

レミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」
レミフェンタニル静注用 5mg「第一三共」に係る
医薬品リスク管理計画書

丸石製薬株式会社

レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」
レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」に係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	有効成分	レミフェンタニル 塩酸塩
製造販売業者	丸石製薬株式会社	薬効分類	87821
提出年月日		令和4年8月24日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
筋硬直	なし	長期投与時の安全性
換気困難		
呼吸停止、呼吸抑制		
血圧低下		
徐脈、心停止		
ショック、アナフィラキシー		
全身痙攣		
依存性		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査(集中治療鎮痛/長期投与)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：丸石製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2016年2月15日	薬効分類	87821
再審査期間	4年	承認番号	1) 22800AMX00090000 2) 22800AMX00091000
国際誕生日	1996年5月17日		
販売名	1) レミフェンタニル静注用 2mg 「第一三共」 2) レミフェンタニル静注用 5mg 「第一三共」		
有効成分	レミフェンタニル塩酸塩		
含量及び剤形	1) 1バイアル中に、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) 2) 1バイアル中に、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)		
用法及び用量	<p>〈成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛〉</p> <p>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。</p> <p>麻酔導入：</p> <p>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。</p> <p>麻酔維持：</p> <p>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</p>		

<p>用法及び用量</p>	<p>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。</p> <p><u>〈小児：全身麻酔の維持における鎮痛〉</u></p> <p>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。</p> <p>麻酔維持：</p> <p>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。</p> <p><u>〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉</u></p> <p>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。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>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 集中治療における人工呼吸中の鎮痛</p>
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
<p>備考</p>	<p>「先発医薬品 アルチバ静注用2mg、アルチバ静注用5mg」に対する後発医薬品</p> <p>令和3年1月20日に、小児：全身麻酔の維持における鎮痛に係る効能又は効果、用法及び用量に関する承認事項一部変更承認を取得 令和4年8月24日に、集中治療における人工呼吸中の鎮痛に係る効能又は効果、用法及び用量に関する承認事項一部変更承認を取得</p>

変更の履歴

前回提出日

令和3年1月25日

変更内容の概要：

1. 通知に基づく様式変更。
2. 品目の概要：「再審査期間」、「用法及び用量」、「効能又は効果」、「備考」
集中治療における人工呼吸中の鎮痛に係る効能又は効果、用法及び用量に関する承認
事項一部変更承認を取得したことによる追記及び変更。
3. 「1.1 安全性検討事項」、「1.2 有効性に関する検討事項」に集中治療における人工呼
吸中の鎮痛に係る内容を追記、小児：全身麻酔の維持における鎮痛での承認条件解除
に伴い関連する内容を削除、及び記載整備。
4. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の追加の医薬品安全性監視活動としての特定使
用成績調査（集中治療鎮痛/長期投与）の追記、小児に対する特定使用成績調査を削
除。
5. 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の小児に対する特定使用成績調査を削
除。
6. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」、「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」
の特定使用成績調査（集中治療鎮痛/長期投与）の追記、小児に対する特定使用成績調
査を削除。
7. 「添付文書」を「電子添文」へ変更、及び電子添文の新記載要領への改訂に伴う記載
整備。

変更理由：

1. 通知に基づく様式変更のため。
- 2-4, 6. 医薬品製造販売承認事項一部変更承認取得のため。
- 3-6. 小児：全身麻酔の維持における鎮痛に対する承認条件が解除されたため。
7. 添付文書が電子添文へ変更及び新記載要領へ改訂したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
筋硬直	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起されている。先発医薬品の成人を対象とした国内臨床試験、成人を対象とした使用成績調査で事例が報告されている。</p> <p><u>集中治療において人工呼吸管理下で鎮痛が必要な 20 歳以上の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (MR13A11A-1 試験) において、筋硬直は報告されていないが、全身麻酔における鎮痛での使用の国内市販後の自発報告においては、筋骨格硬直が報告されている。</u></p> <p>また、先発医薬品の国内市販後の自発報告においては、筋硬直により換気困難に陥った症例も報告されており、特段の注意が必要な事象であることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p><u>使用実態下における、当該事象に関する情報を通常の医薬品安全性監視活動にて広く収集し、発現状況の変化を監視する。</u></p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文の「重大な副作用」、「過量投与」の項に、筋硬直が発現する可能性があることについて記載し、注意喚起を行う。また、患者向け医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。</u> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して、副作用等の被害を最小限にするため。</p>

換気困難

重要な特定されたリスクとした理由：

先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起されている。

集中治療において人工呼吸管理下で鎮痛が必要な 20 歳以上の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (MR13A11A-1 試験) において、換気困難は報告されていないが、全身麻酔における鎮痛での使用の国内市販後の自発報告において、重篤な低換気が報告されている。また、先発医薬品の国内市販後の自発報告において、筋硬直や喉頭痙攣に伴う換気困難の発現が報告されており、重大な転帰に至る事象であることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

使用実態下における、当該事象に関する情報を通常の医薬品安全性監視活動にて広く収集し、発現状況の変化を監視する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に、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ことについて記載し、注意喚起を行う。また、患者向け医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して、副作用等の被害を最小限にするため。

呼吸停止、呼吸抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「過量投与」の項で注意喚起されている。オピオイド製剤の副作用としてよく知られており、先発医薬品の成人を対象とした国内臨床試験、成人を対象とした使用成績調査で事例が報告されている。

集中治療において人工呼吸管理下で鎮痛が必要な 20 歳以上の患者を対象とした国内第 III 相試験 (MR13A11A-1 試験) において、因果関係を否定できない徐呼吸が 2.2% (2/92 例)、呼吸抑制が 1.1% (1/92 例) 報告されている。全身麻酔における鎮痛での使用の国内市販後の自発報告においても、重篤な呼吸抑制や呼吸停止の事例が報告されている。また先発医薬品の国内市販後では、自発呼吸残存下で使用され、無呼吸が発現した事例も報告されている。本事象の重篤性を考慮し、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

使用実態下における、当該事象に関する情報を通常の医薬品安全性監視活動にて広く収集し、発現状況の変化を監視する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」、「過量投与」の項に、呼吸停止や呼吸抑制が発現する可能性があることについて記載し、注意喚起を行う。また、患者向け医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して、副作用等の被害を最小限にするため。

血圧低下

重要な特定されたリスクとした理由：

先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」、「過量投与」の項で注意喚起されている。先発医薬品の成人を対象とした国内臨床試験、成人を対象とした使用成績調査で事例が報告されている。集中治療において人工呼吸管理下で鎮痛が必要な 20 歳以上の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (MR13A11A-1 試験) において、因果関係を否定できない低血圧が 3.3% (3/92 例) 報告されている。全身麻酔における鎮痛での使用の国内市販後の自発報告でも報告があること、β遮断剤やカルシウム拮抗剤等の心抑制作用を有する薬剤との併用により血圧低下が増強するおそれがあること、重篤な場合には重大な転帰に至る事象であることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

使用実態下における、当該事象に関する情報を通常の医薬品安全性監視活動にて広く収集し、発現状況の変化を監視する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」、「過量投与」の項に、血圧低下が発現する可能性があることを、また「相互作用」の項に、心抑制作用を有する薬剤（血圧低下作用を増強する薬剤）について記載し、注意喚起を行う。また、患者向け医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して、副作用等の被害を最小限にするため。

徐脈、心停止

重要な特定されたリスクとした理由：

先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」、「過量投与」の項で注意喚起されている。先発医薬品の成人を対象とした国内臨床試験、成人を対象とした使用成績調査で事例が報告されている。集中治療において人工呼吸管理下で鎮痛が必要な 20 歳以上の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (MR13A11A-1 試験) において、因果関係を否定できない徐脈が 1.1% (1/92 例) 報告されている。全身麻酔における鎮痛での使用の国内市販後の自発報告では、重篤な徐脈や心停止の発現が報告されていること、β遮断剤やカルシウム拮抗剤等の心抑制作用を有する薬剤との併用により徐脈が増強するおそれがあること、重大な転帰に至る事象であることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

使用実態下における、当該事象に関する情報を通常の医薬品安全性監視活動にて広く収集し、発現状況の変化を監視する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」、「過量投与」の項に、徐脈、心停止が発現する可能性があることを、また「相互作用」の項に、心抑制作用を有する薬剤（徐脈作用を増強する薬剤）について記載し、注意喚起を行う。また、患者向け医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して、副作用等の被害を最小限にするため。

ショック、アナフィラキシー

重要な特定されたリスクとした理由：

先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項で注意喚起されている。集中治療において人工呼吸管理下で鎮痛が必要な20歳以上の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1試験）において、ショック、アナフィラキシーは報告されていないが、全身麻酔における鎮痛での使用の国内市販後の自発報告において、重篤なショックやアナフィラキシー関連の事象が報告されており、重大な転帰に至る事象であることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

使用実態下における、当該事象に関する情報を通常の医薬品安全性監視活動にて広く収集し、発現状況の変化を監視する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に、ショックやアナフィラキシーが発現する可能性があることについて記載し、注意喚起を行う。また、患者向け医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して、副作用等の被害を最小限にするため。

全身痙攣

重要な特定されたリスクとした理由：

先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「慎重投与」、「重大な副作用」の項で注意喚起されている。集中治療において人工呼吸管理下で鎮痛が必要な 20 歳以上の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1 試験）において、全身痙攣は報告されていないが、全身麻酔における鎮痛での使用の国内市販後の自発報告において、重篤な痙攣発作の発現が報告されており、重大な転帰に至る事象であることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

使用実態下における、当該事象に関する情報を通常の医薬品安全性監視活動にて広く収集し、発現状況の変化を監視する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項に、全身痙攣が発現する可能性があることについて記載し、注意喚起を行う。また、患者向け医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して、副作用等の被害を最小限にするため。

依存性

重要な特定されたリスクとした理由：

先発医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「慎重投与」の項で注意喚起されている。集中治療において人工呼吸管理下で鎮痛が必要な 20 歳以上の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1 試験）において、因果関係を否定できない依存性の関連事象は報告されていないが、薬物依存はオピオイド製剤の副作用として知られていることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

使用実態下における、当該事象に関する情報を通常の医薬品安全性監視活動にて広く収集し、発現状況の変化を監視する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、依存性を生じやすいことを記載し、注意喚起を行う。また、患者向け医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して、副作用等の被害を最小限にするため。

重要な潜在的リスク

該当なし

重要な不足情報

長期投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

重症患者では長期間集中治療室（ICU）へ滞在し、本剤投与を必要とする場合も考えられるが、集中治療において人工呼吸管理下で鎮痛が必要な 20 歳以上の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1 試験）において、72 時間を超えて本剤を使用した被験者は 92 例中 1 例であり使用経験は少ない。しかしながら、公表文献において本剤成分による離脱症状^{a)}や薬剤耐性^{b)}の報告があることから長期投与時の安全性を重要な不足情報とした。

a) Delvaux B, et al. Remifentanil in the intensive care unit: tolerance and acute withdrawal syndrome after prolonged sedation. Anesthesiology. 2005; 102(6): 1281-1282.

b) Crawford MW, et al. Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanil for pediatric scoliosis surgery. Anesth Analg. 2006; 102(6): 1662-1667.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」を目的とし、本剤が24時間を超えて投与された患者に対する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」を目的に本剤が長期間投与された患者の情報を入手するため、通常及び追加の医薬品安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の項に、長期投与後の急激な投与中止により離脱症状があらわれることがあることを記載し、注意喚起を行う。

【選択理由】

使用実態下における重篤な副作用等の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施して、副作用等の被害を最小限にするため。

1. 2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（集中治療鎮痛/長期投与）	
	<p><u>【安全性検討事項】</u> <u>「長期投与時の安全性」</u></p> <p><u>【目的】</u> 使用実態下において、「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」を目的とした本剤の長期投与時の安全性を把握する。</p> <p><u>【調査計画】</u> 調査期間：3年間 登録期間：2年10カ月間 目標症例数：92例 調査方法：連続調査方式 観察期間：本剤投与開始から集中治療室を退室するまでとする。ただし、観察期間中に発現した有害事象は可能な限りその転帰が明らかになるまで観察する。</p> <p><u>【実施計画の根拠】</u> 目標症例数：国内第Ⅲ相試験（MR13A11A-1試験）において当該被験薬が投与された92例でみられた副作用の発現傾向などと一定の比較検討が可能と考え、MR13A11A-1試験と同数の92例に設定した。</p> <p><u>【節目となる予定の時期及びその根拠】</u> ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。 ・再審査申請時：収集した全症例の固定データにて解析を実施し検討を行う。</p> <p><u>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</u> ・現在の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否（調査の継続・追加調査の実施等）について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (集中治療鎮痛/長期投与)	92例	安全性定期報告時 再審査申請時	2022年10月 開始予定	再審査申請時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
該当なし		