

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望{案}

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; 一般社団法人 日本集中治療医学会)</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 1 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 日本麻酔科学会 (選定理由) 麻酔科医が集中治療領域に関与するため</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>集中治療における人工呼吸中の鎮痛 (成人)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常、成人ではレミフェンタニルとして 0.1～0.15 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、5 分間以上の間隔で 0.025 μg/kg/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 μg/kg/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 μg/kg/分の速さで持続静脈内投与することができる。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</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、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 type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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 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><input checked="" type="checkbox"/> 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) 国内での集中治療室 (ICU) における管理症例数について 本邦での 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 x 12 カ月) である。(平成 20 年厚生労働省医療施設調査)</p> <p>2) 国内で ICU において使用する麻薬性鎮痛薬 (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薬はない。ただし、「局所麻酔における鎮痛の補助」、「激しい疼痛 (術後疼痛、癌性疼痛など) に対する鎮痛」の効能・効果のあ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」)、および、「激しい疼痛時における鎮痛・鎮静」の効能・効果のある薬剤としてモルヒネ注射剤 (塩野義製薬、武田薬品ほか) が ICU で使用されている。</p> <p>3) 現在 ICU において使用する麻薬性鎮痛薬 (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、集中治療時の鎮痛薬としては、人工呼吸からの離脱 (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薬が利用可能となることが強く期待されている。</p>
--	---

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 μ 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、米国、英国、独国、仏国、豪州において「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）または術後ケアユニット（PACU）入室までの継続投与（鎮痛）」などの効能・効果が承認されている。

海外で実施された主な臨床試験は、従来の鎮静剤（プロポフォール、ミダゾラムなど）ベースの鎮静と比較した無作為化オープンラベル多施設試験（Crit Care 2005 ; 9 : R200-R210）⁽²⁰⁾

および無作為オープンラベル観察多施設並行群間試験（Crit Care 2004 ; 8 : R268-280）⁽²²⁾、モルヒネと比較した無作為化二重盲検試験（J Med Assoc Thai 2002 ; 85 : S848-57）⁽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（Crit Care 2004 ; 8 : R1-R11）⁽²³⁾、安全性を評価したオープンラベル試験（British J Anaesthesia 2004 ; 92 : 493-503）⁽²⁷⁾の5試験が報告されており、

全ての臨床試験は、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塩酸塩 0.1~0.15 μ g/kg/minの範囲で投与開始後、適切な投与量に調節を行って実施された。

5つの臨床試験の主な結果として、有効性に関しては、人工呼吸時間・ICU滞在日数の短縮、人工呼吸離脱プロセスの改善、鎮静薬の必要量の減少、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、安全性に関しては、従来の鎮静薬ベースの鎮静、モルヒネ、フェンタニルと有害事象およ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、本剤の体内動態が腎機能に影響されない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「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る。

	<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、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）に切り替える必要がある。そのため、手術室からICUへの移送時の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入室まで本剤を継続使用することが可能となれば、手術室からICUまでのシームレスな疼痛管理を行うことができ、ICU移送時の循環動態の変動リスクが軽減すると考えられる。このことから、ICU入室予定患者の全身麻酔においては、全身麻酔終了後からICU入室まで本剤の継続投与が可能となることが望まれる。</p>
備考	

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に下線）</p>									
	米国	<table border="1"> <tr> <td>販売名（企業名）</td> <td>Ultiva® for Injection (BIONICHE TEORANTA社)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>術後麻酔ケア施設又はICUにおいて、麻酔医の直接監視下で、成人患者の手術後疼痛に対し、鎮痛薬としての継続使用</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>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を行い、0.025~0.2 μg/kg/分の用量範囲で調節を行う。なお、投与速度は5分間隔で、0.025 μg/kg/分の幅で調節する。 また、術後疼痛を治療するために、ULTIVAを単回静脈内投与することは推奨されない。</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 麻酔科医の監視下で、手術直後の期間に鎮痛剤としてULTIVAの使用を継続する場合、ULTIVAを手術直後の期間に持続静脈内投与することができる。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。 鎮痛のレベルと呼吸数のバランスを取る場合、ULTIVAの投与速度が0.2 μg/kg/分以上を超えると、呼吸抑制が発現する（呼吸 </td> </tr> </table>	販売名（企業名）	Ultiva® for Injection (BIONICHE TEORANTA社)	効能・効果	術後麻酔ケア施設又はICUにおいて、麻酔医の直接監視下で、成人患者の手術後疼痛に対し、鎮痛薬としての継続使用	用法・用量	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を行い、0.025~0.2 μg/kg/分の用量範囲で調節を行う。なお、投与速度は5分間隔で、0.025 μg/kg/分の幅で調節する。 また、術後疼痛を治療するために、ULTIVAを単回静脈内投与することは推奨されない。	備考	<ul style="list-style-type: none"> 麻酔科医の監視下で、手術直後の期間に鎮痛剤としてULTIVAの使用を継続する場合、ULTIVAを手術直後の期間に持続静脈内投与することができる。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。 鎮痛のレベルと呼吸数のバランスを取る場合、ULTIVAの投与速度が0.2 μg/kg/分以上を超えると、呼吸抑制が発現する（呼吸
	販売名（企業名）	Ultiva® for Injection (BIONICHE TEORANTA社)								
効能・効果	術後麻酔ケア施設又はICUにおいて、麻酔医の直接監視下で、成人患者の手術後疼痛に対し、鎮痛薬としての継続使用									
用法・用量	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を行い、0.025~0.2 μg/kg/分の用量範囲で調節を行う。なお、投与速度は5分間隔で、0.025 μg/kg/分の幅で調節する。 また、術後疼痛を治療するために、ULTIVAを単回静脈内投与することは推奨されない。									
備考	<ul style="list-style-type: none"> 麻酔科医の監視下で、手術直後の期間に鎮痛剤としてULTIVAの使用を継続する場合、ULTIVAを手術直後の期間に持続静脈内投与することができる。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。 鎮痛のレベルと呼吸数のバランスを取る場合、ULTIVAの投与速度が0.2 μg/kg/分以上を超えると、呼吸抑制が発現する（呼吸 									

			<p>数 < 8 回/分)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 心臓バイパス術患者において ICU での継続鎮痛を行う場合、$1 \mu\text{g/kg/分}$ で持続静脈内投与を行い、$0.05\sim 1 \mu\text{g/kg/分}$ の用量範囲で調節を行う。
英国	販売名 (企業名)	Ultiva for Injection (GlaxoSmithKline 社)	
	効能・効果	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対する、鎮痛及び鎮静	
	用法・用量	<p>Ultiva は、$0.1\sim 0.15 \mu\text{g/kg/分}$ の投与速度で開始するのが望ましい。投与速度は $0.025 \mu\text{g/kg/分}$ 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 $0.006\sim 0.74 \mu\text{g/kg/分}$ の範囲で調節すべきである。なお、投与速度が $0.2 \mu\text{g/kg/分}$ 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 $0.025 \mu\text{g/kg/分}$ ずつ増加させてもよい。また、集中治療においては、Ultiva の単回静脈内投与は推奨されない。</p>	
	備考	<ul style="list-style-type: none"> 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提供する際、Ultiva は最初、単剤で投与することができる。 集中治療患者を対象とする十分にコントロールされた臨床試験において、Ultiva は 3 日間までの検討がなされている。3 日間を超える試験は行われていないため、長期治療に対する安全性及び有効性の証拠は確立されていない。 心臓麻酔において、抜管前の術後鎮痛の継続は、持続静脈内投与速度 $1 \mu\text{g/kg/分}$ で開始し、$0\sim 1 \mu\text{g/kg/分}$ の用量範囲で調節する。なお、Ultiva の単回静脈内投与は推奨されない。 心臓麻酔において、患者を術後ケアの病室 	

			へ移送中は、Ultiva は術中の最終投与速度を維持しておくことが推奨される。この病室へ到着次第、患者の鎮痛及び鎮静のレベルを十分に監視し、Ultiva の投与速度は個々の患者の要件に合わせて調節すること。
独国	販売名（企業名）	Ultiva®（GlaxoSmithKline 社）	
	効能・効果	機械的人工換気が施されている集中治療患者に対する鎮痛	
	用法・用量	成人において、Ultiva は、0.1 ～0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与速度で開始するのが望ましい。投与速度は 0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ずつ調節し、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。通常、患者を注意深く監視し、Ultiva の投与速度を 0.006～0.74 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲で調節すべきである。なお、投与速度が 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ずつ増加させてもよい。また、集中治療においては、Ultiva の単回静脈内投与は推奨されない。	
	備考	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ultiva は、機械的な人工換気中の集中治療患者においての鎮痛に使用することができる。なお、必要に応じ鎮静薬も投与すべきである。 ▪ TCI による Ultiva の投与は、ICU において検討されていないので推奨されない。 ▪ 集中治療患者を対象とする十分にコントロールされた臨床試験において、Ultiva は 3 日間までの安全性及び有効性の検討がなされている。そのため、3 日間を超える投与は推奨されない。 ▪ 心臓麻酔において、抜管前の術後鎮痛の継続は、持続静脈内投与速度 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$で開始し、0～1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$の用量範囲で調節する。なお、Ultiva の単回静脈内投与は推奨され 	

			<p>ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 心臓麻酔において、患者を術後ケアの病室へ移送中は、Ultiva は術中の最終投与速度を維持しておくことが推奨される。そして、患者の鎮痛及び鎮静のレベルを十分に監視し、Ultiva の投与速度は個々の患者の要件に合わせて調節すること。
仏国	販売名（企業名）	Ultiva®（GlaxoSmithKline 社）	
	効能・効果	機械的人工換気が施されている集中治療患者に対する鎮痛	
	用法・用量	Ultiva は、0.1～0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与速度で開始し、0.006～0.74 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の用量範囲で調節する。	
	備考	<ul style="list-style-type: none"> TCIによるUltivaの投与は、ICUにおいて検討されていないので推奨されない。 集中治療患者を対象とする臨床試験において、Ultivaは3日間までの忍容性及び有効性は確立されている。 心臓麻酔において、抜管前の術後鎮痛の継続は、持続静脈内投与速度1$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$で開始し、0～1$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$の用量範囲で調節する。なお、Ultivaの単回静脈内投与は推奨されない。 	
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	機械的人工換気が施されている集中治療患者に対する鎮痛	
	用法・用量	成人において、Ultiva は、0.1～0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与速度で開始するのが望ましい。投与速度は0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ （1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ ）ずつ調節し、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。通常、患者を注意深く監視し、Ultiva の投与速度を0.006～0.74 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲で調節すべきである。なお、投与速度が0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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。また、集中治療においては、Ultivaの単回静脈内投与は推奨されない。
	備考	<ul style="list-style-type: none"> 心臓麻酔において、抜管前の術後鎮痛の継続は、持続静脈内投与速度1 μg/kg/分で開始し、0~1 μg/kg/分の用量範囲で調節する。なお、Ultivaの単回静脈内投与は推奨されない。 心臓麻酔において、患者を術後ケアの病室へ移送中は、Ultivaは術中の最終投与速度を維持しておくことが推奨される。そして、患者の鎮痛及び鎮静のレベルを十分に監視し、Ultivaの投与速度は個々の患者の要件に合わせて調節すること。

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、該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 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 and ("Intensive Care Units"[Mesh]) and "Randomized
Controlled Trial" [Publication Type]

Result 14

remifentanil and ("Intensive Care Units"[Mesh]) and pharmacokinetics
Result 11

remifentanil and ("Intensive Care Units"[Mesh]) and "Review"
[Publication Type]

Result 8

2) EMBASE を用いた検索

'remifentanil'/exp AND 'intensive care unit'/exp AND 'clinical trial'/exp

Result 99

'remifentanil'/exp AND 'intensive care unit'/exp AND
'pharmacokinetics'/exp

Result 68

'remifentanil'/exp AND 'intensive care unit'/exp AND 'review'/exp

Result 92

<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) Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanil with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients : a randomised trial [ISRCTN47583497]. (Crit Care 2005 ; 9 : R200-R210

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987391>)⁽²⁰⁾

緒言：無作為化オープンラベル多施設試験では、長期間機械的換気を要する重篤患者において、レミフェンタニルを用いた鎮痛剤ベースの鎮静レジメンの安全性および有効性を、従来の鎮静剤ベースの鎮静レジメンと最大10日間にわたり比較した。

方法：患者105例を無作為化し、レミフェンタニルをベースとした鎮静レジメン（初期用量 0.1~0.15 μ g/kg/分）を反応に応じて用量を調節して投与した後、さらなる鎮静のためにミダゾラムを追加する群（57例）、あるいはミダゾラムベースの鎮静レジメンに鎮痛用のフェンタニルまたはモルヒネを追加する群（48例）に割り付けた。Sedation-Agitation Scale(SAS)スコアが3または4、疼痛強度(PI)スコアが1または2の至適スコアになるまで患者を鎮静させた。

結果：レミフェンタニルベースの鎮静レジメンでは、機械的換気期間が2日以上（53.5時間、 $P=0.033$ ）有意に短縮し、離脱プロセスの開始から抜管までの時間が1日以上（26.6時間、 $P<0.001$ ）有意に短縮した。集中治療室(ICU)在室期間が1日短縮する傾向が認められた。至適SASおよびPIの時間中央値は両群で同等であった。10日目までに抜管されなかった症例で試験投薬を中止した場合、薬力学的効果消失までの時間中央値に有意差が認められた（レミフェンタニル群 0.250時間、比較対照群 1.167時間、 $P<0.001$ ）。レミフェンタニル投与症例中、26%では試験期間中にミダゾラムを投与しなかった。ミダゾラムが投与されたレミフェンタニル投与症例では、レミフェンタニルの適用により、必要としたミダゾラムの総用量がかなり軽減された。3日目から10日目におけるレミフェンタニルの平均加重注入速度には変化がみられず、レミフェンタニルに関する蓄積および耐性発現のエビデンスは認められなかった。両群間において、試験投薬終了後24時間内でSASおよびPIスコアに差は見られなかった。レミフェンタニルの忍容性は良好であった。

結論：レミフェンタニルを用いた鎮痛薬をベースとした鎮静の忍容性は良

好であった。長期間機械的換気を要する ICU 患者において、標準的な鎮静剤ベースの鎮静レジメンと最長 10 日間比較した場合、本レジメンでは機械的換気期間が短縮され、離脱プロセスが改善された。

- 2) **Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. (Crit Care 2004 ; 8 : R268-80 <http://ccforum.com/content/pdf/cc2896.pdf>)** ⁽²²⁾

緒言：脳外科集中治療室におけるレミフェンタニルを用いた鎮痛法ベースの鎮静の安全性および有効性を無作為オープンラベル観察多施設並行群間試験によって評価した。

方法：対象は、過去 24 時間以内に集中治療室に搬送・挿管され、1-5 日間の機械的換気を必要とすると予想され、神経機能評価のために連日の鎮静低減を必要とする急性脳損傷または神経手術後の 18-80 歳の患者であった。患者に 2 レジメンのいずれかを行った。レジメン 1 は鎮痛法ベースの鎮静法で、レミフェンタニル(初速度 9 μg/kg/時)を調節後、催眠薬(プロポフォール[0.5mg/kg/時]day 1-3、ミダゾラム[0.03mg/kg/時]day 4-5)を追加した(n=84)。レジメン 2 は催眠薬ベースの鎮静法で、催眠薬(プロポフォール day 1-3、ミダゾラム day 4-5)およびルーチンの方法に従ってフェンタニル(n=37)またはモルヒネ(n=40)を投与した。両群ともに、最適な鎮静(Sedation-Agitation Scale スコア 1-3)および鎮痛(Pain Intensity スコア 1-2)が得られるように薬剤を調節した。

結果：神経学的評価の時点付近での患者間変動は、レミフェンタニル群の方が有意に小さかった(レミフェンタニル群 0.44 対フェンタニル群 0.86[P=0.024]、モルヒネ群 0.98[P=0.006])。神経学的評価までの平均時間は、レミフェンタニル群の方が有意に短かった(レミフェンタニル群 0.41 時間対フェンタニル 0.71 時間[P=0.001]、モルヒネ 0.82 時間[P<0.001])。レミフェンタニル投与患者はモルヒネ投与患者と比べて抜管が有意に早かったが(1.0 時間対 1.93 時間、P=0.001)、レミフェンタニル群とフェンタニル群の間では差がなかった。レミフェンタニルは有効かつ忍容性が良好で、催眠薬群と同様の血行動態安定性を示した。神経機能評価の促進が非常に良または優と評価した使用者の数は、レミフェンタニル群が催眠薬群の 3 倍以上多かった。

結論：レミフェンタニルを用いた鎮痛法ベースの鎮静法は、神経学的評価のための覚醒を有意に迅速かつ予測可能にする。脳外科集中治療室の重篤患者に最大 5 日間使用した時、本法は非常に有効かつ忍容性が良好で、催眠薬ベースの鎮静法と有害事象および血行動態プロフィールが同様である。

- 3) **Remifentanil vs morphine for patients in intensive care unit who need short-term mechanical ventilation. (J Med Assoc Thai 2002 ; 85 : S848-57**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12452221>)⁽²¹⁾

背景：無作為化二重盲検試験では、レミフェンタニル（9 mcg/kg/時）の安全性と有効性をモルヒネ（0.045mg/kg/時とボーラス投与 0.025mg/kg）と比較した。

方法：人工換気を必要とし、正常腎機能または軽度の腎機能障害を有する集中治療室(ICU)患者 189 例を本試験の対象とした。あらかじめ定義された投与は、至適鎮静度と疼痛スコアを事前に明らかにする目的でオピオイドの最初の漸増法を容認した。さらに鎮静が必要な場合には、ミダゾラムの追加注入（0.03mg/kg/時）を行った。

結果：麻酔維持中における至適鎮静の持続期間は、レミフェンタニル群とモルヒネ群ではそれぞれ鎮静期間全体の 82.7%と 84.3%であった。至適鎮静の持続期間中における個体間変動では両治療群間に統計的有意差は認められなかった。ミダゾラムは、患者全体の約 75%では必要とされなかった。モルヒネ群はレミフェンタニル群と比べて 2 倍の量のミダゾラムが必要であった。投与アルゴリズムにより両群共に迅速な抜管が容易になった。レミフェンタニルは、モルヒネに匹敵する血行動態の安定性を提供し、心血管有害事象の増加との関連はなかった。

結論：レミフェンタニルは ICU 患者において有効かつ忍容性良好であると考えられる。

4) Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. (Crit Care 2004 ; 8 : R1-11.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14975049>)⁽²³⁾

背景：集中治療室 (ICU) での鎮静と鎮痛に対するレミフェンタニルとフェンタニルの有効性と安全性を比較するために二重盲検無作為化多施設試験を行った。

方法：12～72 時間人工換気下にある心疾患、一般的術後または内科疾患の気管挿管患者（18 歳以上）に対してレミフェンタニル（9mcg/kg/時、77 例）またはフェンタニル（1.5mcg/kg/時、75 例）を投与した。初回オピオイドの投与では、至適鎮静 {SAS スコア（鎮静興奮スコア）4} を得るため、必要に応じてプロポフォール（0.5mg/kg/時）を投与した。

結果：至適鎮静を示す時間の平均比率はレミフェンタニル群で 88.3%、フェンタニル群で 89.3%であり、有意差は認められなかった。SAS スコア 4 を示した患者では、レミフェンタニル群で至適鎮静における患者間変動が有意に少なかった（レミフェンタニルに対するフェンタニルの変動比 1.84; P=0.009）。フェンタニル群では 40%、レミフェンタニル群では 35%がプロポフォールの投与を必要とした（平均総投与量は各 683mg、378mg ; P=0.065）。回復は迅速であった（抜管までの平均時間：レミフェンタニル群 1.1 時間、フェンタニル群 1.3 時間；有意差なし）。レミフェンタニル群

で疼痛を認めた患者は抜管中（レミフェンタニル群では抜管時間の 6.5%、フェンタニル群では 1.4% ; P=0.013）、抜管後（各 10.2%、3.6% ; P=0.001）、および治療後（各 13.5%、5.1% ; P=0.001）における投与時間がフェンタニル群に比しレミフェンタニル群で有意に長かったが、同様な循環動態を示し、有害イベント発生率に有意差はなかった。

結論：反応に応じてレミフェンタニルを投与する鎮痛剤を中心した鎮静法では、ほとんどの患者でプロポフォールを要することなく、有効な鎮静と迅速な抜管が得られた。フェンタニルも頻回なモニタリングと調整を要する投与アルゴリズムのため、過剰鎮静を防御できることから、同様な効果が得られた。レミフェンタニルを用いた鎮痛効果の迅速な消失はより高頻度な疼痛の発生率につながっており、持効性鎮痛剤へ移行する反応前の疼痛管理の必要性が強調されたが、これは二重盲検試験内では困難であり、正常な状況下でのみ可能と思われる。

5) Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite, remifentanil acid, in ICU patients with renal impairment. (British J Anaesthesia 2004 ; 92 : 493-503

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766712>)⁽²⁷⁾

背景：正常・軽度腎機能低下を示す集中治療室（ICU）患者におけるオープンラベルでの安全性試験の一部として、非特異的エステラーゼにより代謝されるオピオイド系鎮痛剤であるレミフェンタニルと、腎臓から排泄される主要代謝物レミフェンタニル酸(RA)の体内動態を検討した。

方法：正常・軽度腎機能低下（クレアチニンクリアランス [CL(cr)]62.9(SD)14.5mL/分;10 例)または中等度・重度腎機能低下 (CL(cr)14.7(15.7)mL/分;30 例)を示す成人 ICU 患者 40 例を含めた。レミフェンタニルは開始速度 6~9 μg/kg/時で、目標鎮静レベルに達するまでタイトレーションし、72 時間まで持続注入したが、必要な場合、プロポフォール 0.5mg/kg/時を追加投与した。動脈血サンプリングを注入開始から 72 時間後まで行った。レミフェンタニルと RA の同時モデル化により得られた体内動態パラメータを 2 群間で統計学的に比較した。

結果：レミフェンタニルの体内動態は腎機能状態により有意に影響されなかった。中等度・重度患者群における RA のクリアランスは、正常・軽度患者群に比べて約 25% 低下していた(41(29)対 176(49)ml/kg/時、P<0.0001)。安定状態時におけるレミフェンタニル濃度に対する RA 比の予測因子である代謝率比は、正常・軽度患者群に比べて中等度・重度患者群ではほぼ 8 倍高かった(116(110)対 15(4)、P<0.0001)。最大 RA 値は中等度・重度患者群では 700ng/mL に達した。

結論：RA は中等度・重度腎機能低下患者において蓄積されるが、薬物動態モデルにおいて、15 日間までのレミフェンタニル 9mcg/kg/時の注入中において RA 濃度は本試験で報告された値以上とはならず、μ-オピオイドの作

用延長は観察されないと予想された。

<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

国内および海外での総説を記載した。

1) 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
http://www.igakutosho.co.jp/magazine/icu_ccu/2011/zi3506.html)⁽⁶⁾

要旨：集中治療室 (ICU) における疼痛管理の中心をなすオピオイドの中でも、1972 年に発売されたフェンタニルは、現在最も重要なオピオイドである。一方、レミフェンタニルは 2007 年から全身麻酔中の使用が可能となったが、術後鎮痛や ICU での鎮痛の適応は現時点ではない。しかし、欧州や北米では 2002 年以降、術後継続鎮痛や ICU での鎮痛にもレミフェンタニルが使用されており、本邦でも今後の適応拡大が期待されている。

2) これからの ICU 鎮静—hypnotic based sedation から analgesia based sedation へ—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

<http://www.jstage.jst.go.jp/article/jjsca/31/3/422/pdf-char/ja/>)⁽⁷⁾

要旨：鎮静薬の長期連用の弊害から、現代 ICU における鎮静は、スケールを用いて客観的に評価しプロトコルに従ってできるだけ浅く維持するのが原則である。近年、この原則に沿う鎮静法として、1 日 1 回の鎮静中断より、人工呼吸時間や ICU 滞在時間が減少するばかりでなく、長期予後も改善する可能性が示された。その前提として、疼痛、不安、せん妄などを識別し、適切な対応を行い、深い鎮静を必要とすることがないようにしておかなければならない。中でも適切な鎮痛は不可欠である。本稿では analgesia based sedation の概念、登場した背景、妥当性、実際の方法、弊害について文献的に考察する。

3) Remifentanil : a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. (Drugs 2006 ; 66 : 365-85

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526829>)⁽⁸⁾

フェンタニルの 4-アニリドピペリジン誘導体であるレミフェンタニル (Ultiva) は機械的換気された集中治療室 (ICU) 患者に対する鎮痛および鎮静を適用とした超短期作用型 μ オピオイド受容体作動薬である。レミフェンタニルを用いた鎮痛ベースの鎮静は ICU 現場の機械的換気患者にとって有益な選択肢である。その独特の特性 (例：組織非依存性代謝、蓄積の欠如、迅速な作用発現と消失) により他のオピオイド系薬剤とは区別される。レミフェンタニルは少なくとも機械的換気 ICU 患者での疼痛緩和と鎮静を提供す

る上でフェンタニル、モルヒネ、スフェンタニルなどの比較対象オピオイド系薬剤と同程度効果的である。さらにいくつかの研究では、他の比較薬剤に比してレミフェンタニルでは機械的換気装着期間が短く ICU からの退院時期が早く、予測可能な早期抜管が可能であったことが報告されている。また、レミフェンタニルは本患者群ではおおむね十分な忍容性が確認されている。したがって、レミフェンタニルは機械的換気 ICU 患者の管理で使用される現在利用可能な薬理学的薬剤の一つに加えるにふさわしい薬剤である。

4) The place for short-acting opioids : special emphasis on remifentanyl.

(Crit Care 2008 ; 12(Suppl 3) : S5

<http://ccforum.com/content/12/S3/S5>)⁽⁹⁾

疼痛は重症疾患において生じる可能性のある最悪の経験である。このため、集中治療下にあるほぼ全例の患者に何らかの種類の鎮痛法が行われており、オピオイドは最も頻繁に投与されている。モルヒネには、ヒスタミン放出、そう痒、便秘、また特に腎不全患者においてモルヒネ-6-グルクロニド蓄積など多くの重要な有害作用があるため、重症患者への使用に対して理想的な鎮痛薬ではない。合成オピオイドであるフェンタニル、アルフェンタニル、スフェンタニルは優れたプロフィールを有するが、肝代謝されることから、その連続注入により、蓄積と薬物効果の延長も招く。この有害作用を抑えるため、鎮静薬と鎮痛薬の注入を1日1回中止する **daily interruption** や、連続注入ではなく間欠的ボラス注入の施行、より多くの自発的換気が可能な換気支援パターンの選択など各種試みが行われている。しかし、これらの技法はせいぜい薬物蓄積の影響を制限するのみで、問題の解決にはならない。重症患者に対するレミフェンタニルの使用は別のアプローチである。レミフェンタニルは注入時間やいずれの臓器不全にも関わらず、血液中、組織中の非特異的エステラーゼにより迅速に代謝される。レミフェンタニルは ICU 下にある全ての成人患者に対する鎮痛と鎮静に対して使用可能であり、迅速で予測可能な効果消失につながることを示唆するデータがある。これにより人工呼吸器からの離脱時期、抜管時間が有意に短縮し、過剰鎮静と脳機能不全とを明らかに区別することが可能になると考えられる。本稿では、特にレミフェンタニルを中心に、ICU 内での短時間作用型オピオイドの使用の概説を提示し、レミフェンタニルについて現在得られている研究データを要約し、本薬の臨床使用に対する推奨を提示する。

5) Improving sedation and analgesia in the critically ill. (Minerva anesthesiologica 2002 ; 68(6) : 505-12

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12105406>)⁽¹⁰⁾

鎮静と鎮痛は、全ての非常に重篤な患者における普遍的なニーズである。近年、ICU での滞在中に連続的に患者を鎮静させる（患者を就眠させる）ことが、一般的な手技になってきたが、この傾向の主な原因は、長期間に有効な鎮静を提供することができる新しい鎮静・催眠薬剤であるプロポフォール

とミダゾラムの入手が可能になったことである。なお、その目的は、患者を静かで快適に保ち、不安と動揺を避け、人工換気プロセスを促進することである。この様に鎮静に焦点（患者を眠くすることから就眠を得ることまで含む）が当たることにより、鎮痛に対するより注目は犠牲にされてきた。そのため、今日我々は、通常、鎮静剤の効果を調節し、鎮痛を補助的療法と思っている。昨年の、鎮静主体の手技の改善するための戦略について情報が増加したが、これらの大半は予期不明の麻薬による昏睡状態を回避することに基づいて考えられていた。これらの鎮静主体の考え方は、罹患率と死亡率の増加の危険をもたらすだけではなく、脳のX線断層写真のような高価な検査が必要となることや、長期間の人工呼吸、ICU および院内での滞在期間を延長により費用を増加させる。そして、ICU の多くの患者が痛みを感じ、不十分な鎮痛について不満を言っている。鎮痛はすべての臨床医の主な目的であるが、非常に重篤な患者において、これを提供するオピオイドの使用はモルヒネの様な薬剤の毒性のため、問題を含むことがあり、病的状態を引き起こすことがありえる。

その他の海外での臨床研究・試験を記載した。

6) Cost-consequence analysis of remifentanil-based analgo-sedation vs. conventional analgesia and sedation for patients on mechanical ventilation in the Netherlands. (Critical care 2010;14(6) : R195 <http://ccforum.com/content/14/6/R195/>)⁽¹³⁾

鎮痛と鎮静が必要となる機械的人工換気による呼吸管理を 2-3 日間受ける集中治療室(ICU)症例の臨床試験(UltiSAFE)のデータを基に、ICUにおける症例の流れを表すマルコフモデルを作成し、レミフェンタニルによる鎮痛鎮静法(プロポフォールを併用したレミフェンタニル)と従来の鎮痛鎮静法(プロポフォール、ミダゾラム、ロラゼパムを併用したモルヒネまたはフェンタニル)の 2006 年価格レベルでの費用を評価した。症例の経過をモデルで 28 日間観察した場合、28 日間の総費用の平均は、レミフェンタニル 15626 ユーロ、従来薬 17100 ユーロで、レミフェンタニルが 1474(95%信頼区間 [CI]:-2163-5110)ユーロ低かった。ICU での平均在室日数は、レミフェンタニル 7.6 日、従来薬 8.5 日で、レミフェンタニルが 1.0(95%CI:-0.7-2.6)日短かった。機械的人工換気期間は、レミフェンタニル 5.0 日、従来薬 6.0 日であり、レミフェンタニルでの ICU 在室日数の減少はすべて機械的人工換気期間の減少によることが判明した。UltiSAFE 試験の結果から算出した機械的人工換気下の ICU 在室日数の中央値は、レミフェンタニル 3.9 日、従来薬 5.1 日、モデルでは、レミフェンタニル 3.7 日、従来薬 5.0 日であり、臨床試験の結果が若干長かった。以上の結果から、従来薬と比較してレミフェンタニルは ICU における全費用を有意に減少させると結論した。

7) 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(2) : 291-8

<http://www.springerlink.com/content/3550p02132j2gu52/>)⁽¹⁴⁾

目的：レミフェンタニルベース・レジメンの、人工呼吸(MV)の期間、離脱時間、ICU 滞在期間(ICU-LOS)、有効性、安全性を、従来の鎮静および鎮痛と比較する。デザイン：単施設無作為化非盲検クロスオーバー《実生活》試験。設定：オランダの15の病院。患者：短期間(2~3日)のMVが予想される、内科および術後ICUの成人患者。介入：患者コホートを、必要時にプロポフォールを併用する最大10日間のレミフェンタニルベース・レジメン(n=96)、あるいは、プロポフォール、ミダゾラム、ロラゼパムのいずれかとフェンタニルまたはモルヒネを併用する従来のレジメン(n=109)に無作為割り付けした。測定と主要結果：アウトカムは離脱時間、MV期間、ICU-LOS、鎮静および鎮痛レベル、集中治療医/ICU看護師の満足度、有害事象、平均動脈圧、心拍数であった。人工呼吸(MV)期間中央値は、従来法で5.1日、レミフェンタニルで3.9日であった(有意差なし)。レミフェンタニルベース・レジメンは、離脱時間の中央値を18.9時間短縮した(P=0.0001)。ICU-LOS中央値は、それぞれ7.9日、5.9日であった(有意差なし)。しかし、MVとICU滞在の期間に対する治療の効果は時間依存的であり、患者が、1~3日目に抜管(P=0.018)され、また、ICUを退室(P=0.05)する可能性はほぼ2倍であった。プロポフォールの用量は20%減量された(P=0.05)。また、レミフェンタニルは、鎮静・激越スコア(P<0.0001)と集中治療医/ICU看護師の満足度(P<0.0001)を改善した。すべての他のアウトカムは同等であった。結論：短時間のMVが予想される患者において、レミフェンタニルは鎮静と激越のレベルを改善し、また、離脱時間を短縮する。このことがMVおよびICU-LOS期間の短縮に寄与する。

- 8) Impact of the use of propofol remifentanyl goal-directed sedation adapted by nurses on the time to extubation in mechanically ventilated ICU patients : the experience of a French ICU. (Ann Fr Anesth Reanim 2008 ; 27(6) : 481.e1-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18584999>)⁽¹⁵⁾

目的：不適切な鎮静は人工換気の時間を延長する可能性がある。今回の「前後」試験では、プロポフォールとレミフェンタニルを併用したアルゴリズムを用いる目標指向型鎮静法が抜管時間に及ぼす影響を検討した。方法：24時間を越える鎮静を必要とするICU患者を16ヶ月間にわたってプロスペクティブに検討した。最初の8ヶ月間は、ベンゾジアゼピン(フルニトラゼパム又はミダゾラム)およびオピオイド(フェンタニル又はスフェンタニル)の持続注入によって鎮静を達成した。次の8ヶ月間は、プロポフォール・レミフェンタニル併用による鎮静が行われ、Ramsayスコアと疼痛スコアに従って看護師によって調節された。主要エンドポイントは抜管までの時間(鎮静

終了から抜管までの時間)であった。副次エンドポイントは、人工換気時間、ICU 滞在期間、ICU での死亡率、昇圧剤補助の必要性、自己抜管の発生、人工呼吸器関連肺炎(VAP)の発現であった。結果：第 1 期には 46 例、第 2 期には 39 例の患者が組み入れられた。鎮静時間は同様であった。抜管までの時間は、第 2 期の方が短かった(10 対 92 時間、 $P<0.0001$)。人工換気時間、ICU 滞在期間、死亡率、昇圧剤補助の必要性、VAP の頻度は同様であった。自己抜管は、第 2 期で 5 件、第 1 期で 1 件発生した($P=0.02$)。結論：Ramsay スコアと疼痛スコアに従って調節されたプロポフォールとレミフェンタニルによる鎮静は、24 時間を超える鎮静を必要とする ICU 患者の抜管までの時間を短縮したが、自己抜管率を増加させた。

9) Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl : a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. (Crit Care 2006 ; 10(3) : R91

<http://ccforum.com/content/10/3/R91/>) ⁽¹⁶⁾

緒言：レミフェンタニルは独自の薬物動態を有するオピオイドで、その臓器非依存性の消失と 3~4 分の短い context-sensitive half life のため、作用発現が高度に予測可能である。本研究では、心臓手術後のレミフェンタニル+プロポフォールによる鎮痛ベースの鎮静レジメンが通常のみダゾラム+フェンタニルのレジメンと比べて、事前に定めた術後集中治療室(ICU)退室基準に早期に到達し、ICU 滞在時間が短いという仮説を検討した。また、これら 2 レジメンのコストを比較した。方法：プロスペクティブオープンラベル無作為化単一施設試験において、心臓手術を受けた 80 例(18~75 歳)を術後 12~72 時間時の ICU における 2 つの鎮静レジメンに割り付けた。レミフェンタニル+プロポフォール群にはレミフェンタニル(6-最大 $60 \mu\text{g/kg/時}$ 、ラベルの推奨用量以上)を投与し、最大用量で鎮静が不十分な場合にのみプロポフォール($0.5\sim 4.0\text{mg/kg/時}$)を追加した。みダゾラム+フェンタニル群にはみダゾラム($0.02\sim 0.2\text{mg/kg/時}$)とフェンタニル($1.0\sim 7.0 \mu\text{g/kg/時}$)を投与した。抜管後の疼痛治療のため、両群にモルヒネおよび/または非オピオイド系鎮痛薬を投与した。結果：レミフェンタニル+プロポフォール群はみダゾラム+フェンタニル群と比べて、ICU 到着から抜管まで時間(平均値±標準偏差、 20.7 ± 5.2 時間対 24.2 ± 7.0 時間)および到着から退室適格までの時間(46.1 ± 22.0 時間対 62.4 ± 27.2 時間)が有意に短かった($p<0.05$)。1 例当たりの ICU 滞在の総費用は等しかった(平均約 1,700 ユーロ)。結論：プロポフォール追加を伴うレミフェンタニルベースの鎮痛・鎮静法は、みダゾラム+フェンタニルと等しい総コストで、機械換気時間を有意に短縮させ、ICU からの早期退室を可能にする。

10) Short term analgesia based sedation in the Intensive Care Unit : morphine vs remifentanil + morphine. (Minerva Anesthesiol 2007 ; 73(6) : 327-32

<http://www.consensus-conference.org/data/Upload/Consensus/1/pdf/1788.pdf>)⁽¹⁷⁾

目的：本研究の目的は、ICU における術後の短期無痛鎮静法について、モルヒネ持続静注とモルヒネ+レミフェンタニル注入を評価し比較することである。方法：プロスペクティブ無作為化対照試験を行った。組み入れ基準：年齢>18歳の、外科的大手術（腹部、脈管、胸部）施行患者。バランス麻酔法施行患者計100名を本試験に組み入れた。手術終了時に負荷量(0.1mg/kg)のモルヒネを静注し、基礎持続静注(0.24 μ g/kg/分)を開始した。患者がICUに搬送された時点で二次持続静注を開始し、二次注入したオピオイドの種類で患者を2群に分けた(MM=モルヒネ+モルヒネ、MR=モルヒネ+レミフェンタニル)。数値的評価スケールスコア(NRS)が<3かつRamsay尺度が ≥ 2 に達するまで二次持続静注(ボラス投与を許容する)の用量を調節した。Ramsay尺度が ≤ 2 となった場合は、追加鎮静薬(ジアゼパム)を投与した。結果：両群は、性別、年齢、体重、所要手術時間、術中のオピオイド投与、SAPS IIスコアが均一であった。術後24時間の二次注入の速度は、MM群でモルヒネ0.73 \pm 0.55 μ g/kg/分、RM群でレミフェンタニル0.06 \pm 0.05 μ g/kg/分であった。血液動態パラメータとSpO₂は両群で同様であった。RM群では催眠薬消費量とNRSが有意に低く、Ramsay尺度はMM群よりも高かった。MM群における抜管後の呼吸数と毎分換気量はMR群よりも低かったが、PaCO₂、術後悪心・嘔吐(PONV)の発生率、ジアゼパム投与頻度はMR群よりも高かった。両群において、患者の70%超が非常に満足した。結論：モルヒネ+レミフェンタニルの併用は、モルヒネ単独と比較して、副作用の発生率が低く、血流力学的特性と患者の満足度は同様で、優れた鎮静作用をもたらす。鎮痛・鎮静法を実施する上で、確実な鎮痛をベースとした鎮静プロトコルへのアドヒアランスがもっとも重要な課題となる。しかし、短時間作用薬の持続静注は、比較的高価ではあるものの、最適な鎮痛鎮静レベルを得るための用量調節および調整に優れており、過鎮静や鎮静不十分となるリスクを回避でき、不要なICU滞在の可能性を低減し、結果的に、コストを総合的に削減できる。

- 1 1) A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. (Br J Anaesth 2007 ; 98(1) : 76-82

<http://bj.oxfordjournals.org/content/98/1/76.full>)⁽¹⁸⁾

背景：重症患者の鎮静法には、催眠剤や鎮痛剤といったいくつかの構成要素がある。催眠剤を中心とした鎮静法(HBS)では、ミダゾラムおよび/またはプロポフォールを適用し、モルヒネもしくは他の鎮痛薬を追加頓用するのが一般的である。レミフェンタニルの出現により鎮痛薬を中心とした鎮静法(ABS)の適用がより多くなったが、その場合、気管チューブの不快感や疼痛の軽減が重要な目的であり、必要に応じて催眠剤を適用する。方法：一般集中治療室(ICU)内のHBSとABS(レミフェンタニルを中心とした鎮静法)

を比較した。第1回の12週試験では患者111例にHBSを施行した。ICUにおけるレミフェンタニル適用の新規ガイドラインを作成後、第2回の12週試験では鎮痛薬を中心としたレジメンを適用し、催眠剤を追加頓用した。結果：患者96例にABSを施行し、79例にレミフェンタニルを投与した。レミフェンタニル投与患者のうち29例(37%)は補助的催眠剤の適用なしで管理可能であった。残る63%では、レミフェンタニルの適用によってプロポフォールの適用量が低下し、適用期間が短縮した。統計学的有意に多数のABS施行患者で、同期的間欠的強制換気時における十分な鎮静レベルを得た(19 [2, 55] 対 50 [14, 83]、 $P<0.001$)。結論：ABSの適用により、催眠剤の適用無しもしくは従来のHBSを適用した場合により少量の催眠剤で、より良好な状態での患者管理を可能にした。

1 2) Remifentanil versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients : a randomized double blind study. (Anesthesiology 2004 ; 101(3) : 640-46

<http://www.consensus-conference.org/data/Upload/Consensus/1/pdf/817.pdf>⁽¹⁹⁾

背景：レミフェンタニルは作用の発現・消失が速いため、重篤患者において鎮静レベルの迅速な調節が可能である。本研究においては、レミフェンタニルがモルヒネよりも効果が高いという仮説を検証した。方法：intent-to-treat患者40例を無作為化盲検法でレミフェンタニル $0.15\mu\text{g/kg/分}$ またはモルヒネ $0.75\mu\text{g/kg/分}$ に割り付けた。Sedation Agitationスケール4で定義した最適な鎮静を得られるように、オピオイドの注入を調節した。追加の鎮静が必要な場合は、ミダゾラムのオープンラベル注入を行った。結果：最適な鎮静の持続時間の割合はレミフェンタニル群($78.3\pm 6.2\%$)がモルヒネ群($66.5\pm 8.5\%$)よりも有意に長かった。これはモルヒネ群と比べて少ない注入速度調節で得られた(モルヒネ群 0.42 ± 0.22 回/時、レミフェンタニル群 0.34 ± 0.25 回/時)。機械的換気の平均時間および抜管時間は、モルヒネ群(18.1 ± 3.4 時、 73 ± 7 分)がレミフェンタニル群(14.1 ± 2.8 時、 17 ± 6 分)よりも有意に長かった。レミフェンタニルの平均注入速度は $0.13\pm 0.03\mu\text{g/kg/分}$ 、モルヒネの平均注入速度は $0.68\pm 0.28\mu\text{g/kg/分}$ であった。ミダゾラムを必要とした患者数はモルヒネ群(9/20例)がレミフェンタニル群(6/20例)よりも多かった。有害事象の発生率は低く、両群で同様であった。結論：レミフェンタニルは標準的なモルヒネ投与と比べて、最適な鎮痛・鎮静に有効である。レミフェンタニルは鎮静からのより迅速な覚醒が可能で、より早期の抜管を促進する。

1 3) Recovery after remifentanil and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery.

(British Journal of Anaesthesia 2001 ; 86(6) : 763-8

<http://bj.oxfordjournals.org/content/86/6/763.full>)⁽²⁴⁾

集中治療室において人工呼吸器装着患者にレミフェンタニルを投与した後の鎮痛効果と神経学的回復時間を調査した。頭蓋内病変のない外傷あるいは大手術後の患者 20 例を、レミフェンタニル/プロポフォール群(n=10)またはスフェンタニル/プロポフォール(n=10)群のいずれかに無作為に割り付けて投与した。適度な鎮静と鎮痛の評価に鎮静スコアと簡易疼痛スコアを使用した。以後 24 時間薬物療法は一時的に中止した。中止直前、10、30 分後に、鎮静と疼痛スコアを評価した。適度な鎮痛と鎮静はレミフェンタニル 10.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ とプロポフォール 2.1mg/kg/時あるいはスフェンタニル 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ とプロポフォール 1.3mg/kg/時において達成された。プロポフォール投与量に有意な群間差がみられた。投与終了から 10 分後、レミフェンタニル投与後に鎮静度は有意に低下し、全患者が簡単な指示に応じることができた。以後 20 分間にレミフェンタニル群の全患者が鎮静から覚醒し、相当な疼痛を訴えた。対照的にスフェンタニル群は 6(7)例のみが 10(30)分後の指示に応じ、30 分間の観察時間中の疼痛スコアは実質的に変化しなかった。スフェンタニルに比べ、レミフェンタニルの方が鎮痛と鎮静からの急速な覚醒を促進させ、頭蓋内病変のない人工呼吸器装着患者に対する臨床神経学的検査は 10~30 分以内に実施可能であるという結論に達した。

- 1 4) Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanyl in the neurosurgical intensive care unit. (Neurosurgery 2000 ; 46(3) : 596-602 http://journals.lww.com/neurosurgery/Abstract/2000/03000/Safety_and_Feasibility_of_Continuous_Infusion_of.15.aspx) ⁽²⁵⁾

目的:レミフェンタニルは選択的ミューオピオイドアゴニストであり、投与量、投与時間とは無関係に 3~5 分という状況依存的半減期を有する。他の好ましい効果には脳灌流圧をほとんど変化することなく脳代謝と頭蓋内圧(ICP)の低下が得られることが挙げられる。神経外科 ICU(集中治療室)におけるレミフェンタニル使用に対する適応を例証するため 6 症例について提示した。方法:患者に対して 0.05~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のレミフェンタニルのボーラス投与後、効果に応じて滴定した 0.03~0.26 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の速度で持続注入を行った。神経学的検査のため注入を中止した場合、先行したボーラス投与を別に再投与した。レミフェンタニル使用に対する適応には ICP コントロールに対する他の薬剤(例えばコデインまたはプロポフォール)の使用にも関わらず平均動脈圧と脳灌流圧の低下、プロポフォール/マンニトール療法に難治性の ICP 上昇、標準的治療に奏効しない激越、クモ膜下出血後に ICP 増加を誘発する咳嗽が含まれた。結果:3 例は自発的脳内出血(クモ膜下出血 2 例、脳室内出血 1 例)、他の 3 例は重度外傷性硬膜下出血を呈していた。患者は全例注入中止後 3 分以内にレミフェンタニルの影響から回復し、頻繁で迅速な神経学的評価が可能であった。レミフェンタニル注入中に肺清浄機構(つまり、気管内吸引、体位排痰、気管支鏡)は有害な ICP 上昇、平均動脈圧または脳灌流圧の低下を併発することなく行い得た。結論:レミフェンタニ

ルの超短時間作用により神経外科 ICU における頻繁な神経学的検査が容易に施行可能となった。レミフェンタニル使用の結果として有害な血行動態または神経学的影響を呈した患者はみられなかった。

- 1 5) Glycine and ammonia plasma concentrations during sedation with remifentanil in critically ill patients. (Intensive Care Med 2007 ; 33(7) : 1179-82 <http://www.springerlink.com/content/wt9703319505507h/>)⁽²⁶⁾

目的：72 時間のレミフェンタニル注入中におけるグリシンとアンモニアの血漿中濃度を調べ、レミフェンタニルの注入速度とグリシン濃度との関連性について検討する。試験デザインおよび実施場所:大学教育病院の外傷・神経外科集中治療室におけるプロスペクティブなオープンラベル観察臨床試験。患者:72 時間以上の鎮静と換気補助を要する患者 9 例。1 例は急性心不全のため除外した。介入法:患者をレミフェンタニルとプロポフォールにより鎮静化した。グリシンとアンモニアの血漿中濃度は、72 時間にわたり行なわれたレミフェンタニルの静注中 12 時間ごとに測定し、さらに注入終了から 24 時間後に測定した。各患者に関してレミフェンタニルの累積注入量と注入速度を記録した。グリシン毒性の臨床的、生物学的徴候を評価した。測定値と結果:グリシンとアンモニアの血漿中濃度はいずれの時点においても毒性閾値を越えなかった。レミフェンタニルの注入終了時に測定した血漿中グリシン濃度は、レミフェンタニル注入速度の加重平均と累積投与量に有意に相関した。レミフェンタニルの注入終了時における血漿中グリシン濃度とクレアチニンクリアランスにも相関性が認められた。結論:血漿中グリシン濃度はレミフェンタニルの累積投与量と注入速度に相関したが、毒性閾値には達しなかった。グリシン濃度はクレアチニンクリアランスとも相関し、また外因性グリシンはレミフェンタニルに唯一由来することから、ICU 患者におけるレミフェンタニル注入の安全性を確認するため、さらにデータが必要である。

- 1 6) Offset of pharmacodynamic effects and safety of remifentanil in intensive care unit patients with various degrees of renal impairment. (Critical care 2004 ; 8(1) : R21-R30

<http://ccforum.com/content/8/1/R21>)⁽²⁸⁾

序：本オープンラベル多施設臨床試験は、集中ケアを要する各種程度の腎機能不全患者におけるレミフェンタニルの薬物動態的影響と安全性のオフセットまでの時間を評価するために行った。方法：18 歳以上で、正常・軽度腎機能不全(推定クレアチニンクリアランス \geq 50mL/分；10 例)または中等度・重度腎機能不全(推定クレアチニンクリアランス $<$ 50mL/分；30 例)を有する計 40 例を本試験に登録した。無痛または軽度疼痛で、SAS(鎮静-攻撃尺度)スコア 2~4 の目標値を得るために、必要に応じてプロポフォール投与を併用し、レミフェンタニルを 72 時間注入した(初回注入速度 6~9 μ g/kg/時)。結果：いずれの群においても、レミフェンタニルの投与期間の増加に

伴いオフセット時間が増加するエビデンスはみられなかった。レミフェンタニルの効果がオフセットされるまでの時間(予定した注入量の漸減中における 8、24、48、72 時間時)は 24、72 時間時において正常・軽度群に比べて中等度・重度群においてより変動的であり、統計学的に有意に長かった。これらの観察された相違は臨床的に有意ではなかった(72 時間時の平均オフセットの差は 16.5 分のみ)。プロポフォール消費量は睡眠薬を中心とした鎮静法よりもレミフェンタニルを中心とした方法においてより少なかった。有害イベントの発生率は各種腎機能群間で統計学的有意差はみられず、レミフェンタニル使用による死亡例はなかった。結論：レミフェンタニルは忍容性良好であり、薬物動態的影響のオフセットは腎機能不全または 72 時間までの長期注入による結果としていずれも延長されなかった。

(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) 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) 米国集中治療医学会 (Society of Critical Care Medicine : SCCM) の重症患者 (成人) に対する鎮静および鎮痛のガイドライン (2002 年) (Crit Care Med 2002 ; 30 : 119-41) ⁽¹¹⁾ では、重症患者の鎮痛に対する本剤の有用性が示唆され、推奨投与量としてレミフェンタニル 0.01 ~0.25 μ g/kg/min の持続投与の記載と更なる研究の必要性が記載されている。なお、本ガイドラインは学会において現在改訂作業が行われている。

(<http://www.learnicu.org/Pages/Guidelines.aspx>)

2) 英国集中治療学会 (The Intensive Care Society : ICS) の鎮静ガイドライン (2007 年) ⁽¹²⁾ では、本剤の記載はないが、集中治療時には「すべての患者が快適で、痛みのない状態でなければならない。鎮痛は、第一の目的となる。」、「至適な鎮静とは、患者が落ち着いており、治療に協力的で、平時には睡眠可能な状態にあることであり、患者が常時就眠していることを意味することではない」との記載があり、鎮痛の重要性が示唆されている。(http://www.ics.ac.uk/intensive_care_professional/standards_and_guidelines/sedation_guidelines_2007))

<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：術後人工呼吸管理症例にレミフェンタニルを併用する有用性、福良治彦ほか（群馬県立がんセンター 麻酔科）；日本麻酔科学会第 58 回学術集会 2011：P1-65-5⁽³¹⁾

目的：術後の人工呼吸器管理では、鎮痛と鎮静を行うことで、様々なストレスや侵害刺激を抑制し、人工呼吸器への順応も得られやすくなる。レミフェンタニル (R) は調節性に優れ、手術時の鎮痛薬として広く用いられている。当院では、術後に人工呼吸管理を行う症例に R を術中から引き続き投与することで安定した管理ができています。今回、その有用性を後ろ向きに調査した。方法：2006 年～2010 年の 5 年間の当院の予定手術患者で術後人工呼吸器管理を行った 40 名を対象とした。2007 年 8 月以前の鎮静にプロポフォール (P) またはデクスメトミジン (D) を用いた場合と 2007 年 9 月以降の P または D 鎮静下に R を投与した場合（それぞれ P+R、D+R とする）に分けて検討した。術後の鎮痛は手術内容によってモルヒネ持続皮下注か硬膜外で行い、その他に鎮痛薬を必要としたか、鎮静スコア、鎮痛スコア、平均動脈圧、心拍数、合併症、R の中止から抜管までの時間について後ろ向きに検討した。結果：平均動脈圧、心拍数、R の中止から抜管までの時間については、P、D、P+R、D+R ともに有意な差はなかった。他の鎮痛薬は、P および D では殆どの症例でモルヒネや NSAIDs を要したのが、P+R、D+R では必要になることは稀で、鎮痛スコアも有意に低値を示した。【結論】術後人工呼吸管理を要する症例において、従来の鎮静・鎮痛法に少量のレミフェンタニルを投与することで、十分な鎮痛が得られ安定した管理を行うことができた。今後レミフェンタニルは、海外での報告のように術後の人工呼吸中の Analgo-Sedation に用いられると有用であると思われる。

2) 臨床使用実態：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、安全性について、家島仁史ほか（群馬県立がんセンター 麻酔科）；日本臨床麻酔学会誌 2010；30：S355⁽³²⁾

要旨：レミフェンタニルは当院では 3 年前より使用開始し、全身麻酔ではほとんどの症例で持続投与している。調節性に優れる半面、麻酔終了後短時間で効果がなくなるため、術後鎮痛に工夫が必要である。硬膜外麻酔の併用、麻酔終了前の鎮痛薬の投与などで術後痛を予防するが、うまく移行できない症例も少なからず存在する。当院では全身麻酔症例の大部分は術後回復室として 1 日間 ICU へ入室し、その間は麻酔科が鎮痛等の管理をしている。そこで、一部の症例で手術終了後もレミフェンタニルを中止せず、少量持続投与を術中から継続して使用し、薬剤が終了するまで術後鎮痛に利用した。レミフェンタニルを少量持続投与した症例では良好な鎮痛が得

られ、ほとんど他の鎮痛薬を必要としなかった。今回、過去 2 年間にレミフェンタニルを術後に継続使用した 370 症例について、投与量や鎮痛効果、他の鎮痛薬の併用、PONV の発生、呼吸抑制などについて調査したので報告する。

- 3) 臨床使用実態：レミフェンタニルの単回投与で電氣的除細動に対する循環動態変動を軽減し得た 2 例、川島信吾ほか（浜松医科大学医学部附属病院集中治療部）；臨床麻酔 2010；34：893-4⁽³³⁾

要旨：心臓血管外科手術後に心房細動を生じた意識下、自発呼吸状態の患者に対する電氣的除細動に際して、レミフェンタニルの単回投与を行い、良好な循環動態管理ならびに鎮静が施行できた 2 症例を報告する。1 例目は 81 歳男性、2 例目は 79 歳男性で両症例ともマスク補助換気下で除細動施行 3 分前にレミフェンタニル $1 \mu\text{g} \cdot / \text{kg}$ を投与した。除細動は 150J で行い、1 回の施行で洞調率となった。低下した血圧は 10 分後、13 分後に回復し、著しい心血管反応、呼吸抑制は認められなかった。患者は除細動による苦痛はなく、軽い健忘症状が確認できた。

- 4) 臨床使用実態：人工呼吸中の鎮静にレミフェンタニルを併用すると、BIS モニタリングによる鎮静レベル評価の質は向上する。大内貴志ほか（東京歯科大学市川総合病院 麻酔科）；日本集中治療医学会雑誌 2009；16：S240⁽³⁴⁾

要旨：人工呼吸管理を行う際の鎮静薬使用量は術中の麻酔薬使用量よりも少量であるため、刺激により容易に覚醒することが多く、不穏を呈することもある。この鎮静レベルにおいてはノイズの混入が避けられないことから、Bispectral Index (BIS) モニタリングの質が低下し、その有用性が疑問視されている。近年、レミフェンタニルを用いた Analgesia-based sedation の効用が報告されている。今回、レミフェンタニルを鎮静に併用することで、BIS モニタリングの質が向上するか検討した。

方法：緊急手術後に人工呼吸管理となった 6 名の患者の鎮静に、倫理委員会の承認のもとレミフェンタニルを併用した (R 群)。対照群は同時期に行われた予定手術患者で、術後人工呼吸管理時にレミフェンタニルを用いなかった 6 名とした。両群の鎮静度を RASS 値と BIS 値を用いて評価し、その相関を調べた。結果：対照群では有意な相関が認められなかったが R 群では $R(2)=0.67$ と RASS 値と BIS 値の間に相関が認められた。結語：人工呼吸中の鎮静にレミフェンタニルを併用することで RASS と BIS の相関が向上し、BIS モニタリングによる鎮静レベル評価の質は向上する。

- 5) 臨床使用実態：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/横井信哉ほか（神戸大学循環動態医学講座周術期管理学）；日本集中治療医学会雑誌 2009；16：S315⁽³⁵⁾

症例：13 歳の男児。身長 161cm。体重 50kg。下顎左口蓋の血管腫に対し硬化療法を予定した。血管腫のため少ししゃべりにくいが日常生活には問

題を認めなかった。全身麻酔下に喉頭展開を行うと、喉頭蓋は確認できたが声門は見えなかった。術後は経鼻挿管のまま集中治療室に入室した。術後鎮痛にレミフェンタニル (0.1 μ) を、鎮静にデックスメデトミジンとプロポフォールを適宜増減して使用した。術後 5 日目、9 日目に上気道の評価を行ったが腫脹が強く 10 日目に気管切開となった。術後 20 日目に気管切開口を閉鎖し、31 日目に退院となった。今回は短時間作用性のレミフェンタニルを用いた。使用中は人工呼吸管理とした。鎮痛効果は満足できるものであり、デックスメデトミジンを併用することで危険行動もなく意思疎通が可能な鎮静状態となった。舌の腫脹が軽減せず早期抜管にはつながらなかった。結論：集中治療室での鎮痛の選択肢の一つとしてレミフェンタニルも考慮できる。

- 6) 臨床使用実態：ドレッシング交換時の疼痛をレミフェンタニルでコントロールした小児熱傷症例。内崎紗貴子ほか (浜松医科大学医学部附属病院集中治療部) ; 臨床麻酔 2008 ; 32 : 1855-57 ⁽³⁶⁾

要旨：1 歳の熱傷患児のドレッシング交換において、レミフェンタニルを持続投与した。胸部、背中、下肢の体表面の 50% に熱傷を負っていた。入院 5 日目に気管から抜管し、6 日目にドレッシング交換を、人工換気の補助なしで行なった。レミフェンタニル注射は 0.1 μ g/kg/分 で開始し、0.7 μ g/kg/分まで漸増した。患者は見かけ上、循環および呼吸抑制なく、落ち着いて協力的であった。熱傷患者において静脈ラインが利用できる場合は、ドレッシング交換の疼痛コントロールにレミフェンタニル投与が望ましいと考えられる。

- 7) 臨床使用実態：集中治療室での術後患者に対するレミフェンタニル使用経験。濱田孝光ほか (福岡大学 麻酔科) ; 日本集中治療医学会雑誌 2008 ; 15 : S228 ⁽³⁷⁾

レミフェンタニルは調節性に優れたオピオイドであり、集中治療での鎮痛鎮静に有効とする報告がある。当院でも 2007 年から術後患者に対し集中治療室での使用を開始した。今回、レミフェンタニルの有効性を後ろ向きに検討した。対象：2007 年 5~7 月に、当院外科系集中治療室に入室した肺切除術後患者で、レミフェンタニルを術中から術後に継続して使用した患者 8 例を対象とした。また、同時期にレミフェンタニルを使用しなかった肺切除術後患者 4 名と比較検討した。結果：集中治療室でのレミフェンタニルの投与量は $0.059 \pm 0.026 \mu$ g/kg/min であり、投与時間は 792.5 ± 272.5 min であった。集中治療室入室時の心拍数、収縮期血圧は、レミフェンタニル使用群、非使用群で有意な違いはなかった。pH、PaO₂ はそれぞれ、 7.317 ± 0.039 vs 7.396 ± 0.045 ; $p=0.028$ 、 50.4 ± 5.4 vs 42.1 ± 7.1 mmHg ; $p=0.073$ であった。全例、PCA を施行していたが、肩痛を訴えた症例がレミフェンタニル群で 2 例 (25%)、非使用群で 3 例 (75%) であった。夜間、鎮静薬の投与を必要とした症例はレミフェンタニル群で 4 例

(50%)、非使用群で 4 例 (100%) であった。まとめ：術後患者に対する集中治療室での鎮痛鎮静で、レミフェンタニルの有用性が示唆された。

(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「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」とした。

- ▶ 欧米など 5 カ国で承認されている効能・効果が「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」となっていること。
- ▶ 本剤の使用環境となる ICU は国内外で差がなく、本邦の医療現場でも集中治療医または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。
- ▶ 本邦の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」となっていること。

なお、以下の理由から、ICU 入室予定患者における全身麻酔後から ICU 入室までの本剤の継続投与について、「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 $0.025\sim 0.2\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の速さで持続静脈内投与することができる。」とし、用法・用量に記載した。

- ▶ 全身麻酔後の ICU 入室までの本剤の継続投与は、米国において効能・効果として承認されており、英国、独国、仏国、豪州においては、心臓手術患者において効能・効果として承認されていること。
- ▶ 全身麻酔後の ICU 入室までの本剤の継続投与により、手術室から ICU までのシームレスな疼痛管理を行うことが可能となり、重篤度の高い ICU 入室予定患者の ICU 移送時の循環動態の変動リスクが軽減し、周術期管理の安全性が向上すると考えられること。

<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、英国、仏国、独国、豪国における承認用法・用量「通常、成人では、レミフェンタニルとして $0.1\sim 0.15\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $0.025\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 毎の増減速を行うことができるが、最大でも $0.74\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えないこと。」および米国における承認用法・用量「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 $0.1\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ として持続静脈内投与を行い、 $0.025\sim 0.2\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の用量範囲で調節を行う。」などの承認用法・用量を参考に、「通常、成人ではレミフェンタニルとして $0.1\sim 0.15\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 μ g/kg/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 μ g/kg/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 μ g/kg/分の速さで持続静脈内投与することができる。」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 μ 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ICUで使用可能となった場合、従来の鎮静ベースの鎮静法（Hypnotic based sedation）や他のオピオイド（モルヒネ、フェンタニル）と比較し、下記のメリットが考えられる。

- ① 早期の抜管が可能となり、非生理的な人工呼吸時間およびICU滞在期間が短縮する。^(13・14・15・16・19・20・22)
- ② 鎮痛・鎮静状態からの回復が速やかかつ予測がし易いため、疼痛を伴う処置や各種検査（神経学的評価など）の実施が容易になる。^(18・22・23・24・25)
- ③ 鎮静薬の必要量が減少するため過鎮静にならず、至適鎮痛・鎮静レベルを維持し易い。^(17・18・19・23)
- ④ 患者の疼痛による不安感の減少や家族との会話をより一層可能にするため患者の快適性が向上する。また、患者とICUスタッフ（医師、看護師など）との治療協力が容易となる。^(18・19・21)
- ⑤ 集中治療患者に多い臓器障害（腎・肝機能障害）の場合にも使用が可能。^(26・27・28・29・30)

本邦における本剤の位置づけは、様々なストレスや不安を感じる集中治療患者において、有用な鎮痛ベースの鎮静法（Analgesia based sedation）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

本邦において、本剤は成人の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。なお、本剤の本要望適応症での用法・用量は全身麻酔使用時に比較して低い投与速度での使用となる。また、本剤の本要望適応症で使用する対象患者および環境は、現在使用されている手術室と同様に、人工換気下の患者を対象として専門医（集中治療医または麻酔科医）が患者を常時監視・管理するICUに限って使用する。そのため、新たな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) 鯉沼俊貴 ほか：フェンタニル、レミフェンタニル/Fentanyl、remifentanil. ICUとCCU 2011 ; 35(6) : 503-6
- 7) 讚井将満 ほか：これからの ICU 鎮静－hypnotic based sedation から analgesia based sedation へ－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
- 8) Battershill AJ et al : Remifentanil : a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. Drugs 2006 ; 66(3) : 365-85
- 9) Wilhelm W et al : The place for short-acting opioids : special emphasis on remifentanil. Crit Care 2008 ; 12(Suppl 3) : S5
- 1 0) Park G et al : Improving sedation and analgesia in the critically ill. Minerva anesthesiologica 2002 ; 68(6) : 505-12
- 1 1) 米国集中治療医学会 (Society of Critical Care Medicine : SCCM) の重症患者(成人)に対する鎮静および鎮痛のガイドライン(2002年):Judith J et al : Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002 ; 30 : 119-41
- 1 2) 英国集中治療学会 (The Intensive Care Society : ICS) の鎮静ガイドライン (2007年) :
(http://www.ics.ac.uk/intensive_care_professional/standards_and_guidelines/sedation_guidelines_2007)
- 1 3) Al MJ et al : Cost-consequence analysis of remifentanil-based analgo-sedation vs. conventional analgesia and sedation for patients on mechanical ventilation in the Netherlands. Critical care 2010 ; 14(6) : R195
- 1 4) Rozendaal FW 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(2) : 291-8
- 1 5) Muller L et al : Impact of the use of propofol remifentanil

- goal-directed sedation adapted by nurses on the time to extubation in mechanically ventilated ICU patients : the experience of a French ICU. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008 ; 27(6) : 481. e1-8
- 1 6) Muellejans B et al : Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl : a randomised open-label pharmacoeconomic trial. *Crit Care*2006 ; 10(3) : R91
- 1 7) Carrer S et al : Short term analgesia based sedation in the Intensive Care Unit : morphine vs remifentanil + morphine. *Minerva Anestesiol* 2007 ; 73(6) : 327-32
- 1 8) Park G et al : A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth* 2007 ; 98(1) : 76-82
- 1 9) Dahaba AA et al : Remifentanil versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients : a randomized double blind study. *Anesthesiology* 2004 ; 101(3) : 640-46
- 2 0) Breen D et al : Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanil with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients : a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care* 2005 ; 9(3) : R200-R210
- 2 1) Chinachoti T et al : Remifentanil vs morphine for patients in intensive care unit who need short-term mechanical ventilation. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2002 ; 85(Suppl 3) : S848-57
- 2 2) Karabinis A et al : Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries : a randomised controlled trial [ISRCTN50308308]. *Critical care* 2004 ; 8(4) : R268-280
- 2 3) Muellejans B et al : Remifentanil versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit : a randomized double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. *Critical care* 2004 ; 8(1)R1-R11
- 2 4) Soltesz S et al : Recovery after remifentanil and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2001 ; 86(6) : 763-8
- 2 5) Tipps LB et al : Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanil in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery* 2000 ; 46(3) : 596-602
- 2 6) Bonnet MP et al : Glycine and ammonia plasma concentrations during sedation with remifentanil in critically ill patients. *Intensive*

- Care Med 2007 ; 33(7) : 1179-82
- 2 7) Pitsiu M et al : Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite remifentanil acid in ICU patients with renal impairment. British Journal of Anaesthesia 2004 ; 92(4) : 493-503
- 2 8) Breen D et al : Offset of pharmacodynamic effects and safety of remifentanil in intensive care unit patients with various degrees of renal impairment. Critical care 2004 ; 8(1) : R21-R30
- 2 9) Hoke JF et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. Anesthesiology 1997 ; 87(3) : 533-41
- 3 0) Dershwitz M et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease . Anesthesiology 1996 ; 84(4) : 812-20
- 3 1) 福良治彦 ほか：術後人工呼吸管理症例にレミフェンタニルを併用する有用性．日本麻酔科学会第 58 回学術集会 2011 : P1-65-5
- 3 2) 家島仁史 ほか：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、安全性について．日本臨床麻酔学会誌 2010 ; 30 : S355
- 3 3) 川島信吾 ほか：レミフェンタニルの単回投与で電氣的除細動に対する循環動態変動を軽減し得た 2 例．臨床麻酔 2010 ; 34 : 893-4
- 3 4) 大内貴志 ほか：人工呼吸中の鎮静にレミフェンタニルを併用すると、BIS モニタリングによる鎮静レベル評価の質は向上する．日本集中治療医学会雑誌 2009 ; 16 : S240
- 3 5) 横井信哉 ほか：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．日本集中治療医学会雑誌 2009 ; 16 : S315
- 3 6) 内崎紗貴子 ほか：ドレッシング交換時の疼痛をレミフェンタニルでコントロールした小児熱傷症例．臨床麻酔 2008 ; 32 : 1855-57
- 3 7) 濱田孝光 ほか：集中治療室での術後患者に対するレミフェンタニル使用経験．日本集中治療医学会雑誌 2008 ; 15 : S228