

全身麻酔用鎮痛剤

劇薬
麻薬
処方箋医薬品*

静注用レミフェンタニル塩酸塩

アルチバ® 静注用2mg アルチバ® 静注用5mg

Ultiva® Intravenous

※注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	2mg	5mg
承認番号	21800AMY10132000	21800AMY10133000
販売開始	2007年1月	2007年1月

1. 警告

本剤は添加物としてグリシンを含むため、硬膜外及びくも膜下への投与は行わないこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分又はフェンタニル系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アルチバ静注用2mg	アルチバ静注用5mg
有効成分	(1バイアル中) レミフェンタニル塩酸塩 2.2mg(レミフェンタニルとして2mg)	(1バイアル中) レミフェンタニル塩酸塩 5.5mg(レミフェンタニルとして5mg)
添加剤	グリシン15mg pH調整剤	グリシン15mg pH調整剤

3.2 製剤の性状

販売名	アルチバ静注用2mg	アルチバ静注用5mg
色・性状	白色～黄白色・粉末又は塊	
剤形	用時溶解して用いる注射剤(凍結乾燥製剤)	
pH	本剤1バイアルに水2mLを加えて溶かした液のpHは2.5～3.5である。	本剤1バイアルに水5mLを加えて溶かした液のpHは2.5～3.5である。
浸透圧比	約1 (生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でレミフェンタニルとして100µg/mLに希釈したとき)	

4. 効能又は効果

- 成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛
- 小児：全身麻酔の維持における鎮痛

6. 用法及び用量

(成人)

成人では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。

麻酔導入：通常、レミフェンタニルとして0.5µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、ダブルルーメンチューブの使用、挿管困難等、気管挿管時に強い刺激が予想される場合には、1.0µg/kg/分とすること。また、必要に応じて、持続静脈内投与開始前にレミフェンタニルとして1.0µg/kgを30～60秒かけて単回静脈内投与することができる。ただし、気管挿管を本剤の投与開始から10分以上経過した後に行う場合には単回静脈内投与の必要はない。

麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして0.25µg/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2.0µg/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0.5～1.0µg/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。

(小児)

1歳以上の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0.25µg/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1.3µg/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1.0µg/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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を単独で全身麻酔に使用しないこと。本剤は鎮静効果が弱いため、意識消失を得るためには他の全身麻酔剤を併用すること。
- 7.2 本剤を単回静脈内投与する場合は、30秒以上かけて行うこと。[11.1.1参照]
- 7.3 肥満患者の用量設定は実際の体重よりも標準体重¹⁾に基づいて行うことが望ましい。(肥満患者：成人ではBMI 25以上) [16.6.5参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与にあたっては、原則としてあらかじめ絶食させておくこと。
- 8.2 本剤の使用に際しては、一般の全身麻酔剤と同様、麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が専任で患者の全身状態を十分に監視すること。また、本剤は強オピオイドであり呼吸循環への影響が予測されるため、必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、心電図による監視、血圧の測定等、心機能をモニターすること。
- 8.3 患者の全身状態を観察しながら、本剤及び併用する全身麻酔剤の投与量に注意し、麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。
- 8.4 まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合には直ちに救急処置のとれるよう、常時準備しておくこと。
- 8.5 本剤は作用消失が急速であり投与中止5～10分後には作用が消失する。そのため、本剤の投与中止前、若しくは直後に鎮痛剤を投与するなど適切な術後疼痛管理を行うこと。
- 8.6 麻酔の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転や危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ASA Ⅲ、Ⅳの患者

開始投与速度を減速し、その後調節すること。血液循環が抑制されるおそれがある。²⁾

9.1.2 衰弱患者、循環血液量減少のある患者

心血管系に影響を及ぼすおそれがある。

9.1.3 重症の高血圧症、心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者

血圧低下や病状の悪化が起こりやすい。[11.1.4参照]

9.1.4 不整脈のある患者

徐脈を起こすことがある。[11.1.5参照]

9.1.5 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者

呼吸抑制を増強するおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.6 薬物依存の既往歴のある患者

依存性を生じやすい。

9.1.7 痙攣発作の既往歴のある患者

痙攣が起こることがある。[11.1.8参照]

9.1.8 気管支喘息の患者

気管支収縮が起こることがある。

9.5 妊婦

9.5.1 妊産婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.2 本剤は胎盤を通過するため、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制があらわれることがある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。³⁾

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

本剤の開始用量を減量するなど、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与して調節すること。心血管系に影響を及ぼすおそれがあり、血圧低下等の副作用があらわれやすい。本剤の薬理学的作用に対する感受性が增大するとの報告がある。⁴⁾

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩 セリシクロ [2.2参照]	鎮痛作用が減弱するおそれがある。ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者には投与しないこと。緊急の手術等によりやむを得ず併用する場合には患者ごとに本剤の用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察すること。手術等において本剤を投与することが事前にわかる場合には、少なくとも1週間前にナルメフェン塩酸塩の投与を中断すること。	μオピオイド受容体への競合的阻害による。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制作用を有する薬剤 ⁵⁾ 全身麻酔剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 アルコール オピオイド剤	麻酔・鎮静等の作用が増強することがあるので、併用する場合には、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。	相互に作用を増強させ過度な麻酔深度となるおそれがある。
心抑制作用を有する薬剤 ⁶⁾ β遮断剤 カルシウム拮抗剤等	徐脈、血圧低下等の作用が増強することがあるので、併用する場合には、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。	β遮断剤、カルシウム拮抗剤は共に徐脈、血圧低下作用を有するためこれらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 筋硬直(2.4%)

筋硬直の発現は本剤の投与量及び投与速度に関連するため、本剤の単回静脈内投与は30秒以上かけて行うこと。また、麻酔導入時に発現する過剰な筋硬直に対して

は、筋弛緩剤の追加投与による治療を行うこと。[7.2、13.2.1参照]

11.1.2 換気困難(頻度不明)

筋硬直、喉頭痙攣により換気困難な状況に陥る可能性がある。異常が認められた場合には、筋弛緩剤の使用等適切な処置を行うこと。なお、喉頭痙攣がラリンジアルマスキ使用中に出現し、換気困難となった症例が報告されているため、注意すること。

11.1.3 呼吸停止(頻度不明)、呼吸抑制(1.0%)

本剤の投与に際しては補助呼吸を行い、必要に応じて筋弛緩剤あるいは麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフファン酒石酸塩等)を使用するなど適切な呼吸管理を行うこと。[9.1.5、13.2.2参照]

11.1.4 低血圧(5.8%)、血圧低下(28.4%)

本剤の投与速度の減速、若しくは併用する全身麻酔剤の投与速度の減速又は投与量の減量を含め、輸液、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。[9.1.3、13.2.3参照]

11.1.5 徐脈(22.9%)

本剤の投与速度の減速、若しくは併用する全身麻酔剤の投与速度の減速又は投与量の減量を含め、輸液、昇圧剤、アトロピン硫酸塩等の副交感神経遮断剤の使用等適切な処置を行うこと。[9.1.4、13.2.4参照]

11.1.6 不全収縮、心停止(頻度不明)

徐脈に引き続いて不全収縮、心停止があらわれることがある。本剤と他の全身麻酔剤が併用されている場合、重篤な徐脈、不全収縮、心停止がみられることがあるので、十分な患者管理のできる状態で使用すること。

11.1.7 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

本剤と他の全身麻酔剤が併用されている患者においてアレルギーアナフィラキシーがあらわれることがある。

11.1.8 全身痙攣(頻度不明)

[9.1.7参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
精神障害		幻視	
神経系障害		振戦	鎮静
心臓障害		結節性調律、期外収縮、房室解離、洞房ブロック	心室無収縮、房室ブロック
血管障害		潮紅	高血圧
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹痛、腹部膨満	
肝胆道系障害		肝機能異常	
皮膚及び皮下組織障害		紅斑、発疹、皮膚炎	
腎及び尿路障害		乏尿	
全身障害及び投与局所様態	悪寒	冷感	
臨床検査		ビリルビン増加、AST増加、LDH増加、ALT増加、血圧上昇、体温低下	
傷害、中毒及び処置合併症			術後血圧上昇、創合併症

注)頻度は成人における国内第Ⅱ相・第Ⅲ相臨床試験、及び小児における国内第Ⅲ相試験の集計結果による。

13. 過量投与

13.1 症状

筋硬直、呼吸抑制、血圧低下、徐脈等があらわれることがある。

13.2 処置

本剤の投与速度の減速又は投与中止を含め、必要に応じて適切な処置等を行うこと。

* 13.2.1 筋硬直に対しては、筋弛緩剤の投与を行うこと。

[11.1.1参照]

13.2.2 呼吸抑制に対しては、必要に応じて麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフファン酒石酸塩等)の投与を行うこと。[11.1.3参照]

13.2.3 血圧低下に対しては、輸液、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。[11.1.4参照]

13.2.4 徐脈に対しては、輸液、昇圧剤、アトロピン硫酸塩等の副交感神経遮断剤の使用等適切な処置を行うこと。[11.1.5参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 注射液の調製方法

(溶解法)レミフェンタニル濃度が1mg/mLになるように、バイアル内に注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を注入し、よく振盪して完全に溶解する。

(希釈法)レミフェンタニルとして100 μ g/mL(20~250 μ g/mL)になるように、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。また、希釈後は安定性が低下するので、24時間以内に使用すること。注射用水は、溶液が等張とならないため希釈液として用いないこと。[14.2参照]

溶解及び希釈に必要な総液量

最終濃度	薬剤 (1バイアル)	溶解に必要な 液量	希釈に必要な 液量	溶解後 総液量
100 μ g/mL	2mgバイアル	2mL	18mL	20mL
	5mgバイアル	5mL	45mL	50mL

14.1.2 配合変化

チオペンタールと混合すると沈殿を生じるので、別々の投与経路で使用するか、又は同一投与経路を使用する場合は経路内を生理食塩液等の中性溶液を用いて洗浄するなど、混合しないこと。

14.2 薬剤投与前の注意

本剤は投与前にプロポフォール等の薬剤と混合しないこと。また、規定した溶解液及び希釈液のみを用い、調製すること。本剤を溶解し高pH(pH>6)になった場合には、含量の低下、分解物の増加が認められている。[14.1.1参照]

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 投与経路

本剤は静脈内のみ投与すること。

14.3.2 静注用ラインは専用のラインを使用し、静脈穿刺部若しくはその近位に接続すること。なお、本剤を持続静脈内投与する際には、必ずシリンジポンプ等を用いて行うこと。

14.3.3 血液/血清/血漿と同じ静注用ラインへ本剤を投与しないこと。血液由来の非特異的エステラーゼにより本剤が加水分解されるおそれがある。

14.4 薬剤投与後の注意

14.4.1 本剤の投与終了後、本剤を投与したラインを洗浄する際には、本剤の残液が急速静注されるおそれがあるので、十分注意すること。本剤を投与する際に用いた静注用ラインで他の薬剤を投与しないこと。

14.4.2 同一患者に対する一回の手術時の使用で残液がでた場合には、麻薬に関する所定の手続きにしたがって廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

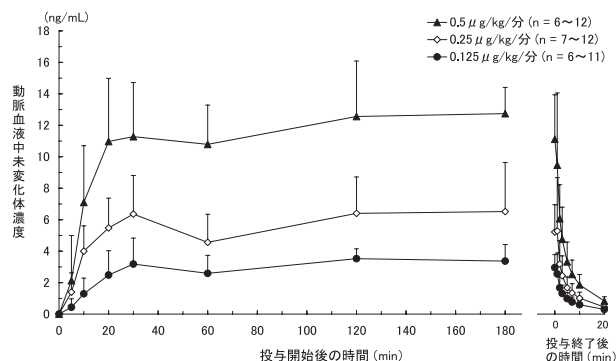
低体温による心-肺バイパスの間に、本剤のクリアランスが約20%低下したとの報告がある⁷⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

(成人)

日本人患者36例にレミフェンタニルとして0.25、0.5、1.0及び2.0 μ g/kgを1分間かけて単回静脈内投与したとき、また、日本人患者37例にレミフェンタニルとして0.125、0.25、0.5及び1.0 μ g/kg/分を持続静脈内投与したとき、動脈血中未変化体濃度はそれぞれ2相性の消失を示した。各相における半減期は、単回静脈内投与時において0.6~1.3分($t_{1/2\alpha}$)及び6.7~11.5分($t_{1/2\beta}$)、また、持続静脈内投与時においては1.3~2.3分($t_{1/2\alpha}$)及び12.6~16.5分($t_{1/2\beta}$)であり、用量並びに投与方法にかかわらずほぼ一定であった。また、両投与方法における最高血中濃度(C_{max})及び血中濃度-時間曲線下面積(AUC)は各用量範囲において用量に比例して増加することが示された。⁸⁾



日本人患者にレミフェンタニルとして0.125、0.25及び0.5 μ g/kg/分を持続静脈内投与したときの動脈血中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差)

日本人患者にレミフェンタニルとして0.125、0.25、0.5及び1.0 μ g/kg/分を持続静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

投与量 (μ g/kg/分)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	AUC (ng·min/mL)	CL (mL/min/kg)	Vss (mL/kg)
0.125(n=11)	3.08±0.94	1.30±0.77	12.62±8.37	690.5±335.7	44.8±15.5	303±133
0.25(n=12)	5.53±2.02	1.89±1.00	16.48±12.65	1235.4±703.7	55.4±35.1	406±296
0.5(n=12)	11.23±2.99	1.59±0.86	15.01±11.04	1975.8±699.8	48.3±16.2	316±165
1.0(n=1)	22.03	2.30	13.81	4978	45.4	296

(小児)

日本人小児患者(1~15歳、36例)に持続静脈内投与(開始用量:レミフェンタニルとして0.25 μ g/kg/分)開始後、定常状態の1時点で採血したとき、0.24~0.26 μ g/kg/分の用量における全血中レミフェンタニル濃度[中央値(範囲)]は4.76(0.57-8.96)ng/mLであった。クリアランス(CL)は、用量間で明らかな差は認められず、51.18(27.71-436.75)mL/min/kg[中央値(範囲)]であった。

日本人小児患者にレミフェンタニルとして0.25 μ g/kg/分を持続静脈内投与したときの動脈血中未変化体濃度及びCL(中央値[最小値-最大値])

	用量 (μ g/kg/分) [n=1~6歳、 7~15歳]	上段:中央値、下段:[範囲]		
		1~6歳	7~15歳	合計
全血中未変化体 濃度(ng/mL)	<0.24 ^{注1)} [n=1, 0]	5.01 -	-	5.01 -
	0.24~0.26 [n=15, 18]	4.33 [0.57-6.38]	5.41 [3.62-8.96]	4.76 [0.57-8.96]
	0.26< ^{注2)} [n=2, 0]	11.18 [6.65-15.70]	-	11.18 [6.65-15.70]
CL (mL/min/kg)	全用量 [n=18, 18]	57.51 [39.39-436.75]	46.11 [27.71-69.45]	51.18 [27.71-436.75]

注1)0.2398 μ g/kg/分 n=1

注2)0.4831 μ g/kg/分 n=1、0.7489 μ g/kg/分 n=1

16.3 分布

蛋白結合率(*in vitro*):レミフェンタニル(2~50ng/mL)の血漿蛋白結合率は71~72%であり、アルブミンへの結合率は14~16%、 α_1 -酸性糖蛋白への結合率は38~47%であった⁹⁾。

16.4 代謝

レミフェンタニルは血液中並びに組織内に存在する非特異的エステラーゼにより、速やかに加水分解され、低活性代謝物である脱メチル体(未変化体の1/270~1/4600の活性)を生じる。なお、レミフェンタニルは偽性コリンエステラーゼにより加水分解されない。^{10)~13)}

16.5 排泄

日本人健康成人男性6例にレミフェンタニルとして1.0 μ g/kgを1分間かけて単回静脈内投与したとき、投与後24時間までに投与量の約1%が未変化体として、約80%が脱メチル体代謝物として尿中に排泄された¹⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

40~65歳(中高年者)及び66歳以上(高齢者)の健康成人男女にレミフェンタニルとして3.0 μ g/kg/分を持続静脈内投与したとき、レミフェンタニルの中枢コンパートメントの分布容積(Vc)が男性と比較して、女性で約40%低値であった以外、薬物動態パラメータに中高年者と高齢者及び男女間で差は認められなかった¹⁵⁾。(外国人データ)

16.6.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者にレミフェンタニルとして0.0125又は0.025 μ g/kg/分で1時間持続静脈内投与後、0.025又は0.05 μ g/kg/分で3時間持続静脈内投与したとき、対照群と比べて未変化体の体内動態に腎機能低下による影響は認められなかった。一方、臨床的問題となる所見は得られていないが、腎機能障害患者において脱メチル体代謝物の全身クリアランス(CL)が低下するとの報告がある。¹⁶⁾(外国人データ)

16.6.3 血液透析患者

低活性代謝物である脱メチル体は、血液透析中に少なくとも25～35%除去される¹⁶⁾。(外国人データ)

16.6.4 肝機能障害患者

肝機能障害患者にレミフェンタニルとして0.0125又は0.025µg/kg/分で1時間持続静脈内投与後、0.025又は0.05µg/kg/分で3時間持続静脈内投与したとき、対照群と比べて未変化体及び脱メチル体代謝物の体内動態に肝機能低下による影響は認められなかった。なお、重篤な肝機能障害患者では本剤の呼吸抑制作用に対しわずかに感受性が高いとの報告がある。¹⁷⁾(外国人データ)

16.6.5 肥満患者

肥満患者(実体重が標準体重を80%以上超過)にレミフェンタニルとして7.5又は10µg/kgを1分間かけて単回静脈内投与したとき、各患者の実体重で補正した未変化体のVc、CL及び定常状態における分布容積(Vss)において、肥満患者群と非肥満患者群で有意な差が認められたが、標準体重で補正した場合、有意な差は認められなかった。また、未変化体のt_{1/2}においては両群間で違いは認められなかった。¹⁾、¹⁸⁾(外国人データ) [7.3参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(成人)

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

静脈麻酔剤併用試験167例及び吸入麻酔剤併用試験80例の全身麻酔施行患者において、気管挿管時及び皮膚切開時の刺激による反応率を評価した。気管挿管時及び皮膚切開時の反応率はそれぞれ11.3%、12.1%であった。

副作用は、静脈麻酔剤併用試験で安全性評価対象例167例中110例(65.9%)、吸入麻酔剤併用試験で安全性評価対象例80例中57例(71.3%)に認められた。主な副作用としては、静脈麻酔剤併用試験で、血圧低下68例(40.7%)、徐脈37例(22.2%)、嘔気28例(16.8%)、戦慄19例(11.4%)等、吸入麻酔剤併用試験で、悪心23例(28.8%)、徐脈16例(20.0%)、嘔吐13例(16.3%)、悪寒11例(13.8%)等であった。¹⁹⁾、²⁰⁾

気管挿管時及び皮膚切開時の反応例数(反応率%)

	気管挿管時			皮膚切開時		
	静脈麻酔剤併用試験	吸入麻酔剤併用試験	合計	静脈麻酔剤併用試験	吸入麻酔剤併用試験	合計
対象例数	167	80	247	167	80	247
併用麻酔剤	プロポフォール	プロポフォール	-	プロポフォール	セボフルラン	-
反応	22(13.2)	6(7.5)	28(11.3)	29(17.4)	1(1.3)	30(12.1)
血行動態反応						
収縮期血圧の上昇 ^{注1)}	19(11.4)	3(3.8)	22(8.9)	27(16.2)	1(1.3)	28(11.3)
心拍数の上昇 ^{注2)}	9(5.4)	3(3.8)	12(4.9)	2(1.2)	0(0)	2(0.8)
身体反応 ^{注3)}	0(0)	1(1.3)	1(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)
自律神経性反応 ^{注4)}	0(0)	1(1.3)	1(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)
ASA分類別反応						
I	9/87(10.3)	4/42(9.5)	13/129(10.1)	9/87(10.3)	1/42(2.4)	10/129(7.8)
II	12/78(15.4)	2/33(6.1)	14/111(12.6)	19/78(24.4)	0/33(0)	19/111(17.1)
III	1/2(50.0)	0/5(0)	1/7(14.3)	1/2(50.0)	0/5(0)	1/7(14.3)

注1) 収縮期血圧が麻酔導入前の基準値より>15mmHg上昇し、1分間以上持続する。

注2) >90bpmが1分間以上持続する。

注3) 体動、咳嗽、顔をしかめる、開眼を観察できる。

注4) 流涙、発汗を観察できる。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

ASA Ⅲに分類される15例の全身麻酔施行患者を対象に実施した臨床試験において、気管挿管時及び皮膚切開時の反応率はそれぞれ46.7%、20.0%であり、静脈麻酔剤併用試験及び吸入麻酔剤併用試験の結果と比較して高い反応率であった。また、術後には、全例で早期抜管が可能であった。

副作用は、安全性評価対象例15例中11例(73.3%)に認められた。主な副作用としては、血圧低下が11例(73.3%)、血中乳酸脱水素酵素増加1例(6.7%)であった。²¹⁾

(小児)

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

1～15歳の全身麻酔下の日本人小児患者80例を対象に皮膚切開の刺激による反応を評価した。皮膚切開の刺激による反応が発現した患者の割合は11.3%(9/80例、95%信頼区間: 5.3～20.3%)であった。報告された反応の内訳は、収縮期血圧上昇^{注1)}10.0%(8/80例)及び心拍数増加^{注2)}2.5%(2/80例)であり、身体反応^{注3)}及び自律神経性反応^{注4)}は報告されなかった。また、手術中のレミフェンタニルの鎮痛効果に対する総合評価は全例で有効と判定された。

副作用は、安全性評価対象例80例中24例(30.0%)に認められた。主な副作用としては、徐脈21例(26.3%)、血圧低下3例(3.8%)、悪寒1例(1.3%)、嘔吐1例(1.3%)、激越1例(1.3%)であった。²²⁾

注1) 収縮期血圧がベースライン値(皮膚切開開始1～5分前)より20%上昇し、1分間以上持続する。

注2) 心拍数がベースライン値(皮膚切開開始1～5分前)より20%上昇し、1分間以上持続する。

注3) 体動、嚔下、顔をしかめる、開眼を観察できる。

注4) 発汗、流涙、散瞳を観察できる。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

受容体結合試験において、レミフェンタニルはµ-、δ-及びκ-オピオイド受容体に対して親和性を示した(それぞれ、IC₅₀=2.6nmol/L、66nmol/L及び6.1µmol/L)。この結果から、レミフェンタニルは選択的なµ-オピオイド受容体アゴニストとして作用し、強力な鎮痛作用を示すものと考えられる。²³⁾

18.2 鎮痛作用

ラットの輻射熱法において、レミフェンタニルは用量依存的な鎮痛作用を示し、作用持続時間も用量依存的に延長したが、高用量投与時又は持続投与時においても作用消失が速やかであることが示された。また、繰り返し投与による作用持続時間の延長及び鎮痛作用の減弱は認められなかった。さらに、主代謝物の鎮痛作用は未変化体の約1/270と弱いことが示された。²⁴⁾、²⁵⁾

18.3 鎮静作用

レミフェンタニルを0.5µg/kg/分でイヌに持続静脈内投与したとき、深い麻酔状態に特有のデルタ波形が脳波図に認められたことから、鎮静作用を有することが示された²⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見知

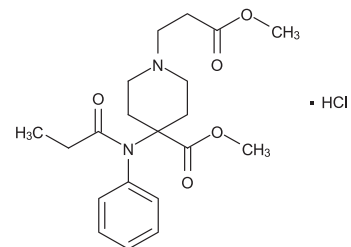
一般的名称: レミフェンタニル塩酸塩 (Remifentanyl Hydrochloride)
化学名: Methyl 4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]piperidine-1-propanoate monohydrochloride

分子式: C₂₀H₂₈N₂O₅ · HCl

分子量: 412.91

性状: 白色～黄白色の粉末

化学構造式:



融点: 約205℃(分解)

分配係数: 17.9(pH7.3、1-オクタノール/緩衝液)

溶解性: 水、メタノールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、2-プロパノール、酢酸エチルに極めて溶けにくい。

20. 取扱い上の注意

高温下での本剤の保存は避けること(25℃以下での保存が望ましい)。2mgバイアルを30℃/60%RHの条件で保存したとき、24ヵ月を経過した時点で規格値を超える本剤の分解物の増加が認められている。

22. 包装

2mg[5バイアル]

5mg[5バイアル]

23. 主要文献

- 1) Abernethy DR, et al.: Clin Pharmacokinet. 1982; 7(2): 108-124
- 2) 花岡 一雄, 他.: 臨床麻酔学全書. 2002; 上巻: 500-527
- 3) 社内資料: 乳汁移行性(ラット)(2006年10月20日承認、申請資料概要 へ.2.(4).3))
- 4) Minto CF, et al.: Anesthesiology. 1997; 86(1): 10-23
- 5) Lang E, et al.: Anesthesiology. 1996; 85(4): 721-728
- 6) Reid JE, et al.: Br J Anaesth. 2000; 84(3): 422-423
- 7) Russell D, et al.: Br J Anaesth. 1997; 79(4): 456-459
- 8) 横田 浩史, 他.: 麻酔と蘇生. 2005; 41: 105-115
- 9) 社内資料: ヒト血漿蛋白との結合(2006年10月20日承認、申請資料概要 へ.2.(2).3))
- 10) 社内資料: 血液におけるレミフェンタニルのエステル加水分解速度の測定(2006年10月20日承認、申請資料概要 へ.2.(3).2))
- 11) 社内資料: レミフェンタニルの化学的並びに酵素的作用による加水分解(2006年10月20日承認、申請資料概要 へ.2.(3).2)、へ.2.(3).3)、へ.2.(3).4))
- 12) 社内資料: 持続静脈内投与による組織クリアランス(2006年10月20日承認、申請資料概要 へ.2.(3).3))
- 13) Davis PJ, et al.: Anesth. Analg. 2002; 95(5): 1305-1307
- 14) 社内資料: 国内第Ⅰ相臨床試験(2006年10月20日承認、申請資料概要 へ.3.(1).1))
- 15) 社内資料: レミフェンタニルの薬物動態/薬力学的作用に対する性差及び年齢の影響(2006年10月20日承認、申請資料概要 へ.3.(3).3))
- 16) Hoke JF, et al.: Anesthesiology. 1997; 87(3): 533-541

- 17) Dershwitz M, et al. : Anesthesiology. 1996 ; 84(4) : 812-820
- 18) 社内資料：肥満患者待機的手術例におけるレミフェンタニルの薬物動態(2006年10月20日承認、申請資料概要 へ.3.(3).4))
- 19) 横田 浩史, 他. : 麻酔と蘇生. 2005 ; 41 : 117-126
- 20) 山蔭 道明, 他. : 麻酔と蘇生. 2005 ; 41 : 127-135
- 21) 長田 理, 他. : 麻酔と蘇生. 2005 ; 41 : 137-145
- 22) 社内資料：小児を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2016年8月26日承認、CTD 2.7.6.3)
- 23) 社内資料：受容体及びイオンチャネルへの親和性(2006年10月20日承認、申請資料概要 ホ.1.(3).1))
- 24) 社内資料：輻射熱法により鎮痛試験におけるレミフェンタニルの効果(2006年10月20日承認、申請資料概要 ホ.1.(1).1))
- 25) 社内資料：レミフェンタニル塩酸塩の主代謝物であるGR90291のオピオイド作用(2006年10月20日承認、申請資料概要 ホ.1.(4).1))
- 26) Hoke JF, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1997 ; 281(1) : 226-232

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2