

アルチバ静注用 2mg
アルチバ静注用 5mg
に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はヤンセンファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

アルチバ静注用 2mg、アルチバ静注用 5mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アルチバ静注用2mg アルチバ静注用5mg	有効成分	レミフェンタニル塩酸塩
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	878219
提出年月		平成28年8月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
筋硬直	3	該当なし	11	重症度の高い小児患者 における安全性	12
換気困難	4				
呼吸停止、呼吸抑制	5				
血圧低下	6				
除脈、心停止	7				
ショック、アナフィラキシー	8				
全身痙攣	9				
依存性	10				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性 (小児)		13			

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	14
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	14
小児に対する特定使用成績調査	14
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
小児に対する特定使用成績調査	16

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	17
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	17

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 8 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区西神田三丁目 5 番 2 号

氏 名 : ヤンセンファーマ株式会社

代表取締役社長

クリストファー・フウリガン

印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2006年10月20日	薬効分類	878219
再審査期間	4年	承認番号	① 21800AMY10132000 ② 21800AMY10133000
国際誕生日	1996年5月17日		
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	レミフェンタニル塩酸塩		
含量及び剤型	① レミフェンタニルとして 2 mg を 1 バイアル中に充填した凍結乾燥製剤で、用時溶解して用いる静注用注射剤である。 ② レミフェンタニルとして 5 mg を 1 バイアル中に充填した凍結乾燥製剤で、用時溶解して用いる静注用注射剤である。		
用法及び用量	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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/kg/分を超えないこと。浅麻酔時には、レミ		

	<p>フェンタニルとして0.5~1.0 µg/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>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0.25 µg/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1.3 µg/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1.0 µg/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>
効能又は効果	<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</p>
承認条件	<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>

変更の履歴	
前回提出日：	該当せず
変更内容の概要：	該当せず
変更理由：	該当せず

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： 成人を対象とした国内臨床試験で筋骨格硬直 10 例（2.99%），成人を対象とした使用成績調査で筋固縮 1 例（0.03%），筋骨格硬直 5 例（0.15%）が報告されている。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• 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1.市販直後調査2.小児に対する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における，当該事象の発現状況を把握するため，追加の医薬品安全性監視活動として，市販直後調査，小児に対する特定使用成績調査を実施する。</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，添付文書の「重大な副作用」の項に，筋硬直を記載し，注意喚起を行う。• 追加のリスク最小化活動として，市販直後調査を実施する。 <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：

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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 1.市販直後調査
 - 2.小児に対する特定使用成績調査

【選択理由】

使用実態下における、当該事象の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査、小児に対する特定使用成績調査を実施する。

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、添付文書の「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。
- 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。

【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：

オピオイド製剤の副作用としてよく知られており，成人を対象とした国内臨床試験で呼吸抑制が4例（1.19%），成人を対象とした使用成績調査で3例（0.09%）が報告されている。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。また国内市販後では，自発呼吸残存下で本剤が使用され，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
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 - 1.市販直後調査
 - 2.小児に対する特定使用成績調査

【選択理由】

使用実態下における，当該事象の発現状況を把握するため，追加の医薬品安全性監視活動として，市販直後調査，小児に対する特定使用成績調査を実施する。

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，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。
- 追加のリスク最小化活動として，市販直後調査を実施する。

【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：

血圧低下は成人を対象とした国内臨床試験で 115 例（34.33%），成人を対象とした使用成績調査において 293 例（8.79%）報告されている。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
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 - 1.市販直後調査
 - 2.小児に対する特定使用成績調査

【選択理由】

使用実態下における，当該事象の発現状況を把握するため，追加の医薬品安全性監視活動として，市販直後調査，小児に対する特定使用成績調査を実施する。

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，添付文書の「慎重投与」，「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。
- 追加のリスク最小化活動として，市販直後調査を実施する。

【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：

徐脈は、成人を対象とした国内臨床試験で71例（21.19%）、成人を対象とした使用成績調査で180例（5.40%）報告されている。また、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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 1.市販直後調査
 - 2.小児に対する特定使用成績調査

【選択理由】

使用実態下における、当該事象の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査、小児に対する特定使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「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。
- 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。

【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：

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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 1.市販直後調査
 - 2.小児に対する特定使用成績調査

【選択理由】

使用実態下における、当該事象の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査、小児に対する特定使用成績調査を実施する。

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、添付文書の「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。
- 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。

【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：

国内市販後の自発報告において、重篤な全身痙攣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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 1.市販直後調査
 - 2.小児に対する特定使用成績調査

【選択理由】

使用実態下における、当該事象の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査、小児に対する特定使用成績調査を実施する。

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、添付文書の「慎重投与」、「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。
- 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。

【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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の使用は術中に限定されることから、本剤による薬物依存のリスクは低いと考えられる。国内における報告例はないが、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。</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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1.市販直後調査 2.小児に対する特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における、当該事象の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査、小児に対する特定使用成績調査を実施する。</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、添付文書の「慎重投与」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。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。 <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>

重要な潜在的リスク
該当なし

重要な不足情報

重症度の高い小児患者における安全性

重要な不足情報とした理由：

重症度の高い小児患者（ASA 分類クラスⅢ及びⅣ）への本剤の投与が必要となることがあると考えられるが、そのような患者に対する臨床試験における本剤の投与経験がなく、安全性に関する情報が不足していることから、重要な不足情報として設定した。

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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査
 2. 小児に対する特定使用成績調査

【選択理由】

重症度の高い小児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広く情報収集を行う。特に小児に対する特定使用成績調査では、ASA 分類を調査項目に設定する。

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、添付文書の「慎重投与」の項に、ASA 分類クラスⅢ及びⅣの患者を記載する。
- 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査を実施する。

【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

使用実態下における有効性（小児）	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 国内臨床試験において、本剤の小児に対する全身麻酔の維持における鎮痛を目的とした有効性に関する情報を収集したものの、使用実態下における有効性について確認する目的で有効性に関する検討事項とした。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： アルチバ静注用 2mg, 5mg 小児に対する特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下における有効性について確認することを目的とし、特定使用成績調査において、安全性を確認するとともに、有効性に関する情報も収集する。内容及び手法の概要並びに選択理由については、後述の 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項に記載した。</p>

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
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献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

追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
<p>【実施期間】 小児への追加適応承認取得後，6 カ月間</p> <p>【実施内容】 医療機関への定期訪問による自発報告の収集強化と，期間内の副作用集積状況の提供</p> <p>【評価，報告の予定時期】 調査期間終了 2 カ月以内</p>

小児に対する特定使用成績調査
<p>【安全性検討事項】 「筋硬直」，「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」，「重症度の高い小児患者での安全性」</p> <p>【目的】 使用実態下において，小児に対する全身麻酔の維持における鎮痛を目的とした本剤の使用における安全性を確認する。</p> <p>【調査計画案】 調査実施期間：適応追加の承認 1 カ月後から 1 年 6 カ月（登録期間は適応追加の承認 1 カ月後から 1 年） 調査予定症例数：登録症例として 255 例（ASA 分類クラスⅢ以上の症例を 10 例以上登録することを目指す） 実施方法：連続調査方式にて実施する。</p> <p>【実施計画の根拠】 目標症例数：本剤の使用成績調査で収集された小児（15 歳未満）のうち ASA 分類を判定された 51 例における ASA 分類クラスⅢ及びⅣの割合 3.92%（2/51 例）より，95%の確率で ASA 分類クラスⅢ及びⅣを 5 例検出するためには 250 例が必要である。また，250 例の症例数で ASA 分類クラスⅢ及びⅣの小児症例を構成割合 3.92%を考慮すると 10 例集積できることが想定される。なお，ASA 分類クラスⅢ以上の症例が手術を実施している施設を積極的に組み入れることにより，ASA 分類クラスⅢ以上の症例を 10 例以上組み入れることを目標とする。本剤の使用成績調査における脱落率 0.63%を考慮して，登録症例と</p>

<p>して 255 例とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>「安全性定期報告」により定期的に報告を行い、「再審査申請資料」として最終的な報告を行う。</p> <p>【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】</p> <p>節目となる時期に、以下を含め医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・新たな安全性検討事項の有無も含め本調査の計画内容の変更要否について検討する。・新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

小児に対する特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。

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： 添付文書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
市販直後調査
<p>【実施期間】 小児への追加適応承認取得後，6 カ月間</p> <p>【実施内容】 医療機関への定期訪問による自発報告の収集強化と，期間内の副作用集積状況の提供</p> <p>【評価，報告の予定時期】 調査期間終了 2 カ月以内</p>

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				

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
市販直後調査	該当せず	小児への追加 適応承認取得 後、6カ月間	計画中	調査期間終了 2カ月以内
特定使用成績調査	255例 (登録症例数として)	安全性定期報 告時、再審査申 請時	計画中	安全性定期 報告時、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
特定使用成績調査	255例 (登録症例数として)	安全性定期報 告時、再審査 申請時	計画中	安全性定期 報告時、再審 査申請時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
添付文書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
市販直後調査	【実施期間】 小児への追加適応承認取得 後、6 カ月間 【評価、報告の予定時期】 調査期間終了 2 カ月以内	計画中