

麻酔と蘇生

Anesthesia and Resuscitation

Volume 52

Number 2

June 2016

目次

原著

全身麻酔下における小児患者に対するレミフェンタニル塩酸塩の有効性
及び安全性評価のための第Ⅲ相単群非盲検試験 …… 鈴木 康之, 他 …… 33

症例報告

周術期緊張性気胸を合併した頸部血管肉腫の例 …… 植田 浩司, 他 …… 43
高齢女性の抜管直後に陰圧性肺水腫をきたした1例 …… 松浦 秀記, 他 …… 47

English Article

RESEARCH ARTICLE

An Evaluation of Perioperative Acute Kidney Injury during Laparoscopic
Sleeve Gastrectomy Using the Acute Kidney Injury
Network Classification …… Ryohei MIYAZAKI, et al …… 51

CASE REPORT

A Combination of Pentax-AWS AirwayScope™ Videolaryngoscope and
Oxygen Insufflation by Using the Jackson-Rees Circuit for
Child Awake Intubation …… Takanobu FUJISAWA, et al …… 57



全身麻酔下における小児患者に対するレミフェンタニル塩酸塩の有効性及び安全性評価のための第Ⅲ相単群非盲検試験

鈴木 康之*¹, 今中啓一郎*², 伊豆本 透*², 柴田さより*², 名執真希子*², 高 忠石*²

要旨: レミフェンタニル塩酸塩は4-アニリドピペリジン誘導体で選択的 μ -オピオイド受容体作動薬として、国内では、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・効果で汎用されているが、小児の適応はない。今回、小児におけるレミフェンタニル塩酸塩の有効性、安全性及び薬物動態を評価するため、挿管による気道確保及びオピオイド鎮痛薬による鎮痛を必要とする全身麻酔下での手術を行った1~15歳の小児患者80例を対象に、第Ⅲ相多施設単群非盲検試験を実施した。主要評価項目の皮膚切開時の刺激への反応は11.3%で、年齢区分(1~6歳, 7~15歳)による明らかな差は認められなかった。本剤の使用に関連する有害事象は30.0%で、主な事象は心拍数減少であった。レミフェンタニルのクリアランスと年齢に明らかな傾向は認められなかった。レミフェンタニル塩酸塩は全身麻酔下の小児患者において、十分な鎮痛効果を認め、安全に使用可能であった。

Key words: レミフェンタニル, 麻酔, 小児, 有効性, 安全性

はじめに

レミフェンタニル塩酸塩(以下、本剤)は、4-アニリドピペリジン(4-anilidopiperidine)誘導体で選択的 μ -オピオイド受容体作動薬である。血中や組織に広く分布する非特異的エステラーゼで加水分解されるため、代謝過程が肝機能・腎機能などの影響を受けにくく、半減期が短いことから作用の消失が速やかであること、また、脳内移行が速やかで作用発現が早いなどの薬理的特性を有している¹⁻⁴⁾。国内において本剤は2006年に成人における「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、広く臨床で使用されている。一方、小児に対しては1999年の米国での承認をはじめとして、現在までに、英国、ドイツ、フランス、オーストラリアなどの主要国において効能が承認されているが、国内での適応はない。国内で小児の全身麻酔における鎮痛薬として承認されているオピオイド系鎮痛薬はフェンタニルクエン酸塩のみであり、2011年、「第2回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」において、日本麻酔科学会より厚生労働省に対して、本剤の小児への適応拡大に関する開発要望³⁾が提出され、翌年、厚生労働省より「全身麻酔の維持における鎮痛(小児)」に対する開発要請がなされた⁶⁾。これらの臨床上のニーズを背景として、日本人小児を対象に全身麻酔下における本剤の有効性、安全性及び薬物動態の評価を目的とした第Ⅲ相試験を実施した。

対象及び方法

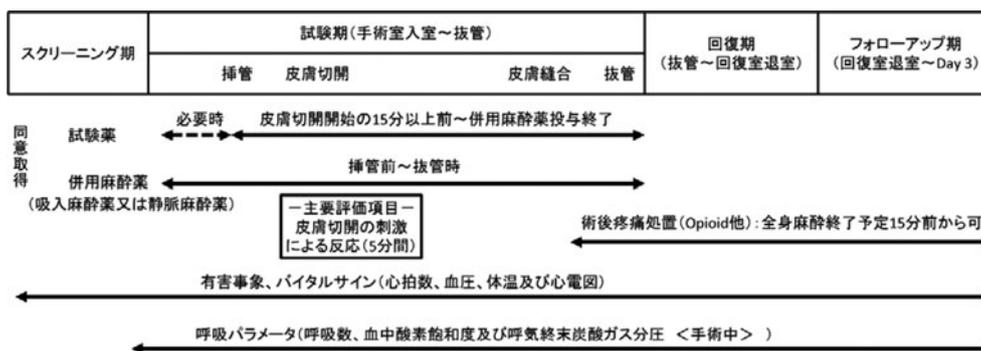
1. 試験方法

本試験は第Ⅲ相多施設共同単群非盲検試験として、2013年11月から2014年11月にかけて国内10施設で実施した。本試験の主要目的は、小児患者を対象とした全身麻酔の維持における本剤の有効性及び安全性の評価であり、探索的目的として、レミフェンタニルの薬物動態と投与速度及び年齢の関係を評価した。観察・評価スケジュールを図1に示す。本剤の投与は吸入麻酔薬又は静脈麻酔薬による全身麻酔下での手術において、挿管終了後、併用麻酔薬による麻酔維持を行いながら、レミフェンタニルとして0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の速度で持続静脈内投与を開始し、この投与速度を皮膚切開開始まで15分以上維持することとした。なお、本試験では3項に記載の通り、本剤以外のオピオイド鎮痛剤(拮抗薬を含む)の併用を制限していたため、全身麻酔薬による鎮静及びリドカインによる鎮痛で挿管時の鎮痛効果が不十分と考えられる場合には、挿管前からの本剤の投与を可とした。皮膚切開時の評価終了後は、2~5分間隔で、投与速度を25~100%の範囲で加速又は25~50%の範囲で減速できるが、最大でも1.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えないこととした。本剤の投与は、全身麻酔薬の投与終了時に終了とした。本剤は、レミフェンタニルとして100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (20~250 $\mu\text{g}/\text{mL}$)となるように生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で溶解、希釈して用いた。

本試験は医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)及び適用される規制要件を遵守し、ヘルシンキ宣言に基づく原則に則って実施した。本試験のClinicalTrials.gov IdentifierはNCT01998165である。

*¹ 国立成育医療研究センター 手術・集中治療部

*² ヤンセンファーマ株式会社 研究開発本部



2. 対象患者

本試験の選択基準は、頭頸部、胸部（心臓を除く）、腹腔内、眼、耳鼻咽喉、泌尿器、整形又は形成外科手術が予定された1～15歳の小児患者で、挿管による気道確保及びオピオイド鎮痛薬による鎮痛を必要とする全身麻酔下での手術で、手術計画時の米国麻酔学会術前状態分類（ASA分類）がⅠ又はⅡ、本試験に参加する意思がある旨を示す同意説明文書に代諾者の署名が得られた患者とした。除外基準は、オピオイド鎮痛薬の投与に対して著しいリスクとなる身体状態にある患者、局所麻酔（硬膜外麻酔、仙骨麻酔、浸潤麻酔、伝達麻酔等）による手術が予定されている患者、オピオイド鎮痛薬を長期使用又は全身麻酔開始予定時刻の12時間以内に使用している患者、オピオイド鎮痛薬又は局所麻酔薬に対する過敏症を有する患者、血行動態が不安定な患者、年齢別標準体重の10～90パーセントイルから外れている患者、手術予定日前90日以内に他の治験薬の投与を受けた患者、侵襲的な治験機器を使用した患者又は現在、治験に組み入れられている患者、その他、試験責任医師又は試験分担医師が不適当と判断した患者とした。目標被験者数は80例とし、各年齢区分（1～6歳、7～15歳）についてそれぞれ25例以上を組み入れることとした。

3. 併用禁止薬剤及び併用制限薬剤

本試験において併用禁止薬はなく、以下の薬剤について併用を制限した。本剤以外のオピオイド鎮痛薬（拮抗薬を含む）、ケタミン塩酸塩、非ステロイド性抗炎症薬及びアセトアミノフェン、アドレナリン含有以外の局所麻酔薬の使用は、全身麻酔開始予定時刻の12時間前迄又は全身麻酔終了予定時刻の15分前以降からに制限した。リドカイン塩酸塩のゼリー又はポンプスプレー製剤は、全身麻酔開始予定時刻の12時間前まで、又は挿管時の局所麻酔作用を目的と

した使用を可とした。リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射液0.5%及びアドレナリンの局所注射は全身麻酔開始予定時刻の12時間前迄、及び皮膚切開後5分間の評価が終了した後の使用を可とした。亜酸化窒素は挿管前迄の使用を可とした。デクスメデトミジン塩酸塩は全身麻酔終了予定時刻の15分前以降からの使用を可とした。

4. 評価項目及び評価方法

1) 有効性評価

有効性解析対象集団は本剤が投与され、皮膚切開後のデータを有する全例とした。主要評価項目は、皮膚切開時の刺激への反応とし、皮膚切開後の5分間に表1の基準を用いて、血行動態反応、身体反応、自律神経性反応のいずれかが観察された場合に「反応あり」と判定した。副次評価項目として血行動態及び呼吸安定性、手術中の鎮痛効果に対する総合評価、レミフェンタニルの投与量、併用麻酔薬の投与量、麻酔からの回復状況を評価した。血行動態は挿管前から抜管後までの血圧〔収縮期血圧（SBP）〕及び心拍数の変化を評価した。呼吸安定性は挿管前から抜管後までの呼吸数及び末梢動脈酸素飽和度（SpO₂）、また、挿管後から抜管前までの呼気終末CO₂分圧（P_{ET}CO₂）の変化を評価した。手術中の鎮痛効果に対する総合評価は、試験責任医師又は試験分担医師が、有効、無効、判定不能の3段階による総合評価を行った。麻酔からの回復について、麻酔終了から自発呼吸回復までの時間、及び麻酔終了から回復室退室までの時間を評価した。

2) 安全性評価

安全性解析対象集団は本剤の投与を受けた全例とした。安全性は試験期間中にみられた有害事象について、表2に示した定義及び基準にて評価した。また、後解析として、

表1 皮膚切開時の刺激への反応評価の基準

血行動態反応	・心拍数増加：ベースライン* 値より20%以上の増加が1分間以上持続 ・SBP上昇：ベースライン* 値より20%以上の上昇が1分間以上持続
身体反応	・体動、嚔下、開眼又はしかめ面
自律神経性反応	・発汗、流涙又は散瞳

* 挿管後に血行動態が安定し、かつ皮膚切開開始予定時刻の1～5分前に測定された値

表2 有害事象評価の定義及び基準

重篤な有害事象	
死亡、死亡につながるおそれのある事象、入院又は入院期間の延長、永続的又は顕著な障害／機能不能に陥るもの、先天異常・先天性欠損をきたすもの、医薬品を介する感染因子伝搬の疑いがあるもの、医学的に重要なもの	
重症度	
軽度	日常の活動に支障がない、ごく軽微な苦痛をもたらす、容易に許容できる自覚症状
中等度	通常の活動に支障をきたすに十分な苦痛の存在
高度	通常の日常活動が妨げられ、重大な機能の障害又は喪失が引き起こされる極度の肉体的苦痛
因果関係	
関連なし	試験薬の使用と関連がない有害事象。
多分なし	併用薬、合併症等の別の説明ができる可能性が高い、又は時間的な関連から因果関係のある可能性が低い有害事象。
可能性小	試験薬の使用が原因である可能性のある有害事象。併用薬、合併症等の別の説明ができるかどうか明確ではない。時間的な関連性がある程度みられ、したがって因果関係が否定できない。
可能性大	試験薬の使用が原因である可能性のある有害事象。時間的な関係から因果関係が示唆される。併用薬、合併症等の別の説明ができる可能性が低い。
ほぼ確実	可能性のある副作用として記載されており、併用薬、合併症等の別の原因により合理的に説明ができない有害事象。時間的な関連から強く示唆されるもの。
試験薬の使用に関連する有害事象	
因果関係が可能性小、可能性大又はほぼ確実である場合、有害事象は試験薬の使用と関連していると判定される	
有害事象とするバイタルサイン	
SBP	ベースライン*より20%以上の上昇又は20%以上の低下が1分間以上持続
心拍数	ベースライン*より20%以上の増加又は20%以上の減少が1分間以上持続、若しくは1～7歳においては80拍/分未満、8～15歳においては60拍/分未満が1分間以上持続

*: 挿管後に血行動態が安定し、かつ皮膚切開開始予定時刻の1～5分前に測定された値

全例について小児肥満症診断基準⁷⁾に採用されている身長体重別の肥満度を算出した上で、肥満例(定義: 1～5歳は肥満度15%以上、6～15歳は肥満度20%以上)における本剤の有害事象発現割合について評価した。

3) 薬物動態

本剤の持続静脈内投与開始15分後から投与終了までの間(投与速度を変更した場合は、10分間以上一定速度維持後)に動脈血採血が可能であった例を対象として、薬物動態評価のための採血を行った。レミフェンタニルの血中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法(LC-MS/MS法)で測定した。レミフェンタニルのクリアランスは、投与速度を血中濃度で除して算出した。レミフェンタニルの血中濃度又はクリアランスと投与速度及び年齢との関係性を評価した。また、後解析として、肥満例における本剤の薬物動態について評価した。

5. 統計解析

海外で小児を対象として実施された本剤の第Ⅲ相試験であるUSAB3107試験⁸⁾及びUSAA3105試験⁹⁾の結果、麻酔不十分と判定された患者はそれぞれ15%及び20%～38%であった。麻酔不十分の判定率を25%、脱落率を5%未満と仮定し、両側95%信頼区間を±10%の精度で算出可能なサンプルサイズとして、目標症例数を80例と設定した。主要評価項目とした皮膚切開時の刺激への反応は、反応のみられた患者の割合及びその両側95%信頼区間(95%CI)で示した。副次評価項目及び探索的評価項目について、連続変数は記述統計量を用い、カテゴリー変数は頻度及び割合を

用いて要約した。安全性の解析はThe Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 17.1を用いてコード化した。

結 果

1. 患者背景

患者背景を表3に示す。インフォームドコンセントが得られた84例のうち、本剤の投与を受けた80例(両年齢区分で各40例)が有効性及び安全性解析対象として登録された。レミフェンタニルの血中濃度は36例(両年齢区分で各18例)で測定された。対象患者のASA分類はクラスIが63例(78.8%)、クラスIIが17例(21.3%)であった。手術部位は頭頸部が最も多く24例(30.0%)で、次いで腹部15例(18.8%)、四肢及び関節15例(18.8%)であった。手術時間の中央値は73.5分、1～6歳では69.5分、7～15歳では77.5分であった。

2. 主要評価項目

主要評価項目とした皮膚切開時の刺激への反応は、有効性評価対象80例中9例(11.3%:95%CI [5.3%–20.3%])で認められ、内訳は血行動態反応において、SBP上昇が8例(10.0%)、心拍数増加が2例(2.5%)であった(表4)。身体反応及び自律神経性反応は認められなかった。また、年齢区分間で明らかな差は認められなかった。

3. 手術中の血行動態、呼吸安定性

心拍数の平均値は、皮膚切開前92.6bpm、抜管前103.9bpmで、試験期間中に顕著な変化を認めなかった。

表3 患者背景

		n (%) / 平均値 ± 標準偏差 / 中央値 [範囲]		
		1-6 歳	7-15 歳	Total
評価対象例数		40	40	80
性別	女性	15 (37.5%)	23 (57.5%)	38 (47.5%)
	男性	25 (62.5%)	17 (42.5%)	42 (52.5%)
年齢 (歳)		3.1 ± 1.47	11.0 ± 2.82	7.1 ± 4.54
身長 (cm)		95.5 ± 11.4	142.8 ± 15.7	119.1 ± 27.5
体重 (kg)		14.8 ± 3.3	37.3 ± 11.6	26.0 ± 14.1
ASA 分類	I	30 (75.0%)	33 (82.5%)	63 (78.8%)
	II	10 (25.0%)	7 (17.5%)	17 (21.3%)
手術部位	頭頸部	15 (37.5%)	9 (22.5%)	24 (30.0%)
	胸部	1 (2.5%)	3 (7.5%)	4 (5.0%)
	腹部	11 (27.5%)	4 (10.0%)	15 (18.8%)
	四肢及び関節	5 (12.5%)	10 (25.0%)	15 (18.8%)
	背部	0 (0.0%)	9 (22.5%)	9 (11.3%)
	泌尿器	8 (20.0%)	5 (12.5%)	13 (16.3%)
手術時間 (分)		69.5 [15 ; 383]	77.5 [22 ; 513]	73.5 [15 ; 513]
心拍数 (bpm)		100.1 ± 12.9	77.6 ± 14.2	88.8 ± 17.6
SBP (mmHg)		98.7 ± 9.8	104.5 ± 10.9	101.6 ± 10.7
DBP (mmHg)		57.4 ± 10.6	60.6 ± 9.1	59.0 ± 10.0

ASA 分類 : The American Society of Anesthesiologists physical status classification

表4 皮膚切開時の刺激への反応

	n (%) [95% 信頼区間]		
	1-6 歳	7-15 歳	Total
評価対象例数	40	40	80
皮膚刺激への反応有	5 (12.5%) [4.2-26.8%]	4 (10.0%) [2.8-23.7%]	9 (11.3%) [5.3-20.3%]
血行動態反応	5 (12.5%)	4 (10.0%)	9 (11.3%)
心拍数増加	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (2.5%)
SBP 上昇	4 (10.0%)	4 (10.0%)	8 (10.0%)
身体反応	0	0	0
体動	0	0	0
嚔下	0	0	0
開眼	0	0	0
しかめ面	0	0	0
自律神経性反応	0	0	0
発汗	0	0	0
流涙	0	0	0
散瞳	0	0	0

血圧 [(SBP/拡張期血圧 (DBP))] の平均値は、皮膚切開前 93.0/45.5 mmHg, 抜管前 110.2/60.1 mmHg で試験期間中の顕著な変化を認めなかった。呼吸数の平均値は挿管前 22.6 bpm, 抜管前に 16.4 bpm, 抜管 5 分後には 20.8 bpm, 回復室退室後 120 分には 23.4 bpm で挿管前のレベルに戻った。平均 SpO₂ は試験期間を通じて 98% 以上を維持した。P_{ET}CO₂ の平均値は挿管 5 分後 39.5 mmHg, 抜管前 44.4 mmHg で試験期間中に明らかな変化を認めなかった。血行動態及び呼吸安定性はいずれも年齢区分間で明らかな違いを認めなかった。

4. 手術中の鎮痛効果

手術中の鎮痛効果に対する医師の総合評価は、80例全例

で有効と判定された。

5. レミフェンタニル及び併用麻酔薬の投与状況

麻酔薬の投与状況と回復までの時間を表 5 に示す。本剤の開始投与速度 (中央値 [範囲]) は全例で 0.249 [0.10 ; 0.26] µg/kg/分, 年齢区分 1 ~ 6 歳で 0.250 [0.10 ; 0.26] µg/kg/分, 7 ~ 15 歳で 0.249 [0.25 ; 0.25] µg/kg/分であり, 平均投与時間は全例で 168.0 分, 1 ~ 6 歳で 126.6 分, 7 ~ 15 歳で 209.4 分であった。また, 本剤の体重あたりの平均総投与量は全例で 57.7 µg/kg, 年齢区分 1 ~ 6 歳で 42.2 µg/kg, 7 ~ 15 歳で 73.2 µg/kg であった。麻酔終了から自発呼吸開始までの時間は平均で 15.7 分, 回復室退室までの時間は平均 33.8 分で, いずれも年齢区分間で

表5 麻酔薬の投与状況及び回復までの時間

	n	n (%) / 平均値 ± 標準偏差 / 中央値 [範囲]		
		1-6 歳	7-15 歳	全例
レミフェンタニル	開始投与速度 (μg/kg/分)	0.246 ± 0.024	0.249 ± 0.002	0.248 ± 0.017
		0.250 [0.10 : 0.26]	0.249 [0.25 : 0.25]	0.249 [0.10 : 0.26]
	総投与量 (μg/kg)	42.2 ± 51.6	73.2 ± 77.2	57.7 ± 67.1
	投与時間 (分)	126.6 ± 80.9	209.4 ± 165.8	168.0 ± 136.2
	挿管前より本剤を投与した症例	37 (92.5%)	37 (92.5%)	74 (92.5%)
	挿管前より本剤を投与した症例の挿管終了時の投与速度 (μg/kg/分)	0.246 ± 0.025	0.249 ± 0.002	0.248 ± 0.018
回復までの時間	麻酔終了から自発呼吸回復まで (分)	16.2 ± 9.1	15.2 ± 5.5	15.7 ± 7.4
	麻酔終了から回復室退室まで (分)	36.6 ± 17.0	31.1 ± 11.2	33.8 ± 14.6
併用麻酔薬	プロポフォール	n 9	n 11	n 20
	投与量 (mg/kg/時間)	8.12 ± 0.68	7.66 ± 1.37	7.87 ± 1.11
	セボフルラン	n 31	n 31	n 62
	投与量 (%)	2.15 ± 0.41	2.19 ± 0.76	2.17 ± 0.61

表6 有害事象（発現率10%以上）及び本剤の使用に関連する有害事象

	n (%)		
	1-6 歳	7-15 歳	Total
安全性評価対象例数	40	40	40
治療下で発現した有害事象	30 (75.0%)	35 (87.5%)	65 (81.3%)
臨床検査	24 (60.0%)	29 (72.5%)	53 (66.3%)
心拍数減少	13 (32.5%)	19 (47.5%)	32 (40.0%)
心拍数増加	11 (27.5%)	17 (42.5%)	28 (35.0%)
SBP 上昇	5 (12.5%)	10 (25.0%)	15 (18.8%)
血圧上昇	6 (15.0%)	3 (7.5%)	9 (11.3%)
傷害・中毒及び処置合併症	13 (32.5%)	30 (75.0%)	43 (53.8%)
創合併症	13 (32.5%)	28 (70.0%)	41 (51.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (27.5%)	9 (22.5%)	20 (25.0%)
発熱	9 (22.5%)	8 (20.0%)	17 (21.3%)
胃腸障害	8 (20.0%)	11 (27.5%)	19 (23.8%)
嘔吐	6 (15.0%)	7 (17.5%)	13 (16.3%)
悪心	4 (10.0%)	8 (20.0%)	12 (15.0%)
皮膚及び皮下組織障害	6 (15.0%)	4 (10.0%)	10 (12.5%)
顔面腫脹	6 (15.0%)	1 (2.5%)	7 (8.8%)
眼障害	7 (17.5%)	1 (2.5%)	8 (10.0%)
眼瞼浮腫	7 (17.5%)	1 (2.5%)	8 (10.0%)
精神障害	4 (10.0%)	2 (5.0%)	6 (7.5%)
激越	4 (10.0%)	1 (2.5%)	5 (6.3%)
腎及び尿路障害	5 (12.5%)	1 (2.5%)	6 (7.5%)
乏尿	5 (12.5%)	0	5 (6.3%)
本剤の使用に関連する有害事象*	12 (30.0%)	12 (30.0%)	24 (30.0%)
臨床検査	11 (27.5%)	12 (30.0%)	23 (28.8%)
心拍数減少	10 (25.0%)	11 (27.5%)	21 (26.3%)
SBP 低下	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (3.8%)
胃腸障害	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
嘔吐	0	1 (2.5%)	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
悪寒	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
精神障害	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)
激越	1 (2.5%)	0	1 (1.3%)

* 本剤との因果関係が可能性小、可能性大、ほぼ確実、のいずれかに該当する有害事象

表7 血中濃度及びクリアランス

	n (上段) / 平均 ± 標準偏差 (中段) / 中央値 [範囲] (下段)		
	1-6 歳	7-15 歳	Total
レミフェンタニル 血中濃度 (ng/mL)	投与速度 <0.24 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)	1 5.01 5.01 [5.01 ; 5.01]	0 - - 1 5.01 [5.01 ; 5.01]
	投与速度 0.24-0.26 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)	15 3.97 ± 1.62 4.33 [0.57 ; 6.38]	18 5.50 ± 1.48 5.41 [3.62 ; 8.96]
	投与速度 >0.26 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)	2 11.18 ± 6.40 11.18 [6.65 ; 15.70]	0 - - 2 11.18 ± 6.40 11.18 [6.65 ; 15.70]
クリアランス (mL/min/kg)	18 91.05 ± 99.79 57.51 [39.39 ; 436.75]	18 48.03 ± 11.44 46.11 [27.71 ; 69.45]	36 69.54 ± 73.33 51.18 [27.71 ; 436.75]

明らかな差を認めなかった。挿管前より本剤を投与した症例は92.5%であり、年齢区分間でも同様であった。また、本剤投与開始から本剤投与終了迄における最大投与速度(平均 ± 標準偏差 [範囲])は、 0.379 ± 0.2098 [0.10 ; 1.21] $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ であった (data not shown)。併用麻酔薬の平均投与量はプロポフォール 7.87 mg/kg/時間、セボフルラン 2.17%であり、年齢区分間に明らかな差は認められなかった。

6. 安全性評価

有害事象は80例中65例 (81.3%) に認められた。主な有害事象 (発現割合10%以上) を表6に示す。死亡、その他の重篤な有害事象及び試験の中止につながる事象は認められなかった。最も多くみられたのは、創合併症 (51.3%) で次いで、心拍数減少 (40.0%)、心拍数増加 (35.0%) であった。創合併症の内訳は創部痛のみであった。年齢区分別の発現割合は、1-6歳では30例 (75.0%)、7-15歳では35例 (87.5%) で、重症度別では軽度37例、中等度28例であった。中等度と診断された主な有害事象は創合併症 (23.8%)、眼瞼浮腫 (6.3%)、発熱 (5.0%) 及び顔面腫脹 (5.0%) であった。試験実施計画書に事前に規定した、因果関係が「可能性小」以上を集計した本剤の使用に関連する有害事象は24例 (30.0%) で、最も発現割合が高かったものは、心拍数減少で21例 (26.3%) であった。本剤の使用に関連する有害事象は年齢区分間で明らかな差を認めなかった。有害事象を発現した65例の発現時期の内訳は、「挿管5分以内」が1例 (1.3%)、「挿管5分後から本剤の投与終了までの間」が49例 (61.3%)、「本剤の投与終了後」が15例 (18.8%) であった。本剤の使用に関連する有害事象24例の発現時期は「挿管5分後から本剤の投与終了までの間」が23例であり、初発の事象としては心拍数減少が最も多く21例 (26.3%) に認められた。

本試験では6例が肥満に該当し、有害事象の発現割合は、肥満例100% (6/6例)、非肥満例79.7% (59/74例) であった。非肥満例に比べて肥満例で発現割合が高かった有

害事象 (発現割合の差が20%以上) は、心拍数減少 (肥満例 83.3%、非肥満例 36.5%) 及び創合併症 (83.3%、48.6%) であった。いずれの心拍数減少も軽度であり回復した。また、いずれの創合併症も本剤との因果関係が否定された。肥満例にのみ2例以上発現した有害事象は認められなかった。

7. 薬物動態

レミフェンタニルの血中濃度を測定した36例中、33例では本剤の投与速度は $0.24 \sim 0.26 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で血中濃度の中央値は 4.760 ng/mL であった (表7)。投与速度が $0.26 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 超であった2例 (0.4831 及び $0.7489 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) では本剤の血中濃度は比較的高かった。年齢及び投与速度別の血中濃度プロットを図2に示す。解析対象の大半を占める投与速度 $0.24 \sim 0.26 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の例におけるレミフェンタニルの血中濃度は年齢による明らかな変化は認められ

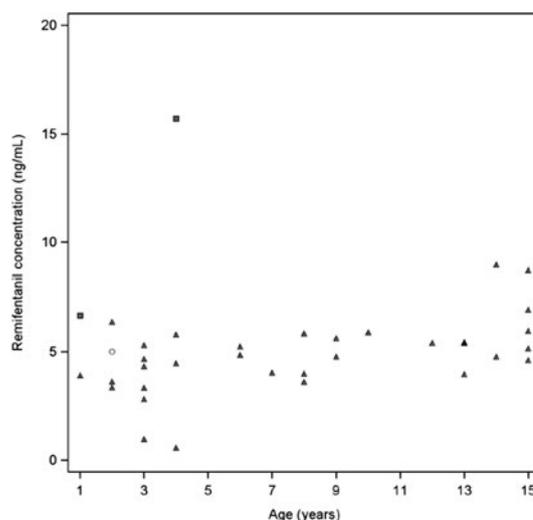


図2 年齢及び投与速度別血中濃度

レミフェンタニル開始速度 ○ : $<0.24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ($n=1$, $0.2398 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$), ▲ : $0.24 \sim 0.26 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ($n=33$), ■ : $>0.26 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ($n=2$, 0.4831 及び $0.7489 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)

なかった。レミフェンタニルのクリアランスの中央値は、全例で 51.18 mL/min/kg, 1～6歳で 57.51 mL/min/kg, 7～15歳で 46.11 mL/min/kg であり、中央値は低年齢区分でわずかに高値であったが、明らかな変化は認められなかった(表7)。また、クリアランスは投与速度による明らかな差は認められなかった。

36例中、各年齢区分でそれぞれ2例が肥満に該当した。1～6歳における肥満例のレミフェンタニルの血中濃度の中央値(個別値)は 5.231 ng/mL (5.22, 5.24 ng/mL) であり、非肥満例の中央値である 4.092 ng/mL よりも高値であった。また、7～15歳における肥満例のレミフェンタニルの血中濃度の中央値(個別値)は 7.224 ng/mL (5.43, 9.02 ng/mL) であり、非肥満例の中央値である 5.294 ng/mL よりも高値であった。

考 察

1～15歳の小児患者80例を対象として、全身麻酔の維持におけるレミフェンタニル塩酸塩の有効性・安全性及び薬物動態を検討した。

本試験は単群非盲検試験であり、本試験の結果だけでは各種のバイアスを完全に排除することは困難であるが、本剤は国内において成人への適応が承認されていること、また、海外の主要国において小児適応が承認されていることから⁵⁾、これらの国内外のエビデンス⁸⁻¹³⁾を踏まえた上で、国内における本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証する試験であった。

本試験において、皮膚切開時の刺激への反応がみられた患者は11.3%であった。手術を受ける小児患者において、皮膚又は組織切開による疼痛は有害な外科的侵襲刺激であり、鎮静及び鎮痛が不十分なケースにおいては、著しい血圧や心拍数の変動、身体的又は自律神経性反応をもたらす恐れがある。このため、本試験では皮膚切開時の刺激に対する反応を、全身麻酔下における本剤の鎮痛効果を評価する上で最も重要な指標として設定した。本剤の皮膚切開時の反応については、国内の成人を対象とした第Ⅲ相試験¹⁰⁻¹²⁾では1.3%～20.2%、海外で小児を対象とした第Ⅲ相試験^{8,14)}では15～38%とされ、今回の結果は、これらの報告の範囲内であった。また、年齢区分間による明らかな差は認められなかった。

本試験における麻酔終了から自発呼吸開始までの時間は平均15.7分で、年齢区分による明らかな違いは認められなかった。本剤の国内における成人を対象とした第Ⅲ相試験^{10,12)}における報告値は10～17分であり、今回の結果はこれらの報告の範囲内であった。

本剤の使用に関連する有害事象の発現割合は、国内における成人(ASA分類Ⅰ～Ⅲ)を対象とした第Ⅲ相試験¹⁰⁻¹²⁾では65.9%～73.3%であったのに対して、本試験では30.0%であった。一方、海外において、ASA分類Ⅰ～Ⅱの小児を対象とした第Ⅲ相試験^{8,9,13)}における発現割合は15%～63%であり、発現割合は年齢や患者の全身状態の影

響を受ける可能性が考えられた。

本試験における本剤の平均投与時間は168分(2.8時間)、体重あたりの平均投与量は 57.7 μg/kg であり、国内での成人対象第Ⅲ相試験 JPN-04¹¹⁾の平均投与時間(2.8時間)及び、体重あたりの平均投与量(58.7 μg/kg)と同程度であった。

本試験におけるレミフェンタニルのクリアランスは投与速度による明らかな差は認められず、中央値は年齢区分1～6歳で 57.51 mL/min/kg, 7～15歳で 46.11 mL/min/kg であり、1～6歳でわずかに高値であったが、クリアランスと年齢との間に明確な関係は認められなかった。

本剤は成人において、血中レミフェンタニル濃度に対する腎機能及び肝機能の影響はみられないが、肥満患者においては実体重に基づいて投与量を設定した場合に血中濃度の上昇が報告されている¹⁵⁾。今回の検討では、各年齢区分ともに肥満例は2例と少数であり、肥満の有無による影響について、明確な結論には至らなかった。しかし、小児肥満と成人肥満で、脂肪の体内分布は異なる可能性があるものの、脂肪量の指標である体脂肪率に大きな違いがないと考えられるため、成人と同様に、肥満の小児でも標準体重に基づく用量設定が望ましいと考えられた。

本剤は、全身麻酔下の小児患者において、十分な鎮痛効果を認め、年齢群間で有効性に明らかな差は認められなかった。本試験での有害事象及び本剤の使用に関連する有害事象の発現割合はそれぞれ81.3%及び30%であり、いずれも軽度及び中等度で、本剤は小児患者においても安全に投与可能であった。

本試験の結果より、小児に対するレミフェンタニル塩酸塩の有効性及び安全性は既に効能・効果が承認されている米国をはじめとする主要国における小児を対象とした試験成績及び国内における成人を対象とした試験成績と同程度であることが示された。本試験の結果は同様の使用方法において一般化を想定し得るものと考えられた。

本論文の要旨は日本麻酔科学会第63回学術集會にて発表予定である。

COI の開示

本試験は、ヤンセンファーマ株式会社が GCP に準拠して実施した。

本稿の執筆には、ヤンセンファーマ株式会社の資金提供により Springer Healthcare Communications ならびに横山哲彦が関与した。

謝 辞

本試験の実施にご協力いただいた試験責任医師、試験分担医師の先生方、医療機関関係者、ならびに試験に参加いただいた被験者の皆さまに深甚なる謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, et al: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 79: 881-892, 1993
- 2) Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology*, 84: 812-820, 1996
- 3) Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*, 87: 533-541, 1997
- 4) Egan TD: The clinical pharmacology of remifentanyl. a brief review. *J Anesth*, 12: 195-204, 1998
- 5) 第2回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で提出された要望について。要望番号；II-283. (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/tp0326-1.html>)
- 6) [第II回開発要望]医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて開発企業の募集又は開発要請を行った医薬品のリスト. (http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html)
- 7) 岡田知雄, 高谷竜三, 南由佳子, 他：小児肥満症ガイドライン2014〈概要〉. *肥満研究*, 20: 1-26, 2014
- 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 新薬の承認に関する情報. 「アルチバ静注用 2 mg」「アルチバ静注用 5 mg」に関する資料. 海外小児第Ⅲ相臨床試験 (USAB3107) : 816-824. (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/8219401D1>)
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 新薬の承認に関する情報. 「アルチバ静注用 2 mg」「アルチバ静注用 5 mg」に関する資料. 海外小児第Ⅲ相比較臨床試験 (USAA3105) : 810-815. (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/8219401D1>)
- 10) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 新薬の承認に関する情報. 「アルチバ静注用 2 mg」「アルチバ静注用 5 mg」に関する資料. 国内第Ⅲ相比較臨床試験 (GG084-JPN-03) : 593-632. (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/8219401D1>)
- 11) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 新薬の承認に関する情報. 「アルチバ静注用 2 mg」「アルチバ静注用 5 mg」に関する資料. 国内第Ⅲ相一般臨床試験 (GG084-JPN-04) : 637-665. (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/8219401D1>)
- 12) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 新薬の承認に関する情報. 「アルチバ静注用 2 mg」「アルチバ静注用 5 mg」に関する資料. 国内第Ⅲ相一般臨床試験 (GG084-JPN-05) : 669-691. (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/8219401D1>)
- 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 新薬の承認に関する情報. 「アルチバ静注用 2 mg」「アルチバ静注用 5 mg」に関する資料. 海外小児第Ⅲ相臨床試験 (USAA2019) : 806-809. (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/8219401D1>)
- 14) Davis PJ, Finkel JC, Orr RJ, et al: A randomized, double-blinded study of remifentanyl versus fentanyl for tonsillectomy and adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients. *Anesth Analg*, 90: 863-871, 2000
- 15) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 新薬の承認に関する情報. 「アルチバ静注用 2 mg」「アルチバ静注用 5 mg」に関する資料. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料 : 490-517. (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/8219401D1>)

—2016年4月19日 受—

ABSTRACT

A Phase III Multicenter, Open-Label, One-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remifentanil Hydrochloride for Pediatric Subjects under General Anesthesia

Yasuyuki SUZUKI^{*1}, Keiichiro IMANAKA^{*2}, Tohru IZUMOTO^{*2}, Sayori SHIBATA^{*2},
Makiko NATORI^{*2} and Tadaishi KOH^{*2}

^{*1} Department of Critical Care and Anesthesia, National Center for Child Health and Development

^{*2} Research & Development Division, Janssen Pharmaceutical K. K.

Remifentanil is a potent, selective, 4-anilidopiperidine μ -opioid receptor agonist not licensed for analgesia in the maintenance of general anesthesia in pediatric subjects in Japan. A phase III trial was conducted to evaluate remifentanil for pediatric subjects in Japan. This multicenter, open-label, one-arm study in pediatric subjects between 1 and 15 years of age receiving general anesthesia included 80 subjects. Nine subjects (11.3%) showed response to skin incision, which was the primary endpoint,

and no apparent difference in response rate was found according to age (1–6, and 7–15 years old). Drug-related treatment emergent adverse events were found in 24 subjects (30.0%) with the most common event being heart rate decreased (26.3%). Remifentanil was found to be effective and safe for analgesia in maintenance of general anesthesia for pediatric subjects.

Key words: remifentanil, anesthesia, pediatric, efficacy, safety