

そ こ が 知 り た い

医 薬 ? 情 報

レミフェンタニルの適応追加 (集中治療における人工呼吸中の鎮痛) について

集中治療を受ける患者は、外傷、手術創、気管チューブやドレーンなどの管類、吸引、リハビリテーションなど多様な痛みの原因を有する。その中で特に人工呼吸器管理中の患者では、気管内挿管によりチューブが留置されていることで発声が困難であるため、痛みがあったとしてもそれを訴える手段が少ないのが現状である。そもそも痛みとは主観的に感じるものであり、それを感じている患者自身が申告して初めて存在するものになる。そのため痛みの自己申告が可能な患者では、申告したものが患者自身の痛み評価となる。しかし、言葉によるコミュニケーションができないからといって、その患者が痛みを感じておらず、適切な痛み対策は不要であると判断することはできない。

“日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン（以下、ガイドライン）”では、ICU入室患者は、安静時や通常のケアにおいても日常的に痛みを感じている頻度は高く、すべてのICU患者で痛みは評価されなければならないとし、さらに安静時の痛みは、主要な臨床症候群と考えるべきであるとしている。その理由として、ガイドラインには痛みによって引き起こされるストレス反応は次のような有害な結果をもたらすことが考えられると記載されている。

- ①増加したカテコラミンが細動脈血管収縮を引き起こし、組織灌流不全から組織酸素分圧を低下させる。
- ②異化作用の亢進や、タンパク基質を提供するための脂肪分解、筋肉の衰退を引き起こす。
- ③異化作用の亢進や組織低酸素症は創傷治癒を損なって、創傷感染症の危険性を増す。
- ④ナチュラルキラー細胞活

動を抑制し、細胞傷害性T細胞数の減少と好中球の貪食活動の低下を引き起こし、感染症の発症リスクを増加させる。⑤急性期痛は、その後の慢性的神経障害性疼痛を引き起こす最も大きな危険因子となる。⑥痛みは運動性の低下を誘引し、リハビリや離床の機会を減少させることで静脈血栓の発症リスクを上昇させる。

上記の臨床症候群を回避するために、集中治療を受ける患者に対し適切な鎮痛を施すことは集中治療の成功を担う重要な因子となり、その鎮痛のための薬剤としてガイドラインでは「ICU患者の痛みを治療するためには、静注オピオイドを第一選択薬とすることを推奨する」とされている。現在、多くの施設では静注オピオイドのうち汎用性の面から「フェンタニルクエン酸塩注射液（以下、フェンタニル）」が用いられていると推察され、過去に日本集中治療学会が行ったICUにおける鎮痛・鎮静に関するアンケート調査においても、気管挿管、気管切開下の人工呼吸症例はフェンタニルの持続静注が最もよく使用されていることが報告されている。しかし、本邦で承認されている「フェンタニル注射液」の適応は「①全身麻酔、全身麻酔における鎮痛、②局所麻酔における鎮痛の補助、③激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛」であり、厳密には集中治療が行なわれている患者の鎮痛は適応外使用とも考えられる。

このような状況の中、フェンタニルと同様に全身麻酔の導入及び維持における鎮痛（小児は維持のみ）に使用されてきたレミフェンタニル塩酸塩（以下、レミフェンタニル）の後発医薬品である「レミフェンタニル静注用「第一三共）」が「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」の適応追加に関する承認を2022年8月24日に取得した。これは2011年の「第2回医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬の要望

表 オピオイド鎮痛薬の薬理的比較

	フェンタニル	レミフェンタニル	モルヒネ
効果発現時間（静注）	1～2分	1～3分	5～10分
消失半減期	2～4時間	3～10分	3～4時間
Context-sensitive half-life（※1）	200分（6 hr Div 後） 300分（12hr Div 後）	3～4分	-
主な代謝経路	肝：CYP3A4/5による N-脱アルキル化	血漿中エステラーゼ による加水分解	肝： グルクロン酸抱合
活性代謝物	なし	なし	あり
持続静注投与量	0.7～10 µg/kg/hr	（※2）	2～30 mg/hr

※1 Context-sensitive half-life：持続投与を中止した後、血中濃度が50%に低下するまでの時間

※2 通常、成人には、レミフェンタニルとして0.025µg/kg/分の速さで持続静脈内投与を開始し、患者の全身状態を観察しながら、適切な鎮痛が得られるよう、投与速度を適宜調節する。投与速度の調節は5分以上の間隔で、0.1µg/kg/分までは最大0.025µg/kg/分ずつ加速又は減速させ、0.1µg/kg/分を超える場合は25～50%の範囲で加速又は最大25%の範囲で減速させるが、投与速度の上限は0.5µg/kg/分とする。投与終了時は、10分以上の間隔で、最大25%ずつ減速させ、0.025µg/kg/分を目安として投与終了する。

募集」において日本集中治療医学会から提出された要望に対し、本剤の製造販売元が臨床試験を行い「新効能医薬品、新用量医薬品」として申請・承認された結果であり、先発医薬品である「アルチバ® 静注用（ヤンセンファーマ）」は適応追加となっていない。

ここで、レミフェンタニルと他の静注用オピオイド製剤の使い分けを考えるうえで、フェンタニルとレミフェンタニルおよびモルヒネの薬理学的特徴を表に示す。この中で、レミフェンタニルは、効果発現時間が早い、消失半減期が短い、Context-sensitive half-life（持続投与を中止した後、血中濃度が50%に低下するまでの時間）が短い、全身のエステラーゼで代謝されるため腎・肝障害による影響がほぼ無い、代謝物が活性を持たないといった特徴を有し、全身状態が不安定な集中治療を受ける人工呼吸管理中の患者における持続静注鎮痛薬として好ましい薬剤の一つであると考えられる。一方で、承認された用法・用量がやや煩雑であること、また、1日あたりの薬価を比較した際に、他のオピオイド製剤の使用よりも高額となる可能性があることに注意が必要である。

今回、レミフェンタニルが適応追加となったことで、従来のフェンタニルに置き換わって使用される施設が増加することも考えられ、今後、ガイドラインの記載が変更となることも予測される。そのため私たち薬剤師はそれぞれの薬剤の特徴を理解し、適

切な情報提供および適正使用の推進に努めることで、集中治療の成功に寄与しうるものと考えている。

《参考資料》

- ・日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン. 日集中医誌 21: 539-579. (2014)
- ・ICUにおける鎮痛・鎮静に関するアンケート調査. 日集中医誌 19: 99-106. (2012)
- ・レミフェンタニル静注用「第一三共」添付文書, インタビューフォーム
- ・フェンタニル静注用「第一三共」添付文書, インタビューフォーム

（日本大学病院 佐々木祐樹）

直接作用型第 Xa 因子阻害剤投与中の緊急的な出血に対する新しい中和剤について

近年、心房細動に伴う虚血性脳卒中や静脈血栓塞栓症の発症抑制や再発抑制に第 Xa 因子阻害剤が広く用いられているが、抗凝固療法中に頭蓋内出血や消化管出血などの出血性合併症が一定の割合で発現することが知られている。このような緊急的な出血に対し、ワルファリン、ヘパリン、ダビガトランについては既に中和剤が市販されているが、ダビガトラン以外の第 Xa 因子阻害剤では生命を脅かす出血又は止血困難な出血が発現した場合の中和剤が存在しなかった。