、患者個々に鎮痛剤の投与量を決定することから、設定された用量範囲において、日本人小児においても、海外臨床試験で得られた有効性と同等の有効性を示す用量への調節が可能と予測できる
- 要望効能・効果でのレミフェンタニルの使用者は、麻薬製剤の取扱いや副作用への対処法、麻薬製剤の管理法等にも精通した麻酔科医であり、新たな安全性上の懸念は生じないと考えられる

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、既に本邦における製造販売後調査、並びに海外臨床試験で確認されており、その使用法はガイドライン及び成書に記載されている。また、多くの日本人小児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) Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, Miller's Anesthesia Seventh Edition, Elsevier Inc., 2010
- 2) Steward DJ, Lerman J, 宮坂勝之, 山下正夫共訳, 小児麻酔マニュアル改訂第 5 版. 克誠堂出版株式会社, 2005

- 3) Fuhrman BP, Zimmerman JJ, Carcillo JA, Clark RSB, Relvas MS, et al, Pediatric Critical Care Fourth Edition, Elsevier Inc., 2011
- 4) Miller RD, Fleisher LA, Johns RA, Savarese JJ, Wiener-Kronish JP, Young WL, 武田純三監修, Miller's Anesthesia Sixth Edition, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2007
- 5) 稲田英一, 麻酔への知的アプローチ第7版, 日本医事新報社, 2009
- 6) 白石義人他, 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版, 社団法人日本麻酔科学会, 2009 (<http://www.anesth.or.jp/guide/index.html>)
- 7) 米国添付文書
- 8) 英国添付文書
- 9) EU 相互認証国の SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) (ドイツ及びフランス)
- 10) オーストラリア添付文書