

再審査報告書

平成 28 年 7 月 6 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アルチバ静注用 2 mg ② アルチバ静注用 5 mg
有 効 成 分 名	レミフェンタニル塩酸塩
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	①②全身麻酔の導入及び維持における鎮痛
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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 0.5 μ g/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、1.0 μ g/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 1.0 μ g/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 0.25 μ g/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 2.0 μ g/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 0.5～1.0 μ g/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。
承 認 年 月 日	平成 18 年 10 月 20 日
再 審 査 期 間	8 年*
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、使用実態下におけるアルチバ静注用 2 mg、同静注用 5 mg（以下、「本剤」）の安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数を 3,000 例、観察期間は原則として 1 日¹とし、平成 19 年 7 月 1 日から平成 21 年 3 月 31 日までの期間に連続調査方式にて実施され、国内 249 施設から 3,351 例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

収集された 3,351 例から、調査票未固定 9 例、契約違反症例 3 例²、登録違反症例 7 例³の計 19

¹ 本調査では観察期間終了日を調査項目として収集していないが、実施要綱第 2 版において「観察期間は 1 日（本剤投与開始から回復室を出るまでを標準とする）」と記載しており、患者の状態に応じた観察がなされていたと考えられている。

² 契約期間を超えて調査票が送信された症例 14 例のうち、11 例では有害事象の発現が認められたことから安全性解析対象症例とし、有効性解析対象症例から除外した。有害事象の発現が認められなかった 3 例は安全性解析対象症例から除外した。

³ 施設において連続性が担保できなかった症例 10 例のうち、3 例では有害事象の発現が認められたことから安全性解析対象症例とし、有効性解析対象症例から除外した。有害事象の発現が認められなかった 7 例は安全性解析対象症例から除外した。

例を除外した 3,332 例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

観察期間中の副作用発現症例の割合（以下、「副作用発現率」）は、26.1% (869/3,332 例) であり、承認時までの試験における副作用発現率 66.9% (224/335 例) と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率は、血管障害 12.4% (414 例)、臨床検査 9.2% (308 例)、心臓障害 5.9% (196 例)、及び一般・全身障害および投与部位の状態 0.7% (23 例) であった。また、副作用の発現件数は 1,030 件で、主な副作用の内訳は低血圧 398 件、血圧低下 293 件、徐脈 180 件、悪寒 22 件、高血圧 17 件であり、承認時までに実施された試験と比較して発現した副作用の種類に大きな違いは認められなかった。このうち重篤な副作用は 14 例 17 件認められ、その内訳は、徐脈 5 件、低血圧 4 件、冠動脈攣縮、心筋梗塞、心筋虚血、心室性頻脈、循環虚脱、気管支痙攣、喉頭痙攣、血圧低下各 1 件であった。転帰が死亡であった副作用は 1 例に 1 件（循環虚脱）認められたが、本剤投与開始前より全身状態の悪い患者であり、本剤投与中止から約 2 時間後に循環虚脱が発現していることから、死亡については患者素因等の影響が疑われた症例であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、施設の設立主体⁴、BMI、手術部位、American Society of Anesthesiologists（以下、「ASA」）分類⁵、手術時間、既往歴の有無、合併症の有無、アレルギー素因等特記すべき体質の有無、全身麻酔剤の有無⁶、全身麻酔剤以外の併用薬剤の有無、本剤単回投与の有無、持続静注投与時間、総投与量、導入期投与速度（開始時）、導入期投与速度（最大）、維持期投与速度（開始時）、維持期投与速度（最大）、維持期投与速度（最長）について検討を行った。その結果、年齢、施設の設立主体、ASA 分類、既往歴の有無、合併症の有無、全身麻酔剤以外の併用薬剤の有無、持続静注投与時間、手術時間において、背景因子別の部分集団解析で各部分集団間の副作用発現率に統計学的な有意差が認められた。

これらの背景因子について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現率は、10 歳未満 5.9% (1/17 例)、10 歳以上 20 歳未満 10.6% (12/113 例)、20 歳以上 30 歳未満 11.7% (26/223 例)、30 歳以上 40 歳未満 14.3% (42/294 例)、40 歳以上 50 歳未満 21.1% (81/383 例)、50 歳以上 60 歳未満 28.0% (182/650 例)、60 歳以上 70 歳未満 28.7% (215/749 例)、70 歳以上 80 歳未満 33.1% (227/686 例)、80 歳以上 90 歳未満 38.2% (79/207 例)、90 歳以上 40.0% (4/10 例) であり、年齢が高い集団ほど副作用発現率が高かった（「2-3. 特別な背景を有する患者」の項にて後述）。高齢者への投与については、既に使用上の注意の「高齢者への投与」の項において、高齢者では血圧低下等の副作用があらわれやすい旨を注意喚起している。

施設の設立主体については、承認時には施設間差について検討が十分とは言えなかったことか

⁴ 「再審査品目に係る再審査データ入力ファイルの提出について」（平成 18 年 3 月 13 日付け薬食審査発第 0313004 号）別添「表 1 設立主体コード」に基づき、(A)：国立大学法人附属・都道府県立・市立・私立大学附属病院、(B)：厚生労働省開設の国立病院（独立行政法人国立病院機構を含む）、(C)：都道府県立・市町村立病院、(D)：厚生労働省開設以外の国立病院（B 以外）、労働者健康福祉機構関連のもの、日本赤十字社関連のもの等、(E)：A～D 以外の法人・個人等の開設病院、(F)：開業医、診療所とした。

⁵ ASA による術前状態分類。本使用成績調査では「臨床麻酔学全書（上巻）」（真興交易（株）医書出版部）p.500-503 に記載の ASA クラス分類（ASA Physical Status Classification）を使用した。クラスの定義は以下のとおり。

クラスⅠ：一般的な状態は良好で、手術の対象疾患は限局して全身的障害を引き起こさない

クラスⅡ：軽度の全身疾患を有し、疾患は外科的治療の対象またはそれ以外のもの

クラスⅢ：高度の全身疾患で日常生活は妨げられているが、運動不可能ではない

クラスⅣ：生命を脅かされる全身疾患があり、日常活動が不可能

クラスⅤ：瀕死の状態、手術をしてもしなくても助かる可能性が少ない

緊急手術：術前に十分な検査や準備ができていないので危険性は高くなると評価して PS（Physical Status）の後に E をつける。

⁶ 「有」の場合はその内訳（静脈麻酔剤のみ、吸入麻酔剤のみ、静脈麻酔剤及び吸入麻酔剤）

ら、使用成績調査において施設間差が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について検討した。施設の設立主体別の副作用発現率は、A（大学）23.5%（226/960 例）、B（国立）28.4%（64/225 例）、C（公立）25.2%（169/670 例）、D（公的）29.3%（319/1087 例）、E（一般）23.3%（91/390 例）であった。症例数の偏りがあることから、設立主体別の副作用発現率に差異を生じた要因の特定には至らなかったが、発現した副作用の種類に特徴的な傾向は認められなかった。

ASA 分類のクラス別の副作用発現率は、I 21.5%（248/1,153 例）、II 29.5%（504/1,707 例）、III 27.1%（86/317 例）、IV 12.5%（1/8 例）、V 0%（0/0 例）、緊急手術 21.6%（30/139 例）、不明 0%（0/8 例）であり、II の副作用発現率が最も高かった。

既往歴の有無別の副作用発現率は、有 31.9%（178/558 例）、無 25.0%（683/2,735 例）、合併症の有無別の副作用発現率は、有 29.6%（497/1,679 例）、無 22.6%（364/1,614 例）であった。既往歴「有」の患者及び合併症「有」の患者において、60 歳以上の患者の割合はそれぞれ 64.2%（358/558 例）及び 68.0%（1,142/1,679 例）であり、また、既往歴「無」の患者及び合併症「無」の患者において、60 歳以上の患者の割合はそれぞれ 46.4%（1,268/2,735 例）及び 30.0%（484/1,614 例）であった。既往歴「有」の患者及び合併症「有」の患者において 60 歳以上の患者の割合が高いことが合併症又は既往歴の有無で副作用発現率に差異が生じた要因であると考えるが、既往歴又は合併症の有無、並びに既往歴又は合併症の種類によって、発現した副作用の種類に特徴的な傾向は認められなかった。

全身麻酔剤以外の併用薬剤の有無別の副作用発現率は、有 27.0%（867/3,210 例）、無 1.6%（2/122 例）であった。全身麻酔剤以外の薬剤「有」の患者における主な併用薬剤別の副作用発現率は、ベクロニウム臭化物 27.8%（585/2,107 例）、フェンタニルクエン酸塩 27.5%（413/1,500 例）、エフェドリン塩酸塩 54.0%（619/1,146 例）、フルルビプロフェン 27.3%（260/954 例）、ロクロニウム臭化物 24.1%（168/698 例）であり、いずれの薬剤についても主な副作用として低血圧、血圧低下、徐脈が認められ、発現した副作用の種類に併用薬剤別の特徴的な傾向は認められなかった。なお、他の薬剤に比べてエフェドリン塩酸塩の併用「有」の患者における低血圧、血圧低下、徐脈の発現例数が多い傾向が認められたが、これはエフェドリン塩酸塩が低血圧、血圧低下、徐脈に対する処置として使用されたためと考える。

持続静注投与時間別の副作用発現率は、0.5 時間未満 14.3%（2/14 例）、0.5 時間以上 1 時間未満 15.7%（25/159 例）、1 時間以上 2 時間未満 24.3%（221/910 例）、2 時間以上 3 時間未満 24.7%（206/834 例）、3 時間以上 4 時間未満 27.1%（138/510 例）、4 時間以上 5 時間未満 31.8%（112/352 例）、5 時間以上 6 時間未満 27.1%（52/192 例）、6 時間以上 31.4%（113/360 例）、単回投与のみ 0%（0/1 例）であり、4 時間以上 5 時間未満の集団における副作用発現率が最も高かった。

手術時間別の副作用発現率は、0.5 時間未満 10.3%（10/97 例）、0.5 時間以上 1 時間未満 25.3%（101/400 例）、1 時間以上 2 時間未満 23.3%（242/1,038 例）、2 時間以上 3 時間未満 26.0%（184/707 例）、3 時間以上 4 時間未満 31.7%（140/442 例）、4 時間以上 5 時間未満 27.1%（65/240 例）、5 時間以上 6 時間未満 29.9%（49/164 例）、6 時間以上 32.0%（78/244 例）であり、6 時間以上の集団における副作用発現率が最も高かった。

既往歴の有無及び合併症の有無を除くいずれの背景因子についても、部分集団間の副作用発現率に差異を生じた要因の特定には至らなかったが、発現した副作用の種類に特徴的な傾向は認められず、現時点で特段の対応は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2. 有効性

有効性については、全身麻酔の導入及び維持に対して本剤が投与された症例を対象として、気管挿管時の反応及び皮膚切開時の反応について検討された。気管挿管時の解析対象は、安全性解析対象 3,332 例から契約違反症例 11 例²、登録違反症例 3 例³、全身麻酔の導入又は維持のいずれかにのみ本剤が投与された症例 226 例、気管挿管未実施症例 168 例、気管挿管後本剤投与症例 65 例、気管挿管有効性判定不能症例 42 例の計 515 例を除外した 2,817 例とされた。また、皮膚切開時の解析対象は、安全性解析対象 3,332 例から契約違反症例 11 例²、登録違反症例 3 例³、全身麻酔の導入又は維持のいずれかにのみ本剤が投与された症例 226 例、皮膚切開未実施症例 148 例、皮膚切開後本剤投与症例 1 例、皮膚切開有効性判定不能症例 127 例の計 516 例を除外した 2,816 例とされた。

有効性は、「血行動態反応（心拍数、血圧）」、「身体反応（体動、咳嗽、顔をしかめる、開眼）」、「自律神経性反応（流涙、発汗）」のいずれの反応もなかったものを有効例、1 つでも反応があったものを無効例とし、有効率⁷が評価された。気管挿管時の解析対象における有効率は 83.1%（2,340/2,817 例）であり、承認時までに実施された国内第Ⅲ相試験における有効率 88.7%（219/247 例）と比較して大きな違いは認められなかったが、承認時までに実施された国内第Ⅲ相試験にて規定された本剤の導入期投与速度と比較して、使用成績調査では本剤の導入期投与速度（平均値及び中央値）が遅いことが、有効率に差異が生じた要因の一つと推察された。また、皮膚切開時の解析対象における有効率は 90.5%（2,549/2,816 例）であり、承認時までに実施された国内第Ⅲ相試験における有効率 87.9%（217/247 例）と比較して大きな違いは認められなかった。

気管挿管時の有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、施設の設立主体⁴、BMI、手術部位、ASA 分類、手術時間、既往歴の有無、合併症の有無、アレルギー素因等特記すべき体質の有無、全身麻酔剤の有無⁶、全身麻酔剤以外の併用薬剤の有無、導入期投与速度（開始時）、導入期投与速度（最大）について検討を行った。その結果、ASA 分類、合併症の有無、導入期投与速度（開始時）、導入期投与速度（最大）において、背景因子別の部分集団解析で各部分集団間の有効率に統計学的な有意差が認められた。

これらの背景因子について、申請者は以下のように説明した。

ASA 分類のクラス別の有効率は、Ⅰ 84.5%（839/993 例）、Ⅱ 83.8%（1,235/1,474 例）、Ⅲ 74.3%（173/233 例）、Ⅳ 100.0%（3/3 例）、Ⅴ 0%（0/0 例）、緊急手術 78.0%（85/109 例）、不明 100.0%（5/5 例）であった。

合併症の有無別の有効率は、有 81.1%（1,147/1,415 例）、無 85.1%（1,173/1,378 例）であった。

導入期投与速度（開始時）別の有効率は、0.1 µg/kg/分以下 70.7%（147/208 例）、0.1 µg/kg/分超 0.25 µg/kg/分以下 76.8%（613/798 例）、0.25 µg/kg/分超 0.50 µg/kg/分以下 86.9%（1,330/1,530 例）、0.50 µg/kg/分超 1.00 µg/kg/分以下 89.3%（226/253 例）、1.00 µg/kg/分超 83.3%（10/12 例）、不明 87.5%

⁷ 有効率＝〔有効例数/評価例数〕×100

(14/16 例)であった。また、導入期投与速度(最大)別の有効率は、0.1 µg/kg/分以下 69.6% (110/158 例)、0.1 µg/kg/分超 0.25 µg/kg/分以下 75.9% (580/764 例)、0.25 µg/kg/分超 0.50 µg/kg/分以下 86.7% (1,387/1,599 例)、0.50 µg/kg/分超 1.00 µg/kg/分以下 89.4% (237/265 例)、1.00 µg/kg/分超 80.0% (12/15 例)、不明 87.5% (14/16 例)であった。導入期投与速度(開始時、最大)により、有効率に大きな違いはみられなかった。

いずれの背景因子についても、有効率に差異が生じた要因の特定には至らず、特定の部分集団で明らかに有効率が悪化する傾向は認められなかったことから、現時点では特段の対応は不要と考える。

皮膚切開時の有効性に影響を及ぼす背景因子として、気管挿管時と同様の項目及び本剤単回投与の有無、維持期投与速度(開始時)について検討を行った。その結果、年齢、BMI、ASA 分類、合併症の有無、導入期投与速度(開始時)、導入期投与速度(最大)、維持期投与速度(開始時)において、背景因子別の部分集団解析で各部分集団間の有効率に統計学的な有意差が認められた。

これらの背景因子について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の有効率は、10 歳未満 76.9% (10/13 例)、10 歳以上 20 歳未満 93.8% (91/97 例)、20 歳以上 30 歳未満 94.6% (176/186 例)、30 歳以上 40 歳未満 93.5% (232/248 例)、40 歳以上 50 歳未満 92.6% (315/340 例)、50 歳以上 60 歳未満 91.3% (492/539 例)、60 歳以上 70 歳未満 88.9% (553/622 例)、70 歳以上 80 歳未満 88.5% (518/585 例)、80 歳以上 90 歳未満 86.4% (152/176 例)、90 歳以上 100.0% (10/10 例)であり、「10 歳未満」及び「90 歳以上」を除くと、年齢が高い集団ほど有効率が低下した。有効率が 90%以下であった「60 歳以上 70 歳未満」、「70 歳以上 80 歳未満」及び「80 歳以上 90 歳未満」における維持期投与速度(開始時)「0.25 µg/kg/分以下」の占める割合は 83.4% (1,153/1,383 例)であり、「10 歳以上 20 歳未満」、「20 歳以上 30 歳未満」、「30 歳以上 40 歳未満」、「40 歳以上 50 歳未満」及び「50 歳以上 60 歳未満」での割合 79.5% (1,121/1,410 例)と比べて高く、維持期投与速度(開始時)が遅い患者の割合が高いことが有効率に差異が生じた要因の一つと推察された。

BMI (kg/m²) 別の有効率は、18.5 未満 85.5% (265/310 例)、18.5 以上 25.0 未満 91.1% (1,602/1,759 例)、25.0 以上 30.0 未満 92.1% (546/593 例)、30.0 以上 90.7% (107/118 例)であった。

ASA 分類のクラス別の有効率は、Ⅰ 93.4% (919/984 例)、Ⅱ 89.7% (1,302/1,452 例)、Ⅲ 86.9% (226/260 例)、Ⅳ 100.0% (4/4 例)、Ⅴ 0% (0/0 例)、緊急手術 83.6% (92/110 例)、不明 100.0% (6/6 例)であった。

合併症の有無別の有効率は、有 89.3% (1,258/1,408 例)、無 92.0% (1,270/1,380 例)であった。

導入期投与速度(開始時)別の有効率は、0.1 µg/kg/分以下 84.2% (197/234 例)、0.1 µg/kg/分超 0.25 µg/kg/分以下 88.3% (727/823 例)、0.25 µg/kg/分超 0.50 µg/kg/分以下 92.1% (1,369/1,486 例)、0.50 µg/kg/分超 1.00 µg/kg/分以下 95.5% (232/243 例)、1.00 µg/kg/分超 83.3% (10/12 例)、不明 77.8% (14/18 例)であった。また、導入期投与速度(最大)別の有効率は、0.1 µg/kg/分以下 82.5% (146/177 例)、0.1 µg/kg/分超 0.25 µg/kg/分以下 88.2% (703/797 例)、0.25 µg/kg/分超 0.50 µg/kg/分以下 92.0% (1,427/1,522 例)、0.50 µg/kg/分超 1.00 µg/kg/分以下 95.7% (246/257 例)、1.00 µg/kg/分超 86.7% (13/15 例)、不明 77.8% (14/18 例)であった。導入期投与速度が速いほど、速やかに血中濃度が上昇するため有効率が高くなったと推察された。

維持期投与速度(開始時)別の有効率は、0.1 µg/kg/分以下 87.5% (669/765 例)、0.1 µg/kg/分超

0.25 µg/kg/分以下 91.9% (1,403/1,526 例)、0.25 µg/kg/分超 0.50 µg/kg/分以下 91.6% (446/487 例)、0.50 µg/kg/分超 1.00 µg/kg/分以下 84.2% (16/19 例)、1.00 µg/kg/分超 100.0% (1/1 例)、不明 77.8% (14/18 例) であった。

年齢及び導入期投与速度（開始時及び最大）を除くいずれの背景因子についても、有効率に差異が生じた要因の特定には至らず、特定の部分集団で明らかに有効率が悪化する傾向は認められなかったことから、現時点で特段の対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、肥満（BMI が 25kg/m² 以上）患者）については、使用成績調査において収集された症例より抽出し、安全性及び有効性に関する検討が行われた。なお、妊産婦については再審査期間中に収集された症例はなかった。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象として 57 例、有効性解析対象として気管挿管時 46 例、皮膚切開時 47 例が収集された。安全性解析対象の年齢区分は、7 歳未満 9 例、7 歳以上 15 歳未満 48 例であった。小児の副作用発現率は 5.3% (3/57 例) であり、成人（15 歳以上）の 26.4% (866/3,275 例) と比較して統計学的な有意差が認められた。小児に発現した副作用は低血圧、気管支痙攣、悪寒（各 1 例）であった。有効率は、小児で気管挿管時 71.7% (33/46 例)、皮膚切開時 89.4% (42/47 例) であり、成人で気管挿管時 83.3% (2,307/2,771 例)、皮膚切開時 90.5% (2,507/2,769 例) であった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象として 1,278 例、有効性解析対象として気管挿管時 1,064 例、皮膚切開時 1,071 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 32.7% (418/1,278 例) であり、非高齢者（65 歳未満）22.0% (451/2,054 例) と比較して統計学的な有意差が認められた。高齢者に発現した主な副作用は低血圧（197 例）、血圧低下（156 例）、徐脈（71 例）、高血圧（10 例）であった。有効率は、高齢者で気管挿管時 80.4% (855/1,064 例)、皮膚切開時 88.4% (947/1,071 例) であり、非高齢者で気管挿管時 84.7% (1,485/1,753 例)、皮膚切開時 91.8% (1,602/1,745 例) であった。高齢者においては、気管挿管時では、気管挿管までの投与量が少ないことが、皮膚切開時では、維持期投与速度（開始時）が 0.1 µg/kg/分以下の患者の割合が高いことが、有効率に差異が生じた要因の一つと推察された。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として 150 例、有効性解析対象として気管挿管時 118 例、皮膚切開時 125 例が収集された。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 27.3% (41/150 例) であり、腎機能障害を有しない患者 26.1% (820/3,143 例) と比較して統計学的な有意差は認められなかった。腎機能障害を有する患者に発現した主な副作用は、低血圧（18 例）、血圧低下（16 例）、徐脈（8 例）であった。有効率は、腎機能障害を有する患者で気管挿管時 78.0% (92/118 例)、皮膚切開時 88.0% (110/125 例) であり、腎機能障害を有しない患者で気管挿管時 83.3% (2,228/2,675 例)、皮膚切開時 90.8% (2,418/2,663 例) であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として 230 例、有効性解析対象として気管挿管時 194

例、皮膚切開時 193 例が収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 27.8% (64/230 例) であり、肝機能障害を有しない患者 26.0% (797/3,063 例) と比較して統計学的な有意差は認められなかった。肝機能障害を有する患者に発現した主な副作用は、低血圧 (35 例)、血圧低下 (23 例)、徐脈 (11 例) であった。有効率は、肝機能障害を有する患者で気管挿管時 84.0% (163/194 例)、皮膚切開時 90.2% (174/193 例) であり、肝機能障害を有しない患者で気管挿管時 83.0% (2,157/2,599 例)、皮膚切開時 90.7% (2,354/2,595 例) であった。

肥満 (BMI が 25kg/m² 以上) 患者：安全性解析対象として 845 例、有効性解析対象として気管挿管時 718 例、皮膚切開時 711 例が収集された。肥満患者の副作用発現率は 27.3% (231/845 例) であり、肥満でない患者 25.8% (629/2,441 例) と比較して統計学的な有意差は認められなかった。肥満患者に発現した主な副作用は、低血圧 (108 例)、血圧低下 (75 例)、徐脈 (58 例) であった。有効率は、肥満患者で気管挿管時 85.1% (611/718 例)、皮膚切開時 91.8% (653/711 例) であり、肥満でない患者で気管挿管時 82.4% (1,703/2,066 例)、皮膚切開時 90.2% (1,867/2,069 例) であった。

いずれの特別な背景を有する患者についても、発現した副作用の種類に特徴的な傾向は認められず、また、小児及び高齢者について、それ以外の集団と副作用発現率に差異が生じた要因の特定には至らなかった。有効率についても、特別な背景の有無により明らかな差異は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者における本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は、297 例に 440 件 (使用成績調査 14 例 17 件、自発報告及び文献・学会情報 283 例 423 件) 認められた。主な副作用及びその発現件数は、心停止及び心肺停止計 36 件、徐脈 33 件、アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー様反応計 32 件、血圧低下 17 件、低換気 16 件、低血圧 15 件、並びに肺水腫及び急性肺水腫計 14 件であり、転帰が死亡であった副作用は 9 例に 15 件 (心停止 3 件、循環虚脱 2 件、敗血症性ショック、自殺既遂、蘇生後脳症、心肺停止、ストレス心筋症、ショック、肺出血、呼吸不全、多臓器不全、血圧低下 各 1 件) 認められた。

申請者は、転帰が死亡であった症例 (9 例) について、以下のように説明した。ショックが発現した 1 例は、本剤及び併用薬の投与後に血圧低下が認められており、本剤との関連は否定できないが、ショックについては、既に使用上の注意の「重大な副作用」の項において注意喚起している。他の 8 例は合併症や併用薬等の要因が関連している可能性が示唆される症例又は詳細情報が不足している症例であり、本剤の関与が強く疑われる症例はなかった。再審査期間を通して、死亡症例の報告数や発現傾向の変化は特に認められていないことから、現時点で特段の対応は不要と考える。

再審査期間中に収集された未知の副作用は、330 例に 439 件 (重篤 254 件、非重篤 185 件) 認め

られ、主な副作用及びその発現件数は、アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショック並びにアナフィラキシー様反応⁸計 18 件、肺水腫及び急性肺水腫計 15 件、意識変容状態及び意識消失及び意識レベルの低下並びに刺激無反応計 14 件、徐脈⁹11 件であった。

申請者は、これらの副作用について、以下のように説明した。

アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショック並びにアナフィラキシー様反応については、18 件全てが重篤であったが、死亡例はなかった。18 件中 5 件はラテックスや他剤に対するアナフィラキシーであった可能性が高い症例であり、他の 13 件については本剤との因果関係は否定できないが、本剤投与中止や抗アレルギー剤投与の後に速やかに症状が改善した症例であった。アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショック並びにアナフィラキシー様反応を含め、過敏症関連事象としては 54 例 54 件集積され、このうち未知の副作用として、上記のアナフィラキシー反応等 18 件の他に、喉頭浮腫 3 件、蕁麻疹 3 件、過敏症 1 件、多形紅斑 1 件、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 1 件の計 9 件が認められた。これらは、併用薬や外的刺激等の要因が関連していると考えられる症例又は詳細不明の症例であったか、因果関係が否定できない症例であっても重大な転帰には至らなかった症例であった。またその他の既知の過敏症関連事象も、最終的な転帰が不明の 3 件を除き、全て回復・軽快が認められた。過敏症関連事象は、再審査期間を通して、報告数や重症度等の発現傾向の変化は特に認められていないこと、本剤が原因で重大な転帰に至ったと考えられる症例はなかったこと、咽頭浮腫や多形紅斑等の未知の副作用に関しても、アナフィラキシーに関連する事象として現在の使用上の注意において注意喚起していることから、現時点で特段の対応は不要と考える。

肺水腫及び急性肺水腫については、重篤 14 件、非重篤 1 件が集積されたが、死亡例はなかった。いずれの症例も、術後痛やシバリング等による急激な血圧上昇、合併症及び併用薬等の要因が関連している可能性が示唆される症例又は詳細情報が不足している症例であり、本剤が直接的に肺水腫を引き起こしたことが明確に示唆される症例ではなかった。また、最終的な転帰が不明の 2 件を除き、全ての症例で症状の回復・改善が認められた。再審査期間を通して、発現傾向の変化等も認められていないことから、現時点で特段の対応は不要と考える。

意識変容状態及び意識消失及び意識レベルの低下並びに刺激無反応については、重篤 11 件、非重篤 3 件が集積されたが、死亡例はなかった。いずれの副作用も、大部分は合併症や併用薬等の要因が関連していると考えられる症例又は詳細不明の症例であり、本剤が直接作用を引き起こしたことが明確に示唆される症例ではなかった。因果関係が疑われる症例であっても適切な処置により症状の回復が認められており、再審査期間を通して、発現傾向の変化等は特に認められていないことから、現時点で特段の対応は不要と考える。

徐脈については、11 件全て重篤であったが、全ての症例において転帰は回復又は軽快であった。再審査期間を通して、発現頻度や重症度等の変化も認められていないこと、徐脈については既に使用上の注意の「重大な副作用」の項において注意喚起していることから、現時点で特段の対応は不要と考える。

その他の事象についても、本剤との関連性が明確ではないこと、集積された件数が少ないこと等から、現時点では特段の対応を行わず、今後も情報の収集に努めることとする。

⁸ 生命を脅かす症例のため、未知と評価された。

⁹ 生命を脅かす症例又は新生児に発現した症例であったことから、未知と評価された。

また、再審査期間中に重篤な副作用として報告された低血圧及び血圧低下について、申請者は以下のように説明した。既に添付文書の「重大な副作用」の項において注意喚起している血圧低下は、臨床試験で認められた血圧低下と低血圧を合算して集計しているが、使用成績調査において低血圧の発現症例が多く報告され、一過性の血圧低下とは区別して注意喚起する必要があると考えた。そのため、「重大な副作用」の項において、低血圧及び血圧低下をそれぞれの発現頻度とともに併記することとした。

なお、再審査期間中に、感染症症例は収集されなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用及び感染症について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用について

再審査期間中に相互作用によると考えられる副作用報告は7例7件収集され、このうち本剤との相互作用が疑われたのは6件であった。相互作用の原因薬として特定できた併用薬は6件中4件であり、その内訳はプロポフォール、フェンタニル、デスフルラン、カルベジロール各1件であった。報告された副作用は、心停止、洞停止、心拍数不整、譫妄、意識変容状態、意識レベルの低下等であったが、いずれも本剤及び併用薬の中止や拮抗剤投与等により回復しており、重大な転帰に至った症例はなかった。

申請者は、前述の併用薬に関して、全身麻酔剤、オピオイド剤、 β 遮断剤は既に本剤の使用上の注意の「相互作用／併用注意」の項に記載済みであり、また、いずれの症例も他剤や合併症が原因となった可能性が高く、本剤との相互作用が強く疑われる症例ではないことから、現時点で新たな安全性上の懸念は認められず、追加の安全対策は不要と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成27年1月現在、「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」の効能・効果で、米国、英国等を含む60カ国以上で承認されている。再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された措置報告は1件であり、企業中核安全性情報(CSI)の「警告および使用上の注意」の項が改訂され、「治療の中止：突然のレミフェンタニルの投与中断後、特に長期投与時の中断後に、頻脈、高血圧、激越といった症状がまれに報告されている。そういった報告では、再投与や投与量の漸減を行うのが良い。」との記載が追加されたという内容であった。

申請者は、現時点では離脱症候群や退薬症候に関する問題症例は集積されておらず、また、手術時よりも長期間使用される術後鎮痛は、本邦では適応がないことから、使用上の注意の改訂等の対応は不要と考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、措置報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 研究報告について

再審査期間中に機構に報告された研究報告は 3 件で、過量投与による死亡リスクに関する報告 2 件、副作用に関する報告 1 件であった。

これらの報告について、申請者は以下のように説明した。

過量投与に関する報告のうち、1件は、偶発的薬物過量投与による死亡の急速な増加はオピオイド系鎮痛剤での死亡患者数の増加と相関があったとの米国疾病対策予防センターによる調査結果であった。他の1件は、疼痛に対してオピオイドを処方された患者において、オピオイドの投与量が高いほどその過量投与による死亡リスクが高かったという内容であった。本剤は、通常、麻酔時等に医師の管理下で使用されることから、これらの報告で示唆されているリスクが問題となる可能性は低いと考える。また、添付文書の「重要な基本的注意」の項には、本剤は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し、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使用すること、異常が認められた場合には直ちに救急処置がとれるよう、常時準備しておくこと等を、「過量投与」の項には、過量投与の際の徴候や症状とともに具体的な処置方法を、それぞれ注意喚起している。

副作用に関する報告 1 件は、閉塞性睡眠時無呼吸患者において、本剤投与により中枢性無呼吸が著しく増加したという内容であったが、本邦においては、本剤の適応は手術下における全身麻酔の導入及び維持における鎮痛のみであり、手術中は麻酔技術に熟練した医師による厳重な管理下で使用されることから、当該リスクが問題となる可能性は低いと考える。

以上より、現時点で上記の研究報告に伴う使用上の注意の改訂等の対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、研究報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上